



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Programa de Pós Graduação em Química



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CRISTIANE FREITAS DE ALMEIDA TEIXEIRA**

**NOVOS COMPLEXOS LUMINESCENTES MONO E  
BINUCLEARES DE COBRE (I) BASEADOS EM LIGANTES  
TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS COM PROMISSORA  
APLICAÇÃO FRENTE A BACTÉRIAS PATOGÊNICAS E  
CÉLULAS TUMORAIS**

Campo Grande - MS  
2021



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Programa de Pós Graduação em Química



**CRISTIANE FREITAS DE ALMEIDA TEIXEIRA**

**NOVOS COMPLEXOS LUMINESCENTES MONO E  
BINUCLEARES DE COBRE (I) BASEADOS EM LIGANTES  
TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS COM PROMISSORA  
APLICAÇÃO FRENTE A BACTÉRIAS PATOGÊNICAS E  
CÉLULAS TUMORAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), como requisito para obtenção de título de Doutora em Química.

**Orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande**

Campo Grande - MS  
2021



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**ATA DE DEFESA DE TESE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DOCTORADO**

Aos oito dias do mês de outubro do ano de dois mil e vinte e um, às doze horas e trinta minutos, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Gleison Antonio Casagrande (UFMS), Alzir Azevedo Batista (UFSCar), Anderson Rodrigues Lima Caires (UFMS), Eliandro Faoro (UFGD) e Heveline Silva (UFMG), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: CRISTIANE FREITAS DE ALMEIDA TEIXEIRA, CPF 03133120107, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "NOVOS COMPLEXOS LUMINESCENTES MONO E BINUCLEARES DE COBRE(I) BASEADOS EM LIGANTES TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS COM PROMISSORA APLICAÇÃO BIOLÓGICA FRENTE A BACTÉRIAS PATOGENICAS E CÉLULAS TUMORAIS" 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	AVALIAÇÃO
Dr. Gleison Antonio Casagrande (Interno)	Aprovada
Dr. Alzir Azevedo Batista (Externo)	Aprovada
Dr. Amílcar Machulek Junior (Interno) (Suplente)	
Dr. Anderson Rodrigues Lima Caires (Interno)	Aprovada
Dr. Eliandro Faoro (Externo)	Aprovada
Dra. Heveline Silva (Externo)	Aprovada
Dr. Lucas Pizzuti (Externo) (Suplente)	

**RESULTADO FINAL:**

Aprovação	
Aprovação com revisão	X
Reprovação	

**OBSERVAÇÕES:** Título Mudado para:

"NOVOS COMPLEXOS MONO E BINUCLEARES DE COBRE(I) BASEADOS EM LIGANTES TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS COM PROMISSORA APLICAÇÃO FRENTE À BACTÉRIAS PATOGENICAS E CÉLULAS TUMORAIS"

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

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna



Documento assinado eletronicamente por **Gleison Antonio Casagrande, Professor do Magisterio Superior**, em 08/10/2021, às 17:23, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliandro Faoro, Usuário Externo**, em 08/10/2021, às 17:31, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alzir Azevedo Batista, Usuário Externo**, em 08/10/2021, às 17:33, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Heveline Silva, Usuário Externo**, em 08/10/2021, às 17:36, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Rodrigues Lima Caires, Professor do Magisterio Superior**, em 08/10/2021, às 17:37, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiane Freitas de Almeida Teixeira, Usuário Externo**, em 08/10/2021, às 18:02, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site  
[https://sei.ufms.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?)

13/10/2021 21:59

SEI/UFMS - 2811644 - Ata



[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](#), informando o código verificador **2811644** e o código CRC **B97B32AA**.

---

**COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

---

**Referência:** Processo nº 23104.027510/2021-02

SEI nº 2811644

Dedico este trabalho à minha família, em especial, ao meu esposo, que em todos os momentos esteve ao meu lado me dando forças e me amparando com todo o seu amor. Sem você não seria possível. Obrigada!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que, por meio do seu amor incondicional e terna compaixão, tem me abençoado e protegido durante toda a minha caminhada, tornando possível a realização deste e de todos os outros projetos de minha vida;

Agradeço ao meu esposo e melhor amigo, Leonardo, por estar sempre ao meu lado, sendo um exemplo de esposo e pai amoroso, cuidando não só de meus anseios como também do nosso pequeno e amado, Arthur. Obrigada, meu amor, por toda dedicação e companheirismo;

Aos meus pais, Antonio e Maria, os quais eu admiro e tenho profundo amor e gratidão pelos ensinamentos repassados e por terem sido meus orientadores de integralidade;

Aos atuais e antigos amigos do grupo LSCM por todos os momentos alegres, pelas boas conversas e troca de experiências que tanto nos engrandece; em especial a Lis, que se tornou uma grande amiga. Obrigada pelo carinho de todos;

Ao Professor Dr. Gleison Antônio Casagrande que durante estes quatro anos colocou-se à disposição para ensinar-me de forma construtiva tornando possível a realização deste trabalho. Também sou grata por toda confiança, compreensão e empatia demonstrada durante os momentos difíceis, fazendo com que o doutorado não se tornasse um obstáculo, mas sim algo prazeroso de se realizar;

Ao Professor Dr. Victor Marcelo Deflon e Davi F. Back por contribuírem de forma significativa para realização das medidas de cristalografia;

Ao Professor Dr. Anderson Caires e seus alunos por contribuírem para a realização dos experimentos de fluorescência;

Ao Professor Dr. Leandro M. C. Pinto pela realização dos cálculos de teoria do funcional da densidade (TD-DFT);

Às Professoras Dra. Heveline Silva pela realização dos testes de citotoxicidade e a Dra. Ana Camila pela realização dos ensaios biológicos antibacterianos;

Aos membros da banca pelas contribuições repassadas;

Ao Instituto de Química da UFMS (INQUI) pelo apoio institucional;

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão da bolsa.

E a todos aqueles que, embora não mencionados, contribuíram para realização deste trabalho.

“Se alguém pensa que conhece alguma coisa, ainda não conhece como deveria. Mas, se alguém ama a Deus, esse é conhecido por ele.”

(1 Coríntios 8: 2, 3)



## RESUMO

Neste trabalho realizou-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e a avaliação da atividade biológica de cinco complexos de cobre (I), entre estes: dois sendo espécies mononucleares e três binucleares com a presença do ligante auxiliar bis(difenilfosfina)etano. Para caracterização dos compostos, utilizaram-se técnicas como: espectroscopia na região do infravermelho e do UV-Vis, fluorescência, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de alta resolução, difratometria de raios X em monocristais, análise elementar de CHN, ponto de fusão, além dos cálculos de TD-DFT. Os dados oriundos da cristalografia demonstraram a formação de compostos mono e binucleares com geometrias do tipo trigonal e tetraédrica distorcida em torno do átomo de cobre (I). O estudo de absorção dos complexos na região do UV-Vis apresentou duas bandas com máxima absorção em 230 e 329 nm, enquanto a luminescência foi observada na região entre 315 e 550 nm com máximo de emissão em 362 nm, após excitação em 300 nm. Tanto a estrutura como a pureza foi confirmada por meio dos resultados de espectroscopia de IV, UV-Vis, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , HRMS, análise elementar e ponto de fusão. Nos ensaios biológicos *in vitro*, os cinco complexos analisados apresentaram atividade antibacteriana frente a seis linhagens de cepas Gram-positivas *S. aureus* padrão e *S. aureus* resistentes clínicas, e nos ensaios de citotoxicidade foi verificado a promissora atividade antitumoral *in vitro* em células 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama de camundongo) e B16F10 (melanoma metastático murino), dando destaque aos resultados de  $\text{IC}_{50}$  obtidos para os compostos do tipo binuclear, sendo estes, cerca de dez vezes mais ativos que os encontrados para cisplatina (fármaco referência).

**Palavras-chave:** Complexo de cobre (I). Pirazolinas. Materiais luminescentes. Antitumoral.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis, structural characterization, spectroscopic studies and biological activity of five copper (I) complexes based on pyrazolinic ligands, including two mononuclear and three binuclear compounds with the presence of co-ligand bis (diphenylphosphine) ethane. The complete characterization of such complexes included analytical techniques such as: infrared and UV-Vis spectroscopy, fluorescence,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance, high resolution mass spectrometry (HRMS), single-crystal X-ray diffractometry, CHN elemental analysis, melting point, in addition to TD-DFT calculations. The data from crystallography demonstrated the formation of mono and binuclear compounds with trigonal and distorted tetrahedral geometries around the copper (I) atom. The study of molecular absorption in the UV-Vis region showed maximum absorption bands in the regions of 230 and 329 nm, while luminescent behavior was presented in 315 and 550 nm complexes with maximum emission at 362 nm, after excitation at 300 nm. Structures and the purity were confirmed by IR spectroscopy, UV-Vis,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, HRMS, elemental analysis and melting point. In vitro biological assays, showed antibacterial activity against six Gram-positive bacterial strains of standard *S. aureus* and clinical resistant *S. aureus*, and cytotoxicity tests presented promising in vitro antitumor activity against 4T1 cells (mouse breast metastatic adenocarcinoma) and B16F10 (murine metastatic melanoma), showing that the  $\text{IC}_{50}$  obtained for the binuclear compound is around ten times more active than those found for cisplatin (reference drug).

**Keywords:** Copper (I) complex. Pyrazolines. Luminescent materials. Antitumor.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação dos orbitais atômicos pela Teoria da Ligação de Valência (TLV) para os principais estados de oxidação do cobre. ....	27
<b>Figura 2</b> - Modos de coordenação para compostos de $\text{Cu}^{\text{I}}$ com ligantes contendo átomos de enxofre e fósforo.....	29
<b>Figura 3</b> - Fórmulas estruturais dos 1,2-azóis.....	29
<b>Figura 4</b> - Possíveis modos de coordenação dos pirazóis. (M= metal).....	30
<b>Figura 5</b> - Fórmula estrutural da Dipirona.....	31
<b>Figura 6</b> - Fórmula estrutural de fármacos derivados dos pirazóis .....	32
<b>Figura 7</b> - Núcleo fundamental da pirazolina.....	33
<b>Figura 8</b> - Representação das interações metal-ligante: 1=ligação $\sigma$ , 2= retrodoação $\pi$ .....	34
<b>Figura 9</b> - Principais modos de coordenação das bifosfinas.....	35
<b>Figura 10</b> - Representação estrutural de complexos de platina com atividade antitumoral.....	37
<b>Figura 11</b> - Estruturas cristalinas dos complexos de ouro(I) <sup>[94]</sup> (a) e platina (II) <sup>[95]</sup> (b). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	38
<b>Figura 12</b> - Projeção <i>Diamond</i> da estrutura cristalina do complexo de $\text{Cu}^{\text{I}}$ com base de schiff.....	39
<b>Figura 13</b> - Projeção <i>Diamond</i> da estrutura cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}^-$ 3.....	40
<b>Figura 14</b> - Número de artigos no <i>Web of Science</i> com o tópico “ <i>copper and anticancer</i> ” de 2010 a 2020. ....	41
<b>Figura 15</b> - Representação estrutural do complexo bis(2-piridil)fenil/amidinato de irídio (III) .....	42
<b>Figura 16</b> - Representação estrutural do complexo de cobre $[\text{Cu}(\text{czpzy})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$ com intenso TADF .....	43
<b>Figura 17</b> - Representação estrutural dos complexos binucleares de iodeto de $\text{Cu}^{\text{I}}$ com diferentes regiões de emissão.....	44
<b>Figura 18</b> - Representação da síntese dos ligantes com núcleos pirazolínicos.....	49
<b>Figura 19</b> - Esquema reacional para síntese do complexo $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})]$ . ....	50
<b>Figura 20</b> - Representação reacional para síntese do complexo $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2]$ .....	51
<b>Figura 21</b> - Esquema reacional para síntese do complexo $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2(\text{DPPE})_2]$ .....	52

<b>Figura 22</b> - Esquema reacional para síntese dos complexos <b>4</b> e <b>5</b> respectivamente, $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2]$ , $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2]$ .....	53
<b>Figura 23</b> - Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo <b>(1)</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	64
<b>Figura 24</b> - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico no composto <b>(1)</b> sendo <b>(a) tetraédrico e (b) octaédrico</b> . Operador de simetria: #1: $-x, y, 0,5 -z$ , #2: $-x, 1-y, 1 -z$ .....	65
<b>Figura 25</b> - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo <i>b</i> para o complexo <b>(1)</b> . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: $-x, y, 0,5 -z$ , #2: $-x, 1-y, 1 -z$ . Para maior clareza, omitiram-se os átomos de hidrogênio.....	65
<b>Figura 26</b> - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados <b>à esquerda</b> , e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo <b>(1)</b> na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ <b>à direita</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	67
<b>Figura 27</b> – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo <b>(2)</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	67
<b>Figura 28</b> - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico no complexo <b>(2)</b> .....	68
<b>Figura 29</b> - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo <i>b</i> para o complexo <b>(2)</b> . Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: $-x, -y, -z$ ; #2: $x, -2+y, -1+z$ ; para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios e solvatos.....	69
<b>Figura 30</b> - Operador de simetria contido na cela unitária representado <b>à esquerda</b> , e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo <b>(2)</b> na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$ <b>à direita</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos.....	70
<b>Figura 31</b> – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo <b>(3)</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidadeo ocupacional.....	71
<b>Figura 32</b> - Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo <b>(4)</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	71
<b>Figura 33</b> - Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo <b>(5)</b> . Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	72

<b>Figura 34</b> - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico para os compostos isoestruturais (3), (4) e (5).....	73
<b>Figura 35</b> - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (3). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #2: x, -2+y, -1+z. Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios e solvatos.....	74
<b>Figura 36</b> - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (4). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z. Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios.....	74
<b>Figura 37</b> - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado para o complexo (5). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios.....	75
<b>Figura 38</b> - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (3) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos.....	76
<b>Figura 39</b> - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (4) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	77
<b>Figura 40</b> - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (5) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	78
<b>Figura 41</b> - Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo (1) e ligante (1) nos solventes (a) DMSO à $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ e (b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [desconhecida].....	79
<b>Figura 42</b> - Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos e seus respectivos ligantes em solvente $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ .....	80
<b>Figura 43</b> - Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (1) de acordo com o cálculo de TD-DFT.....	82
<b>Figura 44</b> - Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (1) em DMSO.....	83
<b>Figura 45</b> - Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (2) de acordo com o cálculo de TD-DFT.....	85
<b>Figura 46</b> - Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (2).....	86

<b>Figura 47</b> - Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (3) de acordo com o cálculo de TD-DFT.....	87
<b>Figura 48</b> - Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (--) para o complexo (3).....	88
<b>Figura 49</b> - Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo (1) no estado sólido e em solução utilizando os solventes (a) DMSO à $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ e (b) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .....	89
<b>Figura 50</b> - Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos no estado sólido e em solução de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ .....	90
<b>Figura 51</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante (1) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr}$ ).....	92
<b>Figura 52</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante (2) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SCl}$ ).....	92
<b>Figura 53</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante (3) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ ).....	93
<b>Figura 54</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (1) [ $\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})$ ].....	94
<b>Figura 55</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (2) [ $\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2$ ].....	94
<b>Figura 56</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (3) [ $\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2(\text{DPPE})_2$ ].....	95
<b>Figura 57</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (4) [ $\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SCl})_2(\text{DPPE})_2$ ].....	95
<b>Figura 58</b> - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (5) [ $\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2$ ].....	95
<b>Figura 59</b> - Espectros de emissão do complexo (1) e ligante (1) em DMSO com excitação em ( $\lambda_{300} \text{ nm}$ ) (a) e ( $\lambda_{370} \text{ nm}$ ) (b).....	97
<b>Figura 60</b> - Espectro de emissão do ligante (1) em DMSO e $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $\lambda_{\text{exc.}} 300 \text{ nm}$ ).....	98
<b>Figura 61</b> - Espectro de emissão do complexo (2) e ligante (1) ( $\lambda_{\text{exc.}} 300 \text{ nm}$ ).....	99
<b>Figura 62</b> - Espectro de emissão do complexo (3) e ligante (1) ( $\lambda_{\text{exc.}} 300 \text{ nm}$ ).....	99
<b>Figura 63</b> - Espectro de emissão do complexo (4) e ligante (2) ( $\lambda_{\text{exc.}} 300 \text{ nm}$ ).....	100
<b>Figura 64</b> - Espectro de emissão do complexo (5) e ligante (3) ( $\lambda_{\text{exc.}} 300 \text{ nm}$ ).....	100
<b>Figura 65</b> - Espectros de emissão comparativos entre ligantes (a) e complexos (b) com excitação em ( $\lambda_{300} \text{ nm}$ ).....	101
<b>Figura 66</b> - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (1).....	103

<b>Figura 67</b> - Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (2).....	103
<b>Figura 68</b> - Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (3).....	104
<b>Figura 69</b> - Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (4).....	104
<b>Figura 70</b> - Espectro de excitação (–) e emissão (–) para o complexo (5).....	105
<b>Figura 71</b> - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (1).....	106
<b>Figura 72</b> - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (2).....	107
<b>Figura 73</b> - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (1) com $m/z$ 780,94741: (a) experimental; (b) calculado.....	108
<b>Figura 74</b> - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (1) com $m/z$ 421,93823: (a) experimental; (b) calculado.....	109
<b>Figura 75</b> - Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (1).....	110
<b>Figura 76</b> - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (3).....	111
<b>Figura 77</b> - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (4).....	111
<b>Figura 78</b> - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (5).....	112
<b>Figura 79</b> - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (3) com $m/z$ 859,19970: (a) experimental; (b) calculado.....	113
<b>Figura 80</b> - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (3) com $m/z$ 820,07355: (a) experimental; (b) calculado.....	114
<b>Figura 81</b> - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (3) com $m/z$ 461,06437: (a) experimental; (b) calculado.....	115
<b>Figura 82</b> - Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).....	116
<b>Figura 83</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo (1) em solução de DMSO- $d_6$ ( $\delta$ em ppm).....	118
<b>Figura 84</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo (1) em solução de DMSO- $d_6$ ( $\delta$ em ppm).....	118
<b>Figura 85</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo (2) em solução de DMSO- $d_6$ ( $\delta$ em ppm). .....	119

<b>Figura 86</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo (2) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm). .....	120
<b>Figura 87</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ resolvidos no tempo do complexo (2) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm) .....	121
<b>Figura 88</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do complexo (5) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm). .....	122
<b>Figura 89</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do complexo (5) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm). .....	123
<b>Figura 90</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ resolvidos no tempo do complexo (5) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm). .....	124
<b>Figura 91</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ com variação de temperatura do complexo (5) em solução de DMSO- $\text{d}_6$ ( $\delta$ em ppm).....	124
<b>Figura 92</b> - Valores de CIM para os complexos, expressa em $\mu\text{g/mL}$ , frente às cepas utilizadas.....	126
<b>Figura 93</b> - Complexos com atividade bactericida pela relação (CBM/CIM), frente às cepas utilizadas.....	126
<b>Figura 94</b> - Compostos utilizados no ensaio citotóxico <i>versus</i> valores de $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) frente às células tumorais.....	129
<b>Figura 95</b> - Compostos utilizados no ensaio citotóxico <i>versus</i> valores de (IS) frente às células normais BHK-21.....	129



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Atividade biológica de derivados pirazolínicos. ....	33
<b>Tabela 2</b> - Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos <b>1</b> e <b>2</b> .....	55
<b>Tabela 3</b> - Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos <b>3</b> , <b>4</b> e <b>5</b> .....	56
<b>Tabela 4</b> - Dados percentuais da análise elementar de C, H, N teórico e experimental, ponto de fusão e rendimento em cristais dos compostos analisados. ....	63
<b>Tabela 5</b> - Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico $C2/c$ . ....	63
<b>Tabela 6</b> - Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial triclinico $P\bar{1}$ .....	64
<b>Tabela 7</b> - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações presentes no complexo ( <b>1</b> ) .....	66
<b>Tabela 8</b> - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes no complexo ( <b>1</b> ) .....	66
<b>Tabela 9</b> - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações presentes em no complexo ( <b>2</b> ). ....	69
<b>Tabela 10</b> - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes complexo( <b>2</b> ). .	69
<b>Tabela 11</b> - Principais distâncias de ligações (Å).....	73
<b>Tabela 12</b> - Principais ângulos de ligações (Å). ....	73
<b>Tabela 13</b> - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes nos compostos .....	75
<b>Tabela 14</b> - Valores referentes ao comprimento de onda de máxima de absorção da banda (I) e banda (II).....	81
<b>Tabela 15</b> - Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e análise das transições eletrônicas para o complexo ( <b>1</b> ).....	82
<b>Tabela 16</b> - Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e análise das transições eletrônicas para o complexo ( <b>2</b> ).....	85
<b>Tabela 17</b> - Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e análise das transições eletrônicas para o complexo ( <b>3</b> ).....	88
<b>Tabela 18</b> - Bandas de máxima absorção para os complexos no estado sólido e em solução. 91	
<b>Tabela 19</b> - Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos e ligantes. ....	95

<b>Tabela 20</b> - Principais isótopos do cobre e bromo.....	107
<b>Tabela 21</b> - Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de $m/z$ experimental, $m/z$ calculado e erros de massa. ....	117
<b>Tabela 22</b> - Atividade antibacteriana dos complexos (1), (2), (3), (4) e (5) e seus respectivos ligantes, frente a cepas Gram-positivas, expressa em $\mu\text{g/mL}$ . ....	125
<b>Tabela 23</b> - Atividade citotóxica frente a linhagens celulares $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M} \pm \text{SD}$ ). ....	128

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UV-Vis: ultravioleta-visível

RMN: ressonância magnética nuclear

IV: infravermelho

CIM: concentração inibitória mínima

CBM: concentração bactericida mínima

IC<sub>50</sub>: concentração do composto capaz de inibir 50% do crescimento celular

OLED: diodo emissor de luz orgânico

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

OM: orbital molecular

TOM: teoria do orbital molecular

$\phi$ : rendimento quântico de fluorescência

$\tau$ : tempo de vida

p.f: ponto de fusão

v: estiramento

$\lambda$ : comprimento de onda

DPPE: 1,2-bis(difenilfosfina)etano

DPPM: 1,1-bis(difenilfosfina)metano

PR<sub>3</sub>: derivado fosfínico

Ph: fenila

IS: índice de seletividade

EROs: espécies reativas de oxigênio

cd.m<sup>-2</sup>: candela por metro quadrado

lm W<sup>-1</sup>: Lúmen (símbolo: lm) unidade de medida de fluxo luminoso

$\mu$ s: microssegundo

nm: nanômetro

$\delta$ : deslocamento químico

KHz: unidade de medida para frequência

m/z: razão massa carga

Å: unidade de medida de comprimento

TADF: fluorescência retardada ativada termicamente

PMMA: poli(metacrilato de metila)

4T1: adenocarcinoma metastático de mama de camundongo

B16-F10: melanoma metastático murino

BHK-21: célula normal de rim de hamster

DFT: teoria do funcional da densidade

TD-DFT: teoria do funcional da densidade dependente do tempo

HRMS: Espectrometria de massas de alta resolução

ESI: ionização por *electrospray*

TOF: time-of-flight (analisador de massa por tempo de voo)

UFC: unidade formadora de colônia

FBS: soro fetal bovino

CIS: cruzamento intersistemas

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>26</b>
<b>2.1 Composto de Coordenação</b> .....	<b>26</b>
<b>2.2 Química de coordenação do cobre</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3 Pirazóis</b> .....	<b>29</b>
2.3.1 Importância dos pirazóis e seus derivados.....	30
<b>2.4 Pirazolinas</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5 Fosfinas</b> .....	<b>34</b>
<b>2.6 Complexos metálicos no tratamento do câncer</b> .....	<b>36</b>
<b>2.7 Complexos de cobre no tratamento do câncer</b> .....	<b>39</b>
<b>2.8 Complexos metálicos luminescentes</b> .....	<b>41</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>46</b>
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>46</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>46</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>48</b>
<b>4.1 Materiais</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2 Síntese dos ligantes pirazolínicos</b> .....	<b>48</b>
<b>4.3 Síntese dos complexos de cobre (I)</b> .....	<b>49</b>
4.3.1 Complexo 1 .....	49
4.3.2 Complexo 2.....	50
4.3.3 Complexo 3.....	51
4.3.4 Complexo 4 e 5 .....	52
<b>4.4 Técnicas de caracterização</b> .....	<b>54</b>
4.4.1 Ponto de Fusão.....	54
4.4.2 Análise Elementar .....	54
4.4.3 Difractometria de raios X .....	54
4.4.4 Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR).....	56
4.4.5 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível ..	57
4.4.6 Cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT).....	57

4.4.7	Espectroscopia de Fluorescência em Solução.....	57
4.4.8	Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por <i>electrospray</i> (ESI) .....	58
4.4.9	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons <sup>1</sup> H e Carbono <sup>13</sup> C .....	58
4.4.10	Atividades biológicas.....	58
4.4.10.1	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) .....	58
4.4.10.2	Ensaio de citotoxicidade dos compostos <i>in vitro</i> .....	59
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Considerações sintéticas .....</b>	<b>62</b>
<b>5.2</b>	<b>Análise elementar, ponto de fusão e pureza dos compostos.....</b>	<b>62</b>
<b>5.3</b>	<b>Caracterizações estrutural e espectroscópica dos compostos sintetizados .....</b>	<b>63</b>
5.3.1	Determinação da estrutura cristalina dos complexos.....	63
<b>5.4</b>	<b>Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível.....</b>	<b>78</b>
5.4.1	Estudo em solução .....	78
5.4.2	Estudo no estado sólido .....	89
<b>5.5</b>	<b>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio .....</b>	<b>91</b>
<b>5.6</b>	<b>Espectroscopia de Fluorescência .....</b>	<b>97</b>
<b>5.7</b>	<b>Espectrometria de massas com ionização por <i>electrospray</i> (ESI-MS) .....</b>	<b>105</b>
<b>5.8</b>	<b>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C .....</b>	<b>117</b>
<b>5.9</b>	<b>Atividades biológicas .....</b>	<b>125</b>
5.9.1	Atividade antibacteriana .....	125
5.9.2	Ensaio de citotoxicidade dos compostos <i>in vitro</i> .....	127
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>130</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>133</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>143</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Há muito tempo, a área da química inorgânica, que envolve em sua maioria a síntese e o estudo dos compostos de coordenação, ganhou destaque na área medicinal no desenvolvimento de fármacos baseados em compostos inorgânicos, os chamados metalofármacos. Estes compostos atuam, principalmente, como agentes quimioterápicos no tratamento e combate ao câncer, como é o caso da cisplatina e seus análogos carboplatina, oxaliplatina e picoplatina (fármacos referência para o tratamento do câncer) [1]. A importância dos compostos de coordenação está relacionada, não somente, ao tratamento de inúmeras doenças, mas também no diagnóstico por meio de imagem, no bioimageamento celular a partir do emprego de sondas fluorescentes e como fotossensibilizador em terapia fotodinâmica (TFD) [2-4].

Outra área que vem impulsionando as pesquisas é a dos dispositivos optoeletrônicos, esta se destaca devido o avanço tecnológico acelerado e a busca por novos dispositivos com maior eficiência e menor consumo, respeitando e incentivando a preservação ambiental. Com isso, a utilização de dispositivos baseados em Diodos Orgânicos Emissores de Luz (OLEDs) passaram a exibir propriedades interessantes que os diferenciam de outros tipos de dispositivos, e os complexos metálicos apresentam propriedades fotofísicas atraentes para aplicação nesta área sendo, atualmente, os complexos de Irídio (III) os mais relatados no desenvolvimento de dispositivos eletroluminescentes [5,6]. Por se tratar de duas áreas em grande ascensão, vários estudos envolvendo os compostos de coordenação têm surgido e se aprimorado tanto em relação à investigação das propriedades fotofísicas como biológicas [5].

Com base nestes aspectos e visto a importância dos íons metálicos em diversas áreas, temos como principal interesse os metais do grupo 11, em especial, o cobre que apresenta grande potencial para participar de reações de complexação baseadas em ligantes pirazolínico com atividades biológicas já conhecidas [7]. Estes ligantes são compostos não aromáticos derivados dos pirazóis, que apresentam em sua estrutura um anel heterocíclico de cinco membros, contendo dois átomos de nitrogênio e três carbonos [8]. Os átomos de nitrogênio presentes na estrutura são ricos em elétrons e podem desempenhar um papel importante na área biológica. Além do mais, é possível realizar a funcionalização do núcleo heterocíclico a fim de favorecer novos sítios de coordenação do ligante ao centro metálico, maior seletividade da espécie metálica e a investigação de novas propriedades após a formação do complexo [8-12].

Várias pesquisas relacionando complexos de cobre com atividades bactericida e fungicida são bem difundidas na literatura. Nos últimos anos, observou-se um crescente número de publicações destacando compostos de cobre biologicamente ativos com bons resultados de atividade citotóxica *in vitro* e *in vivo* para várias linhagens tumorais, o que motivou nosso grupo de pesquisa a propor a síntese e caracterização estrutural e espectroscópica de novos compostos de cobre [7,13-15].

Portanto, temos como principal objetivo realizar a síntese, caracterização estrutural e espectroscópica de novos complexos mononucleares e binucleares de cobre (I) com ligantes pirazolínicos e o ligante auxiliar DPPE, a fim de contribuir para a investigação das propriedades biológicas frente a bactérias e células tumorais e avaliar o comportamento fotoluminescente dos mesmos, visando sua aplicação na área medicinal e de materiais luminescente.



**CAPÍTULO I**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Composto de Coordenação

Apesar dos estudos envolvendo os compostos de coordenação ter sido notavelmente reconhecido com Alfred Werner (1866-1919), vários desses compostos já eram utilizados em tempos pré-históricos, como o íon tetraminocobre (II) que em solução apresenta uma cor azul intensa. A química de coordenação nasceu a fim de tentar explicar os compostos com valência maior que a esperada. Na época, muitos químicos tentaram utilizar as teorias aplicadas às moléculas orgânicas que não foram bem aceitas [16].

Com o propósito de desenvolver sua teoria, Werner sintetizou e realizou estudos com compostos de  $\text{Co}^{\text{III}}$ ,  $\text{Rh}^{\text{III}}$ ,  $\text{Cr}^{\text{III}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$  e  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ . Em sua teoria, Werner admitia a chamada ligação primária, em que a carga do íon metálico era balanceada por íons negativos; e a ligação secundária, onde as moléculas (ligantes) estariam diretamente ligadas ao metal [16, 17].

Em 1907 quando propôs uma estrutura octaédrica e sintetizou os isômeros verdes (trans) e os violetas(cis) de  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$ , seu modelo para explicar os compostos de coordenação foi aceito. Atualmente, o conceito de compostos de coordenação provém de uma ligação covalente coordenada, em que o centro metálico ou íon atua como receptor de elétrons (ácido de Lewis), e um ou mais ligantes, podendo ser moléculas neutras ou carregadas atuam doando pares de elétrons para o metal (base de Lewis) [16].

A classificação dos ligantes na química de coordenação relaciona-se com o número de átomos que irão se coordenar ao centro metálico, podendo ser monodentados, quando há um ponto de fixação (ex.: amônia), bidentados com dois pontos de fixação (ex.: etilenodiamina) ou polidentados com dois ou mais átomos que se ligam ao metal. A versatilidade de alguns ligantes pode favorecer a formação de espécies do tipo mononuclear (um metal central) ou polinuclear (mais de um metal). Para formação da estrutura de um composto de coordenação, vários fatores são considerados, como por exemplo: ocupação dos orbitais “d”, interferência estérica e efeitos de empacotamento do cristal [16, 17].

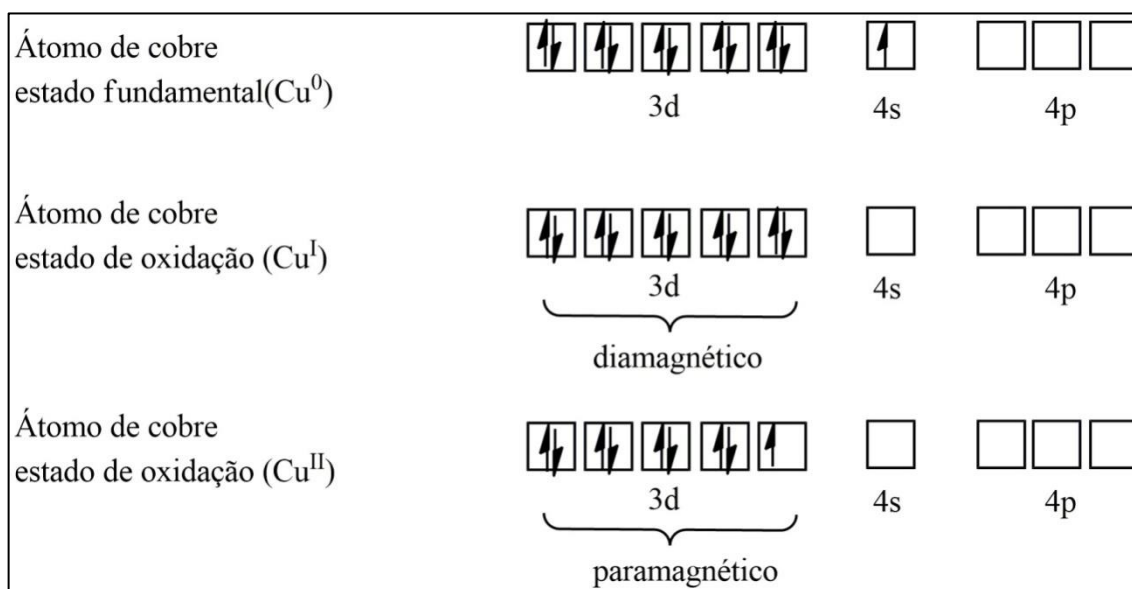
Os números de coordenação mais comuns são: dois, três, quatro e seis. Para compostos bicoordenados são descritas as estruturas lineares como  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ ,  $[\text{CuCl}_2]^-$ ,  $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$  com configuração  $d^{10}$  [18]. Em compostos tricoordenados, temos os complexos de  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_3]^+$  e  $[\text{Cu}(\text{SPPH}_3)_3]^+$ , ambos  $d^{10}$ , com estruturas trigonais planas que podem ser favorecidas por ligantes volumosos. Nos compostos tetracoordenados as estruturas tetraédricas são mais comuns para complexos  $d^0$  e  $d^{10}$ , embora possam ocorrer em espécies  $d^7, d^8$  e  $d^9$ . Já a estrutura quadrática é observada com maior frequência para íons  $d^8$  de  $\text{Pt}^{\text{II}}$ ,

$\text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$  e  $\text{Rh}^{\text{I}}$ . Os compostos hexacoordenados com estruturas octaédricas são os mais comuns, e englobam os metais de transição de  $d^0$  a  $d^{10}$ , incluindo octaedros regulares e distorcidos [18].

## 2.2 Química de coordenação do cobre

O cobre é classificado como um metal de transição pertencente ao grupo 11 e quarto período da tabela periódica. Possui símbolo químico (Cu), número atômico (Z) 29, massa atômica de 63.546(3)u e apresenta dois isótopos estáveis,  $^{63}\text{Cu}$  e  $^{65}\text{Cu}$ , com uma abundância relativa de 69,15% e de 30,87%, respectivamente. O cobre metálico apresenta estrutura cristalina cúbica de empacotamento compacto, coloração avermelhada, conduz bem a eletricidade e o calor, e no estado fundamental possui configuração  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$  [19]. Quando combinado a outros elementos, encontra-se nos estados de oxidação (+1), (+2) e (+3). Nos estados de oxidação mais comuns, cúprico ( $\text{Cu}^{\text{II}}$ ) e cuproso ( $\text{Cu}^{\text{I}}$ ), possui configuração  $3d^9$  (paramagnético) e  $3d^{10}$  (diamagnético), respectivamente (Figura 1)[19].

**Figura 1** - Representação dos orbitais atômicos pela Teoria da Ligação de Valência (TLV) para os principais estados de oxidação do cobre.



**Fonte:** Desenvolvido pelo autor (2020).

Os compostos de coordenação de cobre (I) são diamagnéticos com configuração eletrônica  $[\text{Ar}]3d^{10}$  e, geralmente, incolores devido o total preenchimento dos orbitais 3d que resulta na ausência de transições  $d-d$ . Entretanto, alguns compostos podem apresentar

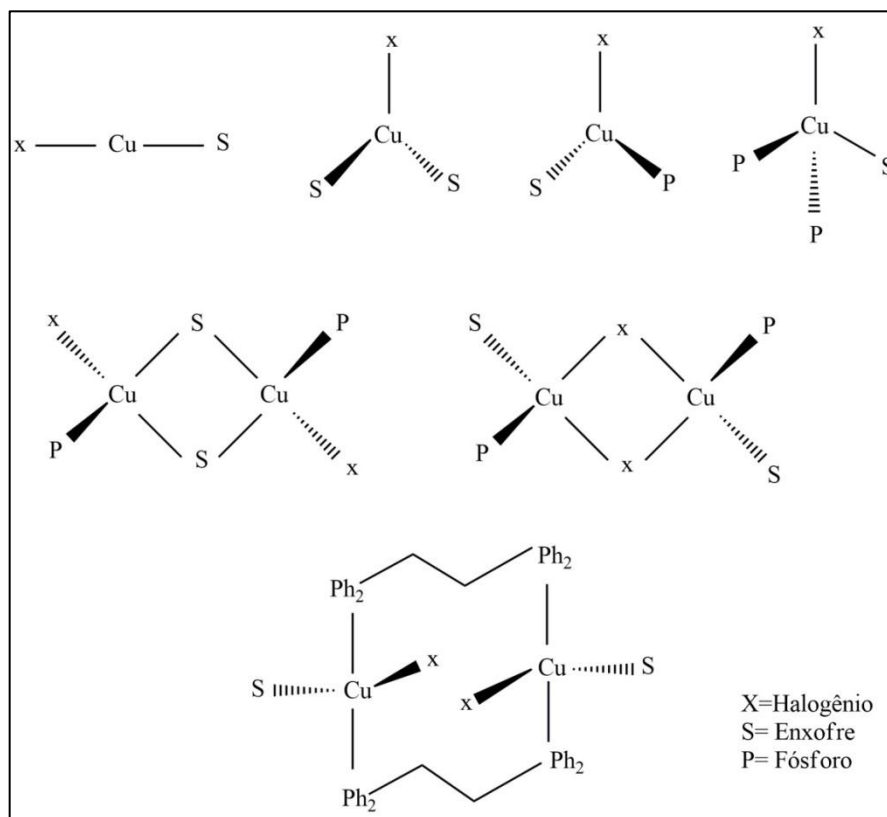
coloração que varia do amarelo ao vermelho decorrente das transições eletrônicas de transferência de carga (TCLM /TCML). O cobre com estado de oxidação (+1) é responsável por propriedades fotofísica e fotoquímica que o colocam numa posição de maior evidência entre os demais estados [17, 20-21]. Por sua vez, o processo de emissão dos compostos de cobre com oxidação (+2) é desfavorecida pela configuração eletrônica paramagnética  $[Ar]3d^9$  que apresentam intensa absorção centrada no metal (região do visível e infravermelho próximo), ocasionando a rápida perda de energia desses estados eletrônicos por processos não-radiativos [20].

Na química de coordenação, o cobre monovalente é classificado como ácido mole pela teoria de *HSAB* (*Hard and Soft Lewis acids and bases*) e, portanto, apresenta maior afinidade por bases moles contendo em sua estrutura átomos de enxofre (S) e fósforo (P) ou ligantes com caráter  $\pi$  receptor, contribuindo para estabilidade dos compostos formados. De acordo com o conceito de ácidos e bases duros e moles de Pearson, designou-se como sendo moles os ácidos e bases polarizáveis e duros os ácidos e bases não polarizáveis. A interação entre essas espécies ocorre preferencialmente quando os ácidos duros se ligam a bases duras e os ácidos moles a bases moles [17, 22].

Na formação de um complexo, o íon  $Cu^I$  pode se ligar a outras espécies (ligantes) capazes de fornecer elétrons para o metal; o produto dessa reação pode ser um composto neutro ou um íon complexo catiônico ou aniônico. A configuração eletrônica do íon central, sua carga, tamanho e outros fatores determinam o número de ligantes que irão formar ligações coordenadas com o íon central, resultando em estruturas simples ou até mesmo complexas como os clusters. O íon cobre com carga (+1) apresenta geometrias variadas, podendo formar estruturas do tipo linear, trigonal, tetraédrica e quadrática [17].

A seguir são apresentadas as principais estruturas para os compostos de  $Cu^I$ .

**Figura 2** – Modos de coordenação para compostos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com ligantes contendo átomos de enxofre e fósforo [23].

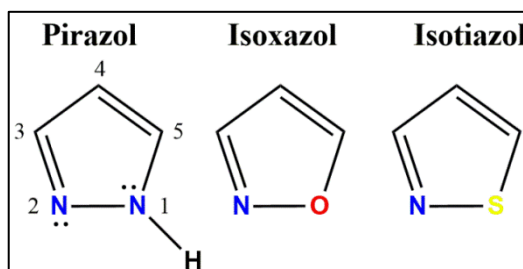


Fonte: Adaptado [23].

### 2.3 Pirazóis

Os pirazóis são compostos aromáticos pertencentes à família 1,2-azóis, juntamente com os isoxazóis, onde um átomo de nitrogênio é substituído por um oxigênio e os isotiazóis, em que ocorre a troca de um átomo de nitrogênio pelo enxofre (Figura 3) [24].

**Figura 3** - Fórmulas estruturais dos 1,2-azóis.

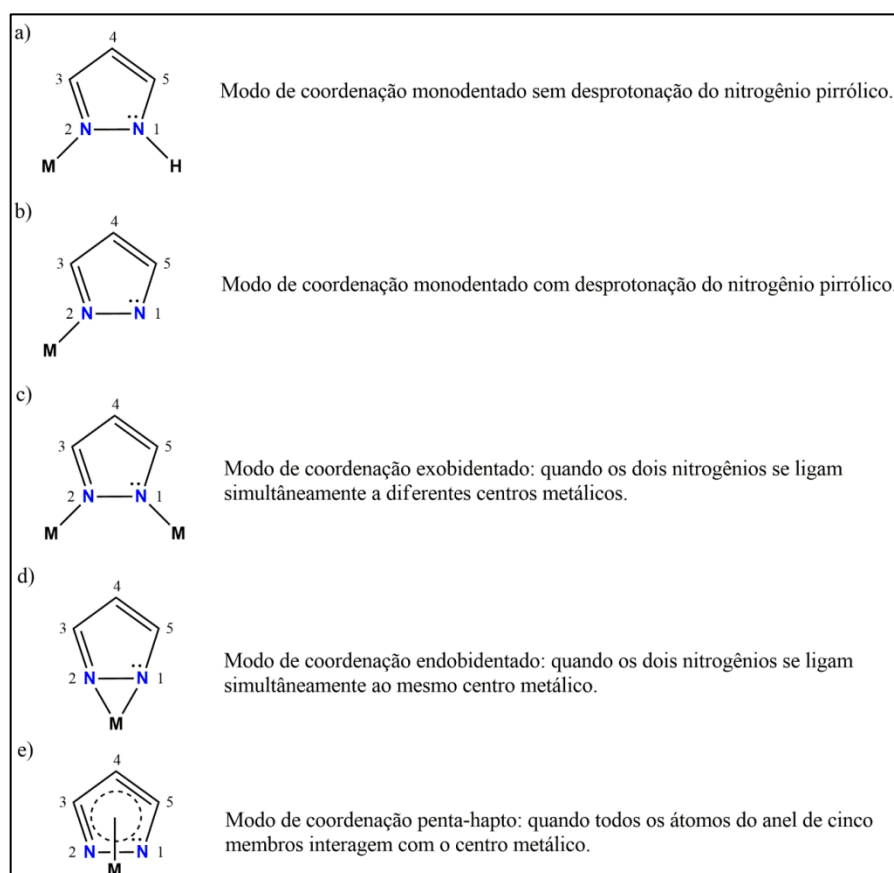


Fonte: Adaptado [24].

Os pirazóis apresentam dois átomos de nitrogênio com propriedades químicas diferentes o *N*-pirrólico e *N*-piridínico, o que possibilita ao anel heterocíclico uma vasta

química de coordenação, podendo atuar como ligante neutro (a), aniônico monodentado (b), aniônico exobidentado (c), aniônico endobidentado (d) ou penta-hapto(e). Os diferentes modos de coordenação destes ligantes são determinados pela química do átomo metálico e pelos substituintes do anel heterocíclico. Os principais modos de coordenação estão representados na Figura 4 [25-28].

**Figura 4** - Possíveis modos de coordenação dos pirazóis (M = metal).



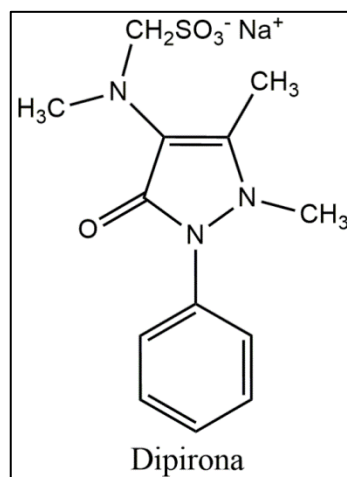
Fonte: [29, 30].

### 2.3.1 Importância dos pirazóis e seus derivados

Os pirazóis e seus derivados despertam a atenção, em especial, da área farmacêutica por suas propriedades biológicas, estruturais, catalíticas e também luminescentes [31]. A notável importância biológica dos pirazóis ocorreu em 1883 após Ludwig Knorr, Fischer e Filehne tentarem sintetizar um derivado da quinolona, que resultou na descoberta da substância antipirina (fenazona). O composto sintetizado apresentou propriedades antipirética, analgésica e antirreumática, mas em estudos posteriores, revelou alta toxicidade e baixa

solubilidade em água. Apesar da descoberta, novos trabalhos foram realizados, o que levou a síntese da propilfenazona, seguida da aminofenazona (aminopirina) até que em 1920, a companhia alemã Hoechst AG. patenteou a dipirona® (metamizol sódico), que preservava as atividades analgésica, antipirética e antiartrítica da antipirina, entretanto, com maior solubilidade em água (Figura 5) [30,32-33].

**Figura 5** - Fórmula estrutural da Dipirona.



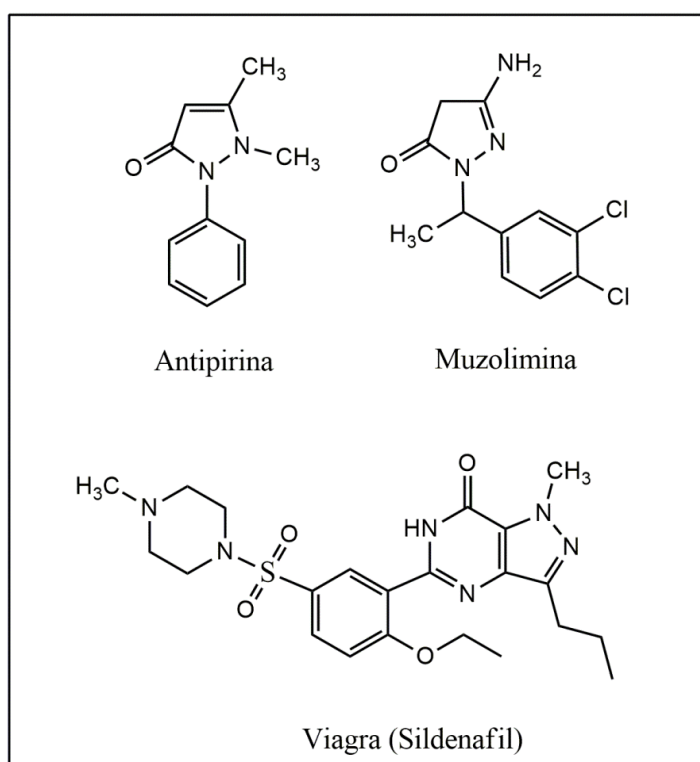
Fonte: Adaptado [30].

Apesar dos avanços na síntese, no início dos anos 70, esta substância foi associada à ocorrência de casos de discrasias sanguíneas incluindo agranulocitose, porém as causas dessas reações ainda não foram confirmadas. Apesar disso, seu uso foi proibido em pelo menos 16 países, dentre eles: Estados Unidos, Austrália e Noruega, sendo que em outros países o medicamento foi restrito ao uso hospitalar ou apenas na forma injetável [33-36]. No Brasil, sua comercialização não foi restringida e a dipirona vem sendo comercializada desde 1922 com o nome de Novalgina®. É indiscutível a importância farmacológica dos derivados pirazólicos, entretanto, novas pesquisas são necessárias para o aprimoramento e manipulação das atividades terapêuticas destes compostos [33].

Estudos recentes destacam as aplicações dos pirazóis e seus derivados em diversas áreas como, por exemplo, em catálise: na qual complexos de  $Rh^{II}$  com ligantes pirazólicos são utilizados como catalisadores em reações de hidroformilação de olefinas. Também os complexos de  $Co^{II}$  com pirazolininas, sendo utilizados como eletrocatalisadores para produção de hidrogênio, além dos complexos pirazólicos de  $Ni^{II}$  e  $Pd^{II}$  que catalizam reações de polimerização do etileno [37, 38]. Já em relação à atividade biológica, podemos destacar os complexos pirazólicos de  $Au^I$  que têm demonstrado atividade antimicrobiana seletiva frente a

determinadas bactérias e leveduras [39]. Em outro relato, Komeda *et al.* verificaram que o complexo binuclear  $[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-OH})\text{Pt}(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)_2$  é muito mais efetivo e citotóxico que a cisplatina frente a determinadas linhagens tumorais, e que complexos pirazólicos de paládio(II) mostraram potente atividade citotóxica frente a células leucêmicas P388 [40, 41]. Atualmente, o mercado disponibiliza fármacos como: Antipirina® (ação analgésica e antipirética), muzolimina (diurético) e Viagra® (tratamento de disfunção erétil), todos derivados do pirazol (Figura 6) [42].

**Figura 6** - Fórmula estrutural de fármacos derivados dos pirazóis.



**Fonte:** Adaptado [42].

Dessa forma, podemos constatar que os derivados pirazólicos possuem propriedades química, física e biológica que foram se destacando desde a descoberta da Dipirona® até os dias atuais, tornando evidente o potencial desta classe de compostos para estudos futuros.

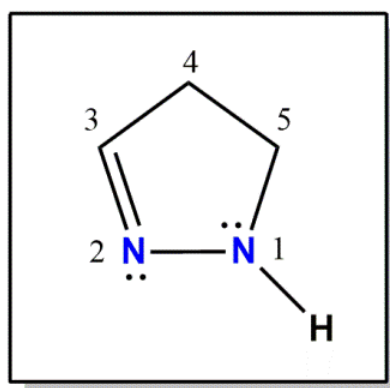
## 2.4 Pirazolinás

O termo pirazolina é comumente empregado para descrever um grupo de compostos não aromáticos derivados dos pirazóis, que apresentam em sua estrutura um anel heterocíclico de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio adjacentes e três átomos de carbono



(Figura 7) [24-28]. De acordo com a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), a nomenclatura estabelecida para os derivados heterocíclicos é 4,5-diidro-1H-pirazol.

**Figura 7** - Núcleo fundamental da pirazolina.



**Fonte:** Desenvolvido pelo autor (2020).

Os derivados pirazolínicos apresentam em sua estrutura átomos de nitrogênio ricos em elétrons que podem desempenhar papel importante na área biológica; estes compostos são encontrados naturalmente em pigmentos, alcaloides, vitaminas e na constituição da célula vegetal e animal. A funcionalidade do grupamento heterocíclico possibilitou o avanço na área medicinal, onde vários fármacos são comercializados atualmente [24-28]. A Tabela 1 apresenta referências de alguns estudos envolvendo compostos pirazolínicos e suas possíveis aplicações biológicas.

**Tabela 1** - Atividade biológica de derivados pirazolínicos.

<b>Atividade</b>	<b>Referência</b>
Antimalaria e antimicrobiano	[43]
Antidepressiva	[44]
Antitumoral para linhagem de célula HepG2	[45]
Antibacteriana e antifúngica	[46, 47]
Anticonvulsivo	[48, 49]
Anti-inflamatório	[50, 51]
Antitumoral	[52, 53, 54, 57]
Antituberculose	[55, 60]
Parkinson e Alzheimer	[56]
Leishmanicida	[58]
Anti- <i>trypanosoma cruzi</i>	[59]

**Fonte:** Desenvolvido pelo autor (2020).

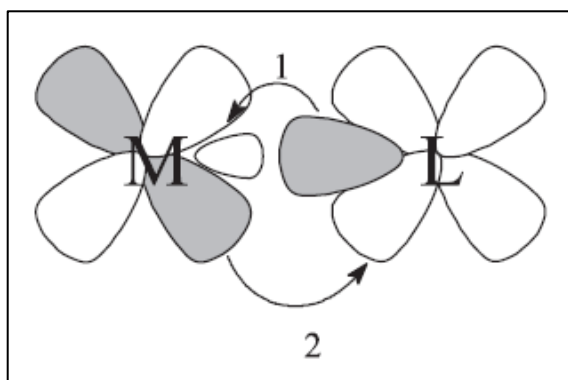
As rotas sintéticas para obtenção das pirazolininas são encontradas em metodologias como de Pizzuti e colaboradores, que reportaram a reação de ciclização da chalcona com tiossemicarbazida na presença de hidróxido de potássio [61], além de Thirunarayanan *et al.* [62], Sun *et al.* [63] e Amin *et al.* [64].

A ampla atividade biológica envolvendo ação analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, antiepilético, ulcerogênica, entre outras, já descritas na literatura [65-68] é resultado da funcionalidade estrutural dos compostos heterocíclicos contendo nitrogênio que permite várias combinações e favorece a síntese de novas moléculas, incluindo a complexação com metais de transição do grupo 11, como: Cu, Au e Ag, que já demonstraram resultados animadores para atividade antitumoral, antibacteriana, luminescente e catalítica [69-72].

## 2.5 Fosfinas

Ligantes do tipo  $\pi$ -aceptores ou  $\pi$ -ácidos têm como característica possuírem orbitais de simetria  $\pi$  vazios em torno do eixo de ligação Metal-Ligante (M-L), sendo possível receber elétrons provenientes do átomo metálico. Para ligantes do tipo  $\pi$ -aceptores a densidade eletrônica da ligação M-L é sinergicamente compartilhada, possibilitando a formação de ligações mais estáveis (Figura 8) [73].

**Figura 8** - Representação das interações metal-ligante: 1=ligação  $\sigma$ , 2= retrodoação  $\pi$ .



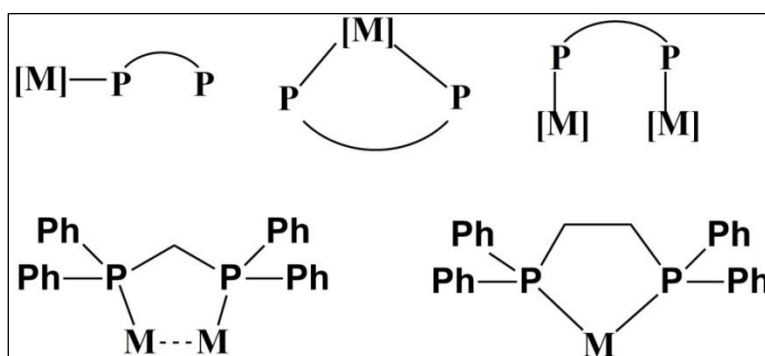
Fonte: [73].

Compostos como monóxido de carbono, fosfinas, isocianetos e nitrosilas são exemplos de ligantes  $\pi$ -aceptores. As fosfinas, por sua vez, possuem um par de elétrons capaz de formar ligações  $\sigma$  estáveis e orbitais híbridos ( $3p\sigma^*d\pi$ ) vazios capazes de receber elétrons [74-76]. A combinação das propriedades  $\sigma$ -doadora, como as aminas e  $\pi$ -receptora similar ao monóxido de carbono, tornam as fosfinas ligantes versáteis capazes de estabilizar as valências

mais altas e as mais baixas de metais de transição; além de exercerem alterações fundamentais sobre a reatividade do centro metálico e apresentarem um acentuado efeito trans labilizante [77-80].

As difosfinas do tipo 1,1-Bis(difenilfosfina)metano (DPPM) e 1,2-Bis(difenilfosfina)etano (DPPE) podem interagir com o metal de forma monodentada, como agente quelante ou ligante em ponte, entre dois centros metálicos (Figura 9). A tendência de atuar como agente quelante diminui à medida que o tamanho da cadeia alifática diminui nas estruturas  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ . Para  $n=2$  ocorre a maior tendência de quelação devido a estabilidade do anel de 5 membros, como é o caso da DPPE, que forma complexos estáveis. Existem, porém, complexos em que a DPPE funciona como ligante em ponte, e é raro encontrar complexos contendo-a na forma monodentada [80, 81]. Na DPPM, com  $n=1$  pode haver a quelação, entretanto, a elevada tensão angular do anel de 4 membros desestabiliza a quelação e favorece a atuação do ligante em ponte. Neste caso, a proximidade entre os dois centros metálicos é tão forte que promove a formação de anéis de cinco membros em que está envolvida uma ligação metal-metal [82].

**Figura 9** - Principais modos de coordenação das bifosfinas.



Fonte: Adaptado [80,81].

Os complexos metálicos com derivados fosfínicos ( $\text{PR}_3$ ) têm despertado interesse nos últimos anos em razão das boas propriedades bioquímicas atribuídas a esta classe. Dentre elas, estão o uso de complexos de rutênio em catálise homogênea, e a descoberta de complexos fosfínicos com atividades citotóxica, antibacteriana, anti-inflamatória e no tratamento da artrite reumatoide [83-87]. A versatilidade dos derivados fosfínicos em estabilizar metais em diversos estados de oxidação possibilita a formação de espécies facilmente dissociáveis, favorecendo a citotoxicidade e o aumento da lipofilicidade, o que facilita a passagem do fármaco pela membrana lipoproteica, além de apresentar estabilidade termodinâmica e

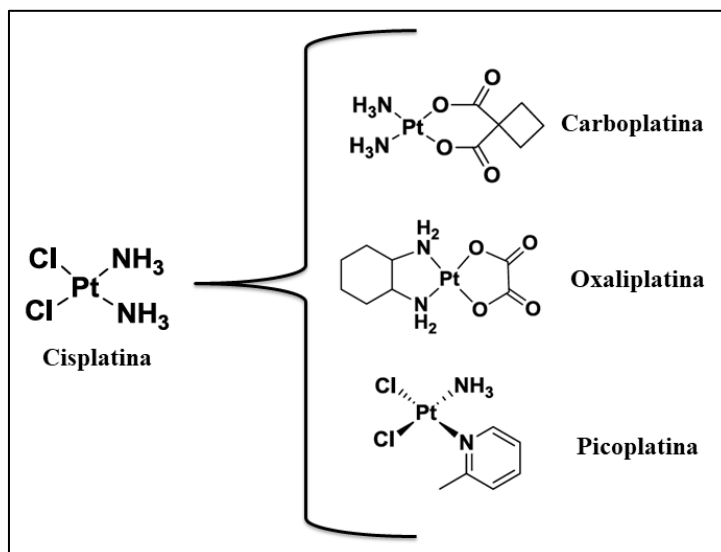
cinética [83-87]. Suas propriedades eletrônicas e estéricas podem ser alteradas de acordo com a natureza do grupo “R”, ligado diretamente ao átomo de fósforo, que determinará a capacidade relativa doador/aceptor do ligante em função da eletronegatividade do átomo diretamente ligado ao fósforo [74-76]. A molécula de fosfina livre, quando presente em condições biológicas, é facilmente oxidada, sendo indispensável um agente complexante, já que estudos apontam que a oxidação da fosfina inviabiliza sua ação citotóxica [83,84].

## 2.6 Complexos metálicos no tratamento do câncer

O surgimento dos complexos metálicos para o tratamento do câncer iniciou-se em meados da década de 1960 com o físico Barnett Rosenberg ao estudar a influência do campo elétrico no crescimento de colônias da bactéria *Escherichia coli* [88]. Neste experimento, Rosenberg observou que a inibição do crescimento celular ocorria após a formação de compostos de platina do tipo *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e *cis*-[PtCl<sub>4</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], resultado da reação entre os eletrodos de platina e o caldo de nutriente da cela eletroquímica. Com base nesta descoberta, o físico sugeriu que estes compostos teriam ação antitumoral. Então, em 1970, o composto *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], conhecido como cisplatina, foi submetido a ensaios clínicos e em 1979 foi aprovada sua comercialização como fármaco para o tratamento do câncer pela *U.S Food and Drug Administration* [89,90].

A descoberta da cisplatina possibilitou a síntese de análogos como: carboplatina, oxaliplatina e picoplatina (Figura 10), que atualmente são utilizados como fármacos referência para o tratamento do câncer de testículo, ovário e outros tipos de tumores [91, 92]. Os benefícios antitumorais são evidentes em torno desta classe de compostos que apresenta a platina como átomo central; entretanto, o seu uso resulta em efeitos colaterais que incluem náuseas, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, mielossupressão (diminuição da atividade da medula óssea), alopecia (perda de cabelo), além de outros tipos [89]. Neste sentido, a investigação de complexos com diferentes centros metálicos, incluindo: ouro, rutênio, gálio e cobre, podem apresentar resultados interessantes para a terapia do câncer.

**Figura 10** - Representação estrutural de complexos de platina com atividade antitumoral.

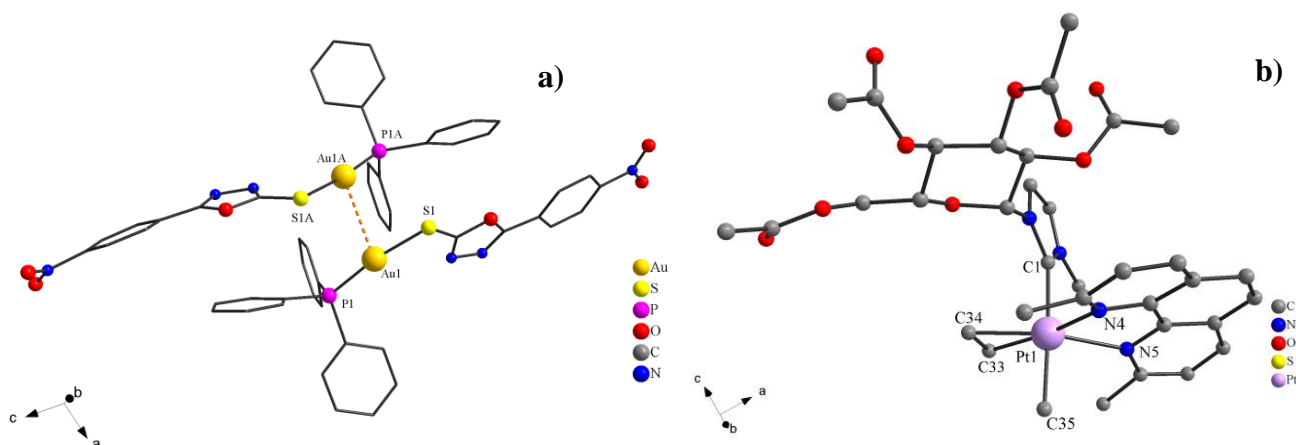


Fonte: Adaptado [1].

Atualmente, compostos como a Auranofina®, Solganol®, Miocrin® e Allochrysin®, que possuem o átomo de ouro em sua estrutura, são utilizados na clínica médica para o tratamento da artrite reumatoide. A Auranofina®, em especial, além de potente atividade antiartrítica também possui atividade antitumoral *in vivo* frente às células de leucemia murina (P388), e potente citotoxicidade *in vitro* contra as células de melanoma murino (B16-F10) [92, 93].

Vários compostos têm sido sintetizados e estudados para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade antitumoral. O trabalho realizado por Chaves *et al.* aborda a síntese de novos complexos de ouro (I) com 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiona e fosfina como potenciais agentes anticâncer contra células de melanoma murino (B16-F10) e carcinoma de cólon (CT26.WT) com valores de IC<sub>50</sub> variando de <0,10 a 1,66 μm (Figura 11-a) [94]. Os compostos de platina também continuam sendo investigados. Annunziata *et al.* sintetizaram um agente antitumoral altamente eficiente e seletivo baseado em um complexo de platina (II) contendo carbeno glicosilado que apresentou citotoxicidade 100 vezes maior do que a cisplatina para célula de adenocarcinoma humano (A431) (Figura 11-b) [95].

**Figura 11** - Estruturas cristalinas dos complexos de ouro (I)<sup>[94]</sup> (a) e platina (II)<sup>[95]</sup> (b). Para maior clareza os átomos de hidrogênio foram omitidos.



Fonte: [94, 95].

Recentemente, um estudo desenvolvido por Favarin *et al.* descreveu complexos de ouro (I) e prata (I) altamente luminescentes com atividades antitumorais contra linhagens celulares de melanoma (B16-F10) e carcinoma mamário (4T1) *in vitro*, além de atividade antibacteriana [96].

Apesar dos compostos a base de platina e ouro terem ganhado grande relevância científica, vários compostos envolvendo metais de transição estão sendo sintetizados ao longo dos anos e têm alcançado bons resultados citotóxicos. Trabalhos como de Oliveira *et al.* mencionam um complexo de Ru<sup>II</sup> com alta atividade citotóxica e seletividade contra células cancerígenas de pulmão (A549), sendo a apoptose o principal mecanismo de morte celular [97]. Em outro estudo, compostos de gálio, como KP46, tem apresentado boa atividade antitumoral e está em fase de estudo clínico para o tratamento de linfoma e câncer de bexiga [98, 99].

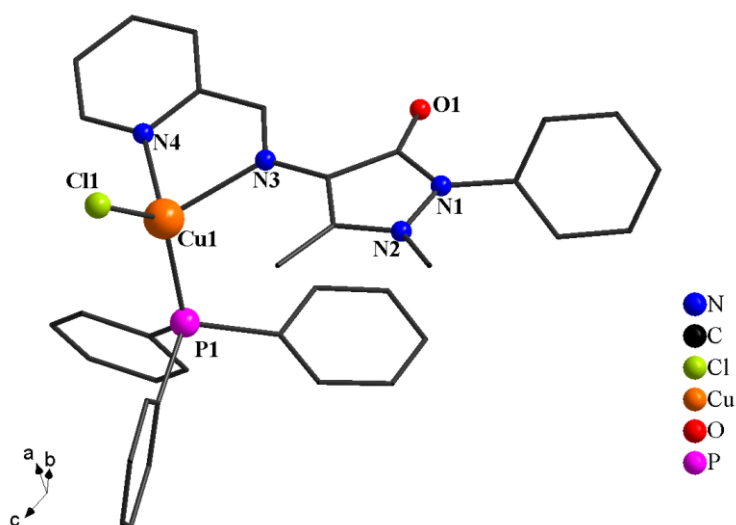
O desenvolvimento de substâncias capazes de inibir o crescimento celular envolve um estudo longo e detalhado da estrutura, mecanismo de ação, toxicidade entre outros fatores. Dessa forma, um grande número de pesquisas relacionadas à síntese de compostos com diferentes centros metálicos continuam em ascensão, a fim de se melhorar as atividades biológicas e diminuir efeitos indesejáveis, visando assim uma possível aplicação como agentes terapêuticos [100].

## 2.7 Complexos de cobre no tratamento do câncer

O cobre é um oligoelemento essencial para vários processos fisiológicos e seu uso terapêutico pode ser atribuído à história da civilização, em especial, entre os povos egípcios e chineses que faziam uso do metal no tratamento de certas doenças como: a sífilis, que é causada por uma infecção bacteriana [101]. Embora a ação bactericida e fungicida seja bem difundida na literatura, a possível ação antitumoral deste metal apenas ganhou destaque devido à relação entre as doenças neoplásicas e a alteração metabólica dos níveis de cobre [102]. Essa diferença na concentração dos níveis de cobre nas células tumorais e não tumorais, ainda que não seja exatamente conhecida, possivelmente, tenha contribuído para a evolução dos estudos nesta área [102].

Dentre os inúmeros trabalhos registrados na literatura, a partir da descoberta dos complexos de platina (II) como agentes antitumorais, pode-se destacar a contribuição realizada por Sathiyaraj *et al.* que traz a síntese de um complexo de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com uma base de schiff apresentando geometria tetraédrica distorcida, a qual revela a capacidade do complexo em interagir com o DNA através de intercalação e também sua utilização na clivagem do DNA para geração de espécies de oxigênio ativo [7, 13-14] (Figura 12). Vários complexos de cobre já foram examinados quanto a sua atividade e seletividade *in vitro* e *in vivo*, e alguns deles apresentaram boas respostas [15].

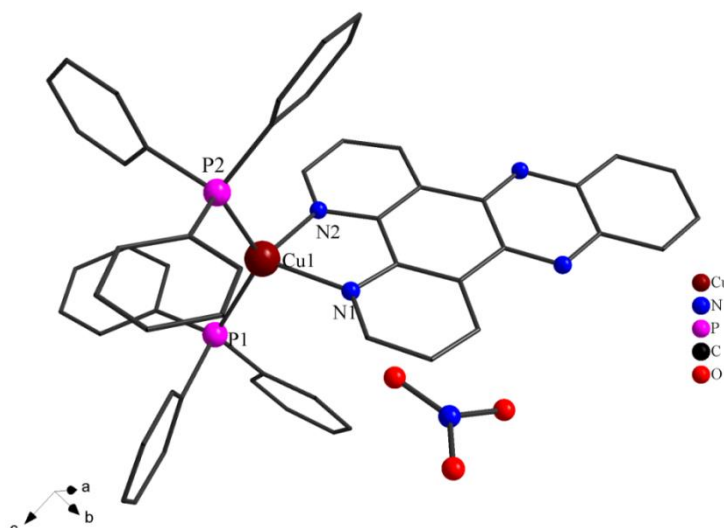
**Figura 12** - Projeção *Diamond* da estrutura cristalina do complexo de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com base de schiff [7].



Fonte: [7].

Outro destaque a ser citado são os complexos de fosfina-polipiridil de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  sintetizados por Villarreal *et al.* com citotoxicidade contra várias linhagens celulares como: mama humana (MCF-7), pulmão humano (A549) e próstata humana (DU-145) (Figura 13). Os resultados da pesquisa revelaram que os complexos foram mais citotóxicos que seus ligantes e mostraram ser mais ativos que a cisplatina. O estudo também sugere que o complexo de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  interage com o DNA de maneira intercalativa e ainda apresenta uma boa correlação entre a atividade citostática e a lipofilicidade [103].

**Figura 13** - Projeção *Diamond* da estrutura cristalina do complexo  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{dppz})]\text{NO}_3^-$  [103].

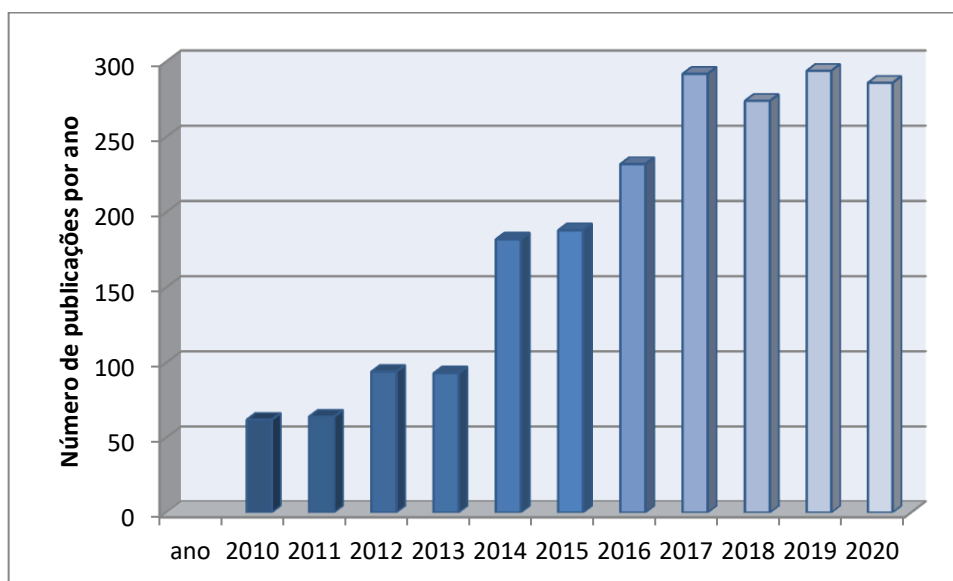


Fonte: [103].

Outra propriedade interessante do metal é sua capacidade de participar de reações redox, produzindo grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (EROs) através de uma reação semelhante a Fenton para danificar o DNA e proteínas, gerando uma toxicidade letal a células tumorais [104, 105]. Embora o mecanismo de ação ainda não seja totalmente conhecido, autores como: Ruiz-Azuara e Galindo-Murillo apresentaram evidências experimentais que sugerem a interação dos compostos metálicos com o DNA (nuclear ou mitocondrial) induzindo sua fragmentação e a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) mediadas pela espécie metálica; sendo a indução por apoptose o principal mecanismo de morte celular [106-112]. A Figura 14 ilustra o avanço do número de publicações, desde 2010, para síntese e modelagem estrutural dos compostos de cobre.



**Figura 14** - Número de artigos no *Web of Science* com o tópico “*copper and anticancer*” de 2010 a 2020.



**Fonte:** Desenvolvido pelo autor (2021).

Certamente, o crescente aumento no número de pesquisas revela o quanto os estudos aplicados ao desenvolvimento de compostos de cobre biologicamente ativos têm sido promissores na área da química medicinal, o que motiva nosso grupo de pesquisa a novas investigações.

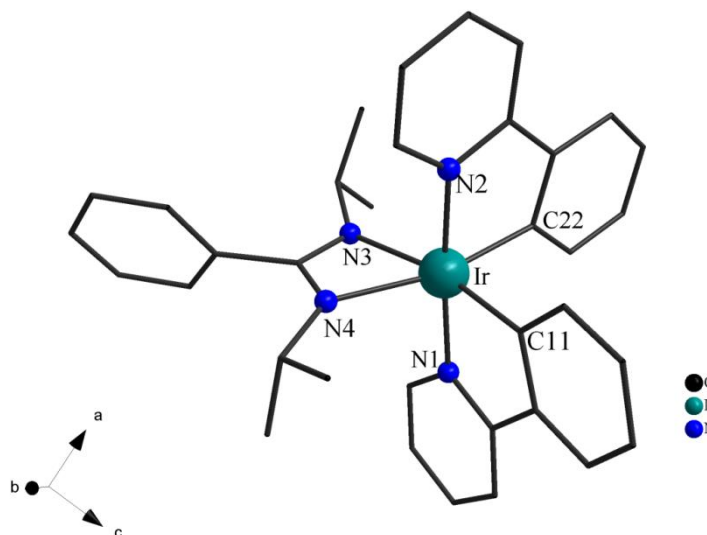
## 2.8 Complexos metálicos luminescentes

Com o avanço tecnológico ao longo dos anos, houve a necessidade de novos produtos com maior eficiência e menor consumo, respeitando e incentivando a preservação ambiental. Com isso, a utilização de dispositivos baseados em Diodos Orgânicos Emissores de Luz (OLEDs) passaram a exibir propriedades interessantes que os diferenciam de outros tipos de dispositivos. Desde então, os estudos direcionados ao aprimoramento destes materiais fazem parte de grandes setores industriais e desempenha um papel fundamental para sociedade, no que diz respeito à tecnologia de alta performance, tendo como principal aplicação os dispositivos visuais como: mostradores (displays) de celulares, *tablets*, televisores, monitores, entre outros [5].

Por se tratar de uma área em grande ascensão, vários estudos envolvendo compostos organometálicos têm surgido e se aprimorado para atingir requisitos como: boa eficiência de conversão, estabilidade e seleção da cor de emissão a partir da modificação estrutural dos ligantes. Atualmente, os complexos de Ir<sup>III</sup> são relatados como sendo os mais eficientes para

esta área [6]. Umamahesh e colaboradores descrevem em seu trabalho alguns complexos tetrazóicos de Ir<sup>III</sup> que quando excitados em 345 nm apresentaram bandas de emissão nas regiões do azul, verde e laranja com rendimentos quânticos entre 0,83 a 0,94, tempo de vida entre 1,23 a 1,34 microssegundos e valores de luminância máxima variando de 3,850 cd.m<sup>-2</sup> a 22,500 cd.m<sup>-2</sup> [113]. Além de Rai *et al.* que relataram um interessante complexo de Ir<sup>III</sup> ciclometalado suportado por dipiridilamido que emite eletroluminescência verde com alta eficiência de corrente (123,5 cd A<sup>-1</sup>) e eficiência de energia (32,5 lm W<sup>-1</sup>) [114], e o trabalho realizado por Yu Liu *et al.* mencionando o complexo bis(2-piridil)fenil/amidinato de irídio (III) como um excelente material fosforescente para dispositivos de eletroluminescência com eficiência máxima de energia de (43,2 lm W<sup>-1</sup>) (Figura 15) [115].

**Figura 15** - Representação estrutural do complexo bis(2-piridil)fenil/amidinato de irídio (III).



Fonte: [115].

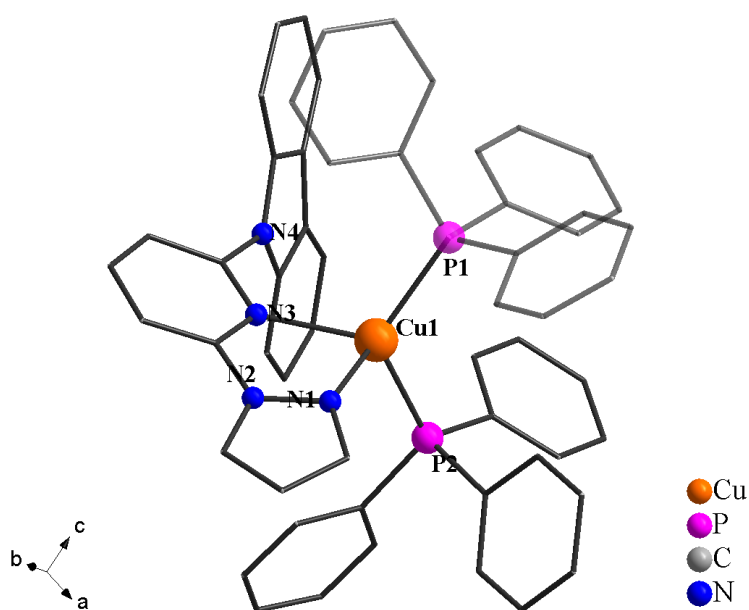
Recentemente, outro metal com propriedades fotofísicas que ganhou destaque foi a platina, seus complexos com geometria quadrática formam estruturas mais rígidas, diminuindo as vibrações de rotações em torno do centro metálico, o que reduz as emissões por processos não-radiativos [116]. Guijie Li *et al.* relatam em seu trabalho uma série de complexos de Pt<sup>II</sup> tetradentado ciclometalado com ligantes (3,5-dimetil-1-fenil-pirazol) altamente emissivos e termicamente estáveis com tempo de vida no intervalo microssegundos ( $\tau = 0,6\text{--}13,5 \mu\text{s}$ ) em solução e região de emissão entre 442 a 568 nm [117].

Apesar dos bons resultados, os complexos de Ir<sup>III</sup> e Pt<sup>II</sup> possuem um custo elevado, o que chama a atenção para o emprego de novos metais para o desenvolvimento de dispositivos eletroluminescentes de baixo custo. Sendo assim, complexos de Cu<sup>I</sup> estão sendo amplamente

investigados para aplicações fotoluminescentes, uma vez que é um metal relativamente abundante, barato e não tóxico [118].

Os complexos de cobre que apresentam TADF (fluorescência retardada ativada termicamente), ou seja, complexos com pequenos intervalos de divisão entre os estados singleto-triplete (S-T), demonstraram altas eficiências, sendo possível compará-los ao desempenho observado em complexos de metais de transição nobres como Ir e Pt. Em 1999, foi relatado o primeiro OLED preparado a partir de um complexo tetranuclear de  $\text{Cu}^I$  sintetizado por Ma *et al.* [119, 120]. Atualmente, dois novos complexos de  $\text{Cu}^I$  altamente luminescentes com ligantes diimina à base de carbazol foram sintetizados por Xu-Lin Chen *et al.* emitindo intenso TADF com altos rendimentos quânticos de até 0,98 no estado sólido, eficiência quântica externa de 6,36%, eficiência de corrente de  $17,53 \text{ cd A}^{-1}$  e luminância máxima de  $3251 \text{ cd m}^{-2}$  (Figura 16) [121].

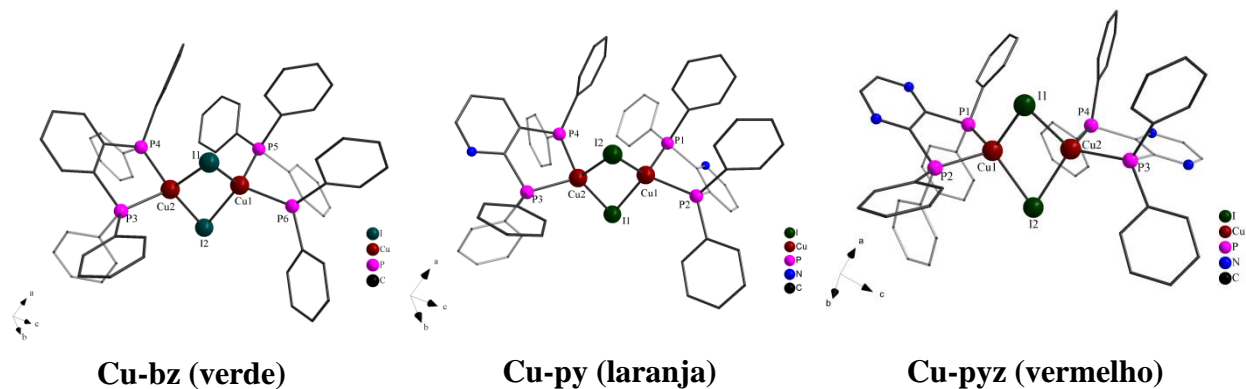
**Figura 16** - Representação estrutural do complexo de cobre  $[\text{Cu}(\text{czpzpy})(\text{PPh}_3)]\text{BF}_4$  com intenso TADF.



Fonte: [121].

Okano *et al.* apresentam em seu trabalho a síntese de complexos binucleares de  $\text{Cu}^I$  empregados na preparação de filmes emissivos de PMMA pela técnica de dopagem em solução, e relaciona o efeito da TADF no ajuste das cores de emissão. Os complexos exibiram rendimento quântico de 0,48 a 0,02 no estado sólido a 298 K, e uma ampla emissão na região de 497 nm a 638 nm com cores variando entre verde-laranja-vermelho [122]. A Figura 17 traz a representação estrutural dos complexos.

**Figura 17** - Representação estrutural dos complexos binucleares de iodeto de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com diferentes regiões de emissão.



Fonte: [122].

Os dispositivos envolvendo complexos metálicos têm apresentado bons resultados em aplicações optoeletrônicas, uma vez que a interação das espécies inorgânica (metal) e orgânica (ligante) permite a combinação e modificação estrutural, resultando em propriedades ópticas e eletrônicas distintas de suas espécies isoladas. Como resultado, é possível a fabricação de uma ampla variedade de dispositivos eletrônicos e optoeletrônicos com custo reduzido como, por exemplo, diodos emissores de luz, células solares, fotodetectores, transistores de efeito de campo, bem como sensores químicos e biológicos [123, 124]. Sem dúvida, os complexos de cobre altamente emissivos exibem características interessantes que podem competir com os dispositivos de Ir, Pt e Os no futuro.

**CAPÍTULO II**  
**OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

O trabalho tem como objetivo geral a síntese, caracterização estrutural e o estudo espectroscópico de novos complexos mononucleares e binucleares de Cu<sup>I</sup> baseados em ligantes tiocarbamoil-pirazolinas e bis(difenilfosfina)etano, bem como a avaliação das propriedades biológicas frente a bactérias e células tumorais e seu comportamento luminescente.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar novos complexos de Cu<sup>I</sup> com ligantes pirazolínicos e bis(difenilfosfina)etano;
- Determinar a estrutura dos compostos no estado sólido através da técnica de difratometria de raios X em monocristais;
- Realizar análise elementar de CHN;
- Caracterizar os complexos por RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H e espectrometria de massas de alta resolução;
- Analisar o comportamento espectroscópico dos complexos utilizando técnicas como: a espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio, espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis e a espectroscopia de fluorescência;
- Verificar as transições eletrônicas envolvidas nos processos fotofísicos via cálculos computacionais pelo método TD-DFT;
- Avaliar a atividade antibacteriana dos complexos frente às cepas Gram-positivas *S. aureus* NEWP0023 e *S. aureus* clínicas isoladas do Hospital Universitário (HU-UFMS);
- Avaliar a atividade antitumoral dos compostos através dos ensaios de citotoxicidade em linhagens; 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama de camundongo); B16-F10 (melanoma metastático murino) e BHK-21 (célula normal de rim de hamster) para determinação da Concentração Inibitória de 50% do crescimento (IC<sub>50</sub>) e o cálculo do índice de seletividade (IS).

**CAPÍTULO III**  
**PARTE EXPERIMENTAL**

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais

Os reagentes e solventes foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich, Merck e Vetec e utilizados sem purificações adicionais.

Relação dos reagentes e solventes:

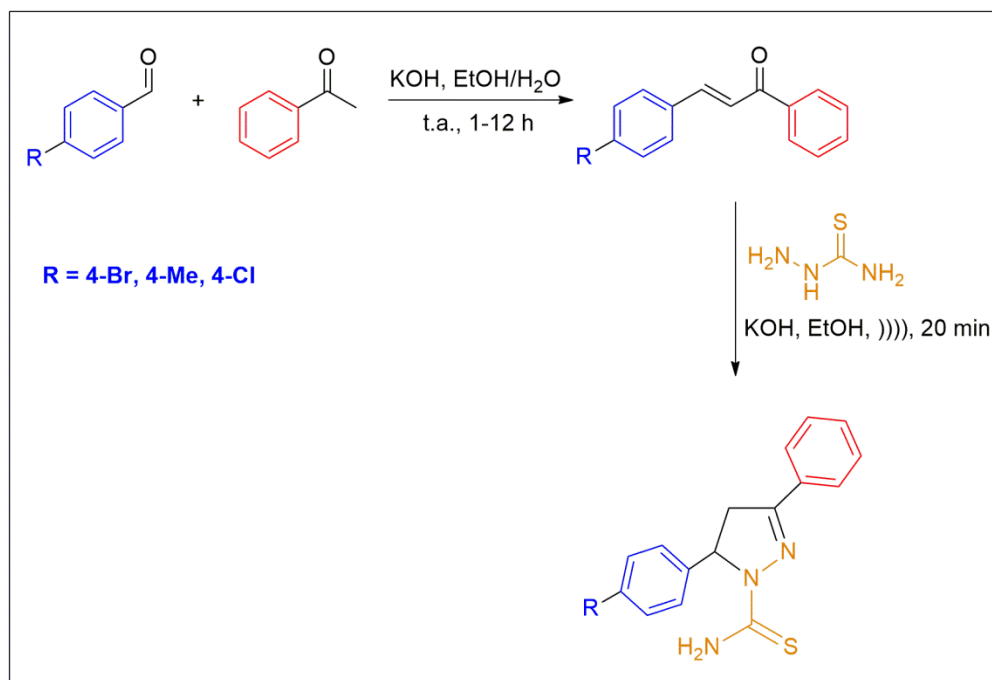
- Na síntese dos ligantes pirazolínicos: chalcona, tiossemicarbazida, álcool etílico, hidróxido de potássio (KOH) e água destilada (H<sub>2</sub>O);
- Na síntese dos complexos metálicos: cloreto de cobre (I), 1,2-bis(difenilfosfina)etano (DPPE), acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ligantes pirazolínico.

### 4.2 Síntese dos ligantes pirazolínicos

A síntese dos três ligantes pirazolínico (**Ligante 1**): (5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol), (**Ligante 2**): (5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol) e (**Ligante 3**): (5-(4-metilfenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol) seguiu o procedimento descrito na literatura [61]. Os ligantes foram preparados por reações de condensação aldólica de cetonas com aldeídos obtendo-se cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, seguido de reações de ciclização da chalcona com tiossemicarbazida em meio básico de hidróxido de potássio. Em um béquer de 25 mL adicionou-se 2,0 mmol de chalcona e 4,0 mmol de tiossemicarbazida em 10 mL de etanol; em seguida, acrescentou-se 4,0 mmol hidróxido de potássio. Posteriormente, a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom em uma frequência de 20 KHz à temperatura ambiente (25 °C). O consumo completo da chalcona ocorreu após 20 minutos de reação. O sistema então foi resfriado e a solução passou pelo processo de filtração a vácuo e lavagem com álcool etílico frio, após o produto foi seco em dessecador e armazenado. A Figura 18 representa o esquema reacional da síntese.



**Figura 18** - Representação da síntese dos ligantes com núcleos pirazolínicos.

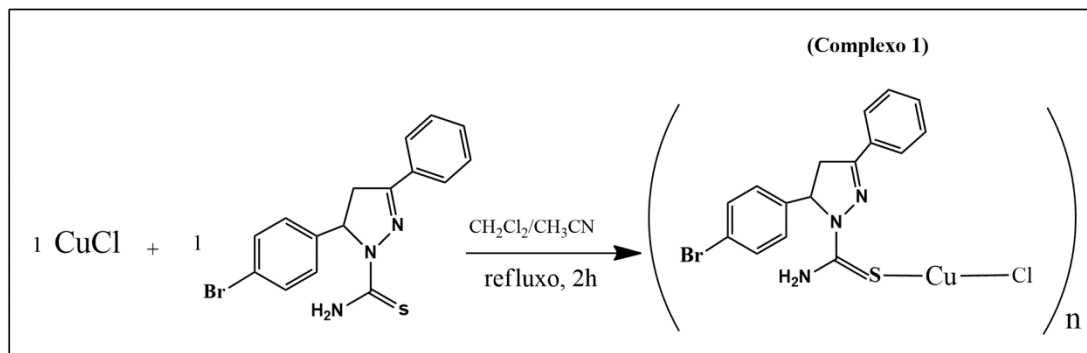


### 4.3 Síntese dos complexos de cobre (I)

#### 4.3.1 Complexo 1

O complexo (**1**) foi obtido por reação direta do sal de cobre (I) e o ligante pirazolínico (**1**) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr}$ ). Em um balão de fundo redondo contendo 0,0198g (0,2 mmol) de cloreto de cobre (I) e 4 mL de acetonitrila, adicionou-se 0,0791g (0,2 mmol) do ligante sob agitação e 4 mL de diclorometano. A solução reagiu por 2 horas em refluxo à temperatura de 55 °C. Após o tempo reacional, houve a formação de um precipitado amarelo que foi separado por filtração. O filtrado (água-mãe) passou pelo processo de lenta evaporação do solvente à temperatura ambiente para obtenção do produto na forma cristalina. Tanto o precipitado quanto os cristais constituem o mesmo produto, sendo possível realizar a recristalização do precipitado em acetonitrila/diclorometano para obtenção do produto cristalino.

**Figura 19** - Esquema reacional para síntese do complexo [CuCl(C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SBr)].

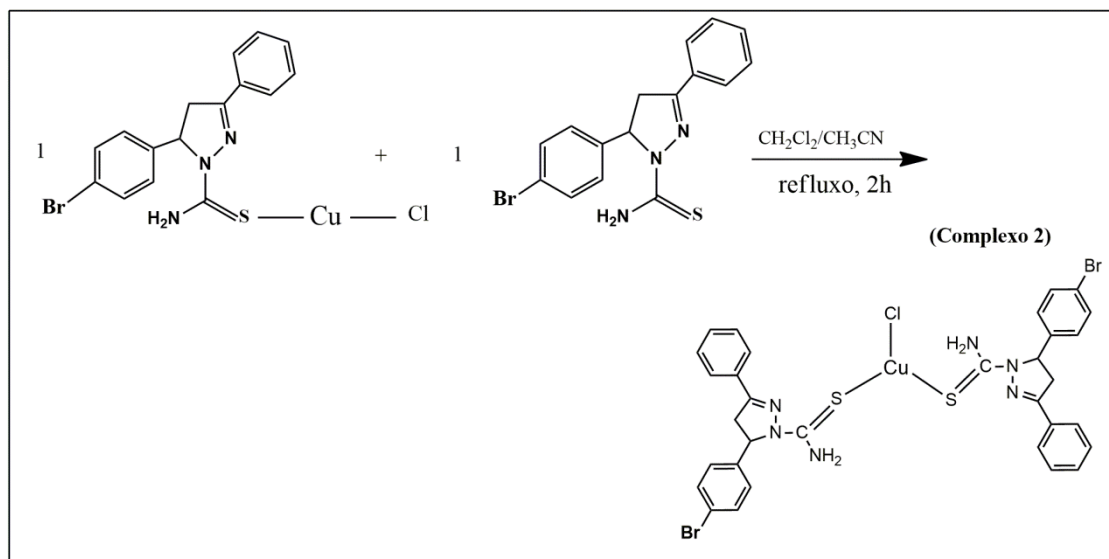


**Dados (1):** análise elementar de CHN teórica para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrClCuN<sub>3</sub>S, MM: 459,26 g/mol: C: 41,85%, H: 3,08%, N: 9,15%. Experimental: C: 41,86%, H: 3,09%, N: 9,13%. IV (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3440-3234  $\nu$ (N-H), 3058  $\nu$ (C-H)<sub>ar</sub>, 2947  $\nu$ (C-H), 1528  $\nu$ (C=C)<sub>ar</sub>, 1589  $\nu$ (C=N), 1378 e 823  $\nu$ (C=S), 509  $\nu$ (C-Br). Ponto de fusão: 195<sup>0</sup>C. Rendimento do precipitado: 81%.

#### 4.3.2 Complexo 2

O complexo (2) foi preparado partindo-se do complexo (1) polimérico. A uma solução contendo 0,0458 g (0,1 mmol) do complexo (1) em 4 mL de acetonitrila, adicionou-se 0,0359 g (0,1 mmol) do ligante (1) (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SBr) e 2 mL de diclorometano sob agitação. Após a adição, ocorreu à formação de um precipitado bege amarelado. A mistura reacional ficou sob refluxo por 2 horas a 74 °C, sendo o precipitado filtrado e os cristais amarelo-claros obtidos por lenta evaporação do solvente à temperatura ambiente. O precipitado e os cristais foram separados para posteriores caracterizações.

**Figura 20** - Representação reacional para síntese do complexo  $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2]$ .



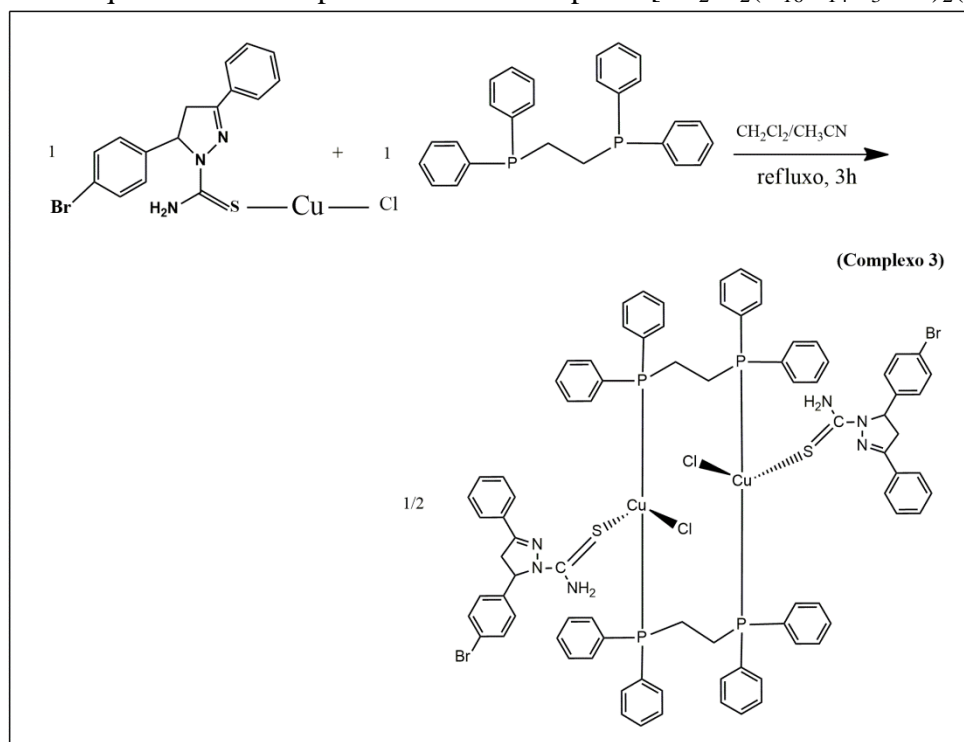
**Dados (2):** análise elementar de CHN teórica para  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{Cl}_3\text{CuN}_7\text{S}_2$ , MM: 945,51 g/mol: C: 44,45%, H: 3,52%, N: 10,37%. Experimental: C: 44,35%, H: 3,43%, N: 10,17%. IV (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3433-3227 $\nu$ (N-H), 3060  $\nu$ (C-H)<sub>ar</sub>, 2920  $\nu$ (C-H), 1476  $\nu$ (C=C)<sub>ar</sub>, 1583  $\nu$ (C=N), 1371 e 825  $\nu$ (C=S), 505  $\nu$ (C-Br).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.50 (bs, 2H, 2 NH), 8.46 (bs, 2H, 2 NH), 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.52–7.45 (m, 10H, Ar-H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H, Ar-H), 5.86–5.84 (m, 2H, H<sub>X</sub>), 3.99–3.93 (m, 2H, H<sub>B</sub>), 3.24 (d,  $J = 18.2$  Hz, 2H, H<sub>A</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.4, 157.3, 141.6, 131.6, 131.2, 130.3, 128.8, 127.7, 127.5, 120.4, 62.5, 42.6. Ponto de fusão: 175-185 $^{\circ}\text{C}$ . Rendimento em cristal: 53%.

### 4.3.3 Complexo 3

O complexo (**3**) foi obtido tanto por reação direta do sal de cobre com a 1,2-bis(difenilfosfina)etano (DPPE) e o ligante (**1**) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr}$ ), como utilizando o complexo (**1**) como material de partida, o qual é adicionado a bifosfina em uma solução de acetonitrila/diclorometano na proporção 2:1. Na reação direta, partindo do cloreto de cobre (I), adicionou-se 0,0198 g (0,2 mmol) de  $\text{CuCl}$  em um balão de fundo redondo e 4 mL de acetonitrila. Em seguida, transferiu-se 0,0796 g (0,2 mmol) de DPPE para o balão e 4 mL de acetonitrila. A solução ficou por 30 minutos em agitação à temperatura ambiente, resultando na formação de um precipitado branco. Ao precipitado, adicionou-se 0,0791 g (0,2 mmol) do ligante e 4 mL de diclorometano. A mistura reacional permaneceu em refluxo por 3 horas a 55  $^{\circ}\text{C}$ . Após o término da reação, a solução de coloração amarela passou pelo processo de

filtragem e evaporação à temperatura ambiente para obtenção do produto em forma de cristais.

**Figura 21** - Esquema reacional para síntese do complexo  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2(\text{DPPE})_2]$ .



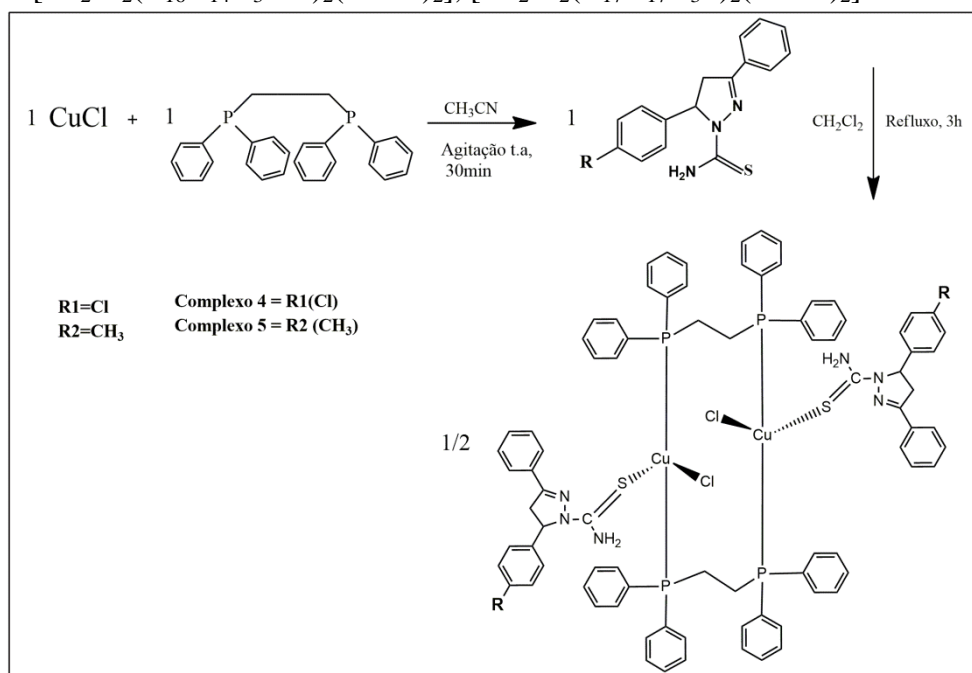
**Dados (3):** análise elementar de CHN teórica para  $\text{C}_{88}\text{H}_{86}\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_2\text{P}_4\text{S}_2$ , MM: 1774,44 g/mol: C: 58,21%, H: 4,60%, N: 5,53%. Experimental: C: 57,58%, H: 4,69%, N: 6,07%. IV (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3436-3203  $\nu(\text{N-H})$ , 3049  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ , 2916  $\nu(\text{C-H})$ , 1484  $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$ , 1590  $\nu(\text{C=N})$ , 1367 e 834  $\nu(\text{C=S})$ , 511  $\nu(\text{C-Br})$ , 1098  $\nu(\text{C-P})$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 2H, 2 NH), 8.21 (s, 2H, 2 NH), 7.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H, Ar-H), 7.48–7.05 (m, 54H, Ar-H), 5.87 (dd,  $J = 11.2, 2.9$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_X$ ), 3.93 (dd,  $J = 17.1, 12.0$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_B$ ), 3.19 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_A$ ), 2.30 (bs, 8H, 4  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.7, 156.1, 141.9, 134.2, 132.5, 132.1, 131.5, 130.9, 130.5, 129.6, 128.8, 128.5, 127.7, 127.3, 120.2, 62.4, 42.4. Ponto de fusão: 190  $^\circ\text{C}$ . Rendimento em cristal: 42%.

#### 4.3.4 Complexo 4 e 5

Os complexos (4) e (5) foram obtidos a partir da reação do cloreto de cobre (I) com a 1,2-Bis(difenilfosfina)etano (DPPE) e os respectivos ligantes (2) e (3). A uma solução contendo 0,0198 g (0,2 mmol) de  $\text{CuCl}$  e 8 mL de acetonitrila adicionou-se 0,0796 g (0,2

mmol) de DPPE. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, ocorreu a formação de um precipitado branco. Em seguida, adicionou-se 0,0638 g (0,2 mmol) do ligante (2) em 4 mL de diclorometano para o complexo (4) e 0,05908 g (0,2 mmol) do ligante (3) para o complexo (5). Após 3 horas em refluxo (55 °C) a solução de coloração amarela foi filtrada e o produto cristalino obtido por lenta evaporação do solvente.

**Figura 22** - Esquema reacional para síntese dos complexos 4 e 5 respectivamente,  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2]$ ,  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2]$ .



**Dados (4):** análise elementar de CHN teórica para  $\text{C}_{84}\text{H}_{76}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_6\text{P}_4\text{S}_2$ , MM: 1626,38 g/mol: C: 62,03%, H: 4,71%, N: 5,17%. Experimental: C: 62,10%, H: 4,79%, N: 5,21%. IV (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3427-3205  $\nu(\text{N-H})$ , 3049  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ , 2916  $\nu(\text{C-H})$ , 1481  $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$ , 1590  $\nu(\text{C=N})$ , 1367 e 834  $\nu(\text{C=S})$ , 727  $\nu(\text{C-Cl})$ , 1095  $\nu(\text{C-P})$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.49 (bs, 2H, 2 NH), 8.21 (bs, 2H, 2 NH), 7.89–7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.72–7.11 (m, 54H, Ar-H), 5.90–5.88 (m, 2H, H<sub>X</sub>), 3.95–3.90 (m, 2H, H<sub>B</sub>), 3.20–3.16 (m, 2H, H<sub>A</sub>), 2.27 (m, 8H, 4 CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  174.9, 156., 141.6, 134.1, 132.6, 132.1, 131.6, 131.0, 130.6, 130.5, 130.4, 130.3, 129.8, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.4, 127.4, 62.4, 42.5. Ponto de fusão: 173-175<sup>0</sup>C. Rendimento em cristal: 63%.

**Dados (5):** análise elementar de CHN teórica para  $\text{C}_{86}\text{H}_{82}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_6\text{P}_4\text{S}_2$ , MM: 1585,56 g/mol: C: 65,14%, H: 5,21%, N: 5,30%. Experimental: C: 65,20%, H: 5,30%, N: 5,36%. IV (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ): 3433-3207  $\nu(\text{N-H})$ , 3045  $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ , 2908  $\nu(\text{C-H})$ , 1476  $\nu(\text{C=C})_{\text{ar}}$ , 1590  $\nu(\text{C=N})$ , 1367 e

836  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , 1095  $\nu(\text{C}-\text{P})$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.39 (bs, 2H, 2 NH), 8.14 (bs, 2H, 2 NH), 7.89–7.87 (m, 4H, Ar-H), 7.47–6.99 (m, 54H, Ar-H), 5.90–5.84 (m, 2H,  $\text{H}_\text{X}$ ), 3.95–3.89 (m, 2H,  $\text{H}_\text{B}$ ), 3.19–3.11 (m, 2H,  $\text{H}_\text{A}$ ), 2.27 (m, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  174.6, 156.3, 141.5, 139.5, 136.4, 134.0, 132.6, 131.7, 131.0, 129.9, 129.2, 128.8, 128.7, 127.4, 125.3, 62.4, 42.6, 20.7. Ponto de fusão: 180  $^\circ\text{C}$ . Rendimento em cristal: 40%.

#### 4.4 Técnicas de caracterização

##### 4.4.1 Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho Determinador de Ponto de Fusão a seco modelo 431 (Fisatom), com faixa de utilização de 50 a 300 $^\circ\text{C}$ , capacidade para até 3 tubos capilares, potência de 50W e frequência de 60 Hz.

##### 4.4.2 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 cristalinas dos complexos.

##### 4.4.3 Difractometria de raios X

Os monocristais obtidos a partir da cristalização dos complexos 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 ( $\text{K}\alpha$ ) e prata com radiação igual a 0,56086 Å ( $\text{K}\alpha$ ), a depender do composto analisado. O método multi-scan foi aplicado para a correção de absorção e 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 [125].

Nas Tabelas 2 e 3 são apresentados os dados de refinamento e parâmetros cristalinos para todos os complexos.

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

	<b>1</b>	<b>2</b>
Fórmula Molecular	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrClCuN <sub>3</sub> S	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> CuN <sub>7</sub> S <sub>2</sub>
Massa Molecular (g/mol)	459,26	945,51
Radiação utilizada λ (Å)	Mo Kα; 0,71073	Ag Kα; 0,56086
T° (K)	296(2)	100(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	C 2/c	P -1
Parâmetros de Cella		
<i>a</i> (Å)	17,8442(9)	11,3041(8)
<i>b</i> (Å)	21,4189(10)	11,5540(9)
<i>c</i> (Å)	11,0332(5)	15,6461(10)
α (°)	90	73,505(2)
β (°)	117,448(2)	83,713(2)
γ (°)	90	80,698(2)
Volume (Å <sup>3</sup> )	3742,2(3)	1929,3(2)
Número de fórmulas elementares	Z = 8	Z = 2
Densidade Calculada Mg/m <sup>3</sup>	1,630	1,628
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	3,558	1,589
F (000)	1824	948
Dimensão do cristal (mm)	0,46 x 0,08 x 0,08	0,260 x 0,190 x 0,130
Região de varredura angular θ (°)	1,599 a 26,505	1,910 a 19,961
Índices de varredura	-22 ≤ h ≤ 22 -26 ≤ k ≤ 26 -13 ≤ l ≤ 13	-13 ≤ h ≤ 13 -13 ≤ k ≤ 13 -18 ≤ l ≤ 18
Número de reflexões coletadas	36180	31479
Número de reflexões ind.	36180[R(int)= 0,0361]	7201[R(int) = 0,0641]
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan
Dados/Restrições/Parâmetros	3855 / 0 / 202	7201 / 0 / 462
Goodness-of-fit (F <sup>2</sup> )	1,088	1,044
Índice R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0659 wR2 = 0,1783	R1 = 0,0430 wR2 = 0,0857
Índice R (dados totais)	R1 = 0,0852 wR2 = 0,1940	R1 = 0,0638 wR2 = 0,1001
Densidade eletrônica residual. (e/Å <sup>3</sup> )	2,385 e -1,439	2,356 e -2,358

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

**Tabela 3** - Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas para os complexos **3**, **4** e **5**.

	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Fórmula Molecular	C <sub>86</sub> H <sub>79</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>7</sub> OP <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>84</sub> H <sub>76</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>6</sub> P <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>86</sub> H <sub>82</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>6</sub> P <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Massa Molecular (g/mol)	1772,42	1626,38	1585,56
Radiação utilizada λ (Å)	Ag Kα; 0,56086	Mo Kα; 0,71073	Mo Kα; 0,71073
T° (K)	100(2)	296(2)	296(2)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c	C 2/c	C 2/c
Parâmetros de Cella			
<i>a</i> (Å)	25,452(18)	24,824(14)	24,395(3)
<i>b</i> (Å)	15,838(8)	16,071(9)	16,3674(17)
<i>c</i> (Å)	23,568(11)	23,267(12)	22,841(2)
α (°)	90	90	90
β (°)	109,08(2)	110,492(13)	112,286(3)
γ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	8979(9)	8695(8)	8439,1(16)
Número de fórmulas elementares	Z= 8	Z = 8	Z= 8
Densidade Calculada Mg/m <sup>3</sup>	1,355	1,242	1,248
Coefficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,846	0,778	0,738
F (000)	3744	3360	3296
Dimensão do cristal (mm)	0,332 x 0,080 x 0,056	0,180 x 0,140 x 0,100	0,200 x 0,180 x 0,030
Região varredura angular θ (°)	2,03 a 20,73	1,540 a 26,382	1,573 a 26,485
Índices de varredura	-31 ≤ h ≤ 32 19 ≤ k ≤ 19 -29 ≤ l ≤ 29	-30 ≤ h ≤ 29 -20 ≤ k ≤ 18 -28 ≤ l ≤ 29	-30 ≤ h ≤ 30 -20 ≤ k ≤ 20 -28 ≤ l ≤ 28
Número de reflexões coletadas	44496	58330	61737
Número de reflexões independentes	9414[R(int)= 0,0968]	8890[R(int)= 0,0658]	8688[R(int)= 0,0909]
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
Dados/Restrições/Parâmetros	9414 / 2 / 497	8890 / 1 / 416	8688 / 0 / 465
Goodness-of-fit (F <sup>2</sup> )	1,047	1,007	1,041
Índice R Final [I> 2σ(I)]	R1 = 0,0690 wR2 = 0,1732	R1 = 0,0551 wR2 = 0,1783	R1 = 0,0752 wR2 = 0,2069
Índice R (dados totais)	R1 = 0,1129 wR2 = 0,1951	R1 = 0,0852 wR2 = 0,1202	R1 = 0,1591 wR2 = 0,2603
Densidade eletrônica residual. (e/Å <sup>3</sup> )	0,558 e -0,580	1,683 e -0,917	1,541 e -0,767

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

#### 4.4.4 Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR)

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<sup>-1</sup>, resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, 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.

#### **4.4.5 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível**

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro modelo PerkinElmer (Lambda 650S) com sistema de duplo feixe, acoplado com esfera integradora de 60 mm e lâmpadas de tungstênio (860 a 326 nm) e deutério (326 a 190 nm). As análises dos compostos em solução foram realizadas em diclorometano nas concentrações de  $1,0 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  e no estado sólido. Os parâmetros aplicados foram: região de varredura: 200 a 800 nm; velocidade de varredura: 1 nm/s; número de ciclos: triplicata; largura da fenda: 0,5 nm e CBM: 100%. Para as amostras em estado sólido, utilizou-se sulfato de bário como referência e para as amostras em solução o próprio solvente.

#### **4.4.6 Cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)**

Os cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) foram realizados com o B3LYP funcional [123, 124], o SDD para Cu e a base 6-31G (d) definida para C, N, S, Br, Cl e H usando o programa Gaussian 16 [126]. As coordenadas atômicas foram determinadas para as estruturas moleculares individuais por análise cristalográfica de raios X e utilizadas para os cálculos de DFT. As energias de excitação vertical foram calculadas usando a metodologia DFT dependente do tempo (TD-DFT). Os diagramas de MO foram reproduzidos usando Avogadro (versão 1.2.0) [127].

#### **4.4.7 Espectroscopia de Fluorescência em Solução**

Os dados espectrais de excitação e emissão foram obtidos em fluorímetro (FluoroMate FS-2), do Grupo de Óptica e Fotônica (GOF) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). O fluorímetro possui como fonte de excitação uma lâmpada contínua de Xenônio (150 W). A detecção da fluorescência é feita por um Fotodiodo para a referência PMT para Excitação e Emissão. Realizaram-se as medidas em solução de diclorometano na concentração de  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ , excitando as amostras em 300 nm. Utilizou-se cubeta de

quartzo com caminho óptico de 1 cm e quatro faces polidas. Os espectros foram obtidos com a configuração da geometria do ângulo de 90° entre o feixe de excitação e emissão à temperatura ambiente.

#### **4.4.8 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por *electrospray* (ESI)**

Os espectros de massa com ionização por *electrospray* em modo positivo (ESI-MS) foram obtidos usando um espectrômetro de massas de alta resolução e alta precisão do modelo Micro TOF Q-II (Bruker Daltonics) do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) da UFSC, equipado com seringa automática para injeção das amostras e com razão de fluxo de 3µL/min. As medidas foram realizadas após a diluição das amostras em uma mistura de solventes compostas por 50% de acetonitrila HPLC e 50% de água destilada com 0,1% de ácido fórmico diluído. Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis versão 4.0.

#### **4.4.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons <sup>1</sup>H e Carbono <sup>13</sup>C**

Os espectros foram registrados no Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Bruker Avance Neo 500 operando a 500 MHz para frequência do <sup>1</sup>H equipado com sonda multinuclear Smart Probe 5 mm com gradiente no eixo Z. Os espectros foram determinados em solução de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) com concentração em torno de 2 M. Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: singlete; d: dubleto; t: tripleto; q: quarteto; dd: duplo dubleto e m: multiplete.

#### **4.4.10 Atividades biológicas**

##### **4.4.10.1 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)**

Os ensaios antimicrobianos foram realizados em colaboração com a professora Dra. 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* NEWP0023 e cepas de *S. aureus* clínicas isoladas do Hospital Universitário (HU-UFMS) resistentes a clindamicina, eritromicina, oxacilina e penicilina-G e cepas *S. intermedius* isoladas da pele do cão sendo resistentes a amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina, neomicina, azitromicina, cefalexina, cefalotina, estreptomina, marbofloxacino.

As placas contendo 96 poços foram preparadas adicionando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. Prepararam-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%, 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 trifeniltetrazolio (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.

#### **4.4.10.2 Ensaio de citotoxicidade dos compostos *in vitro***

Para determinação da viabilidade celular foram utilizadas as linhagens: 4T1, adenocarcinoma metastático de mama de camundongo; B16-F10, melanoma metastático murino e BHK-21, célula normal de rim de hamster. As células foram distribuídas em meio de

cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades que variaram conforme a linhagem celular entre  $0,5 \times 10^3$  e  $2 \times 10^3$  células/poço/100  $\mu\text{L}$  em placas com 96 poços que foram devidamente incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em atmosfera umedecida a 5% de  $\text{CO}_2$ , por 24 horas para total aderência.

Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100  $\mu\text{L}$  de concentrações decrescentes (100 a 0,5  $\mu\text{M}$ ) ou (5,0 a 0,01  $\mu\text{M}$ ) da substância a ser testada, em quadruplicatas. As soluções estoque dos compostos foram preparadas em DMSO e diluídas em meio de cultura com no máximo 1% v/v de DMSO. Para controle negativo foi utilizado 100  $\mu\text{L}$  de meio de cultura suplementado com 10% de FBS.

Após a exposição aos compostos de investigação por 72 horas, as células foram incubadas com MTT (5  $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}/\text{poço}$ ) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorbância a 570 nm em um espectrofotômetro de microplacas [128]. Os dados obtidos através dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100% e plotados na forma de gráficos de barras utilizando o software GraphPad Prism 5.0.

**CAPÍTULO IV**  
**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Considerações sintéticas

A síntese dos ligantes pirazolínicos consiste em uma reação de ciclocondensação por adição carbonílica-1,2 resultando em um sólido de coloração branca. Os ligantes foram então caracterizados por espectroscopia de UV-Vis, IV, RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , fluorescência e ponto de fusão.

A reação direta entre o sal CuCl e o ligante pirazolínico (**1**), em refluxo, produz o complexo (**1**) polimérico, que foi obtido tanto na forma cristalina com hábito tipo agulha de coloração amarela e também como um sólido amorfo (Anexo-A). Por meio de uma reação de adição de um equivalente do ligante (**1**) ao complexo (**1**) obteve-se o complexo (**2**) mononuclear neutro na forma de um sólido bege amorfo e cristais amarelo-claros com hábito cristalino tipo agulha, resultantes do processo de lenta evaporação do solvente. Os complexos binucleares neutros (**3**), (**4**) e (**5**) foram obtidos por reação direta entre o sal CuCl e o ligante auxiliar 1,2-bis(difenilfosfina)etano, seguido da adição dos respectivos ligantes pirazolínicos, o qual resultou em uma mistura reacional límpida e de coloração amarela, sendo o produto cristalino obtido na forma de losangos pelo processo de evaporação do solvente (Anexo-A).

Todos os compostos preparados foram caracterizados por técnicas como: espectroscopia de IV, UV-Vis, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , Fluorescência, espectrometria de massas de alta resolução, difratometria de raios X em monocristais, análise elementar de CHN e ponto de fusão.

### 5.2 Análise elementar, ponto de fusão e pureza dos compostos

Os resultados para a análise elementar de CHN são apresentados na Tabela 4 e os valores percentuais estão de acordo com a composição esperada.

**Tabela 4** - Dados percentuais da análise elementar de C, H, N teórico e experimental, ponto de fusão e rendimento em cristais dos compostos analisados.

Compostos	Análise elementar Teórico (experimental)			Ponto de fusão (°C)	Rendimento em cristais (%)
	%C	%H	%N		
<b>Complexo 1</b>	41,84 (41,86)	3,07 (3,09)	9,15 (9,3)	195	81
<b>Complexo 2</b>	44,46 (44,35)	3,52 (3,43)	10,37 (10,17)	175-185	53
<b>Complexo 3</b>	58,21 (57,58)	4,60 (4,69)	5,53 (6,07)	190	42
<b>Complexo 4</b>	62,03 (62,10)	4,71 (4,79)	5,17 (5,21)	173-175	63
<b>Complexo 5</b>	65,14 (65,20)	5,21 (5,30)	5,30 (5,36)	180	40

### 5.3 Caracterizações estrutural e espectroscópica dos compostos sintetizados

#### 5.3.1 Determinação da estrutura cristalina dos complexos

Os complexos (1), (3), (4) e (5) apresentaram-se na forma de monocristais amarelo-claros e a análise das reflexões coletadas para todos os compostos sintetizados revela sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $C2/c$  (N° 15 – *International Tables for Crystallography*)[129] sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes aos operadores de simetria (Tabela 5). O grupo espacial  $C2/c$  é centrossimétrico em função da simetria de Laue  $2/m$ .

**Tabela 5** - Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial monoclinico  $C2/c$ .

Domínio da Condição	Reflexão	Condição observada	Interpretação
Integral	$hkl$	$h + k = 2n$	Tipo de Bravais C
Zonal	$h0l$	$h, l = 2n$	$n$
Zonal	$0kl$	$k = 2n$	$b$
Zonal	$hk0$	$h + k = 2n$	$n$
Serial	$h00$	$h = 2n$	$2_1$
Serial	$0k0$	$k = 2n$	$2_1$
Serial	$00l$	$l = 2n$	$2_1$

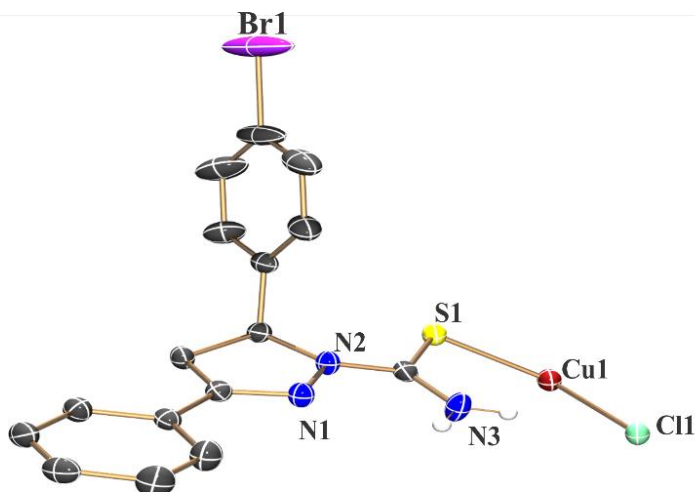
O complexo (2) foi obtido na forma de um monocristal incolor e a coleta dos dados oriundos da difratometria revelou uma rede cristalina pertencente ao sistema triclinico, grupo espacial  $P\bar{1}$  (N° 2 – *International Tables for Crystallography*) [129]. A ausência de extinções sistemáticas na classe integral ( $hkl$ ) de reflexões coletadas indica o tipo Bravais primitivo ( $P$ ) para o grupo espacial, além de condições de reflexão condizentes ao operador de simetria ( $\bar{1}$ ). O grupo espacial  $P\bar{1}$  é centrossimétrico em função da simetria de Laue  $\bar{1}$  e apresenta como único operador de simetria centros de inversão (Tabela 6).

**Tabela 6** - Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial triclínico  $P\bar{1}$ .

Domínio da Condição	Reflexão	Condição observada	Interpretação
Integral	<i>hkl</i>	-	P

**Complexo 1:**

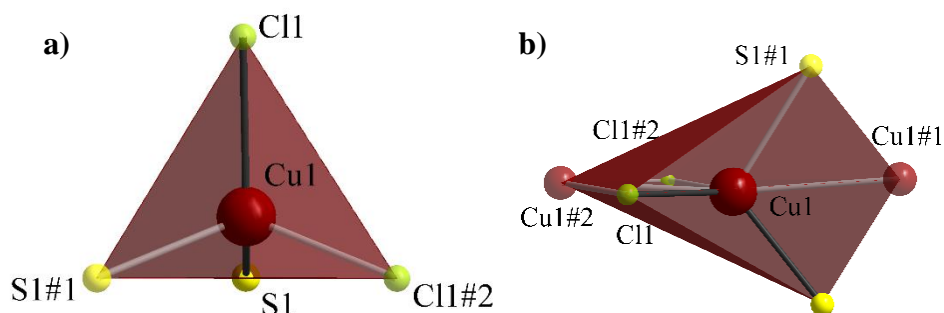
Para o composto (**1**) foi calculado uma molécula na unidade assimétrica, apresentando em sua esfera de coordenação um átomo de cobre, uma molécula do ligante (**1**) e um átomo de cloro (Figura 23).

**Figura 23** – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo (**1**). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

Na estrutura, observa-se que o ligante pirazolínico coordena-se de forma monodentada pelo átomo de enxofre presente na estrutura. Ao analisarmos o comportamento do complexo (**1**) no estado sólido, nota-se que o mesmo assume um arranjo polimérico através de pontes do tipo  $\text{ClCu}(\mu_2\text{-Cl})\text{CuCl}$  e  $\text{SCu}(\mu_2\text{-S})\text{CuS}$  formando uma cadeia polimérica ao longo do eixo *c*, estabilizada por ligações metalofílicas ( $\text{Cu-Cu}$ ) (Figura 25). As ligações cuprofilicas **Cu1#2-Cu1-Cu1#1** possuem uma distância de 2,8121(13) e 2,7160 Å, respectivamente; sendo estes valores menores do que a soma dos raios de *van der Waals* dos átomos envolvidos (3,8 Å) [130]. Quanto ao número de coordenação, os átomos de cobre podem apresentar uma variação; neste caso passando de quatro para seis quando considerada a interação  $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ , caracterizando assim, uma geometria octaédrica distorcida (Figura 24).

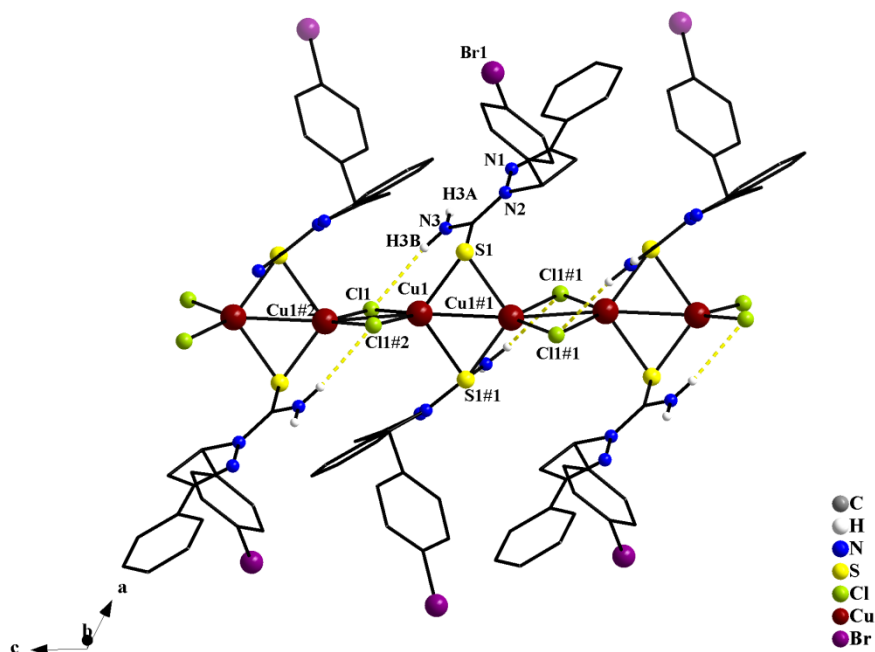


**Figura 24** - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico no composto (**1**) sendo (a) tetraédrico e (b) octaédrico. Operador de simetria: #1:  $-x, y, 0,5 -z$ , #2:  $-x, 1-y, 1 -z$ .



Além das interações cuprofilicas ao longo do eixo  $c$ , verifica-se também a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo (N3–H3B...Cl1) ao longo da direção cristalográfica  $b$ , que conferem maior estabilidade ao arranjo polimérico do composto no estado sólido (Figura 25).

**Figura 25** - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo  $b$  para o complexo (**1**). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1:  $-x, y, 0,5 -z$ , #2:  $-x, 1-y, 1 -z$ . Para maior clareza, omitiram-se os átomos de hidrogênio.



As Tabelas 7 e 8 reúnem as principais distâncias e ângulos de ligação selecionados e as ligações de hidrogênio pertencentes ao composto (**1**).

**Tabela 7** - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações presentes no complexo (**1**)

Comprimento (Å)		Ângulo (°)	
<b>Cu1-S1#1</b>	2,4224(17)	<b>Cu1#1-Cu1-Cu1#2</b>	172,83(6)
<b>Cu1-Cu1#1</b>	2,7160(13)	<b>S1-Cu1-Cu1#1</b>	56,94(4)
<b>Cu1-Cu1#2</b>	2,8121(13)	<b>S1#1-Cu1-Cu1#2</b>	119,95(5)
<b>C16-S1</b>	1,721(5)	<b>Cl1#2-Cu1-Cu1#1</b>	124,99(3)
<b>N1-N2</b>	1,402(6)	<b>Cl1-Cu1-Cu1#1</b>	124,99(3)
<b>S1-Cu1</b>	2,3102(16)	<b>Cl1#2-Cu1-Cu1#2</b>	53,63(4)
<b>S1-Cu1#1</b>	2,4224(17)	<b>Cl1-Cu1-Cu1#2</b>	53,52(4)
<b>Cl1-Cu1#2</b>	2,3663(14)		
<b>Cl1-Cu1</b>	2,3698(14)		
<b>Cu1-Cl1#2</b>	2,3663(14)		

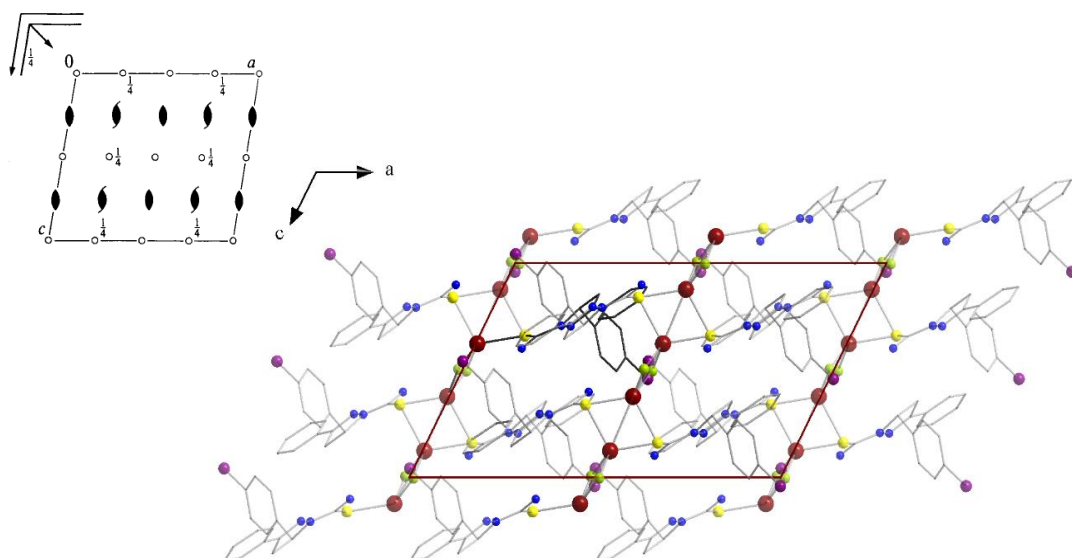
Operadores de simetria: #1: -x, y, 0,5 +z; #2: -x, 1 -y, 1-z

**Tabela 8** - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes no complexo (**1**).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
<b>N3-H3B...Cl1</b>	0,86	2,42	3,275(5)	172,7

Na Figura 26, observa-se, à direita, o pictograma representando os operadores de simetria contidos na cela unitária pertencente ao sistema monoclinico e grupo espacial C2/c, e à esquerda, a projeção do conteúdo de cela para o composto (**1**). Verifica-se que o conteúdo de cela é preenchido por oito unidades assimétricas (Z=8) e estão presentes na cela os seguintes elementos de simetria: plano de espelhamento/deslizamento (c) (glide plane), eixo de rotação-translação ( $2_1$ ) na direção cristalográfica [010], eixo de rotação duplo (2) e centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da cela.

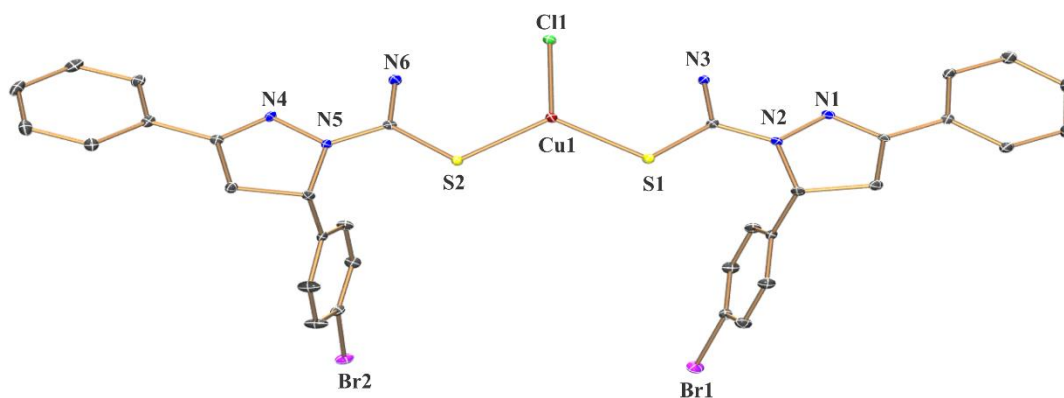
**Figura 26** - Operadores de simetria contidos na célula unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de célula unitária do complexo (1) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.



#### Complexo 2:

Para o complexo (2) a unidade assimétrica é formada exatamente pela sua fórmula molecular, e compreende um átomo de cobre central, duas moléculas do ligante pirazolínico e um átomo de cloro, bem como uma molécula de acetonitrila e uma de diclorometano como solvatos (Figura 27).

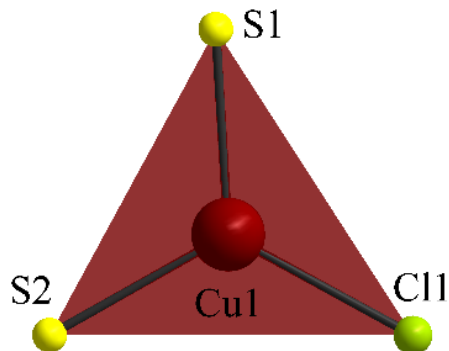
**Figura 27** – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo (2). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



Na estrutura do complexo, observa-se que a coordenação dos ligantes ao centro metálico de cobre (I) ocorre de forma monodentada por meio dos átomos de enxofre, além do átomo de cloro que completa a esfera de coordenação e confere ao composto final uma

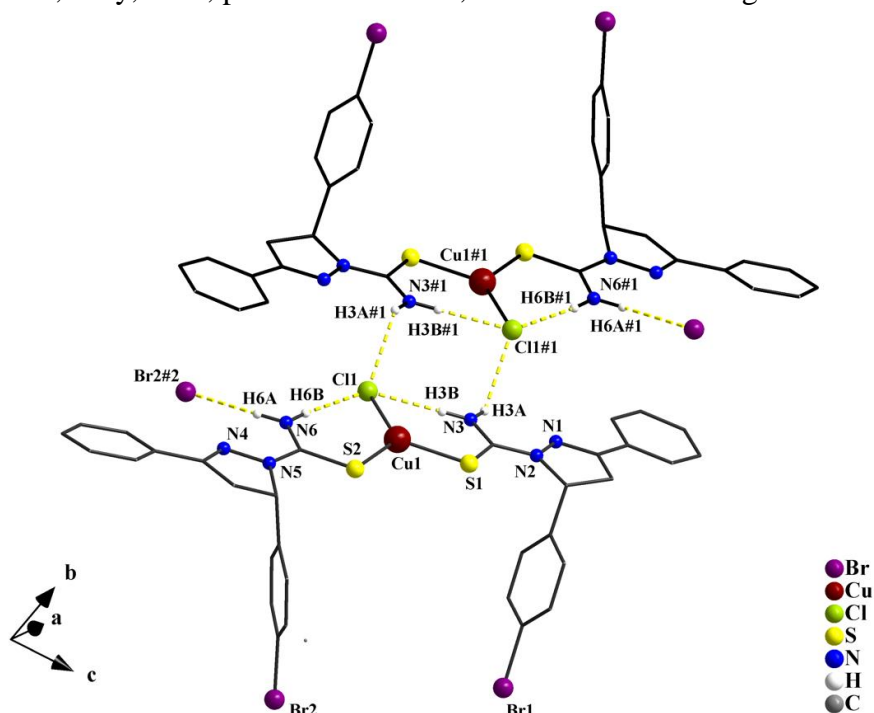
geometria trigonal plana com número de coordenação igual a três (Figura 28). Os ângulos e comprimentos de ligação demonstrados na Tabela 9 evidenciam a geometria descrita para o complexo.

**Figura 28** - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico no complexo (2).



Por meio de interações intermoleculares do tipo N–H···Cl e N–H···Br, nota-se que a unidade assimétrica conecta-se com a simétrica formando um dímero centrossimétrico na bissetriz dos eixos *b* e *c* (Figura 29) (Tabela 10). Ainda são observadas ligações de hidrogênio intramoleculares N–H···Cl que estabelecem um arranjo supramolecular no estado sólido e estão envolvidas na organização e estabilidade estrutural do composto. Os principais comprimentos e ângulos de ligação são demonstrados na Tabela 9.

**Figura 29** - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido ao longo do eixo *b* para o complexo (2). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1:  $-x, -y, -z$ ; #2:  $x, -2+y, -1+z$ ; para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios e solvatos.



**Tabela 9** - Principais comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligações presentes em no complexo (2).

Comprimento (Å)		Ângulo (°)	
Cu1-S2	2,2079(13)	S2-Cu1- S1	116,04(5)
Cu1-S1	2,2173(12)	S2-Cu1- Cl1	121,99(5)
Cu1-Cl1	2,2682(12)	S1-Cu1- Cl1	121,83(5)
C17-S1	1,708(4)		
C1-S1	1,705(4)		

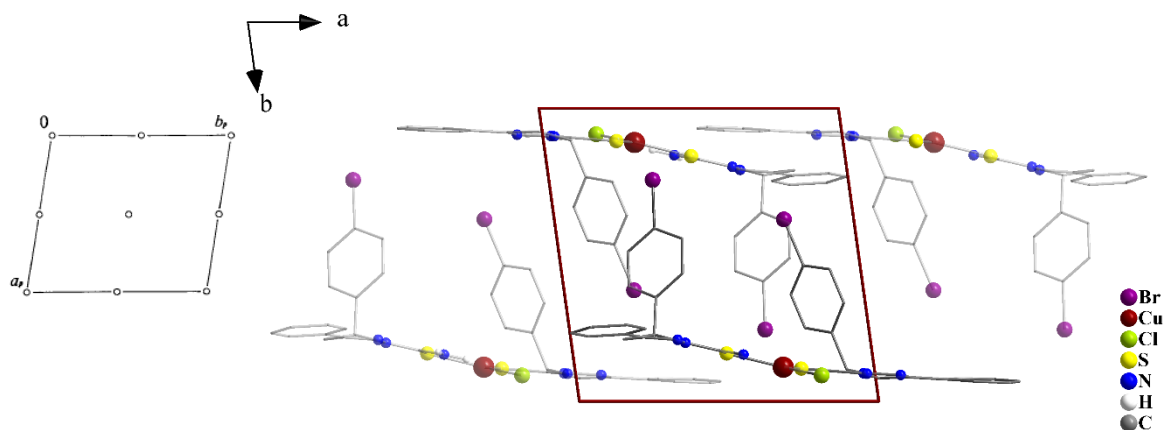
**Tabela 10** - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes complexo (2).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N3-H3A...C11#3	0,800	2,653	3,314	132,75
N3-H3B...C11	0,800	2,381	3,252	170,18
N6-H6A...Br2#2	0,800	2,842	3,583	142,83
N6-H6B...C11	0,800	2,391	3,263	170,80

Operadores de simetria: #1:  $2-x, 2-y, 1-z$ ; #2:  $1-x, 1-y, 1-z$ .

Na Figura 30, à direita, temos o pictograma representando os operadores de simetria contidos na cela unitária pertencente ao sistema triclinico e grupo espacial  $P\bar{1}$ , e à esquerda, a projeção do conteúdo de cela para o composto (2). Verifica-se que o grupo espacial  $P\bar{1}$  é centrossimétrico em função da simetria de Laue  $\bar{1}$  apresentando como elemento de simetria, apenas centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da cela.

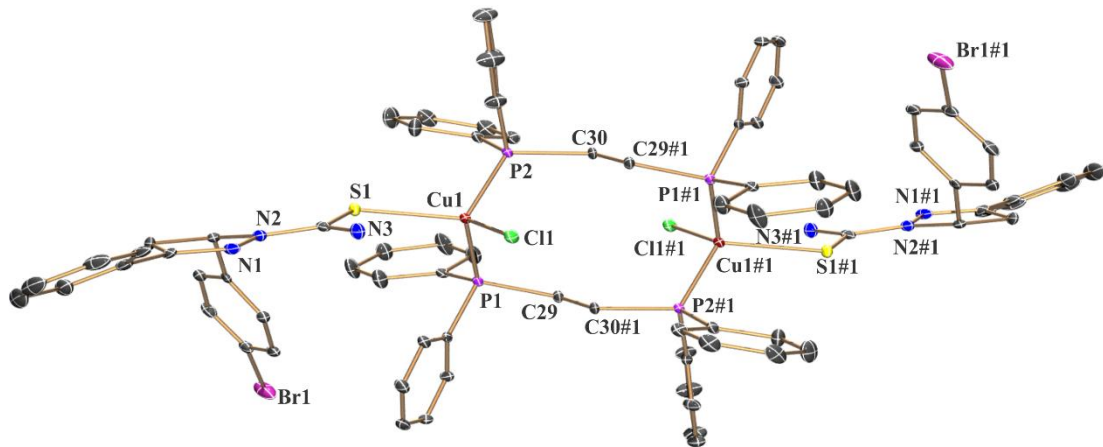
**Figura 30** - Operador de simetria contido na cela unitária representado à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (2) na direção cristalográfica [0 0 1] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos.



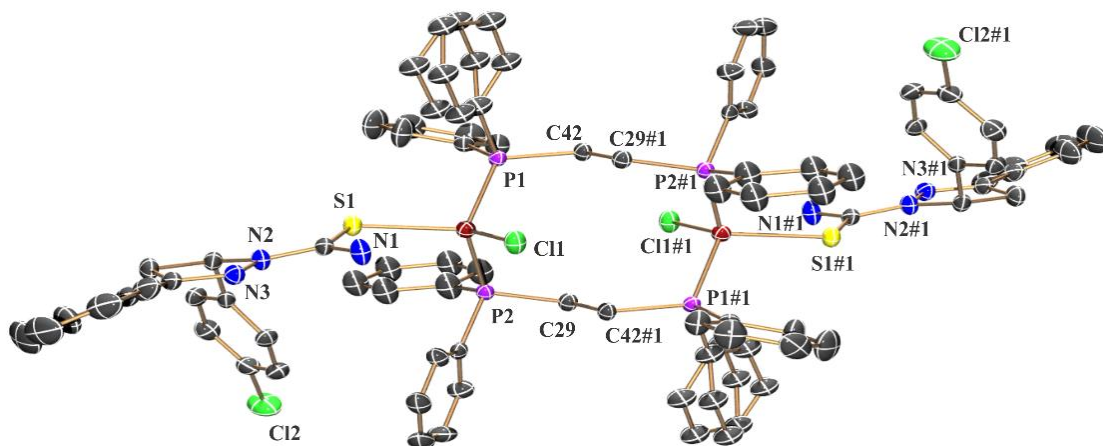
### Complexo 3, 4 e 5:

Os três compostos preparados se diferem pelos substituintes na posição *para* do anel aromático presentes na estrutura do ligante. A unidade assimétrica desses compostos é constituída por meia molécula do complexo e a molécula inteira é gerada por centros de inversão localizados no centro das moléculas. A união da parte assimétrica e simétrica ocorre através do ligante auxiliar (DPPE) que atua como ponte entre os dois centros metálicos  $[(Ln)ClCu(\mu-dppe)CuCl(Ln)]$ , conferindo assim, uma estrutura binuclear (Figura 31, 32 e 33). O composto (3) possui ainda na estrutura uma molécula de acetonitrila e uma molécula de água com hidrogênios não localizados presentes como solvatos de cristalização, os quais foram omitidos das representações estruturais para maior clareza.

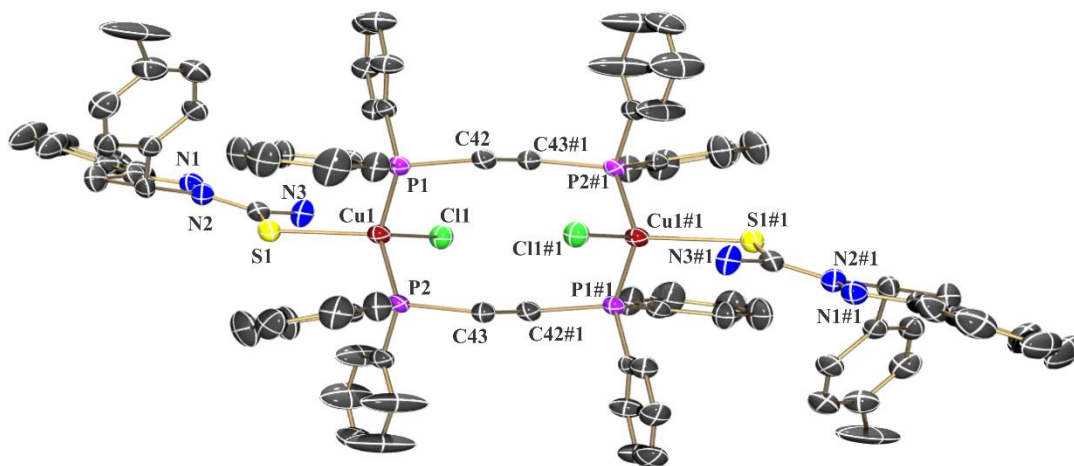
**Figura 31** – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo (**3**). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



**Figura 32** – Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo (**4**). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



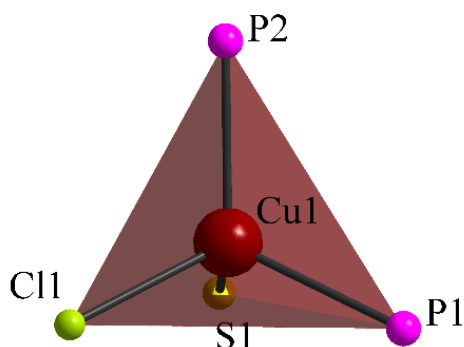
**Figura 33** - Projeção ORTEP [131] da unidade assimétrica do complexo (**5**). Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



A esfera de coordenação, em torno do átomo central para as três estruturas, é composta pelo ligante pirazolínico coordenado de forma monodentada através do átomo de enxofre, por um átomo de cloro e uma molécula de bifosfina que faz ligação por meio dos átomos de fósforo. Todos os compostos apresentaram número de coordenação igual a quatro, caracterizando uma geometria tetraédrica a partir da interpretação dos ângulos e comprimentos de ligação (Tabelas 11 e 12). Para uma melhor descrição do poliedro de coordenação, aplicou-se o cálculo do parâmetro de trigonalidade ( $\tau$ ) proposto por Addison e Reedijk's, no qual os valores de  $\tau_4$  variam de 1,00 para uma geometria perfeitamente tetraédrica ( $T_d$ ) a 0,00 para uma geometria quadrática ( $D_{4h}$ ) [132]. Considerando os valores calculados de  $\tau_4$  para os complexos (**3**), (**4**) e (**5**) iguais a 0,93, 0,94 e 0,96, respectivamente, podemos então interpretar a geometria em torno do átomo central de cobre como sendo do tipo tetraédrica distorcida para as três estruturas analisadas (Figura 34).



**Figura 34** - Projeção do poliedro de coordenação do centro metálico para os compostos isoestruturais (3), (4) e (5).



**Tabela 11** - Principais distâncias de ligações (Å).

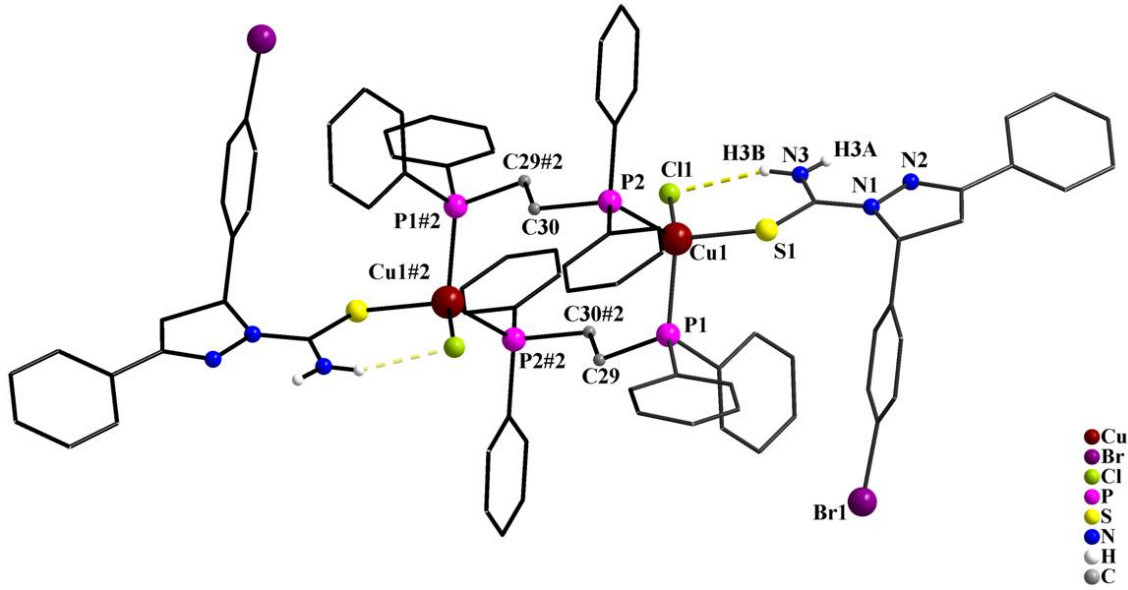
	Comprimento (Å)		
	3	4	5
<b>P1-Cu1</b>	2,283(2)	2,2660(13)	2,2611(17)
<b>P2-Cu1</b>	2,2637(15)	2,2724(18)	2,2638(19)
<b>Cl1-Cu1</b>	2,3825(17)	2,3661(16)	2,3814(17)
<b>Cu1-S1</b>	2,3777(16)	2,3739(15)	2,3572(18)
<b>Cl1-S1</b>	1,714(5)	1,689(4)	1,683(7)

**Tabela 12** - Principais ângulos de ligações (°).

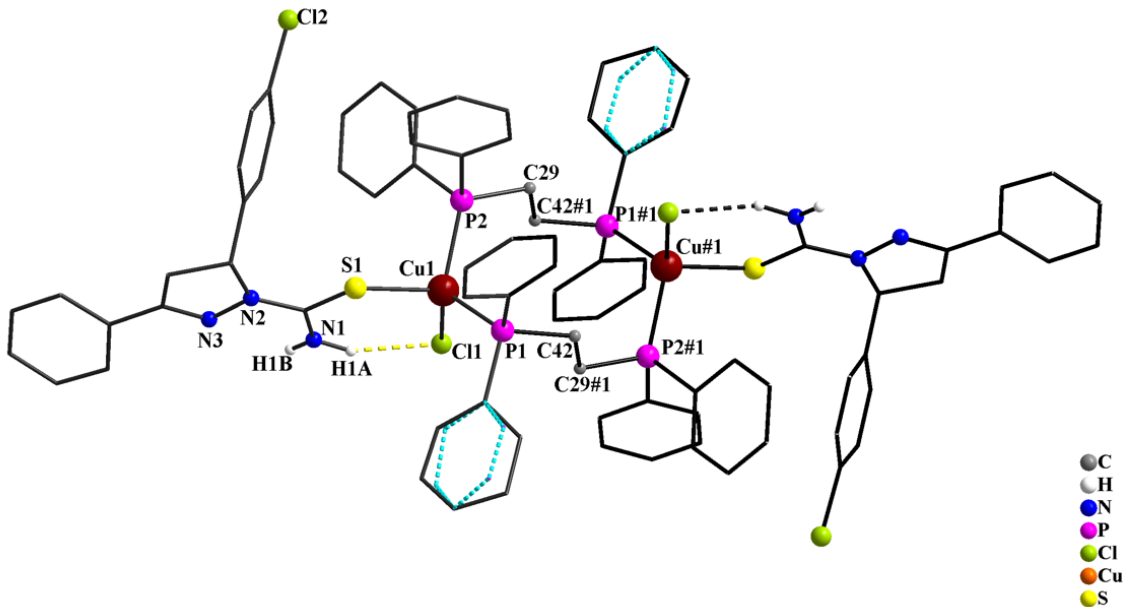
	Ângulos (°)		
	3	4	5
<b>P(1)-Cu(1)-P(2)</b>	114,05(6)	115,01(5)	112,99(6)
<b>P(1)-Cu(1)-Cl(1)</b>	108,36(6)	108,96(5)	107,79(7)
<b>P(2)-Cu(1)-Cl(1)</b>	109,44(6)	109,86(5)	111,67(7)
<b>P(1)-Cu(1)-S(1)</b>	102,59(5)	106,12(6)	108,48(6)
<b>P(2)-Cu(1)-S(1)</b>	108,23(6)	104,67(4)	104,45(7)
<b>Cl(1)-Cu(1)-S(1)</b>	114,17(5)	112,19(5)	111,44(7)

Na estrutura cristalina de cada composto, ocorrem ligações de hidrogênio intramolecular do tipo N–H...Cl que conferem maior estabilidade estrutural no estado sólido (Figura 35, 36 e 37). Essas ligações intramoleculares de hidrogênio observadas para os três compostos envolvem os átomos de hidrogênio do grupamento tiocarbamoil e o átomo de cloro presente na esfera de coordenação do centro metálico. As distâncias entre os átomos doadores (N) e aceptores (Cl) encontram-se na Tabela 13.

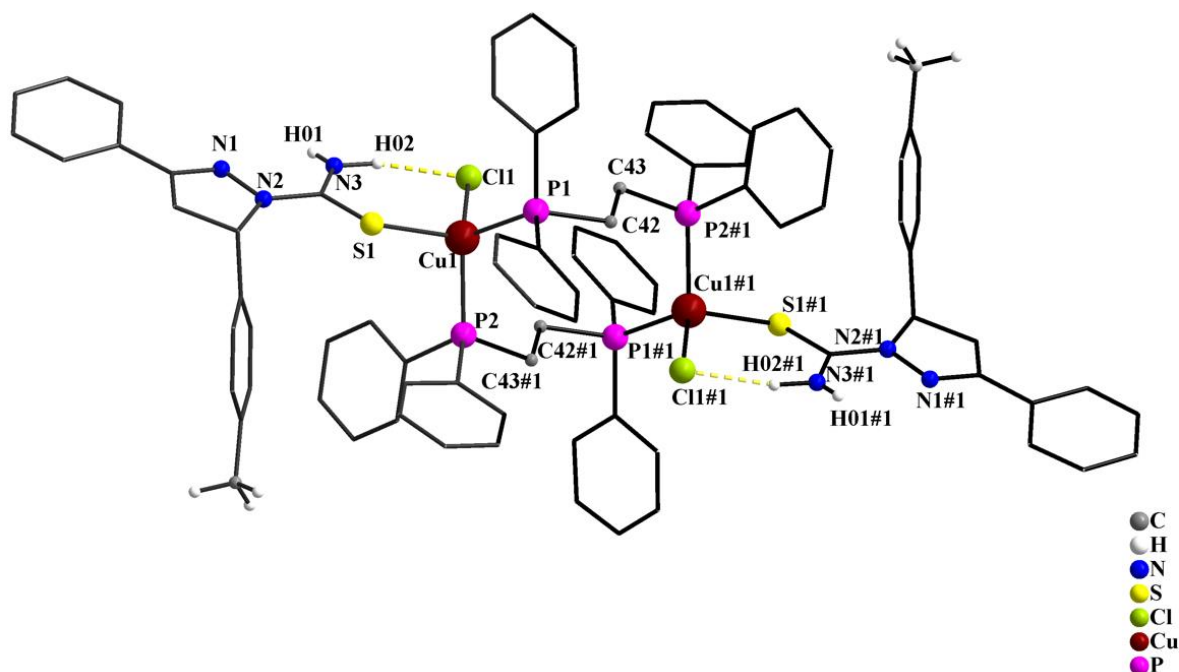
**Figura 35** - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (3). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #2:  $x, -2+y, -1+z$ . Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios e solvatos.



**Figura 36** - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado sólido para o complexo (4). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1:  $-x, -y, -z$ . Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios.



**Figura 37** - Representação das ligações de hidrogênio observadas no estado para o complexo (5). Operadores de simetria para gerar átomos equivalentes: #1: -x, -y, -z; Para maior clareza, omitiram-se os hidrogênios.

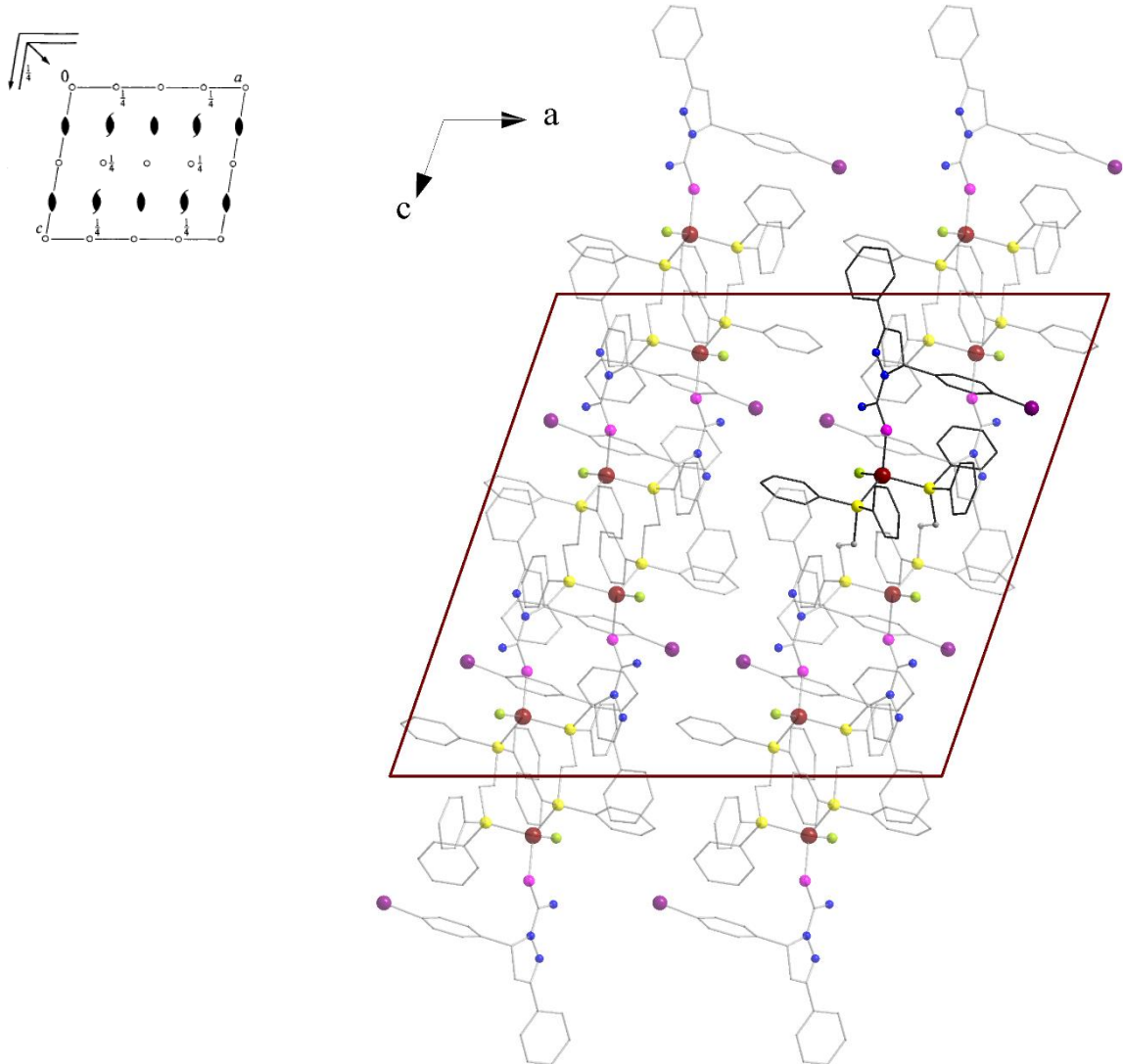


**Tabela 13** - Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio presentes nos compostos.

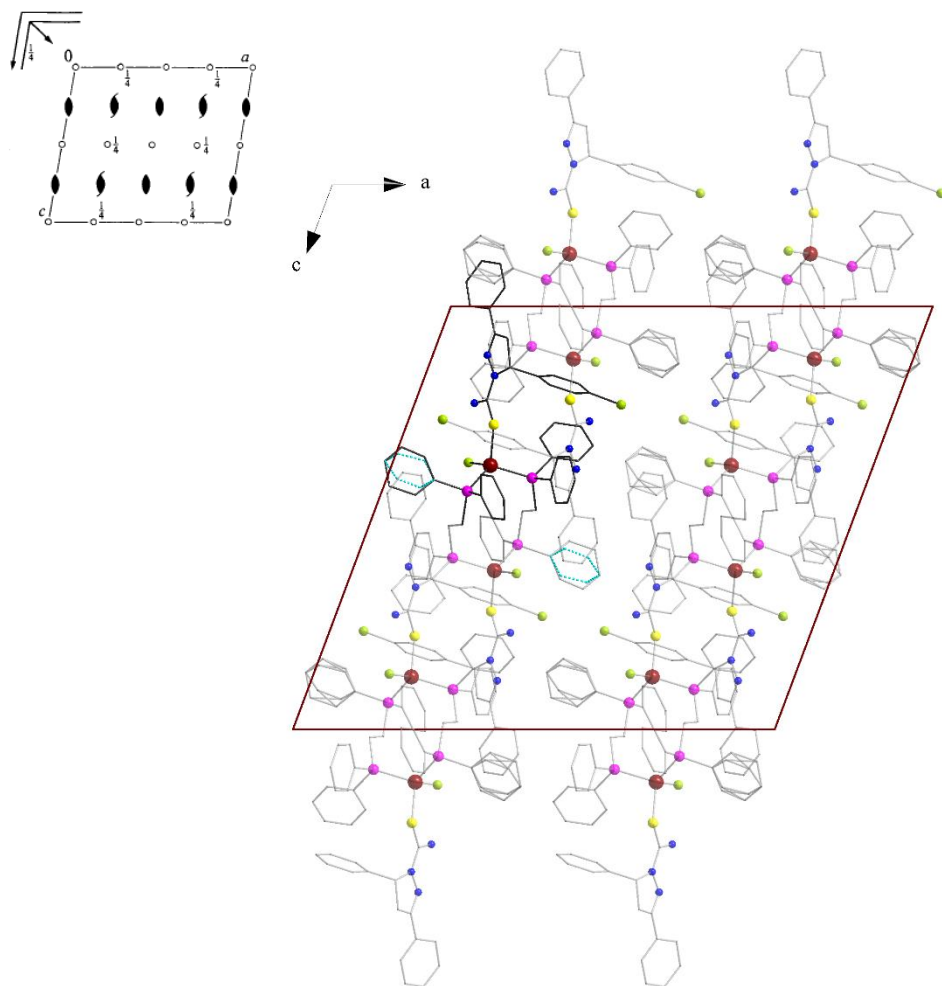
	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C3	N3-H3B...Cl1	0,860	2,420	3,242	160,20
C4	N1-H1A...Cl1	0,957(4)	2,3057(16)	3,217(4)	158,8(3)
C5	N3-H02...Cl1	1,05(9)	2,18(10)	3,205(7)	167(7)

Nas Figuras 38, 39 e 40, observa-se, à direita, o pictograma representando os operadores de simetria contidos nas celas unitárias pertencentes ao sistema monoclinico e grupo espacial  $C2/c$ , e à esquerda, a projeção dos conteúdos de cela para os compostos (3), (4) e (5). Verifica-se que o conteúdo de cela é composto por oito unidades assimétricas ( $Z=8$ ) e estão presentes os seguintes elementos de simetria: plano de espelhamento/deslizamento ( $c$ ) (glide plane), eixo de rotação-translação ( $2_1$ ) na direção cristalográfica  $[010]$ , eixo de rotação duplo ( $2$ ) e centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da cela.

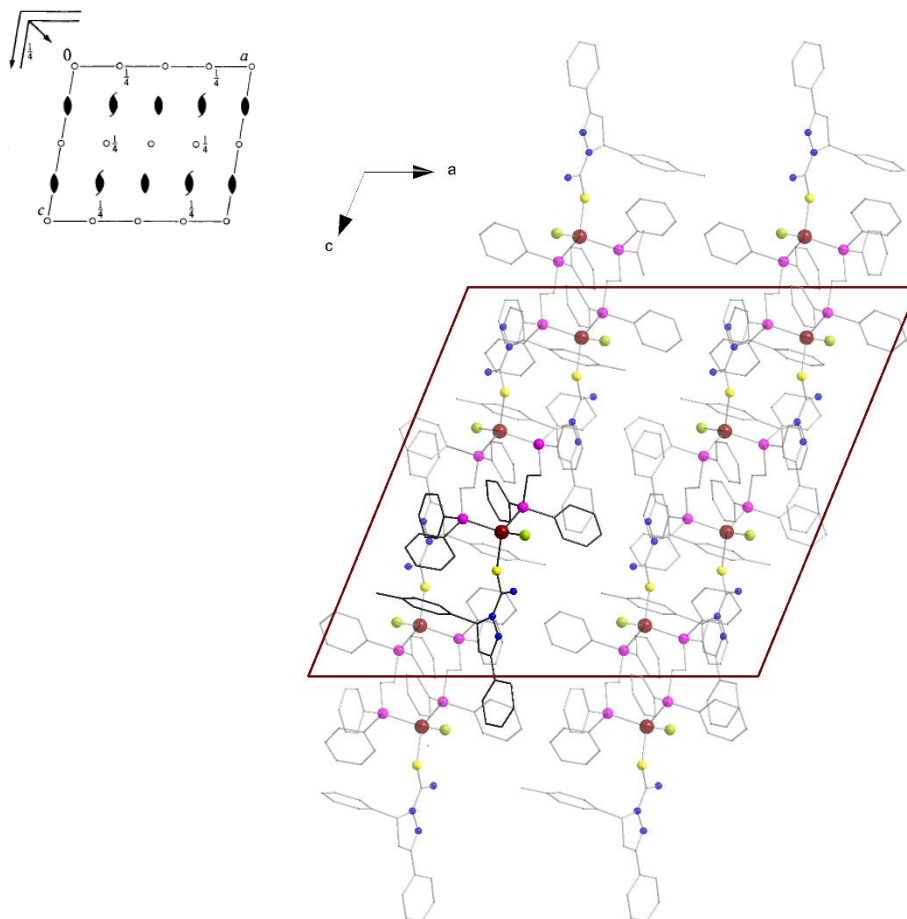
**Figura 38** - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (3) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio e solvatos foram omitidos.



**Figura 39** - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (4) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.



**Figura 40** - Operadores de simetria contidos na cela unitária representados à esquerda, e projeção do conteúdo de cela unitária do complexo (5) na direção cristalográfica [0 1 0] à direita. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos.

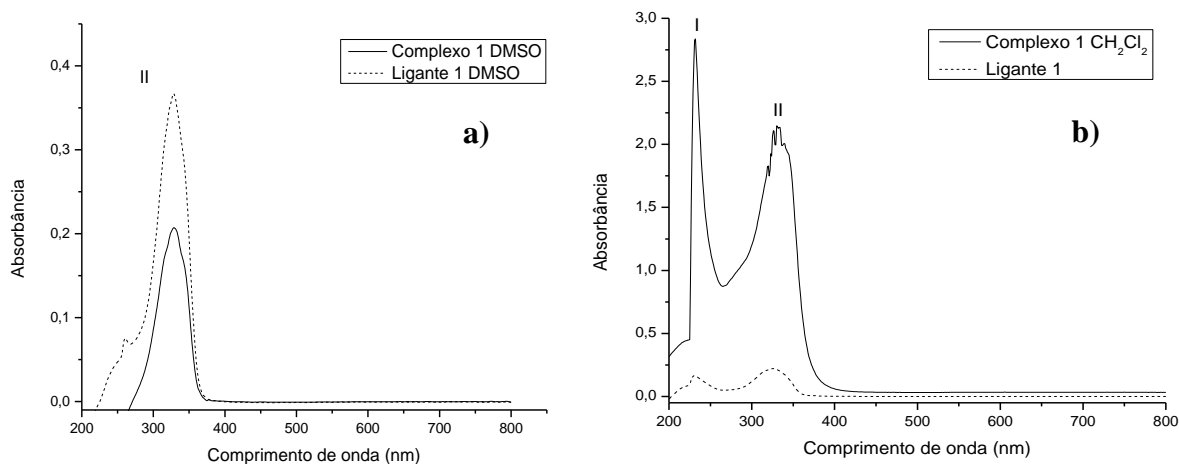


## 5.4 Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível

### 5.4.1 Estudo em solução

Os espectros de absorção referentes ao complexo (1) foram realizados em dois solventes. Inicialmente em diclorometano, o qual foi parcialmente solúvel e posteriormente em dimetilsulfóxido na concentração de  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ , a fim de se verificar o efeito do mesmo na supressão das bandas. Para as demais amostras, utilizou-se o solvente diclorometano à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ . A seguir são apresentados os espectros de UV-Vis em solução para o complexo (1) e ligante (1).

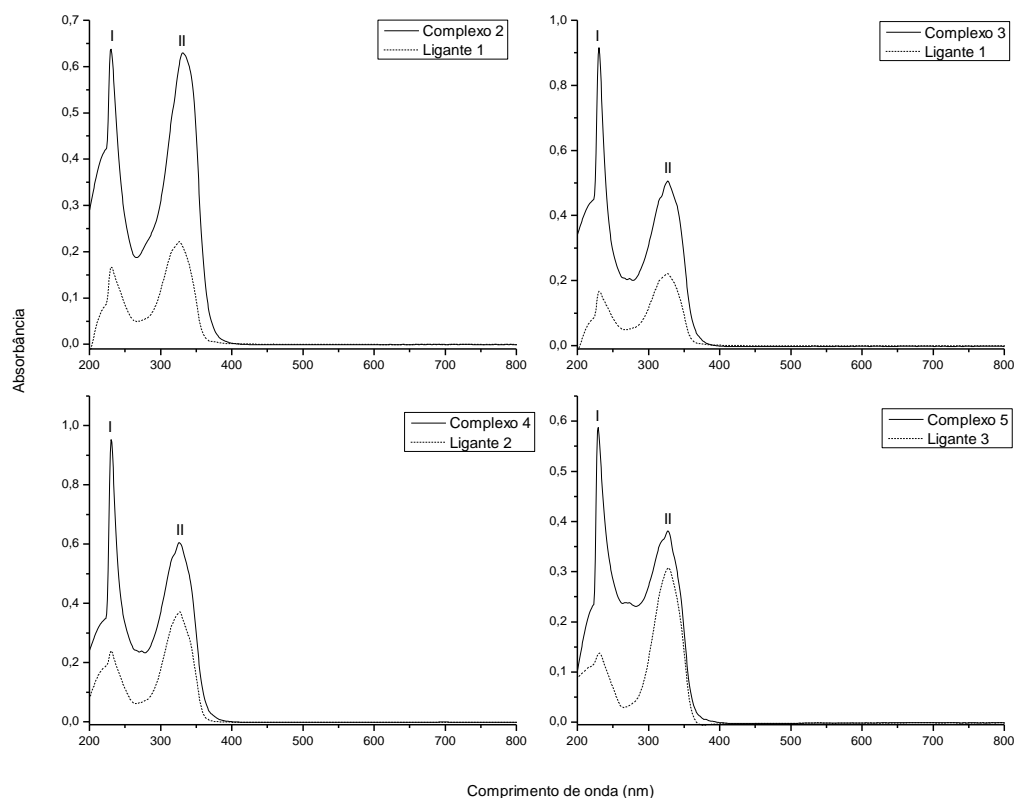
**Figura 41** - Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo (1) e ligante (1) em (a) DMSO à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  e (b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [desconhecida].



A partir dos espectros de UV-Vis, observou-se que o complexo (1) apresentou um efeito hiper-crômico em relação ao ligante (1), após parcialmente solubilizado em diclorometano. Entretanto, quando solubilizado em DMSO à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  ocorreu tanto a supressão da banda (I) como o efeito hipocrômico da banda (II), podendo tal efeito estar relacionado a influência do solvente.

Na Figura 42, são apresentados os espectros de UV-Vis dos complexos (2), (3), (4) e (5) e seus respectivos ligantes.

**Figura 42** - Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos e seus respectivos ligantes em solvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ .



Em todos os ligantes analisados, observaram-se duas bandas de absorção na região do ultravioleta referentes às transições intraligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  para banda (I) e do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  para banda (II). Nos espectros de UV-Vis dos complexos (1), (2), (3), (4) e (5), as bandas referentes aos ligantes se mantiveram com máximos de absorção na região do ultravioleta, seguindo como tendência geral duas bandas bem definidas, uma localizada na região de maior energia (230 nm) e outra na região de menor energia (~326 nm). A banda (I), que aparece na região de maior energia do espectro, é caracterizada por transições eletrônicas intraligantes (IL) do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  pertencentes aos anéis aromáticos. Já a banda (II), localizada na região de menor energia, geralmente, é atribuída a transições do tipo (M+X)LCT proveniente de orbitais  $d\pi$  do metal  $\text{Cu}^{\text{I}}$  (HOMO) para orbitais de caráter  $\pi^*$  dos ligantes (LUMO) com contribuição intraligante ( $n \rightarrow \pi^*$ ) localizada, principalmente, no grupamento (N-C=S) conjugado ao anel pirazolínico.

Observou-se que, após a coordenação dos ligantes livres ao centro metálico, ocorreu um efeito hipercrômico nas bandas (I) e (II) em todos os complexos, o qual foi mais acentuado para o complexo (2), que apresenta em sua estrutura um átomo de bromo como



substituinte na posição (5-(4-bromofenil) da pirazolina. Na comparação entre os complexos e seus respectivos ligantes livres houve um pequeno deslocamento batocrômico da banda (II) apenas para os complexos (1) e (2). A Tabela 14 traz os valores de comprimentos de onda máximos referentes às bandas (I) e (II) para todos os compostos analisados.

**Tabela 14** - Valores referentes ao comprimento de onda de máxima de absorção da banda (I) e banda (II).

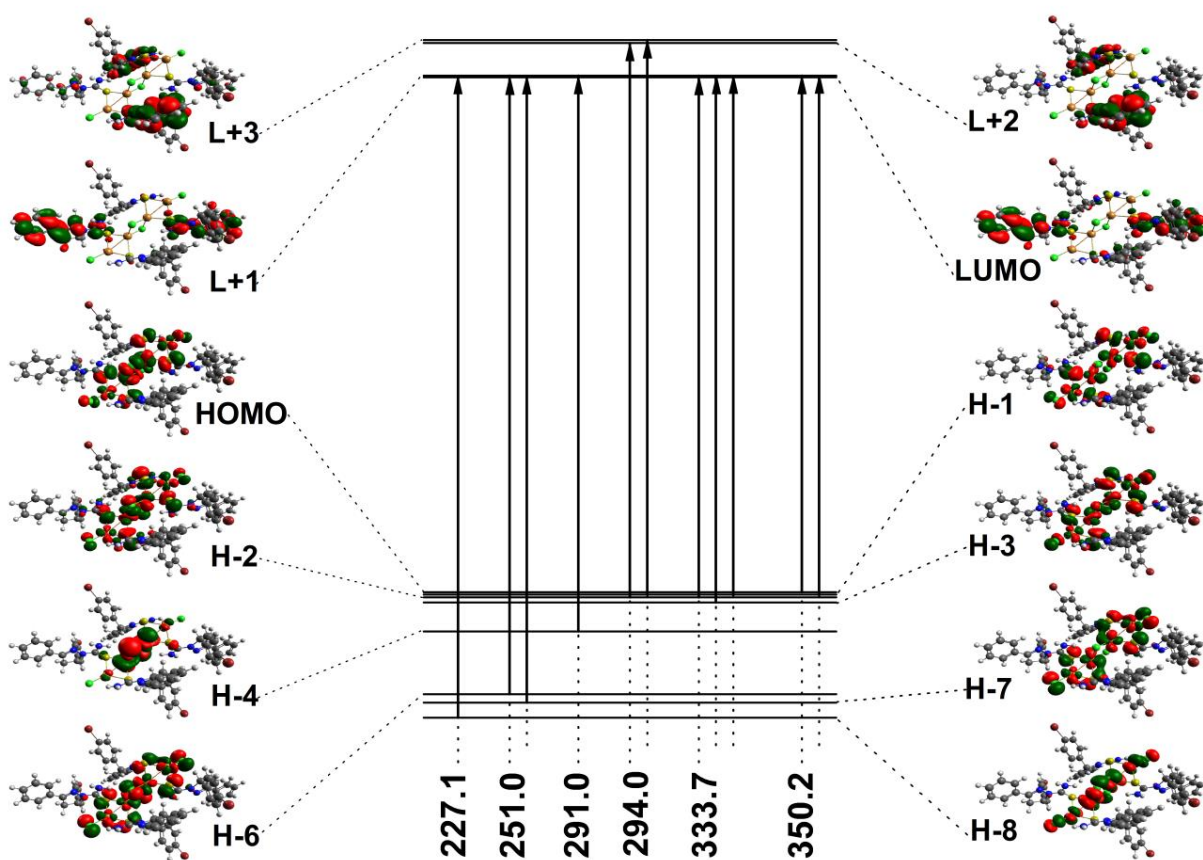
Compostos	Comp. Onda (nm)	
	Banda (I)	Banda (II)
Complexo 1	232	331
Complexo 1 <sub>DMSO</sub>	---	329
Complexo 2	230	331
Complexo 3	230	327
Complexo 4	230	326
Complexo 5	230	327
Ligante 1	230	326
Ligante 1 <sub>DMSO</sub>	---	329
Ligante 2	230	326
Ligante 3	230	327

Os cálculos de orbital molecular utilizando o método TD-DFT foram elaborados com base nos dados estruturais oriundos da difratometria de raios X e são utilizados para auxiliar na interpretação e elucidação da natureza das transições eletrônicas envolvidas nas absorções moleculares dos complexos (1), (2) e (3).

#### Complexo 1:

A Figura 43 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (1) e a Tabela 15 os resultados da análise das principais transições eletrônicas.

**Figura 43** - Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (1) de acordo com o cálculo de TD-DFT.



**Tabela 15** - Níveis de energia calculados, força do oscilador ( $f$ ) e análise das transições eletrônicas para o complexo (1).

Estado	$\lambda$ (nm)	$f$	Maior contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	350,2	0,003	HOMO $\rightarrow$ L+1 (50%), H-1 $\rightarrow$ LUMO (33%)	H-3 $\rightarrow$ LUMO (13%)	(M+X)LCT +IL
S2	333,7	0,004	H-2 $\rightarrow$ L+1 (44%), H-3 $\rightarrow$ LUMO (28%), H-1 $\rightarrow$ LUMO (21%)	HOMO $\rightarrow$ L+1 (4%)	(M+X)LCT +IL
S3	294,0	0,006	H-2 $\rightarrow$ L+2 (60%), H-1 $\rightarrow$ L+3 (22%)	HOMO $\rightarrow$ L+1 (7%), H-3 $\rightarrow$ L+3 (6%)	(M+X)LCT +IL
S4	291,0	0,437	H-4 $\rightarrow$ L+1 (90%)	H-2 $\rightarrow$ L+2 (2%)	MLCT
S5	251,0	0,082	H-6 $\rightarrow$ L+1 (54%), H-7 $\rightarrow$ LUMO (40%)		(M+X)LCT +IL
S6	227,1	0,064	H-8 $\rightarrow$ LUMO (72%)	H-7 $\rightarrow$ LUMO (10%), H-11 $\rightarrow$ L+1 (7%), H-6 $\rightarrow$ L+1 (4%)	(M+X)LCT

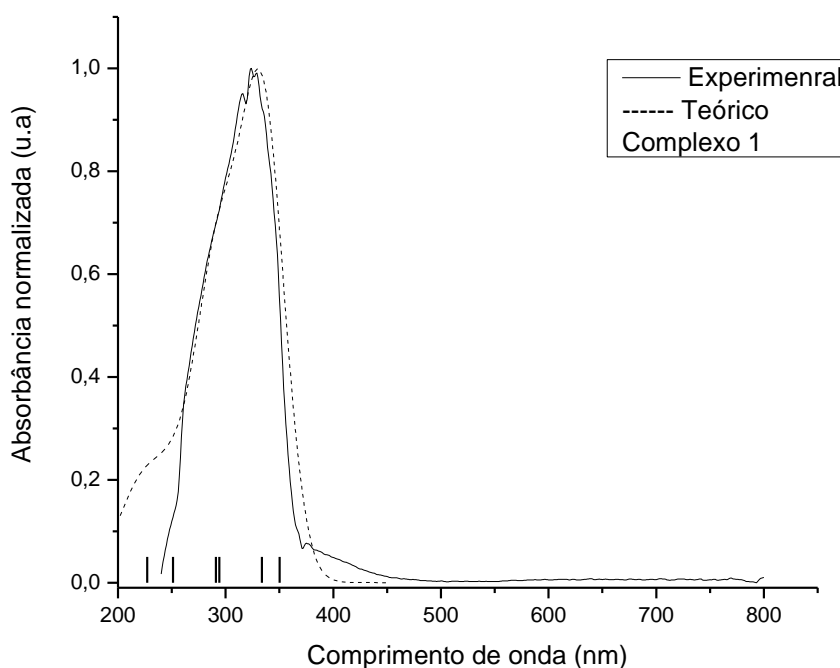
H: HOMO; L: LUMO

Com base na interpretação do diagrama dos orbitais de fronteira pelo cálculo de TD-DFT é possível sugerir a natureza das transições eletrônicas para os estados de energia com maior força de oscilador ( $f$ ). As transições que ocorrem na região de menor energia de 350,2 nm (S1) e 333,7 nm (S2) correspondem às transições do tipo (M+X)LCT ( $\text{Cl-Cu}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S=C-N})+\text{Ph}$ ) com contribuição IL ( $\text{S} \rightarrow \pi^*(\text{S=C-N})+\text{Ph}$ ) envolvendo majoritariamente os orbitais moleculares ( $\text{HOMO} \rightarrow \text{L}+1$ ;  $\text{H}-1 \rightarrow \text{LUMO}$ ) e ( $\text{H}-2 \rightarrow \text{L}+1$ ;  $\text{H}-3 \rightarrow \text{LUMO}$ ;  $\text{H}-1 \rightarrow \text{LUMO}$ ), respectivamente. Para as regiões de 294,0 nm (S3) e 251,0 nm (S5) também são atribuídas transições do tipo (M+X)LCT +IL com contribuição dos orbitais ( $\text{H}-2 \rightarrow \text{L}+2$ ;  $\text{H}-1 \rightarrow \text{L}+3$ ) e ( $\text{H}-6 \rightarrow \text{L}+1$ ;  $\text{H}-7 \rightarrow \text{LUMO}$ ).

De acordo com a interpretação dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO), as transições podem ser descritas como mistas do tipo (M+X)LCT + IL para quatro dos seis estados energéticos calculados. Já para o estado energético (S4), observou-se uma transição eletrônica entre os orbitais ( $\text{H}-4 \rightarrow \text{L}+1$ ) sendo descrita puramente como (MLCT), ( $\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S=C-N})+\text{Ph}$ ), e, para o estado (S6), como (M+X)LCT.

A Figura 44 traz o espectro eletrônico de absorção teórico e experimental do complexo (1) em DMSO.

**Figura 44** - Espectro eletrônico de absorção molecular teórico (—) e experimental (---) para o complexo (1) em DMSO.



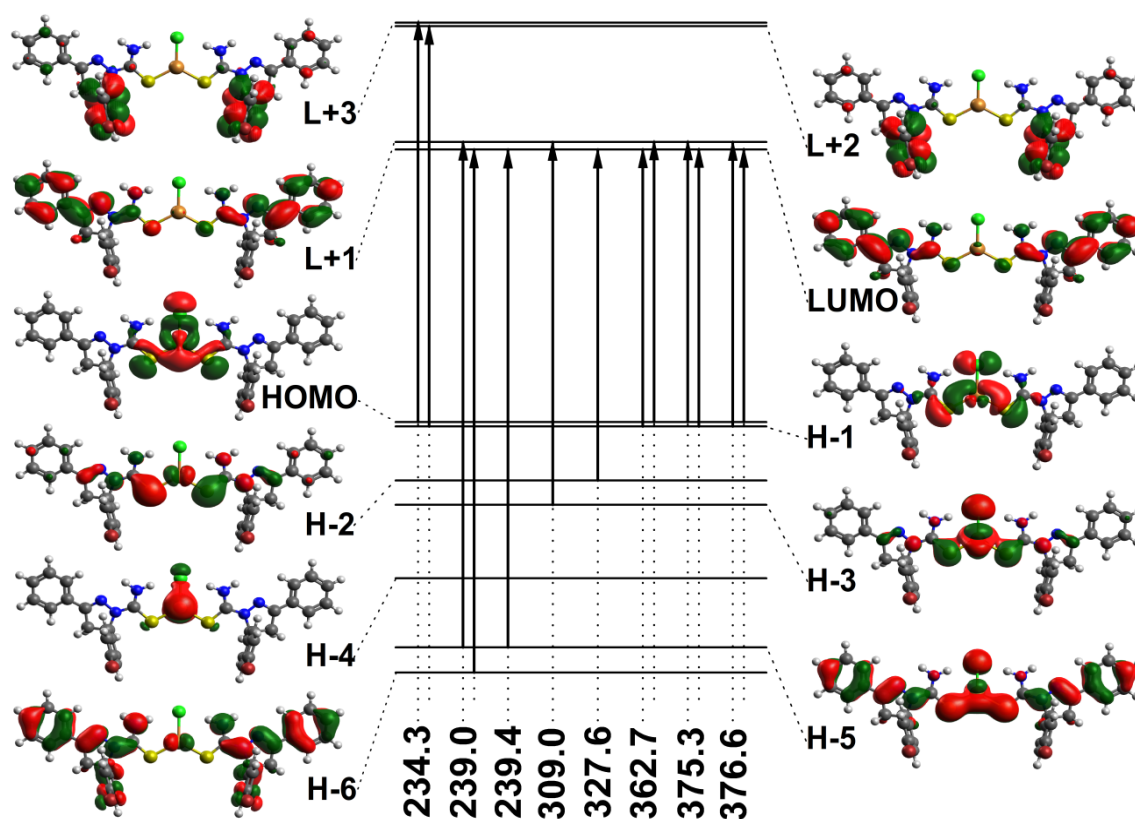
A simulação do espectro de UV-Vis teórico apresentou uma banda bem definida com máximo de intensidade na região de 327 nm, bem como os demais comprimentos de onda encontrados para os seis estados energéticos de acordo com o cálculo de TD-DFT. A similaridade entre os espectros teórico e experimental sugere que as regiões analisadas representam bem as transições eletrônicas previstas para o complexo em estudo.

#### Complexo 2:

De acordo com cálculo e a interpretação dos orbitais de fronteira para o complexo (2) (Tabela 16) os comprimentos de onda de 239,0 nm (S7) e 327,6 nm (S4) estão próximos dos valores experimentais encontrados no estudo de UV-Vis em solução. As transições que ocorrem na região de 327,6 nm (S4) correspondem às transições mistas do tipo IL ((S=C-N)  $\pi^* \rightarrow \text{Ph}$ ) + MLCT ( $\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})+\text{Ph}$ ) envolvendo majoritariamente os orbitais moleculares (H-2  $\rightarrow$  LUMO). Para a região de 239,0 nm (S7) e 239,4 nm (S6) são atribuídas transições mistas do tipo (M+X)LCT + IL com contribuição dos orbitais (H-5  $\rightarrow$  L+1; H-6  $\rightarrow$  LUMO) e (H-5  $\rightarrow$  LUMO), respectivamente.

Em 234,3 nm (S8) são atribuídas transições mistas do tipo (M+X)LCT (Cl-Cu<sup>I</sup> $\rightarrow\pi^*$  (Ph-Br). Nos demais estados energéticos de 309,0 nm (S5), entre as regiões de 362,7 a 376,6 nm (S1, S2 e S3) são atribuídas transições do tipo (M+X)LCT (Cl-Cu<sup>I</sup> $\rightarrow\pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})-\text{Ph}$ ).

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



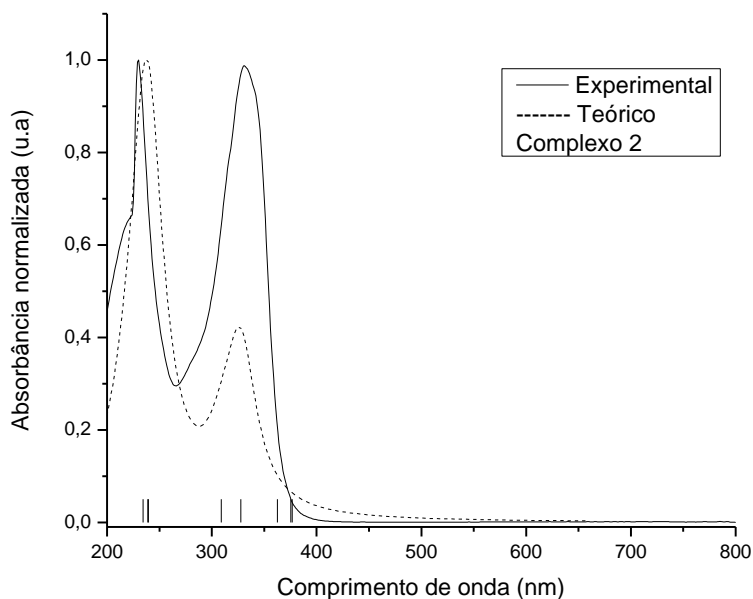
**Tabela 16** - Níveis de energia calculados, força do oscilador ( $f$ ) e análise das transições eletrônicas para o complexo (2).

Estado	$\lambda$ (nm)	$f$	Maior contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	376,6	0,00 3	HOMO $\rightarrow$ LUMO (83%), H-1 $\rightarrow$ L+1 (16%)		(M+X)LCT
S2	375,3	0,00 4	H-1 $\rightarrow$ LUMO (77%), HOMO $\rightarrow$ L+1 (22%)		(M+X)LCT
S3	362,7	0,00 6	HOMO $\rightarrow$ L+1 (77%), H-1 $\rightarrow$ LUMO (22%)		(M+X)LCT
S4	327,6	0,43 7	H-2 $\rightarrow$ LUMO (97%)	H-3 $\rightarrow$ L+1 (2%)	IL+MLCT
S5	309,0	0,08 2	H-3 $\rightarrow$ L+1 (97%)	H-2 $\rightarrow$ L (2%)	(M+X)LCT
S6	239,4	0,06 4	H-5 $\rightarrow$ LUMO (89%)	H-7 $\rightarrow$ LUMO (4%), H-1 $\rightarrow$ L+3 (2%), HOMO $\rightarrow$ L+2 (3%)	(M+X)LCT+IL
S7	239,0	0,89 9	H-5 $\rightarrow$ L+1 (76%), H-6 $\rightarrow$ LUMO (20%)		(M+X)LCT+IL
S8	234,3	0,12 1	H-1 $\rightarrow$ L+2 (42%), HOMO $\rightarrow$ L+3 (42%)	H-7 $\rightarrow$ L+1 (5%), H-6 $\rightarrow$ LUMO (7%)	(M+X)LCT

H: HOMO; L: LUMO

Os espectros de absorção teórico e experimental para complexo (2) são apresentados na Figura abaixo.

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

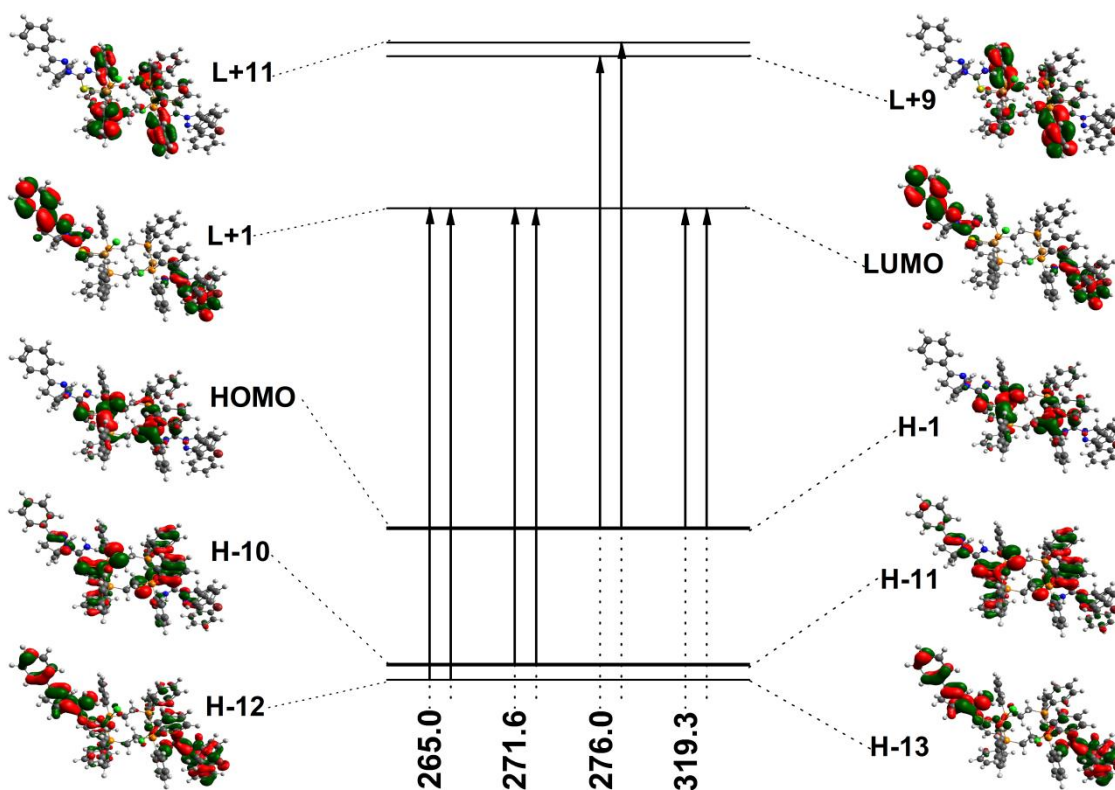


Observou-se nos espectros de UV-Vis teórico e experimental que tanto as regiões de absorção quanto o perfil das bandas analisadas apresentaram uma boa correlação entre si, sendo possível analisar e sugerir com maior confiabilidade a natureza das transições eletrônicas previstas para os estados de energia do complexo (2).

Complexo (3):

Na Figura 47 são apresentados os cálculos dos orbitais moleculares para o complexo (3) que serão utilizados como modelo interpretativo para os complexos isoestruturais (4) e (5).

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



Para o complexo (3), observa-se que os níveis de energia dos orbitais HOMO e HOMO-1 se sobrepõem e localizam-se sobre os eixos de ligação S-Cu-Cl e P-Cu-P. No orbital LUMO a densidade eletrônica situa-se principalmente sobre o ligante pirazolínico, em especial, no sistema conjugado envolvendo o núcleo pirazolínico e o grupo tiocarbamoil  $\pi \rightarrow \pi^*$  (C=N-N-C=S).

No composto (3), as transições que ocorrem na região de 319,3, estado energético (S1), são descritas como mistas do tipo (M+X)LCT (Cl-Cu<sup>I</sup>  $\rightarrow$   $\pi^*$ (S=C-N)-Ph) e LLCT (P  $\rightarrow$   $\pi^*$ (S=C-N)-Ph) entre os orbitais (HOMO  $\rightarrow$  LUMO e H-1  $\rightarrow$  L+1). Em 276,0 nm (S2), as transições são do tipo (M+X)LCT (Cl-Cu<sup>I</sup>  $\rightarrow$   $\pi^*$ (Ph<sub>2</sub>P) e IL (P  $\rightarrow$  Ph<sub>2</sub>P); e na região de 271,6 nm (S3) do tipo (M+X)LCT (Cl-Cu<sup>I</sup>  $\rightarrow$   $\pi^*$ (S=C-N)-Ph) e LLCT (Ph<sub>2</sub>P  $\rightarrow$   $\pi^*$ (S=C-N)+Ph) com contribuição dos orbitais (H-1  $\rightarrow$  L+9, HOMO  $\rightarrow$  L+11) e (H-10  $\rightarrow$  L+1, H-11  $\rightarrow$  LUMO). Para a transição de maior energia que ocorre em 265,0 nm (S4), verifica-se uma única transição do tipo IL ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) pertencente as fenilas do ligante pirazolínico ((Br-Ph)  $\rightarrow$  Ph) e ( $n \rightarrow \pi^*$ ) localizada principalmente no grupamento ((N-C=S)  $\rightarrow$  Ph) com contribuição dos orbitais (H-13  $\rightarrow$  L+1, H-12  $\rightarrow$  LUMO). Ao analisar as transições, a partir dos estados energéticos de

maior energia (S2, S3 e S4), é possível observar a presença mais acentuada dos grupos aromáticos pertencentes aos ligantes no deslocamento da nuvem eletrônica entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

As principais transições, contribuições e descrições do cálculo TD-DFT estão resumidas na Tabela 17.

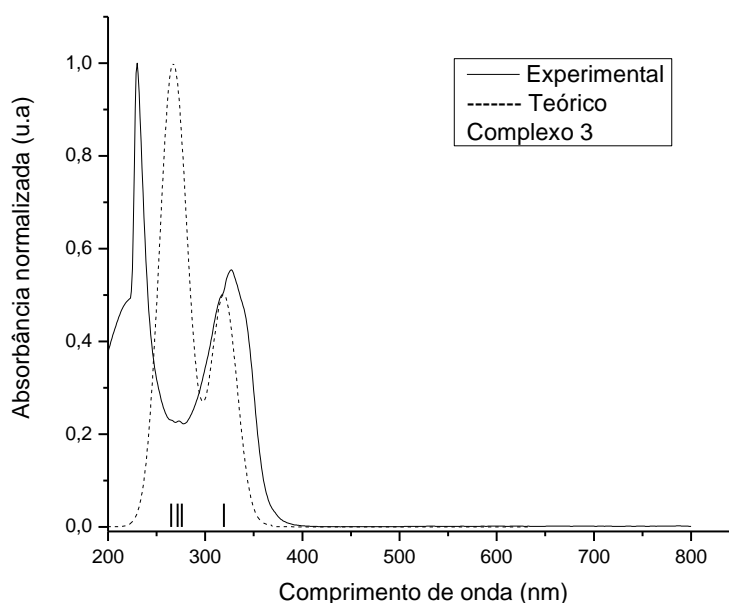
**Tabela 17** - Níveis de energia calculados, força do oscilador (f) e análise das transições eletrônicas para o complexo (3).

Estado	$\lambda$ (nm)	f	Maior contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	319,3	0,569	HOMO $\rightarrow$ LUMO (54%), H-1 $\rightarrow$ L+1 (45%)		(M+X)LCT +LLCT
S2	276,0	0,084	H-1 $\rightarrow$ L+9 (42%), HOMO $\rightarrow$ L+11 (26%)	H-1 $\rightarrow$ L+10 (13%), HOMO $\rightarrow$ L+8 (5%), H-3 $\rightarrow$ L+8 (4%), H-2 $\rightarrow$ L+10 (3%)	(M+X)LCT +IL
S3	271,6	0,170	H-10 $\rightarrow$ L+1 (50%), H-11 $\rightarrow$ LUMO (41%)		(M+X)LCT + LLCT
S4	265,0	0,644	H-13 $\rightarrow$ L+1 (29%), H-12 $\rightarrow$ LUMO (27%)	HOMO $\rightarrow$ L+3 (12%), H-1 $\rightarrow$ L+2 (11%), H-14 $\rightarrow$ LUMO (2%)	IL

H: HOMO; L: LUMO

Os espectros de absorção teórico e experimental para complexo (C3) são apresentados na Figura 48.

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



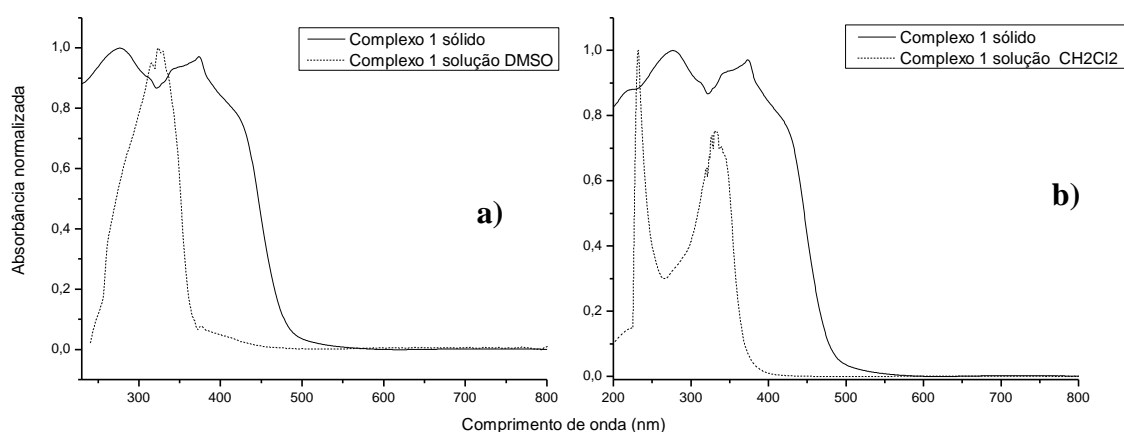


No espectro do composto (**3**), observa-se que a banda (II) em 327 nm apresenta similaridade entre o espectro teórico e experimental. Já a banda (I), localizada na região de 230 nm do espectro teórico, sofre um pequeno deslocamento batocrômico em relação ao experimental. A diferença entre os dados obtidos pode estar relacionada a efeitos decorrentes do ambiente computacional, que considera a estrutura calculada no vácuo, o que difere dos dados obtidos no ambiente experimental. Contudo, é possível verificar em ambos os espectros o perfil característico das bandas, o que permite descrever e compreender a estrutura eletrônica já prevista para os demais compostos.

#### 5.4.2 Estudo no estado sólido

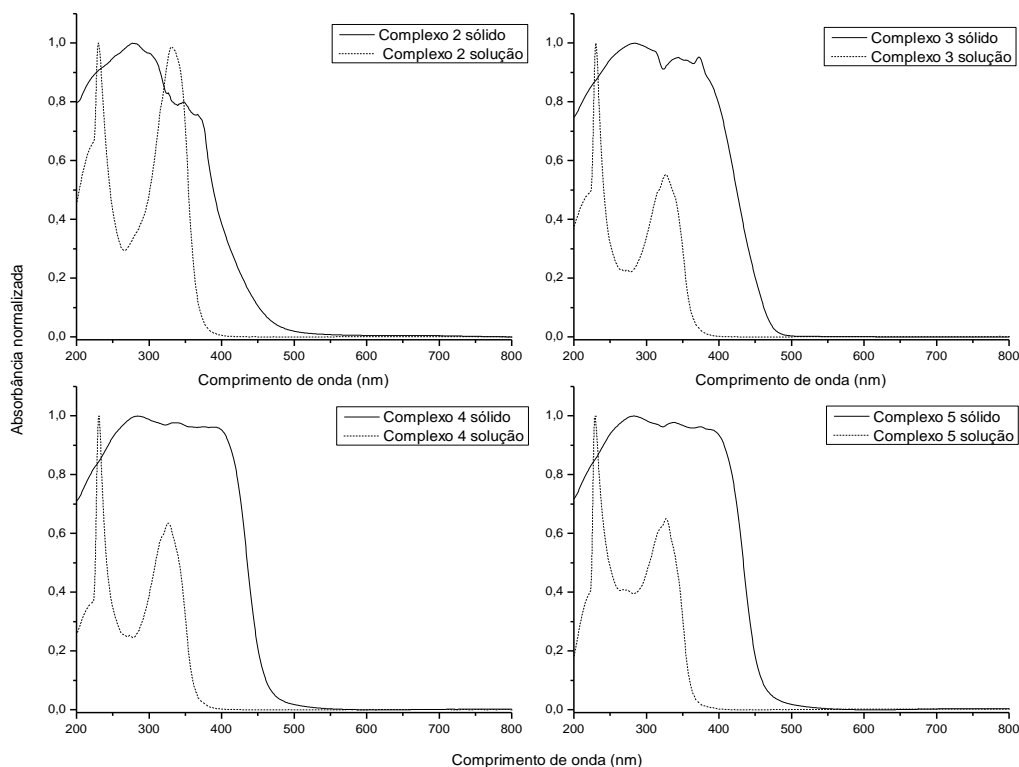
As análises de absorção no UV-Vis para o estado sólido foram obtidas a partir dos cristais macerados dos cinco complexos. Os espectros eletrônicos de absorção tanto em solução como no estado sólido foram normalizados, a fim de se analisar o deslocamento das bandas e a influência do solvente no processo de absorção. A Figura 49 traz os espectros normalizados do complexo (**1**) no estado sólido e nos solventes DMSO e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Figura 49** - Espectros de absorção na região do UV-Vis do complexo (**1**) no estado sólido e em solução utilizando os solventes (a) DMSO à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  e (b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [desconhecida].



Os espectros de UV-Vis dos demais complexos no estado sólido são representados na Figura abaixo.

**Figura 50** - Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos no estado sólido e em solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ .



A comparação entre os espectros de UV-Vis em solução e no estado sólido mostra um significativo deslocamento batocrômico e a supressão da resolução vibracional no estado sólido. Este resultado permite concluir que no estado sólido (maior rigidez estrutural) os graus de liberdade para mudanças de geometria molecular no processo de excitação são reduzidos, conferindo assim, um menor desdobramento das bandas. Nota-se que quando o experimento foi realizado no estado sólido, a região de absorção foi deslocada para região visível do espectro eletromagnético; contudo, os complexos de  $\text{Cu}^I$ , geralmente, apresentam-se incolores devido a configuração eletrônica  $[\text{Ar}]3d^{10}$ , onde os orbitais  $3d$  encontram-se preenchidos, evitando assim, transições do tipo  $d-d$ . Entretanto, estes compostos podem apresentar cor proveniente das transferências de carga do tipo (MLCT), (M+X)LCT ou intraligante (IL), já que estas são permitidas por simetria [16, 138].

A Tabela 18 traz os valores de máxima absorção para banda (I) e (II) no estado sólido.

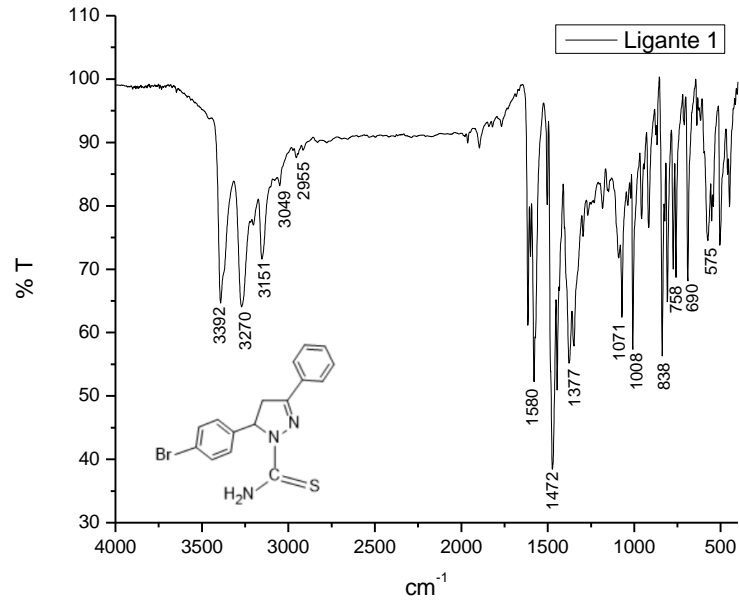
**Tabela 18** - Bandas de máxima absorção para os complexos no estado sólido e em solução.

Complexos	Comp. de onda (nm)			
	Sólido		Solução	
	Banda (I)	Banda (II)	Banda (I)	Banda (II)
<b>1</b>	277	373	232	331
<b>2</b>	277	348	230	331
<b>3</b>	283	373	230	327
<b>4</b>	283	377	230	326
<b>5</b>	281	375	230	327

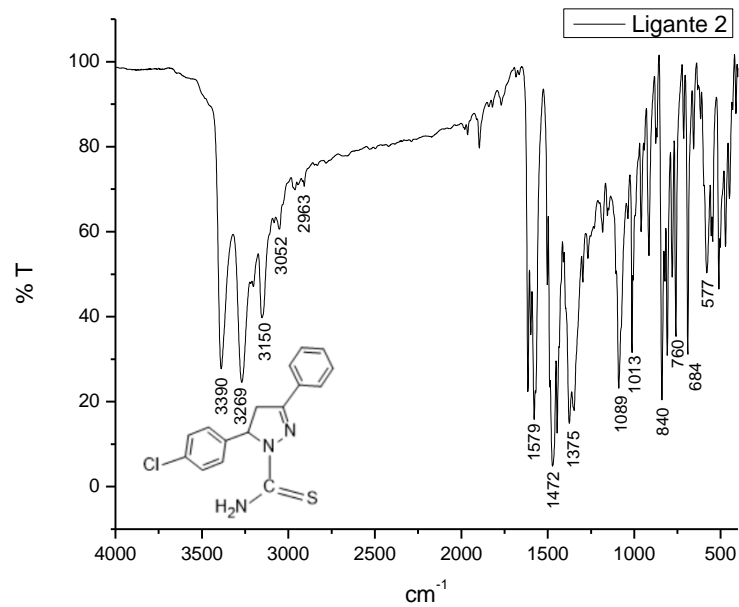
### 5.5 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos ligantes **(1)**, **(2)** e **(3)** (Figuras 51 a 53) são caracterizados por apresentarem estiramento do tipo  $\nu(\text{N-H})$  de aminas primárias na região entre  $3392\text{-}3148\text{ cm}^{-1}$ . Bandas de absorção entre  $3052\text{-}3049\text{ cm}^{-1}$  referentes aos modos de estiramento  $\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$  de carbono  $\text{sp}^2$  e bandas pouco intensas na região de  $2963\text{-}2916\text{ cm}^{-1}$  atribuídas aos estiramentos  $\nu(\text{C-H})$  de carbono  $\text{sp}^3$ . Uma banda forte é observada em torno de  $1580\text{-}1574\text{ cm}^{-1}$  proveniente do estiramento  $\nu(\text{C=N})$  do anel pirazolínico, seguida de uma banda de maior intensidade relativa ao estiramento  $\nu(\text{C=C})$  dos anéis aromáticos na faixa de  $1472\text{-}1467\text{ cm}^{-1}$ . Na região de  $1377\text{-}1375\text{ cm}^{-1}$ , tem-se o estiramento  $\nu(\text{C=S})$ , que também pode ser observado em torno de  $838\text{ cm}^{-1}$  numa banda menos intensa [133, 134]. As bandas de dobramento fora do plano  $\delta(\text{C-H})$  de anel aromático são observadas em  $694\text{ cm}^{-1}$ .

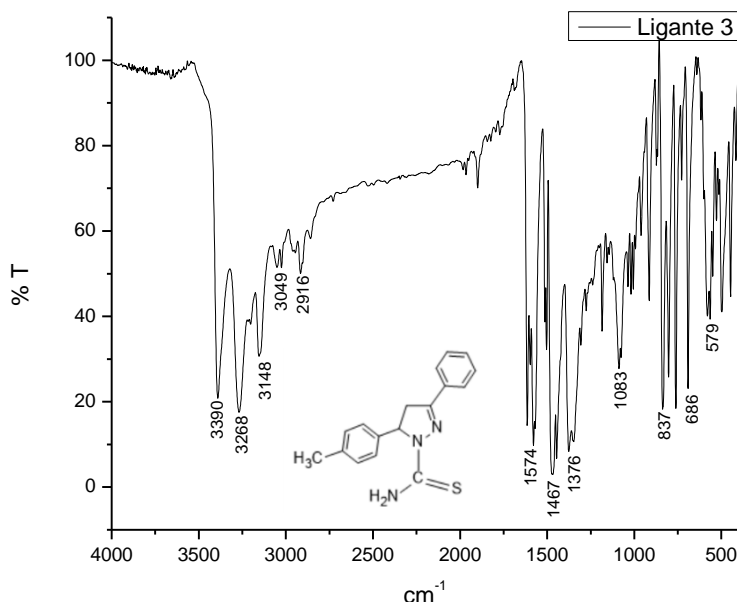
**Figura 51** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante (1) ( $C_{16}H_{14}N_3SBr$ ).



**Figura 52** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante (2) ( $C_{16}H_{14}N_3SCl$ ).



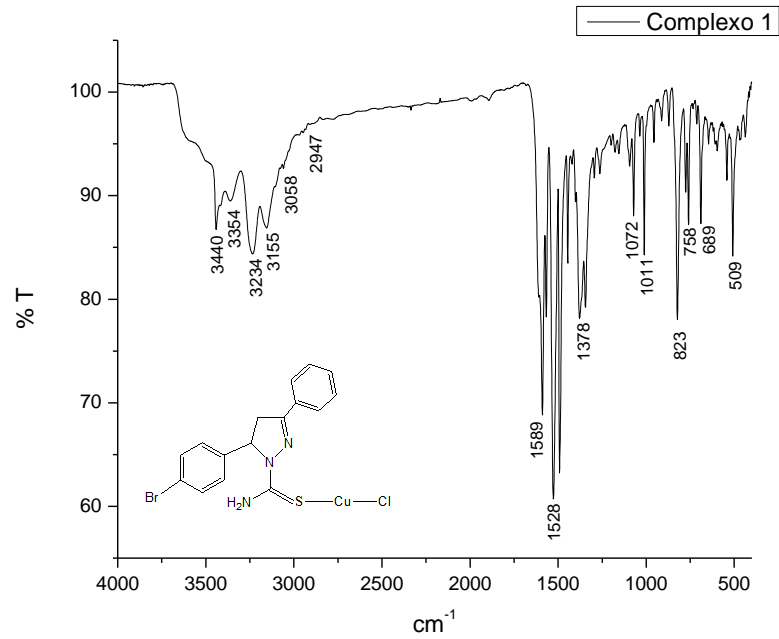
**Figura 53** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o ligante **(3)** ( $C_{17}H_{17}N_3S$ ).



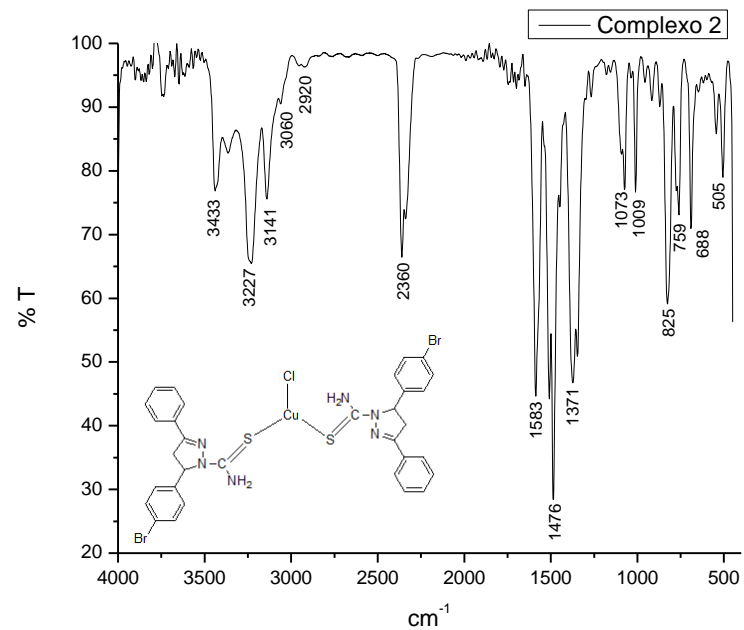
Nos espectros de IV dos complexos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)** e **(5)** (Figuras 54 a 58), são observadas bandas de estiramento  $\nu(C=S)$  na região de  $1378-1367\text{ cm}^{-1}$ , e na faixa de  $836-823\text{ cm}^{-1}$  uma banda menos intensa [133, 134]. A presença e o deslocamento da banda  $\nu(C=S)$  nos espectros são indicativos de formação dos complexos através da coordenação do ligante pirazolínico ao centro metálico pelo átomo de enxofre (S). A diminuição observada na frequência vibracional do estiramento  $\nu(C=S)$ , relaciona-se ao enfraquecimento da dupla ligação (C=S) após a metalação. Como consequência a ligação é deslocada para menores números de onda (menor energia). As demais bandas evidenciadas nos ligantes também são observadas nos espectros dos complexos.

Os complexos **(3)**, **(4)** e **(5)** apresentam além da banda  $\nu(C=S)$ , a presença do estiramento  $\nu(C-P)$  da bifosfina entre  $1098-1095\text{ cm}^{-1}$  referente à metalação via átomo de fósforo [135-137]. As demais bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares dos principais grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos são apresentadas na Tabela 19.

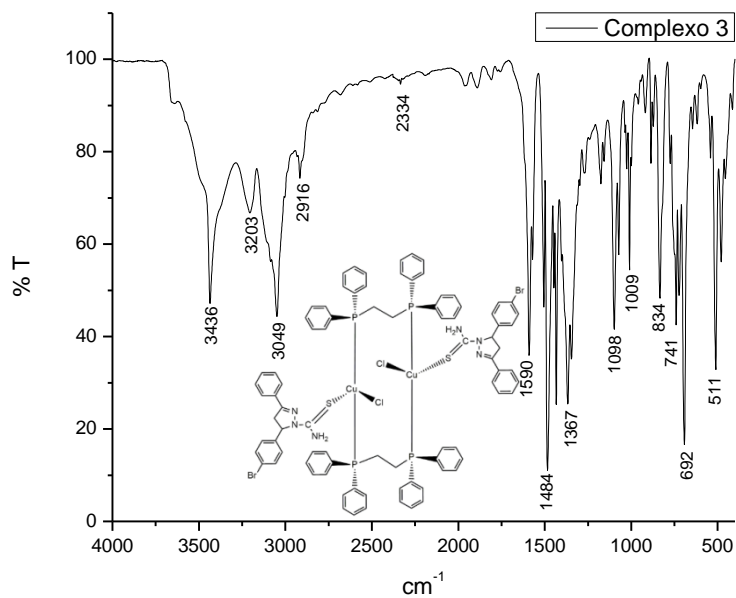
**Figura 54** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (1)  
[CuCl(C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SBr)].



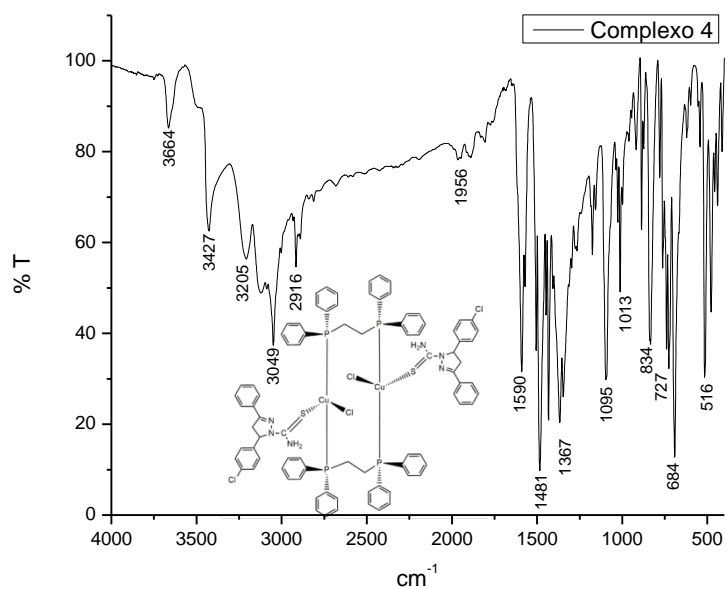
**Figura 55** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (2)  
[CuCl (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SBr)<sub>2</sub>].



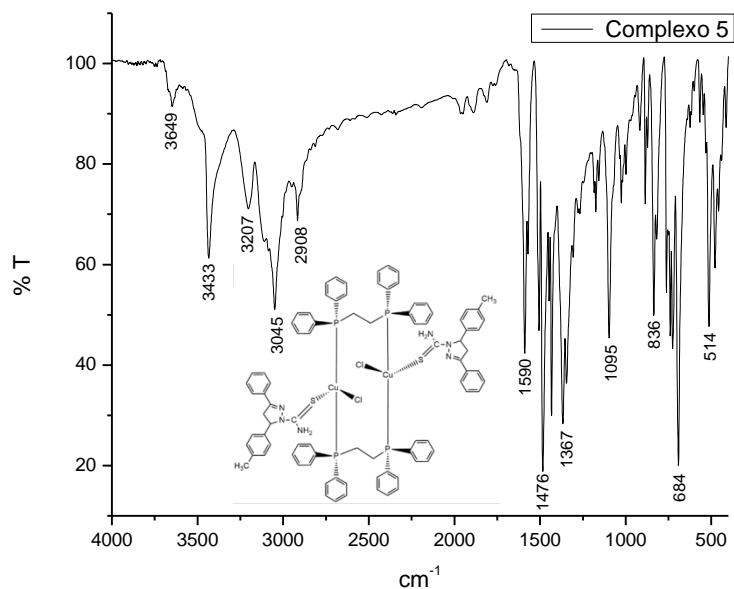
**Figura 56** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo **(3)**  
[Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SBr)<sub>2</sub>(DPPE)<sub>2</sub>].



**Figura 57** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo **(4)**  
[Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>SCl)<sub>2</sub>(DPPE)<sub>2</sub>].



**Figura 58** - Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo (**5**)  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S})_2(\text{DPPE})_2]$ .



**Tabela 19** - Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos e ligantes.

Frequências vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ )	Compostos analisados							
	Lig. 1	Lig. 2	Lig. 3	Compl. 1	Compl. 2	Compl. 3	Compl. 4	Compl. 5
$\nu(\text{N-H})$	3392-3270	3391-3269	3390-3268	3440-3234	3433-3227	3436-3203	3664-3205	3649-3207
$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	3049	3052	3049	3058	3060	3049	3049	3045
$\nu(\text{C-H})$	2955	2963	2916	2947	2920	2916	2916	2908
$\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$	1472	1472	1467	1528	1476	1484	1481	1476
$\nu(\text{C=N})$	1580	1579	1574	1589	1583	1590	1590	1590
$\nu(\text{C=S})$	1377	1375	1376	1378	1371	1367	1367	1367
$\nu(\text{C=S})$	838	840	837	823	825	834	834	836
$\delta(\text{C-H})$	900-690	900-690	900-690	900-690	900-690	900-690	900-690	900-690
$\nu(\text{C-P})$	—	—	—	—	—	1098	1095	1095
$\nu(\text{C-Cl})$	—	760	—	—	—	—	727	—
$\nu(\text{C-Br})$	575	—	—	509	505	511	—	—
$\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	690	684	686	689	688	692	684	684



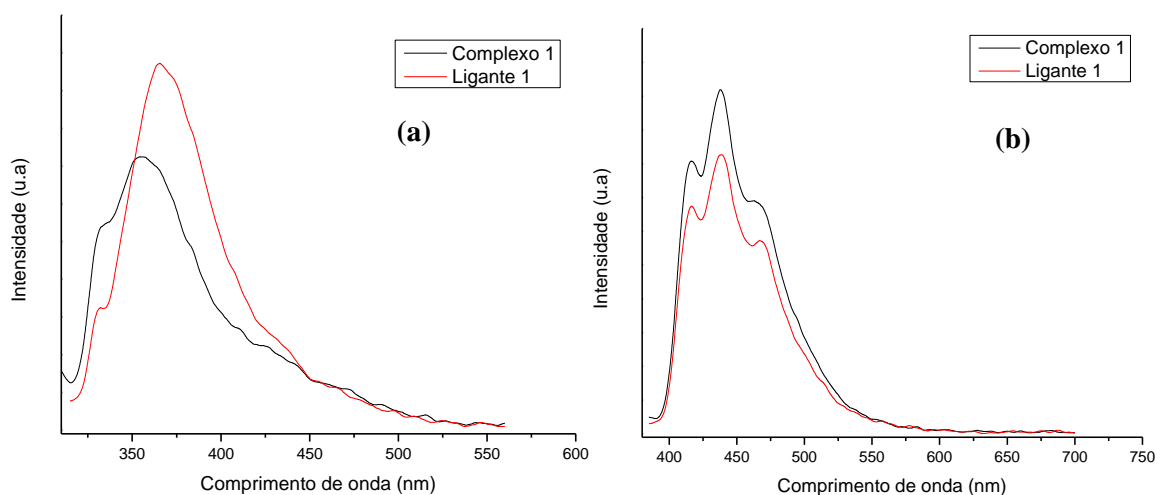
$\nu(\text{C-Br})_{\text{Ar}}$	1008- 1071	—	—	1011- 1072	1009- 1073	1009	—	—
$\nu(\text{C-Cl})_{\text{Ar}}$	—	1013- 1089	—	—	—	—	1013	—

Fonte: [133-137]

## 5.6 Espectroscopia de Fluorescência

O estudo das propriedades luminescentes dos complexos e seus respectivos ligantes foi realizado a temperatura ambiente em solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  com comprimento de onda de excitação de 300 nm para os complexos (2), (3), (4) e (5). Já o complexo (1) polimérico, devido a baixa solubilidade em outros solventes, foi solubilizado em solução de DMSO à  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  e excitado em 300 nm e 370 nm. A escolha da região de excitação está relacionada à maior intensidade de emissão dos compostos. Na Figura 59 temos os espectros de emissão do complexo (1) e ligante (1).

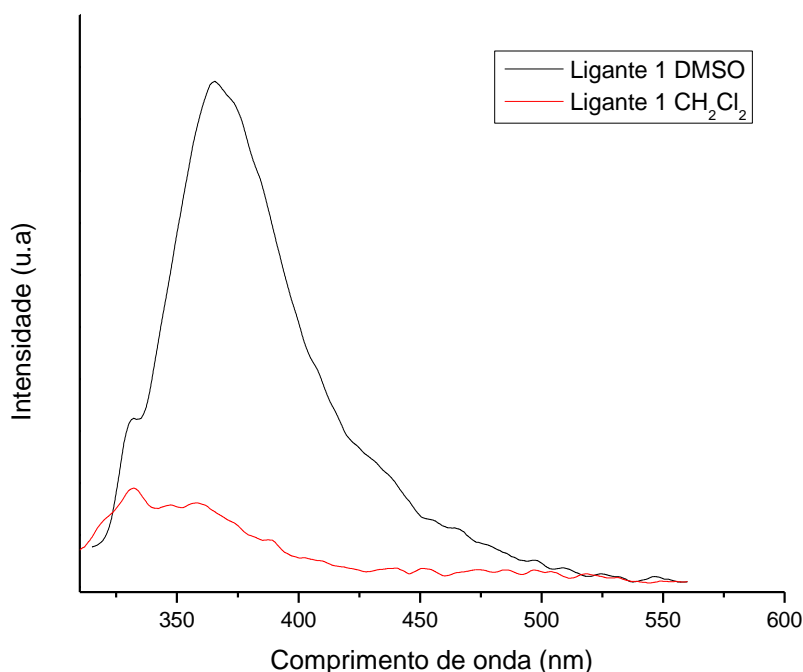
**Figura 59** - Espectros de emissão do complexo (1) e ligante (1) em DMSO com excitação em (a) ( $\lambda 300 \text{ nm}$ ) e (b) ( $\lambda 370 \text{ nm}$ ).



Os espectros do complexo (1) polimérico apresentaram um comportamento distinto em relação ao comprimento de onda de excitação, pois quando excitado em 370 nm emite na região do visível entre 400 e 550 nm e apresenta um efeito hipercrômico do complexo em relação ao ligante livre, o que não é observado após excitação em 300 nm. Este comportamento não foi observado para os demais compostos depois de excitados em 370 nm, sendo uma característica inerente ao complexo (1).

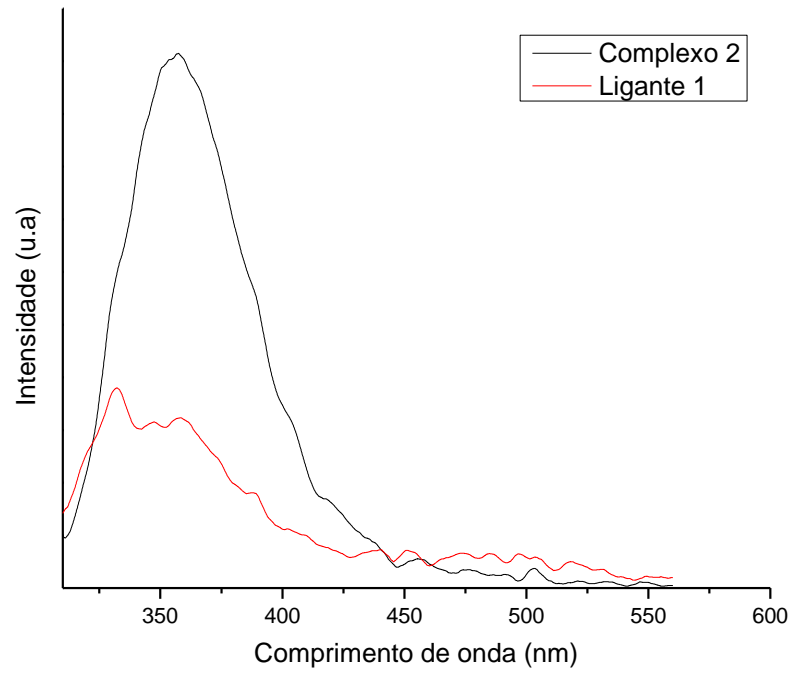
Outra particularidade observada para complexos poliméricos é baixa solubilidade em solução, dessa forma fatores como a viscosidade e polaridade do solvente podem afetar a luminescência. É possível observar na Figura 60 a influência da viscosidade do solvente ao compararmos o espectro do ligante (1) em DMSO, que apresentou maior intensidade de emissão e deslocamento batocrômico, em relação ao espectro do ligante (1) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Essa maior viscosidade do solvente DMSO diminui as perdas de energia via processos não radiativos e resulta em um aumento da intensidade de luminescência, tanto pela diminuição da taxa de colisões bimoleculares desativadoras (*efeito quenching*), fenômeno este, que é mais acentuado em soluções concentradas; como também pela diminuição da perda de energia por relaxação vibracional e rotacional. Na Figura abaixo podemos observar o efeito do solvente em relação à luminescência.

**Figura 60** - Espectro de emissão do ligante (1) em DMSO e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $\lambda_{exc}$ .300 nm).

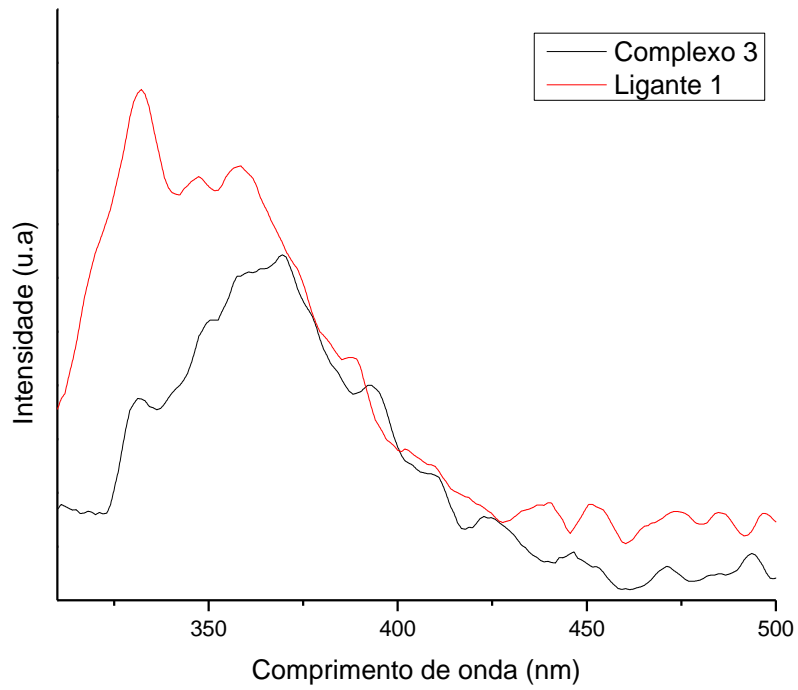


Os espectros de emissão dos compostos (2), (3), (4) e (5) são apresentados nas Figuras de 61 a 64.

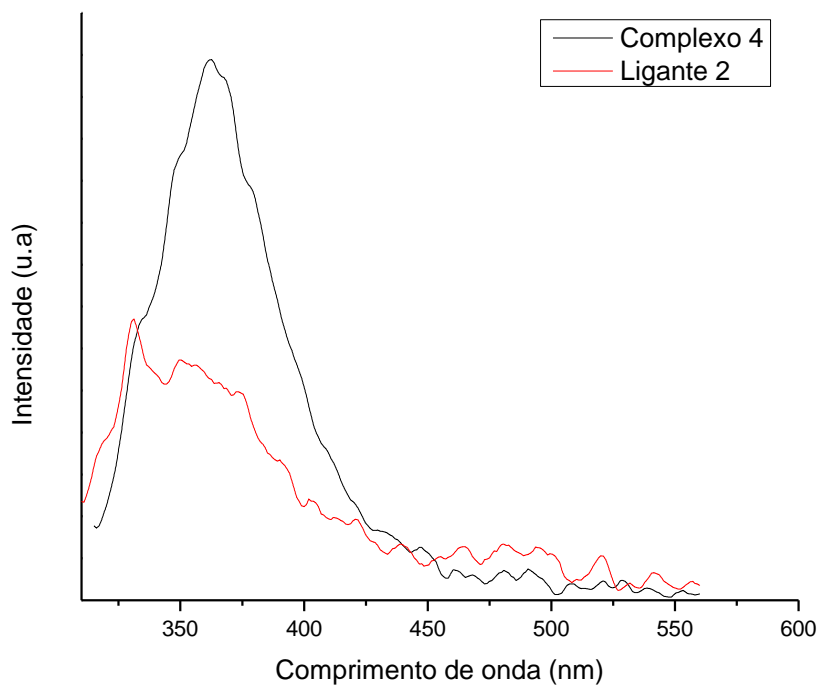
**Figura 61** - Espectro de emissão do complexo (2) e ligante (1) ( $\lambda_{exc}$ .300 nm).



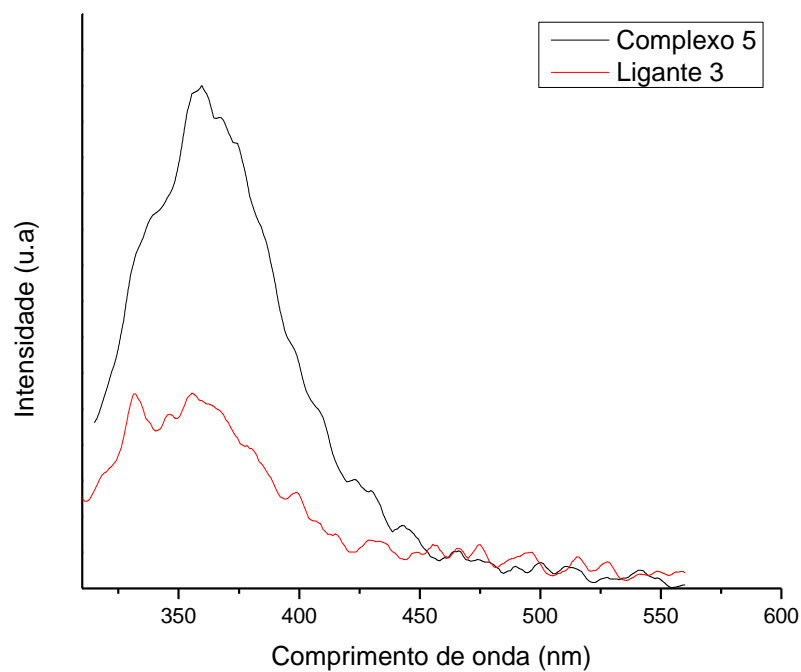
**Figura 62** - Espectro de emissão do complexo (3) e ligante (1) ( $\lambda_{exc}$ .300 nm).



**Figura 63** - Espectro de emissão do complexo (4) e ligante (2) ( $\lambda_{exc}$ .300 nm).



**Figura 64** - Espectro de emissão do complexo (5) e ligante (3) ( $\lambda_{exc}$ .300 nm).

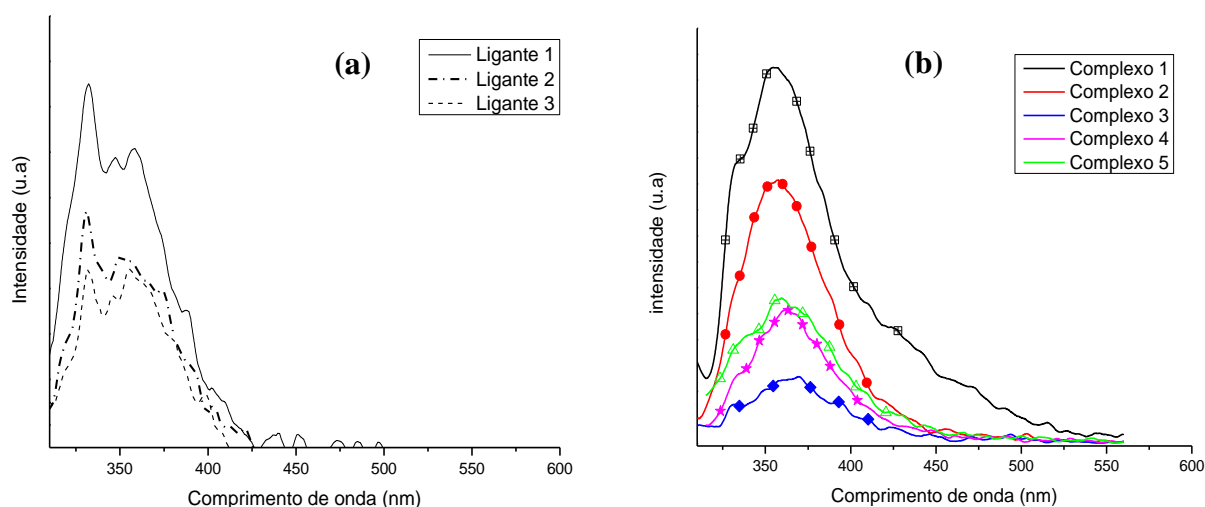


Analisando os espectros de emissão dos complexos e seus respectivos ligantes, verificou-se que quando excitados em 300 nm, ambos emitem em uma faixa larga do espectro eletromagnético variando entre 315 nm a 450 nm. Para os ligantes livres, atribuiu-se o processo fotoluminescente a transições eletrônicas intraligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ , e nos complexos as transições eletrônicas mistas do tipo (M+X)LCT, MLCT e LLCT de acordo com os resultados obtidos pelos cálculos TD-DFT.

Para os complexos (2), (4) e (5), observou-se que, após a coordenação dos ligantes ao centro metálico as bandas apresentaram um efeito hipercrômico e um pequeno deslocamento batocrômico (maior comprimento de onda) em relação aos ligantes. Em contrapartida, os complexos (1) e (3) excitados em 300 nm apresentaram uma supressão na intensidade de luminescência quando comparados aos ligantes livres; este comportamento não era esperado, uma vez que o aumento da rigidez estrutural após a metalação tem como característica diminuir as perdas por processos não radiativos, o que resultaria em um aumento de intensidade.

Na Figura 65 são apresentados os espectros de emissão com excitação em 300 nm para efeito comparativo entre os ligantes livres: ligante (1)-(Br), ligante (2)-(Cl), ligante (3)-(CH<sub>3</sub>) e complexos: mononucleares (1) e (2), ambos com o ligante (1), e os binucleares: complexo (3) ligante (1), complexo (4) ligante (2) e complexo (5) ligante (3).

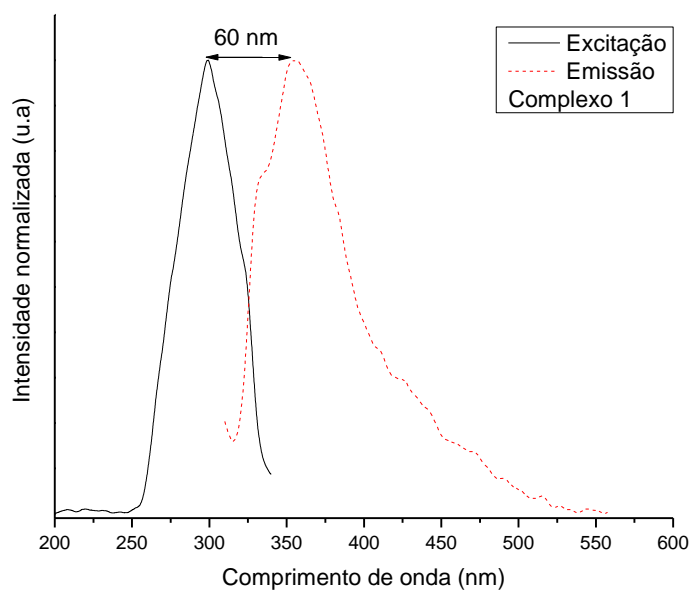
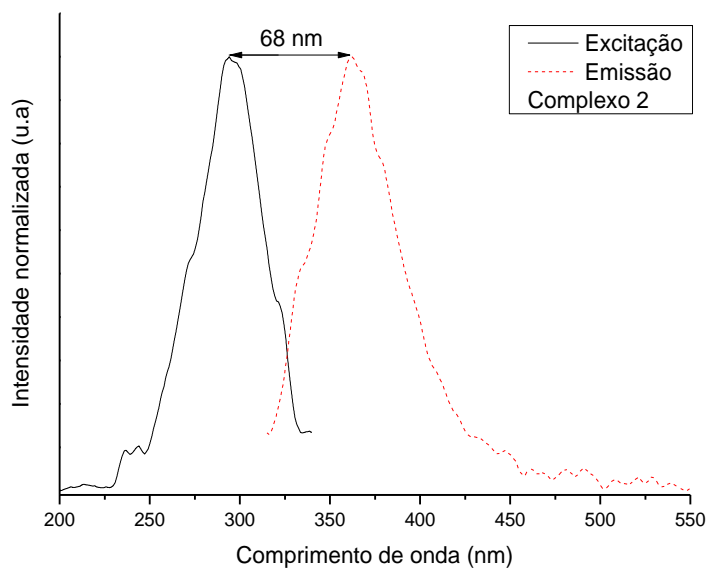
**Figura 65** - Espectros de emissão comparativos entre ligantes (a) e complexos (b) com excitação em ( $\lambda$ 300 nm).

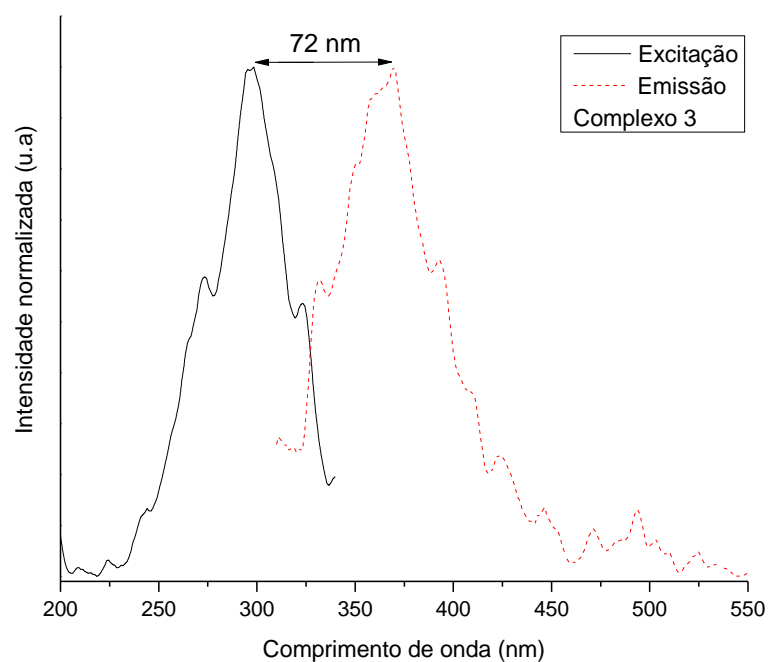
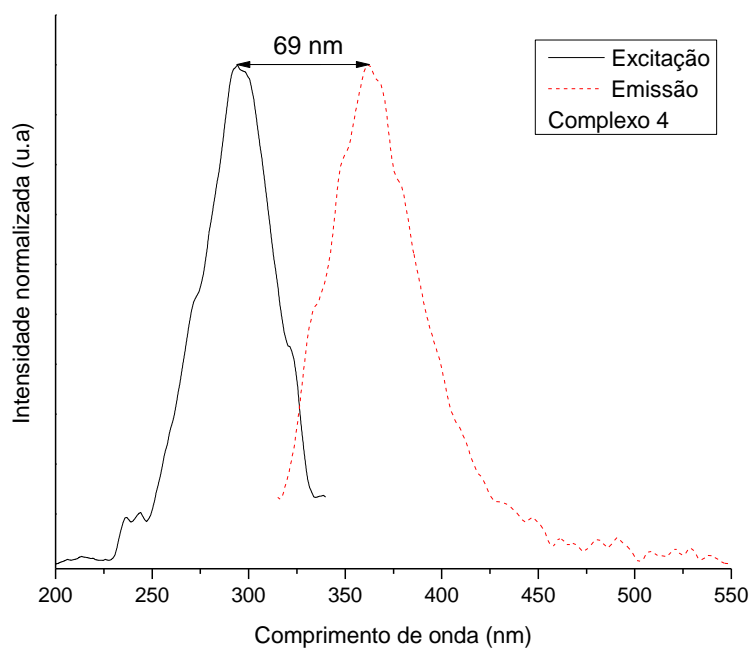


No espectro de emissão comparativo dos ligantes (Figura 65), nota-se que o ligante **(1)** que possui um átomo de bromo (Br) como substituinte na posição *para* do anel aromático com caráter eletro-retirador, apresentou maior intensidade de luminescência do que o ligante **(2)** e **(3)**. Para os complexos binucleares de mesma geometria, verificou-se um aumento na intensidade de luminescência na ordem **(5)**>**(4)**>**(3)**, que difere da ordem dos ligantes livres. Sendo neste caso, estabelecida uma possível relação com o efeito do átomo pesado presente na estrutura dos ligantes, que favorece o cruzamento intersistemas (CIS) e, conseqüentemente, a diminuição da intensidade de luminescência após a complexação [139]. Em suma, ressalta-se que, as maiores intensidades de emissão foram observadas para os complexos mononucleares **(1)** e **(2)**.

Outro fator importante em complexos de Cu<sup>I</sup> está relacionado a geometria destes compostos. A maioria dos complexos de Cu<sup>I</sup> possuem geometria tetraédrica, que durante o mecanismo de emissão são submetidos a uma estrutura *pseudo* quadrática no estado excitado. Esta distorção estrutural entre o estado fundamental e o excitado é provocada por interações estereoquímica e eletrônica entre ligantes ou movimentos de torção [140]. Em decorrência desta mudança de geometria, ocorre um aumento do decaimento não radiativo, que pode levar a uma redução do rendimento quântico dos processos radiativos de interesse [140-145]. Com base neste fenômeno, podemos relacionar as diferentes intensidades de luminescência observadas para os complexos tetraédricos **(3)**, **(4)** e **(5)** em relação ao **(2)** de geometria trigonal.

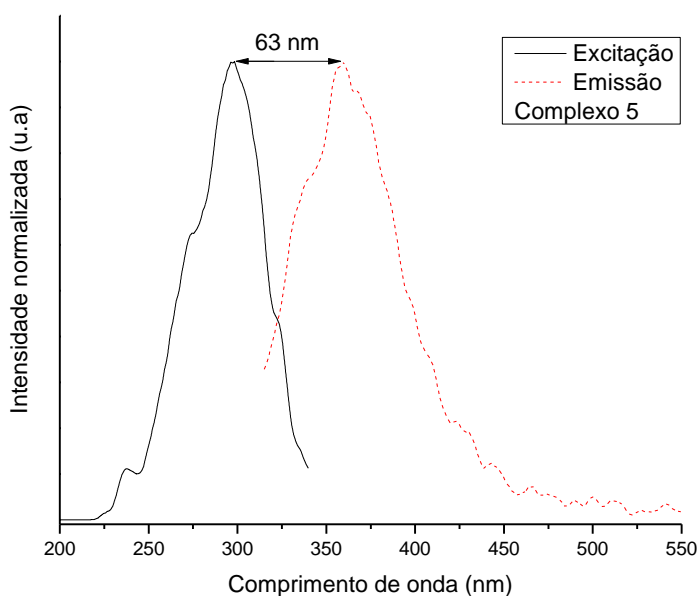
A seguir temos os espectros de excitação e emissão para os compostos sintetizados nas Figuras de 66 a 70.

**Figura 66** - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (1).**Figura 67** - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (2).

**Figura 68** - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (3).**Figura 69** - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (4).



**Figura 70** - Espectro de excitação (—) e emissão (--) para o complexo (5).



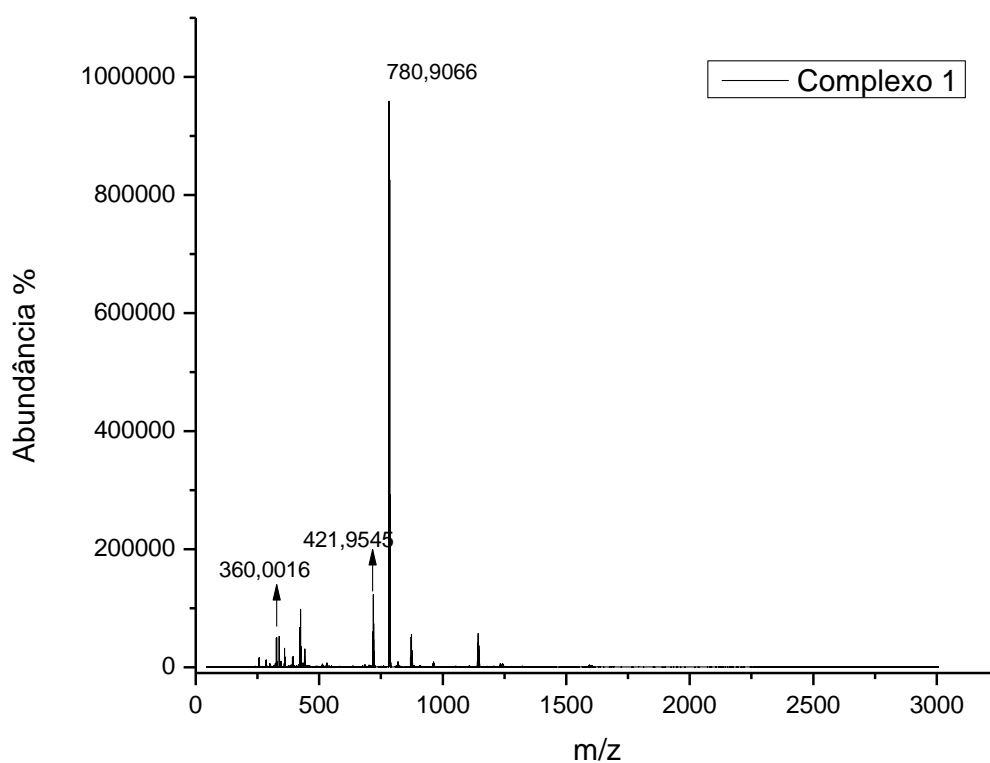
Devido aos processos de relação vibracional das moléculas, os espectros de emissão têm um deslocamento para menor energia (maior  $\lambda$ ) em relação aos espectros de excitação. Essa diferença entre o comprimento máximo de excitação e emissão é definido como deslocamento de Stokes e indica as perdas energéticas por processos não radiativos no estado excitado. Em relação ao perfil espectral, nota-se que os espectros de excitação e emissão são imagem/espelho um do outro, sendo possível sugerir o envolvimento dos mesmos níveis energéticos nos processos fotofísicos.

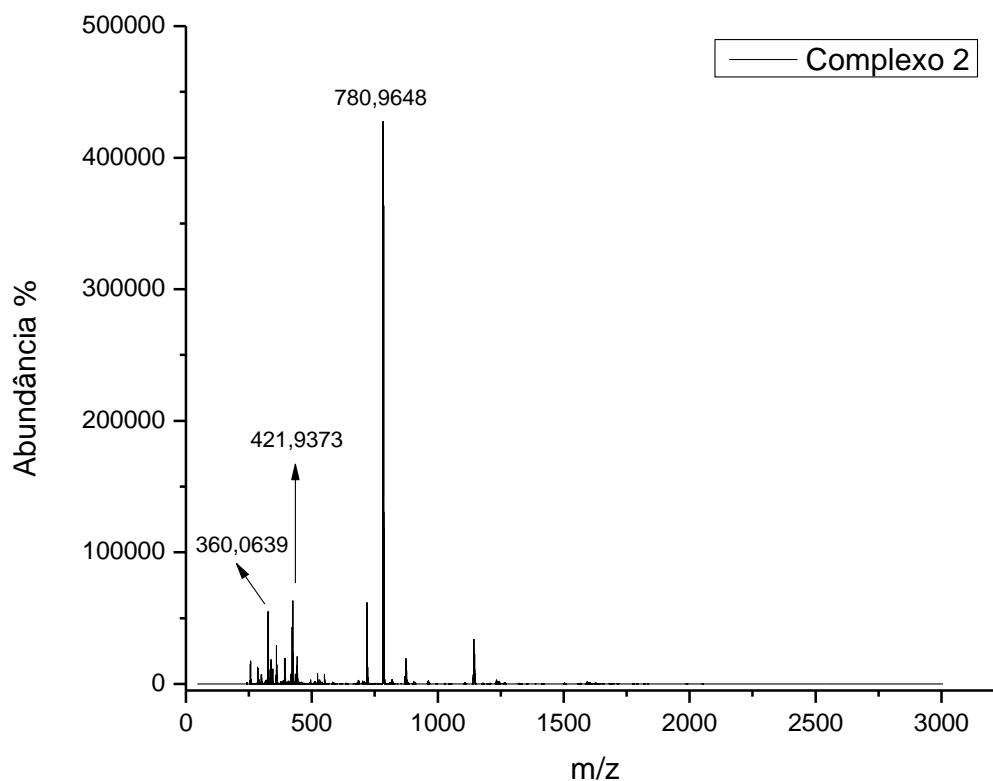
### 5.7 Espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS)

Os espectros apresentados a seguir foram obtidos em modo positivo de detecção. No espectro do complexo (1), o pico do íon molecular não é observado, porém temos um pico de alta intensidade em  $m/z$  780,94600 referente à espécie  $[M-C_{32}H_{28}Br_2CuN_6S_2]^+$  formada pelo átomo de cobre e duas moléculas do ligante, sendo o valor observado condizente com a distribuição isotópica (valor calculado  $m/z$  780,94741) com erro de massa de 1,80549 ppm (Figura 71 e 73). A perda de uma molécula do ligante pirazolínico, resulta na espécie carregada  $[M-C_{16}H_{14}CuN_3SBr]^+$  com pico de baixa intensidade em  $m/z$  421,9545 (Figura 71 e 74). Já o fragmento do ligante livre protonado  $[M+H]^+$  é observado em  $m/z$  360,01701, conforme esperado. Tanto no espectro do complexo (1)  $[CuCl(C_{16}H_{14}N_3SBr)]$  como do

complexo (2)  $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2]$  não foram observados os picos referentes ao íon molecular, sugerindo que a espécie molecular não é suficientemente estável para ser detectada nas condições experimentais. Como os compostos (1) e (2) são estruturas similares diferenciadas pela proporção (ligante: metal), sendo o complexo (1) (1:1) e o complexo (2) (1:2), notou-se que os mesmos fragmentos foram formados e, portanto, será apresentado apenas o espectro principal do composto (2) na Figura 72.

**Figura 71** - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (1).



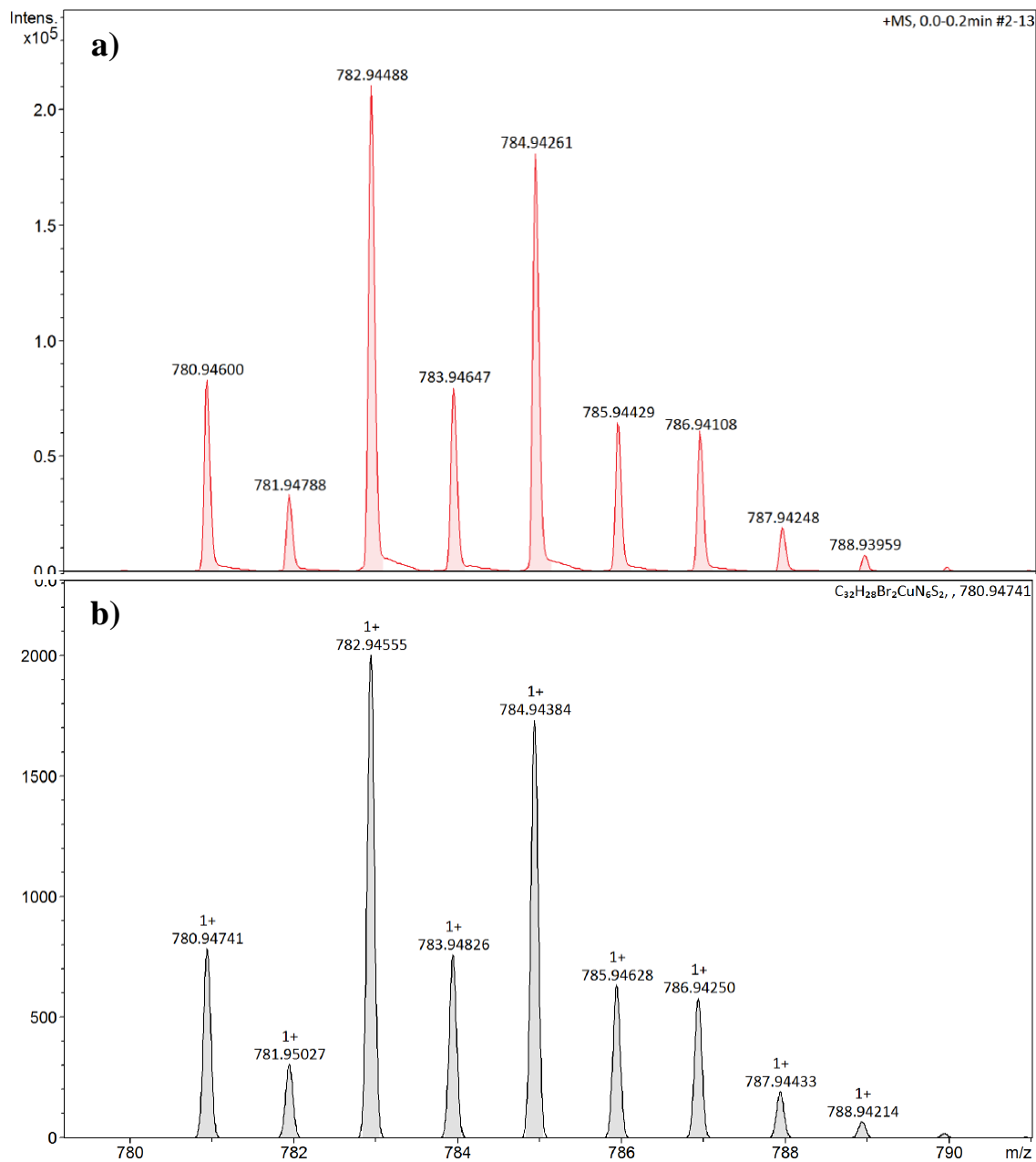
**Figura 72** - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (2).

As Figuras 73 e 74 apresentam os espectros do padrão de fragmentação isotópica do cobre (I) referentes aos fragmentos do complexo (1). Na Tabela 21, encontram-se as fórmulas moleculares, massas moleculares, valores de  $m/z$  experimental e calculado, bem como os erros de massa em (ppm) para os cinco complexos analisados. A Tabela 20, a seguir, traz os valores referentes à massa e abundância isotópica dos isótopos do cobre e bromo.

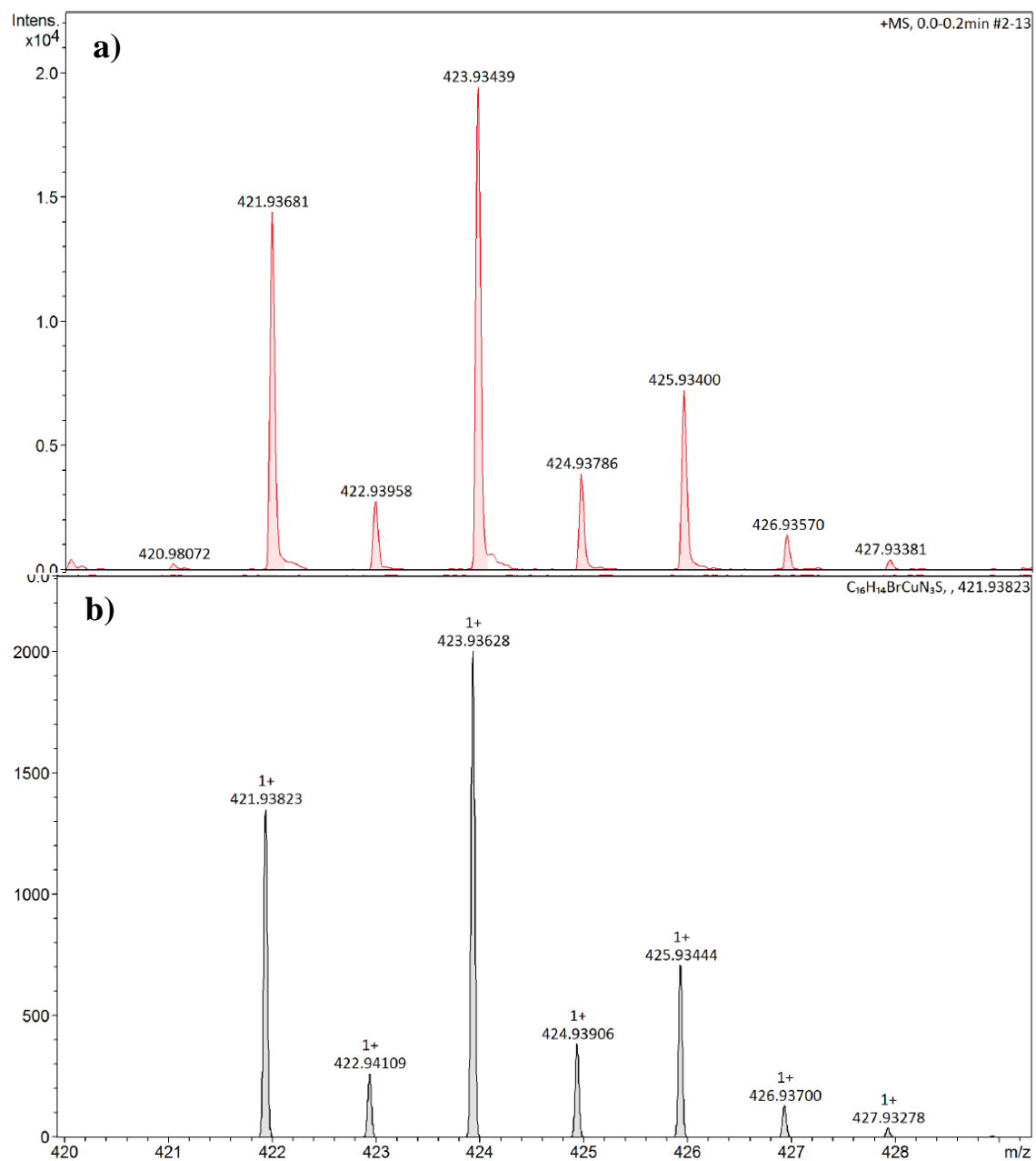
**Tabela 20** - Principais isótopos do cobre e bromo.

Z	Isótopos	Massa isotópica	Abundância isotópica
29	<sup>63</sup> Cu	62,9295975	69,15%
	<sup>65</sup> Cu	64,9277895	30,85%
35	<sup>79</sup> Br	78,9183371	50,69%
	<sup>81</sup> Br	80,9162906	49,31%

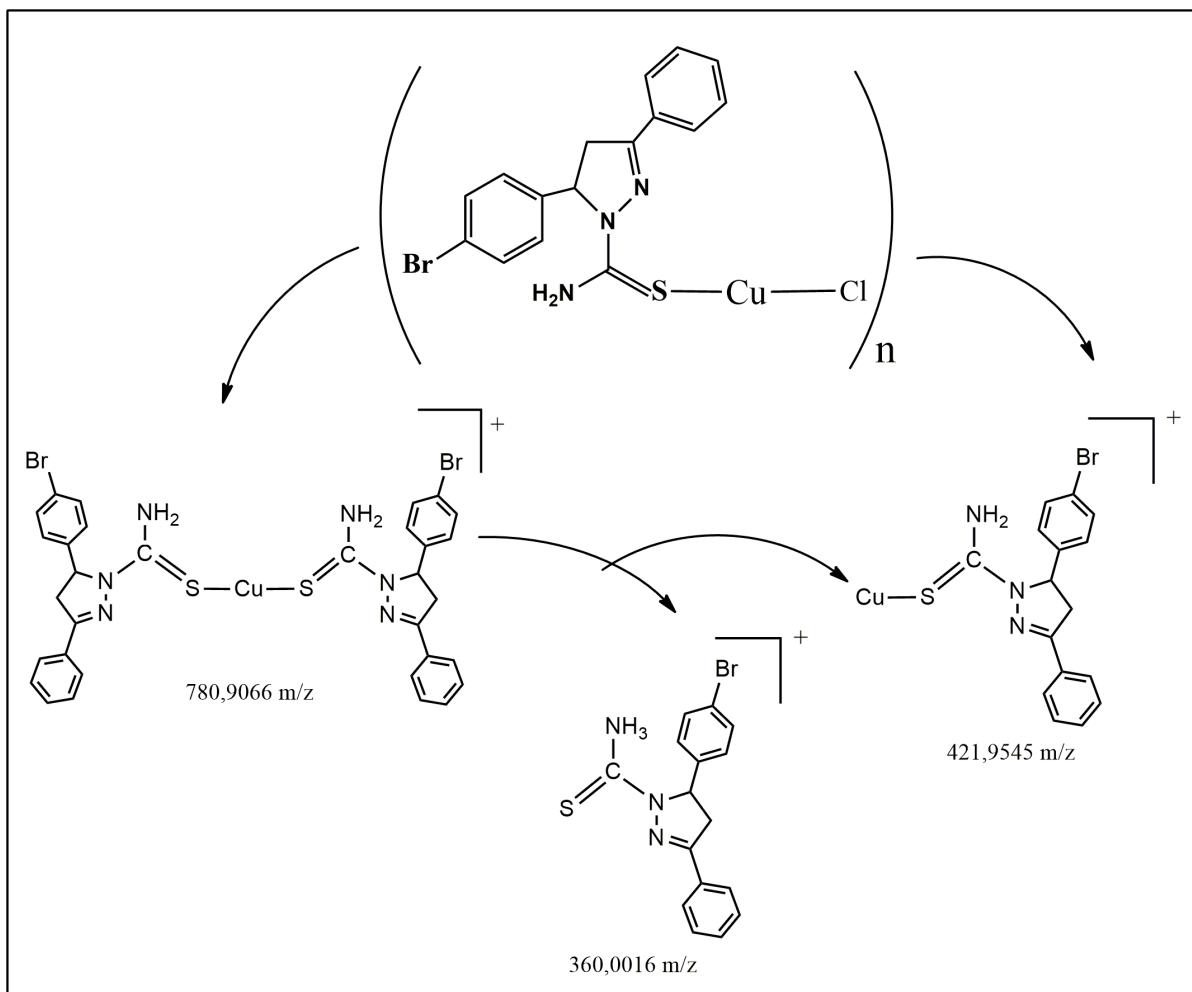
**Figura 73** - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (**1**)  $m/z$  780,94741: (a) experimental; (b) calculado.



**Figura 74** - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (**1**)  $m/z$  421,93823: (a) experimental; (b) calculado.



A Figura 75 traz a representação estrutural dos principais fragmentos formados para o complexo (**1**).

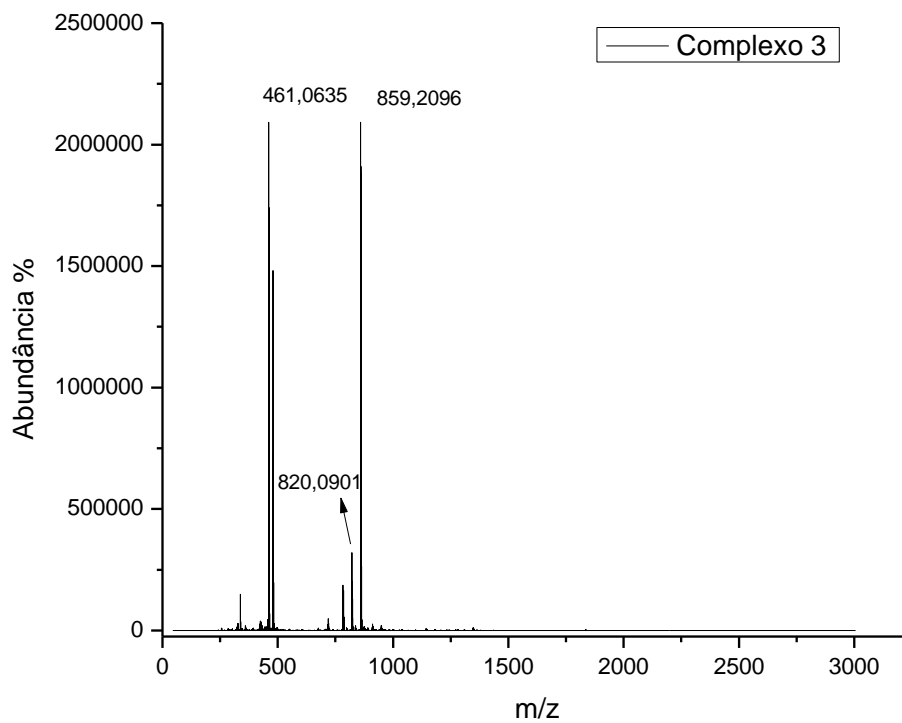
**Figura 75** - Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (1).

Os espectros de massas dos complexos isoestruturais (3), (4) e (5) são apresentados nas Figuras 76 a 78, e serão discutidos apenas para o composto (3).

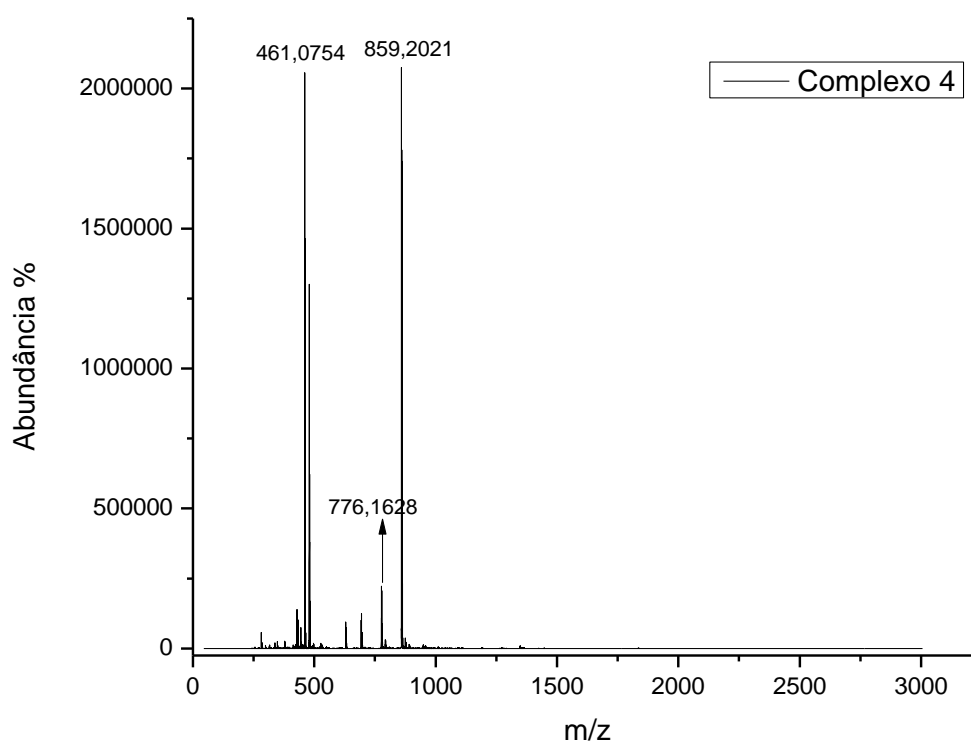
A partir dos fragmentos formados para o complexo (3) (Figura 76), nota-se que o pico do íon molecular do composto  $[Cu_2Cl_2(C_{16}H_{14}N_3SBr)_2(DPPE)_2]$  não é observado, indicando que as ligações Cu-Cl e Cu-S que compõem a esfera de coordenação da estrutura cristalina, não se mantêm sob as condições experimentais aplicadas, uma vez que se trata de uma estrutura complexa e de tamanho considerável. Porém, é observado um pico de alta intensidade em  $m/z$  859,20813 com distribuição isotópica de acordo com o esperado (valor calculado  $m/z$  859,19970) e erro de massa de 9,81145 ppm. Este pico é atribuído à quebra da estrutura binuclear e a formação da espécie carregada  $[M-Cu(DPPE)_2]^+$ . O pico em  $m/z$  820,0901 (valor calculado  $m/z$  820,07355) refere-se ao fragmento  $[M-Cu(C_{16}H_{14}N_3SBr)(DPPE)]^+$ , onde estão presentes um átomo de cobre, uma molécula do

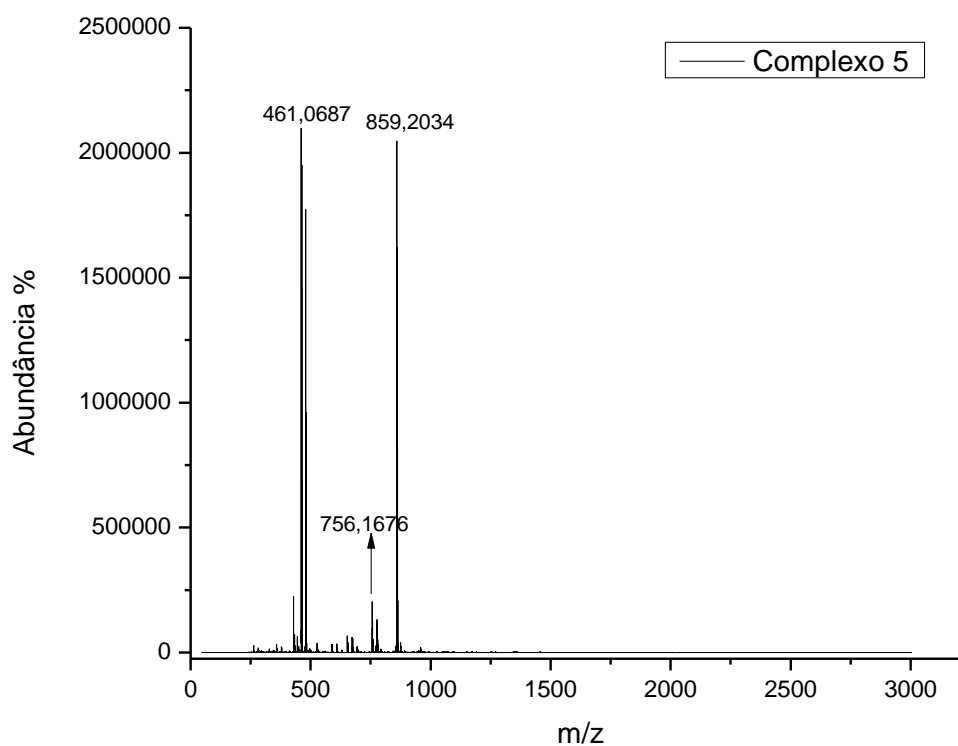
ligante pirazolínico e uma molécula da DPPE. Por fim, em  $m/z$  461,06958 (valor calculado  $m/z$  461,06437) temos o pico relacionado à espécie carregada  $[M-Cu(DPPE)]^+$ .

**Figura 76** - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (3).



**Figura 77** - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (4).

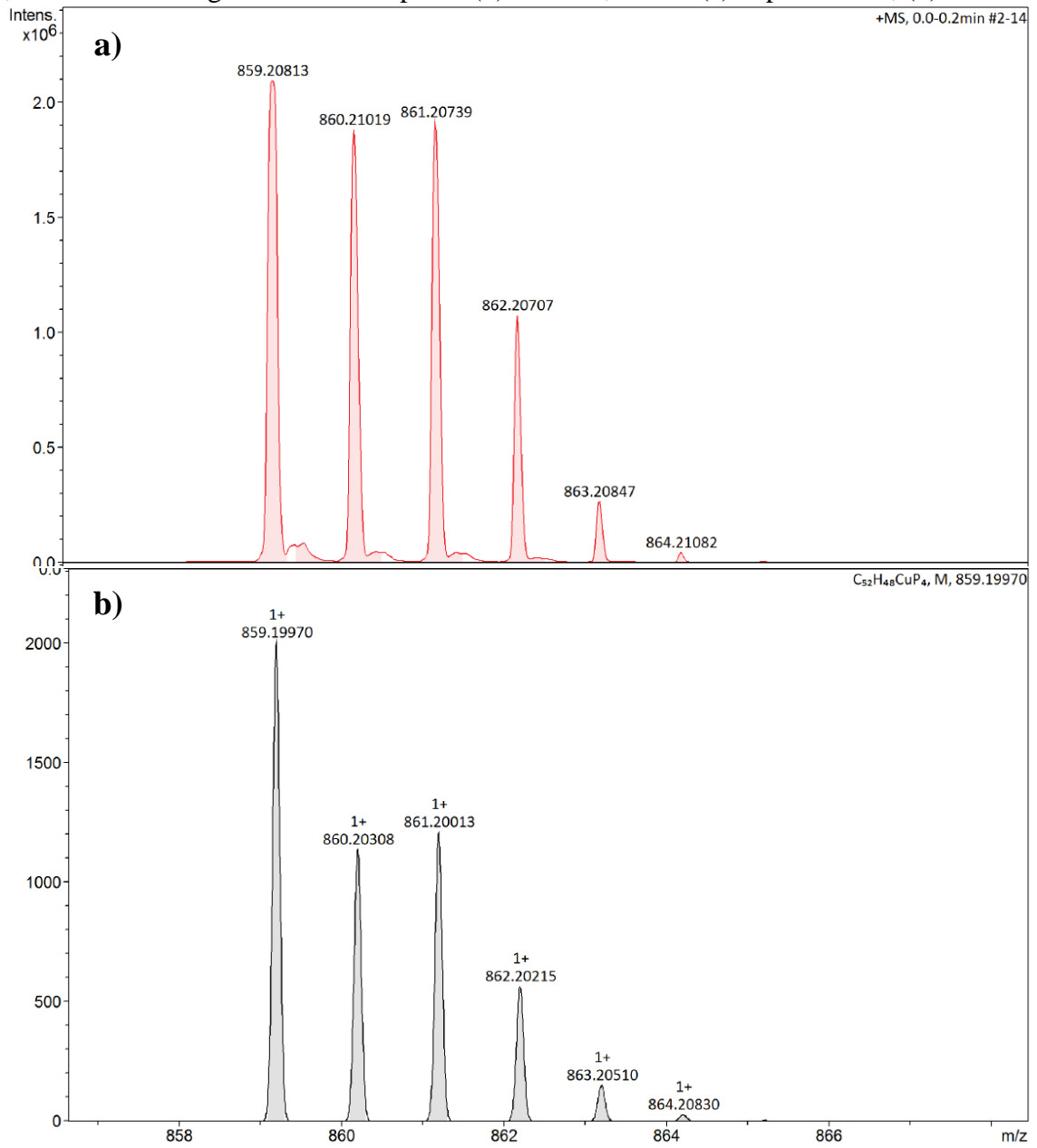


**Figura 78** - Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (5).

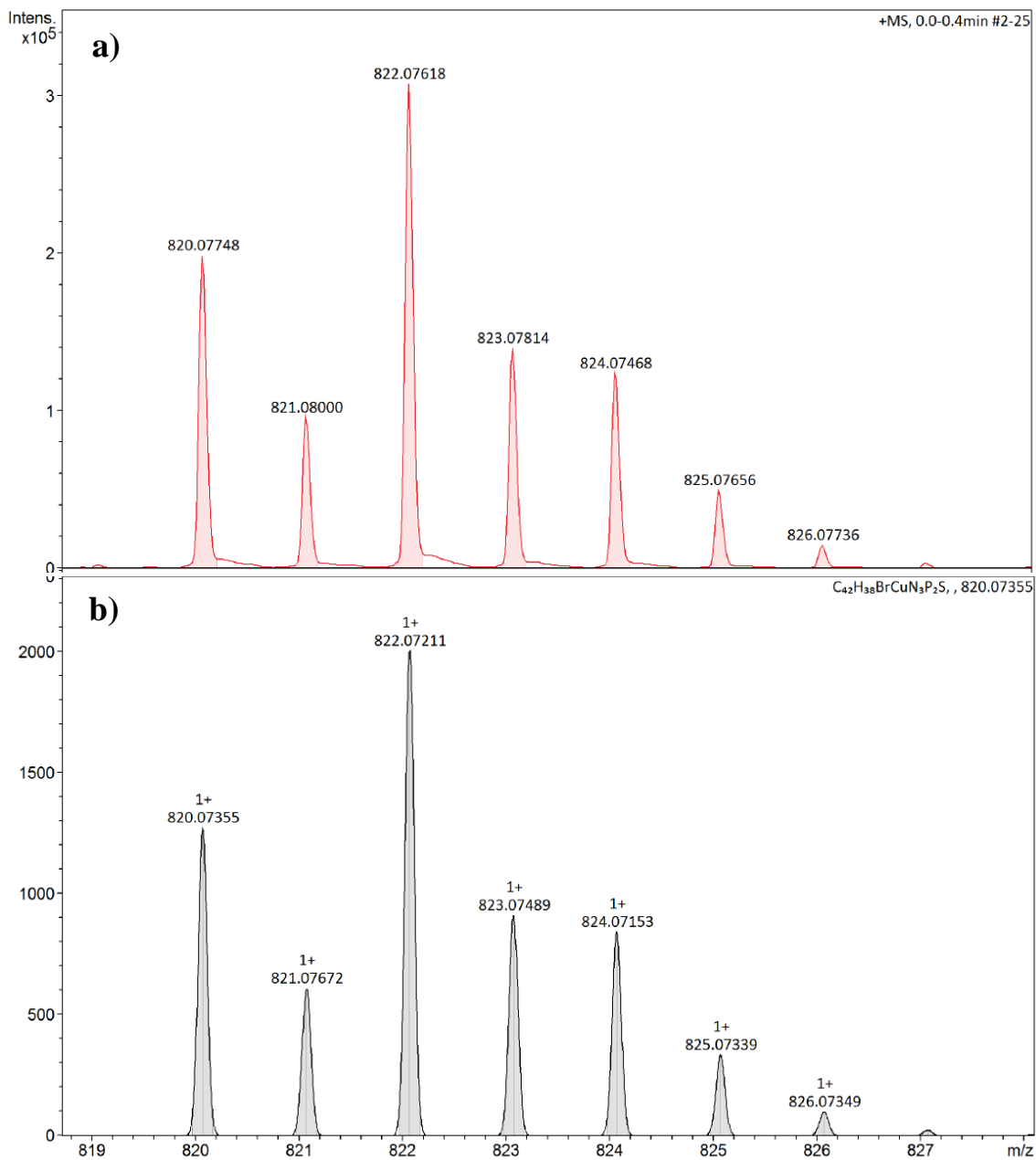
A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3) encontra-se na Figura 82, já os espectros do padrão de distribuição isotópica do cobre (I) referente aos fragmentos do complexo são apresentados nas Figuras 79 a 81.



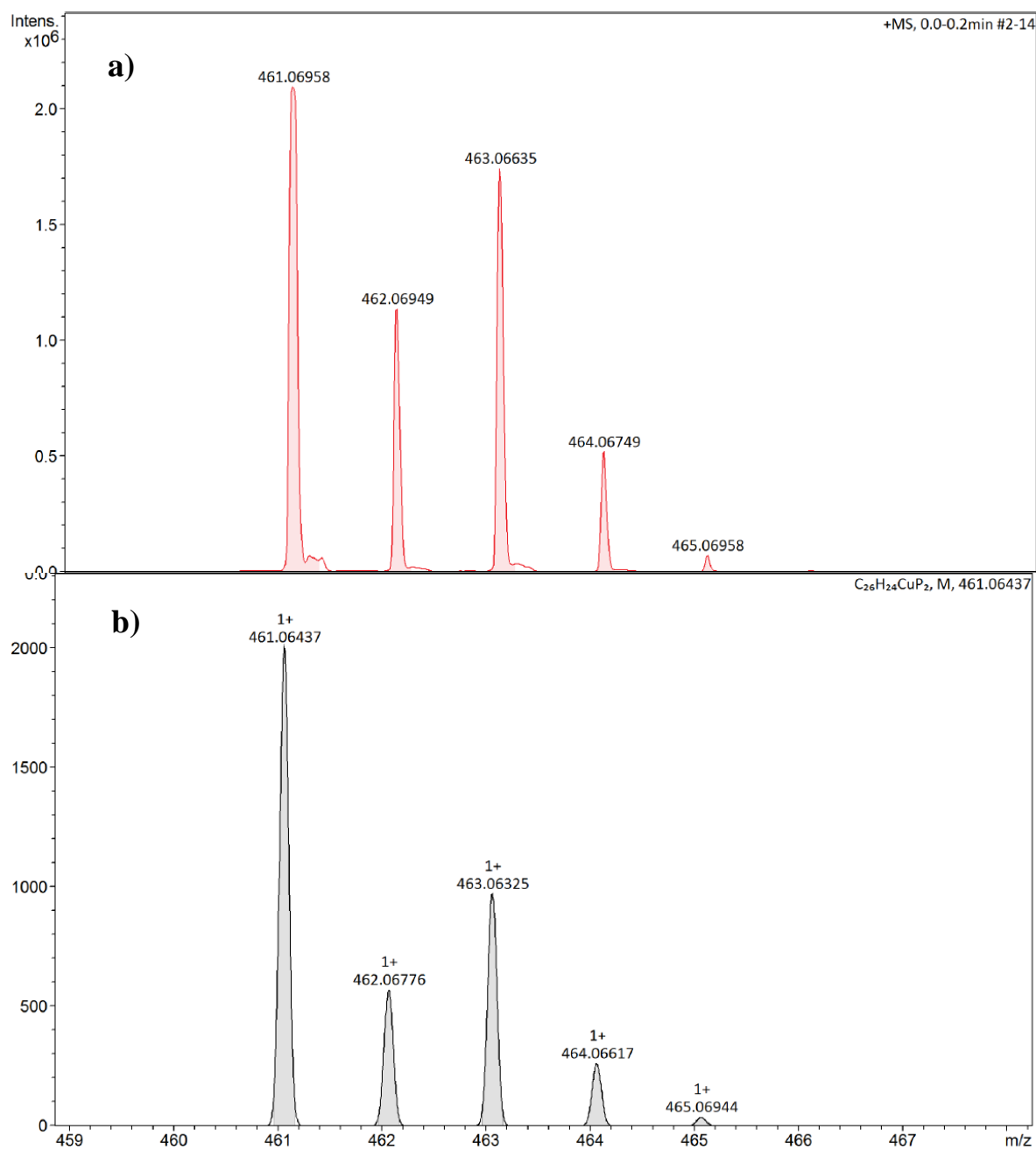
**Figura 79** - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (3)  $m/z$  859,19970: (a) experimental; (b) calculado.



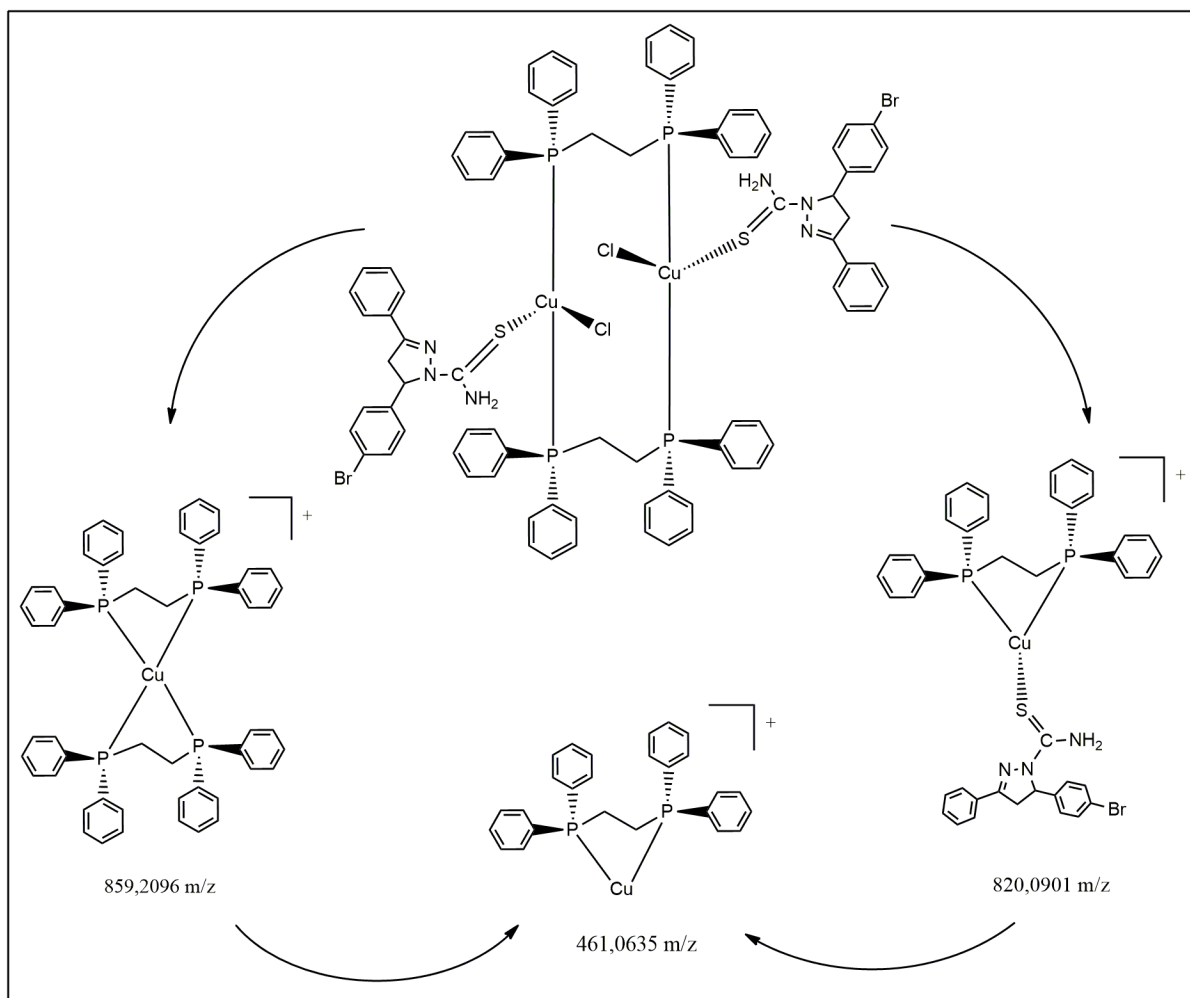
**Figura 80** - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (**3**)  $m/z$  820,07355: (a) experimental; (b) calculado.



**Figura 81** - Espectros de massas destacando a massa exata e a proporção isotópica do cobre (I), referente aos fragmentos do complexo (3)  $m/z$  461,06437: (a) experimental; (b) calculado.



**Figura 82** - Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).



Para o cálculo do erro em ppm (Tabela 21), relacionou-se os valores de  $m/z$  experimental e  $m/z$  calculado a partir da fórmula  $(m_{\text{experimental}} - m_{\text{calculada}}) / m_{\text{calculada}} \times 10^6$  [146]. Os valores de erro encontrados mostraram informações significativas quanto à estrutura molecular dos compostos sintetizados, uma vez que erros de  $m/z$  inferiores a 10 ppm para HRMS com ionização por ESI e separação por (Q-TOF II) permitem a confirmação da composição elementar dos fragmentos formados [146, 147].

**Tabela 21** - Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de  $m/z$  experimental,  $m/z$  calculado e erros de massa.

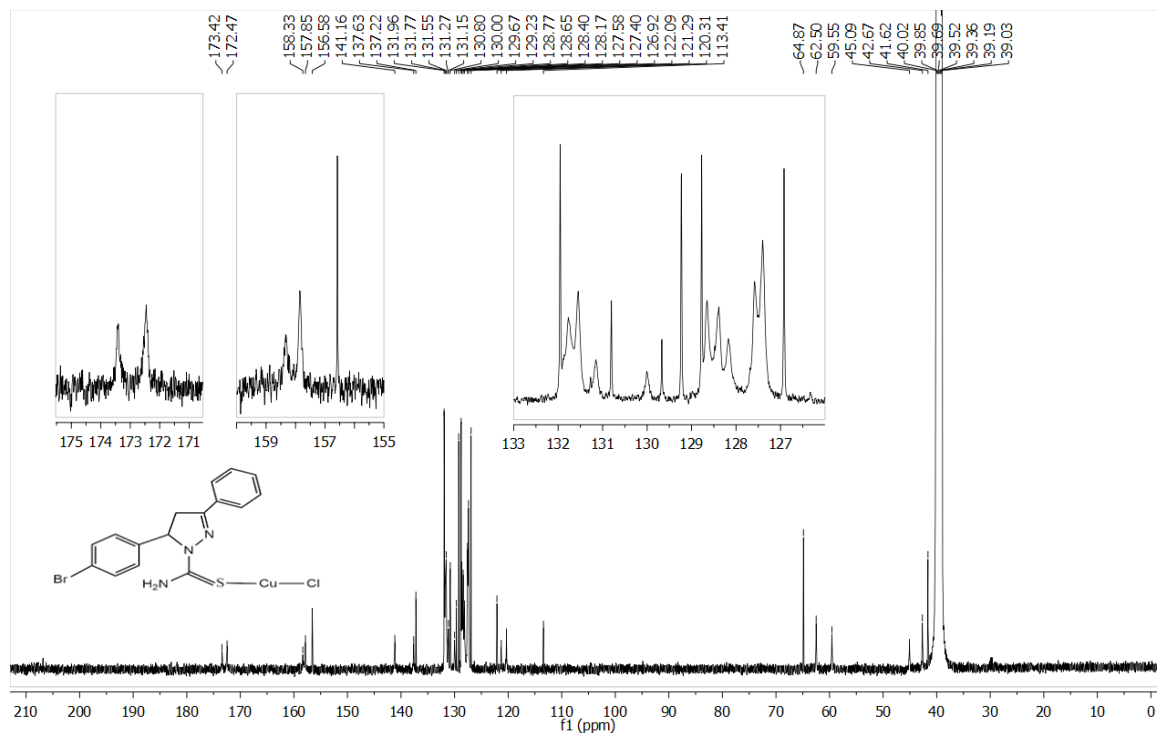
Complexos	Fórmula	Massa molecular	$m/z_{\text{experimental}}$	$m/z_{\text{calculado}}$	Erro (ppm)
<b>1</b>	$C_{16}H_{14}BrClCuN_3S$	459,26	421,93681	421,93823	3,36542
			780,93681	780,94741	1,80549
<b>2</b>	$C_{35}H_{33}Br_2Cl_3CuN_7S_2$	945,51	421,93868	421,93823	1,06650
			780,94814	780,94740	0,94756
<b>3</b>	$C_{86}H_{79}Br_2Cl_2Cu_2N_7OP_4S_2$	1772,42	461,06958	461,06437	11,29994
			820,07748	820,07355	4,79225
			859,20813	859,19970	9,81145
<b>4</b>	$C_{84}H_{76}Cl_4Cu_2N_6P_4S_2$	1626,38	461,06874	461,06437	9,47806
			776,12465	776,12407	0,74730
			859,20536	859,19970	6,58752
<b>5</b>	$C_{86}H_{82}Cl_2Cu_2N_6P_4S_2$	1585,56	461,06611	461,06437	3,77387
			756,17906	756,17869	0,48930
			859,20488	859,19970	6,02886

## 5.8 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear $^1H$ e $^{13}C$

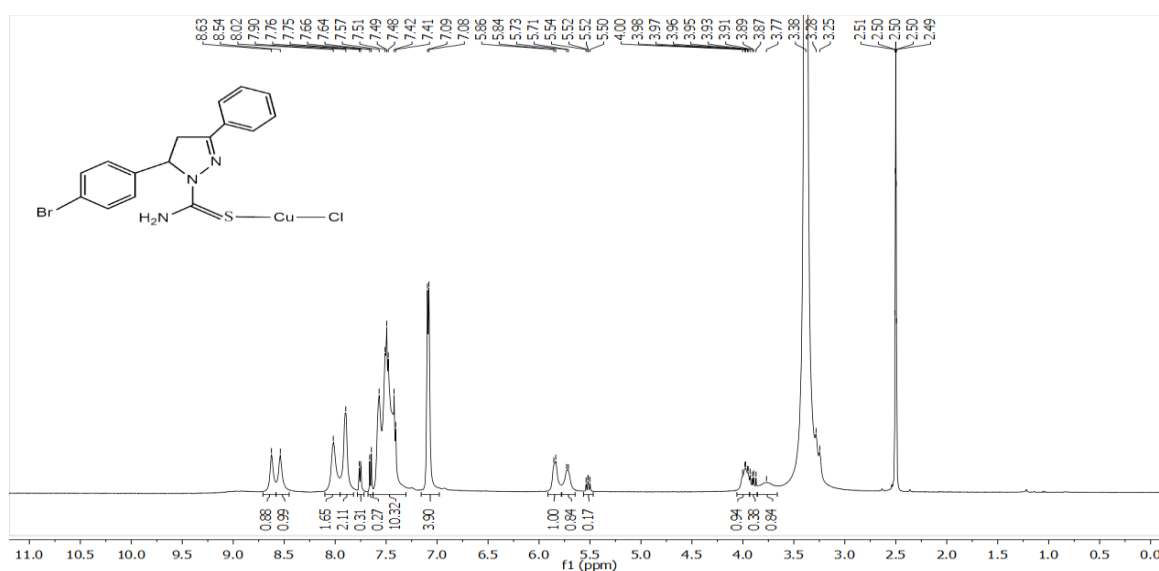
Através dos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  foram observados os valores de deslocamento químico para todos os complexos sintetizados, entretanto serão discutidos apenas os espectros dos compostos **(1)**, **(2)** e **(5)**. Os espectros dos compostos **(3)** e **(4)** não serão discutidos devido à similaridade estrutural com o complexo **(5)** (Anexo-B).

Os resultados de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  obtidos para o composto **(1)** demonstraram a existência de espécies diferentes em solução, por exemplo, na região de deslocamento químico da (C=S) do complexo aparecem dois sinais: um em 173,42 ppm e outro em 172,4 ppm que diferem do deslocamento encontrado em 176,7 ppm para o ligante livre. O mesmo é observado em 158,33 ppm e 156,58 ppm para o grupo (CH). Outro fator é a semelhança e o padrão de repetição observado entre os picos que surgem na região dos carbonos aromáticos. Estes indícios sugerem um equilíbrio dinâmico em solução, uma vez que o composto **(1)**, no estado sólido, assume um arranjo polimérico, e em solução pode haver mudanças quanto ao número de coordenação, ora apresentando dois ligantes coordenados ao centro metálico, ora um ligante e podendo ainda haver a quebra do polímero com coordenação de moléculas de DMSO deuterado. Também, após a coordenação, nota-se que as duas espécies diferentes de (C=S) ligadas ao cobre (I) aparecem na região de maior blindagem do espectro quando comparadas ao ligante livre, indicando que as espécies encontram-se coordenadas ao metal. Os espectros do complexo **(1)** são apresentados nas Figuras 83 e 84.

**Figura 83** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo (1) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



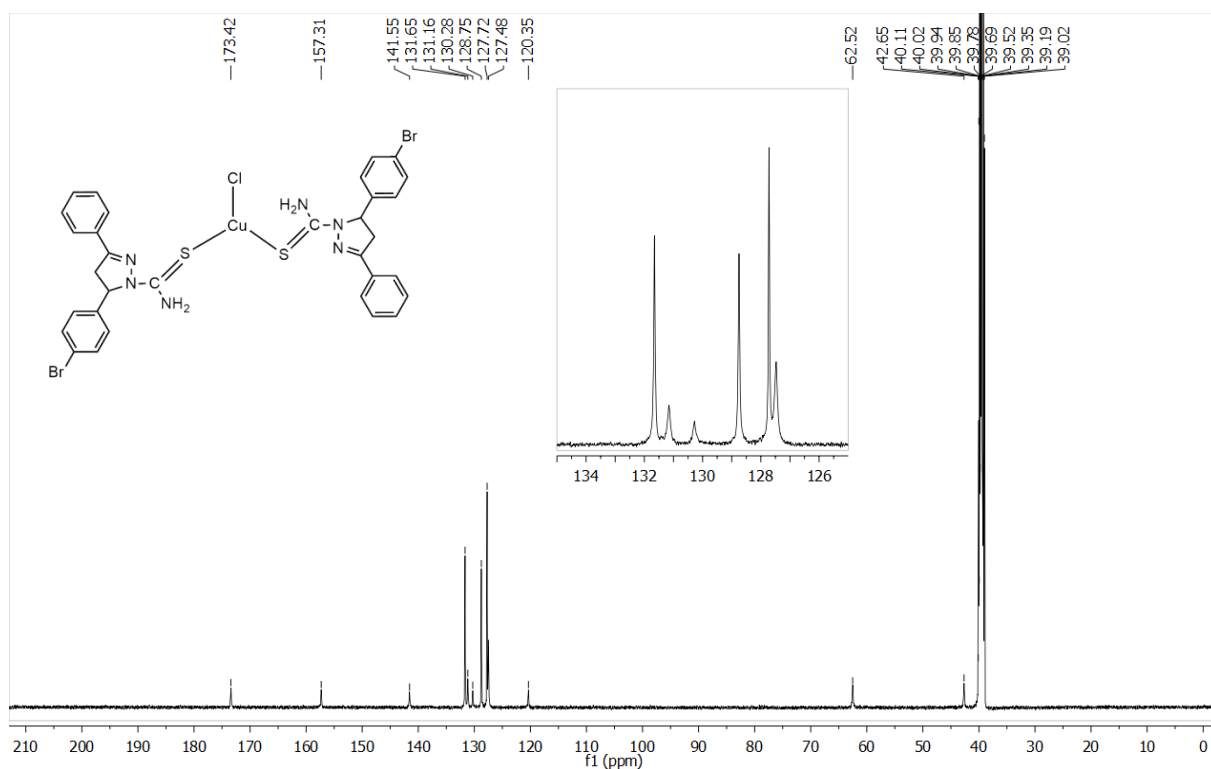
**Figura 84** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo (1) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



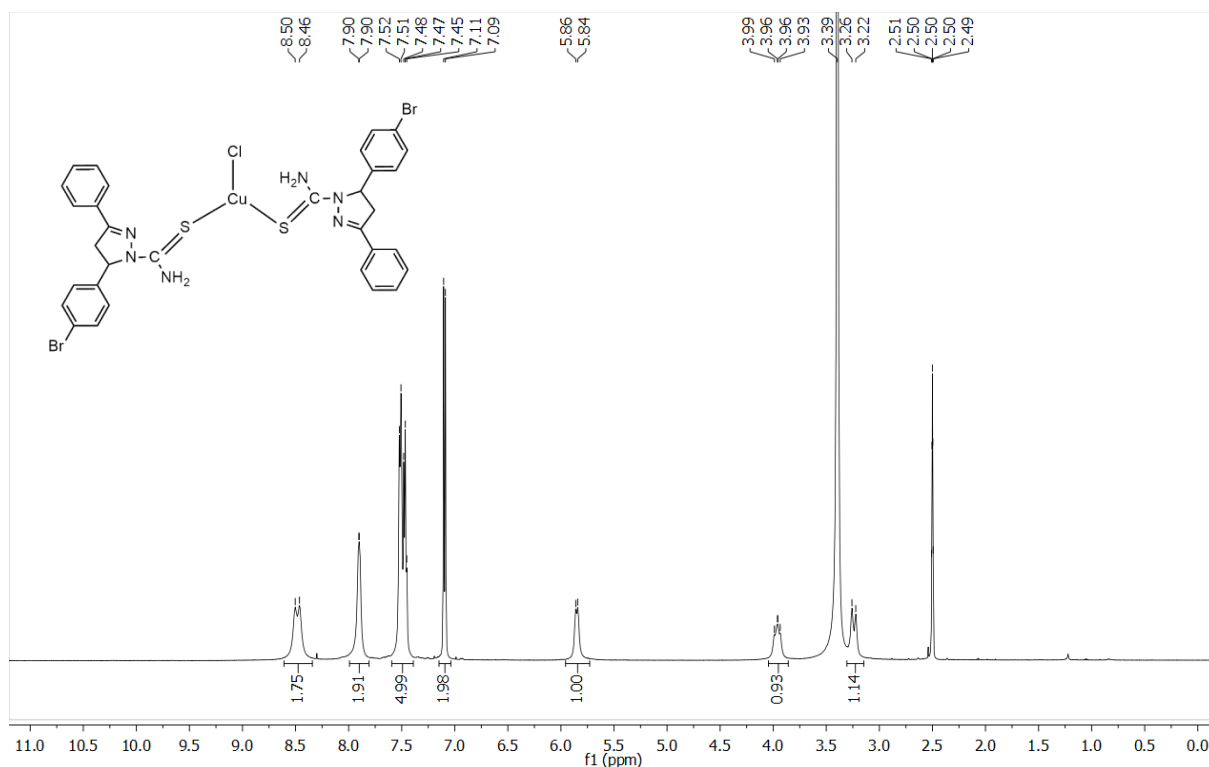
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo (2) (Figura 85), temos a presença dos sinais de deslocamento químico  $\delta$  em 42,6 ppm, 62,5 ppm e 157,3 ppm referentes aos carbonos dos grupos ( $\text{CH}_2$ ), ( $\text{CH}$ ) e ( $\text{C}=\text{N}$ ) do anel pirazolínico, respectivamente. O sinal correspondente ao carbono da tiocarbonila ( $\text{C}=\text{S}$ ) é encontrado em 173,4 ppm para o complexo e em 176,7 ppm para o ligante livre. O menor deslocamento químico observado no sinal ( $\text{C}=\text{S}$ ) do complexo

indica uma maior blindagem do átomo de carbono após a coordenação do enxofre ao centro metálico. Os demais sinais relativos aos carbonos presentes nas fenilas aparecem na faixa de 120,4-141,6 ppm.

**Figura 85** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo (2) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



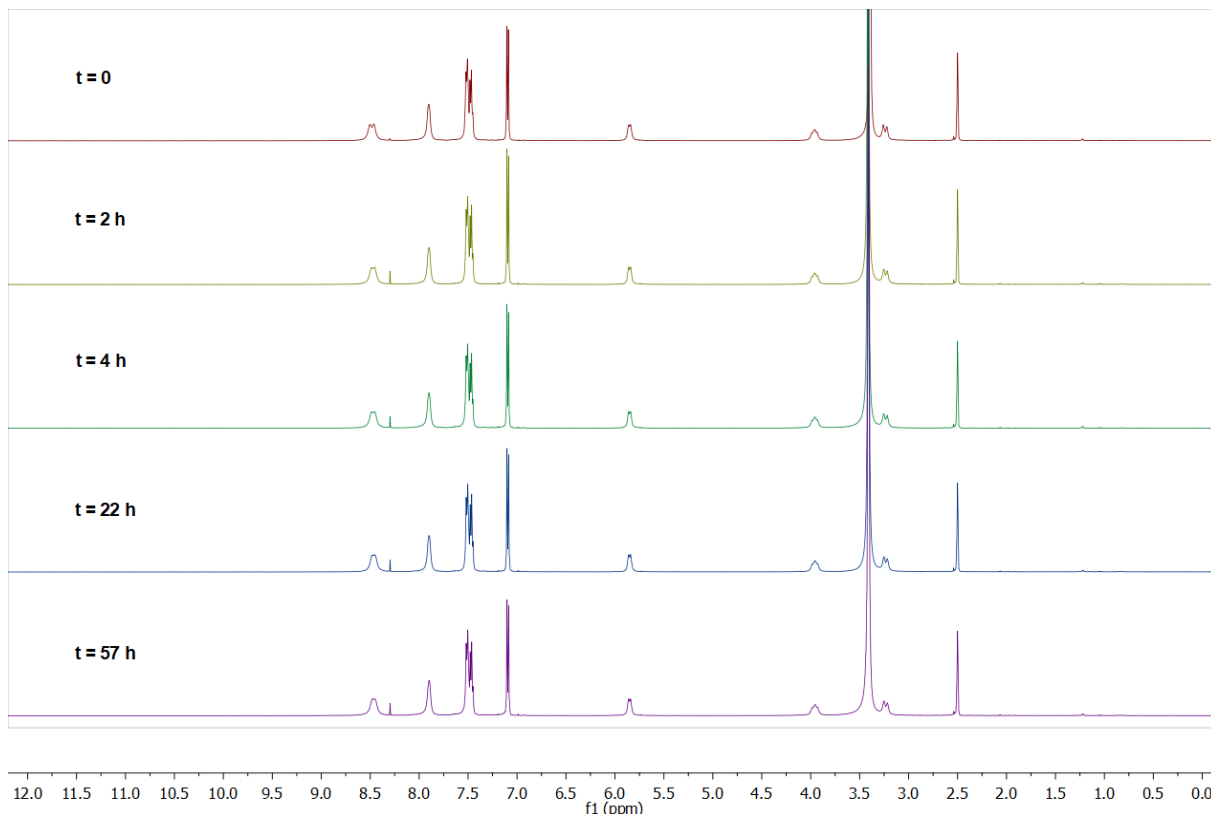
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo (2) (Figura 86) apresenta um conjunto de sinais entre 7,90–7,09 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipeto. Além disso, observa-se entre 5,86–5,84 ppm um multipeto referente ao hidrogênio ( $\text{H}_c$ ) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também um dupeto em 3,24 ppm e um multipeto entre 3,99–3,93 ppm atribuídos aos hidrogênios ( $\text{H}_A$ ) e ( $\text{H}_B$ ) do grupo  $\text{CH}_2$ , respectivamente. Estes sinais aparecem no ligante livre como duplo dubleto (d,d). Já no complexo, nota-se que o desdobramento desses picos é menos efetivo devido à presença da espécie metálica. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo ( $\text{NH}_2$ ) aparecem como um singlete largo nas regiões de 8,50 e 8,46 ppm.

**Figura 86** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo (**2**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).

Ao analisar o comportamento do composto (**2**) ao longo do tempo (Figura 87), observou-se que o perfil espectral permanece sem mudanças significativas durante o período de 57 horas, sugerindo a estabilidade estrutural nas condições aplicadas em meio a solvente coordenante (DMSO). Estes resultados estão de acordo com a estrutura proposta pela técnica de difratometria de raios X, com o grau de pureza e sugere a formação de compostos estáveis.

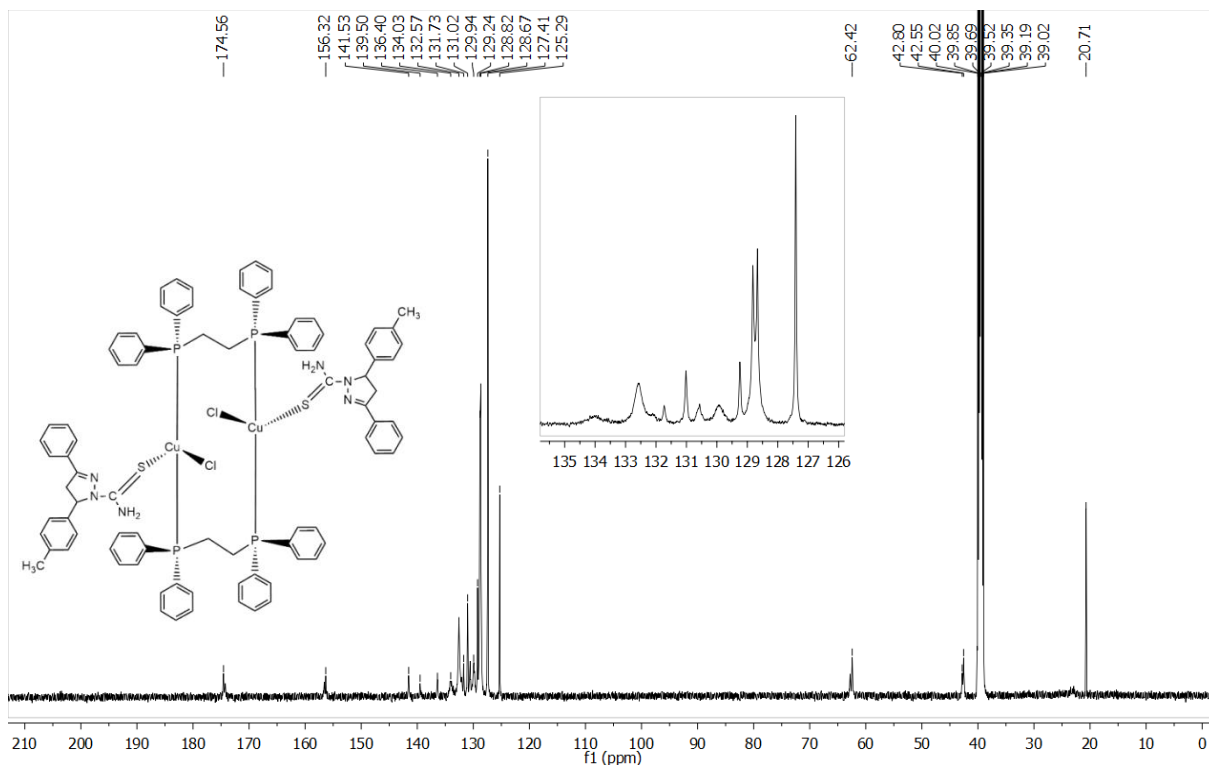


**Figura 87** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  resolvidos no tempo do complexo (**2**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



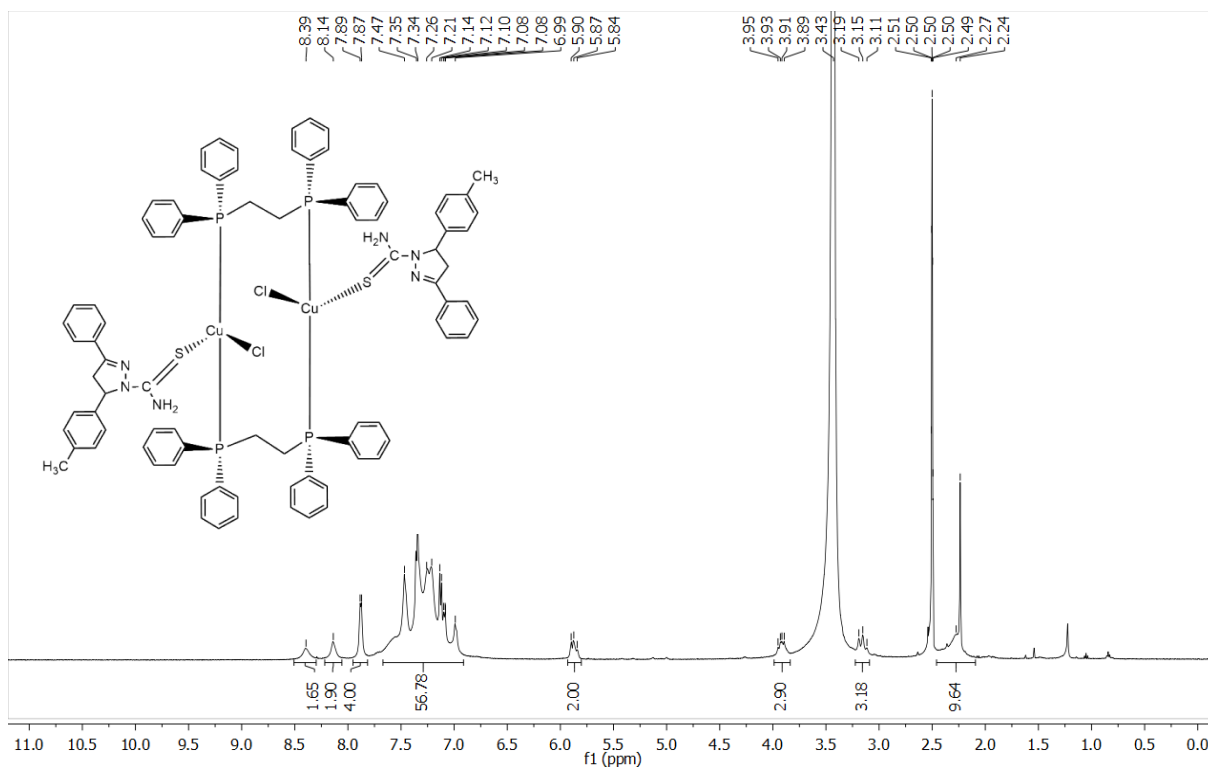
Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o complexo (**5**) (Figura 88) apresentaram sinais nas regiões de 42,55 ppm e 62,42 ppm referente aos carbonos dos grupos ( $\text{CH}_2$ ) e ( $\text{CH}$ ) do anel pirazolínico, respectivamente. Também o sinal que aparece em 156,32 ppm para o grupo ( $\text{C}=\text{N}$ ) e em 20,71 ppm o sinal do carbono do grupo ( $\text{CH}_3$ ) na posição *para* do anel aromático. O sinal do grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) da bifosfina livre aparece em 23,07 ppm, este sinal é ligeiramente afetado pela coordenação do fósforo ao átomo de cobre, sendo possível observar apenas um sinal alargado de baixa definição em 22,96 ppm. Os sinais referentes aos carbonos ligados diretamente aos átomos que se coordenam ao centro metálico, sendo estes, o carbono do grupo ( $\text{C}=\text{S}$ ) que aparece em 174,56 ppm, indicando maior blindagem deste átomo quando comparado ao ligante livre que aparece em 176,75 ppm, e o sinal em 134,03 ppm referente ao carbono aromático ligado ao átomo de fósforo ( $\text{C}-\text{P}$ ) da bifosfina. Os demais sinais são referentes aos carbonos aromáticos que aparecem na região entre 125,29-141,53 ppm.

**Figura 88** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo (**5**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



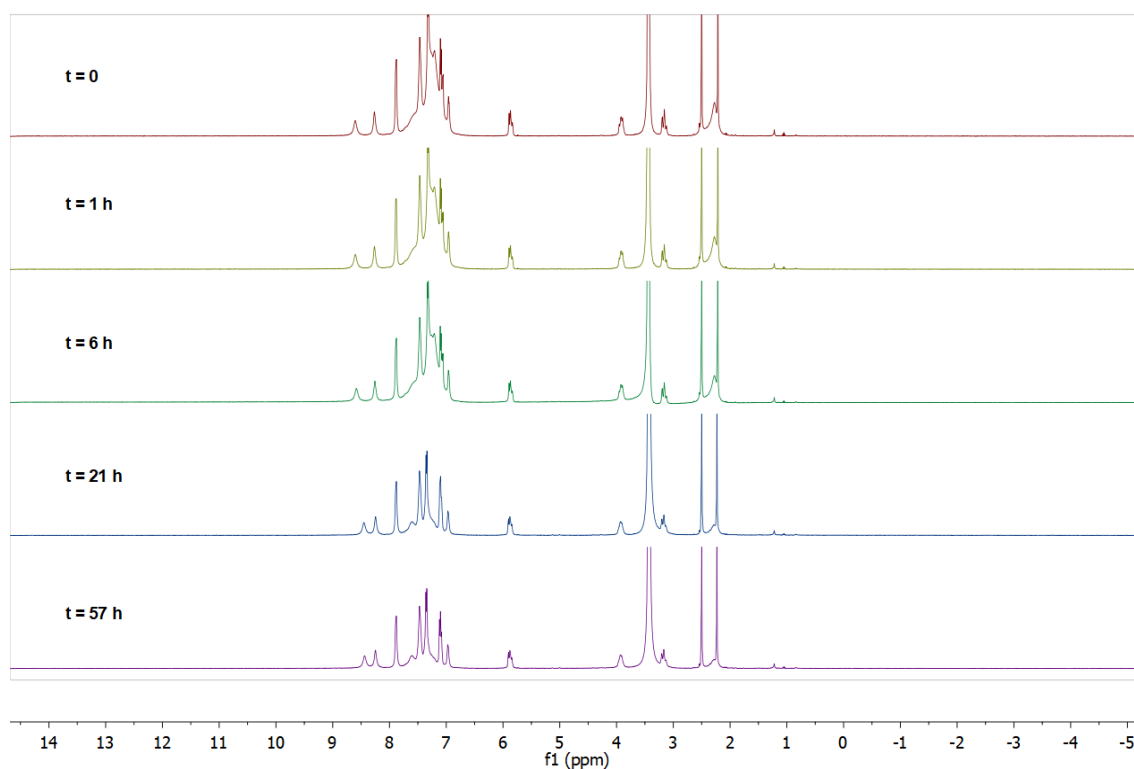
Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (**5**) (Figura 89) apresentaram um conjunto de sinais entre 7,89–6,99 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos dos ligantes pirazolínico e da bifosfina que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 5,90–5,84 ppm um multipletto referente ao hidrogênio ( $\text{H}_c$ ) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. O conjunto de sinais não equivalentes dos hidrogênios diastereotópicos do grupo ( $\text{CH}_2$ ) da pirazolina aparece em duas regiões, entre 3,95–3,89 ppm atribuído ao ( $\text{H}_B$ ), e entre 3,19–3,11 ppm ao ( $\text{H}_A$ ). Já os sinais referentes aos hidrogênios do grupo ( $\text{CH}_2$ ) da DPPE livre são enantiotópicos e possuem equivalência química e magnética originando um pico tripleto em 2,03 ppm (Anexo B). Estes sinais surgem como um multipletto em 2,27 ppm após a complexação; ainda em 2,24 ppm aparece um singletto referente aos hidrogênios da metila do ligante pirazolínico. Por fim, observa-se dois sinais em 8,39 e 8,14 ppm para os hidrogênios do grupo ( $\text{NH}_2$ ) que aparecem como um singletto largo.

**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo (**5**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).

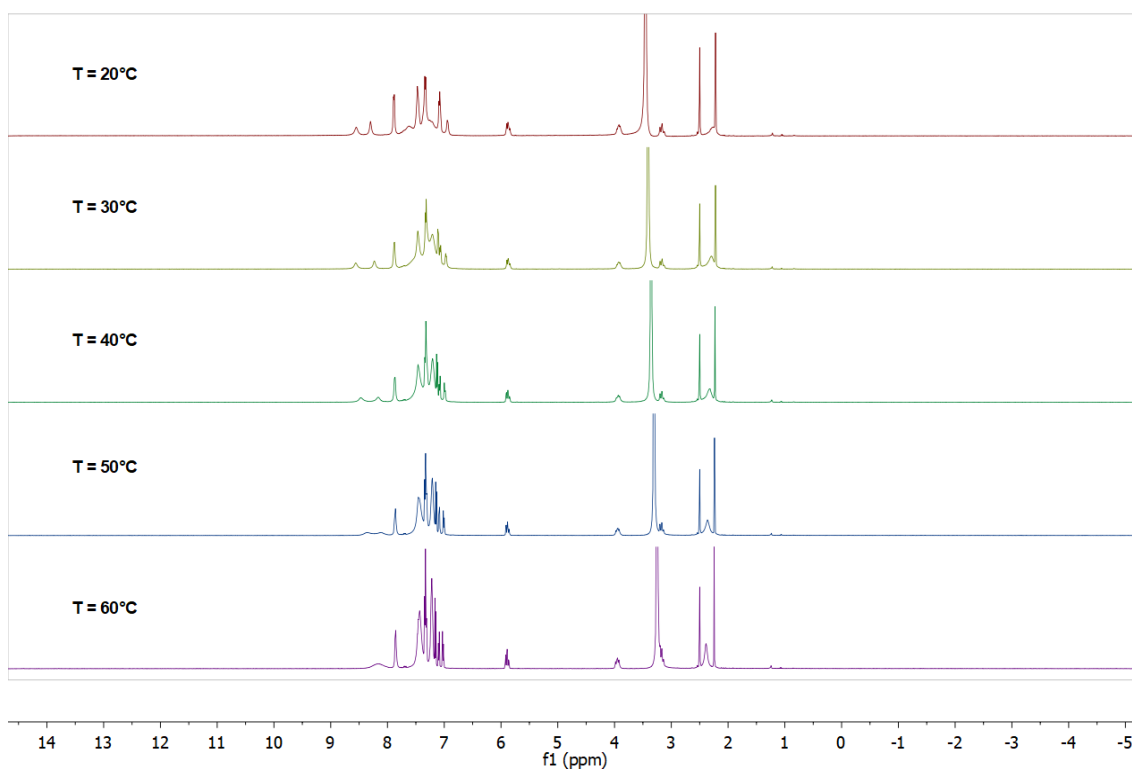


Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo (**5**) apresentados nas Figuras 90 e 91 mostram o comportamento do composto em duas situações: quando submetido a diferentes temperaturas e após ser analisado por 57 horas em solução. A única mudança, modesta, mas perceptível nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  para complexo modelo (**5**) foi à observação da coalescência dos sinais do grupamento  $\text{NH}_2$  (8,39 e 8,14 ppm) a qual ocorreu em  $60\text{ }^\circ\text{C}$  e não ocasionaram mudanças estruturais significativas, nem indicam a ocorrência de equilíbrios dinâmicos em solução. Desse modo, pressupomos a estabilidade térmica/estrutural do complexo em solução de  $\text{DMSO}$ .

**Figura 90** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  resolvidos no tempo do complexo (**5**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



**Figura 91** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  com variação de temperatura do complexo (**5**) em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



## 5.9 Atividades biológicas

### 5.9.1 Atividade antibacteriana

Os resultados da atividade antibacteriana dos complexos de cobre (I) e seus respectivos ligantes frente a seis bactérias Gram-positivas foram determinados pelos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento bacteriano, e a Concentração Bactericida Mínima (CBM), concentração mínima capaz de reduzir a contagem microbiana em 99,9%. Os ensaios foram realizados pelo método de microdiluição, tendo como: **controle positivo** = gentamicina; **controle negativo** = meio de cultura; **branco** = DMSO. Os resultados do ensaio biológico são apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22** - Atividade antibacteriana dos complexos (1), (2), (3), (4) e (5) e seus respectivos ligantes, frente às cepas Gram-positivas, expressa em µg/mL.

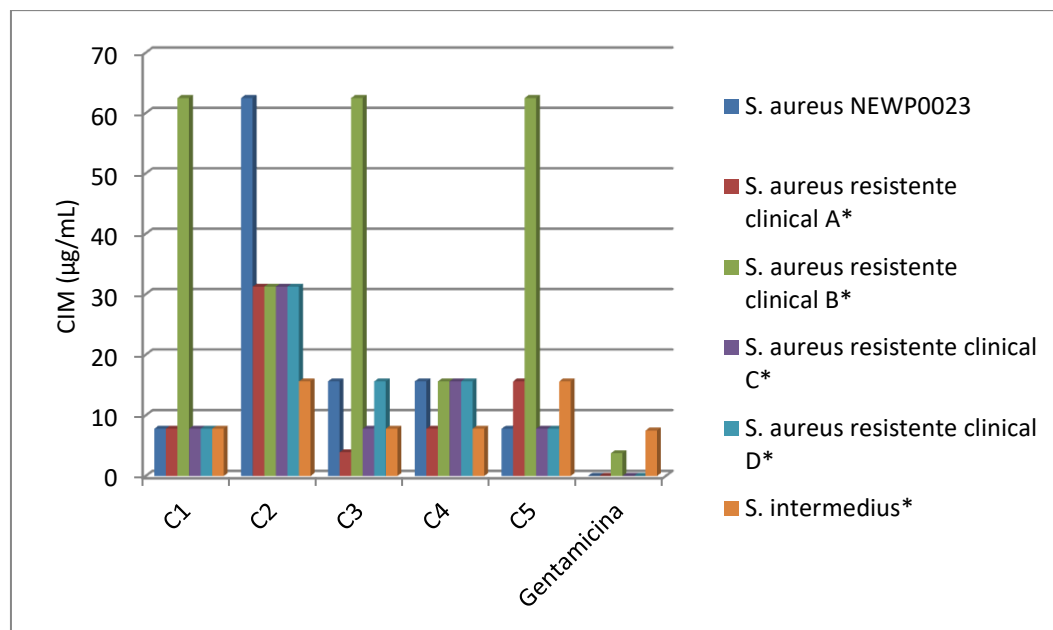
Amostras	<i>S. aureus</i> NEWP0023		<i>S. aureus</i> resistente <b>clinical A*</b>		<i>S. aureus</i> resistente <b>clinical B*</b>		<i>S. aureus</i> resistente <b>clinical C*</b>		<i>S. aureus</i> resistente <b>clinical D*</b>		<i>S.</i> <i>intermedius*</i>	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
Ligante 1	>500	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
Ligante 2	>500	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
Ligante 3	>500	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
Complexo 1	7,8	>31,25	7,8	>31,25	<u>62,5</u>	<u>62,5</u>	7,8	>31,25	7,8	>31,25	7,8	>31,35
Complexo 2	62,5	>250	31,25	>125	31,25	>125	31,25	>125	31,25	>125	15,6	>62,5
Complexo 3	<u>15,6</u>	<u>31,25</u>	3,9	>15,63	<u>62,5</u>	<u>62,5</u>	7,8	>31,35	<u>15,6</u>	<u>31,25</u>	7,8	>31,35
Complexo 4	<u>15,6</u>	<u>62,5</u>	7,8	>31,25	<u>15,6</u>	<u>15,6</u>	<u>15,6</u>	<u>62,5</u>	<u>15,6</u>	<u>62,5</u>	7,8	>31,35
Complexo 5	<u>7,8</u>	<u>15,6</u>	15,6	>62,5	<u>62,5</u>	<u>62,5</u>	<u>7,8</u>	<u>31,25</u>	<u>7,8</u>	<u>7,8</u>	15,6	>62,5
Gentamicina	≤0,5	-	≤0,5	-	3,75	-	≤0,5	-	≤0,5	-	7,5	-

**clinical A\***: resistente a clindamicina, eritromicina e penicilina G; **clinical B\***: resistente a oxacilina e penicilina G; **clinical C\***: resistente a penicilina G; **clinical D\***: resistente a clindamicina e eritromicina; **SI\***: resistente a amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina, neomicina, azitromicina, cefalexina, cefalotina, estreptomina, marbofloxacino (isolada de pele de cão).

#### Bactericidas

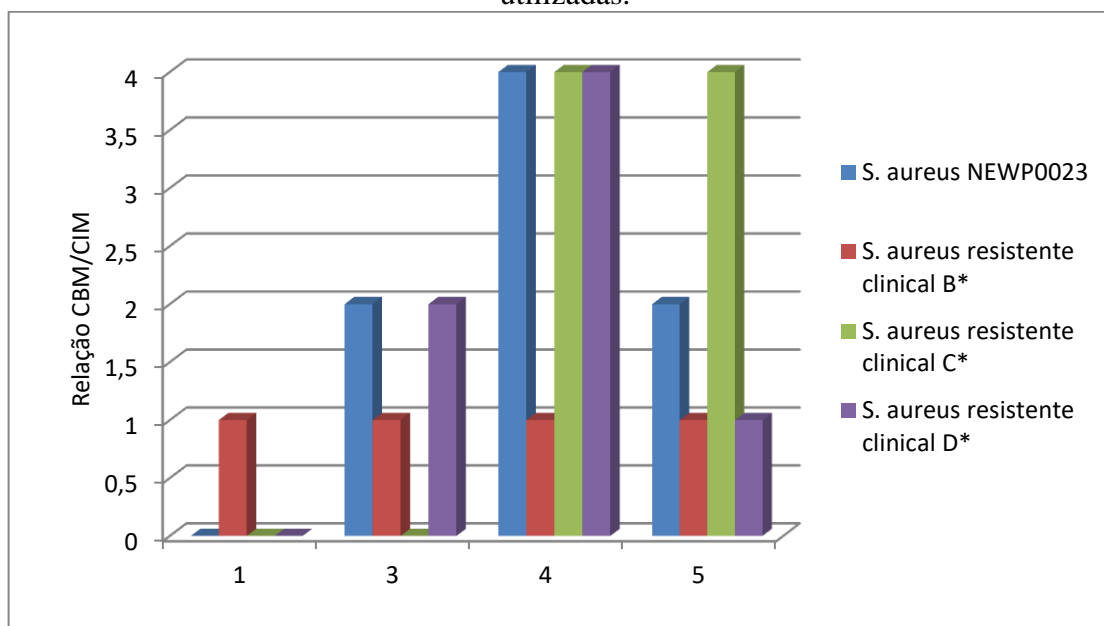
A partir dos valores de CIM, verificou-se que os cinco complexos exibiram atividade biológica, sendo capazes de inibir o crescimento bacteriano em concentrações variando entre 7,8 a 62,5 µg/mL. Já os ligantes foram considerados pouco ativos com valores de CIM > 125 µg/mL; entretanto após a metalação dos ligantes (pouco ativos) ao centro metálico, observamos o aumento da atividade biológica nos complexos formados [148-150]. A representação gráfica dos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) encontra-se na Figura 92.

**Figura 92** - Valores de CIM para os complexos, expressa em  $\mu\text{g/mL}$ , frente às cepas utilizadas.



A classificação do efeito bactericida e bacteriostático foi obtida pela razão CBM/CIM. Para  $\text{CBM/CIM} \leq 4,0$  o agente será bactericida, e quando  $\text{CBM/CIM} > 4,0$  será bacteriostático [151, 152]. Observou-se a partir dos resultados desta razão, que o complexo (2) apresentou ação bacteriostática, ou seja, inibição do crescimento bacteriano; já os complexos (1), (3), (4) e (5) são bactericidas. Sendo o complexo (1) bactericida para: *S. aureus* resistente (clinical B), o complexo (3) para: *S. aureus* (New P0023), *S. aureus* resistente (clinical B) e (clinical D) e os complexos (4) e (5) para quatro cepas: *S. aureus* (New P0023), *S. aureus* resistente (clinical B), (clinical C) e (clinical D) (Figura 93). Para as demais cepas, todos os complexos exibiram ação bacteriostática, inclusive para cepa bacteriana *S. intermedius* encontrada na pele e mucosa de animais, incluindo cães e gatos. Mesmo não sendo uma cepa isolada de humano, o contato direto entre humanos e animais é uma preocupação dentro da Saúde Única, visto que os genes de resistência microbiana podem circular através de (humano-animal-ambiente) causando resistência a antibióticos. Ainda, vale ressaltar, que o efeito bactericida e bacteriostático de um composto não o classifica como melhor ou pior, uma vez que, tanto agentes bactericidas como bacteriostáticos estão presentes em medicamentos e são desejáveis no tratamento de infecções.

**Figura 93** - Complexos com atividade bactericida pela relação (CBM/CIM), frente às cepas utilizadas.



Para os complexos com ação bactericida, observou-se que as cepas foram mais susceptíveis aos compostos binucleares (C3), (C4) e (C5) na ordem **(5)>(4)>(3)**. A maior atividade destes complexos pode estar relacionada à formação da espécie binuclear, onde o ligante auxiliar (bifosfina) tem como característica aumentar a lipofilicidade e facilitar a biodisponibilidade celular. Além da presença de substituintes mais lipofílicos, como cloro no complexo **(4)** e o grupo metila para o complexo **(5)** [153].

### 5.9.2 Ensaio de citotoxicidade dos compostos *in vitro*

A atividade citotóxica do precursor, ligantes e complexos foi avaliada em duas linhagens de células tumorais diferentes (4T1 e B16F10) e em uma linhagem de célula normal (BHK-21) que foi utilizada para avaliar a seletividade dos compostos. As células foram expostas a diferentes concentrações destes compostos por 72 horas e a viabilidade celular determinada pelo método espectrofotométrico MTT. Os resultados são apresentados na Tabela 23, separados em duas classes: (1) Binuclear: aqueles que possuem como ligante auxiliar a 1,2-bis(difenilfosfina)etano formando complexos binucleares de cobre (I)  $[\text{Cu}_2(\text{L})_2(\text{DPPE})_2\text{Cl}_2]$ ; (2) Mononuclear: aqueles que possuem apenas um átomo de cobre por estrutura, sendo o composto **(1)**  $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}]$  e o **(2)**  $[\text{Cu}(\text{L})_2\text{Cl}]$  onde L é o ligante pirazolínico nos dois casos.

**Tabela 23** - Atividade citotóxica frente a linhagens celulares IC<sub>50</sub> (μM ± SD).

Compostos	Classe	Células Tumorais IC <sub>50</sub> (μM ± SD)*				Célula não-Tumoral IC <sub>50</sub> (μM ± SD)*
		B16F10	SI	4T1	SI	BHK-21
<b>1</b>	<b>Ligantes</b>	32,5 ± 3,2	0,8	30,0 ± 2,6	0,9	26,6 ± 0,4
<b>2</b>		29,1 ± 0,8	1,0	29,7 ± 4,7	1,0	30,4 ± 0,6
<b>3</b>		25,0 ± 1,3	1,5	32,9 ± 3,3	1,2	38,1 ± 4,5
<b>1</b>	<b>Mononuclear</b>	7,2±0,2	0,6	6,63±0,3	0,6	4,1±0,1
<b>2</b>		1,9±0,4	0,9	1,71±0,1	1,0	1,6±0,1
<b>3</b>		0,4± 0,1	1,0	0,16±0,03	2,2	0,4±0,1
<b>4</b>	<b>Binuclear</b>	0,6± 0,1	0,7	0,22±0,03	1,9	0,4±0,1
<b>5</b>		0,6± 0,1	0,7	0,27±0,05	1,5	0,4±0,1
<b>CuCl</b>	<b>Precursor</b>	>100		>100		>100
<b>Cisplatina</b>	<b>Referência</b>	6,0 ± 1,0	3,0	5,0 ± 1,7	3,7	18,4 ± 1,9

\*SD (Desvio-padrão baseado em triplicata de dois experimentos independentes)

\*IS: Índice de Seletividade (IS= IC<sub>50</sub> linhagem celular saudável/ IC<sub>50</sub> linhagem celular tumoral)

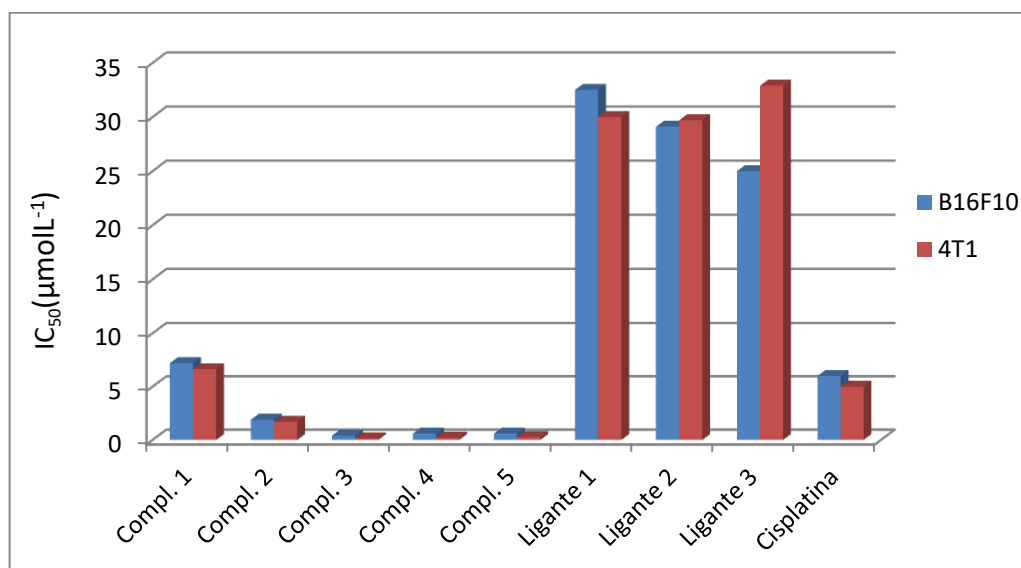
Comparando as atividades entre os ligantes, nenhuma variação significativa foi observada considerando os diferentes substituintes ligante **(1)**-(Br), ligante **(2)**-(Cl) e ligante **(3)**-(CH<sub>3</sub>). Entretanto, podemos observar que, de modo geral, os complexos foram mais ativos que os ligantes livres. Todos os complexos foram extremamente ativos frente às linhagens testadas chegando a ser dez vezes mais ativos que a cisplatina (fármaco referência) como é o caso dos derivados DPPE que são binucleares. Dentre eles, notamos que os compostos foram mais ativos frente às células 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama de camundongo) quando comparados às células B16F10 (melanoma metastático murino) e à linhagem normal BHK-21 (células normais de rim de hamster). Já esta diferença de atividade não foi observada para os derivados mononucleares. Entre os compostos mononucleares, notamos grande diferença de atividade entre o complexo 1:2 **(2)** e o complexo 1:1 **(1)**, sendo o composto **(2)** quase quatro vezes mais ativo que o **(1)**.

Estes resultados sugerem que tais diferenças estruturais podem influenciar bastante na atividade dos compostos. A presença dos grupos fosfínicos pode aumentar a lipofilicidade dos compostos facilitando sua entrada na célula, o que pode estar ocorrendo com os derivados DPPE que se destacam em comparação aos mononucleares, devido à presença do grupamento fosfínico e os dois átomos de cobre por molécula [150, 151]. A mesma interferência pode ser atribuída aos complexos mononucleares, onde o complexo 1:2 **(2)** deve ser mais lipofílico que o seu similar 1:1 **(1)**.

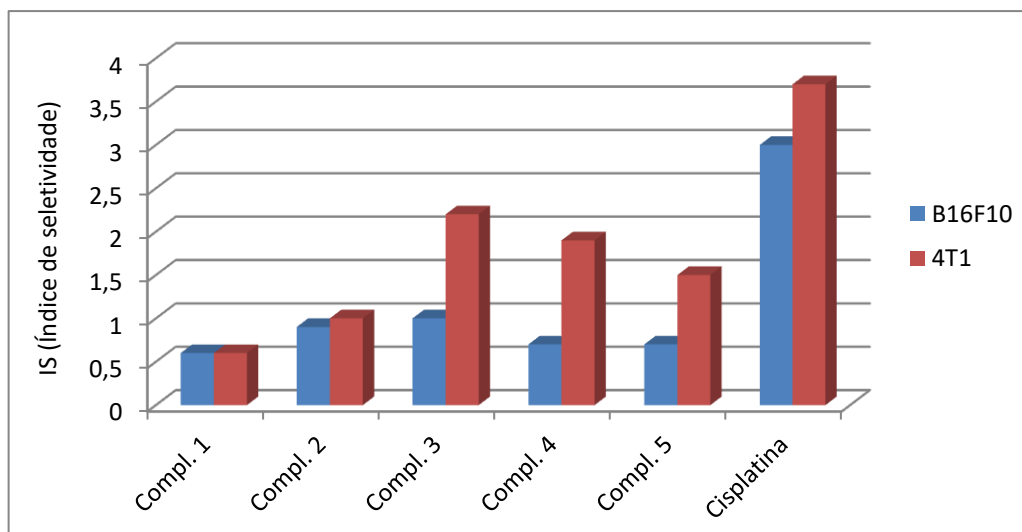
A seguir, as Figuras 94 e 95 trazem os resultados de forma gráfica dos valores de IC<sub>50</sub> frente às células tumorais 4T1 e B16F10 e os valores de índice de seletividade (IS) frente às células normais BHK-21.



**Figura 94** - Compostos utilizados no ensaio citotóxico *versus* valores de  $IC_{50}(\mu\text{mol L}^{-1})$  frente às células tumorais.



**Figura 95** - Compostos utilizados no ensaio citotóxico *versus* valores de (IS) frente às células normais BHK-21.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo como base os resultados obtidos e discutidos durante o desenvolvimento deste trabalho, é possível concluir-se que:

1. Foram sintetizados com sucesso complexos de Cu<sup>I</sup> neutros com ligantes tiocarbamoil-pirazolinas, sendo dois mononucleares e três binucleares tendo como ligante auxiliar a bis(difenilfosfina)etano. Todos obtidos com alta pureza e bons rendimentos em cristais;
2. Os complexos e seus respectivos ligantes tiveram suas purezas e estruturas confirmadas por meio dos resultados obtidos por difratometria de raios X, espectroscopia de IV, UV-Vis, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectrometria de massa e análise elementar de CHN, sendo os resultados condizentes entre si.
3. Os dados coletados por difratometria de raios X em monocristais permitiram a confirmação estrutural dos complexos com geometrias do tipo octaédrica distorcida para o complexo (1), trigonal plana para o composto (2) e tetraédrica distorcida para os demais. As análises também demonstraram que no complexo (1), os íons cloretos atuam como ponte entre os átomos de cobre formando uma cadeia polimérica [(HL)ClCu(μ-Cl)CuCl(HL)], além da ligação cuprofílica favorecida pelo arranjo supramolecular a partir das interações intermoleculares do tipo (S1#1-μ<sub>2</sub>)Cu1(μ<sub>1</sub>-Cl1#2) e intra (N3-H···Cl1). Para o complexo (2), observou-se à formação de um arranjo supramolecular através de interações intra e intermoleculares do tipo (N-H···Cl) e (N-H···Br); já os complexos (3), (4) e (5) são binucleares em virtude da bifosfina (DPPE) se comportar como um ligante bidentado do tipo ponte, entre os dois centros metálicos.
4. A partir dos dados estruturais de coordenadas atômicas obtidos por difratometria de raios X e dos cálculos teóricos pelo método TD-DFT foi possível interpretar as transições eletrônicas envolvidas nas absorções moleculares como sendo, em sua maioria, do tipo (M+X)LCT e/ou MLCT provenientes de orbitais *dπ* do metal Cu<sup>I</sup> (HOMO) para orbitais de caráter π\* dos ligantes (LUMO) e contribuições intraligantes (IL) do tipo (*n*→π\*), além das transições LLCT evidenciadas nas estruturas binucleares.

5. De acordo com os dados espectroscópicos de UV-Vis e fluorescência, os compostos absorvem na região do ultravioleta apresentando como tendência geral duas bandas bem definidas de máxima absorção em 230 e 326 nm, e quando excitados em 300 nm emitem na faixa de 315 a 450 nm. Com exceção do complexo polimérico (1), que emite na região do visível entre 400 e 550 nm, após excitação em 370 nm.
6. Os ensaios de atividade antibacteriana *in vitro* demonstraram que os compostos foram ativos frente às cepas Gram-positivas *S. aureus* padrão e a *S. aureus* resistentes clínicas, com resultados promissores como agente bacteriostático para o complexo (2) e bactericida para os demais. Entre estes, os compostos (4) e (5) foram os mais promissores apresentando atividade para quatro cepas em estudo.
7. Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* demonstraram a atividade antitumoral para os todos os complexos analisados, sendo as espécies binucleares (3), (4) e (5) mais ativas e seletivas do que as espécies mononucleares. Dentre eles, o complexo (3) foi o mais promissor com IC<sub>50</sub> cerca de dez vezes mais ativo que a cisplatina, e índice de seletividade (IS) de 2,2 para a linhagem 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama de camundongo).

Por fim, o trabalho realizado retratou a versatilidade estrutural e o comportamento espectroscópico, no qual se verificou moléculas luminescentes com promissora aplicação na área de materiais como sondas luminescentes e agentes de bioimageamento; juntamente com o potencial biológico frente a bactérias patogênicas e células tumorais.

## REFERÊNCIAS

- [1] DHAR, S.; LIPPARD, S. J. *Bioinorganic medicinal chemistry*. New York: WILEY, p. 82-85, **2011**.
- [2] YI ZHOU.; YUE-WEI YAO.; JING-YUN LI.; CHENG YAO.; BAO-PING LIN. *Sensors and Actuators B: Chemical*, v. 174, p. 414– 420, **2012**.
- [3] LANGDON-JONES, E. E.; POPE, S. J. A. *Chemical Communications*, v. 50, p. 10343, **2014**.
- [4] MONRO, S.; COLÓN, K. L.; YIN, H.; ROQUE, J.; KONDA, P.; GUJAR, S.; MCFARLAND, S. A. *Chemical Reviews*, v. 119, p. 797–828, **2019**.
- [5] BURROUGHES, JH. *et al. Nature*, v. 347, p. 539, **1990**.
- [6] RAVOTTO, L.; CERONI, P. *Coordenation Chemistry Review*, v. 346, p. 62-76, **2017**.
- [7] SATHIYARAJ, S.; SAMPATH, K.; BUTCHER, R.; PALLEPOGU, R.; JAYABALAKRISHNAN, C. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 64, p. 81-89, **2013**.
- [8] MOHAMAD, Yusuf; PAYAL, Jain. *Arabian Journal of Chemistry*, v.7, p. 553–596, **2014**.
- [9] RUHOGLUO, O.; OZDEMIR, Z.; CALIS U.; GUMUSEL, B.; BILGIN, A. A. *Arzneimittel forsch ung*, v. 55, p. 431, **2005**.
- [10] OZDEMIR, Z.; KANDILICI, H.B.; GUMUSEL, B.; CALIS, U.; BILGIN, A. A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 42, p. 373, **2007**.
- [11] RAJENDRA, P.Y.; LAKSHMANA, R.A.; PRASOONA, L.; MURALI, K.; RAVI, K.P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 15, p. 5030, **2005**.
- [12] PALASKA, E.; AYTEMIR, M.; UZBAY, I.T.; EROL, D. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.36, p. 539, **2001**.
- [13] CHAVIARA, A.T.; CHRISTIDIS, P.C.; PAPAGEORGIOU, A.; CHRYSOGELOU, E.; HADJIPAVLOUELITINA, D.J.; BOLOS, C.A. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 99, p. 2102-2109, **2005**.
- [14] NAGANE, R.; CHIKIRA, M.; OUMI, M.; SHINDO, H.; ANTHOLINE, W.E. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 78, p. 243-249, **2000**.
- [15] SINGH, N.K.; SINGH, S.B. *Metal Based Drugs*, v. 9, p. 109-118, **2002**.
- [16] MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. L.; TARR, D. A. *Inorganic chemistry*. 5a ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil Ltda, **2014**.
- [17] LEE, J. D. *Química Inorgânica não tão Concisa*. 5a ed. Edgar Blucher: São Paulo, **1999**.

- [18] SCHRENK, C.; NEUMAIER, M.; SCHNEPF, A. *Inorganic Chemistry*, v. 51, p. 3989, **2012**.
- [19] KNORR, L.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, v. 16, p. 2597, **1883**.
- [20] ARMAROLI, N.; ACCORSI, G.; CARDINALI, F.; LISTORTI, A. *Topics in current chemistry*, v. 280, p. 69–115, **2007**.
- [21] RODRIGUES, M. A.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. *Química Nova Na Escola*, v. 34, n° 3, p. 161-162, **2012**.
- [22] PEARSON, R. G. *Journal of Chemical Education*, v. 45, p. 581-643, **1968**.
- [23] LOBANA, T.S.; INDORIA, S.; SHARMA, M.; NANDI, J.; JASSAL, A. K.; HUNDAL, M. S.; CASTINEIRAS, A. *Polyhedron*, v. 80, pp. 34–40, **2014**.
- [24] CONSTABLE, E. C.; STEEL, P. J. *Coordination Chemical Review*, v. 93, p. 205-223, **1989**.
- [25] BACHECHI, F.; BURINI A.; GALASSI, R.; PIETRONI, B. R.; RICCIUTELLI, M. *Inorganica Chimica Acta*, v. 357, p. 4349–4357, **2004**.
- [26] BALLARIN, B.; BUSETTO, L.; CASSANI, C. M.; FEMONI, C. *Inorganica Chimica Acta*, v. 363, p. 2055-2064, **2010**.
- [27] HALCROW, M. A. *Dalton Transaction*, v. 12, p. 2045-2256, **2009**.
- [28] UMAKOCHI, K.; YAMAUCHI, Y.; MAKAMIYA, K.; KAJIMA, T.; YAMASAKI, M.; KAWANO, H.; ONISHI, M. *Inorganic Chemistry*, v. 42, p. 3907-3916, **2003**.
- [29] TROFIMENKO, S. *Chemical Reviews*, v. 72, p. 497-509, **1972**.
- [30] BROGDEN, R.N. *Drugs*, v. 32, p. 60-70, **1986**.
- [31] BOZKURT, E.; GUL, H. I.; METE, E. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 352, p. 35–42, **2018**.
- [32] BRUNE, K.; HINZ, B. *Arthritis & Rheumatism*, v.50, p. 2391-2399, **2004**.
- [33] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **ABIFARMA**. Disponível em: <http://www.abifarma.com.br>. Acesso em: 29 jan 2018.
- [34] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ANVISA**, 2001. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 29 jan. 2018.
- [35] RISKS of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. A First Report of Their Relation to Drug Use With Special Reference to Analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *The Journal of the American Medical Association*, v. 256(13), p. 1749-1757, **1986**.

- [36] BONFIM, J. R. A. *Temas em discussão - Dipirona, Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamento*. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/>. Acesso em: 29 jan. 2018.
- [37] CLAVER, C.; KALCK, P.; RIDMY, M.; THOREZ, A.; ORO, L. A.; PINILLOS, M. T.; APREDA, M. C.; CANO, F. M.; FOCES-FOCES, C. *Journal of the Chemical Society Dalton Transactions*, p.1523, **1988**.
- [38] LI, K.; DARKWA, J.; GUZEI, I. A.; MAPOLIE, S. F. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 660, p. 108, **2002**.
- [39] NOMIYA, K.; NOGUCHI, R.; OHSAWA, K.; TSUDA, K.; ODA, M. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 78, p. 363, **2000**.
- [40] KOMEDA, S.; LUTZ, M.; SPEK, A. L.; CHIKUMA, M.; REEDIJK, J. *Inorganic Chemistry*, v. 39, p. 4230, **2000**.
- [41] AL-ALLAF, T. A. K.; RASHAN, L. J. *Asian Journal of Chemistry*, v. 11, p. 1543, **1999**.
- [42] DENG, X.; MANI, N. S. *Organic Letters*, v.14, p. 3505-3508, **2006**.
- [43] VIKASH, K. Mishra; MITALI, Mishra; VARSHA, Kasha W; SUSHIL, K. Kasha W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 25, p. 1949–1962, **2017**.
- [44] ÖZDEMİR, A.; ALTINTOP, MD; KAPLANCIKLI, ZA; CAN, ÖD; ÖZKAY, ÜD; TURAN-ZITOUNI G. *Molecules*, v. 20, p. 2668–2684, **2015**.
- [45] AMIN, K. M.; ABOU-SERI, S. M.; AWADALLAH, F. M.; EISSA, A. A. M.; HASSAN, G. S.; ABDULLA, M. M. E. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 90, p. 221-231, **2015**.
- [46] HASSAN, S. Y. *Molecules*, v. 18, p. 2683–2711, **2013**.
- [47] PANCHAL, AD, PATEL, PM. *European Journal of Advanced Chemistry Research*, v.9, p. 1801–1809, **2012**.
- [48] SECCI, D.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; CARRADORI, S. *Current Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 5114–5144, **2011**.
- [49] VIVEKA, S; DINESHA, SHAMA P.; NAVEEN, S.; LOKANATHD, NK; NAGARAJA, GK. *RSC Advances*, v. 5, p. 94786–94795, **2015**.
- [50] EL-MOGHAZY, SM; BARSOUM, FF; ABDEL-RAHMAN, HM; MARZOUK, AA. *Medicinal Chemistry Research*, v. 21, p.1722–1733, **2012**.
- [51] KUMAR, RS; ARIF, IA; AHAMED, A.; IDHAYADHULLA, A. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 23, p. 614–620, **2016**.
- [52] JAINEY, PJ; BHAT, IK. *J Young Pharm*, v. 4, p. 82–87, **2012**.

- [53] KHANAM, H.; DAR, AM.; SIDDIQUI, N.; REHMAN, S. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 20, p. 7–12, **2016**.
- [54] KARABACAK, M.; ALTINTOP, M. D.; ÇİFTÇİ, H.I. *et al. Molecules*, v. 20, p. 19066–19084, **2015**.
- [55] AHMAD, A.; HUSAIN, A.; KHAN, S.A.; MUJEEB, M.; BHANDARI, A1. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 20, p. 577–584, **2016**.
- [56] CHIMENTI, F.; CARRADORI, S.; SECCI, D.; BOLASCO, A.; BIZZARRI, B.; CHIMENTI, P.; GRANESE, A.; YÁNEZ, M.; ORALLO, F. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 800-804, **2010**.
- [57] MONTOYA, A.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; NOGUERAS, M.; COBO, J.; INSUASTY, B. *Molecules*, v. 19, p. 18656-18675, **2014**.
- [58] TIWARI, A.; KUMAR, S.; SURYAWANSHI, S. N.; MITTAL, M.; VISHWAKARMA, P.; GUPTA, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, p. 248-251, **2013**.
- [59] HAVRYLYUK, D.; ZIMENKOVSKY, B.; KARPENKO, O.; GRELLIER, P.; LESYK, R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 85, p. 245-254, **2014**.
- [60] TAJ, T.; KAMBLE, R. R.; GIREESH, T. M.; HUNNUR, R. K.; MARGANKOP, S. B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 4366-4373, **2011**.
- [61] PIZZUTI, L.; PIOVESAN, L. A.; FLORES, A. F. C.; QUINA, F. H.; PEREIRA, C. M. P. *Ultrasonics Sonochemistry*, v.16, p. 728-731, **2009**.
- [62] THIRUNARAYANAN, G.; MAYAVEL, P.; THIRUMURTHY, K.; DINESH KUMAR, S.; SASIKALA, R.; NISHA,P.; NITHYARANJANI, A. *European Chemical Bulletin*, v. 2, n.9, p. 598-605, **2013**.
- [63] SUN, H.; WANG, X.; ZHAN, M.; LIU, J.; XIE, Y. *Tetrahedron Letters*, v. 54, p. 3846-3850, **2013**.
- [64] AMIN, K. M.; ABOU-SERI, S. M.; AWADALLAH, F. M.; EISSA, A. A. M.; HASSAN, G. S.; ABDULLA, M. M. E. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 90, p. 221-231, **2015**.
- [65] EL-SEHEMI, A. G.; BONDOCK, S.; AMMAR, Y. A. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, p. 827-838, **2014**.
- [66] KHARBANDA, C.; ALAM, M. S.; HAMID, H.; JAVED, K.; BANO, S.; DHULAP, A.; ALI, Y.; NAZREEN, S.; HAIDER, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 5804-5812, **2014**.
- [67] SHARATH, V.; KUMAR, H. V.; NAIK, N. *Journal of pharmacy research*, v. 6, p. 785-790, **2013**.



- [68] BANO, S.; JAVED, K.; AHMAD, S.; RATHISH, I. G.; SINGH, S.; ALAM, M. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 5763-5768, **2011**.
- [69] FAVARIN, L. R. V.; ROSA, P. P.; PIZZUTI, L.; MACHULEK, A.; CAIRES, A. R. L.; BEZERRA, L. S.; CASAGRANDE, G. A. *Polyhedron*, v.121, p. 185–190, **2017**.
- [70] FAVARIN, L. R. V.; OLIVEIRA, L. B.; SILVA, H.; MICHELETTI, A. C.; PIZZUTI, L.; MACHULEK-JÚNIOR, A.; CASAGRANDE, G. A. *Inorganica Chimica Acta*, v. 492, p. 235–242, **2019**.
- [71] BEZERRA, L. S.; ROSA, P. P.; FORTUNATO, G. V.; PIZZUTI, L.; CASAGRANDE G. A.; MAIA, G. *Journal of Materials Chemistry A*, v. 6, p. 19590–19603, **2018**.
- [72] PRASAD, A. N.; BRAGA, F. C.; LOPES, R. DA S.; CASAGRANDE, G. A.; DE LIMA D. P.; BEATRIZ, A. *Synthetic Communications*, v. 48(1), p. 104–114, **2017**.
- [73] BATISTA, A. A.; VALLE, E. M. A.; NASCIMENTO, F. B.; FERREIRA, A. G. *Química Nova*, v.31, n. 4, 807-812, **2008**.
- [74] MARYNICK, D. S. *Journal of the American Chemical Society*, v. 106, p. 4064, **1984**.
- [75] ORPEN, A. G.; CONNELLY, N. G. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 1310, **1985**.
- [76] PACCHIONI, G.; BAGUS, P. S. *Inorganic Chemistry*, v. 31, p. 4391, **1992**.
- [77] DEKOCK, R. L.; GRAY, H. B. *Chemical structure and bonding*. Menlo Park: Benjamin, **1980**.
- [78] MCAULIFFE, C. A.; MACKIE, A. G.; King, R. B. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Wiley Interscience: New York, p. 2989–3010, **1994**.
- [79] HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; RICHARD, L. K. *Inorganic Chemistry, Principles of Structure and Reactivity*. 4th ed. Harper Collins College Publishers: New York, p. 543-545, **1993**.
- [80] CHAUDRET, B.; DELAVALUX, B.; POIBLANC, R. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 86, p. 191-243, **1988**.
- [81] DÍAZ, C.; ARAYA, E. *Polyhedron*, v. 16, p. 1775–1781, **1997**.
- [82] PUDDEPHATT, R. J. *Chemical Society Reviews*, v.12, p. 99-127, **1983**.
- [83] SADLER, P. J.; SUE, R. E. *Metal-Based Drugs*, v. 1, n. 2-3, p. 107-144, **1994**.
- [84] BERNERS-PRICE, J. SUSAN; SADLER, J. PETER. *Inorganic Chemistry*, v. 25, p. 3822-3827, **1986**.
- [85] MARZANO, C. *et al. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 9, n. 2, p.185-211, **2009**.

- [86] BERGAMINI, P. *et al. Inorganic Chemistry*, v. 46, n.10, p. 4267-4276, **2007**.
- [87] STAROSTA, R.; FLOREK, M.; KRÓL, J.; PUCHALSKA, M.; KOCHÉL, A. *New Journal of Chemistry*, v. 34(7), p. 1441-1449, **2010**.
- [88] NICOLINI, M. *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*. New York: Springer, 54, **1997**.
- [89] MARZANO, C.; RONCONI, L.; CHIARA, FEDERICA. *International Journal of Cancer*, v. 129, p. 487-496, **2011**.
- [90] ROAT-MALONE, R. M. *Bioinorganic chemistry - a short course*. New York: Wiley, p. 280-282, **2002**.
- [91] CRICHTON, R. R. *Biological inorganic chemistry: an introduction*. Amsterdam: Elsevier, p. 341-342, **2008**.
- [92] BERNERS-PRICE, S. J. *et al. Inorganic Chemistry*, v. 26, n. 20, p. 3383-3387, **1987**.
- [93] RAGONHA, A. C. O. *et al. Revista Latino Americana de Enfermagem*, v. 13, p. 514-521, **2005**.
- [94] CHAVES, J. D.S.; TUNES, L. G.; FRANCO, C. H. J.; FRANCISCO, T. M.; CORRÊA, C, C.; MURTA, S. M. F.; MONTE-NETO, R. L.; SILVA, H.; FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, M. V. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.127, p. 727-739, **2017**.
- [95] ANNUNZIATA, ALFONSO; CUCCIOLITO, ELENA MARIA; ESPOSITO, ROBERTO; IMBIMBO, PAOLA; PETRUK, GANNA; FERRARO, GIARITA; PINTO, VALERIO; TUZI, ANGELA; MONTI, MARIA DARIA; MERLINO, ANTONELLO; RUFFO, FRANCESCO. *Dalton Transactions*, v. 48, p.7794-7800, **2019**.
- [96] FAVARIN, L. R. V.; OLIVEIRA, L. B.; SILVA, H.; MICHELETTI, A. C.; PIZZUTI, L.; MACHULEK-JUNIOR, A.; CAIRES, A. R. L.; BACK D. F.; LIMA, S. M.; ANDRADE, L.H.C.; DUARTE, L. F. B.; PINTO, L. M. C.; CASAGRANDE, G. A. *Inorganica Chimica Acta*, v. 492, p. 235–242, **2019**.
- [97] OLIVEIRA, M. KATIA.; LIANY, LUNA-DULCEY; CORRÊA, RODRIGO S.; DEFLON, M. VICTOR; COMINETTI MARCIA R.; BATISTA ALZIR A. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 176, p. 66–76, **2017**.
- [98] GIELEN, M.; TIEKINK, E. R. T. *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*. New York: Wiley, p. 270-516, **2005**.
- [99] BERNSTEIN, L. R.; TANNER, T.; GODFREY, C.; NOLL, B.; *Metal-Based Drugs*, v. 7 (1), p. 33-47, **2000**.
- [100] MARZANO, C.; PELLEI, M.; TISATO, F.; SANTINI, C. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 9, p. 185, **2009**.

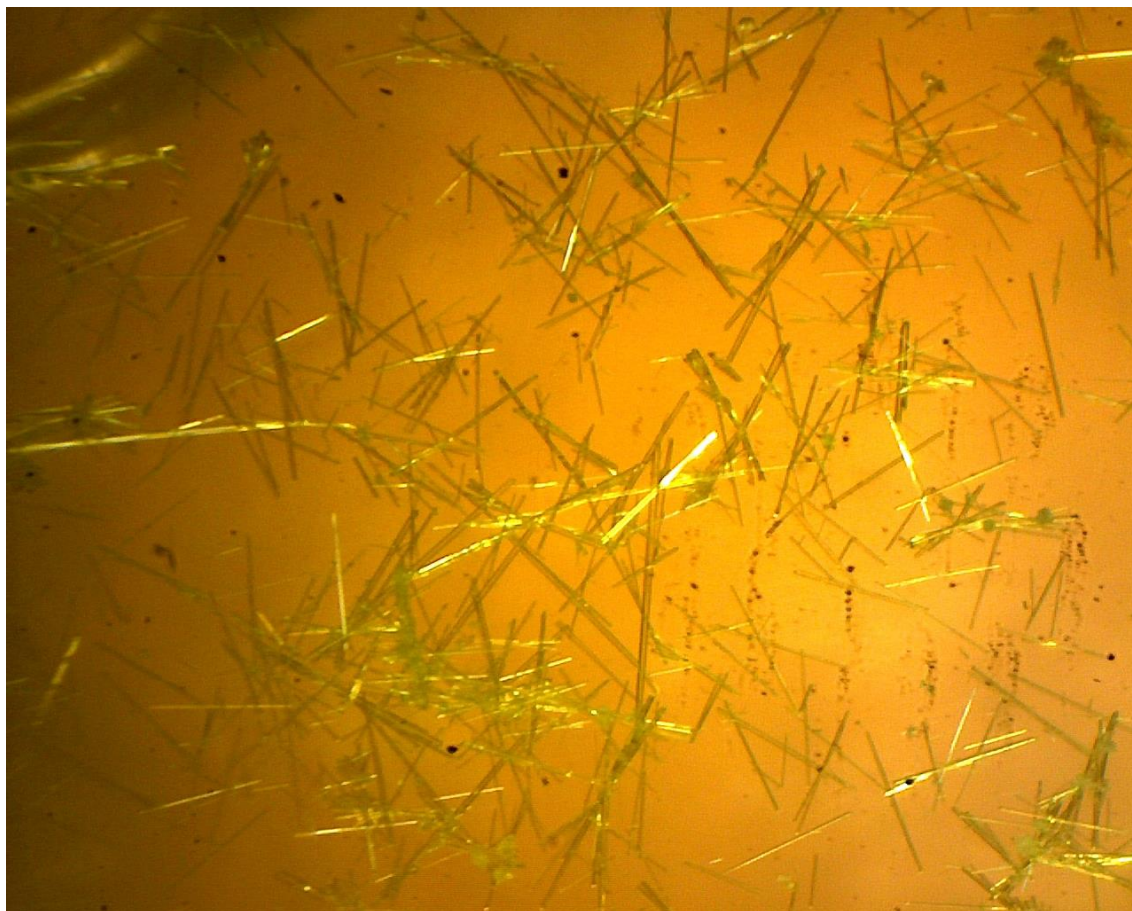
- [101] FRICKER, SP. Medical uses of gold compounds. *Gold Bull*, v. 29(2), p. 53–60, **1996**.
- [102] HUSSAIN, AFZAL *et al.* *Scientific Reports (Nature)*, v. 9, p. 5237, **2019**.
- [103] VILLARREAL, WILMER *et al.* *Inorganic Chemistry, American Chemical Society (ACS)*, [s.l.], v. 56, n.7, p. 3781-3793, **2017**.
- [104] SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C. *Chemical Reviews*, v. 114, n.1, p. 815-862, **2014**.
- [105] TABTI, R.; TOUNSI, N.; GAIDDON, C.; BENTOUHAMI, E.; DÉSAUBRY, L. *Medicinal Chemistry*. Los Angeles, v. 7(5): p. 875-879, **2017**.
- [106] HASINOFF, BB; YADAV, AA; PATEL, D; WU, X. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 137, p. 22-30, **2014**.
- [107] HASINOFF, BB.; WU, X.; YADAV, AA.; PATEL, D; ZHANG, H. *et al. Biochem Pharmacol*, v.93, p. 266-276, **2015**.
- [108] BLACKMAN, RK.; CHEUNG-ONG, K.; GEBBIA, M.; PROIA, DA.; HE, S. *et al. PLOS ONE*, v. 7(1), p. e29798, **2012**.
- [109] KIRSHNER, J.; HE, S.; BALASUBRAMANYAM, V.; KEPROS, J.; YANG, CY. *et al. Molecular Cancer Therapeutics*, v.7, p. 2319-2327, **2008**.
- [110] RUIZ-AZUARA, L.; BASTIAN, G.; BRAVO-GÓMEZ, ME.; CAÑAS, RC.; FLORES-ALAMO, M. *et al. Cancer Research*, v. 74, p. CT408-CT408, **2014**.
- [111] GALINDO-MURILLO, R.; HERNÁNDEZ-LIMA, J.; GONZÁLEZ-RENDÓN, M.; CORTÉS-GUZMÁN, F.; RUÍZ-AZUARA, L.; MORENO-ESPARZA, R. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 13, p. 14511-14516, **2011**.
- [112] GALINDO-MURILLO, R.; RUIZ-AZUARA, L.; MORENO-ESPARZA, R.; CORTÉS-GUZMÁN, F. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 14, p. 15539-15546, **2012**.
- [113] UMAMAHESH, B. *et al. Journal of Materials Chemistry C*, v. 4, p. 10053-10054, **2016**.
- [114] RAI, V. K.; NISHIURA, M.; TAKIMOTO, M.; HOU, Z. *Chemical Communications*, v. 47, p. 5726–5728, **2011**.
- [115] LIU, YU; YE, KAIQI; FAN, YAN; SONG, WEIFENG; WANG, YUE; HOU, ZHAOMIN. *Chemical Communications*, v. 25, p. 3699–3701, **2009**.
- [116] ZHANG, Xiao-Qing. *et al. Organic Electronics*, v. 32, p. 120-125, **2016**.
- [117] GUIJIE, LI; ALICIA, WOLFE; JASON, BROOKS; ZHI-QIANG, ZHU; JIAN, LI. *Inorganic Chemistry*, v. 56(14), p. 8244–8256, **2017**.
- [118] DUMUR, F. *Organic Electronics*, v. 21, p. 27-39, **2015**.

- [119] MA, Yu-Guang; CHAN, Wing-Han; ZHOU, Xue-Mei; CHE, Chi-Ming. *New Journal of Chemistry*, 263, **1999**.
- [120] Y. MA; C.-M.CHE; H.-Y. CHAO; X. ZHOU; W.-H. CHAN; J. SHEN. *Advanced Materials*, v. 11, p. 852, **1999**.
- [121] XU-LIN, CHEN; CHEN-SHENG, LIN; XIAO-YUAN, WU; RONGMING, YU; TENG TENG; QI-KAI, ZHANG; QING, ZHANG; WEN-BING, YANG; CAN-ZHONG, LU. *Journal of Materials Chemistry C*, v.3, p. 1187-1195, **2015**.
- [122] OKANO, Y.; OHARA, H.; KOBAYASHI, A.; YOSHIDA, M.; KATO, M. *Inorganic Chemistry*, v. 55, p. 5227–5236, **2016**.
- [123] LU, G.Z. *et al. Dalton Transaction*, v. 00, p. 1–9, **2012**.
- [124] XU, H.; CHEN, R.; SUN, Q.; LAI, W.; SU, Q.; HUANG, W.; LIU, X. *Chemical Society Review*, v. 43(10), p. 3259–3302, **2014**.
- [125] Sheldrick, G. M. SHELXS-97 E SHELXL 2014, programs for the solution and refinement of crystal structures. Goettingen, **1997 e 2014**.
- [126] FRISCH, J. M.; TRUCKS, W. G.; SCHLEGEL, B. H.; SCUSERIA, E. G. *et al. Gaussian 16*. Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- [127] HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. *Journal of Cheminformatics*, v. 4, p. 17, **2012**.
- [128] MOSMANN, T. *Journal of Immunological Methods*, v. 65, p. 55–63, **1983**.
- [129] HAHN, T. *International Tables for Crystallography*, v. A, Space-Group Symmetry, 2<sup>nd</sup> ed.; The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company: Dordrecht, Holland, **1987**.
- [130] BATSANOV, S. S. *Inorganic Materials*, v. 37, n. 9. p. 871-885. **2001**.
- [131] FARRUGI, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *J. Appl. Cryst.*, v. 30, p. 568. **1997**.
- [132] LEI, YANG; DOUGLAS, R. POWELL; ROBERT, P. HOUSER. *Dalton Transactions*, p. 955–964, **2007**.
- [133] NEMCSOK, D.; KOVÁCS, A.; SZÉCSÉNYI, M. K.; LEOVAC, V. M. *Chemical Physics*, v. 328, p. 85–92, **2006**.
- [134] NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. Part B: 6 ed. New Jersey: John Wiley & Sons: Hoboken, **2009**.
- [135] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7. ed. LTC Editora: Rio de Janeiro, **2007**.

- [136] MAIA, P.I.S.; FERNANDES, A.G.A.; SILVA, J.J.N.; ANDRICOPULO, A.D.; LEMOS, S.S.; LANG, E.S.; ABRAM, U.; DEFLON, V. M. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 104, p. 1276–1282, **2010**.
- [137] ANDRESSA, R. RETTONDIN.; CARNEIRO, ZUMIRA A.; GONÇALVES, ANA C.R, FERREIRA, VANESSA F.; OLIVEIRA, CAROLINA G.; LIMA, ANG\_ELICA N.; OLIVEIRA, RONALDO J.; ALBUQUERQUE, SERGIO DE; DEFLON, VICTOR M.; MAIA, PEDRO I.S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 120, p. 217–226, **2016**.
- [138] BIZZARRI, C.; HUNDEMER, F.; BUSCH, J.; BRASE, S. *Polyhedron*, v. 140, p. 51–66, **2018**.
- [139] INGLE, J. D.; CROUCH, S. R. “*Spectrochemical Analysis*”. Prentice Hall: New Jersey, **1988**.
- [140] ZHANG, Y.; SCHULZ, M.; WÄCHTLER, M.; KARNAHL, M.; DIETZEK, B. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 356, p. 127–146, **2018**.
- [141] FELDER, D.; NIERENGARTEN, J. F.; BARIGELLETTI, F.; VENTURA, B.; ARMAROLI, N. *Journal of the American Chemical Society*, v.123, 6291–6299, **2001**.
- [142] DING, X.; ZOU, L.; MA, M.; ZHANG, H.; CHENG, Y.; REN, A. *Organic Electronics*, v. 31, p. 111–119, 2016.
- [143] ZHANG, L.; YUE, S.; LI, B.; FAN, D. *Inorganica Chimica Acta*, v. 384, p. 225–232, **2012**.
- [144] BIZZARRI, C.; SPULING, E.; KNOLL, D. M.; VOLZ, D.; BRÄSE, S. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 373, p. 49–82, **2018**.
- [145] SCHULMAN, S.G. *Fluorescence and phosphorescence spectroscopy: physicochemical principles and practice*. New York: Pergamon Press, **1977**.
- [146] HOFFMAN, EDMOND DE.; STROOBANT, VICENT. *Mass spectrometry principles and applications*. 3<sup>a</sup> ed. [S.l.]: Wiley, **2007**.
- [147] KNOLHOFF, A.M.; CALLAHAN, J.H.; CROLEY, T.R. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, v. 25, p. 1285–1294, **2014**.
- [148] RIOS, JL.; RECIO, MC. *JEthnopharmacol*, v. 100, p. 80–84, **2005**.
- [149] COS, P, MAES, L.; SINDAMBIWE, JB.; VLIETINCK, AJ.; BERGHE, VD. *Trieste: UNIDO-ICS (United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology)*, p. 19–28, **2006**.
- [150] KUETE, V. *Planta Med*, v. 76, p. 1479–1491, **2010**.
- [151] BERCHE, P.; GAILLARD, J.L.; SIMONET, M. *Bacteria from human infections*. Editor Flammarion, Medicine and Science, Médecineet Sciences, (In French), p. 660, **1991**.

[152] OUATTARA, ABOU.; OUATTARA, KARAMOKO.; COULIBALY, ADAMA.; ADIMA, AMISSA AUGUSTIN. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 5(1), p. 86-90, **2013**.

[153] DIMITRA, KOVALA-DEMERTZI.; ATHANASSIOS, PAPAGEORGIU.; LEUTERIS, PAPATHANASIS.; ALEXANDROS, ALEXANDRATOS.; PANAGIOTIS, DALEZIS.; JOHN, R. MILLER.; MAVROUDIS, A. DEMERTZIS. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 1296–1302, **2009**.

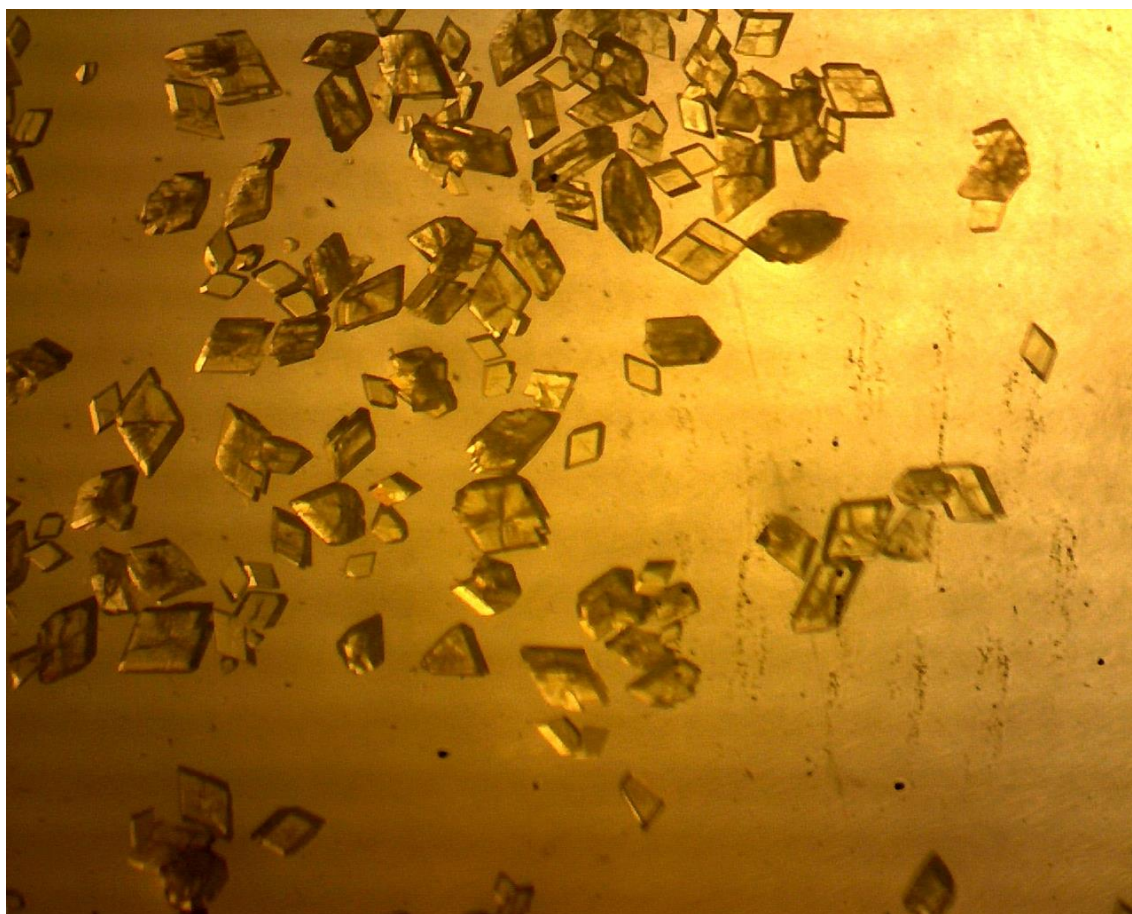
**ANEXOS****Fotos dos cristais (Anexo-A)****Figura A.1-** complexo (1)  $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})]$ .

**Figura A.2-** complexo (2)  $[\text{CuCl}(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2]$ .

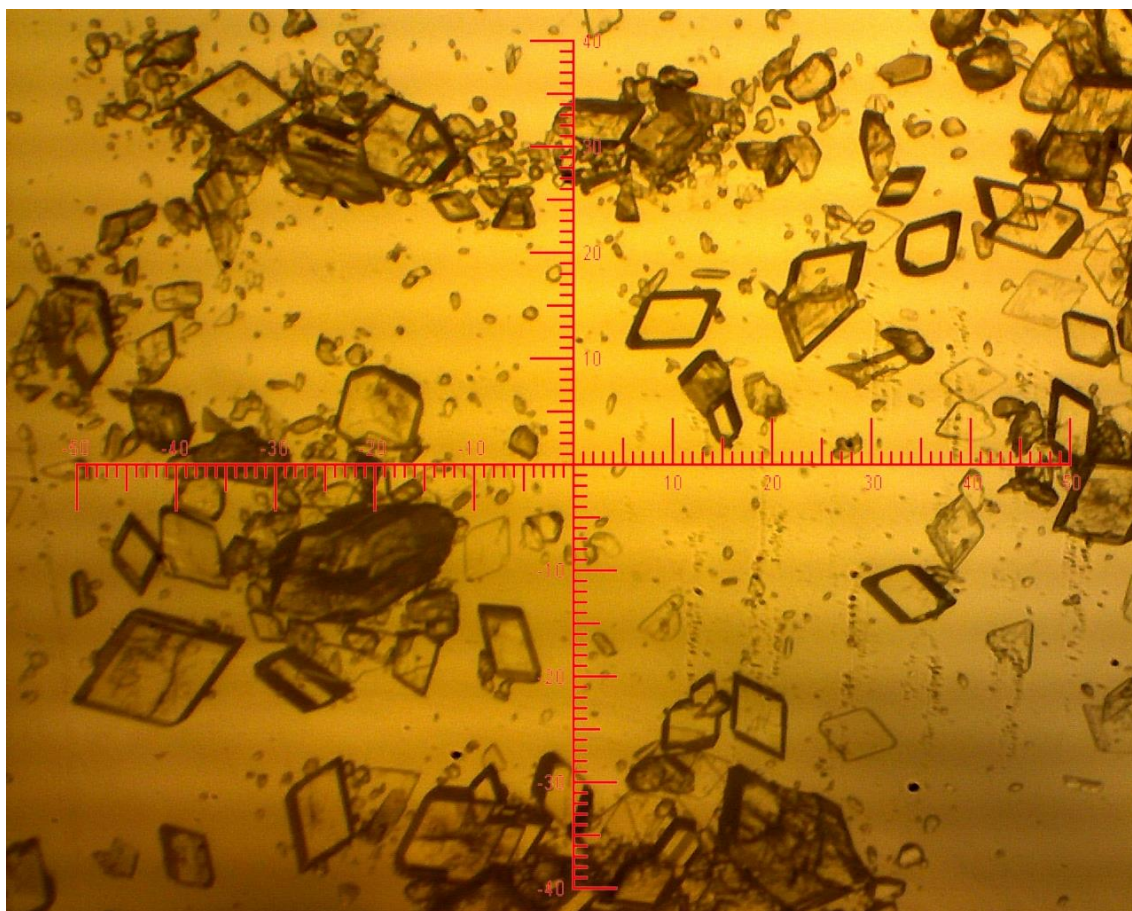




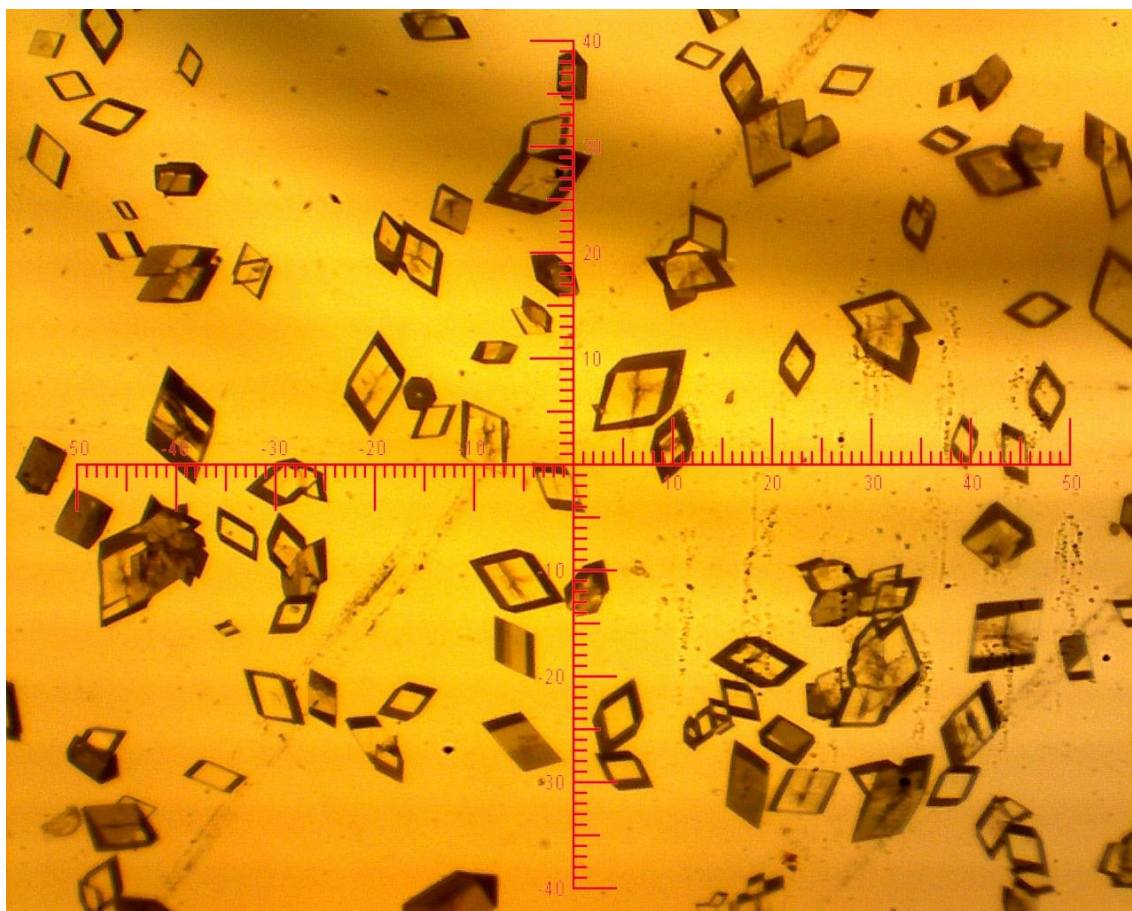
**Figura A.3-** complexo (3)  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SBr})_2(\text{DPPE})_2]$ .



**Figura A.4-** complexo (4)  $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{SCl})_2(\text{DPPE})_2]$ .

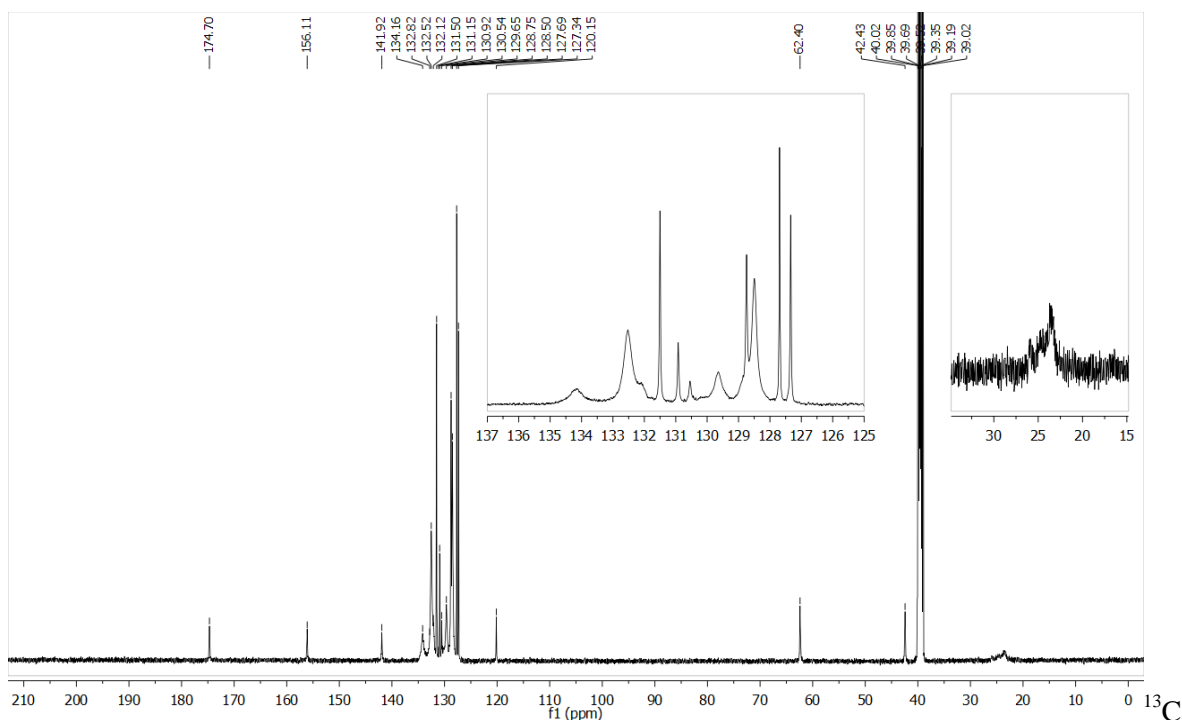


**Figura A.5** - complexo (5)[Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>(DPPE)<sub>2</sub>].



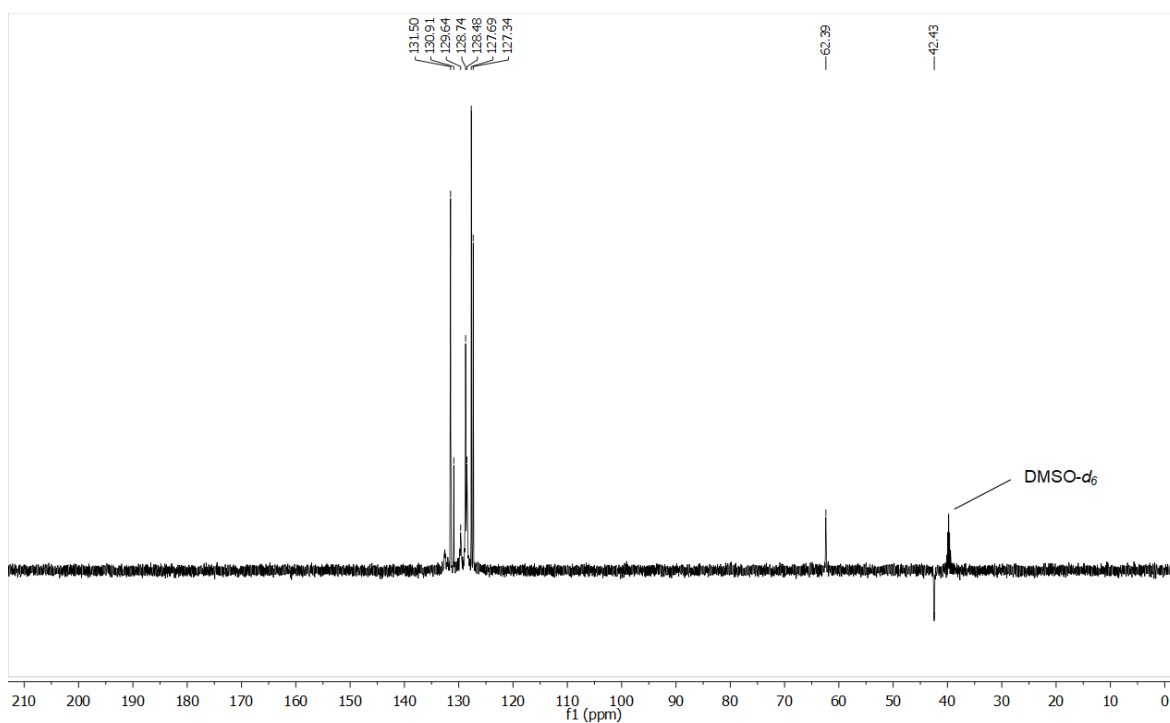
## Espectros de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ (Anexo-B)

**Figura B.1** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do **complexo (3)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).

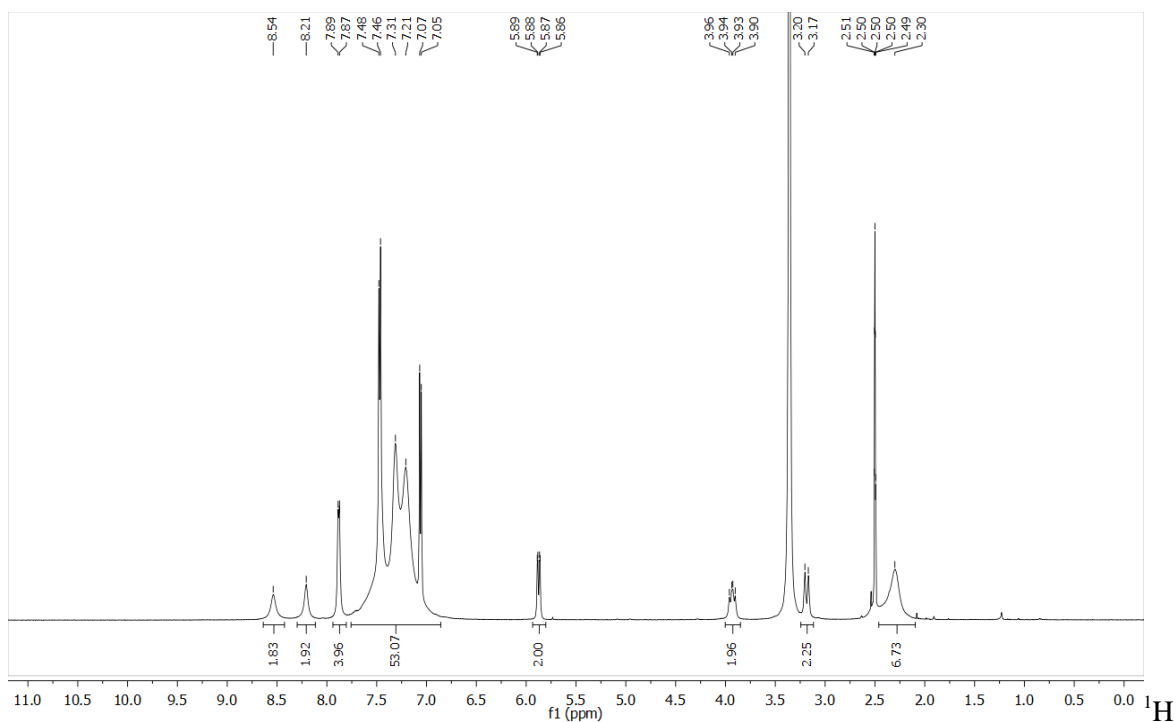


NMR (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  174.7, 156.1, 141.9, 134.2, 132.5, 132.1, 131.5, 130.9, 130.5, 129.6, 128.8, 128.5, 127.7, 127.3, 120.2, 62.4, 42.4.

**Figura B.2** - Espectro de RMN DEPT-135 do **complexo (3)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm). CH e  $\text{CH}_3$  (sinal positivo),  $\text{CH}_2$  (sinal negativo).

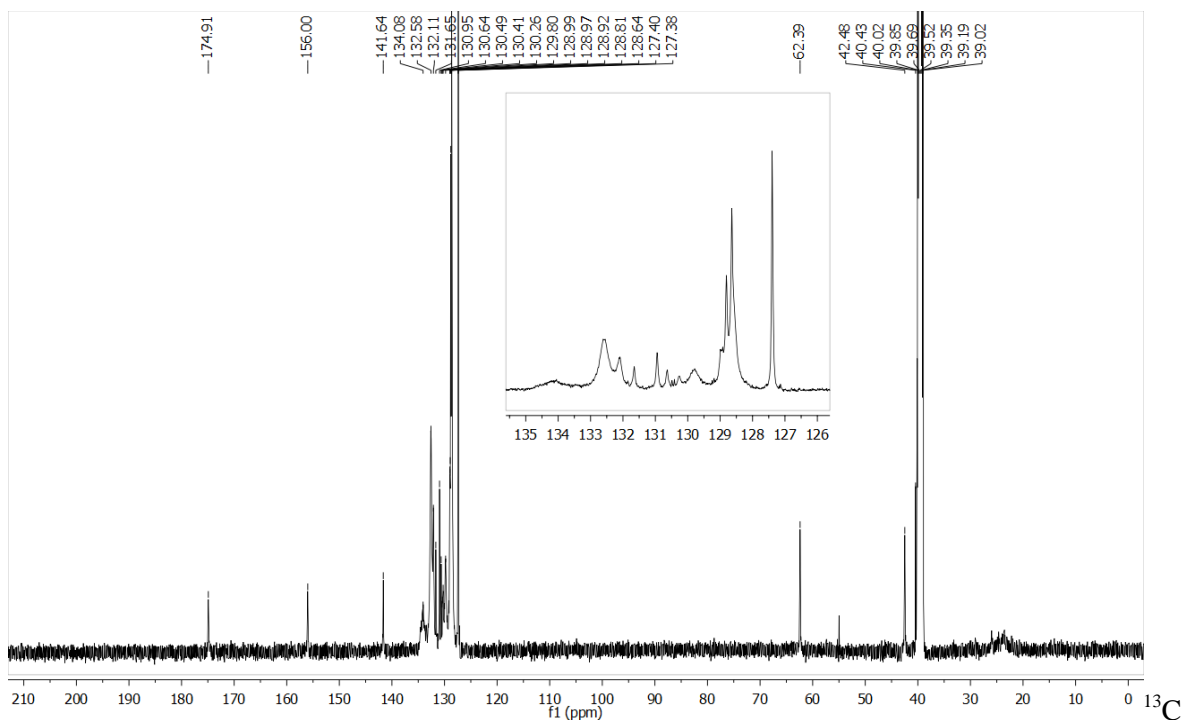


**Figura B.3** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do **complexo (3)** em solução de  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  em ppm).



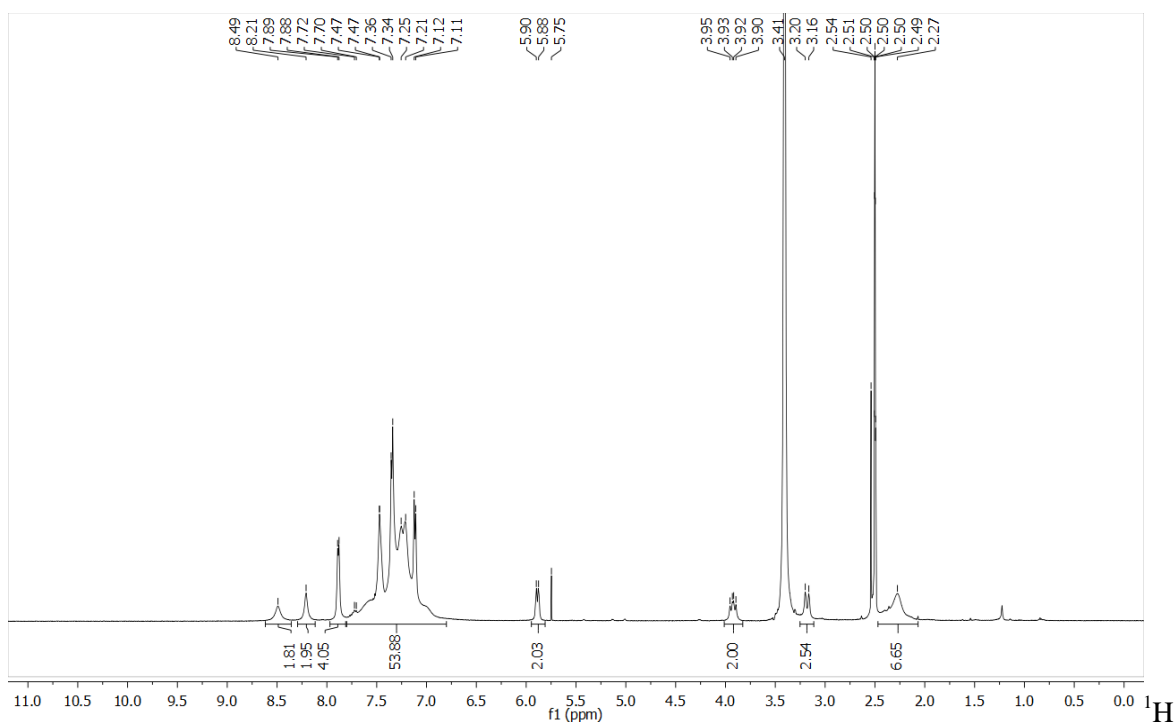
NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 2H, 2 NH), 8.21 (s, 2H, 2 NH), 7.88 (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H, Ar-H), 7.48–7.05 (m, 54H, Ar-H), 5.87 (dd,  $J = 11.2, 2.9$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_X$ ), 3.93 (dd,  $J = 17.1, 12.0$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_B$ ), 3.19 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H, 2  $\text{H}_A$ ), 2.30 (bs, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ).

**Figura B.4** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do **complexo (4)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



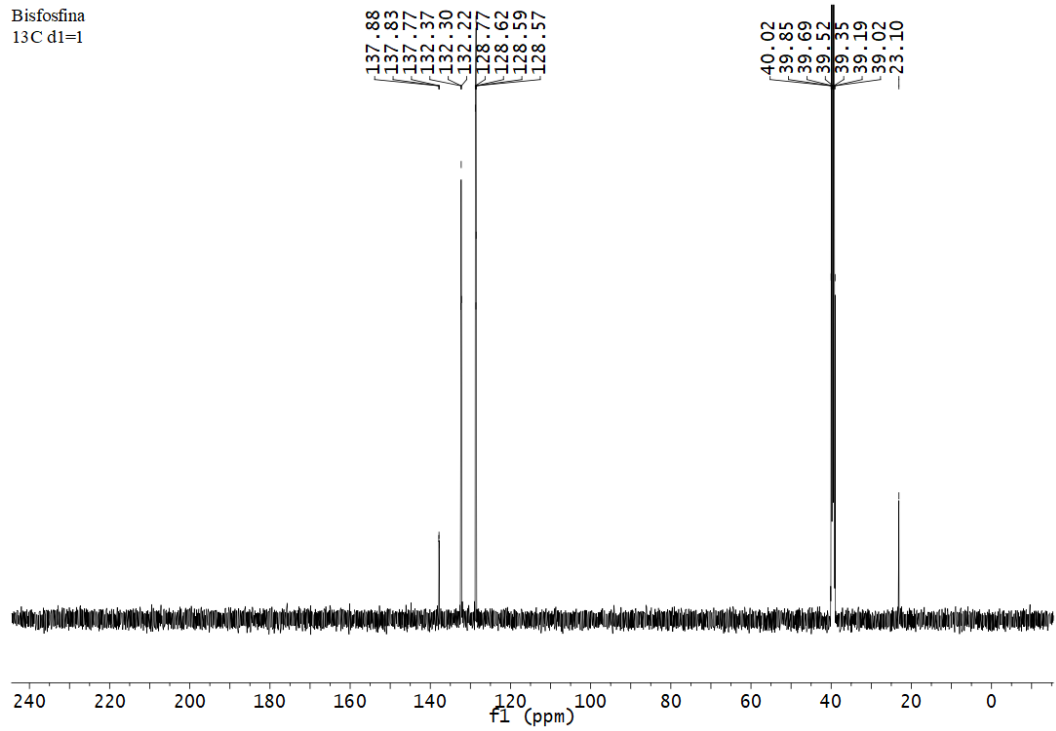
NMR (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  174.9, 156., 141.6, 134.1, 132.6, 132.1, 131.6, 131.0, 130.6, 130.5, 130.4, 130.3, 129.8, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.4, 127.4, 62.4, 42.5.

**Figura B.5** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do **complexo (4)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).

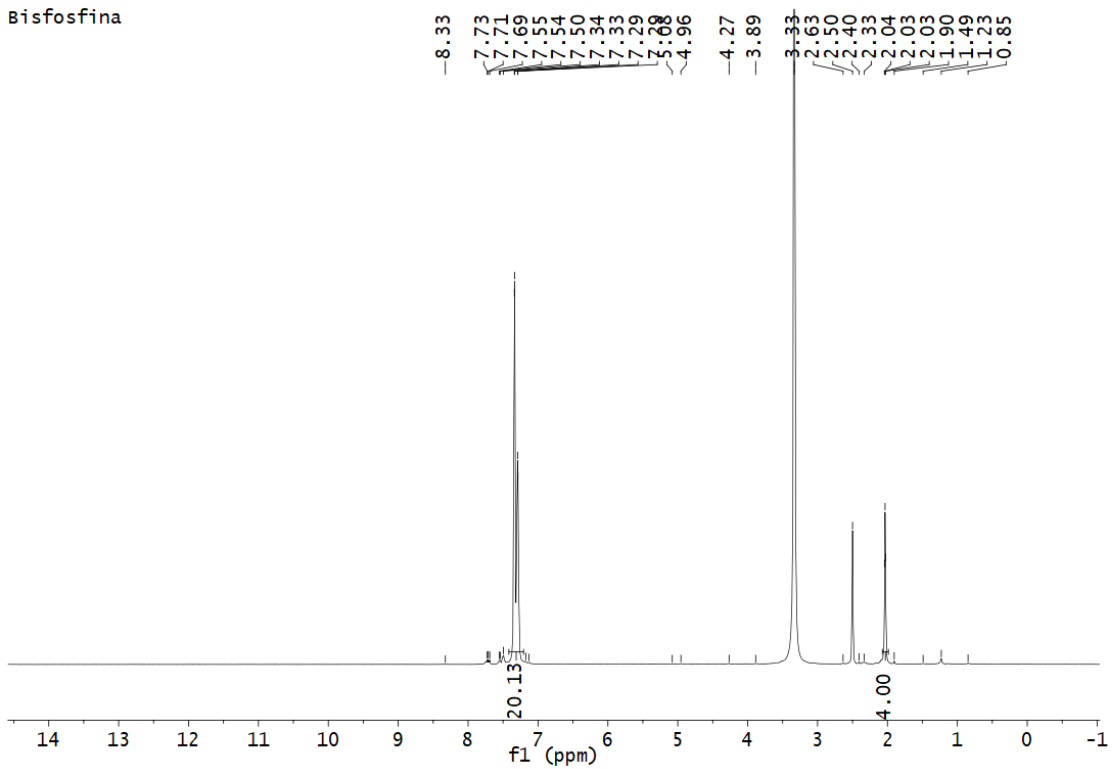


NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (bs, 2H, 2 NH), 8.21 (bs, 2H, 2 NH), 7.89–7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.72–7.11 (m, 54H, Ar-H), 5.90–5.88 (m, 2H,  $\text{H}_X$ ), 3.95–3.90 (m, 2H,  $\text{H}_B$ ), 3.20–3.16 (m, 2H,  $\text{H}_A$ ), 2.27 (m, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ).

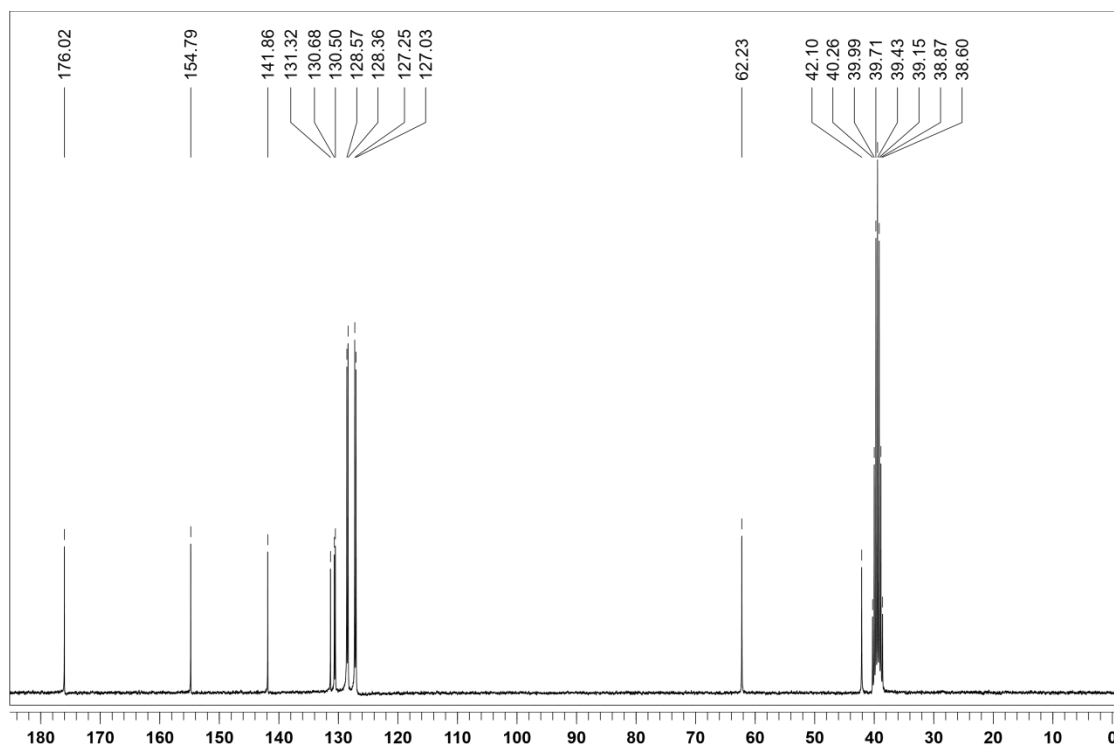
**Figura B.6** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da **bifosfina (DPPE)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



**Figura B.7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da **bifosfina (DPPE)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).

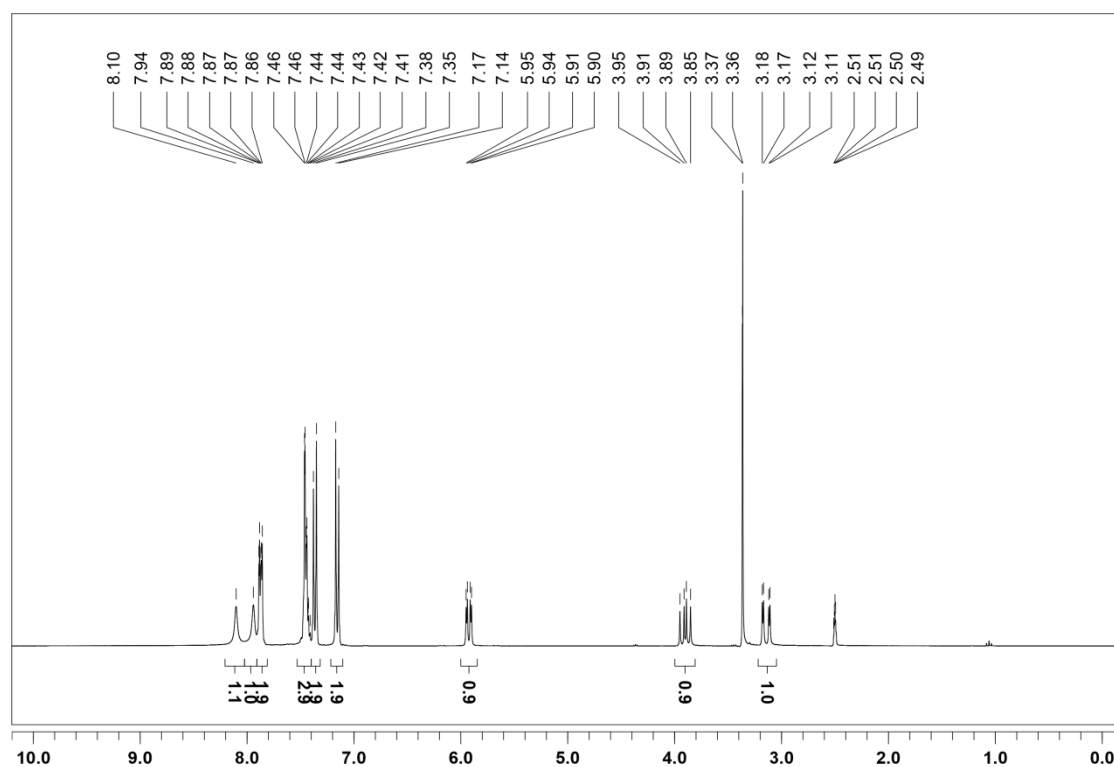


**Figura B.8** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do **Ligante (1)** em solução de  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  em ppm).



$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 42,1 (C-4), 62,2 (C-5), 127–141,8 (12C, Ar), 154,79 (C-3), 176 (C(S)NH<sub>2</sub>).

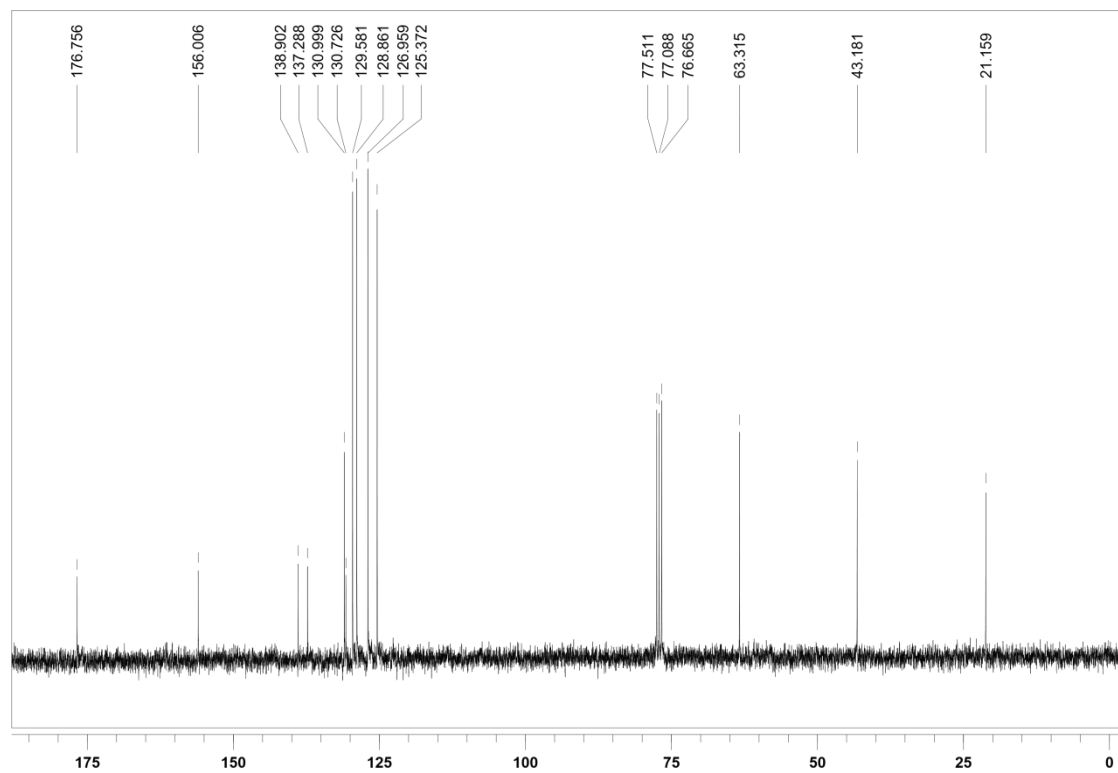
**Figura B.8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do **Ligante (1)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (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<sub>2</sub>).

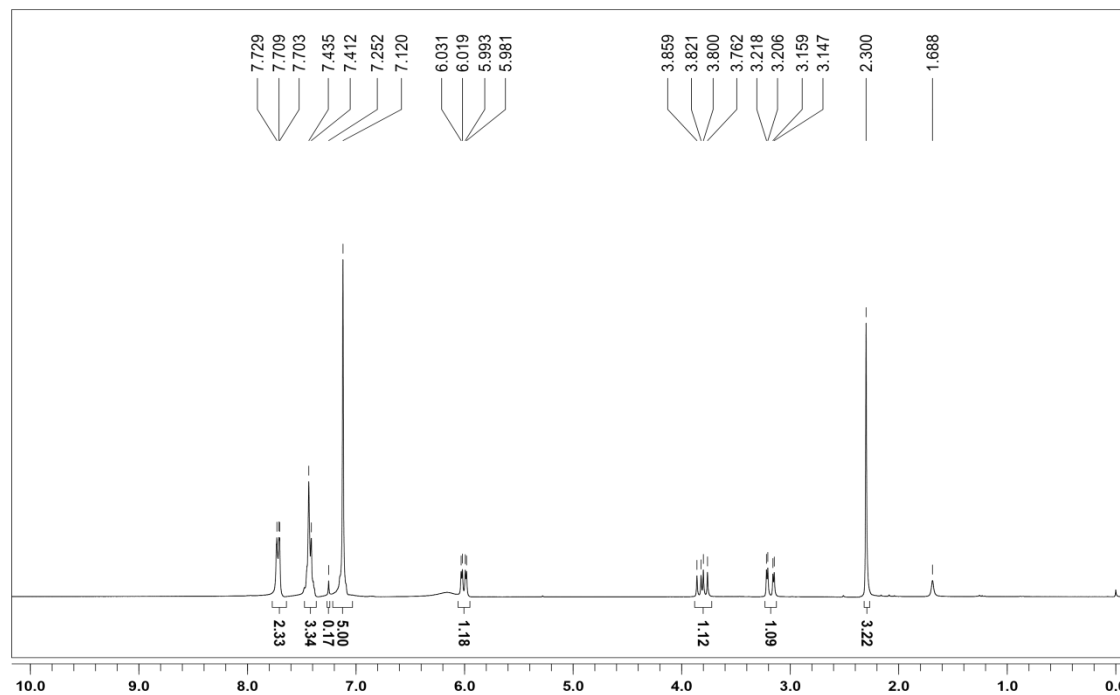


**Figura B.9** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do **Ligante (3)** em solução de  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  em ppm).



$^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 43,1 (C-4), 63,3 (C-5), 125,3–138,9 (12C, Ar), 156,0 (C-3), 176,7 (C(S) $\text{NH}_2$ ).

**Figura B.9** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o **Ligante (3)** em solução de  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$  em ppm).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21 (dd, 1Ha,  $J=18$ ; 3,5 Hz), 3,85 (dd, 1Hb,  $J=18$ ; 11 Hz), 6,03 (dd, 1Hb,  $J=11$ ; 3,5 Hz), 7,25–7,43 (m, 9H, Ar), 7,72 (2H,  $\text{NH}_2$ ).