CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERIAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

JÂNIA DOS SANTOS ROSÁRIO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS METÁLICOS COM NAFTO[1,2-*d*]OXAZÓIS

BELO HORIZONTE
2024

JÂNIA DOS SANTOS ROSÁRIO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS METÁLICOS COM NAFTO[1,2-*d*]OXAZÓIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Profª Drª. Priscila Pereira Silva Caldeira
Coorientador: Prof. Dr. Willian Xerxes Coelho Oliveira

BELO HORIZONTE

2024

Rosário, Jânia dos Santos.
R789s Síntese, caracterização e estudos das propriedades fotoquímicas e biológicas de complexos metálicos com nafto[1, 2-*d*]oxazóis / Jânia dos Santos Rosário. – 2024.
187 f. : il.
Orientadora: Priscila Pereira Silva Caldeira.
Coorientador: Willian Xerxes Coelho Oliveira

Tese (doutorado) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2024.
Bibliografia.

1. Naftoxazóis. 2. Complexos metálicos. 3. Difração por raio X. 4. Fluorescência. 5. Interações de DNA. I. Caldeira, Priscila Pereira Silva. II. Oliveira, Willian Xerxes Coelho. III. Título.
CDD: 541.2242

Ficha elaborada pela Biblioteca - Campus Nova Suíça – CEFET-MG
Bibliotecário: Wagner Oliveira Braga CRB6 - 3261

JÂNIA DOS SANTOS ROSÁRIO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS E BIOLÓGICAS DE COMPLEXOS METÁLICOS COM NAFTOXAZÓIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química.

Belo Horizonte, 01 de novembro de 2024.

Aprovada pela Banca Examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
PRISCILA PEREIRA SILVA CALDEIRA
Data: 20/01/2025 18:55:20-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Priscila Pereira Silva Caldeira (Orientadora)

gov.br Documento assinado digitalmente
ELENE CRISTINA PEREIRA MAIA
Data: 22/01/2025 13:24:09-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Elene Cristina Pereira Maia

gov.br Documento assinado digitalmente
HEVELINE SILVA
Data: 21/01/2025 11:22:21-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Heveline Silva

gov.br Documento assinado digitalmente
TAMYRIS TEIXEIRA DA CUNHA
Data: 21/01/2025 16:34:08-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Tamyris Teixeira da Cunha

gov.br Documento assinado digitalmente
IVINA PAULA DE SOUZA
Data: 20/01/2025 21:54:56-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Ívina Paula de Souza

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo seu infinito amor.

Aos meus orientadores, Profª. Dr.ª Priscila Pereira Silva Caldeira e Prof. Dr. Willian Xerxes pela paciência em ensinar, pelos conselhos e por estarem me ajudando a desenvolver este trabalho. Sou grata por ser orientada por pessoas que admiro.

Aos meus pais, Antônio e Maria, por me apoiarem e se esforçarem para que eu chegasse até aqui. Aos meus irmãos, Cleomar, Juanice e Joana, obrigada pelo incentivo, apoio e companheirismo.

À minha sobrinha, Heloísa, por sempre me mostrar o quanto a vida é bela e alegre.

A todas as pessoas do laboratório, agradeço pelos momentos de conversa, descontração e pela cooperação.

A todos os técnicos e professores do CEFET/MG e UFMG que me auxiliaram em algumas análises deste trabalho.

Ao CEFET-MG, ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais e à FAPEMIG (APQ-00995-21 e RED-00045-23) pela concessão de bolsas e suporte financeiro para desenvolvimento deste trabalho.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho, pois tenho certeza que sozinha, não seria possível.

RESUMO

Três ligantes inéditos do tipo nafto[1,2-*d*]oxazol (**L1**, **L2** e **L3**) foram sintetizados via reação de condensação entre o ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico e benzaldeídos correspondentes. Os ligantes obtidos foram caracterizados empregando-se diversas técnicas analíticas, incluindo análise elementar, espectroscopia vibracional e eletrônica, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e determinação estrutural por difração de raios-X. Também foram preparados e caracterizados cinco novos complexos contendo como ligantes **L1** ou **L2** e como centros metálicos cobre(II), zinco(II) ou cério(III). Para caracterização físico-química dos complexos foram utilizadas diversas técnicas analíticas incluindo análise elementar, condutividade molar, espectroscopia vibracional e eletrônica, ressonância magnética nuclear (para complexos de zinco), análise térmica, espectrometria de massas e determinação estrutural por difração de raios-X para três complexos. As propriedades fluorescentes dos ligantes e complexos foram investigadas em vários solventes. Estudos das interações entre os complexos de zinco com o DNA foram realizados por titulação espectrofotométrica, medidas de viscosidade e espectroscopia de fluorescência pelo método de variação contínua (Job). Os ligantes livres e o complexo de cobre não apresentaram atividades citotóxicas significativas contra linhagem de célula tumoral K562. Os complexos de cério(III) e zinco(II), por sua vez, mostraram potencial como sondas fluorescentes e como fotosensibilizadores para terapia fotodinâmica.

Palavras chave: nafto[1,2-*d*]oxazol, complexos de cobre(II), cério(III), zinco(II), difração de raios-X por monocristal, fluorescência, interação com DNA

ABSTRACT

Three novel naphtho[1,2-*d*]oxazole ligands (**L1**, **L2**, and **L3**) were synthesized via condensation reaction between 1-amino-2-hydroxy-4-naphthalenesulfonic acid and corresponding benzaldehydes. The obtained ligands were characterized using several analytical techniques, including elemental analysis, vibrational and electronic spectroscopies, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, and structure determination by X-ray diffraction. Five new complexes containing **L1** or **L2** as ligands and copper(II), zinc(II), or cerium(III) as metal centers were also prepared and characterized. Several analytical techniques were also used for the physicochemical characterization of the complexes, including elemental analysis, molar conductivity, vibrational and electronic spectroscopies, nuclear magnetic resonance (for zinc complexes), thermal analysis, mass spectrometry, and structure determination by X-ray diffraction for three complexes. The fluorescent properties of the ligands and complexes were investigated in various solvents. Studies of the interactions between zinc complexes with DNA were performed by spectrophotometric titration, viscosity measurements, and fluorescence spectroscopy by the continuous variation method (Job). The free ligands and the copper complex did not show significant cytotoxic activities against the K562 tumor cell line. The cerium(III) and zinc(II) complexes, in turn, showed potential as fluorescent probes and as photosensitizers for photodynamic therapy.

Keywords: naphto[1,2-d]oxazole, copper(II), cerium(III), zinc complexes, single crystal X-ray diffraction, fluorescence, DNA interactions

FIGURAS

Figura 1 - Estruturas moleculares de Complexos Metálicos Utilizados em Química Medica – Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina, Auranofina, Estibogluconato de sódio; Estruturas de complexos metálicos em ensaios clínicos – NAMI-A e KP 1339. 29
Figura 2 - Possibilidades de frações naftoxazol com base na posição em que o grupo oxazol se conecta aos anéis naftaleno..... 30
Figura 3 - Estruturas dos complexos metálicos derivados de nafto[1,2-d]oxazois. 32
Figura 4 - Estruturas químicas de Casiopeina II-gly (1) e Casiopeina-III-ia (2). 33
Figura 5 - a) Estrutura do composto de cério(III) derivado de pirfedona [79]. b – d) compostos de cério(III) derivados de ,7-dihalo-8-quinolinolato. 35
Figura 6 - a) Estrutura do DNA em dupla hélice. 36
Figura 7 - Representação esquemática de vários modos de ligação ao DNA de complexos metálicos. 37
Figura 8 - Estruturas e equilíbrios de espécies derivadas da cisplatina em solução aquosa. 38
Figura 9 – Representação da ligação de hidrogênio entre os pares de bases nitrogenadas do DNA. As setas indicam principais locais de coordenação da cisplatina ao DNA. Átomos de oxigênio em destaque são os possíveis sítios de coordenação ao DNA. 38
Figura 10 - Estrutura do cátion complexo presente no composto Triplatina NC. 40
Figura 11 - Estrutura molecular do composto $[Cu(phen)(dppz)](NO_3)_2$. 40
Figura 12 - Estruturas de algumas substâncias fluorescentes 41
Figura 13 - Esquema de síntese dos ligantes L1, L2 e L3 57
Figura 14 - Unidade assimétrica de $Et_3NL1 \cdot H_2O$. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. 65
Figura 15 - (a) Unidade assimétrica de $NaL2 \cdot H_2O$.DMSO. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Estrututra do polímero de coordenação formado pela coordenação do sódio ao ligante L2. 66

Figura 16 - (a) Unidade assimétrica de $NaL3 \cdot 2H_2O$. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Crescimento do polímero bidimensional formado pela coordenação do sódio, evidenciando os átomos de sódio ao longo do plano cristalográfico bc. 67
Figura 17 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto L1 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Et_3NH^+ omitidos para melhor visualização. 69
Figura 18 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto L2 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Na+ omitidos para melhor visualização. 69
Figura 19 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto L3 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Na+ omitidos para melhor visualização. 69
Figura 20 - Espectro vibracional Ligante Et_3NH(L1) 71
Figura 21 - Figura 21 - Espectro vibracional Ligante Et_3NH(L2) 72
Figura 22 - Espectro vibracional Ligante NaL3 72
Figura 23 - Estrutura molecular do sal 3,3',5,5'-tetrabromo-2,2'-bifenol de trietilamima (TBBPh). 73
Figura 24 - Espectro eletrônico do ligante L1 e dos precursores em solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} 76
Figura 25 - Espectro eletrônico do ligante L2 e dos precursores em solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} 77
Figura 26 - Espectro eletrônico do ligante L3 e dos precursores em solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} 77
Figura 27 - Espectro RMN de ^1H (400 MHz) do composto L1 em DMSO-d6 ... 80
Figura 28 - Espectro RMN de ^1H (400 MHz) do composto L2 em DMSO-d6 ... 81
Figura 29 - Espectro RMN de ^1H (400 MHz) do composto L3 em DMSO-d6 ... 82
Figura 30 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto L1 em DMSO-d6 .. 83
Figura 31 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto L1 em DMSO-d6. ... 84
Figura 32 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto L2 em DMSO-d6 .. 84
Figura 33 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto L2 em DMSO-d6 84
Figura 34 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto L3 em DMSO-d6 .. 85

Figura 35 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto L3 em DMSO-d6 85
Figura 36 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H_2O (1:1) do ligante L1. .. 87
Figura 37 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H2O (1:1) do ligante L2. . 87
Figura 38 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H_2O (1:1) do ligante L3. .. 88
Figura 39 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{17}H_{10}NO_5S]^+$ - L1..... 89
Figura 40 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{22}H_{26}N_3O_4S]^+$ - L2 89
Figura 41 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{10}H_{20}NO_9S]^+$- L3..... 89
Figura 42 - Principais propostas de fragmentos para o ligante L1. 90
Figura 43 - Principais propostas de fragmentos para o ligante L2. 90
Figura 44 - Principais propostas de fragmentos para o ligante L3. 91
Figura 45 - Variação espectral do ligante L1 observada na faixa de pH de 2,06 a 11,05. As setas indicam o sentido do aumento de pH. 92
Figura 46 - Da esquerda para a direita: a) Curva da titulação espectrofotométrica do ligante L1; b) Gráfico primeira derivada (a); c) Gráfico da segunda derivada de (a)..... 93
Figura 47 - Estrutura cristalina do complexo 1. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. Elementos de simetria: i =1-x, 1-y, 1-z. 95
Figura 48 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto 1 Linha pontilhadas verdes e laranja representam as interações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, respectivamente. 97
Figura 49 - Representação da ligação de hidrogênio intramolecular (linha tracejada azul) observadas no complexo. Átomos de hidrogênio e moléculas de solvente omitidas para melhor visualização. 98
Figura 50 - Decomposição térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do composto 1 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}. 100
Figura 51 - Espectro vibracional na região do IV do complexo 1. 102

Figura 52 - Espectro eletrônico do ligante L1(1×10^{-5} mol L^{-1}) e complexos 1 (1 x 10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}). 104
Figura 53 - Espectro eletrônico de solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol·L^{-1} do complexo 1. 105
Figura 54 - Espectro de reflectância difusa do complexo 1. 105
Figura 55 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 1. 106
Figura 56 - Ampliação do espectro de ESI do complexo 1 em MeOH e atribuição das espécies de m/z 480,9743 e 558,9903. 107
Figura 57 - Distribuição isotópica para a espécie $[Cu(L1)(DMSO)]^+$ experimentais e teórico..... 107
Figura 58 - Distribuição isotópica para a espécie $[Cu(L1)(DMSO)_2]^+$ experimentais e calculadas. 108
Figura 59 - Estrutura proposta para o complexo de cerio(III) com ligante L1- $[Ce(L1)_3(H_2O)_4]$ –Complexo 2..... 110
Figura 60 - Estrutura proposta para o complexo de cério(III) - $[Ce(L2)_3(H_2O)_4].6H_2O$ –Complexo 3 110
Figura 61 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do complexo 2 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}. 112
Figura 62 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do complexo 3 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}. 113
Figura 63 - Espectro vibracional na região do IV do composto 2. 115
Figura 64 - Espectro vibracional na região do IV do composto 3. 116
Figura 65 - Espectro eletrônico do ligante L1 e complexo 2 (1×10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}). 118
Figura 66 - Espectro eletrônico do ligante L2 e complexo 3 (1×10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1 x 10^{-3} mol L^{-1}). 118
Figura 67 - Espectro ESI(+)-MS em MeOH do complexo 3..... 120

Figura 68 - Ampliação do espectro de ESI do complexo 3 em MeOH e atribuição das espécies de m/z 1188,0401, 1216,0691 e 1244,1017. 121
Figura 69 - Distribuições isotópicas para a espécie $[Ce(L2)_3(H_2O)_4–H]^+$ experimental e calculada..... 121
Figura 70 - Distribuição isotópica para a espécie [$[Ce(L2)_3(H_2O)_2(MeOH)_2–H]^+$ experimental e calculada..... 122
Figura 71 - Distribuições isotópicas para a espécie$[Ce(L_2)_3(MeOH)_4–H]+$ experimentais e calculadas)..... 122
Figura 72 - (a) Representação da estrutura cristalina do complexo catiônico de zinco, 4. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. - (b) Estrutura completa do complexo $[Zn_2(L2)_2(H_2O)_6](L2)_2$, 4. 124
Figura 73 – (a) Representação da estrutura cristalina do complexo catiônico de zinco, 5. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Estrutura completa do complexo cis-$[Zn(L2)(phen)_2(H_2O)](L2)$ em 5. (b) Estrutura completa do complexo cis-$[Zn(L2)(phen)_2(H_2O)](L2)$ em 5. 124
Figura 74 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto 4. Os complexos catiônicos representados em vermelho, os ânions de L2 em verde e o poro formado pelo empacotamento das unidades em dourado. 126
Figura 75 - Empacotamento cristalino do composto 5 ao longo do eixo b, evidenciando o empilhamento π-π entre os ligantes e ânions de L2 que estão dispostos paralelos uns aos outros. 128
Figura 76 - Espectro vibracional na região do infravermelho do composto 4. 130
Figura 77 - Espectro vibracional na região do infravermelho do composto 5. 130
Figura 80 - Espectro eletrônico do ligante L2 e complexos 4 e 5(1×10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1})..... 133
Figura 81 -(a) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo 4 em DMSO-d6. 134
Figura 82 -(a) Espectro de RMN de 1H (400 MHz) do complexo 4 em DMSO-d6. 134

Figura 83 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz) do composto 5 em DMSO-d6 136
Figura 84 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 4. 137
Figura 85 - Espectro ESI(+)-MS em solução metanólica do complexo 5. 137
Figura 86 - Distribuição isotópica para a espécie Na(Et_3N) $[Zn(L2)(H_2O)Cl_2]^+$ experimentais e calculadas 138
Figura 87 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular $[C_{35}H_{35}N_4O_{10}SZn]^+$ experimental e calculada 138
Figura 88 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular $[C_{28}H_{17}N_4O4SZn]^+$ experimental e calculada..... 139
Figura 89 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular $[C_{19}H_{21}N_2O_6SZn]^+$ experimental e calculada 139
Figura 90 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular $[C_{24}H_{15}N_4Zn]^+$ experimental e calculada..... 140
Figura 91 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) do ligante L1 em diferentes solventes (1×10^{-4} mol L^{-1}). Larguras de fenda: 10 nm / 10 nm). 142
Figura 92 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 340 nm) do ligante L2 em diferentes solventes (1×10^{-4} mol L^{-1}). Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm). 143
Figura 93 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante L3 em diferentes solventes (1×10^{-4} mol L^{-1}). larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm..... 143
Figura 94 - Efeito ESIPT no ligante L1. 144
Figura 95 - Fotografia de mudança de L1 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) luz natural, b) sob luz UV 365 nm. 145
Figura 96 - Fotografia de mudança de L2 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) luz natural, b) sob luz UV 365 nm 145
Figura 97 - Fotografia de mudança de L3 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm. 146
Figura 98 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) do ligante L1 e complexos (1×10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). Legenda: Preto: L1; Vermelho: 1, Cinza: 2. 147
Figura 99 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante L2 (1×10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm) para o complexo 3 (preto) e ligante L2 (verde). Larguras de fenda: 5 nm / 5 nm para complexos de Zn^{2+} 4 (azul), 5 (vermelho), e ligante L2 (verde)... 148

Figura 100 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante L3 (1×10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). (Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm). 148
Figura 101 - Fotografia de mudança dos comopostos de cério(III), 2 e 3, em tampão DMSO/HEPES (v/v = 1:1) sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm..... 149
Figura 102 - Fotografia de mudança dos comopostos de zinco(II), 4 e 5, em tampão DMSO/HEPES (v/v = 1:1) sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm..... 149
Figura 103 - Esquerda: Espectro de absorção e emissão do ligante L2. Linha cheia: absorção; linha tracejada: emissão. Direita: Gráfico: Integral da área Fluorescência versus absorvância. Dados fluorescência : λex = 350 nm; larguras de fenda: 5 nm / 5,0 nm. 150
Figura 104 - Esquerda: Espectro de absorção e emissão do ligante L3. Linha cheia: absorção; linha tracejada: emissão. Direita: Gráfico: Integral da área Fluorescência versus absorvância. Dados fluorescência : λex = 350 nm; larguras de fenda: 5 nm/ 5,0 nm. 150
Figura 105 - Esquema Efeito ESIPT Ligante L1. 151
Figura 106 - Respostas de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) de L1 respectivamente após a adição de vários íons metálicos em DMSO/HEPES (v/v = 1:1) larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm). Inserção*:* Intensidade da fluorescência a 451 nm muda na adição incremental de Zn^{2+} ($0 \sim 1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1})..... 152
Figura 107 - Intensidade de fluorescência de L1 e sua complexação com Zn^{2+} na presença de vários íons metálicos em DMSO/HEPES (pH 7,2, v/v, 1:1), Barras vermelhas: L1 (1 x 10^{-4} mol L^{-1}) com 10 equiv. de íons concorrentes, Barras verdes: 1×10^{-4} mol L^{-1} de L1, 1×10^{-3} mol L^{-1} de íons concorrentes e Zn^{2+} (λ_{ex} = 391 nm, λ_{em} = 451 nm, larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm). . 153
Figura 108 - Intensidade de fluorescência de L1 na presença de Zn^{2+} e EDTA em DMSO/HEPES (pH 7,2, v/v, 1:1), $^{2+}$ (λ_{ex} = 391 nm, λ_{em} = 451 nm, larguras de fenda: 5 nm / 5 nm).L1- apenas ligante, L1+Zn^{2+} (1:1), L1+Zn^{2+}+ EDTA (1:1:1), L1+Zn^{2+}+ 2EDTA (1:1:2) e L1+ 2Zn^{2+}+ 2EDTA (1:2:2). 154
Figura 109 - Respostas de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) de L1 em diferentes valores de pH DMSO/água(v/v = 1:1), larguras de fenda: 5 nm / 5 nm)..... 155

Figura 110 - Efeito do pH no pico máximo de emissão do ligante L1 e do complexo Zn-L1 em DMSO/HEPES (v/v = 1:1) larguras de fenda: 5 nm / 5 nm). 156
Figura 111 - Efeitos de quantidades crescentes de L1 (quadrados), L2 (triângulos) e L3 (círculos) nas viscosidades relativas de CT-DNA a 28 ºC em tampão DMSO/HEPES 1:1 v/v a pH 7,2. [DNA] = 1×10^{-4} mol L^{-1}. 158
Figura 112 - Efeitos de quantidades crescentes de 4 (triângulos azuis) e 5 (triângulos verdes) nas viscosidades relativas de CT-DNA a 28 ºC em tampão DMSO/HEPES 1:1 v/v em pH 7,2. [DNA] = 1×10^{-4} mol L^{-1}. 159
Figura 113 - Espectros de soluções do ligante L1 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm. 160
Figura 114 - Espectros de soluções do ligante L2 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm. 161
Figura 115 - Espectros de soluções do ligante L3 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrçaões crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm. 161
Figura 116 -Espectros de soluções do composto 4 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrçaões crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm. 162
Figura 117 - Espectros de soluções do composto 5 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrçaões crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm. 162
Figura 118 - Curva [DNA]/(ε_a e ε_f) versus [DNA] do ligante L1 a 340 nm. Dados: [DNA] = 0 – 2,1 x 10^{-4} molL^{-1} e [L1] =1,0 x 10^{-5} molL^{-1}. 163
Figura 119 - Curva [DNA]/(εa - εf) versus [DNA] do composto 4 a 338 nm. Dados: [DNA] = 0 – $2,1 \times 10^{-4}$ molL^{-1} e [4] =1,0 x 10^{-5} molL^{-1}. 164

Figura 120 - Curva [DNA]/(ε_a - ε_f) versus [DNA] do composto 5 a 338 nm. Dados: [DNA] = 0 – 2,1 $\times$ 10^{-4} molL^{-1} e [5] =1,0 $\times$ 10^{-5} molL^{-1}. 164
Figura 121 - a) Espectro de emissão do composto 4 em tampão HEPES (pH 7,2; v/v 1:1) na ausência e presença de CT DNA. A seta mostra a mudança de intensidade ao aumentar a concentração de DNA. b) Job plot usando dados de luminescência obtido para o composto 4 em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1 $\times$$10^{-3}$ mol L^{-1}. 166
Figura 122 - a) Espectro de emissão do composto 5 em tampão HEPES (pH 7,2; v/v 1:1) na ausência e presença de CT DNA. A seta mostra a mudança de intensidade ao aumentar as concentrações de DNA. b) Job plot usando dados de luminescência obtido para o composto 5 em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1 x 10^{-3} mol L^{-1}. 166
Figura 123 - Espectro vibracional do composto 1-amino-2-hidroxinaftaleno-4-sulfônico. 184
Figura 124 – Espectro vibracional do composto 2-hidroxibenzaldeído. 184
Figura 125 - Espectro vibracional do composto 2-piridinacarboxaldeído. 185
Figura 126 - Espectro vibracional do composto 2-tiofenocarboxaldeído. 185
Figura 127 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 1 186

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Exemplos de compostos naftoxazólicos e suas potenciais aplicações biológicas. 31
Tabela 2 - Algumas propriedades e dados de reagentes e solventes utilizados 45
Tabela 3 –Variações molares dos compostos pelo Método da Variação Contínua. 54
Tabela 4 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para os ligantes L1, L2 e L3. 68
Tabela 5 - Distância de ligação entre os átomos na ligação de hidrogênio nos ligantes L1, L2 e L3 70
Tabela 6 – Fórmula química, massa molar, dados das análises elementares e tempetratura de fusão (TF) dos ligantes. 70
Tabela 7 - Principais atribuições das bandas de infravermelho dos ligantes. .. 75
Tabela 8 - Valores dos comprimentos de onda das bandas de absorção e de absortividade molar dos ligantes. 78
Tabela 9 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante L1. 80
Tabela 10 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante L2. ... 81
Tabela 11 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante L3. ... 82
Tabela 12 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para o complexo 1. 95
Tabela 13 - Comprimento de ligação dos átomos doadores ligados diretamente ao cobre(II) para a estrutura cristalina dos complexo 1. 96
Tabela 14 - Ângulos de ligação entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Cu(II) determinados para o complexo 1. 97
Tabela 15 - Distância de ligação entre os átomos na Ligação de hidrogênio. . 98
Tabela 16 – Dados das análises elementares e ponto de fusão para o composto 1 99
Tabela 17 – Dados da análise térmica do composto *1* 101
Tabela 18 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para o complexo e precursores. 104
Tabela 19 - Dados das análises elementares e ponto de fusão para os compostos 2 e 3. 111

Tabela 20 - Dados da análise térmica do composto 2 113
Tabela 21 - Dados da análise térmica do composto 3. 114
Tabela 22 – Propostas de atribuições para 2 e 3 e comparação com L1 e L2. 117
Tabela 23 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para o complexo e precursores. 119
Tabela 24 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para os complexos 4 e 5 125
Tabela 25- Comprimento de ligação dos átomos doadores ligados diretamente ao zinco(II) para as estruturas cristalinas dos complexo 4 e 5. 127
Tabela 26 - Ângulos de ligação entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Zn(II) determinados para os complexos 4 e 5. 127
Tabela 27 - Dados das análises elementares e ponto de fusão para os compostos 4 E 5 129
Tabela 28 – Estiramentos característicos dos complexos 4 e 5 e do ligante L2. 131
Tabela 29 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para os complexos 4 e 5 e ligante L2 133
Tabela 30 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do composto 4. 135
Tabela 31 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do composto 5. 136
Tabela 32 - Efeito do solvente nas propriedades de absorção e emissão dos ligantes L1 , L2 e L3 142
Tabela 33 - Dados referente aos estudos de luminescência com variação contínua de 4 e 5 na presença de DNA. 167
Tabela 34 - Possíveis atribuições de quatro picos presentes no espectro de massas do complexo 1 186

LISTA DE ABREVIATURAS

Λ_M	Coeficiente de condutividade molar
CHN	Análise elementar dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona ($C_8Cl_2N_2O_2$)
DEPT-135	*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)* = Aprimoramento sem distorção por transferência de polarização
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido ($(CH_3)_2SO$)
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DPPZ	Dipiridofenazina ($C_{18}H_{10}N_4$)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético ($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8•2H_2O$)
ESI(+)-MS	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray no modo positivo
ESIPT	Processo de Transferência Intramolecular de Prótons em Estado Excitado
Et_3N	Trietilamina ($C_6H_{15}N$)
FDA	Food and Drug Administration
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanossulfônico, ($C_8H_{17}N_2NaO_4S$)
HSAB	Teoria de Pearson ácidos e bases duros e macios
Im	Imidazol ($C_3H_4N_2$)
IV	Infravermelho
M	Molaridade (mol/L)
NAMI-A	Imidazolium-trans-tetracloro(dimetilsulfóxido)imidazolerutênio(III); [H_2Im][trans -$RuCl_4$(DMSO-S)(ImH)], Im = imidazole)
OMS	Organização Mundial de Saúde
Phen	1,10-fenantrolina ($C_{12}H_8N_2$)
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ^{1}H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

ROS	Espécies Reativas de Oxigênio. As principais espécies são o ânion radical superóxido ($O2^{\bullet-}$), o dioxigênio singleto ($^1O_2$), o radical hidroxil ($HO^{\bullet}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2)
SKOV3	Célula de carcinoma ovariano
TBBPh	3,3',5,5'-Tetrabromo-2,2'-bifenol ($C_{18}H_{21}Br_4NO_2$)
THF	Tetrahidrofurano (C_4H_8O)
TosMIC	Isocianeto de toluenossulfonilmetilo ($C_9H_9NO_2S$)
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta–Visível
υ	Estiramento (IV)
δ	Deslocamento químico

-

LISTA DE ABREVIATURAS DOS COMPOSTOS

1	[Cu(**L1**)$_2$(DMSO)$_2$(H$_2$O)$_2$]
2	[Ce(**L1**)$_3$(H$_2$O)$_4$]
3	[Ce(**L2**)$_3$(H$_2$O)$_4$]·6H$_2$O
4	[Zn$_2$(H$_2$O)$_2$(**L2**)$_2$](**L2)**
5	Zn(phen)$_2$(H$_2$O)(**L2)**]**L2**·4H$_2$O
Et$_3$NHL1	Hidrato de trietilamônio-2-(2-hidroxifenil)nafto[1,2-*d*]oxazol-5-sulfonato
L1	2-(2-hidroxifenil)nafto[1,2-*d*]oxazol-5-sulfonato
L2	2-(piridin-2-il)nafto[1,2-*d*]oxazol-5-sulfonato
NaL2	2-(piridin-2-il)nafto[1,2-*d*]oxazol-5-sulfonato de sódio
NaL3	2-(tiofen-2-il)nafto[1,2-*d*]oxazol-5-sulfonato de sódio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 26
2 REFERENCIAL TEÓRICO 28
2.1 Naftoxazóis 30
2.2 Cobre, Cério e Zinco 33
2.3 Interação de complexos metálicos com o DNA 36
2.3.1 Interação Covalente 37
2.3.2 Interações Não-Covalentes 39
2.4 Estudos Fotoquímicos 41
3 OBJETIVOS 43
CAPÍTULO 1 – PARTE EXPERIMENTAL: MATERIAIS, INSTRUMENTOS, MÉTODOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAI 44
1 MATERIAIS 45
1.1 Reagentes e solventes 45
2 INSTRUMENTOS E MÉTODOS 47
2.1 Análise Elementar – CHN 47
2.2 Absorção Atômica 47
2.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho 47
2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-visível 47
2.5 Espectroscopia de reflectância difusa na região do UV-Vis 48
2.6 Espectrometria de Massas – ESI 48
2.6.1 Distribuição Isotópica 48
2.7 Ressonância Magnética Nuclear – RMN de ^{1}H e RMN ^{13}C 48
2.8 Análise Condutimétrica 48
2.9 Medições de pH 49
2.10 Difração de Raios X de Monocristal 49
2.11 Fluorescência 49
3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS 50
3.1 Determinação do pKa do grupo fenólico 50
3.2 Espectroscopia de Fluorescência 50
3.2.1 Rendimentos Quânticos dos Ligantes 50
3.2.2 Titulação Fluorimétrica 51

3.3 Estudos de ligação ao DNA 52
3.3.1 Determinação da constante de ligação por espectroscopia de absorção eletrônica na região UV-Vis 52
3.3.2 Medições de Viscosidade 53
3.3.3 Luminescência e estudo da variação contínua 54
3.4 Testes de citotoxicidade em células tumorais 54
CAPÍTULO 2 – SÍNTESES DOS LIGANTES E COMPLEXOS 56
1 SÍNTESES DOS LIGANTES 57
1.1 Ligante Et_3NHL1 57
1.2 Ligante NaL2 58
1.3 Ligante NaL3 59
2 SÍNTESES DOS COMPLEXOS 61
2.1 Síntese do complexo de cobre(I 61
2.1.1 Complexo de $[Cu(L1)_2(DMSO)_2(H_2O)_2]$ (1) 61
2.2 Sínteses dos complexos de cério(III) 61
2.2.1 Complexo de $[Ce(L1)_3(H_2O)_4]$ (2) 61
2.2.2 Complexo de $[Ce(L2)_3(H_2O)_4]\cdot 6H_2O$ (3) 62
2.3 Sínteses dos complexos de zinco(II) 62
2.3.1 Síntese do complexo $[Zn_2(H_2O)_2(L2)_2](L2)$ (4) 62
2.3.2 Complexo de $Zn(phen)_2(H_2O)(L2)]L2\cdot 4H_2O$ (5) 63
CAPÍTULO 3 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS LIGANTES 64
1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL 65
2 Espectroscopia Vibracional 71
3 Espectroscopia Eletrônica 76
4 Ressonância Magnética Nuclear 80
5 Espectrometria de massas 87
6 DETERMINAÇÃO DO pKa DO GRUPO FENÓLICO PRESENTE NO LIGANTE Et_3NHL1 92
CAPÍTULO 4 – CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO DE COBRE(II) 94
1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL 95
2 ANÁLISE ELEMENTAR E CONDUTIMÉTRICA 99
3 Análise Termogravimétrica 100
4 Espectroscopia Vibracional 102
5 Espectroscopia Eletrônica 104

6 Espectrometria de Massas 106
CAPÍTULO 5 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE CÉRIO(III) 109
1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE CÉRIO(III) 110
2 Análise termogravimétrica 112
3 Espectroscopia Vibracional 115
4 Espectroscopia Eletrônica 118
5 Espectrometria de massas para o complexos 3 120
CAPÍTULO 6 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II) 123
1 DIFRAÇÃO DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL 124
2 ANÁLISE ELEMENTAR 129
3 Espectroscopia Vibracional 130
4 Espectroscopia Eletrônica 133
5 Ressonância Magnética de Hidrogênio 134
6 Espectrometria de massas para os complexos 4 e 5 137
CAPÍTULO 7 – ESTUDO FOTOQUÍMICO DOS LIGANTES E COMPLEXOS 141
1 Propriedades da Fotoluminescência dos Compostos em Diferentes Solventes 142
1.1 Fluorescência dos Compostos 147
1.2 Rendimento Quântico de Fluorescência 149
2 SONDA FLUORESCENTE LIGANTE L1 151
2.1. Efeito ESIPT 151
2.2. Estudos de Fluorescência de Et_3NHL1 com Íons Metálicos 151
2.3 Estudo da fluorescência Zn^{2+}-Et_3NHL1 na presença de agente quelante de Zn^{2+} (EDTA) 154
2.4 Efeito do pH 155
CAPÍTULO 8 - ESTUDOS BIOLÓGICOS DOS LIGANTES E COMPLEXOS: INTERAÇÃO COM O DNA E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL 157
1 Estudo da Interação dos ligantes e dos complexos com o DNA 158
1.1 Medidas de Viscosidade 158
1.2 Titulação espectrofotométrica do DNA para determinação das constantes de ligação 160

2 Determinação das estequiometrias de ligação dos complexos de zinco com o CT-DNA por estudos de luminescência com variação contínua 166
3 Testes de citotoxicidade em células tumorais (K562) 168
Conclusão e perspectivas 170
REFERências BIBLIOGRÁFICas 173
ANEXO A- ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DE COMPOSTOS NÃO INÉDITOS 184
ANEXO B –ESPECTROS de ESI/MS DO cOMPOSTO 1 186

1 INTRODUÇÃO

O câncer é atualmente a segunda causa de mortes no mundo [1,2] e entre os tratamentos disponíveis para combater essa doença inclui-se a quimioterapia. Contudo, o surgimento de resistência celular, bem como, os severos efeitos colaterais dos medicamentos atualmente em uso, indicam a necessidade do desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos para uso clínico que sejam mais seletivos e menos tóxicos. Assim, numerosos esforços têm sido feitos para projetar e descobrir novos agentes farmacológicos. Nesse contexto, a química de coordenação tem contribuído e exercido papel de destaque no preparo de compostos metálicos com aplicação biológica [3]. A coordenação de um íon metálico a uma molécula orgânica promove profundas modificações das propriedades químicas do ligante livre, podendo, muitas vezes, resultar em um complexo com potencial biológico muito superior ao do ligante livre.

Os naftoxazóis são moléculas orgânicas que possuem promissoras atividades biológicas e que tem potencial de coordenar-se a metais. Contudo, não encontramos relatos na literatura de complexos metálicos contendo essa classe de ligantes cujas atividades biológicas tenham sido avaliadas para tratamento do câncer. Além disso, dada a planaridade estrutural dos naftoxazóis, os complexos metálicos formados com essas moléculas podem ter grande potencial como intercaladores do DNA, que é o principal alvo biológico dos antitumorais, e, portanto, os complexos formados com naftoxazol tem potencial de atuarem como agentes antineoplásicos. Somado a isso, os naftoxazóis apresentam fluorescência que pode ser ampliada com a coordenação metálica, o que torna os naftoxazóis e seus complexos metálicos promissores como sondas biológicas.

Dado o potencial biológico dos naftoxazóis e de seus complexos, nesse trabalho, nos dedicamos à síntese de ligantes inéditos do tipo naftol[1,2-d]oxazol e a complexação dos mesmos ao cobre(II), zinco(II) e cério(III) com o objetivo de obter compostos com aplicação biológica.

Os complexos de cobre(II) podem atuar como promissores agentes de interação com o DNA e possuir significativa atividade citotóxica contra células tumorais. Os complexos de zinco(II), por sua vez, geralmente, possuem baixa toxicidade e possuem efeitos preventivos contra algumas doenças infecciosas.

Esses complexos também têm se mostrado atraentes como medicamentos anticâncer com baixa toxicidade ou como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica. O cério(III) é um lantanídeo de baixa toxicidade, que pode formar complexos com uma variedade de ligantes, permitindo a modulação de suas propriedades.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

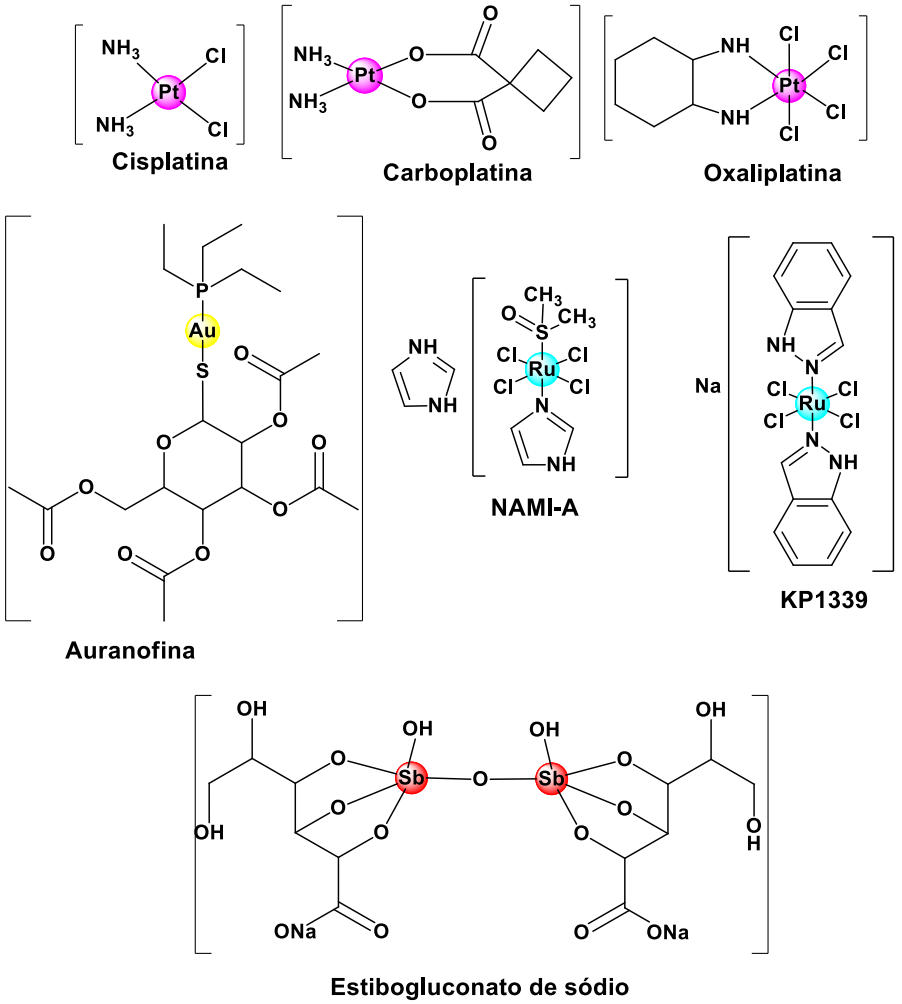
Segundo a Organização Mundial de Saúde, OMS, o câncer é uma das principais causas de morte no mundo [4]. O câncer é definido como um grupo de doenças caracterizadas por sua capacidade de fazer com que as células mudem anormalmente e cresçam descontroladamente [5,6]. No Brasil, conforme o Instituto Nacional do Câncer, INCA, são esperados 704 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2023-2025 [7]. A quimioterapia, é um dos principais tipos de tratamento do tumor, entretanto, muitas células cancerígenas desenvolveram resistência aos medicamentos em uso clínico [8,9]. Neste contexto, a busca por potenciais agentes antitumorais tem despertado o interesse de muitos pesquisadores.

No ano de 1978, a *Food and Drug Administration,* FDA, aprovou o uso clínico da cisplatina, *cis*-diaminodicloroplatina(II), para o tratamento de câncer de ovário, testículo e bexiga, até então, considerados incuráveis [10,11]. Tal aprovação revolucionou a clínica médica e proporcionou um maior interesse clínico em metalofármacos [10]. Ainda hoje, a cisplatina é um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento de diversos tumores sólidos [12,13]. Dois outros novos compostos contendo platina(II), carboplatina e oxaliplatina, foram aprovados pela FDA para uso clínico nos anos de 1989 e 2002, respectivamente [14–16]. Vários exemplares de complexos de platina, ouro, arsênio, ferro, bismuto, mercúrio, paládio e rutênio, são estudados visando o tratamento de várias doenças que abrangem as atividades antitumoral, antimicrobiana, dentre outras [3,17]. Alguns exemplos de metalofármacos utilizados na clínica médica e outros que estão na fase de ensaios clínicos são mostrados na Figura 1.

As propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos de coordenação conferem aos metalofármacos atributos únicos que muitas vezes estão diretamente relacionadas ao íon metálico [18,19]. É visto que o centro metálico proporciona ao metalofármaco uma maior variedade de estados de oxidação, geometrias de coordenação, possibilidade de diversidade de ligantes, bem como estabilidade térmica e cinética [18]. Apesar de possuir valor terapêutico conhecido e já serem utilizados na clínica médica para tratar e diagnosticar uma variedade de doenças, os metalofármacos são menos investigados em triagens pré-clínicas e, consequentemente, em ensaios clínicos, o que sugere que o

potencial dessa classe de compostos ainda não é vastamente explorado [20]. Os desafios quanto à aplicação biológica podem estar relacionados a baixa solubilidade/estabilidade em ambientes fisiológicos, falta de seletividade ou eficiência e os efeitos colaterais apresentados por alguns compostos [20].

Figura 1 - Estruturas moleculares de Complexos Metálicos Utilizados em Química Medica – Cisplatina, Carboplatina, Oxaliplatina, Auranofina, Estibogluconato de sódio; Estruturas de complexos metálicos em ensaios clínicos – NAMI-A e KP 1339.



Fonte: adaptado de [21]

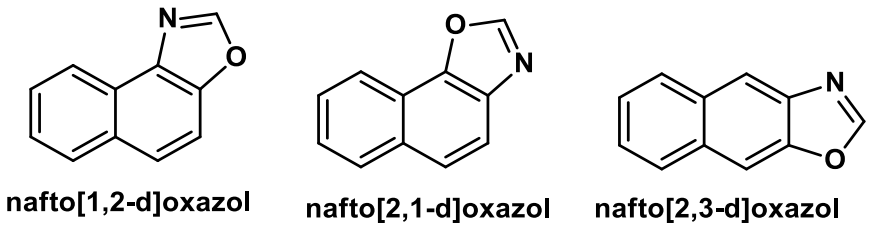
Compostos orgânicos aromáticos heterocíclicos são ligantes importantes na química de coordenação, pois podem interagir com biomoléculas alvos e se coordenar a íons metálicos [22]. Naftoxazóis são exemplos dessa classe de compostos, uma vez que são heterocíclicos planos que possuem os

heteroátomos nitrogênio e oxigênio em sua estrutura e são conhecidos por possuir várias atividades biológicas [23].

2.1 Naftoxazóis

Derivados de naftoxazol são compostos heterocíclicos aromáticos com uma fração oxazol fundida a anéis naftaleno, formando três tipos de estruturas dependendo da posição em que o grupo oxazol se conecta aos anéis naftaleno (ver Fig. 2) [24].

Figura 2 - Possibilidades de frações naftoxazol com base na posição em que o grupo oxazol se conecta aos anéis naftaleno.

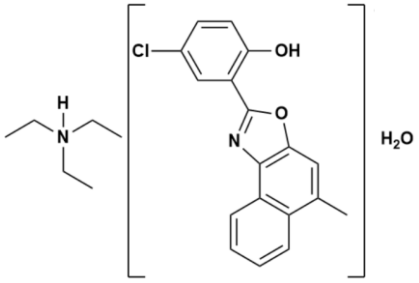
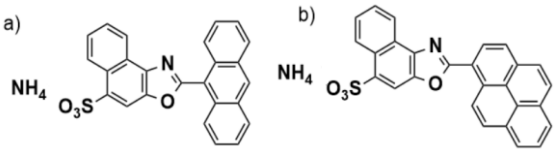
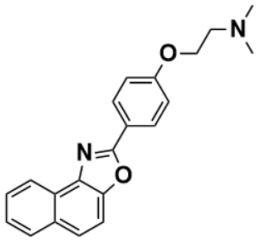
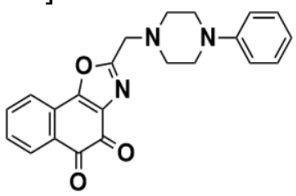
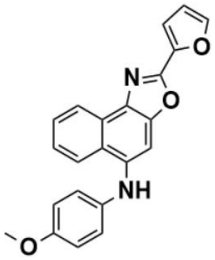


Fonte: Elaboração Própria.

Alguns compostos contendo naftoxazol exibem propriedades biológicas, incluindo atividades antibacteriana [25], antiviral [26], antifúngica [27], anti-inflamatória [28,29], antiproliferativa [29,30], antiparasitária [31], antioxidante [32] e inibidora da colinesterase [33,34]. Além disso, os derivados de naftoxazol exibem propriedades de fluorescência significativas, tornando-os adequados para uma ampla gama de aplicações [35,36], incluindo seu uso como sondas biofluorescentes [37–39].

A síntese de compostos naftoxazólicos foi descrita pela primeira vez por Fisher em 1906, ano em que obteve os produtos 2-metilnafto[1,2-*d*]oxazol e 2-metilnafto-[2,1-*d*]oxazol [40]. Desde então, várias rotas sintéticas vêm sendo desenvolvidas para obtenção de novos produtos [33]. As abordagens sintéticas mais comumente empregadas envolvem reações de condensação de o-aminonaftóis [27,34,35,37,41] ou (1,2 ou 1,4)-naftoquinonas [26,38,42–45] com aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos e derivados. Vários outros métodos para sintetizar esses compostos também foram desenvolvidos [32,45–47], incluindo abordagens fotoquímicas [28,46,48]. Alguns exemplares de compostos naftoxazólicos e suas potenciais aplicações são apresentados na Tabela 1.

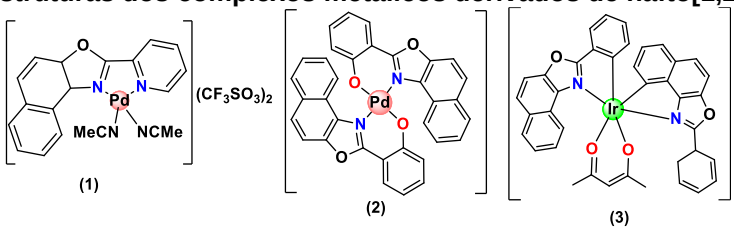
Tabela 1 - Exemplos de compostos naftoxazólicos e suas potenciais aplicações biológicas.

Composto	Aplicação
 2-(2-hidroxifenil)-nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato	Sondas fluorescentes [39]
 a) 2-(antracen-9-il)nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato de amônio b) 2-(piren-1-il)nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato de amônio	Terapia fotodinâmica [37]
 Dimetil-[2-(4-nafto[1,2-d]oxazol-2-il-fenoxi)-etil]-amina	Antibacteriano [49]
 2-[(4-Fenil-1-piperazinil)metil]naft[2,1-d]oxazol-4,5-diona	Antitumoral [42]
 2-(Furan-2-il)-N-(4-metoxifenil)nafto[1,2-d]oxazol-5-amina	Antiviral [26]

As características ópticas favoráveis dos naftoxazóis são atribuídas principalmente à conjugação do heterocíclico oxazol com anéis naftaleno, resultando em um plano rígido e conjugação estendida de elétrons π. Além disso, a presença da fração oxazol pode estabilizar certos estados eletrônicos e facilitar a emissão eficiente de luz. Como resultado, os naftoxazóis normalmente têm fluorescência com alto rendimento quântico e boa foto estabilidade e solvatocromismo pronunciado em vários solventes com polarizabilidade orientacional [37,50,51] .

A síntese de complexos de metais de transição com ligantes do tipo nafto[1,2-*d*]oxazol não tem sido amplamente relatada na literatura. Potenciais atividades catalitícas de complexos de paládio(II) com ligantes naftoxazóis foram descritas na literatura [52,53], Figura 3, (1) e (2). Em um estudo, G. Yin [54] relatou a síntese de um composto de irídio(III) ciclometalado com propriedade fosforescente, acetilacetonato-[κ^{2}O,O')bis[2-(nafto[1,2-d][1,3]oxazol-2-il)fenil-[κ^{2}C^1,N]irídio(III), Figura 3 (3).

Figura 3 - Estruturas dos complexos metálicos derivados de nafto[1,2-d]oxazois.



Fonte: Adaptado de [52–54].

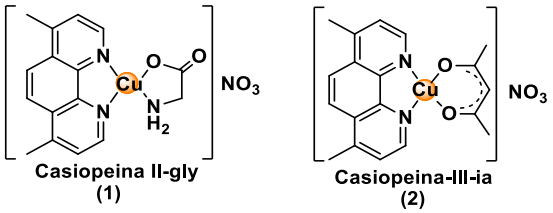
Tendo em vista que compostos do tipo nafto[1,2-d]oxazol são aromáticos heterocíclicos, compatíveis com o mecanismo de intercalação e ligação ao sulco do DNA [55], é interessante avaliar o potencial desses compostos coordenados a metais para aplicações biológicas. Muitas vezes, a coordenação metálica proporciona melhor configuração tridimensional do composto e permite maior eficácia da interação do complexo com uma biomolécula [56]. Neste contexto, alguns metais podem apresentar potencialidade de coordenar-se aos naftoxazóis ampliado o espectro de atividades biológica desses compostos.

2.2 Cobre, Cério e Zinco

O cobre é um elemento químico de transição que apresenta número atômico 29 e configuração eletrônica [Ar]$3d^9 4s^2$. Pode ser encontrado em três estados de oxidação, Cu(III), Cu(II) e Cu(I) [57]. Os estados oxidativos interferem na química de coordenação: é observado que, na forma catiônica bivalente, Cu(II), comporta-se como ácido de Lewis de fronteira e tem afinidades por bases de Lewis duras e/ou macias como O^{2-}, OH^- e S^{2-}, ao passo que na forma catiônica monovalente, Cu(I), comporta-se como ácido macio e possui maior afinidade por bases também macias como S^{2-} [58,59].

O cobre é considerado um metal traço essencial para os organismos vivos, crucial para o funcionamento de várias enzimas e proteínas associadas ao metabolismo energético, respiração e síntese do DNA [60,61]. Dado às suas características químicas e biológicas, bem como a biocompatibilidade com várias biomoléculas, complexos de cobre(II) são amplamente estudados para aplicações biológicas [60,62]. Como exemplos do potencial dos complexos de cobre(II) para aplicações biológicas, temos os compostos Casiopeina III-ia (1) e Casiopeina II Gly (2), Figura 4, em fase de ensaios clínicos para o tratamento de leucemia [62].

Figura 4 - Estruturas químicas de Casiopeina II-gly (1) e Casiopeina-III-ia (2).



Fonte: Adaptado de [62,63].

A toxicidade do cobre(II) às células tumorais pode ser atribuída à capacidade dos íons cuproso, Cu^+, e cúprico, Cu^{2+}, de participarem da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) na presença de agentes redutores biológicos, como enzimas superóxidos ($^{\cdot}O_2^-$) ou glutationa. O cobre(II) pode ser reduzido a cobre(I), e este pode catalisar a reação de Haber-Weiss, gerando o radical superóxido ($O_2^{\bullet}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila

($OH^{\bullet -}$). Essas espécies, ao interagirem com o DNA das células tumorais, promovem danos oxidativos, interrompem o processo de replicação e causam a morte celular [64,65].

A interação do cobre com o DNA tem sido objeto de estudo há muitos anos [66]. O cobre na forma catiônica bivalente é um dos íons metálicos que possui maior afinidade com o DNA, pode coordenar-se covalentemente ao grupo fosfato e às nucleobases, principalmente guanina-citosina. Quando bloqueado, ou seja, ligado a ligantes pouco lábeis, pode interagir com o DNA também por meio de interações não-covalentes, como interação nos sulcos e de empilhamento π–π [67].

O zinco é um elemento químico de transição que apresenta número atômico 30 e configuração eletrônica $[Ar]3d^{10}4s^2$. É o segundo metal traço mais abundante no corpo humano, sendo o principal constituinte de diversas enzimas que desempenham um papel estrutural e catalítico [68]. Na forma catiônica bivalente, possui o orbital d totalmente preenchido, portanto, não participa de reações redox, sendo assim, um íon estável em meio biológico [69]. Pode estabilizar diferentes geometrias de coordenação e é suscetível à troca rápida de ligante [70].

Os complexos de zinco são atraentes principalmente porque o zinco(II) é significativamente não tóxico em doses mais altas em comparação com outros metais (Fe, Cu, Hg, etc.) [69]. Além disso, complexos de zinco, por sofrerem rápida troca de ligantes, são capazes de promover ativação de ácido de Lewis e podem desempenhar um papel na catálise de reações hidrolíticas, como hidrólise e clivagem de DNA, exercendo assim uma atividade anticâncer [71]. Ademais, complexos de zinco são estudados como potenciais agentes fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica [72].

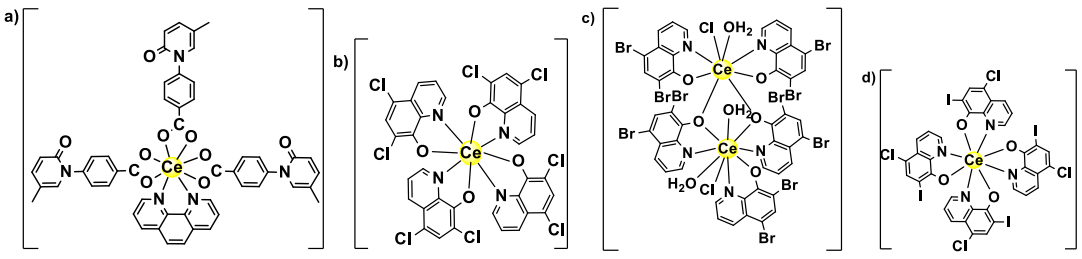
O cério é o elemento mais abundante na família dos lantanídeos, apresenta número atômico 58 e no seu estado elementar, configuração eletrônica $[Xe]4f^1\ 5d^1\ 6s^2$ [57]. Uma vez que é um elemento do bloco f, exibe propriedades químicas e físicas que os diferenciam dos metais do bloco d, dentre as quais pode-se citar maior número de coordenação (geralmente 6 – 14), maior reatividade, maiores raios atômico e iônico. Sua geometria de coordenação é

determinada por fatores estéricos dos ligantes e formam complexos "iônicos" lábeis, ou seja, que sofrem troca fácil de ligante [73,74].

A configuração eletrônica do cério é caracterizada pela presença de estados eletrônicos concorrentes de 4f e 5d, energeticamente semelhantes mas diferentes em relação raio atômico [73,75]. Essa particularidade, permite ao cério formar composto com estados de oxidação +3 e +4, assim como uma variedade de compostos de coordenação [75,76]. De acordo com a teoria sobre ácidos duros e macios, HSAB, os íons Ce^{3+} são categorizados como ácidos duros, que se coordenam com bases duras tais como doadores altamente eletronegativos como oxigênio ou nitrogênio [59].

A aplicabilidade dos compostos de cério abrange diversas áreas, incluindo catalisadores, prótons condutores, eletrólitos sólidos, dentre outros [75]. No meio biológico, alguns compostos contendo cério são conhecidos pelas suas propriedades terapêuticas, como oxalato de cério(III), agente antiemético [77], e o nitrato de cério(III), utilizado no tratamento de queimaduras [78]. Nas últimas décadas, vários complexos de lantanídeos foram sintetizados e suas potenciais atividades biológicas foram relatadas. Neste contexto, complexos de cério(III) com cumarina foi sintetizado e sua citotoxicidade foi avaliada [76]. Em um estudo publicado por Lu e colaboradores [79], um nanocomposto fluorescente de pirfenidona-cério(III) foi relatado por desempenhar um papel duplo no sinergismo entre a proteção radiológica e a terapia contra o câncer, Figura 5 a. Em outro estudo, compostos de cério(III) derivados de 5,7-dihalo-8-quinolinolato, demonstraram atividade antitumoral significativamente superior à cisplatina, Figura 5 b-d.

Figura 5 - a) Estrutura do composto de cério(III) derivado de pirfedona [79]. b – d) compostos de cério(III) derivados de ,7-dihalo-8-quinolinolato.



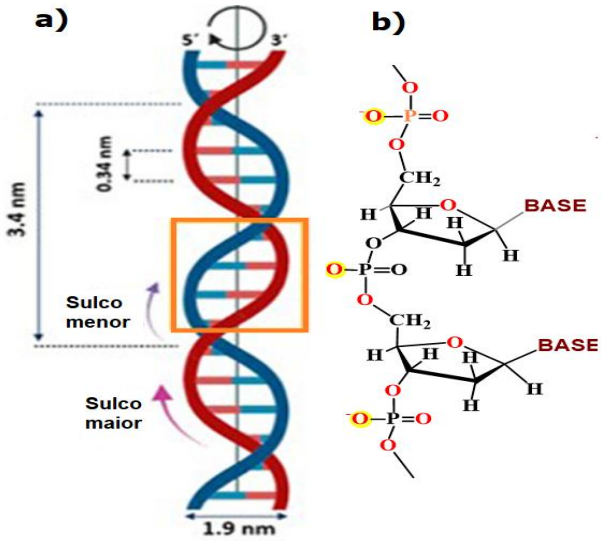
Fonte: Adaptado de [80].

2.3 Interação de complexos metálicos com o DNA

Ácido desoxirribonucleico, DNA, é a molécula essencial para todos os processos biológicos, responsável por carregar os códigos de informações necessárias para a síntese proteica e controlar tanto a estrutura como a função de uma célula [81].

Em condições fisiológicas, a forma β-DNA é a mais abundante. Nesta conformação, a estrutura é estabilizada através das ligações de hidrogênio entre as nucleobases das fitas polinucleotídicas complementares (adenina interage com timina e citosina com a guanidina) e interação de empilhamento π–π entre anéis aromáticos de bases adjacentes na mesma fita, com elétrons π deslocalizados [82]. Como mostra a Figura 6, a formação da dupla hélice resulta na presença de um sulco maior que fornece sítio de ligação para moléculas maiores como proteínas e de um sulco menor, que fornece sítio para a ligação de moléculas menores. As extremidades 3' e 5' das duas fitas estão alinhadas antiparalelas com as bases nitrogenadas complementares entre si, o esqueleto de açúcar-fosfato polianiônico hidrofílico está do lado de fora da dupla hélice, voltado para o ambiente aquoso circundante. A forma β-DNA tem 10 pares de base por volta, uma torção de hélice de 36,0°, uma elevação por par de base de 0,34 nm e um diâmetro de hélice de 1,9 nm [83,84].

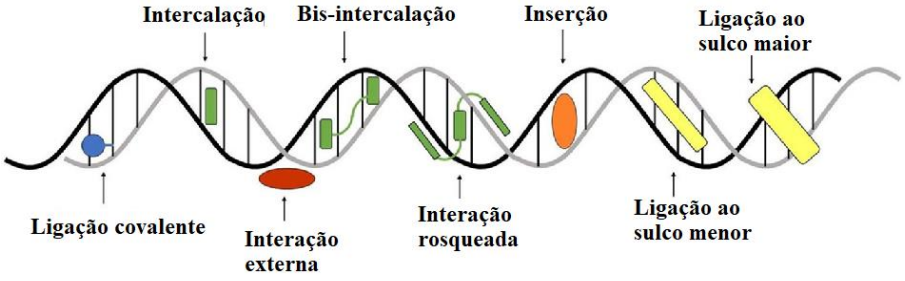
Figura 6 - a) Estrutura do DNA em dupla hélice.
b) o esqueleto de açúcar-fosfato polianiônico hidrofílico.



Fonte: Adaptado de: [83,84].

As interações entre os compostos de coordenação e o DNA são de dois tipos: interação covalente e interação não covalente. No modo de interação covalente, a ligação coordenada é formada entre o íon metálico e os átomos doadores das bases nitrogenadas ou do esqueleto de fosfato do DNA. As interações não covalentes incluem estabelecimento de interações do tipo empilhamento π–π devido a intercalação ou inserção do complexo entre os pares de base, atração eletrostática entre o esqueleto aniônico açúcar-fosfato e o complexo e ligação do complexo ao sulco [84,85]. A Figura 7 mostra a representação esquemática dos vários modos de ligação entre os complexos metálicos e o DNA.

Figura 7 - Representação esquemática de vários modos de ligação ao DNA de complexos metálicos.

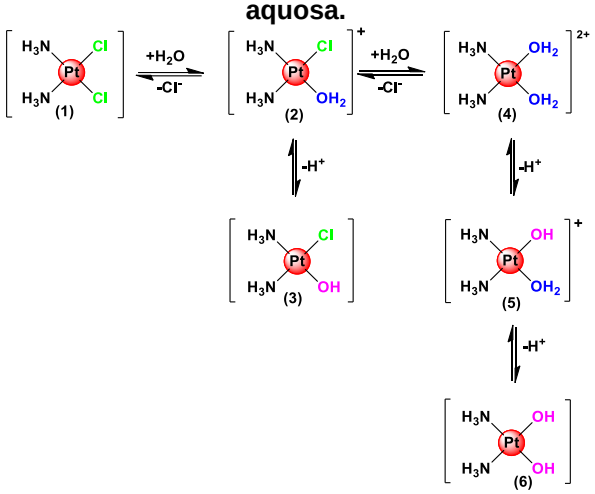


Fonte: **Adaptado de [84].**

2.3.1 Interação Covalente

Compostos de platina utilizados na clínica médica, *cisplatina, carboplatina* e *oxaliplatina*, possuem atividade anticancerígena relacionada à capacidade desses complexos de formar adutos com o DNA [86]. Nesse sentido, o mecanismo de ação da cisplatina pode ser utilizado para exemplificar essa interação [21,87]. A *cisplatina* na forma neutra, não possui afinidade com biomoléculas, entretanto, após entrar na célula sofre aquação e, devido à menor concentração de íons cloreto no citosol em comparação ao meio extracelular, ocorre a substituição dos ligantes cloretos pelos ligantes de água, ocasionando a formação de *cis*-$[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$ e *cis* -$[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$. Os ligantes cloretos também podem ser substituídos por hidroxo, gerando os produtos *cis*-$[Pt(NH_3)_2Cl(OH)]$ (3) e *cis*-$[Pt(NH_3)_2(OH)_2]$ (6) [88]. A Figura 8 mostra as espécies formadas após aquação.

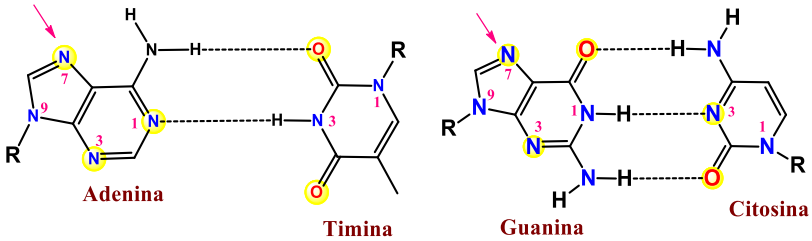
Figura 8 - Estruturas e equilíbrios de espécies derivadas da cisplatina em solução aquosa.



Fonte: Adaptado de [89].

Considerando que a água é um melhor grupo abandonador do que o cloreto, as espécies catiônicas são mais reativas e podem interagir com várias biomoléculas como proteínas e fosfolipídios de membrana, entretanto, a reconhecida atividade antitumoral deriva da capacidade de ligar-se ao DNA preferencialmente na posição N7 das bases adenina e guanina. As ligações covalentes coordenadas são formadas quando ocorre a substituição da água por nitrogênios das bases purinas. Os principais adutos cisplatina-DNA gerados são as ligações cruzadas 1,2-intrafitas ou 1,3-interfitas [21,84,89]. A maior afinidade dos centros metálicos ao N7 do anel imidazólico das purinas, Figura 9, é atribuído à maior densidade eletrônica e menor impedimento estérico, considerando que estão expostos no sulco maior da dupla hélice e não estão envolvidos na ligação de hidrogênio do par de bases [84,90].

Figura 9 – Representação da ligação de hidrogênio entre os pares de bases nitrogenadas do DNA. As setas indicam principais locais de coordenação da cisplatina ao DNA. Átomos de oxigênio em destaque são os possíveis sítios de coordenação ao DNA.



Fonte: Adaptado de: [91]

A ligação covalente da cisplatina ao DNA, provoca uma torção da dupla hélice que, por fim, leva à inibição da replicação e transcrição do DNA e resulta na morte celular [92]. O reparo aprimorado de adutos de cisplatina -DNA é um dos mecanismos de resistência à cisplatina, que é, juntamente com efeitos colaterais severos, como neurotoxicidade, ototoxicidade, nefrotoxicidade e vômitos, uma grande limitação do uso clínico da cisplatina e seus derivados carboplatina e oxaliplatina [56].

Além dos compostos de platina já utilizados na clínica médica, outros metalofármacos que entraram em fase clínica, tem sua atividade antitumoral atribuída à coordenação do centro metálico aos átomos doadores do DNA. Um dos exemplos é o NAMI-A [H_2Im][*trans* -$RuCl_4$(DMSO-S)(Him)] (Figura 1), primeiro composto de rutênio a entrar na fase de ensaio clínico. Embora possua uma ampla gama de alvos biomoleculares, foi comprovado que se liga ao DNA de forma rápida e seletiva e também forma adutos intrafita bifuncionais no DNA [84]. O NAMI-A foi considerado seletivo contra metástases de câncer, no entanto, mostrou-se ineficaz na redução do tamanho de tumores primários [56].

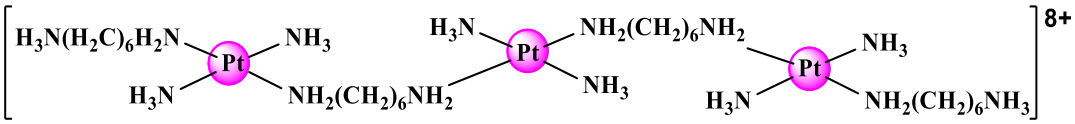
A ligação covalente dos metalofármacos ao DNA, induz graves distorções na sua estrutura e provoca a morte celular. Apesar da conhecida citotoxidade contra células tumorais, também provoca inúmeros efeitos colaterais, bem como resistência contra alguns tipos de tumores. Sendo assim, em busca de combater esse problema, muitos pesquisadores têm se dedicado na síntese de novos compostos que possam interagir preferencialmente com o DNA por meio de ligação não covalente [56,93].

2.3.2 Interações Não-Covalentes

Complexos metálicos podem interagir com o DNA de modo não covalente com o grupo fosfato através de interações eletrostáticas e ligação grampo fosfato. As interações eletrostáticas representam o modo mais fraco de interação e não promovem mudanças significativas na estrutura do DNA, pois são baseadas principalmente nas interações entre íons metálicos carregados positivamente e um esqueleto de fosfato carregado negativamente. A interação grampo-fosfato, é estabelecida através da ligação de hidrogênio entre o ligante

e o oxigênio do grupo fosfato [84,94]. Qu e colaboradores [95] relataram a interação grampo-fosfato no complexo Triplatina NC ([{trans-Pt(NH_3)$_2$(NH_2(CH_2)$_6$(NH_3^+)}2-μ-{transPt(NH3)$_2$(NH_2(CH_2)$_6$$NH_2$)$_2$}]($NO_3$)$_8^+$), Figura 10.

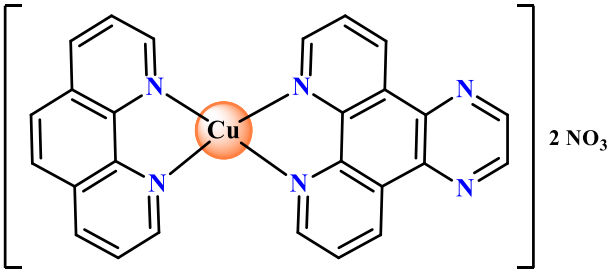
Figura 10 - Estrutura do cátion complexo presente no composto Triplatina NC.



Fonte: Adaptado de: [95]

A ligação ao sulco compreende a associação da molécula nos sulcos maiores ou menores do DNA em decorrência das ligações de hidrogênio e empilhamento π-π [84,94]. A intercalação é um tipo característico de ligação de compostos aromáticos planos, os quais são inseridos entre os pares de bases do DNA e interagem com as nucleobases por meio de empilhamento π-π, provocando uma distorção estrutural no esqueleto açúcar-fosfato e um desenrolamento da dupla hélice[94,96]. Complexos metálicos que interagem com o DNA por meio da intercalação, são classificados como metalointercaladores[89]. O complexo [Cu(phen)(dppz)](NO_3)$_2$, (Figura 11), em que dppz = dipiridofenazina, foi relatado por interagir de modo intercalativo ao DNA, tendo excelente atividade *in vitro* para a linhagem celular de carcinoma ovariano humano, SKOV3, resistente à cisplatina [97].

Figura 11 - Estrutura molecular do composto [Cu(phen)(dppz)](NO_3)$_2$.



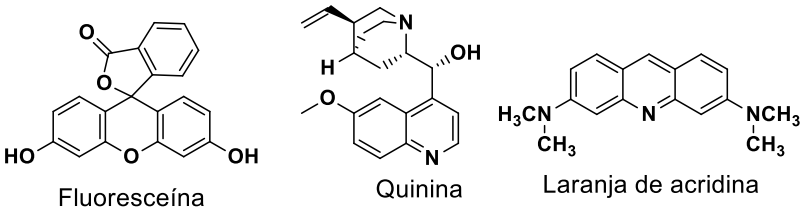
[Cu(phen)(dppz)](NO_3)$_2$
dppz = dipiridofenazina

Fonte: Adapatado de [97].

2.4 Estudos Fotoquímicos

Luminescência é a emissão de luz de qualquer substância decorrente dos estados eletronicamente excitados. É formalmente dividida em duas categorias: fluorescência e fosforescência. A fluorescência ocorre em estado singleto excitado, em que o elétron no orbital excitado é pareado (por spin oposto) ao segundo elétron no orbital do estado fundamental. Consequentemente, o retorno ao estado fundamental é permitido pelo spin e ocorre rapidamente pela emissão de um fóton. As taxas de emissão de fluorescência são tipicamente 10^8 s^{-1}, de modo que uma vida útil típica de fluorescência é próxima a 10 ns (10×10^{-9} s). A fluorescência comumente ocorre a partir de moléculas aromáticas [98]. Algumas substâncias fluorescentes típicas (fluoróforos) são mostradas na Figura 12.

Figura 12 - Estruturas de algumas substâncias fluorescentes



Fonte: Adaptado de [98].

A fosforescência é a emissão de luz de estados excitados tripletos, nos quais o elétron no orbital excitado tem a mesma orientação de spin que o elétron do estado fundamental. Desta forma, transições para o estado fundamental são proibidas e as taxas de emissão são lentas, na faixa de 10^3 a 10^0 s^{-1}, de modo que os tempos de vida da fosforescência são tipicamente de milissegundos a segundos [98].

A capacidade fluorescente de um composto, bem como demais estudos fotofísicos são relevantes e aplicáveis em diversas áreas, como diagnósticos médicos, biotecnologia, farmacologia, sequenciamento de DNA, dentre outros [99,100]. Nesse sentido, sensores e agentes de imagem baseados em fluorescência são vastamente explorados [101,102].

O processo de transferência intramolecular de prótons em estado Excitado, ESIPT, pode ser definido como um mecanismo de fluorescência que

envolve a transferência de um próton dentro de uma molécula após excitação no estado excitado [103]. Em geral, moléculas podem exibir fluorescência ESIPT se suas estruturas incorporarem uma interação de ligação de hidrogênio intramolecular entre um doador de ligação de hidrogênio (–OH e NH_2) e um aceitador de ligação de hidrogênio (=N– e C =O) [104].

No processo fotoquímico ESIPT, a fotoexcitação leva a uma mudança na densidade de elétrons que facilita a migração de prótons de um átomo doador, para um átomo aceitador próximo [98,105].

3 OBJETIVOS

Sintetizar, caracterizar e estudar as propriedades fotoquímicas e biológicas de ligantes inéditos do tipo nafto[1,2-*d*]oxazóis e de seus complexos com os centros metálicos Cu^{2+}, Zn^{2+} e Ce^{3+}.

Mais especificamente, pretende-se:

Preparar e caracterizar três novos ligantes do tipo nafto[1,2-*d*]oxazol, através da reação de condensação entre o ácido-1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico com benzaldeídos de interesse (**L1**, **L2** e **L3**).

Sintetizar e caracterizar físico-quimicamente cinco novos complexos metálicos, sendo um de Cu^{2+} (**1**), dois de Ce^{3+} (**2** e **3**) e dois de Zn^{2+} (**4** e **5**) com os ligantes preparados.

Estudar as propriedades fluorescentes dos ligantes e complexos obtidos em diversos solventes.

Analisar o efeito citotóxico dos ligantes e do complexo de Cu^{2+} em células tumorais (K562).

Estudar a interação dos complexos de Zn^{2+} com a molécula do DNA empregando titulação espectrofotométrica, medidas de viscosidade e espectroscopia de fluorescência (método de Job).

.

CAPÍTULO 1 – PARTE EXPERIMENTAL: MATERIAIS, INSTRUMENTOS, MÉTODOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAI

1 MATERIAIS

1.1 Reagentes e solventes

Tabela 2 - Algumas propriedades e dados de reagentes e solventes utilizados

Nome do reagente e/ou solvente	Fórmula química (MM)	Marca
1,10-fenantrolina monohidratada	$C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$ (198,24 g/mol)	Vetec
2-hidroxibenzaldeído	$C_7H_6O_2$ (122,12 g/mol)	Sigma Aldrich
2-piridinacarboxaldeído	C_6H_5NO (78,13 g/mol)	Sigma Aldrich
2-tiofenocarboxaldeído	C_5H_4OS (112,15 g/mol)	Sigma Aldrich
Acetona	CH_3COCH_3 (58,08 g/mol)	Sigma Aldrich
Ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico	$C_{10}H_9NO_4S$ (239,12 g/mol)	Sigma Aldrich
Cloreto de cobre(II) dihidratado	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (170,48 g/mol)	Sigma Aldrich
Cloreto de zinco	$ZnCl_2$ (136,48 g/mol)	F.Maia
Diclorometano	CH_2Cl_2 (84,93 g/mol)	Sigma Aldrich
Dimetilformamida	C_3H_7NO (73,09 g/mol)	Merck
Dimetilsulfóxido	C_2H_6OS (78,13 g/mol)	Sigma Aldrich
EDTA	$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$ (372.24 g/mol)	Merck
Etanol	C_2H_6O (46,07 g/mol)	MH3 Industrial
Hepes	$C_8H_{18}N_2O_4S$ (238,30 /mol	Sigma Aldrich

Nome do reagente e/ou solvente	Fórmula química (MM)	Marca
Hidróxido de sódio	$NaOH$ (40,00 g/mol)	Sigma Aldrich
Metanol	CH_3OH (32,04 g/mol)	Merck
Nitrato de cério hexahidratado	$Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (434,23 g/mol)	Merck
Perclorato de cobre(II) hexahidratado	$CuO_8Cl_2 \cdot 6H_2O$ (370,53 g/mol)	Sigma Aldrich
Tetrahidrofurano	C_4H_8O (72,11 g/mol)	Merck
Trietilamina	$C_6H_{15}N$ (101,19 g/mol)	Vetec

2 INSTRUMENTOS E MÉTODOS

2.1 Análise Elementar – CHN

As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Laboratório de Análise Elementar, na UFMG em um equipamento de Análise Térmica Diferencial e Elementar CHN 2400 Perkin- Elmer.

2.2 Absorção Atômica

Soluções metálicas foram previamente preparadas nas instalações do CEFET-MG *campus* Gameleira a partir da dissolução de 5 mg de amostra em 5 mL de ácido nítrico 70%. Posteriormente, essas soluções foram encaminhadas para o Laboratório de Espectrometria de Absorção Atômica, na UFMG. Os teores de cobre(II) e zinco(II) foram determinados com o auxílio do espectrofotômetro de absorção atômica Hitachi - modelo Z8200.

.

2.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 400 cm^{-1}, 64 scans, em um Espectrômetro IR Prestige 21 Shimadzu com ATR no CEFET-MG *campus* Gameleira .

2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600i nas instalações do CEFET-MG *campus* Gameleira. As análises foram realizadas em solução de DMSO ($1{,}5 \times 10^{-5}$ M) e HEPES ($1{,}0 \times 10^{-5}$ M), em cubetas de quartzo com 10 centímetro de caminho óptico.

A relação entre a luz absorvida e as propriedades do material pode ser avaliada a partir da Lei de Lambert-Beer [106], Equação 1.

$$A = \varepsilon bc \qquad \textbf{Equação 1}$$

Onde A é a absorvância do analito na solução, ε é a absortividade molar do analito, b é a distância percorrida pela luz na solução (caminho ótico) e c é a concentração molar do analito [106].

2.5 Espectroscopia de reflectância difusa na região do UV-Vis

O espectro de reflectância difusa (UV-Vis no estado sólido) foi obtido no mesmo equipamento foi registrado no intervalo espectral de 190 a 800 nm no espectrofotômetro Shimadzu UV-2600i utilizando uma esfera integradora nas instalações do CEFET-MG *campus* Gameleira. A amostra sólida foi distribuída homogeneamente sobre o padrão de $BaSO_4$. O padrão $BaSO_4$ também foi colocado em outro porta-amostra de mesma geometria, entretanto na posição de referência.

2.6 Espectrometria de Massas – ESI

Os espectros de massas foram feitos no modo positivo a 180°C a partir de soluções MeOH dos compostos. As amostras foram injetadas no aparelho por infusão direta. Os espectros de massas dos compostos foram adquiridos no equipamento MicroTOF lc Bruker Daltonics da Central Analítica do Instituto de Química da USP.

2.6.1 Distribuição Isotópica

Os valores teóricos da distribuição isotópica dos compostos foram calculados com o auxílio do programa desenvolvido pela *Scientific Instrument Services* como parte da M*ass Spec Tools Collection* (Coleção de ferramentas de especificação de massa) desenvolvido por John J. Manura e David J. Manura,© 1996-2016, Scientific Instrument Services.

2.7 Ressonância Magnética Nuclear – RMN de ^{1}H e RMN ^{13}C

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução – LAREMAR, nas instalações da UFMG. O equipamento utilizado foi um espectrômetro de RMN Bruker Advance DRX 400 com frequência de 400 MHz. As amostras foram solubilizadas em 0,7 mL do solvente deuterado adequado e acondicionadas em tubo de 5 mm.

2.8 Análise Condutimétrica

A condutividade molar dos compostos foi obtida com o auxílio de um condutivímetro da marca Digimed DM-32 usando uma constante de célula de

0,81 cm^{-1}. Foram feitas soluções de 1,0 $\times 10^{-3}$ mol/L dos compostos em DMSO (Λ_M= 3,06 µS/cm). As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução de padrão condutimétrico à temperatura ambiente.

Para avaliação dos dados obtidos, foram utilizadas as referências propostas por Geary [51], em sua pesquisa, o autor buscou estabelecer intervalos de referência aceitáveis para os tipos de eletrólitos encontrados nos solventes comuns para a caracterização de compostos de coordenação. Para o dimetilsulfóxido, na concentração de 1,0 $\times 10^{-3}$ mol L^{-1}, complexos que apresentam valores de condutividade na faixa de 50 – 70 Ω^{-1} cm^{-1} mol $^{-1}$, comportam-se como eletrólito tipo 1:1.

2.9 Medições de pH

Todas as medições de pH foram realizadas usando o pHmetro digital microprocessador Marte científica modelo One Sense® pH2500 com eletrodo de vidro ME-010 Marte. As amostras foram agitadas magneticamente. Antes e depois de cada titulação, o microeletrodo foi enxaguado com água destilada e seco com papel.

2.10 Difração de Raios X de Monocristal

A determinação da estrutura cristalina descrita neste trabalho foi realizada pelo professor Willian Xerxes Coelho Oliveira, do Departamento de Química da UFMG. Nas medidas de difração utilizou-se os difratômetros Synergy (Rigaku) e Gemini (Rigaku-Oxford) situado no Laboratório de Cristalografia (LabCri) do Departamento de Física da UFMG, em comprimento de onda Cu-Kα (1,5418 Å) e em diferentes temperaturas, indicada a cada estrutura apresentada.

2.11 Fluorescência

Os espectros de fluorescência foram medidos em temperatura ambiente (25 ºC) em solução de diferentes solventes na faixa de concentração (1 $\times 10^{-4}$ a 1 $\times$ 10^{-3} mol L^{-1}) no espectrofotômetro Cary Eclipse (Varian) no Laboratório de Espectroscopia UV-VIS multiusuário do Departamento de Química da UFMG.

3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Determinação do pKa do grupo fenólico

A constante de dissociação do ligante **L1** foi calculada através da titulação espectrofotométrica, realizada com o auxílio de um titulador automático. Uma solução aquosa do ligante **L1** na concentração de $1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} foi titulada com solução de ácido clorídrico (1×10^{-4} mol L^{-1}) até atingir o pH 3. Em pH superior a três, a solução foi titulada com solução de hidróxido de sódio (1×10^{-4} mol L^{-1}) até atingir pH 11,05. As alterações espectrais foram monitoradas em comprimentos de onda na faixa de 200 – 500 nm a cada variação de uma unidade de pH na faixa de 3 a 11.

O valor do pKa pode ser obtido através da equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 2), que relaciona pH e pKa às concentrações de equilíbrio de ácido dissociado [A^-] e ácido não dissociado [HA] respectivamente [107].

$$pH = pk_a + \log(\frac{[A^-]}{[HA]}) \quad \textbf{Equação 2}$$

3.2 Espectroscopia de Fluorescência

3.2.1 Rendimentos Quânticos dos Ligantes

Para obtenção dos rendimentos quânticos dos compostos, prepararam-se soluções aquosas dos ligantes em absorvâncias que variavam de 0,02 a 0,10 no comprimento de onda de 350 nm. As medidas de absorvância foram realizadas no espectrofotômetro Shimadzu UV-2600i nas instalações do CEFET-MG *campus* Gameleira. Em seguida, as amostras foram analisadas no espectrofotômetro Cary Eclipse (Varian), em temperatura ambiente, no Laboratório de Espectroscopia UV-vis multiusuário do Departamento de Química da UFMG e para cada amostra integrada a área da curva entre 200 e 550 nm. Foram feitas curvas de intensidade integrada de fluorescência em função da absorvância em 350 nm para as amostras dos ligantes e da referência sulfato de quinino em solução 0,1 mol L^{-1} de H_2SO_4. As soluções e espectros de fluorescência para o sulfato de quinino foram obtidas previamente pelo grupo do Prof. Willian Xerxes Coelho Oliveira e para garantir reprodutibilidade uma delas

foi reanalisada e a integração coincidente com o obtido anteriormente, garantido a confiabilidade dos resultados dos cálculos de rendimento quântico relativo. A partir das inclinações das curvas e do rendimento quântico da referência (0,55) [108].

O cálculo de rendimento quântico é feito a partir da Equação 3

$$\Phi_{amostra} = \Phi_{ref} \frac{A_{amostra}}{A_{ref}} \frac{\eta^2_{amostra}}{\eta^2_{ref}} \quad \textbf{Equação 3}$$

onde, Φ significa redimento quântico, A é a inclinação das curvas de integração da curva de fluorescência em função da absorvância e η é o índice de refração dos solventes utilizados no preparo das amostras ou da referência.

Todas as medições foram realizadas seguindo os mesmos parâmetros (comprimento de onda 350 mm; largura das janelas: emissão 2,5 nm e excitação 5,0 nm).

3.2.2 Titulação Fluorimétrica

A seletividade do ligante **L1** a diversos íons metálicos foi analisada através da adição de Ce^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Pb^{2+}, Fe^{3+}, Li^{+}, Na^{+}, Zn^{2+}, Ba^{2+}, Bi^{2+}, Fe^{2+}, Ga^{2+}, Mg^{2+} e Ru^{3+}(1×10^{-4} mol L^{-1}) ao ligante **L1** (1×10^{-5} mol L^{-1}) em solução tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). Para melhor compreensão da interação de **L1** com Zn^{2+}, fez-se a titulação fluorimétrica, onde a intensidade de fluorescência de **L1** foi observada como uma função crescente da concentração de Zn^{2+}.

O limite de detecção, LOD, (Equação 4) foi calculado a partir do ajuste linear do gráfico de concentração de Zn^{2+} *versus* intensidade de fluorescência.

$$\text{LOD} = \left(\frac{3 \times desvio\ padrão\ do\ intercepto}{inclinação\ do\ intercepeto}\right) \quad \textbf{Equação 4}$$

Para analisar a interferência de outros íons metálicos no sistema **L1**-Zn^{2+}, fez-se um estudo competitivo para **L1** (1×10^{-4} mol L^{-1}) na presença de Zn^{2+} (1×10^{-3} mol L^{-1}) adicionando-se íons metálicos interferentes, como Ce^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Pb^{2+}, Fe^{3+}, Li^{+}, Na^{+}, Ba^{2+}, Bi^{2+}, Fe^{2+}, Ga^{2+}, Mg^{2+} e Ru^{3+} (1×10^{-3} mol L^{-1}).

Para avaliar a reversibilidade da sonda **L1**, fez-se o estudo da adição de

ácido etilenodiamino tetra-acético, EDTA (1×10^{-3} mol L^{-1}), à mistura da sonda Zn^{2+}-**L1** (1×10^{-4} mol L^{-1}).

3.3 Estudos de ligação ao DNA

Preparou-se uma solução de DNA de timo de bezerro (CT-DNA) em tampão HEPES pH 7,2, cuja concentração foi determinada por espectroscopia na região do UV-Visível com o uso da Lei de Lambert-Beer para a realização dos cálculos. Sabendo-se que a absortividade molar (ε) do CT-DNA em λ de 260 nm é igual a 6600 M^{-1} cm^{-1} [81].

Foram preparadas soluções dos ligantes e dos complexos em tampão HEPES pH 7,2 nas concentrações de $1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}, as concentrações de CT-DNA adicionadas às soluções dos complexos variaram de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}.

3.3.1 Determinação da constante de ligação por espectroscopia de absorção eletrônica na região UV-Vis

Os experimentos de titulação por espectroscopia eletrônica na região UV-VIS foram realizados em cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico com concentrações dos compostos de $1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} e de CT-DNA com concentração variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em solução tampão HEPES pH 7,2 e temperatura ambiente. Volumes iguais de CT-DNA foram adicionados aos compostos e a uma solução de referência para eliminar a absorvância do próprio CT-DNA. A fim de garantir o equílibrio no meio reacional, após adição de volumes de CT-DNA as amostras foram homogeneizadas por 2 minutos antes da leitura do espectro.

As constantes de ligação intrínseca (K_b em M^{-1}) foram calculadas a partir do monitoramento das mudanças de absorvância em comprimentos de onda específicos, em torno de 340 nm para ligantes e complexos. Para estes cálculos, foi empregada a Equação de Wolfe-Shimmer [109] (Equação 5).

$$\frac{[DNA]}{|\varepsilon_a - \varepsilon_f|} = \frac{[DNA]}{|\varepsilon_b - \varepsilon_f|} + \frac{1}{K_b\,(|\varepsilon_b - \varepsilon_f|)}$$ **Equação**

5

onde, o valor de K_b é determinado pela razão entre a inclinação e o intercepto da curva [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA], em que [DNA] é a concentração de DNA em pares de base, ε_a é a razão da absorvância / [complexo], ε_f é o coeficiente de extinção do ligante livre, e ε_b representa o coeficiente de extinção do complexo totalmente ligado. O efeito de diluição não é considerado tendo em vista que a variável ε_a permite considerar a concentração do complexo após cada cada adição de DNA [81].

Esse método de titulação com o DNA fornece principalmente informações sobre a força de associação do composto de interesse com o DNA. A ordem de magnitude dos valores de K_b pode trazer informações sobre o tipo de interação do composto estudado com o DNA. Valores de K_b variando de 10^6 e 10^7 M^{-1} são típicos de compostos intercalantes ao DNA que, geralmente, causam efeito hipocrômico e desvio para o vermelho devido à forte interação de empilhamento π–π entre o cromóforo aromático do composto e os pares de bases do DNA [97]. Enquanto que valores de K_b variando entre 10^2 e 10^5 M^{-1} devem-se a compostos que interagem com a molécula de DNA por ligação eletrostática ou se ligam ao sulco ao longo da parte externa da hélice do DNA [110,111] .

3.3.2 Medições de Viscosidade

As medições de viscosidade foram realizadas usando um viscosímetro Ostwald Fensk em temperatura ambiente. Soluções de DNA e compostos foram preparadas em tampão HEPES (HEPES: concentração 20 mmol L^{-1}, força iônica NaCl 1 mmol L^{-1}, pH 7,2). A concentração de DNA foi mantida constante em 1×10^{-4} mol L^{-1}, enquanto as soluções de ligantes e complexos variaram de 0 a $1,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1}.O tempo de fluxo de cada amostra foi medido pelo menos cinco vezes através de um crônometro digital e um tempo médio de fluxo foi calculado. Com os dados obtidos, construiu-se um gráfico de $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ versus [complexo]/[DNA], em que η e η_0 são as viscosidades específicas do CT-DNA na presença e ausência dos complexos, respectivamente [112].

3.3.3 Luminescência e estudo da variação contínua

Os espectros de fluorescência foram obtidos usando o espectrofotômetro Cary Eclipse (Varian) em temperatura ambiente na faixa de 300 a 700 nm com comprimento de onda de excitação de 340 nm em solução tampão HEPES (HEPES: concentração 20 mmol L^{-1}, força iônica NaCl 1 mmol L^{-1}, pH 7,2).

A estequiometria de ligação dos complexos de zinco ao CT-DNA foi obtida através do método de variação contínua, segundo estudo relatado por Wang e colaboradores[113]. As concentrações dos compostos e CT-DNA foram variadas enquanto a soma das concentrações dos reagentes foi mantida constante em 50 µM (em termos de pares de bases para o CT-DNA). Nas soluções das amostras, as frações molares dos compostos variaram de 0 a 1,0 com incrementos de 0,1 (Tabela 3). A intensidade na fluorescência foi plotada em relação à fração molar χ do composto para gerar um gráfico de Job. A análise de regressão linear dos dados foi realizada com auxílio do software Origin 8.5.

Tabela 3 –Variações molares dos compostos pelo Método da Variação Contínua.

Fração molar (χ)	Complexo (1×10^{-6} mol L^{-1})	DNA (1×10^{-6} mol L^{-1})
1,0	50×10^{-6} L	0×10^{-6} L
0,9	45×10^{-6} L	05×10^{-6} L
0,8	40×10^{-6} L	10×10^{-6} L
0,7	35×10^{-6} L	15×10^{-6} L
0,6	30×10^{-6} L	20×10^{-6} L
0,5	25×10^{-6} L	25×10^{-6} L
0,4	20×10^{-6} L	30×10^{-6} L
0,3	15×10^{-6} L	35×10^{-6} L
0,2	10×10^{-6} L	40×10^{-6} L
0,1	05×10^{-6} L	45×10^{-6} L
0	0×10^{-6} L	50×10^{-6} L

3.4 Testes de citotoxicidade em células tumorais

Os ensaios citotóxicos foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa coordenado pela professora Elene Pereira-Maia na UFMG. A sensibilidade das células de leucemia mielóide crônica, linhagem K562, aos ligantes e ao complexo **1** foi avaliada pela concentração necessária para inibir o crescimento celular em 50%, parâmetro este designado como IC_{50}. Para isto, 1,0

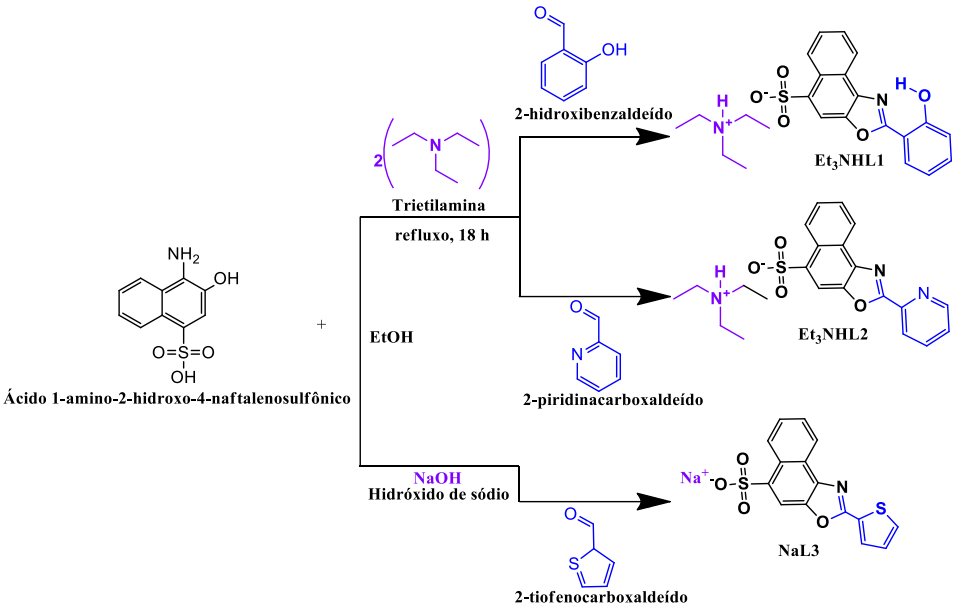
$\times 10^5$ células mL^{-1} foram incubadas durante 72 horas na ausência e na presença de várias concentrações dos ligantes e do complexo **1**. Após este período, as células foram contadas e o valor de IC_{50} foi determinado com o auxílio do programa computacional OriginPro8 por meio de ajuste sigmoidal (Boltzmann). A viabilidade das células foi verificada por exclusão com azul de Tripan e o número de células foi determinado por análise no contador Coulter. As soluções dos ligantes e do complexo **1** foram preparadas em DMSO.

CAPÍTULO 2 – SÍNTESES DOS LIGANTES E COMPLEXOS

1 SÍNTESES DOS LIGANTES

A formação de ligantes bidentados do tipo naftol[1,2]oxazol se dá a partir da reação de condensação entre o ácido 1-amino-2-hidroxo-4-naftalenosulfônico e os aldeídos aromáticos correspondentes. O esquema de síntese é mostrado na Figura 13.

Figura 13 - Esquema de síntese dos ligantes L1, L2 e L3



Fonte: Elaboração Própria.

1.1 Ligante Et3NHL1

Em um balão de fundo redondo acoplado com sistema de refluxo, foram adicionados 4 mmol (0,96 g) de ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenossulfônico e 8 mmol (1124 mL) de trietilamina em 25 mL de etanol. Após 20 minutos sob agitação magnética, observou-se a solubilização do ácido. A esta solução, foram adicionados 4 mmol (0,43 mL) de 2-hidroxibenzaldeído e o sistema mantido em refluxo por 18 horas. Não foi observado formação de precipitado, a solução resultante foi armazenada à temperatura ambiente para evaporação lenta. Após dez dias, notou-se a presença de cristais marrons, os quais foram separados por filtração a vácuo, lavados com mistura de etanol/acetato de etila na proporção 2:1. Massa obtida de 1,60 g.

Hidrato de trietilamônio-2-(2-hidroxifenil)nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato (L1) Rendimento 87%. Cor: rosa claro. Mp 137–140°C. Anal Calcd para $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ (460,54 g moL $^{-1}$): C, 59,98; H, 6,13; N, 6,08; Encontrado: C, 60.57; H, 5.37; N, 6.36. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.21 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 3.07 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 9H).^{13}C NMR (DMSO-d6, 100 MHz) δ 162.8 (C), 157.8 (C), 145.3 (C), 144.0 (C-), 136.1 (C), 134.2 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.0 (CH), 122.1 (CH), 120.5 (CH), 117.7 (CH), 111.2 (C), 110.1 (CH), 46.2 ($3CH_2$), 9.1 ($3CH_3$). FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3407 ν(O–H); 1178 $\upsilon(SO_3)_{sym}$; 1030 $\upsilon(SO_3)_{asym}$; 1625 υ(C=N). UV-vis (DMSO:H_2O) λ_{max}/nm, (ε, 10^3 M^{-1} cm^{-1}): 340 (31.4), 356 (25.7). ESI-MS (MeOH:H_2O) calcd. para $C_{23}H_{26}N_2O_5S$ $(M)^{\bullet+}$: 341.04, $(M)^{\bullet+}$ encontrado: 341.03.

1.2 Ligante NaL2

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 4 mmol (0,96 g) de ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenossulfônico e 4 mmol (0,16 g) de hidróxido de sódio em 30 mL de etanol. Após 10 minutos sob agitação magnética, observou-se a solubilização do ácido. À esta solução foram adicionados 4 mmol (0,370 mL) de 2-piridinacarboxaldeído e o sistema resultante foi mantido em banho de gelo por 18 horas. O precipitado foi filtrado a vácuo por meio de membrana e lavado com etanol a frio. O sobrenadante foi armazenado à temperatura ambiente e após alguns dias, observou-se a presença de monocristais roxos. Massa obtida 0,54 g que corresponde a 32% de rendimento. Também foi possível obter esse composto empregando-se rota sintética similar à do ligante **L1**, utilizando trietilamina para solubilizar o ácido precursor. Devido aos baixos rendimentos, optou-se por seguir a síntese do ligante **L2** usando-se NaOH ao invés de trietilamina para caracterização e síntese dos complexos. Contudo, algumas análises como infravermelho e ressonância magnética nuclear foram feitas com o ligante **L2** tendo a trietilamina como contra-íon.

2-(piridin-2-il)nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato de sódio (NaL2). Rendimento 24%. Cor: roxo. Mp 198–201°C. Anal Calcd para $C_{16}H_{17}N_2NaO_8S$ (420,37 g mol^{-1}): C, 45,71; H, 4,08; N, 6,66; Encontrado: C, 48,38; H, 3,66; N, 6,07). UV-

vis DMSO:H_2O λ_{max}/nm, (ε, 10^3 M^{-1} cm^{-1}): 248(19.8), 297(19.8), 307(20.8), 339(30.67).^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 5.4, 4.6, 3.7 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 9H). ^{13}C NMR (DMSO-d6, 100 MHz) δ 162.0 (C), 150.7 (C), 147.0 (C), 145.7 (C), 144.5 (C-), 138.2 (C), 137.7 (CH), 129.5 (CH), 127.9(CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.5(CH), 125.9(CH), 123.9(CH), 121.19 (C), 110.4 (CH), 46.2 ($3CH_2$), 9.1 ($3CH_3$). FTIR (ν_{max}/cm^{-1}): 3491 υ(O–H); 1166 $\upsilon(SO_3)_{sym}$; 1043 $\upsilon(SO_3)_{asym}$; 1568 υ(C=N. UV-vis (DMSO:H_2O) λ_{max}/nm, (ε, 10^3 M^{-1} cm^{-1}): 248 (19.8), 311 (16.3, 348 (27.5). ESI-MS (MeOH:H_2O) calcd. para $C_{22}H_{30}N_3O_6S(M)^{\bullet+}$: 464.19, $(M)^{\bullet+}$ encontrado: 464.28

1.3 Ligante NaL3

Em um balão de fundo redondo acoplado com sistema de refluxo, foram adicionados 4 mmol (0,96 g) de ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenossulfônico e 4 mmol (0,16 g) de hidróxido de sódio em 30 mL de etanol. Após 10 minutos sob agitação magnética, observou-se a solubilização do ácido. A esta solução foram adicionados 4 mmol (0,370 mL) de 2-tiofenocarboxaldeído e o sistema resultante foi mantido em banho de gelo por 18 horas. Não houve formação de precipitado, a solução resultante foi armazenada em temperatura ambiente. Após 15 dias, o solvente evaporou parcialmente e verificou-se a presença de um precipitado cristalino marrom. Após completa evaporação do solvente, verificou-se a presença de um precipitado cristalino marrom. Massa obtida 0,64g que corresponde a um rendimento de 41%

2-(tiofen-2-il)nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato de sódio (NaL3). Rendimento 40%. Cor: marrom. Mp 244–246 °C. Anal Calcd para $C_{15}H_{12}N_3O_6S_2Na$ (450,53 g mol^{-1}): C, 46,27; H, 3,11; N, 3,60; Encontrado: C, 49,69; H, 3,42; N, 4,17. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H).. ^{13}C NMR (DMSO-d6, 100 MHz) δ 159.4 (C), 146.0 (C), 142.7 (C), 138.0 (C), 132.2(CH), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (C), 127.6 (CH), 126 (C), 126.4 (CH),

122.1 (CH), 110.3 (CH). FTIR (υ_{max}/cm^{-1}): 3458 υ(O–H); 1173 υ($SO_3)_{sym}$; 1049 υ($SO_3)_{asym}$; 1594 υ(C=N). UV-vis DMSO:H_2O λ_{max}/nm, (ε, 10^3 M^{-1} cm^{-1}): 236(19.3), 299(14.8). ESI-MS (MeOH:H_2O) calcd. para $C_{23}H_{26}N_2O_5S$ $(M)^{\bullet+}$: 466.02 $(M)^{\bullet+}$ encontrado: 465.96

.

2 SÍNTESES DOS COMPLEXOS

2.1 Síntese do complexo de cobre(I

2.1.1 Complexo de $[Cu(L1)_2(DMSO)_2(H_2O)_2]$ (1)

Inicialmente, solubilizou-se o ligante **Et_3NHL1** (0,50 mmol; 0,22 g) em 10 mL de diclorometano, formando uma solução marrom que foi reservada. Separadamente, em um balão de fundo redondo, 0,05 g (0,25 mmol) de acetato de cobre (II) foi solubilizado à quente em 2,00 mL de etanol e 2,00 mL de DMSO;

Seguiu-se da adição gota a gota da solução do ligante **L1** na solução de acetato de cobre(II). Observou-se formação instantânea de precipitado e mudança de cor da solução de cobre, a qual tornou-se marrom. O precipitado foi filtrado, lavado com etanol a frio e o sobrenadante foi armazenado à temperatura ambiente. Após evaporação lenta e parcial do solvente, observou-se a presença de cristais verdes tipo agulha que foram encaminhados para análise.

A massa do precipitado foi de 0,11 g, que corresponde a um rendimento de 43%.

2.2 Sínteses dos complexos de cério(III)

2.2.1 Complexo de $[Ce(L1)_3(H_2O)_4]$ (2)

Dissolveu-se 0,13 g (0,30 mmol) de nitrato de cério(III) hexahidratado em 5,00 mL de etanol, obtendo-se uma solução incolor. Separadamente, 0,13 g (0,30 mmol) do ligante **Et_3NHL1** foi dissolvido em 10,00 mL de etanol, obtendo-se uma solução de coloração roxo-avermelhado. Então, adicionou-se gota a gota a solução do ligante na solução metálica. Observou-se formação instantânea de precipitado e mudança de cor da solução de cério(III), a qual tornou-se rosa. A reação permaneceu sob agitação magnética em temperatura ambiente por quatro horas. Após este período, filtrou-se a mistura reacional, lavou-se o precipitado com etanol a frio.

A massa do precipitado foi de 0,09 g, o que corresponde a um rendimento de 41%.

2.2.2 Complexo de $[Ce(L2)_3(H_2O)_4]\cdot 6H_2O$ (3)

Dissolveu-se 0,22 g (0,50 mmol) de nitrato de cério(III) hexahidratado em 20,00 mL de água, obtendo-se uma solução incolor. Separadamente, 0,17 g (0,50 mmol) do ligante **NaL2** foi dissolvido em 10,00 mL de etanol com adição de 70,00 µL de trietilamina obtendo-se uma solução de cor verde escuro. Então, adicionou-se lentamente a solução do ligante na solução metálica, formou-se uma solução verde. Colocou-se o sistema em refluxo por 12 horas. Após este período, armazenou-se a solução reacional à temperatura ambiente. Decorridos 15 dias, observou-se a formação de precipitado amarelo, o qual foi filtrado e lavado com etanol a frio.

A massa do precipitado foi de 0,08 g, o que corresponde a um rendimento de 12%.

2.3 Sínteses dos complexos de zinco(II)

2.3.1 Síntese do complexo $[Zn_2(H_2O)_2(L2)_2](L2)$ (4)

O complexo $[Zn_2(L2)_2(H_2O)_6](L2)_2.4H_2O$ foi preparado a partir da reação direta entre a solução do ligante e do cloreto de zinco(II) em proporção estequiométrica.

Inicialmente, solubilizou-se o ligante **NaL2** (0,50 mmol, 0,17 g) em 10,00 mL de metanol, na presença de trietilamima (70,0 µL, 0,50 mmol), obtendo-se uma solução de coloração roxo-avermelhado. Separadamente, em um balão de fundo redondo, solubilizou-se cloreto de zinco(II) anidro (0,50 mmol, 0,07 g) em 10,00 mL de metanol. A esta solução metálica, adicionou-se gota a gota a solução do ligante. Observou-se formação instantânea de precipitado e mudança de cor para marrom. Após três horas, sob agitação magnética e aquecimento brando, temperatura 40 ºC, filtrou-se o precipitado, a massa obtida foi de 0,11 g, que corresponde a um rendimento de 51,82%.

Armazenou-se o sobrenadante à temperatura ambiente, durante evaporação lenta do solvente, observou-se a presença de cristais roxos de formato quadriculado (massa = 0,05 g; rendimento 22,41%). As análises foram realizadas com o sólido cristalino.

2.3.2 Complexo de $Zn(phen)_2(H_2O)(L2)]L2 \cdot 4H_2O$ (5)

A síntese do composto de [$Zn(phen)_2$**L2**] se deu a partir da reação estequiométrica de $Zn(phen)_2Cl_2$ e o ligante **NaL2**.

Em um balão contendo 10,00 mL de água, solubilizou-se o ligante **NaL2** (0,30 mmol, 0,10 g), obteve-se uma solução verde. Em outro balão, solubilizou-se 0,25 mmol (0,08 g) de [$Zn(phen)Cl_2$] em 10,00 mL de água e 5,00 mL de etanol, formou-se uma solução incolor. Sob forte agitação magnética, adicionou-se gota a gota a solução do ligante na solução metálica. Deixou-se reagindo por três horas em temperatura ambiente, observou-se a formação de precipitado e alteração de cor da mistura reacional para roxo. O precipitado cinza foi separado por filtração e lavado com etanol a frio. A massa obtida foi de 0,13 g, que corresponde a um rendimento de 46,32%.

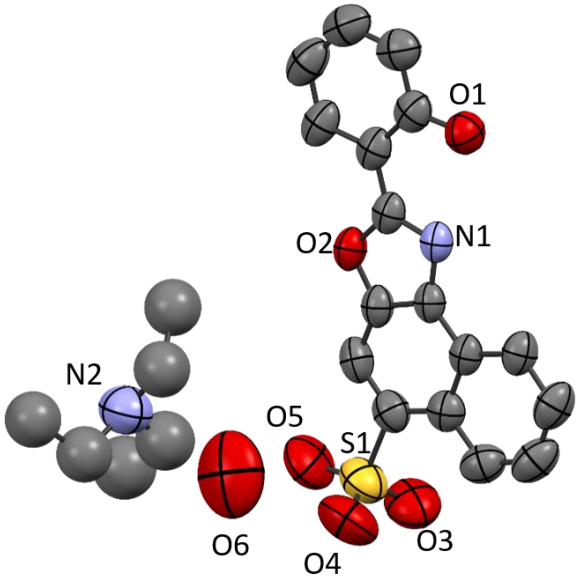
O sobrenadante amarelo foi armazenado em temperatura ambiente, para a evaporação lenta do solvente e cristalização. Obteve-se 0,03 g de cristais verdes de formato de agulha.

CAPÍTULO 3 – CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS LIGANTES

1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL

As estruturas dos ligantes **Et_3NHL1**, **NaL2** e **NaL3** foram determinadas pela técnica de difração de raios-X por monocristal e estão respectivamente representadas nas Figuras 14, 15 e 16. Em todas elas, é possível notar a formação do anel oxazol. Para o ligante **Et_3NHL1,** a estrutura apresenta um cátion trietilamônio e uma molécula de água na unidade assimétrica. O cátion trietilamônio em **Et_3NHL1** interage com a vizinhança por interações do tipo dispersão de London e ligações de hidrogênio, porém fracas, uma vez que ele está altamente desordenado, indicando que há várias posições possíveis devido a nenhuma delas diminuir especialmente a energia de rede.

Figura 14 - Unidade assimétrica de $Et_3NHL1 \cdot H_2O$. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado.



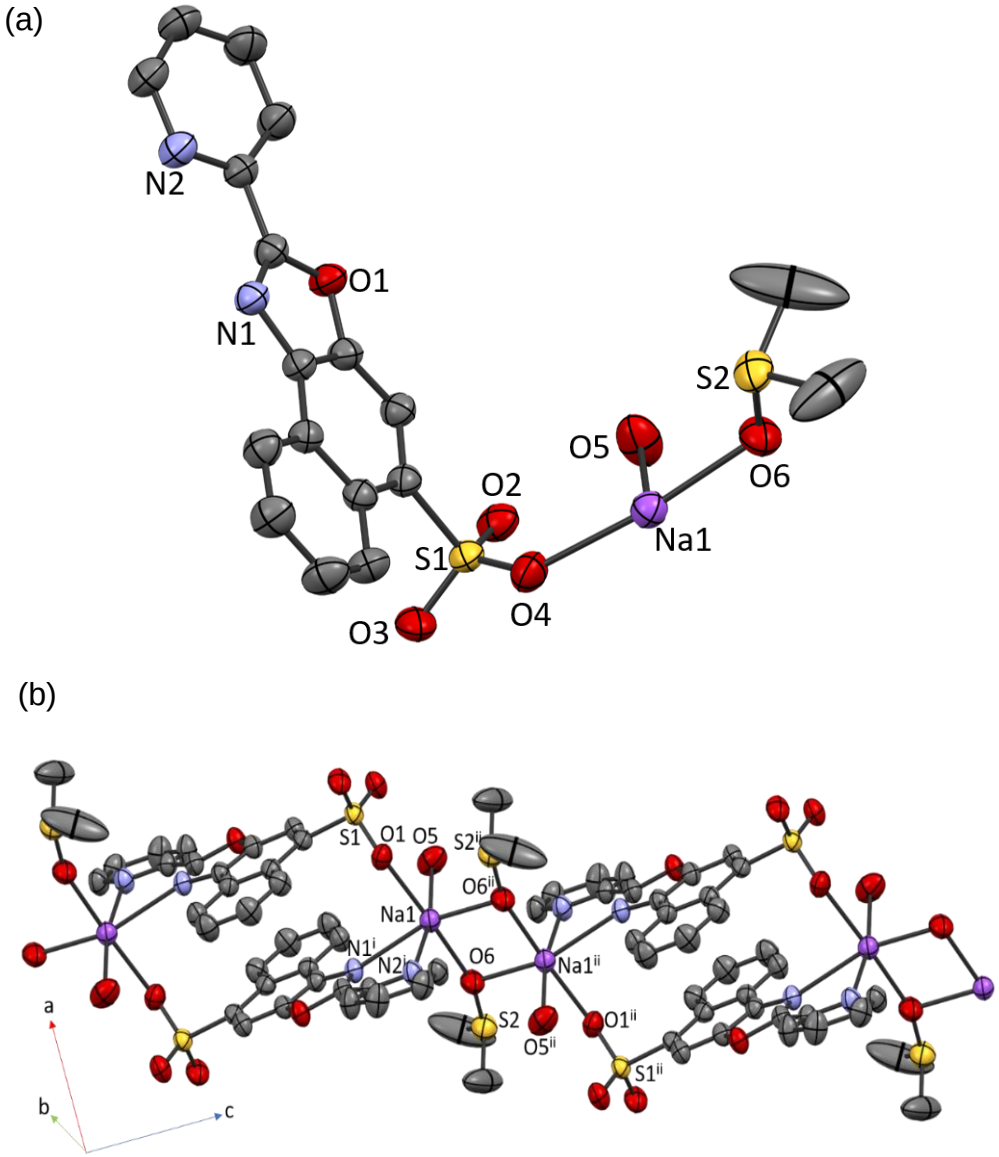
Fonte: Elaboração Própria.

Para o ligante **NaL2,** Figura 15, há dois ânions, dois cátions de sódio e oito moléculas de água, sendo sete coordenadas ao íon sódio e uma de cristalização. E, finalmente, para o ligante **NaL3**, Figura 16, há um ânion, um íon sódio e duas moléculas de água coordenadas ao cátion na unidade assimétrica. Em **NaL2** e **NaL3,** os átomos de sódio estão coordenados ao grupo sulfônico em ponte e no **NaL2,** uma das moléculas da unidade assimétrica ainda apresenta ligação do nitrogênio piridínico e isoxazólico ao sódio, completando sua esfera

de coordenação. Os átomos de sódio em ambas as estruturas cristalinas são hexacoordenados, com geometria próxima à octaédrica. Em **NaL2**, a coordenação do sódio leva a formação de um polímero de coordenação que se estende ao longo do eixo *c*. Em **NaL3,** o sódio coordenado forma uma 0020 rede bidimensional paralela ao plano *bc*.

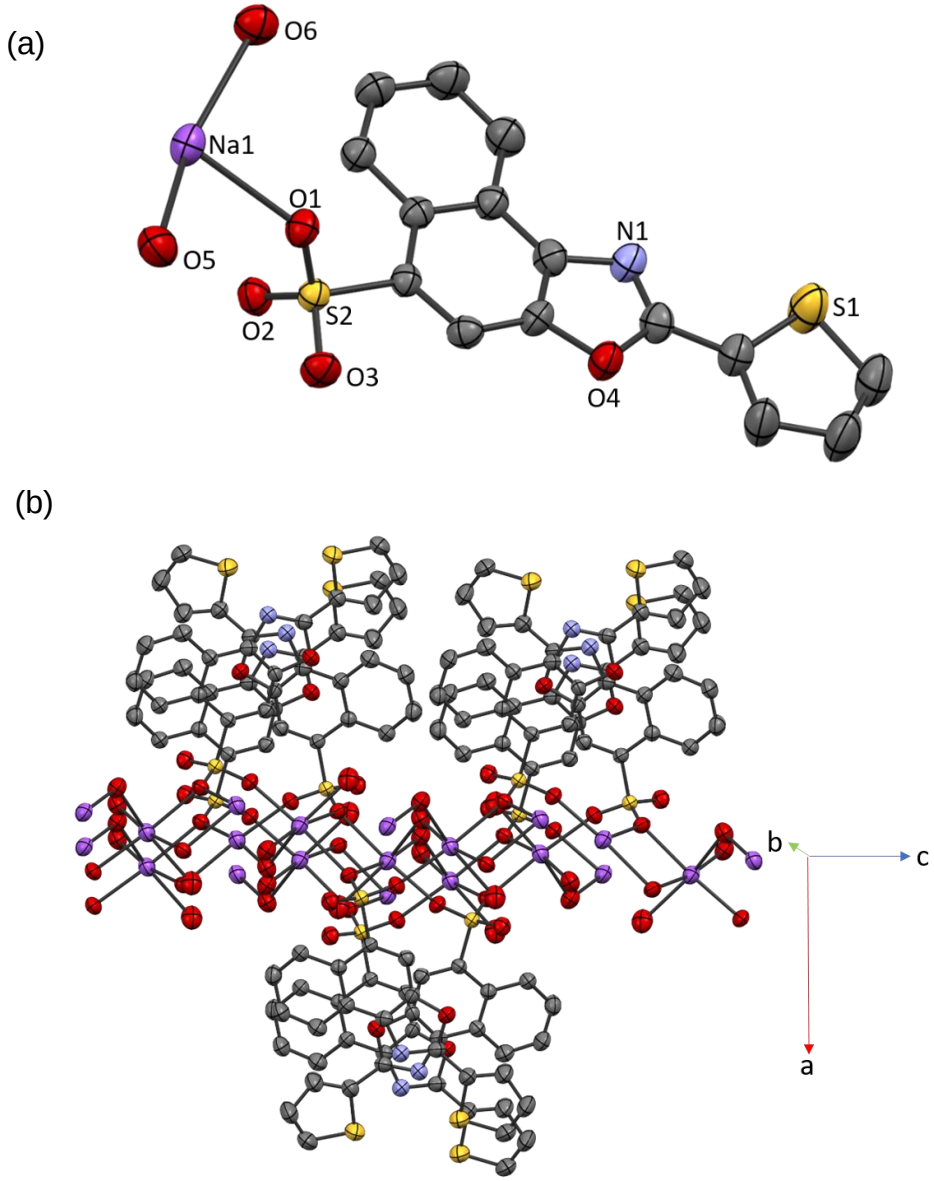
.

Figura 15 - (a) Unidade assimétrica de NaL2·H_2O.DMSO. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Estrututra do polímero de coordenação formado pela coordenação do sódio ao ligante NaL2.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 16 - (a) Unidade assimétrica de NaL3·2H_2O. Átomos de hidrogênio omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Crescimento do polímero bidimensional formado pela coordenação do sódio, evidenciando os átomos de sódio ao longo do plano cristalográfico bc.



Fonte: Elaboração Própria.

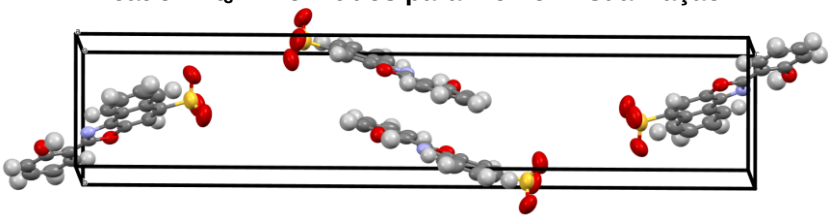
Os parâmetros de rede dos ligantes **Et_3NHL1**, **NaL2** e **NaL3** são descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para os ligantes L1, NaL2 e NaL3.

	Et_3NHL1	**NaL2**	**NaL3**
Fórmula empírica	$C_{23}H_{26}N_2O_5S$	$C_{16}H_{17}N_2NaO_8S$	$C_{15}H_{12}NNaO_6S_2$
Massa Molar	442,53 g/mol	420,36 g/mol	389,37 g/mol
Temperatura	293 K	293 K	293 K
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P\bar{1}$ (2)	$P2_1/c$
Dimensões das célula unitárias	**a** = 8,64410(10) Å **b** = 7,30210(10) Å **c** = 36,9164(7) Å **α** = 90º **β** = 94,862(2)º **γ** = 90º	**a** = 8,5553(10) **b** = 12,5783(14) **c** = 17,5852(11) **α** = 90,871(7)º **β** = 100,310(7)º **γ** = 98,662(10)º	**a =** 20,088(4) Å **b =** 10,6011(5) Å **c =** 7,6000(4) Å **α** = 90º **β** = 91,113(7)º **γ** = 90º
Volume	2321,78 Å	1838,84	1618,15 Å
Z	4	4	4
densidade (cal)	1,314g cm^{-3}	1,509g cm^{-3}	1,598 g cm^{-3}
Reflexões coletadas [Rint]	17339[0,0325]	14315[0.0264]	42653[0,055]
Reflexões Independentes	4177	4144	2952
Reflexões Independentes ($I > 2\sigma(I)$)	2963	3831	2727
R, wR ($I > 2\sigma(I)$)	0,0867; 0,2702	0,0442; 0,1223	0,842; 0,2522
R, wR (total))	0,1067; 0,2958	0,0463; 0,1245	0,0873; 0,2538
S	1.154	1,044	1,19
Densidade Residual	0,53/-0, 35 e $Å^{-3}$	0,68/-0,60 e $Å^{-3}$	1,24/-0,43 e $Å^{-3}$

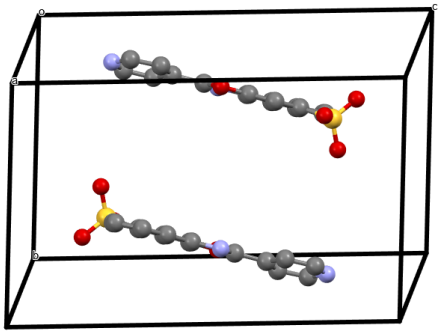
Através das interações de empilhamento π–π entre o anel oxazol e o anel naftaleno é possível verificar a planaridade dos ligantes e a formação de rede tridimensional. Nas Figuras 17, 18 e 19 é possível visualizar a representação do empacotamento cristalino para os três ligantes, **Et_3NHL1**, **NaL2** e **NaL3**.

Figura 17 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto Et_3NL1 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Et_3NH^+ omitidos para melhor visualização.



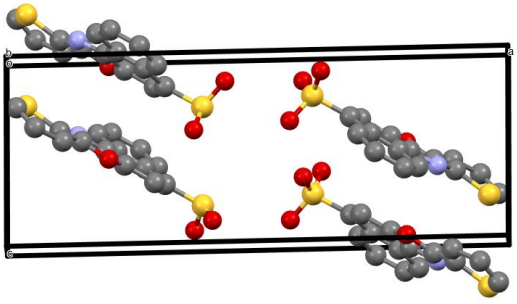
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 18 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto NaL2 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Na^+ omitidos para melhor visualização.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 19 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto NaL3 utilizando o programa Mercury. Átomos de hidrogênio, moléculas de solvente e o cátion Na^+ omitidos para melhor visualização.



Fonte: Elaboração Própria.

Além da interação de empilhamento π–π, é possível observar as interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio que são devidas à molécula de água de cristalização. No ligante **Et_3NHL1**, a formação da ligação

de hidrogênio entre o nitrogênio oxazólico e a hidroxila fenólica, foi similar à formação de um anel de seis membros, com distância de ligação de 2,660 Å. Enquanto nos ligantes **NaL2** e **NaL3**, a ligação intermolecular observada foi devido à presença de água de cristalização, sendo as distâncias entre 2,9–3,0 Å. A Tabela 5 mostra as distâncias de ligação observadas entre os átomos com a ligação de hidrogênio.

Tabela 5 - Distância de ligação entre os átomos na ligação de hidrogênio nos ligantes L1, L2 e L3

	Et_3NHL1	**NaL2**	**NaL3**
O2–H2···N1	2,660 Å	-	
O11–H11···O12	-	2,955 Å	-
O5–H5···O2		-	2,867

As demais técnicas de caracterização utilizadas para o ligante são condizentes à estrutura determinada pela técnica de difração de raios-X por monocristal.

A Tabela 6 mostra os dados de análises elementares e temperatura de fusão dos ligantes.

Tabela 6 – Fórmula química, massa molar, dados das análises elementares e tempetratura de fusão (TF) dos ligantes.

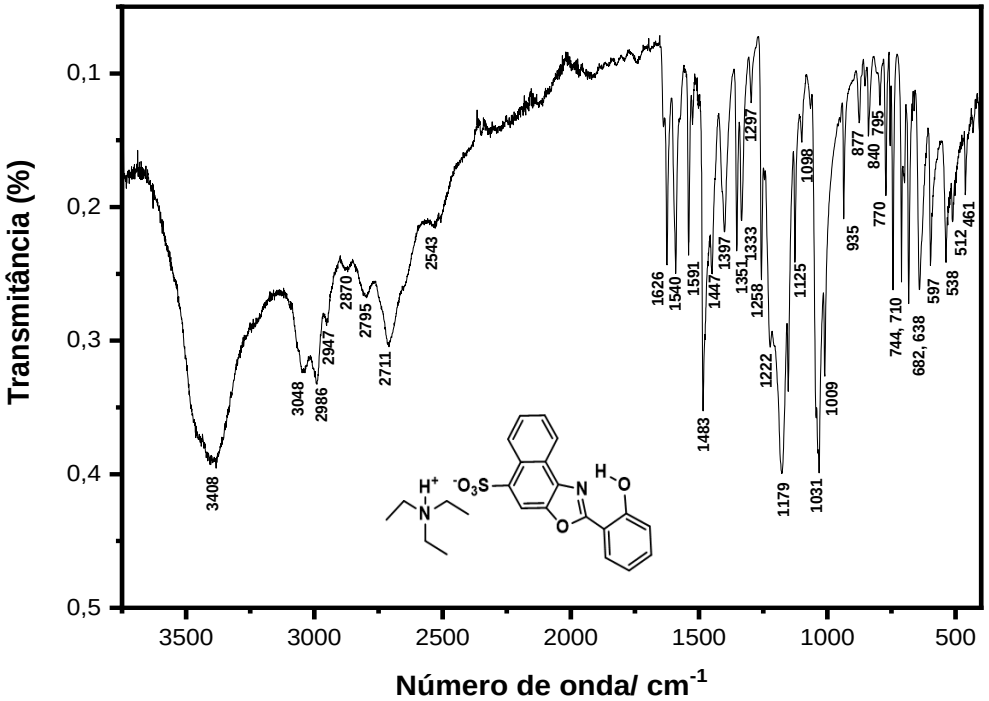
Ligantes	Fórmula química	Massa molar (g/mol)	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	TF (ºC)
Et_3NHL1·H_2O	$C_{23}H_{28}N_2O_6S$	460,54	60,57 (59,98)	5,37 (6,13)	6,36 (6,08)	139
NaL2·$4H_2O$	$C_{16}H_{17}N_2NaO_8S$	420,37	48,38 (45,71)	3,66 (4,08)	6,07 (6,66)	245
NaL3·$2H_2O$	$C_{15}H_{12}N_3NaO_6S_2$	389,38	49,69 (46,27)	3,42 (3,11)	4,17 (3,60)	200

2 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

É esperado verificar no espectro vibracional dos ligantes a presença de bandas características de compostos naftoxazólicos, ν(C=N), bem como a ausência de bandas características do grupo amino, $\nu(NH_2)$, derivado do ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenossulfônico e da carbonila, ν(C=O), proveniente do aldeído aromático [53,114] .

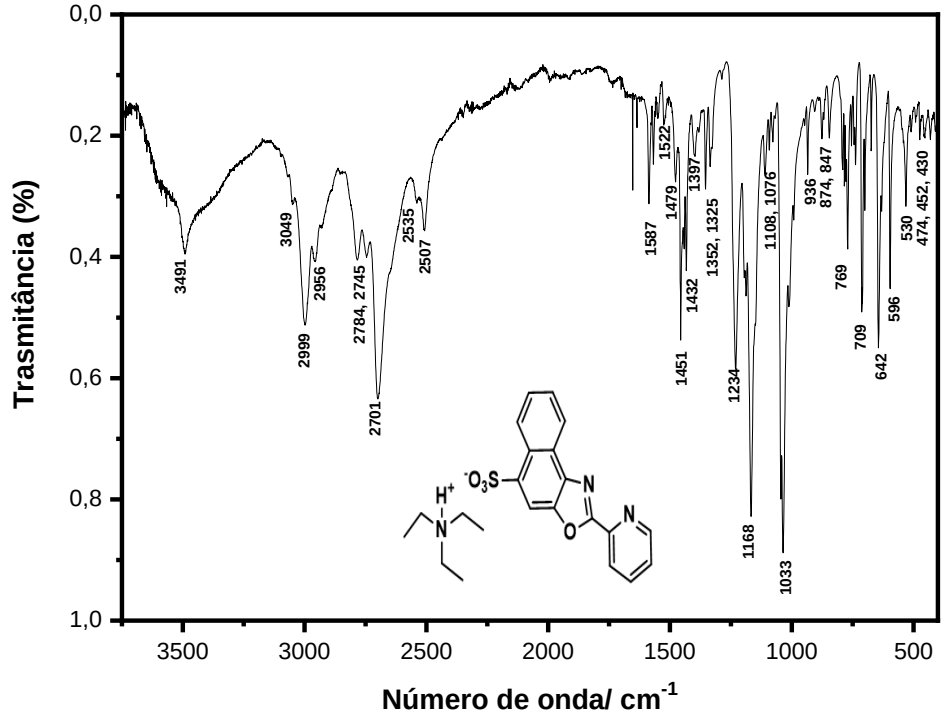
O ácido 1-amino-2-hidroxo-4-naftalenosulfônico apresenta três principais grupos funcionais: $–NH_2$, –OH e $–SO_3H$ [115], enquanto os aldeídos aromáticos possuem bandas referentes aos grupos C–H do anel benzênico e C=O da carbonila [116]. Os espectros vibracionais dos precursores encontram-se nas Figuras 122 – 125, no Anexo 1. No espectro vibracional dos ligantes, Figuras 20, 21 e 22, é possível observar bandas de absorção em aproximadamente 3440–3250, 1682–1643, 1610–1581, 1348–1346 cm^{-1}, correspondentes aos grupos OH, C=N, C=C e SO_3 respectivamente, algumas presentes nos compostos de partida [117].

Figura 20 - Espectro vibracional Ligante Et_3NHL1



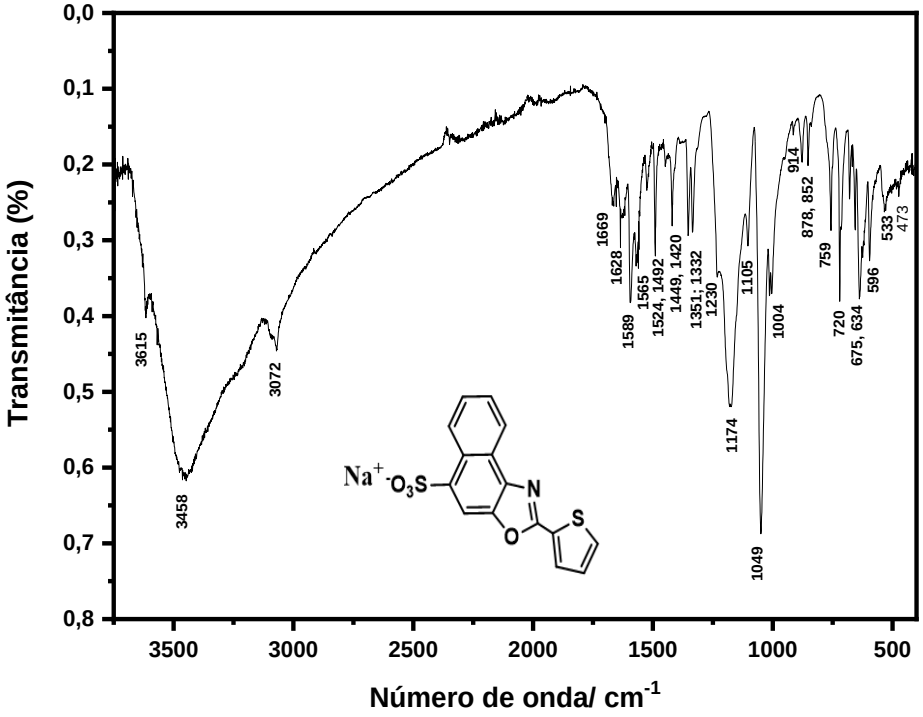
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 21 - Figura 21 - Espectro vibracional Ligante Et_3NHL2



Fonte: Elaboração Própria.

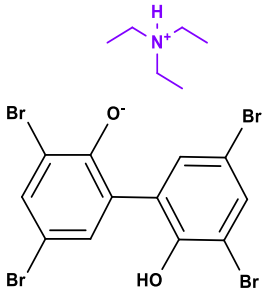
Figura 22 - Espectro vibracional Ligante NaL3



Fonte: Elaboração Própria.

Em regiões de frequências maiores, 2500–4000 cm^{-1}, podemos observar que os compostos apresentaram uma banda ampla e intensa em torno de 3400 cm^{-1}, a qual pode ser atribuída ao estiramento OH fenólico, para o ligante **Et$_3$NHL1**, e estiramento OH devido às moléculas de água, para os ligantes **NaL2** e **NaL3** [118]. Nos cristais de **Et$_3$NHL1** e **NaL2** com trietilamina, observamos duas bandas, entre 3000-2947 cm^{-1}, que são atribuídas à ligação C–H, do grupo etila e uma banda em 3050 cm^{-1} que pode ser atribuída à vibração $\nu(H^+–N)$ da porção amina, esses resultados são condizentes com as estruturas dos compostos. Um estudo publicado por Wojciechowski e Brzezinski [119], em que foi analisada a ligação entre a trietilamina e a molécula 3,3',5,5'-tetrabromo-2,2'-bifenol (TBBPh), Figura 23, foi relatado que quando a trietilamina estava protonada e, atuando como contra-íon, aparecia uma banda em torno de 3100 cm^{-1}.

Figura 23 - Estrutura molecular do sal 3,3',5,5'-tetrabromo-2,2'-bifenol de trietilamima (TBBPh).



Fonte: Adaptado de [119]

No espectro vibracional dos ligantes, é possível verificar a presença de bandas características de compostos naftoxazólicos [53,114]. Absorções localizadas em 1592 cm^{-1}, 1568 cm^{-1} e 1593 cm^{-1}, referentes aos ligantes **Et$_3$NHL1**, **Et$_3$NHL2** e **NaL3**, respectivamente, indicam a frequência de alongamento –N=C–O. A presença desta banda está em concordância com a proposta de formação de anel oxazólico, dado que, na literatura relata que derivados arilnaftoxazólicos, exibem uma banda forte na faixa de 1555–1590 cm^{-1} [120]. A banda de absorção C–O, presentes em compostos derivados de naftol[1,2-*d*]oxazol, é relatado entre 1270 –1250 cm^{-1} [121]. Nos ligantes, essa banda foi observada na faixa de 1234–1255 cm^{-1}.

É estabelecido que compostos RCH=NR exibem bandas atribuídas a vibrações de estiramento C=N na faixa de frequências entre 1675 e 1665 cm^{-1}

[120,122], entretanto, a frequência diminui quando os elétrons π do nitrogênio do grupo imino estão conjugados com anel fenil [120]. Essa tendência foi observada nos ligantes obtidos, nestes, o estiramento C=N, ausente no espectro vibracional dos precursores, foi visto entre 1653-1600 cm^{-1}. Este resultado é concordante com dados publicados anteriormente, [1,7] em que na faixa de frequência entre 1600-1690 cm^{-1}, verifica-se a presença da banda atribuída ao estiramento C=N em compostos arilnaftoxazólicos.

Em um estudo publicado por Atahan e Durmus[125] em que se obteve uma série de base de Schiff e nafto[1,2-*d*]oxazóis, a partir da reação de condensação de ácido 1-amino-2-hidroxinaftalenosulfônico e aldeídos aromáticos, foi relatado que quando a hidroxila do aldeído estava na posição orto, o produto era base de Schiff, todavia, ao fazermos a reação utilizando o 2-hidroxibenzaldeído, obtivemos o ligante **Et_3NHL1**. Ademais, através do espectro vibracional, é possível identificar a diferença entre os dois produtos, o estiramento referente a ligação C=N da base de Shiff foi observado em 1616 cm^{-1} e em 1625cm^{-1} para **Et_3NHL1**. Essa diferença de absorção C=N entre a base de Shiff e o ligante **Et_3NHL1**, pode ser atribuída à interação intramolecular do tipo ligação de hidrogênio entre o nitrogênio imínico e a hidroxila, presentes apenas na base de Schiff [125].

Aldeídos aromáticos, exibem dupleto forte na região de estiramento C–H em torno de 2720 cm^{-1} e 2820 cm^{-1} derivado da vibração de valência do hidrogênio ligado à carbonila [106,120], nos ligantes, estas bandas são ausentes nesta faixa de frequência, o que indica a reação de condensação.

As bandas agudas médias observadas em 1433, 1433 nos ligantes **Et_3NHL1** e **Et_3NHL2** e em 1419 cm^{-1} no ligante **NaL3**, podem ser atribuídas ao grupo sulfônico. No ácido de partida essa banda está presente em 1433 cm^{-1} [118]. Já, as bandas em 1045 e 1166 cm^{-1} correspondentes à vibração de alongamento simétrico e assimétrico de $–SO_3$ respectivamente [115], apareceram em região similar ao do ácido de partida.

Na Tabela 7, são mostrados alguns estiramentos importantes dos ligantes e dos precursores.

Tabela 7 - Principais atribuições das bandas de infravermelho dos ligantes.

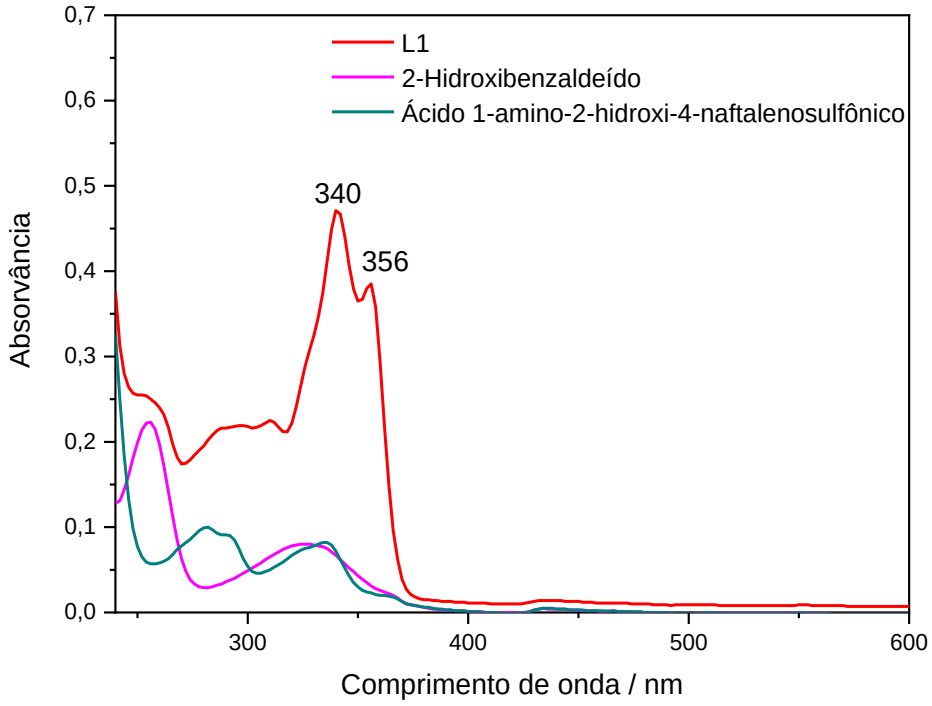
Composto	ν(O–H)	ν$(SO_3)_s$ e ν$(SO_3)_{as}$	ν(C–H) aromático	ν(C=N)	–N=C–O
Et_3NHL1	3407	1178, 1030	3047, 2986	1625	1592
Et_3NHL2	3491	1166, 1043	3072	1587	1568
NaL3	3458	1173, 1049	3072	1628	1593

3 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

A espectroscopia eletrônica fornece informações sobre a estrutura eletrônica de sistemas conjugados [126]. O espectro eletrônico dos ligantes em solução de DMSO 1 × 10^{-5} mol L^{-1}, Figuras 24 - 26, mostraram cinco bandas entre 236-256 nm, 297-310nm, 307-310 nm, 339-348 nm e 405-434 nm. A banda de absorção na região do visível, presente no espectro eletrônico do ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico, está de acordo com a cor dos ligantes, que variam entre roxo e marrom e a presença do anel aromático [106]. O deslocamento batocrômico e o efeito hipercrômico observado nos espectros eletrônicos dos ligantes em relação ao espectro do ácido de partida é condizente com o aumento da planaridade e, consequentemente, com maior efeito da conjugação π [38].

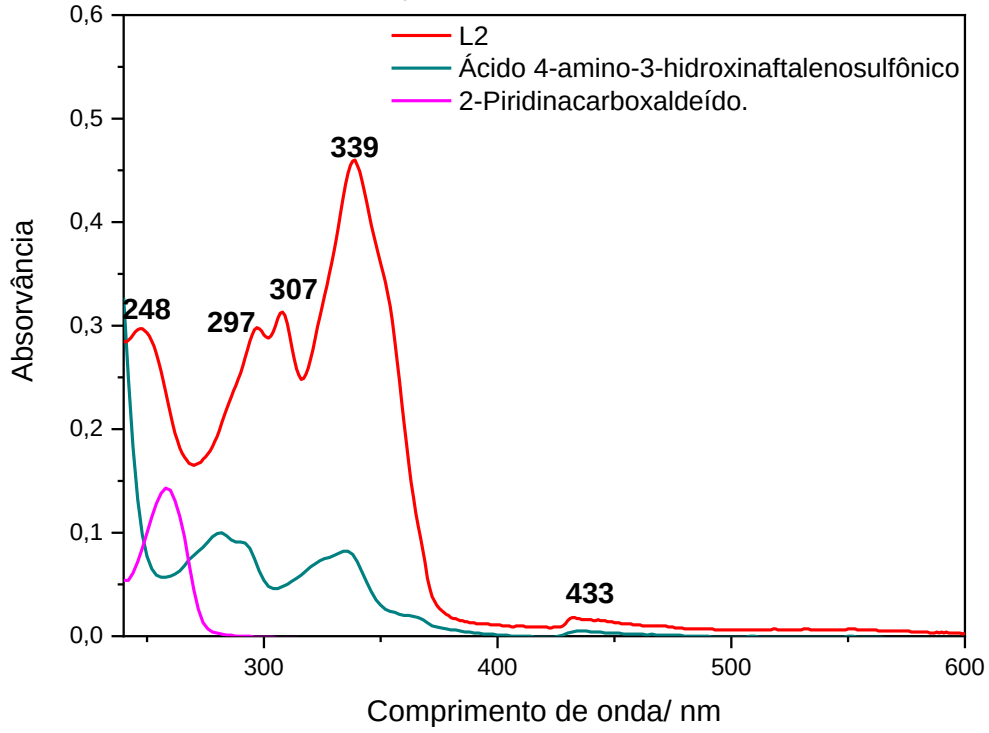
Na literatura [40] é relatado que naftoxazóis (1,2) e (2,1) exibem comumente valores máximos de absorção entre 220-222 nm, 290-300 nm, 300-312 nm, 331-332 nm e 345-347 nm. Atahan e colaboradores [125], ao estudar as propriedades de absorção na região do UV em EtOH, MeOH, DMF, DMSO, verificou que os compostos nafto[1,2-*d*]oxazóis mostraram três bandas de absorção entre 290 e 330 nm.

Figura 24 - Espectro eletrônico do ligante Et_3NHL1 e dos precursores em solução de DMSO 1,5 × 10^{-5} mol L^{-1}.



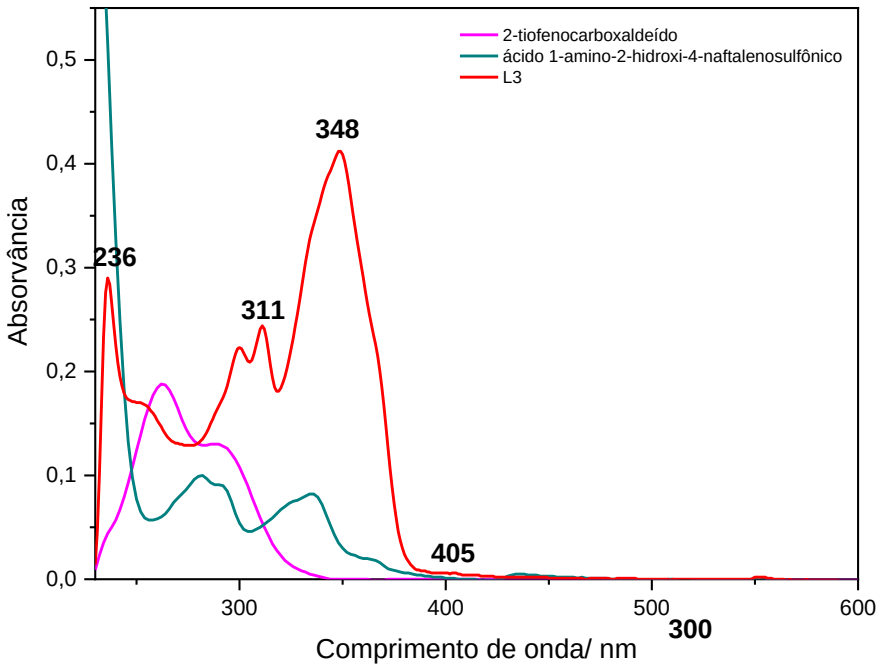
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 25 - Espectro eletrônico do ligante NaL2 e dos precursores em solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 26 - Espectro eletrônico do ligante NaL3 e dos precursores em solução de DMSO $1,5 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

No espectro eletrônico do ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico, são observadas quatro bandas largas de absorção. Em 282 nm, tem-se o pico referente à transição eletrônica π→ π* do anel aromático. Os picos identificados em 336 nm e 364 nm podem ser atribuídos à transição eletrônica n→ π* devidas a átomos de oxigênio ou enxofre, respectivamente [106,127]. Todos os ligantes apresentaram um deslocamento batocrômico e efeito hipercrômico para 339-348 nm. Apenas o ligante **Et_3NHL1** apresentou um pico extra em 356 nm, que pode ser descrito pela excitação de um elétron do HOMO → LUMO (n→ π*) [128] devido a presença da hidroxila fenólica, doadora de elétrons [129,130]. Sravani e colaboradores [129], ao investigarem o efeito do grupo ativador e doador de elétrons, relatou que a presença desses grupos favorece o deslocamento da banda para a região do vermelho.

No espectro eletrônico de aldeídos aromáticos, são visualizadas duas bandas principais, as quais variam entre 236 – 262 nm e 258 – 324 nm, atribuídas às transições n→ π* [106]. Os ligantes apresentaram uma banda com máximo de absorção na faixa de 236–262 nm, derivadas dos aldeídos aromáticos, conforme o esperado, foi possível observar um efeito auxocrômico. O aumento da intensidade de uma banda, bem como o deslocamento batocrômico são condizentes com o aumento da conjugação e o aumento de grupos cromóforos [106].

A Tabela 8 apresenta os valores de absortividade molar dos ligantes em cada comprimento de onda.

Tabela 8 - Valores dos comprimentos de onda das bandas de absorção e de absortividade molar dos ligantes.

	λ_1 (nm)	ε_1 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_2 (nm)	ε_2 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_3 (nm)	ε_3 (L mol^{-1} cm^{-1})
Et_3NHL1	340	$31,4\times10^3$	356	$25,7\times10^3$	-	-
Na**L2**	248	$19,8\times10^3$	311	$16,3\times10^3$	348	$27,5\times10^3$
Na**L3**	236	$19,3\times10^3$	299	$14,8\times10^3$		

O aparecimento de novas bandas, assim como mudanças de deslocamento e intensidade são condizentes com a formação de um novo produto [106].

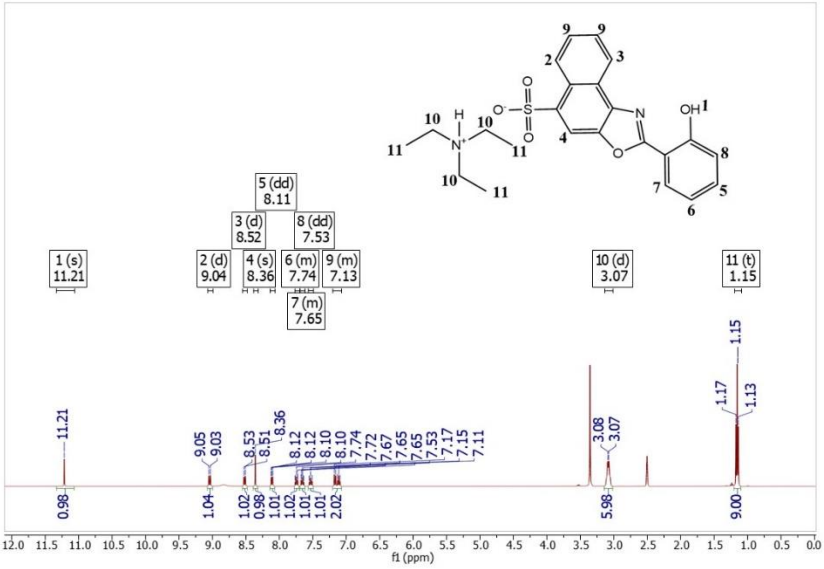
4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método espectroscópico amplamente utilizado para a determinação estrutural de moléculas orgânicas [131]. Neste trabalho, os núcleos de hidrogênio e carbono foram estudados.

Os compostos naftoxazólicos, apresentaram a maioria de sinais na forma de dupleto, singleto e multipletos na região dos compostos aromáticos, entre 6,5 a 9,5 ppm.

O espectro de RMN ^{1}H do ligante **Et_3NHL1**, bem como as principais atribuições são mostradas na Figura 27 e na Tabela 9, respectivamente.

Figura 27 - Espectro RMN de ^{1}H (400 MHz) do composto Et_3NHL1 em DMSO-d^6.



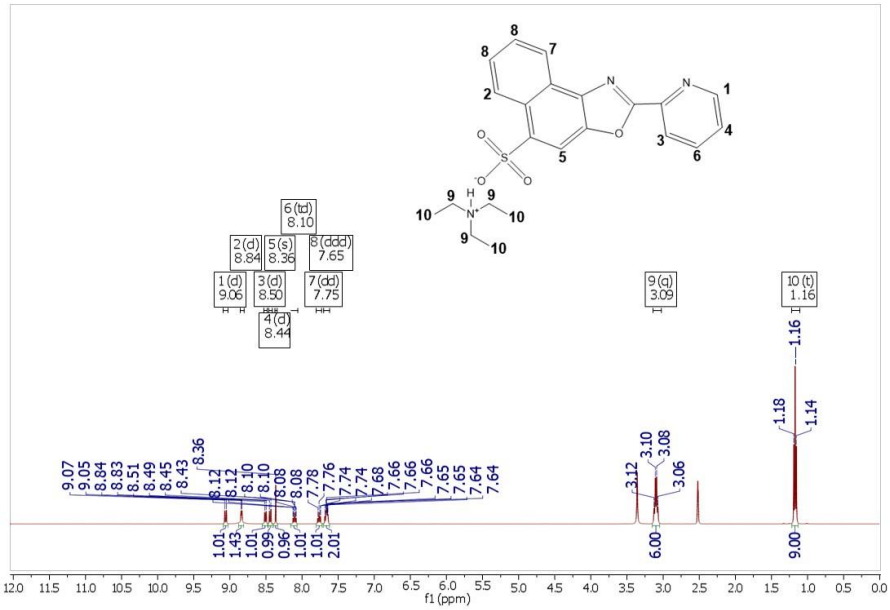
Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 9 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante Et_3NHL1.

δ_H ppm (multiplicidade; J Hz, H)	Integral	Atribuição H
11.23 (s, 1H)	1.0	1
9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H)	1.05	2
8.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H)	1.04	3
8.36 (s, 1H)	0.98	4
8.11 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz,1H)	1.02	5
7.77 – 7.70 (m, 1H)	3.06	6
7.69 – 7.62 (m, 1H)	2.02	7
7.53 (dd, J = 12.0, 5 Hz, 1H)	5.97	8
7.20 – 7.07 (m, 2H)	9.27	9
3.07 (d, J = 5.6 Hz, 6H)	5.98	10
1.15 (t, J = 7.3 Hz, 9H)	9.00	11

A Figura 28 e a Tabela 10 mostram os dados de RMN ^{1}H obtidos referentes ao ligante **Et_3NHL2**.

Figura 28 - Espectro RMN de ^{1}H (400 MHz) do composto Et_3NHL2 em DMSO-d^6



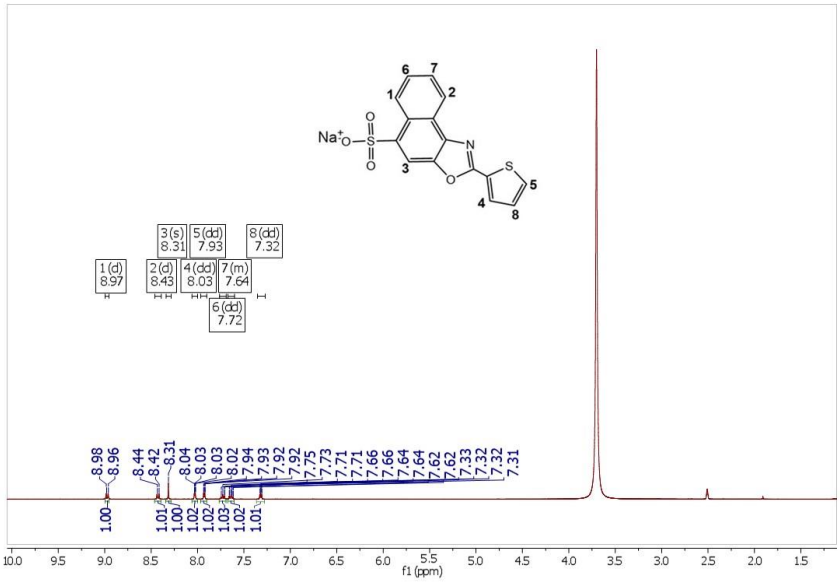
Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 10 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante Et_3NHL2.

δ_H ppm (multiplicidade; J Hz, H)	Integral	Atribuição H
9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H)	1.01	1
8.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H)	1.43	2
8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H)	1.01	3
8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H)	0.99	4
8.36 (s, 1H)	0.96	5
8.10 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H)	1.01	6
7.75 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H)	1.00	7
7.65 (ddd, J = 5.4, 4.6, 3.7 Hz, 2H)	*2*.01	8
3.09 (q, J = 7.2 Hz, 6H)	6.00	9
1.16 (t, J = 7.3 Hz, 9H)	9.00	10

O espectro de RMN ^{1}H do ligante **L3** é mostrado na Figura 29 e as propostas para as principais atribuições podem ser visualizadas na Tabela 11.

Figura 29 - Espectro RMN de ^{1}H (400 MHz) do composto NaL3 em DMSO-d6



Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 11 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do ligante NaL3.

δ_H ppm (multiplicidade; J Hz, H)	Integral	Atribuição H
8.97 (d, J = 8.6, 1H)	1.00	1
8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H)	1.01	2
8.31 (s, 1H)	1.00	3
8.03 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H)	1.02	4
7.93 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H)	1.02	5
7,72 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H)	1.03	6
7.68 – 7.61 (m, 1H)	1.02	7
7.32 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H)	1.01	8

Os espectros de RMN ^{1}H dos ligantes **Et_3NHL1** e **Et_3NHL2**, Figuras 27 e 28, apresentaram dois sinais na região de maior blindagem do espectro, os quais podem ser atribuídos aos hidrogênios dos carbonos da trietilamina. Na região dos alcanos (0,7 a 1,0 ppm), o tripleto em δ 1,16 ppm, com integral para nove hidrogênios é devido aos hidrogênios dos grupos metilas. Em 3,09 ppm, o quarteto com sinal mais alargado para seis hidrogênios é correspondente aos hidrogênios alfa. Esse sinal, mostrou-se mais deslocado em relação ao previsto

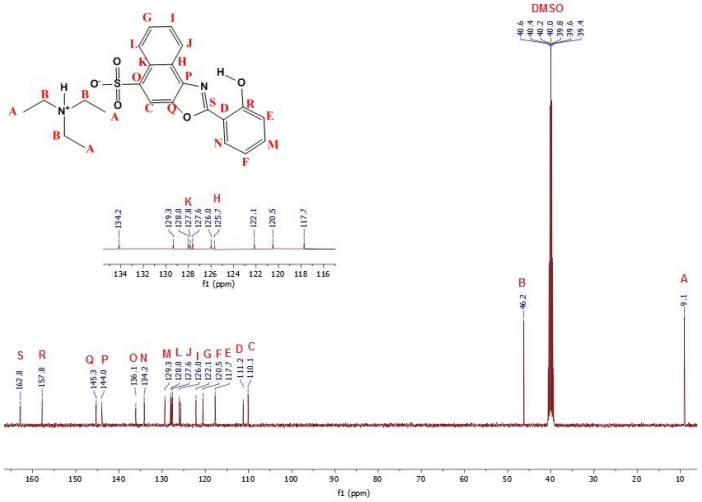
(2,2 a 4,0 ppm), o que pode ser atribuído à protonação e efeito retirador de elétrons do nitrogênio da trietilamina [106,131].

Todos os ligantes apresentaram um único singleto de grande intensidade entre 8,31 – 8,37 ppm com integral para um hidrogênio, o qual é correspondente ao hidrogênio do anel naftaleno não-substituído, mais próximo ao grupo sulfônico. Entre 8,97 e 9,06 ppm, os ligantes apresentaram um dupleto com integral para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio localizado entre o grupo sulfônico e o anel oxazólico. Hidrogênios próximos a grupos retiradores de elétrons tem menor densidade eletrônica ao seu redor, consequentemente, são menos blindados e visualizados em região de maior deslocamento químico.

O ligante **Et_3NHL1**, foi o único que apresentou um singleto em 11,22 ppm com integral para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio fenólico que está localizado perto do nitrogênio naftoxazólico [105]. Esse elevado deslocamento químico é condizente com a alta desblindagem desse hidrogênio, pois está ligado diretamente ao oxigênio, átomo muito eletronegativo e, além disso, pode estabelecer ligação de hidrogênio com o nitrogênio próximo [105,106].

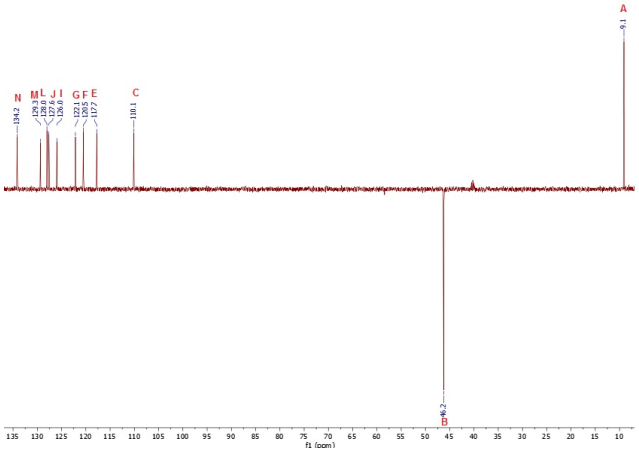
Os resultados obtidos por meio de RMN ^{1}H, quando aliados às informações obtidas por meio de RMN ^{13}C e RMN ^{13}C DEPT-135, permite a determinação estrutural de um composto [106]. Os dados obtidos através dos espectros de RMN ^{13}C e RMN ^{13}C DEPT-135 a 400 MHZ, bem como às atribuições do esqueleto de carbono, são mostrados nas Figuras 30 a 35.

Figura 30 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto Et_3NHL1 em DMSO-d6.



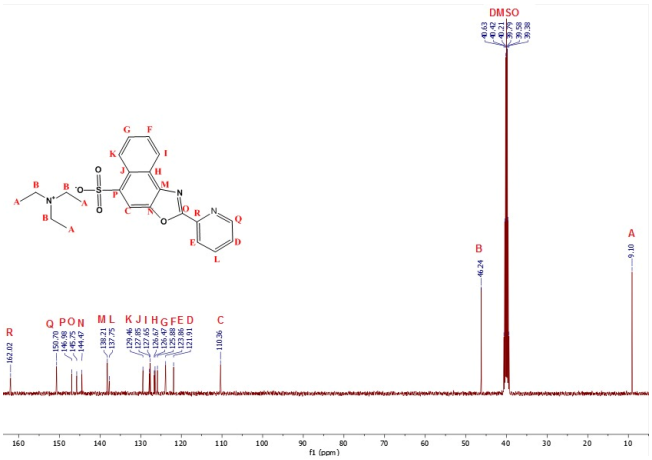
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 31 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto Et_3NHL1 em DMSO-d6.



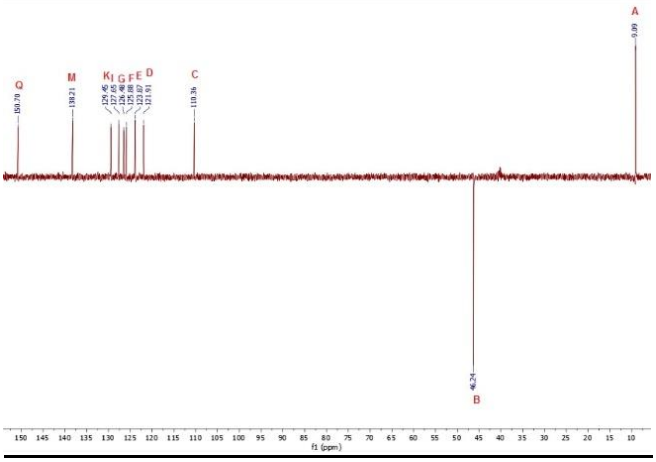
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 32 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto Et_3NHL2 em DMSO-d6.



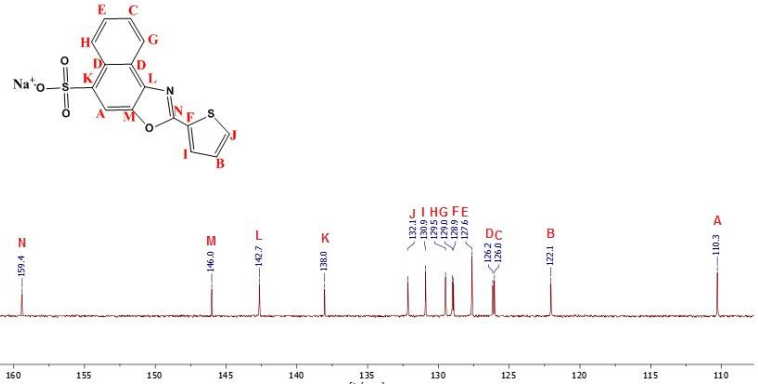
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 33 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto Et_3NHL2 em DMSO-d6



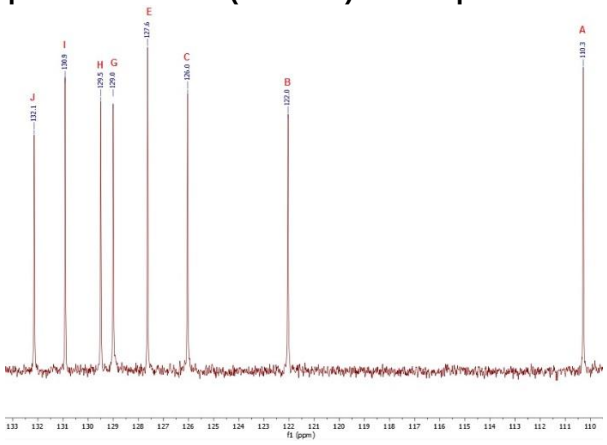
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 34 - Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) do composto NaL3 em DMSO-d6.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 35 - Espectro DEPT-135 (100 MHz) do composto NaL3 em DMSO-d6



Fonte: Elaboração Própria.

Todos os ligantes apresentaram um sinal de baixa intensidade na região de maior deslocamento químico, entre 159,4 – 162,8 ppm, atribuído ao carbono C2 do anel oxazólico, que está diretamente ligado aos átomos de oxigênio e nitrogênio [24]. A ligação do carbono a átomos eletronegativos, implica em menor densidade eletrônica em torno do carbono e deslocamento para região de campo baixo [106]. Em estudos sobre sínteses de derivados naftoxazóis, a presença de sinais nessa faixa é um indicativo da formação de anel oxazólico [132].

Foi observado nos compostos **Et_3NHL1** e **Et_3NHL2** a presença de dois sinais na região de carbonos saturados em 9,1 ppm e 46,2 ppm, os quais são atribuídos aos carbonos metila e metileno da trietilamina, respectivamente. Conforme o observado no espectro de RMN ^1H, quando a trietilamina está protonada, o nitrogênio age como grupo retirador de elétrons e causa um

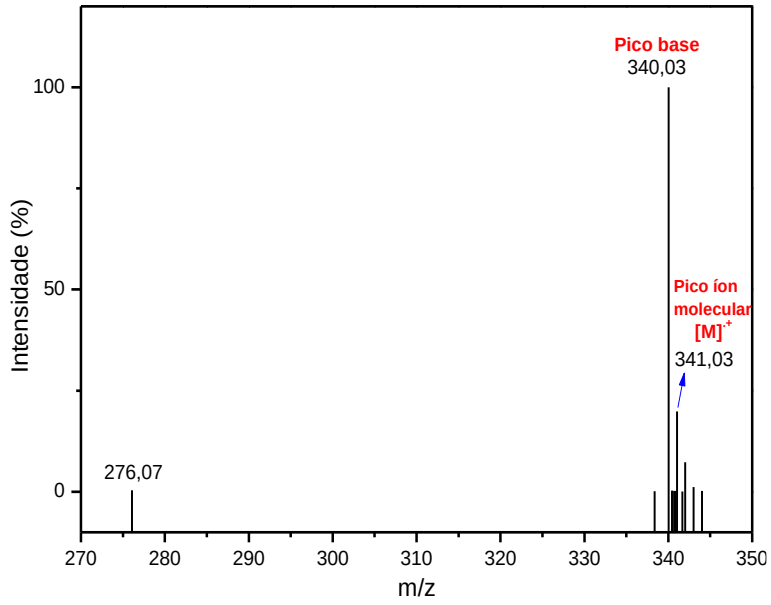
deslocamento para região mais desblindada do espectro, esse efeito é mais pronunciado no átomo de carbono, uma vez que este está diretamente ligado ao nitrogênio [106].

Os espectros de RMN ^{1}H e RMN ^{13}C confirmam a formação dos ligantes **Et_3NHL1**, **Et_3NHL2** e **NaL3**.

5 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

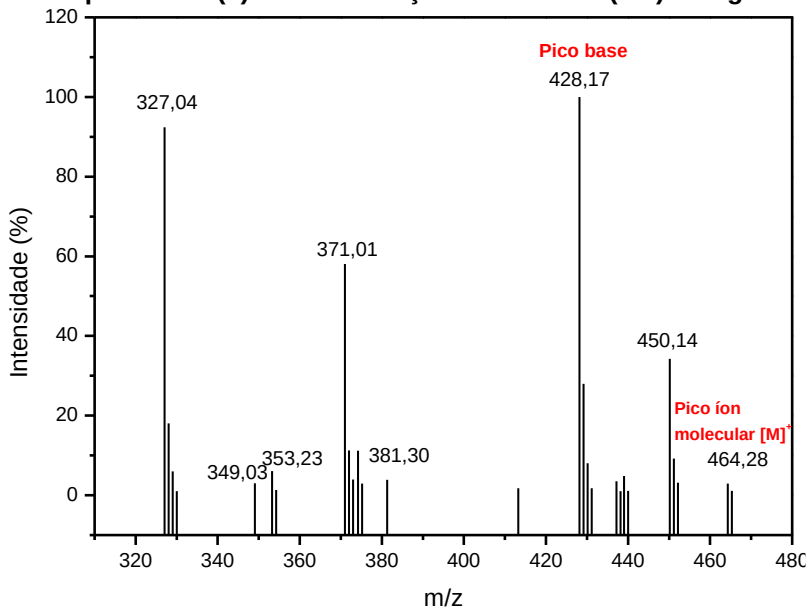
A espectrometria de massas de ionização por *electrospray* (ESI-MS) é uma técnica amplamente utilizada para confirmação da formação e presença de compostos em solução, também podendo auxiliar na análise estrutural [133]. Nas Figuras 36, 37 e 38 são apresentados os espectros de massa dos ligantes.

Figura 36 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H_2O (1:1) do ligante Et_3NHL1.



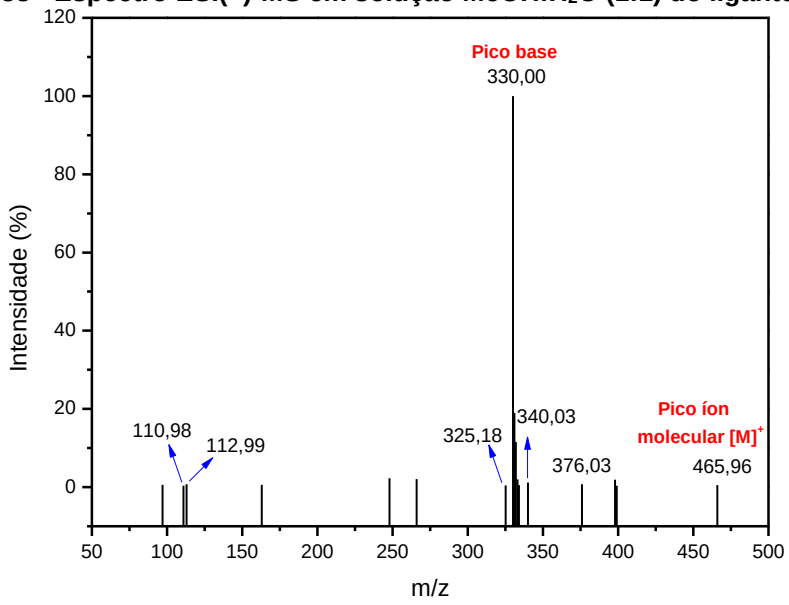
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 37 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H2O (1:1) do ligante Et_3NHL2.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 38 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH:H_2O (1:1) do ligante NaL3.



Fonte: Elaboração Própria.

Os espectros de ESI-MS no modo positivo, permitiram a identificação dos íons moleculares e dos principais fragmentos para cada ligante. O pico referente ao íon molecular do ligante **Et_3NHL1** foi observado em m/z = 341,03 [**L1**]$^{\bullet+}$ cujo valor calculado é de 341,04. O ligante **Et_3NHL2** apresentou dois picos próximos, em m/z = 464,28 e em m/z = 465,28, atribui-se ao íon molecular o pico em m/z = 464,28, que corresponde à espécie [**Et_3NHL2**·$2H_2O$]$^+$, cuja a massa teórica é de 464,19. Já, para o ligante **NaL3**, o íon molecular em m/z = 465,96 corresponde à espécie [Na(**NaL3**)·$5H_2O$]$^+$ (m/z calculado 466,02).

Os espectros ESI(+)-MS dos ligantes no modo positivo apresentam pico principal condizentes com as propostas teóricas e indicam a presença dos ligantes em solução. O ligante **L1**, Figura 36, apresenta pico principal em m/z = 340,29, atribuível à espécie [$C_{17}H_{10}NO_5S$]$^+$, cujo valor calculado é de 340,03. O pico observado em m/z = 428,17 no espectro do ligante **Et_3NHL2**, Figura 37, é o mais intenso e comprova a formação de [$C_{22}H_{26}N_3O_4S$]$^+$ (valor teórico: m/z= 428,16). Na Figura 38, o pico base do ligante **NaL3**, é mostrado no espectro em m/z = 329,99 e mostra a formação da espécie [$C_{15}H_8NO_4S_2$]$^+$, o valor calculado é idêntico ao observado experimentalmente. As Figuras 39, 40 e 41 apresentam um comparativo da distribuição isotópica do pico principal do ESI-MS para cada ligante

Figura 39 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{17}H_{10}NO_5S]^+$ - Et_3NHL1

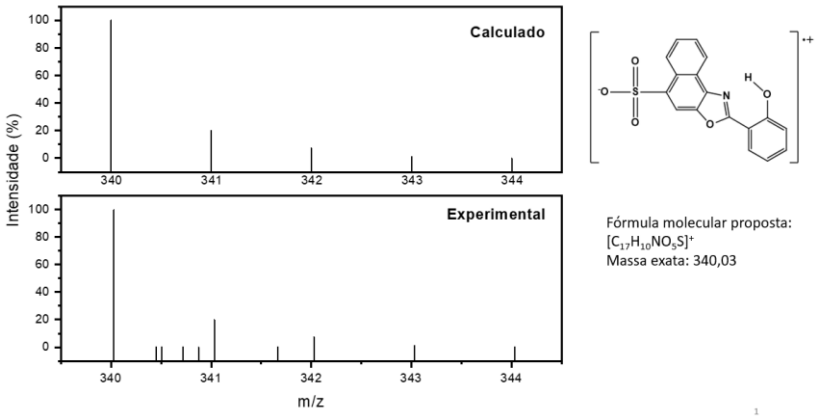


Figura 40 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{22}H_{26}N_3O_4S]^+$ - Et_3NHL2

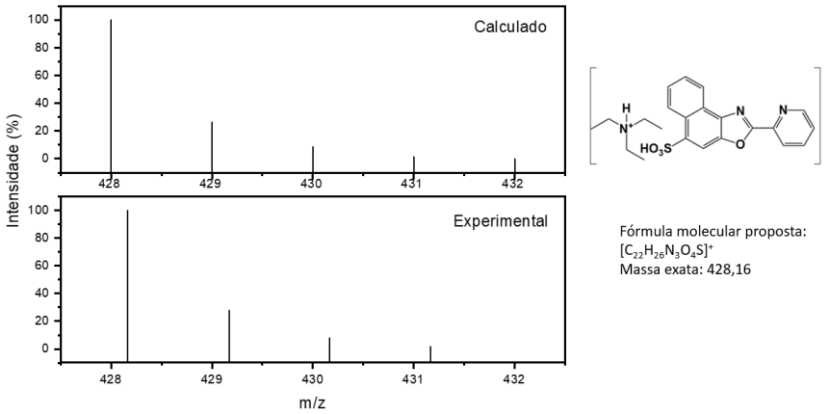
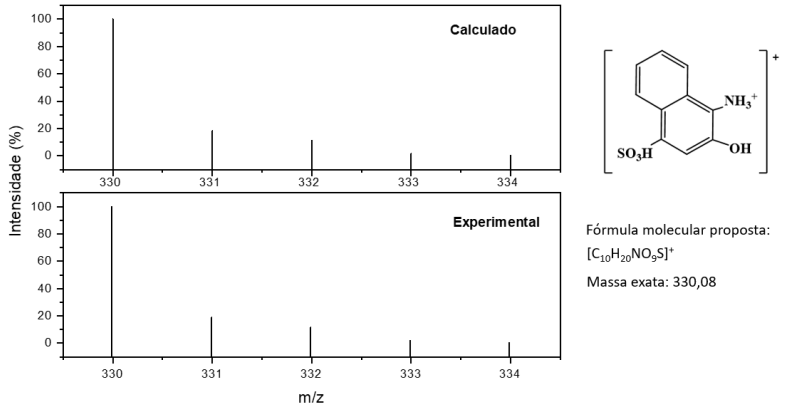
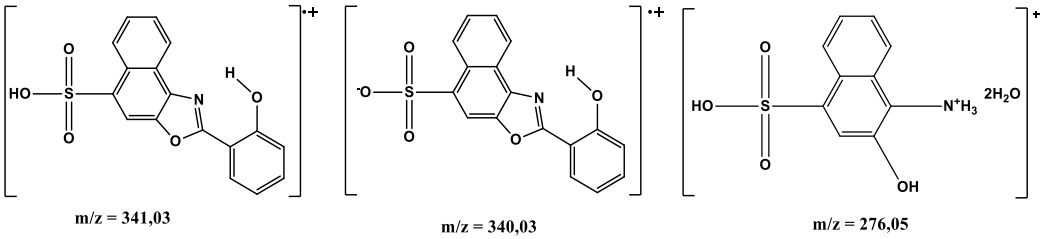


Figura 41 - Comparativo da distribuição isotópica obtida experimentalmente e calculada para a espécie $[C_{10}H_{20}NO_9S]^+$- NaL3



Os estudos de ESI(+)-MS confirmaram as fórmulas propostas para os ligantes. A Figura 42, apresenta as duas estruturas propostas de acordo com os picos apresentados no espectro de massas do ligante **Et_3NHL1**.

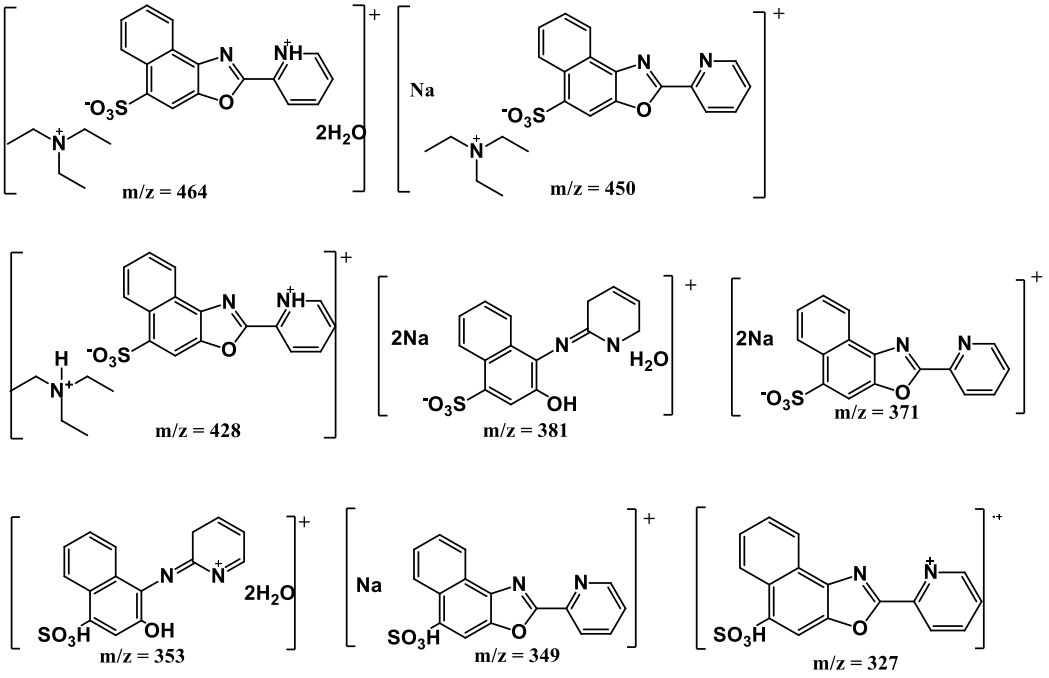
Figura 42 - Principais propostas de fragmentos para o ligante Et_3NHL1.



Fonte: Elaboração Própria.

A Figura 43, mostra propostas de fragmentos para o ligante **Et_3NHL2**. Dentre as estruturas propostas, destaca-se às obtidas em/z = 371, sugestiva da perda de trietilamina, fórmula proposta é $[C_{16}H_9N_2NaO_4S]^+$. Já em m/z = 327,04, representa a estrutura obtida através de dados de cristalografia de raios-X por monocristal, cuja fórmula é $[C_{16}H_{11}N_2O_4S]^+$.

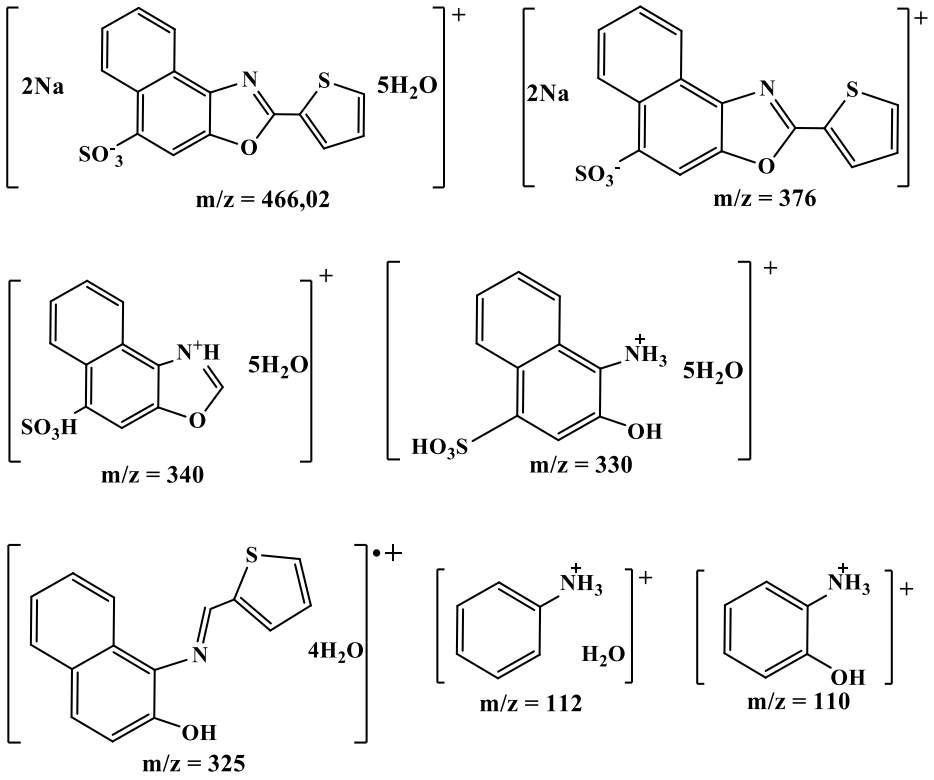
Figura 43 - Principais propostas de fragmentos para o ligante Et_3NHL2.



Fonte: Elaboração Própria.

Na Figura 44, é mostrado os principais íons moleculares propostos a partir do espectro de massas.do ligante **NaL3**. Em m/z = 466,02, fórmula molecular $[C_{15}H_{18}NNa_2O_9S_2]^+$, é condizente com a espécie [Na(**NaL3)**$(H_2O)_5$] .

Figura 44 - Principais propostas de fragmentos para o ligante NaL3.



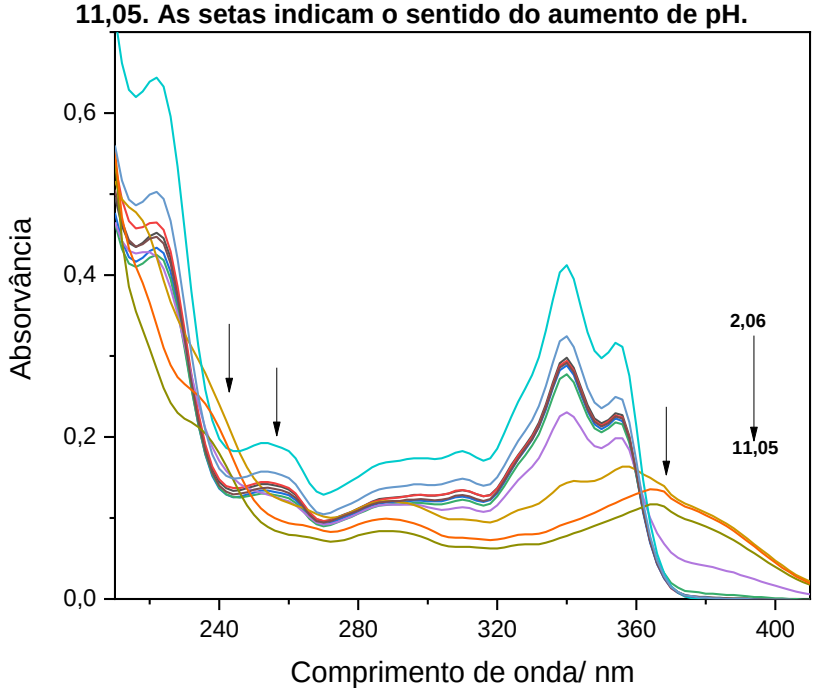
Fonte: Elaboração Própria.

Os resultados obtidos por meio da espectroscopia de massas no modo positivo foram condizentes com as estruturas determinadas para os ligantes e confirmaram a presença dos mesmos em solução metanólica.

6 DETERMINAÇÃO DO pKa DO GRUPO FENÓLICO PRESENTE NO LIGANTE Et_3NHL1

A constante de dissociação ácida é um parâmetro físico-químico importante, uma vez que está diretamente relacionada à reatividade, solubilidade e capacidade de interação de uma molécula com outras [134]. É importante compreender o pK_a do grupo fenol do ligante **Et_3NHL1**, pois esse grupo pode participar como sítio de coordenação metálica. As mudanças espectrais do ligante **L1** ao sofrer variação entre os valores de pH de 2 a 11 estão representadas na Figura 45.

Figura 45 - Variação espectral do ligante Et_3NHL1 observada na faixa de pH de 2,06 a 11,05. As setas indicam o sentido do aumento de pH.



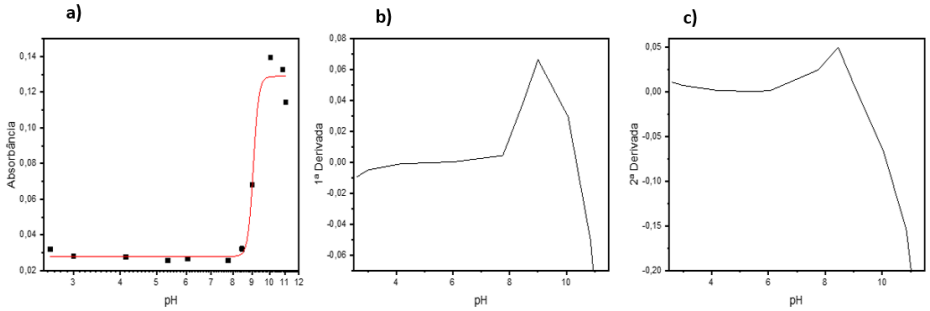
Fonte: Elaboração Própria.

O ligante **Et_3NHL1** apresenta cinco bandas em 222, 256, 310, 340 e 356 nm em pH 2 que são devidas às transições π → π* e n → π*. Com o aumento gradativo do pH, todas as bandas apresentaram hipocromismo e deslocamento batocrômico. Em pH 11 é possível observar apenas duas bandas em 288 e 366 nm. A mudança das bandas do ligante para uma energia mais baixa no processo de desprotonação (aumento de pH) pode ser atribuída à formação do íon

fenolato a partir do fenol, que, ao estabilizar o estado excitado π* devido à carga negativa no átomo de oxigênio que resulta em uma maior deslocalização de carga ao longo do anel aromático e permite uma energia mais baixa (comprimento de onda mais alto) para a transição [135] .

Para a determinação do pK_a, seguiu-se a recomendação de escolher o comprimento de onda que apresentou maior variação em valores de absorvância [107], que foi de 354 nm. A partir do gráfico de absorvância *versus* variação do pH, e dos gráficos de primeira (ponto de inflexão da curva) e segunda (valor onde y = 0) derivadas, pode-se extrair o valor de pKa, que é 9 [107], Figura 46.

Figura 46 - Da esquerda para a direita: a) Curva da titulação espectrofotométrica do ligante Et_3NHL1; b) Gráfico primeira derivada (a); c) Gráfico da segunda derivada de (a)



Fonte: Elaboração Própria.

Com base no valor de pK_a, pode-se inferir sobre o comportamento do ligante em meio ácido, básico ou neutro. Sendo que em meio neutro (pH 7), o ligante encontra-se majoritariamente protonado. É importante ressaltar que todos os três ligantes sintetizados nesse trabalho (**Et_3NHL1**, **NaL2** e **NaL3**) possuem o grupo ácido 2-naftalenossulfônico, cujo valor de pKa possivelmente seja inferior a 3 de acordo com observação de pKas de compostos similares descritos no Handbook of Chemistry and Physics [136]. Uma vez que o presente estudo para determinar o valor de pK_a do **Et_3NHL1** iniciou-se em pH 2 não foi possível perceber as mudanças devido à desprotonação do grupo 2-naftalenossulfônico. A elevada acidez desse grupo deve-se à maior estabilização do ânion naftalenossulfonato pela ressonância no anel naftaleno que ajuda a deslocalizar a carga negativa após a dissociação do próton.

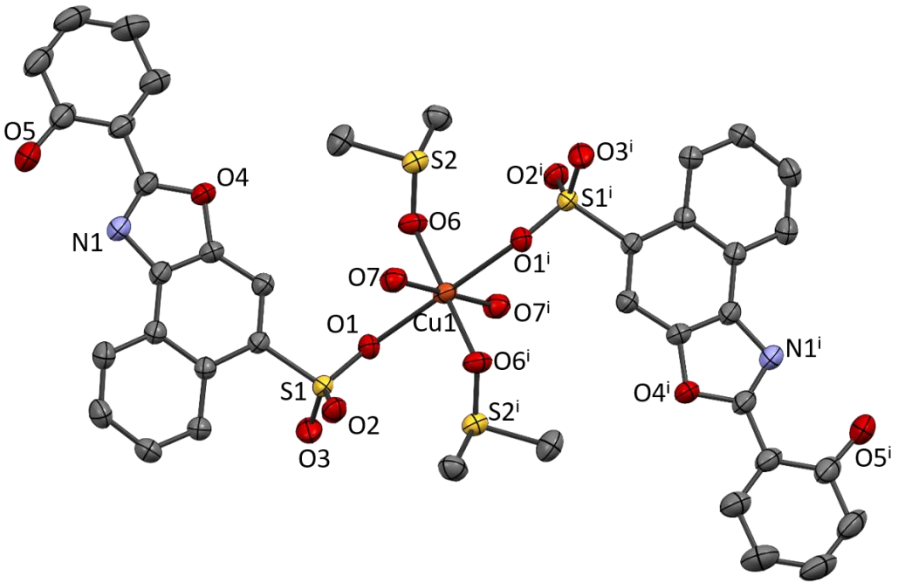
CAPÍTULO 4 – CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO DE COBRE(II)

1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL

O composto de cobre(II), **1**, teve a sua estrutura determinada através da difração de raios-X por monocristal, Figura 47.

O composto **1** cristaliza-se em um sistema triclínico, com grupo espacial $P\bar{1}$ (2). O átomo de cobre exibe geometria octaédrica distorcida ao redor do íon cobre(II), com ligações maiores ao longo da ligação Cu-**L1**. Fechando a esfera de coordenação do cobre há duas moléculas de água e duas de DMSO, sendo as moléculas do mesmo ligante em posição *trans*.

Figura 47 - Estrutura cristalina do complexo 1. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. Elementos de simetria: i =1-x, 1-y, 1-z.



Fonte: Elaboração Própria.

Os parâmetros de rede do complexo **1** são descritos na Tabela 12.

Tabela 12 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para o complexo 1.
(continua)

	1
Fórmula empírica	$C_{38}H_{44}N_2O_{18}S_4Cu$
Massa Molar	1008,53
Temperatura	293 K
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (2)

(conclusão)

	1
Dimensões das célula unitárias	**a =** 7,57090(10) Å **b =** 9,1274(2) Å **c =** 16,1929(2)Å **α** = 93,2750(10)º **β** =100,1850(10)º **γ** = 100,596(2)º
Volume	1077,9 Å
Z	1
densidade (cal)	1,554 gcm^{-3}
Reflexões coletadas [Rint]	12239 [0.0241]
Reflexões Independentes	3908
Reflexões Independentes ($I > 2\sigma(I)$)	3674]
R, wR ($I > 2\sigma(I)$)	0,0292; 0,0806
R, wR (total)	0,0306; 0,0817
S	1,04
Densidade Residual	0,35 /-0,38 e $Å^{-3}$

O ligante **L1** está ligado de maneira monodentada ao cobre(II) através do oxigênio do grupo sulfônico, na proporção 1:2 (cobre:ligante), com comprimento de ligação entre o átomo de oxigênio e cobre de 2,445 Å. As moléculas de DMSO coordenaram-se ao metal através do átomo de oxigênio a distância de ligação observada foi de 1,976 Å. Para as moléculas de água coordenadas a distância de ligação entre os átomos de oxigênio e cobre foi de 1,959 Å. O complexo é centrossimétrico e o centro metálico é o centro de inversão da molécula.

As distâncias interatômicas determinadas entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Cu(II) são listadas na Tabela 13.

Tabela 13 - Comprimento de ligação dos átomos doadores ligados diretamente ao cobre(II) para a estrutura cristalina dos complexo 1.

Complexo **1**		
Ligante	M-L	Comprimento (Å)
$Cu\text{-}O_{(L1)}$	Cu1-O3:	2,445
$Cu\text{-}O_{(DMSO)}$	Cu1-O6:	1,976
Cu-O (H_2O)	Cu1-O7:	1,959

O cobre(II), possui configuração eletrônica $[Ar]3d^9$, portanto, é esperado que sofra efeito Jahn-Teller. O teorema de Jahn-Teller afirma que moléculas

sofrem distorções (reduzem a simetria) a fim de evitar que orbitais degenerados sejam ocupados desigualmente. Esse efeito é mais pronunciado para compostos com a configuração d^9 e provoca um alongamento ou uma compressão no eixo z [137,138]. No complexo, foi possível observar alongamento no eixo axial, que corresponde ao ligante **L1**.

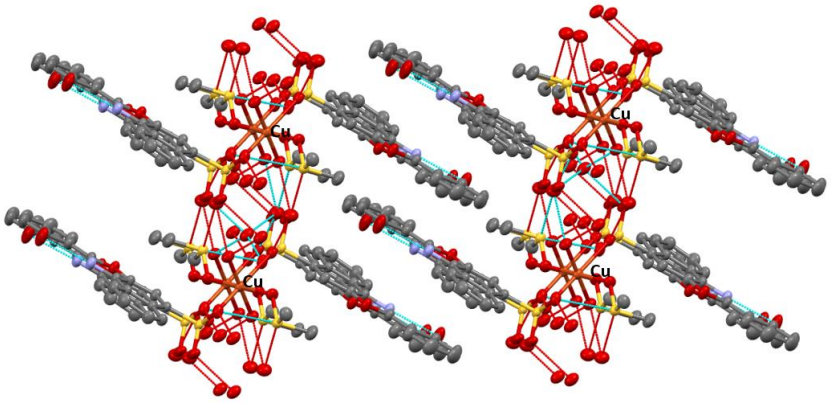
A Tabela 14 traz informações sobre os ângulos de ligação estabelecidos entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Cu(II). Os ângulos de ligação no plano estão todos próximos dos valores ideais de uma geometria de coordenação octaédrica distocida de modo tetragonal.

Tabela 14 - Ângulos de ligação entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Cu(II) determinados para o complexo 1.

Complexo **1**	
O3–Cu1–O6	95,18°
O3–Cu1–O7	91,80°
O6–Cu1–O7	90,83°

A Figura 48 mostra a expansão do composto em uma rede metalossupramolecular ordenada e regular através de uma série de interações de empilhamento π, formada entre o anel naftaleno e o anel benzeno, e por meio da ligação de hidrogênio.

Figura 48 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto 1 Linha pontilhadas verdes e laranja representam as interações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, respectivamente.



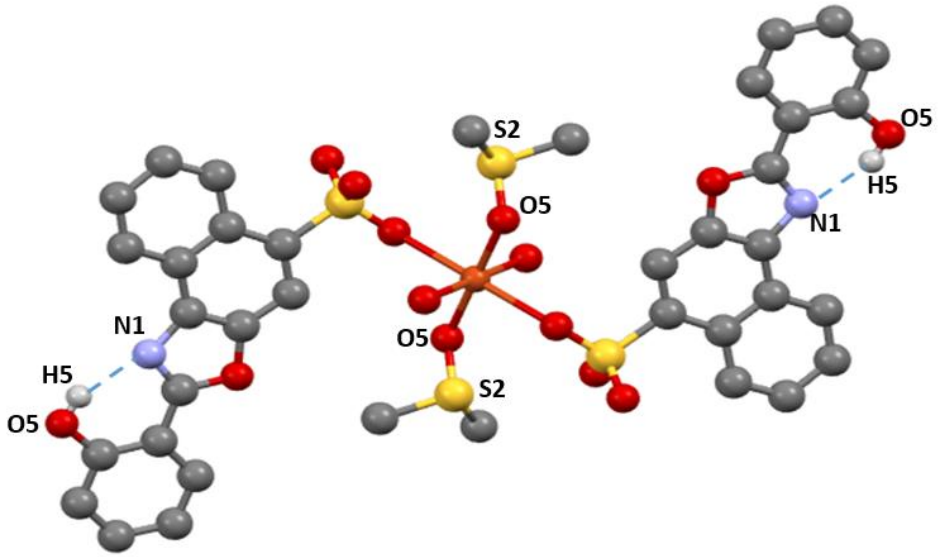
Fonte: Elaboração Própria.

Ligações de hidrogênio intramoleculares são observadas entre N1 e H5-O5 e entre S2 e O2. Já a ligação de hidrogênio intermolecular é formada entre as águas de rede e O2. A Figura 49, mostra as ligações de hidrogênio e na Tabela 15, são mostradas as distâncias entre os átomos que interagem por meio da ligação de hidrogênio.

Tabela 15 - Distância de ligação entre os átomos na Ligação de hidrogênio.

Complexo **1**		
Intramolecular	$N1_{L1}$ – H5-$O5_{L1}$	2,662 Å
	$S2_{DMSO}$ – $O2_{L1}$	3,249 Å
Intermolecular	$O2_{L1}$ – H_2O_{rede}	2,843 Å

Figura 49 - Representação da ligação de hidrogênio intramolecular (linha tracejada azul) observadas no complexo. Átomos de hidrogênio e moléculas de solvente omitidas para melhor visualização.



Fonte: Elaboração Própria.

2 ANÁLISE ELEMENTAR E CONDUTIMÉTRICA

A análise condutimétrica foi realizada para **1** em uma solução de concentração 1×10^{-3} mol L^{-1} em DMSO, a constante de célula com valor de 0,80 µS cm^{-1}. A condutividade molar do composto **1** é de 32,60 µS cm^2 mol^{-1}. Tal resultado confirma que o composto comporta-se como não eletrólito, uma vez que a condutividade molar está abaixo da faixa comumente atribuída a eletrólito 1:1 (50 - 70 µS cm^2 mol^{-1}) [51]

Tabela 16 – Dados das análises elementares e ponto de fusão para o composto 1

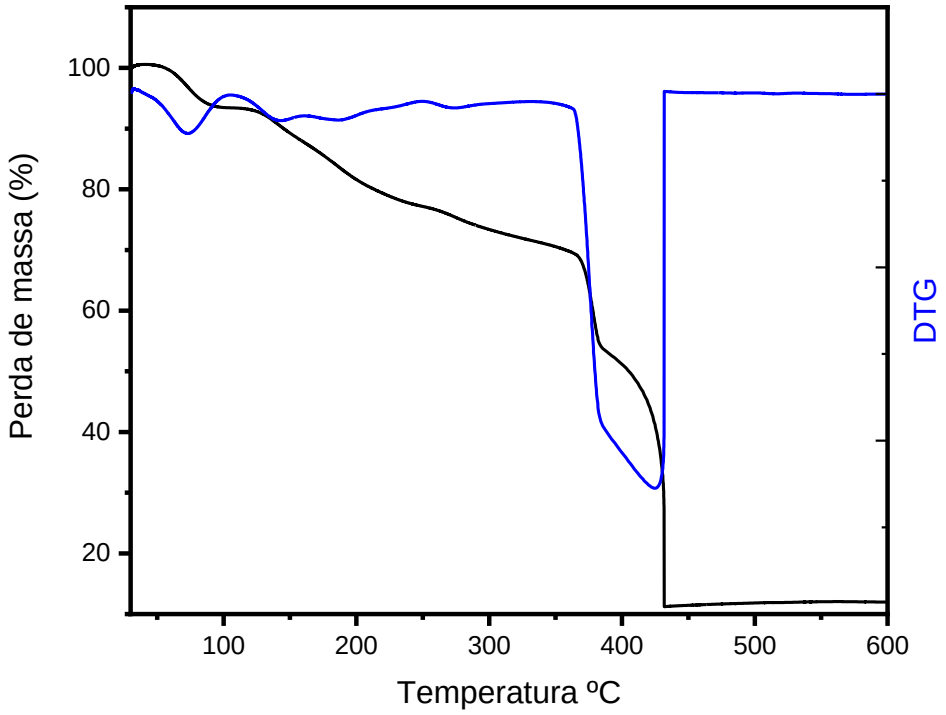
Complexo	Fórmula química Massa molar (g mol^{-1})	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	%Cu Exp. (Calc.)	TF (ºC)
1 $[Cu(H_2O)_2(DMSO)_2(\mathbf{L1})_2].4H_2O$	$[C_{38}H_{44}N_2O_{18}S_4Cu]$ 1008,56	45,11 (45,25)	4,01 (4,40)	2,61 (2,78)	7,48 (6,30)	212

3 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

O padrão de decomposição térmica do complexo **1** foi examinado sob atmosfera de ar sintético por meio de análise termogravimétrica na faixa de temperatura de 30 – 600 ºC com taxa de aquecimento de 10 ºC min^{-1}.

A curva termogravimétrica do composto **1** é mostrada na Figura 50.

Figura 50 - Decomposição térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do composto 1 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

Conforme pode ser visualizado, existem cinco eventos de perda de massa no composto **1**. O primeiro evento de perda, acontece na faixa da temperatura de 30 – 93 ºC, condizente com a perda de quatro moléculas de água de hidratação. Na faixa de temperatura de 93 – 430 ºC são observados os outros três eventos de perdas, os quais são atribuídos à duas moléculas de água, duas moléculas de DMSO coordenadas e à porção orgânica do ligante. Como resíduo final, o esperado é que seja óxido de cobre(II).

A Tabela 17 mostra o resumo de perdas observadas.

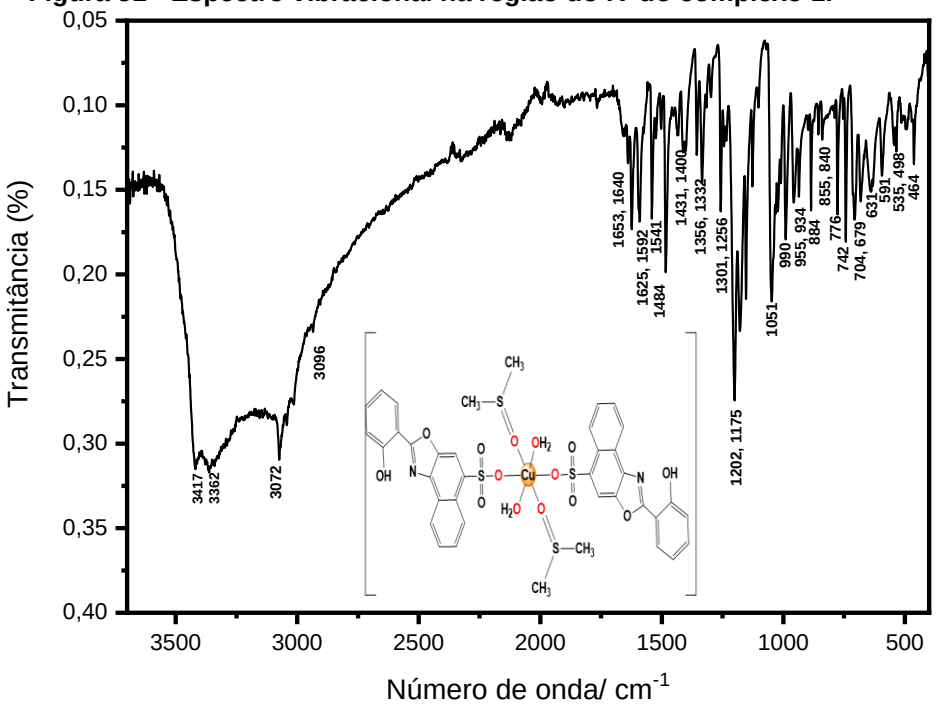
Tabela 17 – Dados da análise térmica do composto *1*

Composto	Variação Temperatura (ºC)	Perda de massa Exp./ (Calc.) %	Resíduo
[Cu(**L1**)$_3$(DMSO)$_2$ (H$_2$O)$_2$]). 4H$_2$O	30 - 93	6,5 / (7,16)	Cu(**L1**)$_2$(DMSO)$_2$ (H$_2$O)$_2$]).
	93 - 600	88,80 / (92,11)	CuO

4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

O espectro vibracional na região do IV do composto **1**, é mostrado na Figura 51.

Figura 51 - Espectro vibracional na região do IV do complexo 1.



Fonte: Elaboração Própria.

A banda alargada em 3417 cm^{-1}, é condizente com a presença de água coordenada e reticulada. Vibrações de estiramento C–H de compostos aromáticos podem ser identificadas na faixa de 3100 – 3000 cm^{-1} [139]. No complexo **1**, esta banda foi deslocada para maior número de onda, em torno de 3070 cm^{-1}, esse aumento é concordante à coordenação metálica.

A coordenação do DMSO no composto **1**, pode ser confirmada pelo espectro vibracional por meio da presença de novas bandas atribuídas a –CH e a –S=O. Entre 3070 – 3016 cm^{-1}, são identificadas bandas –CH do grupamento metila e em 1022 cm^{-1}, vemos uma banda de fraca intensidade, ausente no ligante livre, devido à deformação de –CH [140]. DMSO é um ligante ambidentado, a coordenação metálica pode ocorrer através dos átomos de oxigênio e enxofre. De acordo com a literatura, se a coordenação metálica ocorrer por meio do oxigênio ao invés do enxofre, há uma diminuição da densidade eletrônica do

oxigênio devido à formação de ligação com o íon metálico via um dos seus pares de elétrons livres. Essa alteração, pode ser visualizada através do espectro vibracional, uma vez que provoca um enfraquecimento da ordem de ligação S=O e, consequentemente, uma diminuição na frequência de absorção dessa ligação [140,141]. A banda referente –S=O do DMSO livre é visualizada em 1055 cm^{-1} [142]. No complexo, esta banda apareceu em 1051 cm^{-1}, o que é um indicativo da coordenação metálica ao oxigênio.

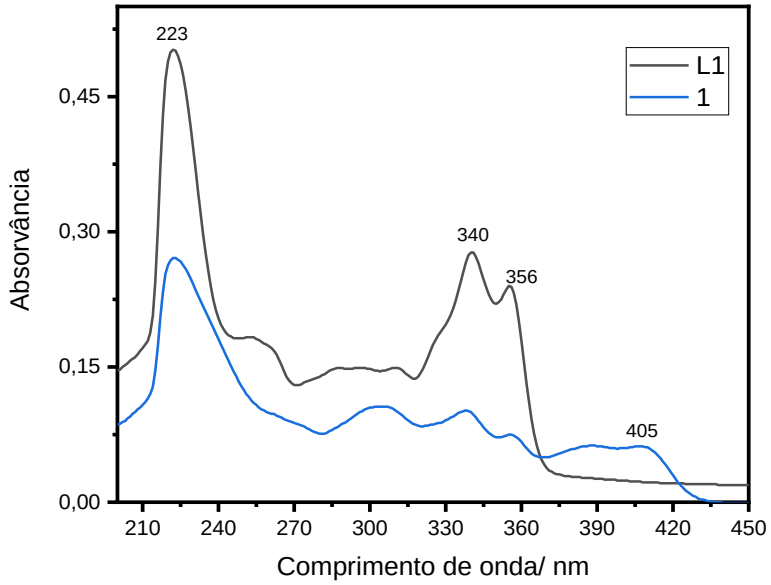
A coordenação do ligante **L1** ao cobre(II) foi através do átomo de oxigênio do grupo sulfônico. Conforme mostrado no espectro vibracional na região do IV, Figura 52, não foram observadas alterações nas bandas referentes à porção oxazol. O ligante livre apresenta uma banda aguda de média intensidade em 1433 cm^{-1}, devido ao grupo sulfônico. A coordenação do ligante ao íon metálico provocou um alargamento dessa banda e deslocamento para região de maior frequência, 1448 cm^{-1} (**1**).

A coordenação metálica é observada em região de menor frequência do espectro vibracional. No composto **1**, a coordenação do cobre(II) ao oxigênio pode ser confirmada pelo surgimento de uma nova banda em 543 cm^{-1}.

5 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

A Figurra 52 mostra o espectro eletrônico do composto **1** comparado ao do ligante **L1**.

Figura 52 - Espectro eletrônico do ligante L1(1 × 10^{-5} mol L^{-1}) e complexos 1 (1 x 10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1 ×10^{-3} mol L^{-1}).



Fonte: Elaboração Própria.

O composto **1** apresentou efeito hipocrômico na mesma região do ligante **L1** livre. Tal comportamento pode ser atribuído à coordenação metálica sem a participação do grupo cromóforo do ligante (porção naftoxazólica) [106].

A Tabela 18 mostra os valores de absortividade molar calculados para o complexo **1**.

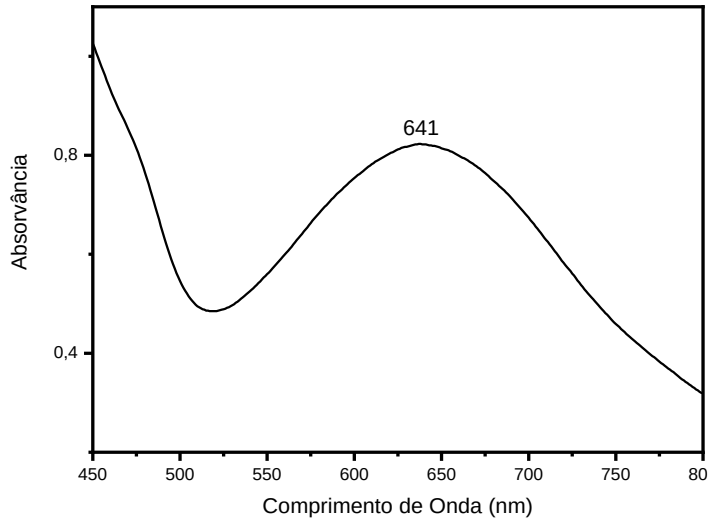
Tabela 18 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para o complexo e precursores.

	λ_1 (nm)	ε_1 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_2 (nm)	ε_2 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_3 (nm)	ε_3 (L mol^{-1} cm^{-1})
L1	340	2,77 × 10^4	356	2,39 × 10^4		
1	340	1,02 × 10^4	356	7,5 ×10^3	405	6,2 × 10^3

Na Figura 53, é destacada e ampliada a região do visível do espectro UV-Vis do complexo **1**, que possui banda centrada em 641 nm (ε= 54800 L mol^{-1} cm^{-1}). A presença dessa banda referente à transição do tipo *d–d* está de acordo

com o ambiente octaédrico distorcido tetragonalmente em torno do centro de cobre(II) [81].

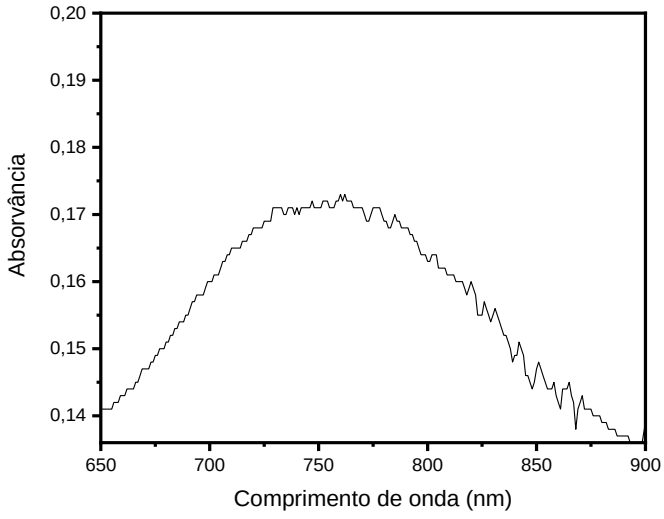
Figura 53 - Espectro eletrônico de solução de DMSO 1,5 × 10^{-5} mol·L^{-1} do complexo 1.



Fonte: Elaboração Própria.

No estado sólido, o espectro de reflectância difusa do complexo **1**, Figura 54, exibe uma banda larga resultando em transição *d-d* na faixa de 650 – 900 nm, centrada em aproximadamente 752 nm. Essa banda é característica de geometria octaédrica tetragonalmente distorcida, que é característica de complexos de cobre(II) e coerente com a geometria determinada para **1** por cristalografia de raios X por monocristal.

Figura 54 - Espectro de reflectância difusa do complexo 1.

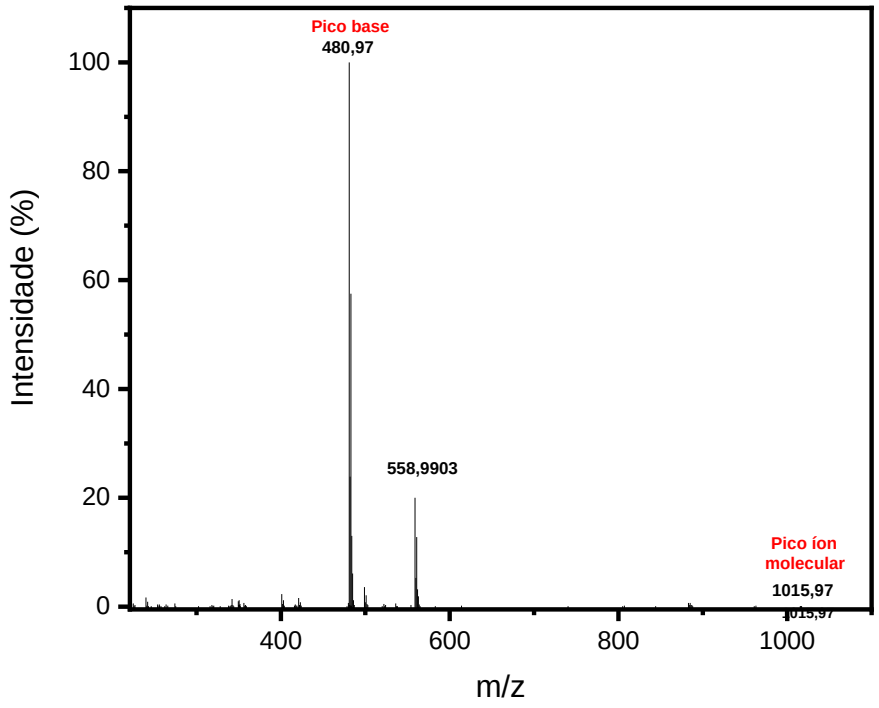


Fonte: Elaboração Própria.

6 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A presença do complexo **1** em solução metanólica pode ser confirmada pela técnica de espectrometria de massas em alta resolução, Figura 55.

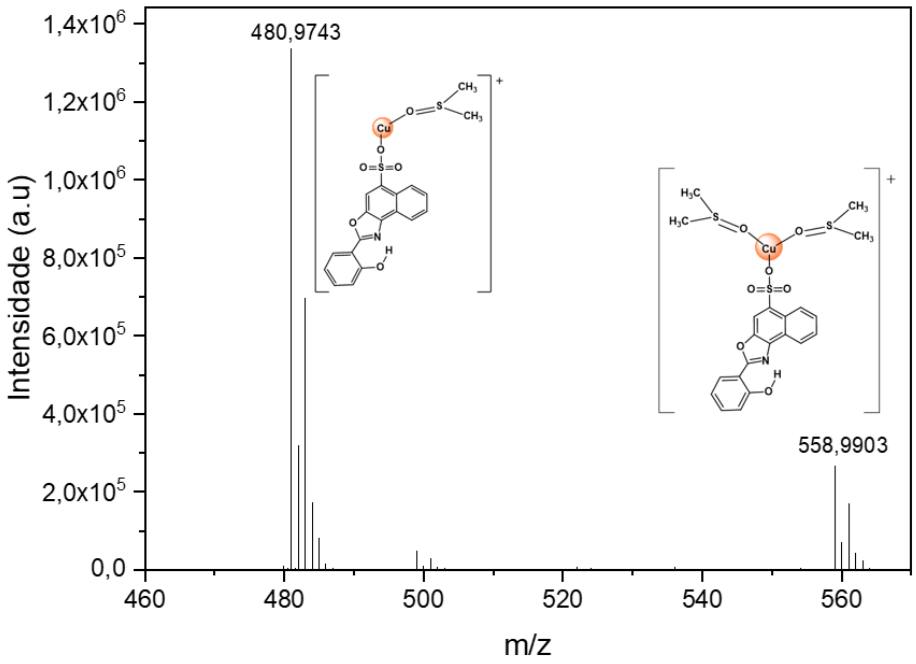
Figura 55 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 1.



Fonte: Elaboração Própria.

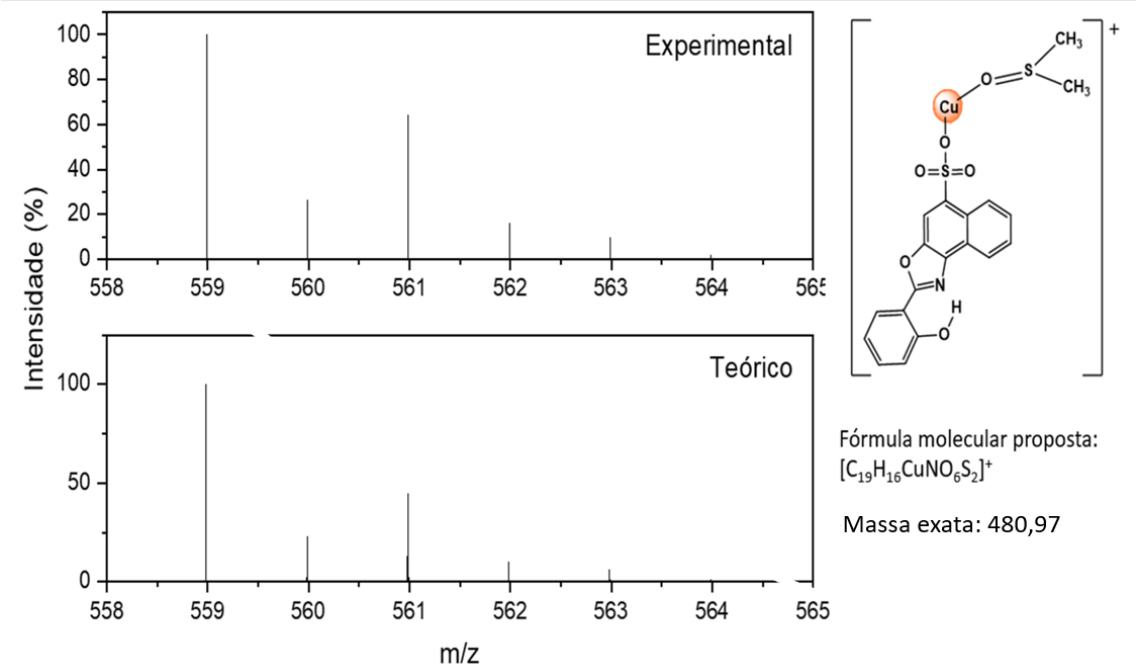
Os picos de maior abundância *m/z* 480,9743 e 558,9903 presentes no espectro de massas do complexo **1** (Figura 55) podem ser respectivamente atribuídos às espécies [Cu(**L1**)(DMSO)]$^{+}$ (massa calculada 480,9715) e [Cu(**L1**)(DMSO)$_2$]$^{+}$ (massa calculada 558,9855), Figura 56. As Figuras 57 e 58, mostram a distribuição de isótopos para as espécies [Cu(**L1**)(DMSO)]$^{+}$ e [Cu(**L1**)(DMSO)$_2$]$^{+}$. Os picos *m/z* 480,9743 e 558,9903 mostraram distribuição isotópica característica de ^{63}Cu/^{65}Cu, mostrando uma boa concordância com os espectros experimentais.

Figura 56 - Ampliação do espectro de ESI do complexo 1 em MeOH e atribuição das espécies de m/z 480,9743 e 558,9903.



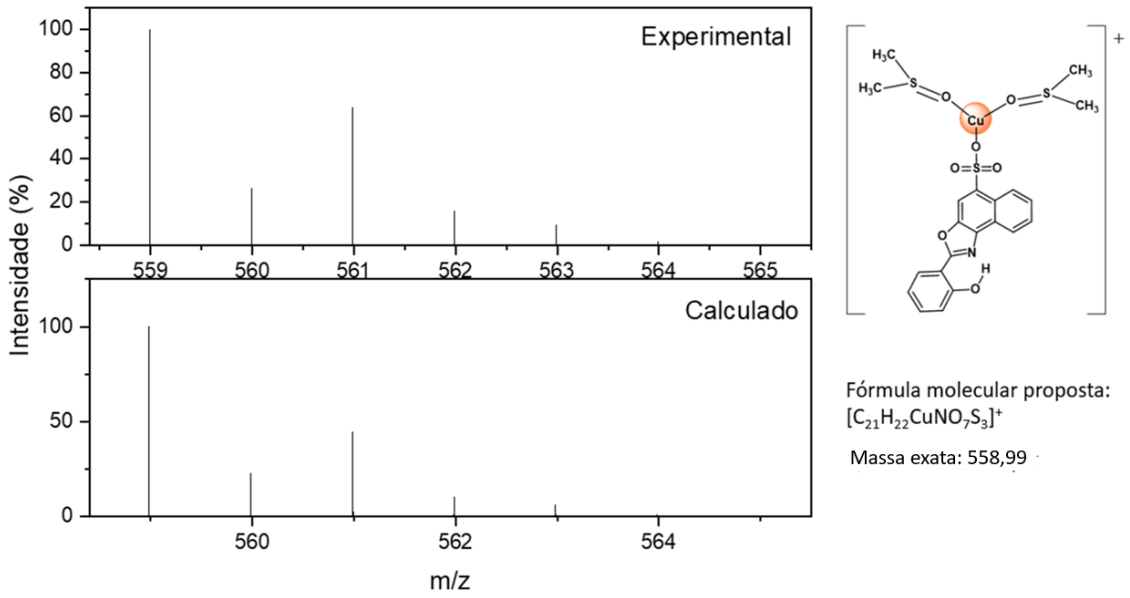
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 57 - Distribuição isotópica para a espécie $[Cu(L1)(DMSO)]^+$ experimentais e teórico.



Fonte: Elaboração Própria..

Figura 58 - Distribuição isotópica para a espécie $[Cu(L1)(DMSO)_2]^+$ experimentais e calculadas.



Fonte: Elaboração Própria.

O espectro de massas do complexo **1** (Figura 125, anexo 3) também apresentou outros picos de menor intensidade em valores de m/z entre 600 e 1000, cujas possíveis atribuições estão discriminadas na Tabela 34 no anexo 3.

.

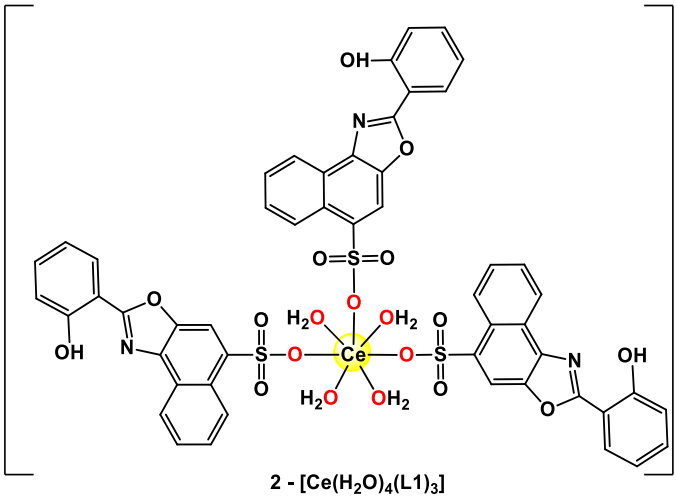
CAPÍTULO 5 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE CÉRIO(III)

1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE CÉRIO(III)

Para caracterização dos complexos de cério(III), complexos **2** e **3**, foram utilizadas técnicas de análise elementar, espectroscopia vibracional e eletrônica medidas de temperatura de fusão e espectrometria de massas para **3**.

As estruturas moleculares propostas para os compostos de cério(III) contendo os ligantes **L1** e **L2** são mostradas nas Figuras 59 e 60, respectivamente.

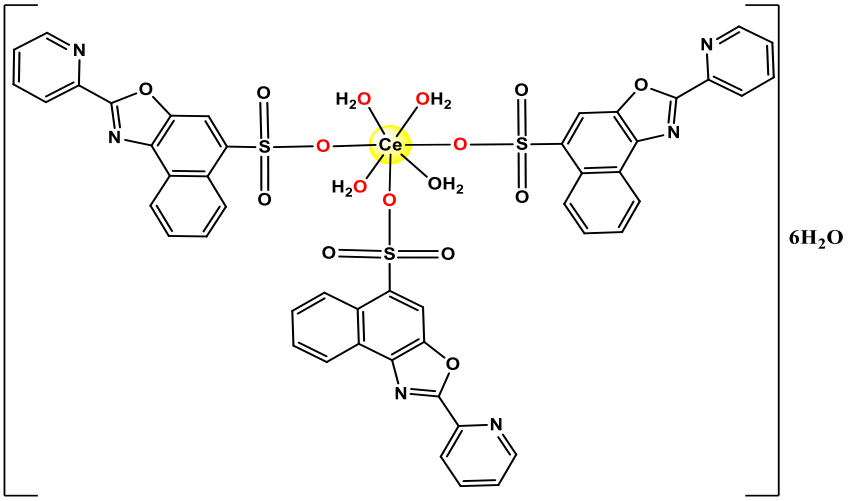
Figura 59 - Estrutura proposta para o complexo de cerio(III) com ligante L1- $[Ce(L1)_3(H_2O)_4]$ –Complexo 2.



2 - $[Ce(H_2O)_4(L1)_3]$

Fonte: Elaboração Própria.

Figura 60 - Estrutura proposta para o complexo de cério(III) - $[Ce(L2)_3(H_2O)_4].6H_2O$ – Complexo 3



3 - $[Ce(OH_2)_4(L2)_3].6H_2O$

Fonte: Elaboração Própria.

Nos complexos **2** e **3**, a coordenação do cério(III) se deu aos ligantes por meio do oxigênio do grupo sulfônico. Os dados referentes aos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos são mostrados na Tabela 19. Para ambos os ligantes, sugere-se a proporção 3:1 (ligante:cério).

Tabela 19 - Dados das análises elementares e ponto de fusão para os compostos 2 e 3.

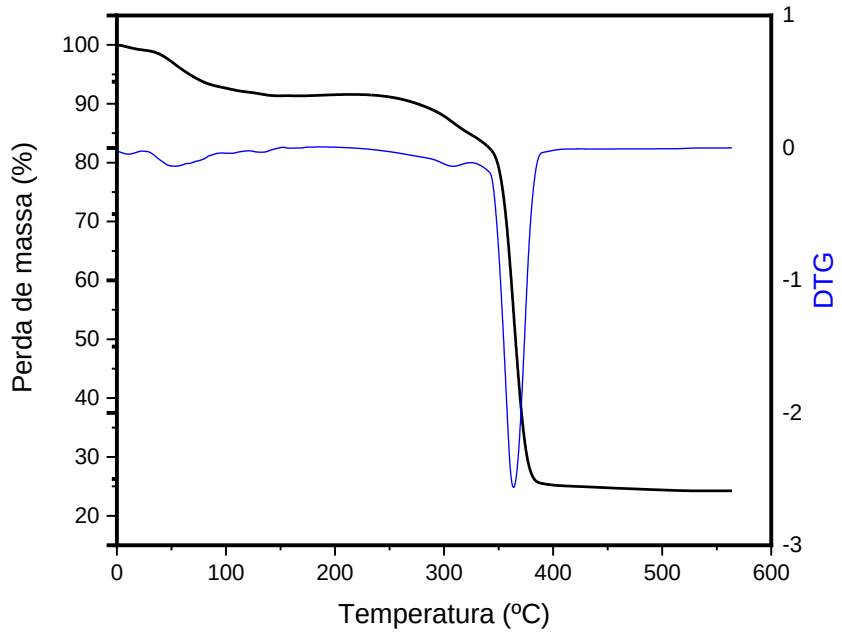
Complexo	Fórmula química Massa molar (g mol^{-1})	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	TF (ºC)
2 $[Ce(H_2O)_4(\mathbf{L1})_3]$	$[C_{51}H_{38}CeN_3O_{19}S_3]$ 1233,17	46,60 (49,67)	3,18 (3,11)	3,63 (3,41)	> 300
3 $[Ce(H_2O)_4(\mathbf{L2})_3].6H_2O$	$[C_{48}H_{47}CeN_6O_{22}S_3]$ 1296,22	43,03 (44,48)	3,64 (3,65)	6,27 (6,48)	> 300

2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

O padrão de decomposição térmica dos complexos foi examinado sob atmosfera de ar sintético por meio de análise termogravimétrica na faixa de temperatura de 30 – 600 ºC com taxa de aquecimento de 10 ºC min^{-1}.

A Figura 61 mostra a curva termogravimétrica do composto **2**.

Figura 61 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do complexo 2 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

Através da curva de TG do composto **2**, pode-se observar três eventos de perda de massa, sendo o primeiro na faixa de temperatura de 32 a 140 ºC (Δm calc. = 8,65%; Δm expe. = 5,85%), que pode ser atribuída à perda de água coordenada e de hidratação. A diferença observada entre os valores calculados e experimentais pode ser atribuído à variação da umidade da amostra. Vale ressaltar que não foi possível inferir sobre a quantidade de moléculas de água na esfera de coordenação, o que pode ser atribuído à alta energia de hidratação e, consequentemente, à facilidade de formar complexos hidratados do íon Ce^{3+} [74]. O segundo e terceiro eventos de perda de massa são consecutivos entre 268 ºC e 424 ºC (Δm calc. = 77%; Δm expe. = 74%), correspondentes à

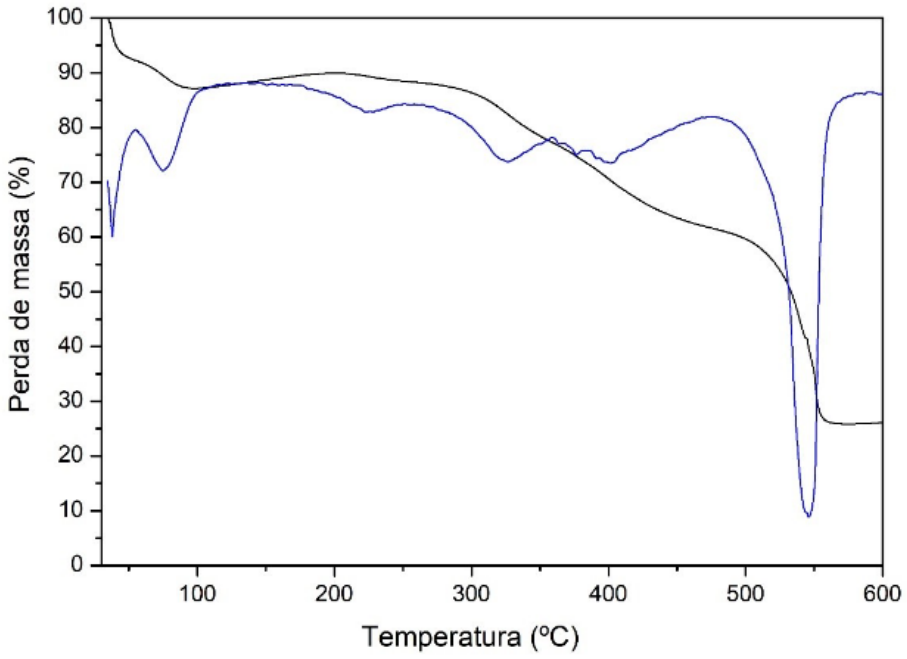
decomposição da porção orgânica. Sugere-se que o resíduo final, seja óxido de cério(III). A Tabela 20 mostra o resumo de perdas observadas.

Tabela 20 - Dados da análise térmica do composto 2

Composto	Variação da massa Temperatura (ºC)	Perda de massa Exp. (Calc.) %	Resíduo
$Ce(\mathbf{L1})_3.4H_2O$	32 - 140	8,48 (5,86)	$Ce(L1)_3$
	268 - 424	74 (77)	Ce_2O_3

A curva termogravimétrica do composto **3** é mostrada na Figura 62.

Figura 62 - Análise térmica [curva TG (linha preta) e DTG (linha azul)] do complexo 3 realizada em atmosfera de ar sintético com taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

De acordo com a Figura 62, o composto **3** mostra o primeiro evento de perda de massa na faixa de temperatura de 32 – 98 ºC, (Δm calc. = 12,5%; Δm expe. = 12,83%), que corresponde a nove moléculas de água. Os próximos

eventos de perda de massa são correspondentes a perda de água coordenada e a degradação da porção orgânica. O resíduo final é de 26,07 % em temperatura de 600 ºC, que é atribuível ao óxido de cério(III), (∆m calc. = 61,10%; ∆m expe. = 61,95%). Os resultados obtidos sugerem a coordenação de uma molécula de água ao íon Ce^{3+}.

Tabela 21 - Dados da análise térmica do composto 3.

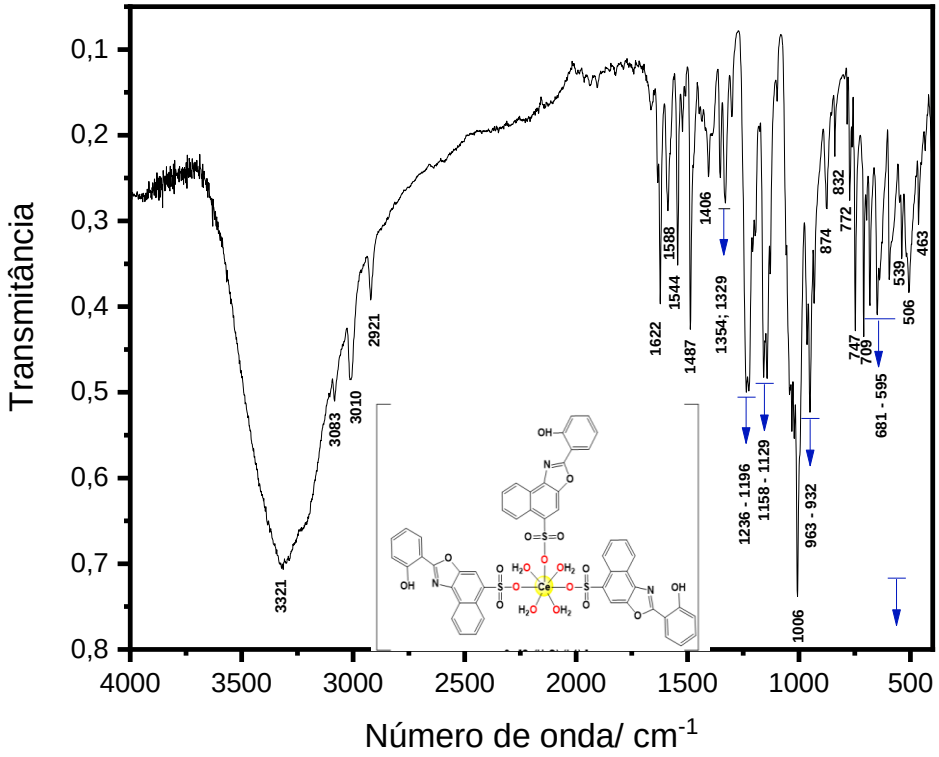
Composto	Variação da massa Temperatura (ºC)	Perda de Exp. (Calc.) %	Resídu
[Ce(**L2**)$_3$ (H_2O)] $9H_2O$	32 - 99	12,83 (12,51)	[Ce(L2) $_3H_2O$]
	100 - 600	61,10 (61,95)	Ce_2O_3

3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho fornece informações quanto ao modo de ligação metal-ligante. A coordenação metálica pode ocasionar o aparecimento, desaparecimento ou deslocamento de bandas devido a mudança de simetria do ligante, bem como aos efeitos eletrônicos da ligação metal-ligante [143]. Sendo assim, um estudo comparativo entre os espectros vibracionais do ligante livre e do complexo formado auxilia na identificação dos sítios envolvidos na coordenação metálica.

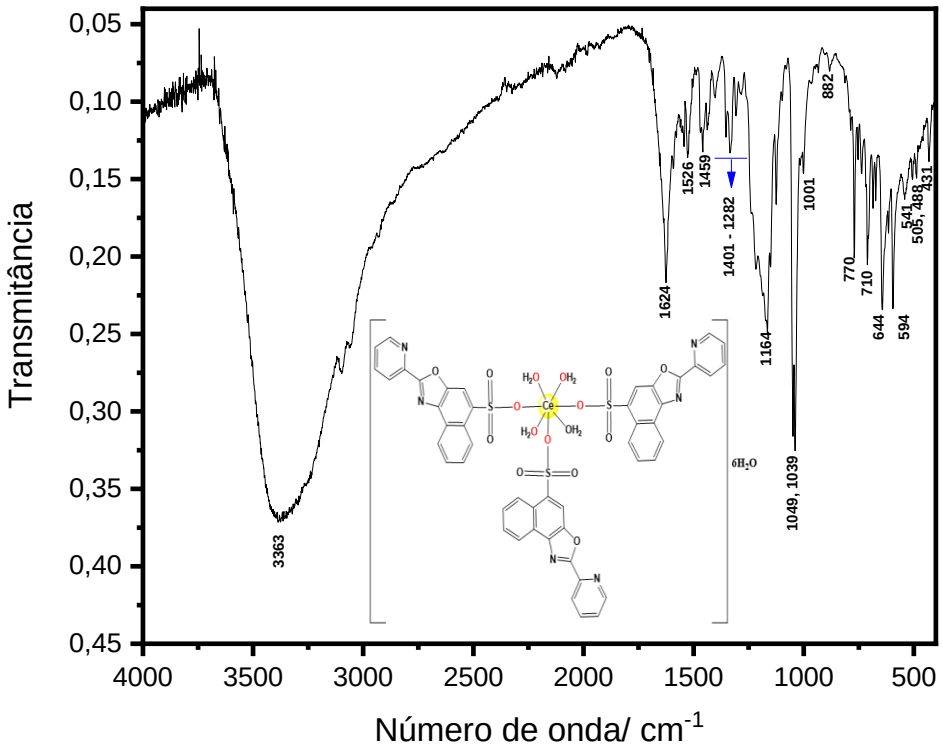
No espectro vibracional na região do infravermelho dos complexos, **2** e **3**, (Figuras 63 e 64) é possível observar diferenças em relação aos respectivos ligantes.

Figura 63 - Espectro vibracional na região do IV do composto 2. Seta indica o número de onda do composto.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 64 - Espectro vibracional na região do IV do composto 3. Seta indica o número de onda do composto.



Fonte: Elaboração Própria.

Segundo Nakamoto [27], a presença de moléculas de água pode ser visualizada no espectro vibracional em 3550 – 3200 cm^{-1} devido ao alongamento OH simétrico e assimétrico, e em 1630 – 1600 cm^{-1} atribuída à banda de dobramento OH. Quando coordenada ao íon metálico, também são observadas bandas na faixa que ocorrem as deformações vibracionais, incluindo *r*ocking (ρ_r), twisting (ρ_t) e wagging (ρ_w) [27]. Nos espectros dos complexos **2** e **3** a presença de água, já identificada nas análises termogravimétricas, foram comprovadas na análise vibracional. As bandas alargadas em 3431 e 3355 cm^{-1}, nos compostos **2** e **3**, respectivamente, são condizentes com a presença de água coordenada e reticulada.

Sugere-se que a coordenação dos ligantes aos íons metálicos se deu através do átomo de oxigênio do grupo sulfônico. Os ligantes livres apresentam uma banda aguda de média intensidade em 1433 cm^{-1}, devido ao grupo sulfônico. A coordenação dos ligantes ao íon metálico provocou um alargamento dessa banda e deslocamento para região de maior frequência, 1437 cm^{-1}.

O ligante **L1** apresenta bandas em 1178 cm^{-1} e 1030 cm^{-1}, referente ao estiramento υ(SO_3) assimétrico e simétrico, respectivamente. Em relação ao composto **2**, consideráveis diferenças foram observadas nessa região. A banda em 1178 cm^{-1}, não é observada, mas o surgimento de dois dupletos de mesma intensidade em 1236 e 1158 cm^{-1}, bem como o alargamento da banda centrada em 1030 cm^{-1} e o surgimento de uma nova banda e 1021 cm^{-1}, indicam a coordenação metálica ao grupo sulfônico.

As bandas referentes aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo SO_3, são identificadas no ligante **L2** em 1166 e 1044 cm^{-1}. Após a coordenação metálica, observa-se alargamento das bandas na região do estiramento assimétrico e mudança para menor frequência, 1039 cm^{-1}, na região de estiramento assimétrico.

A coordenação metálica é observada em região de menor frequência do espectro vibracional. No composto **2**, a nova banda em 548 cm^{-1} é condizente com a coordenação do cério(III) ao oxigênio [75]. Em relação ao composto **3**, não foi possível identificar a banda referente à coordenação metálica devido aos ruídos nessa região.

As mudanças observadas nos espectros vibracionais dos compostos corroboram com as propostas de coordenação metálica através do oxigênio do grupo sulfônico. A Tabela 22 mostra as algumas diferenças observadas entre os espectros dos ligantes e os respectivos complexos.

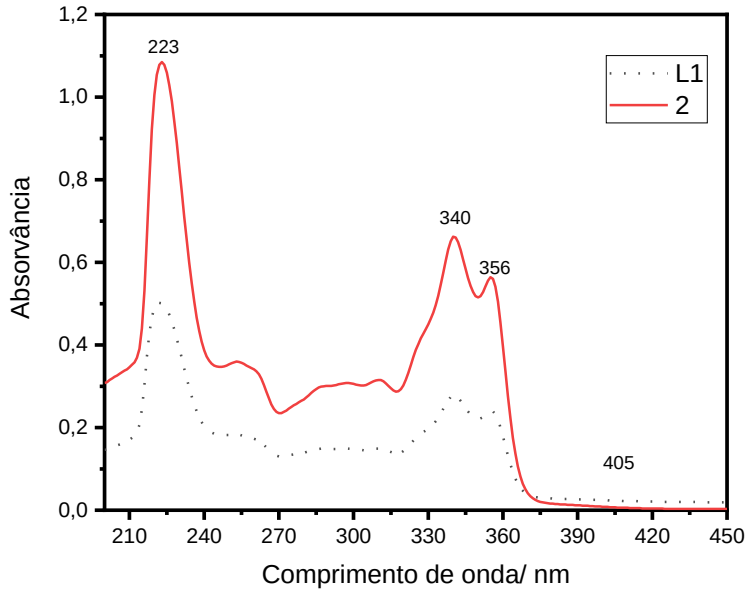
Tabela 22 – Propostas de atribuições para 2 e 3 e comparação com L1 e L2.

	Atribuições / cm^{-1}		
Composto	ν $(SO_3)_s$ e ν $(SO_3)_{as}$	ν (SO_3)	Ce-O
L1	1030, 1178	1449	—
2	1030, 1158	1437	548
L2	1044, 1166,	1433	—
3	1039, 1166	1437	—

4 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

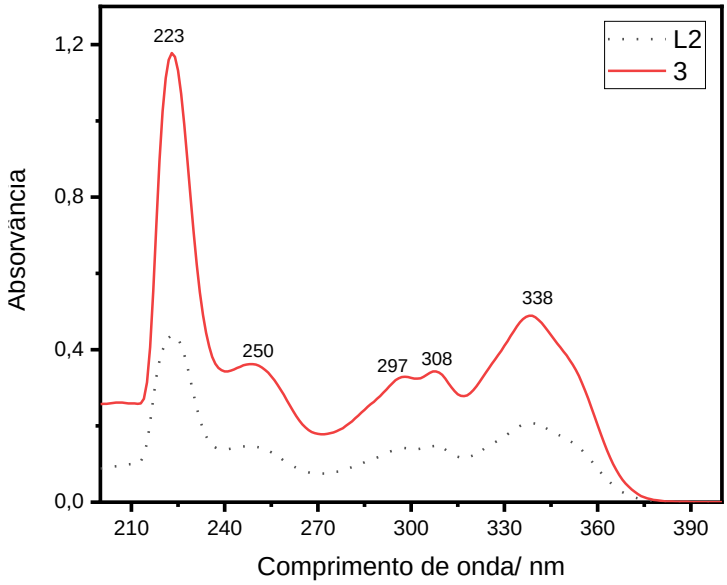
Os espectros eletrônicos dos complexos **2** e **3** comparados aos respectivos ligantes, **L1** e **L2** são mostrados nas Figuras 65 e 66.

Figura 65 - Espectro eletrônico do ligante L1 e complexo 2 (1 × 10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1 × 10^{-3} mol L^{-1}).



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 66 - Espectro eletrônico do ligante L2 e complexo 3 (1 × 10^{-5} mol L^{-1}) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L^{-1}, pH 7,2, força iônica = 1 x 10^{-3} mol L^{-1}).



Fonte: Elaboração Própria.

Os compostos **2** e **3**, apresentaram efeito hipercromico na mesma região dos ligantes livres. Não foram observadas diferenças consideráveis quanto ao deslocamento de bandas nos espectros eletrônicos dos complexos em relação aos ligantes livres, o que pode ser atribuído à coordenação metálica ao átomo do oxigênio da porção sulfônica, ou seja, sem a participação do grupo cromóforo do ligante (porção naftoxazólica) [106].

A Tabela 23 mostra os valores de absortividade molar calculados para os complexos **2** e **3**.

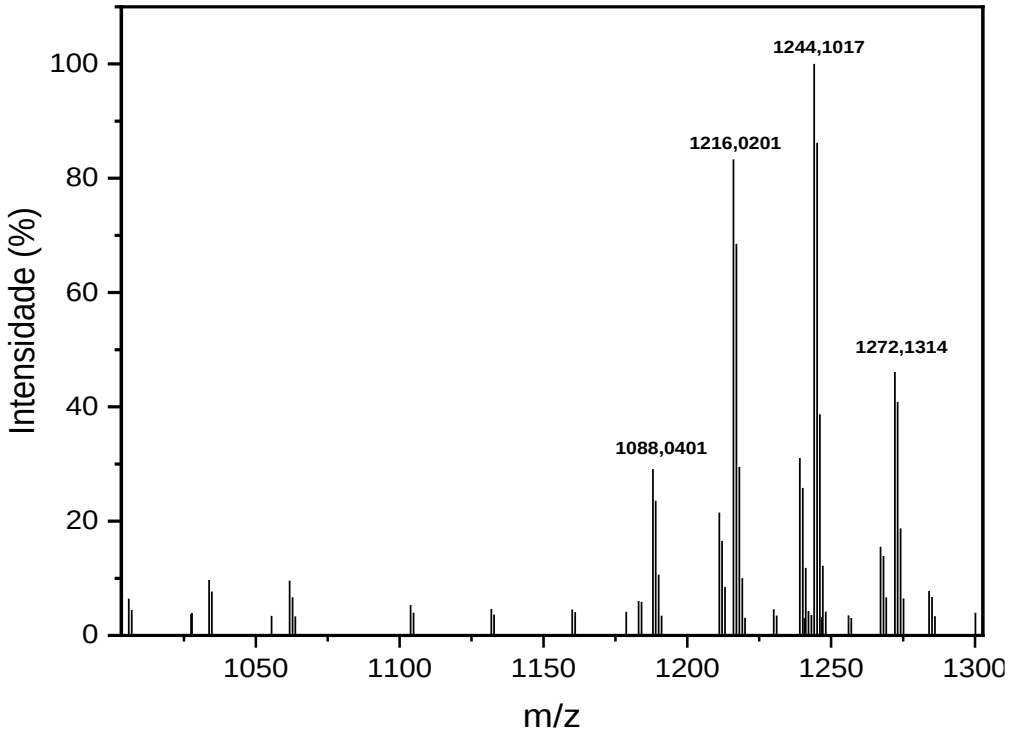
Tabela 23 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para o complexo e precursores.

	λ_1 (nm)	ε_1 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_2 (nm)	ε_2 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_3 (nm)	ε_3 (L mol^{-1} cm^{-1})
L1	340	$2{,}77 \times 10^4$	356	$2{,}39 \times 10^4$	405	$2{,}30 \times 10^3$
2	340	$6{,}62 \times 10^4$	356	$5{,}60 \times 10^4$	-	-
L2	297	$1{,}42 \times 10^4$	308	$3{,}43 \times 10^4$	338	$2{,}07 \times 10^4$
3	297	$3{,}28 \times 10^4$	308	$1{,}14 \times 10^4$	338	$4{,}89 \times 10^4$

5 ESPECTROMETRIA DE MASSAS PARA O COMPLEXOS 3

O espectro de massas do composto **3** é mostrado na Figura 67.

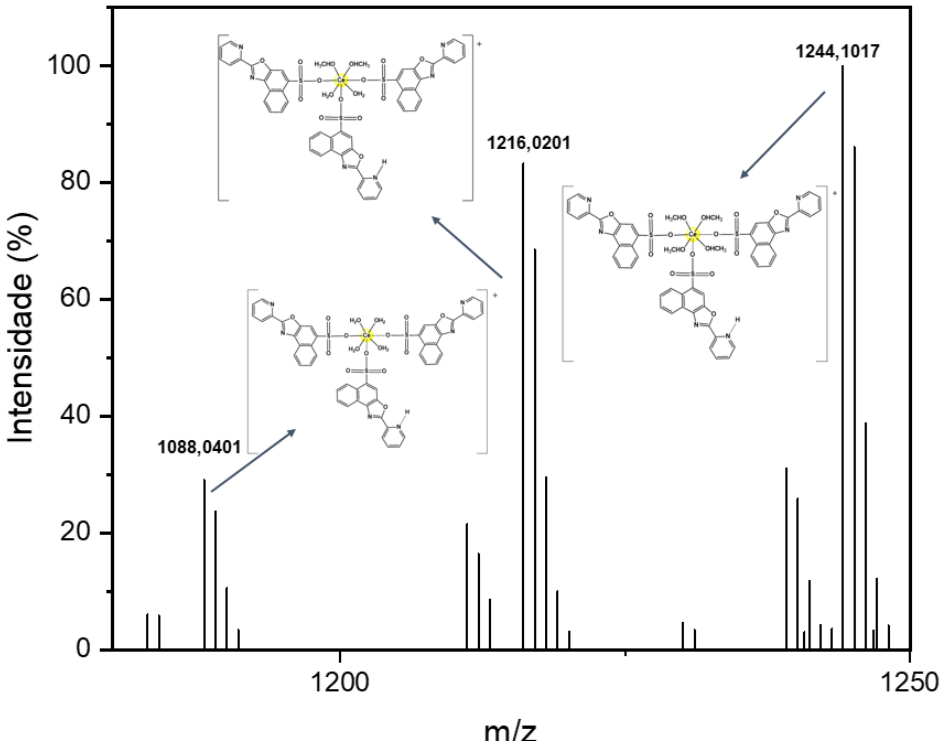
Figura 67 - Espectro ESI(+)-MS em MeOH do complexo 3.



Fonte: Elaboração Própria.

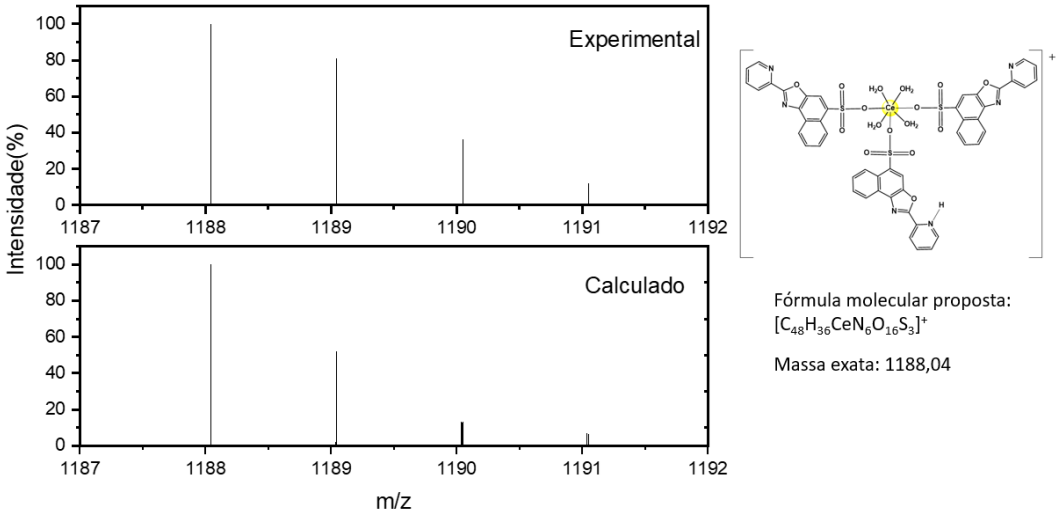
Os picos em *m/z* 1088,0401, 1216,0291 e 1244,1017 podem ser respectivamente atribuídos às espécies $[Ce(\mathbf{L2})_3(H_2O)_4–H]^+$ (massa calculada 1188,0422), e $[Ce(\mathbf{L2})_3(H_2O)_2(MeOH)_2–H]^+$ (massa calculada 1216,0718) e $[Ce(\mathbf{L2})_3(MeOH)_4–H]^+$ (massa calculada 1244,1031), Figura 68. A distribuição de isótopos para essas três espécies é mostrada nas Figuras 69 – 71. Os picos m/z 1088,0401, 1216,0691 e 1244,1017 mostraram distribuição isotópica característica da presença do átomo de cério, indicando uma boa concordância com os espectros experimentais.

Figura 68 - Ampliação do espectro de ESI do complexo 3 em MeOH e atribuição das espécies de m/z 1188,0401, 1216,0691 e 1244,1017.



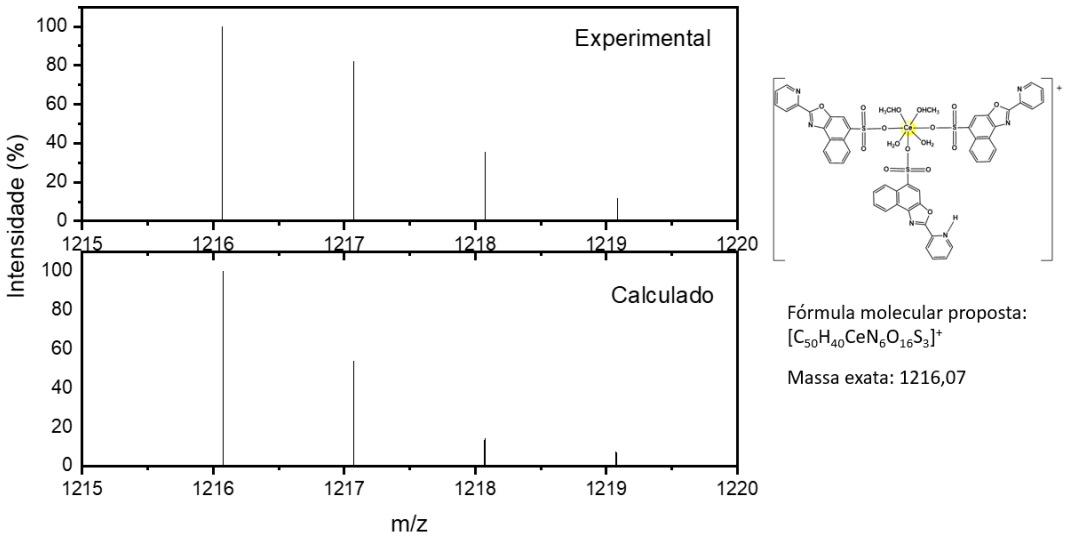
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 69 - Distribuições isotópicas para a espécie $[Ce(L2)_3(H_2O)_4–H]^+$ experimental e calculada



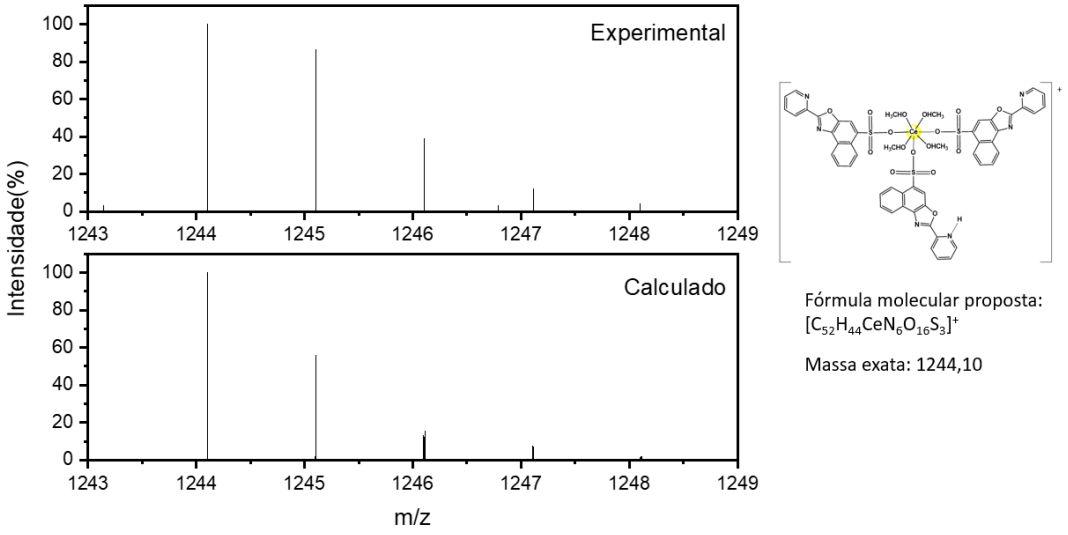
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 70 - Distribuição isotópica para a espécie [$[Ce(L2)_3(H_2O)_2(MeOH)_2–H]^+$ experimental e calculada.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 71 - Distribuições isotópicas para a espécie$[Ce(L_2)_3(MeOH)_4–H]+$ experimentais e calculadas).



Fonte: Elaboração Própria.

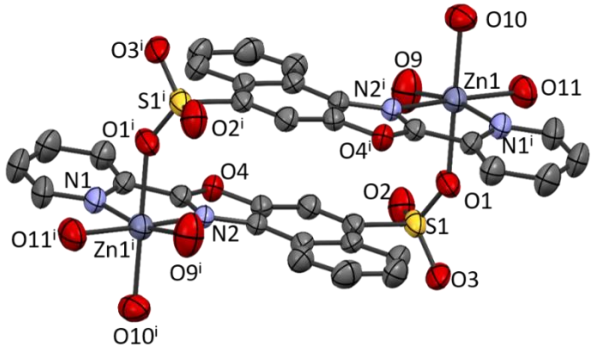
CAPÍTULO 6 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE ZINCO(II)

1 DIFRAÇÃO DIFRAÇÃO DE RAIOS-X POR MONOCRISTAL

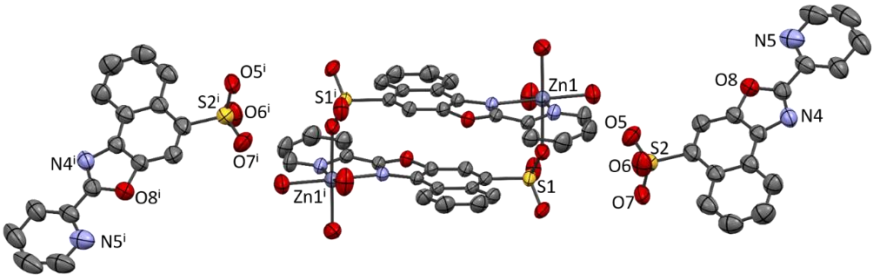
Os complexos **4** e **5** tiveram suas estruturas determinadas pela técnica de difração de raios-X por monocristal, Figuras 72 e 73.

Figura 72 - (a) Representação da estrutura cristalina do complexo catiônico de zinco, 4. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. - (b) Estrutura completa do complexo $[Zn_2(L2)_2(H_2O)_6](L2)_2$, 4.

a)



b)



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 73 – (a) Representação da estrutura cristalina do complexo catiônico de zinco, 5. Átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. Elipsoides em 50% de probabilidade de se encontrar o átomo no volume apresentado. (b) Estrutura completa do complexo cis-$[Zn(L2)(phen)_2(H_2O)](L2)$ em 5. (b) Estrutura completa do complexo cis-$[Zn(L2)(phen)_2(H_2O)](L2)$ em 5.

a)

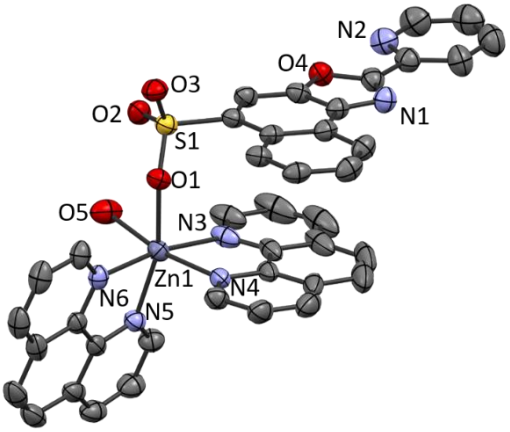
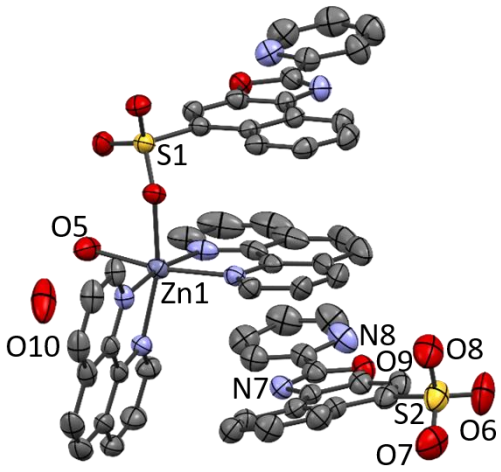


Figura 73 – (b) Estrutura completa do complexo cis-[Zn(L2)(phen)$_2$(H$_2$O)](L2) em 5.



Fonte: Elaboração Própria.

Os parâmetros de rede do complexo **4** e **5** são descritos na Tabela 24.

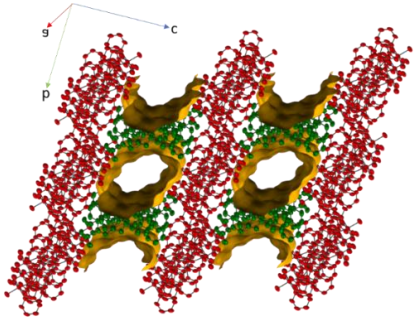
Tabela 24 - Parâmetros de rede das estruturas determinadas para os complexos 4 e 5

	4	**5**
Fórmula empírica	$C_{64}H_{48}N_8O_{22}S_4Zn_2$	$C_{56}H_{38}N_8O_{10}S_2Zn$
Massa Molar	1540,13	1112,43
Temperatura		175 K
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (2)	P 2_1/n
Dimensões das célula unitárias	**a =** 7,7163 (4) Å **b =** 13,4487 (6) Å **c =** 20,3632(11)Å **α** = 107,653 (4)º **β** =91,859 (4)º **γ** = 101,842 (4)º	**a =** 21,3476(10) Å **b =** 12,549(2) Å **c =** 22,3663(9)Å **α** = 90º **β** =114,704(5)º **γ** = 90
Volume	1960,63	5443,36 Å
Z	Z: 1	Z: 4
densidade / g cm^{-3}	1,304 gcm^{-3}	1,357gcm^{-3}
Reflexões coletadas [Rint]	26320 [0.0417]	48101 [0.0343]
Reflexões Independentes	6763	9449
Reflexões Independentes (I > 2σ(I))	5356	7638
R, wR (I > 2σ(I))	0.0477; 0.1324	0,0427; 0,1081
R, wR (total)	0.0596; 0.1412	0,0538; 0,149
S	1.067	1,039
Densidade Residual	+0,83/-0,59	+0,30/-0,55

O composto **4** cristalizou-se em um sistema triclínico com grupo espacial $P\bar{1}$ (2). O ligante **L2** está ligado de maneira bidentada ao zinco(II) através dos átomos de nitrogênio dos anéis oxazol e piridina e, de maneira monodentada, através do átomo de oxigênio do grupo sulfônico, na proporção 2:2 (zinco:ligante). Há ainda, três moléculas de água na esfera de coordenação metálica. O zinco(II) exibe geometria octaédrica distorcida. Os comprimentos de ligação Zn–N formados variam em torno de 2,133 – 2,239 Å e são os mais longos entre as ligações de coordenação. O comprimento de ligação Zn-O do ligante é de 2,145 Å. O comprimento de ligação das águas coordenadas, Zn-O, são similares e cerca de 2,083 Å. Há dois ânions do ligante **L2** como contraíons do complexo catiônico $[Zn_2(\mathbf{L2})_2(H_2O)_6]^{2+}$. A estrutura final do complexo é um dímero, como mostrada na Figura 73.

O composto **5** cristalizou-se em um sistema monoclínico, com grupo espacial $P2_1/n$. O ligante **L2** está ligado de maneira monodentada ao zinco(II) através do oxigênio do grupo sulfônico, na proporção 1:1 (zinco:ligante), com comprimento de ligação entre o átomo de oxigênio e zinco de 2,123 Å. As moléculas de 1,10-fenantrollina coordenaram-se de modo bidentado ao metal através dos átomos de nitrogênio, em conformação cis. A distância de ligação observada foi diferente para cada átomo de nitrogênio, com valores entre 2,135 – 2,156 Å. Para a molécula de água coordenada a distância de ligação entre o átomo de oxigênio e zinco foi de 2,119 Å. Fora da esfera de coordenação, tem-se um ânion do ligante **L2** e uma molécula de água de cristalização. A estrutura cristalina de **5** é mostrada na Figura 74.

Figura 74 - Representação da estrutura de empacotamento cristalino do composto 4. Os complexos catiônicos representados em vermelho, os ânions de L2 em verde e o poro formado pelo empacotamento das unidades em dourado.



Fonte: Elaboração Própria.

As distâncias interatômicas determinadas entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Zn(II) são listadas na Tabela 25.

Tabela 25- Comprimento de ligação dos átomos doadores ligados diretamente ao zinco(II) para as estruturas cristalinas dos complexo 4 e 5.

Complexo **4**			Complexo **5**		
Ligante	M-L	Comprimento (Å)	Ligante	M-L	Comprimento (Å)
Zn-$O_{(L2)}$	Zn-O1:	2,145	Zn-$O_{(L1)}$	Zn-O1:	2,123
Zn-$O_{(H_2O)}$	Zn-O9:	2,083	Zn-O $_{(H_2O)}$	Zn-O5:	2,119
Zn-O $_{(H_2O)}$	Zn-O10:	2,085	Zn-N (phen)	Zn-N3:	2,156
Zn-O- $_{(H_2O)}$	Zn-O11:	2,082	Zn-N (phen)	Zn-N4:	2,149
Zn-N-L2)	Zn-N1:	2,133	Zn-N (phen)	Zn-N5:	2,135
Zn-N-L2	Zn-N2:	2,239	Zn-N (phen)	Zn-N6:	2,144

Os ângulos de ligação estabelecidos entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Zn(II), são correspondentes a de uma geometria de coordenação octaédrica ligeiramente distorcida, conforme demonstra a Tabela 26.

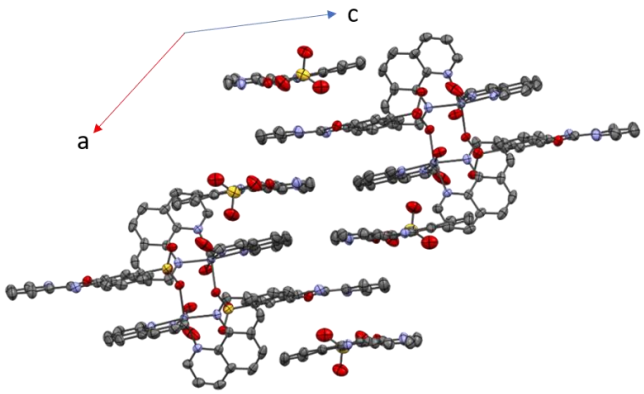
Tabela 26 - Ângulos de ligação entre os átomos doadores dos ligantes e o íon Zn(II) determinados para os complexos 4 e 5.

Complexo **4**		Complexo **5**	
O1-Zn1-N1	86,81°	O1-Zn1-O5	94,06°
O1- Zn1-O9	78,79°	O1- Zn1-N3	97,58°
O9-Zn1-O10	90,62°	N3- Zn1-N4	77,55°
O10-Zn1-O11	87,65°	N5- Zn1-N6	78,33°
O11- Zn1-N2	95,97°	N6- Zn1-O5	94,06°
O1- Zn1-N1	86,81°	N5- Zn1-N4	100,86°

O empacotamento cristalino do composto **4** é formado por ligações de hidrogênio e interações do tipo π-π. As ligações de hidrogênio ocorrem entre as moléculas de água e os grupos sulfônicos (tanto dos complexos como de **L2** atuante como contra-íon) e as moléculas de água coordenadas. A combinação das interações leva a formação de uma rede porosa, que em **4** está preenchida com solventes. Estes solventes não foram levados em consideração no refinamento, por estarem extremamente desordenadas. Essas interações e a formação da rede porosa estão destacadas na Figura 74.

No composto **5**, Figura 75, o empacotamento cristalino também é dependente de ligações de hidrogênio e interações do tipo π-π. Neste composto, as ligações de hidrogênio ocorrem entre as moléculas de água coordenada e de cristalização. É possível notar que devido à quantidade e planaridade dos ligantes e ânions o empilhamento π-π é tão ou mais relevante que em **4**.

Figura 75 - Empacotamento cristalino do composto 5 ao longo do eixo b, evidenciando o empilhamento π-π entre os ligantes e ânions de L2 que estão dispostos paralelos uns aos outros.



Fonte: Elaboração Própria.

2 ANÁLISE ELEMENTAR

A tabela 27 mostra os resultados das análises elementares para os compostos **4** e **5**.

Tabela 27 - Dados das análises elementares e ponto de fusão para os compostos 4 E 5

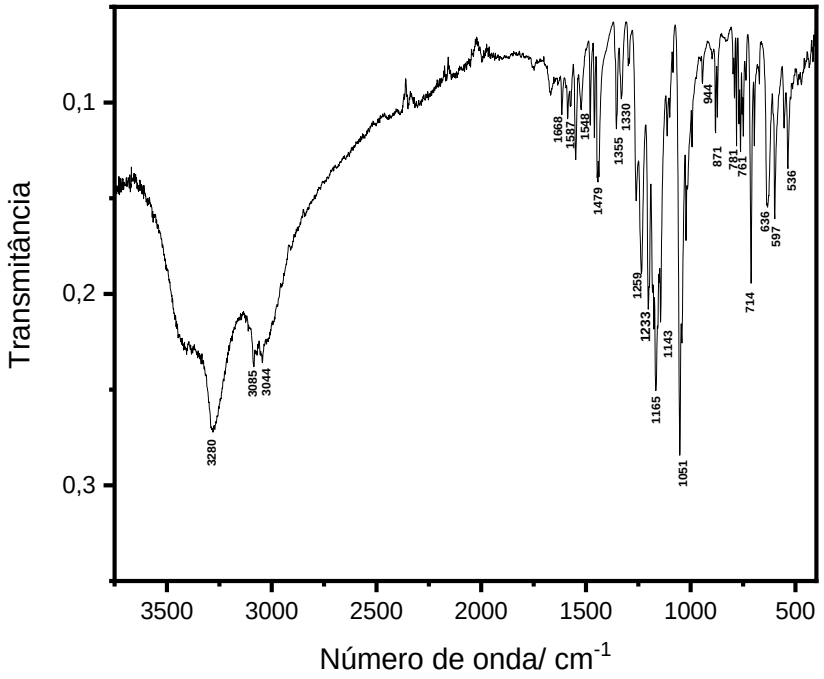
Complexo	Fórmula química Massa molar (g mol^{-1})	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	%Zn Exp. (Calc.)	TF (ºC)
4 $[Zn_2(\mathbf{L2})_2(H_2O)_6](\mathbf{L2})_2$	$[C_{64}H_{48}N_8O_{22}S_4Zn_2]$ 1540,13	49,60 (49,91)	2,71 (3,14)	7,21 (7,28)	13,41 (8,49)	> 300
5 $[Zn(\mathbf{L2})(phen)_2(H_2O)](\mathbf{L2})\ H_2O$	$[C_{56}H_{38}N_8O_{10}S_2Zn]$ 1112,46	57,47 (60,46)	3,76 (3,44)	6,70 (10,07)	5,76 (5,88)	> 300

Os resultados obtidos corroboram com às estruturas determinadas pela difração de raios-X por monocristal.

3 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

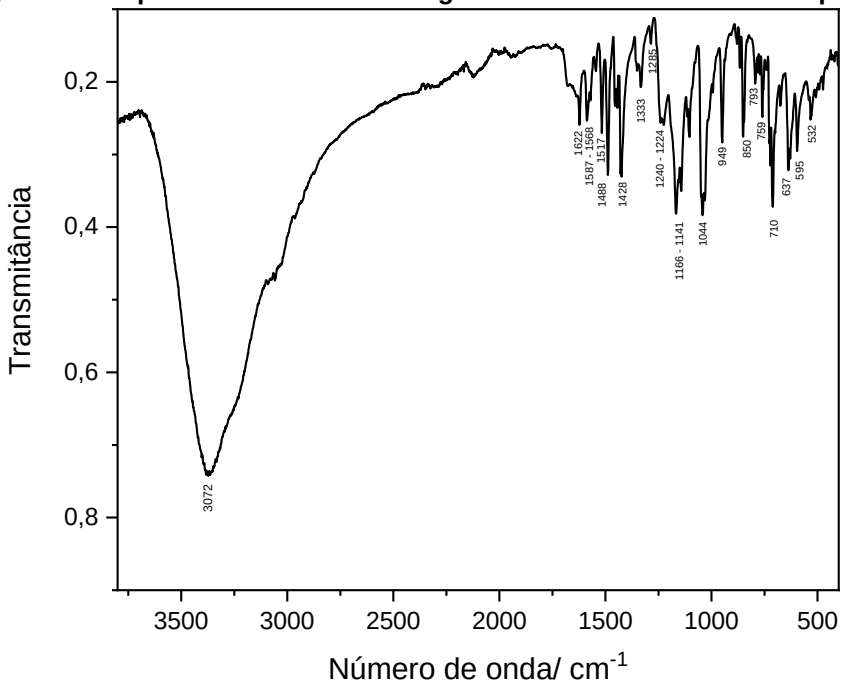
As Figuras 76 e 77 mostram os espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos 4 e 5.

Figura 76 - Espectro vibracional na região do infravermelho do composto 4.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 77 - Espectro vibracional na região do infravermelho do composto 5.



Fonte: Elaboração Própria.

Na região de maior frequência, ambos os espectros apresentaram uma banda alargada e de forte intensidade na região de 3491 – 3200 cm^{-1} correspondentes a vibração de estiramento O-H devido a presença de água coordenada e reticulada. As ligações de hidrogênio entre moléculas de água são responsáveis pelo alargamento das bandas. No espectro vibracional do composto **4**, Figura 76, as bandas em 3085 – 3044 cm^{-1} são atribuídas as interações C-H do grupo piridina. No composto **5**, Figura 77, essas bandas aparecem com menor intensidade porque foram encobertas pelo alargamento das bandas referente à agua.

No composto **5**, as bandas referentes ao anel oxazol, em 1625 e 1568 cm^{-1}, correspondentes às vibrações de estiramento C=N e frequência de alongamento –N=C–O, respectivamente permaneceram inalteradas após a complexação ao íon metálico, o que confirma o não envolvimento na coordenação [123]. Na região espectral de 1800 – 1350 cm^{-1}, são observadas bandas referentes aos modos de alongamento C=C e C=N do anel de piridina[102,124], algumas dessas bandas foram sobrepostas e deslocadas devido à coordenação da 1,10-fenantrolina. O mesmo foi observado em relação à banda atribuída ao nitrogênio da piridina, no ligante livre, essa banda é vista em 1594 cm^{-1}, já a 1,10-fenantrolina, apresenta banda em 1582 cm^{-1}. No complexo formado, é possível observar o acoplamento dessas bandas na região de 1588 cm^{-1}.

A coordenação do zinco(II) aos átomos de nitrogênio da 1,10-fenantrolina pode ser confirmada pelo aparecimento das bandas na região de infravermelho próximo em 444 e 424 cm^{-1} que são atribuídas à ligação Zn-N [125].

A Tabela 28 mostra algumas das atribuições características e importantes dos complexos **4** e **5** e do ligante **L2.**

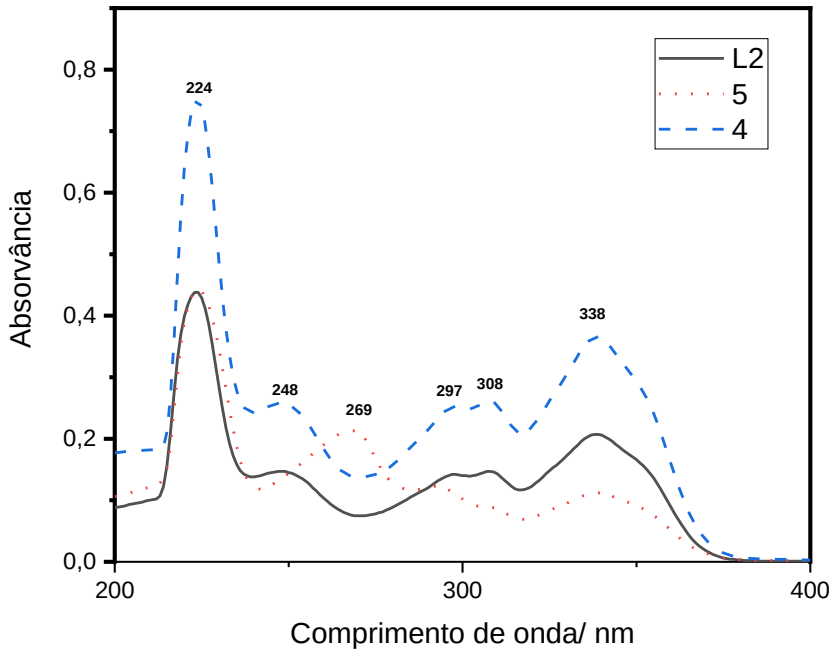
Tabela 28 – Estiramentos característicos dos complexos 4 e 5 e do ligante L2.

Composto	$\nu (SO_3)_s$ e $\nu (SO_3)_{as}$	$\nu (SO_3)$	ν (-C=O-N)	ν (-C=N)	Zn-N
L2	1044, 1166	1433	1586	1624	
4	1052, 1166	1437	1587	1615	554
5	1040, 1166	1428,1423	1587	1622	541

4 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

A Figura 78 mostra os espectros eletrônicos dos complexos **4** e **5**.

Figura 78 - Espectro eletrônico do ligante L2 e complexos 4 e 5(1 × 10-5 mol L-1) em tampão HEPES (HEPES: 20 mmol L-1, pH 7,2, força iônica = 1 × 10-3 mol L-1).



Fonte: Elaboração Própria.

Os espectros eletrônicos dos compostos **4** e **5** apresentaram efeito hipercrômico em relação ao ligante de partida e não foi observada mudança em relação ao deslocamento das bandas. No espectro eletrônico do composto **5**, a banda extra observada em 269 nm, é atribuída à 1,10-fenantrolina.

Os resultados observados foram similares ao do composto **3**, em que a coordenação metálica favoreceu o hipercromismo. Os valores de absortividade molares estão descritos na Tabela 29.

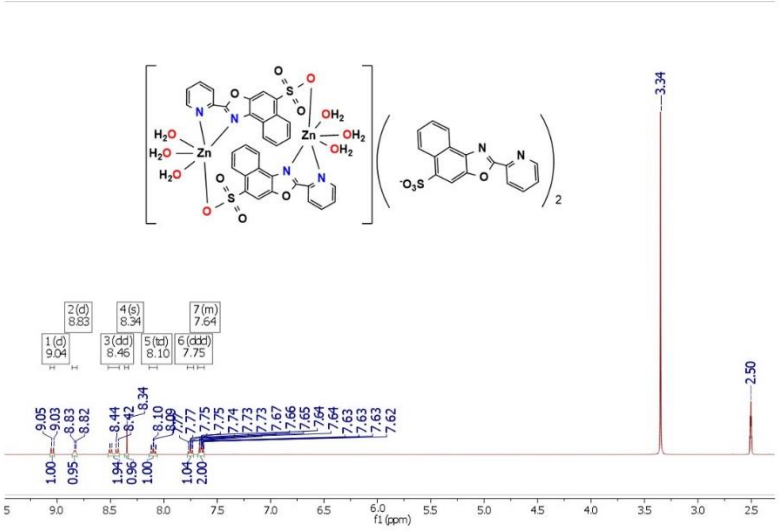
Tabela 29 - Valores das bandas de absorção e de absortividade molar para os complexos 4 e 5 e ligante L2

	λ_1 (nm)	ε_1 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_2 (nm)	ε_2 (L mol^{-1} cm^{-1})	λ_3 (nm)	ε_3 (L mol^{-1} cm^{-1})
L2	297	$1,42 \times 10^4$	308	$3,43 \times 10^4$	338	$2,07 \times 10^4$
4	297	$2,50 \times 10^4$	308	$2,60 \times 10^4$	338	$3,66 \times 10^4$
5	297	$1,13 \times 10^4$	308	$9,00 \times 10^3$	338	$1,12 \times 10^4$

5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE HIDROGÊNIO

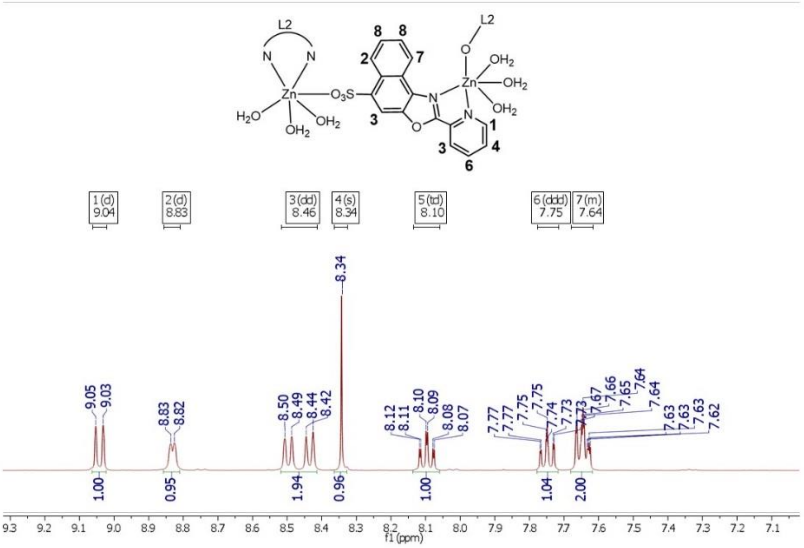
A técnica de Ressonância Magnética Nuclear, RMN ^{1}H a 400 MHz, permitiu extrair informações relevantes a respeito do sítio de coordenação do ligante **L2** ao zinco(II) em **4** e **5**. Os espectros de RMN de ^{1}H do ligante **L2**, bem como de seus respectivos complexos de zinco(II), foram medidos em DMSO-d6. As Figuras 79 e 80 mostram os espectros de RMN ^{1}H para o composto **4,** completo e evidenciado na região aromática, respectivamente.

Figura 79 -(a) Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz) do complexo 4 em DMSO-d6.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 80 -(a) Espectro de RMN de 1H (400 MHz) do complexo 4 em DMSO-d6.



Fonte: Elaboração Própria.

A Tabela 30 apresenta as atribuições dos sinais de RMN de 1H do composto **4**.

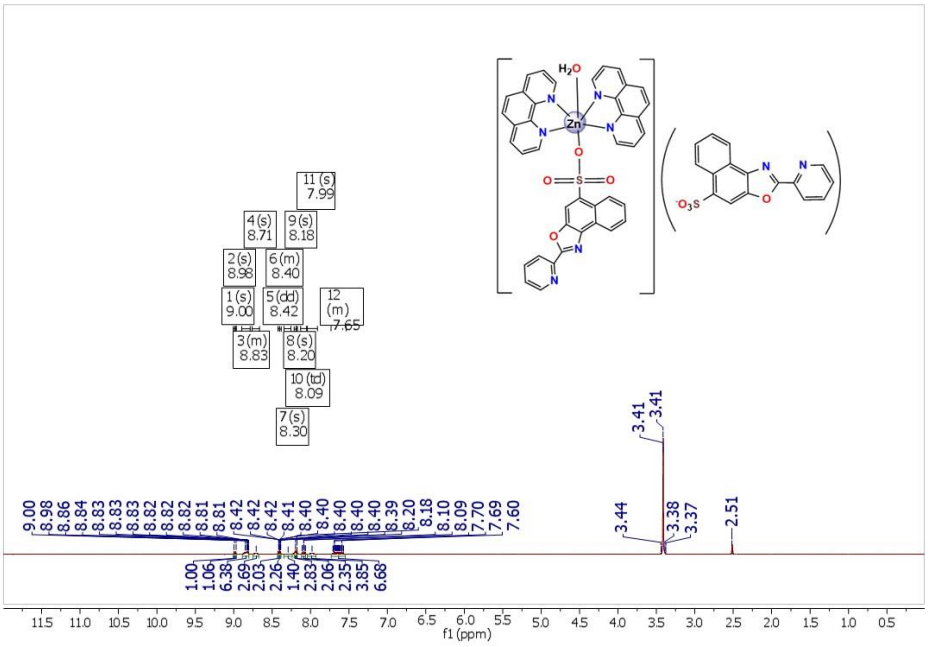
Tabela 30 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do composto 4.

L2 δ_H ppm (multiplicidade)	Integral	**4** δ_H ppm (multiplicidade)	Integral	Atribuição H
9,06 (d)	1,01	9,04 (d)	1,00	1
8,87 – 8,80 (m)	1,43	8,83 (d)	0,95	2
8,50 (d) 8,44 (dt)	0,99 0,99	8,46 (dd)	1,94	3
8,36 (s)	0,96	8,34 (s)	0,96	5
8,10 (td)	1,01	8,10 (td)	1,00	6
7,75 (dd)	1,00	7,75 (ddd)	1,04	7
7,65 (ddd)	2,01	7.68 – 7.62 (m)	2,00	8

A análise do espectro de RMN ^{1}H do **4** comparada a do ligante livre (**L2**), possui muitas similaridades, ambos indicam a presença de nove hidrogênios aromáticos, conforme evidenciado na Tabela 30, mas também apresentam algumas modificações importantes que corroboram para a proposta de coordenação do zinco(II) na fração oxazólica-piridimica do ligante. Há mudança no deslocamento químico do H-1, adjacente ao nitrogênio piridímico, possivelmente devido à participação do nitrogênio na coordenação metálica. Também é possível observar modificação no deslocamento químico do H-8 devido à proximidade ao centro metálico após a coordenação. Outra mudança relevante para confirmar a coordenação à fração oxazólica-piridimica é a mudança no deslocamento químico do H-3. No ligante livre o anel piridímico encontra-se perpendicular ao grupo naftoxazol (Figura 40) e, após a coordenação metálica, o anel piridímico fixa-se no mesmo plano do grupo naftoxazol, mantendo o H-3 próximo ao oxigênio naftazólico, o que causa a modificação no deslocamento químico desse hidrogênio. Conclui-se que o estudo de RMN ^{1}H permitiu confirmar o sítio de coordenação metálica do zinco(II) no sítio oxazólico-piridímico e também indicou que o complexo está presente em solução.

A Figura 81 mostra o espectro vibracional do composto **5** e a Tabela 31 mostra os deslocamentos e multiplicidade.

Figura 81 - Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz) do composto 5 em DMSO-d6



Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 31 - Proposta de atribuição dos sinais de RMN de ^{1}H do composto 5.

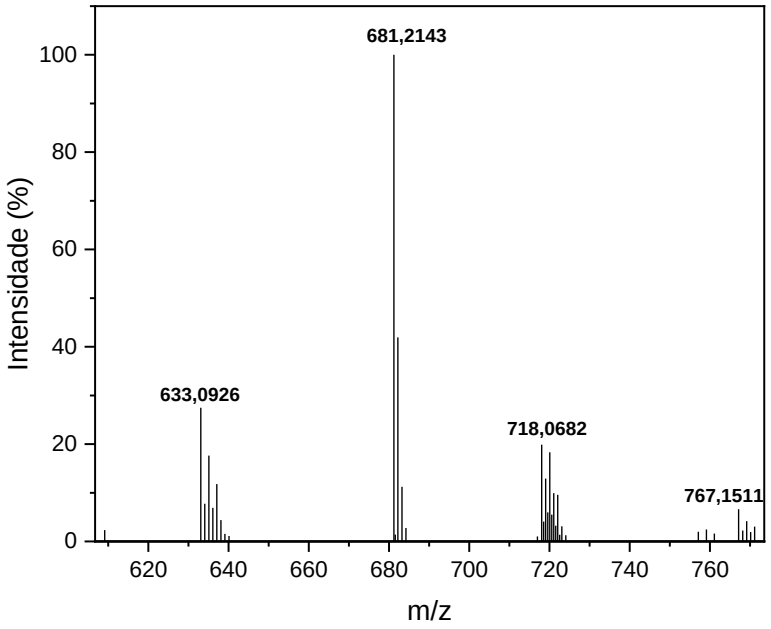
δ_H ppm (multiplicidade; J Hz, H)	Integral
9.00 (s, 1H)	1.00
8.98 (s, 1H)	1.06
8.90 – 8.79 (m, 7H)	6.38
8.71 (s, 3H)	2.69
8.42 (dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 2H)	2.26
8.41 – 8.39 (m, 2H)	4.29
8.30 (s, 1H))	6.16
8.20 (s, 3H))	2.83
8.18 (s, 2H))	2.06
8.09 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 3H)	2.35
7.99 (s, 4H)	3.85
7.74 – 7.54 (m, 7H)	6.68

No complexo **5**, alguns sinais de hidrogênio referentes às duas moléculas de 1,10-fenantrolina e a uma molécula do ligante **L2** coordenadas ao zinco(II), aparecem em regiões similares do espectro, uma vez que são moléculas aromáticas que possuem ligação C=N. Para este composto, o RMN de ^{1}H permitiu confirmar a presença do complexo em solução através da soma total dos átomos de hidrogênio, 36, condizente com a estrutura identificada.

6 ESPECTROMETRIA DE MASSAS PARA OS COMPLEXOS 4 E 5

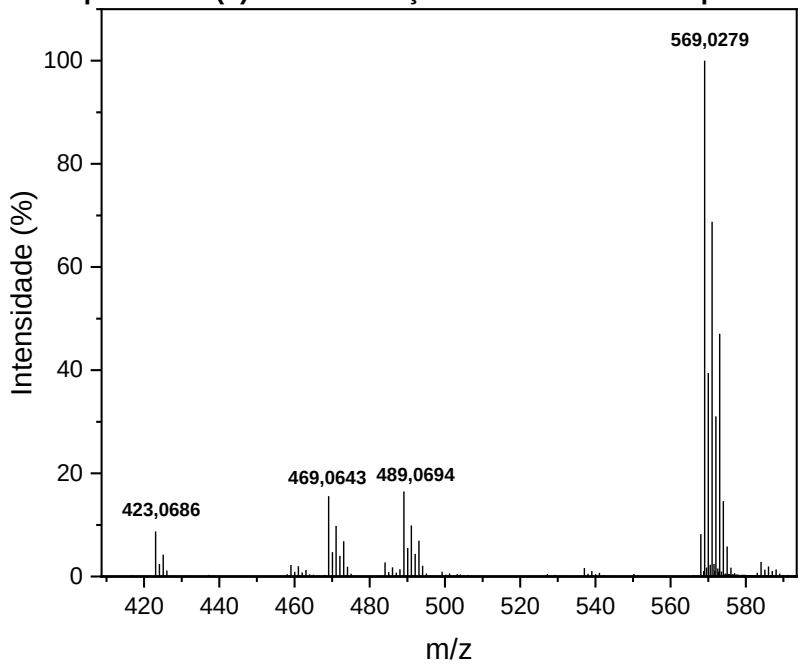
A presença dos complexos de zinco(II) em solução também foi confirmada pela técnica de espectrometria de massas em alta resolução, Figuras 82 e 83.

Figura 82 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 4.



Fonte: Elaboração Própria.

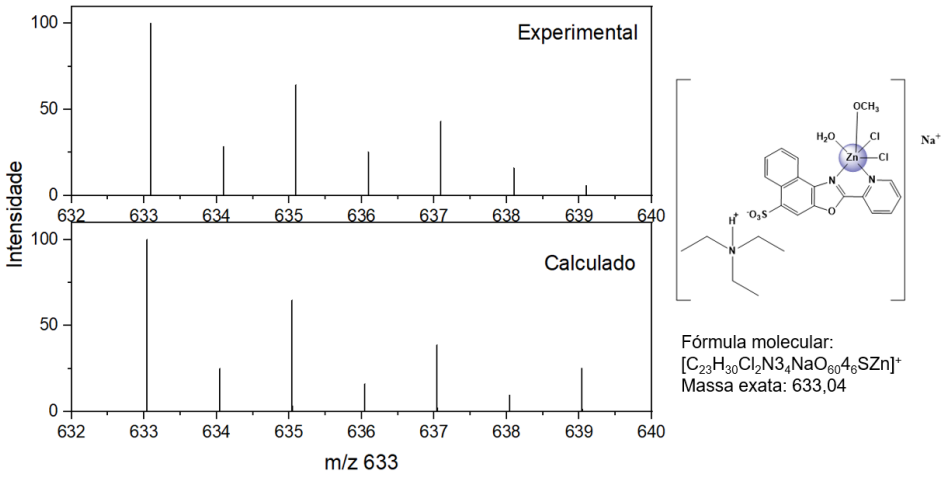
Figura 83 - Espectro ESI(+)-MS em solução metanólica do complexo 5.



Fonte: Elaboração Própria.

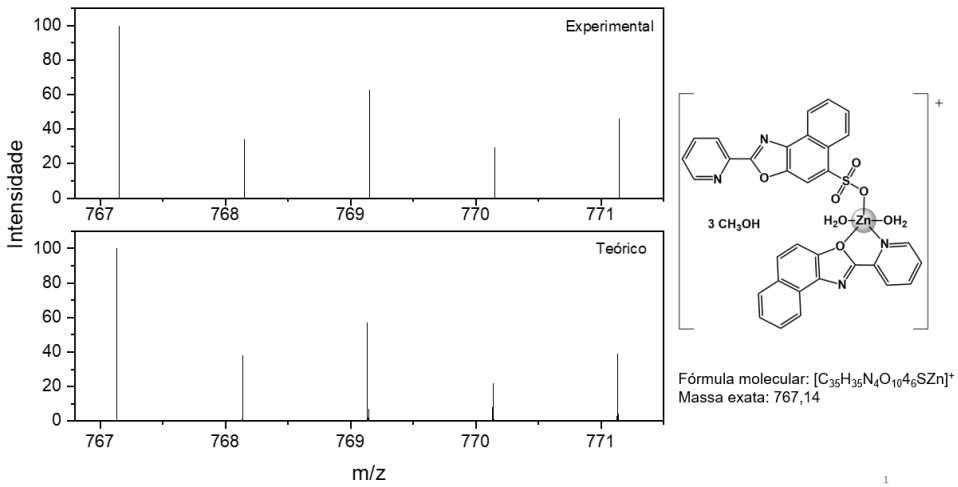
No complexo **4**, os picos em m/z 767,1511 e 633,0926 são atribuídos à estrutura do composto com algumas fragmentações. Os comparativos da distribuição isotópica dos picos foram feitos com auxílio do programa Isotope Distribution Calculator da Scientific Instrument Services (SIS). Os resultados foram concordantes entre si, Figuras 84 e 85.

Figura 84 - Distribuição isotópica para a espécie Na(Et_3N) [Zn(L2)(H_2O)Cl_2]$^+$ experimentais e calculadas



Fonte: Elaboração Própria.

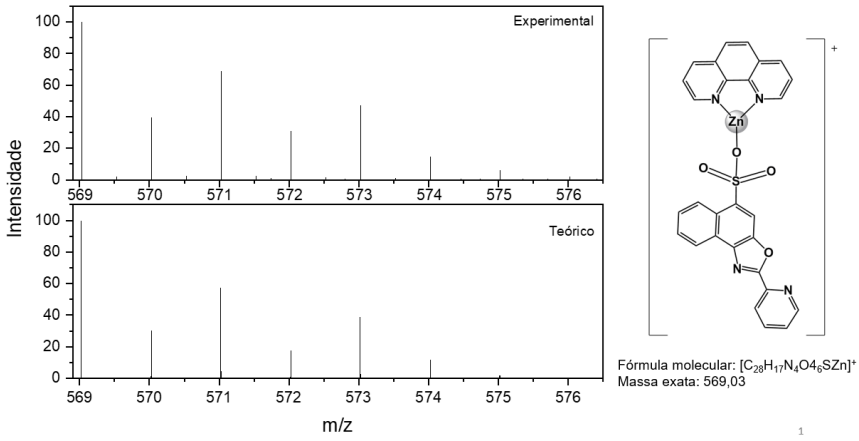
Figura 85 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular [$C_{35}H_{35}N_4O_{10}SZn$]$^+$ experimental e calculada .



Fonte: Elaboração Própria.

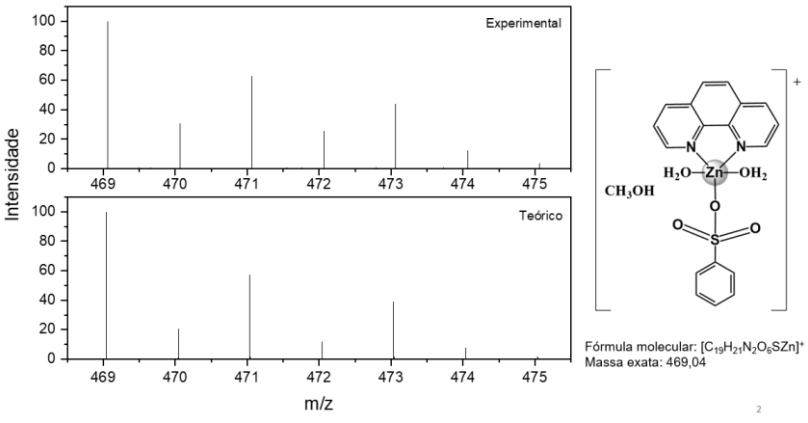
O complexo **5**, Figura 86, apresenta pico principal em m/z 569,0279, atribuível à espécie [Zn(phen)**L2**]$^+$, massa calculada 569,0262 e distribuição isotópica experimental condizente com a calculada. Outros picos de menor intensidade foram observados, e propostas de fragmentos são apresentadas nas Figuras 87 e 88 com os respectivos comparativos da distribuição isotópica dos picos observados. Os valores teóricos foram calculados com auxílio do programa desenvolvido pela Scientific Instrument Services como parte da Mass Spec Tools Collection (Coleção de ferramentas de especificação de massa) desenvolvido por John J. Manura e David J. Manura,© 1996-2016, Scientific Instrument Services.

Figura 86 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular [$C_{28}H_{17}N_4O4SZn]^+$ experimental e calculada.



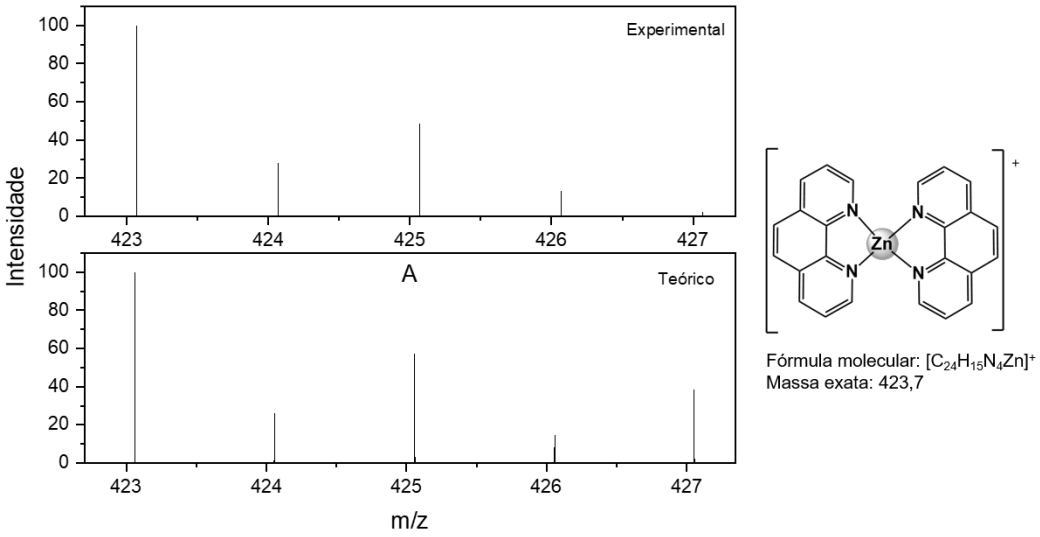
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 87 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular [$C_{19}H_{21}N_2O_6SZn]^+$ experimental e calculada .



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 88 - Distribuição isotópica para a espécie fórmula molecular $[C_{24}H_{15}N_4Zn]^+$ experimental e calculada.



Fonte: Elaboração Própria.

CAPÍTULO 7 – ESTUDO FOTOQUÍMICO DOS LIGANTES E COMPLEXOS

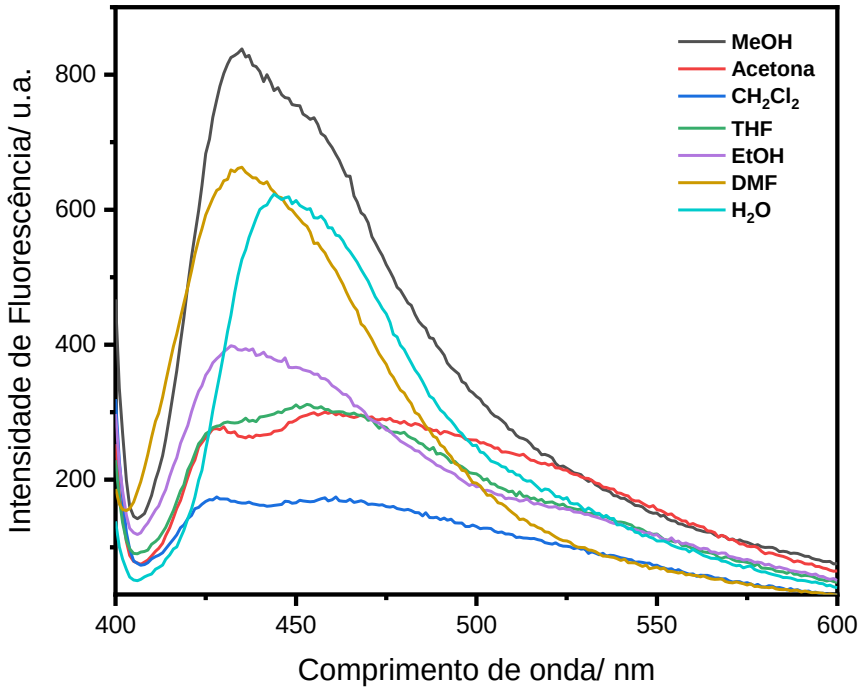
1 PROPRIEDADES DA FOTOLUMINESCÊNCIA DOS COMPOSTOS EM DIFERENTES SOLVENTES

Foram preparadas soluções dos ligantes **Et_3NHL1** e **NaL2** e **NaL3** a 1×10^{-4} mol L^{-1} em diferentes solventes H_2O, EtOH, MeOH, Acetona, CH_2Cl_2, DMSO, THF e DMF a fim de avaliar as propriedades de emissão em diferentes solventes. As Figuras 89 - 91 e a Tabela 32 mostram os resultados obtidos. Conforme pode ser verificado, o ligante **Et_3NHL1** tem faixas máximas de emissão entre 433 – 451 nm, enquanto o ligante **NaL2**, tem emissão na faixa de 401 – 411 nm e o **NaL3** entre 400 – 405 nm. .

Tabela 32 - Efeito do solvente nas propriedades de absorção e emissão dos ligantes L1 , L2 e L3

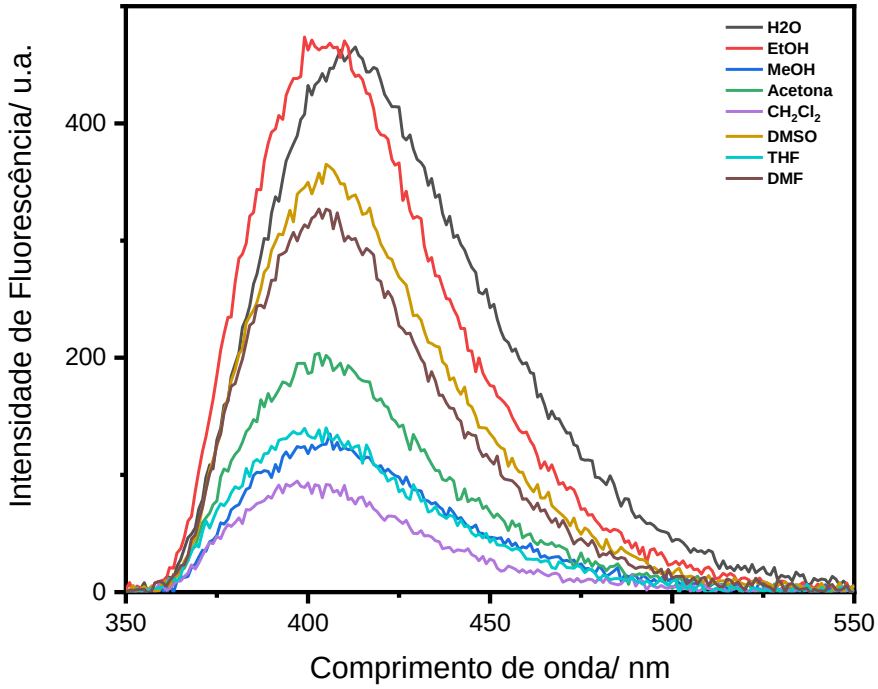
	H_2O	EtOH	MeOH	DMSO	THF	DMF	Acetona	CH_2Cl_2
Et_3NHL1	445	433	433	436	433	433	428 -455	428 - 455
NaL2	411	401	403	405	403	403	403	403
NaL3	403	403	400	405	403	405	403	

Figura 89 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) do ligante Et_3NHL1 em diferentes solventes (1×10^{-4} mol L^{-1}). Larguras de fenda: 10 nm / 10 nm).



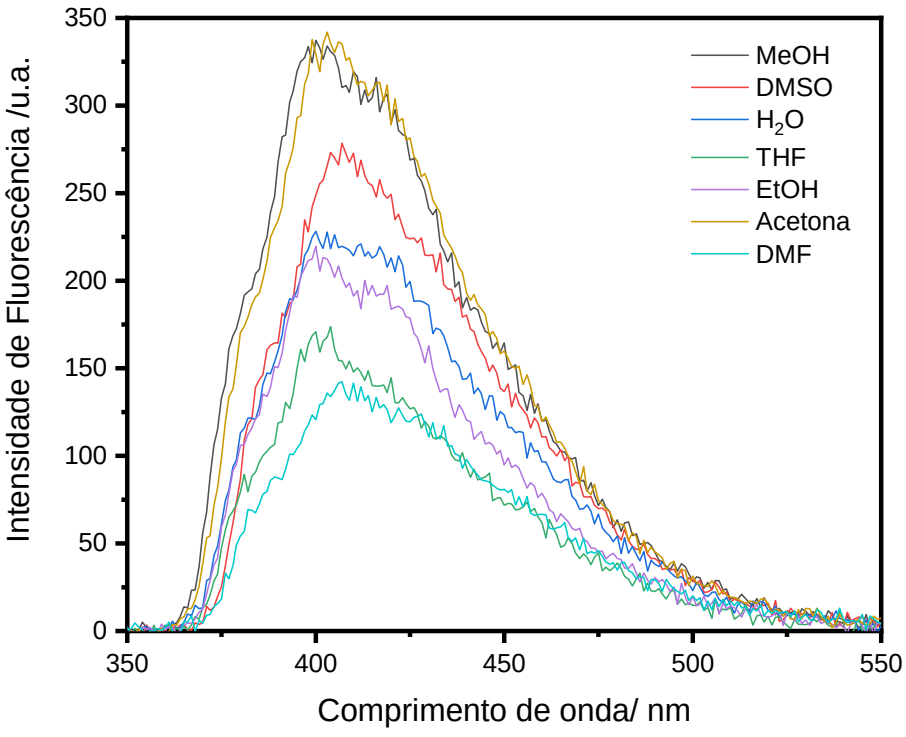
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 90 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 340 nm) do ligante NaL2 em diferentes solventes (1 × 10^{-4} mol L^{-1}). Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm).



Fonte: Elaboração Própria.

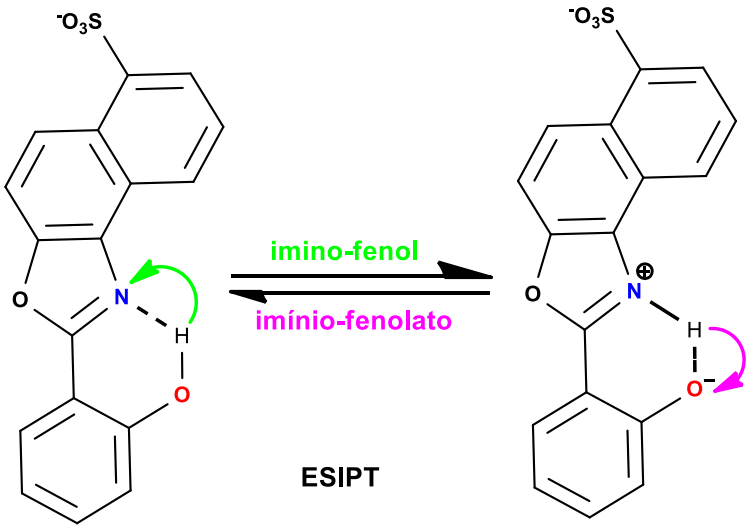
Figura 91 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante NaL3 em diferentes solventes (1 × 10^{-4} mol L^{-1}). Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm



Fonte: Elaboração Própria.

Conforme mostrado na Figura 89, com o aumento da polaridade do solvente o espectro de emissão do ligante **Et$_3$NHL1** mostra um desvio batocrômico e um aumento na intensidade da fluorescência. Vale destacar que, na presença dos solventes acetona e diclorometano, houve a formação de duas bandas de baixa intensidade em comprimento de onda maior, devido a um estado de transferência de carga interna que se formou após a excitação [98]. Isto provavelmente se deve ao fenômeno de ESIPT, Figura 92. A forma fundamental imina-fenol fluoresce sem maiores perdas de energia além das vibrações, porém pode-se atingir a forma imínio-fenolato, esta última forma provém da transferência de próton no estado excitado. Este tautomerismo leva a perda maior de energia e, portanto, uma fluorescência em maior comprimento de onda. Além disso, a separação de cargas na molécula é mais bem estabilizada em solventes de maior polaridade, o que explica o deslocamento batocrômico. Em solventes de polaridade intermediária ambas formas são ativas e, portanto, observa-se ambas emissões no formato de uma curva com dois máximos de emissão.

Figura 92 - Efeito ESIPT no ligante Et$_3$NHL1.



Fonte: Elaboração Própria.

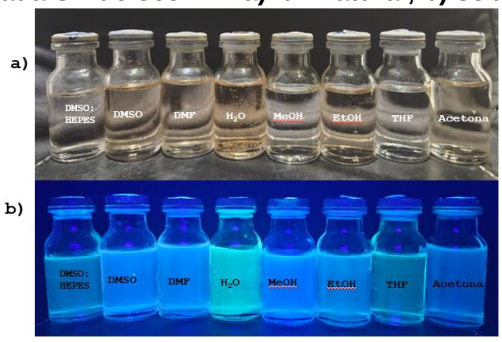
Em relação aos ligantes **NaL2** e **NaL3**, observou-se aumento da intensidade de fluorescência com o aumento da polaridade do solvente. Solventes polares deslocam a emissão para uma energia menor devido à

estabilização do estado excitado pelas moléculas do solvente polar. De modo geral, apenas fluóforos polares apresentam grande sensibilidade à polaridade do solvente [98].

Ao comparar a fluorescência entre os ligantes, observa-se que o ligante **Et_3NHL1** apresentou maiores intensidade de fluorescência e emissão em maior comprimento de onda para todos os solventes analisados. Tal diferença pode ser atribuída ao maior caráter polar e a presença do grupo fenol, doador de elétros no ligante **Et_3NHL1**. Grupos doadores de elétrons, aumentam a densidade de elétrons ao redor do fluoróforo o que resulta a transições de energia mais baixa [144].

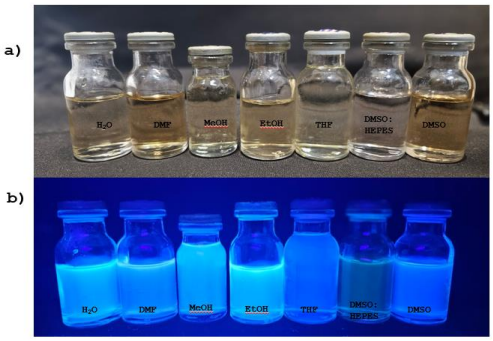
A luminescência dos ligantes em diferentes solventes foi avaliada sob luz UV de 365 nm, Figuras 93 - 95. Os resultados mostraram que sob luz UV, os ligantes são fluorescentes.

Figura 93 - Fotografia de mudança de Et_3NHL1 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) luz natural, b) sob luz UV 365 nm.



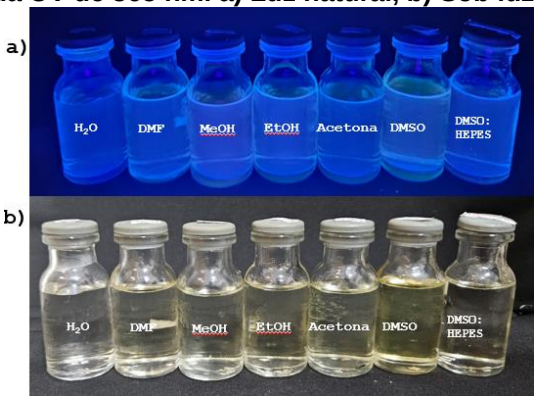
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 94 - Fotografia de mudança de NaL2 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) luz natural, b) sob luz UV 365 nm



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 95 - Fotografia de mudança de NaL3 em diferentes solventes sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm.

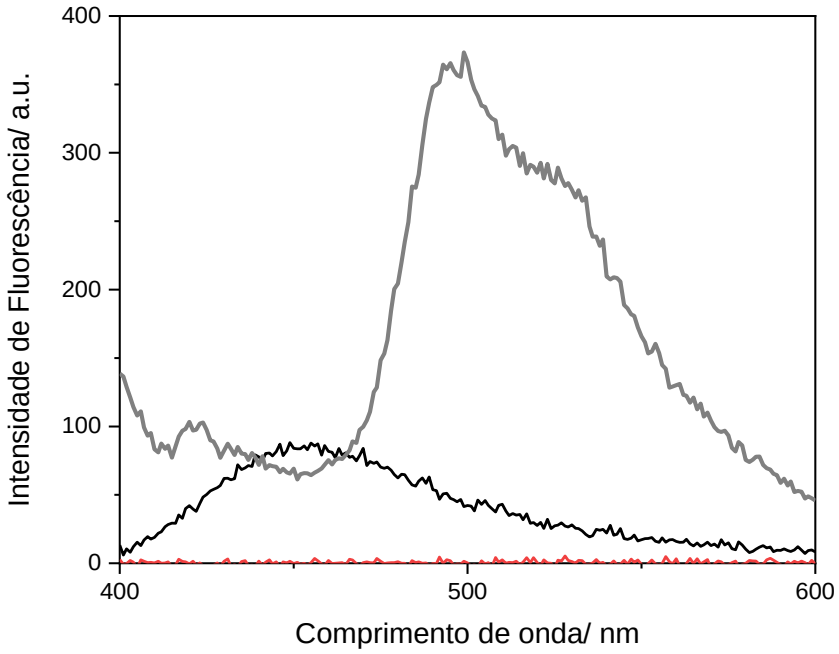


Fonte: Elaboração Própria.

1.1 Fluorescência dos Compostos

O espectro eletrônico do ligante **Et_3NHL1** e seus respectivos complexos (**1** e **2**), Figura 96, mostra que o o complexo de cobre(II), **1**, não exibe fluorescência . Por sua vez, o complexo de cério(III), **2**, apresentou elevada intensidade de fluorescência e deslocamento para maior comprimento de onda, o que pode ser atribuído ao efeito do átomo pesado devido ao acoplamento spin-órbita [144], enquanto o ligante **L1** apresenta fluorescência menos intensa que o complexo **2.**

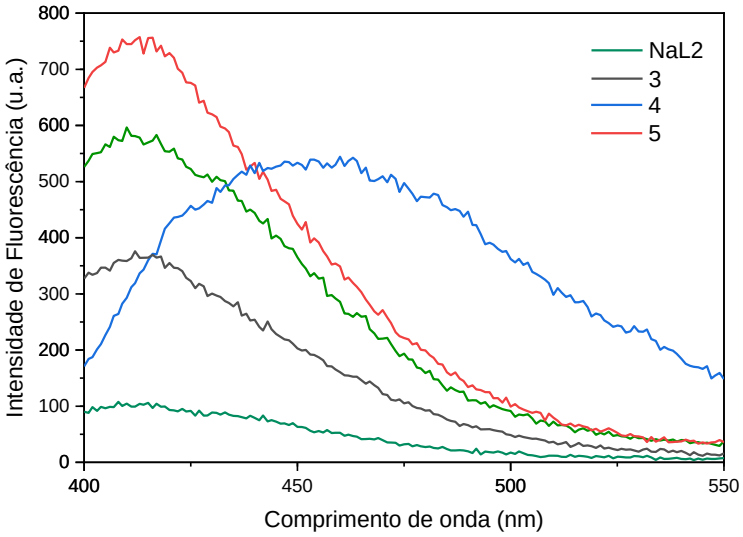
Figura 96 - Espectro de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) do ligante L1 e complexos (1 x 10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). Legenda: Preto: L1; Vermelho: 1, Cinza: 2.



Fonte: Elaboração Própria.

Em relação ao ligante **NaL2**, Figura 97, nota-se aumento de fluorescência dos complexos em relação ao ligante, sendo que o composto **5** apresentou a maior intensidade, o que pode ser atribuído à maior aromaticidade do composto devido a presença da 1,10-fenantrolina [98]. O aumento de fluorescência de **4** em relação ao **NaL2** pode ser atribuído ao aumento rigidez do composto devido à coordenação do íon Zn^{2+} aos átomos de nitrogênio da piridina e oxazol, que os impedem de girar em torno da ligação C-C que os une.

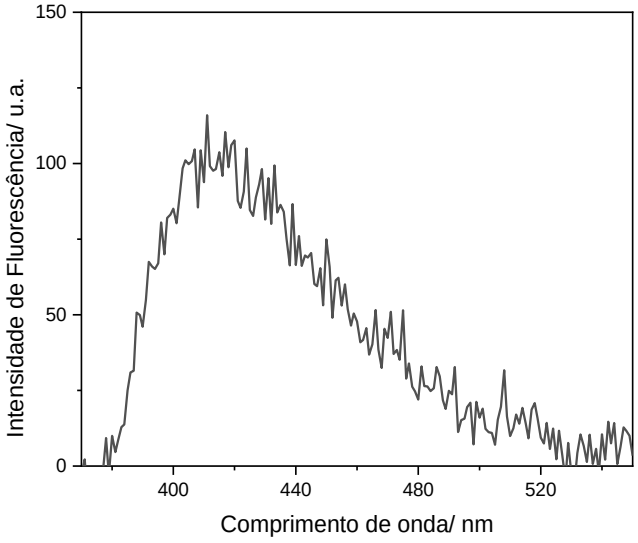
Figura 97 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante NaL2 (1 ×10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm) para o complexo 3 (preto) e ligante L2 (verde). Larguras de fenda: 5 nm / 5 nm para complexos de Zn^{2+} 4 (azul), 5 (vermelho), e ligante L2 (verde)



Fonte: Elaboração Própria.

O espectro de fluorescência do ligante **NaL3**, é apresentado na Figura 98. O ligante **NaL3** apresenta intensidade de fluorescência similar aos ligante **Et$_3$NHL1** e **NaL2**. Esse resultado mostra que em DMSO:HEPES, os ligantes tem propriedades de emissão semelhantes, o que pode ser atribuído à porção do anel oxazol [125].

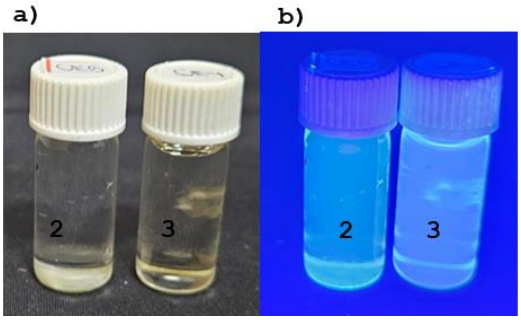
Figura 98 - Espectro de fluorescência (λex = 340 nm) do ligante NaL3 (1 × 10^{-4} mol L^{-1}) em tampão DMSO:HEPES (pH 7,2, v/v 1:1). (Larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm).



Fonte: Elaboração Própria.

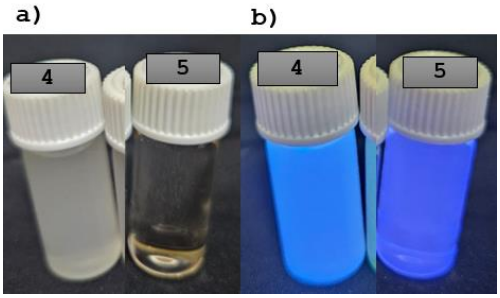
A luminescência dos compostos de cério(III), **2** e **3** e de zinco(II), **4** - **5**, foram avaliadas sob luz UV 365 nm e sob luz natural. Conforme pode ser visualizado nas Figuras 99 e 100, sob luz UV os compostos apresentaram luminescência, enquanto em luz natural, não foi identificada nenhuma alteração. Tal resultado é coerente com os dados obtidos a partir dos espectros dos compostos.

Figura 99 - Fotografia de mudança dos compostos de cério(III), 2 e 3, em tampão DMSO/HEPES (v/v = 1:1) sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 100 - Fotografia de mudança dos compostos de zinco(II), 4 e 5, em tampão DMSO/HEPES (v/v = 1:1) sob iluminação com uma lâmpada UV de 365 nm. a) Luz natural, b) Sob luz UV 365 nm.

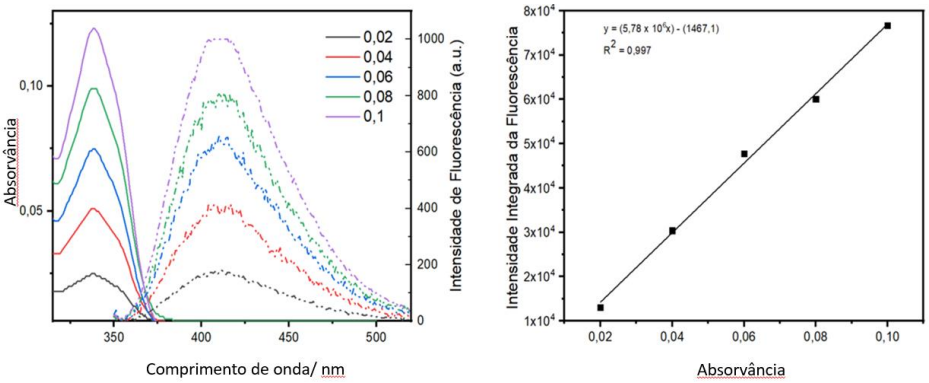


Fonte: Elaboração Própria.

1.2 Rendimento Quântico de Fluorescência

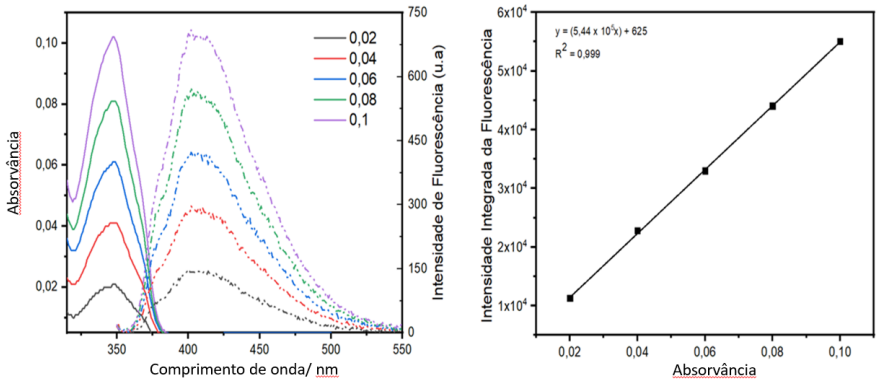
Os valores da área de integração da fluorescência foram plotados em relação aos valores de absorvância, Figuras 101 e 102.

Figura 101 - Esquerda: Espectro de absorção e emissão do ligante NaL2. Linha cheia: absorção; linha tracejada: emissão. Direita: Gráfico: Integral da área Fluorescência versus absorvância. Dados fluorescência: λex = 350 nm; larguras de fenda: 5 nm / 5,0 nm.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 102 - Esquerda: Espectro de absorção e emissão do ligante NaL3. Linha cheia: absorção; linha tracejada: emissão. Direita: Gráfico: Integral da área Fluorescência versus absorvância. Dados fluorescência: λex = 350 nm; larguras de fenda: 5 nm/ 5,0 nm.



Fonte: Elaboração Própria.

Os valores de rendimento quântico calculados para os ligantes **NaL2** e **NaL3** são 0,63 e 0,44, respectivamente. Valores próximos de 1 (ou 100%) indicam um excelente rendimento quântico, enquanto valores abaixo de 0,1 (10%) são considerados baixos [145]. Dessa forma, **NaL2** (Φ=0,63) possui um rendimento quântico excelente, enquanto **NaL3** (Φ=0,44) apesenta rendimento quântico considerado bom.

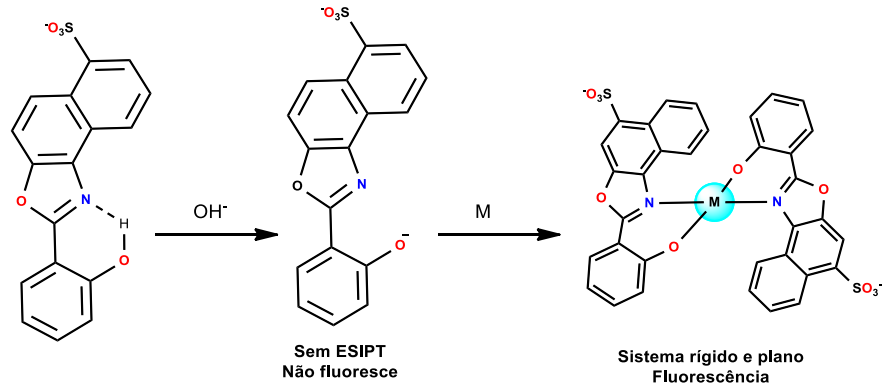
Vale ressaltar que não foi possível calcular o rendimento quântico para o ligante L1, devido à não emissão do ligante no comprimento de onda analisado.

2 SONDA FLUORESCENTE LIGANTE L1

2.1.Efeito ESIPT

Conforme já relatado (Capítulo 3, Seção 1), no ligante **Et_3NHL1** a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio naftoxazólico e a hidroxila fenólica é similar à formação de um anel de seis membros. Porém, em meio básico ocorre a desprotonação do fenol, eliminando a fluorescência do ânion formado. Já, em presença de metais, pode haver coordenação ao oxigênio fenólico e ao nitrogênio naftoxazólico do ligante **Et_3NHL1** tornando o sistema aromático formado plano e rígido, retomando o fenômeno de fluorescência, conforme mostra a Figura 103.

Figura 103 - Esquema Efeito ESIPT Ligante Et_3NHL1.



Fonte: Elaboração Própria.

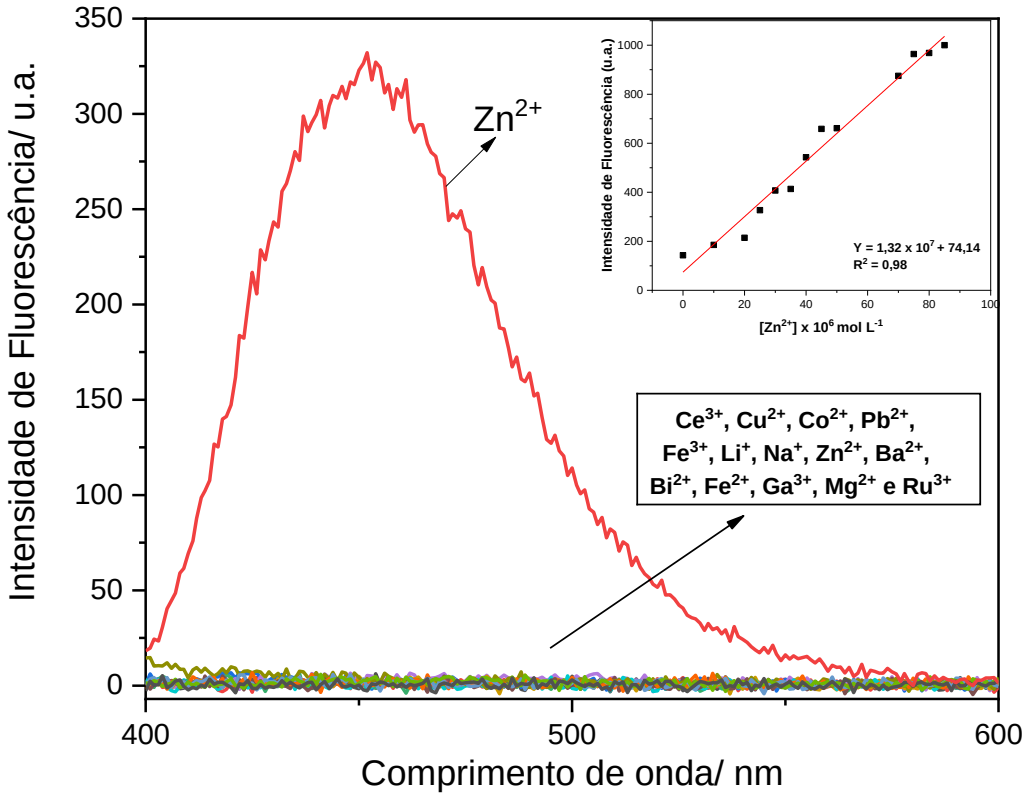
Foram realizados vários estudos com o objetivo de analisar a aplicabilidade do ligante **Et_3NHL1** como sonda fluorescente, que se mostrou ser seletiva aos íons Zn^{2+}.

2.2.Estudos de Fluorescência de Et_3NHL1 com Íons Metálicos

Conforme mostra a Figura 104, o ligante **Et_3NHL1** na presença de diversos íons metálicos (Ce^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Pb^{2+}, Fe^{3+}, Li^{+}, Na^{+}, Zn^{2+}, Ba^{2+}, Bi^{2+}, Fe^{2+}, Ga^{3+}, Mg^{2+} e Ru^{3+}) apresentou uma ligação seletiva e específica ao íon Zn^{2+}, comprovado através da emissão de fluorescência, sendo assim, um indicativo de coordenação metálica [39,146]. Os resultados obtidos a partir da titulação fluorimétrica, Figura 104 (inserção), onde a intensidade de fluorescência de **Et_3NHL1** foi observada como uma função crescente da

concentração de Zn^{2+}, mostraram que o ligante é adequado para detecção quantitativa de Zn^{2+} [39]. O limite de detecção, LOD, calculado foi de 6,90 × 10^{-6} mol L^{-1}, o que implica que ao utilizar o sensor **Et_3NHL1**, o Zn^{2+} pode ser detectado nesta concentração.

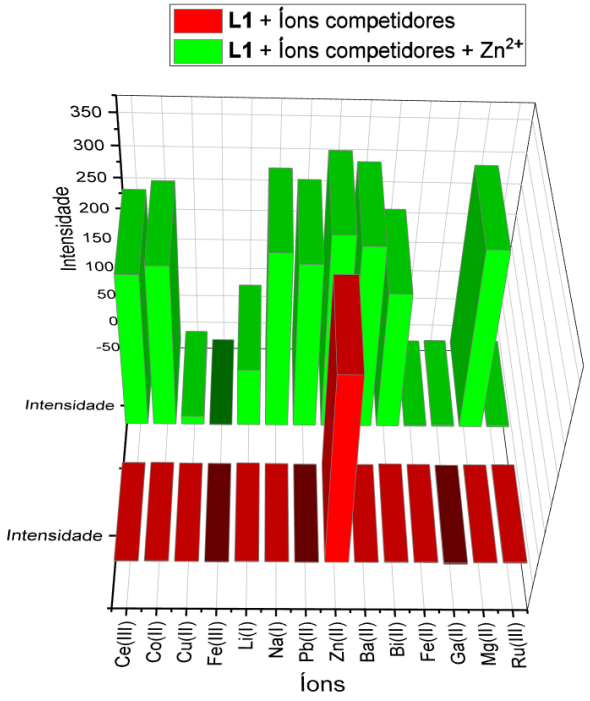
Figura 104 - Respostas de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) de L1 respectivamente após a adição de vários íons metálicos em DMSO/HEPES (v/v = 1:1) larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm). Inserção: Intensidade da fluorescência a 451 nm muda na adição incremental de Zn^{2+} (0 ~ 1 × 10^{-4} mol L^{-1})



Fonte: Elaboração Própria.

A Figura 105 apresenta o resultado do estudo competitivo do ligante **Et_3NHL1** (1 × 10^{-4} mol L^{-1}) na presença de Zn^{2+} (1 × 10^{-3} mol L^{-1}) adicionando-se íons metálicos interferentes, como Ce^{3+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Pb^{2+}, Fe^{3+}, Li^{+}, Na^{+}, Ba^{2+}, Bi^{2+}, Fe^{2+}, Ga^{3+}, Mg^{2+} e Ru^{3+} (1 × 10^{-3} mol L^{-1}).

Figura 105 - Intensidade de fluorescência de L1 e sua complexação com Zn^{2+} na presença de vários íons metálicos em DMSO/HEPES (pH 7,2, v/v, 1:1), Barras vermelhas: Et_3NHL1 (1×10^{-4} mol L^{-1}) com 10 equiv. de íons concorrentes, Barras verdes: 1×10^{-4} mol L^{-1} de Et_3NHL1, 1×10^{-3} mol L^{-1} de íons concorrentes e Zn^{2+} (λ_{ex} = 391 nm, λ_{em} = 451 nm, larguras de fenda: 5 nm / 2,5 nm).



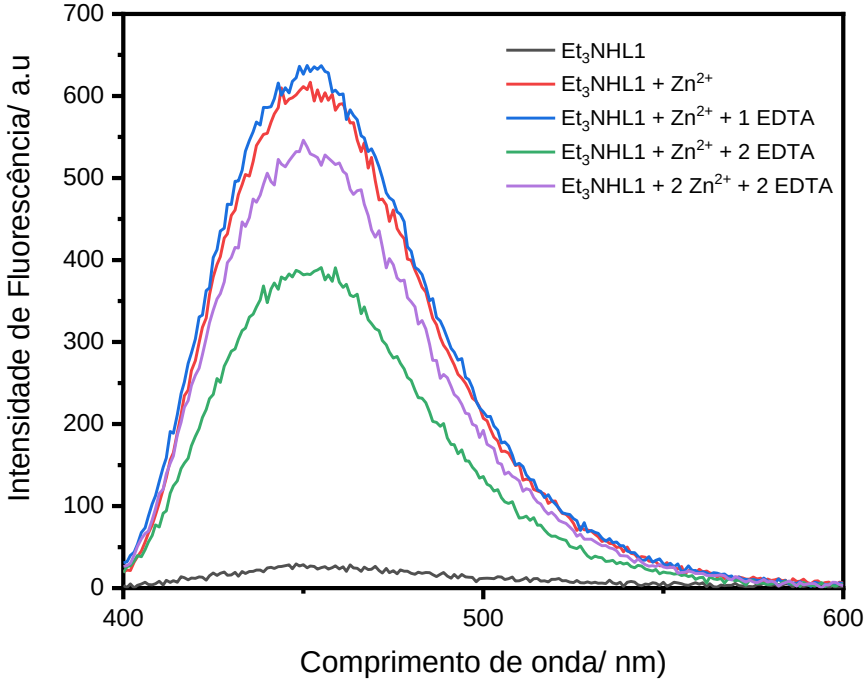
Fonte: Elaboração Própria.

Os resultados mostraram que quase todos os íons metálicos tiveram resposta mais fraca, exceto Ru^{3+}, Ga^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+} e Cu^{2+}. A tendência supressora de fluorescência dos íon Cu^{2+} devido às propriedades paramagnéticas foi relatada na literatura [39,99,147]. Em nosso estudo, com exceção do íon Ga^{3+} (diamagnético), os íons que suprimiram a fluorescência são, assim como Cu^{2+}, paramagnéticos. Além disso, pode-se relacionar à supressão da fluorescência à competição dos íons metálicos e Zn^{2+} quanto ao sítio de ligação do ligante [9]. Os experimentos mostraram boa seletividade do ligante ao Zn^{2+}, e indicaram que não é possível usar **Et_3NHL1** como sonda fluorescente na presença dos íons que suprimiram a fluorescência do **Et_3NHL1** (Ru^{3+}, Ga^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+} e Cu^{2+}).

2.3 Estudo da fluorescência Zn^{2+}-Et_3NHL1 na presença de agente quelante de Zn^{2+} (EDTA)

Foi realizado um estudo comparativo da emissão de fluorescência do ligante **Et_3NHL1** na presença dos íons metálicos zinco(II) e cobre(II), com adição de EDTA, um agente intercalante , Figura 106.

Figura 106 - Intensidade de fluorescência de L1 na presença de Zn^{2+} e EDTA em DMSO/HEPES (pH 7,2, v/v, 1:1), $^{2+}$ (λ_{ex} = 391 nm, λ_{em} = 451 nm, larguras de fenda: 5 nm / 5 nm).L1- apenas ligante, L1+Zn^{2+} (1:1), Et_3NHL1+Zn^{2+}+ EDTA (1:1:1), Et_3NHL1+Zn^{2+}+ 2EDTA (1:1:2) e Et_3NHL1+ 2 Zn^{2+}+ 2 EDTA (1:2:2).



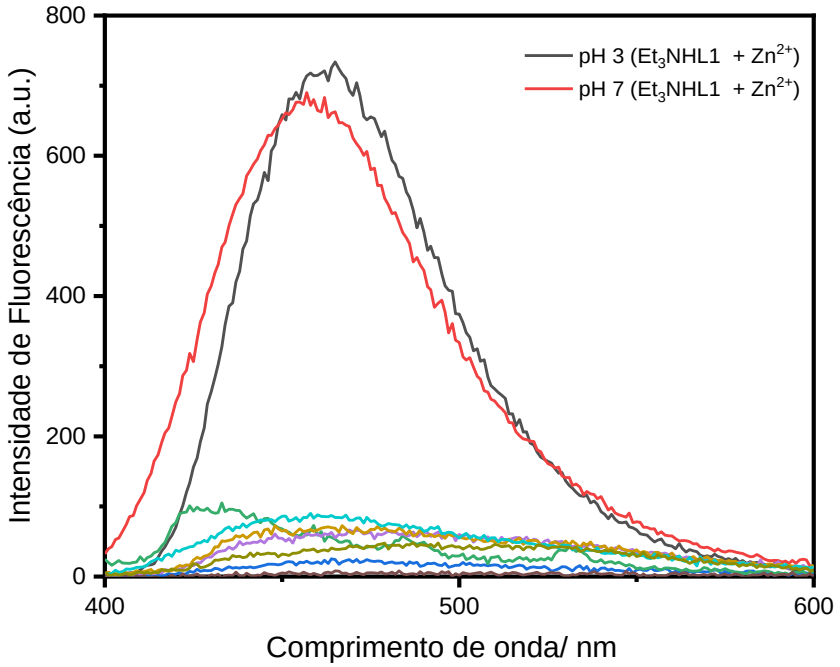
Fonte: Elaboração Própria.

O ligante **Et_3NHL1** foi seletivo ao íon Zn^{2+}, apresentando fluorescência significativa mesmo com adição de EDTA. Esse resultado indica que a ligação estabelecida entre **Et_3NHL1** -Zn^{2+}, possivelmente quelando-se à fração oxazólica-fenólica de **Et_3NHL1**, não é rompida mesmo na presença de um agente competidor (EDTA) pelos íons Zn^{2+}. Observou-se inibição parcial da fluorescência, cerca de 50%, quando adicionou-se EDTA em excesso 2:1 (EDTA:Zn^{2+}), mas que foi praticamente revertida com adição de mais íons Zn^{2+}. Tal resultado demonstra que o ligante **Et_3NHL1** apresenta reversibilidade com adição de EDTA na presença do íon Zn^{2+}.[39].

2.4 Efeito do pH

A investigação das respostas de fluorescência do ligante **Et$_3$NHL1** com o íon Zn^{2+} em diferentes valores de pH são fundamentais para avaliar as propriedades fotofísicas do composto. Sensores baseados em doador/aceitador de elétrons são geralmente perturbados por prótons na detecção de íons metálicos, portanto, é necessário estudar os efeitos do pH e encontrar condições de detecção ideais [148]. Esse estudo foi realizado na ausência e na presença do íon Zn^{2+} em diferentes valores de pH (3 – 12). Foi observado que o ligante **Et$_3$NHL1**, na forma livre emitiu fraca fluorescência em toda a faixa de pH analisado. Enquanto na presença de íon Zn^{2+}, houve um aumento na intensidade de fluorescência, sendo as maiores intensidades em pH 3 e 7, Figura 107.

Figura 107 - Respostas de fluorescência (λ_{ex} = 391 nm) de L1 em diferentes valores de pH DMSO/água(v/v = 1:1), larguras de fenda: 5 nm / 5 nm).

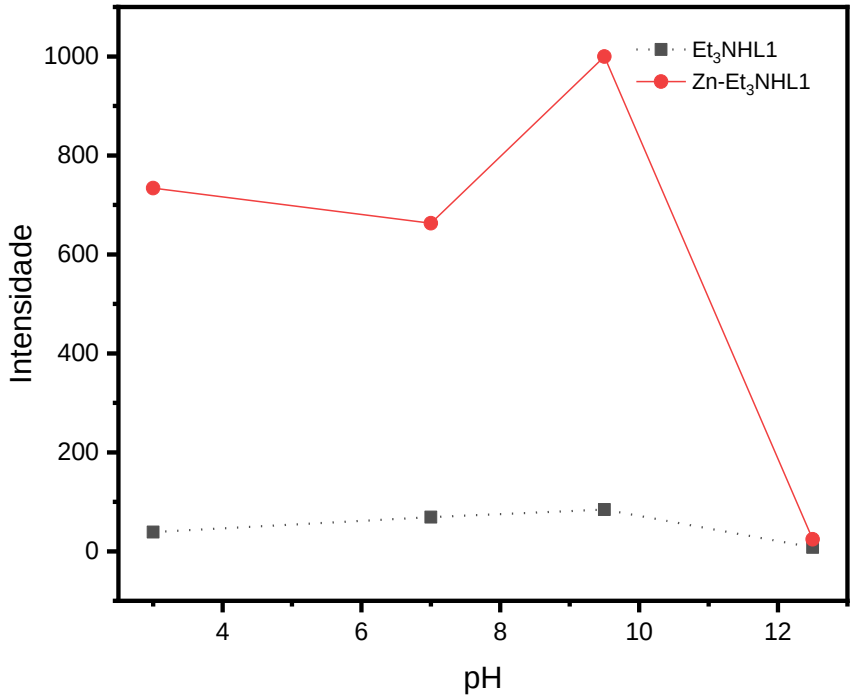


Fonte: Elaboração Própria.

Como mostrado na Figura 108, em meios ácidos (pH ≤ 6), levemente alcalinos ou neutros (pH = 7–9) e fortemente alcalino (pH ≥ 10), as emissões do ligante **Et$_3$NHL1** são próximas a zero, o que é atribuído ao efeito ESIPT. No entanto, com adição do íon Zn^{2+}, é observado um comportamento diferente, uma

vez que o composto mostrou um aumento crescente na fluorescência entre os valores de pH 3 – 10 e nenhuma fluorescência no pH 11,5. Esses resultados indicam que o ligante **Et_3NHL1** é adequado para deteção de Zn^{2+} em uma ampla faixa de pH, exceto em meio fortemente básico. Esse resultado é diferente do relatado por Yuan e colaboradores [39], em que a sonda 2-(2-hidroxifenil)-nafto[1,2-d]oxazol-5-sulfonato apresentou aumento máximo de fluorescência na presença do íon Zn^{2+} em pH superior a 9.

Figura 108 - Efeito do pH no pico máximo de emissão do ligante L1 e do complexo Zn-L1 em DMSO/HEPES (v/v = 1:1) larguras de fenda: 5 nm / 5 nm).



Fonte: Elaboração Própria.

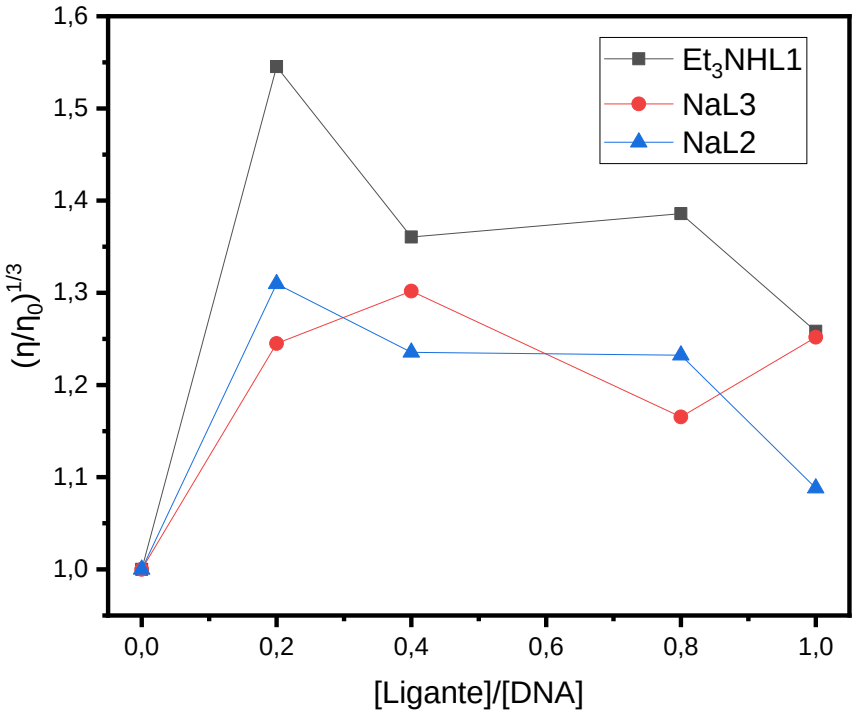
CAPÍTULO 8 - ESTUDOS BIOLÓGICOS DOS LIGANTES E COMPLEXOS: INTERAÇÃO COM O DNA E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL

1 ESTUDO DA INTERAÇÃO DOS LIGANTES E DOS COMPLEXOS COM O DNA

1.1 Medidas de Viscosidade

Medições de viscosidade é um método hidrodinâmico utilizado para distinguir o modo de ligação entre pequenas moléculas e DNA [81]. Quando ocorre a ligação por modo intercalativo é observado um aumento na viscosidade do DNA, uma vez que acomodar um ligante intercalante ocorre separação dos pares de bases no local de intercalação resultando no desenrolamento, alongamento e enrigecimento da dupla hélice do DNA [84,149]. Em contrapartida, ligação covalente ao DNA provoca diminuição da viscosidade, enquanto a ligação ao sulco, não altera significativamente a viscosidade do DNA [149,150]. Com o objetivo de analisar o modo de ligação dos ligantes ao DNA, fez-se o estudo de medições de viscosidade. Os resultados são mostrados na Figura 109.

Figura 109 - Efeitos de quantidades crescentes de Et_3NHL1 (quadrados), NaL2 (triângulos) e NaL3 (círculos) nas viscosidades relativas de CT-DNA a 28 ºC em tampão DMSO/HEPES 1:1 v/v a pH 7,2. [DNA] = 1 × 10^{-4} mol L^{-1}.

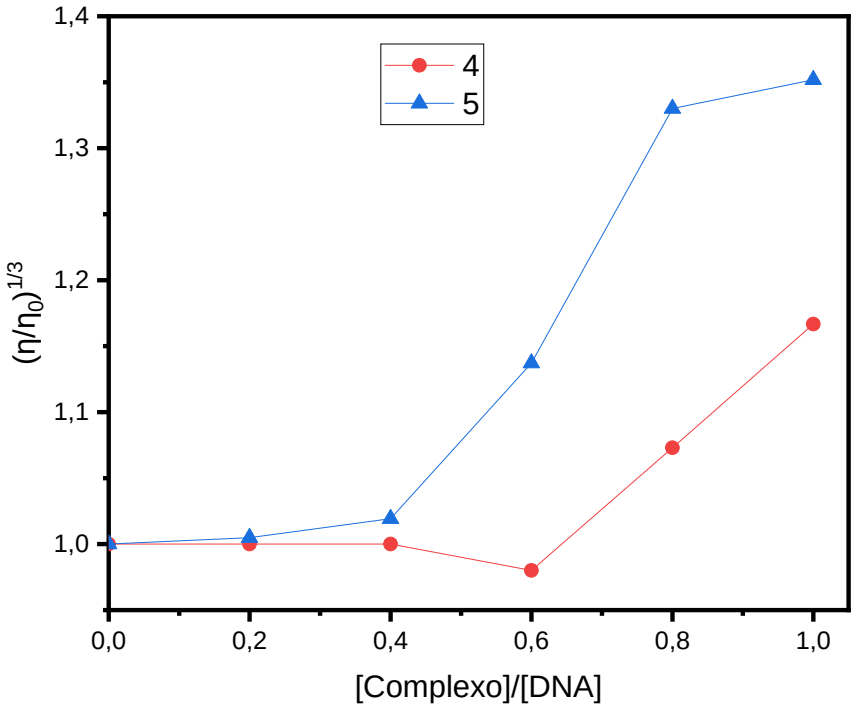


Fonte: Elaboração Própria.

Conforme ilustrado na Figura 109, o ensaio de viscosidade para os ligantes indica que não houve alteração significativa nos valores de viscosidade do DNA com o aumento da concentração do ligante. O ensaio nos permite concluir, no entanto, que os ligantes não se intercalam entre os pares de base do ligante.

Estudo de viscosidade também foi realizado para os complexos de zinco(II), **4** e **5**, Figura 110.

Figura 110 - Efeitos de quantidades crescentes de 4 (triângulos azuis) e 5 (triângulos verdes) nas viscosidades relativas de CT-DNA a 28 ºC em tampão DMSO/HEPES 1:1 v/v em pH 7,2. [DNA] = 1 × 10^{-4} mol L^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

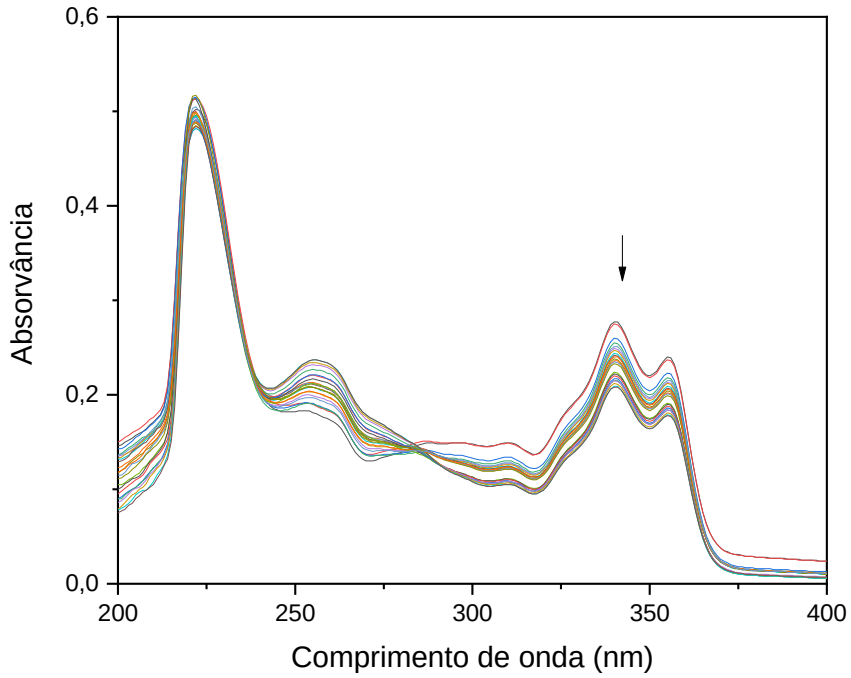
A viscosidade dos complexos [DNA]-**4** e [DNA]-**5** tornaram-se maiores em função do aumento da concentração de **4** e **5**. Para o complexo **4** foi observado um aumento de 35% quando a proporção complexo:DNA foi 1:1, enquanto que para o complexo **5** foi observado um aumento discreto de 16% na proporção complexo:DNA 1:1. Para inferir sobre o modo de interação dos complexos com o DNA é ainda necessário realizar estudos complementares como a titulação espectrofotométrica do DNA para determinação da força de interação complexo-DNA.

1.2 Titulação espectrofotométrica do DNA para determinação das constantes de ligação

Para complementar o estudo da interação dos ligantes com o DNA, foi utilizada a técnica de espectroscopia de absorção na região do UV-Vísivel por meio da titulação espectrofotométrica dos ligantes (**Et_3NHL1**, **NaL2** e **NaL3**) e dos complexos (**4** e **5**) com o CT-DNA (DNA de timo de bezerro), conforme protocolo relatado na seção 4 do capítulo 1.

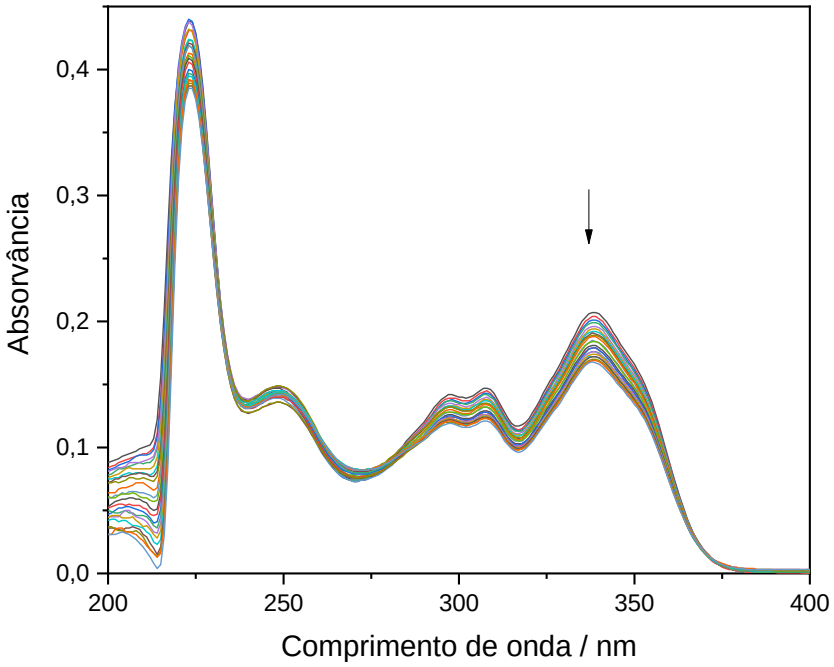
As Figuras 111 – 115 apresentam a curva de absorção na região do ultravioleta-vísivel dos ligantes e dos compostos **4** e **5** com subsequente adição de DNA.

Figura 111 - Espectros de soluções do ligante Et_3NHL1 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm.



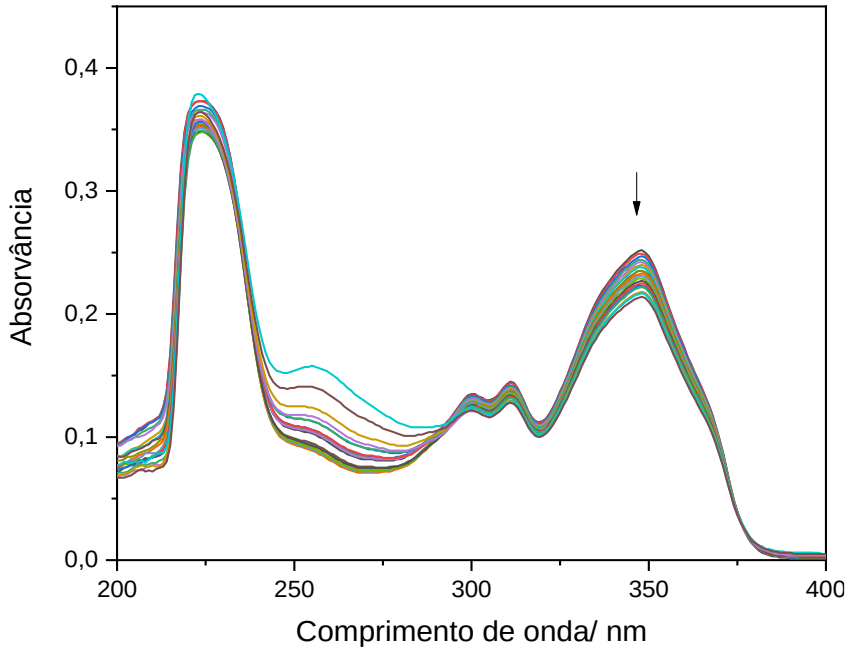
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 112 - Espectros de soluções do ligante NaL2 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm.



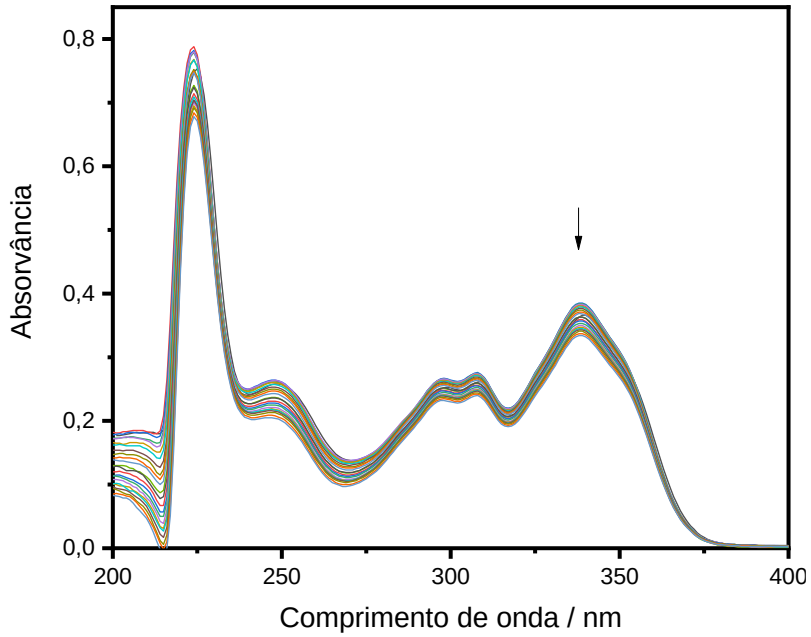
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 113 - Espectros de soluções do ligante NaL3 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Legenda: Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm.



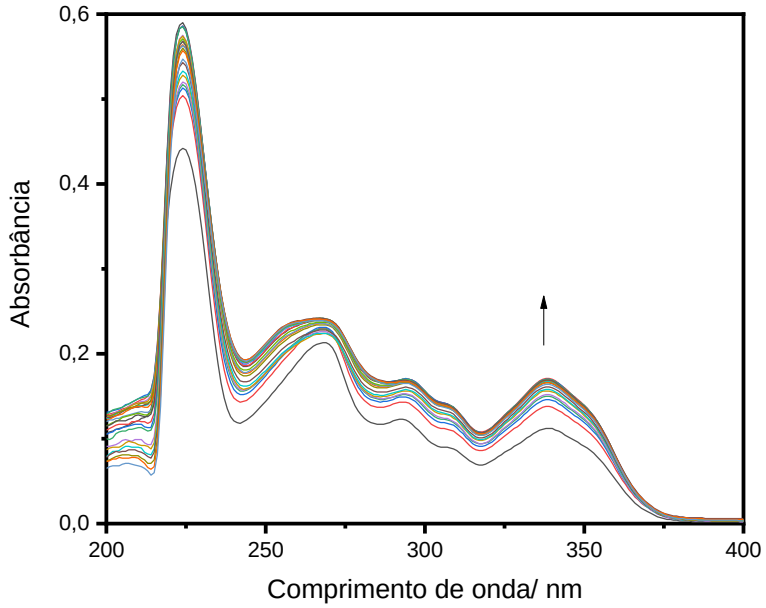
Fonte: Elaboração Própria.

Figura 114 -Espectros de soluções do composto 4 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 115 - Espectros de soluções do composto 5 ($1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1}) com concentrações crescentes de DNA variando de 0 a $2,1 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1×10^{-3} mol L^{-1}. Seta indica o aumento da concentração de DNA em 340 nm.

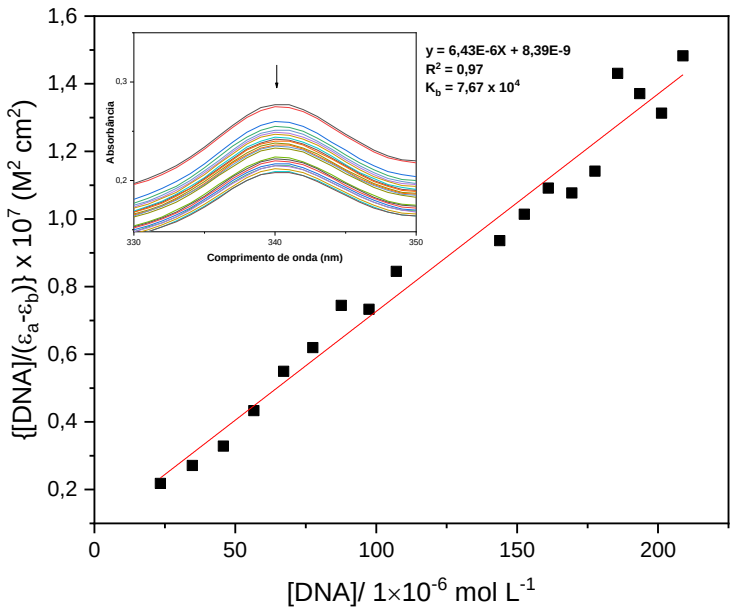


Fonte: Elaboração Própria.

As características espectrais dos compostos testados com adições

graduais de DNA exibiram um baixo hipocromismo sem desvios, sugerindo que os compostos preparados podem estar envolvidos na interação do DNA por um modo não intercalativo. Para confirmação, os valores de K_b foram calculados para cada composto. A Figura 116 mostra a curva [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA] obtidas para o ligante **Et$_3$NHL1**. Para os ligantes **NaL2** e **NaL3** não foi possível calcular a constante de afinidade com o DNA devido à falta de linearidade dos pontos que apresentaram-se dispersos, indicando que esses compostos não interagem com o DNA.

Figura 116 - Curva [DNA]/(ε_a e ε_f) versus [DNA] do ligante Et$_3$NHL1 a 340 nm. Dados: [DNA] = 0 – 2,1 x 10^{-4} molL^{-1} e [L1] =1,0 x 10^{-5} molL^{-1}.



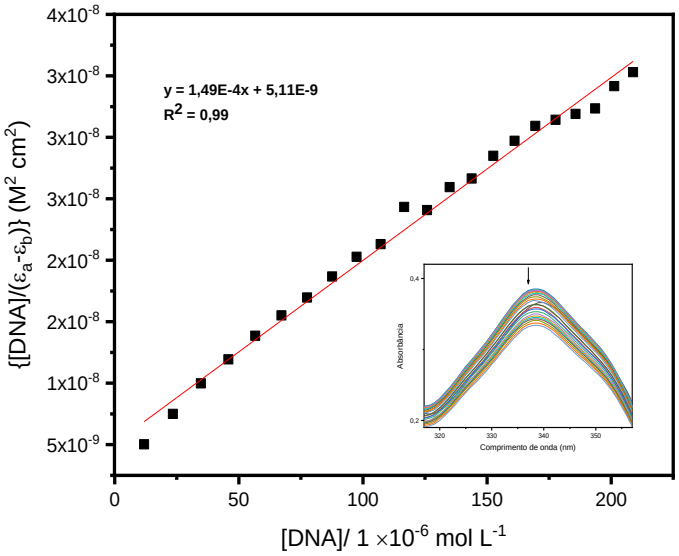
Fonte: Elaboração Própria.

A constante de afinidade do ligante **Et$_3$NHL1** pelo DNA é 7,67 × 10^4 M^{-1}. Os resultados mostram que **Et$_3$NHL1** se liga ao CT-DNA, enquanto os ligantes **NaL2** e **NaL3** parecem não interagir com essa macromolécula. O ligante **Et$_3$NHL1** apresenta o grupo fenol, que confere a este a possibilidade de interação adicional, como ligação de hidrogênio com os pares de bases do DNA [151]. No mais, os valores obtidos são sugestivos de modo de interação eletrostática ou de sulco [152], observações semelhantes foram relatadas por Wang e colaboradores [32,153] ao estudar a interação com o DNA de compostos

contendo ariloxazois. O estudo de viscosidade do DNA com o ligante **Et$_3$NHL1** também indicam que esse ligante pode intereagir com o DNA por interação eletrostática ou ligação ao sulco.

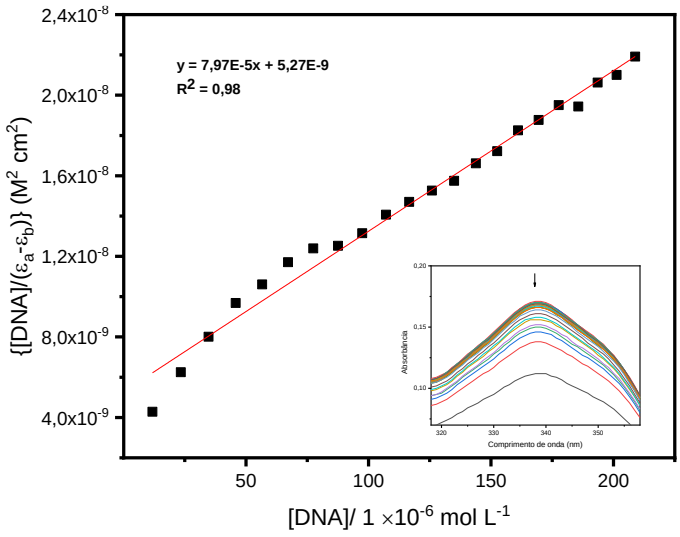
As constantes de afinidade ao DNA foram calculadas para os complexos **4** e **5**. As Figuras 117 e 118 mostram as curvas [DNA] / (ε_a - ε_f) versus [DNA] obtidas.

Figura 117 - Curva [DNA]/(εa - εf) versus [DNA] do composto 4 a 338 nm. Dados: [DNA] = 0 – 2,1 × 10^{-4} molL^{-1} e [4] =1,0 x 10^{-5} molL^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 118 - Curva [DNA]/(ε_a - ε_f) versus [DNA] do composto 5 a 338 nm. Dados: [DNA] = 0 – 2,1 × 10^{-4} molL^{-1} e [5] =1,0 × 10^{-5} molL^{-1}.



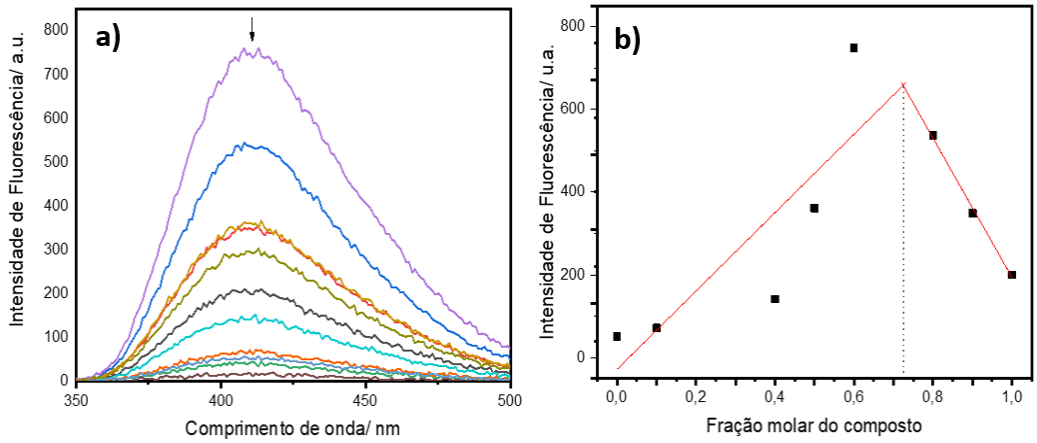
Fonte: Elaboração Própria.

As constantes de afinidade obtidas para os complexos **4** (K_b = 2,91 × 10^4 M^{-1}) e **5** (K_b = 1,51 × 10^4 M^{-1}), são inferiores ao do ligante **Et_3NHL1** (K_b = 7,67 × 10^4 M^{-1}) mas na mesma ordem de grandeza, o que pode indicar modo de interação similar ao DNA: interação eletrostática ou ligação ao sulco. Embora os ensaios de viscosidade indiquem uma interação do tipo intercalativa para **4**, as constantes de afinidades encontradas para os complexos não indicam uma interação do tipo intercalativa. Contudo, enquanto o **NaL2** livre não interage com DNA, em **4** quando **NaL2** está complexado ao zinco de forma bidentada via N-oxazólico e N-piridímico, há um aumento na planaridade do ligante que pode facilitar interação do complexo com o DNA. No caso do complexo **5**, há a presença de duas moléculas de 1,10-fenantrolina coordenadas ao zinco, que pode faciliar a ligação de **5** ao sulco do DNA. Complexos metálico contendo 1,10-fenantrolina tipicamente ligam-se ao DNA via sulco.

2 DETERMINAÇÃO DAS ESTEQUIOMETRIAS DE LIGAÇÃO DOS COMPLEXOS DE ZINCO COM O CT-DNA POR ESTUDOS DE LUMINESCÊNCIA COM VARIAÇÃO CONTÍNUA

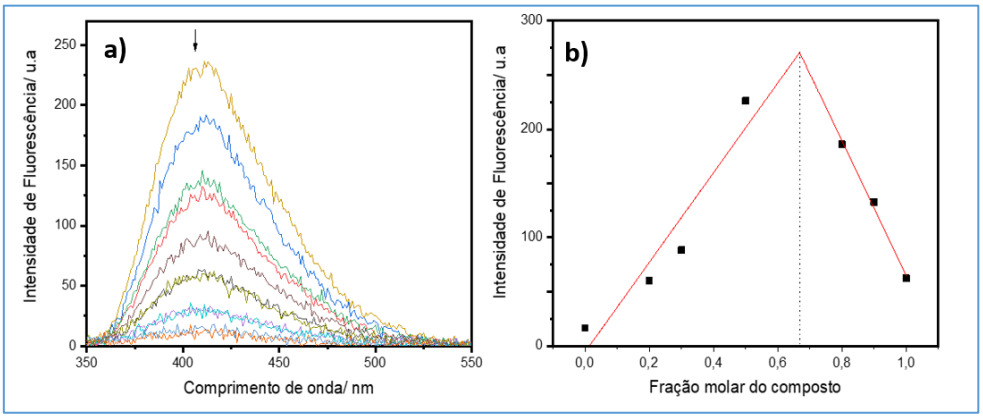
Os compostos metálicos de zinco(II), **4** e **5**, exibem luminescência em tampão HEPES pH 7,2 à temperatura ambiente. Os espectros de luminescência desses compostos na presença de DNA são mostrados nas Figuras 119 e 120. O aumento da intensidade de emissão pode ser um indicativo da ligação do composto ao bolso hidrofóbico do DNA.

Figura 119 - a) Espectro de emissão do composto 4 em tampão HEPES (pH 7,2; v/v 1:1) na ausência e presença de CT DNA. A seta mostra a mudança de intensidade ao aumentar a concentração de DNA. b) Job plot usando dados de luminescência obtido para o composto 4 em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1 ×10^{-3} mol L^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

Figura 120 - a) Espectro de emissão do composto 5 em tampão HEPES (pH 7,2; v/v 1:1) na ausência e presença de CT DNA. A seta mostra a mudança de intensidade ao aumentar as concentrações de DNA. b) Job plot usando dados de luminescência obtido para o composto 5 em tampão HEPES pH 7,2, força iônica = 1 x 10^{-3} mol L^{-1}.



Fonte: Elaboração Própria.

As estequiometrias de ligação dos complexos de zinco com o CT-DNA foram determinadas pelo método de variação contínua. Para tanto, as concentrações dos compostos analisados e do DNA foram variadas, enquanto a soma das concentrações dos reagentes foi mantida constante em 50 μM (em termos de pares de bases para o DNA). A intensidade na fluorescência foi plotada versus a fração molar χ de cada composto para gerar gráficos de Job (Figuras 119-b e 120-b). O ponto de intersecção de duas linhas de melhor ajuste nos gráficos de Job paraos complexos **4** e **5** geraram as estequiometrias descritas na tabela 33.

Tabela 33 - Dados referente aos estudos de luminescência com variação contínua de 4 e 5 na presença de DNA.

Composto	Ponto de intercessão com o DNA (χ)	Estequiometria composto/DNA
4	0,72	2,5:1
5	0,69	2,2:1

As estequiometrias dos complexos **4** e **5** foram superiores a 2:1. Isso sugere que os compostos podem estar interagindo com DNA em duas diferentes regiões ou podendo envolver mecanismos de ligação cooperativa, onde a ligação da primeira molécula facilita a ligação da segunda. Outra possibilidade é que a ligação dos complexos com o DNA pode ocorrer em diferentes sítios no DNA.

3 TESTES DE CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS TUMORAIS (K562)

Os ligantes e o complexo **1** não apresentaram atividade citotóxica significativa na linhagem K562 até a concentração de 100 μmol L^{-1}. Para efeito de comparação, a cisplatina e a carboplatina, que são fármacos referência para atividade citotóxica frente a linhagens celulares tumorais, apresentam IC_{50} igual a 1.1 ± 0.1 e 10.0 ± 1.2 μmol L^{-1}, respectivamente [154], na linhagem celular K562.

É relevante ressaltar que devido às propriedades fluorescentes dos ligantes e à inatividade frente à linhagem celular testada, os ligantes podem apresentar potencial para serem usados como sondas biológicas fluorescentes, mas estudos adicionais são necessários.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Três ligantes inéditos do tipo nafto[1,2-d]oxazol (Et_3NH**L1**, Na**L2** e Na**L3**) foram sintetizados via reação de condensação entre ácido 1-amino-2-hidroxi-4-naftalenosulfônico e benzaldeídos correspondentes. Os ligantes obtidos foram caracterizados empregando-se diversas técnicas analíticas, incluindo análise elementar, espectroscopia vibracional e eletrônica, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e determinação estrutural por difração de raios-X.

Foram preparados e caracterizados cinco novos complexos contendo os ligantes Et_3NH**L1**, Na**L2** tendo como centro metálicos cobre(II), cério(III) ou zinco(II). Para a caracterização físico-química dos complexos foram utilizadas diversas técnicas analíticas incluindo análise elementar, condutividade molar, espectroscopia vibracional e eletrônica, ressonância magnética nuclear (para complexos de zinco), análise térmica, espectrometria de massas e determinação estrutural por difração de raios-X para três complexos.

Os dados de caracterização indicam que o composto de cobre(II), **1**, foi obtido pela coordenação do cobre(II) a dois ligantes **L1**, ambos coordenando-se ao cobre(II) de maneira monodentada via oxigênio-sulfônico, a esfera de coordenação octaédrica foi preenchida por duas moléculas de água e duas moléculas de DMSO. Os compostos **2** e **3** foram obtidos a partir da coordenação do cério(III) à três moléculas dos ligantes **L1** e **L2**, respectivamente, via coordenação ao oxigênio do grupo sulfônico e a esfera de coordenação do cério(III) foi completada para ambos os complexos com moléculas de água. Os complexos **4** e **5**, foram obtidos a partir da coordenação de zinco(II) ao ligante **L2**. O complexo **4** formou uma estrutura dimérica com a presença de dois ligantes e dois átomos de zinco(II), cuja estrutura molecular foi determinada por difração de raios-X. Nesse composto o ligante **L2** coordenou-se ao zinco de forma bidentada através dos aneis naftoxazólicos e piridina, enquanto o grupo sulfônico também está envolvido na coordenação a outro átomo de zinco(II). No complexo **5**, o ligante **L2** está coordenado ao zinco(II) via grupo sulfônico e duas moléculas de 1,10-fenantrolina ligadas de forma bidentada e uma molécula de água completam a esfera de coordenação.

Os complexos **1**, **4** e **5** tiveram as suas estruturas determinadas por difração de raios-X por monocristal.

Dada as propriedades fotofísicas dos ligantes, foram conduzidos estudos focados nesta área, indicando que os complexos, exceto o de cobre(II), apresentaram maior fluorescência em comparação aos ligantes livres. A propriedade do ligante **L1** em atuar como sonda fluorescente detectora e seletiva de íons Zn^{2+} foram avaliadas e os resultados mostraram a promissora seletividade e a especificidade em comparação aos outros íons metálicos.

A interação dos compostos ao DNA foi avaliada a partir de medições de viscosidade, titulação de absorção eletrônica e luminescência dos compostos na presença do DNA. Os resultados mostraram que o ligante **L1** e os complexos **4** e **5**, interagem com o DNA pelo modo de interação eletrostática ou ao sulco. Além disso, dada a aplicabilidade dos compostos obtidos devido as propriedades fluorescentes e potencial de serem aplicados como agentes fotosensibilizadores para terapia fotodinâmica, os complexos de zinco(II) foram encaminhados para ensaios de atividade citotóxica e fotocitotóxica em colaboração com o grupo de pesquisa da profa. Elene Pereira-Maia da UFMG. Estudos teóricos referentes à fluorescência dos ligantes e dos complexos estão sendo realizados em colaboração com o professor Breno Galvão do CEFET-MG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Day, W. C. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. *Saudi Med. J.* **45**, 326–327 (2024).
2. Liu, Z., Yuan, Y., Wang, N., Yu, P. & Teng, Y. Drug combinations of camptothecin derivatives promote the antitumor properties. *Eur. J. Med. Chem.* **279**, 116872 (2024).
3. Sadeer, N. B., Varghese, R., Ramamoorthy, S. & Zengin, G. Coordination and bioinorganic chemistry at the heart of metallodrugs: Knowledge gaps and future directions. *Inorganica Chim. Acta* **572**, 122294 (2024).
4. WHO. *WHO South-East Asia Regional Strategy for comprehensive cancer prevention and management 2024–2030*. (2024).
5. Pravin, S. & Sudhir, A. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. *Biomed. Pharmacother.* **107**, 146–154 (2018).
6. Monteiro, M. G. C. T. & de Morais Gouveia, G. P. Physiotherapy in the management of gynecological cancer patient: A systematic review. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **28**, 354–361 (2021).
7. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer, B. *Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil*. *2022* (2022).
8. Wang, Y. Y., Wu, Z. Z., Huang, C. F. & Sun, Z. J. Tumor–host colluding through erythroid progenitor cells: Mechanisms and opportunities. *Cancer Lett.* **563**, 216193 (2023).
9. Sonkin, D., Thomas, A. & Teicher, B. A. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genet.* **286**–**287**, 18–24 (2024).
10. Gandin, V., Hoeschele, J. D. & Margiotta, N. Special Issue “Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action 3.0”. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 1–5 (2023).
11. Dasari, S. & Bernard Tchounwou, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* **740**, 364–378 (2014).
12. Jafarzadeh, E. *et al.* Combined regimens of cisplatin and metformin in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* **304**, (2022).
13. Romani, A. M. P. Cisplatin in cancer treatment. *Biochem. Pharmacol.* **206**, 115323 (2022).
14. Oliveira, L., Caquito, J. M. & Rocha, M. S. Carboplatin as an alternative to Cisplatin in chemotherapies: New insights at single molecule level. *Biophys. Chem.* **241**, 8–14 (2018).
15. Calvert, H. The clinical development of carboplatin – A personal perspective. *Inorganica Chim. Acta* **498**, (2019).
16. Ndagi, U., Mhlongo, N. & Soliman, M. E. Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective. *Drug Des. Devel. Ther.* **11**, 599–616 (2017).
17. Kabir, E., Noyon, M. R. O. K. & Hossain, A. Results in Chemistry Synthesis , biological and medicinal impacts of metallodrugs : A study. *Results Chem.* **5**, 100935 (2023).
18. Adhikari, S. *et al.* A review on metal complexes and its anti-cancer activities: Recent updates from in vivo studies. *Biomed. Pharmacother.* **171**, 116211 (2024).

19. Casini, A. & Pöthig, A. Metals in Cancer Research: Beyond Platinum Metallodrugs. *ACS Cent. Sci.* **10**, 242–250 (2024).
20. Anthony, E. J. *et al.* Metallodrugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chem. Sci.* **11**, 12888–12917 (2020).
21. Boros, E., Dyson, P. J. & Gasser, G. Classification of Metal-Based Drugs according to Their Mechanisms of Action. *Chem* **6**, 41–60 (2020).
22. Tyunina, E. Y., Badelin, V. G., Mezhevoi, I. N. & Tarasova, G. N. Thermodynamics of aromatic amino acid interactions with heterocyclic ligands. *J. Mol. Liq.* **211**, 494–497 (2015).
23. Laysna, V., Galvão, D., Hideki, R., Nishimura, V. & Araújo, L. Naftoimidazóis e naftoxazóis - promissores componentes de sistemas teranósticos. **45**, 560–577 (2022).
24. Palmer, D. C. *OXAZOLES: SYNTHESIS , REACTIONS, AND SPECTROSCOPY PART A*.
25. Moura, K. C. G. *et al.* 1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: Synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic Med. Chem.* **20**, 6482–6488 (2012).
26. Tseng, C. H. *et al.* Discovery of naphtho[1,2-d]oxazole derivatives as potential anti-HCV agents through inducing heme oxygenase-1 expression. *Eur. J. Med. Chem.* **143**, 970–982 (2018).
27. Phatangare, K. R. *et al.* Synthesis, photophysical property study of novel fluorescent 4-(1,3-benzoxazol-2-yl)-2-phenylnaphtho[1,2-d][1,3]oxazole derivatives and their antimicrobial activity. *J. Chem. Sci.* **125**, 141–151 (2013).
28. Šagud, I. *et al.* Antiinflammatory and Antiproliferative Activity of Naphthoxazole, Fused Hetero-benzoxazole and Bridged Benzobicyclic Photoproducts. *Croat. Chem. Acta* **92**, 191–201 (2019).
29. Šagud, I. *et al.* Design, synthesis and cholinesterase inhibitory properties of new oxazole benzylamine derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **35**, 460–467 (2020).
30. Don, M. J. *et al.* Nitrogen-containing compounds from Salvia miltiorrhiza. *J. Nat. Prod.* **68**, 1066–1070 (2005).
31. De Moura, K. C. G. *et al.* Trypanocidal Activity of Isolated Naphthoquinones from Tabebuia and Some Heterocyclic Derivatives: A Review from an Interdisciplinary Study. *J. Braz. Chem. Soc.* **12**, 325–338 (2001).
32. Wang, X. Z. *et al.* Synthesis, molecular structure, DNA-binding, cytotoxicity, apoptosis and antioxidant activity of compounds containing aryloxazole. *Eur. J. Med. Chem.* **80**, 192–200 (2014).
33. Šagud, I., Škorić, I. & Burčul, F. Naphthoxazoles and heterobenzoxazoles: Cholinesterase inhibition and antioxidant activity. *Turkish J. Chem.* **43**, 118–124 (2019).
34. Skrzypek, A. *et al.* Cholinesterases Inhibition, Anticancer and Antioxidant Activity of Novel Benzoxazole and Naphthoxazole Analogs. *Molecules* **27**, (2022).
35. Zanocco, R. P. *et al.* Intense White Molecular Fluorescence from Naphthoxazole-Quinoline Derivatives. *Photochem. Photobiol.* **94**, 1092–1099 (2018).
36. Mena, L. D., Vera, D. M. A. & Baumgartner, M. T. Impact of benzannulation

on ESIPT in 2-(2′-hydroxyphenyl)-oxazoles: A unified perspective in terms of excited-state aromaticity and intramolecular charge transfer. *RSC Adv.* **10**, 39049–39059 (2020).

37. Slovesnova, N. V. *et al.* Synthesis of new water-soluble polyarene-substituted naphtho[1,2-d]oxazole-based fluorophores as fluorescent dyes and biological photosensitizers. *Dye. Pigment.* **204**, 110410 (2022).
38. Dias, G. G. *et al.* Selective endocytic trafficking in live cells with fluorescent naphthoxazoles and their boron complexes. *Chem. Commun.* **51**, 9141–9144 (2015).
39. Yuan, C., Li, S., Wu, Y., Lu, L. & Zhu, M. Zn(II)-selective and sensitive fluorescent chemosensor based on steric constrains and inhibition of ESIPT. *Sensors Actuators, B Chem.* **242**, 1035–1042 (2017).
40. Seshavataram, S. K. V. & Subba Rao, N. V. Search for physiologically active compounds. *Proc. Indian Acad. Sci. - Sect. A* **49**, 96–97 (1959).
41. Padilla, N. A. *et al.* Tracking lithium ions via widefield fluorescence microscopy for battery diagnostics. *ACS Sensors* **2**, 903–908 (2017).
42. Li, X. *et al.* Novel naphtho[2,1-d]oxazole-4,5-diones as NQO1 substrates with improved aqueous solubility: Design, synthesis, and in vivo antitumor evaluation. *Bioorganic Med. Chem.* **24**, 1006–1013 (2016).
43. Brandy, Y. *et al.* Synthesis and cytotoxic activities of some 2-Arylnaphtho [2,3-d]oxazole-4,9-dione derivatives on androgen-dependent (LNCaP) and androgen-independent (PC3) human prostate cancer cell lines. *Invest. New Drugs* **30**, 1709–1714 (2012).
44. Van Aeken, S., Deblander, J., De Houwer, J., Mosselmans, T. & Abbaspour Tehrani, K. Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: New synthesis of naphtho[2,1-d]oxazole compounds. *Tetrahedron* **67**, 512–517 (2011).
45. Ooyama, H. E. *et al.* Synthesis and photophysical properties of structural isomers of novel 2,10-disubstituted benzofuro[2,3-e]naphthoxazole-type fluorescent dyes. *Dye. Pigment.* **91**, 481–488 (2011).
46. Šagud, I., Faraguna, F., Marinić, Ž. & Šindler-Kulyk, M. Photochemical approach to naphthoxazoles and fused heterobenzoxazoles from 5-(phenyl/heteroarylethenyl)oxazoles. *J. Org. Chem.* **76**, 2904–2908 (2011).
47. Wang, X. Z. *et al.* Synthesis, molecular structure, DNA-binding, cytotoxicity, apoptosis and antioxidant activity of compounds containing aryloxazole. *Eur. J. Med. Chem.* **80**, 192–200 (2014).
48. Šagud, I., Šindler-Kulyk, M., Škorić, I., Kelava, V. & Marinić, Ž. Synthesis of Naphthoxazoles by Photocyclization of 4-/5-(Phenylethenyl)oxazoles. *European J. Org. Chem.* **2018**, 3326–3335 (2018).
49. Kumar, A., Ahmad, P., Maurya, R. A., Singh, A. B. & Srivastava, A. K. Novel 2-aryl-naphtho[1,2-d]oxazole derivatives as potential PTP-1B inhibitors showing antihyperglycemic activities. *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 109–116 (2009).
50. Zanocco, R. P., Bresoli-Obach, R., Nonell, S., Lemp, E. & Zanocco, A. L. Structure-activity study of furyl aryloxazole fluorescent probes for the detection of singlet oxygen. *PLoS One* **13**, 1–18 (2018).
51. Geary, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coord. Chem. Rev.* (1971) doi:10.1016/S0010-8545(00)80009-0.

52. Chai, H. *et al.* Cationic Palladium(II) Complexes for Catalytic Wacker-Type Oxidation of Styrenes to Ketones Using O2 as the Sole Oxidant. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 5604–5608 (2017).
53. Li, H., Wu, Y. J., Xu, C. & Tian, R. Q. 2-Arylnaphthoxazole-derived palladium(II) complexes as phosphine-free catalysts for Heck reactions. *Polyhedron* **26**, 4389–4396 (2007).
54. Yin, G. (Acetylacetonato-κ 2 O,O′)bis-[2-(naphth[1,2-d][1,3] oxazol-2-yl)phenyl-κ 2 C 1,N]iridium(III). *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **67**, 112–122 (2011).
55. Ahmed, B., Barukial, P., Bezbaruah, M. J., Ali, I. & Bezbaruah, B. A comparative DFT study of some N-based aromatic ligand metal complexes as anticancer agents and analysis of their mode of interaction with DNA base pair. *J. Indian Chem. Soc.* **99**, 100391 (2022).
56. Abdolmaleki, S. *et al.* Cytotoxicity and mechanism of action of metal complexes: An overview. *Toxicology* **492**, 153516 (2023).
57. Shriver, D. F., Atkins, P. W., Gomes, M. A. B. & Química, C. Química Inorgânica - Shriver e Atkins. (2003).
58. Housecroft, C. & Sharpe, A. *Inorganic Chemistry (Catherine E. Housecroft and Alan G. Sharpe)*. *Pearson* (2012).
59. Pearson, R. G. *Chemical Hardness*. *Chemical Hardness* (2005). doi:10.1002/3527606173.
60. Siffeen Zehra, Sartaj Tabassum, F. A. Biochemical pathways of copper complexes: progress over the past 5 years.
61. Guan, D., Zhao, L., Shi, X., Ma, X. & Chen, Z. Copper in cancer: From pathogenesis to therapy. *Biomed. Pharmacother.* **163**, 114791 (2023).
62. Krasnovskaya, O. *et al.* Copper coordination compounds as biologically active agents. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, (2020).
63. Serment-Guerrero, J., Bravo-Gomez, M. E., Lara-Rivera, E. & Ruiz-Azuara, L. Genotoxic assessment of the copper chelated compounds Casiopeinas: Clues about their mechanisms of action. *J. Inorg. Biochem.* **166**, 68–75 (2017).
64. Yousuf, S., Arjmand, F. & Tabassum, S. ROS -mediated anticancer response of potent copper(II) drug entities derived from S, O and N, N chelating donor scaffold: Single X-ray crystal diffraction and spectroscopic studies. *J. Mol. Struct.* **1262**, 132989 (2022).
65. Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F. & Santini, C. Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **9**, 185–211 (2012).
66. Pradeep Kumar, M., Ayodhya, D., Rambabu, A. & Shivaraj. Synthesis, characterization, X-ray crystal structure, antioxidant, antimicrobial, and DNA binding interaction studies of novel copper (II)-isoxazole binary complexes. *Results Chem.* **5**, 100846 (2023).
67. Dalecki, A. G., Crawford, C. L. & Wolschendorf, F. Copper and Antibiotics: Discovery, Modes of Action, and Opportunities for Medicinal Applications. *Adv. Microb. Physiol.* **70**, 193–260 (2017).
68. Andreini, C. & Bertini, I. A bioinformatics view of zinc enzymes. *J. Inorg. Biochem.* **111**, 150–156 (2012).
69. Pellei, M., Del Bello, F., Porchia, M. & Santini, C. Zinc coordination complexes as anticancer agents. *Coord. Chem. Rev.* **445**, 214088 (2021).
70. Mccall, K. A., Huang, C.-C. & Fierke, C. A. Zinc and Health: Current Status

and Future Directions Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes 1. *J. Nutr* **130**, 1437–1446 (2000).
71. Qian, J. *et al.* Efficient double-strand cleavage of DNA mediated by Zn(ii)-based artificial nucleases. *Dalt. Trans.* **40**, 5617–5624 (2011).
72. Roguin, L. P., Chiarante, N., García Vior, M. C. & Marino, J. Zinc(II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **114**, (2019).
73. Chemistry, A. *Lanthanide and Actinide Chemistry*. *Journal of the Atomic Energy Society of Japan* vol. 50 (2008).
74. Pallares, R. M., Li, Y. & Abergel, R. J. Understanding the biological behavior of lanthanides and actinides through omics approaches. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **167**, 117251 (2023).
75. Somov, N. V. *et al.* Cerium(III) chelate complex with monoprotonated nitrilo-tris(methylenephosphonic) acid: structure and chemical bonding. *J. Mol. Struct.* **1270**, 133935 (2022).
76. Kostova, I. & Momekov, G. New cerium(III) complexes of coumarins - Synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 178–188 (2008).
77. Kaczmarek, M. T., Zabiszak, M., Nowak, M. & Jastrzab, R. Lanthanides : Schiff base complexes , applications in cancer diagnosis , therapy , and antibacterial activity. *Coord. Chem. Rev.* **370**, 42–54 (2018).
78. Yu, Y. *et al.* Recent advances in delivery of photosensitive metal-based drugs. *Coord. Chem. Rev.* **387**, 154–179 (2019).
79. Lu, J. *et al.* Fluorescent Pirfenidone-Cerium(III) nanocomplexes protect against radiation-induced pulmonary fibrosis and inhibit tumor cell growth. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **86**, 104651 (2023).
80. Chen, Z. F. *et al.* High antitumor activity of 5,7-dihalo-8-quinolinolato cerium complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **68**, 454–462 (2013).
81. de Souza, Í. P. *et al.* Exploring the DNA binding, oxidative cleavage, and cytotoxic properties of new ternary copper(II) compounds containing 4-aminoantipyrine and N,N-heterocyclic co-ligands. *J. Mol. Struct.* **1178**, 18–28 (2019).
82. Karabiyik, H., Sevinçek, R. & Karabiyik, H. π-Cooperativity effect on the base stacking interactions in DNA: Is there a novel stabilization factor coupled with base pairing H-bonds? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 15527–15538 (2014).
83. Singh, M. *et al.* Current understanding of biological interactions and processing of DNA origami nanostructures: Role of machine learning and implications in drug delivery. *Biotechnol. Adv.* **61**, 108052 (2022).
84. Andrezálová, L. & Országhová, Z. Covalent and noncovalent interactions of coordination compounds with DNA: An overview. *J. Inorg. Biochem.* **225**, (2021).
85. Rehman, S. U., Sarwar, T., Husain, M. A., Ishqi, H. M. & Tabish, M. Studying non-covalent drug-DNA interactions. *Arch. Biochem. Biophys.* **576**, 49–60 (2015).
86. Chaney, S. G., Campbell, S. L., Bassett, E. & Wu, Y. Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **53**, 3–11 (2005).
87. Deo, K. M. *et al.* Platinum coordination compounds with potent anticancer

activity. *Coord. Chem. Rev.* **375**, 148–163 (2018).
88. Ahmad, S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents. *Polyhedron* **138**, 109–124 (2017).
89. Sigel, A., Sigel, H., Freisinger, E. & Sigel, R. K. O. *(Metal Ions in Life Sciences (Book 18)) Astrid Sigel, Helmut Sigel - Metallo-Drugs_ Development and Action of Anticancer Agents-De Gruyter (2018)*.
90. Erxleben, A. Interactions of copper complexes with nucleic acids. *Coord. Chem. Rev.* **360**, 92–121 (2018).
91. Sirajuddin, M., Ali, S. & Badshah, A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **124**, 1–19 (2013).
92. Fantoni, N. Z., Brown, T. & Kellett, A. DNA-Targeted Metallodrugs: An Untapped Source of Artificial Gene Editing Technology. *ChemBioChem* **22**, 2184–2205 (2021).
93. Zaki, M., Arjmand, F. & Tabassum, S. Current and future potential of metallo drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action. *Inorganica Chim. Acta* **444**, 1–22 (2016).
94. Michael J. Waring. *DNA-targeting Molecules as Therapeutic Agents*. *Sequence-Specific DNA Binding Agents* (2007). doi:10.1039/9781847555304-00069.
95. Qu, Y., Kipping, R. G. & Farrell, N. P. Solution studies on DNA interactions of substitution-inert platinum complexes mediated via the phosphate clamp. *Dalt. Trans.* **44**, 3563–3572 (2015).
96. Kumar, N., Kaushal, R. & Awasthi, P. Non-covalent binding studies of transition metal complexes with DNA: A review. *J. Mol. Struct.* **1288**, 135751 (2023).
97. Molphy, Z. *et al.* Copper phenanthrene oxidative chemical nucleases. *Inorg. Chem.* **53**, 5392–5404 (2014).
98. Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* (2006). doi:10.1007/978-0-387-46312-4.
99. Tang, Y., Sun, J. & Yin, B. A dual-response fluorescent probe for Zn2+ and Al3+ detection in aqueous media: pH-dependent selectivity and practical application. *Anal. Chim. Acta* **942**, 104–111 (2016).
100. Wang, F. *et al.* Recent studies focusing on the development of fluorescence probes for zinc ion. *Coord. Chem. Rev.* **429**, 213636 (2021).
101. Gong, S. *et al.* Recent design strategies and applications of organic fluorescent probes for food freshness detection. *Food Res. Int.* **174**, 216232 (2023).
102. Zhou, Y., Yang, X., Jang, W. J., Yan, M. & Yoon, J. Binding- and activity-based small molecule fluorescent probes for the detection of Cu+, Cu2+, Fe2+ and Fe3+ in biological systems. *Coord. Chem. Rev.* **522**, 216201 (2025).
103. Udhayakumari, D., Jerome, P., Vijay, N. & Hwan Oh, T. ESIPT: An approach and future perspective for the detection of biologically important analytes. *J. Lumin.* **267**, 120350 (2024).
104. Sedgwick, A. C. *et al.* Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents. *Chem. Soc. Rev.* **47**, 8842–8880 (2018).

105. Phatangare, K. R. *et al.* ESIPT inspired fluorescent 2-(4-benzo[d]oxazol-2-yl)naphtho[1,2-d]oxazol-2- yl)phenol: Experimental and DFT based approach to photophysical properties. *Tetrahedron* **69**, 1767–1777 (2013).
106. Pavia, D. L., Lampman, G. M. & Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy fifth edition*. *Thomson Learning, Inc.* (2014).
107. Reijenga, J., van Hoof, A., van Loon, A. & Teunissen, B. Development of methods for the determination of pKa values. *Anal. Chem. Insights* **8**, 53–71 (2013).
108. Ortiz, S. N. C., Ospino, E. M. & Cabanzo, R. Spectroscopy characterization and quantum yield determination of quantum dots. *J. Phys. Conf. Ser.* **687**, 0–4 (2016).
109. Wolfe, A., Shimer, G. H. & Meehan, T. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate into Duplex Regions of Denatured DNA. *Proc. Natl. Acud. Sci. Moussatche, N* **26**, 1–45 (1987).
110. Silva, P. P. *et al.* Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. *J. Inorg. Biochem.* **132**, 67–76 (2014).
111. Rao, R., Patra, A. K. & Chetana, P. R. DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (l-proline)copper(II) complexes of heterocyclic bases. *Polyhedron* **26**, 5331–5338 (2007).
112. Cohen, G. & Eisenberg, H. Viscosity and sedimentation study of sonicated DNA–proflavine complexes. *Biopolymers* **8**, 45–55 (1969).
113. Wang, X. Z., Jiang, G. Bin, Xie, Y. Y. & Liu, Y. J. Synthesis, molecular structure, DNA interaction and antioxidant activity of novel naphthoxazole compound. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **118**, 448–453 (2014).
114. Li, H., Wei, K. & Wu, Y. J. A convenient synthesis of 2-arylnaphtho[1,2-d]oxazole derivatives promoted by triethylamine. *Chinese J. Chem.* **25**, 1704–1709 (2007).
115. Ćirić-Marjanović, G. *et al.* Electrochemical oxidative polymerization of sodium 4-amino-3-hydroxynaphthalene-1-sulfonate and structural characterization of polymeric products. *React. Funct. Polym.* **66**, 1670–1683 (2006).
116. Liu, C., Dong, C., Liu, S., Yang, Y. & Zhang, Z. Multiple chiroptical switches and logic circuit based on salicyl– imine–chitosan hydrogel. *Carbohydr. Polym.* **257**, 117534 (2021).
117. Kumar, R., Kumar, P., Kumar, M. & Narasimhan, B. Synthesis, anti-microbial evaluation, and QSAR studies of 4-amino-3-hydroxy-naphthalene-1-sulfonic acid derivatives. *Med. Chem. Res.* **21**, 4301–4310 (2012).
118. Abd El Wahed, M. G. & Metwally, S. M. Electrical conductivity of amino-hydroxy-naphthalenesulfonic acid complexes. *Mater. Lett.* **20**, 231–236 (1994).
119. Wojciechowski, G. & Brzezinski, B. 2 , 2 0 -biphenol with MTBD and triethylamine. **616**, 67–71 (2002).
120. Andrews, D. H. *The Infra-red Spectra of Complex M1. Andrews, D. H. The Infra-red Spectra of Complex Molecules. Journal of the American Chemical Society vol. 81 (1959).olecules. Journal of the American Chemical Society* vol. 81 (1959).

121. Astolfi, P., Carloni, P., Castagna, R. & Greci, L. Oxazoles Formation During O-Alkylation of Isonitroso-naphthols . oxime] and 2- (4-tert-Butyl-phenyl) Napth [1 , 2-d] Oxazole. **272**, 1–4 (2004).
122. Kaczmarczyk, B. FTIR study of conjugation in selected aromatic polyazomethines. *J. Mol. Struct.* **1048**, 179–184 (2013).
123. Ragab, F. A. F., Abou-Seri, S. M., Abdel-Aziz, S. A., Alfayomy, A. M. & Aboelmagd, M. Design, synthesis and anticancer activity of new monastrol analogues bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **138**, 140–151 (2017).
124. Shweta *et al.* A highly sensitive naphthaoxazole-based cell-permeable ratiometric chemodosimeter for hydrazine. *RSC Adv.* **6**, 94959–94966 (2016).
125. Atahan, A. & Durmus, S. 1-Amino-2-hydroxy-4-naphthalenesulfonic acid based Schiff bases or naphtho[1,2-d]oxazoles: Selective synthesis and photophysical properties. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **144**, 61–67 (2015).
126. John McMurry & McMurry, J. Organic chemistry. 1–12 (2007).
127. Kaya, İ., Akyüz, B., Kolcu, F. & Söyüt, H. Facile one-pot synthesis of water-soluble conjugated polymers derived from 7-amino-4-hydroxy-2-naphthalenesulfonic acid: Synthesis and photoluminesence properties. *React. Funct. Polym.* **175**, (2022).
128. Sebastian, S. *et al.* Vibrational spectra, molecular structure, natural bond orbital, first order hyperpolarizability, TD-DFT and thermodynamic analysis of 4-amino-3-hydroxy-1- naphthalenesulfonic acid by DFT approach. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **107**, 167–178 (2013).
129. Sravani, C., Lone, M. Y., Jha, P. C., Sathiyanarayanan, K. I. & Sivaramakrishna, A. Synthesis and photophysical studies on 2-styryl phenanthro[9,10-d]oxazole derivatives. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **210**, 171–180 (2019).
130. raham Solomons, Craig B. Fryhle, S. A. & Snyder. *Química orgânica: volume 2*. (2018).
131. Solomons, T. W. G. & Fryhle, C. B. *Química Orgânica volume 1*. *Química Orgânica 1* (2012).
132. Wei, L. & Yuan, G. Synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles from 1,2-diketones and amines by using an electrochemical method. *Tetrahedron* **132**, 133246 (2023).
133. Bursey, M. M. *Mass Spectrometry of Inorganic and Organometallic Compounds*. *Journal of AOAC INTERNATIONAL* vol. 57 (1974).
134. Sůra, R. & Antalík, M. Determination of proton dissociation constants (pKa) of hydroxyl groups of 2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone (DHBQ) by UV–Vis, fluorescence and ATR-FTIR spectroscopy. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **271**, 3–9 (2022).
135. Sahoo, S. K., Muthu, S. E., Baral, M. & Kanungo, B. K. Potentiometric and spectrophotometric study of a new dipodal ligand N,N′-bis{2-[(2-hydroxybenzylidine)amino]ethyl}malonamide with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II). *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **63**, 574–586 (2006).
136. Williams, M. L. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 76th edition. *Occup. Environ. Med.* **53**, 504–504 (1996).

137. Blount, E. I. The Jahn-Teller theorem. *J. Math. Phys.* **12**, 1890–1896 (1971).
138. Kauffman, G. B. Inorganic Chemistry, 2nd Edition (Miessler, Gary L.; Tarr, Donald A.). *J. Chem. Educ.* (2000) doi:10.1021/ed077p165.1.
139. Konakanchi, R., Jyothi, P. & Kotha, L. R. Investigation of Structures, FTIR, FT-Raman, In Vivo Anti-Inflammatory, Molecular Docking and Molecular Characteristics of 2-Amino-3-Pyridine Carboxaldehyde and Its Copper(II) Complex Using Experimental and Theoretical Approach. *Polycycl. Aromat. Compd.* **42**, 226–248 (2021).
140. Cotton, F. A., Francis, R. & Horrocks, W. D. Sulfoxides as ligands. II. The infrared spectra of some dimethyl sulfoxide complexes. *J. Phys. Chem.* **64**, 1534–1536 (1960).
141. Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry: Sixth Edition*. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry: Sixth Edition* (2008). doi:10.1002/9780470405840.
142. Boutebdja, M., Baâdji, N., Beghidja, C., Rabu, P. & Beghidja, A. Experimental and theoretical investigation of structure-magnetic properties relationships in a new heteroleptic one-dimensional triple bridged azido/acetato/DMSO copper (II) coordination polymer. *J. Mol. Struct.* **1271**, 134041 (2023).
143. Ferraro, J. R., Nakamoto, K. & Brown, C. W. *Introductory Raman Spectroscopy: Second Edition*. *Introductory Raman Spectroscopy: Second Edition* (2003). doi:10.1016/B978-0-12-254105-6.X5000-8.
144. Rajbanshi, M., Mahato, M., Maiti, A., Ahamed, S. & Das, S. K. An ESIPT-based chromone-coumarin coupled fluorogenic dyad for specific recognition of sarin gas surrogate, diethylchlorophosphate. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **447**, 115230 (2024).
145. Brahme, A. *COMPREHENSIVE BIOMEDICAL PHYSICS*.
146. Bhardwaj, K., Jangir, R., Ranjan Jali, B. & Sahoo, S. K. Pyrene excimer-based fluorescent chemosensor for cascade detection of Zn(II) and phosphate ions and its applications. *Inorganica Chim. Acta* **567**, 122057 (2024).
147. Li, Z., Wang, J., Chen, Y., Xiao, L. & Liu, Z. A benzothiazole-based fluorescent probe for sensing Zn2+ and its application. *Inorganica Chim. Acta* **545**, 121275 (2023).
148. Li, Y., Niu, Q., Wei, T. & Li, T. Novel thiophene-based colorimetric and fluorescent turn-on sensor for highly sensitive and selective simultaneous detection of Al 3+ and Zn 2+ in water and food samples and its application in bioimaging. *Anal. Chim. Acta* **1049**, 196–212 (2019).
149. Smith, J. A., Keene, F. R., Li, F. & Collins, J. G. *Noncovalent DNA Binding of Metal Complexes*. *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications* vol. 3 (2013).
150. Shi, J. H., Chen, J., Wang, J. & Zhu, Y. Y. Binding interaction between sorafenib and calf thymus DNA: Spectroscopic methodology, viscosity measurement and molecular docking. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **136**, 443–450 (2015).
151. Dar, A. M., Shamsuzzaman, S. & Khan, S. Spectroscopic, Viscositic, DNA

Binding and Cytotoxic Studies of Newly Synthesized Steroidal Imidazolidines. *J. Fluoresc.* **26**, 639–649 (2016).
152. Bal, M. & Köse, A. Schiff bases containing 1,2,3-triazole group and phenanthroline: Synthesis, characterization, and investigation of DNA binding properties. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **448**, (2024).
153. Nouman *et al.* 2-hydrazinobenzothiazole based derivatives: Synthesis, characterization, antifungal, DNA binding and molecular modelling approaches. *J. Mol. Struct.* **1308**, 138051 (2024).
154. Tristão Cruvinel Silva, R. *et al.* Crystal structure and in vitro biological studies of a Pt(II) complex based on gallic acid and triphenylphosphine. *Inorganica Chim. Acta* **569**, (2024).

ANEXOS

ANEXO A- ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DE COMPOSTOS NÃO INÉDITOS

Figura 121 - Espectro vibracional do composto 1-amino-2-hidroxinaftaleno-4-sulfônico.

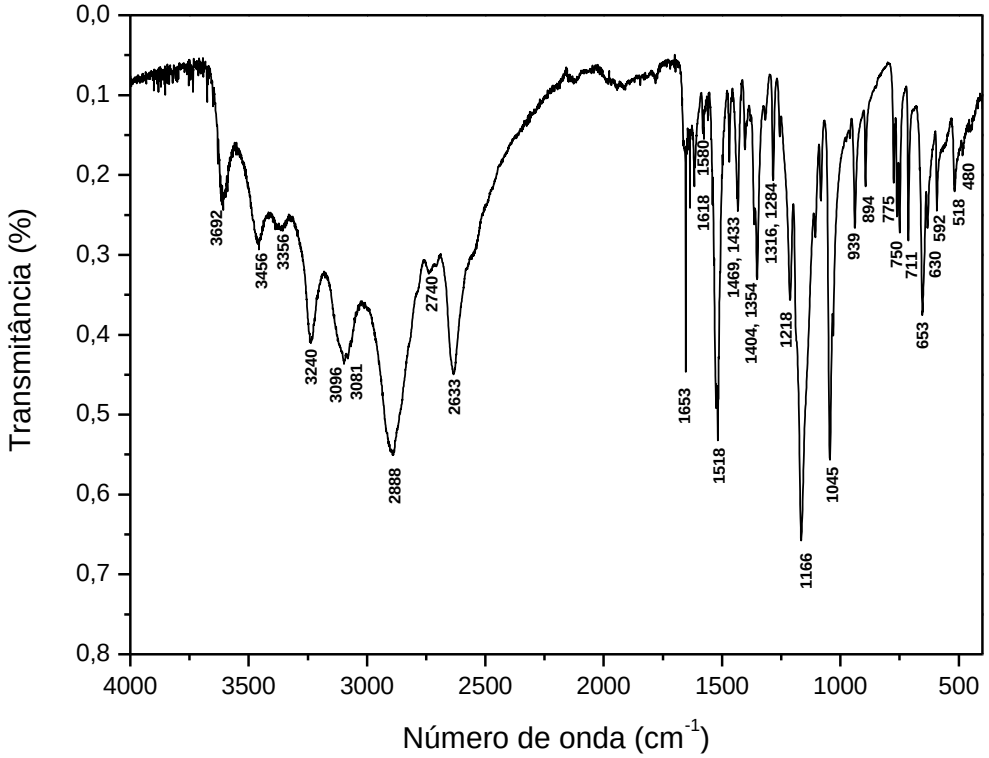


Figura 122 – Espectro vibracional do composto 2-hidroxibenzaldeído.

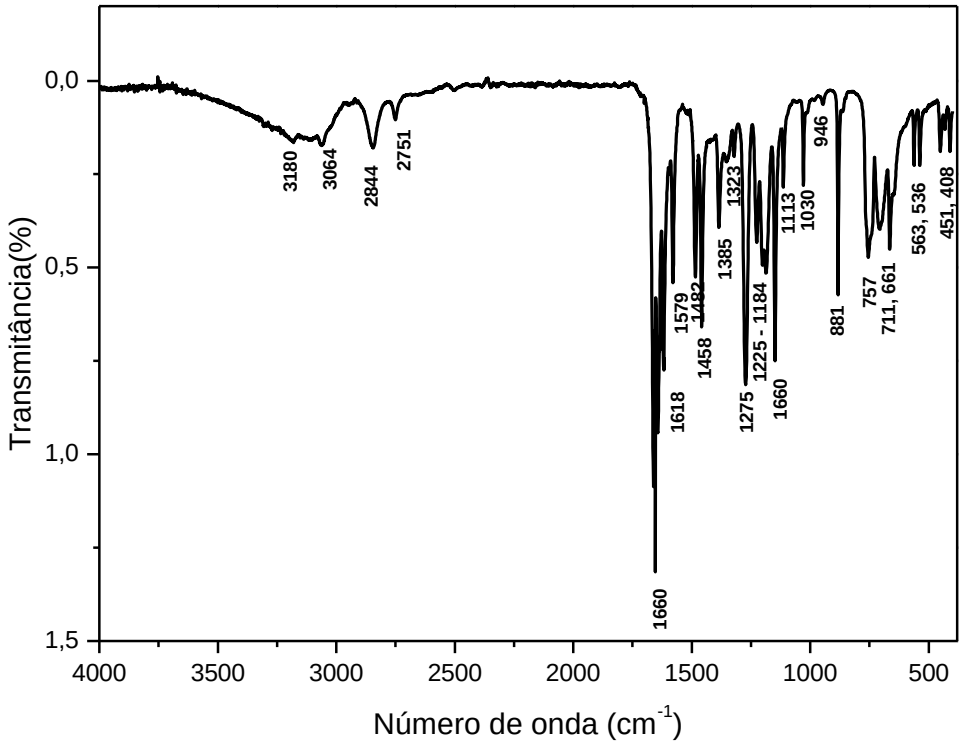


Figura 123 - Espectro vibracional do composto 2-piridinacarboxaldeído.

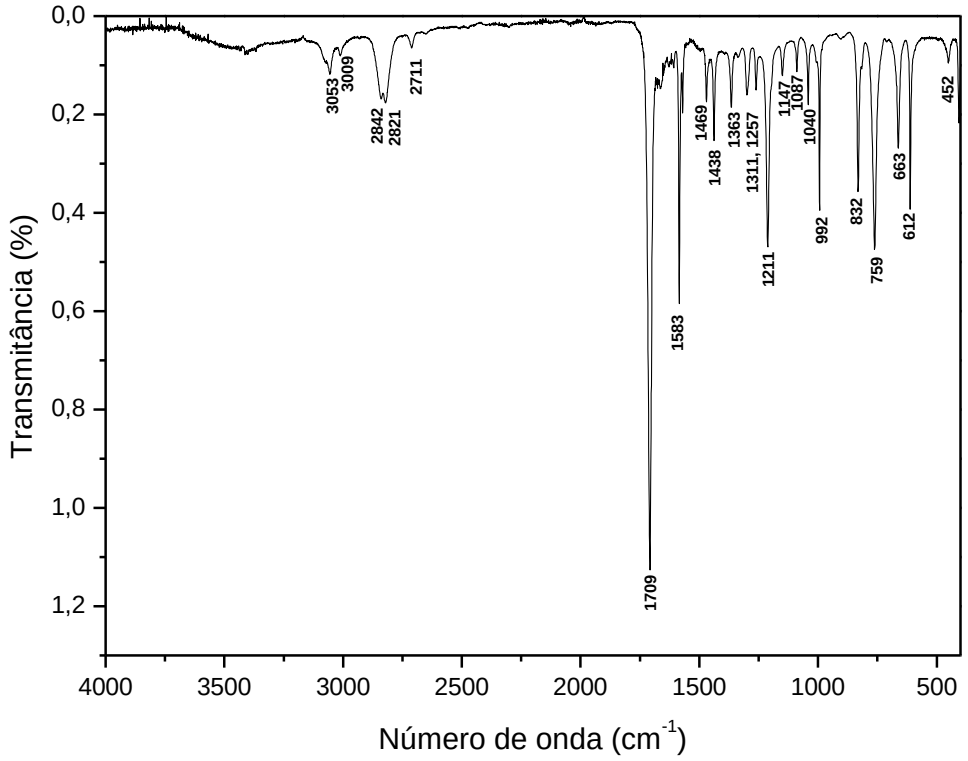
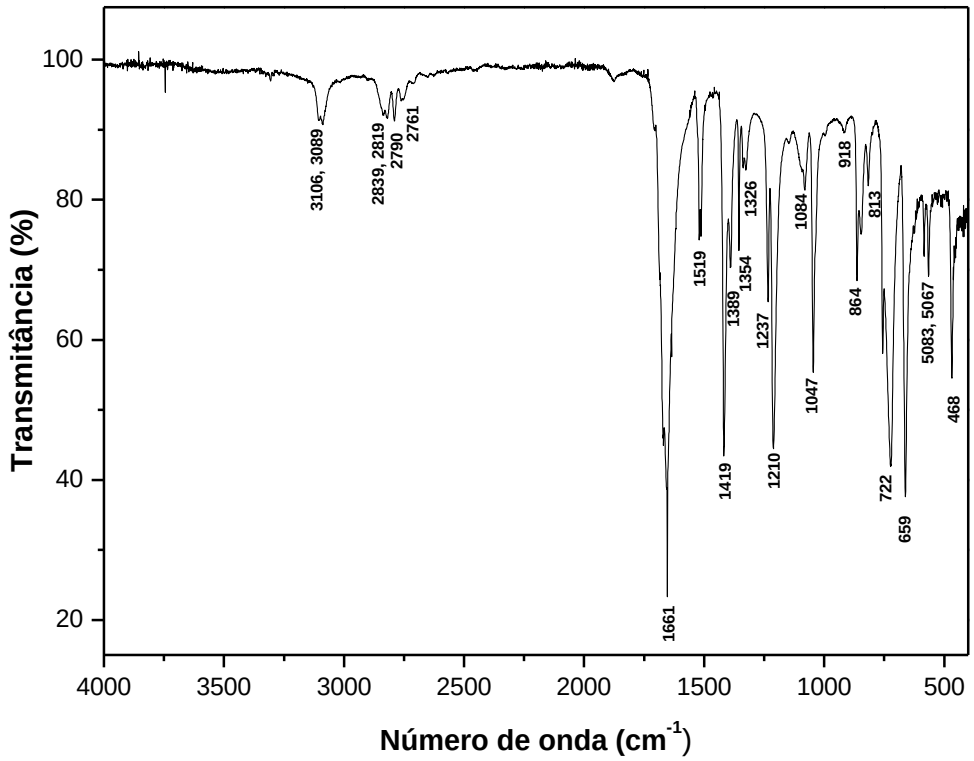
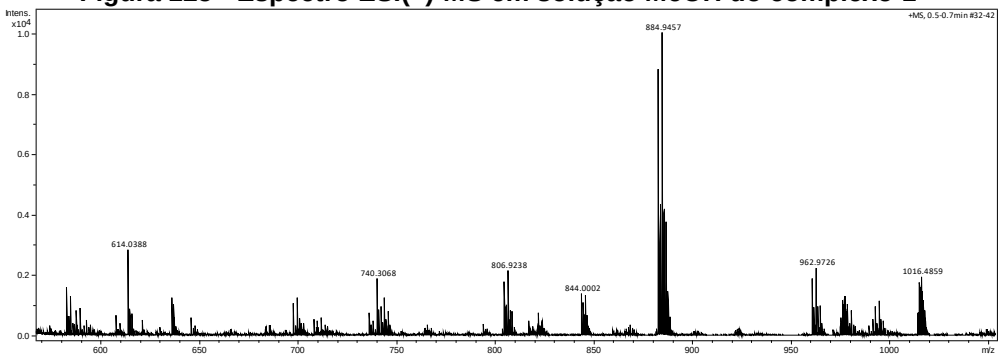


Figura 124 - Espectro vibracional do composto 2-tiofenocarboxaldeído.



ANEXO B –ESPECTROS DE ESI/MS DO COMPOSTO 1

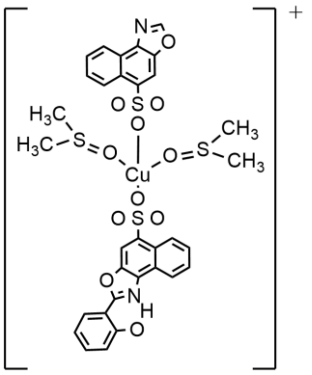
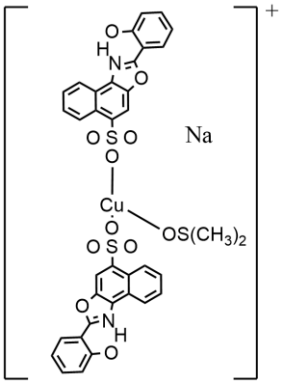
Figura 125 - Espectro ESI(+)-MS em solução MeOH do complexo 1



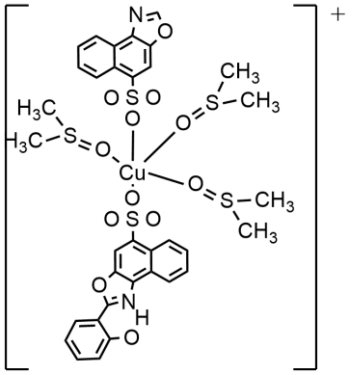
Fonte: Elaboração Própria.

Tabela 34 - Possíveis atribuições de quatro picos presentes no espectro de massas do complexo 1

(continua)

m/z	Massa calculada	Fórmula química	Espécie
806,9238	806,9873	$C_{32}H_{28}CuN_2O_{11}S_4$	
844,0002	843,9893	$C_{36}H_{26}CuN_2NaO_{11}S_3$	

(conclusão)

m/z	Massa calculada	Fórmula química	Espécie
884,9457	885,0012	$C_{36}H_{26}CuN_2NaO_{11}S_3$	
962,9726	962,9509	$C_{38}H_{33}Cu_2N_2O_{12}S_4$	