

## A flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de compostos macrocíclicos metalados e não-metalados

The flexibility of macrocyclic rings and the different spatial conformations of metallated and non-metallated macrocyclic compounds

La flexibilidad de los anillos macrocíclicos y las diferentes conformaciones espaciales de compuestos macrocíclicos metalados y no metalados

Recebido: 21/09/2023 | Revisado: 29/09/2023 | Aceitado: 30/09/2023 | Publicado: 03/10/2023

**Leonardo Marmo Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [leonardomarmo@gmail.com](mailto:leonardomarmo@gmail.com)

**Alexandre de Oliveira Teixeira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8700-9611>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [alexandre\\_teixeira@ufsj.edu.br](mailto:alexandre_teixeira@ufsj.edu.br)

**Juliana Pereira Lyon**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>  
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil  
E-mail: [julianalyon@ufsj.edu.br](mailto:julianalyon@ufsj.edu.br)

### Resumo

A Química dos compostos macrocíclicos é uma das áreas com maiores implicações em diversas áreas multi- e interdisciplinares, tais como química biológica, química de materiais, química dos complexos metálicos e a chamada “química supramolecular”. De fato, tanto na forma complexada como na forma não-complexada, tais compostos são altamente relevantes. Em se tratando dos chamados complexos macrocíclicos, o conhecido “efeito macrocíclico” é a maneira pela qual é mencionada as extraordinárias estabilidades cinética e termodinâmica de tais compostos. Ademais, os compostos de coordenação macrocíclicos muitas vezes são formados, juntamente com a concomitante formação do macrociclo propriamente considerado, ou seja, os precursores da formação do macrociclo são unidos a partir da ação indutora-organizadora do próprio cátion metálico e/ou centro de coordenação (o que é conhecido como “template effect”). Há diversos tipos de relevantes macrociclos, como, por exemplo, os tetraazamacrociclos, conhecidos por várias importâncias, desde a presença em grupos prostéticos de relevantes metaloproteínas, tais como as porfirinas, entre outros macrociclos, passando por aplicações como fotossensibilizantes em terapia fotodinâmica (TFD), e biosensores. O presente estudo apresenta uma introdução ao respectivo tema, abrangendo uma discussão inicial sobre as diferentes conformações espaciais que os macrociclos livres ou em suas formas metaladas podem apresentar e suas implicações. Este trabalho de revisão de literatura visa contribuir com a discussão focada em tais compostos, considerando que as suas distintas conformações espaciais são decisivas para as respectivas relações estrutura-função, o que nem sempre tem sido considerado nas diferentes linhas de pesquisa que perpassam a química dos macrociclos.

**Palavras-chave:** Complexos macrocíclicos; Distorções do anel; Ligante macrociclo; Tetraazamacrociclo.

### Abstract

The chemistry of macrocyclic compounds is one of the areas with the greatest implications in several multi- and interdisciplinary areas, such as biological chemistry, materials chemistry, the chemistry of metal complexes and the so-called “supramolecular chemistry”. In fact, both in complexed and non-complexed form, such compounds are highly relevant. When it comes to so-called macrocyclic complexes, the well-known “macrocyclic effect” is the way in which the extraordinary kinetic and thermodynamic stabilities of such compounds are mentioned. Furthermore, macrocyclic coordination compounds are often formed, together with the concomitant formation of the macrocycle itself, that is, the precursors of macrocycle formation are united through the inducing-organizing action of the metal cation itself and/or coordination center. (which is known as “template effect”). There are several types of relevant macrocycles, such as, for example, tetraazamacrocycles, known for various importance, from the presence in prosthetic groups of relevant metalloproteins, such as porphyrins, among other macrocycles, to applications as photosensitizers in photodynamic therapy (PDT) and biosensors. The present study presents an introduction to the respective topic, covering an initial discussion on the different spatial conformations that free macrocycles or in their metallated forms can present and their implications. This work of literature revision aims to contribute to the

discussion focused on such compounds, considering that their distinct spatial conformations are decisive for the respective structure-function relations, which has not always been considered in the different lines of research that pervade the chemistry of macrocycles.

**Keywords:** Macrocyclic complexes; Ring distortions; Macrocyclic ligand; Tetrazamacrocyclic.

### Resumen

La química de los compuestos macrocíclicos es una de las áreas con mayores implicaciones en varias áreas multi e interdisciplinarias, como la química biológica, la química de materiales, la química de complejos metálicos y la llamada “química supramolecular”. De hecho, tanto en forma complejada como no complejada, dichos compuestos son muy relevantes. Cuando se trata de los llamados complejos macrocíclicos, el conocido “efecto macrocíclico” es la forma en que se menciona la extraordinaria estabilidad cinética y termodinámica de tales compuestos. Además, a menudo se forman compuestos de coordinación macrocíclicos, junto con la formación concomitante del propio macrociclo, es decir, los precursores de la formación del macrociclo se unen mediante la acción inductora-organizadora del propio catión metálico y/o del centro de coordinación (lo cual se conoce) como “efecto de plantilla”). Existen varios tipos de macrociclos relevantes, como por ejemplo los tetrazamacrociclos, conocidos por diversa importancia, desde la presencia en grupos protésicos de metaloproteínas relevantes, como las porfirinas, entre otros macrociclos, hasta aplicaciones como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica (PDT) y biosensores. El presente estudio presenta una introducción al tema respectivo, abarcando una discusión inicial sobre las diferentes conformaciones espaciales que pueden presentar los macrociclos libres o en sus formas metaladas y sus implicaciones. Esta revisión de la literatura tiene como objetivo contribuir a la discusión centrada en tales compuestos, considerando que sus distintas conformaciones espaciales son decisivas para las respectivas relaciones estructura-función, lo que no siempre ha sido considerado en las diferentes líneas de investigación que impregnan la química de los macrociclos.

**Palabras clave:** Complejos macrocíclicos; Distorsiones de anillo; Ligando de macrociclo; Tetrazamacrociclo.

## 1. Introdução

Os compostos químicos macrocíclicos apresentam uma flexibilidade relativa, a qual depende da sua massa molecular, disposição espacial (tamanho), seu número de insaturações, e da ocorrência ou não de uma deslocalização eletrônica através de um sistema propriamente conjugado. Em princípio, quanto maior o anel macrocíclico, mais flexível tenderia a ser o macrociclo como um todo.

Os compostos macrocíclicos podem atuar como ligantes em compostos de coordenação, ou seja, como bases de Lewis que podem formar ligações covalentes coordenadas com ácidos de Lewis (átomos ou cátions, que atuam, nestes casos, como centros de coordenação e que são, frequentemente, centros metálicos).

Ligantes macrocíclicos apresentam, no mínimo, três átomos doadores e o anel macrocíclico deveria, em princípio, ser constituído de nove (9) ou mais átomos (Lindoy, 1989). Portanto, todos ligantes macrocíclicos são ligantes quelantes, mas nem todos ligantes quelantes são macrocíclicos, uma vez que os ligantes já são considerados quelantes quando apresentam no mínimo dois (2) átomos doadores (dois (2) sítios que atuam como bases de Lewis), o que não ocorre com os ligantes macrocíclicos (no mínimo, três (3) átomos doadores). Vale registrar que Jean-Marie Lehn (juntamente com Pedersen e Cram) recebeu o Prêmio Nobel de Química de 1987 por sua contribuição com a química dos ligantes macrocíclicos (Stadler, 1988; Sima, 1997; Lindoy, 1989).

Como assevera Lindoy, existem excelentes razões para a Natureza fazer uso de derivados macrocíclicos ao constituir relevantes complexos bioinorgânicos, tais como as acentuadas estabilidades cinética, termodinâmica e térmica que estes compostos apresentam (Lindoy, 1989).

A flexibilidade do anel macrocíclico e as eventuais formas com as quais ele se apresenta em função desta flexibilidade não se trata de um dado acessório em matéria de relação estrutura-função de compostos macrocíclicos, uma vez que a conformação espacial está relacionada à chamada Combinação Linear de Orbitais Atômicos (CLOA) e, por conseguinte, a consequências físico-químicas altamente relevantes para o referido composto, tais como potencial redox e polaridade/apolaridade.

Existem vários fatores que podem afetar as diferentes conformações que um anel macrocíclico pode apresentar e, de

fato, muitas delas podem estar atuando concomitantemente em determinado composto. Neste contexto, um exemplo de fator que afetaria as disposições espaciais do anel macrocíclico é a presença de grupos volumosos como os anéis benzênicos na estrutura do respectivo macrociclo, o que tende a causar maior distorção do anel, afetando as próprias ligações entre o centro metálico e os átomos doadores do anel.

Dentre os compostos macrocíclicos, um dos grupos mais estudados são os compostos tetraazamacrocíclicos, isto é, compostos que apresentam quatro (4) átomos de Nitrogênio, os quais apresentam significativo poder coordenante em relação a inúmeros cátions metálicos. Os tetraazamacrocíclicos apresentam elevada relevância em diversas áreas de pesquisa, com destaque para as implicações biológicas.

O presente estudo visa contribuir com a discussão focada em compostos macrocíclicos, tendo-se em vista as diferentes conformações espaciais que estes compostos apresentam e que são decisivas para as respectivas relações estrutura-função. O número de linhas de pesquisa que perpassa direta ou indiretamente a química dos compostos macrocíclicos é muito amplo, abrangendo várias áreas interdisciplinares. No entanto, nem sempre esse importante fator decisivo para as propriedades dos referidos compostos é devidamente considerado em suas significativas implicações. Assim sendo, este trabalho visa fornecer subsídios para diversos pesquisadores que abordam alguns aspectos da química de compostos macrocíclicos, seja na forma metalada, seja na forma não metalada.

## 2. Metodologia

O presente trabalho consiste em um artigo de revisão de literatura (revisão narrativa (Pereira, 2018)), o qual foi constituído por meio de um levantamento de importantes publicações sobre o respectivo tema, através de pesquisa focada em periódicos relevantes para as áreas interdisciplinares que estão relacionadas ao tópico em questão. As palavras-chaves do presente artigo foram enfatizadas nas estratégias de busca assim como a pesquisa foi elaborada empregando seleções específicas em bases de dados, tais como “Web of Science”, “Scopus”, “Google Scholar”, entre outras.

## 3. Compostos Tetraazamacrocíclicos

Os tetraazamacrocíclicos podem ser encontrados metalados ou não, ou seja, podem ser encontrados na forma de complexos metálicos ou apenas na forma de base livre (não complexada).

Em relação à forma metalada, tetraazamacrocíclicos são considerados ligantes especiais que podem coordenar íons metálicos, mesmo quando estes íons se encontrem em estados de oxidação não-usuais, tais como Ferro(I) e Ferro(IV). Isto ocorre devido ao fenômeno conhecido como “Efeito Macrocíclico”. Esta referida estabilidade, juntamente com a conhecida versatilidade (estrutural e igualmente em termos de aplicações) e a relevância biológica, tem motivado o desenvolvimento de vários estudos focados sobre o emprego destes compostos em diversas áreas, como, por exemplo, filmes finos (modificação de superfícies), constituição de “supermoléculas” e sistemas supramoleculares (Toma, 2000), aplicação como corante em alguns métodos clínicos fototerápicos (Moreira, 2022), reconstituição de hemoproteínas (Jianyu, 2004; Teraoka, 1996; Larsen, 1992; La Mar, 1984) etc.

É importante acrescentar que os compostos macrocíclicos, em geral, são conhecidos por apresentar uma absorvidade molar relativamente alta, o que os predispõe para diversas aplicações como corantes assim como para diversos estudos em que essa elevada intensidade de absorção eletrônica pode ser uma propriedade interessante para a caracterização espectroscópica. Isto ocorre tanto para a forma metalada como para a forma não-metalada (base livre).

Espera-se que, usualmente, a forma não-metalada seja mais flexível que a forma metalada, muito embora as formas metaladas apresentem flexibilidades bastante variadas, a depender de vários aspectos, tais como raio iônico do centro catiônico de coordenação; número de ligações com o macrociclo, as quais podem ser quatro (4), mas não necessariamente são;

estabilidade de cada uma das respectivas ligações com o macrociclo; número de coordenação do respectivo centro metálico etc.

Em se tratando especificamente de complexos metálicos macrocíclicos, tanto as ligações metal-ligante influenciam na conformação espacial total adquirida pelo composto macrocíclico como a disposição tridimensional do referido macrociclo pode afetar a estabilidade das referidas ligações químicas, o que pode ser, inclusive, inferido pela influência nos comprimentos de ligação.

Vale adir que muitos macrociclos relevantes na chamada química dos ligantes macrocíclicos e na química supramolecular apresentam não somente átomos de Nitrogênio (N) como heteroátomos, mas igualmente átomos de oxigênio (O) e outros elementos químicos, o que tende a aumentar a complexidade e a amplitude de possibilidades de aplicações dos macrociclos.

#### **4. Porfirinas**

A porfirina é um macrociclo altamente relevante biologicamente que apresenta quatro (4) anéis pirrólicos ligados por átomos de carbono. A estrutura fundamental das porfirinas é a porfina. Este nome “porfirina” é originado de uma palavra grega “porphura”, que era utilizada, na antiguidade, para designar a cor púrpura e alguns pigmentos que apresentavam tal coloração.

#### **5. Efeito “Template”**

Sobre a formação de complexos metálicos tetraazamacrocíclicos, é relevante destacar que muitas reações de síntese destes compostos são desenvolvidas a partir do chamado “Efeito Template” ou “Efeito Fôrma” (do inglês, “Template Effect”). Nestes casos, a formação do próprio macrociclo é gerada concomitantemente com a produção do complexo metálico tetraazamacrocíclico.

Assim sendo, um interessante papel é realizado pelo cátion metálico presente no meio reacional, o qual será o centro de coordenação do composto a ser formado. De fato, o íon metálico induz o caminho reacional que organiza o macrociclo e todo o composto de coordenação, através da ligação entre o respectivo centro de coordenação (usualmente um íon catiônico) e os quatro (4) átomos de Nitrogênio (N), os quais constituirão o futuro macrociclo já coordenado aos referidos átomos doadores, isto é, átomos que agem como ácidos de Lewis.

Muitos macrociclos, que são formados por meio do denominado “Efeito Template”, apresentam grande dificuldade de serem gerados sem essa ação organizadora de um cátion. Realmente, algumas reações de síntese geram um baixo rendimento, com a coexistência de grande número de subprodutos indesejáveis e que, inclusive, dificultam, sobremaneira, a purificação do produto de interesse, no caso, o macrociclo isolado. Sendo assim, quando o objetivo final do processo sintético consiste na obtenção do complexo metálico propriamente considerado, frequentemente tem-se optado pela reação de síntese por “Efeito Template”, mesmo quando é possível o isolamento do macrociclo por uma reação tipicamente da química orgânica.

A tendência à automontagem faz da química dos macrociclos um foco de interesse de vários pesquisadores que buscam otimizar nanomateriais e elaborar estruturas supramoleculares com diversas aplicações.

#### **6. Os ligantes axiais dos complexos macrocíclicos**

É interessante igualmente frisar que os ligantes axiais, os quais, em muitos complexos macrocíclicos, são bases independentes do macrociclo propriamente considerado, podem apresentar influências decisivas nas distorções possíveis do anel macrocíclico.

Se analisarmos o número de centros de coordenação diferentes (abrangendo os diferentes elementos químicos e seus

possíveis estados de oxidação), o número de ligantes axiais com propriedades distintas, além das próprias condições ambientais (características de meio químico, tais como solvente e demais espécies químicas presentes, entre outros fatores), será possível concluir que muitos aspectos podem afetar as disposições espaciais destes compostos macrocíclicos, além da própria flexibilidade intrínseca do anel macrocíclico.

Os ligantes axiais não macrocíclicos afetam indiretamente as ligações entre os átomos doadores do macrociclo e o centro de coordenação, devido às suas respectivas influências eletrônicas. Assim, modificando a densidade eletrônica sobre o centro de coordenação, as ligações deste ácido de Lewis com o ligante macrocíclico podem ser substancialmente modificadas. Os anéis costumam apresentar ligações químicas muito estáveis com os centros de coordenação catiônicos, o que gera uma gama de implicações (as quais, em conjunto, costuma-se denominar “efeito macrocíclico”), mas isso não quer dizer que parâmetros físico-químicos relevantes como o próprio potencial redox do centro metálico ou mesmo o comprimento de ligação metal-macrosciclo não possam ser significativamente mudados pela ação dos ligantes axiais. Por exemplo, em hemoproteínas, alterações macrocíclicas assimétricas do anel porfirínico podem ser induzidas por ação de ligantes axiais (Nakamura, 1999; Munro; 1995; Schweitzer-Stenner, 2001).

Neste contexto, é interessante destacar que muitos ligantes axiais são altamente relevantes biologicamente e têm a estabilidade de sua ligação com o centro de coordenação a depender de uma série de características do sistema metal-macrosciclo e sua interrelação com os próprios ligantes axiais. Pode-se citar ligantes axiais como O<sub>2</sub>; CO; e H<sub>2</sub>O, fazendo parte de complexos macrocíclicos presentes no meio biológico, além de uma série de resíduos de aminoácidos (AA), que, muitas vezes, encontram-se em posição trans aos supracitados ligantes axiais ou mesmo ocupam as duas posições axiais de compostos hexacoordenados (em complexos metálicos de geometria octaédrica), tais como diversos compostos bis-histidina.

Há de se acrescentar, igualmente, que muitos complexos metálicos bi- e polinucleares podem ser formados, dependendo dos ligantes empregados. Nesse sentido, os ligantes axiais podem apresentar um papel de destaque, sobretudo quando tais Bases de Lewis são ligantes bidentados (ligante com, no mínimo, dois (2) pares de elétrons em condições de formarem, cada um deles, uma ligação covalente coordenada com um centro metálico diferente daquele coordenado pelo outro ligante) e/ou ambidentados (diferentes tipos de “átomos doadores”, isto é, “átomos doadores” de elementos distintos), o que aumenta a probabilidade dos mesmos formarem “pontes” entre os respectivos centros de coordenação de complexos bi- e polinucleares. Vale registrar que a formação de complexos metálicos polinucleares, sobretudo quando se utiliza, nesse tipo de arranjo, compostos macrocíclicos, metalados ou não, pode constituir uma estratégia para a elaboração de “supermoléculas”, dentro de um contexto de química supramolecular.

No que se refere a complexos metálicos empregados como modelos para o estudo de hemoproteínas, é importante ressaltar que se trata de estudos complementares e que, algumas vezes, os complexos não conseguem representar um modelo tão próximo do sistema hemoprotéico, seja pelo isolamento hidrofóbico do bolsão do heme das hemoproteínas (que não ocorre em complexos metálicos), seja pela posição fixa dos ligantes axiais hemoprotéicos, o que igualmente não tende a ocorrer com os compostos de coordenação (Zhang, 1990; Walker, 1980; Walker and Benson, 1980). Ademais, usualmente, as hemoproteínas apresentam equilíbrios químicos mais complexos do que aqueles apresentados por complexos metálicos modelos, em função da influência efetiva que as cadeias polipeptídicas da estrutura hemoprotéica exercem nos mecanismos de troca de ligantes.

Além da interconversão entre espécies, o próprio anel macrocíclico pode apresentar um equilíbrio entre duas orientações em hemoproteínas, o que é consequência de uma interconversão de 180 graus e que pode ser identificado através de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (<sup>1</sup>H RMN). Este fato é devido à assimetria das vizinhanças do heme dentro do respectivo bolsão, isto é, no meio do enovelamento polipeptídico, o que impede uma completa interconversão das disposições da macrosciclo pela rotação (Yamamoto, 1998; Cheng, 1997; Santucci, 1993). Além disso, substituintes periféricos

assimétricos podem igualmente alterar as distorções possíveis dos anéis macrocíclicos (Wolowiec, 1997; Wolowiec, 1998).

De qualquer maneira, os ligantes axiais são tão determinantes para as propriedades não só dos complexos metálicos como das hemoproteínas propriamente consideradas que alguns efeitos muito marcantes de suas ações têm sido observados. Por exemplo, certos ligantes axiais, tais como o ânion cianeto ( $\text{CN}^-$ ), provocam a reorganização oligomérica de uma hemoglobina (tais como a hemoglobina extracelular gigante de *Lumbricus terrestris*), em seu estado integral, a partir da reunião das subunidades polipeptídicas previamente dissociadas (Zhu, 1996). Interessantemente, o trímero da hemoglobina de *Lumbricus terrestris*, quando apresenta o centro metálico no estado de oxidação 2+ e com CO como ligante axial, reorganiza-se com o monômero cujo centro de Ferro apresenta-se no estado de oxidação 3+, reconstituindo o tetrâmero. Tal rearranjo não ocorre quando o trímero encontra-se no estado de oxidação 3+ e o monômero encontra-se ligado ao ligante axial CO (com o centro metálico no estado ferroso ( $\text{Fe(II)}$ )) (Zhu, 1996).

Diversas propriedades de compostos macrocíclicos são dependentes de substituintes no próprio anel macrocíclico, do solvente, da presença de água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) ou íons hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) no meio químico em questão, entre outros aspectos (Manso, 1999). Como muitas vezes tais fatores coexistem, o estudo da repercussão isolada de cada um deles tende a não ser uma tarefa trivial.

## 7. Metaloproteínas

Compostos tais como porfirinas, metaloporfirinas e seus respectivos derivados são exemplos de espécies químicas altamente relevantes em várias áreas de aplicação tecnológica e biotecnológica, cujas propriedades são significativamente alteradas pelas distintas configurações tridimensionais possíveis. Catálise, reações de transferência de elétrons, entre outras, são exemplos de processos químicos explorados em macrociclos. Nesse sentido, é importante destacar o papel dos macrociclos em técnicas terapêuticas, tais como a Terapia Fotodinâmica (TFD) e a Fototerapia. De fato, os macrociclos podem ser aplicados como fotossensibilizadores tanto em sua forma metalada, isto é, como complexos metálicos, como em suas formas não-metaladas (isto é, como “bases livres”).

Metaloproteínas, com especial destaque para o seu sítio metálico e seu entorno químico, constituem um dos principais tópicos da chamada “Química Bioinorgânica”, a qual também é conhecida como “Bioquímica Inorgânica” ou mesmo “Química de Biocoordenação”. Apesar de muitos “íons inorgânicos” apresentarem uma concentração relativamente baixa no meio biológico em relação a outros elementos mais presentes na química orgânica, isto não quer dizer que suas respectivas relevâncias sejam menores, dada à alta relevância e diversos papéis centrais em processos bioquímicos, metabólicos e fisiológicos.

Vale mencionar igualmente as denominadas “clorinas”, cujo interesse acadêmico vem sendo acentuado em função de uma série de aplicações tecnológicas.

Além da relevância especificamente associada a cada um dos seus diversos tipos de empregos, os complexos metálicos tetraazamacrocíclicos, por exemplo, constituem interessantes sistemas modelos de correlação entre influências e restrições eletrônicas. De fato, as conformações espaciais não são apenas características estritamente estéricas, mas amplamente relacionadas a uma gama de propriedades físico-químicas (Walker, 1999; Walker, 2004; Toma, 2000).

A denominada “relação estrutura-atividade” dos macrocíclicos e complexos metálicos macrocíclicos está relacionada a um representativo número de utilizações. Assim sendo, os pesquisadores de áreas interdisciplinares e multidisciplinares correlacionadas a cada uma dessas áreas de interesse podem ter uma série de informações sobre as concretas ações químicas desses compostos, levando em consideração o grande impacto químico e estrutural da flexibilidade do anel e das conformações, muitas vezes coexistentes, dos compostos macrocíclicos.

Destaca-se, a título de ilustração, que uma sutil alteração de raio iônico do cátion ou átomo metálico que atua como

centro de coordenação em compostos metálicos macrocíclicos pode ser suficiente para distorcer o respectivo composto anelar e mudar sua conformação espacial (Jentzen, 1995). Um exemplo disso é o próprio íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) no sítio ativo da hemoglobina (neste caso, pode-se referir à hemoglobina humana propriamente dita ou mesmo a outras hemoglobinas encontradas em diversas espécies distintas e com um número de cadeias polipeptídicas também muito diferenciado), o qual, na configuração alto-spin, com o raio catiônico significativamente aumentado em relação à configuração baixo-spin, não se encontra perfeitamente ajustado, do ponto de vista espacial, dentro da cavidade do anel porfirínico, saindo do plano do anel em direção à histidina proximal (resíduo de aminoácido sobre o qual o complexo  $\text{Fe(II)}$ -porfirina está ligado à cadeia polipeptídica da hemoglobina). Esse movimento tende a produzir uma conformação de cúpula (do inglês, “domed”), que leva a uma significativa alteração da respectiva cadeia proteica. Como a hemoglobina, em termos de estrutura de proteína, apresenta estrutura quaternária, isto é, possui mais de uma (1) cadeia polipeptídica, essa modificação pode alterar o arranjo espacial de outras cadeias polipeptídicas conectadas a essa primeira cadeia peptídica (vide efeito alostérico em hemoproteínas), influenciando, portanto, na disposição espacial de toda a proteína em sua estrutura global.

“Domed” constitui um dos padrões de distorção do anel porfirínico, o qual é típico de um composto de coordenação pentacoordenado. “Saddled”, por sua vez, representa uma espécie de “sela” ou configuração “selada”, na qual dois anéis pirrólicos presentes em um mesmo eixo cartesiano inclinam-se para cima e os outros dois anéis pirrólicos presentes no outro eixo cartesiano inclinam-se para baixo; “Ruffled” seria uma outra configuração espacial bastante comum em compostos do tipo porfirínico, que se caracterizaria por ser uma das mais distorcidas ou onduladas (Walker, 1999).

Por conseguinte, uma leve alteração de raio iônico em função de uma mudança do estado baixo-spin para o estado alto-spin tem impacto decisivo em uma alteração substancial não só do “desenho espacial” de uma proteína alostérica como a hemoglobina, mas igualmente na sua efetiva atuação química e biológica.

Outro aspecto que deve ser considerado diz respeito ao bolsão no qual o complexo metálico macrocíclico se encontra no arranjo tridimensional da metaloproteína como um todo. Em outras palavras, deve-se considerar as condições ambientais do grupo prostético metálico-macrocíclico, uma vez que as características do bolsão influem substancialmente nas disposições possíveis que o macrociclo pode apresentar.

Ademais, outro fator que torna o estudo das configurações possíveis para complexos metálicos macrocíclicos algo não trivial está relacionado à dinâmica espacial dos macrocíclicos. De fato, os estados planares e distorcidos podem constituir um equilíbrio dinâmico e interconversível entre diferentes tipos de conformações. Portanto, os distintos estados de disposição espacial do macrociclo podem representar uma espécie de equilíbrio químico, em que cada espécie pode apresentar propriedades levemente diferenciadas da sua congênera (Ikezaki, 2002a; Ikezaki, 2002b). Tal interconversibilidade pode ser mais ou menos intensa, a depender dos fatores estereoquímico do meio e/ou bolsão. Normalmente, quanto mais distorcido, menor tende a ser a interconversibilidade molecular, pois mais impedido será as vias de modificação espacial do respectivo macrociclo (Cheng, 1997).

## 8. Considerações Finais

A relevância de macrociclos, tanto na forma metalada como na forma não-metalada (base livre), é muito representativa em diferentes áreas de aplicação da Química. Entre os diferentes contextos relevantes, destaca-se o meio biológico e todos os setores que direta ou indiretamente estão relacionados ao ambiente bioquímico. Neste cenário, as conformações espaciais dos macrociclos são decisivas para as suas propriedades físico-químicas, tanto como bases livres, como em complexos metálicos, o que está diretamente relacionado com o potencial, maior ou menor, de distorção de cada anel macrocíclico. O maior aprofundamento das pesquisas e discussões sobre esta correlação é relevante não somente para o entendimento das bases químicas da relação estrutura-atividade de uma grama de compostos, mas, igualmente, para a

compreensão de diversas aplicações, sendo, por conseguinte, tópico de especial importância tanto em termos de ciência fundamental como em se tratando de abordagens inter- e multidisciplinares nos mais variados setores aplicados. Em princípio, seria interessante que trabalhos futuros que tratem de compostos macrocíclicos buscassem descrever as implicações físico-químicas das diferentes disposições estereoquímicas apresentadas por seus arranjos tridimensionais, o que tende a favorecer o entendimento das propriedades reacionais de cada composto.

## Referências

- Cheng, B., Munro, O. Q., Marques, H. M., & Scheidt, W. R. (1997). An Analysis of Porphyrin Molecular Flexibility – Use of Porphyrin Diacids. *Journal of the American Chemical Society*, 119, (44), 10732-42.
- Ikezaki, A., Ikeue, T., & Nakamura, M. (2002b). Electronic Effects of Para-Substituents on the Configuration of Dicyano[Meso-Tetrakis(p-Substituted Phenyl)Porphyrinato]Iron(III) Complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 335, 91-99.
- Ikezaki, A., & Nakamura, M. (2002a). Effects of Solvents on the Electron Configurations of the Low-Spin Dicyano[meso-tetrakis(2,4,6-triethylphenyl)porphyrinato]iron(III) Complex: Importance of the C-H...N Weak Hydrogen Bonding. *Inorganic Chemistry*, 41, (10), 2761-68.
- Jentzen, W., Simpson, M. C., Hobbs, J. D., Song, X., Ema, T., Nelson, N. Y., Medforth, C. J., Smith, K. M., Veyrat, M., Mazzanti, M., Ramasseul, R., Marchon, J.C., Takeuchi, T., Goddard, W. A., & Shelnut, J. A. (1995). Ruffling in Series of Nickel(II) meso-Tetra-substituted Porphyrins as a Model for the Conserved Ruffling of the Heme of Cytochromes c. *Journal of the American Chemical Society*, 117, 11085-97.
- Jianyu, L., & Yuanzong, L. (2004). Interaction of apoHb and various Fe-porphyrins. *Journal of Molecular Catalysis A*, 222, 75-80.
- La Mar, G. N., Toi, H., & Krishnamoorthi, R. (1984). Proton NMR Investigation of the Rate and Mechanism of the Heme Rotation in Sperm Whale Myoglobin: Evidence for Intramolecular Reorientation about a Heme Twofold Axis. *Journal of the American Chemical Society*, 106, 6395-01.
- Larsen, R. W., Nunez, D. J., Macleod, J., Shiemke, A. K., Musser, S. M., Nguyen, H. H., Ondrias, M. R., & Chan, S. I. (1992). Spectroscopic Characterization of Heme A Reconstituted Myoglobin. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 48, 21-31.
- Lindoy, L. F. (1989). *Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press: Cambridge.
- Manso, C. M. C. P., Neri, C. R., Vidoto, E. A., Sacco, H. C., Ciuffi, K. J., & Iwamoto, L. S. (1999). Iamamoto, Y.; Nascimento, O. R.; Serra, O. A. Characterization of Iron(III)porphyrin-hidroxo Complexes in Organic Media through UV-vis and EPR Spectroscopies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 73, 85-92.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2022). Métodos Fototerapêuticos de relevância clínica. *Research, Society and Development*, 11, (5), e51411528589.
- Munro, O. Q., Marques, H. M., Debrunner, P. G., Mohanrao, K., & Scheidt, W. R. (1995). Structural and Molecular Mechanics Studies on Highly Ruffled Low-Spin (Porphinato)iron(III) Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 117, 935-54.
- Nakamura, M., Ikeue, T., Ikezaki, A., Ohgo, Y., & Fujii, H. (1999). Electron Configuration of Ferric Ions in Low-Spin (Dicyano)(meso-tetraarylporphyrinato)iron(III) Complexes. *Inorganic Chemistry*, 38, 3857-62.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book/repositorio.ufsm.br]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica\\_final.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf)
- Santucci, R., Ascoli, F., La Mar, G. N., Pandey, R. K., & Smith, K. M. (1993). Reconstitution of Horse Heart Myoglobin with Hemins Methylated at 6- or 7-positions: a Circular Dichroism Study. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1164, 133-37.
- Schweitzer-Stenner, R., & Bigman, D. (2001). Electronic and Vibronic Contributions to the Band Splitting in Optical Spectra of Heme Proteins. *The Journal of Physical Chemistry B*, 105, 7064-65.
- Sima, J., & Mkanova, J. (1997). Photochemistry of iron(III) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 160, 161-89.
- Stadler, E.; *Estudos de Reatividade de Complexos Macrocíclicos de Ferro(II)*. São Paulo-SP, 143p. Tese (Doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Brasil. 1988.
- Teraoka, J., Yamamoto, N., Matsumoto, Y., Kyogoku, Y., & Sugeta, H. (1996). What Is the Crucial Factor for Vibrational Circular Dichroism in Hemoprotein Ligands? *Journal of the American Chemical Society*, 118, 8875-78.
- Toma, H. E., & Araki, K. (2000). Supramolecular Assemblies of Ruthenium Complexes and Porphyrins. *Coordination Chemistry Reviews*, 196, 307-29.
- Walker, F. A. (1980). Models of the Cytochromes b. 1. Effect of Substituents, Axial Ligand Plane Orientation, and Possible Axial Ligand Bond Strain on the Pyrrole Proton Shifts of a Series of Low-Spin Monosubstituted Tetraphenylporphyrinatoiron(III)-Bisimidazole Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 102, (9), 3254-56.
- Walker, F. A. (1999). Magnetic spectroscopic (EPR, ESEEM, Mössbauer, MCD and NMR) studies of low-spin ferriheme centers and their corresponding heme proteins. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 471-34.

Walker, F. A. (2004). Models of the Bis-Histidine-Ligated Electron-Transferring Cytochromes. Comparative Geometric and Electronic Structure of Low-Spin Ferro- and Ferrihemes. *Chemical Reviews*, 104, (2), 589-15.

Walker, F. A., & Benson, M. (1980). Entropy, Enthalpy, and Side Arm Porphyrins. 1. Thermodynamics of Axial Ligand Competition between 3-picoline and a Series of 3-Pyridil Ligands Covalently Attached to Zinc Tetraphenylporphyrin. *Journal of the American Chemical Society*, 102, 5530-38.

Wolowicz, S., Latos-Graznski, L., Mazzanti, M., & Marchon, J. (1997). Low-Spin Iron(III) Chiroporphyrins: <sup>1</sup>H NMR Studies of Cyanide and Substituted Imidazole Coordination. *Inorganic Chemistry*, 36, 5761-71.

Wolowicz, S., Latos-Graznski, L., Toronto, D., & Marchon, J. (1998). Stabilization of the Less Common (d<sub>xz</sub>,d<sub>yz</sub>)<sup>4</sup>(d<sub>xy</sub>)<sup>1</sup> Iron(III) Porphyrin Ground Electronic State: <sup>1</sup>H NMR Investigations of Iron(III) 5,10,15,20-Tetracyclohexylporphyrin. *Inorganic Chemistry*, 37, (25), 724-32.

Yamamoto, Y., Nakashima, T., Kawano, E., & Chujô, R. (1998). <sup>1</sup>H NMR Investigations of the Influence of the Heme Orientation on Functional Properties of Myoglobin. *Biochimica et Biophysica Acta*, 138, 349-62.

Zhang, H., Simonis, U., & Walker, F. A. (1990). Models of the Cytochrome b. 7. Novel Features in the Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Mono-Ortho-Substituted DiakylamidoTetraphenylporphyrinatoiron(III) Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 112, (16), 6124-26.

Zhu, Y., Ownby, D. W., Riggs, C. K., Nolasco, N. J., Stoops, J. K., & Riggs, A. F. (1996). Assembly of the Gigantic Hemoglobin of the Earthworm *Lumbricus terrestris*. *Journal of Biological Chemistry*, 271, (47), 30007-21.