



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

DEFESA DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE ÍONS
LANTANÍDEOS COM LIGANTES CROMÓFOROS
E β -DICETONATOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS
E CATALÍTICAS**

MESTRANDO: VICTOR AGOSTINHO MARQUES DA SILVA

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

BRASÍLIA, DF

2020

VICTOR AGOSTINHO MARQUES DA SILVA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE ÍONS
LANTANÍDEOS COM LIGANTES CROMÓFOROS
E β -DICETONATOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS
E CATALÍTICAS**

ORIENTADORA: Prof^{fa}. 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
2020**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação do (a) aluno (a) **Victor Agostinho Marques da Silva**, matrícula nº **18/0071831**, intitulada “**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE ÍONS LANTANÍDEOS COM LIGANTES CROMÓFOROS E β -DICETONATOS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS E CATALÍTICAS**”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 28 de fevereiro de 2020.

Prof.^a Dra. Maryene Alves Camargo
Presidente de Banca

Prof.^a Dra. Sílvia Cláudia Loureiro Dias
Membro Titular

Prof.^a Dra. Nizamara Simenremis Pereira
Membro Titular IFB

Prof. Dr. Marcello Moreira Santos
Membro Suplente

Em 28 de fevereiro de 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre ter me dado forças e tolerância para trilhar meu caminho superando os obstáculos.

À minha querida mãe Ednalva Marques e ao meu querido pai José Agostinho por serem minha inspiração e incentivadores, me proporcionando educação, amor e valores fundamentais que ajudaram amoldar meu caráter.

À minha irmã Tathiane Agostinho pelo apoio, carinho e compreensão que sempre me foram oferecidos

Ao meu filho Benjamin por ser meu conforto e minha luz desde quando eu soube que chegaria a esse mundo, chegada essa que se deu no início dessa jornada acadêmica e ajudou a abrilhantar ainda mais essa trajetória e minha vida como um todo, dando-me mais alegria e forças para alcançar meus objetivos.

A Ana Paula, minha esposa amada e mãe dedicada do Benjamin, pelo amor, conselhos e apoio em todas as decisões da minha vida, sempre acreditando no meu potencial e sonhando comigo os meus sonhos.

À Prof^a. Dr^a Maryene Alves Camargo pela imensa confiança depositada em mim durante todo o período do Mestrado, excelente orientação, paciência e grande incentivo em todo o processo de construção desse trabalho.

À doutoranda Fernanda Sodré, pela imensa ajuda, conselhos e contribuições, por todos seus ensinamentos de bancada e de escrita.

Ao mestre Daniel Cunha, por todo apoio na pesquisa, tanto na bancada como nas análises dos resultados, além dos muitos momentos hilários.

Ao Dr. Luis Ramírez, pela grande ajuda nas análises de FT-IR, configuração dos arquivos e, principalmente, pelos bolos de chocolate.

Aos colegas do grupo Lasib Augustto Alves, Leonardo Gaspar, Hevellin Balbino e Graziella Segóvia (*in memoriam*) pela ajuda na produção dos sais de lantanídeos, preparo de amostras para análises, montagem de reações e também pelos vários momentos divertidos.

A todos os colegas do IQ, em especial para aos doutorandos Michael Lima pela ajuda peculiar na interpretação de espectros, Munique Gonçalves pelos biscoitos ofertados nos momentos mais difíceis e Rafael Evaristo por todos os metros de fita veda rosca cedidos que muito contribuíram com a pesquisa. Também ao distinto e charmoso Gato Medieval N° 6, o mascote do Instituto, por todos os momentos de descontração.

Às minhas colegas de Licenciatura em Química na UFRPE Sandrele e Simone pelos tantos momentos de incentivo, paciência e tranquilidade me concedidos durante e após a graduação.

Ao meu amigo Leandro Garcia, companheiro do qual tenho a felicidade e o privilégio de conviver ao longo de mais de dez anos, pela consideração e parceria.

À Prof^a. Dr^a. Nizamara Simenremis Pereira, por ter aceitado prontamente o convite para participar da comissão examinadora e sugerido inúmeras contribuições a este trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Sílvia Cláudia Loureiro Dias, pela participação na comissão examinadora, as inúmeras sugestões e os ensinamentos na disciplina de Química Inorgânica Avançada que muito contribuíram na discussão dessa pesquisa.

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

À Prof^a. Dr^a. Jaqueline Rodrigues da Silva, pela realização em conjunto de todos os testes biológicos dos complexos **5-7** e sanado todas as dúvidas relacionadas às questões biológicas desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo pela realização em conjunto dos testes em catálise contribuindo bastante nos resultados da pesquisa.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

À FAPDF pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento desse trabalho.

E todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Os íons lantanídeos (Ln^{3+}) possuem propriedades físico-químicas, espectroscópicas e magnéticas únicas, as quais lhes proporcionam diversas aplicações. Tais propriedades são muito semelhantes, consequência da sua configuração eletrônica, sendo o estado trivalente (Ln^{3+}) o mais estável. A emissão dos íons lantanídeos é muito fraca devido ao seu baixo coeficiente de absorção na região do ultravioleta/visível, contudo, a luminescência de alguns Ln^{3+} pode ser potencializada pela transferência de energia na formação de complexos (efeito antena). Sendo assim, visando a síntese de novos compostos de coordenação, usou-se ligantes cromóforos (benzoina; ácido acetilsalicílico; 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona; tropolona; e 2,2-bipiridina) que tem a capacidade de absorver energia e a transferir para o íon Ln^{3+} ; e ligantes β -dicetonatos (ácido malônico diamida; e 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona) devido a capacidade desses de formar complexos com efeito quelato ao Ln^{3+} . Tentativas de sínteses de Ln^{3+} com benzoina e 2,2-bipiridina geraram dois complexos inéditos comprovados por espectroscopia no IV, intitulados compostos **1** e **2**, porém ambos de baixo rendimento. Tentativas de síntese de Ln^{3+} com 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona e ácido acetilsalicílico, assim como a tentativa de Gd^{3+} com 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona e 2,2-bipiridina, geraram apenas misturas heterogêneas. Tentativas de síntese de complexo Gd^{3+} com tropolona e 2,2-bipiridina geraram o composto **3** do qual, por intermédio da espectroscopia no IV, observou-se que o íon lantanídeo coordenou-se apenas ao tropolona. Sínteses com ácido malônico diamida e 2,2-bipiridina geraram quatro complexos (**4-7**), dos quais três se apresentaram monocristalinos e isoestruturais: compostos **5**, **6** e **7**. Estes foram caracterizados por espectroscopias no IV e UV-Vis, luminescência em estado sólido, ponto de fusão e difração de raios X, cujos resultados evidenciaram a coordenação do Ln^{3+} apenas ao ligante 2,2-bipiridina e íon nitrato, apresentando a fórmula molecular $\text{Ln}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3$ sendo $\text{Ln} = \text{Tb}, \text{Eu}$ e Gd . Apesar de tais complexos já se encontrarem descritos na literatura, foram realizados nesse trabalho estudos inéditos sobre sua ação catalítica e biológica. O complexo **6** foi testado como catalisador numa reação de esterificação do ácido acético e metanol, tal reação obteve uma taxa de conversão relativamente boa de 44,8%. Nos ensaios de viabilidade celular, os complexos **5-7** foram testados por 48 h nas linhagens celulares MDA-MB 231, MCF7 e fibroblastos resultando em uma citotoxicidade não dependente das concentrações dos complexos. O estímulo na produção de EROs pelos complexos **5-7** por 2 h mostrou-se dependente principalmente da linhagem celular, sendo MDA-MB 231 a mais sensível aos complexos estudados, comparada às linhagens celulares MCF7 e fibroblastos.

ABSTRACT

Lanthanide ions (Ln^{3+}) have unique physical-chemical, spectroscopic and magnetic properties, which enable them to be used in different applications. Such properties are very similar, due to their electronic configuration, with the trivalent state (Ln^{3+}) being the most stable. The emission of lanthanide ions is very low due to their low absorption coefficient in the ultraviolet/visible region, however, the luminescence of some Ln^{3+} can be enhanced by the transfer of energy in the form of complexes (antenna effect). Therefore, aiming at the synthesis of new coordination compounds, chromophoric ligands (benzoin; acetylsalicylic acid; 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone; tropolone; and 2,2-bipyridine) were used, as they have the capacity to absorb energy and transfer it to the Ln^{3+} ion; and β -dicetonate ligands (malonic acid diamide; and 4,4-difluoro-1-phenyl-1,3-butanedione) due to their ability to form complexes with chelate effect to Ln^{3+} . Attempts to synthesize Ln^{3+} with benzoin and 2,2-bipyridine generated two unprecedented complexes identified by IR spectroscopy, entitled compounds **1** and **2**, but both with low yield. Attempts to synthesize Ln^{3+} with 4,4-difluoro-1-phenyl-1,3-butanedione and acetylsalicylic acid, as well as Gd^{3+} with 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4-pyridinone and 2,2-bipyridine, generated only heterogeneous mixtures. Attempts to synthesize the Gd^{3+} complex with tropolone and 2,2-bipyridine generated compound **3**, which, through IR spectroscopy, it was observed that the lanthanide ion was coordinated only with the tropolone. Syntheses with malonic acid diamide and 2,2-bipyridine generated four complexes (**4-7**), of which three were monocrystalline and isostructural: compounds **5**, **6** and **7**. These were characterized by IR spectroscopies and UV-Vis, solid-state luminescence, melting point, and X-ray diffraction. The results of these analyses showed the coordination of Ln^{3+} only to the ligand 2,2-bipyridine and nitrate ion, presenting the molecular formula $\text{Ln}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3$ where $\text{Ln} = \text{Tb}, \text{Eu}, \text{and Gd}$. Although such complexes are already described in the literature, unpublished studies have been carried out in this work on their catalytic and biological action. Complex **6** was tested as a catalyst in an esterification reaction of acetic acid and methanol, which yield a relatively good conversion rate of 44.8%. In cell viability assays, complexes **5-7** were tested for 48 h in MDA-MB 231, MCF 7 and fibroblasts cell lines, resulting in concentration-independent cytotoxicity of the complexes. The stimulus in the production of ROS by complexes **5-7** for 2 h proved to be dependent mainly on the cell line, with MDA-MB 231 being the most sensitive when compared to MCF 7 cell lines and fibroblasts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de transferência de energia em complexos com íons TR(III), adaptada. ^{21,31}	6
Figura 2. Estrutura molecular da Bipy. ³⁶	7
Figura 3. Estrutura molecular do [La(3,4-DMBA) ₃] _n (A) e [Tb(3,4-DMBA) ₃ (Bipy) ₂] ₂ (B). ³⁶	8
Figura 4. Estrutura molecular da HPD (A) e dos complexos Ln(HPD) ₃ (B). ³⁸	9
Figura 5. Estrutura molecular da Benz (A) e esquema representativo do complexo [Ln(Benz) ₂ Cl ₃].nH ₂ O (B). ⁴⁰	9
Figura 6. Estrutura molecular do Hsal. ⁴⁴	10
Figura 7. Estrutura molecular do Trop (A) e esquema representativo do complexo [Ln(Trop) ₃]. (B), adaptado. ⁴⁵	11
Figura 8. Fórmula estrutural de uma β-dicetona. ⁴⁷	11
Figura 9. Tautomerismo ceto-enólico apresentado para as β-dicetonas. ⁴⁸	11
Figura 10. Estrutura molecular da DPBD. ⁵⁶	13
Figura 11. Estrutura molecular dos complexos de Eu ³⁺ com o ligante DPBD e ligantes auxiliares. ⁵⁶	13
Figura 12. Estrutura molecular do AcdMal. ⁵⁸	14
Figura 13. Estrutura molecular do [Cu(AcdMal)(Bipy)(H ₂ O)](NO ₃) ₂ (A) e [Ni(AcdMal)(Bipy)(H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂ (B). ⁵⁸	14
Figura 14. Estrutura molecular do [M(AcdMal) ₂ X ₂] (A) e [MAcdMal] ₂ - (B). ⁵⁷	15
Figura 15. Diagrama de Energia do íon Tb(III). ⁶⁵	16
Figura 16. Diagrama de Energia do íon Eu(III), adaptada. ³²	17
Figura 17. Estrutura molecular do complexo de [TbL] (A), depuração do DNA induzida por agente alquilante ou ácido (B), respostas de luminescência de [TbL] à depuração causada por C ₂ H ₆ O ₃ S a pH 7,4 e 37°C (C) e ácido a pH 5,0 e 70°C (D), adaptada. ⁶⁸	18
Figura 18. Estrutura molecular do composto MGd. ⁷¹	19
Figura 19. Complexos de ditiocarbamatos de európio. ⁷³	20
Figura 20. Equação de química genérica de uma reação de esterificação.....	21
Figura 21. Comparação dos espectros no IV dos compostos (fração 1 e composto 1) com os ligantes livres Benz e Bipy.	40

Figura 22. Comparação dos espectros no IV do composto 2 de Gd com seus ligantes Benz e Bipy.	42
Figura 23. Comparação dos espectros no IV do composto 3 com os dos ligantes Trop e da Bipy	46
Figura 24. Comparação dos espectros no IV dos compostos 5-7 com seu ligante Bipy.....	51
Figura 25. Comparação dos espectros de absorção no UV-Vis do ligante Bipy com o complexo 5-7	53
Figura 26. Estrutura molecular do $[Ln(C_{10}H_8N_2)_2(NO_3)_3]$, sendo Ln = Tb, Eu ou Gd. ⁸⁸	54
Figura 27. Espectro de excitação do complexo de Tb (5) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{em}= 540nm$	55
Figura 28. Espectro de emissão do complexo de Tb (5) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{ex}= 338 nm$	56
Figura 29. Espectro de excitação do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{em}= 615 nm$	57
Figura 30. Espectro de emissão do complexo de Eu (6) à temperatura ambiente, monitorado com excitação via ligante em $\lambda_{ex}= 340 nm$ (A) e via Eu^{3+} em $\lambda_{ex}= 415 nm$ (B), 464 nm (C) e 534 nm (D).....	58
Figura 31. Equação química de esterificação a partir do ácido oleico e do metanol.	60
Figura 32. Equação química de esterificação a partir do ácido acético e do metanol.....	60
Figura 33. Espectros de RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) dos produtos da esterificação do teste realizado com o complexo 6 contendo a amplificação dos sinais em 3,49 e 3,66 pm.....	62
Figura 34. Esquema representativo da formação dos cristais de Formazan por meio da clivagem do anel tetrazólito pertencente ao MTT, adaptada. ⁹⁹	63
Figura 35. Citotoxicidade dos complexos de Tb (5), Eu (6) e Gd (7) após incubação por 48 h em cultura de células MCF7 (A), MDA-MB 231 (B) e Fibroblastos (C) em diferentes concentrações ($3 \cdot 10^{-8}$ a $2 \cdot 10^{-7} mol L^{-1}$).....	65
Figura 36. Esquema representativo da formação do composto fluorescente DCF por EROs, adaptada. ¹⁰²	67
Figura 37. Produção de EROs por estímulo dos complexos de Tb (5), Eu (6) e Gd (7) monitorados por 2 h em cultura de células MCF7, MDA-MB 231 e Fibroblastos nas concentrações $5 \cdot 10^{-8}$ (A), $1 \cdot 10^{-7}$ (B) e $2 \cdot 10^{-7}$ (C) $mol L^{-1}$). Para controle foi utilizada meio DMEM suplementado.....	68

Figura A1. Tentativas de síntese de novo complexo de Ln^{3+} (Eu, Gd ou Tb) com benzoina (Benz) e 2,2-bipiridina (Bipy).....	79
Figura A2. Tentativas de síntese de Gd^{3+} com os ligantes 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona (HPD) e 2,2-bipiridina (Bipy).....	80
Figura A3. Tentativa de síntese de novo complexo de Ln^{3+} (Gd ou Tb) com 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (DPBD) e ácido acetilsalicílico (Hsal).....	81
Figura A4. Tentativa de Síntese de Novo Complexo de Ln^{3+} (Gd) com tropolona (Trop) e 2,2-bipiridina (Bipy).....	82
Figura A5 Tentativas de síntese de Ln^{3+} (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcdMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (A).....	83
Figura A6. Tentativas de síntese de Ln^{3+} (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcdMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (B).....	84
Figura A7. Tentativas de síntese de Ln^{3+} (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcdMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (C).....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Marca e pureza dos reagentes e solventes	23
Tabela 2. Esquema das tentativas de sínteses realizadas	27
Tabela 3. Linhagens celulares utilizadas nos testes biológicos dos complexos 5, 6 e 7	31
Tabela 4. Esquema das tentativas de sínteses realizadas e os produtos gerados	36
Tabela 5. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para a fração 1 e composto 1 , comparadas aos ligantes livres Benz e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).....	39
Tabela 6. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o composto 2 comparadas aos ligantes livres Benz e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).....	41
Tabela 7. Valores de ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$) dos ligantes Benz e Bipy e dos produtos obtidos na 3 ^a e 4 ^a tentativas de sínteses.....	43
Tabela 8. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho do composto 3 e dos ligantes livres Trop e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).....	46
Tabela 9. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o pó branco (obtido na primeira e segunda tentativas de síntese) comparadas aos ligantes livres AcdMal e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).....	49
Tabela 10. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o compostos 4-7 comparadas aos ligantes livres AcdMal e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr)	50
Tabela 11. Máximo das principais bandas de absorção eletrônica do ligante Bipy livre comparada aos complexos 5-7 em comprimento de onda (nm).....	53
Tabela 12. Posicionamento dos λ_{max} (nm) mais intensos observados no espectro de emissão do complexo 5 à temperatura ambiente.....	56
Tabela 13. Posicionamento dos λ_{max} (nm) observados nos espectros de emissão do complexo 6 à temperatura ambiente.....	59
Tabela 14. Estruturas enumeradas: ácido acético (HAc) e metanoato de metila (éster).	61

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

SIGLA	Significado
δ	Deformação angular
ν	Vibração de estiramento
AcdMal	cido malônico diamida
AO	cido oleico
Benz	Benzoina
Bipy	2,2-bipiridina
Biq	2,2-biquinolina
ClQ	5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol
CAIQ	Central analítica do Instituto de Química
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CHN	Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio
Complexo 5	Tb(C ₁₀ H ₈ N ₂) ₂ (NO ₃) ₃
Complexo 6	Eu(C ₁₀ H ₈ N ₂) ₂ (NO ₃) ₃
Complexo 7	Gd(C ₁₀ H ₈ N ₂) ₂ (NO ₃) ₃
DCF	2', 7'-diclorofluoresceína
Dmbpy	4,4-dimetil- 2,2-bipiridina
DMEM	Dubelcco's modified Eagles' medium
DNA	cido desoxirribonucleico
DPBD	4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona
DRX	Difração de raios X
DS	Dodecilsulfato
DSC	Calorimetria exploratória diferencial

EE	Estado excitado
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESR	Ressonância de spín eletrônico
ET	Estado tripleto
EtOH	Etanol
Fen	1,10-fenantrolina
Formazan	3-(4,5-dimetiazol-2-il)-2,5-brometo de difenilformazan
H₂DCFDA	2',7'- diacetato de diclorodihidrofluoresceína
HAc	Ácido acético
HAP	Hidroxiapatita mineral óssea
HPD	1,2-dimetil -3-hidroxipiridin-4-ona
Hsal	Ácido acetilsalicílico
IQ-UnB	Instituto de Química da Universidade de Brasília
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
I	Integral
IMP	Monofosfato de inosina
IV	Infravermelho
LASIB	Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica
Ln	Lantanídeo
MCF7	Carcinoma mamário humano
MDA-MB 231	Carcinoma mamário humano
MeOH	Metanol
MG-63	Osteossarcoma ósseo humano
MGd	Motexafinagadolínio
MTT	3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio
NCI-H460	Células de câncer humano de pulmão
Neo	Neocuproina

OLEDs	Dispositivos Orgânicos Emissores de Luz
PBS	Tampão fosfato-salino
PF	Ponto de Fusão
PL	Luminescência
PVK	poli(vinil carbazol)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear com núcleo de hidrogênio
TG	Termogravimetria
TP	Tabela periódica
Trop	Tropolona
TR	Terras raras
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 LANTANÍDEOS	3
2.1.1 Principais Características	3
2.1.2 Luminescência dos Íons Lantanídeos.....	5
2.1.2.1 Efeito Antena.....	5
2.2 LIGANTES CROMÓFOROS	7
2.3 LIGANTES β-DICETONAS.....	11
2.3.1 Complexos de β-dicetonas com Íons Lantanídeos	12
2.4 PRINCIPAIS APLICAÇÕES DOS LANTANÍDEOS	15
2.4.1 Sondas Luminescentes com Íons Ln	15
2.4.2 Atividade Antitumoral dos Íons Ln	19
2.4.3 Atividade Catalítica dos Íons Ln.....	20
3 OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL.....	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	23
4.1 REAGENTES E SOLVENTES	23
4.2 SÍNTESE DOS SAIS DE LANTANÍDEOS.....	23
4.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS.....	24
4.3.1 Tentativa de Síntese de Novo complexo de Ln ³⁺ com Ácido Malônico Diamida (AcdMal) e 2,2-bipiridina Bipy)	24
4.3.1.1 Primeira Tentativa	24
4.3.1.2 Segunda Tentativa	25
4.3.1.3 Terceira Tentativa.....	25
4.3.1.4 Quarta Tentativa	25
4.3.1.5 Quinta Tentativa	25
4.3.1.6 Sexta Tentativa	25
4.3.1.7 SétimaTentativa.....	26

4.3.1.8 Oitava Tentativa	26
4.3.1.9 Nona Tentativa	26
4.3.1.10 Décima Tentativa	26
4.3.1.11 Décima Primeira Tentativa.....	27
4.3.2 Tentativas de Sínteses de Novos Complexos de Ln ³⁺ utilizando Ligantes Cromóforos e β-dicetonados).....	27
4.4 CATÁLISE.....	30
4.4.1 Teste Catalítico dos Complexos 6 na Esterificação.....	30
4.5 TESTES BIOLÓGICOS (<i>in vitro</i>).....	31
4.5.1 Ensaio de Viabilidade Celular.....	31
4.5.2 Determinação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs).....	32
4.6 METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO.....	33
4.6.1 Ponto de Fusão (PF).....	33
4.6.2 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV).....	33
4.6.3 Espectroscopia de Absorção Eletrônica na Região do Ultravioleta – Visível (UV-Vis)	33
4.6.4 Estudos de Luminescência (PL).....	33
4.6.5 Difração de Raios X de Monocristal (DRX).....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 CARACTERIZAÇÃO.....	35
5.1.1 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de síntese de Ln ³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os Ligantes Benz e Bipy.....	38
5.1.1.1. Espectroscopia no IV.....	39
5.1.1.2. Ponto de Fusão	43
5.1.2 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Gd ³⁺ com os Ligantes HPD e Bipy	44
5.1.3 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Ln ³⁺ (Gd ou Tb) com os ligantes DPBD e Hsal	44
5.1.4 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Gd ³⁺ com os Ligantes Trop e Bipy.....	45
5.1.4.1. Espectroscopia no IV.....	46

5.1.5 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Ln ³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os Ligantes AcMal e Bipy	47
5.1.5.1. Espectroscopia no IV.....	48
5.1.5.2. Espectroscopia no Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	52
5.1.5.3. Difração de Raios X de monocristal (DRX)	54
5.1.5.4. Estudos luminescentes.....	55
5.1.5.4.1. Estudos de Luminescência do Complexo de Íon Tb ³⁺ (complexo 5)	55
5.1.5.4.2. Estudos de Luminescência do Complexo de Íon Eu ³⁺ (complexo 6) ...	57
5.1.5.5. Estudo de Catálise	59
5.1.5.5.1. Estudos de Catálise do Complexo 6 na Esterificação.....	60
5.1.5.6. Estudos Biológicos (<i>in vitro</i>)	62
5.1.5.6.1. Ensaio de Viabilidade Celular	63
5.1.5.6.2. Determinação de Espécies reativas de Oxigênio (EROs).....	66
6 CONCLUSÕES.....	70
7 PERSPECTIVAS.....	72
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9 ANEXOS	79

1. INTRODUÇÃO

Os lantanídeos (Ln) são um grupo de elementos químicos que formam parte do período 6 da tabela periódica (TP) e, junto com os actinídeos, constituem os elementos de transição interna. Estes elementos são chamados terras raras (TR), que embora abundantes, receberam esse nome pela dificuldade de separação dos seus óxidos. Os íons lantanídeos (Ln^{3+}) possuem propriedades espectroscópicas e magnéticas únicas as quais lhes conferem uma variedade de aplicações, dentre as quais, destacam-se: agentes antitumorais,¹ agentes de contraste,² catálise,³ geradores de luz,⁴ marcadores biológicos⁵ e sondas luminescentes.⁶

As propriedades paramagnéticas dos lantanídeos e de seus complexos viabilizam-os como ótimos agentes de contraste em imagem por ressonância magnética, sendo o íon Gd^{3+} o mais apropriado para desempenhar essa função. Consequentemente, essas características levaram a um grande desenvolvimento nos estudos e aplicações de Ln^{3+} no diagnóstico do câncer.¹

Além do diagnóstico, os complexos de Ln^{3+} podem atuar no tratamento oncológico, pois possuem a capacidade de impermear células tumorais e interagir com lipídios e proteínas. Entretanto, é vital obter-se um complexo com estrutura estável o suficiente para que o íon lantanídeo não troque com íons metálicos bioessenciais.⁷

Determinados íons lantanídeos apresentam propriedades luminescentes únicas como, por exemplo, Eu^{3+} e Tb^{3+} que apresentam emissão intensa na região do vermelho e verde, respectivamente. Essas propriedades os capacitam, por exemplo, o uso no diagnóstico médico.⁸

Contudo, a excitação direta de íons Ln^{3+} é pouco eficiente, pois esses íons não têm absorvidades molares altas. Desse modo utilizam-se geralmente ligantes cromóforos (que possuem bandas de absorção intraligante intensa e larga) que absorvem luz UV e transferem a energia para o íon lantanídeo que assim pode emitir sua luminescência. Esse fenômeno é conhecido como efeito antena.^{9,10}

As β -dicetonas são ligantes com efeito quelato também amplamente estudados por sua capacidade de formação de compostos de coordenação com íons lantanídeos, destacando-se por formarem complexos luminescentes.

Muitos complexos de Ln com β -dicetonas possuem também um ligante auxiliar em sua estrutura, cuja presença impede a coordenação de moléculas de solventes que poderiam suprimir a luminescência do íon Ln. Os principais ligantes auxiliares possuem N e/ou O como doadores,¹¹ como por exemplo, a 2,2-bipiridina (Bipy) e a 1,10-fenantrolina (fen).

Diante do exposto, esse trabalho visa a síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons lantanídeos com ligantes cromóforos e/ou β -dicetonas para estudo em aplicações biológicas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 LANTANÍDEOS

2.1.1 Principais Características

Atribui-se ao mineralogista suíço A. F. Cronstedt (1722-1765), em 1751, a descoberta do primeiro lantanídeo (Ln), o cério (Ce), quando esse obteve um novo mineral contendo terras raras (TR), que cinquenta anos mais tarde recebeu o nome de cerita.¹² Entretanto, devido a controvérsias existentes quanto a este fato, diversos pesquisadores^{13,14} atribuem que a descoberta dos lantanídeos começou em 1787 com Carl Arrhenius (1757-1824) ao descobrir um mineral escuro na cidade de Ytterby, Suécia, de onde foram isolados diversos compostos ao longo do tempo, como o óxido de ítrio (Y_2O_3), composto esse que teve um papel fundamental no isolamento do elemento químico ítrio (Y).¹³

Os lantanídeos, também conhecidos como terras raras, ou metais de terras raras, são elementos de transição interna na tabela periódica formados por 15 elementos do bloco *f* que vão do lantânio (La) ao lutécio (Lu), cujos valores de número atômico variam de 57 a 71. As TR receberam esse nome por, no passado, serem de difícil extração, não devido uma possível parca abundância como sugere o nome, pois mesmo o túlio (0,5ppm) e o lutécio (0,8ppm), os mais escassos, são elementos mais abundantes que a prata (0,07ppm) e o bismuto (0,0008ppm), por exemplo.¹³

As TR são, de acordo com a classificação da IUPAC,¹⁵ um grupo de 17 elementos químicos, dos quais 15 são lantanídeos que se juntam ao escândio ($Z=21$) e ao ítrio ($Z=39$), elementos comumente encontrados nos mesmos minérios e que apresentam propriedades físico-químicas semelhantes.

Os Ln se assemelham em suas propriedades químicas e físicas, particularmente em seus estados de oxidação (+3),⁹ característica essa que explica uma significativa dificuldade na separação dos seus óxidos. A semelhança em seus estados de oxidação é explicada pela configuração eletrônica dos átomos e seus respectivos íons,¹⁶ tendo seus orbitais 4*f* preenchidos progressivamente do La^{3+} ($4f^0$) ao Lu^{3+} ($4f^{14}$). Este estado de oxidação não depende apenas da configuração eletrônica, mas também de um equilíbrio entre as energias de ionização, reticular, de ligação e de solvatação para o caso de soluções.¹³ O íon Ce^{4+} é o único Ln no estado de oxidação tetravalente (+4) que é suficientemente estável em solução aquosa, podendo ser encontrado em alguns compostos com alto poder oxidante.

O aumento do raio atômico dos Ln, de modo geral, aumenta seu número de coordenação, como eles apresentam um raio atômico geralmente grande, seus números de coordenação tendem a ser altos, variando de 6-13, sendo 8 e 9 os valores mais comuns.¹³ Números de coordenação de 6 a 9 são frequentemente obtidos quando se têm ligantes não impedidos estericamente, não quelantes ou polidentados que possam exibir repulsão ligante-ligante.¹⁷ A coordenação dos Ln depende da razão do raio cátion/ânion, diferente dos metais de transição *d* em geometrias regulares (como quadrado planar ou octaédrico) que é governada por considerações no nível do aumento da covalência ou da força do campo cristalino.¹⁸

Os elétrons da camada de valência dos Ln são bastante atraídos pelo núcleo, pois possuem alto poder de penetração, gerando uma acentuada redução do raio iônico na medida em que o número atômico aumenta, efeito esse conhecido como contração lantanídica.¹² Devido a esse alto efeito de penetração, as propriedades espectrais e magnéticas dos íons Ln sofrem poucas perturbações de campos externos, mesmo as geradas por ligantes ou contra-íons, apresentando, assim, bandas de emissão estreitas, principalmente no visível e faixas infravermelhas próximas.¹⁹

Os íons lantanídeos quando coordenados tendem a apresentar um comportamento similar ao de seus íons livres, visto que seus orbitais *f* não sobrepõem aos orbitais dos ligantes, pouco contribuindo para a formação de ligações covalentes/coordenadas.¹³ Logo, os compostos de coordenação com os íons Ln apresentam alto caráter iônico, pois a ausência de uma interação significativa entre os orbitais *4f* e orbitais do ligante minimiza os valores de energia de estabilização do campo ligante.¹⁶

Considerando a Teoria de Pearson,²⁰ os lantanídeos são classificados como ácidos duros, em virtude de sua baixa polarizabilidade, apresentando forte afinidade por grupos doadores negativamente carregados (bases duras) e por ligantes neutros.²¹ Essa preferência por átomos doadores ocorre na ordem F>O> N> S e resulta no alto poder dos lantanídeos em coordenar com espécies químicas como água, carboxilatos, dicetonatos, sulfóxidos, amins aromáticas bidentadas e derivados N-óxido.²²

Conforme estabelecido pela regra de Laporte,²³ as transições do estado fundamental para o estado excitado são permitidas caso acompanhadas de troca de paridade. Sendo assim, as transições eletrônicas *4f-4f* nos íons Ln³⁺, geralmente muito finas, só ocorrem devido à mistura de funções de onda dos subníveis *4f* de mesma paridade provocadas pelo campo cristalino. Essas bandas de emissão estreitas e os longos tempos de vida radiativos

(10^{-2} ~ 10^{-6} s) fazem dos íons lantanídeos espécies com características luminescentes singulares.²⁴

2.1.2 Luminescência dos Íons Lantanídeos

Luminescência, segundo a IUPAC,¹⁵ é a emissão espontânea de radiação por uma espécie que se encontra em estado excitado, seja ele eletrônico ou vibracional.

As emissões dos íons Ln^{3+} derivam das transições radiativas entre os níveis de configurações eletrônicas $4f^n$. Na ausência de qualquer interação entre os elétrons, os níveis se apresentariam degenerados, mas devido às interações coulombianas (atrações e repulsões elétricas e magnéticas de corpos distantes entre si), a degenerescência é removida e os níveis desdobram-se, podendo atingir valores próximos a 20000 cm^{-1} . Existem algumas outras interações a se considerar, como é o caso das interações spin-órbita que podem levar a separações da ordem de 1000 cm^{-1} .²⁵

O processo de emissão $f-f$ ocorre do estado excitado f de menor energia para um estado $4f$ energeticamente menor, podendo ser acompanhado por processos não-radiativos que devem ser evitados (geralmente acoplamentos vibracionais).²⁶ Essas emissões apresentam elevado tempo de vida, porém pequeno coeficiente de absorvidade molar ($< 10 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), resultando em cores pálidas, por essa razão a excitação direta de íons Ln^{3+} raramente produzem materiais altamente luminescentes.²⁷

Como forma de superar essa característica dos Ln, utiliza-se transferência de energia por intermédio de compostos de coordenação com ligantes cromóforos. Esse fenômeno é denominado efeito antena.^{9,10}

2.1.2.1 Efeito Antena

Lehn,²⁸ em 1990, utilizou pela primeira vez o termo “efeito antena” para descrever o processo de transferência de energia intramolecular nos íons Ln^{3+} . Contudo, foi Weissman, em 1942, o primeiro a relatar o processo de transferência de energia para uma série de complexos com ligantes β -dicetonatos e salicilatos.²⁹

O efeito antena é um mecanismo que promove a intensificação da emissão da radiação no visível, característica do íon metálico central, por intermédio da transferência de energia do estado excitado do ligante (antena) para os níveis $4f$ do íon metálico. Assim, os íons lantanídios superam sua capacidade limitada em absorver energia devido à natureza proibida de suas transições $f-f$.^{28,30}

O processo no qual a energia parte do ligante até alcançar o nível emissor do íon Ln^{3+} pode ocorrer por três mecanismos, como mostra a **Figura 1**: **a**) o estado excitado (EE) do ligante transfere energia não radiativa para um estado excitado $|4\rangle$ de maior energia do íon Ln^{3+} , essa energia decai não radiativamente e ocupa o estado emissor de menor energia $|2\rangle$, que então decai radiativamente para o estado fundamental; **b**) o EE transfere energia não radiativamente para um estado excitado $|4\rangle$ de maior energia do íon Ln^{3+} , que a retrotransfere (transferência metal-ligante) para o estado tripleto (ET) de menor energia do ligante, o qual transfere a energia para os EE $|3\rangle$ ou $|2\rangle$ de mais baixas energias do íon Ln^{3+} ; que então decaem radiativamente para o estado fundamental; **c**) a energia do EE, por mecanismo de cruzamento intersistemas, decai não radiativamente para o ET, que por sua vez transfere-a para os estados $|3\rangle$ ou $|2\rangle$ de energias mais baixas do íon Ln^{3+} , que então decai radiativamente para o estado fundamental.³¹

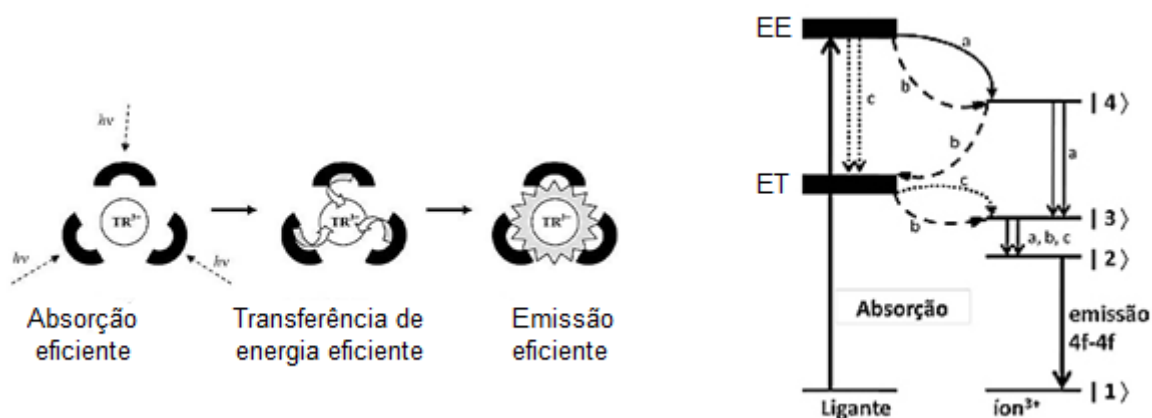


Figura 1. Mecanismos de transferência de energia em complexos com íons TR(III), adaptada.^{21, 31}

Para que o efeito antena seja eficiente é necessário que o ET se encontre entre 1500 e 25000 cm^{-1} acima do nível emissor do íon Ln .³² Constata-se experimentalmente que o mecanismo **c**) é o mais encontrado em compostos de coordenação com os íons Eu(III) e Tb(III) ³³ e que complexos de Gd^{3+} não emitem radiação, pois não são passíveis de efeito antena, uma vez que seus EE $f-f$ estão muito acima dos níveis tripletos dos ligantes.³²

Com relação aos íons lantanídeos estudados nesse trabalho, os íons Eu^{3+} e Tb^{3+} possuem uma diferença grande de energia entre os seus estados fundamentais e os seus níveis de emissão. Geralmente, seus complexos apresentam alta intensidade luminescente nos casos em que os estados excitados dos íons se encontram próximos e/ou abaixo dos ET dos ligantes (Tb^{3+} : 545 nm, $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_4$; ; Eu^{3+} : 614 nm, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$). Já o íon Gd^{3+} não exhibe comportamento

fluorescente, pois seu primeiro nível excitado está muito acima dos ET de qualquer matriz ou ligante usado comumente.

Para uma melhor eficiência do efeito antena, usa-se ligantes cromóforos que, devido a seus altos coeficientes de absorvibilidade molar, absorvem energia e a transferem para o Ln^{3+} que podem assim emitir a sua luminescência de modo eficiente.^{9,10}

2.2 LIGANTES CROMÓFOROS

Um cromóforo é a parte ou conjunto de átomos de uma molécula responsável por sua cor, trata-se de um grupo funcional isolado, capaz de absorver radiação no ultravioleta ou visível (200-800 nm).³⁴ No presente trabalho, todos os ligantes selecionados para a pesquisa são cromóforos e segundo a Teoria de Pearson são bases duras, sendo assim adequados para coordenar com ácidos duros como é o caso dos íons Ln^{3+} usados. Vale salientar que todos os ligantes utilizados apresentam altos coeficientes de absorção molar devido à presença de grupos com ligações duplas conjugadas em suas estruturas (transições $\pi-\pi^*$).

Os ligantes cromóforos utilizados nas tentativas de síntese de novos complexos de Ln no presente trabalho foram: 2,2-bipiridina (Bipy), 1,2-dimetil -3-hidroxi-4-piridinona (HPD), benzoina (Benz), ácido acetilsalicílico (Hsal) e tropolona (Trop).

A 2,2-bipiridina (**Figura 2**), cujo valor de absorvidade molar a 340 nm em solução aquosa é $2.33 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,³⁵ trata-se de um composto heterocíclico que em sua estrutura possui a α,α -diamina (-N=C-C=N-) formando um ligante bidentado.¹⁹ Na literatura é possível encontrar diversos complexos de Ln^{3+} com 2,2-bipiridina que já foram sintetizados e caracterizados.^{36, 37}

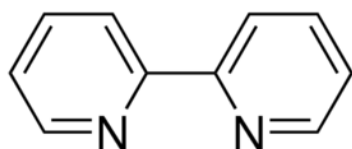


Figura 2. Estrutura molecular da Bipy.³⁶

Shen e colaboradores³⁶ desenvolveram dois complexos de lantanídeos com os ligantes 3,4-dimetilbenzoato(3,4-DMBA) e 2,2-bipiridina (Bipy) de estrutura molecular $[\text{La}(\text{3,4-DMBA})_3]_n$ e $[\text{Tb}(\text{3,4-DMBA})_3(\text{Bipy})_2]_2$ conforme mostra a **Figura 3**. Ambos os complexos foram caracterizados por análise elementar (CHN), difração de raios X (DRX) de

pó e espectros no infravermelho (IV). Mecanismos de decomposição térmica dos complexos foram discutidos pelas técnicas de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). As propriedades luminescentes do complexo $[\text{Tb}(3,4\text{-DMBA})_3(\text{Bipy})_2]_2$ foram investigadas detalhadamente, seu espectro de emissão no estado sólido foi estudado à temperatura ambiente com comprimento de onda de excitação 297 nm e exibiu emissão verde com bandas típicas de íons Tb(III) atribuídas as transições $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}^J$ ($J = 6, 5, 4$ e 3). Devido a eficiente transferência de energia de ligantes orgânicos para íon Tb(III) o composto apresenta potencial uso em materiais luminescentes.

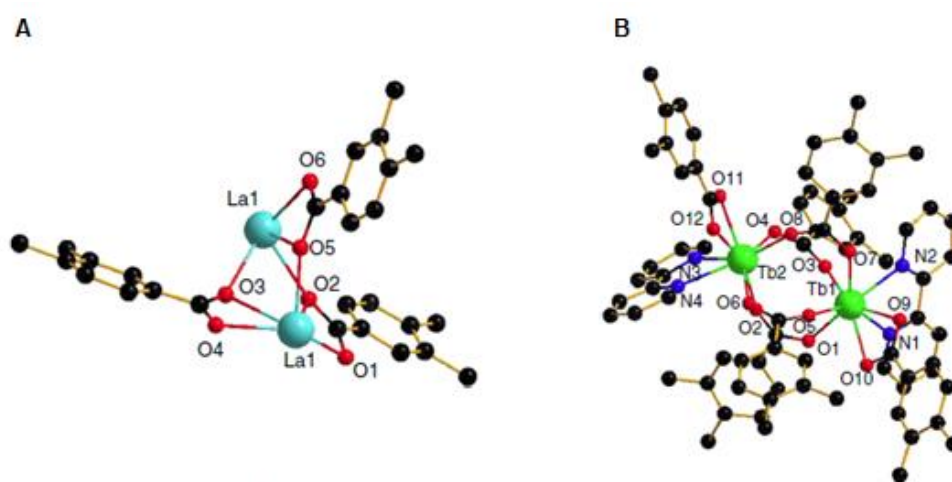


Figura 3. Estrutura molecular do $[\text{La}(3,4\text{-DMBA})_3]_n$ (A) e $[\text{Tb}(3,4\text{-DMBA})_3(\text{Bipy})_2]_2$ (B).³⁶

Íons Ln^{3+} , além de possuírem efeito estimulatório na formação óssea e inibitório na degradação óssea (*in vitro*), acumulam-se preferencialmente nos ossos (*in vivo*), sendo assim Mawani e colaboradores,³⁸ usando o ligante 3-hidroxi-4-piridinona (HPD), sintetizaram uma série de complexos de lantanídeo visando o tratamento da osteoporose. Os ensaios de citotoxicidade demonstraram que o complexo sintetizado, cuja fórmula molecular é $\text{Ln}(\text{HPD})_3$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Lu}$), possui baixa toxicidade na linhagem celular MG-63 (Osteossarcoma ósseo humano) e alta afinidade em hidroxiapatita mineral óssea (HAP). Os testes de citotoxicidade também demonstraram que este composto tem solubilidade limitada, o que dificultou a sua administração nos testes *in vitro* e *in vivo*. A estrutura do ligante HPD e dos complexos $\text{Ln}(\text{HPD})_3$ sintetizados são apresentados na **Figura 4**.

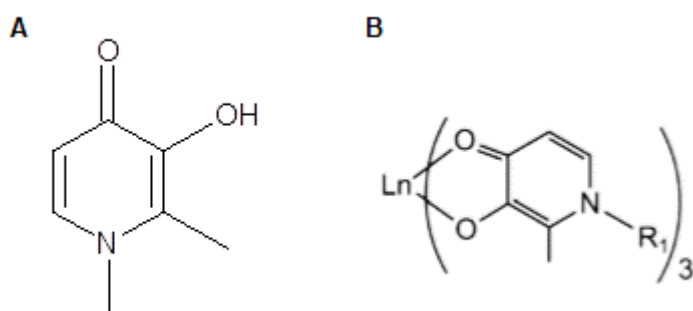


Figura 4. Estrutura molecular da HPD (A) e dos complexos $\text{Ln}(\text{HPD})_3(\text{B})$.³⁸

O ligante também utilizado no presente trabalho de mestrado, a 2-hidroxi-1,2-feniletanona, mais conhecida como benzoina (Benz), é uma hidroxicetona ligada a dois grupos fenila, a qual é usada na indústria química e tem efeito calmante e sedativo no trato respiratório, aliviando a inflamação na garganta e laringite.³⁹ Bo e colaboradores⁴⁰ desenvolveram oito complexos de lantanídeos com a Benz como ligante principal (**Figura 5**), formando complexos do tipo $[\text{Ln}(\text{Benz})_2\text{Cl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La, Pr, Sm, Tb, Ho, n} = 2$; $\text{Eu, n} = 1$; $\text{Nd, n} = 4$; $\text{Dy, n} = 3$) os quais foram caracterizados por espectro de IV, Raman, fluorescência, DRX e TG. Para investigação das propriedades fluorescentes em estado sólido dos complexos de Sm, Eu e Tb, os mesmos foram excitados na região do UV, produzindo as emissões características dos correspondentes íons metálicos, tendo o complexo de Tb^{3+} com a maior fluorescência (verde, característica desse íon).

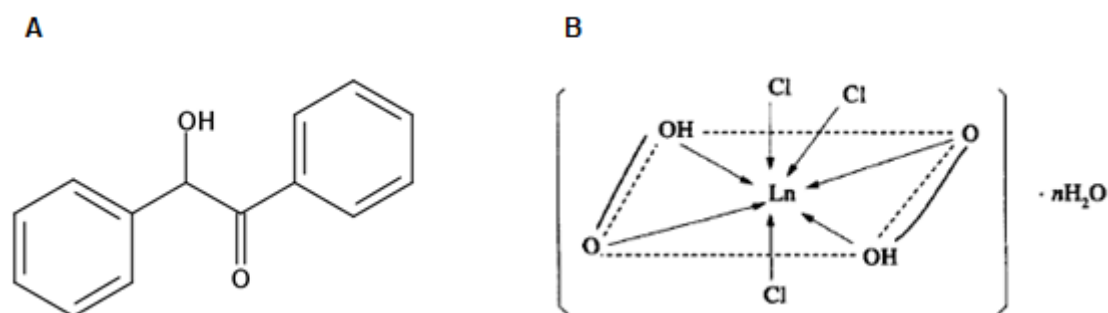


Figura 5. Estrutura molecular da Benz (A) e esquema representativo do complexo $[\text{Ln}(\text{Benz})_2\text{Cl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (B).⁴⁰

O ácido acetilsalicílico (**Figura 6**), popularmente conhecido como aspirina, possui um valor de absorção molar de $1.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$,⁴¹ tal composto trata-se de um fármaco pertencente a família dos salicilato muito utilizado como antipirético, analgésico e agente

anti-inflamatório.⁴² Xuanjun e colaboradores,⁴³ utilizando os ligantes ácido acetilsalicílico (Hsal) e 1,10-fenantrolina (fen) sintetizaram e caracterizaram os complexos com lantanídeos de estrutura $\text{Ln}(\text{Hsal})_3(\text{fen})$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}$). Tais complexos exibiram luminescência característica do íon Ln central, esse fenômeno foi investigado por testes de fluorescência e observou-se ser proveniente do efeito antena dos ligantes.

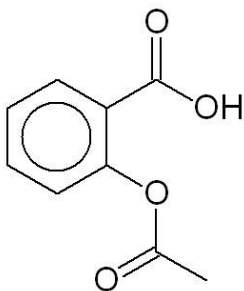


Figura 6. Estrutura molecular do Hsal.⁴⁴

O Hsal é um ligante cromóforo ácido que coordenado a um íon Ln favorece a emissão da luminescência característica do íon Ln central via efeito antena. Zhang e colaboradores⁴⁴ objetivando aumentar ainda mais a emissão vermelha do complexo de Eu com Hsal e fen dopado em poli(vinil carbazol)(PVK), de proporção molar $[\text{Tb}_x\text{Eu}_{(1-x)}(\text{Hsal})_3(\text{fen})\cdot\text{H}_2\text{O}]$ usou o íon Tb^{3+} atuando como uma ponte de energia para melhorar a transferência de energia entre os ligantes e íon Eu^{3+} . Pôde-se observar um aumento na luminescência dos complexos com a introdução do íon Tb^{3+} .

O 2-hidroxi-2,4,6-cicloheptatrien-1-ona (**Figura 7 A**), mais conhecido como tropolona (Trop), tem sido de interesse para pesquisadores devido ao seu papel como precursor para sintetizar ligantes e por ser um quelante orgânico capaz de formar complexos trivalentes com íons Ln^{3+} . Santos e colaboradores⁴⁵ desenvolveram três complexos isoestruturais de lantanídeos com o ligante tropolona cuja fórmula molecular é $[\text{Ln}(\text{Trop})_3]$ (**Figura 7 B**) e $\text{Ln} = \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$ ou Tb^{3+} . Tais complexos foram caracterizados por IV, Raman, CHN e DRX de pó. Os complexos dos íons Eu^{3+} e Tb^{3+} não apresentaram sua luminescência característica, que a partir dos estudos espectroscópicos do complexo $\text{Gd}(\text{Trop})_3$, observou-se que os níveis de energia dos estados triplete do ligante Trop estavam abaixo dos níveis de energia dos estados emissores dos íons Ln, o que explica a ausência de luminescência nos complexos dos íons Eu^{3+} e Tb^{3+} .

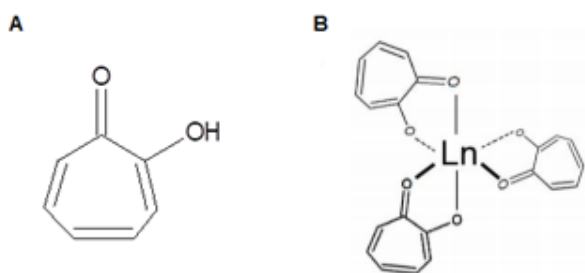


Figura 7. Estrutura molecular do Trop (A) e esquema representativo do complexo $[Ln(Trop)_3]$ (B), adaptado.⁴⁵

Além dos ligantes citados acima, no presente trabalho também foram realizadas tentativas de sínteses de novos complexos de Ln utilizando-se de ligante derivado de β -dicetonas.

2.3 LIGANTES β -DICETONAS

As β -dicetonas são amplamente estudadas por sua capacidade de formação de complexos com o efeito quelato com metais de transição e TR.⁴⁶ Também conhecidas como 1,3-dicetonas, as β -dicetonas são moléculas que apresentam duas carbonilas separadas por um átomo de carbono, denominado carbono- α . Geralmente, apresentam átomos de hidrogênio como substituintes R_3 e R_4 como mostra a **Figura 8**.

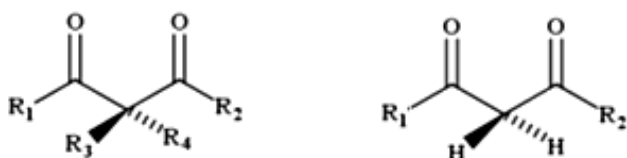


Figura 8. Fórmula estrutural de uma β -dicetona.⁴⁷

As β -dicetonas que contém o grupo metileno ($pK_a = 8,9$) apresentam predominantemente a forma enólica do equilíbrio ceto-enólico, como mostra a **Figura 9**, em vez da forma cetônica.⁴⁸

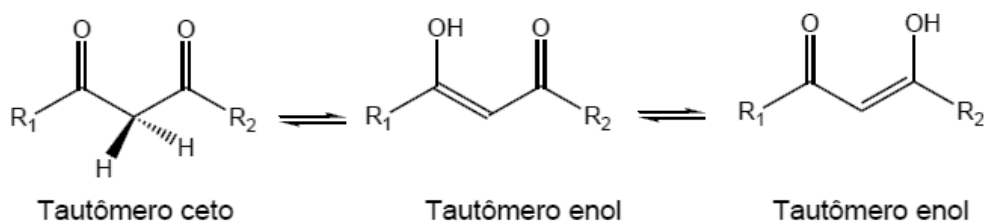


Figura 9. Tautomerismo ceto-enólico apresentado para as β -dicetonas.⁴⁸

As β -dicetonas são ligantes bidentados, duros, propensos a formar ânions, sendo um dos ligantes mais importantes para química de coordenação de íons Ln devido a sua afinidade pelos cátions e aos benefícios proporcionados por estes ligantes no aumento das propriedades luminescentes dos complexos (quando R1 e R2 são ligantes cromóforos), pois podem apresentar relativamente alta eficiência na transferência de energia ligante-metal.⁴⁹

2.3.1 Complexos de β -dicetonas com Íons Lantanídeos

As β -dicetonas são uma excelente alternativa de ligantes coordenantes com íons Ln³⁺, pois podem apresentar, dependendo dos seus substituintes, alta absorvidade molar e o ET acima do nível de energia emissor de alguns íons Ln³⁺, apresentando assim eficiente transferência de energia ao centro metálico tornando-os excelentes sensibilizadores de luminescência.⁴⁹

Os compostos de íons Ln com ligantes β -dicetona geralmente são formados por moléculas simples mononucleares contendo três íons dicetonatos e ligantes auxiliares (ligantes neutros).⁵⁰ Essa estrutura tende a favorecer maior luminescência e estabilidade térmica, pois o impedimento estérico gerado pela presença destes ligantes impede a coordenação dos íons lantanídeos com grupos supressores de luminescência, como água ou moléculas que contenham hidroxila.⁵¹

As β -dicetonas geralmente atuam como ligantes bidentados nos compostos de coordenação com lantanídeos, formando um anel de seis membros, com cada íon Ln ligando-se de 2 a 4 ligantes β -dicetonados.⁵² Em relação ao número de ligantes, a nomenclatura é realizada com os prefixos bis, tris ou tetrakis para dois, três ou quatro ligantes, respectivamente.⁵³ A coordenação com três β -dicetona é a mais favorável, os complexos tetrakis derivados são possíveis de obter-se por intermédio da adição de um quarto ligante β -dicetonato na esfera de coordenação e os complexos bis β -dicetonatos por sua vez tem sido pouco estudados.⁵⁴

As β -dicetonas mais comuns em complexo de íons lantanídeos são: benzoilacetona, dibenzoilmetano, hexafluoroacetilacetona, tenoiltrifluoroacetona, 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptadiona e 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octadiona.⁵²

Em relação aos compostos neutros mais utilizados em complexos β -dicetonatos com íons lantanídeos estão aqueles que contêm átomos de nitrogênio e oxigênio como doadores de carga, tais quais ligantes heteroaromáticos N-coordenantes 2,2-bipiridina, 1,10-fenantrolina e seus derivados substituídos, ligantes fosfinóxidos e amidas.⁵⁵

Os ligantes β -dicetonatos utilizados nesse trabalho foram: 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (DPBD) e ácido malônicodiamida (AcMal).

O DPBD é uma β -dicetona cromofora fluorada (**Figura 10**) e como tal caracteriza-se por ser uma excelente antena com capacidade de aumentar a luminescência do complexo, pois o grupo CF_2 desse ligante diminui os níveis vibracionais CH do composto e proporciona uma maior estabilidade térmica. Bala e colaboradores⁵⁶ desenvolveram complexos luminescentes de európio com o ligante DPBD e os ligantes auxiliares 2,2-biquinolina (biq), fen, neocuproina (neo) ou Bipy. Os complexos formados foram: $[\text{Eu}(\text{DPBD})_3](\text{H}_2\text{O})_2$, $[\text{Eu}(\text{DPBD})_3\text{biq}]$, $[\text{Eu}(\text{DPBD})_3\text{fen}]$, $[\text{Eu}(\text{DPBD})_3\text{neo}]$ e $[\text{Eu}(\text{DPBD})_3\text{Bipy}]$ (**Figura 11**), os quais foram caracterizados por CHN, IV e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H). A natureza cristalina, fotoluminescente e comportamento térmico foram caracterizados por DRX, luminescência (PL) e TG, respectivamente.

Os complexos formados apresentaram excelentes propriedades fotoluminescentes, com relativa alta intensidade de luminescência e alto tempo de vida, bem como boa estabilidade, tornando-os promissores componentes de emissor de luz vermelha para OLEDs.

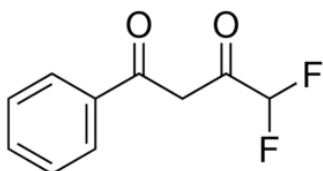


Figura 10. Estrutura molecular da DPBD.⁵⁶

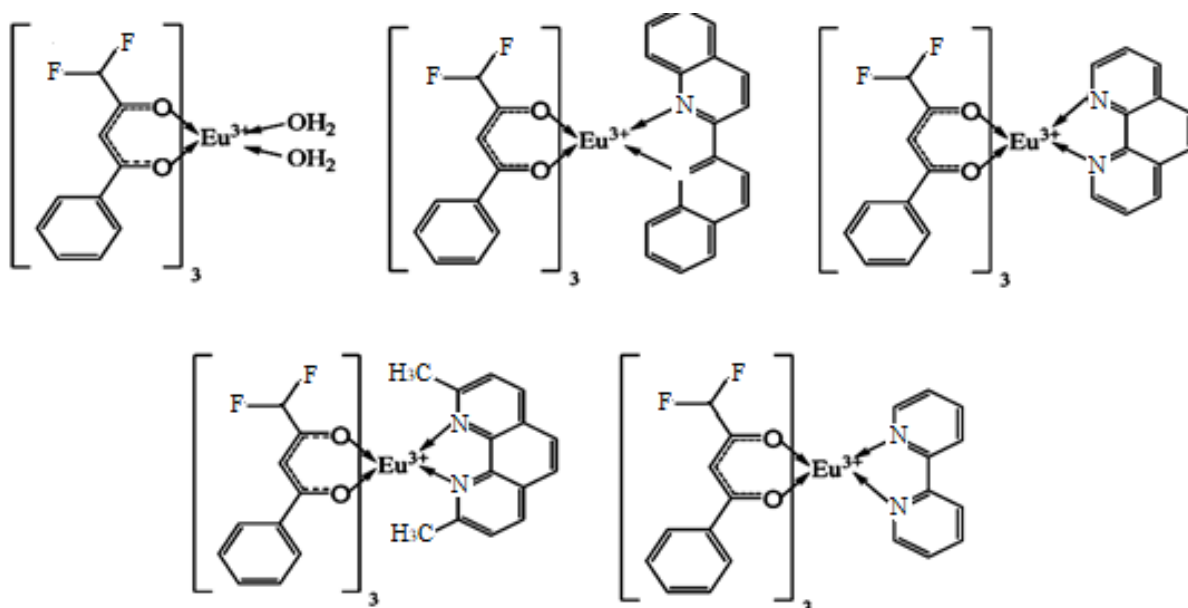


Figura 11. Estrutura molecular dos complexos de Eu^{3+} com o ligante DPBD e ligantes auxiliares.⁵⁶

O ácido malônico diamida (**Figura 12**) é uma oxiamida e um ligante interessante do ponto de vista da química de coordenação, uma vez que existe três possibilidades de ligação: **1)** em sua forma neutra, podendo agir como um ligante bidentado no O; **2)** coordenando aos dois N por intermédio da desprotonação de um átomo de hidrogênio em cada grupo amida; e **3)** o completo desprotonamento de uma das amidas do ligante possibilitando a coordenação a dois íons metálicos no mesmo N.⁵⁷

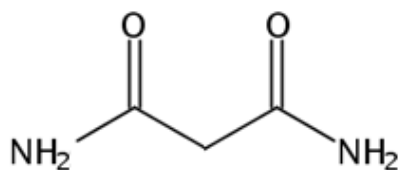


Figura 12. Estrutura molecular do AcidMal.⁵⁸

Para o melhor do nosso conhecimento, não encontrou-se complexos de lantanídeos com AcidMal disponível na literatura, porém complexos desse ligante com metais de transição *d* são descritos. Rodriguez-Martin e colaboradores⁵⁸ desenvolveram complexos de íons cobre e níquel com Bipy e AcidMal (**Figura 13**). Os dois compostos formados apresentam as estruturas cristalinas e monoméricas $[\text{Cu}(\text{AcidMal})(\text{Bipy})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2$ e $[\text{Ni}(\text{AcidMal})(\text{Bipy})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ que foram caracterizadas por DRX, TG e DSC.

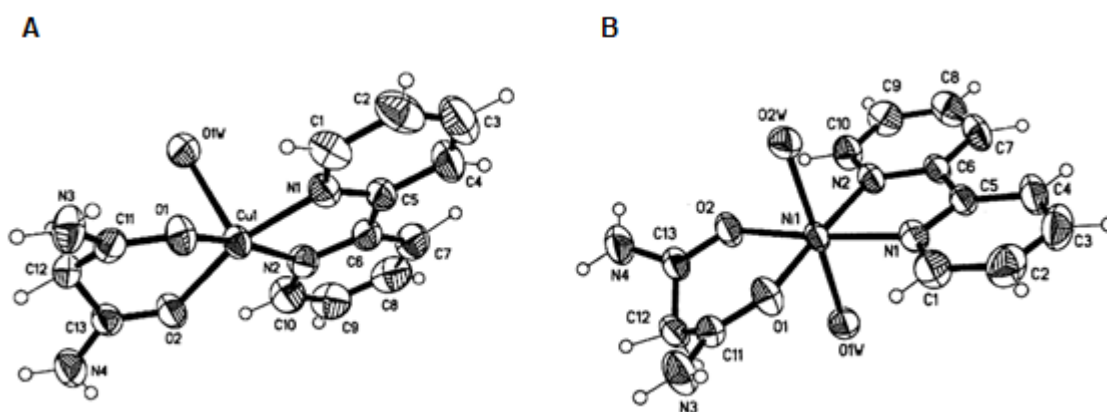


Figura 13. Estrutura molecular do $[\text{Cu}(\text{AcidMal})(\text{Bipy})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2$ (A) e $[\text{Ni}(\text{AcidMal})(\text{Bipy})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ (B).⁵⁸

Beukeleer e colaboradores,⁵⁷ cientes da relevância e importância das oximaninas para uma ampla variedade de produtos químicos e biológicos, desenvolveram novos

complexos com AcdMal de fórmulas gerais $[M(\text{AcdMal})_2\text{X}_2]$ ($M = \text{Mn, Fe, Co, Ni, Cu e Zn}$; $\text{X} = \text{Cl, Br, I, NCS e ONO}_2$) e $[\text{MAcdMal}]^{2-}$ ($M = \text{Ni, Cu}$), como mostra a **Figura 14**, os quais foram caracterizados por análises elementares, DRX de pó, suscetibilidades magnéticas e estudos espectroscópicos, tais quais ressonância de spin eletrônico (ESR), UV-Vis, IV e Raman.

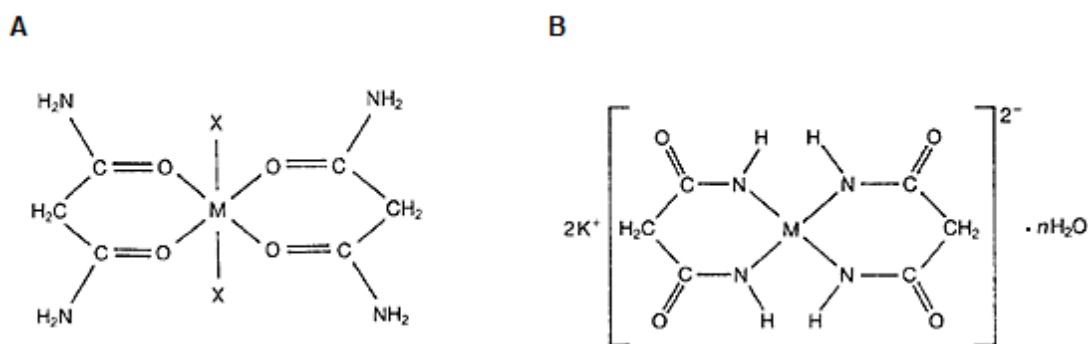


Figura 14. Estrutura molecular do $[M(\text{AcdMal})_2\text{X}_2]$ (A) e $[\text{MAcdMal}]^{2-}$ (B).⁵⁷

2.4 PRINCIPAIS APLICAÇÕES DOS LANTANÍDEOS

A primeira aplicação industrial dos lantanídeos foi proposta pelo químico e empresário industrial austríaco Carl Auer (1858-1929) no fim do século XIX, ao melhorar a emissão de bicos de Bunsen com o uso de óxido de lantânio para fins de iluminação pública.⁵⁹ Com o passar do tempo as propriedades dos Ln foram tornando-se mais conhecidas e seus compostos passaram a ser mais utilizados, tais como na produção de “*mischmetal*”, uma mistura de lantanídeos, aplicado em pedras de isqueiro, baterias recarregáveis e nas metalúrgicas.¹³

Porém, o desenvolvimento da tecnologia levou a importantes novos usos para as TR e, atualmente, entre esses destacam-se: sondas luminescentes,⁶ atividades antitumorais,¹ clivagem de DNA,⁶⁰ catalisadores de reações orgânicas,³ lasers em fibra óptica, amplificadores,⁶¹ marcadores em imunologia,⁶ agentes de contraste,² cintiladores,⁴ Dispositivos Orgânicos Emissores de Luz (OLEDs)⁵⁶ entre outros.

2.4.1 Sondas Luminescentes com Íons Ln

Sonda luminescente é uma técnica de marcação e identificação estabelecida como padrão em muitas aplicações na bioquímica.⁶² Sua utilização é crescente devido à sua sensibilidade e versatilidade, pois desempenham importante papel em atividades específicas e

relevantes, como na detecção da localização e identificação de proteínas, formação de complexo e monitoramento dos processos biológicos.⁶

Complexos de lantanídeos são comumente usados como sondas luminescentes. Graças a seus estados emissores de luz, estas sondas podem fornecer uma variedade de sinais de leitura por intermédio da luminescência de seus íons Eu^{3+} , Tb^{3+} , Yb^{3+} , Sm^{3+} ou Dy^{3+} , dentre os quais se destacam os complexos de Eu^{3+} e Tb^{3+} como os mais utilizados. A partir dos desdobramentos e intensidades observadas nas transições dos íons Ln^{3+} é possível obter informações como, por exemplo, o ambiente de coordenação do íon, constante de estabilidade dos respectivos complexos e simetria no sítio de coordenação.⁶

Os compostos luminescentes de Tb^{3+} apresentam luminescência característica na cor verde mediante às transições $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ ($J = 2-6$) que tem alta sensibilidade, porém não são tão hipersensitivas com a capacidade de detalhar a natureza do ambiente ligante. A transição $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ (535-555 nm) do composto de Tb^{3+} o caracteriza como uma excelente sonda luminescente, pois apresenta a maior intensidade dessa espécie química.^{63, 64} A **Figura 15** representa o diagrama de energia do íon Tb^{3+} .

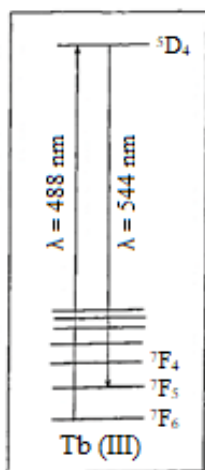


Figura 15. Diagrama de Energia do íon Tb(III) .⁶⁵

Os compostos luminescentes de Eu^{3+} apresentam intensa emissão vermelha devido às transições $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$ ($J = 0-6$) (**Figura 16**), trata-se do lantanídeo mais usado como sonda luminescente, pois além de ser considerado uma sonda estrutural luminescente, possui simplicidade em suas transições $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$. Por meio das transições presentes nos espectro de emissão dos seus complexos, torna-se possível obter informações importantes sobre o ambiente químico de coordenação em torno do íon metálico.⁶⁶

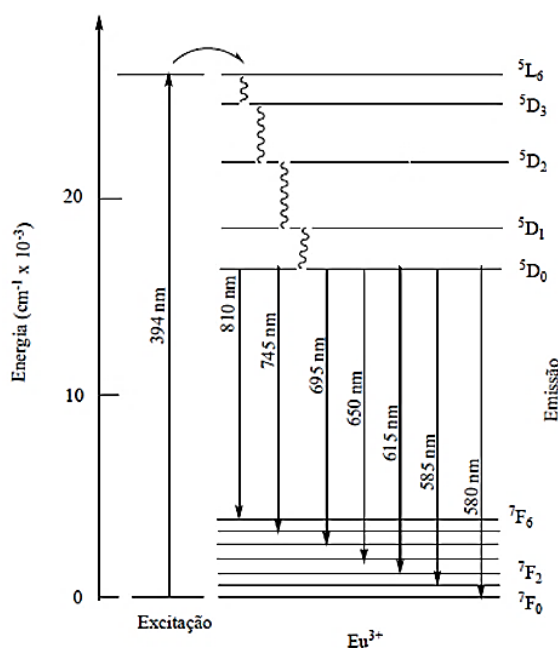


Figura 16. Diagrama de Energia do íon Eu(III), adaptada.³²

A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_0$ (570-585 nm) é considerada a melhor sonda estrutural para a coordenação do íon Eu^{3+} , pois para cada ambiente do európio há apenas uma única transição. Como é uma transição regida por dipolo elétrico é, por consequência, proibida pela regra de Laporte, a presença dessa transição 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, sendo ainda possível quantificar os possíveis sítios de coordenação presentes no metal dependendo da quantidade de picos.^{61,67}

A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ (585-600 nm) é controlada por dipolo magnético, e logo é permitida por Laporte. Esta transição aparece no espectro de emissão de compostos de Eu^{3+} independentemente do campo cristalino e apresenta insensibilidade tanto ao campo do ligante quanto ao ambiente químico, podendo ser usada como referência interna. Pode-se observar até 3 picos dependendo do campo ligante.^{66,67}

A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ (610-630 nm) é considerada uma sonda diagnóstica, pois, além de ser a responsável pela coloração vermelha nos compostos de európio, é geralmente a mais intensa e sensível ao ambiente químico. É uma transição controlada por dipolo elétrico e a sua alta intensidade no espectro de emissão de compostos de Eu^{3+} indica que o metal está em um ambiente de baixa simetria e não possui centro de inversão.^{66,67}

O íon európio pode ter até 6 transições, contudo observa-se apenas 4, visto que as transições ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_5$ e ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_6$, devido sua baixa energia e altos valores de comprimento de

onda, não se enquadram na faixa de comprimento de onda dos detectores de espectrofluorímetro, aparecendo apenas no infravermelho.

Essas sondas luminescentes, em termos de propriedades fotofísicas, precisam apresentar alto rendimento quântico, pois estão sujeitas a caminhos supressores de luminescência. Sua estrutura deve ser apta para interagir com as células alvo, sendo capaz de detectar o analíto específico. A otimização dessa estrutura baseia-se em fatores como: seletividade, dinamismo, alta solubilidade em água, fotoestabilidade e baixa toxicidade.⁶⁷

Wang e colaboradores⁶⁸ desenvolveram um novo complexo de $Tb^{3+}[TbL]$ que apresentou excelente sensibilidade e seletividade para bases purinas em oligonucleotídeos e DNA, visando reconhecer a depurinação do ácido desoxirribonucleico (DNA) para a detecção precoce do câncer. A luminescência de complexo $[TbL]$ foi aumentada notavelmente após reação com DNA natural contendo bases purinas em solução aquosa, enquanto foi extinguida drasticamente à medida que ocorreu a depurinação do DNA. Estudos utilizando espectroscopias de fluorescência revelaram que o aumento da luminescência resultou da intercalação preferencial entre o nitroimidazol do complexo e as bases purinas do DNA. A **Figura 17** mostra a estrutura molecular do complexo $[TbL]$ e a redução significativa da luminescência causada pela depurinação do DNA.

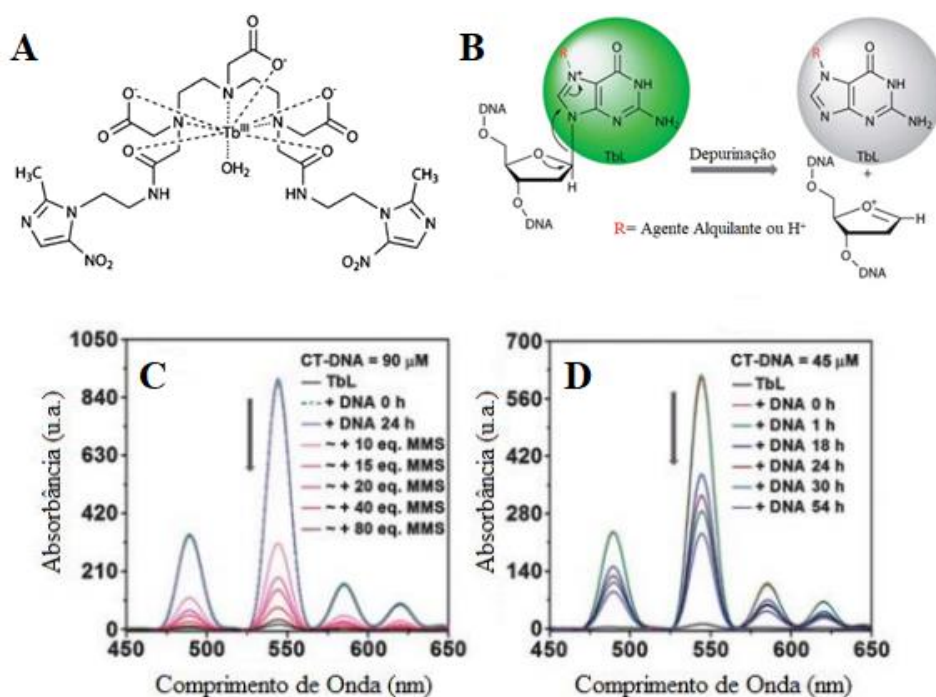


Figura 17. Estrutura molecular do complexo de $[TbL]$ (A), depurinação do DNA induzida por agente alquilante ou ácido (B), respostas de luminescência de $[TbL]$ à depuração causada por $C_2H_6O_3S$ a pH 7,4 e 37°C (C) e ácido a pH 5,0 e 70°C (D), adaptada.⁶⁸

2.4.2 Atividade Antitumoral dos íons Ln

No campo biomédico, os lantanídeos coordenados à moléculas específicas têm sido amplamente estudados como agentes citotóxicos e inibidores. Estes estudos compreendem diversas áreas tais quais: radioterapia, terapia fotodinâmica, administração de drogas, bioimagem, etc.^{7, 69}

Os compostos de íons lantanídeos têm grande importância em terapia de doenças neoplásicas (tumores) devido à sua capacidade de impermear as células tumorais e interagir com lipídios e proteínas. Contudo, é fundamental o uso de complexos estruturalmente estáveis que impeçam o lantanídeo de, devido a sua labilidade, trocar com íons metálicos essenciais, como por exemplo, o íon Ca(II).^{7, 69}

Compostos de íon Gd(III), por exemplo, além de serem usados para o diagnóstico médico de câncer, podem desempenhar excelente função antitumoral. O motexafin gadolínio (MGd) é um exemplo de um agente antitumoral em triagem clínica para uso em monoterapia ou em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia, particularmente em pacientes com metástases cerebrais. Trata-se de um complexo formado por uma molécula expandida de porfirina e gadolínio, como demonstrado na **Figura 18**.^{70,72}

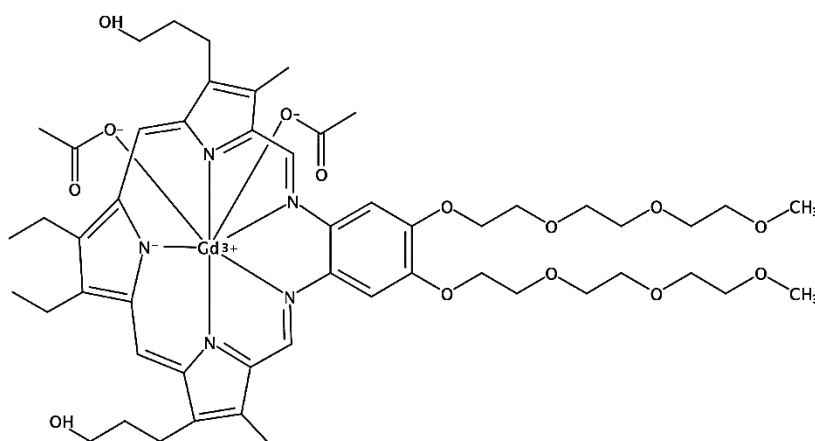


Figura 18. Estrutura molecular do composto MGd.⁷⁰

Tinge e colaboradores⁷² desenvolveram três complexos de Ln^{3+} , $[\text{Pm}(\text{dmbpy})(\text{ClQ})_2\text{NO}_3]$, $[\text{Yb}(\text{dmbpy})(\text{ClQ})_2\text{NO}_3]$ e $[\text{Lu}(\text{dmbpy})(\text{ClQ})_2\text{NO}_3]$ (sendo ClQ = 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol e dmbpy = 4,4-dimetil-2,2'-bipiridina) que foram estudados em termos de atividade antitumoral. Entre estes complexos, o complexo Pm^{3+} exibiu atividade mais eficiente em linhagem de células de câncer humano de pulmão (NCI-H460), inibindo o

crescimento desse tumor nos modelos de xeno enxerto *in vivo* sem causar toxicidade aparente, sendo este resultado mais eficiente do que a referência cisplatina.

2.4.3 Atividade Catalítica dos Íons Ln

Ácidos de Lewis são amplamente utilizados como catalisadores devido sua reatividade única, seletividade e possibilitar condições reacionais mais brandas, entre esses podemos destacar o AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4 , SnCl_4 , etc. Entretanto, mediante a desativação ou decomposição desses compostos na presença de água e, em muitos casos, a necessidade de usar uma quantidade maior de Ácido de Lewis para viabilizar a reação, compostos de lantanídeos tem sido amplamente utilizados em substituição a ácidos derivados de metais de transição, pois os Ln possuem em sua maioria uma elevada estabilidade química.⁷³ Sendo assim, até os anos 80, uma das maiores aplicações dos lantanídeos era na catálise destacando-se na indústria petroleira e automotiva.¹³

Sais de lantanídeos são amplamente utilizados na síntese orgânica para o desenvolvimento de novas metodologias e, conseqüentemente novos compostos orgânicos.⁷⁴ Neste contexto, Vale⁷³ desenvolveu complexos de íons lantanídeos com ligantes quirais contendo grupamento sulfóxidos e aminoácidos N-protégidos, utilizando-os como catalisadores em reações orgânicas aplicados à síntese assimétrica de cianidrinas e álcoois. Os melhores resultados foram obtidos com complexos ditiocarbamatos de lantanídeos (**Figura 19**) e ligantes aminoácidos N-protégidos para reações de adições assimétricas de cianeto a aldeídos e de hidreto à cetonas pró-quirais. Os álcoois e as cianidrinas formados apresentaram elevados rendimentos e excessos enantioméricos.

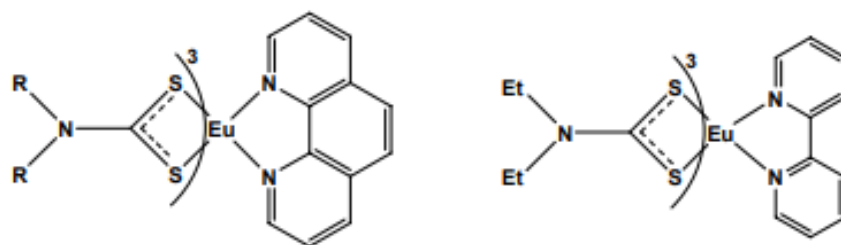


Figura 19. Complexos de ditiocarbamatos de európio.⁷³

Os lantanídeos também são usados como catalisadores em reações específicas, como é o caso da esterificação (**Figura 20**), reação essa entre um ácido orgânico e um álcool gerando um éster. A esterificação quando realizada sem catalisador é consideravelmente lenta e

demanda a utilização de temperaturas elevadas, logo é viável o uso de um catalisador ácido.^{75,76} Sendo então os íons lantanídeos fortes ácidos de Lewis, eles tornam-se bastante promissores na atividade catalítica.

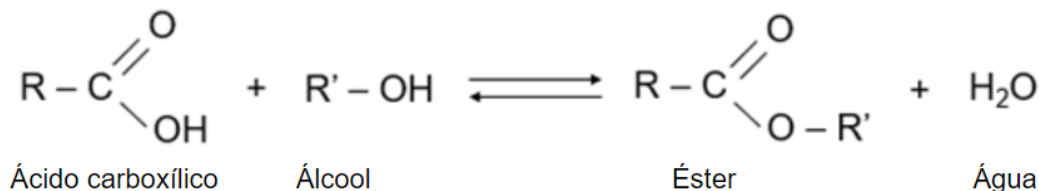


Figura 20. Equação de química genérica de uma reação de esterificação.

Ghesti e colaboradores³ sintetizaram e caracterizaram o composto $\text{Ce}(\text{DS})_3$ (sendo DS= dodecilsulfato), o qual foi aplicado como catalisador ácido de Lewis/surfactante para a produção de ésteres alquílicos por reações de transesterificação e esterificação isento de solvente. Os resultados mostraram uma conversões superiores a 95% para a transesterificação do óleo de soja com etanol (EtOH) e metanol (MeOH) em menos de 4 h a 100 °C. Além disso, a esterificação do ácido oleico (AO) com etanol na razão molar 1:6 (matéria-prima para álcool), massa de catalisador de 10% (em relação à massa de AO), demonstrou que o catalisador é capaz de produzir ésteres de etila na presença de água.

Mattos e colaboradores⁷⁷ sintetizaram e caracterizaram os complexos $[\text{Ln}(\text{DS})_3]$ ($\text{Ln} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}$ e Gd^{3+}) para agirem como catalisadores de ácido de Lewis/surfactante para a produção de biodiesel a partir de resíduos de óleo de soja. A reação entre as matérias-primas comerciais (óleo de soja e ácido oleico) com etanol foi usada separadamente para estudar as atividades catalítica dos complexos de La, Ce, Sm e Gd para transesterificação (conversões de 73, 92, 53 e 73% para os Ln respectivos) e esterificação (conversões de 87, 80, 75 e 85% para os Ln respectivos) após 1 h a 100 °C, respectivamente. Sendo assim, de acordo com estes resultados, foi possível concluir que esses materiais são potenciais catalisadores a serem utilizados na produção de biodiesel a partir de matérias-primas baratas com alto teor de ácidos graxos livres.

Yanqing e colaboradores⁷⁸ sintetizaram e caracterizaram um complexo de La-IMP (IMP= monofosfato de inosina), o qual foi utilizado como catalisador para a reação de esterificação do ácido acético (HAc) com álcool isoamílico gerando acetato de isoamila. Os resultados indicaram que o complexo em questão demonstrou ser relativamente bom catalisador, apresentando uma taxa de conversão catalítica de 60,8% na razão molar de 2:1 de álcool para o ácido após 2 h de reação a 100 °C.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral a síntese e caracterização de complexos inéditos com íons lantanídeos obtidos a partir de ligantes cromóforos e/ou β -dicetonatos visando explorar suas propriedades biológicas e catalíticas.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese dos novos complexos com íon Ln^{3+} ($\text{Ln}^{3+} = \text{Gd}, \text{Tb}$ e Eu) com ligantes cromóforos (2,2-bipiridina, 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona, benzoína, ácido acetilsalicílico e tropolona) e ligantes derivados de β -dicetonas (4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona e ácido malônico diamida).
- Caracterização dos novos complexos sintetizados por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), absorção eletrônica na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis), ponto de fusão (PF) ponto de ebulição (PE), estudos de luminescência (espectros de excitação e emissão), DRX de monocristal, etc;
- Investigação da potencialidade fotoluminescente dos novos compostos de coordenação desenvolvidos como sonda;
- Estudo da atividade catalítica dos novos compostos em reações de esterificação partindo de ácido oleico ou ácido acético com metanol;
- Análise da viabilidade celular dos novos compostos por ensaio de citotoxicidade *in vitro* com metiltiazoltetrazólio (MTT) em diferentes tipos de linhagens celulares;
- Estudo de produção de espécies reativas de Oxigênio (EROs) mediadas por novos complexos em diferentes tipos de linhagens celulares.

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes (**Tabela 1**) foram utilizados na sua forma comercial, sem nenhuma purificação prévia.

Tabela 1. Marca e pureza dos reagentes e solventes.

<i>Reagente/Solvente</i>	<i>Marca</i>	<i>Pureza</i>	<i>Reagente/Solvente</i>	<i>Marca</i>	<i>Pureza</i>
Ácido malônicodiamida	Merck	98%	Benzoina	BDH Chemicals	-
4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona	Sigma-Aldrich	97%	Ácido acetilsalicílico	Sigma-Aldrich	99%
Óxido de Térbio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona	Sigma-Aldrich	99,99 %
Óxido de Európio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	2,2-Bipiridina	Sigma-Aldrich	99,99 %
Óxido de Gadolínio(III)	Sigma-Aldrich	99,99 %	Ácido Nítrico	Vetec	65 %
Etanol	Vetec	95 %	Metanol	J.T.Baker	99,95 %
Ácido Clorídrico	Isofar	36,5%-38%	Tropolona	Sigma-Aldrich	99,99 %

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 ($\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) utilizados nas sínteses foram obtidos mediante ataque ácido aos óxidos do Ln de interesse. Pesou-se aproximadamente 400 mg do óxido de lantanídeo (Ln_2O_3) em um bécker de 100 mL, a essa massa adicionou-se 2 mL de água deionizada. Em seguida, sob agitação constante, adicionou-se lentamente o ácido (HNO_3 ou HCl) correspondente ao sal de interesse até a completa dissolução do óxido de lantanídeo. O sistema foi mantido sob agitação constante e aquecimento de aproximadamente 80°C até a quase evaporação do solvente. À solução, mantida sob agitação e aquecimento, adicionou-se mais 5mL de água deionizada até a quase secagem do solvente. Este processo de diluição com água deionizada e secagem foi realizado diversas vezes até a solução atingir aproximadamente um pH 5. Posteriormente, foi adicionado 5 mL de etanol ao sistema em

constante agitação e aquecimento até sua quase evaporação total, esse procedimento foi repetido mais duas vezes. Após essa etapa, submeteu-se o sistema a secagem em um dessecador a vácuo no qual obteve-se o sal de lantanídeo de interesse na forma de pó.

4.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS

O número de coordenação dos complexos de Ln estão na faixa de 6-13, sendo 8 e 9 os valores mais comuns.¹³ Essas interações são, em grande parte, de natureza eletrostática e a geometria do complexo de Ln é determinada por fatores estéricos e não eletrônicos. Como consequência, a geometria dos compostos de coordenação com íons Ln é mais direcionada pelas propriedades/características dos ligantes. Além disso, como os íons Gd^{3+} , Eu^{3+} e Tb^{3+} apresentam raios atômicos muito semelhantes, os complexos formados por tais íons, usando os mesmos ligantes tendem a ser isoestruturais.⁷⁹

Na tentativa de síntese de complexos com íons Ln foram utilizados, nesse trabalho, os ligantes cromofóros Bipy, Benz, HPD, Hsal e Trop e os β -dicetonados DPBD e AcdMal. Logo a seguir estão descritas as tentativas de síntese de novo complexo de Ln^{3+} com AcdMal e Bipy, posteriormente na Tabela 2 são apresentados de modo resumido as tentativas de síntese com todos os ligantes utilizados nessa pesquisa, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre os procedimentos utilizados nas reações. A Tabela 4, assim como os fluxogramas (Anexos: A1, A2, A3, A4, A5, A6 e A7), apresentam as rotas sintéticas adotadas com seus respectivos produtos.

4.3.1 Tentativa de Síntese de Novo Complexo de Ln^{3+} com Ácido Malônico Diamida (AcdMal) e 2,2-Bipiridina (Bipy)

4.3.1.1 Primeira Tentativa

Em um bécker de 100 mL, contendo uma solução etanólica (20 mL) de AcdMal (1,2 mmol; 122,44 mg), foi adicionada sob agitação uma solução etanólica (6 mL) de Bipy (0,6 mmol; 93,70 mg). Após isso, adicionou-se lentamente uma solução etanólica (6 mL) de nitrato de Gd hidratado (0,6 mmol; 270,81 mg). O sistema foi mantido em agitação constante a 40 °C por 1 h. 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 uma mistura heterogênea de pó e material cristalino.

4.3.1.2 Segunda Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à primeira tentativa, diferenciando na quantidade estequiométrica do ligante principal, sendo uma solução etanólica (25 mL) de AcdMal (1,8 mmol; 183,76 mg). Resultou em uma mistura heterogênea com material amorfo e material de aspecto cristalino.

4.3.1.3 Terceira Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à primeira tentativa, diferenciando na quantidade estequiométrica dos ligantes, sendo uma de solução etanólica (5 mL) de Bipy (1,2 mmol; 187,41 mg) adicionada a uma solução etanólica (15 mL) de AcdMal (1,2 mmol; 122,44 mg) resultando em óleo.

4.3.1.4 Quarta Tentativa

Em um bécker de 100 mL, contendo uma solução metanólica (25 mL) de AcdMal (1,8 mmol; 183,76 mg), foi adicionada sob agitação uma solução metanólica (5 mL) de Bipy (0,6 mmol; 93,70 mg). Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (5 mL) de nitrato de Ln hidratado (0,6 mmol; sendo Ln = Gd: 270,81 mg; Eu: 267,65 mg). O sistema foi mantido em agitação constante a 40 °C por 1 h. 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 uma mistura heterogênea de dois compostos de aspecto cristalino.

4.3.1.5 Quinta Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à quarta tentativa, diferenciando na quantidade estequiométrica do ligante AcdMal e o íon Ln^{3+} , sendo uma solução metanólica (25 mL) de AcdMal (2,4 mmol; 244,89 mg) e nitrato de Tb hidratado (0,6 mmol; 271,83 mg). Resultou em uma mistura heterogênea de aspecto cristalino.

4.3.1.6 Sexta Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à quarta tentativa, mas com ajuste de pH para 6 com NaOH (1 mol L⁻¹) antes da adição do nitrato de gadolínio à reação. Resultou em óleo.

4.3.1.7 Sétima Tentativa

Em um bécker de 100 mL, contendo uma solução metanólica (10 mL) de AdcMal (1,2 mmol; 122,44 mg) foi-se adicionado, sob agitação, uma solução metanólica (5 mL) de Bipy (1,2 mmol; 187,41 mg). Após isso, adicionou-se lentamente uma solução metanólica (4 mL) de nitrato de Ln hidratado (0,6 mmol; sendo Ln = Gd: 270,82 mg; Eu: 267,65 mg; Tb: 271,83 mg). O sistema foi mantido em agitação constante a 40 °C por 1 h. 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. Resultou em duas frações monocristalinas, sendo a primeira rósea (intitulada de composto **4** para Tb³⁺) e a segunda incolor (intituladas de composto **5** para Tb³⁺, **6** para Eu³⁺ e **7** para Gd³⁺) ambas adequadas para as análises de DRX.

4.3.1.8 Oitava Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à sétima tentativa, mas com refluxo a 40°C por 24 h. Resultou em monocristais incolores homogêneos adequados para as análises de difração de raios X, os composto **5** para Tb³⁺, **6** para Eu³⁺ e **7** para Gd³⁺. IV (pastilha de KBr), em cm⁻¹ : (Complexo **5**) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1676; $\nu(\text{NO}_3^-)$ 1465 e 1306; $\delta(\text{C}-\text{H})$ 1014; $\nu(\text{Ln}-\text{O})$ 412. $[\text{Tb}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$; Rendimento: 88,14 %. (Complexo **6**) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1670; $\nu(\text{NO}_3^-)$ 1465 e 1306; $\delta(\text{C}-\text{H})$ 1014; $\nu(\text{Ln}-\text{O})$ 411. $[\text{Tb}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$; $[\text{Eu}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$; Rendimento: 81,17%. (Complexo **7**) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1672; $\nu(\text{NO}_3^-)$ 1465 e 1306; $\delta(\text{C}-\text{H})$ 1014; $\nu(\text{Ln}-\text{O})$ 411. $[\text{Tb}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$; $[\text{Gd}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$; Rendimento: 85,78 %

4.3.1.9 Nona Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à oitava tentativa, mas com ajuste de pH 7 com NaOH (1 mol L⁻¹) para a solução metanólica (10 mL) de AdcMal (1,2 mmol; 122,508 mg). Resultou no composto **7**.

4.3.1.10 Décima Tentativa

Em um bécker de 100 mL, contendo uma solução metanólica (10 mL) de AdcMal (1,2 mmol; 122,508 mg), foi adicionada lentamente sob agitação uma solução metanólica (5 mL) de nitrato de Gd hidratado (0,6 mmol; 270,816 mg). O sistema foi mantido em

agitação constante a 40 °C por uma hora. Em seguida, sob agitação, foi adicionada uma solução metanólica (5 mL) de Bipy (1,2 mmol; 188,19 mg). Após isso, o sistema foi mantido em agitação constante a 40°C por uma hora. Após o término da reação, realizou-se a filtração e o filtrado foi posto ao ar livre para evaporação lenta do solvente, resultando no composto **7**.

4.3.1.11 Décima Primeira Tentativa

Procedimento de síntese semelhante à oitava tentativa utilizando nitrato de Tb hidratado, mas sem o uso de AcdMal. Resultou no composto **4**.

4.3.2 Tentativas de Sínteses de Novos Complexos de Ln³⁺ utilizando Ligantes Cromóforos e β-dicetonados

Na **Tabela 2** é apresentado um esquema de todas as tentativas de sínteses realizadas nesse trabalho utilizando diversos ligantes cromóforos, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre as reações.

Tabela 2. Esquema das tentativas de sínteses realizadas.

Reações com os ligantes Benz e Bipy	Rotas sintéticas
Primeira tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 Eu(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 4,5 h . pH= 7.
Segunda Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 48 h. pH= 7.
Terceira Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 4,5 h. pH= 7.
Quarta Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 GdCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 48 h. pH= 7.

Reações com HPD e Bipy	Rotas sintéticas
Primeira tentativa	3 HPD: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 45 °C em MeOH por 1h. pH= 8

Reações com os ligantes DPBD e Hsal	Rotas sintéticas
Primeira Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.
Segunda Tentativa	2 DPBD: 2 Hsal: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.
Terceira Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 GdCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.
Quarta Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 60 °C em EtOH por 24 h. pH= 7.
Quinta Tentativa	2 DPBD: 2 Hsal: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 60 °C em EtOH por 24 h. pH= 7.

Reações com os ligantes Trop e Bipy	Rotas sintéticas
Primeira Tentativa	3 Trop: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 50 °C em MeOH por 30 min. pH= 6
Segunda Tentativa	2 Trop: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O. Refluxo a 50 °C em MeOH por 3 h. pH= 6
Terceira Tentativa	3 Trop: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em MeOH por 5 h.

Reações com os ligantes AcdMal e Bipy	Rotas sintéticas
Primeira Tentativa	3 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH
Segunda Tentativa	2 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH
Terceira Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH
Quarta Tentativa	3 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH

	3 AcdMal, 1 Bipy e 1 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.
Quinta Tentativa	4 AcdMal, 1 Bipy e 1 $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.
Sexta Tentativa	3 AcdMal, 1 Bipy e 1 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH. pH= 6
Sétima Tentativa	2 AcdMal, 2 Bipy e 1 $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH
Oitava Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH
Nona Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH. pH= 7
Décima Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ AcdMal em agitação com $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a 40 °C por 1 h em MeOH, posteriormente adicionou-se o Bipy por mais 1h.
Décima Primeira Tentativa	2 Bipy: 1 $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH

Na **Tabela 4** e **Anexos (A1-A7)** são apresentadas as tentativas de sínteses realizadas nesse trabalho, tal como os produtos das reações.

4.4 CATÁLISE

4.4.1 Teste Catalítico dos Complexos 6 na Esterificação

O catalisador (complexo **6**) foi avaliado em uma reação de catálise heterogênea na esterificação do ácido oléico (AO) com metanol (MeOH) na razão molar AO:MeOH (1:6), massa de catalisador de 5% (em relação à massa de AO). A reação foi realizada em tubo de ensaio no refluxo em banho de óleo durante 6 h a 60 °C, ao final dessa, o método de centrifugação foi aplicado, para separar o catalisador .

O catalisador também foi avaliado em uma reação de catálise homogênea na esterificação do ácido acético (HAc) com metanol (MeOH) na razão molar AO:MeOH (1:1; 1:2; e 2:1), massa de catalisador de 5% (em relação à massa de HAc) em reator de tubo de pressão e banho seco de alumínio durante 2 h a 60 °C.

Três testes catalíticos posteriores foram realizados em condições similares, diferenciando no fato de que foram realizados em tubo de ensaio em refluxo no banho de óleo. De modo similar a estes realizou-se um último procedimento utilizando razão molar HAc:MeOH (2:1), mas aumentando o tempo de refluxo para 6 h. Ao final desse, o método de centrifugação foi aplicado, visto que o produto final se demonstrou parcialmente insolúvel ao meio reacional.

Para determinação da conversão em éster, a %C_{éster} foi determinada de acordo com a **equação** abaixo:

$$\%C_{\text{éster}} = \frac{I_{\text{éster}}}{I_{\text{éster}} + I_{\text{MeOH}}} \times 100\%$$

Sendo I = integral

Tais estudos foram realizados no Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB), no Instituto de Química da Universidade de Brasília – UnB, com a colaboração Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo.

4.5 TESTES BIOLÓGICOS (*in vitro*)

As alterações intracelulares promovidas por novos compostos como fármacos, traçadores (imageamento) e pesticidas entre outros podem ser determinadas por diferentes mecanismos de citotoxicidade, como destruição das membranas celulares, produção de espécies reativas de oxigênio, prevenção da síntese de proteínas, ligação irreversível aos receptores etc.⁸⁰ Sendo assim, a determinação da citotoxicidade nesse trabalho, foi realizada nas linhagens celulares de Fibroblasto, MDA-MB 231 e MCF7 (**Tabela 3**).

Tabela 3. Linhagens celulares utilizadas nos testes biológicos dos complexos **5**, **6** e **7**.

Linhagem celular	Descrição
Fibroblasto	Fibroblasto humano
MDA-MB 231	Carcinoma mamário humano
MCF7	Carcinoma mamário humano

Tais estudos foram realizados no Departamento de Genética e Morfologia, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília – UnB, com a colaboração da Prof^a. Dr^a. Jaqueline Rodrigues da Silva.

4.5.1 Ensaio de Viabilidade Celular

A viabilidade celular foi realizada por meio de ensaio de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-brometo de difeniltetrazólio) conforme descrito por Mossmann.¹⁰⁰ Tais ensaios tem o objetivo de avaliar a atividade citotóxica de diferentes compostos, soluções e materiais quando aplicados em diferentes linhagens celulares *in vitro*.

Para o estudo em questão, foi avaliada a viabilidade celular das três linhagens celulares: fibroblasto, MDA-MB 231 e MCF7 (**Tabela 3**) após exposição aos complexos **5**, **6** e **7**. As células foram cultivadas em frascos de cultura de 75 cm² utilizando meio Dubelcco's modified Eagles' medium - DMEM (GIBICO, Auckland, NZ), suplementado com 10% de soro fetal bovino (GIBICO, Auckland, NZ) e 1% de antibiótico PenStrep (penicilina 100U/mL e estreptomicina 100 µg/mL - GIBICO, Auckland, NZ). As culturas foram mantidas a 37 °C sob atmosfera com 5% de CO₂ e 95% de ar. A concentração celular foi determinada por coloração com azul tripano utilizando a câmara de Neubauer (Blau Brand, Wertheim,

Alemanha). As células foram plaqueadas em placas de 96 poços, na concentração de 1.10^4 células/poço, incubadas por 24 h a 37 °C e sob 5% de CO₂. As amostras testes adicionadas as células, foram dissolvidas em DMSO e diluídas em DMEM suplementado nas concentrações de , dos complexos **5-7** (3×10^{-8} , 5×10^{-8} , 8×10^{-8} , 1×10^{-7} , $1,5 \times 10^{-7}$ e 2×10^{-7} mol.L⁻¹) e incubadas por 48 h a 37 °C e sob 5% de CO₂. Após o período de incubação, removeu-se o meio de cultura, adicionou-se solução de MTT em meio DMEM suplementado (5 mg. mL⁻¹ de MTT em tampão fosfato-salino (PBS) a 10% em meio de cultivo) e incubou-se as amostras por 2 h e 30 min a 37 °C em estufa (Thermo scientific, modelo 3130); a solução de MTT foi descartada e os cristais de 3-(4,5-dimetiazol-2-il)-2,5-brometo de difenilformazan (formazan) foram dissolvidos pela adição de 100 µL de DMSO em cada poço. As placas foram lidas num espectrofotômetro conjugado com um leitor de microplacas a uma absorbância de 595 nm (Bio-rad, Hercules, CA). Os ensaios foram realizados por duas vezes com triplicata de cada concentração testada e os resultados expresso em % de células viáveis tendo como 100% de células viáveis as expostas apenas ao medio DMEM suplementado.

4.5.2 Determinação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

A geração de EROs induzida pelos complexos **5-7** nas linhagens celulares de fibroblastos, MDA-MB 231 e MCF7 (**Tabela 3**), após 2h incubação, foi monitorada utilizando a sonda fluorescente H₂DCFDA (2', 7'- diacetato de diclorodihidrofluoresceína – Invitrogen/USA) uma forma quimicamente reduzida de fluoresceína, que após clivagem dos grupos acetato por esterases intracelulares e oxidação é convertido na 2', 7'-diclorofluoresceína (DCF) altamente fluorescente, conforme descrito por Ameziane-El-Hassani e colaboradores⁸¹ e Wojtala e colaboradores.⁸²

Para o estudo em questão, primeiramente, plaqueou-se as células na concentração de 1.10^4 células/poço por 24 h após, as células foram prè-incubadas por 30 minutos com uma solução de H₂DCFDA na concentração final de 20 µM/poço. Descartou-se o meio com a sonda, lavou-se cada poço com PBS e adicionou-se as amostras testes nas concentrações dos complexos **5-7** ($5. 10^{-8}$, 1.10^{-7} , 2.10^{-7} mol.L⁻¹), H₂O₂ (controle positivo) e meio nos poços selecionados. As placas foram lidas num espectrofotômetro conjugado com um leitor de microplacas (EpectraMax M2- Molecular Devices, USA) e a fluorescência monitoradas a cada 15 min durante duas horas com excitação de 485 nm e emissão de 535 nm.

4.6 METODOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO

4.6.1 Ponto de Fusão (PF)

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MELT-TEMP II utilizando capilares de vidro no Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB) – UnB.

4.6.2 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 (Região entre 4000 – 400 cm^{-1}) na Central Analítica do Instituto de Química (CAIQ) – UnB.

4.6.3 Espectroscopia de Absorção Eletrônica na Região do Ultravioleta – Visível (UV-Vis)

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

4.6.4 Estudos de Luminescência (PL)

Os espectros de excitação e emissão foram obtidos à temperatura ambiente com as amostras em estado sólido por meio de um espectrofotômetro HORIBA Scientific modelo Fluorolog[®]-3 FL3C- 2iHR na Central Analítica do Instituto de Química (CAIQ) – UnB. Como fonte de excitação, utilizou-se a lâmpada de Xe de 450 W.

Para a obtenção de espectros com melhor relação sinal/ruído, otimizou-se parâmetros, como largura de fendas de excitação e emissão, tempo de integração e passo do monocromador.

4.6.5 Difração de Raios X de Monocristal (DRX)

As análises cristalográficas foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi na Central de Análises, no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (– UFSC). Os dados foram coletados em um difratômetro automático KAPPA APEX-II DUO equipado com um tubo de molibdenio ($\text{MoK}\alpha$ $\lambda = 0,71073$ Å) e monocromador de grafite. Os dados foram corrigidos por absorção usando o método semi-emprático multiscan. 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 SHELXL,⁸³ respectivamente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO

Foram realizadas diversas tentativas de síntese de novos complexos, utilizando os íons Gd^{3+} , Tb^{3+} e Eu^{3+} com ligantes cromóforos e/ou β -dicetonas, porém, a maioria das sínteses resultou em misturas de componentes. Então visando a separação desses compostos e obtenção de monocristais adequados para as análises de difração de raios X, realizou-se tentativas de recristalizações com o uso de variados solventes e misturas de solventes. As caracterizações dos compostos obtidos foram realizadas por intermédio das técnicas de espectroscopia no IV e no UV-Vis, ponto de fusão, luminescência e difração de raios X de monocristal.

É válido salientar que os íons lantanídeos apresentam várias propriedades intrínsecas: elevados e variados números de coordenação, ácidos duros de Lewis, fortes labilidades e interações predominantemente eletrostáticas (interações pouco direcionais). Características essas que tornam sua química de coordenação bastante desafiadora na busca de formação de novos complexos com íons lantanídeos.

Logo a seguir são descritos os resultados e discussões de todas as tentativas de sínteses de novos complexos com íons lantanídeos usando variados ligantes, valendo ressaltar a formação de três complexos isoestruturais: **5** (com íon Tb^{3+}), **6** (com íon Eu^{3+}) e **7** (com íon Gd^{3+}), os quais foram obtidos na forma monocristalina a partir de uma reação entre os respectivos nitratos de Ln^{3+} com os ligantes ácido malônico diamida e 2,2-bipiridina, no qual houve a coordenação do íon metálico apenas com o ligante Bipy. Os complexos formados foram suscetíveis a análise de difração de raios X (DRX) de monocristal, apresentando a fórmula molecular $[Ln(Bipy)_2(NO_3)_3]$.

Vale ressaltar que a **Tabela 4** a seguir e os **Anexos** (Figuras **A1 - A7**), apresentam as tentativas de sínteses realizadas nesse trabalho, destacando as principais semelhanças e diferenças entre os procedimentos utilizados nas reações, assim como os produtos dessas reações.

Tabela 4. Esquema das tentativas de sínteses realizadas e os produtos gerados.

Reações com os ligantes Benz e Bipy	Rotas sintéticas	Produtos
Primeira tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 Eu(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 4,5 h . pH= 7.	Fração 1: Benz
		Fração 2: Composto 1
Segunda Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 48 h. pH= 7.	Composto 2
Terceira Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 4,5 h. pH= 7.	Benz
Quarta Tentativa	3 Benz: 1 Bipy: 1 GdCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 70 °C em MeOH por 48 h. pH= 7.	Benz

Reações com HPD e Bipy	Rotas sintéticas	Resultado
Primeira tentativa	3 HPD: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 45 °C em MeOH por 1h. pH= 8	Mistura heterogênea

Reações com os ligantes DPBD e Hsal	Rotas sintéticas	Produto
Primeira Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.	Mistura heterogênea
Segunda Tentativa	2 DPBD: 2 Hsal: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.	Mistura heterogênea
Terceira Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 GdCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em EtOH por 5 h. pH= 7.	Mistura heterogênea
Quarta Tentativa	3 DPBD: 1 Hsal: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 60 °C em EtOH por 24 h. pH= 7.	Mistura heterogênea

Quinta Tentativa	2 DPBD: 2 Hsal: 1 TbCl ₃ .6H ₂ O Refluxo a 60 °C em EtOH por 24 h. pH= 7.	Mistura heterogênea
------------------	---	---------------------

Reações com os ligantes Trop e Bipy	Rotas sintéticas	Produto
Primeira Tentativa	3 Trop: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 50 °C em MeOH por 30 min. pH= 6	Composto 3
Segunda Tentativa	2 Trop: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O. Refluxo a 50 °C em MeOH por 3 h. pH= 6	Composto 3
Terceira Tentativa	3 Trop: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 50 °C em MeOH por 5 h.	Composto 3

Reações com os ligantes AcdMal e Bipy	Rotas sintéticas	Produto
Primeira Tentativa	3 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH	Mistura heterogênea
Segunda Tentativa	2 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH	Mistura heterogênea
Terceira Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em EtOH	Resíduo oleoso
Quarta Tentativa	3 AcdMal: 1 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH	Mistura heterogênea
	3 AcdMal, 1 Bipy e 1 Eu(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.	Mistura heterogênea
Quinta Tentativa	4 AcdMal, 1 Bipy e 1 Tb(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.	Mistura heterogênea
Sexta Tentativa	3 AcdMal, 1 Bipy e 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O. Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH. pH= 6	Resíduo oleoso
Sétima Tentativa	2 AcdMal, 2 Bipy e 1 Tb(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH.	Fração 1: Composto 4
		Fração 2: Composto 5

	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Eu(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH	Fração 2: Composto 6
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Agitação a 40 °C por 1 h em MeOH	Fração 2: Composto 7
Oitava Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Tb(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH	Composto 5
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Eu(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH	Composto 6
	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH	Composto 7
Nona Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH. pH= 7	Composto 7
Décima Tentativa	2 AcdMal: 2 Bipy: 1 Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O AcdMal em agitação com Gd(NO ₃) ₃ .6H ₂ O a 40 °C por 1 h em MeOH, posteriormente adicionou-se o Bipy por mais 1h.	Composto 7
Décima Primeira Tentativa	2 Bipy: 1 Tb(NO ₃) ₃ .6H ₂ O Refluxo a 40 °C por 24 h em MeOH	Composto 4

5.1.1 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Ln³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os Ligantes Benz e Bipy

As metodologias de síntese nestas tentativas foram elaboradas com embasamento em estudo de Bo e colaboradores,⁴⁰ no qual descreve a síntese de um complexo de lantanídeo com Benz, cuja rota sintética utilizou solução etanólica de cloreto de lantanídeo(III) adicionada a uma solução etanólica de benzoína e refluxada por 2 h. Também utilizou-se como base o trabalho de El-ajaily e colaboradores³⁹ no qual sintetizaram e caracterizaram complexos de benzoina com manganês, onde o preparo do complexo foi também realizado em solução etanólica e tratado com NaOH para ajustar o pH da reação.

No presente trabalho, quatro metodologias de síntese foram realizadas, as quais resultaram em compostos intitulados de fração 1 e composto **1** para as espécies químicas obtidas na primeira tentativa de síntese e composto **2** para a espécie química obtida na segunda tentativa de síntese, a terceira e quarta tentativas de síntese, assim como a fração 1 da primeira tentativa, recuperaram um dos materiais de partida, o ligante Benz

(Anexos - Figura A1). A seguir são descritos os resultados e discussões das caracterizações desses compostos obtidos.

5.1.1.1 Espectroscopia no IV

A espectroscopia de absorção por infravermelho (espectroscopia IV) é uma técnica de caracterização que usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético e é utilizada para a identificação dos grupos funcionais pertencentes a uma molécula.³⁵ Trata-se de uma técnica de muita importância na análise química qualitativa e de grande utilidade para a análise das estruturas dos compostos. No presente trabalho, a utilização de tal técnica possibilitou a caracterização inicial dos compostos obtidos por intermédio da correlação dos espectros destes com os dos respectivos reagentes de partida (ligantes livres).

Na **Tabela 5** estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para os ligantes livres Benz e Bipy, assim como, para a primeira fração obtida de produto e nomeada fração 1 e a segunda fração obtida e nomeada composto **1** para a primeira tentativa de síntese. Ambas as frações constituem de misturas heterogêneas, sendo a primeira de aspecto cristalino e oleoso, enquanto a segunda apresentava aspecto amorfo e oleosa. Porém tais partes oleosas foram separadas por arraste com etanol e assim os produtos foram caracterizados por espectroscopia no IV.

Tabela 5. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para a fração 1 e composto **1**, comparadas aos ligantes livres Benz e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$ cetona	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{Ln-O})$
Benz	3371	1680	-	1093	997	-
Bipy	-	-	1577	-	991	-
Fração 1	3375	1680	-	1091	997	-
Composto 1	3427	1607	1562	1072	1014	430

A **Figura 21** mostra os espectros no IV dos compostos obtidos (fração 1 e composto **1**) em comparação com seus ligantes, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre esses compostos.

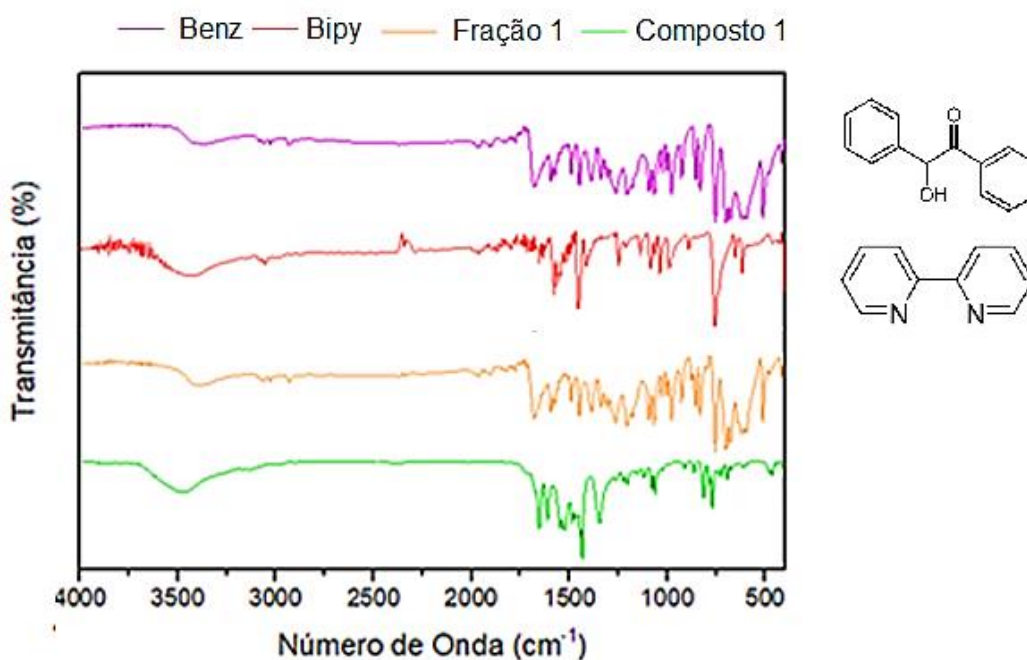


Figura 21. Comparação dos espectros no IV dos compostos (fração 1 e composto **1**) com os ligantes livres Benz e Bipy.

No espectro no IV do ligante Benz pode se destacar as seguintes bandas: uma banda larga 3375 cm^{-1} que pode ser designada ao grupo OH. Também se observa uma banda de absorção forte em torno de 1680 cm^{-1} , atribuída ao grupo cetona e uma banda em 1093 cm^{-1} é designada ao grupo C-O. A Benz também possui um sinal em 997 cm^{-1} atribuído ao dobramento C-H aromático.

Ao se comparar os espectros no IV da fração 1 do produto obtido da primeira tentativa de síntese (usando ions Eu^{3+}), cujo aspecto é cristalino, com os espectros no IV do ligante Benz, observa-se que todos os sinais se repetem sem que haja um considerável deslocamento, evidenciando a recuperação do ligante Benz como produto inicial da reação. Além disso, não foi possível observar luminescência vermelha característica do íon Eu^{3+} nos cristais da fração 1, quando esses foram submetido à luz UV, evidenciando a ausência de coordenação.

Entretanto, nessa mesma síntese foi obtido uma segunda fração de produto em forma de pó, nomeado composto **1**, no qual foi possível observar luminescência vermelha quando submetido à luz UV, evidenciando composto de coordenação. Assim, os estudos de espectroscopia no IV foram realizados dessa fração e comparado primeiramente os espectros no IV do ligante Benz com o do composto **1**, notou-se um deslocamento da banda referente ao grupo OH para maiores números de onda, variando de 3371 no ligante para 3427 cm^{-1} no complexo. Também houve deslocamento para menores números de onda do sinal referente a

C=O, variando de 1680 no ligante livre para 1607 cm^{-1} no composto **1**. O sinal referente ao grupo C-O alterou para menores números de onda, variando de 1093 no ligante para 1072 cm^{-1} no complexo, evidenciando a coordenação nesses grupos funcionais. Agora comparando ao espectro no IV do ligante Bipy, foi possível observar o sinal de C=N, no espectro do composto **1**, deslocado para menores números de onda (1562 cm^{-1}). Diante das citadas observações obtidas referentes a segunda fração Eu, pode-se inferir que o composto **1** se refere a um novo complexo de íon Eu^{3+} coordenado aos ligantes Benz e Bipy, sendo que no ligante Benz, a coordenação ocorre de modo bidentada pelos átomos de oxigênios; um do grupo cetona e outro oxigênio do grupo hidroxila, enquanto o ligante Bipy coordena-se ao íon Eu^{3+} pelos seus átomos de nitrogênio.

Diante desse resultado, foi realizada uma segunda tentativa de síntese, utilizando um tempo de reação em refluxo maior, visando favorecer a formação de complexo. Após lenta evaporação do solvente observou-se a formação de um composto heterogêneo. Realizou-se recristalizações dos produtos da reação em uma mistura de EtOH e MeOH nas proporções 1:1; 1:2; e 2:1, resultando outra vez em uma mistura heterogênea de aspecto amorfo e oleoso. Porém a parte oleosa foi separada por arraste com etanol e a parte amorfa, nomeada composto **2**, a qual foi caracterizada por espectroscopia no IV.

Na **Tabela 6** estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para os ligantes livres Benz e Bipy, assim como para o composto **2**.

Tabela 6. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o composto **2** comparadas aos ligantes livres Benz e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$ cetona	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{Ln-O})$
Benz	3371	1680	-	1068	997	-
Bipy	-	-	1577	-	991	-
Composto 2	3435	1660	1564	1211	997	415

A **Figura 22** mostra os espectros no IV do composto **2** em comparação aos ligantes livres, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre eles.

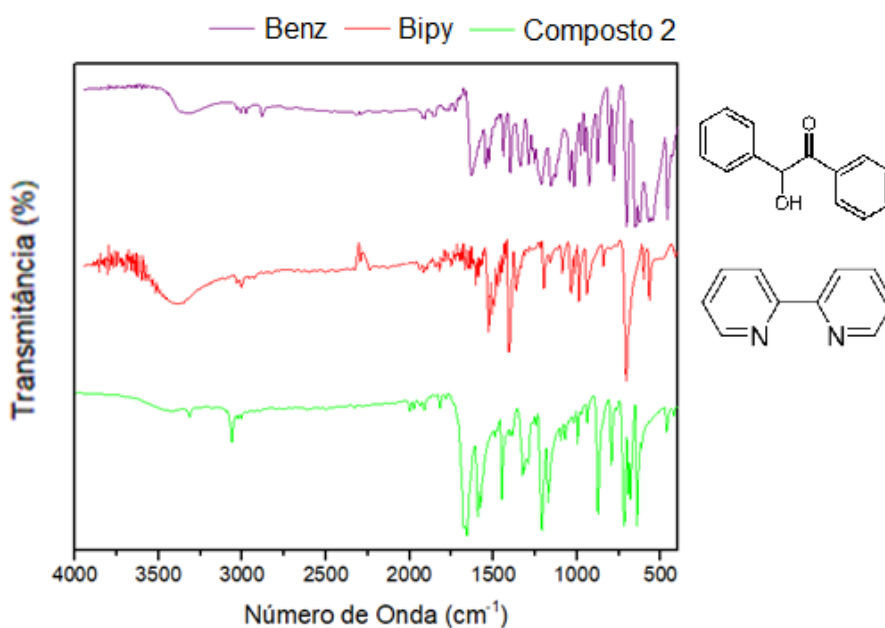


Figura 22. Comparação dos espectros no IV do composto **2** de Gd com seus ligantes Benz e Bipy.

Relacionando os espectros no IV do ligante Benz ao espectro do complexo **2**, houve deslocamento do sinal referente ao grupo OH para maiores número de onda, variando de 3371cm^{-1} no ligante livre para 3435cm^{-1} no complexo. O sinal referente ao grupo C=O diminuiu de 1680cm^{-1} no ligante livre para 1660cm^{-1} no espectro do complexo e o sinal referente ao grupo C-O alterou para maiores número de onda, variando de 1068cm^{-1} no ligante livre para 1211cm^{-1} no complexo, evidenciando a coordenação do íon Gd^{3+} nesses grupos funcionais do ligante Benz.

No espectro no IV da Bipy, pôde-se destacar uma banda intensa em 1577cm^{-1} que pode ser atribuída a ligação C=N, comparando ao espectro no IV do complexo **2** foi possível observar o deslocamento dessa banda para 1564cm^{-1} , evidenciando a coordenação desse ligante pelo N ao metal.

Diante das observações obtidas por meio dos espectros no IV, pode-se inferir que no complexo **2** o íon Gd^{3+} está coordenado aos ligantes Benz e Bipy, sendo que no ligante Benz, a coordenação ocorre de modo bidentado pelos átomos de oxigênios; um do grupo cetona e outro oxigênio do grupo hidroxila, enquanto o ligante Bipy coordena-se ao íon Gd^{3+} pelos seus átomos de nitrogênio. Foi possível observar ainda que o complexo **2** é diferente do complexo **1**, cujas reações de sínteses se diferenciaram somente no tempo de refluxo submetido.

Entretanto, percebeu-se, nessas rotas sintéticas, a dificuldade de coordenar os **nitratos** de íons lantanídeos (Gd^{3+} e Eu^{3+}) com os dois ligantes Benz e Bipy, visto que, na primeira tentativa, em um tempo de refluxo de 4 h e 30 min não foi suficiente para coordenar ambos os ligantes de forma eficiente ao íon lantanídeo. E a reação em refluxo de 48 h favoreceu a coordenação entre os ligantes e íon metálico, mas gerando produto heterogêneo, cujo método de separação (dissolução do óleo com etanol) não se mostrou eficiente, visto que dissolveu parte considerável do composto (complexo **2**).

Como alternativa sintética, repetiu-se os mesmos procedimentos da primeira e segunda tentativas de síntese, utilizando agora os **cloretos** dos íons lantanídeos (Tb^{3+} e Gd^{3+}), correspondendo a terceira e a quarta tentativas de síntese, respectivamente. Os produtos obtidos nestas sínteses foram caracterizados por ponto de fusão.

5.1.1.2 Ponto de Fusão

O ponto de fusão é uma técnica de caracterização que designa a temperatura no qual uma substância, em uma dada pressão, passa do estado sólido ao estado líquido. Para uma substância pura, geralmente os processos de fusão ocorrem sempre a uma mesma temperatura e esta se mantém constante durante todo o processo. No presente trabalho, a utilização de tal técnica, em temperatura e pressão ambientes, após o arraste do óleo com etanol, possibilitou a caracterização inicial dos compostos obtidos na 3^a e 4^a tentativas de sínteses por intermédio da correlação dos pontos de fusão destes com os dos ligantes livres (**Tabela 7**).

Tabela 7. Valores de ponto de fusão (°C) dos ligantes Benz e Bipy e dos produtos obtidos na 3^a e 4^a tentativas de sínteses.

	Ponto de Fusão (°C)
Benz	132
Bipy	70
Produto da 3^a síntese	132
Produto da 4^a síntese	132

Os valores dos pontos de fusão dos produtos obtidos das duas últimas sínteses foram idênticos ao ponto de fusão do ligante Benz, demonstrando a não formação de novos complexos, apenas a recuperação do ligante Benz, o que constata a ineficiência do uso de

cloretos de íons lantanídeos como alternativa de síntese de complexos com os ligantes em questão.

A Benz é considerado um ácido fraco ($pK_a = 12$), logo visando uma propícia coordenação ao metal, as tentativas de síntese foram tratadas com uma base, NaOH (1 mol L^{-1}). Ainda assim, pode-se observar, diante desses resultados, que mesmo utilizando um meio reacional com pH 7 e um tempo de refluxo de 48 h, tais condições não se mostraram favoráveis a formação de complexos de Ln puros.

5.1.2 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Gd^{3+} com os Ligantes HPD e Bipy

As metodologias de síntese, nesse trabalho, foram elaboradas com embasamento em estudo de Mawani e colaboradores,³⁸ no qual descreve a síntese de um complexo de lantanídeo com HPD usando meio aquoso e pH 9 – 10 no meio reacional. No presente trabalho, diferenciando um pouco desta metodologia, foi realizada a reação do nitrato de gadolínio com os ligantes HPD e Bipy (proporção 1:3:1) em MeOH e pH 8, a fim de maior otimização no produto desejado (**Anexos – Figura A2**). Tal reação resultou em uma mistura de pó de coloração diferente (amarelada e branca).

Tentativas de recristalizações foram realizadas a fim de obter um produto puro usando misturas aquosas com etanol, acetonitrila, acetato de etila, clorofórmio ou metanol. Entretanto tais recristalizações não obtiveram sucesso, não sendo possível a separação e/ou purificação dos compostos.

Diante desses resultados, pode-se observar que mesmo utilizando ligantes coordenantes ácidos e um meio reacional com pH 8, tais condições não se mostraram favoráveis a formação de complexos de Ln puros.

5.1.3 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Ln^{3+} (Gd ou Tb) com os Ligantes DPBD e Hsal

As metodologias de síntese nesse trabalho foram elaboradas embasadas em artigo de Bala e colaboradores⁵⁶ que desenvolveram e caracterizaram complexos luminescentes de európio com o ligante DPBD e os ligantes auxiliares denominados biq, neo ou Bipy.

No presente trabalho, a primeira tentativa de síntese utilizou, seguindo a rota sintética anteriormente mencionada, solução etanólica dos ligantes e NaOH para ajustar o pH do meio reacional. Entretanto, tal reação resultou em uma mistura heterogênea de material cristalino e

oleoso (ambos de coloração alaranjada), mesmo após varias tentativas de recristalizações com diferentes solventes. Visando favorecer a formação de complexo puro, outras rotas sintéticas foram realizadas, variou-se a proporção estequiométrica dos reagentes na segunda tentativa de síntese, já na terceira tentativa optou-se por mudar o sal de Ln para cloreto ao invés do nitrato de Ln, utilizado nas reações anteriores. Contudo, o resultado para essas duas últimas reações citadas foi similiar à primeira tentativa, ou seja, obteu-se produtos heterogêneos. Ao produto final de ambas as reações, foram realizados diversos processos de recristalização visando separar os componentes da mistura e obter monocristais, usou-se solventes como metanol e misturas de solventes em diferentes proporções (1:1; 1:2; e 2:1) tais quais: metanol/acetonitrila; etanol/metanol. Tais tentativas de recristalização resultaram na mesma mistura heterogênea, com aspecto cristalino e oleoso.

Devido às dificuldades relatadas na obtenção de produto puro nas três reações anteriores, decidiu-se aumentar a temperatura e o tempo de refluxo da reação (quarta tentativa de síntese) e mudar a proporção estequiométrica dos reagentes (quinta tentativa de síntese). Ambas as reações geraram uma mistura heterogênea formada por cristais incolores, além de cristais e óleo alaranjados. Assim como o óleo, os cristais incolores não apresentaram luminescência (quando submetidos à lâmpada de UV), enquanto os cristais alaranjados demonstraram luminescência característica do Ln^{3+} utilizado, evidenciando assim formação de complexo (**Anexos – Figura A3**). Várias tentativas de recristalização foram realizadas sem sucesso na separação dos produtos heterogêneos.

Diante desses resultados, pode-se observar que mesmo utilizando ligantes coordenantes ácidos (DPDB com $\text{p}K_a = 6,92$ e Hsal com $\text{p}K_a = 3,98$), um meio reacional com pH 7 e um tempo de refluxo de 24 h, tais condições não se mostraram favoráveis a formação de complexos de Ln puros.

5.1.4 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Gd^{3+} com os Ligantes Trop e Bipy

As metodologias de síntese, nesse trabalho, foram elaboradas com embasamento em estudo de Santos e colaboradores,⁴⁵ no qual descreve a síntese de um complexo de lantanídeo com Trop submetido a 1 h de reação a 60 °C e pH 6 . No presente trabalho de mestrado, foram realizadas três tentativas de síntese de reação do nitrato de gadolínio com os ligantes Trop e Bipy (duas reações na proporção 1:3:1 e uma reação a 2:2:1) variando, a fim de maior otimização no produto desejado, parametros como tempo de reação, temperatura e pH

(Anexos – Figura A4). Tais reações resultaram em um mesmo pó de coloração amarelada, identificado como composto **3**, o qual foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho.

5.1.4.1. Espectroscopia no IV

A comparação dos espectros no IV do composto **3** com os espectros dos respectivos ligantes livres possibilitaram constatar a formação do novo complexo de Gd^{3+} (**3**) e obter informações a respeito da coordenação dos ligantes.

Na **Tabela 8** estão apresentados os principais estiramentos/deformações e atribuições selecionadas para o composto **3** e os ligantes livres Trop e Bipy.

Tabela 8. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho do composto **3** e dos ligantes livres Trop e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(OH)$	$\nu(C=O)$ cetona	$\nu(C=N)$	$\nu(C=C)$	$\delta(C-H)$	$\nu(Ln-O)$
Trop	3384	1604	-	1545	1267	-
Bipy	-	-	1577		991	-
Composto 3	3451	1595	-	1508	1247	490

A **Figura 23** mostra os espectros no IV do composto **3** em comparação com os espectros dos respectivos ligantes livres, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre eles.

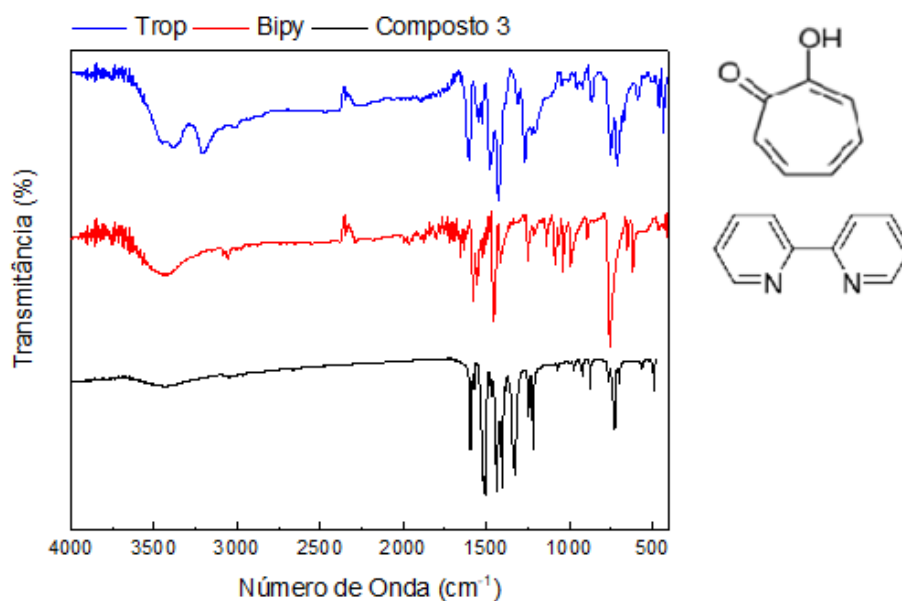


Figura 23. Comparação dos espectros no IV do composto **3** com os dos ligantes Trop e da Bipy

Em relação a primeira tentativa de síntese, comparando o espectro no IV do ligante livre Trop ao espectro do composto **3** observou-se um deslocamento do sinal referente ao grupo OH para maiores número de onda, variando de 3384 cm^{-1} no ligante livre para 3451 cm^{-1} no complexo, enquanto que o sinal referente a C=O em 1604 cm^{-1} no ligante livre deslocou-se para menores numeros de onda no complexo (1595 cm^{-1}). Já no espectro no IV do ligante livre Bipy, pode se destacar uma banda intensa em 1577 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento da ligação C=N, e quando comparado ao espectro no IV do complexo não é possível observar a presença dessa banda, evidenciando que não há coordenação desse ligante ao íon gadolínio.

Diante das observações obtidas por meio dos espectros no IV do composto **3** e dos ligantes livres, pode-se inferir que o íon Gd^{3+} está coordenado apenas ao ligante Trop, sendo que a coordenação ocorre de modo bidentada pelos átomos de oxigênios; um do grupo cetona e outro oxigênio do grupo hidroxila do ligante.

Visando então coordenar ambos os ligantes (Trop e Bipy) ao íon Gd^{3+} , duas outras tentativas de síntese foram realizadas. Na segunda tentativa variou-se a proporção estequimétrica dos ligantes e aumentou-se o tempo da reação em refluxo (3 h), quando comparada a primeira tentativa de síntese descrita anteriormente. Já a terceira tentativa, além do aumento no tempo de refluxo (5 h), não realizou-se o ajuste de pH para 6. Entretanto, ambas as reações resultaram no mesmo complexo com apenas o ligante Trop coordenado ao Gd^{3+} (composto **3**).

Apesar da Bipy ser um ligante coordenante bastante conhecido na literatura^{37, 38} por formar complexos estáveis com ions lantanídeos (ligante bidentado formando anel de 5 membros na coordenação), percebeu-se, nesse trabalho, a dificuldade de coordena-lo ao íon gadolínio frente a presença do ligante Trop, visto que mesmo utilizando um meio reacional com pH 6, tempo de refluxo de 5 h e temperatura de $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, tais condições não se mostraram favoráveis a entrada da Bipy na esfera de coordenação do complexo.

5.1.5 Caracterização dos Compostos Obtidos nas Tentativas de Síntese de Ln^{3+} (Eu, Gd ou Tb) com os Ligantes AcdMal e Bipy

Estudos de complexos de lantanídeo contendo o ligante ácido malônico diamida (AcdMal) não foram encontrados na literatura. Assim, as metodologias usadas nas tentativas de sínteses de novos complexos de lantanídeo com os ligantes AcdMal e Bipy foram

elaboradas com embasamento em estudo de Rodríguez-Martín e colaboradores,⁵⁸ no qual sintetizaram e caracterizaram um complexo de cobre com os ligantes citados.

No presente trabalho, foram realizadas ao total onze tentativas de sínteses de novos complexos de íons Ln com os ligantes AcdMal e Bipy. A seguir são descritos os produtos dessas reações, porém para melhor compreensão dos resultados, as tentativas de sínteses foram agrupadas de acordo com os produtos obtidos: a primeira e segunda tentativas de síntese, após as caracterizações dos produtos obtidos, foi constada a obtenção de um produto similar, uma mistura heterogênea (pó branco e poucos cristais incolores). Já a terceira e sexta tentativas de síntese resultaram em resíduos oleosos como produtos das reações. A quarta e quinta tentativas de síntese apresentaram resultados similares, gerando uma mesma mistura heterogênea. A sétima tentativa de síntese, a fração 1 obtida, gerou um complexo intitulado composto **3**. Já a fração 2 da sétima tentativa, juntamente com a oitava, nona e décima tentativas de síntese, após as caracterizações dos seus produtos obtidos, concluiu se tratarem dos mesmos complexos isoestruturais, intitulados de composto **5** para o íon térbio, composto **6** para o íon európio e composto **7** para o íon gadolínio (**Anexos – Figura A5, A6 e A7**).

A seguir são descritos os resultados e discussões das sínteses dos compostos obtidos, assim como os métodos utilizados para as suas caracterizações.

5.1.5.1 Espectroscopia no IV

O espectro vibracional na região do infravermelho ofereceu informações importantes a respeito dos principais grupos presentes no ácido malônico diamida. Tal ligante possui bandas de absorção no IV muito características, sinais esses que são provenientes dos grupos N-H, C=O e NH₃.

Na primeira e segunda tentativas de síntese, cuja única diferença nas rotas sintéticas adotadas está na proporção do ligante AcdMal usada (maior quantidade na segunda tentativa), ambas as reações geraram um produto similar, uma mistura heterogênea: um pó branco (em maior quantidade) e cristais incolores. Foram realizados estudos no IV desse pó branco, o qual pôde evidenciar a formação de um novo complexo de Gd com os ligantes AcdMal e Bipy, pois o espectro no IV do pó apresenta as bandas dos grupos coordenantes dos respectivos ligantes deslocadas (**Tabela 9**). Entretanto, não foi possível separar tal pó dos cristais incolores e as várias tentativas de recristalizações (mudando os solventes) resultaram em um material oleoso ao final.

Tabela 9. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o pó branco (obtido na primeira e segunda tentativas de síntese) comparadas aos ligantes livres AcdMal e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})_{\text{amida}}$	$\delta(\text{NH}_3)_{\text{amida}}$	$\nu(\text{C=N})$	$\delta(\text{C-H})$	$\nu(\text{Ln-O})$
AcdMal	3320 e 3120	1690	1607	-	-	-
Bipy	-	-	-	1577	991	-
Pó branco*	3430 e 3338	1650	1600	1505	1014	416

*as bandas características dos grupos funcionais dos ligantes estão deslocadas quando comparadas aos espectros no IV dos ligantes livres, sugerindo coordenação dos ligantes ao Ln.

Na tentativa de otimizar e obter um produto puro, realizou-se uma terceira tentativa de síntese, variando a proporção estequiométrica dos reagentes, contudo a reação resultou em um produto oleoso.

Visto que não obteve-se sucesso nas reações anteriores, decidiu-se alterar o solvente usado nas reações (EtOH) para MeOH, além de variar a quantidade estequiométrica do ligante AcdMal, representando a quarta e quinta (maior quantidade de AcdMal) tentativas de síntese. Ambas as reações geraram um produto similar, uma mistura heterogênea: cristais aglomerados (em maior proporção) e material cristalino incolor. Foram realizados estudos no IV desses cristais obtidos em maior quantidade, o qual pôde evidenciar a formação de um complexo de Ln com o ligante Bipy e íon nitrato. Entretanto, não foi possível separar a mistura e as várias tentativas de recristalizações (mudando os solventes) resultaram em um material oleoso ao final. Visando obter um produto puro, aumentou-se o pH do meio reacional para favorecer a coordenação dos ligantes ao íon Ln^{3+} , representando a sexta tentativa de síntese, entretanto resultou em produto oleoso.

Na sétima tentativa de síntese, variou-se a proporção estequiométrica dos ligantes, a reação gerou duas frações monocristalinas de aspecto e coloração distinta, sendo rósea para a primeira fração (composto **4**) e incolor na segunda (intitulado composto **5** para o íon térbio, **6** para o íon európio e **7** para o íon gadolínio). O estudo da espectroscopia no IV de todos esses produtos mostraram se tratar de compostos de coordenação. Além disso, os cristais da segunda fração da sétima reação mostraram serem os mesmos cristais obtidos na quarta e quinta tentativas de síntese mencionadas anteriormente. Na **Tabela 10** são descritas as principais bandas obtidas dos espectros no IV dos compostos **4-7** obtidos e comparados aos espectros dos ligantes livres.

Na tentativa de obter uma única fração pura, realizou-se a oitava tentativa de síntese aumentando o tempo de refluxo para favorecer a coordenação do Ln com os ligantes AcdMal e Bipy. A referida síntese de fato gerou um único produto de aspecto monocristalino e incolor cujo espectro no IV evidenciou serem os compostos isoestruturais **5-7** para as reações realizadas com os íons Tb^{3+} , Eu^{3+} e Gd^{3+} , respectivamente. Tais complexos puros se apresentaram solúveis em água e dimetilsulfóxido (DMSO), estáveis ao ar à temperatura ambiente e não hidrocópicos. Enquanto a temperatura inicial de degradação dos complexos **5-7** foi 171, 173 e 170 °C, respectivamente (observados no aparelho de Ponto de Fusão).

Os compostos cristalinos puros **5-7** foram encaminhados ao cristalógrafo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi (IQ-UFSC) para análise de DRX (seção **5.1.5.3**) e os resultados demonstraram que tais complexos são isoestruturais, mononucleares apresentando somente a coordenação do ligante Bipy ao metal, ou seja, não houve a coordenação do ligante AcdMal.

Tabela 10. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para o compostos **4-7** comparadas aos ligantes livres AcdMal e Bipy (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(N-H)$	$\nu(OH)$	$\nu(C=O)$ <i>amida</i>	$\delta(NH_3)$ <i>amida</i>	$\nu(C=N)$	$\nu(NO_3^-)$ bidentado	$\delta(C-H)$	$\nu(Ln-O)$
AcdMal	3320 e 3120	-	1690	1607	-	-	-	-
Bipy	-	-	-	-	1577	-	991	-
Composto 4	-	-	-	-	1597	1465 e 1306	1014	410
Composto 5	-	3355	-	-	1676	1465 e 1306	1014	412
Composto 6	-	3350	-	-	1670	1465 e 1307	1014	411
Composto 7	-	3342	-	-	1672	1465 e 1306	1014	411

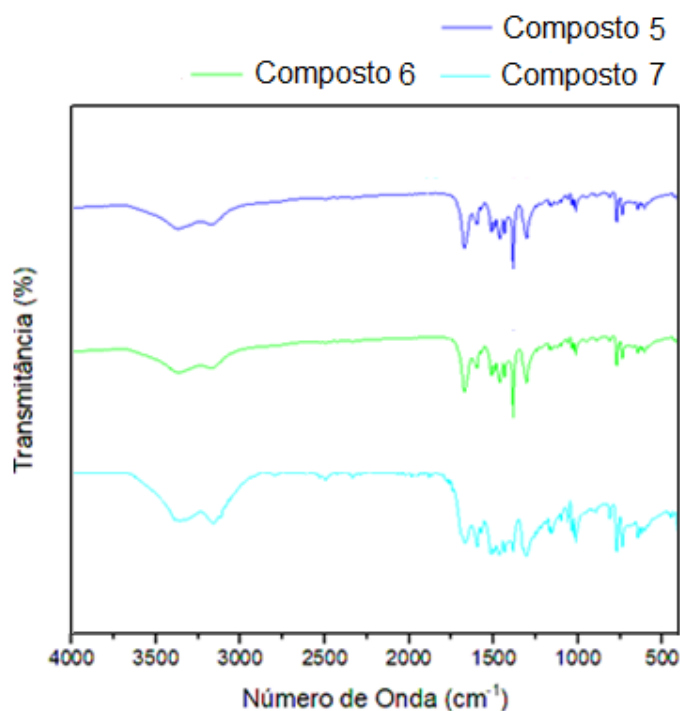


Figura 24. Comparação dos espectros no IV dos compostos **5-7** com seu ligante Bipy.

Na **Figura 24** são apresentados os espectros no IV dos três compostos, no qual foi possível observar a similaridade entre os espectros, evidenciando os complexos **5**, **6** e **7** serem isoestruturais. Ao se comparar seus espectros com o espectro no IV do ligante livre Bipy foi possível observar nitidos deslocamentos e aparecimentos de novas bandas: o estiramento C=N deslocou-se de 1577 cm^{-1} no ligante para 1676 , 1670 e 1672 cm^{-1} , para os complexos com Tb, Eu e Gd, respectivamente. A banda referente a deformação angular de C-H deslocou-se de 991 no ligante para 1014 cm^{-1} para o compostos **5**, **6** e **7**. Foi possível observar ainda nos espectros no IV desses complexos as bandas em 1465 e 1306 cm^{-1} para o composto **5**, 1465 e 1307 cm^{-1} para o composto **6**, e 1465 e 1306 cm^{-1} para composto **7**, bandas estas características de íon nitrato coordenado de forma bidentada .

Nos espectros no IV dos complexos **5-7** não há sinais referentes a C=O de amida, NH de amida e NH_3 de amida, evidenciando assim, que não houve coordenação do AcMal com o íon Ln^{3+} , ou seja, houve a formação de coordenação apenas entre o íon Ln^{3+} com a Bipy, além de íons nitratos.

Vale salientar que o composto **4** (obtido na fração 1 da sétima tentativa de síntese) também representa um complexo de Tb^{3+} coordenado somente ao ligante Bipy e íon nitrato,

porém pelo estudo de IV foi possível inferir que esse complexo não é o mesmo dos compostos isoestruturais **5-7**.

Com o intuito então de coordenar ambos os ligantes (Bipy e AcdMal) ao íon Gd^{3+} , duas últimas tentativas de síntese (nona e décima) foram realizadas. Na nona tentativa aumentou o pH do meio reacional para 7. Já a décima tentativa adicionou-se o nitrato de Gd ao ligante AcdMal em agitação por 1 h, para só depois adicionar a Bipy. Entretanto, em ambas as reações resultaram no mesmo complexo mononuclear com somente Bipy coordenada (composto **6**).

A fim de interpretar a possível relevância do ligante AcdMal no processo de síntese dos complexos **5-7**, realizou-se a décima primeira reação, na ausência desse ligante. Porém, resultou em um pó, cujo espectro no IV revelou a formação do composto **4**. Infere-se assim que o AcdMal age de modo a favorecer a formação dos complexos isoestruturais **5, 6 e 7** e organizar sua estrutura cristalina.

Apesar do AcdMal ser um ligante coordenante ácido ($pK_a = 7$), percebeu-se, nesse trabalho, a dificuldade de coordena-lo aos íons lantanídeos, visto que mesmo utilizando um meio reacional com pH 7, um tempo de refluxo de 24 h e tentando reagir o Ln com o AcdMal antes de adicionar a Bipy, tais condições não se mostraram favoráveis a formação de complexos de Ln puros com o ligante AcdMal. Em contrapartida, a Bipy é bastante conhecida na literatura^{37, 38} formando complexos estáveis com íons lantanídeos.

Apesar dos complexos **5-7** obtidos no presente trabalho de mestrado já serem relatados na literatura, suas metodologias de síntese trazem uma rota sintética inédita para os complexos em questão. A rota sintética utilizada por Sinha⁸⁴ utilizou EtOH como solvente e uma temperatura reacional de 60 °C por dez horas, diferenciando da síntese elaborada nesse trabalho que fez uso de MeOH como solvente e uma temperatura mais amena por um tempo maior de reação, 40 °C por 24 h. Hart e colaboradores⁸⁴ por sua vez, realizaram a síntese em EtOH, tal qual Sinha,⁸⁴ mas por 24 h a 60 °C. Tanto no trabalho de Sinha⁸⁴ quanto de Hart e colaboradores⁸⁵ foi usado uma proporção estequiométrica de 2:1 de Bipy para nitrato de Ln e não fez-se o uso de AcdMal, tal qual esse trabalho de mestrado.

5.1.5.2 Espectroscopia no Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

A espectroscopia na região do ultravioleta é a observação da radiação eletromagnética nas regiões do visível e do ultravioleta do espectro.³⁴

Neste trabalho, foram realizados estudos de espectroscopia no UV-Vis para o ligante Bipy livre e para os compostos **5-7** à temperatura ambiente em solução metanólica, cujos resultados são apresentados na **Tabela 11**.

Tabela 11. Máximo das principais bandas de absorção eletrônica do ligante Bipy livre comparada aos complexos **5-7** em comprimento de onda (nm).

Ligante/Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Bipy	235 e 281
Complexo 5	233 e 277
Complexo 6	233 e 277
Complexo 7	233 e 277

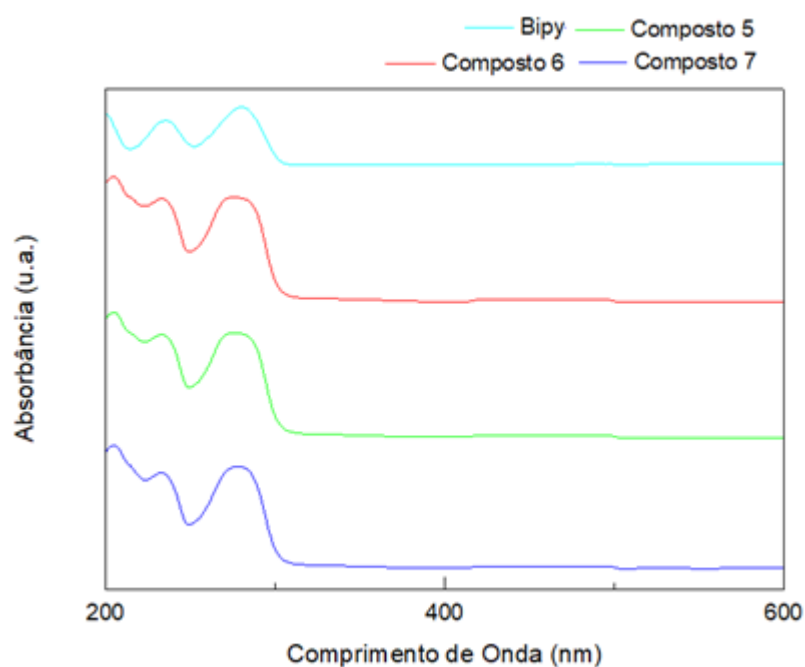


Figura 25. Comparação dos espectros de absorção no UV-Vis do ligante Bipy com o complexo **5-7**.

Os espectros de absorção no UV-Vis do ligante Bipy e dos complexos (**Figura 25**) são caracterizados por duas bandas de absorção, compreendidas na região entre 200-500 nm. Apresentando os máximos de absorção em 235 e 281 nm para o ligante livre e 233 e 277 nm para os complexos (**Tabela 11**), podendo ambas serem atribuídas às transições da ligação $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ da ligação C=C aromática e da ligação C=N, respectivamente.³⁴ Foi possível

observar, portanto, um deslocamento hipsocromico das bandas no espectro dos complexo **5-7**, indicando a coordenação do ligante Bipy ao metal correspondente.

5.1.5.3 Difração de Raios X de Monocristal (DRX)

A difração de raios X é uma técnica usada para investigar a estrutura molecular de um cristal, assim são descritos ângulos e comprimentos de ligação, geometria de coordenação e posições relativas de íons ou átomos numa célula unitária. Nessa técnica, os átomos fazem com que o feixe de raios X incidente difrate em direções específicas, medindo os ângulos e as intensidades dos feixes difratados, produz-se uma imagem tridimensional da densidade de elétrons dentro do cristal. A partir desta densidade de elétrons, as posições médias dos átomos no cristal podem ser determinadas, bem como suas ligações químicas. Porém, para a utilização desse método é necessário que a amostra seja monocristalina.^{86,87}

Os compostos **5**, **6** e **7** foram submetidos às análises de difratometria de raios X de monocristal, sendo possível adquirir os parâmetros cristalinos dos mesmos e evidenciar que tais compostos apresentam os mesmos parâmetros relatados na literatura por Ananyev e colaboradores⁸⁸ e Cotton e colaboradores,^{89,90} cujas fórmulas moleculares são, respectivamente, $[\text{Tb}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3]$, $[\text{Eu}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3]$ e $[\text{Gd}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3]$ (**Figura 26**). Ou seja, os compostos **5**, **6** e **7** representam três complexos mononucleares isoestruturais contendo 2 ligantes bipyridina bidentadas além de 3 nitratos coordenados também de forma bidentada ao metal.

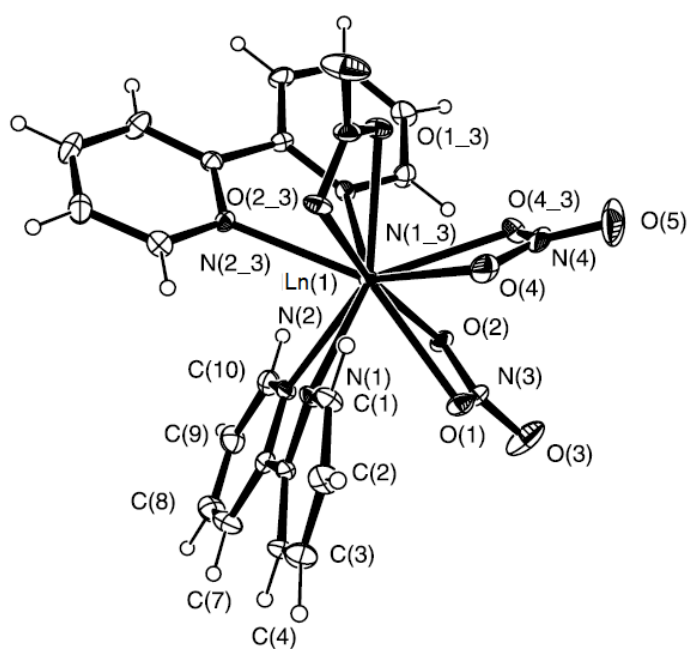


Figura 26. Estrutura molecular do $[\text{Ln}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{NO}_3)_3]$, sendo Ln = Tb, Eu ou Gd.⁸⁹

5.1.5.4 Estudos Preliminares de Luminescência

Os íons Ln^{3+} , quando coordenados a ligantes cromóforos e β -dicetonados que são capazes de absorver a radiação UV, podem apresentar propriedades luminescentes únicas e de grande importância^{68,56}. Os estudos luminescentes dos complexos isoestruturais **5** e **6** já se encontram descritos na literatura por Sinha e colaboradores⁹¹ (para complexo de Tb^{3+}), Tsaryuk e colaboradores⁹² e Polzin e colaboradores⁹³ (para complexo de Eu^{3+}). No presente trabalho, os estudos preliminares de luminescência dos complexos **5** e **6** foram realizados em estado sólido e temperatura ambiente visando investigar o efeito antena dos ligantes e, conseqüentemente, seu potencial luminescente.

5.1.5.4.1 Estudos de Luminescência do Complexo de Íon Tb^{3+} (complexo **5**)

Os estudos preliminares de luminescência do complexo **5** foram realizados em estado sólido e a temperatura ambiente. O espectro de excitação do complexo de Tb^{3+} (**Figura 27**) foi obtido na região de 200 – 500 nm e monitorado com $\lambda_{\text{em}} = 540$ nm, no qual o máximo de excitação é observado em 338 nm.

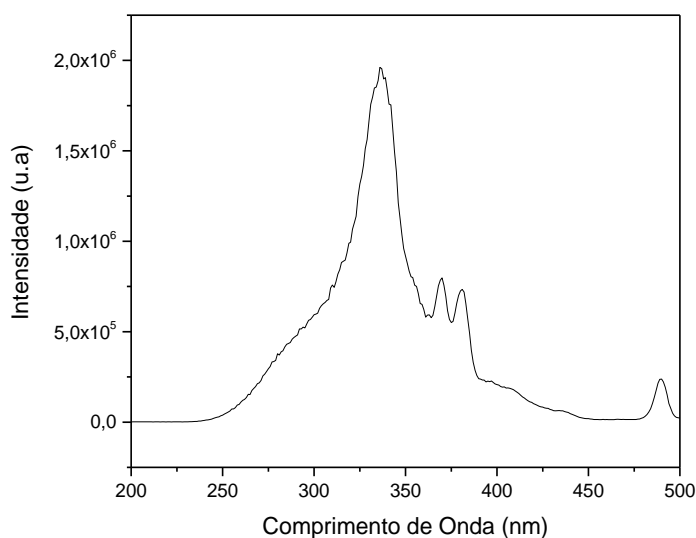


Figura 27. Espectro de excitação do complexo de Tb (**5**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{\text{em}} = 540$ nm.

O espectro de emissão do complexo **5** foi obtido na região de 450 – 700 nm utilizando o comprimento de onda de excitação em 338 nm (máximo de excitação), mostrando bandas

muito finas características do íon Tb^{3+} , referentes às transições 4f-4f, sendo essas: ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_J$ ($J=0-6$).

A **Figura 28** exibe o espectro de emissão do complexo **5**, com máximo de emissão em 538 nm.

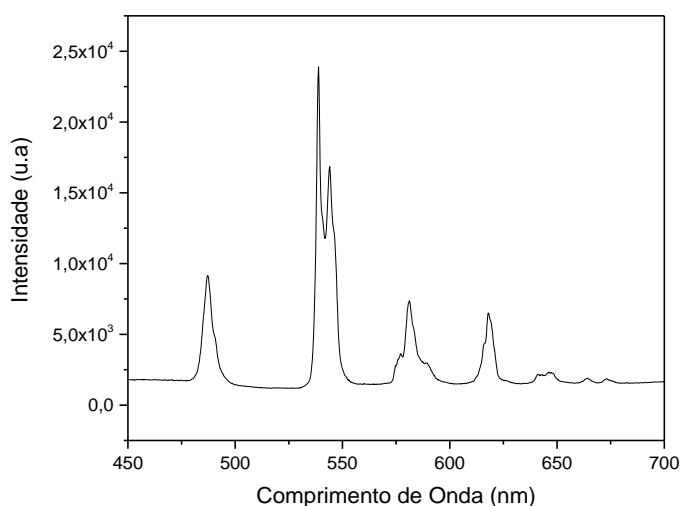


Figura 28. Espectro de emissão do complexo de Tb (**5**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{ex}=338$ nm.

As bandas de emissão mais intensas do complexo **5** estão localizadas entre 400 e 625 nm, sendo a transição ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$, localizada em 538 nm, a mais intensa. As demais transições seguem a ordem ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_6 > {}^7F_4 > {}^7F_3$.⁹⁴

A **Tabela 12** mostra os posicionamento dos λ_{max} (nm) observados no espectro de emissão do complexo **5** à temperatura ambiente.

Tabela 12. Posicionamento dos λ_{max} (nm) mais intensos observados no espectro de emissão do complexo **5** à temperatura ambiente.

Transições	λ_{max} de emissão (nm)
${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_6$	487
${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$	539
${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_4$	580
${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_3$	618

O espectro de emissão do complexo **5** (**Figura 28**), obtido excitando em 338 nm (corresponde ao máximo de excitação do ligante), exibe as bandas característica do íon Tb^{3+} .

Sendo assim, o efeito antena é evidenciado pela transferência de energia do ligante Bipy para o centro metálico observado. Tais dados mostram-se compatíveis com os apresentados por Sinha e colaboradores⁹¹ em seu trabalho, no qual as transições $^5D_4 \rightarrow ^7F_{3-6}$ possuem λ_{\max} de emissão de 612, 584, 542 e 491 , respectivamente.

As intensidades relativas das emissões $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$ são sensíveis, contudo não são hipersensitivas o suficiente ao ponto de detalhar a natureza do ambiente ligante. Logo, realizou-se o estudo preliminar de luminescência do complexo de Eu (**6**), considerado uma eficiente sonda estrutural.

5.1.5.4.2 Estudos de Luminescência do Complexo de Íon Eu^{3+} (complexo **6**)

Os estudos preliminares de luminescência do complexo **6** foram realizados em estado sólido e temperatura ambiente. A medida de excitação para o complexo do íon Eu^{3+} (**6**) foi realizada na região entre 200 - 600 nm, monitorada no máximo de emissão, em 615 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$). O espectro de excitação do complexo **6**, é apresentado abaixo na **Figura 29**.

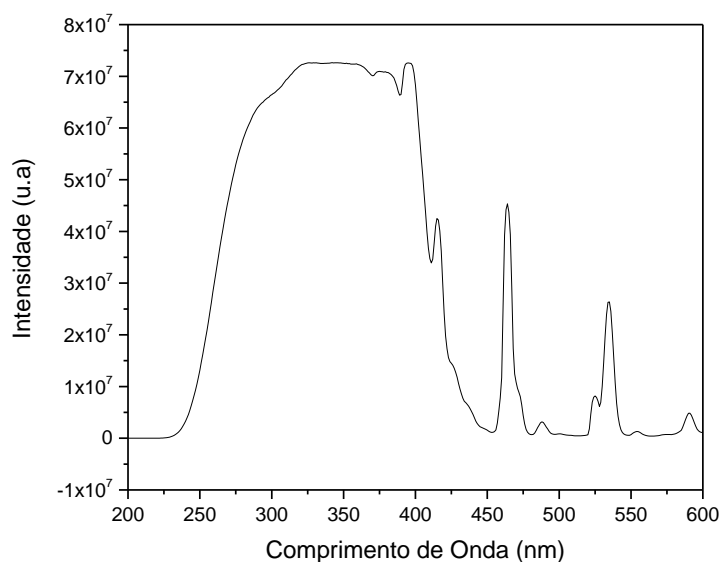


Figura 29. Espectro de excitação do complexo de Eu (**6**) à temperatura ambiente, monitorado com $\lambda_{em} = 615$ nm.

Observou-se neste espectro uma banda larga com λ_{\max} em 340 nm, atribuída ao ligante e linhas finas em 415, 464 e 534 nm correspondentes as transições 4f-4f do íon Eu^{3+} . Tais valores estão de acordo com o trabalho de Tsauruk e colaboradores⁹² no qual atribui uma

banda larga ao ligante em 340nm e bandas finas as respectivas transições do íon Eu^{3+} : ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{L}_6$ em 400 nm, ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{D}_1$ em 467 nm e ${}^7\text{F}_1 \rightarrow {}^5\text{D}_1$ em 530 nm.

A **Figura 30** apresenta os espectros de emissão do complexo **6**, monitorados por excitação via ligante em 340 nm e via íon Eu^{3+} em 415, 464 e 534 nm, respectivamente. Os espectros de emissão via excitação direta do íon Eu^{3+} (**Figura 30B, C e D**) apresentam-se, para uma melhor visualização, em uma escala 100 vezes maior que o espectro via excitação do ligante (**Figura 30A**).

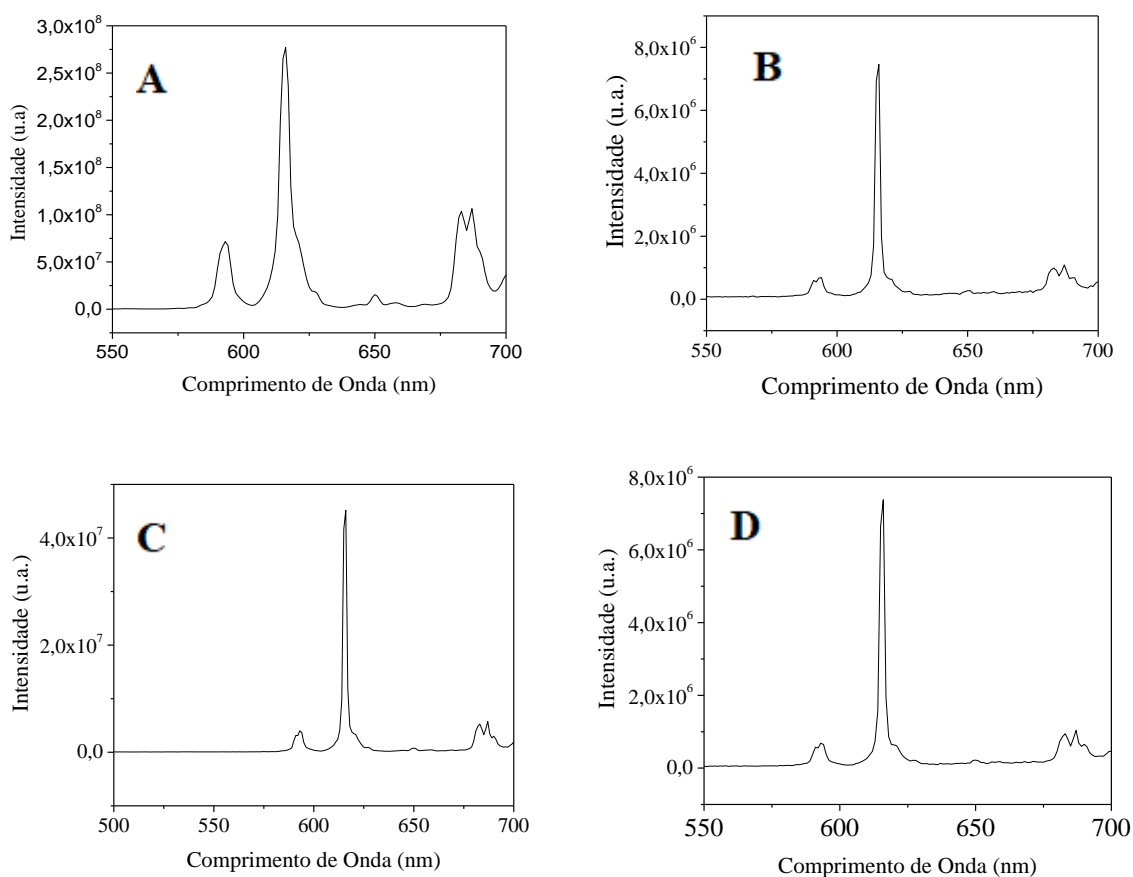


Figura 30. Espectro de emissão do complexo de Eu (**6**) à temperatura ambiente, monitorado com excitação via ligante em $\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm (A) e via Eu^{3+} em $\lambda_{\text{ex}} = 415$ nm (B), 464 nm (C) e 534 nm (D)

Nos quatro espectros de emissão do complexo **6** observa-se a presença das transições referentes ao íon Eu^{3+} , concluindo assim que existe a coordenação desse metal à 2,2-bipiridina. Observa-se também que a emissão foi mais intensa (cerca de 100 vezes) quando o monitoramento ocorreu por excitação via ligante em 340 nm (**Figura 30A**), quando comparada aos demais espectros de emissão monitorados por excitação direta via íon Eu^{3+} em

415, 464 e 534 nm apresentados nas **Figura 30B C e D**, respectivamente. Evidenciando, assim, a maior eficiência na luminescência via efeito antena do ligante.

A **Tabela 13** mostra os posicionamento dos λ_{\max} (nm) observados nos espectros de emissão do complexo **6** à temperatura ambiente.

Tabela 13. Posicionamento dos λ_{\max} (nm) observados nos espectros de emissão do complexo **6** à temperatura ambiente.

Transições	λ_{\max} de emissão (nm)
${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$	590
${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$	616
${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_3$	684
${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_4$	697

Os dados do espectro de emissão do complexo **6** apresentam-se compatíveis se comparados com àqueles apresentados no trabalho de Polzin e colaboradores⁹³ no qual temos as transições ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_{1-4}$ com λ_{\max} de emissão em 593, 615, 686 e 700 nm, respectivamente.

As intensidades relativas das emissões ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_J$ ($J = 0-6$) do íon Eu^{3+} apresentam alta sensibilidade, sendo a ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ conhecida como transição hipersensitiva, pois essa geralmente é a mais intensa e sensível ao ambiente químico, como é possível observar na **Figura 30** para o complexo **6**. A emissão da cor vermelha, característica do íon Eu^{3+} , advém dessa transição.^{64,65} A maior intensidade da transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ em relação a ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ indica que o metal está localizado em um ambiente de baixa simetria.⁹⁴ As emissões para os níveis 7F_5 e 7F_6 não foram observadas, pois são de baixa energia e com altos valores de comprimento de onda, não se enquadrando na faixa de comprimento de onda do detector do espectrofluorímetro.⁹⁰

5.1.5.5. Estudo de Catálise

O complexo **6** de Eu^{3+} foi testado como potencial catalisador em reações de esterificação de ácido oleico (AO) e ácido acético (HAc) com metanol (MeOH) produzindo oleanato de metila e metanoato de metila, respectivamente. A taxa de conversão dos reagentes em produtos, para todas as reações realizadas, foi medida por parâmetros das integrais dos sinais de espectros de RMN de ${}^1\text{H}$ em clorofórmio deuterado (CDCl_3), no qual observou-se sinais alargados para os prótons estudados devido ao paramagnetismo dos íons Eu^{3+} do

complexo. Tal situação foi abordada por Steudel e colaboradores,⁹⁴ no qual afirma que o paramagnetismo intrínseco do íon lantanídeo central pode causar esse alargamento dos sinais de RMN de ^1H .

5.1.5.5.1 Estudos de Catálise do Complexo 6 na Esterificação

O complexo **6** de Eu^{3+} possui baixa solubilidade em diversos solventes, tais como etanol, metanol, clorofórmio, acetona, acetonitrila e acetato de etila. Dessa maneira, o complexo **6** foi testado inicialmente como catalisador em um sistema heterogêneo em reação de esterificação apresentada na **Figura 31** com razão molar AO:MeOH (1:6) por 6 h.



Figura 31. Equação química de esterificação a partir do ácido oleico e do metanol.

Nesse teste o complexo apresentou valor de taxa de conversão catalítica de 12% após 6 h de reação. Sendo assim, constatou-se uma atividade catalítica relativamente baixa desse complexo nas condições estudadas.

Visando melhorar a taxa de conversão, optou-se por realizar os testes catalíticos utilizando um ácido orgânico de cadeia menor e conseqüentemente mais reativo, o ácido acético.. Nessas condições, os próximos testes foram realizados com o composto **6** na reação de esterificação do ácido acético conforme é apresentado na **Figura 32**.



Figura 32. Equação química de esterificação a partir do ácido acético e do metanol.

Três reações foram realizadas em reator de tubo de pressão nas razões molares HAc:MeOH (1:1, 1:2 e 2:1), as quais apresentaram taxa de conversão catalítica de 14,1%, 13,8% e 15,6% após 2 h, respectivamente.

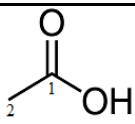
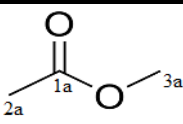
Pode-se observar que ambos os testes apresentaram valores relativamente baixos de taxa de conversão e que a variação na proporção estequiométrica dos reagentes não gerou mudanças consideráveis.

Diante disso, três testes posteriores foram realizados em refluxo no tubo de ensaio nas razão molar HAc:MeOH (1:1, 1:2 e 2:1) apresentando taxas de conversão catalítica maiores, de 29,1%, 11,9% e 31,4% após 2 h, respectivamente. Dentre esses, o teste realizado na razão molar HAc:MeOH (2:1) mostrou-se o mais viável por, além de apresentar uma taxa de conversão superior, utilizou de uma menor quantidade de MeOH.

Por fim, o último teste catalítico foi realizado na razão molar HAc:MeOH (2:1), em tempo de refluxo de 6 h visando melhorar a taxa de conversão. A **Tabela 14** contém a numeração dos átomos de carbono para o reagente ácido acético e para o produto desejado, metanoato de metila (éster), com o objetivo de auxiliar na análise dos resultados obtidos por espectroscopia de RMN ^1H para este teste.

Na **Figura 33**, o espectro de RMN de ^1H obtido para o produto deste teste de esterificação catalisado pelo complexo **6** apresenta vários sinais, dentre os quais pode-se destacar: o sinal em 2,09 ppm referente aos hidrogênios do carbono 2 do ácido acético, o sinal em 3,49 ppm referente aos hidrogênios da metila do metanol e o sinal em 3,66 ppm correspondendo ao produto éster referindo-se aos hidrogênios do carbono 3a.³⁴

Tabela 14. Estruturas enumeradas: ácido acético (HAc) e metanoato de metila (éster).

Estruturas enumeradas
Ácido acético – reagente

Metanoato de metila – produto


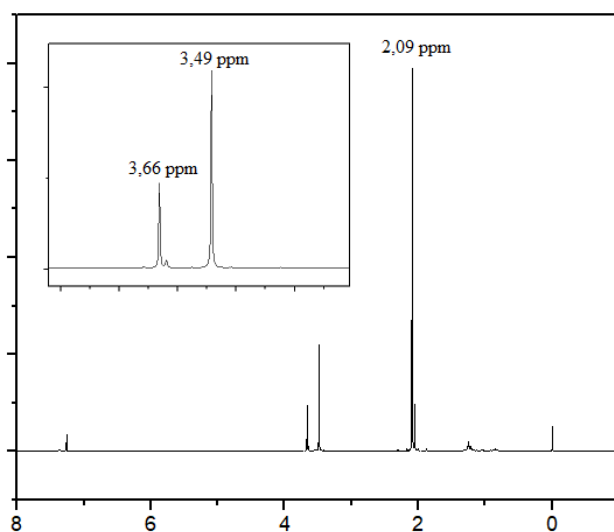


Figura 33. Espectros de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) dos produtos da esterificação do teste realizado com o complexo **6** contendo a ampliação dos sinais em 3,49 e 3,66 pm.

Dessa maneira, neste teste de catálise com o composto **6**, foi possível observar a formação do produto desejado (metanoato de metila) com taxa de conversão catalítica de 44,8 % após 6 h de reação. Resultado este considerado relativamente bom quando comparado ao trabalho de Zuo e colaboradores⁹⁵, os quais sintetizaram a resina ácida de troca catiônica NKC-9, a qual foi testada como catalisador na esterificação do HAc com MeOH em condições similares as desse trabalho de mestrado (6 h a 60 ° C), apresentando valores de taxa de converção de 75% .

5.1.5.6. Estudos Biológicos (*in vitro*)

Em sistemas biológicos, os íons Ln tem sido amplamente estudados devido às suas propriedades únicas, principalmente, as espectroscópicas e magnéticas. Além da grande relevância dos íons Ln no uso como sondas no estudo de biomoléculas e suas funções (especialmente proteínas que se ligam ao cálcio), esses elementos são bastante importantes na detecção de funções celulares *in vivo* para elucidação estrutural e função de enzimas e proteínas¹³. Nesse contexto, os íon Ln vêm se destacando bastante em aplicações nos sistemas biológicos como pode ser verificado pelo fato de inúmeros estudos sobre esses elementos na área em questão.^{96,97}

No presente trabalho, foi realizado um estudo biológico preliminar utilizando os complexos **5-7**, uma vez que tais complexos foram obtidos puros na forma de monocristais com relativos bons rendimentos.

A aplicação de novas moléculas na farmácia e medicina é determinada pela sua síntese e avaliação biológica. A avaliação da toxicidade de uma nova molécula é um dos estudos iniciais que busca determinar concentração e tempo em que o composto poderá ou não causar alterações e morte do modelo celular escolhido para o teste.

Alterações intracelulares podem ser então determinadas pela atividade mitocondrial medida pelo ensaio de MTT e pela alteração na produção intracelular de espécies reativas de oxigênio (EROs) medida por uma sonda fluorescente (H₂DCFDA).

5.1.5.6.1 Ensaio de Viabilidade Celular

O ensaio de MTT é um método que baseia-se na quantidade de células vivas após o tratamento escolhido, pois as enzimas mitocondriais, presentes apenas nas células metabolicamente viáveis, clivam o anel de tetrazólito, composto de coloração amarela, formando um composto cristalino de coloração azul escuro, chamado de formazan, conforme mostra a **Figura 34**. A quantidade de cristais de formazan produzida é medida espectrofotometricamente e é proporcional ao número de células com respiração ativa, ou seja, células viáveis.^{92,98}

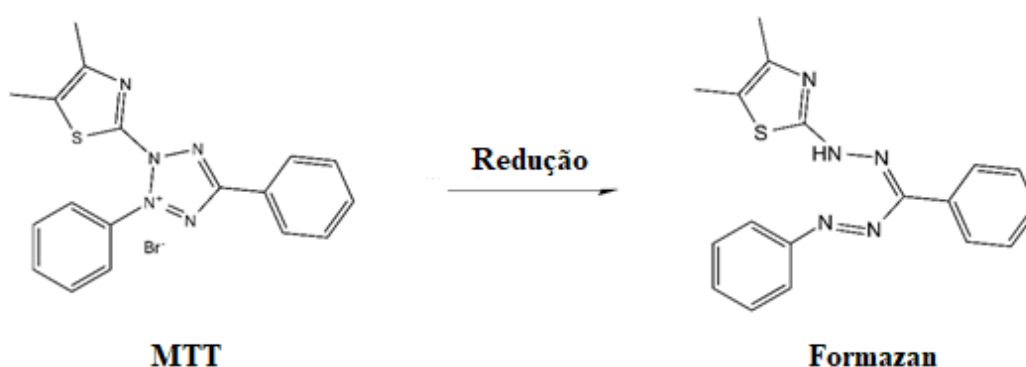


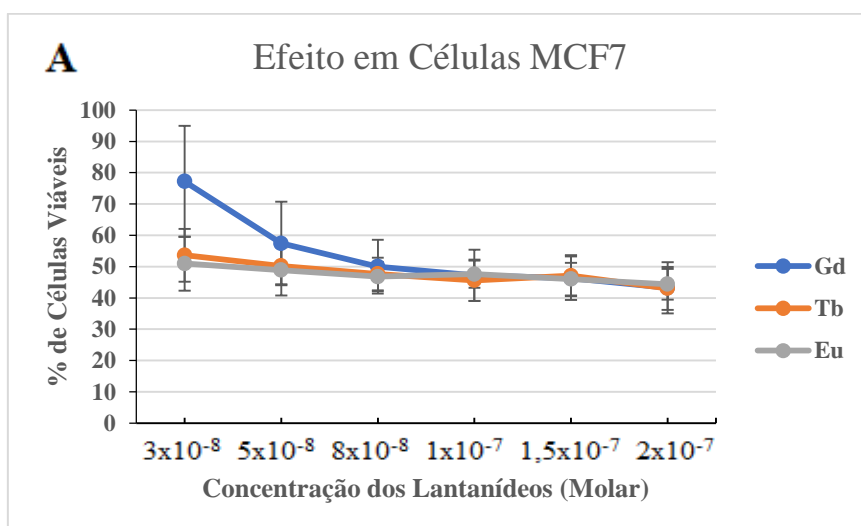
Figura 34. Esquema representativo da formação dos cristais de Formazan por meio da clivagem do anel tetrazólito pertencente ao MTT, adaptada.⁹⁹

Como descrito no ítem **4.5.1** o ensaio de MTT foi realizado com um tempo de incubação das moléculas testes de 48 h, visto por intermédio do trabalho de Cunha¹⁰⁰ que

estas foram as melhores condições para o teste de citotoxicidade dos complexos de Ln semelhantes ao do presente trabalho.

A **Figura 35** apresenta o resultado da citotoxicidade dos complexos **5-7** (Tb, Eu, Gd) após incubação por 48 h em cultura de células MCF7, MDA-MB 231 e fibroblastos nas concentrações de 3×10^{-8} , 5×10^{-8} , 8×10^{-8} , 1×10^{-7} , $1,5 \times 10^{-7}$ e 2×10^{-7} mol. L⁻¹. Os dados foram obtidos em três experimentos independentes e a porcentagem de células viáveis foram calculadas usando como 100% as células incubadas apenas com meio suplementado.

Os complexos **5**, **6** e **7** mostraram-se citotóxicos nas concentrações testadas, apresentando morte celular na faixa dos 50% independente da linhagem, concentração e complexo aplicado. A linhagem celular MCF7 (**Figura 35A**) possui um perfil de respostas muito similar para as diversas concentrações e complexos, variando em cerca de 55 e 50% de morte celular, entretanto vale destacar que o complexo **7** (Gd) na menor concentração utilizada (3×10^{-8} mol L⁻¹), causou a morte de apenas cerca de 25 % das células usadas, mas com o aumento da concentração do complexo em questão essa viabilidade foi reduzida aos valores dos outros complexos **5** e **6**. A toxicidade nas células MDA-MB 231 (**Figura 35B**) não apresentou grandes variações, a porcentagem de morte celular variou entre 50 e 40 %. Em relação aos fibroblastos (**Figura 35C**), comparando com MCF7 e MDA-MB 231, observa-se nitidamente um menor comportamento citotóxico resultando numa maior viabilidade celular (cerca de 10 a 20%), com destaque para o complexo **5** (Tb) no qual pouco dano causou essa linhagem celular.



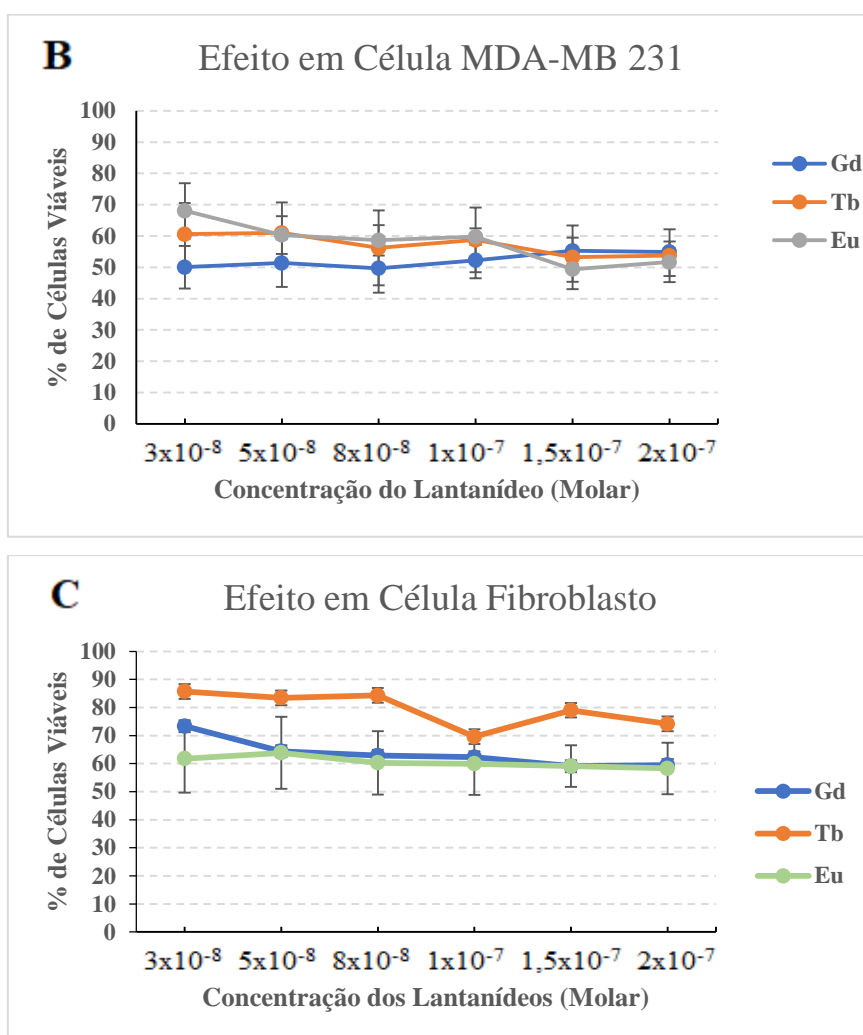


Figura 35. Citotoxicidade dos complexos de Tb (5), Eu (6) e Gd (7) após incubação por 48 h em cultura de células MCF7 (A), MDA-MB 231 (B) e Fibroblastos (C) em diferentes concentrações ($3 \cdot 10^{-8}$ a $2 \cdot 10^{-7}$ mol L⁻¹).

A partir desse estudo, concluiu-se que os complexos 5, 6 e 7 nas concentrações testadas causaram efeitos nas linhagens celulares MDA-MB 231, MCF7 e fibroblastos após incubação de 48 h, levando a morte celular, entretanto essa citotoxicidade não foi dependente das concentrações dos complexos utilizada, demonstrando que a quantidade de complexo captado pelas células chegou ao limite com possível saturação do ambiente celular em todas as concentrações utilizadas.

5.1.5.6.2 Determinação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são substâncias químicas instáveis e altamente reativas produzidas pela redução do oxigênio durante o transporte de elétrons da respiração aeróbica mitocondrial, por enzimas oxidoreductase ou pela oxidação catalisada por metais.¹⁰¹ Dentre as EROs mais comuns estão o superóxido (O^{2-}), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e a hidroxila (HO^\cdot), sendo essas espécies energeticamente mais reativas que o oxigênio molecular, as EROs tem uma maior capacidade de reagir com moléculas com as quais colide.¹⁰² Sendo assim, essas espécies podem levar a oxidação de componentes celulares importantes, tais como membranas celulares, lipídeos e material genético celular, logo tal processo pode levar a desestabilidade das membranas, mutações prejudiciais e paralisação de processos metabólicos essenciais à sobrevivência, podendo assim causar a morte celular.¹⁰³

Visando medir a atividade de espécies reativas de oxigênio (EROs) estimulada pelos complexos **5-7**, três concentrações de complexos foram escolhidas (2×10^{-8} , 1×10^{-8} e 5×10^{-7} mol. L⁻¹) para os estudos nas linhagens celulares MCF7, MDA-MB 231 e fibroblastos. O composto H_2DCFDA foi utilizado como sonda, o qual não é fluorescente na sua forma inicial, entretanto após a difusão na célula, os grupos acetila do H_2DCFDA são clivados pela esterase intracelular para produzir um composto não fluorescente (H_2DCF) que é rapidamente oxidado para 2', 7'-diclorodi-hidrofluoresceína (DFC), um composto altamente fluorescente por EROs, conforme é mostrado no esquema da **Figura 36**. A intensidade dessa fluorescência é proporcional aos níveis de EROs no citosol celular.

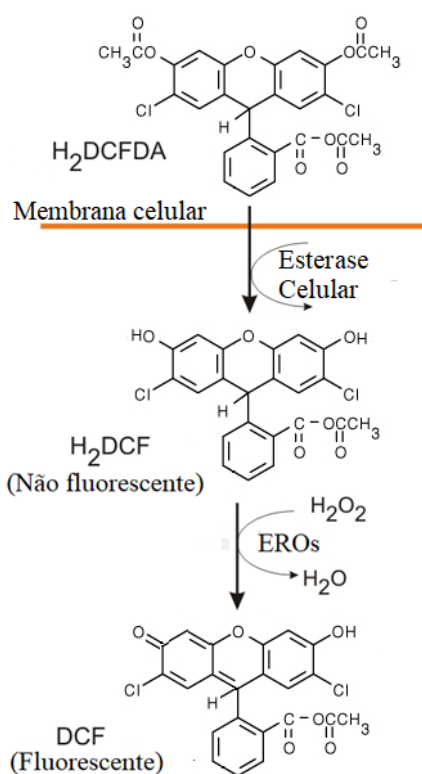


Figura 36. Esquema representativo da formação do composto fluorescente DCF por EROs, adaptada.¹⁰²

A **Figura 37** apresenta o resultado da determinação de EROs nas linhagens celulares MCF7, MDA-MB 231 e fibroblastos expostas por 2 h aos complexos **5-7** nas concentrações $5 \cdot 10^{-8}$ (A), $1 \cdot 10^{-7}$ (B) e $2 \cdot 10^{-7}$ (C) mol L⁻¹).

Dentre as linhagens celulares testadas, o MCF7 foi a mais sensível aos complexos. Entretanto, observou-se que essas células expostas apenas ao meio de cultura já apresentou uma alta produção de EROs, demonstrando a alta sensibilidade da linhagem para a produção de EROs independente do estímulo, os quais podem ser desde diferentes complexos/moléculas até alterações na luz, temperatura que promovam mudanças no meio extracelular. Entre os complexos testados, destaca-se o complexo **5** (Tb) que apesar da sensibilidade da linhagem, estimulou a produção de EROs quando aplicada as $2 \cdot 10^{-7}$ e $1 \cdot 10^{-7}$ mol.L⁻¹. Observou-se também que a produção de EROs dessa linhagem não está relacionada diretamente a concentração dos complexos utilizados.

Em relação a linhagem celular MDA-MB 231, tal como o MCF7, a produção de EROs não está relacionada com as concentrações dos complexos utilizados. Comparando com o controle, observou-se que essa linhagem foi a que mais produziu EROs por estímulo dos complexos. Por intermédio dos resultados apresentados na **Figura 37**, por exemplo o

complexo **5** (Tb) nas concentrações de $1 \cdot 10^{-7}$ e $5 \cdot 10^{-8}$ mol.L⁻¹ e o complexo **7** (Gd) na concentração de $5 \cdot 10^{-8}$ mol.L⁻¹ apresentam um estímulo na produção de EROs quando comparado com as células incubadas apenas com meio de cultura suplementado .

A linhagem celular do fibroplasto demonstrou ser a mais insensível ao estímulo dos complexos. O estímulo provocado apenas pelo meio de cultura foi superior ao provocado pelos complexos.

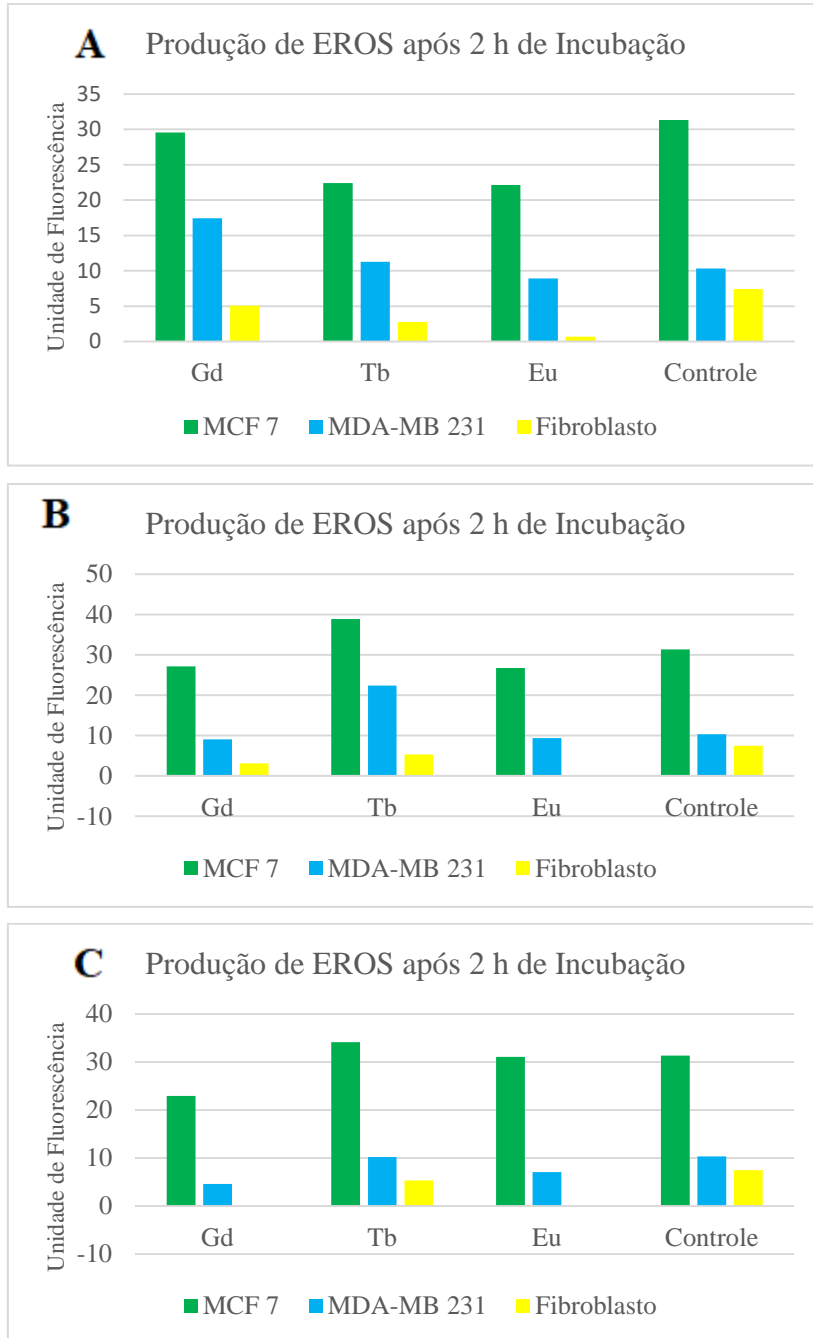


Figura 37. Produção de EROs por estímulo dos complexos de Tb (**5**), Eu (**6**) e Gd (**7**) monitorados por 2 h em cultura de células MCF7, MDA-MB 231 e Fibroblastos nas concentrações $5 \cdot 10^{-8}$ (A), $1 \cdot 10^{-7}$ (B) e $2 \cdot 10^{-7}$ (C) mol L⁻¹. Para controle foi utilizada meio DMEM suplementado.

A partir desse estudo, concluiu-se que o estímulo na produção de EROs pelos complexos estudados após 2 h de exposição foi dependente principalmente da linhagem celular, onde apenas as linhagem tumorais MCF7 e MDA-MB 231 foram sensíveis aos complexos; e que a depender da linhagem o complexo e concentração do mesmo poderá interferir nessa resposta. No geral a linhagem celular MDA-MB 231 foi a mais sensível aos complexos **5**, **6** e **7** para a produção de espécies reativas de oxigênio.

Os testes biológicos apresentados demonstram que apesar de ocorrer um platô quanto a % de células viáveis independente das concentrações e complexos testados, com média de 50%, o estímulo para produção de EROs foi diferente. O estresse oxidativo, medido por MTT e EROS, promovido pelos complexos refere-se ao desequilíbrio intracelular e qual é dependente do tempo de recuperação celular e manutenção dos processos metabólicos. Os danos provocados podem ser transitórios (tempo dependente) e/ou permanentes (desencadeando a cascata de sinais e levando a morte celular.¹⁰⁴

6 CONCLUSÕES

- As tentativas de sínteses de novos complexos de Ln^{3+} com os ligantes benzoina (Benz) e 2,2-bipiridina (Bipy) resultaram na formação de dois novos complexos de Eu^{3+} e Gd^{3+} (complexos **1** e **2**), sugeridos por espectroscopia no IV. Entretanto por dificuldades na separação/purificação o rendimento de ambos os compostos foi relativamente baixo.
- A síntese de nitrato de gadolínio com os ligantes 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona (HPD) e Bipy gerou uma mistura heterogênea como produto final.
- Todas as tentativas de sínteses de novos complexos de Ln^{3+} com os ligantes 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (DPBD) e ácido acetilsalicílico (Hsal) não obtiveram sucesso, resultando em misturas heterogêneas como produtos finais.
- As tentativas de síntese de nitrato de gadolínio com os ligantes tropolona (Trop) e Bipy geraram o composto **3** que, por intermédio dos estudos por espectroscopia no IV, mostrou-se a formação de um complexo com Gd^{3+} coordenado apenas ao ligante Trop.
- A partir da reação dos ligantes ácido malônico diamida (AcMal) e Bipy foram obtidos o complexo **4** e três complexos isoestruturais **5**, **6** e **7**, em todos os casos o íon Ln^{3+} está coordenado apenas ao ligante Bipy, além de íons nitratos. Os complexos **5-7**, foram obtidos na forma monocristalina e suas estruturas de raios X resolvidas, correspondendo a compostos já conhecidos na literatura com fórmula molecular $[\text{Ln}(\text{Bipy})_2(\text{NO}_3)_3]$.
- A metodologia de síntese elaborada e descrita nesse trabalho para os complexos isoestruturais **5**, **6** e **7** além de inédita, gerou um produto final puro e com relativo alto rendimento.
- Estudos preliminares de espectroscopia de luminescência dos complexos **5** (Tb) e **6** (Eu) indicaram o efeito antena dos ligantes, promovendo a luminescência desses complexos e revelando seus potenciais usos como sondas luminescentes;
- Os complexos **5**, **6** e **7** demonstraram ser citotóxico às linhagens celulares MDA-MB 231, MCF7 e fibroplastos dissolvido em DMSO com um período de incubação de 48 h, não demonstrando dependência nas diferentes concentrações dos complexos usadas.
- Estudos de produção de espécies reativas de Oxigênio (EROs) mediadas pelos complexos **5-7** mostraram que essa dependente principalmente da linhagem celular, no qual apenas as linhagem tumorais MCF7 e MDA-MB 231 foram sensíveis aos complexos;

- O estudo da atividade catalítica do complexo **6** na esterificação do ácido acético com metanol, demonstrou uma taxa de conversão de 44,8% em 6 h, valor esse considerado relativamente bom nas condições usadas.

7 PERSPECTIVAS

- Otimizar os ensaios biológicos dos complexos **5-7** visando explorar a ação desses como agentes antitumorais;
- Um estudo detalhado das propriedades luminescentes dos complexos **5-7** visando utilizar em estudos biológicos e potenciais aplicações, como sondas luminescentes.
- Um estudo aprofundado da morte celular provocada pelos complexos **5-7** em linhagens celulares tumorais e saudáveis, visando avaliar e comparar os efeitos causados pelos complexos, elucidar as causas e os mecanismos de citotoxicidade.
- Um estudo detalhado da ação catalítica dos complexos **5-7** na esterificação do ácido acético, buscando a otimização nos parâmetros (quantidade dos reagentes e catalisador, tempo de reação, temperatura etc) e avaliar a ação catalítica dos complexos entre si;

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Galvão, I.; *Avaliação do efeito antitumoral do gadolínio*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte (2011).
2. Xiao, Y.D.; Paudel, R.; Liu, J.; Ma, C.; Zhang Z.S.; Zhou S.K.; *International Journal of Molecular Medicine*. 2016, 38, 1319.
3. Ghesti, G.F.; Macedo, J.L.; Parente, V.C.I.; Dias, J.C.; Dias, S.C.L.; *Applied Catalysis A: General*. 2009, 355, 139 -147.
4. Hänninen, P.; Härmä, H. *Lanthanide Luminescence: Photophysical: Analytical and Biological Aspects*. Springer, 1^oed., 2011.
5. Alexander, V.; *Chemical Reviews*. 1995, 95, 273.
6. Binnemans, K.; *Coordination Chemistry Reviews*. 2015, 295, 1.
7. Teo, R.D.; Termini, J.; Gray, H.B.; *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 59, 6012.
8. Werts, M. H. V.; *Luminescent lanthanide complexes*, Ed. Universal Press, 2000.
9. Lee, J. D.; *Química Inorgânica não tão Concisa*. Ed. Edgard BlücherLtda, 5^o ed., 1999.
10. Moeller, T.; *The chemistry of the lanthanides*.Ed. Reinhold, 1^o ed., 1963.
11. Gerasimenko, G. I.; Polyektov, H. V.; *Dolk Akad Nauk SSSR*. 1984, 278, 283.
12. Weeks, M. E.; *Science Education*. 1956, 41, 240.
13. Martins, T. S.; Isolani, P. C.; *Química Nova*. 2005, 28, 111.
14. Filho, P. C. S.; Serra, O. A.; *Química Nova*. 2014, 37, 753
15. <https://iupac.org/>, acessado em fevereiro 2019.
16. Huheey, J. E.; *Inorganic Chemistry-Principles of Structure and Reactivity*. Ed. Harper & Row, 3^oed., 1983.
17. Antunes, O. A. C.; Wardelf, J. L.; Pimentel, L. C. F.; *Revista Brasileira de Farmácia*. 2008, 89, 117.
18. Wilkinson, G.; Gillard, R. D.; Mccleverty, J. A.; *Comprehensive coordination chemistry*, Ed. Pergamon Press, 1^o ed., 1987.
19. Moeller, T.; *The chemistry of the lanthanides*. Ed. Reinhold, 1^o ed., 1963
20. Pearson, R. G.; *Hard and soft acids and bases, HSAB*. *J. Chem*. 1968.
21. Camargo, M. A.; *Preparação de rastreadores fotônicos para nanopartículas biocompatíveis*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (2003).
22. Brito, H. F.; Malta, O. L.; Menezes, J.; *J. AlloysCompd*. 2000, 303, 336.

23. Jhones, C.J.; *A Química dos Elementos dos Blocos d e f*. Porto Alegre, Ed. Bookman, **2002**.
24. Atvars, T. D. Z.; Martelli, C.; *Chemkeys*. **2002**, 1, 9.
25. Core, G. E. B; Marciniak, H.Li, B.; *Coordination Chemistry Reviews*. **1990**, 99, 55.
26. Bunzli, J.C. G.; Eliseeva, S. V.; *J. Rare Earths*.**2010**, 28, 824.
27. Bunzli, J. C. G.; *Piguet, C.; RSC Advance*. **2005**, 34, 1050.
28. Lehn, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304.
29. Crosby, G.A. Alire, R.M., Whan R.E.: *Journal of Chemical Physic*. **1961**, 34, 743.
30. Lintvedt, R. L.; Kernitsky, L. K.; *Inorganic Chemistry*. **1970**, 9, 491.
31. Souza, E.R.; Sigoli, F.A.; *Química Nova*. **2012**, 35, 1841.
32. Bünzli, J. C. G.; *Coordination Chemistry Reviews*. **2015**, 293, 19.
33. Whan, R.E.; Crosby, G. A.; *Journal of Molecular Spectroscopy*. **1962**, 8, 315.
34. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução à Espectroscopia*. 4° ed., Cengage Learning, **2010**.
35. Dhanya, S.; Bhattacharyya, P. K.; *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. **1990**, 54, 63-72.
36. Sun, S.; Zhang, D.; Zhang, J.; Ye, H.; Wang, S.; Wu, K.; *Journal of Molecular Structure*.**2010**, 977, 17.
37. Zhao, Q.; Wu, X.; Ren, N.; Zhang, J.; Geng, L.; *Journal of Chemical Thermodynamics*.**2017**, 113, 124.
38. Mawani, Y.; Cawthray, J.F.; Chang, S.; Barrable, K.S.; Weekes, D.M.; Wasan, K.M.; Orvig, C. *Dalton Trans*. **2012**, 42, 5999.
39. El-ajaily, M. M.; Maihub, A. A.; *International Journal of ChemTech Research*. **2010**, 2, 1579.
40. Bo, L.; Junxia, L.; Shiyan, J.; Daosen, J.; *Polyhedron*. **1995**, 14, 895.
41. Iwunze, M.O.; *Analytical Letters*. **2008**, 41, 2944–2953.
42. Davison, C.; *Proceedings of the National Academy of Sciences*.**1971**, 179, 249.
43. Xuanjun, N.; Gailing, G.; Lida, W.; Shuying, C.; *Wuji Huaxue Xuebao*. **1994**, 10, 97.
44. Zhang, T.; Xu, Z.; Qian, L.; Teng, F.; Xu, X. R.; Tao, D. L.; *Journal of Applied Physics*. **2005**, 98, 98.
45. Santos, B.S.; Donegá. C.M.; Sá, G.F; Oliveira, L.F.C.; Santos, P.S.; *Spectrochimica Acta Part*. **1998**. 54, 2237–2245.
46. Lintvedt, R. L.; Kernitsky, L. K.; *Inorganic Chemistry*. **1970**, 9, 491.

47. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M.; *Substâncias carboniladas e derivados*, Porto Alegre, Bookman, **2003**.
48. Batista, P. K.; *Desenvolvimento de β -dicetonas e estudo das propriedades luminescentes de complexos com íons lantanídeos*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (**2011**).
49. Gschneidner, K. A.; Bunzili, J. C. G.; Pecharsky, V. K.; *Handbook on the physics and chemistry of rare earths*, 35, **2005**.
50. Silva, F.A. *Sínteses e propriedades fotoluminescentes e complexos bis-cetonatos de íons lantanídeos trivalentes com ligantes fosfinóxidos*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (**2011**).
51. Quirino, W. G.; Legnami, G.; Santos, R. M. B.; Teixeira, K. C.; Cremona, M.; Guedes, M. A., Brito, H. F.; *Thin Solid Films*. **2008**, 517, 1096.
52. Lehn, J. M.; *Supramolecular Chemistry. Concepts and perspectives*, Weinheim VCH, **1995**
53. Henrique E. Toma, Ana M. da C. Ferreira, Ana M. G. Massabni, Antonio C. Massabni, “Nomenclatura de química inorgânica”, Ed Edgard Blucher LTDA., 1º ed., **2014**
54. Teotonio, E.E.S; Fett, G. M; Brito, H.F.; Faustino, W.M.; Sá, G.F.; Felinto, M. C. F. C.; Santos, R.H.A. *Journal of Luminescence*.**2008**, 128, 190.
55. Teotonio, E. E. S. *Síntese e investigação das propriedades fotoluminescentes de dispositivos moleculares conversores de luz (DMLC) de complexos de terras raras com ligantes amidas*. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade de São Paulo, São Paulo (**2004**).
56. Bala, M.; Kumar, S.; Taxak, V.B.; Boora, P.; Khatkar, S.P.; *Journal of Fluorine Chemistry*. **2015**, 178, 6.
57. Beukeleer, S.; Desseyne, H. O.; Perlepes, S. O.; Manessi-Zoupa, E.; *Transition Metal Chemistry*.**1994**, 19, 468.
58. Rodrigues-Martin, Y.; Lorenzo-Luis, P. A.; Gili, P.; Ruiz-Pérez, C.; *Journal of Coordination Chemistry*.**2003**, 56, 181.
59. Galvão, R.; Menezes, J. F. S.; *Química Nova na Escola*. **2016**, 38, 25.
60. Rawlings, J.; Cleland, W. W.; Hengge, A.C.; *Journal of the American Chemical Society*. **2006**, 128, p. 17120.
61. Kuriki, K.; Koike, Y.; *Chemical Reviews*. **2002**, 102, 2347–2356.

62. Rodembush, F. S.; Leusin, F. P.; Medina, L. F. C.; Brandelli, A.; Stefani, V.; *Photochemical & Photobiological Sciences*. **2005**, 4, 254.
63. Reis, R. G. C. S.; *Fotoluminescência de Eu/Tb e de complexos Eu/Tb com ligantes tta ou acac incorporados em sílica mesoporos*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de pós-graduação em Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande (2012).
64. Tavares, A. R.; *Estudo Espectroscópico de Sistemas Homonucleares de íons Lantanídeos com Ligantes 18-coroa-6 e 2,3-bis(2-piridil)pirazina*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de pós-graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (2008).
65. Çoruh, N.; Riehl, J.P.; *Biochemistry*. **1992**, 31, 7970.
66. Werts, M. H. V.; *Luminescent lanthanide complexes*, Ed. Universal Press, **2000**.
67. Mathieu, E.; Sipos, A.; Demeyere, E.; Phipps, D.; Sakaveli, D.; Borbas, K.E.; *Chemical Communications*. **2018**, 40,510.
68. Wang, X.; Wang, X.; Cui, S.; Wang, Y.; Chen, G.; Guo, Z.; *Chemical Science*. **2013**, 4, 3748–3752.
69. Teo, R.D.; Termini, J.; Gray, H.B.; *Journal of Medicinal Chemistry*. **2016**, 59, 6012.
70. Evens, A. M.; *Currentopinion in oncology*.**2004**, 16, 576.
71. Thomas, S.R.; Khuntia, D.; *Expert Opinion Drug Discovery*. **2011**, 6,195.
72. Meng, T. Qin, Q.; Chen, Z; Zou, H.; Wang, K.; Liang, F.; *.European Journal of Medicinal Chemistry*. **2019**, 169, 103-110.
73. Vale, J. A. *Complexos de íons lantanídeos como catalisadores em reações orgânicas: aplicação à síntese assimétrica de cianidrinas e álcoois*. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (2006)
74. Aspinall, H. C.; *Chemical Reviews*. **2002**, 102, 1807–1850.
75. Di Serio, M.; Tesser, R.; Dimiccoli, M.; Cammarota, F.; Nastasi, M.; Santacesaria, E.. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2005**, 239, 111-115.
76. Lapuerta, M.; Rodriguez-Fernandez, J.; Oliva, F.; *Chemistry and Physics of Lipids*. **2010**, 163, 172-182.
77. 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 A*. **2012**, 423, 1 - 6.
78. Yanqing, C.; Jingli, X.; Sihao, C.; *Shipin Keji*. **2006**, 63-66

79. Bessega, T.; Síntese, Análise Estrutural, Luminescência e Atividade Biológica de Complexos de Metais de Transição com Ligantes Derivados de Benzoilidrazina e Feniltiossemicarbazida. Tese (Doutorado em Química)– Programa de pós-graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria (2019).
80. Aslantürk, Ö. S.; *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*, IntechOpen, 2018.
81. Ameziane-El-Hassani, R. and Dupuy, C. (2013). *Bio-protocol*. 2013, 3
82. Wojtala, A.; Bonora, M.; Malinska, D.; Pinton, P.; Duszynski, J.; Wieckowski, M.; *Elsevier*, 2014, 542, 243-262.
83. Sheldrick, G. M. *Acta crystallographica*. 2015. 71, 3-8.
84. Sinha, S.P.; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1966, 28, 189-193.
85. Hart, F.A.; Laming, F.P.; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1965, 27, 1825-1829.
86. 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)..
87. 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.
88. Ananyev, I. V.; Nelyubina, Y. V.; Puntus, L. N.; LyssenkoI, K. A.; Eremenko, I. L.; *Russian Chemical Bulletin*. 2016, 65, 1178.
89. Cotton, S. A.; Noy, O. E.; Liesener, F.; Raithby, P. R.; *Inorganica Chimica Acta*. 2003, 344, 37.
90. Cotton, S. A.; Raithby, P. R.; *Coordination Chemistry Reviews*. 2017, 340, 22
91. Sinha, S.P.; *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. 1969, 67, 330-332.
92. Tsaryuk, V.; Zolin, V.; Legendziewicz, J.; Szostak, R.; *Journal of Alloys and Compounds*. 2004, 380, 418-425
93. Polzin, P.; Eliani, I. V.; Ströh, J.; Braun, M.; Ruser, N.; Niclas Heidenreich, N.; Rönfeldt, P.; Bertram, F.; Näther, C.; Wöhlbrandt, S.; Suta, M.; Terraschke, H. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2018, 20, 7365–7898.

94. Steudel, A.; Siebel, E.; Fischer, R.D.; Paolucci, G.; Lucchini, V. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1998**, 556, 229–238.
95. Zuo, C.; Pan, L.; Cao, S.; Li, C.; Zhang, S.; *Industrial & Engineering Chemistry Research*. **2014**, 53, 10540–10548
96. Meng, T.; Qin, Q.; Chen, Z.; Zou, H.; Wang, K.; Liang, F.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2019**, 169, 103-110.
97. Liu, Y.; Zhou, X.; Lu, J.; Li, S.; Nie, Y.; Tian, J.; Liu, X.; Yan, S.; *Applied Organometallic Chemistry*. **2018**, 32.
98. Meerloo, J. Van; Kaspers, G. J. L.; Cloos, J. *Methods Mol Biol.*, **2011**. 731, 237–245.
99. Supino, R.; MTT Assays in Methods in Molecular Biology: In Vitro Toxicity Testing Protocols, Totowa, NJ, USA, **1995**.
100. Cunha, D. S.; *Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons lantanídeos com agentes complexantes cromóforos para investigação de potenciais aplicações biológicas, catalíticas*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade de Brasília, Brasília (**2019**).
101. Silva, A. M.; Gonçalves, R. C.; *Ciência Rural*. **2010**, 40, 994-1002.
102. Held, Paul.; *BioTek*. **2005**.
103. Marian, V.; Dieter, L.; Jan, M.; Mark, C.; Milan, M.; Joshua, T.; *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. **2007**, 39, 44-84,
104. Ray, P. D.; Huang, B.; Tsuji, Y.; *Elsevier*, **2012**, 24, 981-990.

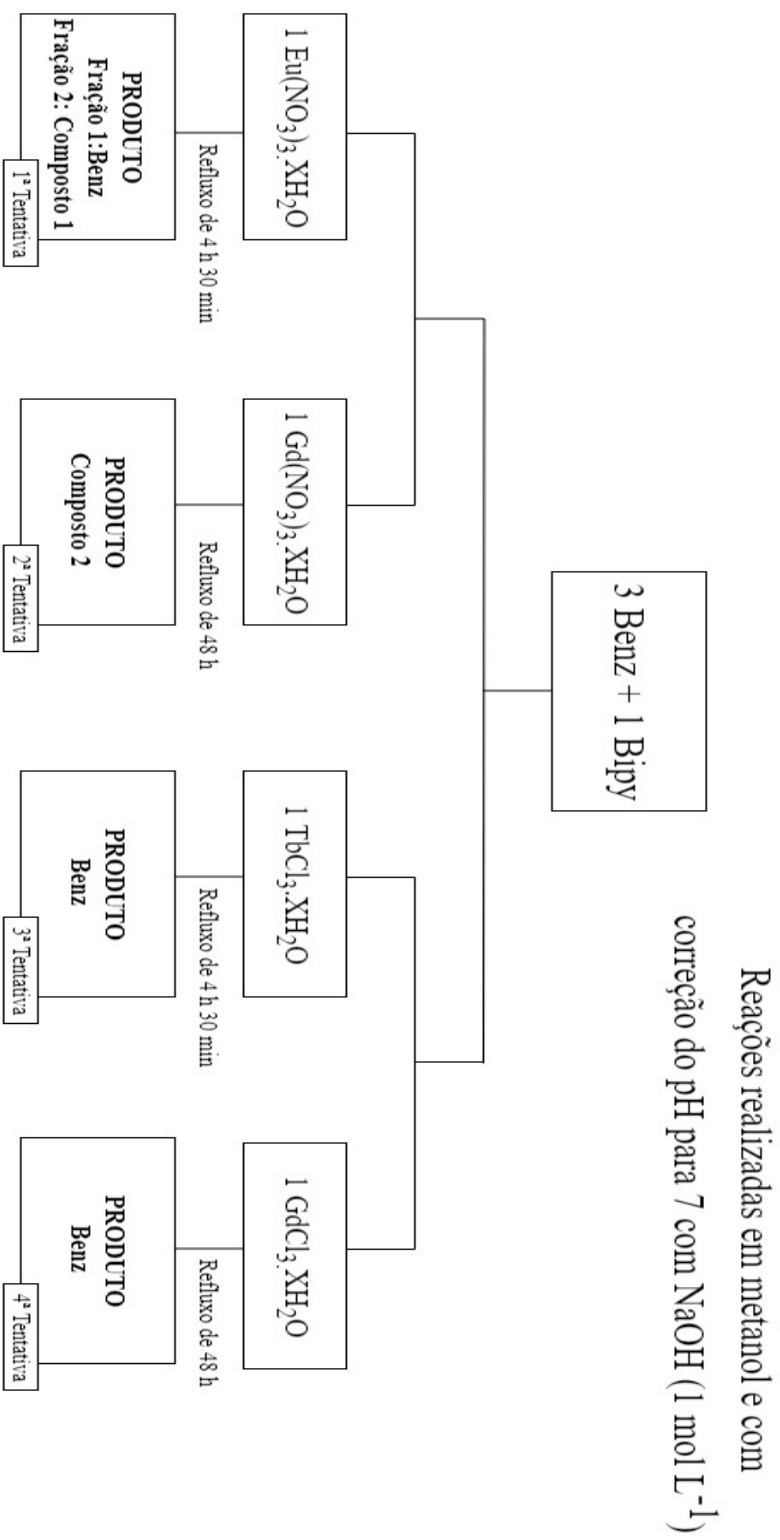
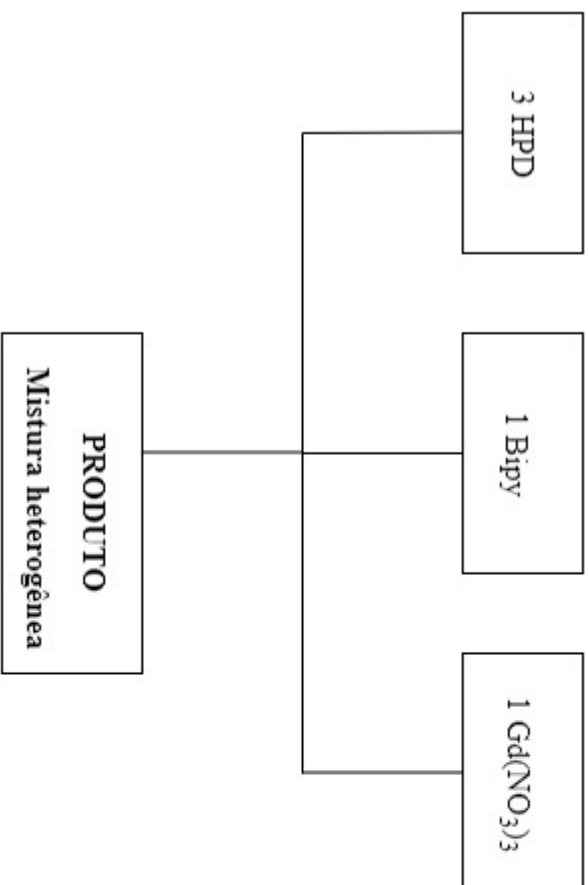


Figura A1. Tentativas de síntese de novo complexo de Ln³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com benzoina (Benz) e 2,2-bipiridina (Bipy)

9. ANEXOS



Reação realizada em metanol com correção de pH para 8 com NaOH (1 mol L⁻¹). O sistema foi mantido em agitação constante por 1 h a 45° C.

Figura A2. Tentativas de síntese de Gd³⁺ com os ligantes 1,2-dimetil-3-hidroxi-4-piridinona (HPD) e 2,2-bipiridina (Bipy)

Reações realizadas em etanol
com correção de pH para 7 com
NaOH (1 mol L⁻¹)

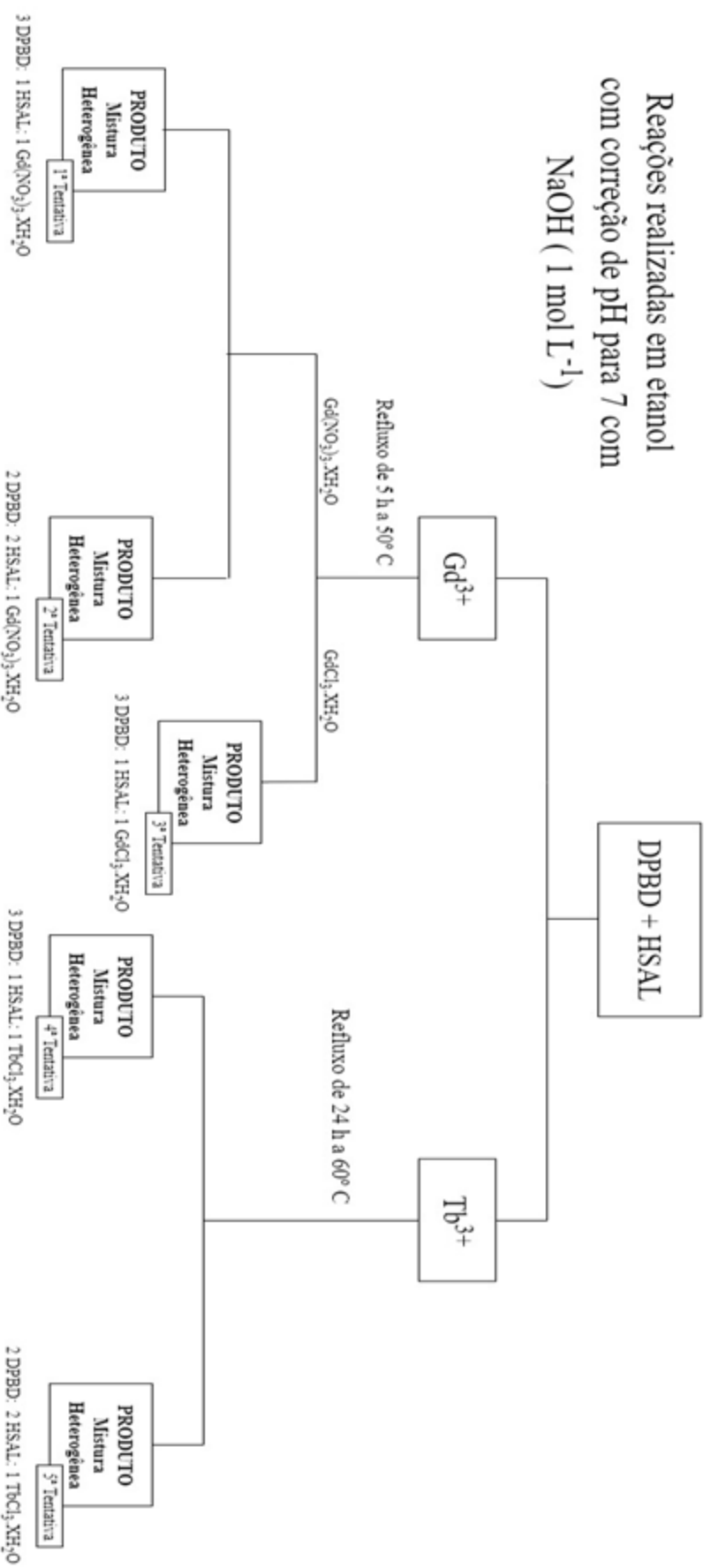


Figura A3. Tentativa de síntese de novo complexo de Ln³⁺ (Gd ou Tb) com com 4,4-difluoro-1-fenil-1,3-butanodiona (DPBBD) e ácido acetilsalicílico (Hsal)

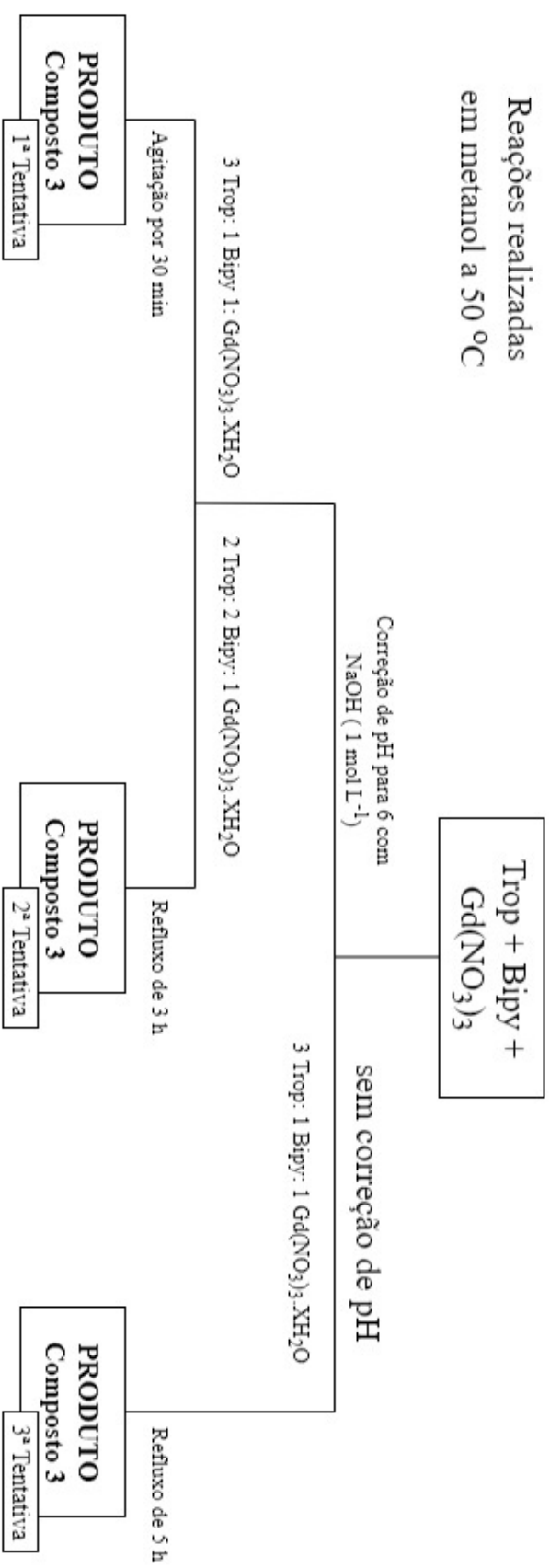
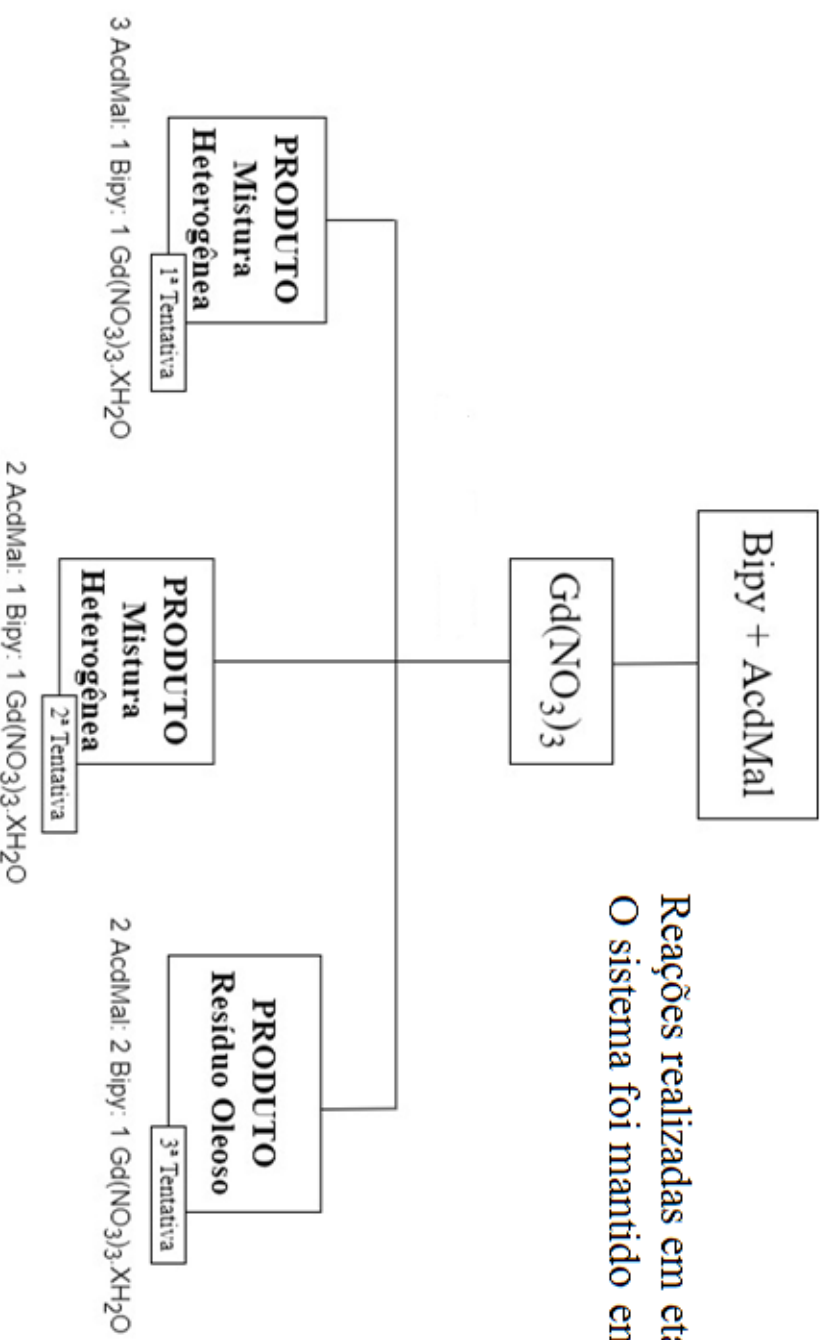


Figura A4. Tentativa de Síntese de Novo Complexo de Ln³⁺ (Gd) com tropolona (Trop) e 2,2-bipiridina (Bipy)



Reações realizadas em etanol a 40 °C.
O sistema foi mantido em agitação constante por 1 h.

Figura A5. Caracterização dos compostos obtidos nas tentativas de síntese de Ln³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcidMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (A)

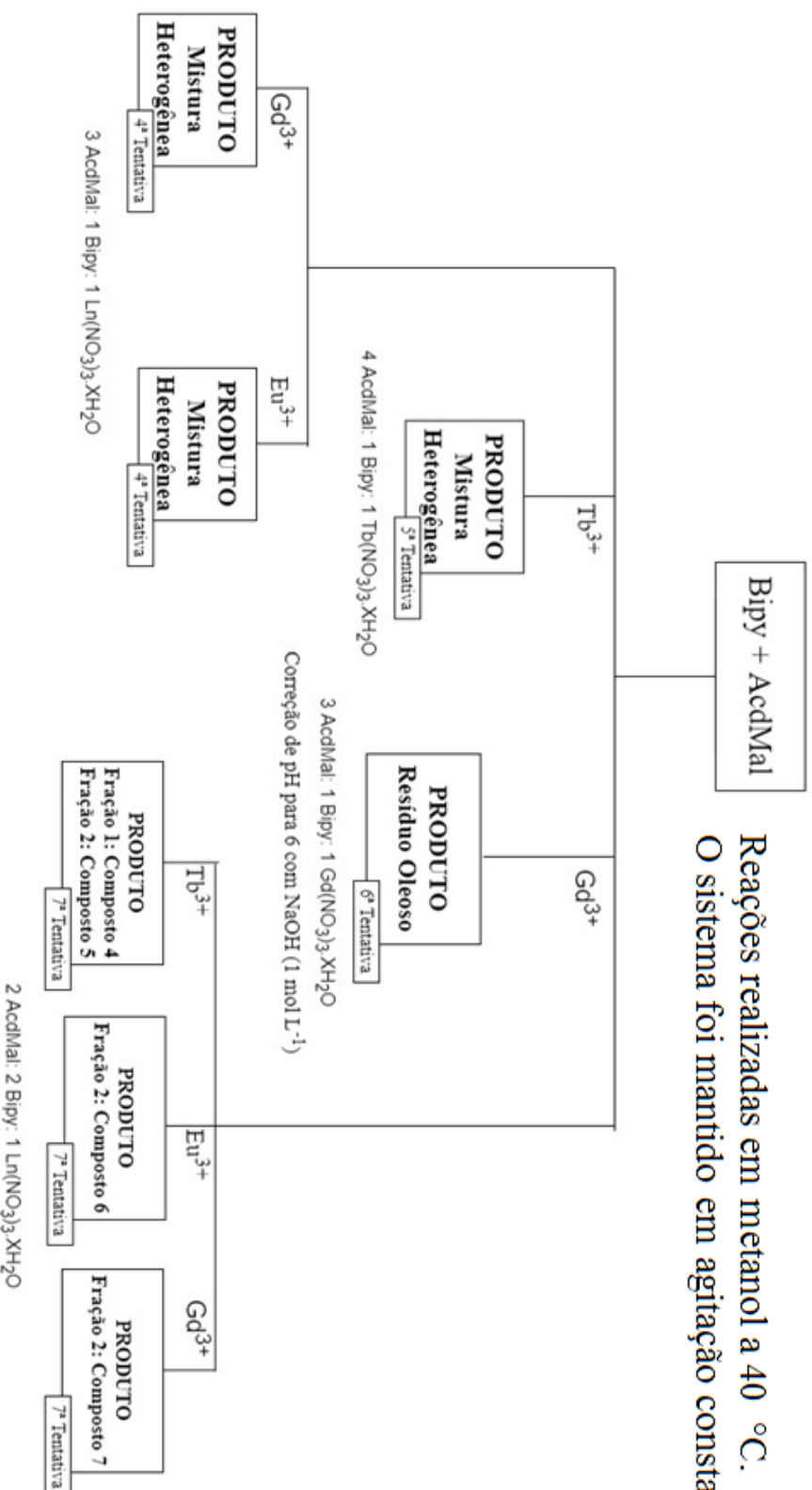


Figura A6. Tentativas de síntese de Ln³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcdMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (B)

Reações realizadas em metanol a 40 °C

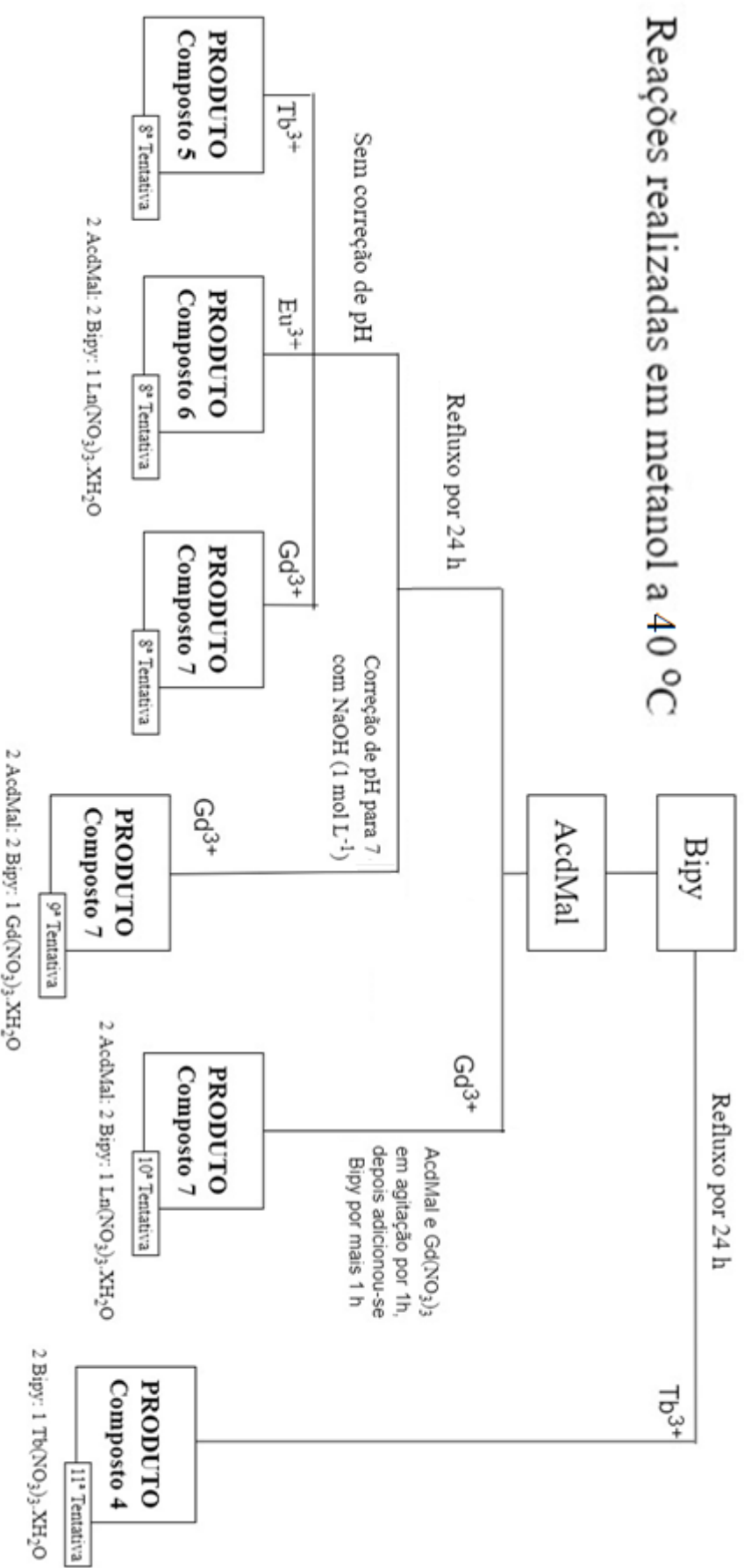


Figura A7. Tentativas de síntese de Ln³⁺ (Eu, Gd ou Tb) com os ligantes com ácido malônico diamida (AcidMal) e 2,2-bipiridina (Bipy) (C)