



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



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

ESPEDITO DE SOUSA SARAIVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E TESTES DE ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE ÍONS LANTÂNIO(III) E
EURÓPIO(III)**

Campo Grande – MS

2024



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



ESPEDITO DE SOUSA SARAIVA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E TESTES DE ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE ÍONS LANTÂNIO(III) E
EURÓPIO(III)**

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

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Utrera Martines

Campo Grande – MS

2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marco Antonio Utrera Martines
Orientador

Prof^a.
Examinadora Titular

Prof.
Examinador Titular

Prof. Dr.
Examinador Suplente Externo

Prof^a.
Examinadora Suplente Interno

DEDICATÓRIA

À Deus primeiramente, pois sem ele não teria conseguido forças para continuar.

Aos meus pais e meu irmão pelo incentivo e sinceridade.

Aos meus amigos que estiveram sempre ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu orientador, que desde o começo da pesquisa depositaram sua confiança, me incentivaram e me deram suporte.

AGRADECIMENTOS

*Primeiramente a Deus, pois sem a fé que tenho nele nenhum de meus esforços seria aos meus pais **Maria Delzuita de Sousa Saraiva e Benedito Rodrigues Saraiva** e ao meu irmão **Thiago**, à minha cunhada **Joelma** e meus sobrinhos queridos **Guilherme e Maria Emanuelle**, e minha **Vó Chica** por conviverem ao meu lado, por ajudarem e incentivarem sempre.*

*Agradeço à meu orientador professor **Marco Antonio Utrera Martines** pelo aprendizado e pelo direcionamento na minha carreira da pesquisa científica. Muito obrigado!*

Agradeço também aos colegas de laboratório de Química de Superfície e Moléculas Bioativas (QSMB) e aos que eu não me recordei de citar por estarem sempre presentes nesta jornada.

*Ao suporte feito pelo **CNPq e CAPES**, pelo apoio financeiro, onde as pesquisas foram financiadas através de recursos conseguidos por aprovação de projeto.*

Meus respeitosos agradecimentos aos professores que engrandeceram minha bagagem cognitiva repassando seus conhecimentos adquiridos.

Meu muito obrigado a quem esteve comigo e quem colaborou indiretamente em todos os aspectos da vida. Por fim, agradeço em especial àqueles que sempre me apoiaram incondicionalmente, que apostaram em mim mais do que ninguém e que seguramente são os que mais compartilham da minha alegria.

*A **Universidade Federal do Mato Grosso do Sul** e ao **Instituto de Química da UFMS (INQUI)** pelo apoio institucional. E também todos aqueles que, embora não mencionados, contribuíram para realização deste trabalho.*

Que eu nunca finalize a busca pelo aprendizado e evolução pessoal e profissional...

“Não está na natureza das coisas qualquer homem fazer uma descoberta súbita e violenta, a ciência vai passo a passo, e cada homem depende do trabalho de seus antecessores.”

(Ernest Rutherford)

RESUMO

Desde o surgimento do conceito dos compostos de coordenação no final da década de 1950, uma grande quantidade de estudos foi relatada na literatura e a pesquisa relacionada abrangeu muitos campos, tais como: catálise, fibras ópticas, sensores químicos, biomarcadores, *drug delivery*, agentes de contraste e terapia de câncer. Neste contexto, os complexos de íons lantanídeos(III) tem sido muito estudados desde o século XIX devido às suas propriedades espectroscópicas e magnéticas. O campo de pesquisa destes compostos tem crescido muito rapidamente nas últimas duas décadas devido as aplicações em catalisadores industriais, agentes de diagnóstico, sondas moleculares, LEDs, dentre outras. Neste trabalho, foram sintetizados oito compostos de coordenação de íons lantanídeos (La e Eu) com os ligantes ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (cbdca), 1,10-fenantrolina (phen) and dibenzoilmetano (dbm). Estes compostos foram caracterizados utilizando-se as técnicas de Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H) e Análise Termogravimétrica (TG/DTG). Também avaliou-se a atividade antibacteriana por meio de microdiluição em caldo e atividade antiproliferativa *in vitro*. A formação dos compostos de coordenação foi avaliada utilizando FTIR a partir do deslocamento de bandas de absorção dos ligantes livres cbdca, dbm e phen, como também o deslocamento e alargamento dos sinais referentes aos hidrogênios dos ligantes cbdca, dbm e phen nos espectros de RMN ^1H . A concentração mínima inibitória (CMI) dos complexos de $\text{La}_2(\text{cbdca})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ e $\text{La}_2(\text{cbdca})_3(\text{phen}) \cdot (\text{H}_2\text{O})$ foi determinada contra *Staphylococcus aureus*. A atividade antiproliferativa *in vitro* em células tumorais MCF7 e U251 foi realizada para os precursores orgânicos (ligantes) e para os precursores inorgânicos (sais de lantanídeos), assim como para os 8 complexos de íons lantanídeos.

Palavras-chave: Complexos de Íons Lantanídeos; Atividade Antimicrobiana; Atividade Antiproliferativa e Antitumoral

ABSTRACT

Since the emergence of the concept of coordination compounds in the late 1950s, many studies have been reported in the literature and related research has covered many fields, such as: catalysis, optical fibers, chemical sensors, biomarkers, drug delivery, contrast agents and cancer therapy. In this context, lanthanide(III) ion complexes have been extensively studied since the 19th century due to their spectroscopic and magnetic properties. The field of research into these compounds has grown very rapidly in the last two decades due to their applications in industrial catalysts, diagnostic agents, molecular probes, LEDs, among others. In this work, eight lanthanide ion coordination compounds (La and Eu) were synthesized with the ligands cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid (cbdca), 1,10-phenanthroline (phen) and dibenzoylmethane (dbm). These were characterized using the techniques of Fourier Transform Infrared Absorption Spectroscopy (FTIR), ^1H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H NMR) and Thermogravimetric Analysis (TG/DTG). The formation of coordination compounds was evaluated by using FTIR based on the displacement of absorption bands of the free ligands cbdca, dbm and phen, as well as the displacement and broadening of the signals referring to the hydrogens of the ligands cbdca, dbm and phen in the ^1H NMR spectra. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the $\text{La}_2(\text{cbdca})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ and $\text{La}_2(\text{cbdca})_3(\text{phen}) \cdot (\text{H}_2\text{O})$ complexes was determined against *Staphylococcus aureus*. In vitro antiproliferative activity in MCF7 and U251 tumor cells was performed for organic precursors (ligands) and inorganic precursors (lanthanide salts), as well as for the 8 lanthanide ion complexes.

Keywords: Lanthanide Ion Complexes; Antimicrobial activity; Antiproliferative and Antitumor Activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Aplicações das compostos de coordenação de lantanídeos	30
Figura 2 - Subclasses dos compostos de coordenação	31
Figura 3 - Complexos de dicarboxilato de platina(II) sintetizados	33
Figura 4 - Estrutura dos complexos Ln (DBM) ₃ (RPhen) sintetizados	35
Figura 5 - Número de artigos encontrados na busca do Web of Science com as palavras chaves “Rare earth AND biological activity” de 1999 a 2022.	37
Figura 6 - Etapas de síntese dos compostos com o ligante ácido ciclobutano-1,1- dicarboxílico.	42
Figura 7 - Etapas de síntese dos compostos dicarboxilatos de terras raras com ligante 1,10- fenantrolina.....	43
Figura 8 - Figura 8 - Representação da placa de 96 poços após adição das amostras-teste e Doxorrubicina (controle positivo).	46
Figura 9 - Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 1 e 3.	47
Figura 10 - Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 2 e 4.	48
Figura 11- Figura 11 – Espectro na região do infravermelho doscompostos (1 e 3) com seu ligante livre (cbdca), em número de ondas (cm ⁻¹), diluídos em KBr.	48
Figura 12 - Figura 12 – Espectro na região do infravermelho doscompostos (2 e 4) com seu ligante livre (phen), em número de ondas (cm ⁻¹), diluídos em KBr.....	49
Figura 13 - Espectro de RMN 1H referente ao ligante cbdca em DMSO-d ₆	51
Figura 14 - Figura 14: Espectro de RMN 1H referente ao composto 1 em DMSO-d ₆	52
Figura 15 - Espectro de RMN 1H referente ao ligante phen em DMSO-d ₆	53
Figura 16 - Espectro de RMN 1H referente ao composto 2 em DMSO-d ₆	54
Figura 17 - Análise termogravimétrica do ligante cbdca realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10 °C/min até a temperatura de 900°C.....	56
Figura 18 - Análise termogravimétrica do ligante phen realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10 °C/min até a temperatura de 900°C.	57
Figura 19 - Análise termogravimétrica do composto 1 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.	58
Figura 20 - Análise termogravimétrica do composto 2 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.	59
Figura 21 - Análise termogravimétrica do composto 3 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.	60

Figura 22 - Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 5 e 7	61
Figura 23 - Reação de síntese para a obtenção dos compostos 5 e 7	61
Figura 24 - Espectro na região do infravermelho dos compostos (5 e 7) com seu ligante livre (Dbm), em número de ondas (cm ⁻¹), diluídos em KBr.....	62
Figura 25 - Espectro na região do infravermelho dos compostos (5 e 8) com seu ligante livre (Dbm), em número de ondas (cm ⁻¹), diluídos em KBr.....	62
Figura 26 - Espectro de RMN 1H referente ao Dbm em DMSO-d ₆	65
Figura 27 - Espectro de RMN 1H referente ao composto 2 em DMSO-d ₆	65
Figura 28 - Análise termogravimétrica do Dbm realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.....	66
Figura 29 - Análise termogravimétrica do composto 5 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C	68
Figura 30- Análise termogravimétrica do composto 6 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.	69
Figura 31 - Análise termogravimétrica do composto 7 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C	69
Figura 32 - Análise termogravimétrica do composto 8 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min ⁻¹ até a temperatura de 900°C.	69
Figura 33 - Atividade antiproliferativa do ligante phen contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h	73
Figura 34 - Atividade antiproliferativa do ligante dbm contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	73
Figura 35 - Atividade antiproliferativa do ligante cbdca contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	73
Figura 36 - Atividade antiproliferativa do composto 1 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	73
Figura 37 - Atividade antiproliferativa do composto 2 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	74
Figura 38 - Atividade antiproliferativa do composto 3 contra linhagens de células neoplásicas	

e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	74
Figura 39 - : Atividade antiproliferativa do composto 4 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	74
Figura 40 - Atividade antiproliferativa do composto 5 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	74
Figura 41 - Atividade antiproliferativa do composto 7 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	75
Figura 42 - Atividade antiproliferativa do composto 6 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	75
Figura 43 - Atividade antiproliferativa do composto 8 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proposta das fórmulas químicas dos compostos 1-4.	45
Tabela 2 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante cbdca e dos compostos 1-4.	48
Tabela 3 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante phen e do composto 2 e 4.	49
Tabela 4 - Valores de deslocamento químico (δ ppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante cbdca e composto 1.....	51
Tabela 5 - Valores de deslocamento químico (δ ppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante phen e composto 2.	53
Tabela 6 -Intervalos de temperatura e porcentagem de perda de massa na decomposição térmica dos compostos 1-3 sintetizados.	59
Tabela 7 - Proposta das fórmulas químicas dos compostos 5-8.	59
Tabela 8 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante Dbm e dos compostos 5- 8.....	62
Tabela 9 - Valores de deslocamento químico (δ ppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante Dbm e composto 5.....	64
Tabela 10 - Intervalos de temperatura e porcentagem de perda de massa na decomposição térmica dos compostos 5-8 sintetizados.	68
Tabela 11 - Determinação da concentração inibitória mínima (CMI) em $\mu\text{g mL}^{-1}$ dos compostos 1 e 2.	69
Tabela 12 - Valores de inibição de crescimento (GI_{50})*representados em $\mu\text{g/mL}$ e μM das amostras em linhagens NIH/3T3 (fibroblasto murino), MCF7 (carcinoma de mama) e U251 (glioma).	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cbdca: Ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico
Dbm: Dibenzoilmetano
phen: 1,10-fenantrolina
Ln: Lantanídeos
pH: Pontencial hidrogeniônico
UV-Vis: ultravioleta-visível
RMN: ressonância magnética nuclear
FTIR: infravermelho
IG₅₀: concentração do composto capaz de inibir 50% do crescimento celular
IUPAC: União Internacional de Química Pura e Aplicada
Ln : Lantanídeos
MOF: redes metalorgânicas
p.f: ponto de fusão
v: estiramento
λ: comprimento de onda
nm: nanômetro
δ: deslocamento químico
m/z: razão massa carga
Å: unidade de medida de comprimento
J: constantes de acoplamento
Ppm: partes por milhão
Hz: unidade de medida para frequência
CIM: Concentração Inibitória mínima
s: Singleto
d: Duplete
m: Multiplete
d,d: Duplo Duplete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	24
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Objetivo geral	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	27
3.1	Lantanídeos(Ln)	27
3.2	Compostos de coordenação de Lantanídeos (Ln).....	29
3.3	Compostos baseados em ligantes carboxilatos.....	31
3.5	Compostos baseados em ligantes betadiketonas	34
3.6	Atividades biológicas de compostos de coordenação de Lantanídeos	35
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	40
4.1	Reagentes.....	40
4.2	Metodologia de síntese do ligante e dos complexos	40
4.2.1	Síntese do betadiketonato de sódio.....	40
4.2.2	Síntese dos compostos β -diketonatos de Lantanídeos	40
4.2.3	Síntese dos compostos com o ligante ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico	40
4.2.4	Síntese dos compostos de lantanídeos com ligante 1,10-fenantrolina	41
4.3	Caracterização Estrutural	42
4.3.1	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	42
4.3.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	42
4.3.3	Análise termogravimétrica (TGA/DTG).....	42
4.4	Avaliação da Atividade antibacteriana ante <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> 43	
4.5	Teste de Citotoxicidade por método colorimétrico Sulforodamina B (SRB)	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
5.1	Caracterização dos compostos de Ln com ligante ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico 45	
5.1.1	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier	46
5.1.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H)	49
5.1.3	Análise termogravimétrica (TGA/DTG)	54
5.2	Caracterização dos compostos de Ln com ligante dibenzilmetano	59
5.2.1	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier	60
5.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H)	62

5.2.3	Análise termogravimétrica (TGA/DTG).....	64
5.3	Atividade antibacteriana ante <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i>	69
5.4	Avaliação da atividade antiproliferativa <i>in vitro</i>	70
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	77
7	REFERÊNCIAS	78

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem sido notado um rápido desenvolvimento funcional de compostos de coordenação, sendo um tópico ativo na ciência química e de materiais. (DENG et al., 2018) Desde o surgimento do conceito destes compostos no final da década de 1950, uma grande quantidade de trabalhos foi relatada e a pesquisa relacionada abrangeu muitos campos (GUAN et al., 2013; LENNARTSON et al., 2020; SOUSA FILHO et al., 2019; KACZMAREK et al., 2018; NUNES et al., 2020; GAO et al., 2004).

Os compostos de coordenação ou redes de coordenação são arquiteturas periódicas formadas a partir da ligação com moléculas orgânicas por meio de ligações de coordenação com centros metálicos (íons metálicos/clusters), que geralmente apresentam redes cristalinas infinitas uniformes. Essas ligações de coordenação podem formar rede estrutural estendida de uma, duas ou três dimensões, como por exemplo, os íons lantanídeos podem ser os centros metálicos destes compostos (LUSTIG et al., 2018; OVSYANNIKOV et al., 2017; BAO et al., 2016).

Os lantanídeos (Ln) são compostos por 17 representantes, aos quais incluem o Lantânio, o Escândio e o Ítrio. O nome pouco utilizado para os elementos de La a Lu ($Z = 57-71$) é Terras Raras (TR). Na última década, os Ln foram relatados como elementos essenciais para a vida. Embora ainda estejamos longe de se obter uma imagem detalhada das complexas interações trazidas pelos Ln nos sistemas vivos, há uma atenção crescente sobre o papel potencial que eles podem ter como antagonistas de elementos importantes como o Cálcio e o Zinco e como centros catalíticos de metaloenzimas (ASCENZI et al., 2020).

Para a síntese destes materiais devem ser avaliados alguns fatores relacionados aos parâmetros de reação como: a mudança de solvente, pH, contra-íons e a temperatura. Tendo em vista que nas sínteses o “design” é uma das características importantes desses materiais, que podem ser manipuladas escolhendo ligantes orgânicos apropriados e unidades de construção secundárias inorgânicas (MONTAZEROZOHORI et al., 2016).

Dessa forma, muitas aplicações em diversas áreas são relatadas na literatura para estes compostos. Estes compostos de coordenação também são muito utilizados em pesquisas científicas, tendo aplicações potenciais na adsorção e separação de gases, materiais luminescentes, catálise, sensoriamento químico, ensaios biológicos (anticâncer, antibacteriano e antifúngico), bem como, revelando intrigantes topologias e estruturas diversas. (AGARWAL et al., 2017)

Diante deste contexto, analisando as diversas aplicações de compostos de coordenação

de íons lantanídeos e diante de uma promissora oportunidade de aproveitar as potencialidades e versatilidades que esses materiais apresentam, como, por exemplo, as suas propriedades biológicas. Portanto, neste trabalho, realizou-se a síntese, caracterização e avaliação das atividades antibacteriana e antiproliferativa dos compostos de coordenação de La^{3+} e Eu^{3+} .

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Sintetizar, caracterizar e avaliar as atividades antibacteriana e antiproliferativa em células tumorais de compostos de coordenação de íons La^{3+} e Eu^{3+} com ligantes ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (cbdca), 1,10-fenantrolina (phen) e dibenzoilmetano (dbm).

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar compostos de coordenação de íons La^{3+} , Eu^{3+} com os ligantes ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico(cbdca) e dibenzoilmetano(dbm);
- Modificar os compostos de coordenação precursores obtidos a partir da introdução do ligante 1,10-fenantrolina (phen);
- Caracterizar química e estruturalmente os compostos preparados por meio das técnicas de análise termogravimétrica (TG), termogravimetria derivada (DTG); espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier(FTIR) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN);
- Avaliar a atividade antibacteriana contra cepas de bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* e gram-negativas *Escherichia coli*;
- Avaliar a atividade antiproliferativa *in vitro* contra linhagens de células tumorais destes compostos de coordenação sintetizados.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Lantanídeos(Ln)

Os Lantanídeos (Ln) são compostos por 17 elementos, aos quais estão incluídos o Lantânio, o Escândio e o Ítrio. A utilização desses elementos em diversas aplicações (tecnologias de ponta, produção de energias renováveis, indústria, medicina...) vem aumentando devido às suas propriedades físico-químicas específicas. (ASCENZI et al., 2020; SARACI et al., 2020; LIU et al., 2021)

No ano de 1751 foi descoberto o primeiro lantanídeo, o cério, pelo mineralogista suíço Cronstedt, quando obteve um mineral pesado, a cerita. Porém, existem controvérsias quanto a este fato e atribui-se ao ano de 1797 o início da história das terras raras, quando Carl Axel Arrhenius encontrou um mineral escuro, a iterbita (também conhecido como gadolinita), em uma pequena vila, Ytterby, próxima a Estocolmo. (ATENCIO et al., 2020; LENNARTSON et al., 2020)

Devido as propriedades físicas e químicas semelhantes, e devido à dificuldade em separá-los como espécies relativamente puras, os TRs foram pouco explorados durante anos e somente em 1907 é que eles foram conhecidos. (SOUSA FILHO et al., 2019; MARTINS & ISOLANI, 2005) Dessa maneira, a química dos lantanídeos evoluiu rapidamente expandindo suas aplicações para várias áreas de pesquisas puras e aplicadas; tais como: química de coordenação, compostos organometálicos, compostos luminescentes, química do estado sólido, química analítica e ambiental, além de aplicações nas áreas industriais, de interesse biológico e na medicina. (SERRA et al., 2015)

Como já mencionado, os elementos que compõem a série dos lantanídeos possuem propriedades físicas e químicas bastante semelhantes, consequência da sua configuração eletrônica. Todos os elementos neutros possuem configuração eletrônica $6s^2$, variando apenas o número de elétrons 4f, exceto para o lantânio o qual não possui elétrons f em seu estado fundamental. Com relação aos íons que esses elementos formam, o estado de oxidação energeticamente mais favorável é o +3. Para os íons trivalentes, a ocupação variável do nível 4f desaparece e é verificado um aumento regular na configuração eletrônica $4f^n$, onde n pode ter de 1 a 14 elétrons. (SOUSA FILHO et al., 2019)

O tamanho do raio iônico dos lantanídeos é relativamente próximo, mas diminui progressivamente de La para Lu devido a um fenômeno chamado “contração lantanídica”. É importante destacar que este efeito faz com que os níveis eletrônicos 4f sejam apenas

moderadamente afetados pelo campo ligante e, portanto, faz com que os íons lantanídeos trivalentes apresentem um comportamento semelhante ao íon livre na maioria dos casos, tornando semelhante muitas propriedades químicas e físicas destes elementos. (BARBOSA et al., 2020)

Segundo a teoria de ácidos e bases de Pearson (duros e moles), os íons lantanídeos trivalentes (Ln^{3+}) são classificados como ácidos duros. Em vista disso, estes íons têm afinidade por sítios eletrodoadores também duros de sistemas orgânicos ou inorgânicos, como os ligantes que contêm átomos de oxigênio ou nitrogênio como doador de elétrons, enquanto ligam-se fracamente a bases moles, como as que contêm átomos de enxofre como átomos doadores de elétrons. (WANG et al., 2020) Devido ao fato de os elétrons $4f$ estarem blindados pelos elétrons das subcamadas preenchidas $5s^2$ e $5p^6$, nos complexos de lantanídeos o caráter eletrostático (iônico) nas interações metal-ligante predomina, não tendo, portanto, caráter direcional. (DHAWA et al., 2024)

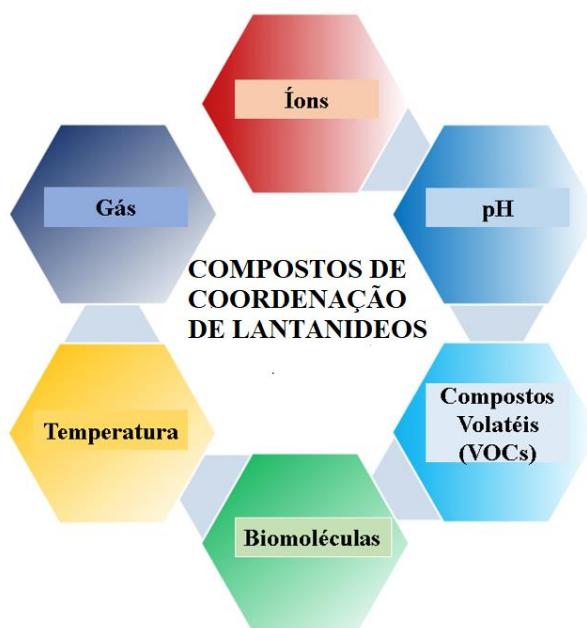
Outra característica peculiar deste grupo é a contração lantanídica, os lantanídeos apresentam uma maior diminuição do raio atômico e iônico ao longo do período com o aumento do número atômico (Z) em relação aos elementos de outros períodos da tabela periódica. Este fenômeno ocorre principalmente devido ao baixo poder de blindagem dos elétrons presentes nos orbitais $4f$ que, conseqüentemente, resultam em um aumento da carga nuclear efetiva que é exercida pelo núcleo nos elétrons mais externos para elementos que compõem o período (CRAMER et al., 2022). Nos complexos de lantanídeos, as características dos ligantes, como propriedades conformacionais, o tamanho e a natureza do grupo coordenante, determinarão o número de coordenação e a geometria de tais compostos. (JORDAN et al., 2023)

Grandes demandas de estudos e aplicações dos lantanídeos vêm sendo feitas desde o início da década na investigação das propriedades e funções de sistemas bioquímicos e na determinação de substâncias biologicamente ativas, bem como, em uso no segmento da saúde, por exemplo, em sondas espectroscópicas no estudo de biomoléculas e suas funções, traçadores biológicos para acompanhar o caminho percorrido pelos medicamentos, marcadores em imunologia (fluoroimunoensaios), e agentes de contraste em diagnóstico não invasivo de patologias por imagem de ressonância magnética nuclear (CHO et al., 2020)

3.2 Compostos de coordenação de Lantanídeos (Ln)

Compostos contendo íons metálicos de íons lantanídeos são entidades de interesse desde o século XIX. O escopo de seu uso é diverso (Figura 1), incluindo ligas, ímãs fortes, lasers, emissores de luz, fibras ópticas, sensores químicos, biosensores, agentes de contraste e terapia de câncer. (URGEL et al., 2017; KACZMAREK et al., 2018; GUAN et al., 2013; FE YAN et al., 2016)

Figura 1 - Aplicações dos compostos de coordenação de lantanídeos.

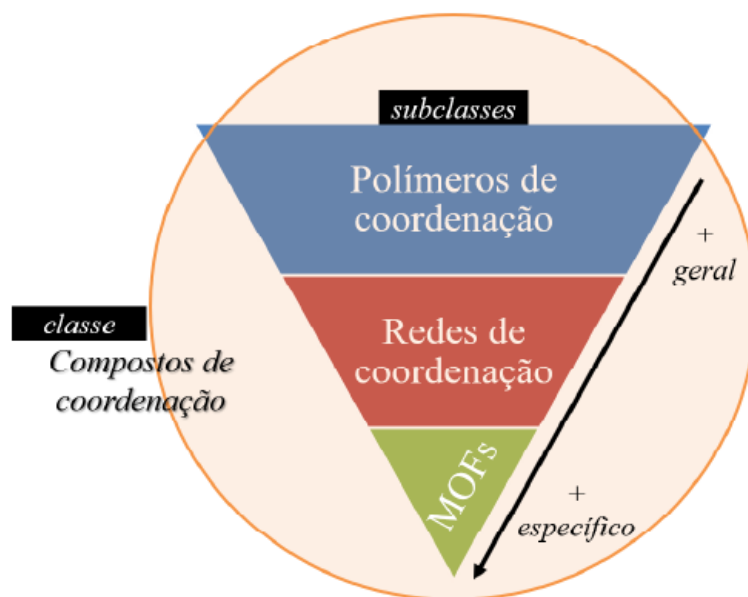


Fonte: Autor.

Os compostos de coordenação são arquiteturas periódicas formadas a partir da ligação de ligantes (átomos ou moléculas) por meio de ligações de coordenação com centros metálicos (íons metálicos) que, geralmente, apresentam redes cristalinas infinitas uniformes. Esta classe de compostos apresenta subclasses (Figura 2), como: polímeros de coordenação, redes de coordenação e redes metalorgânicas (MOFs). Polímero de coordenação é um composto de coordenação com entidades de coordenação repetidas que se estendem em 1, 2 ou 3 dimensões. A rede de coordenação é um composto de coordenação que se estende, através de entidades de coordenação repetidas, em uma dimensão, mas com ligações cruzadas entre duas ou mais cadeias individuais, ou que também pode apresentar entidades de coordenação repetidas em 2 ou 3 dimensões. Estrutura metal-orgânica (MOF) é uma estrutura metal-orgânica é uma rede de coordenação com ligantes orgânicos apresentando vazios potenciais. (BATTEN et al., 2013; LUSTIG et al., 2018; OVSYANNIKOV et al., 2017; BAO et al., 2016) Diante dessa

multifuncionalidade várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas.

Figura 2 - Subclasses dos compostos de coordenação.



Fonte: Adaptado de BIM e colaboradores (2019).

Com o grande número de pesquisas, vários compostos de coordenação baseados em íons Lantanídeos são descritos na literatura com várias aplicações tecnológicas. Pode-se destacar também um grande potencial para aplicação na adsorção/separação de gases, sensores, coletores de luz, catálise e dispositivos fotovoltaicos ou eletrônicos os polímeros orgânicos porosos. (LI et al., 2018; ZHANG, 2017)

Panyarat e colaboradores (2017), sintetizaram seis novos complexos orgânicos de metais lantanídeos (La(III), Eu(III), Tb(III), Dy(III) e Ho(III), Tm(III)) usando como ligantes mistos o ácido benzeno-1,4-dicarboxílico (H₂BDC) e o ácido 2-nitro-benzeno-1,4-dicarboxílico. Com base no estudo dos compostos dos íons lantanídeos, eles apresentam capacidades significativas de adsorção para CO₂ e H₂, bem como uma estabilidade notável da estrutura nos experimentos de sorção/dessorção é revelada.

Zhang e colaboradores (2015), relataram um novo material luminescente baseado em Eu³⁺, EuH(L)₂(NO₃)₂ (L= 2-(piridin-2-il) quinolino-4-carboxilato), para a detecção rápida de gás HCl através de uma interação de extinção, com 90% da extinção observada após dois minutos de exposição e 100% após três minutos. Na presença de gás HCl, os sítios piridil abertos no ligante são protonados (confirmados por RMN ¹H, IR e DRX de cristal único), perturbando o efeito antena e extinguindo a emissão.

Wu e colaboradores (2011), demonstraram o sensoriamento baseado em luminescência de salicilaldeído (SA) por um MOF de Tb-TCA (H₃TCA = tricarboxitriptilamina), por meio da

incorporação de um núcleo de trifenilamina como um eficiente sensibilizador de luminescência.

Voznesenskiy e colaboradores (2017), apresentaram os complexos tris-benzoilacetonato de Eu(III) como quimossensor luminescente eficiente para amônia gasosa. Demonstraram que as propriedades luminescentes e do sensor das amostras estudadas podem ser variadas usando solventes orgânicos. Dependendo do tipo de solvente orgânico, é possível criar cada um dos sistemas de sensores expressos de uso único e sistemas de monitoramento contínuo. O mecanismo do efeito dos vapores de amônia na intensificação da luminescência da Eu (III) foi sugerido usando os dados da espectroscopia de infravermelho e cálculos da química quântica.

Os íons lantanídeos (III) podem atingir um alto número de coordenação e uma esfera de coordenação variável, portanto, o projeto e a síntese de complexos de íons lantanídeos (III) são um desafio considerável. Os ligantes de carboxilatos e bases de Schiff são muito flexíveis e atendem aos requisitos dos íons lantanídeos (III) para formação destes compostos de coordenação. (ZABISZAK et al., 2018)

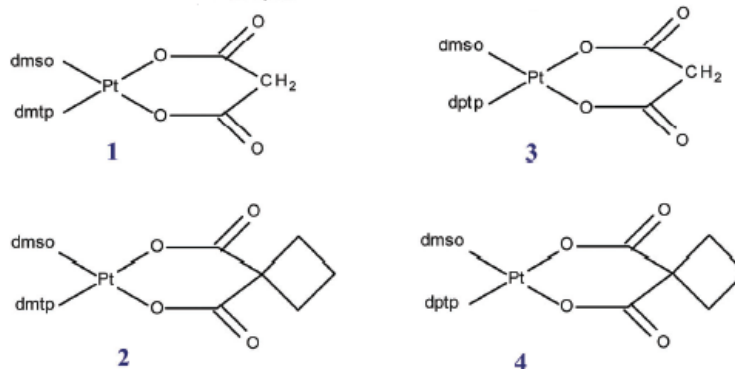
3.3 Compostos baseados em ligantes carboxilatos

Os carboxilatos têm sido amplamente utilizados para projetar complexos Ln(III) com propriedades personalizadas. Dessa maneira, podem formar compostos com quelação bidentada e coordenação de ponte, uma vez que o grupo carboxila do ligante pode ser parcial ou completamente desidrogenado ajustando o valor do pH. O caráter inerentemente duro dos cátions facilita a formação de complexos sob condições moderadas e pouco exigentes, muitas vezes por reação direta à temperatura ambiente e em soluções aquosas. (TORRES et al., 2023) A seguir alguns trabalhos são descritos apontando síntese, caracterização e efeitos biológicos dos compostos que apresentam carboxilatos.

Quatro complexos de dicarboxilato de platina(II) de fórmula geral $[Pt(R(COO)_2)(dmso)(N\text{-doador})]$, onde: $R(COO)_2$ – ciclobutano-1,1-dicarboxilato ou malonato, dmso – dimetilsulfóxido e doador de N – 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dmtpt) ou 5,7-difenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina (dptp), foram sintetizados e caracterizados estruturalmente utilizando técnicas de Ressonância Magnética Multinuclear. Os complexos de platina (II) (Figura 3) obtidos apresentam (i) maior suscetibilidade à hidrólise e (ii) menor toxicidade e afinidade à glutatona em comparação com cisplatina e carboplatina. Além disso, nota-se que dois compostos lipofílicos complexos de platina (II): (3) $[Pt(mal)(dmso)(dptp)]$ e (4) $[Pt(CBDC)(dmso)(dptp)]$ apresentam a atividade antiproliferativa *in vitro* mais gratificante. Acima e além, estes compostos de coordenação promissores exibem

definitivamente menor toxicidade para células normais e atividade anticancerígena comparável à da cisplatina. (JAKUBOWSKI et al., 2018)

Figura 3 - Complexos de dicarboxilato de platina (II) sintetizados.



Fonte: Adaptado de Jakubowski e colaboradores (2018).

Três estruturas metalorgânicas de lantanídeos (LnMOFs) foram sintetizadas sob condições solvotérmicas suaves, adotando o ligante do ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (H_2L). Foram caracterizadas por difração de raios X de cristal único (SCXRD) e possuem a fórmula $[Ln_2L_3(H_2O)_2]_n$ ($Ln^{3+} = Eu^{3+}$, 1; Tb^{3+} , 2; Gd^{3+} , 3). 1 e 3 foram totalmente caracterizados por Difração de Raios X de Pó (PXRD), FT-IR e Análise Termogravimétrica (TGA). Espectros de luminescência, tempos de vida de decaimento de luminescência e rendimento quântico de luminescência (QY) do complexo Eu^{3+} (1) foram analisados em detalhes, 1 mostraram QY de luminescência relativamente alta de 35,33%. Curiosamente, estudos adicionais indicam que 1 é um sensor de luminescência para CH_3OH . (CHEN et al., 2020)

Chu e colaboradores (2020), sintetizaram dois polímeros de coordenação à base de prata, $[Ag_2(O-IPA)(H_2O)] \cdot (H_3O)$ (CP1) e $[Ag_2(bpe)_2(Cl)_2]$ (CP2). Para obtenção destes polímeros a partir de $AgNO_3$ e 5-hidroxiisoftálico ácido ($HO-H_2IPA$)/1,1'-(1,4-fenileno-bis(metileno))-bis(piridina-3-ácido carboxílico) e 1,2-di(4-iridil)etileno (bpe) por o método de evaporação lenta à temperatura ambiente. Esses dois polímeros de coordenação exibiram propriedades antibacterianas excelentes e de longo prazo contra bactérias Gram-negativas denominadas *Escherichia coli* (*E. coli*), nas quais CP1 alcançou a menor concentração inibitória mínima (MIC) de 5 ppm e a maior zona de inibição de 11,12 mm devido à sua taxa de liberação mais rápida de Ag^+ e maior concentração de equilíbrio. Esses polímeros de coordenação poderiam destruir a membrana das bactérias, levando à morte das células.

Panyarat e colaboradores (2017), sintetizaram seis novos complexos orgânicos de metais lantanídeos (La(1) Eu (2), Tb (3), Dy (4) e Ho (5), Tm(6) usando como ligantes mistos

o ácido benzeno-1,4-dicarboxílico (H₂BDC) e o ácido 2-nitro-benzeno-1,4-dicarboxílico. Com base no estudo dos compostos dos íons lantanídeos, eles apresentam capacidades significativas de adsorção para CO₂ e H₂, bem como, uma estabilidade notável da estrutura nos experimentos de sorção/dessorção é revelada.

3.4 Compostos baseados em ligantes fenantrolínicos

Ligantes nitrogenados vem recebendo destaque dos químicos por apresentar propriedade quelante estável e diversas aplicações. Dessa maneira, eles fornecem oportunidades para ajustar as propriedades eletrônicas dos centros metálicos, aumentando assim as propriedades catalíticas da quiralidade do substrato. Como exemplo, podemos citar a 1,10-fenantrolina que apresenta uma estrutura rígida sustentada pelo anel central, e seus derivados receberam enorme interesse na síntese de complexos metálicos. Quanto à aplicação, 1,10-fenantrolina e seus derivados em biologia, demonstraram potenciais atividades antimicrobianas e anticancerígenas. (EVANS et al., 2023) A seguir alguns trabalhos são descritos apontando síntese, caracterização e efeitos biológicos dos compostos que apresentam 1,10-fenantrolina.

Zapala e colaboradores (2018), obtiveram novos complexos de íons Sm(III), Eu(III) e Gd(III) com ácido *N*-fenilantranílico e 1,10-fenantrolina em fase sólida e caracterizaram por análise química e elementar, condutância molar, Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e FTIR, bem como técnicas termooanalíticas (TG/DTG-DSC e FTIR). O método de diluição foi utilizado para examinar a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados. Todos os complexos exibiram atividade marcada contra duas cepas bacterianas Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e uma Gram-positiva (*Staphylococcus aureus*). Os complexos ternários, especialmente o complexo Gd(III) em comparação com os binários, aumentaram a atividade contra *Escherichia coli*. Além disso, a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados em relação a *Pseudomonas aeruginosa* é comparável à tetraciclina e maior que a da canamicina, eritromicina e ampicilina.

Seis complexos de lantanídeos (III) com o ligante 2-(naftaleno-1-il)-1H-imidazo [4,5 - f]-1,10-fenantrolina foram sintetizados por Liu e colaboradores (2018) com o objetivo de investigar a reatividade dos complexos com possíveis alvos biológicos, estudos espectroscópicos e experimentos de viscosidade foram utilizados para pesquisar suas interações com o timo de bezerros. Os valores baixos de IC₅₀ desses complexos foram medidos usando ensaios de MTT em três linhas celulares de câncer humano. Um dos complexos poderia induzir a apoptose das células cancerígenas BEL-7404 através da via extrínseca com alta expressão da

caspase-8, resultando na ativação da caspase-3. Além disso, esse mesmo complexo poderia suprimir significativamente a proliferação celular BEL-7404 via apoptose induzida com o ciclo celular da fase G2/M.

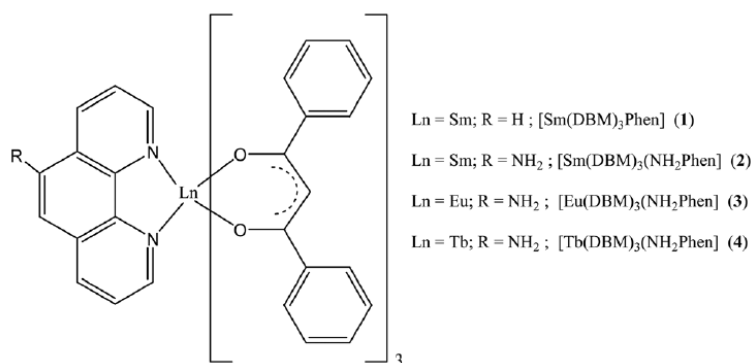
Mandanhire e colaboradores (2020), sintetizaram a partir de reações dos precursores dos íons $\text{Ln}^{3+}=\text{Pr}^{3+}$, Sm^{3+} e Nd^{3+} com ácido benzílico (H_2ben) e 1,10-fenantrolina (phen) como ligante auxiliar em meios básicos produziram complexos $[\text{Ln}(\text{Hben})_3(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{DMFH}_2\text{O}$ (onde Ln = Pr (III), Nd (III) e Sm (III)). Os testes anticâncer indicou que o phen e os complexos Pr (III) e Nd (III) reduziram significativamente a proliferação de células MCF7 ($p < 0,05$). A 1,10-fenantrolina também exerceu efeitos citotóxicos nas células HEC-1A.

3.5 Compostos baseados em ligantes betadiketonas

As β -diketonas podem ser divididas, aproximadamente, em três grupos diferentes. Os três tipos são chamados de β -diketonas lineares, β -diketonas cíclicas e β -diketonas de ligação dupla. Derivados que não contêm a parte diceto não são considerados, pois isso será muito extenso e também é o caso de complexos metálicos. As β -diketonas lineares geralmente ocorrem como uma mistura de uma forma enol e uma forma diceto. A forma enol apresenta dois tautômeros em troca rápida. A forma tautomérica dominante é importante para a atividade biológica. As β -diketonas podem ser obtidas de fontes naturais, como plantas, fungos ou bactérias, mas também podem ser sintetizadas. A síntese das β -diketonas simples geralmente não é complicada. (HANSEN *et al.*, 2021) A seguir alguns trabalhos são descritos apontando síntese, caracterização e efeitos biológicos dos compostos que apresentam β -diketonas.

No trabalho desenvolvido por Campello e colaboradores (2019), foi relatada a síntese, caracterização e avaliação fotofísica e biológica dos complexos $\text{Ln}(\text{DBM})_3(\text{RPhen})$ (Ln = Sm, R = H; Ln = Sm, Eu, Tb, R = 5- NH_2) (Figura 4) com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento de compostos à base de lantanídeos com potencial aplicação como agentes anticâncer. Os complexos apresentam efeitos citotóxicos semelhantes na linhagem A2780 (células cancerígenas do ovário), apresentando valores de IC_{50} às 24 h na faixa de 16 a 27 μM . Estudos espectroscópicos da interação dos complexos com o DNA do timo de bezerros (ctDNA) revelaram uma afinidade moderada com constantes de ligação aparentes na faixa de 10^4 M^{-1} . Uma avaliação morfológica das células tratadas com os diferentes complexos por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) comprovou que todas elas induzem alterações mitocondriais, que pareciam mais pronunciadas para os complexos NH_2Phen .

Figura 4 - Estrutura dos complexos Ln (DBM)₃(RPhen) sintetizados.



Fonte: Campello e colaboradores (2019).

No trabalho de Costa e colaboradores (2020), foram sintetizados e caracterizados novos materiais híbridos, nos quais os complexos EDTA – Ln – L. Os ligantes L utilizados foram: água, dbm entre outros, e os lantanídeos Ln: Eu(III), Gd(III) e Tb(III) foram ligados covalentemente ao precursor quitosana de peso molecular médio matrizes de superfície ou nas superfícies de quitosana previamente reticuladas com epícloridrina. Os espectros de emissão destes materiais foram caracterizados por transições intraconfiguracionais- $4f^N$ centradas nos íons Eu^{3+} e Tb^{3+} .

3.6 Atividades biológicas de compostos de coordenação de Lantanídeos

Os estudos sobre síntese de novos compostos de coordenação com atividades biológicas possuem grande importância na área da medicina e vem crescendo como possíveis alternativas para compostos orgânicos biologicamente ativos, que geralmente apresentam efeitos colaterais graves. (SCHATTSCHEIDER et al., 2019) Os compostos que apresentam ligantes bioativos são denominados híbridos. Estes necessitam apresentar vantagens quando comparados ao ligante livre isoladamente, dessa forma a seleção do ligante deve ser feita levando em consideração alguns critérios, como baixa toxicidade e efeitos colaterais brandos. (BEZERRA et al., 2017)

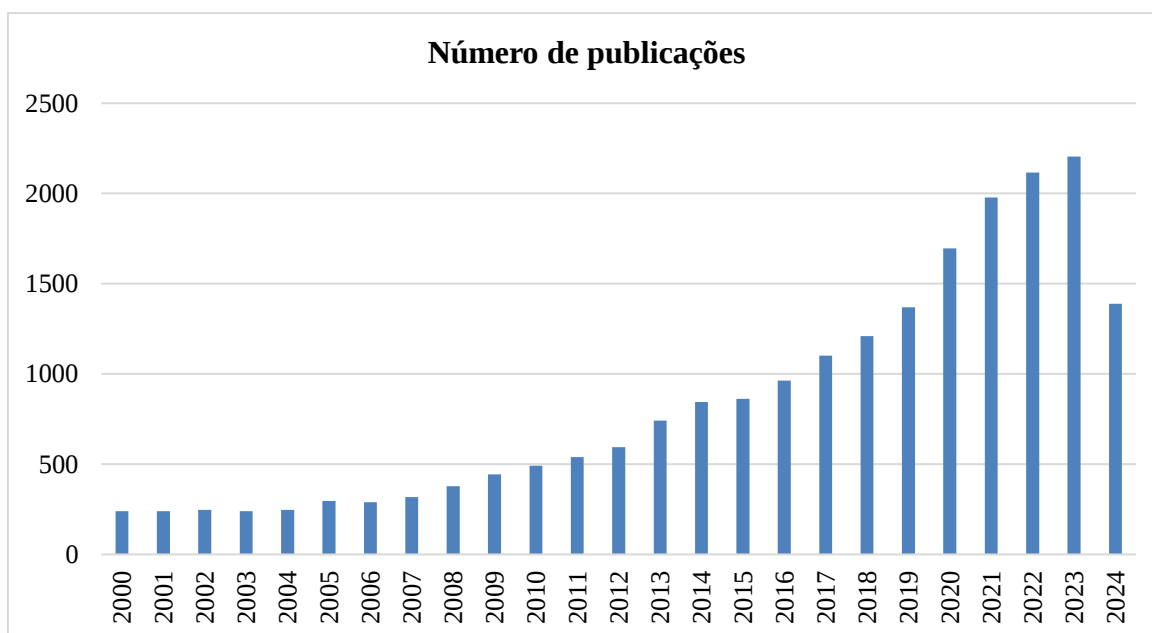
Uma alternativa para síntese desses compostos baseia-se nos estudos das propriedades biológicas dos lantanídeos, principalmente devido à semelhança com o cálcio, levaram à

pesquisa de suas potenciais aplicações biológicas. (KACZMAREK et al., 2018) Como por exemplo, as suas propriedades espectroscópicas, resultantes de sua configuração eletrônica incomum, os tornam uma sonda útil para o cálcio em sistemas biológicos usando técnicas como espectroscopia de luminescência ou fluorescência. (NEW et al., 2010)

Outro aspecto importante, é que os complexos desses metais têm um papel no diagnóstico de câncer como agentes de imagem de contraste para imagiologia por ressonância magnética de tumores. (TăBăCARU et al., 2020) Um amplo espectro de atividades biológicas: complexos antitumorais, antifúngicos, antibacterianos, anti-inflamatórios e antioxidantes dos lantanídeos. (REFAT et al., 2014) Existem também semelhanças entre os íons lantanídeos e os íons Ca(II) e Mg(II) biologicamente importantes, que resultam em maior interesse na química de coordenação de lantanídeos. Também são usados como sondas de diagnóstico, agentes de contraste em raios X de diagnóstico, bem como, agentes de aumento de contraste para ressonância magnética. (ZAPALA et al., 2019)

Embora os compostos de terras raras sejam bastante estudados nesses últimos anos em diversas áreas, é necessário expandir mais as investigações quando se trata de atividades no campo biológico como aponta uma busca na plataforma Web of Science (Figura 5), onde é notável que houve 21.409 publicações de artigos de pesquisa até o ano de 2024, o que ilustra o avanço do número de publicações. Dessa forma, são citados a seguir alguns trabalhos que abrangem diversas aplicações biológicas dos compostos de terras raras.

Figura 5 - Número de artigos de pesquisa encontrados na busca do Web of Science com as palavras-chave “Rare earth AND biological activity” de 2000 a 2024.



Fonte: Autor.

Foram sintetizados complexos de íons lantanídeos inéditos a partir das reações de solução aquosa-etanólica do usnato de sódio com uma solução aquosa dos íons lantanídeos. Foram caracterizados por técnicas como: espectroscopia UV-VIS, IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C entre outras. A análise elementar e térmica são consistentes com a seguinte fórmula de coordenação geral: $[\text{LnL}_3(\text{H}_2\text{O})_x]$, em que $\text{L} = \text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_7^-$, $\text{Ln} = \text{Gd (III)}, \text{Tb(III)}$, $x = 2$ e $\text{Ln} = \text{La(III)}, \text{Nd(III)}$, $x = 3$. Os quelatos apresentaram maior atividade citotóxica em células tumorais de câncer de mama (MCF7) em comparação com células orgânicas e inorgânicas. precursores. Os dois compostos mais potentes, complexos de La(III) e Gd(III) , foram testados em células mamárias não tumorigênicas MCF-10A, apresentando menor citotoxicidade, o que evidenciou sua seletividade às células tumorais. (NUNES et al., 2020)

Cawthray e colaboradores (2015), relataram resultados *in vivo* pela primeira vez para dois compostos de Lantânio. A farmacocinética de La(dpp)_3 sugeriu que o complexo é rapidamente eliminado do plasma. Demonstrou-se que o La^{3+} se acumula no osso após a dose IV de La(dpp)_3 ou La(XT) e investigaram a influência de cada ligante quelante na incorporação de La^{3+} no HAP usando estudos de ligação ITC e HAP. Demonstraram que o La^{3+} se acumula no osso após a dose IV de La(dpp)_3 ou La(XT) , com o último mostrando uma captação ligeiramente maior. Esses resultados fornecem fortes evidências de que quelantes de maior denticidade, como o H_5XT , que levam a complexos com maior estabilidade termodinâmica inerente, são necessários para influenciar verdadeiramente o comportamento *in vivo* dos íons lantânio.

Ajlouni e colaboradores (2016), sintetizaram uma base Schiff L [ácido 2-tiofenocarboxílico, 2-(2-piridinilmetileno)hidrazida] com seus complexos de lantanídeos (Sm , Tb e Eu). Os complexos apresentaram atividade antibacteriana contra diferentes cepas bacterianas. Além disso, a atividade de eliminação dos complexos Ln(III) no DPPH ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$) era dependente da concentração e os complexos foram significativamente mais eficientes em extinguir o DPPH do que o ligante da base de Schiff livre.

Mahmoud e colaboradores (2017), obtiveram três complexos de lantanídeos (La (III) , Er (III) e Yb (III)) derivados do ligante de base de Schiff à base de ferroceno (HL) foram sintetizados a partir da condensação de 2-aminofenol com 2-acetilferroceno. A condutância molar revelou que todos os quelatos metálicos eram eletrólitos possuindo a composição geral $[\text{M(L)(Cl)(H}_2\text{O)}_3]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. HL e seus complexos foram investigados quanto à atividade antibacteriana e antifúngica pelo método de difusão em ágar. Os resultados desses estudos mostraram que os complexos metálicos são agentes antibacterianos e antifúngicos mais eficazes

em comparação ao ligante livre. A atividade anticâncer foi estudada contra a linhagem celular de câncer de mama humano (MCF7). Os resultados indicaram que os complexos metálicos aumentaram a citotoxicidade na proliferação para linhagens celulares em comparação ao ligante livre.

Caporale e colaboradores (2017), sintetizaram novos complexos metallocenos em seguida caracterizados. Alguns destes compostos apresentam uma atividade antiproliferativa muito interessante na linhagem de adenocarcinoma mamário (MDA.MB231) e na linhagem de células de câncer de próstata (DU145). Foram preparados complexos com os íons de Y^{3+} , Nd^{3+} e Sc^{3+} os quais demonstraram bons resultados no combate à proliferação de células cancerígenas. A partir dos testes de citotoxicidade nesses tipos de células, os complexos de Y^{3+} apresentaram melhores resultados em concentrações altas revelando ser promissora em novas abordagens terapêuticas na terapia antineoplásica.

Shahraki e colaboradores (2017), desenvolveram um complexo de lantânio(III) contendo aminoácido triptofano e analisaram quanto à atividade antibacteriana contra 21 patógenos em humanos, incluindo 10 bactérias Gram-negativas e 11 Gram-positivas. Os resultados mostraram que este complexo exibe atividade antibacteriana moderada a boa contra diferentes cepas bacterianas. Este complexo foi selecionado para investigar sua ligação à albumina sérica humana (HSA) por métodos de espectroscopia e acoplamento molecular.

Singh e colaboradores (2018), obtiveram dois complexos luminescentes de lantanídeo solúvel em água (III), $[Ln(DTPA-DOPA)(H_2O)]$ (1-2) em que $Ln = Eu(III)$ (1), $Tb(III)$ (2) formado por reação com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ($C_{14}H_{23}N_3O_{10}$) transportando neurotransmissor dopamina ($C_8H_{11}NO_2$) com grupos funcionais de catecol, isto é, DTPA bis (3-hidroxitiramida) foram caracterizados e suas propriedades fotofísicas foram estudadas. Os complexos luminescentes foram estudados por sua atividade antioxidante, capacidade de interagir com o DNA do timo de bezerro (CT-DNA) e albumina sérica bovina (BSA), clivagem hidrolítica do DNA do plasmídeo superenrolado pUC19 e como sondas de imagem celular para células cancerígenas e células de neuroblastoma. Os complexos $Eu(III)$ e $Tb(III)$ exibem potente atividade antioxidante. A natureza não citotóxica desses complexos os torna candidatos eficientes para sondas de imagem celular. Os sistemas com atividade antioxidante vantajosa podem ter aplicação potencial no rastreamento e administração de dopamina, o que é importante para a terapia de reposição de dopamina em vários distúrbios neurodegenerativos.

Morales e colaboradores (2019), sintetizaram quatorze novos complexos de $Ln(III)(NO_3)_3 \cdot n-H_2O$ e dos cromóforos 2-(1H-benzo [d] imidazol-2-il) -fenol (Bzp1) ou 2-(5-

metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-fenol(Bzp2). A citotoxicidade dos cromóforos e seus complexos de coordenação foram testadas contra uma linhagem de células cancerígenas (HeLa), em comparação com células estrutura/suporte (NIH-3T3) e células de defesa (J774A.1), revelando que três complexos de coordenação mostraram citotoxicidade moderada contra as linhagens celulares estudadas.

Dois novos complexos dinucleares de lantanídeos (III), La-DPY e Nd-DPY, com a fórmula estequiométrica $[\{Ln(Et_3N)(SO_4)\}_2(\mu-DPY)(\mu_4-SO_4)]$ ($Ln = La, Nd$; DPY = forma ilídeo de DPB, Et_3N = trietilamina), foram obtidos por Cârâc e colaboradores (2018) por meio da reação do sal diquaternário N-heterocíclico, dibrometo de N, N'-difenacil-4,40-dipiridínio (DPB) e sulfato de lantanídeo (III) em metanol, na presença de trietilamina ($C_6H_{15}N$). A atividade antitumoral dos complexos foi avaliada nas células cancerígenas humanas MCF7 e A2780 e comparada à cisplatina, a droga baseada em metal na terapia do câncer. Os complexos foram capazes de induzir a morte celular apoptótica e, para em menor grau, a produção de ROS, embora esses não sejam os mecanismos exclusivos de ação. Em conclusão, preveram que esses tipos de complexos de $Ln(III)$ tenham potencial e poderiam ser mais explorados para aplicações como agentes antitumorais.

Meng e colaboradores (2019), desenvolveram três novos complexos de $Ln(III)$, a saber, $[Pm(dmbpy)(ClQ)2NO_3]$ (1), $[Yb(dmbpy)(ClQ)2NO_3]$ (2) e $[Lu(dmbpy)(ClQ)2NO_3]$ (3), com ligantes quelantes de 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol (H-ClQ) e ligantes quelantes de 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridil (dmbpy). A atividade citotóxica dos complexos $Ln(III)$ 1 e 3, H-ClQ e dmbpy contra de linhagem de células humanas normais e de câncer foram avaliadas usando o método de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). Os três novos complexos de $Ln(III)$ apresentaram uma alta atividade antitumoral *in vitro* e os complexos 1 e 2 de $Ln(III)$ exerceram sua atividade/mecanismo antitumoral *in vitro* principalmente pela via da morte mitocondrial e causaram uma parada na fase G2/M. Para o teste *in vivo* um modelo de camundongo xenoenxerto de tumor NCI-H460 foi utilizado para avaliar a $Pm(III)$ atividade antitumoral do complexo 1. O complexo 1 de $Pm(III)$ apresentou uma alta atividade antitumoral *in vivo*, e a taxa de inibição do crescimento tumoral (IR) foi de 56,0% ($p < 0,05$). Em resumo, o estudo sobre o complexo $Pm(III)$ 1 revelou resultados promissores em ensaios de atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes

Todos reagentes foram usados diretamente como recebidos pelos fornecedores.

4.2 Metodologia de síntese do ligante e dos complexos

Esta seção relata os procedimentos experimentais de síntese e caracterização dos compostos de coordenação.

4.2.1 Síntese do betadiconato de sódio

O betadiconato de sódio foi preparado pela metodologia descrita por Adati (2010), a partir da reação em suspensão etanólica (40 mL) do ligante dbm (3 mmol) com carbonato de sódio (1,5 mmol) sob agitação a 40 °C durante 4 horas, seguido da filtração e obtenção de sólido amarelo a partir da evaporação do solvente.

4.2.2 Síntese dos compostos β -diconatos de Lantanídeos

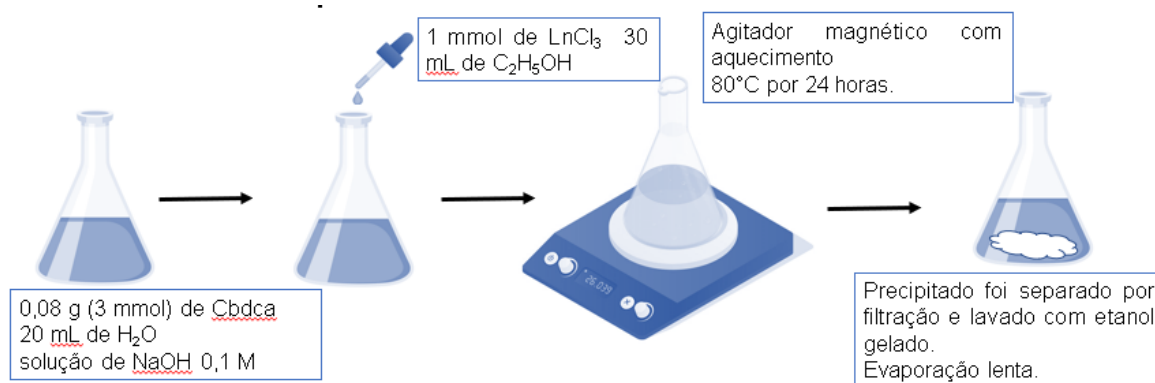
Para a síntese da série dos complexos β -diconatos foi utilizada a metodologia adaptada de Adati (2010). A solução de cloreto de lantanídeo (1 mmol) teve seu pH ajustado para 4,5-5,0 com adição de hidróxido de amônio (NH_4OH) 0,1 mol L^{-1} . Separadamente 3 mmol da β -diconona (dbm) foram solubilizados em etanol e, posteriormente, foi adicionado hidróxido de sódio (1,0 mol L^{-1}) para desprotonação do carbono- α . O pH desta solução foi novamente ajustado e, após os 20 minutos iniciais de agitação, foi observada a precipitação de um sólido de coloração amarela, a solução ainda foi mantida por mais 3 horas sob agitação a temperatura de 60°C. Após este período, o sólido foi separado por filtração e lavado com etanol gelado para remoção do possível excesso de ligantes ou contra-íon.

4.2.3 Síntese dos compostos com o ligante ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico

Para síntese do composto de coordenação com o ligante (L= ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico) foi utilizada a metodologia de Chen et al. (2020) com modificações, (Figura 6), onde adicionou-se em um erlenmeyer de 10 mL, 0,08 g (3 mmol) de H_2L dissolvido em 20 mL de H_2O e ajustou-se o pH em 6 com solução de NaOH 0,1 M, adicionando a solução de ligante

que contém 1 mmol de LnCl_3 misturado com 30 mL de etanol. Depois reagiu-se a 80 °C por 1 dia. Após este período, o sólido foi separado por filtração e lavado com etanol gelado para remoção do possível excesso de ligantes ou contra-íon.

Figura 6 – Etapas de síntese dos compostos dicarboxilatos de Ln com ligante ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico.



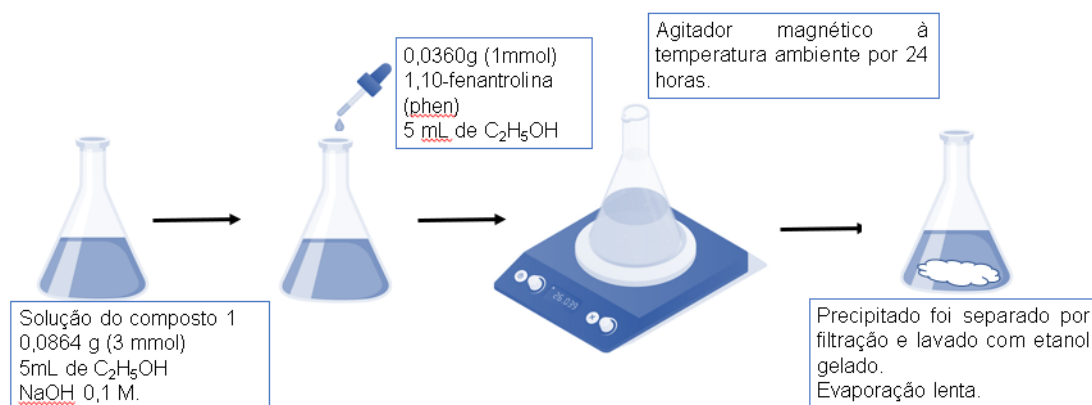
Fonte: Autor.

4.2.4 Síntese dos compostos de lantanídeos com ligante 1,10-fenantrolina

O composto de coordenação com o ligante cbdca ou Dbm foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito por Ahmed et al. (2016), com ajustes. Solubilizou-se os compostos precursores 1, 3, 5 e 7 (3 mmol) em etanol (5 mL) onde ajustou-se para $\text{pH} = 5$ com solução de NaOH 0,1 mol L^{-1} . Esta mistura, contida em um erlenmeyer de 10 mL. À mistura, foram adicionados 5 mL de soluções etanólicas do ligante 1,10-fenantrolina (phen) (1 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. Um precipitado branco apareceu durante a agitação, o qual foi filtrado. O filtrado, assim obtido e separado após a evaporação lenta em temperatura ambiente (Figura 7).

Figura 7 – Etapas de síntese dos compostos dicarboxilatos de Ln com ligante 1,10-

fenantrolina.



Fonte: Autor.

4.3 Caracterização Estrutural

Os compostos de terras raras obtidos foram submetidos a diversas técnicas de caracterização estrutural e espectroscópica bem como avaliação antiproliferativa e microdiluição.

4.3.1 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

As análises de infravermelho foram realizadas no Instituto de Química (INQUI) da UFMS campus Campo Grande, em aparelho espectrômetro FTIR marca/modelo Frontier - PerkinElmer, na janela espectral de 4000 até 400 cm⁻¹, utilizando dispersão das amostras em KBr seco em estufa a 400 °C por 4 horas.

Os dados provenientes das análises de FT-IR foram utilizados tanto para a predição da complexação quanto para o estudo da sistemática de coordenação metal-ligante.

4.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As análises de RMN de ¹H foram realizadas no Instituto de Química (INQUI) da UFMS campus Campo Grande. O espectro de RMN de ¹H em 300 MHz foi obtido usando aparelho espectrômetro modelo Bruker AVANCE DPX-300 (UFMS).

4.3.3 Análise termogravimétrica (TGA/DTG)

Para a análise térmica das amostras, foi utilizado o equipamento SDT Q600 da TA

Instruments. As amostras foram aquecidas da temperatura ambiente até 900°C, utilizando taxa de aquecimento de 5 ou 10°C/min em atmosfera de ar (N₂/O₂) com vazão de 10 mL/min. Foram utilizados cadinho de alumina e um cadinho semelhante vazio utilizado como referência.

4.4 Avaliação da Atividade antibacteriana ante *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*

A atividade antibacteriana foi avaliada ante quatro cepas bacterianas padrão, as gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e as gram-negativas *Escherichia coli* (ATCC 25922) (ATCC 27853), cedidas pelo Laboratório de Bacteriologia do Núcleo de Análises Clínicas/Hospital Universitário – UFMS. Os ensaios foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, através do método de microdiluição em caldo, segundo o método estabelecido pelo NCCLS (2003).

Placas de 96 poços foram preparadas colocando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. 100 µL de uma solução de cada composto, preparada inicialmente na concentração de 1 mg mL⁻¹ foi adicionada ao primeiro poço. Então, 100 µL deste poço foram transferidos para o segundo e sucessivas diluições 1:2, com volume final de 100 µL em cada poço. O inóculo foi preparado a partir de uma cultura bacteriana de 24 horas em ágar Mueller-Hinton, e uma solução de concentração aproximada 10⁸ CFU mL⁻¹ foi preparada em solução salina estéril 0,45%, e posteriormente diluída 1/10 em solução salina estéril, sendo 5 µL (concentração final de 10⁴ CFU mL⁻¹) foram 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 trifetil tetrazolio (TTC) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas novamente a 36 °C por 2 horas. Nos poços onde o crescimento bacteriano ocorreu, houve uma mudança de coloração, de incolor para vermelho. A CMI foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução. (MICHELETTI et al., 2015)

4.5 Teste de Citotoxicidade por método colorimétrico Sulforrodamina B (SRB)

O método colorimétrico utilizado em células aderentes foi o da sulforrodamina B (SRB) descrito por Skehan e colaboradores (1990). Após a obtenção do número adequado de células, elas foram desprendidas dos frascos de manutenção (garrafas) por ação da tripsina-EDTA (procedimento inicial realizado da mesma forma descrita anteriormente para o repique) e

transferidas para um tubo cônico com meio completo (em um volume três vezes maior do volume da tripsina) e centrifugado por 4 minutos a 1000 rpm.

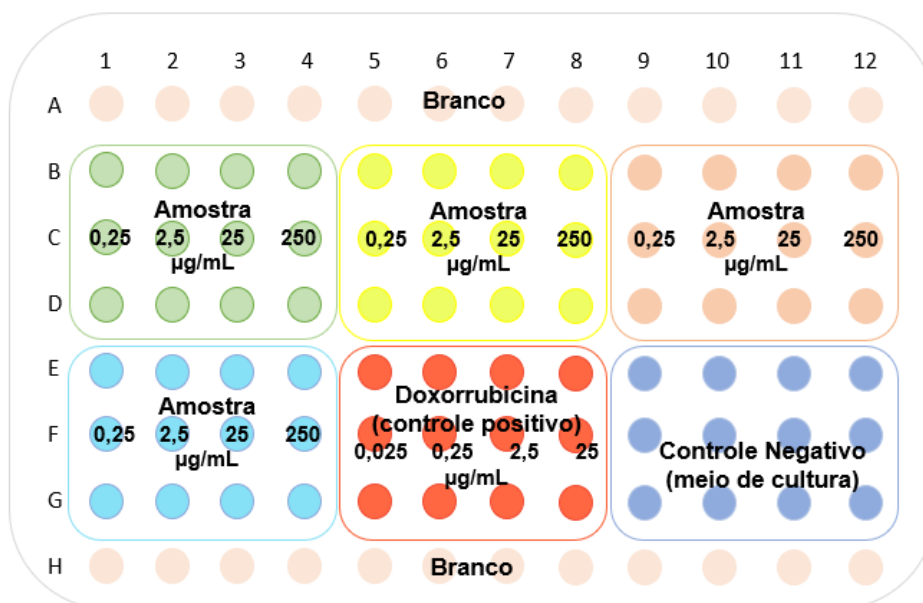
Ao *pellet* foram adicionados 2 mL de meio de cultura e desta suspensão retirou-se a alíquota para diluir em corante (azul de tripan 1:4) que evidencia as células não viáveis, as quais foram excluídas da contagem. Nesta etapa, utilizou-se um contador manual (Câmara de Neubauer) para a obtenção da suspensão de células, suficiente para que fosse feita a inoculação de 7.500 células por cavidade em uma placa teste de 96 poços.

Após a contagem celular, ocorreu o preparo da placa T0 (Tempo Zero) e da placa teste. À placa T0, foi adicionada em triplicata a suspensão celular de cada linhagem e triplicata do meio de cultura. A T0 foi então incubada e após 24 horas foi realizado o procedimento de coloração (metodologia descrita abaixo) por adição de sulforrodamina B (SRB), um corante que possui afinidade pelas proteínas das células (SKEHAN et al., 1990). A placa T0 é utilizada como parâmetro do ponto inicial do experimento, após a leitura desta é possível mensurar a densidade de células viáveis quando foram adicionadas as amostras na placa Teste. Na placa Teste, também foi adicionada a suspensão celular, após a incubação inicial de 24 horas foram adicionadas as amostras-teste em triplicata, nas concentrações de 0,25 - 2,5 - 25 e 250 µg/mL, sendo esta placa novamente incubada por 48 h. A placa Teste continha ainda, o branco de cada concentração da amostra-teste, o controle negativo (células mais 100 µL de meio) e controle positivo doxorrubicina (0,025 - 0,25 - 2,5 e 25 µg/mL). Após o período de incubação (48 h), foi realizado também o procedimento de coloração com SRB.

O procedimento de coloração foi realizado da seguinte forma: O sobrenadante das cavidades das placas foi aspirado, permanecendo apenas as células nas 33 cavidades. Adicionaram-se 100 µL de ácido tricloroacético (TCA) 20% em cada cavidade, a fim de fixar as células viáveis, e então, as placas mantidas em repouso por 30 minutos a 4 °C ao abrigo da luz. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e as placas lavadas em água corrente e depois de secas, foram adicionadas 50 µL de SRB (Sigma, USA) 0,1% diluído em ácido acético 1%. Novamente, as placas foram mantidas em repouso por 30 minutos, em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. No momento seguinte, as placas são lavadas 5 vezes com ácido acético 1% para retirar o excesso de corante livre. A seguir, adiciona-se à placa seca 100 µL de tampão Trizma Base (10 mM, pH 10,5) (Sigma, USA), para que ocorra a solubilização do corante ligado às proteínas das células fixadas (Figura 8).

Figura 8 - Representação da placa de 96 poços após adição das amostras-teste e Doxorrubicina

(controle positivo).



Fonte: Adaptado de Skehan e colaboradores (1990).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente seção abrange os Resultados e Discussão do trabalho, apresentando as caracterizações dos ligantes, dos compostos de coordenação de íons Lantanídeos, e por fim, os ensaios biológicos propostos.

5.1 Caracterização dos compostos de Ln com ligante ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico

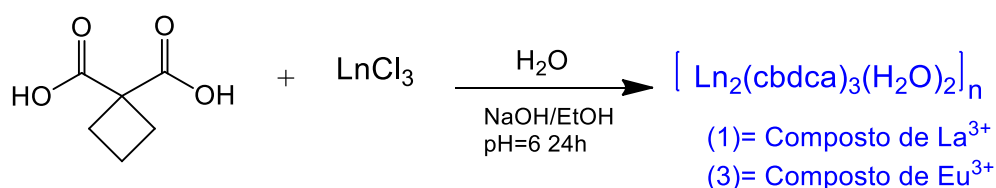
Foram sintetizados e caracterizados quatro compostos de íons Ln^{3+} (La^{3+} e Eu^{3+}) com os ligantes ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico (cbdca) e 1,10-fenantrolina (phen). Estes compostos são representados seguir na Tabela 1.

Tabela 1 - Proposta das fórmulas químicas dos compostos 1-4.

Compostos	Fórmula química
Composto 1	$[\text{La}_2(\text{cbdca})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$
Composto 2	$[\text{La}_2(\text{cbdca})_3(\text{phen}) \cdot (\text{H}_2\text{O})]$
Composto 3	$[\text{Eu}_2(\text{cbdca})_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$
Composto 4	$[\text{Eu}_2(\text{cbdca})_3(\text{phen}) \cdot (\text{H}_2\text{O})]$

Todos os compostos apresentaram-se insolúveis em água e com baixa solubilidade em solventes orgânicos (metanol, etanol, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, acetona, hexano). É importante salientar que, nas sínteses dos compostos 2 e 4 foi utilizado como ligante a phen para modificação dos compostos inicialmente sintetizados. Este ligante está presente na esfera de coordenação dos compostos. A representação do esquema de reação que descreve a reação de síntese para a obtenção dos compostos 1 e 3 (Figura 9).

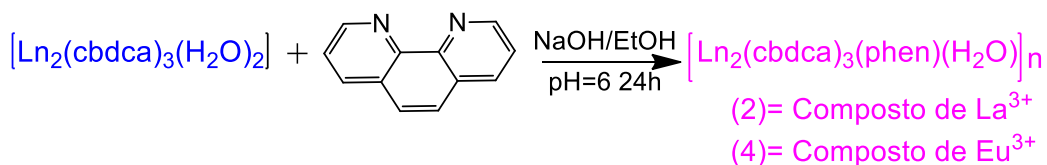
Figura 9 – Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 1 e 3.



Fonte: Autor.

A representação do esquema de reação que descreve a reação de síntese para a obtenção dos compostos 2 e 4 (Figura 10).

Figura 10 – Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 2 e 4.



Fonte: Autor.

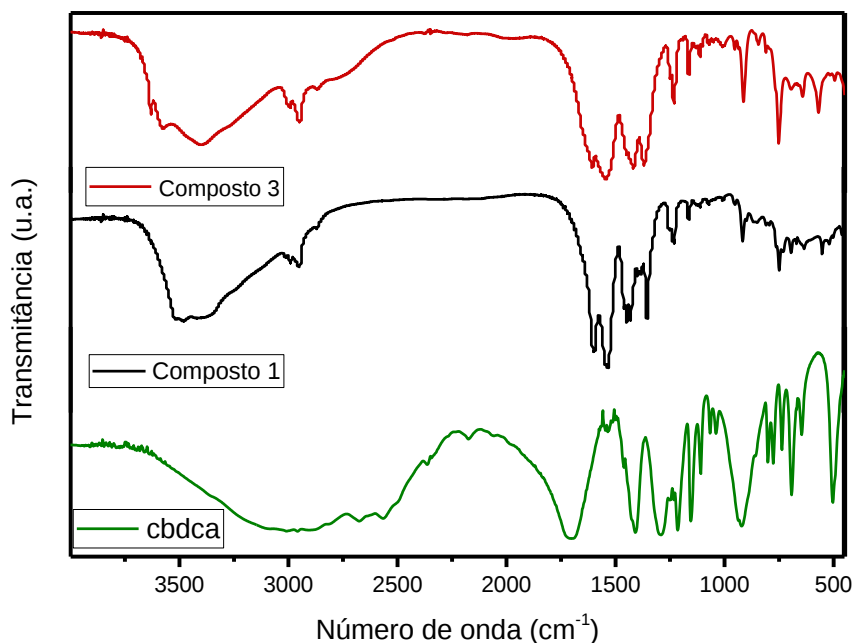
5.1.1 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A técnica de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier é uma importante ferramenta para pressupor a coordenação do íon metálico ao ligante, além de possibilitar o estudo dos diferentes modos de coordenação dos ligantes. (PAVIA, 2010) A utilização dessa técnica neste trabalho permitiu a caracterização dos compostos, pois se correlacionou os espectros destes com o de seu respectivo ligante, em que se observou a formação dos novos compostos.

Os espectros apresentaram informações na caracterização do ligante cbdca, bem como, dos complexos dessa série, a respeito dos principais grupos funcionais presentes no ligante

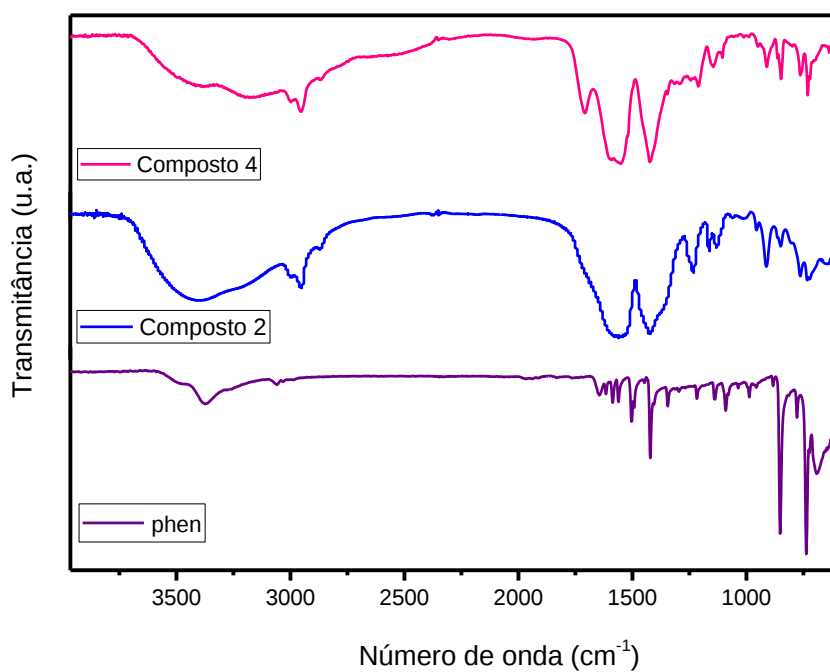
cbdca. Tal ligante possui bandas de absorção muito características do grupo carboxilato (Figura 11).

Figura 11 – Espectros na região do infravermelho dos compostos (1 e 3) com seu ligante livre (cbdca), em número de onda (cm^{-1}), diluídos em KBr.



Fonte: Autor.

Figura 12 – Espectros na região do infravermelho dos compostos (2 e 4) com seu ligante livre (phen), em número de onda (cm^{-1}), diluídos em KBr.



Fonte: Autor.

As frequências de vibração das ligações do ligante e dos compostos de lantanídeos: La(III) e Eu(III) são muito semelhantes. Este fato se deve aos seguintes fatores: o mesmo ligante, pouca variação dos raios iônicos entre um elemento e outro na série, o mesmo número de oxidação (III), pouca participação dos orbitais 4f nas ligações de coordenação. (LEE, 1999; COTON, 2006; FILHO & SERRA, 2014) Na Tabela 2, estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para os compostos 1-4 e seu correspondente ligante livre (cbdca).

As atribuições no espectro do ligante cbdca e dos compostos 1 e 3 revelam uma banda de estiramento referente a C=O em 1702 cm^{-1} no ligante referente ao ácido livre enquanto no complexo o comportamento das bandas assimétricas e simétricas referentes a C=O ocorrem em torno de 1545, 1543, 1540 e 1544 cm^{-1} , indicando a coordenação entre metal e ligante. (BAZHINA et al., 2021) Nos espectros de FTIR dos compostos 1-4, nota-se o desaparecimento da banda referente ao grupo C=O e a presença de duas novas bandas correspondentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo carboxilato, uma com maior intensidade, na região de 1545-1544 cm^{-1} , e outra com menor intensidade, na região de 1414 – 1352 cm^{-1} , respectivamente (Tabela 2). O que sugere a coordenação dos íons Ln^{3+} aos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato presentes no ligante.

Tabela 2 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante cbdca e dos compostos 1-4.

Compostos	$\nu(\text{C=O})$ cm^{-1}	$\nu_a(\text{COO}^-)$ cm^{-1}	$\nu_s(\text{COO}^-)$ cm^{-1}	$\nu(\text{-OH})$ cm^{-1}	$\Delta\nu\text{ cm}^{-1}$	Modos de Coordenação
Cbdca	1702	-----	-----	3600-2500	----	
Composto 1	-----	1545	1352	3500-3047	198	Bidentado, ponte
Composto 2	-----	1543	1414	3500	129	Bidentado, ponte
Composto 3	-----	1540	1420	3560-3060	120	Bidentado, ponte
Composto 4	-----	1544	1421	3560-3073	123	Bidentado, ponte

Fonte: Autor.

Pode-se notar uma sobreposição da banda referente ao grupo C–O do ligante cbdca em relação à banda referente a coordenação do ligante phen com o centro metálico atribuída à

vibração de estiramento C–N (Tabela 3). Pode-se observar um deslocamento referente a banda $\delta(\text{C-H})$ aromático no ligante em 3480 cm^{-1} , no composto 2 em 3068 cm^{-1} e no composto 4 em 3040 cm^{-1} . No trabalho desenvolvido por Campello e colaboradores (2019), é afirmado que as diferenças observadas na posição e formato das bandas de absorção dos compostos de lantanídeos em relação aos ligantes também são consistentes com a formação dos compostos.

Tabela 3 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante phen e do composto 2 e 4.

Compostos	$\delta(\text{C-H})$ aromático cm^{-1}	$\nu(\text{C=C})$ aromático cm^{-1}	$\nu(\text{C-N})$ cm^{-1}	Modos de Coordenação
phen	3480	1422	1347	-----
Composto 2	3068	1238	-----	Bidentado
Composto 4	3040	1211	-----	Bidentado

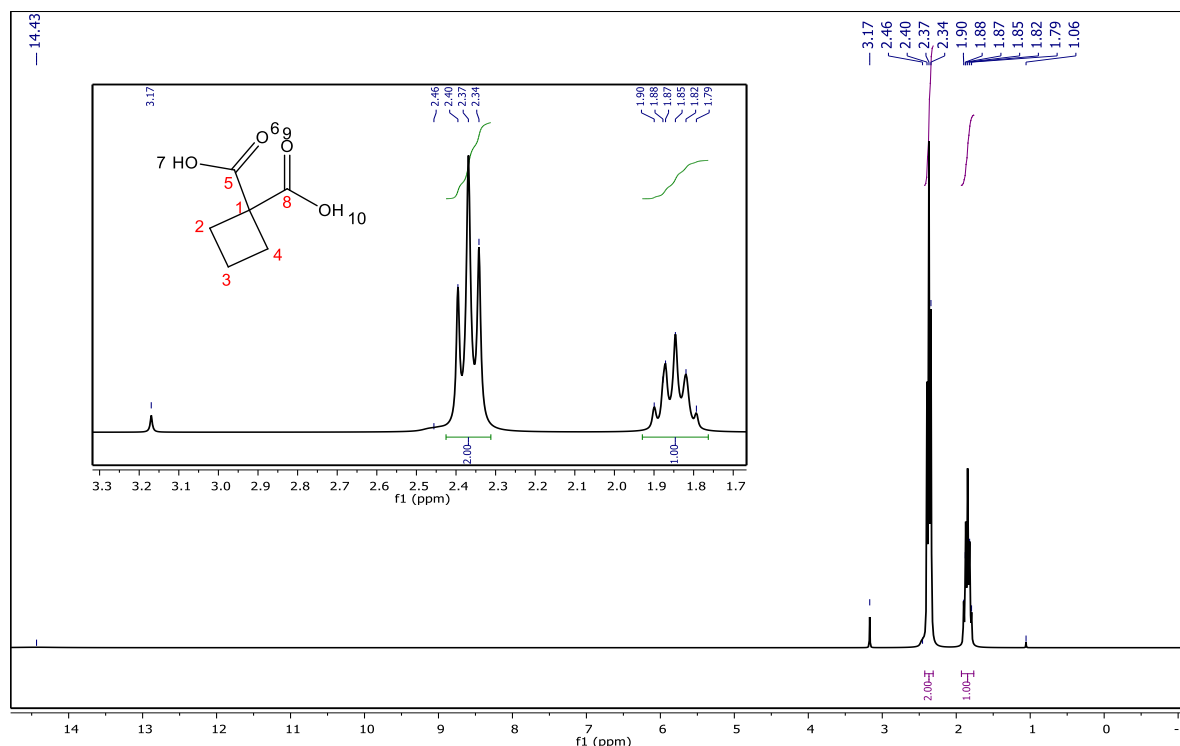
Fonte: Autor

5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H)

Essa técnica baseia-se no estudo de núcleos atômicos, sendo o hidrogênio e o carbono os mais comumente avaliados. A técnica de RMN trata do número de átomos magneticamente distintos. Quando um núcleo de hidrogênio, por exemplo, é estudado, podemos determinar a quantidade de cada núcleo em diferentes ambientes químicos, além de obter informação a respeito da composição da molécula ou matriz analisada. (PAVIA, 2009)

O espectro de RMN de ^1H do ligante cbdca (Figura 13) apresenta um tripleto no valor de deslocamento químico $\delta(\text{ppm})$ próximo a 2,4 ppm, característico de hidrogênios metilênicos de cicloalcanos substituídos, que foi atribuído ao sinal dos hidrogênios assinalados como H_a , vizinhos comuns ao par de hidrogênios H_b . A integração dos sinais sugere 4 hidrogênios para este sinal, corroborando com a atribuição deste tripleto. Nota-se também, a presença de um sinal com $\delta(\text{ppm})$ por volta de 1,95 ppm, com padrão de multiplicidade do tipo quintupletto, referente ao sinal dos hidrogênios H_b , vicinais aos quatro hidrogênios H_a . Neste caso a integração dos sinais sugere 2 hidrogênios, confirmando a atribuição.

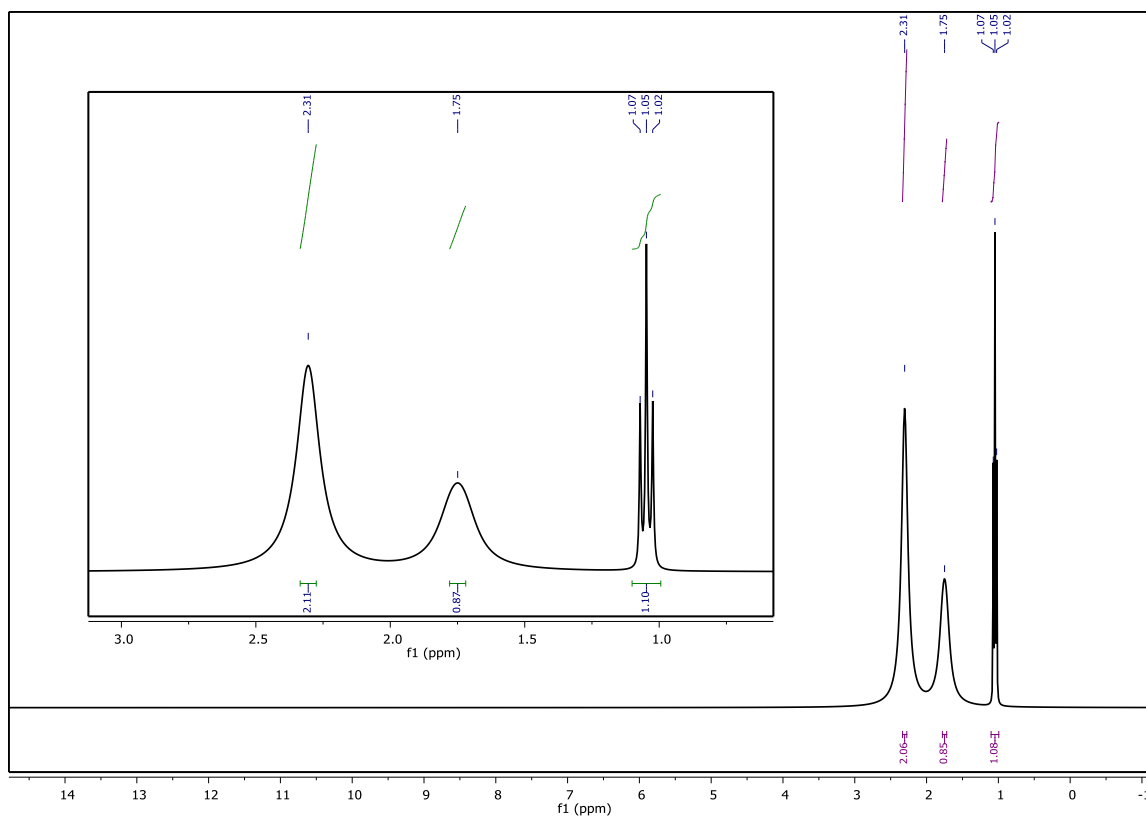
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H referente ao ligante cbdca em DMSO- d_6 .



Fonte: Autor.

A comparação dos deslocamentos químicos apropriados para o composto (δ_{composto}) e os ligantes livres (δ_{ligante}) permitem calcular todas as mudanças de coordenação ($\Delta_{\text{coord.}} = \delta_{\text{composto}} - \delta_{\text{ligante}}$), o que pode ajudar a sugerir sua estrutura em solução. Detectou-se sinais no espectro de RMN de ^1H no composto 1 (Figura 14) para os sinais de hidrogênio próximo a 2,31ppm (H-2, H-4) e 1,75ppm (H-3) (Tabela 4). Os dados obtidos nas análises espectrais de RMN de ^1H , confirmaram a presença de hidrogênios característicos do ligante carboxilato na esfera de coordenação observado no espectro do composto de coordenação. Esses dados estão de acordo com o fato de que o cbdca atua como ligante quelante bidentado a partir dos dois átomos de oxigênio dos grupos carboxilato. (ŁAKOMSKA et al., 2020)

Figura 14 - Espectro de RMN ^1H referente ao composto 1 em DMSO- d_6 .



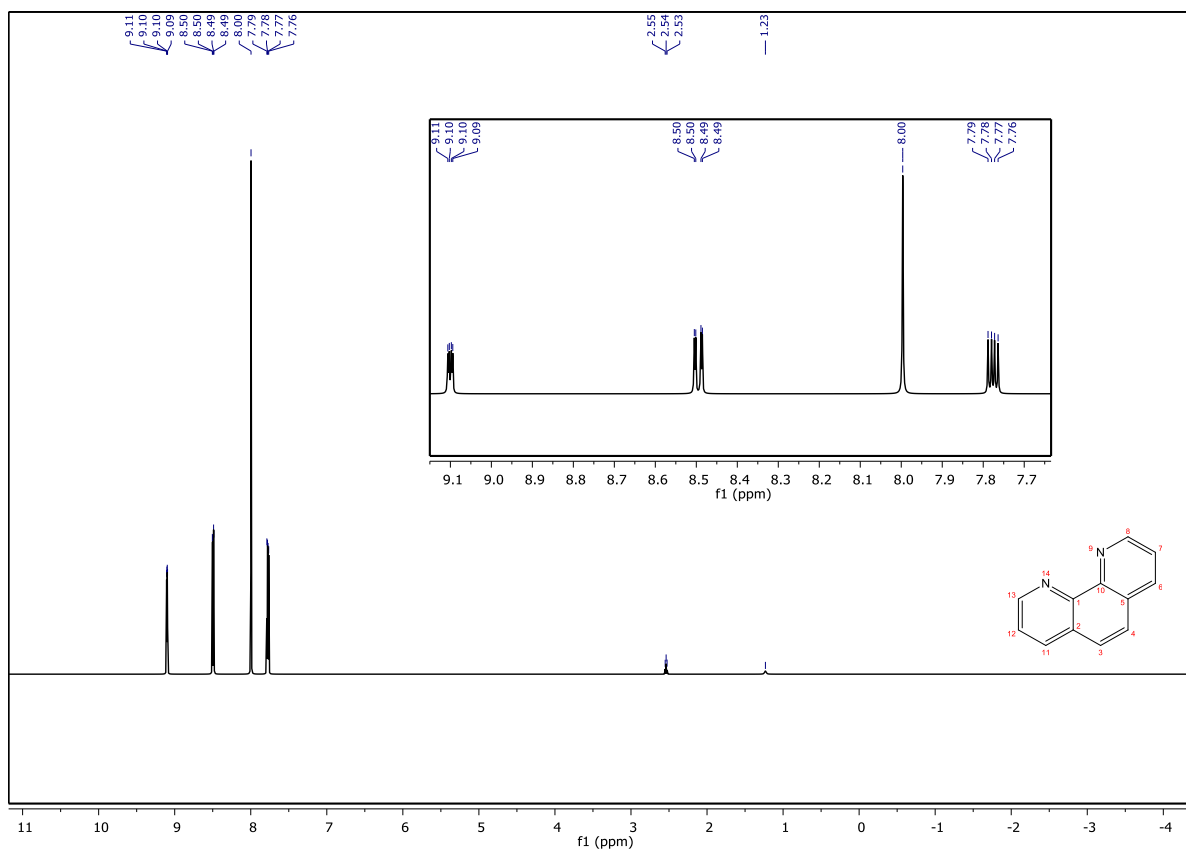
Fonte: Autor

Tabela 4 - Valores de deslocamento químico (δ ppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante cbdca e composto 1.

Número dos hidrogênios	Cbdca $\delta^1\text{H}$ (m; $J(\text{Hz})$; integração)	Composto 1 $\delta^1\text{H}$
H_2 ; H_4	2,37(t, J =8,0Hz,4H)	2,31
H_3	1,85(h, J =7,9;7,3Hz; 2H)	1,75

Fonte: Autor.

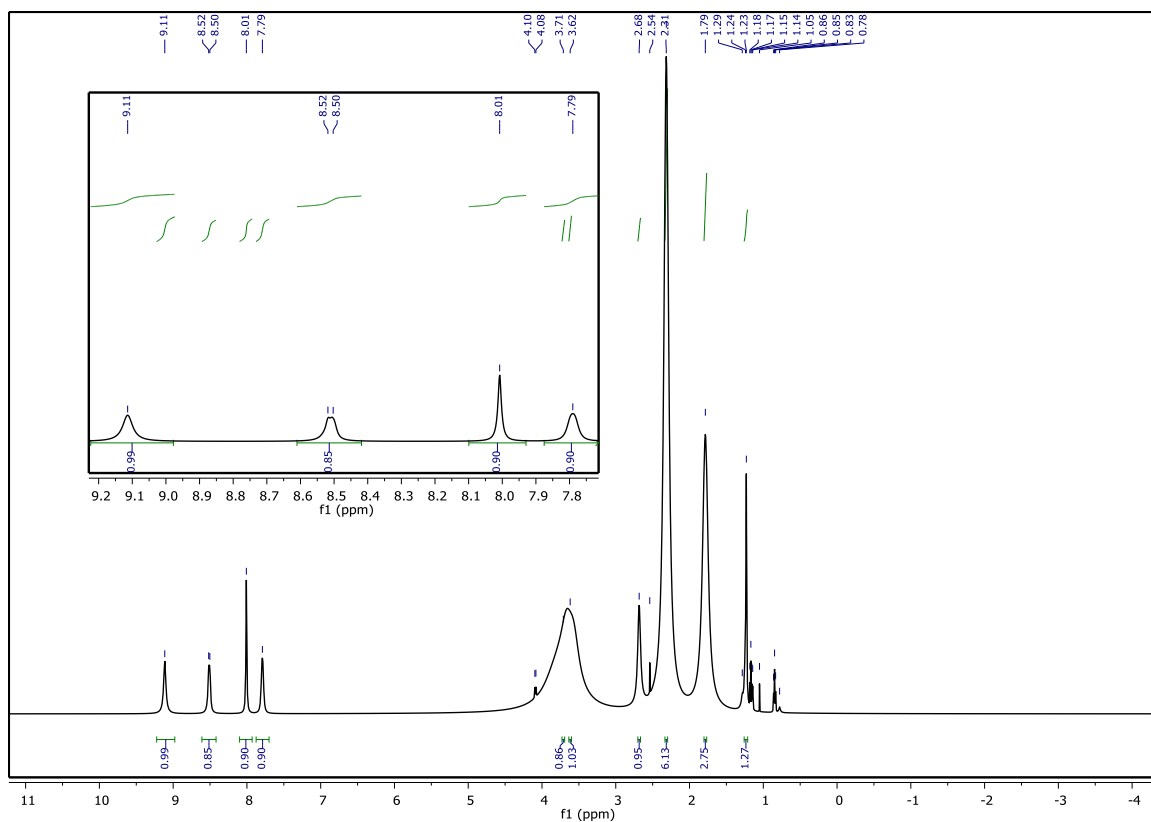
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H referente ao ligante phen em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Autor.

O espectro de RMN de ^1H da phen (Figura 15) também apresenta quatro grupos de ressonância em δ 9,09 (H1 e H1), δ 8,45 (H4 e H4), δ 7,94 (H3 e H3) e δ 7,75 (H2 e H2). Em δ 2,50 das metilas do $\text{DMSO-}d_6$. O espectro de RMN de ^1H do composto 2 (Figura 16) foi adquirido a fim de auxiliar na proposição do sítio de coordenação dos ligantes cbdca e de phen ao La(III) . O espectro de RMN de ^1H do composto 2 apresenta sinais de hidrogênio próximo a 7,78 ppm (H-6,H-12), 8,0 ppm (H-3,H-4), 8,49 ppm (H-6,H-11) e 9,0 ppm (H-8,H-13), como mostram os valores de deslocamento químico (Tabela 5).

Figura 16 - Espectro de RMN ^1H referente ao composto 2 em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Autor

Tabela 5 - Valores de deslocamento químico (δ ppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante phen e composto 2.

Número dos hidrogênios	Phen $\delta^1\text{H}$ (m; J (Hz); integração)	Composto 2 $\delta^1\text{H}$
H ₆ ; H ₁₂	7,78(dd, $J=8,0;4,2$ Hz, 2H)	7,78
H ₃ ; H ₄	8,0(s, 2H)	8,0
H ₆ ; H ₁₁	8,49(dd, $J=8,1;1,8$ Hz, 2H)	8,49
H ₈ ; H ₁₃	9,1(dd, $J=4,2;1,8$ Hz, 2H)	9,1

Fonte: Autor.

5.1.3 Análise termogravimétrica (TGA/DTG)

As curvas TG podem fornecer informações indispensáveis para a caracterização de certos materiais, como por exemplo, a estequiometria de um composto, desde que o produto da decomposição térmica seja um resíduo de estequiometria conhecida e estável. Além disso, os dados dessas curvas também podem fornecer outras informações relevantes relacionadas às propriedades físico-químicas do material como a estabilidade térmica, determinação de degradação e pureza de substâncias medicamentosas, características físico-químicas da matéria-prima natural, formas cristalinas e estabilidade polimórfica, estudos de compatibilidade de excipientes, correlação de componentes de medicamentos, entre outros. (GIOLITTO,2004)

As curvas de análise termogravimétrica (TG) e de análise termogravimétrica diferencial (DTG) dos compostos dessa série apresentam a proporção metal:ligante 1:3. Também foram determinadas as temperaturas de decomposição dos compostos. As curvas TG e DTG de cdbca, phen e dos compostos é correspondente a experimentos dinâmicos realizadas em taxa de aquecimento de 10 °C/min.

As curvas TG() e DTG() do ligante cbdca (Figura 17) apresentam um único evento de degradação, com temperaturas de degradação inicial e temperaturas de degradação final bem definidas. Os dados obtidos das curvas do ligante apresentam o evento iniciando na temperatura em torno de 201 °C revelando uma perda de massa do resíduo orgânico com 99,14%. A curva para o ligante phen (Figura 18) apresenta dois eventos de degradação. Os dados obtidos das curvas do ligante phen mostram o primeiro evento iniciando na temperatura em torno de 106 °C e o segundo evento na temperatura em torno de 248 °C, apresentando uma perda de massa com 90,14%.

Todas as curvas TG e DTG dos compostos sintetizados têm, aproximadamente, a mesma forma e indicam a perda de massa dos ligantes e do óxido do metal. Os dados das curvas do composto 1 (Figura 19) apresentam o primeiro evento na temperatura de degradação inicial em torno de 75 °C e o último evento com temperatura degradação final em torno de 656 °C. Podemos notar, que para composto 2 apresenta uma perda de massa inicial em torno de 64 °C e o último evento com temperatura degradação final em torno de 719 °C. As perdas de massa podem ser atribuídas à perda de moléculas de água, do ligante orgânico e óxido.

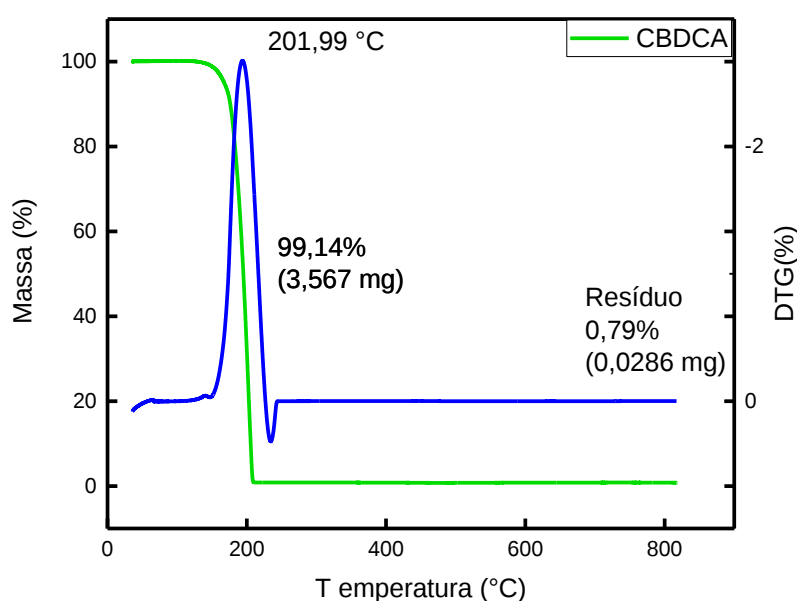
De acordo com as curvas termogravimétricas do composto 1, o primeiro evento no perfil da curva TG pode estar associado à perda de água de hidratação presente no composto, com perda de 16,79%. A segunda e a terceira perdas de massa da ordem de 37,53% e de 6,79%,

respectivamente, correspondem as águas de coordenação e às reações de oxidação da matéria orgânica no composto 1.

Na curva termogravimétrica do composto 2 (Figura 20), o primeiro evento no perfil da curva TG pode estar associado à saída de água fisicamente adsorvida com perda de massa da ordem de 6,7% e à perda de água de hidratação presente no composto com perda de massa da ordem de 4,5%. A segunda, a terceira e quarta perdas de massa da ordem de 43,58%, 3,3% e 2,1%, respectivamente, correspondem às reações de oxidação da matéria orgânica no composto. A Tabela 7 agrupa dados das curvas termogravimétricas do composto 2.

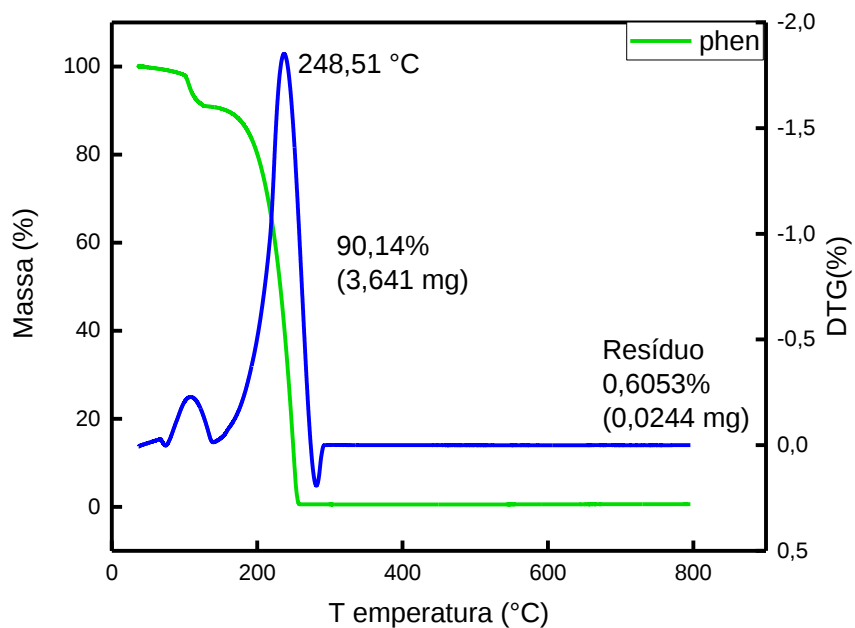
Na curva termogravimétrica do composto 3 (Figura 21), o primeiro evento no perfil da curva TG pode estar associado à saída de água fisicamente adsorvida com perda de massa totalizando 11,4% e a perda de água de hidratação presente no composto com perda de massa da ordem de 4,5%. A segunda e a terceira perdas de massa da ordem de 27,15% e 17,81% respectivamente, correspondem às reações de oxidação da matéria orgânica no composto. A Tabela 8 agrupa dados das curvas termogravimétricas do composto 3. No trabalho desenvolvido por Chen e colaboradores (2020), um perfil semelhante ao composto 3 onde perda de massa de água coordenada foi 120-267 °C para composto com esse mesmo ligante é apresentado. O complexo começa a se decompor em óxido de lantanídeo em duas etapas.

Figura 17 - Análise termogravimétrica do ligante cbdca realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10 °C/min até a temperatura de 900°C.



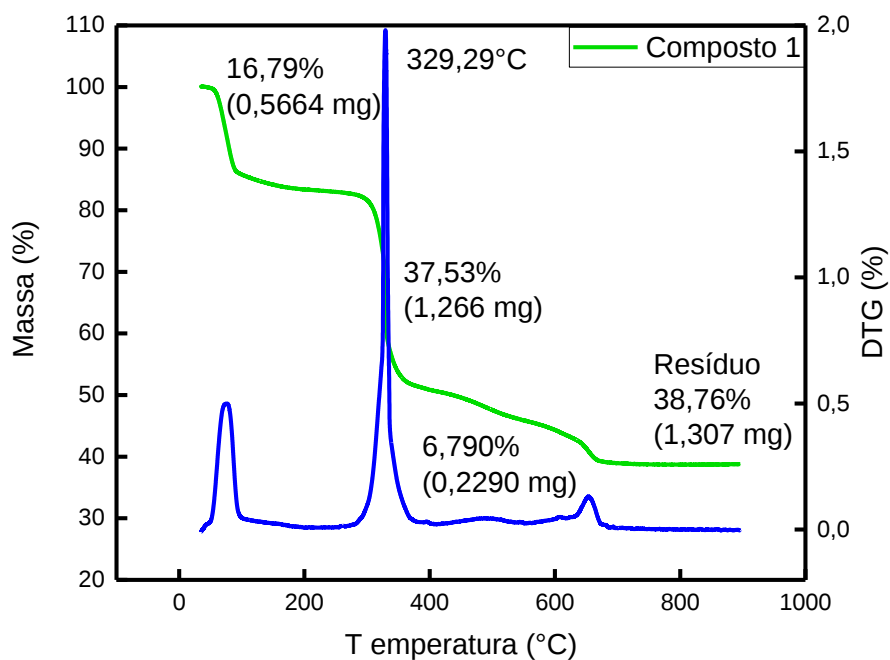
Fonte: Autor.

Figura 18 - Análise termogravimétrica do ligante phen realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10 °C/min até a temperatura de 900°C.



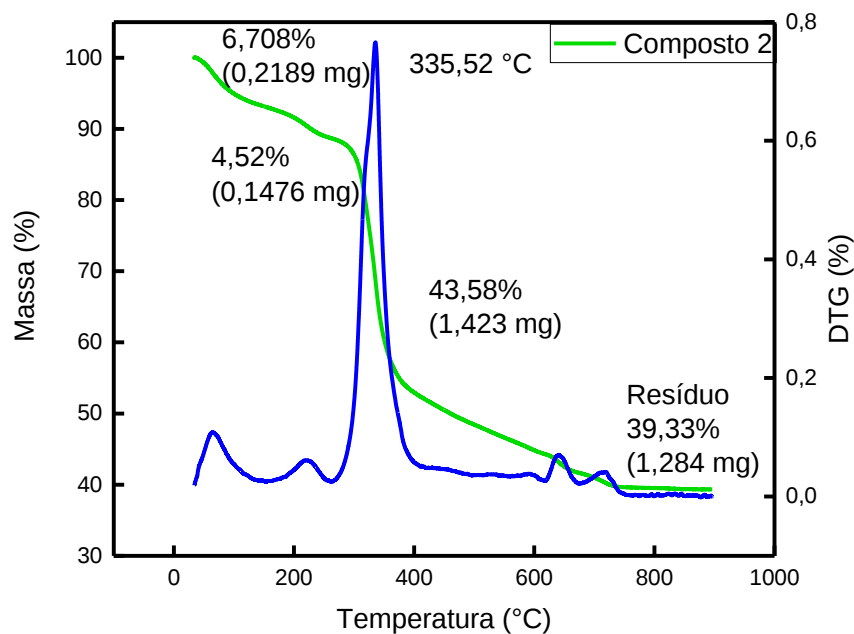
Fonte: Autor.

Figura 19 - Análise termogravimétrica do composto 1 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹ até a temperatura de 900°C.



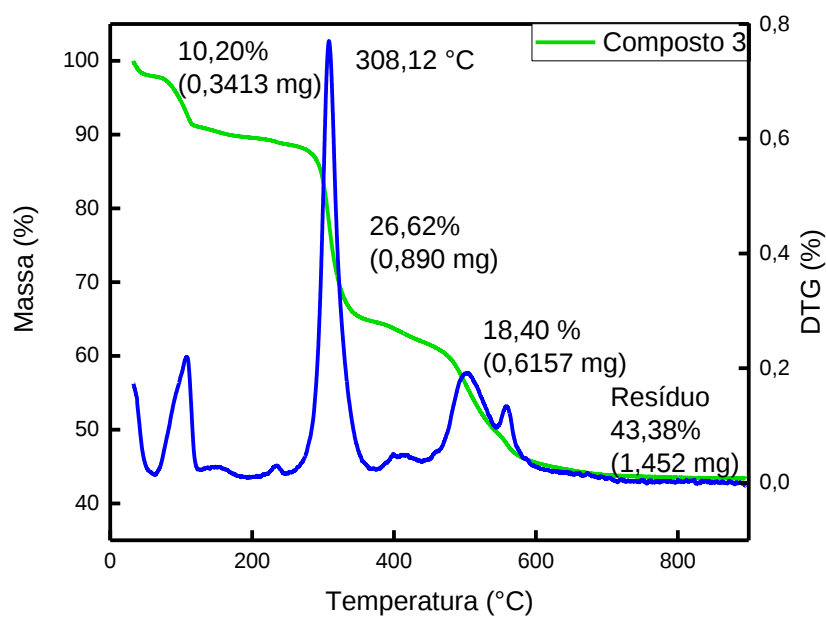
Fonte: Autor.

Figura 20 - Análise termogravimétrica do composto 2 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



Fonte: Autor

Figura 21 - Análise termogravimétrica do composto 3 realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



Fonte: Autor.

Tabela 6 - Intervalos de temperatura e porcentagem de perda de massa na decomposição térmica dos compostos 1-3 sintetizados.

	Temperatura (°C) Perda (%)	Temperatura (°C) Perda (%)	Temperatura (°C) Perda (%)	Temperatura (°C) Resíduo (%)
Composto 1	39-168	264-418	603-690	690-900
	16,80 (teor.)	37,58 (teor.)	6,59 (teor.)	38,75 (teor.)
	16,79 (exp.)	37,53 (exp.)	6,79 (exp.)	38,76 (exp.)
Composto 2	36-151	168-264	264-436	612-750
	6,76 (teor.)	4,55 (teor.)	43,52 (teor.)	39,38 (teor.)
	6,70 (exp.)	4,52 (exp.)	43,58 (exp.)	39,33 (exp.)
Composto 3	58-250	250-440	440-730	730-900
	10,25 (teor.)	26,56 (teor.)	18,45 (teor.)	43,39 (teor.)
	10,20 (exp.)	26,52 (exp.)	18,40 (exp.)	43,38 (exp.)

Fonte: Autor.

5.2 Caracterização dos compostos de Ln com ligante dibenzoilmetano

Foram sintetizados e caracterizados quatro compostos de íons Ln^{3+} (La^{3+} e Eu^{3+}) com o ligante dibenzoilmetano (dbm) e 1,10-fenantrolina (phen). Estes compostos são representados por $[\text{Ln}(\text{dbm})_3(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{Ln}(\text{dbm})_3(\text{phen})]$.

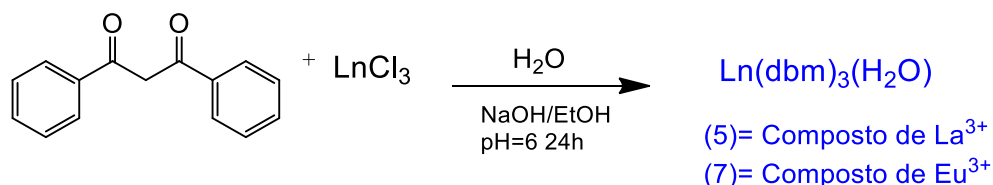
Tabela 7 - Proposta das fórmulas químicas dos compostos 5-8.

Compostos	Fórmula química
Composto 5	$[\text{La}(\text{dbm})_3(\text{H}_2\text{O})]$
Composto 6	$[\text{La}(\text{dbm})_3(\text{phen})]$
Composto 7	$[\text{Eu}(\text{dbm})_3(\text{H}_2\text{O})]$
Composto 8	$[\text{Eu}(\text{dbm})_3(\text{phen})]$

Todos os compostos apresentaram-se insolúveis em água e com baixa solubilidade em solventes orgânicos (metanol, etanol, acetonitrila, diclorometano, acetato de etila, acetona,

hexano). É importante salientar que nas sínteses dos compostos 6 e 8 foi utilizado como ligante a phen para modificação dos compostos inicialmente sintetizados. Este ligante está presente na esfera de coordenação dos compostos. A representação do esquema de reação que descreve a reação de síntese para a obtenção dos compostos 5 e 7 (Figura 22) e compostos 6 e 8 (Figura 23)

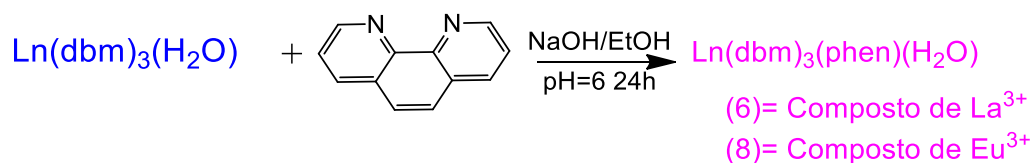
Figura 22 – Esquema de reação de síntese para a obtenção dos compostos 5 e 7.



Fonte: Autor

A representação do esquema de reação que descreve a reação de síntese para a obtenção dos compostos 6 e 8 (Figura 23).

Figura 23 - Reação de síntese para a obtenção dos compostos 6 e 8.

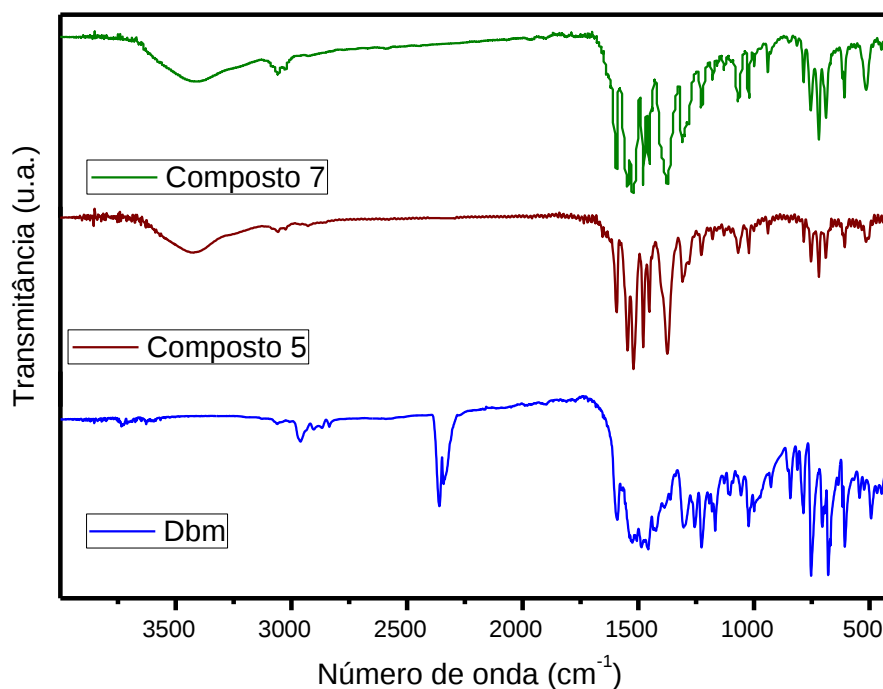


Fonte: Autor.

5.2.1 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

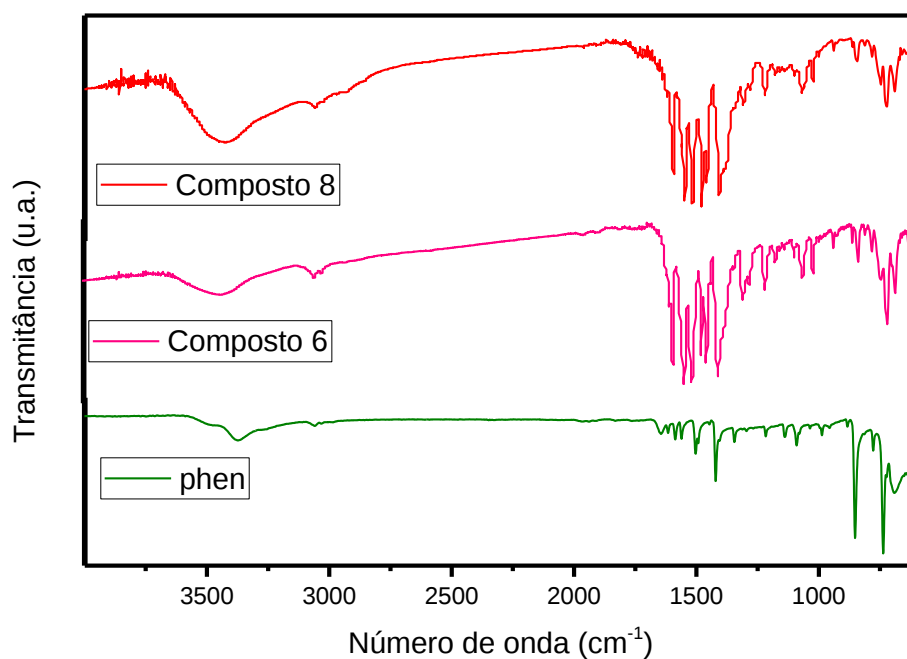
Podemos observar neste tópico os espectros na região do infravermelho do sal do ligante dbm e dos compostos desta série (Figura 24 e 25). Nota-se no espectro dos compostos 5-8 deslocamento do estiramento referente ao modo $\nu(\text{C}=\text{O})$ de 1600 cm^{-1} para menores comprimentos de onda. O composto com o ligante dbm sintetizado por Ahmed e colaboradores (2016) apresentou bandas de absorção na faixa espectral de 1736 a 1545 cm^{-1} que são tipicamente de CO assimétricas/simétricas e vibrações de estiramento $\text{C}=\text{C}$ de Ln β -dicetonatos.

Figura 24 – Espectro na região do infravermelho dos compostos (5 e 7) com seu ligante livre (Dbm), em número de ondas (cm^{-1}), diluídos em KBr.



Fonte: Autor.

Figura 25 – Espectro na região do infravermelho dos compostos (5 e 8) com seu ligante livre (Dbm), em número de ondas (cm^{-1}), diluídos em KBr.



Fonte: Autor.

Tabela 8 - Atribuição dos modos vibracionais do ligante Dbm e dos compostos 5- 8.

Compostos	$\nu(\text{C=O})$ cm^{-1}	$\nu_a(\text{COO}^-)$ cm^{-1}	$\nu_s(\text{COO}^-)$ cm^{-1}	$\nu(\text{-OH})$ cm^{-1}	$\Delta\nu$ cm^{-1}	Modos de Coordenação
Dbm	1600	-----	-----	3713	-----	
Composto 5	-----	1521	1378	3650-3180	143	Bidentado, ponte
Composto 6	-----	1520	1410	3680	129	Bidentado, ponte
Composto 7	-----	1522	1410	3680-3140	150	Bidentado, ponte
Composto 8	-----	1520	1421	3560-3073	123	Bidentado, ponte

Fonte: Autor.

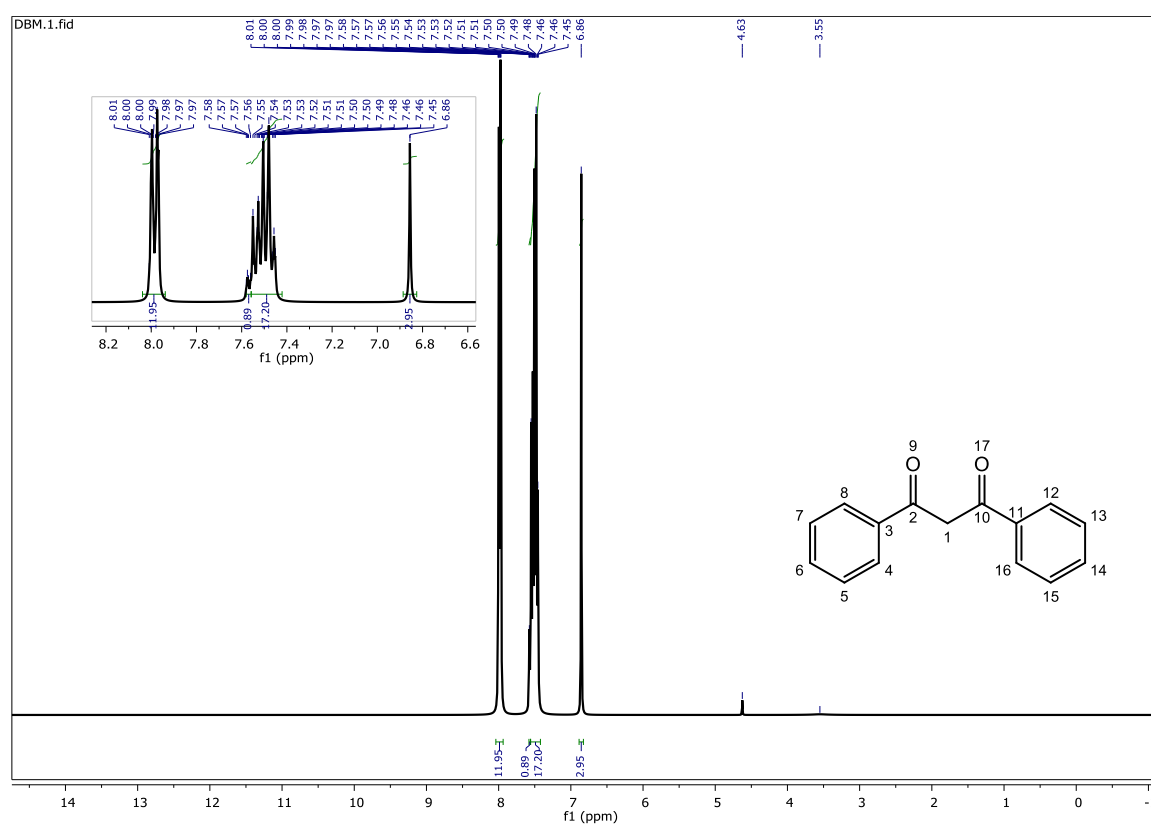
Na tabela 9, as atribuições no espectro do ligante Dbm e dos compostos 5-8 revelam uma banda de estiramento referente a C=O em 1600 cm^{-1} do ligante, enquanto o comportamento das bandas referentes a C=O apresentam-se em 1521,1520, 1522 e 1520 cm^{-1} indicando a coordenação entre metal e ligante. Nos espectros dos compostos 7 e 8 próximo a região de 400 cm^{-1} , não foi possível identificar as bandas de baixa intensidade relativas aos estiramentos da ligação $\nu \text{ Eu-O}$, este resultado é atribuído a somatória de modos vibracionais coincidentes aos do ligante Dbm na forma livre e quando na forma coordenada. As bandas de vibração na região de $700\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$ correspondem às ligações $\nu (\text{Ln-Odbm})$ e $\nu (\text{Ln- phen})$, o que também é indicativo de evidências sobre a existência de ligações de coordenação entre Lantanídeo e dbm, Lantanídeo e phen, respectivamente. (AHMED, 2016)

Em relação às bandas devido à coordenação do phen com o centro do metal, observou-se que a banda atribuída à vibração de estiramento C–N, aparecendo como uma banda em torno de 1428 cm^{-1} e 1407 cm^{-1} no phen livre, é deslocada e aparece como uma banda em 1427 cm^{-1} nos complexos de lantanídeos. No trabalho de Sousa e colaboradores (2016), os espectros das amostras do complexo sintetizado apresentaram bandas de absorção na mesma região em 1426 e 1425 cm^{-1} atribuídos aos estiramentos presentes na 1,10-fenantrolina. As diferenças observadas na posição e forma das bandas de absorção dos complexos de lantanídeos em relação aos ligantes também são consistentes com a formação dos complexos. (SILVERSTEIN, 2006)

5.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H)

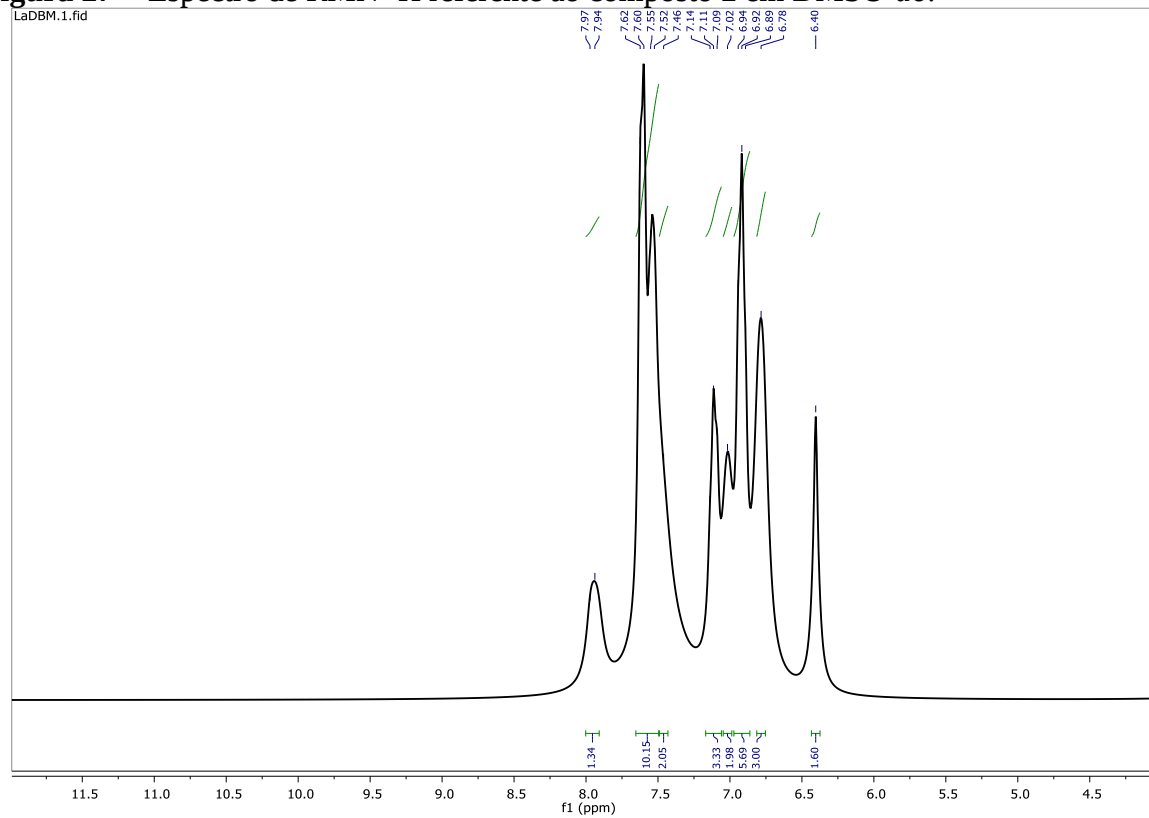
Quando se refere aos ligantes β -dicetonatos, pode-se identificar nos espectros principalmente os núcleos de prótons do grupo metínico, dos grupos aromáticos. O espectro de RMN de ^1H do ligante dbm (Figura 26) exibem 2 sinais em 1,85 e 2,37 ppm (δ), e o do composto 2 apresenta sinais alargados (Figura 27) (Tabela 10). Os sinais de hidrogênio no espectro presentes no composto estão de acordo com as regiões dos sinais presentes no ligante havendo um alargamento dos sinais para campo alto devido a presença do metal. (CAMPELLO, 2019)

Figura 26 - Espectro de RMN ^1H referente ao Dbm em DMSO- d_6 .



Fonte: Autor.

Figura 27 - Espectro de RMN ^1H referente ao composto 2 em DMSO- d_6 .



Fonte: Autor.

Tabela 9- Valores de deslocamento químico (δppm) dos sinais de RMN de ^1H do ligante Dbm e composto 5.

Número dos hidrogênios	Dbm $\delta^1\text{H}$ (m; $J(\text{Hz})$; integração)	Composto 5 $\delta^1\text{H}$
H ₂ ; H ₄	2,37(t, $J=8,0\text{Hz}$,4H)	2,31
H ₃	1,85(h, $J=7,9$;7,3Hz; 2H)	1,75

Fonte: Autor.

5.2.3 Análise termogravimétrica (TGA/DTG)

Foi possível determinar a partir das curvas de análise termogravimétrica (TG) e de análise termogravimétrica diferencial (DTG) do ligante Dbm e dos compostos dessa série que

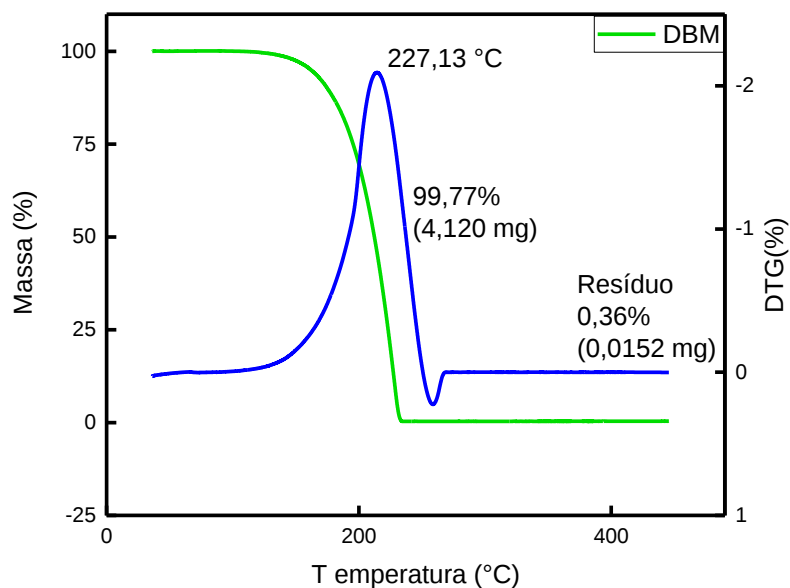
a proporção metal:ligante foi de 1:3. As curvas TG e DTG do ligante Dbm e dos compostos é correspondente a experimentos dinâmicos realizadas em taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

As curvas TG() e DTG() do ligante Dbm (Figura 28) apresentam um único evento de degradação com temperaturas de degradação inicial e temperaturas de degradação final bem definidas. Os dados obtidos das curvas de DTG do ligante apresentam o evento com pico máximo na temperatura em torno de 227°C revelando uma perda de massa do ligante orgânico com 99,77%. e um resíduo em torno de 0,3%.

De acordo com as curvas termogravimétricas do composto 5 (Figura 29), o primeiro evento no perfil da curva TG pode estar associado à saída de água fisicamente adsorvida e à perda de água de hidratação presente no composto em torno de 2,08 %. A segunda e a terceira perdas de massa da ordem de 32,95% e de 41,71%, respectivamente, correspondem às reações de oxidação da matéria orgânica no composto. As perdas de massa da parte orgânica do composto 5 e no composto 7 (Figura 31) podem ser atribuídas às eliminações dos ligantes orgânicos. Os dados obtidos das curvas do composto 5 apresentam o evento com pico máximo na temperatura em torno de 514°C revelando uma perda de massa do ligante orgânico com 41,71 % e um resíduo em torno de 23,27%.

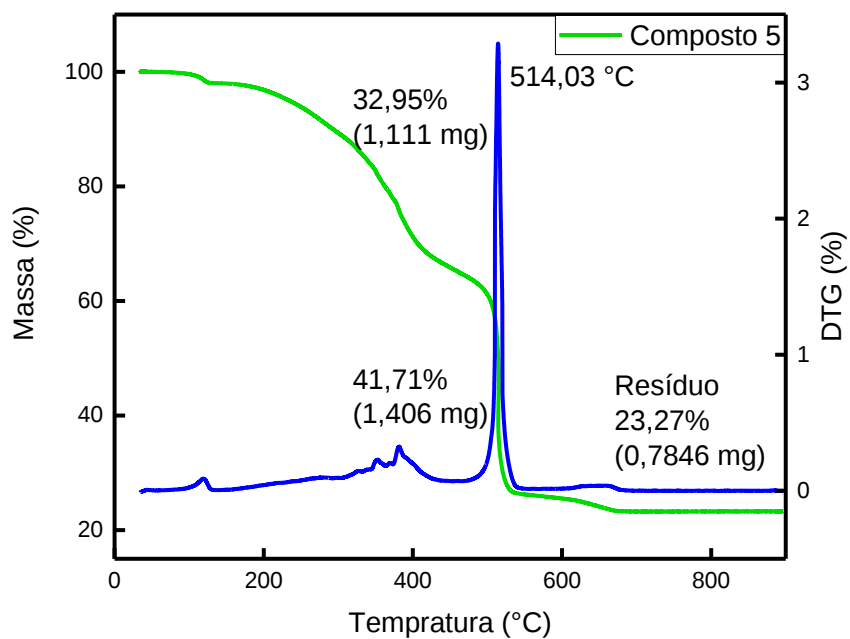
Nas curvas termogravimétricas do composto 6 (Figura 30), o primeiro evento no perfil da curva TG pode estar associado à perda de água de hidratação presente no composto com perda de massa da ordem de 10 %. A segunda, a terceira e quarta perdas de massa da ordem de 40,64%, 29,39% e 2,2% respectivamente, correspondem às reações de oxidação da matéria orgânica no composto. As perdas de massa da parte orgânica do composto 6 e no composto 8 (Figura 32) também podem ser atribuídas às eliminações dos ligantes orgânicos. Os dados obtidos das curvas do composto 6 apresentam o evento com pico máximo na temperatura em torno de 508°C revelando uma perda de massa do ligante orgânico com 29,39 % e um resíduo em torno de 17,78%. No complexo com β -dicetona sintetizado por Biju e colaboradores (2017), foi apresentado também um evento de perda de massa que ocorre na faixa de $450\text{--}600\text{ }^{\circ}\text{C}$, deixando massas residuais de aproximadamente 15% próxima a porcentagem encontrada para curva do composto 6 e 8, que são responsáveis pela formação dos óxidos de lantanídeos correspondentes.

Figura 28 - Análise termogravimétrica do Dbm realizadas sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



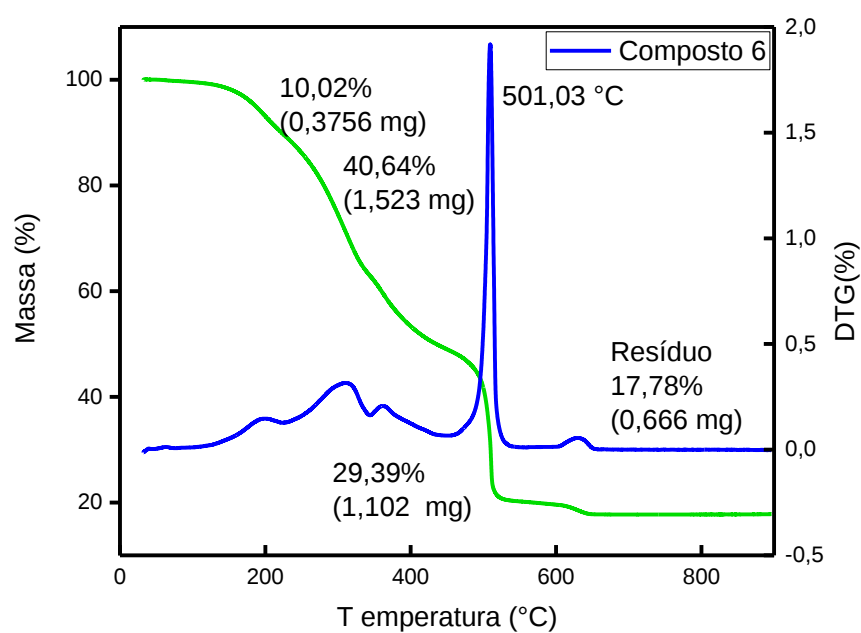
Fonte: Autor

Figura 29 - Análise termogravimétrica do composto 5 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



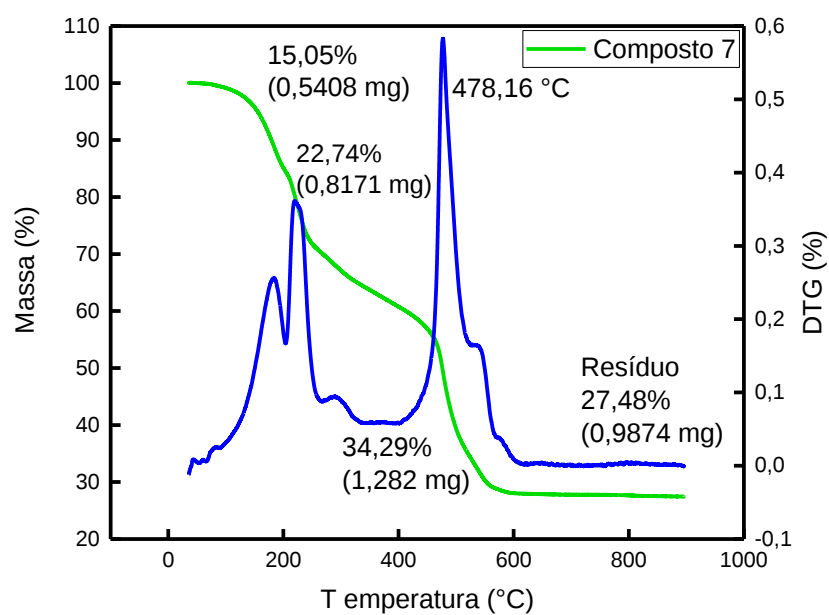
Fonte: Autor.

Figura 30 - Análise termogravimétrica do composto 6 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



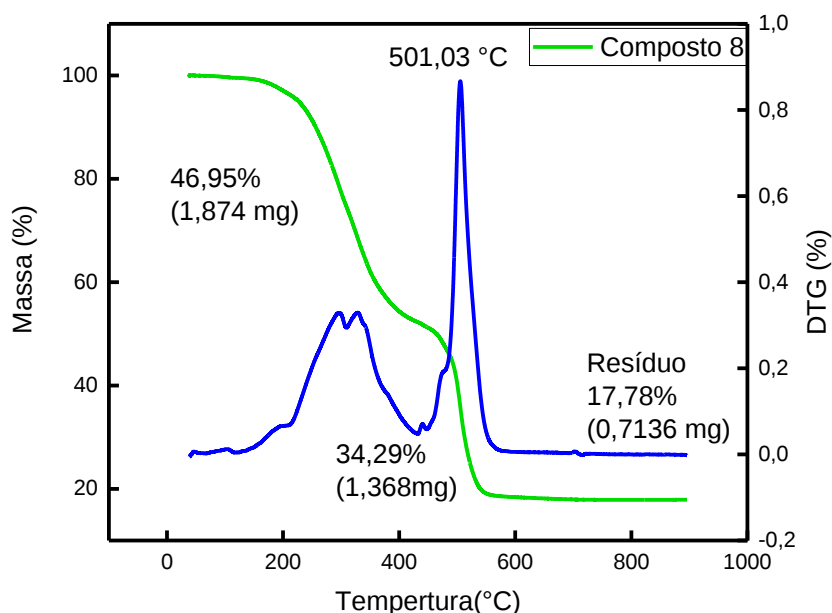
Fonte: Autor

Figura 31 - Análise termogravimétrica do composto 7 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



Fonte: Autor

Figura 32 - Análise termogravimétrica do composto 8 realizada sob fluxo de ar atmosférico em taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 900°C .



Fonte: Autor

Tabela 10- Intervalos de temperatura e porcentagem de perda de massa na decomposição térmica dos compostos 5-8 sintetizados.

	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) Perda (%)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) Perda (%)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) Perda (%)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) Resíduo (%)
Composto 5	98-120	370-445	445-740	740-900
	2, 09 (teor.)	32,95 (teor.)	41,74 (teor.)	23,29 (teor.)
	2, 08 (exp.)	32,95 (exp.)	41,71 (exp.)	23,27 (exp.)
Composto 6	180-220	220-448	448-736	736-900
	10,05 (teor.)	40,67 (teor.)	31,62 (teor.)	17,76 (teor.)
	10,02 (exp.)	40,64 (exp.)	31,60 (exp.)	17,78 (exp.)
Composto 7	58-202	202-392	392-698	698-900
	15,06 (teor.)	22,78 (teor.)	34,27 (teor.)	27,49 (teor.)
	15,05 (exp.)	22,74 (exp.)	34,29 (exp.)	27,48 (exp.)
Composto 8	58-250	250-440	-	730-900
	46,97 (teor.)	34,29 (teor.)	-	17,86 (teor.)
	46,95 (exp.)	34,29 (exp.)	-	17,88 (exp.)

Fonte: Autor.

5.3 Atividade antibacteriana ante *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*

No presente trabalho foram avaliados a atividade antibacteriana dos ligantes cbdca, phen, dos sais precursores de íons lantanídeos e dos compostos 1 e 2. A complexação do ligantes cbdca e phen com íons Ln: Eu(III) e La(III) intensificou a atividade antibacteriana em *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* se comparado com o ligante orgânico, tendo em vista o peso molecular dos compostos. Entretanto, a atividade dos complexos foi menor do que o controle positivo gentamicina (Tabela 11).

Os complexos apresentaram maior atividade antibacteriana em *E. coli* (Gram negativa) do que em *S. aureus* (Gram positiva) sendo que semelhança entre os complexos na atividade antibacteriana (valores de CMI -Tabela 11) indica que, apesar de alterar o ligante pouca alteração ocorre na atividade, compatível com o fato dos complexos apresentarem esferas de coordenação e propriedades químicas semelhantes. O composto 1 apresentou atividade moderada, com CMI de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contraas cepas de *E. coli* e o composto 2 apresentou atividade moderada, com CMI de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contraas cepas de *S. aureus*. O composto 1 apresentou CMI de 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contraa *S. aureus* se mostrando inativa para essas bactérias.

Tabela 11 - Determinação da concentração inibitória mínima (CMI) em $\mu\text{g mL}^{-1}$ dos compostos 1 e 2.

Compostos	CMI ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Phen	$\leq 0,7$	$\leq 0,7$
Cbdca	1000	500
LaCl ₃	1000	500
Composto 1	1000	500
Composto 2	500	2000
DMSO	1000	500
Gentamicina	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$

Fonte: Autor.

5.4 Avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro*

As amostras dos ligantes e dos compostos foram avaliadas quanto à citotoxicidade nas seguintes linhagens neoplásicas: MCF7 (carcinoma de mama), U251 (glioma). Também foram testados em uma linhagem de células normais, NIH/3T3 (fibroblasto murino). Como controle positivo dos experimentos foi utilizado o quimioterápico doxorrubicina.

A atividade antitumoral dos compostos foi expressa em GI_{50} (concentração eficaz para inibir 50% do crescimento celular). No presente estudo, os compostos foram considerados inativos quando $GI_{50} > 250 \mu\text{g/mL}$.

Devido ao fato de as massas molares dos compostos apresentarem diferenças, os resultados serão abordados tanto em $\mu\text{g/mL}$, como em μM . A Tabela 12 apresenta os valores de GI_{50} das substâncias contra linhagens neoplásicas U251 (glioma), MCF7 (carcinoma de mama) e contra linhagem não neoplásica NIH/3T3 (fibroblasto murino).

A utilização da curva concentração-resposta é um dado para melhorar a visualização e fornecer informações importantes da atividade antiproliferativa das substâncias avaliadas contra diferentes linhagens celulares. Com esse tipo de gráfico é possível verificar se a substância possui efeito citostático (pontos da curva acima do ponto zero), efeito citocida (pontos da curva abaixo do ponto zero) ou inibição total do crescimento quando $T=T_0$, ou seja, a concentração que promove 100% de inibição celular (TGI) é o valor no eixo da abscissa onde a curva corta o eixo das ordenadas.

A seguir são apresentadas a atividade antiproliferativa dos ligantes e dos compostos (Figura 33-43) sobre as linhagens neoplásicas e a representação dos pontos relacionados às variáveis GI_{50} previamente calculadas.

Figura 33 - Atividade antiproliferativa do ligante dbm contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.

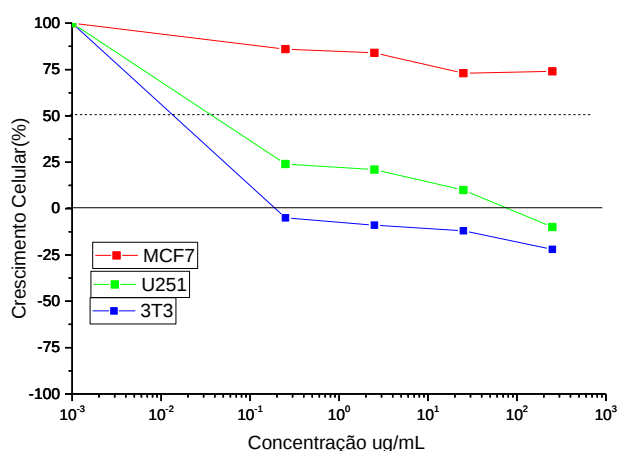
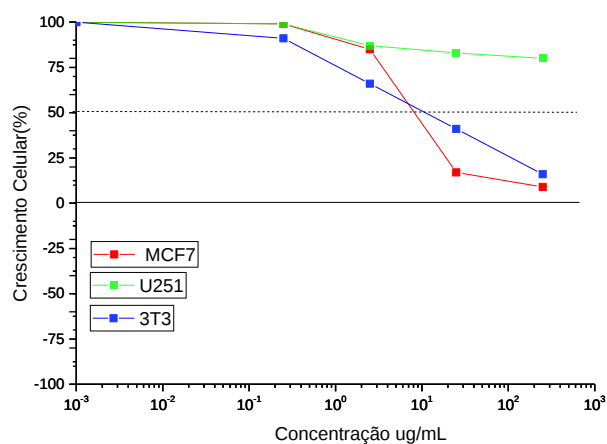


Figura 34 - Atividade antiproliferativa do ligante phen contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h



Fonte: Autor.

Figura 35- Atividade antiproliferativa do ligante cbdca contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.

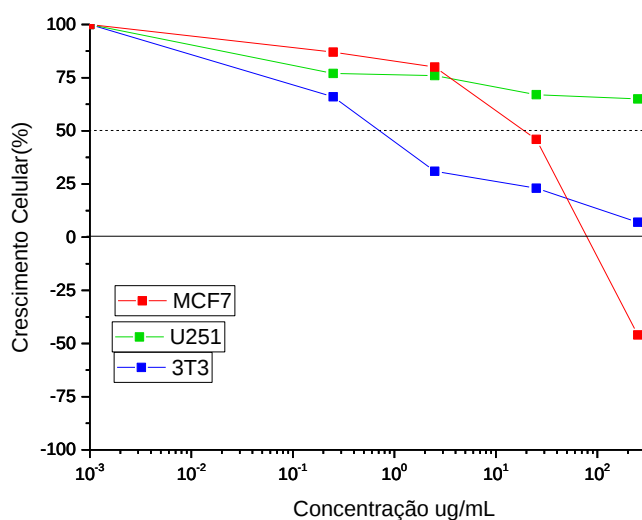
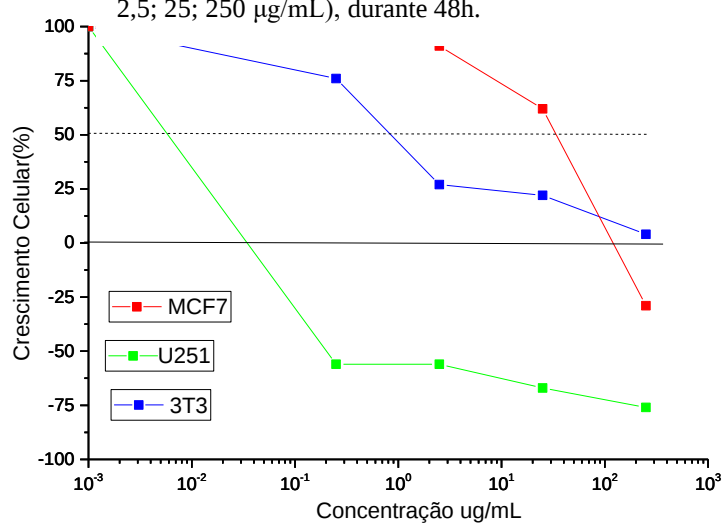
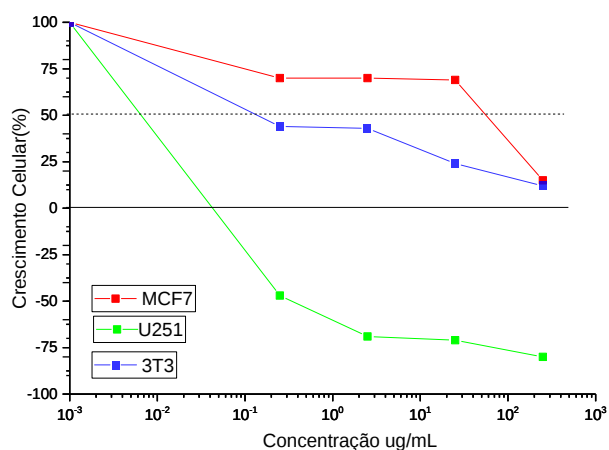


Figura 36- Atividade antiproliferativa do composto 1 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.

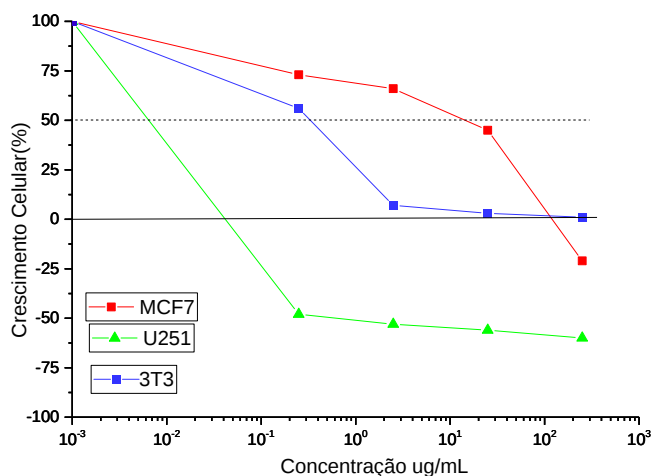


Fonte: Autor.

F igura 37- Atividade antiproliferativa do composto 2 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.

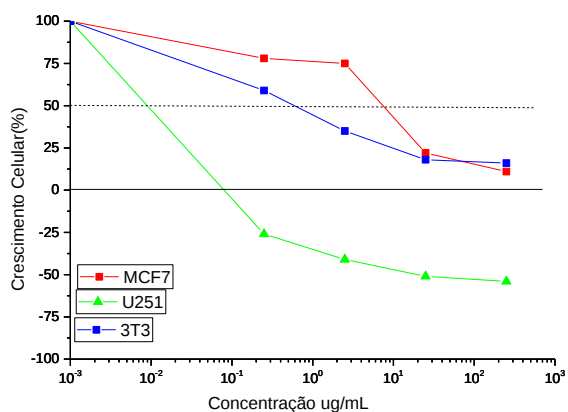


F igura 38 -Atividade antiproliferativa do composto 3 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.

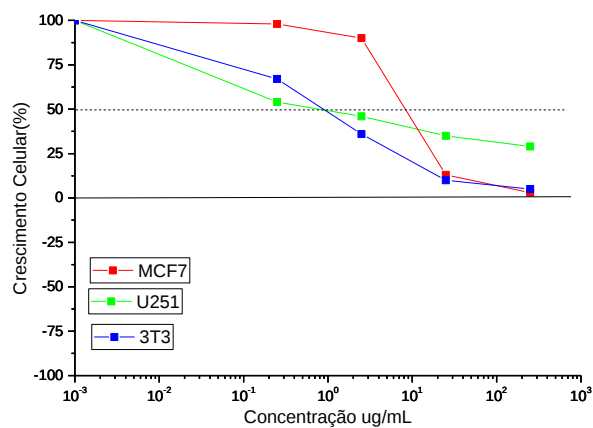


Fonte: Autor.

F igura 39 - Atividade antiproliferativa do composto 4 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.



F igura 40 - Atividade antiproliferativa do composto 5 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.



Fonte: Autor.

Figura 41 - Atividade antiproliferativa do composto 6 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h

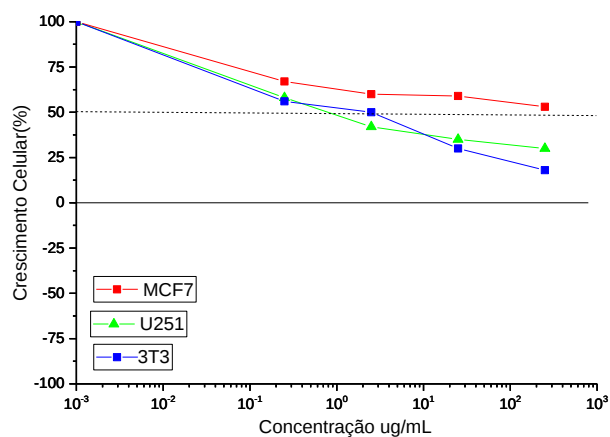
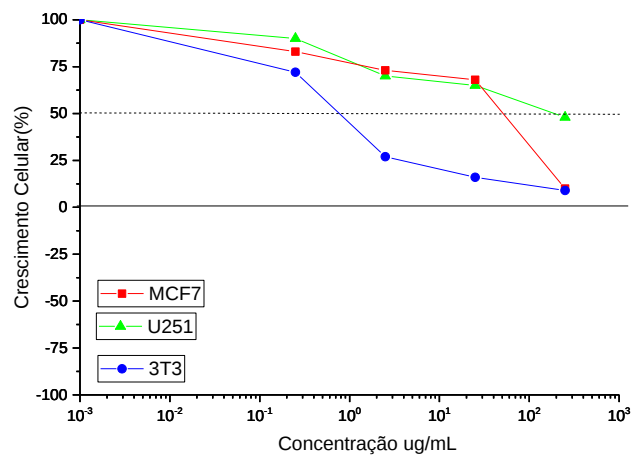
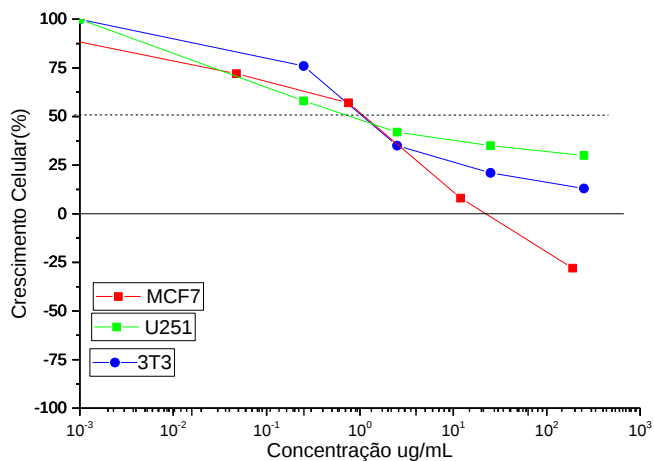


Figura 42 - Atividade antiproliferativa do composto 7 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.



Fonte: Autor.

Figura 43 - Atividade antiproliferativa do composto 8 contra linhagens de células neoplásicas e não neoplásicas expostas a diferentes concentrações (0,25; 2,5; 25; 250 µg/mL), durante 48h.



Fonte: Autor.

Tabela 12- Valores de inibição de crescimento (GI50)*representados em µg/mL e µM das amostras em linhagens NIH/3T3 (fibroblasto murino), MCF7 (carcinoma de mama) e U251 (glioma).

LINHAGENS	NIH/3T3		MCF7		U251	
COMPOSTOS	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM
Dbm	1,3	5,7	>250	3554,2	24,0	107
Phen	19	105,4	15,6	86,5	>250	3690
Cbdca	1,2	8,32	22,8	158	>250	4093
Composto 1	1,4	1,58	29,9	36,8	8,7	10,7
Composto 2	5,6	5,64	88,5	89,2	4,0	4,03
Composto 3	15,5	21,28	9,4	12	6,0	8,2
Composto 4	0,4	0,44	20,0	22,4	5,0	5,61
Composto 5	1,1	1,33	12,8	15	4,0	4,8
Composto 6	1,5	1,49	15	14,9	50	49,7
Composto 7	1,3	1,69	87	113,2	228	296,7
Composto 8	1,7	1,82	5,7	6,12	5,9	6,3
Doxo	0,1	0,2	0,15	0,3	0,1	0,2

*Concentração que inibe 50% do crescimento celular foi determinada por análise de regressão não-linear.

Fonte: Autor.

No presente trabalho, diferentes linhagens celulares representativas de cânceres bastante prevalentes na população brasileira, como tumores de glioma humana e mama, foram submetidas ao tratamento com ligantes cbdca, phen e dbm e aos compostos sintetizados (1-8) que variaram de 0,25 a 250 µg/mL.

Contra linhagem NIH/3T3 (fibroblasto murino), as amostras apresentam valores variados de GI_{50} , obtendo as melhores concentrações nos compostos sintetizados, mesmo comparados com os ligantes em sua forma pura.

Todos os compostos apresentaram atividade significativa diante das linhagens neoplásicas (MCF7 e U251) e a linhagem não neoplásica (NIH/3T3) quando comparado a doxorrubicina (Tabela 12). Com destaque ao composto 8 contendo phen apresentou menor valor de GI_{50} contra MCF7 (GI_{50} : 5,7 µg/mL) e para os compostos 2 e 5 com menores valores de GI_{50} contra U251 (GI_{50} 4,0 µg/mL). Já para os maiores valores de GI_{50} para composto 2 contra MCF7 (GI_{50} : 88,5 µg/mL) e para o composto 7 contra U251 (GI_{50} 228 µg/mL). Nos complexos de cobre e zinco contendo phen sintetizados por Ashok et al. (2020) também exibiram atividade anticancerígena significativa contra células MCF7, mesmo em níveis mais baixos com valor de GI_{50} (GI_{50} =0,016µM) do que o medicamento padrão doxorrubicina (GI_{50} =0,018µM).

No presente trabalho os compostos 6 e 8 apresentaram valores de 15 µg/mL e 5,7 µg/mL contraa linhagem MCF7 após 48 horas de exposição. No trabalho desenvolvido por Khan e colaboradores (2019), foram sintetizados complexos contendo phen que exibiram similarmente atividade citotóxica boa com valor GI_{50} próximos a 10 µg/ml contra duas linhas de células cancerígenas, MCF 7 e HeLa com tempo de exposição de 48 horas. Na literatura são relatados efeito antiproliferativo de phen em células tumorais de mama que são de alta prevalência na população mundial e na brasileira. (HERMANSYAH et al., 2022; TELANG et al., 2022)

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Novos compostos de coordenação baseados em íons lantanídeos e ligantes com propriedades citotóxicas e antibacterianas apresentam-se como uma relevante classe de compostos no desenvolvimento de materiais avançados, dessa forma neste trabalho foram sintetizados e caracterizados complexos inéditos de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico e fenantrolina com íons lantanídeos. Os complexos foram precipitados com estequiometria lantanídeo-ligante 1:3 a partir da reação de solução aquosa- etanólica do ligante (3:1) com solução aquosa dos íons lantanídeos: La(III) e Eu(III). Os compostos de coordenação de lantanídeos foram sintetizados e caracterizados por IV, RMN de ^1H e TG. A caracterização utilizando a técnica de IV foi de extrema valia para propôr os modos de coordenação dos ligantes carboxilato, fenantrolínico e betadiconato aos íons terras raras. A técnica de IV também revelou os grupos funcionais dos ligantes cbdca, phen e dbm nos compostos sintetizados. Através da técnica de RMN ^1H comparou-se os deslocamentos dos sinais de hidrogênios do composto 1 e do composto 2 bem como do composto 5 e do composto 6. A utilização da técnica de RMN ^1H revelou a identificação de sinais de hidrogênios do cbdca e phen no composto 2 e sinais de hidrogênios do dbm e phen no composto 6. Os compostos aqui estudados revelaram que a perda de massa inicial é referente à saída da água fisicamente adsorvida ou de hidratação e a última evento corresponde aos resíduos na forma de óxidos. Os compostos apresentam água fisicamente adsorvida a partir da investigação das curvas termograviméticas. Os compostos também foram avaliados de acordo com suas atividades antibacterianas e antiproliferativas *in vitro*. O composto 2 é um candidato potencial como agente antibacteriano. A atividade antiproliferativa dos compostos *in vitro* em células tumorais MCF7 e U251 foi superior aos ligantes assim como apresentaram atividade semelhante ao quimioterápico doxorrubicina. O composto 8 que apresentou menor valor de GI_{50} contra MCF7 e os compostos 2 e 5 com menores valores de GI_{50} contra U251, sendo esses complexos potenciais candidatos a quimioterápicos.

Como perspectivas para a continuação desse estudo, deverá ser realizada análise elementar, bem como, atividade antiproliferativa *in vivo* dos compostos 2, 5 e 8 que apresentaram resultados promissores.

7 REFERÊNCIAS

ADATI, Renata Danielle et al. New phosphinate ligand synthesis and its effect on optical properties of the europium β -diketonate complex. **Physica Status Solidi C**, v. 6, n. 1, p. 42-45, maio 2009.

AGARWAL, Rashmi A.; GUPTA, Neeraj K.. Integration of Ag/AgCl and Au nanoparticles into isostructural porous coordination polymers of Ni(ii), Co(ii) and Mn(ii): magnetic studies. **Rsc Advances**, v. 7, n. 7, p.3870-3878, 2017.

AHMED, Zubair et al. Synthesis of a low-coordinate erbium (III) β -diketonate complex assembled by opto-electronically active 1,3-diphenyl-1,3-propanedione and triphenylphosphine oxide ligands. **Polyhedron**, v. 119, p.412-419, nov. 2016.

AJLOUNI, Abdulaziz M. et al. Synthesis, characterization, biological activities and luminescent properties of lanthanide complexes with [2-thiophenecarboxylic acid, 2-(2-pyridinylmethylene)hydrazide] Schiff bases ligand. **Journal Of Rare Earths**,v. 34, n. 10, p. 986-993, out. 2016.

ASHOK, Ubale Panchsheela *et al.* In vitro anticancer activity of 4(3H)-quinazolinone derived Schiff base and its Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes: preparation, x-ray structural, spectral characterization and theoretical investigations. **Inorganica Chimica Acta**, ,v. 511, p. 119846, out. 2020

ATENCIO, Daniel *et al.* Cerite: a new supergroup of minerals and cerite-(Ia) renamed ferricerite-(Ia). **Mineralogical Magazine**, ,v. 84, n. 6, p. 928-931, 30 out. 2020.

BAO, Zongbi et al. Potential of microporous metal–organic frameworks for separation of hydrocarbon mixtures. **Energy & Environmental Science**, v. 9, n. 12, p.3612-3641, 2016.

BARBOSA, Amanda Alves B. Structural and photophysical properties of hydroxyapatite doped with lanthanide ions. **Matéria (Rio de Janeiro)**, ,v. 25, n. 4, p. 100-105, 2020.

BEL'TYUKOVA, S. V. Luminescence and IR spectroscopy of europium(III) complexes with new organophosphorus ligands. **Coordination Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 509–513, 1989.

BEZERRA, Gisele *et al.* Um novo complexo híbrido formado a partir de piplartina e o íon vanadila: síntese, caracterização e estudo da atividade biológica. **Química Nova**, ,v. 9, n. 40, p. 998-1002, 19 jul. 2017.

BHATIA, Alka *et al.* Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. **Expert Review Of Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 41-62, 10 dez. 2013.

BIM, Luís F. Bricks; STUCCHI, Elizabeth B.; CEBIM, Marco A.. A new overview on rare earth diphenylphosphinates: Europium characteristic luminescence of low dimensional nanostructured materials. **Journal Of Luminescence**, v. 203, p.105-112, nov. 2018.

BIJU, Silvanose *et al.* Bright orange and red light-emitting diodes of new visible light excitable tetrakis-Ln- β -diketonate (Ln = Sm³⁺, Eu³⁺) complexes. **New Journal Of Chemistry**, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 1687-1695, 2017

CAMPELLO, Maria Paula Cabral *et al.* Lanthanide complexes with phenanthroline-based ligands: insights into cell death mechanisms obtained by microscopy techniques. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 14, p. 4611-4624, 2019.

CASADO, Eva; GARCÍA, Beatriz; TAMAYO, Aitana. Synthesis and characterization of Sr_{1-x}LaxMnO₃/SiOC nanocomposites decorated with 1D nanostructures for high temperature CO₂ splitting. **Ceramics International**, v. 44, n. 15, p.18585-18594, out. 2018.

CAWTHRAY, J. F. *et al.* In vivo study and thermodynamic investigation of two lanthanum complexes, La(dpp)₃ and La(XT), for the treatment of bone resorption disorders. **Chemical Science**, v. 6, n. 11, p. 6439-6447, 2015.

CHARKHCHI, Parsa *et al.* CA125 and Ovarian Cancer: a comprehensive review. **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 3730, 11 dez. 2020.

CHEN, Zhao; YU, Xiaobo; LI, Xiaoping; YE, Qinghua; ZHOU, Keai; CAI, Yujia; HUANG, Lei; WANG, Lei; LI, Yuan; ZENG, Chenghui. LnMOFs based on cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid: Single crystal structure and CH₃OH sensor. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 112, p.1-7, fev. 2020.

CHENG, Fei *et al.* Synthesis and antibacterial effects of aqueous colloidal solutions of silver nanoparticles using aminocellulose as a combined reducing and capping reagent. **Green Chemistry**, v. 15, n. 4, p.989-998, 2013.

CHEON, Young eun; SUH, Myunghyun paik. Enhanced Hydrogen Storage by Palladium Nanoparticles Fabricated in a Redox-Active Metal-Organic Framework. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 16, p.2899-2903, 17 mar. 2009

CHO, Ukrae *et al.* Lanthanide-Based Optical Probes of Biological Systems. **Cell Chemical Biology**, v. 27, n. 8, p. 921-936, ago. 2020

CHUNDAWAT, Narendra Singh *et al.* Lanthanide complexes as anticancer agents: a review. **Polyhedron**, v. 207, p. 115387, out. 2021.

COTTON, W. **Química Inorgânica**. LTC Editora, 2006.

CRAMER, Roger E. *et al.* The Lanthanide Contraction Is a Variable. **Inorganic Chemistry**, v. 61, n. 16, p. 6120-6127, 13 abr. 2022.

CUI, Yuanzheng *et al.* Design and synthesis of a multifunctional porous N-rich polymer containing s-triazine and Tröger's base for CO₂ adsorption, catalysis and sensing. **Polymer Chemistry**, v. 9, n. 19, p.2643-2649, 2018.

DENG, Jingjing *et al.* On-site sensors based on infinite coordination polymer nanoparticles: Recent progress and future challenge. **Applied Materials Today**, v. 11, p.338-351, jun. 2018.

DHAWA, Anjan *et al.* Diglycolamic acid for the mutual separation of lanthanides and actinides from dilute nitric acid solution: solvent extraction, dynamic light scattering, and spectroscopic investigations. **New Journal Of Chemistry**, v. 48, n. 1, p. 281-299, 2024.

DUSTAN, P. O.; VICENTINI, G. Lanthanide(III) - diphenylphosphinates. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 47, n. 1, p. 97–100, 1975.

EASUN, Timothy L. *et al.* Structural and dynamic studies of substrate binding in porous metal–organic frameworks. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 1, p.239-274, 2017.

FOUAD, R. *et al.* Synthesis and characterization of lanthanide complexes as potential therapeutic agents. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 73, n. 14, p. 2015-2028, 17 jul. 2020.

FRANCISCO, C. S.; STUCCHI, E. B.; DE ABREU, E. M. Luminescent properties of yttrium diphenylphosphinate activated by europium. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 418, n. 1–2, p. 234–237, jul. 2006.

FRATODDI, I. *et al.* Role of nanostructured polymers on the improvement of electrical response-based relative humidity sensors. **Sensors And Actuators B: Chemical**, v. 225, p.96-108, mar. 2016.

FRICKER, Simon P. *et al.* The therapeutic application of lanthanides. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 6, p. 524, 2006.

GUAN, Qing-lin et al. Application of multiple parallel perfused microbioreactors: Synthesis, characterization and cytotoxicity testing of the novel rare earth complexes with indole acid as a ligand. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, v. 128, p.57-67, nov. 2013.

HAANEN, J.B.A.G. *et al.* Corrections to “Management of toxicities from immunotherapy: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology**, ,v. 29, p. 264-266, out. 2018.

HASAN, Najmul; IFTIKHAR, Khalid. Synthesis, crystal structure and photoluminescence studies of [Eu(dbm)₃(impy)] and its polymer-based hybrid film. **New Journal Of Chemistry**, New Delhi, v. 43, n. 6, p.2479-2489, 2019.

HE, Liangcan et al. Core-Shell Noble-Metal@Metal-Organic-Framework Nanoparticles with Highly Selective Sensing Property. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 13, p.3741-3745, 18 fev. 2013.

HERMANSYAH, Dedy *et al.* The Potential Use of Propolis as an Adjunctive Therapy in Breast Cancers. **Integrative Cancer Therapies**, ,v. 21, p. 153473542210968, jan. 2022.

HUSSAIN, Shahid et al. Unique polyhedron CeO₂ nanostructures for superior formaldehyde gas-sensing performances. **Ceramics International**, v. 44, n. 16, p.19624-19630, nov. 2018.

identification of organic compounds. Seventh edition. New York, John Wiley &

IVANOVA, Stefka *et al.* Antitumor and antioxidant activity of some metal complex compounds. **Pharmacia**, ,v. 70, n. 2, p. 375-382, 7 jun. 2023.

JAKUBOWSKI, Mateusz *et al.* Dicarboxylato platinum(ii) complexes containing dimethyl sulfoxide and triazolopyrimidine as potential anticancer agents: synthesis, structural and biological studies in solution. **New Journal Of Chemistry**, ,v. 42, n. 10, p. 8113-8122, 2018

JAKUBOWSKI, Mateusz *et al.* Dicarboxylato platinum(ii) complexes containing dimethyl sulfoxide and triazolopyrimidine as potential anticancer agents: synthesis, structural and biological studies in solution. **New Journal Of Chemistry**,v. 42, n. 10, p. 8113-8122, 2018.

JORDAN, Robert B. *et al.* Lanthanide Contraction: what is normal?. **Inorganic Chemistry**, ,v. 62, n. 9, p. 3715-3721, 22 fev. 2023.

KACZMAREK, Malgorzata T. et al. Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 370, p.42-54, set. 2018

KACZMAREK, Malgorzata T. et al. Lanthanides: schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 370, p. 42-54, set. 2018.

KACZMAREK, Malgorzata T. et al. Lanthanides: schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 370, p. 42-54, set. 2018.

KENNEDY, Lucy Boyce *et al.* A review of cancer immunotherapy toxicity. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, ,v. 70, n. 2, p. 86-104, 16 jan. 2020.

KHAN, Huzaifa Yasir *et al.* Evaluation of cytotoxic activity and genotoxicity of structurally well characterized potent cobalt(II) phen–based antitumor drug entities: an in vitro and in vivo approach. **Bioorganic Chemistry**, ,v. 88, p. 102963, jul. 2019.

learning, 2014.

LENNARTSON, Anders *et al.* New Metals. **Carl Wilhelm Scheele And Torbern Bergman**, ,p. 213-229, 2020.

LI, na et al. Conformation versatility of ligands in coordination polymers: From structural diversity to properties and applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 375, p.558-586, nov. 2018.

LIU, Tianchi *et al.* Extraction and separation of heavy rare earth elements: a review. **Separation And Purification Technology**, ,v. 276, p. 119263, dez. 2021.

LIU, Yangyang et al. Catalytic degradation of chemical warfare agents and their simulants by metal-organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 346, p.101-111, set. 2017.

LUO, Yanhua et al. Inter- and intra-molecular energy transfer during sensitization of Eu(DBM)₃Phen luminescence by Tb(DBM)₃Phen in PMMA. **Journal Of Photochemistry And Photobiology A: Chemistry**, v. 191, n. 2-3, p.91-96, set. 2007.

LUSTIG, William P. et al. Metal–organic frameworks: functional luminescent and photonic materials for sensing applications. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 11, p.3242-3285, 2017.

LUSTIG, William P.; LI, Jing. Luminescent metal–organic frameworks and coordination polymers as alternative phosphors for energy efficient lighting devices. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 373, p.116-147, out. 2018.

MăCIUCĂ, Ana-Mădălina *et al.* Quinolone Complexes with Lanthanide Ions: an insight into their analytical applications and biological activity. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1347, 16 mar. 2020.

MAHMOUD, Walaa H. *et al.* New nanobidentate Schiff base ligand of 2-aminophenol with 2-acetyl ferrocene with some lanthanide metal ions: synthesis, characterization and hepatitis a, b, c and breast cancer docking studies. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 70, n. 20, p. 3552-3574, 18 out. 2017.

MAHMOUD, Walaa H. *et al.* New nanobidentate Schiff base ligand of 2-aminophenol with 2-acetyl ferrocene with some lanthanide metal ions: synthesis, characterization and hepatitis a, b, c and breast cancer docking studies. **Journal Of Coordination Chemistry**, v. 70, n. 20, p. 3552-3574, 18 out. 2017.

MARTÍN-RAMOS, Pablo *et al.* Slow magnetic relaxation and photoluminescent properties of a highly coordinated erbium(iii) complex with dibenzoylmethane and 2,2'-bipyridine. **New Journal Of Chemistry**, v. 39, n. 3, p.1703-1713, 2015.

MICHELETTI, Ana Camila *et al.* Design, Synthesis and in vitro Antimicrobial Activity Evaluation of Novel Hybrids of Lichexantone-THC Derivatives. **Orbital - The Electronic Journal Of Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 100-105, 31 dez. 2015.

MONTAZEROZOHORI, M.; MASOUDI ASL, A.; DOERT, Th.. Two new 1D zigzag Hg(II) nanostructure coordination polymers: Sonochemical synthesis, thermal study, crystal structure and Hirshfeld surface analysis. **Inorganica Chimica Acta**, v. 443, p.207-217, mar. 2016.

NEW, Elizabeth J *et al.* Development of responsive lanthanide probes for cellular applications. **Current Opinion In Chemical Biology**, v. 14, n. 2, p. 238-246, abr. 2010.

O'KEEFFE, Michael *et al.* Deconstructing the Crystal Structures of Metal–Organic Frameworks and Related Materials into Their Underlying Nets. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p.675-702, 15 set. 2011.

ONODERA, Hiromitsu *et al.* Thermostable Eu(III)-nanorod luminophores with effective photosensitized energy transfer. **Journal Of Alloys And Compounds**, v. 648, p.651-657, nov. 2015.

OVSYANNIKOV, Alexander *et al.* Coordination Polymers based on calixarene derivatives: Structures and properties. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 352, p.151-186, dez. 2017.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. S.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. 4ª Edição. Introdução à Espectroscopia. CENAGE, 2010.

PAVIA, Donald L. et al. Introduction to spectroscopy. Fifth edition. Cengage learning, 2014.

PETTINARI, Riccardo *et al.* Ruthenium(II)-arene complexes with dibenzoylmethane induce apoptotic cell death in multiple myeloma cell lines. **Inorganica Chimica Acta**, ,v. 454, p. 139-148, jan. 2017

REFAT, Moamen S. *et al.* Synthesis and in vitro microbial evaluation of La(III), Ce(III), Sm(III) and Y(III) metal complexes of vitamin B6 drug. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, ,v. 127, p. 196-215, jun. 2014.

RUBIO-MARTINEZ, Marta et al. New synthetic routes towards MOF production at scale. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 11, p.3453-3480, 2017

SARACI, Felix *et al.* Rare-earth metal–organic frameworks: from structure to applications. **Chemical Society Reviews**, ,v. 49, n. 22, p. 7949-7977, 2020.

SCARPARI, S.; STUCCHI, E. Effects of dispersion by Gd³⁺ upon europium diphenylphosphinate luminescence. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 323–324, p. 740–742, jul. 2001.

SCHATTSCHNEIDER, Corinna *et al.* Biological activity of amphiphilic metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, ,v. 385, p. 191-207, abr. 2019.

SCHATTSCHNEIDER, Corinna et al. Biological activity of amphiphilic metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**,v. 385, p. 191-207, abr. 2019.

SCHATTSCHNEIDER, Corinna et al. Biological activity of amphiphilic metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**,v. 385, p. 191-207, abr. 2019.

SERRA, Osvaldo Antonio *et al.* The Light and the Rare Earths. **Revista Virtual de Química**, ,v. 7, n. 1, p. 242-266, 2015.

SILVERSTEIN, Robert M.; BASSLER, G. Clayton. Spectrometric identification of organic compounds. 1963.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X; KIEMLE, David J. Spectrometric identification of organic compounds. Seventh edition. New York, John Wiley & Sons: 2005.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; LANGFORD, C. H. Inorganic Chemistry. 2. ed. Oxford University Press, 1994

SOUSA FILHO, Paulo C. de *et al.* RARE EARTHS IN BRAZIL: historical aspects, production, and perspectives. **Química Nova**, v. 37, n. 4, p. 100-105, 2014.

SOUSA FILHO, Paulo *et al.* TERRAS RARAS: tabela periódica, descobrimento, exploração no brasil e aplicações. **Química Nova**, v. 42, n. 10, p. 1208-1224, 2019.

STUCCHI, E. B. *et al.* Preparation, characterization and spectroscopy of the europium diphenylphosphinate complex. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 275–277, p. 89–92, 24 jul. 1998.

SUN, Jian-ke *et al.* Bipyridinium derivative-based coordination polymers: From synthesis to materials applications. **Coordination Chemistry Reviews**, p.1-28, nov. 2017.

TăBăCARU, Aurel *et al.* Biological properties of a new mixed lanthanide(III) complex incorporating a dypiridinium ylide. **Inorganica Chimica Acta**, v. 506, p. 1-41, jun. 2020.

TANG, Zhaohui *et al.* Polymeric nanostructured materials for biomedical applications. **Progress In Polymer Science**, v. 60, p.86-128, set. 2016.

TEIXEIRA, A. Margarida; SOUSA, Clara. A review on the application of vibrational spectroscopy to the chemistry of nuts. **Food Chemistry**, Porto, v. 277, p.713-724, mar. 2019

TELANG, Nitin T. *et al.* The Divergent Effects of Ovarian Steroid Hormones in the MCF7 Model for Luminal A Breast Cancer: mechanistic leads for therapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4800, 27 abr. 2022.

URGEL, J.i.; ÉCIJA, D.. Lanthanide-Based 2D Coordination Networks. **Reference Module In Chemistry, Molecular Sciences And Chemical Engineering**, p.84-90, 2017

WANG, Junlian *et al.* Synthesis of organic phosphinic acids and studies on the relationship between their structure and extraction–separation performance of heavy rare earths from HNO₃ solutions. **Hydrometallurgy**, v. 137, n. 1, p. 108-114, maio 2013.

WANG, Sha *et al.* Single molecule observation of hard–soft-acid–base (HSAB) interaction in engineered Mycobacterium smegmatis porin A (MspA) nanopores. **Chemical Science**, v. 11, n. 3, p. 879-887, 2020.

WU, Pengyan *et al.* Luminescent Sensing and Catalytic Performances of a Multifunctional Lanthanide-Organic Framework Comprising a Triphenylamine Moiety. **Advanced Functional Materials**, v. 21, n. 14, p.2788-2794, 31 maio 2011.

ZAPALA, Lidia *et al.* Comparison of spectral and thermal properties and antibacterial activity of new binary and ternary complexes of Sm(III), Eu(III) and Gd(III) ions with N-phenylanthranilic acid and 1,10-phenanthroline. **Thermochimica Acta**, v. 671, p. 134-148, jan. 2019.

ZHANG, Jun *et al.* Protonation effect on ligands in EuL: a luminescent switcher for fast naked-eye detection of HCl. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 30, p.13586-13591, 2015.

ZHAO, Jian; GOU, Shaohua; XU, Gang. Synthesis and biological evaluation of mixed ammine/amine platinum (II) complexes with dicarboxylate containing organic nitrate as ligand. **Inorganica Chimica Acta**, v. 409, p.310-314, jan. 2014.

ZHAO, Shu-na *et al.* Luminescent Lanthanide MOFs: A Unique Platform for Chemical Sensing. **Materials**, v. 11, n. 4, p.1-26, 7 abr. 2018.