



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE INORGÂNICA E BIOINORGÂNICA

DEFESA DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO DE ÍONS LANTANÍDEOS COM AGENTES
COMPLEXANTES CROMÓFOROS PARA INVESTIGAÇÃO DE
POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS, CATALÍTICAS E COMO
SONDAS**

DANIEL SILVA CARVALHO DA CUNHA
ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. MARYENE ALVES CAMARGO

BRASÍLIA, DF
2019

DANIEL SILVA CARVALHO DA CUNHA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO DE ÍONS LANTANÍDEOS COM AGENTES
COMPLEXANTES CROMÓFOROS PARA INVESTIGAÇÃO DE
POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS, CATALÍTICAS E COMO
SONDAS**

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. MARYENE ALVES CAMARGO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

BRASÍLIA, DF

2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniel Silva Carvalho da Cunha

“Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons lantanídeos com agentes complexantes cromóforos para investigação de potenciais aplicações biológicas, catalíticas e como sondas”

Dissertação apresentada à banca examinadora como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Ensino de Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) da Universidade de Brasília (UnB).

Aprovada em 8 de agosto de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Maryene Alves Camargo - IQ/UnB
(Presidente)

Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo - UnB
(Membro Titular)

Dr. Viner Sousa Lima - INMETRO
(Membro Titular)

Prof. Dr. Marcello Moreira Santos - IQ/UnB
(Membro Suplente)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por tudo que ele me proporcionou. Em seguida, agradeço a toda minha família, que sempre vai ser minha base para tudo que eu for fazer nessa vida. Agradeço a minha querida mãe Maria José (Lia) e ao meu querido pai José Maria (Zé Maria), que me deram educação, valores, amor e todas essas coisas construíram meu caráter.

Ao meu filho Gustavo, que veio para me dar mais alegria e principalmente, mais força para conquistar as coisas e ainda abrilhantar minha vida. A Stéfany, minha esposa e mãe do Gustavo que me ajudou bastante a conseguir meus objetivos na vida. Sei muito bem o que tudo isso representa na minha vida e que ainda me deu um filho lindo.

À professora Dr. Maryene Alves Camargo, pela excelente orientação no decorrer do mestrado, pelo grande incentivo e conhecimento adquirido nas conversas sobre os resultados da pesquisa e pela paciência em todo esse processo de construção desse trabalho.

À doutoranda Fernanda Sodré, por ter me ajudado bastante com seus conselhos e contribuições, pelos seus ensinamentos de bancada e de escrita.

Ao Augustto Alves, nosso colega do Laboratório Lasib que me ajudou bastante produzindo os sais de lantanídeos (castigo), preparando amostras para análises, montando reações e etc.

Ao Dr. Luis Ramírez, por todo apoio nas análises de FT-IR e grande ajuda na questão dos espectros da dissertação e na configuração dos arquivos.

Ao mestre Michael Lima, por todo apoio na parte da dissertação (gráficos, espectros, imagens etc) e pela grande consideração que temos um ao outro há mais de cinco anos.

Ao mestrando Victor Marques, por todo apoio na pesquisa, tanto na bancada como nas análises dos resultados e também pelos momentos hilários.

Ao doutorando Carlos Martins, pelos ensinamentos de bancada e também nas análises dos resultados.

À Graziella Segóvia (*in memoriam*), por ter me ajudado na pesquisa e também por vários momentos divertidos.

Aos técnicos da CAIQ-UnB (Lenine e Allan) e do laboratório de ensino de físico-química da UnB.

À professora Dr. Claudia Cristina Gatto, por ter aceitado prontamente o convite para participar da comissão examinadora e pelas inúmeras contribuições sugeridas a este trabalho.

Ao professor Dr. Júlio Lemos de Macedo, por ter aceitado prontamente o convite para participar da comissão examinadora e pelas inúmeras contribuições sugeridas a este trabalho, pela realização em conjunto dos testes em catálise e pela paciência e contribuição na discussão de dúvidas e resultados da pesquisa.

À Dra. Jaqueline, por ter se disponibilizado a realizar todos os testes biológicos dos complexos **1-3** e ter sanado todas as dúvidas em questão da parte biológica.

Ao Dr. Adailton João Bortoluzzi, pela realização das análises de DRX de monocristais dos complexos.

À Profa. Dra. Juliana Angeiras Batista da Silva, pela realização dos estudos de modelagem computacional dos complexos **1-3**.

Ao professor Dr. Marcelo Moreira Santos, por ter aceitado prontamente o convite para participar da comissão examinadora e pelas inúmeras contribuições sugeridas a este trabalho.

Aos meus amigos do Laboratório LASIB e de todos colegas do IQ pelo acolhimento e ajuda.

Aos meus amigos, com os quais tenho a felicidade e o privilégio de conviver juntos em Planaltina: Emanuel, Esli e Pedro, pela consideração e parceria, assim como suas famílias.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

À FAPDF pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento desse trabalho.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1 LANTANÍDEOS	2
2.1.1 Principais Características	2
2.1.2 Agentes complexantes cromóforos.....	4
2.2 PRINCIPAIS APLICAÇÕES DOS ÍONS LN.....	9
2.2.1 Estudos dos Lantanídeos em catálise	10
2.2.2 Sondas Luminescentes com íons Ln	12
2.2.3 Agentes de contraste	15
2.2.4 Atividades antitumorais dos íons Ln	16
3 OBJETIVOS.....	17
3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	18
4.1 REAGENTES E SOLVENTES.....	18
4.2 SÍNTESE DOS SAIS DOS LANTANÍDEOS.....	18
4.3 SÍNTESE DE COMPLEXOS DE LN³⁺ COM OS AGENTES COMPLEXANTES CROMÓFOROS	19
4.3.1 Tentativa de síntese de Gd ³⁺ com 2-hidroxi-1,4-naftoquinona	19
4.3.2 Tentativa de síntese de Gd ³⁺ com 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona	19
4.3.3 Síntese dos complexos de Gd ³⁺ com naftaleno -2,3-diol (Complexos 1 e 2)	19
4.3.4 Síntese do complexo de Gd ³⁺ com tropolona (Complexo 3)	20
4.3.5 Síntese dos complexos de Ln ³⁺ com os agentes complexantes maltol e 2,2-bipiridina onde Ln = Gd (Complexo 4), Tb (Complexo 5) ou Eu (Complexo 6)	20
4. 4 CATÁLISE NA ESTERIFICAÇÃO.....	21
4.3.1 Teste catalítico dos complexos 1, 2 e 3.....	21
4.3.1 Teste catalítico do complexo 6	21
4. 5 ESTUDOS DE MODELAGEM COMPUTACIONAL DOS COMPLEXOS 4-6.....	22
4. 6 ENSAIOS DE AVALIAÇÃO CITOTÓXICA DOS COMPLEXOS 4-6.....	22
4.7 METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO	22
4.7.1 Ponto de Fusão – PF	23
4.7.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV.....	23
4.7.3 Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta - visível – UV-Vis.....	23
4.7.4 Estudos de Luminescência	23

4.7.5 Condutividade Molar	23
4.7.6 Difração de Raios-X de monocristal (DRX)	23
4.7.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS	25
5.1.1 Ponto de fusão	25
5.1.2 Espectroscopia no IV	26
5.1.2.1 Espectroscopia no IV dos complexos 1, 2 e 3 e tentativas de sínteses.....	26
5.1.2.2 Espectroscopia no IV dos complexos 4-6 com os agentes complexantes maltol e bipy.....	28
5.1.3 Espectroscopia eletrônica – UV-Vis.....	30
5.1.4 Difração de Raios X de monocristal (DRX).....	32
5.1.4.1 Estruturas cristalinas dos complexos [Ln(maH)(ma)(bipy)(NO ₃) ₂] onde Ln = Gd (Complexo 4); Tb (Complexo 5) ou Eu (Complexo 6).....	34
5.1.5 Condutividade Molar dos complexos 4-6.....	39
5.1.6 Modelagem computacional dos complexos 4-6.....	40
5.2 APLICAÇÃO DOS COMPLEXOS	43
5.2.1 Estudo de catálise.....	43
5.2.1.1 Estudos de catálise dos complexos 1, 2 e 3 na esterificação.....	43
5.2.2.2 Estudos de catálise do complexo 6 na esterificação.....	44
5.2.2 Estudos preliminares de Luminescência	46
5.2.2.1 Estudos de Luminescência do complexo com íon Tb ³⁺ (Complexo 5).....	46
5.2.2.2 Estudos de Luminescência do complexo com íon Eu ³⁺ (Complexo 6)	48
5.2.3 Ensaio de viabilidade celular dos complexos 4-6	51
6 CONCLUSÕES	56
7 PERSPECTIVAS.....	57
8 REFERÊNCIAS.....	58
9 ANEXOS	63
9.1 Dados de espectroscopia no IV e difração de raios-X.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do efeito antena: o estado excitado triplete do ligante (3T) após absorção de luz ultravioleta, a transferência de energia para o íon Ln e sua emissão de energia do visível. ⁶	4.
Figura 2. Estrutura da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (HNQ)	5.
Figura 3. Estrutura do complexo [Ln(Trop) ₃]	5.
Figura 4. Estrutura do Naftaleno – 2,3-diol (NFL)	6.
Figura 5. Estrutura do complexo [Ln(HPD) ₃]	6.
Figura 6. Estrutura da fenantrolina (phen)	7.
Figura 7. Estrutura do complexo [Tb(sal) ₃ phen].....	7.
Figura 8. Estrutura da 2,2-bipiridina	8.
Figura 9. Poliedro de coordenação que representa os complexos de fórmula molecular [Ln(bipy)(dmb) ₃] ₂ bipy	8.
Figura 10. Estrutura da 3-hidroxil-2-metil-4-pirona (maltol)	9.
Figura 11. Estrutura do complexo [Gd(dota)] (à esquerda) e estrutura do complexo do [Gd(dtpa)(H ₂ O)] ²⁻ (à direita)	10.
Figura 12. Equação de química genérica de uma reação de esterificação	11.
Figura 13. Diagrama de Energia do íon Tb ³⁺ (à esquerda) e espectro luminescente do íon Tb ³⁺ (à direita). ^{50,51}	13.
Figura 14. Diagrama de Energia do íon Eu ³⁺ (à esquerda) e o espectro luminescente do íon európio (à direita). ^{14, 52}	13.
Figura 15. Espectros de fluorescência da sonda de Tb ³⁺ e Cu ²⁺ na ausência e presença de sarcosina. ⁵³	14.
Figura 16. Imagens RMN em in vivo do fígado (marcado "L") em um camundongo antes e depois da injeção intravenosa de uma suspensão de amostra do composto de Gd ³⁺ e Dy ³⁺ . ⁵⁵	15
Figura 17. Estruturas dos agentes complexantes utilizados no trabalho.....	25.
Figura 18. Comparação dos espectros no IV dos complexos (4-6) com a 2,2-bipirina (bipy) e do maltol.....	29.
Figura 19. Comparação dos espectros de absorção no UV-Vis dos complexos (4-6) com os agentes complexantes maltol e bipy.....	32.
Figura 20. ORTEP do complexo [Gd(maH)(ma)(Bipy)(NO ₃) ₂].(4).....	34.
Figura 21. ORTEP do complexo [Tb(maH)(ma)(Bipy)(NO ₃) ₂]. (5)	35.
Figura 22. ORTEP do complexo [Eu(maH)(ma)(Bipy)(NO ₃) ₂].(6)	36.
Figura 23. Estrutura do poliedro de coordenação para os complexos 4-6	39.
Figura 24. Imagem das sobreposições que minimizam as distâncias entre os átomos correspondentes para o cálculo do RMSD entre as estruturas do complexo [Eu(maH)(ma)(bipy)(NO ₃) ₂].....	41.

Figura 25. Gráfico da energia relativa (kJ/mol) (a) e da energia de Gibbs relativa (b) ao longo da coordenada de reação que leva à dissociação do ligante NO_3^- no complexo $[\text{Eu}(\text{maH})(\text{ma})(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]$	42.
Figura 26. Equação química de esterificação a partir do ácido acético e do álcool benzílico	43..
Figura 27. Equação química de esterificação a partir do ácido oleico e do metanol.....	44.
Figura 28. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produtos da esterificação do teste realizado com o complexo 6	45.
Figura 29. Espectro de excitação do complexo de Tb (5) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{em}}=544\text{nm}$	46.
Figura 30. Espectro de emissão do complexo de Tb (5) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{ex}}=314\text{nm}$	47.
Figura 31. Espectro de excitação do complexode Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{em}} =617\text{nm}$	48.
Figura 32. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{ex}}=310\text{nm}$	49.
Figura 33. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{ex}}=344\text{nm}$	49.
Figura 34. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{ex}}=396\text{nm}$	50.
Figura 35. Esquema representacional da redutase mitocondrial que envolve as espécies MTT e formazan. ⁹⁴	51.
Figura 36. Avaliação da citotoxicidade dos complexos 4-6 dissolvidos em água e diluídos em meio de cultura em células NIH-3T3 e MCF7 , pelo método de MTT, após 24h de exposição.....	52.
Figura 37. Avaliação da citotoxicidade do complexo 3 dissolvido em DMSO e diluído em meio de cultura em células FIBROH , MDA-MB231 e MCF7 pelo método de MTT, após 24h de exposição	53.
Figura 38. Avaliação da citotoxicidade do complexo 6 dissolvido em DMSO e diluído em meio de cultura em células FIBROH , MDA-MB231 e MCF7 pelo método de MTT, após 72h de exposição	54.
Figura 39. Comparação entre as três linhagens celulares com os resultados representando a média da triplicata de cada concentração testada; tendo como 100% as células expostas apenas ao meio de cultura suplementado	55.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Configurações eletrônicas dos lantanídeos e seus respectivos valores de número atômico.....	2.
Tabela 2. Marca e pureza dos reagentes e solventes.....	19.
Tabela 3. Valores de ponto de fusão (°C) dos agentes complexantes maltol e 2,2-bipiridina e dos complexos 4-6	26.
Tabela 4. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para os complexos de 4 a 6 comparadas aos agentes complexantes livres maltol e bipy. (cm^{-1} , dispersos em KBr)..	28.
Tabela 5. Máximo das principais bandas de absorção eletrônica dos complexos de 4 a 6 comparada aos agentes complexantes livres, em comprimento de onda (nm).	31.
Tabela 6. Dados cristalográficos dos complexos 4, 5 e 6	33.
Tabela 7. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo $[\text{Gd}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (4).	35.
Tabela 8. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo $[\text{Tb}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (5).	36.
Tabela 9. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo $[\text{Eu}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (6).	37.
Tabela 10. Comprimentos (Å) de ligação selecionados para Ln-O(24) e Ln-O(34).	37.
Tabela 11. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) de Hidrogênio para os complexos 4, 5 e 6 ..	38.
Tabela 12. Comprimentos (Å) de ligação selecionados para Ln-N(24) e Ln-N(34).	38.
Tabela 13. Condutividades molares (Λ_M) obtidas para soluções dos complexos $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em metanol a temperatura de 25°C.	39.
Tabela 14. Desvio médio quadrático (Å) com relação à estrutura obtida por cristalografia de raios-X do complexo 3 calculado para as estruturas obtidas com diferentes níveis de teoria.	41.
Tabela 15. Estruturas enumeradas: ácido oleico e metil oleato.....	45.
Tabela 16. Posicionamento dos máximos (nm) observados no espectro de emissão do complexo de Tb^{3+} (5) à temperatura ambiente.....	47.
Tabela 17. Posicionamento dos máximos (nm) observados nos espectros de emissão do complexo de Eu^{3+} (6) à temperatura ambiente.....	50.
Tabela 18. Linhagens celulares nos testes de viabilidade celular (MTT) para os complexos 4-6	51.

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

SIGLA	Significado
Δ	Deformação angular (IV)
ν	Vibração de estiramento
AO	Ácido oleico
BE	Brometo de etídio
Bipy	2,2-bipiridina
Complexo 1	Complexo de Bipy e NFD com Gd^{3+}
Complexo 2	Complexo de Bipy e NFD com Gd^{3+}
Complexo 3	Complexo de Trop e Fen com Gd^{3+}
Complexo 4	$[Gd(maH)(ma)(bipy)(NO_3)_2]$
Complexo 5	$[Tb(maH)(ma)(bipy)(NO_3)_2]$
Complexo 6	$[Eu(maH)(ma)(bipy)(NO_3)_2]$
CAIQ	Central analítica do Instituto de Química
$CDCl_3$	Clofórmio deuterado
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
DS	Dodecilsulfato
DMCL	Dispositivos moleculares conversores de luz
DMSO	Dimetilsufóxido
DOTA	Ácido 1,4,7,10 – tetrazaciclododecano – 1,4,7,10 – tetracético
DRX	Difração de raios X
DTPA	2- [Bis [2-[bis(carboximetil)amino] etil] amino] acético
Éster 1	Acetato de benzila
Éster 2	Metil oleato
Et_3N	Trietilamina
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FIBROH	Fibroblastos humano
FT-IR	Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho
HNQ	2-hidroxi-1,4- naftoquinona

HPD	1,2-dimetil -3-hidroxipiridin-4-ona
Ma	Maltol desprotonado
MaH	Maltol protonado
IC₅₀	Concentração inibitória mínima necessária para matar 50% das células
ICP-MS	Espectroscopia de massa com plasma indutivamente acoplado
IQ-UnB	Instituto de Química da Universidade de Brasília
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de potássio
LMCT	Transferência de carga Ligante-Metal
Ln	Lantanídeo
LMCT	Transferência de carga ligante metal
Ma	Maltol despronado
MaH	Maltol protonado
MCF7	Carcinoma mamário humano
MDA-MB231	Carcinoma mamário humano
MO	Metil Oleato
MOF	Redes metalorgânicas
MRI	Imagem por ressonância magnética
MTT	3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio
NC	Número de coordenação
NFD	Naftanelo -2,3-diol
NIH-3T3	Fibroblastos murino
OEP	Agente complexante derivado da porfirina
Phen	Fenantrolina
PF	Ponto de Fusão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear com núcleo de carbono
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear com núcleo de hidrogênio
RMSD	Desvio padrão médio quadrático

TA	Temperatura ambiente
Tb	Térbio
TG	Termogravimetria
TR	Terras raras
Trop	Tropolona
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta visível

RESUMO

Os íons lantanídeos (Ln^{3+}) possuem propriedades físicas, químicas, espectroscópicas e magnéticas particulares, as quais lhes proporcionam um amplo potencial de aplicação, como por exemplo: agentes de contraste, agentes antitumorais, catálise, sondas luminescentes, entre outras. Nas sondas luminescentes, os íons Ln^{3+} quando coordenados a agentes complexantes cromóforos podem intensificar suas propriedades luminescentes pelo efeito antena. A etapa inicial desse trabalho consistiu na síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons Ln^{3+} obtidos a partir de agentes complexantes cromóforos (2-hidroxi-1,4-naftoquinona; tropolona; naftaleno – 2,3-diol; 1,2-dimetil -3-hidroxi-4-piridinona; fenatrolina; 2,2-bipiridina e maltol) com potenciais aplicações em catálise e em sistemas biológicos. Primeiramente, foram sintetizados três novos complexos de Gd^{3+} (**1**, **2** e **3**), os quais foram testados como catalisadores heterogêneos numa reação de esterificação, obtendo baixos valores de conversão dos reagentes (ácido acético e álcool benzílico) no produto desejado (acetato de benzila). Foram sintetizados ainda nesse trabalho três complexos inéditos, constituídos dos ligantes maltol (maH) e 2,2-bipiridina (bipy) com os íons: Gd^{3+} (**4**), Tb^{3+} (**5**) e Eu^{3+} (**6**). Os complexos foram caracterizados por PF, espectroscopias no IV e UV-Vis e DRX de monocristal. Diante dessas análises foi possível obter as estruturas moleculares dos complexos **4-6**, referindo-se a três complexos mononucleares isoestruturais, constituídos por um ligante 2,2-bipiridina (coordenado de maneira bidentada) e duas espécies do ligante maltol (fenol e fenolato) coordenadas de maneira diferentes ao centro metálico (monodentada e bidentada, respectivamente), além de dois nitratos coordenados de maneira bidentada ao centro metálico, gerando a fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{maH})(\text{ma})(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]$. Estudos preliminares de modelagem computacional dos complexos isolados e no vácuo mostraram uma barreira de ativação relativamente alta para a provável descoordenação de um ligante nitrato no complexo. O complexo **6** foi testado como catalisador numa reação de esterificação a partir do ácido oleico e metanol, visando o produto final metil oleato. Tal reação obteve uma taxa de conversão relativamente alta de 75%. Os estudos preliminares de luminescência dos complexos **5** e **6**, realizados por meio da espectroscopia de excitação e emissão em solução, demonstraram o efeito antena dos ligantes e revelou o potencial uso desses complexos como sondas luminescentes. Os ensaios de viabilidade celular dos complexos **4-6**, mais especificamente do complexo **6**, foram realizados e a partir desse estudo de citotoxicidade, observou-se que o complexo **6** se demonstrou citotóxico com especificidade à linhagem celular tumoral MDA-MB231, dissolvido em DMSO com um período de incubação de 72 horas.

ABSTRACT

Lanthanide ions (Ln^{3+}) have particular physical, chemical, spectroscopic and magnetic properties, which provide them a wide application potential, such as: contrast agents, antitumor agents, catalysis, luminescent sensors and others. In the luminescent probes, the Ln^{3+} ions, when coordinated to chromophores complexing agents, can intensify their luminescent properties by the antenna effect. The initial step of this work consisted in the synthesis and characterization of new coordination compounds of Ln^{3+} ions obtained from chromophores complexing agents (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, tropolone, naphthalene-2,3-diol, 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone, phenatrolone, 2,2-bipyridine and maltol) with potential applications in catalysis and in biological systems. First, three new Gd^{3+} complexes (**1**, **2** and **3**) were synthesized and tested as heterogeneous catalysts in an esterification reaction, obtaining low conversion values of the reactants (acetic acid and benzyl alcohol) into the desirable product (benzyl acetate). Additionally, three novel complexes consisting of maltol (maH) and 2,2-bipyridine (bipy) ligands with Gd^{3+} (**4**), Tb^{3+} (**5**) and Eu^{3+} (**6**) ions were synthesized in this work. The complexes were characterized by MP, IR and UV-Vis spectroscopies and monocrystal XRD. Considering the analyzes of the complexes **4-6**, it was possible to obtain the molecular structures of those complexes, which are mononuclear isostructural complexes consisting of a bidentate ligand (2,2-bipyridine) and two maltol ligand species (phenol and phenolate) coordinated differently to the metal center (monodentate and bidentate, respectively). Also, two nitrates coordinated in a bidentate form to the metallic center, generating the molecular formula: $[\text{Ln}(\text{maH})(\text{ma})(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]$. Preliminary computational modeling studies of the isolated complexes and in vacuum have shown a relatively high activation barrier for the probable incoordination of a nitrate ligand in the complex. Complex **6** was tested as a catalyst in an esterification reaction from oleic acid and methanol, targeting the methyl oleate final product. Such reaction achieved a relatively high conversion rate of 75%. Preliminary luminescence studies of complexes **5** and **6**, performed by excitation and emission spectroscopy in solution, demonstrated the antenna effect of the ligands and revealed the potential use of these complexes as luminescent probes. Cell viability assays of complexes **4-6**, with more emphasis in complex **6**, were performed and showed complex **6** to be cytotoxic with specificity to the MDA-MB231 tumor cell line, when dissolved in DMSO with an incubation period of 72 hours.

1 INTRODUÇÃO

Os íons lantanídeos (Ln^{3+}) possuem propriedades físicas, químicas, espectroscópicas e magnéticas particulares, as quais lhes proporcionam um amplo potencial de aplicação, como por exemplo: agentes antitumorais¹, agentes de contraste², catálise³, sondas luminescentes⁴ etc. Os lantanídeos (Ln) são frequentemente usados juntamente com moléculas orgânicas para produção de complexos luminescentes, atuando como componentes emissores de luz. Mesmo com o termo associado Terras Raras (TR), isto devido à dificuldade de separação dos seus óxidos. Os complexos luminescentes de lantanídeos têm diversas aplicações, uma delas em diagnóstico médico, onde eles detectam pequenas porções de biomoléculas.⁵

Os íons lantanídeos conduzem substituições isomórficas com os íons de Ca^{2+} . A capacidade dos íons Ln^{3+} em substituir os íons Ca^{2+} de uma maneira particular acaba resultando em similaridades químicas e isto aumenta a aplicabilidade dos íons Ln^{3+} em sistemas biológicos.^{5,6}

Como os lantanídeos possuem baixos valores de coeficiente de absorção molar, os métodos de produção de compostos de coordenação com grupos cromóforos são aplicados a fim de superar essa característica, sendo que esses agentes complexantes cromóforos absorvem facilmente a energia e acabam auxiliando a luminescência dos complexos de lantanídeos através da transferência de energia do estado triplete do ligante para os estados emissores dos íons lantanídeos. Esse processo é denominado efeito antena.^{5,7}

Entre vários materiais, os complexos de coordenação de lantanídeos desempenham uma função importante no diagnóstico e na terapia do câncer. As propriedades paramagnéticas dos lantanídeos e de seus complexos oferecem a estes metais uma aplicação como agentes de contraste em imagem por ressonância magnética, e sequencialmente, os estudos e as aplicações dos íons Ln^{3+} cresceram muito no âmbito biológico. Existem muitos agentes complexantes que formam complexos de coordenação com os íons Ln^{3+} a fim de investigar estudos biológicos, físicos e químicos dos íons Ln^{3+} .⁸

O agente complexante 3-hidroxi-2-metil-4-pirona é um tipo de composto que se enquadra nas características de ligantes que possam se coordenar com os Ln^{3+} . Esse agente complexante também é conhecido pelo nome maltol, e na sua forma desprotonada (fenolato) possui sítios de coordenação com átomos de oxigênio, ou seja, átomos duros como átomos doadores, podendo propiciar a estabilização aos seus compostos de coordenação, como os íons lantanídeos.⁹

Diante do exposto esse trabalho tem como intuito o estudo da síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons lantanídeos com agentes complexantes cromóforos para investigação de potenciais aplicações biológicas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 LANTANÍDEOS

2.1.1 Principais Características

Os lantanídeos são metais de transição interna da tabela periódica situados no bloco *f* e seus valores de número atômico vão de 57 até 70. Devido à dificuldade em separá-los de seus respectivos óxidos entre si, também são conhecidos como terras raras (TR). Em geral, as terras raras estão realmente longe de serem raras, mesmo o mais escasso, o Túlio (Tm) é um elemento mais comum do que Bismuto (Bi), Cádmio (Cd), Mercúrio (Hg) ou Selênio (Se), por exemplo.¹⁰ Ao total, os lantanídeos (Ln) são formados por 14 elementos (La-Lu) e se assemelham tanto às suas propriedades químicas e físicas, particularmente aos seus estados de oxidação.⁶

A semelhança em seus estados de oxidação é explicada pela configuração eletrônica dos átomos e seus íons respectivos (**Tabela 1**), que geralmente ocorrem em seu estado trivalente Ln^{3+} ($[\text{Xe}] 4f^n$, $n = 0-14$) em soluções aquosas.

Tabela 1. Configurações eletrônicas dos lantanídeos e seus respectivos valores de número atômico.

Elemento	Número Atômico	Configuração eletrônica de Ln	Configuração eletrônica de Ln^{3+}
Lantânio (La)	57	$[\text{Xe}] 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^0$
Cério (Ce)	58	$[\text{Xe}] 4f^1 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^1$
Praseodímio (Pr)	59	$[\text{Xe}] 4f^3 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^2$
Neodímio (Nd)	60	$[\text{Xe}] 4f^4 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^3$
Promécio (Pm)	61	$[\text{Xe}] 4f^5 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^4$
Samário (Sm)	62	$[\text{Xe}] 4f^6 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^5$
Európio (Eu)	63	$[\text{Xe}] 4f^7 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^6$
Gadolínio (Gd)	64	$[\text{Xe}] 4f^7 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^7$
Térbio (Tb)	65	$[\text{Xe}] 4f^9 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^8$
Disprósio (Dy)	66	$[\text{Xe}] 4f^{10} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^9$
Hólmio (Ho)	67	$[\text{Xe}] 4f^{11} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{10}$
Érbio (Er)	68	$[\text{Xe}] 4f^{12} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{11}$
Túlio (Tm)	69	$[\text{Xe}] 4f^{13} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{12}$
Ítérbio (Yb)	70	$[\text{Xe}] 4f^{14} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{13}$
Lutécio (Lu)	71	$[\text{Xe}] 4f^{14} 6s^2 5d^1$	$[\text{Xe}] 4f^{14}$

Os elétrons de valência dos íons Ln^{3+} estão situados nos orbitais f , porém devido ao alto efeito de penetração dos orbitais f , seus elétrons são blindados pelos elétrons dos orbitais preenchidos mais internos $5p$ e $5s$, resultando em propriedades espectroscópicas especiais.^{5,11} Dessa maneira, os íons Ln^{3+} apresentam linhas de emissão estreita, principalmente no visível e faixas infravermelhas próximas. Vale salientar também que os lantanídeos apresentam acoplamento spin-orbita. Este acoplamento é relacionado aos momentos angulares orbital e de spin, quando a repulsão coulombiana é de mesma magnitude da interação spin-órbita.^{6,12,13}

Em termos de ligação química, os elétrons $4f$ dos íons Ln^{3+} pouco contribuem para formar as ligações com os agentes complexantes, resultando em características ligações iônicas. Esta ausência de uma interação significativa entre os orbitais $4f$ e orbitais do ligante minimiza os efeitos de energia de estabilização do campo ligante.¹³ Logo, os compostos de coordenação com os íons Ln^{3+} apresentam caráter predominantemente iônico. Os lantanídeos são considerados ácidos duros e, a partir da Teoria de Pearson, apresentam sua preferência em ligação com bases duras que contêm nitrogênio e oxigênio nos sítios de coordenação. Essa característica resulta no alto poderio dos lantanídeos em coordenar com a água, carboxilatos, dicetonatos, sulfóxidos, aminas aromáticas bidentadas e derivados N-óxido, por exemplo. Os baixos níveis de energia de estabilização do campo ligante promovem a alta flexibilidade na geometria de seus compostos e números de coordenação (NC) altos que variam de 3 a 12 no estado sólido e geralmente são determinados pelo raio iônico do metal e também pelos requisitos estéricos dos agentes complexantes. Os números de coordenação mais comum para espécies com íons lantanídeos são 8 e 9.^{14,15}

Algumas similaridades químicas entre os íons lantanídeos e os íons Ca^{2+} conduzem substituições isomórficas entre esses íons. Essa característica dos Ln^{3+} é importante, pois em sistemas biológicos, há uma elevada presença de íons Ca^{2+} . Por exemplo, a densidade óssea é composta pela hidroxiapatita, componente formado por íons Ca^{2+} , e a degradação óssea é um processo em que há perda de minerais, inclusive perda efetiva de hidroxiapatita. Diante dessa situação, os Ln^{3+} podem apresentar efeito inibitório contra a degradação óssea alterando o ciclo ósseo.¹⁶ Porém, não se deve assumir que cada sítio de ligação do Ln^{3+} é necessariamente um local de ligação para Ca^{2+} , ou qualquer outro íon metálico, em condições fisiológicas.⁶

Certos íons Ln^{3+} apresentam importantes propriedades luminescentes, porém como o coeficiente de absorção molar dos íons Ln^{3+} é baixo, na região do ultravioleta (UV) e visível, a luminescência dos íons lantanídeos livres é relativamente baixa.¹⁷ Mesmo quando os compostos de íons lantanídeos apresentam bom rendimento quântico, a excitação direta dos Ln^{3+} raramente produz materiais altamente luminescentes.⁶ Para superar essa característica dos lantanídeos, utiliza-se o mecanismo de transferência de energia por meio de compostos de coordenação com agentes complexantes cromóforos. Neste caso, os agentes complexantes cromóforos, com seus altos coeficientes de absorvitividade molar, absorvem energia e depois transferem para o Ln^{3+} , que assim pode emitir eficientemente a sua luminescência. Este mecanismo de transferência de energia é denominado de efeito antena.^{6, 14}

O efeito antena (**figura 1**) é explicado, primeiramente, pela absorção de energia pelo ligante cromóforo. Com isso, o ligante passa para seus estados excitados: singleto e tripleto. Desta forma, geralmente o estado excitado tripleto do ligante transfere energia para um ou vários estados excitados do íon metálico e, finalmente, o íon metálico emite luz. Para garantir uma transferência de energia eficiente, é desejável uma curta distância entre o sensibilizador e o íon lantanídeo.¹⁸ Os grupos de sensibilizadores são constituídos de agentes complexantes cromóforos que possuem coeficientes de absorvidade molar elevados e são formados por ligações π conjugadas.^{6,15}

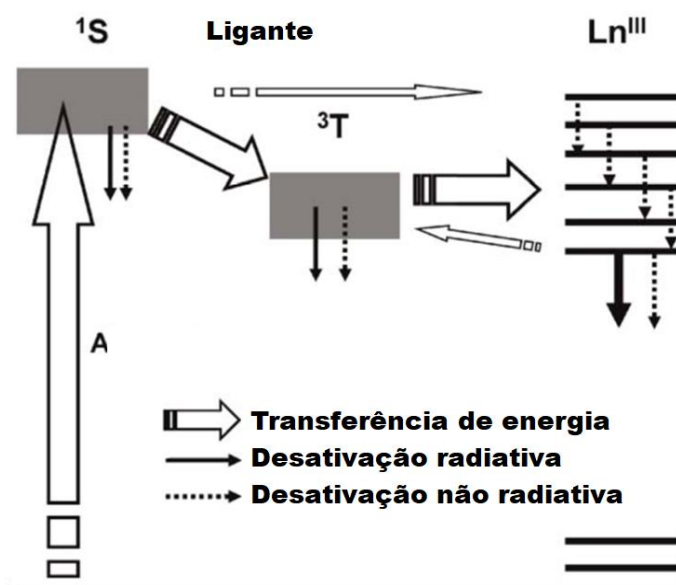


Figura 1. Representação do efeito antena: o estado excitado tripleto do ligante (3T) após absorção de luz ultravioleta, a transferência de energia para o íon Ln^{3+} e sua emissão de energia na região do visível.⁶

2.1.2 Agentes complexantes cromóforos

Neste tópico são abordados especificamente os agentes complexantes cromóforos utilizados no presente trabalho, os quais foram: 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (hnq), naftaleno-2,3-diol (ndf), 1,2-dimetil-3-hidroxipiridin-4-ona (hpd), 3-hidroxil-2-metil-4-pirona (maltol), fenantrolina (phen), 2,2-bipiridina (bipy) e Tropolona.

Esses agentes complexantes foram escolhidos para a pesquisa com base na teoria de Pearson, em que a maioria desses agentes complexantes selecionados são bases duras, sendo assim adequados para a coordenação com os ácidos duros de Lewis como é o caso dos íons Ln^{3+} . Além disso, todos os agentes complexantes usados apresentam altos coeficientes de absorção

molar, devido à presença de grupos com ligações duplas conjugadas em suas estruturas (transições $\pi-\pi^*$), caracterizando-os como agentes complexantes cromóforos.

O ligante 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (**Figura 2**) é conhecido de maneira geral por formar complexos estáveis com metais de transição. Salvatore Genovese e colaboradores¹⁹ desenvolveram complexos com este ligante e três íons lantanídeos (Lantânio, Gadolínio e Itérbio). Os complexos obtidos pelos pesquisadores foram submetidos a testes de citotoxicidade, porém nenhum deles apresentou uma atividade citotóxica superior à referência lawsone (agente complexante 2-hidroxi-1,4-naftoquinona).

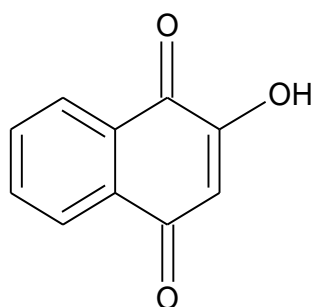


Figura 2. Estrutura da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (HNQ).

Santos e colaboradores²⁰ desenvolveram complexos de lantanídeos com o agente complexante tropolona (Trop) os quais foram caracterizados por espectroscopia vibracional no infravermelho e Raman, análise elementar de CHN e análise de difração de raios X de pó. Diante dos resultados, concluíram que os complexos desenvolvidos eram isoestruturais e apresentavam a fórmula molecular $[Ln(Trop)_3]$ cuja estrutura é representada na **Figura 3**. Os íons lantanídeos usados foram Európio, Gadolínio e Térbio. A luminescência característica dos íons Eu^{3+} e Tb^{3+} não foi observada em seus respectivos complexos. A partir do complexo de Gd^{3+} , observaram que os níveis de energia dos estados tripleto do ligante tropolona estavam abaixo dos níveis de energia dos estados emissores dos íons lantanídeos, o que auxilia na explicação da ausência de luminescência nos complexos isoestruturais com os íons Eu^{3+} e Tb^{3+} estudados. Entretanto, tal agente complexante demonstrou eficiência na coordenação a esses íons Ln^{3+} .

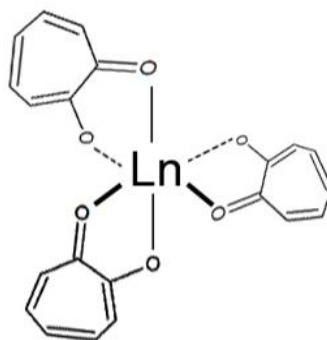


Figura 3. Estrutura do complexo $[Ln(Trop)_3]$.

Alexandropoulos e colaboradores²¹ produziram compostos de lantanídeos com os agentes complexantes naftaleno – 2,3-diol (**Figura 4**) e tetraetilamônio. Este trabalho tinha como objetivo investigar as características magnéticas de complexos de Ln mono ou binucleares, bem como, suas propriedades luminescentes. Os íons lantanídeos utilizados foram: Európio, Gadolínio, Térbio e Disprósio. Os compostos obtidos se apresentaram na forma de *clusters* com a fórmula molecular $(Et_4N)_4[Ln_8O-(nfd)_8(NO_3)_{10}(H_2O)_2]$. Diante dos resultados de análise dos complexos, concluíram que o ligante naftaleno – 2,3-diol estava na forma de ligante em ponte no *cluster*. Concluíram também que esse ligante é capaz de formar materiais opticamente ativos quando coordenados a íons Ln^{3+} .

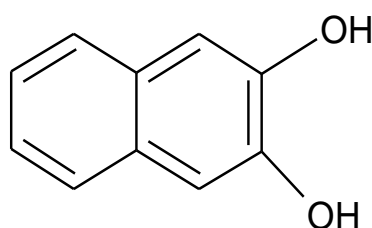


Figura 4. Estrutura do naftaleno – 2,3-diol (nfd).

Mawani e colaboradores¹⁶ utilizaram complexos de lantanídeos com o agente complexante 1,2-dimetil -3-hidroxi-4-piridinona (hpd) previamente desenvolvidos²². O objetivo era desenvolver um fármaco de lantanídeo oralmente ativo no tratamento da osteoporose. Os pesquisadores sintetizaram complexos com vários agentes complexantes, inclusive o 1,2-dimetil -3-hidroxi-4-piridinona (hpd), usando os íons lantanídeos La^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} e Lu^{3+} e verificaram que o hpd auxiliou a absorção dos lantanídeos nos tipos de células testadas: MG-63 (Osteossarcoma ósseo humano). O complexo de fórmula molecular $[Ln(hpd)_3]$, cuja estrutura está representada na **Figura 5**, demonstrou baixa toxicidade *in vitro*, porém, os testes de citotoxicidade demonstraram que este composto tem solubilidade limitada, o que dificulta a sua administração nos testes *in vitro* e *in vivo*.

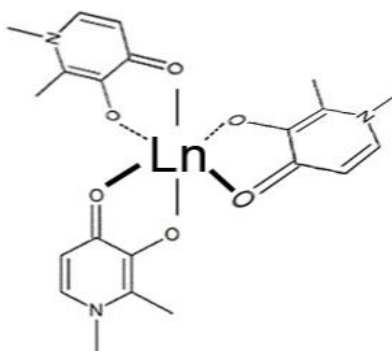


Figura 5. Estrutura do complexo $[Ln(hpd)_3]$.

A fenantrolina (**Figura 6**) é um composto heterocíclico contendo em sua estrutura a α,α -diamina ($-N=C-C=N-$), sendo assim um ligante nitrogenado. Os agentes complexantes que contêm nitrogênio em sua estrutura têm amplas aplicações na formação de complexos estáveis com íons

metálicos, e até por isso, a fenantrolina também é conhecida como ligante do grupo funcional ferroína, isto devido à alta estabilidade em complexos com íons Fe^{2+} .²³ Segundo a teoria de Pearson, a fenantrolina é uma base de fronteira com nitrogênios em seus sítios de coordenação, e os Ln^{3+} como ácidos duros se coordenam com esse ligante, formando complexos.²⁴ Vários complexos de Ln^{3+} já foram sintetizados com fenantrolina.^{25, 26, 27}

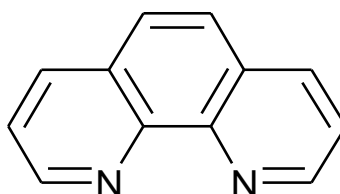


Figura 6. Estrutura da fenantrolina (phen).

Por exemplo, Gagandeep Kaur e colaboradores²⁸ desenvolveram complexos de Térbio com os agentes complexantes cromóforos fenantrolina e ácido salicílico (sal), com intuito de estudar a luminescência desses compostos. Diante dos estudos de caracterização por espectroscopia no IV e difração de raios X de pó, propuseram a fórmula molecular do complexo: $[\text{Tb}(\text{sal})_3\text{phen}]$ (**Figura 7**). Os estudos de luminescência demonstraram um aumento na intensidade da luminescência do íon Tb^{3+} no complexo em comparação com íon Tb^{3+} no sal TbCl_3 . Este fato advém da eficiência do processo de transferência de energia dos estados excitados dos agentes complexantes para o íon Tb^{3+} no complexo.

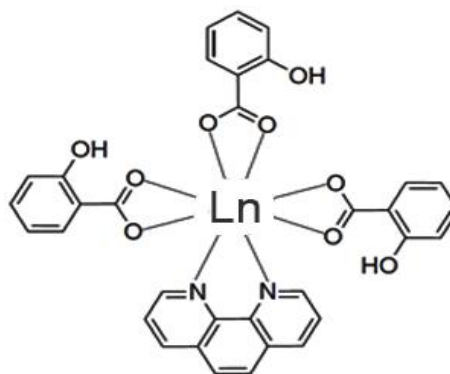


Figura 7. Estrutura do complexo $[\text{Tb}(\text{sal})_3\text{phen}]$.

Bin Yue e colaboradores²⁹ sintetizaram doze complexos de Ln com fenantrolina e ácido salicílico (variando os metais) com intuito de investigar as interações entre fitas de DNA e os complexos obtidos. Os complexos foram caracterizados por espectroscopia no IV, espectroscopia no UV e termogravimetria, apresentando a fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{sal})_3\text{phen}]$. Estudos de fluorescência com DNA demonstraram que os complexos de lantanídeos com menor raio (complexos de Tm^{3+} , Yb^{3+} e Lu^{3+}) interagiram melhor com as fitas de DNA substituindo a sonda luminescente BE previamente

ligada ao DNA. Todos os complexos exibiram efeito inibitório mais forte sobre *Escherichia coli* quando comparado aos agentes complexantes.

He-Rui Wen e colaboradores³⁰ produziram 10 complexos de lantanídeos com dois agentes complexantes cromóforos: fenantrolina e um derivado de um carboxilato quiral. Os complexos foram caracterizados por DRX de monocristal, análise elementar e espectroscopia de IV, onde demonstraram ser isoestruturais. Somente os complexos de Eu^{3+} , Tb^{3+} e Dy^{3+} apresentaram intensas emissões de fluorescência e altos rendimentos quânticos.

Assim como a fenantrolina, a 2,2-bipiridina (**Figura 8**) também é um composto heterocíclico contendo em sua estrutura a α,α -diamina (-N=C-C=N-) representando um ligante bidentado.²⁴ Vários complexos de Ln^{3+} com 2,2-bipiridina já foram sintetizados e descritos na literatura.^{31,32,33}

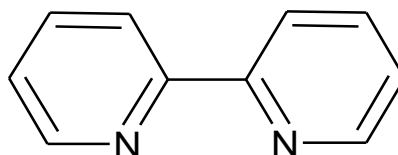


Figura 8. Estrutura da 2,2-Bipiridina (bipy).

Jin Cheng-Wei e colaboradores³⁴ desenvolveram complexos binucleares de íons Ln^{3+} com os agentes complexantes 2,2-bipiridina e ácido 3,4-dimetil benzóico (DMB) tendo como finalidade os estudos de suas propriedades termodinâmicas. Os lantanídeos utilizados foram o térbio e o disprósio, cujos complexos foram analisados por espectroscopia no IV e DRX de pó, obtendo a fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{bipy})(\text{dmb})_3]_2\text{bipy}$. A **Figura 9** representa o poliedro de coordenação dos complexos obtidos neste trabalho. Nos estudos de luminescência, os complexos demonstraram emissões características de Tb^{3+} e Dy^{3+} . Outra característica que os pesquisadores observaram foi que os complexos produzidos tiveram alta estabilidade térmica a partir de análises de TG em atmosfera de N_2 gasoso.

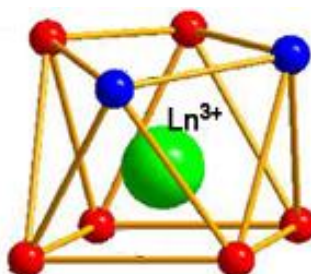


Figura 9. Poliedro de coordenação que representa os complexos de fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{bipy})(\text{dmb})_3]_2\text{bipy}$, sendo bolas verdes representam os íons Tb^{3+} e Dy^{3+} , as bolas vermelhas representam os átomos de oxigênio do ligante DMB e as bolas azuis representam os átomos de nitrogênio da Bipy .

Dutt e colaboradores³⁵ realizaram sínteses e estudos de complexos de íons Ln^{3+} com o ligante 3-hidroxil-2-metil-4-pirona (**Figura 10**), também conhecido como maltol, com o objetivo de relatar as constantes de formação dos complexos de lantanídeos com esse ligante em meio aquoso. Foram utilizados 10 íons Ln^{3+} diferentes para os estudos e os complexos de Ln^{3+} com maltol exibiram valores de constantes de formação similares encontrados para complexos de terras raras com agentes complexantes derivados de acetil acetona.

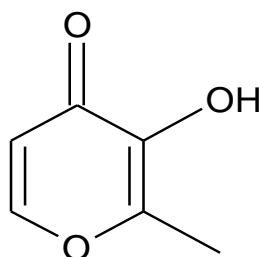


Figura 10. Estrutura da 3-hidroxil-2-metil-4-pirona (maltol).

Barta e colaboradores³⁶ desenvolveram complexos de Ln^{3+} (La^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} , Gd^{3+} e Yb^{3+}) com o ligante maltol e seus derivados. O intuito dos pesquisadores foi produzir complexos de Ln^{3+} com potenciais aplicações biológicas, mais especificadamente nos estudos de citotoxicidade e captação celular em células caco-2 e em hidroxiapatita *in vitro*. Os complexos foram caracterizados por análise elementar CHN, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e espectroscopia no IV. Nos estudos biológicos, os complexos apresentaram valores de IC_{50} pelo menos seis vezes maiores do que o composto de referência cis-platina, além de apresentarem resultados similares em estudos de interação com a hidroxiapatita e valores de coeficiente de permeabilidade quando comparados ao composto de referência $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3]$, também conhecido como fosrenol.

Naseri e colaboradores³⁷ desenvolveram um complexo de Sm^{3+} com o ligante maltol com objetivo de estudar a biodistribuição e o tempo de meia-vida desse composto. O complexo de Sm^{3+} com maltol foi testado em órgãos de ratos, tais como: fígado, intestino e coração; e demonstrou uma biodistribuição maior do que o composto SmCl_3 . Realizaram também testes de tempo de meia-vida desses dois compostos nesses órgãos específicos de ratos e, concluíram que o complexo de Sm^{3+} com maltol apresentou tempo de meia-vida maior do que o do SmCl_3 em alguns órgãos testados.

2.2 Principais aplicações dos complexos de íons lantanídeos

Os lantanídeos apresentam diversas aplicações, tais como: agentes de contraste, agentes antitumorais, catálise, ímãs permanentes, sensores luminescentes, polimentos, entre outras. Por exemplo, os agentes de contraste são compostos químicos que promovem mudanças marcantes nas taxas de relaxamento dos prótons de tecido e são classificados como: positivos e negativos. Os íons de Gadolínio (Gd^{3+}) são muito utilizados como agentes de contraste positivos, os quais formam

complexos paramagnéticos. Estes afetam a taxa de relaxamento do átomo de H da molécula de água através da troca de moléculas de água em sua esfera de coordenação. Os complexos mais usados clinicamente como agentes de contraste são $[Gd(dota)]$ e $[Gd(dtpa)(H_2O)]^{2-}$, representados na **Figura 11**.³⁸

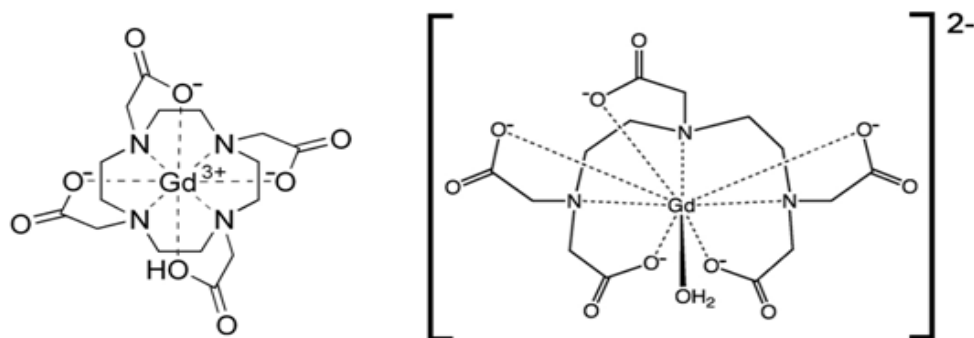


Figura 11. Estrutura do complexo $[Gd(dota)]$ (à esquerda) e estrutura do complexo do $[Gd(dtpa)(H_2O)]^{2-}$ (à direita).

As atividades biológicas dos complexos de íons lantanídeos podem ser exploradas levando em conta as características desses íons Ln^{3+} , como por exemplo: alta flexibilidade de esfera de coordenação, configuração eletrônica particular e propriedades físico-químicas específicas. A estabilidade redox dos lantanídeos é um dos fatores que tornam estes elementos adequados para diversas aplicações celulares.^{8,39}

Os íons Ln apresentam importantes aplicações na área da catálise e uma das aplicações está no processo de craqueamento catalítico. As zeólitas são componentes deste processo, e nestas, os lantanídeos são introduzidos via troca iônica ocasionando nas zeólitas o aumento da estabilidade e da atividade do catalisador.⁴⁰

Dentre as várias aplicações dos lantanídeos, esse trabalho foca nas seguintes aplicações: catálise, sondas luminescentes, agentes de contraste e agentes antitumorais.

2.2.1 ESTUDOS DOS LANTANÍDEOS EM CATÁLISE

O grande número de aplicações dos lantanídeos eleva sua demanda e se aplicam em sistemas complexos de engenharia, tais como: conversores catalíticos automotivos e catalisadores de refinamento de petróleo.⁴¹

Na área de catálise bioinorgânica, os lantanídeos também têm suas contribuições. Os lantanídeos (La-Gd) apresentam utilidade às bactérias que precisam de ácidos de Lewis como cofatores em suas enzimas de desidrogenase alcoólica. Lumpe e colaboradores⁴² investigaram o impacto dos íons lantanídeos nos parâmetros catalíticos (taxa de reação, constante catalítica) de uma metanol desidrogenase (MDH) isolada da bactéria *Methylococcus jostii* SolV. Os

experimentos cinéticos demonstraram que alta atividade catalítica dos lantanídeos de menor raio (La-Gd) sob a MDH.

Os lantanídeos também são usados como catalisadores em reações específicas, como é o caso da reação de esterificação (**Figura 12**), reação que forma éster a partir de um álcool e um ácido orgânico. Segundo Reid⁴³, a esterificação é caracterizada como a melhor reação com qual se pode estudar a atividade catalítica de ácidos pela facilidade e a precisão com que as velocidades das reações de esterificação podem ser medidas. A produção dos ésteres é a partir da condensação de ácidos carboxílicos com alcoóis, e geralmente, os métodos mais aplicados ocorrem inicialmente pela ativação do grupo carboxila (COOH) do ácido seguido pela reação com álcool adequado.⁴⁴ Como a reação de esterificação é uma reação reversível, a formação de água favorece o sentido inverso, que é a hidrólise do éster, diminuindo o rendimento da reação.⁴⁵

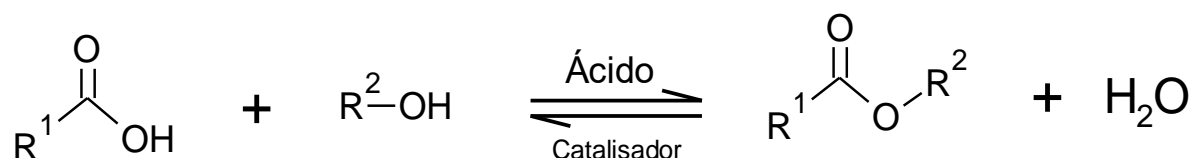


Figura 12. Equação de química genérica de uma reação de esterificação.

Ghesti e colaboradores⁴⁶ sintetizaram um composto de Cério com o ligante dodecilsulfato (DS) que foi caracterizado por espectroscopia no IV, análise elementar, DRX de pó e TG; obtendo o composto de fórmula molecular $[\text{Ce}(\text{DS})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Esse complexo de Ce^{3+} teve as funções de catalisador de ácido de Lewis/surfactante para a produção de ésteres alquílicos por reações de transesterificação e esterificação isentas de solventes. Os resultados demonstraram que o catalisador converteu as matérias primas (triacilglicerídeos e ácidos graxos) em ésteres em menos de 4 h, com rendimentos superiores a 95%.

Mattos e colaboradores⁴⁷ sintetizaram materiais de La^{3+} , Ce^{3+} , Sm^{3+} e Gd^{3+} com agente complexante DS com objetivo de produção de catalisadores ácidos de Lewis/surfactantes para a produção de biodiesel. Os compostos produzidos foram caracterizados por espectroscopia no IV, análise elementar CHN, DRX e RMN de ^1H , apresentando a fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{DS})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Os catalisadores foram aplicados para reações de transesterificação e esterificação, e esses complexos apresentaram bons resultados de conversão nas reações, destacando o complexo de Gd^{3+} que proporcionou a maior taxa de conversão nas reações de esterificação.

2.2.2 Sondas Luminescentes com íons Ln

A partir de seus estados emissores de luz, estas sondas de lantanídeos podem fornecer uma variedade de sinais de leitura através da luminescência de Eu^{3+} , Tb^{3+} , Yb^{3+} , Sm^{3+} , Dy^{3+} , sinais que indicam informações sobre ambiente de coordenação, simetria e centro de inversão dos compostos de Ln, por exemplo.

É desafiadora a pesquisa sobre os complexos de Ln como sondas luminescentes, principalmente, em sistemas *in vivo*, uma vez que exige uma detecção múltipla e dinâmica dos analitos que estão interagindo com as células.⁴⁸

Dentre todos os íons Ln^{3+} , os íons Tb^{3+} e Eu^{3+} se destacam como sondas luminescentes. A partir dos desdobramentos e intensidades observadas nas transições dos íons Eu^{3+} , por exemplo, é possível obter informações sobre ambiente de coordenação do íon, constante de estabilidade dos respectivos complexos, simetria no sítio de coordenação, entre outras.⁴⁹

Os compostos luminescentes de Tb^{3+} apresentam luminescência na luz verde, e essa luminescência é devida às transições $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ ($J = 2-6$). A transição $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ (535-555 nm), que tem maior intensidade dentre as demais, caracteriza o composto de Tb^{3+} como uma excelente sonda luminescente.

As intensidades relativas das emissões $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ apresentam alta sensibilidade, porém, não são tão hipersensíveis com a capacidade de detalhar a natureza do ambiente ligante. A **Figura 13** representa o diagrama de energia do íon Tb^{3+} e um típico espectro luminescente desse íon.

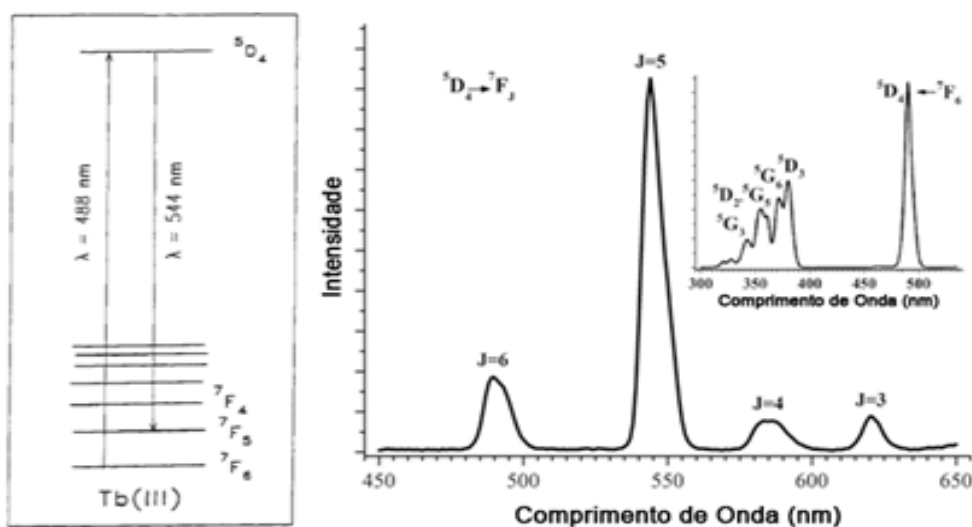


Figura 13. Diagrama de energia do íon Tb^{3+} (à esquerda) e espectro luminescente do íon Tb^{3+} (à direita).^{50,51}

Os compostos luminescentes contendo íons Eu^{3+} estão entre os mais estudados devido à intensa emissão vermelha desse íon.⁵² A alta intensidade de luminescência dos compostos de Eu^{3+} advém das transições $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$ ($J = 0-6$) (**Figura 14**). As transições para os níveis 7F_5 e 7F_6 não são observadas, pois são de baixa energia e com altos valores de comprimento de onda, não se enquadrando na faixa de comprimento de onda dos detectores de espectrofluorímetro.

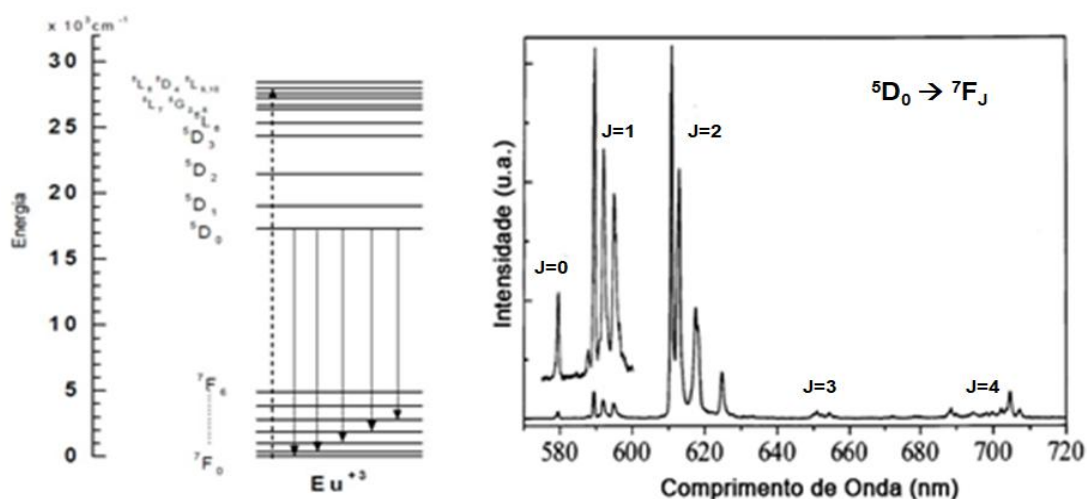


Figura 14. Diagrama de energia do íon Eu^{3+} (à esquerda) e o espectro luminescente do íon európio (à direita).^{14, 52}

A transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$ (570-585 nm) é regida por dipolo elétrico e proibida pela regra de Laporte. Esta transição é considerada a melhor sonda estrutural para a coordenação do íon Eu^{3+} . A presença da transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$ no espectro de emissão dos compostos de coordenação de Európio indica que o metal está em um ambiente de baixa simetria e não possui centro de inversão.

Dependendo da quantidade de picos presentes nesta transição, é possível quantificar os possíveis sítios de coordenação presentes.⁴⁹

A transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$ (585-600 nm) é controlada por dipolo magnético e é permitida por Laporte. Esta transição aparece no espectro de emissão de compostos de Eu^{3+} independentemente do campo cristalino. Tal transição é considerada uma espécie de referência interna, pois apresenta insensibilidade ao campo do ligante e ao ambiente químico.⁴⁹

A transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ (610-630 nm) é conhecida como transição hipersensitiva, pois esta transição é geralmente a mais intensa e sensível ao ambiente químico. Esta transição pode ser considerada uma sonda estrutural, pois ocorrem variações na intensidade dessa transição devido às mudanças do ambiente químico do Eu^{3+} .⁴⁹

A otimização na estrutura dessas sondas luminescentes é necessária para a melhoria no desempenho em sistemas biológico baseia-se em fatores como: seletividade, dinamismo, alta solubilidade em água, fotoestabilidade e baixa toxicidade. Além disso, em termos de propriedades fotofísicas, as sondas luminescentes precisam apresentar rendimento quântico relativamente alto, pois estão sujeitas a caminhos supressores de luminescência. As estruturas dessas sondas também representam um fator relevante, pois devem ser bastante aptas para a interação com as células alvo e capazes de detectar o analito específico.⁴⁸

Na-Sun e colaboradores⁵³ sintetizaram uma sonda luminescente ($\text{Tb}^{3+}/\text{Cu}^{2+}/\text{Ga}^{3+}$ - MOF) com intuito de obter informações sobre a progressão de câncer de próstata por meio da detecção da sarcosina (metabolito gerado na progressão da metástase). A sonda foi caracterizada pelas técnicas espectroscopia no IV, no UV-vis, de fluorescência e termogravimetria. Testes de fluorescência *in vitro* utilizando componentes presentes na urina (creatinina, creatina, uréia, NaCl, sarcosina etc) foram realizados demonstrando um aumento na luminescência da sonda em resposta à sarcosina, mesmo com a presença dos outros componentes, e isto pode ser observado na **Figura 15**. Como resultado, a luminescência verde pode ser facilmente observada quando o nível de sarcosina excede na amostra testada e, além disso, o composto-sonda apresentou alta seletividade para a sarcosina.

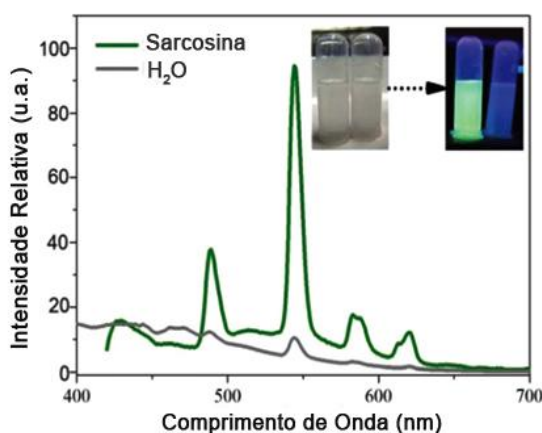


Figura 15. Espectros de fluorescência da sonda de Tb^{3+} e Cu^{2+} na ausência e presença de sarcosina.⁵³

2.2.3 Agentes de contrastes

Os lantanídeos têm sido estudados como agentes de bioimagem em diagnóstico e tratamento de câncer. Os agentes de contraste para RMN fazem parte dos exemplos de agentes de bioimagem e são amplamente utilizados com a finalidade de aumentar a diferença de contraste entre tecidos normais e anormais. Com a inserção da RMN, o primeiro estudo com ressonância magnética humana com contraste foi relatado em 1981 usando cloreto férrico como agente de contraste no trato gastrointestinal. Geralmente, os agentes de contraste são complexos de íons paramagnéticos ou partículas de magnetita super paramagnéticas.⁵⁴

Os íons Gadolínio (Gd^{3+}) e Manganês (Mn^{2+}) estão geralmente presentes nas estruturas desses agentes de contraste. Os agentes de contraste podem ser administrados oralmente ou intravenosamente, dependendo de suas biodistribuições e aplicações. Os complexos mais utilizados como agentes de contraste são $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ e $[Gd(DOTA)]$.⁵⁴

Em termos de imagem de RMN, o íon Gd^{3+} é o mais apropriado para desempenhar a função de agente de contraste. Isto se deve ao seu paramagnetismo, pois há sete elétrons desemparelhados no orbital $4f$ e para tal aplicação, este íon é usado na forma de complexo. Os íons Eu^{3+} , Dy^{3+} e Er^{3+} também são investigados, só que em pequena proporção, pois estes apresentam certas desvantagens, como por exemplo; o tempo de relaxação curto, quando comparadas aos complexos de Gd^{3+} .³⁹

Tegafaw e colaboradores⁵⁵ sintetizaram um novo agente de contraste baseado em nanopartículas de óxido de lantanídeo misto (Gd^{3+} e Dy^{3+}) revestido pelo ácido D-glucurônico. O composto foi caracterizado pelas técnicas de espectroscopia no IV, TG e análise elementar CHN, e apresentou uma razão molar Gd^{3+}/Dy^{3+} de 48:52. Os testes de RMN do composto foram realizados em sistemas *in vivo*, mais especificamente em fígado (**Figura 16**) e aorta coronais de camundongos.

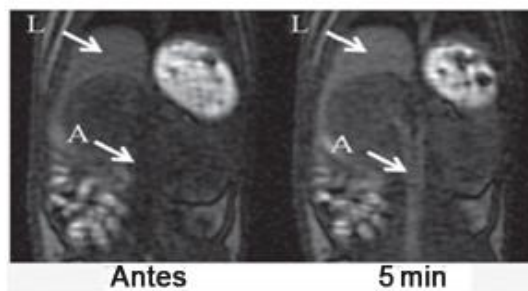


Figura 16. Imagens de RMN em *in vivo* do fígado (marcado "L") em um camundongo antes e depois da injeção intravenosa de uma suspensão de amostra do composto de Gd^{3+} e Dy^{3+} .⁵⁵

Os contrastes positivo e negativo foram observados nas imagens de RMN. Esses resultados mostram que o composto sintetizado tem potencial para ser usado como agente de contraste em imagem de RMN.⁵⁵

2.2.4 ATIVIDADES ANTITUMORAIS DOS LANTANÍDEOS

Nas últimas décadas, a pesquisa biomédica teve uma evolução no âmbito de desenvolvimento de novos sistemas de moléculas nanoestruturadas para entrega direcionada de diversas drogas.⁵⁶ As moléculas pequenas coordenadas aos lantanídeos e nanomaterias têm sido estudados como agentes citotóxicos e inibidores, e esses estudos abrangem diversas áreas, como, por exemplo: radioterapia, terapia fotodinâmica, administração de drogas, biossensibilização, bioimagem, etc.³⁹

Os compostos de íons lantanídeos têm importância, por exemplo, em terapia de doenças neoplásicas (tumores). Anghileri e colaboradores⁵⁷ enfatizaram a importância das interações da membrana celular mediante a citotoxicidade de complexos de Ln. Esse estudo impulsionou novos agentes anticancerígenos à base de lantanídeos.⁸

Kwong e colaboradores⁵⁸ sintetizaram um composto previamente desenvolvido⁵⁹ sendo esse composto de Yb^{3+} com agente complexante derivado da porfirina (OEP), com a finalidade de estudar as potenciais atividades anticancerígenas em células de DNA humano, tais como: carcinoma epitelial cervical (HeLa), carcinoma hepatocelular (HepG2) e carcinoma de mama (MCF-7). O composto de Yb^{3+} foi caracterizados por espectroscopia no UV-Vis, análise elementar de CHN e DRX, obtendo a fórmula molecular $[\text{Yb}(\text{OEP})(\text{OH})]$. Esse complexo apresentou resultados promissores nesse tipo de aplicação biológica desencadeando a disfunção mitocondrial seguida por morte celular apoptótica nesses tipos de células com câncer.

Caporale e colaboradores⁶⁰ sintetizaram complexos de íons lantanídeos e entre outros metais com a finalidade de promover a atividade antiproliferativa em duas linhagens específicas de células humanas cancerígenas: MDA-MB-231 e DU145. Foram preparados complexos com os íons de Y^{3+} , Nd^{3+} e Sc^{3+} os quais foram caracterizados por RMN ^1H e demonstraram bons resultados no combate à proliferação de células cancerígenas. A partir dos testes de citotoxicidade nesses tipos de células, os complexos de Y^{3+} apresentaram melhores resultados em concentrações altas.

Diante desses exemplos, é possível evidenciar a potencial aplicação de complexos de íons Ln em sistemas biológicos, mais especificamente, a potencial ação antitumoral.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral a síntese e caracterização de novos compostos de coordenação com íons lantanídeos, obtidos a partir de agentes complexantes cromóforos, com intuito de explorar suas propriedades luminescentes e biológicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de novos complexos com íons lantanídeos (Eu^{3+} , Tb^{3+} , Gd^{3+} e La^{3+}) obtidos a partir de agentes complexantes cromóforos (2-hidroxi-1,4-naftoquinona; tropolona; naftaleno – 2,3-diol; 1,2-dimetil -3-hidroxi-4-piridinona; fenatrolina; 2,2-bipiridina e 3-hidrixi-2-metil-4-pirona);
- Caracterização de complexos inéditos desenvolvidos por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FT-IR), absorção eletrônica na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis), ponto de fusão (PF), DRX de monocristal e condutividade;
- Estudos de luminescência dos novos complexos sintetizados (espectros de excitação e emissão, tempos de vida do estado excitado, eficiência quântica, entre outros);
- Estudo da atividade catalítica dos compostos em reações de esterificação partindo do HAc com BzOH e do ácido oleico com metanol;
- Estudo de viabilidade celular dos complexos, pelo ensaio de citotoxicidade *in vitro* com metiltiazol tetrazólio (MTT) contra diferentes tipos de linhagens celulares.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes (**Tabela 2**) foram utilizados na sua forma comercial, sem nenhuma purificação prévia.

Tabela 2. Marca e pureza dos reagentes e solventes.

Reagente/Solvente	Marca	Pureza	Reagente/Solvente	Marca	Pureza
Óxido de Térbio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	3-Hidroxi-2-metil-4-pirona	Sigma-Aldrich	99,99%
Óxido de Európio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	Tropolona	Sigma-Aldrich	99,99%
Óxido de Gadolínio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	2-Hidroxi-1,4- naftoquinona	Sigma-Aldrich	99,99%
Óxido de Lantânio (III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	Naftaleno – 2,3-diol	Sigma-Aldrich	99,99%
Ácido Acético	Dinâmica	99,99%	1,2-Dimetil -3-hidroxipiridin-4-ona	Sigma-Aldrich	99,99%
Ácido Nítrico	Vetec	65 %	2,2-Bipiridina	Sigma-Aldrich	99,99%
Álcool Benzílico	Dinâmica	99,99%	Fenantrolina	Sigma-Aldrich	99,99%
Ácido Oleico	Dinâmica	90%	Metanol	J.T. Beker	99,95%

4.2 SÍNTESE DOS SAIS DE LANTANÍDEOS

Os sais de Ln ($\text{Ln}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) e de ($\text{Ln}(\text{Cl})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) utilizados nas sínteses foram preparados por meio do ataque ácido dos óxidos de Ln de interesse. Pesou-se aproximadamente 400 mg do óxido de lantanídeo (Ln_2O_3) e adicionou-se 2 mL de água deionizada em um béquer de 100 mL. Em seguida, foi adicionado sob agitação, o ácido correspondente ao sal (HNO_3 ou HCl) gota a gota, até a dissolução do óxido de lantanídeo. Tal sistema foi mantido sob agitação e aquecimento de aproximadamente 80 °C até quase evaporação completa do solvente. Em seguida, adicionou-se 5 mL de água deionizada, e novamente o sistema foi submetido a agitação e aquecimento até a evaporação e quase secagem. Este procedimento de diluição e secagem com água deionizada foi reproduzida várias vezes até a obtenção do pH em torno de 5. Em seguida, foi adicionado 5 mL de etanol e, em constante agitação, até a evaporação total (com aquecimento), secagem e consequente obtenção do sal de lantanídeo de interesse ($\text{Ln}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) ou ($\text{Ln}(\text{Cl})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$).

4.3 SÍNTESE DE COMPLEXOS DE Ln^{3+} COM OS AGENTES COMPLEXANTES CROMÓFOROS

4.3.1 Tentativa de síntese de Gd^{3+} com os agentes complexantes 2-hidroxi-1,4-naftoquinona e fenantrolina

Em um balão de 100 mL, contendo uma solução metanólica (10 mL) de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (1,2 mmol; 208 mg), foi adicionada sob agitação uma solução metanólica (10 mL) de fenantrolina (0,4mmol; 7,12 mg). Logo em seguida, foi realizada a correção do pH para 7 utilizando solução aquosa de NaOH 1 mol.L^{-1} . Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (10 mL) de cloreto de gadolínio hidratado (0,4 mmol; 180 mg). O sistema foi mantido em refluxo a 60°C por 8 horas. Após o término da reação, realizou-se a filtração da solução final, e o filtrado foi posto ao ar para evaporação lenta do solvente, resultando em pó vermelho que foram analisados por espectroscopia no IV.

4.3.2 Tentativa de síntese de Gd^{3+} com os agentes complexantes 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona e fenantrolina

Em um balão de 100 mL, contendo uma solução metanólica (10 mL) do ligante 1,2-dimetil - 3-hidroxi-4-piridinona (1,8 mmol; 250 mg), foi adicionada sob agitação uma solução metanólica (10 mL) de fenantrolina (0,6 mmol; 118 mg). Logo em seguida, foi realizada a correção do pH para 7 utilizando solução aquosa de NaOH 1 mol.L^{-1} . Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (10 mL) de nitrato de gadolínio hidratado (0,6 mmol; 270 mg). A reação foi conduzida por sistema de refluxo a 60°C por 4 horas. Após o término da reação, realizou-se a filtração da solução final, e o filtrado foi posto ao ar para evaporação lenta do solvente. Logo depois, formou-se pó dentro do béquer e o produto foi caracterizado por espectroscopia no IV.

4.3.3 Síntese do complexo de Gd^{3+} com os agentes complexantes naftaleno-2,3-diol e 2,2-bipiridina (complexos 1 e 2)

Em um balão de 100 mL, contendo uma 10 mL solução metanólica naftaleno – 2,3-diol (1,5 mmol; 248 mg), foi adicionada sob agitação uma solução metanólica (10 mL) de 2,2-bipiridina (0,5 mmol; 80,5 mg). Logo em seguida, foi realizada a correção do pH para 7 utilizando solução aquosa NaOH 1 mol.L^{-1} . Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (10 mL) de nitrato de gadolínio hidratado (0,5 mmol; 226 mg). O sistema foi mantido em refluxo a 60°C por 24 horas. Após o término da reação, realizou-se a filtração da solução final, e o filtrado foi posto ao ar livre para evaporação lenta do solvente, resultando em duas frações diferentes. No começo da evaporação observou-se a formação de um precipitado verde (**Composto A**) o qual foi separado da solução. Após maior tempo de evaporação, observou-se a formação de um precipitado cinza (**Composto B**) o qual também foi separado por filtração. **Composto A: IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} : $\nu(\text{OH})$ 3423; $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1596; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1569; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1508; $\nu(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O})$ fenol 1265; $\nu(\text{Ln}-\text{O})$ 420. **Composto****

B: IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} : ν (OH) 3430; ν (C=N) 1596; ν (C=C) 1510, ν (C_{Ar}-O) fenol 1265; ν (Ln-O) 426.

4.3.4 Síntese do complexo de Gd³⁺ com os agentes complexantes tropolona e fenatrolina (complexo 3)

Em um balão de 100 mL, contendo uma de 10 mL solução metanólica de tropolona (1,2 mmol; 148 mg), foi adicionada sob agitação uma solução metanólica (10 mL) de fenatrolina (0,4 mmol; 7,12 mg). Logo em seguida, foi realizada a correção do pH para 7 utilizando solução aquosa de NaOH 1 mol.L⁻¹. Após isso, adicionou-se lentamente 10 mL de uma solução metanólica de cloreto de gadolínio hidratado (0,4 mmol; 150 mg). A reação foi conduzida por agitação simples a 60 °C por 3 horas. Após o término da reação, realizou-se a filtração da solução final, e filtrado foi posto ao ar para evaporação lenta do solvente, resultando em um sólido amarelo (**Composto C**).**IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} :** ν (OH) 3409; ν (C=O) 1594; ν (C=N) 1508; ν (C_{Ar}-O) fenol 1334; ν (Ln-O) 408.

4.3.5 Síntese dos complexos de Ln³⁺ com os agentes complexantes maltol e 2,2-bipiridina onde Ln = Gd (complexo 4), Tb (complexo 5) ou Eu (complexo 6)

Em um balão de 100 mL, contendo uma solução metanólica (10 mL) de maltol (1,8 mmol; 227 mg), foi adicionada sob agitação de 5 mL uma solução metanólica de 2,2-bipiridina (0,6 mmol; 93,7 mg). Logo em seguida, foi realizada a correção do pH para 7 utilizando solução aquosa de NaOH 1 mol.L⁻¹. Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (5 mL) de nitrato de Gd³⁺ hidratado (0,6 mmol; 270 mg), nitrato de Tb³⁺ hidratado (0,6 mmol; 272 mg), nitrato de Eu³⁺ hidratado (0,6 mmol; 268 mg), cada sal foi utilizado para sua respectiva reação. O sistema foi mantido em refluxo a 60 °C por 8 horas. Após o término da reação, realizou-se a filtração da solução final e o filtrado foi posto ao ar livre para evaporação lenta do solvente, resultando em cristais incolores **PF: IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} :** (**Complexo 1**) ν (OH) 3260; ν (C=C) 1633, 1535 e 1514; ν (C=O) 1596; ν (C=N) 1581; ν (C_{Ar}-O) fenol 1265; ν (Ln-O) 412. [Gd(maH)(ma)(bipy)(NO₃)₂]; Rendimento: 39,5%. (**Complexo 2**) ν (OH) 3260; ν (C=C) 1632, 1537 e 1515; ν (C=O) 1599; ν (C=N) 1583; ν (C_{Ar}-O) fenol 1265; ν (Ln-O) 414. [Tb(maH)(ma)(bipy)(NO₃)₂]; Rendimento: 48,9%. (**Complexo 3**) ν (OH) 3260; ν (C=C) 1632, 1530 e 1510; ν (C=O) 1594; ν (C=N) 1581; ν (C_{Ar}-O) fenol 1265; ν (Ln-O) 422. [Eu(maH)(ma)(bipy)(NO₃)₂]; Rendimento: 22,7%.

4.4 CATÁLISE NA ESTERIFICAÇÃO

4.4.1 Teste catalítico dos complexos 1, 2 e 3 na esterificação

Os catalisadores foram avaliados na reação de esterificação do ácido acético (HAc) com álcool benzílico (BzOH). Os testes catalíticos foram realizados com razão molar HAc:BzOH (1:1), massa de catalisador de 5% (em relação à massa de HAc) e sob agitação durante 1 hora com temperatura igual a 60 °C. As reações foram realizadas em fase líquida em tubos de ensaio fechados em um banho seco de alumínio. O método de centrifugação foi aplicado somente para o ensaio catalítico do complexo **3**, que se demonstrou parcialmente insolúvel ao meio reacional. Os tubos dos ensaios catalíticos dos complexos **1**, **2** e **3** foram armazenados em geladeira para análise posterior por RMN de ^1H .

Para determinação da conversão em acetato de benzila (éster 1), a $\%C_{\text{éster 1}}$ foi determinada de acordo com a **equação 1** abaixo:

$$\%C_{\text{ÉSTER 1}} = \frac{I_{\text{CH}_2 (\text{ÉSTER})}}{I_{\text{CH}_2 (\text{BzOH})} + I_{\text{CH}_2 (\text{ÉSTER})}} \times 100\% =$$

4.4.2 Teste catalítico do complexo 6 na esterificação

O complexo **6** foi avaliado na reação de esterificação do ácido oleico com metanol. O teste catalítico teve como razão molar ácido oleico:metanol (1:9). Foi mantida constante a massa de catalisador (5% em relação à massa de ácido oléico) sob agitação durante 6h com a temperatura igual a 60 °C. O ensaio catalítico foi realizado em fase líquida em tubo de ensaio fechado com banho seco e, após a reação, a solução resultante foi colocada em um funil de separação e foi lavada três vezes com 1 mL de água destilada para captação da fase orgânica em um eppendorff. Depois, no eppendorff que continha a fase orgânica, foi adicionada a peneira molecular. Depois de três dias, essa fase orgânica foi armazenada em geladeira para análise posterior por RMN de ^1H .

Para determinação da conversão em metil oleato (éster 2), a $\%C_{\text{éster 2}}$ foi determinada de acordo com a **equação 2** abaixo:

$$\%C_{\text{ÉSTER 2}} = \frac{2I_{\text{CH}_3 (\text{ÉSTER})}}{3I_{\text{CH}_2 (\text{ÁCIDO OLEICO E ÉSTER})}} \times 100\% =$$

4.5 Estudos de modelagem computacional dos complexos 4-6

Os complexos do tipo $[Ln(\text{maH})(\text{ma})(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]$, com $\text{maH} = \text{maltol} (\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3)$, $\text{bipy} = 2,2'$ -bipiridyl, e $Ln = \text{Eu}^{3+}$, Gd^{3+} and Tb^{3+} , foram modelados a partir das estruturas cristalográficas obtidas no trabalho experimental, utilizadas como estruturas de partida para os procedimentos de otimização de geometria. Todos os cálculos que utilizaram o método de teoria do funcional da densidade (Density Functional Theory – DFT) foram realizados com o programa Gaussian 09⁶¹, versões C e D, e os cálculos realizados com o método semi-empírico, foi utilizado o programa MOPAC⁶². Os pontos estacionários foram caracterizados por suas constantes de força. As estruturas foram calculadas em fase gás (espécies isoladas) usando o funcional DFT B3LYP. Em particular para o complexo com $Ln = \text{Eu}^{3+}$, os funcionais DFT B3LYP (BECKE, 1988; LEE; YANG e PARR, 1988), PBE0 (ADAMO e BARONE, 1999; ERNZERHOF e SCUSERIA, 1999) e WB97XD (CHAI e M. HEAD-GORDON, 2008), bem como o método semi-empírico AM1/Sparkle (ROCHA et al., 2004), para o estabelecimento de uma metodologia adequada para o estudo das propriedades estruturais. Todos os cálculos DFT empregaram os conjuntos de base 6-31G para átomos de C e H, 6-31+G para O e N, e os íons trivalentes de lantanídeo, foram descritos pelo potencial efetivo de caroço relativístico (Effective Core Potential – ECP) MWB46+n, que inclui os elétrons $4f^n$ no caroço (DOLG et al., 1989). Para a modelagem da cinética de dissociação para os casos de processos dissociativos sem barreira, a teoria do estado de transição variacional foi utilizada (Variational Transition State Theory - VTST) (OLIVEIRA e BAUERFELDT, 2012; BAO e THRULAR, 2017).⁶³

4.6 Ensaios de avaliação citotóxica dos complexos 4-6

A citotoxicidade dos complexos **4-6** foi determinada pelo ensaio colorimétrico MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetiletiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio), onde as células viáveis, com o metabolismo ativo convertem o MTT em cristais de formazan. As células foram plaqueadas em placas de 96 poços, mantidas em estufa a 37 °C por 24 horas antes da adição das amostras testes em meio de cultura suplementado. Após a incubação com as amostras testes, removeu-se o meio de cultura e foi adicionada uma solução de MTT (5 mg/mL em PBS) a 10% em meio de cultivo por 2 horas e trinta minutos a 37 °C em estufa (Thermo scientific, modelo 3130); em seguida, a solução de MTT foi descartada e os cristais de formazan foram dissolvidos pela adição de 100 µL de DMSO em cada poço. As placas foram analisadas em espectrofotômetro e a absorbância foi medida no comprimento de onda de 595 nm. Como 100% de células viáveis foram usadas, as células foram tratadas apenas com meio de cultivo suplementado.

4.7 METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO

4.7.1 Ponto de Fusão – PF

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MELT-TEMP II usando capilares de vidro, no Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica.

4.7.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em pastilha de KBr no espectrômetro Vertex 70 da Bruker Corporation a CAIQ – UnB. Foram utilizadas 128 varreduras com resolução espectral de 4 cm^{-1} na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm^{-1}).

4.7.3 Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta – visível – (UV-VIS)

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e do visível foram obtidos em um espectrofotômetro Agilent 8453 (Região 800 - 200 nm), no Laboratório de Análise Instrumental do Instituto de Química – UnB. Os agentes complexantes e seus complexos foram analisados em solução de metanol, utilizando-se cubetas de quartzo com capacidade para 3 mL e 1 cm de caminho óptico.

4.7.4 Estudos de Luminescência

Os espectros de excitação e emissão foram obtidos à temperatura ambiente por meio de um espectrofotômetro HORIBA Scientific modelo Fluorolog®-3 FL3C- 2iHR na CAIQ – UnB. Como fonte de excitação, utilizou-se a lâmpada de Xe de 450 W.

As amostras foram analisadas em solução de metanol, utilizando-se cubetas de quartzo. Para a obtenção de espectros com melhor relação sinal/ruído, otimizou-se vários parâmetros (incremento, filtro, fendas de entrada e saída, tempo de integração e passo do monocromador).

4.7.5 Condutividade Molar

As medidas de condutividade molar dos compostos foram obtidas à temperatura ambiente ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$), utilizando-se um condutivímetro Tec-4MP. As soluções dos complexos foram preparadas em metanol e em DMSO com concentração de $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol.L}^{-1}$. A análise de condutividade molar foi realizada no Laboratório de Química Analítica e Ambiental – LQAA do IQ - UnB.

4.7.6 Difração de Raios X de monocristal – DRX

As análises cristalográficas foram realizadas na Central de Análises, no Departamento de Química – UFSC pelo Prof Dr. Adailton Bortoluzzi. Os dados foram coletados em um difratômetro automático KAPPA APEX-II DUO equipado com um tubo de molibdenio ($\text{MoK}\alpha\ \lambda = 0,71073\text{ \AA}$) e monocromador de grafite. Os dados foram corrigidos por absorção usando o método semi-emprírico multiscan⁶⁴. As estruturas cristalinas foram resolvidas através dos métodos diretos e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa utilizando-se os programas

SHELXS e SHELXL⁶⁵, respectivamente. As representações gráficas das estruturas moleculares foram geradas utilizando o programa PLANTOL⁶⁶.

4.7.7 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H foram obtidos em um espectrômetro Bruker, modelo Console Avance III HD e Magneto Ascend 600 MHz. Os espectros de RMN ¹H foram realizados em solução de metanol-D4 e referenciados ao TMS. Os deslocamentos químicos expressos em δ (ppm), e os padrões de acoplamentos definidos por: s (singleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), td (triplo duplete), dt (duplo triplete) e bl (banda larga). As análises foram realizadas na Central de Análise do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

Foram sintetizados três complexos inéditos contendo os íons Gd^{3+} (**4**), Tb^{3+} (**5**), Eu^{3+} (**6**) com os agentes complexantes cromóforos maltol e 2,2-bipiridina. Outros três novos complexos de Gd^{3+} , dois deles com os agentes complexantes cromóforos naftanelo – 2,3-diol e 2,2-bipiridina (Complexos **1** e **2**), e um com tropolona e fenantrolina. Foram realizadas inúmeras tentativas de recristalizações, com o uso de variados solventes e misturas de solventes para a separação dos complexos das respectivas misturas. A maioria dos complexos formados foi solúvel em água, etanol, metanol, acetona, DMF e DMSO. Os complexos inéditos de Gd^{3+} (**4**), Tb^{3+} (**5**), Eu^{3+} (**6**) sintetizados foram obtidos na forma cristalina obtendo monocristais suscetíveis para análise de difração de raios X. Os complexos são estáveis ao ar à temperatura ambiente, e não são higroscópicos.

Os complexos **4-6** foram caracterizados através das técnicas de espectroscopia no IV e no UV-Vis, espectroscopia de emissão, PF, condutimetria e DRX. E os demais complexos obtidos foram caracterizados por espectroscopia no IV.

Para melhor entendimento, são apresentadas novamente na **Figura 17** as estruturas dos agentes complexantes utilizados no trabalho.

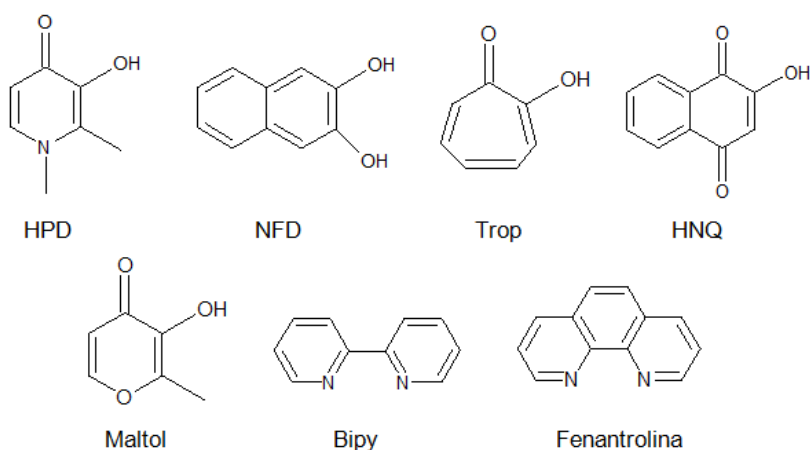


Figura 17. Estruturas dos agentes complexantes utilizados no trabalho.

5.1.1 Ponto de fusão

Os compostos **4-6** foram submetidos aos testes de pontos de fusão, obtendo os seguintes valores de temperatura de fusão.

Tabela 3. Valores de ponto de fusão (°C) dos agentes complexantes maltol e 2,2-bipiridina e dos complexos 4-6.

Complexos/agentes complexantes	Ponto de Fusão (°C)
Complexo 4 (Gd ³⁺)	155 -158
Complexo 5 (Tb ³⁺)	164
Complexo 6 (Eu ³⁺)	187-193
Agente complexante maltol	163
Agente complexante bipy	70

Os valores de ponto de fusão dos complexos 4-6 se diferenciaram entre si, pois são complexos formados pelos mesmos agentes complexantes, porém com Ln³⁺ diferentes. É possível observar ainda uma diferença de valores de temperatura de fusão dos complexos quando comparados aos agentes complexantes, sugerindo a formação de novos compostos, no caso de coordenação.

5.1.2 Espectroscopia no IV

A espectroscopia de absorção por IV é utilizada para a identificação dos grupos funcionais pertencentes a uma molécula. Esta técnica é fundamentada na absorção de radiação IV na qual a molécula sofre um aumento de sua energia vibracional.⁶⁷ Tal técnica é uma ferramenta muito importante e de grande utilidade para a análise das estruturas dos compostos. Neste trabalho, a utilização desta técnica possibilitou a caracterização inicial dos complexos, pois ao correlacionar os espectros destes com o de seus respectivos agentes complexantes, pôde-se observar a formação dos novos compostos de coordenação (deslocamentos dos seus estiramentos em relação aos agentes complexantes).

5.1.2.1 Espectroscopia no IV dos complexos 1, 2 e 3 e tentativas de sínteses.

Assim como os produtos das tentativas de sínteses, os complexos 1, 2 e 3 foram caracterizados por espectroscopia no IV e seus espectros estão nas figuras em anexo.

A rota sintética da tentativa de síntese de Gd³⁺ com os agentes complexantes HNQ e phen (**seção 4.3.1**) foi otimizada com base na rota sintética de três trabalhos da literatura. Trabrizi e colaboradores⁶⁸ descreveram a síntese de um complexo de Cd²⁺ com HNQ e phen sob agitação simples utilizando adição de base (KOH) em quantidade estequiométrica (1:1) ao ligante HNQ. Oliveira e Colaboradores⁶⁹ descreveram a síntese de um complexo de Ru²⁺ com HNQ sob sistema de refluxo utilizando adição de base (Et₃N) em quantidade estequiométrica (3:1) ao ligante HNQ. Já Genovese e colaboradores¹⁹ descreveram sínteses de complexos de Ln³⁺ com HNQ sob sistema de refluxo sem ajuste de pH. Na rota sintética da **seção 4.3.1** foi utilizada a correção de pH com pequena quantidade de base para pH 7, diferentemente das rotas sintéticas que utilizaram adição de

de base em grande quantidade. Optou-se ainda pela aplicação de refluxo ao sistema reacional. Porém, mesmo com a otimização embasada nesses três artigos, pelos espectros de IV (**Figura A1**) observou-se a recuperação dos agentes de partida na síntese da **seção 4.3.1**.

Já a rota sintética da tentativa de síntese de Gd^{3+} com os agentes complexantes HPD e phen (**seção 4.3.2**) foi proposta com base no estudo de Mawani e colaboradores¹⁶ que sintetizaram complexos de Ln^{3+} com HPD, utilizando correção de pH para 9-10 e agitação simples por uma hora. Na rota sintética da **seção 4.3.2** foi utilizada a correção de pH para 7, pois hidróxidos de Ln tendem a se formar em pH superior a 8, e optou-se, em contrapartida, pela aplicação do sistema de refluxo, uma vez que o pKa do HPD é relativamente alto. Entretanto, a partir dos espectros de IV (**Figura A2**), tal reação resultou na recuperação dos reagentes de partida, não ocasionando a formação de um novo complexo.

A comparação dos espectros de IV do ligante naftaleno – 2,3-diol (NFD), do ligante 2,2-bipiridina e do composto de Gd^{3+} com esses dois agentes complexantes encontra-se em anexo (**Figura A3**). Pelos espectros de IV, infere-se que houve coordenação dos agentes complexantes ao Gd^{3+} . No espectro IV do ligante NFD, a banda referente ao OH aparece em 3423 cm^{-1} . Os estiramentos de C=C e C-O de fenol aparecem em 1525 e 1278 cm^{-1} . O ligante bipy exhibe os estiramentos C=C e C=N com os valores: 1577 e 1558 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de IV dos complexos, percebem-se os deslocamentos dos estiramentos característicos dos agentes complexantes, como por exemplo: 1596 cm^{-1} para C=N na bipy, 1508 cm^{-1} para C=C, 1465 cm^{-1} para C=C e 1265 cm^{-1} para C-O de fenol do ligante NFD. Os valores de deslocamento dos estiramentos para C-O de fenol encontrados são similares ao deslocamento encontrado em complexo de Sn com NFD por Soto e colaboradores.⁷⁰ Já os valores de deslocamento dos estiramentos C=N da bipy são similares a compostos de Ln desenvolvidos por Shu-Mei He e colaboradores⁷¹. Os complexos **1** e **2** se diferenciam minimamente pelos espectros de IV, com o aparecimento de uma banda em 1650 cm^{-1} no espectro de IV do composto **B**, evidenciando serem complexos diferentes. Entretanto, outras técnicas de caracterização se fazem necessárias para confirmar a formação desses dois novos complexos. Ambos compostos não apresentaram solubilidade nos seguintes solventes: etanol, metanol, clorofórmio, acetona, acetonitrila e acetato de etila.

A comparação dos espectros de IV do ligante tropolona, do ligante fenantrolina e do composto de Gd^{3+} com esses dois agentes complexantes encontra-se na **Figura A4** em anexo. Por esses espectros de IV, infere-se que há coordenação do ligante tropolona e da fenantrolina ao íon Gd^{3+} , valores de estiramentos similares encontrados por Esse composto não teve solubilidade em vários solventes, tais como: etanol, metanol, clorofórmio, acetona, acetonitrila e acetato de etila.

Pelo espectro de IV da **Figura A4** (vide anexo), observam-se os deslocamentos das bandas características do tropolona e da fenantrolina. No espectro do agente complexante tropolona, a banda OH^- aparece em 3203 cm^{-1} , e os estiramentos C=O, C=C_{ar}, C-O do fenol e dobramento C-H fora do plano aparecem em 1602 , 1544 , 1268 e 711 cm^{-1} , respectivamente.⁷² No espectro de IV da fenantrolina, os estiramentos característicos de C=N, C=C e C-N aparecem em 1587 , 1560 e 1344 cm^{-1} , respectivamente. No espectro de IV do composto de Gd^{3+} (complexo **3**), há os deslocamentos dessas dos estiramentos de $\nu C=O$, $\nu C-O$ de fenol do tropolona foram para 1594 e 1334 cm^{-1} ,

respectivamente. Zhang e colaboradores⁷³ observaram comportamento similar em complexos de La com tropolona. Já Zordok e colaboradores⁷⁴ observaram em complexos de Ln com fenantrolina o deslocamento da banda $\nu\text{C=N}$ para a região similar ao observado no complexo **3** (em torno de 1519 cm^{-1}).

5.1.2.2 Espectroscopia no IV dos complexos 4-6 com os agentes complexantes maltol e bipy.

Os espectros vibracionais na região do IV ofereceram informações importantes a respeito dos principais grupos funcionais presentes nos agentes complexantes maltol e 2,2-bipiridina. O ligante 2,2-bipiridina possui as principais bandas de absorção no IV que são provenientes aos estiramentos das ligações (C=N) e (C=C) de anel aromático. Já o ligante maltol apresenta como principais bandas, as referentes a OH de fenol, $\nu\text{C=O}$ de cetona e $\nu\text{C-O}$ de fenol. Os espectros no IV dos complexos **4-6** apresentaram todas essas bandas referentes aos agentes complexantes, porém com deslocamento dos estiramentos para menores números de onda, excetuando os estiramentos de C-O de fenol do maltol, de C=N da bipy que foram para maiores número de onda e da banda O-H do maltol que permaneceu inalterada.

Na **Tabela 4** estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para os complexos **4-6**, e dos agentes complexantes livres maltol e 2,2-bipiridina (bipy).

Tabela 4. Bandas selecionadas dos espectros no IV para os complexos de **4 a 6** comparadas aos agentes complexantes livres maltol e bipy. (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$ cetona	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$ fenol	$\nu(\text{NO}_3^-)$ bidentado	$\nu(\text{Ln-O})$
Maltol	3260	1654	1627 e 1560	-	1255	-	-
Bipy	-	-	1577	1558	-	-	-
Gd (4)	3260	1596	1633, 1535 e 1514	1581	1265	1468 e 1303	412
Tb (5)	3260	1599	1632, 1537 e 1515	1583	1265	1468 e 1303	414
Eu (6)	3090	1594	1632, 1530 e 1510	1581	1265	1470 e 1294	422

A **Figura 18** mostra os espectros no IV dos complexos **4-6** em comparação com os espectros no IV dos agentes complexantes maltol e bipy, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre agentes complexantes e complexos. Observando os espectros no IV dos três complexos, nota-se que os perfis das curvas são muito semelhantes, indicando que estes complexos são isoestruturais.

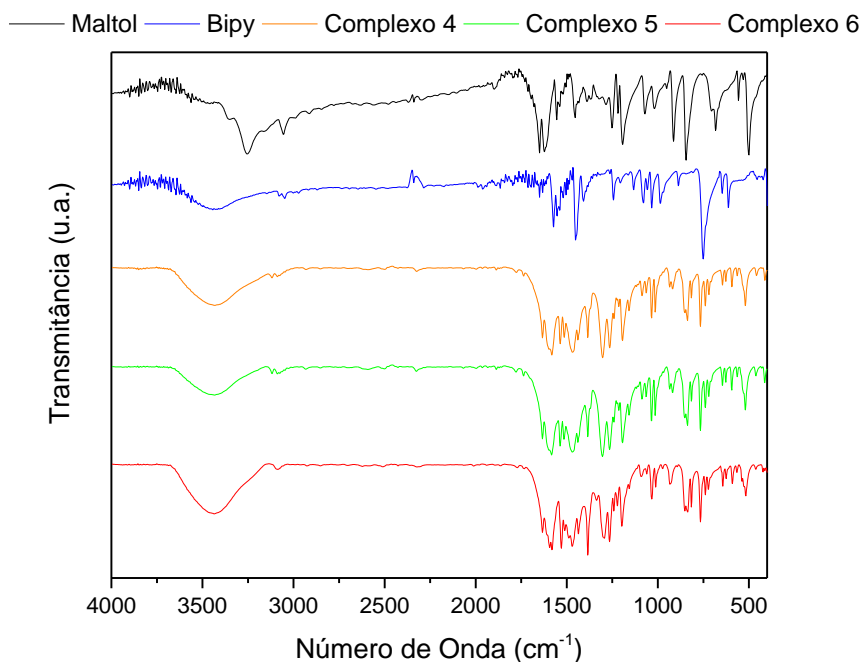


Figura 18. Comparação dos espectros no IV dos complexos (**4-6**) com a 2,2-bipirina (bipy) e do maltol.

No espectro no IV do ligante maltol, é possível destacar as seguintes bandas: uma banda larga 3260 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento da ligação O-H, uma banda de absorção forte em torno de 1654 cm^{-1} , atribuída ao grupo carbonila, uma banda em 1627 cm^{-1} e outra banda em 1560 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C=C. Além de uma banda em 1265 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C-O do fenol.

Ao se comparar os espectros no IV dos complexos **4-6** com os espectros no IV do ligante maltol, levando-se em conta essas bandas características citadas acima, nota-se um perfil diferente nos espectros dos complexos. Há um deslocamento para menores números de onda do sinal referente à carbonila nos complexos **4-6**, variando para 1596 cm^{-1} no complexo **4**, 1599 cm^{-1} para o complexo **5** e 1594 cm^{-1} para o complexo **6**. A banda referente ao grupo OH do ligante maltol se manteve nos espectros no IV dos complexos. Já o sinal referente ao $\nu\text{C-O}$ de fenol alterou para maiores número de onda nos espectros dos complexos, variando de 1255 cm^{-1} no ligante para 1265 cm^{-1} nos complexos, evidenciando a coordenação nesse grupo funcional. Morita e colaboradores⁷⁵ sintetizaram complexos de íons cobalto, cobre e níquel utilizando o ligante maltol e observaram pelos espectros de IV que ocorreram deslocamentos dos grupos C=O e C=C para menores números de onda quando aos espectros de IV do ligante maltol livre, demonstrando comportamento similar ao presente trabalho.

No espectro no IV do agente complexante bipy, pode se destacar uma banda intensa em 1577 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento da ligação C=C. E outra banda em 1558 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=N. Comparando os espectros no IV dos complexos **4-6** com o espectro no IV da bipy livre, percebem-se os deslocamentos das bandas características da Bipy. Nos complexos de Gd^{3+} , Tb^{3+} , Eu^{3+} a banda atribuída ao estiramento de ligação C=N deslocaram para

1581, 1583 e 1581 cm^{-1} , respectivamente, evidenciando a coordenação desse grupo funcional. Há também um deslocamento na banda de C=C da bipy nos espectros no IV dos complexos **4-6**, variando para 1633, 1632 e 1633 cm^{-1} , respectivamente. Shu-Mei He e colaboradores⁷¹ desenvolveram complexos de íons Ln^{3+} (Sm^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} e Eu^{3+}) com os agentes complexantes 2,2-bipiridina e ácido 2,3-diclorobenzóico. Pelos espectros de IV, Shu-Mei He e colaboradores⁷¹ observaram deslocamentos dos grupos C=C e C=N para maiores números de onda quando aos espectros de IV do agente complexante bipy, demonstrando comportamento similar ao presente trabalho.

Diante das observações obtidas por meio dos espectros no IV do complexos **4-6** e dos agentes complexantes, pode-se inferir que os íons Ln^{3+} estão coordenados aos agentes complexantes maltol e bipy. No ligante maltol, a coordenação ocorre pelos átomos de oxigênio; um do grupo carbonila e outro átomo de oxigênio do grupo fenol. Já o ligante bipy coordena-se aos íons Ln^{3+} pelos seus átomos de nitrogênio.

É possível observar nos espectros no IV dos complexos **4-6** estiramentos em 1468 e 1303 cm^{-1} para Gd^{3+} (**4**), 1468 e 1303 cm^{-1} para Tb^{3+} (**5**) e 1470 e 1294 cm^{-1} para Eu^{3+} (**6**) os quais se referem as bandas características de íon nitrato coordenado de forma bidentada. Setyawati e colaboradores⁷⁶ sintetizaram complexos de íons Ln^{3+} (Pr^{3+} , Sm^{3+} , Gd^{3+} e Yb^{3+}) a partir de nitratos dos lantanídeos respectivos, e pelo espectro IV observaram estiramentos de nitratos coordenados de forma bidentada similares ao presente trabalho.

5.1.3 Espectroscopia eletrônica – UV-Vis

A espectroscopia na região do UV-Vis é a observação da absorção da radiação eletromagnética nas regiões do visível e do ultravioleta do espectro.⁷⁷

Neste trabalho foram realizados estudos de espectroscopia no UV-Vis para os agentes complexantes e para os complexos **4-6**.

No ligante maltol as transições eletrônicas ocorrem por meio da excitação de elétrons localizado no orbital molecular ocupado, geralmente elétron π ligante ou elétron n (não ligante) ao primeiro orbital de energia mais elevada, nesse caso, antiligante designado por π^* ou σ^* .⁷⁷ No ligante 2,2-bipiridina ocorrem as mesmas transições ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$).

Os espectros de absorção no ultravioleta dos agentes complexantes maltol, bipy e dos complexos (**4-6**) foram obtidos à temperatura ambiente em solução metanólica em concentração de $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$. A partir dos dados de espectroscopia eletrônica de absorção, foi possível analisar a formação dos complexos por meio dos deslocamentos dos seus máximos de absorção quando comparados às bandas dos agentes complexantes (**Tabela 5 e Figura 19**).

Tabela 5. Máximo das principais bandas de absorção eletrônica dos complexos **4-6** comparados aos dos agentes complexantes, em comprimento de onda (nm).

Agentes complexantes /Complexos	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Maltol	213 e 278
bipy	235 e 280
Complexo 4	219, 282 e 319
Complexo 5	200, 280 e 319
Complexo 6	200 e 280 e 319

Os espectros de absorção no UV-Vis dos agentes complexantes (**Figura 21**) são caracterizados por bandas de absorção, compreendidas na região entre 200-500 nm. O ligante maltol apresenta duas bandas de absorção na região em torno de 213 e 278 nm, podendo ser atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ dos grupos COH fenólico e da carbonila C=O, respectivamente. Já o ligante bipy apresentam duas bandas com máximo de absorção na região em torno de 235 e 280 nm, podendo ser atribuídas às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ da ligação C=C aromática e da ligação C=N, respectivamente.^{77,78}

Os espectros correspondentes aos complexos **4-6** apresentam bandas características dos agentes complexantes. Uma vez que, os íons Ln^{3+} não contribuem significativamente para os espectros de absorção no UV de seus complexos, pois suas transições $f-f$ são proibidas por Laporte e são de natureza muito fraca.⁷⁹

Na **Figura 19** nota-se que, os espectros de UV-Vis dos complexos **4-6** são diferentes dos espectros dos agentes complexantes, evidenciando coordenação destes com os íons Ln^{3+} correspondentes.

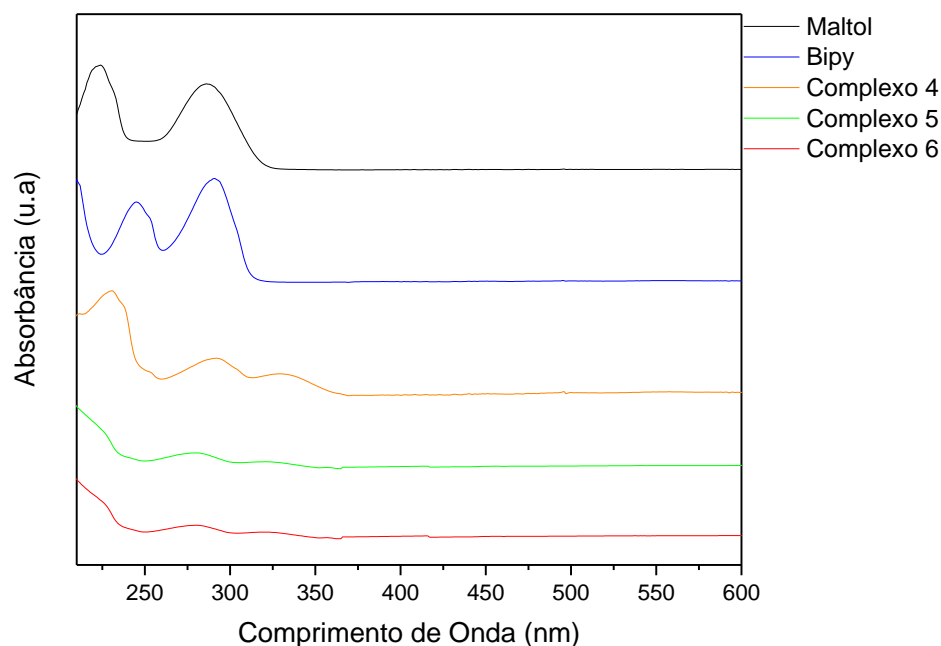


Figura 19. Comparação dos espectros de absorção no UV-Vis dos complexos (4-6) com os agentes complexantes maltol e bipy.

5.1.4 Difração de raios X de monocristal (DRX)

A difração de raios X é um dos métodos mais proeminentes usados para investigar a estrutura molecular. O método permite a determinação das posições dos átomos e íons que constituem um composto iônico ou molecular. Dessa forma, a técnica de DRX promove a descrição das estruturas de uma forma mais detalhada na qual se incluem ângulos e comprimentos de ligação, geometria de coordenação e posições relativas de íons ou átomos numa célula unitária. Porém, para a utilização desse método é necessário que a amostra seja cristalina e na forma de um monocristal.^{24,80, 81}

Os complexos **4**, **5** e **6** foram submetidos às análises de DRX de monocristal, sendo possível determinar suas estruturas moleculares. Em seguida, se encontram os dados cristalográficos de cada complexo.

Tabela 6. Dados cristalográficos dos complexos 1, 2 e 3.

	Complexo 4	Complexo 5	Complexo 6
Fórmula	C ₂₂ H ₁₉ Gd N ₄ O ₁₂	C ₂₂ H ₁₉ Tb N ₄ O ₁₂	C ₂₂ H ₁₉ Eu N ₄ O ₁₂
Massa (g.mol ⁻¹)	688,66	690,33	683,37
Temperatura (K)	150	200(2)	200(2)
Comp. Onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /n
a(Å)	8,6094(6)	8,6343(5)	13,5810(7)
b(Å)	33,367(2)	33,331(2)	13,7543(7)
c(Å)	9,5783(6)	9,5786(6)	14,0423(7)
α(°)	90	90	90
Volume (Å ³)	2539,6(3)	2546,9(3)	2454,7(2)
Z	4	4	4
D _{calc} (mg.m ⁻³)	1,801	1,800	1,849
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,683	2,848	2,629
F(000)	1356	1360	1352
Tamanho do cristal (nm)	0,200 x 0,180 x 0,060	0,220 x 0,160 x 0,040	0,380 x 0,180 x 0,080
Intervalo de θ (coleta) (°)	2,383 a 29,998	2,381 a 28,999	1,794 a 33,243
Intervalo de coleta hkl	-11<=h<=12, -46<=k<=45, -13<=l<=13	-11<=h<=11, -40<=k<=45, -13<=l<=13	-20<=h<=20, -13<=k<=21, -21<=l<=21
Reflexões coletadas	32369	31166	29470
Reflexões únicas	7400 [R(int) = 0,0145]	6759 [R(int) = 0,0145]	9409 [R(int) = 0,0227]
Completude para theta = 25.242° (%)	99,9	99,9	100,0
Fatores de transmi. máx. e mín.	0,7465 e 0,6393	0,7462 a 0,6388	0,7465 a 0,5931
Método de refinamento	Mínimosquadrados/ Matriz completa em F ²	Mínimosquadrados/ Matriz completa em F ²	Mínimosquadrados/ Matriz completa em F ²
Data / restraints / parameters	7400 / 0 / 354	6759 / 0 / 354	9409 / 0 / 354
Goodness-of-fit em F ²	1,444	1,385	1,062
Índices finais R[> 2σ(I)]	R1 = 0,0289, wR2 = 0,0552	R1 = 0,0274, wR2 = 0,0533	R1 = 0,0242, wR2 = 0,0478
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0300, wR2 = 0,0554	R1 = 0,0290, wR2 = 0,0537	R1 = 0,0375, wR2 = 0,0530
Pico máx. e mín. (e.Å ³)	1,054 e -1,646	0,910 and -1,600	2,048 and -0,837

5.1.4.1 Estruturas Cristalinas dos Complexos $[\text{Ln}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ onde $\text{Ln} = \text{Gd}$ (complexo 4), Tb (complexo 5) ou Eu (complexo 6)

As representações gráficas das estruturas cristalinas dos complexos $[\text{Gd}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (4), $[\text{Tb}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (5) e $[\text{Eu}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ (6) estão representadas nas **Figuras 20, 21 e 22**, respectivamente. Os principais comprimentos e ângulos de ligações das estruturas cristalinas estão apresentados nas **Tabelas 7, 8 e 9**.

As estruturas de raios X dos complexos foram identificadas a partir dos seus monocristais. Os complexos 4 e 5 são monocristais incolores e o complexo 6 é um monocristal amarelo, e todos esses cristais se enquadram ao sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ para os complexos 4 e 5, e $P2_1/n$ para o complexo 6. Os dados obtidos da resolução das estruturas por raios X desses complexos revelam a mesma fórmula molecular para os três complexos: $[\text{Ln}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$, ou seja, os três complexos são isoestruturais.

O ligante maltol apresenta dois potenciais sítios de coordenação com átomos de oxigênio, os quais promoveram ao complexo um tipo de coordenação monodentada e bidentada.⁷⁸ O ligante bipy apresenta dois sítios de coordenação através de dois átomos de nitrogênio os quais promoveram uma coordenação bidentada. Os compostos 4-6 são mononucleares, onde cada íon metálico lantanídeo apresenta número de coordenação igual a 9.

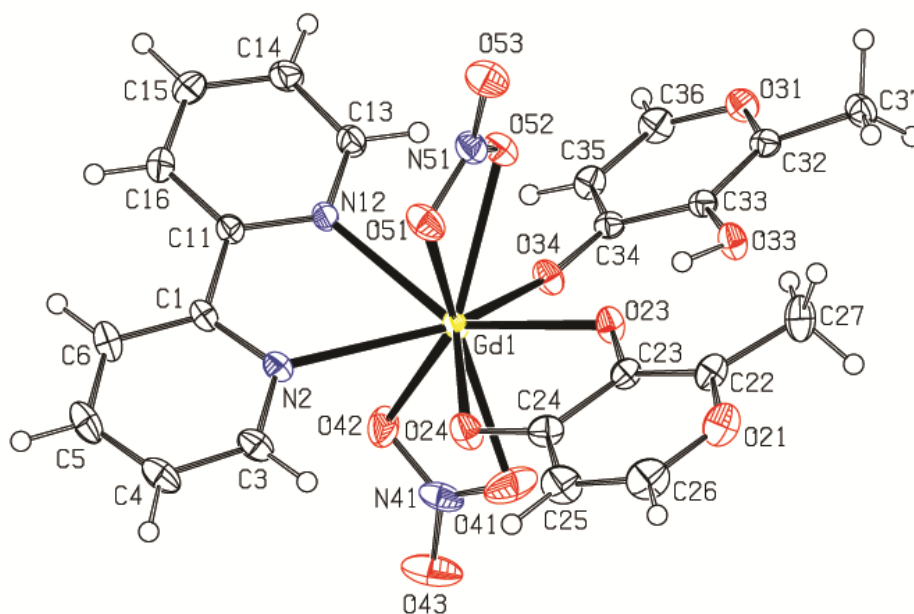


Figura 20. ORTEP do complexo $[\text{Gd}(\text{maH})(\text{ma})(\text{Bipy})(\text{NO}_3)_2]$ com nível de probabilidade de 30%. (4)

Tabela 7. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo [Gd(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (4). Desvio Padrão entre parênteses.

Ligação	Comprimentos (Å) de ligação
Gd(1)-O(23)	2,3176(17)
Gd(1)-O(34)	2,3274(18)
Gd(1)-O(24)	2,3818(18)
Gd(1)-O(51)	2,465(2)
Gd(1)-O(42)	2,494(2)
Gd(1)-O(41)	2,505(2)
Gd(1)-O(52)	2,5271(19)
Gd(1)-N(12)	2,552(2)
Gd(1)-N(2)	2,581(2)
C(23)-O(23)	1.326(3)
C(24)-O(24)	1.266(3)
C(34)-O(34)	1.260(3)

Obs: Os ângulos de ligação se encontram descritos na **Tabela A1** no anexo.

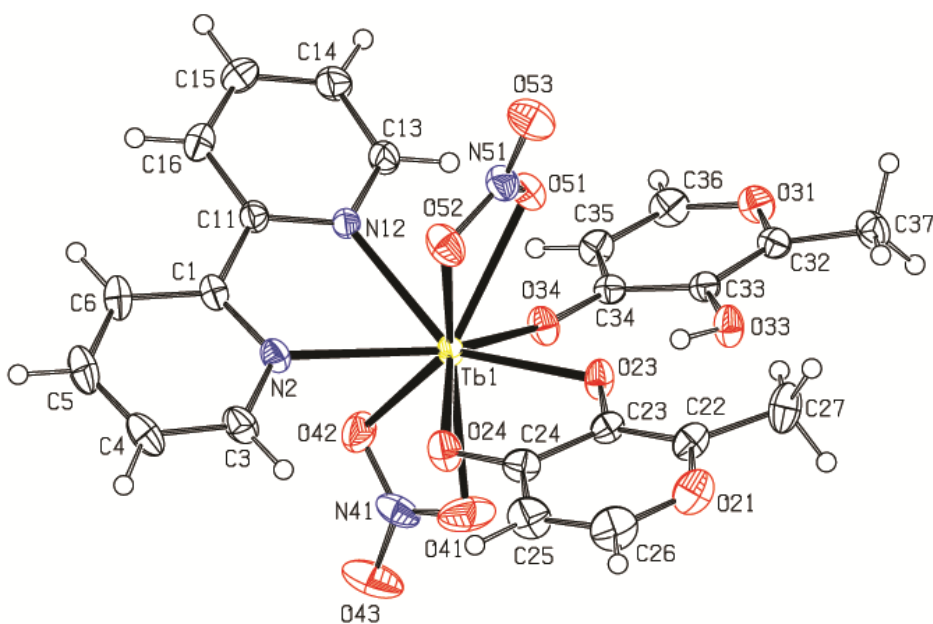


Figura 21. ORTEP do complexo [Tb(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] com nível de probabilidade de 30% .(5)

Tabela 8. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo [Tb(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (5). Desvio Padrão entre parênteses.

Ligação	Comprimentos (Å) de ligação
Tb(1)-O(23)	2,3011(18)
Tb(1)-O(34)	2,3167(18)
Tb(1)-O(24)	2,3699(18)
Tb(1)-O(52)	2,450(2)
Tb(1)-O(42)	2,484(2)
Tb(1)-O(41)	2,488(2)
Tb(1)-O(51)	2,5245(19)
Tb(1)-N(12)	2,537(2)
Tb(1)-N(2)	2,568(2)
C(23)-O(23)	1,327(3)
C(24)-O(24)	1,268(3)
C(34)-O(34)	1,261(3)

Obs: Os ângulos de ligação se encontram descritos na **Tabela A2** no anexo.

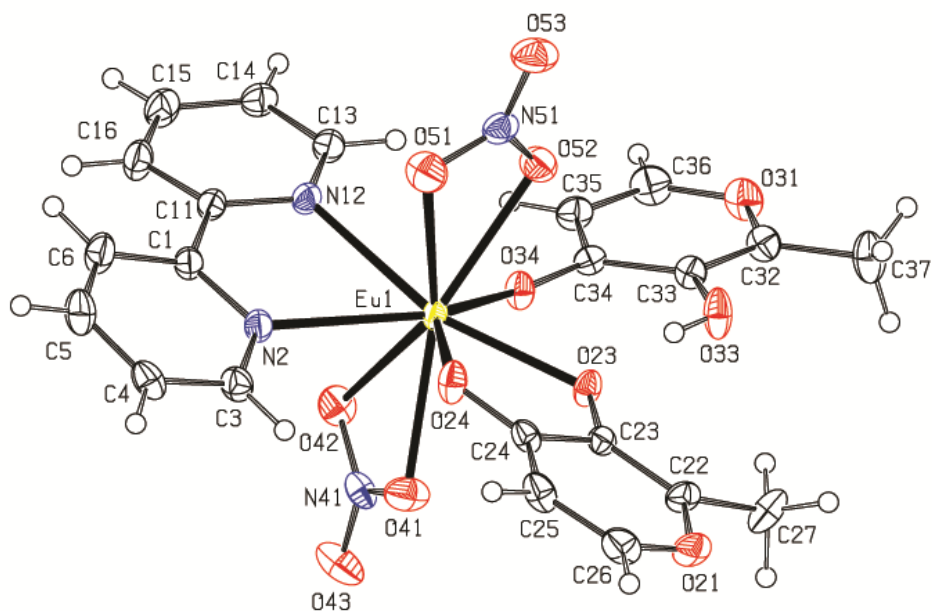


Figura 22. ORTEP do complexo [Eu(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] com nível de probabilidade de 30% .(6)

Tabela 9. Comprimentos (Å) selecionados para o complexo [Eu(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (**6**). Desvio Padrão entre parênteses.

Ligação	Comprimentos (Å) de ligação
Eu(1)-O(23)	2,3370(13)
Eu(1)-O(34)	2,3654(14)
Eu(1)-O(24)	2,3858(14)
Eu(1)-O(52)	2,4998(15)
Eu(1)-O(41)	2,5025(15)
Eu(1)-O(51)	2,5439(16)
Eu(1)-O(42)	2,5447(15)
Eu(1)-N(12)	2,5892(16)
Eu(1)-N(2)	2,6013(16)
C(23)-O(23)	1,326(2)
C(24)-O(24)	1,269(2)
C(34)-O(34)	1,263(2)

Obs: Os ângulos de ligação se encontram descritos na **Tabela A3** no anexo.

Os dois ligantes maltol presentes na estrutura de cada complexo apresentam-se coordenados de formas diferentes, um na forma monodentada protonada (fenol) e outra na forma bidentada desprotonada (fenolato), sendo a espécie coordenada de maneira bidentada está ligada ao Ln³⁺ pelos átomos de oxigênio O(23) e O(24) e a espécie coordenada de maneira monodentada está ligada ao Ln³⁺ pelo átomo de oxigênio O(34). Os átomos de oxigênio O(24) e O(34) são provenientes das carbonilas das espécies de maltol fenolato e fenol, respectivamente, como pode ser observado na **tabela 10**. Há diferença nos valores de comprimento de ligação entre as ligações Ln-O(24) e Ln-O(34), o que evidencia formas diferentes de coordenação do Ln³⁺ aos dois ligantes maltol.

Nota-se que para todas as estruturas dos complexos **4**, **5** e **6**, o correspondente átomo de oxigênio de maltol O(33), se encontra na forma de fenol. Tal forma protonada pôde ser evidenciada pelas ligações de hidrogênio intramoleculares O(33)-H(33)···O(23) (**Tabela 11**) e pelos comprimentos de ligações Tb-O(23), Gd-O(23) e Eu-O(23), típicos de ligações Ln-fenolato.^{82, 83}

Tabela 10. Comprimentos (Å) de ligação selecionados para Ln-O(24) e Ln-O(34). Desvio Padrão entre parênteses.

	Ln(1)-O(24)	Ln(1)-O(34)
Complexo 4	2,3818(18)	2,3274(18)
Complexo 5	2,3699(18)	2,3167(18)
Complexo 6	2,3858(14)	2,3654(14)

Os valores dos comprimentos de ligação entre os átomos N(2) e N(12) provenientes do ligante 2,2-bipiridina com os respectivos íons metálicos, na formação dos complexos **4-6**, se encontram na **Tabela 12**.

Tabela 11. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) de Hidrogênio para os complexos **4, 5 e 6**. Desvio Padrão entre parênteses.

	O(33)-H(33)...O(23)			
	d[O(33)-H(33)]	d[H(33)...O(23)]	d[O(33)...O(23)]	<(O(33)-H(33)...O(23))
Complexo 4	0,89	1,73	2,599(3)	163
Complexo 5	0,86	1,76	2,598(3)	167
Complexo 6	0,74	1,82	2,554(2)	166

Tabela 12. Comprimentos (Å) de ligação selecionados para Ln-N(2) e Ln-N(12). Desvio Padrão entre parênteses.

	Ln(1)-N(2)	Ln(1)-N(12)
Complexo 4	2,581(2)	2,552(2)
Complexo 5	2,568(2)	2,537(2)
Complexo 6	2,6013(16)	2,5892(16)

De uma forma geral, as distâncias Ln-O e Ln-N observadas nos complexos **4-6** estão em concordância com os comprimentos de ligação encontrados em outros complexos de Gd³⁺, Tb³⁺ ou Eu³⁺ com ligantes bipiridina e derivados de maltol.^{84,85,86} Além disso, nos três complexos, cada íon Ln³⁺ encontra-se coordenado a dois íons nitrato de maneira bidentada através dos átomos de oxigênio, sendo representados por O(41), O(42), O(51) e O(52).

Apesar da pequena variação nos valores de comprimento das ligações Ln-O e Ln-N nos três complexos, é possível observar um aumento do comprimento dessas ligações, sendo que no complexo **5** apresenta os valores mais baixos e o complexo **6** apresenta os valores mais altos, o que está de acordo com o aumento no raio iônico dos correspondentes metais ($r_{Eu} > r_{Gd} > r_{Tb}$). Já com relação aos seus ângulos de ligação, os três complexos não apresentam diferenças significativas, indicando que os ligantes não sofrem uma deformação importante em sua estrutura ao coordenar-se aos íons metálicos Tb³⁺, Gd³⁺ ou Eu³⁺.⁸⁰

Por exemplo, os valores dos ângulos de ligação O(23)-Ln-O(34) e O(23)-Ln-O(24) para os complexos de Gd³⁺, Tb³⁺ e Eu³⁺ são muito próximos, somente uma pequena diferença para o complexo de Eu³⁺ (vide **Tabelas A1, A2 e A3**). Já outros valores de ângulos de ligação, como, os ângulos O(34)-Ln-O(24), O(42)-Ln-O(41), O(51)-Ln-O(52) e N(12)-Ln-N(2) são muito similares para os três complexos **4-6**. Tais constatações demonstram que os complexos são isoestruturais, e algumas pequenas diferenças encontradas no complexo de Eu³⁺ podem evidenciar um grupo espacial distinto dos complexos de Gd³⁺ e Tb³⁺.

Portanto, os complexos **4**, **5** e **6** são isoestruturais, uma vez que apresentam o mesmo ambiente de coordenação, sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ ou $P2_1/n$ para os complexos de Gd^{3+} (**4**) e Tb^{3+} (**5**), e $P2_1/n$ para o complexo de Eu^{3+} (**6**).

Os poliedros de coordenação dos íons Ln^{3+} nos complexos **4-6** possuem geometria do tipo anti-prisma quadrado distorcido mono-encapuzado, apresentando os átomos O(23), O(24), O(51) e O(52) posicionados na base quadrada. Como os complexos são isoestruturais, a **figura 23** abaixo representa esses complexos analisados por DRX de monocristal, sendo Ln^{III} codificando os íons Gd^{3+} , Tb^{3+} e Eu^{3+} .

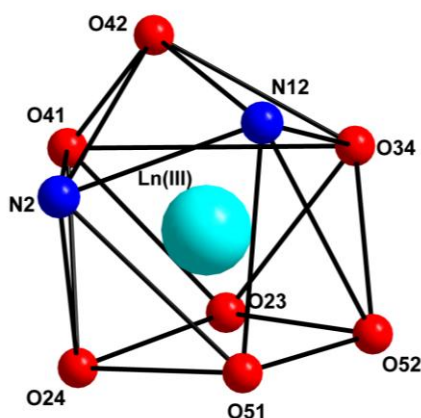


Figura 23. Estrutura do poliedro de coordenação para os complexos **4-6** com nível de probabilidade de 30%.

5.1.5 Condutividade molar

Os dados de condutividade molar de compostos em solução exibem informações importantes, pois são utilizados para estudar a estrutura conformacional desses compostos fornecendo valores de grau de ionização (íons liberados em solução).⁸⁷

Foram realizados testes de condutividade molar dos complexos **4-6** em soluções de metanol e DMSO.

Tabela 13. Condutividades molares (Λ_M) obtidas para soluções dos complexos **4-6** e KCl ($1,0 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹) em metanol e DMSO temperatura de 25°C.

Complexos	$\Lambda_M(\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1})$	
	Metanol	DMSO
Complexo 4	96,7	69,7
Complexo 5	93,9	68,7
Complexo 6	97,6	71,5
KCl	81,2	62,8

As soluções dos complexos apresentaram valores de condutividade molar na faixa de 80-115 $\Lambda_M (\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1})$ em metanol e de 50-70 $\Lambda_M (\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1})$ em DMSO. Segundo Geary⁸⁸ e diante dos dados de condutividade molar, os complexos **4-6** apresentam comportamento eletrolítico 1:1, tanto em metanol quanto em DMSO. A partir desse resultado observou-se que os complexos **4-6**, apesar de serem neutros no estado sólido, em solução (metanol e DMSO) apresentam-se na forma iônica 1:1.

Duas possibilidades de ionização são sugeridas: 1) a dissociação de uma molécula de nitrato e conseqüentemente a formação do composto iônico $[\text{Ln}(\text{ma})(\text{maH})\text{bipy}]^+$ e NO_3^- , ou 2) a dissociação do H do fenol do ligante maltol e conseqüentemente a formação do composto iônico $[\text{Ln}(\text{ma})_2(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]^-$ e H^+ .

Estudos de química teórica estão sendo realizados para sugerir a espécie iônica mais provável em soluções.

5.1.6 Modelagem Computacional dos complexos 4-6

Os estudos preliminares de modelagem computacional dos complexos **4-6** foram realizados pela Prof^a. Dr^a. Juliana Angeiras Batista da Silva no Núcleo Interdisciplinar de Ciências Exatas e da Natureza (NICEN), Centro Acadêmico do Agreste (UFRPE), cuja metodologia utilizada se encontra no **anexo 9.2**.

A partir dos dados obtidos experimentalmente de condutividade dos complexos **4-6** em metanol e DMSO, os quais evidenciaram a provável espécie em solução apresentar uma proporção 1:1, estudos de modelagem computacional estão sendo realizados para elucidar qual espécie 1:1 mais estável em solução.

De posse dos dados cristalográficos dos complexos **4-6**, obtidos a partir das respectivas estruturas de raios X de monocristal resolvidas, foram testados seis métodos computacionais: DFT B3LYP⁸⁹, PBE0⁹⁰, WB97XD⁹¹ e AM1/Sparkle⁹²; a fim de modelar as estruturas desses complexos.

A **Figura 24** apresenta as sobreposições das estruturas do complexo **6** a partir dos métodos computacionais testados, e essas sobreposições também foram realizados com os complexos **4** e **5**.

de varredura estrutural foi realizado, no qual a distância de um dos ligantes nitratos foi sendo continuamente variada, na tentativa de obtenção da barreira para a dissociação desse nitrato.

A Figura 25 apresenta os gráficos com as coordenadas de variação de comprimento de ligação entre o íon Eu^{3+} e o oxigênio do ligante nitrato com perfil de energia relativa e com energia livre de Gibbs, respectivamente.

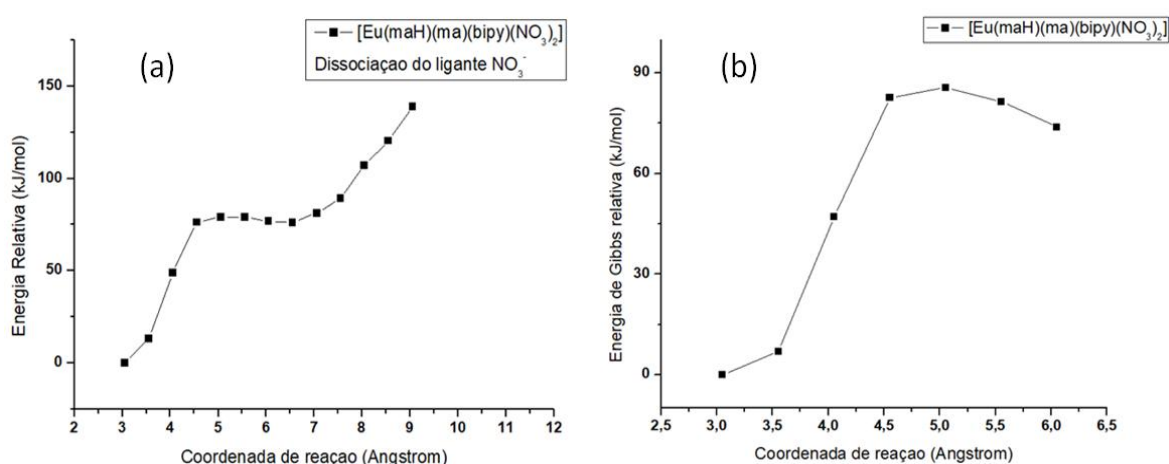


Figura 25. Gráfico da energia relativa ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) (a) e da energia de Gibbs relativa (b) ao longo da coordenada de reação que leva à dissociação do ligante NO_3^- no complexo $[\text{Eu}(\text{maH})(\text{ma})(\text{bipy})(\text{NO}_3)_2]$. Passo: $0,5 \text{ \AA}$.

Diante desse estudo, foi possível obter a barreira de ativação de $86 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a descoordenação do ligante nitrato. A partir desse valor, pode-se inferir que o nitrato, a temperatura ambiente, não deve ser lábil. Entretanto, tal resultado foi obtido para os estudos teóricos da espécie isolada no vácuo e, portanto, as espécies carregadas resultantes do processo de dissociação devem estar mais instáveis do que em solução, como poderia ser no caso de um solvente polar.

Tais barreiras de ativação podem ser influenciadas pelo íon lantanídeo, efeito que será avaliado para os outros dois complexos (com $\text{Ln} = \text{Tb}^{3+}$ e Gd^{3+}). Ainda será analisado o efeito do solvente, uma vez que ele pode ser importante para estabilização de espécies carregadas que possam dissociar (NO_3^- e ma), o que pode baixar as barreiras de ativação. Outra possibilidade de espécie 1:1 a ser investigada é o ligante maltol que está monocoordenado e protonado (fenol), o seu hidrogênio ácido descoordenaria e o ligante ficaria na forma fenolato (e talvez se coordenando de forma bidentada ao metal agora). Todas essas possibilidades serão simuladas e estudadas via modelagem computacional.

5.2 APLICAÇÃO DOS COMPLEXOS

5.2.1 Estudos de catálise

Os novos complexos de Gd^{3+} sintetizados **1**, **2** e **3**, como também o novo complexo de Eu (**6**), foram testados como potenciais catalisadores em reações de esterificação, tais estudos foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo no laboratório (LASIB-IQ).

A atividade catalítica dos compostos testados foi medida a partir das análises de RMN de 1H em clorofórmio deuterado, onde foram observados sinais alargados para os prótons estudados cuja largura dos sinais de RMN de 1H advém do paramagnetismo dos íons metálicos dos compostos. Segundo Steudel e colaboradores⁹³ o paramagnetismo intrínseco do íon lantanídeo central pode causar o alargamento dos sinais de RMN de 1H .

5.2.1.1 Estudos de catálise dos complexos **1**, **2** e **3** na esterificação

Os três complexos de Gd^{3+} sintetizados (**1**, **2** e **3**) apresentaram baixa solubilidade em diferentes solventes, tais como etanol, metanol, clorofórmio, acetona, acetonitrila e acetato de etila. Dessa maneira, tais complexos foram testados como catalisadores heterogêneos em uma reação de esterificação apresentada na **Figura 26**.

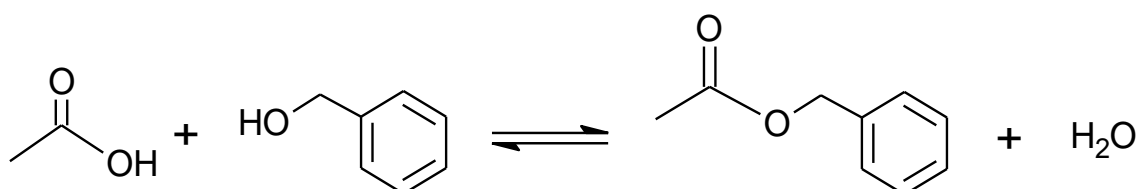


Figura 26. Equação química de esterificação a partir do ácido acético e do álcool benzílico.

Como a reação de esterificação é uma reação reversível⁴⁵, a taxa de conversão dos reagentes em produtos foi medida a partir de análises de RMN de 1H em solução de clorofórmio deuterado do respectivo produto das reações.

Os complexos **1**, **2** e **3** apresentaram valores de taxa de conversão catalítica de 6,4; 3,7 e 2,6%, respectivamente, sob agitação após 1 h de reação. Mattos e colaboradores⁴⁷ realizaram testes catalíticos em esterificação usando complexos de lantanídeos como catalisadores em sistema homogêneo, obtendo valores de taxa de conversão em um intervalo de 79,6 a 85,1% após 1h de reação. Diante disso, é possível constatar uma atividade catalítica relativamente baixa dos complexos **1**, **2** e **3**, para esse tipo de reação nas condições usadas.

5.2.1.2 Estudos de catálise dos complexos 6 na esterificação

O complexo **6** sintetizado apresentou solubilidade em diferentes solventes, tais como etanol, metanol e água. Dessa maneira, esse complexo de Eu^{3+} foi testado como catalisador homogêneo na reação de esterificação apresentada na **Figura 27**. Para esse tipo de reação, foram utilizados como reagentes o ácido oleico (AO) e metanol (1:9), utilizando 5% do catalisador, submetidos à agitação por 6h.

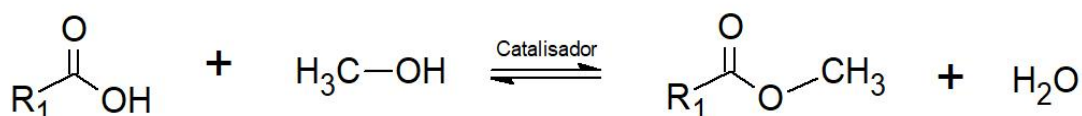


Figura 27. Equação química de esterificação a partir do ácido oleico ($\text{R}_1=\text{C}_{17}\text{H}_{33}$) e do metanol.

A taxa de conversão dos reagentes em produtos também foi medida por parâmetros das integrais dos sinais de espectros de RMN de ^1H obtidos na análise da reação em solução de clorofórmio deuterado.

A **tabela 15** contém a numeração dos átomos de carbono para o reagente ácido oleico e para o produto desejado, metil oleato (éster), com o objetivo de auxiliar na análise dos resultados obtidos por espectroscopia de RMN ^1H .

Diante de todos os sinais de H observados no espectro de RMN de ^1H do teste catalítico, três sinais foram monitorados, um sinal referente aos hidrogênios dos metilenos (2 e 2a) do ácido oleico e metil oleato, respectivamente, que apresentam deslocamentos químicos em 2,33 e 2,28 ppm. Outro sinal monitorado foi o característico do produto éster, que é o sinal dos hidrogênios referentes à metila do carbono 19a que apresenta deslocamento químico em 3,66 ppm.⁷⁷ Na **figura 31** encontra-se o espectro de RMN ^1H do teste de catálise realizado.

Tabela 15. Estruturas enumeradas: álcool benzílico (BzOH) e acetato de benzila (éster).

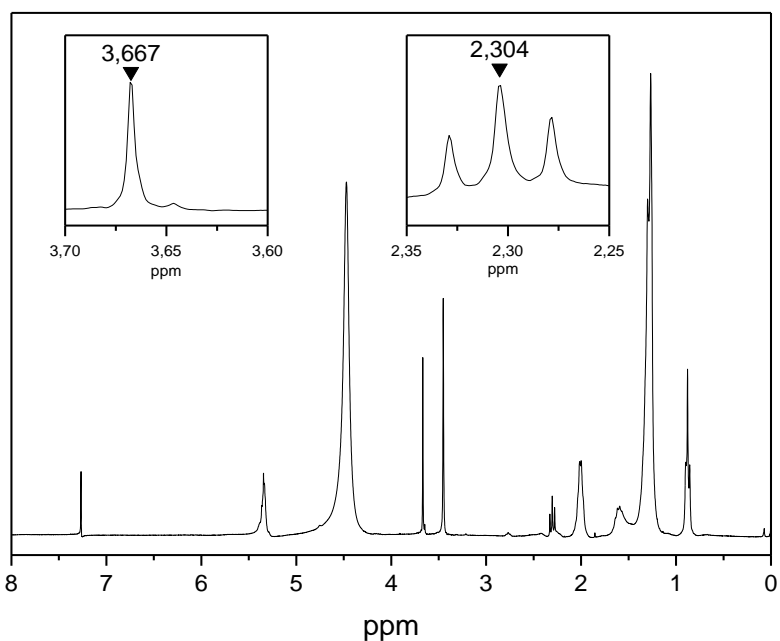
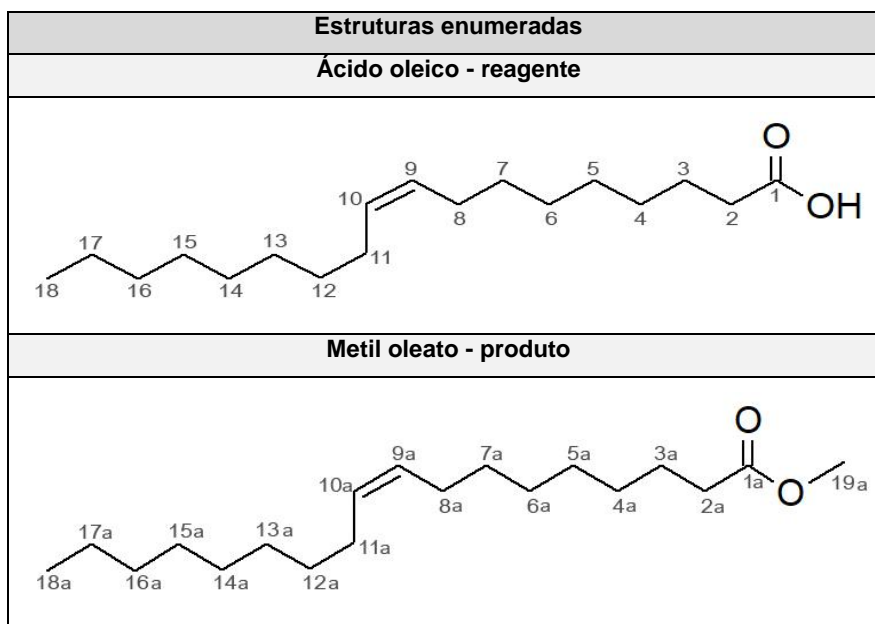


Figura 28. Espectros de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) dos produtos da esterificação do teste realizado com o complexo **6** contendo a ampliação dos sinais em 3,66 e 2,30 pm.

Na **Figura 28**, o espectro de RMN de ^1H obtido para o produto do teste de esterificação catalisado pelo complexo **6** apresenta vários sinais, dentre eles se destacando dois sinais: o sinal tripleto em 2,30 ppm referente aos hidrogênios do carbono 2 do ácido oleico e o sinal simpleto em 3,66 ppm correspondendo ao produto éster referindo-se aos hidrogênios do carbono 19a.

Dessa maneira, no teste de catálise com o composto **6**, foi possível observar a formação do produto desejado (metil oleato) com taxa de conversão catalítica de 75% após 6h de reação. Resultado este satisfatório quando comparado ao trabalho de Mattos e colaboradores⁴⁷, os quais obtiveram valores de taxa de conversão em um intervalo de 79,6 a 85,1% após 1h de reação. Com isso, nota-se o relativo boa atividade catalítica do complexo **6** para esse tipo de reação nas condições usadas.

5.2.1 ESTUDOS PRELIMINARES DE LUMINESCÊNCIA

Íons Ln^{3+} quando coordenados a agentes complexantes cromóforos, que são capazes de absorver a radiação UV, podem apresentar propriedades luminescentes importantes.⁴⁸ Portanto, estudos luminescentes preliminares dos complexos isoestruturais (complexos **5** e **6**) foram realizados para investigar a capacidade antena dos ligantes e, conseqüentemente, o potencial luminescente dos complexos **5** e **6** sintetizados.

5.2.2.1 Estudos de Luminescência do complexo de íon Tb^{3+} (complexo 5)

Os estudos preliminares de luminescência do complexo **5** foram realizados em solução metanólica. Os espectros de excitação e emissão deste complexo foram realizados à temperatura ambiente. O espectro de excitação do complexo **5** encontra-se na **Figura 29**, onde o máximo é observado em 314nm.

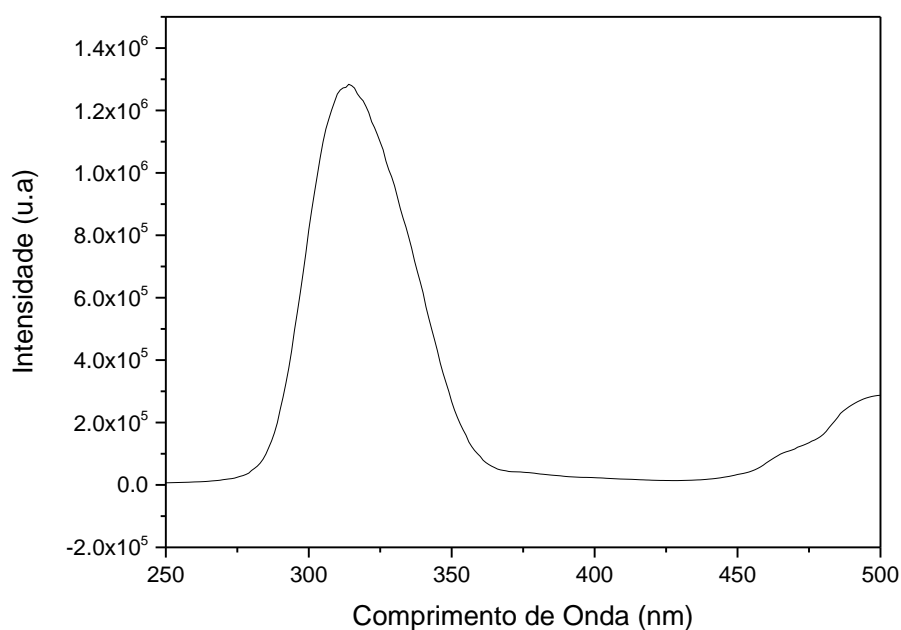


Figura 29. Espectro de excitação do complexo de Tb (**5**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{em}=544$ nm.

O espectro de emissão do complexo **5** foi obtido na região de 450 - 700 nm, com excitação fixa em 314 nm (máximo de excitação).

A **Figura 30** exibe o espectro de emissão do complexo **5**, com máximo de emissão em 544 nm.

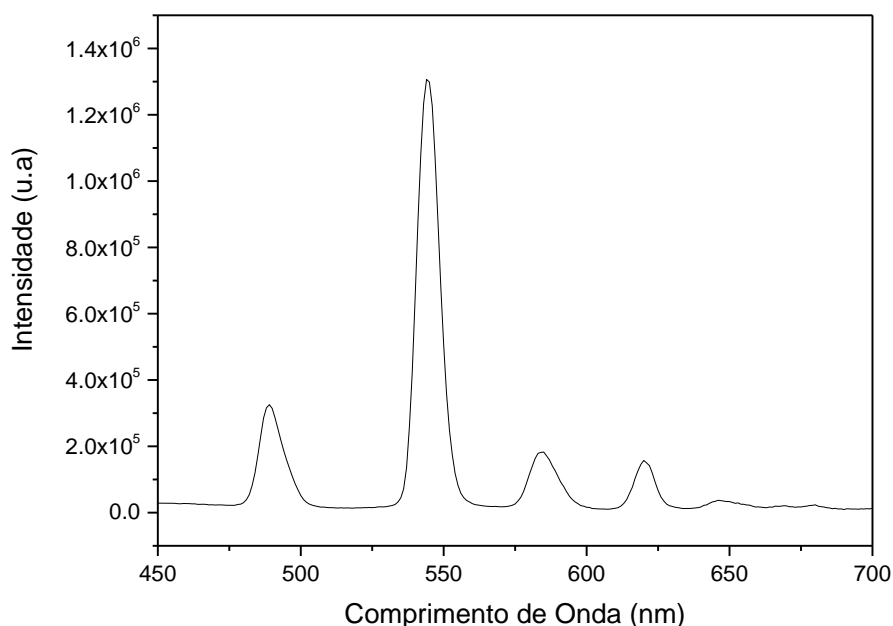


Figura 30. Espectro de emissão do complexo de Tb (**5**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{ex}}=314$ nm.

Tal espectro exibe as bandas finas características do íon Tb^{3+} (referentes às transições $4f-4f$), sendo elas: ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ ($J=0-6$), localizadas entre 480 e 640 nm, com a mais intensa em 544nm referentes a ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$. As emissões menos intensas são ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ e ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_1$, e as intensidades relativas das demais transições seguem a ordem ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_6 > {}^7\text{F}_4 > {}^7\text{F}_3 > {}^7\text{F}_2$.¹

A **Tabela 16** apresenta as posições dos máximos observados nesses espectros.

Tabela 16. Posicionamento dos máximos (nm) observados no espectro de emissão do complexo de Tb^{3+} à temperatura ambiente.

Transições	λ_{max} de emissão (nm)
${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_6$	489
${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$	544
${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_4$	584
${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_3$	620

As intensidades relativas das emissões ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ apresentam alta sensibilidade, porém, não tão hipersensitivas ao detalhamento da natureza do ambiente ligante. As transições ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_5$ e ${}^7\text{F}_3$ apresentam forte natureza de dipolo magnético.⁵

O espectro de emissão do complexo **5** (**Figura 30**), foi obtido em $\lambda_{\text{exc}}=314$ nm, o qual corresponde ao máximo de excitação dos ligantes, exibindo bandas característica do íon térbio. Assim, é possível observar a transferência de energia do ligante para o centro metálico, evidenciando o efeito antena.

5.2.2.2 Estudos de Luminescência do complexo de íon Eu^{3+} (complexo 6)

A medida de excitação para o complexo do íon Eu^{3+} (**6**) foi realizada na região entre 200 - 500 nm, com o monitoramento em 617 nm (${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$) (máximo de emissão). O espectro de excitação do complexo **6**, é apresentado abaixo na **Figura 31**.

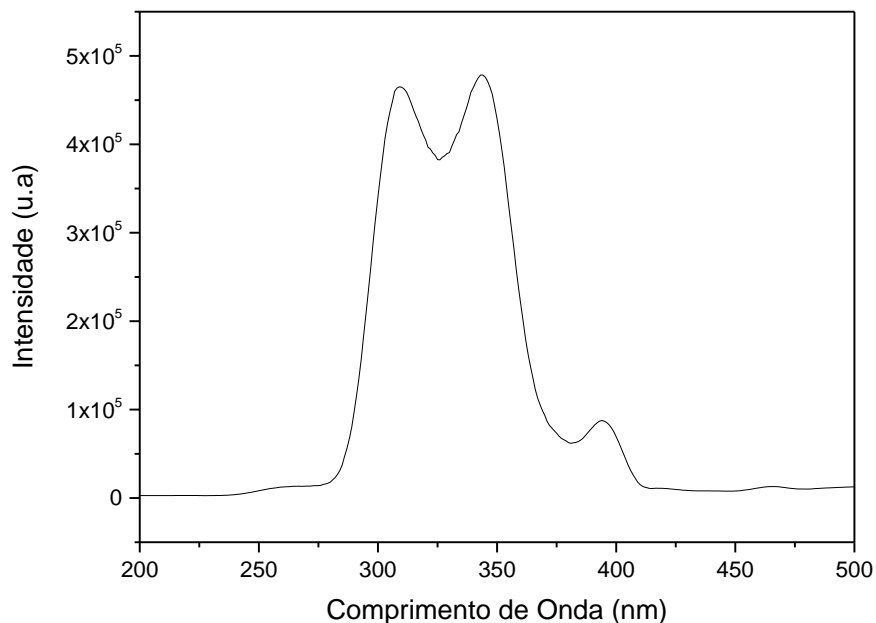


Figura 31. Espectro de excitação do complexo de Eu (**6**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{em} = 617$ nm.

É possível observar três máximos de excitação, com o de maior intensidade em 310 nm, seguido de um pico em 346 nm e 396 nm.

Os espectros de emissão do complexo de Eu^{3+} (**3**) foram realizados na região de 450 – 700 nm. As **Figuras 32, 33 e 34** apresentam os espectros de emissão do complexo **6**, monitorados em 310 nm, 344 nm e 396 nm, respectivamente. Todos os espectros foram monitorados com o máximo de emissão em 617 nm.

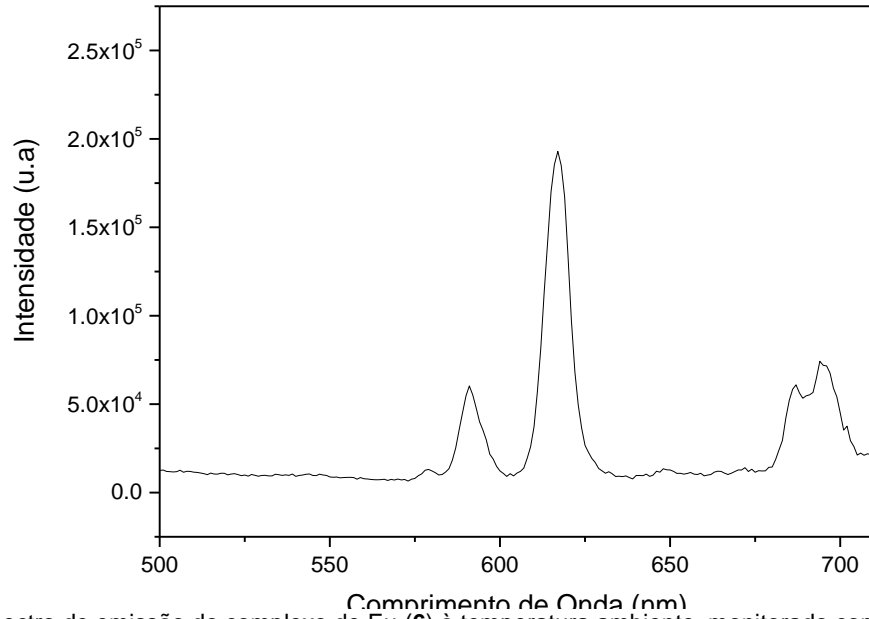


Figura 32. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{ex}=310$ nm.

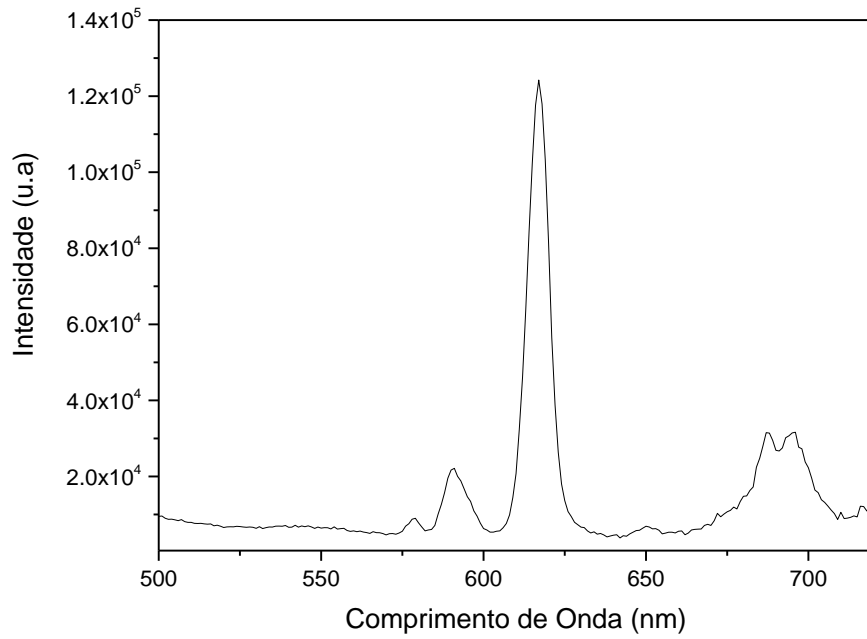


Figura 33. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{ex}=344$ nm.

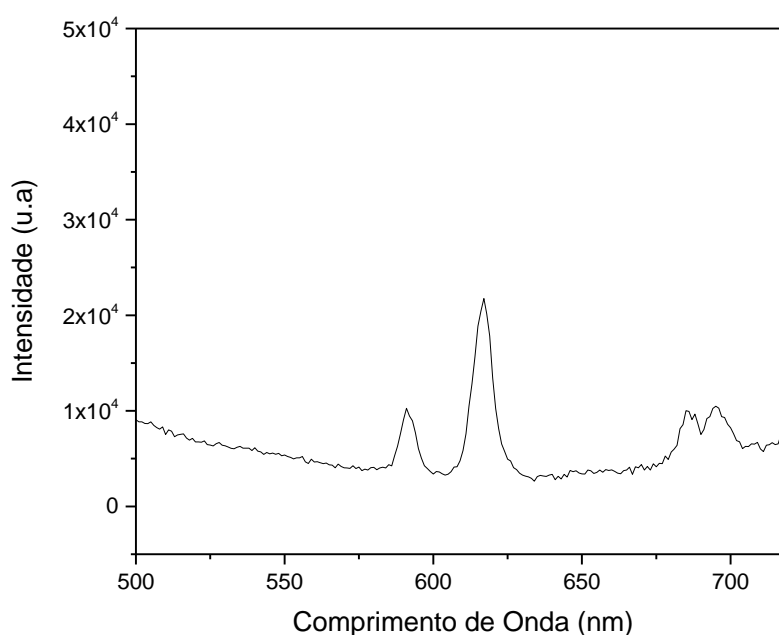


Figura 34. Espectro de emissão do complexo de Eu (**6**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{ex}=396$ nm.

Observa-se nos três espectros de emissão do complexo **6** apresentados a presença das transições referentes ao íon Eu^{3+} , sugerindo a coordenação desse metal aos ligantes maltol e 2,2-bipiridina. É possível observar ainda, que a emissão foi mais eficiente quando foi monitorada a excitação em 310 nm (**Figura 32**) quando comparada aos demais espectros de emissão apresentados nas **Figuras 33 e 34**.

A **Tabela 17** apresenta as posições dos máximos observados nesses espectros.

Tabela 17. Posicionamento dos máximos (nm) observados nos espectros de emissão do complexo de Eu^{3+} (**3**).

Transições	λ_{max} de emissão (nm)
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$	590
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$	617
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_3$	686
${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_4$	694

As intensidades relativas das emissões ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_j$ apresentam alta sensibilidade, sendo uma delas hipersensitiva (${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$). Essas transições dos complexos de íon Eu^{3+} promovem o detalhamento da natureza do ambiente ligante.

A comparação entre as intensidades das transições ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ e ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ do espectro de emissão monitorado em $\lambda_{ex}=310$ nm sugerem um ambiente de baixa simetria ao redor do íon Eu^{3+} .⁴⁹ A presença da transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ indica um sítio de simetria sem centro de inversão. A emissão da cor vermelha, característica do íon Eu^{3+} , advém da transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$. Nota-se também a predominância de um processo indireto de excitação do metal (efeito antena), transferência de energia ligante \rightarrow metal, evidenciando o efeito antena.

5.2.3 ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR DOS COMPLEXOS 4-6

O objetivo dos ensaios de viabilidade celular é avaliar a atividade citotóxica de diferentes compostos, soluções e materiais quando aplicados em diferentes tipos de linhagens celulares. Um dos ensaios colorimétrico mais aplicado é o que utiliza o sal de tetrazólio (MTT).⁹⁴

O mecanismo do ensaio do MTT ocorre a partir das enzimas mitocondriais que clivam o anel de tetrazólio, composto de coloração amarela, transformando-o em um composto de coloração azul escuro, chamado de formazan (*3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-brometo de difenilformazan*). O formazan é um cristal insolúvel em soluções aquosas (**Figura 35**), e desse modo, a produção desse composto reflete o estado funcional da cadeia respiratória, ou seja, permite quantificar a porcentagem de células viáveis.⁹⁴

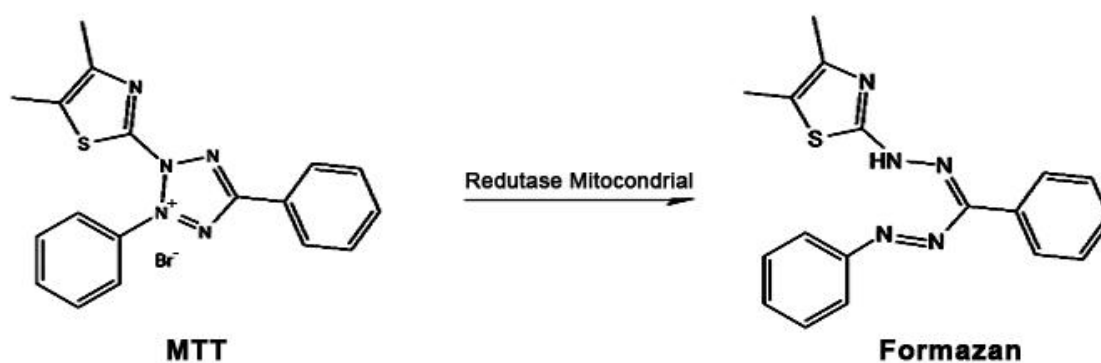


Figura 35. Esquema representacional da redutase mitocondrial que envolve as espécies MTT e formazan.⁹⁴

Os complexos 4-6 foram submetidos a avaliação de citotoxicidade, sendo o complexo 3 o mais estudado até o momento. Esses estudos foram realizados pela Dra. Jaqueline Rodrigues da Silva no laboratório de nanobiotecnologia (IB – UnB) cuja metodologia utilizada nesse estudo se encontra em **anexo 9.3**.

Neste trabalho, foram utilizadas quatro linhagens de células apresentadas na **Tabela 18**.

Tabela 18. Linhagem celulares usadas nos testes de viabilidade celular (MTT) para os complexos 4- 6.

Linhagem celular	Descrição
NIH-3T3	Fibroblasto murino
MCF7	Carcinoma mamário humano
MDA-MB231	Carcinoma mamário humano
FIBROH	Fibroblastos humano

Primeiramente, os complexos **4-6** foram dissolvidos em água e seguidamente diluídos em meio de cultura suplementado, nas concentrações que variavam de 3,9 a 1000 $\mu\text{g/mL}$ por 24h de incubação em estufa de CO_2 a 37°C . O solvente (água) também foi submetido nas mesmas proporções dos complexos **4-6** com o objetivo de ter um padrão para o solvente. As linhagens celulares utilizadas no primeiro teste foram NIH-3T3 e MCF7 e na **Figura 36** encontram-se os resultados dos ensaios de viabilidade celular MTT para células.

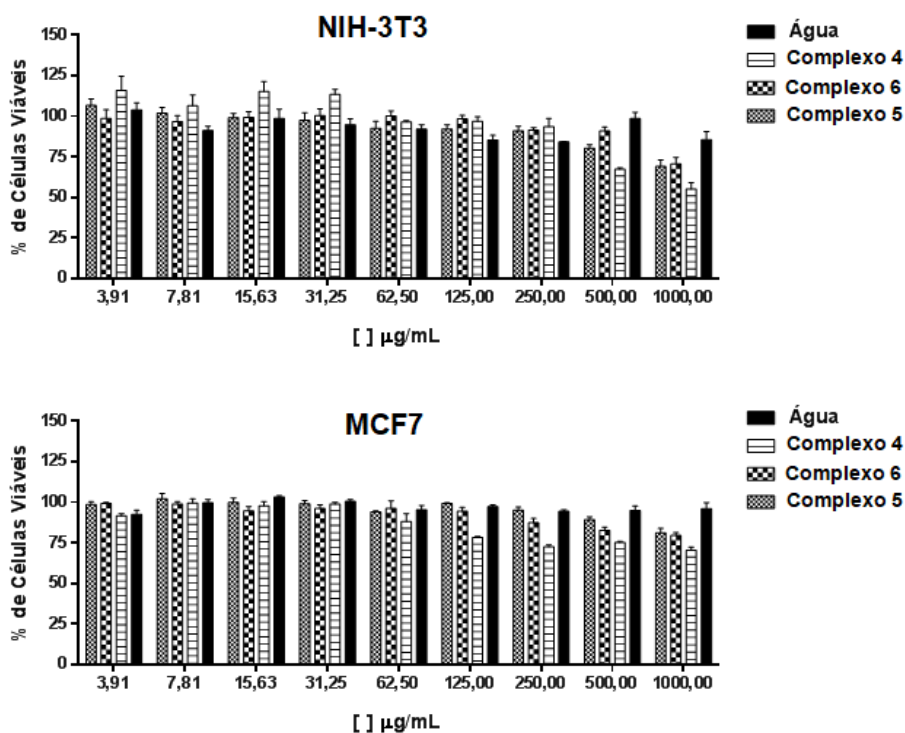


Figura 36. Avaliação da citotoxicidade dos complexos **4-6** dissolvidos em água e diluídos em meio de cultura em células **NIH-3T3** e **MCF7**, pelo método de MTT, após 24h de exposição. Os resultados representam a média da triplicata de cada concentração testada em dois experimentos independentes; tendo como 100% as células expostas apenas ao meio de cultura suplementado. O solvente (água) foi avaliado nas mesmas proporções presentes nas amostras testes de acordo com as diluições em meio de cultura.

Pela **Figura 36**, observa-se que os complexos **4-6** **praticamente** não promoveram toxicidade nas células **NIH-3T3** e **MCF7**, apenas o complexo **4** gerou a morte de cerca 40% das células **NIH-3T3**, porém somente na maior concentração usada (1000 $\mu\text{g/mL}$). É possível verificar pelos gráficos dos ensaios citotóxicos realizados que o solvente água não ocasionou alterações nas células.

Com esse resultado, decidiu-se a realizar um novo estudo modificando o solvente para DMSO, utilizando agora somente do complexo **6** em concentrações similares ao teste anterior, como também o período de incubação (24h). Para esse segundo teste utilizou-se linhagens de humano: fibroblasto **FIBROH** (célula não tumoral) e duas linhagens tumorais (**MCF7** e **MDA-MB231**), que se diferenciam por apresentarem receptor de estrógeno (**MCF7**), fatores de crescimento epidermal e

transformante alfa (MDA-MB231). Na **Figura 37** encontram-se os resultados de viabilidade celular MTT para esse estudo.

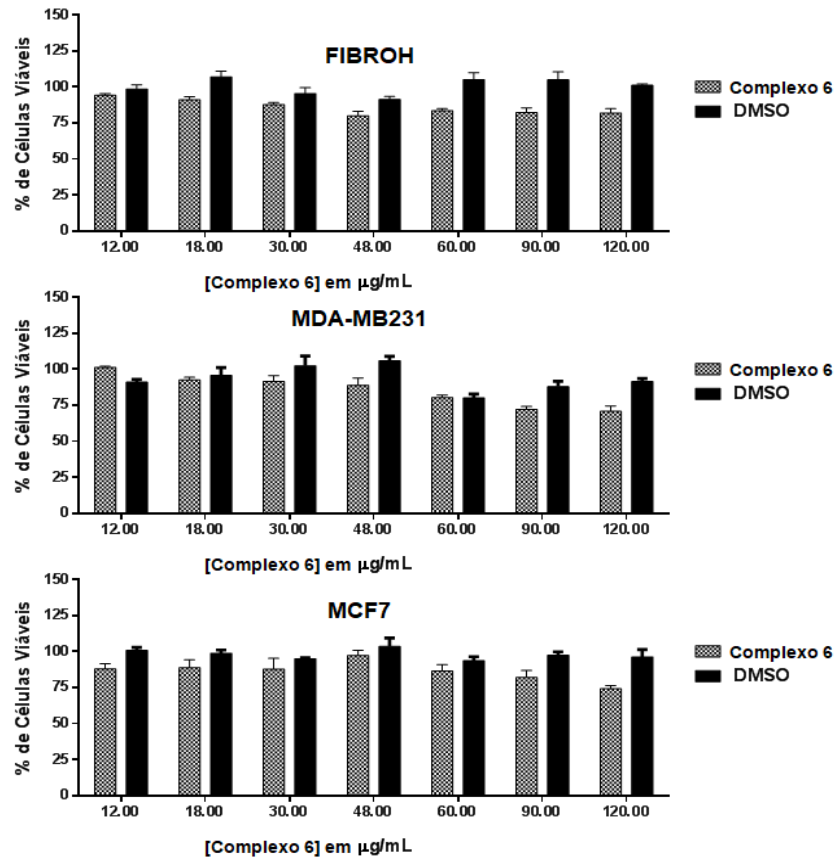


Figura 37. Avaliação da citotoxicidade do complexo 6 dissolvido em DMSO e diluído em meio de cultura em células FIBROH, MDA-MB231 e MCF7 pelo método de MTT, após 24h de exposição. Os resultados representam a média da triplicata de cada concentração testada; tendo como 100% as células expostas apenas ao meio de cultura suplementado. O solvente (DMSO) foi avaliado nas mesmas proporções presentes nas amostras testes de acordo com as diluições em meio de cultura.

Pela **Figura 37**, observa-se que o complexo 6 **praticamente** não promoveu toxicidade nas células FIBROH, MDA-MB231 e MCF7 sob as condições de concentração, tempo e solvente testados. Destaca-se que mesmo modificando o solvente e as células estudadas, o complexo 6 não apresentou citotoxicidade considerável no experimento.

Diante disso, um terceiro estudo foi proposto, utilizando-se metodologia semelhante a anterior, porém com um tempo de incubação de 72 h. A **Figura 38** apresenta os resultados dos ensaios de viabilidade MTT desse terceiro estudo.

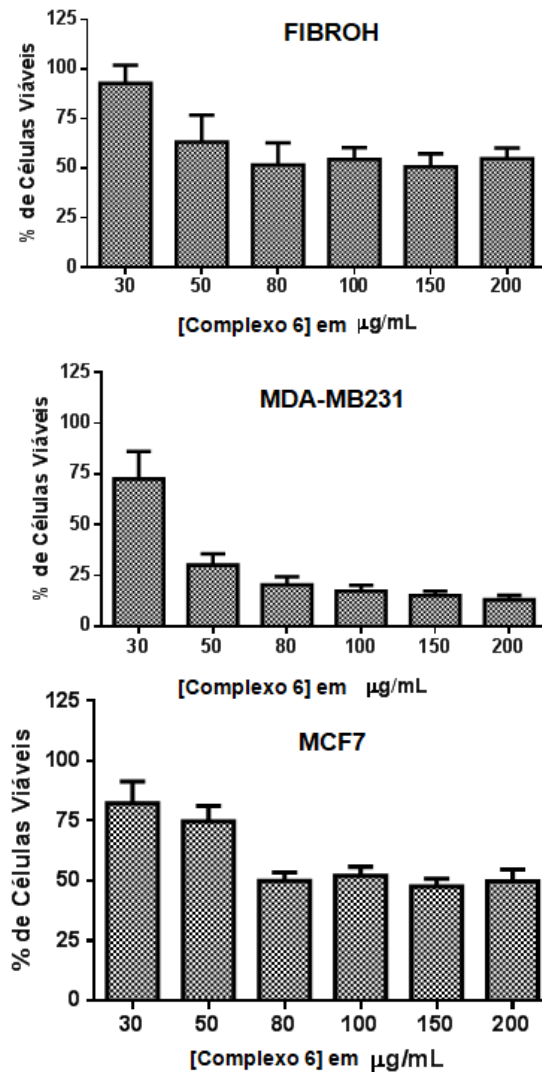


Figura 38. Avaliação da citotoxicidade do complexo 6 dissolvido em DMSO e diluído em meio de cultura em células FIBROH, MDA-MB231 e MCF7 pelo método de MTT, após 72h de exposição. Comparação entre as três linhagens celulares. Os resultados representam a média da triplicata de cada concentração testada; tendo como 100% as células expostas apenas ao meio de cultura suplementado.

Nesse último estudo, com a exposição de 72h, o complexo de európio (complexo 6) se mostrou citotóxico nas concentrações testadas. As linhagens celulares de fibroblastos e MCF7 apresentaram um perfil de respostas parecido nas concentrações usadas, mas o complexo 6 não conseguiu causar a morte de 50% das células usadas.

Já a linhagem celular MDA-MB231 apresentou alta sensibilidade ao complexo 6, gerando cerca de 70% de morte celular na concentração de 50µg/mL. Observa-se que apenas a menor concentração do complexo (30µg/mL) causou baixa toxicidade (cerca de 30% de morte). Na **figura 39**

é possível observar nitidamente o comportamento citotóxico maior do complexo 6 na célula MDA-MB231 quando comparado as outras linhagens celulares testadas.

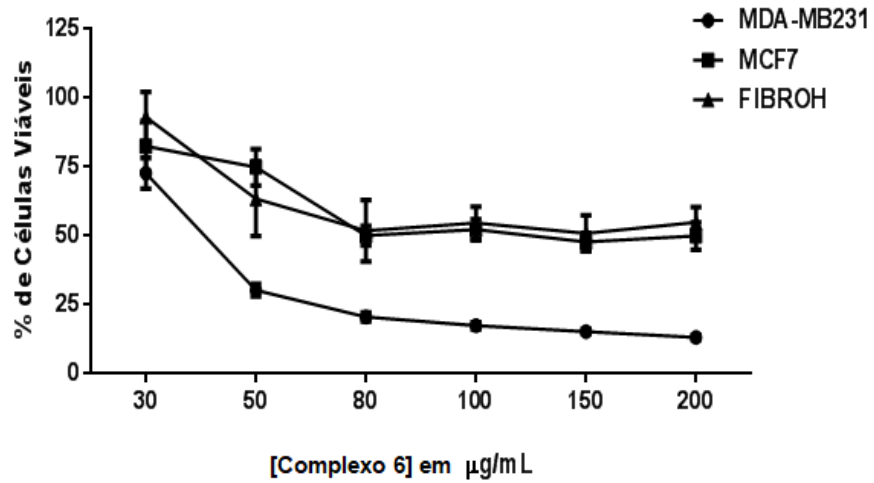


Figura 39. Comparação entre as três linhagens celulares como resultados representando a média da triplicata de cada concentração testada; tendo como 100% as células expostas apenas ao meio de cultura suplementado.

A partir desse estudo de citotoxicidade, conclui-se que o complexo 6 se demonstrou citotóxico com especificidade à linhagem celular tumoral MDA-MB231, dissolvido em DMSO com um período de incubação de 72h.

6 CONCLUSÕES

- As tentativas de sínteses de íon Gd^{3+} com os agentes complexantes 2,2-bipiridina e 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona, e de Gd^{3+} com os agentes complexantes fenantrolina e 2-hidroxi-1,4-naftoquinona não obtiveram sucesso. Os espectros de IV do produto dessas duas sínteses não demonstraram coordenação dos agentes complexantes aos íons Gd^{3+} .
- A síntese de Gd^{3+} com os agentes complexantes naftaleno -2,3-diol e 2,2-bipiridina gerou dois produtos denominados complexos **1** e **2**. Já a síntese de Gd^{3+} com os agentes complexantes tropolona e fenantrolina gerou um produto denominado complexo **3**. Tais compostos foram caracterizados por espectroscopia no IV, revelando a coordenação dos seus respectivos ligantes ao íon gadolínio. Esses três novos complexos **1**, **2** e **3** foram testados como catalisadores numa reação de esterificação, obtendo baixa conversão dos reagentes no produto éster desejado, demonstrando a relativa baixa atividade catalítica desses compostos nesse tipo de reação.
- Foram sintetizados **três novos complexos**, os quais foram caracterizados por espectroscopia no IV e UV-vis, e suas estruturas moleculares resolvidas por DRX de monocristal. Tais caracterizações demonstraram a formação de três complexos isoestruturais inéditos com os íons Gd^{3+} (**4**), Tb^{3+} (**5**), Eu^{3+} (**6**), coordenados aos ligantes maltol e 2,2-bipiridina, apresentando as **fórmulas moleculares** $[Ln(maH)(ma)(Bipy)(NO_3)_2]$.
- Resultados de condutividade molar dos complexos **4-6** evidenciaram um comportamento eletrolítico 1:1 em solução dos compostos, tanto em metanol quanto em DMSO.
- Estudos preliminares de modelagem computacional isolado e no vácuo demonstraram uma barreira de ativação de 86 kJ.mol^{-1} para a possibilidade de descoordenação de um ligante nitrato no composto $[Ln(maH)(ma)(Bipy)(NO_3)_2]$.
- Estudos preliminares de catalise do complexo **6** numa reação de esterificação, demonstraram resultado promissor, gerando uma relativa **alta atividade catalítica** desse complexo nesse tipo de reação.
- Estudos preliminares de espectroscopia de luminescência dos complexos de térbio e európio (**5** e **6**) indicaram o efeito antena dos ligantes, promovendo a luminescência desses complexos, revelando seus potenciais usos como sondas luminescentes;
- Os testes biológicos *in vitro* demonstraram que o complexo **6** dissolvido em água ou DMSO praticamente não apresentou citotoxicidade nas linhagens celulares tumorais e sadias testadas no período de incubação de 24 h. Porém o complexo **6** se demonstrou **citotóxico com especificidade** à linhagem celular tumoral MDA-MB231, quando dissolvido em DMSO num **período de incubação de 72h**.

7 PERSPECTIVAS

- Realizar mais caracterizações dos complexos **4-6** em estado sólido (DRX de pó, análise elementar CHN, termogravimetria) e em solução (RMN de ^1H);
- Aprofundar os estudos de previsão da estrutura dos complexos **4-6** em solução por meio da modelagem computacional.
- Um estudo detalhado das propriedades luminescentes dos complexos **4-6** no estado sólido e em solução por meio da espectrofluorimetria (medidas de tempo de vida do estado excitado, eficiência quântica, determinação do estado tripleto dos ligantes etc), explorando o potencial uso dos complexos **5** e **6** como sondas luminescentes.
- Explorar a potencial ação biológica dos complexos **4** e **5**, como agentes antitumorais, seguindo o mesmo ensaio biológico otimizado para o complexo **6**.
- Um estudo detalhado da ação catalítica do complexo **6** na esterificação do ácido oléico, buscando a otimização nos parâmetros (quantidade dos reagentes e catalisador, tempo de reação, temperatura etc). Após isso, realizar o mesmo método catalítico otimizado para os complexos **4** e **5**, afim de avaliar a ação catalítica dos complexos entre si, ou seja a ação do íon metálico (Tb^{3+} , Gd^{3+} e Eu^{3+}) na catalise.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qin, Q.P.; Wang, Z.F.; Tan, M.X.; Huang, X.L.; Zou, H.H.; Zou, B.Q.; Shia, B.B.; Zhang, S.H.; *Metallomics*. **2019**, 11, 1005-1015.
2. Li, Y.; Li, X.; Xue, Z.; Jiang, M.; Zeng, Z.; Hao, J.; *Biomaterials*. **2018**, 169, 35-44.
3. Akah, A.; *Journal of Rare Earths*. **2017**, 35, 941-956.
4. Zhang, Q.; Wang, J.; Kirillov, A.M.; Dou, W.; Xu, C.; Xu, C.; Yang, L.; Fang, R.; Liu, W.; *ACS Applied Materials and Interfaces*. **2018**, 10, 23976–23986.
5. Werts, M. H. V.; *Luminescent lanthanide complexes*, Ed. Universal Press, **2000**.
6. Bunzli, J. G.; Piguet, C.; *RSC Advance*. **2005**, 34, 1048-1077.
7. Hofstraat, J. W.; Wolbers, M. P. O.; *Journal of Fluorescence*. **1998**, 4, 301-308.
8. Kaczmarek, M. T.; Zabiszak, M.; Nowak, M.; Jastrzab, R.; *Coordination Chemistry Reviews*. **2018**, 370, 42-54.
9. Hendawy, A.M.; Alqaradawi, S.Y.; Madfa, H.A.; *Transition Metal Chemistry*. **2000**, 25, 572.
10. Cotton, F.A. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5. Ed. New York: John Wiley & Sons, **1988**.
11. Choppin, G. R.; Peterman, D. R.; *Coordination Chemistry Reviews*. **2008**, 174, 283-299.
12. Eliseeva, S. V.; Bunzli, J. G.; *Coordination Chemistry Reviews*. **2009**, 39, 189-227.
13. Huheey, J. E.; *Inorganic Chemistry-Principles of Structure and Reactivity*. Ed. Harper & Row, 3^{ed.}, **1983**.
14. Rodrigues, F.S.; *Desenvolvimento de novos complexos e filme nanoestruturados contendo íons lantanídeos com potenciais propriedades luminescentes e aplicações eletroquímicas*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade de Brasília, Brasília (**2015**)
15. Moore, E.G.; Samuel, A.P.S; Raymond, K.N.; *Accounts of chemical research*. **2009**, 42, 542-552.
16. Mawani, Y.; Cawthray, J.F.; Chang, S.; Barrable, K.S.; Weekes, D.M.; Wasan, K.M.; Orvig, C.; *Dalton Transactions*. **2013**, 42, 5999–6011.
17. Jhones, C. J.; *A Química dos Elementos dos Blocos d e f*. Porto Alegre, Ed. Bookman, **2002**.
18. Van der Tol, E.B.; Ramesdonk, H.J.; Verhoeven, J.W.; Steemers, F.J.; Kerver, E.G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Chemistry European Journal*. **1998**, 4, 2315-2323.
19. Genovese, S.; Taddeo, V.A.; Epifano, F.; Fiorito, S.; *Natural Product Communications*. **2015**, 10, 1811-1812.
20. Santos, B.S.; Donegá, C.M.; Sá, G.F; Oliveira, L.F.C.; Santos, P.S.; *Spectrochimica Acta Part*. **1998**, 54, 2237–2245.
21. Alexandropoulos, D.I.; Fournet, A.; Silva, L.C.; Mowson, A.M.; Bekiari, V.; Christou, G.; Stamatatos, T.C. *Inorganic Chemistry*. **2014**, 53, 5420–5422.
22. Ahmed, S.; Burgess, J.; Hurman, B.; Parsons, S.A.; *Polyhedron*. **1994**, 13, 23-25.
23. Rocha, F.R.P.; Teixeira, L.S.G.; *Química Nova*. **2004**, 27, 807-812.
24. Shriver, D.F.; Atkins, P.W; *Química inorgânica*, Ed. Bookman, 4^o ed., **2008**.

25. Jin, C.W.; Zhao, Q.Q.; Ren, N.; Zhang, J.J.; Geng, L.N.; Wang, S.P.; Shi, S.K.; *Polyhedron*. **2017**.
26. Taha, Z.A.; Ajlouni, A.M.; Ababneh, T.S.; Momani, W.A.; Hijazi, A.K.; Masri, M.A.; Hammad, H. *Structure Chemistry*. **2017**, 28, 1907–1918.
27. Iravani, E.; Nami, N.; Nabizadeh, F.; Bayani, E.; Neumüller, B.; *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **2013**, 34, 3420-3424.
28. Kaur, G.; Dwivedi, Y.; Rai, S.B.; *Materials Chemistry and Physics*, **2011**, 130, 1351– 1356.
29. Yue, Y.; Sun, H.J.; Chen, Y.N.; Kong, K.; Chu, H.B.; Zhao, Y.L. *Organometallic Chemistry*. **2014**, 28, 162–168.
30. Wen, H.R.; Xie, X.R.; Liu, S.J.; Bao, J.; Wang, F.F.; Liu, C.M.; Liao, J.S.; *RSC Advances*. **2015**, 5, 98097–98104.
31. Devi, R.; Bala, M.; Khatkar, S.P.; Taxak, V.B.; Boora, P.; *Journal of Fluorine Chemistry*. **2016**, 181, 36–44.
32. Ilmi, H.; Ganaie, A.B.; Iftikhar, K.; *Journal of Molecular Structure*. **2018**, 1173, 990-999.
33. Xu, M.X.; Meng, Y.S.; Xiong, J.; Wang, B.W.; Jiang, S.D.; Gao, S.; *Dalton Transactions*. **2018**, 47, 1966.
34. Wei, J.C.; Ye, W.; Ning, R.; Na, G.L.; Jun, Z.L.; *J. Chemistry Thermodynamics*. **2016**, 103, 181–188.
35. Dutt, N.K.; Sharma, U.V.M.; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. **1970**, 32, 1035-1038.
36. Barta, C.A.; Barrable, K.S.; Jia, J.; Thompson, K.H.; Wasan, K.M.; Orvig, C.; *Dalton Transactions*. **2007**, 207, 5019–5030.
37. Naseri, Z.; Hakimi, A.; Jalilian, A.R.; Kharat, A.N.; Samani, A.B.; Maragheh, M.G.; *Scientia Pharmaceutica*. **2011**, 79, 265–275.
38. Aime, S.; Barge, A.; Castelli, D.D.; Fedeli, F.; Mortillaro, A.; Nielsen, F.U.; Terreno, E.; *Magnetic Resonance in Medicine*. **2002**, 47, 639–648.
39. Teo, R.D.; Termini, J.; Gray, H.B.; *Journal Medicine Chemistry*. **2016**, 59, 6012.
40. Aguiar, E.F.S.; Trigueiro, F.E.; Zotin, F.M.Z. *Catalysis Today*. **2013**, 218, 115 -122.
41. Akah, A; *Journal of rare earths*, **2017**, 35, 941-956..
42. Lumpe, H.; Pol, A.; Camp, H.J.M.O.; Daumann, L.J.; *Dalton Transactions*. **2018**, 47, 10463–10472.
43. Reid, E.E.; *Industrial and Engineering Chemistry*. **1937**, 1344-1350.
44. Jia, M.; Jiang, L.; Niu, F.; Zhang, Y.; Sun, X.; *RSOS*. **2018**, 5, 1-12.
45. Yahya, A.R.M.; Anderson, W.A.; Young, M.M.; *Enzyme and Microbial Technology*. **1998**, 23, 438-450.
46. Ghesti, G.F.; Macedo, J.L.; Parente, V.C.I.; Dias, J.C.; Dias, S.C.L.; *Applied Catalysis A: General*. **2008**, 355, 139 -147.
47. Mattos, F.C.G.; Souza, J.A.S.; Cotrim, A.B.A.; Macedo, J.L.; Dias, J.C.; Dias, S.C.L.; Ghesti, G.F.; *Applied Catalysis*. **2012**, 423, 1 - 6.

48. Mathieu, E.; Sipos, A.; Demeyere, E.; Phipps, D.; Sakaveli, D.; Borbas, K.E.; Chemistry Communication. **2018**, 40,510-525.
49. Binnemans, K.; *Coordination Chemistry Reviews*. **2015**, 295, 1-45.
50. Çoruh, N.; Riehl, J.P.; *Biochemistry*.**1992**, 31, 7970.
51. Kharchenko, V.I.; Kurbatov, I.A.; Cherednichenko, A.I.; Mirochnik, A.G.; Zhikhareva, P.A.; *Spectrochimica Acta Part* .**2017**, 174, 297.
52. Sá, G.F.; Malta, O.L.; Donegá, C.M.; Simas, A.M.; Longo, R.L.; Cruz, P.A.S.; Silva, E.F.; *Coordination Chemistry Review*. **2000**,196, 165 -195.
53. Sun, N.N.; Yan, Bin; *Analyst*, **2018**, 143, 2349-2355.
54. Xiao, Y.D; Paudel, R.; Liu, J.; Ma, C.; Zhang, Z.S.; Zhou, S.K.; *Journal Molecular Medicine*. **2016**, 38, 1319.
55. Tegafaw, T.; Xu, W.; Ahmad, M.D.; Baeck, J.S.; Chang, Y.; Bae, J.E.; Chae, K.S.; Kim, T.J; Lee, G.H.; *Nanotechnology*. **2015**, 26, 365102 .
56. Trusova, V.M.; Deligeorgiev, T.; Gorbenko, G.; *Journal of Fluorescence*.**2017**, 27, 1359-1363.
57. Anghileri, L. J.; Crone-Escanye, M. C.; Robert, J.; *Anticancer Research*. **1987**, 7, 1205.
58. Kwong, W.L.; Sun, R.W.Y.; Lok, C.N.; Siu, F.M.; Wong, S.Y.; Low, K.H.; Che, C.M.; *Chemistry Science*. **2013**, 4, 747-754.
59. Srivastava, T.S.; *Bioinorganic Chemistry*. **1978**, 8,61-76.
60. Caporale, A.; Palma, G.; Mariconda, A.; Vecchio, V.; Iacopetta, D.; Parisi, O.I.; Sinicropi, M.S.; Puoci, F.; Arra, C.; Longo, P.; Saturnino, C.; *Molecules*. **2017**, 22, 526 - 538.
61. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H. Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M. ; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; N. Kudin, K. ; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V. ; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian 09, Revision D.01, Wallingford CT, **2013**.
62. Stewart, J. J. P.; *Computational Chemistry*, Colorado Springs, MOPAC2016, CO, USA, **2016**.
63. Oliveira, R. C. de M.; Bauerfeldt, G. F.; *International Journal of Quantum Chemistry*. **2012**. 9, 50.
64. Bruker APEX2, SAINT and SADABS, version 2011.8-0; Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
65. Sheldrick, G. M. *Acta crystallographica*. (**2015**).C71, 3-8.

66. Spek, A. L.. *Acta crystallographic*. (2009).D65, 148-155
67. Oliveira, G.M.; *Simetria de moléculas e cristais*.Bookman, 1º ed., 2009.
68. Tabrizi, L.; Golbang,R.; Sadeghi, H.; Chiniforoshan, H.; Mcardle, P.; Notash, B.; *Journal of Coordination Chemistry*. 2016, 1-28.
69. Oliveira, K.M.; Liany,L.D.; Corrêa, R.S.; Deflond, V.M.; Cominetti, M.R.; Batista, A.A.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2017, 176, 66–76.
70. Soto, L.; Borrás, J.; Perelló; L.; *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. 1983, 13, 67-77.
71. He, S.M.; Sun, S.J.; Zheng, J.R.; Zhang, J.J.; *Spectrochimica Acta Part A*. 2013.123, 211–215.
72. Wang, J.; Gilson, D.F.R.; *Spectrochimica Acta Part A*.1995, 51, 1683 -1689.
73. Zhang, J.; Badger, P.D.; Geib, S.T.; Petoud, S.; *Inorganic Chemistry*. 2007. 46, 6473.
74. Zordok, W.A.; Sadeek,S.A.; El-Farargya, A.F.; El-Lattif, N.S.; *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2017, 64, 1478–1495.
75. Morita, H.; Shimomura, S.; Kawaguchi, S.; *Bulletin of the chemistry society of Japan*. 1976. 49, 2461-2464.
76. Setyawati, I.A.; Liu, S.; Rettig, S.; Orvig, C.; *Inorganic Chemistry*. 2000.39, 496-507.
77. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução à Espectroscopia*. 4º Ed. Cengage Learning, 2010.
78. Kiran, K.R.; *Chemistry Science Transactions*. 2014, 3, 592-601.
79. Lekha, L.; Raja, K. K.; Rajagopal, G.; Easwaramoorthy, D.; *Journal of Molecular Structure*. 2014, 1056, 307
80. Camargo, M. A.; *Desenvolvimento de Novos Modelos Funcionais para Hidrolases-Nucleases Baseado em Complexos com Íons Lantanídeos*. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (2008).
81. Casadei, C.M.; Tsai, C.J.; Barty. A.; Hunter, M.S.; Zatsepin, N,A.; Padeste, C.; Capitani, C.; Benner, W.H.; Boutet, S.; Riege, S.P.H.; Kupitz. C.; Messerschmidt, M.; Ogren, J.I.; Pardini, T.; Rothschild, K.J.; Sala, L.; Segelke, B.; Williams, G.J.; Evans, J.E.; Li, X.D.; Coleman, M.; Pedrini, B.; Frank, M.; *IUCrJ* .2018, 5, 103–117.
82. Szigethy, G.; Xu, J.; Gorden, A.E.V.; Teat, S.J.; Shuh, D.K.; Raymond, N.K.; *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2008, 2143–2147.
83. Benelli, C.; Borgogelli, E.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Macedi, E.; Micheloni, M.; Paoli, P.; Rossi, P.; *Dalton Transaction*. 2013, 42, 5848–5859.
84. Zhao, Q.Q.; Zhu, M.M.; Ren, N.; Zhang, J.J.; *Journal of Molecular Structure*. 2017, 1149, 171-182.
85. Burgess, J.; Fawcett, J.; Russell, D.R.; Hider, R.C.; Hossain, M.B., Stoner, C.R.; Helm, D.;*Acta Crystallographica*. 1996, 52, 2917-2920.

86. Fedushkin, I.L.; Yambulatov, D.S.; Skatova, A.A.; Baranov, E.V.; Demeshko, S.; Bogomyakov, A.S.; Ovcharenko, V.I.; Zueva, E.M.; *Inorganic Chemistry*. **2017**, *56*, 9825–9833.
87. Shenawy, A.I.E.; Atta, A.H.; Refat, M.S.; *Internacional Journal of Electrochemical Science*, **2014**, *9*, 5187 - 5203.
88. Geary, W. J.; *Coordination Chemistry Review*. **1971**, *7*, 81-122.
89. Becke, A. D.; *Physical Review*. **1988**, *38*, 3098.
90. Adamo, C.; Barone, V.; *Journal of chemical physics*. **1999**. *110*, 6158.
91. Chai, J.D.; Head-Gordon, M.; *Journal of chemical physics*. **2008**. *10*, 6615.
92. Rocha, G. B.; Freire, R. O.; da Costa, N. B.; de Sá, G. F.; Simas, A. M.; *Inorganic Chemistry*. **2004**. *43*, 2346.
93. Steudel, A.; Siebel, E.; Fischer, R.D.; Paolucci, G.; Lucchini, V. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1998**, *556*, 229–238.
94. Mossmann, T.; *Journal of Immunological Methods*. **1971**, *65*, 55.

9 ANEXOS

9.1 Dados de espectroscopia no IV e difração de raios-X

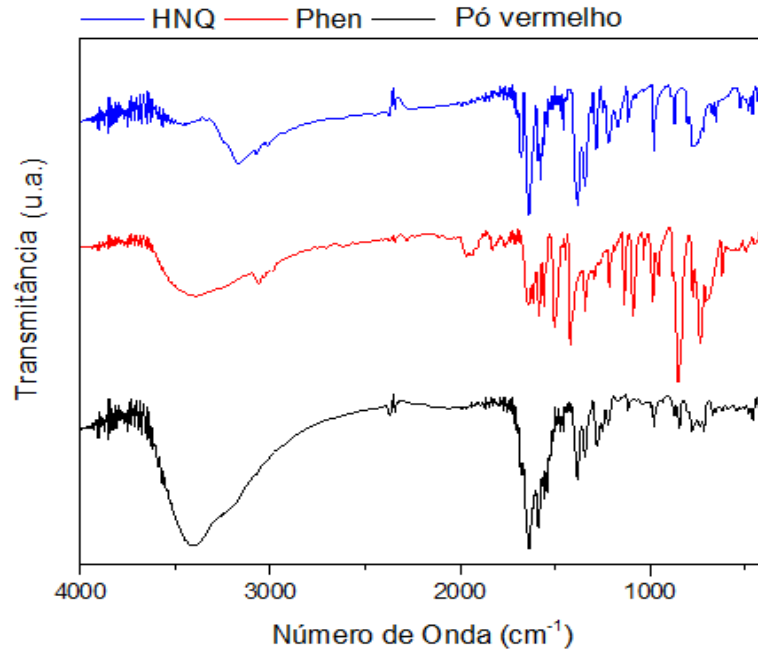


Figura A1. Espectros de IV dos agentes complexantes (HNQ e Phen) e do produto da reação da seção 4.3.1.

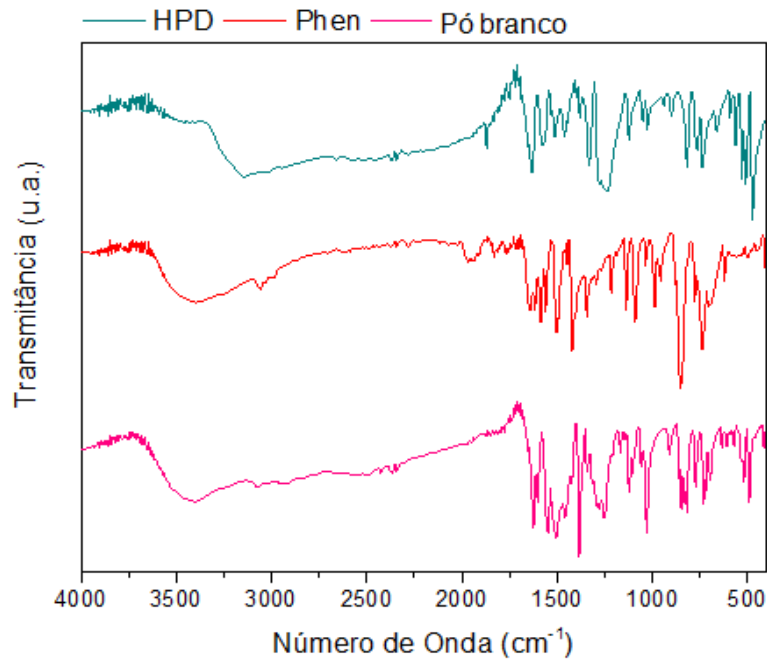


Figura A2. Espectros de IV dos agentes complexantes (HPD e Phen) e do produto da reação da seção 4.3.2

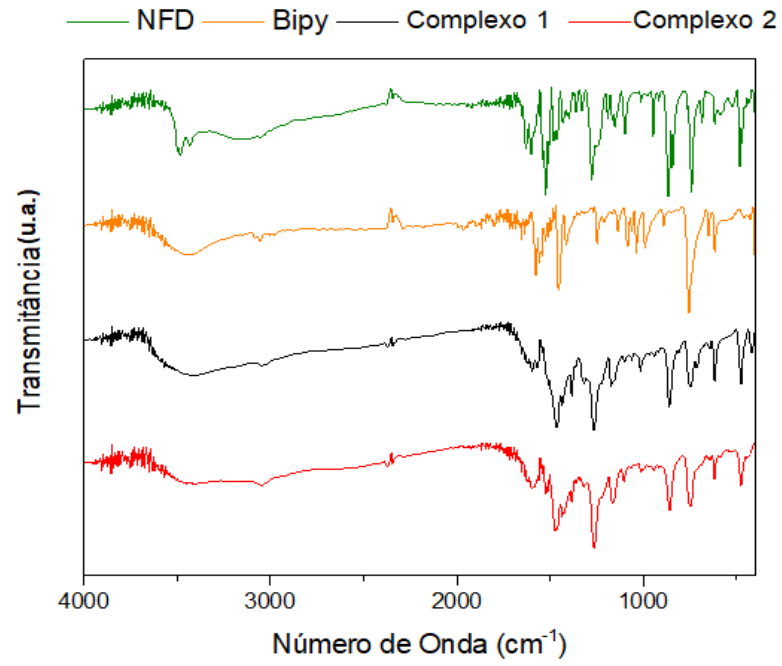


Figura A3. Espectros de IV dos agentes complexantes (NFD e Bipy) e dos produtos (complexos 1 e 2) da reação da seção 4.3.3

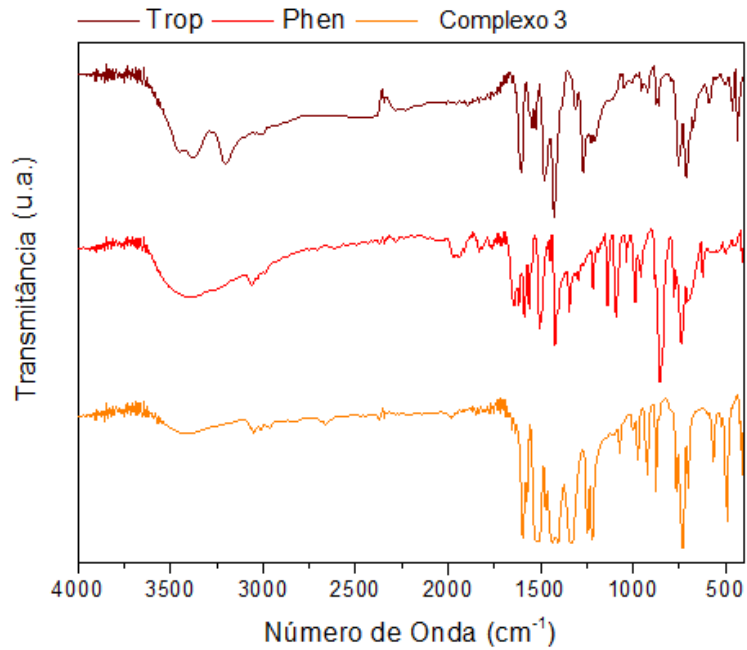


Figura A4. Espectros de IV dos agentes complexantes (Trop e Phén) e do complexo 3 da reação da seção 4.3.4

Tabela A1. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo [Gd(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (4)

O(23)-Gd(1)-O(34)	78,26(6)
O(23)-Gd(1)-O(24)	68,63(6)
O(34)-Gd(1)-O(24)	139,08(7)
O(23)-Gd(1)-O(51)	80,89(7)
O(34)-Gd(1)-O(51)	124,07(7)
O(24)-Gd(1)-O(51)	74,38(7)
O(23)-Gd(1)-O(42)	130,52(7)
O(34)-Gd(1)-O(42)	79,00(7)
O(24)-Gd(1)-O(42)	104,58(8)
O(51)-Gd(1)-O(42)	146,82(7)
O(23)-Gd(1)-O(41)	82,05(8)
O(34)-Gd(1)-O(41)	78,24(8)
O(24)-Gd(1)-O(41)	74,07(8)
O(51)-Gd(1)-O(41)	147,85(7)
O(42)-Gd(1)-O(41)	50,47(7)
O(23)-Gd(1)-O(52)	73,38(7)
O(34)-Gd(1)-O(52)	73,18(6)
O(24)-Gd(1)-O(52)	117,03(7)
O(51)-Gd(1)-O(52)	51,17(6)
O(42)-Gd(1)-O(52)	138,07(7)
O(41)-Gd(1)-O(52)	145,35(8)
O(23)-Gd(1)-N(12)	143,54(7)
O(34)-Gd(1)-N(12)	84,57(7)
O(24)-Gd(1)-N(12)	136,23(7)
O(51)-Gd(1)-N(12)	82,61(7)
O(42)-Gd(1)-N(12)	75,83(7)
O(41)-Gd(1)-N(12)	125,63(7)
O(52)-Gd(1)-N(12)	70,92(6)
O(23)-Gd(1)-N(2)	141,82(7)
O(34)-Gd(1)-N(2)	139,77(7)
O(24)-Gd(1)-N(2)	75,31(7)
O(51)-Gd(1)-N(2)	77,71(7)
O(42)-Gd(1)-N(2)	70,21(7)
O(41)-Gd(1)-N(2)	100,07(9)
O(52)-Gd(1)-N(2)	114,38(7)
N(12)-Gd(1)-N(2)	63,56(7)

Tabela A2. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo [Tb(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (5)

O(23)-Tb(1)-O(34)	78,08(6)
O(23)-Tb(1)-O(24)	68,86(7)
O(34)-Tb(1)-O(24)	139,09(7)
O(23)-Tb(1)-O(52)	81,38(8)
O(34)-Tb(1)-O(52)	124,45(7)
O(24)-Tb(1)-O(52)	74,32(8)
O(23)-Tb(1)-O(42)	130,65(7)
O(34)-Tb(1)-O(42)	77,86(8)
O(24)-Tb(1)-O(42)	105,90(8)
O(52)-Tb(1)-O(42)	146,66(7)
O(23)-Tb(1)-O(41)	82,76(8)
O(34)-Tb(1)-O(41)	78,89(9)
O(24)-Tb(1)-O(41)	73,78(8)
O(52)-Tb(1)-O(41)	147,73(8)
O(42)-Tb(1)-O(41)	50,62(8)
O(23)-Tb(1)-O(51)	73,37(7)
O(34)-Tb(1)-O(51)	73,48(7)
O(24)-Tb(1)-O(51)	116,88(7)
O(52)-Tb(1)-O(51)	51,22(7)
O(42)-Tb(1)-O(51)	136,90(7)
O(41)-Tb(1)-O(51)	146,48(9)
O(23)-Tb(1)-N(12)	143,34(7)
O(34)-Tb(1)-N(12)	84,44(7)
O(24)-Tb(1)-N(12)	136,34(7)
O(52)-Tb(1)-N(12)	82,46(8)
O(42)-Tb(1)-N(12)	74,99(7)
O(41)-Tb(1)-N(12)	125,21(8)
O(51)-Tb(1)-N(12)	70,84(7)
O(23)-Tb(1)-N(2)	142,19(7)
O(34)-Tb(1)-N(2)	139,52(7)
O(24)-Tb(1)-N(2)	75,27(7)
O(52)-Tb(1)-N(2)	77,79(7)
O(42)-Tb(1)-N(2)	70,36(7)
O(41)-Tb(1)-N(2)	98,65(9)
O(51)-Tb(1)-N(2)	114,66(7)
N(12)-Tb(1)-N(2)	63,84(7)

Tabela A3. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo [Eu(maH)(ma)(Bipy)(NO₃)₂] (6)

O(23)-Eu(1)-O(34)	74,68(5)
O(23)-Eu(1)-O(24)	67,77(5)
O(34)-Eu(1)-O(24)	142,43(5)
O(23)-Eu(1)-O(52)	80,95(5)
O(34)-Eu(1)-O(52)	69,55(5)
O(24)-Eu(1)-O(52)	102,44(5)
O(23)-Eu(1)-O(41)	74,36(5)
O(34)-Eu(1)-O(41)	96,72(6)
O(24)-Eu(1)-O(41)	74,83(5)
O(52)-Eu(1)-O(41)	154,31(6)
O(23)-Eu(1)-O(51)	106,57(6)
O(34)-Eu(1)-O(51)	117,73(5)
O(24)-Eu(1)-O(51)	73,41(6)
O(52)-Eu(1)-O(51)	50,34(5)
O(41)-Eu(1)-O(51)	144,83(6)
O(23)-Eu(1)-O(42)	110,53(5)
O(34)-Eu(1)-O(42)	74,26(5)
O(24)-Eu(1)-O(42)	120,04(5)
O(52)-Eu(1)-O(42)	137,37(5)
O(41)-Eu(1)-O(42)	50,20(5)
O(51)-Eu(1)-O(42)	142,89(6)
O(23)-Eu(1)-N(12)	157,43(5)
O(34)-Eu(1)-N(12)	84,26(5)
O(24)-Eu(1)-N(12)	132,55(5)
O(52)-Eu(1)-N(12)	84,19(5)
O(41)-Eu(1)-N(12)	116,89(5)
O(51)-Eu(1)-N(12)	75,97(6)
O(42)-Eu(1)-N(12)	70,32(5)
O(23)-Eu(1)-N(2)	139,03(5)
O(34)-Eu(1)-N(2)	141,21(5)
O(24)-Eu(1)-N(2)	74,63(5)
O(52)-Eu(1)-N(2)	123,71(5)
O(41)-Eu(1)-N(2)	80,77(6)
O(51)-Eu(1)-N(2)	76,63(5)
O(42)-Eu(1)-N(2)	74,81(5)
N(12)-Eu(1)-N(2)	63,54(5)