



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Físico-Química

Dissertação de Mestrado

**FOTOQUÍMICA DE DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO (NO):
DECOMPOSIÇÃO DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO E DA
S-NITROSO-L-CISTEINA EM MATRIZES DE ÁGUA E DE
POLI(ETILENO GLICOL)**

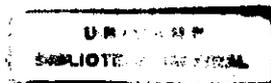


9682

Autora: Silvia Mika Shishido.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Ganzarolli de Oliveira.

Campinas
Junho de 1998.



Aos meus pais,
Masaoki e Maria,

aos meus irmãos
Miwa e Massakinho

e à memória de
minha avó Itoji.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Marcelo pela orientação, paciência, consideração e bom humor.

Aos professores Watson Loh e Edvaldo Sabadini.

Ao pessoal do laboratório e da E-321: Bandeirão e Paula, Josis, Vascão, Ritinha, Marcos, Luís e Carminha, Débora e Ricardo, Cláudio, Déa, Fabi, Cláu e Espeto, Dri, Nara, Priscilla, Melissa, Karol, Érico, Fábio, Lauro, Reinaldo, Rita e Zé.

À Cláudia Martelli pela colaboração e amizade.

Ao Márcio e à Prof. Teresa D. Z. Atvarz pelo espectro de emissão da lâmpada de vapor de Hg.

Ao Prof. Celso Davanzo e à Márcia pela ajuda com o Nicolet.

Ao Prof. Francisco B. T. Pessine pelo empréstimo do radiômetro.

À FAPESP pelo suporte financeiro (processo 96/1762-4).

À todos os funcionários do IQ que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial ao Gilmar, Fontana, Marcos, Mário, Bel e Toninho.

E ao Beto pela paciência, carinho e compreensão.

CURRICULUM VITAE

DADOS PESSOAIS:

Nome: **Silvia Mika Shishido**

Nacionalidade: **Brasileira**

Data de nascimento: **15 de julho de 1973, São Paulo - S.P.**

Endereço: **R: Martinho de Camargo, 69 - Palmas do Tremembé - São Paulo - S.P.**

CEP: **02347-110**

e-mail: **smika@iqm.unicamp.br**

FORMAÇÃO:

2º GRAU

Colégio Etapa - São Paulo-SP

Conclusão: 1990

SUPERIOR

Universidade Estadual de Campinas - Campinas - SP

Curso: Bacharelado em Química

Conclusão: 1995

ATIVIDADES ACADÊMICAS

1 - Auxiliar didática

- **Disciplinas: Química Geral (QG-102) - 2º semestre de 1995.**
Físico-Química Experimental I (QF-632) - 2º semestre de 1997.

ATIVIDADES CIENTÍFICAS

1 -Iniciação Científica

Departamento de Química Inorgânica - IQ - UNICAMP

Projeto: "Adsorção de ftalocianina de cobalto em sílica gel".

Bolsa concedida pelo SAE/UNICAMP.

Período: novembro de 1993 a dezembro de 1994.

Orientador: Prof. Dr. Yoshitaka Gushikem.

2 -Mestrado

Departamento de Físico-Química - IQ - UNICAMP

Projeto: "Fotoquímica de doadores de óxido nítrico (NO): Decomposição do nitroprussiato de sódio e da S-nitroso-L-cisteína em matrizes de água e de poli(etileno glicol)".

Bolsa concedida pela FAPESP

Período: março de 1996 a maio de 1998.

3-Resumos Publicados em Anais de Congressos.

3.1 - No Brasil

- Shishido, S.M., de Oliveira, M.G., "Cinética de fotólise do nitroprussiato de sódio em solução aquosa e em poli(etileno glicol)", 20º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 1997 (FT-10).
- Shishido, S.M., de Oliveira, M.G., "Geração de óxido nítrico a partir da fotodecomposição da S-nitroso-L-cisteína e da S-nitroso-N-acetil-L-cisteína em matrizes de água e de poli(etileno glicol)", aceito para apresentação na 21ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 1998.

3.2 - No exterior

- Shishido, S. M.; de Oliveira, M.G., "Photochemical and thermal release of nitric oxide from S-nitroso-L-cysteine in poly(ethylene glycol) matrices. *V Encuentro Latino Americano de Fotoquímica y Fotobiología* - Los Cocos, Córdoba, Argentina, setembro de 1997, 172.

4 - Artigos publicados

- Shishido, S.M.; de Oliveira, M.G., Thermal and photochemical release of nitric oxide from S-nitroso-L-cysteine : Evidence for increased stability in poly(ethylene glycol) matrices. Submetido ao *Journal of Pharmaceutical Sciences*, fevereiro de 1998

5 - Prêmios

- Prêmio de melhor painel da sessão de fotoquímica da 20ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, maio de 1997.

ÍNDICE

RESUMO	I
ABSTRACT	II
Nota de esclarecimento	1
INFORMAÇÕES INTRODUTÓRIAS	1
Importância bioquímica do óxido nítrico (NO)	1
Propriedades físico-químicas do NO	3
Coordenação do NO a metais	5
Doadores e transportadores de NO	6
Propriedades e aplicações do Poli(etileno glicol)	8
Objetivos do trabalho	10
1. CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS FORMADOS NA FOTÓLISE DE SOLUÇÕES DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM ÁGUA E EM PEG 300	
Introdução	11
Parte experimental	17
Resultados e discussão	19
Conclusões	35
2. FOTOSSENSIBILIDADE DE SOLUÇÕES DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM ÁGUA E EM PEG 300 EM RELAÇÃO AO COMPRIMENTO DE ONDA DE IRRADIAÇÃO	
Introdução	37
Parte experimental	38
Resultados e discussão	40
Conclusões	47

3. VERIFICAÇÃO DO EFEITO DA MATRIZ NAS CINÉTICAS DE FOTODECOMPOSIÇÃO DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM ÁGUA E EM PEG 300	
Introdução	48
Parte experimental	50
Resultados e discussão	51
Conclusões	57
4. LIBERAÇÃO FOTOQUÍMICA E TÉRMICA DE NO A PARTIR DA S-NITROSO-L-CISTEINA : EVIDÊNCIA DE ESTABILIDADE ADICIONAL EM MATRIZ DE PEG 300	
Introdução	58
Parte experimental	59
Resultados e discussão	62
Conclusões	67
REFERÊNCIAS	68

RESUMO

Título: FOTOQUÍMICA DE DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO (NO): DECOMPOSIÇÃO DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO E DA S-NITROSO-L-CISTEINA EM MATRIZES DE ÁGUA E DE POLI(ETILENO GLICOL).

Autora: Silvia Mika Shishido.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Ganzarolli de Oliveira.

Departamento de Físico-Química- Instituto de Química - UNICAMP.

Palavras chave: óxido nítrico, nitroprussiato de sódio, S-nitroso-L-cisteína, poli(etileno glicol), fotoquímica.

Verificou-se recentemente que o óxido nítrico (NO^{*}) é uma espécie endógena responsável pela dilatação dos vasos sanguíneos, sendo também ativo no cérebro e no sistema imune. O nitroprussiato de sódio (Na₂[Fe(CN)₅(NO)], NPS) é um complexo doador de NO^{*}, extensamente utilizado no controle da pressão sanguínea durante cirurgias e tratamentos de hipertensão. Além da doação de NO^{*}, sabe-se que este complexo pode liberar seus ligantes CN fotoquimicamente, implicando em risco de intoxicação durante o manuseio de soluções. A S-nitroso-L-cisteína (C₃H₇NO₂S, CySNO) é um nitrosotiol endógeno e instável, ao qual se atribui as funções de armazenamento e transporte de NO^{*} *in vivo*. O fato da CySNO não poder ser isolada, devido à sua instabilidade, torna atraente a incorporação e a estabilização deste composto em matrizes de poli(etileno glicol) (PEG).

Os objetivos deste trabalho foram a caracterização da fotossensibilidade do NPS, a identificação dos seus fotoprodutos e a comparação dos efeitos das matrizes de PEG 300 e de água nos processos fotoquímicos do NPS e da CySNO. Soluções de NPS e CySNO foram irradiadas com luz UV/Vis, acompanhando-se as variações espectrais nas regiões do UV/Vis e IV e as cinéticas de decomposição.

Os principais fotoprodutos detectados, tanto na fotólise de soluções aquosas de NPS como em soluções de PEG 300 irradiadas com luz policromática, foram: [Fe^{III}(CN)_{5-x}(solv)_x]^{x-2}, [Fe^{II}(CN)_{5-x}(solv)_x]^{x-3}, NO^{*}, NO⁺, Fe^{III}[Fe^{II}(CN)₆]⁻ e Fe^{III}₄[Fe^{III}(CN)₆]₃. Nas reações térmicas após a fotólise de soluções de NPS em PEG 300, foi observado o retorno de íons CN⁻ à primeira esfera de coordenação do ferro. A análise da fotossensibilidade de soluções de NPS em água e em PEG 300 em relação ao comprimento de onda de irradiação em λ_s maiores que 314 nm, mostrou que a transição eletrônica mais fotoativa é a d_{xz,yz} → π*NO (394nm). A matriz de PEG 300 leva uma grande redução das velocidades iniciais de decomposição do NPS em relação a matriz de água. Esta redução, também foi observada em soluções de S-nitroso-L-cisteína em PEG 300 e pode ser atribuída ao efeito gaiola (*cage effect*) que causa um aumento na taxa de recombinação do par de radicais formados nos processos de fotoejeção dos ligantes. Estes resultados indicam que as matrizes de PEG apresentam um potencial de uso para a liberação controlada de NO^{*}.

ABSTRACT

Title: Photochemistry of nitric oxide (NO) donors: Decomposition of sodium nitroprusside and S-nitroso-L-cysteine in water and in poly(ethylene glycol) matrices.

Author: Silvia Mika Shishido.

Advisor: Prof. Dr. Marcelo Ganzarolli de Oliveira.

Departamento de Físico-Química - Instituto de Química - UNICAMP.

Key words: nitric oxide, sodium nitroprusside, S-nitroso-L-cysteine, poly(ethylene glycol), photochemistry.

Nitric Oxide (NO) has recently been discovered to be an endogenous species that accounts for the vasodilatation process, being also active in the brain and immune system. Sodium Nitroprusside ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$, SNP) is a NO donor widely used as a potent vasodilator for the lowering of blood pressure during surgery and in the management of hypertensive crises. In addition to the release of NO, it is also known that SNP may release CN ligands in photochemical processes, leading to the risk of cyanide toxicity. S-nitroso-L-cysteine (CySNO) is an unstable nitrosothiol and has been considered to be involved in the storage and transport of NO *in vivo*. The possibility of stabilizing CySNO in Poly(ethylene glycol) matrices, may allow for its storage and for the controlled release of NO in pharmaceutical applications.

The main aims of this work were: a) to characterize the photosensitivity of NPS solutions in the UV/Vis range, b) to identify the main photoproducts of SNP and CySNO in aqueous solutions and in polymer matrices, c) to evaluate the matrix effects on the kinetics of decomposition of SNP and CySNO in both matrices. SNP and CySNO solutions were irradiated with UV/Vis light. Spectral changes and kinetic behavior during photolysis were monitored in the UV/Vis and IR ranges.

Results obtained showed that the main photoproducts in the irradiation of SNP solutions with polychromatic light, in both PEG 300 and water are: $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-2}$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-3}$, NO, NO^+ , $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^-$ and $\text{Fe}^{\text{III}}_4[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]_3$. Thermal dark reactions lead to return of free CN^- ions to the first coordination sphere of the iron ions. The photosensitivity of SNP solutions in PEG and water, relative to irradiations with λ_s above 314 nm, showed that the main photoactive transition is the $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ at 394 nm. It was observed that PEG 300 matrices lead to a significative decrease in the initial rates of photodecomposition, relative to those observed in aqueous solutions. This apparent stabilization effect was also obtained in the decomposition of CySNO in PEG 300 matrices and can be assigned to a cage effect, leading to an increased rate of geminated recombination of the radical pairs formed in the primary photoprocesses. These results show that PEG matrices have a potential of use in applications that require a controlled release of NO from NO donors.

Nota de esclarecimento

Este trabalho está dividido em quatro tópicos relacionados com a fotoquímica de dois compostos doadores de NO^\bullet : o nitroprussiato de sódio (NPS) e a S-nitroso-L-cisteína (CySNO). Os três primeiros tópicos estão relacionados com a fotoquímica do NPS e contém a caracterização dos fotoprodutos do NPS em solução aquosa e em Poli(etileno glicol) (PEG) 300, uma análise da sua fotossensibilidade em relação ao comprimento de onda de irradiação e os efeitos causados pela matriz no processo de fotólise. O quarto tópico descreve a síntese da CySNO incorporada em matriz de PEG 300 e o efeito causado por essa matriz nas reações de decomposição térmica e fotoquímica deste composto.

INFORMACÕES INTRODUTÓRIAS

Importância bioquímica do óxido nítrico

Nos últimos vinte anos o interesse no comportamento químico do óxido nítrico (NO^\bullet) e nos efeitos causados por esta molécula no organismo humano cresceu significativamente (Moncada, 1992, 1994; Lancaster, 1996). Inicialmente o interesse no NO^\bullet esteve associado mais aos seus efeitos nocivos. Esta molécula simples foi identificada no ar como sendo um dos gases tóxicos resultantes da exaustão dos motores de combustão interna. Uma análise rápida de sua estrutura eletrônica revela que o NO^\bullet é um radical livre, trazendo de imediato algumas preocupações. Ele pode ser também um forte agente oxidante ou redutor. O seu produto final de oxidação (NO_3^-) pode ser carregado para as águas potáveis transformando-se num agente de risco à saúde. Porém, o grande aumento recente do interesse científico pelo NO^\bullet não foi motivado pela sua ação tóxica, mas sim pela descoberta de que o NO^\bullet é uma espécie endógena que atua como mensageiro entre as células dos animais superiores, incluindo os humanos (R. P. J. Williams, 1996). Em 1980 Furchgott e Zawadski constataram acidentalmente que os efeito vasorrelaxadores da acetilcolina (Ach) dependiam da presença de um endotélio íntegro. Vasos dos quais o endotélio havia sido removido respondiam com

constrição a este agente. Propuseram a hipótese de que o relaxamento era causado pela ação da Ach sobre receptores de células endoteliais que quando estimulados, induziam a síntese de uma substância que atuaria na musculatura vascular, relaxando-a. Denominaram a substância de Fator de Relaxação Derivado do Endotélio (EDRF). Em 1986, descobriu-se que o EDRF é um inibidor da agregação plaquetária e da adesão de trombócitos ao endotélio de vasos (Radomski, 1987 (a) e (b)). Nesta época, observações independentes realizadas por Palmer *et al.* (1987) e Ignarro *et al.* (1988) revelaram que o EDRF poderia ser o NO[•]. Em 1987 Moncada *et al.* (1989) demonstraram que culturas de células endoteliais sintetizavam o NO[•] a partir de átomos de nitrogênio do terminal guanidino da L-arginina levando à formação de citrulina. Verificou-se também que a reação era mediada por uma enzima solúvel, a NO-sintetase. Estes dados levaram à indicação de uma rota enzimática específica para a síntese de NO[•], passível de manipulação farmacológica e bioquímica (Francischetti, 1995).

A natureza difusiva do NO[•] permite que ele tenha uma capacidade única de participação na comunicação transcelular. O NO[•] liberado localmente no endotélio vascular pode se comunicar rapidamente com células adjacentes que contenham guanilato-ciclase, levando-as a atuar em conjunto em respostas fisiológicas. O tempo de meia vida curto do NO[•], cria a possibilidade de que ele atue como um neurotransmissor, difundindo-se para fora dos neurônios imediatamente após a sua síntese (Snyder, 1992). O NO[•] é também sintetizado e liberado por macrófagos ativados e neutrófilos e parece ser responsável pelas ações citotóxicas destas células. Neste caso, a citotoxicidade se deve a uma concentração alta, localizada, de NO[•] (pelo menos 100 vezes mais alta que a concentração gerada pelas células endoteliais). Altas concentrações de NO[•] podem causar danos a proteínas que contém ferro, levando à ruptura das funções celulares. Em concentrações altas o NO[•] também pode reagir com o ânion superóxido levando à formação do ânion peroxinitrito (HONOO⁻) e de outras espécies radicalares citotóxicas (Hensley, 1997).

A gama completa de ações bioquímicas do NO[•] não é conhecida até o momento. A vasodilatação é talvez a sua mais importante ação bioquímica. Esta descoberta permitiu compreender em parte a ação de drogas vasodilatadoras já utilizadas há muito tempo,

como os nitratos, a nitroglicerina e o nitroprussiato de sódio (NPS). Estes compostos são utilizados em larga escala no tratamento de pacientes que sofrem de angina e hipertensão. A ação dos nitratos e nitrocompostos se baseia na sua redução com produção de NO[•], que atua, então, diretamente na musculatura dos vasos sanguíneos (R.P.J. Williams, 1996).

Após todas estas descobertas, um volume cada vez maior de artigos sobre o comportamento químico e bioquímico do NO[•] tem sido publicados (Etcheverry, 1989; Borges e Gomes, 1997). O NO[•] foi eleito como 'a molécula do ano' em 1992 pela revista *Science* (Culotta e Koshland, 1992) e atualmente são publicados cerca de 300 artigos por mês sobre aspectos químicos e bioquímicos do NO[•] (D.L.H. Williams, 1996). Desta forma, qualquer composto capaz de gerar NO[•] seja em processos térmicos ou fotoquímicos, apresenta em princípio, um grande interesse relacionado com a possibilidade de sua utilização na geração do NO[•] *in vivo*.

Propriedades físico-químicas do óxido nítrico

O NO[•] tem a configuração eletrônica $\sigma^2\sigma^{*2}, \sigma^2\pi^4\pi^*$ (Fig. 1), com um elétron desemparelhado no seu orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) π^* . Possui ordem de ligação de 2,5 (6 elétrons nos orbitais ligantes - 1 elétron no orbital anti-ligante), consistente com a distância interatômica de 1,15 Å, que é intermediária entre a distância de uma ligação tripla do NO⁺ de 1,06 Å e da distância representativa de uma ligação dupla, que é cerca de 1,20 Å (Wilkinson, 1987). Este radical dificilmente forma o dímero N₂O₂, pois a maior parte dos radicais dimerizam devido ao aumento na ordem total de ligações, após a dimerização (Jolly, 1964). No caso do N₂O₂ a ordem de ligação é igual a 5, que é o mesmo que duas moléculas de NO[•] separadas. Além disso, a redução da energia livre de Gibbs é negligenciável (a energia liberada é de apenas -2,6 kcal.mol⁻¹) com uma redução da entropia. A 300° C e 1atm, o valor de -TΔS é de +4,3 kcal.mol⁻¹. Estes fatores tornam a dimerização desfavorável, a não ser em altas concentrações de NO[•] (Lancaster, 1996).

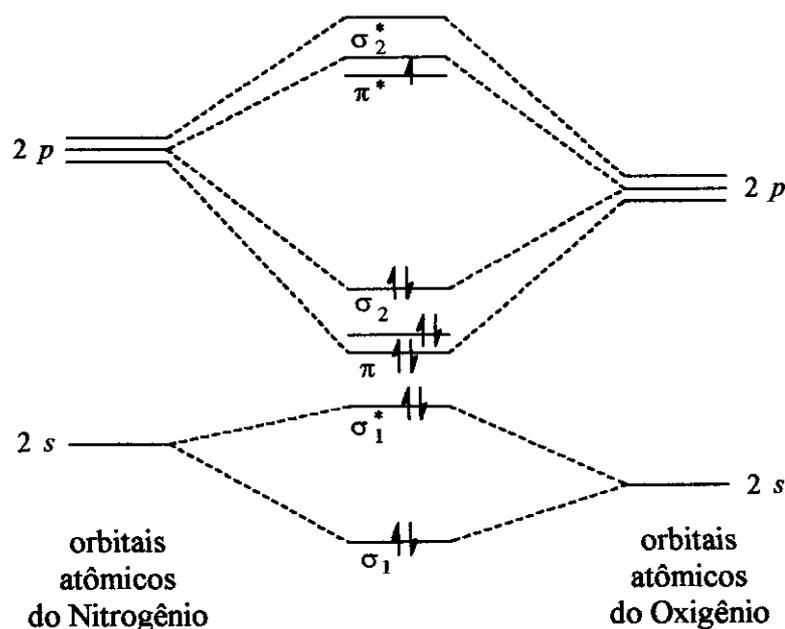


Figura 1. Orbitais moleculares do NO^\bullet (Wilkinson, 1987).

O elétron desemparelhado no orbital π^* pode ser facilmente removido (potencial de ionização de 9,23 eV) ocorrendo a formação do cátion nitrosônio (NO^+). O NO^\bullet pode ser reduzido formando NO^- e também pode sofrer reações de desproporcionamento produzindo N_2O e NO_2 . Em meio aquoso na presença de oxigênio, ele é rapidamente destruído formando NO_2^\bullet que por hidrólise origina nitratos e nitritos. Contudo, em concentrações baixas na ausência de oxigênio ele pode sobreviver por um tempo consideravelmente longo (alguns segundos) (Clarke, 1993).

O número de oxidação do nitrogênio se reflete na frequência de estiramento da ligação N-O (Stamler, 1992 (b)) como pode ser visto (Tab. 1).

Tabela 1. Propriedades dos monóxidos de nitrogênio (Stamler, 1992 (a)).

Molécula	Número de oxidação do nitrogênio	Comprimento da ligação (Å)	Estiramento N-O (cm^{-1})
NO^+	3+	0,95	2300
NO^\bullet	2+	1,15	1840
NO^-	1+	1,26	1290

O NO^\bullet possui um momento de dipolo elétrico pequeno e é quase igualmente solúvel em muitos solventes. À pressão de vapor de 1 atm os coeficientes de partição entre o solvente e a fase gasosa seguem a ordem: metanol 0,36; benzeno 0,30; pentano 0,25 e água 0,07 indicando que o NO^\bullet é relativamente lipofílico. Então é esperado que (como o O_2) ele possa difundir facilmente da água para solventes orgânicos, através de membranas biológicas e para interiores hidrofóbicos de proteínas (R.J.P. Williams, 1996).

Coordenação do NO a metais

O NO^\bullet coordena-se rapidamente com metais de transição e pode formar três tipos de complexos metal-nitrosila:

- **grupos M-N-O, terminal (linear).** Esse tipo de coordenação é observado quando o metal apresenta baixo número de oxidação. Nestes casos ocorre a perda do elétron do orbital π^* , formando o cátion nitrosônio (NO^+), o nitrogênio fica com número de oxidação 3+ e o ligante fica formalmente como NO^+ (Fricker, 1995 e Wilkinson, 1987).

- **grupos M-N-O, terminal (angular).** Esse tipo de coordenação é observado quando o metal apresenta alto número de oxidação. Nestes casos o NO^\bullet pode ser representado como NO^- e o número de oxidação do nitrogênio é 1+. O ângulo da ligação pode variar entre 120° e 140° (Fricker, 1995 e Wilkinson, 1987).

- **grupos NO formando pontes entre íons metálicos.** A natureza desta ligação não é bem estabelecida e os complexos estudados formam pontes com mais de um grupo NO (Wilkinson, 1987).

A tabela 2 mostra alguns exemplos de complexos que apresentam estes três tipos de coordenação do NO.

O NO^\bullet gasoso é paramagnético mas em solução não são observados picos no espectro de ressonância eletrônica paramagnética. Os complexos contendo NO podem ou

não apresentar paramagnetismo, indicando que a coordenação pode envolver tanto o NO[•] quanto o NO⁺.

Tabela 2. Exemplos de complexos com M-N-O angular, linear e M-NO-M (Wilkinson, 1987).

Complexo	tipo do complexo
$[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$	M-N-O linear
$[\text{RuCl}_5(\text{NO})]^{2-}$	M-N-O linear
$[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2(\text{NO})]^+$	M-N-O angular
$[\text{RuCl}(\text{NO})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$	M-N-O angular
$\text{Pt}_4(\text{MeCO}_2)_6(\text{NO})_2$	formando pontes entre íons metálicos
$\text{Ru}_3(\text{CO})_{10}(\text{NO})_2$	formando pontes entre íons metálicos

Doadores e transportadores de NO[•]

Os reagentes químicos mais utilizados como doadores contínuos de NO[•] em condições fisiológicas são a nitroglicerina (NG), o nitroprussiato de sódio (NPS) e a S-nitroso-N-acetil-penicilamina (SNAP) (Shaffer *et al.*, 1992).

Além destes compostos existem outros doadores de NO[•] e que podem ser classificados nas seguintes classes: nitratos orgânicos, nitritos orgânicos, derivados de floxanos, complexos ferro-nitrosila e nitrosotiois.

Os floxanos, nitratos e nitritos orgânicos reagem com os tióis endógenos para formar intermediários RSNO que são responsáveis pela liberação de NO[•]. A ação destas classes de doadores de NO[•] depende da presença de RSH. Quando este é consumido em grandes quantidades, sua disponibilidade diminui, causando tolerância a estes medicamentos. Os nitratos e nitritos mais comuns são o dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, nitrito de amila e a NG (Abrams, 1986). A NG foi utilizada

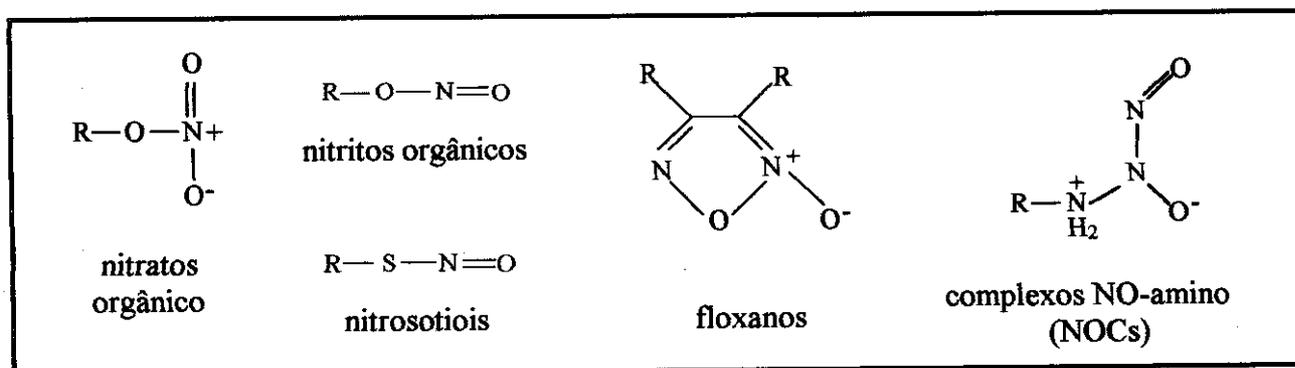
durante mais de 100 anos para tratamento de angina e outros problemas de circulação (D.L.H. Williams, 1996).

Complexos ferro-nitrosila também podem ser usados como doadores de NO[•]. O principal complexo Fe-NO é o nitroprussiato de sódio ([Fe(CN)₅(NO)]²⁻, NPS (Ross *et al.*, 1994) que é amplamente utilizado como vasodilatador em ataques de hipertensão, devido ao seu efeito ser muito rápido e no tratamento de hipertensão crônica, pois não causa tolerância. Porém, existe a possibilidade da liberação dos ligantes CN⁻ causando intoxicação por cianetos.

Recentemente, estão sendo desenvolvidos novos doadores de NO[•] (Hrabie *et al.*, 1993) como os NOCs. Tais compostos são aminas que contem NO[•] e sua estrutura genérica está apresentada no quadro 1.

O quadro 1 mostra a forma genérica que são representados os nitratos e nitritos orgânicos, os nitrosotiois, os floxanos e os NOCs.

Quadro 1. Forma genérica de algumas classes de doadores de NO[•]. (Feelisch *et al.*, 1989 e Drago e Panlik, 1960).



De todas as classes de doadores de NO[•] a que tem recebido a maior atenção é a dos S-nitrosotiois. Foi constatado que algumas destas espécies como a S-nitrosoglutaciona (GSNO) e a S-nitrosocisteína (CySNO) estão presentes no plasma humano. Os RSNO mais utilizados na pesquisa de doadores de NO[•] são a nitroso albumina bovina, (Stamler 1992 (b)) a GSNO, a CySNO, a S-nitroso-N-acetil-penicilamina (SNAP) e a S-nitroso-N-acetil-L-cisteína (Singh, 1996).

A vasodilatação dependente do endotélio tem sido atribuída ao NO[•] derivado da NO-sintetase. A ação do NO[•] na vasodilatação implica no estímulo da guanilato ciclase,

que causa a relaxação da musculatura lisa. Isso indica que o NO[•] deve ser transportado da NO-sintetase até a guanilato ciclase. Sabe-se que no meio celular e no plasma existem muitas espécies que podem desativar rapidamente o NO[•], como o oxigênio, ânion superóxido e grupos heme do ferro. Assim, o NO[•] *in vivo* apresenta um tempo de meia vida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 0,1 s em contraste com o $t_{1/2}$ do EDRF que é da ordem de segundos. Tal diferença nos $t_{1/2}$ sugere que o NO[•] é estabilizado por uma molécula carregadora que prolonga seu $t_{1/2}$ mantendo sua atividade biológica (Stamler, 1992 (b)).

Uma classe de moléculas biológicas importantes que pode exercer esta função são os tiois de baixo peso molecular, que são abundantes no plasma humano (Gaston, 1993). Estes compostos podem ser facilmente nitrosados, gerando os nitrosotiois (RSNO) que são significativamente mais estáveis que o NO[•]. Os RSNO também apresentam propriedades vasodilatadoras e são capazes de inibir a agregação plaquetária (Stamler, 1992 (b)). Assim, os RSNO além do seu potencial de uso como drogas liberadoras de NO[•], podem também atuar no armazenamento e transporte de NO[•] *in vivo* (D.L.H. Williams, 1996).

Poli(etileno glicol)

Os poli(etileno glicóis) (PEGs) são polímeros sintéticos, solúveis em água e compostos por unidades oxietileno com grupos terminais hidroxila (H(-CH₂-CH₂-O)_nOH) (Davidson, 1980). Estes polímeros apresentam uma combinação interessante de propriedades como estabilidade térmica e fotoquímica, lubricidade, solubilidade em água, baixa toxicidade e volatilidade, disponibilidade em uma ampla faixa de massas moleculares, desde líquidos viscosos até sólidos à temperatura ambiente (Davidson, 1980; Sánchez-Soto, 1990). Devido a essas características, os PEGs são utilizados em alimentos, pomadas, cremes cosméticos, loções e como carregadores inertes em vários medicamentos que necessitam de uma liberação lenta do princípio ativo.

Os veículos que prolongam a liberação de drogas são de grande interesse pois eles possibilitam uma maior seletividade da atividade farmacológica (Kim, 1997) e podem

aumentar a absorção da substância ativa, permitindo a redução de sua proporção (Davidson, 1980). A presença de PEG em soluções de proteínas, por exemplo, altera substancialmente suas propriedades como tempo de vida e estabilidade (Brucato, 1990). Como a maioria dos nitrosotióis é termicamente instável uma boa alternativa para possibilitar o trabalho com estes compostos é a sua incorporação em matrizes de PEG. A obtenção de nitrosotióis termicamente estáveis, capazes de liberar NO^{\bullet} apenas fotoquimicamente, apresenta um interesse adicional e bastante recente nos tratamentos denominados de fotoquimioterapia. Nestes tratamentos o NO^{\bullet} pode ser liberado em tecidos específicos pela irradiação com luz visível, exercendo nos mesmos uma ação citotóxica, tumoricida (Wood, 1996; Sexton, 1994).

Portanto, é de grande importância observar o efeito destas matrizes no comportamento da fotólise de compostos doadores de NO^{\bullet} (tanto de nitrosotióis como do NPS), devido à possibilidade de uma liberação controlada desta espécie e pelo seu potencial em aplicações na área farmacêutica.

OBJETIVOS DO TRABALHO

- Identificar os fotoprodutos e determinar os mecanismos das reações fotoquímicas e térmicas do NPS e CySNO em matrizes de PEG e água.
- Determinar o efeito da matriz de PEG no comportamento fotoquímico dos compostos estudados.

1. CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS FORMADOS NA FOTÓLISE DE SOLUÇÕES DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM ÁGUA E EM PEG 300

Introdução

O pentacianonitrosilferrato de sódio ou nitroprussiato de sódio (NPS, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$), vem sendo utilizado, há mais de 40 anos como vasodilatador em casos de emergência em ataques de hipertensão, no controle da pressão sanguínea em cirurgias e no tratamento da hipertensão crônica (Gifford, 1959, Bates, 1991 e Singh, 1995). Este complexo é comercializado em solução aquosa com os nomes de Nipride® ou Nitropress® (Clarke e Gaul, 1993). A maior vantagem do uso do NPS como droga hipotensiva é a obtenção de uma resposta rápida sem a necessidade de administrá-la em excesso. A ação hipotensiva do NPS foi inicialmente observada em 1929 no tratamento de pacientes que se apresentavam gravemente hipertensos, não tendo sido observados efeitos colaterais. Desde então, tentou-se esclarecer qual é a forma de ação do NPS e como ele é metabolizado no organismo. Em particular, tem-se dado muita atenção ao que ocorre com os ligantes CN^- , que podem levar a consequências desastrosas se liberados *in vivo*, como cianetos livres (Butler e Glidewell, 1987).

Atualmente, sabe-se que a ação do NPS é baseada na produção de óxido nítrico (NO^\bullet), de forma semelhante à ação dos nitratos orgânicos. O NO^\bullet é responsável por ativar a enzima guanilato ciclase, que causa um aumento na concentração da (guanosina monofosfato cíclica) GMP-cíclica na musculatura lisa, levando à vasodilatação.

O metabolismo do NPS se inicia com a transferência de um elétron do ferro da oxihemoglobina para o NPS, produzindo metahemoglobina e um radical NPS instável. Este radical se quebra liberando seus cinco ligantes CN^- . Um destes CN^- reage com a metahemoglobina para formar cianohemoglobina, os demais são convertidos a tiocianato pela rodanase presente no fígado e no rim. Por fim, estes tiocianatos são absorvidos pelo rim, sendo seu $t_{1/2}$ de 4 a 7 dias. Os tiocianatos podem se acumular, causando fraqueza muscular, náusea e tontura. Alguns cianetos livres que não tenham sido convertidos a tiocianatos podem se ligar à citocromo oxidase, prejudicando o metabolismo aeróbico.

O acúmulo de cianetos pode resultar em arritmia, hipotensão excessiva e eventualmente a morte. Ao se observar a intoxicação por cianetos, a infusão do NPS deve passar a ser feita de forma descontínua e deve-se administrar tiosulfato. Este atua, como um doador de sulfidrilas para converter cianeto a tiocianato (Lorenz, 1993, 1994). Apesar da existência de uma relação linear entre a concentração de cianeto no plasma e a dose total de NPS administrada, muitos autores restringem seu uso (Vesey, *et al.*, 1974; Vesey, *et al.*, 1976; Spiegel e Kucera, 1977; Vesey, *et al.*, 1979; Vesey, *et al.*, 1980; Lawson, *et al.*, 1982). Já foram constatados casos de intoxicação por cianetos após sua administração e muitas mortes pós-cirúrgicas foram atribuídas ao seu uso (Davies, *et al.*, 1975; Merrifield e Blundell, 1974; Jack, 1974).

Spiegel e Kucera (1977) relataram uma liberação significativa de CN^- do NPS *in vitro*, após a adição de sangue. Porém Bisset *et al.* (1981) mostraram que tal liberação é fotoquímica e não ocorre devido ao contato com o sangue. Estes autores concluíram também, que a espécie doadora de CN^- é o $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$, fotoproduto primário do NPS, sugerido por Wolfe e Swinehart (1975).

Estrutura do NPS

A simetria do $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$ no cristal é aproximadamente C_{4v} (Fig. 2). O comprimento de ligação Fe-NO ($1.67 \pm 0.02 \text{ \AA}$) é uma característica distinta de complexos de metais de transição contendo ligantes NO^+ , pois a distância M-L é menor que nos demais complexos, indicando que o grupo NO está ligado fortemente ao metal. Tal característica sugere um caráter de ligação tripla, composta por uma ligação σ utilizando um orbital d vazio do metal e o par de elétrons não compartilhados do nitrogênio e de duas ligações π formadas entre o orbital π^* do NO^+ (que possui uma estabilidade pouco comum) e o orbital d preenchido do Fe (Swinehart, 1967). O átomo de ferro é ligeiramente deslocado em direção ao grupo NO com relação ao plano estabelecido pelos quatro átomos de carbono. O comprimento da ligação N-O é de $1.13 \pm 0.02 \text{ \AA}$. As cinco ligações C-N são equivalentes e apresentam comprimento de ligação de $1.16 \pm 0.02 \text{ \AA}$, comum de complexos contendo CN (Swinehart, 1967). Os comprimentos de ligação do Fe-C dos cinco cianetos ($1.93 \pm 0.02 \text{ \AA}$) são equivalentes, indicando também que não existe uma característica estrutural especial que diferencie o cianeto

axial do equatorial. O ângulo Fe-N-O é de 178° e o ângulo N-Fe-C_{equatorial} é de 96°, um pouco maior que o esperado (90°) (Manoharam e Gray, 1966; Swinehart, 1967; Wilkinson, 1987).

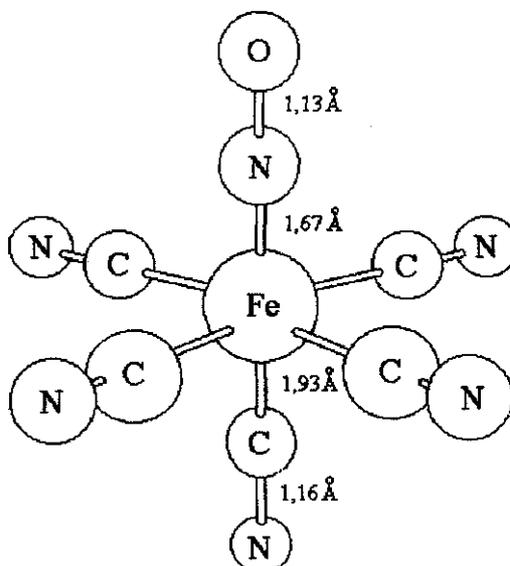


Figura 2. Estrutura do íon $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ obtida por difração de nêutrons com indicação das distâncias Fe-C, Fe-N, N-O e C-N (Clarke e Gaul, 1993).

Há controvérsias sobre o estado de oxidação do Fe no NPS. O diamagnetismo apresentado por este complexo, indica que o NO deve estar na forma de NO^+ e o ferro no estado de oxidação (II) (Manoharam e Gray, 1966; Swinehart, 1967). O NO pode se coordenar tanto ao Fe (II) quanto ao Fe (III), assim, o NPS pode ser representado como $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-NO}^+$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-NO}^\bullet$. Lewis (1958) e Griffith (1958) compararam o estiramento N-O de uma grande variedade de complexos com o estiramento do NO^\bullet livre (1878 cm^{-1}) e do NO^+ (2220 cm^{-1}). Foi concluído nestes trabalhos, que se o estiramento do ligante N-O estiver na faixa de 1650 a 2000 cm^{-1} , ele pode ser formalmente considerado como sendo NO^+ . Porém, se for comparado o estiramento C-N nos complexos $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ e no NPS, é possível concluir que o número de oxidação do ferro é 3+ ou até 4+ (Herington e Kynaston, 1955). Apesar da possibilidade do NPS estar na forma de $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-NO}^\bullet$, o caráter diamagnético apresentado por este composto é uma forte evidência a favor da estrutura $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5\text{NO}^+]^{2-}$ (Cotton *et al.*, 1959).

Os dois orbitais de maior energia ocupados (HOMO) do nitroprussiato no estado fundamental, são representados pelos níveis $(6e)^4(2b_2)^2$ e o orbital desocupado de menor energia é representado por $7e$. As principais transições observadas no espectro eletrônico do NPS são: $2b_2 \rightarrow 7e$ (498 nm), $2b_2 \rightarrow 3b_1$ (330 nm), $2b_2 \rightarrow 5a_1$ (265 nm), $2b_2 \rightarrow 8e$ (198 nm), $6e \rightarrow 7e$ (394 nm) e $6e \rightarrow 3b_1$ (238 nm) (Manoharam e Gray 1966) (Fig. 3).

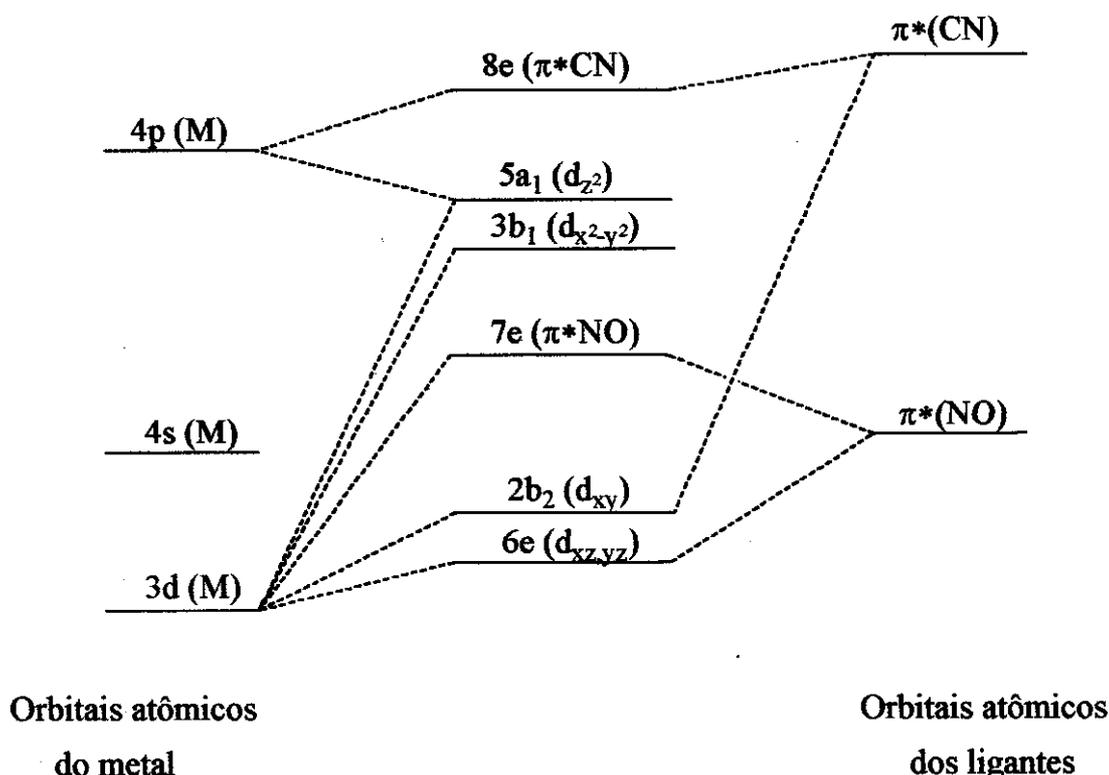


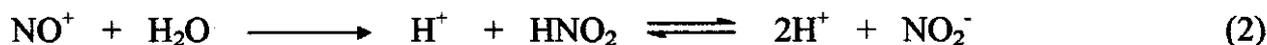
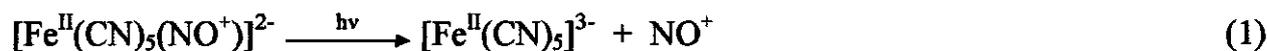
Figura 3: Ordem dos níveis de energia do NPS (Manoharam e Gray, 1966).

Fotólise do NPS

O mecanismo de fotólise tem sido estudado por vários autores, (Mitra *et al.*, 1963; Buxton *et al.*, 1969; Wolfe e Swinehart, 1975; Symons e Wilkinson, 1982; Stochel *et al.*, 1986; de Oliveira *et al.*, 1995; Shishido e de Oliveira (a), 1997) porém, há controvérsias sobre o processo fotoquímico primário e os fotoprodutos formados.

Considerando o NPS como $[Fe^{II}(CN)_5NO]^{2-}$, Mitra *et al.* (1963) fizeram irradiações com luz policromática e monitoraram a variação do pH durante a fotólise de soluções aquosas de NPS. Estes autores constataram uma redução do pH que foi atribuída à

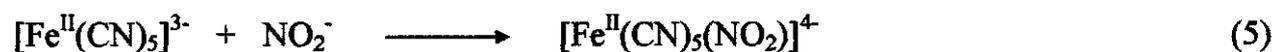
liberação de NO^+ no processo fotoquímico primário, pois esta espécie sofre hidrólise, produzindo íons nitrito e H^+ .



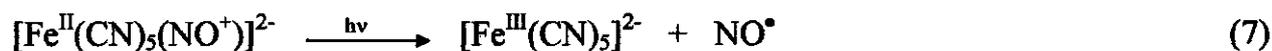
Estes autores propuseram também as seguintes reações, envolvendo a espécie $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5]^{3-}$:



ou



Por outro lado, Buxton *et al.* (1969) fizeram irradiações com $\lambda > 300$ nm e sugeriram que a fotólise do NPS ocorre por dois mecanismos, o primeiro dos quais envolve a fotoejeção primária de NO^\bullet :



A liberação de NO^\bullet foi verificada através da detecção de íons nitrito nas irradiações em soluções aeradas (Eq. 8 e 9).



Na ausência de O_2 não foi observada a formação de NO_2^- . A equação 9 justificaria a redução do pH observado por Mitra *et al.* (1963)

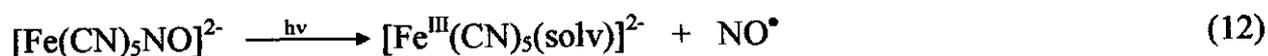
O outro mecanismo levaria à formação de elétrons hidratados (e^-_{aq}) de acordo com:



A presença de e^-_{aq} foi verificada através da formação de Cl^- com adição de clorofórmio à solução irradiada.



Wolfe e Swinehart (1975) fizeram irradiações com $\lambda > 300$ nm e observaram a formação do complexo de valência mista, Azul da Prússia ($\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$, AP), caracterizado por espectroscopia no IV e a liberação de NO^\bullet , $(\text{CN})_2$ e HCN por espectrometria de massas. Estes autores fizeram também, irradiações com luz monocromática em $\lambda = 366$ e 436 nm, utilizando filtros e observaram a formação de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ por espectroscopia no UV/Vis. A fotoejeção primária de NO^\bullet (Eq. 12) foi também proposta por Stochel *et al.* (1986) com base em evidências espectroscópicas na região do UV/Vis.



(onde (solv) representa uma molécula de solvente ocupando o sítio de coordenação do NO^\bullet ejetado.)

Estes autores concluíram também, que a formação de NO^+ e $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$ poderia ocorrer mas que essa não seria a principal via de fotólise do NPS em soluções aquosas. de Oliveira *et al.* (1995) também detectaram a liberação de NO^\bullet , HCN e $(\text{CN})_2$ por espectrometria de massa. A formação de espécies contendo Fe(II) foi atribuída à reação de fotorredução de espécies contendo Fe(III) e não à liberação de NO^+ . Foi identificada, também, a formação de complexos de valência mista, através da reação térmica (reações secundárias) entre espécies contendo Fe(II) e Fe(III).

Devido às controvérsias sobre as reações de fotólise e à possibilidade de liberação fotoquímica dos ligantes CN^- do NPS, é importante a elucidação do mecanismo de fotólise deste complexo. Além disso, é de grande interesse observar o comportamento da

fotólise do NPS na presença de um solvente diferente da água, para se verificar como uma matriz com composição, polaridade e viscosidade diferentes influencia a formação dos fotoprodutos e na ejeção dos ligantes deste complexo. Com base nestes interesses, o objetivo desta parte do trabalho foi a caracterização dos fotoprodutos do NPS em matrizes de H₂O e PEG 300 e da influência destas matrizes no mecanismo de fotodecomposição.

Parte experimental

Materiais, reagentes e preparação de soluções

O NPS, K₃[Fe(CN)₆] e as matrizes de PEG (massa molecular nominal 300), foram adquiridos da Aldrich Chem. Co.. O K₄[Fe(CN)₆] foi adquirido da Art Lab. O Azul da Prússia foi preparado em um trabalho anterior (de Oliveira *et al.*, 1995). O Verde de Berlim (Fe^{III}[Fe^{III}(CN)₆], VB) foi preparado através da reação entre FeCl₃ e K₃[Fe(CN)₆] adquiridos da Aldrich Chem. Co..

As soluções de NPS e dos demais complexos foram preparadas com o auxílio de um banho ultra-sônico (T-14 Thornton - frequência = 40000 Hz e potência = 100W) e de uma placa com agitação magnética (Fisatom). As concentrações das soluções dos complexos foram calculadas em % em massa e variaram na faixa de 0,01% a 10%.

A caracterização espectroscópica do NPS na região do UV/Vis foi feita utilizando-se um Espectrofotômetro com Arranjo de Diodos (Hewlett Packard modelo 8452). Foram utilizadas cubetas de quartzo com 1 cm de caminho ótico e soluções 0,4% e 0,01% em massa, para a caracterização das bandas de transferência de carga e d-d, respectivamente. As bandas de absorção foram observadas no intervalo de 190 a 820 nm.

A caracterização espectroscópica do NPS na região do IV foi feita utilizando-se um espectrofotômetro FTIR (Nicolet - modelo 502) na faixa de 2400 a 1600 cm⁻¹. Nesta região foram analisadas as bandas de absorção dos estiramentos C-N e N-O do complexo. Nos acompanhamentos cinéticos das reações de fotólise foi utilizado um suporte para IV, com adaptação para janelas de CaF₂. As soluções foram colocadas entre as janelas formando filmes capilares e suas concentrações variaram de 1% a 10% em massa. Não

foi possível analisar as bandas de absorção dos estiramentos Fe-NO Fe-CN, que ocorrem na região de 700 a 400 cm^{-1} , pois as frequências abaixo de 850 cm^{-1} são bloqueadas pela absorção das janelas de CaF_2 .

Sistema de irradiação e metodologia para o acompanhamento cinético das fotólises.

A figura 4 mostra o sistema de irradiação utilizado nos acompanhamentos cinéticos das reações de fotólise no UV/Vis. A montagem do banco óptico (itens 1, 3 -11 da Fig. 4) foi feita sobre uma mesa com rodas, possibilitando o deslocamento de todo o sistema, para acoplamento aos diferentes espectrofotômetros. Nos experimentos de irradiação onde foi utilizado o monocromador prismático, optou-se por utilizar a fenda de 1mm de entrada do monocromador, para se obter a menor faixa possível de λ . Nas irradiações com luz policromática, o monocromador (item 8, Fig. 4) foi retirado, acoplando-se o colimador do feixe de entrada do guia de luz diretamente na íris.

Foram utilizadas cubetas com 0,5 cm de caminho ótico e volume reduzido para proporcionar uma irradiação homogênea de todo o volume da solução. Nestas condições não houve necessidade de uso de agitação magnética. Foram feitas irradiações contínuas, incidindo-se o feixe de luz na face superior da cubeta, através do guia líquido de luz. Essa mesma face foi protegida com uma placa de quartzo para reduzir o contato entre as soluções a serem irradiadas e o ar. Foi aplicado um filme de graxa de silicone (CVC 97 -GBR) entre a cubeta e a placa para obter uma melhor vedação entre estas duas superfícies. A aquisição de espectros foi controlada pelo programa de cinética Multicell Kinetics Software - HP 89532K (Hewlett Packard).

Detecção do NO^\bullet gasoso.

A identificação do NO^\bullet livre gasoso, gerado nas fotólises das soluções de NPS foi feita utilizando-se uma cela desmontável de IV para gases com 50 mm de caminho ótico e janelas de CaF_2 (Aldrich Chem. Co.). Para evitar o vazamento dos gases coletados, foi aplicado um filme de graxa de silicone entre as janelas e os anéis de vedação de silicone da cela. As soluções foram irradiadas em uma cubeta de quartzo acoplada à cela de gás. Esse sistema foi evacuado previamente para evitar a formação de NO_2^\bullet (Eq. 8).

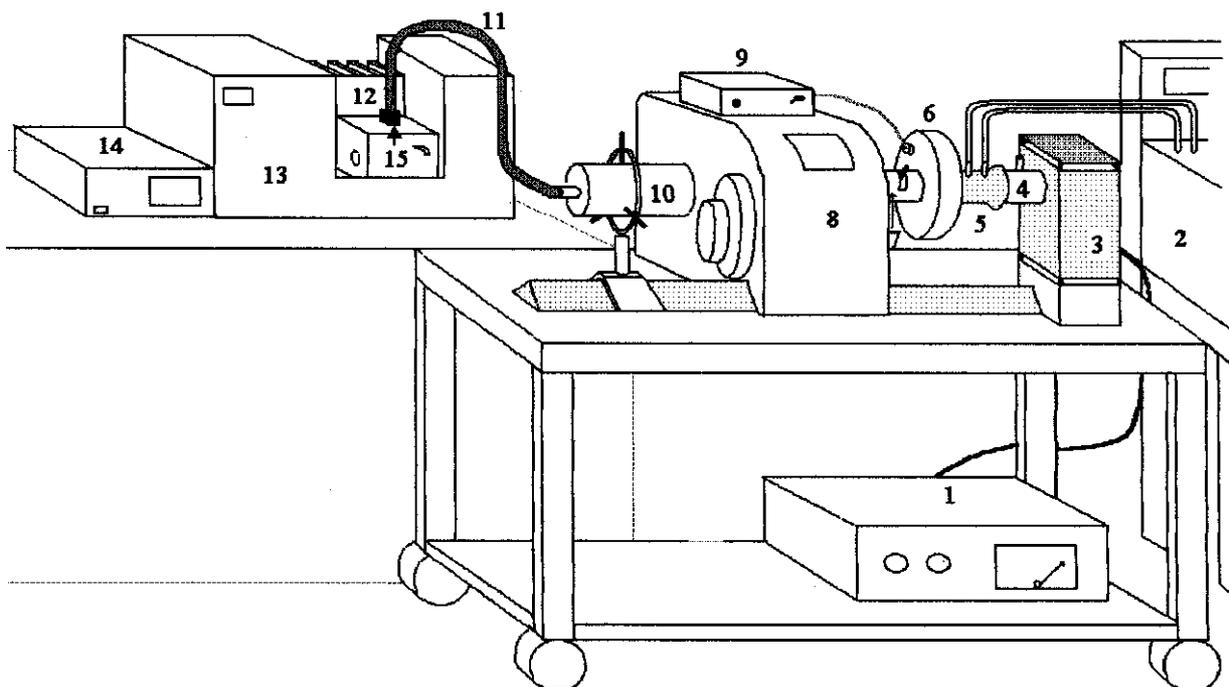


Figura 4. Sistema de irradiação utilizado nos experimentos de fotólise, onde:

- 1- Fonte de alimentação da lâmpada (Oriell Corp.)
- 2- Banho termostático (Ética)
- 3- Lâmpada a vapor de Mercúrio 100W (Oriell Corp.)
- 4- Colimador do feixe de saída da lâmpada
- 5- Filtro de água com camisa de água termostática (Oriell Corp.)
- 6- Obturador eletromecânico (Oriell Corp.)
- 7- Íris
- 8- Monocromador prismático (Carl Zeiss M4-QIII)
- 9- Controlador do obturador eletromecânico (Oriell Corp.)
- 10- Colimador do feixe de entrada do guia de luz
- 11- Guia líquido de luz (Oriell Corp.)
- 12- Suporte termostático por sistema Peltier (HP)
- 13- Espectrofotômetro UV/Vis (HP)
- 14- Controlador de temperatura do suporte
- 15- Cubeta de quartzo contendo a solução.

Resultados e discussão

Variações espectrais na região do IV.

A figura 5 mostra a variação espectral representativa de uma solução de NPS em PEG 300, irradiada com luz UV/Vis. Pode-se observar a redução das bandas do reagente em 2141cm^{-1} ($\nu\text{C-N}$) e 1894 cm^{-1} ($\nu\text{N-O}$) e o surgimento de quatro novas bandas em 1785 , $2080\text{-}2040$, 2110 , e 2218 cm^{-1} e o aumento de intensidade da banda já existente em 1720 cm^{-1} . A banda em 1720 cm^{-1} já está presente no espectro original do PEG 300. Esta banda está na região de absorção de grupos carbonila (R-COOH) e indica que o polímero original apresenta algum grau de oxidação. Com a irradiação há um aumento na intensidade relativa desta banda, indicando que simultaneamente à fotodecomposição do NPS ocorre também uma fotooxidação da matriz. As bandas em 1647 e 1955 cm^{-1} são bandas de absorção do PEG 300. O formato largo e assimétrico da banda em $2080\text{-}2040\text{ cm}^{-1}$, na região do CN^- coordenado, indica que esta banda deve estar associada a mais de uma espécie.

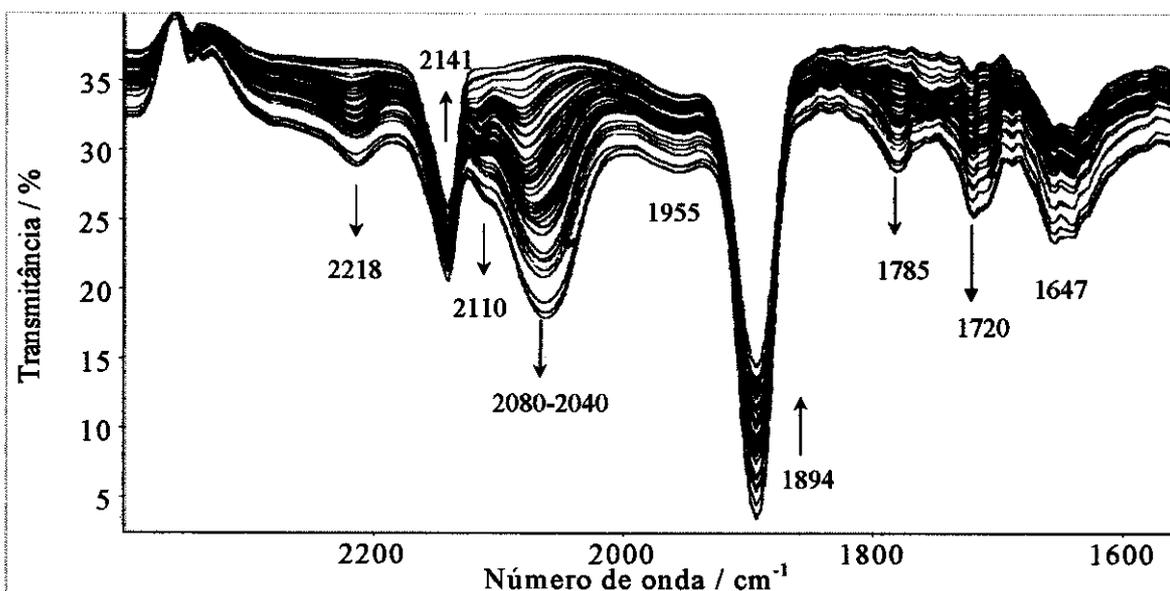


Figura 5 : Variação espectral representativa no IV, obtida durante a irradiação com luz policromática de uma solução de NPS em PEG 300 10%. Os intervalos entre os espectros são variáveis (5 a 300 s).

A figura 6 mostra os espectros de uma solução aquosa de NPS irradiada com luz UV/Vis. Neste caso, também ocorre a diminuição das bandas do NPS em 2142 e 1936 cm^{-1} e o surgimento de três bandas novas em 2190, 2115 e na região de 2075 a 2040 cm^{-1} . A banda na região de 1785 cm^{-1} não aparece no caso de irradiação de soluções aquosas. A banda na região de 2075 a 2040 cm^{-1} , também deve estar associada a mais de uma espécie.

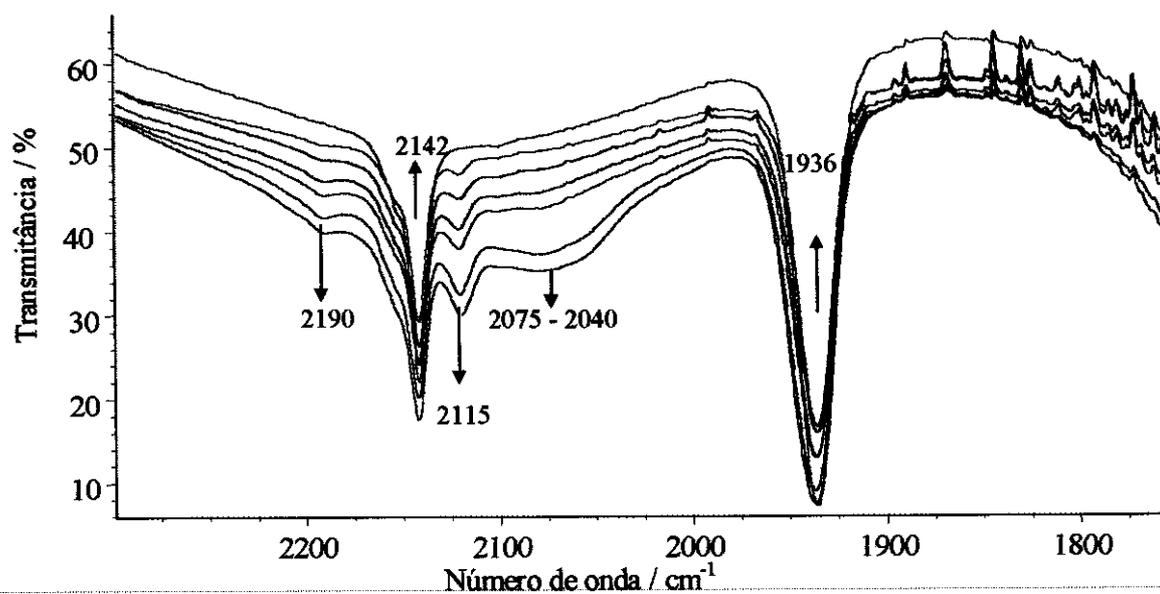
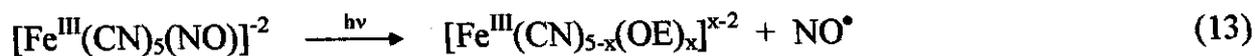


Figura 6 : Variação espectral representativa no IV, de uma solução aquosa de NPS 10%, irradiada em cubeta de 1 cm de caminho ótico, com luz policromática. Os intervalos entre os espectros são variáveis (5 min a 2 h).

Identificação dos fotoprodutos

As figuras 7 a 10 mostram a comparação do espectro do NPS irradiado com os espectros dos complexos $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^-$ (AP) e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ (VB) não irradiados. Estas comparações foram feitas em soluções aquosas e em matriz de PEG 300.

As bandas de absorção em 2141 e 1894 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos C-N e N-O do NPS não decomposto. A comparação com o espectro do íon $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ mostra que o surgimento do ombro em 2110 cm^{-1} no NPS irradiado, se deve à formação de espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$ (Eq. 13), uma vez que esta banda se encontra na região de estiramento dos ligantes CN^- coordenados ao íon Fe^{III} .



(análoga à equação 12)

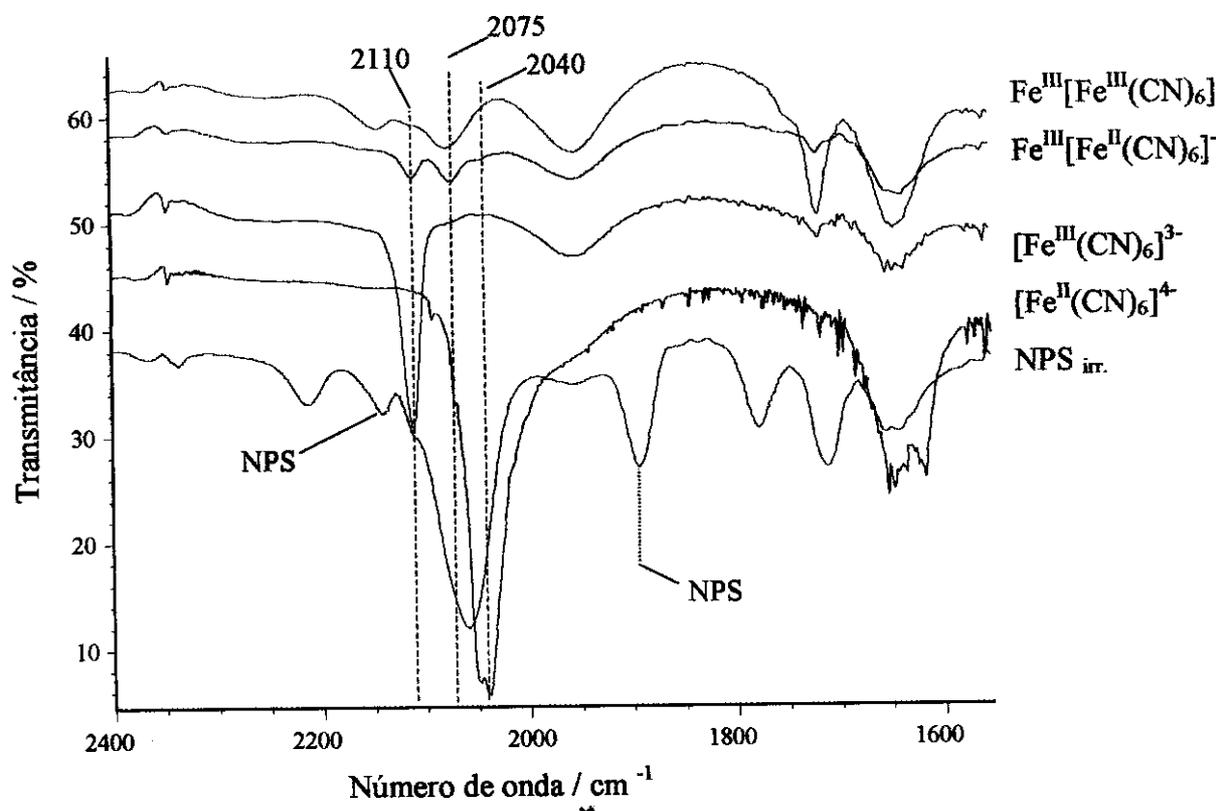


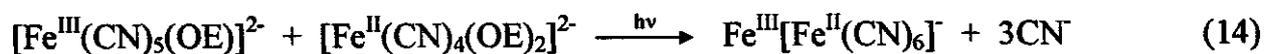
Figura 7. Comparação do espectro no IV de uma solução de NPS/PEG 300 irradiada com os espectros de soluções de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ não irradiadas.

Neste caso, a molécula de solvente que substitui o sítio de coordenação do ligante ejetado está sendo representada por OE, que simboliza um segmento óxido de etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) da cadeia do PEG 300.

A banda observada em 2110 cm^{-1} no espectro do Azul da Prússia não é característica deste complexo. A ocorrência desta banda, indica a presença de resíduos de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ utilizado na síntese deste complexo de valência mista.

A banda larga de fotoproducto em $2080 - 2040 \text{ cm}^{-1}$ ocorre na região de estiramento C-N de vários complexos de Fe-CN, incluindo $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ (2040 cm^{-1}) podendo, portanto, estar associada a mais de uma espécie. Pode-se observar na figura 7 que tanto o complexo $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ como o $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ apresentam absorção em 2075 cm^{-1} e

provavelmente, são espécies responsáveis pelo surgimento da banda em 2080 - 2040 cm^{-1} , durante a irradiação do NPS (Eqs. 14 e 15).



A figura 8 mostra os espectros dos possíveis fotoprodutos após irradiação com luz policromática. Nota-se nesta figura que a banda em 2080 - 2040 cm^{-1} pode ser composta pelos produtos de irradiação do $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ que possuem bandas de fotoprodutos dentro do envelope da banda em 2080 - 2040 cm^{-1} .

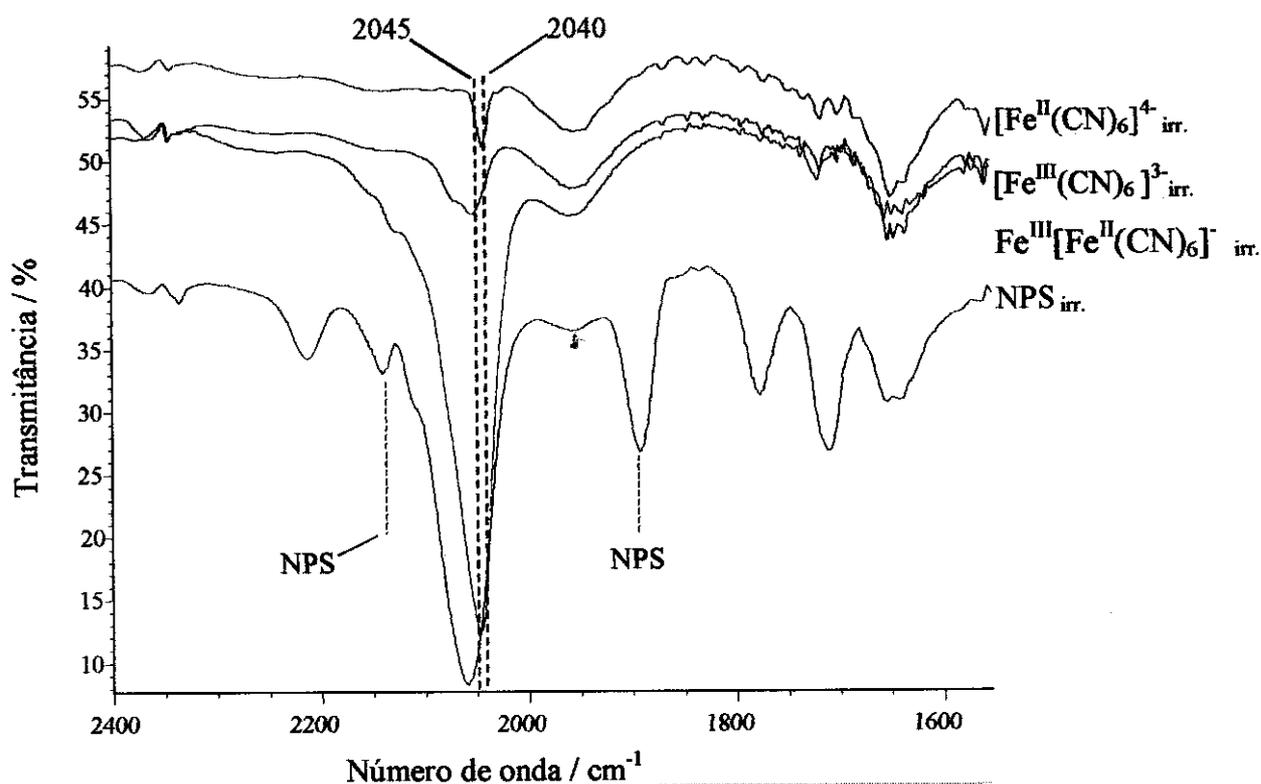
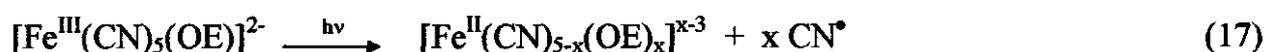
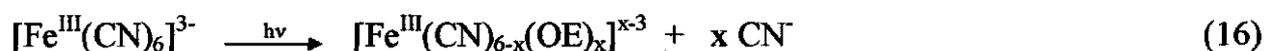


Figura 8. Comparação do espectro de absorção no IV de uma solução de NPS/PEG 300 irradiada com os espectros de soluções de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ em PEG 300 após serem irradiados com luz policromática.

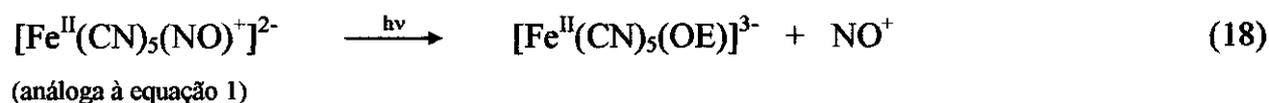
Pode-se observar nas figuras 7 e 8 que a banda de fotoprodutos mais intensa do NPS irradiado em PEG 300 é a banda em 2080 - 2040 cm^{-1} e que esta banda se assemelha

à banda do $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ irradiado. Nota-se também que a formação de complexos como o $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^-$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ podem contribuir para o aumento da banda em 2080 - 2040 cm^{-1} uma vez que estes complexos também absorvem nesta região.

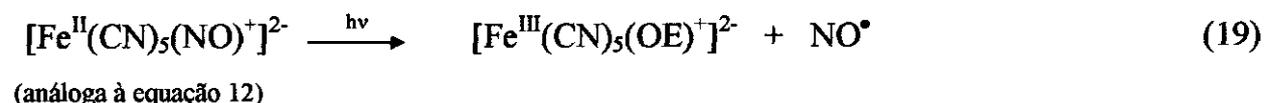
A irradiação de uma solução de $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ leva à fotossubstituição dos ligantes CN^- por sítios de coordenação do PEG 300 (Eq. 16). Estas espécies podem sofrer fotorredução, produzindo espécies contendo Fe^{II} , que possuem absorção em 2040 cm^{-1} (Eq. 17).



Isso justifica a tendência de deslocamento da banda que surge em 2080 cm^{-1} para 2040 cm^{-1} , observada na variação espectral (Fig. 5). Esta tendência mostra que no decorrer da fotólise a banda atribuída ao $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-3}$ torna-se mais importante que a banda atribuída ao $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$, devido à fotorredução desta espécie. Outra via de formação de $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-3}$ ocorre seguindo a equação 18, onde o ligante é ejetado na forma de cátion nitrosênio (Mitra, 1963).



Essa via de formação pode ser considerada, uma vez que a banda em 2218 cm^{-1} (observada na matriz de PEG 300) ocorre na região de absorção do NO^+ . Por outro lado, a banda em 1785 cm^{-1} pode ser atribuída à presença NO^\bullet livre, formado nas irradiações feitas em soluções em PEG 300 (Eq. 19). O gás liberado na fotólise de uma solução de NPS em PEG 300 foi coletado e foi detectado NO^\bullet gasoso por IV, confirmando então que o NO é liberado seguindo a equação 19.



As duas vias de formação de complexos contendo Fe^{II} são possíveis. Porém, a liberação de $\text{NO}^\bullet_{(\text{g})}$ (observada neste trabalho) e a detecção de CN^\bullet feita por outros

autores (Wolfe e Swinehart, 1975; de Oliveira, 1995), indicam que a principal via de ejeção de ligantes NO segue a equação 19. Assim, a formação de espécies contendo Fe^{II} através da ejeção de NO^+ deve ocorrer, porém em menor proporção.

Estas observações indicam que o processo fotoquímico primário na decomposição do NPS é a ejeção do ligante NO em sua forma radicalar (NO^\bullet), formando $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-2}$. Num processo secundário, as espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-2}$ sofrem fotorredução com produção de espécies contendo Fe^{II} . Uma vez presentes as espécies contendo Fe^{II} e Fe^{III} sem ligantes NO na solução, há possibilidade de ocorrer a formação dos complexos AP e VB (Eqs. 14 e 15).

Através destas comparações, pode-se concluir que na fotólise de soluções de NPS em PEG 300, os principais fotoprodutos primários são as espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$ e $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-3}$ associadas à ejeção de NO^\bullet e CN^\bullet .

As figuras 9 e 10 mostram comparações equivalentes às das figuras 7 e 8 em solução aquosa.

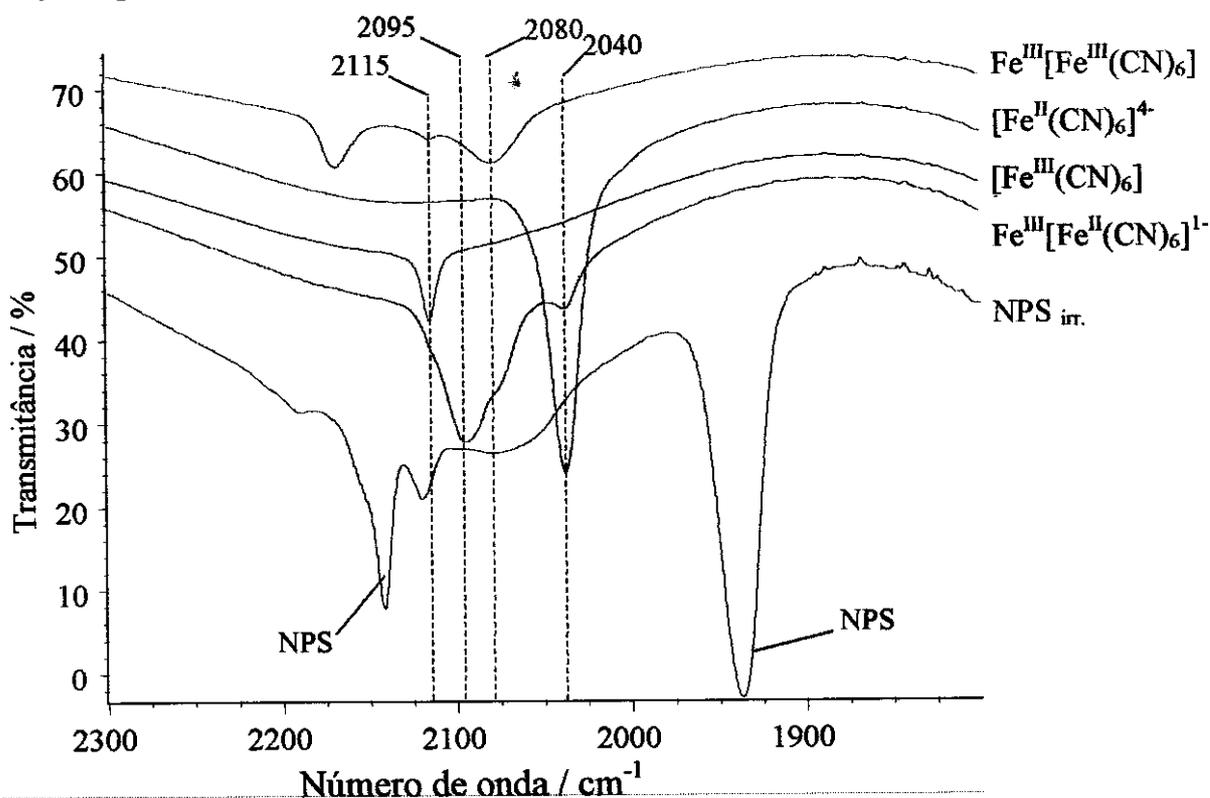
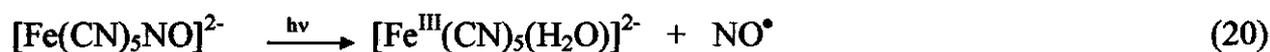


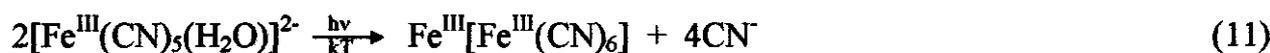
Figura 9. Comparação do espectro de absorção no IV de uma solução aquosa de NPS irradiada com os espectros de soluções aquosas de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{-1}$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{-1}$ não irradiados.

Nas comparações das figuras 9 e 10 observa-se que a banda em 2075 - 2040 cm^{-1} está associada a espécies $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ e aos fotoprodutos do complexo $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$.

A formação de $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ (Eq. 21) depende da formação de espécies contendo Fe^{III} (Eq. 20).



(análoga à equação 12)

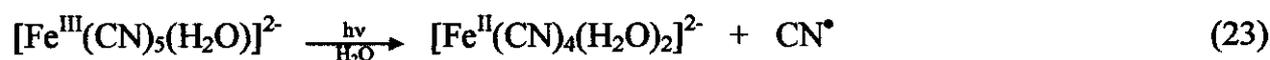


(análoga à equação 15)

A formação do complexo $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^-$ (Eq. 22) depende da formação de complexos contendo Fe^{II} . Estes complexos contendo Fe^{II} podem ser formados por duas vias. Uma das vias segue a equação 23, onde ocorre a fotorredução de complexos contendo Fe^{III} .

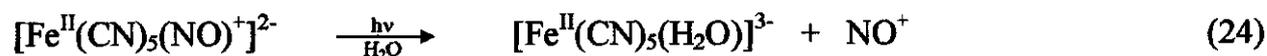


(análoga à equação 14)



(análoga à equação 17)

A outra via de formação segue a equação 24 onde ocorre a fotoejeção de NO^+ (Mitra, 1963).



(análoga à equação 1)

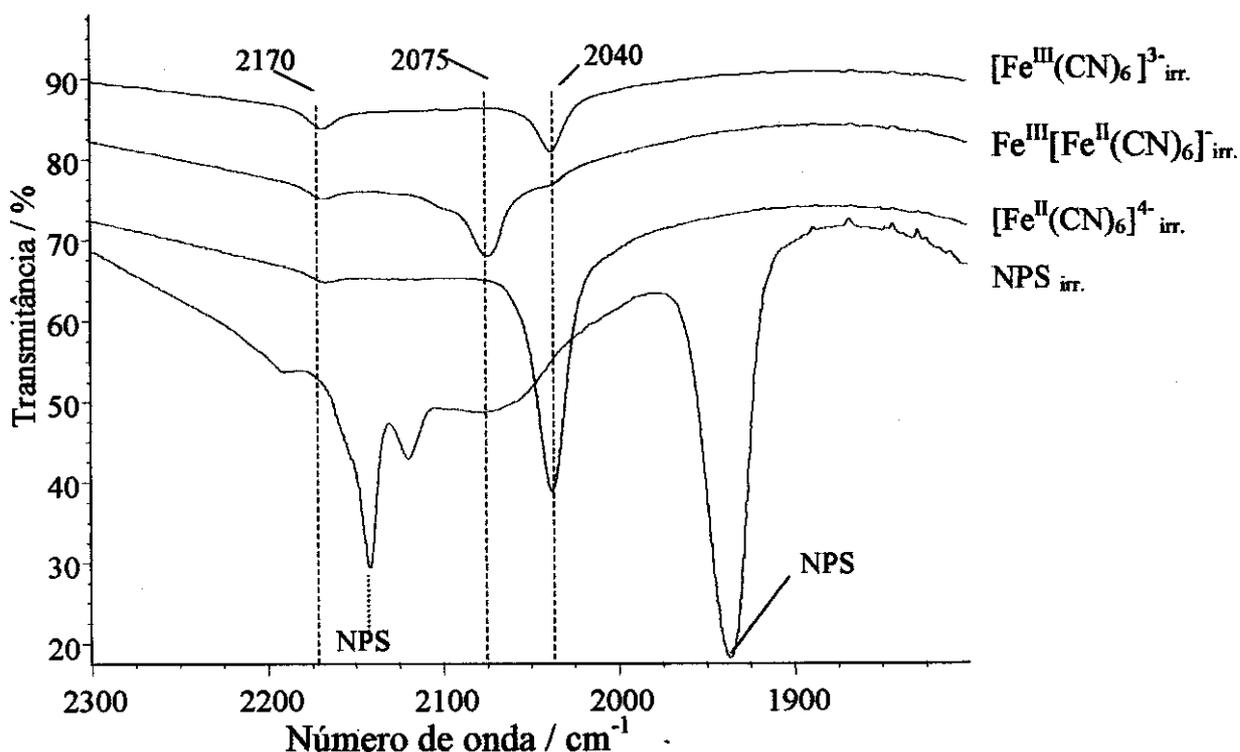
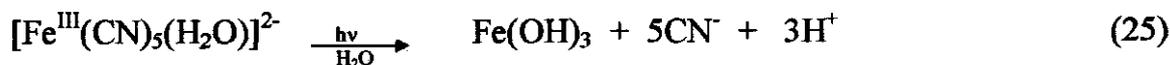


Figura 10. Comparação entre os espectros de absorção no IV de soluções aquosas de NPS, $K_4[Fe(CN)_6]$, $K_3[Fe(CN)_6]$ e $Fe^{III}[Fe^{II}(CN)_6]$ irradiados.

A formação de espécies contendo Fe^{II} através da equação 24 pode ser possível, uma vez que a banda em 2190 cm^{-1} ocorre na região de absorção do NO^+ . A fotoejeção completa dos ligantes CN^- do $[Fe^{III}(CN)_{5-x}(H_2O)_x]^{x-2}$ em soluções aquosas deve levar a formação de $Fe(OH)_3$ (Eq. 25).



A banda em 1785 cm^{-1} atribuída ao NO^* também não foi observada em solução aquosa. Apesar desta espécie ser relativamente estável, na presença de O_2 ela reage rapidamente para formar NO_2^* (Eq. 8). Esta reação associada ao baixo coeficiente de absorção molar e à baixa solubilidade do NO livre em água devem ser as causas da não observação da banda do NO livre em soluções aquosas.



A tabela 3 apresenta um resumo das atribuições dos fotoprodutos do NPS feitas com base nas figuras 7 - 10.

Tabela 3. Atribuição das bandas dos fotoprodutos do NPS com base nas figuras 7 - 10.

Posição das bandas dos fotoprodutos do NPS (cm ⁻¹)		Atribuições com base nos espectros das figuras 7 - 10 na literatura
H ₂ O	PEG 300	
-	1785	NO [•] livre (Stamler, 1992 (a))
2040	2060	$\nu(\text{CN}) - [\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-3}$ (de Oliveira, 1995)
2095	2082	$\nu(\text{CN}) - [\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6)]$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ (Gosh, 1974) ou CN livre (Naiman, 1963)
2115	2110	$\nu(\text{CN}) - [\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-2}$ (de Oliveira, 1995)
2190	2218	NO ⁺ (Stamler, 1992 (a))

Variação espectral na região do UV/Vis.

As figuras 11A e 11B mostram as variações espectrais representativas da fotólise de soluções de NPS em H₂O e em PEG 300 acompanhadas no UV/Vis. Observa-se o crescimento de bandas novas em 338 nm (ombro), em 394 nm e no caso de soluções aquosas, ocorre o surgimento de uma banda em 720 nm. Nota-se também que estas bandas novas ocorrem na mesma região das bandas originais do NPS que ocorrem em 338 nm (ombro) e 394 nm, correspondentes às transições $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ e $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$.

Comparando-se as figuras 11A e 11B, nota-se algumas diferenças entre as variações espectrais em soluções em PEG 300 e em soluções aquosas. No caso da solução em PEG 300 não ocorre o crescimento do ombro em 338 nm como em soluções aquosas. Nota-se, também, que em matrizes de PEG 300 não ocorre o surgimento da banda em

720 nm. Isso indica que o solvente influencia a formação do fotoproduto associado a esta banda.

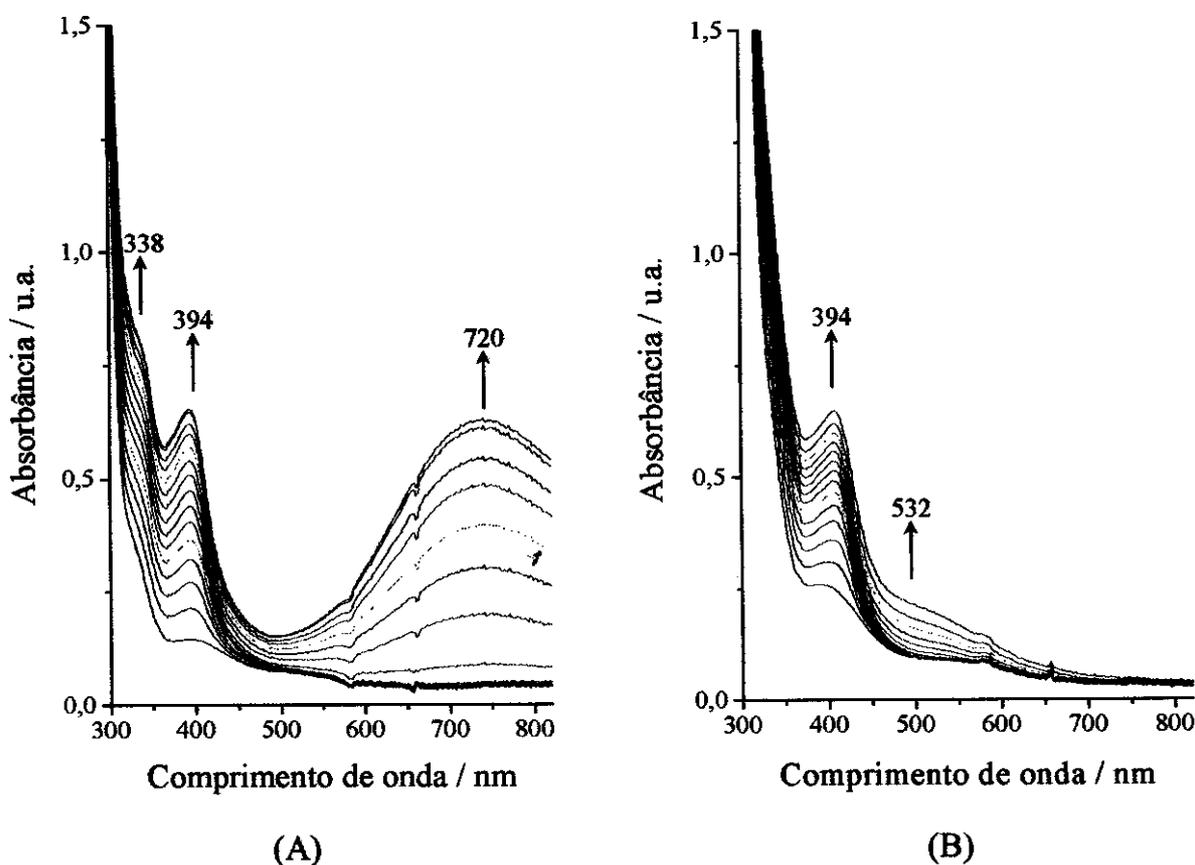


Figura 11. Variações espectrais representativas no UV/Vis, irradiação com luz em $\lambda = 365$ nm no UV/Vis de uma solução (A) aquosa e (B) em PEG 300, 0,4% em massa. Intervalo entre espectros igual a 60 s.

A figura 12 mostra a comparação dos espectros no UV/Vis do NPS, com os espectros dos possíveis fotoprodutos em soluções aquosas. A comparação foi feita entre o espectro do NPS irradiado e não irradiado e os espectros de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$, irradiado e não irradiado, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$, $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{-}$ e $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ não irradiados.

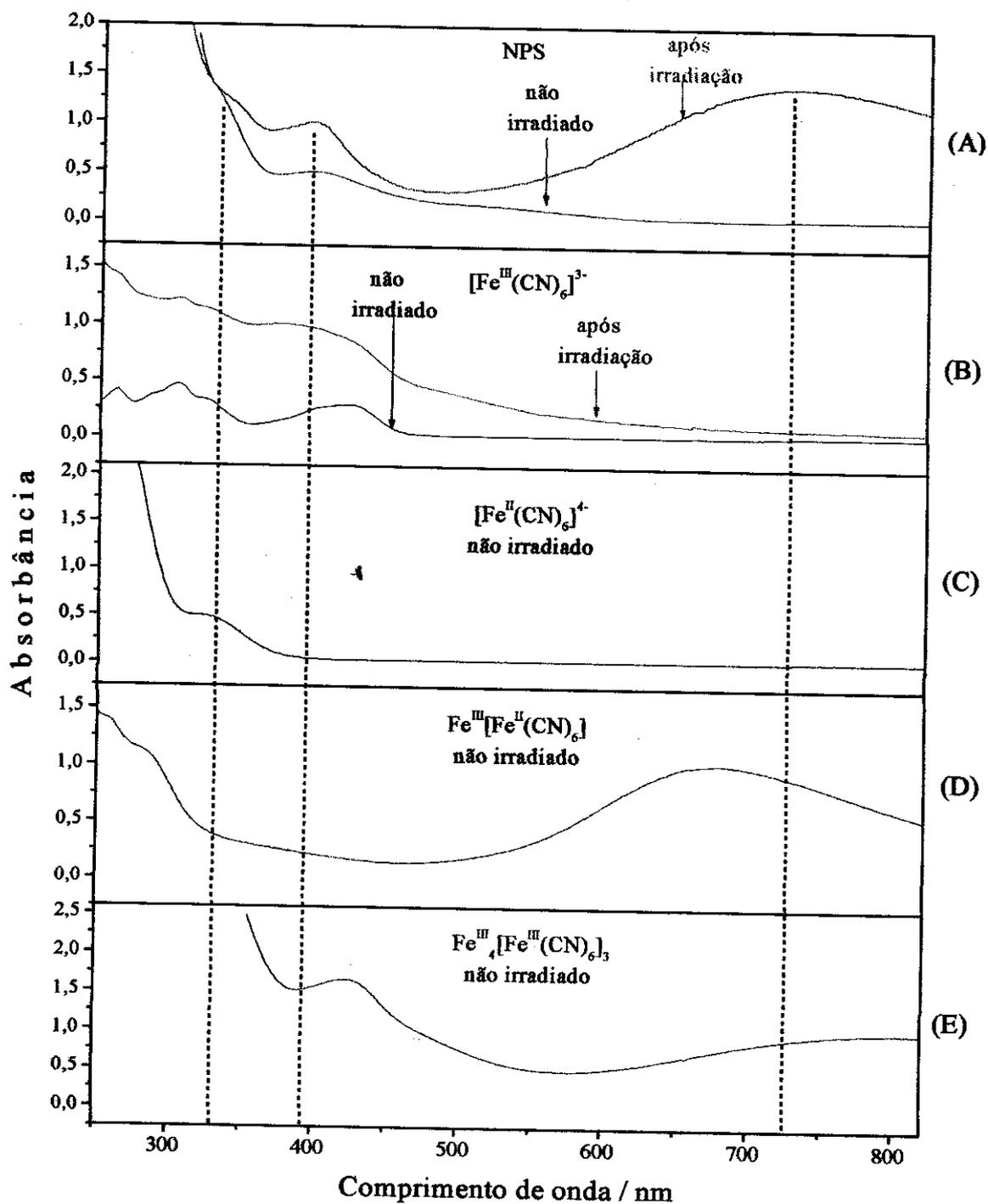
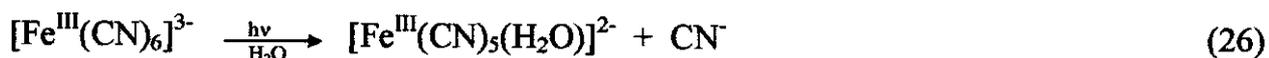


Figura 12: Comparação entre os espectros de absorção no UV/Vis de soluções aquosas de (A) NPS antes e após irradiação, (B) $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ antes e após irradiação, (C) $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ não irradiado, (D) $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$ não irradiado e (E) $\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]_3$. As irradiação foram feitas com $\lambda=365$ nm.

Observa-se que a irradiação da solução aquosa de NPS com $\lambda = 365$ nm leva ao aparecimento de bandas de fotoprodutos em 338, 394 e 720 nm. A irradiação do $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ também mostra um crescimento das bandas na região de 200 - 450 nm. Nesta região observa-se um maior aumento de intensidade da banda em 394 nm, atribuída à transição d-d do $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ formado na reação (Epenson, 1972).



(análoga à equação 16)

Desta forma, o fotoproduto da irradiação do NPS com máximo em 394 nm, pode ser atribuído à espécie $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{H}_2\text{O})_x]^{x-2}$ formada na reação 26.

A presença do ombro em 338 nm, na figura 11A indica a formação de espécies contendo Fe^{II} através da fotorredução do íon Fe^{III} (Eq. 23). Essas espécies contendo Fe^{II} podem reagir com espécies contendo Fe^{III} formando complexos AP e VB (Eq. 21 e 22) responsáveis pelo aparecimento das bandas com máximos entre 650-750 nm. É provável que a banda do NPS irradiado em 720 nm, seja resultante da sobreposição das bandas destas duas espécies. Deve-se observar aqui que, em água, a presença da banda em 720 nm está associada à presença do ombro em 338 nm, reforçando a conclusão de que a absorção em 720 nm resulta da formação de espécies contendo Fe^{II} e Fe^{III} .

Nas irradiações de soluções em PEG 300 com $\lambda = 365$ nm notou-se a ausência da banda em 720 nm, atribuída aos complexos de valência mista, mostrando que estas espécies não se formam em quantidades detectáveis por espectroscopia no UV/Vis, nestas condições.

O surgimento do ombro em 338 nm atribuído a espécies contendo Fe^{II} , também não ocorre com a irradiação em PEG 300, indicando que houve uma redução na formação desta espécie. Este resultado indica que a formação de espécies contendo Fe^{II} é reduzida na matriz de PEG 300, implicando em uma menor formação de CN^{\bullet} . É importante observar que esta diferença no resultado da fotólise nestas duas matrizes foi obtida com irradiação em $\lambda = 365$ nm. Nas irradiações sem o uso do monocromador (onde existem

emissões com $\lambda < 314$ nm) a presença de complexos de valência mista é observada nos espectros no IV, tanto em água como em PEG 300.

Reações térmicas

Para verificar a ocorrência de reações térmicas envolvendo os fotoprodutos da irradiação do NPS em matriz de PEG 300, foi feito um monitoramento das alterações espectrais no IV e UV/Vis ocorridas no escuro após a irradiação.

A figura 13 mostra o acompanhamento das bandas no IV. Após o término da irradiação foi observado o aumento da banda em 2141 cm^{-1} atribuída ao estiramento do CN^- coordenado ao Fe do NPS (detalhe na Fig. 13), indicando a reversibilidade parcial da ejeção dos íons CN^- . A variação da intensidade da banda em 1894 cm^{-1} , associada ao estiramento N-O do NPS (detalhe na Fig. 13) não permite conclusões sobre a reversibilidade térmica deste ligante. A maior parte do NO^{\bullet} é liberado na forma de bolhas de gás (Eq. 12, principal via de ejeção do ligante NO) devido à sua baixa solubilidade em PEG 300, concordando com a redução da intensidade da banda em 1785 cm^{-1} , atribuída a esta espécie. Por outro lado, pode-se observar que a banda em 2218 cm^{-1} atribuída ao íon NO^+ diminuiu, indicando o retorno parcial deste ligante à primeira esfera de coordenação do Fe^{II} . O acompanhamento da variação das intensidades das bandas em 1720 e 1955 cm^{-1} , atribuídas ao PEG 300, foi feito para controle e para verificar a oxidação fotoquímica e térmica do polímero.

O crescimento da banda em 2080 cm^{-1} indica a ocorrência de reação térmica entre espécies Fe^{II} e Fe^{III} formando o AP ou VB. O aumento na intensidade da banda em 2110 cm^{-1} sugere que ocorre um retorno de íons CN^- livres à primeira esfera de coordenação de espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$.

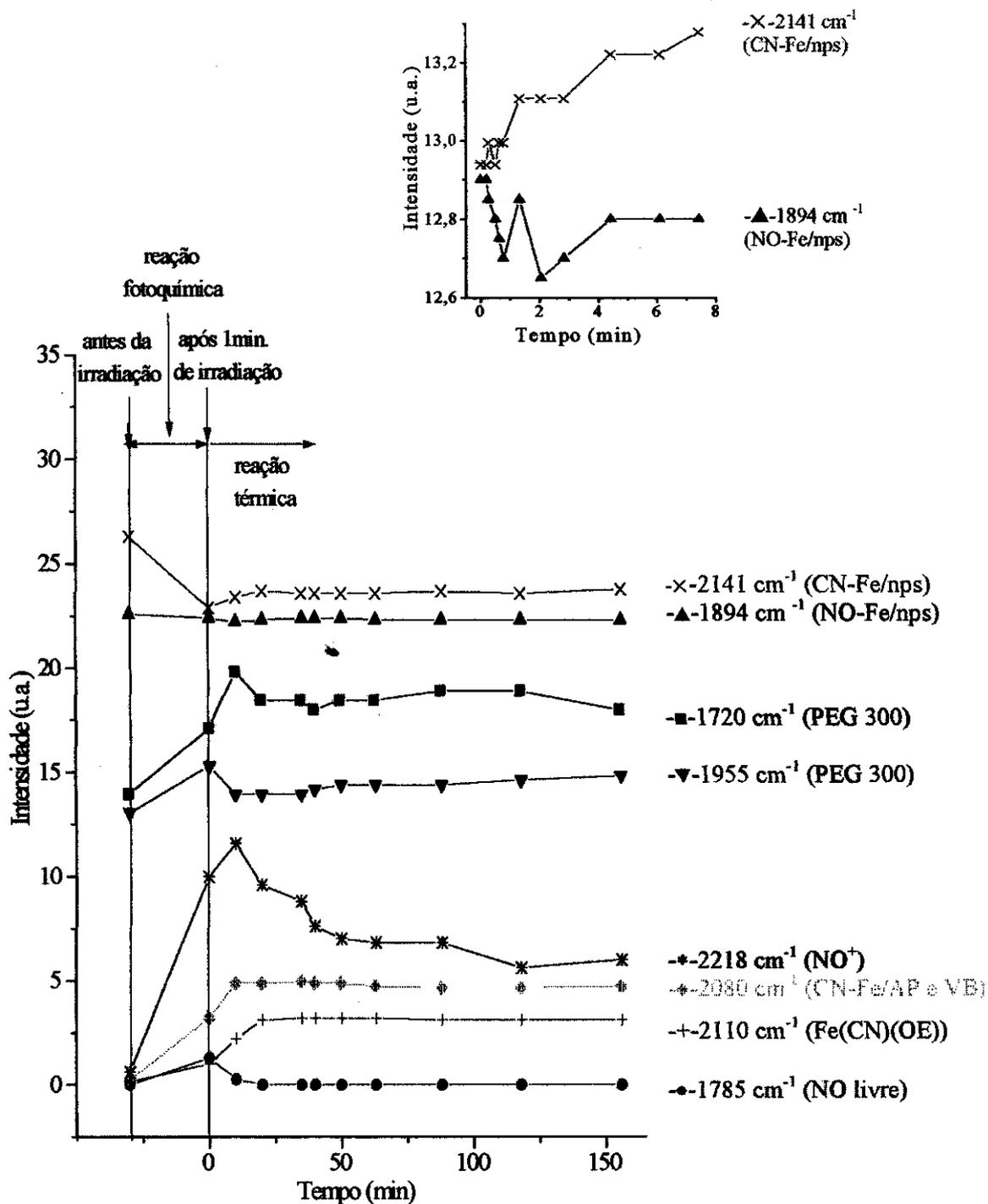


Figura 13. Reações térmicas ocorridas após o término da irradiação em solução de NPS em PEG 300. Variação das intensidades das bandas de absorção no IV antes e após 1 minuto de irradiação de uma solução 10% em massa, com luz policromática. Em detalhe, a variação das intensidades das bandas em 2141 e 1894 cm^{-1} . As intensidades foram multiplicadas por diferentes fatores para melhor visualização.

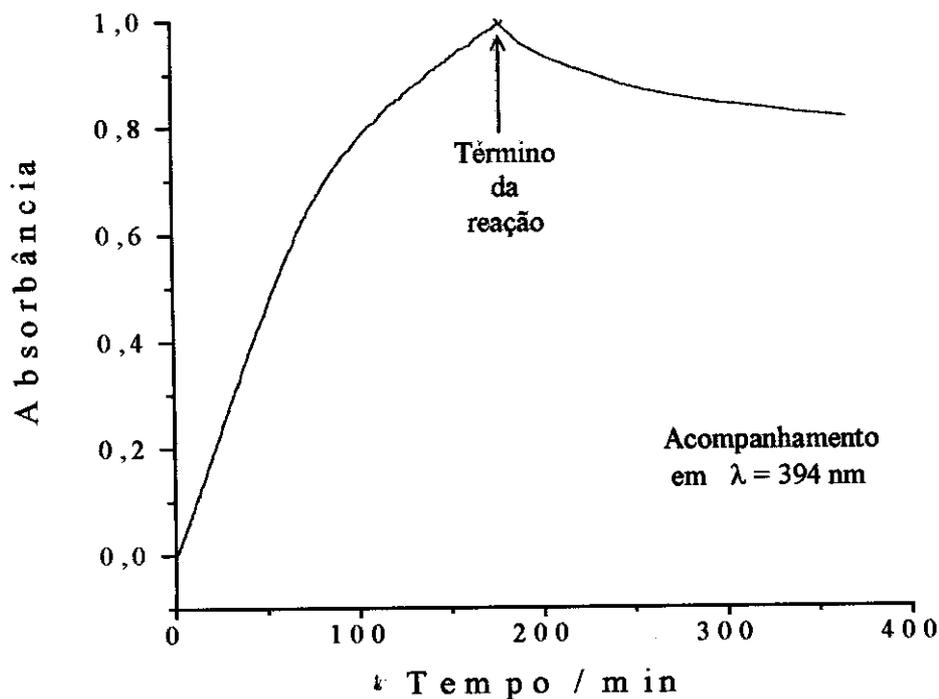


Figura 14. Curvas cinéticas das reações fotoquímica e térmica do NPS irradiado com luz UV/Vis em matriz de PEG 300 por um período de 180 min. Acompanhamento em 394 nm. Concentração 0,4% em massa.

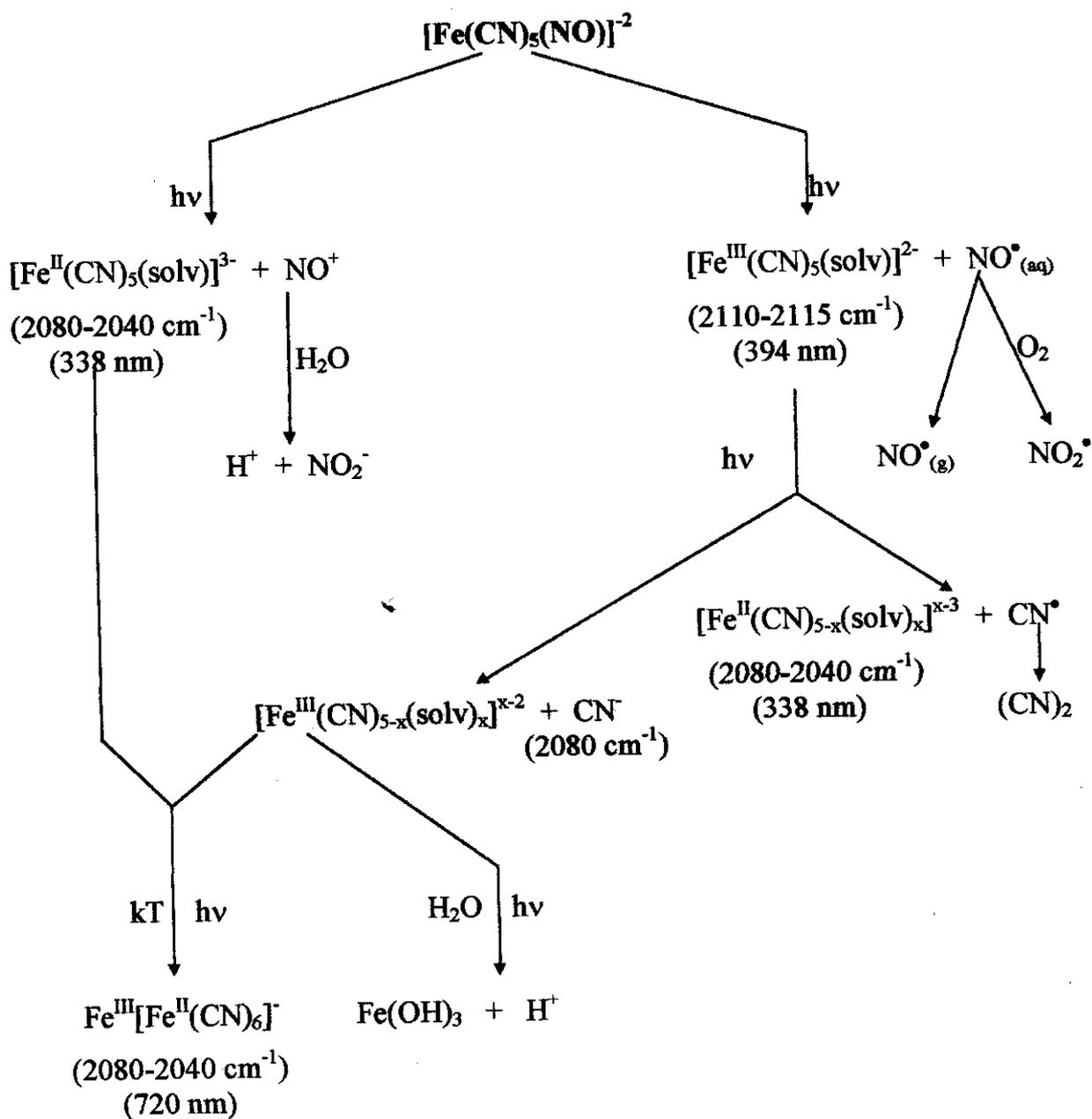
A figura 14 mostra o acompanhamento da banda do NPS em 394 nm durante e após a irradiação. Nota-se que após o término da irradiação (180 min) ocorre uma redução da intensidade desta banda, indicando também uma reversibilidade parcial na formação dos fotoprodutos.

Devido ao tempo de irradiação ter sido longo, pode-se assumir que todos os ligantes NO^\bullet e parte dos CN^- tenham sido ejetados, da primeira esfera de coordenação do NPS e que a maior parte do NO^\bullet se despreendeu da solução na forma gasosa. Portanto, a redução da intensidade da banda em 394 nm após a irradiação, pode ser associada à reversibilidade térmica da fotoejeção dos ligantes CN^- que retornam aos sítios de coordenação que haviam sido ocupados pelo solvente (OE). Este resultado está de acordo com a variação de intensidade observada na banda em 2110 cm^{-1} , mencionada anteriormente.

Conclusões

Nas irradiações sem o uso do monocromador os fotoprodutos primários do NPS tanto em soluções aquosas como em matrizes de PEG 300 são os complexos $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{solv})]^{2-}$ com a ejeção de NO^\bullet e $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{solv})]^{3-}$ com a ejeção de NO^+ . Os fotoprodutos secundários são os complexos AP e VB, formados tanto em reações térmicas como fotoquímicas.

O mecanismo geral das reações envolvidas na fotólise do NPS em matrizes de água e PEG 300 pode ser resumido no esquema 1.



Esquema 1 : Reações propostas para o mecanismo de fotodecomposição do NPS em soluções aquosas e em PEG 300 irradiadas com luz policromática. Os comprimentos de onda e números de onda correspondem às bandas identificadas no IV e UV/Vis, atribuídas às espécies acima. As setas azuis representam processos fotoquímicos, as setas vermelhas representam processos térmicos e as setas pretas representam processos que podem ser térmicos ou fotoquímicos. (solv) pode representar uma molécula de água ou uma unidade óxido de etileno.

2. FOTOSSENSIBILIDADE DE SOLUÇÕES DE NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM ÁGUA E EM PEG 300 EM RELAÇÃO AO COMPRIMENTO DE ONDA DE IRRADIAÇÃO

Introdução

Existem poucos trabalhos relacionados com a fotossensibilidade do NPS em relação ao comprimento de onda de irradiação. Jezowska-Trezebiatowska *et al.* (1967) fizeram irradiações utilizando uma fonte de luz monocromática e suas observações em $\lambda = 329$ nm indicaram a produção de Fe^{III} como produto da decomposição do NPS. Estes autores citaram, também, que a banda em 329 nm atribuída à transição $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ é fotoativa.

Wolfe e Swinehart (1975) observaram que em irradiações com $\lambda > 300$ nm ocorre produção do complexo de valência mista Azul da Prússia ($\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]$, AP), HCN e NO^\bullet . Notaram, também, que em irradiações prolongadas à temperatura ambiente, com $\lambda > 300$ nm ocorre formação de AP, NO^\bullet , $(\text{CN})_2$ e HCN. As irradiações com $\lambda = 366$ e 436 nm, levaram a formação de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$.

de Oliveira *et al.* (1995) fizeram irradiações com $\lambda > 230$ nm, utilizando filtros de vidro e detectaram a liberação de NO^\bullet e HCN através de espectrometria de massa. Observaram também, que a formação de $(\text{CN})_2$ ocorre após 150 s indicando que esta reação é secundária. Nas irradiações com $\lambda > 415$ nm detectaram NO^\bullet e HCN. A formação de $(\text{CN})_2$ só foi observada após 1400 s. Em irradiações com $\lambda > 430$ foi detectada apenas a liberação de NO^\bullet . Estes autores fizeram também o acompanhamento de irradiações com $\lambda > 430$ nm através de espectroscopia no UV/Vis e observaram a formação de espécies contendo Fe^{III} e Fe^{II} . A formação de AP foi observada após longos períodos de irradiação.

Através destes trabalhos pode-se observar que soluções aquosas de NPS são fotossensíveis podendo mudar seu comportamento de acordo com λ de irradiação. As irradiações com luz monocromática criam então, a possibilidade de favorecer a saída apenas do ligante NO, reduzindo-se a liberação de ligantes CN. Além disso, o manuseio

de soluções de NPS, em condições ambientes, implica o risco de intoxicação pelos ligantes CN liberados, surgindo então, a necessidade de uma avaliação da fotossensibilidade deste composto ao λ de irradiação.

Parte experimental

A metodologia de preparo das soluções e o sistema de irradiação utilizados já foram descritos anteriormente.

Os acompanhamentos cinéticos foram feitos coletando-se espectros em intervalos de 20 s, na região de 190 a 820 nm. A aquisição de espectros foi controlada pelo programa de cinética Multicell Kinetics Software - HP 89532K (Hewlett Packard).

Caracterização do espectro de emissão da lâmpada a vapor de Hg.

A velocidade de fotólise depende do λ e da intensidade de irradiação, por isso foi necessário caracterizar a lâmpada através de seu espectro de emissão (Fig. 15). Tal espectro foi obtido através do espectrofluorímetro Spex 500 M, no intervalo de 250 a 650 nm. Foi utilizado o guia líquido de luz e o filtro de água para reproduzir as condições de irradiação com luz policromática.

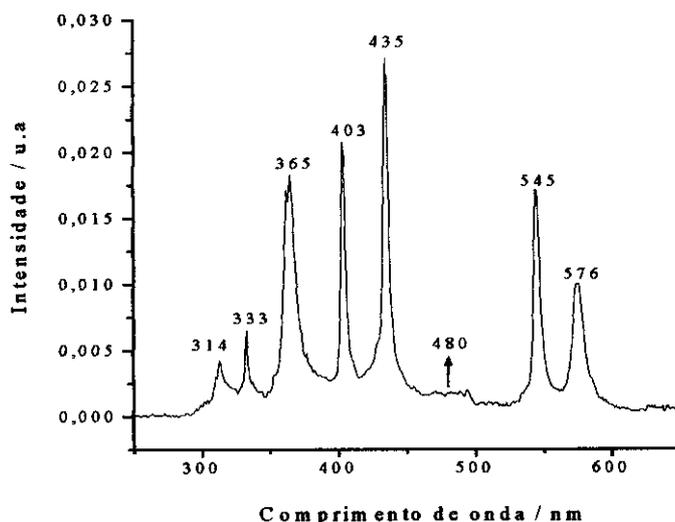


Figura 15. Espectro e emissão da lâmpada a vapor de Hg de 100 W utilizada nas irradiações.

A figura 15 mostra que os picos mais intensos ocorrem em 365, 403, 435 e 545 nm e que na região abaixo de 250 nm a intensidade de emissão é muito baixa. Isto é justificado pelo uso do guia de luz que absorve em $\lambda < 250$ nm e do filtro de água que absorve em $\lambda < 200$ nm. Apesar destas absorções, foi possível constatar que a lâmpada a vapor de Hg utilizada nas irradiações apresenta emissão em $\lambda=254$ nm (Fig. 16B). A intensidade detectada neste comprimento de onda mostrou-se baixa; porém, há possibilidade desta intensidade ser suficiente para promover transições eletrônicas associadas com as bandas de transferência de carga Fe \rightarrow CN do NPS nesta região, levando à ejeção de ligantes CN $^-$.

Para quantificar e observar a variação das intensidades de emissão, foram feitas medidas de radiância, durante alguns minutos, utilizando-se um radiômetro (Cole-Parmer mod. VLX-3W) com sensores para $\lambda = 254, 312$ e 365 nm (Figs. 16A e 16B).

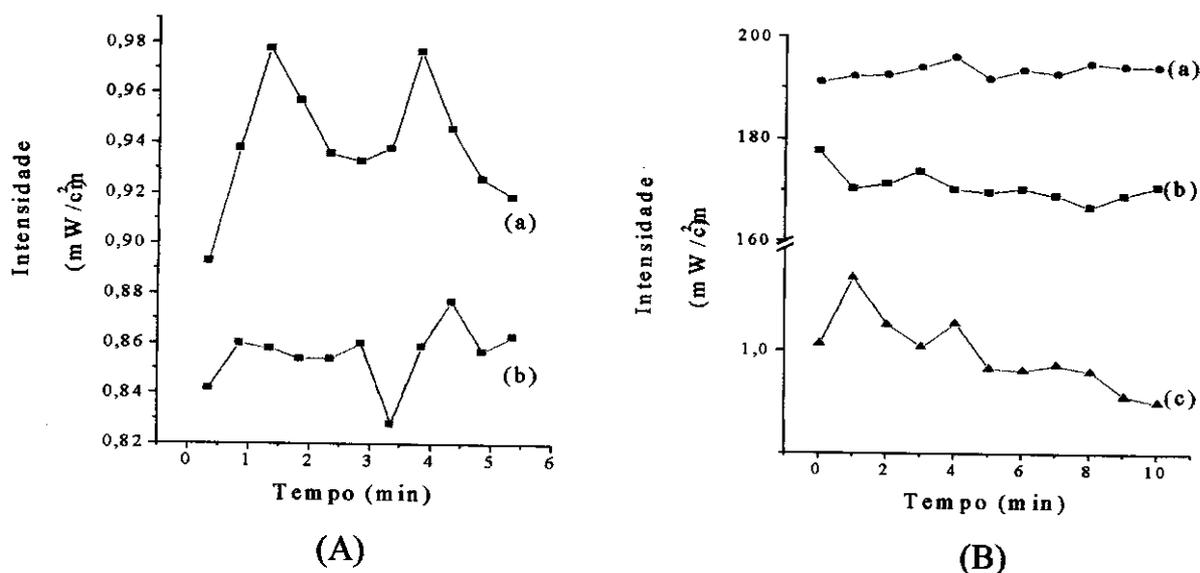


Figura 16. Variação da intensidade de radiação da lâmpada a vapor de mercúrio utilizada nas fotólises (A) luz monocromática, com a utilização de (a) sensor de $\lambda=312$ nm e (b) sensor de $\lambda=365$ nm, (B) luz policromática utilizando os sensores (a) 365 nm, (b) 312 nm e (c) 254 nm.

Através da comparação entre as intensidades de luz policromática e monocromática em $\lambda=312$ e 365 nm, verificou-se que o uso do monocromador causa grande redução nas intensidades.

Resultados e discussão

Caracterização de soluções de NPS em H₂O e em PEG 300 por espectroscopia na região do UV/Vis.

Os trabalhos relacionados com a interpretação do espectro eletrônico do NPS, mostram que há discordância sobre a atribuição das bandas e a ordem dos níveis de energia de seus orbitais moleculares. Tais atribuições diferem devido ao método de cálculo utilizado por cada autor. Neste trabalho, foram adotadas as atribuições feitas por Manoharan e Gray (1966 e 1967). O método de cálculo utilizado por estes autores é denominado "self-consistent charge and configuration-molecular orbital" (SCCC-MO).

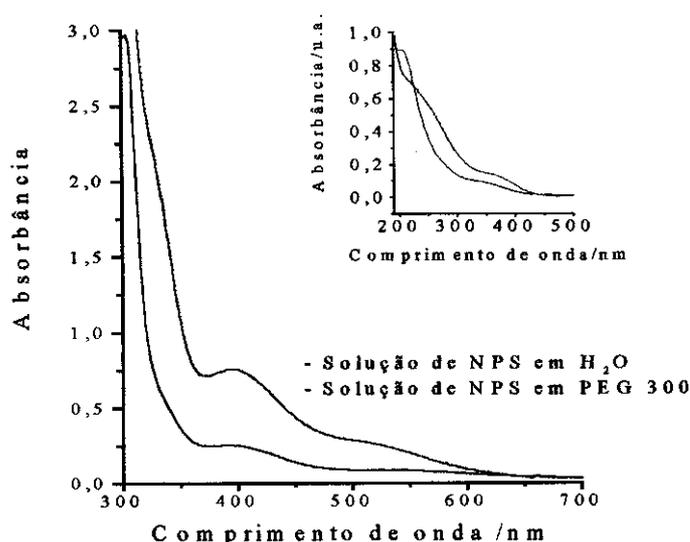


Figura 17. Espectros de absorção de soluções de NPS (0,4 % em massa) em H₂O e em PEG 300 nas região do UV/Vis. Detalhe: espectro de soluções diluídas (0,001% em massa)

A figura 17 mostra as bandas de transferência de carga Fe→NO na região de 300 a 700 nm. As absorções abaixo de 350 nm, atribuídas a transições internas e de transferência de carga Fe→CN (detalhe na Fig. 17), aparecem apenas em soluções muito diluídas devido ao elevado coeficiente de absorção molar dessas bandas.

O espectro no UV/Vis do NPS possui uma banda fraca em 394 nm, e uma muito intensa em 198 nm. Possui também quatro ombros, um em 498 nm e três na região de comprimentos de onda menores em 330, 265 e 238 nm.

As transições observadas na região do visível são de energia relativamente baixa e ocorrem dos orbitais moleculares ocupados de maior energia (HOMO) $6e$ e $2b_2$, para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) $7e(\pi^*NO)$ e para os três próximos LUMOs $3b_1$, $5a_1$ e $8e$. As atribuições destas bandas e ombros estão na tabela 4.

A comparação entre as duas matrizes (Fig. 17) mostra que não há deslocamento significativo da banda $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(NO)$. Apesar da incerteza na posição dos máximos é possível que a banda $d_{xy} \rightarrow \pi^*(NO)$ apresente um efeito batocrômico na matriz de PEG 300 (Tab. 4).

Tabela 4. Posições e atribuições das bandas do espectro de absorção do NPS, em soluções de PEG 300 e de H_2O , na região do UV/Vis.

Solução aquosa *	λ máx/nm		Atribuição **
	Solução aquosa (Experimental)	Solução em PEG 300	
498	ca. 510	ca. 520	$d_{xy} \rightarrow \pi^*(NO)$ ($2b_2 \rightarrow 7e$)
394	ca. 396	ca. 394	$d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(NO)$ ($6e \rightarrow 7e$)
330	338	338	$d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ ($2b_2 \rightarrow 3b_1$)
265	-	-	$d_{xy} \rightarrow d_z^2$ ($2b_2 \rightarrow 5a_1$)
238	-	-	$d_{xy,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ ($6e \rightarrow 3b_1$)
200	202	-	$d_{xy} \rightarrow \pi^*(CN)$ ($2b_2 \rightarrow 8e$)

* de Oliveira , 1995

** Manoharam e Gray 1966

O ombro que aparece em 498 nm é atribuído à transição $2b_2 \rightarrow 7e$ ($d_{xy} \rightarrow \pi^*NO$), de transferência de carga. A banda em 394 nm também é uma banda de transferência de carga dos orbitais moleculares $6e \rightarrow 7e$ ($d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*NO$); porém, é mais intensa que o ombro em 498 nm, devido às características de simetria destes orbitais. O orbital $2b_2$ possui 84,5% de caráter d_{xy} , 13,9% de πCN e 1,6% de π^*CN , o orbital $6e$ possui 24,8% de caráter π^*NO e pequenas porcentagens de πCN , π^*CN e σCN e o orbital $7e$ possui

72.5% de caráter $\pi^*\text{NO}$ (Manoharam e Gray, 1966). Portanto, a probabilidade da transição $2b_2 \rightarrow 7e$ ocorrer é menor do que a probabilidade da transição $6e \rightarrow 7e$ ocorrer, uma vez que a integral de sobreposição entre os orbitais $2b_2$ e $7e$ é menor que entre $6e$ e $7e$. Os três ombros na região de menor comprimento de onda se devem às transições internas d-d, que são proibidas devido à pequena sobreposição destes orbitais e portanto, aparecem como ombros. A banda intensa em 198 nm é uma banda de transferência de carga do orbital molecular $2b_2(d_{xy}) \rightarrow 8e (\pi^*\text{CN})$.

Análise das velocidades iniciais de fotólise

A fotossensibilidade do NPS, em solução aquosa com 0,4% em massa, foi verificada através da comparação entre as velocidades iniciais (v_i) de decomposição, calculadas a partir das curvas cinéticas de fotólise em diferentes λ s de irradiação. Para o cálculo das v_i , considerou-se como aproximação, a linearização dos trechos iniciais das curvas exponenciais de $A \times t$, isto é, $v_i = \Delta A/\Delta t$. Estes trechos correspondem a uma extensão de reação de aproximadamente 10%. Os valores de v_i nestes trechos foram obtidos por regressão linear dos pontos da curva. Para permitir comparações entre escalas de absorvância diferentes, estas escalas foram normalizadas. Os valores de absorvância normalizada (A_N) foram obtidos através da equação:

$$A_N = \frac{A_t - A_i}{A_f - A_i} \quad (27)$$

onde A_t , A_i e A_f são as absorvâncias nos tempos t , inicial e final respectivamente.

As v_i de fotólise foram obtidas em onze λ s de irradiação diferentes, a saber: 314, 333, 365, 403, 435, 545, 576 nm, que correspondem aos picos do espectro de emissão da lâmpada e 420, 456, 466 e 480 nm que correspondem a vales de intensidade baixa entre os picos de 403, 435 e 545 nm (Fig. 18B).

A figura 18A mostra uma comparação entre o perfil de variação das v_i e o espectro de absorção do NPS em água. Em toda a faixa de λ s de irradiação, as transições $d_{xy} \rightarrow d_{z^2}$ (265 nm), $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ (338 nm), $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ (394 nm) e $d_{xy} \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ (498 nm) estão

sendo promovidas. Destas, as transições Fe→NO, tem probabilidade de levar a uma maior taxa de fotoejeção de NO*. Como o aumento da v_i monitorada em 394 nm, está associada com a fotoejeção de NO* com formação de espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{H}_2\text{O})_x]^{x-2}$, os valores mais altos de v_i no intervalo de 365 - 456 nm podem ser associados a esta reação. Os valores mais baixos de v_i em 314 e 333 nm podem ser atribuídos à menor intensidade de emissão da lâmpada nestes λ s (Fig. 18B) e à menor excitação das transições Fe→NO.

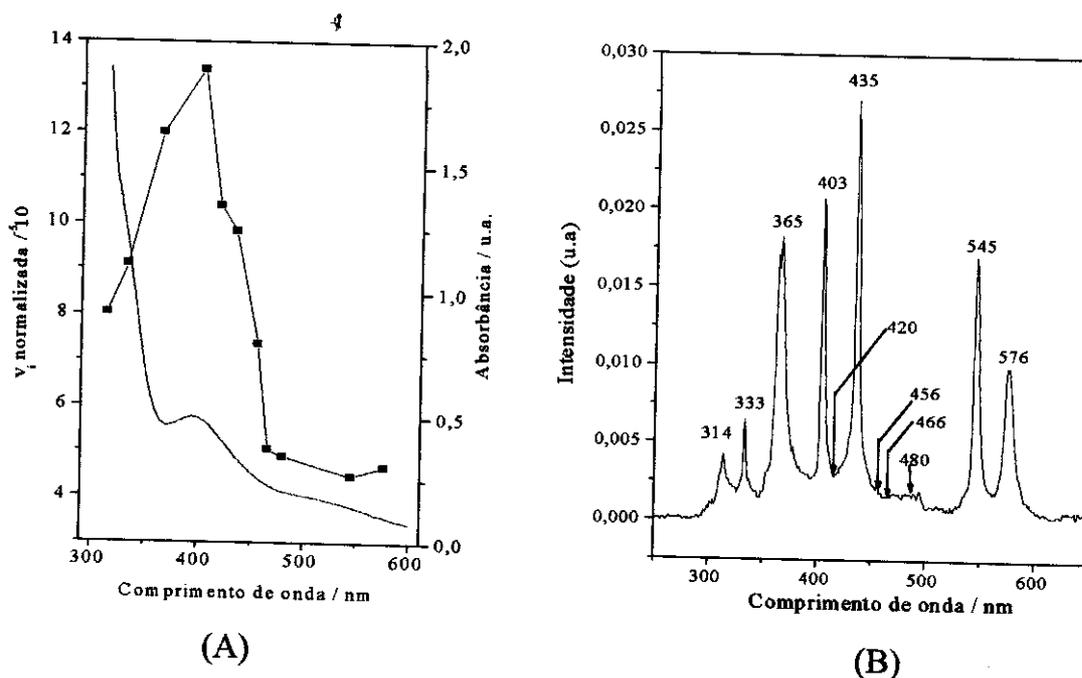


Figura 18. (A) Comparação das velocidades iniciais de fotólise em soluções aquosas de NPS 0,4% em função do λ de irradiação (-■-) com espectro de absorção de uma solução aquosa de NPS 0,4% em massa (—) e (B) Espectro de emissão da lâmpada a vapor de Hg com indicação dos λ de irradiação utilizados.

Pode-se observar na figura 18A que a irradiação da banda do NPS em 498 nm, atribuída à transição $2b_2 \rightarrow 7e$ ($d_{xy} \rightarrow \pi^* \text{NO}$), induz uma menor fotoejeção de NO*.

365, 403 e 435 são os picos de emissão mais intensos da lâmpada. A irradiação nestes λ s leva também valores de v_i altos (Fig. 18A). Porém, a magnitude dos valores de v_i nesta faixa não é proporcional apenas à intensidade dos picos de emissão. Verifica-se que a irradiação em $\lambda = 420$ nm, que é um vale entre 403 e 435 nm, leva a uma v_i maior do que a obtida em 435 nm que é o pico mais intenso. A irradiação em 456 nm, onde a

sendo promovidas. Destas, as transições Fe→NO, tem probabilidade de levar a uma maior taxa de fotoejeção de NO[•]. Como o aumento da v_i monitorada em 394 nm, está associada com a fotoejeção de NO[•] com formação de espécies [Fe^{III}(CN)_{5-x}(H₂O)_x]^{x-2}, os valores mais altos de v_i no intervalo de 365 - 456 nm podem ser associados a esta reação. Os valores mais baixos de v_i em 314 e 333 nm podem ser atribuídos à menor intensidade de emissão da lâmpada nestes λs (Fig. 18B) e à menor excitação das transições Fe→NO.

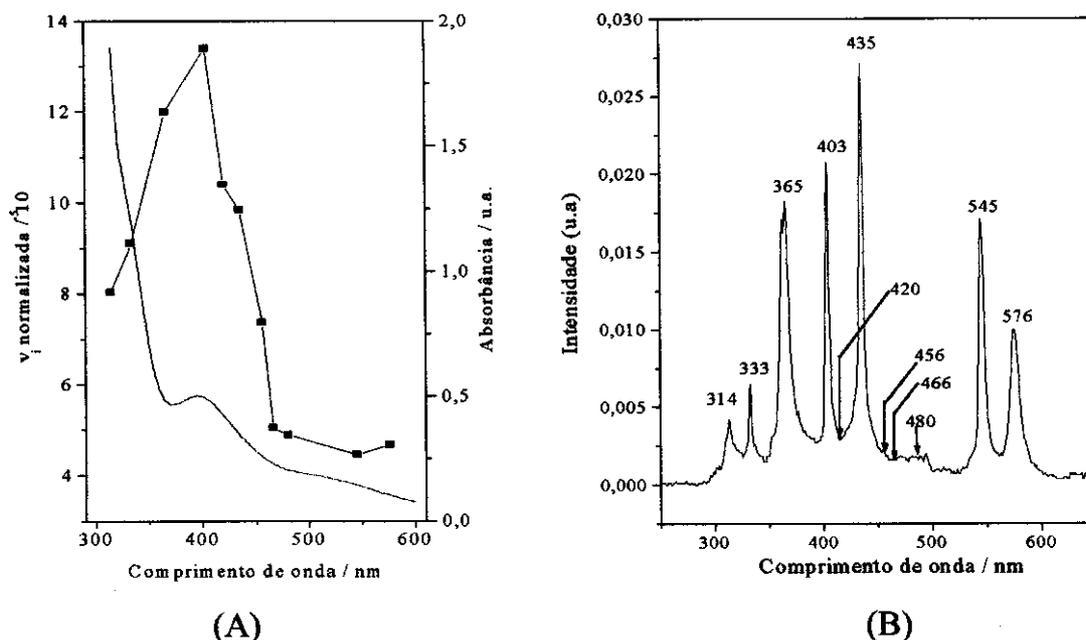


Figura 18. (A) Comparação das velocidades iniciais de fotólise em soluções aquosas de NPS 0,4% em função do λ de irradiação (-■-) com espectro de absorção de uma solução aquosa de NPS 0,4% em massa (—) e (B) Espectro de emissão da lâmpada a vapor de Hg com indicação dos λ de irradiação utilizados.

Pode-se observar na figura 18A que a irradiação da banda do NPS em 498 nm, atribuída à transição 2b₂ → 7e (d_{xy}→π*NO), induz uma menor fotoejeção de NO[•].

365, 403 e 435 são os picos de emissão mais intensos da lâmpada. A irradiação nestes λs leva também valores de v_i altos (Fig. 18A). Porém, a magnitude dos valores de v_i nesta faixa não é proporcional apenas à intensidade dos picos de emissão. Verifica-se que a irradiação em λ = 420 nm, que é um vale entre 403 e 435 nm, leva a uma v_i maior do que a obtida em 435 nm que é o pico mais intenso. A irradiação em 456 nm, onde a

emissão é também baixa, leva a uma v_i também relativamente alta. Por fim, a irradiação em 480 nm, de intensidade baixa, leva também a uma v_i mais alta do que as obtidas nas irradiações em 545 e 576 nm, de intensidade mais alta.

De forma geral, na região de 365 a 576 nm pode-se observar que o perfil da curva de v_i se assemelha ao espectro de absorção do NPS. Estes resultados mostram que os valores de v_i com absorbâncias normalizadas conseguem refletir a fotossensibilidade das soluções aquosas de NPS.

A constatação de que a excitação da banda em 498 nm, atribuída à transição $2b_2 \rightarrow 7e$ ($d_{xy} \rightarrow \pi^*NO$) leva a uma menor fotoejeção de NO do que a excitação da banda em 394 nm, pode ser compreendida considerando-se que: (a) o orbital $2b_2$ possui cerca de 84,5% de caráter d_{xy} , 13,9% de πCN e 1,6% de π^*CN e (b) o grupo nitrosila está orientado em torno do eixo z. Assim, o orbital molecular $2b_2$ não interage com o grupo nitrosila no estado fundamental, causando uma redução na probabilidade desta transição, não afetando de forma efetiva a força da ligação Fe-NO.

A banda em 394 nm é atribuída à transição $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*NO$. Nesta transição ocorre a transferência do elétron de um orbital predominantemente localizado no metal 6e (61% $d_{xz,yz}$; 25% π^*NO) para um orbital 7e que está centralizado principalmente no ligante nitrosila (23% $d_{xz,yz}$; 73% π^*NO). É esperado que o orbital 6e apresente grande interação com o grupo nitrosila no estado fundamental e que a probabilidade da transição de 6e para 7e seja grande, devido simetria destes dois orbitais. Dessa forma, a transição responsável pela banda em 394 nm deve induzir uma maior ejeção de NO^* . Estes resultados permitem confirmar experimentalmente que a transição eletrônica mais fotoativa do NPS (em relação a liberação de NO^*) é a $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^*NO$ em 394 nm.

Análise das variações espectrais

As irradiações feitas em todos os picos de emissão da lâmpada e em alguns λ s com menor intensidade mostram que as alterações espectrais durante a fotólise do NPS em soluções aquosas, dependem do comprimento de onda de irradiação (Fig. 19).

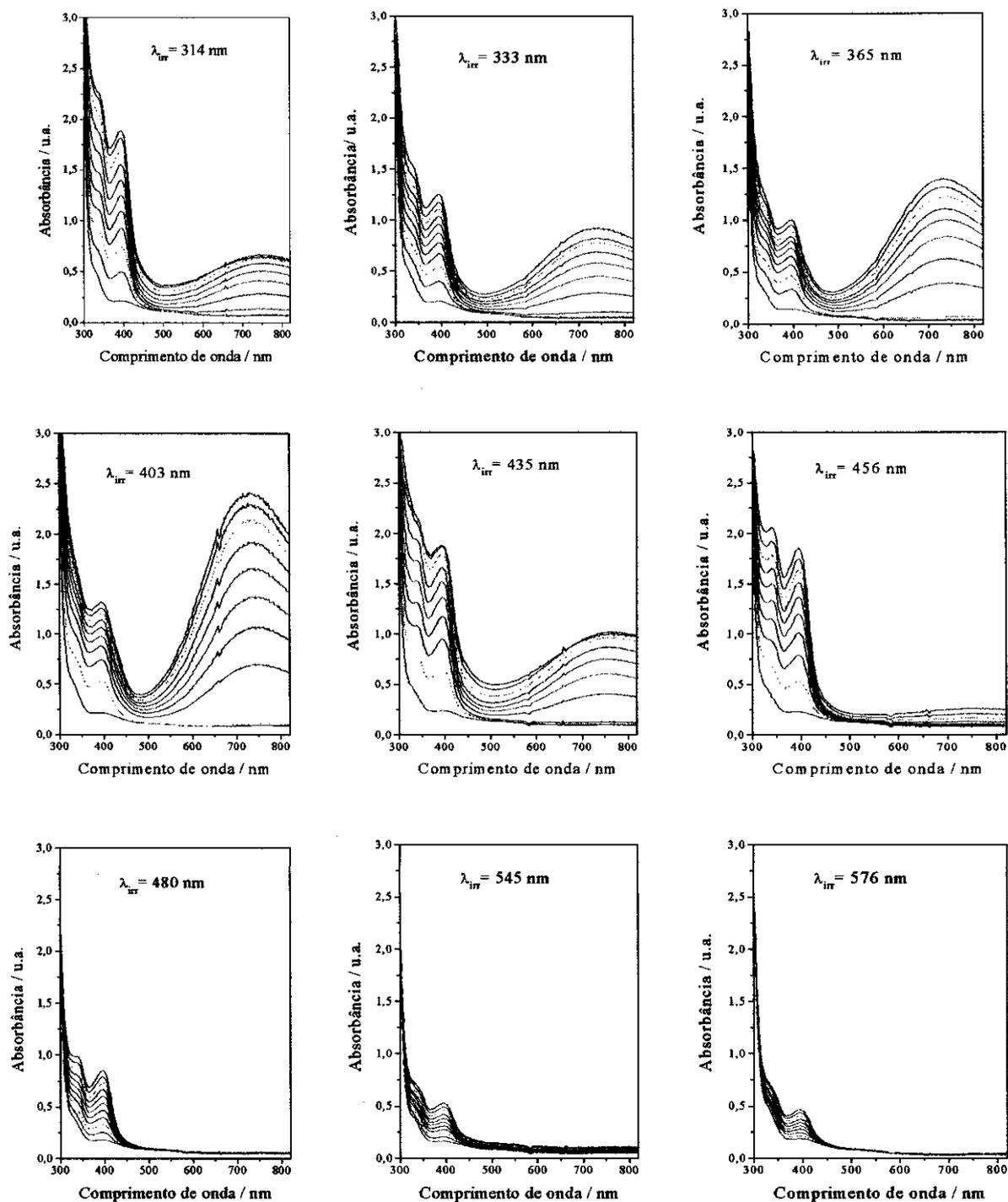


Figura 19. Variações espectrais obtidas durante a fotólise do NPS em soluções aquosas irradiadas com luz monocromática em 314, 333, 365, 403, 435, 456, 480, 545 e 576 nm. Intervalo entre espectros: 60 s.

Observou-se que apesar do uso do monocromador, não é possível induzir transições eletrônicas específicas isoladamente, devido à forte sobreposição das bandas do espectro

no UV/Vis. Porém, a diferença no comportamento das variações espectrais indica que há possibilidade de favorecer a formação de determinadas espécies controlando-se o λ de irradiação.

Em todas as irradiações de soluções aquosas de NPS foi observado o crescimento das bandas em 338 e 394 nm. Em irradiações com λ abaixo de 480 nm foi observado também o aparecimento de uma nova banda em 720 nm, indicando que nestes casos há formação de complexos como o Azul da Prússia ou Verde de Berlim através de reações secundárias. Com a comparação destas variações espectrais, pode-se concluir que o Azul da Prússia e o Verde de Berlim não são produzidos apenas termicamente. Provavelmente a formação destes complexos envolve processos fotoquímicos, já que apenas a presença de grandes quantidades de espécies contendo íons Fe^{III} e Fe^{II} , não leva à formação das maiores quantidades destes complexos, como mostra as irradiações feitas em $\lambda = 314$ e 456 nm. Nas variações espectrais em que se observa o surgimento da banda intensa em 720 nm, nota-se também uma redução no crescimento das bandas em 338 e 394 nm, devido ao consumo das duas espécies responsáveis por estas bandas. Estes resultados mostram que apenas nas irradiações com $\lambda \geq 480$ nm, não ocorre formação (detectável) de complexos AP e VB resultantes da formação de $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{H}_2\text{O})_x]^{x-3}$ e $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{H}_2\text{O})_x]^{x-2}$, confirmando que a formação destes complexos ocorre fotoquimicamente.

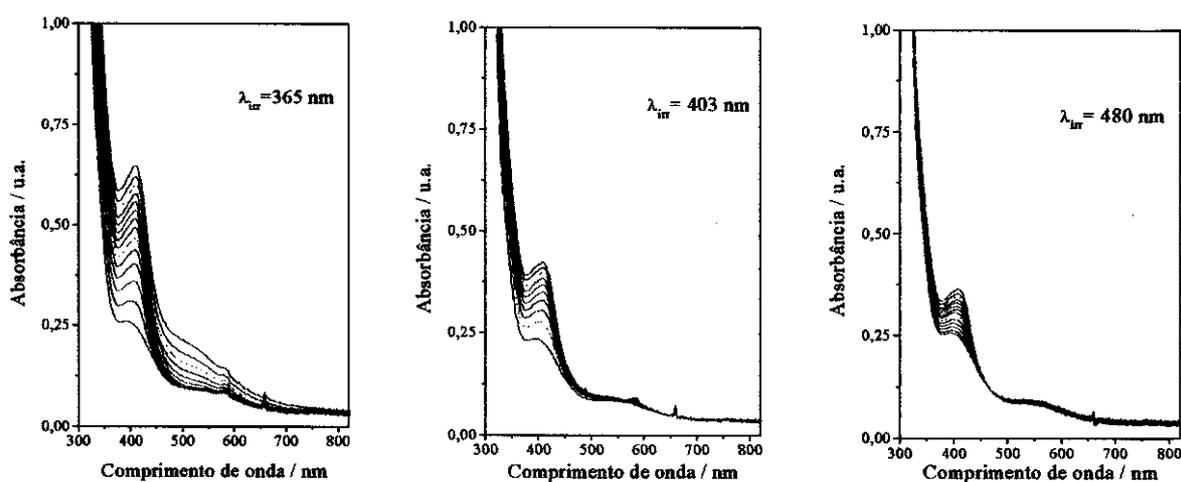


Figura 20. Variações espectrais obtidas durante a fotólise do NPS em soluções de PEG 300 irradiadas com o uso do monocromador posicionado em $\lambda = 365, 403$ e 480 nm. Intervalo entre espectros: 60 s.

A figura 20 mostra as alterações espectrais de soluções de NPS 0,4% em PEG 300 obtidas nas irradiações com o uso do monocromador.

Nota-se diferenças entre o comportamento das variações espectrais em H₂O e em PEG 300 (Fig. 20). Em todos os λ_s de irradiação ocorre o crescimento da banda em 394 nm, mostrando que em matrizes de PEG 300 também ocorre a formação de espécies $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5(\text{solv})]^{2-}$. Porém em nenhum λ de irradiação foi observado o surgimento da banda em 720 nm, o que mostra que não ocorre a formação de Azul da Prússia ou Verde de Berlim. A ausência do ombro em 338 nm, reforça esta evidência. Essa diferença de comportamento na matriz de PEG 300 em relação a soluções aquosas, mostra um efeito importante da matriz no mecanismo de fotólise de NPS. Como observado no item anterior, este efeito está associado com a redução da formação de espécies Fe^{II} na matriz de PEG 300.

Conclusões

A análise das v_i de fotólise com o uso do monocromador, em soluções aquosas de NPS permitiu confirmar experimentalmente que a transição eletrônica mais fotoativa do NPS (em relação à liberação de NO^{\bullet}) é a $d_{xz,yz} \rightarrow \pi^* \text{NO}$ em 394 nm. A comparação das variações espectrais obtidas nas fotólises de soluções aquosas de NPS, permite concluir que o AP e o VB são produzidos tanto térmica como fotoquimicamente. As irradiações de soluções de NPS em PEG 300 levam à formação de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$ e a uma redução na formação de $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-3}$ e CN^{\bullet} . Esta diferença de comportamento das variações espectrais observada na matriz de PEG 300 em relação a soluções aquosas, mostra um efeito importante da matriz no mecanismo de fotólise do NPS.

3. VERIFICAÇÃO DO EFEITO DA MATRIZ NAS CINÉTICAS DE FOTODECOMPOSIÇÃO DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO EM H₂O E EM PEG 300

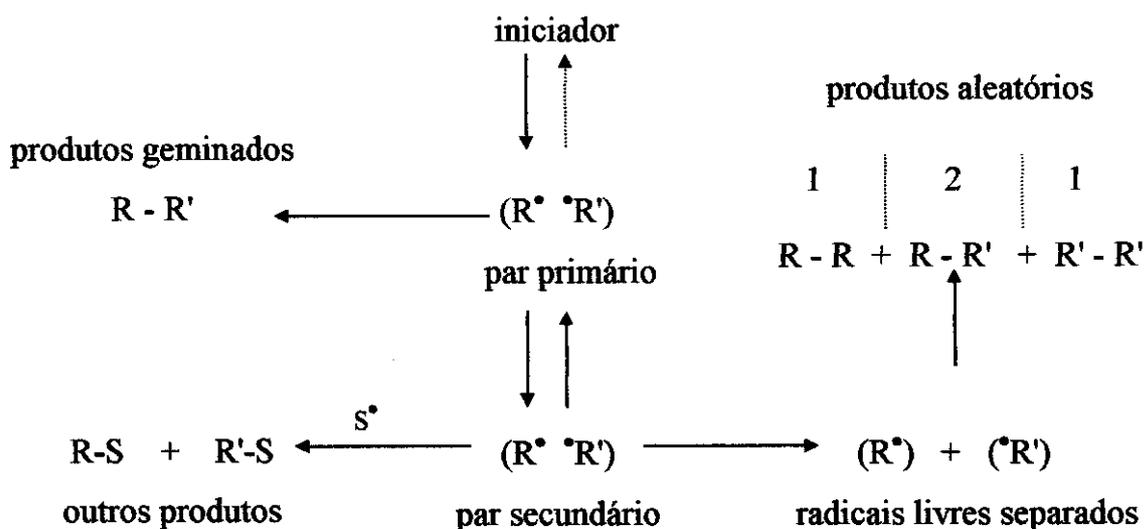
Introdução

Em processos fotoquímicos a presença do solvente pode reduzir a energia da molécula por solvatação e também afetar a intensidade da energia absorvida nas transições, especialmente as consideradas proibidas. Isso se deve à perturbações produzidas pela proximidade das moléculas do solvente. Em relação às espécies eletronicamente (ou vibracionalmente) excitadas, a presença do solvente pode causar um grande aumento na probabilidade de supressão física, devido ao aumento do número de colisões moleculares. Além disso, pode tornar o processo de supressão química (remoção da espécie excitada por reação química com o solvente), competitivo com o processo de fotodissociação, principalmente em processos que envolvam formação de radicais (Wayne, 1988).

Além do efeito de solvatação, a presença do solvente pode impor restrições difusionais e de mobilidade ao soluto, durante o curso da reação fotoquímica. A influência destas restrições na reatividade do soluto pode ser difícil de se detectar. Qualquer solvente terá um efeito sobre a reatividade do soluto, porém a magnitude das interações e as suas conseqüências podem ser imperceptíveis. Um efeito restritivo muito comum nas reações de decomposição em solução é o chamado "efeito gaiola".

A primeira constatação do "efeito gaiola" foi descrita há mais de 60 anos por Franck e Rabinowitch (1936). Foi observado que o processo de fotodissociação é reduzido em soluções se comparado com o estado gasoso. Essa redução foi atribuída ao aumento no número de colisões entre o par de radicais formados. O aumento na quantidade de colisões se deve à redução da probabilidade das partículas encontrarem um espaçamento suficientemente grande, entre as moléculas do solvente para poderem escapar da "gaiola" imposta pelo solvente, evitando a colisão entre o par de radicais formados inicialmente. O termo "efeito gaiola" é freqüentemente mencionado quando referido ao modelo sugerido por Noyes (1955). Este modelo prevê três processos para a formação do dímero (R-R')

em solução (Esquema 3). Estes processos são: (1) a partir de pares primários ($R^{\bullet} \bullet R'$) que não conseguiram se afastar; (2) a partir de pares secundários que se afastaram até certo ponto e retornaram; (3) a partir de pares formados de radicais livres que conseguiram se separar na solução.



Esquema 3. Modelo do "efeito gaiola" proposto por Noyes (1955).

Os dois primeiros processos levam exclusivamente ao produto de combinação formado de fragmentos da molécula original, enquanto o terceiro resulta na mistura aleatória de dímeros simétricos e assimétricos. Noyes, designou a soma dos dois primeiros processos como "combinação geminada" para distinguí-los dos eventos aleatórios que podem levar a formação do mesmo produto. Existem muitos resultados que certamente refletem a existência do fenômeno amplamente designado como "efeito gaiola", mas a definição precisa das características do solvente que determinam esta propriedade nem sempre é possível.

O modelo elaborado por Noyes dá grande ênfase à distância inicial (r_0) que separa o par de radicais, logo após a sua formação. Este modelo prevê que em sistemas com viscosidade constante, r_0 deve aumentar conforme a redução do comprimento de onda da luz absorvida, ou seja, r_0 deve depender do excesso de energia dos fragmentos. Nos processos fotoquímicos esse excesso de energia deve ser maior que nos processos

térmicos. Assim, o "efeito gaiola" deve ser mais pronunciado em reações fotoquímicas do que em reações térmicas.

É esperada uma diferença dos efeitos de solvatação e de restrições difusionais em matrizes de água e de PEG 300, pois estes dois solventes apresentam polaridade e viscosidade diferentes. Estas características podem afetar a estabilidade fotoquímica do NPS em relação à ejeção do ligante NO, refletindo-se nas cinéticas de fotodecomposição. Com o objetivo de verificar a diferença do efeito de solvatação do NPS em algumas matrizes, foi feita a caracterização deste complexo em água, em glicerina, em etileno glicol e em PEG 300, 600 e 900, através de espectroscopia no IV. Visando observar o efeito da restrição difusional na fotólise do NPS, foram feitos acompanhamentos cinéticos por espectroscopia no UV/Vis e o cálculo das constantes de velocidade de fotólise de soluções de NPS em água e em PEG 300.

Parte experimental

A metodologia de preparo das soluções e o sistema de irradiação utilizados já foram descritos anteriormente.

Os acompanhamentos cinéticos também foram feitos coletando-se espectros em intervalos de 20 s, na região de 190 a 820 nm. A aquisição de espectros foi controlada pelo programa de cinética Multicell Kinetics Software - HP 89532K (Hewlett Packard). As constantes de velocidade de primeira ordem foram obtidas através do ajuste de curvas cinéticas aos dados experimentais de decaimento de absorbância, utilizando-se os métodos Levenberg - Marquart e Simplex do programa gráfico Microcal Origin - versão 4.1 (Microcal Software Inc.).

Resultados e Discussão

A figura 21 mostra os espectros no IV do NPS em matrizes de H₂O e PEG 300.

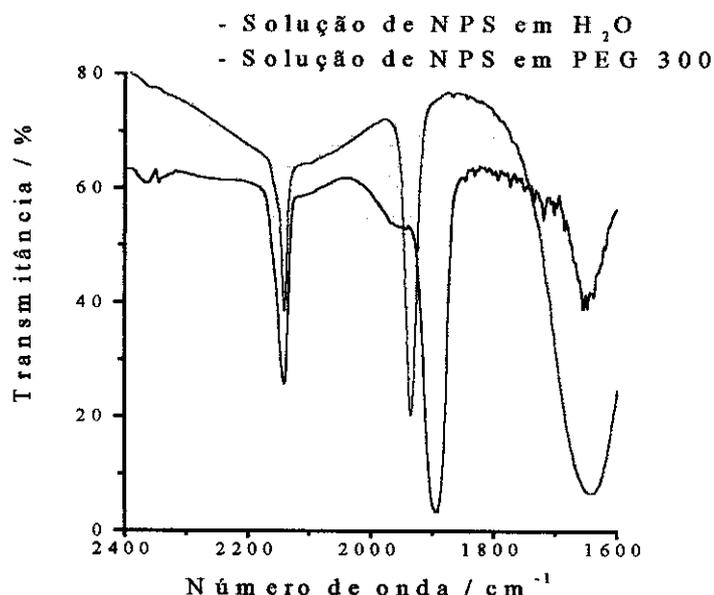


Figura 21. Espectros de absorção de soluções de NPS em H₂O e em PEG 300 nas regiões do IV.

Enquanto a posição da banda de estiramento C-N permanece praticamente inalterada nos dois solventes (*ca.* 2141 cm⁻¹), observa-se que a banda de estiramento N-O sofre um grande deslocamento (42 cm⁻¹) ao se passar de H₂O para PEG 300. A observação da posição destas bandas em outros solventes, mostra que há uma tendência geral de deslocamento da banda de estiramento N-O para frequências menores com a diminuição da polaridade do solvente (Tab. 5). Este efeito pode ser atribuído ao alto grau de retro-doação apresentado pelo ligante NO. O ferro se coordena aos ligantes CN⁻ e NO[•] através de ligações σ , onde ele atua como receptor de elétrons. A baixa eletronegatividade do ferro e o caráter de receptor π dos ligantes induzem o metal a doar elétrons d_{π} para o orbital π^* do CN⁻ e do NO[•] (Manoharam e Gray 1966, Swinehart, 1967).

É esperado que o NO[•] possua maior caráter de receptor π do que o CN⁻, devido ao orbital π^* NO ser consideravelmente mais estável do que o π^* CN. Esta estabilidade

facilita a acomodação de elétrons, tornando maior a retro-doação ao NO do que ao CN. O efeito de retro-doação aumenta a densidade eletrônica no NO, fazendo com que este ligante seja afetado de uma forma intensa pelas interações intermoleculares com o solvente.

Tabela 5. Posições e atribuições das bandas do espectro de absorção do NPS, em soluções de PEG 300 e de H₂O, na região do IV.

matriz	estiramento C-N (ν cm ⁻¹)	estiramento N-O (ν cm ⁻¹)
H ₂ O (literatura)*	2142	1937
H ₂ O (experimental)	2142	1936
Glicerina	2143	1919
PVA (literatura)*	2142	1915
PEG 300	2141	1894
PEG 600	2139	1890
PEG 900	2139	1890

* (de Oliveira, 1995)

O efeito causado pelo solvente pode assim estar associado a diferenças na densidade de carga elétrica no NO, induzidas pela interação dipolar entre o NO e os elétrons livres dos oxigênios dos diferentes solventes.

Para verificar o efeito da matriz na velocidade de fotólise do NPS, foram comparadas as v_i (as velocidades iniciais foram normalizadas seguindo a equação 27),

obtidas nas irradiações do NPS em matrizes de H₂O e de PEG 300. Para eliminar o efeito causado pela diferença de escalas, os valores de v_i foram normalizados.

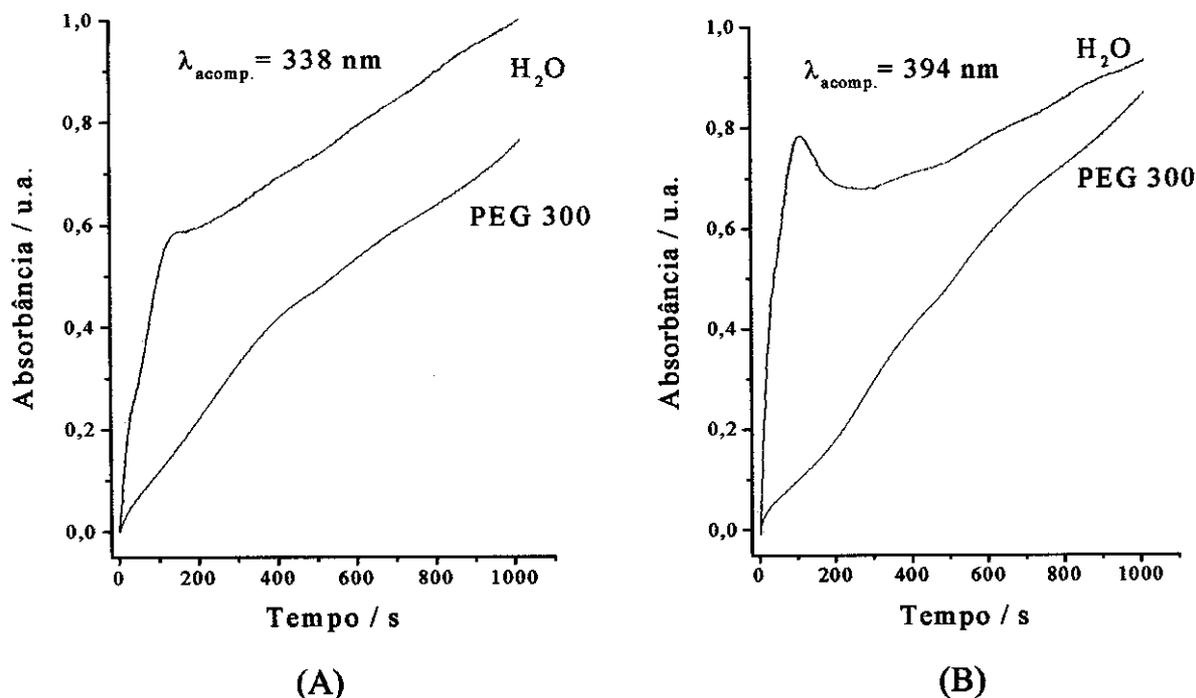


Figura 22. Curvas cinéticas de fotólise de solução de NPS em H₂O e em PEG 300 irradiada com luz policromática com (A) acompanhamento em 338 nm e (B) acompanhamento em 394 nm. $\lambda_{\text{acom.}}$ representa o comprimento de onda em que foram obtidas as curvas cinéticas.

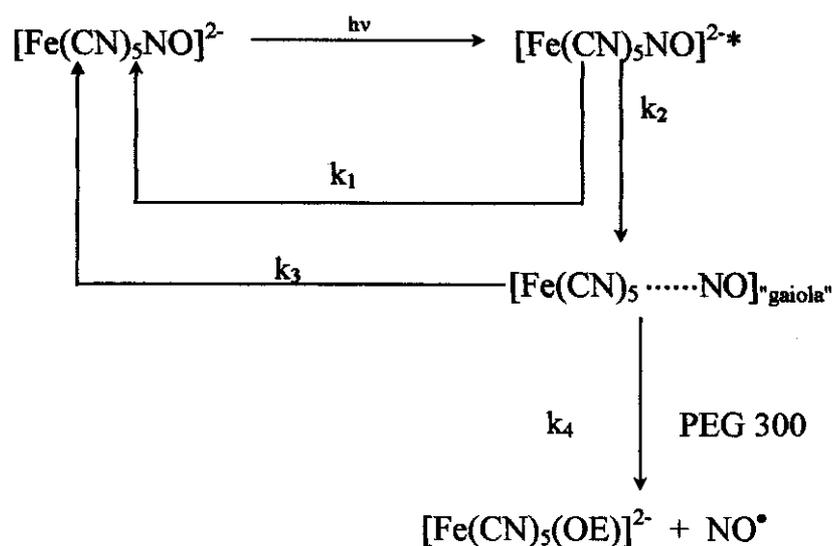
As irradiações realizadas com o uso do monocromador mostraram que o λ de irradiação causa diferenças nas variações espectrais, porém as v_i não apresentaram diferenças significativas. Essa situação se altera nas irradiações feitas sem o uso do monocromador onde se pode observar diferenças significativas tanto nas v_i (Tab. 6) como no comportamento das curvas cinéticas (Fig. 22). Os acompanhamentos do crescimento das bandas em 338 e 394 nm, atribuídas à formação de espécies $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-3}$ e $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{solv})_x]^{x-2}$ respectivamente, mostram que a matriz de PEG 300 causa uma redução na formação destas duas espécies, isto é, nesta matriz a ejeção dos ligantes ocorre em menor extensão. O NO^\bullet e CN^\bullet são igualmente ejetados nas duas matrizes, porém devido a restrições difusionais impostas pela matriz de PEG 300 ("efeito gaiola"), ocorre um aumento na frequência de recombinação dos ligantes radicalares ejetados,

impedindo que estes sejam substituídos por sítios de coordenação do solvente (Esquemas 4 e 5 baseados em Stochel, 1992). As irradiações foram realizadas em duplicata e foi observado que este comportamento se repete. Este efeito corresponde a uma estabilização aparente do NPS causada pela matriz de PEG 300.

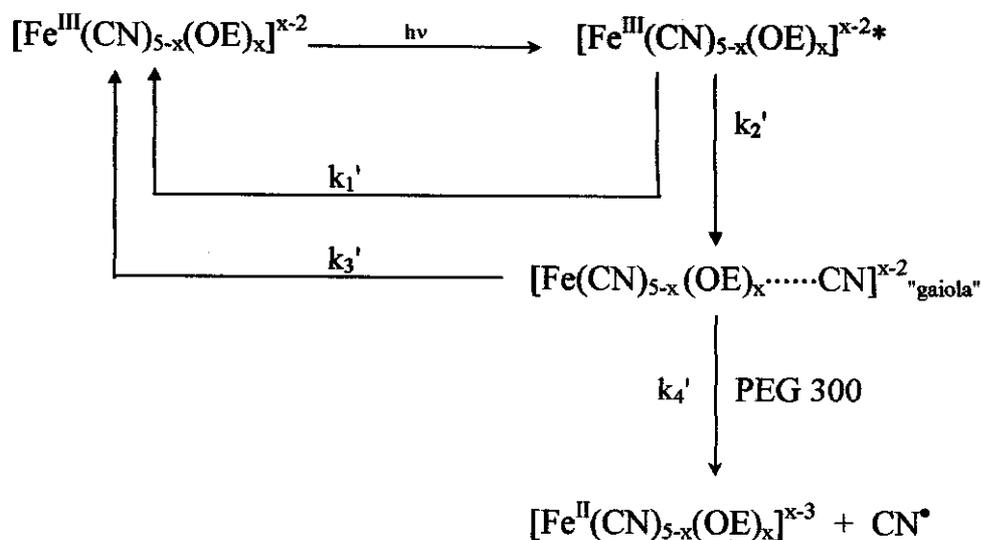
Tabela 6. Velocidades iniciais (v_i) de fotólise do NPS 0,01% em H₂O e em PEG 300.

λ de acompanhamento (nm)	v_i normalizada / 10^{-4} (s)	
	em H ₂ O	em PEG 300
338	90	9,1
394	156	7,0

Este efeito pode ser analisado de acordo com o modelo de efeito gaiola (baseado em Stochel, 1992) (Esquema 4 e 5).



Esquema 4. Efeito gaiola para ejeção de NO•.



Esquema 5. Efeito gaiola para ejeção de CN^{\bullet} .

Nos Esquemas 4 e 5 o NPS e o $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$ são excitados e as espécies formadas $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-*}$ e $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2*}$ podem ser desativadas por meios não radiativos com constante de velocidade k_1 e k_1' , respectivamente. O k_2 e o k_2' representam as constantes de velocidade das etapas de formação do pares de radicais que ficam presos na "gaiola" do solvente.

A maior rigidez da cavidade proporcionada pela matriz de PEG 300 em relação à água deve favorecer a recombinação do par radicalar de forma mais eficiente. Isto é, na matriz de PEG 300 as distâncias iniciais (r_0) atingidas pelos radicais formados nos pares primários ou secundários devem ser menores do que às atingidas em água. Desta forma a fração dos radicais que consegue escapar da gaiola antes de se recombinar é menor em PEG 300 do que na água. Estes processos de recombinação são representados pelas constantes k_3 e k_3' nos esquemas 4 e 5.

As reações de substituição do NO^{\bullet} e do CN^{\bullet} por sítios de coordenação do solvente ocorrem seguindo as constantes de velocidade k_4 e k_4' , que devem ser dependentes da viscosidade do solvente, já que estes processos envolvem a difusão dos ligantes para fora da primeira esfera de coordenação do ferro. Assim, é esperado que k_4 e k_4' em soluções

aquosas sejam maiores do que em soluções de PEG 300. Portanto, a matriz de PEG 300 induz uma estabilização do NPS e do $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_{5-x}(\text{OE})_x]^{x-2}$ devido ao aumento da frequência de recombinação dos ligantes.

Além da rigidez da cavidade outras propriedades como a eficiência de desativação dos fragmentos formados, a orientação do par de radicais imposta pela matriz e as dimensões da cavidade podem afetar significativamente a taxa de recombinação.

Foi observado, também, que há diferenças no comportamento das curvas cinéticas. Após o trecho inicial da fotólise (34 s) (Fig. 23), ocorre a redução da velocidade de formação de espécies contendo Fe^{II} ($\lambda=338$ nm) e Fe^{III} ($\lambda=394$ nm). Essa redução coincide com o surgimento da banda em 720 nm, indicando que ocorre o consumo destas duas espécies para formação dos complexos AP ($\lambda_{\text{máx}}=676$ nm) e VB ($\lambda_{\text{máx}}=800$ nm) seguindo as equações 13 e 14, respectivamente. Na irradiação em matriz de PEG 300 não foi observado este comportamento.

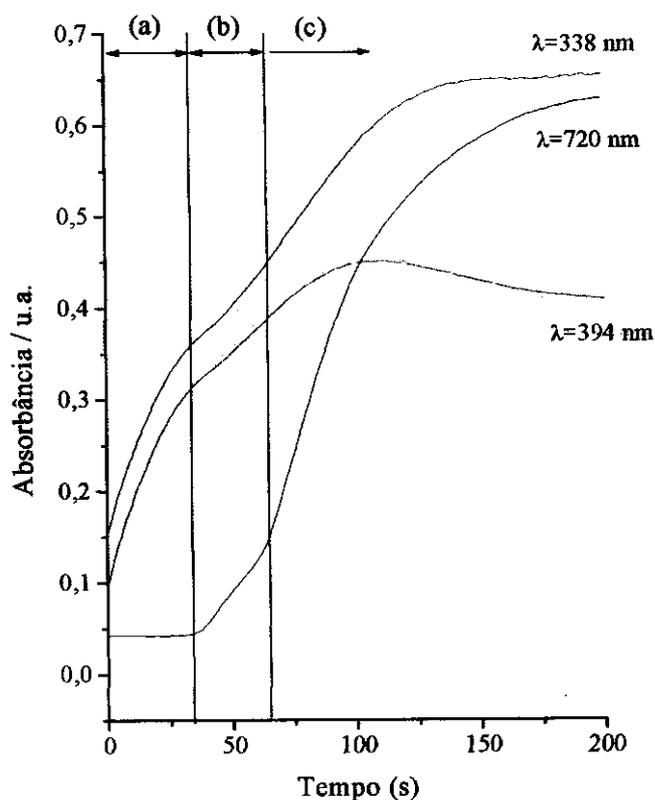


Figura 23. Curvas cinéticas de fotólise de solução de NPS 0.01% em H_2O irradiada com luz policromática.

Uma análise mais detalhada dos trechos iniciais das curvas cinéticas obtidas em solução aquosa permite identificar três etapas. Na etapa (a) ocorre tanto a liberação de ligantes CN como de NO[•], porém devido à maior labilidade da ligação Fe-NO, sua ejeção ocorre preferencialmente, causando um rápido crescimento nas bandas de absorção da espécie [Fe^{III}(CN)₅(H₂O)]²⁻ (responsável pelo aumento na intensidade da banda em 338 e 394 nm). Uma vez liberada grande parte do NO[•], na etapa (b) predomina a fotossustituição do CN⁻ por H₂O, resultando em um crescimento mais lento nas bandas em 394 e 338 nm. Nesta etapa começa a surgir a banda em 720 nm, indicando a formação dos complexos AP e VB. Na etapa (c) pode-se observar uma grande mudança na inclinação da curva cinética em 394 nm e um rápido aumento da banda em 720 nm. A redução da intensidade da banda em 394 nm mostra que as espécies contendo Fe^{III} são consumidas tanto para a formação de espécies contendo Fe^{II}, como para formação de AP e VB.

A diferença entre as cinéticas de ejeção do NO[•] e do CN⁻ (etapas (a) e (b) - Fig. 23), sugere a possibilidade de controlar o tempo de irradiação evitando a etapa da fotólise onde ocorre predominantemente produção de CN⁻. Tal controle é de grande interesse uma vez que a preocupação com uso deste complexo como medicamento está relacionada com a liberação de seus ligantes CN⁻ *in vivo*.

Conclusões

O efeito de solvatação é mais pronunciado em relação ao ligante NO do que para os ligantes CN, provavelmente devido a uma maior retro-doação envolvendo o NO.

A matriz de PEG 300 causa uma estabilização aparente em relação à fotoejeção de NO[•] e de CN[•] devido a um aumento na taxa de recombinação dos pares de radicais formados na reação de fotólise.

4. LIBERAÇÃO FOTOQUÍMICA E TÉRMICA DE NO[•] A PARTIR DA S-NITROSO-L-CISTEINA: EVIDÊNCIA DE ESTABILIDADE ADICIONAL EM MATRIZ DE PEG 300

Introdução

O interesse pelos nitrosotíóis surgiu quando o grupo de Furchgott (1980) descobriu uma substância responsável pela ativação da guanilato ciclase (enzima chave envolvida no controle da vasodilatação), que foi denominada fator de relaxação derivada do endotélio (EDRF). O grupo de Moncada (1991) mostrou que o NO[•] e o EDRF possuem grande semelhança; porém, o NO[•] tem um tempo de meia-vida muito curto, sendo desativado rapidamente por espécies reativas presentes no plasma e no meio celular. Desta forma, tem sido proposto que o NO[•] é estabilizado pela reação com uma molécula carregadora, prolongando seu tempo de meia-vida e preservando sua atividade biológica (Stamler, 1992 (b)). Os tíóis de baixo peso molecular (abundantes no plasma humano) são fortes candidatos para exercer esta função. Houve um grande aumento no interesse pela química destes compostos quando foi constatado sua presença no plasma e em outros fluidos do corpo (Gaston, 1993). Além disso, foi sugerido que os nitrosotíóis possuem maior semelhança com o EDRF que o próprio NO[•]. Em particular a S-nitroso-L-cisteína (ácido (R)-2-Amino-3-mercaptopropanóico - CySNO - Fig. 24) apresenta maior semelhança com o EDRF que o NO[•], em relação a propriedades vasodilatadoras e de inibição da agregação plaquetária (Myers, 1990).

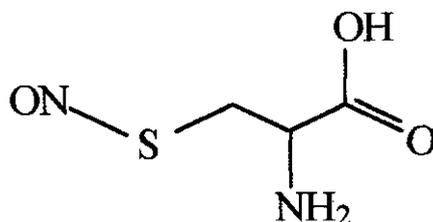


Figura 24. Estrutura da CySNO.

Sabe-se que o NO^\bullet não reage diretamente com os tióis (Pryor, 1982). Evidências recentes tem sugerido que a nitrosação destes compostos ocorre em duas etapas. Inicialmente o NO^\bullet é oxidado a uma espécie N_xO_y pela reação com O_2 e numa segunda etapa, esta espécie doa um NO^+ para o tiól formando uma ligação S-NO (Wink, 1993).

Os nitrosotióis podem se decompor tanto termicamente (Rheinbolt, 1932) como fotoquimicamente (Barrett, 1966) liberando NO^\bullet em ambos os casos, através da clivagem homolítica. Porém, foi sugerido por Arnelle *et al.* (1995) a possibilidade da formação de NO^+ e NO^- através da clivagem heterolítica dos nitrosotióis. A formação destas espécies seria responsável por determinadas atividades biológicas que se mostraram independentes da presença de NO^\bullet .

Além do potencial de uso como drogas liberadoras de NO^\bullet , os nitrosotióis são importantes pela possibilidade de armazenamento e transporte de NO^\bullet *in vivo* (Wood, 1996). A maior parte dos nitrosotióis são termicamente instáveis impedindo seu isolamento (Butler e Rhodes, 1997). Portanto, formas de estabilizar estes compostos para que possam ser utilizados em aplicações farmacêuticas e nos trabalhos de pesquisa, são de grande interesse. Uma destas formas é a sua incorporação em matrizes poliméricas atóxicas como por exemplo o Poli(etileno glicol) (PEG) (Shishido e de Oliveira (a) e (b), 1998; Shishido e de Oliveira (b), 1997). Nesta parte do trabalho investigou-se o efeito de matrizes de PEG 300 nas cinéticas de decomposição térmica e fotoquímica da CySNO em relação a matrizes aquosas.

Parte experimental

Síntese da S-nitroso-L-cisteína (CySNO).

A CySNO foi preparada com base em um procedimento da literatura (Stamler, 1992 (b)) a partir de soluções de cloridrato de cisteína ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S.HCl}$) (Nuclear) em matrizes de água e de PEG 300, 10% em massa, onde foi borbulhado NO^\bullet gasoso, gerado pelo sistema apresentado na figura 25 (Schor, 1994). Neste sistema foi utilizado ácido acético (destilado na Planta Piloto IQ-Unicamp), soluções de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

(Art Lab.) e NaNO_2 (QEEL), solução de NaOH (CRQ), tubo secante de CaCl_2 (comercial) e solução de KMnO_4 (Carlo Erba).

O NO^\bullet gasoso foi gerado na reação :

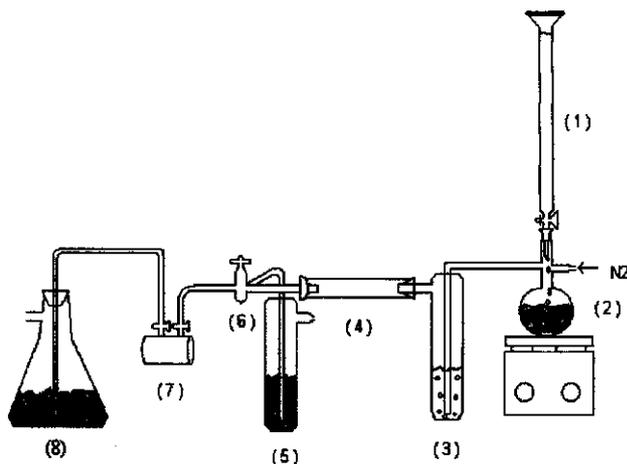


Figura 25. Sistema utilizado para a geração de NO^\bullet gasoso, onde:

- 1- Bureta para adição de ácido acético
- 2- Solução de $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ e NaNO_2
- 3- Frasco lavador com solução de NaOH
- 4- Tubo secante com CaCl_2
- 5 e 8- Frascos com solução de KMnO_4 para oxidação do excesso de NO^\bullet
- 6 - Torneira com três saídas.
- 7- Cela de IV para gás com janelas de CaF_2 .

O sistema mostrado na figura 25 foi previamente lavado com $\text{N}_{2(g)}$. O NO^\bullet gerado no balão de fundo redondo (item 2 da Fig. 25), foi purificado por passagem em uma solução de NaOH 50%, os vapores de água foram retirados através da passagem do gás por um tubo secante de CaCl_2 e o NO^\bullet seco foi finalmente borbulhado na solução de CySH , utilizando-se um borbulhador de placa porosa. O fluxo foi controlado através de

uma torneira com três saídas: uma de entrada do gás, uma para realizar o borbulhamento e uma ligada a um frasco contendo KMnO_4 para oxidar o excesso de NO^* . O O_2 (ar) foi introduzido simultaneamente com o uso de uma seringa para produzir a mistura $\text{NO}_2^*/\text{NO}^*$. Para se obter o máximo de rendimento foi utilizado um pequeno excesso desta mistura. As concentrações de CySNO obtidas são estimativas baseadas na concentração inicial de CySH, devido à instabilidade térmica da CySNO.

As soluções foram preparadas na faixa de 0,025-10% em massa. Para a solubilização dos sais, foi utilizada uma placa de agitação e um banho com ultra-som.

Fotólise das soluções de CySNO.

As cinéticas de decomposição da CySNO nas matrizes de água e PEG 300 foram acompanhadas nas seguintes condições:

- irradiação com $\lambda=333$ nm
- irradiação com luz ambiente (LA)
- no escuro a 25° C
- no escuro a 35° C.

Para verificar a sensibilidade das soluções preparadas à luz ambiente, as soluções de CySNO foram expostas em uma sala de 6,18 x 4,38 m, iluminada por quatro jogos de três lâmpadas Neon fluorescentes (Philips 110 V - 40 W) instalados a 4,5 m de altura. As cubetas contendo as soluções foram colocadas horizontalmente em um suporte termostaticado à 25° C, fora do espectrofotômetro nos períodos de exposição. As irradiações com $\lambda = 333$ nm, foram feitas utilizando-se o mesmo banco ótico utilizado na irradiação do NPS (Fig. 4). Estas irradiações foram realizadas dentro do espectrofotômetro UV/Vis.

As constantes de velocidade de decomposição de primeira ordem foram obtidas através do ajuste de curvas cinéticas aos dados experimentais de decaimento de absorbância em 338 nm, utilizando-se os métodos Levenberg - Marquart e Simplex do programa gráfico Microcal Origin - versão 4.1 (Microcal Software Inc.).

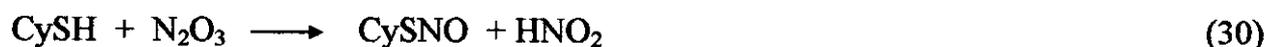
Resultados e discussão

Síntese e caracterização da CySNO em PEG 300

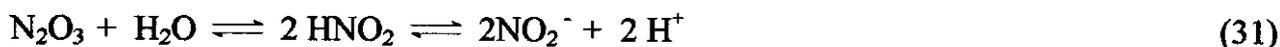
As reações envolvidas na síntese da CySNO através da nitrosação direta da CySH incorporada em matriz de água e de PEG 300 são:



Em matrizes de PEG,



Em soluções aquosas, o N_2O_3 hidrolisa de acordo com a equação



Neste caso, a disponibilidade de espécies N_2O_3 depende fortemente do pH. Como o pKa do ácido nitroso (West, 1968) é 3,36, em condições acima deste valor o HNO_2 estará completamente dissociado formando NO_2^- . O pH das soluções aquosas de cloridrato de cisteína usadas na síntese foi 1,1; assim, o equilíbrio da equação 31 se encontra deslocado para a esquerda fornecendo uma fonte de espécies N_2O_3 para a reação de S-nitrosação. A reação de S-nitrosação não foi observada em pH acima de 7,0, confirmando que a hidrólise de N_2O_3 e a nitrosação atuam como processos competitivos.

A figura 26 mostra o espectro UV/Vis da CySNO sintetizada com os $\lambda_{\text{máx}}$ característicos destes compostos em 338 e 545 nm (Arnelle e Stamler, 1995).

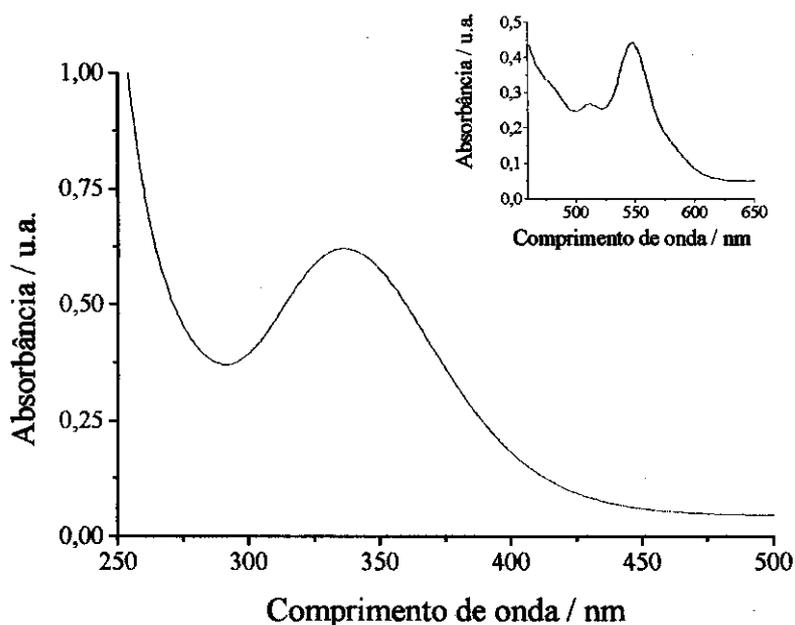


Figura 26. Espectro de absorção no UV/Vis da solução aquosa 0,25% de S-nitroso-L-cisteína sintetizada. Em detalhe o espectro de absorção de uma solução 5%.

Acompanhamento cinético das reações de decomposição fotoquímica e térmica da CySNO.

O processo de decomposição da S-nitroso-L-cisteína (Eq. 32) pode ser acompanhado no UV/Vis através da redução da intensidade tanto da banda em 338 como em 545nm. A figura 27 mostra as alterações espectrais representativas da decomposição térmica da CySNO acompanhadas em $\lambda = 338$ nm. O aumento da intensidade da banda na região de 260 nm indica a formação de cistina (dímero da cisteína, Eq. 33) (Wood, 1996).

A formação de cistina foi confirmada pela comparação do espectro da solução decomposta com o espectro de uma solução de cistina pura.



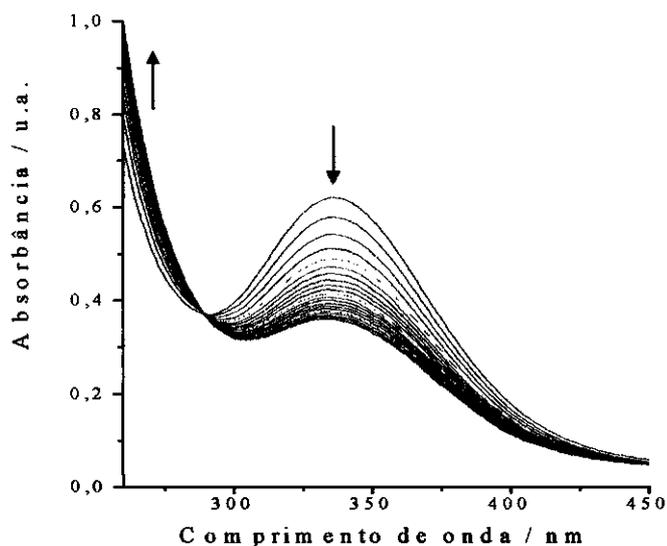


Figura 27. Variação espectral representativa da decomposição da CySNO, solução 0,025% em massa em PEG 300, no escuro a 35° C . Intervalo entre espectros: 10 min.

Para verificar a estabilidade térmica da CySNO foram feitos acompanhamentos cinéticos da reação de decomposição no escuro a 25° e 35° C em água e em PEG 300. A partir das curvas cinéticas obtidas foram calculadas as constantes de velocidade (k), sendo possível estimar as energias de ativação (E_a). Os valores obtidos em solução aquosa e em matriz de PEG 300 foram: $E_a = 59 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e $E_a = 68 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Os k s obtidos estão na tabela 7.

Tabela 7. Constantes de velocidade de primeira ordem k para reações de decomposição térmica da CySNO em soluções aquosas 0,25% e em PEG 300 0,025%.

Condições da reação	$k / 10^{-3} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	Tempo de meia vida (min)
H ₂ O no escuro (25° C)	5,1	137,8
H ₂ O no escuro (35° C)	12,4	56,0
PEG no escuro (25° C)	6,3	110,0
PEG no escuro (35° C)	13,6	51,1

As curvas cinéticas da decomposição térmica obtidas foram linearizadas considerando-se que os processos de decomposição obedece a cinéticas de primeira

ordem, o que é esperado, uma vez que se trata de uma reação unimolecular. A figura 28 apresenta as curvas de $\ln((A_t - A_\infty)/(A_0 - A_\infty))$ versus tempo para as reações térmicas.

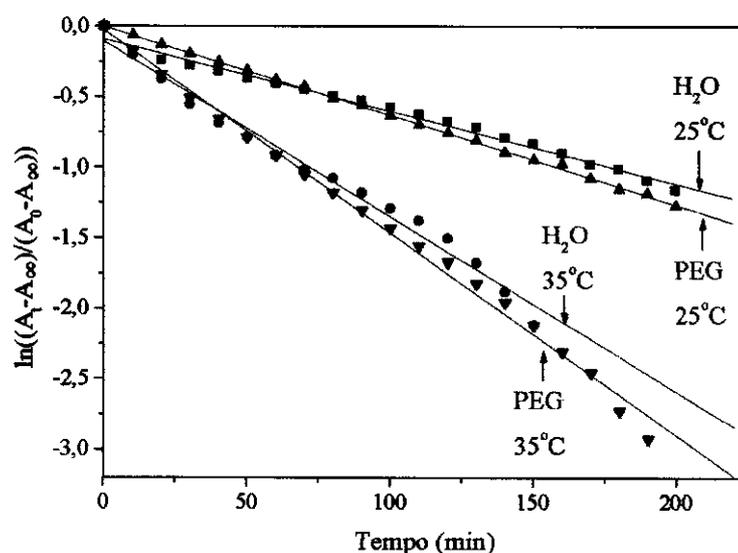


Figura 28. Linearização das curvas cinéticas obtidas nos acompanhamentos da decomposição térmica de soluções de CySNO em H₂O 0,25% e em PEG 300 0,025%.

As constantes de velocidade de primeira ordem obtidas das curvas linearizadas (Fig. 28) estão apresentadas na tabela 8. Para verificar o efeito da matriz na fotodecomposição deste composto, foi feita a comparação das curvas cinéticas linearizadas, obtidas na fotólise com luz ambiente (LA, $\lambda > 350$ nm) e com $\lambda = 333$ nm (Fig. 29).

Tabela 8. Constantes de velocidade de primeira ordem k para reações de decomposição fotoquímica e térmica de soluções de CySNO em água 0,25% e em PEG 300 0,025%.

Condições da reação	$k / 10^{-3}$ (min ⁻¹)	Tempo de meia vida (min)
H ₂ O - Luz ambiente (25°C)	9,5	76,6
H ₂ O - $\lambda = 333$ nm (25°C)	14,8	47,4
PEG - Luz ambiente (25°C)	6,4	109,0
PEG - $\lambda = 333$ nm (25°C)	5,4	129,5

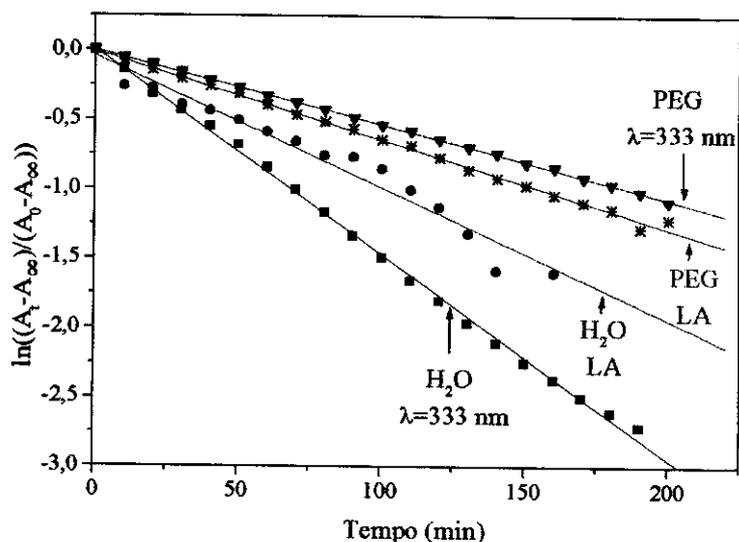


Figura 29. Linearização das curvas cinéticas obtidas nos acompanhamentos da fotodecomposição de soluções de CySNO em H₂O 0,25% em massa e em PEG 300 0,025% em massa.

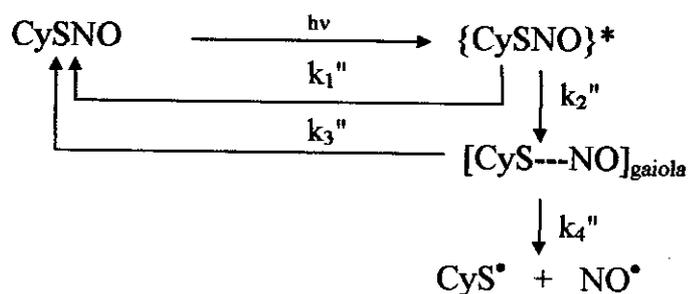
Os valores de k sob irradiação com luz ambiente mostram que a velocidade de decomposição em matriz de PEG 300 é cerca de 1,5 vezes menor que a obtida em H₂O. Sob irradiação com $\lambda=333$ nm a velocidade é 2,7 vezes menor em PEG 300 que em H₂O. Esses valores de k indicam que a matriz de PEG 300 produz um efeito de estabilização na fotodecomposição da CySNO.

A redução da fotodecomposição na matriz de PEG foi atribuída ao “efeito gaiola” (Esquema 6, semelhante ao trabalho de Stochel, 1992), baseado no modelo de Noyes (1955). A redução da constante de velocidade da decomposição fotoquímica nesta matriz, pode ser atribuída a uma maior taxa de recombinação dos radicais CyS[•] e NO[•] gerados fotoquimicamente (Esquema 6).

A espécie excitada {CySNO}* pode ser desativada através de processos não radiativos com constante de velocidade k_1 ". A constante de velocidade para a formação do par de radicais presos na gaiola do solvente é representado por k_2 ". O processo de recombinação de radicais segue a constante de velocidade k_3 ". O favorecimento do processo de recombinação na matriz de PEG 300, pode ser atribuído a uma maior limitação ao escape dos radicais. Este processo leva a uma redução da velocidade de decomposição e a uma estabilização aparente da CySNO. A constante de velocidade k_4 "

representa o afastamento do par de radicais formados, para fora da gaiola do solvente. É esperado que esta constante seja dependente da viscosidade, uma vez que ela envolve a difusão de espécies no solvente, portanto k_4'' deve ser maior em água do que em PEG 300.

Comparando-se as figuras 28 e 29, nota-se que a redução da velocidade de decomposição da CySNO, causada pela matriz de PEG 300, é significativa apenas nas decomposições térmicas. Isso se deve a uma maior distância inicial r_0 atingida pelos radicais ejetados fotoquimicamente (introdução do item 3 - esquema 3). O modelo de "efeito gaiola" proposto por Noyes prevê que em sistemas com viscosidade constante, a distância inicial r_0 atingida pelos pares de radicais, deve aumentar conforme a redução do comprimento de onda da luz absorvida, ou seja, r_0 deve depender do excesso de energia dos fragmentos. Nos processos fotoquímicos esse excesso de energia deve ser maior que nos processos térmicos. Assim, o "efeito gaiola" deve ser mais pronunciado em reações fotoquímicas do que em reações térmicas.



Esquema 6: Efeito gaiola para a ejeção de NO^\bullet da CySNO (Stochel, 1992).

Conclusão

A matriz de PEG 300 causa uma redução na velocidade do processo de fotólise da CySNO, devido ao aumento da taxa de recombinação dos radicais formados, como previsto pelo "efeito gaiola", de acordo com o modelo de Noyes. O fato deste efeito ser mais pronunciado na reação de fotólise do que na decomposição térmica pode ser atribuída a uma maior distância inicial r_0 de separação do par radicalar obtida na reação fotoquímica. Este efeito é mais pronunciado na matriz de PEG 300 do que em solução aquosa.

REFERÊNCIAS

- Abrams, J. *Circulation*, (1986) **74**, 1181 (citado em Katayama, 1995).
- Arnelle, D.R.; Stamler, J.S., NO⁺, NO[•] and NO⁻ donation by S-nitrosothiols: Implications for regulation of physiological functions by S-nitrosylation and acceleration of disulfide formation. *Arch. Biochem. Biophys.*, (1995) **318**, 279-285.
- Barrett, J.; Fitzgibbons, L.J.; Glauser, J.; Still, R.H.; Young, P.N.W., *Nature*, (1966) **211**, 848. (citado em Butler e Rhodes, 1997).
- Bates, J.N.; Baker, M.T.; Guerra Jr, R.; Harrison, D.G., Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue - Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem. Pharmacol.*, (1991) **42**, S157-S165.
- Bisset, W.I.K.; Burdin, M.G.; Butter, A.R.; Glindewell, C.; Reglinski, J., Photochemistry of the nitroprusside ion and the consequences for the detection of cyanide in mixtures of nitroprusside and blood: Use of sodium nitroprusside as a hypotensive agent *J. Chem. Res., (S)* (1981), 299.
- Borges, S.S.S; Gomes, M.G., Óxido nítrico: A molécula da década. *Anais Assoc. Bras. Quim.*, (1997) **46**, 242-249.
- Brucato, F.H.; Pisso, S.V., Catabolism of streptokinase and polyethylene glycol-streptokinase: Evidence for transport of intact forms through the biliary system in the mouse. *Blood*, (1990), **76**, 73-79.
- Butler, A.R.; Glidewell, C., Recent chemical studies of sodium nitroprusside relevant to its hypotensive action. *Chem. Soc. Rev.*, (1987) **16**, 361-380.
- Butler, A.R.; Rhodes, P., Review - Chemistry, analysis, and biological roles for s-nitrosothiols. *Anal. Biochem.*, (1997), **249**, 1 - 9.

- Buxton, G.V.; Sinton, F.S.; Kalecinski, J., The radiation chemistry of aqueous solutions of sodium nitroprusside. *Int. J. Radiat. Phys. Chem.*, (1969), **1**, 87-98.
- Clarke, M.J.; Gaul, J.B., Chemistry relevant to the biological effects of nitric oxide and metallonitrosyls. *Structure and Bonding*, (1993), **81**, 147-181.
- Cotton, F.A.; Monchamp, R.R.; Henry, R.J.M.; Young, R.C., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1959) **28**. (citado em Swinehart, 1967).
- Cullota, E.; Koshland, D.E.Jr., The molecule of the year. *Science*, (1992), **258**, 1861-1865.
- Davidson, R.L., "Handbook of Water-Soluble Gums and Resins", 1st ed.; McGraw-Hill; New York, pp. 18-2, 18-14. (1980).
- Davies, D.W.; Karar, D.; Steward, D.S.; Munro, J.R., *Can. Anaesth. Soc. J.*, (1975), **22**, 547. (Citado em Bisset, 1981).
- DeMaster, E.G.; Quast, B.J.; Redfern, B.; Nagasawa, H.T., Reaction of nitric oxide with the free sulphhydryl group of human serum albumin yields a sulfenic acid and nitrous oxide. *Biochemistry*, (1995), **34**, 11494-11499.
- de Oliveira, M.G.; Langley, G.J.; Rest, A.J., Photolysis of the $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{2-}$ ion in water and poly(vinyl alcohol) films: Evidence for cyano radical, cyanide ion and nitric oxide loss and redox pathways. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1995), 2013-2019.
- Drago, R.S.; Panlik, F.E., *J. Am. Chem. Soc.*, (1960), **82**, 96. (Citado em Katayama, 1995).
- Etcheverry, G.J., Óxido nítrico: Relaxante endógeno dos vasos sanguíneos. *Ciência Hoje*, (1989), **8**, 16.

- Feelisch, M.; Noak, E., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, (1989), **399 (Suppl.III)**, R67. (Citado em Katayama, 1995).
- Francischeti, E.A.; Fagundes, V.G.A.; França, M.F., Endotélio vascular. Um importante sistema cibernético vaso-modulador cuja disfunção participa do processo hipertensivo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 64 (1), 1995, pp-53-68.
- Franck, J.; Rabinowitch, E., *Trans. Faraday Soc.*, (1934), **30**, 120 (citado em Kochi, 1973)
- Fricker, S.P., Ruthenium, nitric oxide and disease - A novel inorganic chemistry approach to drug design. *Platinum Metal. Rev.*, (1995), **39**, 150-159.
- Furchgott, R.F.; Zawadzki, J.V., Obligatory role of the endothelial-cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, (1980), **288**, 373-376.
- Gaston, B.; Reilly, J.; Drazen, J.M.; Fackler, J.; Ramdev, P.; Arnette, D.; Mullins, M.E.; Sugarbaker, D.J.; Chee, C.; Singel, D.J.; Loscalzo, J.; Stamler, J.S., Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (1993), **90**, 10957-10961.
- Ghosh, S.N., Infrared spectra of the Prussian blue analogs. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1974), **36**, 2465-2466.
- Gifford, R.W., *Proc. Mayo Clinic.*, (1959), **34**, 387 (citado em Butler e Glidewell, 1987)
- Griffith, W.P.; Lewis, J.; Wilkinson, G., Infra-red spectra of transition metal-nitric oxide complexes-II, complexes involving donation from NO⁻ ion. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1958), **7**, 38-44.
- Hensley, K.; Tabatabaie, T.; Stewart, C.A.; Pye, Q.; Floyd, R.A., Nitric oxide and derived species as toxic agents in chronic neurodegenerative disorders. *Chem. Res. Toxicol.*, (1997), **10**, 527-532.

- Herington, E.F.G.; Kynaston, G., *J. Chem. Soc.*, (1955), 3555. (citado em Swinehart, 1967).
- Hrabie, J.A.; Klose, J.R.; Wink, D.A.; Keefer, L.K., *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 1472. (citado em Katayama, 1995).
- Ignarro, L.J.; Byrns, R.E.; Wood, K.S., Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity nitric oxide radical. Em "Vasodilatation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium" New York, Raven Press, 1988, pp-427-436.
- Jack, R.D., *Br. J. Anaesth.*, (1974), **46**, 952 (citado em Butler e Glidewell, 1987).
- Jezowska-Trzebiatowska, B.; Kalecinska, E.; Kalecisnski, J., *Bull. Acad. Pol. Sci. - Ser. Sci. Chim.*, (1967), **15**, 77 (citado em Wolfe e Swinehart, 1975).
- Jolly, W.L. "The Inorganic Chemistry of Nitrogen" New York, W.A. Benjamin Inc., 1964, pp. 73-77.
- Katayama, Y., Nitric Oxide : Mysterious Messenger. Dojindo Newsletter nº 1. (1995), <http://www.dojindo.co.jp/letter/199501/review.html>, 1-24.
- Kim, H.; Fassihi, R., Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. Characterization of release mechanism. *J. Pharm. Sci.*, (1997), **86**, 316-328.
- Kochi, J.K. ed.; Koenig, T.; Fischer, H., "Free radicals", John Wiley & Sons, Inc., 1973, vol. 1, pp. 157-189.
- Lancaster, J. Jr., "Nitric Oxide - Principles and Actions" London, Academic Press, 1996, pp. XV, 3-7.

- Lawson, N.W.; Seifen, A.B.; Thompson, D.S.; Gintautas, J., Cyanide blood-levels following nitroprusside infusion for hypotensive anesthesia. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, (1982), **23**,281-283.
- Lazarus-Barlow, P.; Norman, B.M., *Br. Med. J.*, (1941), 407 (citado em Butler e Glidewell, 1987).
- Lewis, J.; Irving, R.J.; Wilkinson, G., Infra-red spectra of transition metal-nitric oxide complexes-I, complexes involving donation from NO⁺ ion. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1958), **7**, 32-37.
- Lorenz, D. Nitroprusside toxicity, University of Wisconsin Anesthesia topics, <http://www.anesthesia.wisc.edu/Topics/Pharmacology/nitroprusside.html>,(1993-1994) 1-2.
- Manoharan, P.T.; Gray, H.B., Electronic structures of metal pentacyanonitrosyls. *Inorg. Chem.*, (1966), **5**, 823-839.
- Manoharan, P.T.; Gray, H. B., Electronic structure of nitroprusside ion, *J. Am. Chem. Soc.*, (1966), **87**, 3340-3348.
- Merrifield, A.J.; Blundell, D.J., *Br. J. Anaesth.*, (1974), **46**, 324 (citado em Butler e Glidewell, 1987).
- Mitra, R.; Jain, D.V.S.; Barerjee, A.K.; Chari, K.V.R., Photolysis of sodium nitroprusside and nitroprussic acid. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1963), **25**, 1263-1266.
- Moncada, S.; Palmer, R.M.J.; Higgs, E.A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol.*, (1989), **38**, 1709-1715.
- Moncada, S.; Palmer, R.M.J.; Higgs, E.A., Nitric-oxide - Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, (1991), **43**, 109-142.

- Myers, P.R.; Minor, E.L.Jr.; Gerra, R.Jr; Bates, J.N.; Harrison, D.G., Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. *Nature Lond.*, (1990), **327**, 524-526.
- Naiman, C.S. On the nature of the visible charge-transfer band of $K_3Fe(CN)_6$. *J. Chem. Phys.*, (1963), **39**, 1900-1901.
- Noyes, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, (1955) **77**, 2042 (citado em Kochi, 1973)
- Palmer, R.M.J.; Ferrig, A.G., Moncada, S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, (1987) **327**, 524-526.
- Pryor, W.A.; Church, D.F.; Govindan, C.K.; Crank, G., *J. Org. Chem.* (1982) **47**, 156 (citado em Clarke, 1993).
- (a) Radomski, M.W.; Palmer, R.M.J.; Moncada, S., Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br. J. Pharmacol.*, (1987), **92**, 181-187.
- (b) Radomski, M.W.; Palmer, R.M.J.; Moncada, S., Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*, (1987), **2**, 1057-1058.
- Rheinbolt, H.; Mott, F., *J. Prakt. Chem.*, (1932), **133**, 328-332 (citado em Butler e Rhodes, 1997).
- Ross, C.C.; Rich, G.F.; Uncles, D.R.; Daugherty, M.O.; Frank, D.V., *J. Appl. Physiol.*, (1994), **77**, 51. (citado em Katayama, 1995).
- Sánchez-Soto, P.J.; Ginés, J.M.; Rabasco, A.M.; Justo, A.; Rodríguez, J.L.P., Thermal study of dazepam - poly(ethylene glycol) 6000 solid dispersions. *Thermochim. Acta*, (1990), **158**, 225-234.

- Schor, H.H.R.; Teixeira, E.L., The fundamental rotational-vibrational band of CO and NO. *J. Chem. Educ.*, (1994), **71**, 771-774.
- Sexton, S.J.; Muruganandam, A.; Mckenney, D.J.; Mutus, B., Visible light photochemical release of nitric oxide from S-nitrosoglutathione: Potential photochemotherapeutic applications. *Photochem. Photobiol.*, (1994), **59**, 463-467.
- Shaffer, J.E.; Han, B.J.; Cluerm, W.H.; Lee, F.W., *J. Pharmacol. Exp Ther.*, (1992), **260**, 286. (citado em Katayama, 1995)
- (a) Shishido, S.M., Oliveira, M.G. de, "Cinética de fotólise do nitroprussiato de sódio em solução aquosa e em polietileno glicol", 20º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 1997 .
- (b) Shishido, S. M.; de Oliveira, M.G., Photochemical and thermal release of nitric oxide from S-nitroso-L-cysteine in polyethylene glycol matrices. *V Encuentro Latino Americano de Fotoquímica y Fotobiología - Los Cocos, Córdoba, Argentina*, setembro de 1997, 172.
- (a) Shishido, S.M., de Oliveira, M.G., Geração de óxido nítrico a partir da fotodecomposição da S-nitroso-L-cisteína e da S-nitroso-N-acetil-L-cisteína em matrizes de água e poli(etileno glicol), 21º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, maio de 1998.
- (b) Shishido, S.M.; de Oliveira, M.G., Thermal and photochemical release of nitric oxide from S-nitroso-L-cysteine: Evidence for increased stability in poly(ethylene glycol) matrices. Submetido ao *Journal of Pharmaceutical Sciences*, fevereiro de 1998.
- Singh, R.J.; Hogg, N.; Joseph, J; Kalyanaraman, B., Mechanism of nitric oxide release from S-nitrothiols. *J. Biol. Chem.*, (1996), **271**, (31), 18596-18603.

- Singh, R.J. Hogg, N.; Neese, F.; Joseph, J.; Kalyanaraman, B., Trapping of nitric oxide formed during photolysis of sodium nitroprusside in aqueous and lipid phases: An electron spin resonance study. *Photochem. Photobiol.*, (1995), **61**, 325-330.
- Snyder, S.H., Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters? *Science*, (1992), **257**, 494-496.
- Spiegel, H.E.; Kucera, V., Some aspects of sodium nitrosprusside reaction with human erythrocytes. *Clinical Chem.*, (1977), **23**, 2329-2331.
- (a) Stamler, S.J.; Singel, D.J.; Loscalzo, J., Biochemistry of nitric oxide and its redox activated forms. *Science*, (1992), **258**, 1898-1902.
- (b) Stamler, J.S.; Simon, D.I.; Osborne, J.A.; Mullins, M.E.; Jaraki, O.; Michel, T.; Singel, S.J.; Loscalzo, J., S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: Synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1992), **89**, 444-448
- Stochel, G.; Van Eldik, R.; Stasicka, Z., Mechanistic information from medium and high -pressure effects on the photooxidation of nitrosylpentacyanoferrate (II) *Inorg. Chem.*, (1986), **25**, 3663-3666.
- Stochel, G., High-pressure mechanistic studies on thermal and photochemical reactions of pentacyanoferrate complexes. *Coord. Chem. Rev.*, (1992), **114**, 269-295.
- Swinehart, J.H., The nitroprusside ion. *Coord. Chem. Rev.*, (1967), **2**, 385-402.
- Vesey, C.J.; Cole, P.V.; Linnell, J.C.; Wilson, J., *Br. Med. J.*, (1974), 140 (citado em Butler e Glidewell, 1987).
- Vesey, C.J.; Krapez, J.R.; Cole, P.V.; The effects of sodium nitroprusside and cyanide on hemoglobin-function. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1980), **32**, 256 (citado em Butler e Glidewell, 1987).

- Wayne, R.P. "Principles and applications of Photochemistry" Oxford University Press. New York, 1988, pp. 54-56.
- Weast, R.C. "Handbook of Biochemistry, Selected Data for Molecular Biology" The Chemical Rubber Co.: Cleveland, OH, 1968; pp J51-J143.
- Wilkinson, G.; Gillard, R.D.; McCleverty, J.A., em "Comprehensive coordination chemistry-The synthesis, reactions, properties and applications of coordination compounds" Great Britain, Pergamon Press, 1987, pp-102.
- Williams, D.L.H., Literature highlights - 38* Nitric oxide release from S-nitrosothiols (RSNO)- the role of cooper ions. *Transition Met. Chem.*, (1996), **21**, 189-191.
- Williams, R.J.P., Nitric oxide in biology: Its role as a ligand. *Chem. Soc. Rev.*, (1996), 77-83.
- Wink, D.A.; Darbyshire, J.F.; Nims, R.W.; Saavedra, J.E.; Ford, P.C., Reactions of the bioregulatory agent nitric oxide in oxigenated aqueous media: Determination of the kinetics for oxidation and nitrosation by intermediates generated in the NO/O₂ reaction. *Chem. Res. Toxicol.*, (1993), **6**, 23-27.
- Wolfe, S.K.; Swinwhart, J.H., Photochemistry of pentacyanonitrosylferrate (2-), nitroprusside. *Inorg. Chem.*, (1975), **14**, 1049-1053.
- Wood, P.D.; Mutus, B.; Redmond, W.R., The mechanism of photochemical release of nitric oxide from S-nitrosoglutathione. *Photochemistry and Photobiology* (1996), **64**, 518-524.