

Estudos Eletroquímicos de Complexos de Cu(II)
de Antibióticos da Classe das Fluorquinolonas

Pedro Henrique Moreno de Souza

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Pedro Henrique Moreno de Souza

ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DE COMPLEXOS DE Cu(II)
DE ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS

BELO HORIZONTE

2011

UFMG/ICEx/DQ.852^a
D.490^a

Pedro Henrique Moreno de Souza

**ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DE COMPLEXOS DE Cu (II)
DE ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DAS FLUORQUINOLONAS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química – Química Analítica.

BELO HORIZONTE

2011

S719e
2011
D

Souza, Pedro Henrique Moreno de,
Estudos eletroquímicos de complexos de Cu(II)
de antibióticos da classe das fluorquinolonas / Pedro
Henrique Moreno de Souza. 2011.
xiii, 99 f. : il.

Orientador: Paulo Jorge Sanches Barbeira.
Coorientadora: Letícia Regina de Souza Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais. Departamento de Química.

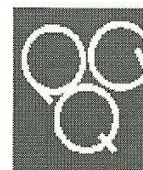
Bibliografia: 94-99.

1. Química Analítica - Teses 2. Voltametria - Teses
3. Complexos metálicos - Teses 4. Fluorquinolonas -
Teses I. Barbeira, Paulo Jorge Sanches, Orientador
II. Teixeira, Letícia Regina de Souza, Coorientadora
III. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br

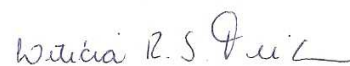


**"Estudos Eletroquímicos de Complexos de Cu(II) de Antibióticos da Classe das
Fluorquinolonas"**

Pedro Henrique Moreno de Souza

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Paulo Jorge Sanches Barbeira - Orientador
UFMG


Profa. Letícia Regina de Souza Teixeira - Co-Orientadora
Departamento de Química


Profa. Clésia Cristina Nascentes
UFMG


Prof. Valmir Fascio Juliano
UFMG

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2011.

*Aos meus pais; Maurice e Lenise,
pelo amor, carinho e
pelos ensinamentos que
foram fundamentais para a minha formação.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter me dado a força necessária para se tornar possível a concretização desse trabalho;

Ao professor Paulo, que dedicou sua experiência e competência profissional para ser meu orientador na elaboração dessa dissertação;

À professora e co-orientadora Leticia, pelas interessantes discussões científicas, paciência e colaboração na produção desse material;

Aos amigos do laboratório, pela a motivação e pelos bons momentos proporcionados;

À minha família que sempre esteve ao meu lado, depositando toda a confiança em mim;

À CAPES pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	iii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 – Introdução	1
1.1 – Fluorquinolonas.....	1
1.2 – Complexação de Fluorquinolonas a metais.....	3
1.3 – Mecanismo de ação das fluorquinolonas.....	5
1.4 – Complexos de cobre com ligantes fluorquinolonas e compostos anti-chagásicos.....	7
1.5 – Voltametria Cíclica.....	10
1.5.1 – Reversibilidade dos Sistemas Estudados por Voltametria Cíclica.....	14
1.5.1.1 – Sistemas Reversíveis.....	14
1.5.1.2 – Sistemas Irreversíveis.....	17
1.5.1.3 – Sistemas Quasi-Reversíveis.....	19
1.5.2 – Mecanismos Eletroquímicos envolvendo reações químicas acopladas.....	20
1.6 – Quinolonas e Voltametria.....	26
2 – Objetivos	28
2.1 – Geral.....	28
2.2 – Específicos.....	28
3 – Parte Experimental	29
3.1 – Substâncias estudadas.....	29
3.2 – Reagentes, Soluções e Eletrólitos suportes.....	30
3.2.1 – Preparo da Solução Tampão Acetato.....	31
3.2.2 – Preparo do Gel de DNA.....	31
3.3 – Instrumentação.....	31

3.3.1 – Medidas voltamétricas.....	31
3.3.2 – Pré-tratamento do eletrodo de trabalho.....	33
3.3.3 – Ativação do eletrodo de trabalho.....	33
3.3.4 – Preparo do eletrodo modificado com DNA (Biossensor de dsDNA).....	34
3.4 – Medidas de pH.....	34
3.5 – Medidas de massa.....	34
4 – Resultados e Discussão.....	35
4.1 – Estudo voltamétrico dos complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$	35
4.1.1 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em pH fisiológico.....	35
4.1.2 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ comparado com o sal precursor $\text{CuCl}_2.2\text{H}_2\text{O}$	49
4.1.3 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em função do pH do meio.....	52
4.1.4 – Determinação do valor de pKa para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$	62
4.1.5 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em pH fisiológico.....	65
4.1.6 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ comparado com o sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ e com o ligante SPAR.....	74
4.1.7 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em função do pH do meio.....	77
4.1.8 – Estudo da adição do ligante esparfloxacina (SPAR) ao sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$	84
4.1.9 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ comparado com o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$	88
4.1.10 – Estudo eletroquímico da interação do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ com DNA utilizando eletrodo modificado (biossensor de DNA).....	89
5 – Conclusões.....	91
6 – Perspectivas Futuras.....	93
7 – Referências Bibliográficas.....	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula Estrutural do Ácido Nalidíxico.	1
Figura 2: Fórmula Estrutural da Norfloxacin.	1
Figura 3: Relação estrutura-atividade para as quinolonas.	2
Figura 4: Fórmula estrutural e nome de algumas fluorquinolonas utilizadas como fármaco.	2
Figura 5: Ilustração do modo de ligação da fluorquinolona à DNA-girase. (a) Representação de quatro moléculas de fluorquinolonas (retângulos) a uma cavidade do DNA anexado à DNA-girase. (b) Representação da ligação de quatro moléculas de fluorquinolonas através de ligações de hidrogênio à parte interna do DNA.	6
Figura 6: Estruturas de (a) Nifurtimox e (b) Benznidazole.	7
Figura 7: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$.	8
Figura 8: Mecanismo de ação para os fármacos Nifurtimox e Benznidazole relatados na literatura.	9
Figura 9: Variação de potencial na forma de uma onda triangular, em voltametria cíclica.	11
Figura 10: Voltamograma obtido por voltametria cíclica, onde Ox representa a espécie oxidada, Red representa a espécie reduzida, e “ne” o número de elétrons envolvidos.	11
Figura 11: Esquema de uma célula eletroquímica utilizada em Voltametria Cíclica.	13
Figura 12: Principais parâmetros eletroquímicos que podem ser obtidos a partir de um voltamograma cíclico.	13
Figura 13: Modelo de um voltamograma cíclico que pode ser obtido para um sistema reversível.	15
Figura 14: Representação dos diversos potenciais (E_p , $E_{1/2}$, $E_{p/2}$).	17
Figura 15: Voltamograma cíclico para um sistema irreversível.	18
Figura 16: Voltamograma cíclico de um sistema reversível(-) e quasi-reversível(--)	19
Figura 17: Redução de Quinonas (Q) em meio aquoso (a) e em meio aprótico (b).	26

Figura 18: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$.	29
Figura 19: Esquema dos dispositivos instrumentais utilizados para as medidas voltamétricas.	32
Figura 20: Esquema de célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas, com o eletrodo de trabalho, de referência e o auxiliar, imersos no eletrólito suporte.	32
Figura 21: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$	35
Figura 22: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, para a velocidade varredura de potencial (ν) de 100 mV s^{-1} .	36
Figura 23: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, em diferentes faixas de potencial aplicado.	37
Figura 24: Dependência das correntes de pico (a) e dos potenciais de pico (b) em função do número de ciclos na varredura de potencial de $-0,9$ a $0,9 \text{ V}$ para o complexo (1).	40
Figura 25: Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH 7,4), para diferentes velocidades de varredura de potencial (ν)	41
Figura 26: Curva da razão i_{pa}/i_{pc} em função da velocidade de varredura para os dois pares de picos obtidos para o complexo (1).	43
Figura 27: Curva da razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função da velocidade de varredura para o complexo (1).	43
Figura 28: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) para os picos III e IV presentes no voltamograma do complexo (1) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$).	44
Figura 29: Curvas de E_{pc} em função da velocidade de varredura para os dois pares de pico redox do complexo (1).	45
Figura 30: Curvas de ΔE_p em função da velocidade de varredura para os dois pares de pico redox do complexo (1).	46
Figura 31: Voltamograma cíclico da solução do complexo (1), $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, comparado com o voltamograma da solução de $\text{CuCl}_2.2\text{H}_2\text{O}$, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, em KCl $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.	50
Figura 32: Voltamograma cíclico de solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ em acetonitrila $\{[\text{NEt}_4][\text{ClO}_4]$ eletrólito suporte) na velocidade de varredura de 200 mV s^{-1} .	50

Figura 33: Voltamogramas cíclicos e reações redox atribuídas as soluções aquosas (em KCl 1,0 mol L ⁻¹) do complexo (1) (5,0 mol L ⁻¹) e do sal CuCl ₂ .2H ₂ O (1,0 mmol L ⁻¹), $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.	52
Figura 34: Voltamogramas cíclicos para o complexo (1) , concentração 5,0 mmol L ⁻¹ , eletrólito suporte KCl (1,0 mol L ⁻¹), eletrodo de trabalho (carbono vítreo), pH 7,4, $\nu = (5 \text{ a } 500) \text{ mV s}^{-1}$.	53
Figura 35: Curvas de E_{pc} em função do pH para o complexo (1) , em diferentes valores de ν .	57
Figura 36: Curvas de E_{pc} em função da ν para o complexo (1) em diferentes valores de pH.	57
Figura 37: Curvas de ΔE_p em função do pH para o complexo (1) , em diferentes valores de ν .	58
Figura 38: Curvas de ΔE_p em função da ν para o complexo (1) , em diferentes valores de pH.	59
Figura 39: Curvas da função corrente em função da ν para o complexo (1) , em diferentes valores de pH.	60
Figura 40: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$) para o complexo (1) em diferentes valores de pH.	61
Figura 41: Curvas de E_{pa} em função do pH para o complexo (1) , em diferentes valores de ν .	62
Figura 42: Valores de E_{pa} em função do pH para o complexo (1) , na ν de 100 mV s ⁻¹ , faixa de potencial: 0,0 a 0,6 V; e estimação do valor do pKa do complexo (1) por voltametria cíclica.	63
Figura 43: Equilíbrio protolítico das fluorquinolonas nos meios ácidos (H ₂ Q ⁺), neutro (HQ [±]) e básico (Q ⁻), da esquerda para a direita, respectivamente.	64
Figura 44: Proposta de mecanismo de desprotonação para o complexo [CuCl ₂ (SPAR)].2H ₂ O em solução.	64
Figura 45: Voltamograma cíclico do complexo [CuCl ₂ (SPAR)(fen)].3H ₂ O em solução 3,0 mmol L ⁻¹ , para a velocidade varredura de potencial (ν) de 100 mV s ⁻¹ .	65

Figura 46: Voltamogramas cíclicos do complexo [CuCl ₂ (SPAR)(fen)].3H ₂ O em solução 3,0 mmol L ⁻¹ (pH 7,4), para diferentes velocidades de varredura de potencial (ν).	66
Figura 47: Curva da razão i_{pa}/i_{pc} em função da velocidade de varredura para os dois picos obtidos no voltamograma cíclico do complexo (2).	68
Figura 48: Curva da razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função da velocidade de varredura para o complexo (2).	68
Figura 49: Dependência das correntes de pico catódico (i_{pc}) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$).	69
Figura 50: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$).	70
Figura 51: Curva de E_{pc} em função da velocidade de varredura o complexo (2).	71
Figura 52: Curva de ΔE_p em função da velocidade de varredura para complexo (2).	72
Figura 53: Voltamograma cíclico da solução do complexo (2), 0,3 mol L ⁻¹ , comparado com o voltamograma cíclico da solução do sal CuCl ₂ (fen), 1,0 mmol L ⁻¹ , e da solução do ligante SPAR, 1,0 mmol L ⁻¹ , em DMSO / ([TBA][BF ₄]), 0,1 mol L ⁻¹ ; $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.	74
Figura 54: Voltamograma cíclico para solução 1,0 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹ de (a) gatifloxacina, (b) moxifloxacina e (c) esparfloxacina (SPAR), em tampão fosfato (0,02 mol L ⁻¹ , pH 7,0) utilizando eletrodo de carbono vítreo e $\nu = 50 \text{ mV s}^{-1}$. A linha pontilhada representa a varredura do branco.	75
Figura 55: Voltamograma cíclico para a solução 3,0 mmol L ⁻¹ do complexo [CuCl ₂ (SPAR)(fen)].3H ₂ O em meio aquoso (KCl; pH = 7,4); $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.	76
Figura 56: Voltamogramas cíclicos em diferentes valores de pH para solução do complexo (2) na concentração 0,3 mmol L ⁻¹ , eletrólito suporte: solução aquosa de KCl (1,0 mol L ⁻¹), eletrodo de trabalho: carbono vítreo, $\nu = 250 \text{ mV s}^{-1}$.	78
Figura 57: Curvas de E_{pc} em função do pH para o complexo (2), em diferentes valores de ν .	81
Figura 58: Curvas de E_{pa} em função do pH para o complexo (2), em diferentes valores de ν .	81

Figura 59: Curvas de E_{pc} em função da v para o complexo (2) em diferentes valores de pH.	82
Figura 60: Curvas de ΔE_p em função da v para o complexo (2), em diferentes valores de pH.	83
Figura 61: Curvas da função corrente ($i_{pc}/v^{1/2}$) em função da v para o complexo (2), em diferentes valores de pH.	84
Figura 62: Equação de formação do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$	85
Figura 63: Voltamogramas cíclicos a $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$, referentes ao estudo voltamétrico de adição de volumes da solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do ligante SPAR à solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$.	85
Figura 64: Curva da corrente de pico anódico (i_{pa}) e da corrente de pico catódico (i_{pc}) para os picos II e III respectivamente, em função do volume adicionado de esparfloxacina (SPAR).	86
Figura 65: Voltamogramas cíclicos para os complexos (1) e (2) em meio aquoso, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.	88
Figura 66: Voltamograma de pulso diferencial para o eletrodo de carbono vítreo (Cv) limpo e modificado com dsDNA na presença e ausência do complexo (2) ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$), em solução de tampão acetato (pH 4,5).	89
Figura 67: Voltamograma de pulso diferencial obtido com eletrodo de carbono vítreo modificado com DNA ($60 \mu\text{g mL}^{-1}$) em uma solução de tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de pH 4,5: 1° voltamograma do ssDNA (a); 40° voltamograma do dsDNA (b); e voltamograma do dsDNA (c).	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de IC ₅₀ para a esparfloxacina (SPAR), seus complexos de Cu(II) e a Benznidazole (droga de referência) sobre formas tripomastigotas do <i>Trypanosoma cruzi</i> .	9
Tabela 2: Relações que podem ser aplicadas ao estudo de sistemas reversíveis.	16
Tabela 3: Testes de diagnósticos em VC para processos reversíveis, irreversíveis e quasi-reversíveis.	20
Tabela 4: Principais tipos de mecanismos eletroquímicos estudados por voltametria cíclica.	21
Tabela 5: Casos de diagnóstico de mecanismo envolvendo transferência eletrônica consecutiva em etapas elementares (Mecanismo EE).	25
Tabela 6: Valores de potenciais e correntes de picos obtidos para os picos I, II, III e IV presentes no voltamograma do complexo (1) em dez ciclos de varredura de potencial na faixa de -0,9 a 0,9 V.	39
Tabela 7: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, calculados para o par de picos (I) e (IV) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo [CuCl ₂ (SPAR)].2H ₂ O em solução 5,0 mmol L ⁻¹ .	42
Tabela 8: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, calculados para o par de picos (II) e (III) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo [CuCl ₂ (SPAR)].2H ₂ O em solução 5,0 mmol L ⁻¹ .	42

Tabela 9: Valores de ΔE_p ($E_{pa} - E_{pc}$) aceitos para sistemas considerados reversíveis (n refere-se ao número de elétrons envolvidos no processo).	46
Tabela 10: Principais parâmetros de diagnóstico de processo eletroquímico envolvendo os pares redox (I/IV) e (II/III) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (1) em pH fisiológico.	48
Tabela 11: Parâmetros eletroquímicos obtidos para os picos anódico e catódico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, em diferentes valores de pH.	54
Tabela 12: Comparação de diferenças individuais de ΔE_p nos valores de pH 2,0 e 12,0 para teste estatístico “t de Student”.	59
Tabela 13: Valores de inclinação e coeficiente de correlação obtidos pela regressão linear das curvas presentes na Figura 40.	61
Tabela 14: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo eletroquímico, calculados para o par de picos (I) e (II) presentes nos voltamogramas cíclicos da Figura 46 para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.	67
Tabela 15: Principais parâmetros de diagnóstico de processo eletroquímico envolvendo o par de picos (I e II) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em pH fisiológico.	73
Tabela 16: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, em diferentes valores de pH, calculados para o par de picos presentes no voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.	79
Tabela 17: Parâmetros eletroquímicos obtidos para o estudo de adição da solução 1,0 mmol L ⁻¹ do ligante esparfloxacina (SPAR) à 5,0 mL da solução 1,0 mmol L ⁻¹ do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$.	87

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

A = Área do eletrodo

CIPRO = Ciprofloxacina

C_o = Concentração da espécie em solução

DMSO = Dimetilsulfóxido

DNA = Ácido desoxirribonucléico

D_o = Coeficiente de difusão

dsDNA = DNA nativo (“Double-strand DNA” ou DNA em dupla fita)

ssDNA = DNA desnaturado (“Single-strand DNA” ou DNA em fita única)

DST = Doença sexualmente transmissível

E = Potencial

E_{1/2} = Potencial intermediário entre os valores de E_p e E_{p/2}

ENR = Enrofloxacin

E^o = Potencial padrão formal

E_p = Potencial de pico

E_{p/2} = Potencial de meio pico

E_{pa} = Potencial de pico anódico

E_{pc} = Potencial de pico catódico

ΔE_p = Diferença entre o potencial de pico anódico e pico catódico

FDA = Food and Drug Administration

fen = 1,10-fenantrolina

FLR = Fleroxacin

g = Grama

HOAc = Ácido Acético

i = Corrente

IC₅₀ = concentração inibitória para 50% de células

i_{pa}/i_{pc} = Razão entre a corrente de pico anódico e a corrente de pico catódico

i_{pa} = Corrente de pico anódico

i_{pc}/v^{1/2} = Função corrente

i_{pc} = Corrente de pico catódico

K_p = coeficiente de partição

LEVO = Levofloxacin

LOM = Lemofloxacina
mg = Miligrama
mm = Milímetro
mV = Milivolt
 n = Número de elétrons
NaOAc = Acetato de sódio
NOR = Norfloxacina
OMS = Organização Mundial de Saúde
Ox = espécie oxidada
P.A. = Para análise
PFE = Pefloxacina
pH = Potencial hidrogeniônico
PIP = Piperacilina
pKa = O negativo do logaritmo da constante de acidez, K_a
Q = fluorquinolona
Q = quinona
QH₂ = hidroquinona
Red = espécie reduzida
SPAR = Esparfloxacina
TROV = Trovafloxacina
UFMG = Universidade Federal de Minas Gerais
V = Volt
VC = Voltametria Cíclica
VPD = Voltametria de Pulso Diferencial
 ν = Velocidade de varredura de potencial
 $\nu^{1/2}$ = Raiz quadrada da velocidade de varredura
°C = Graus Celsius
 μ A = Microampère
 α = Coeficiente de transferência eletrônica

RESUMO

As fluorquinolonas representam uma importante classe de compostos sintéticos que vêm sendo estudados devido à sua capacidade quelante e suas aplicações como agentes antibacterianos.

Estudos recentes para as formas tripomastigotas sanguíneas de *T.cruzi* tem mostrado resultados promissores de atividade tripanocida para análises *in vitro* de complexos metálicos com ligantes fluorquinolonas.

Sabendo-se que o mecanismo de ação de drogas anti-*T.cruzi* pode envolver oxirredução, nesse trabalho utilizou-se a técnica de voltametria cíclica para estudar o comportamento eletroquímico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e de seu análogo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**), onde SPAR é o ligante esparfloxacina, da família das fluorquinolonas, e fen é a 1,10-fenantrolina.

Os estudos voltamétricos tanto para o complexo (**1**), quanto para o complexo (**2**) foram realizados em meio aquoso ($\text{KCl} - 1,0 \text{ mol L}^{-1}$), em diferentes valores de pH, utilizando carbono vítreo como eletrodo de trabalho.

Em pH fisiológico, os voltamogramas cíclicos do complexo (**1**), em diferentes velocidades de varredura (ν), apresentaram dois pares de picos redox de natureza quasi-reversível, atribuídas as espécies $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ e Cu^+/Cu^0 . O mecanismo diagnosticado, em pH 7,4, consiste em duas transferências consecutivas de um elétron em etapas elementares (Mecanismo EE). Para o complexo (**1**) observou-se também uma dependência do processo de redução da espécie Cu^{2+} a Cu^+ , em diferentes valores de pH, e pôde-se obter, por voltametria cíclica, o valor de pKa equivalente a 6,10.

O comportamento eletroquímico do complexo (**2**), em pH fisiológico, mostrou-se diferente do complexo (**1**). Para o complexo (**2**), os voltamogramas cíclicos evidenciaram apenas um par de picos redox atribuído às espécies $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$. Em pH 7,4, o processo eletródico se mostrou dependente da ν , apresentando uma natureza quasi-reversível a elevados valores de ν e caracterizado por uma transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (Mecanismo E_rC_i – desproporcionamento) a baixos valores de ν . Observou-se também que as reações redox atribuídas ao par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ são favorecidas com uma possível mudança de mecanismo em valores de pH superiores a 4,0.

ABSTRACT

The fluoroquinolones represent an important class of synthetic compounds that have been studied because of its chelating capacity and their applications as antibacterial agents.

Recent studies for the blood trypomastigotes of *T. cruzi* have shown promising results for analysis of trypanocidal activity in vitro metal complexes with ligands fluoroquinolones.

Knowing that the mechanisms of action of anti-*Tcruzi* may involve redox reaction, this work has used the technique of cyclic voltammetry to study the electrochemical behavior of complex $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) and its analogue $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**), where SPAR is the ligand of the family of fluoroquinolones sparfloxacin and fen is 1,10-phenanthroline.

The voltammetric studies for both the complex (**1**), And for the complex (**2**) were performed in aqueous solution ($\text{KCl} - 1.0 \text{ mol L}^{-1}$) at different pH using glassy carbon working electrode.

At physiological pH, the cyclic voltammograms of the complex (**1**) at different scan rates (ν), had two pairs of redox peaks of quasi-irreversible nature, attributed the species $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ and Cu^+/Cu^0 . The mechanism diagnosed at pH 7.4 consists of two consecutive one-electron-transfer steps (EE mechanism). For complex (**1**) it has been observed a dependence of the reduction process of Cu^{2+} species to Cu^+ at different pH values, and could be obtained by cyclic voltammetry, the pKa value equal to 6.10.

The electrochemical behavior of complex (**2**) at physiological pH, was different from the complex (**1**). For complex (**2**), cyclic voltammograms showed only one pair of redox peaks attributed to species $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$. At pH 7.4, the electrochemical process was proved ν dependent, showing a quasi-reversible nature of the high values of ν and characterized by irreversible disproportionation reaction following a reversible electron transfer (E_rC_i - disproportionation mechanism) to low values of ν . We also observed that the redox reactions attributed to the pair $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ are favored with a possible change of mechanism at pH values above 4.0.

1– Introdução

1.1 – Fluorquinolonas

As fluorquinolonas representam uma importante classe de compostos sintéticos que vêm sendo estudados devido à sua capacidade quelante e suas aplicações como agentes antimicrobianos, antituberculose e antitumorais [1-2].

O ácido nalidíxico foi a primeira quinolona aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), em 1963, para o tratamento de infecções urinárias [3]. A estrutura básica de uma quinolona contém um grupo carboxílico na posição 3, e um grupo carbonila na posição 4 (Figura 1).

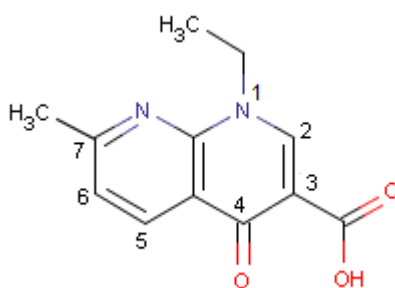


Figura 1 – Fórmula Estrutural do Ácido Nalidíxico

A norfloxacin (Figura 2), patenteada em 1978, foi a primeira fluorquinolona a apresentar potente atividade antibacteriana, sendo seguida pela síntese de inúmeras outras que foram desenhadas para serem efetivas contra uma série de patógenos [4].

Após a descoberta da atividade antibacteriana da norfloxacin, inúmeros análogos foram sintetizados, identificando-se assim, posições e grupos farmacofóricos e toxicofóricos (Figura 3).

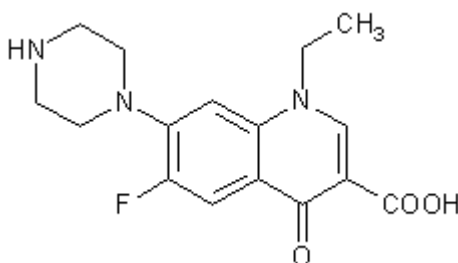


Figura 2 – Fórmula Estrutural da Norfloxacin

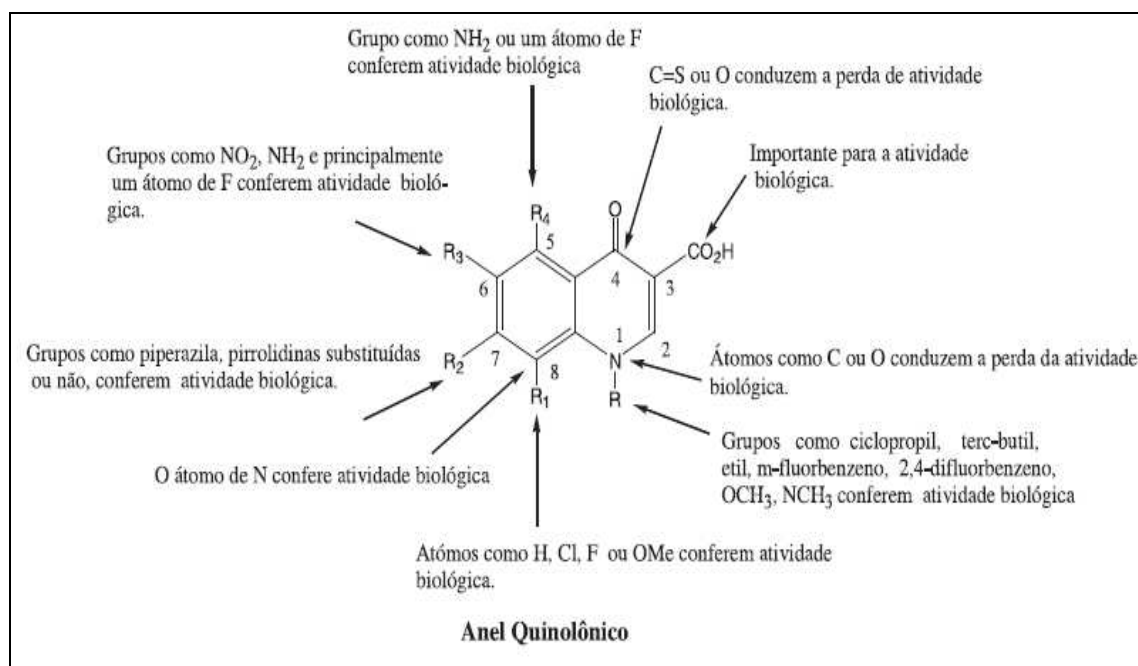


Figura 3 - Relação estrutura-atividade para as quinolonas (extraído da referência [5]).

Uma série de fluorquinolonas se encontra disponível no mercado como medicamentos, sendo que cada nova geração apresenta modificações na estrutura básica da fluorquinolona, tornando-as mais eficientes contra os agentes microbianos.

Nas fluorquinolonas, conhecidas como segunda geração de quinolonas, são adicionados átomos de flúor na posição C-6 e um grupo piperazinil na posição C-7. Ambos os grupos adicionados reforçam a atividade antimicrobiana destes antibióticos [3]. A Figura 4 apresenta algumas estruturas de fluorquinolonas utilizadas como fármacos.

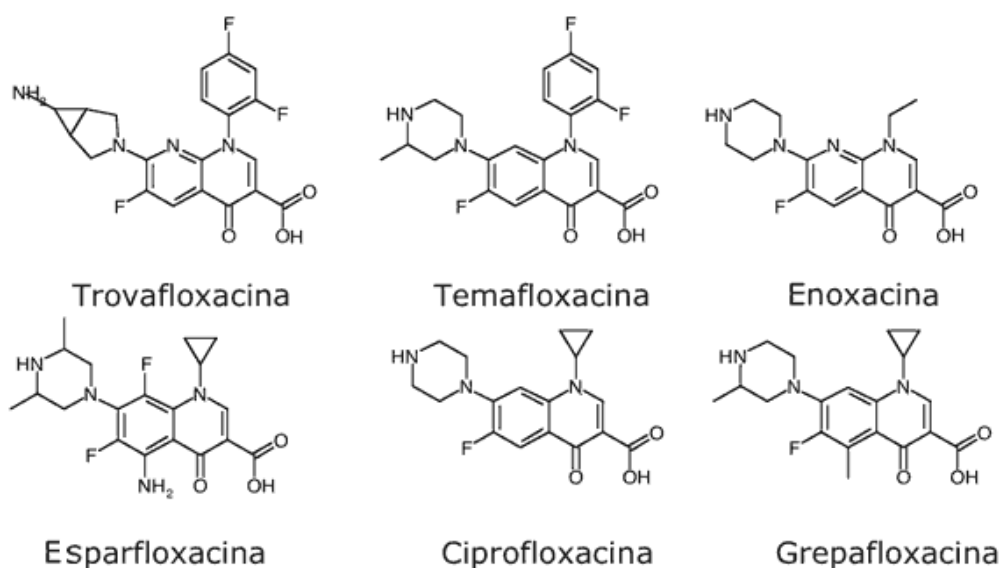


Figura 4 - Fórmula estrutural e nome de algumas fluorquinolonas utilizadas como fármacos.

Atualmente, as fluorquinolonas são amplamente utilizadas no tratamento de pneumonia, bronquite crônica, infecções do trato urinário, sinusite, tuberculose, dentre outras. Destaca-se também a atuação das fluorquinolonas como agentes alternativos no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como a blenorragia ou gonorréia, a mais comum das DST's [2].

1.2 – Complexação de Fluorquinolonas a Metais

Diversos fármacos apresentam propriedades farmacológicas e toxicológicas diferentes quando administradas na forma de complexos metálicos. O comportamento *in vivo* destes fármacos é fortemente afetado por suas propriedades físico-químicas, em particular suas propriedades de ionização em função do pH e sua capacidade para formar complexos com íons metálicos [6-7]. Interações de antibióticos fluorquinolônicos com íons metálicos têm sido estudadas devido ao interesse biológico e químico em suas propriedades.

É bem conhecido na literatura que as fluorquinolonas são capazes de formar complexos com certos cátions multicarregados. Sabe-se que a complexação a metais pode levar a uma significativa redução da resistência celular e a um aumento da atividade das fluorquinolonas provavelmente devido a um aumento da lipofilia que leva a uma maior acumulação intracelular [8]. Muitos autores têm pesquisado os complexos formados entre quinolonas e cátions, tais como, Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Ca^{2+} e Cu^{2+} . O principal objetivo destes estudos é o de compreender o mecanismo de ação destes complexos.

Abaixo são descritos alguns exemplos que envolvem a interação entre as fluorquinolonas e cátions metálicos:

Gao et al. [9] mostraram que complexos de Co^{2+} , Fe^{3+} e Zn^{2+} da norfloxacin (NOR), do tipo $[\text{Co}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Zn}(\text{NOR})_2]\text{Cl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ são mais ativos que a norfloxacin livre contra cepas de *Escherichia coli* e *Bacillus dysenteriae*.

Turel et al. [10-11] prepararam complexos de Bi^{3+} da ciprofloxacina (CIPRO), do tipo $(\text{CIPRO})_2[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, e mostraram que os complexos são capazes de inibir o crescimento de *Helicobacter pylori*, *S. viridans*, *Enterococcus sp.*, *S. haemolyticus G*.

Shaikh et al. [12] prepararam um complexo de Bi^{3+} com a norfloxacin e mostraram que o complexo é mais ativo que o ligante livre na inibição do crescimento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumilis* e *Staphylococcus epidermidis*.

Jain et al. [13] mostraram através de estudos bacterianos que complexos de Co^{2+} com a esparfloxacina (SPAR) são mais potentes do que o fármaco puro contra várias bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *Escherichia coli*.

Outros complexos de Co^{2+} com a esparfloxacina (SPAR) também foram reportados por Efthimiadou [14]. Um dos complexos, $[\text{Co}(\text{SPAR})_2(\text{H}_2\text{O})]$, mostrou-se mais ativo do que o ligante livre contra *E. coli*, porém menos ativo contra *P. aeruginosa* e *S. aureus* comparado com o ligante livre.

Li et al. [15] relataram a eficácia de um complexo de prata com a norfloxacin (NOR), sendo esse capaz de prevenir infecções bacterianas em humanos durante tratamento de queimadura.

Chiu et al. [16] relataram um aumento no combate ao microorganismo *Escherichia coli* com o uso da ciprofloxacina na presença do íon Al^{3+} .

Saha et al. [17] mostraram que há uma melhoria da atividade antituberculose de complexos de Cu^{2+} com a ciprofloxacina (CIPRO), comparados com a fluorquinolona livre. Os estudos indicaram que complexação da fluorquinolona ciprofloxacina com o íon Cu^{2+} aumentou a sua lipossolubilidade, facilitando o transporte para dentro da célula bacteriana. Esses estudos apontaram também que a fácil redução do Cu^{2+} a Cu^+ , leva a um acúmulo de Cu^+ no meio intracelular, resultando na oxidação do oxigênio que é letal para a bactéria.

Estudos recentes realizados por Efthimiadou et al. [18] relataram que complexos de Cu^{2+} contendo a esparfloxacin (SPAR) e ligantes nitrogenados estão entre os mais ativos contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, quando comparados com outros complexos de cobre contendo quinolonas. A atividade antimicrobiana dos complexos cresce na seguinte ordem 2,2-dipiridilamina < 2,2-bipiridina = 1,10-fenantrolina, sendo que os complexos foram mais ativos contra *E. coli* do que a própria esparfloxacin. Esses estudos também mostraram que os complexos de cobre com a esparfloxacin e ligantes nitrogenados se intercalam no DNA e apresentam efeito citotóxico.

Portanto, alguns estudos envolvendo complexação de metais com fluorquinolonas têm sido realizados, porém, em termos comparativos, muito pouco resultado pode ser encontrado na literatura, principalmente se tratando de estudos de ação antibacteriana. Deste modo, identifica-se uma grande oportunidade de pesquisa e com grande potencial com relação à ação farmacológica relevante.

1.3 – Mecanismo de Ação das Fluorquinolonas

O combate das fluorquinolonas às infecções bacterianas está intimamente ligado à capacidade dessas substâncias inibirem a DNA girase, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano [19, 20].

Nas bactérias, a manipulação do DNA é feita pela enzima topoisomerase do tipo II (DNA-girase), que converte a hélice numa forma super-helicoidal negativa para preparar a separação de filamentos. A forma primária desta enzima existe como um tetrâmero que consiste em duas subunidades A e duas subunidades B, codificadas como *gyrA* e *gyrB*, respectivamente. Ambas as subunidades contêm uma região específica que liga a enzima ao DNA [5].

O mecanismo de inibição das fluorquinolonas constitui na ligação dessas substâncias especificamente com as subunidades A da DNA girase, capturando essa enzima do cromossomo bacteriano e criando, portanto, um complexo medicamento-enzima-DNA (Figura 5). Nesse complexo formado, ocorrem rupturas num único filamento que impede a passagem contínua do DNA pelo mecanismo da replicação. Neste estágio, a ação do fármaco é reversível. Entretanto, na presença de concentrações medicamentosas mais altas, aparecem rupturas nos dois filamentos e a bactéria morre [5].

As enzimas DNA topoisomerases do tipo I e II (DNA-girase) têm atraído grande atenção da comunidade científica, pois desempenham papel essencial na replicação do DNA do protozário *Trypanosoma cruzi*, em particular, no processo de replicação da cadeia de minicírculos e maxicírculos do DNA do kinetoplasto (kDNA) [21]. Portanto, o planejamento de inibidores destas isomerases vem representando um grande sucesso no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos citotóxicos. As antraciclina, camptotecinas, acridinas e fluoroquinolonas constituem as classes de inibidores bem conhecidas, as quais apresentaram bons resultados contra formas tripomastigotas sanguíneas do *T. cruzi* [22].

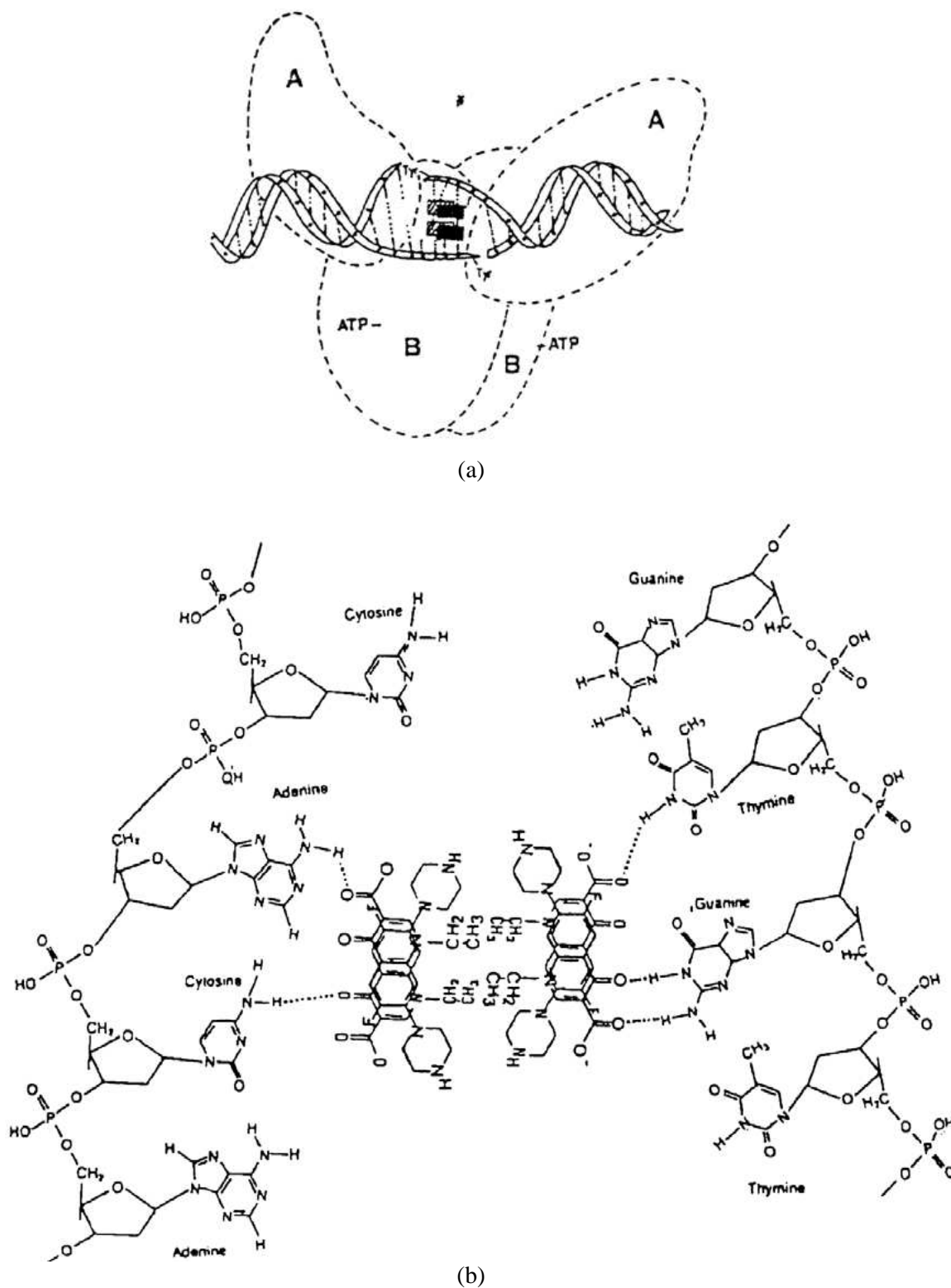


Figura 5 - Ilustração do modo de ligação da fluorquinolona à DNA-girase. (a) Representação de quatro moléculas de fluorquinolonas (retângulos) a uma cavidade do DNA anexado à DNA-girase. (b) Representação da ligação de quatro moléculas de fluorquinolonas através de ligações de hidrogênio à parte interna do DNA (ilustração extraída da referência [5]).

1.4 – Complexos de Cobre com Ligantes Fluorquinolonas e Compostos Anti-chagásicos

Algumas doenças, como a Doença de Chagas, são consideradas enfermidades órfãs, pois afetam principalmente a população de baixa renda dos países latino-americanos. O pequeno poder aquisitivo dos pacientes leva ao desinteresse por parte das indústrias farmacêuticas internacionais pelo desenvolvimento de fármacos para o combate dessas doenças. No entanto, no Brasil a pesquisa sobre novos compostos anti-chagásicos tem importância estratégica indiscutível.

O protozoário *Trypanosoma cruzi*, é conhecido por ser o agente etiológico da Doença de Chagas, sendo principalmente transmitido através do repasto sangüíneo do inseto triatomídeo denominado vulgarmente de “Barbeiro” [22].

Apesar do progresso obtido em estudos bioquímicos e fisiológicos do *T. cruzi*, nos quais várias enzimas cruciais para a sobrevivência do parasito, e que estão ausentes no hospedeiro, foram identificadas como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos, a quimioterapia para controlar este parasita permanece estagnada. Os dois únicos fármacos utilizados na clínica para o tratamento da doença são o Nifurtimox {4-[(5-nitrofurfurylidene)-amino]-3-methylthio morpholine-1,1-dioxide} e a Benzonidazol [(N-benzyl-2-nitro-1-imidazoleacetamide)] (Figura 6), que causam sérios efeitos colaterais e não são eficazes em todas as cepas de *T. cruzi* [23, 24]. Assim, outros compostos com atividade anti-chagásica têm sido estudados e relatados na literatura.

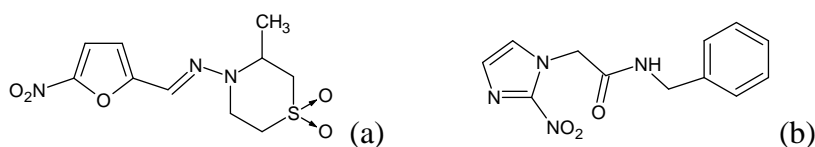


Figura 6: Estruturas de (a) Nifurtimox e (b) Benznidazole

Os complexos de cobre com fluorquinolonas tendo sido amplamente estudados [25, 26, 27], além de complexos com ligantes mistos [28, 29]. O grande interesse no estudo desses complexos pode estar relacionado ao baixo peso molecular do íon cobre (II), além do fato desses complexos apresentarem efeitos benéficos contra várias doenças, tais como a tuberculose, reumatóide, úlceras gástricas e cânceres [25, 30, 31, 32].

Na maioria dos complexos de cobre relatados na literatura, o íon Cu^{2+} se encontra coordenado à molécula de fluorquinolona de forma bidentada através de um oxigênio carboxílico e um oxigênio cetônico [5]. A Figura 7 mostra a estrutura de dois complexos de cobre sintetizados e estudados pelo nosso grupo de pesquisa, $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ e seu análogo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$, onde SPAR é o ligante esparfloxacina e fen é a 1,10-fenantrolina.

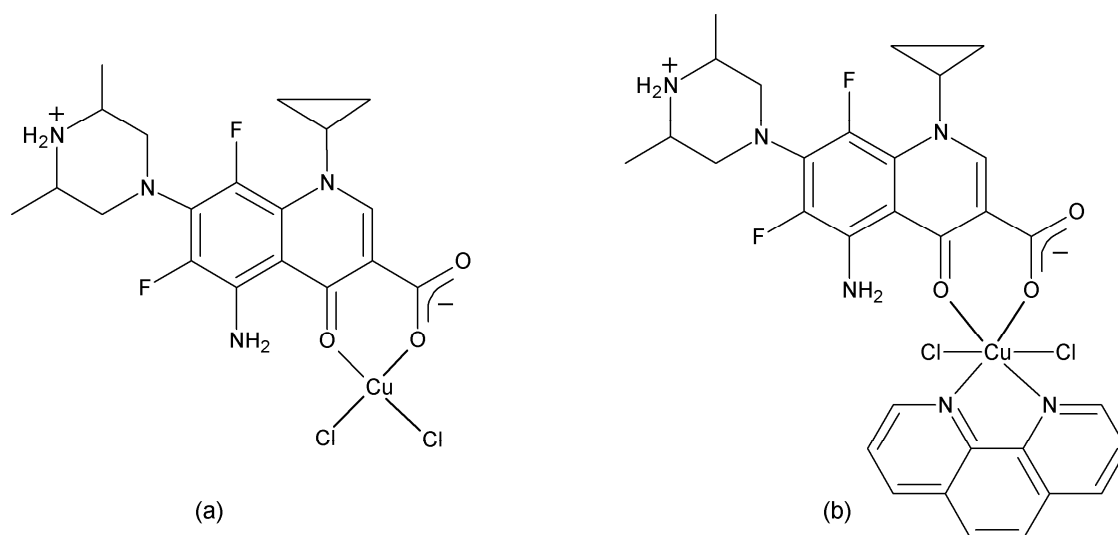


Figura 7: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$

Estudos recentes realizados pelo nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), para a análise *in vitro* da atividade biológica tripanocida de complexos metálicos e seus respectivos agentes complexantes, mostraram que os complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ apresentam ação tripanocida superior a da SPAR livre. Nestes estudos, o Benzonidazol (BZ) foi usado como droga de referência. Na Tabela 1 se encontram relatados os valores obtidos de concentração inibitória mínima (IC_{50}) para os compostos em estudos, ou seja, os valores mínimos de concentração capaz de inibir em 50 % o crescimento do *T. cruzi*. Estes estudos foram realizados sobre formas tripomastigotas do *T. cruzi*, o que correspondente as formas do *T. cruzi* presentes no sangue do hospedeiro vertebrado e que são consideradas relevantes para a infecção de mamíferos [33].

A boa atividade anti-chagásica, sobre formas tripomastigotas sanguíneas de *T. cruzi*, para os complexos metálicos de cobre com a esparfloxacina (SPAR), em especial do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$, somada às favoráveis características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da SPAR (incluindo boa bio-disponibilidade oral, excelente penetração na

maioria dos tecidos e fluídos corporais, além de meia via longa desta classe de compostos como revisto em Tasso et al., 2008 [34]) justificam a necessidade de estudos com complexos metálicos de fluorquinolonas visando o futuro desenvolvimento de novos agentes tripanocidas para o tratamento da doença de Chagas.

Tabela 1: Valores de IC_{50} para a esparfloxacina (SPAR), seus complexos de Cu(II) e o Benzonidazol (droga de referência) sobre formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi*.

Compostos	IC_{50} (μM)
CuCl ₂ .H ₂ O	82,5 \pm 3,3
SPAR	114,1 \pm 20,4
[CuCl ₂ (SPAR)].2H ₂ O	45,0 \pm 29,9
[CuCl ₂ (SPAR)(fen)].3H ₂ O	4,7 \pm 0,1
Benzonidazol (BZ)	10,92

Na literatura se encontram relatados estudos de mecanismos de ação dos fármacos anti-chagásicos Nifurtimox e o Benzonidazol [22]. Evidências indicam que o Nifurtimox e Benzonidazol atuam através de um mecanismo eletroquímico, com a formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos, como mostra a Figura 8.

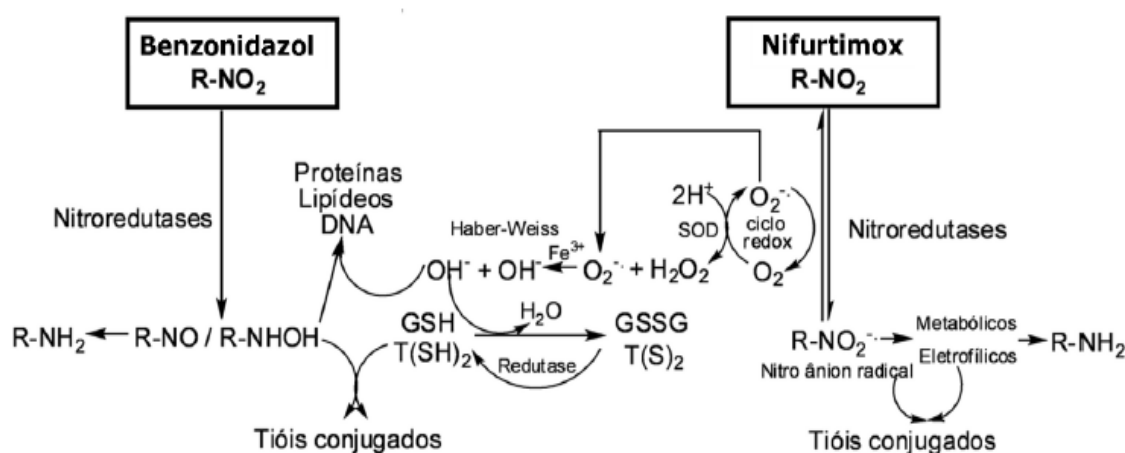


Figura 8: Mecanismo de ação para os fármacos Nifurtimox e Benzonidazol relatados na literatura [22]

Esses fármacos contêm um grupo nitro (NO_2) e o mecanismo de ação de ambos envolve a redução desse grupo ao grupo amino (NH_2) pela ação de enzimas específicas do tipo nitroreductases [22].

Sabendo-se que o mecanismo de ação anti-chagásica de compostos nitro-derivados envolve a redução do grupo nitro e a formação de espécies intermediárias ativas que causam danos ao DNA do protozoário [35], nesse contexto, o primeiro passo na pesquisa por novos agentes antitripanossoma deve envolver um estudo das propriedades eletroquímicas dos candidatos a fármacos.

Alguns autores mostram que há uma relação entre o potencial redox e a atividade antitripanossoma. Desse modo, quanto mais fácil reduzir o composto, maior seria, em princípio, sua atividade [36].

Sendo assim, se torna importante avaliar o comportamento eletroquímico de complexos metálicos de fluorquinolonas, potenciais agentes anti-chagásicos, visando uma melhor compreensão do mecanismo de ação desses compostos.

A seguir são descritos alguns conceitos e parâmetros da técnica eletroanalítica “Voltametria Cíclica”, usualmente utilizada na caracterização e investigação de mecanismos eletroquímicos de ação de fármacos.

1.5 – Voltametria Cíclica

A Voltametria Cíclica (VC) corresponde a uma técnica eletroanalítica que apresenta grande importância quando se deseja adquirir informações qualitativas no estudo de processos eletroquímicos.

Dentre as técnicas voltamétricas, a VC é a mais utilizada na investigação de processos eletródicos, já que é capaz de fornecer rapidamente informações sobre a termodinâmica de processos redox, a cinética de reações heterogêneas de transferência de elétrons e sobre a ocorrência de reações químicas acopladas a processos adsortivos [37].

O funcionamento da técnica de VC consiste basicamente na aplicação de uma variação de potencial linear na forma de uma onda triangular (Figura 9) a um eletrodo de trabalho, ocasionando reações de oxidação e redução na presença de espécies eletroativas na solução ou presentes na superfície do eletrodo [38].

Como mostra a Figura 9, um potencial inicial ($E_{inicial}$) é selecionado e varrido linearmente (varredura direta), a uma velocidade constante em função do tempo, até se alcançar um potencial final (E_{final}) desejado. A partir daí, a direção da varredura é invertida em direção ao $E_{inicial}$, e o ciclo é repetido quantas vezes forem necessárias, obtendo-se como

resposta a tal perturbação um gráfico de corrente vs. potencial, denominado voltamograma cíclico (Figura 10).

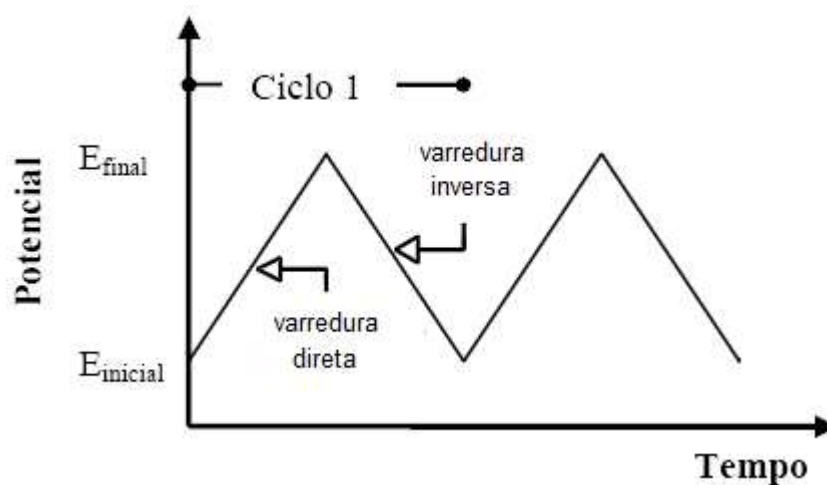


Figura 9: Variação de potencial na forma de uma onda triangular, em voltametria cíclica

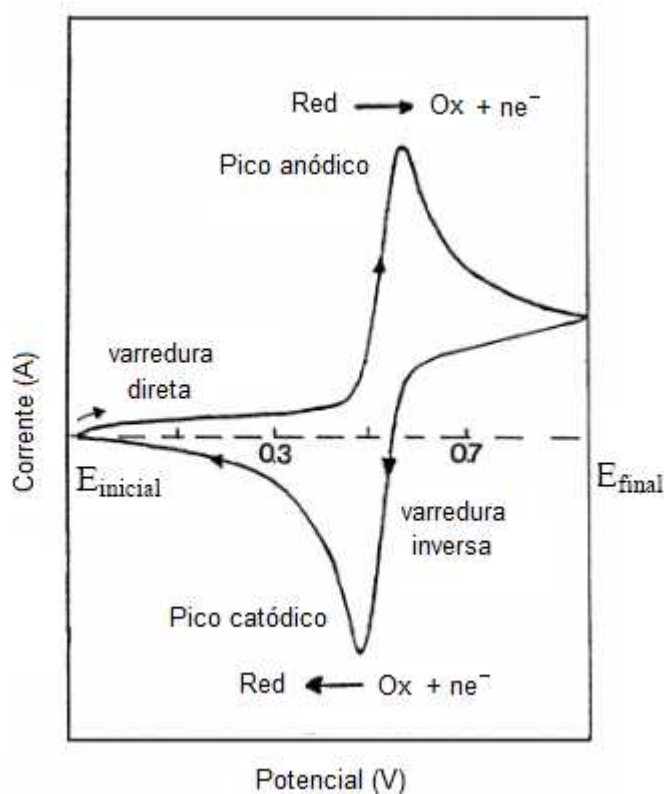


Figura 10: Voltamograma obtido por voltametria cíclica, onde Ox representa a espécie oxidada, Red representa a espécie reduzida, e “ne” o número de elétrons envolvidos.

De acordo com o voltamograma cíclico da Figura 10, quando o potencial inicialmente aplicado é varrido para regiões mais positivas, ocorre a oxidação da espécie eletroativa em

solução com conseqüente aumento da corrente, gerando assim um pico anódico de corrente proporcional à concentração do analito em estudo. Posteriormente, em vez de estabilizar no topo do pico, a corrente passa a diminuir à medida que o potencial aumenta. Essa diminuição ocorre porque o analito fica em menor concentração nas proximidades da superfície do eletrodo, e a difusão da solução original é muito lenta para repor o analito próximo do eletrodo [39]. Quando E_{final} é atingido, o potencial passa a ser varrido no sentido inverso. No caso de uma reação reversível, ou seja, uma reação que é suficientemente rápida para manter as concentrações de equilíbrio dos reagentes e produtos na superfície do eletrodo, os produtos que foram gerados no sentido de varredura direta são então reduzidos na varredura inversa, gerando assim um pico de catódico simétrico ao pico anódico.

Diferentemente do que ocorre para outras células eletroquímicas, na VC são necessários três tipos de eletrodos: de trabalho, de referência e um auxiliar (ou contra-eletrodo) [40].

O eletrodo de trabalho corresponde aquele no qual ocorrem os fenômenos eletroquímicos investigados. Há inúmeros eletrodos atualmente disponíveis para estudos voltamétricos. Os mais usados são de platina, ouro e prata, seguindo em ordem de frequência de uso por paládio, ródio e irídio. Um bom material para a construção desse eletrodo é um material inerte como o carbono (carbono vítreo, eletrodo de pasta de carbono) sendo útil para a oxidação e redução em soluções aquosas e não aquosas [41]. Escolhe-se o eletrodo de trabalho considerando-se a faixa de potencial na qual se pretende estudar. O potencial aplicado ao eletrodo de trabalho para as medidas voltamétricas é sempre controlado em relação a um eletrodo de referência.

O eletrodo de referência é aquele cujo potencial se mantém constante. O eletrodo de referência ideal deve ser reversível e obedecer à equação de Nernst com respeito a alguma espécie no eletrólito, ter potencial estável com tempo, ter potencial que retorne ao potencial do equilíbrio depois que as correntes pequenas são passadas através do eletrodo. Os eletrodos de referência mais comuns são o eletrodo de calomelano saturado (SCE) e o eletrodo de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl).

O eletrodo auxiliar (ou contra-eletrodo) atua como provedor de elétrons para o eletrodo de trabalho para que nenhuma corrente passe pelo eletrodo de referência, mantendo assim seu potencial constante [42]. A Figura 11 mostra uma representação esquemática de uma célula eletroquímica utilizada em voltametria cíclica.

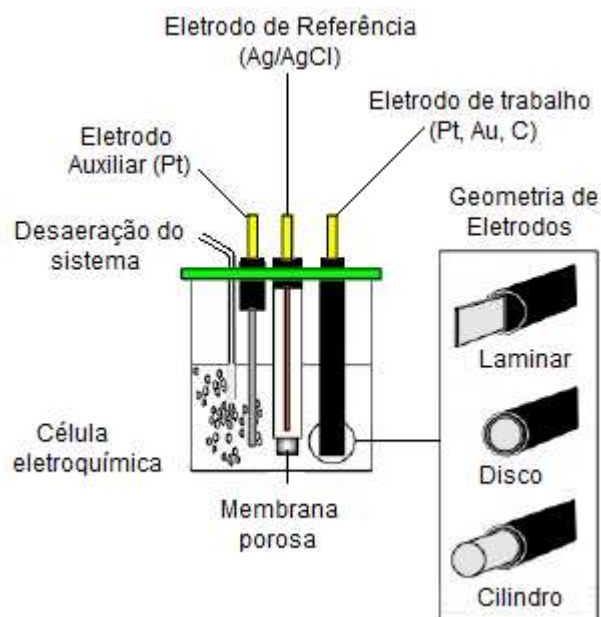


Figura 11 – Esquema de uma célula eletroquímica utilizada em Voltametria Cíclica [40].

Os parâmetros mais importantes que podem ser obtidos a partir de um voltamograma cíclico são: potencial de pico anódico (E_{pa}), potencial de pico catódico (E_{pc}), corrente de pico anódico (i_{pa}), corrente de pico catódico (i_{pc}) e a diferença entre o potencial de pico anódico e de pico catódico (ΔE_p) [41]. As definições e medidas desses parâmetros estão ilustradas na Figura 12.

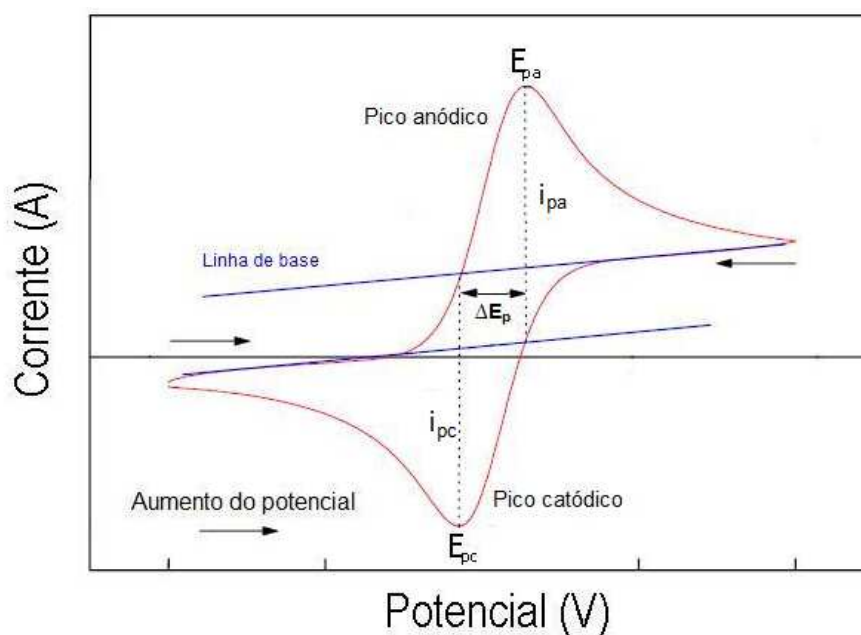


Figura 12 – Principais parâmetros eletroquímicos que podem ser obtidos a partir de um voltamograma cíclico.

O tipo de voltamograma gerado depende do tipo de mecanismo redox que o composto em questão sofre na superfície eletrodo. Portanto, a partir dos principais parâmetros extraídos de um voltamograma cíclico pode-se obter informações relacionadas à reversibilidade do sistema em estudo, bem como a elucidação de mecanismos de reações eletroquímicas, detecção da existência de reações acopladas a processos eletroquímicos, identificação de espécies presentes em solução (bem como de intermediários) e análise semiquantitativa das velocidades de reação [37].

A seguir são descritos brevemente os diferentes tipos de sistemas que podem ser diagnosticados e caracterizados em um estudo ciclovoltamétrico.

1.5.1 - Reversibilidade dos Sistemas Estudados por Voltametria Cíclica

Existem dois componentes principais que determinam as reações que podem ocorrer no eletrodo: a transferência difusional de massa do analito em solução para a superfície do eletrodo e a transferência heterogênea de carga entre o analito e o eletrodo, em alguns casos ainda pode ocorrer reações químicas acopladas a alguns destes processos. Em função desses componentes, os sistemas podem ser classificados como reversíveis, irreversíveis ou quasi-reversíveis [40]. Esta classificação dos processos que ocorrem no eletrodo foi inicialmente proposta por Matsuda e Ayabe [42].

1.5.1.1 – Sistemas Reversíveis

Em um sistema reversível, a velocidade da reação de transferência de carga é elevada (constante de velocidade superior a 10^{-1} cm^{-1}) e apenas a etapa de transferência de massa controla o processo, ou seja, essa reação ocorre com velocidade suficientemente alta para estabelecer um equilíbrio dinâmico na interface do eletrodo [40]. Nesse tipo de sistema, as varreduras na direção catódica e anódica originam o mesmo número de picos. A Figura 13 mostra um voltamograma cíclico representativo de um sistema reversível.

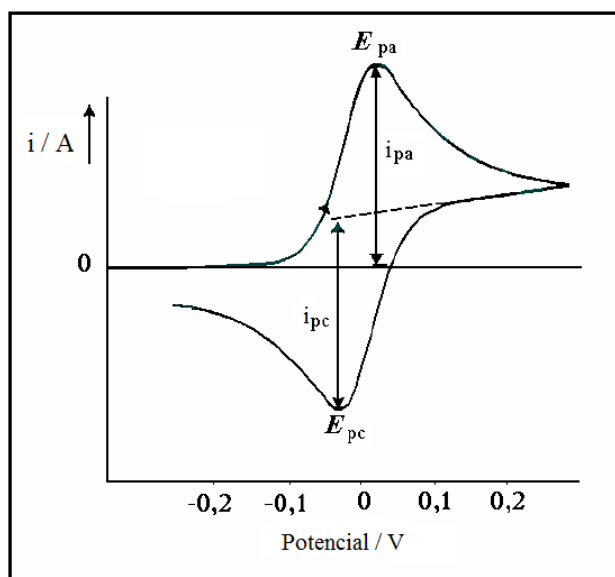


Figura 13 - Modelo de um voltamograma cíclico que pode ser obtido para um sistema reversível (Adaptado de Greef et al.,1985 [43])

A intensidade da corrente de pico (i_p) pode ser obtida através da equação de Randles-Sevcik (Equação 1):

$$i_p = (2,69 \times 10^5) n^{3/2} A D_o^{1/2} C_o \nu^{1/2} \quad (\text{Equação 1})$$

onde,

n é o número de elétrons envolvidos no processo

A é a área do eletrodo (cm^2)

C_o é a concentração da espécie em solução (mol cm^{-3})

D_o é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

ν é a velocidade de varredura (V s^{-1})

Para sistemas considerados reversíveis, em uma determinada faixa de velocidade de varredura de potencial (ν), os critérios de reversibilidade que devem ser observados são apresentados a seguir.

- A corrente de pico (i_p) varia linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura, ou seja, $i_p \propto \nu^{1/2}$ [37, 44, 45, 46].

- A razão da corrente de pico anódico e catódico, i_{pa}/i_{pc} , deve ser igual ou próxima à unidade e independente da velocidade de varredura [37, 44, 47, 48].
- O módulo das correntes de pico anódico e catódico devem ser iguais, independente da velocidade de varredura [37, 44, 45].
- A diferença entre os potenciais dos picos anódico e catódico ($\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$) deve ser manter constante com o aumento da velocidade de varredura. Os valores aceitos pela comunidade científica diferem para esse parâmetro. O valor mais comumente adotado nos trabalhos científicos para ΔE_p , em um sistema reversível, corresponde a 59 mV/n, sendo n o número de elétrons envolvidos [40].

Existem algumas relações que podem ser aplicadas para os sistemas reversíveis (Tabela 2), entretanto na maioria dos trabalhos descritos na literatura os critérios de reversibilidade utilizados são aqueles apresentados anteriormente.

Tabela 2: Relações que podem ser aplicadas ao estudo de sistemas reversíveis [40].

Relações	Expressão matemática	Referências
1	$E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$	41,49
2	$ E_p - E_{p/2} = 56,5 \text{ n (mV a } 25 \text{ °C)}^1$	37, 42, 44, 46, 50
3	$E_{p/2} = E_{1/2} \pm 28/n \text{ (mV a } 25 \text{ °C)}^2$	44, 49, 51
4	$E_p - E_{1/2} = \pm 28,5 \text{ (mV a } 25 \text{ °C)}^{1,2}$	44

¹ $E_{p/2} = E_{pa/2}$ ou $E_{pc/2}$, correspondendo ao potencial de meio pico (obtido na metade do valor da corrente de pico); e n representa o número de elétrons envolvidos na reação.

² $E_{1/2}$ refere-se ao potencial intermediário entre os valores de E_p e $E_{p/2}$ conforme representado na Figura 14.

O potencial formal, $E^{o'}$, para reações redox reversíveis pode ser determinado com boa aproximação através da média dos potenciais de pico anódico e catódico (Equação 2) [53].

$$E^{o'} = \frac{1}{2} (E_{pa} + E_{pc}) \quad (\text{Equação 2})$$

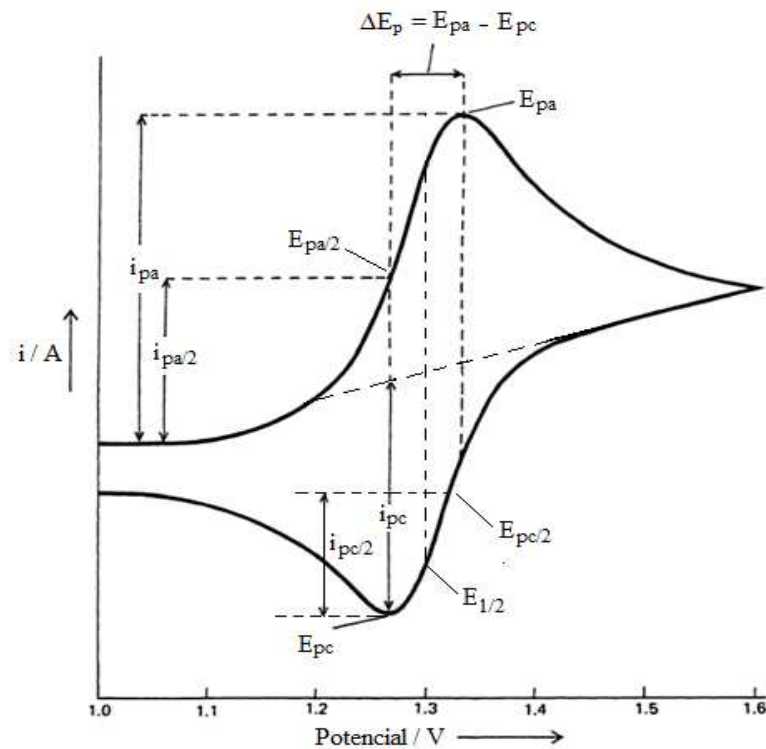


Figura 14 – Representação dos diversos potenciais (E_p , $E_{1/2}$, $E_{p/2}$) (modificado de [52]).

1.5.1.2 – Sistemas Irreversíveis

Os sistemas irreversíveis são caracterizados por apresentar corrente controlada somente pela transferência de carga. Nesse tipo de sistema, a velocidade de transferência de carga é lenta comparada com a velocidade de varredura (ν), assim as concentrações das espécies oxidadas e reduzidas não serão mais funções apenas do potencial, de forma que esse não exibe, portanto, um comportamento que segue a equação de Nernst [40].

Nessas condições, a equação que descreve a corrente de pico (Equação 3) é afetada pelo coeficiente de transferência (α).

$$i_p = (2,99 \times 10^5) n (\alpha n)^{1/2} A D_o^{1/2} C_o \nu^{1/2} \quad (\text{Equação 3})$$

onde,

n é o número de elétrons transferidos até o passo determinante da velocidade

A é a área do eletrodo (cm^2)

C_o é a concentração da espécie em solução (mol cm^{-3})

D_o é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

ν é a velocidade de varredura ($V s^{-1}$)

α é o coeficiente de transferência

Nesses sistemas costuma-se observar apenas o pico anódico, conforme observado na Figura 15. Esse pico tende a deslocar-se com o aumento da velocidade de varredura. É importante ressaltar que ele é afetado pelo coeficiente de transferência catódica (α) e pela velocidade de transferência de carga (k_s).

Para sistemas considerados irreversíveis os critérios que devem ser observados são apresentados a seguir.

- A ausência de pico (catódico) durante a varredura no sentido inverso pode ser observada [54].
- Relação linear entre a corrente de pico e a velocidade de varredura. Essa observação está associada ao processo de adsorção de reagente na superfície do eletrodo [44, 54].
- O potencial de pico (E_p) varia com a velocidade de varredura [54, 55].
- Por um aumento de 10 vezes na velocidade varredura, E_p será deslocado de $(0,030/\alpha n)$ V na direção catódica, ou seja, deverá existir uma relação linear entre o potencial de pico e o logaritmo da velocidade ($E_p \propto \log \nu$) [37, 45].
- A expressão $|E_p - E_{p/2}| = (48/n\alpha)$ V é aplicável a esses sistemas. O α representa o coeficiente de transferência de carga e o $E_{p/2}$ o valor do potencial que é determinado à metade do valor da corrente de pico (i_p) [37, 54].

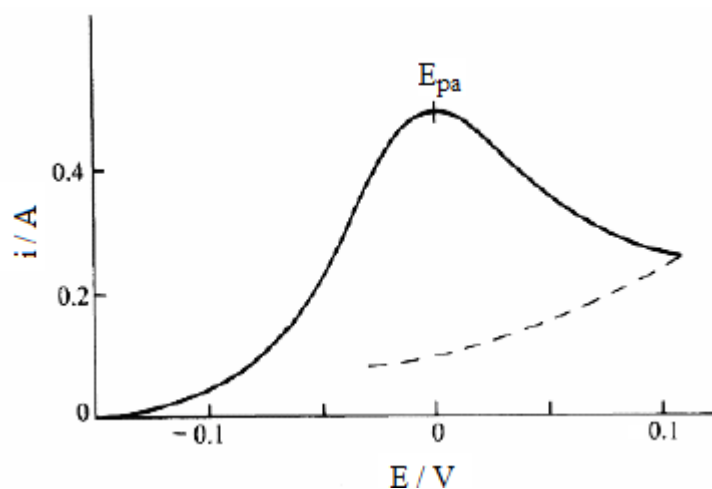


Figura 15 – Voltamograma cíclico para um sistema irreversível (adaptado de [37]).

1.5.1.3 – Sistemas Quasi-Reversíveis

Em uma reação eletrodica quasi-reversível, a corrente é controlada tanto pela etapa de transferência de massa como pela etapa de transferência de carga, nesse caso a equação de Nernst é aproximadamente satisfeita [40]. Geralmente, nesses sistemas a reação pode ser reversível a baixas velocidades de varredura e irreversível em altas velocidades, de modo que o processo quasi-reversível é observado em valores de velocidade intermediários [37, 44].

Uma característica comum que pode ser observada nos sistemas quasi-reversíveis é a separação crescente entre E_{pa} e E_{pc} à medida que ocorre o aumento da velocidade de varredura, ou seja, o valor de ΔE_p varia com o aumento da velocidade [56].

A Figura 16 ilustra um voltamograma cíclico característico para um sistema quasi-reversível comparado com um voltamograma cíclico de um sistema reversível.

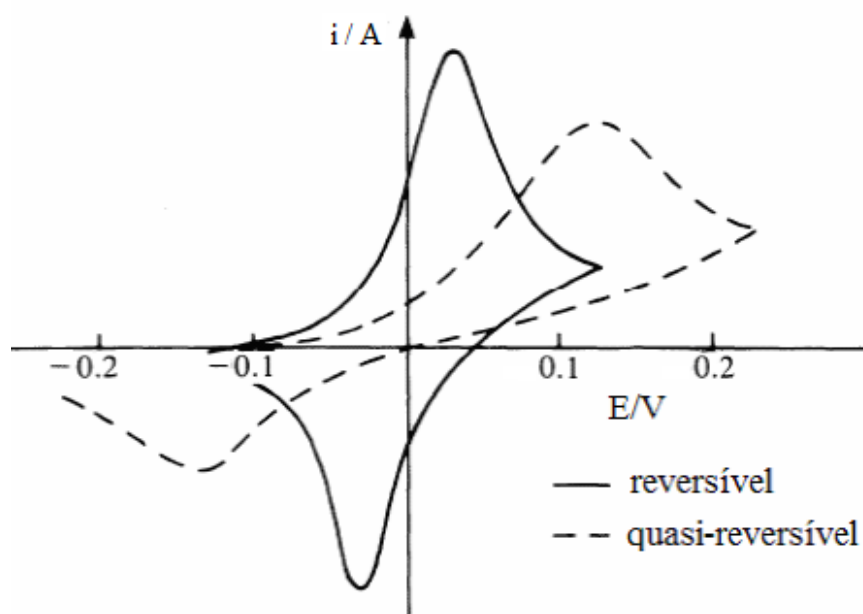


Figura 16: Voltamogramas cíclicos de um sistema reversível (—) e quasi-reversível (--) [37].

A Tabela 3 resume as principais características de diagnóstico para os diferentes tipos de sistemas estudados em voltametria cíclica (VC).

Tabela 3: Testes de diagnósticos em VC para processos reversíveis, irreversíveis e quasi-reversíveis (adaptado de [43]).

Processos reversíveis	Processos irreversíveis	Processos quasi-reversíveis
1. $i_{pa}/i_{pc} = 1$	1. Ausência do pico reverso	1. $i_{pa}/i_{pc} = 1$; se $\alpha = 1$
2. $i_p \propto \nu^{1/2}$	2. $i_p \propto \nu^{1/2}$	2. $i_p \propto \nu$
3. E_p independe de ν	3. E_p depende de ν	3. E_{pc} se desloca negativamente com aumento de ν
4. $\Delta E_p = 59/n$ mV	4. $ E_p - E_{p/2} = (48/n\alpha)$ V	4. $\Delta E_p > 59/n$ mV

1.5.2 – Mecanismos Eletroquímicos envolvendo reações químicas acopladas

Muitas reações eletródicas acontecem na região entre o eletrodo de trabalho e a solução do analito, ou seja, na região onde ocorre a transferência eletrônica. Entretanto, esses processos eletródicos podem ocorrer de variadas formas o que resulta na obtenção dos mais diversos tipos de voltamogramas cíclicos.

Como a voltametria cíclica é uma importante ferramenta para o estudo mecanístico e cinético de reações redox que ocorrem na superfície eletródica, encontra-se relatados na literatura diversos critérios de diagnóstico de mecanismos eletroquímicos que podem ser realizados a partir da observação da dependência da intensidade de corrente com o potencial aplicado em relação à velocidade de varredura (ν).

Os principais parâmetros utilizados como critérios de diagnóstico para a ocorrência de reações químicas acopladas ao processo eletródico são: E_{pc} , ΔE_p , i_{pa}/i_{pc} e $i_{pc}/\nu^{1/2}$ [57].

No estudo dos processos eletródicos uma simbologia é empregada para a distinção dos diferentes processos que podem ocorrer no eletrodo. O termo E (*electrochemical step*) é empregado para designar as etapas eletroquímicas do mecanismo e o termo C (*chemical reaction step*) para as reações químicas acopladas [40].

Um resumo dos principais mecanismos eletroquímicos estudados e dos principais critérios de diagnóstico por voltametria cíclica é apresentado nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Principais tipos de mecanismos eletroquímicos estudados por voltametria cíclica [57].

	Mecanismo*	Principais características de diagnóstico
I	<p>Transferência eletrônica reversível, sem complicações químicas</p> $\text{Ox} + n\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}$	<ul style="list-style-type: none"> - E_p é independente da ν. - $\Delta E_p = 59 \text{ mV}/n$ (a 25°C) - Razão (i_{pa}/i_{pc}) é constante e igual a unidade. - Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) é constante com ν.
II	<p>Transferência eletrônica irreversível, sem complicações químicas</p> $\text{Ox} + n\text{e}^- \longrightarrow \text{Red}$	<ul style="list-style-type: none"> - Deslocamento de E_{pc} com ν no sentido mais catódico. - Razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ é constante com o aumento de ν. - Ausência da razão i_{pa}/i_{pc}
III	<p>Transferência eletrônica quasi-reversível, sem complicações químicas</p> $\text{Ox} + n\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}$	<ul style="list-style-type: none"> - Deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos com aumento de ν. - ΔE_p é superior $59 \text{ mV}/n$ (mesmo a baixos valores de ν). - i_{pc} aumenta com $\nu^{1/2}$. - $i_{pc}/\nu^{1/2}$ pode não ser constante com o aumento de ν.

IV	<p>Transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química reversível – Mecanismo E_rC_r</p> $\text{Ox} + \text{ne}^- \rightleftharpoons \text{Red}$ $\text{Red} \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{Z}$	<ul style="list-style-type: none"> - Deslocamento de E_{pc} para valores mais negativos com o aumento de ν. - Razão i_{pa}/i_{pc} torna-se menor do que 1 com o aumento de ν. - Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) permanece invariável (aumenta ligeiramente) com aumento de ν.
V	<p>Reação química reversível precedendo uma transferência eletrônica reversível – Mecanismo C_rE_r</p> $\text{Z} \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{Ox}$ $\text{Ox} + \text{ne}^- \rightleftharpoons \text{Red}$	<ul style="list-style-type: none"> - Deslocamento de E_{pc} para potenciais menos negativos com aumento de ν. - Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) diminui com aumento de ν. - Razão i_{pa}/i_{pc} é sempre maior que 1 e aumenta com ν.
VI	<p>Reação química reversível precedendo uma transferência eletrônica irreversível – Mecanismo C_rE_i</p> $\text{Z} \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{Ox}$ $\text{Ox} + \text{ne}^- \rightarrow \text{Red}$	<ul style="list-style-type: none"> - Como não é acompanhado do pico reverso, não há critérios que definem esse caso, exceto para função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) que diminui com aumento de ν.

VII	<p>Transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível - Mecanismo E_rC_i</p> $\text{Ox} + \text{ne}^- \rightleftharpoons \text{Red}$ $\text{Red} \xrightarrow{k_1} \text{Z}$	<p>- E_{pc} se desloca para valores mais negativos com o aumento da ν.</p> <p>- Razão i_{pa}/i_{pc} aumenta com a ν, para valores menores que 1, atingindo no máximo 1.</p> <p>- Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) permanece invariável (diminui ligeiramente) com o aumento da ν.</p>
VIII	<p>Transferência eletrônica reversível seguida por uma regeneração irreversível do material de partida – Mecanismo Catalítico</p> $\text{Ox} + \text{ne}^- \rightleftharpoons \text{Red}$ $\text{Red} + \text{Z} \xrightarrow{k_1} \text{Ox}$	<p>- Para um voltamograma no formato de “S”, o potencial de meio pico ($E_{p/2}$) independe da ν. Caso contrário, E_{pc} desloca para valores menos negativos.</p> <p>- Para o caso de onda sigmoidal, i_{pa}/i_{pc} é sempre igual a 1.</p> <p>- $i_{pc}/\nu^{1/2}$ aumenta significativamente com a diminuição da ν até atingir um valor máximo no qual a função fica independente de ν (formação de uma curva de formato “S”).</p>
IX	<p>Transferência eletrônica irreversível seguida por uma regeneração irreversível do material de partida</p> $\text{Ox} + \text{ne}^- \longrightarrow \text{Red}$ $\text{Red} + \text{Z} \xrightarrow{k_1} \text{Ox}$	<p>- Para um voltamograma no formato de “S”, o potencial de meio pico ($E_{p/2}$) independe da ν. Caso contrário, E_{pc} desloca para valores menos negativos.</p> <p>- Razão i_{pa}/i_{pc} não pode ser medida devido a ausência do pico reverso.</p>

X	<p>Transferência eletrônica múltipla com intervenção de reação química – Mecanismo ECE</p> $\text{Ox} + n_1\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}$ $\text{Red} \rightleftharpoons \text{Y}$ $\text{Y} + n_2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Z}$	<p>- É difícil atribuir critérios para identificar cada tipo de mecanismo ECE. Usualmente, faz-se a razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função da ν para cada pico e analisa-se as tendências resultantes separadamente.</p>
XI	<p>Transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (Mecanismo E_rC_i – desproporcionamento)</p> $\text{Ox} + n\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}$ $2 \text{Red} \xrightarrow{k_2} \text{Z} + \text{Ox}$	<p>- Deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos com aumento de ν.</p> <p>- Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) diminui com o aumento da ν.</p> <p>- Aumento da razão i_{pa}/i_{pc} com o aumento da ν.</p>
XII	<p>Transferência consecutiva de elétrons em etapas elementares (Mecanismo EE)</p> $\text{Ox} + n_1\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}_1 \quad E_1^{o'}$ $\text{Red}_1 + n_2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Red}_2 \quad E_2^{o'}$	<p>- O mecanismo EE consiste em duas transferências sucessivas de um elétron em cada etapa. Os critérios utilizados para o diagnóstico desse tipo de mecanismo estão apresentados na Tabela 5.</p>

* onde “Ox” representa a espécie oxidada; “Red” representa a espécie reduzida; “ n ” é o número de elétrons envolvidos; “Z” corresponde à espécie formada ou que participa de alguma reação química acoplada; $E^{o'}$ é equivalente ao potencial padrão formal de cada reação de redução.

Tabela 5: Casos de diagnóstico de mecanismo envolvendo transferência eletrônica consecutiva em etapas elementares (Mecanismo EE) [57].

Potencial padrão formal de redução*	Principais características de diagnóstico
$E_1^{o'} \gg E_2^{o'}$	A espécie Ox é mais facilmente reduzida do que Red ₁ (pelo menos em 120 mV) e o voltamograma cíclico irá mostrar para o sistema dois pares de picos reversíveis e/ou quasi-reversíveis.
$E_2^{o'} = E_1^{o'}$	Obtém-se um único par de pico anódico e catódico. Neste caso, a altura do pico é duas vezes maior que a altura equivalente a um processo envolvendo apenas um elétron e a separação do pico anódico e catódico (ΔE_p) é igual a 42 mV.
$E_2^{o'} > E_1^{o'}$	A espécie Red ₁ é mais facilmente reduzida que Ox, sendo obtido um único par de pico anódico e catódico. No entanto, neste caso, os picos são mais nítidos, ΔE_p é igual a 28,5 mV e a corrente de pico anódico (i_{pa}) é 2,83 vezes maior que a de um processo envolvendo apenas um elétron.

* onde $E_1^{o'}$ equivale ao potencial padrão formal (em Volts) da primeira reação de redução e $E_2^{o'}$ equivale ao potencial padrão formal (em Volts) da segunda reação de redução.

1.6 – Quinolonas e Voltametria

A respeito da classe das quinolonas e de complexos metálicos com ligantes da família das fluorquinolonas, não se encontram relatados na literatura estudos de caracterização e diagnóstico de mecanismos eletroquímicos envolvendo esses compostos.

A literatura descreve estudos referentes ao comportamento eletroquímico de compostos da família das quinonas, precursores das quinolonas, utilizando as técnicas voltametria de varredura linear e voltametria cíclica [58].

Do ponto de vista toxicológico, as quinonas apresentam duas importantes propriedades químicas que lhe conferem reatividade em sistemas biológicos: o fato de serem oxidantes e eletrofílicas [59]. A principal característica eletroquímica das quinonas é a redução dos dois grupos quinônicos que podem ocorrer através do mecanismo geral pela transferência de dois elétrons e captura de dois prótons. Essa transferência pode ocorrer em uma única etapa em meio aquoso, onde a quinona (Q) é reduzida originando a hidroquinona (QH₂) ou em duas etapas monoelétrônicas em meio aprótico, onde na primeira etapa ocorre a redução da quinona (Q) dando origem ao radical ânion (Q^{•-}) e a segunda etapa a formação do diânion (Q²⁻) [60]. O esquema do mecanismo geral de uma quinona em meio aquoso e em meio aprótico é apresentado na Figura 17.

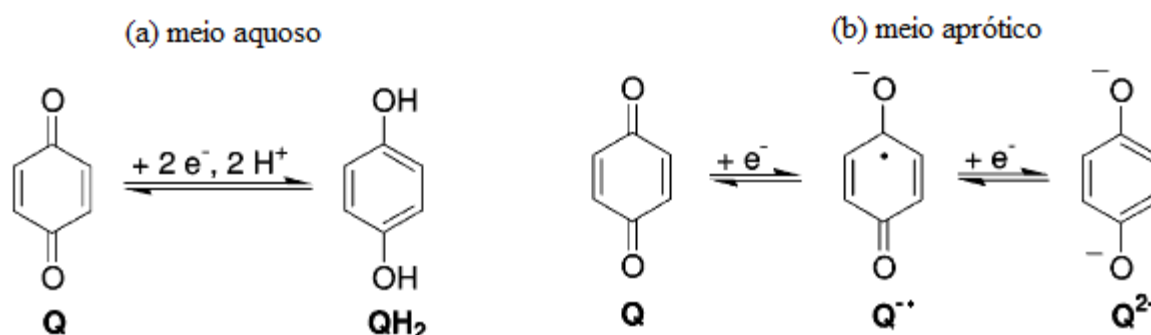


Figura 17: Redução de Quinonas (Q) em meio aquoso (a) e em meio aprótico (b); (esquema modificado de [61]).

As funções bioquímicas das quinonas referem-se, em grande extensão, a sua habilidade em realizar conversões redox reversíveis e quase-reversíveis [58, 62]. A facilidade de redução explica-se pela formação de sistemas aromáticos (Figura 17).

Outra importante característica no comportamento eletroquímico das quinonas diz respeito ao deslocamento dos E_{pc} , que é atribuído aos radicais ligados ao esqueleto básico das quinonas. Assim, é possível generalizar que a redução ocorrerá em potenciais menos negativos quanto maior a deficiência eletrônica nos grupos quinônicos. Em contrapartida, quanto maior a densidade eletrônica nos grupos quinônicos, a redução ocorrerá em potenciais mais negativos [60, 63].

Estudos eletroquímicos de classes de compostos orgânicos como as quinonas ganharam ainda mais força devido as suas propriedades biológicas. Tonholo e colaboradores [64] realizaram estudos eletroquímicos com uma série quinonas heterocíclicas, algumas delas com atividades tripanocida comprovadas, utilizando a técnica voltametria cíclica (VC) em eletrodo de mercúrio como eletrodo de trabalho em meio aprótico, onde verificaram que os dados eletroquímicos de potenciais de redução possuíam correlação com as atividades tripanocidas.

Ao se realizar uma busca na literatura por publicações envolvendo a análise de quinolonas e fluorquinolonas em fluidos biológicos, por técnicas eletroquímicas, constata-se que a maioria dos artigos publicados até então, se referem ao desenvolvimento e validação de métodos para a quantificação desses compostos por voltametria de pulso diferencial.

Encontra-se relatado o uso da voltametria adsortiva por redissolução utilizando pulso diferencial para a determinação da fluorquinolona lemovloxacina (LOM) em urina humana e amostras de soro [65]. A voltametria adsortiva por redissolução também tem sido utilizada para a determinação de ofloxacina (OFL) no plasma e líquido pleural [66]; levofloxacina (LEVO), na urina [67]; trovafloxacina (TROV) na urina e soro [68]; enrofloxacina (ENR) e ciprofloxacina (CIPRO) em urina de cão [69]; norfloxacina (NOR) em produtos farmacêuticos e urina [70]; pefloxacina (PFE) em comprimidos e soro humano [71] e piperacilina (PIP) em produtos farmacêuticos [72].

A polarografia de pulso diferencial também tem sido utilizada de modo bem sucedido para a determinação de NOR em comprimidos, plasma e urina [73]; NOR em comprimidos [74]; OFL em produtos farmacêuticos e fluidos biológicos [75]; OFL em produtos farmacêuticos [76], esparfloxacina (SPAR) em produtos farmacêuticos [77]; fleroxacina (FLE) em produtos farmacêuticos [78].

O fato de não se encontrar relatados na literatura estudos de mecanismos eletroquímicos, utilizando VC para fluorquinolonas que apresentam atividade farmacológica faz dessa classe de compostos interessantes objetos de investigação.

2 – Objetivos

2.1 – Geral

O principal objetivo deste trabalho é o estudo do comportamento eletroquímico de complexos de cobre com a esparfloxacina, cuja estrutura e parâmetros indicam atividades anti-*Tcruzi*.

2.2 – Específicos

- Utilizar voltametria cíclica para diagnóstico e elucidação de mecanismos de reações de oxirredução que ocorrem nos complexos de Cu(II) de esparfloxacina, em pH fisiológico.
- Verificar a reversibilidade (ou irreversibilidade) dos processos redox observados para os complexos de Cu(II), e a possível formação de intermediários durante os mesmos em pH fisiológico.
- Investigar a natureza das espécies formadas na superfície do eletrodo de trabalho, em meio aquoso, em função do pH da solução e do potencial aplicado.
- Verificar possível interação dos complexos em estudo com o DNA, com o emprego de um eletrodo modificado com DNA.

3 – Parte Experimental

A seguir são descritos brevemente os reagentes e os materiais utilizados no desenvolvimento do presente trabalho.

3.1 - Substâncias estudadas

Os complexos estudados nesse trabalho, $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**), onde SPAR corresponde a esparfloxacina e fen é 1,10-fenantrolina, foram sintetizados, purificados e caracterizados por membros de nosso grupo de pesquisa do setor de Química Inorgânica do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A Figura 18 corresponde a estrutura dos complexos (**1**) e (**2**).

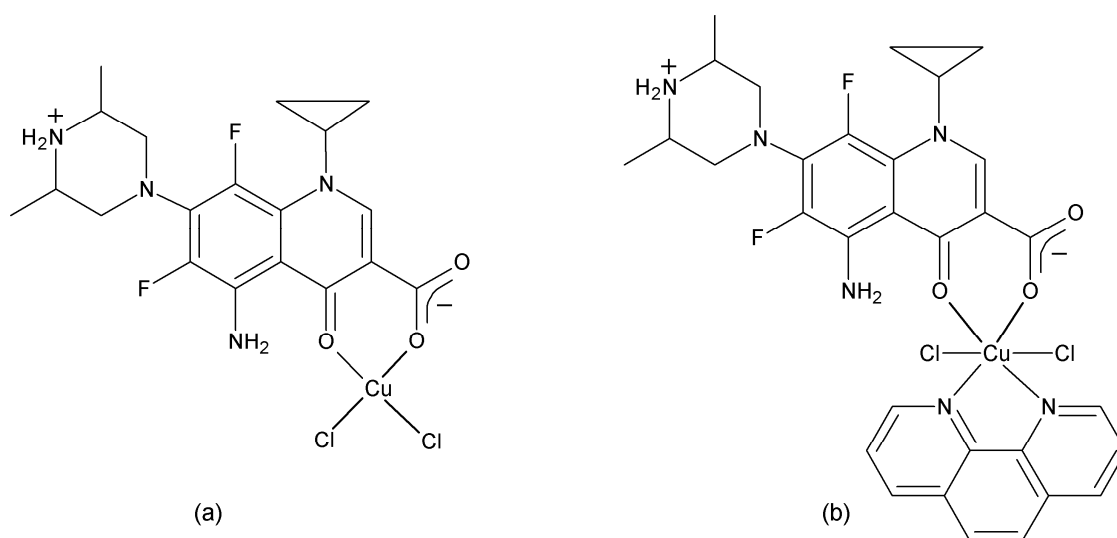


Figura 18: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$

Para o estudo eletroquímico do sal precursor do complexo (**1**), utilizou-se a substância Cloreto de cobre (II) dihidratado, $\text{CuCl}_2.2\text{H}_2\text{O}$, procedente da Aldrich. Já para o estudo eletroquímico dos precursores do complexo (**2**), utilizou-se a esparfloxacina (SPAR – 98 %) e o sal dicloro(1,10-fenantrolina)cobre(II), $\text{CuCl}_2(\text{fen})$, provenientes da Sigma-Aldrich.

3.2 - Reagentes, Soluções e Eletrólitos suportes

Os solventes e reagentes utilizados neste trabalho não passaram por nenhum processo de purificação prévia.

Para os estudos eletroquímicos em meio aquoso foi utilizado como eletrólito suporte, solução de cloreto de potássio (QM Reagentes Analíticos) de concentração $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, preparada utilizando água deionizada, obtida de um deionizador da marca Procidil (modelo SU-50).

Para os estudos eletroquímicos em meio aprótico foi utilizado como solvente, dimetilsulfóxido (DMSO) P.A. procedente da Synth, e como eletrólito suporte, solução de tetrafluoroborato de tetrabutilamônio ($[\text{TBA}][\text{BF}_4]$) $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em DMSO. O tetrafluoroborato de tetrabutilamônio utilizado no preparo da solução do eletrólito suporte foi proveniente da Aldrich.

Os estudos dependentes da acidez do meio foram realizados com o ajuste do pH das soluções para o valor desejado através da adição de alíquotas de volume adequado de soluções diluídas de ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH). O ácido clorídrico e o hidróxido de sódio utilizados no preparo das soluções são procedentes da Synth e Quimex, respectivamente.

Para o estudo comparativo dos parâmetros eletroquímicos obtidos para o complexo (**1**) com os parâmetros de uma substância de referência, utilizou-se solução aquosa de ferrocianeto de potássio $[\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, em cloreto de potássio ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$). O ferrocianeto de potássio utilizado foi adquirido da Merck.

No estudo eletroquímico empregando eletrodo modificado foi preparado um gel de dsDNA (“Double-strand DNA” ou DNA em fita dupla), utilizando o sal de sódio (tipo I) do ácido desoxirribonucléico (DNA, proveniente da Sigma), altamente polimerizado de *Calf Tymus* (timo de bezerro), contendo 6 % de Na, dessecado e armazenado a $8 \text{ }^\circ\text{C}$. Para esse mesmo estudo, os reagentes P.A., ácido acético (HOAc, proveniente da Quimex) e acetato de sódio (NaOAc, proveniente da Quimex) foram também utilizados para o preparo de uma solução tampão acetato ($0,072 \text{ mol L}^{-1}$) de pH 4,5.

Os procedimentos experimentais utilizados no preparo da solução tampão acetato e do gel de dsDNA se encontram descritos a seguir.

3.2.1 – Preparo da Solução Tampão Acetato

Para o preparo do tampão HOAc/NaOAc ($0,197 \text{ mol L}^{-1}$) foram misturados 12,5 mL de uma solução previamente preparada de ácido acético (HOAc) $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ com 7,2 mL de uma solução de acetato de sódio (NaOAc) $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, em seguida, o volume do balão volumétrico foi completado para 100 mL com água desionizada, de modo a obter um tampão com pH em torno de 4,5 (faixa de pH útil para estudos com eletrodo de DNA).

A água deionizada utilizada no preparo das soluções foi previamente fervida para eliminar a presença de eventuais microrganismos que poderiam danificar a molécula de DNA.

3.2.2 – Preparo do Gel de DNA

Para o preparo do gel, 18,75 mg de dsDNA foram pesados e colocados em um tubo eppendorf juntamente com 0,5 mL da solução de tampão acetato (pH 4,5). O gel foi armazenado sob refrigeração por 24 horas, para que o mesmo se tornasse mais homogêneo e não degradasse pela ação do calor [79]. O gel não pode ser submetido ao ultrassom para não comprometer a integridade da dupla hélice da fita de DNA.

3.3 – Instrumentação

3.3.1 – Medidas voltamétricas

As medidas eletroquímicas, utilizando as técnicas de voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial, foram realizadas em um potenciostato/galvanostato μ -Autolab da Eco Chemie, acoplado a um microcomputador que registra e armazena os dados obtidos, utilizando o software de controle GPES 4.9. Após os experimentos e aquisição dos dados, utilizou-se o programa Origin 8.0, para plotar os gráficos e tratá-los. Os dispositivos instrumentais seguem o arranjo esquematizado conforme mostra a Figura 19.

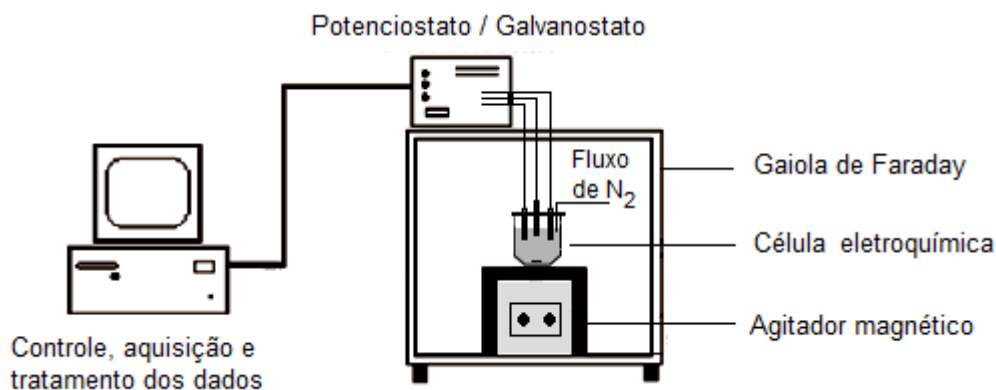


Figura 19: Esquema dos dispositivos instrumentais utilizados para as medidas voltamétricas.

Para os estudos voltamétricos, foi utilizada uma célula eletroquímica de vidro Pyrex[®] com capacidade total de 5 mL, provida de tampa de teflon com cinco orifícios, para o encaixe do eletrodo de trabalho, eletrodo de referência, eletrodo auxiliar (contra-eletrodo) e entrada e saída para o sistema de borbulhamento de gás N₂, como mostra a Figura 20.

A fim de minimizar a interferência de campos elétricos indesejados, a célula eletroquímica foi colocada no interior de uma “gaiola de Faraday” no momento das leituras voltamétricas.

Como eletrodo de trabalho foi utilizado carbono vítreo de 1,0 mm² de área geométrica. O eletrodo de referência utilizado foi de Ag/AgCl, em KCl saturado (4,0 mol L⁻¹) e o eletrodo auxiliar foi um fio de platina.

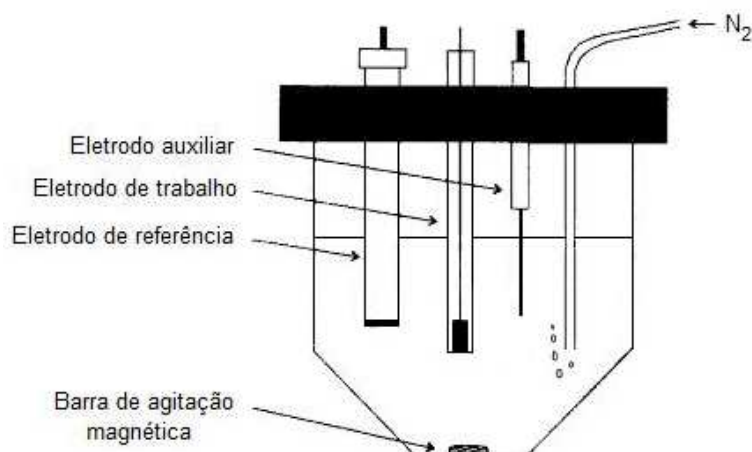


Figura 20: Esquema de célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas, com o eletrodo de trabalho, de referência e o auxiliar, imersos no eletrólito suporte (modificado da referência [80]).

Todos os experimentos eletroquímicos foram feitos à temperatura ambiente e as leituras de varreduras de potencial foram feitas em triplicata para assegurar a sua

reprodutibilidade. Antes de iniciar as leituras voltamétricas, as soluções de trabalho foram agitadas por 30 segundos em um agitador magnético (marca Nova Técnica) e o oxigênio dissolvido foi eliminado das soluções borbulhando-se nitrogênio gasoso durante 2 minutos. Esse procedimento de desaeração é importante porque os sinais correspondentes aos processos de oxirredução do oxigênio dissolvido podem interferir nas curvas voltamétricas a serem obtidas. Essa interferência é devido à alta corrente de fundo (na região catódica) que ocorre na presença de O_2 dissolvido na solução, que mascara a corrente produzida pela espécie eletroativa, dificultando assim a análise.

Os voltamogramas cíclicos da solução do eletrólito suporte (brancos) foram obtidos em velocidades de varredura que variaram desde 5 a 500 mV s^{-1} . Posteriormente, os voltamogramas cíclicos das substâncias em estudo também foram obtidos com as mesmas velocidades de varredura.

A faixa de potencial utilizada nas medidas ciclovolamétricas foi limitada entre -0,9 e 0,9 V, a fim de evitar a interferência de reações redox provenientes do próprio solvente aquoso, já que em potenciais mais positivos (próximos a 1,23 V) a água pode sofrer oxidação para formar oxigênio molecular [81].

3.3.2 - Pré-tratamento do eletrodo de trabalho

Antes de cada medida experimental, o eletrodo de carbono vítreo foi polido em feltro contendo suspensão aquosa de alumina de granulometria $0,3 \mu\text{m}$. Após o polimento, o eletrodo foi lavado com água desionizada em abundância e levado ao ultrassom, também, em água desionizada por dez minutos para a remoção de partículas adsorvidas em sua superfície.

Em seguida, a fim de garantir uma total remoção das impurezas da superfície eletródica, foram feitas varreduras sucessivas com o eletrodo de carbono vítreo em solução do branco (eletrólito suporte $\text{KCl} - 1,0 \text{ mol L}^{-1}$), isto é, oxidando e reduzindo a superfície em altas velocidades de varredura, até que as impurezas adsorvidas fossem removidas do perfil do voltamograma cíclico obtido.

3.3.3 - Ativação do eletrodo de trabalho

Após a etapa de pré-tratamento, o eletrodo de carbono vítreo foi imerso em solução aquosa de hidróxido de sódio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), submetido a um potencial de 1,8 V durante 10

segundos. Esse procedimento simples e rápido de condicionamento e ativação do eletrodo foi descrito por Kiema et al.,2002 [82], e se mostrou eficiente na reprodutibilidade dos voltamogramas cíclicos obtidos em cada estudo.

3.3.4 - Preparo do eletrodo modificado com DNA (Biossensor de dsDNA)

Para o preparo do biossensor de dsDNA, o eletrodo de carbono vítreo foi acondicionado em tampão acetato (pH 4,5), utilizando-se a técnica de voltametria de pulso diferencial (VPD). A voltametria cíclica não é adequada para o procedimento de preparo proposto, de modo que se empregou a voltametria de pulso diferencial por essa apresentar uma sensibilidade significativamente maior que os métodos ciclovoltagemétricos.

Durante a etapa de condicionamento, o eletrodo foi submetido a várias ciclos na faixa de potencial de 0 a 1,6 V, na velocidade de varredura de 4,5 mV s⁻¹. Após esse condicionamento, foram colocados 80 µL do gel de dsDNA na superfície do eletrodo e esperadas 24 horas até o biossensor estar seco [79].

Após as 24 horas, foi feito o condicionamento do eletrodo modificado com o dsDNA, através da imersão do mesmo na célula eletroquímica contendo 5,0 mL de solução tampão acetato (pH 4,5), submetendo-o a várias ciclagens em VPD na faixa de potencial de 0 a 1,6 V até obtenção de resposta voltamétrica estável [79]. Após o condicionamento do eletrodo modificado com o dsDNA, foram colocados 20 µL de solução 1,0 mmol L⁻¹ do complexo (2) sobre o eletrodo e deixado em repouso por 24 horas. Em seguida, o biossensor foi imerso em solução de tampão acetato (pH 4,5) e feita uma única varredura em voltametria de pulso diferencial na região de potencial de 0 a 1,6 V, na velocidade de varredura de 4,5 mV s⁻¹.

3.4 - Medidas de pH

As medidas e o ajuste de pH das soluções foram realizadas utilizando-se um pHmetro Digital PHD118.

3.5 - Medidas de massa

Para as medidas de massas pesadas para o preparo das soluções descritas anteriormente, utilizou-se uma balança analítica, modelo AY220, da marca Shimadzu.

4 – Resultados e Discussão

4.1 – Estudo voltamétrico dos complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$

Sabendo-se que o mecanismo de ação de drogas anti-*T. cruzi* pode envolver oxirredução, utilizou-se a técnica de voltametria cíclica para estudar o comportamento eletroquímico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (1) e de seu análogo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (2) (Figura 21), onde SPAR é o ligante esparfloxacina e fen é a 1,10-fenantrolina.

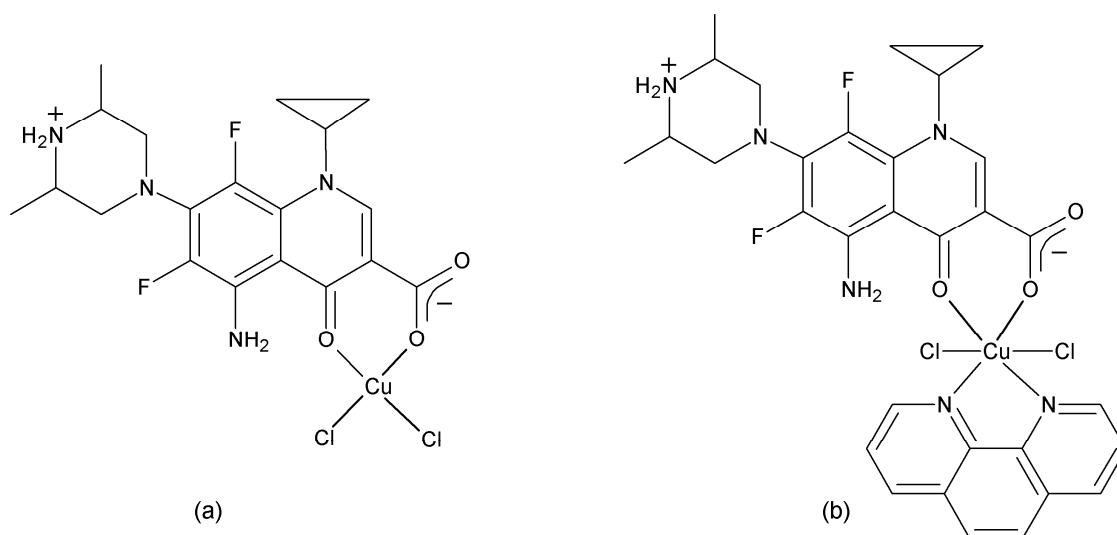


Figura 21: Estruturas dos complexos (a) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$; (b) $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$

4.1.1 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em pH fisiológico

O comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (1) foi estudado em pH fisiológico, utilizando solução aquosa de cloreto de potássio ($\text{KCl} - 1,0 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Inicialmente foi feita uma varredura de modo a obter o voltamograma cíclico na faixa entre -0,9 e 0,9 V, na velocidade de varredura de 100 mV s^{-1} .

A Figura 22 mostra o voltamograma cíclico obtido para este complexo, na concentração de $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ e em pH 7,4.

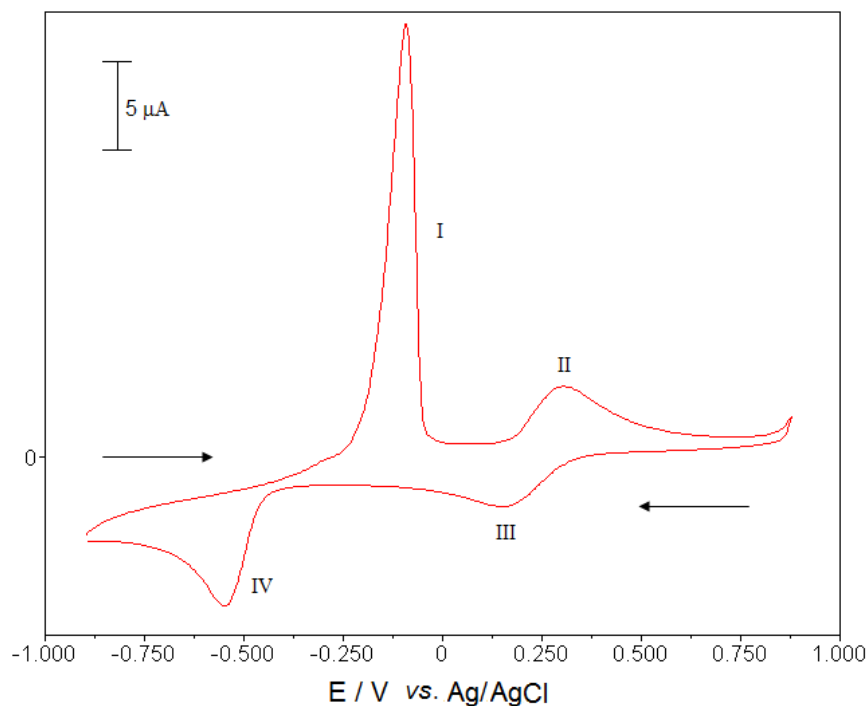


Figura 22: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, para a velocidade varredura (ν) de 100 mV s^{-1} .

Como se pode ver na Figura 22, no intervalo de potencial estudado o voltamograma obtido apresenta quatro picos, que para facilitar a identificação foram numerados como I, II, III e IV. Os picos I e II surgem a medida que o potencial aplicado é aumentado, correspondendo assim a picos anódicos, que são referentes a processos de oxidação. Já os picos III e IV surgem à medida que o potencial aplicado é diminuído, correspondendo assim a picos catódicos, que são referentes a processos de redução.

A fim de se conhecer a dependência e verificar se os picos I e IV; e II e III correspondem a pares redox, o voltamograma cíclico do complexo (1) foi varrido em diferentes faixas de potencial, a ν de 100 mV s^{-1} , como mostra a Figura 23.

Pode-se verificar pela Figura 23, quando a faixa de potencial é reduzida para $-0,5$ a $0,9 \text{ V}$ (—), os picos I, II e III aparecem no voltamograma, porém com a intensidade de corrente menor. O pico I é o que apresenta maior redução de corrente quando comparado com seu voltamograma na faixa de $-0,9$ a $0,9 \text{ V}$ (—). Essa maior redução na intensidade de corrente para o pico I pode ser justificada pela dependência desse pico com o pico catódico IV, que se encontra ausente no voltamograma na faixa de $-0,5$ a $0,9 \text{ V}$ (—).

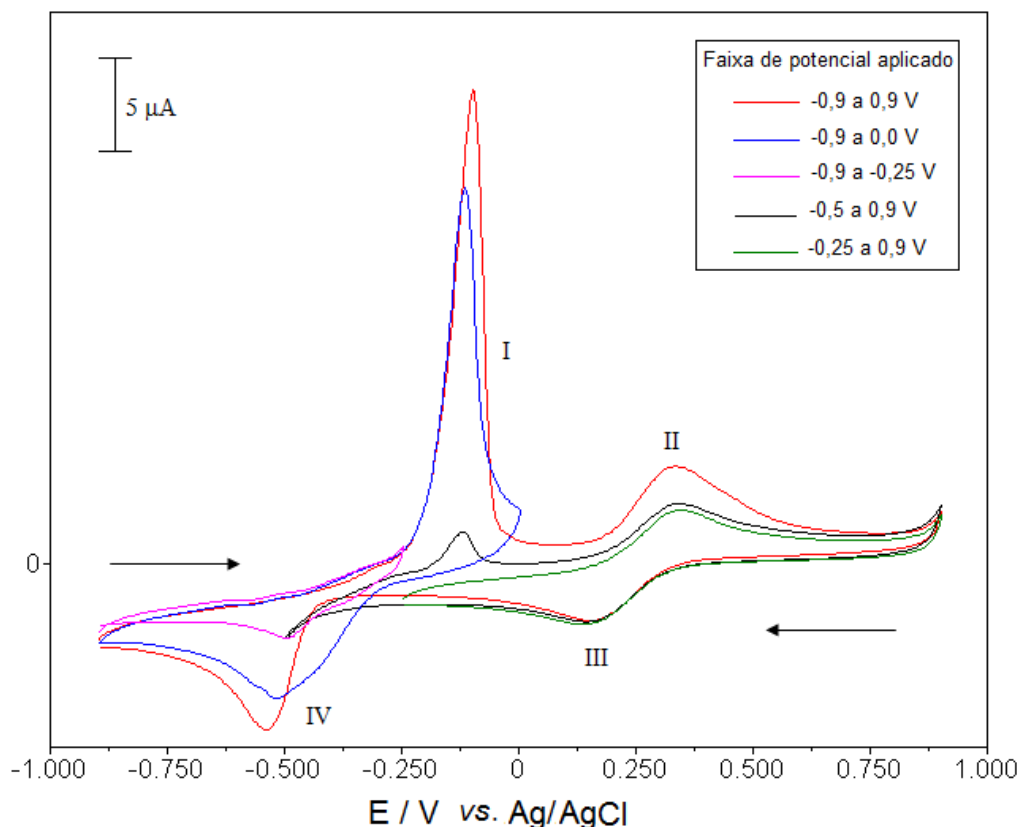


Figura 23: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, em diferentes faixas de potencial aplicado.

Essa dependência pode ser confirmada quando o potencial é aplicado de $-0,9$ a $-0,25 \text{ V}$ (—), no qual o pico I se encontra ausente e observa-se somente o pico IV, porém com intensidade de corrente também bem reduzida.

Quando o potencial é aplicado de $-0,25$ a $0,9 \text{ V}$ (—) aparecem no voltamograma somente os picos II e III. Já quando o potencial é aplicado na faixa de $-0,9$ a $0,0 \text{ V}$ (—), nota-se apenas os pares de picos I e IV; o que nos mostra uma possível dependência dos pares de picos I e IV; e II e III. A partir desse estudo, verifica-se que os picos I/IV e II/III correspondem a pares redox dependentes entre si, já que ao se limitar a faixa de potencial aplicado, esses pares não deixam de aparecer no voltamograma cíclico do complexo (1), porém com menor intensidade de corrente.

A fim de se verificar a estabilidade dos processos eletroquímicos envolvendo o complexo (1), realizou-se um estudo de varreduras sucessivas de potencial na faixa de $-0,9$ a $0,9 \text{ V}$, na ν de 100 mV s^{-1} . A partir dos voltamogramas obtidos para o complexo (1), para cada par de pico redox, pode-se obter os seguintes parâmetros: E_{pa} , E_{pc} , i_{pa} e i_{pc} . A Tabela 6 nos mostra os

valores obtidos para os picos I, II, III e IV presentes no voltamograma do complexo (1) em dez ciclos de varredura de potencial. Para o conjunto de dados obtidos na Tabela 6, os desvios-padrão das medidas de potencial de pico foram omitidos já que apresentaram valores muito baixos.

A partir dos valores descritos na Tabela 6, construiu-se duas curvas relacionando esses parâmetros com a quantidade de ciclos efetuados na varredura de potencial, como mostram as Figuras 24(a) e 24(b).

A análise das curvas presentes nas Figuras 24(a) e 24(b) nos permite concluir que os processos eletródicos envolvendo o complexo (1) são estáveis e independem do número de ciclos efetuados.

Conhecendo-se o perfil voltamétrico do complexo (1), em diferentes ν , pode-se inferir a respeito do tipo de mecanismo eletroquímico que o mesmo possa estar envolvido e o grau de reversibilidade do sistema em pH fisiológico. Para isso, foram obtidos para o complexo (1), voltamogramas cíclicos em diferentes ν , como mostra a Figura 25.

A partir dos voltamogramas obtidos para o complexo (1), para cada par de pico redox (ver Figura 25), pode-se obter os seguintes parâmetros: E_{pa} , E_{pc} , i_{pa} , i_{pc} , i_{pa}/i_{pc} , ΔE_p e $i_p/\nu^{1/2}$. As Tabelas 7 e 8 listam os parâmetros eletroquímicos obtidos para os pares de picos I/IV e II/III, respectivamente, presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (1).

Com o objetivo de avaliar o grau de reversibilidade dos processos eletródicos envolvendo o complexo (1), construiu-se duas curvas (com os valores obtidos das Tabelas 7 e 8) relacionando a razão i_{pa}/i_{pc} em função ν para cada par redox), como mostra a Figura 26.

Analisando as curvas para o complexo (1) (Figura 26) pode-se notar que para o par de picos I e IV (—■—), a razão i_{pa}/i_{pc} diminui exponencialmente a medida que a ν aumenta, enquanto para o par de picos II e III (—●—), a razão i_{pa}/i_{pc} é aproximadamente igual à unidade e independe da ν . Portanto, com base na razão i_{pa}/i_{pc} , que consiste em um dos critérios propostos por Nicholson e Shain [82], utilizados como diagnóstico de reversibilidade, o processo redox II/III avaliado através de voltametria cíclica para o complexo (1) seria eletroquimicamente reversível, enquanto para o par redox I/IV seria eletroquimicamente quasi-reversível.

Tabela 6: Valores de potenciais e correntes de picos obtidos para os picos I, II, III e IV presentes no voltamograma do complexo (1) em dez ciclos de varredura de potencial na faixa de -0,9 a 0,9 V (n = 3).

Ciclo	E_{pa} (I) / V	i_{pa} (I) / μ A	E_{pa} (II) / V	i_{pa} (II) / μ A	E_{pc} (III) / V	i_{pc} (III) / μ A	E_{pc} (IV) / V	i_{pc} (IV) / μ A
1	-0,119	25,43 \pm 0,12	0,374	5,52 \pm 0,19	0,135	5,53 \pm 0,18	-0,548	5,11 \pm 0,19
2	-0,119	25,36 \pm 0,14	0,374	5,58 \pm 0,11	0,145	5,24 \pm 0,12	-0,548	5,16 \pm 0,18
3	-0,119	25,84 \pm 0,10	0,374	5,59 \pm 0,12	0,145	5,53 \pm 0,17	-0,548	5,17 \pm 0,11
4	-0,119	25,95 \pm 0,09	0,374	5,55 \pm 0,13	0,145	5,32 \pm 0,14	-0,548	5,19 \pm 0,12
5	-0,119	25,88 \pm 0,17	0,374	5,56 \pm 0,15	0,145	5,52 \pm 0,09	-0,548	5,14 \pm 0,18
6	-0,119	25,64 \pm 0,09	0,374	5,58 \pm 0,19	0,145	5,51 \pm 0,11	-0,548	5,21 \pm 0,10
7	-0,119	25,96 \pm 0,08	0,374	5,51 \pm 0,09	0,145	5,22 \pm 0,10	-0,548	5,19 \pm 0,15
8	-0,119	25,89 \pm 0,12	0,374	5,58 \pm 0,11	0,145	5,24 \pm 0,10	-0,548	5,15 \pm 0,12
9	-0,119	25,88 \pm 0,09	0,374	5,56 \pm 0,12	0,145	5,31 \pm 0,12	-0,548	5,17 \pm 0,19
10	-0,119	25,77 \pm 0,11	0,374	5,55 \pm 0,15	0,145	5,24 \pm 0,16	-0,548	5,18 \pm 0,12

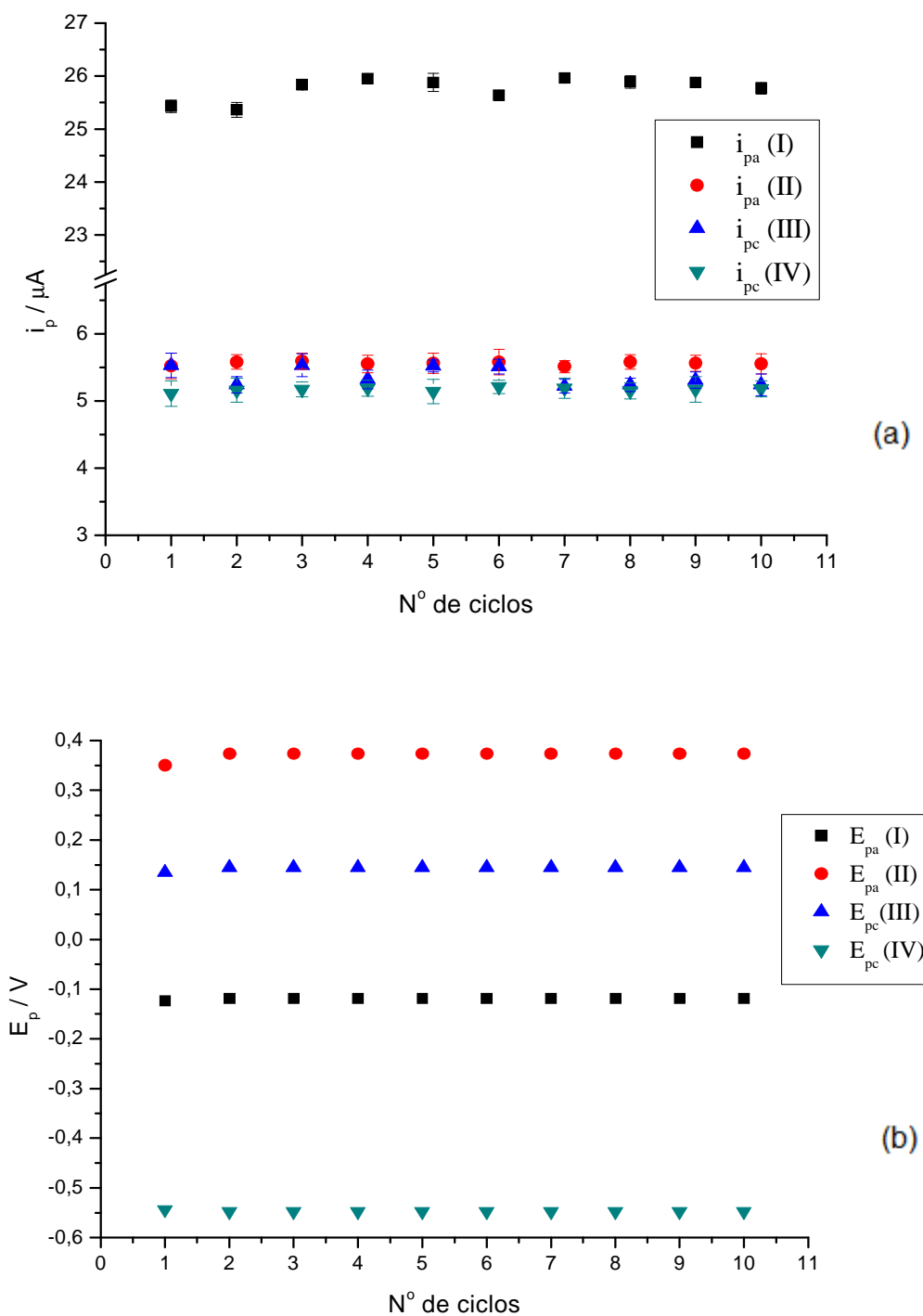


Figura 24: Dependência das correntes de pico (a) e dos potenciais de pico (b) em função do número de ciclos na varredura de potencial de -0,9 a 0,9 V para o complexo (I).

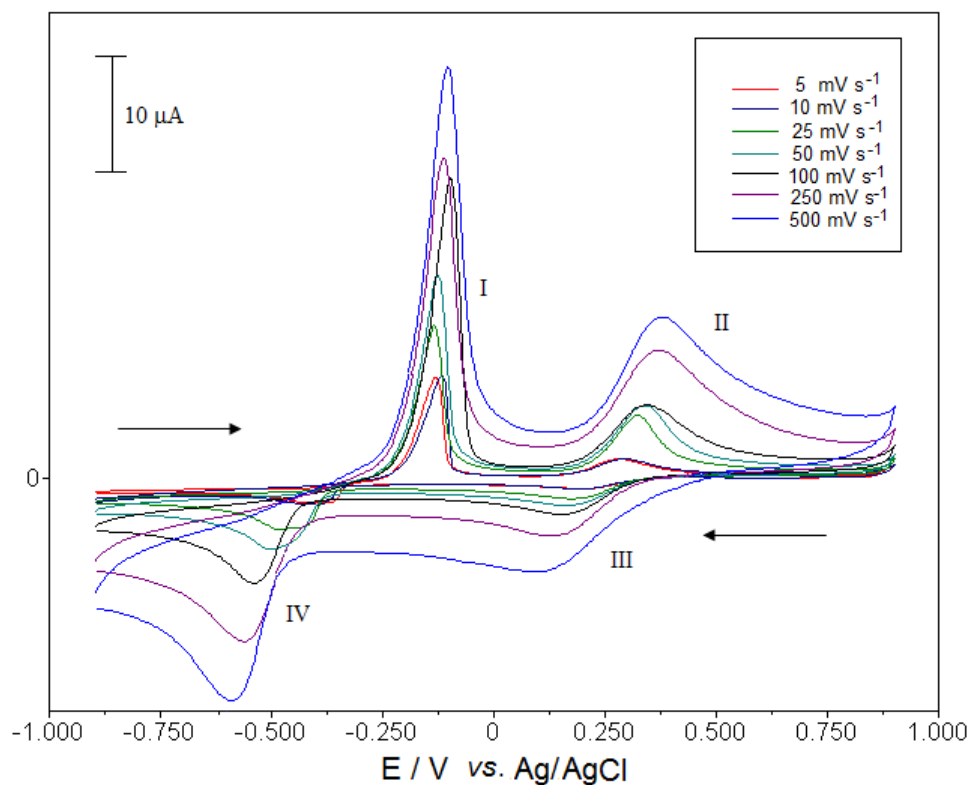


Figura 25: Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH 7,4), para diferentes velocidades de varredura de potencial (ν).

Porém, para diagnosticar a reversibilidade de um processo apenas um critério não é suficiente. Assim, construíram-se duas curvas, uma para cada par redox do complexo (1), relacionando o critério $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função da ν , como mostra a Figura 27.

De acordo com a literatura, $i_{pc}/\nu^{1/2}$ é independente da ν tanto para processos reversíveis quanto para irreversíveis [83]. Uma dependência de $i_{pc}/\nu^{1/2}$ com ν pode ser provocada por sistemas quasi-reversíveis ou pela presença de reações químicas acopladas. Levando-se em consideração a magnitude dos desvios-padrão obtidos para as medidas de $i_{pc}/\nu^{1/2}$, tanto para o par redox I/IV (—■—), quanto para o par II/III (—●—), observa-se que a função corrente praticamente não varia o aumento de ν , mantendo-se a um valor diferente da unidade. Os elevados valores obtidos de desvios-padrão para a função corrente para o par redox I/IV (—■—) podem ser justificados pela dificuldade de se definir uma linha base para extrair os valores de corrente de pico nos voltamogramas obtidos às baixas velocidades de varreduras.

Tabela 7: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, calculados para o par de picos (I) e (IV) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$.

$\nu / \text{mV s}^{-1}$	$E_{pa} \text{ (I)} / \text{V}$	$E_{pc} \text{ (IV)} / \text{V}$	$i_{pa} \text{ (I)} / \mu\text{A}$	$i_{pc} \text{ (IV)} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{ s}^{1/2}$
5	-0,133	-0,397	$6,57 \pm 0,16$	$1,34 \pm 0,17$	0,264	$4,90 \pm 0,63$	$0,600 \pm 0,056$
10	-0,114	-0,392	$8,83 \pm 0,12$	$1,84 \pm 0,15$	0,278	$4,80 \pm 0,39$	$0,582 \pm 0,037$
25	-0,133	-0,480	$13,49 \pm 0,11$	$2,87 \pm 0,13$	0,347	$4,70 \pm 0,21$	$0,574 \pm 0,026$
50	-0,124	-0,504	$18,28 \pm 0,15$	$4,04 \pm 0,14$	0,380	$4,53 \pm 0,16$	$0,571 \pm 0,020$
100	-0,094	-0,548	$25,33 \pm 0,19$	$5,69 \pm 0,17$	0,454	$4,45 \pm 0,14$	$0,569 \pm 0,007$
250	-0,114	-0,608	$38,82 \pm 0,16$	$8,97 \pm 0,13$	0,494	$4,33 \pm 0,06$	$0,567 \pm 0,008$
500	-0,104	-0,614	$55,08 \pm 0,13$	$12,71 \pm 0,10$	0,510	$4,33 \pm 0,04$	$0,568 \pm 0,005$

Tabela 8: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, calculados para o par de picos (II) e (III) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em solução $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$.

$\nu / \text{mV s}^{-1}$	$E_{pa} \text{ (II)} / \text{V}$	$E_{pc} \text{ (III)} / \text{V}$	$i_{pa} \text{ (II)} / \mu\text{A}$	$i_{pc} \text{ (III)} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{ s}^{1/2}$
5	0,272	0,204	$1,19 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,02$	0,068	$0,989 \pm 0,037$	$0,538 \pm 0,009$
10	0,291	0,203	$1,71 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,01$	0,088	$1,008 \pm 0,053$	$0,535 \pm 0,005$
25	0,298	0,191	$2,76 \pm 0,02$	$2,67 \pm 0,04$	0,107	$1,033 \pm 0,017$	$0,534 \pm 0,003$
50	0,321	0,184	$3,94 \pm 0,02$	$3,76 \pm 0,02$	0,137	$1,048 \pm 0,008$	$0,531 \pm 0,003$
100	0,335	0,170	$5,59 \pm 0,05$	$5,29 \pm 0,03$	0,165	$1,056 \pm 0,011$	$0,529 \pm 0,001$
250	0,374	0,149	$8,87 \pm 0,01$	$8,30 \pm 0,02$	0,225	$1,069 \pm 0,003$	$0,525 \pm 0,001$
500	0,373	0,146	$12,54 \pm 0,08$	$11,71 \pm 0,09$	0,227	$1,071 \pm 0,011$	$0,524 \pm 0,001$

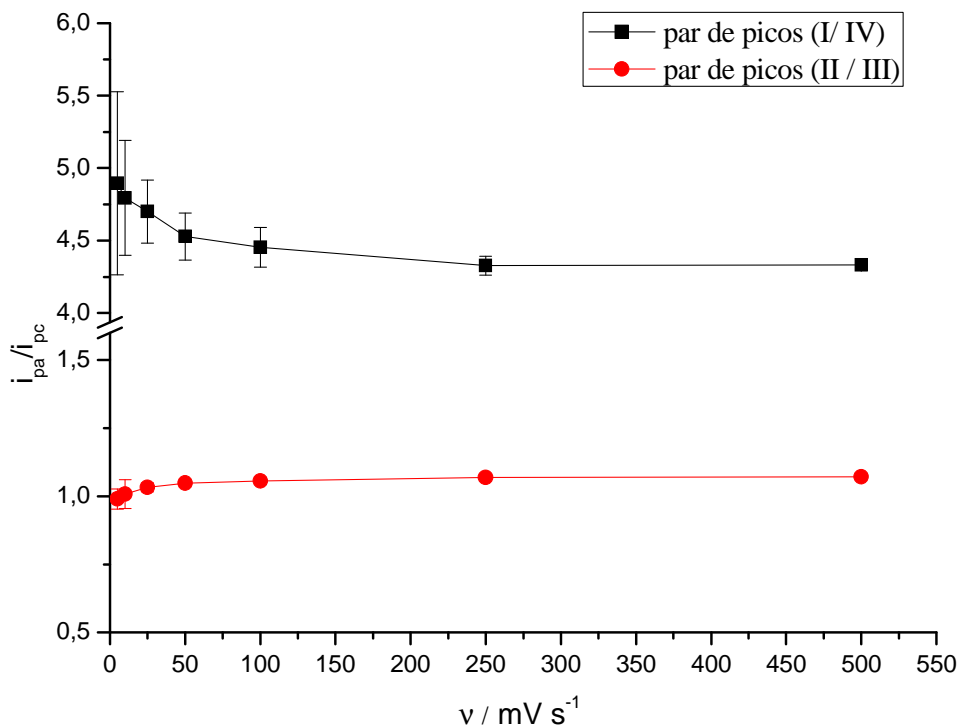


Figura 26: Curva da razão i_{pa}/i_{pc} em função da velocidade de varredura para os dois pares de picos obtidos para o complexo (1).

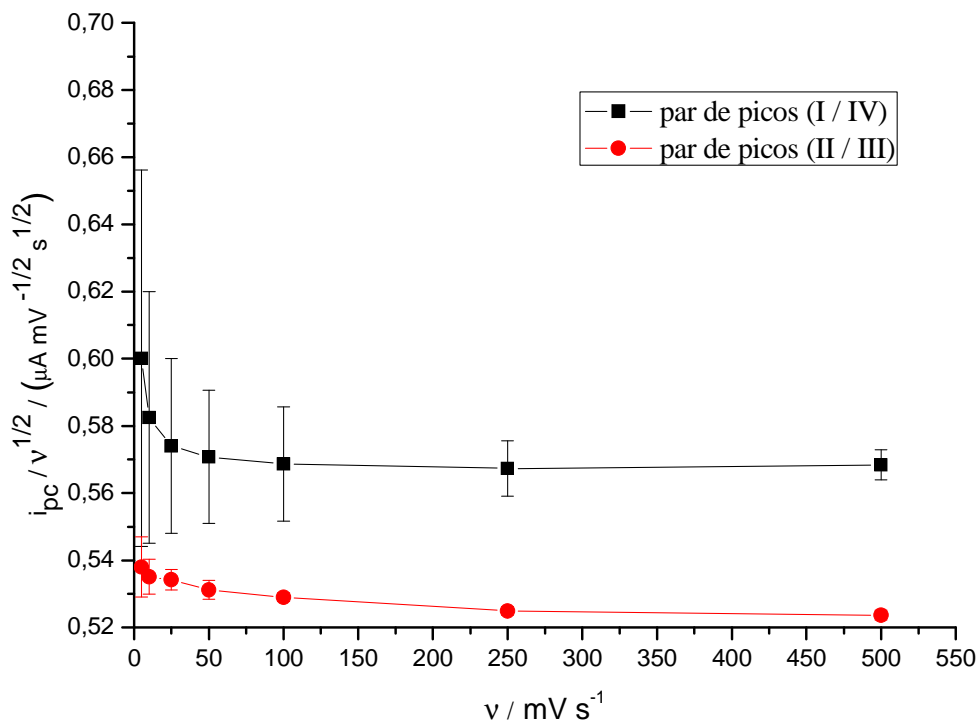


Figura 27: Curva da razão $i_{pc}/v^{1/2}$ em função da velocidade de varredura para o complexo (1).

Levando em consideração o critério anterior, a fim de saber se o sistema é quasi-reversível ou se ocorre a presença de alguma reação química acoplada, construiu-se uma curva relacionando i_{pc} para os dois picos catódicos do voltamograma do complexo (1) em função da $v^{1/2}$, como mostra a Figura 28.

Analisando a Figura 28, nota-se que existe uma dependência linear entre i_{pc} e $v^{1/2}$ para ambos picos catódicos, ou seja, o transporte de massa do seio da solução até o superfície do eletrodo ocorre por difusão. Essa dependência linear nos sugere que o processo eletródico envolvendo os pares redox do complexo (1) ocorre de forma reversível ou quasi-reversível, porém sem reações químicas acopladas, já que a presença dessas acarretaria numa dependência não linear entre i_{pc} e $v^{1/2}$.

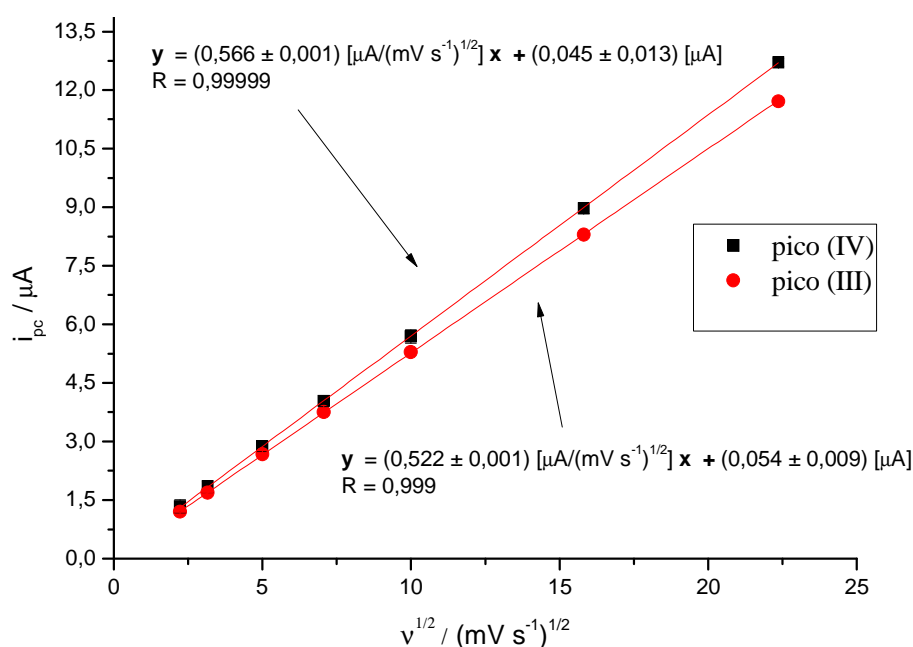


Figura 28: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) para os picos III e IV presentes no voltamograma do complexo (1) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$).

Outro parâmetro útil que foi utilizado no diagnóstico de reversibilidade é o E_{pc} . Para isso, construíram-se duas curvas (com os dados das Tabelas 7 e 8), uma para cada par redox do complexo (1), relacionando o critério E_{pc} em função da v , como mostra a Figura 29.

Para um processo reversível, E_{pc} independe da v e para um processo quasi-reversível E_{pc} diminui com a v . [57]. Como se pode ver na Figura 29, para ambos pares redox ocorre um deslocamento de E_{pc} para potenciais menos positivos em baixas v , o que típico de processos quasi-reversíveis. Porém, em altas v , o valor de E_{pc} para os dois pares de pico permanece

praticamente constante. Assim, pode-se concluir a partir da Figura 29, que a reversibilidade de ambos pares redox é influenciada por ν .

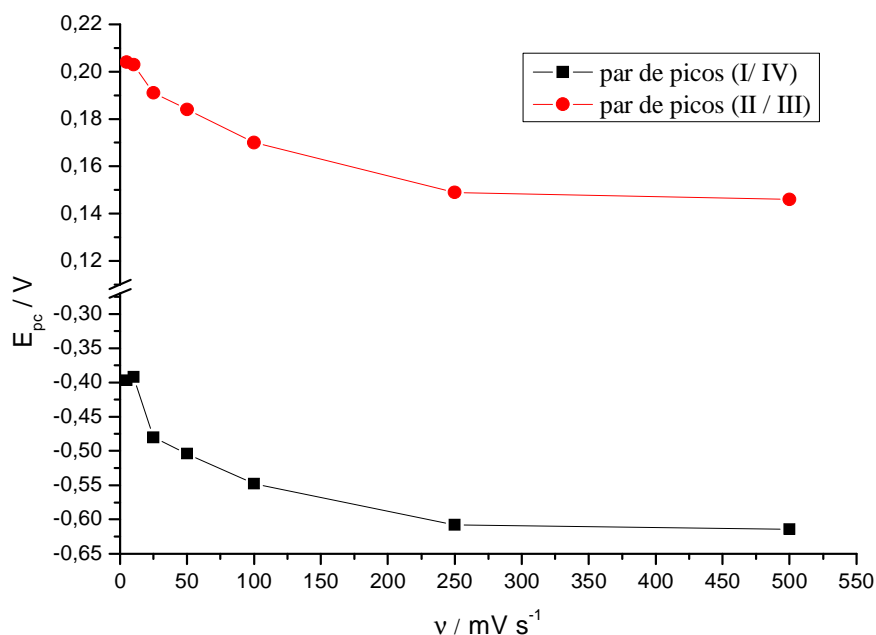


Figura 29: Curvas de E_{pc} em função de ν para os dois pares de pico redox do complexo (1).

Para se ter uma maior exatidão no diagnóstico de reversibilidade dos processos envolvendo os pares redox, utilizou-se também o critério ΔE_p . Para um sistema reversível, os valores de ΔE_p descritos na literatura se encontram na Tabela 9. Com os valores de ΔE_p obtidos das Tabelas 7 e 8, construiu-se duas curvas relacionando ΔE_p em função da ν para cada par redox como mostra a Figura 30.

Sabe-se que para um processo reversível, ΔE_p deve se manter constante com o aumento da velocidade de varredura [57]. A análise da Figura 30 nos mostra que ΔE_p aumenta exponencialmente com o aumento da ν para o par de picos I/IV, enquanto que para o par de picos II/III ocorre um aumento exponencial até a ν de 250 mV s^{-1} e a partir daí ΔE_p se mantém praticamente constante. Para o par de picos II/III do complexo (1), pode-se observar a altas ν , uma independência do ΔE_p com a velocidade de varredura. Porém, os valores de ΔE_p a altas ν são próximos a 227 mV , sendo maiores que os valores aceitos pela comunidade científica ($57, 58, 59$ e $60 \text{ mV}/n$).

Essa comparação direta só é válida quando o mecanismo eletroquímico e o número de elétrons envolvidos em cada transferência são exatamente conhecidos. O valor de ΔE_p calculado para os pares de picos no complexo é comparado com um valor de ΔE_p aceito que

relaciona o número de elétrons envolvidos no processo. Usualmente para se conhecer o número de elétrons envolvidos no processo realiza-se uma eletrólise [54].

Tabela 9: Valores de ΔE_p ($E_{pa} - E_{pc}$) aceitos para sistemas considerados reversíveis (n refere-se ao número de elétrons envolvidos no processo) [40].

ΔE_p (mV)	Referências
57/ n	37, 49
58/ n	42, 45, 50
59/ n	40, 41, 44
60/ n	50, 82

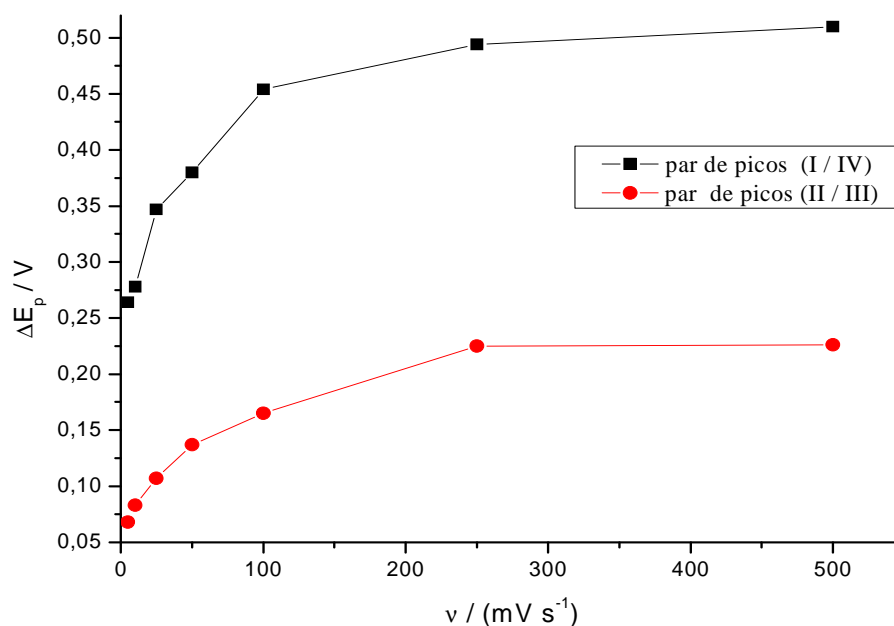


Figura 30: Curvas de ΔE_p em função de ν para os dois pares de pico redox do complexo (1).

Uma outra forma de avaliar a reversibilidade do processo é através da comparação do valor de ΔE_p de um sistema reversível, bem conhecido na literatura, com o valor obtido pelo sistema em estudo. Desse modo se levará em consideração as flutuações sofridas pelo aparato eletroquímico ao se fazer as medidas. Para uma solução de $K_4Fe(CN)_6$, $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, de comportamento bem reversível, envolvendo a transferência de apenas um elétron e uma ν de 250 mV s^{-1} , o valor de ΔE_p obtido foi de $(59,7 \pm 0,8) \text{ mV}$, que é bastante próximo aos valores descritos na literatura (57, 58, 59 e $60 \text{ mV}/n$). Comparando esse valor com os valores obtidos

para o complexo **(1)**, numa mesma ν , pode se observar o valor de ΔE_p para o par I/IV é de 165 mV e para o par II/III é de 454 mV. Pode-se supor que os elevados valores ΔE_p obtidos são devidos a uma possível queda ôhmica do sistema.

A Tabela 10 resume os resultados obtidos para o diagnóstico do processo eletroquímico envolvendo os pares redox presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo **(1)** em pH fisiológico.

Tabela 10: Principais parâmetros de diagnóstico de processo eletroquímico envolvendo os pares redox (I/IV) e (II/III) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (1) em pH fisiológico.

Par redox	i_{pa}/i_{pc}	$i_{pc}/\nu^{1/2}$	i_{pc} em função da $\nu^{1/2}$	E_{pc}	ΔE_p	Processo
I e IV	Razão i_{pa}/i_{pc} superior a unidade e dependente da velocidade de varredura de potencial (ν).	Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) não varia significativamente com o aumento da velocidade de varredura de potencial	Dependência linear entre i_{pc} e raiz quadrada da velocidade varredura ($\nu^{1/2}$)	Deslocamento de E_{pc} para valores mais negativos a medida que ν aumenta	Valores de ΔE_p superiores a 57, 58, 59 e 60 V/n e uma ampla separação de picos	Processo quasi-reversível
II e III	Razão i_{pa}/i_{pc} próximo a unidade e independente da velocidade de varredura de potencial (ν).	Função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) não varia significativamente com o aumento da velocidade de varredura de potencial	Dependência linear entre i_{pc} e raiz quadrada da velocidade varredura ($\nu^{1/2}$)	Deslocamento de E_{pc} para valores mais negativos a medida que ν aumenta	Valores de ΔE_p superiores a 57, 58, 59 e 60 V/n e uma ampla separação de picos.	Processo quasi-reversível

4.1.2 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comparado com o sal precursor $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Com o intuito de se avaliar as espécies envolvidas no mecanismo eletroquímico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) fez-se a voltametria cíclica da solução do sal de cloreto de cobre (II) dihidratado $[\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$, precursor do complexo (**1**).

A Figura 31 mostra o voltamograma cíclico da solução do complexo (**1**), na concentração de $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, comparado com a solução do sal cloreto de cobre (II) dihidratado, na concentração de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, a $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, utilizando carbono vítreo como eletrodo de trabalho.

Analisando a Figura 31, nota-se para o complexo (**1**) e para o sal $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dois pares de picos, identificados como I e II (picos anódicos) e III e IV (picos catódicos). Com relação aos picos anódicos, o complexo (**1**), na $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, apresenta os potenciais $E_{pa}(\text{I}) = -0,094 \text{ V}$ e $E_{pa}(\text{II}) = 0,335 \text{ V}$. Já o sal $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ apresenta $E_{pa}(\text{I}) = -0,114 \text{ V}$ e $E_{pa}(\text{II}) = 0,360 \text{ V}$. Com relação aos picos catódicos, o complexo (**1**) apresenta potenciais $E_{pc}(\text{III}) = 0,170 \text{ V}$ e $E_{pc}(\text{IV}) = -0,548 \text{ V}$. Já o sal $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ apresenta $E_{pc}(\text{III}) = 0,116 \text{ V}$ e $E_{pc}(\text{IV}) = -0,378 \text{ V}$. Nota-se que ocorre um considerável deslocamento do pico catódico (III) para potenciais mais positivos no complexo e um deslocamento do pico catódico (IV) para potenciais mais negativos, ou seja, os processos de redução envolvendo os pares redox I/IV e II/III são mais favorecidos no sal quando comparados ao complexo.

Para sais de cobre a literatura relata processos eletroquímicos envolvendo um mecanismo caracterizado pela a transferência consecutiva de elétrons em etapas elementares – Mecanismo EE. Em meio aquoso, pode ocorrer a redução do íon Cu^{2+} em Cu^0 em um processo envolvendo dois elétrons. Porém, essa transferência ocorre em duas etapas consecutivas, sendo cada elétron transferido em uma etapa elementar caracterizada por seu potencial padrão [57].

A Figura 32, ilustra o voltamograma cíclico de uma solução de perclorato de cobre (II) em um meio não aquoso (acetonitrila).

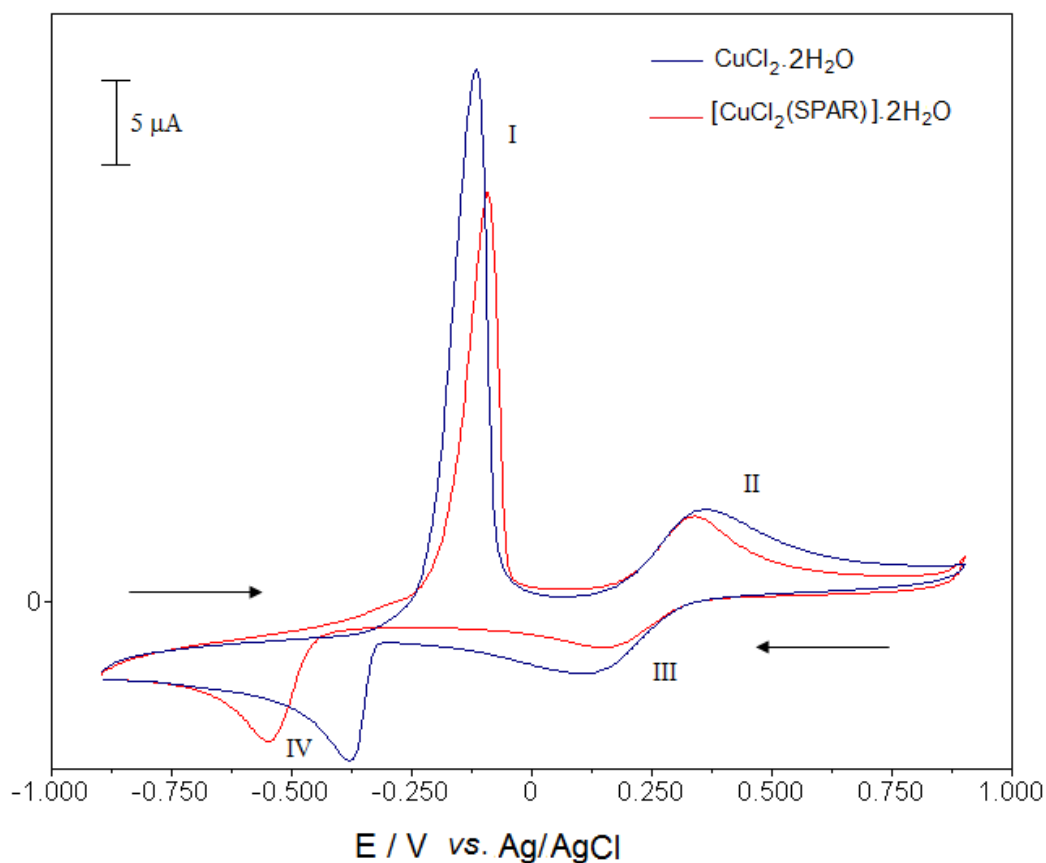


Figura 31: Voltamograma cíclico da solução do complexo (I), $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, comparado com o voltamograma da solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, em $\text{KCl } 1,0 \text{ mol L}^{-1}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

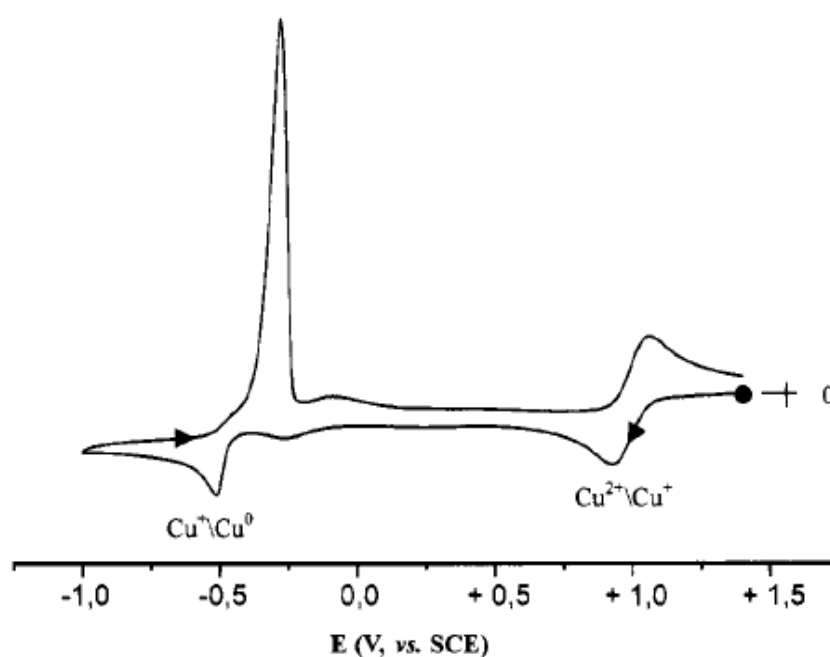
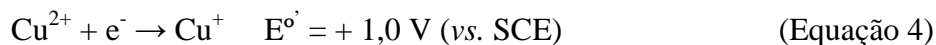


Figura 32: Voltamograma cíclico de solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ em acetonitrila {[NEt_4][ClO_4] eletrólito suporte) na velocidade de varredura de 200 mV s^{-1} (figura extraída de [57]).

As etapas envolvendo a transferência consecutiva de dois elétrons no sal de cobre, pode ser atribuída aos dois pares de picos presentes no voltamograma cíclico da Figura 32, em acetonitrila, $\nu = 200 \text{ mV s}^{-1}$, sendo que nessas condições o potencial de redução de cada pico catódico corresponde aos valores mostrados nas Equações 4 e 5 [57]

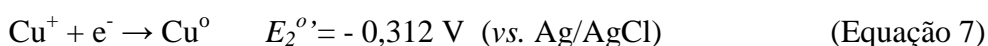
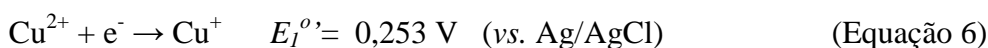


A análise da Figura 32 nos mostra uma alta intensidade da corrente de pico anódico em relação à corrente de pico catódico para o par Cu^+/Cu^0 . Isso deve-se um processo característico de redissolução anódica, que se origina a partir da rápida reoxidação do cobre metálico que é depositado sobre a superfície do eletrodo durante a redução de Cu^+/Cu^0 . Portanto, um dado processo envolvendo transferência multi-eletrônica pode ser descrito como série de transferências de um elétron, mais ou menos separadas umas das outras, e a forma do voltamograma cíclico depende dos seguintes fatores:

- o grau de reversibilidade das transferências eletrônicas sucessivas
- a separação entre os respectivos potenciais padrão.

Sabendo disso, os processos envolvidos no complexo **(1)** e no sal precursor correspondentes a I/IV e II/III nos voltamogramas da Figura 31, podem ser atribuídos as reações redox envolvendo Cu^+/Cu^0 e $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$, respectivamente, como mostra a Figura 33.

Para um sistema considerado reversível, temos a seguinte relação $E^{\circ} = (E_{pa} + E_{pc})/2$ [53]. Considerando que o sistema em estudo para o complexo **(1)** apresenta um comportamento próximo a reversibilidade, a partir dos dados das Tabelas 2 e 3, na ν de 100 mVs^{-1} e em pH fisiológico, temos para esse complexo, as seguintes reações de redução, com os respectivos potenciais padrão formal de redução, apresentados nas Equações 6 e 7.



Como se pode observar nas Equações 6 e 7, o complexo **(1)** apresenta $E_1^{\circ} \gg E_2^{\circ}$ e o voltamograma cíclico (ver Figura 33) obtido apresenta dois pares de picos bem distanciados e de comportamento quasi-reversíveis, o que pode caracterizar o mecanismo do mesmo como EE.

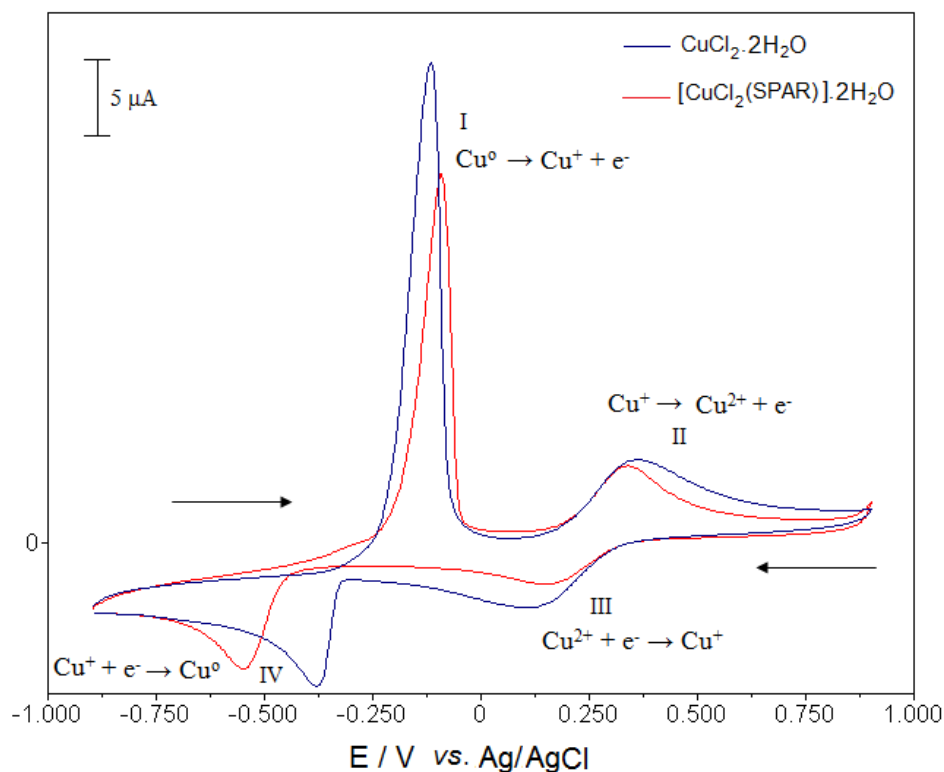


Figura 33: Voltamogramas cíclicos e reações redox atribuídas às soluções aquosas (em KCl 1,0 mol L⁻¹) do complexo (1) (5,0 mol L⁻¹) e do sal CuCl₂·2H₂O (1,0 mmol L⁻¹), $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

4.1.3 – Estudo voltamétrico do complexo [CuCl₂(SPAR)]·2H₂O em função do pH do meio

Para fins de estudo da reversibilidade dos processos eletroquímicos envolvendo o complexo [CuCl₂(SPAR)]·2H₂O (1) em função do pH, variou-se o pH do meio em diferentes ν , registrando assim os principais parâmetros eletroquímicos.

Para o estudo voltamétrico do complexo (1), reduziu-se a faixa de potencial aplicado para -0,2 a 0,8 V, já que foi de interesse estudar apenas o par redox (Cu²⁺/Cu⁺) que apresenta comportamento mais reversível.

A Figura 34 mostra os voltamogramas cíclicos, em diversas ν , para a solução aquosa do complexo (1), na concentração de 5,0 mmol L⁻¹, em pH 7,4, utilizando-se carbono vítreo como eletrodo de trabalho, platina como eletrodo auxiliar e Ag/AgCl como eletrodo de referência.

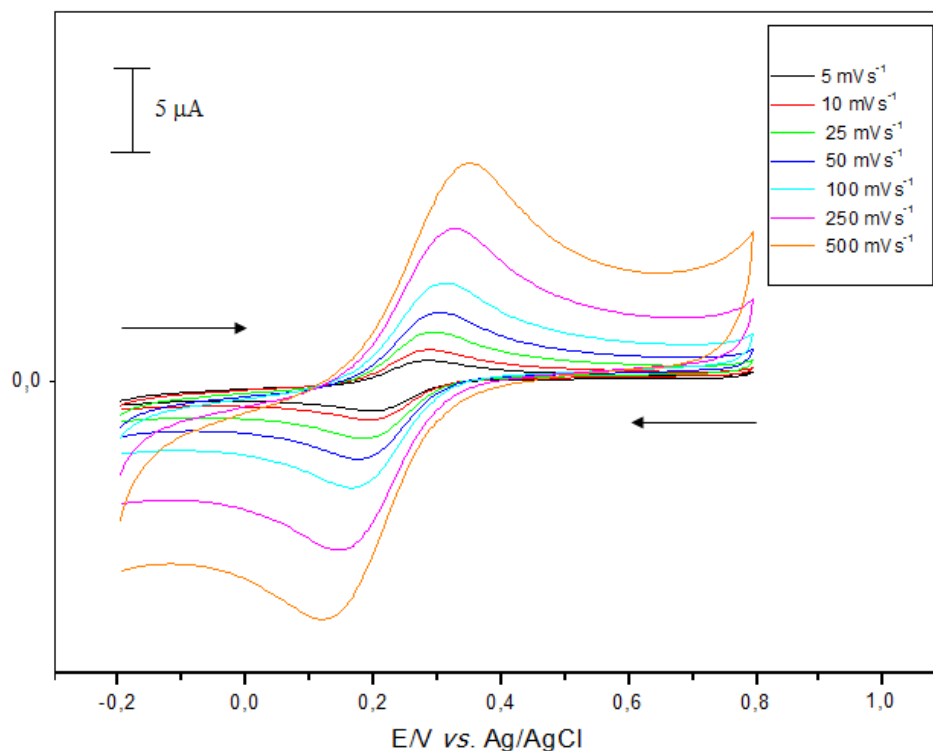


Figura 34: Voltamogramas cíclicos para o complexo **(1)**, concentração 5,0 mmol L⁻¹, eletrólito suporte KCl (1,0 mol L⁻¹), eletrodo de trabalho (carbono vítreo), pH 7,4, $\nu = (5 \text{ a } 500) \text{ mV s}^{-1}$.

Os parâmetros obtidos para a voltametria cíclica do complexo **(1)**, em diferentes valores de pH, estão listados na Tabela 11.

Com o objetivo de avaliar o grau de dependência da quasi-reversibilidade do processo eletroquímico ($\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$) no complexo **(1)** com a acidez e basicidade do meio, construíram-se curvas relacionando os parâmetros *eletroquímicos* i_{pc} , E_{pc} , ΔE_p e $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função do pH do meio.

A dependência de E_{pc} com o pH, em diferentes ν , pode ser vista na Figura 35, onde a medida que se aumenta o pH, E_{pc} se desloca para potenciais menos positivos, o que nos indica que a reação de redução da espécie Cu^{2+} é favorecida em meio básico.

A Figura 36, nos mostra o deslocamento de E_{pc} para potenciais menos positivos a medida que se aumenta ν .

Tabela 11: Parâmetros eletroquímicos obtidos para os picos anódico e catódico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, em diferentes valores de pH.

pH	$\nu / \text{mV s}^{-1}$	E_{pa} / V	E_{pc} / V	$i_{pa} / \mu\text{A}$	$i_{pc} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{s}^{1/2}$
2,0	5	0,300	0,221	$0,420 \pm 0,019$	$0,400 \pm 0,091$	0,079	$1,05 \pm 0,24$	$0,179 \pm 0,040$
	10	0,305	0,217	$0,903 \pm 0,028$	$0,892 \pm 0,066$	0,088	$1,012 \pm 0,081$	$0,282 \pm 0,021$
	25	0,308	0,209	$1,955 \pm 0,033$	$1,871 \pm 0,090$	0,099	$1,045 \pm 0,053$	$0,374 \pm 0,018$
	50	0,312	0,197	$3,134 \pm 0,026$	$3,056 \pm 0,077$	0,115	$1,026 \pm 0,027$	$0,432 \pm 0,010$
	100	0,326	0,187	$4,783 \pm 0,019$	$4,490 \pm 0,045$	0,139	$1,065 \pm 0,011$	$0,449 \pm 0,005$
	250	0,340	0,173	$8,066 \pm 0,025$	$7,859 \pm 0,088$	0,167	$1,026 \pm 0,012$	$0,497 \pm 0,005$
	500	0,358	0,150	$11,74 \pm 0,09$	$10,99 \pm 0,08$	0,208	$1,068 \pm 0,011$	$0,491 \pm 0,004$
4,0	5	0,291	0,212	$0,622 \pm 0,019$	$0,610 \pm 0,056$	0,079	$1,020 \pm 0,098$	$0,273 \pm 0,025$
	10	0,296	0,206	$1,107 \pm 0,021$	$1,090 \pm 0,021$	0,090	$1,016 \pm 0,027$	$0,345 \pm 0,006$
	25	0,302	0,199	$2,160 \pm 0,049$	$2,069 \pm 0,012$	0,103	$1,044 \pm 0,024$	$0,414 \pm 0,002$
	50	0,304	0,188	$3,339 \pm 0,071$	$3,255 \pm 0,019$	0,116	$1,026 \pm 0,022$	$0,460 \pm 0,003$
	100	0,317	0,175	$4,983 \pm 0,055$	$4,670 \pm 0,027$	0,142	$1,067 \pm 0,013$	$0,467 \pm 0,003$
	250	0,333	0,163	$8,270 \pm 0,012$	$8,057 \pm 0,035$	0,170	$1,026 \pm 0,004$	$0,510 \pm 0,002$
	500	0,349	0,140	$11,94 \pm 0,09$	$11,12 \pm 0,09$	0,209	$1,076 \pm 0,008$	$0,497 \pm 0,001$
5,3	5	0,283	0,205	$0,819 \pm 0,011$	$0,801 \pm 0,022$	0,078	$1,022 \pm 0,031$	$0,358 \pm 0,009$
	10	0,288	0,200	$1,305 \pm 0,045$	$1,291 \pm 0,044$	0,088	$1,011 \pm 0,049$	$0,408 \pm 0,014$
	25	0,297	0,191	$2,359 \pm 0,028$	$2,370 \pm 0,056$	0,106	$0,995 \pm 0,026$	$0,474 \pm 0,011$
	50	0,296	0,181	$3,536 \pm 0,012$	$3,357 \pm 0,027$	0,115	$1,053 \pm 0,009$	$0,475 \pm 0,004$
	100	0,310	0,171	$5,185 \pm 0,061$	$4,900 \pm 0,081$	0,139	$1,058 \pm 0,021$	$0,490 \pm 0,008$
	250	0,326	0,155	$8,468 \pm 0,088$	$8,079 \pm 0,072$	0,171	$1,048 \pm 0,014$	$0,511 \pm 0,004$
	500	0,343	0,133	$12,14 \pm 0,08$	$11,29 \pm 0,07$	0,210	$1,074 \pm 0,009$	$0,506 \pm 0,003$

pH	$\nu / \text{mV s}^{-1}$	E_{pa} / V	E_{pc} / V	$i_{pa} / \mu\text{A}$	$i_{pc} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{s}^{1/2}$
6,0	5	0,280	0,201	$1,000 \pm 0,012$	$1,003 \pm 0,051$	0,079	$0,997 \pm 0,052$	$0,449 \pm 0,022$
	10	0,286	0,196	$1,507 \pm 0,045$	$1,492 \pm 0,033$	0,090	$1,010 \pm 0,037$	$0,472 \pm 0,010$
	25	0,297	0,186	$2,560 \pm 0,095$	$2,571 \pm 0,045$	0,111	$0,996 \pm 0,040$	$0,514 \pm 0,009$
	50	0,300	0,179	$3,738 \pm 0,056$	$3,556 \pm 0,028$	0,121	$1,051 \pm 0,018$	$0,503 \pm 0,004$
	100	0,306	0,168	$5,384 \pm 0,034$	$5,090 \pm 0,044$	0,138	$1,058 \pm 0,011$	$0,509 \pm 0,004$
	250	0,322	0,150	$8,669 \pm 0,087$	$8,099 \pm 0,052$	0,172	$1,070 \pm 0,013$	$0,512 \pm 0,003$
	500	0,339	0,131	$12,34 \pm 0,07$	$11,51 \pm 0,09$	0,208	$1,073 \pm 0,010$	$0,515 \pm 0,004$
7,4	5	0,281	0,198	$1,190 \pm 0,045$	$1,189 \pm 0,022$	0,083	$1,001 \pm 0,042$	$0,532 \pm 0,009$
	10	0,284	0,193	$1,706 \pm 0,098$	$1,690 \pm 0,011$	0,091	$1,009 \pm 0,058$	$0,534 \pm 0,003$
	25	0,299	0,184	$2,758 \pm 0,023$	$2,673 \pm 0,037$	0,115	$1,032 \pm 0,016$	$0,535 \pm 0,007$
	50	0,301	0,178	$3,937 \pm 0,012$	$3,758 \pm 0,024$	0,123	$1,048 \pm 0,007$	$0,531 \pm 0,003$
	100	0,308	0,165	$5,585 \pm 0,045$	$5,290 \pm 0,031$	0,143	$1,056 \pm 0,010$	$0,529 \pm 0,003$
	250	0,324	0,148	$8,870 \pm 0,012$	$8,230 \pm 0,019$	0,176	$1,078 \pm 0,002$	$0,521 \pm 0,001$
	500	0,341	0,129	$12,54 \pm 0,08$	$11,70 \pm 0,09$	0,212	$1,071 \pm 0,010$	$0,524 \pm 0,003$
8,0	5	0,283	0,196	$1,405 \pm 0,077$	$1,403 \pm 0,056$	0,087	$1,001 \pm 0,067$	$0,627 \pm 0,025$
	10	0,285	0,192	$1,904 \pm 0,042$	$1,891 \pm 0,059$	0,093	$1,007 \pm 0,038$	$0,598 \pm 0,019$
	25	0,300	0,183	$2,957 \pm 0,081$	$2,870 \pm 0,025$	0,117	$1,030 \pm 0,029$	$0,574 \pm 0,005$
	50	0,303	0,175	$4,138 \pm 0,082$	$3,955 \pm 0,039$	0,128	$1,046 \pm 0,023$	$0,559 \pm 0,005$
	100	0,310	0,163	$5,788 \pm 0,028$	$5,800 \pm 0,018$	0,147	$0,998 \pm 0,005$	$0,580 \pm 0,001$
	250	0,326	0,147	$9,069 \pm 0,099$	$8,499 \pm 0,027$	0,179	$1,067 \pm 0,012$	$0,538 \pm 0,002$
	500	0,342	0,128	$12,74 \pm 0,07$	$11,91 \pm 0,08$	0,214	$1,070 \pm 0,009$	$0,533 \pm 0,003$

pH	$\nu / \text{mV s}^{-1}$	E_{pa} / V	E_{pc} / V	$i_{pa} / \mu\text{A}$	$i_{pc} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{s}^{1/2}$
10,0	5	0,284	0,194	$1,590 \pm 0,019$	$1,602 \pm 0,011$	0,090	$0,993 \pm 0,013$	$0,716 \pm 0,005$
	10	0,287	0,189	$2,105 \pm 0,012$	$2,092 \pm 0,019$	0,098	$1,006 \pm 0,010$	$0,662 \pm 0,006$
	25	0,303	0,181	$3,158 \pm 0,085$	$3,071 \pm 0,016$	0,122	$1,028 \pm 0,028$	$0,614 \pm 0,003$
	50	0,305	0,173	$4,337 \pm 0,081$	$4,156 \pm 0,019$	0,132	$1,044 \pm 0,020$	$0,588 \pm 0,003$
	100	0,311	0,160	$5,985 \pm 0,092$	$5,990 \pm 0,022$	0,151	$0,999 \pm 0,015$	$0,599 \pm 0,002$
	250	0,327	0,145	$9,089 \pm 0,085$	$8,700 \pm 0,018$	0,182	$1,045 \pm 0,010$	$0,550 \pm 0,001$
	500	0,343	0,127	$12,94 \pm 0,07$	$12,09 \pm 0,09$	0,216	$1,069 \pm 0,009$	$0,542 \pm 0,004$
12,0	5	0,286	0,190	$1,810 \pm 0,091$	$1,803 \pm 0,066$	0,096	$1,004 \pm 0,062$	$0,806 \pm 0,029$
	10	0,289	0,186	$2,307 \pm 0,068$	$2,294 \pm 0,029$	0,103	$1,006 \pm 0,032$	$0,725 \pm 0,009$
	25	0,305	0,176	$3,361 \pm 0,061$	$3,273 \pm 0,042$	0,129	$1,027 \pm 0,022$	$0,655 \pm 0,008$
	50	0,307	0,170	$4,535 \pm 0,052$	$4,356 \pm 0,017$	0,137	$1,041 \pm 0,012$	$0,616 \pm 0,002$
	100	0,313	0,157	$6,186 \pm 0,088$	$6,210 \pm 0,025$	0,156	$0,996 \pm 0,014$	$0,621 \pm 0,002$
	250	0,329	0,142	$9,109 \pm 0,082$	$8,899 \pm 0,012$	0,187	$1,024 \pm 0,009$	$0,563 \pm 0,001$
	500	0,344	0,122	$12,94 \pm 0,09$	$12,31 \pm 0,09$	0,222	$1,052 \pm 0,010$	$0,550 \pm 0,004$

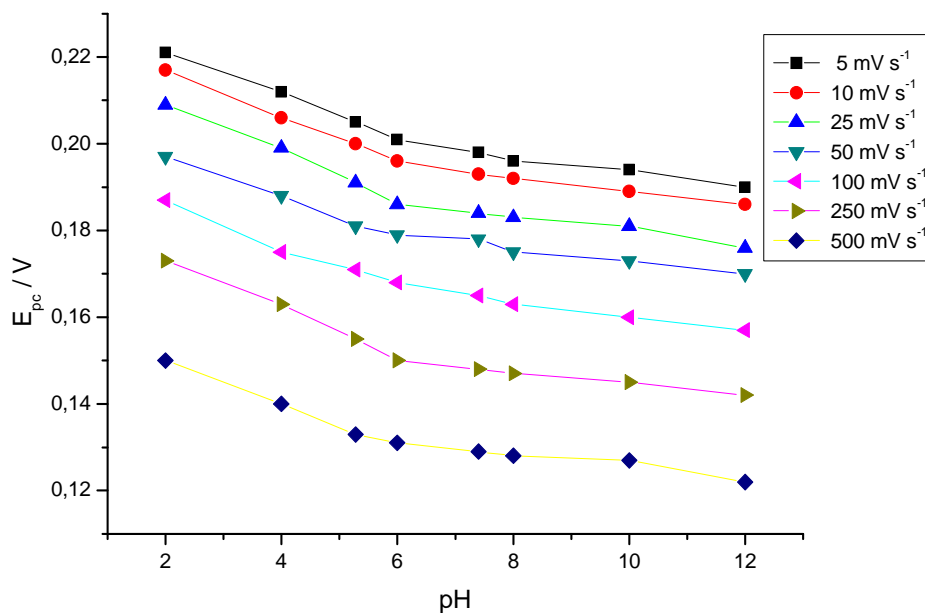


Figura 35: Curvas de E_{pc} em função do pH para o complexo (1), em diferentes valores de ν .

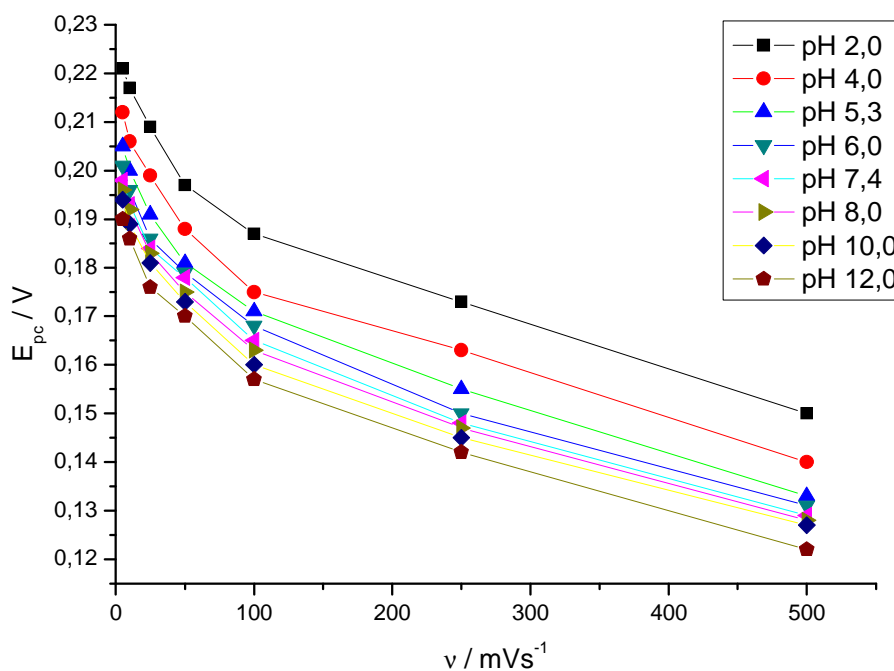


Figura 36: Curvas de E_{pc} em função da ν para o complexo (1) em diferentes valores de pH.

Nota-se, pelas as curvas da Figura 36, que esse deslocamento catódico de E_{pc} , característico de processos quasi-reversíveis, ocorre em toda a faixa de pH estudada, sendo mais acentuado em pH's maiores. A Figura 37 nos mostra a variação de ΔE_p , em diferentes ν , à medida que se aumenta o pH do meio.

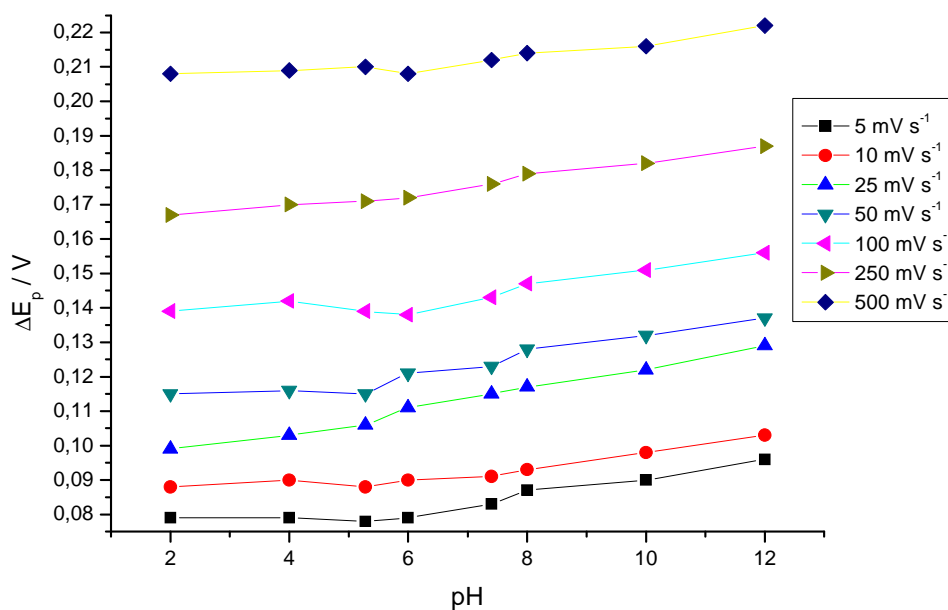


Figura 37: Curvas de ΔE_p em função do pH para o complexo (1), em diferentes valores de ν .

A partir de um teste estatístico “t de Student”, comparou-se as diferenças individuais de ΔE_p para os pontos extremos (nos valores de pH 2,0 e pH 12,0) de cada curva da Figura 37, em diferentes valores de ν , como mostra a Tabela 12.

O valor de $t_{calculado}$ pode ser obtido pelas as Equações 8 e 9 [39]:

$$t_{calculado} = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{n} \quad (\text{Equação 8})$$

onde

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}} \quad (\text{Equação 9})$$

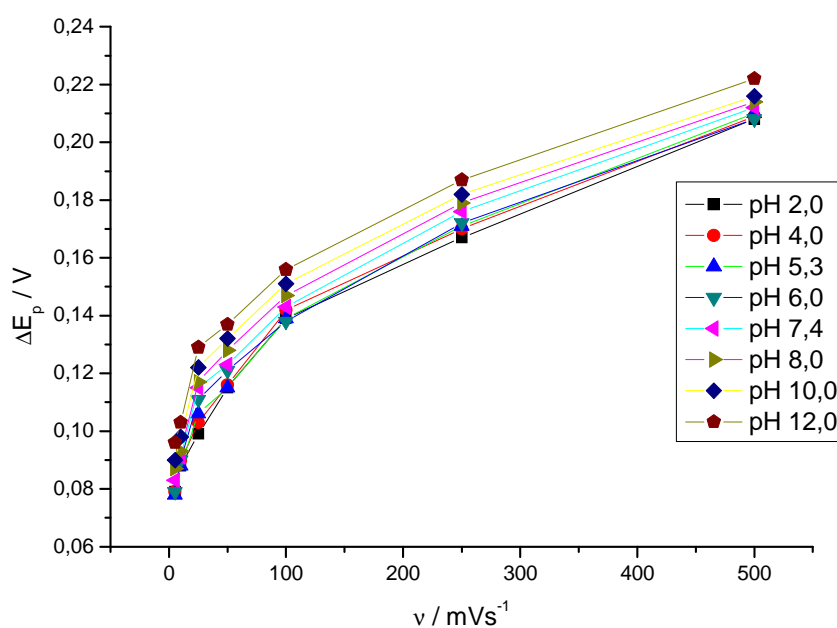
Sendo a grandeza d_i equivalente as diferenças individuais dos grupos de dados; \bar{d} a diferença média entre os grupos de dados; e n número de pares de dados.

Tabela 12: Comparação de diferenças individuais de ΔE_p nos valores de pH 2,0 e 12,0 para teste estatístico “t de Student”.

ν (mV s^{-1})	ΔE_p (V)		Diferenças (d_i) ΔE_p (pH 2,0) - ΔE_p (pH 12,0)	S_d
	pH 2,0	pH 12,0		
5	0,079	0,096	-0,017	0,0433
10	0,088	0,103	-0,015	
25	0,099	0,129	-0,030	
50	0,115	0,137	-0,022	
100	0,139	0,156	-0,017	
250	0,167	0,187	-0,020	
500	0,208	0,222	-0,014	
Diferença média (\bar{d})			-0,019	

Observa-se que, ao nível de confiança de 95% e 6 graus de liberdade, o valor de $t_{calculado}$ (1,178) é menor que $t_{tabelado}$ (2,247), ou seja, ΔE_p não sofre variação significativa ao variarmos o pH de 2,0 a 12,0, o que sugere uma independência da acidez do meio na separação de pico anódico e catódico.

A análise das curvas da Figura 38 nos mostra que ΔE_p aumenta exponencialmente com ν , o que nos indica que processo se mantém quasi-reversível em toda a faixa de pH estudado.

**Figura 38:** Curvas de ΔE_p em função de ν para o complexo (1), em diferentes valores de pH.

As curvas da função corrente catódica em função da ν (ver Figura 39) nos mostra uma grande variação da razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em baixas ν para valores extremos da faixa de pH em estudo. Observa-se nas mesmas curvas que a partir de $\nu = 250 \text{ mV s}^{-1}$, essa razão se mantém praticamente constante para todos os valores de pH estudados, o que é um indício de características reversíveis no processo a ν elevadas.

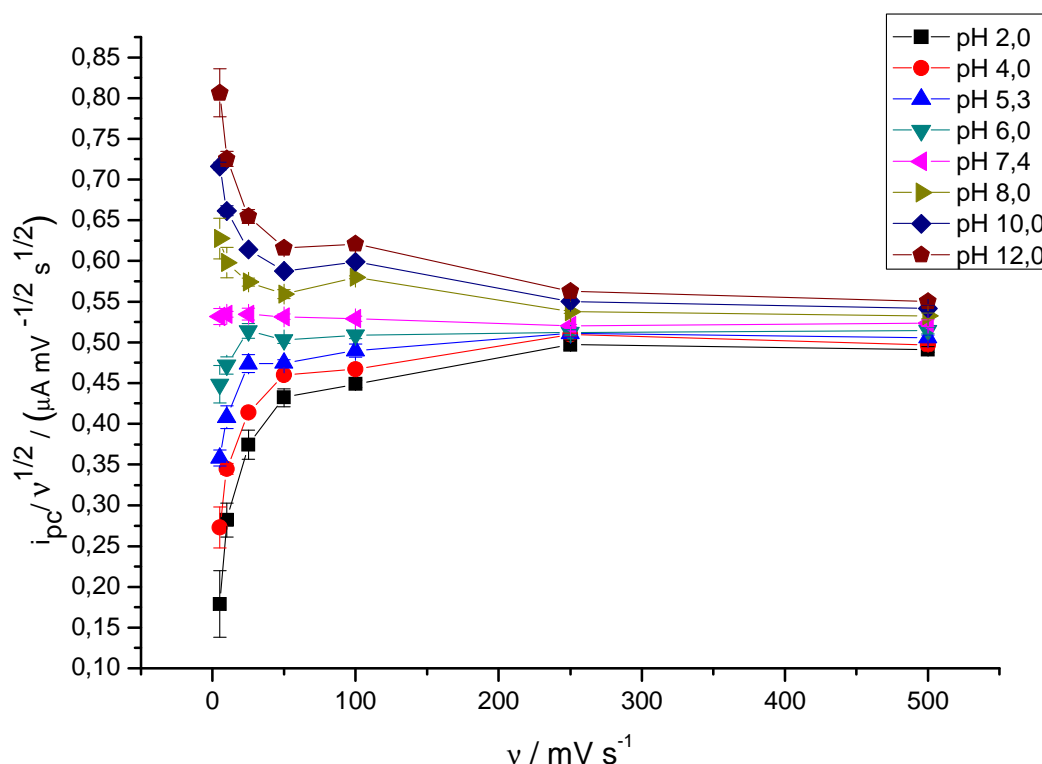


Figura 39: Curvas da função corrente em função da ν para o complexo (1), em diferentes valores de pH.

A fim de saber se a transferência de massa no processo é controlada por difusão em toda a faixa de pH estudado, construiu-se a curva de i_{pc} em função de $\nu^{1/2}$, como mostra a Figura 40.

As curvas da Figura 40, nos mostram que existe uma dependência linear entre i_{pc} e $\nu^{1/2}$ em toda a faixa de pH estudado. Para essas curvas, fez-se a regressão linear, e os valores de inclinação da reta e de coeficiente de correlação para cada valor de pH, se encontram na Tabela 13.

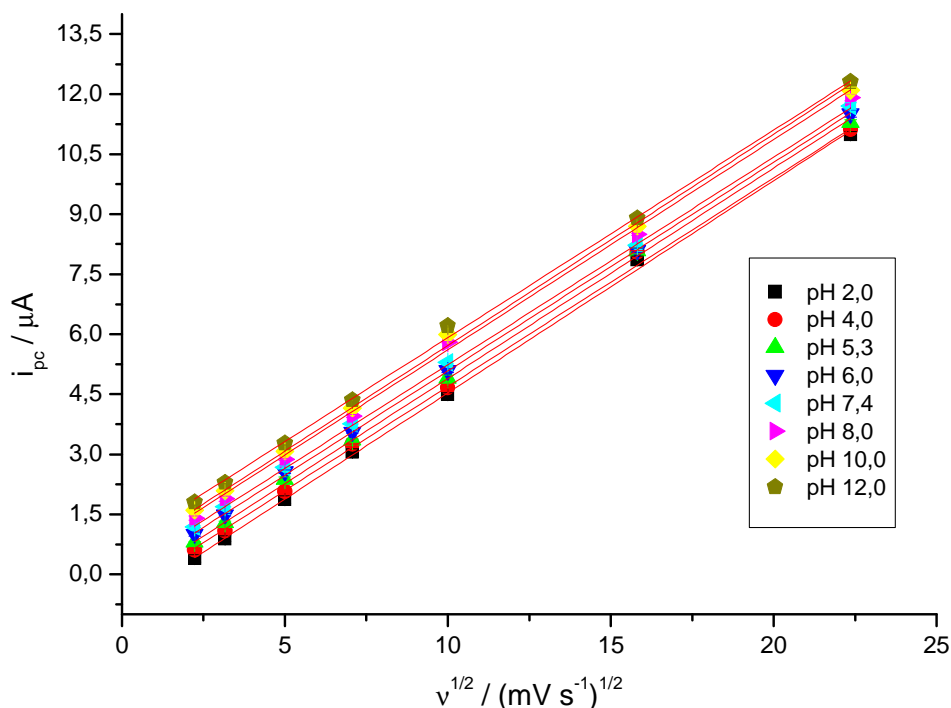


Figura 40: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$) para o complexo (1) em diferentes valores de pH.

Tabela 13: Valores de inclinação e coeficiente de correlação obtidos pela regressão linear das curvas presentes na Figura 40.

pH	Inclinação da reta / [$\mu\text{A}/(\text{mV s}^{-1})^{1/2}$]	Coefficiente de correlação (R)
2,0	$0,530 \pm 0,007$	0,99905
4,0	$0,521 \pm 0,004$	0,99971
5,3	$0,526 \pm 0,004$	0,99964
6,0	$0,521 \pm 0,004$	0,99972
7,4	$0,518 \pm 0,002$	0,99991
8,0	$0,525 \pm 0,016$	0,99426
10,0	$0,527 \pm 0,008$	0,99846
12,0	$0,519 \pm 0,009$	0,99790

A análise da Tabela 13, nos mostra uma dependência linear de i_{pc} com a raiz quadrada da velocidade de varredura na faixa de pH estudado, o que indica a predominância do processo difusional no transporte de massa e a ausência de reações químicas acopladas no processo eletrodico envolvendo o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$.

4.1.4 – Determinação do valor de pKa para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$

Com os valores obtidos de potenciais de pico anódico (E_{pa}) para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), construiu-se uma curva relacionando E_{pa} em função do pH do meio em diferentes ν , como mostra a Figura 41.

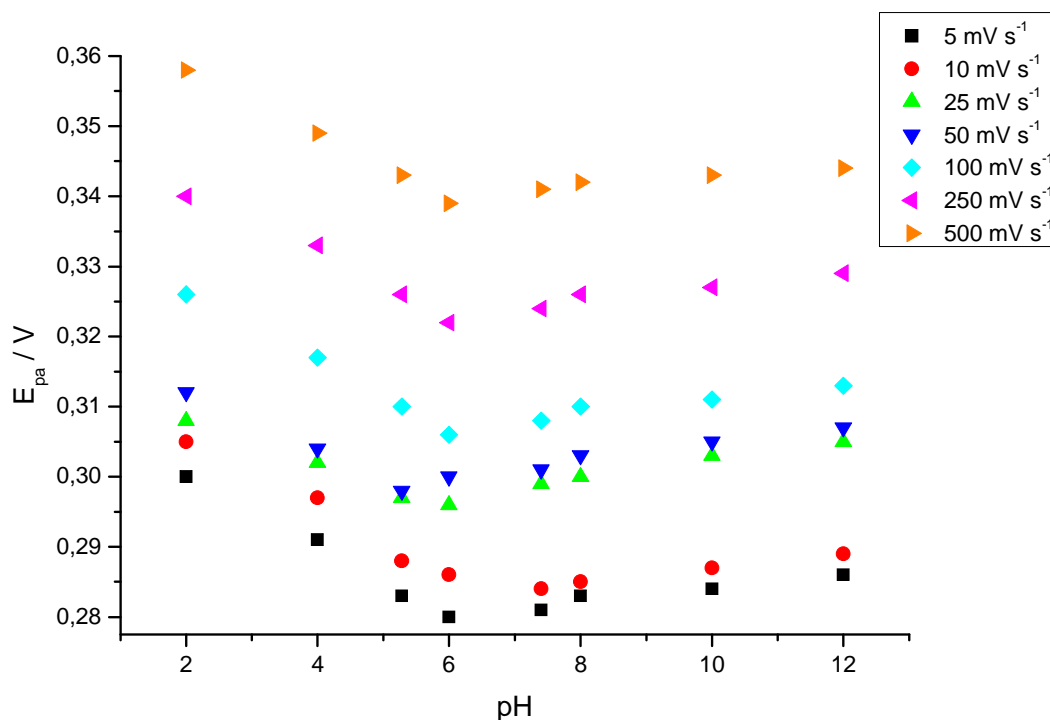


Figura 41: Curvas de E_{pa} em função do pH para o complexo (**1**), em diferentes valores de ν .

A análise da curva da Figura 41 nos mostra que à medida que se aumenta o pH do meio, E_{pa} diminui até atingir um mínimo no valor de pH 6,0 e a partir daí começa a aumentar.

Para esse estudo de pH, optou-se em analisar separadamente a dependência de E_{pa} em função do pH para $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$ (Figura 42), já que a partir desse valor de ν , a curva apresenta o mesmo comportamento.

Ao analisar a Figura 42, verifica-se que os valores de E_{pa} sofreram um deslocamento para valores menos positivos com o aumento do pH até o valor de pH 6,0. Após esse pH, observa-se que E_{pa} passa a sofrer um deslocamento para potenciais mais positivos, ou seja, observa-se que o processo de oxidação do íon metálico Cu^+ passa a ser dificultado.

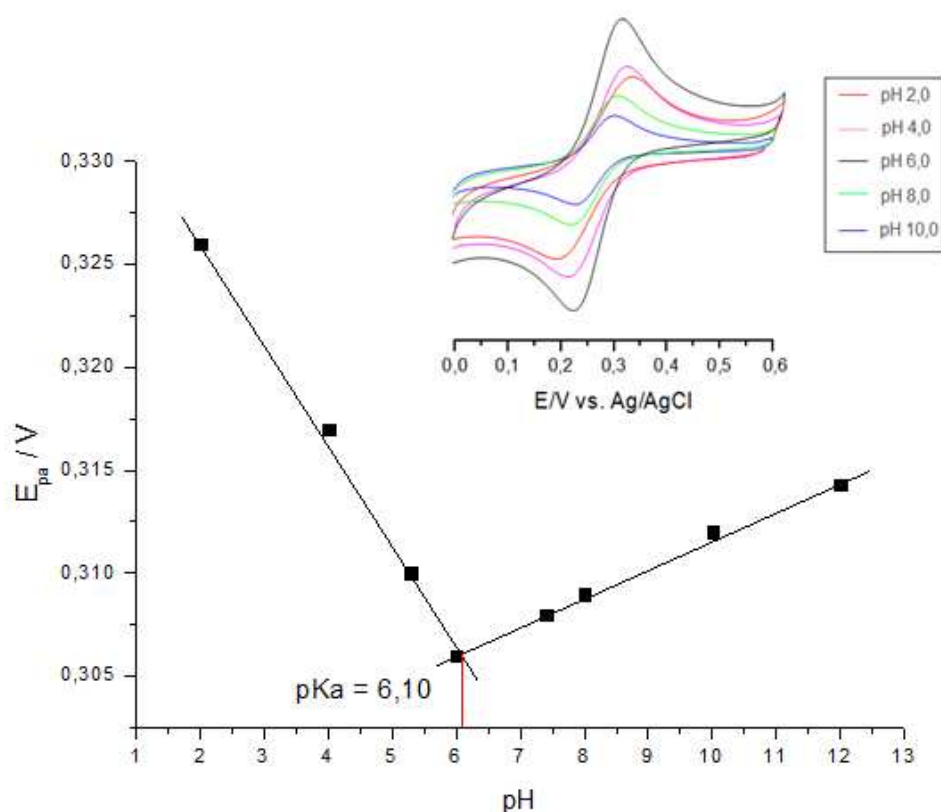


Figura 42: Valores de E_{pa} em função do pH para o complexo (**1**), na ν de 100 mV s^{-1} , faixa de potencial: 0,0 a 0,6 V; e estimativa do valor do pKa do complexo (**1**) por voltametria cíclica.

No intervalo de pH estudado, duas inclinações foram obtidas para as retas da Figura 42: a primeira ($49,9 \pm 0,19 \text{ mV/pH}$) entre pH 2,0 e 6,0; e a segunda ($13,7 \pm 0,7 \text{ mV/pH}$), entre pH 6,0 e 12,0.

O pKa da dissociação do grupo carboxila do complexo (**1**) pôde ser estimado na interseção das retas traçadas na Figura 42. O valor obtido (pKa 6,10) é próximo do encontrado na literatura (pKa 6,12) para a fluorquinolona Ciprofloxacina, que apresenta estrutura similar à fluorquinolona Esparfloxacina [85]. Para fins analíticos, constatou-se que em pH 6,0 se obteve maior resposta de corrente para a oxidação do complexo (**1**).

O comportamento das fluorquinolonas é fortemente influenciado por suas propriedades físico-químicas, em particular podemos ressaltar as constante de ionização pKa e o coeficiente de partição K_p . A atividade antibacteriana destes fármacos, por exemplo, é dependente do pH. A diminuição progressiva da atividade biológica em pH baixo é muitas vezes atribuída à baixa penetração da espécie catiônica na membrana celular [86].

De forma geral, as fluorquinolonas possuem dois grupos funcionais aceitadores de prótons correspondendo a dois equilíbrios químicos de ionização. Podemos encontrar as fluorquinolonas (Q) nas formas: protonada, H_2Q^+ (em meio ácido), na forma não carregada zwitteriônica HQ^\pm (em meio neutro ou fracamente ácido), e como um ânion Q^- (em meio básico). As constantes de ionização se referem aos prótons 3-carboxil e 7-piperazina [87]. O equilíbrio protolítico das fluorquinolonas para os meios ácido, neutro e básico está representado na Figura 43.

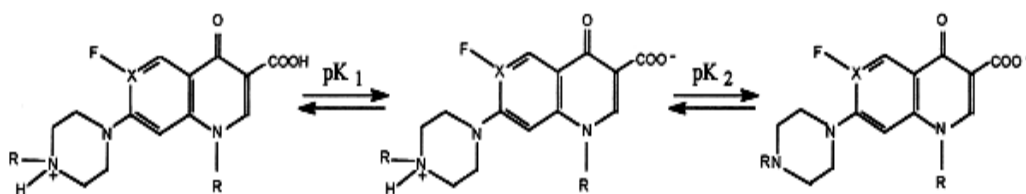


Figura 43: Equilíbrio protolítico das fluorquinolonas nos meios ácidos (H_2Q^+), neutro (HQ^\pm) e básico (Q^-), da esquerda para a direita, respectivamente [87, 88].

Sabendo-se que as fluorquinolonas podem ser encontradas em diferentes formas dependendo do pH do meio, a Figura 44 mostra uma sugestão de mecanismo de desprotonação para o complexo (1), proposta nesse trabalho de dissertação.

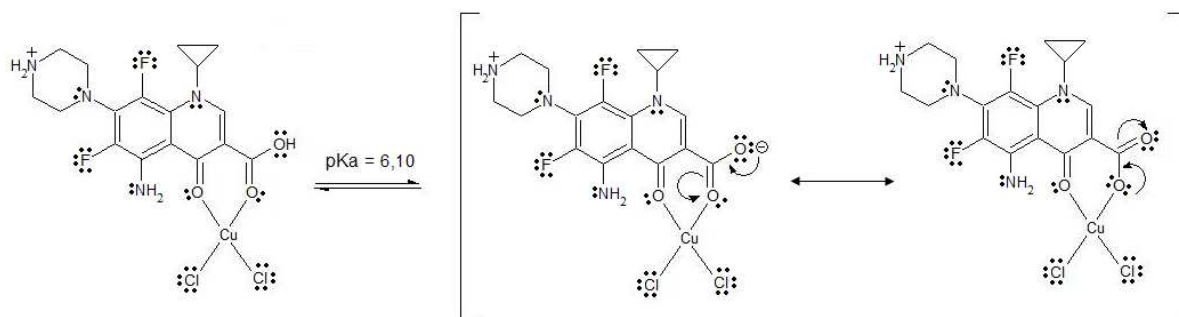


Figura 44: Proposta de mecanismo de desprotonação para o complexo $[CuCl_2(SPAR)].2H_2O$ em solução.

A análise da Figura 44, nos mostra que em valores de pH inferiores a 6,10, o grupo carboxila do ligante SPAR no complexo (1) em solução se encontra predominantemente protonado. A medida que se aumenta o pH do meio, ao se atingir o valor de 6,10, ou seja, em pH equivalente ao pKa do grupo carboxila do complexo (1), esse se encontrará 50%

dissociado em duas estruturas de ressonância. A deslocalização da carga negativa proveniente das estruturas ressonantes aumenta a densidade eletrônica ao longo da estrutura do complexo **(1)**, o que facilita então a redução do íon metálico Cu^{2+} a Cu^+ , dificultando conseqüentemente a sua posterior oxidação. Já em pH fisiológico, com base no mecanismo proposto, o complexo se encontrará predominantemente na forma zwitteriônica, ou seja, eletricamente neutro, o que pode facilitar a sua penetração na membrana celular.

Essa proposta de mecanismo está de acordo com o resultado obtido para a curva da Figura 42, na qual em valores de pH superiores ao pKa do complexo **(1)** a reação de oxidação da espécie Cu^+ a Cu^{2+} deixa de ser favorecida.

4.1.5 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em pH fisiológico

O comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ **(2)** foi estudado em pH fisiológico, utilizando solução aquosa de cloreto de potássio ($\text{KCl} - 1,0 \text{ mol L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Para o complexo **(2)**, utilizou-se uma faixa de potencial menor, variando entre $-0,3$ e $0,3 \text{ V}$, já que em potenciais mais negativos e mais positivos, nas condições utilizadas, não se observou processos eletroquímicos.

A Figura 45 mostra o voltamograma cíclico obtido para este complexo, na concentração de $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ e em pH 7,4.

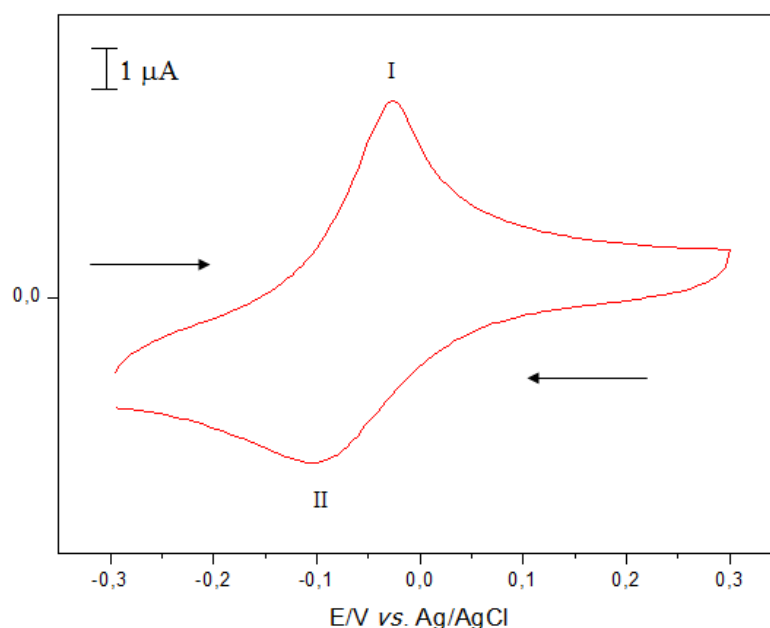


Figura 45: Voltamograma cíclico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em solução $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$, para $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Como se pode ver na Figura 45, no intervalo de potencial estudado o voltamograma obtido apresenta dois picos, que para facilitar a identificação foram numerados como I e II. O pico I surge a medida que o potencial aplicado é aumentado, correspondendo assim a um pico anódico, referente a um processo de oxidação. O pico II aparece quando o potencial aplicado é invertido, ou seja, começa diminuir, correspondendo assim a um pico catódico, referente a um processo de redução.

Conhecendo-se o perfil voltamétrico do complexo (2), em diferentes ν , pode-se inferir a respeito do tipo de mecanismo eletroquímico que o mesmo possa estar envolvido e o grau de reversibilidade do sistema em pH fisiológico. Para isso, foram obtidos para esse complexo, voltamogramas cíclicos em diferentes ν , como mostra a Figura 46.

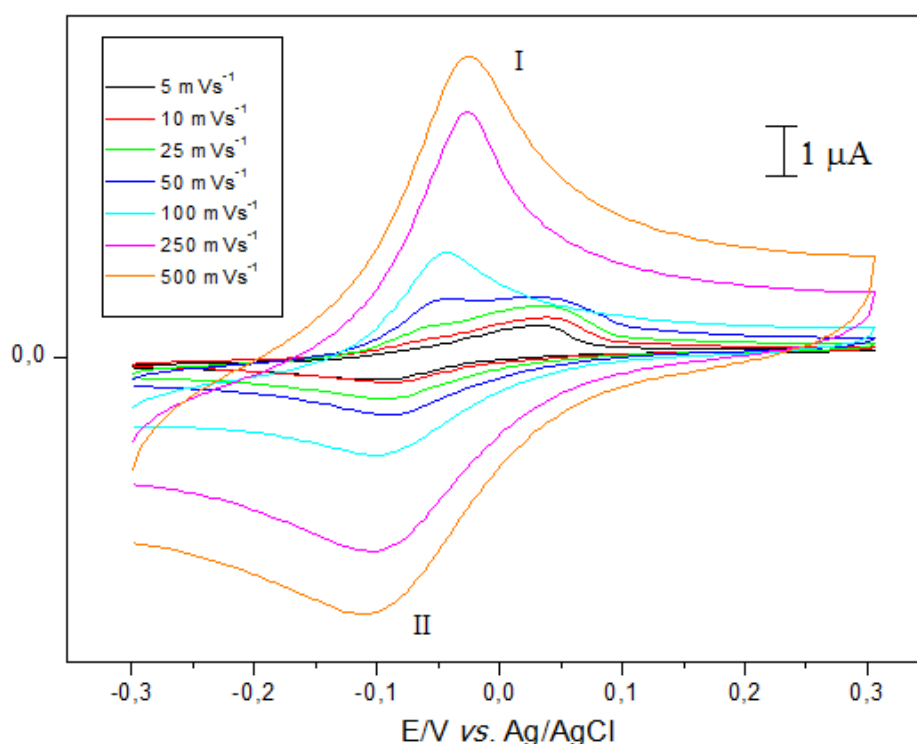


Figura 46: Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em solução $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ (pH 7,4), para diferentes velocidades de varredura de potencial (ν).

A partir dos voltamogramas obtidos para o complexo (2), para cada pico (Figura 46), pode-se obter os seguintes parâmetros: E_{pa} , E_{pc} , i_{pa} , i_{pc} , i_{pa}/i_{pc} , ΔE_p e função corrente de pico ($i_{pc}/\nu^{1/2}$), conforme mostra a Tabela 14.

Tabela 14: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo eletródico, calculados para o par de picos (I) e (II) presentes nos voltamogramas cíclicos da Figura 46 para o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

$\nu / \text{mV s}^{-1}$	$E_{pa} \text{ (I)} / \text{V}$	$E_{pc} \text{ (II)} / \text{V}$	$i_{pa} \text{ (I)} / \mu\text{A}$	$i_{pc} \text{ (II)} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{ s}^{1/2}$
5	0,052	-0,080	$0,493 \pm 0,003$	$0,418 \pm 0,004$	0,132	$1,179 \pm 0,013$	$0,187 \pm 0,017$
10	0,038	-0,083	$0,756 \pm 0,002$	$0,572 \pm 0,005$	0,121	$1,322 \pm 0,012$	$0,181 \pm 0,015$
25	-0,050	-0,088	$1,046 \pm 0,007$	$0,675 \pm 0,005$	0,038	$1,550 \pm 0,015$	$0,135 \pm 0,002$
50	-0,041	-0,092	$1,433 \pm 0,009$	$0,919 \pm 0,009$	0,051	$1,559 \pm 0,018$	$0,130 \pm 0,003$
100	-0,037	-0,095	$1,981 \pm 0,005$	$1,268 \pm 0,007$	0,058	$1,562 \pm 0,010$	$0,127 \pm 0,001$
250	-0,026	-0,100	$3,128 \pm 0,006$	$2,000 \pm 0,002$	0,074	$1,564 \pm 0,003$	$0,126 \pm 0,001$
500	-0,021	-0,101	$4,420 \pm 0,005$	$2,822 \pm 0,008$	0,080	$1,566 \pm 0,005$	$0,126 \pm 0,001$

Com o objetivo de avaliar o grau de reversibilidade dos processos eletroquímicos do complexo (2), inicialmente construiu-se duas curvas (com os valores obtidos da Tabela 14) relacionando as razões i_{pa}/i_{pc} e $i_{pc}/v^{1/2}$ em função da velocidade de varredura de potencial (v), como mostram as Figuras 47 e 48, respectivamente.

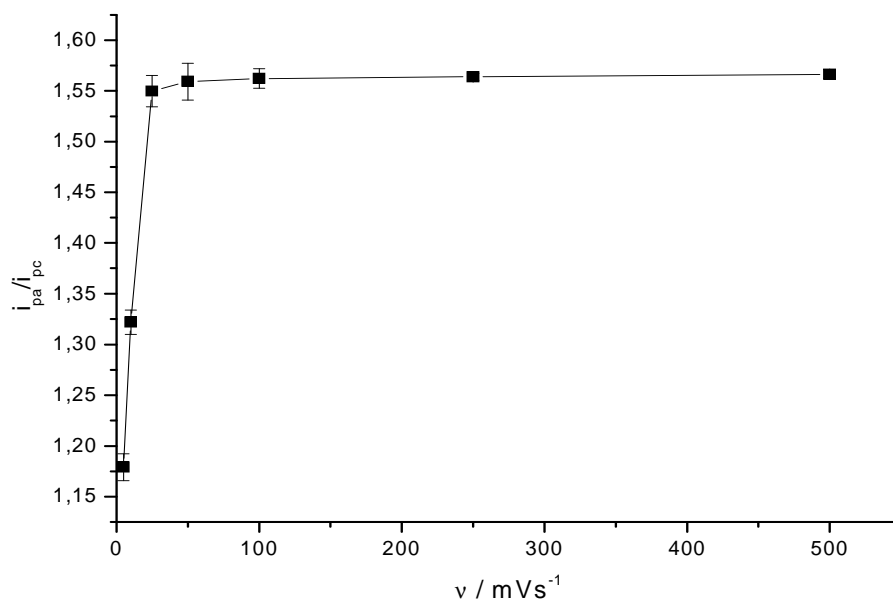


Figura 47: Curva da razão i_{pa}/i_{pc} em função da velocidade de varredura para os dois picos obtidos no voltamograma cíclico do complexo (2).

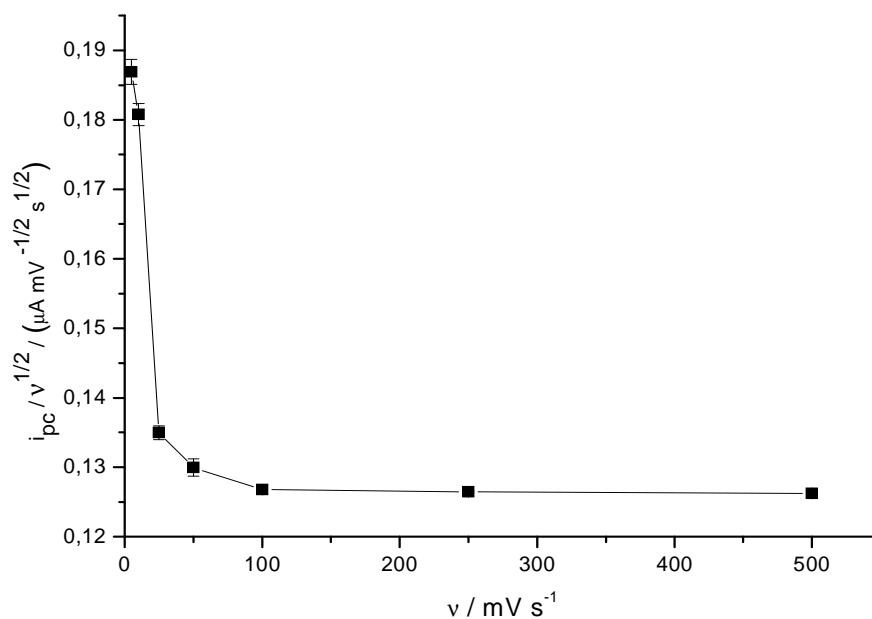


Figura 48: Curva da razão $i_{pc}/v^{1/2}$ em função da velocidade de varredura para o complexo (2).

Analisando a curva da Figura 47 para o complexo (2) percebe-se que razão i_{pa}/i_{pc} aumenta exponencialmente até ν de 50 mV s^{-1} , mantendo-se posteriormente constante. Já na curva da Figura 48, que relaciona $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função da ν , nota-se que essa razão diminui até ν de 100 mV s^{-1} , a partir da qual se mantêm praticamente constante.

Os resultados obtidos para esses dois critérios de diagnóstico caracterizam o sistema envolvendo o complexo (2), a baixas ν , com uma possível transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (mecanismo E_rC_i – desproporcionamento). Isso pode ser justificado pelo fato desse processo apresentar razão i_{pa}/i_{pc} maior que a unidade e que aumenta como aumento da ν ; e a razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ que diminui com o aumento da ν . Porém, somente os resultados provenientes desses dois critérios de diagnóstico não foram suficientes para caracterizar o processo eletrodico envolvendo o complexo (2), já que tanto a razão i_{pa}/i_{pc} quanto a razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ se mantêm praticamente constante a partir de $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

A fim de se ter mais informações para o diagnóstico de mecanismo E_rC_i – desproporcionamento, construiu-se uma curva, a baixas ν , relacionando os valores de i_{pc} do voltamograma do complexo (2) em função da $\nu^{1/2}$, como mostra a Figura 49.

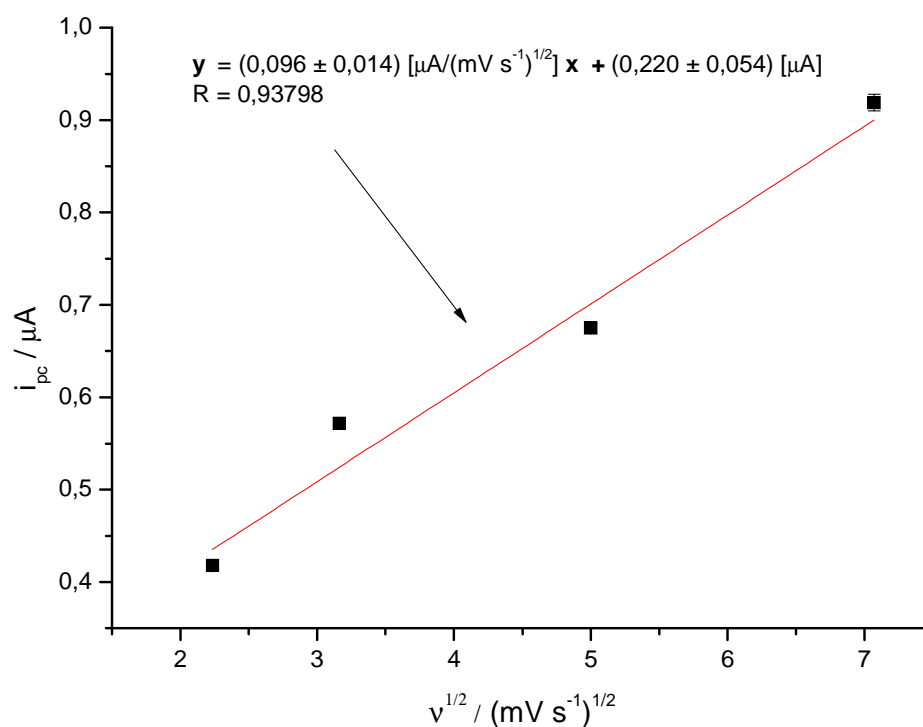


Figura 49: Dependência das correntes de pico catódico (i_{pc}) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$).

Analisando as Figuras 49 e 50, nota-se, respectivamente, que a baixos e elevados valores de ν existe uma dependência linear entre i_{pc} e $\nu^{1/2}$, o que é característico de processo reversível sem reação química acoplada.

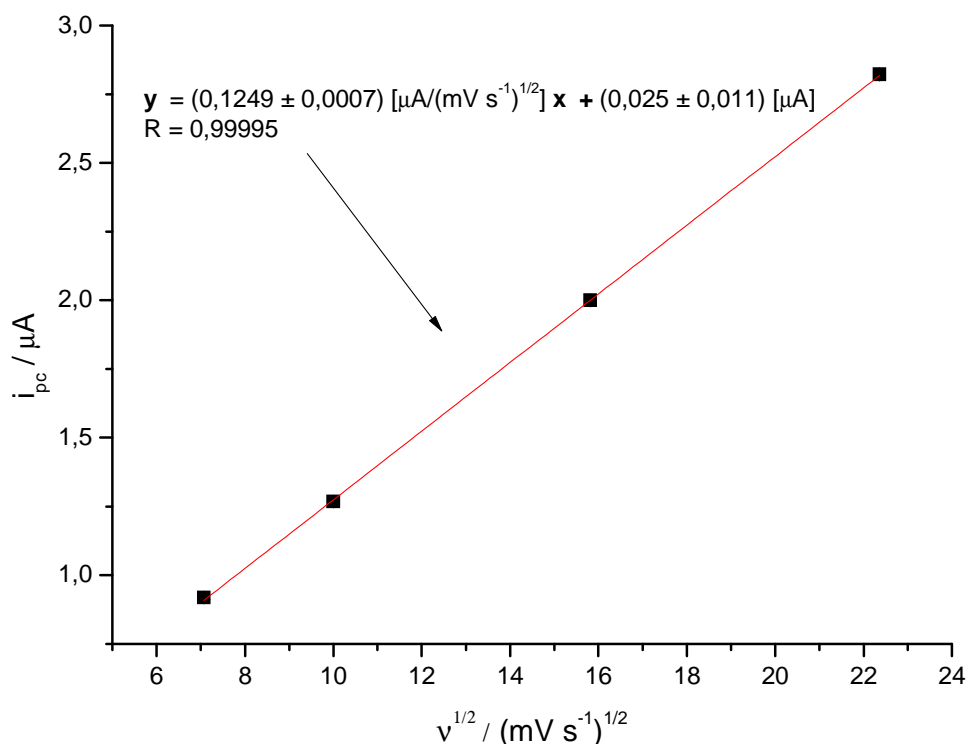


Figura 50: Dependência linear das correntes de pico catódico (i_{pc}) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em função da raiz quadrada da velocidade de varredura ($\nu^{1/2}$).

Apesar do critério de diagnóstico i_{pc} em função da $\nu^{1/2}$ indicar que o processo se comporta de forma reversível sem reação química acoplada, o aspecto do voltamograma cíclico do complexo (2) (ver Figura 46), não condiz com um voltamograma cíclico característico de processo reversível. Portanto, outro parâmetro importante, que corresponde ao potencial de pico catódico (E_{pc}), foi utilizado no diagnóstico de reversibilidade do sistema em estudo. Para isso, construiu-se uma curva (utilizando os dados da Tabela 14), relacionando o critério E_{pc} em função da ν , como mostra a Figura 51.

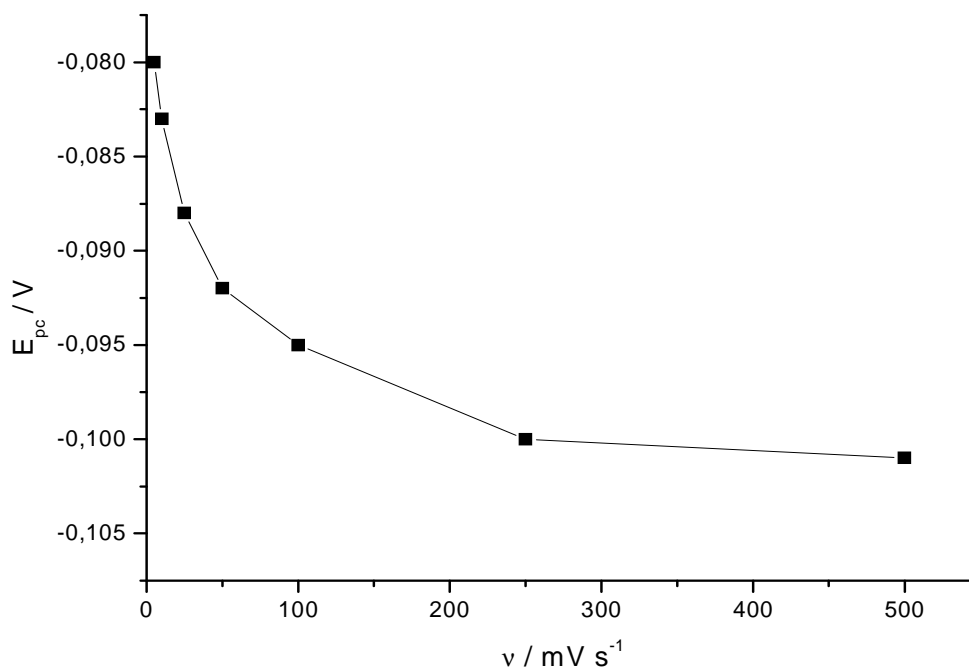


Figura 51: Curva de E_{pc} em função da velocidade de varredura o complexo (2).

Como se pode ver na Figura 51 ocorre um deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos com aumento de v , o que também colabora para o diagnóstico de mecanismo E_rC_i – desproporcionamento. Porém, esse deslocamento também é típico de processos quasi-reversíveis. Portanto, os resultados obtidos indicam que o processo eletrodico é caracterizado pelo mecanismo E_rC_i – desproporcionamento, a baixas v e apresenta comportamento quasi-reversível a altas v .

Para se ter uma maior segurança no diagnóstico de quasi-reversibilidade do processo eletrodico a altas v , utilizou-se também o critério ΔE_p . A Figura 52 mostra a curva que relaciona ΔE_p em função da v para o complexo (2).

Sabe-se que para um processo quasi-reversível, ΔE_p é superior aos valores aceitos pela comunidade científica (57, 58, 59 e 60 mV/n) [40]. A análise da Figura 52 nos mostra que ocorre um aumento exponencial de ΔE_p com o aumento da v . Para valores de v superiores a 100 mV s^{-1} , observa-se que ΔE_p é maior que aos valores aceitos para esse critério de diagnóstico, o que pode ser uma evidência da quasi-reversibilidade do processo em altas v .

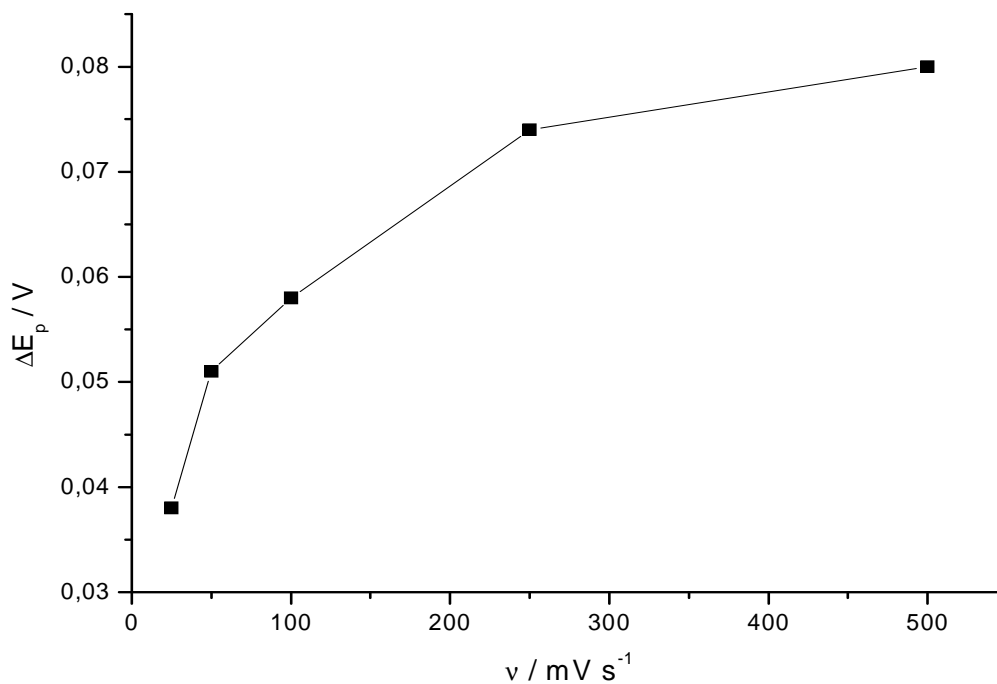


Figura 52: Curva de ΔE_p em função da velocidade de varredura para complexo (2).

A Tabela 15 resume os principais resultados obtidos para o diagnóstico do processo eletroquímico envolvendo os par de picos presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em pH fisiológico.

Tabela 15: Principais parâmetros de diagnóstico de processo eletroquímico envolvendo o par de picos (I e II) presentes nos voltamogramas cíclicos do complexo (2) em pH fisiológico.

Parâmetros	Baixas velocidades de varredura de potencial (v)	Altas velocidades de varredura de potencial (v)
i_{pa}/i_{pc}	Aumenta exponencialmente	Mantém praticamente constante
$i_{pc}/v^{1/2}$	Diminui exponencialmente	Mantém praticamente constante
i_{pc} em função da $v^{1/2}$	Existe uma dependência linear entre i_{pc} e $v^{1/2}$	Existe uma dependência linear entre i_{pc} e $v^{1/2}$
E_{pc}	Deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos com aumento de v	Deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos com aumento de v
ΔE_p	ΔE_p é inferior aos valores descritos na literatura (57, 58, 59 e 60 mV/n)	ΔE_p é superior aos valores descritos na literatura (57, 58, 59 e 60 mV/n)
Processo diagnosticado	Processo caracterizado por uma transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (Mecanismo E_rC_i – desproporcionamento)	Processo quasi-reversível

4.1.6 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ comparado com o sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ e com o ligante SPAR

Com o intuito de se avaliar as espécies envolvidas no mecanismo eletroquímico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) fez-se a voltametria cíclica da solução do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ e do ligante esparfloxacina (SPAR).

A Figura 53 mostra o voltamograma cíclico da solução $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do complexo (**2**), comparado com a solução do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$; e com a solução do ligante precursor esparfloxacina (SPAR) $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, utilizando DMSO como solvente e tetrafluoroborato de tetrabutilamônio ($[\text{TBA}][\text{BF}_4]$), $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, como eletrólito suporte. O eletrodo de trabalho utilizado foi de carbono vítreo, a platina como eletrodo auxiliar e Ag/AgCl como eletrodo de referência.

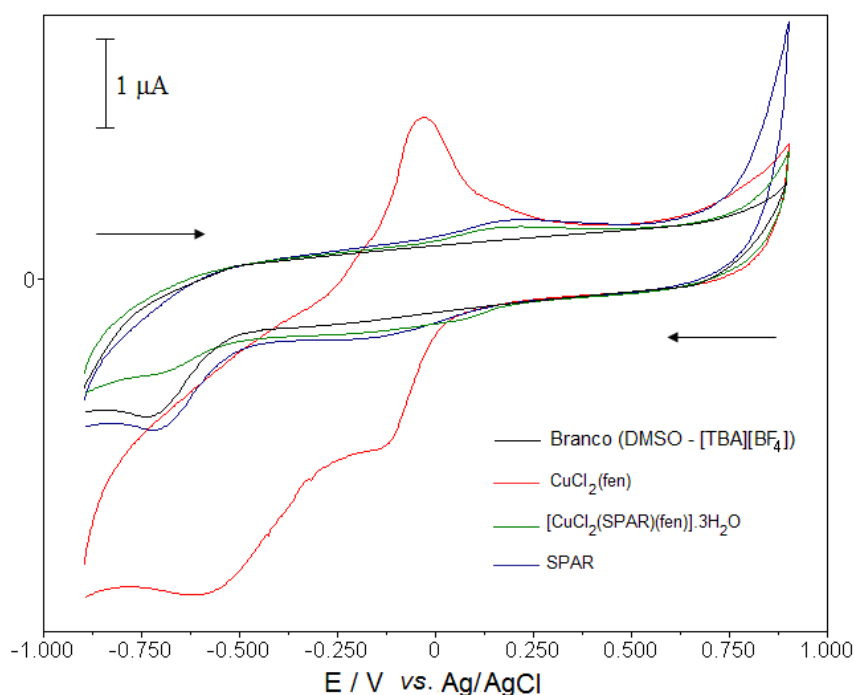


Figura 53: Voltamograma cíclico da solução do complexo (**2**), $0,3 \text{ mol L}^{-1}$, comparado com o voltamograma cíclico da solução do sal $\text{CuCl}_2(\text{fen})$, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, e da solução do ligante SPAR, $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$, em $\text{DMSO} / ([\text{TBA}][\text{BF}_4])$, $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$; $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Analisando a Figura 53, nota-se para o sal $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ um par de picos, sendo que para o pico anódico, o valor de $E_{pa} = -0,036 \text{ V}$ e para o pico catódico, o valor de $E_{pc} = 0,143 \text{ V}$. Já para o complexo (**2**) e para o ligante esparfloxacina (SPAR) nota-se que os voltamogramas

cíclicos apresentam comportamento semelhante. Ambos apresentam um par de picos de baixa intensidade de corrente, sendo esses picos quase imperceptíveis no voltamograma cíclico da Figura 53. Para o complexo (2), temos um pico anódico, com o valor de $E_{pa} = 0,160$ V e um pico catódico, com o valor de $E_{pc} = -0,180$ V; para o ligante SPAR, temos um pico anódico, com valor de $E_{pa} = 0,169$ V, e um pico catódico, com valor de $E_{pc} = -0,187$ V. Nota-se também no voltamograma cíclico do ligante, um pico catódico, no valor de $E_{pc} = -0,717$ V. Esse pico pôde ser atribuído ao solvente DMSO, já que o mesmo se encontra também presente no voltamograma do branco da solução.

Uma possível explicação para essa proximidade nos valores dos potenciais de pico anódico e catódico para o complexo (2) e para o ligante SPAR, pode ser justificada pelo fato do solvente DMSO se complexar com o íon metálico mais fortemente que o ligante SPAR, o que pode acarretar na descomplexação desse ligante. Assim, o voltamograma obtido para o complexo (2), em DMSO, pode ser correspondente ao ligante SPAR. Essa complexação do solvente pode ser verificada quando se examina os voltamogramas cíclicos da Figura 53, no qual o pico catódico referente ao DMSO, presente no branco, diminui de intensidade no complexo (2).

Para o ligante esparfloxacina e outras fluorquinolonas em meio aquoso em pH 7,0, a literatura relata processos irreversíveis, com potenciais de pico anódico na faixa de 0,85 a 0,91 V, como mostra a Figura 54, extraída de Radi et al., 2010 [89].

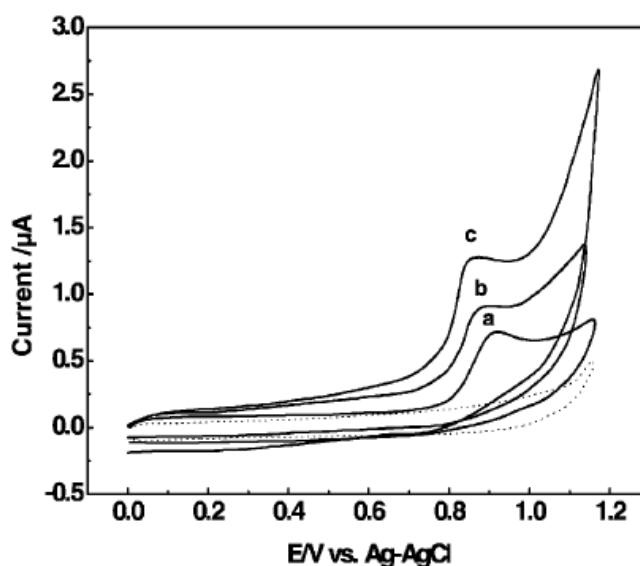


Figura 54: Voltamograma cíclico para solução $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ de (a) gatifloxacina, (b) moxifloxacina e (c) esparfloxacina (SPAR), em tampão fosfato (0,02 mol L⁻¹, pH 7,0) utilizando eletrodo de carbono vítreo e $\nu = 50$ mV s⁻¹. A linha pontilhada representa a varredura do branco [89].

A análise do voltamograma cíclico do complexo **(2)** em meio aquoso e em pH 7,4, (ver Figura 45), nos mostra somente processos eletródicos na faixa de potencial de -0,3 a 0,3 V. Sabendo-se que o ligante SPAR, em meio aquoso (pH 7,0), sofre um processo de oxidação irreversível em valores de potenciais superiores a 0,8 V (Figura 54), podemos atribuir, então, o par de picos (I e II) presentes no voltamograma cíclico da Figura 45, como sendo provenientes de um processo redox envolvendo o íon metálico ($\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$) no complexo **(2)**. Portanto, temos a Figura 55, na qual são identificados no voltamograma cíclico do complexo **(2)**, a $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, o par de picos redox referente a oxidação do íon Cu^+ a Cu^{2+} , no valor de $E_{pa} = -0,037 \text{ V}$; e a posterior redução do íon Cu^{2+} a Cu^+ , no valor de $E_{pc} = -0,095 \text{ V}$.

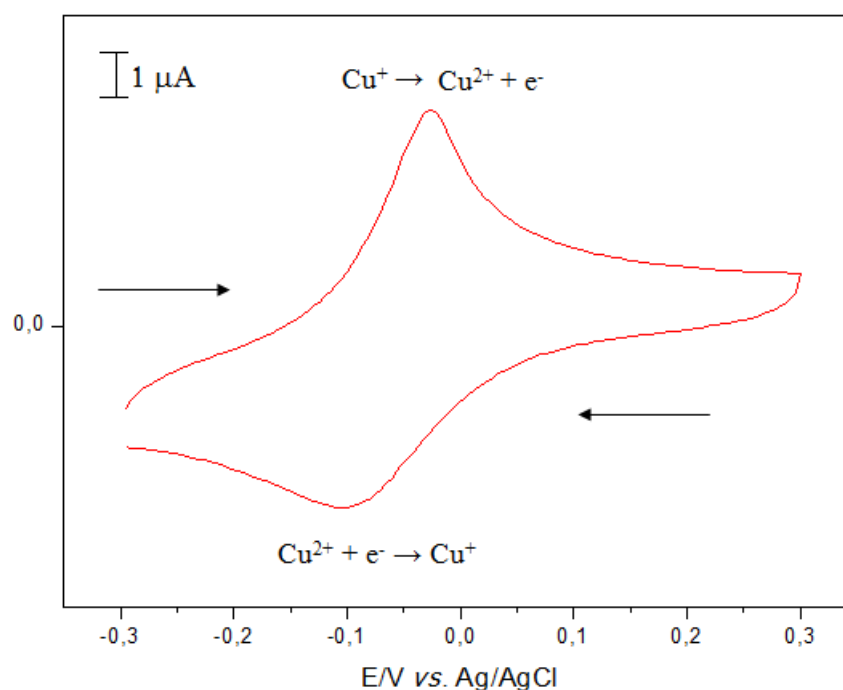


Figura 55: Voltamograma cíclico para a solução $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em meio aquoso (KCl; pH = 7,4); $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Sabe-se que com base no estudo de diagnóstico de mecanismo eletroquímico em pH fisiológico, que o complexo **(2)** se caracteriza, a baixos valores de ν , por uma possível transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (mecanismo E_rC_i – desproporcionamento). A fim de caracterizar esse mecanismo, propõe-se nesse trabalho uma sugestão de uma possível reação de desproporcionamento envolvendo o íon metálico, como mostra a Equação 10.



Uma reação de desproporcionamento consiste numa reação redox em que um mesmo elemento químico sofre simultaneamente oxidação e redução [90]. Como se observa na Equação 10, o íon Cu^+ simultaneamente se oxida a Cu^{2+} e se reduz a Cu^0 . Quando se analisa o voltamograma cíclico do complexo **(2)**, a baixos valores de ν (Figura 46), percebe-se um desobramento e um deslocamento do pico anódico para valores de potenciais mais positivos, o que pode ser justificado então pelo o consumo dos íons Cu^+ e pela a produção de Cu^0 na reação de desproporcionamento. A literatura relata para solução aquosa de íon cobre, $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ a 298 K, reação de desproporcionamento com valor de constante $K = 1,3 \times 10^6$, o que nos mostra a espontaneidade desse tipo de reação [90].

4.1.7 – Estudo voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em função do pH do meio

Para fins de estudo da reversibilidade dos processos eletroquímicos envolvendo o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ **(2)** em função do pH, variou-se o pH do meio em diferentes valores de ν , registrando assim os principais parâmetros eletroquímicos.

A Figura 56 mostra os voltamogramas cíclicos, em diversos valores de pH, para a solução aquosa do complexo **(2)**, na concentração de $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, utilizando-se carbono vítreo como eletrodo de trabalho, platina como eletrodo auxiliar e Ag/AgCl como eletrodo de referência.

O estudo de pH foi realizado na faixa de pH 2,0 a 7,4, já que como mostra o voltamograma cíclico da Figura 56, em pH 9,0, o processo se torna irreversível. Os parâmetros obtidos para a voltametria cíclica do complexo **(2)**, em diferentes valores de pH, estão listados na Tabela 16.

Com o objetivo de avaliar o grau de dependência da quasi-reversibilidade (a altos valores de ν) e do “mecanismo E_rC_i – desproporcionamento” (a baixos valores de ν) para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ no complexo **(2)** em função da acidez e basicidade do meio, construíram-se curvas relacionando os parâmetros eletroquímicos E_{pc} , E_{pa} , ΔE_p , i_{pc} e razão $i_{pc}/\nu^{1/2}$ em função do pH do meio.

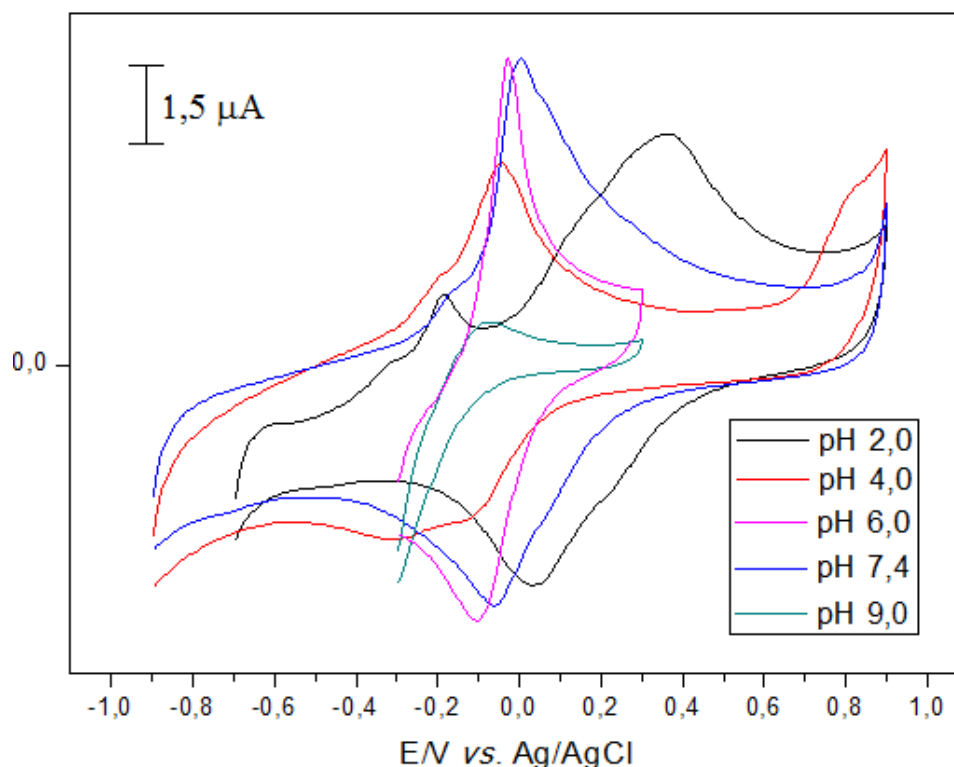


Figura 56: Voltamogramas cíclicos em diferentes valores de pH para solução do complexo (2) na concentração $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$, eletrólito suporte: solução aquosa de KCl ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$), eletrodo de trabalho: carbono vítreo, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

A dependência de E_{pc} com o pH, em diferentes ν , pode ser vista na Figura 57, no qual a medida que se aumenta o pH do meio, E_{pc} se desloca para potenciais mais negativos até atingir o valor de pH 4,0. A partir desse valor de pH, a medida que se diminui a acidez do meio, E_{pc} passa a aumentar, se mantendo constante entre pH 6,0 e 7,4.

A dependência de E_{pa} com o pH, em diferentes ν , pode ser vista na Figura 58, no qual a medida que se aumenta o pH do meio, E_{pa} se desloca para potenciais mais negativos até atingir o valor de pH 4,0. A partir desse valor de pH, E_{pa} se mantém praticamente constante até o valor de pH 7,4.

Tabela 16: Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, em diferentes valores de pH, calculados para o par de picos presentes no voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$.

pH	$\nu / \text{mV s}^{-1}$	E_{pa} / V	E_{pc} / V	$i_{pa} / \mu\text{A}$	$i_{pc} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{s}^{1/2}$
2,0	5	0,390	0,044	$0,292 \pm 0,002$	$0,238 \pm 0,005$	0,346	$1,227 \pm 0,027$	$0,106 \pm 0,002$
	10	0,386	0,041	$0,425 \pm 0,005$	$0,352 \pm 0,003$	0,345	$1,210 \pm 0,018$	$0,111 \pm 0,001$
	25	0,371	0,038	$0,700 \pm 0,002$	$0,575 \pm 0,004$	0,333	$1,217 \pm 0,009$	$0,115 \pm 0,001$
	50	0,369	0,033	$1,002 \pm 0,006$	$0,829 \pm 0,003$	0,336	$1,208 \pm 0,008$	$0,1173 \pm 0,0004$
	100	0,365	0,029	$1,506 \pm 0,003$	$1,199 \pm 0,002$	0,336	$1,256 \pm 0,003$	$0,1199 \pm 0,0002$
	250	0,357	0,025	$2,542 \pm 0,004$	$1,982 \pm 0,004$	0,332	$1,282 \pm 0,003$	$0,1254 \pm 0,0003$
	500	0,350	0,023	$3,875 \pm 0,005$	$2,922 \pm 0,001$	0,327	$1,328 \pm 0,001$	$0,1307 \pm 0,0004$
4,0	5	0,056	-0,129	$0,153 \pm 0,003$	$0,128 \pm 0,001$	0,185	$1,195 \pm 0,025$	$0,0572 \pm 0,0004$
	10	0,044	-0,133	$0,256 \pm 0,002$	$0,221 \pm 0,002$	0,177	$1,155 \pm 0,014$	$0,0700 \pm 0,0006$
	25	-0,041	-0,137	$0,500 \pm 0,005$	$0,405 \pm 0,002$	0,096	$1,235 \pm 0,014$	$0,0810 \pm 0,0004$
	50	-0,038	-0,140	$0,750 \pm 0,002$	$0,608 \pm 0,001$	0,102	$1,234 \pm 0,004$	$0,0859 \pm 0,0001$
	100	-0,032	-0,142	$1,090 \pm 0,003$	$0,881 \pm 0,003$	0,110	$1,238 \pm 0,005$	$0,0881 \pm 0,0003$
	250	-0,022	-0,146	$2,033 \pm 0,004$	$1,533 \pm 0,004$	0,124	$1,325 \pm 0,004$	$0,0970 \pm 0,0003$
	500	-0,019	-0,149	$3,271 \pm 0,005$	$2,381 \pm 0,002$	0,130	$1,374 \pm 0,002$	$0,1065 \pm 0,0001$

pH	$\nu / \text{mV s}^{-1}$	E_{pa} / V	E_{pc} / V	$i_{pa} / \mu\text{A}$	$i_{pc} / \mu\text{A}$	$\Delta E_p / \text{V}$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pc}/\nu^{1/2}) / \mu\text{A mV}^{-1/2} \text{s}^{1/2}$
6,0	5	0,051	-0,082	$0,492 \pm 0,006$	$0,418 \pm 0,008$	0,133	$1,179 \pm 0,027$	$0,187 \pm 0,003$
	10	0,036	-0,084	$0,753 \pm 0,006$	$0,571 \pm 0,009$	0,120	$1,319 \pm 0,023$	$0,181 \pm 0,003$
	25	-0,050	-0,089	$1,038 \pm 0,009$	$0,674 \pm 0,009$	0,039	$1,539 \pm 0,024$	$0,135 \pm 0,002$
	50	-0,040	-0,096	$1,429 \pm 0,008$	$0,918 \pm 0,010$	0,056	$1,558 \pm 0,019$	$0,130 \pm 0,001$
	100	-0,035	-0,099	$1,977 \pm 0,009$	$1,252 \pm 0,009$	0,064	$1,579 \pm 0,013$	$0,1252 \pm 0,0009$
	250	-0,024	-0,101	$2,924 \pm 0,007$	$2,011 \pm 0,009$	0,077	$1,454 \pm 0,007$	$0,1272 \pm 0,0005$
	500	-0,019	-0,104	$4,220 \pm 0,008$	$2,818 \pm 0,009$	0,085	$1,498 \pm 0,005$	$0,1260 \pm 0,0004$
7,4	5	0,054	-0,080	$0,443 \pm 0,009$	$0,408 \pm 0,005$	0,134	$1,085 \pm 0,025$	$0,182 \pm 0,002$
	10	0,040	-0,083	$0,725 \pm 0,008$	$0,522 \pm 0,008$	0,123	$1,389 \pm 0,026$	$0,165 \pm 0,003$
	25	-0,047	-0,088	$1,014 \pm 0,008$	$0,644 \pm 0,009$	0,041	$1,574 \pm 0,025$	$0,129 \pm 0,002$
	50	-0,038	-0,092	$1,233 \pm 0,009$	$0,885 \pm 0,006$	0,054	$1,393 \pm 0,014$	$0,1252 \pm 0,0008$
	100	-0,042	-0,095	$1,782 \pm 0,007$	$1,216 \pm 0,009$	0,053	$1,466 \pm 0,012$	$0,1216 \pm 0,0009$
	250	-0,028	-0,100	$3,125 \pm 0,008$	$1,978 \pm 0,007$	0,072	$1,580 \pm 0,007$	$0,1251 \pm 0,0004$
	500	-0,023	-0,101	$4,171 \pm 0,009$	$2,806 \pm 0,009$	0,078	$1,486 \pm 0,006$	$0,1255 \pm 0,0004$

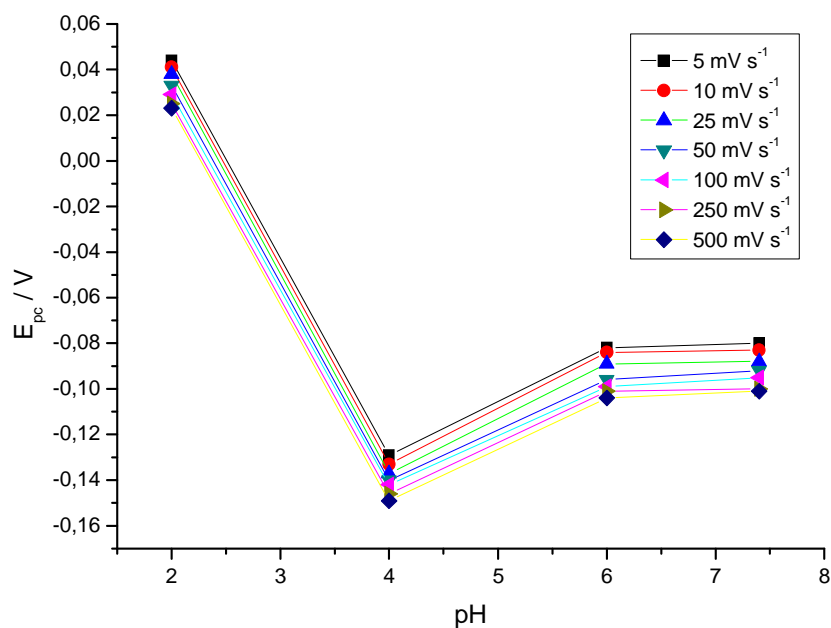


Figura 57: Curvas de E_{pc} em função do pH para o complexo (2), em diferentes valores de ν .

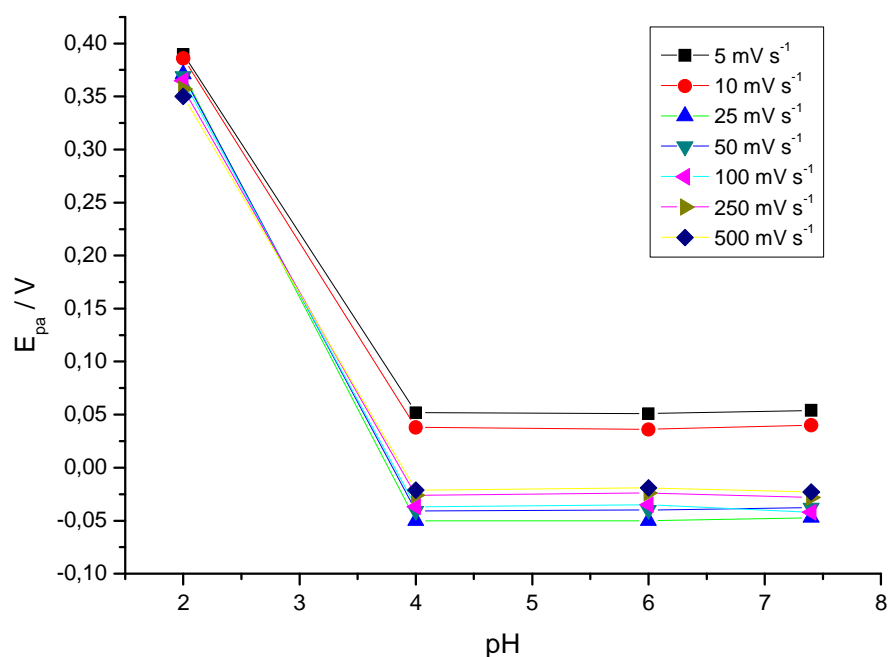


Figura 58: Curvas de E_{pa} em função do pH para o complexo (2), em diferentes valores de ν .

A análise das curvas presentes na Figura 58, nos indicam que na faixa pH estudado, a reação de oxidação da espécie Cu^+ a Cu^{2+} no complexo (2) é favorecida em valores de pH superiores a 4,0. Portanto, a análise das curvas das Figuras 57 e 58, nos permite concluir que

as reações redox envolvendo o par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ no complexo (2) são dependentes do pH do meio.

A análise das curvas presentes na Figura 59 nos mostra um deslocamento de E_{pc} para potenciais mais negativos à medida que se aumenta ν . Esse resultado se encontra de acordo com o mecanismo proposto para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ no complexo (2), no qual a altos valores de ν , se caracteriza por uma transferência eletrônica quasi-reversível, e a baixos valores de ν , se caracteriza por um processo do tipo “ E_rC_i – desproporcionamento”.

A Figura 60 nos mostra a variação de ΔE_p , em diferentes valores de ν , à medida que se aumenta o pH do meio.

Observa-se nas curvas da Figura 60, que ΔE_p sofre variação significativa a medida que se diminui a acidez do meio até o valor de pH 6,0. A partir desse valor de pH, ΔE_p se mantém praticamente constante para todos os valores de ν , o que implica numa independência da acidez do meio na separação de pico anódico e catódico.

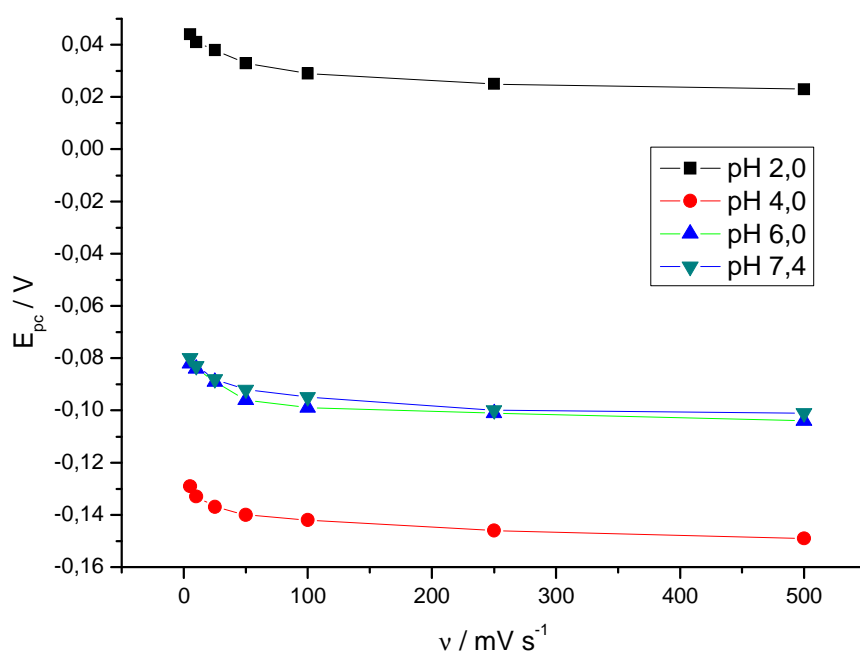


Figura 59: Curvas de E_{pc} em função da ν para o complexo (2) em diferentes valores de pH.

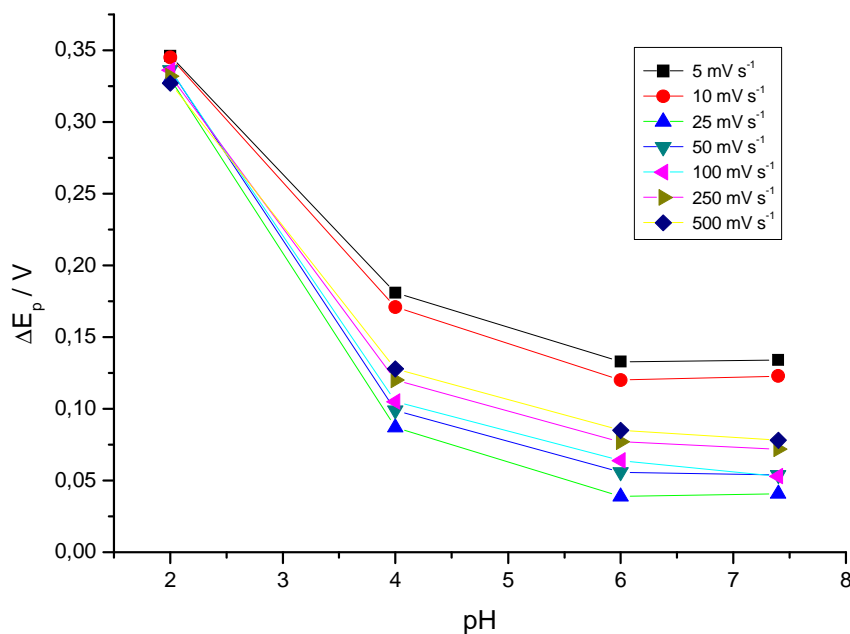


Figura 60: Curvas de ΔE_p em função do pH para o complexo (2), em diferentes valores de ν .

As curvas da função corrente ($i_{pc}/\nu^{1/2}$) em função da velocidade da ν (Figura 61) nos mostra uma mudança de comportamento eletroquímico para os valores de pH 2,0 e 4,0 quando comparados com os valores de pH 6,0 e 7,4.

Nos valores de pH 2,0 e 4,0, observa-se um aumento da função corrente à medida que ν aumenta. Isso pode ser justificado pelo o aparecimento de um novo pico anódico (em $E_{pa} \approx -0,2$ V) no voltamograma cíclico do complexo (2), em pH 2,0 e 4,0 (Figura 56), originado pela possível oxidação da espécie Cu^0 , que poderia estar afetando indiretamente a intensidade da corrente de pico catódico (i_{pc}), e conseqüentemente causando uma mudança no mecanismo redox envolvendo o par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$.

Já para valores de pH 6,0 e 7,4, a curva apresenta uma mesma tendência de comportamento, diminuindo exponencialmente com o aumento da ν , o que está acordo com o mecanismo proposto para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ no complexo (2), em pH fisiológico.

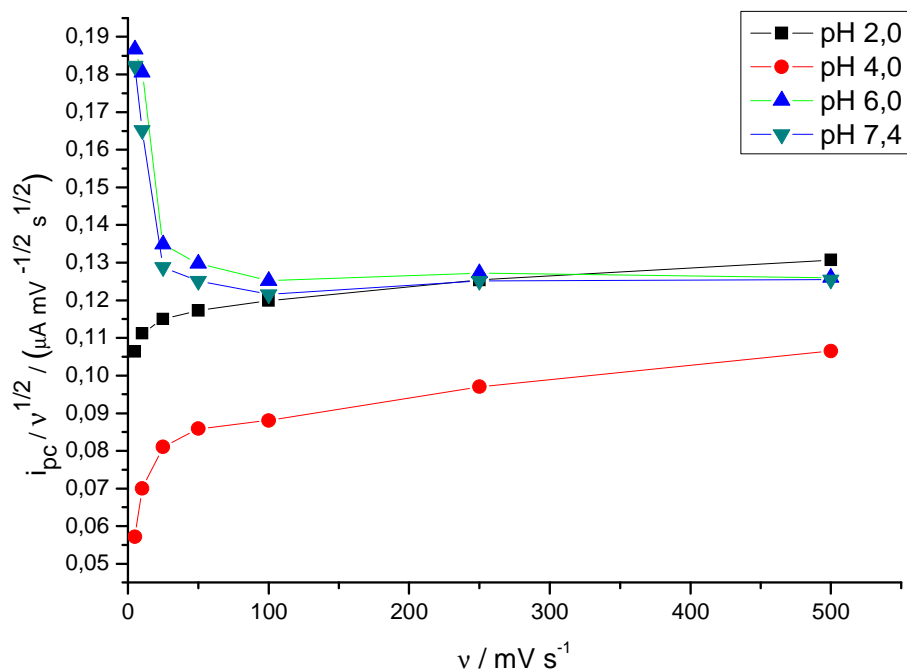


Figura 61: Curvas da função corrente ($i_{pc}/v^{1/2}$) em função da v para o complexo (2), em diferentes valores de pH.

Portanto, a partir da análise das curvas presentes nesse estudo de pH, pode-se inferir que para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ no complexo (2), as reações de oxidação são favorecidas em valores de pH superiores a 4,0. Conclui-se também que em valores de pH 2,0 e 4,0, ocorre uma mudança no mecanismo redox, devido à possível formação da espécie Cu^0 . Já para os valores de pH 6,0 e 7,4, a baixos valores de v , nota-se a predominância de um mecanismo do tipo “ E_rC_i – desproporcionamento” para o par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$.

4.1.8 – Estudo da adição do ligante esparfloxacina (SPAR) ao sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$

Com o intuito de avaliar a estabilidade química do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2) em solução de DMSO/água (proporção de 1:19 em volume), fez-se o estudo voltamétrico da corrente de pico resultante nas sucessivas adições de diferentes volumes de solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do ligante esparfloxacina (SPAR) à $5,0 \text{ mL}$ de solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$. A reação química envolvida na formação do complexo (2) está representada na Figura 62; e os voltamogramas cíclicos obtidos estão registrados na Figura 63.

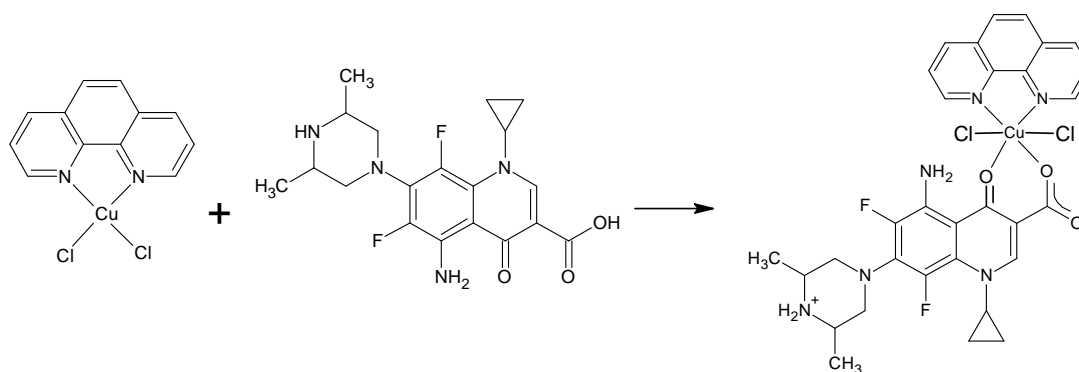


Figura 62: Equação de formação do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

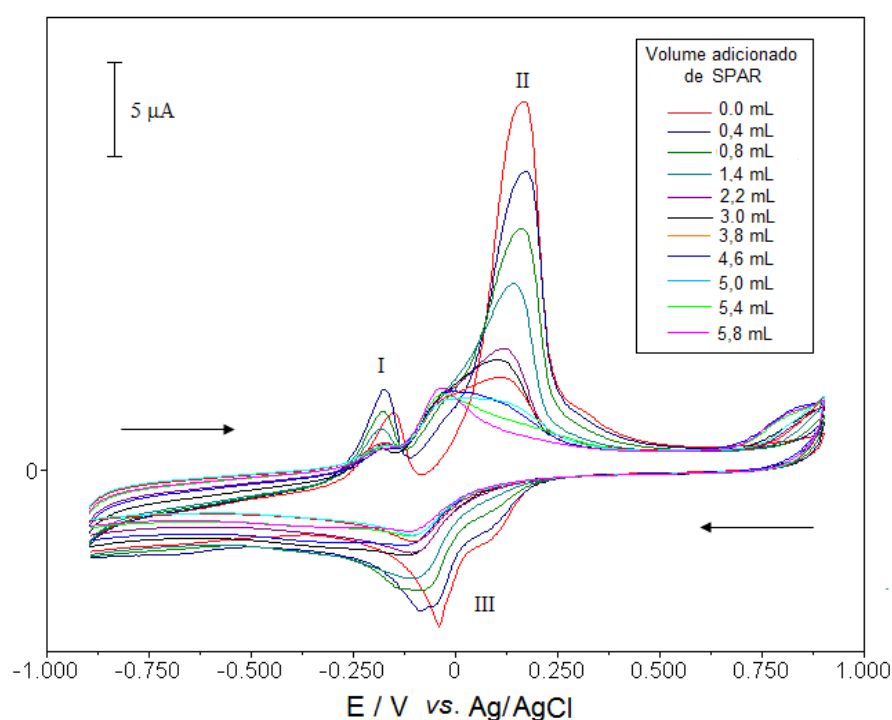


Figura 63: Voltamogramas cíclicos a $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, referentes ao estudo voltamétrico de adição de volumes da solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do ligante SPAR à solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do sal precursor $\text{CuCl}_2(\text{fen})$.

Os voltamogramas cíclicos obtidos (Figura 63) apresentam três picos que foram identificados como I, II e III. Os picos I e II correspondem a picos anódicos e III corresponde a um pico catódico. Nesse estudo priorizou-se investigar o comportamento dos picos II e III, já que ambos se apresentam como prováveis pares de picos. Na Tabela 17 estão listados os parâmetros obtidos nesse estudo voltamétrico.

A partir dos valores de i_{pa} e i_{pc} para os picos II e III, respectivamente, construiu-se duas curvas relacionando as correntes de pico em função do volume adicionado de esparfloxacina (SPAR), como mostra a Figura 64.

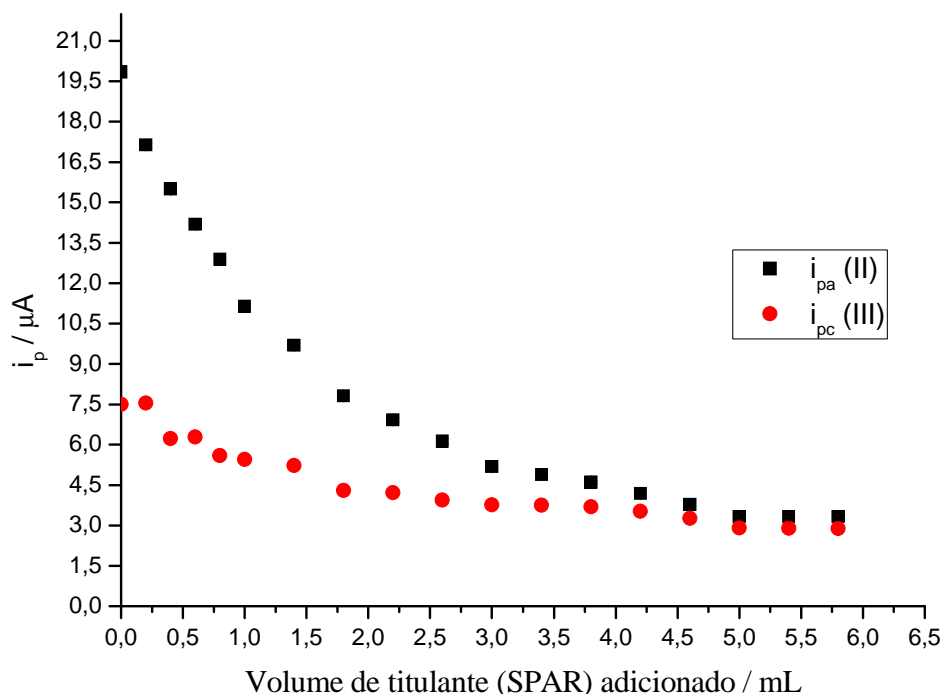


Figura 64: Curva da corrente de pico anódico (i_{pa}) e da corrente de pico catódico (i_{pc}) para os picos II e III respectivamente, em função do volume adicionado de esparfloxacina (SPAR).

A análise das curvas da Figura 64 nos mostra que a partir do volume de 5,0 mL de SPAR adicionada, a corrente de pico anódico (i_{pa}) e catódico (i_{pc}) não sofreram variação significativa, apresentando valores relativamente próximos. A Tabela 17 também nos mostra uma estabilização nos valores de ΔE_p a partir do volume de 5,0 mL de SPAR adicionada.

O comportamento observado nesse estudo pode ser explicado pela formação estequiométrica do complexo (2) no volume de 5,0 mL de SPAR adicionada, já que nesse valor de volume, temos o sal $\text{CuCl}_2(\text{fen})$ e SPAR reagindo na proporção de 1:1, levando à completa formação e estabilização do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ em solução.

Tabela 17: Parâmetros eletroquímicos obtidos para o estudo de adição da solução 1,0 mmol L⁻¹ do ligante esparfloxacina (SPAR) à 5,0 mL da solução 1,0 mmol L⁻¹ do sal precursor CuCl₂(fen).*

Volume de SPAR / mL	i_{pa} (II) / μA	i_{pc} (III) / μA	E_{pa} (II) / V	E_{pc} (III) / V	ΔE_p / V
0,0	19,84 ± 0,09	7,50 ± 0,08	0,164	-0,041	0,205
0,2	17,13 ± 0,07	7,54 ± 0,05	0,164	-0,050	0,214
0,4	15,50 ± 0,05	6,23 ± 0,09	0,164	-0,075	0,239
0,6	14,18 ± 0,09	6,28 ± 0,08	0,164	-0,065	0,229
0,8	12,88 ± 0,08	5,59 ± 0,09	0,155	-0,085	0,240
1,0	11,13 ± 0,09	5,45 ± 0,06	0,150	-0,094	0,244
1,4	9,69 ± 0,07	5,22 ± 0,09	0,140	-0,104	0,244
1,8	7,82 ± 0,05	4,30 ± 0,08	0,125	-0,109	0,234
2,2	6,92 ± 0,08	4,21 ± 0,05	0,111	-0,119	0,230
2,6	6,13 ± 0,09	3,94 ± 0,07	0,077	-0,128	0,205
3,0	5,19 ± 0,09	3,77 ± 0,07	0,116	-0,104	0,200
3,4	4,89 ± 0,10	3,76 ± 0,09	0,086	-0,114	0,108
3,8	4,61 ± 0,06	3,69 ± 0,08	-0,016	-0,124	0,244
4,2	4,19 ± 0,09	3,53 ± 0,09	-0,031	-0,275	0,205
4,6	3,78 ± 0,07	3,27 ± 0,05	0,106	-0,099	0,078
5,0	3,33 ± 0,02	2,91 ± 0,01	-0,036	-0,114	0,083
5,4	3,33 ± 0,01	2,90 ± 0,03	-0,036	-0,119	0,083
5,8	3,33 ± 0,02	2,89 ± 0,02	-0,036	-0,119	0,083

* Os valores de i_{pa} (II) e i_{pc} (III) foram corrigidos pelo o fator de diluição.

4.1.9 – Comportamento voltamétrico do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ comparado com o complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$

Para efeito de comparação de comportamento voltamétrico, obtiveram-se os voltamogramas cíclicos para as soluções dos complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $5,0 \text{ mmol L}^{-1}$, e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $3,0 \text{ mmol L}^{-1}$, em meio aquoso (KCl , $1,0 \text{ mol L}^{-1}$), na faixa de potencial de $-0,3 \text{ V}$ a $0,8 \text{ V}$ ($\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$).

Para cada complexo foi observado um processo associado ao cobre, atribuído a redução $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ seguido de sua sucessiva oxidação. No voltamograma do complexo (**1**) estes processos ocorrem em $0,171$ e $0,310 \text{ V}$ e, naquele do complexo (**2**), em $-0,099$ e $-0,043 \text{ V}$, respectivamente, como mostra a Figura 65.

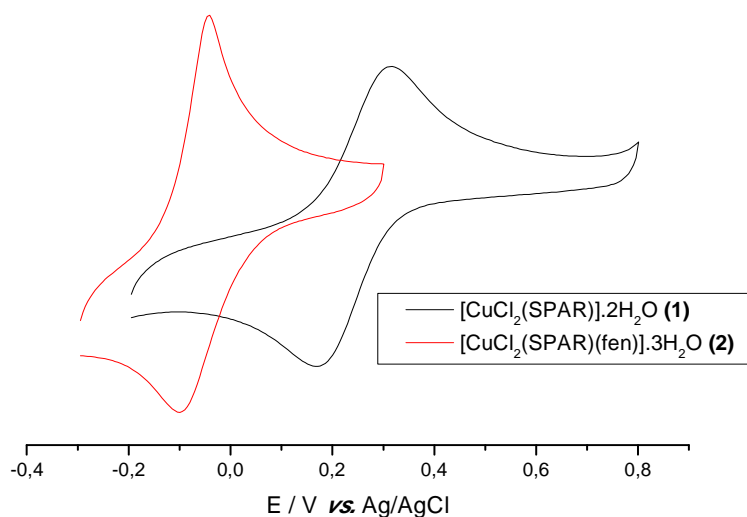


Figura 65: Voltamogramas cíclicos para os complexos (**1**) e (**2**) em meio aquoso, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Os diferentes valores de potencial observados para os complexos podem ser atribuídos à presença da fenantrolina (fen), que doa densidade eletrônica para o metal fazendo com que seja mais fácil reduzi-lo.

Alguns autores relatam que quanto mais fácil reduzir uma droga, maior é o seu potencial como agente anti-*T. cruzi* [36]. Portanto, a presença de um grupo doador de elétrons torna o complexo (**2**) menos estável e mais ativo contra o *T. cruzi* quando comparado com o complexo (**1**).

Esse estudo está de acordo com os resultados relatados para a atividade anti-*T. cruzi* (Tabela 1) do complexo (**2**), que apresenta efeito tripanocida ($\text{IC}_{50} 4,7 \pm 0,1 \mu\text{M}$) cerca de 9,6 vezes superior em relação ao do complexo (**1**) ($\text{IC}_{50} 45,0 \pm 29,9 \mu\text{M}$).

4.1.10 – Estudo eletroquímico da interação do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ com DNA utilizando eletrodo modificado (biossensor de DNA)

Ao se modificar o eletrodo de trabalho de carbono vítreo (Cv) com o gel de dsDNA (DNA nativo, “double-strand” ou fita dupla) obteve-se um biossensor de DNA, caracterizado pela ausência de picos de oxidação no voltamograma de pulso diferencial (Figura 66), utilizando tampão acetato (pH 4,5) como eletrólito suporte.

Após a adição da solução $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$ do complexo $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) ao biossensor de dsDNA, observou-se o aparecimento de uma onda de oxidação, na faixa de potencial de 0,8 a 1,3 V (Figura 66), que foi atribuída à interação do complexo (**2**) com o DNA, tendo em vista que não ocorre interação entre o eletrólito suporte e o DNA.

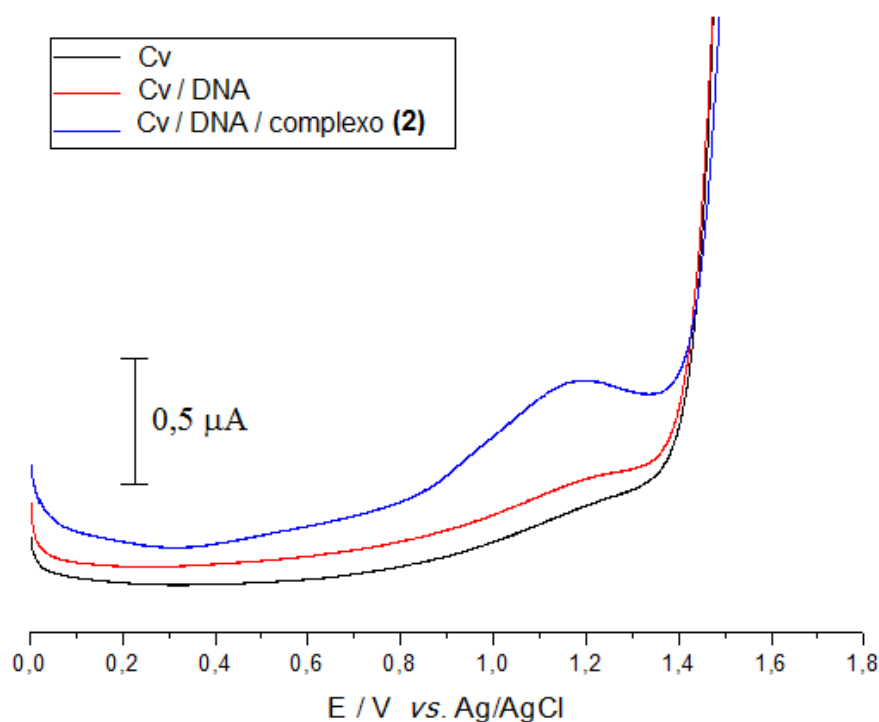


Figura 66: Voltamograma de pulso diferencial para o eletrodo de carbono vítreo (Cv) limpo e modificado com dsDNA na presença e ausência do complexo (**2**) ($1,0 \text{ mmol L}^{-1}$), em solução de tampão acetato (pH 4,5).

Estudos eletroquímicos relatados na literatura, utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial, mostram que a eletrooxidação do ssDNA (DNA desnaturado, “single-strand” ou fita única) em meio ácido (pH 4,5) relaciona-se à oxidação das bases púricas

(guanina, adenina), sendo que para o dsDNA em meio ácido essa oxidação é dificultada, devido às bases nitrogenadas estarem protegidas por ligações de hidrogênio [79, 91], o que então acarreta na ausência de um pico de oxidação no voltamograma (Figura 67).

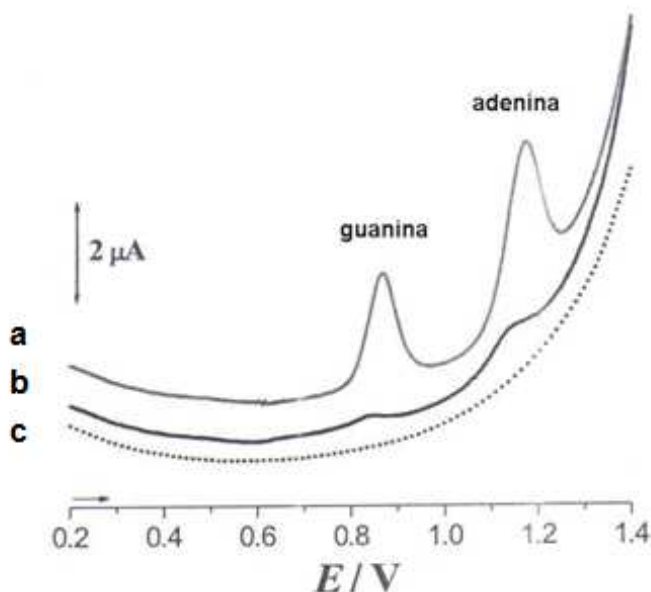


Figura 67: Voltamograma de pulso diferencial obtido com eletrodo de carbono vítreo modificado com DNA ($60 \mu\text{g mL}^{-1}$) em uma solução de tampão acetato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de pH 4,5: 1° voltamograma do ssDNA (a); 40° voltamograma do dsDNA (b); e voltamograma do dsDNA (c). (Figura extraída da referência [79]).

Portanto, com base nos estudos relatados na literatura e com os resultados obtidos, pode-se inferir que com a interação do biossensor de DNA com o complexo (2), houve uma modificação da conformação do dsDNA, ocorrendo o rompimento das ligações de hidrogênio, com conseqüente abertura da dupla hélice e exposição das bases nitrogenadas (guanina e adenina), passíveis, agora, de serem oxidadas, resultando assim em uma onda de oxidação entre 0,8 e 1,3 V no voltamograma da Figura 66.

5 – Conclusões

Os estudos de investigação do comportamento eletroquímico para os complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**) e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) permitiram as seguintes conclusões:

- Os voltamogramas cíclicos obtidos para o complexo (**1**) em pH fisiológico, utilizando o carbono vítreo como eletrodo de trabalho, mostraram dois pares de picos redox de natureza quasi-irreversível, atribuídos às espécies $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ e Cu^+/Cu^0 . O mecanismo diagnosticado para esse complexo, em pH 7,4, envolve duas transferências consecutivas de um elétron em etapas elementares (Mecanismo EE).
- Os voltamogramas cíclicos obtidos para o complexo (**2**) em pH fisiológico mostraram apenas um par de picos redox atribuído às espécies $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$, apresentando uma natureza quasi-reversível a elevados valores de velocidade de varredura (ν) e caracterizado por uma transferência eletrônica reversível seguida por uma reação química irreversível de desproporcionamento (Mecanismo E_rC_i – desproporcionamento) a baixos valores de ν .
- No estudo do comportamento eletroquímico dos complexos em diferentes valores de pH, observou-se que a redução da espécie Cu^{2+} a Cu^+ no complexo (**1**), é favorecida em meio básico e pôde-se obter, por voltametria cíclica, o valor de pKa para (**1**) equivalente a 6,10. Já para o complexo (**2**), observou-se nesse estudo, um favorecimento das reações de oxidação da espécie Cu^+ a Cu^{2+} em valores de pH superiores a 4, acompanhada de uma possível mudança de mecanismo eletroquímico.
- Diante do estudo comparativo do comportamento eletroquímico dos complexos (**1**) e (**2**), os potenciais de pico catódico (E_{pc}) indicaram que o complexo (**2**) se reduz mais facilmente que o complexo (**1**) em pH fisiológico, o que está de pleno acordo com a ação tripanocida superior de (**2**) quando comparado com (**1**).

- Os estudos bioeletroquímicos utilizando biossensor de DNA contribuíram para demonstrar a potencialidade da interação do complexo **(2)** com DNA, o que faz com esse complexo seja objeto de interesse para futuros estudos mecanísticos de ação de agentes anti-chagásicos.
- Apesar da presença de dois grupos reduzíveis; um ceto (C=O) em C-4 e uma dupla ligação entre C2=C3 na estrutura química da fluorquinolona esparfloxacina (SPAR) nos complexos **(1)** e **(2)**, essa apresentou um comportamento estável em meio aquoso, não evidenciando processos de oxirredução e a formação de possíveis espécies intermediárias na faixa de potencial aplicado (-0,9 a 0,9 V).

6 – Perspectivas Futuras

Para continuidade deste trabalho, apresentam-se como propostas:

- Estudos eletroquímicos mais completos, bem como a utilização de outras técnicas, tais como ressonância de spin de elétron, poderão conduzir a um entendimento mais completo do mecanismo de oxirredução para os complexos $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})].2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{CuCl}_2(\text{SPAR})(\text{fen})].3\text{H}_2\text{O}$.
- Utilização da fluorescência intrínseca de algumas fluorquinolonas e de alguns de seus complexos, bem como marcadores fluorescentes, para encontrar detalhes dos sítios de interação droga-alvo biológico.
- Uso de uma nanobalança eletroquímica acoplada ao potenciostato, para os estudos de variação de massa na superfície eletródica, por meio do monitoramento *in situ* com as medidas eletroquímicas.
- O uso de eletrodos modificados com ácidos nucleicos para verificar a possível interação de outros complexos de cobre com o DNA, de modo a obter informações úteis em relação ao mecanismo de ação biológico desses candidatos à fármacos.

7 – Referências Bibliográficas

- [1] Appelbaum, P. C.; Huner, P. A. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v.16, n. 1, p. 5-15, 2000.
- [2] Wang, J; Liu, Z.; Liu, J.; Liu, S.; Shen, W. *Spectrochimica Acta Part A*, v. 69, n. 3, p. 956-963, 2008.
- [3] Solangi, A. R. 2007. 177 f. *Development of new analytical methods for 4-quinolone antibacterials and cephalosporin antibiotics*. Thesis (PhD), University of Sindh, Jamshoro, 2007.
- [4] Souza, M. V. N.; Almeida, M. V. Silva, A. D.; Couri, M. R. C. *Rev.Bras. Farm.*, v. 85, n.1, p.13-18, 2004.
- [5] Vieira, L. M. M. 2007. 97 p. *Síntese e caracterização de complexos de paládio (II), platina (II), zinco (II) e cobre (II) com ligantes do grupo das fluorquinolonas*. Dissertação (Mestrado em Química) – UFJF, Juiz de Fora, 2007.
- [6] Drakopoulos, A. I.; Ioannou P. C. *Analytica Chimica Acta*, v. 354, p. 197-204, 1997
- [7] Park, H.R.; Kim, T.H.; Bark, K.M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.37, p.443-460, 2002.
- [8] Saha, D. K.; Padhye, S.; Anson, C. E.; Powell, A. K. *Inorg. Chem. Comm.*, v. 5, p.1022-1027, 2002.
- [9] Gao, F.; Yang, P.; Xie, J.; Wang, H. *J. Inorg. Biochem.*, v. 60, p. 61-67, 1995.
- [10] Turel, I.; Goli, L. Bukovec, P.; Gubina, M. *J. Inorg. Biochem.*, v. 71, p.53-60, 1998.
- [11] Turel, I.; Leban, I.; Bukovec, N. *J. Inorg. Biochem.*, v. 66, p.241-245, 1997.
- [12] Shaikh, A. R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Int. J. Pharmac.*, v. 332, p. 24-30, 2007.
- [13] Jain, S.; Jain, N. K.; Pitre, K. S. *J. Pharm. Biom. Analysis*, v. 29, p. 795-801, 2002
- [14] Efthimiadou, E. K., Karaliota, A.; Psomas, G. *Med. Chem. Lett.*, v. 18, p. 4033-4037, 2008.
- [15] Li, Y. X.; Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Xue, Z.; Ju, H. X.; You, X. Z. *Inorg. Chem. Comm.*, v. 6, p. 819-822, 2003.
- [16] Ma, H. H. M.; Chiu, F. C. K.; Li, R. C. *Pharm. Res.*, v. 14, p. 366-370, 1997.
- [17] Saha, D. K.; Padhye, S.; Anson, C. E.; Powell, A. K. *Inorg. Chem. Comm.*, v. 5, p.1022-1027, 2002.

- [18] Efthimiadou, E. K.; Katsarou, M. E.; Karaliota, A.; Psomas, G. *J. Inorg. Biochem.*, v.102, n. 4, p. 910-920, 2008.
- [19] Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, v. 5, p.1063-1066, 1962.
- [20] Barrett, J. F.; Sutcliffe, J. A.; Gootz, T. D. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 34, p. 1-7, 1990; Christian, J. S.. *Infec. Dis. Update*, v. 3, p. 87-92, 1996.
- [21] Tse-Dinh, Y. C. *Infect. Disord. Drug Targets*, v.7, p. 3-9, 2007.
- [22] Dias, L. C.; Dessoy, M. A.; Silva, J. J. N.; Thiemann, O.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Química Nova*, v. 32, p. 2444-2457, 2009.
- [23] Lana, M.; Taffuri, W. L. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. In: Neves, D. P. *Parasitologia Humana*. 10. ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000, p. 73-96.
- [24] Katzung, B. G., *Farmacologia Básica e Clínica*, 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.757
- [25] Ruiz, M.; Perelló, L.; Ortiz, R.; Castiñeiras, A.; Maichle-Mossmer, C.; Cantón, E. *J. Inorg. Biochem.*, v. 59, p. 801-810, 1995.
- [26] Turel, I.; Leban, I.; Bukovec, N. *J. Inorg. Biochem.*, v. 56, p. 273-282, 1994.
- [27] Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perelló, L.; Server-Carrió, J. *J. Inorg. Biochem.*, v. 65, p. 87-96, 1997.
- [28] Mendoza-Diaz, G.; Perez-Alonso, R.; Moreno-Esparza, R.. *J. Inorg. Biochem.*, v. 64, n. 3, p. 207-214, 1996.
- [29] Wallis, S. C.; Gahan, L. R.; Charles, B. G.; Hambley, T. W.; Duckworth, P. A. *J. Inorg. Biochem.*, v. 62, p.1-16, 1996.
- [30] Sorenson, J. R. *J. Med. Chem.*, v. 19, p. 135-148, 1976.
- [31] Brown, D.H.; Lewis, A. J.; Smith, W. E.; Teape, J. W. *J. Med. Chem.*, v. 23, p. 729-734, 1980.
- [32] Williams, D. R. *The Metals of Life*; Van Nostrand Reinhold: London, 1971.
- [33] McKerrow, J., Stuart, K., Brun, R., Croft, S., Fairlamb, A., Gürtler, R.E., Reed, S., Tarleton, R. *J Clin Invest*, v. 118, p. 1301-1310, 2008.
- [34] Tasso, L. 2008. *Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica das fluorquinolonas levofloxacino e Gatifloxacino*. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – UFRGS, Porto Alegre, 2008.

- [35] Perez-Rebolled, A.; Teixeira, L. R.; Batista, A. A.; Mangrich, A. S.; Aguirre, G.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Hernandez, P.; Ferreira, A. M.; Speziali, N. L.; Beraldo, H. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 43, p. 939-948, 2008.
- [36] Silva, R. S. 2009. *Complexos de Mn(II) e Co(II) de tiossemicarbazonas e fluorquinolonas: sínteses, estudo das propriedades espectroscópicas e eletroquímicas e testes de atividade biológica*. Dissertação (Mestrado em Química) - PUC-Rio, Rio de Janeiro, 2009.
- [37] Brett, A. M. O.; Brett, C. M. A. *Eletroquímica: Princípios, Métodos e Aplicações*. Oxford University Press, 1996, v.5, p. 236-244, 416-418.
- [38] Ticianelli, E. A.; Gonzalez, E. R. *Eletroquímica*. 2. ed. São Paulo: Editora Da Universidade de São Paulo, 2005. 220 p.
- [39] Harris, D.C. *Análise Química Quantitativa*. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2001.
- [40] Silva, D. C.; Silva, G. F. 2006. *Métodos Eletroanalíticos: Voltametria Cíclica*. Monografia de Pós-Graduação em Química – UFMG, Belo Horizonte, 2006.
- [41] Kissinger, P. T.; Heineman, W. R. *J. Chem. Educ.*, v. 60, p.702-706, 1983.
- [42] Matsuda, H.; Ayabe, Y. Z. *Elektrochem.*, v. 59, p. 494-503, 1955.
- [43] Greff, R.; Peat, R.; Peter, L.M.; Pletcher, D.; Robinson, J.; *Instrumental Methods in Electrochemistry*, New York, John Wiley & Sons LTD., Ellis Horwood Limited, 1985.
- [44] Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. 2 ed. New York: Wiley, 2001, 718p.
- [45] Andrade, L.S.; Rocha, R. C.; Bocchi, N.; Biaggio, S. R. *Química Nova*. V. 6, n. 27, p. 866-872, 2004.
- [46] Matsumiya, M.; Terazono, M.; Tokuraku, K. *Electrochimica Acta*, v. 51, p. 1178-1183, 2006.
- [47] Dick, J. G.; Nandler, S. *Monograph – Electrode Reaction, Kinetics, Determined by Cyclic Sweep Triangular Wave Voltammetry*, Metrohm Ion Analysis, 1983.
- [48] Pereira, A. C.; Kubota, L. T. *Quim. Nova.*, v. 27, n. 5, p. 725-729, 2004.
- [49] Rieger, P. H. *Electrochemistry*. 2 ed. New York: Chapman & Hall, 1993, 483 p.
- [50] Evans, D. H.; O’Connell, K. M.; Petersen, R. A.; Kelly, M. J. *J. Chem. Educ.*, v. 60, n. 4, p. 290-293, 1983.
- [51] Mabbott, G. A. *J. Chem. Educ.*, v. 60, n. 9, p. 697-702, 1983.
- [52] Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2. ed.; Wiley: New York, 1989.

- [53] Alves, M. R. A. *Estudo físico-químico e eletroquímico de polímeros e copolímeros derivados do tiofeno beta-substituído*. Dissertação (Mestrado em Química) - UFMG, Belo Horizonte, 2009.
- [54] Toledo, R. A.; Mazo, L. H.; Santos, M. C.; Honório, K. M.; Silva, A. B. F.; Cavalheiro, E. T. G. *Química Nova*, v. 28, n. 3, p.456-461, 2005.
- [55] Klingler, R. J.; Kochi, J. K. *J. Phys. Chem.*, v. 85, n. 12, p. 1731-1741, 1981.
- [56] Baldwin, R. P.; Ravichandran, K.; Johnson, R. K. *J. Chem. Educ.*, v. 61, n. 9, p. 820-823, 1984.
- [57] Zanello, P. *Inorganic Electrochemistry, theory, practice and application*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2003, 607 p.
- [58] Chambers, J. Q. *Electrochemistry of quinones*. In: Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Quinonoid Compounds*; New York: John Wiley & Sons Ltd., 1988. p. 719-724.
- [59] De Moura, M. A. B. F. *Atividade antitumoral de nitroquinona derivada da Nor-β-lapachona: contribuição da farmacoeletroquímica na pesquisa do mecanismo de ação de novos fármacos*. Tese (Doutorado em Ciências – Biotecnologia) - UFAL, Maceió, 2008.
- [60] Selva, T. M. G. *Estudos eletroquímicos da lausona (2-hidroxi-1,4 naftoquinona) e derivados da 1,4 naftoquinona com atividade moluscicida*. Dissertação (Mestrado em Química) - UFRPE, Recife, 2010.
- [61] Quan, M.; Sanchez, D.; Wasylkiw, M. F.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.*, v.129, n. 42, p. 12847-12856, 2007.
- [62] Petrova, S. A.; Kolodyazhnyi, M. V.; Ksenzhek, O. S. *J. Electroanal. Chem.*, v. 277, n.1-2, p. 189-196, 1990.
- [63] Zuman, P. *Substituent effects in organic polarography*. Plenum Press: New York, p. 46-48, 273, 1967.
- [64] Tonholo, J.; Freitas, L. R.; Abreu, F. C.; Azevedo, D. C.; Zani, C. L.; Oliveira, A. B.; Goulart, M. O. F. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 9, n.2, p. 163-169, 1998.
- [65] Vilchez, J. L., Araujo, L., Prieto, A., Navalón, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 26, n.1, p. 23-29, 2001.
- [66] Warlich, R.; Mutschler, E. *J. Chromatogr. B*, v. 490, n. 2, p. 395-403, 1989.
- [67] Radi, A., El-Sherif, Z. *Talanta*, v. 58, n. 2, p. 319-324, 2002.
- [68] Vilchez, J. L.; Taoufiki, J.; Araujo, L.; Navalón, A. *J. Pharm. Biomed.*, v. 31, n.3, p. 465-471, 2003.

- [69] Navalon, A.; Blanc, R.; Reyes, L.; Navas, N.; Vilchez, J. L. *Anal. Chim. Acta*, v. 454, n.1, p. 83-91, 2002.
- [70] Ghoneim, M. M.; Radi, A.; Beltagi, A. M. *J. Pharm. Biomed.*, v.25, n.2, p. 205-210, 2001.
- [71] Beltagi, A. M. *J. Pharm. Biomed.*, v. 31, n.6, p. 1079-1088, 2003.
- [72] Tamer A, *Anal. Chim. Acta*, v. 231, n.1, p. 129-131, 1990.
- [73] Conti, P.; Corbini, G.; Gratteri, P.; Furlanetto, S.; Pizauti, S. *Int. J. Pharm.*, v. 111, n.1, p. 83-87, 1994.
- [74] Jaber, A.; Lounici, A. *Anal. Chim. Acta*, v.291, n. 1-2, p. 53-64, 1994.
- [75] Rizk, M.; Belal, F.; Aly, F. A.; El-Enany, N. M. *Talanta*, v. 46, n. 1, p. 83-90, 1998.
- [76] Zhou, G.; Pan, J. *Anal. Chim. Acta*, v. 307, n. 1, p. 49-53, 1995.
- [77] Jain, S.; Jain, N. K.; Pitre, K. S. *J. Pharm. Biom. Analysis*, v. 29, n. 5, p. 795-801, 2002.
- [78] Kapetanovic, V.; Aleksic, M.; Ignjatovic, L. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 22, n. 6, p. 925-932, 2000.
- [79] Costa, C. O. 2006. *Estudos Bioeletroquímicos e eletroanalíticos da Diospirina: Agente Leishmanicida e Antitumoral*. Dissertação (Mestrado em Química) – UFAL, Maceió, 2006.
- [80] Gosser, D. *Cyclic voltammetry: Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms*, VCH, New York, 1993.
- [81] Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. *Fundamentos de Química Analítica*. 8ª ed. Pioneira Thomson Learning, São Paulo, 2006.
- [82] Kiema, G. K.; Aktay, M.; McDermott, M. T. *J. Electroanal. Chem.*, v. 540, p. 7-15, 2003.
- [83] Nicholson, R. S.; Shain, I. *Analyt. Chem.*, v. 36, p. 706-723, 1964.
- [84] Jorge, S. M. A. *Remoção eletroquímica do grupo nitrobenzoiil em nitrobenzoatos de fenila e butila em N,N-dimetilformamida*. Tese (Doutorado em Ciências – Físico-Química) - IQSC – USP, São Carlos, 1994.
- [85] Sousa, I. C. S. C. *Interação da Enrofloxacin com modelos biomembranares: Influência das suas propriedades físico-químicas*. Dissertação (Mestrado em Tecnologia, Ciência e Segurança Alimentar) - FCUP, Porto, 2007.
- [86] Popovic, G.; Milovanovic, L.; Kapetanovic, V. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 18, n. 4, p. 859-863, 1998.

- [87] Luiz, F. C. L. *Estudos de fluorescência estacionária e resolvida no tempo de anestésicos locais de antibióticos da classe das fluoroquinolonas*. Tese (Doutorado em Física) - PUC-Rio, Rio de Janeiro, 2009.
- [88] Barbosa, J.; Barrón, D.; Lozano, E.; Jiménez. *J. Chromat. A*, v. 839, n. 1, p. 183-192, 1999.
- [89] Radi, A.; Wahdan, T.; Anwar, Z.; Mostafab, H. *Electroanalysis*, v. 22, p. 1-7, 2010.
- [90] Reymão, F. *Apostila teórica de Química Inorgânica. In: Oxidação e redução em sistemas inorgânicos*. UFPA, 2010.
- [91] Diculescu, V. C.; Paquim, A. M. C.; Brett, A. M. O. *Sensors*, v. 5, n. 6-10, p. 377-393, 2005.