



Serviço Público Federal

Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Programa de Pós Graduação em Química



**Síntese, Caracterização Estrutural e Aplicação Biológica de Novos
Complexos Luminescentes de Ouro (I) e Prata (I) com Ligantes
Baseados em Núcleos Pirazolínicos Substituídos.**

Lis Regiane Vizolli Favarin

Campo Grande - MS

Novembro/2018



Serviço Público Federal

Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Programa de Pós Graduação em Química



**Síntese, Caracterização Estrutural e Aplicação Biológica de Novos
Complexos Luminescentes de Ouro (I) e Prata (I) com Ligantes
Baseados em Núcleos Pirazolínicos Substituídos.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química- Nível de Doutorado da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Doutora em Química (área de concentração: Química).

Doutoranda: Lis Regiane Vizolli Favarin

Orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande

Coorientador: Prof. Dr. Ademir dos Anjos

Campo Grande - MS

Novembro/2018



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Química
Doutorado

Aos dezenove dias do mês de outubro do ano de dois mil e dezoito, às treze horas, no Anfiteatro do Instituto de Química, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Gleison Antonio Casagrande (UFMS), Anderson Rodrigues Lima Caires (UFMS), Bernardo Almeida Iglesias (UFMS), Heveline Silva (UFMG) e Victor Marcelo Deflon (USP - São Carlos), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: **LIS REGIANE VIZOLLI FAVARIN**, CPF 02850857190, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E APLICAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVOS COMPLEXOS LUMINESCENTES DE OURO (I) E PRATA (I) COM LIGANTES BASEADOS EM NÚCLEOS PIRAZOLÍNICOS SUBSTITUÍDOS**" e orientação de Gleison Antonio Casagrande. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu Parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dr. Gleison Antonio Casagrande (Interno)
Dr. Amílcar Machulek Junior (Interno) (Suplente)
Dr. Anderson Rodrigues Lima Caires (Interno)
Dr. Bernardo Almeida Iglesias (Externo)
Dra. Heveline Silva (Externo)
Dr. Lucas Pizzuti (Externo) (Suplente)
Dr. Victor Marcelo Deflon (Externo)

ASSINATURA

RESULTADO FINAL:

☐ Aprovação ☒ Aprovação com revisão ☐ Reprovação

OBSERVAÇÕES:

NÃO HÁ.

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna

*O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação
De Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-
Brasil (CAPES)-Código de Financiamento 001.*

*Aquele que Sai Chorando Enquanto Lança a Semente,
Voltará com Cantos de Alegria, Trazendo os seus Feixes.*

Salmos: 126-6.

Aos meus pais, Olindo e Maria.

Ao meu melhor amigo e esposo Antônio Júnior

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois até aqui ele me guiou e permitiu que este sonho se concretizasse.

Aos meus pais, que a dez anos me incentivam nesta caminhada, em especial minha mãe Maria que em todo meu percurso acadêmico foi minha rocha de sustentação.

Ao meu melhor amigo e esposo Antônio Júnior, que me acompanhou nessa jornada e que muitas vezes colocou os meus sonhos a frente dos seus, acreditando e confiando mais em mim que eu mesma.

Aos meus irmãos Clodoaldo, Rosangela e Elder Henrrique, que ao meu lado sempre estiveram, assim como toda a família Vizolli, Favarin e Souza.

Ao meu orientador, professor Dr. Gleison Casagrande que me permitiu acompanhá-lo nesta trajetória científica, que me ensinou nestes seis anos de trabalho, dedicação e parceria que tudo pode ser alcançado se bons frutos forem plantados. Sou eternamente grata professor pela confiança, por seus ensinamentos e pela amizade.

Ao meu coorientador professor Dr. Ademir dos Anjos por acreditar em mim a dez anos atrás quando concedeu a mim minha primeira bolsa de IC e por continuar ao meu lado em mais essa empreitada. Aos meus grandes amigos e irmãos do grupo LSCM Persiely, Guilherme, Cristiane, Leandro e Bruna que ao meu lado estiveram e fizeram com que os meus dias no laboratório fossem mais leves e produtivos. A todos os amigos do LP6, em especial a Silvana, Juliana K., Juliana J., Rodrigo, Débora, Lucas, Daniel, Talita, Milena, Agliane, Tayla, Edita, Fábio e Adalberto. Ao Fábio (LP5), Flávio (GOF) e Ana Langaro (GEOF) por me ajudarem sempre que precisei. Aos amigos que estão comigo desde o mestrado Geziel, Eduardo, Cícera, Chirley e Alessandra. Aos grandes amigos que a química me trouxe a dez anos e que comigo compartilham alegrias e conquistas, Rafael Ciola, Natália Cabeza e Laís Weber.

Aos professores Lucas Pizzuti, Anderson Caires, Adriana Duarte, Ana Camila, Heveline Silva, Luiz Humberto, Davi F. Back, Claudia C. Gatto, Leandro M. C. Pinto e Victor M. Deflon que abriram as portas de seus laboratórios e contribuíram de maneira significativa para realização deste trabalho.

Aos professores Drs. membros da banca por aceitarem o convite e por contribuírem para a finalização deste trabalho.

Enfim a todos que de alguma forma contribuíram para que este trabalho fosse realizado eu agradeço

RESUMO

Pirazolinas possuem em sua estrutura principal um anel não aromático de cinco membros formado por três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes. Esses compostos são considerados ligantes promissores uma vez que podem oportunizar substituições nas posições 1, 3 e 5 do anel, o que confere uma versatilidade quanto aos seus modos de coordenação, podendo assim interagir de diferentes maneiras com metais de transição. Essas moléculas exibem um amplo espectro de atividades biológicas como por exemplo, atividades antitumorais, antibacterianas, antivirais, analgésicas, antifúngicas entre outras. Na química de coordenação, a metalação de ligantes biologicamente ativos é uma via estratégica para potencializar suas propriedades biológicas e também ampliar a gama de aplicações destas moléculas em outras áreas de interesse como por exemplo, química de materiais luminescentes. Neste trabalho descreve-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e investigação das propriedades biológicas de oito novos complexos pirazolínicos com íons Au^{I} e Ag^{I} , sendo estes pertencentes a três classes distintas de compostos ($[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$, $[\text{LAuCl}]$, $[\text{L}_2\text{AgCl}]$). As estruturas dos complexos foram elucidadas por difratometria de raios X evidenciando um ambiente de coordenação linear para os compostos de ouro (I) e trigonal planar para os complexos de prata (I). As análises espectroscópicas demonstraram que os complexos foram luminescentes quando excitados na região de 300 nm, exibindo emissão em uma faixa larga do espectro com tempo de vida na escala de microssegundos. As avaliações biológicas demonstram que os complexos são mais ativos que seus respectivos ligantes nos ensaios antibacterianos bem como nos antitumorais. A completa caracterização dos complexos sintetizados envolveram além da difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis suportadas por cálculos TD-DFT, espectroscopia de fluorescência e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Palavras-Chaves: Complexos de Ouro (I); Complexos de Prata (I), Propriedades Biológicas, Comportamento Fotofísico.

ABSTRACT

Pyrazolines have in their main structure a non-aromatic five-membered ring formed by three carbon atoms and two adjacent nitrogen atoms. These compounds are considered promising ligands since they can provide substitutions at the 1, 3 and 5 positions of the ring, which gives versatility as to their coordination modes, thus being able to interact in different ways with transition metals. These molecules exhibit a broad spectrum of biological activities such as antitumor, antibacterial, antiviral, analgesic, antifungal and other activities. In coordination chemistry, the metallography of biologically active ligands is a strategic way to enhance its biological properties and to extend the range of applications of these molecules in other areas of interest such as chemistry of luminescent materials. In this work the synthesis, structural, spectroscopic characterization and investigation of the biological properties of eight new pyrazoline complexes with Au^I and Ag^I ions are described, being these three distinct classes of compounds ([Ph₃PAuL] PF₆.MeOH, [LAuCl], [L₂AgCl]). The structures of the complexes was elucidated by X-ray diffraction, showing a linear coordination environment for the gold (I) and trigonal planar compounds for the silver (I) complexes. Spectroscopic analyzes demonstrated that the complexes were luminescent when excited in the region of 300 nm, exhibiting emission over a broad spectrum with microsecond lifetime. Biological evaluations demonstrate that the complexes are more active than their respective ligands in antibacterial as well as antitumor assays. The complete characterization of the synthesized complexes involved in addition to X-ray diffraction, elemental analysis of CHN, infrared vibrational spectroscopy and UV-Vis molecular absorption spectroscopy supported by TD-DFT calculations, fluorescence spectroscopy and ¹H nuclear magnetic resonance, and ¹³C.

Keywords: Gold (I) Complexes, Silver (I) Complexes, Biological Properties, Photophysical Behavior.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação de um complexo octaédrico.	33
Figura 2. Representação estrutural dos complexos de platina (metalofármacos); cisplatina (a), carboplatina (b), oxaloplatina (c).	35
Figura 3. Representação estrutural do complexo nitroprussiato de sódio.	35
Figura 4. Estrutura cristalina de complexos com atividades antitumorais. Apresentou-se o complexo 1 de cada artigo citado. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos para melhor visualização.	37
Figura 5. Estrutura cristalina de complexos com propriedades antibacterianas. Para maior clareza omitiu-se as moléculas de solvente e átomos de hidrogênio para ambos os compostos.	38
Figura 6. Complexos aplicados em optoeletrônica. Adaptada de Xu et al, 2014. ²⁹	39
Figura 7. Representação estrutural de complexos de Ir ^{III} com ligantes tetrazólicos. Adaptada Umamaheshe et al, 2017. ²⁷	40
Figura 8. Estrutura cristalina do complexo de Pt ^{II} . Apresentou-se o complexo 1 do trabalho citado. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	41
Figura 9. Representação estrutural dos fármacos de ouro empregados para tratamento de AR. (a) aurotiomalato dissódico, (b) aurotioglicose, (c) auranofina.	44
Figura 10. Representação estrutural dos complexos de ouro com tiossemicarbazonas.	46
Figura 11. Estrutura Cristalina do complexo Au ^I com ligante tiotetrazólico. Composto 2e do artigo. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	47
Figura 12. Representação estrutural dos complexos (a) e (b) com o ligante oxadiazol. Complexos (c) e (d) com o ligante tiazolidina.	48
Figura 13. Estrutura cristalina do complexo de Au ^I com ligantes bidentados. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	49
Figura 14. Representação estrutural de complexos [Au(PR ₃)(S-Nap). Imagem microscópica para R=Et. Adaptada de Ingo Ott e colaboradores, 2009. ⁶⁷	50
Figura 15. Possíveis mecanismos de Ag ⁺ . (1) Inibição da respiração Celular. (2) Mudança na estrutura de enzimas. (3) Interação com DNA. ⁷² .	52
Figura 16. Representação estrutural da sulfadiazina de prata.	53
Figura 17. Representação estrutural do complexo Ag-Furasemida.	53

Figura 18. Representação estrutural dos complexos de prata com ligante N-nicotinil triamida fosfórico.	55
Figura 19. Estrutura cristalina do complexo de Ag com difenilpiridina. Adaptada de Wang e colaboradores, 2017. ⁸¹	56
Figura 20. Representação estrutural de complexos heteroléticos de prata com propriedades luminescentes.	57
Figura 21. Representação estrutural do anel Pirazólico.	58
Figura 22. Representação estrutural do princípio ativo dos fármacos (a) Celebrex® (b) Viagra®	58
Figura 23. Representação estrutural dos principais modos de coordenação dos pirazóis.	59
Figura 24. Estrutura cristalina do complexo pirazólico de Zn ^{II} . Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	59
Figura 25. Estrutura cristalina do complexo pirazólico de Cu ^I . Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	60
Figura 26. Representação estrutural do anel Pirazolínico.	60
Figura 27. Representação estrutural dos modos de coordenação das Pirazolinas N1-tiocarbamoil.	61
Figura 28. Estrutura cristalina do complexo de Cu ^I trifenilfosfina/tiocarbamoil-pirazolina. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	62
Figura 29. Representação estrutural dos complexos de Ni ^{II} e Cu ^{II} com o ligante tiocarbamoil pirazolina.	63
Figura 30. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do complexo (1) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF ₆ ⁻ foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	87
Figura 31. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do complexo (2) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF ₆ ⁻ foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	87
Figura 32. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do complexo (3) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF ₆ ⁻ foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional. omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	88
Figura 33. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial P2 ₁ /n representada pela coloração cinza clara (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo (3) na direção	90

cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o ânion PF_6^- foram omitidos.

Figura 34. Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAuCl}]$.	91
Figura 35. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (1).	92
Figura 36. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (2).	92
Figura 37. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (3).	93
Figura 38. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (1).	94
Figura 39. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (2) .	94
Figura 40. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (3) .	95
Figura 41. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$.	98
Figura 42. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (1) e seu respectivo ligante.	99
Figura 43. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (2) e seu respectivo ligante.	100
Figura 44. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (3) e seu respectivo ligante.	100
Figura 45. Orbitais de Fronteira para o Ligante (2) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	102
Figura 46. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o Ligante (2).	103
Figura 47. Orbitais de Fronteira para o complexo (3) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	104
Figura 48. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (3) .	106
Figura 49. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (--) para o complexo (1) .	107
Figura 50. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (--) para o complexo (2) .	107
Figura 51. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (--) para o complexo (3) .	108
Figura 52. Espectro de emissão do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ com λ_{exc} 300 nm.	110
Figura 53. Espectro de emissão comparativo entre ligante (--) e complexo (—) (1) (λ_{exc} 300 nm). Na parte superior: (a esquerda) solução do complexo sob luz	111

natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).

Figura 54. Espectro de emissão comparativo entre ligante (--) e complexo (—) (2) (λ_{exc} .300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.	111
Figura 55. Espectro de emissão comparativo entre ligante (--) e complexo (—) (3) (λ_{exc} .300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.	112
Figura 56. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (1).	114
Figura 57. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (2).	114
Figura 58. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (3).	115
Figura 59. Espectro de emissão no estado sólido para [Ph ₃ PauCl] (λ_{exc} .300 nm)	116
Figura 60. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (—) e ligante (--) (1) (λ_{exc} .300 nm).	117
Figura 61. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (—) e ligante (--) (2) (λ_{exc} .300 nm).	117
Figura 62. Espectro de emissão comparativo entre complexo (—) e ligante (--) (3) (λ_{exc} .300 nm).	118
Figura 63. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (1).	119
Figura 64. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (2).	119
Figura 65. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (3).	120
Figura 66. Espectro de emissão para o complexo (1) em solução (--) e no estado sólido (—).	121
Figura 67. Espectro de emissão para o complexo (2) em solução (--) e no estado sólido (—).	121
Figura 68. Espectro de emissão para o complexo (3) em solução (--) e no estado sólido (—).	122
Figura 69. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o complexo (1). (λ_{ex} 300 nm)	124
Figura 70. Tempo de vida de emissão do [Ph ₃ PAuCl].	125
Figura 71. Tempo de vida de emissão do ligante (1).	125
Figura 72. Tempo de vida de emissão do complexo (1).	126
Figura 73. Tempo de vida de emissão do ligante (2).	126
Figura 74. Tempo de vida de emissão do complexo (2).	127
Figura 75. Tempo de vida de emissão do ligante (3).	127
Figura 76. Tempo de vida de emissão do complexo (3).	128

Figura 77. Projeção da unidade assimétrica do complexo (4) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrotiofeno foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	130
Figura 78. Projeção da unidade assimétrica do complexo (5) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrotiofeno foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	130
Figura 79. Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo (5) na direção cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.	132
Figura 80. Projeção da unidade assimétrica do complexo (6) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	133
Figura 81. Operadores de simetria contidos na cela unitária vinculada ao grupo espacial $R\bar{3}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária trigonal do complexo (6) na direção cristalográfica [0 0 1] (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	134
Figura 82. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo <i>a</i> para o complexo (4) . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; #2: x, -2+y, -1+z; (#3) -x, 2-y, 1-z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos e a molécula de solvato.	135
Figura 83. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo <i>a</i> para o complexo (5) . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; #2: 1-x, -y, -z; #3: 1+x, y, z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos e a molécula de solvato.	136
Figura 84. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo <i>c</i> para o complexo (6) . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; #2: -x,+y, -x, 1+z; #3: y, -x+y, -z; #4: x-y, x, -z; #5: -y, x-y, z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.	138
Figura 85. Espectro vibracional do infravermelho para [C ₄ H ₈ SAuCl]	139
Figura 86. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (4).	140
Figura 87. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (5).	140
Figura 88. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (6).	141
Figura 89. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (4) .	142
Figura 90. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (5) .	142
Figura 91. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (6) .	143

Figura 92. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor [C ₄ H ₈ SAuCl].	146
Figura 93. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (4) e seu respectivo ligante.	147
Figura 94. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (5) e seu respectivo ligante.	148
Figura 95. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (6) e seu respectivo ligante.	148
Figura 96. Orbitais de Fronteira para o L(4) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	150
Figura 97. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o L(4) .	151
Figura 98. Orbitais de Fronteira para o complexo (4) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	152
Figura 99. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (4) .	153
Figura 100. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), e em solução (--) para o complexo (4) .	154
Figura 101. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), e em solução (--) para o complexo (5) .	155
Figura 102. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), e em solução (--) para o complexo (6) .	155
Figura 103. Espectro de emissão do complexo precursor [C ₄ H ₈ SAuCl] com λ_{exc} 300 nm.	157
Figura 104. Espectro de emissão comparativo entre complexo (—) e ligante (--) (4) (λ_{exc} .300 nm). Na parte superior (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).	158
Figura 105. Espectro de emissão comparativo entre ligante (--) e complexo (—) (5) (λ_{exc} .300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.	158
Figura 106. Espectro de emissão comparativo entre ligante (--) e complexo (—) (6) (λ_{exc} .300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.	159
Figura 107. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (4) .	160
Figura 108. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (5) .	161
Figura 109. Espectro de excitação (--) e emissão (--) para o complexo (6) .	161

Figura 110. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (–) e ligante (–) (4) (λ_{exc} .300 nm).	162
Figura 111. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (–) e ligante (–) (5) (λ_{exc} .300 nm).	163
Figura 112. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (–) e ligante (–) (6) (λ_{exc} .300 nm).	163
Figura 113. Espectros de emissão comparativos entre os ligantes (4) , (5) e (6) (λ_{exc} .300 nm).	164
Figura 114. Espectros de emissão comparativos entre os complexos (4) , (5) e (6) (λ_{exc} .300 nm).	165
Figura 115. Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (4) .	166
Figura 116. Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (5) .	166
Figura 117. Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (6) .	167
Figura 118. Espectro de emissão para o complexo (4) em solução (–) e no estado sólido (–).	168
Figura 119. Espectro de emissão para o complexo (5) em solução (–) e no estado sólido (–).	168
Figura 120. Espectro de emissão para o complexo (6) em solução (–) e no estado sólido (–).	169
Figura 121. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o complexo (4) .	171
Figura 122. Tempo de vida de emissão do [C4H8SAuCl].	172
Figura 123. Tempo de vida de emissão do ligante (4) .	172
Figura 124. Tempo de vida de emissão do complexo (4) .	173
Figura 125. Tempo de vida de emissão do ligante (5) .	173
Figura 126. Tempo de vida de emissão do complexo (5) .	174
Figura 127. Tempo de vida de emissão do ligante (6) .	174
Figura 128. Tempo de vida de emissão do complexo (6) .	175
Figura 129. Projeção da unidade assimétrica do complexo (7) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	177
Figura 130. Projeção da unidade assimétrica do complexo (8) . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	177
Figura 131. Esfera de coordenação para o complexo (8) demonstrando o ambiente de coordenação trigonal-planar.	178

Figura 132. Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo (7) na direção cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.	179
Figura 133. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial $P2_1/c$ representada pela coloração cinza escura (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do complexo (8) na direção cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.	180
Figura 134. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (7) . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; #2: -1+x, -1+y, -1+z; #3: 1-x, 1-y, 1-z; #4: 2-x, 2-y, 2-z; 1+x, 1+y, 1+z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.	181
Figura 135. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (8) . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: 1+x, y,z; #2: 1+x, 0,5-y, 0,5+z; #3: -x, -0,5+y, 0,5-z.. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.2-z; 1+x, 1+y, 1+z. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.	182
Figura 136. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (7) .	183
Figura 137. Espectro vibracional no infravermelho para o complexo (8) .	183
Figura 138. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (7) e seu respectivo ligante.	186
Figura 139. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (8) e seu respectivo ligante.	187
Figura 140. Orbitais de Fronteira para o complexo (8) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	188
Figura 141. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (8) .	191
Figura 142. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução para (-) para o complexo (7) .	192
Figura 143. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução para (-) para o complexo (8) .	192
Figura 144. Espectro de emissão comparativo entre ligante (1) (--) e complexo (7) (—) (λ_{exc} .300 nm). Na parte superior (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).	194

Figura 145. Espectro de emissão comparativo entre ligante (2) (--) complexo (8) (—) ($\lambda_{exc.300\text{ nm}}$) com inserção do espectro de luminescência normalizado.	194
Figura 146. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (7) .	195
Figura 147. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (8) .	196
Figura 148. Espectro de emissão no estado sólido para o complexo (—) e ligante (--) (7) ($\lambda_{exc.300\text{ nm}}$).	197
Figura 149. Espectro de emissão comparativo entre complexo (—) e ligante (--) ($\lambda_{exc.300\text{ nm}}$). Na parte superior: (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).	197
Figura 150. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (7) .	199
Figura 151. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o complexo (8) .	199
Figura 152. Espectro de emissão para o complexo (7) em solução (--) e no estado sólido(--).	200
Figura 153. Espectro de emissão para o complexo (8) em solução (--) e no estado sólido(—).	201
Figura 154. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o complexo (8) .	202
Figura 155. Tempo de vida de emissão do complexo (7) .	203
Figura 156. Tempo de vida de emissão do complexo (8) .	204
Figura 157. Estruturas dos compostos avaliados quanto suas propriedades biológicas.	207
Figura 158. Representação das placas do ensaio da atividade antimicrobiana para <i>S. aureus</i> resistente a Oxacilina e Pelicilina em que: Controle Positivo = Gentamicina; Controle negativo =meio de cultura; Branco = DMSO.	208
Figura A1. Projeção da unidade assimétrica do ligante (2) . Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	226
Figura A2. Projeção da unidade assimétrica do ligante (6) . Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.	227
Figura A3. Representação das interações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (2) .	228
Figura A4. Espectro vibracional teórico no infravermelho para o ligante (4) e complexo (4) .	229
Figura A5. Espectro vibracional teórico e experimental no infravermelho para o complexo (4)	229
Figura A6. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (1) .	230

Figura A7. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (1).	230
Figura A8. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (2)	231
Figura A9. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (2).	231
Figura A10. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (3)	232
Figura A11. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (3).	232
Figura A12. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (4)	233
Figura A13. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (4).	233
Figura A14. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (5)	234
Figura A15. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (5).	234
Figura A16. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (6)	235
Figura A17. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (6).	235
Figura A18. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (1)	236
Figura A19. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (1)	237
Figura A20. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (2)	238
Figura A21. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (2)	239
Figura A22. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (3)	240
Figura A23. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (3)	241
Figura A24. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (4)	242
Figura A25. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (4)	243
Figura A26. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (5)	244
Figura A27. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (5)	245
Figura A28. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (6)	246
Figura A29. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (6)	247
Figura A30. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (7)	248
Figura A31. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (7)	249
Figura A32. Espectro de RMN ^1H para o Complexo (8)	250
Figura A33. Espectro de RMN ^{13}C para o Complexo (8)	251

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos (1), (2) e (3) .	67
Tabela 2. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos (4), (5) e (6) .	68
Tabela 3. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos (7) e (8) .	69
Tabela 4. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/n$	86
Tabela 5. Principais distâncias de ligações (Å)	89
Tabela 6. Principais bandas e respectivas atribuições para o complexo $[(C_6H_5)_3PAuCl]$, os ligantes L(1), L(2) e L(3) e os complexos sintetizados (1), (2) e (3) .	96
Tabela 7. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.	97
Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.	101
Tabela 9. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.	102
Tabela 10. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.	105
Tabela 11. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.	109
Tabela 12. Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes.	113
Tabela 13. Rendimentos quânticos relativos para os complexos.	123
Tabela 14. Tempo de vida dos compostos.	128
Tabela 15. Principais distâncias de ligações (Å)	131
Tabela 16. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial trigonal $R\bar{3}$.	133
Tabela 17. Principais distâncias de ligações (Å)	134
Tabela 18. Comprimentos (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligações de hidrogênio para os complexos (4) e (5) .	137

Tabela 19. Principais bandas e respectivas atribuições para o complexo [C ₄ H ₈ SAuCl] os ligantes L(4) , L(5) e L(6) e os complexos sintetizados (4) [LAuCl]C ₄ H ₈ S, (5) [LAuCl].CH ₃ COCH ₃ e (6) [LAuCl].	144
Tabela 20. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.	145
Tabela 21. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.	149
Tabela 22. Níveis de energia calculados, força do oscilador (<i>f</i>) e a análise das transições eletrônicas.	150
Tabela 23. Níveis de energia calculados, força do oscilador (<i>f</i>) e a análise das transições eletrônicas.	152
Tabela 24. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.	156
Tabela 25. Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes.	160
Tabela 26. Rendimentos quânticos relativos para os complexos.	170
Tabela 27. Tempo de vida dos compostos	175
Tabela 28. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	176
Tabela 29. Principais distâncias de ligações (Å)	178
Tabela 30. Principais bandas e respectivas atribuições para os ligantes L(1) , L(2) e os complexos sintetizados (7) e (8) .	184
Tabela 31. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.	185
Tabela 32. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.	187
Tabela 33. Níveis de energia calculados, força do oscilador (<i>f</i>) e a análise das transições eletrônicas.	190
Tabela 34. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.	193
Tabela 35. Tempo de vida dos compostos	204
Tabela 36. Atividade antimicrobiana para os compostos expressos em µg/mL.	209
Tabela 37. CI ₅₀ - Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular (µM ± SD*)	212
Tabela A1. Principais informações cristalográficas para o Ligante (2).	226

Tabela A2. Principais distâncias de ligação (Å) para o ligante (2) .	227
Tabela A3. Principais informações cristalográficas para o Ligante (6) .	227
Tabela A4. Principais distâncias de ligação (Å) para o ligante (6) .	228

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema reacional para obtenção dos ligantes.	75
Esquema 2. Esquema reacional para obtenção de $[(C_6H_5)_3PAuCl]$.	77
Esquema 3. Esquema reacional para obtenção de $[C_4H_8SAuCl]$.	78
Esquema 4. Esquema reacional para obtenção de $[(C_6H_5)_3PAu(L)]PF_6.MeOH$.	78
Esquema 5. Esquema reacional para obtenção de $[(L)AuCl]$.	80
Esquema 6. Esquema reacional para obtenção de $[(L)_2AgCl]$.	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UV-Vis: Ultravioleta- Visível

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

CIM: Concentração Inibitória Mínima

OLED: Diodo Emissor de Luz orgânico

CI₅₀ : Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular

IL: Transições eletrônicas Intraligantes

MLCT: Transferência de Carga Metal Ligante

LMCT: Transferência de Carga Ligante Metal

LLCT: Transferência de Carga Ligante-Ligante

XLCT: Transferência de Carga Halogênio-Ligante

(M+X)LCT: Transferência de Carga Metal+Haleto-Ligante

AR: Artrite Reumatóide

TrxR: Tiorredoxina Redutase

ϕ : Rendimento Quântico de fluorescência

MCF: Microscopia Confocal por Fluorescência

CBM: Concentração Bactericida Mínima

τ : Tempo De Vida

IV: Infravermelho

OM: Orbital Molecular

p.f: Ponto de Fusão

L(1): (5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol)

L(2): (3-(5-difenil)-1-tiocarbamoil-4,5diidro-1*H*-pirazol)

L(3): (5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol)

L(4): (5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol)

L(5): (5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol)

L(6): (5-(4-fluorfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol)

v: Estiramento

THT: Tetrahidrotiofeno

λ : Comprimento de Onda

ϕ_r : Rendimento Quântico Relativo de Fluorescência

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	27
INTRODUÇÃO	28
CAPÍTULO II: OBJETIVOS	30
2.1. Objetivo Geral	31
2.2. Objetivos Específicos	31
CAPÍTULO III: REVISÃO DA LITERATURA	32
3.1 Compostos de Coordenação	33
3.1.1 Aplicações dos Compostos de Coordenação	34
3.1.2.1 Química Medicinal Inorgânica	34
3.1.2.2 Materiais Luminescentes	38
3.2 Química do Ouro	42
3.2.1 Compostos de Ouro na Medicina	43
3.2.2 Compostos de Ouro com Propriedades Luminescentes	48
3.3 Química da Prata	51
3.3.1 Compostos de Prata na Medicina	51
3.3.2 Compostos de Prata com Propriedades Luminescentes	55
3.4 Pirazóis: Estrutura, Propriedades e Química de Coordenação	57
3.5 Pirazolinas: Estrutura, Propriedades e Química de Coordenação	60
CAPÍTULO IV: PARTE EXPERIMENTAL	64
4.1 Materiais e Métodos	65
4.1.1 Materiais	65
4.1.2 Métodos e Instrumentação	65
4.1.2.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	65
4.1.2.2 Análise Elementar	65
4.1.2.3 Difractometria de Raios X	65
4.1.2.4 Espectroscopia de Fluorescência em Solução	70
4.1.2.5 Espectroscopia de Fluorescência no Estado Sólido	70
4.1.2.6 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido	70
4.1.2.7 Ponto de Fusão	71
4.1.2.8 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível	71
4.1.2.9 Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)	71
4.1.2.10 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	72
4.1.2.11 Investigação da Atividade Biológica Através de Estudos Citotóxicos e Determinação Do CI_{50}	72

4.1.2.12 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)	73
4.2 Síntese dos Ligantes e Complexos	74
4.2.1 Síntese dos Ligantes	74
4.2.2 Síntese do Complexo Precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$	76
4.2.3 Síntese do Complexo Precursor $[C_4H_8SAuCl]$	77
4.2.4 Síntese dos Complexos $[(C_6H_5)_3PAuL].PF_6$	77
4.2.5 Síntese dos Complexos $[(L)AuCl]$	79
4.2.6 Síntese dos Complexos $[(L)_2AgCl]$	81
CAPÍTULO V: RESULTADOS E DISCUSSÕES	83
5.1 Considerações Sintéticas	84
5.2 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos $[Ph_3PAu(L)]PF_6.MeOH$	86
5.2.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos (1), (2) e (3)	86
5.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	90
5.2.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível	98
5.2.3.1 Estudo em Solução	98
5.2.3.2 Estudo no Estado Sólido	106
5.2.4 Espectroscopia de Fluorescência	109
5.2.4.1 Estudo em Solução	109
5.2.4.2 Estudo no Estado Sólido	115
5.2.4.3 Rendimento Quântico Relativo	122
5.2.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido	123
5.3 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos $[LAuCl]$	129
5.3.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos (4), (5) e (6)	129
5.3.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	139
5.3.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível	146
5.3.3.1 Estudo em Solução	146
5.3.3.2 Estudo no Estado Sólido	154
5.3.4 Espectroscopia de Fluorescência	157
5.3.4.1 Estudo em Solução	157
5.3.4.2 Estudo no Estado Sólido	162
5.3.4.3 Rendimento Quântico Relativo	169
5.3.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido	170
5.4 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos $[L_2AgCl]$	176
5.4.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos (7) e (8)	176
5.4.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	182

5.4.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível	186
5.4.3.1 Estudo em Solução	186
5.4.3.2 Estudo no Estado Sólido	191
5.4.4 Espectroscopia de Fluorescência	193
5.4.4.1 Estudo em Solução	193
5.4.4.2 Estudo no Estado Sólido	196
5.4.4.3 Rendimento Quântico Relativo	201
5.4.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido	202
CAPÍTULO VI: PROPRIEDADES BIOLÓGICAS	206
6.0 Propriedades Biológicas	207
6.1 Atividades Antibacterianas	207
6.2. Atividades Antitumorais	211
CAPÍTULO VII: CONCLUSÕES	215
7. CONCLUSÕES	216
CAPÍTULO VIII: REFERÊNCIAS	218
8. REFERÊNCIAS	217
CAPÍTULO IX: ANEXOS	225
9. ANEXOS	226

CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa moderna em química inorgânica relaciona-se em grande parte com a química de coordenação. A síntese e caracterização de complexos metálicos é impulsionada pelo potencial de aplicação desses compostos nas mais diversas áreas.^{1,2} A medicina, é um dos principais focos para o possível uso de compostos de coordenação, visto que, um grande número de metalofármacos já são utilizados no tratamento de inúmeras doenças como câncer, artrite reumatoide, hipertensão entre outras.³ Em uma das vertentes da química de materiais, os complexos são investigados quanto a sua capacidade luminescente (fotoluminescência), tendo a possibilidade de aplicar esses compostos na construção de diodos orgânicos emissores de luz.^{4,5} De uma forma geral, a busca por novos compostos de coordenação e a compreensão de suas propriedades químicas, físicas e biológicas fazem parte da rotina de inúmeros grupos de pesquisas, que buscam empregar esses compostos principalmente na área medicinal e tecnológica.

Complexos metálicos com ligantes baseados em núcleos pirazolínicos bem como seus derivados apresentam uma química de coordenação interessante que tem atraído o interesse de diversos pesquisadores. As pirazolininas são compostos não aromáticos que pertencem a família dos 1,2-azóis, sua estrutura principal é formada por três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes. Esses compostos são considerados ligantes promissores uma vez que a possibilidade de substituições nas posições 1, 3 e 5 do anel confere uma versatilidade quanto aos seus modos de coordenação, podendo assim interagir de diferentes maneiras com metais de transição. Esses compostos exibem um amplo espectro de bioatividades, como por exemplo, atividades antitumorais, antibacterianas, antivirais, analgésicas, antifúngicas entre outras.⁷ Na química de coordenação, a metalação de ligantes biologicamente ativos é uma via estratégica para potencializar suas atividades biológicas e também ampliar a gama de aplicações destas moléculas em outras áreas de interesse como por exemplo, química de materiais.

A síntese de complexos de ouro (I) teve um grande impulso após a aprovação do uso clínico do complexo Auranofina, desde então, a busca por compostos contendo ligações fosforo-ouro(I) com ligantes S doadores tem sido alvo de grandes pesquisas. Já os compostos contendo o íon prata apresentam acentuadas propriedades antimicrobianas, como por exemplo a Sulfadiazina de prata, que representa um recurso terapêutico amplamente utilizado no tratamento de queimaduras.⁸⁻¹¹

A síntese de complexos com os metais de cunhagem monovalentes (configuração d^{10}) é uma área de intensa atividade de pesquisa devido suas ricas propriedades fotofísicas e possíveis aplicações. A fotoluminescência exibida pelos compostos de ouro (I) e prata (I) os tornam extremamente interessantes para a construção de novos materiais luminescentes.¹²

Dessa forma, neste trabalho consolidou-se o interesse pela química do Au^I e Ag^I com uma série de pirazolinas 1,3,5- tri-substituídas, em que este tipo de interação pode levar a uma série de novas estruturas com propriedades físicas, químicas e biológicas distintas. Os complexos foram caracterizados por difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio, absorção molecular na região do UV-Vis e espectroscopia de fluorescência. Os complexos foram avaliados quanto ao seu potencial antibacteriano frente a cepas da bactéria Gram-positiva *S. aureus* (padrão e clínicas, isoladas de pacientes do HU-UFMS). As ações antiproliferativas dos compostos foram testadas contra células tumorais murinas de pele e de mama. Os estudos de síntese, caracterização estrutural e espectroscópica juntamente com as investigações biológicas visam a aplicação destes compostos como metalofármacos e novos materiais luminescentes.

CAPÍTULO II
OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização estrutural e espectroscópica de novos complexos de Au^I e Ag^I com pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas, bem como, o estudo das atividades antitumorais e antibacterianas destes compostos.

2.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar ligantes utilizados para a formação dos complexos.
- Efetuar as sínteses e as caracterizações estruturais de novos complexos de Au^I e Ag^I com pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas;
- Investigar as estruturas no estado sólido dos compostos preparados através da técnica de difratometria de raios X em monocristais, buscando correlacionar efeitos eletrônicos e de volume de grupamentos orgânicos com as arquiteturas estruturais formadas;
- Caracterizar os complexos e seus respectivos ligantes por RMN de ¹H e ¹³C;
- Realizar as análises elementares de CHN para os complexos obtidos;
- Analisar o comportamento óptico dos compostos preparados, utilizando-se de técnicas como a espectroscopia vibracional no infravermelho médio, espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis e espectroscopia de fluorescência;
- Verificar as transições eletrônicas envolvidas nos processos fotofísicos via cálculos computacionais pelo método TD-DFT;
- Determinar o tempo de vida do estado excitado e o rendimento quântico relativo dos complexos obtidos;
- Avaliar a atividade antibacteriana dos complexos pirazolínicos frente a cepa Gram-positiva *S. aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* clínicas isoladas no HU-UFMS;
- Avaliar a atividade antitumoral dos compostos sintetizados através dos estudos de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais murinas na determinação da Concentração Inibitória de 50% do crescimento (CI₅₀) e viabilidade celular.

CAPÍTULO III
REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Compostos de Coordenação

Os compostos chamados compostos de coordenação, complexos metálicos ou simplesmente complexos são formados por um átomo metálico ou íon central rodeado por um conjunto de moléculas neutras ou iônicas denominadas ligantes.¹ Cada ligante, em um complexo, tem pelo menos um par de elétrons livres com o qual ele se liga ao íon ou átomo central por covalência coordenada (Figura 1).²

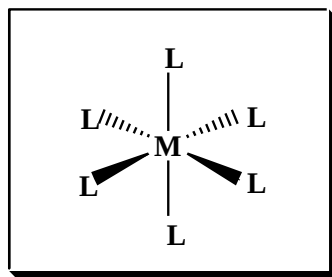


Figura 1. Representação estrutural de um complexo octaédrico.

O estudo dos compostos de coordenação leva a compreensão de suas propriedades tais como a cor, seu potencial redox, suas propriedades magnéticas, ópticas e estruturais. Estes compostos estão presentes em fenômenos vitais, como respiração e fotossíntese, além, de desempenharem um papel essencial na química de materiais e na química medicinal.³ As pesquisas voltadas para Química de Coordenação são extremamente relevantes e amplas no que diz respeito à investigação para os químicos inorgânicos. De uma forma geral, duas vias estratégicas podem ser utilizadas na síntese de novos complexos: I) A metalação de ligantes biologicamente ativos para potencializar suas atividades biológicas e também ampliar a gama de aplicações destas moléculas em outras áreas de interesse como por exemplo, química de materiais. II) Formar complexos a partir de ligantes inativos biologicamente cuja interação metal-ligante pode resultar em compostos com possíveis atividades biológicas e/ou luminescentes e catalíticas. Além das várias estratégias mencionadas, muitas pesquisas estão relacionadas com a utilização de compostos orgânicos de origem natural como ligantes na síntese de novos complexos.

3.1.2. Aplicações dos Compostos de Coordenação

A química inorgânica vem avançando rapidamente em todas as suas fronteiras, especialmente onde a pesquisa causa impacto em outras áreas, tais como: as ciências biológicas, a ciência dos materiais e a química do meio ambiente. Estes campos de desenvolvimento acelerado também representam muitos ramos da química inorgânica, dentre eles, destaca-se a Química de coordenação, em que novos tipos de compostos são pesquisados para aplicação em catálise, componentes eletrônicos e fármacos.⁴

3.1.2.1 Química Medicinal Inorgânica

As inúmeras atividades biológicas exercidas por íons metálicos tem estimulado cada vez mais o desenvolvimento de fármacos a base de metais.⁵ Na medicina, as aplicações de compostos inorgânicos podem ser divididos em duas categorias: a dos compostos orgânicos que agem através da coordenação a metais livres ou ligados a proteínas dentro do organismo e a das drogas ou compostos usados em diagnósticos, que já contém metais, como antitumorais, antiartríticos, dentre outros.⁶ A investigação a respeito do uso de complexos metálicos como fármacos teve início, de modo sistemático, apenas após a descoberta da atividade antitumoral do complexo denominado cisplatina, *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (Figura 2a).⁸ Desde então, uma imensa variedade de complexos metálicos foi e tem sido investigada quanto às suas propriedades terapêuticas.⁸ A cisplatina é um dos três metalofármacos de platina que são aprovados em todo o mundo para tratar o câncer em humanos, sendo os outros dois, a carboplatina (Figura 2b) e a oxaloplatina (Figura 2c). O sucesso da cisplatina é particularmente evidente no tratamento de pacientes com câncer testicular, em que as taxas de cura excederam 95%.^{8,9}

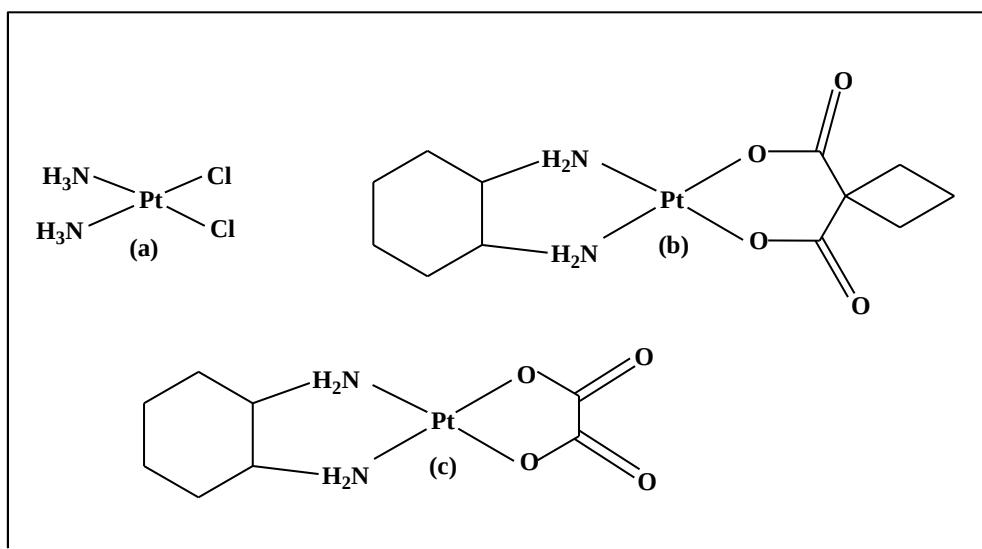


Figura 2. Representação estrutural dos complexos de platina (metalofármacos); cisplatina (a), carboplatina (b), oxaloplatina (c).

A hipertensão ou “pressão alta” como é conhecida popularmente, é a pressão arterial elevada, que pode causar severas limitações na atividade diária de uma pessoa. O nitroprussiato de sódio $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (Figura 3) é um vasodilatador cujo efeito hipotensor em seres humanos foi descoberto na década de 1950 e, há quase 70 anos este metalofármaco é utilizado em situações de emergências hipertensivas.¹⁰

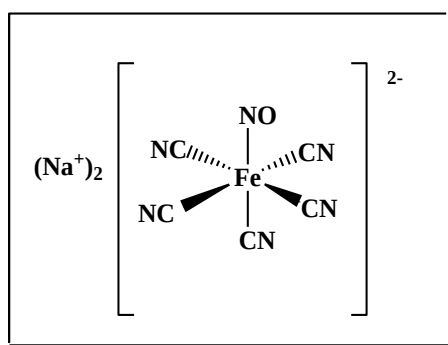


Figura 3. Representação estrutural do complexo nitroprussiato de sódio.

Atualmente há vários outros metalofármacos sendo utilizados na clínica médica, dentre os quais podemos citar os complexos de ouro empregados no tratamento da artrite reumatoide; a sulfadiazina de prata, que previne e trata infecções em pacientes queimados; compostos de antimônio (N-metilglucamina antimonato (Glucantime) e estibogluconato de sódio (Pentostam)) são clinicamente usados para o tratamento da leishmaniose; complexos de gadolínio (III) são utilizados como agentes de contraste em

ressonância magnética e os de tecnécio-99 usados na obtenção de imagens cardiovasculares.¹¹ Além dos complexos citados amplamente empregados nas práticas clínicas, há uma variedade de complexos com diversos metais sendo investigados para fins terapêuticos.

Compostos de metais de transição tem sido vastamente pesquisados para o uso como agentes quimioterápicos contra câncer, esse fato, está relacionado com os efeitos citotóxicos exibidos *in vitro* por vários complexos sintetizados recentemente. Além disso, a substituição e a modificação estrutural dos ligantes levaram a síntese de uma gama de compostos de coordenação, alguns dos quais, demonstraram um perfil citotóxico e farmacocinético aprimorado.¹³ O sucesso quimioterapêutico da platina é inegável, porém, seus efeitos colaterais e limitações contra vários tipos de cânceres devem ser notados, dessa forma, para superar essas restrições, compostos de rutênio, cobre, titânio, ouro, prata e paládio estão sendo pesquisados com o propósito de apresentarem efeitos citotóxicos significativos contra tumores cancerígenos e menores efeitos secundários.¹⁴

Dentre as recentes pesquisas, complexos de cobre (II) com ligantes aroilhidrazonas (Figura 4a) exibiram efeitos citotóxicos maiores que a cisplatina para linhagens de células cancerígenas humanas de fígado (HPG2 e BEL-7402), de mama (MCF-7), de pulmão (A549), além de apresentarem ação antitumoral para células de cancro de pulmão resistentes a cisplatina, como a A549cisR.¹⁵ A Citotoxicidade de complexos de paládio (II) com ligantes amido-carboxilatos (Figura 4b), foram avaliadas frente a três linhagens de células tumorais humanas (HeLa, carcinoma cervical; K562, leucemia mielóide crônica; Hs294T, melanoma) uma não tumoral (fibroblastos pulmonares fetais). Os valores de CI_{50} para os complexos frente às células cancerígenas foram menores quando comparados aos seus ligantes livres, demonstrando que a metalação do ligante é significativa para a atividade citotóxica. Os estudos demonstraram que os complexos foram mais efetivos frente às linhagens de células tumorais que os padrões cisplatina e carboplatina. Os complexos não tiveram ação tóxica frente às células normais, tornando os compostos interessantes candidatos a metalofármacos.¹⁶

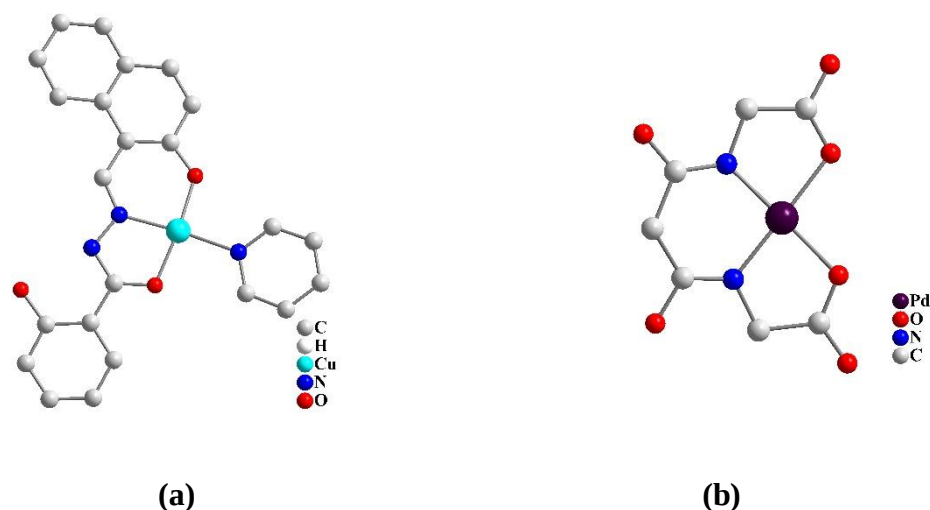


Figura 4. Estrutura cristalina de complexos com atividades antitumorais. Apresentou-se o complexo 1 de cada artigo citado. Átomos de hidrogênio e contra íons foram omitidos para melhor visualização.

Além da busca por moléculas com atividades antitumorais, outro grande desafio é a síntese de novos compostos que possam ser utilizados no tratamento anti-infeccioso. Embora haja uma extensa gama de substâncias ativas para o uso na prática clínica, muitas dessas se mostram ineficazes devido à crescente resistência dos microrganismos frente aos antimicrobianos comercialmente existentes.¹⁷ Neste contexto, atividades antimicrobianas de complexos metálicos tem sido amplamente investigados, para possíveis aplicações destes compostos no combate de infecções. As sínteses, caracterizações e atividades antibacterianas de dois novos complexos de Ni^{II} com bases de Schiff (Figura 5a (complexo 1)) foram recentemente descritas por Wang e colaboradores. A atividade antimicrobiana dos compostos de coordenação foram testadas frente a cepas bacterianas Gram-positivas (*B. subtilis*, *S. aureus*, *St. faecalis*) e Gram-negativas (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae*). A análise revelou um aumento no potencial antibacteriano dos complexos quando comparados com os ligantes livres, bem como, uma maior ação frente aos microrganismos Gram-positivos.¹⁸ A atividade antimicrobiana de um novo complexo de Cu^I com ligante tiossemicarbazona (Figura 5b) foi descrita por Khalaji e colaboradores. Os compostos foram estudados frente a bactérias Gram-positivas (*E. faecalis* e *S. aureus*) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*). Os resultados mostraram que o ligante não possui atividade antibacteriana contra nenhuma das bactérias testadas com CIM de 500 µg/mL, enquanto o complexo

se mostrou ativo frente às bactérias Gram positivas com CIM de 70 $\mu\text{g/mL}$.¹⁹ Os dados demonstram que os complexos supracitados podem ser candidatos a antimicrobianos.

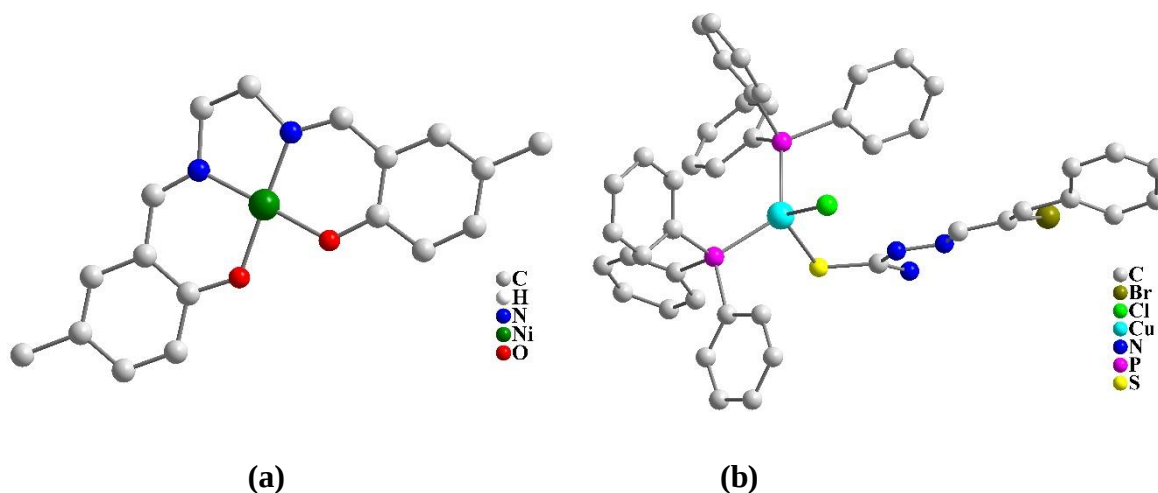


Figura 5. Estrutura cristalina de complexos com propriedades antibacterianas. Para maior clareza omitiu-se as moléculas de solvente e átomos de hidrogênio para ambos os compostos.

Compostos de coordenação têm sido testados para diversos fins medicinais. Pode-se citar por exemplo, compostos de zinco (II) e cobalto (II) com bases de Schiff que apresentaram ação antidiabéticas,²⁰ complexos de ouro (III) com ligantes tiossemicarbazonas com ação anti-Trypanossoma cruzi (doença de chagas)²¹, dentre outros compostos que estão sendo investigados para aplicações na química inorgânica medicinal.

3.1.2.2 Materiais Luminescentes

Da luz verde dos vaga-lumes aos tubos catódicos da televisão, passando pelas placas de sinalização e pela identificação de manchas de sangue, a luminescência é amplamente utilizada em diversas áreas do nosso cotidiano.²² O fenômeno da luminescência pode ser definido como a emissão de fótons na região do ultravioleta, visível ou infravermelho próximo de uma espécie eletronicamente excitada.²³ O comprimento de onda de luz emitido é característico do material luminescente e o tipo de luminescência pode ser classificado de acordo com o modo de excitação, como por exemplo, a eletroluminescência (campo elétrico), bioluminescência (processos bioquímicos *In vivo*), quimioluminescência (processos químicos), fotoluminescência (absorção de luz), catodoluminescência (feixe de elétrons).^{22,23}

Pesquisas na química de materiais modernos estão relacionadas com a síntese de novos compostos que podem exibir fortes propriedades luminescentes e boa estabilidade térmica e química.²⁴ Complexos metálicos com propriedades ópticas tem atraído muita atenção nas últimas décadas devido ao enorme potencial para aplicações em dispositivos optoeletrônicos, a Figura 6 mostra os marcos importantes no desenvolvimento de compostos de coordenação para aplicações optoeletrônicas.²⁵

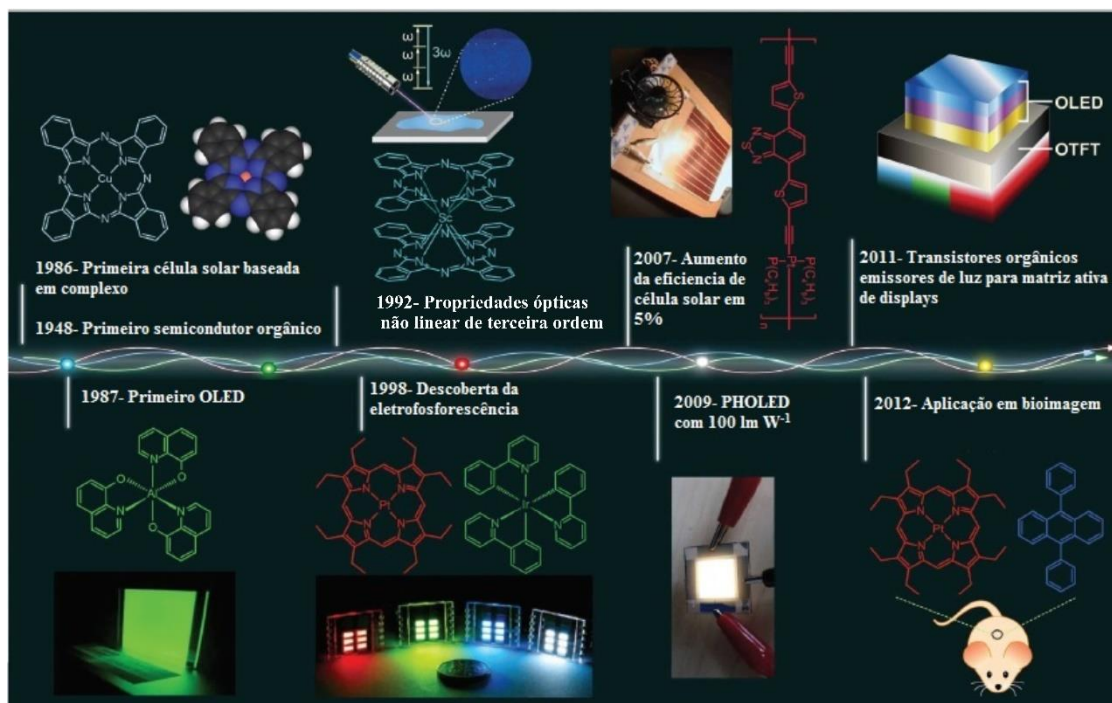


Figura 6. Complexos aplicados em optoeletrônica. Adaptada de Xu et al, 2014.²⁹

Desde os primeiros esforços para as aplicações de complexos metálicos com propriedades luminescentes em OLEDs, os estudos têm-se desenvolvido rapidamente de modo que o entendimento da correlação entre a estrutura e atividade dos complexos tem permitido o desenvolvimento de eficientes dispositivos emissores com custos reduzidos.²⁵ Compostos de coordenação que apresentam um centro metálico pesado são muito utilizados para OLEDs, pois podem apresentar um forte acoplamento spin-orbita, ocasionando um aumento da eficiência quântica de fosforescência que pode chegar a 100%.²⁶ O Ir^{III} é muito utilizado atualmente, pois seus complexos com diferentes ligantes apresentam boas eficiências de conversão, estabilidade e seleção da cor de emissão através da modificação estrutural dos ligantes.²⁶ Umamahesh e coautores descrevem em seu trabalho três novos complexos tetrazólicos de Ir^{III} (Figura 7) com propriedades fosforescentes. As características fotofísicas dos compostos foram

investigadas em soluções de CH_2Cl_2 , em que os complexos apresentaram bandas de emissão na região do azul (C1 λ_{ex} 345 nm, λ_{em} 490 nm), verde (C2 λ_{ex} 345 nm, λ_{em} 520 nm) e laranja (C3, λ_{ex} 345 nm, λ_{em} 580 nm), com rendimentos quânticos de 0,83; 0,94 e 0,87 e tempo de vida de 1,26; 1,23 e 1,34 microssegundos. As transições eletrônicas envolvidas na emissão fosforescente dos compostos são do tipo IL e MLCT. Os três complexos foram investigados como materiais luminescentes para diodos orgânicos emissores de luz, apresentando uma luminância máxima de 3,850 cd.m^{-2} para C1, 13,300 cd.m^{-2} para C2 e 22,500 cd.m^{-2} para C3, sendo o complexo 3 o que apresentou maior eficiência quântica externa. Os resultados oportunizam o desenvolvimento de novos OLEDs.²⁷

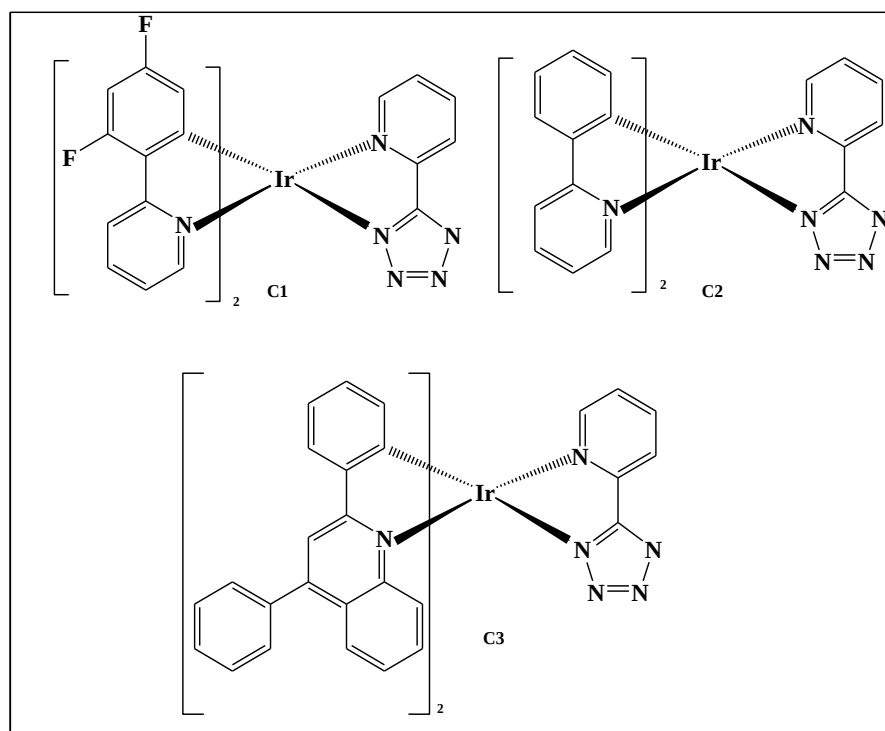


Figura 7. Representação estrutural de complexos de Ir^{III} com ligantes tetrazólicos.

Adaptada Umamaheshe et al, 2017.²⁷

Uma vez que os emissores fosforescentes foram aplicados para fabricação de OLEDs de alto desempenho em 1998, tem sido contínuo o interesse em desenvolver novos complexos metálicos que emitam luz a partir do seu estado tripleto. Entre os vários compostos de coordenação investigados, os de irídio têm sido considerados os mais eficientes. Recentemente, os complexos de Pt^{II} tem sido uma alternativa interessante, a estrutura rígida de geometria quadrado planar dos compostos pode

suprimir as vibrações de rotações em torno do íon metálico e, assim reduzir a decomposição não emissiva.²⁸

Dois novos complexos de platina (II) foram sintetizados com o ligante 4-Tfmpy juntamente com o ligante auxiliar imidodifosfinato substituído (Figura 8). Os compostos exibiram emissão na região do verde com rendimentos quânticos de 79,2% e 71,5%, bem como, tempo de vida de 1,5 e 1,7 microssegundos e estabilidade térmica em altas temperaturas. O processo fotofísico foi atribuído às transições eletrônicas centradas no ligante (LC) e de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT). Quando testados como diodos emissores de luz os compostos apresentaram boa performance eletroluminescente, com luminância máxima de 25,544 e 17,014 cd.m⁻² e eficiência quântica externa de 12 e 14%, indicando que os compostos apresentam potencial para aplicação em OLEDs.²⁹

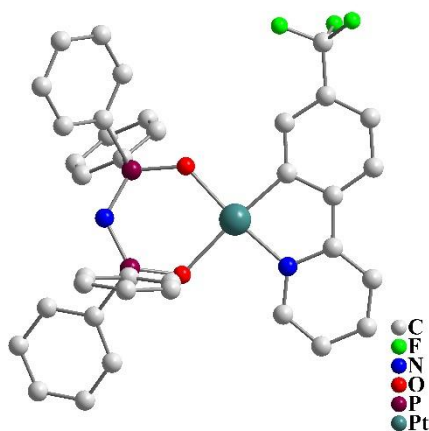


Figura 8. Estrutura cristalina do complexo de Pt^{II}. Apresentou-se o complexo 1 do trabalho citado. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Os complexos metálicos de Ir^{III} e Pt^{II} são os emissores fosforescentes mais atraentes devido as suas elevadas eficiências, o que aumenta significativamente o rendimento dos dispositivos construídos. Contudo, um dos desafios fundamentais na produção de OLEDs, é a substituição desses metais raros por materiais facilmente disponíveis.^{25,30}

O cobre (I) é um metal relativamente abundante, barato e não tóxico, sendo este, amplamente investigado para aplicações fotoluminescentes.³¹ Estudos fotofísicos em solução de diclorometano de quatro complexos de Cu^I com ligantes N-doadores e grupamentos fosfínicos relatados por Bizarri e colaboradores, apresentaram bandas de

emissão na região do espectro entre 500-600 nm (verde/vermelho) quando excitados em 300 nm. As emissões são atribuídas a transições eletrônicas centradas no ligante e do tipo transferência de carga do metal para o ligante. Os compostos tiveram um tempo de vida em torno de 100 microssegundos e um rendimento quântico moderado quando comparado com o padrão $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Os complexos de cobre (I) foram testados em OLEDs processados em solução, apresentando luminância máxima de 197 cd.m^{-2} , 106, 148 e 75 cd.m^{-2} . As eficiências quânticas externas não foram mais elevadas que as dos complexos de irídio, porém sua eficiência está de acordo com dados para dispositivos emissores de luz que exploram cobre (I).³²

Na busca de novos complexos que possam ser utilizados para fabricação de diodos orgânicos emissores de luz com uma relação custo-eficiência, vários metais coordenados a ligantes quelantes estão sendo investigados, tais como, zinco, prata, ouro, cádmio entre outros, buscando estabelecer estruturas com alta estabilidade maximizando a eficiência e o tempo de vida do dispositivo.³⁰⁻³²

3.2 Química do Ouro

O ouro, do latim *aurum* (aurora reluzente), é um metal de coloração dourada, de aspecto brilhante, resistente à corrosão, dúctil e maleável. Sua rara beleza fez desse elemento um metal notável aos povos antigos.³³ É um metal nobre e, por ser inerte nas condições terrestres, é encontrado no estado nativo. Na tabela periódica está localizado no grupo 11, período 6 e possui configuração eletrônica $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^1$. Os estados de oxidação mais estáveis para o ouro são +1 e +3, porém, quando monovalente, desproporciona-se em água, podendo existir somente na forma de compostos insolúveis ou pode ser estabilizado pela formação complexos com ligantes “moles” tais como, tiolatos e fosfinas.^{34,35}

O ouro (I) é um ácido mole de Pearson com configuração eletrônica $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}$, o que, favorece a complexação do íon com ligantes contendo átomos doadores mais macios, como por exemplo, tiolatos, tioéteres, cianetos, fosfinas e arsinas, que formam complexos estáveis com Au^{I} . Seus compostos de coordenação podem adotar geometrias lineares, trigonais ou tetraédrica, sendo estes, frequentemente incolores por não possuírem transições eletrônicas do tipo d-d, porém, compostos coloridos podem ser obtidos devido a possíveis transições eletrônicas de transferência de carga (TCLM ou TCML). Os complexos podem apresentar interações aurofílicas ($\text{Au} \cdots \text{Au}$) associando unidades monoméricas em dímeros, oligômeros ou polímeros.^{36,37}

O ouro (III) possui configuração d^8 ($[\text{Xe}]4f^{14}5d^8$), seu raio iônico (85 pm) é inferior a Au^{I} (137 pm), o que torna o íon Au^{III} muito menos polarizável, conseqüentemente, tem uma preferência por ligantes que possuem átomos doadores de C, N e O (bases de Lewis mais rígidas). A geometria dominante para compostos de ouro (III) é a quadrática, embora, geometrias octaédricas e piramidais também podem ser observadas. O ouro é tão inerte que não é atacado por agentes oxidantes fortes como o ácido nítrico concentrado, mas reage com uma mistura de ácido nítrico e clorídrico concentrados (água régia), gerando o complexo solúvel de $\text{Au}^{\text{III}} \text{H}[\text{AuCl}_4]$.^{33,36,37}

Desde o início dos anos 80, a química do ouro apresenta uma expansão contínua, seus compostos apresentam características importantes e de grande interesse para vários campos de pesquisa, porém nas últimas décadas, o metal e seus complexos têm se destacado especialmente para aplicações na área da química medicinal e de materiais luminescentes.

3.2.1 Compostos de Ouro na Medicina

O interesse no uso medicinal de compostos de ouro decorre da descoberta de Robert Koch em 1890 da atividade bacteriostática *in vitro* do complexo $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ contra o *Mycobacterium Tuberculosis*. Embora o composto fosse tóxico para o uso clínico, na “década de ouro” (1925-1935) o uso extensivo de compostos tiolatos de Au^{I} foram administrados por via intravenosa para a terapêutica da tuberculose, apesar da falta de evidências experimentais dos benefícios do uso de compostos de ouro para o tratamento.³⁸ As Observações realizadas a partir da terapia de ouro provocou reduções significativas na dor das articulações de pacientes não tuberculosos, levando o médico francês Jacques Forestier a introduzir os compostos para o tratamento de artrite reumatoide.³⁹

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, caracterizada por uma erosão progressiva das articulações resultando em deformidades, imobilidade e uma grande quantidade de dor.⁴⁰ Os primeiros compostos de ouro utilizados para o tratamento da AR eram tiolatos de ouro (I), como aurotiomalato dissódio - Miocrin® (Figura 9a), e aurotioglicose - Solganol® (Figura 9b), ambos os compostos são solúveis em água e administrados por injeção intramuscular.⁴¹ Devido aos efeitos colaterais adversos, uma nova droga foi desenvolvida, a Auranofina - Ridaura® (Figura 9c), que por sua vez apresenta um número de vantagens em relação aos fármacos anteriores, principalmente, por ser administrada oralmente. Nos dias

atuais, uma das opções terapêuticas da AR, é realizada com os fármacos supracitados e análogos, sendo esta prática denominada Crisoterapia.⁴²

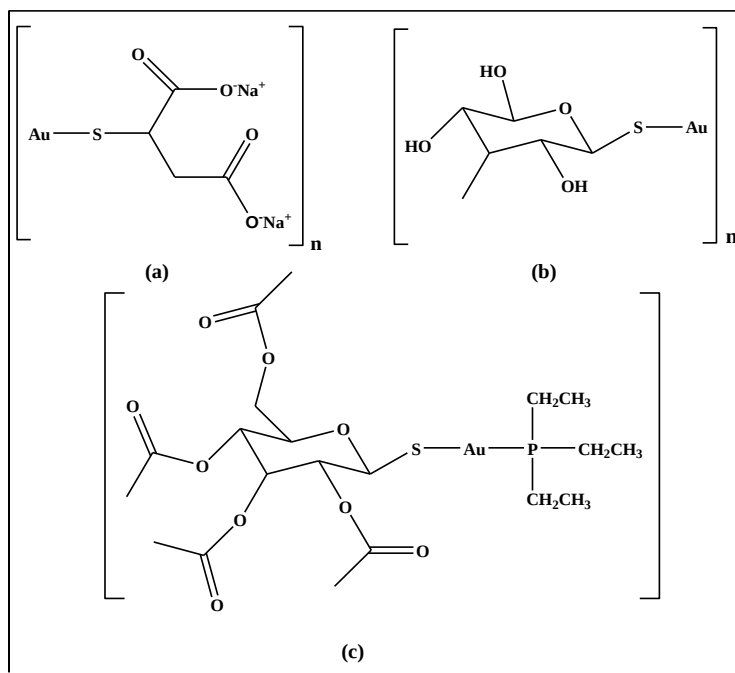


Figura 9. Representação estrutural dos fármacos de ouro empregados para tratamento de AR.
(a) aurotiomalato dissódico, (b) aurotioglicose, (c) auranofina.

Estudos citotóxicos *in vitro* realizados com auranofina na década de 1980, apresentaram resultados antitumorais satisfatórios, superiores a cisplatina, para linhagens de células cancerígenas humanas HeLa (carcinoma cervical), células leucêmicas e melanomas.⁴³ Após a introdução de auranofina em tratamentos clínicos de AR e a descoberta de suas propriedades antiproliferativas, os compostos de ouro demonstraram-se fortes candidatos a novos e mais eficazes agentes terapêuticos contra o câncer. O interesse pelos complexos de ouro foi despertado, devido ao fato de que esses compostos apresentam um perfil farmacológico diferente das drogas de platina, o que implica na ocorrência de modos de ação inovadoras. Assim, nas últimas duas décadas vários complexos de ouro no estado de oxidação +1 e +3 com diferentes formas estruturais foram preparados, caracterizados e seus perfis biológicos e farmacológicos foram avaliados indicando que esses compostos exibem um forte potencial para metalofármacos.⁴⁴

Nos primeiros trabalhos investigativos da ação antitumoral de compostos de ouro, o DNA foi considerado como alvo, porém estudos posteriores mostraram que o

efeito citotóxico poderia estar relacionado com a interação Au-proteína, como a tiorredoxina redutase (TrxR), que pode desempenhar um papel importante no mecanismo da ação anti-câncer dos complexos de $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$.⁴⁵ A TrxR é uma selenoproteína essencial para defesa antioxidante e para a homeostase redox das células. A inativação da TrxR pode inibir o balanço redox das células, aumentando as espécies reativas de oxigênio, levando a morte celular por apoptose ou indução de necrose. De uma forma geral, a possibilidade de direcionar o equilíbrio redox das células cancerosas, pode se tornar uma estratégia efetiva no tratamento do câncer, sendo este, um mecanismo de ação diferente dos quimioterápicos disponíveis para o tratamento.^{45,46}

Recentes trabalhos demonstram a ação antitumoral de complexos de Au^{I} e Au^{III} com ligantes tiossemicarbazonas contra células tumorais humanas e murinas, bem como, a inibição da enzima TrxR. Sâmia e colaboradores investigaram em seu trabalho a metalação do ligante com o ouro em seu maior estado de oxidação (Figura 10a). O complexo foi citotóxico frente a linhagens de células humanas malignas de leucemia (HL60 e THP-1) e de mama (MCF7 e MDA-MB 231), apresentando maior efetividade *in vitro* que a cisplatina para as linhagens mamárias. O teste de inibição da enzima TrxR indicou que o composto inibe a atividade enzimática com 77,9% de efetividade em uma concentração de $5,5 \mu\text{molL}^{-1}$, sugerindo uma ligação do metal a um resíduo selenol no sítio ativo da enzima. Assim, a inibição da TrxR é um indicativo do modo de ação do composto frente as células tumorais.⁴⁷ Já a publicação de Tavares e coautores, discorre a atividade citotóxica *in vitro* de complexos de Au^{I} com tiossemicarbazonas (Figuras 10b e 10c) frente a células tumorais murinas de colón (CT26.WT) e melanoma (B16-F10). Duas classes de compostos são investigadas (S-Au-S e S-Au-P), sendo que, os complexos com o grupamento trifenilfosfina apresentaram um maior efeito citotóxico frente as células cancerosas e uma maior seletividade. Nos testes com a TrxR, todos os complexos inibiram a ação enzimática variando de 50 a 98% a taxa de inibição.⁴⁸ Um fato interessante pode ser ressaltado ao se comparar os resultados *in vitro* de ambos os trabalhos, em que os complexos de ouro investigados demonstram-se efetivos, tanto para o modelo humano quanto para o animal, deixando assim evidências claras de que os complexos de ouro podem ser muito promissores para os modelos *in vivo*, podendo estes, ser fortes candidatos a quimioterápicos.

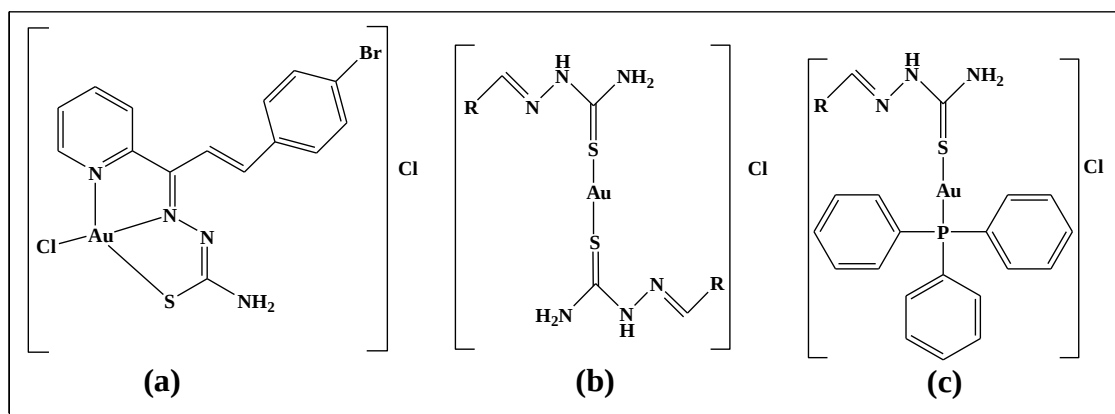


Figura 10. Representação estrutural dos complexos de ouro com tiossemicarbazonas.

Complexos de ouro (I) são conhecidos por apresentarem propriedades anticancerígenas promissoras, particularmente, existe um interesse substancial em compostos de Au^I que contenham ligações do tipo P-Au-S, devido à semelhança estrutural com a auranofina.^{49,50} O efeito antiproliferativo e a capacidade de inibição da enzima TrxR foram avaliadas para uma série de complexos de ouro (I) com ligantes tiotetrazolatos (Figura 11), em que o ligante se coordena ao centro metálico de maneira monodentada através do átomo de enxofre e a esfera de coordenação é completada por um átomo de fósforo proveniente de grupamentos fosfínicos formando compostos do tipo P-Au-S. Em seu trabalho, Serebryanskaya e colaboradores avaliaram o efeito citotóxico dos compostos frente a linhagens de células cancerígenas humanas de mama (MDA-MB-231) e adenocarcinoma de colo (HT-29). Todos os complexos foram ativos contra as células cancerosas apresentando valores de CI₅₀ entre 7,8-9,3 μM para MDA-MB-231 e 8,6-13,3 para HT-29 μM, dados estes semelhantes ao controle positivo cisplatina. Os ligantes livres não inibiram a proliferação celular. Os complexos de Au^I demonstraram ser eficazes inibidores da selenoproteína TrxR, com CI₅₀ na escala de nanomolar (30-55 nM). Os compostos de ouro (I) com tiotetrazolatos representam uma nova classe promissora de espécies de ouro, que desempenham importantes efeitos biológicos.⁵¹ Nas últimas décadas, vários pesquisadores demonstraram importantes propriedades antitumorais de complexos de Au^I, possibilitando melhor compreensão de seus mecanismos de ação e, apresentando dados que corroboram com a proposta de que estes compostos possam ser candidatos a metalofármacos.⁵²⁻⁵⁵

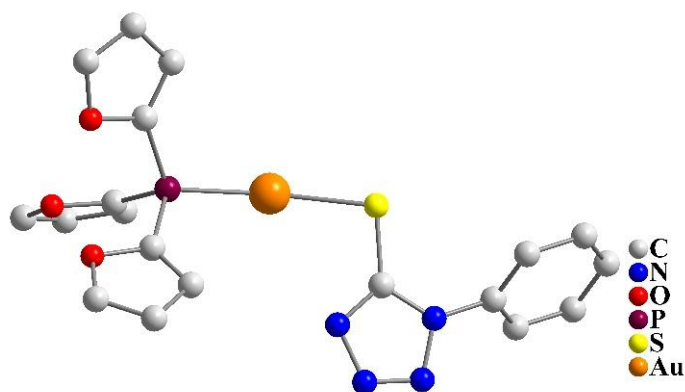


Figura 11. Estrutura Cristalina do complexo Au^{I} com ligante tiotetrazólico. Composto **2e** do artigo. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

A atividade antibacteriana de complexos de ouro é explorada desde a descoberta feita por Koch do efeito bacteriostático de dicloroaurato de potássio contra *Mycobacterium Tuberculosis*.⁵⁶ Desde então, muitos são os estudos voltados para a investigação antimicrobiana desses compostos. Em seu recente trabalho, Almeida e colaboradores descreveram a atividade antibacteriana de uma série de complexos de ouro (I) com ligantes oxadiazol e tiazolidina, sendo 9 complexos com cada ligante do tipo $[\text{LAuP}(\text{Ph})_3\text{Cl}]$ e $[\text{LAuP}(\text{Et})_3\text{Cl}]$ (Figura 12). Os complexos, seus respectivos ligantes e materiais de partida foram testados frente a bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *S. epidermidis*) e Gram-negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Os ligantes livres não foram efetivos contra as cepas bacterianas testadas, entretanto todos os complexos foram ativos contra as bactérias Gram-positivas investigadas, sendo os complexos com trietilfosfina os mais ativos. Já para as Gram-negativas apenas *E. coli* foi sensível aos complexos contendo trietilfosfina na esfera de coordenação. Para as cepas bacterianas sensíveis aos complexos, estes apresentaram concentração inibitória mínima muito inferior ao fármaco utilizado como padrão (Cloranfenicol).⁵⁷

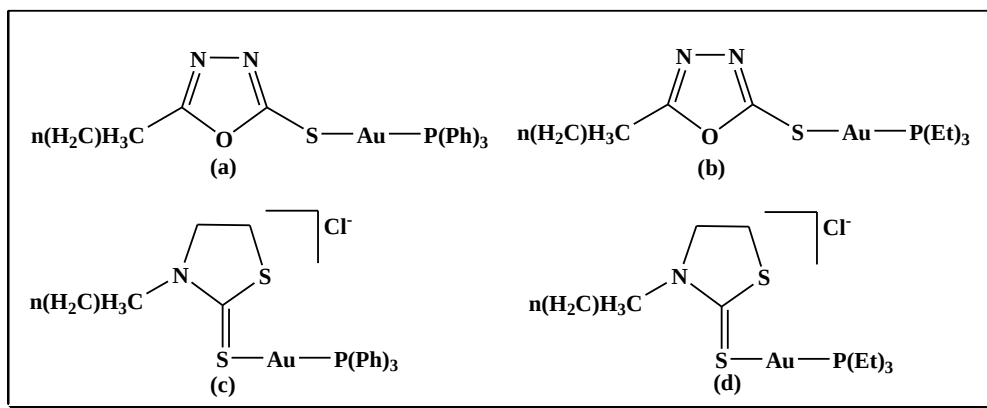


Figura 12. Representação estrutural dos complexos (a) e (b) com o ligante oxadiazol. Complexos (c) e (d) com o ligante tiazolidina.

As pesquisas relacionadas a complexos de ouro (I) e (III) na química inorgânica medicinal são muito vastas, vários são os trabalhos de revisão bibliográfica que demonstram que os complexos de ouro além de apresentarem atividades antitumorais e antibacterianas apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, como atividades antifúngicas, antimaláricas, antiamebíicas, antileishmania e antitripanossômica.^{56,58,59} Os dados apresentados nos mais diversos relatos da literatura corroboram com a importância de complexos de ouro para aplicações na medicina, sendo estes promissores candidatos a metalofármacos.

3.2.2 Compostos de Ouro com Propriedades Luminescentes

A síntese de complexos de ouro luminescentes tem expandido nos últimos anos, a compreensão detalhada de suas propriedades fotofísicas e mecanismos fotoquímicos contribuem para potencial aplicação destes compostos como materiais luminescentes.

A luminescência é uma propriedade atraente de compostos de coordenação de Au^I, a emissão desses complexos está relacionada com a natureza do ligante coordenado ao centro metálico. Como o ouro (I) é do tipo d¹⁰, transições eletrônicas centradas no metal não ocorrem nesses sistemas, dessa forma as propriedades fotofísicas destes compostos são atribuídas às transferências de carga do tipo MLCT ou LMCT, transições eletrônicas intraligantes (IL) também são consideradas. A propensão destes compostos em formar agregados através de interações ouro-ouro são bem conhecidas, as propriedades luminescentes destes complexos que possuem interações aurofílicas são muitas vezes distintas e complexas.^{53,60,61} O estudo de complexos de Au^{III} com propriedades luminescentes são mais recentes que os de ouro (I) e relativamente menos

explorados. Muitos complexos de ouro (III) são fracamente emissivos em solução ou no estado sólido a temperatura ambiente, contudo a persistência de diferentes grupos de pesquisa em desenvolver novos compostos luminescentes de Au^{III} proporcionou rendimentos quânticos de aproximadamente 50% foram alcançados recentemente. Como o centro metálico é isoestrutural à platina com configuração d⁸, as investigações de compostos de Au^{III} são voltadas para aplicação destes compostos em OLEDs.⁶²

As oportunidades de aplicações para complexos d¹⁰ com propriedades luminescentes têm sido bem pesquisadas. Osawa e colaboradores descrevem em seu trabalho a aplicação de complexos de metais de cunhagem com configuração d¹⁰ em diodos orgânicos emissores de luz. Dentre os compostos tratados, um complexo de ouro (I) com os ligantes bidentados difenilfosfinobenzenotiolato e 1,2-bis(difenilfosfino)benzeno (Figura 13), também foi investigado. O estudo luminescente do composto no estado sólido foi realizada a 77 e 293 K, exibindo bandas de emissão na região do laranja. Para 77 K o composto foi excitado em 310 nm com emissão em 630 nm, rendimento quântico de 0.18 e tempo de vida de 52 μ s. Já a 293 K a emissão foi observada em 610 nm com tempo de vida de 0,47 μ s e ϕ de 0,12, evidenciando o efeito da temperatura nos resultados. Os cálculos teóricos de DFT indicam que transições eletrônicas do tipo LLCT com contribuições MLCT são responsáveis pelas propriedades fotofísicas do complexo. Os autores não conseguiram fabricar o OLED para o composto pois esse foi instável em solução, porém os dados obtidos de tempo de vida e rendimento quântico demonstram que compostos de ouro são fortes candidatos a dispositivos orgânicos emissores de luz.⁶³

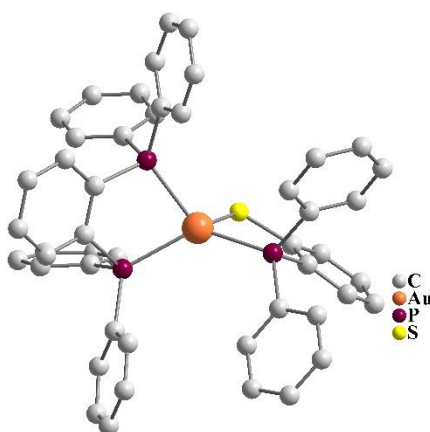


Figura 13. Estrutura cristalina do complexo de Au^I com ligantes bidentados. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

O desenvolvimento de metalofármacos tem recebido muita atenção desde o sucesso de alguns compostos de coordenação no tratamento de doenças como câncer, artrite reumatoide, hipertensão entre outras. Notavelmente, muitos complexos metálicos exibem propriedades fotofísicas e fotoquímicas acentuadas que podem atuar como um indicador da interação destes compostos com moléculas biológicas. Dessa forma, complexos de metais de transição luminescentes podem ser utilizados como agentes de bioimagem.⁶⁴ A microscopia confocal por fluorescência (MCF) é uma das mais poderosas técnicas de pesquisa biológica e diagnóstico, sendo esta geralmente utilizada para explorar a absorção e distribuição celular de vários complexos de Au^{I} .⁶⁵ Com arranjo estrutural apropriado, complexos de ouro (I) tem muito a oferecer no campo de imagem celular, com viés para oportunidades de ação terapêutica.⁶⁶ Complexos mononucleares de ouro (I) formados pela coordenação via átomo de enxofre de ligantes naftalimidados e completando a esfera de coordenação um átomo de fósforo proveniente de ligantes auxiliares fosfínicos (Figura 14) tiveram suas propriedades biológicas e espectroscópicas investigadas. Os complexos quando excitados na região de 438-440 nm exibem uma alta intensidade de fluorescência na região 514-535 nm. As imagens de MCF de células tumorais de mama (MCF-7) evidenciaram a localização dos complexos nos núcleos celulares. O estudo corrobora com a investigação citotóxica frente a essa linhagem celular cancerígena que apresenta valores de CI_{50} entre 1,1 e 3,7 μM , dados semelhantes a auranofina (CI_{50} 1,1 μM) e cisplatina (CI_{50} 2,0 μM).⁶⁷⁻⁷⁰

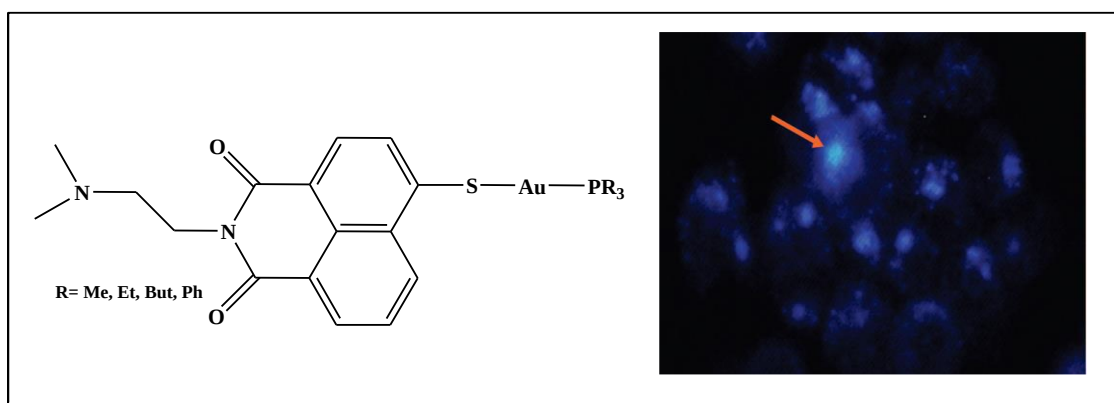


Figura 14. Representação estrutural de complexos $[\text{Au}(\text{PR}_3)(\text{S-Nap})]$. Imagem microscópica para R=Et. Adaptada de Ingo Ott e colaboradores, 2009.⁶⁷

Complexos citotóxicos de ouro (I) com aplicabilidade em bioimagem são promissores e podem contribuir para compreensão da absorção e distribuição celular, permitindo o planejamento de compostos biologicamente ativos e luminescentes.

3.3 Química da Prata

Juntamente com cobre e ouro a prata é conhecida como um metal de cunhagem. Seu símbolo deriva do Latim *Argentum* e raramente é encontrada na forma de metal na natureza, a maior parte é obtida como subproduto do refino do cobre e do chumbo ou através da extração direta de minérios como a Argenita (Ag_2S) e a Cloroargenita (AgCl).²

A prata possui configuração eletrônica $[\text{Kr}] 4d^{10}5s^1$ e pode apresentar estados de oxidação +1, +2 e +3, contudo o íon bivalente e trivalente são oxidantes extremamente fortes e só ocorrem quando estabilizados na forma de complexos ou como compostos insolúveis.³² A Ag^I é o estado de oxidação mais comum apresentando configuração eletrônica $[\text{Kr}] 4d^{10}$, é considerado um ácido mole de Pearson com tendência a formar complexos com ligantes sulfurados, nitrogenados e íons haletos. O íon monovalente quando coordenado a ligantes simples tende a formar complexos de geometria linear, entretanto compostos com geometrias trigonal planar, quadrática, tetraédrica e octaédrica também são formados.^{3,4,34} Compostos de prata podem apresentar interações argentofílicas ($\text{Ag} \cdots \text{Ag}$) com a soma de raios Van der Waals em 3,44 Å.⁶⁹ Compostos de prata (I) possuem uma vasta área investigativa para aplicações catalíticas, luminescentes e principalmente para candidatos a metalofármacos.

3.3.1 Compostos de Prata na Medicina

Historicamente, a prata tem sido um importante agente terapêutico em medicamentos, especialmente para doenças infecciosas. O conhecimento do potencial antimicrobiano da prata data desde a idade média, quando recipientes do metal eram utilizados para purificação da água.⁷⁰ Tanto os sais quanto o metal na sua forma elementar vem sendo utilizados há décadas como agentes antimicrobianos em curativos e em cuidados preventivos, como no tratamento de úlceras crônicas, ferimentos e queimaduras. Relatos do uso da Ag nos últimos 200 anos apontam cada vez mais para a sua capacidade comprovada de proteger o corpo humano de doenças infecciosas.⁷¹ O AgNO_3 foi introduzido pelo médico Credé em 1884 para a prevenção da oftalmia neonatal, este método que leva o nome do médico é utilizado até os dias de hoje,

aplicando-se gotas de uma solução 1% do sal nos olhos do recém-nascido para prevenir as infecções bacterianas que podem levar a cegueira no bebê.⁷² A ação antimicrobiana da prata pode ocorrer por diferentes mecanismos de ação (Figura 15). Dentro das células os íons de prata podem perturbar o metabolismo celular através da interação com enzimas celulares, desnaturação de proteínas, inibição da respiração celular e oxidação de moléculas de ATP, ligação a componentes subcelulares e formação de ROS, bem como inativação e danos no DNA e RNA.^{72,73}

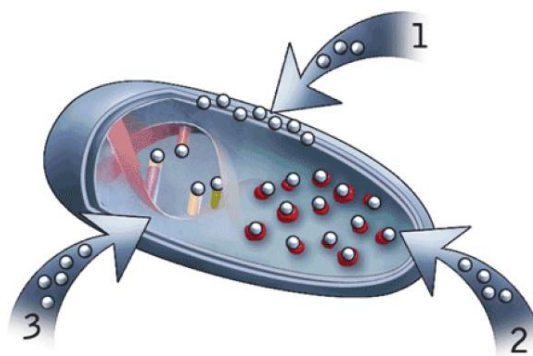


Figura 15. Possíveis mecanismos de Ag^+ . (1) Inibição da respiração Celular. (2) Mudança na estrutura de enzimas. (3) Interação com DNA.⁷²

O tratamento das lesões por queimaduras é um grande desafio aos profissionais da saúde, sobretudo no que se refere ao elevado potencial para desenvolver infecções bacterianas. O primeiro complexo de prata utilizado na medicina foi a sulfadiazina de prata (Figura 16), este composto representa um dos recursos amplamente utilizados no tratamento de queimaduras de segundo e terceiro grau. Foi sintetizada por Charles L. Fox Jr, por meio da reação entre AgNO_3 e sulfadiazina de sódio, formando um complexo metálico extremamente efetivo contra infecções utilizado desde 1973. Este composto possui amplo espectro de atividade, sendo muito eficiente contra *Pseudomonas aeruginosa* que é um dos principais organismos responsáveis pelas infecções decorrentes de queimaduras.⁷⁴⁻⁷⁶

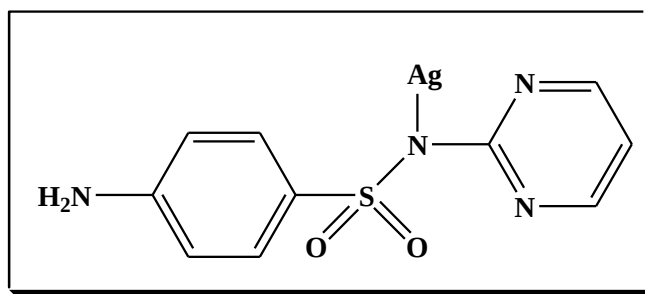


Figura 16. Representação estrutural da sulfadiazina de prata.

O uso da sulfadiazina de prata na medicina moderna justifica a busca por novos complexos metálicos que possam atuar como agentes antimicrobianos, como por exemplo o composto de prata com o ligante furosemida (Figura 17) sintetizado recentemente por Lustri e colaboradores. A atividade antimicrobiana do complexo foi avaliada frente as bactérias Gram-negativas *E. coli* e *P. aeruginosa* e Gram-positiva *S. aureus* como também frente ao fungo *C. albicans*. No ensaio de difusão em disco, o complexo apresentou halos de inibição com valores de 15 mm para as bactérias e 12,8 para o fungo, já os valores de CIM foram de 0,39 mmol/L para as cepas *S. aureus* e *coli*, já *P. aeruginosa* e *C. albicans* a concentração inibitória mínima foi de 0,19 mmol/L. Os ligantes livres não apresentaram atividade antimicrobiana, evidenciando a contribuição do metal para atividade biológica. Os perfis observados para o complexo nos ensaios, demonstraram a capacidade de inibição contra as cepas selecionadas, assim como apresentaram valores muito próximos dos exibidos pelo controle positivo AgNO_3 . O complexo não exibiu nenhum efeito mutagênico, dessa forma o composto pode ser uma alternativa para o desenvolvimento de um medicamento antimicrobiano a base de prata demonstrando-se importante para uso futuro na medicina.⁷⁷

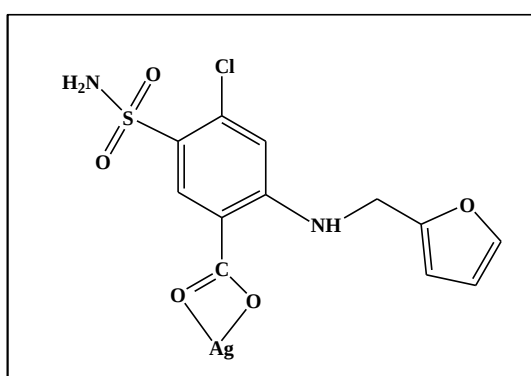


Figura 17. Representação estrutural do complexo Ag-Furasemida.

Entre os metais de transição, a prata tem uma importância fundamental na química bioinorgânica e o uso de seus compostos para aplicações medicinais são muito pesquisados. Há uma crescente busca por complexos inovadores de Ag^{I} com potencial antimicrobiano e, a baixa toxicidade para humanos torna os compostos de coordenação de prata atraentes para investigações de suas propriedades anticâncer.^{78,79}

O estudo da ação antibacteriana e antitumoral de dois complexos de prata com N-nicotinil triamida fosfórico (Figura 18) foi descrito por Gholivand e colaboradores. Os testes de susceptibilidade de difusão em disco e microdiluição em caldo foram conduzidos para avaliar a atividade antibacteriana dos complexos de Ag^{I} e seus ligantes. Duas bactérias Gram-negativas, *E. coli* e *P. aeruginosa* e três bactérias Gram-positivas, *S. aureus*, *B. subtilis* e *B. cereus* foram testadas. Para fundamentar os resultados, testes foram realizadas para AgNO_3 e antibióticos comerciais de ampicilina e ciprofloxacina como controles positivos. Os complexos apresentaram atividade antibacteriana contra as cepas Gram-positivas e Gram-negativas, sendo o complexo 1 mais ativo. Os ligantes livres não foram ativos frente às bactérias testadas. Com base nos valores de CBM os compostos de prata exibiram um efeito bactericida. O potencial antimicrobiano dos complexos foi menor do que o observado para os controles positivos, porém os dados indicam que os complexos de prata apresentam potencial antimicrobiano e podem ser candidatos para futuras aplicações médicas. A atividade citotóxica dos complexos de prata foi realizada contra linhagens de células humanas cancerígenas de mama (MCF7), carcinoma cervical (HeLa) e osteossarcoma (MG-63). Os valores de CI_{50} demonstraram que os compostos apresentaram maior atividade antiproliferativa *in vitro* que a cisplatina e o nitrato de prata, além de apresentarem seletividade frente as células cancerígenas. Os resultados antitumorais *in vitro* permitem posterior investigação *in vivo* para a ação anticâncer dos complexos.⁸⁰

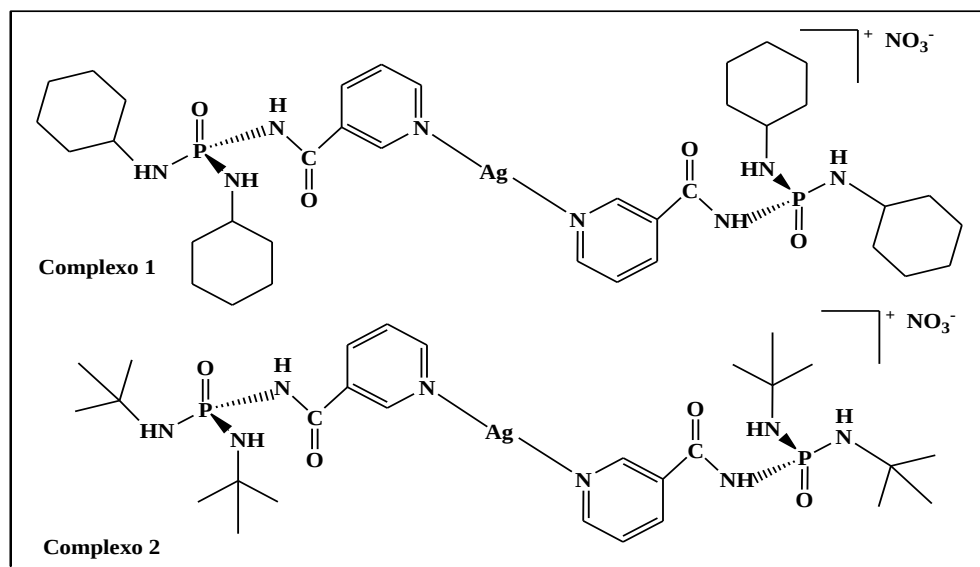


Figura 18. Representação estrutural dos complexos de prata com ligante N-nicotinil triamida fosfórico.

O uso de compostos de prata em práticas médicas tem estimulado novas pesquisas no sentido de desenvolver novos agente terapêuticos a base do metal. Neste aspecto, a síntese e a avaliação biológica tem conduzido à importantes descobertas de complexos de Ag⁺ com potencial para possíveis metalofármacos.

3.3.2 Compostos de Prata com Propriedades Luminescentes

Compostos luminescentes atraíram maior atenção nas últimas décadas devido às s diversas aplicações em materiais optoeletrônicos, sensores, e as diversas aplicações na medicina. No geral, uma maior atenção foi dada a síntese de complexos luminescentes com configuração d¹⁰ como ouro (I) e cobre (I), porém, nos últimos anos as pesquisas tem se estendido a compostos de prata (I) que por sua vez, apresentam propriedades luminescentes significativas.⁸¹

A investigação das propriedades estruturais, luminescentes e biológicas do complexo de prata com o ligante difenilpiridina (Figura 19) foi descrita por Wang e colaboradores. Os estudos espectroscópicos foram realizados para o complexo e o ligante livre no estado sólido e em solução. As investigações em solução demonstraram um deslocamento batocrômico do espectro de emissão do complexo (λ_{em} 475 nm, λ_{ex} 391 nm) quando comparado ao ligante livre (λ_{em} 409 nm). Os tempos de vida obtidos para os compostos foram muito próximos, sendo 2,46 ns para o ligante e 2,42 ns para o complexo com rendimentos quânticos de 45% e 83% respectivamente. Estudos

computacionais (TD-DFT) evidenciaram que as transições eletrônicas HOMO→LUMO estão centradas no ligante (IL) com características de perturbação no orbital 5p da Ag^+ . No estado sólido, o complexo exibiu uma intensa emissão em 503 nm quando excitado em 475 nm. O composto metálico apresentou ação antimicrobiana frente as cepas bacterinas *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli* e o fungo *Candida albican*. Estudos de microscopia confocal por fluorescência exibiram imagens de células tumorais HeLa expostas ao complexo de prata. Uma fluorescência intracelular de coloração azul-esverdeada foi observada, sugerindo a permeabilidade do composto de coordenação nas células, corroborando para o uso do complexo em imageamento celular. Sendo assim, o complexo de Ag pode ser futuramente explorado como quimiosensor ou para aplicações em OLEDs.⁸¹

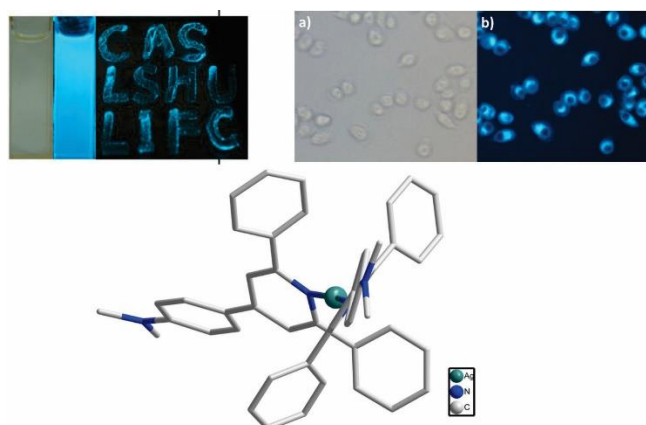


Figura 19. Estrutura cristalina do complexo de Ag com difenilpiridina. Adaptada de Wang e colaboradores, 2017.⁸¹

Durini e colaboradores descrevem em seu trabalho a síntese e caracterização espectroscópica de sete complexos heterolépticos de Ag com o ligante imidazólico (2-(1(piridin-2-il)imidazol[1,5-a]piridin-3-il)fenol) e completando a esfera de coordenação do centro metálico um grupamento fosfínico (Figura 20). As propriedades fotofísicas dos compostos foram investigadas no estado sólido e em solução. Quando excitados na região do ultravioleta entre 330-375 nm em solução de CH_2Cl_2 todos os complexos exibiram bandas de emissão intensas na região do azul (440-460 nm), apresentando um efeito hipsocrômico em relação ao ligante livre. A molécula imidazólica apresenta um decaimento de fluorescência monoexponencial com tempo de vida de 3,3 ns, enquanto os complexos exibem um decaimento biexponencial com τ_1 entre 1,1 a 1,4 ns e τ_2 entre 2,9 e 3,3 ns. Os dados dos rendimentos quânticos para os complexos de 2 a 7 foram

entre 0,30-0,38 valores muito semelhantes aos do ligante com ϕ 0,37, já o complexo 1 apresentou rendimento quântico de 0,52. No estado sólido foram utilizados os mesmos comprimentos de onda de excitação do estudo em solução. Os complexos exibiram bandas de emissão deslocadas para maiores comprimentos de onda entre 455-498 nm, apresentando maiores tempos de vida e rendimento quântico de 0,68 para o complexo 1.⁸²

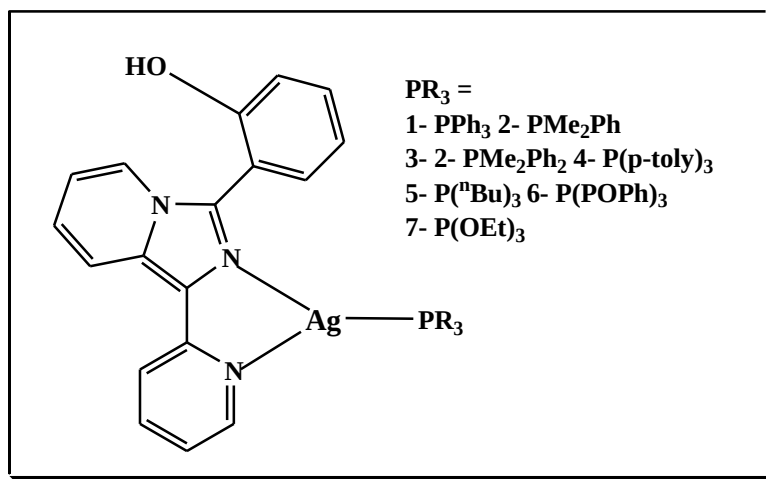


Figura 20. Representação estrutural de complexos heteroléticos de prata com propriedades luminescentes.

A natureza do ligante dos compostos de prata influenciam em suas propriedades luminescentes. As transições eletrônicas envolvidas nos processos fotoluminescentes são geralmente LMCT ou MLCT com contribuições de transições eletrônicas intraligantes do tipo IL. Interações argentofílicas (Ag---Ag) podem provocar um aumento da intensidade de luminescência de complexos de prata. Dessa forma, esses compostos podem ser aplicados tanto na medicina (imageamento celular) quanto na construção de novos materiais luminescentes.^{83,84}

3.4 Pirazóis: Estrutura, Propriedades e Química de Coordenação

Os Pirazóis são heterocíclicos aromáticos de cinco membros pertencentes à família dos 1,2-azóis e possuem em sua estrutura dois átomos de nitrogênio adjacentes, sendo o nitrogênio 1o *N-pirrólico* e o nitrogênio 2o *N-piridínico* (Figura 21).⁸⁵

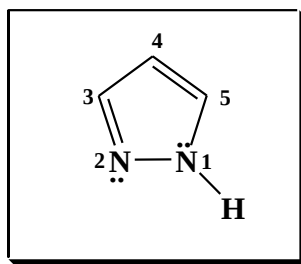


Figura 21. Representação estrutural do anel Pirazólico.

Compostos pirazólicos, são conhecidos por apresentarem uma série de bioatividades como atividades antitumorais, antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias dentre outras.^{86,87} Pirazóis de ocorrência natural são raros, dessa forma, os de origem sintética são vastamente estudados principalmente por suas propriedades biológicas.⁸⁸ Encontram-se disponíveis para o uso clínico fármacos que possuem em sua estrutura o anel pirazol, como por exemplo o Celebrex[®] (Figura 22a) um anti-inflamatório e o Viagra[®] (Figura 22b).⁸⁹

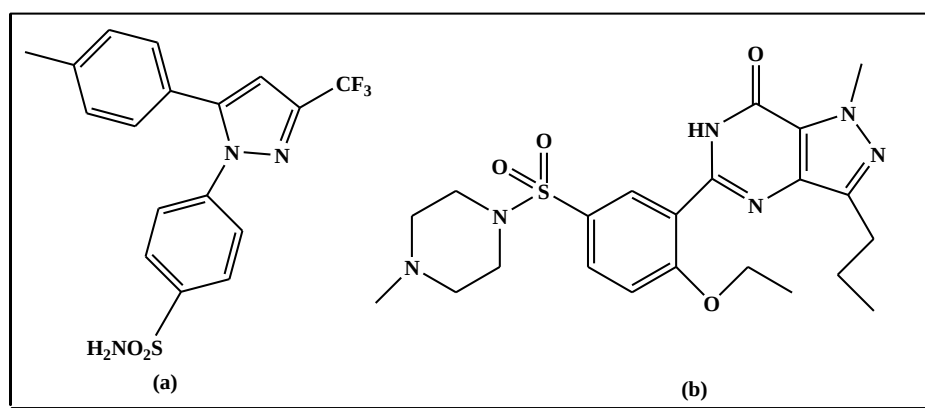


Figura 22. Representação estrutural do princípio ativo dos fármacos (a) Celebrex[®] (b) Viagra[®]

Compostos com núcleos pirazólicos são considerados ligantes promissores para a química de coordenação, podendo interagir de diferentes maneiras com os metais de transição. A presença dos nitrogênios adjacentes do anel de cinco membros confere aos pirazóis uma versatilidade quanto aos seus modos de coordenação a metais duros, uma vez que, os átomos de nitrogênio são bases duras de Pearson. Os principais modos de coordenação dos pirazóis sem substituintes coordenantes são demonstrados na Figura 23.⁹⁰

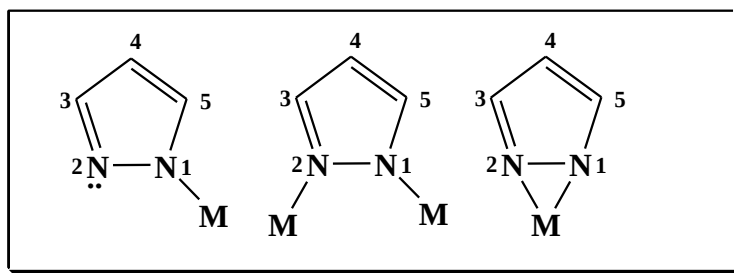


Figura 23. Representação estrutural dos principais modos de coordenação dos pirazóis.

Complexos com núcleos pirazólicos tem apresentado uma série de atividades biológicas e propriedades fotoluminescentes. O estudo de Ruan e colaboradores apresenta a atividade antitumoral e antibacteriana do complexo de zinco (II) com o ligante pirazólico 1,1-(antracen-9-il-metileno)bis(1*H*-pirazol) (Figura 24). O complexo foi testado frente a linhagens celulares MDA-MB-435 (câncer de mama), Huh-7 (hepatocarcinoma) e A549 (câncer de pulmão). O complexo demonstrou maior efeito antiproliferativo contra as células cancerígenas que o quimioterápico fluorouracil, bem como, uma maior ação antitumoral que o ligante livre. A ação antibacteriana foi avaliada frente as cepas Gram-positivas (*B. subtilis*, *S. aureus*) e Gram-negativas (*P. putida*, *E. coli*). Todas as bactérias testadas foram sensíveis ao complexo, entretanto, o composto metálico foi mais efetivo contra a bactéria Gram-negativa *P.putida* com concentração inibitória mínima de 0,011 µg/mL, valor menor que o obtido para o controle positivo cloromicina.⁹¹

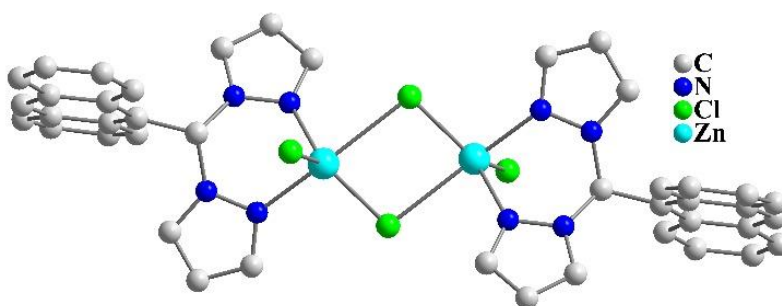


Figura 24. Estrutura cristalina do complexo pirazólico de Zn^{II}. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

A pesquisa de Wu e coautores demonstra o potencial fotoluminescente do complexo de cobre (I) com ligante bis(pirazol-1-il-metil)-piridina (Figura 25). A investigação espectroscópica foi realizada no estado sólido a temperatura ambiente.

Quando excitado em 337 nm o composto metálico exibe uma intensa banda de emissão na região do verde em 556 nm. Os resultados obtidos por TD- DFT indicam que transições eletrônicas mistas do tipo IL, MLCT e XLCT estão envolvidas no processo fotofísico. O tempo de vida de luminescência do complexo foi de 10,2 μ s indicando que essas transições podem surgir de um estado excitado tripleto.⁹²

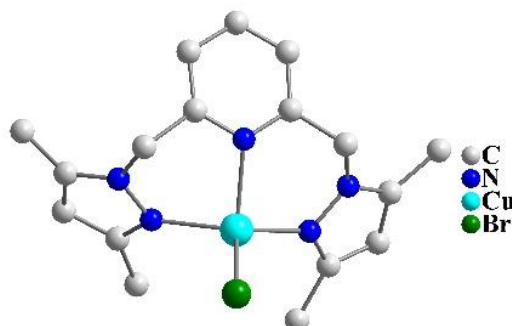


Figura 25. Estrutura cristalina do complexo pirazólico de Cu^I. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Complexos metálicos com ligantes pirazólicos são amplamente investigados pois suas diversas atividades biológicas os tornam promissores candidatos a metalofármacos, bem como suas propriedades fotoluminescentes podem ser aplicadas na construção de novos materiais luminescentes.

3.5 Pirazolinas: Estrutura, Propriedades e Química de Coordenação

Os compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis ou pirazolinas, são moléculas não aromáticas derivadas dos pirazóis, caracterizadas por um anel heterocíclico com três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes (Figura 26).⁹³

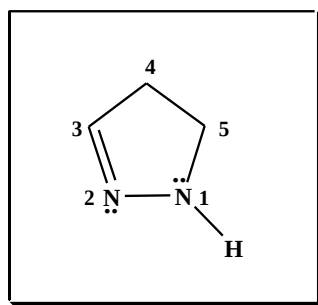


Figura 26. Representação estrutural do anel Pirazolínico.

As pirazolinas exibem um amplo espectro de atividades biológicas como atividades antibacterianas, antidepressivas, hipotensoras, antipiréticas, antiemoélicas, antifúngicas, antitumorais, anti-inflamatórias e anticonvulsivantes.⁹⁴ A função pirazolina é um fragmento bem estável em porções bioativas, o que permite sintetizar novos compostos que possuem atividades biológicas. Dessa forma, a síntese de compostos pirazolínicos N-tiocarbamoil recebeu considerável atenção nos últimos anos e várias moléculas N1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram sintetizados.^{94,95} Esses compostos são considerados ligantes promissores para a química de coordenação uma vez que as substituições nas posições 1,3 e 5 do anel conferem uma versatilidade quanto aos seus modos de coordenação, podendo assim interagir de diferentes maneiras com metais de transição (Figura 27).

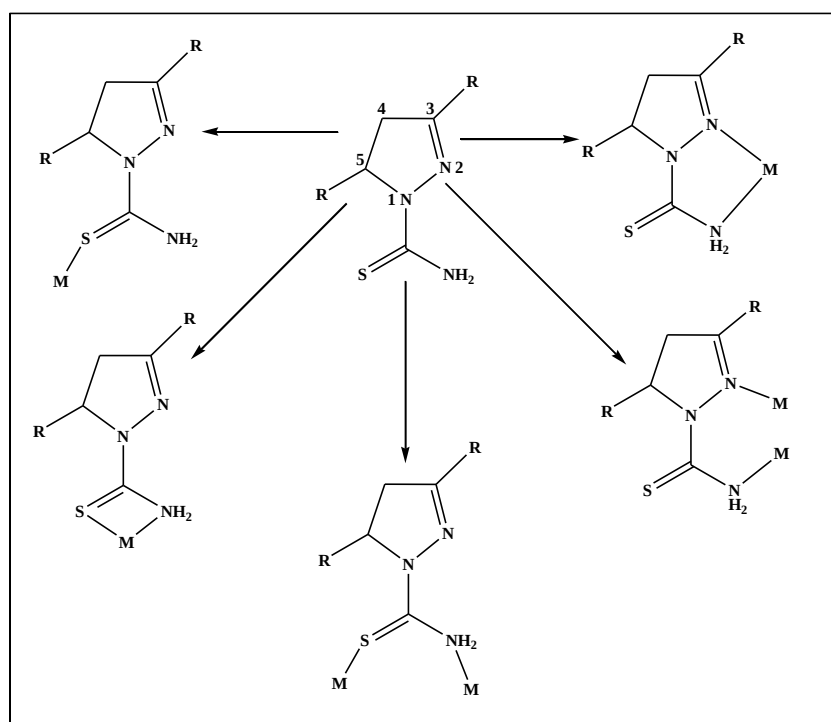


Figura 27. Representação estrutural dos modos de coordenação das Pirazolinas N1-tiocarbamoil

Complexos com ligantes tiocarbamoil pirazolínicos e diversos metais de transição são descritos na literatura com um amplo espectro de propriedades biológicas e luminescentes. Recentemente foi publicado por nosso grupo de pesquisa, dois novos complexos heteroléticos de Cu^I com ligantes mistos trifenilfosfina/tiocarbamoil-pirazolina, sendo o composto 1 apresentado na Figura 28. Ambos os compostos

apresentaram um ambiente de coordenação tetraédrico distorcido para o átomo de Cu^{I} . Os complexos exibiram intensas bandas de emissão quando investigados no estado sólido na região do vermelho/laranja após a excitação em 290 nm. Estudos de TD-DFT evidenciaram que o comportamento luminescente dos compostos estão relacionados com transições HOMO e HOMO-1 para LUMO ($\text{M}+\text{XLCT}$), $\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$. Para ambos os complexos observa-se um pico na região de 715 nm, que pode estar relacionada com um cruzamento intersistema $\text{T}_1 \rightarrow \text{S}_0$, que pode conferir uma propriedade fosforescente aos nossos materiais.⁹⁶

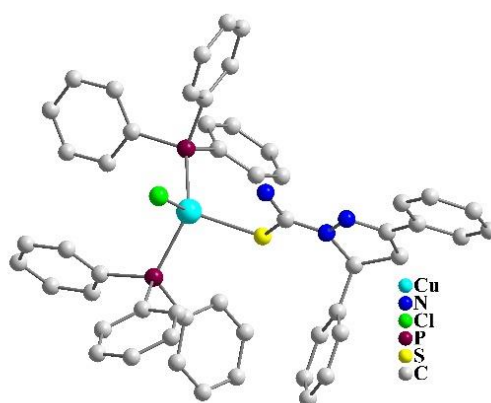


Figura 28. Estrutura cristalina do complexo de Cu^{I} trifenilfosfina/tiocarbamoil-pirazolina. Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

A avaliação antifúngica de complexos de cobre (II) e níquel (II) com ligantes tiocarbamoil pirazolinicos (Figura 29) foi realizada por Ali e coautores. Os compostos foram testados frente aos fungos patógenos *C. albicans* e *C. tropicalis*, além de mais sete cepas de *Candida* clínicas isoladas, sendo quatro delas resistentes a fluconazol. Todos os micro-organismos testados foram sensíveis aos compostos, porém os complexos apresentaram concentrações inibitórias mínimas bem menores que o ligante livre. A atividade antifúngica das moléculas avaliadas apresentaram a seguinte ordem de atividade: $\text{CuL} > \text{NiL} > \text{L}$, indicando que a formação do complexo potencializa a atividade antimicrobiana.⁹⁷

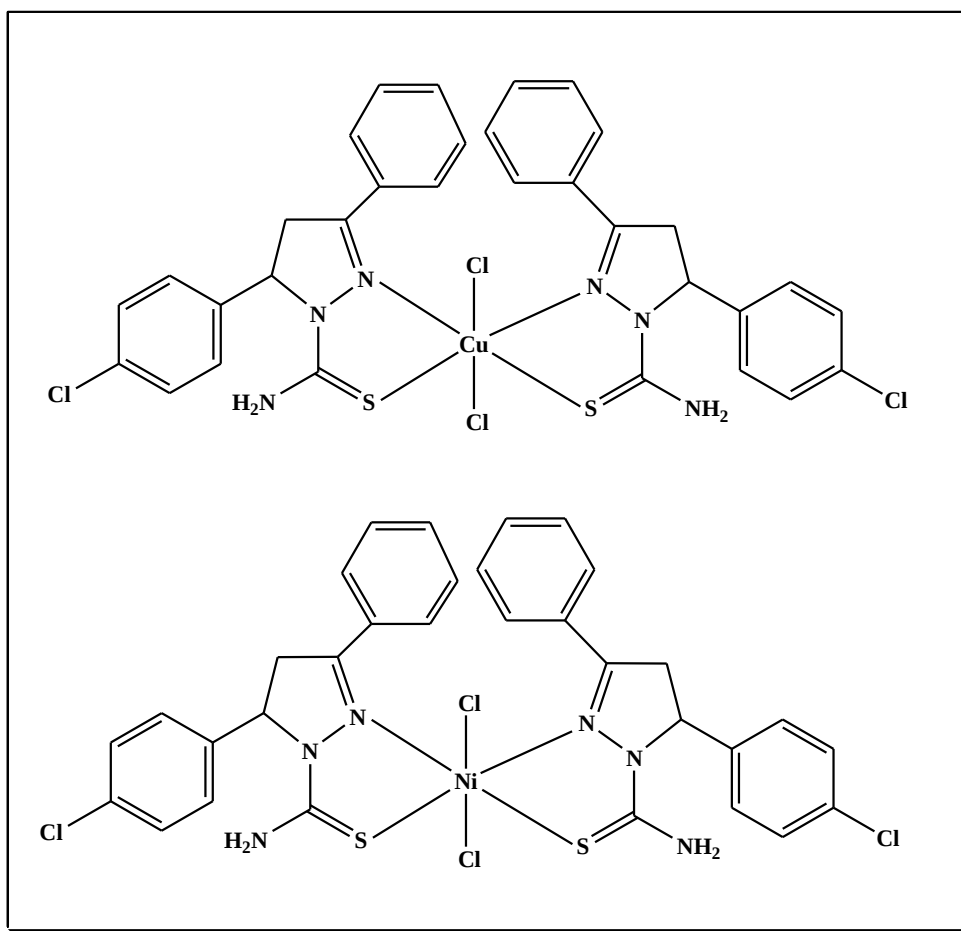


Figura 29. Representação estrutural dos complexos de Ni^{II} e Cu^{II} com o ligante tiocarbamoil pirazolina.

As várias possibilidades de substituições no anel tiocarbamoil-pirazolínico influenciam nas propriedades luminescentes e biológicas dos compostos, além de tornar a química de coordenação dessas moléculas muito ricas, possibilitando a implementação de átomos doadores mais macios ou mais duros, podendo assim utilizar diversos metais de transição na formação de novos complexos. A versatilidade estrutural dos ligantes juntamente com suas bioatividades combinadas a um centro metálico proporcionam vias para as mais diversas aplicações, demonstrando assim, que essa área de pesquisa tem um grande potencial para síntese de novos materiais para utilização na área medicinal e tecnológica.

CAPÍTULO IV
PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1. MATERIAIS

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados com purificação prévia, quando necessário, de acordo com métodos descritos na literatura.⁹⁸

4.1.2. MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO

4.1.2.1. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FT/IR Frontier - PerkinElmer, na janela espectral de 4000 até 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} , acumulação de 6 ciclos, velocidade de varredura 0,2 cm/s . As amostras foram preparadas por dispersão em KBr de grau espectroscópico e prensadas (~6 toneladas) com o auxílio de prensa mecânica.

4.1.2.2. Análise Elementar

A determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo em um analisador elementar VARIO EL (*Elementar Analysensysteme GmbH*), a partir das amostras devidamente purificadas de cada composto.

4.1.2.3. Difratometria de Raios X

Os monocristais obtidos a partir da cristalização dos complexos **(1)** e **(2)** foram analisados em um equipamento de difração de raios X em monocristal marca Bruker Kappa Apex II no Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. A fonte de radiação utilizada foi um alvo de molibdênio com comprimento de onda de radiação igual a 0,71073 Å ($K\alpha$). O método multi-scan foi aplicado para a correção de absorção. As estruturas foram resolvidas com o software SHELXS97 usando métodos diretos e todos os átomos não hidrogenóides foram refinados com parâmetros anisotrópicos em SHELXL2014. Os átomos de hidrogênio foram refinados com fatores de deslocamentos térmicos isotrópicos individuais fixos, utilizando o método “riding model” do programa SHELXL2014.⁹⁹

A coleta de dados de difração de raio X dos complexos (3), (4), (5), (6), (7) e (8) foram realizadas na Universidade Federal de Santa Maria em um difratômetro Bruker D8 Venture e as imagens foram coletadas por um detector de área do tipo CMOS, modelo Photon 100. A fonte de radiação utilizada foi um alvo de molibdênio e cobre com comprimentos de onda de radiação iguais a 0,71073 Å ($K\alpha$) e 1,54178 Å ($K\alpha$), respectivamente e monocromadores de grafite. Para a determinação da cela unitária foi realizada a coleta de duas matrizes (cada uma com conjunto de 12 imagens – ω scan com intervalo de 0,5°), as quais são indexadas a seguir através do programa APEX3.¹⁰⁰ O próprio programa faz o tratamento dos dados e determina uma cela unitária para a identificação do sistema de Bravais preliminar. A estratégia utilizada para a coleta dos dados foi de redundância de seis a oito, com varredura (scans) ω e ϕ . O tempo de exposição para a coleta de cada imagem dependeu da intensidade das refrações observadas nas imagens preliminares. Ao final da coleta de dados foi realizada a integração das imagens para diminuir os dados utilizando o programa SAINT¹⁰¹ e as correções de absorção foram feitas pelo programa SADABS.¹⁰² As intensidades finais foram usadas para determinar a solução inicial através do método *Intrinsic Fading* utilizando o programa XT/SHELXT.¹⁰³ Os átomos não localizados durante a solução ou atribuídos de forma equivocada foram localizados ou corrigidos e adicionados em um ciclo de refinamento através do programa XL/SHELXL na interface APEX3 ou Shelxle.¹⁰⁴

Após todos os átomos serem localizados e atribuídos corretamente, alguns outros ciclos de refinamentos foram realizados e o comando ANIS foi inserido ao refinamento para adicionar os parâmetros térmicos anisotrópicos para os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram, a partir de então, incluídos no refinamento em posições calculadas, baseadas na geometria completa dos fragmentos moleculares, na forma de grupos vinculados aos correspondentes átomos não hidrogenóides. Por fim, o parâmetro w (weight) foi atualizado após a convergência dos valores durante o ciclo de até 10 refinamentos.

As Tabelas 1, 2 e 3 trazem os dados de refinamento e parâmetros cristalinos para todos os complexos.

Tabela 1. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

	Complexo (1)	Complexo (2)	Complexo (3)
Fórmula Molecular	C ₃₆ H ₃₆ AuF ₆ N ₃ OP ₂ S	C ₃₅ H ₃₄ AuF ₆ N ₃ OP ₂ S	C ₃₆ H ₃₆ AuO ₂ N ₃ SP ₂ F ₆
Massa Molecular (g/mol)	931,64	917,62	947,70
Radiação utilizada λ (Å)	Mo Kα; 0,71076	Mo Kα; 0,71076	Mo Kα; 0,71076
T° (K)	296(2)	296(2)	299(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
Parâmetros de Cella			
a (Å)	15,6260(6)	15,5446(3)	15,730(4)
b (Å)	15,1781(6)	14,8994(3)	14,896(5)
c (Å)	16,3393(6)	16,1594(4)	16,543(5)
α (°)	90	90	90
β (°)	104,658(2)	105,9130(10)	105,515(10)
γ (°)	90	90	90
Volume (Å ³)	3749,1(2)	3599,18(13)	3734,8(19)
Número de fórmulas elementares	Z = 4	Z = 4	Z = 4
Densidade Calculada Mg/m ³	1,651	1,693	1,402
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	4,128	4,298	4,087
F (000)	1840	1808	1528
Dimensão do cristal (mm)	0,41 x 0,18 x 0,18	0,82 x 0,56 x 0,28	0,22 x 0,22 x 0,14
Região de varredura angular θ (°)	1,86 a 26,42	1,61 a 26,41	2,495 a 30,176
Índices de varredura	-19<=h<=19 -18<=k<=18 -20<=l<=20	-16<=h<=19 -15<=k<=18 -16<=l<=20	-22<=h<=22 -20<=k<=20 -22<=l<=23
Número de reflexões coletadas	28644	27388	53312
Número de reflexões independentes	7690[R(int)=0,0244]	7382[R(int)=0,0364]	10998[R(int)=0,0408]
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Dados/Restrições/Parâmetros	7690 / 0 / 518	7382 / 36 / 444	10998 / 0 / 460
Goodness-of-fit (F ²)	1,019	1,027	1,032
Índice R Final [I> 2sigma(I)]	R1 = 0,0254 wR2 = 0,0670	R1 = 0,0302 wR2 = 0,0720	R1 = 0,0405 wR2 = 0,0980
Índice R (dados totais)	R1 = 0,0333 wR2 = 0,0718	R1 = 0,0391 wR2 = 0,0756	R1 = 0,0732 wR2 = 0,1122
Densidade eletrônica residual. (e/Å ³)	1,192 e -0,694	0,921 e -0,875	1,021 e -0,644

$$*R_1 = |F_0 - F_c|/|F_0|; wR_2 = [w(F_0^2 - F_c^2)/(wF_0^2)]^{-1/2}.$$

Tabela 2. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos **(4)**, **(5)** e **(6)**.

	Complexo (4)	Complexo (5)	Complexo (6)
Fórmula Molecular	C ₃₆ H ₃₆ Au ₂ Cl ₄ N ₆ S ₃	C ₃₅ H ₃₀ Au ₂ Br ₂ Cl ₂ N ₆ OS ₂	C ₁₆ H ₁₄ AuClIFN ₃ S
Massa Molecular (g/mol)	1184,62	1239,42	531,78
Radiação utilizada λ (Å)	Mo Kα; 0,71076	Cu Kα; 1,54178	Mo Kα; 0,71076
T° (K)	105(2) K	296(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Trigonal
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>R</i> $\bar{3}$
Parâmetros de Cella			
<i>a</i> (Å)	11,8755(5)	12,0734(16)	28,1334(8)
<i>b</i> (Å)	13,1880(6)	13,111(3)	28,1334(8)
<i>c</i> (Å)	15,2287(7)	15,366(2)	11,5461(4)
α (°)	66,535(2)	66,849(15)	90
β (°)	75,926(2)	78,143(10)	120
γ (°)	63,946(10)	64,202(12)	90
Volume (Å ³)	1958,71(16)	2011,9(7)	7914,3(5)
Número de fórmulas elementares	Z = 2	Z = 2	Z = 18
Densidade Calculada Mg/m ³	2,009	2,046	2,008
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	7,950	18,324	8,646
F (000)	1136	1168	4536
Dimensão do cristal (mm)	0,23 x 0,21 x 0,20	0,20 x 0,10 x 0,04	0,22 x 0,21 x 0,20
Região de varredura angular θ (°)	2,312 a 30,557	3,130 a 61,277	2,430 a 30,570
Índices de varredura	-13 ≤ h ≤ 16 -18 ≤ k ≤ 18 -21 ≤ l ≤ 21	-13 ≤ h ≤ 13 -14 ≤ k ≤ 14 -17 ≤ l ≤ 17	-40 ≤ h ≤ 40 -39 ≤ k ≤ 40 -15 ≤ l ≤ 16
Número de reflexões coletadas	60033	18687	57262
Número de reflexões independentes	11936[R(int)=0,0349]	6145 [R(int) = 0,0307]	5384[R(int)=0,0337]
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Dados/Restrições/Parâmetros	11936 / 0 / 470	6145 / 0 / 451	5384 / 0 / 209
Goodness-of-fit (F ²)	1,129	1,070	1,279
Índice R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0294 wR2 = 0,0628	R1 = 0,0266 wR2 = 0,0676	R1 = 0,0321 wR2 = 0,0840
Índice R (dados totais)	R1 = 0, 0388 wR2 = 0,0670	R1 = 0, 0283 wR2 = 0,0690	R1 = 0,0384 wR2 = 0,1005
Densidade eletrônica residual. (e/Å ³)	4,396 e -2,119	0,608 e -0,901	5,664 e -1,590

$$*R_1 = |F_0 - F_c|/|F_0|; wR_2 = [w(F_0^2 - F_c^2)/(wF_0^2)]^{-1/2}.$$

Tabela 3. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos **(7)** e **(8)**.

	Complexo (7)	Complexo (8)
Fórmula Molecular	C ₃₄ H ₃₄ N ₆ S ₂ AgCl	C ₃₂ H ₃₀ N ₆ S ₂ AgCl
Massa Molecular (g/mol)	734,20	706,14
Radiação utilizada λ (Å)	Cu K α ; 1,54	Cu K α ; 1,54
T° (K)	296(2)	296(2)
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	$P\bar{1}$	$P_{21/c}$
Parâmetros de Cella		
<i>a</i> (Å)	10,9750(6)	14,5891(3)
<i>b</i> (Å)	11,7021(7)	11,9563(3)
<i>c</i> (Å)	15,2580(12)	18,8876(4)
α (°)	101,052(5)	90
β (°)	101,598(5)	101,9460(10)
γ (°)	113,733(4)	90
Volume (Å ³)	1674,1(2)	3223,24(13)
Número de fórmulas elementares	Z= 1	Z= 4
Densidade Calculada Mg/m ³	1,456	1,455
Coeficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	6,989	7,237
F (000)	752	4536
Dimensão do cristal (mm)	0,51 x 0,22 x 0,19	0,22 x 0,21 x 0,20
Região de varredura angular θ (°)	4,498 a 62,744	3,096 a 72,248
Índices de varredura	-12 $\leq$ h $\leq$ 12 -13 $\leq$ k $\leq$ 13 -17 $\leq$ l $\leq$ 17	-17 $\leq$ h $\leq$ 18 -12 $\leq$ k $\leq$ 14 -23 $\leq$ l $\leq$ 23
Número de reflexões coletadas	24179	43890
Número de reflexões independentes	5293 [R(int) = 0,0256]	6352[R(int)=0,0280]
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan
Dados/Restrições/ Parâmetros	5293 / 0 / 397	6352 / 0 / 379
Goodness-of-fit (F ²)	1,088	1,051
Índice R Final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0309 wR2 = 0,0784	R1 = 0,0239 wR2 = 0,0618
Índice R (dados totais)	R1 = 0,0314 wR2 = 0,0789	R1 = 0,0276 wR2 = 0,0641
Densidade eletrônica residual. (e/Å ³)	0,685 e -0,993	0,273 e -0,318

$$*R_1 = |F_0 - F_c|/|F_0|; wR_2 = [w(F_0^2 - F_c^2)^2/(wF_0^2)]^{-1/2}.$$

4.1.2.4. Espectroscopia de Fluorescência em Solução

Os dados espectrais de excitação e emissão no ultravioleta e no visível foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa de Óptica e Fotônica (GOF) – UFMS, utilizando um espectrofluorímetro FluoroMate FS-2. O equipamento possui como fonte de excitação uma lâmpada contínua de Xe (150W). A detecção da fluorescência é feita em uma fotomultiplicadora PMT para excitação e emissão. As análises foram realizadas utilizando-se soluções dos compostos de ouro e seus respectivos ligantes em diclorometano e os compostos de prata e seus respectivos ligantes em DMSO. Todas as soluções em concentrações de ordem de $1,0 \times 10^{-5}$ mol. L⁻¹. Os compostos foram excitados em 300 nm. Utilizou-se cubeta de quartzo com caminho óptico de 1cm e quatro faces polidas. Os espectros foram obtidos com a configuração da geometria do ângulo de 90° entre o feixe de excitação e emissão a temperatura ambiente.

4.1.2.5. Espectroscopia de Fluorescência no Estado Sólido

Os dados espectrais de excitação e emissão foram realizadas em parceria com o grupo de pesquisa de Química de Superfície e Moléculas Bioativas –UFMS, utilizando um espectrofluorímetro Horiba Jobin Yvon FluoroLog F13-11 com lâmpada de Xe (450W) contínua como fonte de excitação e monocromador iHR-320. As amostras sólidas foram compactadas em um suporte de teflon, utilizou-se a configuração de geometria em ângulo de 45° entre o feixe de excitação e emissão. A coleta de dados foram realizadas a temperatura ambiente e os compostos excitados em 300 nm.

4.1.2.6. Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido

As análises foram realizadas em colaboração com o grupo de pesquisa Geof-UEMS/Dourados. Os dados de tempo de vida foram coletados para os compostos no estado sólido, sendo excitados em 300 nm por um laser OPO Opotek com uma energia de 200 µJ por pulso e uma taxa de repetição de 10Hz. A largura temporal do pulso de excitação é de 4 ns. O sinal da luminescência resolvido no tempo foi coletado por uma ICCD Andoor Gen 2 (WAGT 03 de 512x512 pixels) acoplada a um monocromador Jobin Yvon iHR550.

4.1.2.7. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho Fisatom-431 e não são corrigidos.

4.1.2.8. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível

Os espectros eletrônicos de absorção molecular nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 60S–PerkinElmer. As análises foram realizadas utilizando-se soluções dos compostos de ouro em diclorometano e soluções dos compostos de prata em dimetilsulfóxido com concentrações de ordem de $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ em celas de quartzo com capacidade para 3,0 mL com 1 cm de caminho óptico. As análises espectroscópicas no estado sólido foram realizadas através da técnica de reflectância difusa. Os espectros obtidos foram utilizados após a transformação da porcentagem de reflectância em absorbância [$\log_{10}$ (1/reflectância)] no espectrofotômetro Lambda 60S–PerkinElmer com esfera integradora.

4.1.2.9. Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)

Os cálculos teóricos, utilizados para interpretação dos resultados, foram realizados em parceria com o professor Leandro M. C. Pinto da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, utilizando como metodologia a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT). Para os cálculos foram empregados o funcional B3LYP (funcional)^{105,106}, a base SDD para os elementos metálicos Au e Ag, e a base de 6-31G* para os demais elementos, C, N, S, P, F, O, Cl e H. Em todos os cálculos foi utilizado o programa Gaussian 09¹⁰⁷. As coordenadas atômicas, determinadas para as estruturas moleculares individuais por análise cristalográfica de raios X, foram utilizadas como parâmetros para os cálculos DFT, sendo realizada inicialmente a otimização dessas coordenadas, em busca da estrutura de menor energia. Essa estrutura de energia mínima global foi confirmada por cálculos de frequência, que possibilitaram a obtenção dos espectros de infravermelho. As energias de excitação vertical foram calculadas utilizando o método TD-DFT. Os diagramas de orbitais moleculares (OM) foram produzidos usando o programa Avogadro (versão 1.2.0)¹⁰⁸.

4.1.2.10. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

O espectro de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro da marca Bruker, com campo magnético de 7,05 Tesla, modelo DPX300. Utilizando-se a frequência de 300 MHz para obtenção dos espectros de ^1H e 75 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm). As análises foram realizadas em soluções de CDCl_3 para os ligantes e complexos de ouro do tipo $[\text{Ph}_3\text{PAuL}]$, já os complexos de prata e os complexos de ouro do tipo $[\text{ClAuL}]$ foram analisados em solução de DMSO-d^6 .

4.1.2.11. Investigação da Atividade Biológica Através de Estudos Citotóxicos e Determinação Do CI_{50}

Os ensaios antitumorais foram realizados na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em parceria com a professora Heveline Silva e seu grupo de pesquisa.

A atividade citotóxica foi investigada contra linhagens celulares tumorais tais como, 4T1- adenocarcinoma metastático de mama de camundongo, BF16-F10-melanoma murinho e BHK-21, células normais de rim de hamster. As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640 pH 7,4, suplementada com soro fetal bovino (FBS) 10%, Hepes ($4,0 \text{ mmol.L}^{-1}$), NaHCO_3 ($14,0 \text{ mmol.L}^{-1}$), ampicilina ($0,27 \text{ mmol.L}^{-1}$) e estreptomicina ($0,06 \text{ mmol.L}^{-1}$). As células foram colhidas por tripsinização e semeadas em placas de cultura de 96 poços ($100 \mu\text{L/poço}$) em densidade definida (1×10^3 células viáveis/poço) e incubadas a 37°C numa atmosfera umedecida a 5% de CO_2 durante 24 horas. As soluções em DMSO dos compostos testados foram diluídas em séries no meio de cultura de células ($<1\%$ de DMSO). Após a exposição das células por 72 horas aos compostos de investigação, as células foram incubadas com MTT ($0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ em solução aquosa - $10 \mu\text{L/poço}$) durante 4 horas a 37°C e 5% de CO_2 . O MTT é metabolizado por células viáveis resultando em um produto complexo violeta que, depois de solubilizado em $100 \mu\text{L}$ de DMSO, pode ser quantificado através de colorimetria (absorbância a 570 nm). O controle negativo (valor de viabilidade 100%) foi obtido com a exposição das células pelo meio RPMI 1640 suplementado com 10% de FBS. A cisplatina foi utilizada como controle positivo contra essas linhas celulares. Os dados brutos foram normalizados para as células de controle não tratadas e definidos em relação à atividade metabólica das células tratadas viáveis. Os valores CI_{50} foram

calculados por quatro regressões paramétricas não-lineares usando o software GraphPad Prism 5.0.

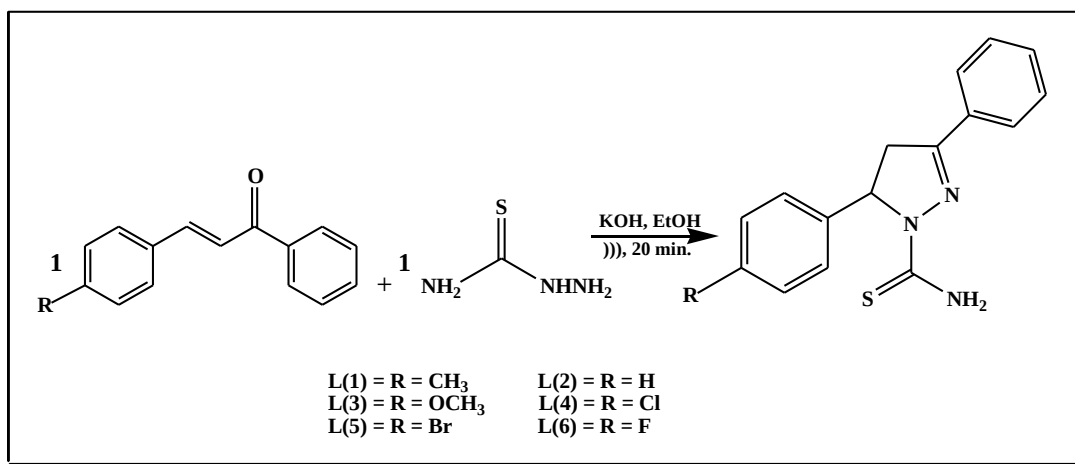
4.1.2.12. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)

Os ensaios antimicrobianos foram realizados em colaboração com a professora Ana Camila Micheletti e seu grupo de pesquisa na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Para este estudo foram utilizadas cepas Gram-positivas *S. aureus* ATCC 25923 e cepas de *S. aureus* clínicas isoladas do Hospital Universitário (HU-UFMS) resistentes a clindamicina, eritromicina, oxacilina e penicilina-G. As placas contendo 96 poços foram preparadas adicionando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. Preparou-se soluções dos compostos testados em DMSO com concentrações iniciais de 1000 µg/mL. Foram realizadas diluições em série para atingir concentrações finais de 500 a 0,5 µg/mL, com um volume final de 100 µL em cada poço. Como controle positivo utilizou-se gentamicina em que, as concentrações finais variam de 60 a 0,5 µg/mL. O inóculo foi preparado a partir de uma cultura bacteriana de 24 horas em ágar Mueller-Hinton, e uma solução de concentração aproximada 10^8 UFC/mL foi preparada em solução salina estéril 0,45%, e posteriormente diluída 1:10 em solução salina estéril, sendo 5 µL (concentração final de 10^4 UFC/mL) adicionados em cada poço. Todos os testes foram realizados em triplicata e as placas foram incubadas a 36°C por 18 horas. Após este período 20 µL de uma solução aquosa (0.5 %) de cloreto de trifênil tetrazolio (TTC) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas novamente a 36°C por 2 horas. Nos poços onde o crescimento bacteriano ocorreu, houve uma mudança de coloração, de incolor para rosa. A CIM foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução. A concentração bactericida mínima foi determinada pelo método de semeadura em placa de petri. Em conjunto aos procedimentos para determinação da CIM, foram iniciados os procedimentos para determinação da CBM. Após o período de incubação para determinação da CIM, retirou-se uma alíquota do poço contendo a concentração inibitória mínima com o auxílio de uma alça calibrada e distribuiu-se o inóculo sobre a superfície do meio de cultura em uma placa de petri. O procedimento foi também realizado para os inóculos contidos nos dois poços correspondentes as duas diluições anteriores a CIM. As placas foram incubadas a temperatura de 35 °C por 18 horas. Após este período, verificou-se se havia a presença de colônias bacterianas nas placas.

4.2 SÍNTESE DOS LIGANTES E COMPLEXOS

4.2.1 Síntese dos ligantes (5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (L1); (3-(5-difenil),-1-tiocarbamoil-4,5diidro-1*H*-pirazol), L(2); (5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (L3); (5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (L4); (5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (L5); (5-(4-fluorfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (L6).

Para a síntese das pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas, seguiu-se o procedimento experimental descrito por Pizzuti e colaboradores.¹⁰⁹ A rota sintética é ilustrada no esquema reacional abaixo.



Esquema 1. Esquema reacional para obtenção dos ligantes.

Os ligantes **L(1)**, **L(2)**, **L(3)**, **L(4)**, **L(5)** e **L(6)** foram sintetizados via reação de ciclocondensação da chalcona com tiossemicarbazida em meio básico. Em um béquer de 25 mL adicionou-se 2,0 mmol de chalcona e 0,36 g (4,0 mmol) de tiossemicarbazida adicionada em excesso para maior rendimento reacional em 10 mL de etanol; em seguida, acrescentou-se 0,22 g de KOH (4,0 mmol). Posteriormente a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). Depois de cessado o tempo reacional, resfriou-se o sistema e filtrou-se sob vácuo, lavando com pequenas porções de álcool etílico frio, deixou-se secar. IV (KBr, ν cm⁻¹): **L(1)** 3393-3155 ν (N-H), 3025 ν (C-H)_{ar}, 2917 ν (C-H), 1467 ν (C=C)_{ar}, 1578 ν (C=N), 1365 ν (C=S), 990-750 δ (C-H). RMN ¹H(300 MHz; CDCl₃): δ (ppm) 2,30 (s, 3H, CH₃), 3,20 (dd, 1H_a, J= 18; 3,5 Hz), 3,85 (dd, 1H_b, J= 18; 11 Hz), 6.02 (dd, 1H_b, J= 11; 3,5 Hz), 7,25–7,43 (m, 9H, Ar), 7,72 (2H, NH₂). ¹³C

RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 21,5 (CH_3), 43,1 (C-4), 63,3 (C-5), 125,3–138,9 (12C, Ar), 156,0 (C-3), 176,7 (C(S) NH_2). Ponto de fusão: 158 °C. Rendimento: 68%.

IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): **L(2)** 3484-3350 $\nu(\text{N-H})$, 3048 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 1472 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1575 $\nu(\text{C=N})$, 1364 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 3,16 (dd, 1Ha, $J = 18,0$; 3,4 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, $J = 18,0$; 11,5 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$; 3,3 Hz), 7,12–787 (m, 10, Ar), 7,92 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 42,3 (C-4), 62,7 (C-5), 125,7–142,8 (12C- Ar), 154,8 (C-3), 176,0 (C=S). Ponto de fusão: 200-202 °C. Rendimento: 76%.

IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): **L(3)** 3337-3169 $\nu(\text{N-H})$, 3050 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2956 $\nu(\text{C-H})$, 1471 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1617 $\nu(\text{C=N})$, 1380 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 3,15 (dd, 1Ha, $J = 18$; 3,3 Hz), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (dd, 1Hb, $J = 18,0$; 11,4 Hz), 5,90 (dd, 1Hx, $J = 11,3$; 3,2 Hz), 6,83–7,88 (m, 9H, Ar), 7,81 e 8,00 (2s, 2H, NH_2); ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 42,2 (C-4), 54,9 (OCH_3), 62,2 (C-5), 113,7–158,2 (12C, Ar), 154,8 (C-3), 175,9 (C(S) NH_2). Ponto de fusão: 165-166 °C. Rendimento: 73%.

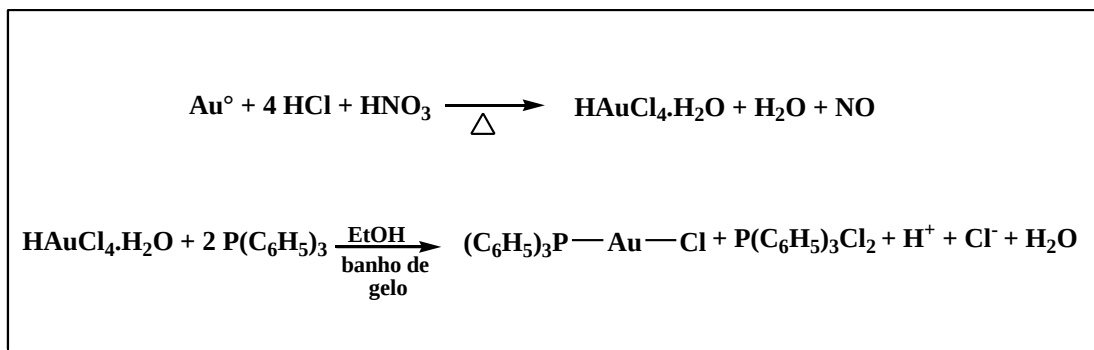
L(4) 3386-3150 $\nu(\text{N-H})$, 3048 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2929 $\nu(\text{C-H})$, 1473 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1576 $\nu(\text{C=N})$, 1371 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$, 579 $\nu(\text{C-Cl})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)): 3,18 (dd, 1Ha, $J = 18,1$; 3,6 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, $J = 18,1$; 11,6 Hz), 5,95 (dd, 1Hx, $J = 11,5$; 3,5 Hz), 7,14–7,89 (m, 9H, Ar), 7,94 e 8,10 (2s, 2H, NH_2); ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 42,1 (C-4), 62,2 (C-5), 127–141,8 (12C, Ar), 154,79 (C-3), 176 (C(S) NH_2). Ponto de fusão: 173 °C. Rendimento: 74%.

IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): **L(5)** 3391-3153 $\nu(\text{N-H})$, 3050 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 1473 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 2917 $\nu(\text{C-H})$, 1580 $\nu(\text{C=N})$, 1376 $\nu(\text{C=S})$, 759 $\nu(\text{C-Br})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 3,21 (dd, 1Ha, $J = 18,0$; 3,6 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, $J = 18,0$ Hz; 11,4 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$; 3,3 Hz), 7,12–7,89 (m, 9H, Ar), 7,96 e 8,11 (2s, 2H, NH_2); ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 42,1 (C-4), 62,2 (C-5), 121,6–145,5 (12C, Ar), 154,9 (C-3), 176,0 (C(S) NH_2). Ponto de fusão: 195 °C. Rendimento: 70%.

IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): **L(6)** 3478-3355 $\nu(\text{N-H})$, 3049 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2902 $\nu(\text{C-H})$, 1473 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1578 $\nu(\text{C=N})$, 1364 $\nu(\text{C=S})$, 553 $\nu(\text{C-F})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 3,18 (dd, 1Ha, $J = 18,1$ Hz; 3,5 Hz), 3,94 (dd, 1Hb, $J = 18,1$; 11,5 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$ 3,4 Hz), 7,09–7,81 (m, 9H, Ar), 7,91 e 8,07 (2s, 2H, NH_2); ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 42,2 (C-4), 62,1 (C-5), 114,9–162,6 (12C, Ar), 154,8 (C-3), 176 (C(S) NH_2). Ponto de fusão: 228-230 °C. Rendimento: 78%.

4.2.2 Síntese do Complexo Precursor [(C₆H₅)₃PAuCl]

O composto Cloreto de Trifenilfosfinaouro(I) foi preparado de acordo com métodos já descritos na literatura (Esquema 2).¹¹⁰



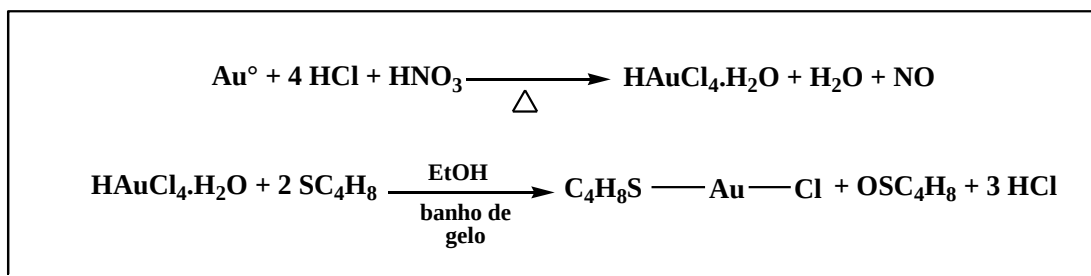
Esquema 2. Esquema reacional para obtenção de [(C₆H₅)₃PAuCl].

Em uma cápsula de porcelana, sob constante agitação e aquecimento, preparou-se uma solução de 20 mL de água régia e adicionou-se 0,323 g (1,63 mmol) de ouro metálico. Durante 1 hora, acrescentou-se várias porções de HCl concentrado a solução totalizando 10 mL. Após cessar o desprendimento dos vapores nitrosos, adicionou-se duas frações de 8 mL de etanol num intervalo de tempo de 20 minutos, entre a primeira e a segunda adição para obtenção de H₂AuCl₄.

Em um béquer pesou-se 0,855 g (3,26 mmol) de trifenilfosfina e adicionou-se 15 mL de etanol, aqueceu-se a solução até completa solubilização do meio. Colocou-se a solução de H₂AuCl₄ em um banho de gelo sob constante agitação e adicionou-se lentamente a solução de trifenilfosfina ainda aquecida, sob a solução do ácido tetracloroáurico. Após completa adição, a reação permaneceu em agitação a baixa temperatura durante 2 horas. A solução com precipitado branco foi filtrada, e o sólido obtido seco. IV (KBr, ν cm⁻¹): 3058 ν(C-H)_{Ar}, 1480 ν(C=C)_{Ar}, 1384 ν(C=C)_{Ar}, 1102 ν(C-P), 748 δ(C-H)_{ar}. Ponto de fusão: 230 °C . Rendimento: 81%

4.2.3 Síntese do Complexo Precursor [C₄H₈SAuCl]

O material de partida Cloreto de Tetrahidrotiofenooouro(I) foi sintetizado de acordo com métodos já descritos na literatura (Esquema 3).¹¹¹

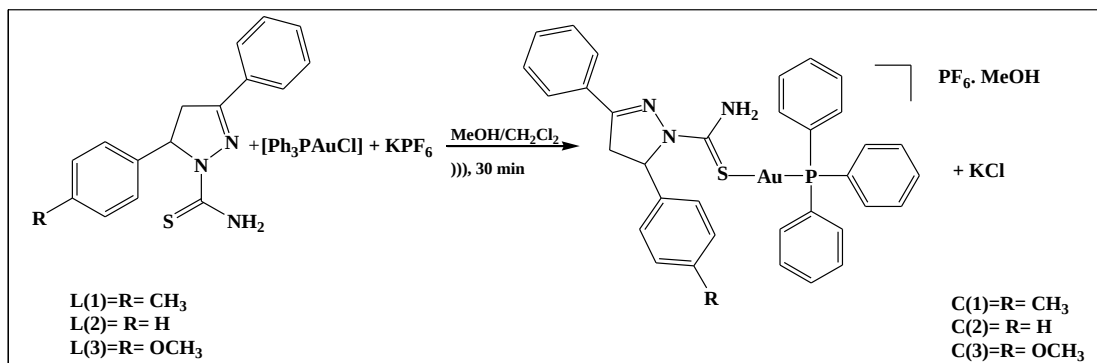


Esquema 3. Esquema reacional para obtenção de [C₄H₈SAuCl].

Partindo-se de 0,321 g (1,51 mmol) de ouro elementar obteve-se H₂AuCl₄ em solução, conforme o procedimento 4.2.2. Colocou-se a solução de H₂AuCl₄ em um banho de gelo e sob constante agitação, adicionando-se lentamente 0,27 mL (3,02 mmol) de tetrahidrotiofeno (THT). Deixou-se a mistura reagir por mais 2 horas. A solução com precipitado cinza claro foi filtrada, e o sólido obtido seco. IV (KBr, ν cm⁻¹): 2930 ν(C-H), 1385 ν(C-S), 1264 δ(C-H) Ponto de fusão: 140 °C Rendimento: 87%

4.2.4 Síntese dos Complexos [(C₆H₅)₃PAuL]PF₆.MeOH

As sínteses dos complexos (1), (2) e (3) foram realizadas de acordo com o esquema reacional 4.



Esquema 4. Esquema reacional para obtenção de [(C₆H₅)₃PAu(L)]PF₆.MeOH

Em um béquer de 10 mL adicionou-se 0,0494 g (1mmol) do complexo precursor [(C₆H₅)₃PAuCl, 0,0184 g (1mmol) de hexafluorofosfato de potássio seguido de 1mmol

do respectivo ligante em uma mistura de 1:1 de metanol e diclorometano (6mL). Posteriormente a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). A solução foi filtrada e os monocristais incolores apropriados para difratometria de raios X foram obtidos por lenta evaporação do solvente. As propriedades e dados físicos dos complexos sintetizados encontram-se a seguir:

Complexo (1), análise elementar de CHN teórica para $C_{36}H_{36}AuON_3SP_2F_6$, MM: 931,64 g/mol: C: 46,40%, H: 3,89%, N: 4,51%. Experimental: C: 46,51%, H: 3,91%, N: 4,54%. IV (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3586-3190 $\nu(\text{N-H})$, 3058 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2836 $\nu(\text{C-H})$, 1532 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1591 $\nu(\text{C=N})$, 1396 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$, 841 $\nu(\text{P-F})$, 1102 $\nu(\text{C-P})$. RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): 2,31 (s, 3H, CH_3), 3,31 (dd 1Ha, $J = 18,0\text{ Hz}$, 3,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, Hb, $J = 18,0\text{ Hz}$; 11,0 Hz), 5,75 (dd 1Hx, $J = 11,0\text{ Hz}$; 3,5 Hz), 7,55-7,44 (m, 18H, Ar), 7,82-7,79 (m, 2H, Ar), 7,76 (bs, 1H, NH), 7,26-7,07 (m, 5H, Ar + NH); ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 169,3 (C(s)NH₂); 161,3 (C3); 137,7 (d, JC-P = 96,8 Hz); 134,2 (d, JC-P = 12,9 Hz), 125,4-138,4 (C, Ar); 130,0 (d, JC-P = 13,9 Hz); 64,4(C5); 44,4 (C4); 21,3 (C, CH₃). Ponto de fusão: 140 °C. Rendimento em cristal: 64,5%.

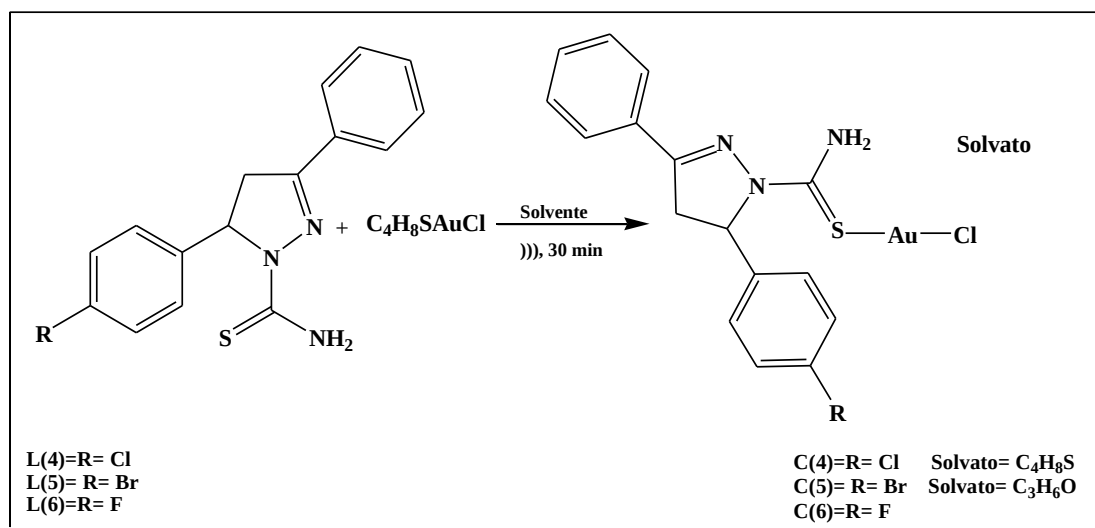
Complexo (2), análise elementar de CHN teórica para $C_{35}H_{34}AuON_3SP_2F_6$, MM: 917,62 g/mol: C: 45,80%, H: 3,73%, N: 4,58%. Experimental: C: 46,01%, H: 3,75%, N: 4,60%. IV (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3580-3414 $\nu(\text{N-H})$, 3055 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2836 $\nu(\text{C-H})$, 1531 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1593 $\nu(\text{C=N})$, 1396 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$, 837 $\nu(\text{P-F})$, 1103 $\nu(\text{C-P})$. RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 3,31 (dd, 1Ha $J = 18,1$; 3,4 Hz), 4,02 (dd, 1Hb $J = 18,2$; 11,0 Hz), 5,77 (dd, 1Hx $J = 11,0$; 3,6 Hz), 7,80-7,78 (m, 2H, Ar), 7,74 (bs, 1H, NH), 7,58-7,41 (m, 18H, Ar), 7,35-7,26 (m, 3H, Ar), 7,18-7,16 (m, 2H, Ar), 7,04 (bs, 1H, NH). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 169,3 (C(S)NH₂), 161,4 (C3), 125,6-140,0 (C, Ar), 64,7 (C-5), 44,4 (C4). Ponto de fusão: 145 °C. Rendimento em cristal: 62,63%.

Complexo (3), análise elementar de CHN teórica para $C_{36}H_{36}AuO_2N_3SP_2F_6$, MM: 947,70 g/mol: C: 45,71%, H: 3,87%, N: 4,54%. Experimental: C: 45,71%, H: 3,87%, N: 4,54%. IV (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3580-3414 $\nu(\text{N-H})$, 3061 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2843 $\nu(\text{C-H})$, 1533 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1593 $\nu(\text{C=N})$, 1397 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$, 841 $\nu(\text{P-F})$, 1103 $\nu(\text{C-P})$. RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,28 (dd, 1Ha $J = 18,2$; 3,6 Hz), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,97 (dd, 1Hb $J = 18,2$; 11,0 Hz), 5,71 (dd, 1Hx $J = 11,0$; 3,6 Hz), 7,80-7,77 (m, 2H, Ar), 7,71 (bs, 1H, NH), 7,56-7,40 (m, 18H, Ar), 7,10-7,08 (m, 2H, Ar), 6,98 (bs, 1H, NH), 6,84-6,81 (m, 2H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)

169,1 (C(S)NH₂), 161.6 (C3), 114,7-134,1 (C, Ar), 64,3 (C5), 55,4 (C-OCH₃), 44,4 (C4). Ponto de fusão: 135 °C. Rendimento: 58,51%.

4.2.5 Síntese dos Complexos [(L)AuCl]

A rota de síntese utilizada para obtenção dos complexos **(4)**, **(5)** e **(6)** foi de acordo com o esquema reacional 5.



Esquema 5. Esquema reacional para obtenção de [(L)AuCl].

Os complexos foram preparados adicionando-se 0,0321 g (1mmol) do complexo precursor [C₄H₈SAuCl] em um béquer de 10 mL, juntamente com 1 mmol de seu respectivo ligante e 6 mL de solvente. Para obtenção dos complexos **(4)** e **(5)**, o solvente utilizado foi acetona, e, para se obter o **complexo (6)** uma mistura metanol e diclorometano na proporção 1:1 foi utilizada. A seguir a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). A solução foi filtrada e os monocristais apropriados para difratometria de raios X foram obtidos por lenta evaporação do solvente. As propriedades e dados físicos dos complexos sintetizados encontram-se a seguir:

Complexo (4), análise elementar de CHN teórica para 2(C₁₆H₁₄AuN₃SCl₂).C₄H₈S , MM: 1184,62 g/mol: C: 36,5%, H: 3,06%, N: 7,09%. Experimental: C: 36,3%, H: 3,03%, N: 7,1%. IV (KBr, ν cm⁻¹): 3377-3164 ν (N-H), 3045 ν (C-H)_{ar}, 2928 ν (C-H), 1695 ν (C=O), 1488 ν (C=C)_{ar}, 1590 ν (C=N), 1393 ν (C=S), 990-750 δ (C-H), 561 ν (C-Cl). RMN ¹H(300 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 3,38-3,32 (m, 1H), 4,08 (dd, 1Hb *J* = 18,4; 11,2 Hz), 5,91 (dd, Hx *J* = 11,0; 3,5 Hz), 8,93 (bs, 1H, NH), 8,78 (bs, 1H, NH), 7,97-

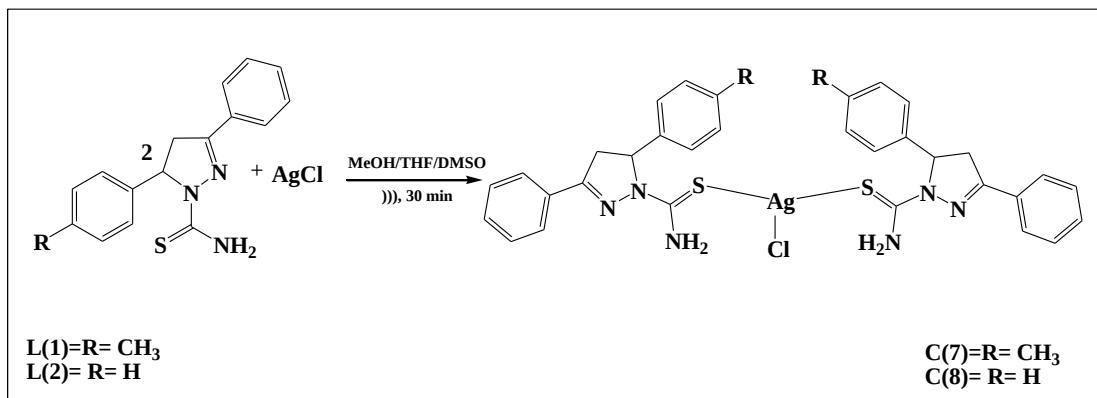
7,94 (m, 2H, Ar), 7,75-7,42 (m, 5H, Ar), 7,22-7,20 (m, 2H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,6 (C(S)NH $_2$), 160,0 (C3), 127,0-132,4 (C, Ar), 63,3 (C5), 43,5 (C4), 31,2 (THT), 30,7 (THT). Ponto de fusão: 148 $^\circ\text{C}$. Rendimento em cristal: 32,37%.

Complexo (5), análise elementar de CHN teórica para $2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{AuClBr}) \cdot \text{CH}_3\text{COCH}_3$. MM: 1243,05 g/mol: C: 33,8%, H: 2,76%, N: 6,75%. Experimental: C: 33,67%, H: 2,71%, N: 6,79%. IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3370-3163 $\nu(\text{N-H})$, 3049 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2931 $\nu(\text{C-H})$, 1525 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1590 $\nu(\text{C=N})$, 1391 $\nu(\text{C=S})$, 1694 $\nu(\text{C=O})$, 760 $\nu(\text{C-Br})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,40-3,32 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H $a J = 18,4$; 11,2 Hz), 5,89 (dd, 1H $x J = 11,1$, 3,5 Hz), 8,97 (bs, 1H, NH), 8,81 (bs, 1H, NH), 7,97-7,94 (m, 2H, Ar), 7,59-7,46 (m, 5H, Ar), 7,16-7,13 (m, 2H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,5 (C(S)NH $_2$), 160,1 (C3), 121,0-140,5 (C, Ar), 63,4 (C5), 43,5 (C4). Ponto de fusão: 150 $^\circ\text{C}$. Rendimento em cristal: 53%.

Complexo (6), análise elementar de CHN teórica para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{AuClFN}_3\text{S}$, MM: 531,58 g/mol: C: 36,14%, H: 2,63%, N: 7,9%. Experimental: C: 36,10%, H: 2,67%, N: 7,93%. IV (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3400-3284 $\nu(\text{N-H})$, 3049 $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, 2923 $\nu(\text{C-H})$, 1511 $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$, 1584 $\nu(\text{C=N})$, 1388 $\nu(\text{C=S})$, 990-750 $\delta(\text{C-H})$, 545 $\nu(\text{C-F})$. RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 3,37-3,28 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H $b J = 18,4$; 11,1 Hz), 5,90 (dd, 1H $x J = 11,0$; 3,5 Hz), 8,92 (bs, 1H, NH), 8,78 (bs, 1H, NH), 7,98-7,95 (m, 2H, Ar), 7,55-7,47 (m, 3H, Ar), 7,23-7,17 (m, 4H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,6 (C(S)NH $_2$), 160,0 (C3), 127,9-137,4 (C, Ar) 127,70 (d, JC-F = 8,4 Hz), 115,84 (d, JC-F = 21,8 Hz), 63,3 (C5), 43,6 (C4). Ponto de fusão: 215 $^\circ\text{C}$. Rendimento: 44,2%.

4.2.6 Síntese dos Complexos [(L)₂AgCl]

Os complexos **(7)** e **(8)** foram sintetizados de acordo com a rota sintética representada no Esquema reacional 6.



Esquema 6. Esquema reacional para obtenção de [(L)₂AgCl].

Os complexos **(7)** e **(8)** foram obtidos através da reação direta entre o sal de prata e os respectivos ligantes. O AgCl foi preparado separadamente através de uma reação de dupla troca entre os sais NaCl e AgNO₃. Em um tubo reacional âmbar, adicionou-se 2 mmol do ligante, sendo **L(1)** para a formação do **complexo (7)** e **L(2)** para obtenção do **complexo (8)**. Adicionou-se 8 mL de uma mistura de solventes THF/MeOH/DMSO na proporção 1:1:2 seguido da adição de 1 mmol de cloreto de prata (com 30% em excesso). A seguir a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). A solução foi filtrada e os monocristais apropriados para difratometria de raios X foram obtidos por lenta evaporação do solvente. As propriedades e dados físicos dos complexos sintetizados encontram-se a seguir:

Complexo (7), análise elementar de CHN teórica para C₃₄H₃₄N₆S₂AgCl, MM: 734,20 g/mol: C: 55,6%, H: 4,67%, N: 11,4%. Experimental: C: 55,7%, H: 4,72%, N: 11,5%. IV (KBr, ν cm⁻¹): 3425-3226 ν (N-H), 3066 ν (C-H)_{ar}, 1487 ν (C=C)_{ar}, 1593 ν (C=N), 1372 ν (C=S), 990-750 δ (C-H). RMN ¹H(300 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 2,24 (s, 6H, CH₃), 3,19 (dd, 1H_a J = 18,1; 3,4 Hz), 3,94 (dd, 1H_b J = 18,2; 11,2 Hz), 5,88 (dd, 1H_x J = 11,2; 3,3 Hz), 8,54 (bs, 2H, NH), 8,40 (bs, 2H, NH), 7,92-7,89 (m, 4H, Ar), 7,51-7,43 (m, 6H, Ar), 7,13-7,10 (m, 4H, Ar), 7,04-7,01 (m, 4H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) δ 173,4 (C(S)NH₂), 157,3 (C3), 125,3-139,2 (C, Ar), 63,0 (C5), 43,0 (C4), 20,6 (C-CH₃). Ponto de fusão: 230⁰C. Rendimento em cristal: 56,16%.

Complexo (8), análise elementar de CHN teórica para $C_{32}H_{30}N_6S_2AgCl$, MM: 706,14 g/mol: C: 54,42%, H: 4,29%, N: 11,9%. Experimental: C: 54,53%, H: 4,34%, N: 11,92%. IV (KBr, ν cm^{-1}): 3427-3241 $\nu(N-H)$, 3087 $\nu(C-H)_{ar}$, 2912 $\nu(C-H)$, 1491 $\nu(C=C)_{ar}$, 1592 $\nu(C=N)$, 1370 $\nu(C=S)$, 990-750 $\delta(C-H)$. RMN 1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 3,22 (dd, 1Ha $J = 18,1; 3,4$ Hz), 3,98 (dd, 1 Hb $J = 18,2; 11,3$ Hz), 5,92 (dd, Hx $J = 11,2, 3,3$ Hz), 8,51 (bs, 2H, NH), 8,37 (bs, 2H, NH), 7,93-7,89 (m, 4H, Ar), 7,51-7,43 (m, 6H, Ar), 7,35-7,22 (m, 6H, Ar), 7,16-7,13 (m, 4H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 173,7 (C(S)NH $_2$), 157,2 (C3), 125,3-1311,1 (C, Ar), 63,2 (C5), 43,0 (C4). Ponto de fusão: 238 $^{\circ}C$. Rendimento em cristal: 53,14%.

CAPÍTULO V
RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 CONSIDERAÇÕES SINTÉTICAS

Os complexos catiônicos **(1)** $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L1})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$, **(2)** $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L2})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$ e **(3)** $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L3})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$ em que **L(1)**= (5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), **L(2)**= (3-(5-difenil-4),-1-tiocarbamoil-5diidro-1*H*-pirazol), **L(3)**= (5-(4-metoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol) foram obtidos através da reação de cloreto de trifenilfosfinaouro(I) com os respectivos ligantes na presença de KPF_6 (1:1:1) em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporção 1:1 sob radiação ultrassônica. O complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{AuCl}]$ apresenta baixa reatividade para reações de substituição do átomo de cloro, provavelmente devido à forte ligação Au-Cl (2,276 Å). Para superar essa tendência, se faz necessário a formação de um intermediário reativo $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+\text{PF}_6$. Dessa forma, a clivagem da ligação Au-Cl presente no precursor é promovida pela adição de KPF_6 seguido pela eliminação de KCl, formando um intermediário mais eletrofílico possibilitando a coordenação do ligante via átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I).¹¹¹ Os complexos não foram obtidos quando realizou-se as reações na ausência do hexafluorofosfato de potássio sob as mesmas condições. As análises elementares de CHN para os cátion complexos apresentam consonância entre os dados teóricos e experimentais para as fórmulas moleculares $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{AuON}_3\text{SP}_2\text{F}_6$ **(1)**, $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{AuON}_3\text{SP}_2\text{F}_6$ **(2)**, $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{AuO}_2\text{N}_3\text{SP}_2\text{F}_6$ **(3)** o que implica que os complexos foram obtidos com um grau de pureza adequado. Os complexos apresentaram pontos de fusão distintos dos ligantes livres e do complexo precursor sendo, 140 °C para **(1)**, 145 °C para **(2)** e 135 °C para **(3)**.

A formação dos complexos **(4)** $[(\text{L4})\text{AuCl}]$, **(5)** $[(\text{L5})\text{AuCl}]$, **(6)** $[(\text{L6})\text{AuCl}]$ em que **L(4)**= (5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), **L(5)**= (5-(4-fluorfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), **L(6)**= (5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol) se deu pela reação direta do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$ com os respectivos ligantes em estequiometria 1:1, em meio de acetona para os complexos **(4)** e **(5)** e $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) para o complexo **(6)** sob radiação ultrassônica. O tetrahidrotiofeno é um dos ligantes mais lábeis comumente empregado na química do ouro¹¹¹, dessa forma, foi facilmente deslocado pelo ligante pirazolínico, que coordenou-se ao centro metálico através do átomo de enxofre. Os dados experimentais das análises elementares de CHN estão em concordância com os teóricos, o que implica que os complexos foram obtidos com um grau de pureza adequado e condizem com as fórmulas moleculares $2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{AuN}_3\text{SCl}_2) \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{S}$ **(4)**,

$2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{AuClBr})$. CH_3COCH_3 (**5**) e $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{AuClFN}_3\text{S}$ (**6**), em que todos os complexos são neutros. O **complexo (6)** possui um ponto de fusão em 215°C , este valor é significativamente maior do que o apresentado pelos complexos (**4**) e (**5**), que fundem respectivamente em 148 e 150°C . As interações intermoleculares de hidrogênio podem estar relacionadas com este fenômeno físico.

A coordenação do íon Ag^+ pelo ligante pirazolínico foi alcançada através da reação de um equivalente do sal de prata (I) (AgCl) com dois equivalentes do ligante em MeOH/THF/DMSO (1:1:2). A formação do **complexo (7)** $[\text{L}(1)_2\text{AgCl}]$ e (**8**) $[\text{L}(2)_2\text{AgCl}]$, sendo **L(1)**= (5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol) e **L(2)**= (3-(5-difenil-4),-1-tiocarbamoil-5diidro-1*H*-pirazol) se deu pela coordenação via átomo de enxofre do respectivo ligante ao centro metálico de Ag^I . Os complexos apresentaram pontos de fusão de 230°C para o **complexo (7)** e 238°C para o **complexo (8)** diferindo do ponto de fusão dos ligantes livres. As análises elementares foram correspondentes para as fórmulas moleculares $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2\text{AgCl}$ e $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_2\text{AgCl}$.

Os novos complexos de ouro (I) e prata (I) com ligantes tiocarbamoil pirazolínicos, são formados através da coordenação dos respectivos ligantes ao íon metálico de maneira monodentada pelo átomo de enxofre; essa coordenação $\text{Au}^I\text{-S}$ e $\text{Ag}^I\text{-S}$ já era esperada, devido a maior afinidade dos íons metálicos pelo átomo de enxofre uma base mais macia do que o nitrogênio.

Assim como os ligantes, todos os complexos foram sintetizados utilizando-se sonda ultrassônica. Os compostos também são formados utilizando-se a metodologia convencional por refluxo, que foi confirmado por análise dos compostos por ponto de fusão e infravermelho, porém, a síntese por ultrassom demonstrou-se mais eficiente pelo curto tempo reacional necessário para obtenção dos compostos e minimização do volume de solventes utilizados, sendo esta, considerada uma ferramenta importante para a química verde em termos de redução de resíduos e conservação de energia.

Para melhor exploração dos resultados, as caracterizações estruturais e espectroscópicas dos complexos serão apresentadas em três classes de compostos: $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L})]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$, $[(\text{L})\text{AuCl}]$ e $[(\text{L})_2\text{AgCl}]$. Posteriormente, serão apresentados os resultados das análises biológicas em conjunto para todos os complexos e ligantes.

5.2 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L})]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$

5.2.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos (1), (2) e (3)

Os complexos (1), (2) e (3) apresentaram-se na forma de monocristais incolores e a análise das reflexões coletadas para todos os compostos sintetizados revela a ausência de extinções sistemáticas na classe integral (hkl) de reflexões, permitindo assim, deduzir uma cela unitária pertencente ao tipo de Bravais primitivo (P) para os três complexos.

As celas primitivas exibidas pelos compostos são pertencentes ao sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/n$ (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*)¹¹² sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes aos operadores de simetria (2_1 e n). Esses operadores de simetria envolvem os eixos de rotação e translação (2_1) e um plano de deslizamento (n) diagonal, bem como centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da cela. O grupo espacial $P2_1/n$ é centrossimétrico e apresenta um simetria de Laue $2/m$. As condições de reflexão observadas para a determinação deste grupo espacial estão representadas na Tabela 4.

Tabela 4. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/n$

Domínio da Condição	Reflexão	Condição observada	Interpretação
Integral	hkl	-	Tipo de Bravais P
Zonal	$h0l$	$h + l = 2n$	n
Serial	$h00$	$h = 2n$	2_1
Serial	$0k0$	$k = 2n$	2_1
Serial	$00l$	$l = 2n$	2_1

Para os complexos (1), (2) e (3) sua unidade assimétrica é constituída exatamente pela fórmula molecular, sendo a cela unitária formada por quatro moléculas. As estruturas possuem ainda, uma molécula de metanol como solvato de cristalização e um ânion hexafluorofosfato estabilizando o cátion complexo que foram omitidos das representações estruturais da unidade assimétrica para maior clareza. Visando a simplificação da discussão envolvendo as estruturas moleculares dos complexos preparados e porque as moléculas são correlacionadas por uma relação cristalográfica

isoestrutural (grupo espacial monoclinico ($P2_1/n$)), será discutido as principais características de ambas as moléculas em conjunto. A parte catiônica da unidade assimétrica dos complexos **1**, **2** e **3** estão representadas nas Figuras 30, 31 e 32 respectivamente.

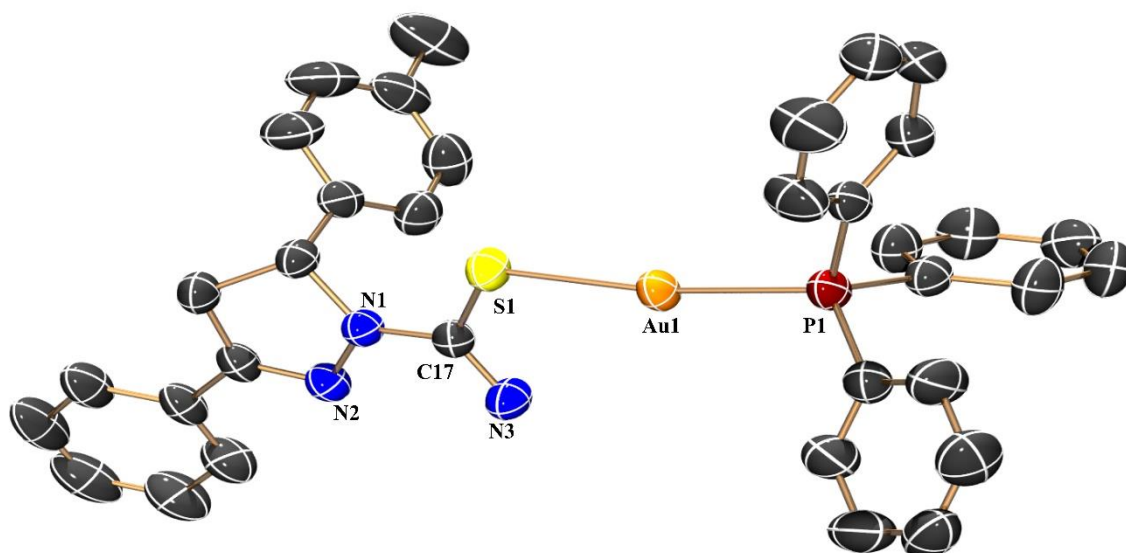


Figura 30. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do **complexo (1)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF_6^- foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

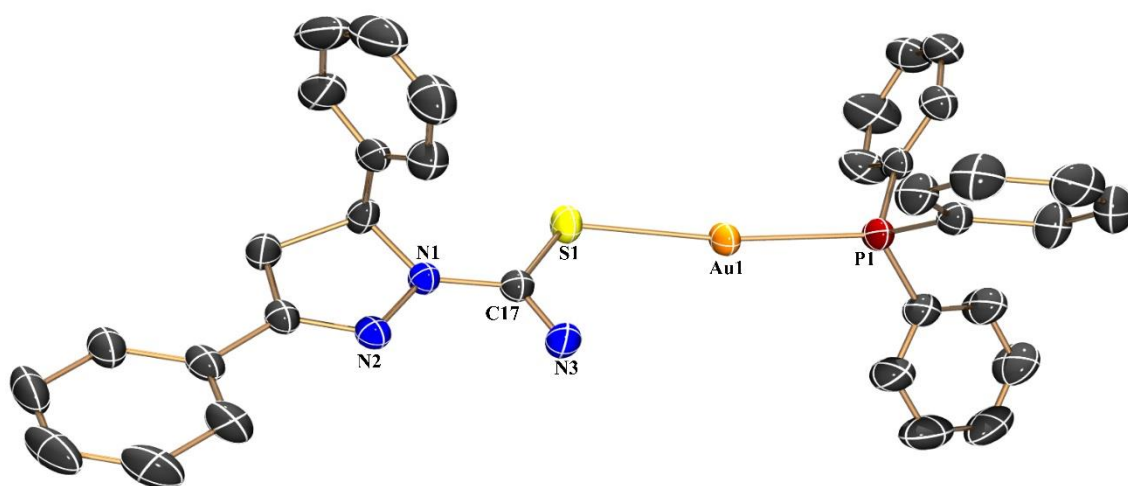


Figura 31. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do **complexo (2)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF_6^- foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

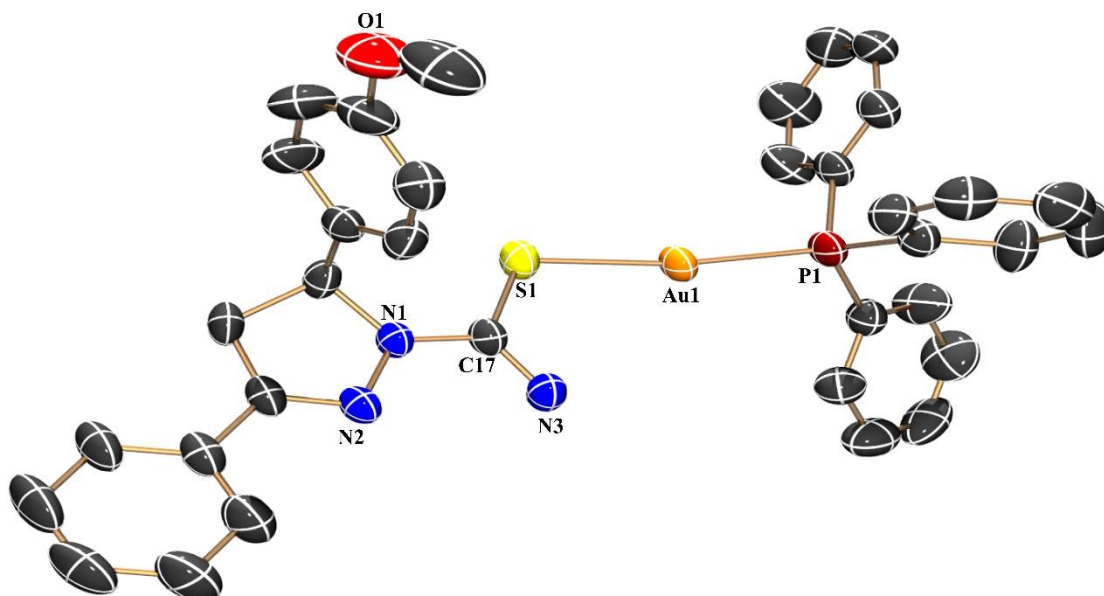


Figura 32. Projeção da parte catiônica da unidade assimétrica do **complexo (3)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF_6^- foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Os três compostos preparados se diferem pelos substituintes na posição *para* do anel aromático presente na estrutura do ligante. Ambas as moléculas podem ser descritas como complexos de ouro (I) do tipo $[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\cdot\text{PF}_6$ com uma molécula de metanol como solvato. A unidade catiônica contém o ligante pirazolínico coordenado de maneira monodentada através do átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I) que completa sua esfera de coordenação com um átomo de fósforo proveniente do ligante auxiliar trifenilfosfina. As análises dos ângulos de ligação P(1)-Au(1)-S(1) de $169,83(3)^\circ$ para **(1)**, $169,63(4)^\circ$ para **(2)** e $170,64(4)^\circ$ para **(3)** evidenciam uma geometria aproximadamente linear para os complexos preparados que estão de acordo com dados apresentados por compostos similares já descritos na literatura.^{50-52,113,114} As principais distâncias de ligações encontram-se listadas na Tabela 5, estando todas em consonância com a literatura.^{50-52, 113-116}

Tabela 5. Principais distâncias de ligações (Å)

	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3
P(1)-Au(1)	2,2729(8)	2,2680(9)	2,2600(12)
S(1)-Au(1)	2,3053(8)	2,3018(9)	2,2950(12)
C(17)-S(1)	1,724(3)	1,719(4)	1,721(4)
C(17)-(N1)	1,331(4)	1,329(4)	1,326(5)
C(17)-N(3)	1,3096(4)	1,314(5)	1,304(5)
N(1)-N(2)	1,410(3)	1,409(4)	1,406(4)

Para os complexos **(1)**, **(2)** e **(3)** a representação sistemática do conteúdo de cela unitária pode ser prevista pela análise das operações de simetria contidas no grupo espacial $P2_1/n$ contidos na rede monoclinica. Observa-se que ao comparar-se o pictograma com a projeção do conteúdo da cela unitária representada na Figura 33, é possível encontrar uma relação entre ambas. Verifica-se quatro unidades assimétricas na cela unitária e a presença dos elementos de simetria: plano de deslizamento (n) diagonal na direção cristalográfica [010], e o eixo de rotação-translação (2_1) na direção cristalográfica [010] e centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da cela. Devido a semelhança entre os três complexos será representado na Figura 33 somente a projeção cristalográfica da cela unitária do composto **(3)**.

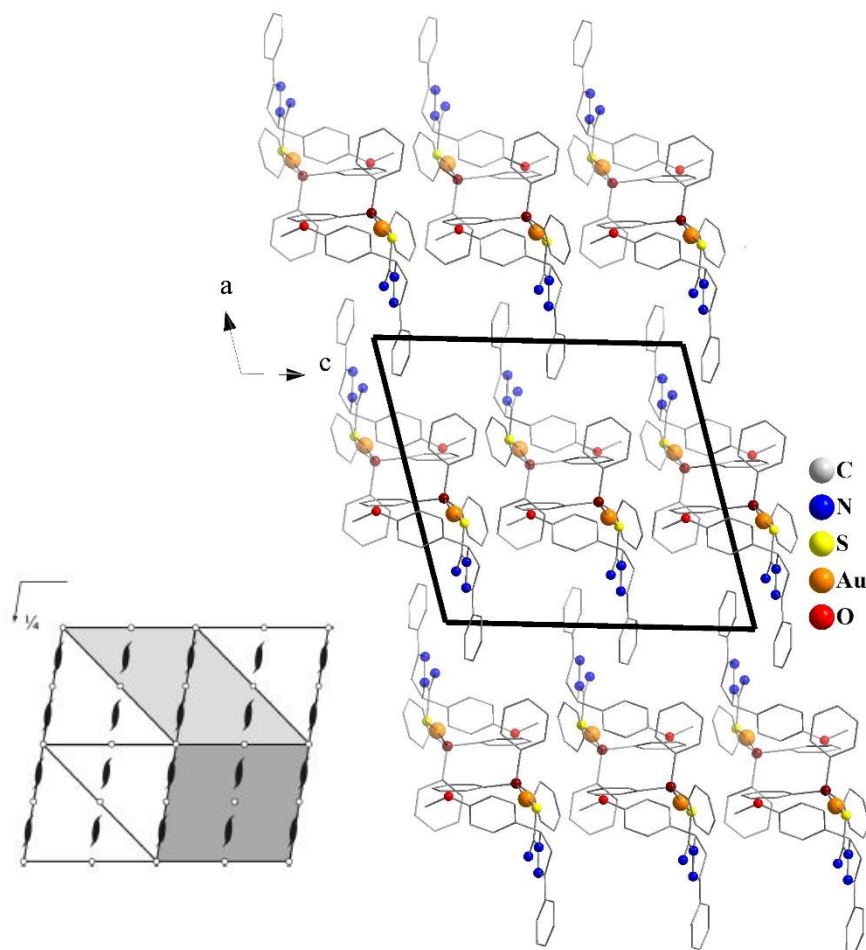


Figura 33. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial $P2_1/n$ representada pela coloração cinza clara (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do **complexo (3)** na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o ânion PF_6^- foram omitidos.

5.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Inicialmente serão discutidas as principais bandas para o complexo precursor $[Ph_3PAuCl]$ o qual foi utilizado como material de partida para a formação dos novos complexos, em seguida serão discutidas as bandas mais significativas para os ligantes **L(1)**, **L(2)** e **L(3)** e posteriormente para seus respectivos complexos.

O espectro de infravermelho do $[(C_6H_5)_3PAuCl]$ (Figura 34) é composto por bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares das ligações entre os átomos do grupamento trifenilfosfina.¹¹⁰

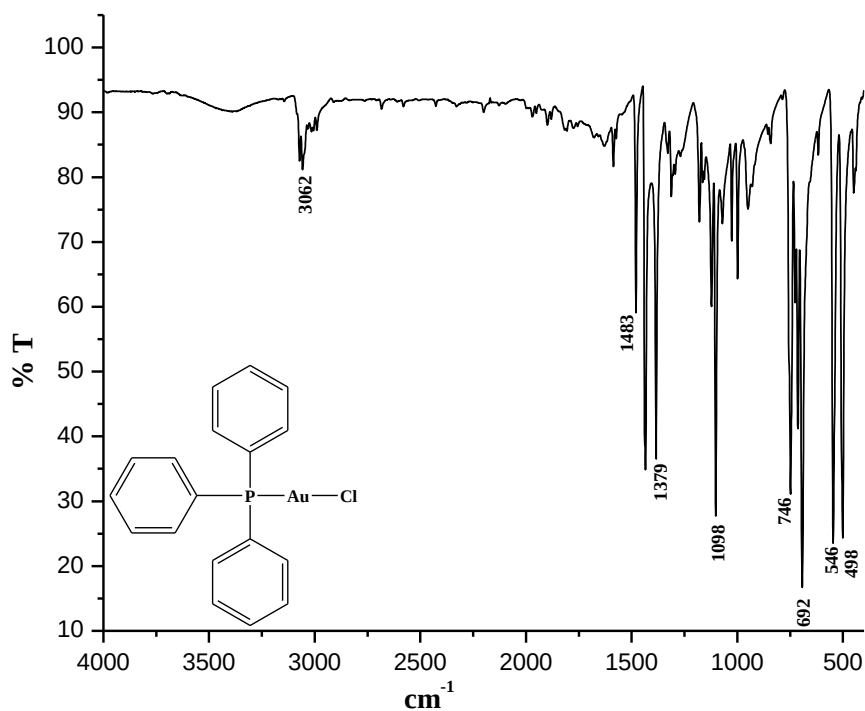


Figura 34. Espectro vibracional no Infravermelho para o complexo $[(C_6H_5)_3PAuCl]$.

Evidencia-se no espectro, a banda de absorção em 3062 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\nu(C-H)_{Ar}$ do anel aromático, nas regiões de $1480 - 1384\text{ cm}^{-1}$ encontram-se as bandas correspondentes aos estiramentos $\nu(C=C)_{Ar}$. Observa-se no espectro uma banda na região de 1098 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\nu(C-P)$ e em 746 cm^{-1} a banda correspondente a deformação angular $\delta(C-H)_{Ar}$. Nas Figuras 35, 36 e 37 encontram-se os espectros no infravermelho dos ligantes **L(1)**, **L(2)** e **L(3)**.

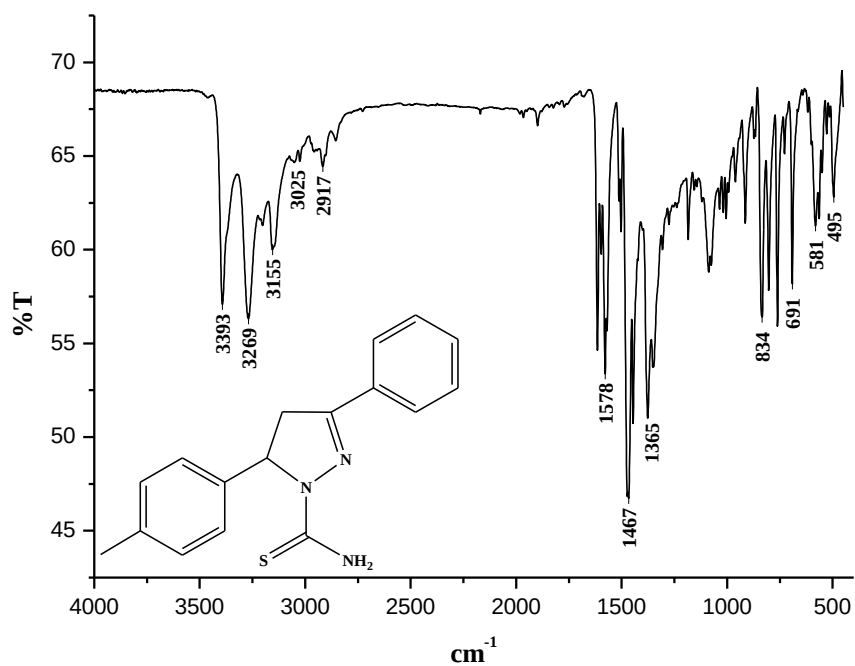


Figura 35. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (1).

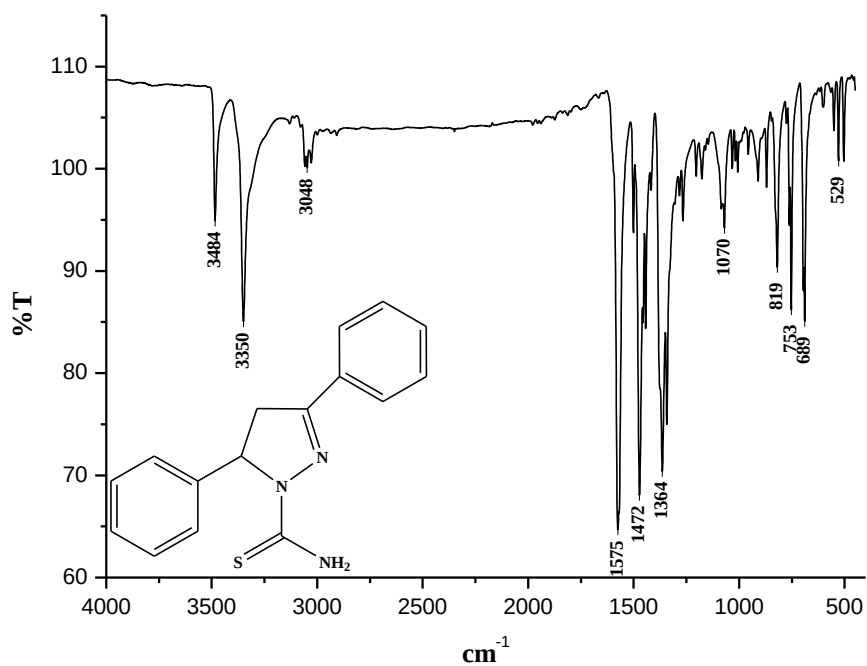


Figura 36. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (2).

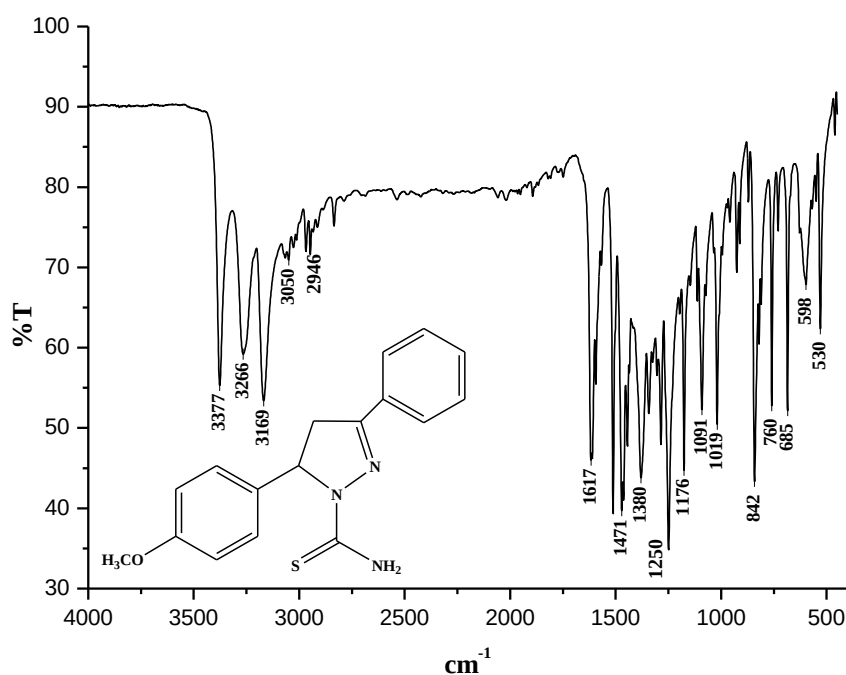


Figura 37. Espectro vibracional no Infravermelho para o Ligante (3).

Nos espectros de absorção no infravermelho dos ligantes **L(1)**, **L(2)** e **L(3)**, observa-se bandas finas e intensas na região de 3400- 3155 cm^{-1} correspondentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$. A banda de pouca intensidade na região 3050-3025 cm^{-1} é atribuída ao estiramento $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, já o estiramento $\nu(\text{C-H})$ não aromático correspondente ao carbono sp^3 do anel pirazolínico encontra-se entre 2946-2917 cm^{-1} . Bandas de forte intensidade na região de 1600-1578 cm^{-1} , 1472-1467 cm^{-1} , 1380-1365 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=C})$, $\nu(\text{C=S})$ respectivamente.¹⁰⁹ Apresenta-se nas Figuras 38, 39 e 40 o espectro vibracional na região do infravermelho para os complexos **(1)**, **(2)** e **(3)**.

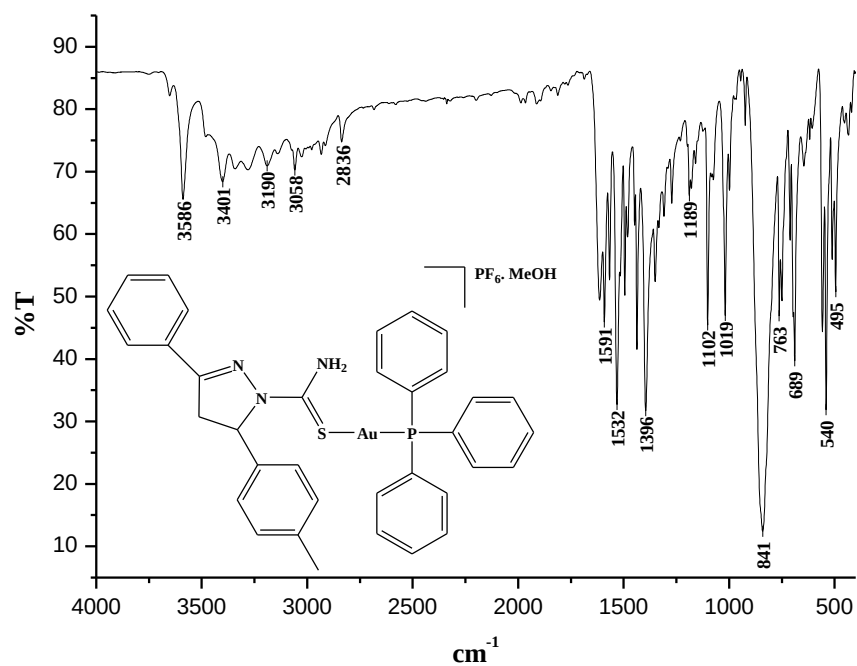


Figura 38. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (1)**.

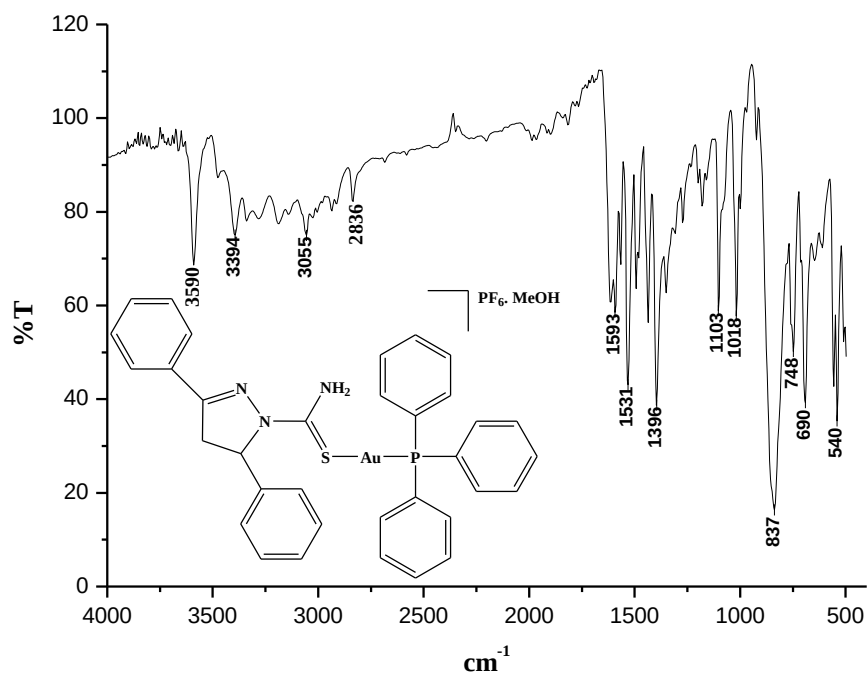


Figura 39. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (2)**.

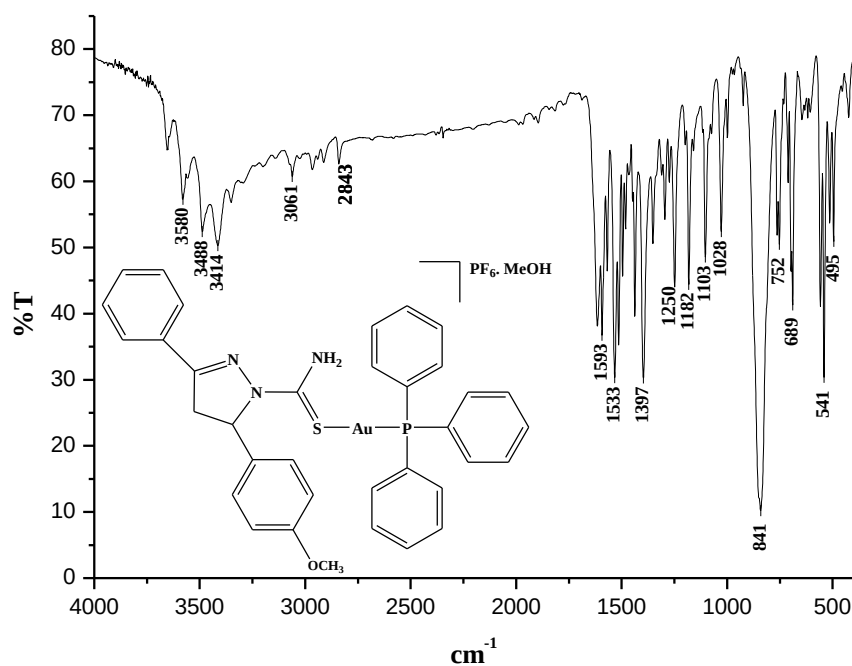


Figura 40. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (3)**.

Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, reúne-se na Tabela 6 as principais bandas e atribuições para os grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos sintetizados.

Tabela 6. Principais bandas e respectivas atribuições para o complexo $[(C_6H_5)_3PAuCl]$, os ligantes **L(1)**, **L(2)** e **L(3)** e os complexos sintetizados **(1)**, **(2)** e **(3)**.

Vibrações Características	Frequências (cm^{-1})						
	$[Ph_3PAuCl]$	L(1)	L(2)	L(3)	Complexo (1)	Complexo (2)	Complexo (3)
$\nu(N-H)$	----	3393- 3155	3484- 3350	3337- 3169	3586- 3190	3580- 3414	3580- 3414
$\nu(C-H)_{Ar}$	3062	3025	3048	3050	3058	3055	3061
$\nu(C-H)$	-----	2917	N.A	2956	2836	2836	2843
$\nu(C=C)_{Ar}$	1480-1384	1467	1472	1471	1532	1531	1533
$\nu(C=N)$	-----	1578	1575	1617	1591	1593	1593
$\nu(C=S)$	-----	1365	1364	1380	1396	1396	1397
$\delta(C-H)$	990- 750	990- 750	990- 750	990- 750	990- 760	990- 760	990- 760
$\nu(P-F)$	-----	-----	-----	-----	841	837	841
$\nu(C-P)$	1098	-----	-----	-----	1102	1103	1103
$\delta(C-H)_{Ar}$	748	691	689	685	689	690	689
$\nu(C-O-CH_3)$	-----	-----	-----	1250	-----	-----	1250
$\nu(O-H)$	-----	-----	-----	-----	3586	3590	3580

N.A: não atribuído

Os dados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho obtidos para os complexos exibem basicamente as mesmas bandas dos respectivos ligantes. Os complexos apresentam uma banda forte na região de 841 cm^{-1} para **(1)** e **(3)**, 837 cm^{-1} para **(2)** que são atribuídas ao estiramento $\nu(P-F)$, dado este que corrobora com a difratometria de raios X que evidenciou a obtenção de cátion complexos do tipo $[Ph_3PAuL]PF_6$. O estiramento $\nu(C-P)$ na região de 1102 cm^{-1} para **(1)** e 1103 cm^{-1} para **(2)** e **(3)** evidenciam a presença do grupamento trifenilfosfina na estrutura dos complexos. O estiramento O-H do solvato metanol pode ser observado como uma banda fina na região de $3590-3580\text{ cm}^{-1}$. A presença de uma banda fina pode estar relacionada com interações intermoleculares de hidrogênio que podem diminuir os graus de liberdade da vibração O-H (em anexo a estrutura cristalina que evidencia essa interação para o **complexo (2)**). O estiramento $\nu(C=S)$ que aparece na região de $1380-1365\text{ cm}^{-1}$

nos ligantes livres apresenta um deslocamento nos espectros dos complexos para maiores números de onda, que pode estar relacionado com a coordenação do átomo de S ao centro metálico de ouro (I). Esse comportamento não era esperado, geralmente após a formação do complexo a banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ desloca para menores números de onda devido ao aumento do comprimento da ligação carbono/enxofre (pós-metalização) e conseqüentemente o enfraquecimento do caráter da dupla ligação como reportado em alguns trabalhos da literatura.^{50-54,59,100,114,117} Acredita-se que o deslocamento para maior energia da banda $\text{C}=\text{S}$ pode estar relacionado com o aumento da polaridade desta ligação. Para tentarmos compreender o fenômeno descrito, relaciona-se os dados de espectroscopia de infravermelho com os dados obtidos por ressonância magnética nuclear de ^{13}C e difratometria de raios X exibidos na Tabela 7. Os dados cristalográficos do ligante **(2)** estão disponíveis em anexo.

Tabela 7. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.

	L(1)	L(2)	L(3)	C(1)	C(2)	C(3)
$\nu(\text{C}=\text{S}) \text{ cm}^{-1}$	1365	1364	1371	1396	1396	1397
$\delta ^{13}\text{C} \text{ ppm (C=S)}$	176,7	176,00	175,9	169,3	169,3	169,1
Distância de ligação $\text{C}=\text{S} (\text{\AA})$	-----	1,67	-----	1,72	1,71	1,71

Verifica-se um pequeno aumento na distância de ligação $\text{C}=\text{S}$ para o complexo **(1)** quando comparado ao ligante **(1)**. Os ligantes **(2)** e **(3)** ainda não tiveram suas estruturas elucidadas por difratometria de raios X, porém acredita-se que um comportamento semelhante seria demonstrado entre os ligantes e seus respectivos complexos. Para todos os complexos na espectroscopia de infravermelho verifica-se o deslocamento para maior energia da na vibração molecular da banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ quando comparados aos ligantes livres. Os dados de RMN ^{13}C para os complexos quando comparados com seus respectivos ligantes, demonstram um menor deslocamento químico do sinal correspondente ao átomo de carbono da tiocarbonila ($\text{C}=\text{S}$), indicando uma maior blindagem deste átomo. Acredita-se que este comportamento pode estar relacionado com a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I) que pode estar ocasionando um aumento da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono da dupla ligação ($\text{C}=\text{S}$) o que poderia proporcionar um aumento na polaridade desta ligação, podendo justificar assim o aumento da frequência de vibracional observada nos espectros de IR dos complexos. Como a absorção no infravermelho é fortemente

dependente da polaridade das ligações, sugere-se que o deslocamento da banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{S})$ para região de maior energia no espectro dos complexos está relacionado com a maior polaridade apresentada por esta ligação após a metalação do ligante. Para fundamentar a hipótese proposta, realizou-se também cálculos computacionais via TD-DFT que demonstraram que as vibrações referentes ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ ocorrem em maiores frequências no espectro teórico do complexo de ouro investigado quando comparado ao seu respectivo ligante, como apresentado em anexo 4.

5.2.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível

5.2.3.1 Estudo em Solução

As investigações do comportamento espectroscópico do complexo precursor, complexos **(1)**, **(2)** e **(3)** com seus respectivos ligantes foram realizadas em solução de diclorometano com concentração de 1×10^{-5} mol/L. Apresenta-se na Figura 41 o espectro de absorção molecular do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$.

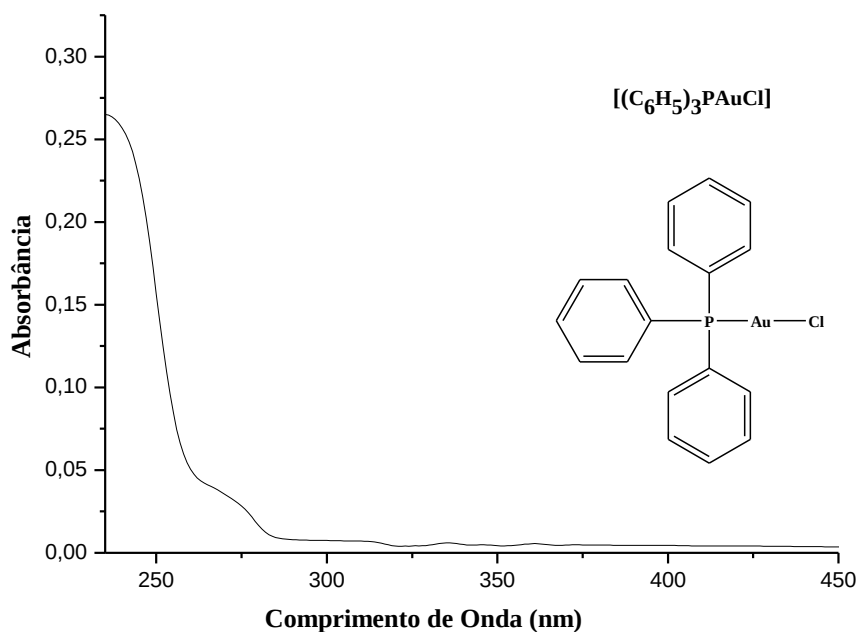


Figura 41. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$.

Analisando-se o espectro eletrônico de absorção do complexo precursor observa-se um ombro com máximo de absorção em 236 nm, região de maior energia do espectro do composto, que pode ser atribuído às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos presentes no grupamento trifenilfosfina. Os espectros eletrônicos

de absorção dos complexos **(1)**, **(2)** e **(3)** são apresentados nas Figuras 42, 43 e 44 sobrepostos aos espectros dos respectivos ligantes.

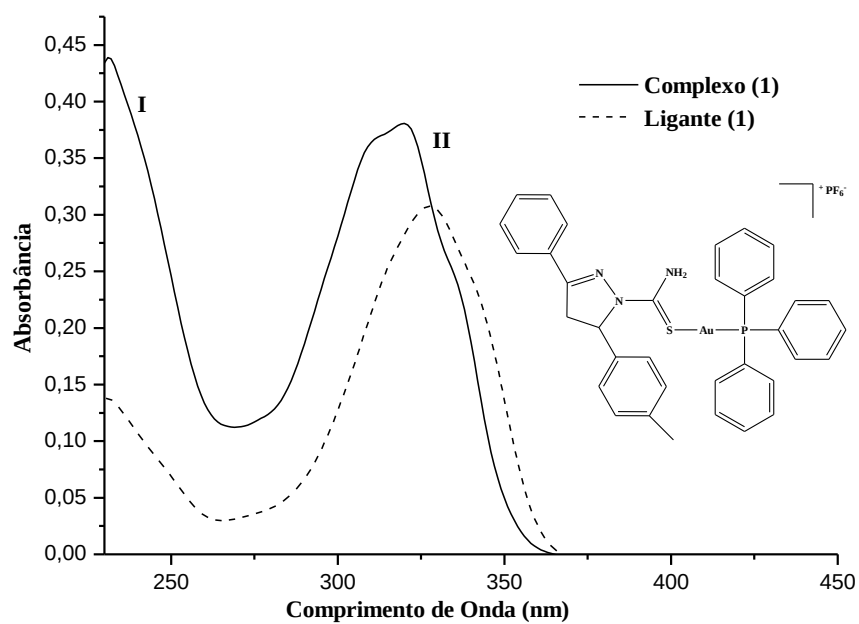


Figura 42. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (1)** e seu respectivo ligante.

II

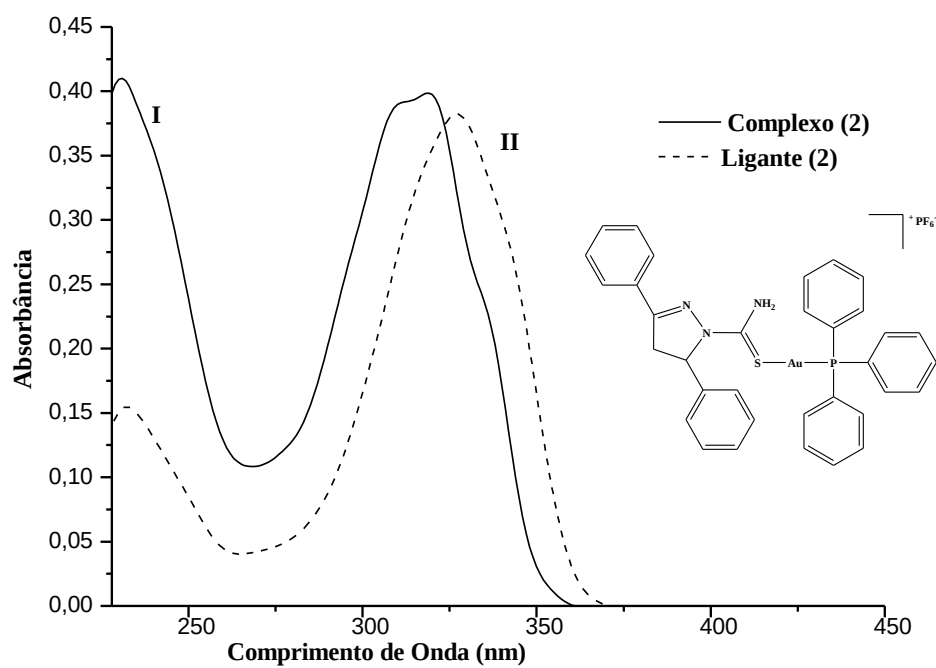


Figura 43. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (2)** e seu respectivo ligante.

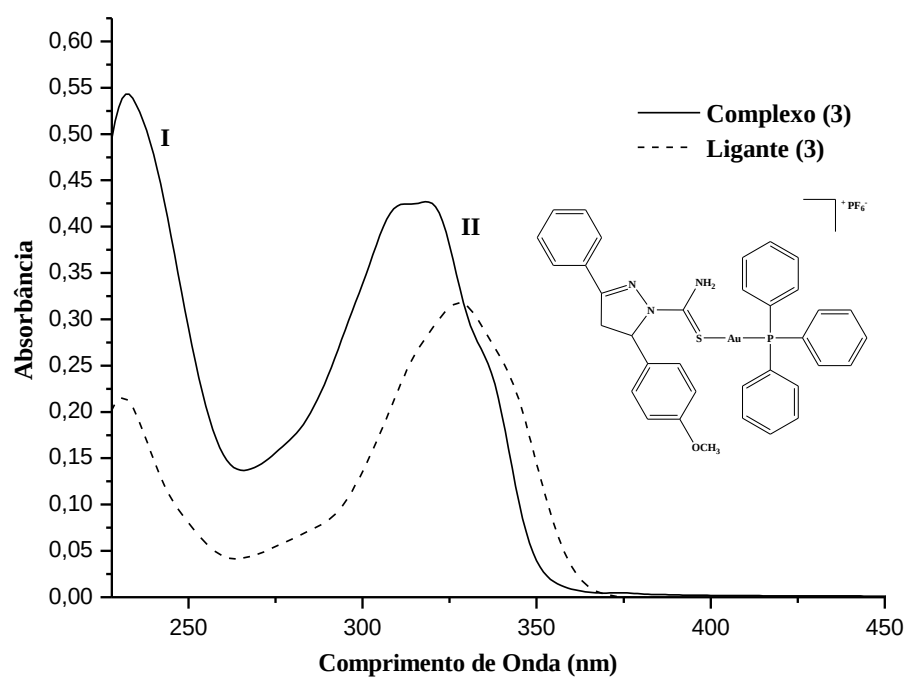


Figura 44. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (3)** e seu respectivo ligante.

O estudo de absorção molecular na região do UV-Vis realizado para os ligantes livres e seus respectivos complexos demonstram uma similaridade nos espectros de absorção, ambos exibem um ombro de absorção (banda I) na região de maior energia e uma banda de absorção em maiores comprimentos de onda (banda II). As bandas de absorção dos ligantes livres são atribuídas a transições eletrônicas do tipo intraligantes (IL), sendo a banda (I) correspondente às transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos, enquanto a banda (II) está associada a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas ao grupamento tiocarbamoil ($N-C=S$). Após a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I), um deslocamento hipsocrômico é observado para banda (II), bem como, um efeito hipercrômico para ambas as bandas de absorção. Atribui-se a absorção da banda (II) a transições eletrônicas do tipo LMCT ($(N-C=S) \pi^* \rightarrow Au-P$) com contribuições de transições eletrônicas do tipo LLCT e IL. A banda de absorção (I) não sofreu deslocamento com a formação dos complexos, sugerindo que os grupamentos relacionados as transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$, não estão diretamente envolvidos com a coordenação ao centro metálico.

Apresenta-se na Tabela 8 as regiões das bandas de absorções dos compostos sintetizados com as possíveis transições eletrônicas envolvidas no processo fotofísico.

Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.

	I (nm)	II (nm)	Transição Eletrônica
[Ph ₃ PAuCl]	236	-----	$\pi \rightarrow \pi^*$
L (1)	232	328	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (1)	232	320	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow Au-P$ + LLCT+IL (II)
L (2)	232	327	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (2)	231	319	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow Au-P$ + LLCT+IL (II)
L (3)	231	328	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (3)	232	318	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow Au-P$ + LLCT+IL (II)

Utilizou-se como ferramenta para elucidação da natureza das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção cálculos TD-DFT (teoria do funcional da densidade dependente do tempo). Os cálculos foram realizados para o ligante (2) e o complexo (3), uma vez que os complexos preparados são isoestruturais, assim como os ligantes. Acredita-se que os dados obtidos seriam semelhantes para todos os ligantes livres, assim como, seriam similares os dados obtidos para todos os complexos. A

Figura 45 apresenta as energias de absorção e as composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no ligante (**2**), bem como, a Tabela 9 traz as atribuições e contribuições das principais transições eletrônicas.

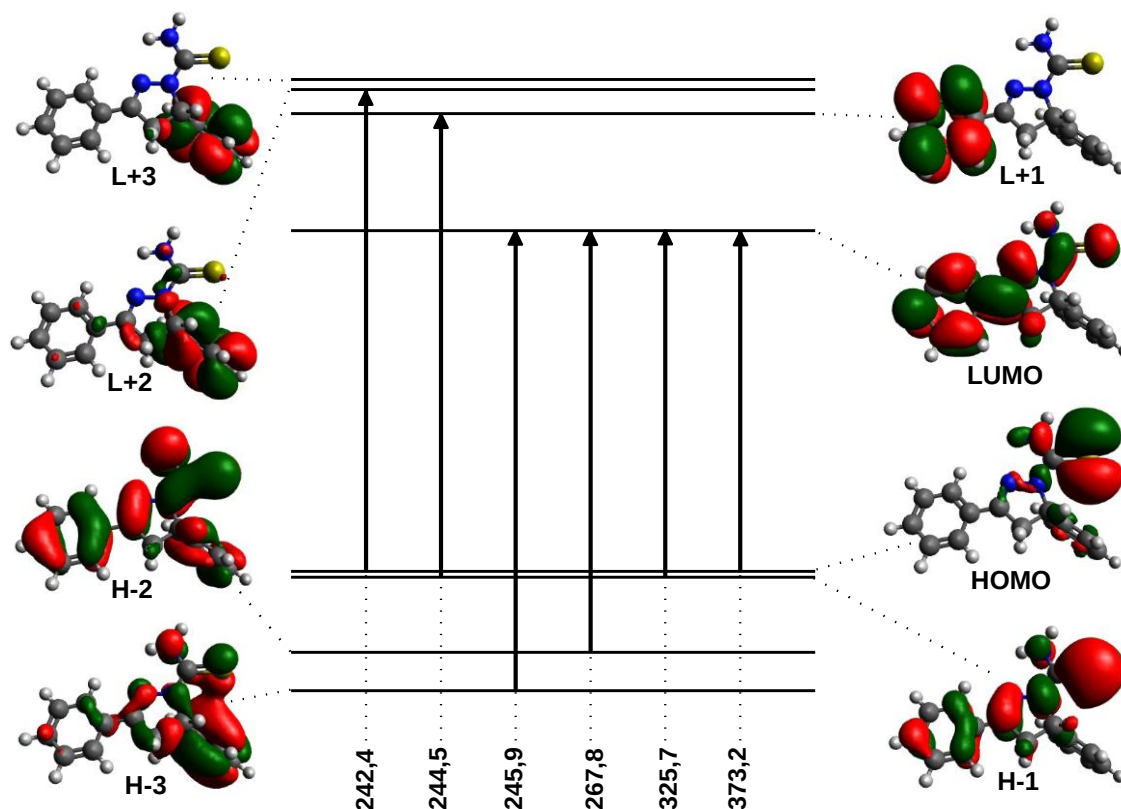


Figura 45. Orbitais de Fronteira para o Ligante (**2**) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

Tabela 9. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.

Estado	λ (nm)	f	Contribuição	Descrição
S1	373,2	0,0002	H $\rightarrow$ L (96%)	IL
S2	325,7	0,3462	H-1 $\rightarrow$ L (97%)	IL
S3	267,8	0,2793	H-2 $\rightarrow$ L (94%)	IL
S4	245,9	0,0237	H-3 $\rightarrow$ L (89%)	IL
S5	244,5	0,0019	H-1 $\rightarrow$ L+1 (65%); H-5 $\rightarrow$ L (21%)	IL
S6	242,4	0,0067	H $\rightarrow$ L+2 (34%); H $\rightarrow$ L+4 (34%)	IL

H: HOMO; L: LUMO

Analisando-se os orbitais de fronteira e a tabela acima, verifica-se que a transição de maior força de oscilador é correspondente as transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ em 325,7 nm

que é atribuída a transições entre os orbitais moleculares HOMO-1→LUMO. Também corresponde a transições do tipo $n\rightarrow\pi^*$ as transições entre os orbitais moleculares HOMO→LUMO (373,2 nm), evidenciando um deslocamento da nuvem eletrônica dos estados HOMO e HOMO-1 para LUMO. As transições eletrônicas que ocorrem na região de maior energia entre 267,8 a 242,4 nm são atribuídas a transição entre os orbitais moleculares HOMO-2→LUMO, HOMO-3→LUMO, HOMO-1→LUMO+1, HOMO-5→LUMO, HOMO→LUMO+2 e HOMO→LUMO+4 respectivamente. Com base nas variações de densidades eletrônicas que ocorrem nas conjugações da molécula atribui-se as transições eletrônicas que ocorrem em menores comprimentos de onda a transições do tipo $\pi\rightarrow\pi^*$. Utilizou-se a TD-DFT para a determinação do espectro de absorção teórico para o ligante **(2)** que está apresentado na Figura 46 juntamente com o espectro de absorção experimental.

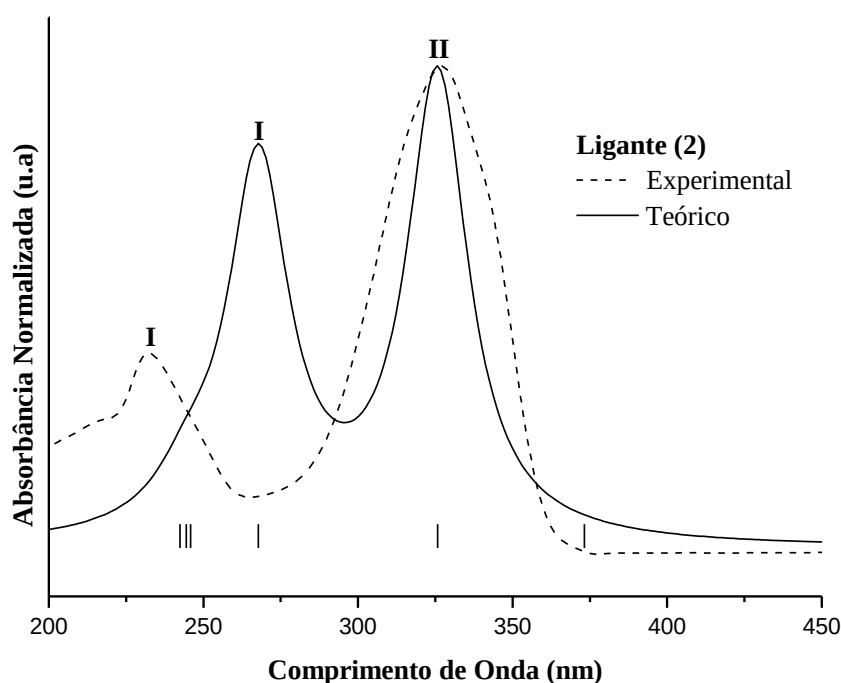


Figura 46. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o Ligante **(2)**.

Observando-se os espectros de absorção teórico e experimental para o ligante **(2)**, verifica-se uma semelhança no perfil das bandas de absorção. Entretanto, uma diferença no valor do $\lambda_{\text{máximo}}$ também pode ser evidenciado, sendo este mais acentuado

para a banda I do espectro teórico. O comprimento de onda máximo de absorção obtido pelos cálculos TD-DFT se dá considerando as moléculas no vácuo, o que pode estar ocasionando a diferença dos dados obtidos através da simulação com os resultados experimentais. Assim sendo, as bases utilizadas nos cálculos são capazes de melhor descrever a banda (II), nos permitindo assim, compreender a estrutura eletrônica do composto. A composição dos orbitais moleculares do **complexo (3)** pode ser observado na Figura 47, bem como, as atribuições e contribuições das principais transições eletrônicas estão apresentadas na Tabela 10.

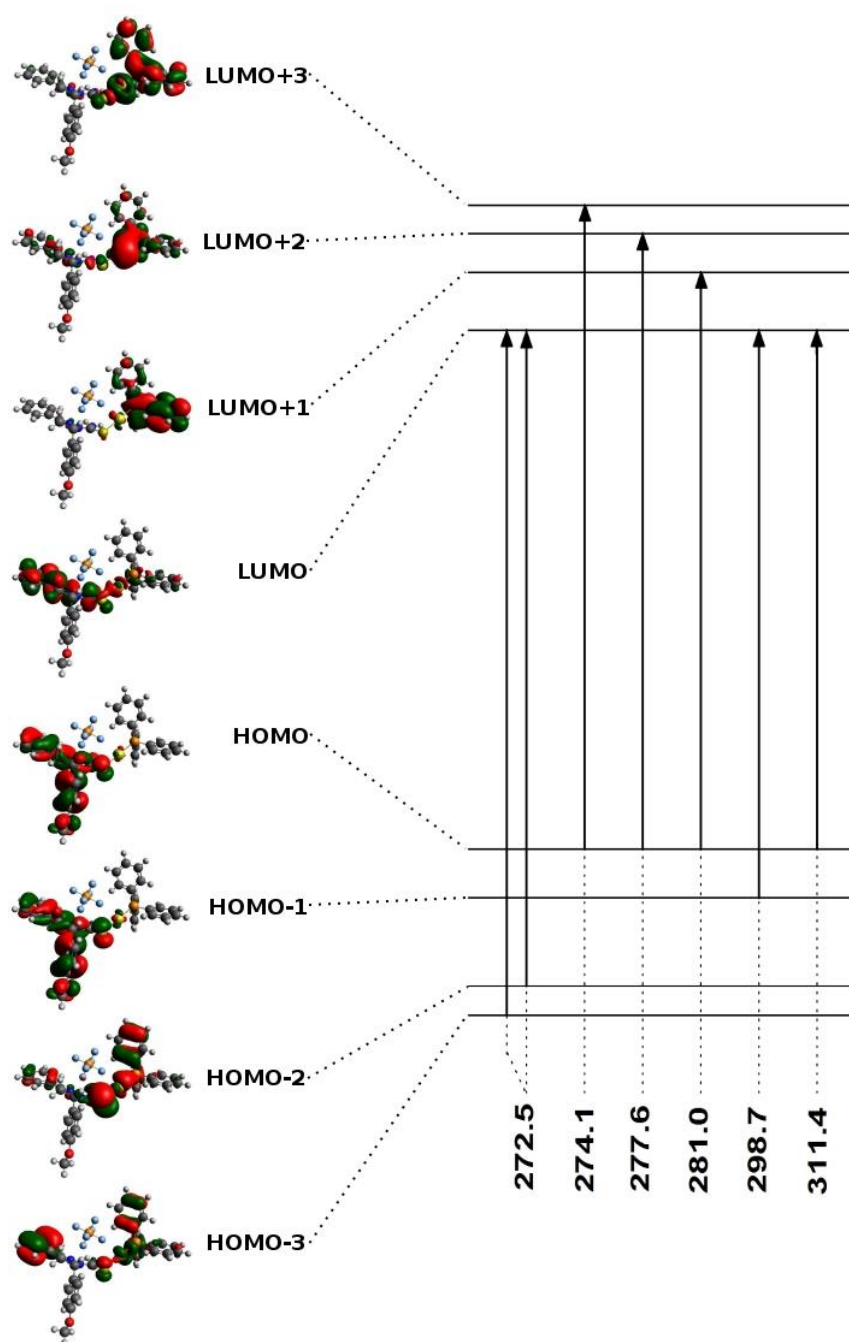


Figura 47. Orbitais de Fronteira para o **complexo (3)** de acordo com o cálculo de TD-DFT.

Tabela 10. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.

Estado	λ (nm)	f	Contribuição	Descrição
S1	311,4	0,2781	H $\rightarrow$ L (94%)	LMCT + LLCT
S2	298,7	0,4706	H-1 $\rightarrow$ L (91%)	LMCT
S3	281,0	0,0017	H $\rightarrow$ L+1 (92%)	LLCT
S4	277,6	0,0432	H $\rightarrow$ L+2 (81%)	LLCT
S5	274,1	0,0285	H $\rightarrow$ L+3 (77%)	LMCT+LLCT
S6	272,5	0,0051	H-2 $\rightarrow$ L (40%) H-3 $\rightarrow$ L (38%)	IL+LMCT LLCT+LMCT

H: HOMO; L: LUMO

De acordo com a Tabela 10, as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador são HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO e HOMO $\rightarrow$ LUMO. Uma transferência de carga do orbital molecular HOMO-1(localizado principalmente na conjugação C=N-N-C=S) para o orbital molecular LUMO (localizado sobre o eixo de ligação Au-P) pode ser verificado analisando-se os orbitais de fronteira (Figura 48). As transições eletrônicas entre os orbitais HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO são do tipo LMCT ((N-C=S) $\pi^* \rightarrow$ Au-P). Já as transições eletrônicas que envolvem os orbitais moleculares HOMO $\rightarrow$ LUMO são do tipo LMCT + LLCT (transições eletrônicas mistas), uma vez que transferências de carga do ligante pirazolínico para o ligante auxiliar trifenilfosfina também ocorrem durante as transições eletrônicas envolvendo o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular não ocupado de menor energia. Com base nas variações de densidades eletrônicas, pode-se inferir que as transições entre os orbitais moleculares HOMO $\rightarrow$ LUMO+1, HOMO $\rightarrow$ LUMO+2 são do tipo LLCT (**L(3)** $\rightarrow$ Ph₃P) e HOMO $\rightarrow$ LUMO+3 do tipo LMCT+LLCT. As transições eletrônicas de menores contribuições envolvendo os orbitais moleculares HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (40%) e HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO (38%) são do tipo LMCT com contribuições de transições eletrônicas IL e LLCT. Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o **complexo (3)** que se encontra na Figura 48 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

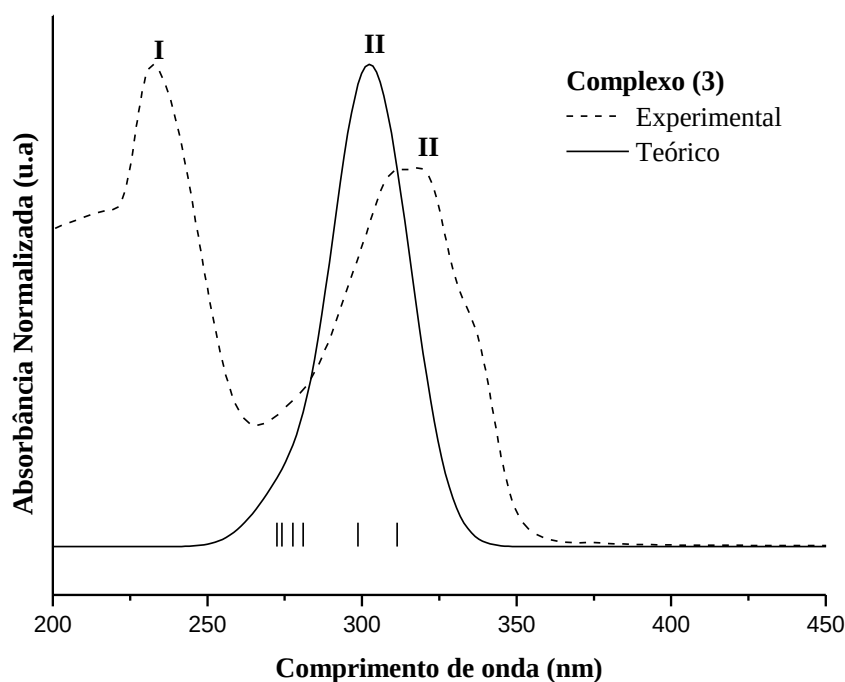


Figura 48. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o **complexo (3)**.

Os cálculos computacionais dependentes do tempo (TD-DFT) foram realizados para a atribuição das transições eletrônicas observadas nos espectros eletrônicos UV-Vis obtidos experimentalmente. O espectro de absorção eletrônico teórico apresenta similaridade em relação a banda de menor energia com o espectro experimental. Dessa forma, acredita-se que as bases utilizadas nos cálculos possibilitam uma descrição aceitável da estrutura eletrônica do complexo.

5.2.3.2 Estudo no Estado Sólido

Para verificar a influência do solvente sobre as análises de absorção na região do UV-Vis conduziu-se o estudo em estado sólido. Os espectros eletrônicos de absorção investigados no estado sólido para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 49, 50 e 51, que estão comparados com os espectros eletrônicos de absorção do estudo realizado em solução.

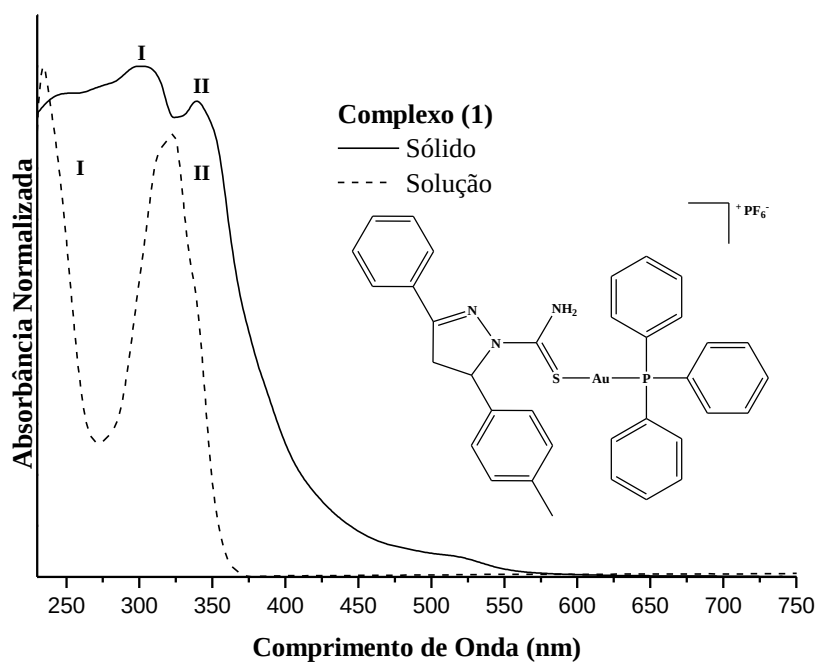


Figura 49. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (---) para o **complexo (1)**.

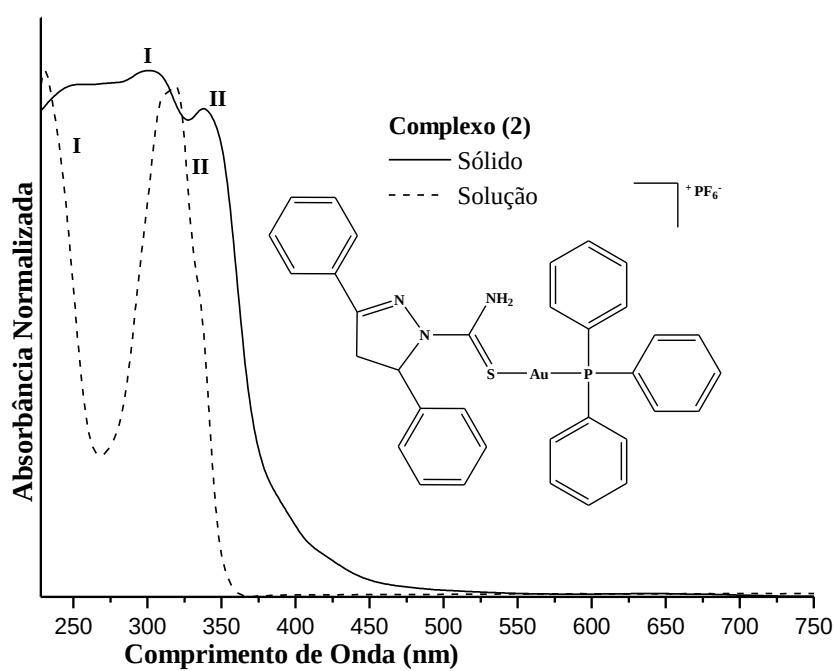


Figura 50. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (---) para o **complexo (2)**.

II

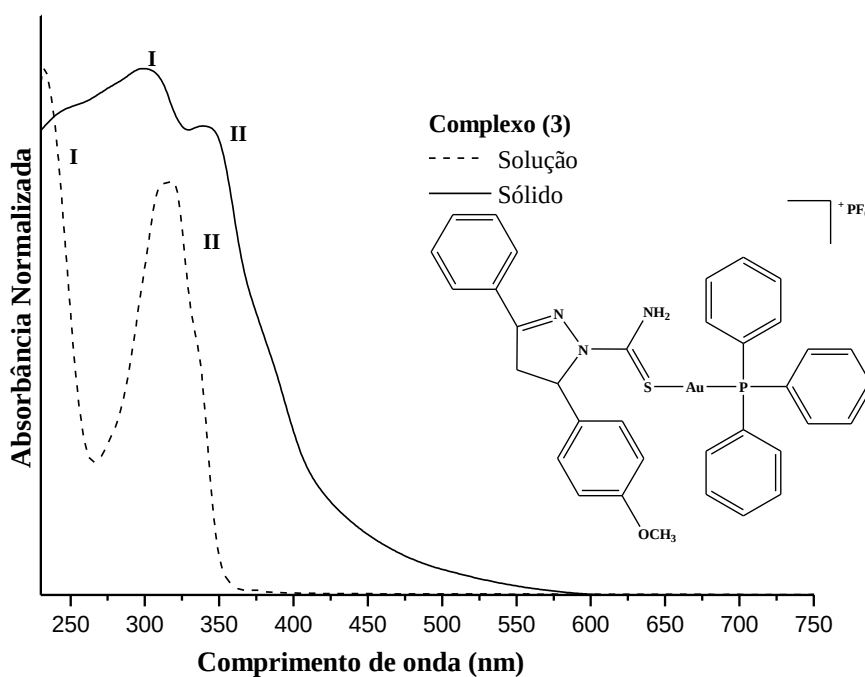


Figura 51. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (—), em solução (---) para o **complexo (3)**.

Os espectros eletrônicos de absorção molecular no UV-Vis demonstram uma similaridade entre os estudos em solução e no estado sólido. Ambos apresentam as bandas de absorção (I) e (II), porém um menor desdobramento das bandas é observado no estado sólido devido aos graus de liberdade das moléculas serem mais restritos do que em solução. A Tabela 11 traz as regiões de absorção dos compostos sintetizados nos estudos em solução e no estado sólido, assim como, as atribuições das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção.

Tabela 11. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.

	I (nm)	II (nm)	Transição Eletrônica
C(1) _{Solução}	232	320	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)
C(1) _{Sólido}	300	339	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)
C(2) _{Solução}	231	319	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)
C(2) _{Sólido}	301	338	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)
C(3) _{Solução}	232	318	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)
C(3) _{Sólido}	299	339	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$ +LLCT+IL (II)

Observando-se os espectros eletrônicos de absorção comparativos, verifica-se um deslocamento das bandas nas análises em solução para menores comprimentos de onda (deslocamento hipsocrômico) indicando a influência do solvente (CH_2Cl_2) na região de absorção dos compostos no espectro eletrônico, porém ressalta-se que em ambos os estudos os complexos exibiram as duas bandas de absorção, o que sugere que a estrutura dos compostos sintetizados se mantém em solução. Atribui-se a banda (I) no espectro eletrônico de absorção no estado sólido dos compostos a transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a banda (II) é atribuída a transições mistas do tipo LMCT ((N-C=S) $\pi^* \rightarrow \text{Au-P}$) +LLCT+IL.

5.2.4 Espectroscopia de Fluorescência

5.2.4.1 Estudo em Solução

As investigações das propriedades luminescentes dos compostos sintetizados foram conduzidos a temperatura ambiente em solução de CH_2Cl_2 [$1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$] com comprimento de onda de excitação em 300 nm. Apresenta-se na Figura 52 o espectro de emissão do complexo precursor [Ph_3PAuCl].

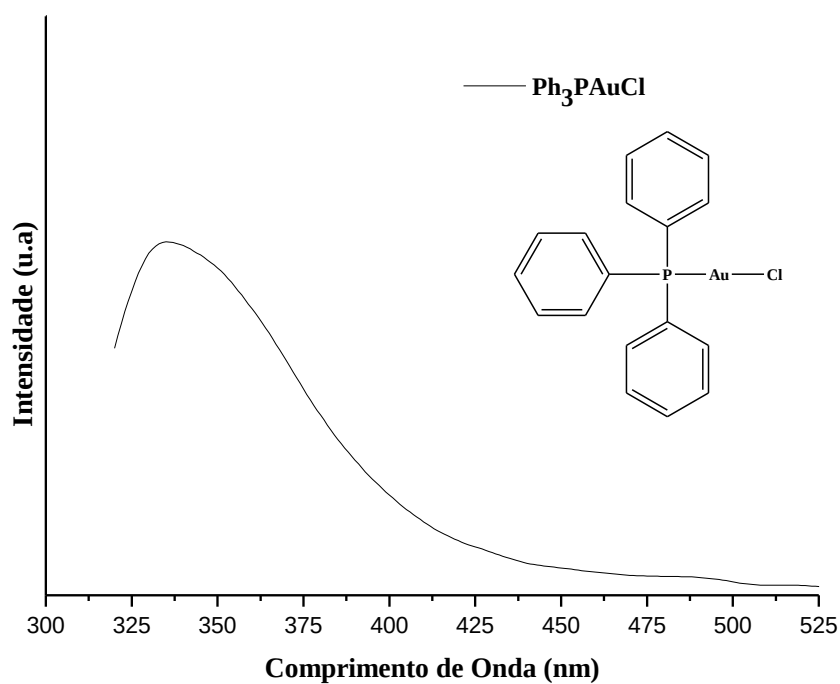


Figura 52. Espectro de emissão do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ com $\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm.

Ao investigar o comportamento de fluorescência do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ verifica-se um banda com emissão em 337 nm quando excitado na região de 300 nm. Atribui-se a este processo fotofísico as transições eletrônicas intraligantes (IL) do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes na trifenilfosfina coordenada ao átomo de ouro (I). Apresenta-se nas Figuras 53, 54 e 55 os espectros comparativos de emissão entre complexos e seus respectivos ligantes.

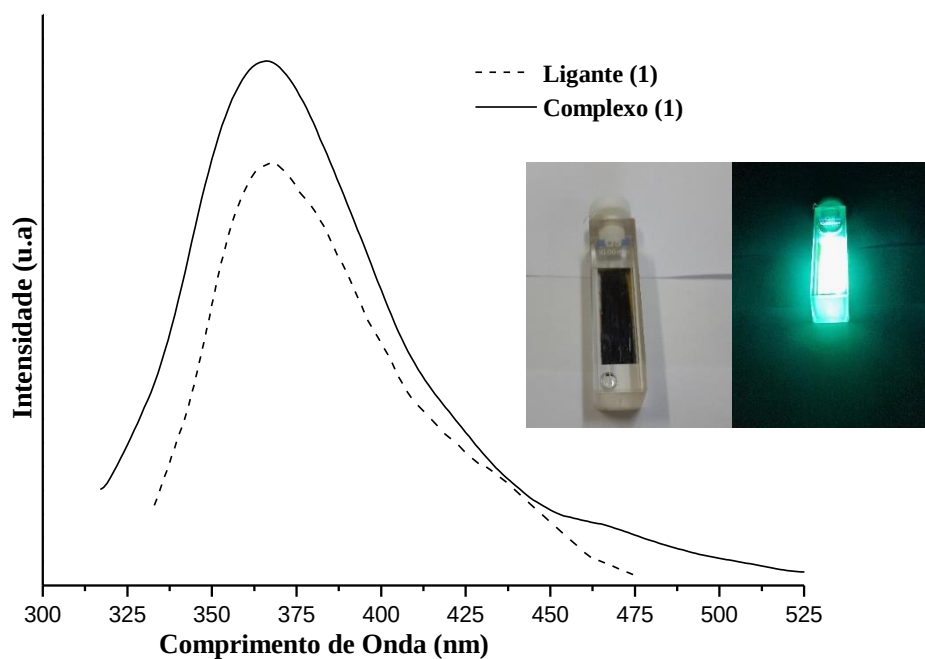


Figura 53. Espectro de emissão comparativo entre **ligante (--)** e **complexo (—) (1)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm). Na parte superior: (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).

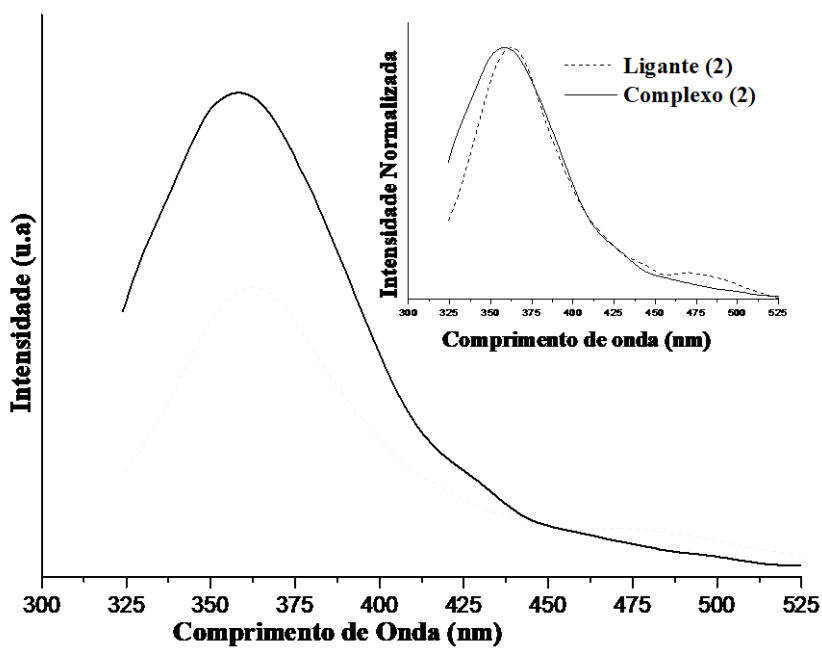


Figura 54. Espectro de emissão comparativo entre **ligante (--)** e **complexo (—) (2)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizada.

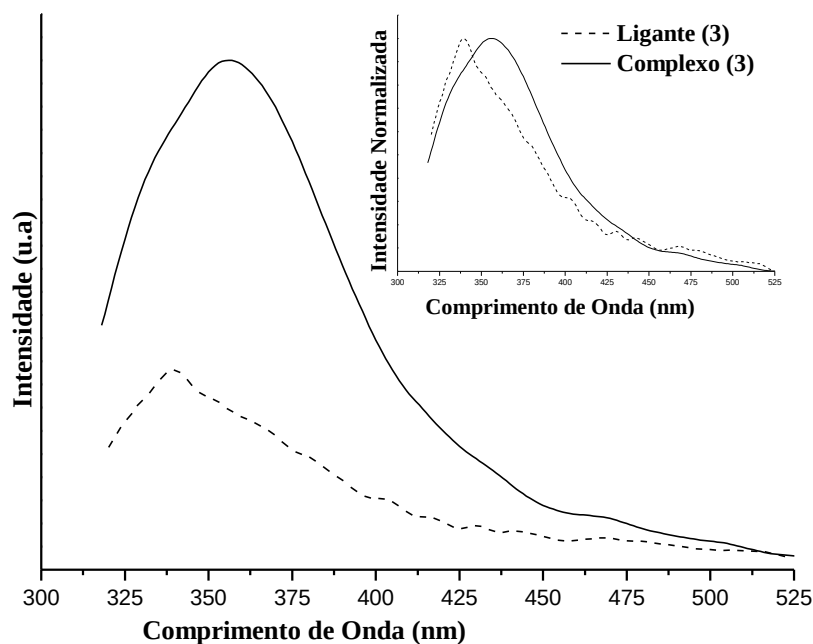


Figura 55. Espectro de emissão comparativo entre **ligante** (--) e **complexo** (—) **(3)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.

Observando-se os espectros de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes, verifica-se que ambos emitem em uma larga faixa do espectro (do ultravioleta ao azul), quando excitados em 300 nm. Para os ligantes livres atribui-se o processo fotoluminescente as transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Após a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I) verifica-se um aumento na intensidade de fluorescência assim como, um deslocamento para maiores comprimentos de onda nos espectros de emissão dos complexos **(1)** e **(3)** e um singelo deslocamento para menores comprimentos de onda no **complexo (2)**, quando comparados aos respectivos ligantes livres como mostrado na Tabela 12.

Tabela 12. Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes.

	Máximo de Emissão (nm)
Ligante (1)	368
Complexo (1)	382
Ligante (2)	363
Complexo (2)	358
Ligante (3)	339
Complexo (3)	356

Acredita-se que transições eletrônicas mistas do tipo LMCT ((N-C=S) $\pi^* \rightarrow$ Au-P) + LLCT + IL podem estar envolvidas no processo de emissão de fluorescência dos complexos sintetizados, uma vez que um aumento da intensidade de emissão é observado após a metalação do ligante, bem como verifica-se que os complexos apresentam máximos de emissão diferentes de seus respectivos ligantes. Comportamentos semelhantes foram observados para complexos de ouro (I) já descritos na literatura.^{64,116,118,119} Sugere-se que a rigidez da molécula também pode estar relacionada com o aumento da luminescência dos complexos, uma vez que, a coordenação do ligante livre ao centro metálico pode possibilitar um aumento na rigidez molecular o que pode diminuir as perdas de energia por processos não radiativos.¹²⁰ Os espectros de excitação e emissão para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 56, 57 e 58.

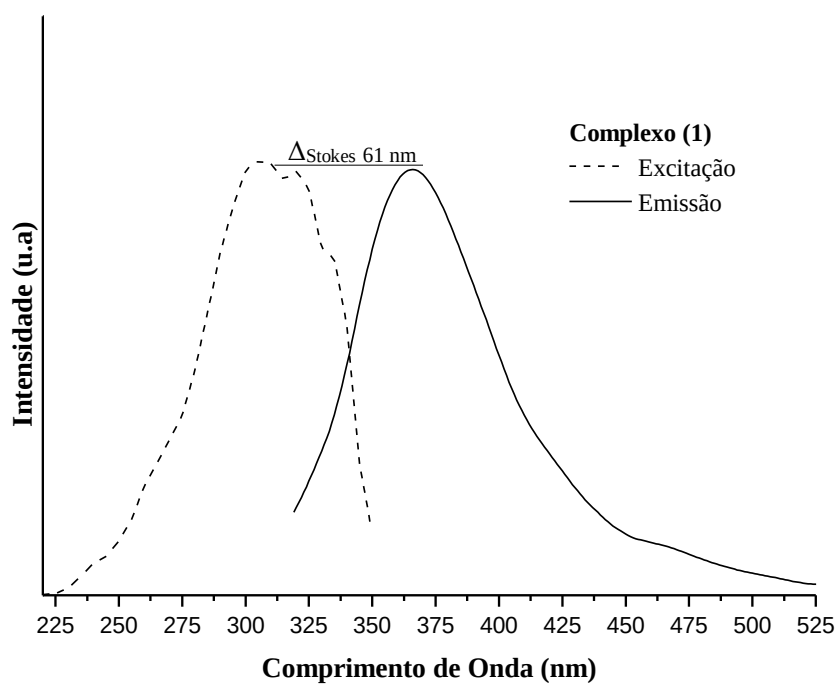


Figura 56. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (1)**.

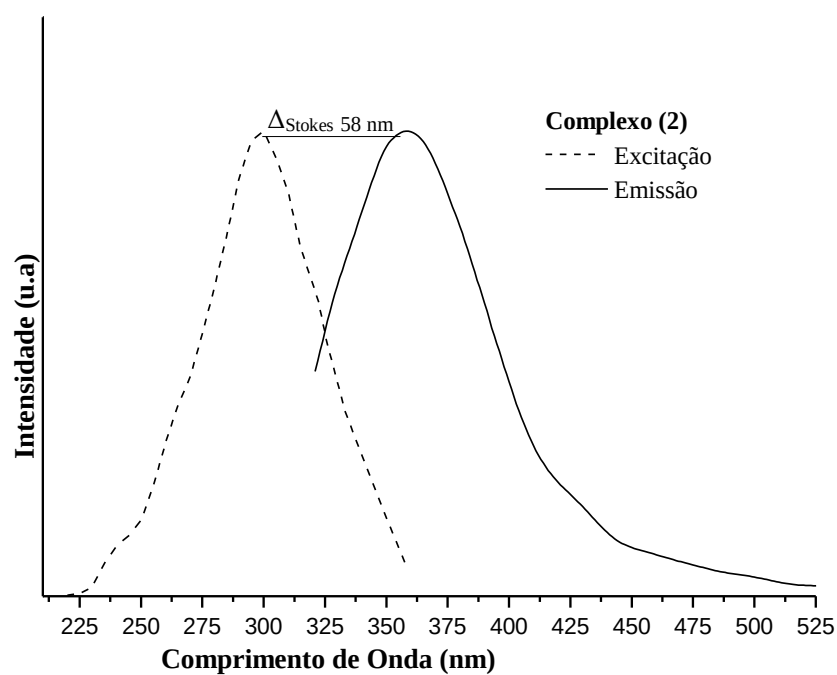


Figura 57. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (2)**.

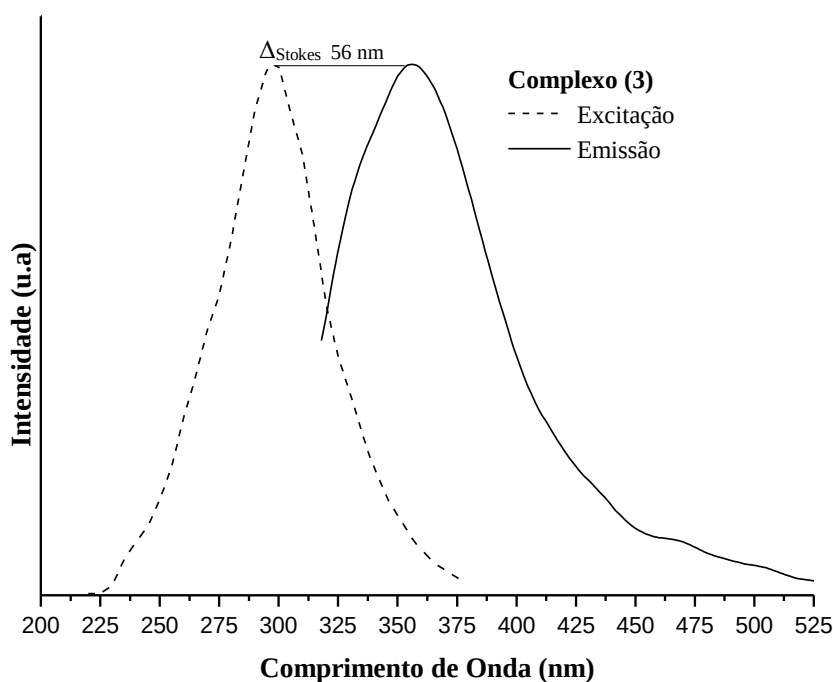


Figura 58. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (3)**.

Analisando-se os espectros, verifica-se que o espectro de emissão para os complexos são imagem/espelho de seus espectros de excitação, o que sugere que os mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão dos compostos.

5.2.4.2 Estudo no Estado Sólido

Os estudos de luminescência também foram conduzidos no estado sólido assim como nos estudos de absorção molecular no UV-Vis. A Figura 59 traz o espectro de emissão do complexo precursor no estado sólido.

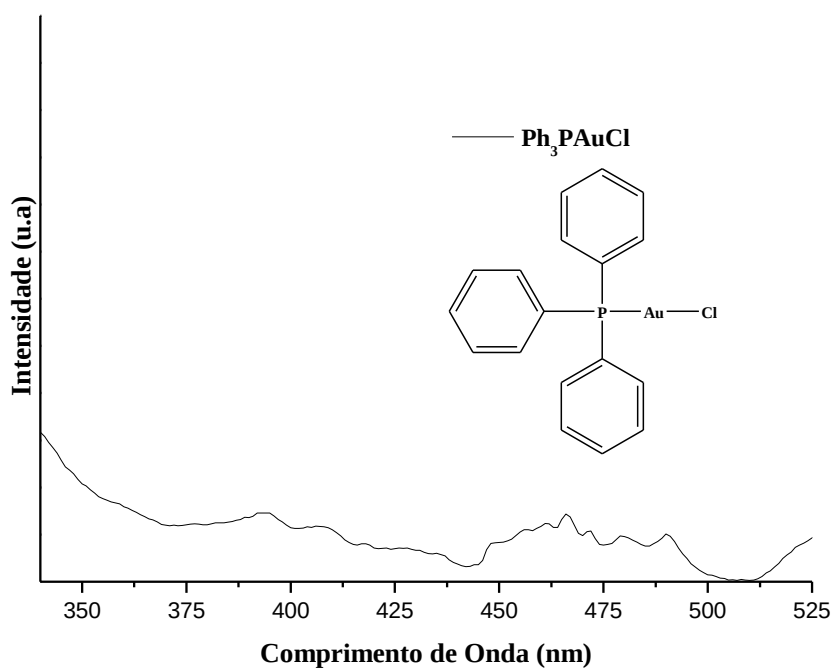


Figura 59. Espectro de emissão no estado sólido para $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm)

O espectro de emissão no estado sólido para o complexo precursor exibe uma baixa intensidade de emissão na região de 400 e 465 nm quando excitado na faixa de 300 nm do espectro eletromagnético. As transições eletrônicas envolvidas no processo de luminescência são do tipo TCIL ($\pi \rightarrow \pi^*$) provenientes do ligante trifenilfosfina. Os espectros de emissão no estado sólido para os complexos e seus respectivos ligantes estão exibidos nas Figuras 60, 61 e 62.

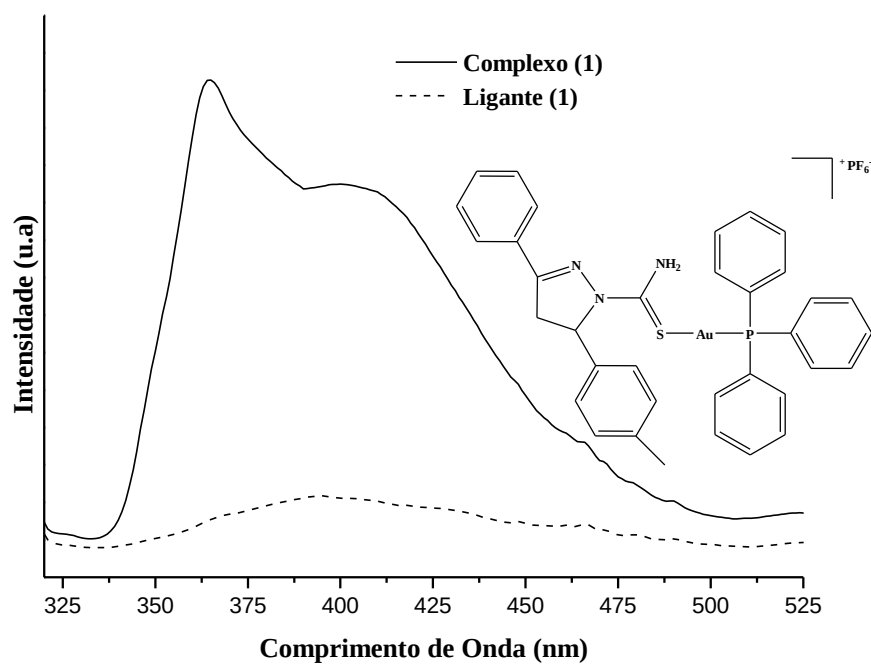


Figura 60. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo (—)** e **ligante (--) (1)** ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

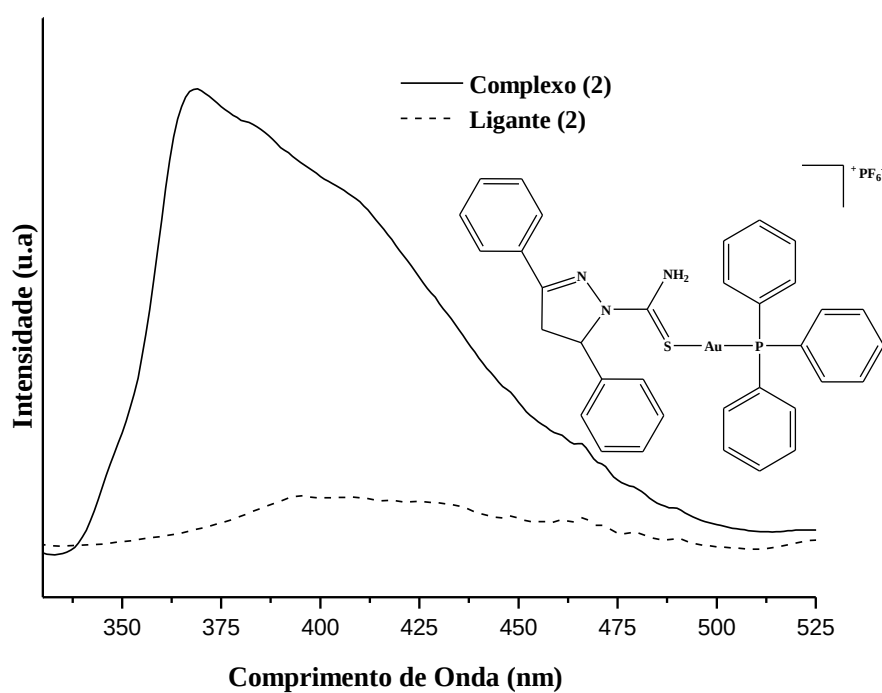


Figura 61. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo (—)** e **ligante (--) (2)** ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

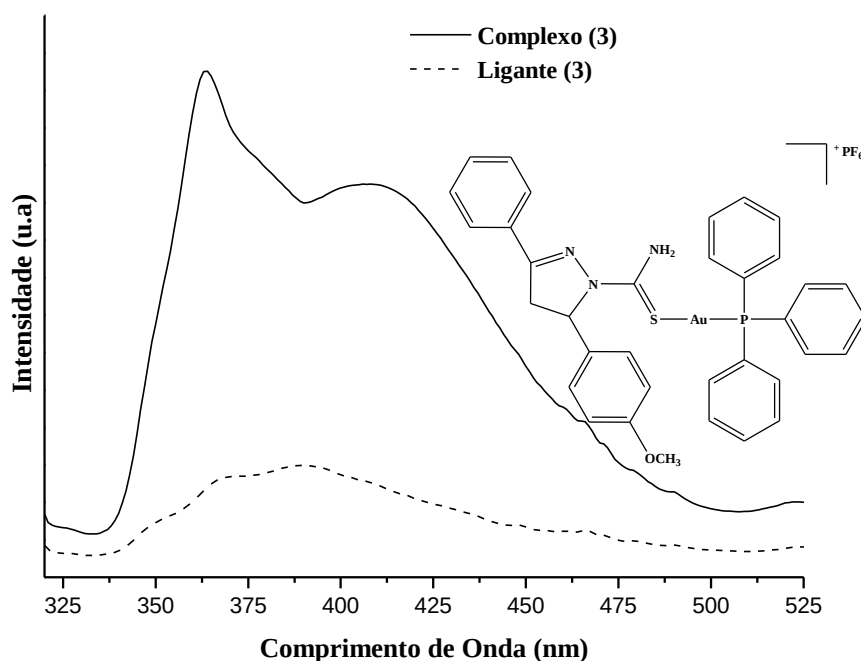


Figura 62. Espectro de emissão comparativo entre **complexo** (—) e **ligante** (--) (**3**) (λ_{exc} , 300 nm).

Observando-se os espectros de emissão dos compostos no estado sólido verifica-se que estes complexos exibem uma alta intensidade de emissão na região de 360-400 nm, enquanto os ligantes livres apresentam uma baixa luminescência quando excitados em 300 nm. De acordo com os dados espectroscópicos obtidos, verifica-se que a metalação dos respectivos ligantes proporcionam um aumento na emissão dos compostos, sugerindo assim que transições eletrônicas do tipo LMCT ((N-C=S) $\pi^* \rightarrow Au-P$) + LLCT + IL estão envolvidas no processo de emissão dos complexos. Além das transições eletrônicas mistas outro fator pode ser considerado, uma vez que a coordenação do ligante ao centro metálico proporciona uma maior rigidez a molécula o que pode diminuir as perdas de energia por processos não radiativos, podendo assim proporcionar uma melhora nas propriedades luminescentes exibidas pelos complexos. Diferenças significativas de emissão são observadas para os complexos e o complexo precursor, uma vez que o mesmo exibe uma pobre intensidade de luminescência na região de 360-400 nm. Apresenta-se nas Figuras 63, 64 e 65 os espectros de excitação e emissão dos complexos no estado sólido.

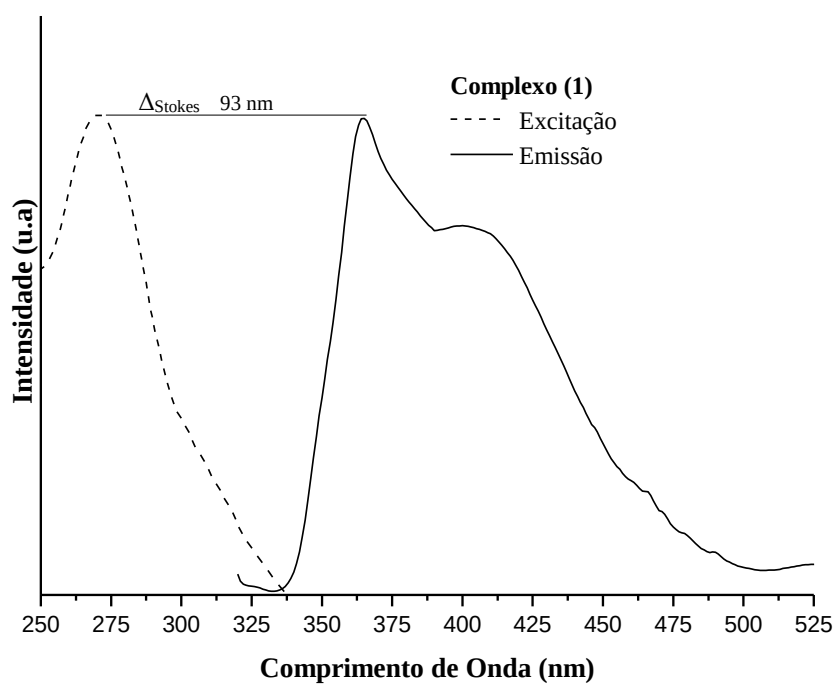


Figura 63. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (1)**.

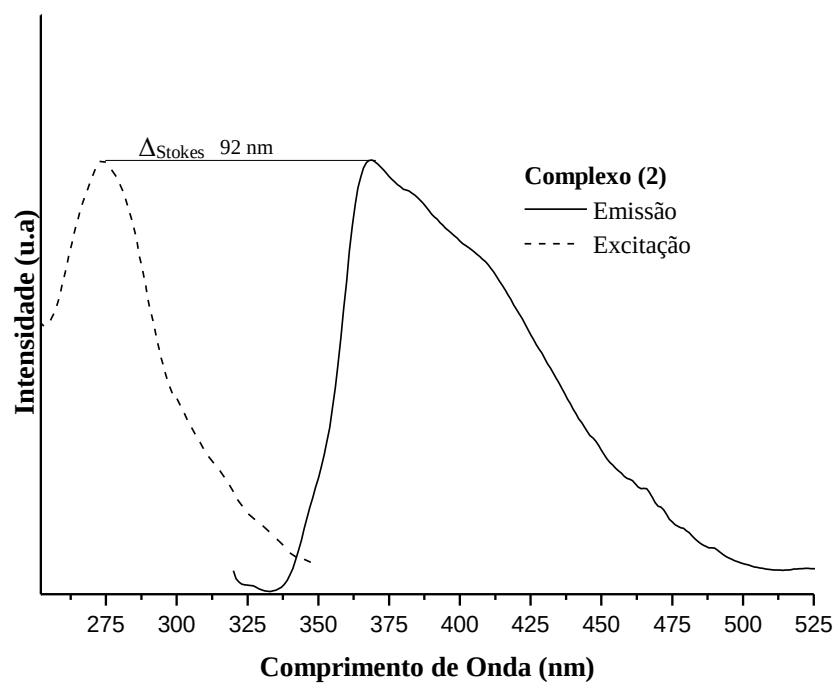


Figura 64. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (2)**.

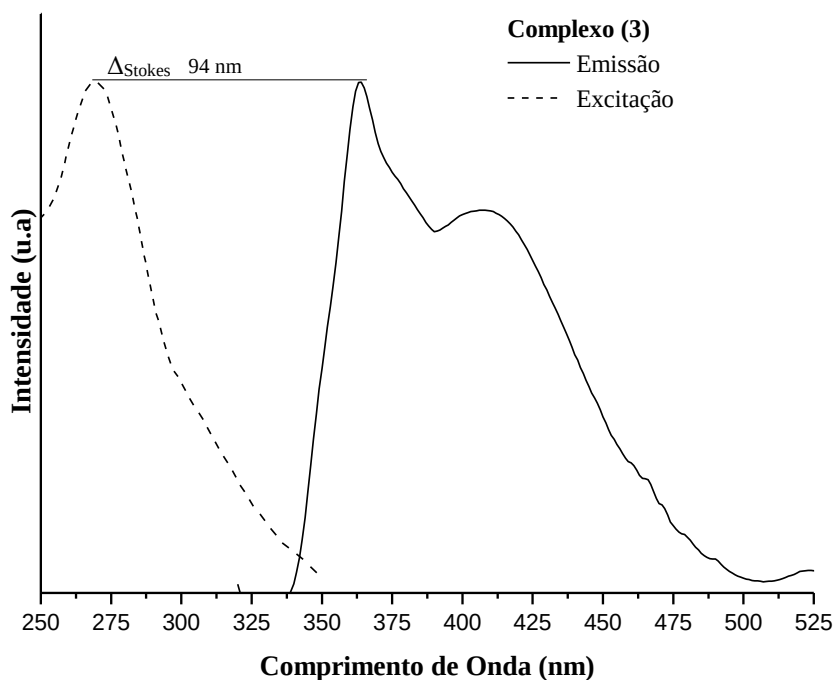


Figura 65. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (3)**.

Verificando-se os espectros, observa-se que o espectro de emissão para os complexos são similares aos seus espectros de excitação, o que sugere, que o mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão, uma vez que, as transições eletrônicas relacionadas ao processo fotofísico são do tipo LMCT+LLCT+TCIL.

Para verificar a influência do solvente nos estudos de fluorescência, uma comparação entre os espectros de emissão em solução e no estado sólido para os complexos são apresentados nas Figuras 66, 67 e 68.

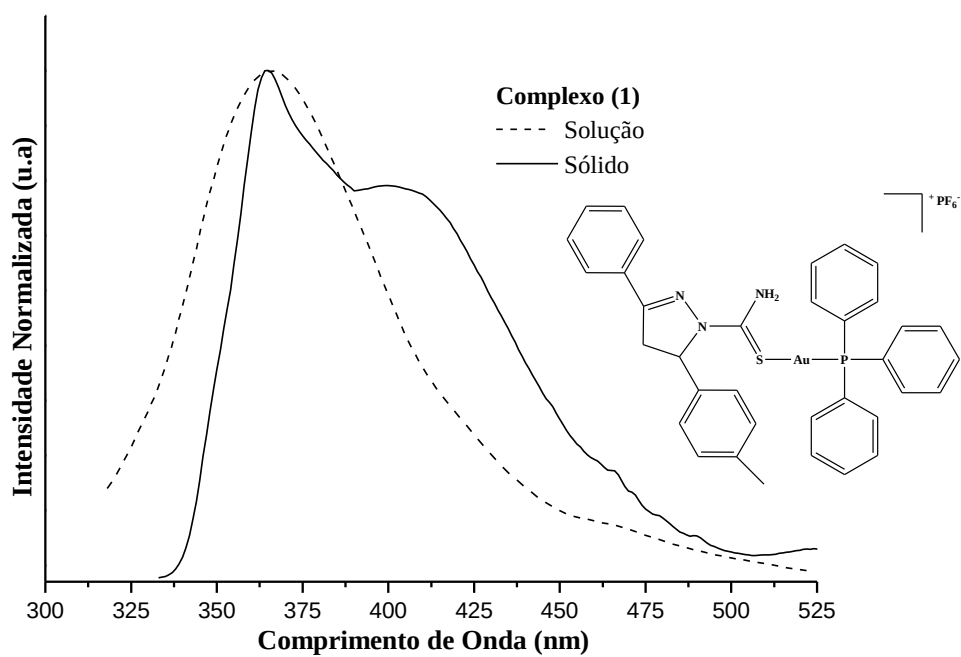


Figura 66. Espectro de emissão para o **complexo (1)** em solução (--) e no estado sólido(—).

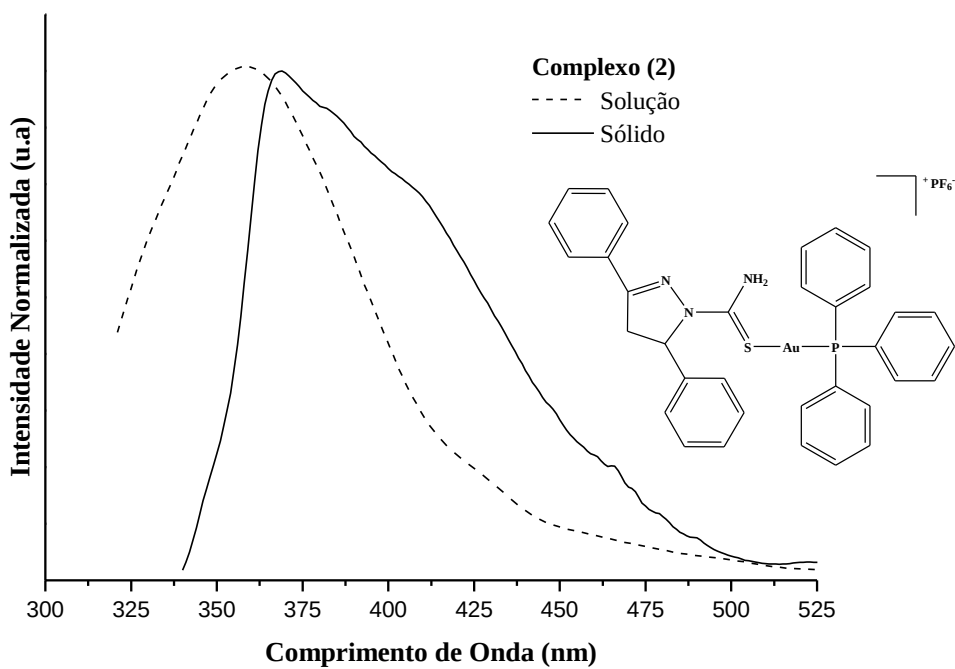


Figura 67. Espectro de emissão para o **complexo (2)** em solução (--) e no estado sólido(—).

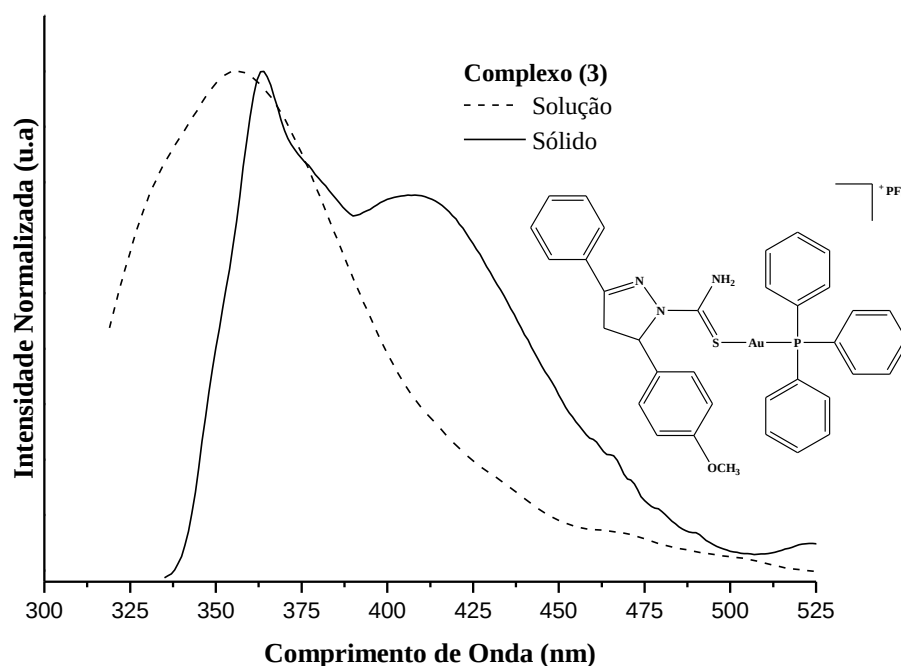


Figura 68. Espectro de emissão para o **complexo (3)** em solução (--) e no estado sólido(—).

Confrontando os dados obtidos nos estudos de luminescência dos complexos em solução e no estado sólido, verifica-se uma emissão deslocada para o vermelho (abrangendo maior faixa de emissão) para os complexos quando investigados no estado sólido, o que pode estar relacionado com um efeito de solvente.

5.2.4.3 Rendimento Quântico Relativo

O rendimento quântico juntamente com o tempo de vida, são talvez as características mais importantes de um fluoróforo. O rendimento quântico de fluorescência (ϕ_F) pode ser descrito como a razão do número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos.¹²¹ Para analisar as diferenças observadas nas intensidades de fluorescência, foram determinados os rendimentos quânticos relativos (ϕ_r), para tal, utilizou-se as informações dos espectros de absorção molecular na região do UV-Vis e fluorescência em solução de CH_2Cl_2 ($1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$). A relação do rendimento quântico de fluorescência relativo pode ser determinado através da equação 1:^{120,121}

Equação 1:

$$\frac{\Phi_{rx}}{\Phi_{ry}} = \frac{A_{Fcx}}{A_{Fcy}} \cdot \frac{I_{Acy}}{I_{Acx}}$$

Em que:

Φ_r : Rendimento quântico relativo.

I_A : Intensidade de absorbância no comprimento de onda de excitação, 300 nm.

A_F : Área abaixo da curva de emissão.

Apresenta-se na Tabela 13 os rendimentos quânticos relativos para os complexos (1), (2) e (3).

Tabela 13. Rendimentos quânticos relativos para os complexos.

Razão entre os complexos	Razão ϕ_r
C(2)/C(1)	1,06
C(2)/C(3)	1,17
C(3)/C(1)	0,91

Os resultados obtidos demonstram que a eficiência quântica do **complexo (2)**, é maior que a eficiência quântica dos complexos (1) e (3).

5.2.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido.

O tempo de vida (τ) de um fluoróforo é a média de tempo que ele passa no estado excitado antes de retornar ao estado fundamental, que geralmente é igualado ao tempo requerido para a intensidade decair 63% de seu valor inicial.¹²¹ A Espectroscopia de fluorescência resolvida no tempo pode ser utilizada para conhecer a evolução dos espectros de fluorescência durante o tempo de vida no estado excitado.¹²⁴ A análise de fluorescência 3D resolvida no tempo foi realizada apenas para o **complexo (1)**, uma vez que o mesmo é isoestrutural aos demais compostos da classe $[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\text{PF}_6$. Para as demais moléculas, avaliou-se o perfil de decaimento centrado em 405 nm submetidos à excitação pulsada em 300 nm. Apresenta-se na Figura 69 o espectro de fluorescência resolvida no tempo para o **complexo (1)**.

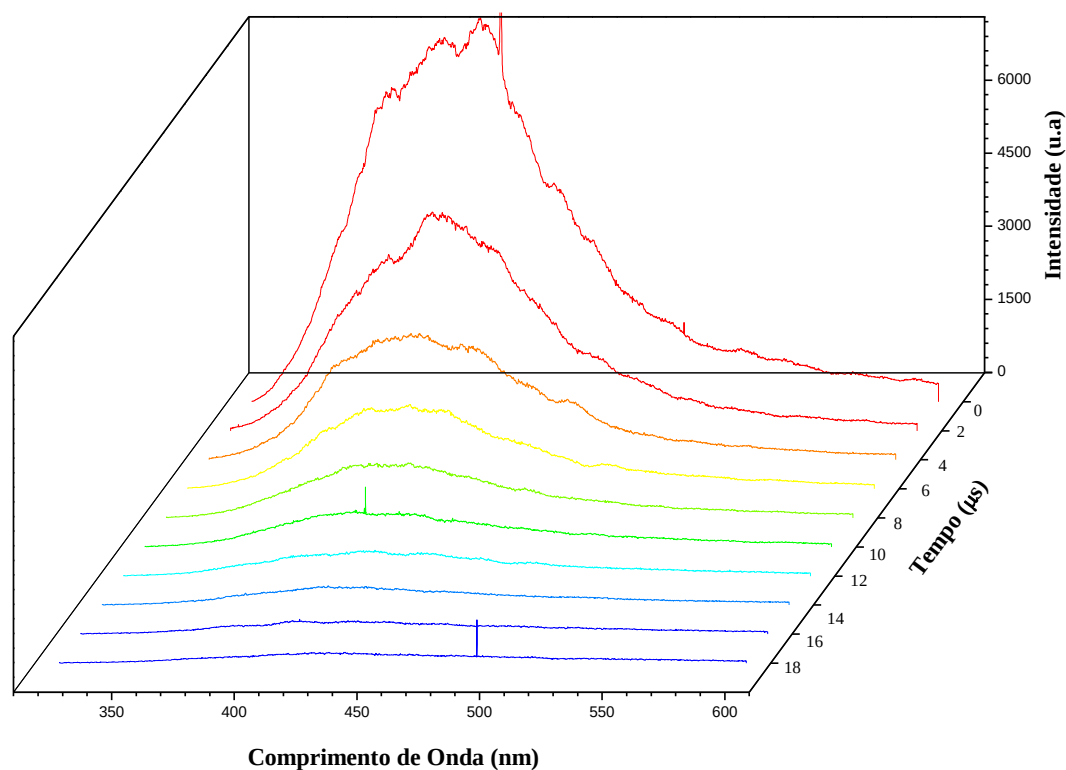


Figura 69. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o **complexo (1)**. (λ_{ex} 300 nm)

Observando-se a Figura anterior, verifica-se que não há mudança no perfil do espectro de emissão durante a evolução temporal, o que sugere que a molécula não sofreu alteração em sua configuração durante o estado excitado, assim como acredita-se que o espectro fluorescência é composto por um único componente de tempo de vida.

O decaimento do tempo de vida dos complexos pode ser descrito de maneira monoexponencial através da equação 2:^{23, 120}

Equação 2:

$$I = \alpha \cdot \exp^{(-t/\tau)}$$

τ = Tempo de vida

α = Intensidade Inicial

Nas Figuras a seguir apresenta-se o perfil de decaimento dos três complexos ($[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\text{PF}_6$) e seus respectivos ligantes, bem como do complexo de partida $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$.

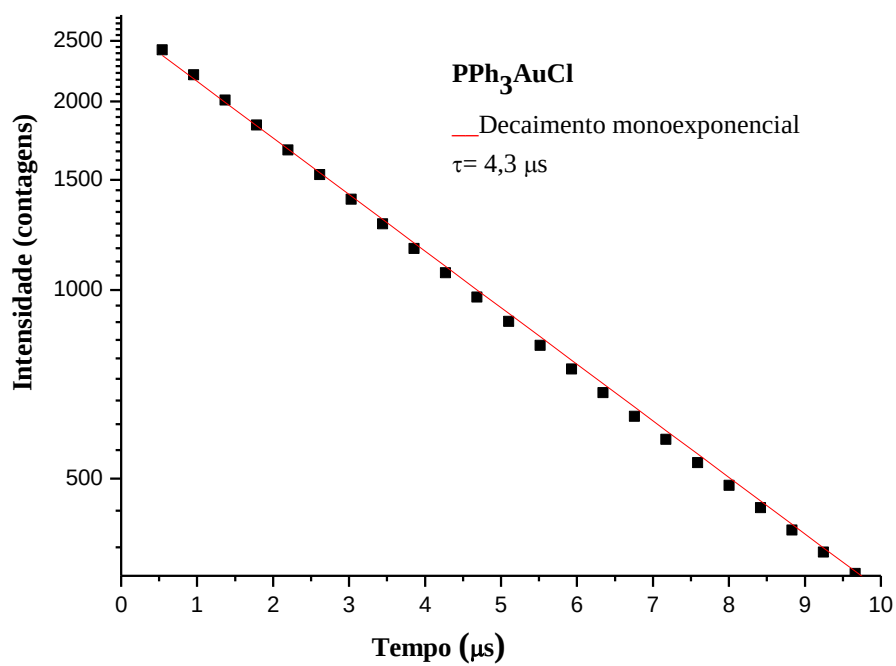


Figura 70. Tempo de vida de emissão do [Ph₃PAuCl].

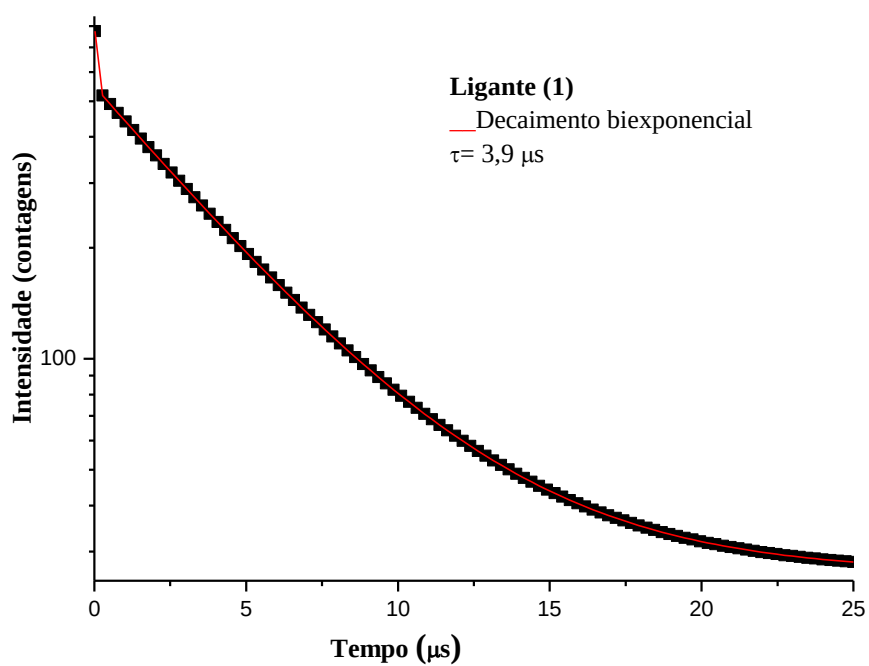


Figura 71. Tempo de vida de emissão do **ligante (1)**.

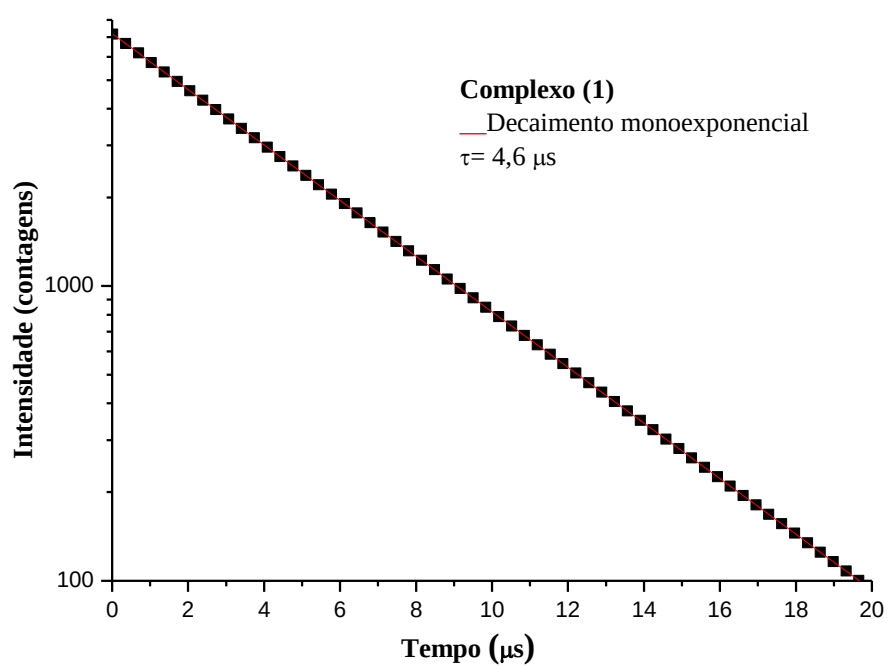


Figura 72. Tempo de vida de emissão do **complexo (1)**.

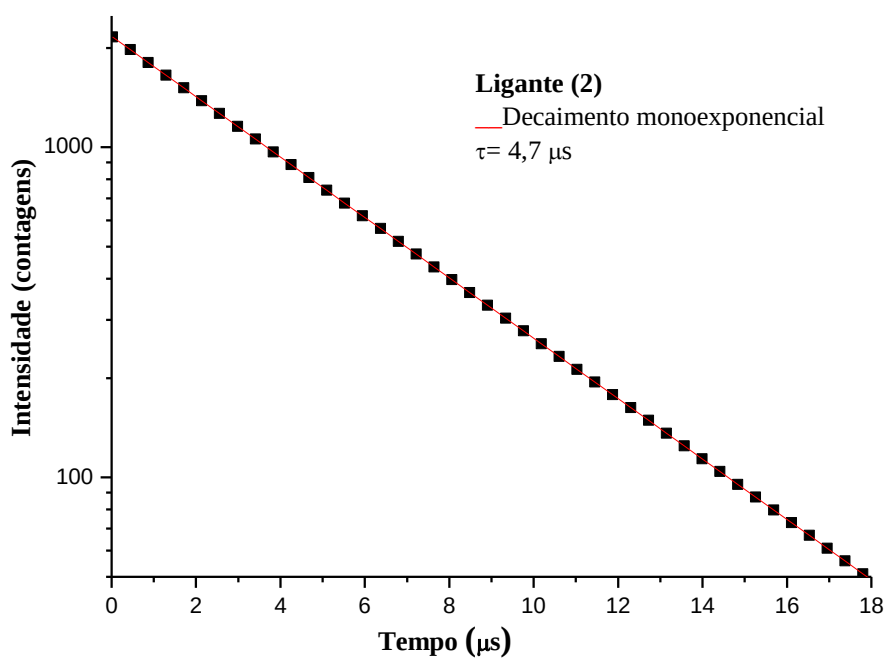


Figura 73. Tempo de vida de emissão do **ligante (2)**.

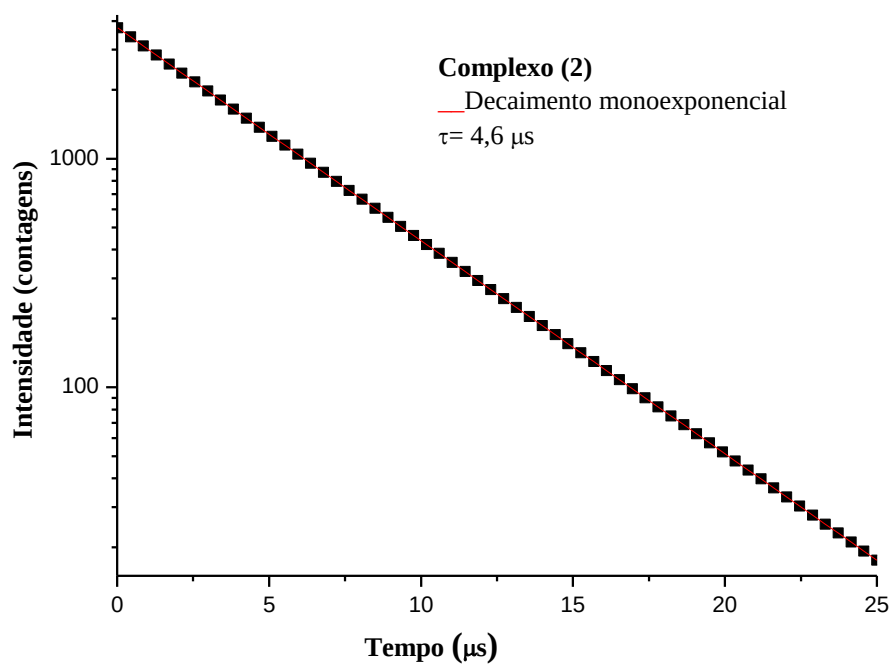


Figura 74. Tempo de vida de emissão do **complexo (2)**.

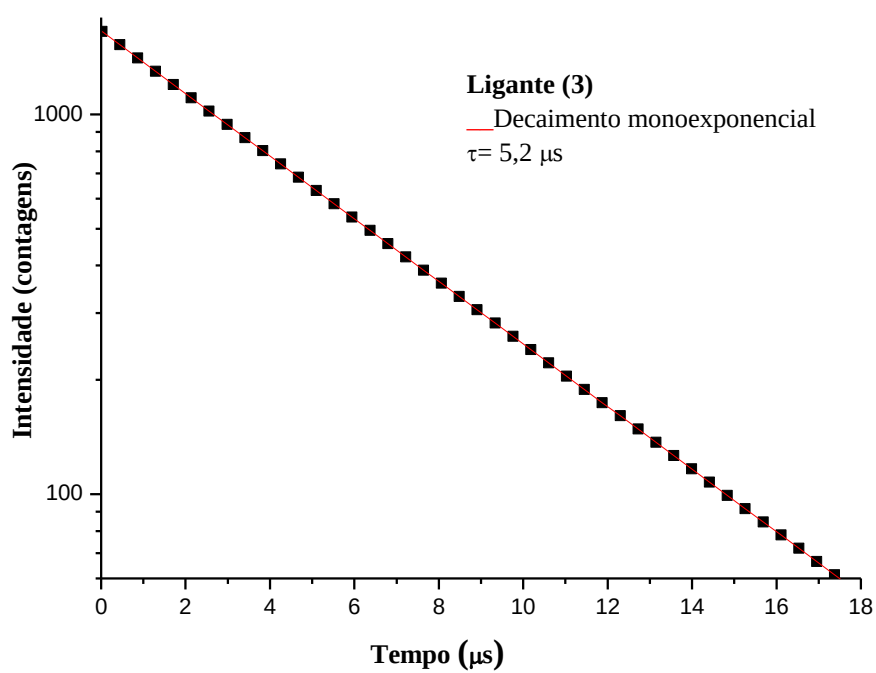


Figura 75. Tempo de vida de emissão do **ligante (3)**.

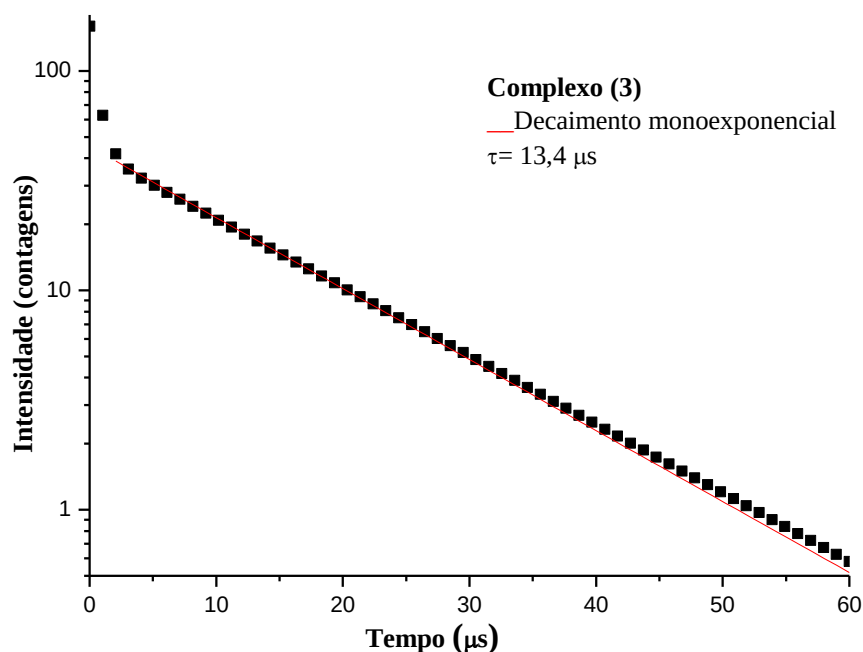


Figura 76. Tempo de vida de emissão do **complexo (3)**.

Para melhor visualização dos resultados, apresenta-se na Tabela 14 os dados de tempo de vida dos compostos analisados.

Tabela 14. Tempo de vida dos compostos

	τ (μ s)
Ph₃PAuCl	4,3 $\pm$ 0,4
Ligante (1)	3,9 $\pm$ 0,1
Ligante (2)	4,70 $\pm$ 0,2
Ligante (3)	5,20 $\pm$ 0,3
Complexo (1)	4,60 $\pm$ 0,1
Complexo (2)	4,60 $\pm$ 0,2
Complexo (3)	13,4 $\pm$ 0,2

Os complexos **(1)** e **(3)** apresentam um aumento no tempo de vida quando comparados aos seus respectivos ligantes, sendo este efeito mais acentuado para o complexo com grupamento metoxila (OCH₃) na posição 4 do anel substituinte do núcleo pirazolínico. Acredita-se que o aumento no tempo de vida dos complexos pode estar relacionado com o processo de metalação dos ligantes que apresentam uma estrutura

mais rígida que os ligantes livres, o que pode acarretar em uma diminuição nos processos não radiativos. As transições eletrônicas mistas do tipo LMCT+LLCT+IL que existem nos compostos de coordenação também podem estar relacionadas com o aumento no tempo de vida destes compostos. Já o **complexo (2)** apresentou um tempo de vida sutilmente menor que seu respectivo ligante. Supõem-se que este fenômeno pode estar relacionado com a diferença estrutural que este composto apresenta dos demais, uma vez que os grupamentos CH_3 e OCH_3 são doadores eletrônicos fortes quando comparados ao H. Os complexos de ouro (I) apresentaram tempos de vida em microssegundos, resultados estes que se assemelham a moléculas de Au^{I} já descritas na literatura como sendo moléculas fosforescentes.¹²²⁻¹²⁵ Os tempos de vida dos ligantes pirazolínicos são reportados na literatura na escala de nanossegundos, sendo assim nossas pirazolinas apresentam tempos de vida superiores aos descritos na literatura.^{126,127} Comparando-se o tempo de vida dos complexos com o respectivo material de partida, verifica-se que os compostos de coordenação **(1)** e **(2)** apresentam tempos de vida ligeiramente maiores. Já o **complexo (3)** exibe um tempo de vida relativamente maior que o composto precursor indicando que o sinergismo entre a unidade Ph_3PAu e o ligante contribui para aumentos no tempo de vida de emissão.

5.3 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos $[\text{LAuCl}]$

5.3.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos **(4)**, **(5)** e **(6)**

Através dos dados da difratometria de raios X, verificou-se que os complexos **(4)** e **(5)** foram obtidos na forma de monocristais pertencentes ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)¹¹².

A ausência de extinções sistemáticas na classe integral (hkl) de reflexões coletadas indicaram o tipo Bravais primitivo (P) para cela dos dois complexos analisados, bem como, as condições de reflexão observadas são condizentes ao operador de simetria ($\bar{1}$). O grupo espacial $P\bar{1}$ é centrossimétrico e apresenta como único operador de simetria centros de inversão. A unidade assimétrica de cada complexo é composta por duas moléculas cristalograficamente independentes (não relacionadas por simetria) e uma molécula de solvato, sendo estas apresentadas nas Figuras 77 e 78.

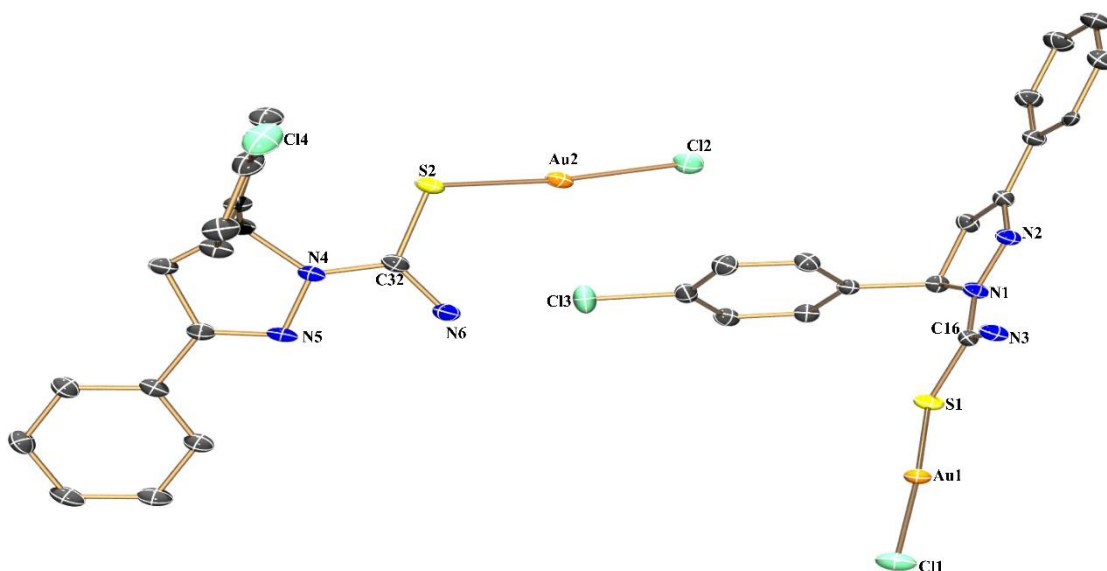


Figura 77. Projeção da unidade assimétrica do **complexo (4)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrotiofeno foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

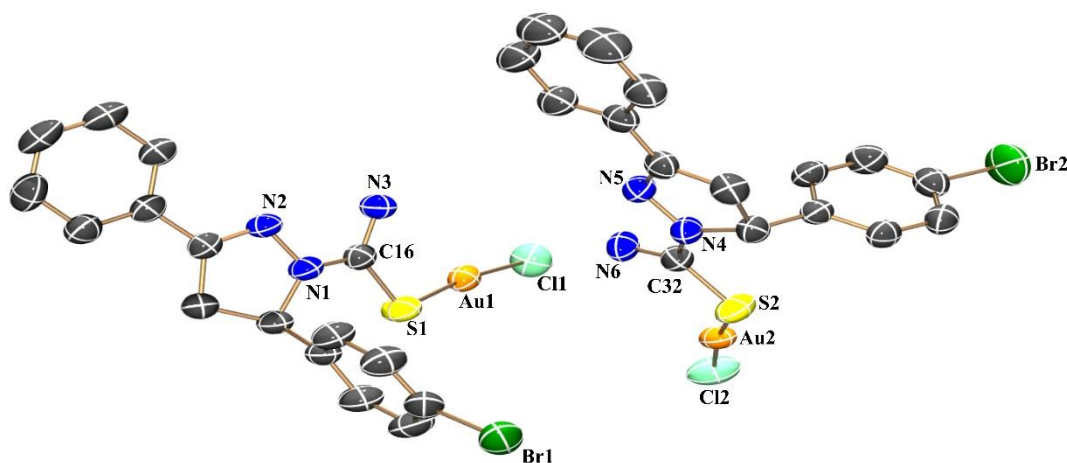


Figura 78. Projeção da unidade assimétrica do **complexo (5)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e o solvato tetrahidrotiofeno foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Os dois compostos preparados se diferem pelos substituintes na posição *para* do anel aromático presente na estrutura do ligante. Os complexos **(4)** e **(5)** são formados a partir coordenação de maneira monodentada do ligante pirazolínico pelo átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I), que tem sua esfera de coordenação completada por um átomo de cloro. As análises dos ângulos de ligação para **(4)**, S(1)-Au(1)-Cl(1)

de $172,99(4)^0$, S(2)-Au(2)-Cl(3) de $172,48(4)^0$ e para **(5)** S(1)-Au(1)-Cl(1) de $171,94(5)^0$ e S(2)-Au(2)-Cl(2) $172,72(5)^0$ evidenciam uma geometria aproximadamente linear para os complexos preparados que estão de acordo com dados apresentados por compostos similares já descritos na literatura.^{54-56,114,115} As principais distâncias de ligações encontram-se listadas na Tabela 15, estando todas em consonância com a literatura.^{54-56, 100, 114-117}

Tabela 15. Principais distâncias de ligações (Å)

	Complexo (4)	Complexo (5)
S(1)-Au(1)	2,2525(9)	2,2464(13)
Au(1)-Cl(1)	2,2773(10)	2,2716(13)
C(16)-S(1)	1,717(4)	1,719(4)
C(16)-N(1)	1,346(4)	1,327(50)
C(16)-N(3)	1,317(5)	1,328(5)
N(1)-N(2)	1,388(4)	1,397(5)
S(2)-Au(2)	2,2545(10)	2,2465(13)
Au(2)-Cl(2)	2,2864(10)	2,2673(13)
C(32)-S(2)	1,724(4)	1,714(4)
C(32)-(N6)	1,327(5)	1,332(6)
C(32)-N(4)	1,333(5)	1,335(6)
N(4)-N(5)	1,392(4)	1,395(5)

As células primitivas exibidas pelos complexos **(4)** e **(5)** pertencem ao sistema cristalino de menor simetria, triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, apresentando como operador de simetria apenas centros de inversão localizados no centro, nos vértices e nas arestas da célula unitária. Como os complexos são isoestruturais apresenta-se na Figura 79 a projeção do conteúdo de célula para o **complexo (5)**, contendo os elementos de simetria pertinentes ao grupo espacial $P\bar{1}$.

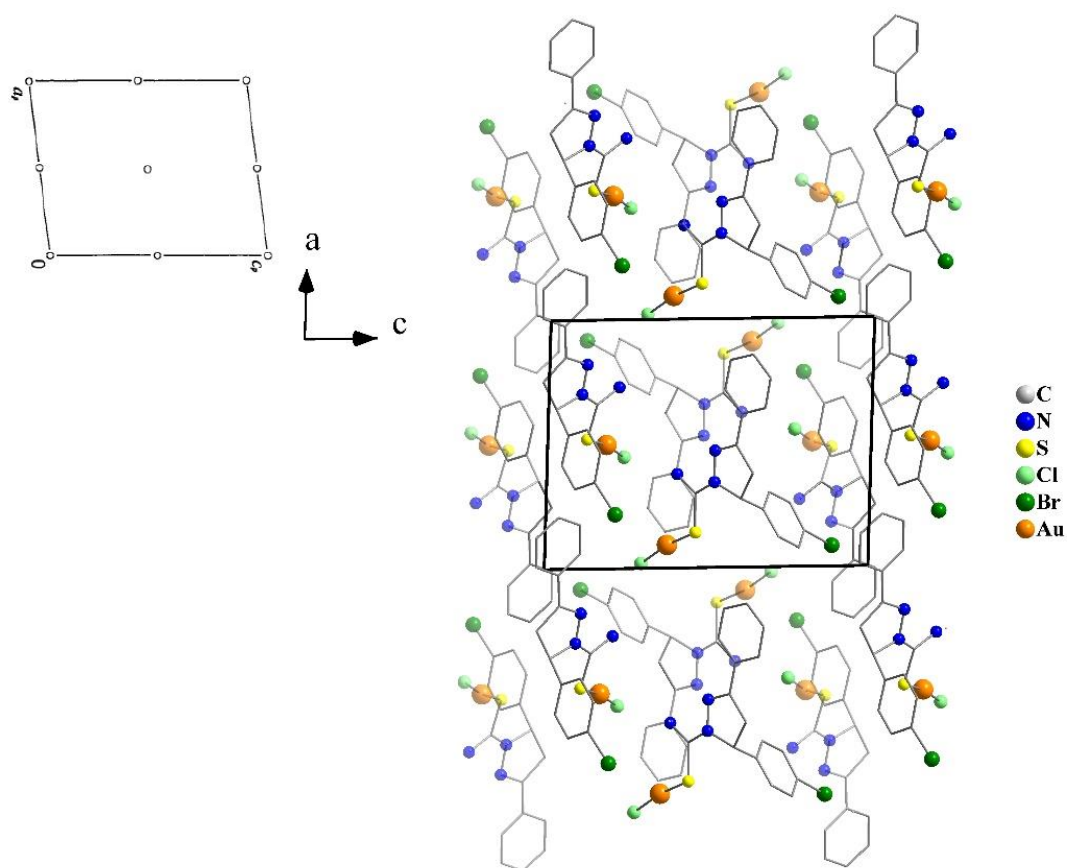


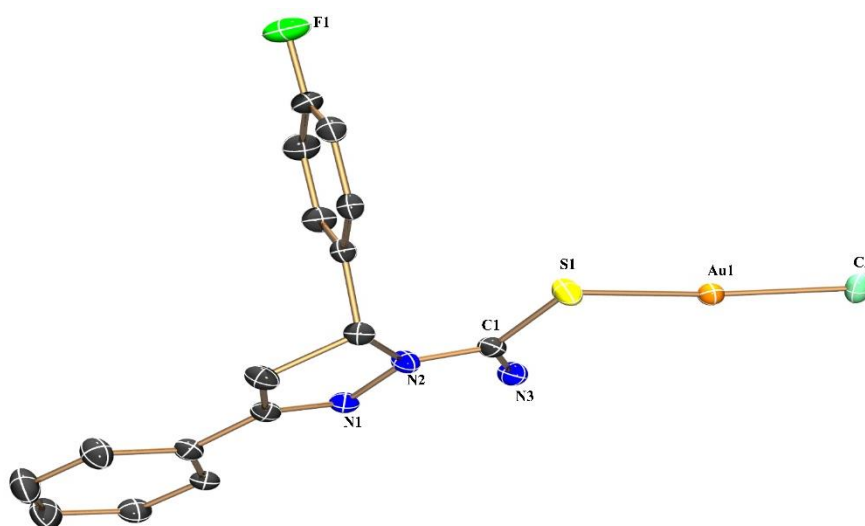
Figura 79. Operadores de simetria contidos na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do **complexo (5)** na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.

O **complexo (6)** pertence ao sistema cristalino trigonal, grupo espacial $R\bar{3}$ (Nº 148 – *International Tables for Crystallography*)¹¹². Ao analisar-se a classe da integral das reflexões coletadas observa-se a existência das extinções sistemáticas indicadas por $3n$ pertinente ao tipo de Bravais R para cela do complexo analisado, bem como, as condições de reflexão observadas são condizentes ao operador de simetria ($\bar{3}$). A Tabela 16 mostra as condições de reflexões observadas para a classe integral (hkl), zonal e serial correspondentes ao tipo de Bravais e aos elementos de simetria do grupo espacial $R\bar{3}$.

Tabela 16. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial trigonal $R\bar{3}$.

Domínio da Condição	Reflexão	Condição observada	Interpretação
Integral	hkl	$-h + k + l = 3n$	Tipo de Bravais R
Zonal	$hh2hl$	$l = 3n$	--
Zonal	$hh0l$	$h + l = 3n$	--
Zonal	$hki0$	$-h + k = 3n$	--
Serial	$000l$	$l = 3n$	3_1
Serial	$hh00$	$h = 3n$	3_1

A unidade assimétrica do **complexo (6)** está representada na Figura 80, a qual contém exatamente a unidade molecular.

**Figura 80.** Projeção da unidade assimétrica do **complexo (6)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

O **complexo (6)** é obtido através da metalação do ligante 5-(4-fluorfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol. Sendo a coordenação ao átomo de ouro (I) através do átomo de enxofre, e completando a esfera coordenação do centro metálico um átomo de cloro conferindo uma geometria aproximadamente linear para o composto com ângulos de ligação S(1)-Au(1)-Cl(1) de 173,41(5). As principais distâncias de ligações encontram-se listadas na Tabela 17, estando todas em consonância com a literatura.^{54-46,}

Tabela 17. Principais distâncias de ligações (Å)

	Complexo (6)
S(1)-Au(1)	2,2602(14)
Au(1)-Cl(1)	2,2900(13)
C(1)-S(1)	1,719(6)
C(1)-N(2)	1,340(7)
C(1)-N(3)	1,323(7)
N(1)-N(2)	1,399(6)

A estrutura do **complexo (6)** apresenta alta simetria e pertence ao grupo espacial $R\bar{3}$. Na representação da cela unitária ($Z=18$) na Figura 81 com suas respectivas projeções referentes aos elementos de simetria, é possível observar a presença de centros de inversão, eixos de rotação-translação de ordem 3 (3_1 e 3_2) e eixos de roto-inversão.

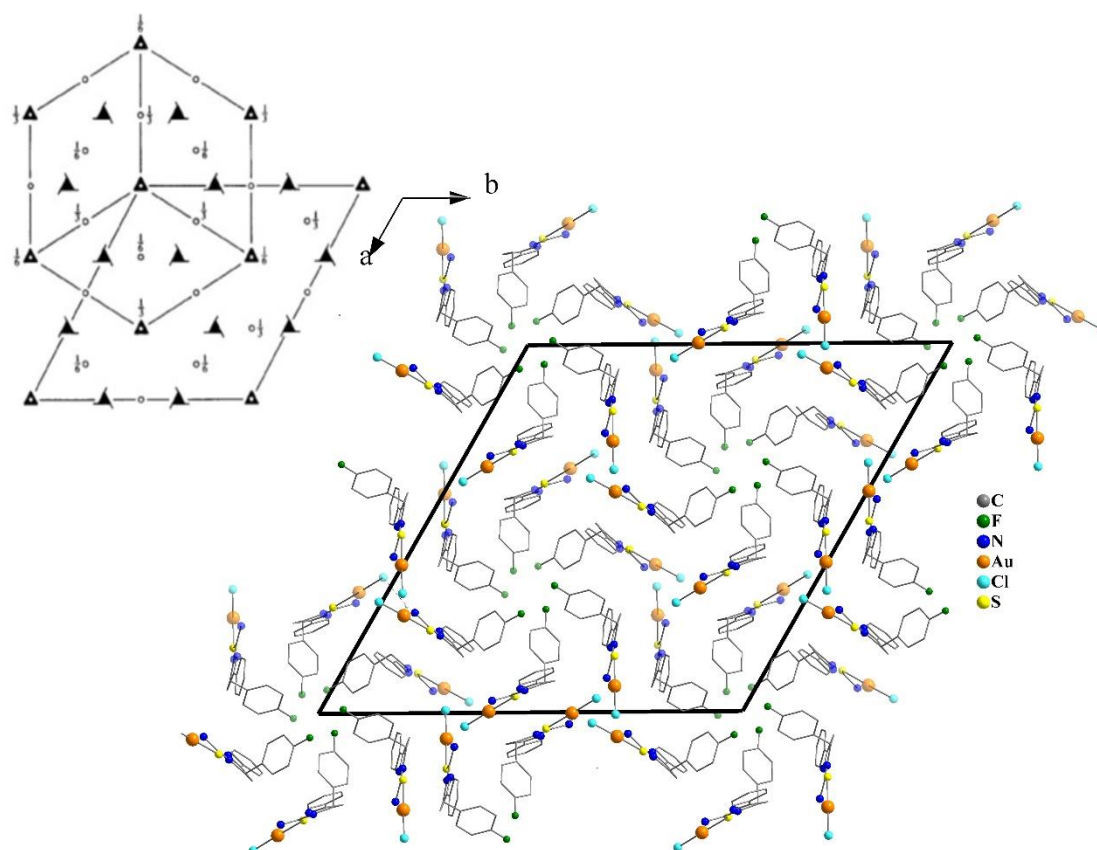


Figura 81. Operadores de simetria contidos na cela unitária vinculada ao grupo espacial $R\bar{3}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária trigonal do **complexo (6)** na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$ (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Interações intermoleculares de hidrogênio foram evidenciadas para os três complexos. As Figuras 82 e 83 mostram os arranjos supramoleculares formados por interações intermoleculares de hidrogênio clássicas (N-H...Cl) na bissetriz dos eixos *a* e *c* para os complexos (4) e (5). Ambos os complexos apresentam duas moléculas em sua unidade assimétrica que estão associadas através de uma interação de átomos de nitrogênio atuando como doadores e átomos de cloro como aceptores.

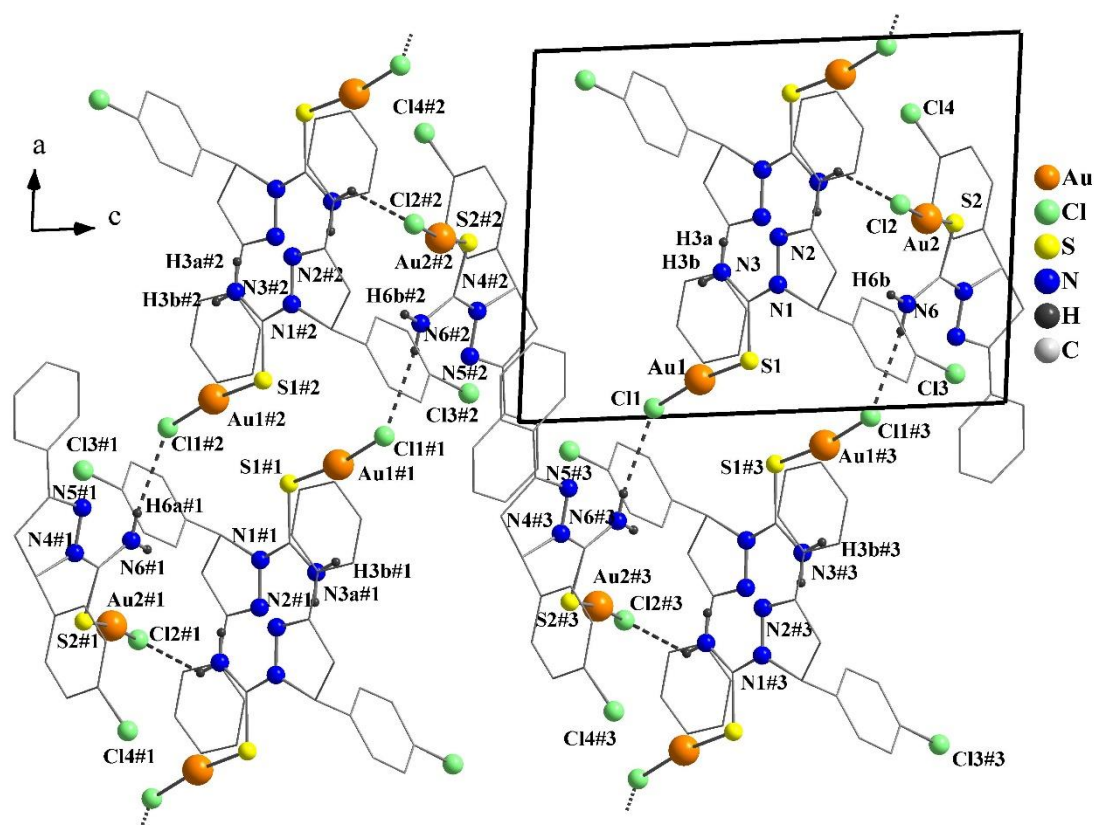


Figura 82. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo *a* para o **complexo (4)**. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -*x*, -*y*, -*z*; #2: *x*, -2+*y*, -1+*z*; (#3) -*x*, 2-*y*, 1-*z*. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos e a molécula de solvato.

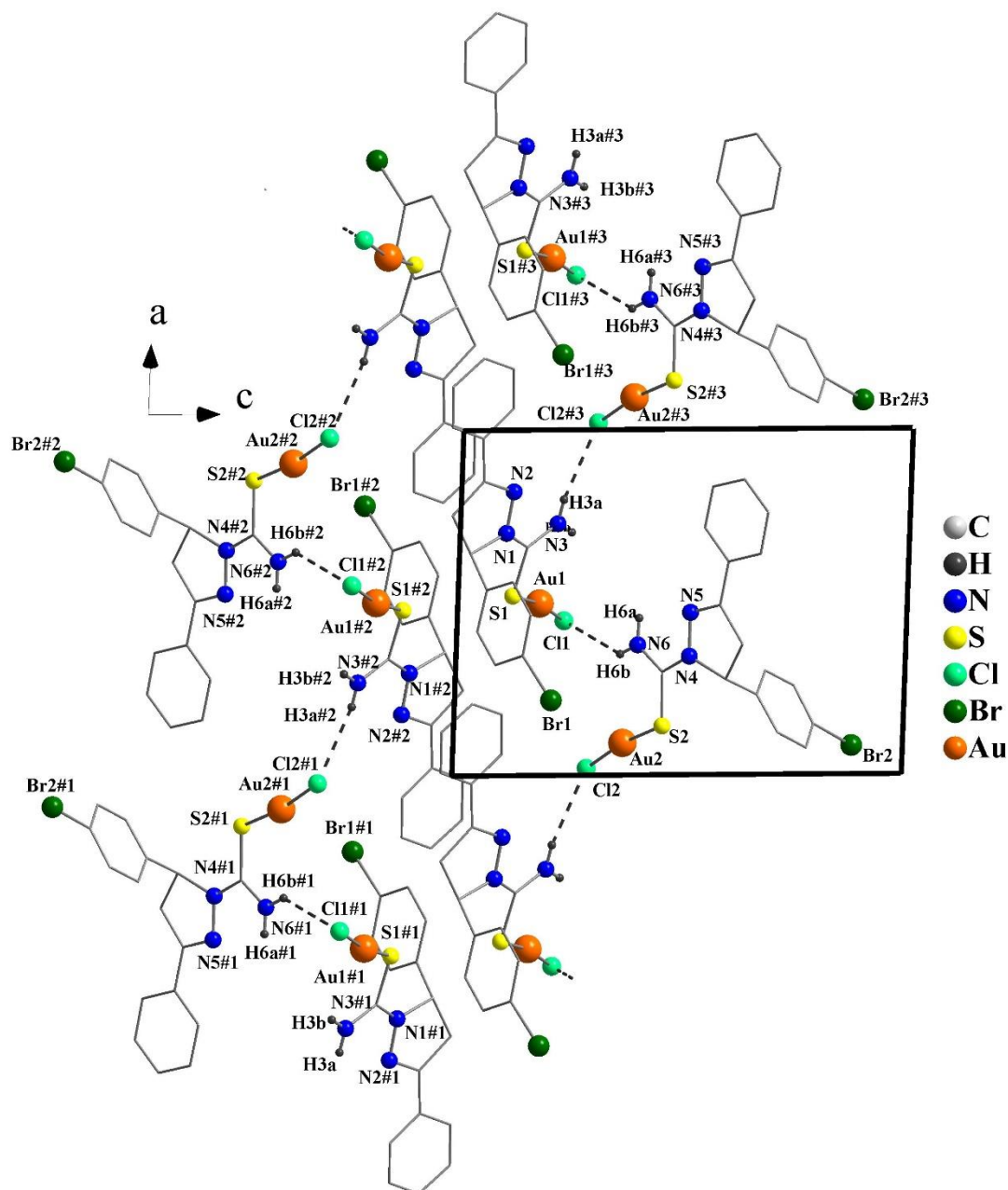


Figura 83. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo *a* para o **complexo (5)**. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -*x*, -*y*, -*z*; #2: 1-*x*, -*y*, -*z*; #3: 1+*x*, *y*, *z*. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos e a molécula de solvato.

As estruturas supramoleculares dos complexos **(4)** e **(5)** são formadas por ligações de hidrogênio clássicas envolvendo os átomos de hidrogênio do grupamento tiocarbamoil e o átomo de cloro presente na esfera de coordenação do centro metálico. A distância entre os átomos doadores N3 e N6 e os átomos aceptores Cl1 e Cl2 encontram-se na Tabela a seguir.

Tabela 18. Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio para os complexos **(4)** e **(5)**.

	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
Complexo (4)	N(3)-H(3b)...Cl2#1	0,88	2,638(3)	3,343(3)	139,08(0)
	N(6)-H(6a)...Cl1#2	0,88	2,614(2)	3,414(3)	151,63(1)
Complexo (5)	N(3)-H(3a)...Cl2#1	0,86	2,647(24)	3,421(26)	150,42(28)
	N(6)-H(6b)...Cl1#2	0,86	2,697(19)	3,38(2)	137,32(30)

Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: **(4)** #1: -x, -y, -z; #2: x, -2+y, -1+z; (#3) -x, 2-y, 1-z. **(5)**: #1: -x, -y, -z; #2: 1-x, -y, -z; #3: 1+x, y, z.

Para o **complexo (6)**, o arranjo estrutural formado ao longo do eixo *c* se dá através de ligações de hidrogênio clássicas entre os átomos N-H...Cl que são formadas entre três moléculas vizinhas. Neste composto, as estruturas do complexo são geradas pelo operador de simetria $\bar{3}$, em que a molécula sofre uma rotação de 120° seguida da inversão dela mesma gerando assim a estrutura supramolecular apresentada na Figura 84.

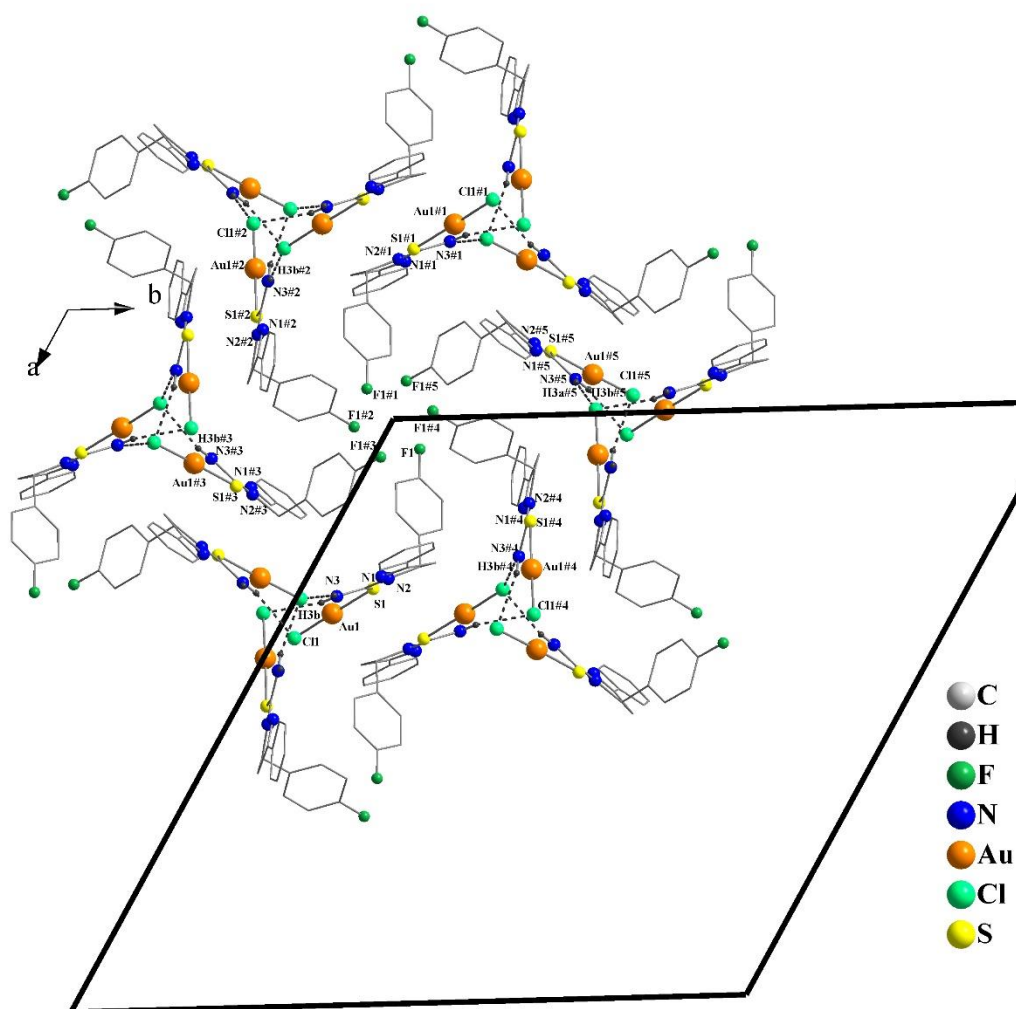


Figura 84. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo *c* para o **complexo (6)**. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: $-x, -y, -z$; #2: $-x, +y, -x, 1+z$; #3: $y, -x+y, -z$; #4: $x-y, x, -z$; #5: $-y, x-y, z$. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.

No estado sólido, verifica-se que as ligações de hidrogênio ocorrem entre o átomo doador N(3) ao aceitador Cl(1) com distâncias $N(3)-H(a) \cdots Cl(1)$ e $N(3)-H(b) \cdots Cl(1)$ iguais a 2,674(0) e 2,47(0) Å em que os ângulos de ligação são respectivamente 154,88(0) e 147,35(0)°. As distâncias e ângulos de ligações observados para as ligações de hidrogênio nos três complexos estão em consonância com dados da literatura.^{129,130}

5.3.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

O complexo precursor $[C_4H_8SAuCl]$ foi utilizado para obtenção dos complexos do tipo $[LAuCl]$, seu espectro vibracional (Figura 85), apresenta bandas características dos estiramentos (C-H) e (C-S) do material de partida.¹¹²

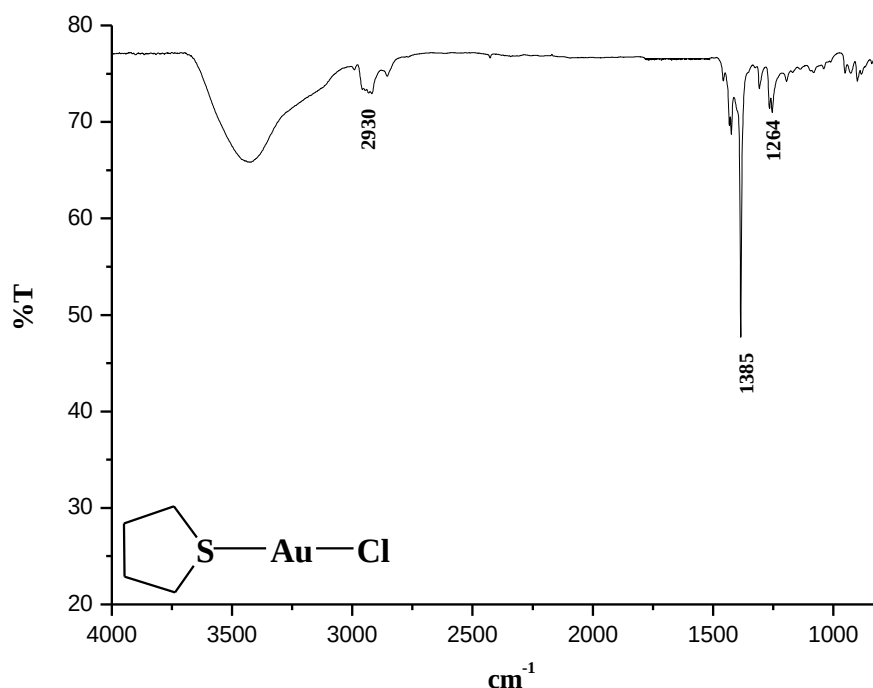


Figura 85. Espectro vibracional do infravermelho para $[C_4H_8SAuCl]$

As bandas evidenciadas no espectro vibracional do complexo precursor são correspondentes aos estiramentos das ligações do anel de cinco membros não aromático tetraidrotiofeno. Verifica-se uma pequena banda referente ao estiramento $\nu(C-H)$ na região de 2930 cm^{-1} , uma banda fina relacionada ao estiramento da ligação $\nu(C-S)$ em 1385 cm^{-1} e na região de 1264 cm^{-1} atribui-se a banda ao estiramento $\nu(C-C)$ do anel. A banda larga na região de 3400 cm^{-1} pode estar relacionada com a presença de etanol remanescente da síntese no sólido obtido (C_4H_8SAuCl). Os espectros de infravermelho dos ligantes **L(4)**, **L(5)** e **L(6)** são apresentados nas Figuras a seguir.

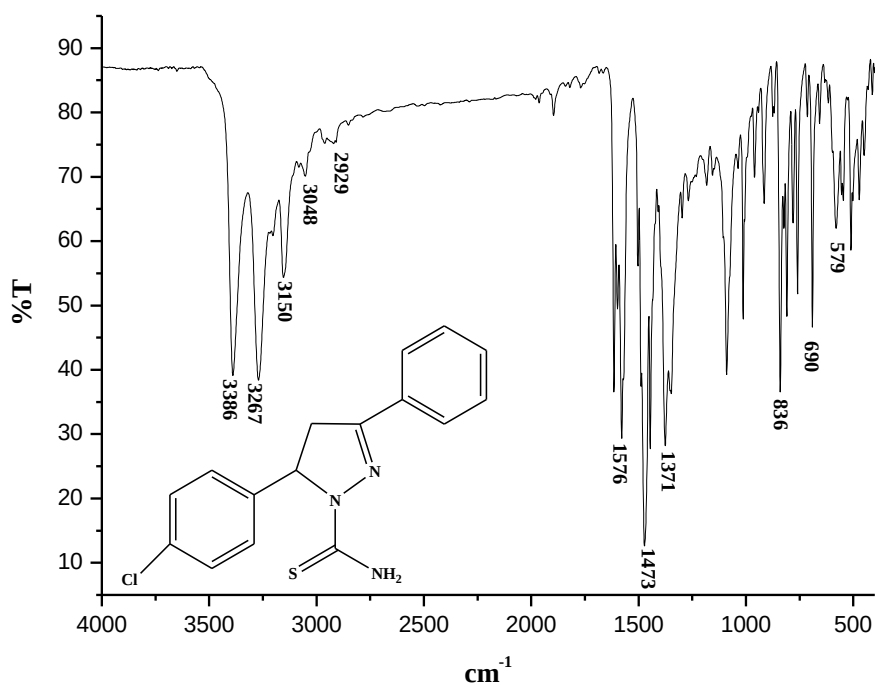


Figura 86. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (4).

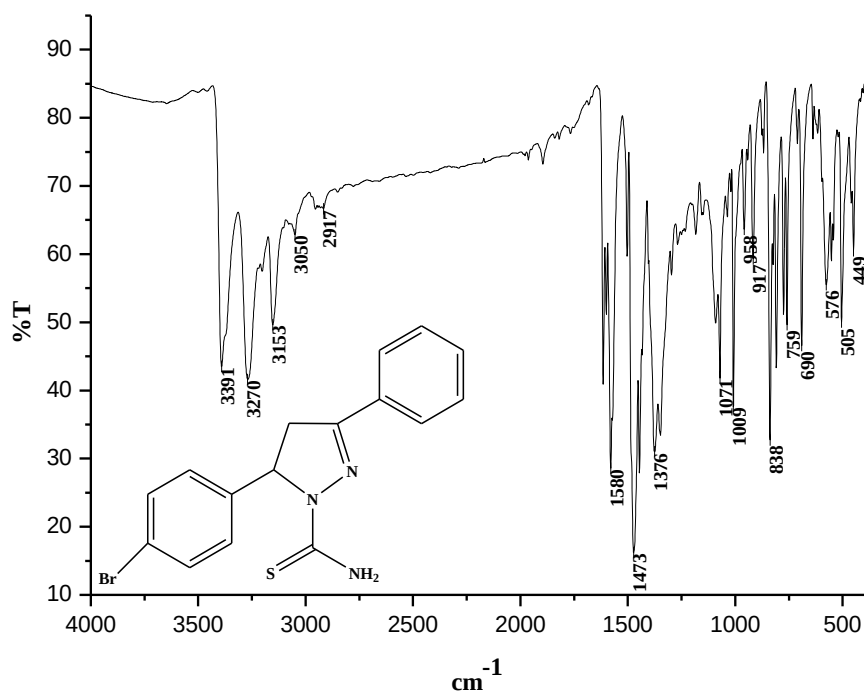


Figura 87. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (5).

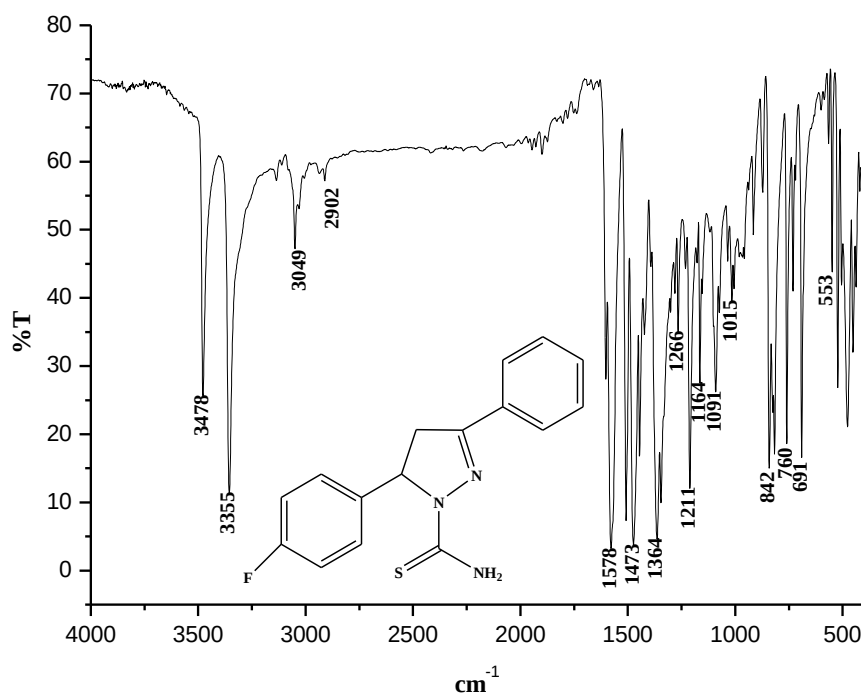


Figura 88. Espectro vibracional no infravermelho para o Ligante (6).

Observa-se nos espectros de absorção vibracional na região do infravermelho dos ligantes **L(4)**, **L(5)** e **L(6)**, bandas finas e intensas na região de $3380\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$ correspondentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$. A banda de pouca intensidade na região $3050\text{--}3048\text{ cm}^{-1}$ é atribuída ao estiramento $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$, a banda correspondente ao estiramento $\nu(\text{C-H})$ não aromático do carbono sp^3 do anel pirazolínico encontra-se entre $2922\text{--}2909\text{ cm}^{-1}$. Bandas de forte intensidade na região de $1580\text{--}1576\text{ cm}^{-1}$, 1473 cm^{-1} , $1376\text{--}1364\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=C})$, $\nu(\text{C=S})$ respectivamente.¹¹⁰ Apresenta-se nas Figuras 89, 90 e 91 o espectro vibracional na região do infravermelho para os complexos (4), (5) e (6).

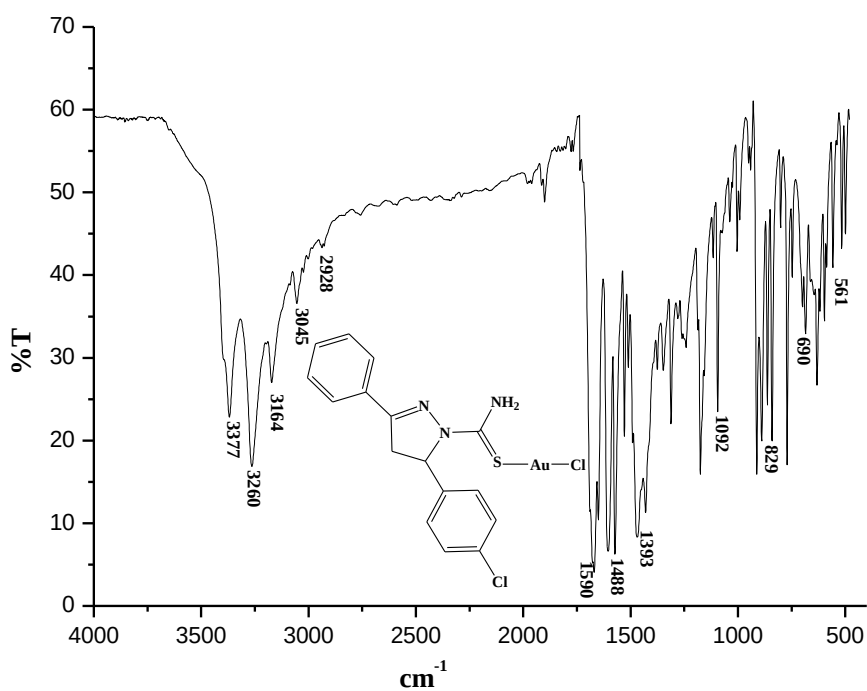


Figura 89. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (4)**.

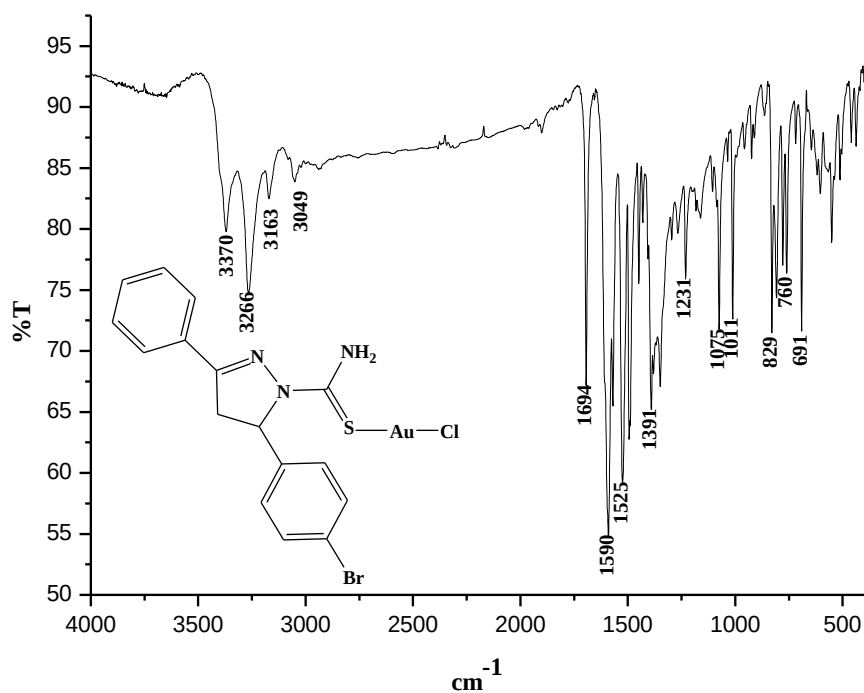


Figura 90. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (5)**.

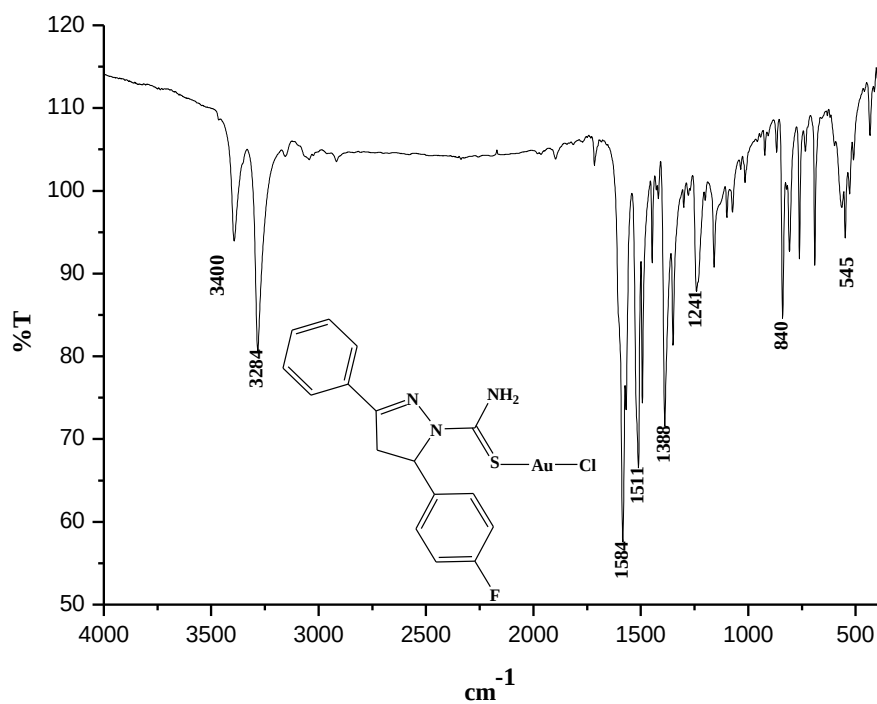


Figura 91. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (6)**.

Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, reúne-se na Tabela 19 as principais bandas e atribuições para os grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos sintetizados.

Tabela 19. Principais bandas e respectivas atribuições para o complexo $[C_4H_8SAuCl]$ os ligantes **L(4)**, **L(5)** e **L(6)** e os complexos sintetizados **(4)** $[LAuCl]C_4H_8S$, **(5)** $[LAuCl].CH_3COCH_3$ e **(6)** $[LAuCl]$.

Vibrações Características	Frequências (cm^{-1})						
	$[C_4H_8SAuCl]$	L(4)	L(5)	L(6)	Complexo (4)	Complexo (5)	Complexo (6)
$\nu(N-H)$	-----	3386- 3150	3391- 3153	3478- 3355	3377- 3164	3370- 3163	3400- 3284
$\nu(C-H)_{Ar}$	-----	3048	3050	3049	3045	3049	3049
$\nu(C-H)$	2930	2929	2917	2902	2928	2931	2923
$\nu(C=C)_{Ar}$	-----	1473	1473	1473	1488	1525	1511
$\nu(C=N)$	-----	1576	1580	1578	1590	1590	1584
$\nu(C=S)$	-----	1371	1376	1364	1393	1391	1388
$\nu(C-S)$	1385	-----	-----	-----	-----	-----	-----
$\delta(C-H)$	-----	990- 750	990- 750	990- 750	990- 750	990- 750	990- 760
$\nu(C-Cl)$	-----	579	-----	-----	561		
$\nu(C-Br)$	-----		759	-----	-----	760	
$\nu(C-F)$	-----	-----	-----	553	-----	-----	545
$\delta(C-H)_{Ar}$	-----	690	690	691	690	691	689
$\nu(C=O)$	-----	-----	-----	-----	-----	1694	-----

N.A: não atribuído

Os dados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho obtidos para os complexos exibem basicamente as mesmas bandas dos respectivos ligantes. O **complexo (4)** possui uma molécula de tetrahidrotiofeno como solvato, e os modos vibracionais do anel C_4H_8S podem estar encobertos pelas bandas do composto de coordenação, uma vez que ambos apresentam estiramentos C-H e C-S na mesma região do espectro vibracional. O **complexo (5)** possui em sua rede cristalina uma molécula de acetona, dessa forma evidencia-se no espectro vibracional de infravermelho do composto uma banda em 1694 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\nu(C=O)$ do solvato.

O estiramento referente ao grupamento tiocarbonila ($\nu(C=S)$) que aparece na região de $1364\text{-}1371\text{ cm}^{-1}$ nos ligantes livres apresenta um deslocamento nos espectros

dos complexos para maiores números de onda, que pode estar relacionado com a coordenação via átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I). O aumento da energia vibracional do estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ no espectro de infravermelho dos complexos não era prevista, uma vez que compostos de coordenação já descritos na literatura apresentam um deslocamento para menores números de onda (menor energia) desta banda após a metalação dos respectivos ligantes.^{50-54,59,100,114,117} Sugere-se que o deslocamento para maior energia da banda $\text{C}=\text{S}$ está relacionado com o aumento da polaridade desta ligação. Para tentarmos compreender o fenômeno descrito, relaciona-se os dados de espectroscopia de infravermelho com os dados obtidos por ressonância magnética nuclear de ^{13}C e difratometria de raios X exibidos na Tabela 20. Os dados cristalográficos do ligante **(6)** estão disponíveis em anexo.

Tabela 20. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.

	L(4)	L(5)	L(6)	C(4)	C(5)	C(6)
$\nu(\text{C}=\text{S}) \text{ cm}^{-1}$	1371	1376	1364	1393	1391	1388
$\delta^{13}\text{C} \text{ ppm (C=S)}$	176,00	176,00	176,00	168,6	168,5	168,6
Distância de ligação $\text{C}=\text{S} \text{ \AA}$	-----	-----	1,67	1,71	1,71	1,71

Observa-se um aumento singelo na distância de ligação $\text{C}=\text{S}$ para o **complexo (6)** quando comparado ao ligante **(6)**. Os ligantes **(4)** e **(5)** ainda não tiveram suas estruturas caracterizadas por difratometria de raios X, porém acredita-se que um comportamento semelhante seria demonstrado entre os ligantes e seus respectivos complexos. Verifica-se através dos dados de espectroscopia vibracional na região do infravermelho que todos os complexos apresentam um deslocamento da banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ para maior energia, quando comparados aos ligantes livres. Os dados de RMN ^{13}C para os complexos quando comparados com seus respectivos ligantes, apresentam um menor deslocamento químico do sinal correspondente ao átomo de carbono da tiocarbonila ($\text{C}=\text{S}$), indicando uma maior blindagem deste átomo. Sugere-se que este comportamento pode estar relacionado com a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I) que pode estar ocasionando um aumento da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono da dupla ligação ($\text{C}=\text{S}$), o que poderia proporcionar um aumento na polaridade desta ligação. Como a absorção no infravermelho é fortemente dependente da polaridade das ligações, acredita-se que o deslocamento da banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{S})$ para região de maior energia no espectro de infravermelho dos complexos está relacionado com a

maior polaridade apresentada por esta ligação após a complexação. Para tentar fundamentar a proposta para compreensão do fenômeno observado, utilizou-se também como ferramenta cálculos computacionais via TD-DFT que demonstraram que as vibrações do estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ ocorrem em maiores frequências no espectro teórico para o **complexo (4)** quando comparado ao seu respectivo ligante como apresentado em anexo 4.

5.3.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível

5.3.3.1 Estudo em Solução

Os estudos do comportamento espectroscópico dos complexos **(4)**, **(5)** e **(6)**, seus respectivos ligantes e complexo precursor foram realizadas em solução de diclorometano com concentração de 1×10^{-5} mol/L. Apresenta-se na Figura 92 o espectro de absorção molecular do complexo $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$ utilizado como material de partida.

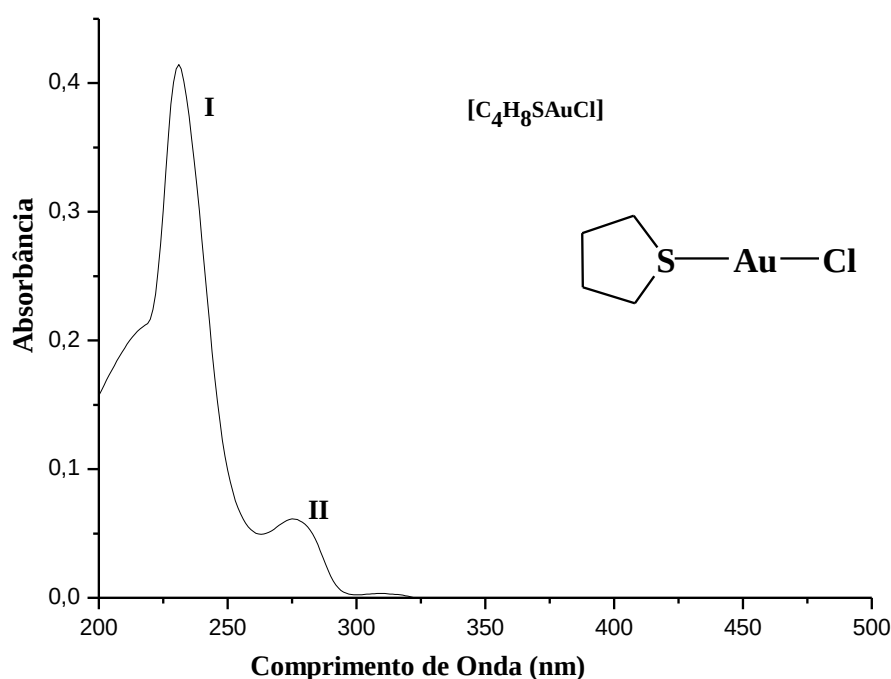


Figura 92. Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$.

Analisando-se o espectro eletrônico de absorção do complexo precursor observa-se uma banda com máximo de absorção em 230 nm, região de maior energia do espectro do composto, que pode ser atribuído às transições eletrônicas do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$. A banda

II (275 nm) pode ser atribuída a transições eletrônicas mistas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ e MLCT. Os espectros eletrônicos de absorção dos complexos (4), (5) e (6) são apresentados nas Figuras 93, 94 e 95 sobrepostos aos espectros dos respectivos ligantes.

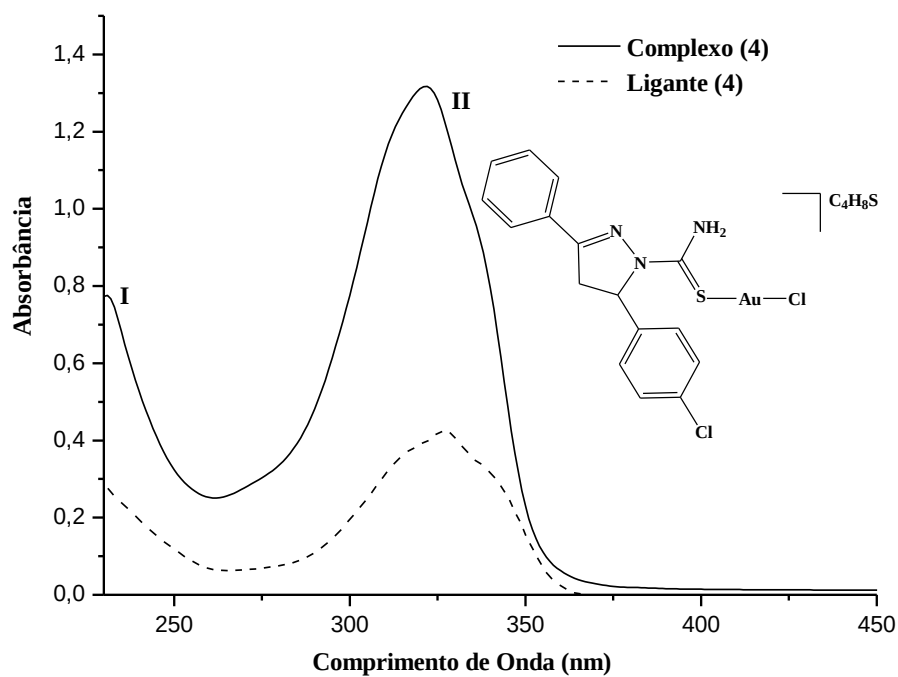


Figura 93. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (4)** e seu respectivo ligante.

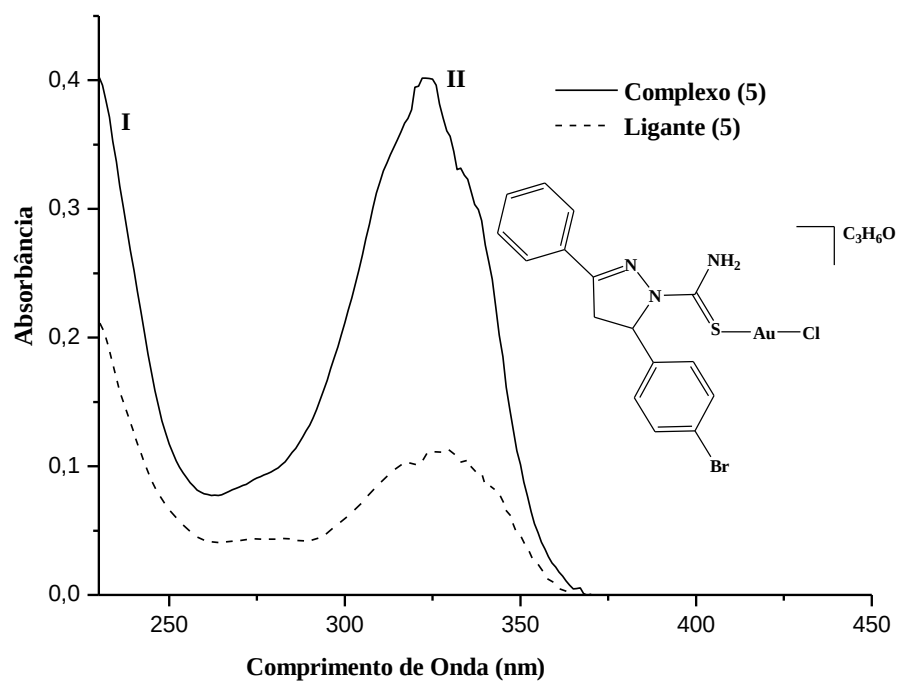


Figura 94. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (5)** e seu respectivo ligante.

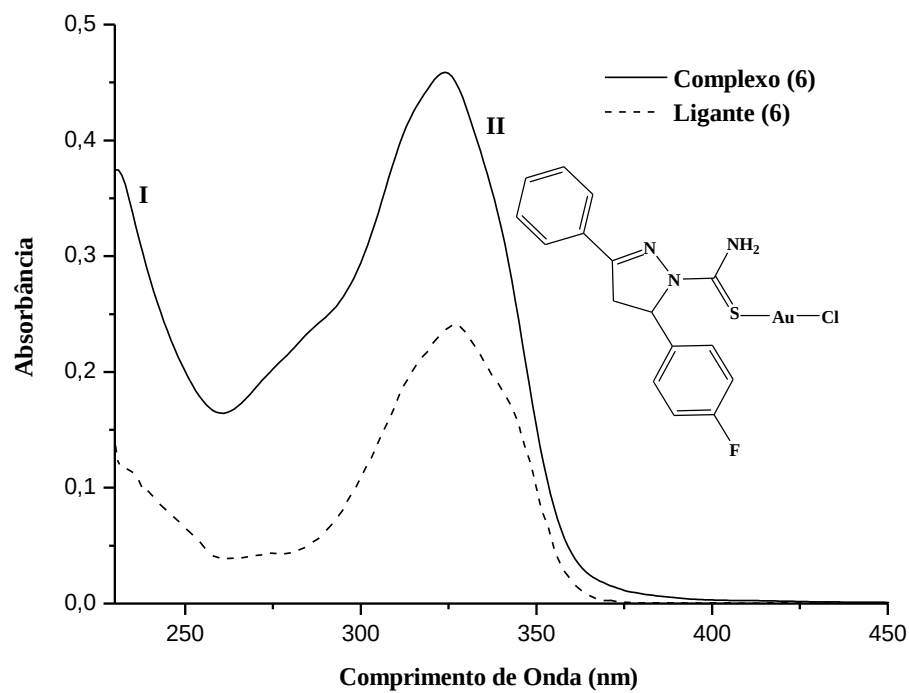


Figura 95. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (6)** e seu respectivo ligante.

As análises de absorção molecular na região do ultravioleta e visível realizadas para os complexos e seus respectivos ligantes livres demonstram uma similaridade nos espectros de absorção, ambos exibem duas bandas de absorção (banda I e II). As bandas de absorção dos ligantes livres são atribuídas a transições eletrônicas do tipo intraligantes (IL), sendo a banda (I) correspondente as transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos, enquanto a banda (II) está associada a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas ao grupamento tiocarbamoil ($N-C=S$). Após a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I), um pequeno deslocamento hipsocrômico é observado para banda (II), bem como, um efeito hipercrômico para ambas as bandas de absorção. Atribui-se a absorção da banda (II) a transições eletrônicas do tipo (M+X)LCT com contribuições de transições eletrônicas do tipo XLCT e IL. A banda de absorção (I) não sofreu deslocamento com a formação dos complexos, sugerindo que os grupamentos relacionados às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$, não estão diretamente envolvidos com a coordenação ao centro metálico. Apresenta-se na Tabela 21 as regiões das bandas de absorções dos compostos sintetizados com as possíveis transições eletrônicas envolvidas no processo fotofísico.

Tabela 21. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.

	I (nm)	II (nm)	Transição Eletrônica
C₄H₈SAuCl	230	275	$\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ +MLCT
L (4)	230	326	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (4)	230	322	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
L (5)	230	330	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (5)	230	323	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
L (6)	230	326	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); $n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (6)	230	324	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)

Para elucidação da natureza das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção, utilizou-se como ferramenta cálculos TD-DFT (teoria do funcional da densidade dependente do tempo). Os cálculos foram realizados para o ligante **(4)** e o **complexo (4)**, uma vez que os complexos preparados são isoestruturais, assim como os ligantes. Acredita-se que os dados obtidos seriam semelhantes para todos os ligantes livres, assim como, seriam similares os dados obtidos para todos os complexos. A Figura 96 apresenta as energias de absorção e as composições dos orbitais moleculares

envolvidos nas transições eletrônicas presentes no ligante **(4)**, bem como, a Tabela 22 traz as atribuições e contribuições das principais transições eletrônicas.

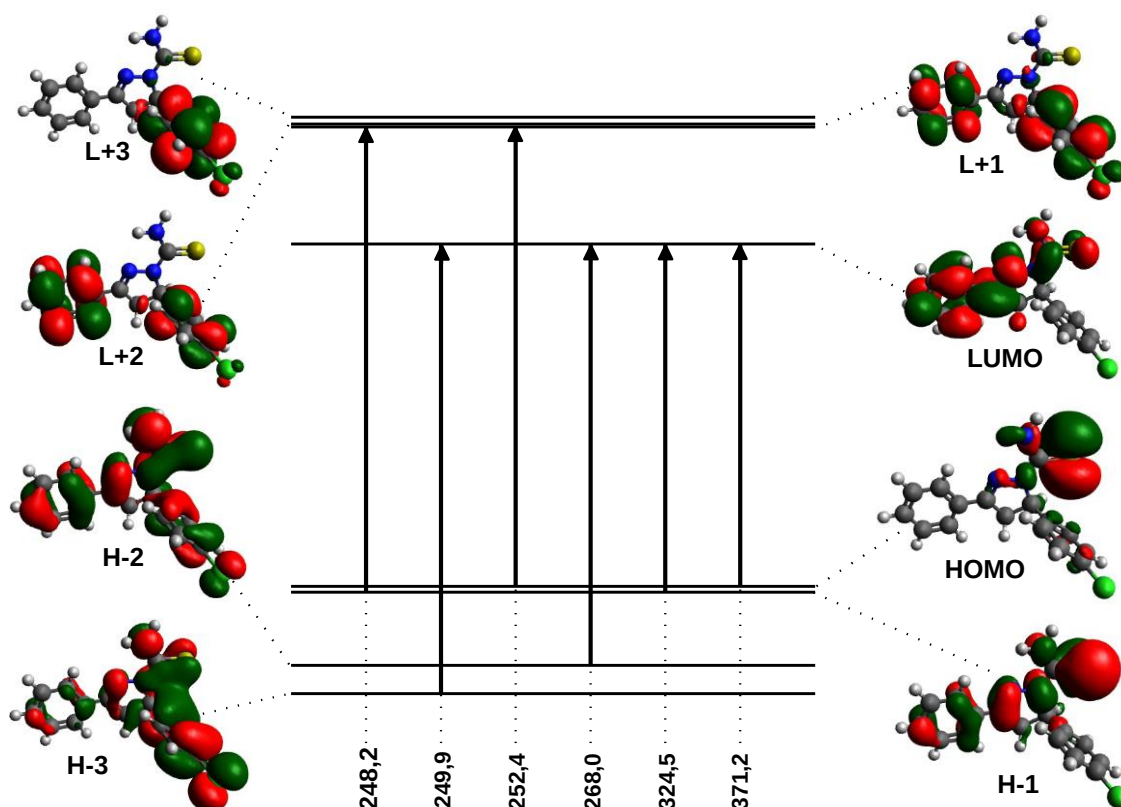


Figura 96. Orbitais de Fronteira para o **L(4)** de acordo com o cálculo de TD-DFT.

Tabela 22. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.

Estado	λ (nm)	f	Contribuição	Descrição
S1	371,2	0,0003	HOMO $\rightarrow$ LUMO (96%)	IL
S2	324,5	0,3407	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (96%)	IL
S3	268,0	0,2702	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (94%)	IL
S4	252,4	0,0135	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (61%)	IL
S5	249,9	0,0610	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO (81%)	IL
S6	248,2	0,0107	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (76%)	IL

H: HOMO; L: LUMO

Analisando-se os orbitais de fronteira e a Tabela acima observa-se que a transição de maior força de oscilador é correspondente as transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ em 324,5 nm que é atribuída as transições entre os orbitais moleculares HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO. As transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ também ocorrem entre os orbitais moleculares

HOMO→LUMO (371,2 nm), evidenciando um deslocamento da nuvem eletrônica dos estados HOMO e HOMO-1 para LUMO. As transições eletrônicas que ocorrem na região de maior energia entre 268 a 248,2 nm são atribuídas a transição entre os orbitais moleculares HOMO-2→LUMO, HOMO→LUMO+1, HOMO-3→LUMO, HOMO-1→LUMO+1 respectivamente. Com base nas variações de densidades eletrônicas que ocorrem nas conjugações da molécula atribui-se as transições eletrônicas que ocorrem em menores comprimentos de onda a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Utilizou-se a TD-DFT para a determinação do espectro de absorção teórico para o ligante **(4)** que está apresentado na Figura 97 juntamente com o espectro de absorção experimental.

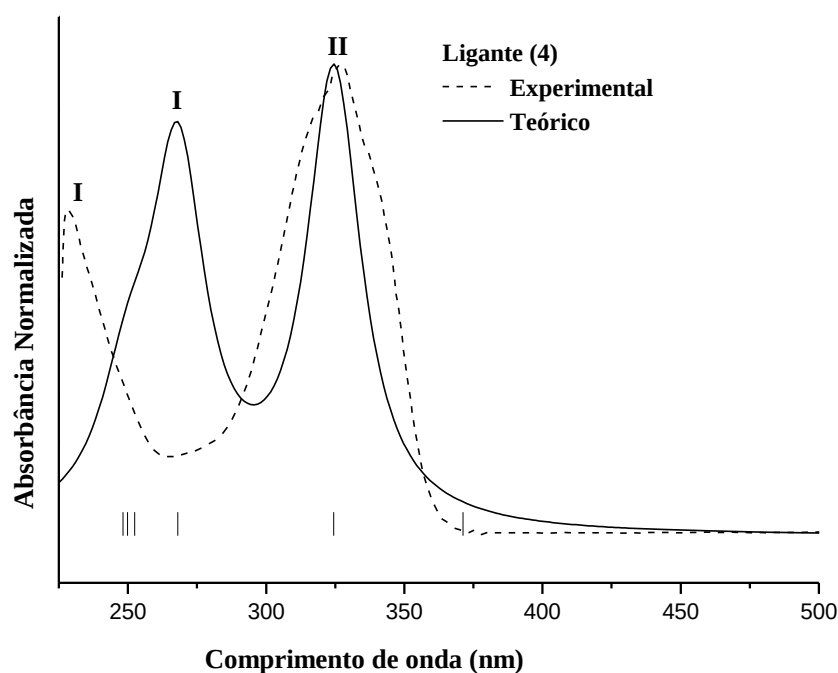


Figura 97. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o **L(4)**.

Analisando-se os espectros de absorção teórico e experimental para o ligante **(4)**, observa-se uma similaridade no perfil das bandas de absorção, entretanto diferem-se os valores dos máximos de absorção. Os cálculos TD-DFT são realizados considerando as moléculas no vácuo, o que pode estar ocasionando a diferença dos dados teóricos com os dados experimentais. Desta forma, as bases utilizadas nos cálculos são capazes de melhor descrever a banda (II), nos permitindo assim, compreender a estrutura eletrônica do composto.

A composição dos orbitais moleculares do **complexo (4)** podem ser observados na Figura 98, bem como, as atribuições e contribuições das principais transições eletrônicas estão apresentadas na Tabela 23.

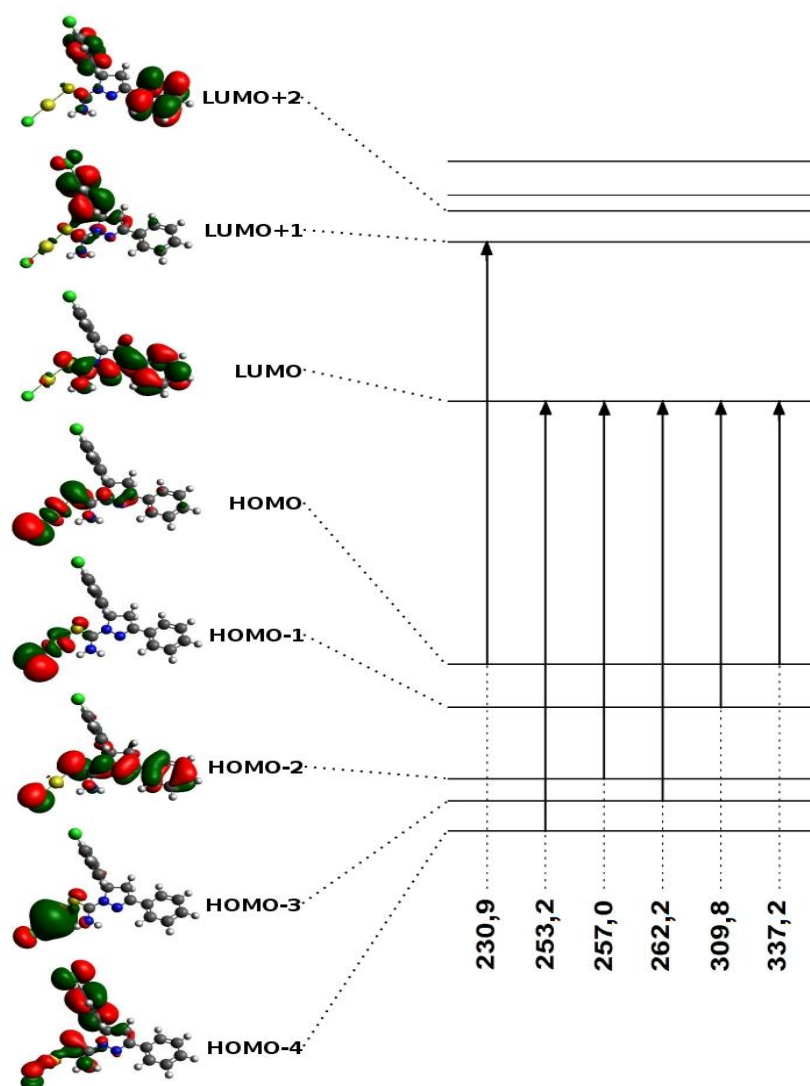


Figura 98. Orbitais de Fronteira para o **complexo (4)** de acordo com o cálculo de TD-DFT.

Tabela 23. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.

Estado	λ (nm)	f	Contribuição	Descrição
S1	337,2	0,1643	HOMO $\rightarrow$ LUMO (99%)	(M+X)LCT
S2	309,8	0,0001	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (99%)	(M+X)LCT
S3	262,2	0,0055	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO (95%)	(M+X)LCT
S4	257,0	0,5820	HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO (98%)	XLCT
S5	253,2	0,0138	HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO (97%)	(M+X)LCT+IL
S6	230,9	0,0139	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (85%)	(M+X)LCT

H: HOMO; L: LUMO

Através dos dados da Tabela 23, verifica-se para os resultados do estudo teórico as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador são HOMO-2→LUMO e HOMO→LUMO. As transferências de carga dos orbitais HOMO e HOMO-2 para o orbital LUMO podem ser observadas analisando-se os orbitais de fronteira (Figura 98). As transições eletrônicas HOMO→LUMO podem ser descritas como (M+X)LCT, (Cl-Au^I → $\pi^*(S=C-N)$), uma vez que uma transferência da carga que se encontra sobre o eixo de ligação Cl-Au para o ligante pirazolínico é observada durante às transições eletrônicas envolvendo o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular não ocupado de menor energia. Já as transições eletrônicas envolvendo os orbitais HOMO-2→LUMO podem ser descritas como XLCT (Cl_{3p} → $\pi^*(S=C-N)$). Com base nas variações de densidades eletrônicas, pode-se inferir que as transições entre os orbitais moleculares HOMO-1→LUMO, HOMO-3→LUMO e HOMO→LUMO+1 são do tipo (M+X)LCT (Cl-Au^I → $\pi^*(S=C-N)$), enquanto a transição entre os orbitais HOMO-4→LUMO são descritas como transições mistas do tipo (M+X)LCT+IL. Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o **complexo (4)** que se encontra na Figura 99 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

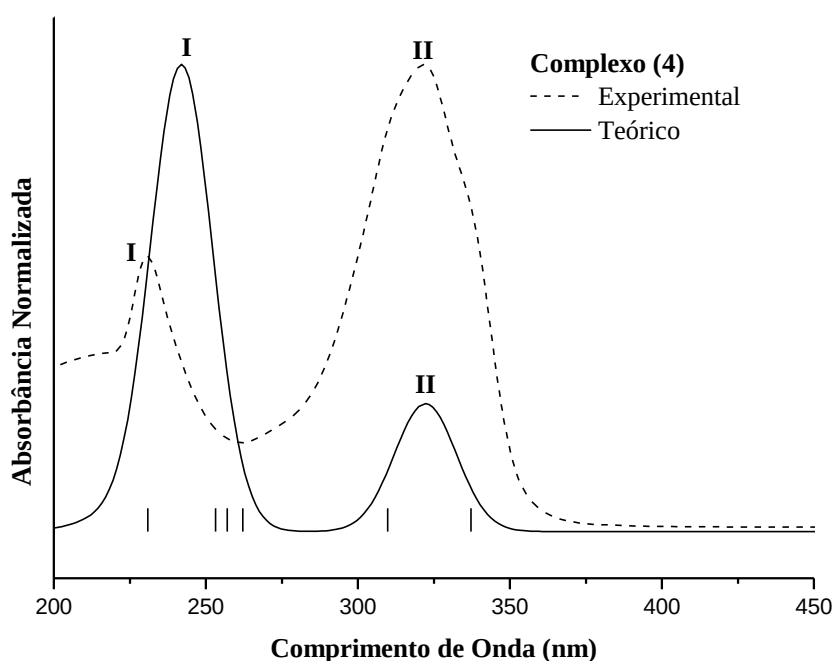


Figura 99. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o **complexo (4)**.

Os cálculos computacionais dependentes do tempo (TD-DFT) foram realizados para fundamentar as atribuições das transições eletrônicas observadas nos espectros eletrônicos UV-Vis obtidos experimentalmente. O espectro de absorção eletrônico teórico apresenta similaridade com o espectro experimental porém, os cálculos TD-DFT são realizados considerando as moléculas no vácuo, o que pode estar ocasionando a diferença na região de absorção das bandas como observado na Figura 100. Contudo, acredita-se que as bases utilizadas nos cálculos possibilitaram uma descrição aceitável para a estrutura eletrônica do complexo.

5.3.3.2 Estudo no Estado Sólido

O estudo de absorção molecular na região do UV-Vis no estado sólido foi realizado para verificar a influência do solvente sobre as análises. Os espectros eletrônicos de absorção investigados no estado sólido para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 100, 101 e 102, que estão comparados com os espectros eletrônicos de absorção do estudo realizado em solução.

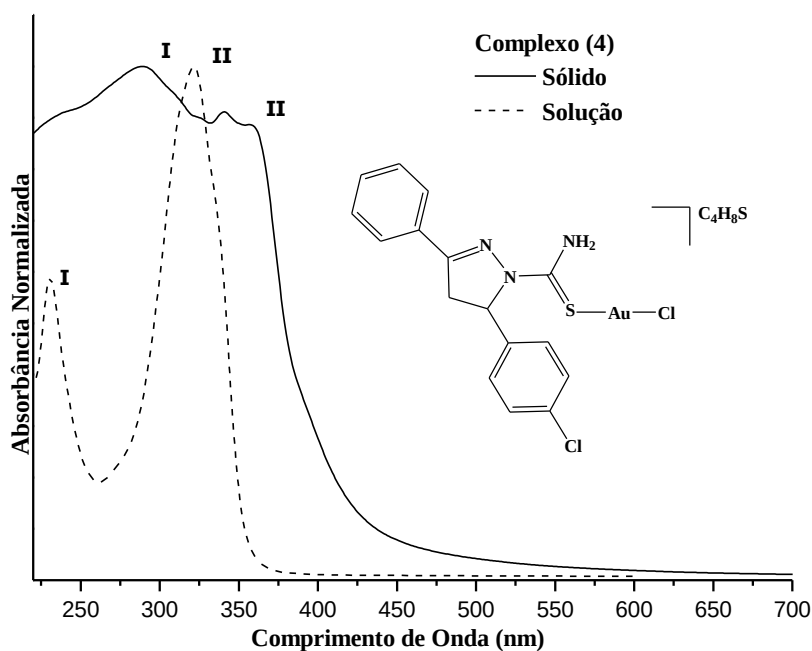


Figura 100. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução (--) para o **complexo (4)**.

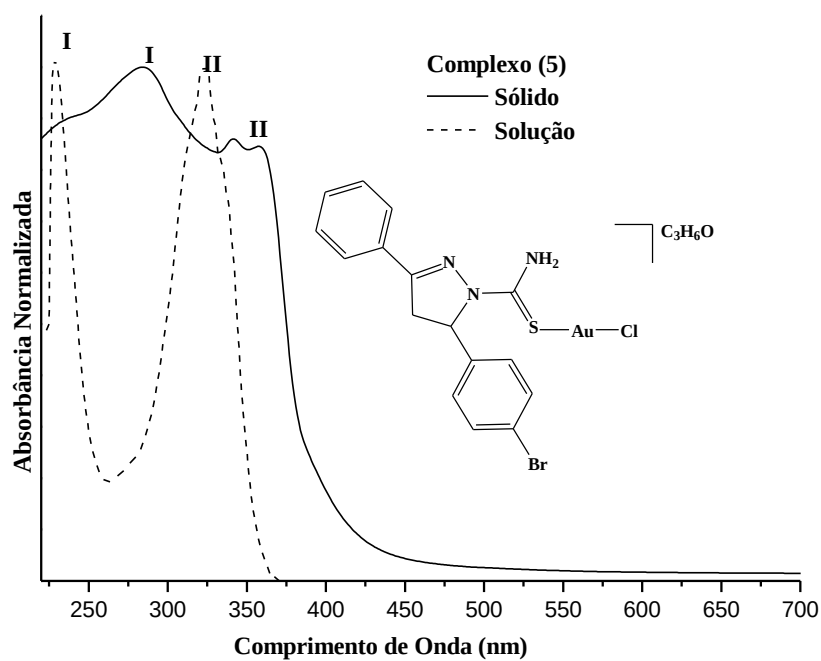


Figura 101. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução (--) para o **complexo (5)**.

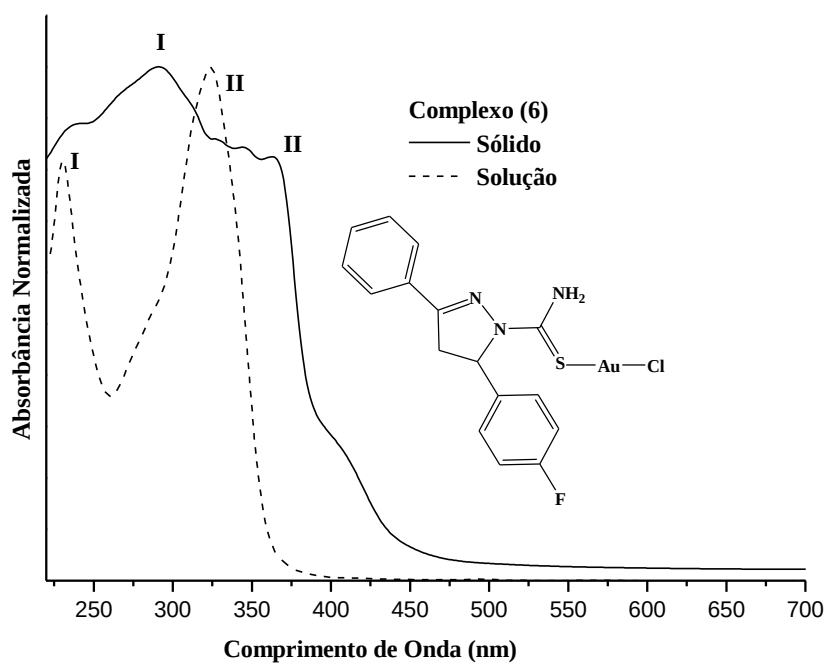


Figura 102. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução (--) para o **complexo (6)**.

Observando-se as Figuras anteriores verifica-se uma semelhança entre os espectros eletrônicos de absorção molecular no UV-Vis para os estudos em solução e no estado sólido. Verifica-se que ambos apresentam as bandas de absorção (I) e (II), porém um menor desdobramento das bandas é observado no estado sólido devido aos graus de liberdade das moléculas serem mais restritos do que em solução. A Tabela 24 traz as regiões de absorção dos compostos sintetizados nos estudos em solução e no estado sólido, assim como, as atribuições das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção.

Tabela 24. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.

	I (nm)	II (nm)	Transição Eletrônica
C(4) _{Solução}	230	322	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(4) _{Sólido}	290	341	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(5) _{Solução}	230	323	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(5) _{Sólido}	285	340	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(6) _{Solução}	230	324	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(6) _{Sólido}	291	346	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)

Verificando-se os espectros eletrônicos de absorção comparativos, observa-se um deslocamento das bandas no estudo em solução para menores comprimentos de onda (deslocamento hipsocrômico) indicando a influência do solvente (CH_2Cl_2) na região de absorção molecular dos compostos no espectro de UV-Vis, porém ressalta-se que em ambos os estudos os complexos exibiram as duas bandas de absorção, o que sugere que a estrutura dos compostos sintetizados se mantém em solução. Atribui-se a banda (I) no espectro eletrônico de absorção no estado sólido dos compostos a transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a banda (II) é atribuída a transições mistas do tipo (M+X)LCT+XLCT+IL.

5.3.4 Espectroscopia de Fluorescência

5.3.4.1 Estudo em Solução

As propriedades luminescentes dos compostos sintetizados foram investigadas a temperatura ambiente em solução de CH_2Cl_2 [$1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$] com comprimento de onda de excitação em 300 nm. Apresenta-se na Figura 103 o espectro de emissão do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$.

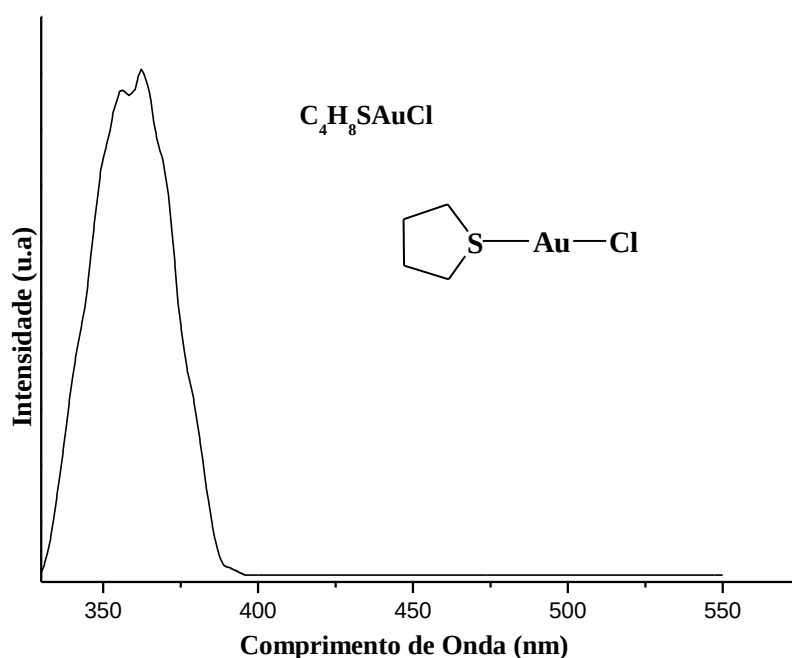


Figura 103. Espectro de emissão do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$ com λ_{exc} 300 nm.

O espectro de emissão do complexo precursor apresenta uma banda com máximo de emissão em 360 nm, acredita-se que as transições eletrônicas envolvidas neste processo fotofísico são do tipo mistas IL+MLCT. Os dados obtidos com a espectroscopia de fluorescência para os complexos e seus respectivos ligantes são apresentados nas Figuras 104, 105 e 106.

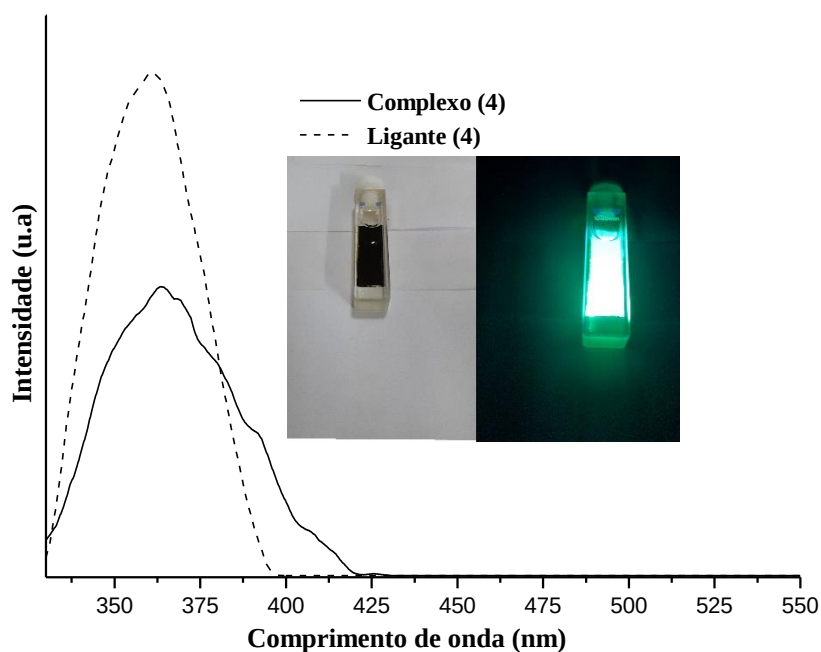


Figura 104. Espectro de emissão comparativo entre **complexo** (—) e **ligante** (--) (**4**) ($\lambda_{exc.300}$ nm). Na parte superior (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).

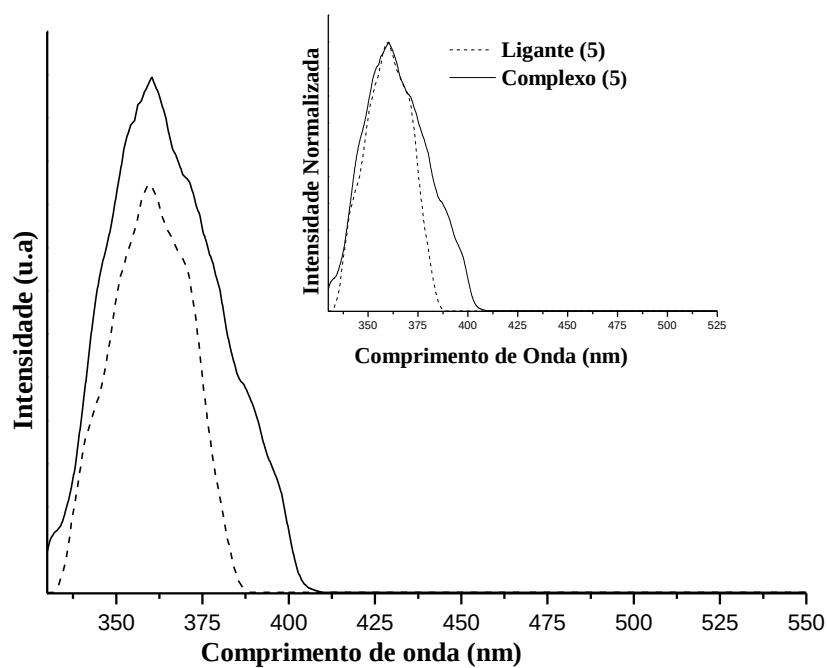


Figura 105. Espectro de emissão comparativo entre **ligante** (--) e **complexo** (—) (**5**) ($\lambda_{exc.300}$ nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.

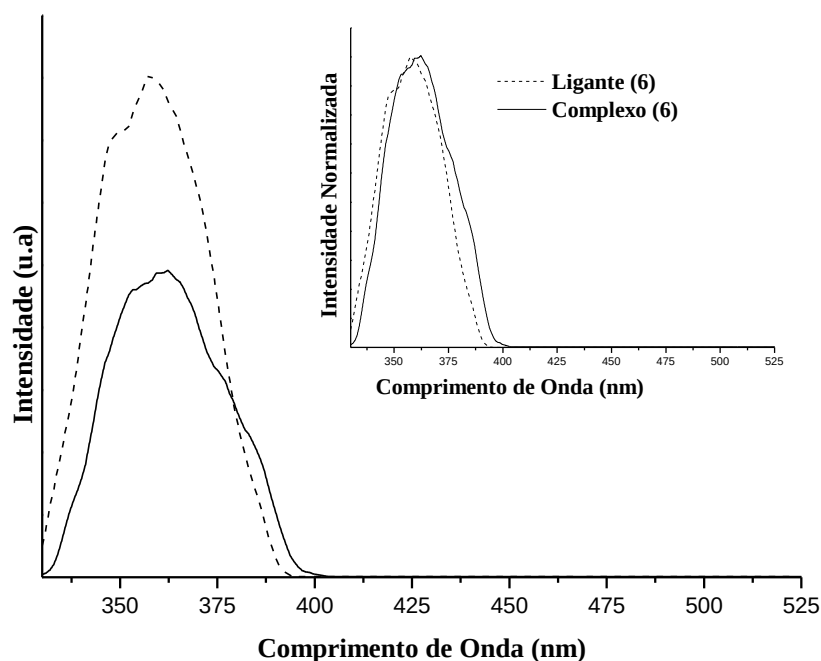


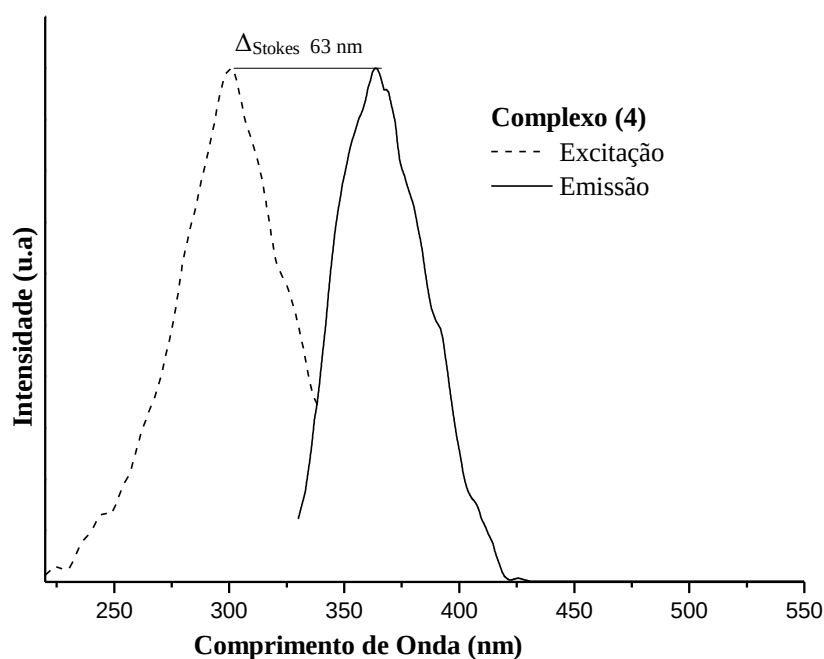
Figura 106. Espectro de emissão comparativo entre **ligante** (--) e **complexo** (—) **(6)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.

Observando-se os espectros de emissão dos complexos e seus respectivos ligantes verifica-se que ambos possuem emissão na região de 330 a 420 nm quando excitados em 300 nm. Para os ligantes livres atribui-se o processo fotoluminescente a transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Ao compara-se o espectro de emissão do **complexo (5)** e seu respectivo ligante livre, verifica-se que após a coordenação da pirazolina ao centro metálico de ouro (I) ocorre um aumento na intensidade de fluorescência assim como, uma emissão em uma maior faixa do espectro. Os espectros de emissão dos complexos **(4)** e **(6)** exibem um singelo deslocamento para maiores comprimentos de onda, bem como apresentam uma maior faixa de emissão quando comparados aos seus respectivos ligantes livres. Esperava-se um aumento na intensidade de fluorescência para todos os compostos após a metalação, porém este perfil não foi observado para os complexos supracitados, acredita-se que a supressão de fluorescência desses compostos pode estar relacionado com uma possível transferência de energia para as moléculas de solvente. A Tabela 25 traz a região de emissão dos compostos investigados.

Tabela 25. Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes.

	Máximo emissão (nm)	Faixa de emissão (nm)
Ligante (4)	360	330-392
Complexo (4)	363	330-420
Ligante (5)	359	332-385
Complexo (5)	360	331-405
Ligante (6)	357	330-389
Complexo (6)	362	331-396

Trabalhos da literatura suportados por cálculos TD-DFT descrevem que um dos principais fatores da luminescência de compostos de coordenação são as transições eletrônicas de transferência de carga^{29,30,120,131,132} bem como a rigidez molecular obtida pela molécula após a metalacão que diminui as perdas de energia por processos não radiativos.²⁹ Dessa forma, sugere-se que transições eletrônicas mistas do tipo (M+X)LCT+XLCT+IL podem estar envolvidas no processo de emissão dos complexos investigados. Os espectros de excitação e emissão para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 107, 108 e 109.

**Figura 107.** Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (4)**.

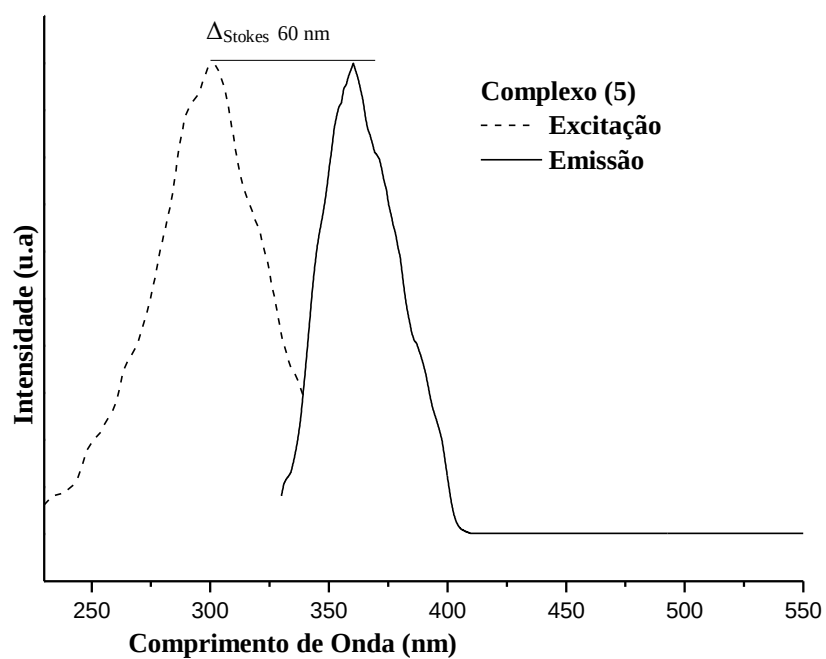


Figura 108. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (5)**.

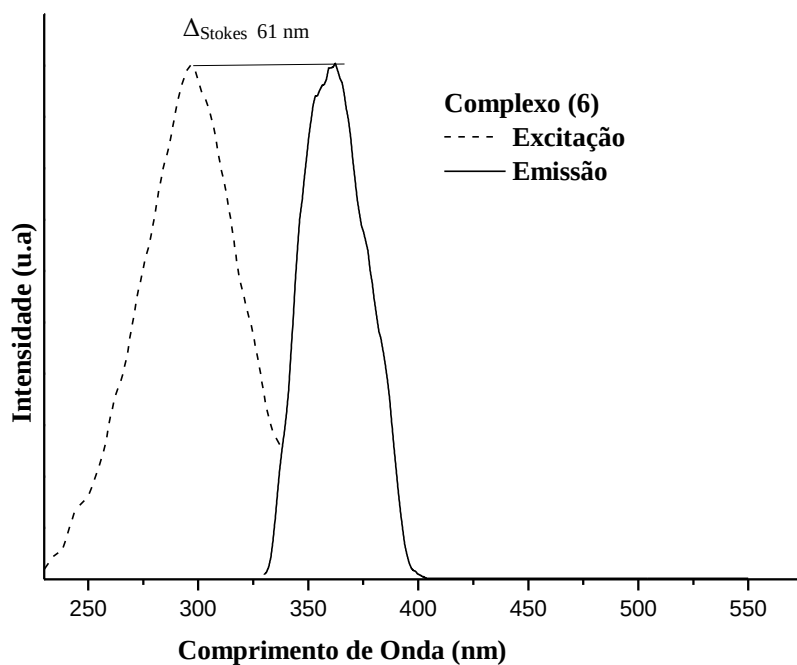


Figura 109. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (6)**.

Analisando-se os espectros, verifica-se que o espectro de emissão para os complexos são imagem/espelho de seus espectros de excitação, o que sugere que os mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão dos compostos.

5.3.4.2 Estudo no Estado Sólido

Investigações das propriedades luminescentes dos compostos foram também realizadas no estado sólido, assim como os estudos de absorção molecular na região do UV-Vis. O complexo precursor não apresentou emissão quando investigado dessa forma, apresenta-se os espectros de emissão dos complexos e seus respectivos ligantes nas Figuras 110, 111 e 112.

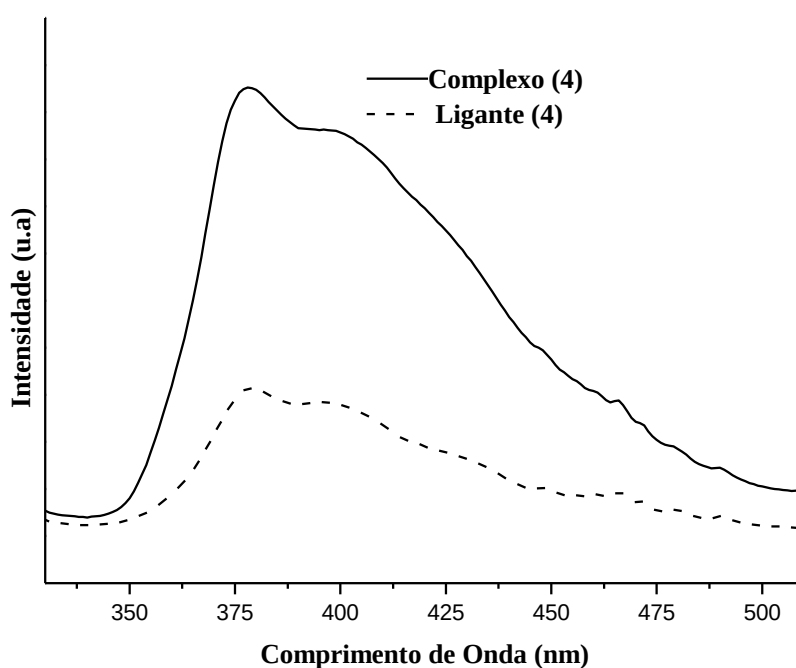


Figura 110. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo (—) e ligante (--) (4)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm).

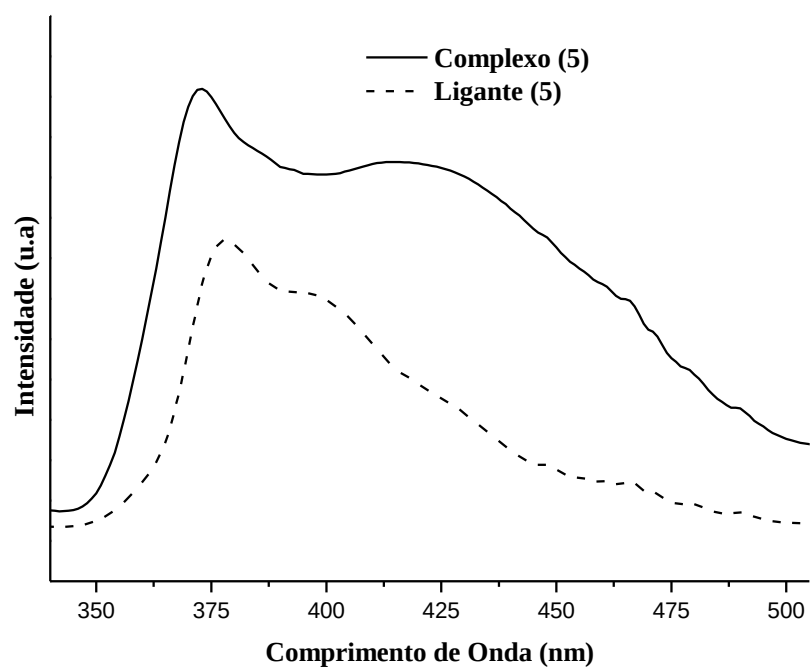


Figura 111. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo** (—) e **ligante** (--) (5) ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

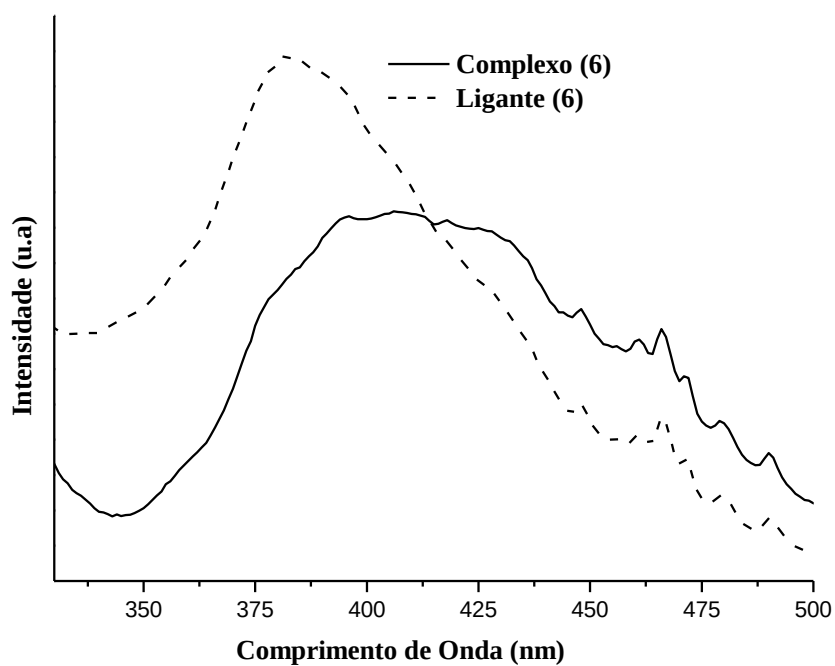


Figura 112. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo** (—) e **ligante** (--) (6) ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

Verificando-se o espectro de emissão do **complexo (4)** observa-se que o ligante apresenta uma fluorescência de menor intensidade na mesma região de emissão do complexo. Esse resultado se mostra contrário ao observado no estudo em solução, o que sugere que pode estar ocorrendo uma transferência de energia das moléculas do complexo para as moléculas do solvente, ocasionando assim uma supressão na intensidade de fluorescência. Entretanto, esse efeito não pode ser observado para o **complexo (6)**, uma vez que comparado com seu ligante livre este também apresentou uma menor intensidade de fluorescência no estado sólido assim como em solução, contudo apresenta um deslocamento para maiores comprimentos de onda em relação ao seu respectivo ligante, apresentando um máximo de emissão na região de 408 nm. Observando-se os espectros de emissão no estado sólido verifica-se que o **complexo (5)** apresentou um comportamento luminescente semelhante ao observado em solução, apresentando maior intensidade de luminescência e maior faixa de emissão que seu respectivo ligante. Na tentativa de compreender o efeito de supressão de luminescência do **complexo (6)** exibe-se na Figura 113 espectros de emissão no estado sólido comparativos entre os ligantes **(4)**, **(5)** e **(6)** enquanto na Figura 114 apresenta-se os espectros de emissão comparativos entre os complexos **(4)**, **(5)** e **(6)**.

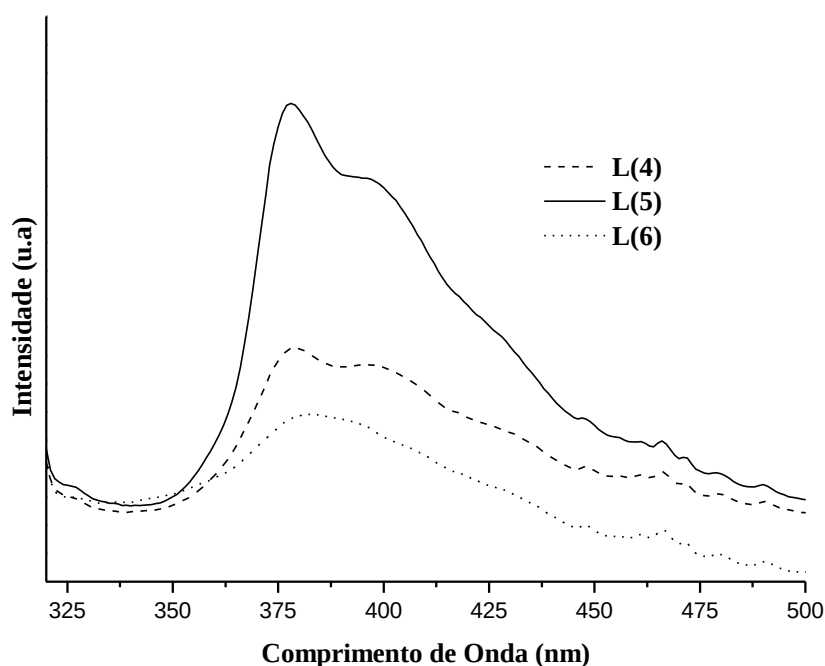


Figura 113. Espectros de emissão comparativos entre os ligantes **(4)**, **(5)** e **(6)** ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

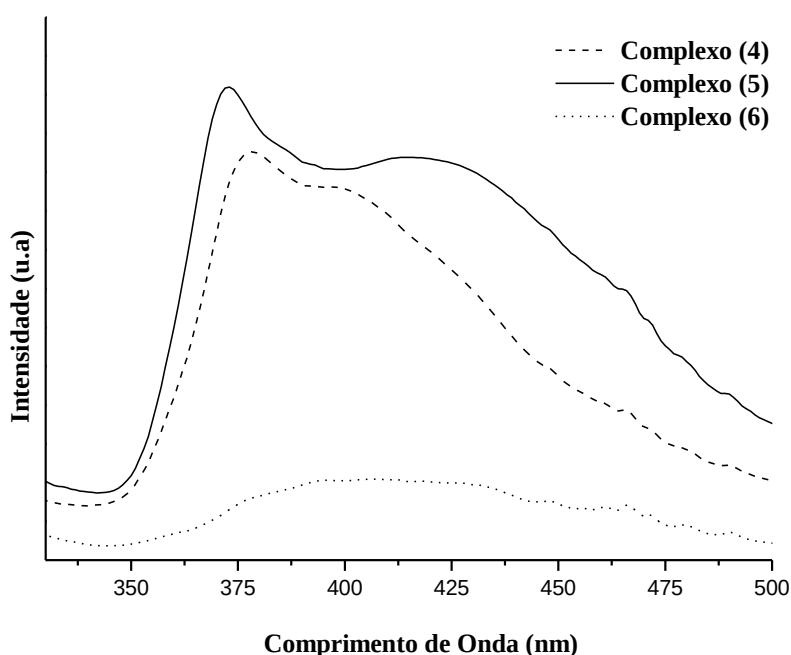


Figura 114. Espectros de emissão comparativos entre os complexos **(4)**, **(5)** e **(6)** ($\lambda_{exc.}$ 300 nm).

Observando-se os gráficos de emissão comparativos entre os ligantes verifica-se que as moléculas que apresentam átomos mais eletronegativos e de menor massa molecular como substituintes apresentam menor intensidade de fluorescência, sendo o ligante com substituinte flúor (**L(6)**) o menos fluorescente e de maior caráter eletro-retirador,¹²⁴ para estas moléculas, atribui-se o processo fotoluminescente a transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. O comportamento fluorescente dos complexos é semelhante aos apresentados pelos seus respectivos ligantes, sendo o **complexo (6)** o de menor intensidade de fluorescência. Dessa forma, para o **complexo (6)** acredita-se que a diminuição de sua emissão pode estar relacionada com possíveis perdas de energia por processos não radiativos. Transições eletrônicas mistas do tipo (M+X)LCT+XLCT+IL podem estar envolvidas no processo de emissão dos complexos investigados. Os espectros de excitação e emissão para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 115, 116 e 117.

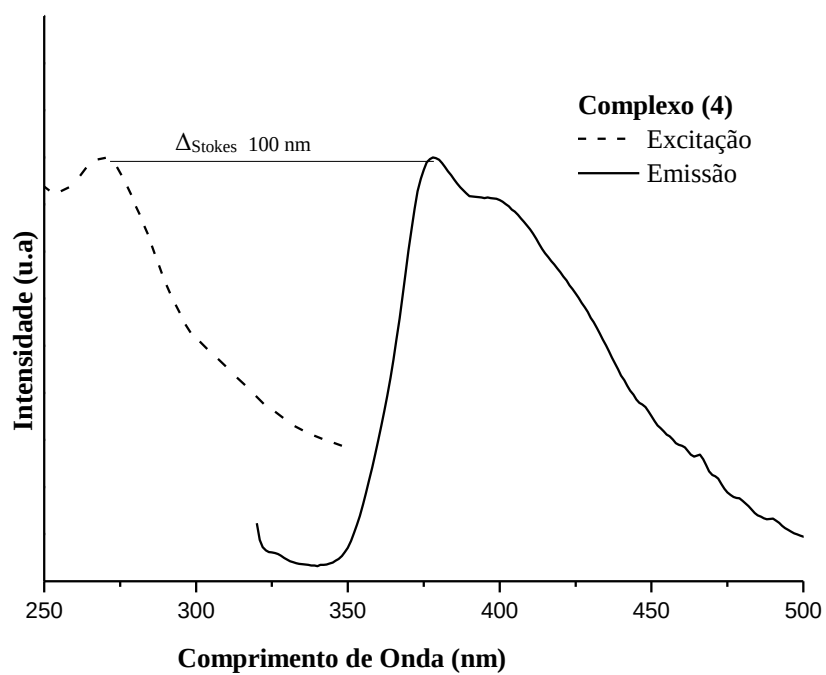


Figura 115. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (4)**.

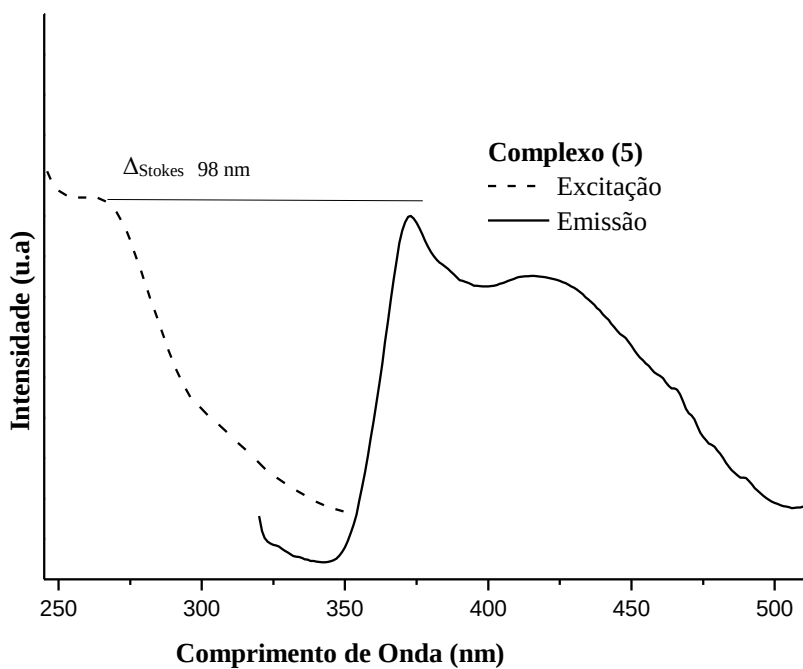


Figura 116. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (5)**.

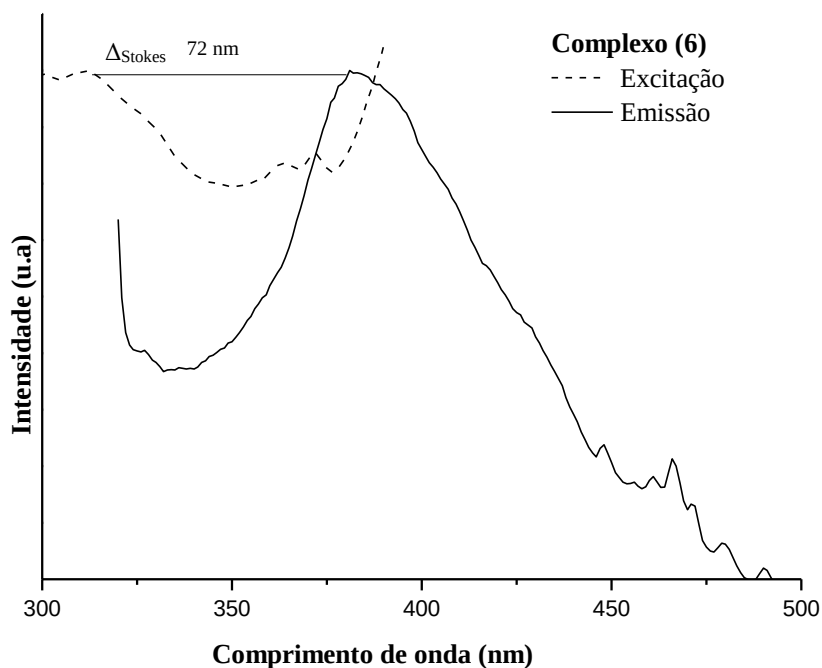


Figura 117. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (6)**.

Mesmo tendo-se que cortar o espectro de excitação devido a presença do sinal da lâmpada de excitação, observa-se uma semelhança entre os espectros o que sugere que os mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão dos compostos. Para verificar a influência do solvente na região de emissão dos compostos, apresenta-se nas Figuras 118, 119 e 120 os espectros comparativos entre os estudos de fluorescência em solução e no estado sólido.

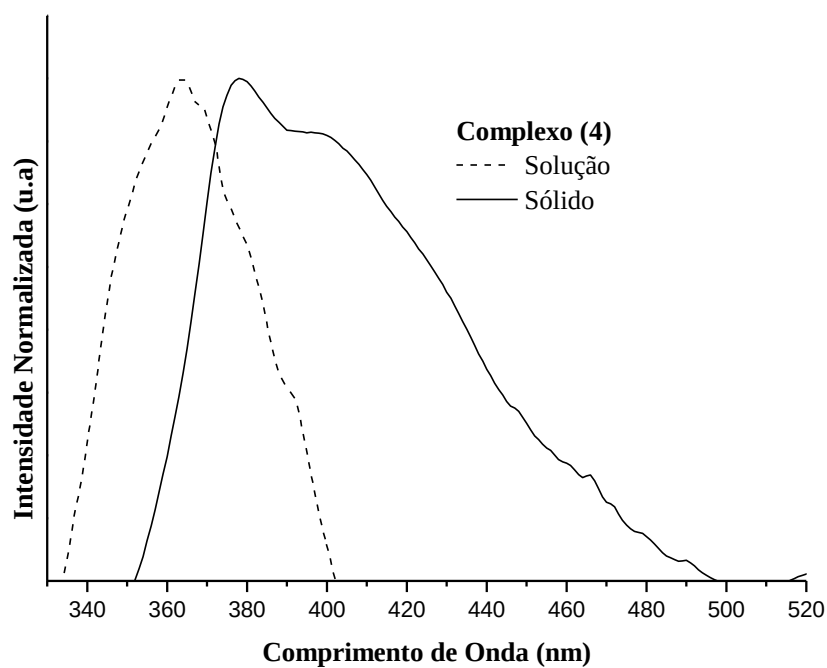


Figura 118. Espectro de emissão para o **complexo (4)** em solução (--) e no estado sólido(—).

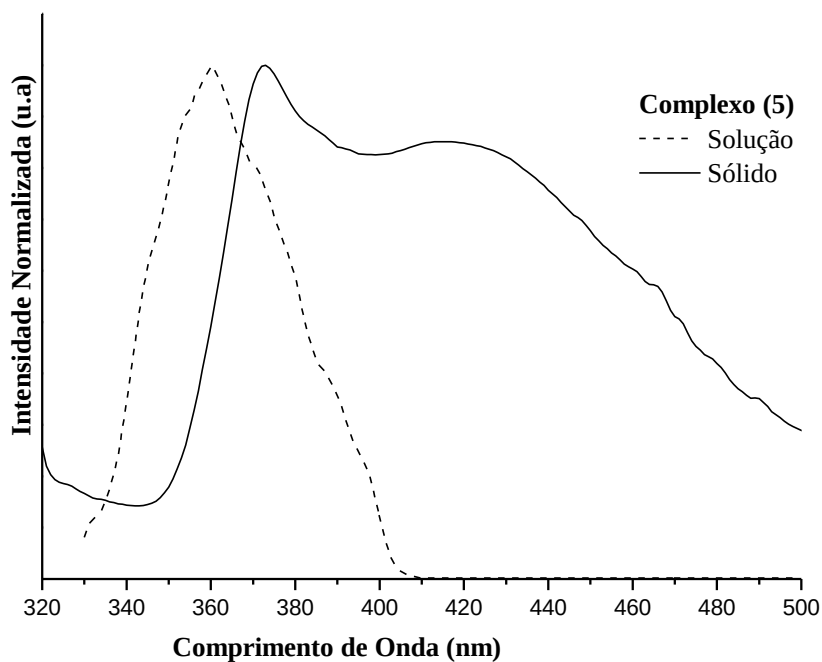


Figura 119. Espectro de emissão para o **complexo (5)** em solução (--) e no estado sólido(—).

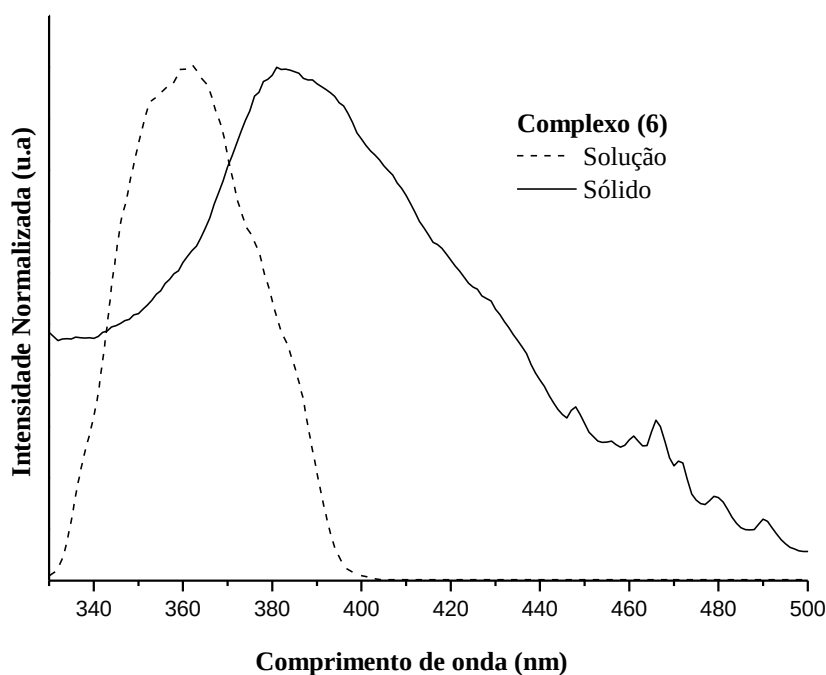


Figura 120. Espectro de emissão para o **complexo (6)** em solução (--) e no estado sólido(—).

Analisando-se os dados obtidos nos estudos de fluorescência dos complexos do tipo [LAuCl] em solução e no estado sólido verifica-se que a banda de emissão no estado sólido se encontra deslocada para região do vermelho sugerindo assim uma influência do solvente na região de emissão.

5.3.4.3 Rendimento Quântico Relativo.

Para analisar as diferenças observadas nas intensidades de fluorescência dos compostos do tipo [LAuCl] foram determinados os rendimentos quânticos relativos (Φ_r), para tal, utilizou-se as informações dos espectros de absorção molecular na região do UV-Vis e fluorescência em solução de CH_2Cl_2 ($1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$). A relação do rendimento quântico de fluorescência relativo pode ser determinado através da equação 1:^{120,121}

Equação 1:

$$\frac{\Phi_{rx}}{\Phi_{ry}} = \frac{A_{Fcx}}{A_{Fcy}} \cdot \frac{I_{Acy}}{I_{Acx}}$$

Em que:

Φ_r : Rendimento quântico relativo.

I_A : Intensidade de absorbância no comprimento de onda de excitação, 300 nm.

A_F : Área abaixo da curva de emissão.

Apresenta-se na Tabela 26 os rendimentos quânticos relativos para os complexos **(4)**, **(5)** e **(6)**.

Tabela 26. Rendimentos quânticos relativos para os complexos.

Razão entre os complexos	Razão ϕ_r
C(5)/C(4)	3,6
C(5)/C(6)	1,4
C(6)/C(4)	2,6

Os resultados obtidos demonstram que a eficiência quântica do **complexo (5)**, é maior que a eficiência quântica dos complexos **(4)** e **(6)**.

5.3.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido

Realizou-se a análise de fluorescência 3D resolvida no tempo apenas para o **complexo (4)** (Figura 121) uma vez que o mesmo é isoestrutural aos demais compostos da classe [LAuCl]. Para as demais moléculas, avaliou-se o perfil de decaimento centrado em 405 nm submetidos a excitação pulsada em 300 nm.

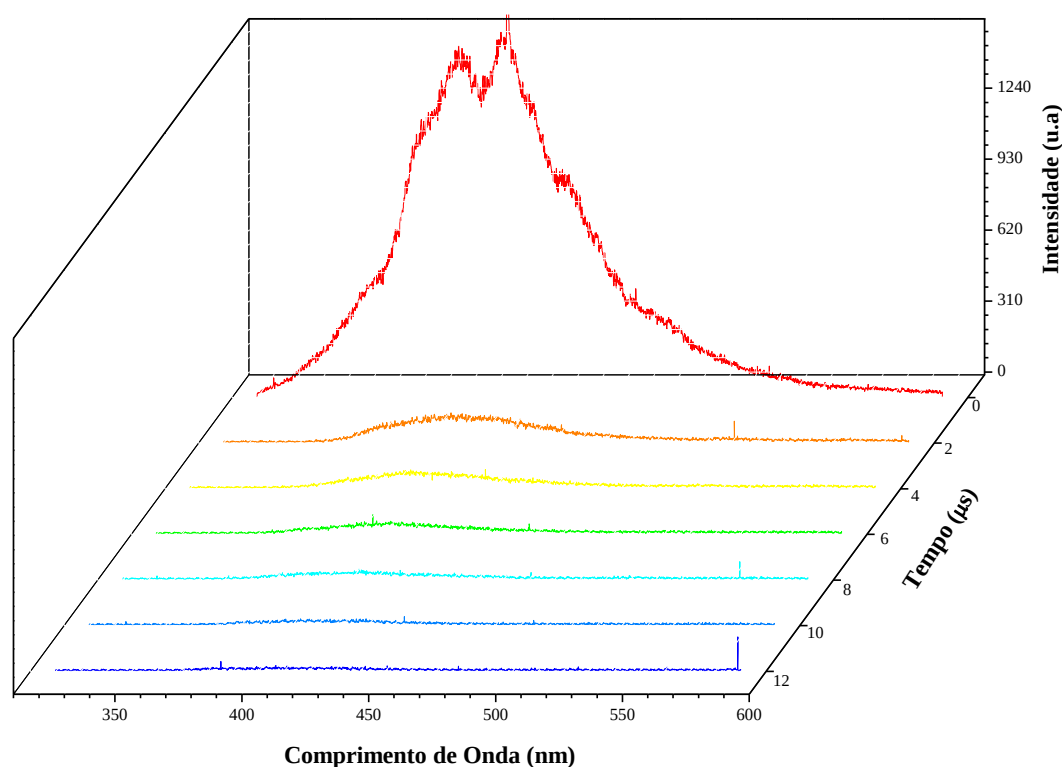


Figura 121. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o **complexo (4)**.

Verificando-se o espectro de fluorescência resolvida no tempo, observa-se que não há mudança no perfil do espectro de emissão durante a evolução temporal, o que indica que a molécula não sofreu alteração em sua configuração durante o estado excitado. Dessa forma, acredita-se que o espectro fluorescência é composto por um único componente de tempo de vida. O decaimento do tempo de vida dos complexos pode ser descrito de maneira monoexponencial através da equação 2:^{23,120}

Equação 2:

$$I = \alpha \cdot \exp^{(-t/\tau)}$$

τ = Tempo de vida

α = Intensidade no ponto zero

Apresenta-se nas Figuras a seguir o perfil de decaimento dos três complexos (LAuCl) e seus respectivos ligantes, bem como do material de partida [C₄H₈SAuCl].

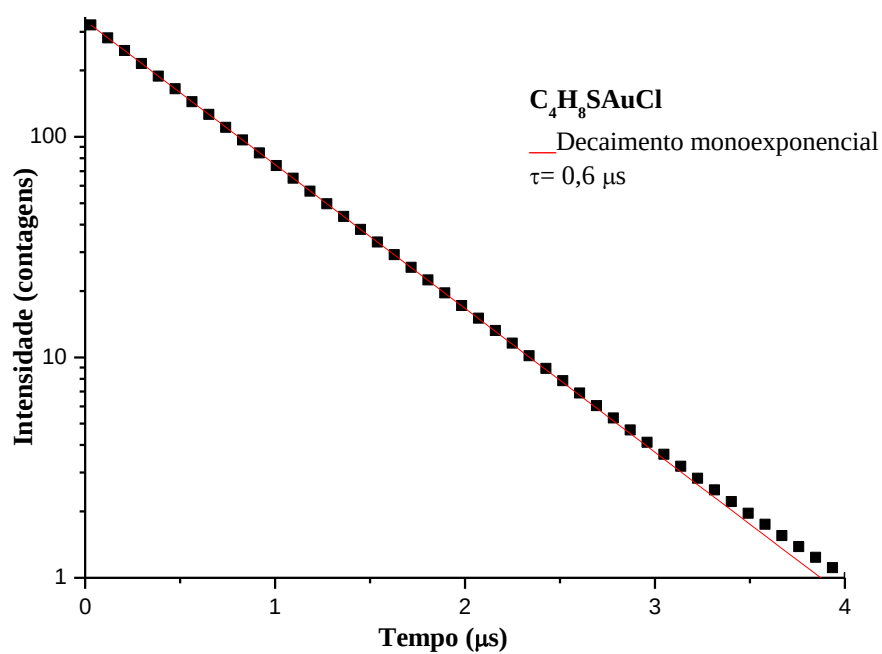


Figura 122. Tempo de vida de emissão do $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$.

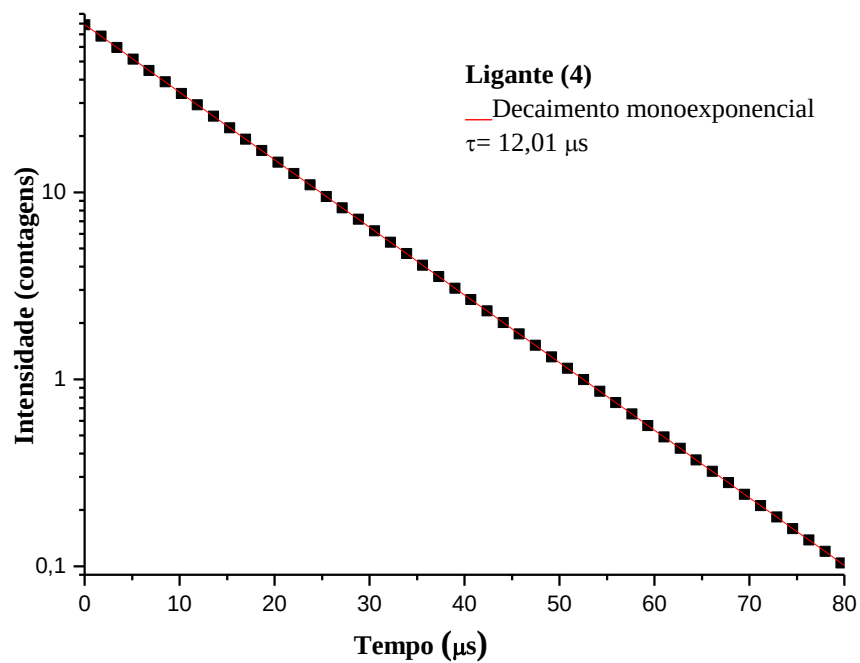


Figura 123. Tempo de vida de emissão do **ligante (4)**.

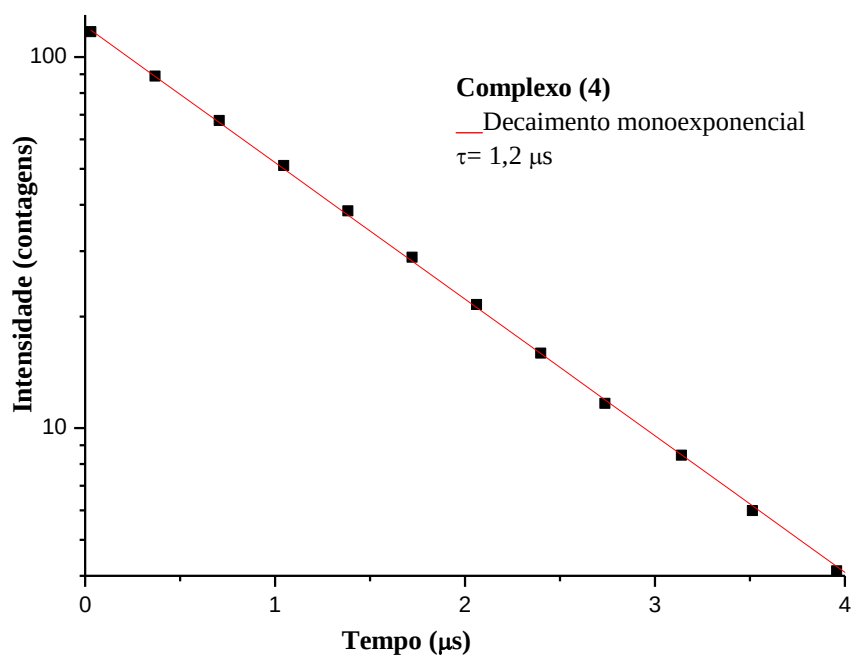


Figura 124. Tempo de vida de emissão do **complexo (4)**.

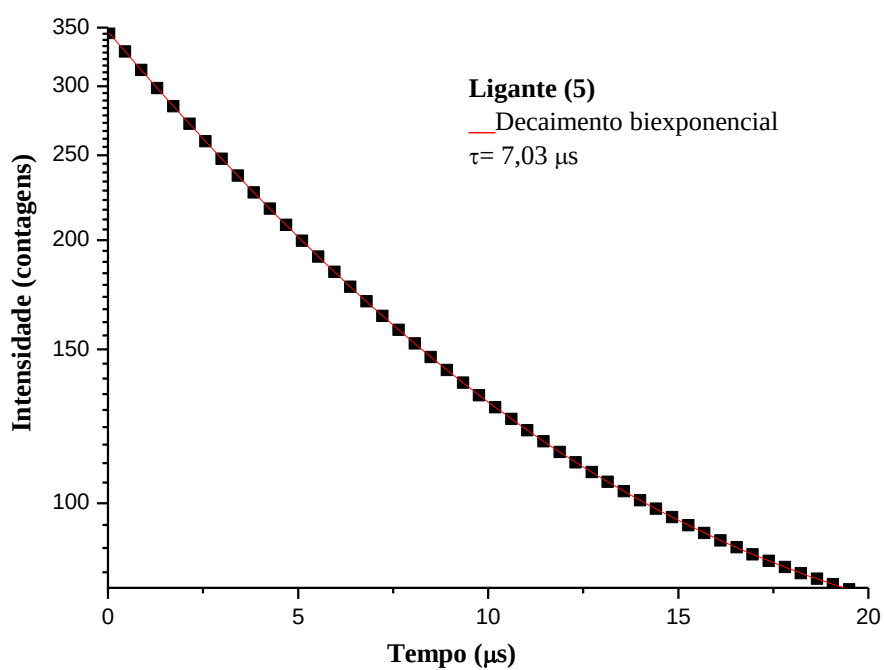


Figura 125. Tempo de vida de emissão do **ligante (5)**.

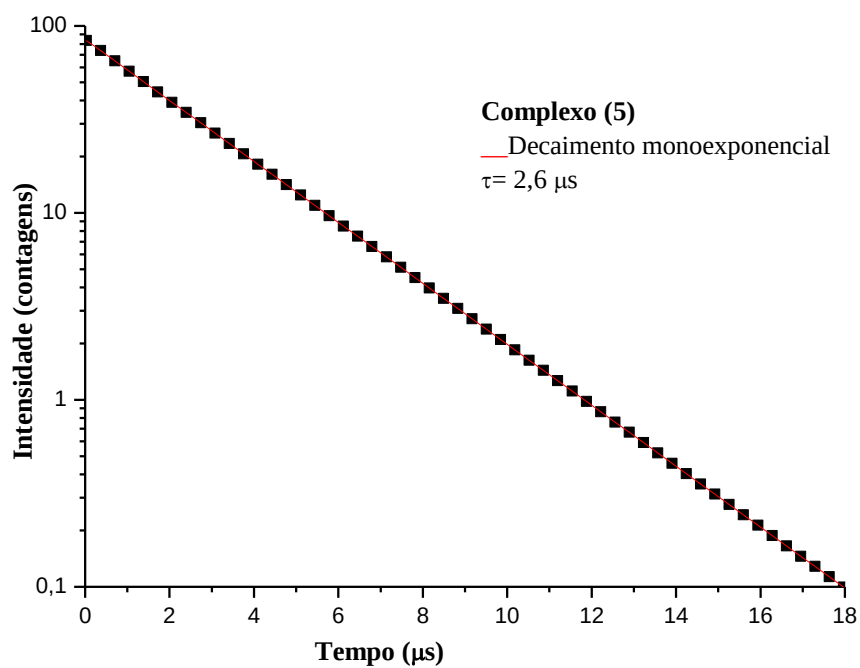


Figura 126. Tempo de vida de emissão do **complexo (5)**.

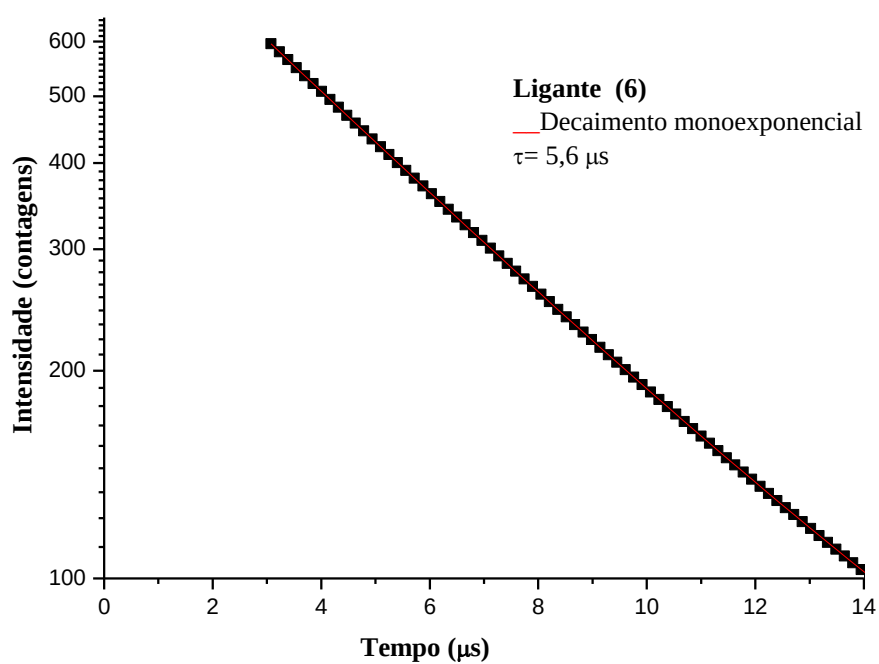


Figura 127. Tempo de vida de emissão do **ligante (6)**.

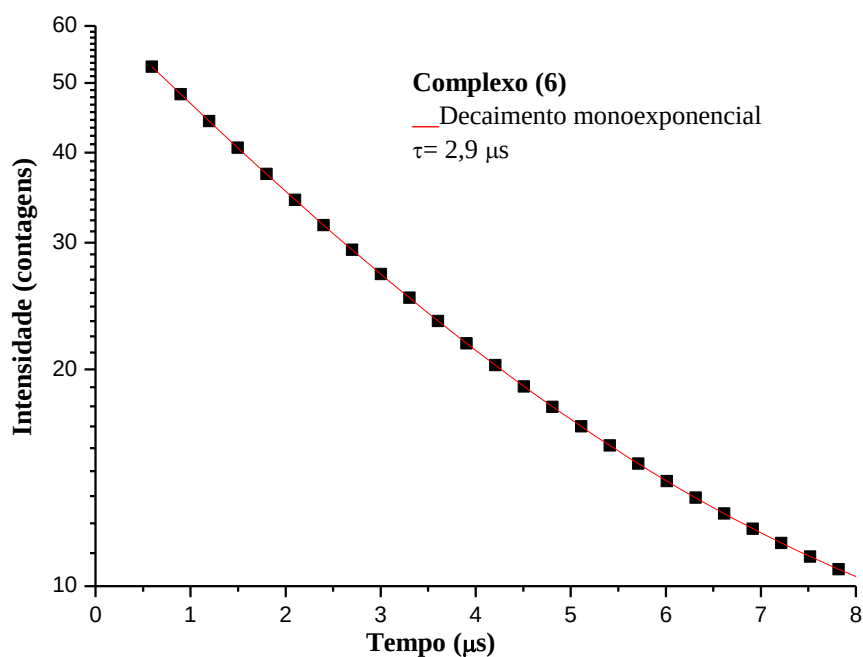


Figura 128. Tempo de vida de emissão do **complexo (6)**.

Para melhor visualização dos resultados, apresenta-se na Tabela 27 os dados de tempo de vida dos compostos analisados.

Tabela 27. Tempo de vida dos compostos

	τ (μs)
C₄H₈SAuCl	0,66±0,02
Ligante (4)	12,01±0,1
Ligante (5)	7,03±0,5
Ligante (6)	5,60±0,1
Complexo (4)	1,20±0,2
Complexo (5)	2,60±0,4
Complexo (6)	2,99±0,3

Analisando-se os dados sumarizados na Tabela anterior verifica-se que os complexos apresentam um tempo de vida menor que seus respectivos ligantes livres. As transições eletrônicas envolvidas no processo de emissão dos ligantes livres são do tipo IL ($\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$.) Após a formação dos complexos pela coordenação do ligante ao

centro metálico de Au^I verifica-se o surgimento de novas transições eletrônicas do tipo mistas ((M+X)LCT, XLCT e IL) que podem estar envolvidas no processo de emissão dos complexos. Acredita-se que para a classe de compostos [LAuCl] a diminuição do tempo de vida comparada aos seus respectivos ligantes pode estar relacionado com processos de decaimentos mais rápidos e, os vários processos de transições eletrônicas podem estar relacionadas com essa diminuição do tempo de vida de luminescência dos complexos quando comparados aos seus respectivos ligantes.¹²⁰

5.4 Caracterização Estrutural e Espectroscópica dos Compostos [L₂AgCl]

5.4.1 Determinação da Estrutura Cristalina dos Complexos (7) e (8).

As análises das intensidades de difração coletadas para os complexos (7) e (8) revelam a não ocorrência de extinções sistemáticas na classe integral (*hkl*) de reflexões, permitindo assim inferir uma cela unitária pertencente ao tipo de Bravais primitivo (*P*) para esses compostos. O **complexo (7)** pertence ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*)¹¹². O grupo espacial $P\bar{1}$ é centrossimétrico e apresenta como único operador de simetria centros de inversão localizados nos vértices e centros das arestas da cela unitária. A cela primitiva do **complexo (8)** pertence ao sistema monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$ (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*)¹¹² sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes aos operadores de simetria (2_1 e *c*). Esses operadores de simetria envolvem os eixos de rotação helicoidal (2_1) e plano de reflexão-deslizamento (*c*). As condições de reflexão observadas para a determinação do grupo espacial $P2_1/c$ estão representadas na Tabela 28.

Tabela 28. Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $P2_1/c$

Domínio da Condição	Reflexão	Condição observada	Interpretação/Direção Cristalográfica
Integral	<i>hkl</i>	-	Tipo de Bravais <i>P</i>
Zonal	<i>h0l</i>	$l = 2n$	<i>c</i>
Serial	<i>0k0</i>	$k = 2n$	2_1
Serial	<i>00l</i>	$l = 2n$	2_1

As unidades assimétricas dos complexos **(7)** e **(8)** estão representadas nas Figuras 129 e 130, as quais contêm exatamente a unidade molecular para estes dois compostos.

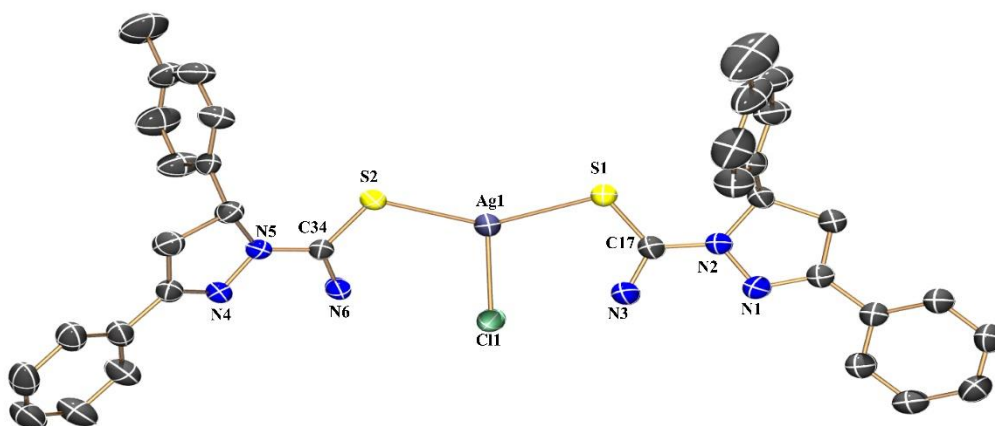


Figura 129. Projeção da unidade assimétrica do **complexo (7)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

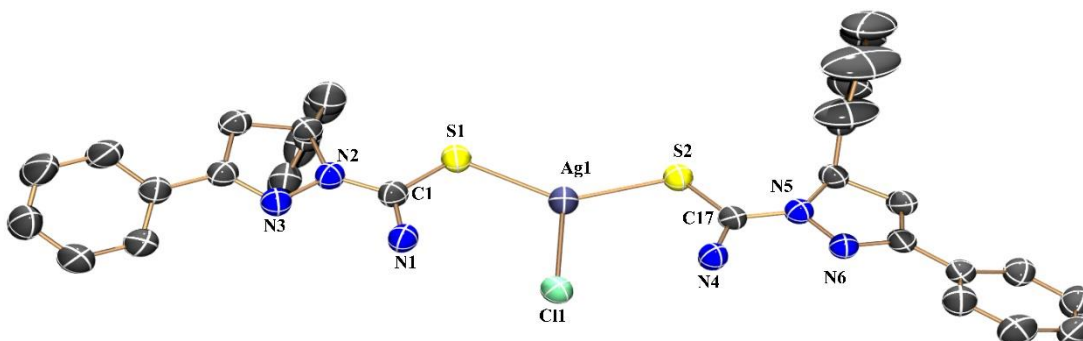


Figura 130. Projeção da unidade assimétrica do **complexo (8)**. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Os complexos neutros são formados pela coordenação de dois ligantes ao centro metálico de prata (I) via átomos de enxofre e, completando a esfera de coordenação um átomo de cloro. Os compostos diferem-se pelos substituintes na posição *para* do anel aromático presente na estrutura do ligante. As análises dos ângulos de ligação para **(7)** são S(2)-Ag(1)-(S1) de $128,65^\circ$, S(2)-Ag(1)-Cl(1) de $109,43^\circ$ e Cl(1)-Ag(1)-S(1) de $108,32^\circ$ e para **(8)**, S(1)-Ag(1)-S(2) de $132,23^\circ$, S(1)-Ag(1)-Cl(1) de $114,93^\circ$ e S(2)-Ag(1)-Cl(1) de $112,80^\circ$ evidenciando um ambiente de coordenação trigonal-planar em torno do átomo de prata como mostrado na Figura 131 para o **complexo (8)**.

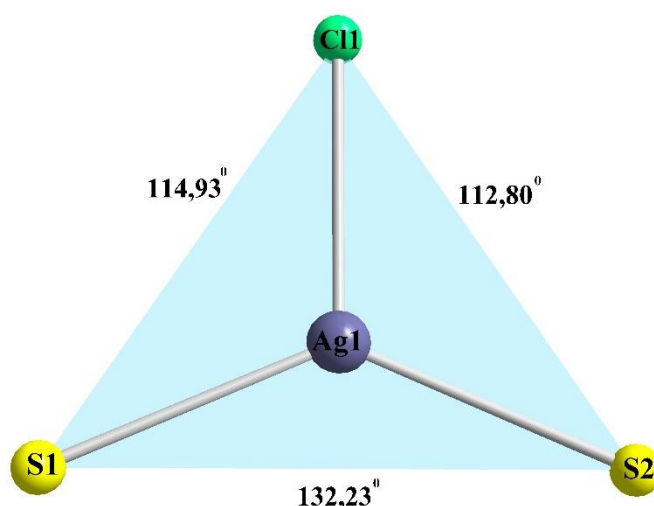


Figura 131. Esfera de coordenação para o **complexo (8)** demonstrando o ambiente de coordenação trigonal-planar.

As principais distâncias de ligação para os compostos encontram-se listadas na Tabela 29, estando em concordância com valores já descritos na literatura.^{73,133-136}

Tabela 29. Principais distâncias de ligações (Å)

	Complexo (7)		Complexo (8)
S(2)-Ag(1)	2,5032(6)	S(1)-Ag(1)	2,4206(5)
Ag(1)-Cl(1)	2,5926(8)	Ag(1)-Cl(1)	2,5820(5)
C(34)-S(2)	1,709(2)	C(1)-S(1)	1,7116(19)
C(34)-N(6)	1,325(3)	C(1)-N(1)	1,319(2)
C(34)-N(5)	1,349(3)	C(1)-N(2)	1,335(2)
N(5)-N(4)	1,398(3)	N(2)-N(3)	1,398(2)
S(1)-C(17)	1,700(3)	S(2)-C(17)	1,7000(17)
C(17)-N(2)	1,347(3)	C(17)-N(4)	1,323(2)
S(1)-Ag(1)	2,6007(6)	S(2)-Ag(1)	2,4478(5)
N(2)-(N1)	1,398(3)	N(5)-(N6)	1,403(2)

A cela primitiva exibida pelo **complexo (7)** pertence ao sistema cristalino de menor simetria, triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, apresentando como operador de simetria apenas centros de inversão localizados no centro, nos vértices e centros das arestas da cela unitária, enquanto a representação sistemática do conteúdo de cela para o **complexo (8)** pode ser prevista pela análise das operações de simetria contidas no grupo espacial $P2_1/c$ contidos na rede monoclinica. Apresenta-se nas Figuras 132 e 133 as projeções

dos conteúdos de cela para os complexos (7) e (8), contendo os elementos de simetria pertinentes aos grupos espaciais $P\bar{1}$ e $P2_1/c$.

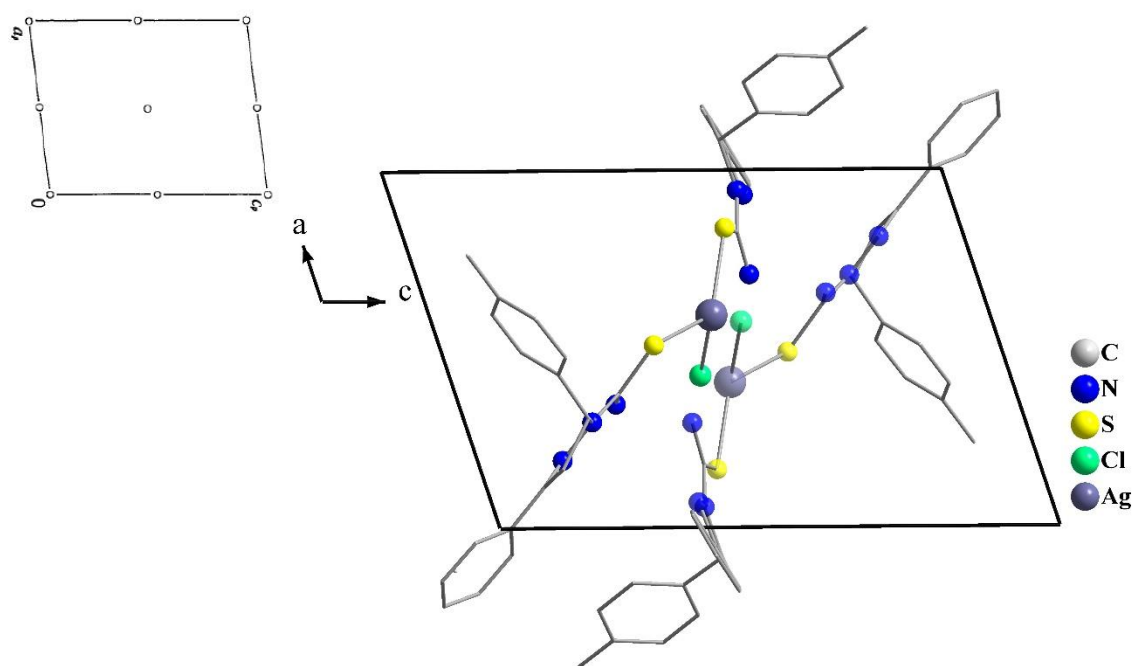


Figura 132. Operadores de simetria contidos na cela unitária triclínica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclínica do **complexo (7)** na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.

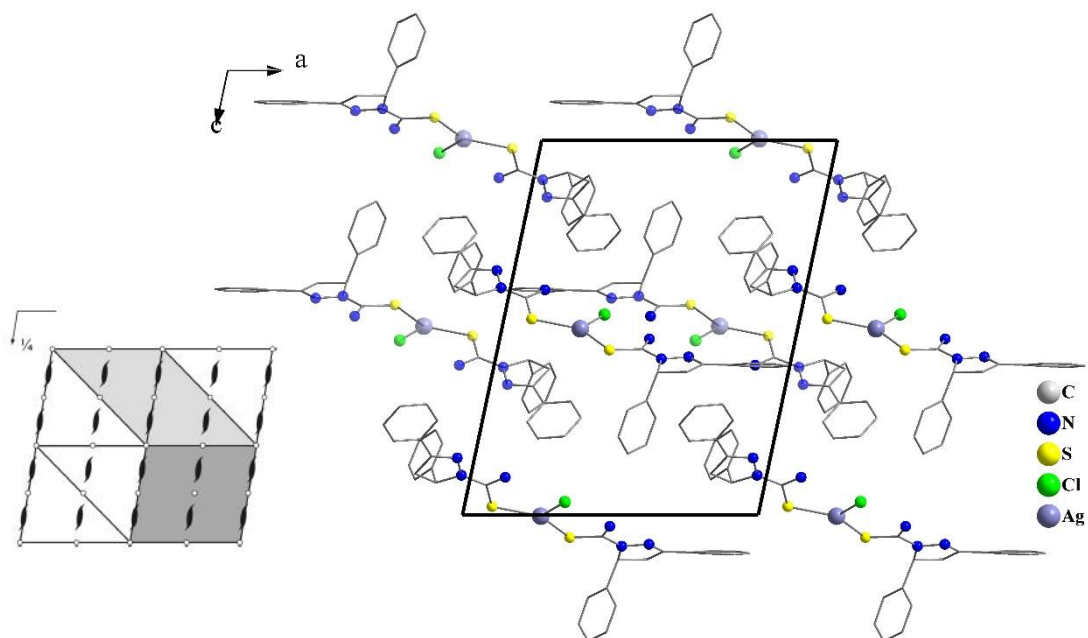


Figura 133. Operador de simetria contido na cela unitária monoclinica vinculado ao grupo espacial P2₁/c representada pela coloração cinza escura (esquerda) e projeção do conteúdo da cela unitária monoclinica do **complexo (8)** na direção cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.

O arranjo molecular do **complexo (7)** é formado em pares (Figura 134) através da associação de duas unidades assimétricas por interações intermoleculares do tipo μ_2 -S1(#)-Ag(1), com distância de ligação de 2,7029(8) Å. Os átomos de enxofre atuam como ponte fazendo a conexão dessas duas unidades, que estão relacionadas por um centro de inversão existente no centro de cada molécula como apresentado na Figura 136. Interações intramoleculares de hidrogênio envolvendo os átomos N(3)-H(3b)·····Cl(1) e N(6)-H(6b)·····Cl(1) com distâncias de 2,371(4) e 2,467(1) Å também estão envolvidas na organização dimérica do complexo no estado sólido. Interações argentofílicas (Ag·····Ag) não são evidenciadas nos dímeros, uma vez que as distâncias entre os centros metálicos de prata são de 3,889(5) Å, sendo superior à soma dos raios de Van der Waals de 3,40 Å.^{135,137-139}

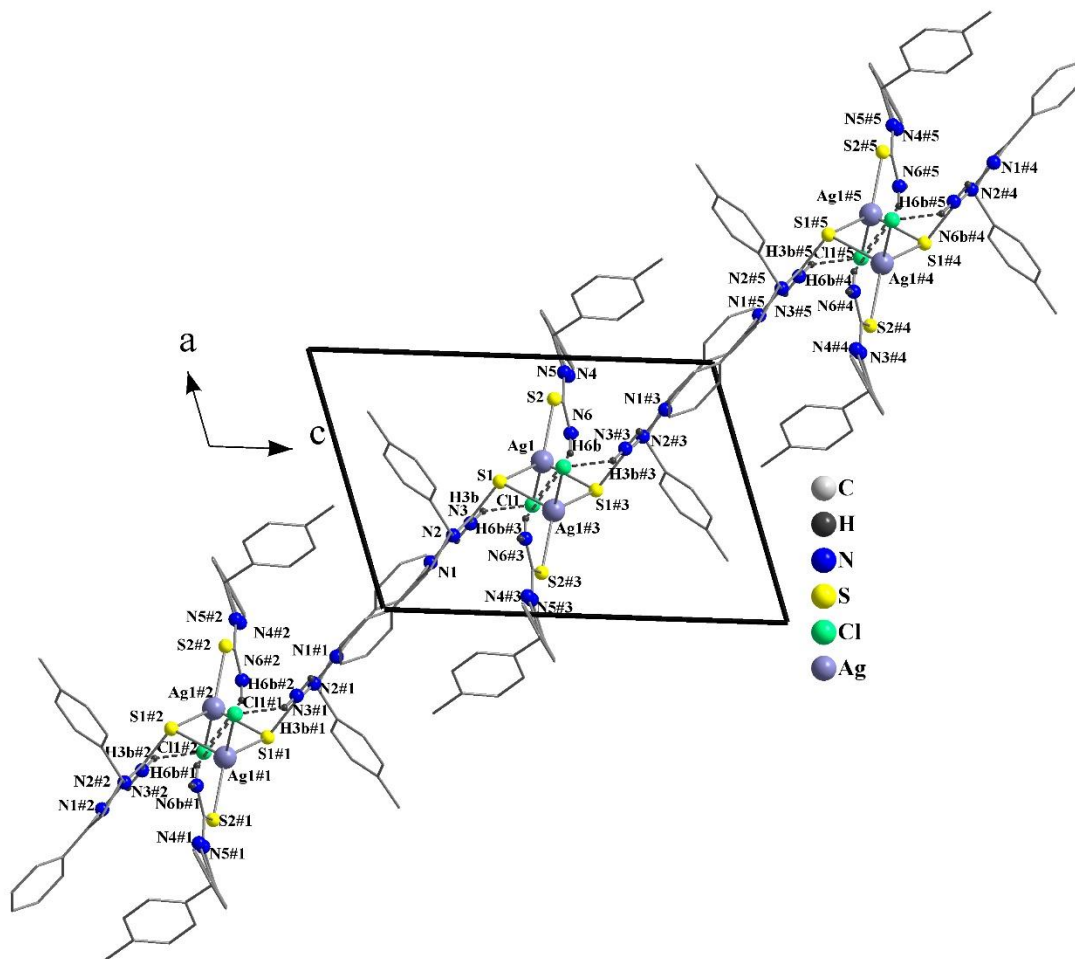


Figura 134. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o **complexo (7)**. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: $-x, -y, -z$; #2: $-1+x, -1+y, -1+z$; #3: $1-x, 1-y, 1-z$; #4: $2-x, 2-y, 2-z$; $1+x, 1+y, 1+z$. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.

Os dados oriundos da difratometria de raios X do **complexo (8)** demonstram que as moléculas se apresentam em pares formados através de interações intermoleculares de hidrogênio envolvendo os átomos $N(1)-H(1a) \cdots Cl(1)$ com distâncias de ligação de $2,6926(5)$ Å e interações intramoleculares de hidrogênio via átomos $N(1)-H(1b) \cdots Cl(1)$ e $N(1)-H(4b) \cdots Cl(1)$ com distâncias de ligações de $2,4239(4)$ e $2,3270(4)$ Å como evidenciado na Figura 135.

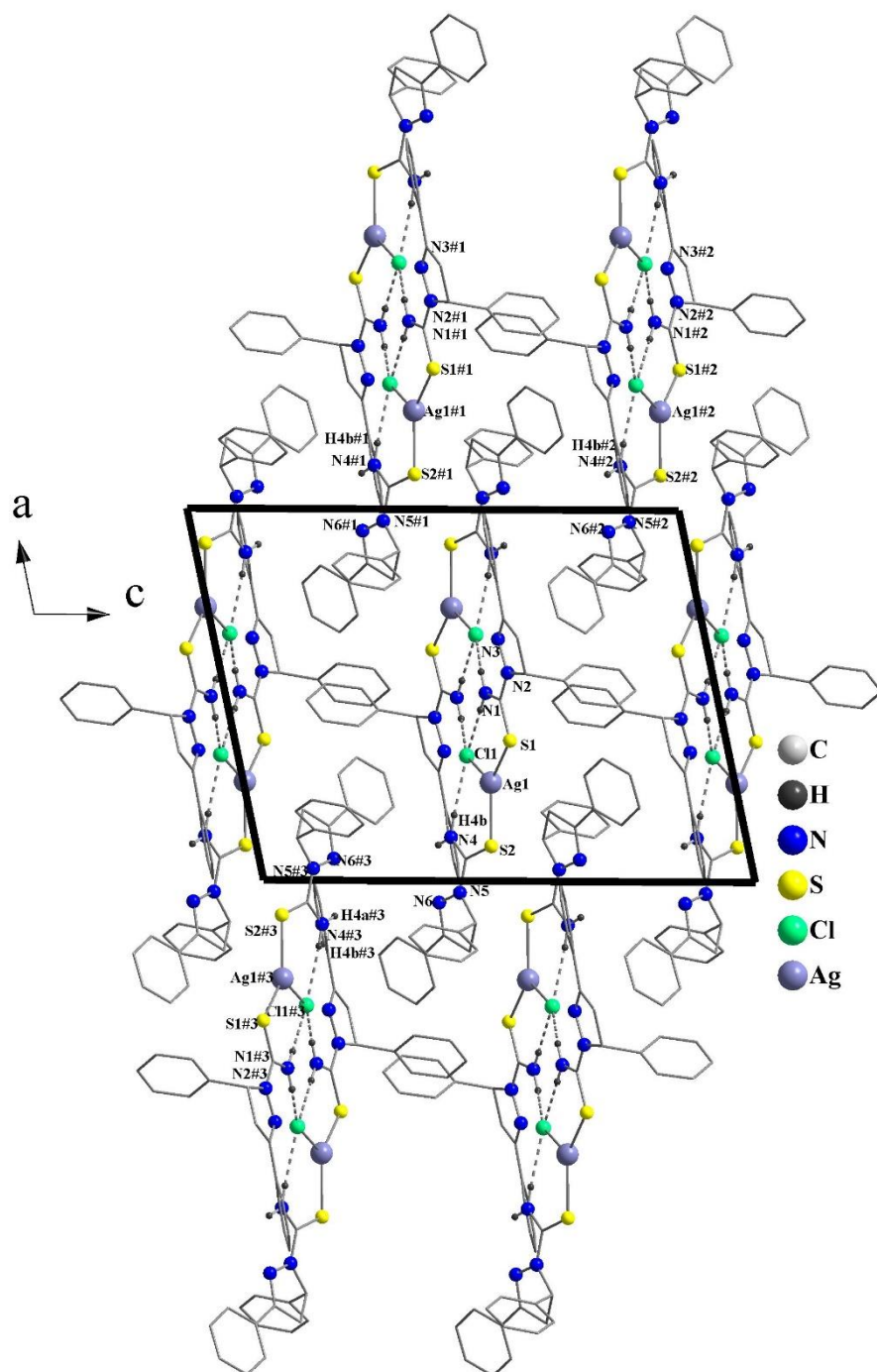


Figura 135. Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o **complexo (8)**. Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: $1+x, y, z$; #2: $1+x, 0,5-y, 0,5+z$; #3: $-x, -0,5+y, 0,5-z$. Para maior clareza, omitiu-se os hidrogênios aromáticos.

5.4.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Para obtenção dos complexos (7) e (8) foram utilizados os ligantes (1) e (2), como o espectro de infravermelho das moléculas orgânicas foram apresentadas nas Figuras 36 e 37 da sessão 5.2.2, exibe-se nas Figuras 136 e 137 os espectros de infravermelho dos complexos.

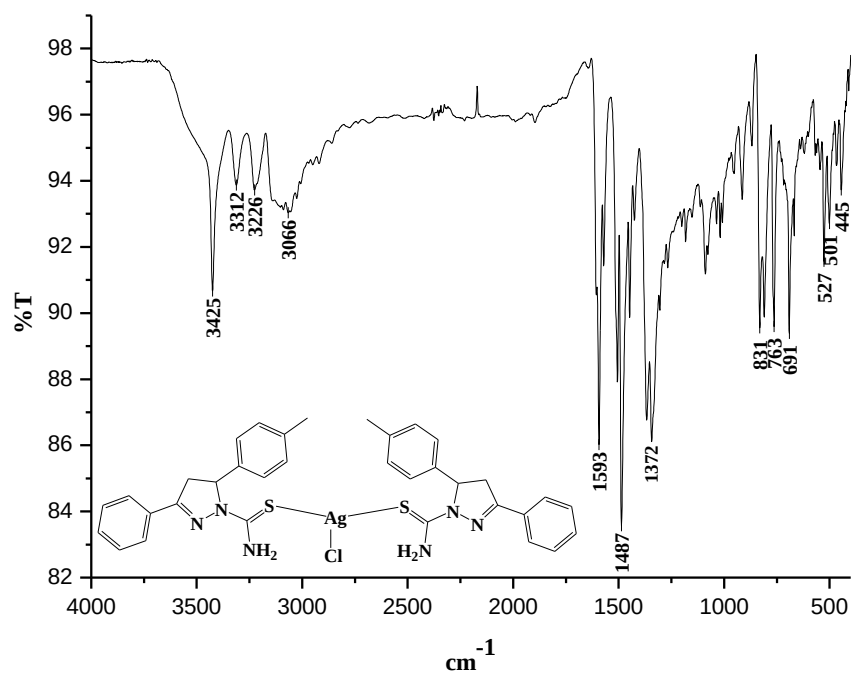


Figura 136. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (7)**.

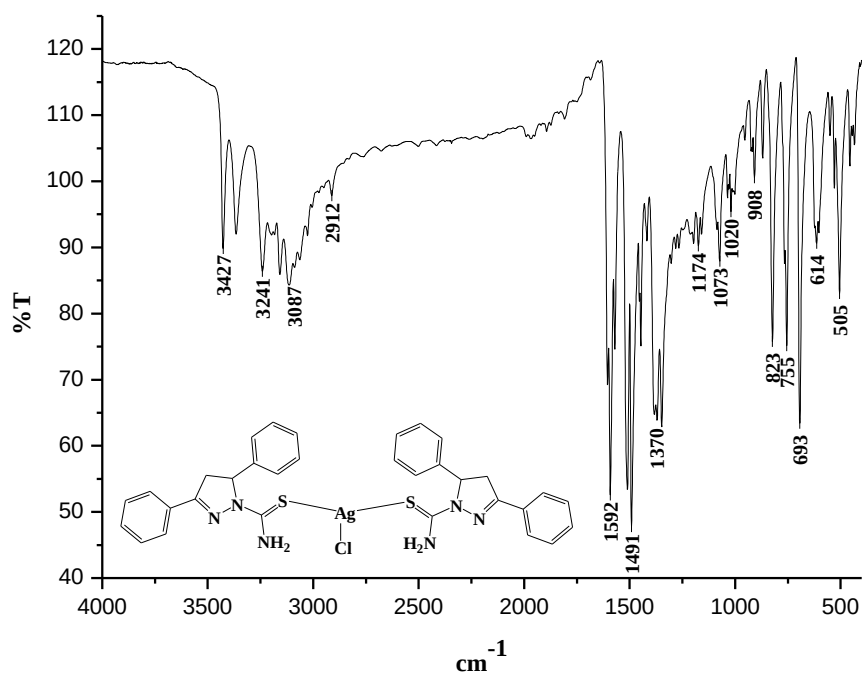


Figura 137. Espectro vibracional no infravermelho para o **complexo (8)**.

Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, reúne-se na Tabela 30 as principais bandas e atribuições para os grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos sintetizados.

Tabela 30. Principais bandas e respectivas atribuições para os ligantes **L(1)**, **L(2)** e os complexos sintetizados **(7)** e **(8)**.

Vibrações Características	Frequências (cm ⁻¹)			
	L(1)	L(2)	Complexo (7)	Complexo (8)
$\nu(\text{N-H})$	3393- 3155	3484- 3350	3425-3226	3427- 3241
$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	3025	3048	3066	3087
$\nu(\text{C-H})$	2917	N.A	N.A	2912
$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$	1467	1472	1487	1491
$\nu(\text{C=N})$	1578	1575	1593	1592
$\nu(\text{C=S})$	1365	1364	1372	1370
$\delta(\text{C-H})$	990-750	990-750	990-760	990-760
$\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	691	689	691	693

N.A: não atribuído

Os dados oriundos da espectroscopia vibracional na região do infravermelho obtidos para os complexos exibem basicamente as mesmas bandas dos respectivos ligantes. O estiramento referente ao grupamento tiocarbonila ($\nu(\text{C=S})$) que aparece na região de 1364-1365 cm⁻¹ nos ligantes livres apresenta um deslocamento nos espectros dos complexos para maiores números de onda, que pode estar relacionado com a coordenação via átomo de enxofre ao centro metálico de prata (I). O aumento da energia vibracional do estiramento $\nu(\text{C=S})$ no espectro de infravermelho dos complexos não era previsto. Dessa forma, acredita-se que o deslocamento para maiores números de onda da banda C=S pode estar relacionado com o aumento da polaridade desta ligação. Na tentativa de compreender o fenômeno descrito, relaciona-se os dados de espectroscopia de infravermelho com os dados obtidos por ressonância magnética nuclear de ¹³C e

difratometria de raios X exibidos na Tabela 31. Os dados cristalográficos do ligante **(2)** estão disponíveis em anexo.

Tabela 31. Informações estruturais e espectroscópicas dos ligantes e complexos.

	L(1)	L(2)	C(7)	C(8)
$\nu(\text{C}=\text{S}) \text{ cm}^{-1}$	1365	1364	1372	1370
$\delta^{13}\text{C ppm (C=S)}$	176,7	176,00	173,4	173,3
Distância de ligação C=S (Å)	-----	1,67	1,70	1,71

Observa-se um aumento na distância de ligação C=S para o **complexo (8)** quando comparado ao ligante **(2)**. O ligante **(1)** ainda não teve sua estrutura caracterizada por difratometria de raios X, porém acredita-se que um comportamento semelhante seria demonstrado entre o ligante e seu respectivo complexo. Observa-se através dos dados oriundos da espectroscopia vibracional na região do infravermelho que os dois complexos apresentam um deslocamento da banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ para maior energia (maiores números de onda), quando comparados aos respectivos ligantes livres. Os dados de RMN ^{13}C para os complexos diferem de seus ligantes, apresentando um menor deslocamento químico do sinal correspondente ao átomo de carbono da tiocarbonila (C=S), indicando uma maior blindagem deste átomo. Sugere-se que este comportamento pode estar relacionado com a coordenação do ligante ao centro metálico de prata (I), que pode estar ocasionando um aumento da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono da dupla ligação (C=S) o que poderia proporcionar um aumento na polaridade desta ligação. Como a absorção no infravermelho é fortemente dependente da polaridade das ligações, acredita-se que o deslocamento da banda referente ao $\nu(\text{C}=\text{S})$ para região de maior energia no espectro de infravermelho dos complexos pode estar relacionado com a maior polaridade apresentada por esta ligação após a metalação. Para fundamentar a hipótese proposta e para justificar o comportamento vibracional na região do infravermelho realizou-se também cálculos computacionais via TD-DFT para o **complexo (4)**, como os ligantes empregados na obtenção dos complexos são isoestruturais e o comportamento atípico foi observado para todos os complexos pirazolínicos, acredita-se que os dados do cálculo poderiam apresenta-se semelhantes para os complexos de prata.

5.4.3 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível

5.4.3.1 Estudo em Solução

As análises do comportamento espectroscópico dos complexos **(7)**, **(8)** e seus respectivos ligantes foram realizadas em solução de dimetilsulfóxido com concentração de 1×10^{-5} mol/L. Apresenta-se nas Figuras 138 e 139 os espectros de absorção molecular dos complexos comparativos aos seus ligantes.

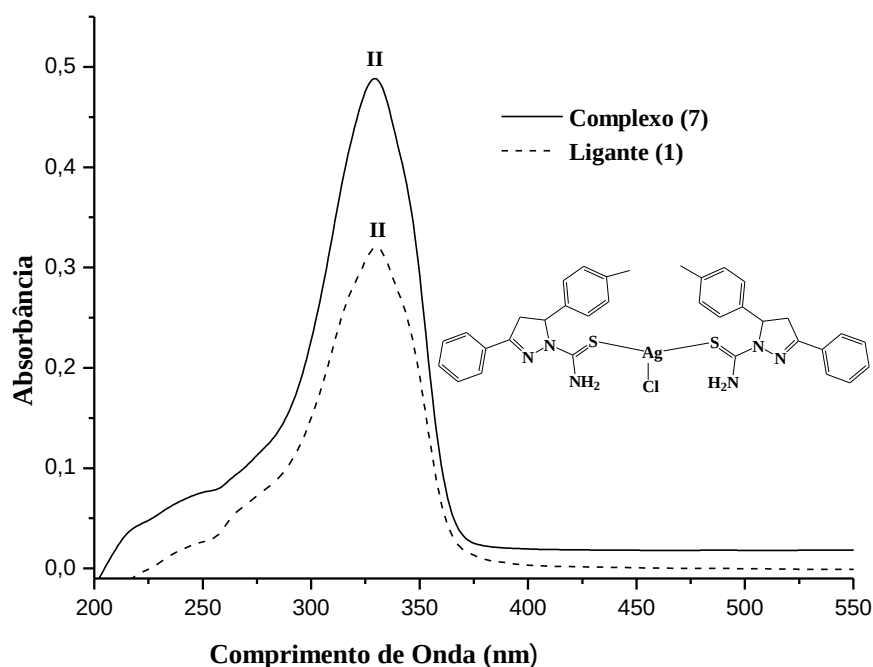


Figura 138. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (7)** e seu respectivo ligante.

II

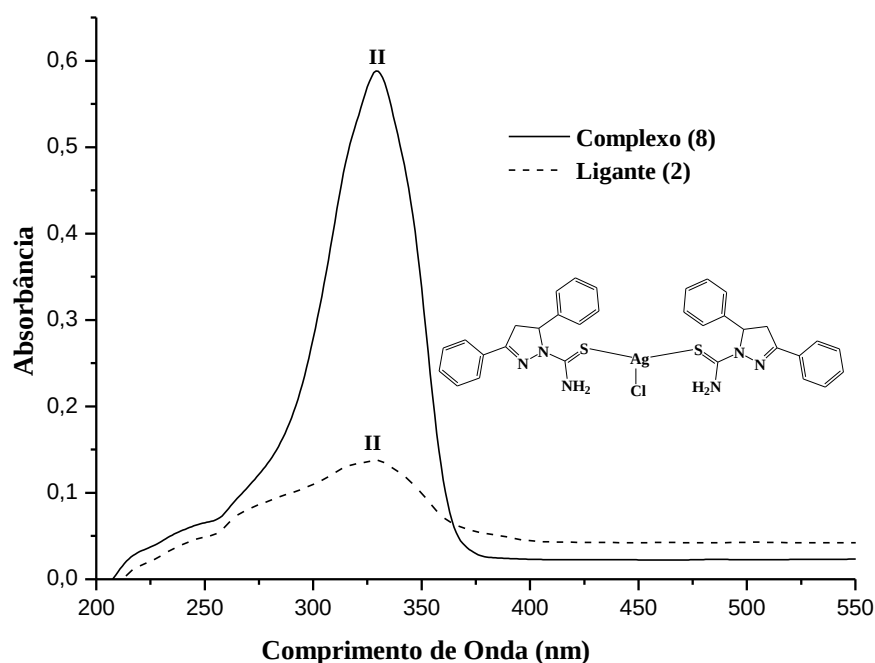


Figura 139. Espectro eletrônico de absorção molecular do **complexo (8)** e seu respectivo ligante.

As análises de absorção molecular na região do ultravioleta e visível realizadas para os complexos e seus respectivos ligantes livres demonstram uma similaridade nos espectros, ambos exibindo uma única banda de absorção (banda II) que está relacionado com a utilização do solvente DMSO nas análises. As pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas e seus respectivos complexos apresentam duas bandas de absorção como observou-se para os complexos de ouro. A utilização de um solvente coordenante suprime a banda que seria observada na região de maior energia do espectro. A Tabela 32 traz os comprimentos de onda em que ocorrem os máximos de absorção dos complexos e seus respectivos ligantes.

Tabela 32. Atribuição das bandas de absorção para os compostos sintetizados.

	II (nm)	Transição Eletrônica
L (1)	330	$n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo 7	329	(M+X)LCT+IL (II)
L (2)	330	$n \rightarrow \pi^*$ (II)
Complexo (8)	329	(M+X)LCT+IL (II)

Verifica-se que os espectros eletrônicos de absorção dos complexos apresentam apenas a banda de absorção II, assim como seus respectivos ligantes. A banda de absorção dos ligantes livres são atribuídas a transições eletrônicas do tipo intraligantes (IL), sendo que a banda (II) está associada a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas ao grupamento tiocarbamoil ($N-C=S$). Após a metalação dos ligantes, verifica-se um efeito hipercrômico (maior absorbância) e um singelo deslocamento hipsocrômico (menores comprimentos de onda) para a banda de absorção na região do ultravioleta no espectro dos complexos. Atribui-se a absorção da banda (II) a transições eletrônicas mistas do tipo $(M+X)LCT$ e IL. Para elucidação da natureza das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção, utilizou-se como ferramenta cálculos TD-DFT (teoria do funcional da densidade dependente do tempo). Os cálculos foram realizados para o ligante **(2)** (dados já apresentados na sessão 4.2.3.1) e o **complexo (8)**, uma vez que os complexos preparados são isoestruturais, assim como os ligantes, acredita-se que os dados obtidos seriam semelhantes para todos os ligantes livres, assim como, seriam similares os dados obtidos para todos os complexos. A Figura 140 apresenta as energias de absorção e as composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no **complexo (8)**, bem como, a Tabela 33 traz as atribuições e contribuições das principais transições eletrônicas.

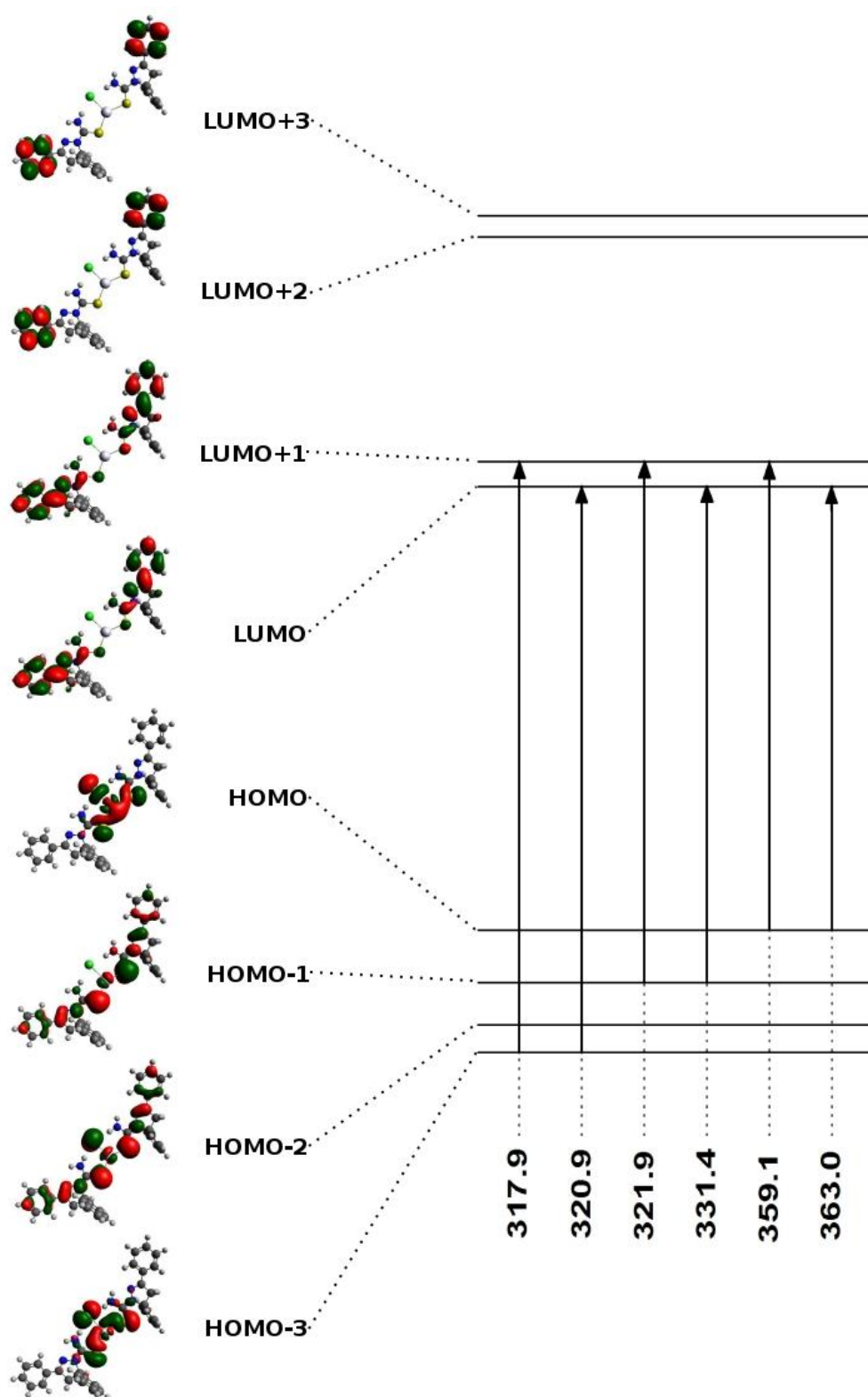


Figura 140. Orbitais de Fronteira para o **complexo (8)** de acordo com o cálculo de TD-DFT.

Tabela 33. Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e a análise das transições eletrônicas.

Estado	λ (nm)	f	Contribuição	Descrição
S1	363,0	0,0057	HOMO $\rightarrow$ LUMO (95%)	(M+X)LCT
S2	359,1	0,0000	HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (94%)	(M+X)LCT
S3	331,4	0,7647	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (91%)	MLCT+IL
S4	321,9	0,0570	HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (90%)	MLCT+IL
S5	320,9	0,0026	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO (85%)	(M+X)LCT + IL
S6	317,9	0,0002	HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+1 (87%)	(M+X)LCT + IL

H: HOMO; L: LUMO

Analisando-se os dados da Tabela 33, verifica-se que as transições eletrônicas que apresentam maior força de oscilador são HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO e HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 e podem ser observadas através dos orbitais de fronteira (Figura 139). Estas transições eletrônicas podem ser descritas como mistas do tipo MLCT ($\text{Ag}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$) e IL, uma vez que a carga que se encontra sobre o eixo de ligação S-Ag-S é transferida para o ligante pirazolínico concomitante com um deslocamento nas cargas que se encontram difundidas na parte orgânica da molécula. Com base nas variações de densidades eletrônicas, pode-se inferir que as transições entre os orbitais moleculares HOMO $\rightarrow$ LUMO e HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 são do tipo (M+X)LCT ($\text{Cl-Ag}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$), enquanto as transições entre os orbitais HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+1 e HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO são descritas como transições mistas do tipo (M+X)LCT+IL. Através dos dados oriundos de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o **complexo (8)** que se encontra na Figura 141 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

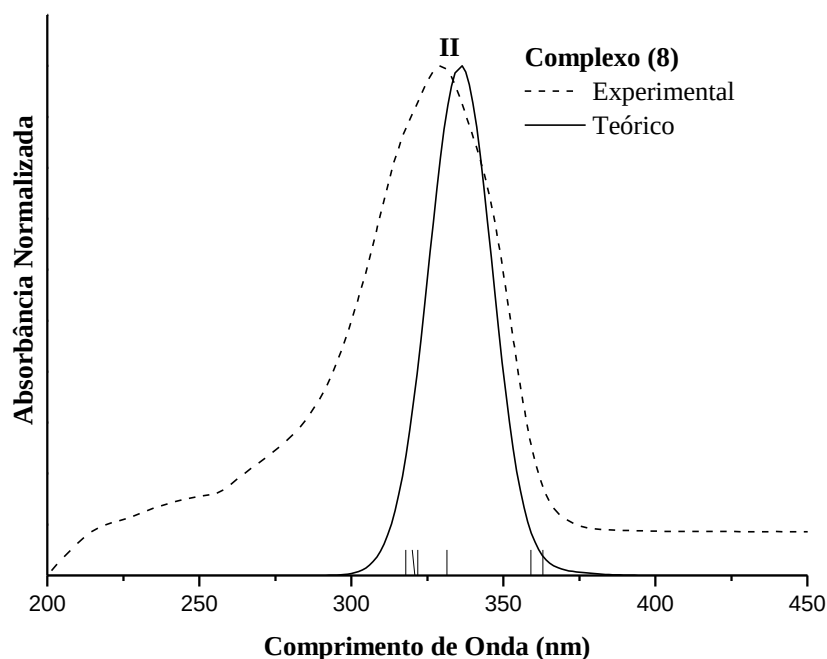


Figura 141. Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (---) para o **complexo (8)**.

Os cálculos computacionais dependentes do tempo (TD-DFT) foram realizados para a atribuição das transições eletrônicas observadas nos espectros eletrônicos UV-Vis obtidos experimentalmente. O espectro de absorção eletrônico teórico apresenta similaridade com o espectro experimental. Dessa forma, acredita-se que as bases utilizadas nos cálculos possibilitam uma descrição aceitável da estrutura eletrônica do complexo.

5.4.3.2 Estudo no Estado Sólido

As análises de absorção molecular na região do UV-Vis no estado sólido foram realizadas para verificar a influência do solvente sobre os dados obtidos. Os espectros eletrônicos de absorção investigados no estado sólido para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 142 e 143 que estão comparados com os espectros eletrônicos de absorção do estudo realizado em solução.

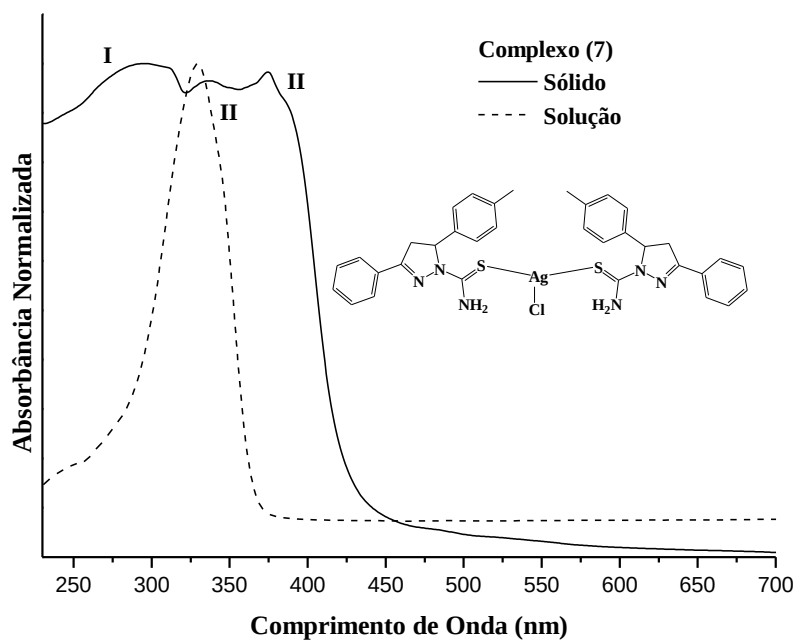


Figura 142. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução para (--) para o **complexo (7)**.

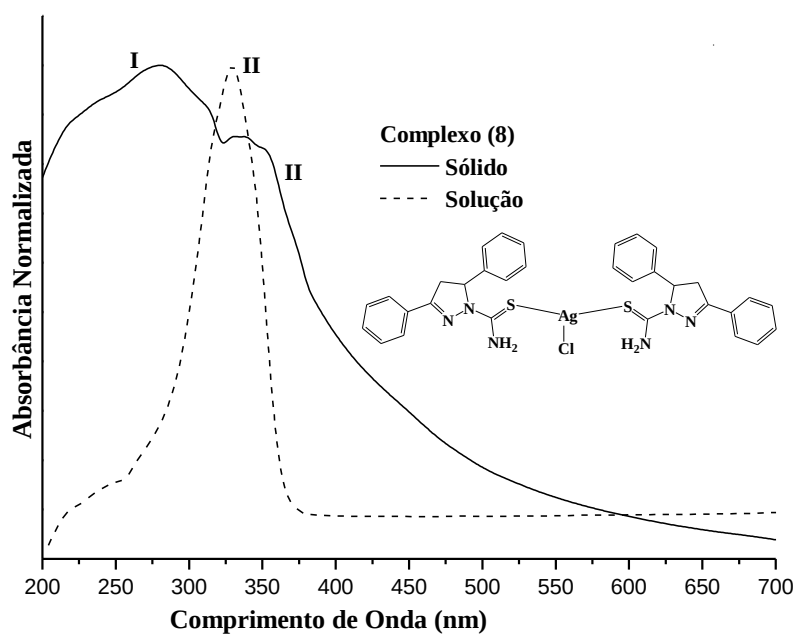


Figura 143. Espectro eletrônico de absorção molecular no estado sólido (-), e em solução para (--) para o **complexo (8)**.

Observando-se os espectros eletrônicos de absorção molecular dos complexos analisados em solução e no estado sólido verifica-se uma diferença entre as bandas de absorção de ambos. No estudo em solução evidencia-se apenas uma banda de absorção bem definida, enquanto no estado sólido observa-se duas bandas de absorção pouco desdobradas devido aos graus de liberdade das moléculas serem mais restritos. A Tabela 34 traz as regiões de absorção dos compostos sintetizados nos estudos em solução e no estado sólido, assim como as atribuições das transições eletrônicas envolvidas no processo de absorção.

Tabela 34. Atribuição das bandas de absorção molecular no estudo em solução e no estado sólido.

	I (nm)	II (nm)	Transição Eletrônica
C(7) _{Solução}	---	329	(M+X)LCT+IL (II)
C(7) _{Sólido}	296	375	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)
C(8) _{Solução}	---	329	(M+X)LCT+IL (II)
C(8) _{Sólido}	280	333	$\pi \rightarrow \pi^*$ (I); (M+X)LCT+XLCT+IL (II)

Os espectros eletrônicos de absorção no estado sólido diferem dos espectros obtidos em solução, uma vez que o solvente DMSO utilizado nas análises é coordenante, alterando assim o espectro de absorção dos compostos com a supressão da banda I. Verifica-se um deslocamento hipsocrômico (menores comprimentos de onda) da banda II no estudo em solução, o que sugere que o solvente também influencia na região de absorção molecular dos compostos no espectro de UV-Vis. Atribui-se a banda (I) no espectro eletrônico de absorção no estado sólido dos compostos a transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a banda (II) é atribuída a transições mistas do tipo (M+X)LCT+IL.

5.4.4 Espectroscopia de Fluorescência

5.4.4.1 Estudo em Solução

As investigações das propriedades luminescentes dos compostos sintetizados foram conduzidas a temperatura ambiente em solução de DMSO (1×10^{-5} mol.L⁻¹) com comprimento de onda de excitação em 300 nm. Apresenta-se nas Figuras 144 e 145 os espectros comparativos de emissão entre complexos e seus respectivos ligantes.

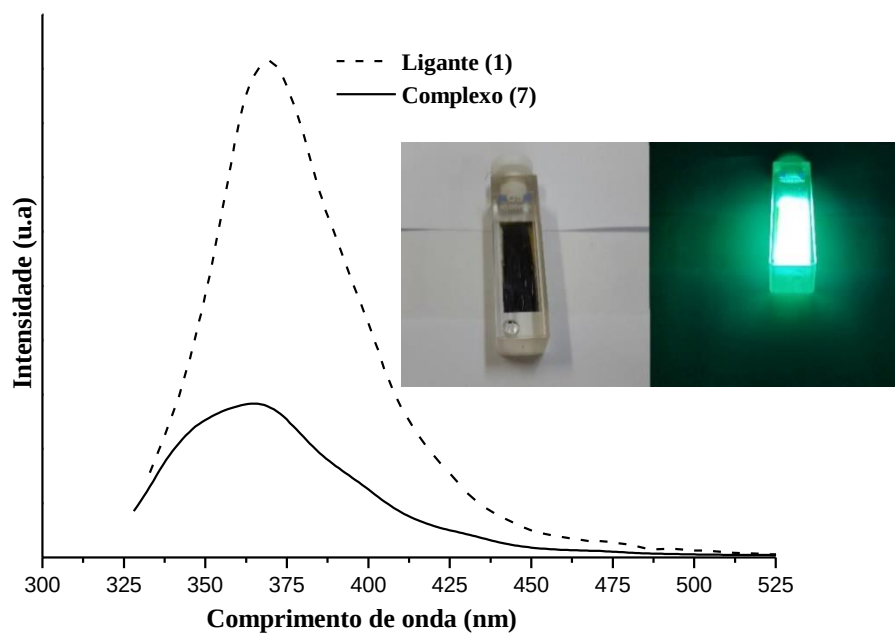


Figura 144. Espectro de emissão comparativo entre **ligante (1)** (--) e **complexo (7)** (—) ($\lambda_{exc.}$ 300 nm). Na parte superior (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).

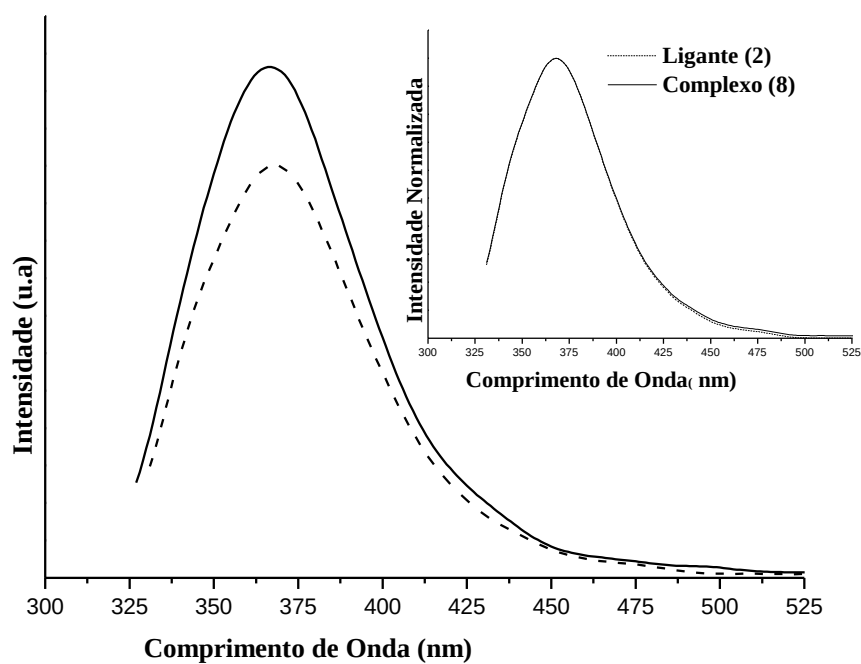


Figura 145. Espectro de emissão comparativo entre **ligante (2)** (--) **complexo (8)** (—) ($\lambda_{exc.}$ 300 nm) com inserção do espectro de luminescência normalizado.

Observando-se os espectros de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes, verifica-se que ambos emitem em uma larga faixa do espectro (do ultravioleta ao azul), quando excitados a 300 nm. Para os ligantes livres atribui-se o processo fotoluminescente as transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Após a coordenação do ligante ao centro metálico de prata (I) verifica-se um aumento na intensidade de fluorescência para o **complexo (8)** quando comparado ao seu respectivo ligante livre. Já para o **complexo (7)**, acredita-se que possa estar ocorrendo supressão da intensidade de fluorescência devido as interações com moléculas do solvente, uma vez que apresenta uma luminescência de menor intensidade que seu ligante. Estão envolvidas no processo de emissão dos complexos transições eletrônicas mistas do tipo (M+X)LCT+MLCT+IL. Os espectros de excitação e emissão para os complexos sintetizados são apresentados nas Figuras 146 e 147.

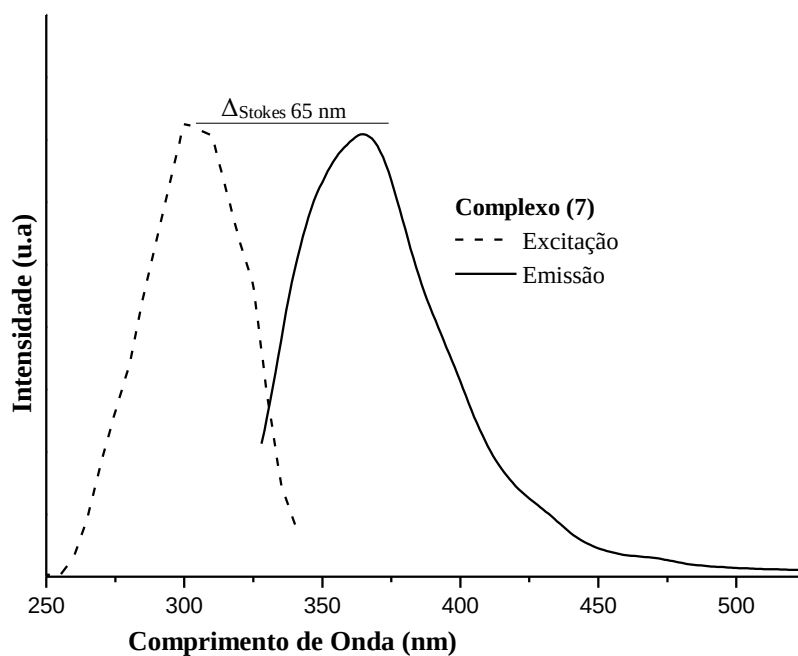


Figura 146. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (7)**.

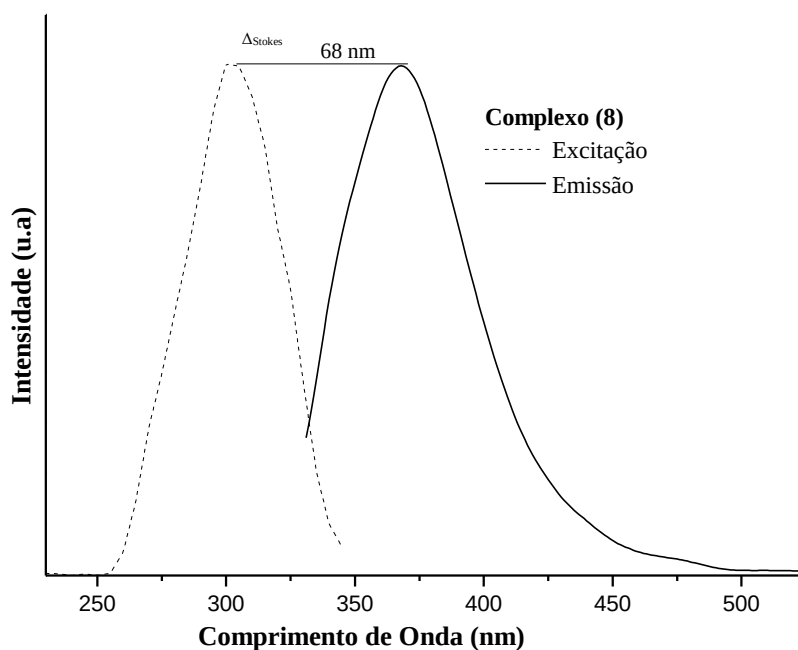


Figura 147. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (8)**.

Analisando-se os espectros, verifica-se que o espectro de emissão para os complexos são imagem/espelho de seus espectros de excitação, o que sugere, que os mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão dos compostos.

5.4.4.2 Estudo no Estado Sólido

Os estudos de luminescência para os complexos de prata (I) e seus ligantes foram também conduzidos no estado sólido assim como nos estudos de absorção molecular no UV-Vis. As Figuras 148 e 149 trazem os espectros de emissão dos compostos sintetizados.

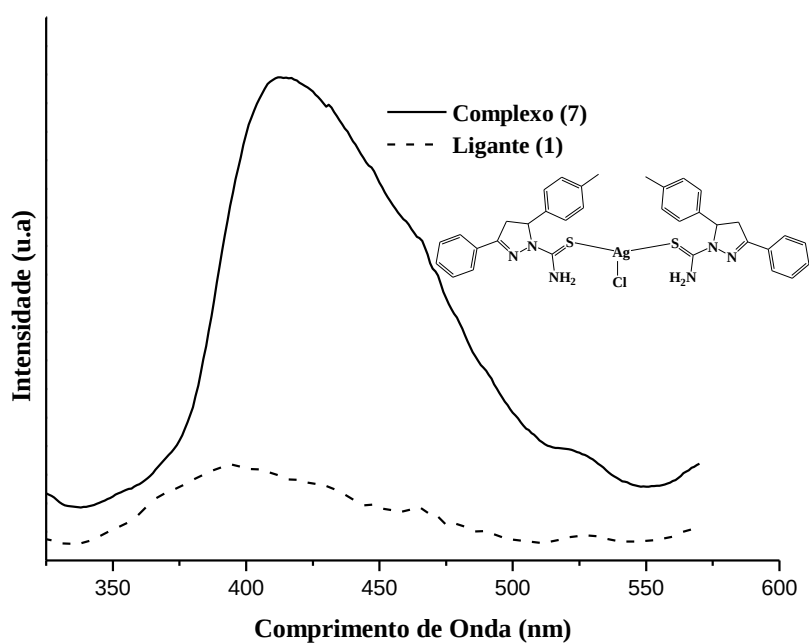


Figura 148. Espectro de emissão no estado sólido para o **complexo** (—) e **ligante** (--) (7) ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm).

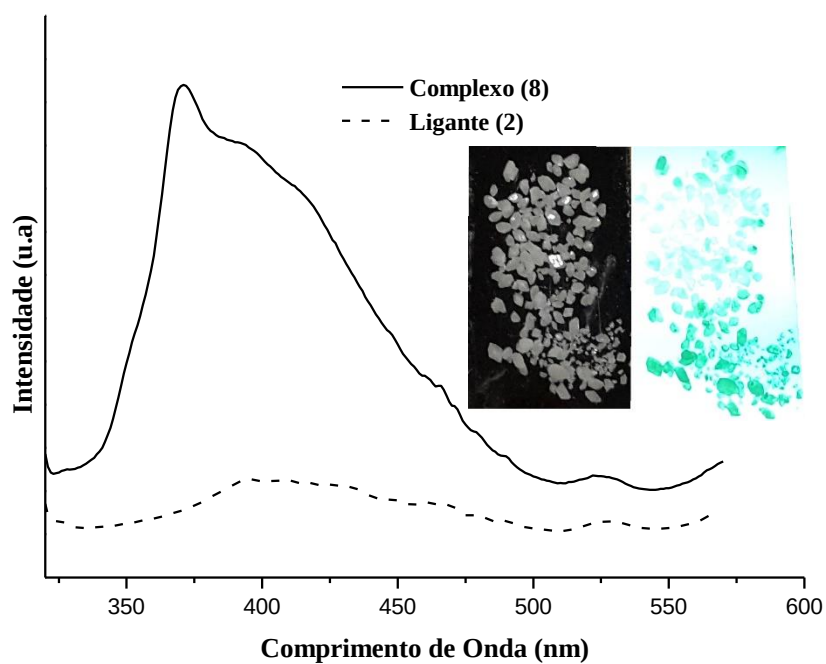


Figura 149. Espectro de emissão comparativo entre **complexo** (—) e **ligante** (--) ($\lambda_{\text{exc.}}$ 300 nm). Na parte superior: (a esquerda) solução do complexo sob luz natural, (a direita) emissão do complexo em solução sob radiação de 306 nm (UVB).

Verificando-se os espectros de emissão dos compostos no estado sólido observa-se que os complexos apresentam uma alta intensidade de emissão na região de 360-400 nm, enquanto os ligantes livres apresentam uma baixa luminescência quando excitados em 300 nm. De acordo com os dados espectroscópicos obtidos, evidencia-se para o **complexo (7)** um resultado diferente do obtido em solução indicando assim, que o solvente pode estar relacionado com a supressão da fluorescência do complexo, uma vez que no estado sólido, o composto de coordenação apresenta uma maior intensidade de luminescência que seu respectivo ligante, bem como possui uma maior faixa de emissão. Já o **complexo (8)**, exibe uma maior intensidade de luminescência que seu respectivo ligante assim como no estudo em solução, além de apresentar uma maior faixa de emissão.

A luminescência dos complexos pode estar relacionada com uma maior rigidez apresentada pela molécula após a coordenação do ligante ao centro metálico de prata (I), o que pode corroborar para uma diminuição das perdas de energia por processos não radiativos, melhorando assim as propriedades luminescentes dos compostos. As transições eletrônicas mistas de transferências de carga do tipo (M+X)LCT+MLCT+IL também estão envolvidas no processo de emissão dos complexos, demonstrando assim que a metalação dos ligantes com o íon Ag^+ ocasionam um aprimoramento das propriedades luminescentes destes compostos.

Apresenta-se nas Figuras 150 e 151 os espectros de excitação e emissão dos complexos no estado sólido.

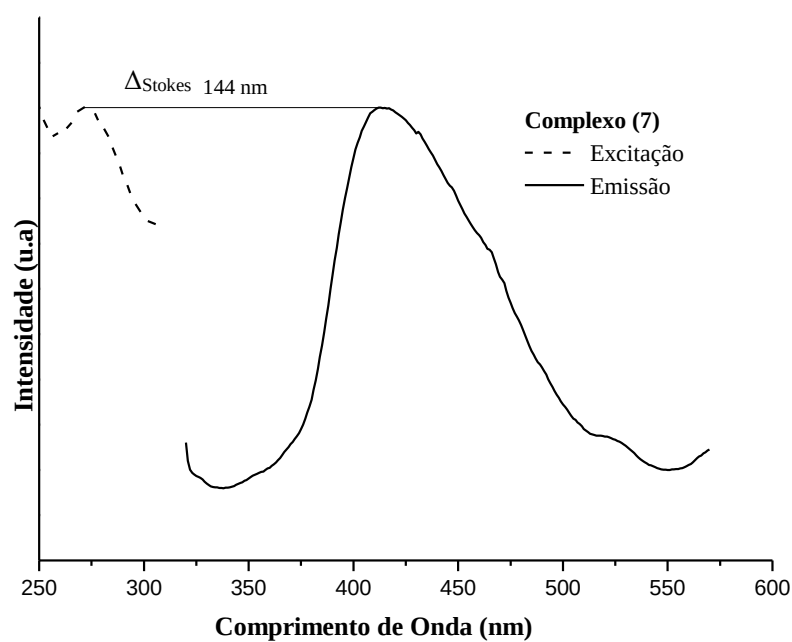


Figura 150. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (7)**.

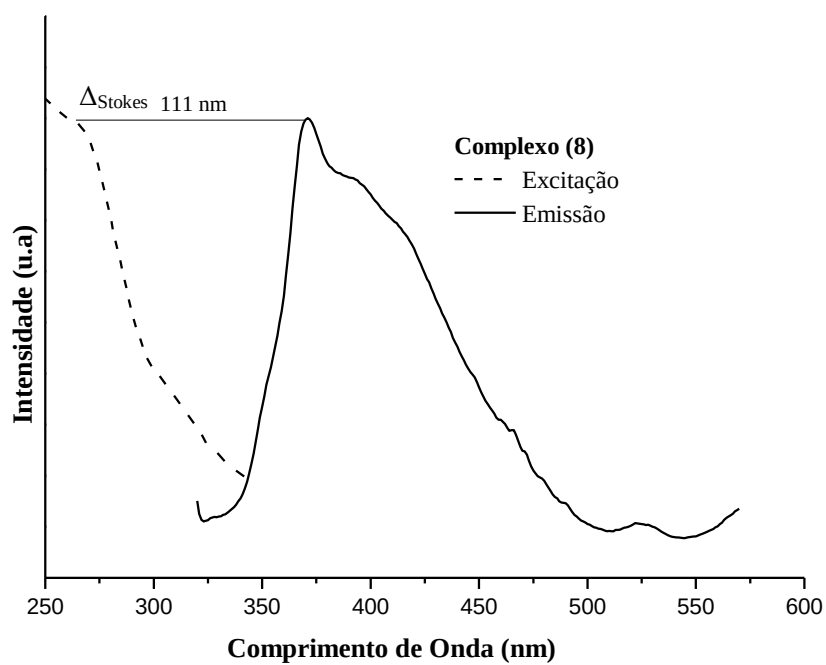


Figura 151. Espectro de excitação (--) e emissão (—) para o **complexo (8)**.

Verificando-se os espectros, observa-se que o espectro de emissão para os complexos são similares aos seus espectros de excitação, o que sugere, que o mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão, uma vez que, as transições eletrônicas relacionadas ao processo fotofísico são do tipo (M+X)LCT+MLCT+IL.

Para verificar a influência do solvente na região de emissão dos compostos nos estudos de fluorescência, uma comparação entre os espectros de emissão em solução e no estado sólido para os complexos são apresentados nas Figuras 152 e 153.

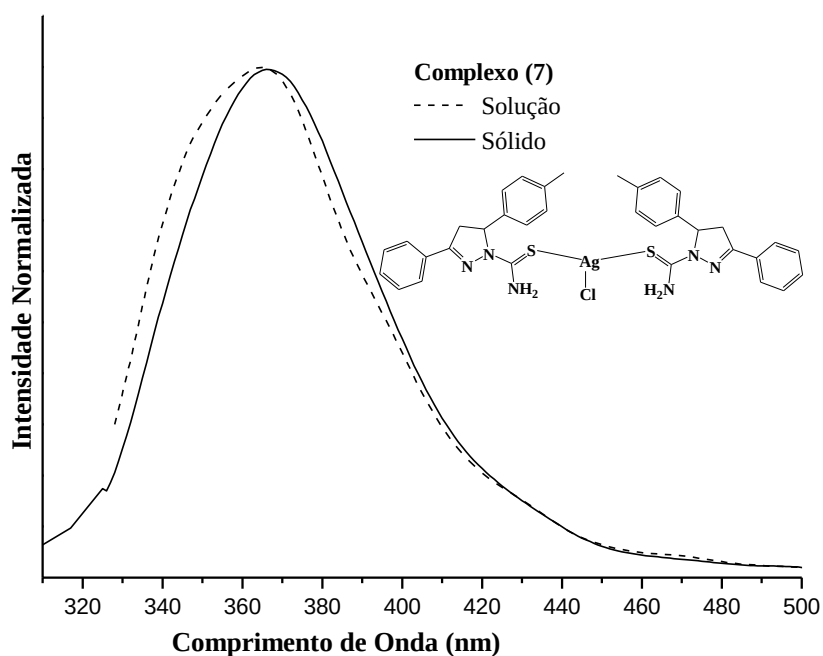


Figura 152. Espectro de emissão para o **complexo (7)** em solução (--) e no estado sólido(—).

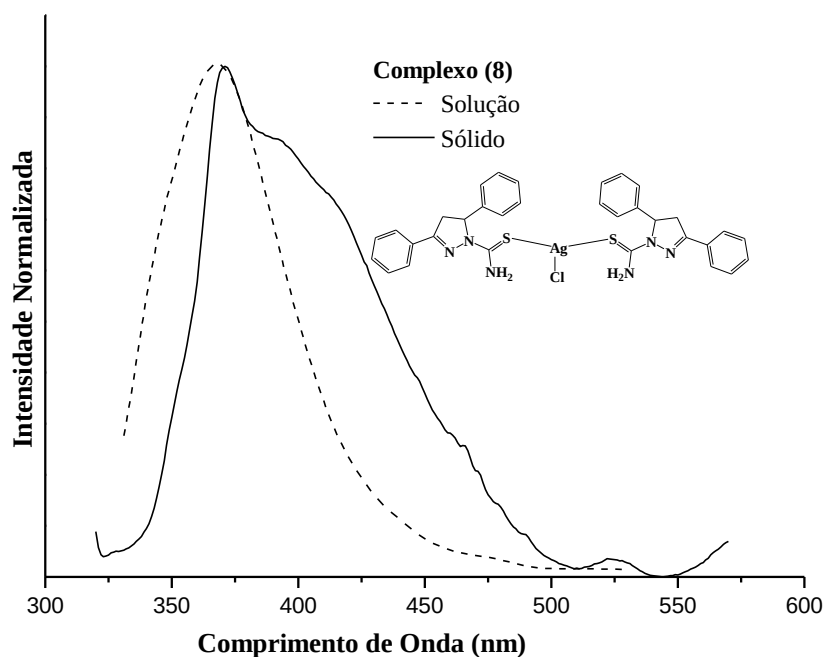


Figura 153. Espectro de emissão para o **complexo (8)** em solução (--) e no estado sólido(—).

Confrontando os dados obtidos nos estudos de luminescência dos complexos em solução e no estado sólido, verifica-se uma singela emissão deslocada para o vermelho para os complexos quando investigados no estado sólido, indicando que o solvente não influencia na região de emissão dos compostos.

5.4.4.3 Rendimento Quântico Relativo.

Para analisar as diferenças observadas nas intensidades de fluorescência dos compostos do tipo $[L_2AgCl]$ foram determinados os rendimentos quânticos relativos (ϕ_r), para tal, utilizou-se as informações dos espectros de absorção molecular na região do UV-Vis e fluorescência em solução de DMSO (1×10^{-5} mol.L⁻¹). A relação do rendimento quântico de fluorescência relativo pode ser determinado através da equação 1:^{120,121}

Equação 1:

$$\frac{\Phi_{rx}}{\Phi_{ry}} = \frac{A_{Fcx}}{A_{Fcy}} \cdot \frac{I_{Acy}}{I_{Acx}}$$

Em que:

Φ_r : Rendimento quântico relativo.

I_A : Intensidade de absorvância no comprimento de onda de excitação, 300 nm.

A_F : Área abaixo da curva de emissão.

Após a análise dos valores de rendimento quântico a partir dos espectros de fluorescência dos complexos de prata (I) quando excitados em 300 nm, verifica-se que o **complexo (8)** (Razão Φ_r 1,30) apresenta uma eficiência quântica maior que o **complexo (7)** (Razão Φ_r 0,76).

5.4.4.4 Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo no Estado Sólido

Realizou-se a análise 3D de fluorescência resolvida no tempo apenas para o **complexo (8)** (Figura 154) uma vez que o mesmo é isoestrutural aos demais compostos da classe $[L_2AgCl]$. Para as demais moléculas, avaliou-se o perfil de decaimento centrado em 405 nm submetidos a excitação pulsada em 300 nm.

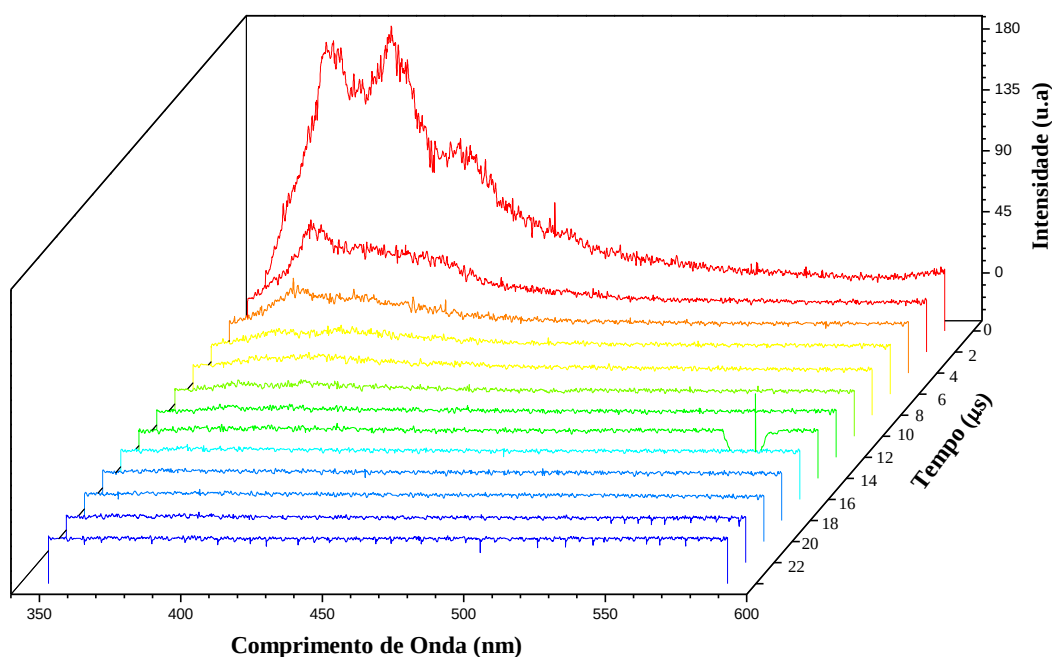


Figura 154. Espectro de fluorescência 3D resolvida no tempo para o **complexo (8)**.

Analisando-se o espectro de fluorescência resolvida no tempo, verifica-se que não há mudança no perfil do espectro de emissão durante a evolução temporal, o que sugere que a molécula não sofreu alteração em sua configuração durante o estado excitado. Dessa forma, acredita-se que o espectro fluorescência é composto por um único componente de tempo de vida. O decaimento do tempo de vida dos complexos pode ser descrito de maneira monoexponencial através da equação 2:^{23,120}

Equação 2:

$$I = \alpha \cdot \exp^{(-t/\tau)}$$

τ = Tempo de vida

α = Intensidade no ponto zero

Apresenta-se nas Figuras 155 e 156 apenas os perfis de decaimento dos dois complexos $[L_2AgCl]$, uma vez que os dados do tempo de vida de seus respectivos ligantes já foram apresentados na sessão 5.2.4.4

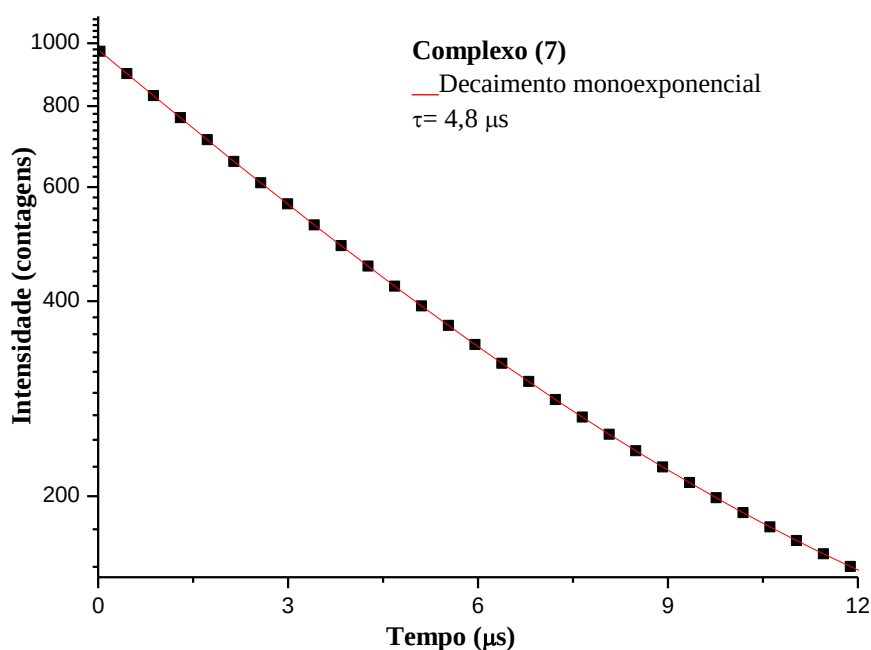


Figura 155. Tempo de vida de emissão do **complexo (7)**.

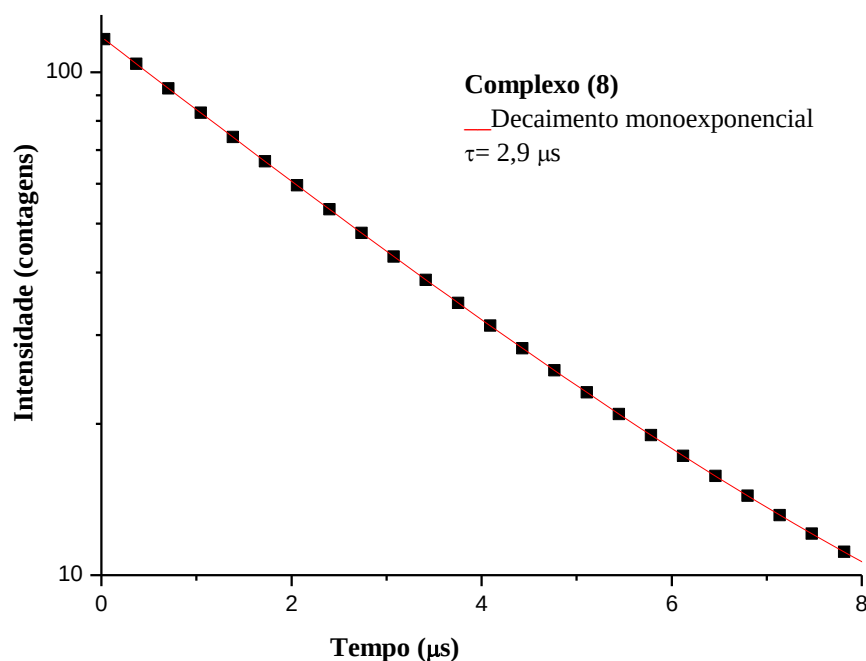


Figura 156. Tempo de vida de emissão do **complexo (8)**

Para melhor compreender os resultados apresenta-se na Tabela 35 o tempo de vida dos complexos e seus respectivos ligantes.

Tabela 35. Tempo de vida dos compostos

	τ (μ s)
Ligante (1)	$3,9 \pm 0,1$
Ligante (2)	$4,7 \pm 0,2$
Complexo (7)	$4,88 \pm 0,6$
Complexo (8)	$2,90 \pm 0,4$

Ao comparar-se os tempos de vida dos compostos sintetizados verifica-se um aumento no tempo de vida do **complexo (7)** quando comparado ao seu respectivo ligante, este comportamento não é observado para o **complexo (8)**, que apresenta tempo de vida inferior ao apresentado pelo seu correspondente ligante livre. Supõem-se que este fenômeno pode estar relacionado com a diferença estrutural que os compostos apresentam entre si, uma vez que o grupamento CH_3 apresenta caráter doador de elétrons. Acredita-se que as transições eletrônicas mistas $(\text{M}+\text{X})\text{LCT}+\text{MLCT}+\text{IL}$

podem contribuir para os complexos apresentarem tempo de vida na escala de microssegundos, resultados estes que se assemelham a moléculas de Ag^{I} já descritas na literatura.^{134, 140} Os tempos de vida dos ligantes pirazolínicos são reportados na literatura na escala de nanossegundos, sendo assim nossas pirazolinas apresentam tempos de vida superiores aos descritos na literatura.^{127, 128}

CAPÍTULO VI
PROPIEDADES BIOLÓGICAS

6. PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Os estudos das propriedades biológicas como, antibacterianas e antitumorais foram realizadas para os ligantes livres, bem como, para seus respectivos complexos e materiais de partida. As estruturas dos compostos foram elucidadas por várias técnicas de caracterização, permitindo obter suas formas estruturais como apresentadas na Figura abaixo.

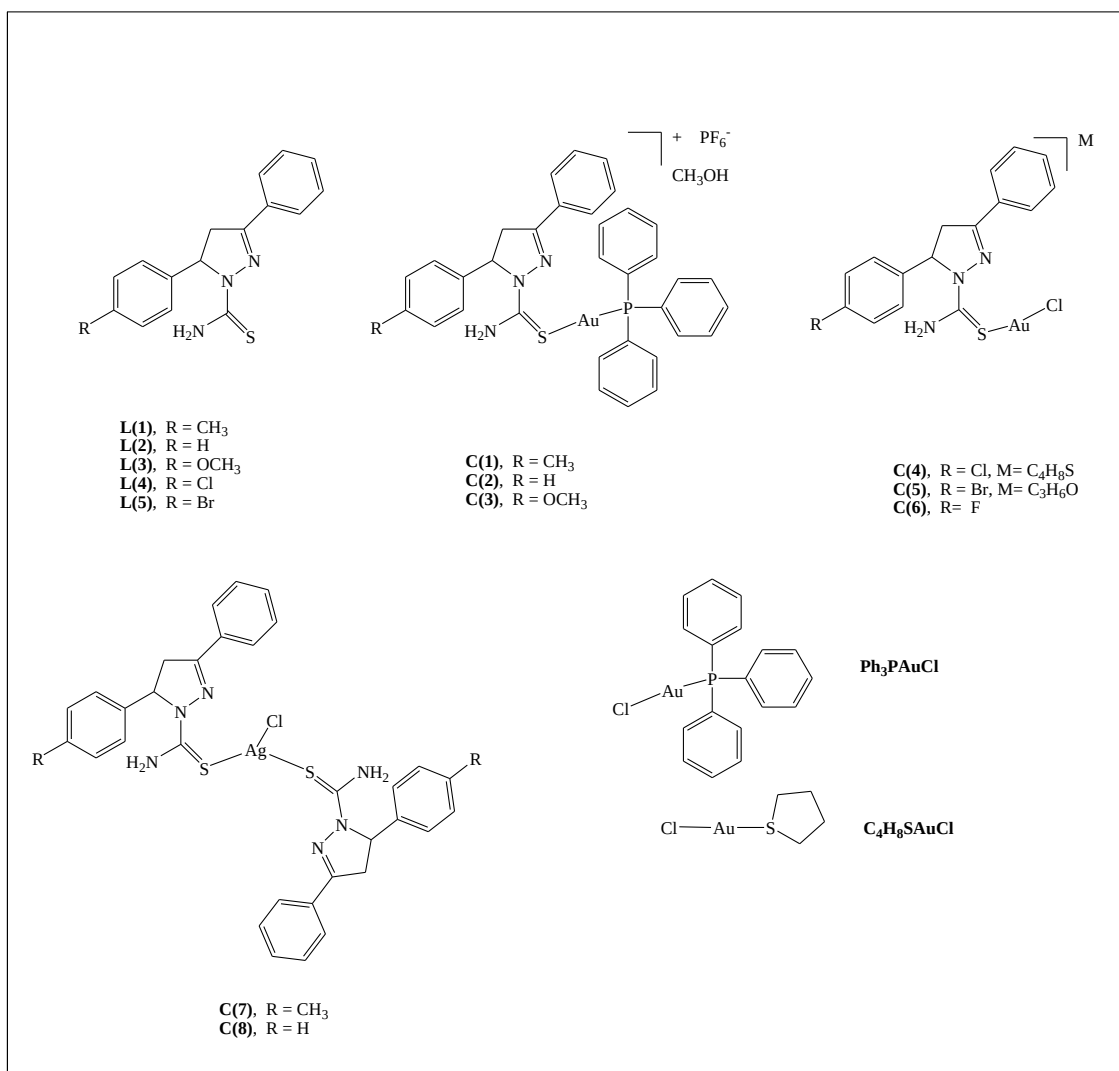


Figura 157. Estruturas dos compostos avaliados quanto suas propriedades biológicas.

6.1. Atividade Antibacteriana.

A atividade antibacteriana foi determinada pela Concentração Inibitória Mínima (CIM), sendo esta a menor concentração do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento bacteriano e, a Concentração Bactericida Mínima (CBM), concentração mínima necessária do antibacteriano capaz de reduzir a contagem microbiana em 99,9%. Através do método de microdiluição em caldo, a determinação da CIM foi realizada

com base em leituras visuais, verificando-se a última concentração na qual não houve crescimento bacteriano para cada um dos micro-organismos. Foi utilizado como revelador o cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio (TTC), que reage com a enzima succinato desidrogenase (presente na mitocôndria) em bactérias metabolicamente ativas gerando o rompimento do anel tetrazólio, levando a formação do sal Formazan que apresenta a coloração rosa. Isso faz com que o meio que apresenta bactérias viáveis, onde os compostos não inibiram o crescimento bacteriano, se torne róseo. Figura 158 representa o ensaio de microdiluição para a *S. aureus* resistente Oxacilina e Penicilina.

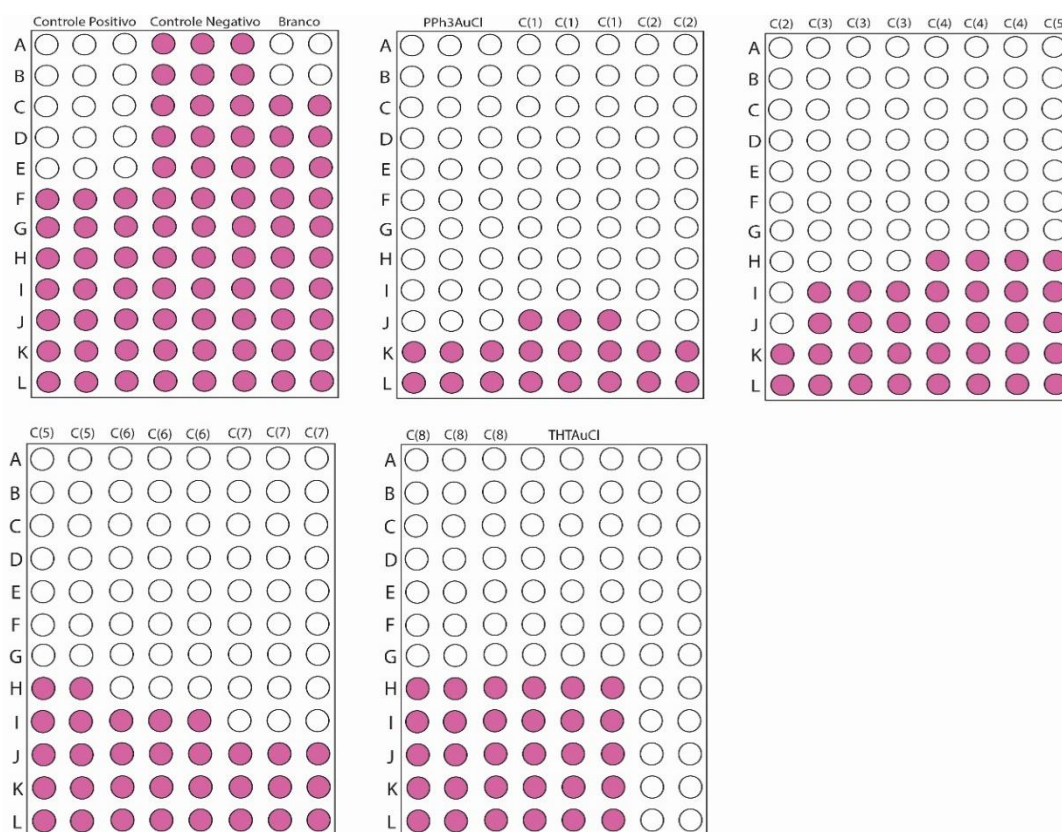


Figura 158. Representação das placas do ensaio da atividade antimicrobiana para *S. aureus* resistente a Oxacilina e Pelicilina em que: **Controle Positivo**= Gentamicina; **Controle negativo**=meio de cultura; **Branco**= DMSO.

A atividade antibacteriana dos compostos permitiram a determinação das CIMs e CBMs. A ação foi verificada frente a bactérias Gram-positivas *S. aureus*, cepa padrão e cepas isoladas clinicamente no HU-UFMS com resistência a mais de uma droga. Os resultados destas atividades estão listados na Tabela 36. Ressalta-se que inicialmente os compostos foram também testados frente a cepa bacteriana Gram-negativa *E. coli* porém, essa estirpe de bactérias não foi sensível aos compostos testados.

Tabela 36. Atividade antimicrobiana para os compostos expressos em µg/mL.

Composto	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>S. aureus</i> resistente A*		<i>S. aureus</i> resistente B*		<i>S. aureus</i> resistente C*		<i>S. aureus</i> resistente D*	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
L(1)	375	-----	125	-----	250	-----	125	-----	125	-----
L(2)	375	-----	125	-----	250	-----	125	-----	125	-----
L(3)	375	-----	125	-----	250	-----	125	-----	125	-----
L(4)	250	-----	125	-----	250	-----	250	-----	250	-----
L(5)	250	-----	125	-----	250	-----	250	-----	250	-----
L(6)	250	-----	125	-----	250	-----	250	-----	250	-----
C(1)	3,9	7,8	3,9	3,9	3,9	15,62	1,95	>7,8	7,8	7,8
C(2)	3,9	7,8	0,97	1,95	0,97	>3,9	1,95	1,95	1,95	1,95
C(3)	3,9	7,8	7,8	7,8	3,9	>15,62	1,95	3,9	3,9	3,9
C(4)	3,9	7,8	1,95	7,8	15,6	62,5	0,97	>7,8	3,9	7,8
C(5)	3,9	7,8	3,9	7,8	15,6	>62,5	1,95	3,9	3,9	3,9
C(6)	3,9	7,8	3,9	3,9	3,9	15,62	1,95	3,9	1,95	7,8
C(7)	3,9	15,62	3,9	>15,62	1,95	>7,8	7,8	>31,25	7,8	7,8
C(8)	7,8	>31,25	7,8	>31,25	7,8	31,25	15,6	31,25	7,8	7,8
Ph₃PAuCl	1,95	3,9	0,975	>3,9	0,97	>3,9	0,97	1,95	1,95	1,95
THTAuCl	31,25	125	15,62	31,25	7,8	>31,25	15,6	31,25	31,25	15,62
GENTA	0,9	-----	3,75	-----	3,75	-----	3,75	-----	1,8	-----
DMSO	750	-----	750	-----	250	-----	250	-----	500	-----

A*: Clindamicina, Eritromicina, Penicilina G. **B*:** Oxacilina e Penicilina G. **C*:** Penicilina G.

D*: Clindamicina, Eritromicina

Os dados demonstram uma diferença significativa quando se compara as concentrações inibitórias mínimas dos ligantes e seus respectivos complexos. As pirazolinias livres apresentam CIMs entre 375 e 125 µg/mL, enquanto os complexos de ouro e prata possuem valores entre 0,97 e 15,6 µg/mL, evidenciando uma potencialidade nas propriedades biológicas dos ligantes após a metalação. Os complexos **C(1)**, **C(2)** e **C(3)** pertencem a classe de compostos [(C₆H₅)₃PAuL]PF₆, enquanto os complexos **C(4)**, **C(5)** e **C(6)** possuem estruturas do tipo [LAuCl] e **C(7)** e **C(8)** são do tipo [L₂AgCl]. Os resultados demonstram que os compostos são ativos frente às cepas Gram-positivas *S. aureus* padrão e a *S. aureus* resistentes, mostrando resultados promissores como agentes bacteriostáticos e bactericidas, uma vez que, é de grande importância o estudo de novos

compostos frente a bactérias que possuem mecanismo de resistência, como as cepas produtoras de beta-lactamase.

A cepa bacteriana *S. aureus* resistente **C*** foi a mais sensível frente aos compostos de ouro (I), uma vez que seu crescimento foi inibido por concentrações (CIM) de 0,97 µg/mL para **C(4)** e 1,95 µg/mL para dos demais complexos. Os compostos de ouro (I) inibiram o desenvolvimento microbiano de *S. aureus* padrão com CIM de 3,9 µg/mL, enquanto as concentrações inibitórias mínimas para as demais cepas bacterianas resistentes foram 0,97 a 7,8 µg/mL. Já para os complexos de prata, a maior efetividade foi observada frente a *S. aureus* resistente **B***, com CIM de 1,95 µg/mL para **C(7)** e 7,8 µg/mL para **C(8)**. As demais cepas bacterianas foram sensíveis a concentrações entre 3,9 e 15,6 µg/mL.

As concentrações bactericidas mínimas apresentaram valores iguais ou superiores às concentrações inibitórias mínimas. A relação CIM/CBM nos permite inferir se os complexos podem apresentar uma ação bacteriostática (capacidade de inibir o crescimento dos micro-organismos) ou bactericida (capacidade de matar os micro-organismos) frente as cepas bacterianas testadas.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Os complexos **C(2)**, **C(3)** e **C(5)** apresentam ação bacteriostática frente a *S. aureus* resistente **B***, já o complexo **C(7)** possui a ação de inibir o crescimentos das cepas *S. aureus* resistentes **A***, **B*** e **C***. Apresentam atividade bacteriostática os complexos 1, 4 e 8, sendo **C(1)** e **C(4)** frente a *S. aureus* resistente **C*** e **C(8)** frente a cepa padrão *S. aureus* ATCC 25923. O único complexo que apresenta ação bactericida frente a todas as bactérias testadas foi o **C(6)**, sendo este o complexo de ouro do tipo [LAuCl], em que o ligante possui um átomo de flúor na posição 4 do anel ligado ao núcleo pirazolínico. Os valores obtidos de CIM e CBM para os complexos são relativamente baixos, sendo esses resultados semelhantes e/ou superiores a compostos já descritos na literatura.^{60,61,84,145-148} Dentre os materiais de partida, o PPh₃AuCl apresentou uma ação semelhante aos complexos, que pode estar relacionado a lipofilicidade do grupamento fosfínico, enquanto THTAuCl foi menos efetivo que seus complexos frente as cepas bacterianas estudadas.

Os mecanismos de ação dos complexos ainda não foram investigados, porém, de uma forma geral complexos metálicos podem atuar através da desnaturação de proteínas, inibição de síntese proteica, interação com o DNA e RNA entre outros. Os resultados apresentados pelos complexos são satisfatórios, uma vez que apresentaram ação antibacteriana frente a *S. aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* resistentes, o que infere que complexos metálicos podem ser uma alternativa aos medicamentos tradicionais

contra cepas resistentes, uma vez que os mecanismos de ação poderiam ser distintos daqueles de drogas de uso clínico, abrindo assim novos caminhos para combater infecções bacterianas.

6.2. Atividades Antitumorais

A atividade citotóxica dos compostos foi avaliada em comparação a cisplatina em duas linhagens de células tumorais murinas diferentes. As células tumorais foram escolhidas para representar dois tipos diferentes de tumores, melanoma (B16-F10) e carcinoma (4T1). A terceira linhagem celular é uma célula normal (BHK-21), que foi utilizada para avaliar o índice de seletividade, permitindo a comparação da citotoxicidade dos compostos em células tumorais e não tumorais, a Tabela 37 traz os resultados de CI_{50} para os compostos frente as linhagens celulares investigadas.

Tabela 37. CI_{50} - Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular ($\mu M \pm SD^*$)

Compostos	Células Tumorais				Célula não Tumoral
	B16-F10	IS**	4T1	IS**	BHK-21
L(1)	>100	na***	>100	na***	>100
L(2)	>100	na***	>100	na***	>100
L(3)	>100	na***	>100	na***	>100
L(4)	>100	na***	>100	na***	>100
L(5)	>100	na***	>100	na***	>100
L(6)	Não testado	Não testado	Não testado	Não testado	Não testado
C(1)	16,3 $\pm$ 1,0	0,5	54,4 $\pm$ 4,6	0,1	9,4 $\pm$ 0,6
C(2)	13,3 $\pm$ 0,7	0,7	48,4 $\pm$ 1,7	0,1	9,5 $\pm$ 0,1
C(3)	1,3 $\pm$ 0,1	3,7	4,4 $\pm$ 0,5	1,1	4,9 $\pm$ 0,4
C(4)	1,1 $\pm$ 0,2	0,9	4,4 $\pm$ 0,4	0,2	1,0 $\pm$ 0,4
C(5)	2,5 $\pm$ 0,4	2,6	4,4 $\pm$ 0,1	1,5	6,7 $\pm$ 0,1
C(6)	Não testado	Não testado	Não testado	Não testado	Não testado
C(7)	21,0 $\pm$ 2,1	2,5	42,4 $\pm$ 4,6	1,2	54,0 $\pm$ 4,0
C(8)	19,5 $\pm$ 0,4	3,1	48,3 $\pm$ 0,8	1,2	61,6 $\pm$ 4,0
Ph₃PAuCl	5,7 $\pm$ 0,7	1,4	10,6 $\pm$ 1,3	0,7	8,0 $\pm$ 0,6
ThtAuCl	1,7 $\pm$ 0,1	4,1	4,8 $\pm$ 0,4	1,4	7,0 $\pm$ 0,3
cisplatina	6,0 $\pm$ 1,0	3,0	5,0 $\pm$ 1,7	3,6	18,4 $\pm$ 1,9

*SD: Desvio padrão baseados em triplicatas de dois experimentos independentes

IS (Índice de Seletividade) = $\frac{CI_{50}(\mu M) \text{ célula não tumoral}}{CI_{50}(\mu M) \text{ célula tumoral}}$ *na: Não atribuído

De acordo com os testes realizados, os ligantes pirazolínicos apresentaram $CI_{50} > 100 \mu M$ frente as linhagens tumorais testadas, sendo considerados não citotóxicos. Os compostos **C(3)**, **C(4)** e **C(5)** foram até seis vezes mais efetivos frente a células de melanoma ((B16-F10) e equivalentes para carcinoma mamário (4T1) quando comparados a ação da cisplatina. O complexo **C(3)** apresentou toxicidade dez vezes maior que os complexos **C(1)** e **C(2)** frente as linhagens tumorais, sendo os três compostos isoestruturais diferenciados pelo substituinte R da estrutura do ligante. Essa classe de compostos, apresenta uma esfera de coordenação do tipo S-Au-P que se assemelha ao ambiente de coordenação da auranofina.^{38,49-52} Compostos de Au^I contendo grupamentos fosfínicos, são comumente relatados por apresentarem propriedades antitumorais^{54,149}, dessa forma, comparando-se os três compostos sugere-se que o grupamento doador de densidade eletrônica OCH_3 pode estar relacionado ao efeito citotóxico.

Os complexos **C(4)** e **C(5)** são do tipo $[LAuCl]$, diferindo-se estruturalmente pelo substituinte R do ligante, sendo Cl para **C(4)** e Br para **C(5)**, a toxicidade apresentada pelos complexos foram superiores a ação da cisplatina para as células de melanoma, e apresentaram a mesma efetividade frente as células de carcinoma. Esses compostos diferenciam-se da primeira classe por apresentarem um átomo de cloro como grupo de saída em vez de trifenilfosfina, que pode estar relacionado com seu efeito citotóxico. Em geral, todos os complexos de ouro apresentaram maior atividade em células de melanoma do que em células de carcinoma e seletividade muito baixa em comparação com células normais. Os complexos de prata **C(7)** e **C(8)** são do tipo $[L_2AgCl]$, possuindo como diferença estrutural o substituinte R no ligante, esses compostos não apresentaram maior citotoxicidade que a cisplatina frente as linhagens celulares tumorais investigadas, mas mesmo em maiores concentrações apresentaram toxicidade para as células cancerosas e uma maior seletividade para as células não tumorais.

A ação antitumoral dos complexos de ouro (I) estão relacionadas com a inibição da enzima TrxR que participa do balanço redox intracelular, enquanto a citotoxicidade de complexos de prata (I) podem ocorrer pela interação com proteínas ou com o DNA.^{148,149}

Os complexos de Au^I e Ag^I com ligantes pirazolínicos apresentaram atividade citotóxica contra as células tumorais murinas tornando-os promissores para futuras investigação quanto aos seus mecanismos de ação com a possibilidade de se tornarem

metalofármacos no tratamento contra o câncer, visto que poderão ser uma opção em casos de resistência celular aos quimioterápicos tradicionais.

CAPÍTULO VII
CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Realizou-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e aplicação biológica de oito novos complexos pirazolínicos sendo, seis compostos de coordenação de ouro (I) e dois complexos de prata (I).

Os dados oriundos da difratometria de raios X evidenciaram um ambiente de coordenação linear para os complexos de Au^I enquanto os compostos de Ag^I apresentaram geometria trigonal-planar em torno do átomo central. As análises cristal químicas dos complexos [LAuCl] demonstraram a formação de arranjos supramoleculares através de interações inter e intramoleculares de hidrogênio. Já os compostos de prata [L₂AgCl] apresentam-se na forma dimérica, sendo que a formação de dímeros do **complexo (7)** ocorre por interações intermoleculares do tipo μ_2 -S1(#)-Ag(1), e o **complexo (8)** por interações intermoleculares de hidrogênio que envolvem os átomos N(1)-H(1a)·····Cl(1), em ambos os compostos interações intramoleculares de hidrogênio também são evidenciadas. Os dados cristalográficos apresentam-se em consonância com as análises elementares de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

Os estudos de absorção molecular no UV-Vis realizados no estado sólido e em solução e suportados por cálculos TD-DFT evidenciaram a participação de transições eletrônicas mistas do tipo LMCT+IL+LLCT para com os complexos da classe [Ph₃PAuL], (M+X)LCT+XLCT+IL para os compostos [LAuCl] e (M+X)LCT+MLCT+IL para os compostos [L₂AgCl] no processo de absorção molecular. O comportamento fotofísico dos compostos de coordenação também foi investigado em solução e no estado sólido, quando excitados na região de 300 nm todos os complexos apresentaram luminescência na região de 370-500nm, com tempos de vida determinados na escala de microssegundos.

Os compostos sintetizados tiveram suas propriedades biológicas testadas frente a cepas bacterianas Gram positivas *S. Aureus* padrão e resistentes a determinados antibióticos bem como, tiveram sua ação investigada contra linhagens celulares cancerígenas murinas de mama e pele. Todos os complexos metálicos apresentaram uma diferença significativa de CIM quando comparados aos seus ligante livres, evidenciando uma potencialidade nas propriedades biológicas dos ligantes após a metalação. Os resultados demonstram que os compostos são ativos frente as cepas Gram-positivas *S. aureus* padrão e a *S. aureus* resistentes, mostrando resultados promissores como agentes bacteriostáticos e bactericidas. Os ensaios antitumorais

demonstram que os ligantes livres apresentam baixa efetividade contra as células cancerígenas testadas, apresentando valores de CI_{50} superiores a 100 μM . Os complexos metálicos da classe $[LAuCl]$ apresentaram uma maior ação antimoral que os demais complexos testados, sendo estes mais efetivos que a cisplatina. Dessa forma, os compostos possuem sua elucidação estrutural e espectroscópica apresentando propriedades biológicas de grande interesse, o que nos permite acreditar que os complexos metálicos de prata (I) e ouro (I) são promissores para possíveis aplicações na área medicinal e de materiais.

CAPÍTULO VIII
REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- 1- Basolo, F.; Johnson, R. *Química de los compuestos de coordinación*. Reverté, Barcelona, **1980**.
- 2- Atkins, P. *Princípios de Química-Questionando a vida moderna e o meio ambiente*, 5ª ed., Bookman, **2009**.
- 3- Farias, R. F. *Química de Coordenação fundamentos e atualidades*. 2ª ed., Editora Átomo, Campinas. 2009.
- 4- Shriver, D. F.; Atkins, P. *Química Inorgânica*, 4ª ed., Bookman, Porto Alegre, **2008**.
- 5- Rodrigues, M.A.; Ruggiero, R.; Guerra, W. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, v. 115, p. 25-30, **2009**.
- 6- Beraldo, H. *Química Nova na Escola*. nº 6, p. 1-6, **2005**.
- 7- Ozdemir, Z.; Kandilci, H. B.; Gümüşel, B.; Calış, U.; Bilgin, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 42, p. 373-379, **2007**.
- 8- Schwietert, C.W.; McCue, J.P. *Coordenation Chemistry Reviews*, v. 184, p. 67-89. **1999**.
- 9- Denonra, N.; Lacobazzi, R.M.; Nattile, G.; Margiotta, N. *Coordenation Chemistry Reviews*, v. 341, p. 1-18. **2017**.
- 10- Matos, M. R. P. N. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, v. 85, p. 61-68, **2002**.
- 11- Rocha, D.P. et al. *Química Nova*, v. 34, n. 1, p. 111-118, **2011**.
- 12- Citta, A. et al. *Metallomics*, v. 5, p. 1006-1015, **2013**.
- 13- Ndagi, U.; Mhlongo, N.; Soliman, M. E. *Drug Design, Development and Therapy*, v.11, p. 599-616, **2017**.
- 14- Page, S. *Education in Chemistry*, p. 26-29. **2012**.
- 15- Gou, Y. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 134, p. 207-217. **2017**.
- 16- Matovic, Z. D. et. al. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 121, p. 134-144. **2013**.
- 17- Horner, M. et al. *Revista de Ciências Básica e Aplicada*, v. 36, p. 285-291. **2015**.
- 18- Xu, Y.; Xue, L.; Wang, G. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, v. 43, n. 5, p. 314-319. **2017**.
- 19- Khalaji, A. D. et. al. *Comptes Rendus Chimie*, v.20, p. 125-131. **2017**.
- 20- Rauf, A. et al. *Journal of Molecular Structure*, v.1145, p. 1-21. **2017**.
- 21- Rettondin, A.R. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 120, p. 217-226. **2016**.

- 22- De Lucena, P. R. et al. *Cerâmica*, v. 50, p. 138-144. **2004.**
- 23- Veleur, B. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. Ed. Wiley. **2001.**
- 24- Cardone, G. et al. *The Journal of Biological and Chemical Luminescence*, v. 26, p. 506-509. **2011.**
- 25- Xu, H. et al. *Chemical Society Review*, v. 43, p. 3259-3302. **2014.**
- 26- Ravotto, L.; Ceroni, P. *Coordination Chemistry Review*, v. 346, p. 62-76. **2017.**
- 27- Umamahesh, B. et al. *Journal of Materials Chemistry C*, v. 4, p. 10053-10054. **2016.**
- 28- Zhang, X. Q. et al. *Organic Electronics*, v.32, p. 120-125. **2016.**
- 29- Lu, G.Z. et al. *Dalton Transaction*, v. 00, p. 1-9. **2012.**
- 30- Muller, A. V. et al. *Química Nova*, v. 40, 200-213. **2017**
- 31- Hong, X. et al. *Journal of Luminescence*, v. 180, p. 64-72. **2016.**
- 32- Bizzarri, C. et al. *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, v. 5, p. 83-90. **2016.**
- 33- Junqueira, S. S. J; Silva, P. P; Guerra, W. *Química Nova na Escola*, v. 34, p. 45-46. **2012.**
- 34- Lee, J. D. *Química Inorgânica não tão Concisa*, 5ª ed., Edgar Blucher, São Paulo, **1999**
- 35- Schmidbaur, H. *Interdisciplinary Science Reviews*, v. 17, p. 213-228. **1992.**
- 36- Gimeno, M.C. *Modern Supramolecular Gold Chemistry: Gold-Metal Interactions And Applications*, p. 1-63, Wiley. **2008.**
- 37- Cotton, F. A. *Inorganic Chemistry*, 2^o ed. **1964.**
- 38- Price, S. J. B. *Gold-Based Therapeutic Agents: A New Perspective*. Wiley, **2011.**
- 39- Whitehouse, M. W. *Inflamopharmacology*, v. 16, p. 107-109. **2008.**
- 40- Firestein, G. S. *Nature*, v. 423, p. 356-361. **2003.**
- 41- Sutton, B. M. *Gold Bulletin*, v. 19, p. 15-16. **1986.**
- 42- Fricker, S. P. *Chemistry of Functional Groups*, v. 21, p. 377-383. **1996.**
- 43- Milacic, V.; Dou, Q. P. *Coordination Chemistry Review*, v.253, p. 1649-1660. **2009.**
- 44- Messori, L. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 53, p. 2396-2403. **2014.**
- 45- Zou, T. et al. *Chemical Society Review*, v. 44, p. 8786-8801. **2015.**
- 46- Lessa, J. A. et al. *Biometals*, v. 25, p. 587-598. **2012.**
- 47- Sâmia, L. B. P. et al. *Biometals*, v. 29, p. 515-526. **2016.**
- 48- Tavares, T. T. et al. *Polyhedron*, v. 132, p. 95-104. **2017.**
- 49- Gandin, V. et al. *Biochemical Pharmacology*, v. 79, p. 1-52. **2010.**
- 50- Altaf, M. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 95, p. 464-472. **2015.**

- 51- Serebryanskaya, T. V. et al. *Dalton Transactions*, v. 44, p. 1161-1169. **2015**.
- 52- Blasco, E.A. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 56, p. 8562-8579. **2017**.
- 53- Jones, E.E.L.; Pope, S. J. A. *Chemical Communication*, v. 50, p. 10343-10354. **2014**.
- 54- Barnard, P.J.; Price, S. J. B. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 251, p. 1889-1902. **2007**.
- 55- Mehboob, M. U. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 95, p. 464-472. **2015**.
- 56- Glisic, B. D.; Djuran, M. I. *Dalton Transaction*, v. 43, p. 5950-5969. **2014**.
- 57- Almeida, A. M. et al. *Biometals*, v. 30, p. 841-857. **2017**.
- 58- Maia, P. I. S. et al. *Future Medicinal Chemistry*, v.13, p. 1515-1536. **2014**.
- 59- Casini, A.; Bertrand, B. *Dalton Transaction*, v. 43, p. 4209-4219. **2014**.
- 60- Pal, S. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 54, p. 10172-10183. **2015**.
- 61- Costa, P. J.; Calhorda, P. J. *Inorganica Chimica Acta*, v. 359, p. 3617-3624. **2006**.
- 62- Chan, K. T. et al. *Chemistry an Asian Journal*, v, 12, p. 2104-2120. **2017**.
- 63- Osawa, M. et al. *Journal of Materials Chemistry C*, v. 1, p. 4375-4383. **2013**.
- 64- Wing, K. K.; Li, S. P. Y. *RSC Advances*, v. 4, p. 10560-10585. **2014**.
- 65- Moreira, V. F.; Greenwood, F. L. T.; Coogan, M. P. *Chemical Communication*, v. 46, p. 186-202. **2010**.
- 66- Jones, E. E. L. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 13, p. 6606-6615. **2015**.
- 67- Ott, I. et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 52, p. 763-770. **2009**.
- 68- Bagowski, C. P. et al. *Dalton Transaction*, v. 48, p. 10799-10805. **2009**.
- 69- Aslanidis, P. et al. *Materials Science and Engineering*, v. 50, p. 187-193. **2015**.
- 70- Alexander, J. W. *Surgical Infections*, v. 10, p. 289-292. **2009**.
- 71- Klasen, H.J. *Burns*, v. 26, p. 131-138. **2000**.
- 72- Clement, J. L.; Jarrett, P. S. *Antibacterial Silver*, v. 1, p. 5-6. **1994**.
- 73- Medici, S. et al, *Coordination Chemistry Reviews*, p. 349-359. **2016**.
- 74- Da Silva, A. L. S. Avaliação da nuclearidade de complexos triazenido de Prata(I) e cobre(I) com 1,3-bis(2-bromofenil)triazeno e trifenilfosfina. **2007**. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Maria. UFSM.
- 75- De Souza, et al. *Educação em Química*. V. 24, p. 14-16. **2013**.
- 76- Ragonha, A. C. O. et al. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, v. 13, p. 514-521. **2005**.
- 77- Lustri, W. R. et al. *Journal of Molecular Structure*, v. 1134, p. 386-394. **2017**.
- 78- Pettinari, C. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 50, p. 11173-11183. **2011**.

- 79- Tan, S. J. et al. *Future Medicinal Chemistry*, v. 2, p. 1591–1608. **2010**.
- 80- Gholivand, K. et al. *Inorganica Chimica Acta*, v. 423, p. 107-116. **2014**.
- 81- Wang, D. H. et al. *ChemPlusChem*, v. 82, p. 323-332. **2017**.
- 82- Durini, S. et al. *New Journal Chemical*, v. 41, p. 3006-3014. **2017**.
- 83- Alcantar, G. M. et al. *New Journal Chemical*, v. 40, p. 6577-6579. **2016**.
- 84- Igawa, S. et al. *Inorganic Chemistry*, v.51, p. 5805-5813. **2012**.
- 85- Constable, E. C.; Steel, P. J. *Coordination Chemical Review*, v. 93, p. 205-223. **1989**.
- 86- Casarin, M. et al. *Journal Physical Chemistry C*, v. 112, p. 6723-6731. **2008**.
- 87- Trofimenko, S. *Chemical Review*, v. 93, p. 943-980. **1993**.
- 88- Ballarin, B. et al. *Inorganic Chimica Acta*, v. 363, p. 2055-2064. **2010**.
- 89- Deng, X., Mani, N. S. *Organic Letters*, v. 14, p. 3505-3508. **2006**.
- 90- Trofimenko, S. *Chemical Review*, v. 72, p. 497-509. **1972**.
- 91- Ruan, B. F. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 72, p. 46-51. **2014**.
- 92- Wu, F. et al. *Journal of Luminescence*, v. 177, p. 82-87. **2016**.
- 93- Beyhan, N. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, p. 73-81. **2017**.
- 94- Abid, M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 417-425. **2009**.
- 95- Chinnaraja, D. et al. *Journal of Saudi Chemical Society*, v. 20, p. 599-605. **2016**.
- 96- Favarin, L.R.V. et al. *Polyhedron*, v.121, p. 185-190. **2017**.
- 97- Ali, I. et al. *Microbial Pathogenesis*, v. 53, p. 66-73. **2012**.
- 98- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed, Pergamon Press, Grã Bretanha, **1988**.
- 99- Sheldrick, G. M. SHELXS-97 E SHELXL2014, programs for the solution and refinement of crystal structures. Goettingen, 1997 e 201
- 100- Bruker. APEX3. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EUA, 2015.
- 101- Bruker. SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EUA, 2015.
- 102- Sheldrick, G. M. SADABS. Universidade de Göttingen, Alemanha, **2016**.
- 103- Sheldrick, G. M. SHELX-2016. Universidade de Göttingen, Alemanha, **2016**.
- 104- Hubschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. J. *Appl. Crystallogr.* **2011**, 44 (6), 1281-1284.
- 105- Lee, C.; Yang, w.; Parr, R. G. *Physical Review B* 37, p. 785. **1988**.
- 106- Becke, A. D. *Journal Chimical Physics*, v. 98, p. 5648. **1993**.

- 107- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- 108- Hanwell, M. D; Curtis, D. E; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R.; Cheminform, J. **2012**.
- 109- Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H; Pereira, C. M. P.; *Ultrason Sonochem*, v. 16, p. 728-731. **2009**.
- 110- Baenziger, N. C; Bennett, W. E.; Soboroff, D. M. *Acta Crystallography*, B32, p. 962-963. **1976**.
- 111- Zuckerman, J.J. *Inorganic Reactions and Methods*, Advisory Board, **1991**.
- 112- Hahn, T.; International Tables for Crystallography, Vol. A Space-Group Symmetry, 2nd ed.; The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, **1987**.
- 113- Ferle, A. et al. *Polyhedron*, v. 63, p. 9-14. **2013**.
- 114- Milaeva, E. R. et al. *Polyhedron*, v. 127, p. 512-519. **2017**.
- 115- Lobana, T. S. et al. *Polyhedron*, v. 91, p. 89-97. **2015**.
- 116- Maia, P. I. S. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 51, p. 1604-1613. **2012**.
- 117- Melgarejo, D. Y.; Chiarella, G. M.; Fackler, J. P. v. 55, p. 11883-11889. **2016**.
- 118- He, X.; Wah, V. W. Y. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 255, p. 2111-2123. **2011**.
- 119- Chou, P. T. et al. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 255, p. 2653-2665. **2011**.
- 120- Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, 3^a ed. **2006**.
- 121- Crivelaro, F. et al. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomelecular Spectroscopy*, v. 139, p. 63-67. **2015**.

- 122- Braga, C. F. et al. *Dyes and Pigments*, v. 141, p. 235-244. **2017**.
- 123- Molteni, K. et al. *Organometallics*, v. 35, p. 629-640. **2016**.
- 124- Pal, S. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 54, p. 10172-10183. **2015**.
- 125- Moller, A. et al. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 823, p. 1-6. **2016**.
- 126- Ramkumar, V.; Kannan, P. *Journal of Luminescence*, v. 169, p. 204-215. **2015**.
- 127- Ramkumar, V.; Kannan, P. *Optical Materials*, v. 46, p. 605-613. **2015**.
- 128- Casini, A. et al. *Dalton Transaction*, v. 39, p. 2239-2245. **2010**.
- 129- Lessa, J. A. et al. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 105, p. 1729-1739. **2011**.
- 130- Coogan, M.P.; Moreira, V. F. *Chemical Communication*, v. 50, p. 384-399. **2014**.
- 131- China, Y. Y.; Tay, M. G. *Dalton Transaction*, v. 43, p. 13159-13168. **2014**.
- 132- Lobana, T. S.; Sharma, R.; Butcher, R. J. *Polyhedron*, v. 28, p. 1103-1110. **2009**.
- 133- Romanov, A. S.; Bochamam, M. *Journal, of Organometallic Chemistry*, v. 847, p. 114-120. **2017**.
- 134- Nawaz S. et al. *Polyhedron*, v. 30, p. 1502-1506. **2011**.
- 135- Zhao, Y. J. et al. *Polyhedron*, v. 20, p. 2619-2625. **2001**.
- 136- Meng, Y. T. et al. *Transition Metal Chemistry*, v. 42, p. 285-291. **2017**.
- 137- Nunes, J. H. B. et al. *Polyhedron*, v. 85, p. 437-444. **2015**.
- 138- Aslam, S. et al. *Polyhedron*, v. 115, p. 212-218. **2018**.
- 139- Chakkaradhari, G. et al. *Inorganic Chemistry*, v. 55, p. 2174-2184. **2016**.
- 140- Joseph, N. et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 4, p. 81-85. **2015**.
- 141- Santos, A. F. et al. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 24, p. 309-315. **2014**.
- 142- Krishnan, N. et al. *International Journal of Pharmacology*, v. 6, p. 510-514. **2010**.
- 143- Paraginski, G. L. et al. *Química Nova*, v. 37, p. 1138-1144. **2014**.
- 144- Pintus, A. et al. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 170, p. 188-194. **2017**.
- 145- Tizotti, M. K. et al. *Inorganica Chimica Acta*, v. 411, p. 78-85. **2016**.
- 146- Lustri, W. R. et al. *Journal of Molecular Structure*, v. 1134, p. 386-394. **2017**.
- 147- Guimarães, D. G. et al. *Revista Virtual de Química*, v. 9, p. 2551-2592. **2017**.
- 148- Price, S. J. B.; Filipovska, A. *Metallomics*, v. 3, p. 863-873. **2011**.
- 149- Navarro, M. et al. *Journal Mexican Chemical*, v. 57, p. 220-229. **2013**.

CAPÍTULO IX
ANEXOS

9. ANEXOS

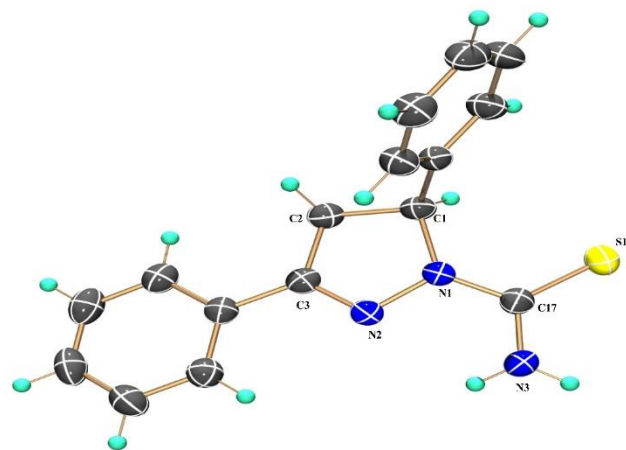


Figura A1. Projeção da unidade assimétrica do ligante **(2)**. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Tabela A1. Principais informações cristalográficas para o Ligante **(2)**.

Ligante (2)	
Fórmula Molecular	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ S
Massa Molecular (g/mol)	281.37
Radiação utilizada λ (Å)	Mo K α ; 0,71076
T° (K)	296(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c
Parâmetros de Cella	
<i>a</i> (Å)	25,6710(8)
<i>b</i> (Å)	7,6400(2)
<i>c</i> (Å)	18,2583(6)
α (°)	90
β (°)	129,077(2)
γ (°)	90

Tabela A2. Principais distâncias de ligação (Å) para o ligante **(2)**.

C(17)-S(1)	1,675
C(17)-(N1)	1,354
C(17)-N(3)	1,338
N(1)-N(2)	1,397
N(1)-C(1)	1,291
C(1)-C(2)	1,500
C(2)-C(3)	1,539
C(3)-N(2)	1,481

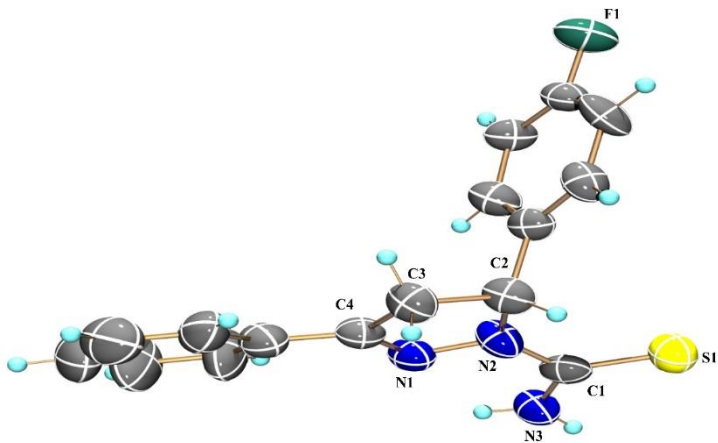


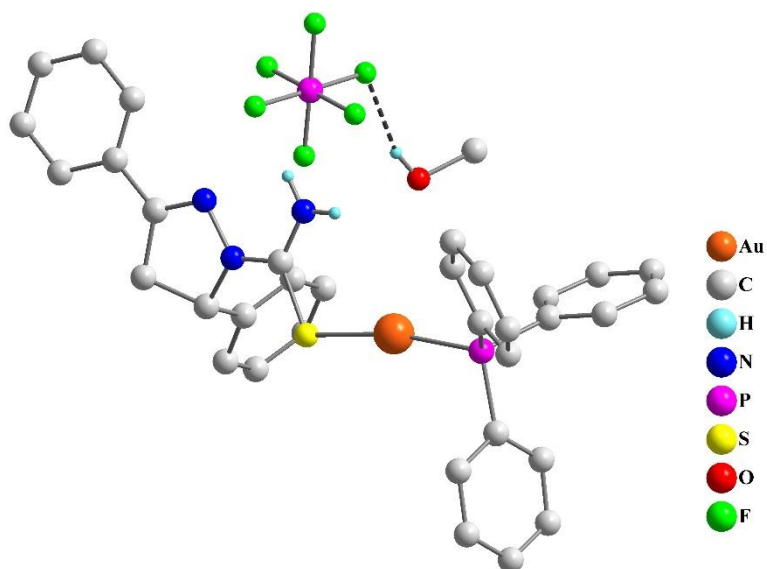
Figura A2. Projeção da unidade assimétrica do ligante **(6)**. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Tabela A3. Principais informações cristalográficas para o Ligante **(6)**.

Ligante (6)	
Fórmula Molecular	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ SF
Massa Molecular (g/mol)	299.37
Radiação utilizada λ (Å)	Mo Kα; 0,71076
T° (K)	296(2)
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> 1̄
Parâmetros de Cella	
<i>a</i> (Å)	9,569(6)
<i>b</i> (Å)	11,108(8)
<i>c</i> (Å)	13.660(10)
α (°)	90
β (°)	129,077(2)
γ (°)	90

Tabela A4. Principais distâncias de ligação (Å) para o ligante **(6)**.

	Ligante (6)
C(1)-S(1)	1,671
C(1)-N(2)	1,375
C(1)-N(3)	1,325
N(1)-N(2)	1,399
N(2)-C(2)	1,467
C(2)-C(3)	1,539
C(3)-C(4)	1,505
N(1)-C(4)	1,298

**Figura A3.** Representação das interações de hidrogênio observadas no estado sólido para o **complexo (2)**.

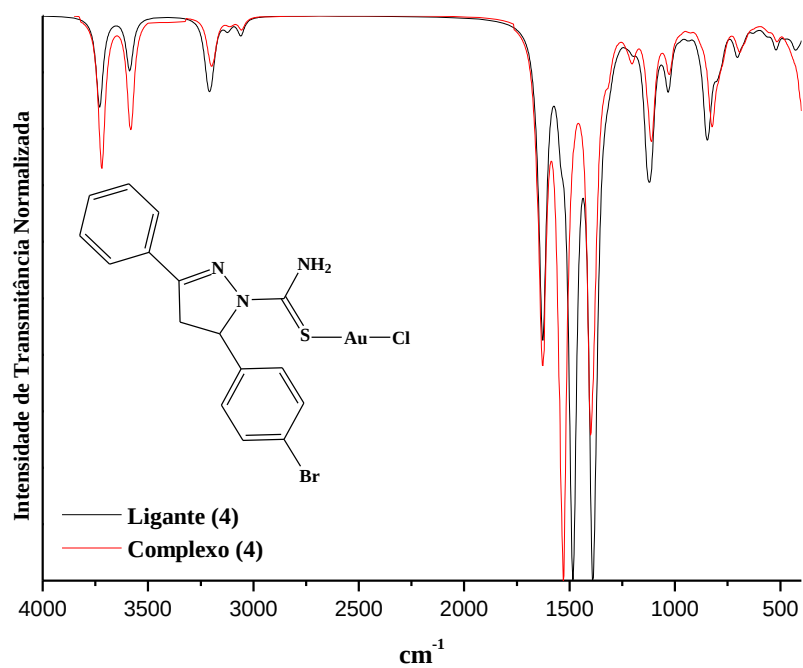


Figura A4. Espectro vibracional teórico no infravermelho para o **ligante (4)** e **complexo (4)**.

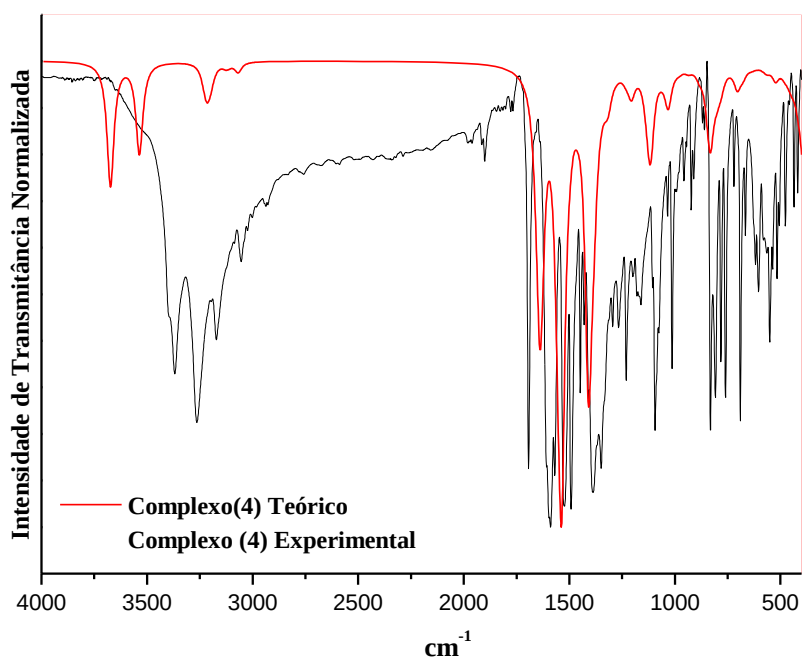


Figura A5. Espectro vibracional teórico e experimental no infravermelho para o **complexo (4)**

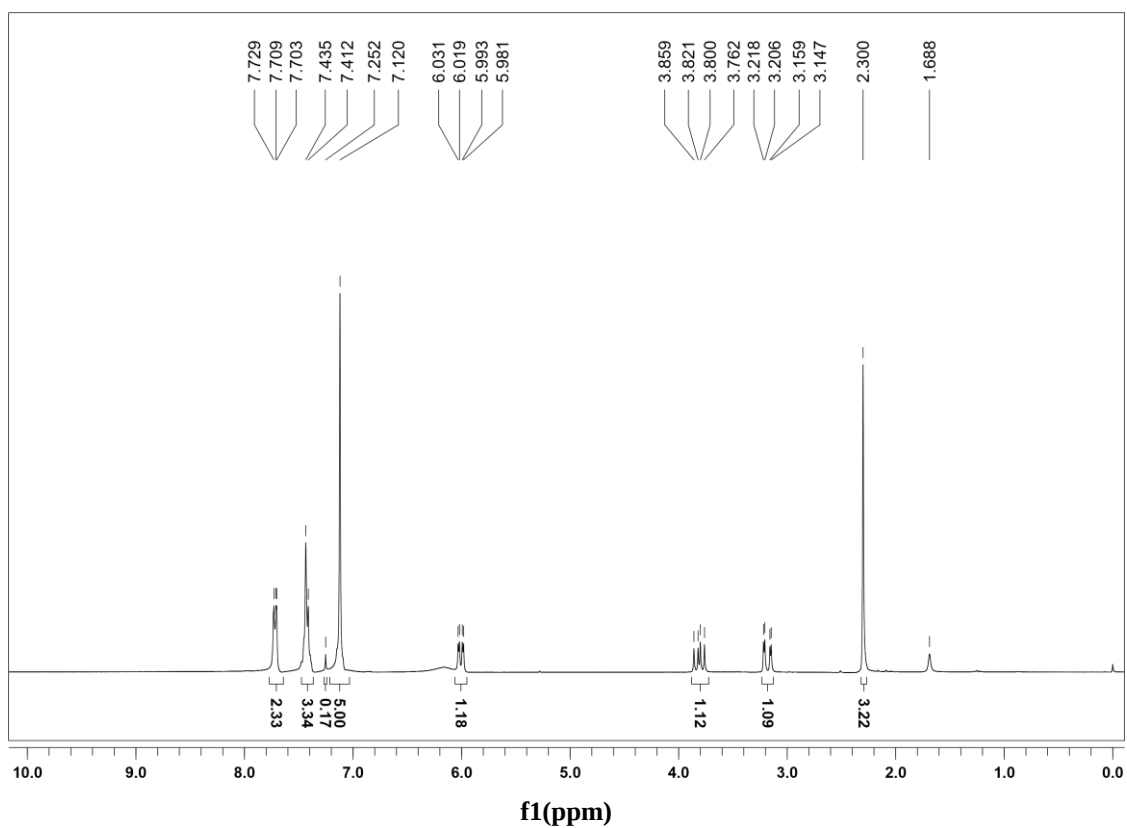


Figura A6. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (**1**). RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 2,30 (s, 3H, CH_3), 3,21 (dd, 1H_a, J = 18; 3,5 Hz), 3,85 (dd, 1H_b, J = 18; 11 Hz), 6,03 (dd, 1H_b, J = 11; 3,5 Hz), 7,25–7,43 (m, 9H, Ar), 7,72 (2H, NH_2).

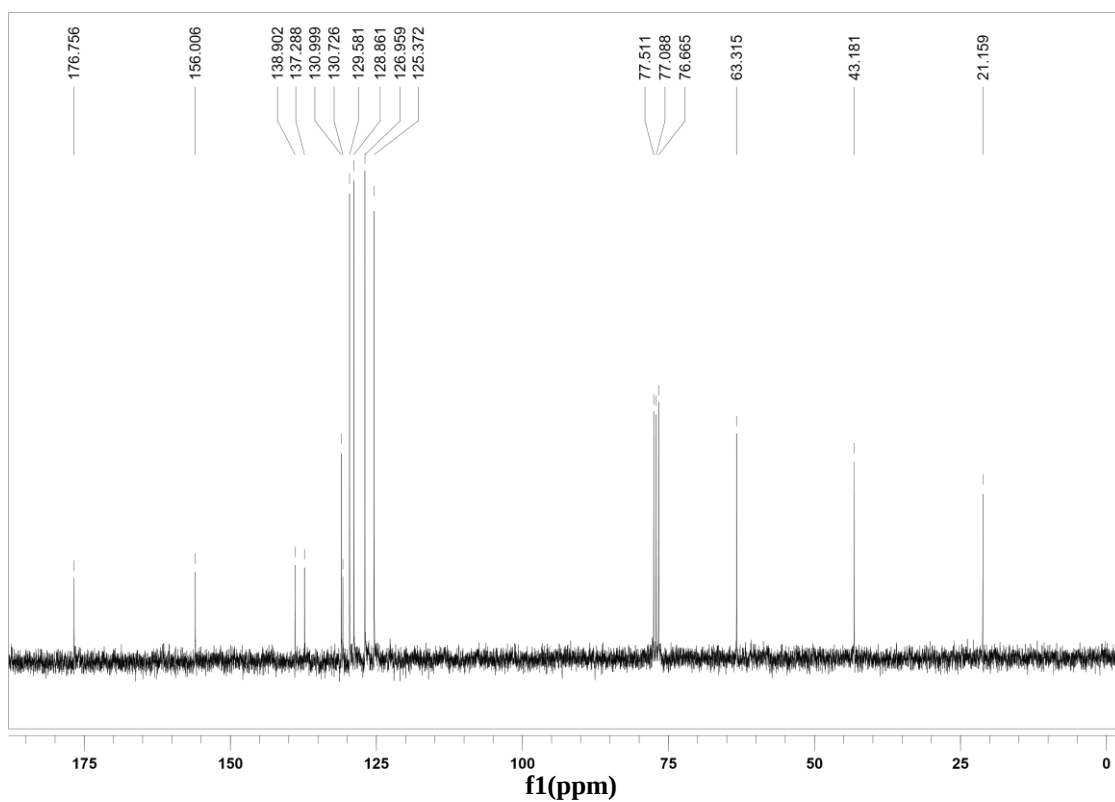


Figura A7. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (**1**). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 21,5 (CH_3), 43,1 (C-4), 63,3 (C-5), 125,3–138,9 (12C, Ar), 156,0 (C-3), 176,7 (C(S) NH_2).

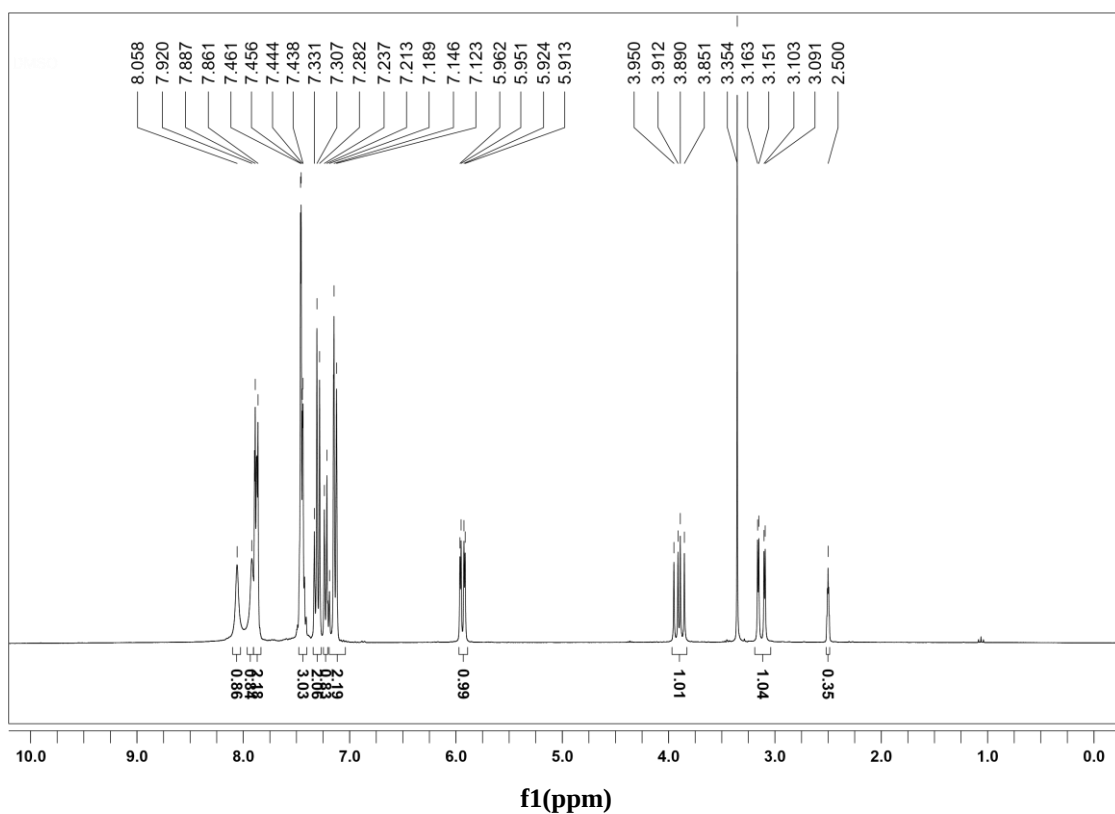


Figura A8. Espectro de RMN ^1H para o Ligante **(2)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,16 (dd, 1Ha, $J = 18,0$; 3,4 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, $J = 18,0$; 11,5 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$; 3,3 Hz), 7,12–7,87 (m, 10, Ar), 7,92 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, NH).

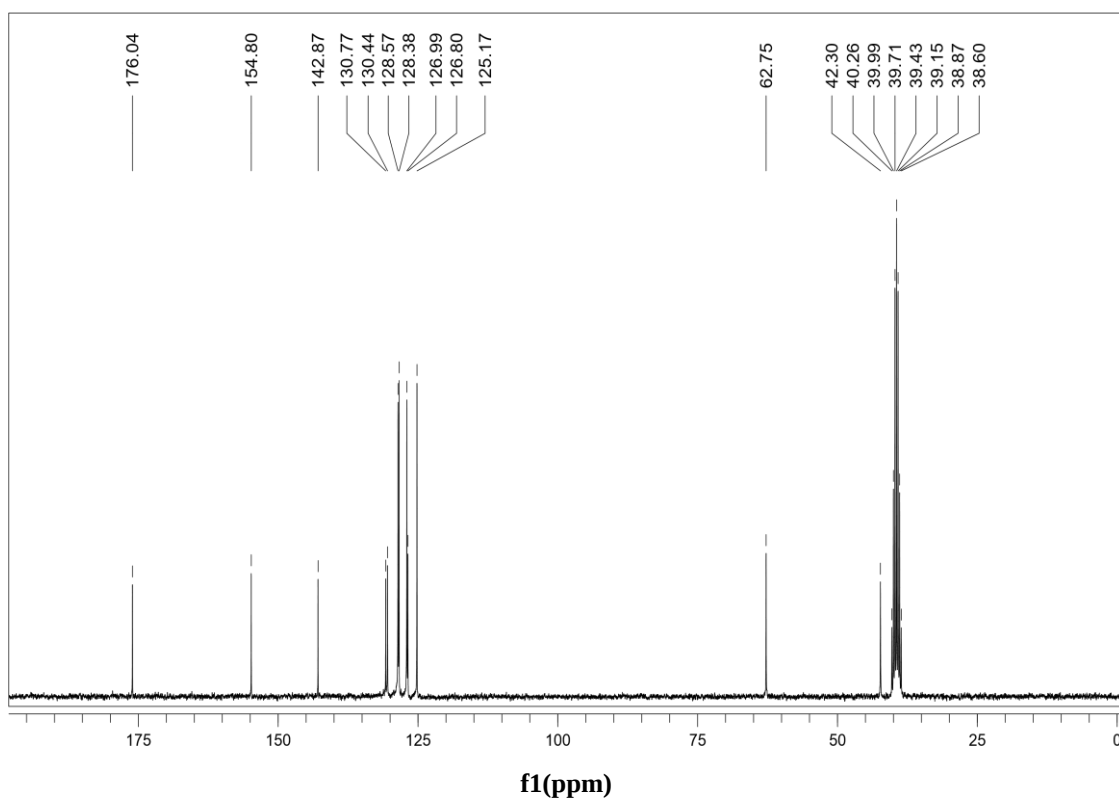


Figura A9. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante **(2)**. ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 42,3 (C-4), 62,7 (C-5), 125,7–142,8 (12C- Ar), 154,8 (C-3), 176,0 (C(S)NH $_2$).

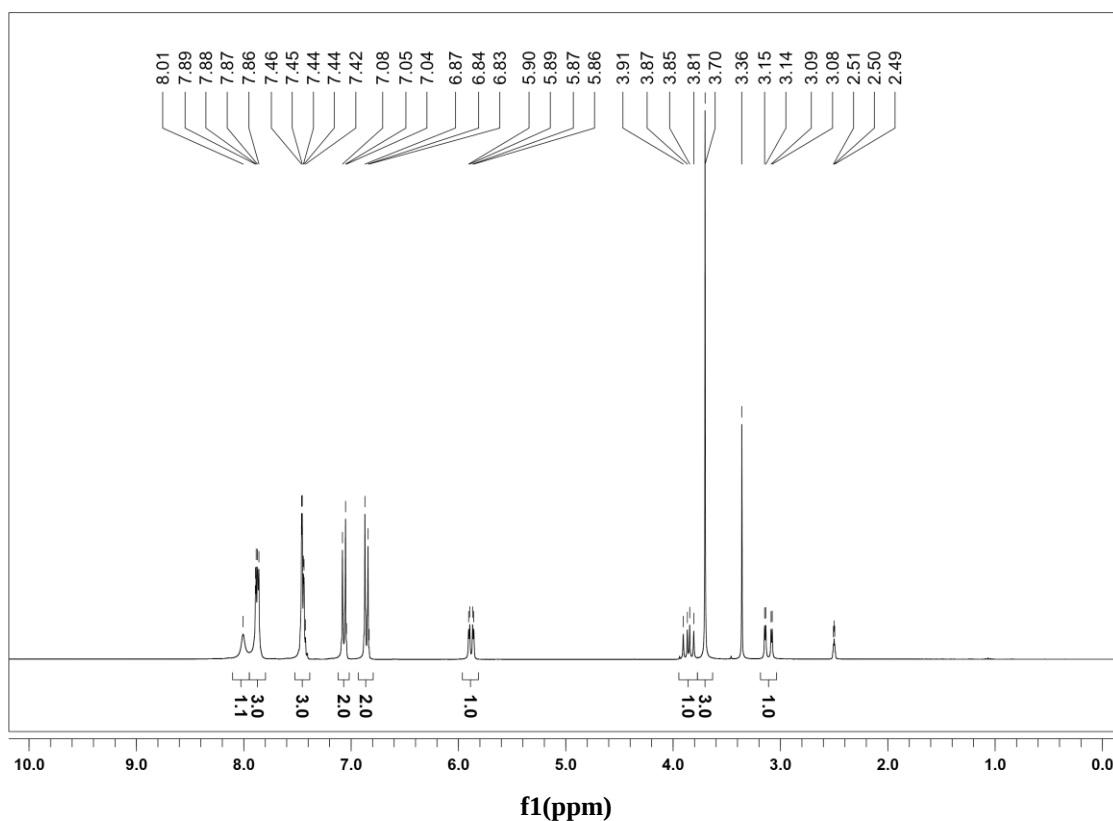


Figura A10. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (**3**) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,15 (dd, 1Ha, J = 18; 3,3 Hz), 3,70 (s, 3H, OCH $_3$), 3,91 (dd, 1Hb, J = 18,0; 11,4 Hz), 5,90 (dd, 1Hx, J = 11,3; 3,2 Hz), 6,83–7,88 (m, 9H, Ar), 7,81 e 8,00 (2s, 2H, NH $_2$).

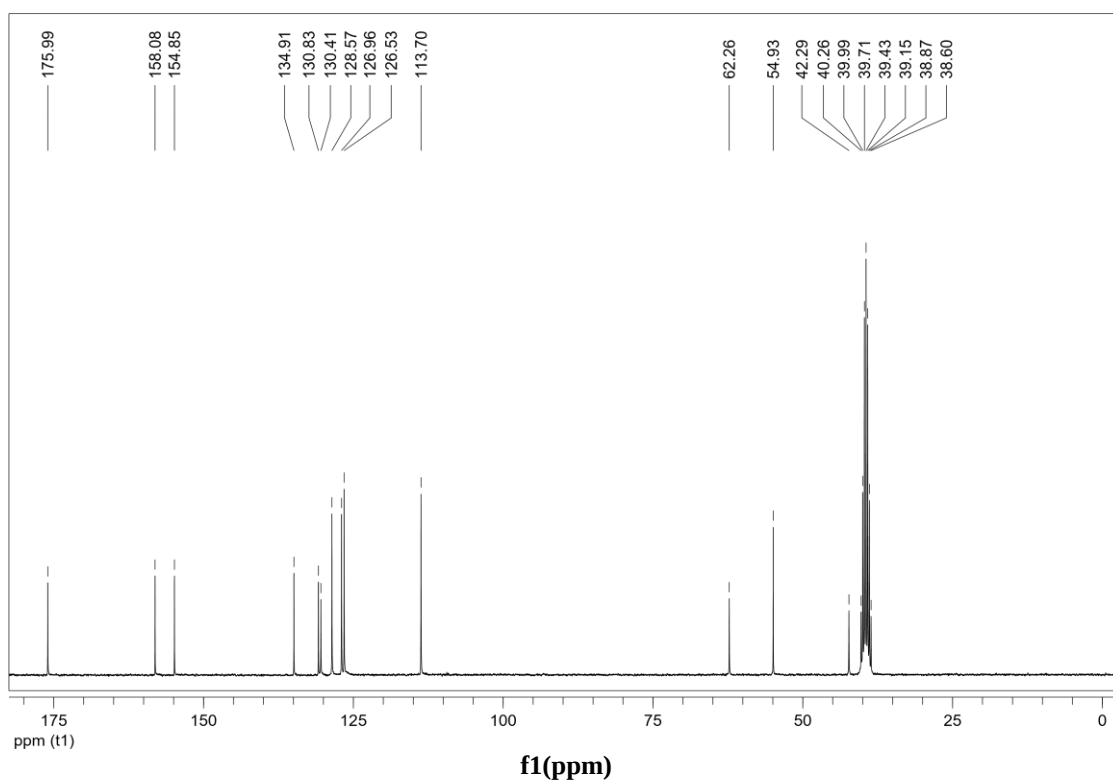


Figura A11. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (**3**). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl $_3$): δ (ppm) 42,2 (C-4), 54,9 (OCH $_3$), 62,2 (C-5), 113,7–158,2 (12C, Ar), 154,8 (C-3), 175,9 (C(S)NH $_2$).

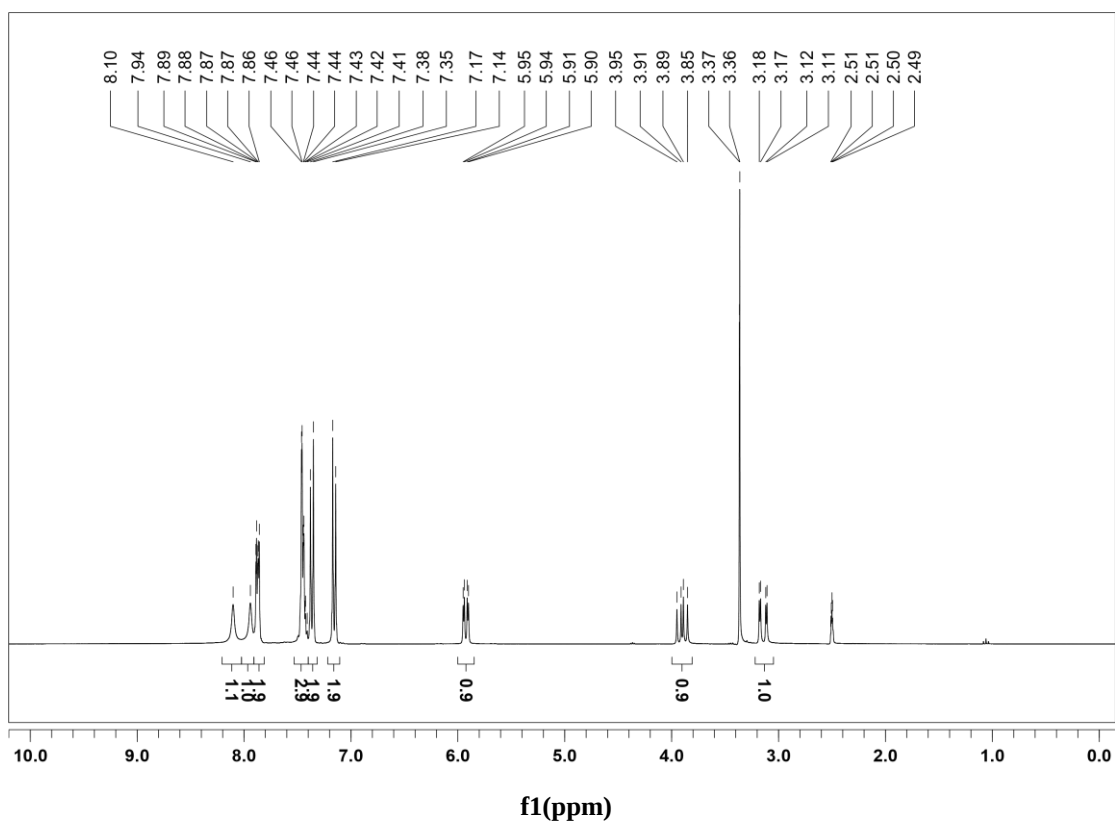


Figura A12. Espectro de RMN ^1H para o Ligante **(4)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,18 (dd, 1Ha, J = 18,1; 3,6 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, J = 18,1; 11,6 Hz), 5,95 (dd, 1Hx, J = 11,5; 3,5 Hz), 7,14–7,89 (m, 9H, Ar), 7,94 e 8,10 (2s, 2H, NH_2).

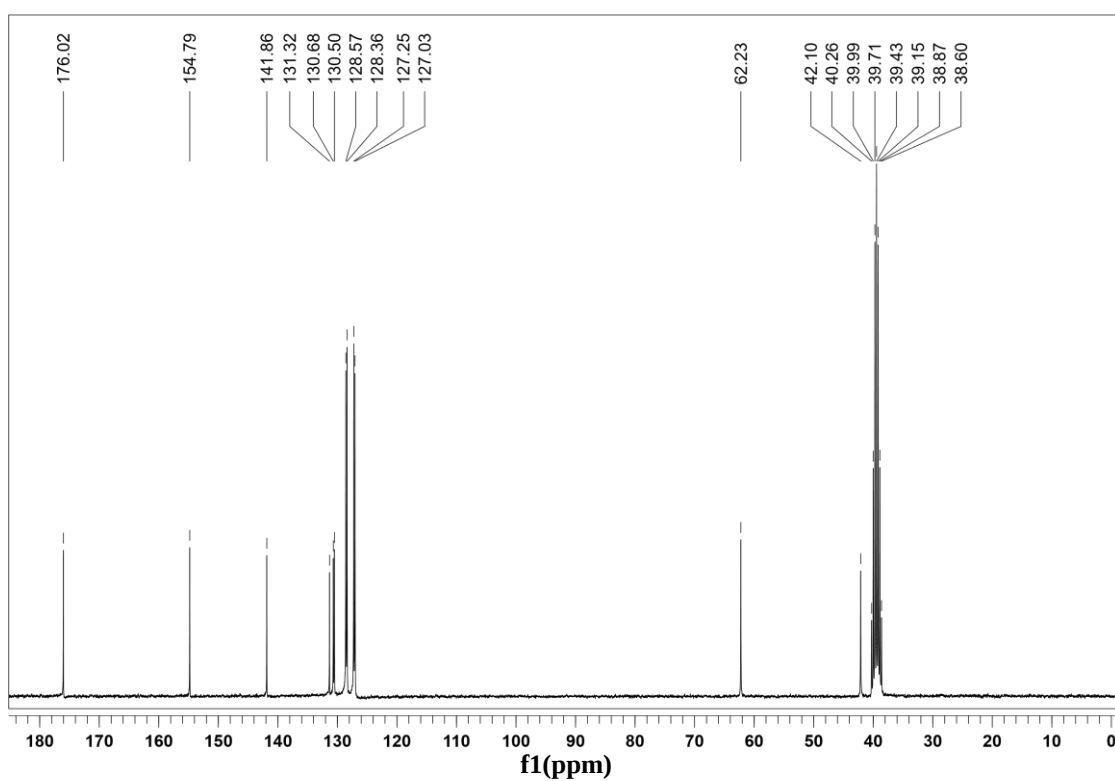


Figura A13. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante **(4)**. ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 42,1 (C-4), 62,2 (C-5), 127–141,8 (12C, Ar), 154,79 (C-3), 176 (C(S) NH_2).

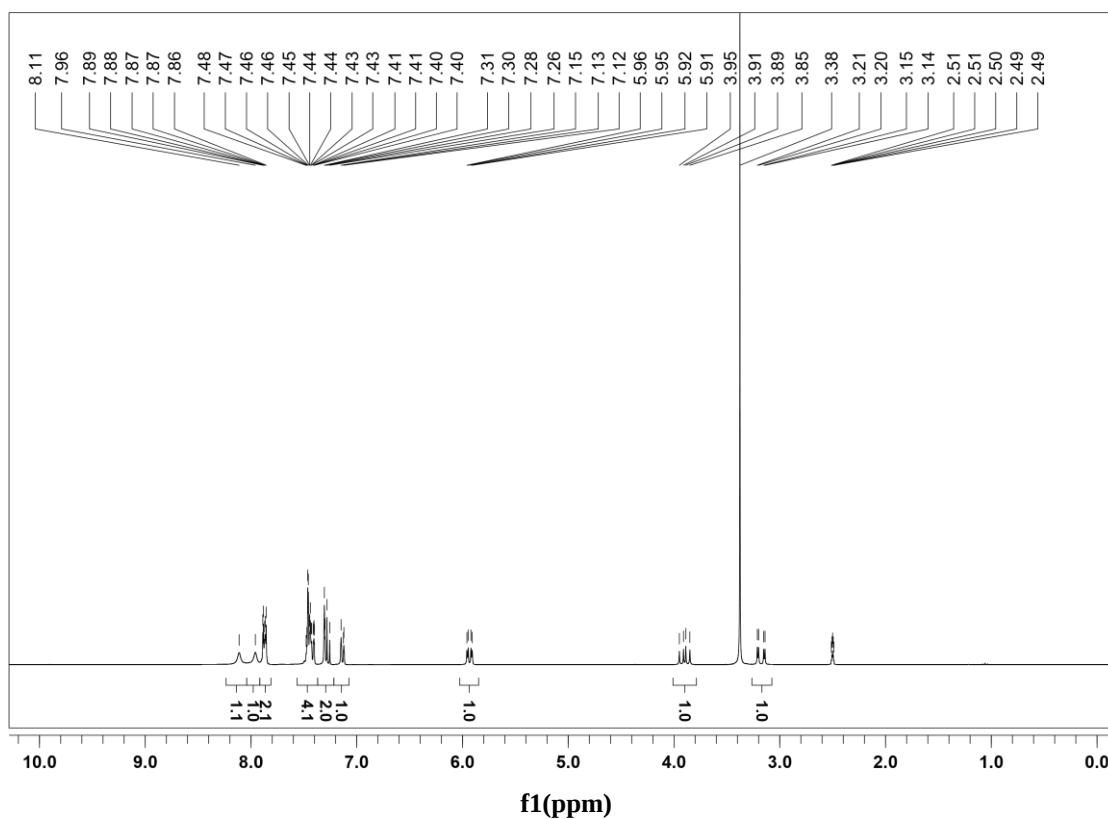


Figura A14. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (**5**) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,21 (dd, 1Ha, $J = 18,0$; 3,6 Hz), 3,95 (dd, 1Hb, $J = 18,0$ Hz; 11,4 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$; 3,3 Hz), 7,12–7,89 (m, 9H, Ar), 7,96 e 8,11 (2s, 2H, NH_2).

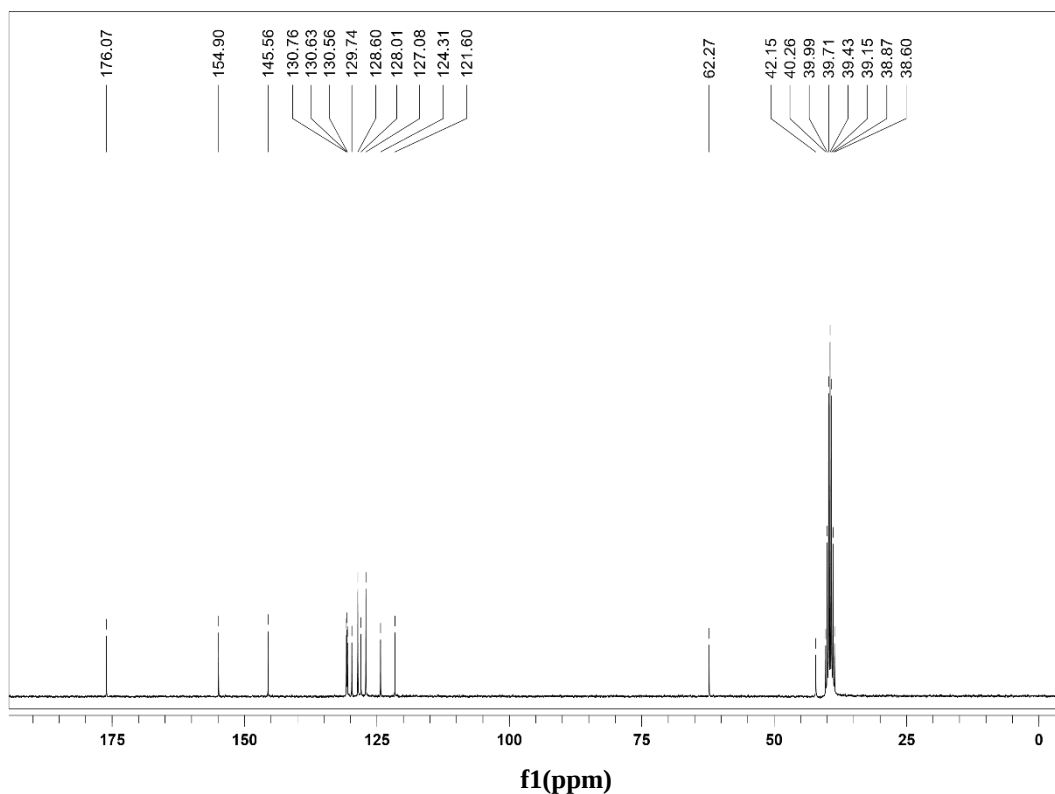


Figura A15. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (**5**). ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 42,1 (C-4), 62,2 (C-5), 121,6–145,5 (12C, Ar), 154,9 (C-3), 176,0 (C(S) NH_2).

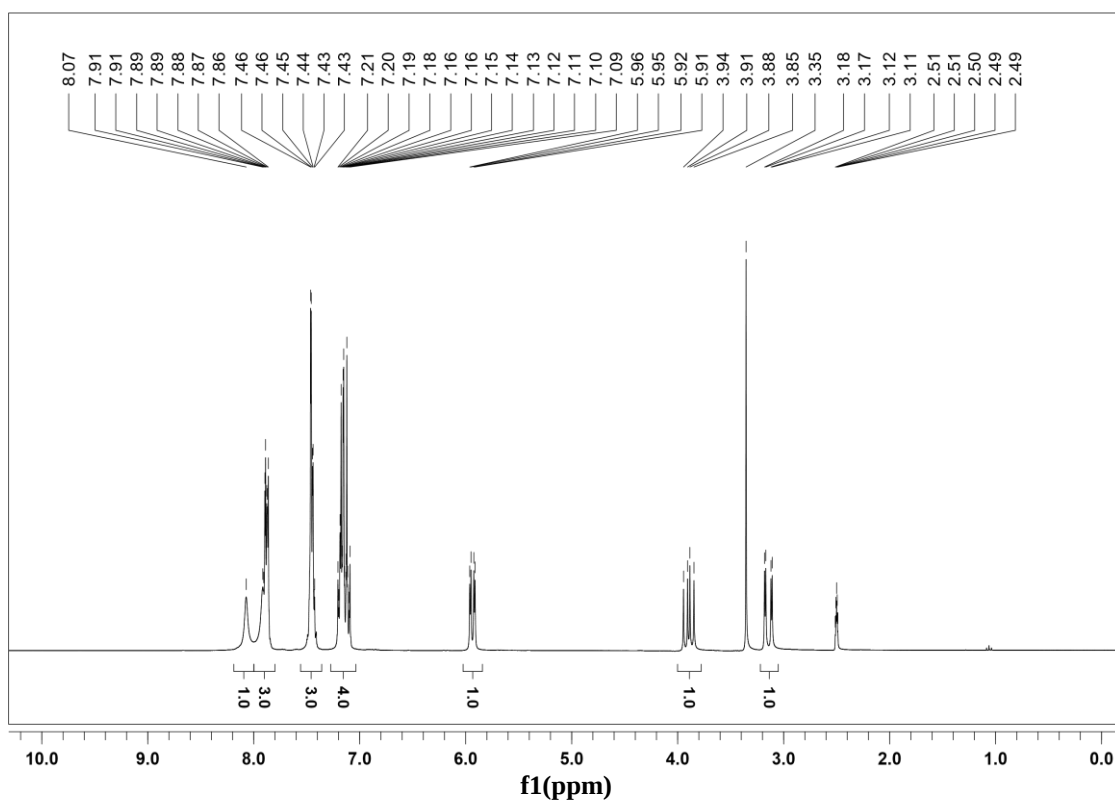


Figura A16. Espectro de RMN ^1H para o Ligante (**6**) RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,18 (dd, 1Ha, $J = 18,1$ Hz; 3,5 Hz), 3,94 (dd, 1Hb, $J = 18,1$; 11,5 Hz), 5,96 (dd, 1Hx, $J = 11,4$ 3,4 Hz), 7,09–7,81 (m, 9H, Ar), 7,91 e 8,07 (2s, 2H, NH_2).

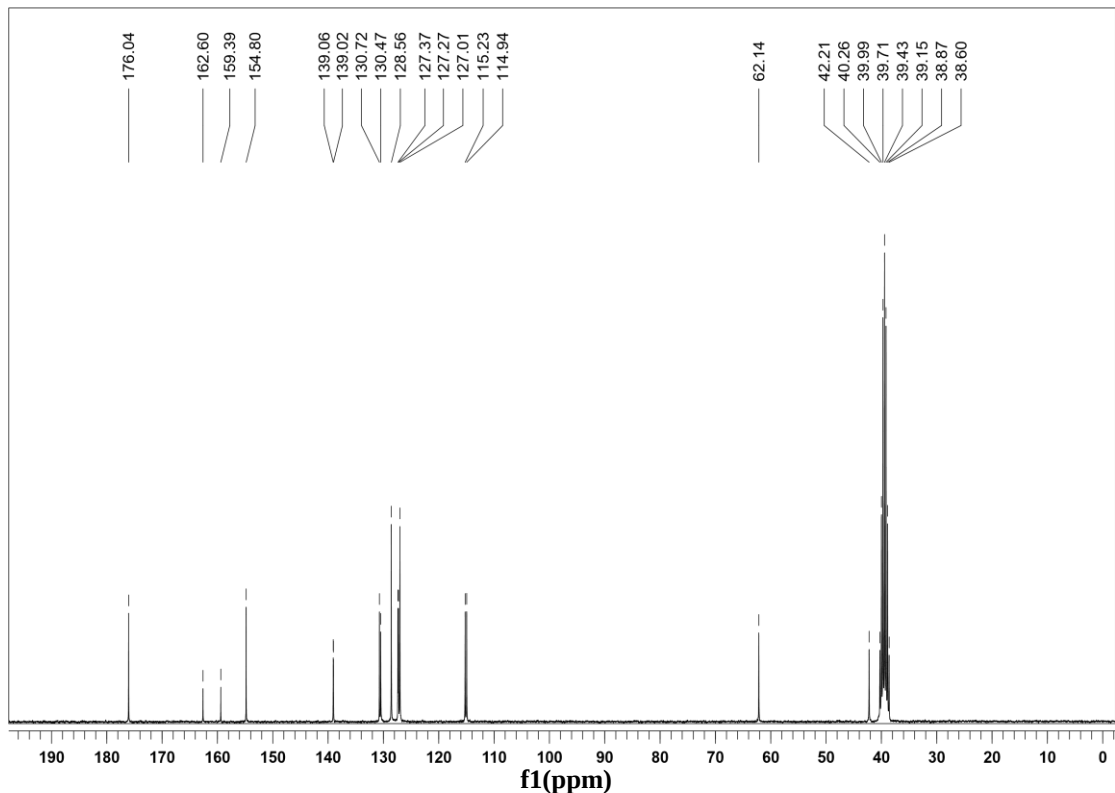


Figura A17. Espectro de RMN ^{13}C para o Ligante (**6**). ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 42,2 (C-4), 62,1 (C-5), 114,9–162,6 (12C, Ar), 154,8 (C-3), 176 (C(S) NH_2).

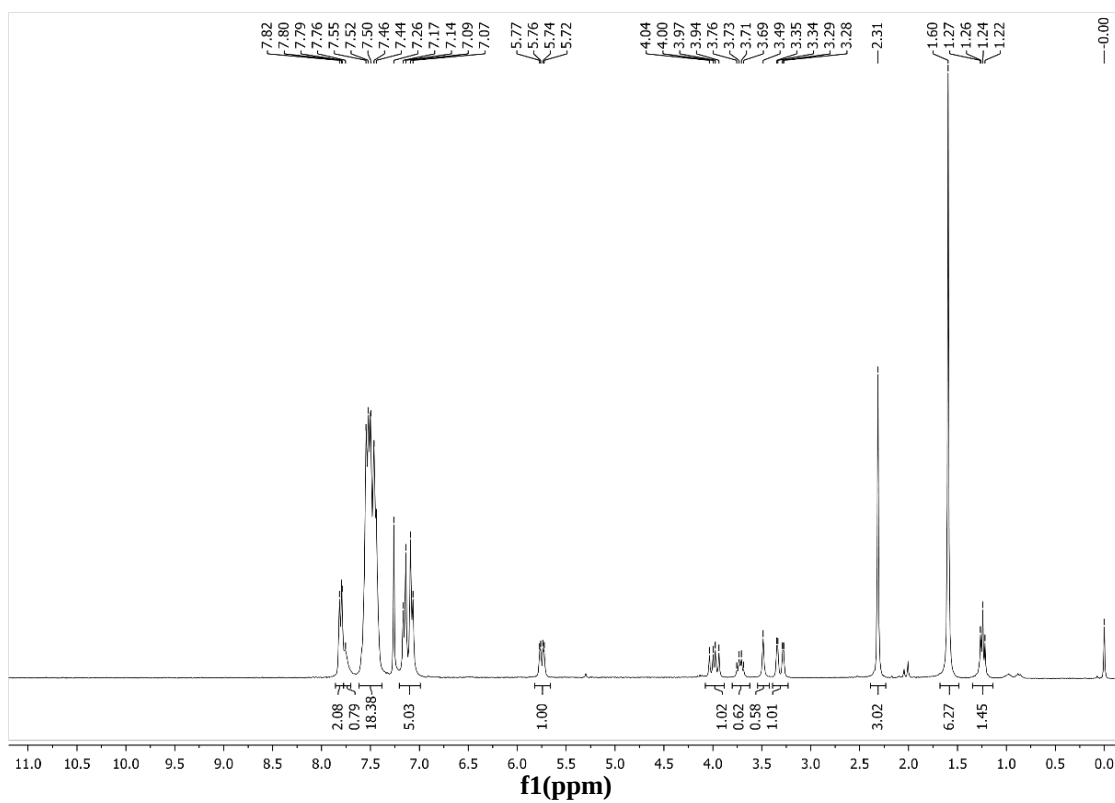


Figura A18. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (1)** RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 2,31 (s, 3H, CH_3), 3,31 (dd 1Ha, $J = 18,0$; 3,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, Hb, $J = 18,0$; 11,0 Hz), 5,75 (dd 1Hx, $J = 11,0$; 3,5 Hz), 7,55-7,44 (m, 18H, Ar), 7,82-7,79 (m, 2H, Ar), 7,76 (bs, 1H, NH), 7,26-7,07 (m, 5H, Ar + NH).

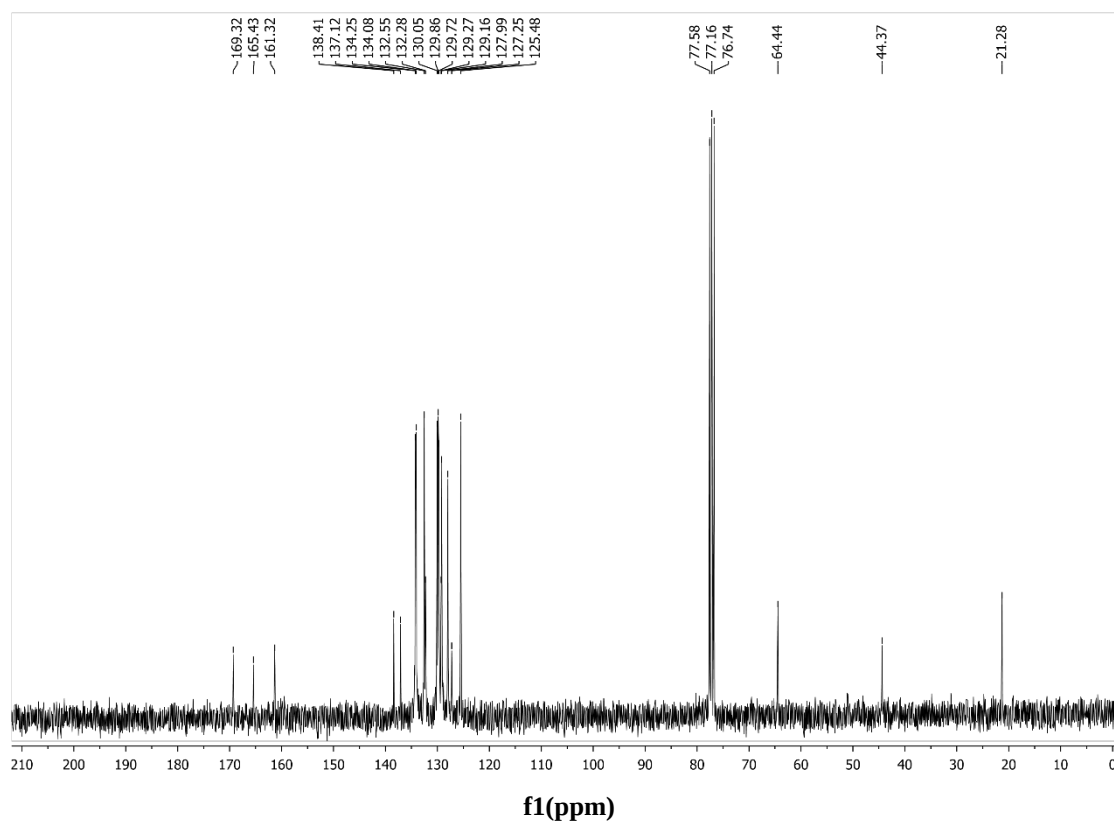


Figura A19. Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (1)** ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 169,3 (C(s)NH₂); 161,3 (C3); 137,7 (d, JC-P = 96,8 Hz); 134,2 (d, JC-P = 12,9 Hz), 125,4-138,4 (C, Ar); 130,0 (d, JC-P = 13,9 Hz); 64,4(C5); 44,4 (C4); 21,3 (C, CH₃).

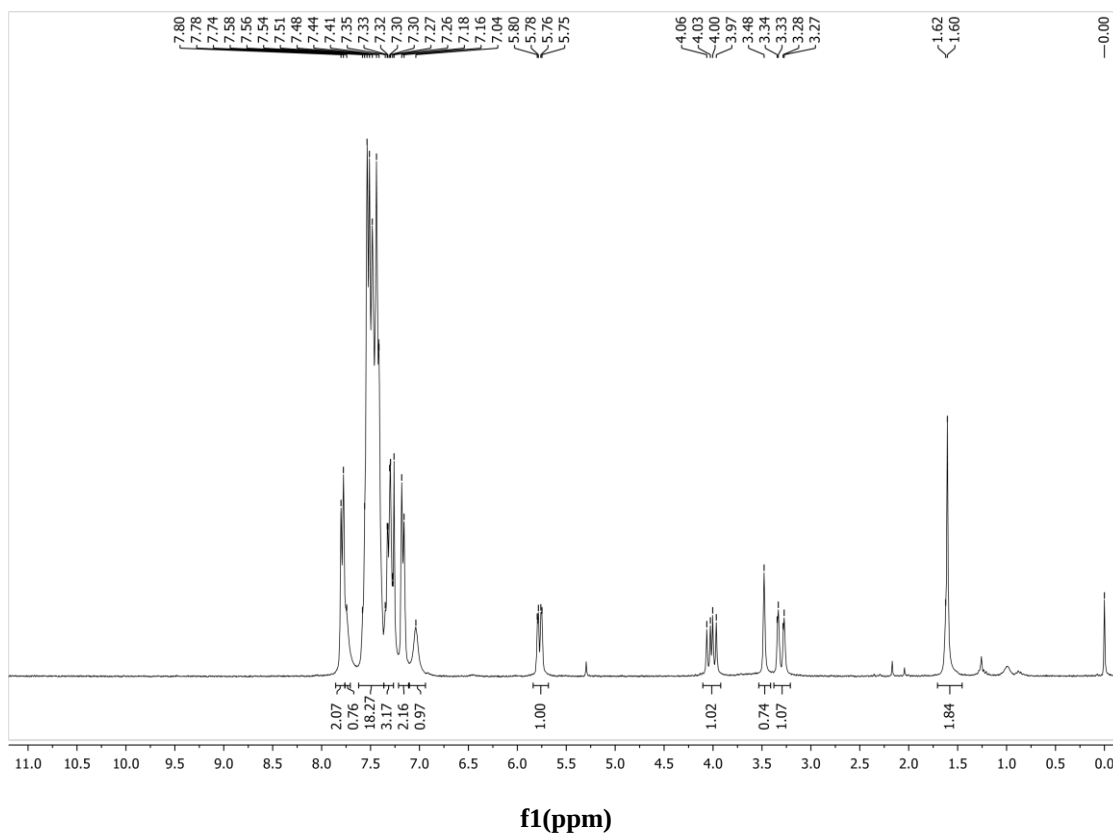


Figura A20. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (2)** RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 3,31 (dd, 1H, $J = 18,1$; 3,4 Hz), 4,02 (dd, 1H, $J = 18,2$; 11,0 Hz), 5,77 (dd, 1H, $J = 11,0$; 3,6 Hz), 7,80-7,78 (m, 2H, Ar), 7,74 (bs, 1H, NH), 7,58-7,41 (m, 18H, Ar), 7,35-7,26 (m, 3H, Ar), 7,18-7,16 (m, 2H, Ar), 7,04 (bs, 1H, NH).

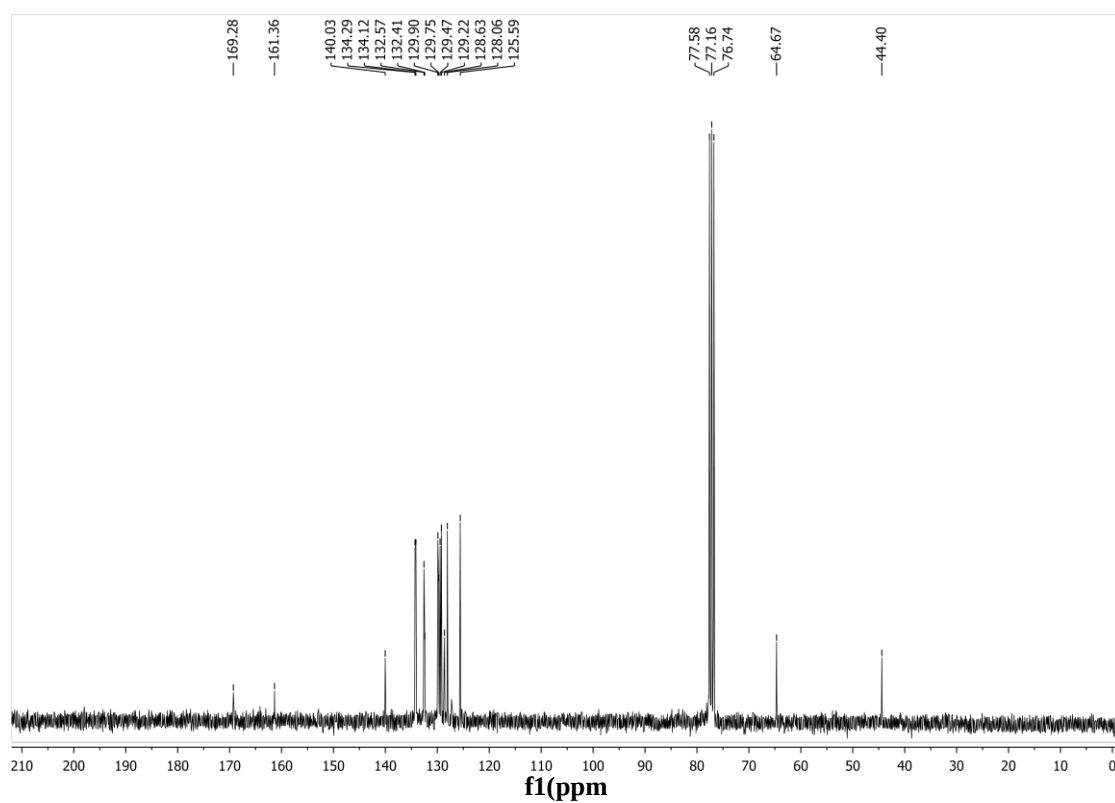


Figura A21. Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (2)** ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 169,3 (C(S)NH₂), 161,4 (C3), 125,6-140,0 (C, Ar), 64,7 (C-5), 44,4 (C4).

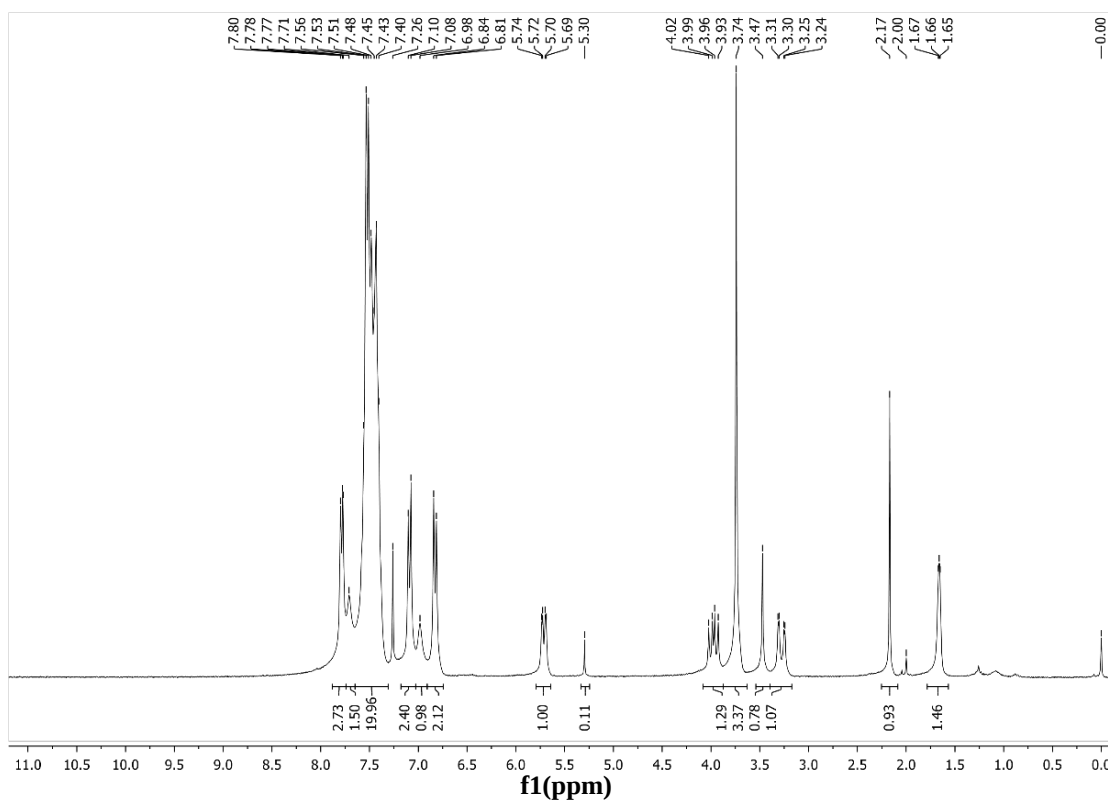


Figura A22. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (3)** RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ (ppm): 3,28 (dd, 1H a $J = 18,2$; 3,6 Hz), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,97 (dd, 1H b $J = 18,2$; 11,0 Hz), 5,71 (dd, 1H x $J = 11,0$; 3,6 Hz), 7,80-7,77 (m, 2H, Ar), 7,71 (bs, 1H, NH), 7,56-7,40 (m, 18H, Ar), 7,10-7,08 (m, 2H, Ar), 6,98 (bs, 1H, NH), 6,84-6,81 (m, 2H, Ar).

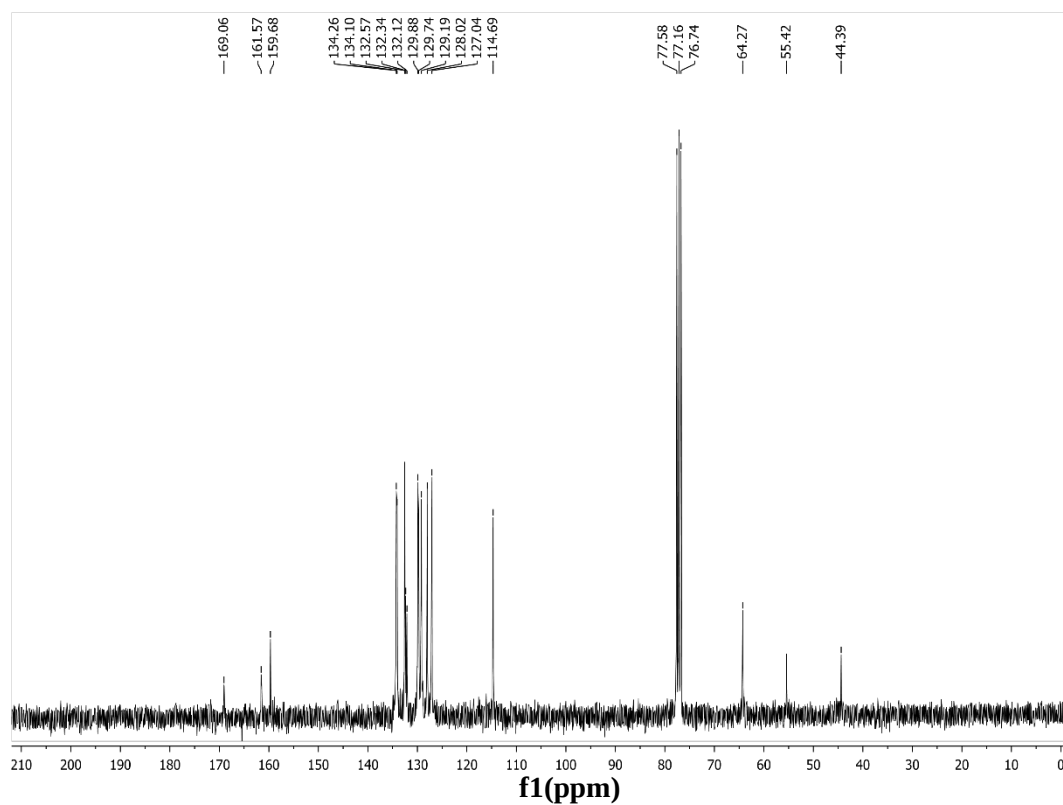


Figura A23. Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (3)** ^{13}C RMN (75 MHz; CDCl_3): δ (ppm) 169,1 (C(S)NH₂), 161,6 (C3), 114,7-134,1 (C, Ar), 64,3 (C5), 55,4 (C-OCH₃), 44,4 (C4).

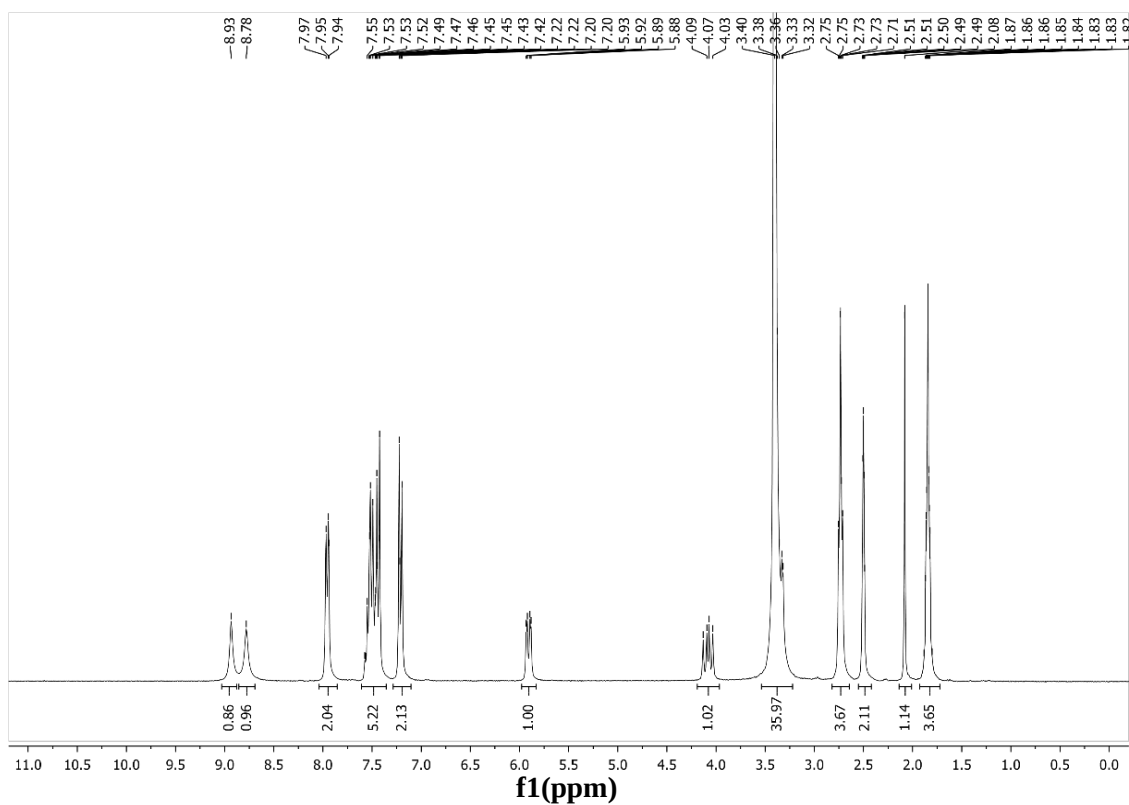


Figura A24. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (4)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,38-3,32 (m, 1H), 4,08 (dd, 1Hb $J = 18,4; 11,2$ Hz), 5,91 (dd, Hx $J = 11,0; 3,5$ Hz), 8,93 (bs, 1H, NH), 8,78 (bs, 1H, NH), 7,97-7,94 (m, 2H, Ar), 7,75-7,42 (m, 5H, Ar), 7,22-7,20 (m, 2H, Ar).

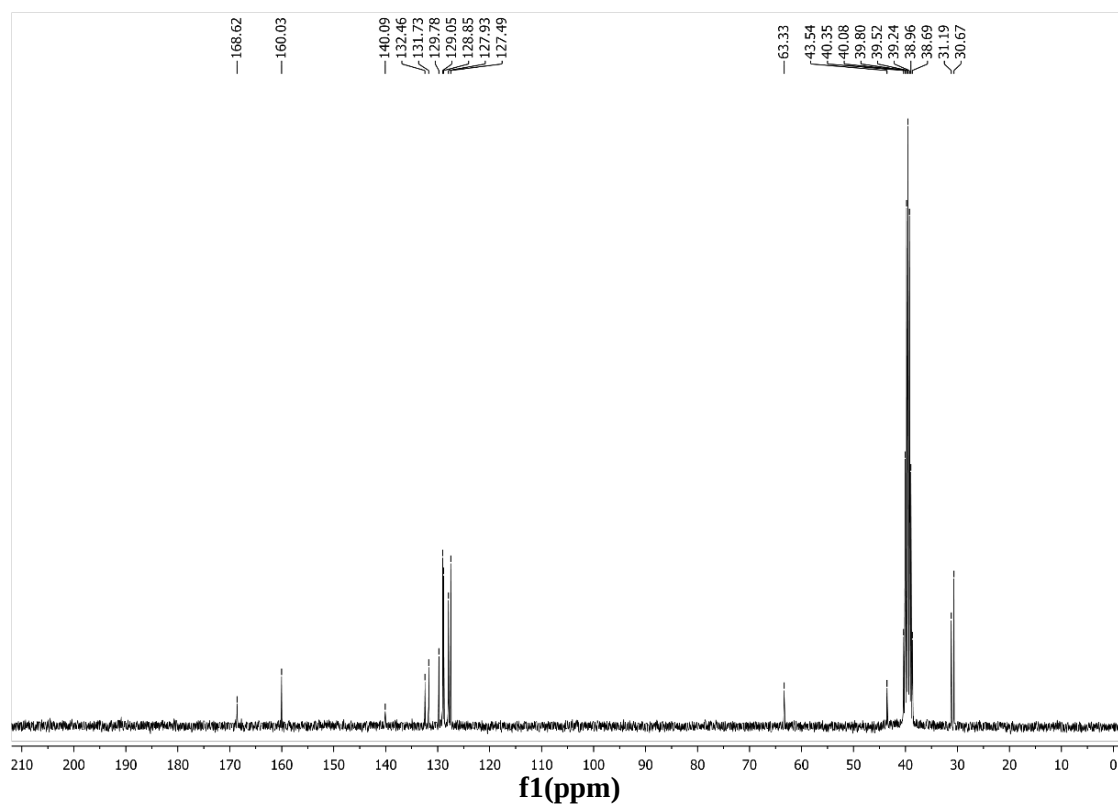


Figura A25. Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (4)** ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,6 (C(S)NH $_2$), 160,0 (C3), 127,0-132,4 (C, Ar), 63,3 (C5), 43,5 (C4), 31,2 (THT), 30,7 (THT).

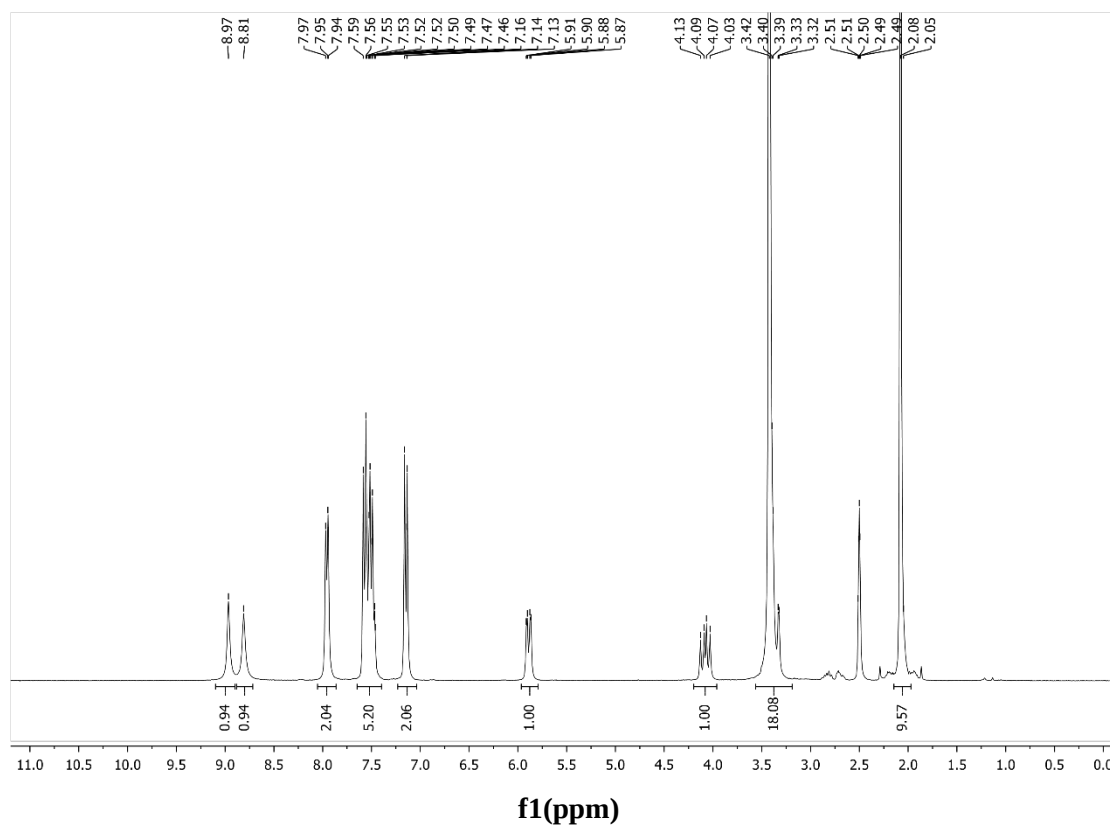


Figura A26. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (5)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,40-3,32 (m, 1H), 4,08 (dd, 1Ha $J = 18,4; 11,2$ Hz), 5,89 (dd, 1Hx $J = 11,1, 3,5$ Hz), 8,97 (bs, 1H, NH), 8,81 (bs, 1H, NH), 7,97-7,94 (m, 2H, Ar), 7,59-7,46 (m, 5H, Ar), 7,16-7,13 (m, 2H, Ar).

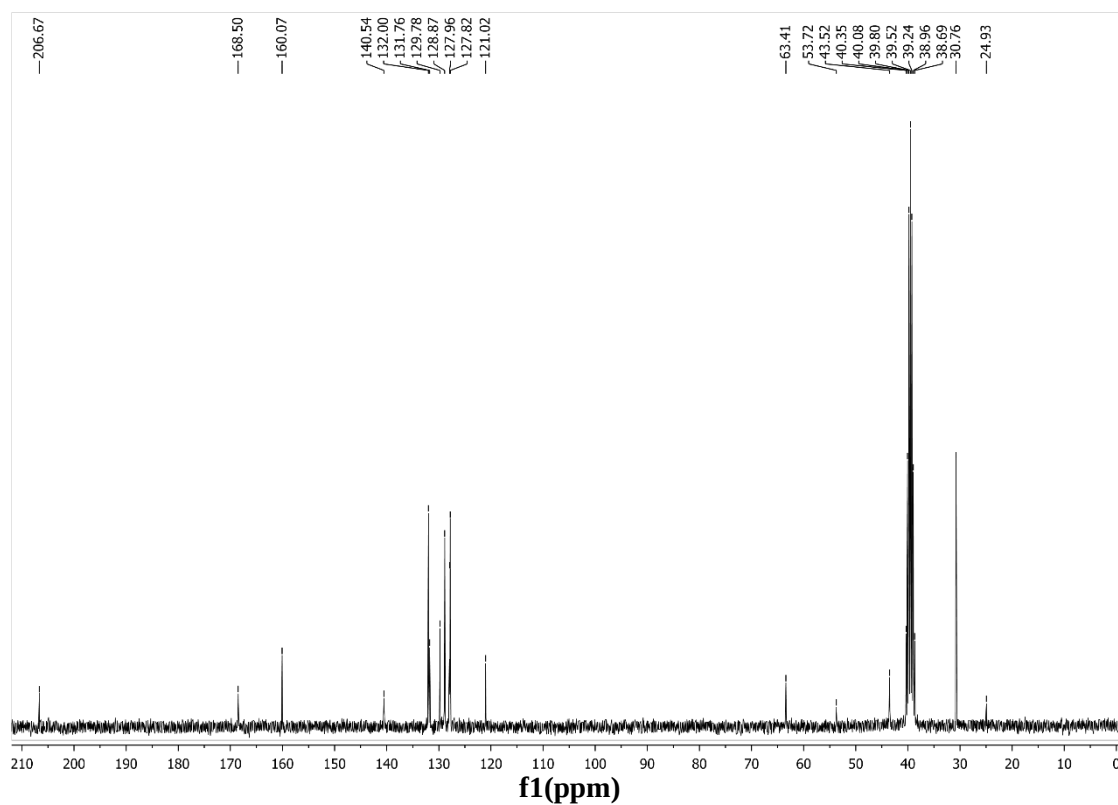


Figura A27. Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (5)** ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,5 (C(S)NH $_2$), 160,1 (C3), 121,0-140,5 (C, Ar), 63,4 (C5), 43,5 (C4).

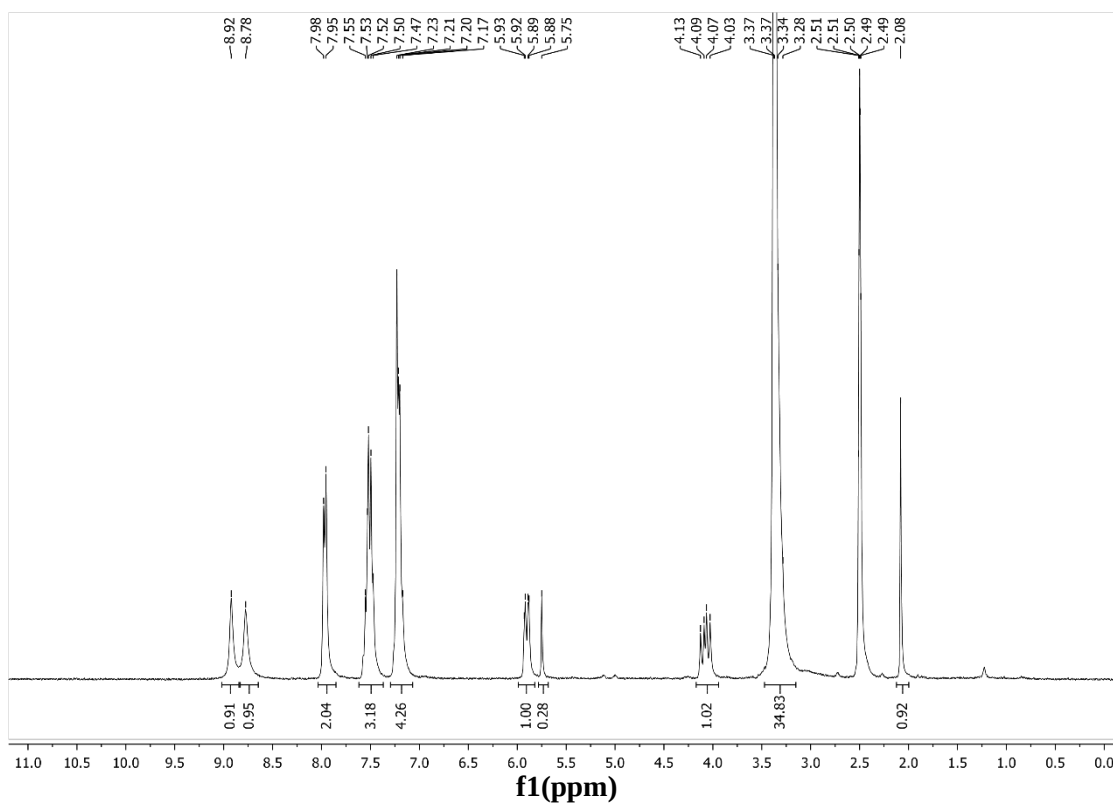


Figura A28. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (6)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm): 3,37-3,28 (m, 1H), 4,08 (dd, 1 Hb $J = 18,4; 11,1$ Hz), 5,90 (dd, 1Hx $J = 11,0; 3,5$ Hz), 8,92 (bs, 1H, NH), 8,78 (bs, 1H, NH), 7,98-7,95 (m, 2H, Ar), 7,55-7,47 (m, 3H, Ar), 7,23-7,17 (m, 4H, Ar).

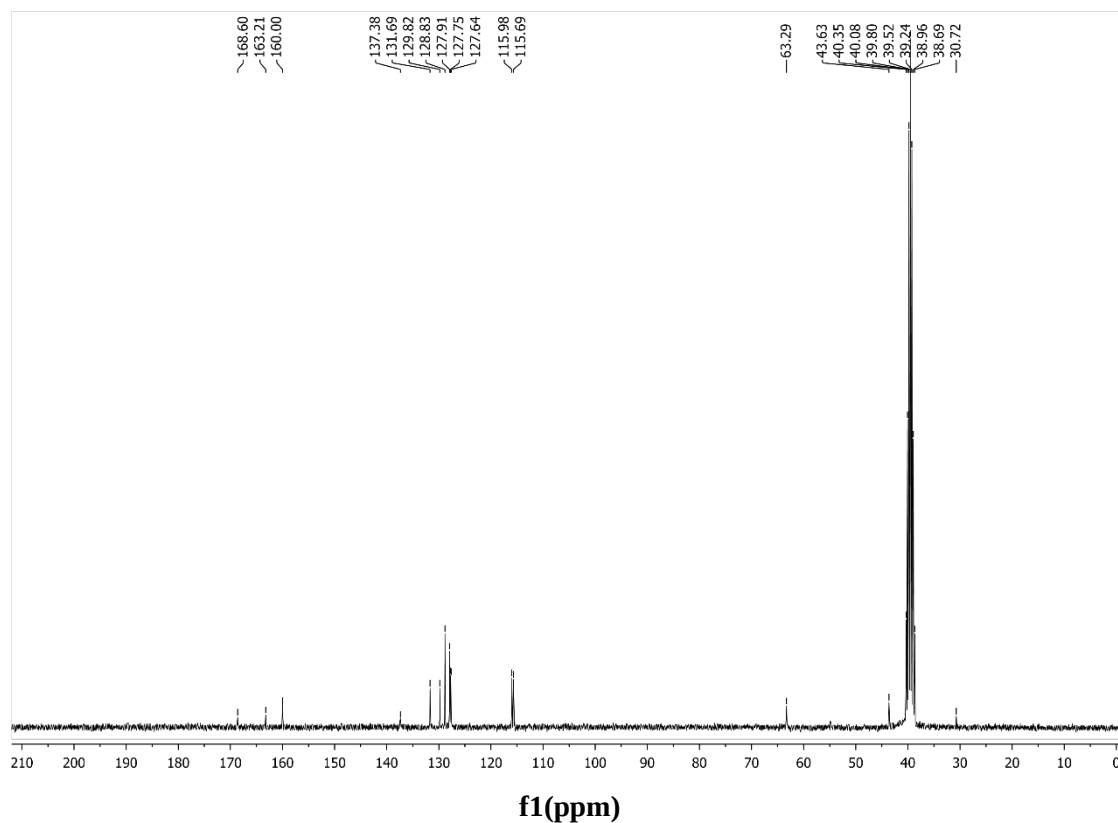


Figura A29. 6Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (6)** ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm) 168,6 (C(S)NH $_2$), 160,0 (C3), 127,9-137,4 (C, Ar) 127,70 (d, JC-F = 8,4 Hz), 115,84 (d, JC-F = 21,8 Hz), 63,3 (C5), 43.6 (C4).

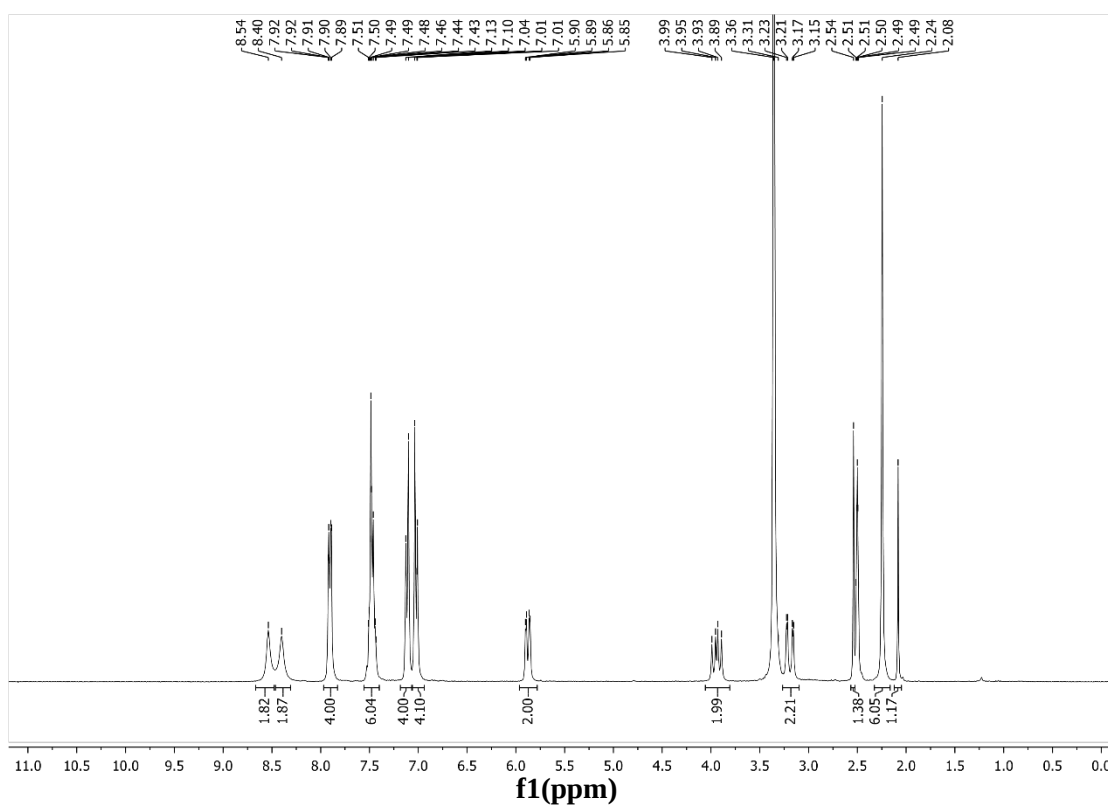


Figura A30. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (7)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm): 2,24 (s, 6H, CH_3), 3,19 (dd, 1H_a $J = 18,1$; 3,4 Hz), 3,94 (dd, 1H_b $J = 18,2$; 11,2 Hz), 5,88 (dd, 1H_x $J = 11,2$; 3,3 Hz), 8,54 (bs, 2H, NH), 8,40 (bs, 2H, NH), 7,92-7,89 (m, 4H, Ar), 7,51-7,43 (m, 6H, Ar), 7,13-7,10 (m, 4H, Ar), 7,04-7,01 (m, 4H, Ar).

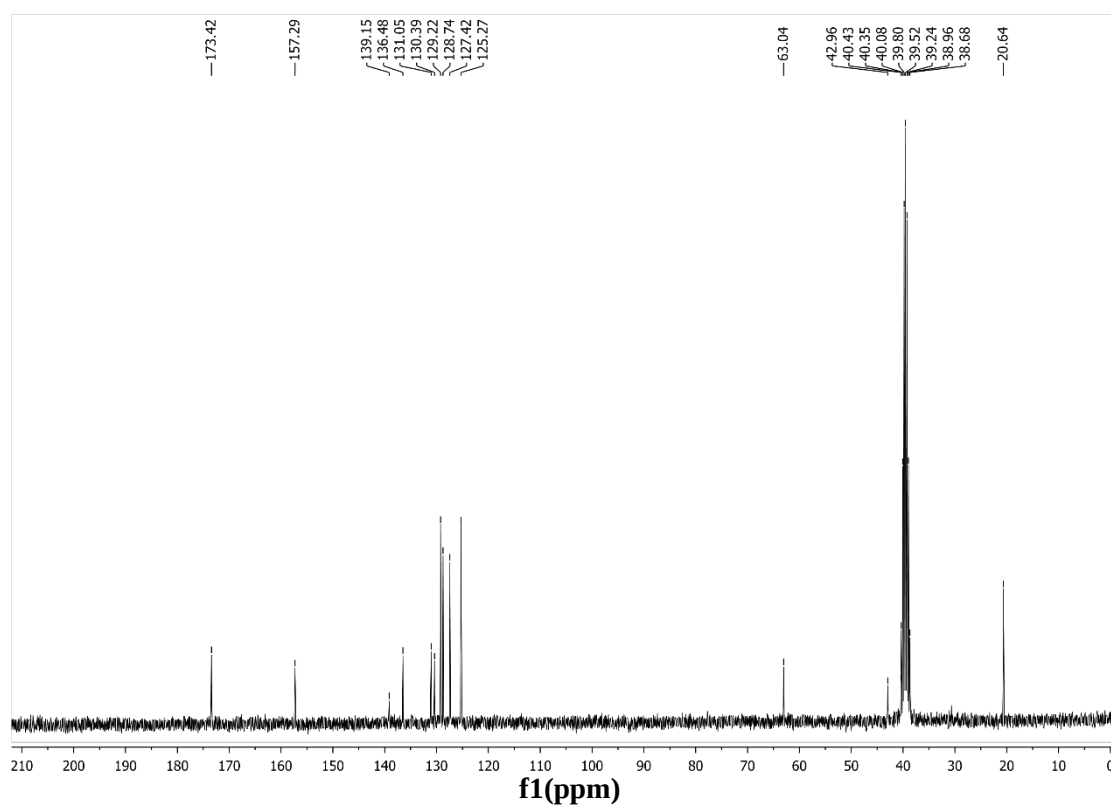


Figura A31. 6Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (7)** ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) δ 173,4 (C(S)NH₂), 157,3 (C3), 125,3-139,2 (C, Ar), 63,0 (C5), 43,0 (C4), 20,6 (C-CH₃).

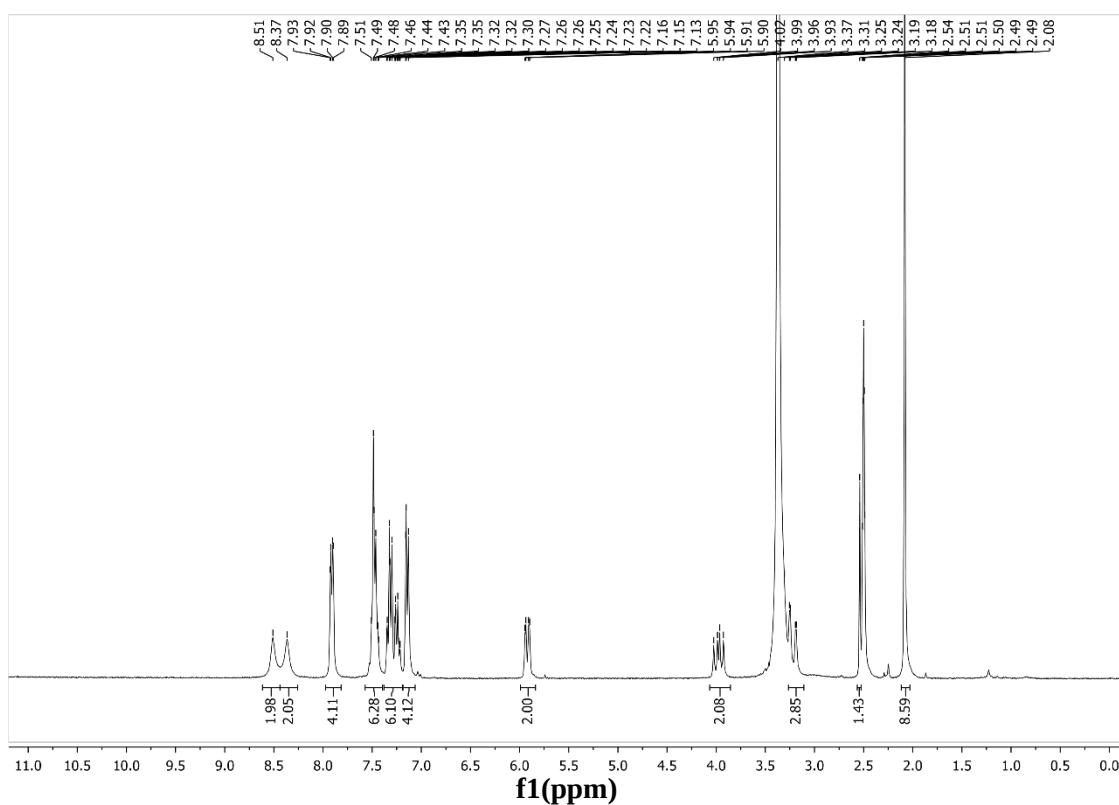


Figura A32. Espectro de RMN ^1H para o **Complexo (8)** RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6): δ (ppm): 3,22 (dd, 1Ha $J = 18,1$; 3,4 Hz), 3,98 (dd, 1 Hb $J = 18,2$; 11,3 Hz), 5,92 (dd, Hx $J = 11,2$, 3,3 Hz), 8,51 (bs, 2H, NH), 8,37 (bs, 2H, NH), 7,93-7,89 (m, 4H, Ar), 7,51-7,43 (m, 6H, Ar), 7,35-7,22 (m, 6H, Ar), 7,16-7,13 (m, 4H, Ar).

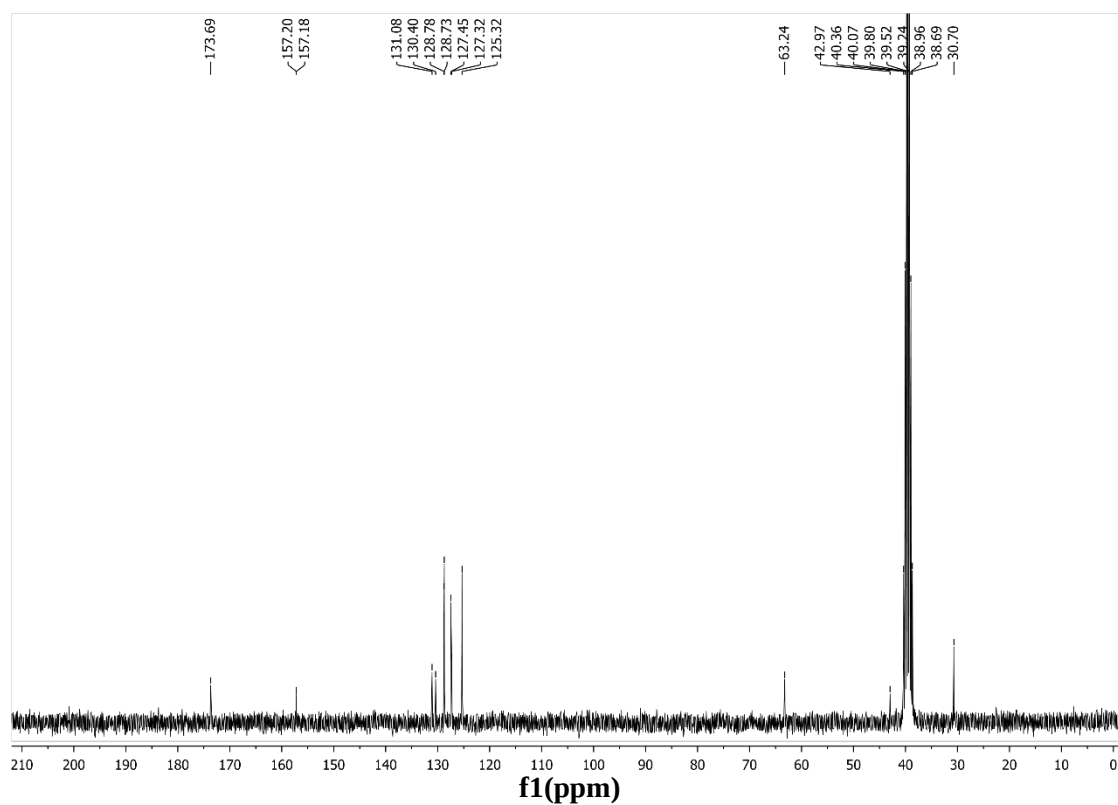


Figura A33. 6Espectro de RMN ^{13}C para o **Complexo (8)** ^{13}C RMN (75 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 173,7 (C(S)NH₂), 157,2 (C3), 125,3-1311,1 (C, Ar), 63,2 (C5), 43,0 (C4).