



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



NATALI LIMA FAGANELLO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE
OURO (I) E PRATA(I) COM LIGANTES 1-TIOCARBAMOIL
PIRAZOLINAS EXPLORANDO PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E
BIOLÓGICAS: BUSCA POR NOVOS AGENTES DE
BIOIMAGEAMENTO CELULAR**



NATALI LIMA FAGANELLO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE
OURO (I) E PRATA(I) COM LIGANTES 1-TIOCARBAMOIL-
PIRAZOLINAS EXPLORANDO PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E
BIOLÓGICAS: BUSCA POR NOVOS AGENTES DE
BIOIMAGEAMENTO CELULAR**

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

Orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



27/02/2025, 09:39

SEI/UFMS - 5411755 - Ata



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



ATA DE DEFESA DE TESE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DOUTORADO

Aos vinte e cinco dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco, às treze horas e trinta minutos, na reunião pelo Google Meet, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Gleison Antonio Casagrande (UFMS), Ana Camila Micheletti (UFMS), Lis Regiane Vizolli Favarin (UFV), Luiz Antônio Sodre Costa (UFJF) e Lucas Pizzuti (UGD), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: NATALI LIMA FAGANELLO, CPF ***.185.881-**, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE OURO(II) E PRATA(II) COM LIGANTES 1-TIOCARBAMOIL PIRAZOLINAS EXPLORANDO PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E BIOLÓGICAS: BUSCA POR NOVOS AGENTES DE BIOIMAGEMAMENTO CELULAR" e orientação de Gleison Antonio Casagrande. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	AVALIAÇÃO
Gleison Antônio Casagrande (Interno)	Aprovada
Ana Camila Micheletti (Interno)	Aprovada
Lis Regiane Favarin (Externo)	Aprovada
Lucas Pizzuti (Externo)	Aprovada
Luiz Antônio Sodre Costa (Externo)	Aprovada
Lincoln Carlos Silva de Oliveira (Interno) (Suplente)	
Ademir dos Anjos (Interno) (Suplente)	

RESULTADO FINAL:

Aprovação	
Aprovação com revisão	X
Reprovação	

OBSERVAÇÕES: A tese foi aprovada com as revisões solicitadas pela banca examinadora sobretudo a cuidadosa alteração nos espectros de RMN e Tabelas correlatas, além de refazer os espectros que aparecem acetona como contaminante.

A banca avaliadora avaliou o/a aluno(a) aprovando-o(a), sendo que as correções apontadas serão feitas pelo aluno(a) para entregar a versão corrigida da Tese.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



27/02/2025, 09:39

SEI/UFMS - 5411755 - Ata

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

Assinaturas: Presentes na banca examinadora e aluno(a).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Gleison Antonio Casagrande, Professor do Magistério Superior**, em 25/02/2025, às 16:58, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Ana Camila Micheletti, Professora do Magistério Superior**, em 25/02/2025, às 17:02, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Antônio Sodré Costa, Usuário Externo**, em 25/02/2025, às 17:03, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **LIS REGIANE VIZOLLI FAVARIN, Usuário Externo**, em 25/02/2025, às 17:05, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Pizzuti, Usuário Externo**, em 25/02/2025, às 17:07, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA
MÁXIMA
NO MEC

UFMS
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Natali Lima Faganello, Usuário Externo**, em 25/02/2025, às 17:27, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

https://sei.ufms.br/sei/controlador.php?acao=procedimento_trabalhar&acao_origem=procedimento_controlar&acao_retorno=procedimento_contr... 2/3

27/02/2025, 09:39

SEI/UFMS - 5411755 - Ata



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5411755** e o código CRC **FDA173D1**.

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

Referência: Processo nº 23104.006911/2020-30

SEI nº 5411755

Campo Grande – MS
2025



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



Dedicatória

Dedico este trabalho a minha amada família, meus pais, irmão e especialmente ao meu marido, que principalmente neste período foi minha base e suporte, me ajudando e encorajando, tornado meus dias mais leves.



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



“Portanto, eu digo: Tudo o que vocês pedirem em oração, creiam
que já o receberam, e assim sucederá”.

Marcos 11:24



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Agradecimentos

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

Agradeço ao meu esposo e melhor amigo, Felipe, por estar sempre ao meu lado, sendo um marido amoroso, por toda dedicação e companheirismo. Aos meus pais, Sérgio e Elizabete, os quais eu admiro e tenho profundo amor e gratidão pelos ensinamentos repassados e por terem sempre me ouvido, amparado e me aconselhado quando precisei. Ao meu irmão Diego, pois foi o seu conselho de seguir o meu sonho que me trouxe até aqui, nunca esquecerei sua frase, “Itaquiraí estará sempre aqui do mesmo jeito”;

Aos atuais e antigos colegas do grupo LSCM por todos os momentos alegres, pelas boas conversas e troca de experiências que tanto nos engrandece, em especial ao João Paulo que se tornou um grande amigo;

Ao Professor Dr. Gleison Antônio Casagrande que durante estes anos colocou se à disposição para ensinar-me de forma construtiva tornando possível a realização deste trabalho. Também sou grata por toda confiança, compreensão e empatia demonstrada durante os momentos difíceis.

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

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

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

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

Ao professor Dr. José Raimundo Corrêa pela realização das análises de microscopia de bioimageamento celular.

Aos membros da banca pelas contribuições repassadas;

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

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e FUNDECT, fundação de apoio ao desenvolvimento do ensino, ciência e tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul, pela concessão da bolsa.



RESUMO

Palavras chaves: Química de coordenação, estrutura cristalográfica, luminescência.

As pirazolinas possuem em sua estrutura principal um anel não aromático de cinco membros com três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes. Essas moléculas exibem diversas atividades biológicas como por exemplo, atividades antitumorais, antibacterianas, antivirais, analgésicas, antifúngicas entre outras. Na química de coordenação, a complexação de ligantes com propriedades biológicas é uma estratégia para potencializar suas propriedades biológicas e ampliar a gama de aplicações desses compostos. Neste trabalho descreve-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e investigação das propriedades biológicas de seis novos complexos pirazolínicos com íons Au^{I} e Ag^{I} , sendo estes de três classes distintas de compostos ($[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$, $[\text{LAuCl}]$, $[\text{L}_2\text{AgCl}]$). As estruturas dos complexos foram elucidadas por difratometria de raios X evidenciando um ambiente de coordenação linear para os compostos de ouro (I) e trigonal planar para os complexos de prata (I). As análises espectroscópicas demonstraram que os complexos foram luminescentes quando excitados na região de 380 nm, exibindo emissão em uma faixa larga do espectro com tempo de vida na escala de nanossegundos. As avaliações biológicas demonstram que os complexos são mais ativos que seus respectivos ligantes nos ensaios antibacterianos bem como nos antitumorais. No ensaio antimicrobiano os complexos 1 e 2 apresentaram ação bactericida com concentração de 1,95 $\mu\text{g/mL}$ frente a cepa 82H (*Staphylococcus epidermidis* resistente). Os resultados do ensaio antitumoral mostraram excelente atividade dos complexos 1, 2 e 6, sendo esses os mais ativos frente ambas as culturas tumorais analisadas. Frente as células tumorais de câncer de mama (4T1) as concentrações inibitórias médias (IC_{50}) foram (C1) 2.9 ± 0.1 , (C2) 2.5 ± 0.2 e (C6) $2.5 \pm 0.1 (\mu\text{M} \pm \text{SD})$. Os resultados para o bioimageamento mostraram que os complexos emitiram sinais de fluorescência azul (420-440 nm). Porém para os complexos usando o ligante 1 foram específicos, (C1) coloriu os corpos lipídicos das células, (C3) coloriu os lisossomos/endossomos das células e (C5) as mitocôndrias. Nos compostos de coordenação com o ligante 2 os sinais foram observados dispersos por todo o citoplasma, sem especificidade para nenhuma região celular em particular. A completa caracterização dos complexos sintetizados envolveu além da difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis suportadas por cálculos TD-DFT, espectrometria de massas de alta resolução, espectroscopia de fluorescência, e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .



ABSTRACT

Keywords: Coordination chemistry, crystallographic structure, luminescence.

Pyrazolines have in their main structure a non-aromatic five-membered ring with three carbon atoms and two adjacent nitrogen atoms. These molecules exhibit several biological activities such as antitumor, antibacterial, antiviral, analgesic, and antifungal activities, among others. In coordination chemistry, the complexation of ligands with biological properties is a strategy to enhance their biological properties and expand the range of applications of these compounds. This work describes the synthesis, structural and spectroscopic characterization, and investigation of the biological properties of six new pyrazoline complexes with AuI and AgI ions, which belong to three distinct classes of compounds ($[\text{Ph}_3\text{PAuL}]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$, $[\text{LAuCl}]$, $[\text{L}_2\text{AgCl}]$). The structures of the complexes were elucidated by X-ray diffractometry, showing a linear coordination environment for the gold (I) compounds and trigonal planar for the silver (I) complexes. Spectroscopic analyses demonstrated that the complexes were luminescent when excited in the 380 nm region, exhibiting emission in a broad spectrum range with lifetimes on the nanosecond scale. Biological evaluations demonstrate that the complexes are more active than their respective ligands in antibacterial and antitumor assays. In the antimicrobial assay, complexes 1 and 2 showed bactericidal action at a concentration of 1.95 $\mu\text{g/mL}$ against strain 82H (resistant *Staphylococcus epidermidis*). The results of the antitumor assay showed excellent activity of complexes 1, 2, and 6, the most active against both proven tumor cultures. Against breast cancer cells (4T1), the mean inhibitory concentrations (IC_{50}) were (C1) 2.9 ± 0.1 , (C2) 2.5 ± 0.2 , and (C6) 2.5 ± 0.1 ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$). The results for bioimaging showed that the complexes emitted blue fluorescence signals (420-440 nm); in the coordination compounds with ligand 2, the signals dispersed throughout the cytoplasm, without specificity for any particular cellular region. However, for the complexes using ligand 1, they were specific, (C1) staining of the lipid bodies of the cells, (C3) staining of the lysosomes/endosomes of the cells, and (C5) as mitochondria. The complete characterization of the synthesized complexes involved, in addition to X-ray diffractometry, elemental analysis of CHN, vibrational spectroscopy in the infrared region, and molecular absorption spectroscopy in the UV-Vis supported by TD-DFT calculations, high-resolution mass spectrometry, fluorescence spectroscopy, and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação estrutural de um complexo octaédrico.....	19
Figura 2: Exemplos de aplicações de íons metálicos em Medicina: diagnóstico e terapia (adaptado das referências Thompson & Orving (2003);Santos (2014)) ^{26,27}	21
Figura 3: A) Estrutura do complexo de Gadolínio III. B) Estrutura do complexo com ⁹⁹ Tc..	22
Figura 4: Estrutura do fármaco cisplatina.	22
Figura 5: Estrutura geral dos três isômeros de pirazolina (1, 2 e 3-pirazolina).	23
Figura 6: Possibilidades de coordenação do ligante pirazolina 1,3,5-trissubstituído.....	24
Figura 7: Estrutura de um dos complexos obtidos por Teixeira e colaboradores (2024).....	24
Figura 8: Complexos de ouro anticancerígenos direcionados à atividade do TrxR, indução de estresse oxidativo e indução de danos à membrana mitocondrial (a Adaptada ⁵⁵).....	26
Figura 9: Estruturas dos complexos sintetizados por Ferle e colaboradores ⁸	28
Figura 10: Estruturas dos complexos sintetizados de Oliveira, L.B. e colaboradores 2022. ..	28
Figura 11: Imagens de microscopia de fluorescência confocal de células MCF-7 incubadas com [HL ₃]PF ₆ (topo) e [AuCl(L ₃)] (embaixo). Imagens sobrepostas representativas onde amarelo-laranja significa colocalização (da esquerda para a direita) com uma coloração ER, coloração de Golgi e coloração lisossomal. Observe a forte colocalização de fluorescência lisossomal.	29
Figura 12: O mecanismo antibacteriano dos íons de prata para as células bacterianas (Adaptada de ⁶⁰).	31
Figura 13: Representação Estrutural da sulfadiazina de prata.	33
Figura 14: Complexos NHCs e prata (2017–2023).....	33
Figura 15: Estrutura molecular dos complexos obtidos por Favarin e colaboradores (2019). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza. Elipsóides térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade.	34
Figura 16: Complexo obtido por WANG e colaboradores (2017), Imagens de fluorescência confocal de células HeLa (lex=390 nm). a) Uma imagem de campo claro das células em (b). b) Células suplementadas com complexo de Ag(I) por 15 min.....	35
Figura 17: Imagens da síntese da chalcona 1.	52
Figura 18: Imagens da ciclização dos Ligante 1(A) e 2(B).....	53
Figura 19: Síntese do precursor.....	54
Figura 20: Projeção da unidade assimétrica ligante 1. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	60



Figura 21: Projeção da unidade assimétrica ligante 2. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	61
Figura 22: Projeção da unidade assimétrica do complexo 2. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF_6^- foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	62
Figura 23: Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial P1 (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo na direção cristalográfica [0 1 0] (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.	64
Figura 24: Projeção da unidade assimétrica do complexo 6. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.....	64
Figura 25: Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial C 1 2/c 1 (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo na direção cristalográfica [0 0 1] (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e o solvato foram omitidos.....	66
Figura 26: Representação das ligações de hidrogênio intramoleculares do complexo 6.....	66
Figura 27: Espectro vibracional na região do Infravermelho para o Ligante (1).....	68
Figura 28: Espectro vibracional na região do Infravermelho para o Ligante (2).....	68
Figura 29: Espectro vibracional no Infravermelho para o Precursor $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAuCl}]$	69
Figura 30: Espectro vibracional no Infravermelho do material de partida.	69
Figura 31: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 1.	70
Figura 32: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 2.	71
Figura 33: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 3.	73
Figura 34: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 4.	73
Figura 35: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 5.	74
Figura 36: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 6.	74
Figura 37: Estrutura do Ligante.	75
Figura 38: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, do ligante 1 no solvente $\text{DMSO}-d^6$	75
Figura 39: Estrutura do ligante 1 com a numeração dos principais carbonos.....	76
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, do ligante 1 no solvente $\text{DMSO}-d^6$	76
Figura 41: Espectro de DEPT 135 para o ligante 1.....	77
Figura 42: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, do complexo 1. no solvente $\text{DMSO}-d^6$	78
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 1 no solvente $\text{DMSO}-d^6$	79



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



Figura 44: Espectro de DEPT 135 para o complexo 1.....	79
Figura 45: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, complexo 3 no solvente DMSO- d^6	80
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, do complexo 3. no solvente DMSO- d^6	81
Figura 47: Espectro de DEPT 135 para o complexo 3.....	81
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do complexo (5) em solução de DMSO- d^6 (δ em ppm).82	
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (5) em solução de DMSO- d^6 (δ em ppm).	83
Figura 50: Espectro de DEPT 135 do complexo 5.....	83
Figura 51: Estrutura do ligante 2.....	84
Figura 52: Espectro de RMN ^1H para o ligante 2.	84
Figura 53: Estrutura do ligante 2 com a numeração dos principais carbonos.....	85
Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante (2) em solução de DMSO- d^6 (δ em ppm). .85	
Figura 55: Espectro de DEPT 135 do ligante 2.....	86
Figura 56: Espectro de RMN ^1H . 500 MHz, para o complexo 2 no solvente DMSO- d^6	87
Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 2. no solvente DMSO- d^6	88
Figura 58: Espectro de DEPT 135 do complexo 2.....	88
Figura 59: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, para o complexo 4. no solvente DMSO- d^6	89
Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, do complexo 4 no solvente DMSO- d^6	90
Figura 61: Espectro de DEPT 135 do complexo 4.....	90
Figura 62: Espectro de RMN de ^1H , 500 MHz, para o complexo 6. no solvente DMSO- d^6 . ..	91
Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 6. no solvente DMSO- d^6	92
Figura 64: Espectro de DEPT 135 do complexo 6.....	92
Figura 65: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do ligante (1).....	94
Figura 66: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (1).	94
Figura 67: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do ligante (2).....	95
Figura 68: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (2).	95
Figura 69: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (1).....	96
Figura 70: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (1).....	96
Figura 71: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (2).	97
Figura 72: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (2).....	97
Figura 73: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).	98
Figura 74: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).....	98
Figura 75: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (4).	99



Figura 76: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (4).....	99
Figura 77: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (5).	100
Figura 78: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (5).....	100
Figura 79: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (6).	101
Figura 80: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (6).	101
Figura 81: Espectro eletrônico de absorção molecular do ligante (1).....	103
Figura 82: Espectro eletrônico de absorção molecular do ligante (2).....	103
Figura 83: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor [Ph ₃ PAuCl].	104
Figura 84: Espectro eletrônico de absorção molecular do comparativo do complexo (1) e seu respectivo ligante.	105
Figura 85: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (2) e seu respectivo ligante.	105
Figura 86: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (3) e seu respectivo ligante.	106
Figura 87: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (4) e seu respectivo ligante.	106
Figura 88: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (5) e seu respectivo ligante.	107
Figura 89: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (6) e seu respectivo ligante.	107
Figura 90: Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos (1-6) no estado sólido e em solução utilizando o solvente $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \text{ CH}_2\text{Cl}_2$	108
Figura 91: Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos (1-6) em solução utilizando o solvente DMSO 5% e água.....	109
Figura 92: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 1, por RMN de ¹ H.....	110
Figura 93: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 2, por RMN de ¹ H.....	110
Figura 94: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 3, por RMN de ¹ H.....	111
Figura 95: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 4, por RMN de ¹ H.....	111
Figura 96: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 5, por RMN de ¹ H.....	112
Figura 97: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 6, por RMN de ¹ H.....	112
Figura 98: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (1) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	113



Figura 99: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (1) em DMSO.	114
Figura 100: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (2) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	115
Figura 101: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (2) em DMSO.	116
Figura 102: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (3) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	117
Figura 103: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (3) em DMSO.	118
Figura 104: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (4) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	119
Figura 105: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (4) em DMSO.	120
Figura 106: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (5) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	121
Figura 107: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (5) em DMSO.	122
Figura 108: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (6) de acordo com o cálculo de TD-DFT.	123
Figura 109: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (6) em DMSO.	124
Figura 110: Espectro de emissão com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo precursor $[Ph_3PAuCl]$. (B) complexo precursor $[C_4H_8SAuCl]$	125
Figura 111: Espectro de emissão com λ_{exc} . 310 nm. (A): Ligante 1. (B) ligante 2.	126
Figura 112: Espectro de emissão com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo 1. (B) complexo 2.....	126
Figura 113: Espectro de emissão com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo 3. (B) complexo 4.....	127
Figura 114: Espectro de emissão com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo 4. (B) complexo 5.....	127
Figura 115: Espectro de emissão e excitação com λ_{exc} . 310 nm.(A): complexo 1. (B) complexo 2.	128
Figura 116: Espectro de emissão e excitação com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo 3. (B) complexo 4.	128



Figura 117: Espectro de emissão e excitação com λ_{exc} . 310 nm. (A): complexo 5. (B) complexo 6.	128
Figura 118: Tempo de vida de emissão do ligante 1.....	130
Figura 119: Tempo de vida de emissão do complexo 1.....	130
Figura 120: Tempo de vida de emissão do Complexo 3.....	130
Figura 121: Tempo de vida de emissão do Complexo 5.....	131
Figura 122: Tempo de vida de emissão do Ligante 2.	131
Figura 123: Tempo de vida de emissão do Complexo 2.....	131
Figura 124: Tempo de vida de emissão do complexo 4.....	132
Figura 125: Tempo de vida de emissão do complexo 6.....	132
Figura 126: Complexos com atividade bactericida pela relação (CBM/CIM), frente às cepas utilizadas.....	135
Figura 127: Células MCF-7 incubadas com ligante 1. (A) Células vivas com sinal de fluorescência azul disperso no citoplasma. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas com sinal de fluorescência azul. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μ m.....	139
Figura 128: Células MCF-7 incubadas com ligante 2 (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μ m.	140
Figura 129: Células MCF-7 incubadas com complexo 1. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μ m.	141
Figura 130: Ensaio comparativo Bodipy TM Green e complexo 1. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo complexo 1 acumulado dentro de pequenas organelas esféricas. A imagem B mostra o sinal fluorescente verde do Bodipy TM Green colorindo os corpos lipídicos das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. Barra de escala de referência = 25 μ m.	142
Figura 131: Células MCF-7 incubadas com complexo 3. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μ m.	144



Figura 132: Ensaio comparativo LisoTracker™ Green e complexo 3. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo complexo 3. A imagem B mostra o sinal fluorescente verde do LysoTracker™ Green colorindo os lisossomos/endossomos das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. Barra de escala de referência = 25 μm 145

Figura 133: Células MCF-7 incubadas com complexo 4. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm 146

Figura 134: Células MCF-7 incubadas com complexo 5. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μm 147

Figura 135: Ensaio comparativo MitoTracker™ Red e complexo 5. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo C5 acumulado próximo ao núcleo. A imagem B mostra o sinal fluorescente vermelho do MitoTracker™ Red colorindo as mitocôndrias das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. A imagem D mostra a morfologia celular normal usando microscopia de contraste de fase. Barra de escala de referência = 25 μm 148

Figura 136: (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm 149



LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o ligante 1.	42
Tabela 2: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o ligante 2.	43
Tabela 3: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo 2.	44
Tabela 4: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo 6.	45
Tabela 5: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 1.	60
Tabela 6: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 1.	61
Tabela 7: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 2.	63
Tabela 8: Principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 6.....	65
Tabela 9: Comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações de hidrogênio.	66
Tabela 10: Dados de CHN, ponto de fusão e rendimento de reação.	67
Tabela 11: Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos C1,C3 e C5 e MP1 e MP2, e ligante 1.	72
Tabela 12: Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos C1,C3 e C5 e MP1 e MP2, e ligante 1.	72
Tabela 13: Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ¹ H.	93
Tabela 14: Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ¹³ C.	93
Tabela 15: Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de m/z experimental, m/z calculado e erros de massa.....	102
Tabela 16: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (1).....	114
Tabela 17: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (2).....	116
Tabela 18: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (3).....	118



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



Tabela 19: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (4).....	120
Tabela 20: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (5).....	122
Tabela 21: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (6).....	123
Tabela 22: Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes...	129
Tabela 23: Tempo de vida de emissão dos compostos.....	133
Tabela 24: Atividade antibacteriana dos complexos e seus respectivos ligantes, frente às cepas <i>Gram-positivas</i> , expressa em $\mu\text{g/mL}$	136
Tabela 25: Atividade citotóxica contra linhagens celulares IC_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$).....	137



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



LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Síntese dos ligantes L1 e L2.....	52
Esquema 2.	Síntese do precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$	54
Esquema 3.	Síntese do precursor $[C_4H_8SAuCl]$	54
Esquema 4.	Síntese dos complexos 1 e 2.....	55
Esquema 5.	Síntese dos complexos 3 e 4.....	56
Esquema 6.	Síntese dos complexos 5 e 6.....	57



Lista de Abreviaturas

UV-Vis: ultravioleta-visível
IV: infravermelho
IC₅₀: concentração do composto capaz de inibir 50% do crescimento celular
IL: transições eletrônicas intraligantes
MLCT: transferência de carga metal-ligante
LMCT: transferência de carga ligante-metal
LLCT: transferência de carga ligante-ligante
XLCT: transferência de carga halogênio-ligante
(M+X)LCT: transferência de carga metal+haleto-ligante
OM: orbital molecular
TOM: teoria do orbital molecular
p.f: ponto de fusão
v: estiramento
 λ : comprimento de onda
IS: índice de seletividade
EROs: espécies reativas de oxigênio
 δ : deslocamento químico
m/z: razão massa carga
DFT: teoria do funcional da densidade
TD-DFT: teoria do funcional da densidade dependente do tempo
HRMS: Espectrometria de massas de alta resolução
ESI: ionização por electrospray
 α : alfa
 β : beta
HBD: doadores de ligações de hidrogênio
PBS- Tampão fosfato-salino
HBA: aceitadores de ligações de hidrogênio
HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência
TrxR: Tio redoxina redutase
PPH₃: Trifenilfosfina
THT: Tetraidrotiofeno
Cys: Cisteína



SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	OBJETIVOS	18
2.1.	Gerais	18
2.2.	Específicos	18
3.	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1.	Composto de Coordenação	19
3.2.	Química Medicinal Inorgânica	20
3.3.	Pirazolinas.....	23
3.4.	Química do Ouro	24
3.5.	Química da Prata.....	29
3.6.	Materiais Luminescentes e agentes de bioimageamento celular	35
3.6.1.	Mitocôndrias: As usinas de energia da célula.....	37
3.6.2.	Lisossomos.....	38
3.6.3.	Corpos lipídicos	39
4.	PARTE EXPERIMENTAL	41
4.1.	Materiais e Métodos.....	41
4.1.1.	Materiais.....	41
4.1.2.	Ponto de Fusão	41
4.1.3.	Análise Elementar de CHN.....	41
4.1.4.	Difratometria de raios-X	41
4.1.5.	Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR).....	45
4.1.6.	Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	46
4.1.7.	Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis).....	46
4.1.8.	Cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT).....	46
4.1.9.	Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI).....	47
4.1.10.	Espectroscopia de Fluorescência em Solução.....	47
4.1.11.	Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo em solução	47



4.1.12. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)	48
4.1.13. Investigação da Atividade Biológica Através de Estudos Citotóxicos e Determinação Do CI_{50}	48
4.2. Estudo de Bioimageamento Confocal.....	49
4.2.1. Soluções de compostos	49
4.2.2. Manutenção da linhagem celular	49
4.2.3. Ensaio de fluorescência.....	49
4.2.4. Ensaio comparativo Bodily™ Green e complexo 1.....	50
4.2.5. Ensaio comparativo Lisotracker™ Green e complexo 3.	50
4.2.6. Ensaio comparativo MitoTracker™ Red e complexo 5.....	51
4.3. Metodologia Sintética	51
4.3.1. Síntese ligantes 1: 5-(4-clorofenil)-3-(piren-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol e Ligante 2: 5-(clorofenil)-3-(naftalen-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol.....	51
4.3.2. Síntese das chalconas	51
4.3.3. Ciclização dos ligantes.....	52
4.3.4. Síntese do Complexo Precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$	53
4.3.5. Síntese do precursor $[C_4H_8SAuCl]$	54
4.3.6. Síntese dos complexos 1 e 2 $[(C_6H_5)_3PAu(L)]$	54
4.3.7. Síntese dos complexos 3 e 4 $[AuCl(L)]$	55
4.3.8. Síntese dos complexos 5 e 6 $[Ag(Cl)(L)_2]$	56
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	58
5.1. Considerações sintéticas	58
5.1.1. Determinação da Estrutura Cristalina do ligante 1 e 2.....	59
5.1.2. Determinação da Estrutura Cristalina do complexo 2.	62
5.1.3. Determinação da Estrutura Cristalina do complexo 6.	64
5.2. Análise elementar de CHN	67
5.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	67
5.4. Análise de ressonância magnética nuclear (RMN).....	74
5.5. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI) 93	



5.6.	Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis)	102
5.6.1.	Análise Em Solução	102
5.6.2.	Análise Espectroscópica no Uv-Vis Em Estado Sólido	107
5.7.	Estudo de estabilidade dos compostos	109
5.8.	Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)	112
5.9.	Espectroscopia de Fluorescência	124
5.10.	Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo em solução	129
5.11.	Atividade antibacteriana	133
5.12.	Atividade antitumoral <i>in vitro</i>	137
5.13.	Microscopia confocal	138
5.13.1.	Ensaio de fluorescência	138
6.	CONCLUSÕES	150
7.	REFERÊNCIAS	152
8.	ANEXO	162



1. INTRODUÇÃO

Os compostos de coordenação são de suma importância na química inorgânica e bioinorgânica contemporânea. Historicamente utilizados em aplicações medicinais desde a antiguidade, a caracterização estrutural de complexos metálicos ganhou impulso desde o início do século XX, levando ao seu isolamento e exame de eficácia terapêutica¹. Esses compostos são considerados os componentes fundamentais de várias indústrias químicas, devido às suas extensas aplicações em vários domínios, incluindo detecção de metais, bioimagem, administração de medicamentos, quimiossensores, bem como química farmacológica e medicinal. Os avanços consideráveis em conceitos inovadores e diversos modelos de ligação produziram uma infinidade de moléculas são fundamentais para facilitar o progresso potencial da indústria²⁻⁴.

Uma atenção acadêmica significativa tem sido direcionada aos compostos heterocíclicos devido às suas extensas aplicações potenciais, capacidade substancial de doação de elétrons e características de coordenação robustas. Pesquisas revelaram que mais de cinquenta por cento de todos os produtos naturais que contém em estruturas heterocíclico⁵. A maioria dos agentes farmacêuticos também é caracterizada como pequenas moléculas heterocíclicas. Ligantes heterocíclicos que incorporam átomos de nitrogênio e enxofre exibem uma capacidade de coordenação diversa para vários íons de metais de transição, consequentemente despertando interesse substancial, especialmente nas áreas de síntese e aplicação de compostos de coordenação bioativos⁶.

As pirazolininas são compostos heterocíclicos ricos em elétrons contendo nitrogênio estão presentes em muitos compostos quimicamente e biologicamente ativos. Eles são caracterizados por um anel de 5 membros composto por três átomos de carbono com dois átomos de nitrogênio nas posições adjacentes^{5,7}. As moléculas bioativas contendo a porção pirazolinina possuem diversas atividades biológicas como agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antiparasitários, antituberculares, antiinflamatórios, anticancerígenos, anestésicos e analgésicos^{8,9}. Como o próprio anel de pirazolinina é uma unidade fotoativa, os compostos de pirazolinina também têm sido amplamente utilizados como corantes fluorescentes na indústria têxtil, sondas fluorescentes em alguns quimio-sensores elaborados, detecção de íons de metais de transição, eletrônica orgânica, eletrofotografia e eletroluminescência⁵. Verificou-se que algumas destas atividades podem ser melhoradas após a metalização deste tipo de ligante num centro metálico apropriado⁸.



Os complexos de ouro têm atraído considerável atenção devido ao seu uso potencial na medicina como agentes terapêuticos. A busca por novos compostos de coordenação com ouro (I) ocorreu após a aprovação do uso clínico do complexo Auranofina, juntamente com os estudos relacionados ao potencial antitumoral dos complexos de ouro. Em paralelos têm sido realizados também os estudos de suas atividades antimicrobianas^{10,11}. Já os compostos contendo o íon prata apresentam relevantes propriedades antimicrobianas, como por exemplo a Sulfadiazina de prata, que representa um recurso terapêutico amplamente utilizado no tratamento de queimaduras^{12,13}.

Complexos metálicos de cunhagem (Cu, Ag, Au) com configuração eletrônica d^{10} são populares em várias aplicações fotofísicas¹⁴. A fotoluminescência exibida pelos compostos de ouro (I) e prata (I) os tornam imensamente interessantes para a aplicação em novos materiais luminescentes¹⁵.

Assim, é de grande importância a realização de estudos que investiguem a interação de pirazolinas 1,3,5-tri-substituídas com os íons metálicos prata(I) e ouro(I), com o objetivo de caracterizar o ambiente físico e químico dos compostos. Os complexos foram caracterizados por meio de difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, absorção molecular na região do UV-Vis e espectroscopia de fluorescência. Além disso, os complexos foram avaliados quanto ao seu potencial antibacteriano frente a cepas da bactéria Gram-positiva *S. aureus* (padrão e clínicas, isoladas de pacientes do HU UFMS). As atividades antiproliferativas dos compostos foram testadas contra células tumorais murinas de mama. Também foram realizados estudos de biodistribuição celular, monitorados por microscopia de fluorescência confocal (CFM).



2. OBJETIVOS

2.1. Gerais

Este trabalho teve como objetivo a síntese, caracterização estrutural e espectroscópica de novos complexos de Au^{I} e Ag^{I} com ligantes heterocíclicos nitrogenados do tipo pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas, bem como, o estudo das atividades antitumorais, antibacterianas e estudos de bioimageamento celular destes compostos.

2.2. Específicos

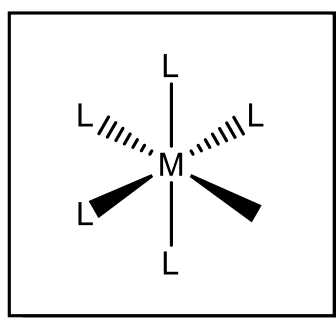
- Sintetizar os ligantes utilizados para a formação dos complexos.
- Efetuar as sínteses e as caracterizações estruturais de novos complexos de Au^{I} e Ag^{I} com pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas;
- Investigar as estruturas no estado sólido dos compostos preparados através da técnica de difratometria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

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Composto de Coordenação

Os compostos de coordenação ou complexos metálicos são formados por um átomo metálico ou íon central rodeado por um conjunto de moléculas neutras ou iônicas denominadas ligantes. O complexo tende a manter a sua identidade mesmo em solução, mas neste caso pode haver dissociação parcial¹⁶. Cada ligante, em um complexo, tem pelo menos um par de elétrons livres com o qual ele se liga ao íon ou átomo central por covalência coordenada (Figura 1)¹⁷.

Figura 1: Representação estrutural de um complexo octaédrico.



A classificação dos ligantes na química de coordenação relaciona-se com o número de átomos que irão se coordenar ao centro metálico, podendo ser monodentados, quando há um ponto de fixação (ex.: amônia), bidentados com dois pontos de fixação (ex.: etilenodiamina) ou polidentados com mais de dois átomos que se ligam ao metal. Os números de coordenação mais comuns são: dois, três, quatro e seis. Para compostos bicoordenados são descritas as estruturas lineares como $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$, $[\text{CuCl}_2]^-$, $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ com configuração d^{10} ¹⁶⁻¹⁸.

É difícil estabelecer exatamente quando o complexo metálico foi descoberto. O primeiro conhecido é talvez o azul da Prússia, $\text{KCN} \cdot \text{Fe}(\text{CN})_2 \cdot \text{Fe}(\text{CN})_3$ obtido em Berlim no início do século XVIII pela Oiesbach, fabricante de tintas. Contudo, atualmente a descoberta do primeiro complexo é reconhecida a Tassaert (1798) do cloreto de hexamincobalto(III) $\text{CoCl}_6 \cdot 6\text{NH}_3$, esse acontecimento dá início a química dos compostos de coordenação, pois as propriedades notáveis do $\text{CoCl}_3 \cdot 6\text{NH}_3$ despertou muito interesse o que levou a muitas pesquisas sobre este e outros sistemas^{16,19}.

Os estudos de Alfred Werner (1866-1919) sobre compostos de coordenação, com o propósito de desenvolver sua teoria, envolveram a síntese e a análise de compostos de Co^{III} , Rh^{III} , Cr^{III} , Pt^{II} e Pt^{IV} . Em seus estudos Werner propôs a chamada ligação primária, em que a carga do íon metálico era balanceada por íons negativos; e a ligação secundária, onde as moléculas (ligantes) estariam diretamente ligadas ao metal^{17,19}.



A química de coordenação nasceu a fim de tentar elucidar os compostos com valência maior que a esperada. Além disso, explica suas propriedades tais como a cor, seu potencial redox, suas propriedades magnéticas, ópticas e estruturais. Estes compostos estão presentes em fenômenos vitais, como respiração e fotossíntese, além de desempenharem um papel essencial na química de materiais e na química medicinal¹⁷⁻²⁰.

3.2. Química Medicinal Inorgânica

A química inorgânica biológica, também conhecida como "química bioinorgânica", trata do estudo dos elementos "inorgânicos" presentes nos sistemas vivos. O enfoque principal está nos íons metálicos, destacando suas interações estruturais e dinâmicas com ligantes biológicos, bem como as propriedades químicas importantes que esses íons são capazes de manifestar e conferir a um organismo vivo^{18,21,22}.

Até cerca de 1950, pouca atenção era dada aos chamados "elementos inorgânicos" e enquanto as pesquisas sobre "elementos orgânicos" (C, N, O e H) e compostos orgânicos recebiam alta prioridade, os estudos sobre elementos inorgânicos essenciais eram deixados de lado. Os elementos inorgânicos desempenham papéis cruciais nos processos biológicos, e entre eles, os íons metálicos são componentes essenciais em todos os aspectos da química dos organismos vivos. Cerca de 24 elementos estão atualmente considerados essenciais para a vida dos mamíferos, sendo que 14 deles são metais ou metaloides. No entanto, esta lista pode não estar completa. Por exemplo, boro e o cromo podem vir a ser essenciais^{21,23,24}.

Em vez da dicotomia entre essencial versus tóxico, utiliza-se o conceito de dose-resposta para cada complexo contendo metal, semelhante a outros compostos químicos de interesse biológico ou medicinal²⁵. Este não é realmente um conceito novo; o médico Paracelso afirmou no século XVI: "Todas as substâncias são venenosas: não existe nenhuma que não seja um veneno. A dose certa diferencia um veneno de um remédio"^{26,27}.

O estado de oxidação de um metal é importante na consideração de aplicações quimioterápicas, pois em um determinado composto é um indicador de sua dose ideal e biodisponibilidade. Por exemplo, os compostos Cr^{VI} são altamente tóxicos, enquanto os compostos de Cr^{III} são muito menos²⁸.

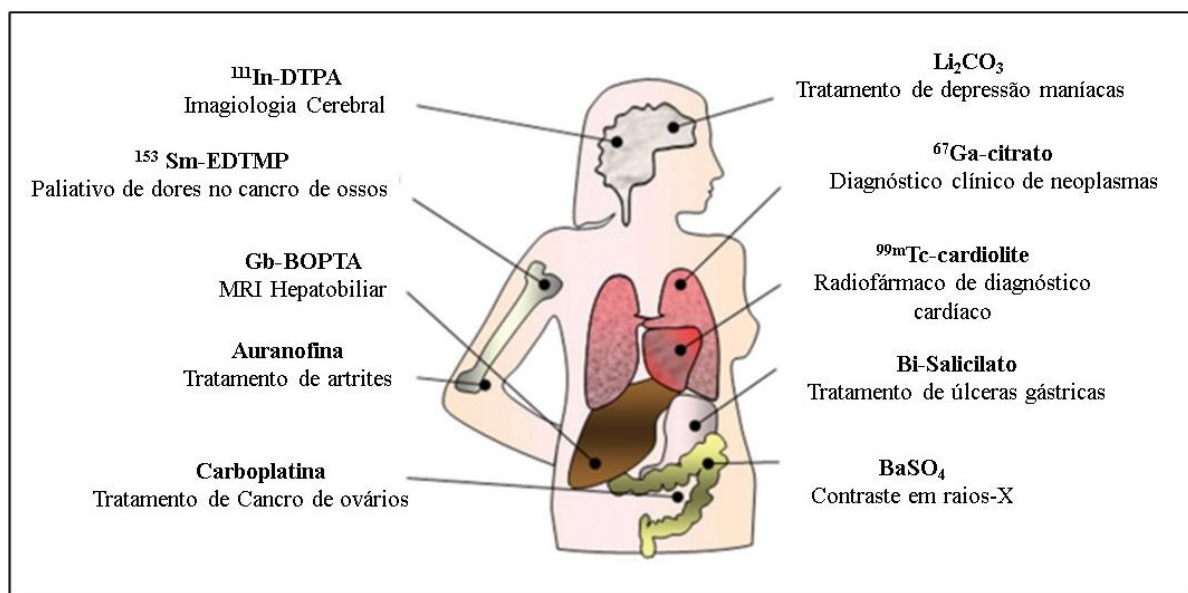
A importância dos metais nos sistemas biológicos começou a ser observada no início da década de 1960, mas já se sabia desde a década de 1930 que os metais estão presentes em enzimas e proteínas, como na hemoglobina, nos citocromos e na primeira enzima urease cristalizada. Historicamente, o papel do ferro como metal essencial é conhecido há séculos,

enquanto os papéis de outros elementos, como o iodo, cobalto, cobre, manganês, magnésio, cálcio e zinco são conhecidos desde as primeiras décadas do século anterior^{18,29}.

As atividades exercidas pelos íons metálicos nos meios biológicos têm estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de compostos inorgânicos como fármacos a base de metais^{30,31}. Na medicina, as aplicações de compostos inorgânicos podem ser divididos em duas categorias: a dos compostos orgânicos que agem através da coordenação a metais livres ou ligados a proteínas dentro do organismo e a das drogas ou compostos usados em diagnósticos, que já contém metais, como antitumorais, antiartríticos, dentre outros^{24,32}.

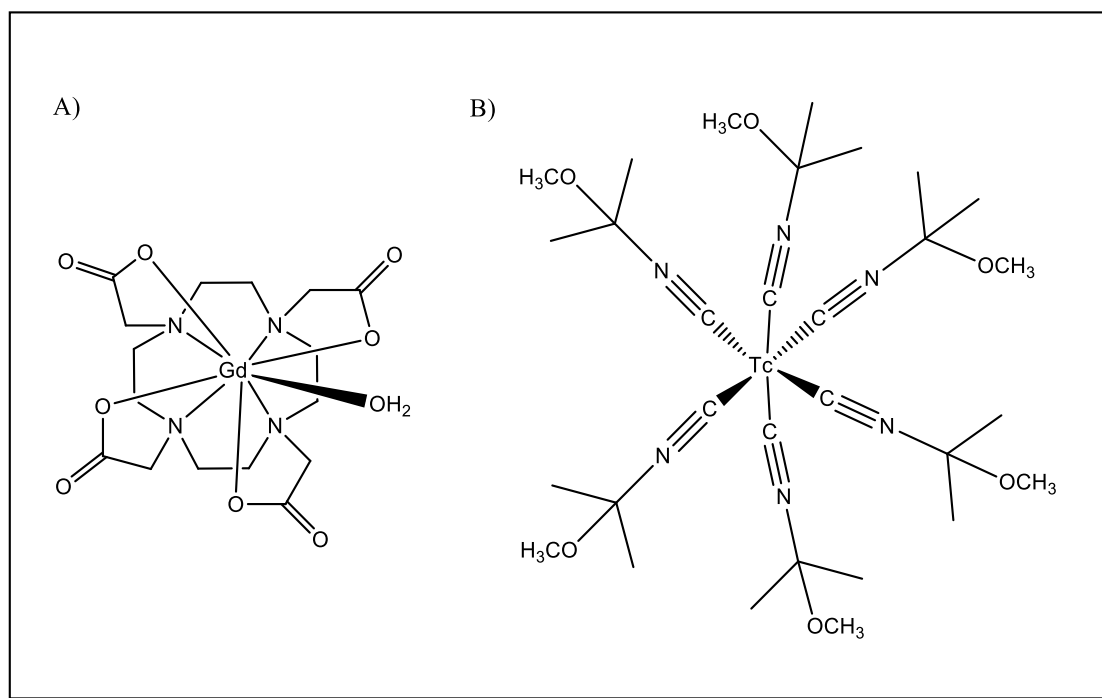
Os compostos de bismuto (como o subsalicilato de bismuto em Pepto-Bismol) têm sido usados durante séculos para combater problemas gastrointestinais (incluindo úlceras e *Helicobacter pylori*). A sua ação antimicrobiana é complementada pela fortificação do muco gástrico e estimulação de processos citoprotetores³³. O Carbonato de lítio, é amplamente prescrito, mas pouco compreendido no tratamento do transtorno bipolar (depressão maníaca), (Figura 2)^{26,27,34}. Além desses compostos, outros medicamentos baseados em metais tem apresentado graus variados de sucesso clínico, incluindo compostos contendo ouro (por exemplo, Auranofina, antiartríticos)³⁴, e ferro (por exemplo, bleomicina, anticâncer)³⁴.

Figura 2: Exemplos de aplicações de íons metálicos em Medicina: diagnóstico e terapia (adaptado das referências Thompson & Orving (2003); Santos (2014))^{26,27}.



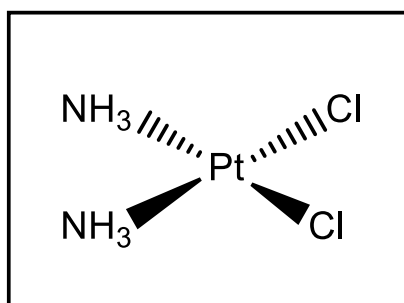
Na área de imagem médica, sem dúvida as contribuições mais importantes da química bioinorgânica são o uso de complexos de gadolínio(III) (Figura 3 A) como agentes de contraste de ressonância magnética (MRI-CA; por exemplo, Dotarem) e complexos com ^{99}Tc (Figura 3 B) em imagens cardiovasculares (por exemplo, Cardiolite)²⁴.

Figura 3: A) Estrutura do complexo de Gadolínio III. B) Estrutura do complexo com ^{99}Tc .



No domínio da terapia contendo metais, a descoberta mais proeminente é a da cisplatina (cis-diaminodicloroplatina (II), cis-DDP), que é um dos medicamentos anticancerígenos mais utilizados (Figura 4). A eficácia da cisplatina pode ser considerada excepcionalmente notável, uma vez que o agente farmacêutico é inequivocamente inorgânico, desprovido de quaisquer constituintes de carbono (apesar de em aplicações clínicas a carboplatina estruturalmente similar incorporar carbono), e o composto demonstrou erradicar efetivamente pelo menos uma forma de carcinoma (especificamente câncer testicular)^{24,32,35}.

Figura 4: Estrutura do fármaco cisplatina.



Embora os medicamentos à base de platina sejam eficazes, é amplamente reconhecido que a platina não é o único metal da tabela periódica com potencial terapêutico. Outros centros metálicos também podem oferecer contribuições únicas para o desenvolvimento de fármacos. Espera-se que esses complexos interajam com o DNA por meio de ações eletrostáticas, ligações

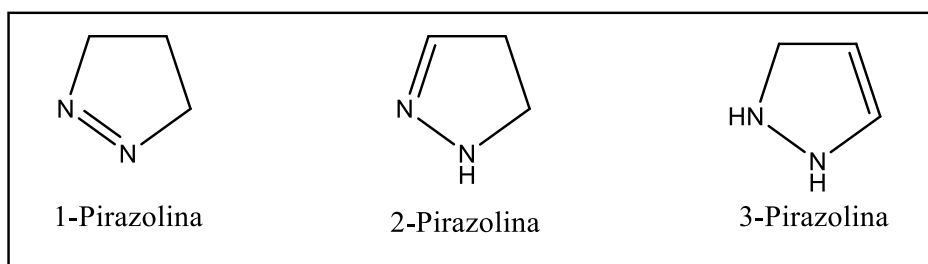


coordenadas, ou interações no sulco ou de intercalamento, devido às diferentes propriedades dos metais envolvidos. Além disso, existe uma ampla variedade de ligantes, alguns dos quais demonstraram perfis citotóxicos e farmacocinéticos promissores, os quais podem ser utilizados para formar complexos com diferentes números de coordenação, geometrias, potenciais redox fisiologicamente relevantes, assim como características cinéticas e termodinâmicas. A substituição de ligantes e a modificação de estruturas químicas existentes resultaram na síntese de uma grande variedade de compostos metálicos ^{36,37}.

3.3. Pirazolinas

As pirazolinas são compostos heterocíclicos não aromáticos formados por um anel de cinco membros, dois átomos que formam a pirazolina são de nitrogênio que se encontram adjacentes entre si juntamente com uma ligação dupla endocíclica. A pirazolina é encontrada como três isômeros, como 1-pirazolina, 2- pirazolina, ou 3-pirazolina, dependendo da posição da dupla ligação (Figura 5). Destes, a 2-pirazolina é a mais estudada devido a sua estabilidade³⁸.

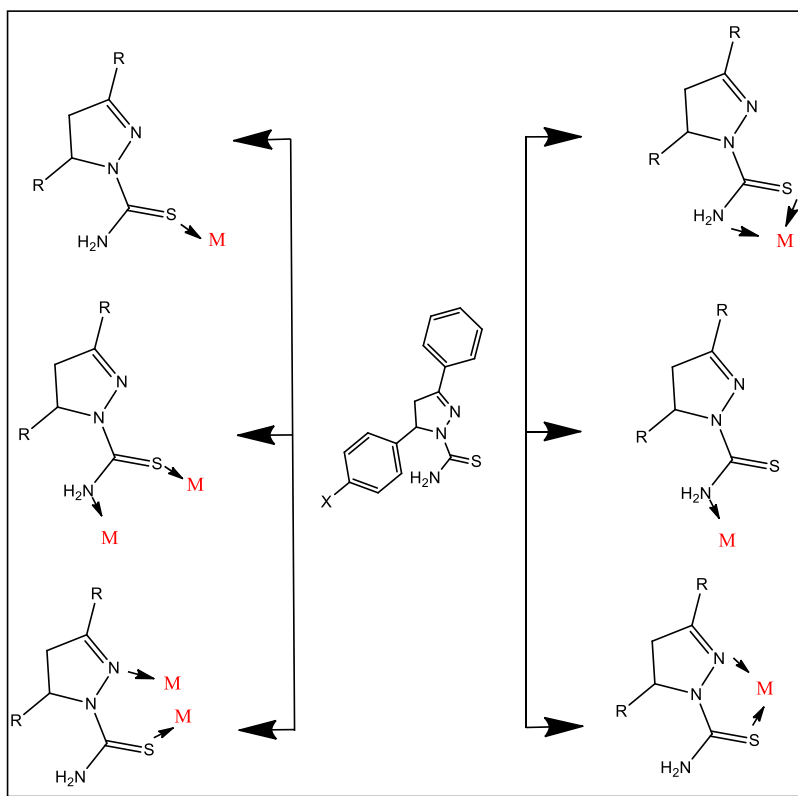
Figura 5: Estrutura geral dos três isômeros de pirazolina (1, 2 e 3-pirazolina).



Os compostos à base de pirazolina apresentam atividades biológicas como antibacteriana³⁹, antifúngica⁴⁰, antituberculosa⁴¹, anticâncer⁴², anti-inflamatório⁴³ e etc. Além disso, os compostos pirazolinicos podem ser usados na síntese de novas moléculas com diferentes substituintes⁹. A síntese e avaliação biológica de novos heterocíclicos de pirazolina é o primeiro passo no desenvolvimento de novos potenciais medicamentos⁴⁴.

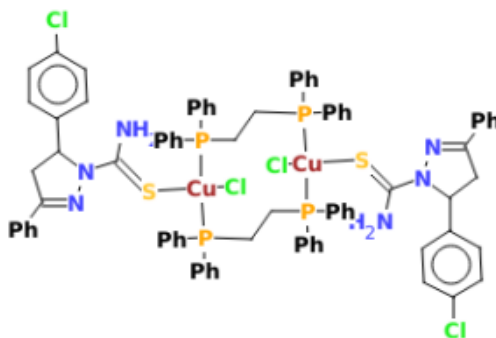
Os ligantes tiocarbamoil pirazolinas são bastante estratégicos para a química de coordenação pois apresentam vários átomos que podem doar pares de elétrons não ligante, esta quantidade elevada de átomos doadores aumenta a possibilidade do ligante se coordenar ao centro metálico. Estes ligantes podem formar complexos mononucleares ou binucleares, podendo os ligantes se coordenar da forma monodentada e bidentada, conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6: Possibilidades de coordenação do ligante pirazolina 1,3,5-trissubstituído.



Por exemplo no trabalho de Teixeira e colaboradores (2024), o ligante tiocarbamoil-pirazolina é ligado ao átomo Cu^{I} através do átomo de enxofre de forma monodentada, enquanto o ligante auxiliar (DPPE) faz a ponte entre dois átomos Cu^{I} , alcançando uma estrutura binuclear nos três complexos preparados (Figura 7) ⁴⁵.

Figura 7: Estrutura de um dos complexos obtidos por Teixeira e colaboradores (2024).



3.4. Química do Ouro

O ouro é um metal nobre e, por ser inerte nas condições terrestres, é encontrado no estado nativo, pepitas. Devido a isso foi um dos primeiros metais a serem manipulados e utilizados pelo homem pois podia ser encontrado na natureza. Do latim *aurum* (aurora reluzente), é um metal de coloração dourada, de aspecto brilhante, resistente à corrosão, dúctil



e maleável. Sua rara beleza fez desse elemento um metal conspícuo aos povos antigos. Os objetos mais antigos (datados entre 4600-4200 a.C.) de ouro foram encontrados em sepulcros localizados na cidade de Varna, Bulgária⁴⁶.

Na tabela periódica está localizado no grupo 11, período 6 e possui configuração eletrônica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$. A química do ouro é muito interessante e tem algumas características únicas, sendo a mais importante os estados de oxidação do ouro em seus compostos são: +1 e +3. Sendo um ácido de Lewis macio, o Au^{I} (configuração eletrônica d^{10}) favorece a complexação com ligantes contendo átomos doadores moles, assim, tiolatos, tioéteres, cianeto, fosfinas e arsinas formam complexos estáveis com o Au^{I} . Quando monovalente, a Cristalografia de raios X mostrou que os complexos de ouro (I) podem adotar geometrias lineares, trigonais ou tetraédricas. Complexos de ouro (I) são estáveis em solventes apróticos não aquosos, como acetonitrila, por outro lado, em solução aquosa, os complexos de ouro (I) têm uma forte tendência à formação de Au^{III} e Au^0 ^{17,18,47}.

Na área da tecnologia, o ouro é usado principalmente como condutor elétrico. Na verdade, a última grande nova utilização do ouro na indústria foi o fio de ligação de ouro, introduzido na indústria eletrônica há cerca de 30 anos⁴⁸.

A história do ouro na medicina remonta a milhares de anos, e medicamentos à base de ouro têm sido usados em práticas médicas árabes, egípcias e chinesas². No entanto, a aplicação racional do ouro na medicina deu um passo significativo no início da década de 1920, quando Robert Koch descobriu a toxicidade do $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ contra a *Mycobacterium tuberculosis in vitro*⁴⁹.

Posteriormente, em 1929, Jacque Forestier identificou o uso de tiolatos de ouro(I) no tratamento da artrite reumatoide, levando ao desenvolvimento da auranofina, que exibiu menos toxicidade e efeitos colaterais em comparação com a geração inicial de medicamentos à base de ouro². Isto marcou o início da "crisoterapia", que se tornou uma pedra angular no tratamento da artrite reumatoide. Com o tempo, foi iniciada extensa pesquisa em complexos de ouro, particularmente como potenciais alternativas à cisplatina, que é conhecida por seus graves efeitos colaterais e baixa seletividade frente a células cancerígenas⁵⁰.

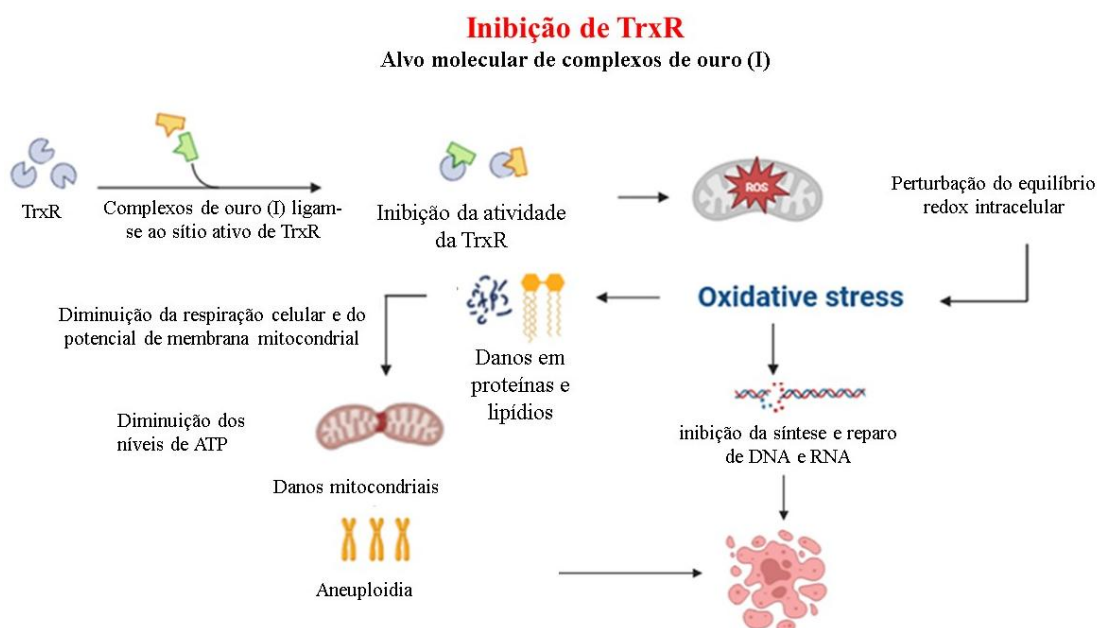
Ouro no estado de oxidação +3, possui configuração d^8 , é isoeletrônico e isoestrutural à platina (II), formando complexos quadrados planares semelhantes aos da cisplatina. Consequentemente, estudos mecanísticos sobre complexos de ouro (III) são frequentemente referenciados e em comparação com a cisplatina, no entanto, foi revelado que os modos de ação empregados pelos compostos de ouro (III) são distintos daqueles do complexo de platina (II)⁴⁹. Embora a cisplatina tenha como alvo principal o DNA, os complexos de ouro (III) são propostos

para induzir efeitos citotóxicos, causando danos mitocondriais através da modificação de proteínas específicas. Mesmo quando as evidências sugerem uma interação direta entre complexos de ouro (III) e DNA, os mecanismos subjacentes ao dano ao DNA e à morte celular diferem daqueles induzidos por complexos de platina^{49,50}.

A auranofina, um composto contendo ouro (I) utilizado no tratamento da artrite reumática, foi aprovada pelo FDA em 1985 para uso clínico no tratamento da artrite reumatoide. No contexto do reaproveitamento de medicamentos, foi amplamente testada como um potencial agente anticancerígeno em modelos animais e atualmente está aprovada para ensaios clínicos no tratamento de carcinomas de pulmão e ovário^{51,52}.

Descobriu-se que a auranofina, e outros complexos de ouro (I), inibem a síntese de DNA, RNA e proteínas em concentrações citotóxicas (Figura 8), ao invés de interagir diretamente com o DNA⁵³. A ação farmacológica dos complexos de ouro (I) é potencialmente mediada pelo principal alvo biológico representado pela enzima Tiorredoxina redutase (TrxR), que desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase redox intracelular, um fenômeno atribuível à pronunciada afinidade do centro metálico em relação à porção selenolato situada no sítio ativo da enzima^{52,54}.

Figura 8: Complexos de ouro anticancerígenos direcionados à atividade do TrxR, indução de estresse oxidativo e indução de danos à membrana mitocondrial (a Adaptada⁵⁵).



A inibição da TrxR e das reações redox relacionadas ressaltam a importância desta enzima nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos à base de ouro. Por exemplo, estudos revelaram que a auranofina atua como um potente inibidor de TrxR,



alterando o estado redox celular, levando ao aumento da produção de peróxido de hidrogênio e, por fim, desencadeando a apoptose⁵⁶.

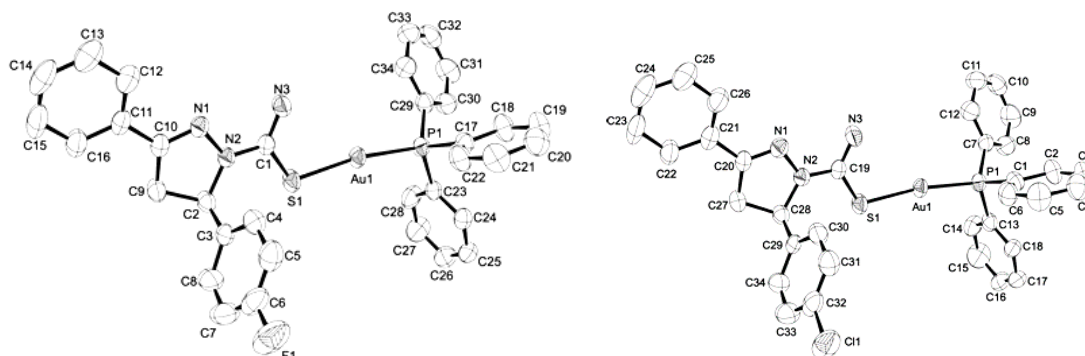
Dado que os centros de ouro (I) são comumente estabilizados por ligantes de fosfina e tiolato, complexos com uma estrutura P-Au-S linear semelhante à da auranofina têm sido extensivamente explorados. Em pesquisas relacionadas, experimentos mecanísticos demonstraram que o fragmento $[\text{Ph}_3\text{PAu}]^+$ é responsável pela inibição enzimática através da ligação covalente a resíduos catalíticos de Cys após a perda de ligantes não-fosfina^{55,57}. Portanto, a estrutura estável dos ligantes é especialmente importante para o desenvolvimento de complexos de ouro mais estáveis⁵⁵.

Complexos de ouro(I) contendo fosfina são conhecidos por sua alta lipofilicidade e capacidade celular superior de penetração, esta característica provavelmente contribuiu para a sua citotoxicidade proeminente. A citotoxicidade promissora e similares ou melhores inibição enzimática de complexos $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L})]\text{Cl}$ em direção a TrxR comparado à auranofina, sugere que os compostos de coordenação de fosfina ouro(I) são promissores como potenciais agentes anticancerígenos⁵⁵.

As propriedades fotofísicas dos complexos de ouro(I) têm sido intensamente estudados nas últimas duas décadas devido à sua fascinante versatilidade, bem como o potencial promissor para aplicações tecnológicas em campos de pesquisa muito diferentes, como optoeletrônica, atividade biológica, quimiossensores, mecanocromismo, materiais etc. Todas estas propriedades são baseadas no estudo do caráter de luminescência desse tipo de compostos⁵⁸.

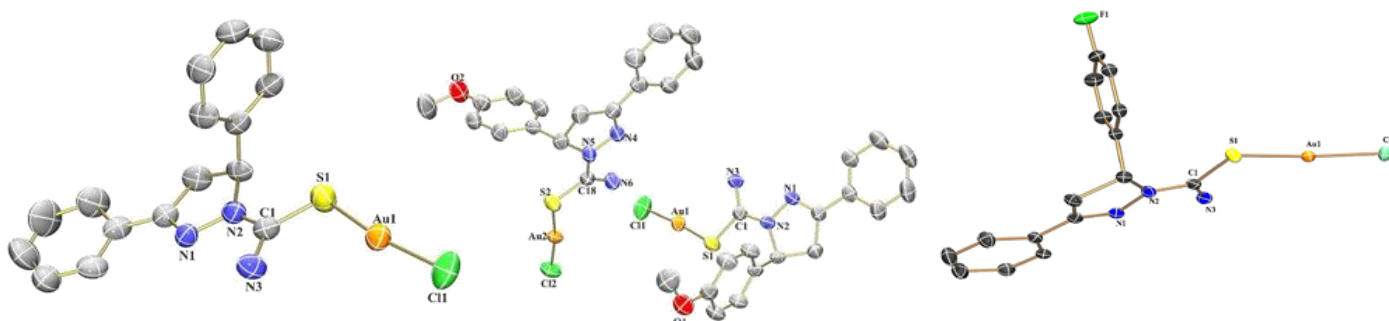
Esta propriedade luminescente foi observada no trabalho de Ferle, e colaboradores (2013), onde sintetizou complexos de ouro (I) (Figura 9) do tipo $[(\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L}))]\text{PF}_6$ ($\text{L} = 1$ -tiocarbamoil-5-(4-halofenil)-3-fenil-pirazolina), compostos que apresentam luminescência azulada no estado sólido à temperatura ambiente quando excitados em $\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$. A emissão azulada que aparece em 415 nm para ambos os complexos catiônicos foi provisoriamente atribuído às excitações LMCT decorrentes de orbitais à base de enxofre para o átomo Au (I) ($\text{S} \rightarrow \text{Au-P}$).

Figura 9: Estruturas dos complexos sintetizados por Ferle e colaboradores ⁸.



Os complexos mononucleares de ouro(I) baseados em ligantes 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-pirazolina (Figura 10) sintetizados por de Oliveira, e colaboradores (2022), foram obtidos e caracterizado estruturalmente por cristalografia de raios X. Os complexos mononucleares neutros do tipo $[\text{Au}(\text{L})\text{Cl}]$ com geometria de coordenação linear em torno dos átomos de Au^{I} , foram testados para atividade antitumoral contra células de melanoma murino, B16-F10, células de carcinoma mamário murino, T14, e células renais normais de filhotes de hamster, BHK-21, onde os complexos 1–3 exibiram maior bioatividade e seletividade do que seus respectivos ligantes livres. Outra análise realizada foi a luminescência, onde os complexos exibiram propriedades fotofísicas, com luminescência azulada no estado sólido à temperatura ambiente em 415 nm, sendo atribuída principalmente às excitações LMCT ($\text{S} \rightarrow \text{Au} - \text{P}$) decorrentes do átomo de enxofre ao eixo da ligação $\text{Au}-\text{P}$, uma vez que os ligantes livres são pouco luminescentes quando excitados em 320 nm.

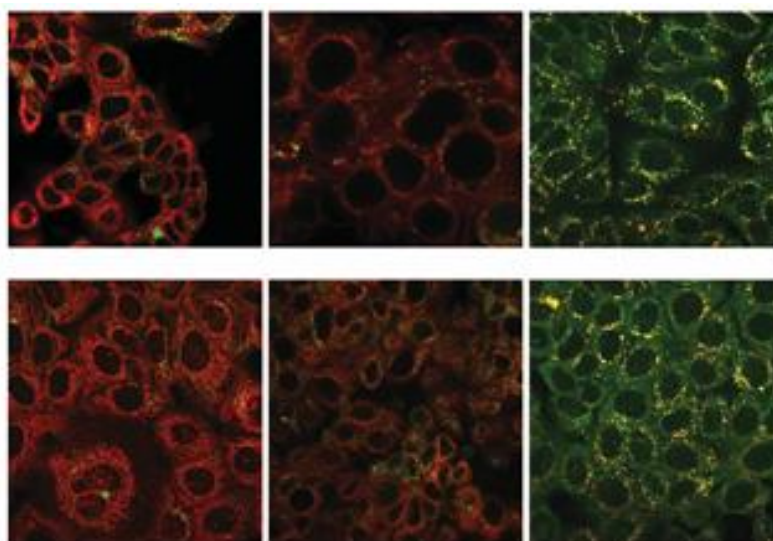
Figura 10: Estruturas dos complexos sintetizados de Oliveira, L.B. e colaboradores 2022.



Estudos de biodistribuição celular monitorados por microscopia confocal e espectroscopia de absorção atômica têm demonstrado que complexos de $\text{Au}(\text{I})$ podem ser utilizados como marcadores emissivos. No trabalho de Groves e colaboradores, (2018), foram sintetizados complexos de ouro(I) com ligantes fluoróforos 1,8-naftalimidas funcionalizados

com diidroimidazolínio catiônicos para formar complexos de carbeno *N*-heterocíclico (NHC), do tipo $[\text{AuCl}(\text{L})]$. A microscopia de fluorescência confocal foi realizada em uma espécie $[\text{HL}]\text{PF}_6$ e $[\text{AuCl}(\text{L})]$ selecionada e mostrou que a distribuição intracelular é dependente da estrutura específica do ligante. Estudos de colocalização mais detalhados mostram que exemplos selecionados apresentam um padrão de coloração lisossomal predominante (Figura 11). Estudos de microscopia confocal exemplificaram a aplicabilidade dessas sondas e em segundo lugar sugerem que o tempo de vida da fluorescência pode ser usado para fornecer informações sobre a integridade do complexo e, portanto, a liberação de ouro em um ambiente biológico⁵⁹.

Figura 11: Imagens de microscopia de fluorescência confocal de células MCF-7 incubadas com $[\text{HL}_3]\text{PF}_6$ (topo) e $[\text{AuCl}(\text{L}_3)]$ (embaixo). Imagens sobrepostas representativas onde amarelo-laranja significa colocalização (da esquerda para a direita) com uma coloração ER, coloração de Golgi e coloração lisossomal. Observe a forte colocalização de fluorescência lisossomal.



3.5. Química da Prata

A prata é um metal dúctil maleável, possui boa condutividade térmica e elétrica, pertence ao grupo 11 da tabela periódica e pode ser encontrada nos estados de oxidação (+1) (+2) e (+3), porém apresenta o estado de oxidação mais importante Ag^+ possuindo a configuração d^{10} por isso a maioria dos compostos simples, como $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ e $[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ tem uma geometria linear. Seus complexos são diamagnéticos e possuem coloração branca ou amarelo claros. Entretanto também são observados complexos com número de coordenação



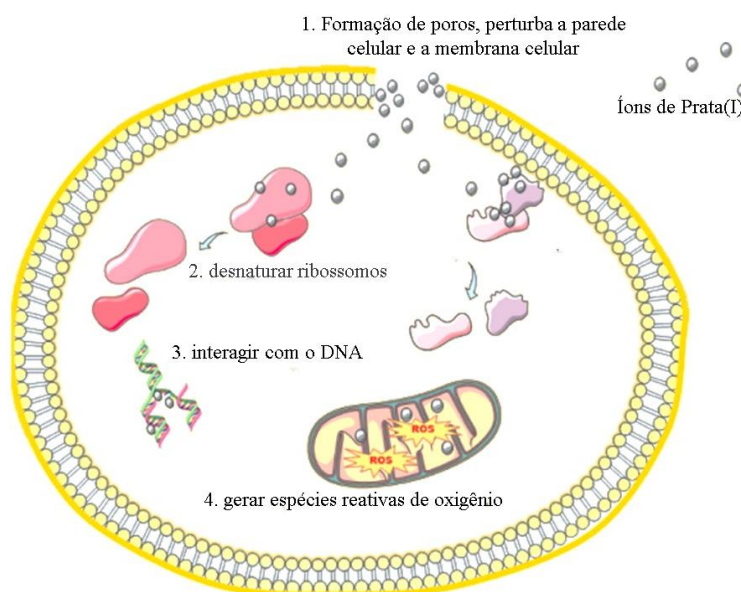
igual a 3, 4, 5 ou 6, e com estruturas trigonal planar, quadrática plana, tetraédrica e octaédrica^{17,18,60}.

O nome desse metal foi devido ao seu brilho característico, a palavra prata tanto em grego (*argyros*) quanto em latim (*argentum*) significa brilhante⁶¹. A prata é um elemento natural que tem sido usado há milênios em moedas e joias; em recipientes para purificação da água; e, mais recentemente, para instalações elétricas e industriais. A prata ionizada (Ag^{+1}) possui propriedades antimicrobianas conhecidas e tem sido empregada no tratamento de queimaduras há mais de 200 anos. Mais recentemente, as propriedades da prata foram utilizadas em vários produtos de consumo, incluindo roupas, eletrodomésticos pois afirmam desodorizar ou higienizar “matando germes”. Na medicina, novos curativos e géis contendo compostos de prata estão sendo comercializados atualmente^{60,62}.

Investigações do uso de prata são essenciais, pois acredita-se que a toxicidade seja bastante baixa. De fato, a prata foi detectada em 29 tecidos humanos em quantidades residuais; no entanto, não há função fisiológica conhecida para a prata e estudos *in vitro* mostraram que os sais de prata têm efeito nos fibroblastos dérmicos; entretanto, isso geralmente não leva à morte celular. A prata está sendo usada *in vivo* para revestir materiais e próteses. Válvulas cardíacas artificiais, juntamente com cateteres cardíacos e urinários, estão sendo revestidos com prata em aplicações médicas para reduzir ou prevenir a taxa de infecção de vários micróbios⁶³.

Os íons de prata possuem a capacidade de danificar o envelope celular de bactérias, consequentemente matando células bacterianas e inibindo a divisão celular. As camadas celulares externas se rompem e o citoplasma vaza para a matriz extracelular. As enzimas e proteínas nas bactérias são os alvos principais por causa da forte ligação entre o íon de prata e grupos funcionais, incluindo tiol e aminoácidos. Exposição aos íons de prata também resulta na geração de ROS. A Figura 12 mostra o mecanismo antibacteriano dos íons de prata para as células bacterianas^{60,64}.

Figura 12: O mecanismo antibacteriano dos íons de prata para as células bacterianas (Adaptada de ⁶⁰).



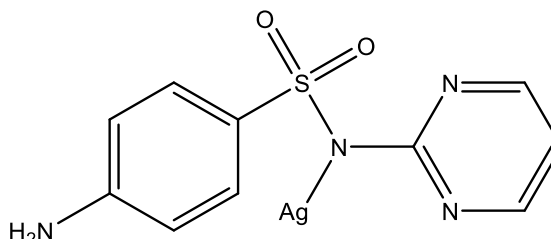
Os íons de prata ligam-se a grupos funcionais em enzimas e proteínas, como grupos tiol e aminoácidos, rompendo a membrana celular. Os íons podem se acumular como grânulos no envelope da célula bacteriana, fazendo com que a membrana citoplasmática se separe da parede celular, levando ao vazamento do citoplasma. Os íons de prata penetram rapidamente nas células bacterianas e se ligam a aminoácidos, ribossomo e ácido desoxirribonucléico no citoplasma. Inativam enzimas e inibem sua ação através da formação de uma forte ligação com os grupos tiol em aminoácidos, que têm maior afinidade pela prata ⁶⁴. Os íons de prata se ligam à proteína S2 desencadeando a desnaturação da estrutura do ribossomo e a supressão da biossíntese de proteínas e enzimas. Além disso, os íons de prata exibem interações específicas com ácido desoxirribonucléico porque se ligam preferencialmente às bases naturais e não aos grupos fosfato, fazendo com que elas mudem da forma relaxada para a forma condensada ⁶⁵. O nível de ROS excede a capacidade do sistema de defesa antioxidante celular, ocorrendo o processo de estresse oxidativo, que leva a danos às proteínas, quebra da cadeia de ácido desoxirribonucléico, inibição da proliferação celular e a morte celular ^{60,66}.

A prata(I) é usada para controlar o crescimento bacteriano em uma variedade de aplicações médicas, incluindo tratamento odontológico, cateteres e cicatrização de queimaduras ⁶⁴. Uma solução de nitrato de prata a 1% foi usada como colírio para bebês recém-nascidos para proteger seus olhos da transmissão da gonorreia pelas mães durante o parto. Há muito tempo é um agente antimicrobiano comum para uso médico devido ao seu amplo espectro de atividade antibacteriana, falta de resistência bacteriana e baixa toxicidade ⁶⁵.



Há quase meio século, o creme de sulfadiazina de prata (Figura 13) tem sido o agente tópico mais utilizado mundialmente contra a infecção das queimaduras. É um antimicrobiano tópico da classe das sulfanilamidas encontrado na forma de um creme branco, inodoro e hidrossolúvel. Foi desenvolvida por Charles L. Fox Jr., da Universidade de Columbia, Estados Unidos, por meio da associação de dois agentes antibacterianos já conhecidos e utilizados no tratamento de queimaduras, o nitrato de prata e a sulfadiazina, criando, assim, um composto extremamente efetivo contra infecções, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 1973. A partir de sua aprovação, rapidamente tornou-se a droga de escolha no tratamento de queimaduras devido ao largo espectro de ação antimicrobiana e por resultar na aplicação indolor. É efetiva contra vários microorganismos, particularmente, bactéria gram-negativa (por exemplo: *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* sp, *P. aeruginosa*), mas, inclui gram-positiva (*S. aureus*) e *Candida albicans* revolucionou o tratamento tópico dos pacientes queimados^{67,68}.

Figura 13: Representação Estrutural da sulfadiazina de prata.

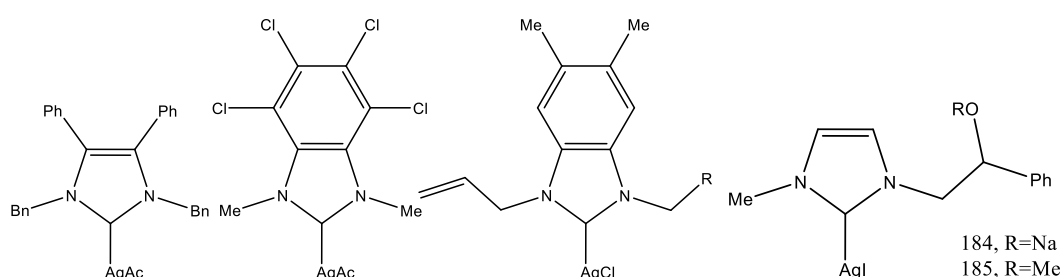


A história de 50 anos de uso bem-sucedido da sulfadiazina de prata na clínica motivou o desenvolvimento de outros complexos metálicos. As atividades biológicas desses novos complexos metálicos não se limitaram ao uso antibacteriano, mas também se expandiram para aplicações antitumorais, antifúngicas e antivirais⁶⁹. Vale ressaltar que a coordenação de diferentes ligantes de base orgânica com prata (I) pode alcançar uma liberação prolongada de íons em o local da infecção exerce ações antibacteriana, antifúngica e anticancerígena⁷⁰. Essa liberação lenta de prata não causa rápida depleção de íon cloreto como ocorre no uso de nitrato de prata e, portanto, distúrbios eletrolíticos são minimizados^{68,71,72}.

Os complexos de prata(I) atraíram um interesse cada vez maior durante as últimas décadas devido à sua diversidade estrutural e propriedades para aplicações em optoeletrônica⁶³, biológica⁷³ ou em catálise⁷⁴. O invólucro d¹⁰ fechado do íon Ag⁺ e a versatilidade dos ligantes empregados permitem várias interações intermoleculares Ag...X (X = halogênio, O, S, Se, Ag)⁷⁵.

Isbel e colaboradores (2024), publicaram uma revisão que abrange artigos publicados 2006 e 2023, o documento fornece uma visão geral dos derivados de prata baseados em NHC relatados (acetatos, cloro livramentos, brometos e iodetos) que possuem atividade antimicrobiana. Esses complexos mostraram propriedades antimicrobianas aprimoradas em comparação com prata sozinha. Destacando os compostos da Figura 14¹³.

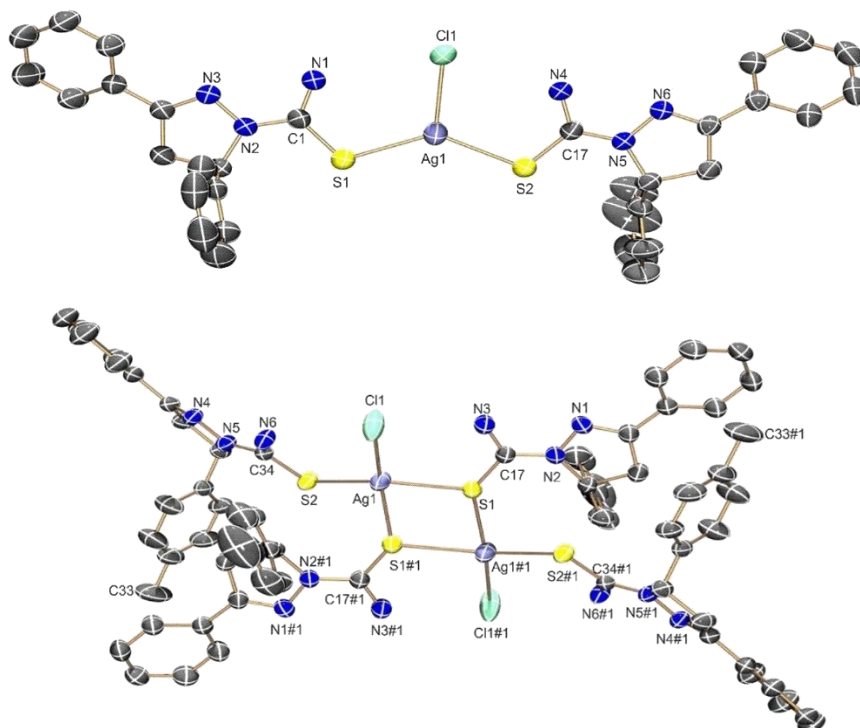
Figura 14: Complexos NHCs e prata (2017–2023).



No trabalho de Favarin e colaboradores (2019), foram sintetizados dois complexos de prata(I) com ligantes tiocarbamoil-pirazolina (Figura 15) e testados contra duas cepas bacterianas padrão: *S. aureus* ATCC 25923 e *E. coli* ATCC 25922, e Cepas clínicas de *S. aureus*

com perfis de resistência diversos, sendo que os compostos se mostraram seletivos para Gram bactérias positivas. Os valores de CIM obtidos para complexos de prata foram de 1,95 a 15,6 $\mu\text{g/mL}$ e são indicativos de boa atividade, evidenciando que a metalação potencializou o efeito antimicrobiano⁷⁶.

Figura 15: Estrutura molecular dos complexos obtidos por Favarin e colaboradores (2019). Átomos de hidrogênio omitidos para maior clareza. Elipsóides térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade.

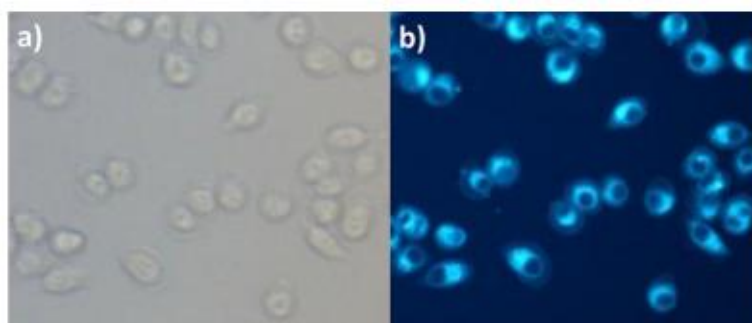


Nos últimos anos a prata, conhecida por suas propriedades antimicrobianas e baixa toxicidade, também tem sido investigada como promissor agente anticâncer. Os complexos à base de prata desempenham um papel vital na eliminação de células tumorais, afetando seu DNA, inibindo enzimas ou ativando a apoptose celular⁷⁷.

Complexos de prata (I) incorporando ligantes de difenilpiridina foram sintetizados por WANG e colaboradores (2017), ilustrando um dos complexos luminescentes de prata (I), $\text{C}_{51}\text{H}_{46}\text{AgCl}_3\text{N}_4\text{O}_4$, em solução à temperatura ambiente. As análises computacionais de TDDFT juntamente com as medições de vida útil indicaram que a luminescência do composto resultou predominantemente da transição de transferência de carga intraliganda (ILCT). O complexo de prata (I) foi capaz de funcionar como uma sonda de fluorescência azul eficaz para imagens celulares, conforme comprovado pelo ensaio de bioimagem celular. Para avaliar a pronunciada capacidade luminescente *in vitro*, as células HeLa foram empregadas para avaliar a

citotoxicidade relativa em células vivas (Figura 16). De fato, as células HeLa incubadas com o complexo por um período de 15 minutos em temperatura ambiente exibiram intensa fluorescência intracelular azul, que se correlaciona com as características luminescentes do complexo. As células mantiveram sua viabilidade e nenhuma toxicidade significativa ou efeitos adversos foram identificados durante os experimentos de imagem, sugerindo assim a permeabilidade do composto à membrana celular⁷⁸.

Figura 16: Complexo obtido por WANG e colaboradores (2017), Imagens de fluorescência confocal de células HeLa ($\lambda_{exc}=390$ nm). a) Uma imagem de campo claro das células em (b). b) Células suplementadas com complexo de Ag(I) por 15 min.



3.6. Materiais Luminescentes e agentes de bioimageamento celular

A emissão de luz autossustentada que dura um tempo relativamente longo, de segundos até dias após o desligamento de certas fontes de excitação, feixes de elétrons ou radiação de alta energia, é geralmente chamado de “brilho residual”. Tem uma história rica e duradoura há mais de 1000 anos atrás. Em 1602, o alquimista V. Cascariolo sintetizou o material calcinando BaSO_4 (barita), que marcou o início dos modernos materiais de luminescência (a palavra “luminescência” foi usada pela primeira vez por E. Wiedemann, um físico alemão em 1888, originado da palavra latina *lumen*, com o significado de luz. O brilho laranja-avermelhado da Pedra no escuro foi descrito como sendo capaz de atrair a “luz dourada do Sol”, ou seja, emitir luz sem calor ou ser iluminada previamente pela luz solar ou por chamas⁷⁹.

A luminescência envolve vários tipos de fenômenos ópticos, os mais difundidos referem-se à fluorescência molecular, à fosforescência e à quimiluminescência. Os métodos baseados em fluorescência e fosforescência são aqueles nos quais a excitação da molécula é conduzida pela absorção de fótons. Neste caso, a molécula é inicialmente excitada e promovida para um estado eletrônico de maior energia, cujo retorno ao estado fundamental é acompanhado pela emissão de radiação eletromagnética. A fluorescência possui tempos de vida extremamente



curtos, com a luminescência cessando quase que imediatamente, por volta de 10^{-9} a 10^{-6} s (ns a μ s). A fluorescência é emitida em comprimentos de onda maiores àqueles de excitação, deslocando-se entre 50 e 150 nm, quando comparado ao comprimento de onda da luz usado para a excitação da molécula⁸⁰.

Ao longo da história, a luz desempenhou um papel crucial no progresso da civilização humana. Na sociedade de hoje, em particular, os fenômenos de luminescência contribuem enormemente para as nossas tecnologias e modos de vida modernos. Há interesse contínuo, portanto, no desenvolvimento de novos materiais luminescentes com propriedades melhoradas⁸¹.

Os complexos luminescentes de metais de transição constituem uma importante classe de materiais que têm atraído muita atenção durante as últimas duas décadas. Milhares de compostos foram sintetizados e extensas pesquisas foram relatadas sobre seus fundamentos, como estratégias sintéticas e a química, fotofísica e fotoquímica associada. Esses sucessos são atribuídos principalmente à sua estrutura de coordenação rígida e à interação robusta de ligação metal-ligante, que por sua vez aumenta a lacuna de energia $d_{\pi} \rightarrow d_{\sigma}^*$ (dd). Além do estado dd centrado em metal mencionado, três processos básicos de transição são comumente encontrados, a saber, a transição de transferência de carga de metal para ligante (MLCT), centrada em ligante (LC) $\pi \rightarrow \pi^*$ e a transferência de carga do ligante para o ligante (LLCT). O último termo procede dos orbitais moleculares ocupados de um tipo de ligante para os orbitais moleculares desocupados de outros ligantes⁸².

A síntese de moléculas fluorescentes se tornou uma grande área de pesquisa nas últimas décadas porque, em combinação com microscopia de fluorescência, esses compostos permitem a observação ou detecção de objetos vivos e seus processos intracelulares, bem como a localização e distribuição de muitas macromoléculas intracelulares⁸³. A microscopia confocal de varredura a laser (MCVL) é uma ferramenta eficiente para monitorar a captação e a biodistribuição de metalodrogas luminescentes no interior das células e de suas organelas^{59,84,85}.

Os compostos fluorescentes que podem fornecer informações significativas sobre as respostas biológicas por meio de interações específicas são de suma importância para os campos da medicina, biologia molecular e celular, química, bioquímica e várias outras ciências interdisciplinares. Essas metodologias altamente atraentes (técnicas fluorescentes) são reconhecidas por sua notável eficácia na investigação de processos celulares, principalmente devido ao seu status de mais sensíveis entre as técnicas espectroscópicas disponíveis⁸⁶.

A coloração celular seletiva usando biosondas orgânicas moleculares é uma tecnologia atual vital para promover o conhecimento da biologia química sobre processos celulares,



dinâmica de organelas, diagnósticos, detecção e geração de imagens. A importância dessas pequenas moléculas fluorescentes orgânicas fomentou o design e a síntese de vários derivados de andaimes clássicos (por exemplo, cianinas, cumarinas, entre outros.) e o desenvolvimento e aplicação de novas classes de heterociclos usados como sondas de imagem de fluorescência de células vivas⁸⁶⁻⁸⁸.

3.6.1. Mitocôndrias: As usinas de energia da célula

As mitocôndrias são organelas essenciais encontradas na maioria das células eucarióticas. Frequentemente chamadas de "usinas de energia da célula", as mitocôndrias desempenham um papel crucial na produção de energia celular. Por meio de um processo complexo conhecido como fosforilação oxidativa, as mitocôndrias geram adenosina trifosfato (ATP), a principal moeda energética da célula. Estruturalmente, as mitocôndrias consistem em uma membrana externa e uma membrana interna, que é dobrada em cristas para aumentar a área de superfície para fosforilação oxidativa^{89,90}.

O espaço fechado pela membrana interna é conhecido como matriz, onde ocorrem o ciclo do ácido cítrico e outros processos metabólicos essenciais. Além de sua função de geração de energia, as mitocôndrias estão envolvidas em uma ampla gama de processos celulares, incluindo apoptose, homeostase do cálcio e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)^{91,92}. Mitocôndrias disfuncionais têm sido implicadas em uma variedade de doenças humanas, como distúrbios neurodegenerativos, doenças cardíacas e câncer⁹³⁻⁹⁵. Consequentemente, entender a estrutura, função e dinâmica das mitocôndrias é essencial para avançar nosso conhecimento sobre biologia celular e saúde humana.

Dada a importância das mitocôndrias na fisiologia celular, a comunidade científica desenvolveu uma variedade de técnicas para estudar essas organelas. Uma abordagem poderosa envolve o uso de sondas fluorescentes para visualizar mitocôndrias dentro de células vivas^{91,92}.

Existe uma infinidade de agentes fluorescentes empregados com a finalidade de colorir mitocôndrias, cada um possuindo características e aplicações distintas. Um exemplo notável são os corantes catiônicos, que são entidades carregadas positivamente que se localizam preferencialmente dentro da membrana mitocondrial interna como consequência do potencial negativo da membrana. Exemplos ilustrativos de tais agentes abrangem o vermelho de tetrametilrodamina (TMRM) e o MitoTracker^{91,92}.

Ao usar a molécula fluorescente direta como uma sonda de mitocôndria ou anexar uma molécula fluorescente a uma molécula que tem como alvo específico as mitocôndrias, os pesquisadores podem estudar: (a) sua distribuição em diferentes tipos de células e sob diferentes



condições experimentais em tempo real; (b) a dinâmica mitocondrial observada pela fusão e fissão das mitocôndrias, bem como rastrear ao longo do tempo seu movimento dentro da célula; (c) avaliação da função mitocondrial por meio da análise da distribuição e intensidade da fluorescência, que pode ser correlacionada com mudanças morfológicas e pode indicar alterações em sua função; (d) avaliar o efeito de novos compostos na função mitocondrial durante o desenvolvimento de novos protocolos de medicamentos e (e) visualizar mitocôndrias em células de pacientes com doenças mitocondriais pode ajudar a identificar os mecanismos moleculares subjacentes a essas doenças^{91,92}.

3.6.2. Lisossomos

Os lisossomos são organelas ligadas à membrana encontradas em células animais, que contêm uma variedade de enzimas hidrolíticas capazes de quebrar todos os tipos de polímeros biológicos, incluindo proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídios. Essas enzimas funcionam de forma ideal no ambiente ácido do lisossomo, que é mantido por uma bomba de prótons na membrana lisossomal^{96,97}.

Avanços recentes mudaram drasticamente nossa percepção dos lisossomos de meros centros de descarte de resíduos celulares para estruturas altamente versáteis que influenciam significativamente o metabolismo celular. Os lisossomos participam ativamente de vias de sinalização e programas transcricionais, permitindo que as células respondam a sinais ambientais ajustando seus estados metabólicos entre anabolismo e catabolismo. Essa regulação é alcançada por meio da modulação da biogênese lisossomal e autofagia⁹⁸.

Os lisossomos também se envolvem em ampla comunicação com outros componentes celulares. Eles trocam materiais e informações, formando locais de contato de membrana com várias organelas^{99,100}. O posicionamento estratégico dos lisossomos dentro da célula não é estático, mas é regulado dinamicamente, desempenhando um papel fundamental na determinação de suas capacidades funcionais¹⁰¹.

A disfunção lisossomal tem sido implicada em uma gama mais ampla de doenças humanas do que se pensava anteriormente. Além dos raros distúrbios hereditários de armazenamento lisossomal, essas organelas têm sido associadas a doenças neurodegenerativas comuns¹⁰², distúrbios metabólicos¹⁰³ e câncer¹⁰⁴.

O estudo dos lisossomos se beneficiou muito do desenvolvimento de sondas fluorescentes que visam especificamente essas organelas. Essas sondas permitem que os pesquisadores visualizem os lisossomos em células vivas e rastreiem seu movimento e função.



Por exemplo, os corantes LysoTracker são comumente usados para rotular lisossomos em cultura de células^{105,106}.

A microscopia de fluorescência revolucionou nossa compreensão da função lisossomal. Ao usar proteínas ou pequenas moléculas marcadas com fluorescência, os pesquisadores podem estudar a dinâmica dos lisossomos em tempo real. Isso permitiu que cientistas investigassem os mecanismos de biogênese, transporte e fusão de lisossomos com outras organelas^{105,106}.

A imagem de células vivas usando sondas fluorescentes também foi fundamental no estudo do papel dos lisossomos em vários processos celulares, incluindo autofagia, fagocitose e secreção. Ao rastrear o movimento da carga marcada com fluorescência dentro dos lisossomos, os pesquisadores podem obter insights sobre os caminhos pelos quais os materiais são entregues e degradados dentro dessas organelas^{105,106}.

A triagem de alto rendimento usando lisossomos marcados com fluorescência facilitou a identificação de novos compostos que podem modular a função lisossomal¹⁰⁷. Esses compostos podem ter potencial terapêutico para o tratamento de doenças de armazenamento lisossomal e outras doenças humanas. O desenvolvimento de sondas fluorescentes e técnicas avançadas de imagem aumentou muito nossa compreensão da biologia lisossomal e abriu novos caminhos para o desenvolvimento de novas terapias para doenças humanas^{105,106}.

3.6.3. Corpos lipídicos

Os corpos lipídicos, também conhecidos como gotículas lipídicas, são organelas especializadas encontradas em quase todos os tipos de células. Eles servem como os principais locais de armazenamento para lipídios neutros, incluindo triglicerídeos e ésteres de esteroide, desempenhando papéis cruciais na homeostase da energia celular e no metabolismo lipídico¹⁰⁸. Historicamente considerados como simples reservatórios de gordura, os corpos lipídicos são agora reconhecidos como organelas dinâmicas com funções complexas em vários processos biológicos. Essa mudança na compreensão destaca sua importância tanto na fisiologia normal quanto na patogênese de doenças, como obesidade, diabetes e aterosclerose^{109–111}.

A biogênese dos corpos lipídicos é um processo altamente regulado que começa no retículo endoplasmático (RE). Os corpos lipídicos se originam de locais específicos dentro da membrana do RE, onde os lipídios neutros se acumulam entre os dois folhetos da bicamada fosfolipídica. À medida que o volume desses lipídios neutros aumenta, eles brotam do RE, formando gotículas lipídicas distintas cercadas por uma monocamada fosfolipídica¹¹². Este processo envolve uma interação coordenada entre enzimas sintetizadoras de lipídios, proteínas



estruturais e vários cofatores, garantindo a formação e manutenção adequadas dos corpos lipídicos dentro da célula.

Funcionalmente, os corpos lipídicos são centrais para a regulação do metabolismo lipídico e do equilíbrio energético. Eles servem como reservatórios para lipídios que podem ser mobilizados durante períodos de demanda energética, como jejum ou exercícios prolongados. Além disso, os corpos lipídicos estão envolvidos na síntese de moléculas de sinalização como eicosanoides, que são derivados de ácidos graxos armazenados dentro das gotículas^{108,112}. A capacidade dos corpos lipídicos de liberar ou sequestrar lipídios rapidamente permite que as células respondam dinamicamente a mudanças em seu estado metabólico, tornando-as participantes cruciais na manutenção da homeostase celular e sistêmica.

Além de seus papéis no armazenamento de energia e no metabolismo, os corpos lipídicos também estão envolvidos em vários outros processos celulares. Eles participam do sequestro e desintoxicação de lipídios nocivos e moléculas derivadas de lipídios, protegendo as células da lipotoxicidade¹¹³. Os corpos lipídicos também estão implicados na regulação da degradação de proteínas, pois podem servir como locais para o sequestro de proteínas mal dobradas e outros detritos celulares¹¹⁴. Essa funcionalidade multifacetada ressalta a importância dos corpos lipídicos em vários aspectos da fisiologia celular.

No contexto da pesquisa, a capacidade de visualizar e estudar corpos lipídicos dentro das células é fundamental para avançar nossa compreensão de sua biologia. Agentes fluorescentes se tornaram ferramentas indispensáveis para esse propósito, permitindo que pesquisadores rotulem e rastreiem corpos lipídicos em células vivas com alta especificidade e resolução^{115,116}. Esses agentes, frequentemente derivados de corantes solúveis em lipídios, integram-se à monocamada ou núcleo dos corpos lipídicos, fornecendo um sinal fluorescente que pode ser detectado usando várias técnicas de imagem, como microscopia confocal^{117,118}.

Assim, o desenvolvimento de sondas fluorescentes avançadas aumentou significativamente nossa capacidade de estudar corpos lipídicos em diferentes contextos celulares. Essas sondas podem ser projetadas para possuir propriedades espectrais específicas, permitindo a geração simultânea de imagens de corpos lipídicos ao lado de outras estruturas celulares. Além disso, o uso de agentes fluorescentes permite a análise quantitativa da dinâmica dos corpos lipídicos, incluindo sua biogênese, crescimento e interação com outras organelas¹¹⁹. Essa capacidade é particularmente valiosa para estudar o papel dos corpos lipídicos em células vivas e em tempo real, fornecendo insights sobre sua função em condições fisiológicas e patológicas.



4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais e Métodos

4.1.1. Materiais

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados com purificação prévia, quando necessário, de acordo com métodos descritos na literatura¹²⁰.

4.1.2. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) foram determinados em um aparelho DF-3600 Instrutherm a seco com faixa de utilização de 50 a 300°C e capacidade de até 3 tubos capilares. Os dados foram obtidos no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.3. Análise Elementar de CHN

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

4.1.4. Difratometria de raios-X

Os monocristais obtidos a partir da cristalização dos complexos foram analisados na Universidade Federal de Santa Maria. O equipamento utilizado para difratometria de raios X é da marca SMART 1000 CCD BRUKER sendo um difratômetro automático de 3 círculos com detector de área, operado usando um monocromador de grafite. A fonte de radiação utilizada foi igual a 0,71073 Å ($K\alpha$). O método multi-scan foi aplicado para a correção de absorção. As estruturas foram resolvidas com o software SHELXS36¹²¹ usando métodos diretos e todos os átomos não hidrogenóides foram refinados com parâmetros anisotrópicos. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa DIAMOND¹²² e ORTEP¹²³. As Tabelas 1, 2, 3 e 4 trazem os dados de refinamento e parâmetros cristalinos para os ligantes 1 e 2 e para os complexos 2 e 6.



Tabela 1: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o ligante 1.

Fórmula empírica	C ₂₇ H ₂₀ C ₁₃ N ₃ S
Massa molecular	524,87
Temperatura (K)	296(2) K
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinic
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Dimensão da cela unitária	
<i>a</i> (Å)	5,4678(2) Å
<i>b</i> (Å)	19,2093(7) Å
<i>c</i> (Å)	23,7962(9) Å
α (°)	90°
β (°)	94,791(2)°
γ (°)	90°
<i>V</i> (Å ³)	2490,64(16) Å ³
D calc (mg/m³)	1,400
<i>Z</i>	4
Coeficiente de absorção (mm⁻¹)	0,473
<i>F</i> (0,0,0)	1080
Tamanho do cristal (mm³)	0,550 x 0,140 x 0,110
θ (°)	1,364 a 26,404°
GOF (F²)	1,052
Mínimo e Máximo de transmissão	0,7454; 0,5711
Densidade eletrônica residual (Å⁻³)	0,522 e -0,567
Índices <i>R</i> finais [<i>I</i>>2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0,0626 <i>wR</i> 2 = 0,1657
Índices <i>R</i> (todos os dados)	<i>R</i> 1 = 0,0902 <i>wR</i> 2 = 0,1918



Tabela 2: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o ligante 2.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₁₆ Cl N ₃ S
Massa molecular	365,87
Temperatura (K)	100(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
<i>Dimensão da cela unitária</i>	
<i>a</i> (Å)	7,5403(4) Å
<i>b</i> (Å)	9,4456(4) Å
<i>c</i> (Å)	13,2812(6) Å
α (°)	78,210(2) deg.
β (°)	85,282(2) deg.
γ (°)	86,536(2) deg.
<i>V</i> (Å ³)	901,91(8)
D calc (mg/m³)	1,318
<i>Z</i>	2
Coeficiente de absorção (mm⁻¹)	0,327
F (0,0,0)	380
Tamanho do cristal (mm³)	0,28 x 0,13 x 0,07
θ (°)	1,673 a 26,652
GOF (F²)	1,083
Mínimo e Máximo de transmissão	0,9875; 0,9240
Densidade eletrônica residual (Å⁻³)	0,474 e -0,360
Índices <i>R</i> finais [<i>I</i>>2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0,0436 <i>wR</i> 2 = 0,1141
Índices <i>R</i> (todos os dados)	<i>R</i> 1 = 0,0490 <i>wR</i> 2 = 0,1164



Tabela 3: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo 2.

Fórmula empírica	C ₃₉ H ₃₅ Au Cl F ₆ N ₃ O P ₂ S
Massa molecular	1002,12
Temperatura (K)	100(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$
<i>Dimensão da cela unitária</i>	
<i>a (Å)</i>	10,3219(3)
<i>b (Å)</i>	14,4440(5)
<i>c (Å)</i>	14,5206(5)
<i>α (°)</i>	67,7420(10)
<i>β (°)</i>	71,8790(10)
<i>γ (°)</i>	87,9150(10)
<i>V (Å³)</i>	1896,01(11)
D calc (mg/m³)	1,755
<i>Z</i>	2
Coeficiente de absorção (mm⁻¹)	4,156
F (0,0,0)	988
Tamanho do cristal (mm³)	0,35 x 0,20 x 0,15
θ (°)	2,18 a 28,33
GOF (F²)	1,028
Mínimo e Máximo de transmissão	0,6745; 0,4241
Densidade eletrônica residual (Å⁻³)	0,575 e -0,654
Índices R finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0141 wR2 = 0,0364
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0148 wR2 = 0,0367



Tabela 4: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo 6.

Fórmula empírica	C ₄₄ H ₄₄ Ag Cl ₃ N ₆ O ₂ S ₄
Massa molecular	1031,31
Temperatura (K)	100(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C ₁ 2/c 1
Dimensão da cela unitária	
<i>a</i> (Å)	19,9892(6)
<i>b</i> (Å)	16,8480(6)
<i>c</i> (Å)	15,4557(5)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	124,9620(10)
<i>γ</i> (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	4265,8(2)
D calc (mg/m³)	1,606
Z	4
Coeficiente de absorção (mm⁻¹)	2112
F (0,0,0)	1800
Tamanho do cristal (mm³)	0,32 x 0,16 x 0,13
θ (°)	2,42 a 30,09
GOF (F²)	1,035
Mínimo e Máximo de transmissão	0,8816 e 0,7708
Densidade eletrônica residual (Å⁻³)	1, 557 e -1,022
Índices R finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0715 wR2 = 0, 1922
Índices R (todos os dados)	R1 = 0, 0799 wR2 = 0, 1993

4.1.5. Espectroscopia Vibracional na Região do infravermelho médio com Transformada de Fourier (FTIR)

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro BOMEM Hartmann & Braun - The Michelson series MB-100, na janela espectral de 4000 até 500 cm⁻¹, resolução de 4 cm⁻¹, acumulação de 6 ciclos, velocidade de varredura 0,2 cm/s. As amostras foram preparadas por dispersão em KBr de grau espectroscópico e prensadas (~6 toneladas) com o auxílio de prensa mecânica. Os dados foram obtidos no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.



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

Equipamento e sonda utilizada: Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Bruker Avance Neo 500 operando a 500 MHz para a frequência do ^1H equipado com sonda multinuclear Smart Probe 5mm com gradiente no eixo Z.

Experimentos: Foram adquiridos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e Dept135. Todas as análises foram realizadas com parâmetros pré-ajustados da rotina do LabRMN/INQUI/UFMS. Os deslocamentos químicos de hidrogênio foram registrados em ppm utilizando como referência interna tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm). As análises foram realizadas em soluções de DMSO- d_6 .

4.1.7. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis)

Os espectros eletrônicos de absorção molecular nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 60S–PerkinElmer. As análises foram realizadas utilizando soluções dos compostos de Prata(I) e Ouro(I) em diclorometano, dimetilsulfóxido, acetonitrila e metanol com concentrações de ordem de $1,0 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} em celas de quartzo com capacidade para 3,0 mL com 1 cm de caminho óptico. As análises espectroscópicas no estado sólido foram realizadas através da técnica de reflectância difusa. Os espectros obtidos foram utilizados após a transformação da porcentagem de reflectância em absorbância [$\log_{10}(1/\text{reflectância})$] no espectrofotômetro Lambda 60S–Perkin Elmer com esfera integradora. Os dados foram obtidos no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular - LSCM, no Instituto de Química – UFMS, Campo Grande/MS.

4.1.8. Cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) e teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT)

Os cálculos teóricos, utilizados para interpretação dos resultados, foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Leandro M. C. Pinto da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, utilizando como metodologia a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) e a Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo (TDDFT). Para os cálculos da teoria funcional da densidade (DFT) foram executados com a função de troca híbrida de três parâmetros de Becke combinada com a correlação funcional Lee-Yang-Parr (B3LYP)^{124,125}, o SDD para Cu, e a base 6-311G(d) definida para C, N, O, Cl e H usando o conjunto de programas Gaussian 16¹²⁶. As coordenadas atômicas, determinadas para as estruturas moleculares individuais por análise cristalográfica de raios X, foram utilizadas para os cálculos de DFT. As energias de



excitação vertical foram calculadas utilizando a metodologia DFT (TD-DFT) dependente do tempo. Os diagramas OM foram reproduzidos utilizando Avogadro (versão 1.2.0)¹²⁷.

4.1.9. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI)

Os espectros de massa foram obtidos através do Cromatógrafo UFLC Shimadzu LC-20AD, acoplado ao detector IES-Q-QTOF-microTOF III do Espectrômetro de Massas (Bruker Daltonics), operado em modo de ionização positivo (m/z 120-1200). Amostra foi preparada a uma concentração de 100ug/mL (acetonitrila/água 8:2) e injetado 1 uL por infusão manual, utilizando gradiente de eluição Água (fase A) e Acetonitrila (fase B), ambos com 0.1% de ácido fórmico, método isocrático 50%, corrida de 3 minutos. Quadruplo - Ion Energy 5,0 eV. Collision Cell- Collision Energy 10eV. Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis versão 4.2. Os dados foram obtidos em parceria com o professor Dr.Sidiney Moura, Universidade de Caxias do Sul (UCS).

4.1.10. Espectroscopia de Fluorescência em Solução

Os dados espectrais de excitação e emissão no ultravioleta e no visível foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa de Óptica e Fotônica (GOF) – UFMS, utilizando um espectrofluorímetro FluoroMate FS-2. O equipamento possui como fonte de excitação uma lâmpada contínua de Xe (150 W). A detecção da fluorescência é feita em uma fotomultiplicadora PMT para excitação e emissão. As análises foram realizadas utilizando-se soluções dos compostos de ouro e prata e seus respectivos ligantes em diclorometano. Todas as soluções em concentrações de ordem de $1,0 \times 10^{-5}$ mol. L⁻¹. Os compostos foram excitados em 380 nm. Utilizou-se cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm e quatro faces polidas. Os espectros foram obtidos com a configuração da geometria do ângulo de 90° entre o feixe de excitação e emissão a temperatura ambiente.

4.1.11. Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo em solução

Os dados espectrais de excitação e emissão no ultravioleta e no visível foram realizados em colaboração com o grupo de pesquisa de Óptica e Fotônica (GOF) – UFMS, utilizando um equipamento FluoTime 100 Fluorescence Lifetime Spectrometer (PicoQuant) com base na contagem de fótons únicos correlacionada com o tempo (TCSPC) detector, com excitação de 380 nm.



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

Para avaliação da atividade antimicrobiana, foram utilizadas as seguintes cepas: *Staphylococcus aureus* (NEWP0023), *S. aureus* resistente a clindamicina, eritromicina e penicilina G (cepa clínica A), *S. aureus* resistente a oxacilina e penicilina G (cepa clínica B), *S. aureus* resistente a clindamicina e eritromicina (cepa clínica C), *S. epidermidis* resistente a ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, linezolida, oxacilina, trimetoprima/sulfametoxazol (cepa clínica D), *S. epidermidis* resistente a ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, oxacilina (cepa clínica E) e *S. pseudointermedius* resistente a amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina, neomicina, azitromicina, cefalexina, cefalotina, estreptomicina, marbofloxacino (isolada de pele de cão).

Placas de 96 poços foram preparadas colocando-se 100 µL de caldo Mueller- Hinton em cada poço. 100 µL de uma solução preparada inicialmente na concentração de 2 mg/mL foi adicionada ao primeiro poço. Então, 100 µL deste poço foi transferido para o segundo e sucessivas diluições 1:2 foram realizadas para atingir concentrações finais no intervalo entre 250 µg/mL até 1,95 µg/mL, com volume final de 100 µL em cada poço. Para gentamicina a concentração final nos poços variou entre 60 µg/mL e 0,5 µg/mL. O inóculo bacteriano se constituiu de uma cultura de 24 horas de cada espécie bacteriana em ágar Mueller-Hinton diluída em solução salina estéril (0,45%) a uma concentração de 10^8 CFU/mL. Esta solução de concentração aproximada foi diluída 1:10 em solução salina estéril e 5 µL foram adicionados em cada poço. Todos os testes foram realizados em triplicata e as placas foram incubadas a 36°C por 24 horas. A concentração mínima inibitória (CMI) foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu crescimento bacteriano.

Para determinação da concentração mínima bactericida (CMB), alíquotas dos poços referentes aos valores da CMI, 2 x CMI e 4 x CMI foram inoculadas em placas de ágar Mueller-Hinton com auxílio de swab estéril. As placas foram incubadas a 36°C por 24 horas. A CMB foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu crescimento bacteriano.

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

Para determinação da viabilidade celular foram utilizadas as linhagens: MDA-MB-231, adenocarcinoma metastático de mama humana; 4T1 células de carcinoma mamário murino; MCF-10 células normais de glândulas mamárias. As células foram distribuídas em



meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, sendo 1,5 x 10³ células/poço/100 µL em placas com 96 poços que foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera umedecida a 5% de CO₂ por 24 horas para total aderência. Nos poços da placa contendo as células já aderidas, foram distribuídos 100 µL de concentrações decrescentes (100, 50, 10, 5 e 1 µM) da substância a ser testada, em quadruplicatas. As soluções estoques dos compostos foram preparadas em DMSO e diluídas em meio de cultura com no máximo 1% v/v de DMSO. Para controle negativo foi utilizado 100 µL de meio de cultura suplementado com 10% de FBS. Como controle positivo foi utilizado cisplatina. Após a exposição aos compostos de investigação por 72h, as células foram incubadas com MTT (5 µg/10 µL/poço) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100 µL de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas ¹²⁸. Os dados obtidos através dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100% utilizando o software GraphPad Prism 8.0.

4.2. Estudo de Bioimageamento Confocal

4.2.1. Soluções de compostos

Os compostos L1, L2, C1, C2, C3, C4, C5 e C6 foram diluídos em Dimetil Sulfóxido P.A. (DMSO) a 1 mM como solução estoque. A solução estoque foi diluída a 100 µM em meio celular suplementado com 10% de soro fetal de bezerro e foi usada para todos os procedimentos de ensaio. Essa análise foi realizada em parceria com o Prof. Dr. José Raimundo Corrêa, na Universidade de Brasília.

4.2.2. Manutenção da linhagem celular

Foi utilizado para os ensaios o modelo celular de células MCF-7 (células de adenocarcinoma de mama humano) e as amostras celulares foram mantidas de acordo com as recomendações da ATCC (American Type Culture Collection) a 37° C em atmosfera com 5% de CO₂.

4.2.3. Ensaio de fluorescência

As células foram semeadas em lamínulas de vidro redondas de 13 mm no fundo de uma placa de 24 poços, deixadas para aderir durante a noite. As amostras foram lavadas três vezes com meio sem soro para remoção de células não aderentes. Após atingir 75% de confluência,



as amostras foram lavadas três vezes em PBS 1X (pH 7,4) a 37° C. Todas as amostras foram divididas em dois grupos, (a) células vivas e (b) células fixadas. (a) As células vivas foram incubadas com cada um dos compostos a 37° C por 30 minutos. Essas amostras foram lavadas três vezes em PBS 1X (pH 7,4) a 37° C e então fixadas em formaldeído à temperatura ambiente por 30 minutos.

(b) As amostras de células fixadas foram primeiramente aderidas em formaldeído por 30 minutos, lavadas três vezes em PBS à temperatura ambiente e então incubadas com cada um dos compostos por 30 minutos à temperatura ambiente. Ambos os grupos de células (células vivas e fixadas) foram lavados novamente três vezes em PBS PBS 1X (pH 7,4) à temperatura ambiente e as lamínulas foram montadas sobre lâminas de vidro usando ProLong Gold Antifade (Invitrogen, OR, EUA) de acordo com as recomendações do fabricante. O controle negativo foi realizado por amostras de células incubadas em um meio de cultura suplementado com 10% de soro fetal de bezerro mais DMSO, que foram usados como diluentes dos compostos. As amostras foram analisadas usando um microscópio confocal Leica TCS-SP5. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e foram feitas três repetições para cada condição experimental.

4.2.4. Ensaio comparativo Bodily™ Green e complexo 1.

As células MCF-7 foram cultivadas em meio D-MEM mais 10% de soro bovino fetal a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após a confluência ser alcançada, a cultura foi lavada três vezes em PBS pH 7,4 a 37°C e incubada com a solução de coloração Bodipy Green de acordo com as instruções do fabricante ou com ambos os compostos, complexo 1 e Bodipy Green. As amostras foram lavadas três vezes em PBS a 37°C e então fixadas por 15 min em 3,7% solução de formaldeído em PBS em temperatura ambiente. As células foram lavadas três vezes em PBS e as lamínulas foram montadas usando ProLong Gold Antifade (Invitrogen, Oregon/EUA) de acordo com as recomendações do fabricante. As amostras foram analisadas em uma Leica Confocal Microscopy TCS SP5. Os ensaios foram realizados por triplicata experimental em três séries independentes.

4.2.5. Ensaio comparativo Lisotracker™ Green e complexo 3.

As células MCF-7 foram cultivadas em meio D-MEM mais 10% de soro bovino fetal a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após a confluência ser alcançada, a cultura foi lavada três vezes em PBS pH 7,4 a 37°C e incubada com a solução de coloração Lisotracker Green de acordo com as instruções do fabricante ou com ambos os compostos, complexo 3 e Lisotracker Green. As amostras foram lavadas três vezes em PBS a 37°C e então fixadas por 15 min em



solução de formaldeído a 3,7% em PBS em temperatura ambiente. As células foram lavadas três vezes em PBS e as lamínulas foram montadas usando ProLong Gold Antifade (Invitrogen, Oregon/EUA) de acordo com as recomendações do fabricante. As amostras foram analisadas em uma Leica Confocal Microscopy TCS SP5. Os ensaios foram realizados por triplicata experimental em três séries independentes.

4.2.6. Ensaio comparativo MitoTracker™ Red e complexo 5.

As células MCF-7 foram cultivadas em meio D-MEM mais 10% de soro bovino fetal a 37°C em atmosfera de 5% de CO₂. Após a confluência ser alcançada, a cultura foi lavada três vezes em PBS pH 7,4 a 37°C e incubada com a solução de coloração MitoTracker Red de acordo com as instruções do fabricante ou com ambos os compostos, NL04 e Mitotracker Red. As amostras foram lavadas três vezes em PBS a 37°C e então fixadas por 15 min em solução de formaldeído a 3,7% em PBS em temperatura ambiente. As células foram lavadas três vezes em PBS e as lamínulas foram montadas usando ProLong Gold Antifade (Invitrogen, Oregon/EUA) de acordo com as recomendações do fabricante. As amostras foram analisadas em uma Leica Confocal Microscopy TCS SP5. Os ensaios foram realizados por triplicata experimental em três séries independentes.

4.3. Metodologia Sintética

4.3.1. Síntese ligantes 1: 5-(4-clorofenil)-3-(piren-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol e Ligante 2: 5-(clorofenil)-3-(naftalen-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol

4.3.2. Síntese das chalconas

Foi utilizado 1 mmol de acetofenona de interesse, que foi dissolvida em 3 mL de etanol, em seguida, adicionou-se 1 mmol de 4-clorobenzaldeído e 0,17 mmol de KOH, a mistura foi levada a agitação em temperatura ambiente. Observou-se uma mudança de cor na solução, que, em menos de 2 minutos, passou de límpida a turva, com a formação de precipitado (Esquema 1 e Figura 17). Para neutralizar a reação, foi adicionada uma solução de HCl 5% (8 mL), e a mistura foi agitada por 5 minutos. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada. O solvente removido a pressão reduzida.

Esquema 1. Síntese dos ligantes L1 e L2.

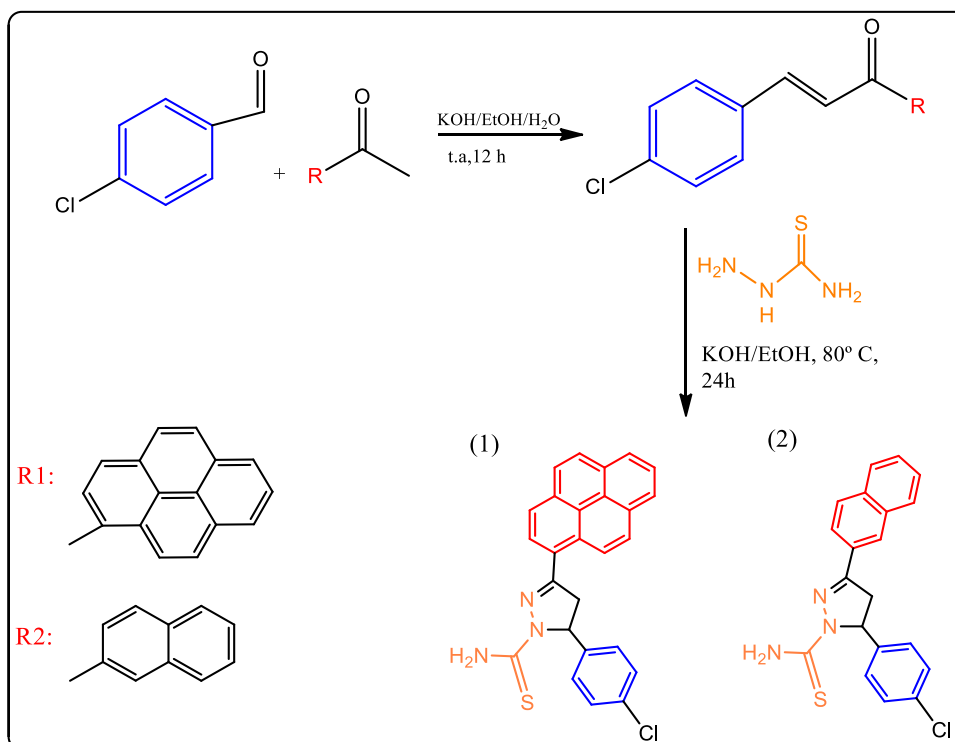


Figura 17: Imagens da síntese da chalcona 1.

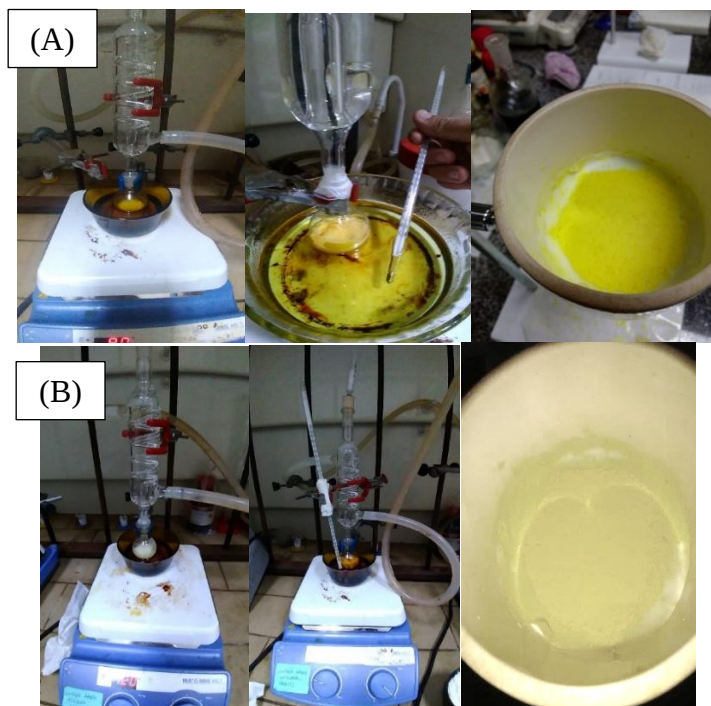


4.3.3. Ciclização dos ligantes

Foi utilizado 1 mmol de chalcona solubilizada em 5 mL de etanol sob agitação. Em seguida, adicionou-se 2 mmol de tiossemicarbazida, resultando em uma solução que, inicialmente límpida, passou a apresentar leve turbidez. Adicionou-se 2 mmol de KOH e a solução foi submetida a refluxo a 80 °C por 24 horas. Após esse período, foram acrescentados mais 10 mL de etanol (Figuras 18).

Após 24 horas de refluxo o produto foi então filtrado a vácuo e lavado com aproximadamente 700 mL de água, seguido de pequenas adições de etanol gelado até totalizar 10 mL. O sólido obtido foi seco à temperatura ambiente. O ponto de fusão foi definido como L1 225 °C e L2 205 °C. Foi realizada análise de RMN onde foi constatado que o produto estava limpo e sem impureza. O rendimento foi de 54,6 % e 61% respectivamente.

Figura 18: Imagens da ciclização dos Ligante 1(A) e 2(B).



4.3.4. Síntese do Complexo Precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$.

Em um balão de fundo redondo (Figura 19), sob constante agitação e aquecimento, preparou-se uma solução de 20 mL de água régia e adicionou-se 1,63 mmol de ouro metálico. Durante 1 hora, acrescentou-se várias porções de HCl concentrado a solução totalizando 10 mL. Após cessar o desprendimento dos vapores nitrosos, adicionou-se duas frações de 8 mL de etanol em um intervalo de tempo de 20 minutos, entre a primeira e a segunda adição para obtenção de $HAuCl_4$. Em um béquer pesou-se 3,26 mmol de trifenilfosfina e adicionou-se 15 mL de etanol, aqueceu-se a solução até completa solubilização. Colocou-se a solução de $HAuCl_4$ em um banho de gelo sob constante agitação e adicionou-se lentamente a solução de trifenilfosfina ainda aquecida, sobre a solução do ácido tetracloroáurico. Após completa adição, a reação permaneceu em agitação, a baixa temperatura durante 2 horas. A solução com precipitado branco foi filtrada, e o sólido obtido seco, (Esquema 2). Ponto de fusão de 230 °C e 81% de rendimento.

Esquema 2. Síntese do precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$

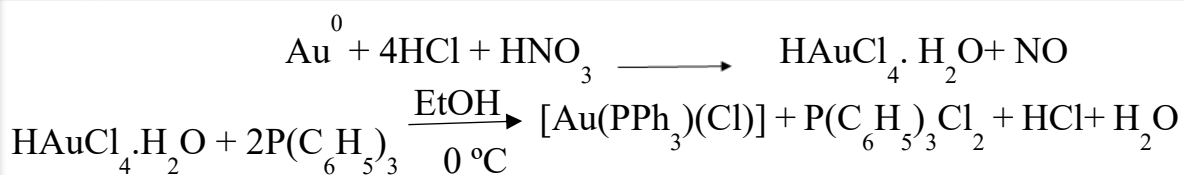


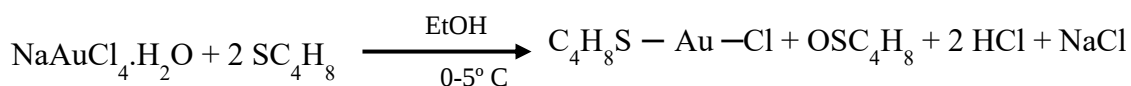
Figura 19: Síntese do precursor.



4.3.5. Síntese do precursor $[C_4H_8SAuCl]$

Foi utilizado 1,51 mmol de $NaAuCl_4$ (obtido comercialmente), solubilizado em etanol, em um banho de gelo e sob constante agitação, adicionando-se lentamente 0,27 mL (3,02 mmol) de tetrahidrotiofeno (THT). Deixou-se a mistura reagir por mais 2 horas e no final desse tempo a solução com precipitado cinza claro foi filtrada, e o sólido obtido seco. Ponto de fusão: 140 °C Rendimento: 87%, Esquema 3.

Esquema 3. Síntese do precursor $[C_4H_8SAuCl]$

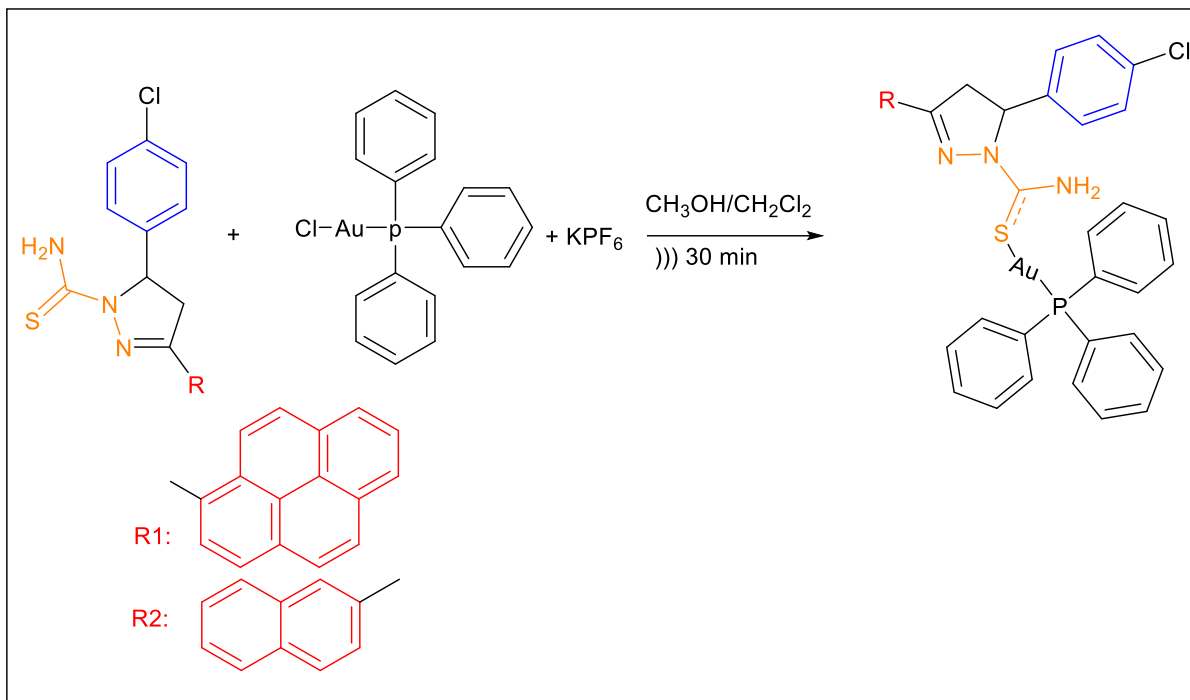


4.3.6. Síntese dos complexos 1 e 2 $[(C_6H_5)_3PAu(L)]$

Em um béquer de 10 mL adicionou-se 1 mmol do complexo precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$, 1 mmol de hexafluorofosfato de potássio seguido de 1mmol do respectivo ligante em uma mistura de metanol:diclorometano (1:2 9, mL). Posteriormente a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C),

(Esquema 4). Foi obtido material cristalino após dois dias de lenta evaporação para o complexo C2, opara o complexo C1, o produto foi obtido no mesmo tempo de evaporação, porém não cristalino. Pontos de fusão: C1: 180 °C 62% de rendimento e C2: 210 °C 58% de rendimento.

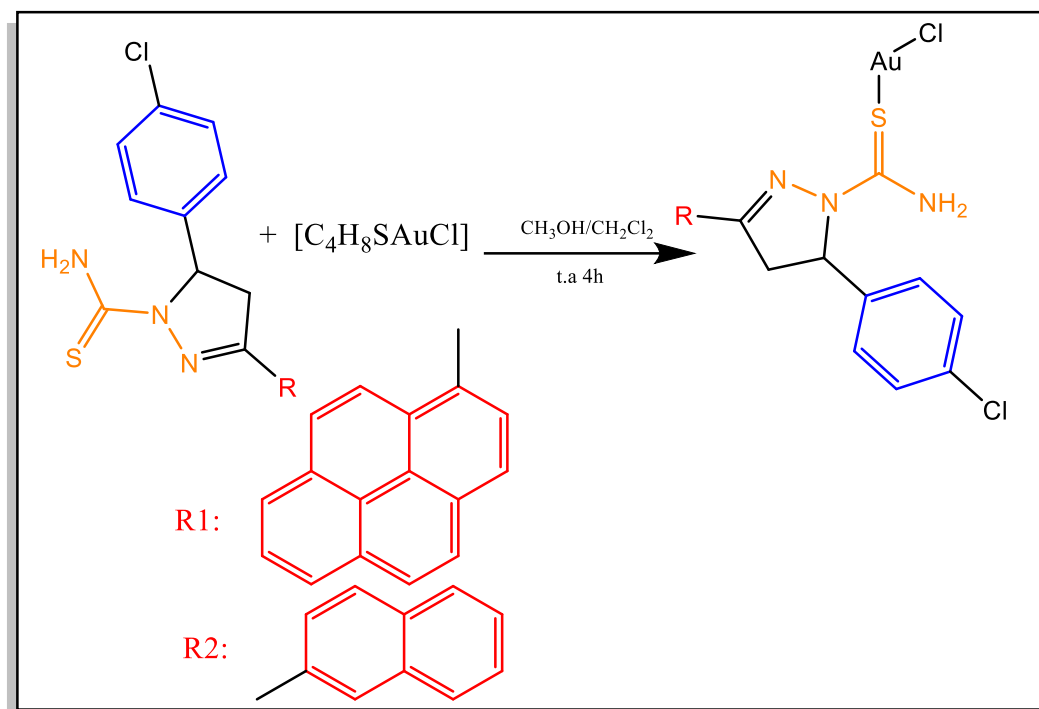
Esquema 4. Síntese dos complexos 1 e 2.



4.3.7. Síntese dos complexos 3 e 4 $[\text{AuCl}(\text{L})]$

Em um béquer de 10 mL adicionou-se 1mmol do complexo precursor $[(\text{C}_4\text{H}_8\text{SPAuCl})]$, seguido de 1 mmol do respectivo ligante em uma mistura de metanol:diclorometano (1:2, 9mL). Posteriormente a mistura reacional foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). A solução foi filtrada e o filtrado foi deixado a temperatura ambiente até a evaporação do solvente (Esquema 5). Foi obtido material não cristalinos após dois dias de lenta evaporação para o complexo C3. Para o C4 foi obtido material cristalino após 1 dia de lenta evaporação. Pontos de fusão: C3: 220°C e 66% de rendimento, C4: 165°C, 59% de rendimento.

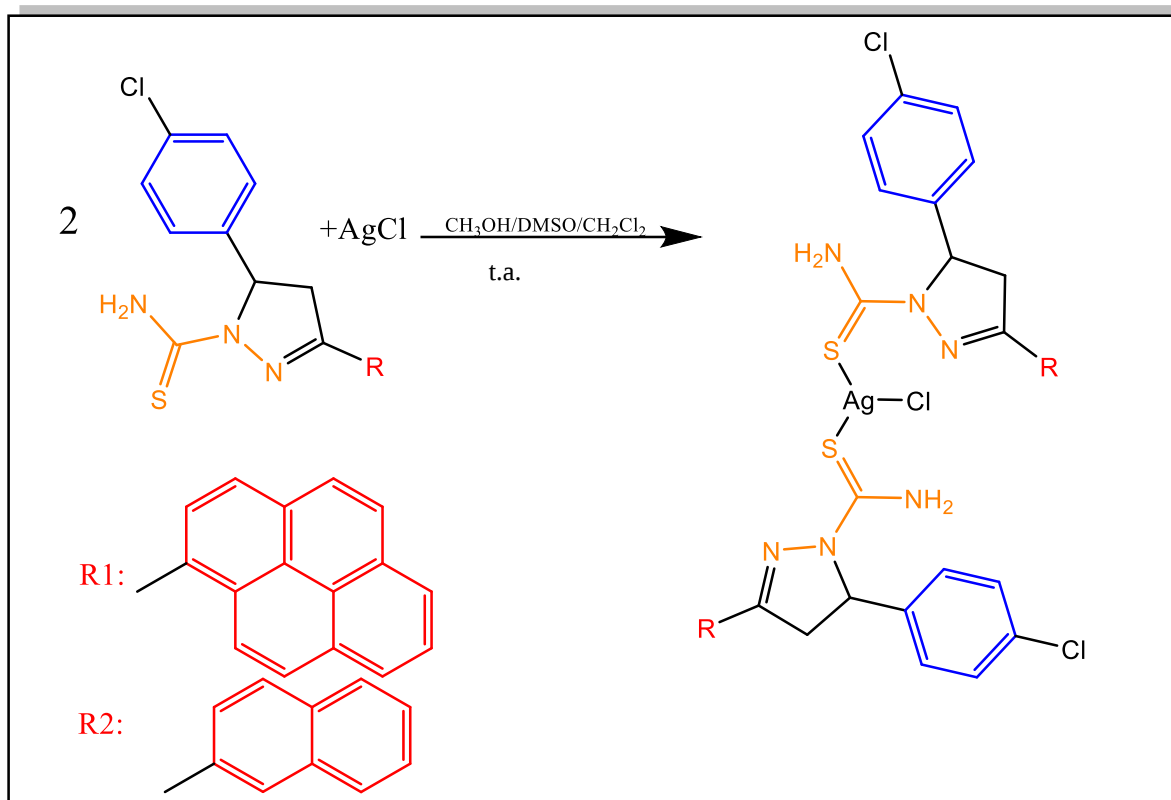
Esquema 5. Síntese dos complexos 3 e 4.



4.3.8. Síntese dos complexos 5 e 6 $[AgCl](L)_2$

Foram obtidos através da reação direta entre o sal de prata e os respectivos ligantes. O AgCl foi preparado separadamente através de uma reação de dupla troca entre os sais NaCl e $AgNO_3$. Foi pesado 1 mmol do sal cloreto de prata e adicionado a um balão de fundo redondo com 3 mL de metanol e levado a aquecimento ($100\text{ }^{\circ}C$) por 1 hora para solubilizar. Em seguida adicionou-se o 2 mmol do ligante dissolvido em 6 mL de diclorometano. Após 2 horas de reação a solução foi filtrada e o filtrado foi deixado em temperatura ambiente (Esquema 6). Para a obtenção dos monocristais, foi adicionado ao complexo C6 3 mL de DMSO. Foi obtido material cristalino após dois dias de lenta evaporação para o complexo C6. Para o complexo C5 o produto foi obtido no mesmo tempo de evaporação, porém não cristalino. Pontos de fusão: C5: $175^{\circ}C$, com 68% de rendimento e C6: $195\text{ }^{\circ}C$, 72% de rendimento.

Esquema 6. Síntese dos complexos 5 e 6.





5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Considerações sintéticas

Os complexos catiônicos (1) $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L1})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$ e (2) $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L2})]\text{PF}_6$, em que L(1): (5-(4-clorofenil)-3-(piren-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazol), L(2)= (e Ligante 2: (5-(clorofenil)-3-(naftalen-1-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1h-pirazol) foram obtidos através da reação de cloreto de trifenilfosfinaouro(I) com os respectivos ligantes na presença de KPF_6 (1:1:1) em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporção 1:2 sob irradiação ultrassônica. O complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{AuCl}]$ apresenta baixa reatividade para reações de substituição do átomo de cloro, possivelmente devido à forte ligação Au-Cl (2,276 Å). Para superar essa tendência, se faz necessário a formação de um intermediário reativo $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{PF}_6$. Devido a isso, a clivagem da ligação Au-Cl presente no precursor é possibilitada pela adição de KPF_6 seguido pela eliminação de KCl, formando um intermediário mais eletrofílico permitindo a coordenação do ligante via átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I).¹²⁹ Os complexos não foram obtidos quando se realizou as reações na ausência do hexafluorofosfato de potássio sob as mesmas condições. Os complexos apresentaram pontos de fusão distintos dos ligantes livres e do complexo precursor sendo, 180 °C para (1) e para (2) 210 °C.

A formação dos complexos (3) $[(\text{L1})\text{AuCl}]$ e (4) $[(\text{L2})\text{AuCl}]$, se deu pela reação direta do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$ com os respectivos ligantes em estequiometria 1:1, em meio $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2) sob irradiação ultrassônica. O tetrahidrotiofeno é um dos ligantes mais lábeis comumente empregado na química do ouro¹²⁹, dessa forma, foi facilmente deslocado pelo ligante pirazolínico, que coordenou-se ao centro metálico através do átomo de enxofre. O complexo (3) possui um ponto de fusão em 220°C e o complexo (4) 165°C.

A coordenação do íon Ag^+ pelo ligante pirazolínico foi alcançada através da reação de um equivalente do sal de prata (I) (AgCl) com dois equivalentes do ligante em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (1:2:1). A formação do complexo (5) $[\text{L}(1)_2\text{AgCl}]$ e (6) $[\text{L}(2)_2\text{AgCl}]$, se deu pela coordenação via átomo de enxofre do respectivo ligante ao centro metálico Ag^{I} . Os complexos apresentaram pontos de fusão de 175 °C para o complexo (5) e 195 °C para o complexo (6), diferindo do ponto de fusão dos ligantes livres.

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



refluxo, que foi confirmado por análise dos compostos por ponto de fusão e infravermelho, porém, a síntese por ultrassom demonstrou-se mais eficiente pelo curto tempo reacional necessário para obtenção dos compostos e minimização do volume de solventes utilizados, sendo esta considerada uma ferramenta importante para a química verde em termos de redução de resíduos e conservação de energia. Para melhor exploração dos resultados, as caracterizações estruturais e espectroscópicas dos complexos serão apresentadas em três classes de compostos: $[\text{Ph}_3\text{PAu(L)}]\text{PF}_6\cdot\text{MeOH}$, $[(\text{L})\text{AuCl}]$ e $[(\text{L})_2\text{AgCl}]$. Posteriormente, serão apresentados os resultados das análises biológicas em conjunto para todos os complexos e ligantes.

Foram obtidos através dos monocristais as estruturas de DRX para os complexos C2 e C6, que são isoestruturais dos complexos C1 e C5 respectivamente. Para os complexos C3 e C4 não foram elucidadas suas estruturas via DRX, contudo, foi obtidos os monocristais do C4 que foram enviados para a análise de Difractometria de raios-X, entretanto ocorreu degradação pela radiação usada na análise, sendo necessário a realização de uma nova análise sob baixa temperatura.

5.1.1. Determinação da Estrutura Cristalina do ligante 1 e 2.

O ligante 1 (Figura 20) apresenta-se na forma de monocristais marrons e a análise das reflexões coletadas revela sistema cristalino monoclinico grupo espacial $P 2_1/c$ (Nº 14 – International Tables for Crystallography¹³⁰) sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes aos operadores de simetria (Tabela 5) e os principais ângulos de ligações (Tabela 6). Para o ligante 2 (Figura 21) apresenta-se na forma de monocristais incolores e a análise das reflexões coletadas revela sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 – International Tables for Crystallography¹³⁰) sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes aos operadores de simetria (Tabela 6) e os principais ângulos de ligações (Tabela 6).

Figura 20: Projeção da unidade assimétrica ligante 1. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

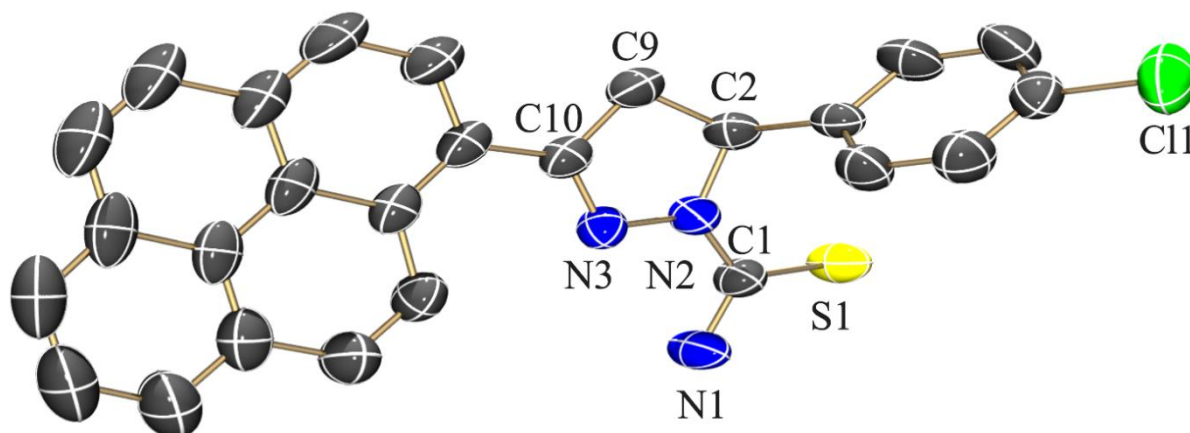


Tabela 5: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 1.

N(1)-C(1)	1,327(4)
N(2)-C(1)	1,350(3)
S(1)-C(1)	1,680(3)
N(3)-C(10)	1,290(3)
N(2)-(2)	1,473(3)
N(2)-N(3)	1,388(2)
C(10)-C(9)	1,508(4)
C(2)-C(9)	1,531(4)
N(1)-C(1)-S(1)	122,6(2)
N(1)-C(1)-N(2)	116,5(3)
N(2)-C(1)-S(1)	120,9(2)
N(2)-C(2)-C(3)	112,0(2)
N(2)-C(2)-C(9)	100,6(2)
C(10)-N(3)-N(2)	108,6(2)
C(1)-N(2)-N(3)	120,0(2)
N(3)-N(2)-C(2)	113,1(2)
N(3)-C(10)-C(11)	124,4(3)
N(3)-C(10)-C(9)	112,5(2)

Figura 21: Projeção da unidade assimétrica ligante 2. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.

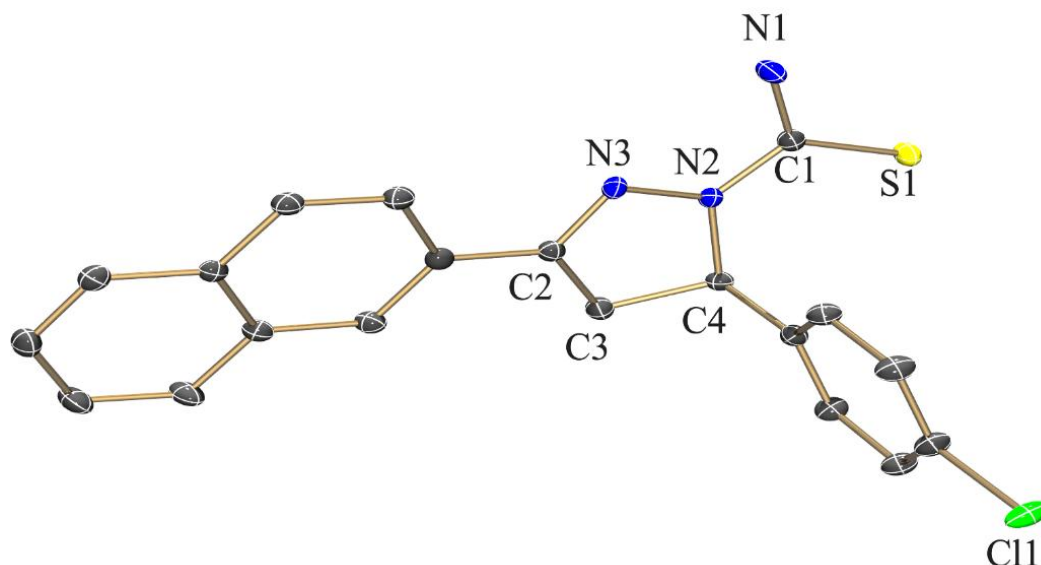


Tabela 6: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 1.

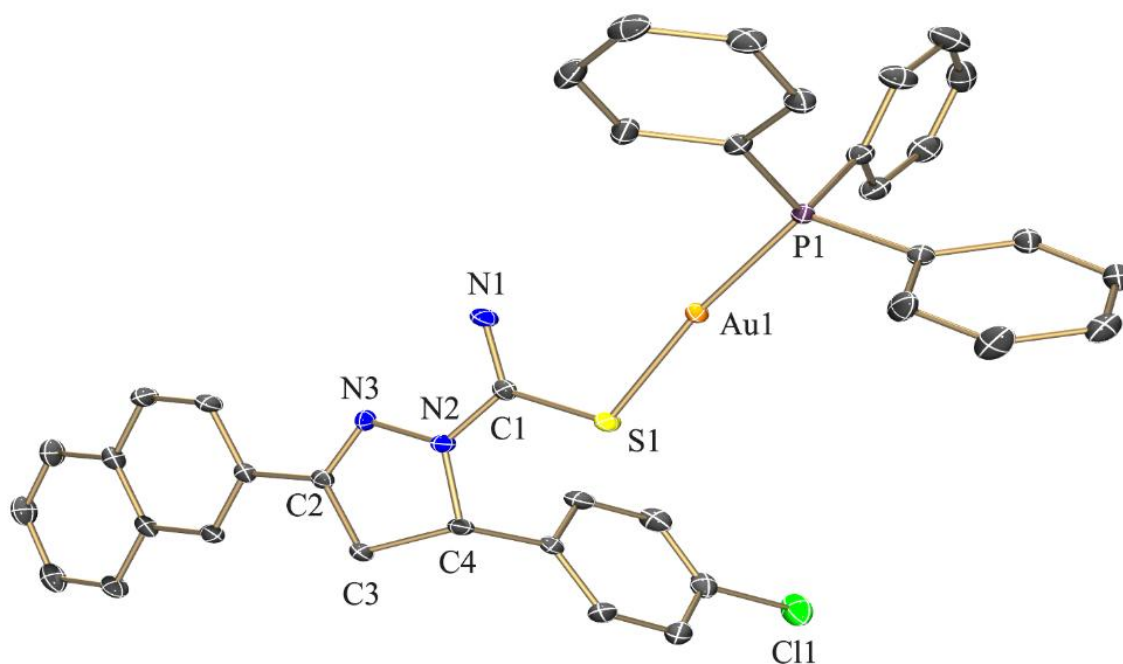
N(1)-C(1)	1,336(2)
N(2)-C(1)	1,352(2)
S(1)-C(1)	1,689(3)
C(2)-N(3)	1,293(3)
N(2)-C(4)	1,479(2)
N(2)-N(3)	1,399(2)
C(2)-C(3)	1,511(3)
C(3)-C(4)	1,546(3)
N(1)-C(1)-S(1)	123,03(15)
N(1)-C(1)-N(2)	116,16(17)
N(2)-C(1)-S(1)	120,81(15)
N(2)-C(4)-C(5)	110,77(15)
N(2)-C(4)-C(3)	100,50(14)
C(1)-N(2)-N(3)	119,52(16)
C(1)-N(2)-C(4)	126,90(16)
N(3)-N(2)-C(4)	111,68(15)
C(2)-N(3)-N(2))	107,57(16)
N(3)-C(2)-C(3)	113,82(17)
N(3)-C(2)-C(11)	120,95(17)

5.1.2. Determinação da Estrutura Cristalina do complexo 2.

Através dos dados da difratometria de raios X (Tabela 7), verificou-se que o complexo 2 (Figura 22) foi obtido na forma de monocristais pertencentes ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$ (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*¹³⁰).

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

Figura 22: Projeção da unidade assimétrica do complexo 2. Para maior clareza, os átomos de hidrogênio, solvato MeOH e o ânion PF_6^- foram omitidos. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



As moléculas podem ser descritas como complexo de ouro (I) do tipo $[Ph_3PAuL].PF_6$ com uma molécula de metanol como solvato. A unidade catiônica contém o ligante pirazolínico coordenado de maneira monodentada através do átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I) que completa sua esfera de coordenação com um átomo de fósforo proveniente do ligante auxiliar trifenilfosfina. As análises dos ângulos de ligação P(1)-Au(1)-S(1) de 172,744 evidenciam uma geometria aproximadamente linear para o complexo está de acordo com dados



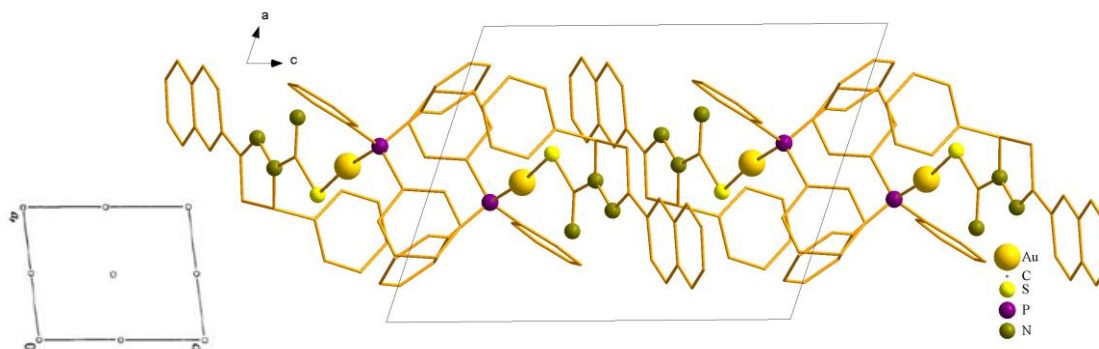
apresentados por compostos similares já descritos na literatura. As principais distâncias de ligações encontram-se listadas na Tabela 7, estando todas em consonância com a literatura.

Tabela 7: Tabela dos principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 2.

Au-P(1)	2,2684(4)
Au-S	2,3130(4)
S-C(1)	1,7255(15)
P(1)-C(33)	1,8105(15)
P(1)-C(21)	1,8096(16)
P(1)-C(27)	1,8160(16)
Cl-C(18)	1,7453(17)
C(1)-N(1)	1,323(2)
C(1)-N(2)	1,3394(19)
N(2)-N(3)	1,4013(17)
N(2)-C(2)	1,4848(18)
N(3)-C(4)	1,2853(19)
P(1)-Au-S	172,744(13)
C(1)-S-Au	108,46(5)
N(1)-C(1)-N(2)	118,30(14)
N(1)-C(1)-S	125,06(12)
N(2)-C(1)-S	116,63(11)

As celas primitivas (Figura 23) exibidas pelo complexo pertencem ao sistema cristalino de menor simetria, triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, apresentando como operador de simetria apenas centros de inversão localizados no centro, nos vértices e nas arestas da cela unitária.

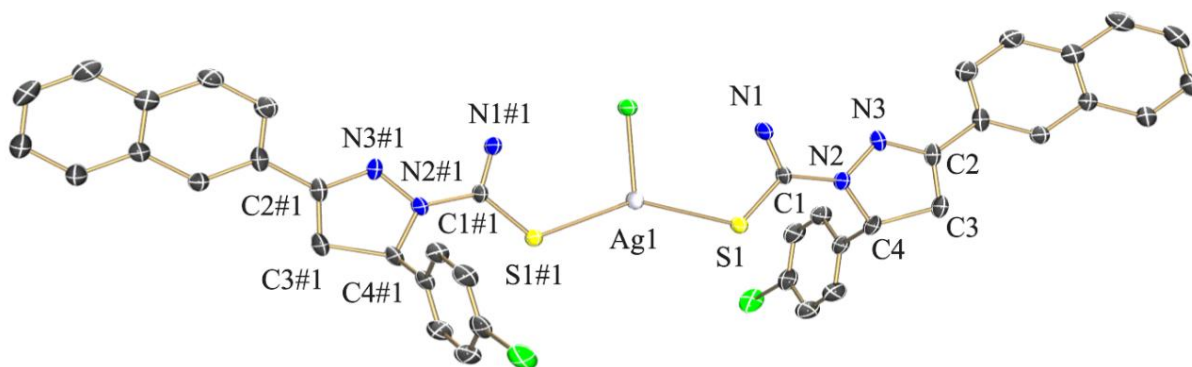
Figura 23: Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $P\bar{1}$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo na direção cristalográfica $[0\ 1\ 0]$ (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e do solvato foram omitidos.



5.1.3. Determinação da Estrutura Cristalina do complexo 6.

Através dos dados da difratometria de raios X (Tabela 8), verificou-se que o complexo 6 (Figura 24) foi obtido na forma de monocristais pertencentes ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $C\ 1\ 2/c\ 1$ (Nº 15 – *International Tables for Crystallography*¹³⁰).

Figura 24: Projeção da unidade assimétrica do complexo 6. Elipsóides térmicas com 50% de probabilidade ocupacional.



A molécula pode ser descrita como complexo de prata (I) do tipo $[AgL_2Cl]$ com uma molécula de DMSO como solvato. A unidade catiônica (Figura 25) contém duas moléculas do ligante pirazolínico coordenado de maneira monodentada através do átomo de enxofre ao centro metálico de prata (I) que completa sua esfera de coordenação com um átomo de cloro proveniente do sal cloreto de prata. As análises dos ângulos de ligação $S(1)-Ag-S(1)\#1138,64(5)$ e $S(1)-Ag-Cl(2)110,68(2)$ evidenciam uma geometria aproximadamente trigonal para o complexo está de acordo com dados apresentados por compostos similares já



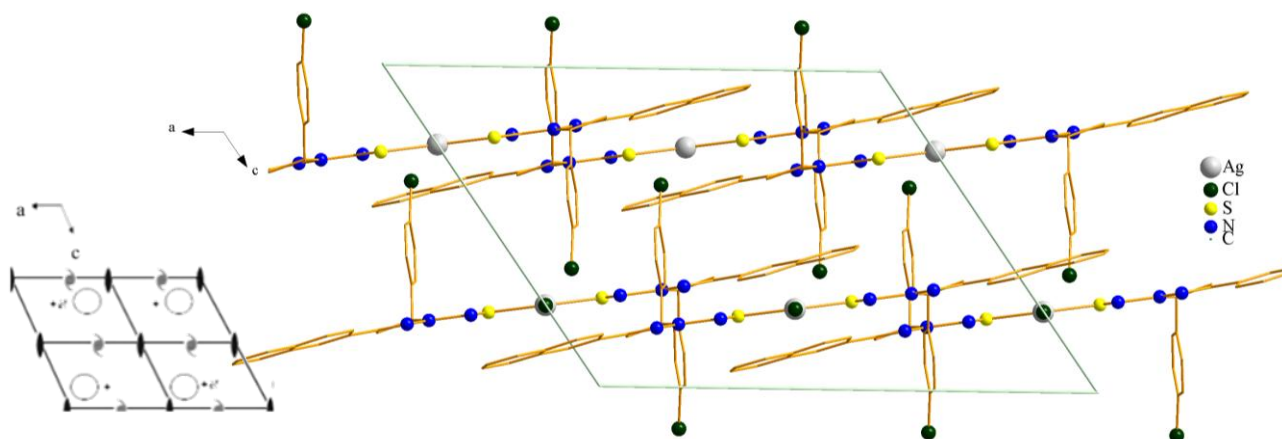
descritos na literatura. As principais distâncias de ligações encontram-se listadas na Tabela 8, estando todas em consonância com a literatura.

Tabela 8: Principais comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 6

Ag-S(1)	2,4549(9)
Ag-S(1)#1	2,4549(9)
Ag-Cl(2)	2,5841(15)
S(1)-C(1)	1,712(4)
Cl(1)-C(8)	1,747(4)
C(1)-N(1)	1,328(5)
C(1)-N(2)	1,346(4)
N(2)-N(3)	1,400(5)
N(2)-C(4)	1,476(5)
N(3)-C(2)	1,295(5)
S(1)-Ag-S(1)#1	138,64(5)
S(1)-Ag-Cl(2)	110,68(2)
S(1)#1-Ag-Cl(2)	110,68(2)
N(1)-C(1)-S	125,06(12)
N(2)-C(1)-S	116,63(11)

Observa-se, à direita, o pictograma representando os operadores de simetria contidos nas células unitárias pertencentes ao sistema monoclinico e grupo espacial $C 1 2/c 1$, e à esquerda, a projeção dos conteúdos de célula para o composto. Verifica-se que o conteúdo de célula é composto por seis unidades assimétricas ($Z=6$) e estão presentes os seguintes elementos de simetria: plano de espelhamento/deslizamento (glide plane), eixo de rotação-translação (21) na direção cristalográfica $[0\ 0\ 1]$, eixo de rotação e centros de inversão contidos no centro, nos vértices e nas arestas da célula.

Figura 25: Operadores de simetria contidos na cela unitária triclinica vinculada ao grupo espacial $C 1 2/c 1$ (esquerda) e projeção do conteúdo de cela unitária triclinica do complexo na direção cristalográfica $[0 0 1]$ (direita). Para maior clareza os átomos de hidrogênio e o solvato foram omitidos.



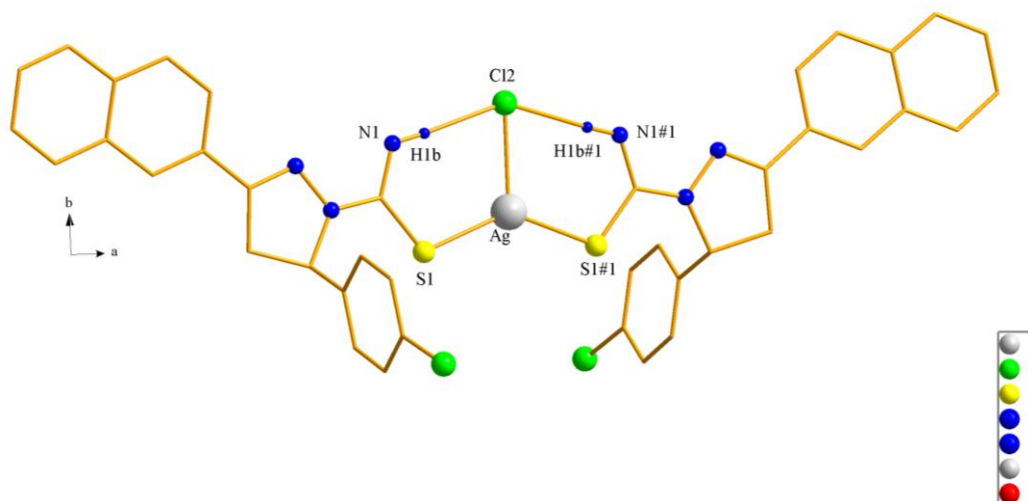
Pode-se observar através da Figura 26, juntamente com os dados da tabela 9, que o complexo 6 organiza a estrutura cristalina com a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares $N(1)-H(1B)...Cl(2)\#2$ e $N(1)-H(1B)...Cl(2)\#1$ respectivamente. De forma que o átomo de cloro faz duas ligações de hidrogênio, com duas moléculas distintas. As ligações de hidrogênio encontradas para o complexo estão dentro dos valores encontrados na literatura 76,131.

Tabela 9: Comprimento (Å) e ângulos ($^{\circ}$) de ligações de hidrogênio.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(DHA)$
$N(1)-H(1B)...Cl(2)\#2$	0.88	2.26	3.142(3)	177.1
$N(1)-H(1B)...Cl(2)\#1$	0.88	2.26	3.142(3)	177.1

Operações de simetria: #1 $-x+2, y, -z+1/2$ #2 x, y, z

Figura 26: Representação das ligações de hidrogênio intramoleculares do complexo 6.





5.2. Análise elementar de CHN

Na Tabela 10, abaixo, encontram-se os dados da análise elementar de CHN, ponto de fusão e rendimento de reação para os Complexos 1,2,3,4,5 e 6, que possuem fórmulas moleculares, $C_{44}H_{33}AuN_3ClPS$, $C_{36}H_{31}AuN_3ClPS$, $C_{26}H_{18}AuCl_2N_3S$, $C_{20}H_{16}AuCl_2N_3S$, $C_{52}H_{37}AgCl_3N_6S_2$ e $C_{40}H_{31}AgCl_3N_6S_2$ respectivamente. É possível observar que para os dados de CHN os valores calculados e obtidos experimentalmente estão bem próximos, indicando a pureza dos compostos obtidos.

Tabela 10: Dados de CHN, ponto de fusão e rendimento de reação.

Comp.	Fórmula Molecular	C(%)		H(%)		N(%)		P.F. (°C)	Rend. (%)
		Cal.	Exp.	Cal.	Exp.	Cal.	Exp.		
C1	$C_{44}H_{33}AuN_3ClPS$	58,78	58,70	3,67	3,68	4,67	4,68	180	62
C2	$C_{36}H_{31}AuN_3ClPS$	55,33	55,32	3,76	3,80	5,097	5,10	210	58
C3	$C_{26}H_{18}AuCl_2N_3S$	46,46	46,49	2,68	2,72	6,25	6,26	220	66
C4	$C_{20}H_{16}AuCl_2N_3S$	40,20	40,17	2,68	2,72	7,035	7,04	165	59
C5	$C_{52}H_{37}AgCl_3N_6S_2$	61,11	62,08	3,62	3,58	8,23	8,23	175	68
C6	$C_{40}H_{31}AgCl_3N_6S_2$	54,98	54,93	3,77	3,70	9,62	9,62	195	72

C: carbono; H: hidrogênio; N: nitrogênio; P.F.: ponto de fusão; Rend.: rendimento; Cal: calculado; Exp.: experimental.

5.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Nos espectros vibracionais na região do infravermelho dos ligante 1 e 2 (Figuras 27 e 28), observa-se bandas finas e intensas correspondentes ao estiramento $\nu(N-H)$, em 3500 cm^{-1} , 3258 cm^{-1} e 3152 cm^{-1} para o L1 e 3410 cm^{-1} , 3261 cm^{-1} e 1346 cm^{-1} . A banda de pouca intensidade na região 3036 cm^{-1} (L1) e 3058 cm^{-1} (L2) é atribuída ao estiramento $\nu(C-H)_{ar}$, já o estiramento $\nu(C-H)$ não aromático correspondente ao carbono sp^3 do anel pirazolínico encontra-se em 2924 cm^{-1} (L1) e 2939 cm^{-1} (L2). As bandas de forte intensidade em 1586 cm^{-1} (L1) e 1579 cm^{-1} (L2) são atribuídas ao estiramento $\nu(C=N)$, em 1483 cm^{-1} (L1) e 1476 cm^{-1} (L2) atribuídas ao estiramento $\nu(C=C)$, os picos em 1360 cm^{-1} (L1) e 1370 cm^{-1} (L2) são conferidos ao $\nu(C=S)$ ¹³²⁻¹³⁴.

Figura 27: Espectro vibracional na região do Infravermelho para o Ligante (1).

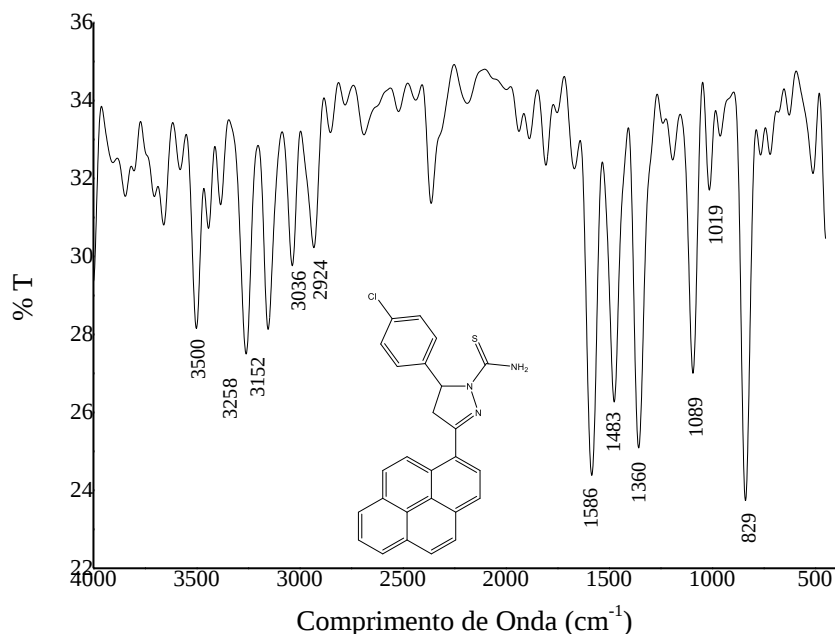
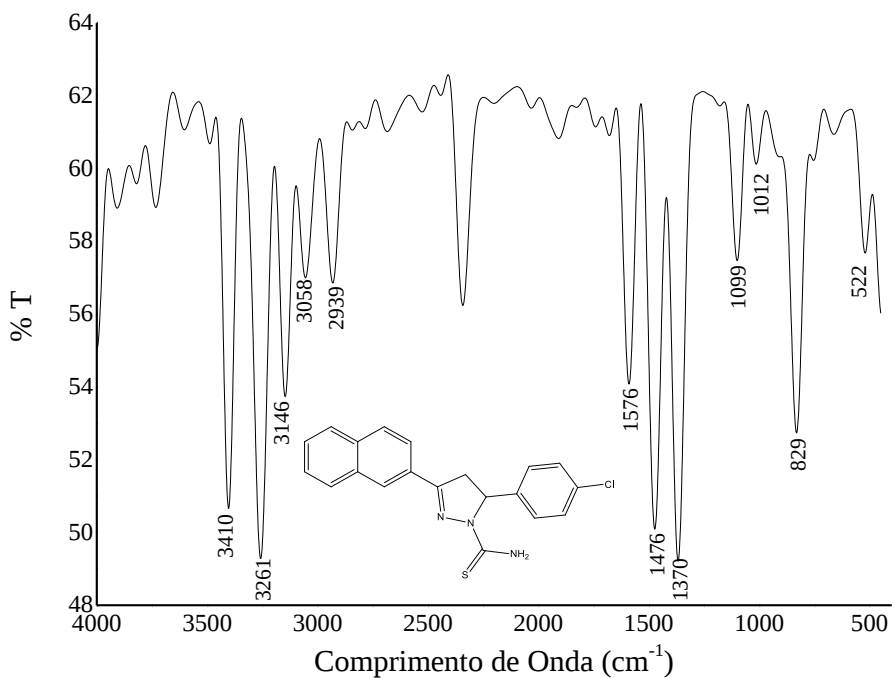
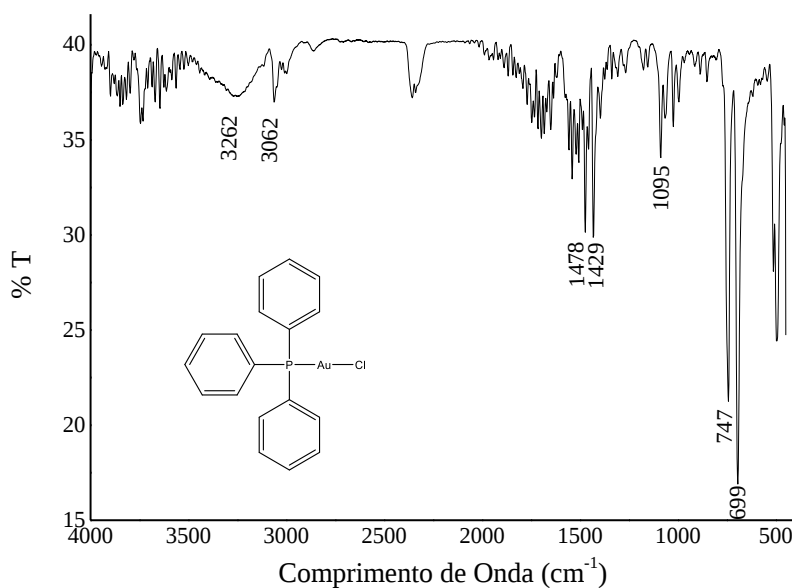


Figura 28: Espectro vibracional na região do Infravermelho para o Ligante (2).



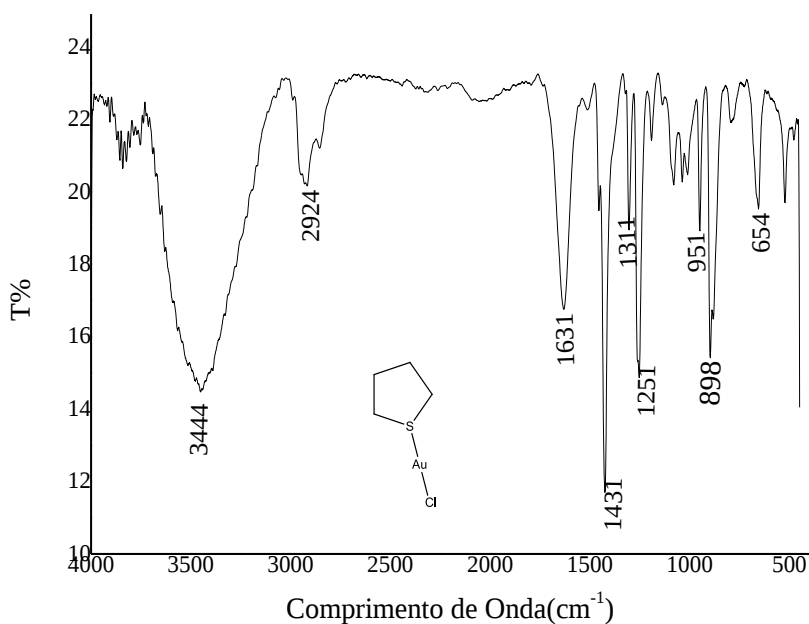
No espectro vibracional do precursor [(C₆H₅)₃PAuCl] (Figura 29), evidencia-se a banda de absorção em 3058 cm⁻¹ correspondente ao estiramento $\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$ do anel aromático, nas regiões de 1480–1384 cm⁻¹ encontram-se as bandas correspondentes aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{Ar}}$. Observa-se no espectro uma banda na região de 1104 cm⁻¹ atribuída ao estiramento $\nu(\text{C-P})$ e em 748 cm⁻¹ a banda correspondente a deformação angular $\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}}$ ^{135,136}.

Figura 29: Espectro vibracional no Infravermelho para o Precursor $[(C_6H_5)_3PAuCl]$.



As bandas evidenciadas no espectro vibracional do complexo precursor 2 (Figura 30) são correspondentes aos estiramentos das ligações do anel de cinco membros não aromático tetraidrotiofeno. Verifica-se uma pequena banda referente ao estiramento $\nu(C-H)$ na região de 2924 cm^{-1} , uma banda fina relacionada ao estiramento da ligação $\nu(C-S)$ em 1311 cm^{-1} e na região de 1251 cm^{-1} atribui-se a banda ao estiramento $\nu(C-C)$ do anel. A banda larga na região de 3444 cm^{-1} pode estar relacionada com a presença de etanol remanescente da síntese no sólido obtido (C_4H_8SAuCl).

Figura 30: Espectro vibracional no Infravermelho do material de partida.



Para os complexos (1) $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L1})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$ e (2) $[\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{L2})]\text{PF}_6 \cdot \text{MeOH}$, os dados oriundos da espectroscopia vibracional exibem bandas semelhantes aos respectivos ligantes (Figuras 31 e 32), porém com deslocamentos. O estiramento referente ao grupamento tiocarbonila ($\nu(\text{C}=\text{S})$) visível na região nos ligantes livres $1360\text{cm}^{-1}(\text{L1})$ e no (L2) 1370cm^{-1} apresenta um deslocamento no espectro para maior número de onda no complexo (1) para 1383cm^{-1} e 1385cm^{-1} para o complexo (2). Este deslocamento poder estar relacionado com a coordenação via átomo de enxofre ao centro metálico de ouro (I). Além do surgimento da banda em 847cm^{-1} no complexo (1) e 844cm^{-1} no complexo (2) que pode ser atribuído ao PF_6 na estrutura dos compostos. Também é observado o surgimento de duas bandas em 741 e 684cm^{-1} para o complexo (1) e 741 e 685cm^{-1} para o complexo (2) atribuídas a trifenilfosfina, e a presença do estiramento $\nu(\text{C}-\text{P})$ entre $1098\text{-}1095\text{cm}^{-1}$ referente à metalação via átomo de fósforo. As demais bandas referentes aos estiramentos e deformações angulares dos principais grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos são apresentadas na Tabela 11.

Figura 31: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 1.

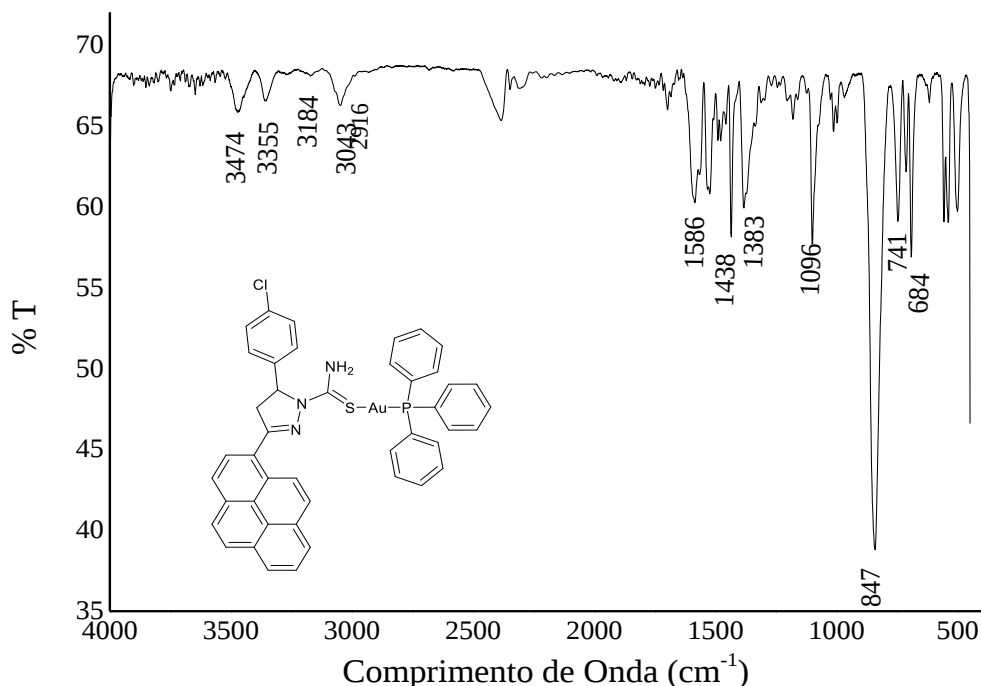
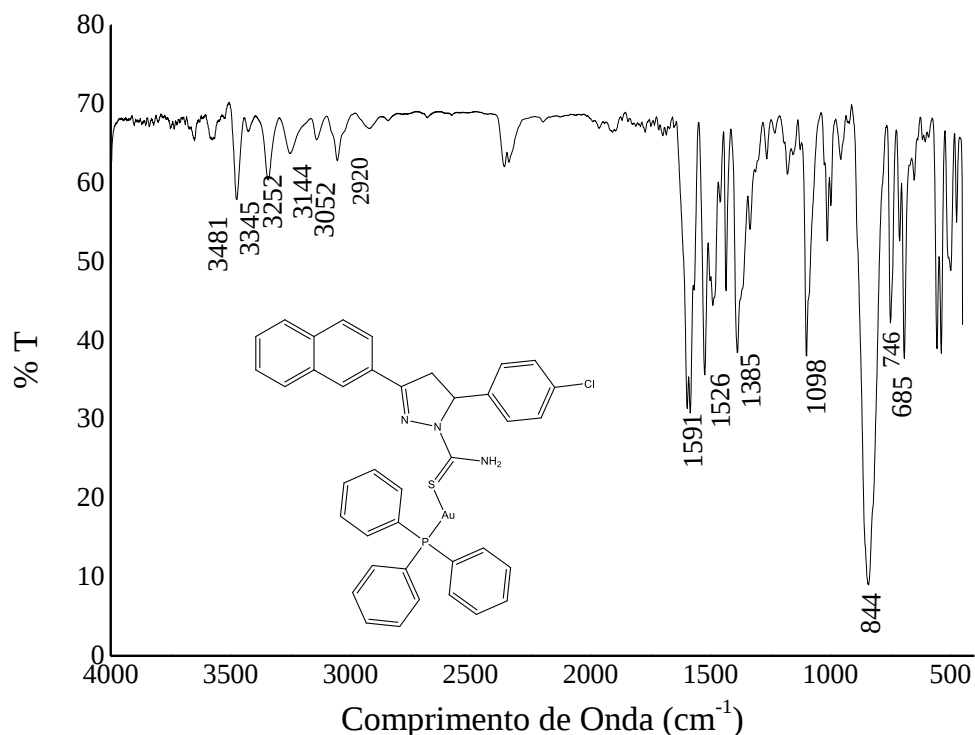


Figura 32: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 2.



Os dados oriundos da espectroscopia vibracional na região do infravermelho obtidos para os complexos (3) [(L1)AuCl] (Figura 33), (4) [(L2)AuCl] (Figura 34), e para os complexos de prata (5) [(L1)₂AgCl] (Figura 35) e (6) [(L2)₂AgCl] (Figura 36), exibem basicamente as mesmas bandas dos respectivos ligantes (L1) e (L2). Porém após a coordenação o estiramento referente ao grupamento tiocarbonila ($\nu(\text{C}=\text{S})$) que aparece na região de 1360 cm^{-1} no ligante (L1) e 1370 cm^{-1} (L2) deslocaram nos espectros dos compostos de coordenação para (C3) 1368 cm^{-1} , (C4) 1390 cm^{-1} , (C5) 1341 cm^{-1} e (C6) 1361 cm^{-1} esses deslocamentos da banda $\nu(\text{C}=\text{S})$ nos espectros são indicativos da metalação através do ligante pirazolínico ao centro metálico via átomo de enxofre (S). As demais bandas evidenciadas nos ligantes também são observadas nos espectros dos complexos. Todos os dados obtidos nos espectros foram sintetizados nas Tabelas 11 e 12.



Tabela 11: Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos C1,C3 e C5 e MP1 e MP2, e ligante 1.

	L1	MP1	MP2	C1	C3	C5
$\nu(\text{N-H})$	3258	-	-	3184	3297	3258
$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	3038	3058	-	2343	3042	3030-3013
$\nu(\text{C-H})$	2924	-	2974	2916	2918	2913
$\nu(\text{C=N})$	1600-1578	-	-	1586	1574	1554
$\nu(\text{C=S})$	1360	-	1311-1251	1388	1368	1341
$\nu(\text{C=S})$	829	-	-	847	844	846
$\delta(\text{C-H})$	952-624	747	-	956-692	962-679	958-665
$\nu(\text{C-P})$	-	1095	-	1096	-	-
$\nu(\text{C-Cl})$	760	-	-	753	767	751
$\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	1019	-	-	1009	1016	1012
$\delta(\text{C-Cl})_{\text{Ar}}$	706	-	-	706	718	715

Tabela 12: Principais bandas na região do infravermelho (IV) para os complexos C1,C3 e C5 e MP1 e MP2, e ligante 1.

	L2	MP1	MP2	C2	C4	C6
$\nu(\text{N-H})$	3261	-	-	3252	3376	3201
$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	3058	3058	-	3052	3054	3062-3038
$\nu(\text{C-H})$	2939	-	2974	2920	2912	2907
$\nu(\text{C=N})$	1579	-	-	1591	1527	1592
$\nu(\text{C=S})$	1370	-	1311-1251	1385	1390	1361
$\nu(\text{C=S})$	829	-	-	844	829	816
$\delta(\text{C-H})$	911-658	747	-	958-684	939-644	949-699
$\nu(\text{C-P})$	-	10954	-	1098	-	-
$\nu(\text{C-Cl})$	761	-	-	756	747	746
$\delta(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	1099	-	-	1009	1007	1016
$\delta(\text{C-Cl})_{\text{Ar}}$	720	-	-	706	712	719

Figura 33: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 3.

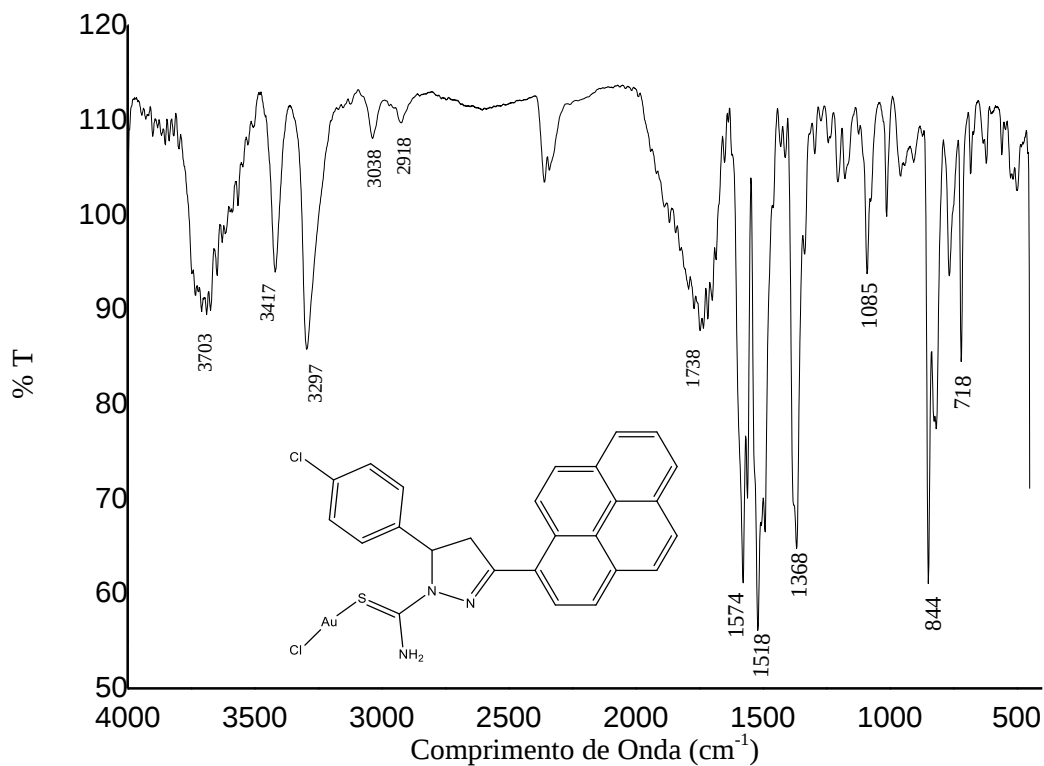


Figura 34: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 4.

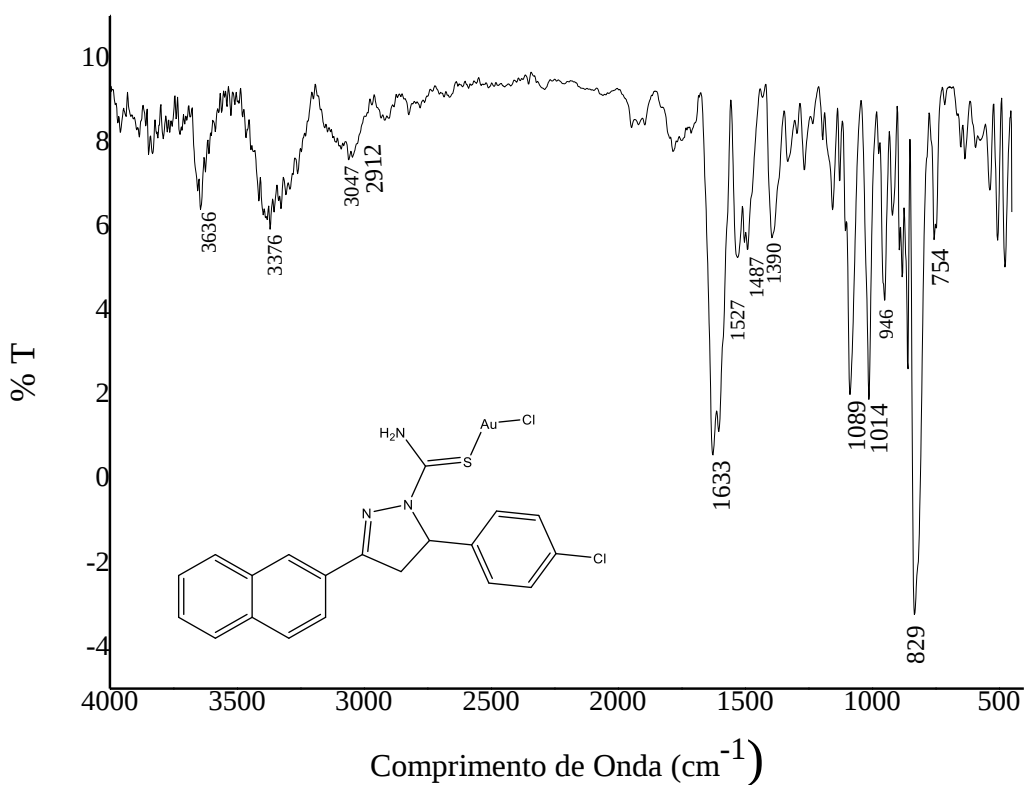


Figura 35: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 5.

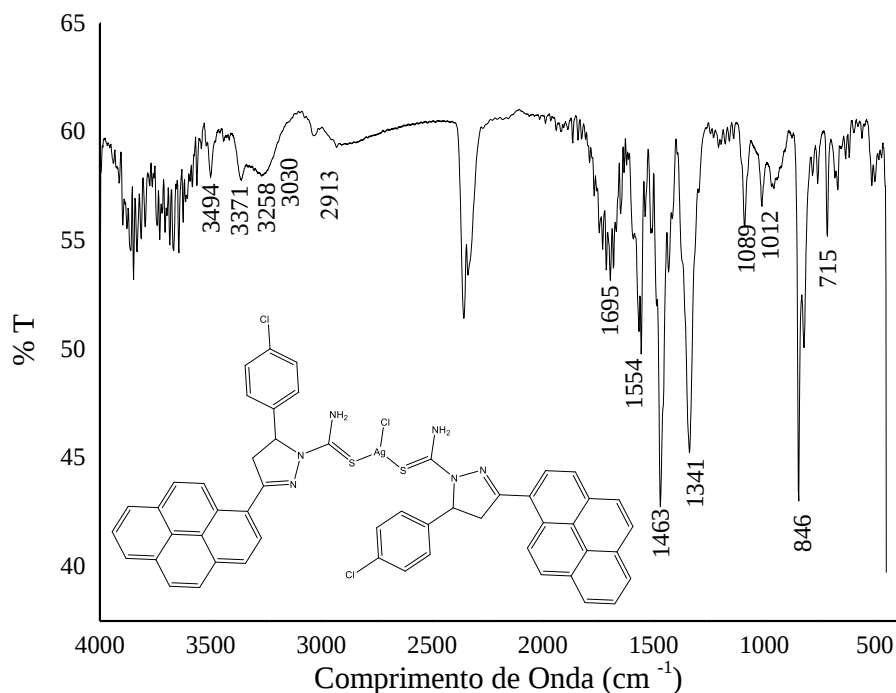
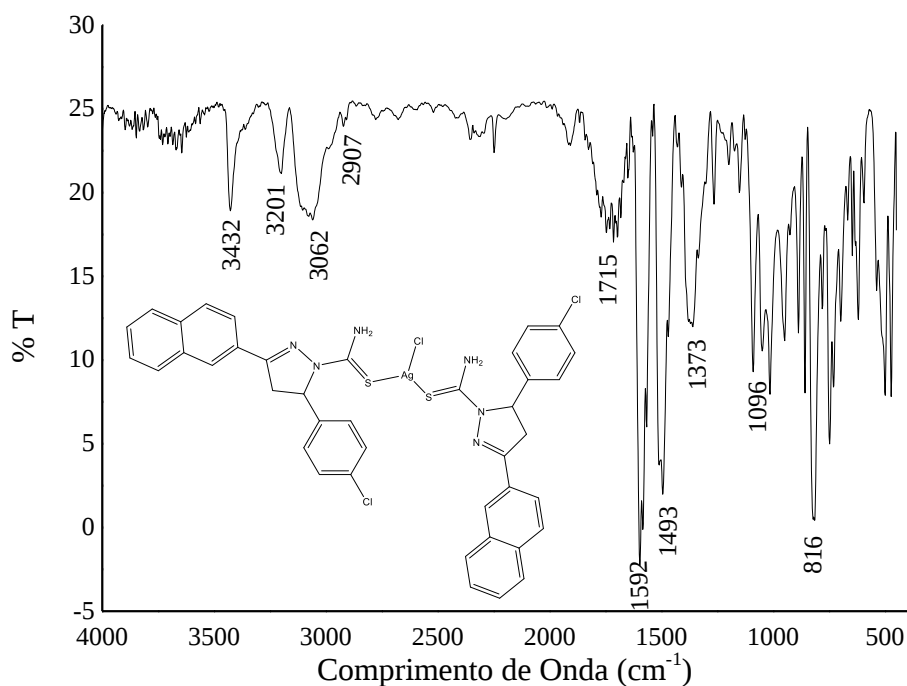


Figura 36: Espectro vibracional na região do infravermelho para o complexo 6.



5.4. Análise de ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises de Ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas para os dois ligantes pirazolinicos e seus respectivos complexos metálicos. A Figura 37 apresenta a estrutura do Ligante 1 e no espectro de RMN de ¹H (Figura 38) é possível observar um conjunto de sinais entre 8,38–7,28 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um

multipeto. Observa-se também um dupeto duplo em 4,35 e 4,29 um multipeto entre 3,47–3,45 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH₂, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios Ar-H, aparecem nas regiões de 9,51 e 9,48 ppm, além disso, observa-se entre 6,05 ppm um multipeto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-*d*⁶) e o deslocamento presente em 3,38 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-*d*⁶)¹³⁷.

Figura 37: Estrutura do Ligante.

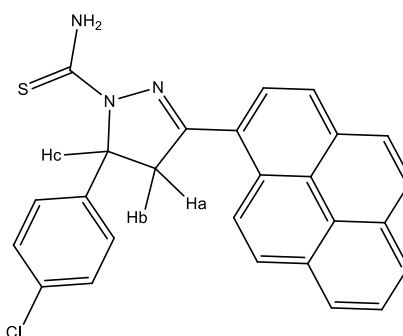
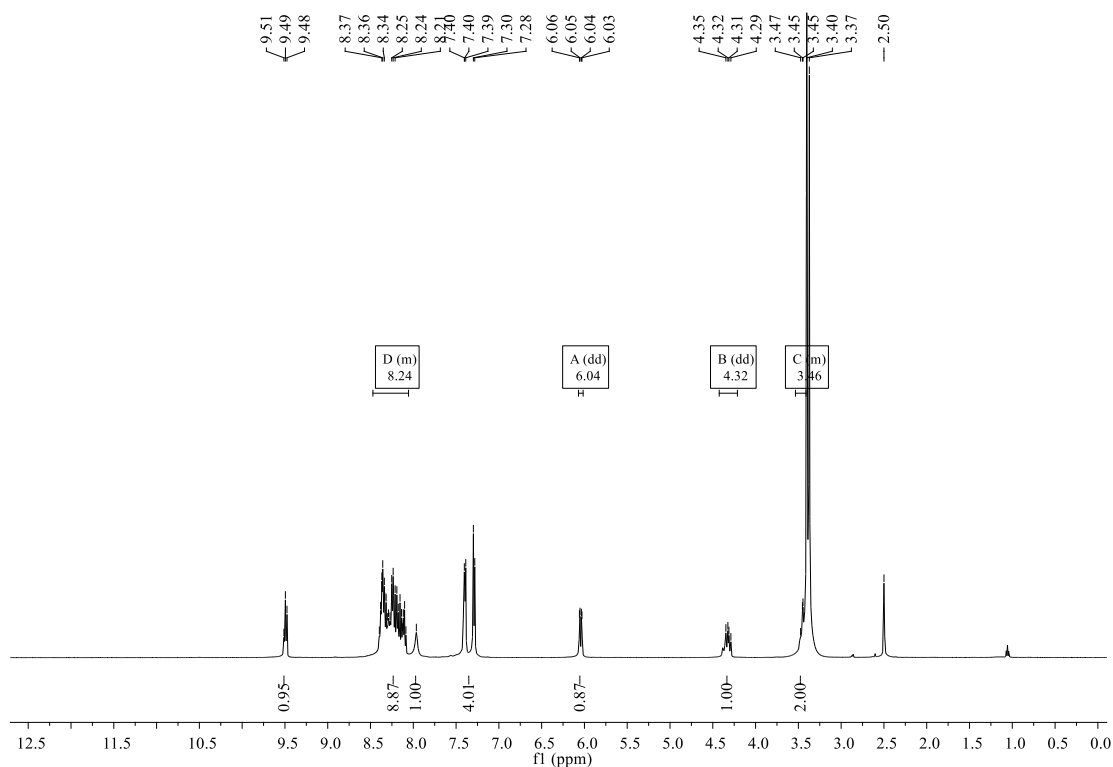


Figura 38: Espectro de RMN ¹H, 500 MHz, do ligante 1 no solvente DMSO-*d*⁶.



A estrutura do ligante 1 está presente na Figura 39 e os espectros de RMN ¹³C e Dept 135 nas Figuras 40 e 41, onde são observados os sinais dos carbonos do grupamento

tiocarbamoil em 176,6 ppm o (C=S), em 46,6 (CH₂) e 61,8 (CH) e 156,7 sinal referente ao carbono 9. Os sinais em 132,5 pode ser atribuído ao carbono (C-Cl) do anel benzeno, e 142,4 ao carbono (C1). Os sinais em 123,9 a 131,9 ppm referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios.

Figura 39: Estrutura do ligante 1 com a numeração dos principais carbonos.

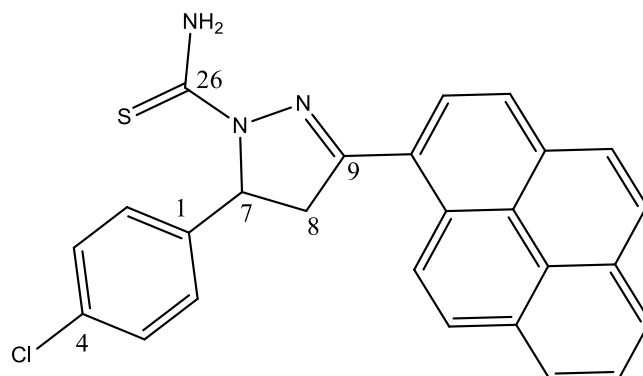


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C, 500 MHz, do ligante 1 no solvente Dmso-d⁶.

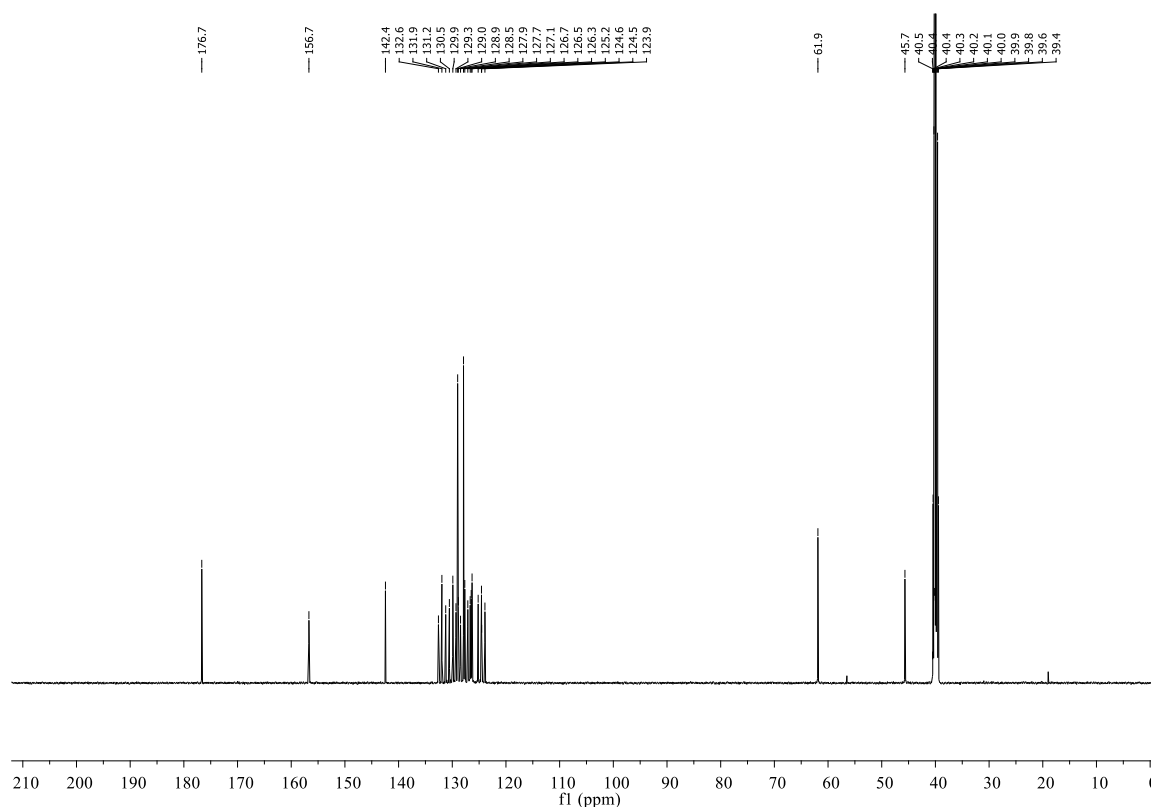
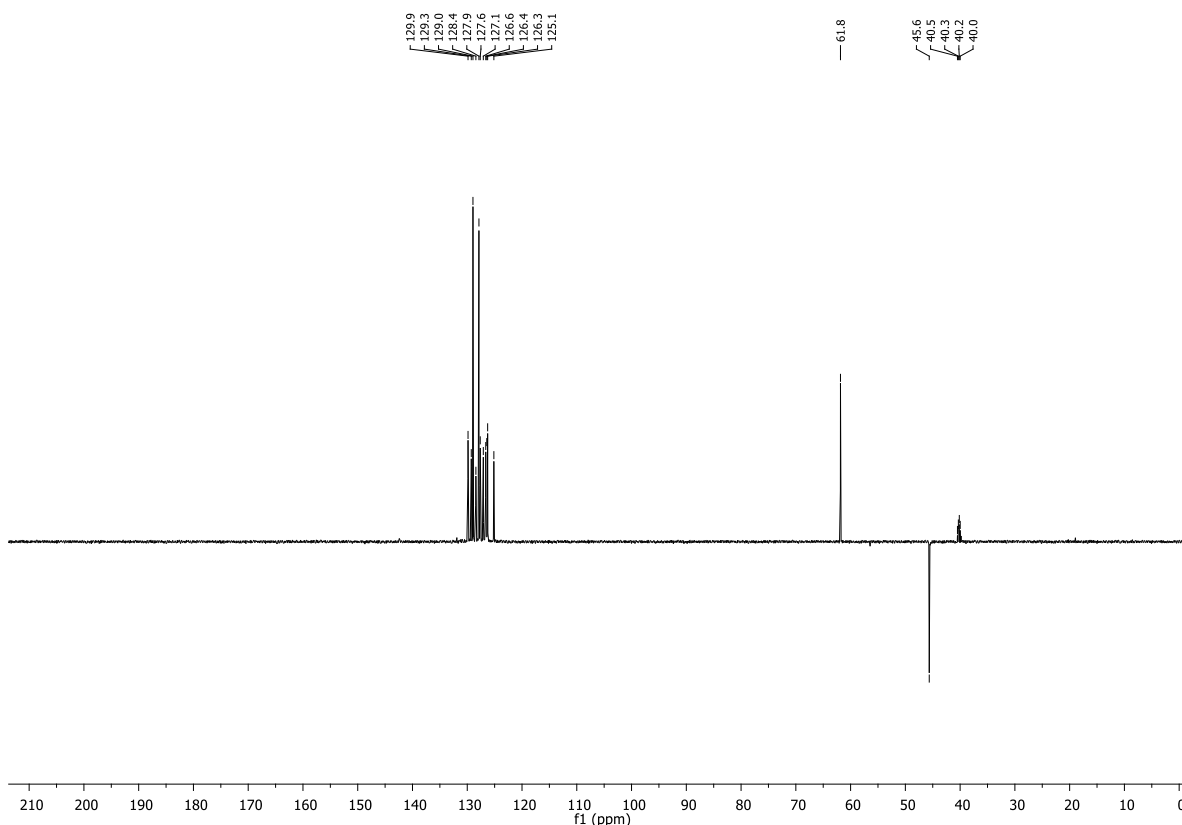


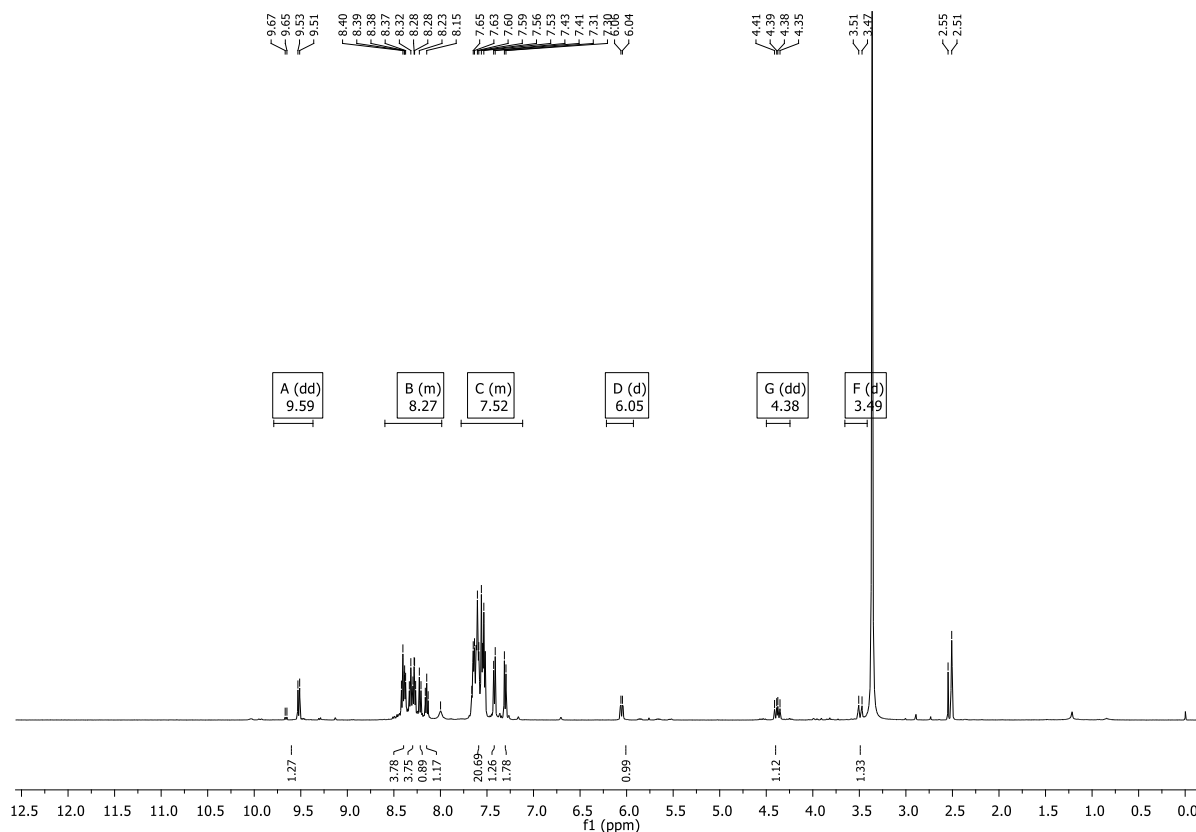
Figura 41: Espectro de DEPT 135 para o ligante 1.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (1) (Figura 42) apresenta um conjunto de sinais entre 8,40–7,30 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipeto. Além disso, observa-se entre 6,00-6,04 ppm um dupeto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois dupletos duplos em 4,41 e 4,35 um multipeto entre 3,51–3,47 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do H-Ar aparecem como dois dupletos alargados nas regiões de 9,67 e 9,51 ppm.



Figura 42: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, do complexo 1. no solvente $\text{DMSO-}d^6$.



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 1 (Figuras 43 e 44) são observados os sinais dos carbonos da pirazolina 166,1 ppm o (C=S), em 45,7 (CH_2) e 61,9 (CH) e 156,9 sinal referente ao (C=N) do anel pirazolínico. Os demais sinais de 123,9 a 142,44 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios.

Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 1no solvente Dmso- d_6 .

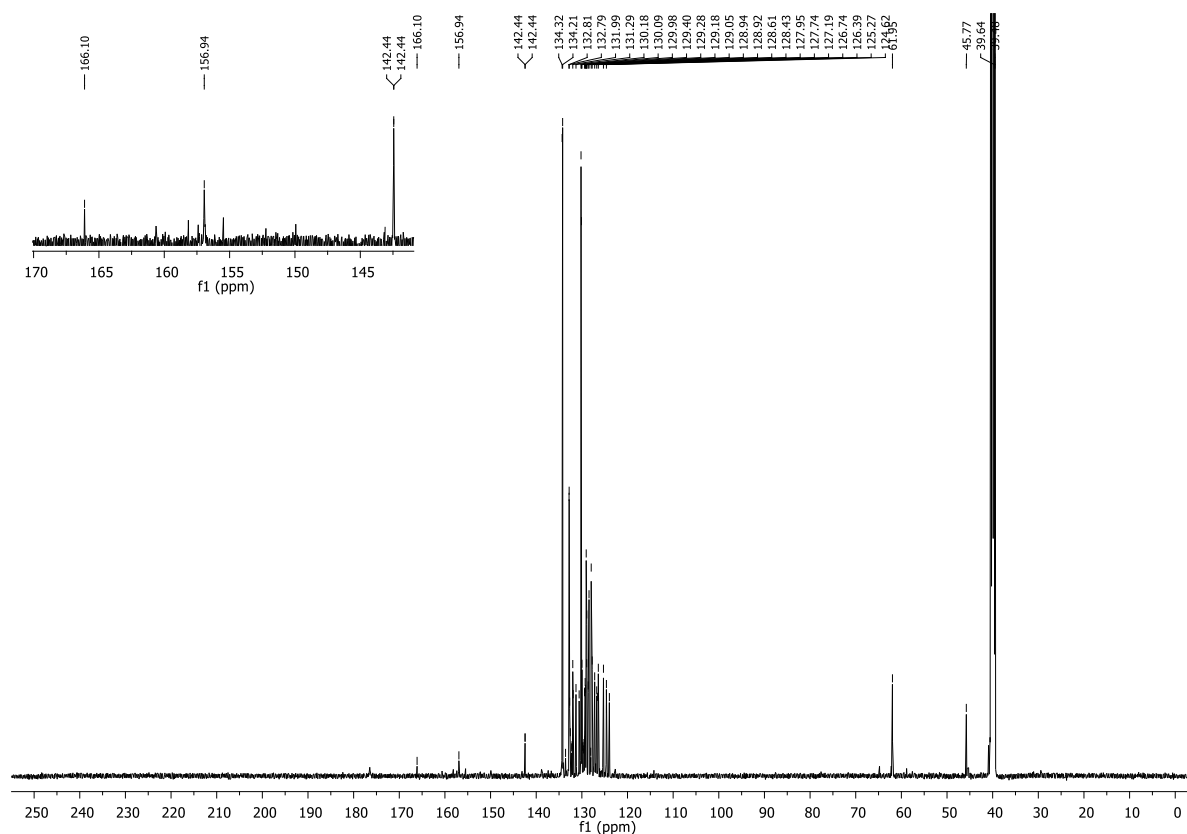
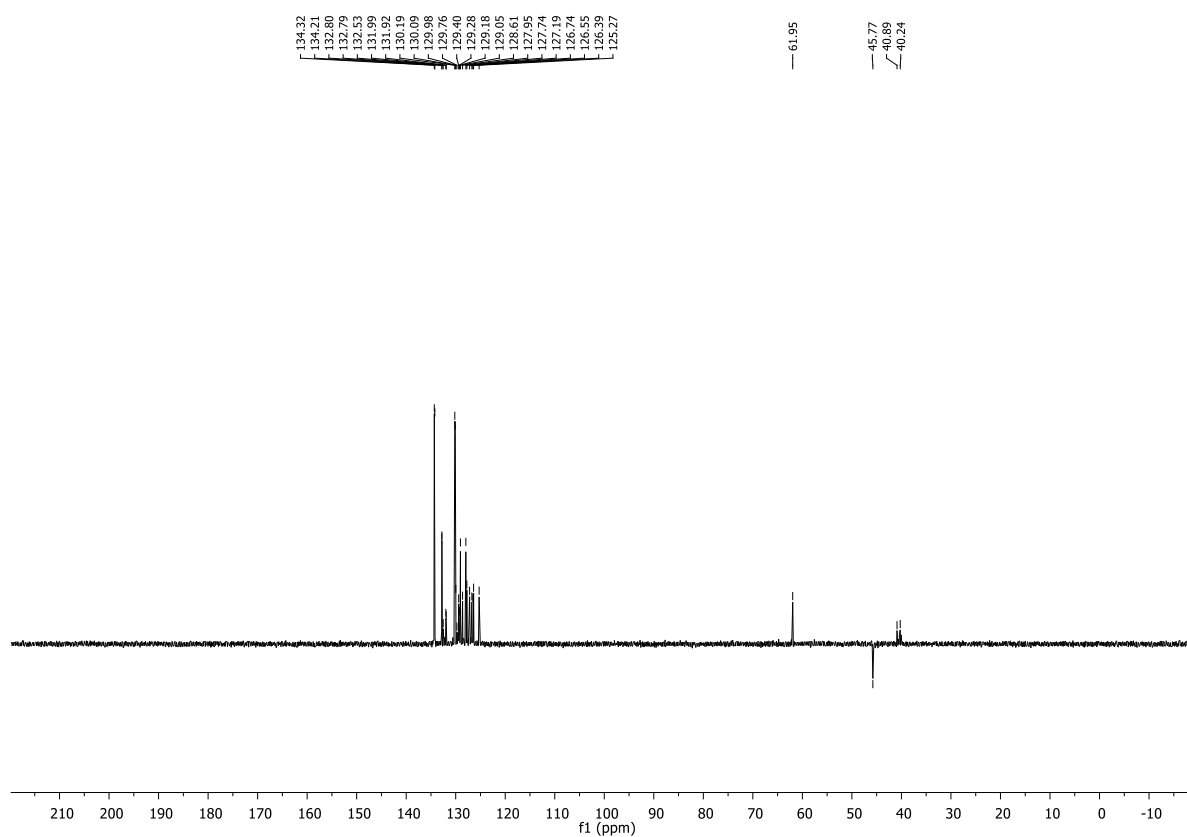
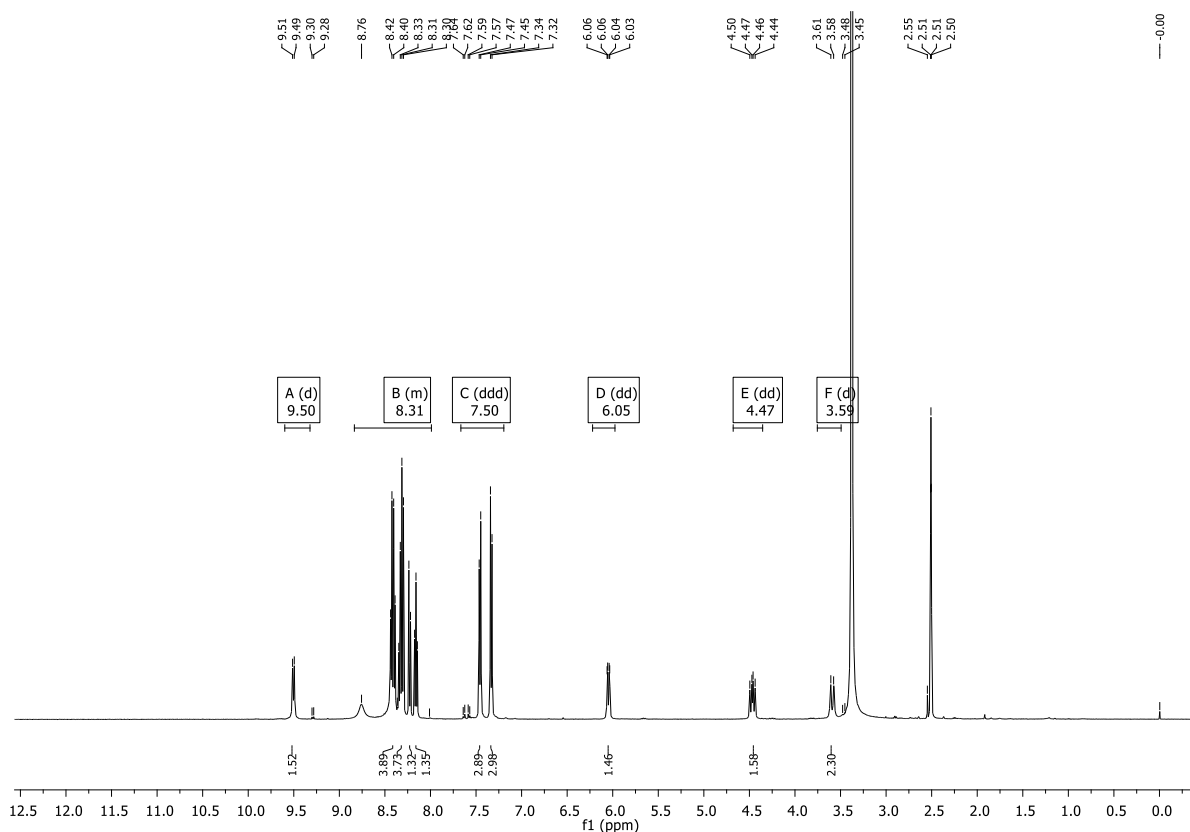


Figura 44: Espectro de DEPT 135 para o complexo 1.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (3) (Figura 45) apresenta um conjunto de sinais entre 8,42–7,32 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 6,06–6,03 ppm um multipletto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois dupletos duplos em 4,50 e 4,44 um multipletto entre 3,61–3,45 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do H-Ar aparecem como dois singletos alargados nas regiões de 9,51 e 9,30 ppm.

Figura 45: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, complexo 3no solvente $\text{DMSO}-d^6$.



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 3 (Figuras 46 e 47) são observados os sinais dos carbonos da pirazolina 172,6 ppm o ($\text{C}=\text{S}$), em 46,4 (CH_2) e 62,4 (CH) e 159,4 sinal referente ao ($\text{C}=\text{N}$) do anel pirazolínico. Os demais sinais de 123,7 a 141,4 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios.



Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, do complexo 3. no solvente Dms o - d^6 .

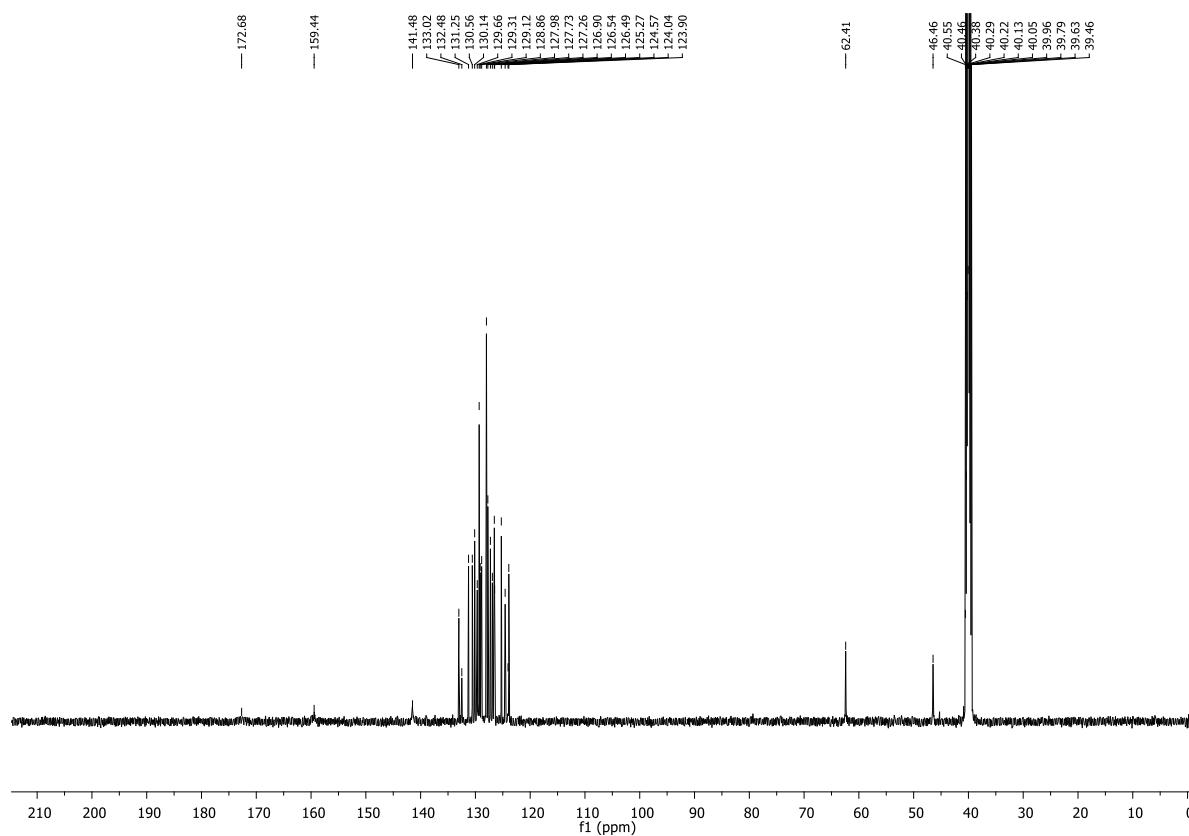
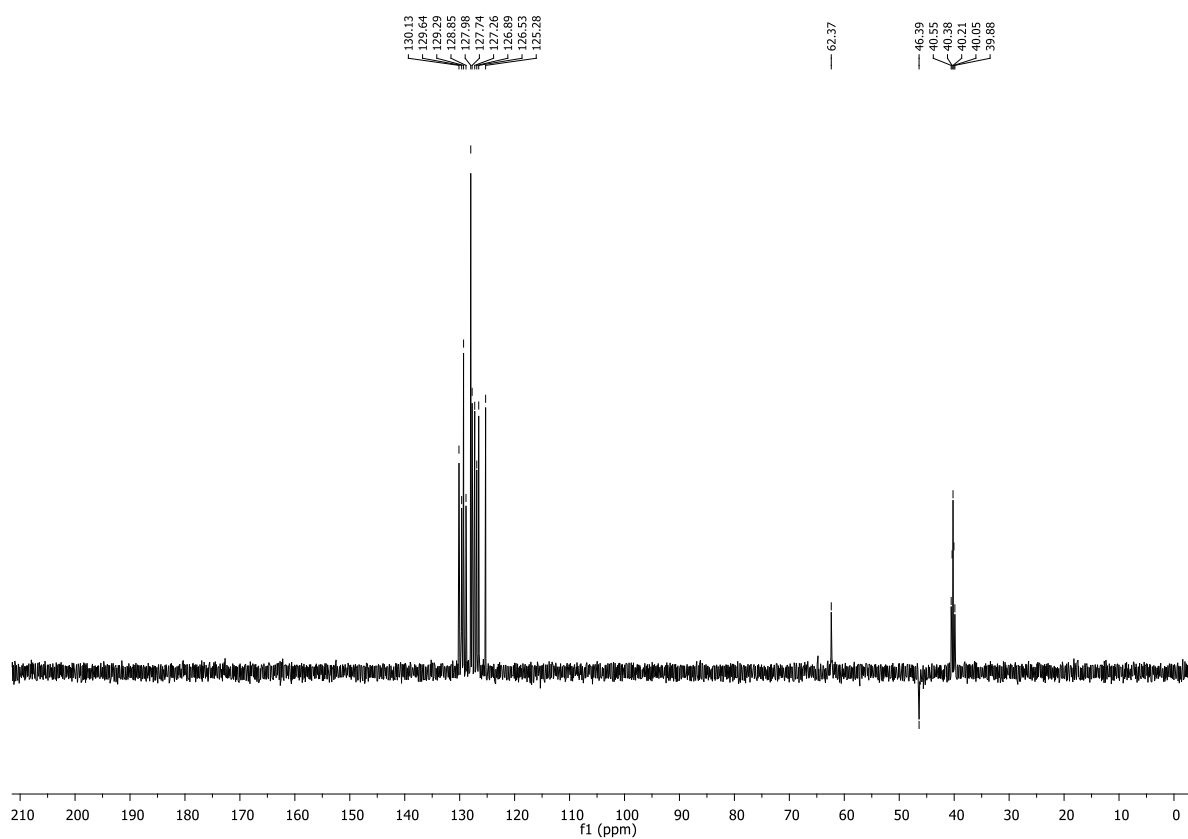
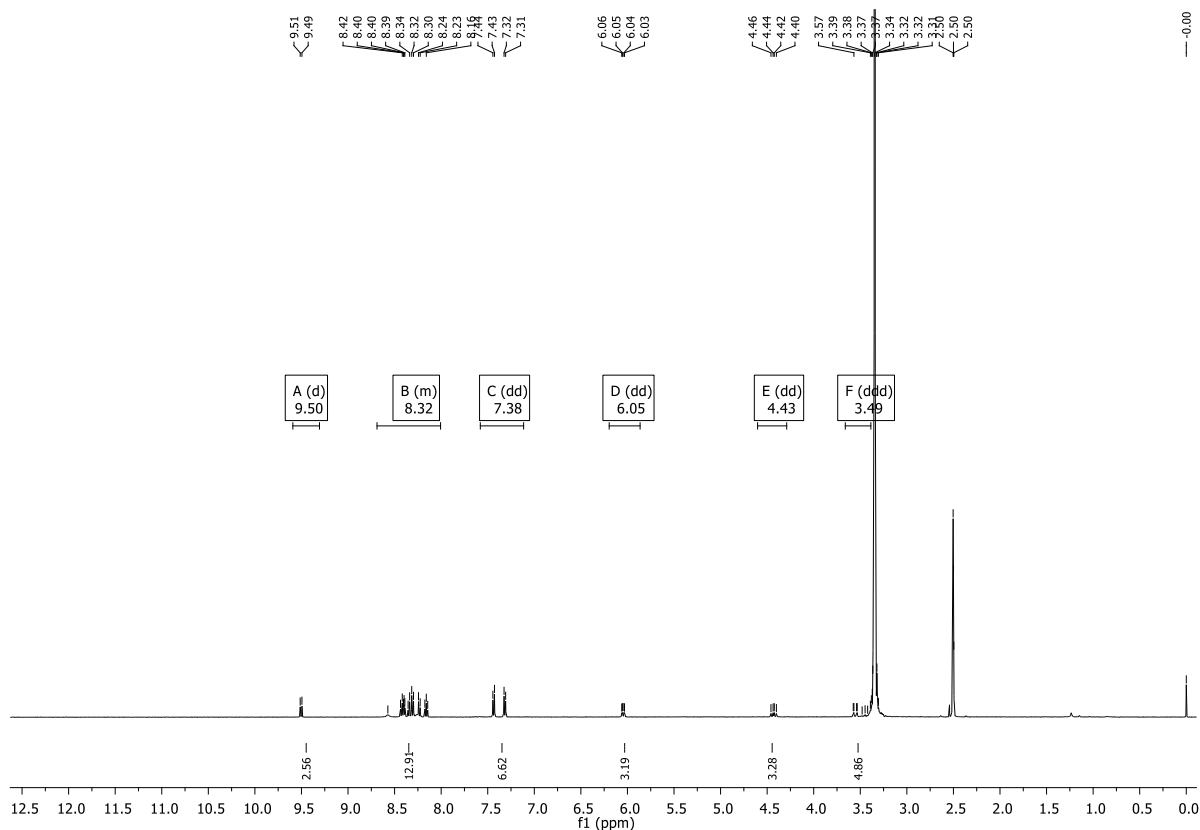


Figura 47: Espectro de DEPT 135 para o complexo 3.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (5) (Figura 48) apresenta um conjunto de sinais entre 8,27–7,20 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 6,00–5,76 ppm um multipletto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois dupletos duplos em 5,99 e 4,09 um multipletto entre 3,40–3,39 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do H-Ar aparecem como dois singletos alargados nas regiões de 8,56 e 8,43 ppm.

Figura 48: Espectro de RMN de ^1H do complexo (5) em solução de DMSO-d_6 (δ em ppm).



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 5 (Figuras 49 e 50) são observados os sinais dos carbonos da pirazolina 173,7 ppm o ($\text{C}=\text{S}$), em 42,7 (CH_2) e 62,8 (CH) e 157,1 sinal referente ao ($\text{C}=\text{N}$) do anel pirazolínico. Os demais sinais de 123,7 a 141,2 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios.



Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo (5) em solução de DMSO-d^6 (δ em ppm).

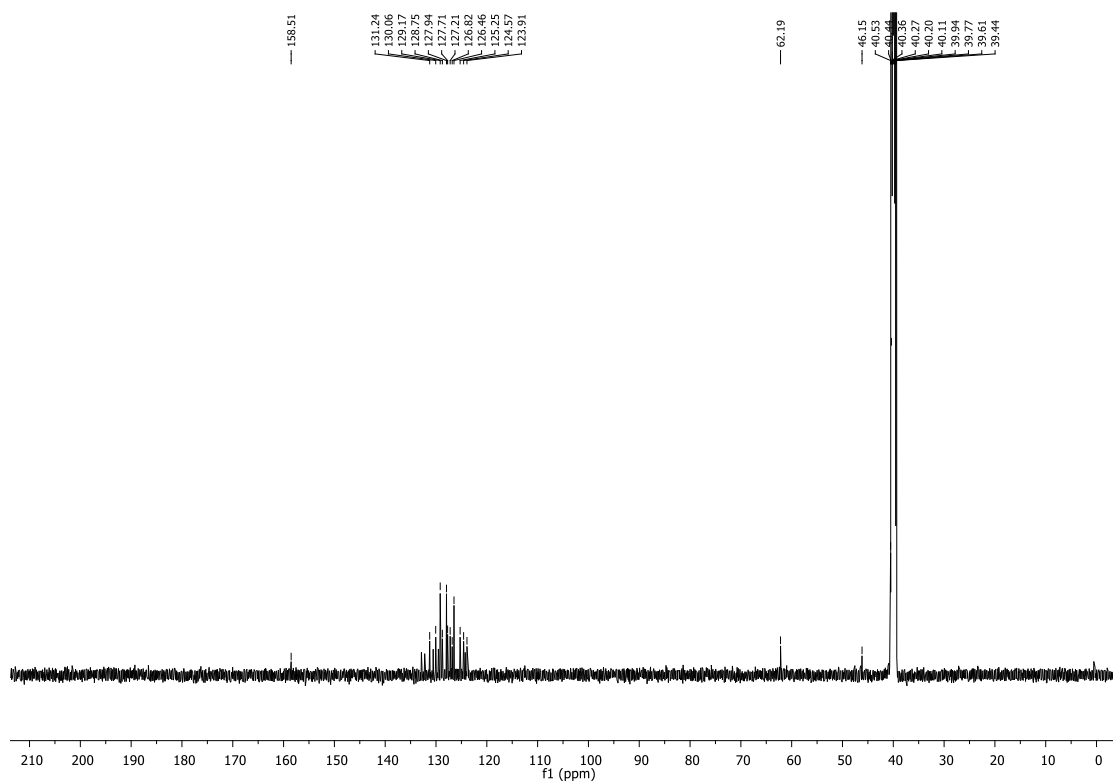
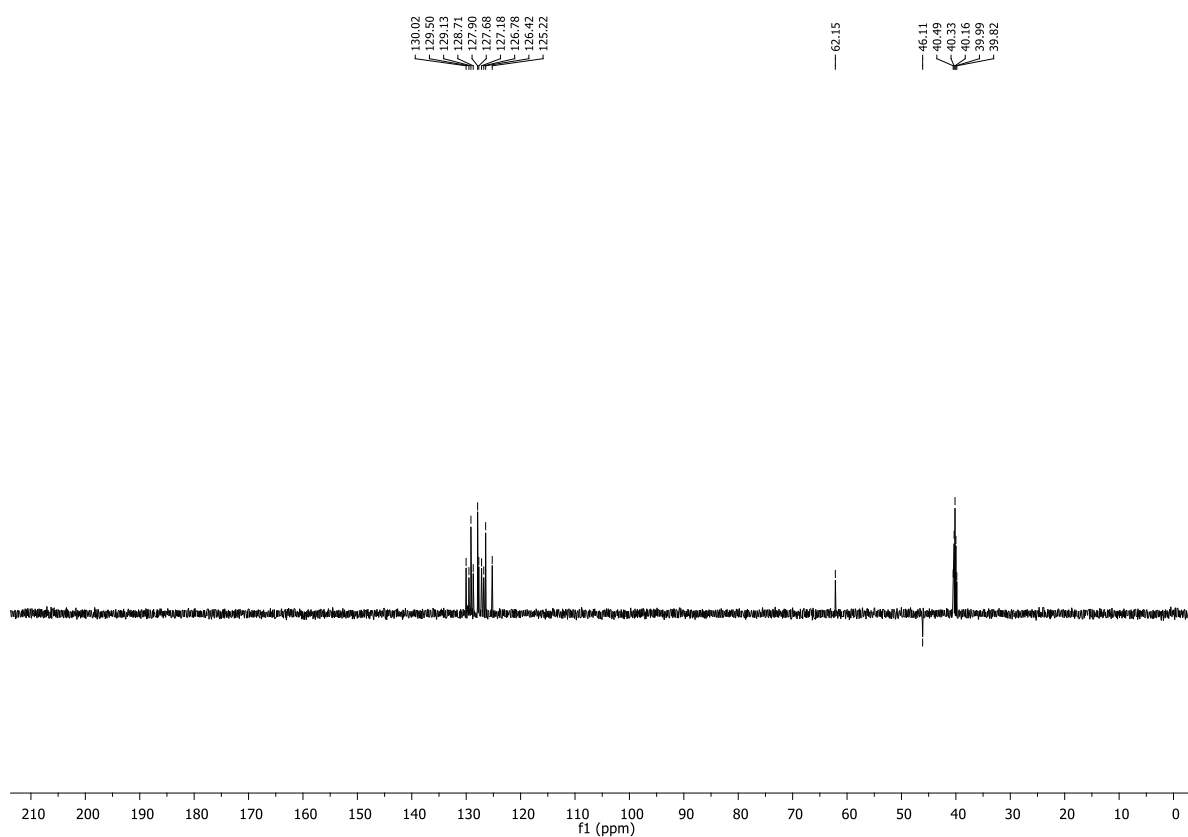


Figura 50: Espectro de DEPT 135 do complexo 5.



A Figura 51 apresenta a estrutura do Ligante 2 e no espectro de RMN de ^1H (Figura 52) é possível observar um conjunto de sinais entre 8,24–7,18 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipeto. Além disso, observa-se entre 6,00–5,97 ppm um multipeto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois dupletos duplos em 4,00–3,98 um dupeto 3,30–3,27 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente e o deslocamento presente em 3,38 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente ($\text{DMSO-}d^6$)¹³⁷.

Figura 51: Estrutura do ligante 2.

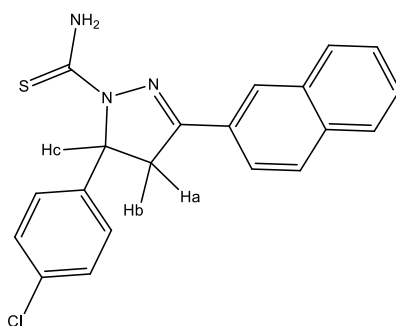
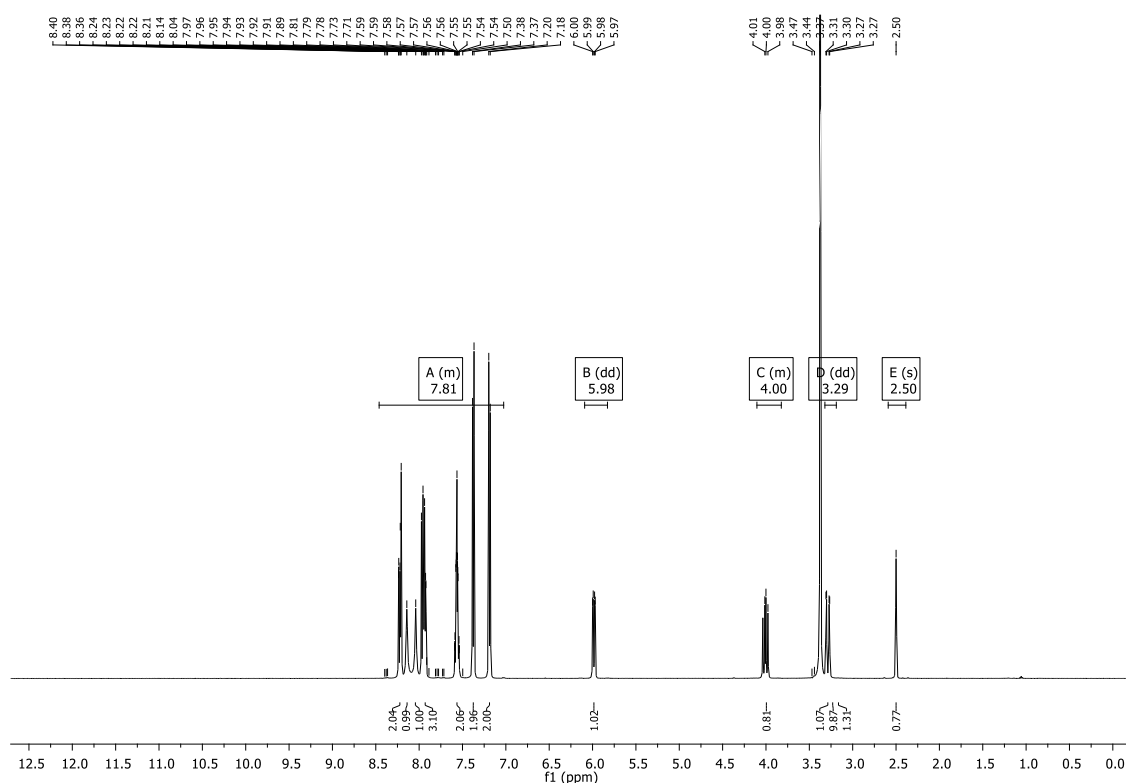


Figura 52: Espectro de RMN ^1H para o ligante 2.



A estrutura do ligante 2 e os espectros de RMN ^{13}C e Dept 135 do ligante 2 estão representados nas Figuras 53, 54 e 55. Nos espectros são observados os sinais dos carbonos do grupamento tiocarbamoil em 176,5 ppm o ($\text{C}=\text{S}$), em 42,6 (CH_2) e 62,8 (CH) e 155,3 sinal($\text{C}=\text{N}$), o sinal do carbono ($\text{C}-\text{Cl}$) em 142,4. Os demais sinais em 124,0 a 133,5 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios.

Figura 53: Estrutura do ligante 2 com a numeração dos principais carbonos.

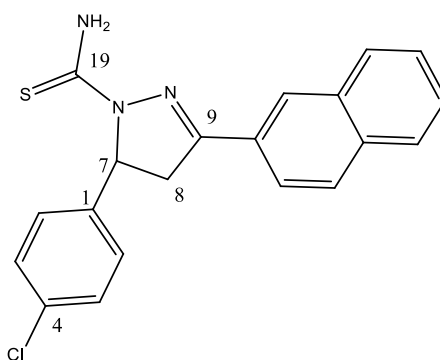


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante (2) em solução de DMSO- d_6 (δ em ppm).

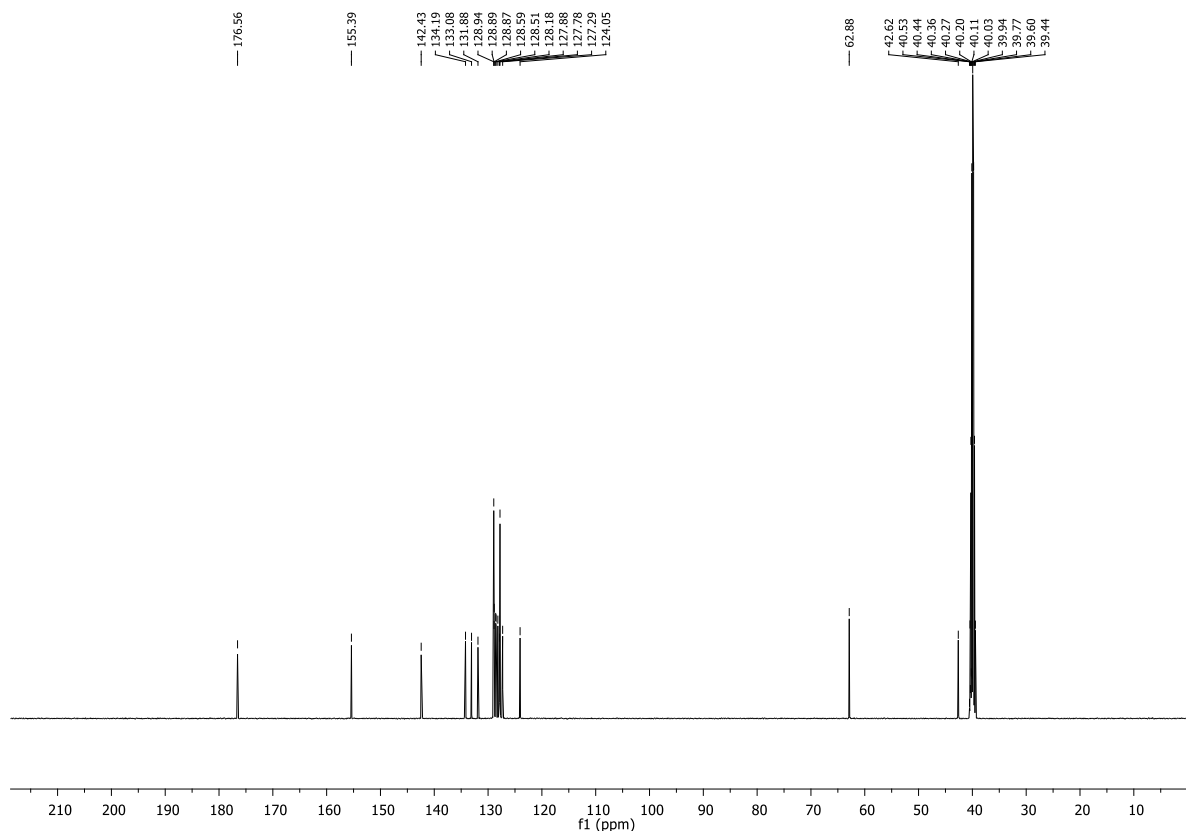
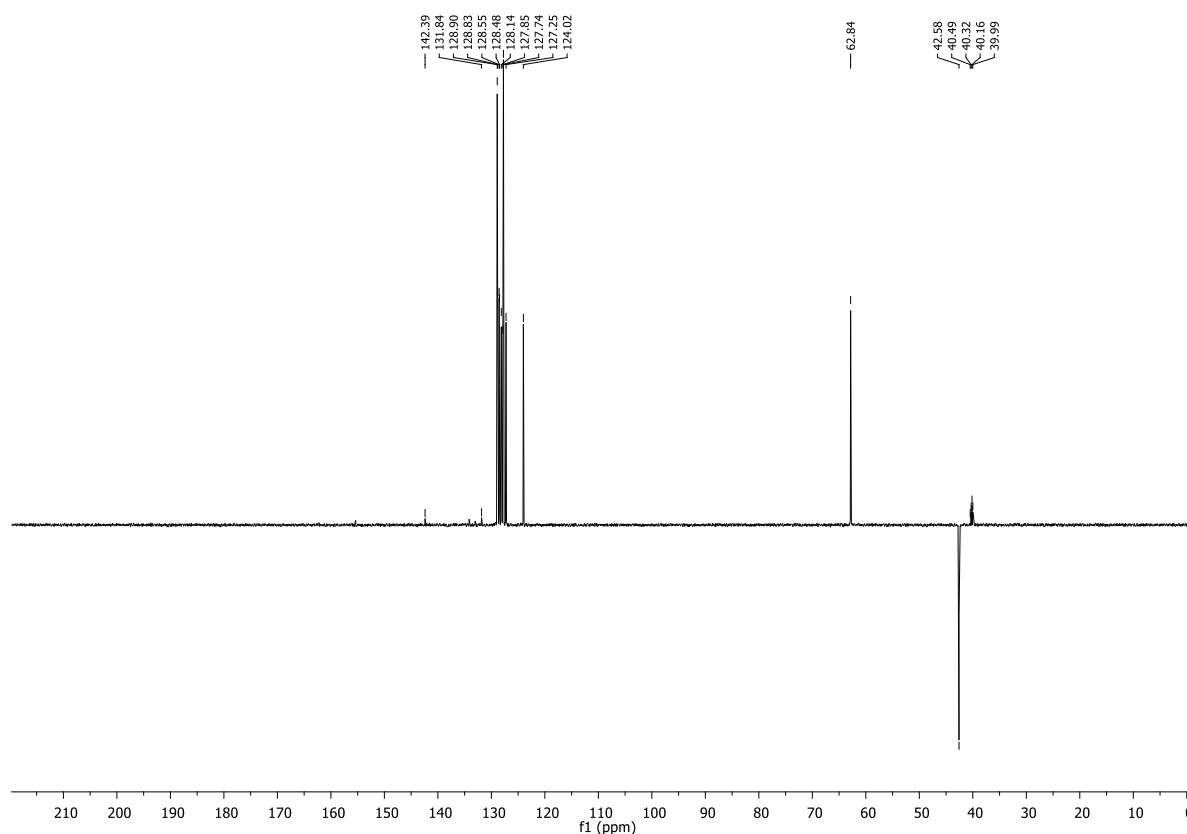


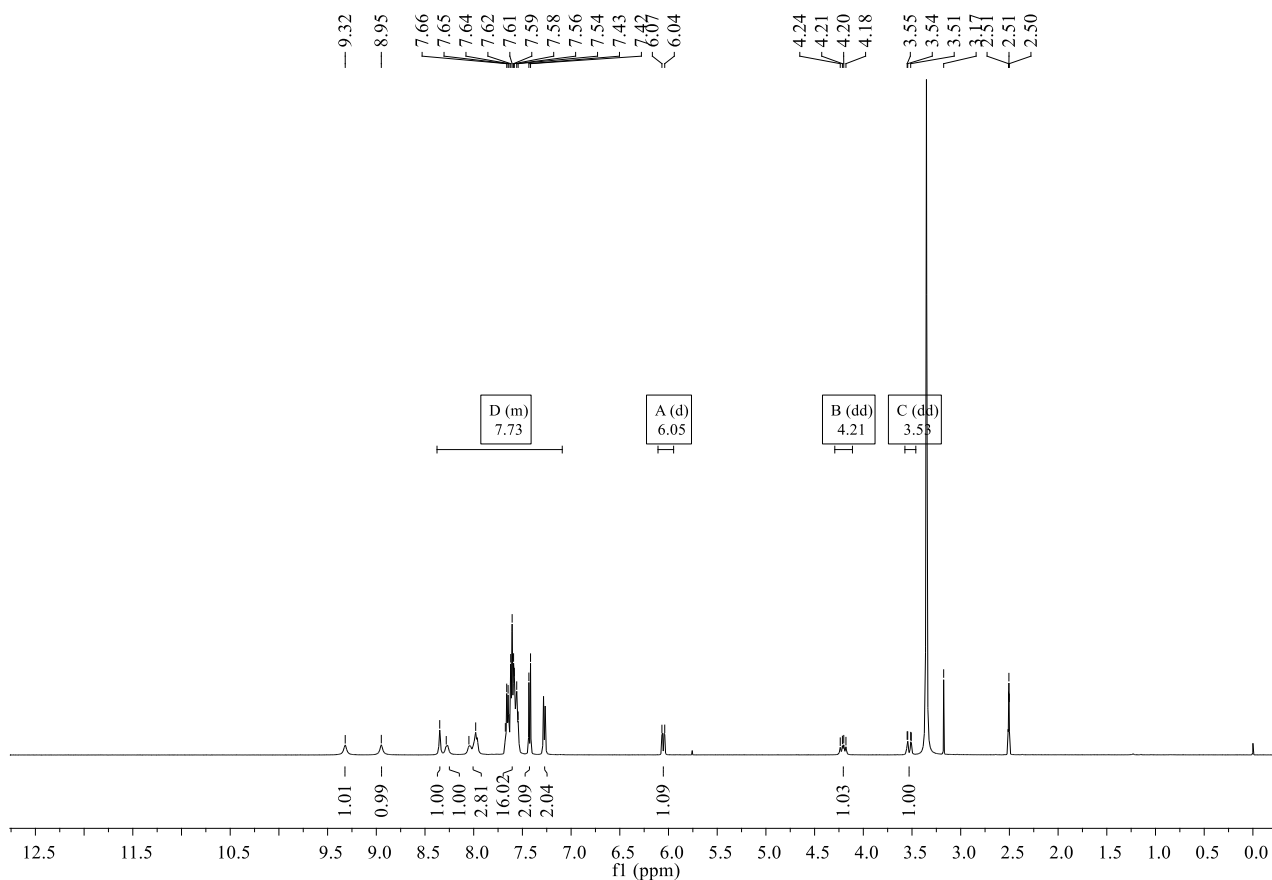
Figura 55: Espectro de DEPT 135 do ligante 2.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (2) (Figura 56) apresenta um conjunto de sinais entre 8,35–7,42 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 6,07-6,04 ppm um dupletto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também um dupletto em 4,24- 4,18 um dupletto duplo entre 3,55–3,51 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo (NH_2) aparecem como um dupletto largo nas regiões de 9,32 e 8,95 ppm.



Figura 56: Espectro de RMN ^1H . 500 MHz, para o complexo 2 no solvente Dmso- d^6 .



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 2 (Figuras 57 e 58) são observados os sinais dos carbonos do grupamento tiocarbamoyl em 169,6 ppm o ($\text{C}=\text{N}$), em 46,6 (CH_2) e 64,0 (C^7H) e 160,6 ($\text{C}=\text{N}$). Os demais sinais em 124,1 a 134,6 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios. Em aproximadamente 39,3 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente ($\text{DMSO}-d^6$)¹³⁷.

Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 2. no solvente $\text{DMSO-}d^6$.

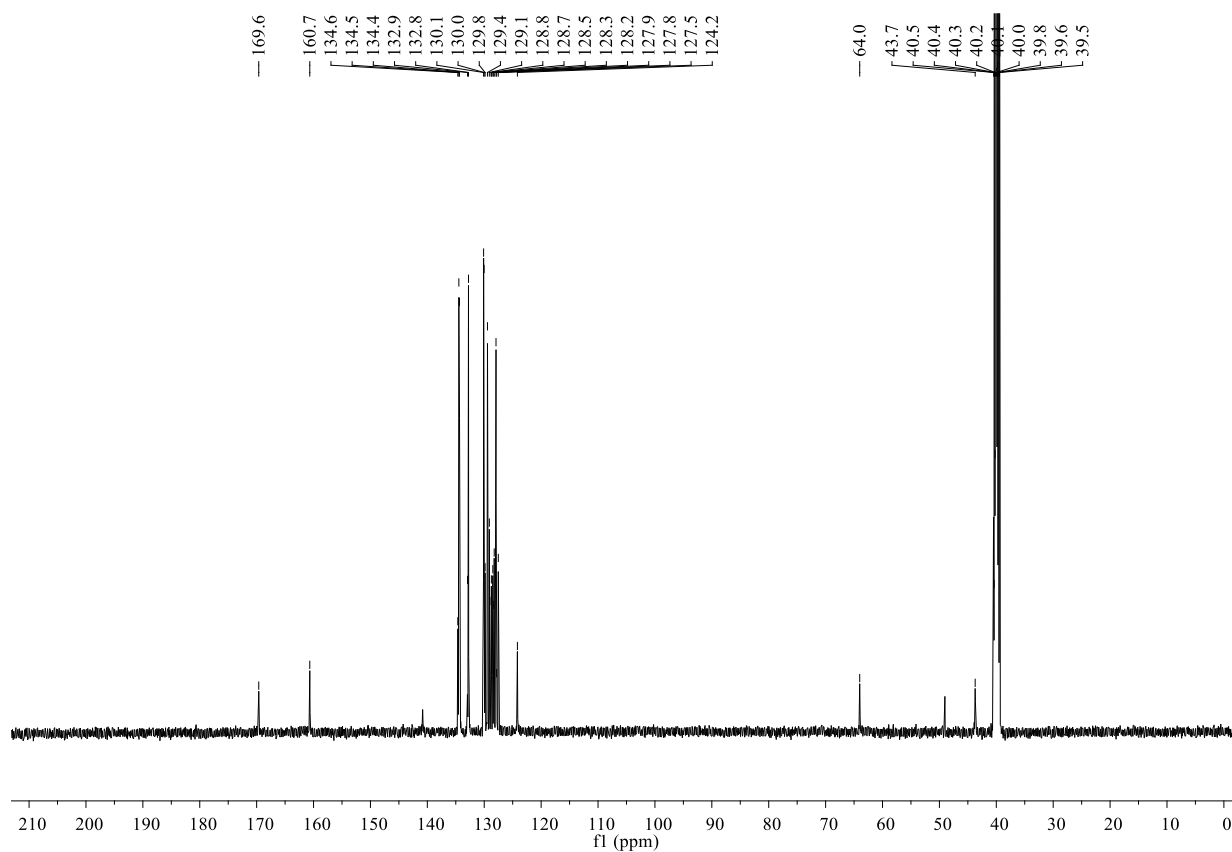
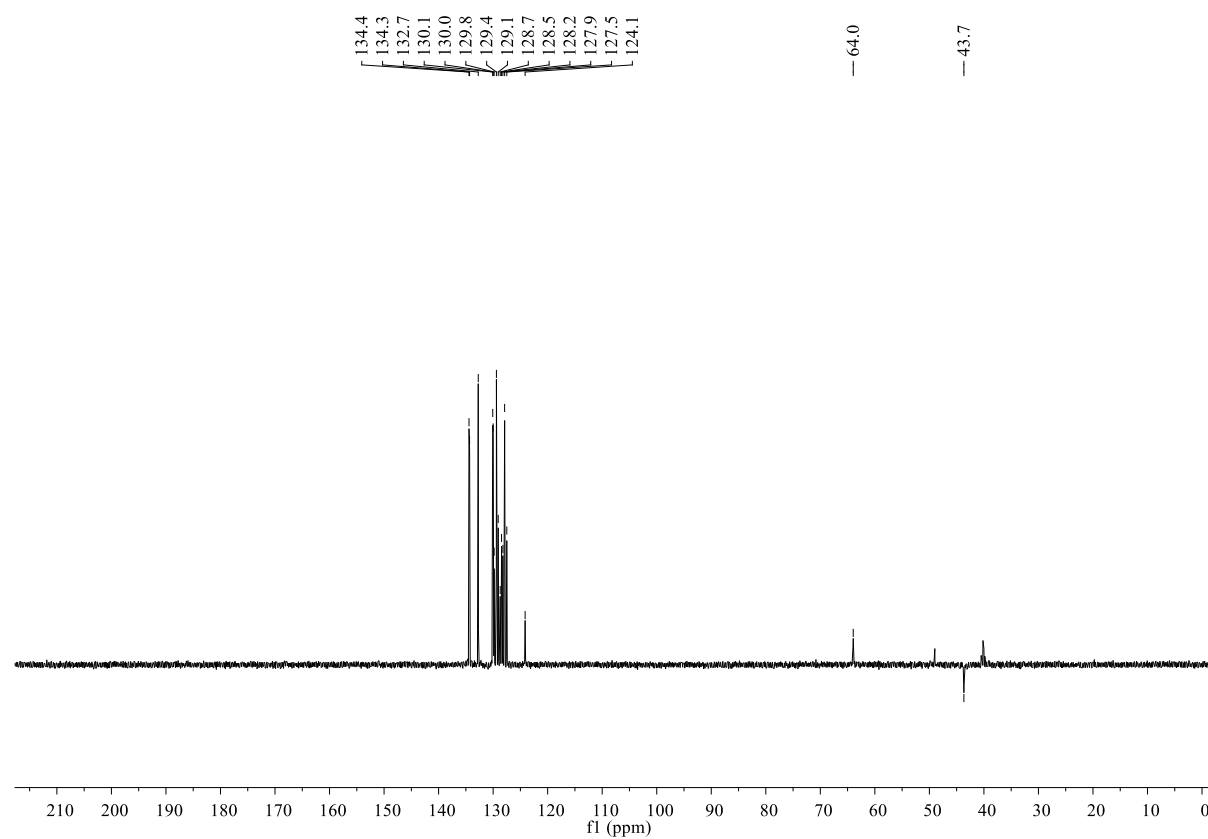
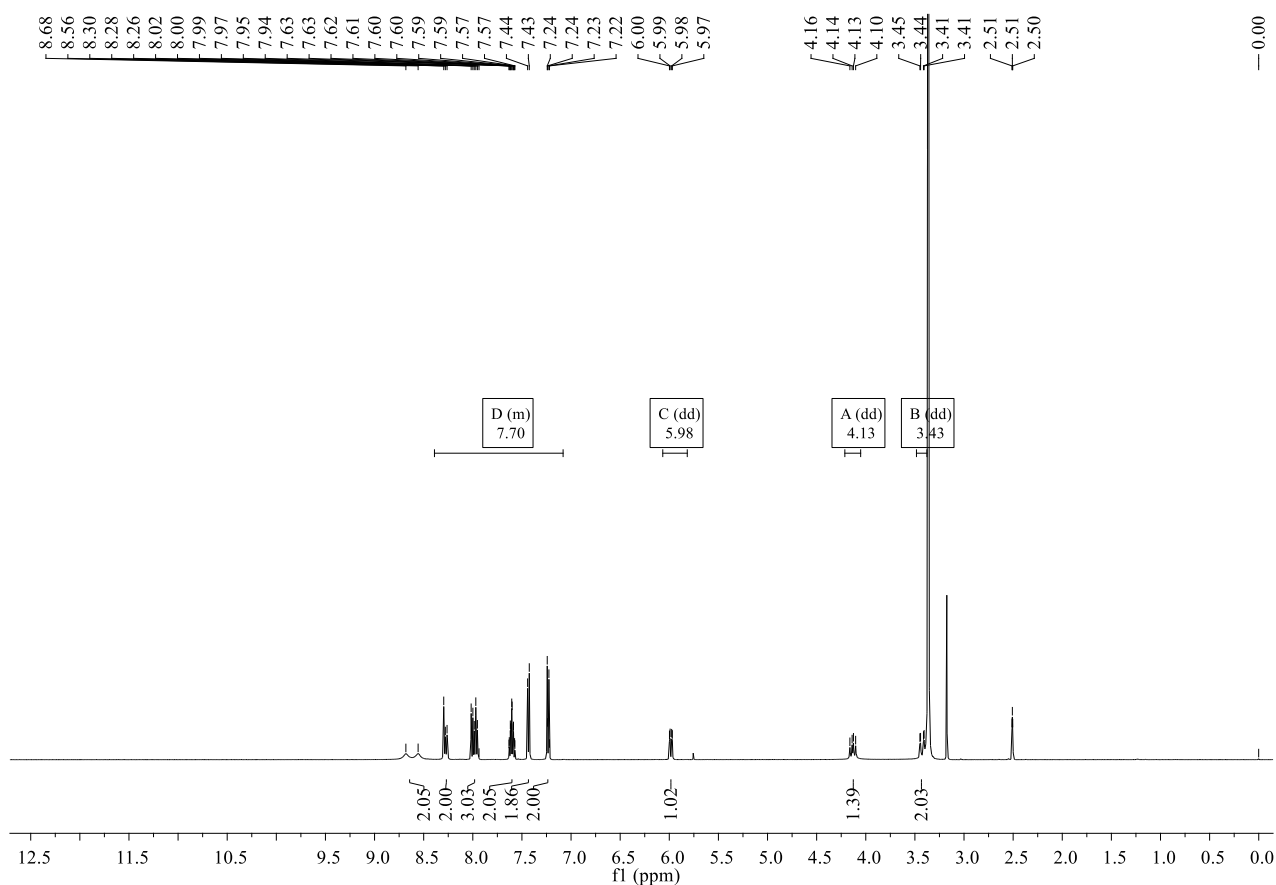


Figura 58: Espectro de DEPT 135 do complexo 2.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (4) (Figura 59) apresenta um conjunto de sinais entre 8,35–7,42 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 6,00–5,97 ppm um duplo dupletto referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois duplos dupletos em 4,16– 4,10 e entre 3,45–3,41 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo (NH_2) aparecem como um dupletto largo nas regiões de 8,30 e 8,28 ppm.

Figura 59: Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, para o complexo 4. no solvente Dms o - d^6 .



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 4 (Figuras 60 e 61) são observados os sinais dos carbonos do grupamento tiocarbamoil em 158,4 ppm ($\text{C}=\text{N}$) e em 43,4–39,4 (CH_2) e 63,4 (CH) e 172,0. ($\text{C}=\text{S}$). Os demais sinais em 124,2 a 141,3 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios. Em aproximadamente 39,3 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente ($\text{DMSO}-d^6$)¹³⁷.



Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, do complexo 4no solvente Dmso- d^6 .

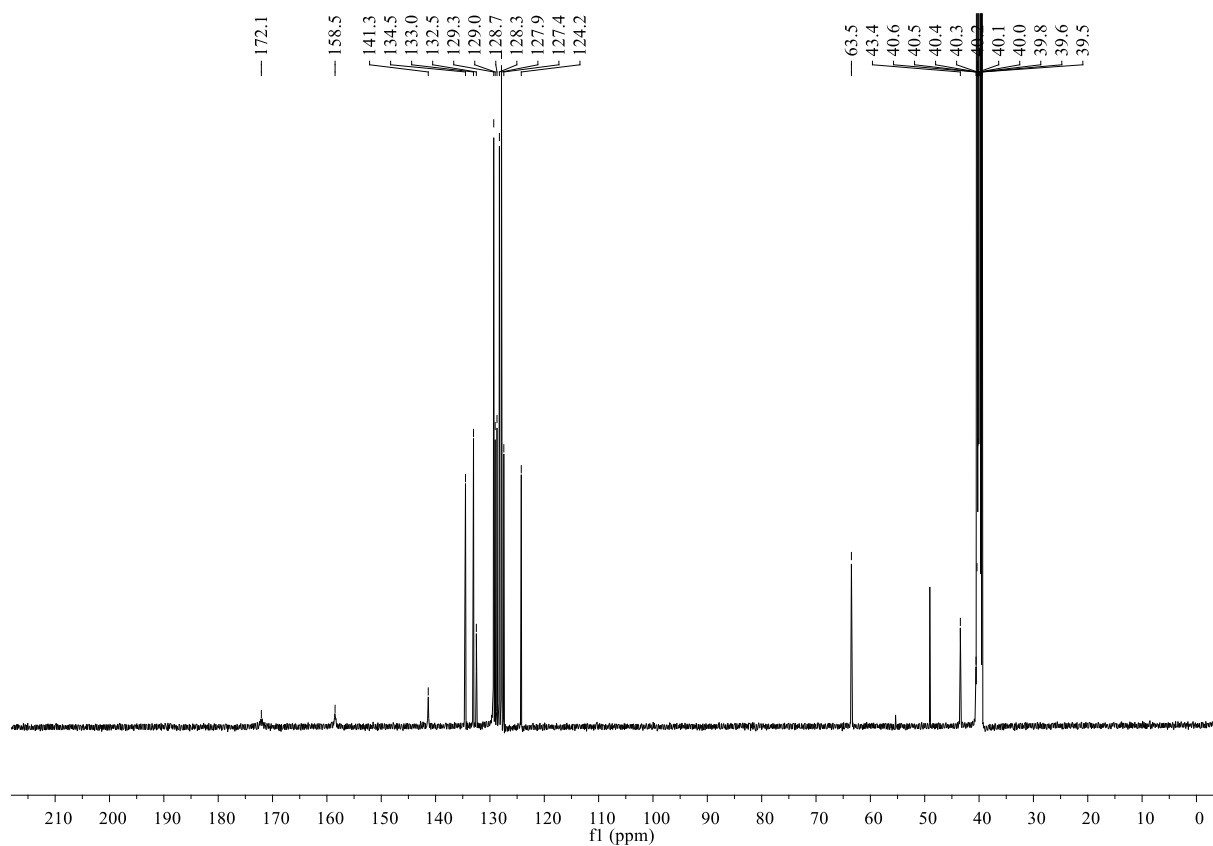
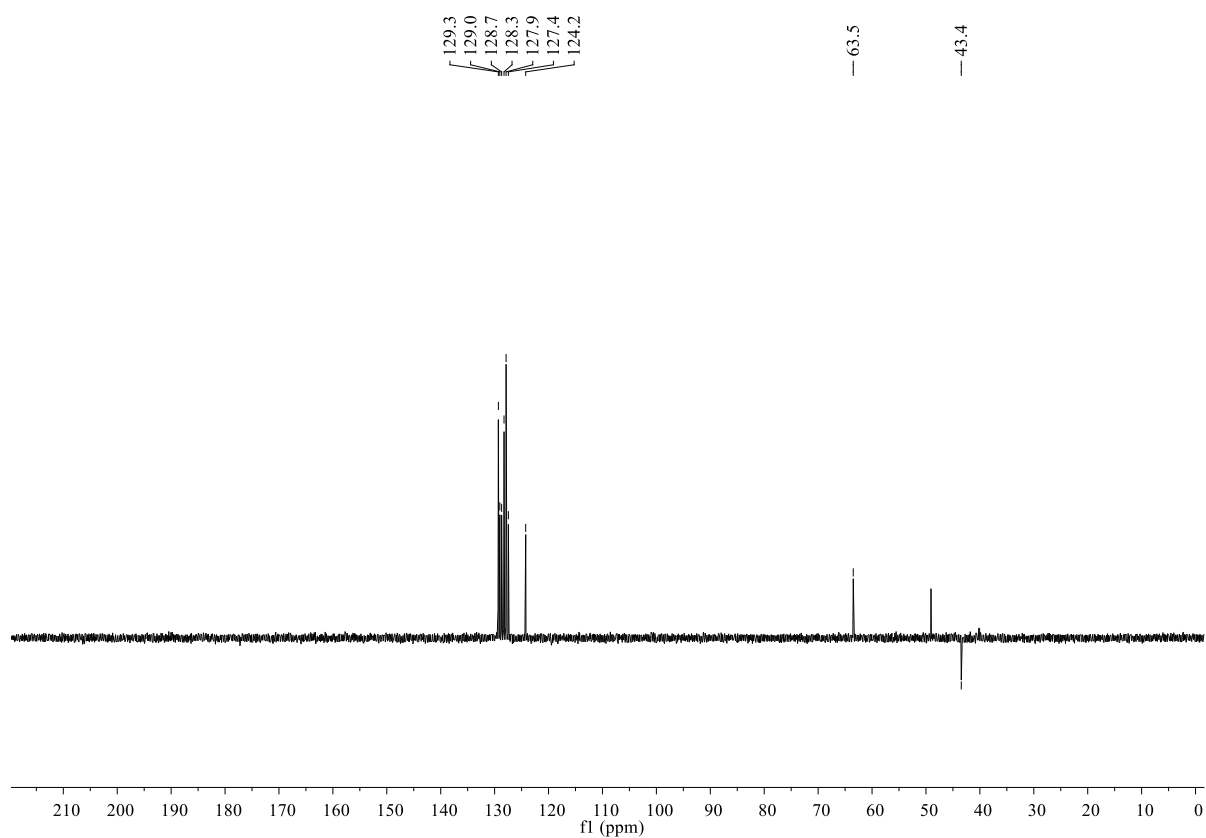
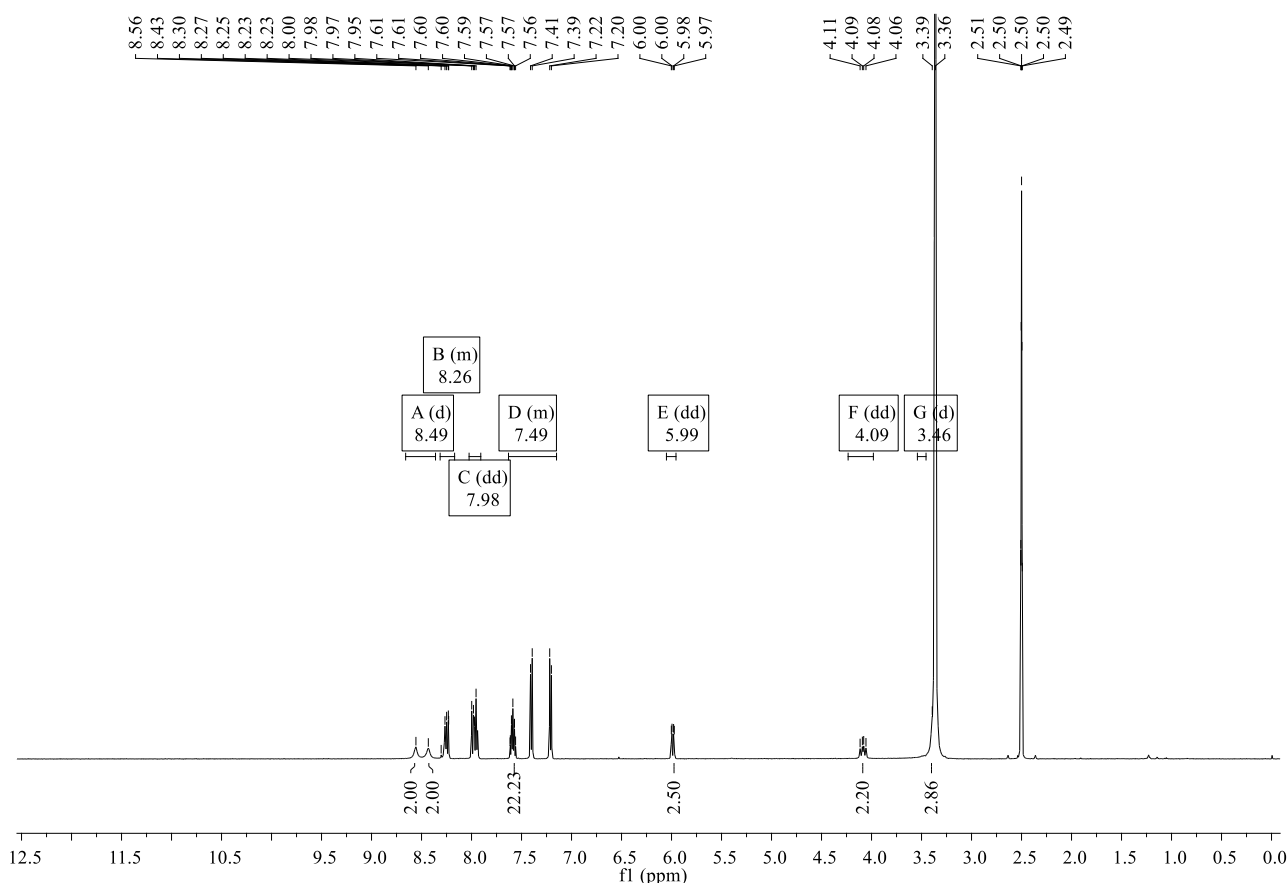


Figura 61: Espectro de DEPT 135 do complexo 4.



O espectro de RMN de ^1H do complexo (6) (Figura 62) apresenta um conjunto de sinais entre 8,25–7,20 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos que surgem como um multipletto. Além disso, observa-se entre 6,00–5,97 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio (Hc) do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também dois duplos dupletos em 4,11–4,06 e entre 3,39–3,36 (ppm atribuídos aos hidrogênios (HA) e (HB) do grupo CH_2 , respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do grupo (NH_2) aparecem como um dupletto largo nas regiões de 8,56 e 8,27 ppm.

Figura 62: Espectro de RMN de ^1H , 500 MHz, para o complexo 6, no solvente $\text{DMSO}-d^6$.



No RMN ^{13}C e Dept 135 do complexo 6 (Figuras 63 e 64) são observados os sinais dos carbonos do grupamento tiocarbamoil em 157,9 ppm ($\text{C}=\text{N}$) em 43,2 (CH_2) e 62,7 (CH) e 173,6 ($\text{C}=\text{S}$). Os demais sinais em 124,1 a 134,4 referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Pelos dados obtidos no espectro de Dept 135 é possível observar com mais clareza as atribuições dos sinais, visto que não são observados os carbonos não ligados a hidrogênios. Em aproximadamente 39,3 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente ($\text{DMSO}-d_6$)¹³⁷.



Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C , 500 MHz, complexo 6. no solvente $\text{DMSO-}d^6$.

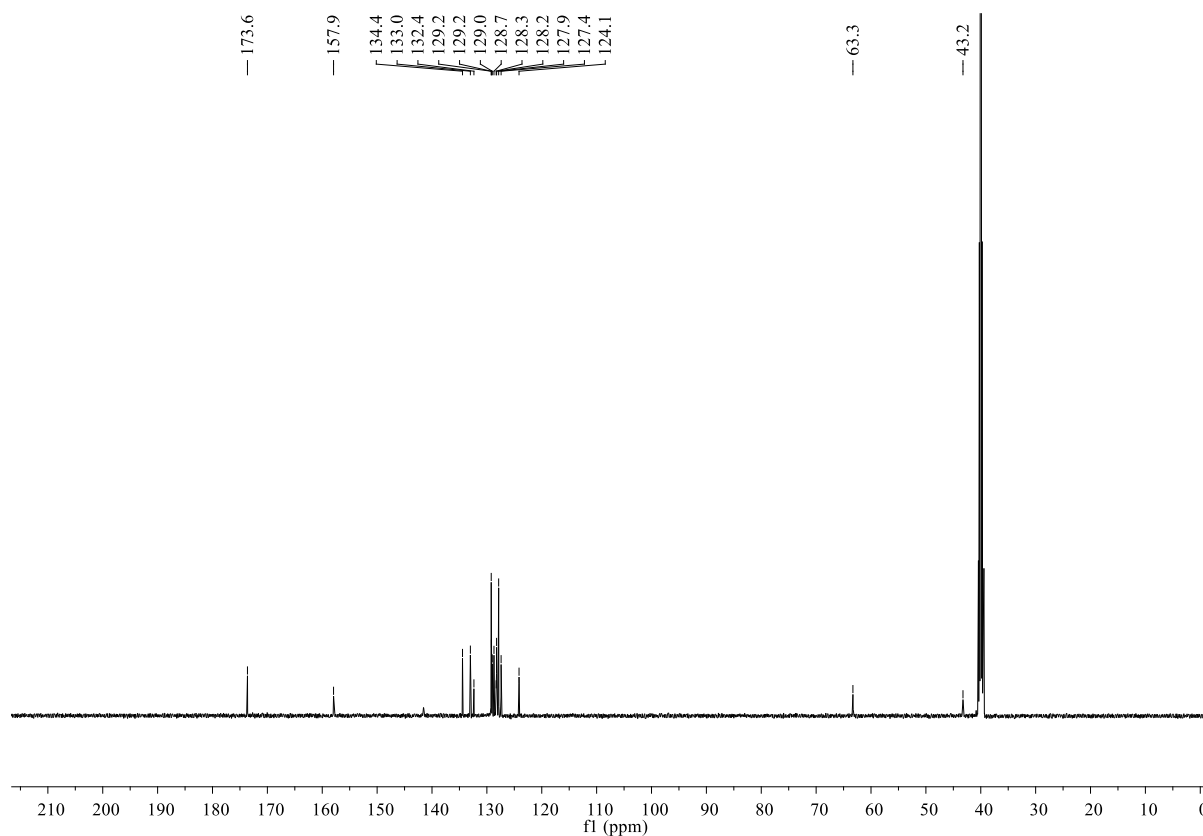
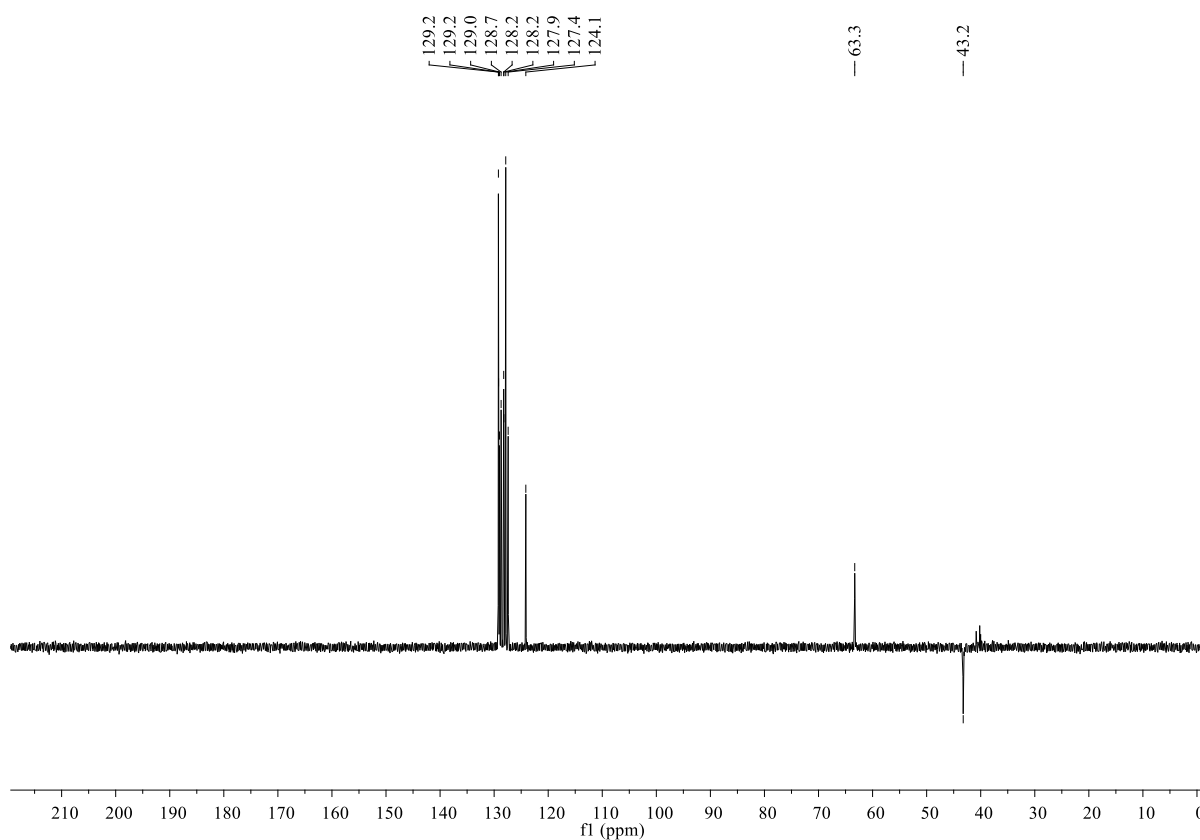


Figura 64: Espectro de DEPT 135 do complexo 6.





Os dados de RMN ^{13}C para os complexos quando comparados com seus respectivos ligantes, apresentam um menor deslocamento químico do sinal correspondente ao átomo de carbono da tiocarbonila ($\text{C}=\text{S}$), indicando uma maior blindagem deste átomo. Sugere-se que este comportamento pode estar relacionado com a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I) e prata (I) que pode estar ocasionando um aumento da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono da dupla ligação ($\text{C}=\text{S}$), o que poderia proporcionar um aumento na polaridade desta ligação. Nas tabelas 13 e 14 foram sintetizados os deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 13: Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ^1H .

Composto	NH_2	CH_2		CH
		H_a	H_b	
L1	9,51 e 9,48	4,35 e 4,29	3,47–3,45	6,06–6,03
C1	9,67–9,51	4,41–4,35	3,51–3,47	6,05–6,04
C3	9,51–9,30	4,50–4,44	3,61–3,45	6,06–6,03
C5	8,56 e 8,43	5,99 e 4,09	3,40–3,39	6,00–5,76
L2	-	4,00–3,98	3,30–3,27	6,00–5,97
C2	9,32 e 8,95	4,24–4,18	3,55–3,51	6,07–6,04
C4	8,30 e 8,28	4,16–4,10	3,45–3,41	6,00–5,97
C6	8,56 e 8,27	4,11–4,06	3,39–3,36	6,00–5,97

Tabela 14: Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ^{13}C .

Composto	$\text{C}=\text{S}$	CH_2	CH
L1	176,6	46,6	61,8
C1	166,1	45,7	61,9
C3	172,6	46,4	62,4
C5	173,7	42,7	62,8
L2	176,5	42,6	62,8
C2	169,6	46,6	64,0
C4	172,1	43,4	63,4
C6	173,6	43,2	62,7

5.5. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) com ionização por electrospray (ESI)

Os espectros apresentados a seguir foram obtidos em modo positivo de detecção. No espectro do ligante (1), o pico do íon molecular não é observado, porém temos um pico de alta intensidade em m/z 440,0903 referente à espécie $[\text{M}+\text{H}]$ formada por uma molécula do ligante protonado, sendo o valor observado condizente com o valor calculado m/z 440,0988 com erro de massa de 2,0 ppm (Figura 65). A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (1) encontra-se na Figura 66.

Figura 65: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do ligante (1)

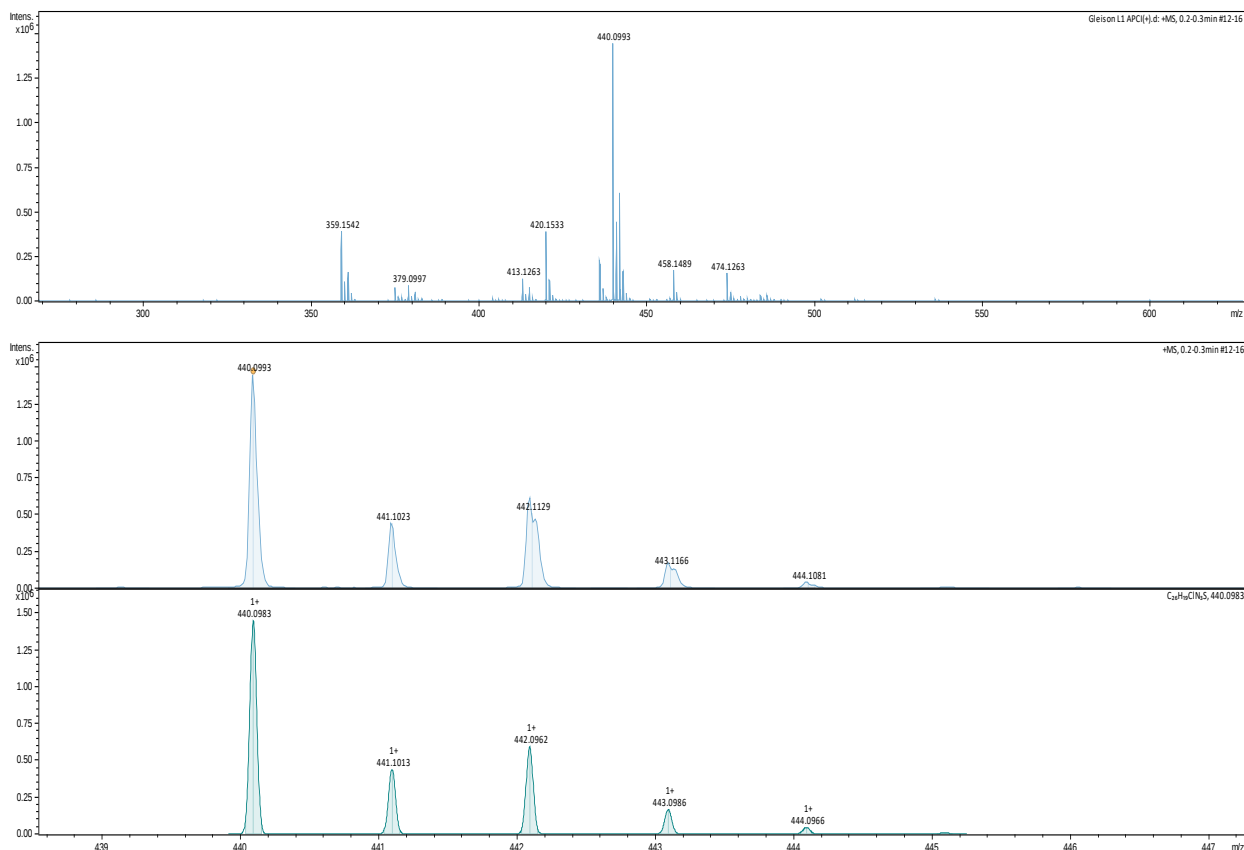
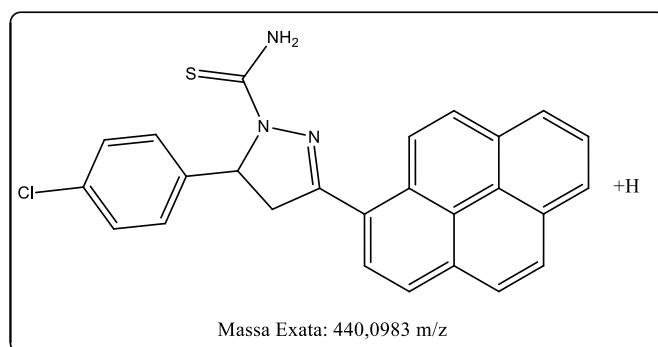


Figura 66: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (1).



Os resultados para o ligante (2) são apresentados nos espectros a seguir foram obtidos em modo positivo de detecção. O pico do íon molecular não é observado, porém temos um pico de alta intensidade em m/z 366,0837 referente à espécie $[M+H]$ formada por uma molécula do ligante, sendo o valor observado condizente com o valor calculado m/z 366,0837 (Figuras 67 e 68).

Figura 67: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do ligante (2).

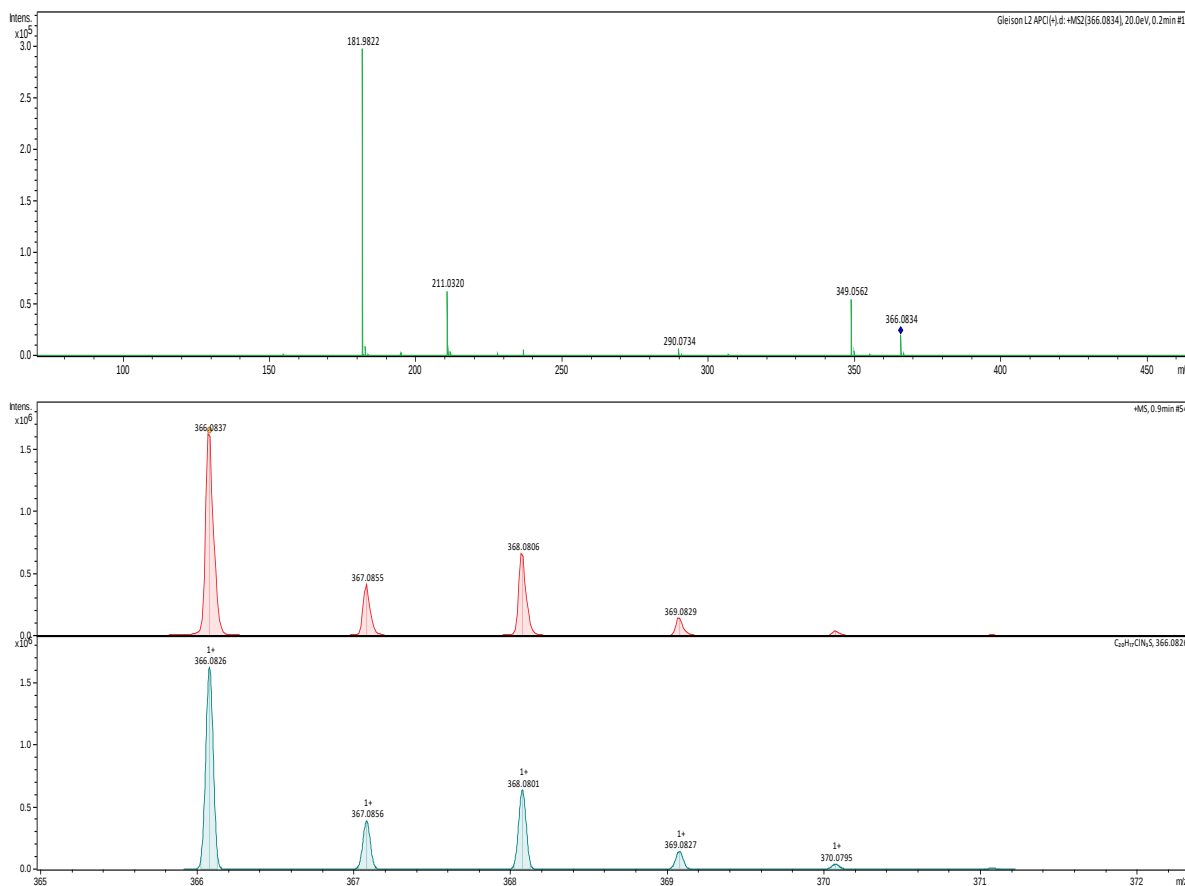
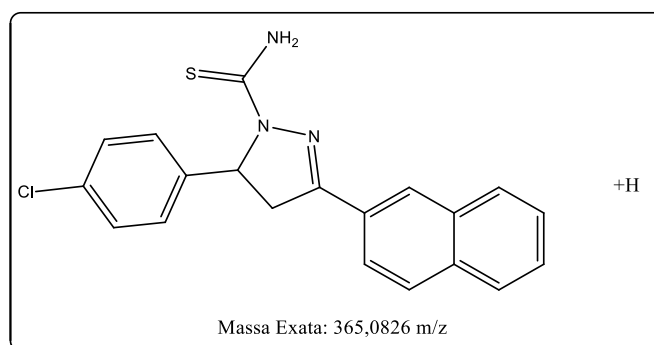


Figura 68: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (2).



Espectro de massas para o complexo 1 (Figura 69) demonstrou que ele foi obtido um fragmento correspondente a estrutura do complexo (Figura 70), 898,1482 m/z $[C_{44}H_{33}AuClN_3PS]^+$ correspondente a um ligante pirazolinico e uma trifenilfosfina coordenados a um íon ouro(I), com baixíssimo erro 0,55 ppm sendo o valor observado condizente com o valor calculado 898,1487 m/z.

Figura 69: Espectro de massas completo ESI(+)-MS do complexo (1)

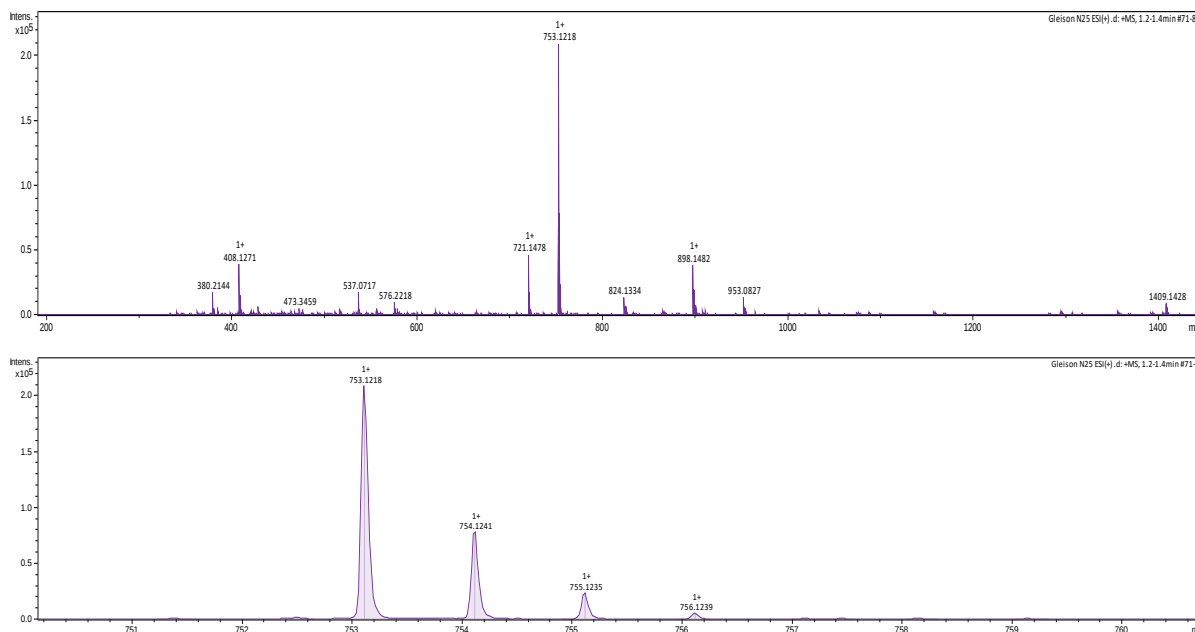
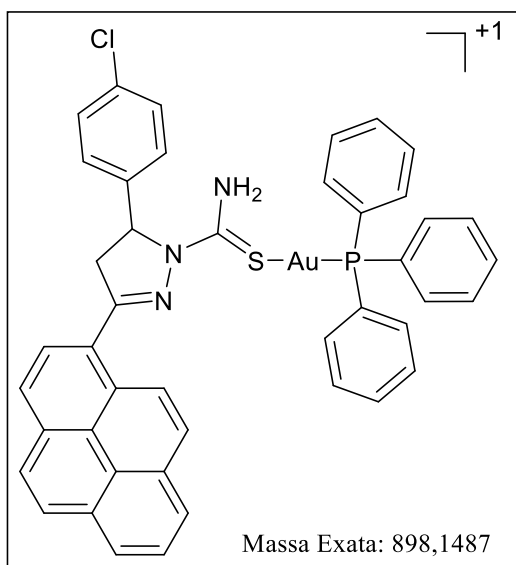


Figura 70: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (1).



Espectro de massas para o complexo 2 (Figura 71) demonstrou que foi obtido um fragmento correspondente a estrutura protonada do complexo (Figura 72), 824,1378 m/z $[C_{38}H_{31}AuClN_3PS]^+$ correspondente a um ligante pirazolinico e uma trifenilfosfina coordenados a um íon ouro(I), com erro 5,8243 ppm sendo o valor observado condizente com o valor calculado 824,1330 m/z.

Figura 71: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (2).

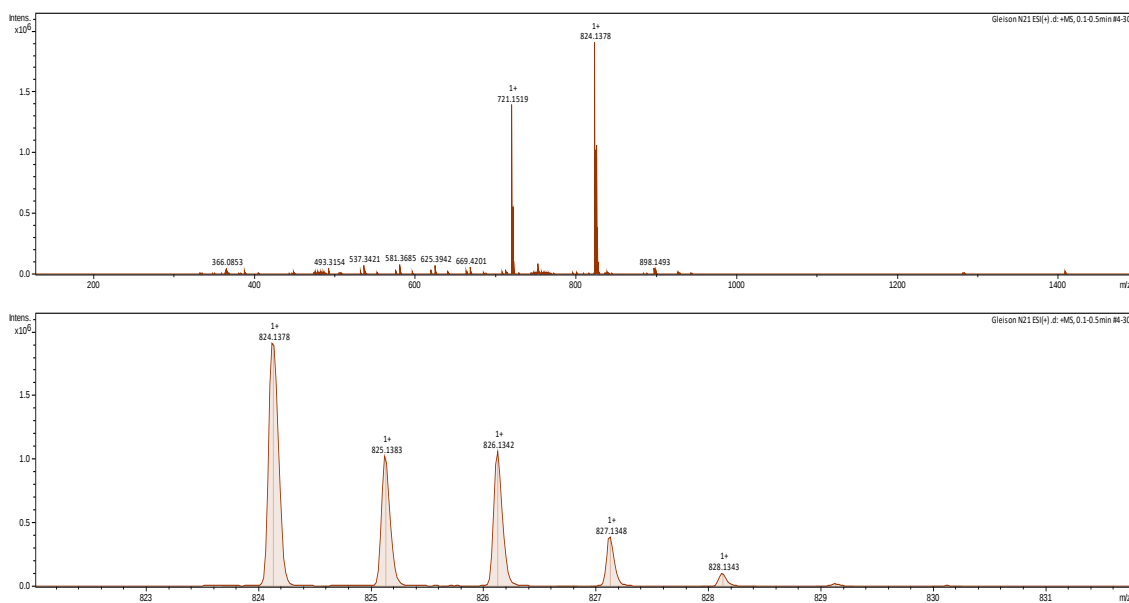
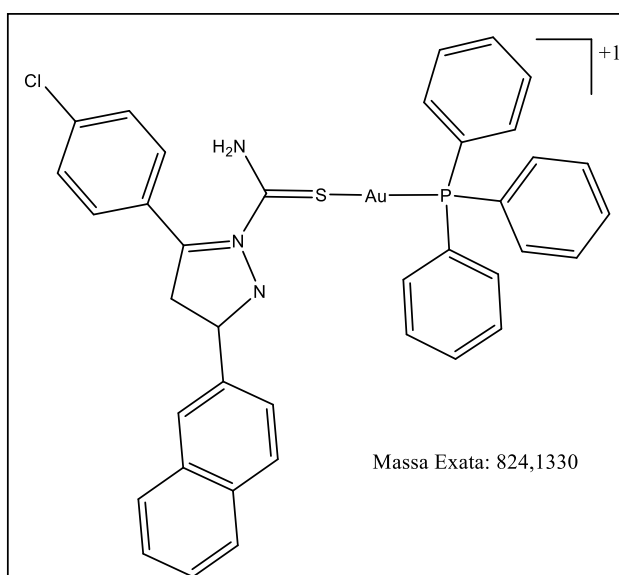


Figura 72: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (2).



Espectro de massas para o complexo 3 (Figura 73) apresentou o fragmento 1075,1498 m/z $[C_{52}H_{36}AuCl_2N_6S_2]^+$ correspondente a dois ligantes coordenados a um íon ouro(I) (Figura 74), com erro 1,209 ppm sendo o valor observado condizente com o valor calculado 1075,1485 m/z, que está relacionado a ionização utilizada na técnica de massas empregado.

Figura 73: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).

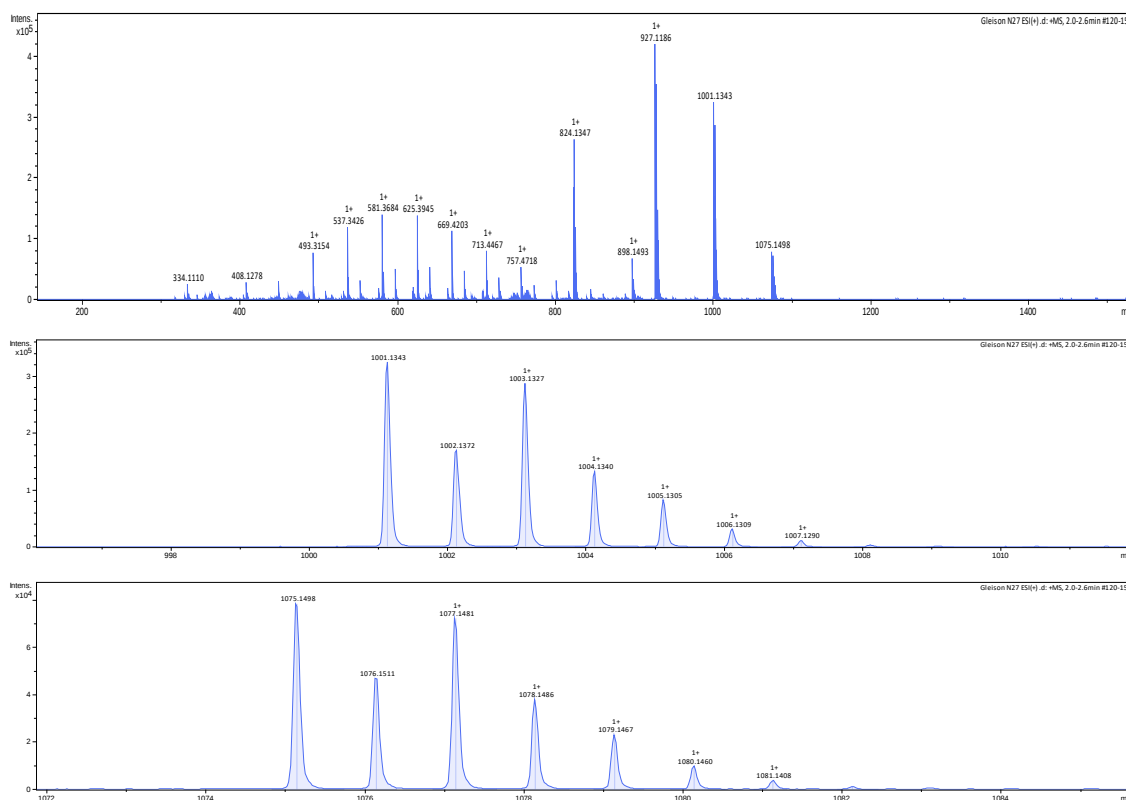
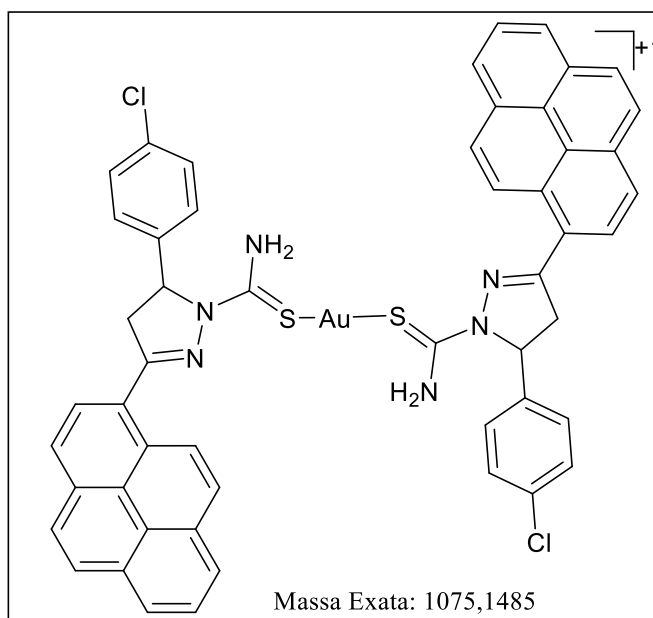


Figura 74: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (3).



Espectro de massas para o complexo 4 (Figura 75) apresentou o fragmento 927,1198 m/z $[C_{52}H_{38}AgCl_2N_6S_2]^+$ correspondente a dois ligantes coordenados a um íon ouro(I), com baixíssimo erro 2,8 ppm sendo o valor observado condizente com o valor calculado 927,1172 m/z, que está relacionado a ionização utilizada na técnica de massas empregado. Além disso,

outro fragmento observado foi ao ligante livre protonado em 366,0832 possivelmente obtido pela quebra da molécula de complexo na ionização 386,0832 m/z com erro de massa de 0,0 ppm (Figura 76).

Figura 75: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (4).

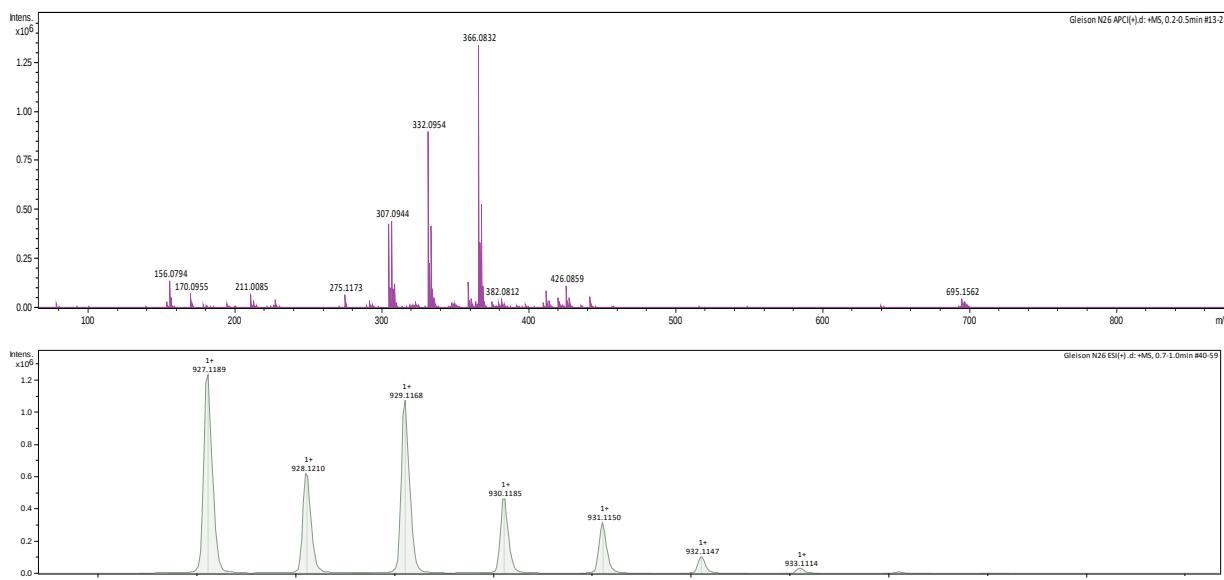
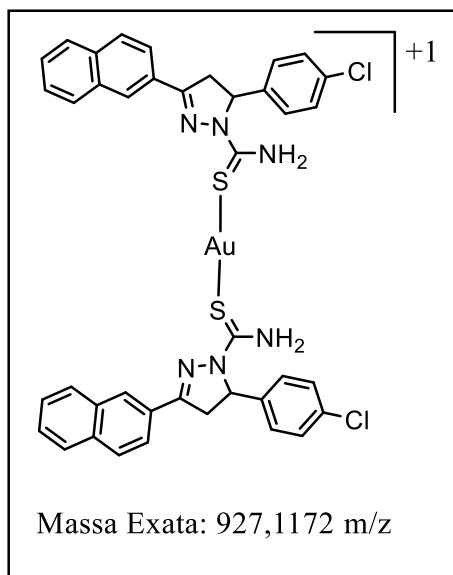


Figura 76: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (4).



Espectro de massas para o complexo 5 (Figura 77), o íon molecular não é observado, porém temos um pico de alta intensidade em 985,0853 m/z referente à espécie $[C_{52}H_{36}AgCl_2N_6S_2]^+$ formada por duas moléculas do ligante e um átomo do íon prata(I), sendo o valor observado condizente com o valor calculado m/z 985,0871 m/z com erro de massa de 1,82 ppm, fragmento correspondente a dois ligantes coordenados a um íon prata(I), a perda de

um cloreto da estrutura pode estar relacionado a ionização utilizada na técnica de massas empregado (Figura 78).

Figura 77: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (5).

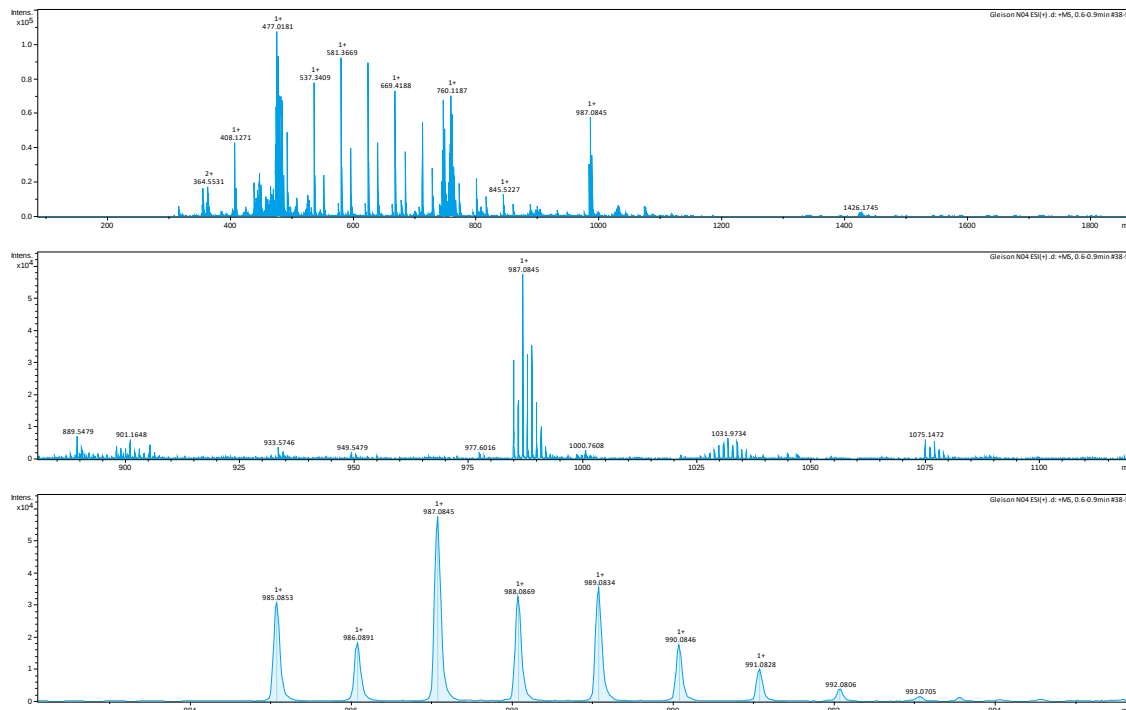
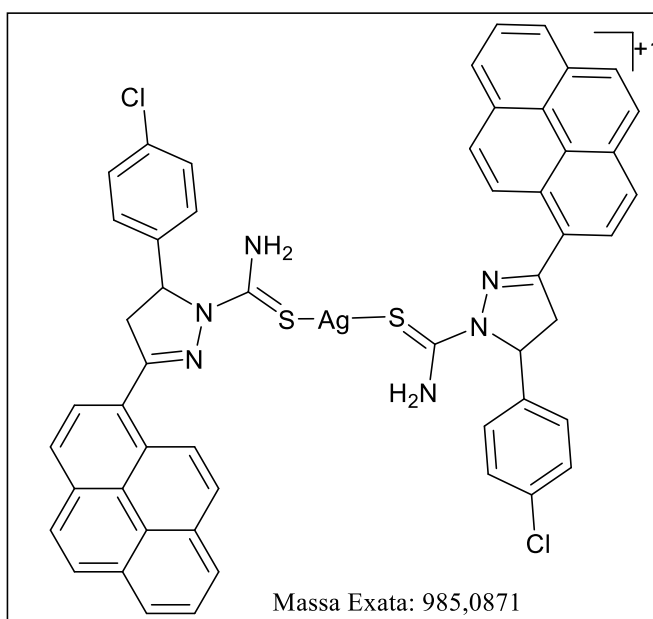


Figura 78: A representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (5).



Espectro de massas para o complexo 6 (Figura 79), o íon molecular não é observado, porém temos um pico de alta intensidade em 838,0571 m/z referente à espécie $[C_{40}H_{33}AgCl_2N_6S_2]^+$ formada por duas molécula do ligante e um átomo do íon prata(I), sendo

o valor observado condizente com o valor calculado m/z 838,0636 com erro de massa de 7,7 ppm demonstrou que o mesmo foi obtido com sucesso, e foi possível observar o fragmento correspondente a dois ligantes coordenados a um íon prata(I) (Figura 80), a perda de um cloreto da estrutura pode estar relacionado a ionização utilizada na técnica de massas empregado.

Figura 79: Representação estrutural dos principais fragmentos do complexo (6).

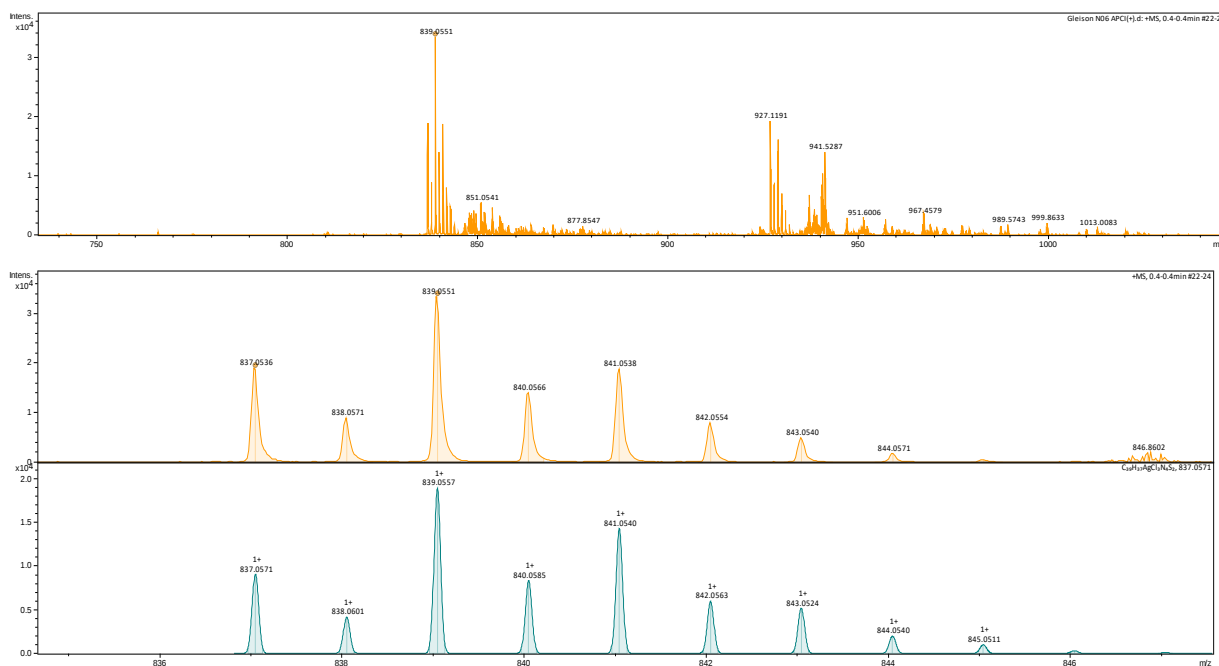
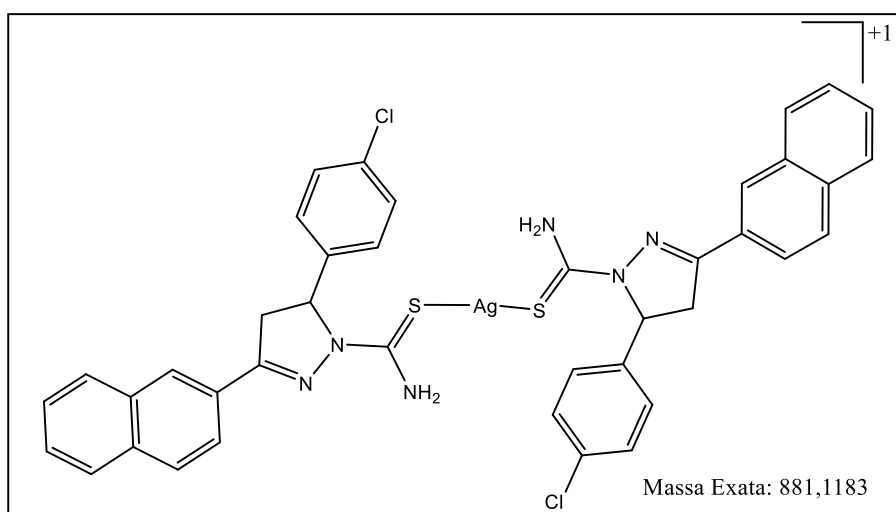


Figura 80: A representação estrutural dos principais fragmentos do ligante (6).



Para o cálculo do erro em ppm (Tabela 15), relacionou-se os valores de m/z experimental e m/z calculado a partir da fórmula $(m_{\text{experimental}} - m_{\text{calculada}}) / m_{\text{calculada}} \times 10^6$. Os valores de erro encontrados mostraram informações significativas quanto à estrutura molecular dos compostos sintetizados, uma vez que erros de m/z inferiores a 10 ppm para HRMS com



ionização por ESI e separação por (Q-TOF II) permitem a confirmação da composição elementar dos fragmentos formados^{138, 139}.

Tabela 15: Dados referentes aos principais padrões de fragmentação isotópica dos complexos e seus respectivos valores de m/z experimental, m/z calculado e erros de massa.

Composto	Fórmula	Massa molecular	m/z experimental	m/z calculado	Erro (ppm)
Ligante 1	C ₂₆ H ₂₀ ClN ₃ S	441,1066	440,0903	440,0988	2,0
Ligante 2	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ S	366,0837	366,0837	366,0837	0,0
Complexo 1	C ₄₄ H ₃₅ AuClN ₃ PS	900,1643	898,1482	898,1487	0,55
Complexo 2	C ₃₈ H ₃₁ AuClN ₃ PS	824,1330	824,1378	824,1330	5,8243
Complexo 3	C ₂₆ H ₂₀ AuCl ₂ N ₃ S	673,0421	1075,1498	1075,1485	1,209
Complexo 4	C ₂₀ H ₁₆ AuCl ₂ N ₃ S	597,0108	927,1198	927,1172	2,8
Complexo 5	C ₅₂ H ₃₆ AgCl ₂ N ₆ S ₂	985,0871	985,0853	985,0871	1,82
Complexo 6	C ₄₀ H ₃₃ AgCl ₂ N ₆ S ₂	838,0636	838,0571	838,0636	7,7

5.6. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível (UV-vis)

5.6.1. Análise Em Solução

As análises do comportamento espectroscópico dos complexos e seus respectivos ligantes foram realizadas em solução de diclorometano com concentração de 4×10^{-5} mol/L. Os espectros eletrônicos de absorção dos ligantes (1) e (2) são apresentados nas Figuras 81 e 82. O espectro do ligante 1 apresenta 3 bandas absorção, sendo a primeira um ombro de absorção (banda I) na região de maior energia e duas bandas de absorção em maiores comprimentos de onda (banda II e banda III).

As bandas de absorção do ligante livres 1 são atribuídas a transições eletrônicas do tipo intraligantes (IL), sendo a banda (I) correspondente às transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos, enquanto a banda (II) e banda (III) estão associadas as transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas ao grupamento tiocarbamoil (N-C=S). O ligante 2 apresenta apenas 2 bandas, sendo a banda (I) correspondente às transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos, enquanto a banda (II) está associada a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas ao grupamento tiocarbamoil (N-C=S).

Figura 81: Espectro eletrônico de absorção molecular do ligante (1).

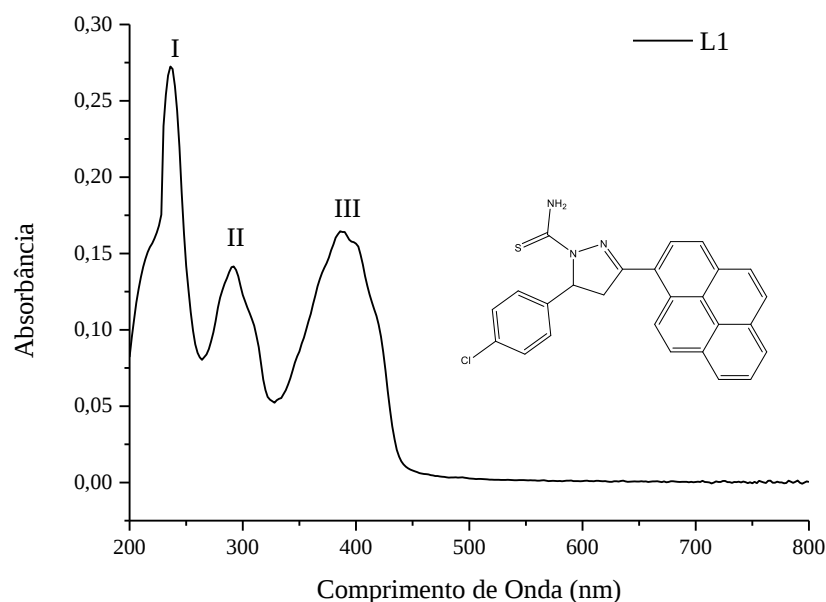
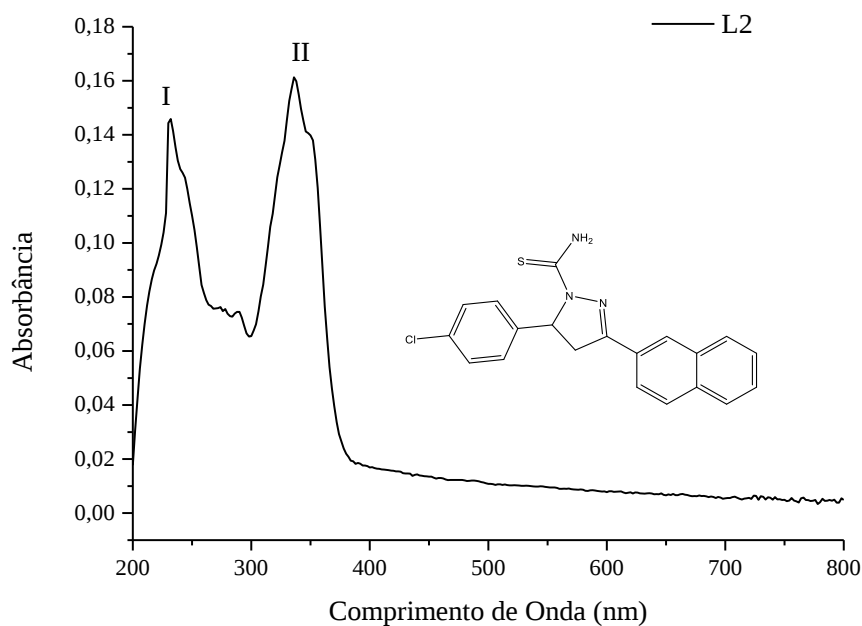
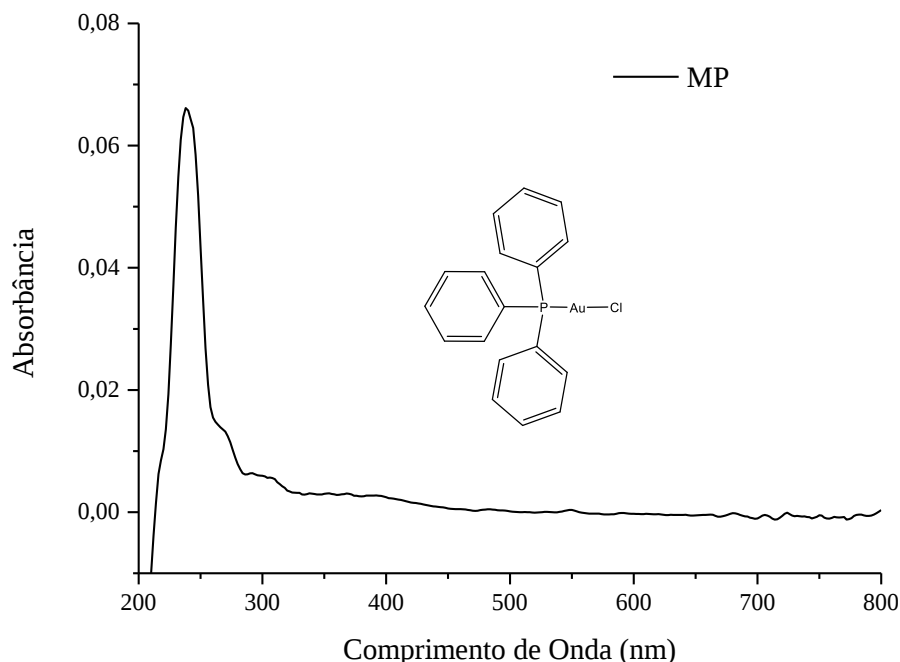


Figura 82: Espectro eletrônico de absorção molecular do ligante (2).



Analisando-se o espectro eletrônico de absorção do complexo precursor (Figura 83) observa-se um ombro com máximo de absorção em 236 nm, região de maior energia do espectro do composto, que pode ser atribuído às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas dos anéis aromáticos presentes no grupamento trifenilfosfina.

Figura 83: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$.



Os espectros eletrônicos de absorção dos complexos de Au(I) e Ag(I) com os ligantes 1 e 2 são apresentados nas Figura 84 a 89, sobrepostos aos espectros dos respectivos ligantes. O estudo realizado para os ligantes livres e seus respectivos complexos demonstram uma similaridade nos espectros de absorção. Após a coordenação dos ligantes aos centros metálicos observa-se para os complexos o efeito hiperacrômico para todas as bandas de absorção. As bandas encontradas nos ligantes livres não sofrem deslocamentos com a formação dos complexos, sugerindo que as transições eletrônicas não estão diretamente envolvidas com a coordenação ao centro metálico.

Figura 84: Espectro eletrônico de absorção molecular do comparativo do complexo (1) e seu respectivo ligante.

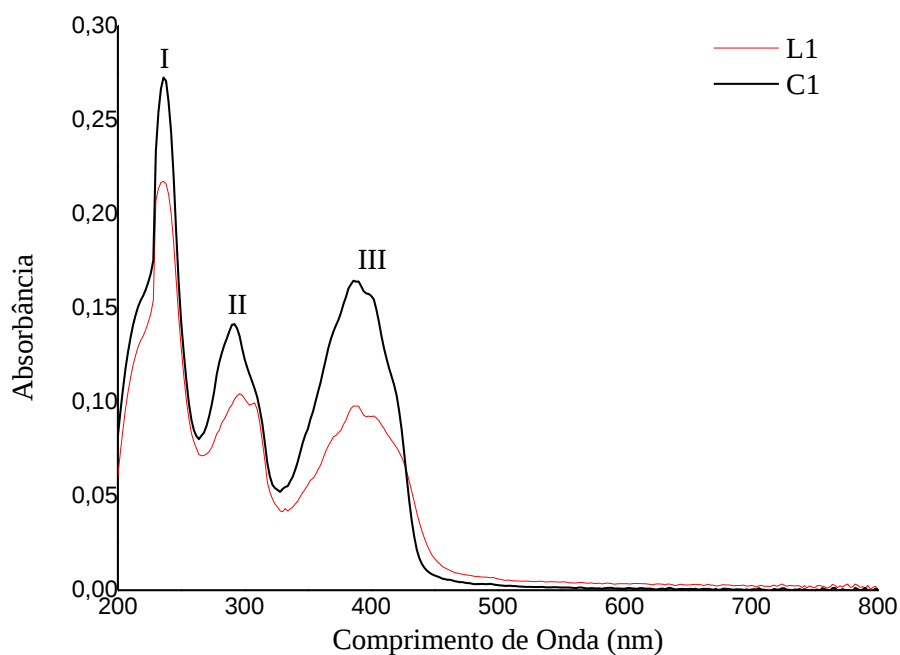


Figura 85: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (2) e seu respectivo ligante.

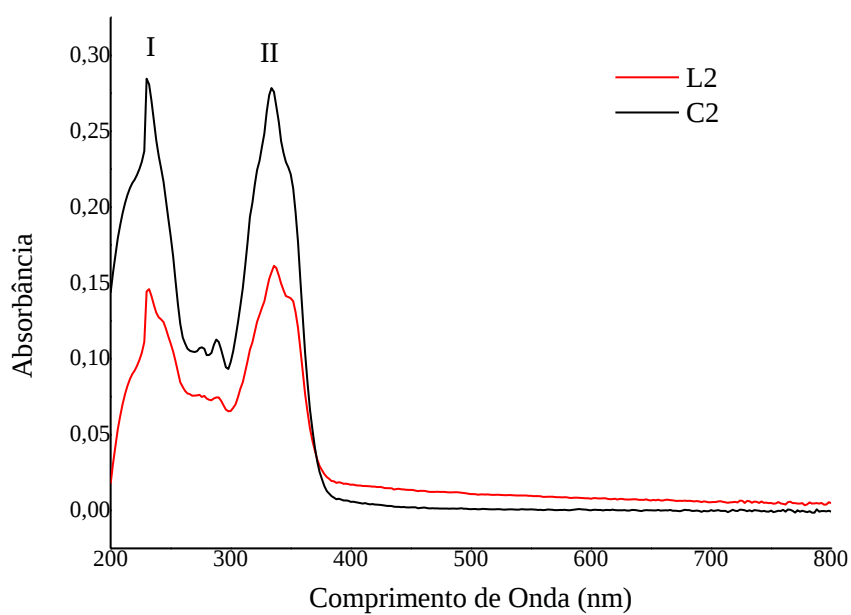


Figura 86: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (3) e seu respectivo ligante.

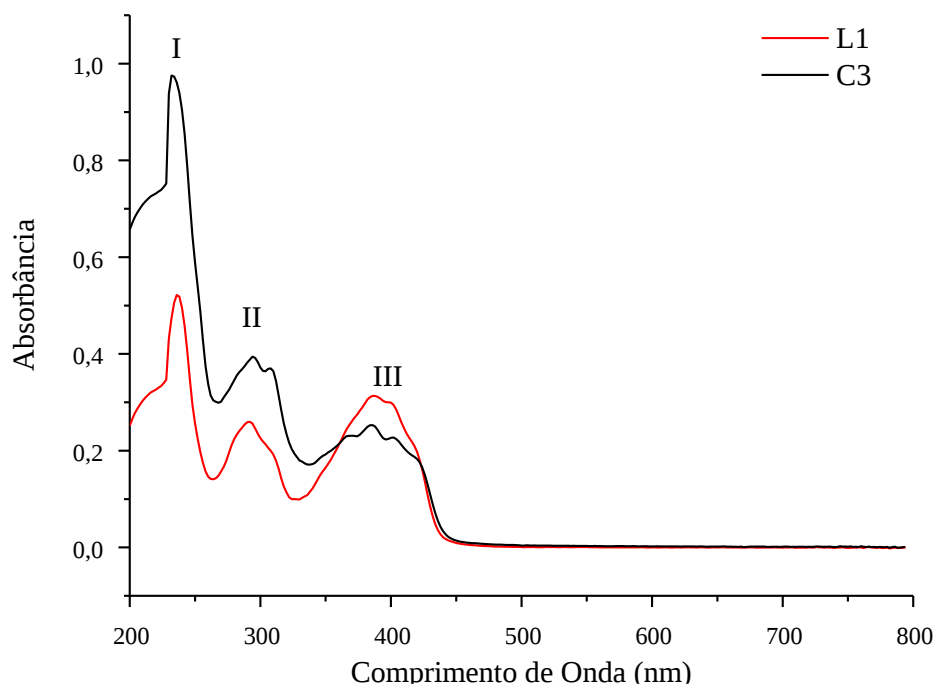


Figura 87: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (4) e seu respectivo ligante.

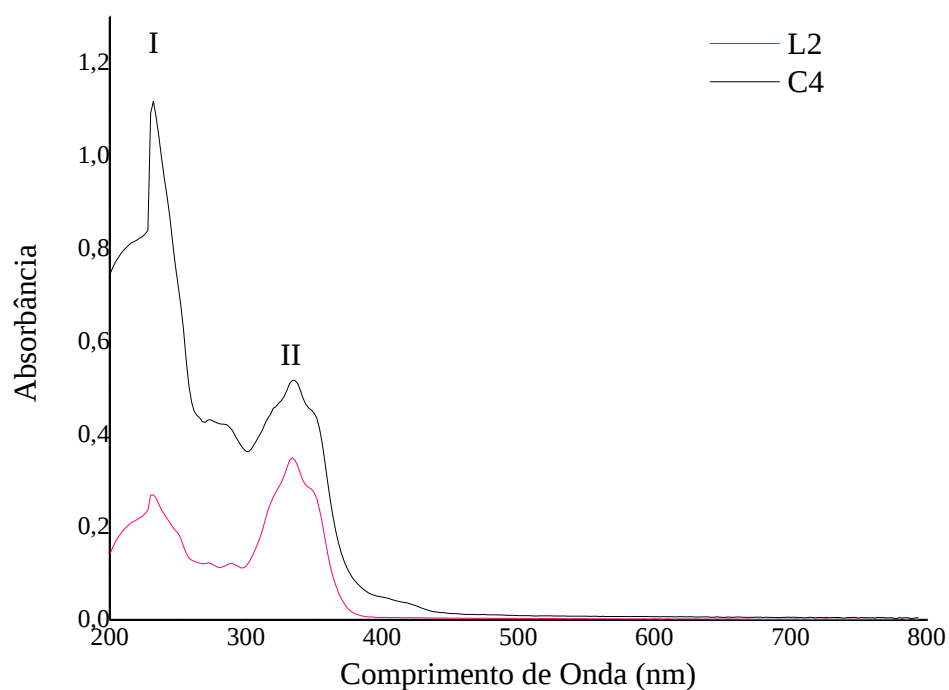


Figura 88: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (5) e seu respectivo ligante.

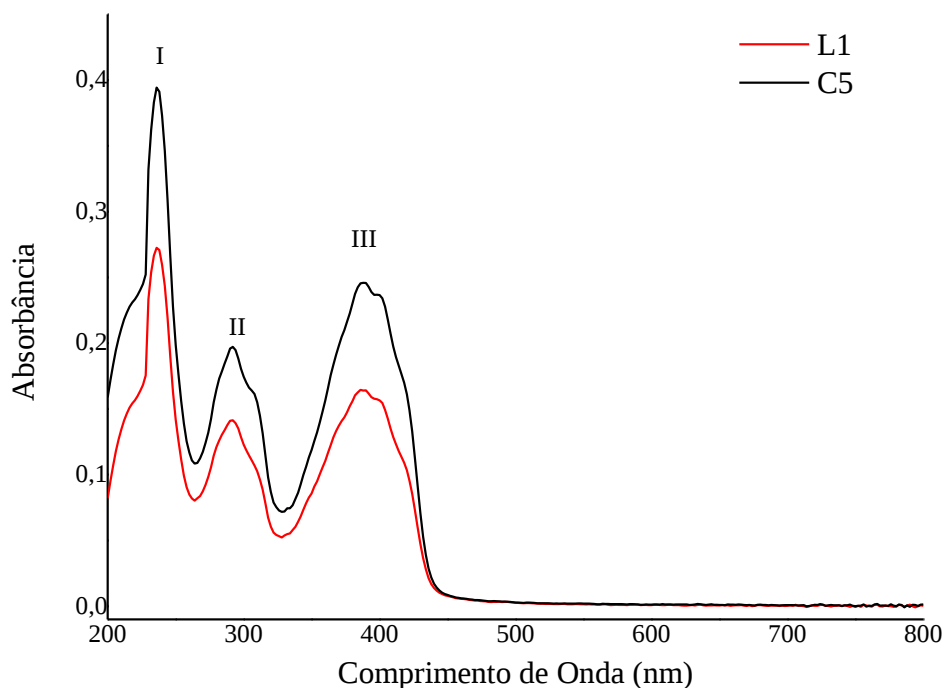
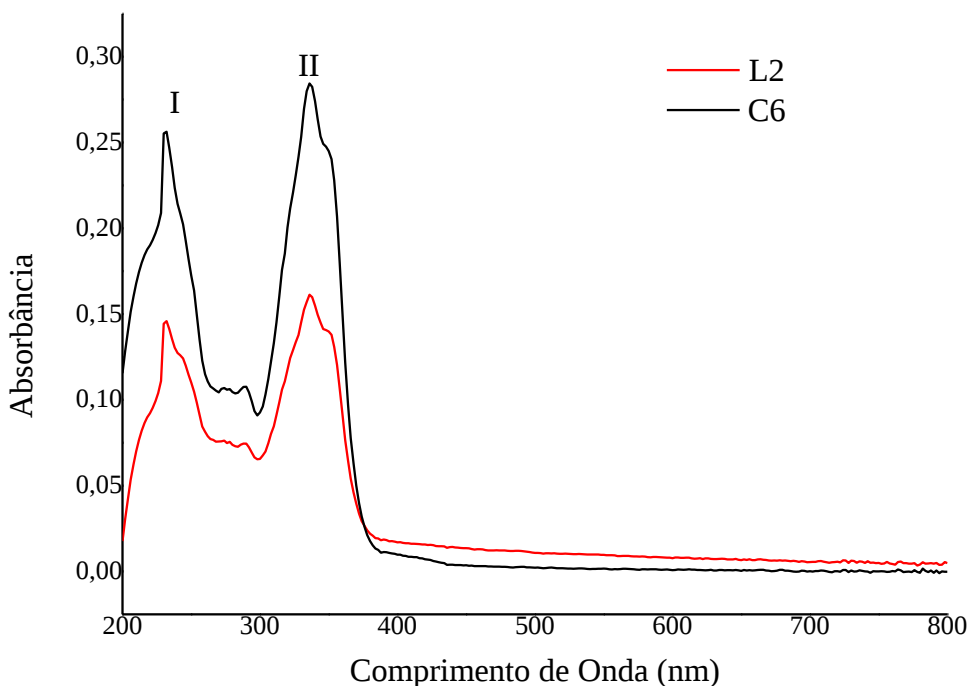


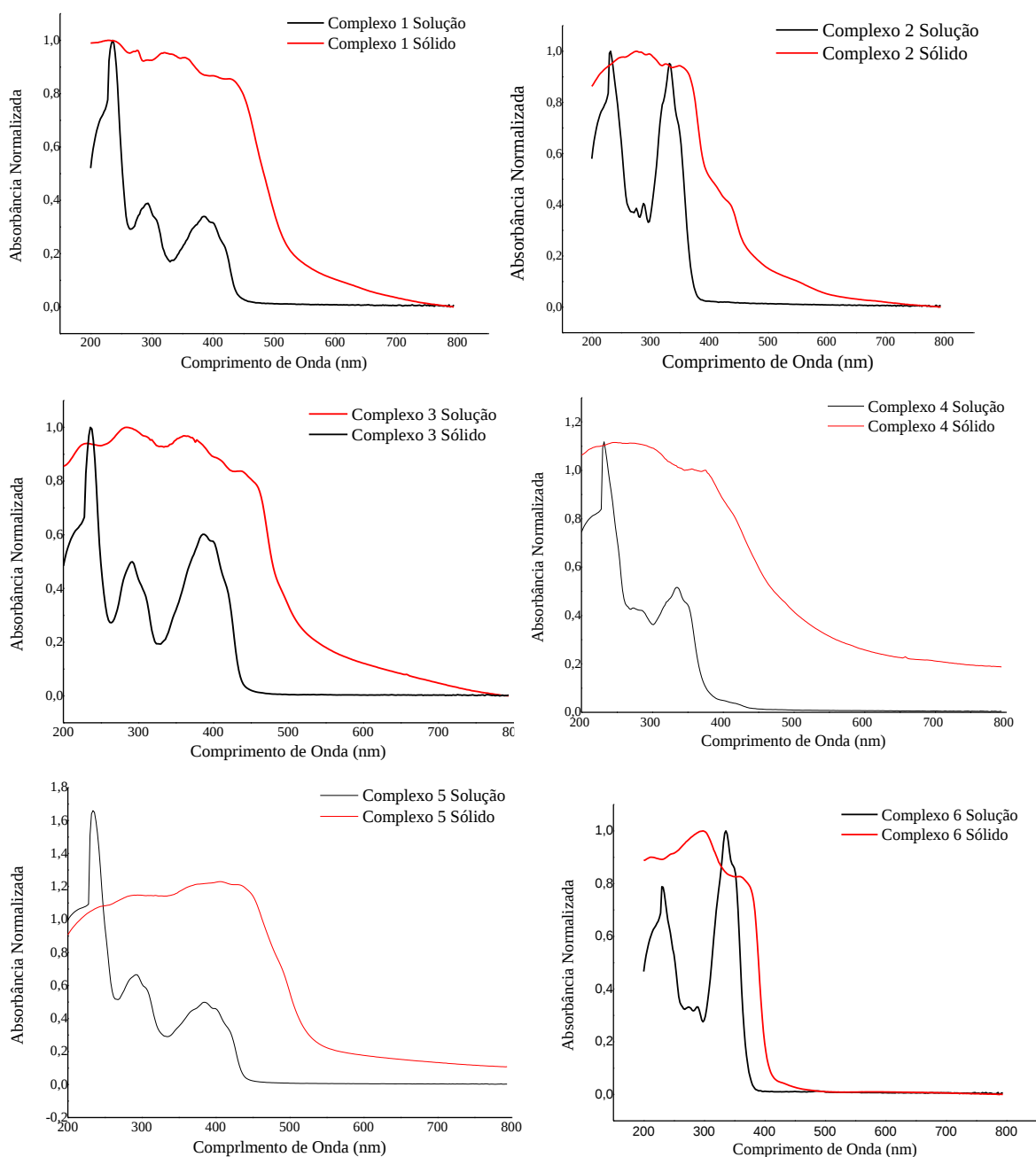
Figura 89: Espectro eletrônico de absorção molecular do complexo (6) e seu respectivo ligante.



5.6.2. Análise Espectroscópica no Uv-Vis Em Estado Sólido

Os espectros eletrônicos de absorção tanto em solução como no estado sólido foram normalizados, a fim de se analisar o deslocamento das bandas e a influência do solvente no processo de absorção. A Figura 90 traz os espectros normalizados dos complexos (1) a (6) no estado sólido e no solvente CH_2Cl_2 .

Figura 90: Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos (1-6) no estado sólido e em solução utilizando o solvente $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \text{ CH}_2\text{Cl}_2$

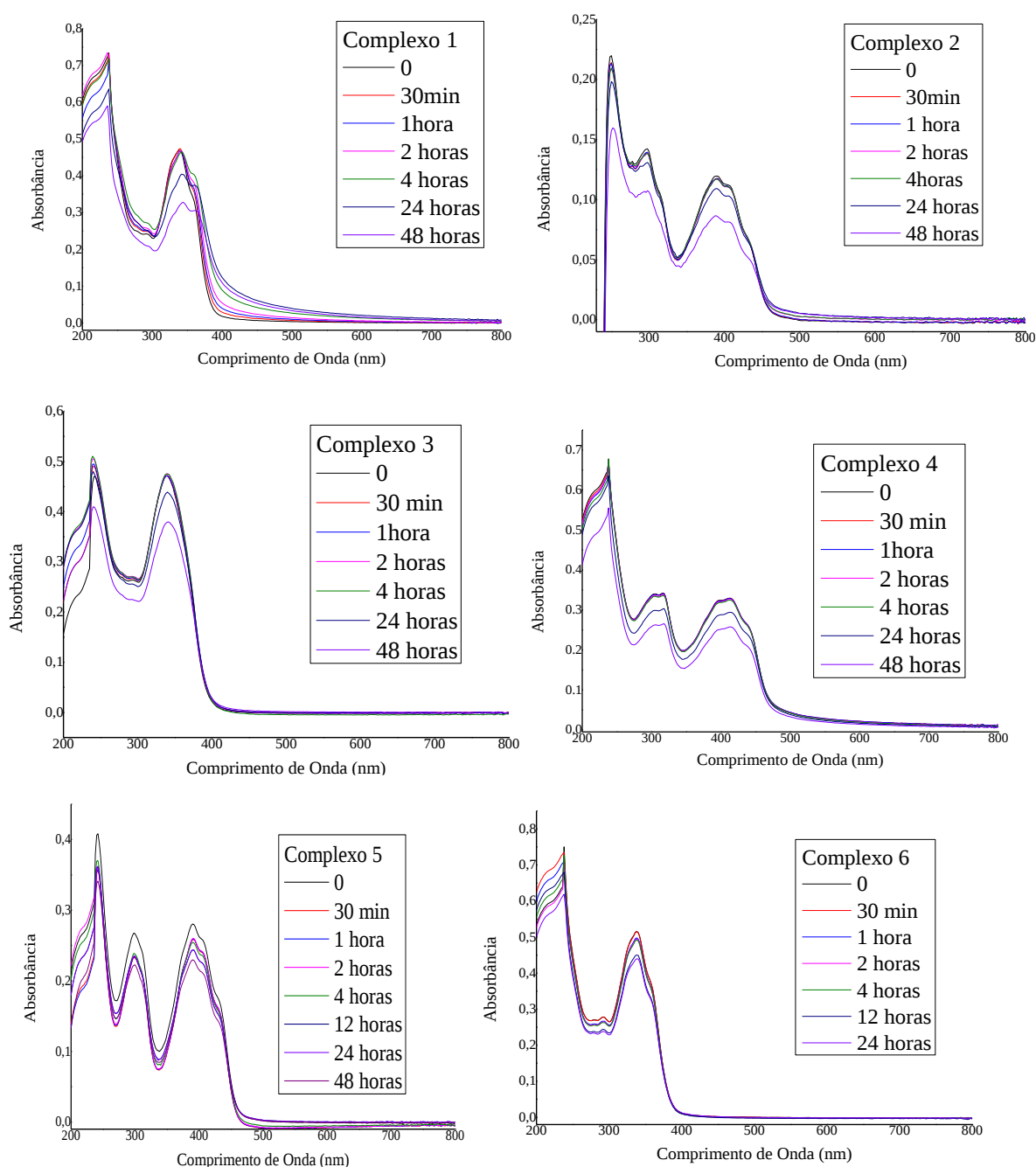


A comparação entre os espectros de UV-Vis em solução e no estado sólido mostra um significativo deslocamento nos máximos de absorção dos espectros. Este resultado permite concluir a influência do solvente sobre os perfis de absorção dos espectros. Nota-se que quando o experimento foi realizado no estado sólido, a região de absorção tem o mesmo perfil que em solução, indicando que os complexos são estáveis em solução.

5.7. Estudo de estabilidade dos compostos

Os complexos foram analisados em DMSO 5% e água para avaliar sua estabilidade em solução. Pois como as análises biológicas foram realizadas nestes solventes é necessário observar se não vão modificar sua estrutura em solução. Através dos espectros obtidos nas análises (Figura 91), foi possível observar que os compostos de coordenação se mantiveram estáveis em solução não demonstrando significativos deslocamento após 48 horas de análise.

Figura 91: Espectros de absorção na região do UV-Vis dos complexos (1-6) em solução utilizando o solvente DMSO 5% e água.





Os compostos foram analisados por RMN ^1H ao longo de 48 horas para estudar a estabilidade em solução do DMSO- d^6 , onde foi observado que os compostos se mantiveram estáveis em solução durante o tempo de análise, podendo esse solvente ser utilizado nas análises biológicas (Figuras 92 a 97).

Figura 92: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 1, por RMN de ^1H .

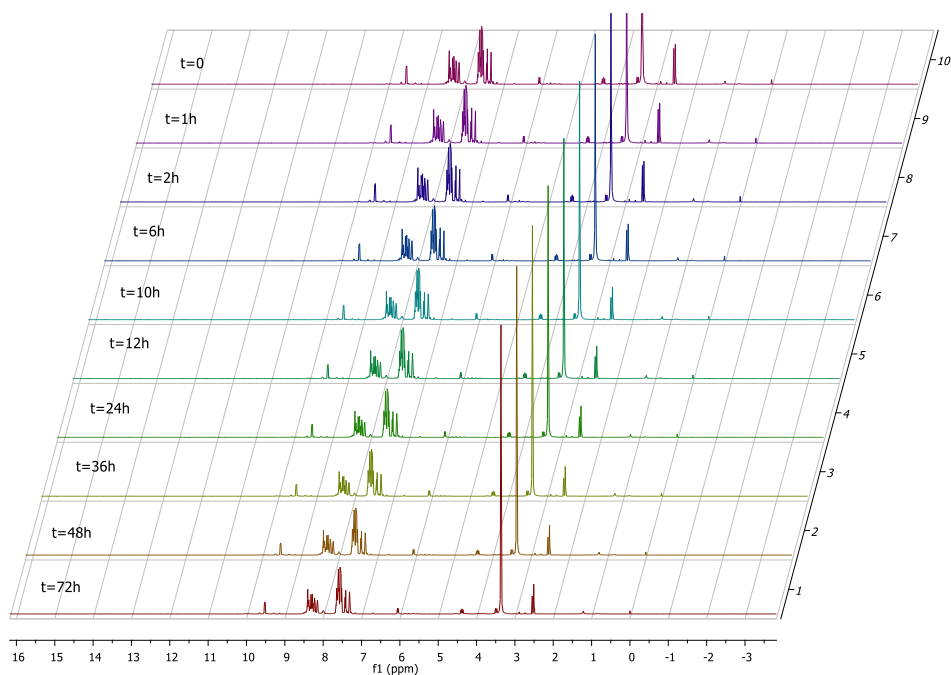


Figura 93: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 2, por RMN de ^1H .

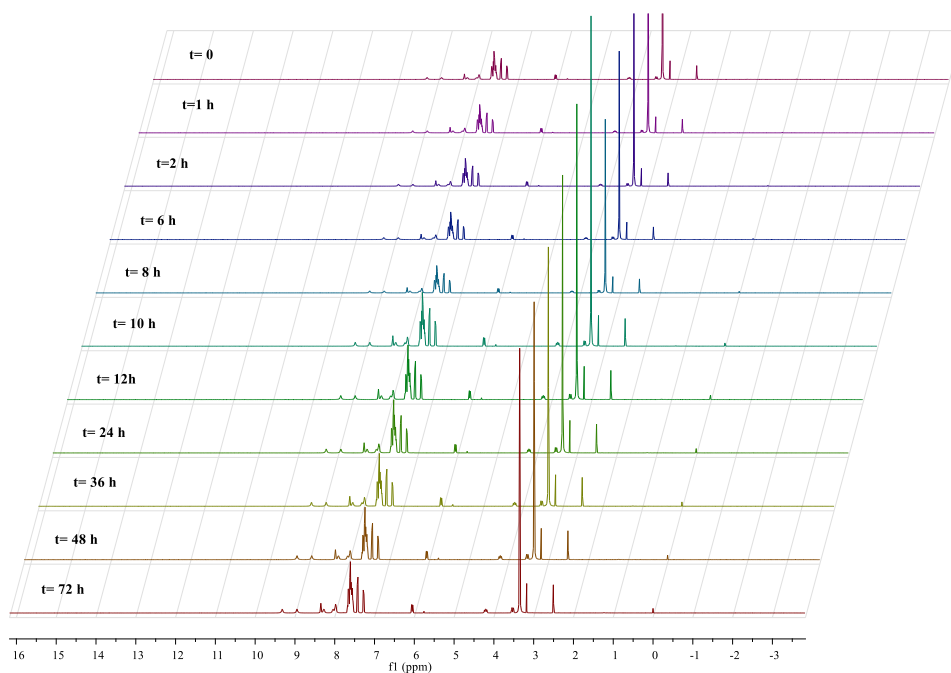


Figura 94: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 3, por RMN de ^1H .

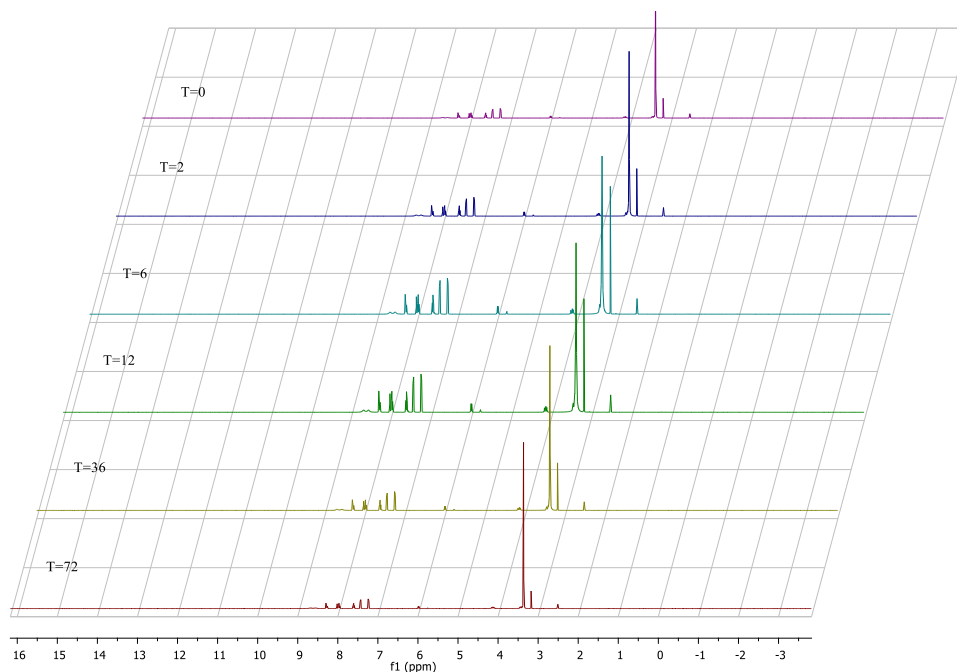


Figura 95: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 4, por RMN de ^1H .

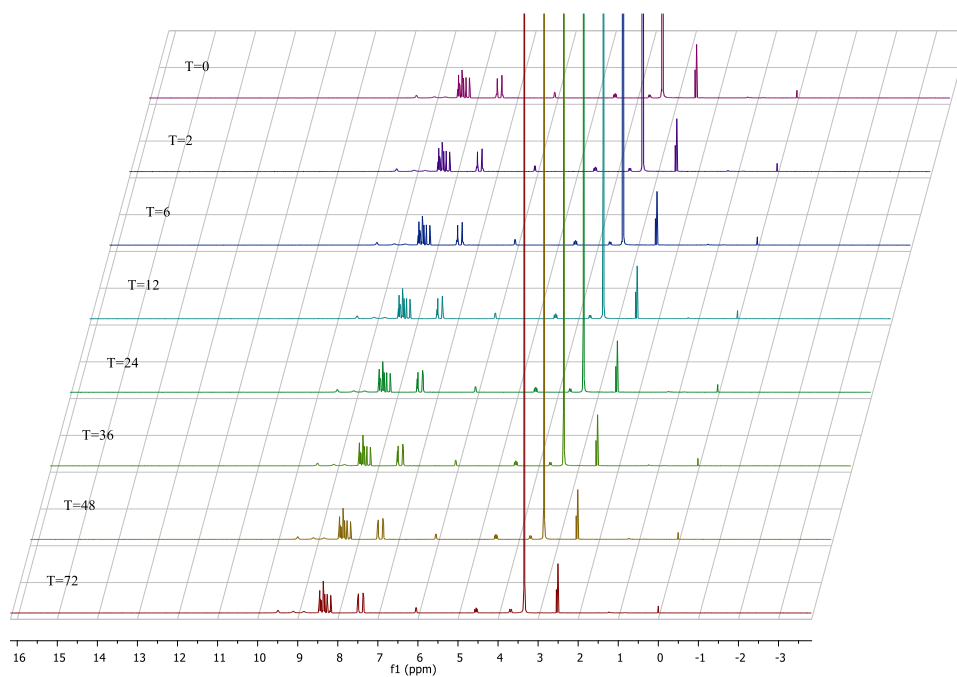


Figura 96: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 5, por RMN de ^1H .

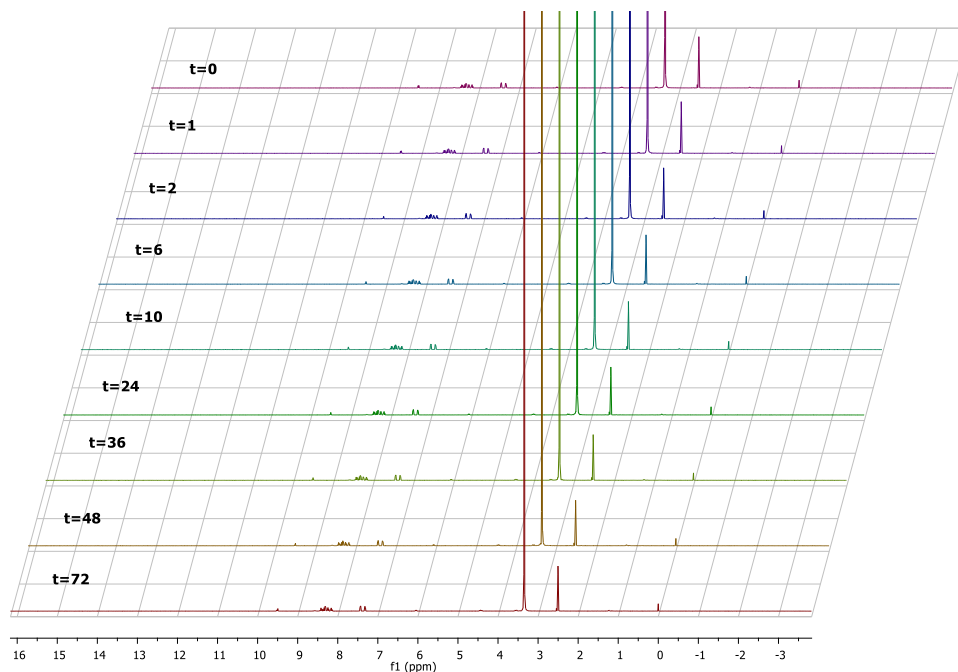
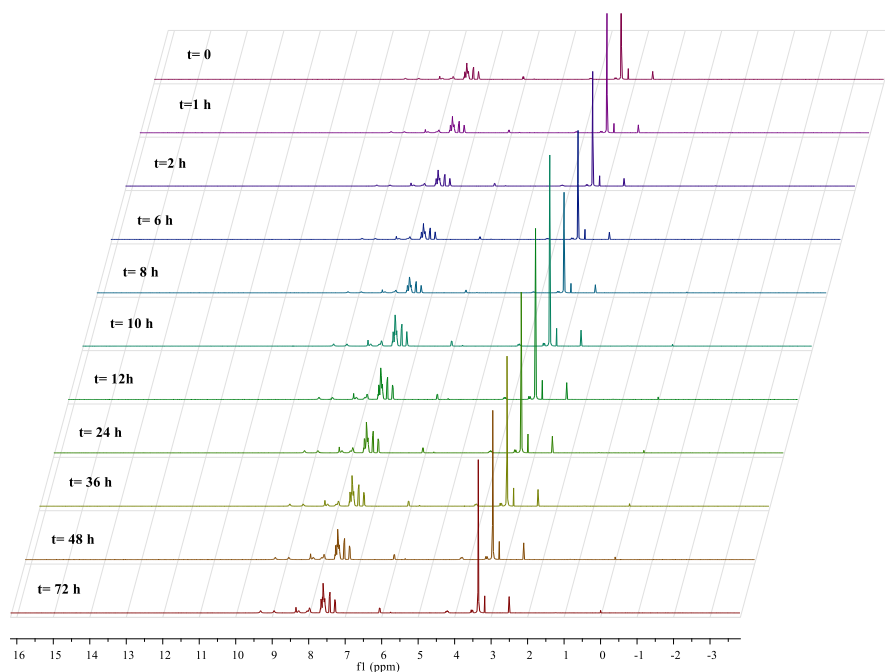


Figura 97: Estudo de estabilidade em DMSO do complexo 6, por RMN de ^1H .



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

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

A Figura 98 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (1). De acordo com a Tabela 16, as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador é S1, envolvendo os orbitais HOMO→LUMO, onde pode-se inferir que a densidade eletrônica é do tipo IL+LMCT, passando do naftaleno para os anéis benzílico e pirazolínico para o metal. A transição S4, H-5→LUMO, H-3→LUMO são do tipo IL. As demais transições, são do tipo IL + LMCT (transições eletrônicas mistas), uma vez que transferências de carga do ligante pirazolínico para o ligante auxiliar trifenilfosfina também ocorrem durante as transições eletrônicas envolvendo o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular não ocupado de menor energia.

Figura 98: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (1) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

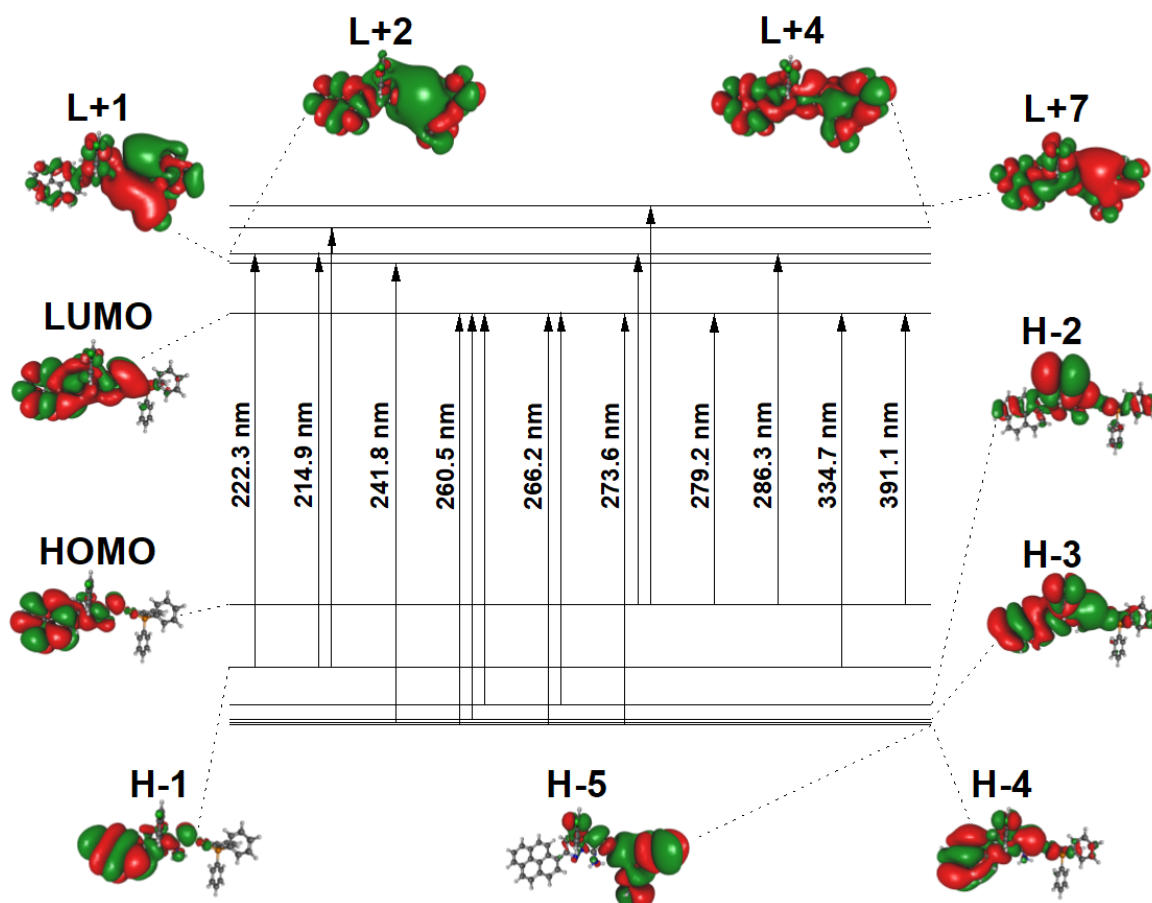
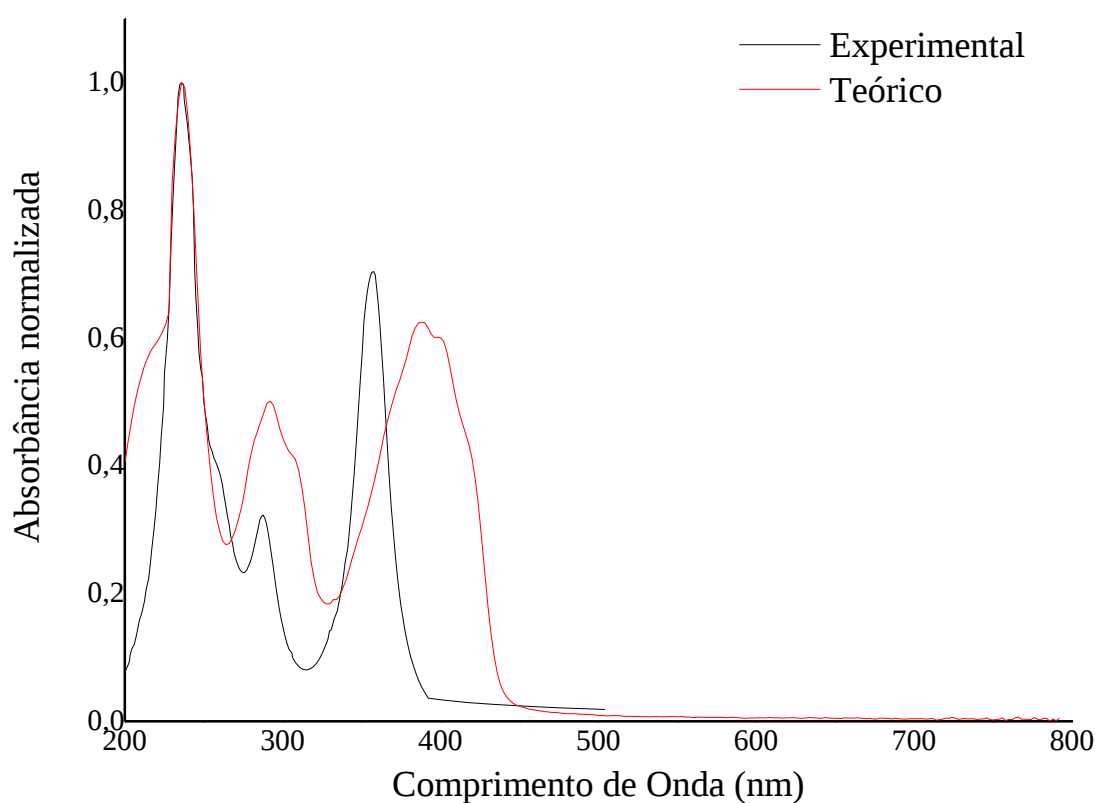


Tabela 16: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (1).

Estado	λ (nm)	f	Maior Contribuição	Descrição
S1	391.1	0.985	HOMO→LUMO (95%)	IL + LMCT
S2	334.8	0.0941	H-1→LUMO (72%)	IL + LMCT
S3	286.3	0.1049	HOMO→L+4 (33%)	IL + LMCT
S4	279.2	0.1696	H-3→LUMO (66%)	IL
S5	273.6	0.0937	HOMO→L+7 (18%)	IL + LMCT
S6	266.3	0.1556	H-2→LUMO (42%)	IL + LMCT.
S7	260.5	0.1345	H-2→LUMO (25%),	IL + LMCT.
S8	241.8	0.08	H-4→L+1 (67%)	IL + LMCT.
S9	237.4	0.1416	H-1→L+4 (28%)	IL + LMCT.
S10	222.3	0.1173	H-1→L+2 (23%)	IL + LMCT.

Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (1) que se encontra na Figura 99 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

Figura 99: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (1) em DMSO.



A Figura 100 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (2). De acordo com a Tabela 17, as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador é S2, envolvendo os orbitais H-1→LUMO, onde pode-se inferir que a densidade eletrônica é do tipo IL, passando dos anéis benzílico e pirazolínico para o naftaleno, o mesmo tipo de transição também é observada em S1 a S4 e S11. Transições (S5 e S6) HOMO→L+4, HOMO→L+5 e HOMO→L+6 são do tipo LLCT+IL (L(2) → Ph₃P). Nas transições (S7) H-2→L+1 e H-2→L+2, são do tipo LMCT+LLCT (transições eletrônicas mistas), uma vez que transferências de carga do ligante pirazolínico para o ligante auxiliar trifenilfosfina também ocorrem durante as transições eletrônicas envolvendo o orbital molecular ocupado de maior energia e o orbital molecular não ocupado de menor energia. As transições H-3→L+1, H-2→L+3 e H-1→L+5 são do tipo MLCT+IL (Au^I→π*(S=C-N)+Ph).

Figura 100: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (2) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

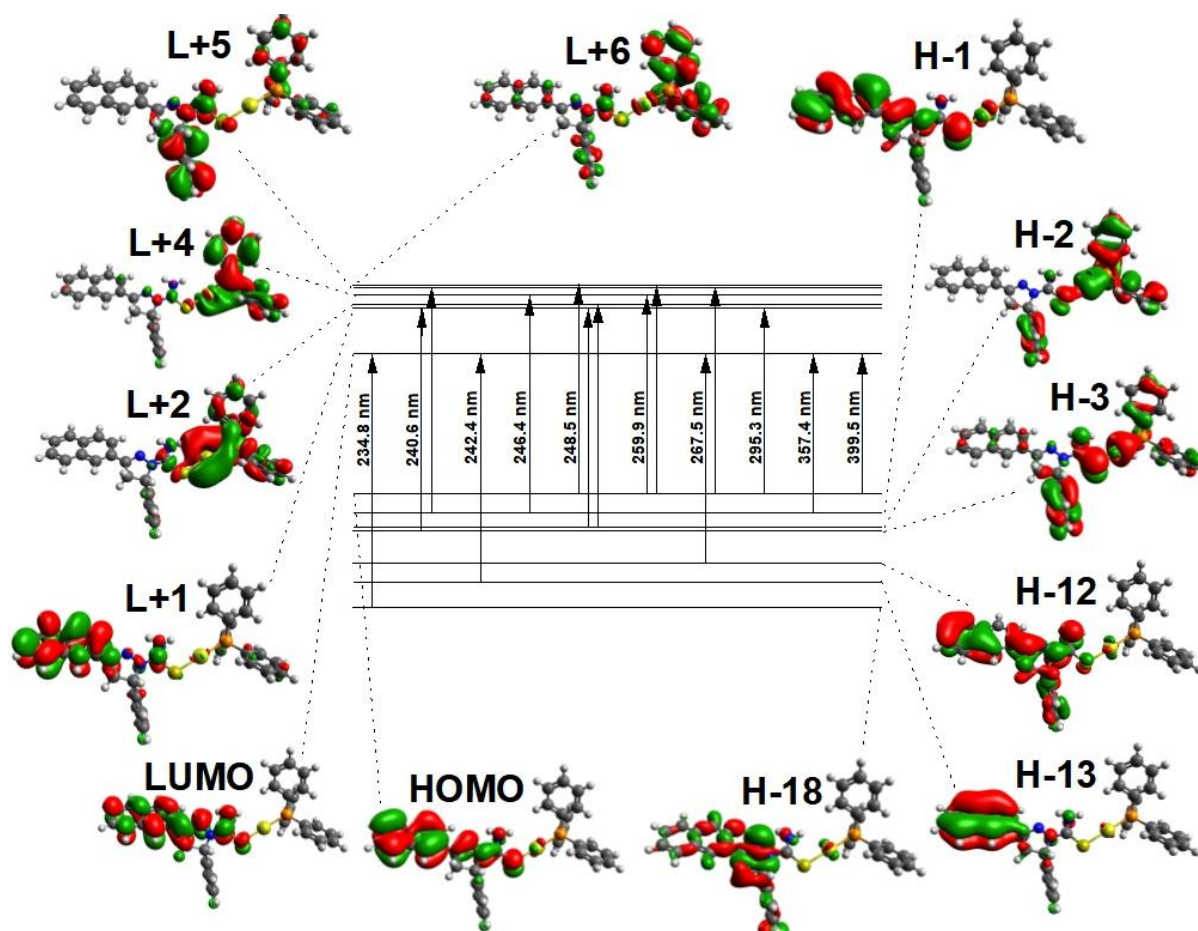
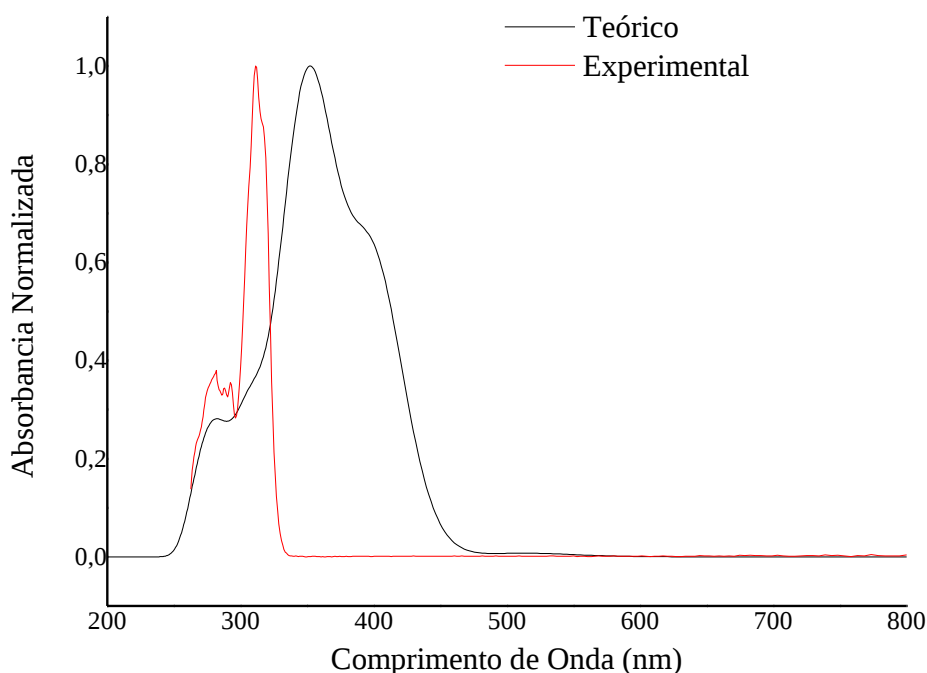


Tabela 17: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (2).

Estado	$\lambda(\text{nm})$	F	Maior Contribuição	Descrição
S1	399,5	0,3124	HOMO→LUMO (89%)	IL
S2	357,4	1,1326	H-1→LUMO (90%)	IL
S3	295,3	0,2423	HOMO→L+1 (70%)	IL
S4	267,5	0,0612	H-1→L+1 (61%)	IL
S5	259,9	0,0709	HOMO→L+5 (38%)	LLCT+IL
S6	248,8	0,0674	HOMO→L+6 (44%)	LLCT+IL
S7	248,2	0,0704	H-2→L+2 (45%)	LMCT + LLCT
S8	246,4	0,0595	H-1→L+4 (60%)	MLCT+IL
S9	242,4	0,0523	H-13→LUMO (34%)	LLCT+IL
S10	240,6	0,0632	H-3→L+1 (34%)	MLCT+IL
S11	234,8	0,0666	H-18→LUMO (54%)	IL

Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (2) que se encontra na Figura 101 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

Figura 101: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (2) em DMSO.



A Figura 102 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (3). De acordo com a Tabela 18, as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador é S1, envolvendo os orbitais HOMO→LUMO e H-1→LUMO, onde pode-se inferir que a densidade eletrônica é do tipo IL + MLCT, ($\text{Au}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$). As transições eletrônicas (S2 e S6) entre os orbitais HOMO→LUMO, H-1→L+1 e H-7→L+9 são do tipo IL

onde a densidade eletrônica passa do anel pirazolínico para o pireno. As transições (S3, S4, S5 e S7) são do tipo IL + XLCT onde a densidade eletrônica passa do cloro e anel pirazolínico para o pireno. A transição (S9) H-6→L+1, H-3→L+2 e H-1→L+6 são do tipo IL + XLCT e (M+X)LCT (Cl-Au^I→ π^* (S=C-N) com as contribuições IL onde a densidade eletrônica passa do anel pirazolínico para o pireno.

Figura 102: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (3) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

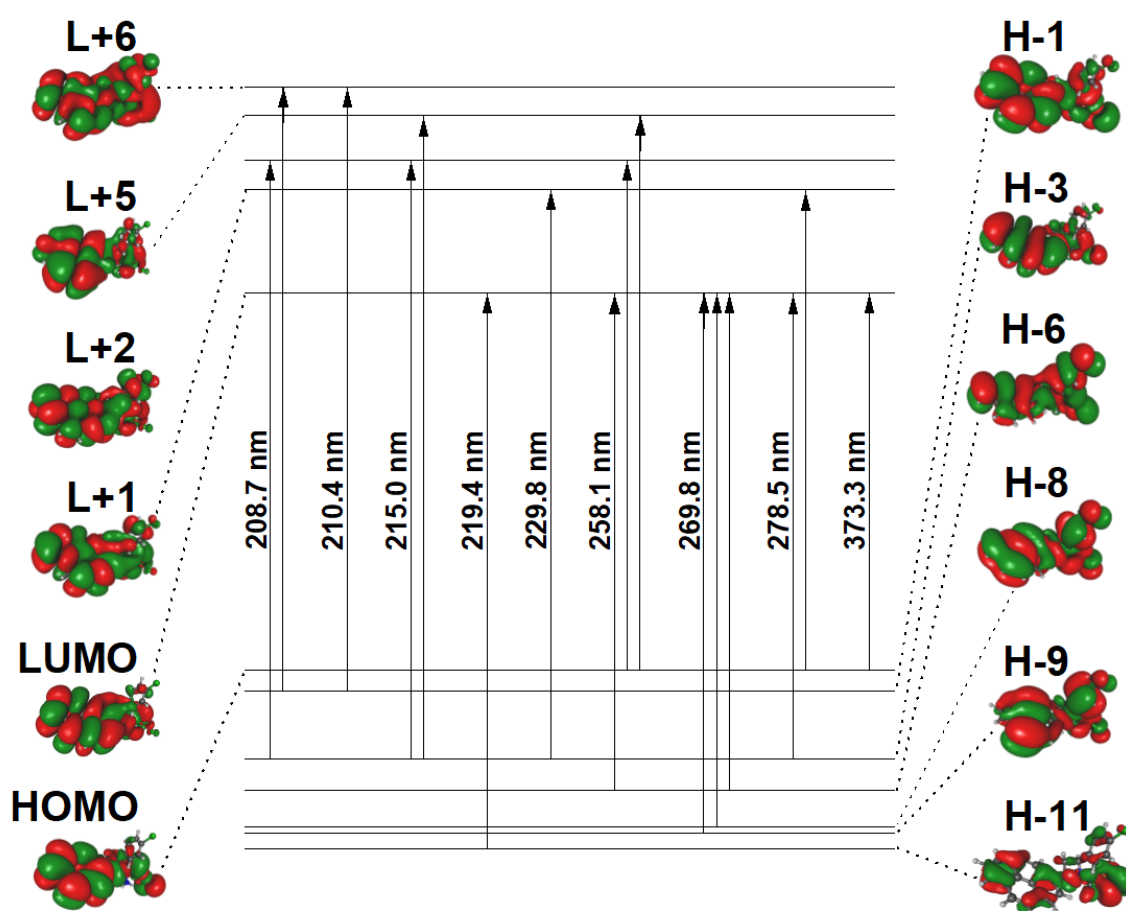
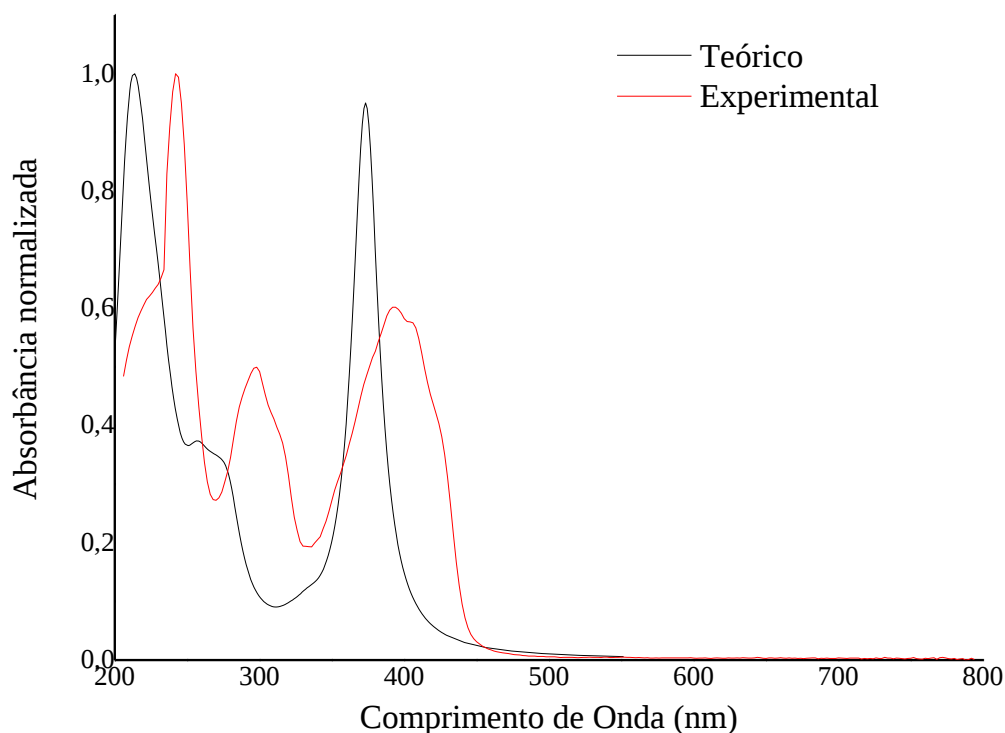


Tabela 18: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (3).

Estado	λ (nm)	f	Maior Contribuição	Descrição
S1	373,3	1,0276	HOMO→LUMO (84%)	IL + MLCT
S2	278,5	0,1774	HOMO→L+1 (51%)	IL
S3	269,8	0,0782	H-8→LUMO (28%),	IL + XLCT
S4	258,1	0,1027	HOMO→L+2 (22%)	IL + XLCT
S5	229,8	0,1348	H-3→L+1 (37%)	IL + XLCT
S6	219,4	0,1405	H-11→LUMO (27%)	IL
S7	215,0	0,1502	H-3→L+2 (19%)	IL + XLCT
S8	210,4	0,29	H-1→L+6 (23%)	LMCT
S9	208,7	0,2438	H-3→L+2 (16%), H-1→L+6 (16%)	IL + XLCT (M+X)LCT

Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (3) que se encontra na Figura 103 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

Figura 103: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (3) em DMSO.



A Figura 104 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (4). De acordo com a Tabela 19, as transições eletrônicas que apresentam maiores forças de oscilador é S8, envolvendo os orbitais H-4→L+1 (10%), H-2→L+3 (27%), onde pode-se inferir que a densidade eletrônica é do tipo (L+X)MCT (Cl-Au^I→ π^* (S=C-N)) o mesmo

tipo de transição também é observada em S5, S6 e S7. As transições eletrônicas (S1 e S4) entre os orbitais HOMO→LUMO, H-2→L+1 são do tipo XLCT onde a densidade eletrônica passa do cloro para o anel pirazolínico e pireno. As transições (S2, S3 e S9) são do tipo (X+L)MCT onde a densidade eletrônica passa do cloro e anel pirazolínico para o naftaleno. Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (4) que se encontra na Figura 105 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

Figura 104: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (4) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

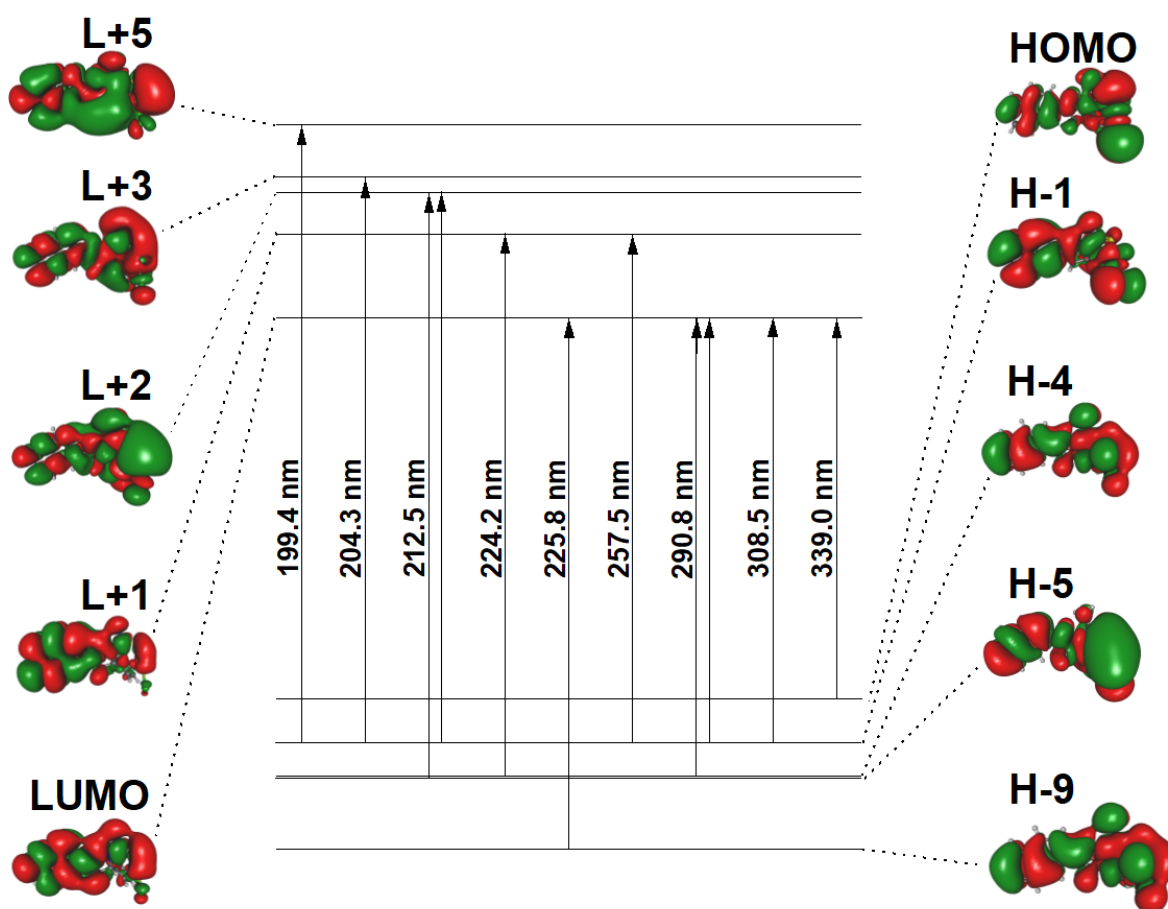
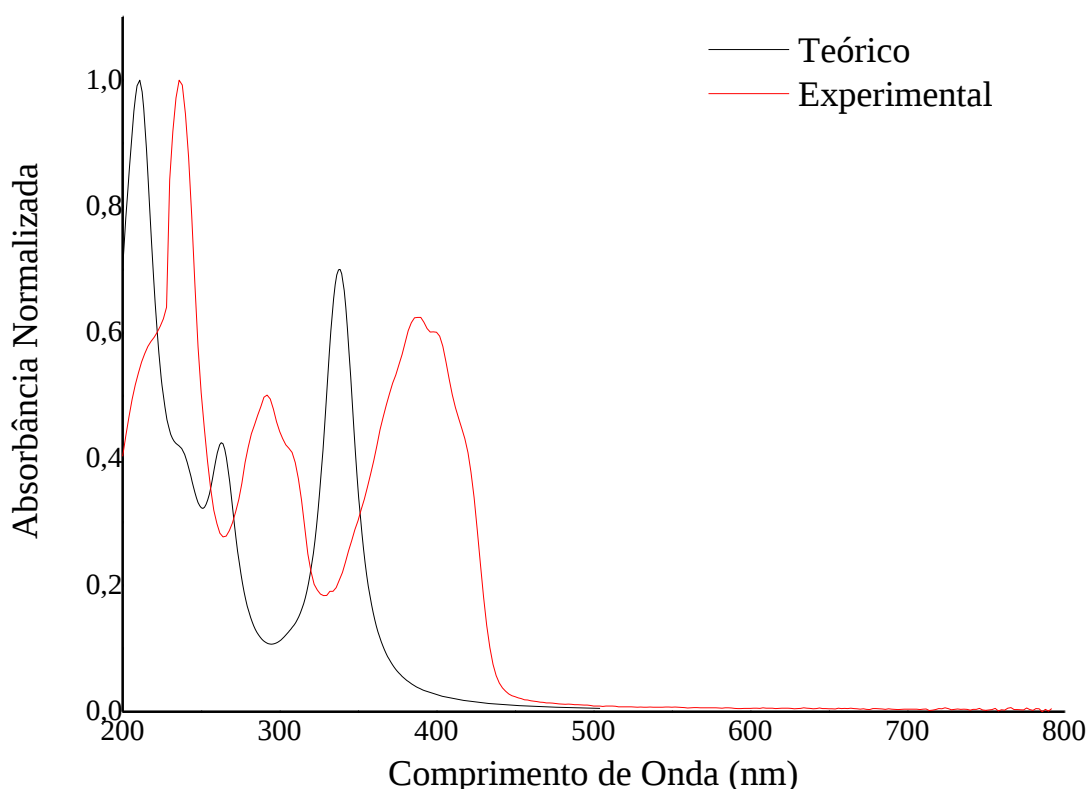


Tabela 19: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (4).

Estado	λ (nm)	f	Maior Contribuição	Descrição
S1	339,0	0,2133	HOMO→LUMO (82%)	XLCT
S2	308,5	0,1788	H-2→LUMO (74%)	(X+L)MCT
S3	290,8	0,5555	H-4→LUMO (53%)	(X+L)MCT
S4	257,5	0,2169	H-2→L+1 (47%)	XLCT
S5	225,8	0,0766	H-9→LUMO (35%)	(X+M)LCT
S6	224,2	0,1729	H-4→L+1 (37%)	(X+M)LCT
S7	212,5	0,1324	H-5→L+2 (35%)	(X+M)LCT
S8	204,3	0,2602	H-2→L+3 (27%)	(X+M)LCT
S9	199,4	0,076	H-2→L+5 (15%)	(X+L)MCT

Figura 105: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (4) em DMSO.



A Figura 106 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (5) e a Tabela 20 os resultados da análise das principais transições eletrônicas. Com base na interpretação do diagrama dos orbitais de fronteira pelo cálculo de TD DFT é possível sugerir a natureza das transições eletrônicas para os estados de energia com maior força de oscilador (f). As transições (S4 e S9) correspondem às transições do MLCT ($\text{Cl-Ag}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$) com contribuições IL envolvendo majoritariamente os orbitais moleculares $\text{H-4} \rightarrow \text{LUMO}$,

H-2→LUMO, HOMO→L+3 e H-5→L+3, H-5→L+4. As transições eletrônicas (S1, S2 e S10) entre os orbitais HOMO→LUMO, H-1→L+1 e H-7→L+9 são do tipo IL onde a densidade eletrônica passa do anel pirazolínico para o pireno. As transições (S6 e S7) entre os orbitais H-14→L+1, H-1→L+6 e H-14→L+1, são do tipo MLCT MLCT ($\text{Cl-Ag}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$). Com base nas variações de densidades eletrônicas, pode-se inferir que as transições entre os orbitais moleculares HOMO→L+7 são do tipo LMCT, ($(\text{N}-\text{C}=\text{S}) \pi^* \rightarrow \text{Ag Cl}$). Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (5) que se encontra na Figura 107 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

Figura 106: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (5) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

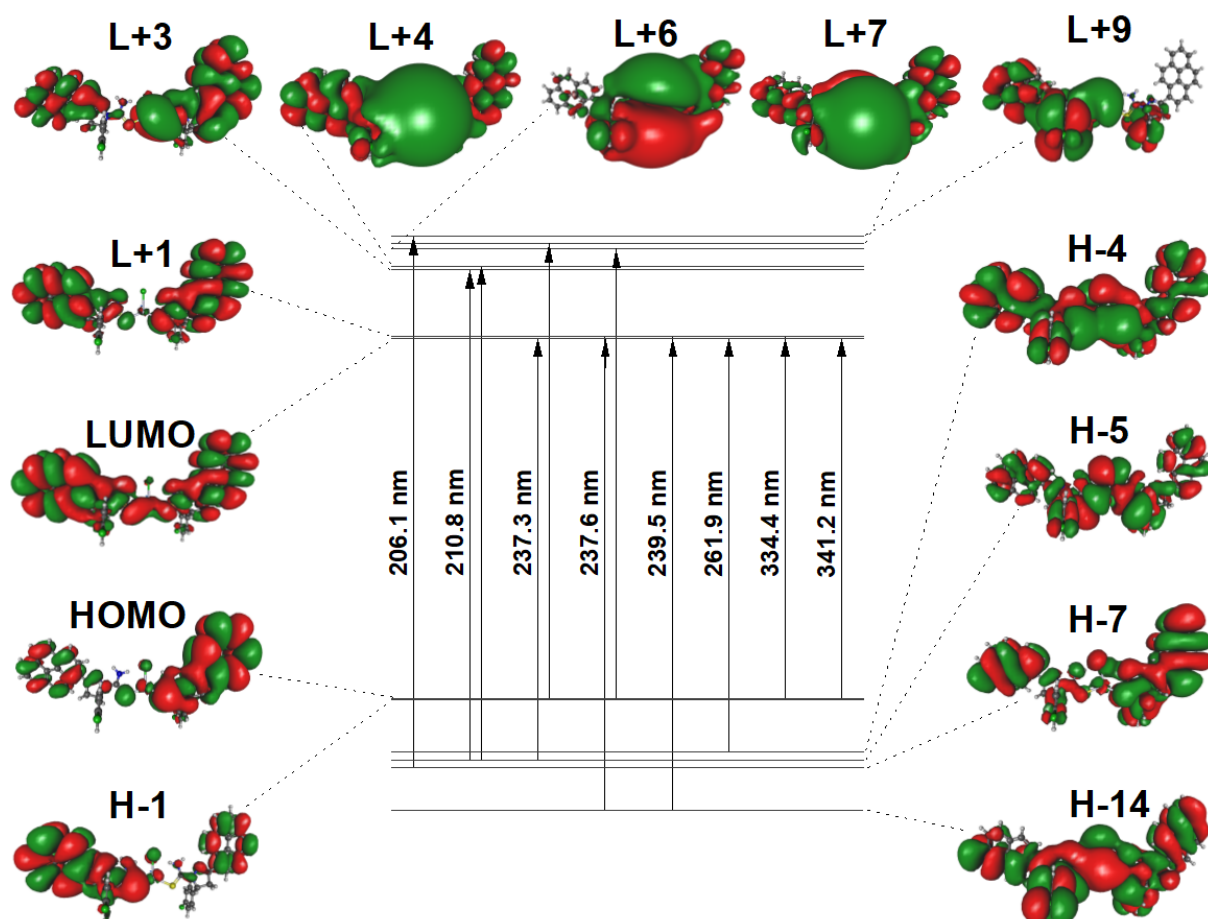
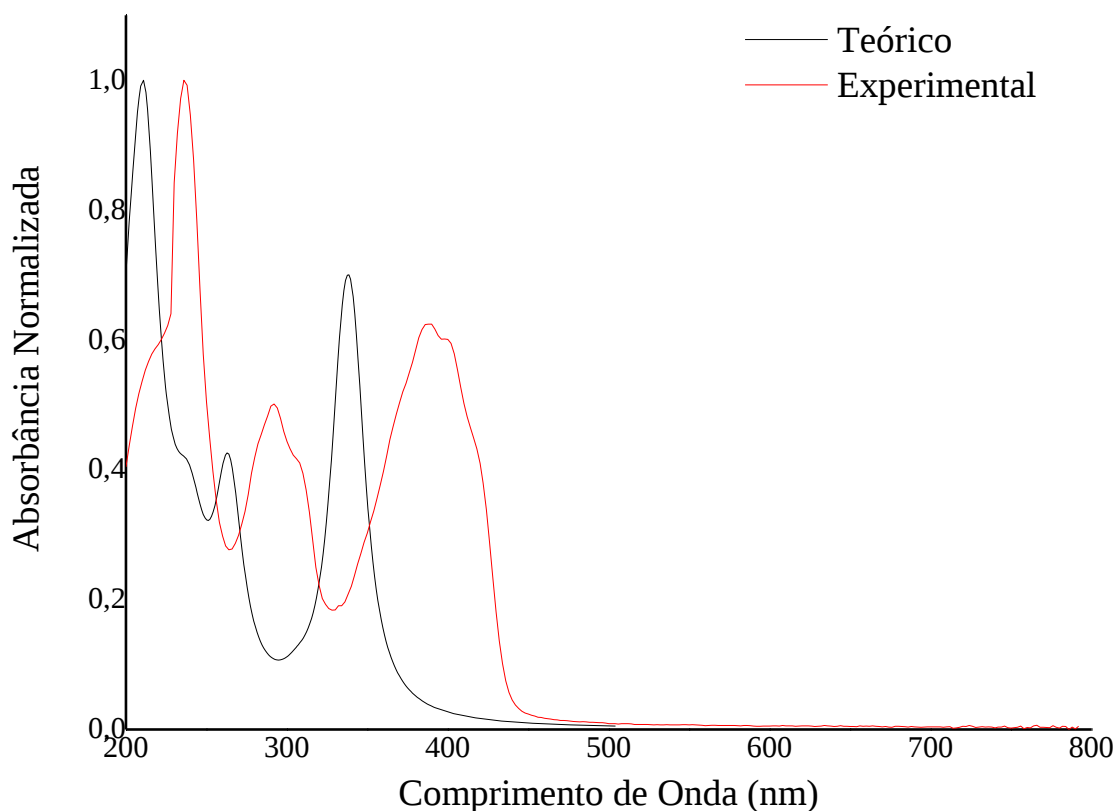


Tabela 20: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (5).

Estado	λ (nm)	f	Maior Contribuição	descrição
S1	341,2	1,35	HOMO→LUMO (82%)	IL
S2	334,4	1,1804	H-1→L+1 (78%)	IL
S4	261,9	0,4807	H-4→LUMO (17%),	IL + MLCT
S5	239,5	0,1763	H-14→L+1 (27%)	MLCT
S6	237,6	0,1455	H-14→L+1 (23%)	MLCT
S7	237,3	0,1615	HOMO→L+7 (18%)	LMCT
S9	210,8	1,2392	H-5→ L+3 (19%)	IL + MLCT
S10	206,1	0,1711	H-7→L+9 (17%)	IL

Figura 107: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (5) em DMSO.



A Figura 108 traz as regiões de absorção e a representação dos orbitais moleculares para o complexo (6) e a Tabela 21 os resultados da análise das principais transições eletrônicas.

Figura 108: Diagrama dos Orbitais de Fronteira para o complexo (6) de acordo com o cálculo de TD-DFT.

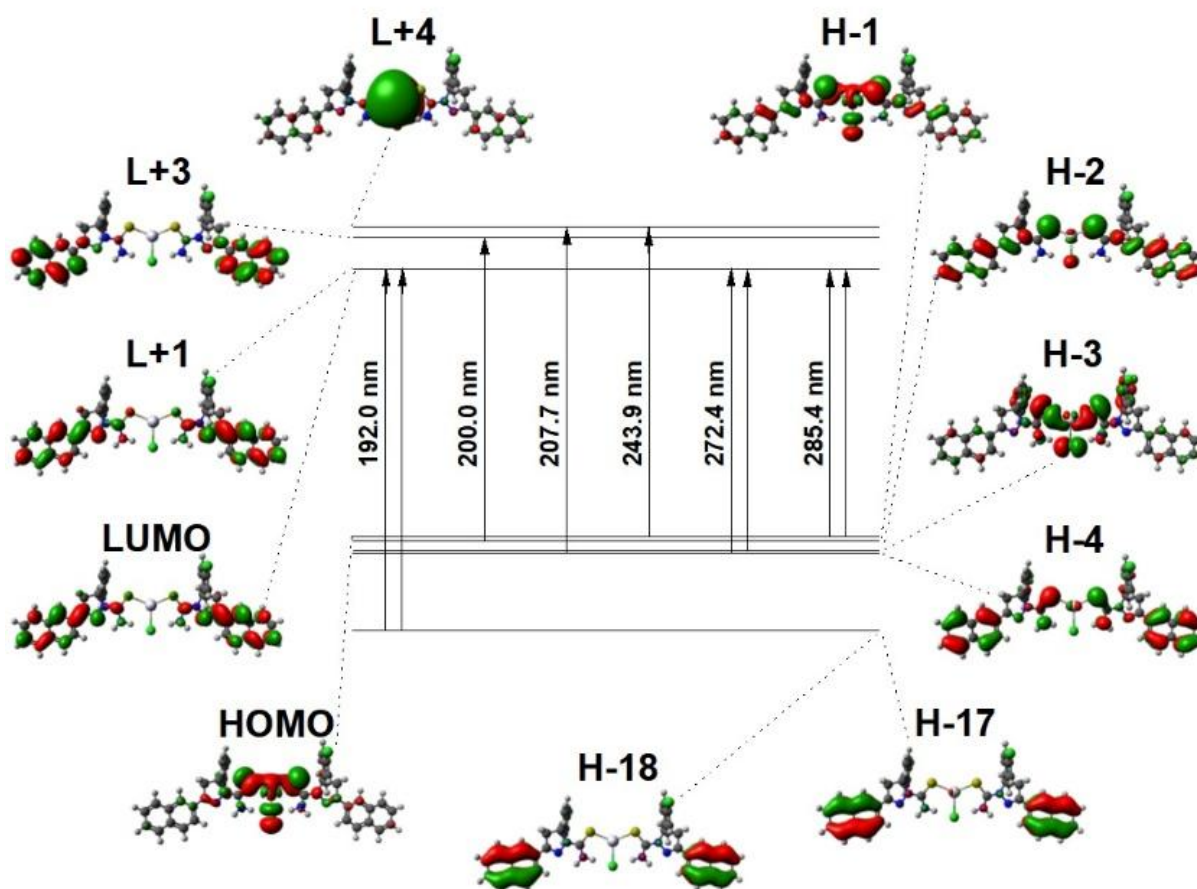


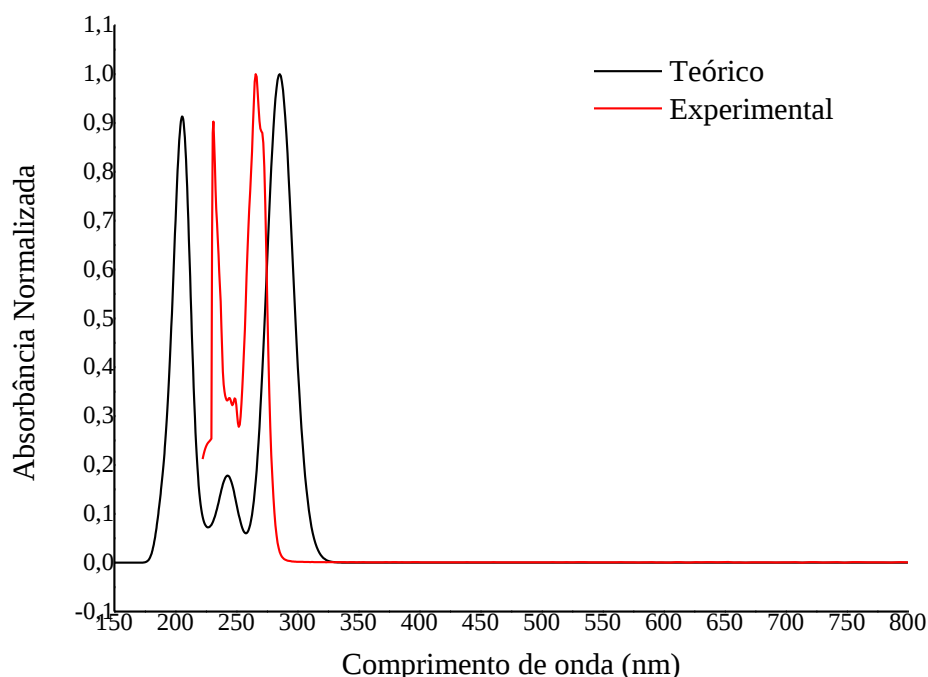
Tabela 21: Níveis de energia calculados, força do oscilador (F) e análise das transições eletrônicas para o complexo (6).

Estado	$\lambda(\text{nm})$	F	Maior Contribuição	Descrição
S1	285,4	2,7315	HOMO->LUMO (42%)	(M+X)LCT+IL
S2	272,4	0,1136	H-4->L+1 (24%)	XLCT+IL
S3	243,9	0,1301	H-1->L+4 (14%)	LMCT+IL
S5	207,7	1,538	H-4->L+4 (15%)	LMCT
S8	200,0	1,446	H-2->L+3 (38%)	IL
S10	192,0	0,1875	H-18->L+1 (14%), H-17->LUMO (14%)	IL

Com base na interpretação do diagrama dos orbitais de fronteira pelo cálculo de TD DFT é possível sugerir a natureza das transições eletrônicas para os estados de energia com maior força de oscilador (f). As transições que ocorrem na região de menor energia 285,4 nm (S1) correspondem às transições do tipo (M+X)LCT ($\text{Cl-Ag}^{\text{I}} \rightarrow \pi^*(\text{S}=\text{C}-\text{N})$) com contribuições IL envolvendo majoritariamente os orbitais moleculares H-1->L+1 e HOMO->LUMO. As transições eletrônicas (S5) entre os orbitais H-4->L+4 são do tipo LMCT ($((\text{N}-\text{C}=\text{S}) \pi^* \rightarrow \text{Ag})$ em 207,7 nm. As transições (S8 e S10) entre os orbitais H-2->L+3, H-18->L+1 e H-17-

>LUMO são do tipo IL onde a densidade eletrônica passa do anel pirazolínico para o naftaleno. Com base nas variações de densidades eletrônicas, pode-se inferir que as transições entre os orbitais moleculares H-1- $\rightarrow$ L+4 são do tipo LMCT, ((N-C=S) $\pi^* \rightarrow$ Ag Cl). Através dos dados de TD-DFT determinou-se o espectro de absorção teórico para o complexo (6) que se encontra na Figura 109 em conjunto com o espectro de absorção experimental.

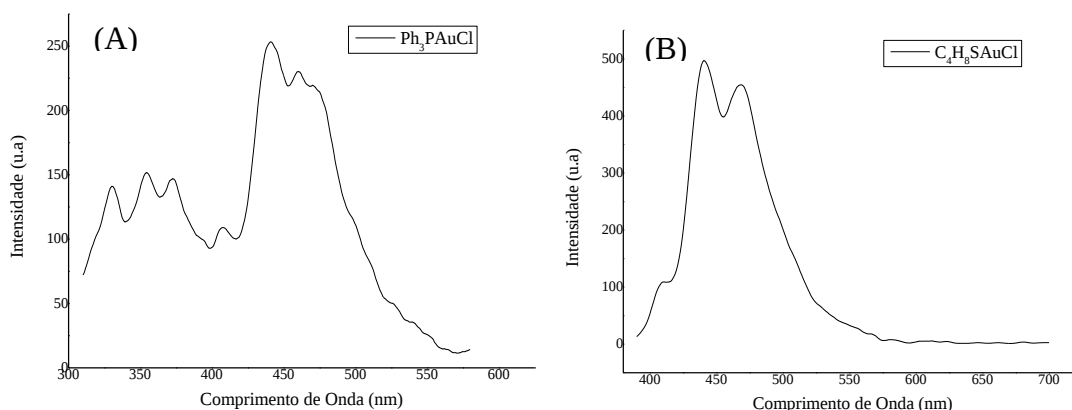
Figura 109: Espectro eletrônico de absorção molecular teórico e experimental para o complexo (6) em DMSO.



5.9. Espectroscopia de Fluorescência

As propriedades luminescentes dos compostos sintetizados foram investigadas a temperatura ambiente, em solução de CH_2Cl_2 [1×10^{-5} mol.L $^{-1}$], com comprimento de onda de excitação em 310 nm. Apresenta-se na Figura 110 o espectro de emissão do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ e o espectro de emissão do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$.

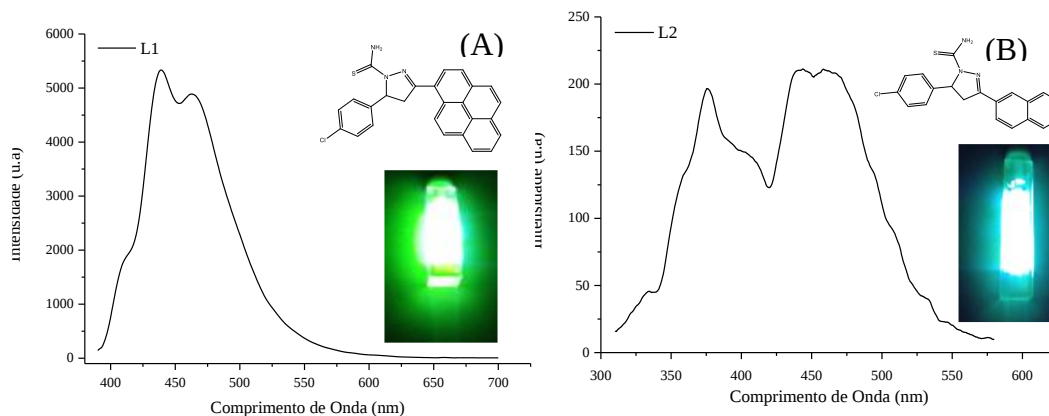
Figura 110: Espectro de emissão com λ_{exc} 310 nm. (A): complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$. (B) complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$.



Ao investigar o comportamento de fluorescência do complexo precursor $[\text{Ph}_3\text{PAuCl}]$ verifica-se uma banda com emissão em 337 nm quando excitado na região de 310 nm. Atribui-se a este processo fotofísico as transições eletrônicas intraligantes (IL) do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes na trifenilfosfina coordenada ao átomo de ouro (I). Já o espectro de emissão do complexo precursor $[\text{C}_4\text{H}_8\text{SAuCl}]$ apresenta uma banda com máximo de emissão em 360 nm, acredita-se que as transições eletrônicas envolvidas neste processo fotofísico são do tipo mistas IL+MLCT.

São apresentados na Figura 111 os espectros de emissão dos ligantes livres quando excitados em 310 nm. Os ligantes livres apresentam duas bandas de emissão no ligante 1: 438 e 463 nm; e no ligante 2: 437 e 467 nm. Atribui-se os processos fotoluminescentes as transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ respectivamente. Outro dado importante observado é que o ligante 1, assim como os complexos C1, C3 e C5, que possuem o cromóforo pireno em sua estrutura emitem fluorescência no amarelo-esverdeado, já o ligante 2 e os complexos C2, C4 e C6, que possuem um anel naftaleno na estrutura emitem no azul. Esse efeito é chamado de tuning, onde a mudança na estrutura promove a mudança de coloração da emissão.

Figura 111: Espectro de emissão com λ_{exc} 310 nm. (A): Ligante 1. (B) ligante 2.



Nas Figuras 112-114 são observados os espectros de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes quando excitados em 310 nm. Para os ligantes livres atribui-se o processo fotoluminescente as transições eletrônicas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$. Após a coordenação do ligante ao centro metálico de ouro (I) verifica-se um aumento na intensidade de fluorescência assim como, deslocamentos para maiores comprimentos de onda nos espectros de emissão do complexo (1, 3, 4, 5 e 6) e deslocamentos para menores comprimentos de onda nos complexos (2), quando comparados aos respectivos ligantes livres como mostrado na Tabela 22. Após a coordenação do ligante ao centro metálico de prata (I) (Figuras 112-114) verifica-se no complexo 5, que se acredita estar ocorrendo supressão da intensidade de fluorescência devido as interações com moléculas do solvente, uma vez que apresenta uma luminescência de menor intensidade que seu ligante.

Figura 112: Espectro de emissão com λ_{exc} 310 nm. (A): complexo 1. (B) complexo 2

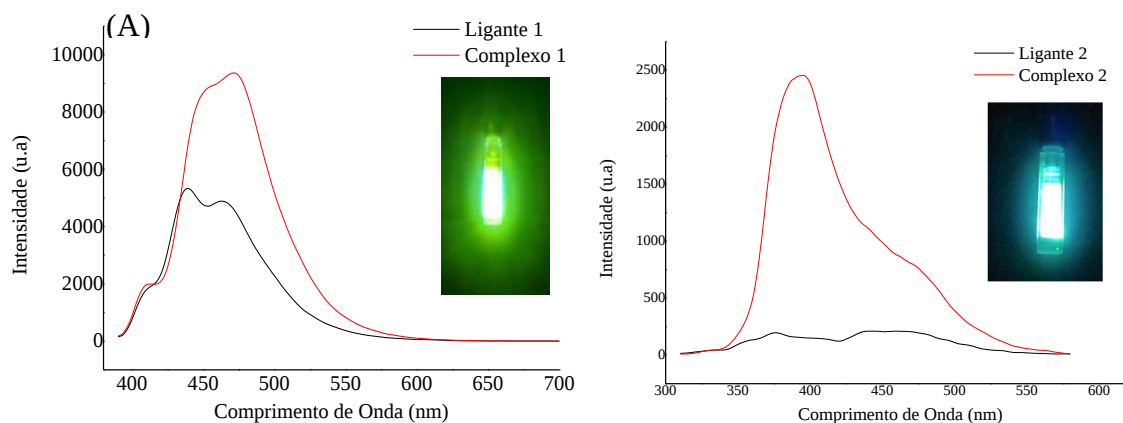


Figura 113: Espectro de emissão com λ_{exc} 310 nm. (A): complexo 3. (B) complexo 4.

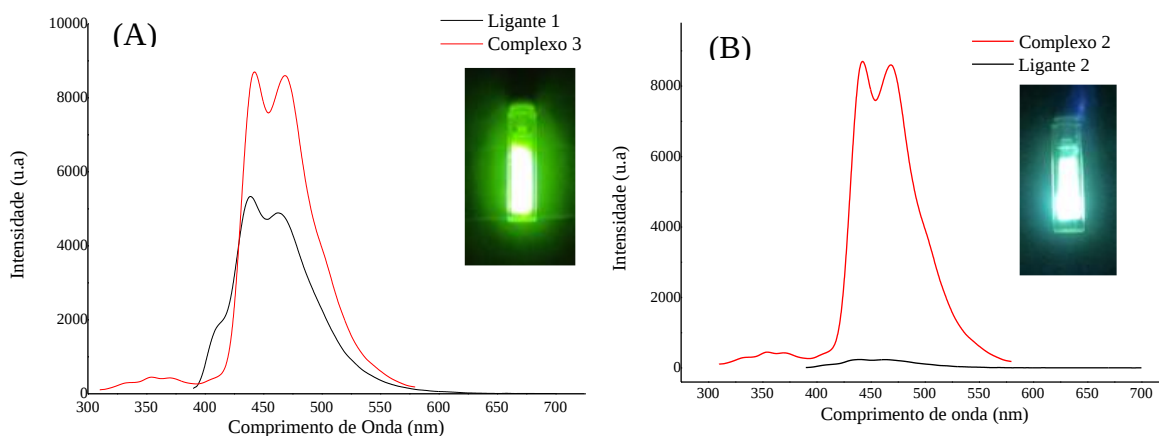
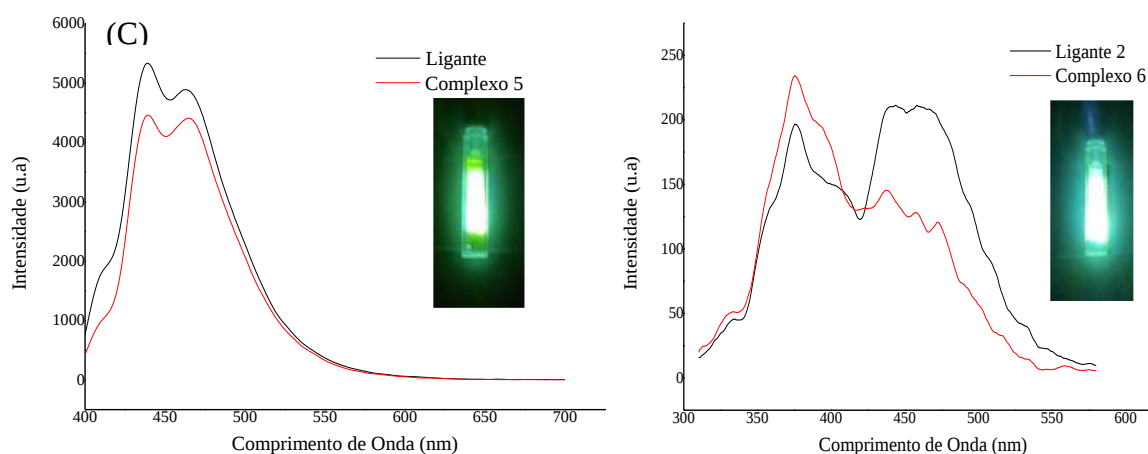


Figura 114: Espectro de emissão com λ_{exc} 310 nm. (A): complexo 4. (B) complexo 5.



Verificando-se os espectros (Figuras 115-117), observa-se que o espectro de emissão para os complexos são similares aos seus espectros de excitação, o que sugere, que o mesmos orbitais estão envolvidos no processo de excitação e emissão, uma vez que, as transições eletrônicas relacionadas ao processo fotofísico são do tipo (M+X)LCT+MLCT+IL.

Figura 115: Espectro de emissão e excitação com $\lambda_{exc.}$ 310 nm. (A): complexo 1. (B) complexo 2.

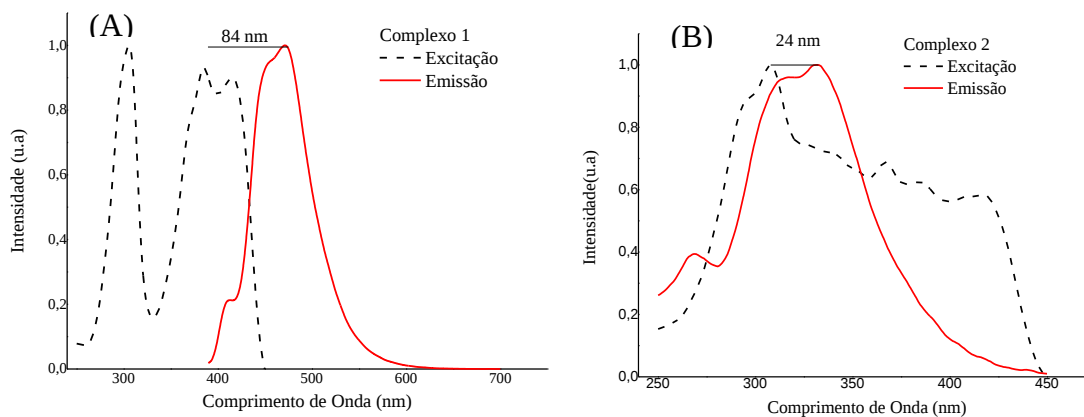


Figura 116: Espectro de emissão e excitação com $\lambda_{exc.}$ 310 nm. (A): complexo 3. (B) complexo 4.

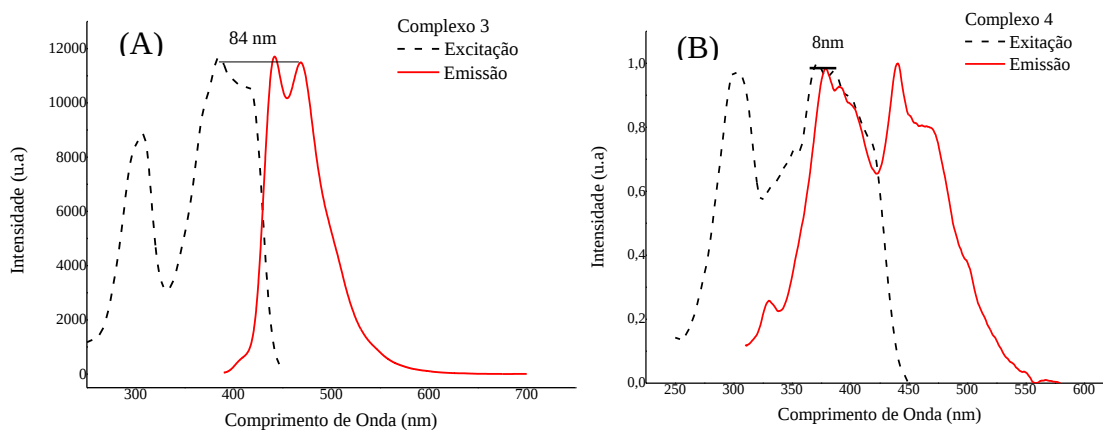


Figura 117: Espectro de emissão e excitação com $\lambda_{exc.}$ 310 nm. (A): complexo 5. (B) complexo 6.

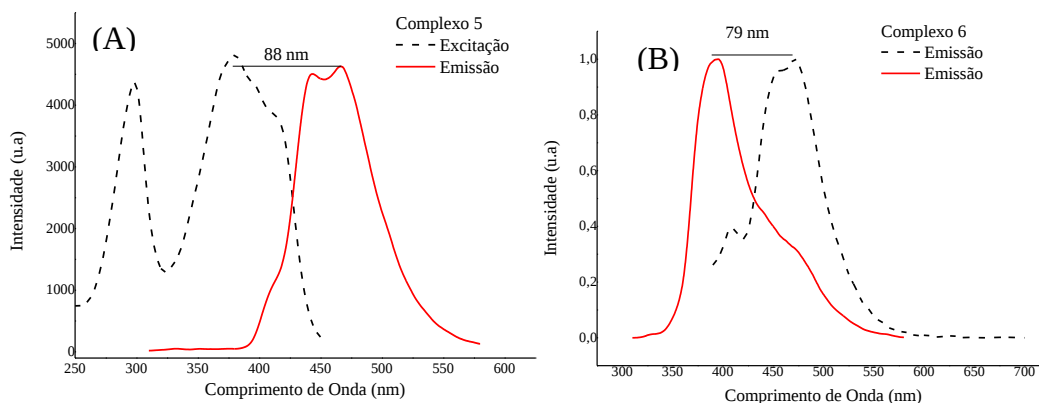




Tabela 22: Região das bandas de emissão para os complexos e seus respectivos ligantes.

Composto	Máximo de Emissão (nm)	
Ligante 1	438	463
Complexo 1	449	470
Complexo 3	442	468
Complexo 5	439	464
Ligante 2	437	464
Complexo 2	392	473
Complexo 4	441	467
Complexo 6	438	470

5.10. Espectroscopia de Fluorescência Resolvida no Tempo em solução

Quando uma molécula absorve um fóton com energia adequada, uma série de processos fotofísicos pode ocorrer, como relaxamento vibracional (perda de energia sem emissão de luz), fluorescência, cruzamento intersistema (do estado singlete para o estado tripleto), fosforescência, entre outros. Cada um desses processos acontece com uma probabilidade específica, que é caracterizada por constantes de taxa de decaimento (k). A duração média do tempo (τ) que uma molécula leva para decair de um estado para outro é inversamente proporcional à taxa de decaimento: $\tau = 1/k$. Esse tempo médio é denominado tempo de vida.¹⁴⁰

Também se pode dizer que o tempo de vida de um processo fotofísico é o tempo necessário para uma população de n moléculas excitadas sejam reduzidas por um fator de e . Desta forma, podemos dizer que o tempo de vida da fluorescência é o tempo necessário por uma população de fluoróforos excitados para diminuir exponencialmente para N/e através da perda de energia por fluorescência e outros processos não radiativos.

O decaimento do tempo de vida dos complexos pode ser descrito de maneira biexponencial através da equação:

$$I = \alpha \cdot \exp(-t/\tau_1) + \alpha \cdot \exp(-t/\tau_2)$$

Onde: τ = Tempo de vida e α = Intensidade no ponto zero

Apresenta-se nas Figuras 118 a 125, a seguir, o perfil de decaimento dos complexos e seus respectivos ligantes.

Figura 118: Tempo de vida de emissão do ligante 1.

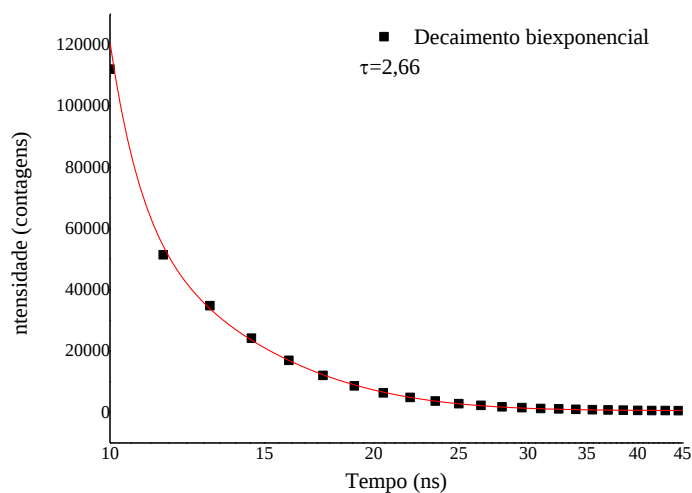


Figura 119: Tempo de vida de emissão do complexo 1.

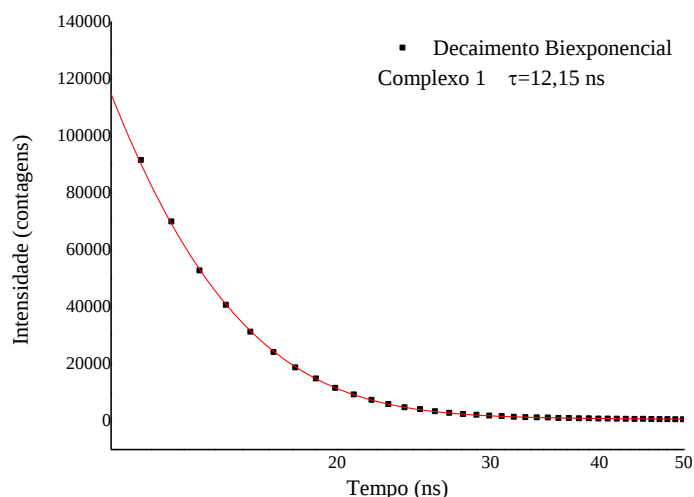


Figura 120: Tempo de vida de emissão do Complexo 3.

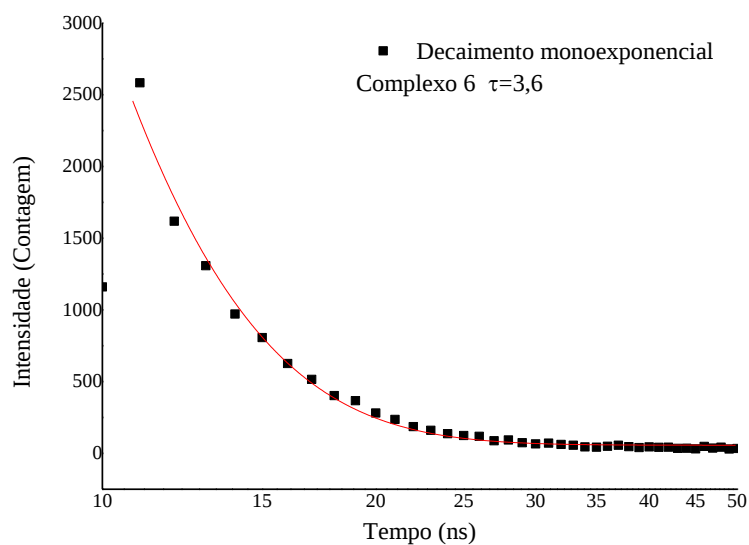


Figura 121: Tempo de vida de emissão do Complexo 5.

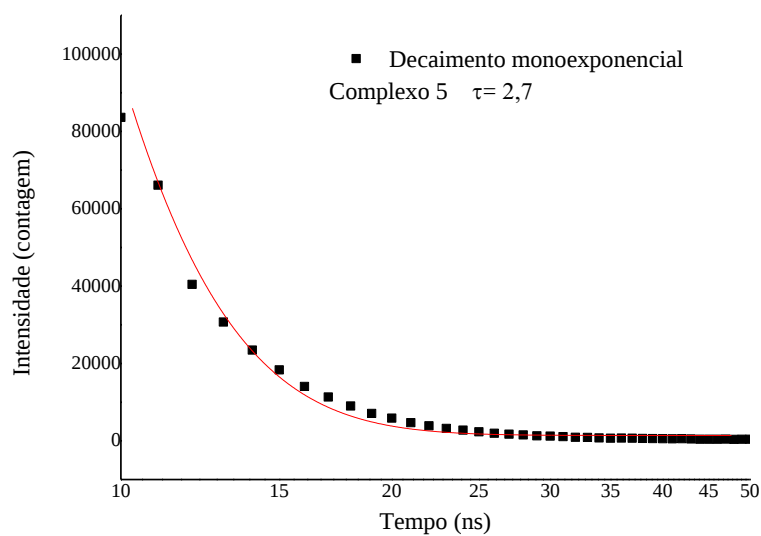


Figura 122: Tempo de vida de emissão do Ligante 2.

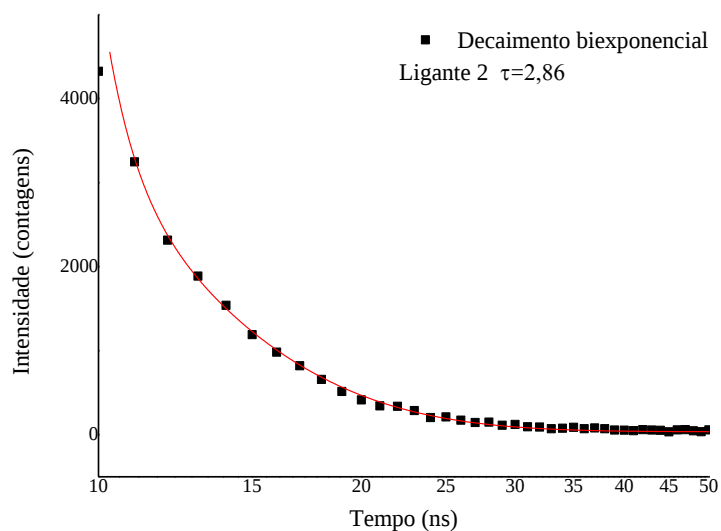


Figura 123: Tempo de vida de emissão do Complexo 2.

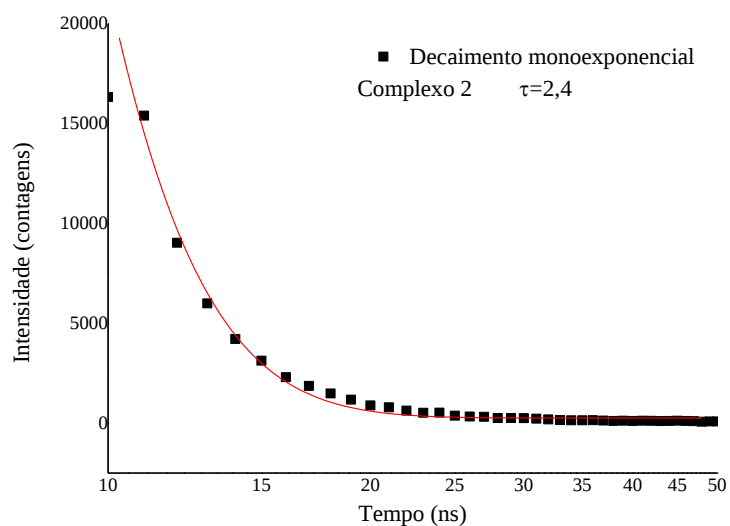


Figura 124: Tempo de vida de emissão do complexo 4.

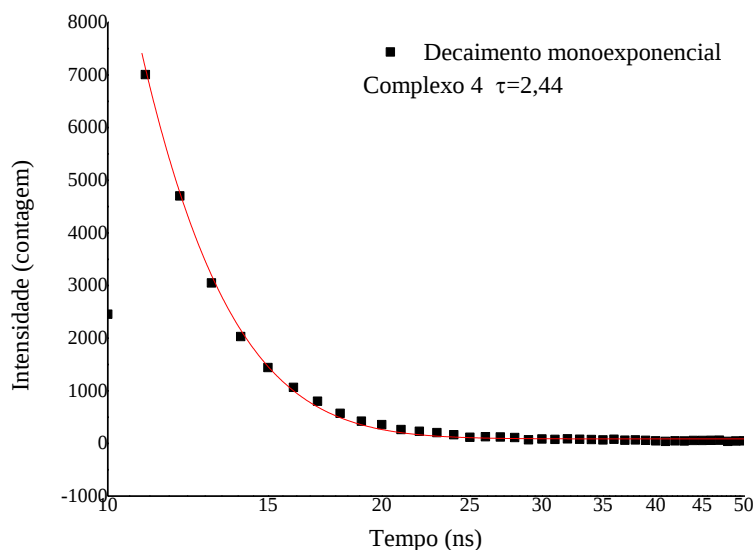
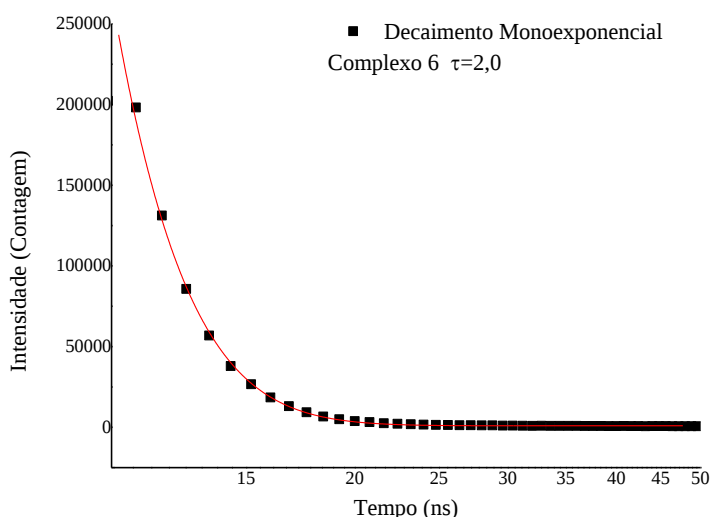


Figura 125: Tempo de vida de emissão do complexo 6.



Os complexos de C2 a C6 apresentaram tempos de vida semelhantes aos dos respectivos ligantes L1 e L2, variando entre 2 e 3 ns. Na literatura, os tempos de vida dos compostos pirazolínicos são reportados na faixa de nanossegundos, e os compostos obtidos neste estudo demonstram tempos de vida consistentes com os descritos em publicações anteriores ^{141,142}. Com tempos de vida na ordem de nanossegundos, os compostos geram emissão de fluorescência, enquanto aqueles com tempos de vida em microssegundos resultam em emissão de fosforescência. Assim, os compostos investigados neste trabalho são classificados como fluorescentes ⁵⁸.

Os resultados obtidos foram comparados com outros complexos de ouro (I) e prata(I) da literatura com ligantes diferentes, como os resultados obtidos por Jhulki e colaboradores (2020). Os tempos de vida dos complexos foram medidos em temperatura ambiente com escala



de tempo de 1 a 6 nanossegundos ¹⁴³. No trabalho de Groves e colaboradores (2018) com complexos de Au(I)–NHC, com tempos de vida entre 4 e 10 ns, sendo que esses compostos forma empregados como sondas permitindo a visualização não invasiva de células vivas por meio de técnicas de microscopia de fluorescência ⁵⁹.

Os tempos de vida de complexos com ligantes tiocarbamoil-pirazolina também foram reportados por Rosa e colaboradore (2018), relatando complexos mononucleares de cádmio (II) com tempo de vida de fluorescência em nanossegundos (1,05 até 1,42 ns) ¹⁴⁴.

Favarin et al. (2019) desenvolveram dois complexos metálicos de Ag(I) com estruturas análogas às obtidas neste estudo. Esses complexos apresentaram tempos de vida de 1,5 ns e 2 ns, tempos considerados promissores para aplicações biomédicas como biomarcadores luminescentes em técnicas de bioimagem. Consequentemente, os complexos metálicos sintetizados neste trabalho, exibindo tempos de vida superiores, demonstram potencial similar para essa aplicação ⁷⁶.

O complexo C1 apresenta um aumento no tempo de vida quando comparados ao seu respectivo ligante, indicando que o sinergismo entre a unidade precursora (Ph₃PAu) e o ligante contribui para o aumento no tempo de vida de emissão. O mesmo efeito foi observado por Pujadas & Rodríguez (2020), onde os complexos obtidos apresentaram melhoras nos tempos de vida quando comparados aos ligantes livres. Os ligantes tiveram resultados em nanossegundos, e os complexos em microssegundos com o uso de ligantes contendo grupos fosfinas ⁵⁸.

Para melhor visualização dos resultados, apresenta-se na Tabela 23 os dados de tempo de vida de emissão dos compostos analisados.

Tabela 23: Tempo de vida de emissão dos compostos

Composto	τ (ns)
L1	2,66
C1	12,15
C3	3,60
C5	2,70
L2	2,86
C2	2,40
C4	2,44
C6	2,0

5.11. Atividade antibacteriana

Os resultados da atividade antibacteriana dos complexos de ouro (I) e prata (I) e seus respectivos ligantes, e materiais de partida frente a sete bactérias *Gram-positivas* foram



determinados pelos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento bacteriano, e a Concentração Bactericida Mínima (CBM), concentração mínima capaz de reduzir a contagem microbiana em 99,9%. Os ensaios foram realizados pelo método de microdiluição, tendo como: controle positivo = gentamicina; controle negativo = meio de cultura; branco = DMSO.

A partir dos valores de CIM, verificou-se que os cinco complexos exibiram atividade biológica, sendo capazes de inibir o crescimento bacteriano em concentrações variando entre 7,8 a 62,5 µg/mL. Já os ligantes foram considerados pouco ativos com valores de CIM > 125 µg/mL; entretanto após a coordenação dos ligantes (pouco ativos) ao centro metálico, observamos o aumento da atividade biológica nos complexos formados ^{145,146}.

A classificação do efeito bactericida e bacteriostático foi obtida pela razão CBM/CIM. Para $CBM/CIM \leq 4,0$ o agente será bactericida, e quando $CBM/CIM > 4,0$ será bacteriostático¹⁴⁷. Frente a cepa 12S: *S. aureus* resistente a oxacilina e penicilina G (clinical B) todos os compostos foram bacterostáticos. Observou-se a partir dos resultados desta razão, que o complexo (1) e o complexo (2) apresentaram ação bactericida frente a todas as cepas estudadas contidas no gráfico da Figura 126, o complexo (3) foi classificado como bacteriostático frente as cepas SA: *S. aureus* (NEWP0023), SAC: *S. aureus* resistente (clinical A) e 20S: *S. aureus* resistente (clinical D), apresentou-se como bactericida frente as cepas 82H: *Staphylococcus epidermidis* resistente a ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, linezolida, oxacilina, trimetoprima/ sulfametoxazol, SI: *S. pseudointermedius* resistente a amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina, neomicina, azitromicina, cefalexina, cefalotina, estreptomicina, marbofloxacina (isolada de pele de cão) e 176H: *Staphylococcus epidermidis* resistente a ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, oxacilina. O complexo (4) foi bacteriostático apenas frente a cepa 20S: *S. aureus* resistente a clindamicina e eritromicina (clinical D).

O complexo (5) foi bactericida frente a cepa SA: *S. aureus* (NEWP0023) e SI: *S. pseudointermedius* resistente a amoxicilina + ácido clavulânico, gentamicina, neomicina, azitromicina, cefalexina, cefalotina, estreptomicina, marbofloxacina (isolada de pele de cão). O complexo (6) foi bactericida frente a três cepas SCA, 82H e 176H e foi bacteriostático frente à AS, 20S e SI. A cepa bacteriana *S. intermedius* encontrada na pele e mucosa de animais, incluindo cães e gatos. Mesmo não sendo uma cepa isolada de humano, o contato direto entre humanos e animais é uma preocupação dentro da Saúde Única, visto que os genes de resistência microbiana podem circular através de (humano-animal-ambiente) causando resistência a antibióticos. Ainda, vale ressaltar, que o efeito bactericida e bacteriostático de um composto



não o classifica como melhor ou pior, uma vez que, tanto agentes bactericidas como bacteriostáticos estão presentes em medicamentos e são desejáveis no tratamento de infecções. Os resultados do ensaio biológico são apresentados na Tabela 24.

Figura 126: Complexos com atividade bactericida pela relação (CBM/CIM), frente às cepas utilizadas.

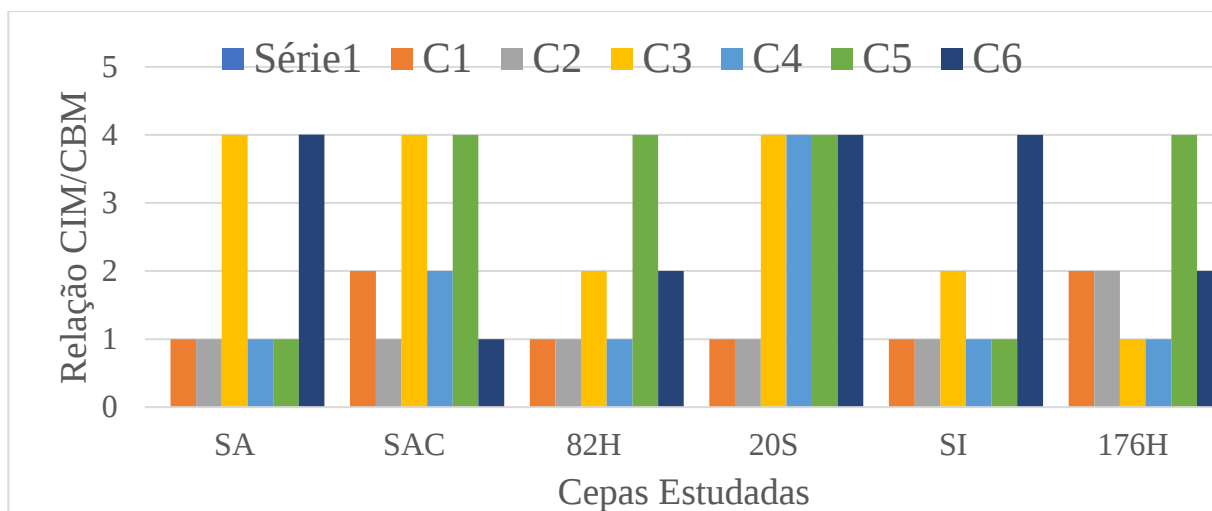




Tabela 24: Atividade antibacteriana dos complexos e seus respectivos ligantes, frente às cepas *Gram-positivas*, expressa em µg/mL.
SA: *S. aureus* NEWP0023

Comp.	<i>S. aureus</i> (NEWP0023)		<i>S. aureus</i> (cepa clínica A)		<i>S. aureus</i> (cepa clínica B)		<i>S. aureus</i> (cepa clínica C)		<i>S. epidermidis</i> (cepa clínica D)		<i>S. epidermidis</i> (cepa clínica E)		<i>S.</i> <i>pseudointermedius</i>	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
L1	≥500	-	500	>500	≥500	-	500	>500	500	>500	≥250	>250	250	>500
L2	≥500	-	500	>500	≥500	-	500	>500	500	>500	≥250	>250	250	>500
C1	31,25	31,25	3,9	7,8	≥500	-	1,95	3,9	3,9	15,6	1,95	3,9	1,95	1,95
C2	15,6	15,6	3,9	3,9	≥500	-	1,95	1,95	3,9	>15,6	3,9	3,9	3,9	3,9
C3	62,5	>250	62,5	>250	250	>250	31,25	>125	62,5	>250	125	125	31,25	>125
C4	125	125	62,5	125	≥500	-	31,25	62,5	31,25	>125	31,25	>125	15,6	31,25
C5	250	250	125	>500	250	>250	62,5	>250	62,5	>250	62,5	>250	62,5	>250
C6	15,6	62,5	7,8	7,8	≥500	-	3,9	7,8	7,8	7,8	7,8	31,25	7,8	>31,25
AgCl	≥500	-	31,25	31,25	≥500	-	15,6	31,25	250	500	≥250	250	500	500
MP1	≤7,8	-	1,95	1,95	250	>250	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
MP2	250	250	250	-	≥500	-	250	-	250	250	125	-	>125	-
GENTA	≤0,5	-	≤0,5	-	7,5	-	30	-	≤0,5	-	7,5	-	3,75	-



5.12. Atividade antitumoral *in vitro*

A atividade citotóxica dos compostos foi avaliada em duas linhagens de células tumorais diferentes (MDA-MB-231 e 4T1) e em uma linhagem de célula normal (MCF-10) que foi utilizada para avaliar a seletividade. As células foram expostas aos compostos por 72 horas e a viabilidade determinada pelo método espectrofotométrico MTT. Os resultados estão apresentados na Tabela 25. Deve-se destacar que as amostras L1, L2, complexos 3 e 4 foram parcialmente solúveis em 100% DMSO. Os experimentos foram realizados em meio de cultura com 1% DMSO, devido a isso foi realizado um teste de estabilidade em UV-Vis, utilizando o DMSO 1% para avaliar a estabilidade dos compostos em solução. Podemos observar que as amostras tiveram diferentes performances citotóxicas frente a células utilizadas.

Tabela 25: Atividade citotóxica contra linhagens celulares IC₅₀ (μM ±SD)

	Linhagens tumorais IC ₅₀ (μM ± SD)*				Linhagens não tumorais IC ₅₀ (μM ± SD)*
Sample	MDA-MB-231	SI	4T1	SI	MCF-10
MP1	6,1 ± 0,9	0,6	3,2 ± 0,1	1,1	3,6 ± 0,5
MP2	70,3 ± 4,6	0,3	63,9 ± 5,5	0,3	19,5 ± 3,37
L1	>100	-	>100	-	>100
C1	6,7 ± 0,5	0,5	2,9 ± 0,1	1,0	3,0 ± 0,1
C3	>100	-	>100	-	71,9 ± 1,8
C5	27,1 ± 1,2	0,4	22,5 ± 2,6	0,5	10,7 ± 4,3
L2	39,9 ± 5,9	0,8	8,4 ± 0,3	3,8	31,9 ± 5,0
C2	5,1 ± 1,6	0,5	2,5 ± 0,2	1,0	2,6 ± 0,2
C4	24,0 ± 1,0	1,0	8,6 ± 0,6	2,7	22,9 ± 0,7
C6	2,9 ± 0,4	0,8	2,5 ± 0,1	0,9	2,3 ± 0,1
cisplatina	2,9 ± 0,1	4,8	6,0 ± 0,4	2,3	13,9 ± 1,4

*SD (desvio padrão de triplicado de dois experimentos independentes)

MDA-MB-231, adenocarcinoma metastático de mama humana;

4T1 células de carcinoma mamário murino;

MCF-10 células normais de glândulas mamárias

Através dos resultados é observado os complexos foram muito mais ativos que os respectivos ligantes livres, com exceção do ligante L1 e seu complexo 3 de ouro, não se mostraram ativos. Os complexos C1 e C2 apresentaram uma excelente atividade, como o complexo 1 frente a linhagem 4T1 com concentração inibitória de 2.9 ± 0.1 e índice de seletividade 1, e o complexo 2 assim como frente a mesma linhagem com concentração 2.5 ± 0.2 e índice de seletividade 1, estes resultados podem ser atribuídos ao ligante auxiliar utilizado



trifenilfosfina, que pode gerar um aumento da lipofilicidade e da capacidade de penetração celular, esta característica provavelmente contribuiu para a sua citotoxicidade proeminente⁵⁵. Quando comparados a cisplatina os complexos C1 e C2 são cerca de 2 vezes mais ativo que o fármaco já utilizado.

O complexo de prata (C6), se mostrou como o mais ativo nas três linhagens, com IC₅₀ na ordem de 2 µM, com índices de seletividade próximo a 1. Ao comparar com a cisplatina o complexo possui resultado similar frente a linhagem MDA-MB-231, porém com índice de seletividade menor, contudo, analisando a linhagem 4T1 o complexo C6 foi cerca de 2 vezes mais ativo que o fármaco de referência utilizado. O complexo (C4) também apresentou uma boa atividade frente a linhagem tumoral 4T1 (tumor mamário) com IC₅₀ de 8.6 ± 0.6 e índice de seletividade 2,7.

O índice de seletividade foi calculado como: $IS = \text{média do IC}_{50} \text{ do agente citotóxico em células normais} / \text{média do IC}_{50} \text{ do mesmo agente em células tumorais}$. Quando uma substância apresenta índice de seletividade $IS > 2$ pode ser considerada seletiva, porém, se o valor estiver próximo de 2 ou menor, essa substância é citotóxica tanto para células tumorais como para células normais^{148,149}. Devido a isso os complexos sintetizados apresentam baixos índices de seletividade como os complexos C1, C2, C3, C5 e C6. Os complexos de Au^I e Ag^I com ligantes pirazolínicos apresentaram atividade citotóxica contra as células tumorais murinas tornando-os promissores para futuras investigação quanto aos seus mecanismos de ação com a possibilidade de se tornarem metalofármacos no tratamento contra o câncer, visto que poderão ser uma opção em casos de resistência celular aos quimioterápicos tradicionais.

5.13. Microscopia confocal

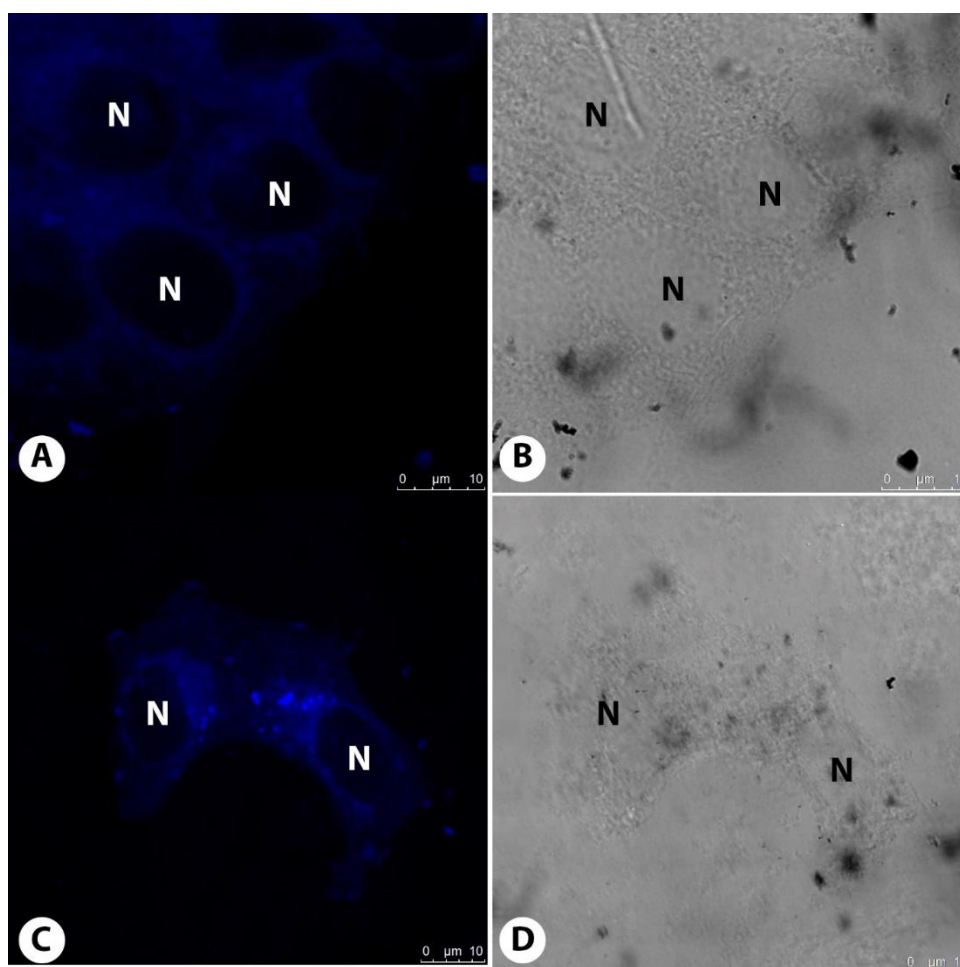
5.13.1. Ensaios de fluorescência

Todos os compostos foram excitados a 405 nm de comprimento de onda de luz visível e emitiram sinais de fluorescência azul (420-440 nm). Alguns dos compostos foram capazes de corar células em ambas as condições de amostra (células vivas e fixadas). Também foi observado um aumento do acúmulo de compostos em amostras de células fixadas, provavelmente relacionado à sua permeabilidade da membrana celular devido a procedimentos fixadores. Outros compostos não emitiram fluorescência sob essas condições experimentais. Para aqueles que produziram sinais de fluorescência, nenhuma coloração foi observada dentro do núcleo das células, mostrada em todas as imagens como vazios pretos indicados pela letra "N" nas figuras correspondentes. Uma observação interessante foi a relação entre a arquitetura

molecular e a capacidade do composto específico de corar organelas específicas nas células, conforme descrito abaixo.

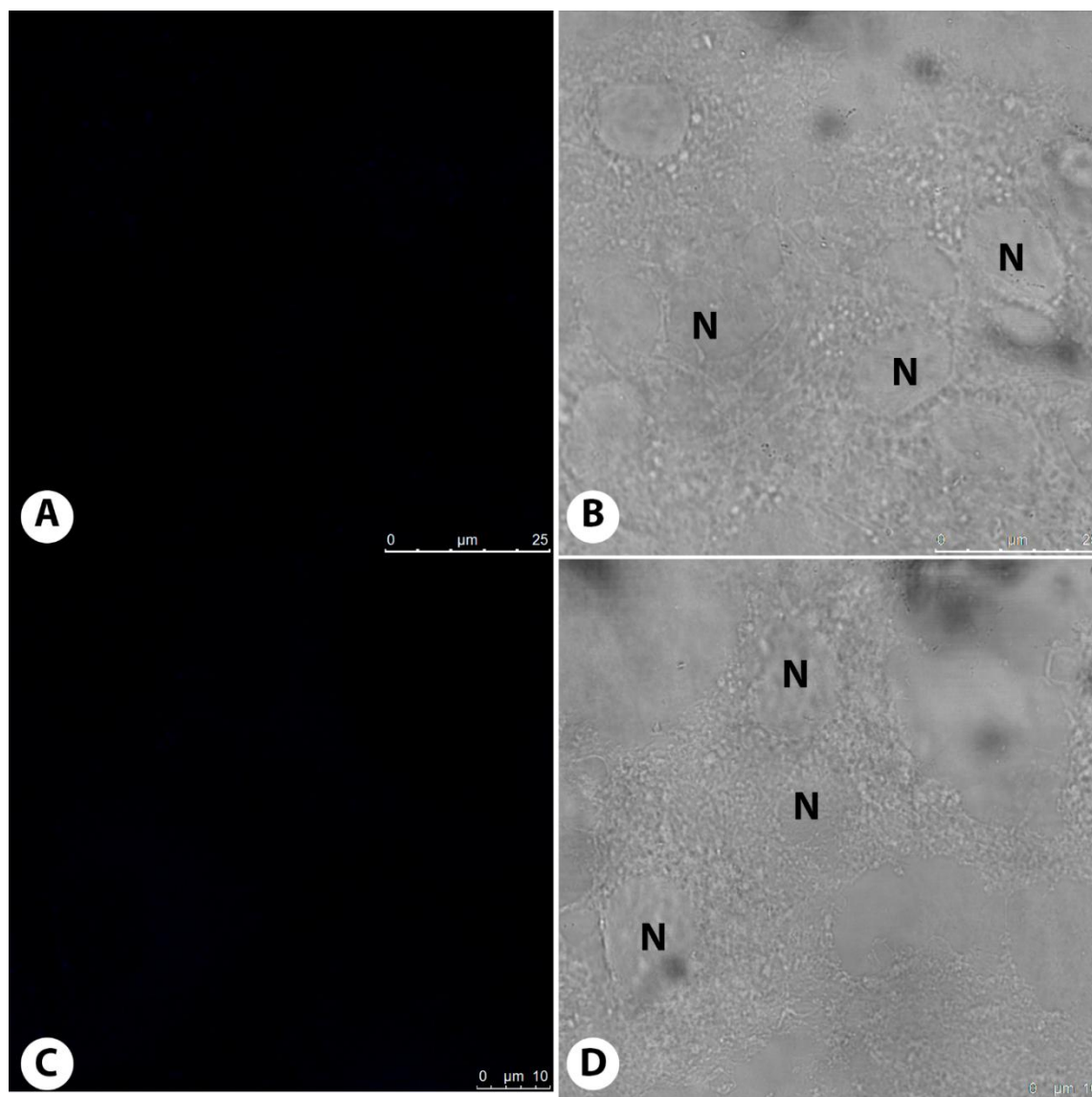
O sinal fluorescente do ligante 1 foi observado como disperso por todo o citoplasma em amostras vivas e fixas, como mostrado na Figura 127, imagens A e C. Além disso, um acúmulo deste composto foi detectado em regiões citoplasmáticas específicas em amostras fixas, como visto na imagem C. Células MCF-7 incubadas com ligante 1 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). As imagens A e C mostram o sinal fluorescente azul disperso por todo o citoplasma da célula. O núcleo, indicado pela letra 'N', não foi corado e aparece como vazios escuros. A amostra fixa mostra um leve acúmulo do composto L1 no citoplasma (Imagem C). As imagens B e D exibem a morfologia celular normal observada por meio de microscopia de contraste de fase.

Figura 127: Células MCF-7 incubadas com ligante 1. (A) Células vivas com sinal de fluorescência azul disperso no citoplasma. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas com sinal de fluorescência azul. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm .



Sob as condições experimentais, o composto L2 não emitiu fluorescência, como demonstrado na Figura 128, imagens A e C. Células MCF-7 incubadas com composto ligante 2 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). Este composto não foi capaz de se associar às células ou não emite fluorescência dentro do ambiente celular, como mostrado nas imagens A e C, uma ausência total de sinal de fluorescência. As imagens B e D exibem a morfologia celular normal observada por microscopia de contraste de fase com o núcleo, indicado pela letra 'N,'.

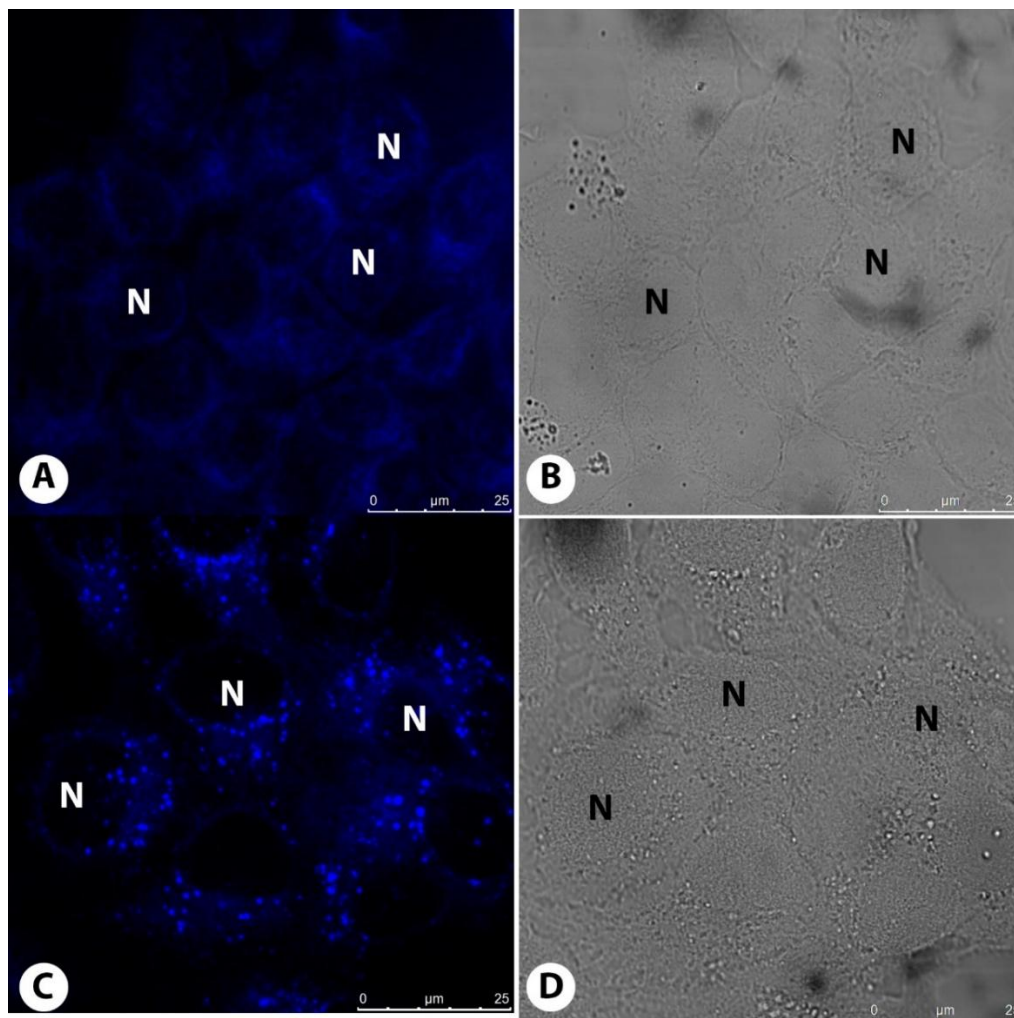
Figura 128: Células MCF-7 incubadas com ligante 2 (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μm .



O complexo 1 produziu uma forte emissão fluorescente que foi concentrada em pequenas organelas dispersas por todo o citoplasma sob ambas as condições testadas (células vivas e fixas), conforme mostrado na Figura 129, imagens A e C. Esse padrão de marcação é

consistente com a coloração de corpos lipídicos em células humanas. Também foi observada uma emissão mais intensa de células fixas. Células MCF-7 incubadas com complexo 1 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). As imagens A e C mostram o sinal fluorescente azul no citoplasma da célula concentrado próximo ao núcleo dentro de várias pequenas organelas arredondadas. As amostras fixas mostram padrões de coloração específicos dentro de pequenas organelas distribuídas próximo ao núcleo (Imagem C). O núcleo, indicado pela letra 'N', não é corado e aparece como vazios escuros. As imagens B e D mostram a morfologia celular normal observada através da microscopia de contraste de fase.

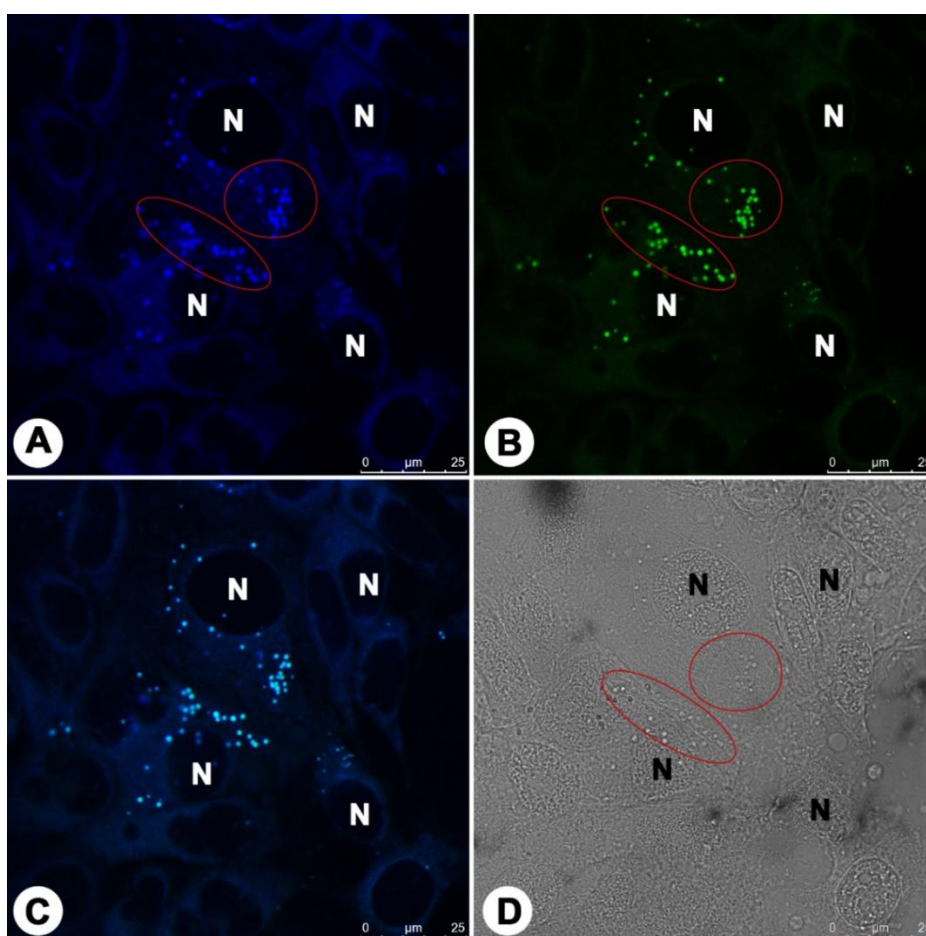
Figura 129: Células MCF-7 incubadas com complexo 1. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μm .



O complexo 1 exibiu um padrão de coloração específico localizado em pequenas organelas distribuídas por todo o citoplasma. Essas estruturas são morfologicamente consistentes com corpos lipídicos, como mostrado nas imagens A e C da Figura 130 e na

imagem A da Figura 130. Para confirmar isso, utilizamos Bodipy™ Green, um marcador comercial de corpos lipídicos, que revelou um padrão de distribuição de fluorescência idêntico dentro das células (imagem B da Figura 130). Nenhuma coloração foi detectada no núcleo, conforme indicado pela letra "N" nas imagens A, B e C da Figura 130. A localização de complexo 1 com Bodipy Green confirma a marcação de corpos lipídicos pelo complexo 1. A imagem C da Figura 130 apresenta uma sobreposição de imagens obtidas da coloração com complexo 1 e Bodipy Green, onde a cor ciano resultante demonstra que ambos os compostos têm como alvo as mesmas organelas.

Figura 130: Ensaio comparativo Bodipy™ Green e complexo 1. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo complexo 1 acumulado dentro de pequenas organelas esféricas. A imagem B mostra o sinal fluorescente verde do Bodipy™ Green colorindo os corpos lipídicos das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. Barra de escala de referência = 25 μm .



Os corpúsculos lipídicos são vesículas globulares formadas a partir do retículo endoplasmático, contendo lipídios como ácidos graxos, triglicerídeos e esteróis em seu interior, com diâmetro que varia entre 0,5 e 2,0 μm ¹⁵⁰. Estas organelas multifuncionais, que estão



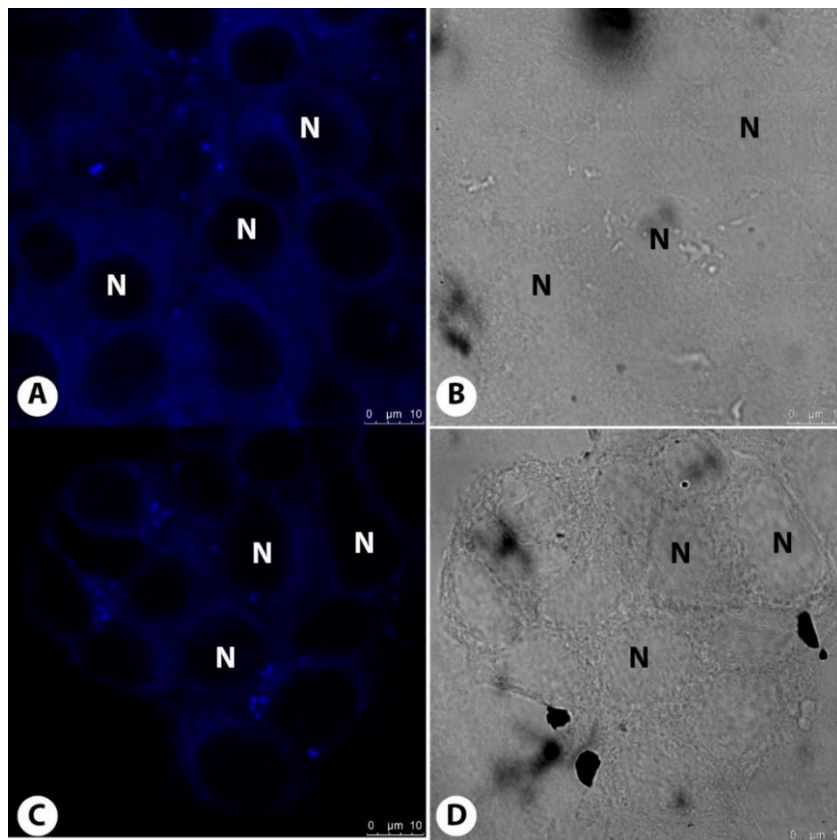
diretamente envolvidas na regulação lipídica do metabolismo celular e, possuem uma monocamada fosfolipídica envolvendo ésteres de colesterol e montagem de lipídios neutros contendo triglicerídeos. Os lipídios neutros também contêm algumas proteínas em sua constituição. Sabe-se que a homeostase celular está diretamente ligada à abundância e distribuição de gotículas lipídicas. A disfunção do metabolismo de lipídios celulares tem sido relacionada a várias doenças e processos celulares vitais, como replicação viral, aterosclerose, câncer, obesidade, diabetes, tráfico, degradação de proteínas, inflamação e outros^{151,152}.

O corante BODIPY® 493/503, conforme especificado no catálogo do produto, é conhecido por sua afinidade por triglicerídeos e ésteres de esteróis¹⁵⁰. Como o complexo 1 apresenta um perfil de marcação semelhante ao do BODIPY, baseado no perfil lipídico sanguíneo, ele é capaz de marcar corpúsculos lipídicos de diferentes tamanhos, com afinidade tanto por triglicerídeos quanto por ésteres de esteróis. Isso resulta em um espectro de alvos lipídicos que abrange tanto lipoproteínas grandes (como as VLDL) quanto pequenas (como as HDLs).

Assim, o complexo 1 pode ser útil em diversas análises, como estudos sobre fatores imunológicos relacionados ao metabolismo lipídico ou investigações sobre a dinâmica do metabolismo de triglicerídeos e lipoproteínas pequenas em modelos celulares. Os lipídios desempenham papéis essenciais em diversos processos biológicos, que vão desde a manutenção das membranas celulares até a produção de moléculas atuantes como segundos mensageiros, fundamentais para a sinalização celular e cascatas inflamatórias. Portanto, compreender o metabolismo dos lipídios é de grande relevância clínica, uma vez que é amplamente reconhecido seu envolvimento em várias doenças graves, como as cardiovasculares, autoimunes, metabólicas, neurodegenerativas e no câncer¹⁵².

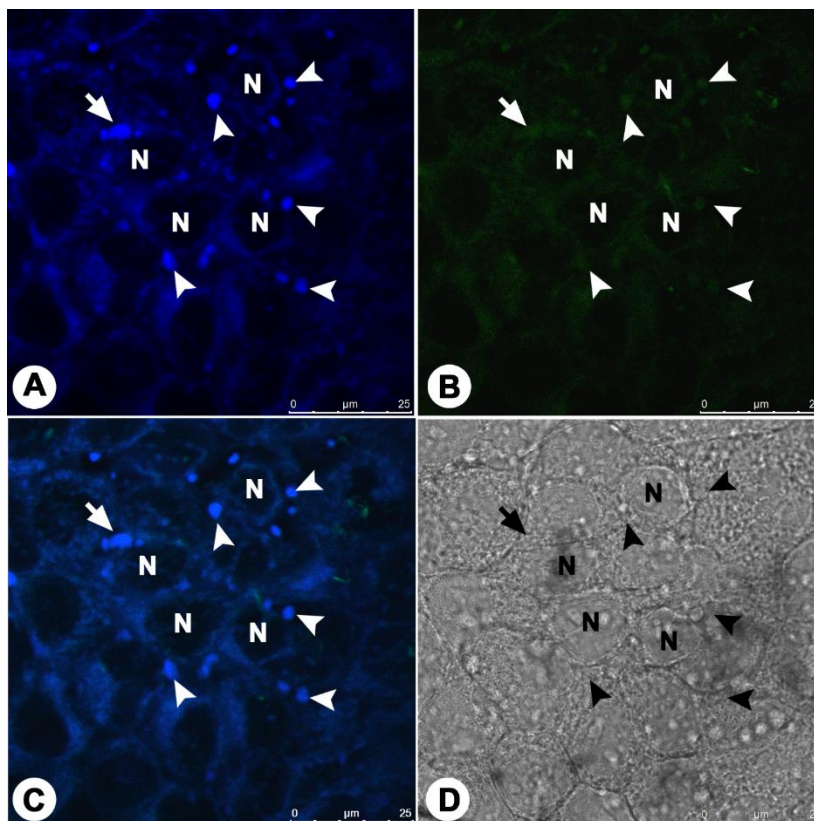
Na figura 131 apresenta as células MCF-7 incubadas com complexo 3 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). As imagens A e C mostram um sinal fluorescente azul nas células distribuídas principalmente perto do núcleo. Amostras vivas (Imagem A) mostram mais sinal de fluorescência do que amostras fixas (Imagem C). O núcleo, indicado pela letra 'N', não é corado e aparece como vazios escuros. As imagens B e D mostram a morfologia celular normal observada por meio de microscopia de contraste de fase.

Figura 131: Células MCF-7 incubadas com complexo 3. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm .



O complexo 3 exibiu um padrão de coloração predominantemente localizado em pequenas estruturas puntiformes perto do núcleo, com acúmulo adicional observado em pequenas organelas fusiformes nas regiões periféricas da célula. Essas estruturas são morfologicamente consistentes com lisossomos e endossomos, como mostrado nas Figura 132 imagem A e C, e Figura 132 imagem A. Essa possibilidade foi testada ainda mais usando Lysotracker™ Green, um marcador lisossomal comercial, que revelou um padrão de distribuição de fluorescência semelhante dentro das células (Figura 132 imagem B). Nenhuma coloração foi observada no núcleo, como indicado pela letra 'N' nas Figura 132 imagens A, B e C. A marcação de endossomos/lisossomos pelo complexo é confirmada por sua colocalização com Lysotracker Green, um marcador de endossomo/lisossomo disponível comercialmente. A imagem C da Figura 132 apresenta uma sobreposição de imagens obtidas da coloração com complexo e Lysotracker verde, onde a cor ciano resultante indica que ambos os compostos têm como alvo as mesmas organelas.

Figura 132: Ensaio comparativo LisoTracker™ Green e complexo 3. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo complexo 3. A imagem B mostra o sinal fluorescente verde do LysoTracker™ Green colorindo os lisossomos/endossomos das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. Barra de escala de referência = 25 μm .



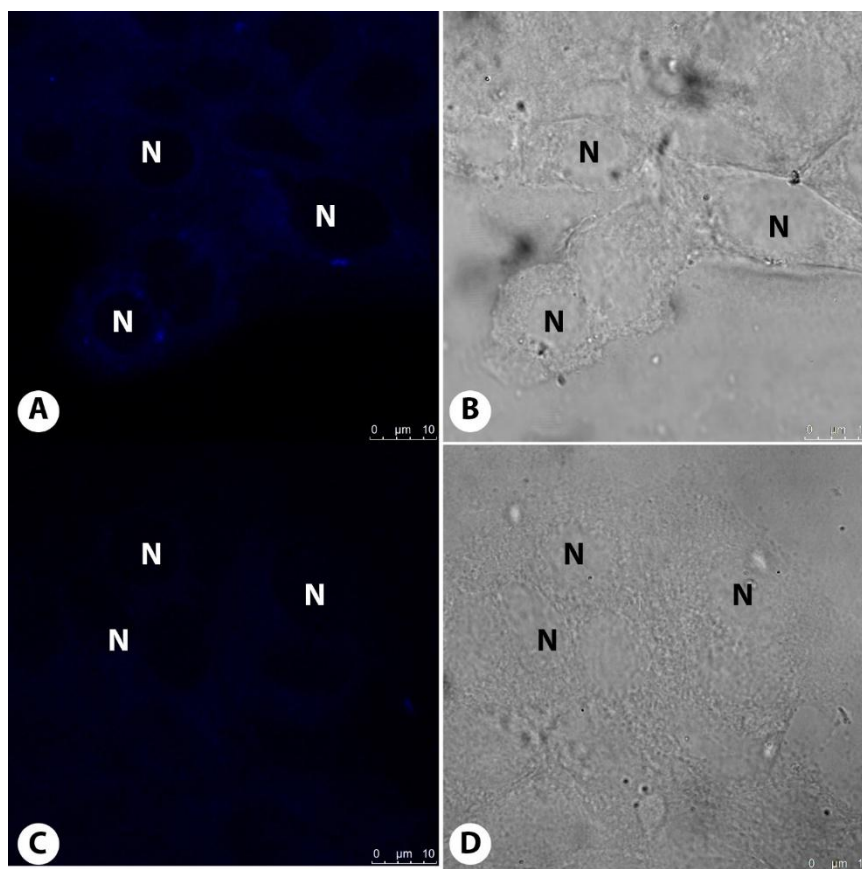
A atividade dos lisossomos tem sido pouco explorada, apesar de seu papel biológico crucial e sua associação com diversas doenças, como distúrbios musculares, doenças hepáticas, neurodegenerativas e certos tipos de câncer. Por essa razão, técnicas baseadas em fluorescência têm sido amplamente utilizadas no diagnóstico pré-natal de defeitos enzimáticos hereditários e, especialmente, em doenças de depósito lisossômico ^{153,154}.

Novos marcadores fluorescentes específicos para lisossomos são exemplos raros e, portanto, altamente desejável. O complexo 3 mostrou uma clara preferência por lisossomos, particularmente quando se utilizam células vivas. A emissão azul brilhante e intensa torna o C3 uma excelente sonda seletiva para aplicação em bioimagem ¹⁵⁵.

O complexo 4 produziu um sinal fluorescente suave que foi observado disperso por todo o citoplasma, sem especificidade para nenhuma região celular em particular. Esse padrão foi consistente em amostras de células vivas e fixas, como mostrado na Figura 133, imagens A e C. Nesse caso, também foi observado um leve acúmulo do composto em amostras vivas Figura 133, imagens A. Células MCF-7 incubadas com complexo 4 (amostras vivas A/B, amostras

fixas C/D). As imagens A e C mostram o sinal fluorescente azul muito fraco nas células distribuídas pelo citoplasma. As amostras vivas mostram um sinal ligeiramente mais fluorescente dentro das células perto do núcleo e acumulado dentro de pequenas estruturas celulares em forma de fusão (Imagem A). O núcleo, indicado pela letra 'N', não é corado e aparece como vazios escuros. As imagens B e D mostram a morfologia celular normal observada através da microscopia de contraste de fase

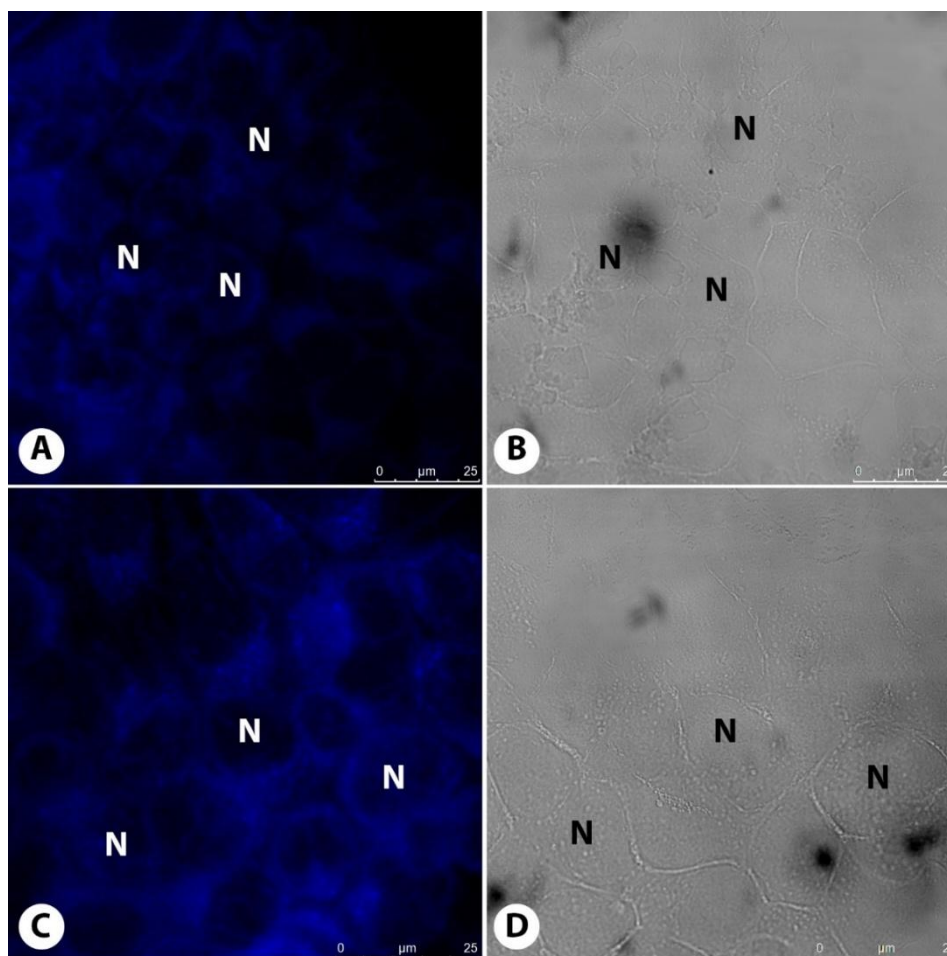
Figura 133: Células MCF-7 incubadas com complexo 4. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm .



O padrão de emissão fluorescente do complexo 5 em amostras vivas e fixas foi notavelmente concentrado próximo ao núcleo, sugerindo uma afinidade por mitocôndrias. Isso provavelmente se deve à localização preferencial dessas organelas nessa região dentro do modelo celular usado nos testes, conforme ilustrado na Figura 134, imagens A e C. Células MCF-7 incubadas com composto complexo 5 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). As imagens A e C mostram o sinal fluorescente azul muito acumulado próximo ao núcleo das células. O núcleo, indicado pela letra 'N', não foi corado e aparece como vazios escuros. As

imagens B e D mostram a morfologia celular normal observada por meio de microscopia de contraste de fase.

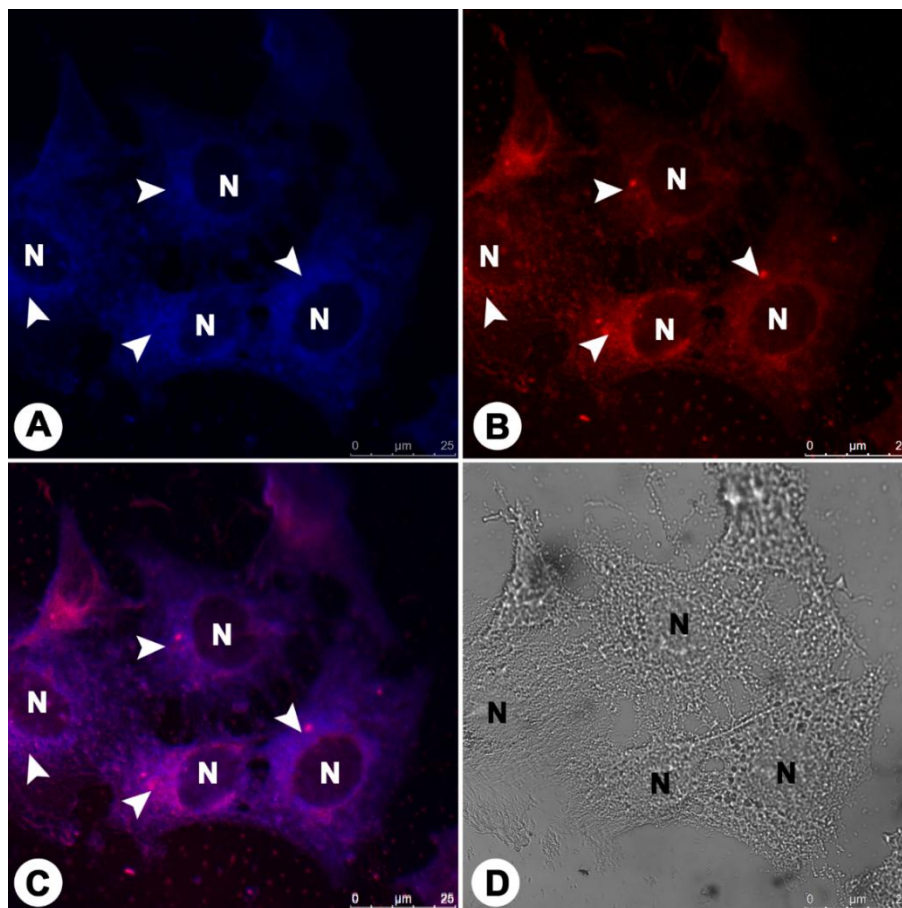
Figura 134: Células MCF-7 incubadas com complexo 5. (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 25 μm



O complexo 5 exibiu uma coloração mais intensa na região perinuclear das células, conforme mostrado nas Figura 134 imagens A e C e Figura 135 imagem A, provavelmente devido ao seu acúmulo nas mitocôndrias. Esta hipótese foi testada usando Mitotracker™ Red, um marcador mitocondrial comercial, que revelou um padrão de distribuição de fluorescência semelhante dentro das células, Figura 135 imagem B. Nenhuma coloração foi detectada no núcleo, conforme indicado pelas letras "N" nas imagens A, B e C da Figura 135. O sinal de fluorescência tênue observado na região nuclear é atribuído à coloração mitocondrial na área citoplasmática atrás e sobre o núcleo.

A coloração das mitocôndrias pelo complexo 5 é evidente por meio de sua localização com Mitotracker Red, um marcador mitocondrial disponível comercialmente. A Figura 135, imagem C mostra uma sobreposição das imagens obtidas da coloração das mitocôndrias com complexo 5 e Mitotracker. A cor roxa resultante na sobreposição da imagem indica que ambos os compostos estão mirando nas mesmas organelas.

Figura 135: Ensaio comparativo MitoTracker™ Red e complexo 5. A imagem A mostra coloração específica (azul) pelo C5 acumulado próximo ao núcleo. A imagem B mostra o sinal fluorescente vermelho do MitoTracker™ Red colorindo as mitocôndrias das células. A imagem C é uma sobreposição produzida pela combinação das imagens A e B. A imagem D mostra a morfologia celular normal usando microscopia de contraste de fase. Barra de escala de referência = 25 μm .

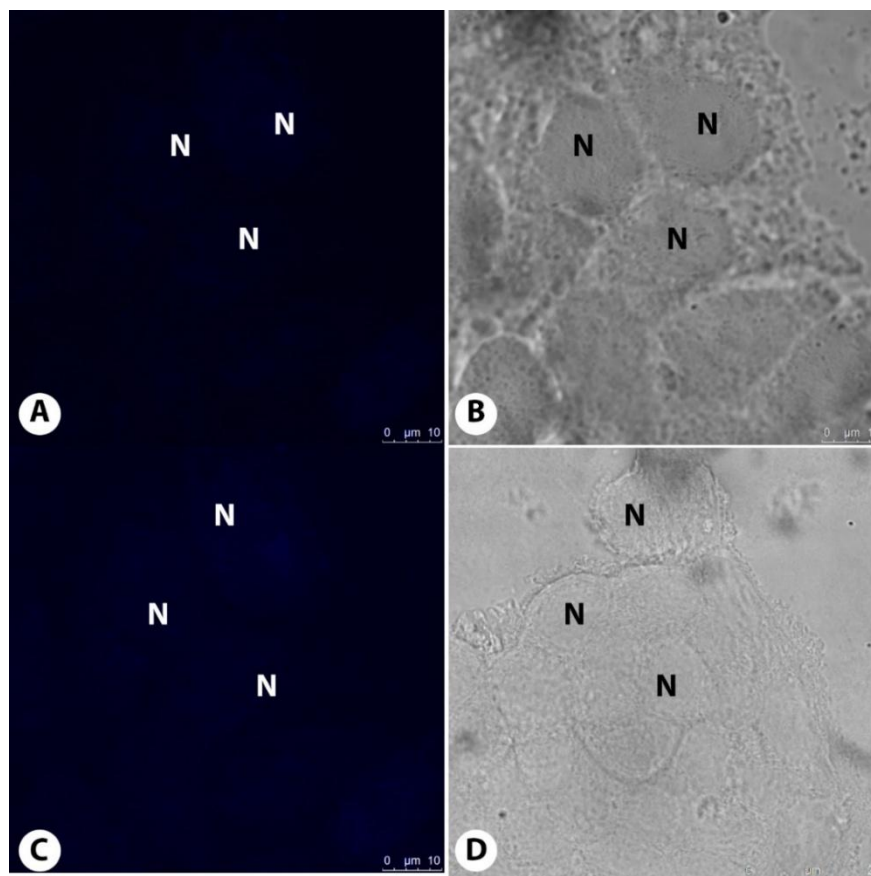


As mitocôndrias estão entre as organelas mais importantes e suas funções na regulação celular tornam essas organelas notáveis alvos a serem estudados usando células seletivas fluorescentes marcadores.¹⁵⁶ Marcadores mitocondriais seletivos como o complexo (C5) pode ser usado na tentativa entender melhor a patogênese da mitocôndria distúrbios. O relacionamento entre disfunção mitocondrial e doenças neurodegenerativas doenças é outro

campo que carece de conhecimento aprofundado e, nesse sentido, há muitas contribuições a serem feitas por usando marcadores mitocondriais⁸⁴

O complexo 6 produziu um sinal fluorescente suave que foi uniformemente disperso por todo o citoplasma, sem especificidade para nenhuma região celular em particular. Esse padrão foi consistente em amostras de células vivas e fixas, como mostrado na Figura 136, imagens A e C. Células MCF-7 incubadas com composto complexo 6 (amostras vivas A/B, amostras fixas C/D). As imagens A e C mostram um sinal fluorescente azul fraco disperso por todo o citoplasma da célula. O núcleo, indicado pela letra 'N', não foi corado e aparece como vazios escuros. A amostra fixa mostra o mesmo padrão de distribuição de fluorescência no citoplasma das células (imagem C). As imagens B e D exibem a morfologia celular normal observada por meio de microscopia de contraste de fase.

Figura 136: (A) Células vivas sem sinal de fluorescência. (B) Células vivas com morfologia celular normal. (C) Células fixadas sem sinal de fluorescência. (D) Células fixadas com morfologia celular normal. Barra de escala = 10 μm .



Os complexos 1, 3 e 5 apresentam boa ação antitumoral e se comportaram como moléculas de dupla função apresentando atividade citotóxica e funcionalidades de sonda fluorescente¹⁵⁷.



6. CONCLUSÕES

Realizou-se a síntese, caracterização estrutural, espectroscópica e aplicação biológica de seis novos complexos pirazolínicos sendo, quatro compostos de coordenação de ouro (I) e dois complexos de prata (I). Os dados oriundos da difratometria de raios X evidenciaram um ambiente de coordenação linear para os complexos de Au^{I} enquanto os compostos de Ag^{I} apresentaram geometria trigonal-planar em torno do átomo central.

Os dados cristalográficos apresentam-se em consonância com as análises elementares de CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Os estudos de absorção molecular no UV-Vis realizados no estado sólido e em solução e suportados por cálculos TD-DFT evidenciaram a participação de transições eletrônicas mistas do tipo LMCT+IL+LLCT para com os complexos da classe $[\text{Ph}_3\text{PAuL}]$, e $(\text{M}+\text{X})\text{LCT}+\text{MLCT}+\text{IL}$ para os compostos $[\text{L}_2\text{AgCl}]$ no processo de absorção molecular. O comportamento fotofísico dos compostos de coordenação também foi investigado em, quando excitados na região de 380 nm todos os complexos apresentaram luminescência na região de 370-500nm, com tempos de vida determinados na escala de nanossegundos. Sendo estes compostos considerados fluorescentes e promissores para aplicações como sensores na área de materiais e na medicina como sondas luminescentes em meios biológicos.

A análise de antimicrobiana demonstrou que todos os complexos metálicos foram mais efetivos que seus respectivos ligantes livres frente a cepas analisadas. Os melhores resultados obtidos foram para o complexo 1 que apresentou CIM de 1,95 $\mu\text{g/mL}$ frente as cepas resistentes 82H (*Staphylococcus epidermidis* resistente (SI (*S. pseudointermedius* resistente) e 176H (*Staphylococcus epidermidis* resistente). E para o complexo 2 com CIM 1,95 $\mu\text{g/mL}$ frente 82H (*Staphylococcus epidermidis* resistente).

Os ensaios de citotoxicidade antitumorais *in vitru* demonstram que o ligante (L2) teve uma boa atividade antitumoral principalmente frente a linhagem de células de carcinoma mamário murino com IC_{50} 8,4 $\pm$ 0,3, apresentando um ótimo índice de seletividade 3,8. O complexo (C4) também apresentou uma boa atividade frente a linhagem tumoral 4T1 (tumor mamário) com IC_{50} de 8.6 $\pm$ 0.6 e índice de seletividade 2,7. Os complexos C1 e C2 apresentaram uma excelente atividade, como o complexo 1 frente a linhagem 4T1 com concentração inibitória de 2.9 $\pm$ 0.1 e índice de seletividade 1, e o complexo 2 assim como frente a mesma linhagem com concentração 2.5 $\pm$ 0.2 e índice de seletividade 1, estes resultados podem ser atribuídos ao ligante auxiliar utilizado trifetilfosfina, que pode gerar um aumento da lipofilicidade e da capacidade de penetração celular, esta característica provavelmente



contribuiu para a sua citotoxicidade proeminente. Os complexos de Au^{I} e Ag^{I} com ligantes pirazolínicos apresentaram atividade citotóxica contra as células tumorais murinas tornando-os promissores para futuras investigação quanto aos seus mecanismos de ação com a possibilidade de se tornarem metalofármacos no tratamento contra o câncer, visto que poderão ser uma opção em casos de resistência celular aos quimioterápicos tradicionais.

Para as análises de bioimageamento celular, foi possível observar que todos os complexos apresentaram emissão azul tanto em células vivas quanto fixadas. Os complexos 4 e 6 com o ligante 2, apresentaram emissão azul dispersa por todo citoplasma não sendo específico para nenhuma organela. O complexo 1 demonstrou afinidade por corpúsculos lipídicos e o complexo 5 pela mitocôndria. Esses compostos se comportaram como pequenas moléculas de dupla funcionalidade apresentando atividade antitumoral e funcionalidades de sonda fluorescente. O complexo 3 não apresentou ação antitumoral, porém apresentou funcionalidade de sonda fluorescente, podendo ser usado como marcador de lisossomos e endossomos visando uma melhor elucidação a função dessas organelas.

Dessa forma, os compostos possuem sua elucidação estrutural e espectroscópica apresentando propriedades biológicas de grande interesse, o que nos permite acreditar que os complexos metálicos de prata (I) e ouro (I) são promissores para possíveis aplicações na área medicinal e de materiais.



7. REFERÊNCIAS

- (1) Karges, J.; Stokes, R. W.; Cohen, S. M. Metal Complexes for Therapeutic Applications. *Trends in Chemistry* **2021**, 3 (7), 523–534. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2021.03.006>.
- (2) Singh, V. K.; Singh, V. K.; Mishra, A.; Varsha; Singh, A. A.; Prasad, G.; Ankit Kumar Singh f; Singh, A. K. Recent Advancements in Coordination Compounds and Their Potential Clinical Application in the Management of Diseases: An up-to-Date Review. *Polyhedron* **2023**, 241, 116485. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116485>.
- (3) DHAR, S.; LIPPARD, S. J. Status Atual e Mecanismo de Ação Dos Medicamentos Anticâncer à Base de Platina. *Bioinorganic medicinal chemistry* **2011**, 119 (New York: WILEY), 82–85.
- (4) MONRO, S.; COLÓN, K. L.; YIN, H.; ROQUE, J.; KONDA, P.; GUJAR, S.; MCFARLAND, S. A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. *Chemical Reviews* **2019**, 119, 797–828. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>.
- (5) Nongpiur, C. G. L.; Verma, A. K.; Singh, R. K.; Ghatec, M. M.; Poluri, Krishna Mohan; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R. Half-Sandwich Ruthenium(II), Rhodium(III) and Iridium(III) Fluorescent Metal Complexes Containing Pyrazoline Based Ligands: DNA Binding, Cytotoxicity and Antibacterial Activities. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2023**, 238, 112059.
- (6) Safikhani-Golboos, R.; Ghorbanloo, M.; Bikas, R.; Sasani, R.; Małeck, J. G.; Krawczyk, M. S.; Siczek, M. Manganese(II) Coordination Compounds of Thiazole-Hydrazone Based NNN-Donor Ligands: Synthesis, Characterization and Catalytic Activity. **2022**, 543, 121188. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121188>.
- (7) Yadav, C. S.; Azad, I.; Khan, A. R.; Nasibullah, M.; Ahmad, N.; Hansda, D.; Ali, S. N.; Shrivastav, K.; Akil, M.; Lohani, M. B. Recent Advances in the Synthesis of Pyrazoline Derivatives from Chalcones as Potent Pharmacological Agents: A Comprehensive Review. *Results in Chemistry* **2024**, 7, 101326.
- (8) Ferle, A.; Pizzuti, L.; Inglez, S. D.; Caires, A. R. L.; Lang, E. S.; Back, D. F.; Flores, A. F. C.; Júnior, A. M.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A. The First Gold(I) Complexes Based on Thiocarbamoyl-Pyrazoline Ligands: Synthesis, Structural Characterization and Photophysical Properties. *Polyhedron* **63**, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.07.007>.
- (9) Vasudha, D.; Jagadeesh, A.; Mali, S. N.; Bhandare, R. R.; Shaik, A. B. Synthesis, Molecular Docking and Pharmacological Evaluations of Novel Naphthalene-Pyrazoline Hybrids as New Orally Active Anti-Inflammatory Agents. *Chemical Physics Impact* **2024**, 8, 100500.
- (10) Wang, M.; Li, Y.; Jiang, G.; Li, F.; Lu, Y.; Liu, W. Synthesis, Characterization and Anti-Ovarian Cancer Activities of Novel Biphenyl-NHC-Gold(I) Complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2024**, 1013, 123167. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2024.123167>.
- (11) Chen, Q. M.; Zeng, Y.; Zhang, M. R.; Jin, L.; Zhoub, P.; Wua, X. H.; Xiuren, W. Síntese e Atividade Antitumoral de Ouro(I) N -Carbeno Heterocíclico Com Complexos de Ditiocarbamato e Alquinila. **2024**, 568, 122085.
- (12) Ašanin, D. P.; Andrejević, T. P.; Nenadovic, M.; Rodić, M. V.; Vojnovic, S.; Djuran, M. I.; Glišić, B. Đ. Comparative Study of Antimicrobial Potential and DNA/BSA Binding Affinity of Silver(I) and Gold(III) Coordination Compounds with 1,6-Naphthyridine. *Polyhedron* **2024**, 244, 116585.



- (13) Isabel, S. R.; Patil, S. A.; Bugarin, A. NHCs Silver Complexes as Potential Antimicrobial Agents. *Inorganica Chimica Acta* **2024**, 563, 121899. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121899>.
- (14) Liu, R.; Liu, C.; Xiao, J.; Sol, X.; Yan, M.; Du, C.; Zhang, B. Síntese e Fosforescência Eficiente de Complexos Iônicos de Prata(I) Baseados Em Ligantes Benzotiazol-Fosfina. *Inorganica Chimica Acta* **2024**, 568, 122108. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2024.122108>.
- (15) Citta, A.; Schuh, E.; Mohr, F.; Folda, A.; Massimino, M. L.; Bindoli, A.; Casini, A.; Rigobello, M. P. Fluorescent Silver(I) and Gold(I)-N-Heterocyclic Carbene Complexes with Cytotoxic Properties: Mechanistic Insights. *Metallomics* **2013**, 5, 1006-1015.
- (16) Basolo, F. *Química Compuestos de Coordinación*; Reverte: Barcelona, 1980.
- (17) LEE, J. D. *Química Inorgânica Não Tão Concisa*, 1st ed.; Edgar Blucher: São Paulo, 1999.
- (18) Atkins, P.; Jones, L.; Laverman, L. *Princípios de Química-Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*, 7th ed.; Bookman, 2018.
- (19) MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. L.; TARR, D. A. *Inorganic Chemistry*, 5th ed.; Pearson Education do Brasil Ltda: São Paulo, 2014.
- (20) Farias, R. F. *Química de Coordenação Fundamentos e Atualidades*, 2nd ed.; Editora Átomo: Campinas, 2009.
- (21) Ronconi, L.; Sadler, P. J. Applications of Heteronuclear NMR Spectroscopy in Biological and Medicinal Inorganic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, No. 252, 2239–2277.
- (22) Cuevas, O. A.; Ramírez, R. C.; García, J. J. S.; López-Sandoval, H.; Barba-Behrens, N. Química Inorgánica Medicinal: Vanadio, Platino, Oro. *Educación Química* **2012**, 3 (1), 33–40.
- (23) Zoroddu, M. A.; Aaseth, J.; Crisponi, G.; Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M. The Essential Metals for Humans: A Brief Overview. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2019**, 195, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>.
- (24) Cohen, S. M. New Approaches for Medicinal Applications of Bioinorganic Chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology* **2007**, 11 (2), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.012>.
- (25) Mertz, W. Essential Trace Metals: New Definitions Based on New Paradigms. *Nutrition Reviews* **1993**, 51 (10), 287-295.
- (26) Thompson, K. H.; Orvig, C. Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. *SCIENCE* **2003**, 300, 936–939. <https://doi.org/DOI: 10.1126/science.1083004>.
- (27) Santos, M. A. Iões Metálicos Em Medicina: Do Diagnóstico à Terapia. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* **2014**, 132.
- (28) Lamson, D. W.; Plaza, S. M. . The Safety and Efficacy of High-Dose Chromium. *Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic* **2002**, 7.
- (29) Reedijk, J. Bioinorganic Chemistry. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* **2013**. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.05374-9>.
- (30) Rodrigues, M. A.; Ruggiero, R.; Guerra, W. COMPOSTOS INORGÂNICOS COMO FÁRMACOS. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química* **2009**, 115, 25–30.
- (31) AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ALI, S.; AL-ARFAJ, A. R. Perspectives in Bioinorganic Chemistry of Some Metal Based Therapeutic Agents. *Polyhedron* **2006**, 25, 1633 1645.
- (32) Beraldo, H. Contribuições Da Química Inorgânica Para a Química Medicinal. *Química Nova na Escola* **2005**, No. 6, 1–6.
- (33) Hepburn, D. D. D.; Vincent, J. B. In Vivo Distribution of Chromium from Chromium Picolinate in Rats and Implications for the Safety of the Dietary Supplement. *Chem. Res. Toxicol.*, **2002**, 15 (2). <https://doi.org/10.1021/tx010091t> CCC: \$22.00.
- (34) Housecroft, C. E. Gold1992. *Coordination Chemistry Reviews* 142 **1995**, 101–121.



- (35) Ghosh, S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorganic Chemistry* **2019**, 88, Bioorganic Chemistry. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>.
- (36) Garbutcheon-Singh, K. B.; Grant, M. P.; Harper, B. W.; Krause-Heuer, A. M.; Manohar, M.; Orkey, N.; Aldrich-Wright, J. R. Transition Metal Based Anticancer Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2011**, 11, 521–542.
- (37) Ndagi, U.; Mhlongo, N.; Soliman, M. E. Metal Complexes in Cancer Therapy – an Update from Drug Design Perspective. *Drug Design, Development and Therapy* **2017**, 11, 599–616.
- (38) Yadav, C. S.; Azad, I.; Khan, A. R.; Nasibullah, M.; Ahmad, N.; Hansda, D.; Ali, Saud Nusrat; Shrivastav, K.; Akil, M.; Lohani, M. B. Recent Advances in the Synthesis of Pyrazoline Derivatives from Chalcones as Potent Pharmacological Agents: A Comprehensive Review. *Results in Chemistry* **2024**, 7, 101326.
- (39) Kong, X.; Pan, P.; Sun, H.; Xia, H.; Wang, X.; Li, Y.; Hou, T. Drug Discovery Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 62, 10927–10954.
- (40) Shaik, A.; Bhandare, R. R.; Pallepalli, K.; Nissankararao, S.; Kancharlapalli, V.; Shaik, S. Isoxazole Ring Containing Chalcone and Dihydropyrazole Derivatives. *Molecules* **2020**, 25, 1047.
- (41) Lokesh, B. V. S. L.; Prasad, Y. R.; Shaik, A. B. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of New Pyrazolines as an Antitubercular and Cytotoxic Agents. *Infectious Disorders - Drug Targets* **2019**, 19, 310–321.
- (42) Mor, S.; Khatri, M.; Punia, R.; Sindhu, S. Recent Progress in Anticancer Agents Incorporating Pyrazole Scaffold. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2022**, 22, 49.
- (43) Nehra, B.; Chawla, P. A.; Prasher, P.; Bhagat, D. S. Chapter 19 - Heterocycles in Managing Inflammatory Diseases. *Recent Developments in Anti-Inflammatory Therapy* **2023**, 295–313.
- (44) Todosijević, A.; Bugarinović, J.; Pešić, M.; Stevanović, D.; Damljanović, I.; Mihailović, V.; Srećković, N.; Novaković, S. B.; Bogdanović, G. A. s. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Novel Ferrocene-Containing 1-(Thio)Acetyl Pyrazolines. *Polyhedron* **2024**, 258, 117028. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2024.117028>.
- (45) Teixeira, C. F. A.; Teixeira, E. I.; Nascimento, J. P. C.; Júnior, A. M.; Pinto, L. M. C.; Caires, A. R. L.; Alcantara, G. B.; Micheletti, A. C.; Deflon, V. M.; Back, D. F.; Silva, H.; Pizzuti, L.; Casagrande, G. A. New Binuclear Copper(I) Complexes with Dual Bioactivity: Synthesis, Structural Characterization and Biological Assays against Bacteria and Cancer. *Inorganica Chimica Acta* **2024**, 560, 121818. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121818>.
- (46) Junqueira, J. S. S.; Silva, P. P.; Guerra, W. Ouro. *Química Nova na Escola* **2012**, 34, 45–46.
- (47) Glišić, B. Đ.; Djuran, M. I. Gold Complexes as Antimicrobial Agents: An Overview of Different Biological Activities in Relation to the Oxidation State of the Gold Ion and the Ligand Structure. *Dalton Transactions* **2014**, 43, 5950.
- (48) Corti, C. W.; Holliday, R. J. Commercial Aspects of Gold Applications: From Materials Science to Chemical Science. *Boletim Ouro* 37, 20–26. <https://doi.org/10.1007/BF03215513>.
- (49) Yang, Z.; Liang, G.; Xu, Z.; Zhao, S.; Liu. Advances in Alkynyl Gold Complexes for Use as Potential Anticancer Agents. *Coordination Chemistry Reviews* **2020**, 423, 2134492.
- (50) Lipiec, S.; Gurba, A.; Agnieszczak, I. M.; Szczepankiewicz, A. A.; Szymański, P.; Taciak, P.; Szczepaniak, R.; Szeleszczuk, Ł.; Nieznanska, H.; Włodarczyk, J.; Fichna, F.; Biały, L. P.; Młynarczuk-Biały, I. New Gold (III) Cyanide Complex TGS 121 Induces ER



- Stress, Proteasome Inhibition and Death of Ras-Hyperactivated Cells. *Toxicology in Vitro* **2023**, 88, 105556.
- (51) Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Sung, C. M.; Faucette, L.; Muirhead, K.; Crooke, S. T. Evaluation of the in Vivo Antitumor Activity and in Vitro Cytotoxic Properties of Auranofin, a Coordinated Gold Compound, in Murine Tumor Models. *Cancer Research* **45**, 32–39.
- (52) Wang, M.; Li, Y.; Jiang, G.; Li, F.; Lu, Y.; Liu, W. Synthesis, Characterization and Anti-Ovarian Cancer Activities of Novel Biphenyl-NHC-Gold(I) Complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2024**, 1013, 123167.
- (53) Lum, C. T.; Huo, R. W. Y.; Sun, M.; Li, H. F.; Kung, C. M.; Che, et al.,. Gold(III) Porphyrin 1a Prolongs the Survival of Melanoma-Bearing Mice and Inhibits Angiogenesis. , *Acta. Oncol.* **2011**, 50, 719–276.
- (54) Ott, I. On the Medicinal Chemistry of Gold Complexes as Anticancer Drugs. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1670–1681.
- (55) Essa, R. Z.; Brianna; Yeo, C. I.; Teow, S.-Y. Gold Complexes and Their Molecular Targets in Colorectal Cancer. *Journal of Organometallic Chemistry* **2024**, 1010, 123097.
- (56) Gromer, S.; Arscott, L. D.; Williams, C. H.; Becker, R. H. C. K. Human Placenta Thioredoxin Reductase. Isolation of the Selenoenzyme, Steady State Kinetics, and Inhibition by Therapeutic Gold Compounds. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273(32), 20096–20101. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.20096>.
- (57) Westhuizen, D. V. D.; Bezuidenhout, D. I.; Munro, O. Q. Cancer Molecular Biology and Strategies for the Design of Cytotoxic Gold(I) and Gold(III) Complexes: A Tutorial Review. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **2021**, No. 50(47), 17413–17437.
- (58) Pujadas, M.; Rodríguez, L. Luminescent Phosphine Gold(I) Alkynyl Complexes. Highlights from 2010 to 2018. *Coordination Chemistry Reviews* **2020**, 408, 213179. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213179>.
- (59) Groves, L. M.; Williams, C. F.; Hayes, b A. J.; Ward, B. D.; Isaacs, M. D.; Symonds, N. O.; Lloyd, D.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Pope, S. J. A. Fluorescent Functionalised Naphthalimides and Their Au(I)–NHC Complexes for Potential Use in Cellular Bioimaging. *Dalton Transactions* **2018**, No. 5. <https://doi.org/10.1039/c8dt04069a>.
- (60) Xu, G. Y.; Zhao, I. S.; Lung, C. Y. K.; Yin, I. X.; Lo, E. C. M.; Chu, C. H. Silver Compounds for Caries Management. *International dental journal* **2024**, 74, 179–186.
- (61) de Souza, G. D.; Rodrigues, M. A.; Silva, P. P.; Guerra, W. Prata: Breve Histórico, Propriedades e Aplicações. *Educação química* **2013**, 24, 14–16.
- (62) Barillo, D. J.; Marx, D. E. Silver in Medicine: A Brief History BC 335 to Present. *ScienceDirect* **2014**, 53–58.
- (63) Medvetz, D. A.; Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Ditto, A. J.; Yun, Y. H.; Youngs, W. J. Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole.
- (64) Jung, W. K.; Koo, H. C.; Kim, K. W.; Shin, S.; Kim, S. H.; Park, Y. H. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus Aureus and Escherichia Coli. *Applied and Environmental Microbiology* **2008**, 74.
- (65) Gao, S. S.; Zhao, I. S.; Duffin, S.; Duangthip, D.; Lo, E. C. M.; Chu, C. H. Revitalising Silver Nitrate for Caries Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, 15, 80.
- (66) Bondarenko, O. M.; Sihtmäe, M.; Kuzmičiova, J.; Ragelienė, L.; Kahru, A.; Daugelavičius, R. Plasma Membrane Is the Target of Rapid Antibacterial Action of Silver Nanoparticles in Escherichia Coli and Pseudomonas Aeruginosa. *International Journal of Nanomedicine* **2018**, 6779—6790.



- (67) Farina-Junior, J. A.; Coltro, P. S.; Oliveira, T. S.; Correa, F. B.; Dias-de-Castro, J. C. Curativos de Prata Iônica Como Substitutos Da Sulfadiazina Para Feridas de Queimaduras Profundas: Relato de Caso. *Revista brasileira de quimaduras* **2017**, 16.
- (68) Ragonha, A. C. O.; Ferreira, E.; de Andrade, D.; Rossi, L. A. Avaliação Microbiológica de Coberturas Com Sulfadiazina de Prata a 1%, Utilizadas Em Queimaduras. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* **2005**, 13.
- (69) Nunes, J. H. B.; Nakahata, D. H.; Corbi, P. P.; de Paiva, R. E. F. Beyond Silver Sulfadiazine: A Dive into More than 50 Years of Research and Development on Metal Complexes of Sulfonamides in Medicinal Inorganic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, 490, 215228.
- (70) Stanković, M.; Bogojević, S. S.; Kljun, J.; Milanović, Z.; Stevanović, N. Lj.; Lazic, J.; Vojnovic, S.; Turel, I.; Djuran, M. I.; Đ. Glišić, B. Silver(I) Complexes with Voriconazole as Promising Anti-Candida Agents. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2024**, 256, 112572.
- (71) Ferreira, F. V.; de Paula, L. B. Sulfadiazina de Prata versus Medicamentos Fitoterápicos: Estudo Comparativo Dos Efeitos No Tratamento de Queimaduras. *Revista brasileira de quimaduras* **2013**, 12.
- (72) Rocha, D. P.; Pinto, G. F.; Ruggiero, R.; de Oliveira, C. A.; Guerra, W.; Fontes, A. P. S.; Tavares, T. T.; Marzano, I. M.; Pereira-Maia, E. C. Coordenação de Metais a Antibióticos Como Uma Estratégia de Combate à Resistência Bacteriana. *Quím. Nova* **2011**, 34.
- (73) Raju, S. K.; Karunakaran, A.; Kumar, S.; Sekar, P.; urugesan, M.; Karthikeyan, M. Silver Complexes as Anticancer Agents: A Perspective Review. *German J Pharm Biomaterials* **2022**, 1, 6–28.
- (74) Corma, H.; Garcia, A.; Llabrés, F. X.; Xamena, I. Engineering Metal Organic Frameworks for Heterogeneous Catalysis. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 4606–4655.
- (75) Corjuc, L.; Popa, A.; Licarete, E.; Banciu, M.; Silvestru, A. Silver(I) Complexes with Diorganochalcogen Ligands of Type (2-MeC₆H₄CH₂)₂E (E = S, Se). Synthesis, Structure and Antiproliferative Activity. *Inorganica Chimica Acta* **2024**, 565, 1219772.
- (76) Favarin, L. R. V.; Oliveira, L. B.; Silva, H.; Micheletti, A. C.; Pizzuti, L.; Machulek-Júnior, A.; Caires, A. R. L.; Back, D. F.; Lima, S. M.; Andrade, L. H. C.; Duarte, L. F. B.; Pinto, L. M. C.; Antônio Casagrande, G. Sonochemical Synthesis of Highly Luminescent Silver Complexes: Photophysical Properties and Preliminary in Vitro Antitumor and Antibacterial Assays. *Inorganica Chimica Acta* **2019**, 492, 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.04.043>.
- (77) Hobsteter, A. W.; Irazoqui, A. P.; Gonzalez, A.; Piccod, A. S.; Rubert, A. A.; Buitrago, C. G.; Lo Fiego, M. J.; Silbestri, G. F. Acetylated Galactopyranosyl N-Heterocyclic Monocarbene Complexes of Silver(I) as Novel Anti-Proliferative Agents in a Rhabdomyosarcoma Cell Line. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2024**, 107, 117756.
- (78) Wang, D.-H.; Zhang, Y.; Wang, Y.-T.; Feng, H.-Y.; Chen, Y.; Zhao, D.-Z. Silver(I) Complexes of Diphenylpyridines: Crystal Structures, Luminescence Studies, Theoretical Insights, and Biological Activities. *ChemPlusChem* **2017**, 82(2), 323–332. <https://doi.org/10.1002/cplu.201600620>.
- (79) Xu, J.; Tanabe, S. Persistent Luminescence Instead of Phosphorescence: History, Mechanism, and Perspective. *Journal of Luminescence* **2019**, 581–620.
- (80) Sotomayor, M. D. P. T.; Dias, I. L. T.; Lanza, M. R. V.; Moreira, A. B.; Kubota, L. T. Aplicação e Avanços Da Espectroscopia de Luminescência Em Análises Farmacêuticas. *Química Nova* **2008**, 31.
- (81) Zhang, H.; Zhao, Z.; McGonigal, P. R.; Ye, R.; Liu, S.; Lam, J. W. Y.; Kwok, R. T. K.; Yuan, W. Z.; Xie, J.; Rogach, A. L.; Tang, B. Z. Clusterization-Triggered Emission: Uncommon Luminescence from Common Materials. *Materialstoday* **2020**, 32, 275–292.



- (82) Chou, P.-T.; Chi, Y.; Chung, M.-W.; Lin, C.-C. Harvesting Luminescence via Harnessing the Photophysical Properties of Transition Metal Complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, 255, 2653–2665.
- (83) Becerra-Ruiz, B.-R.; Vargas, V.; Tirapegui, C.; Carrasco, C.; Núñez, M. T.; Lezana, N.; Galdámez, A.; Herrera, M. V. Blue-Fluorescent Probes for Lipid Droplets Based on Dihydrochromeno- Pyrazolepyridine and Pyrrolopyridine. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 34, 4795–4801. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701633>.
- (84) Neto, B. A. D.; Correa, J. R.; Silva, R. G. Selective Mitochondrial Staining with Small Fluorescent Probes: Importance, Design, Synthesis, Challenges and Trends for New Markers. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 5291–5301. <https://doi.org/DOI: 10.1039/c2ra21995f>.
- (85) Carrasco, A. C.; Rodríguez-Fanjul, V.; Pizarro, A. M. Structurally Strained Half-Sandwich Iridium(III) Complexes As Highly Potent Anticancer Agents. : *J. Med. Chem* **2020**, 59 (22), 16454–16466. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c02287>.
- (86) Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Probes: Beyond Classical Scaffolds. *Acc. Chem.* **2015**, 48(6), 1560–1569. <https://doi.org/doi:10.1021/ar500468p> 10.1021/ar500468p.
- (87) Souza, V. S.; Corrêa, J. R.; Carvalho, P. H. P. R.; Zanutto, G. M.; Matiello, G. I.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Ebeling, G.; Gonçalves, P. F. B.; Dupont, J.; Neto, B. A. D. Appending Ionic Liquids to Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives: Light Up and Selective Lysosome Staining. *Sensors and Actuators: B. Chemical* **2020**, 128530. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128530>.
- (88) Medeiros, I. R.; Corrêa, J. R.; Barbosa, A. L.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Lopes, T. O.; de Oliveira, H. C.; Alves, D.; Neto, B. A. pp 10561–10573.
- (89) Annesley, S.; Fisher, P. Mitochondria in Health and Disease. *Cells* **2019**, 8(7), 680. <https://doi.org/10.3390/cells8070680>.
- (90) van der Blik AM, Sedensky MM, Morgan PG., A.; Sedensky, M.; Morgan, PG. Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics.* **2017**, 207(3), 843–871. <https://doi.org/10.1534/genetics.118.300816>.
- (91) Halestrap, A. The Regulation of the Matrix Volume of Mammalian Mitochondria in Vivo and in Vitro and Its Role in the Control of Mitochondrial Metabolism. *Biochim Biophys Acta.* **1989**, No. 973(3), 355-82. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(89\)80378-0](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(89)80378-0).
- (92) Rossi, A.; Pizzo, P.; Filadi, R. Calcium, Mitochondria and Cell Metabolism: A Functional Triangle in Bioenergetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* **2019**, No. 1866(7), 1068–1078. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.016>.
- (93) Bamshad, C.; Najafi-Ghalehlou, N.; Pourmohammadi-Bejarpasi, Z.; Tomita, K.; Kuwahara, Y.; Sato, T.; Feizkhah, A.; Roushnadeh, A.; Roudkenar, M. Mitochondria: How Eminent in Ageing and Neurodegenerative Disorders? *Hum Cell.* **2023**, No. 36(1), 41–61. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00833-y>.
- (94) Peoples, J.; Saraf, A.; Ghazal, N.; Pham, T.; Kwong, J. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Heart Disease. *Exp Mol Med.* **2019**, No. 51(12), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0355-7>.
- (95) Zong, W.; Rabinowitz, J.; White, E. Mitochondria and Cancer. *Mol Cell* **2016**, 3 (61), 667–676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
- (96) Saftig, P.; Klumperman, J. Lysosome Biogenesis and Lysosomal Membrane Proteins: Trafficking Meets Function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2009**, No. 10(9), 623-35. <https://doi.org/10.1038/nrm2745>.
- (97) Hesketh, G.; Wartosch, L.; Davis, L.; Bright, N.; Luzio, J. The Lysosome and Intracellular Signalling. *Prog Mol Subcell Biol.* **2018**, 57, 151–180.



- (98) Ballabio, A.; Bonifacino, J. . . Lysosomes as Dynamic Regulators of Cell and Organismal Homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2020**, No. 21(2), 101-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0185-4>.
- (99) Tait, S.; Green, D. Mitochondria and Cell Signalling. *J Cell Sci.* **2012**, No. 125(Pt 4), 807–815. <https://doi.org/10.1242/jcs.099234>.
- (100) Tripathi, D.; Walker, C. The Peroxisome as a Cell Signaling Organelle. *Curr Opin Cell Biol.* **2016**, No. 39, 109-12. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.02.017>.
- (101) Bonifacino, J.; Neefjes, J. Moving and Positioning the Endolysosomal System. *Curr Opin Cell Biol.* **2017**, No. 47, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.01.008>.
- (102) Udayar, V.; Chen, Y.; Sidransky, E.; Jagasia, R. Lysosomal Dysfunction in Neurodegeneration: Emerging Concepts and Methods. *Trends Neurosci.* **2022**, 45(3), 184-199. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.12.004>.
- (103) Gros, F.; Muller, S. The Role of Lysosomes in Metabolic and Autoimmune Diseases. *Nat Rev Nephrol* **2023**, 366-383. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00692-2>.
- (104) Radisavljevic, Z. Lysosome Activates AKT Inducing Cancer and Metastasis. *J Cell Biochem.* **2019**, No. 120(8), 12123–12127. <https://doi.org/10.1002/jcb.28752>.
- (105) Soha, S.; Santhireswaran, A.; Huq, S.; Casimir-Powell, J.; Jenkins, N.; Hodgson, G.; Sugiyama, M.; Antonescu, C.; Impellizzeri, S.; Botelho, R. Improved Imaging and Preservation of Lysosome Dynamics Using Silver Nanoparticle-Enhanced Fluorescence. *Mol Biol Cell.* **2023**, 34(10):, ar96. <https://doi.org/10.1091/mbc.E22-06-0200>.
- (106) Gupta, A.; Kumar, M.; Bhalla, V. AIE Materials for Lysosome Imaging. *Prog Mol Biol Transl Sci.* **2021**, No. 184:, 145-178. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2021.08.001>.
- (107) Chia, P.; Ramdzan, Y.; Houghton, F.; Hatters, D.; Gleeson, P. High-Throughput Quantitation of Intracellular Trafficking and Organelle Disruption by Flow Cytometry. *Traffic.* **2014**, No. 15(5), 572-82. <https://doi.org/10.1111/tra.12161>.
- (108) Olzmann, J.; Carvalho, P. Dynamics and Functions of Lipid Droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2019**, No. 20(3):, 137-155. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0085-z>.
- (109) Walther, T.; Farese, R. J. Lipid Droplets and Cellular Lipid Metabolism. *Annu Rev Biochem.* **2012**, No. 81, 687-714. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061009-102430>.
- (110) Schelling, J. Contribution of Lipotoxicity to Diabetic Kidney Disease. *Cells.* **2022**, 11(20), 3236.
- (111) Xu, S.; Offermanns, S. Endothelial Lipid Droplets Drive Atherosclerosis and Arterial Hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* **2024**, 35(6), 453-455. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.014>.
- (112) Zadoorian, A.; Du, X.; Yang, H. Lipid Droplet Biogenesis and Functions in Health and Disease. *Nat Rev Endocrinol.* **2023**, 19(8), 443–459. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00845-0>.
- (113) Jarc, E.; Petan, T. Lipid Droplets and the Management of Cellular Stress. *Yale J Biol Med.* **2019**, No. 92(3), 435-452.
- (114) Zhang, X.; Evans, T.; Jeong, S.; Razani, B. Classical and Alternative Roles for Autophagy in Lipid Metabolism. *Curr Opin Lipidol.* **2018**, 29(3), 203–211. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000509>.
- (115) Santos, C.; Passos, S.; Sorto, J.; Machado, D.; Correa, J.; Da Silva Junior, E.; Rodrigues, M.; Neto, B. Sensitive Hydrazine Detection and Quantification with a Fluorescent Benzothiadiazole Sensor: Selective Lipid Droplets and in Vivo Imaging. *Org Biomol Chem.* **2023**, 21(22), 4606-4619. <https://doi.org/10.1039/d3ob00007a>.
- (116) Medeiros, I. R.; Corrêa, J. R.; Barbosa, A. L.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Lopes, T. O.; Oliveira, H. C. B. de; Alves, D.; Neto, B. A. Fluorescent Benzoselenadiazoles: Synthesis, Characterization, and Quantification of Intracellular Lipid Droplets and



- Multicellular Model Staining. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, 85 (16). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01031>.
- (117) Zheng, J.; Zhao, S.; Mao, Y.; Du, Z.; Li, G.; Sang, M. Lipid-Activatable Fluorescent Probe for Intraoperative Imaging of Atherosclerotic Plaque Using In Situ Patch. *Small* **2021**, No. 18(5). <https://doi.org/10.1002/sml.202104471>.
- (118) Liu, G.; Zheng, H.; Zhou, R.; Li, H.; Dai, J.; We, J.; Meng, X.; Wang, C.; Lu, G. Ultrabright Organic Fluorescent Probe for Quantifying the Dynamics of Cytosolic/Nuclear Lipid Droplets. *Biosens Bioelectron.* **2023**, 246:115908. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115908>.
- (119) Fam TK, Klymchenko AS, Collot M. Recent Advances in Fluorescent Probes for Lipid Droplets. *Materials (Basel)*. **2018**, No. 11(9), 1768. <https://doi.org/10.3390/ma11091768>.
- (120) Perrin, D. D.; Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. ed., repr.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1994.
- (121) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr A Found Crystallogr* **2008**, 64 (1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- (122) Pennington, W. T. **DIAMOND – Visual Crystal Structure Information System**. *J Appl Crystallogr* **1999**, 32 (5), 1028–1029. <https://doi.org/10.1107/S0021889899011486>.
- (123) Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows : An Update. *J Appl Crystallogr* **2012**, 45 (4), 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- (124) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, 37 (2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
- (125) Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. I. The Effect of the Exchange-only Gradient Correction. *The Journal of Chemical Physics* **1992**, 96 (3), 2155–2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>.
- (126) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox. *Gaussian 16*, 2016. <https://gaussian.com/gaussian16/>.
- (127) Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *J Cheminform* **2012**, 4 (1), 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>.
- (128) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65 (1–2), 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
- (129) Zuckerman, J.J. *Inorganic Reactions and Methods*; ISBN on-line: 9780470145180; New York, 1991; Vol. 4.
- (130) Glazer, A. M. *International Tables for Crystallography: Brief Teaching Edition of Volume A: Space Group Symmetry* Edited by T. Hahn. *Acta Crystallogr B Struct Sci* **1986**, 42 (4), 414–415. <https://doi.org/10.1107/S0108768186097987>.



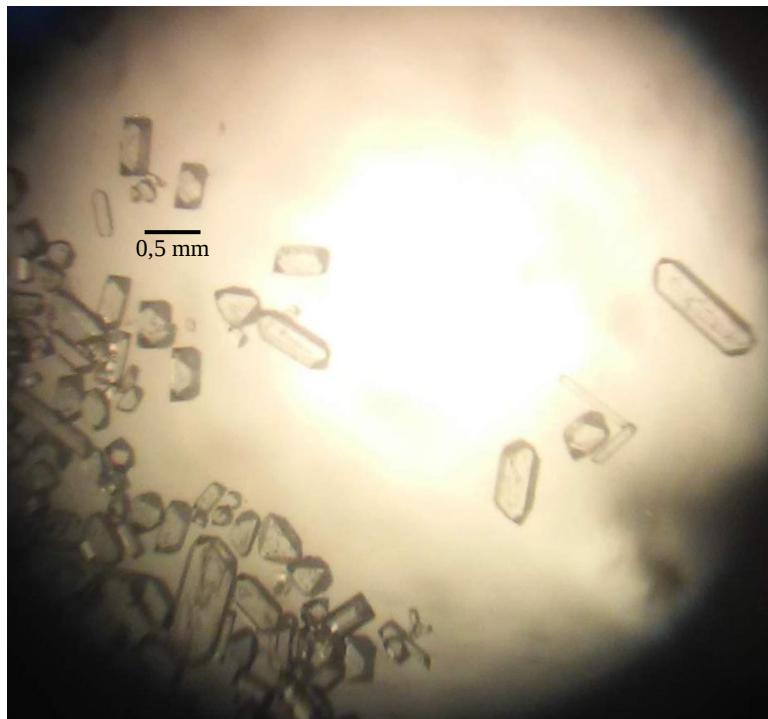
- (131) Kovacs, A.; Varga, Z. Halogen Acceptors in Hydrogen Bonding. *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250 (5–6), 710–727. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.031>.
- (132) NEMCSOK, D; KOVÁCS, A.; SZÉCSÉNYI, M. K.; LEOVAC, V. M. Vibrational Spectroscopic and Theoretical Study of 3,5-Dimethyl-1-Thiocarboxamide Pyrazole (L) and the Complexes Co2L2Cl4, Cu2L2Cl4 and Cu2L2Br2. 2006, p 85–92.
- (133) NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.*, 6th ed.; Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry; : John Wiley & Sons: Hoboken: New Jersey, 2009.
- (134) SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.*, 7th ed.; LTC: Rio de Janeiro, 2007.
- (135) Baenziger, N. C; Bennett, W. E.; Soboroff, D. M. Chloro(Triphenylphosphine)Gold(I). **1976**, 962–963.
- (136) Pizzuti, L; Luciana A. Piovesan; ,Alex FC Flores; ,Frank H. Quina; Cláudio MP Pereira. A Sonocatálise Ecologicamente Correta Promoveu a Preparação de 1-Tiocarbamoil-3,5-Diaril-4,5-Dihidro-1 H -Pirazóis. **2009**, 16 (6), 728–731. <https://doi.org/10.1016/j.ultsench.2009.02.005>.
- (137) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMRChemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515. <https://doi.org/10.1021/jo971176v>.
- (138) HOFFMAN EDMOND DE. *Mass Spectrometry Principles and Applications.*, 3rd ed.; 1; Wiley.
- (139) KNOLHOFF, A.M.; CALLAHAN, J.H; CROLEY, T.R. Mass Accuracy and Isotopic Abundance Measurements for HR-MS Instrumentation: Capabilities for Non-Targeted Analyses. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2014**, 25, 1285–1294. <https://doi.org/10.1007/s13361-014-0880-5>.
- (140) ZHANG, Y.; Wen, J.-Y.; Mahmood, M. H.; Wang, X.-L.; Brao-Biao, L.; Ying, X.; Wang, H.; Liang-Nian, J.; Hai-Yang, L. DNA/HSA Interaction and Nuclease Activity of an Iron(III) Amphiphilic Sulfonated Corrole. *Luminescence* **2015**, 30, Issue7, 1045–1054. <https://doi.org/10.1002/bio.2857>.
- (141) Braga, C. F.; Prasad, A. N.; Gomes, R. S.; Nascimento, V. A.; Oliveira, S. L.; Caires, A. R. L.; Lima, D. P.; Beatriz, A. Braga, C. F. et al. Designer, Synthesis and Fluorescence Analysis of Potential Fluorescent Makers Based an Cardanol and Glycerol. *Dyes and Pigments* **2017**, 141, 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.02.032>.
- (142) Molteni, R.; Edkins, K.; Haehnel, M.; Steffen, A. C–H Activation of Fluoroarenes: Synthesis, Structure, and Luminescence Properties of Copper(I) and Gold(I) Complexes Bearing 2-Phenylpyridine Ligands. *Organometallics* **2016**, 629–640. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00904>.
- (143) Jhulki, L.; Purkait, R.; Kisan, HemantaK.; Bertolasi, V.; Isab, AnvarhuseinA.; Sinha, C.; Dinda, J. A Promising Class of Luminescent Derivatives of Silver(I) and Gold(I)- N -heterocyclic Carbene. *Applied Organom Chemis* **2020**, 34 (8), e5673. <https://doi.org/10.1002/aoc.5673>.
- (144) Rosa, P. P.; Laranjeira, G. B.; Favarin, L. R. V.; Pizzuti, L.; Júnior, A. M.; Pinto, L. M. C.; Gatto, C. C.; Caires, A. R. L.; Oliveira, C. G.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A. Synthesis, Crystalline Structures and Photophysical Properties of New Cadmium Iodide Complexes with Thiocarbamoyl-Pyrazoline Ligands. *Inorganica Chimica Acta* **2018**, 483, 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.08.038>.
- (145) ABOU, O.; KARAMOKO, O.; AUGUSTIN, A. A. Phytochemical Screening and Evaluation of the Antibacterial Activity of Bark Extracts of Pericopsis(Afromosia) Laxiflora(Benth.) of Scherichia Coli and Klebsiellapneumoniae ESBL. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2013**, 5, 86–90.



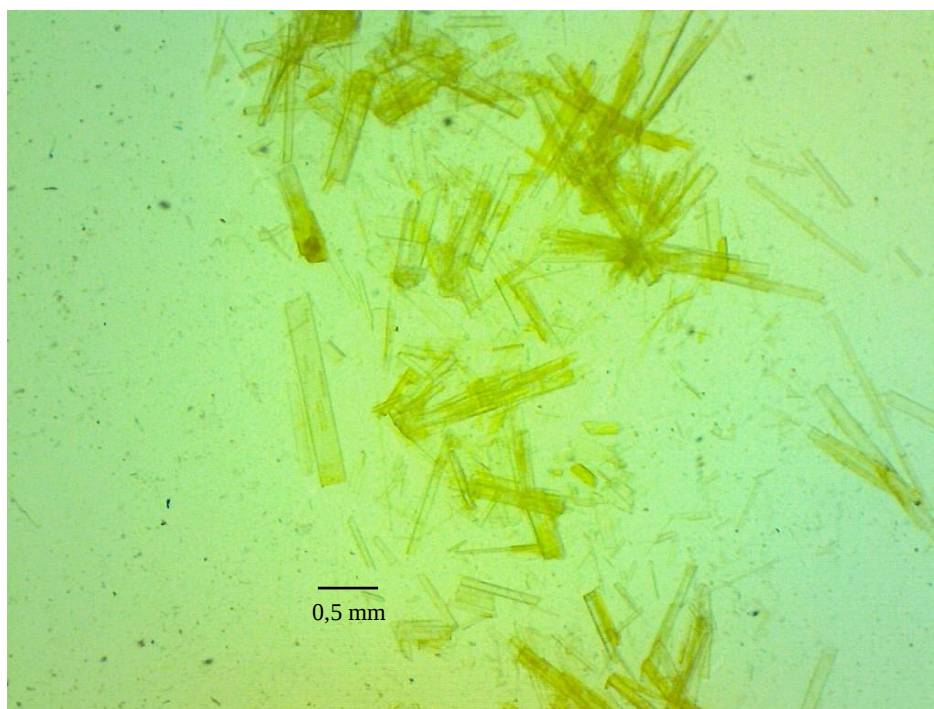
- (146) RIOS, J. L.; RECIO, M. C. Plantas Medicinais e Atividade Antimicrobiana. *JEthnopharmacol* **2005**, *100*, 80–84.
- (147) COS, P.; MAES, L.; SINDAMBIWE, J. B.; VLIETINCK, A. J.; BERGHE, V. D. Trieste: UNIDO-ICS (United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology). **2006**, 19–28.
- (148) Wiratchanee, M.; Viyanant, V.; Chaijaroenkul, W.; Itharat, A.; Na-Bangchang, K. Cytotoxic Activity of Thai Medicinal Plants against Human Cholangiocarcinoma, Laryngeal and Hepatocarcinoma Cells in Vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **2010**. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-55>.
- (149) Chipoline, I. C.; da Fonseca, A. C. C.; da Costa, G. R. M.; Souza, M. P.; Rabelo, V.-H.; Quiroz, L. N.; De Souza, TheoL. L. F.; de Almeida, E. C. P.; Abreu, P. A.; Pontes, B.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Robbs, B. K. Molecular Mechanism of Action of New 1,4-Naphthoquinones Tethered to 1,2,3-1H-Triazoles with Cytotoxic and Selective Effect against Oral Squamous Cell Carcinoma. *Bioorg Chem* . **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103984>.
- (150) DiAugustine, R. P.; Schaefer, J.-M.; Fouts, J. R. Hepatic Lipid Droplets. Isolation, Morphology and Composition. *Biochem J* **1973**, *132*(2), 323–327. <https://doi.org/doi:10.1042/bj1320323>.
- (151) Feingold KR; Anawalt B; Blackman MR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. *MDText.com, Inc.* **2000**, No. South Dartmouth (MA).
- (152) Sodré, E. R.; Guido, B.; de Souza, P. E. N.; Machado, D. F. S.; Carvalho-Silva, V. H.; Chaker, J. A.; Gatto, C. C.; Correa, J. R.; Fernandes, T. de A.; Neto, B. A. D. Deciphering the Dynamics of Organic Nanoaggregates with AIEE Effect and Excited States: Lipophilic Benzothiadiazole Derivatives as Selective Cell Imaging Probes. *J. Org. Chem* **2020**, 1–48. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01805>.
- (153) Hesselink, R. P.; Wagenmakers, A. J. M.; Drost, M. R.; Van der Vusse, G. J. Lysosomal Dysfunction in Muscle with Special Reference to Glycogen Storage Disease Type II. *Biochim Biophys Acta* . **2003**, *1637*(2):164-70. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(02\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(02)00229-6).
- (154) ORR, M. E.; ODDO, S. Autophagic/Lysosomal Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research {&} Therapy* **2013**, *5* (53), 53. <https://doi.org/10.1186/alzrt2>.
- (155) Souza, V. S.; Correa, J. R.; Carvalho, P. H. P. R.; Zanotto, G. M.; Matiello, G. I.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Ebeling, G.; Gonçalves, P. F. B.; Dupont, J. D.; Neto, B. A. D. Appending Ionic Liquids to Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives: Light Up and Selective Lysosome Staining. **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128530>.
- (156) Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. C.; Paiva, K. L. R.; Baril, M.; Machado, D. F. S.; Scholten, J. D.; de Souza, P. E. N.; Veiga-Souza, F. H.; Spencer, J.; Neto, B. A. D. When the Strategies for Cellular Selectivity Fail. Challenges and Surprises in the Design and Application of Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives for Mitochondrial Staining. *Org. Chem. Front* **2019**, *6*, 2371–2384. <https://doi.org/10.1039/C9QO00428A>.
- (157) de Souza, V. P.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; Russowsky, D. Hybrid 3,4-Dihydropyrimidin-2-(Thi)ones as Dual-Functional Bioactive Molecules: Fluorescent Probes and Cytotoxic Agents to Cancer Cells. *New Journal of Chemistry* **2020**. <https://doi.org/DOI:10.1039/D0NJ01368D>.

8. ANEXO

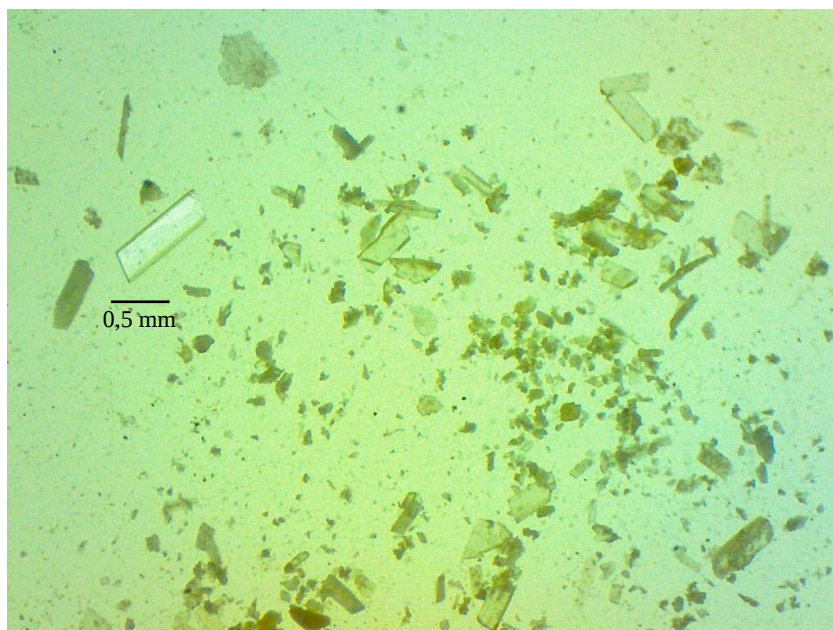
Anexo 1. Foto dos cristais do complexo 6.



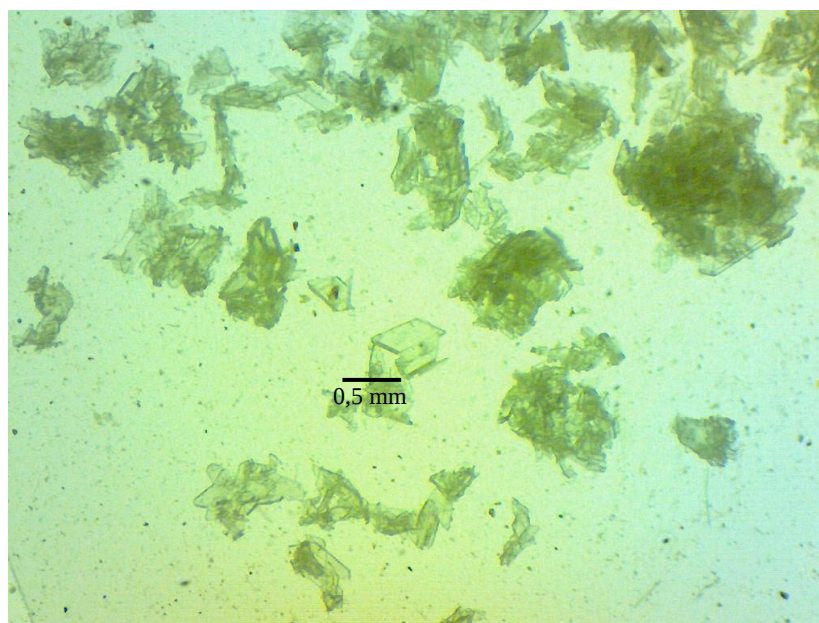
Anexo 2. Cristais do complex 4.



Anexo 3. Foto dos Cristais do complexo 2.



Anexo 4. Foto dos cristais do Ligante 2



Anexo 5. Tabela completa com transições do complexo 1.

Estafo	λ (nm)	f	Maior contribuição	menor contribuição	descrição
S1	391,1	0,985	HOMO→LUMO (95%)		IL + LMCT
S2	334,8	0,0941	H-1→LUMO (72%), HOMO→L+7 (10%)	HOMO→L+4 (2%), HOMO→L+8 (4%), HOMO→L+9 (2%)	IL + LMCT
S3	286,3	0,1049	HOMO→L+2 (21%), HOMO→L+3 (12%), HOMO→L+4 (33%)	H-5→LUMO (5%), H-1→LUMO (5%), H-1→L+7 (2%),	IL + LMCT



				HOMO→L+1 (4%), HOMO→L+7 (6%)	
S4	279,2	0,1696	H-5→LUMO (12%), H-3→LUMO (66%)	H-4→LUMO (3%), H-2→LUMO (2%), HOMO→L+1 (2%)	IL
S5	273,6	0,0937	H-5→LUMO (15%), H-1→LUMO (12%), HOMO→L+2 (16%), HOMO→L+7 (18%) HOMO→L+8 (11%)	H-1→L+4 (3%), HOMO→L+3 (2%), HOMO→L+9 (7%), HOMO→L+10	IL + LMCT
S6	266,3	0,1556	H-5→LUMO (23%), H-2→LUMO (42%)	H-1→LUMO (3%), HOMO→L+2 (3%), HOMO→L+4 (3%), HOMO→L+7 (7%), HOMO→L+13 (4%)	IL + LMCT,
S7	260,5	0,1345	H-5→LUMO (20%), H-3→LUMO (15%), H-2→LUMO (25%), HOMO→L+2 (10%)	H-1→LUMO (2%), HOMO→L+3 (9%), HOMO→L+7 (2%), HOMO→L+8 (4%)	IL + LMCT,
S8	241,8	0,08	H-4→L+1 (67%)	H-5→L+1 (3%), H-2→L+1 (3%)	IL + LMCT,
S9	237,4	0,1416	H-1→L+2 (15%), H-1→L+4 (28%)	H-1→L+3 (9%), H-1→L+7 (5%), HOMO→L+5 (5%), HOMO→L+7 (6%), HOMO→L+8 (7%)	IL + LMCT,
S10	222,3	0,1173	H-1→L+2 (23%)	H-13→LUMO (9%), H-9→LUMO (4%), H-9→L+3 (2%), H-5→L+2 (2%), H-3→L+2 (5%), H-3→L+3 (2%), H-2→L+3 (2%), H-1→L+3 (3%), H-1→L+7 (7%), H-1→L+13 (3%)	IL + LMCT,
S11*	220,0	0,1668	H-4→L+3 (14%)	H-5→L+4 (3%), H-5→L+7 (3%), H-3→L+3 (3%), H-3→L+4 (6%), H-3→L+7 (6%), H-1→L+2 (2%), H-1→L+3 (3%), H-1→L+7 (4%), H-1→L+12 (2%), H-1→L+13 (8%),	



				H-1→L+14 (3%)
S12*	219,1	0,2157	H-14→LUMO (11%), H-1→L+7 (12%)	H-14→L+2 (3%), H-9→L+3 (3%), H-5→L+3 (6%), H-4→LUMO (3%), H-3→L+3 (4%), H-2→L+3 (5%), H-1→L+3 (6%), H-1→L+8 (3%)
S13*	214,9	0,119	H-13→LUMO (13%)	H-16→LUMO (3%), H-14→LUMO (4%), H-6→LUMO (5%), H-5→L+2 (5%), H-5→L+3 (4%), H-3→L+2 (6%), H-3→L+3 (4%), H-3→L+7 (2%), H-1→L+2 (2%), H-1→L+3 (3%), H-1→L+13 (2%), H-1→L+14 (4%)

Anexo 6. Tabela completa com transições do complexo 2.

Estado	$\lambda(\text{nm})$	F	Maior Contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	399,5	0,3124	HOMO→LUMO (89%)	H-1→LUMO (7%)	IL
S2	357,4	1,1326	H-1→LUMO (90%)	HOMO→LUMO (8%)	IL
S3	295,3	0,2423	HOMO→L+1 (70%)	H-12→LUMO (4%), H-4→LUMO (5%), H-2→LUMO (4%), HOMO→L+2 (6%)	IL
S4	267,5	0,0612	H-12→LUMO (23%), H-1→L+1 (61%)	HOMO→L+4 (3%)	IL
S5	259,9	0,0709	HOMO→L+4 (25%), HOMO→L+5 (38%)	H-12→LUMO (4%), H-1→L+2 (8%), H-1→L+5 (4%), HOMO→L+2 (7%)	IL
S6	248,8	0,0674	HOMO→L+5 (18%), HOMO→L+6 (44%)	H-12→LUMO (4%), H-1→L+1 (3%), H-1→L+2 (6%), HOMO→L+8 (2%), HOMO→L+9 (8%)	LLCT+IL
S7	248,2	0,0704	H-2→L+1 (23%), H-2→L+2 (45%),	H-2→L+3 (2%), H-1→L+3 (3%), H-1→L+5 (7%), HOMO→L+4 (3%), HOMO→L+9 (2%)	LMCT+IL
S8	246,4	0,0595	H-2→L+4 (14%),	H-2→L+3 (2%),	MLCT+IL



			H-1→L+4 (60%)	H-1→L+3 (3%), H-1→L+5 (7%), HOMO→L+4 (3%), HOMO→L+9 (2%)	
S9	242,4	0,0523	H-13→LUMO (34%) H-1→L+5 (18%)	HOMO→L+8 (13%) H-3→L+1 (3%), H-2→L+2 (4%), H-2→L+4 (4%), H-1→L+1 (4%), H-1→L+6 (4%)	LLCT+IL
S10	240,6	0,0632	H-3→L+1 (34%), H-2→L+3 (16%), H-1→L+5 (23%)	H-3→L+3 (2%), H-1→L+2 (3%), H-1→L+3 (2%)	MLCT+IL
S11	234,8	0,0666	H-18→LUMO (54%)	H-6→L+2 (4%), H-2→L+1 (2%), H-2→L+8 (3%), H-1→L+8 (5%)	IL

Anexo 7. Tabela completa com transições do complexo 3.

Estado	λ (nm)	f	Maior contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	373,3	1,0276	H-1→LUMO (10%), HOMO→LUMO (84%)		IL + MLCT
S2	278,5	0,1774	H-3→LUMO (15%), H-1→L+1 (11%), HOMO→L+1 (51%)	H-3→L+2 (4%), H-1→L+5 (2%), HOMO→LUMO (2%), HOMO→L+2 (4%)	IL
S3	269,8	0,0782	H-9→LUMO (24%), H-8→LUMO (28%), H-6→LUMO (16%)	H-7→LUMO (3%), H-3→LUMO (7%), H-3→L+1 (2%), H-1→L+2 (3%), HOMO→L+2 (5%)	IL + XLCT
S4	258,1	0,1027	H-6→LUMO (19%), H-1→L+1 (10%), HOMO→L+2 (22%), HOMO→L+5 (16%)	H-9→LUMO (3%), H-3→LUMO (4%), H-1→L+5 (5%), H-1→L+6 (2%), H-1→L+7	IL + XLCT
S5	229,8	0,1348	H-3→L+1 (37%), H-1→L+2 (10%)	H-10→LUMO (7%), H-2→L+1 (5%), HOMO→L+3 (8%), HOMO→L+6 (6%)	IL + XLCT
S6	219,4	0,1405	H-11→LUMO (27%), H-3→L+2 (13%)	H-13→LUMO (4%), H-12→LUMO (7%), H-9→L+1 (2%), H-8→L+1 (3%), H-3→L+1 (7%), H-3→L+5 (3%),	IL



H-1→L+1					
S7	215,0	0,1502	H-13→LUMO (11%), H-3→L+2 (19%), H-3→L+5 (18%)	H-16→LUMO (4%), H-10→L+1 (2%), H-9→L+1 (8%), H-9→L+2 (4%), H-3→L+6 (2%), H-1→L+2	IL + XLCT
S8	210,4	0,29	H-1→L+6 (23%)	H-8→L+1 (5%), H-6→L+1 (8%), H-5→L+1 (7%), H-4→L+7 (2%), H-3→L+2 (8%), H-1→L+3 (3%), HOMO→L+6 (2%), HOMO→L+7 (2%), HOMO→L+8 (9%)	LMCT
S9	208,7	0,2438	H-6→L+1 (12%), H-3→L+2 (16%), H-1→L+6 (16%)	H-16→LUMO (5%), H-8→L+1 (4%), H-3→L+8 (2%), HOMO→L+1 (3%), HOMO→L+2 (3%), HOMO→L+6 (3%)	IL + XLCT XLCT + LMCT

Anexo 8. Tabela completa com transições do complexo 4.

Estado	λ (nm)	f	Maior contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	339,0	0,2133	HOMO→LUMO (82%)	HOMO→L+2 (4%), HOMO→L+3 (3%)	XLCT
S2	308,5	0,1788	H-4→LUMO (11%), H-2→LUMO (74%)	H-4→L+1 (3%), H-2→L+1 (3%)	XLCT+ LMCT
S3	290,8	0,5555	H-4→LUMO (53%), H-2→LUMO (16%)	H-6→LUMO (5%), H-5→LUMO (8%), H-2→L+1 (5%), H-1→LUMO (3%)	(X+M)LCT
S4	257,5	0,2169	H-2→L+1 (47%)	H-11→LUMO (7%), H-9→LUMO (2%), H-6→LUMO (4%), H-5→LUMO (5%), H-4→LUMO (7%), HOMO→L+1 (3%), HOMO→L+2 (6%), HOMO→L+3 (2%), HOMO→L+6 (4%)	XLCT
S5	225,8	0,0766	H-17→LUMO (10%), H-16→LUMO (12%), H-9→LUMO (35%)	H-11→LUMO (8%), H-8→LUMO (7%), H-2→L+1 (5%)	(X+M)LCT



S6	224,2	0,1729	H-4→L+1 (37%)	H-6→L+1 (6%), H-5→L+1 (5%), H-2→LUMO (3%), H-2→L+2 (5%), H-2→L+3 (6%), H-2→L+4 (2%), H-2→L+5 (5%), HOMO→L+1 (6%)	(X+M)LCT
S7	212,5	0,1324	H-5→L+2 (35%), H-2→L+2 (25%)	H-6→L+2 (2%), H-5→L+4 (4%), H-4→L+2 (4%), H-3→L+4 (8%)	(X+M)LCT
S8	204,3	0,2602	H-4→L+1 (10%), H-2→L+3 (27%)	H-13→LUMO (4%), H-11→L+1 (4%), H-5→L+1 (5%), H-4→L+2 (5%), H-4→L+3 (2%), H-2→L+4 (6%), H-2→L+5 (4%), H-1→L+3 (2%), H-1→L+4 (4%)	(X+L)MCT
S9	199,4	0,076	H-4→L+3 (12%), H-2→L+5 (15%)	H-11→L+1 (3%), H-10→L+6 (3%), H-5→L+3 (5%), H-4→L+1 (3%), H-4→L+2 (2%), H-4→L+4 (2%), H-3→L+6 (3%), H-2→L+2 (3%), H-2→L+3 (9%)	(X+L)MCT

Anexo 9. Tabela completa com transições do complexo 4.

Estado	λ (nm)	f	Maior Contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	341,2	1,35	HOMO→LUMO (82%)	H-1→LUMO (4%), H-1→L+1 (5%)	IL
S2	334,4	1,1804	H-1→L+1 (78%)	H-1→LUMO (4%), HOMO→LUMO (2%), HOMO→L+1 (7%)	IL
S3*	265,1	0,6577	H-2→L+1 (11%),	H-11→L+1 (3%),	IL



			H-1→L+3 (13%)	H-10→L+1 (3%), H-9→L+1 (4%), H-4→L+1 (9%), H-4→L+6 (3%), H-3→L+1 (5%), H-2→LUMO (4%), H-1→L+1 (2%), H-1→L+2 (8%), H-1→L+4 (3%), H-1→L+6 (4%), HOMO→L+2 (2%)	
S4	261,9	0,4807	H-4→LUMO (17%), H- 2→LUMO (12%), HOMO→L+3 (10%)	H-11→LUMO (3%), H-10→LUMO (3%), H-8→LUMO (7%), H-4→L+7 (3%), H-2→L+1 (4%), H-2→L+7 (2%), H-1→L+2 (3%), HOMO→L+2 (3%), HOMO→L+4 (3%), HOMO→L+7 (4%)	IL + MLCT
S5	239,5	0,1763	H-14→L+1 (27%), H-6→L+1 (11%), H-1→L+3 (10%)	H-10→L+1 (2%), H-9→L+1 (2%), H-7→L+1 (5%), H-5→L+1 (6%), H-1→L+2 (4%), H-1→L+4 (7%)	MLCT
S6	237,6	0,1455	H-14→L+1 (23%), H-1→L+6 (19%)	H-22→L+1 (2%), H-6→L+1 (7%), H-5→LUMO (3%), H-5→L+1 (3%), H-4→L+1 (2%), H-1→L+4 (2%),	MLCT



				H-1→L+14 (2%), HOMO→L+7 (3%), HOMO→L+15 (3%)	
				H-14→L+1 (3%), H-13→LUMO (7%), H-5→LUMO (10%), H-7→LUMO (3%), H-5→L+1 (2%), H-4→LUMO (2%), H-1→L+6 (2%), HOMO→L+3 (3%), HOMO→L+4 (4%), HOMO→L+6 (2%), HOMO→L+8 (3%)	LMCT
S7	237,3	0,1615	HOMO→L+7 (18%), HOMO→L+15 (12%)		
				H-6→L+2 (3%), H-6→L+4 (7%), H-5→L+2 (2%), H-5→L+3 (7%), H-5→L+4 (5%), H-4→L+2 (3%), H-4→L+3 (8%), H-4→L+4 (5%), H-3→L+3 (4%), H-3→L+4 (3%), H-2→L+2 (2%), H-2→L+3 (4%), H-2→L+4 (3%), H-1→L+1 (2%), H-1→L+6 (6%)	
S8*	212,4	1,0828	H-6→L+3 (10%)		
				H-7→L+3 (2%), H-7→L+4 (2%), H-5→L+2 (4%), H-4→L+2 (2%), H-4→L+3 (9%),	IL + MLCT
S9	210,8	1,2392	H-5→L+3 (19%), H-5→L+4 (16%)		



				H-4→L+4 (8%), H-2→L+3 (3%), HOMO→LUMO (2%), HOMO→L+7 (5%)	
S10	206,1	0,1711	H-20→LUMO (11%), H-7→L+9 (17%)	H-19→LUMO (3%), H-7→L+5 (9%), H-7→L+10 (6%), H-7→L+27 (3%), H-6→L+9 (3%), H-5→L+15 (3%)	IL
S11*	200,7	0,1891	H-3->L+5 (11%)	H-8→L+8 (2%), H-8→L+12 (4%), H-6→L+8 (2%), H-2→L+5 (7%), H-2→L+22 (2%)	
S12*	199,8	0,1892		H-9→L+1 (4%), H-6→L+10 (2%), H-6→L+12 (3%), H-3→L+2 (7%), H-3→L+4 (2%), H-1→L+16 (3%)	
S13*	199,0	0,1885		H-11->L+1 (2%), H-9->L+1 (6%), H-9->L+6 (2%), H-9->L+8 (2%), H-9->L+10 (2%), H-9->L+12 (3%), H-3->L+2 (4%), H-3->L+5 (7%)	

Anexo 10. Tabela completa com transições do complexo 6.

Estado	$\lambda(\text{nm})$	F	Maior Contribuição	Menor contribuição	Descrição
S1	285,4	2,7315	H-1->L+1 (39%),		XLCT+IL



HOMO->LUMO (42%)					
S2	272,4	0,1136	H-6->LUMO (11%), H-4->L+1 (24%), H-3->LUMO (19%)	H-7->L+1 (3%), H-5->L+1 (4%), H-1->L+4 (6%), H-1->L+12 (3%), HOMO->L+5 (5%), HOMO->L+13 (2%)	XLCT+IL
S3	243,9	0,1301	H-2->LUMO (12%), H-1->L+4 (14%), HOMO->L+5 (10%)	H-5->L+1 (3%), H-5->L+12 (2%), H-4->L+1 (8%), H-4->L+4 (2%), H-4->L+12 (3%), H-3->LUMO (5%), H-3->L+5 (5%), H-2->L+13 (5%), H-1->L+1 (2%), HOMO->L+2 (4%)	LMCT+IL
S4*	242,9	0,2104	H-4->LUMO (10%), H-2->L+1 (10%), H-1->L+5 (13%). HOMO->L+4 (13%)	H-14->LUMO (2%), H-13->L+1 (2%), H-5->LUMO (3%), H-4->L+5 (3%), H-4->L+13 (2%), H-3->L+1 (5%), H-3->L+4 (5%), H-2->L+12 (5%), H-1->L+2 (4%)	IL
S5	207,7	1,538	H-6->L+5 (10%), H-4->L+4 (15%), H-3->L+5 (12%)	H-14->L+1 (6%), H-13->LUMO (6%), H-11->LUMO (4%), H-10->L+1 (3%), H-7->L+4 (4%), H-5->L+4 (5%), H-4->L+3 (4%)	LMCT
S6*	202,5	0,6115	H-14->LUMO (11%), H-13->L+1 (11%)	H-14->L+5 (2%), H-13->L+4 (2%), H-12->LUMO (2%), H-11->L+1 (7%), H-10->LUMO (6%), H-9->LUMO (2%), H-8->L+1 (3%), H-6->L+4 (4%), H-4->LUMO (2%), H-4->L+5 (2%), H-1->L+5 (5%), H-1->L+13 (3%), HOMO->L+4 (5%), HOMO->L+12 (3%)	---
S7*	202,1	0,1207	H-5->L+8 (13%)	H-14->L+1 (4%), H-13->LUMO (4%),	---



				H-11->LUMO (3%), H-7->L+3 (6%), H-7->L+7 (3%), H-7->L+8 (9%), H-5->L+3 (5%), H-5->L+7 (3%), H-5->L+25 (2%), H-1->L+4 (2%)	
S8	200,0	1446	H-2->L+3 (38%)	H-8->L+7 (2%), H-8->L+10 (2%), H-5->L+6 (5%), H-5->L+11 (2%), H-3->L+3 (2%), H-2->L+4 (3%), H-2->L+8 (5%), H-2->L+10 (3%), H-2->L+21 (5%)	IL
S9*	198,0	0,4748	H-8->L+6 (10%)	H-11->L+9 (3%), H-9->L+1 (3%), H-9->L+7 (6%), H-9->L+10 (7%), H-8->LUMO (4%), H-8->L+11 (7%), H-6->L+6 (6%), H-6->L+11 (4%), H-5->L+7 (4%), H-5->L+10 (9%), H-2->L+6 (4%), H-2->L+11 (3%)	
S10	192,0	0,1875	H-18->L+1 (14%), H-17->LUMO (14%)	H-6->L+13 (2%), H-6->L+15 (2%), H-4->L+12 (4%), H-3->L+2 (2%), H-3->L+13 (3%), H-3->L+15 (2%), HOMO->L+2 (2%), HOMO->L+5 (3%), HOMO->L+18 (2%)	IL

* Os estados marcados não foram plotados no diagrama de transições: definimos 14% como a contribuição de corte. Tais estados têm grande força do oscilador, mas não têm contribuições igual ou acima desse valor.

Anexo 11. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 6.

Ag-S(1)	2,4549(9)	Cl(1)-C(8)	1,747(4)
Ag-S(1)#1	2,4549(9)	S(1)-C(1)	1,712(4)
Ag-Cl(2)	2,5841(15)	S(2)-O	1,373(8)



Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Programa de pós-graduação em Química



S(2)-C(22)	1,663(16)	C(22)-S(2)-C(21)	103,0(11)
S(2)-C(21)	1,799(7)	C(1)-N(2)-N(3)	118,8(3)
N(1)-C(1)	1,328(5)	C(1)-N(2)-C(4)	127,4(3)
N(2)-C(1)	1,346(4)	N(3)-N(2)-C(4)	113,7(3)
N(2)-N(3)	1,400(5)	C(2)-N(3)-N(2)	107,8(4)
N(2)-C(4)	1,476(5)	N(1)-C(1)-N(2)	116,9(3)
N(3)-C(2)	1,295(5)	N(1)-C(1)-S(1)	124,1(3)
C(5)-C(10)	1,381(6)	N(2)-C(1)-S(1)	119,0(3)
C(5)-C(6)	1,393(6)	C(10)-C(5)-C(6)	119,6(4)
C(5)-C(4)	1,517(6)	C(10)-C(5)-C(4)	119,6(4)
C(3)-C(2)	1,493(7)	C(6)-C(5)-C(4)	120,8(4)
C(3)-C(4)	1,556(6)	C(2)-C(3)-C(4)	103,7(3)
C(13)-C(14)	1,398(6)	C(14)-C(13)-C(18)	121,4(4)
C(13)-C(18)	1,405(6)	C(14)-C(13)-C(12)	120,6(4)
C(13)-C(12)	1,458(6)	C(18)-C(13)-C(12)	118,0(4)
C(2)-C(11)	1,486(6)	N(2)-C(4)-C(5)	111,3(3)
C(6)-C(7)	1,390(6)	N(2)-C(4)-C(3)	99,5(3)
C(10)-C(9)	1,397(6)	C(5)-C(4)-C(3)	113,2(3)
C(12)-C(11)	1,379(6)	N(3)-C(2)-C(11)	120,0(4)
C(11)-C(20)	1,415(7)	N(3)-C(2)-C(3)	113,3(4)
C(8)-C(7)	1,380(7)	C(11)-C(2)-C(3)	126,6(4)
C(8)-C(9)	1,384(7)	C(7)-C(6)-C(5)	120,6(4)
C(16)-C(17)	1,338(8)	C(5)-C(10)-C(9)	120,4(4)
C(16)-C(15)	1,420(8)	C(11)-C(12)-C(13)	120,3(4)
C(18)-C(19)	1,411(6)	C(12)-C(11)-C(20)	120,0(4)
C(18)-C(17)	1,435(6)	C(12)-C(11)-C(2)	119,2(4)
C(19)-C(20)	1,375(7)	C(20)-C(11)-C(2)	120,8(4)
C(15)-C(14)	1,374(6)	C(7)-C(8)-C(9)	121,5(4)
S(1)-Ag-S(1)#1	138,64(5)	C(7)-C(8)-Cl(1)	119,6(3)
S(1)-Ag-Cl(2)	110,68(2)	C(9)-C(8)-Cl(1)	118,9(4)
S(1)#1-Ag-Cl(2)	110,68(2)	C(8)-C(9)-C(10)	119,0(4)
C(1)-S(1)-Ag	109,08(13)	C(8)-C(7)-C(6)	118,9(4)
O-S(2)-C(22)	105,0(8)	C(17)-C(16)-C(15)	121,0(4)
O-S(2)-C(21)	108,1(4)	C(13)-C(18)-C(19)	120,3(4)



C(13)-C(18)-C(17)	117,4(4)	C(14)-C(15)-C(16)	119,9(5)
C(19)-C(18)-C(17)	122,3(4)	C(19)-C(20)-C(11)	120,5(4)
C(16)-C(17)-C(18)	120,8(5)	C(15)-C(14)-C(13)	119,4(5)
C(20)-C(19)-C(18)	120,8(4)		

Anexo 12. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o complexo 2.

Au-P(1)	2,2684(4)	C(21)-C(26)	1,393(2)
Au-S	2,3130(4)	C(21)-C(22)	1,395(2)
S-C(1)	1,7255(15)	C(22)-C(23)	1,389(2)
P(1)-C(33)	1,8105(15)	C(23)-C(24)	1,380(3)
P(1)-C(21)	1,8096(16)	C(24)-C(25)	1,386(3)
P(1)-C(27)	1,8160(16)	C(25)-C(26)	1,389(3)
P(2)-F(1)	1,5842(12)	C(27)-C(28)	1,392(2)
P(2)-F(3)	1,5894(12)	C(27)-C(32)	1,396(2)
P(2)-F(6)	1,5923(12)	C(28)-C(29)	1,392(2)
P(2)-F(5)	1,5950(11)	C(29)-C(30)	1,386(2)
P(2)-F(2)	1,5938(12)	C(30)-C(31)	1,384(2)
P(2)-F(4)	1,6251(10)	C(31)-C(32)	1,387(2)
Cl-C(18)	1,7453(17)	C(33)-C(38)	1,394(2)
O(1)-C(39)	1,421(2)	C(33)-C(34)	1,397(2)
C(1)-N(1)	1,323(2)	C(34)-C(35)	1,394(2)
C(1)-N(2)	1,3394(19)	C(35)-C(36)	1,386(3)
N(2)-N(3)	1,4013(17)	C(36)-C(37)	1,391(3)
N(2)-C(2)	1,4848(18)	C(37)-C(38)	1,395(2)
N(3)-C(4)	1,2853(19)	C(3)-C(4)	1,507(2)
C(2)-C(15)	1,517(2)	C(4)-C(5)	1,467(2)
C(2)-C(3)	1,545(2)	C(5)-C(6)	1,375(2)
C(14)-C(13)	1,364(2)	C(6)-C(7)	1,419(2)
C(14)-C(5)	1,425(2)	C(7)-C(12)	1,423(2)
C(15)-C(16)	1,393(2)	C(7)-C(8)	1,418(2)
C(15)-C(20)	1,391(2)	C(8)-C(9)	1,374(2)
C(16)-C(17)	1,390(2)	C(9)-C(10)	1,413(3)
C(17)-C(18)	1,382(3)	C(10)-C(11)	1,369(2)
C(18)-C(19)	1,381(2)	C(11)-C(12)	1,420(2)
C(19)-C(20)	1,395(2)	C(12)-C(13)	1,422(2)



Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Programa de pós-graduação em Química



P(1)-Au-S	172,744(13)	C(16)-C(15)-C(20)	119,27(14)
C(1)-S-Au	108,46(5)	C(16)-C(15)-C(2)	118,67(13)
C(33)-P(1)-C(21)	107,41(7)	C(20)-C(15)-C(2)	121,92(14)
C(33)-P(1)-C(27)	105,29(7)	C(17)-C(16)-C(15)	120,55(15)
C(21)-P(1)-C(27)	104,11(7)	C(16)-C(17)-C(18)	119,23(15)
C(33)-P(1)-Au	114,65(5)	C(19)-C(18)-C(17)	121,34(15)
C(21)-P(1)-Au	114,00(5)	C(19)-C(18)-Cl	119,86(13)
C(27)-P(1)-Au	110,50(5)	C(17)-C(18)-Cl	118,80(13)
F(1)-P(2)-F(3)	179,05(7)	C(18)-C(19)-C(20)	119,13(15)
F(1)-P(2)-F(6)	90,40(9)	C(19)-C(20)-C(15)	120,47(15)
F(3)-P(2)-F(6)	89,89(8)	C(26)-C(21)-C(22)	119,30(15)
F(1)-P(2)-F(5)	89,98(8)	C(26)-C(21)-P(1)	121,51(12)
F(3)-P(2)-F(5)	89,72(7)	C(22)-C(21)-P(1)	118,93(12)
F(6)-P(2)-F(5)	179,33(8)	C(23)-C(22)-C(21)	120,29(16)
F(1)-P(2)-F(2)	90,93(8)	C(24)-C(23)-C(22)	120,03(16)
F(3)-P(2)-F(2)	89,97(7)	C(23)-C(24)-C(25)	120,13(16)
F(6)-P(2)-F(2)	90,47(7)	C(24)-C(25)-C(26)	120,21(17)
F(5)-P(2)-F(2)	90,08(6)	C(21)-C(26)-C(25)	120,03(16)
F(1)-P(2)-F(4)	89,73(7)	C(28)-C(27)-C(32)	119,53(14)
F(3)-P(2)-F(4)	89,37(6)	C(28)-C(27)-P(1)	122,63(12)
F(6)-P(2)-F(4)	89,68(6)	C(32)-C(27)-P(1)	117,82(12)
F(5)-P(2)-F(4)	89,77(6)	C(29)-C(28)-C(27)	119,84(15)
F(2)-P(2)-F(4)	179,32(7)	C(28)-C(29)-C(30)	120,45(15)
N(1)-C(1)-N(2)	118,30(14)	C(31)-C(30)-C(29)	119,67(16)
N(1)-C(1)-S	125,06(12)	C(30)-C(31)-C(32)	120,43(16)
N(2)-C(1)-S	116,63(11)	C(31)-C(32)-C(27)	120,05(15)
C(1)-N(2)-N(3)	118,33(12)	C(38)-C(33)-C(34)	119,91(14)
C(1)-N(2)-C(2)	127,46(12)	C(38)-C(33)-P(1)	121,04(12)
N(3)-N(2)-C(2)	112,65(11)	C(34)-C(33)-P(1)	119,03(12)
C(4)-N(3)-N(2)	107,57(12)	C(35)-C(34)-C(33)	119,84(15)
N(2)-C(2)-C(15)	112,07(12)	C(36)-C(35)-C(34)	120,07(16)
N(2)-C(2)-C(3)	100,25(11)	C(35)-C(36)-C(37)	120,35(15)
C(15)-C(2)-C(3)	111,95(12)	C(38)-C(37)-C(36)	119,87(16)
C(13)-C(14)-C(5)	120,47(14)	C(33)-C(38)-C(37)	119,96(15)



C(4)-C(3)-C(2)	102,14(11)	C(6)-C(7)-C(8)	121,64(15)
N(3)-C(4)-C(5)	120,73(13)	C(9)-C(8)-C(7)	120,25(16)
N(3)-C(4)-C(3)	114,09(13)	C(8)-C(9)-C(10)	120,36(16)
C(5)-C(4)-C(3)	125,18(13)	C(11)-C(10)-C(9)	120,57(16)
C(6)-C(5)-C(14)	119,79(14)	C(10)-C(11)-C(12)	120,58(16)
C(6)-C(5)-C(4)	120,59(14)	C(7)-C(12)-C(11)	118,80(15)
C(14)-C(5)-C(4)	119,54(13)	C(7)-C(12)-C(13)	119,01(14)
C(5)-C(6)-C(7)	120,91(14)	C(11)-C(12)-C(13)	122,19(15)
C(12)-C(7)-C(6)	118,96(14)	C(14)-C(13)-C(12)	120,83(15)
C(12)-C(7)-C(8)	119,40(14)		

Anexo 13. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 1.

S(1)-C(1)	1,680(3)	C(2)-H(2)	0,9800
C(1L)-C(6)	1,743(3)	C(26)-C(21)	1,402(5)
Cl(2S)-C(1S)	1,688(8)	C(26)-C(17)	1,430(5)
N(3)-C(10)	1,290(3)	C(9)-H(9A)	0,9700
N(3)-N(2)	1,388(3)	C(9)-H(9B)	0,9700
N(2)-C(1)	1,350(3)	C(6)-C(5)	1,354(6)
N(2)-C(2)	1,473(3)	C(6)-C(7)	1,366(5)
Cl(1S)-C(1S)	1,633(7)	C(8)-C(7)	1,379(5)
N(1)-C(1)	1,327(4)	C(8)-H(8)	0,9300
N(1)-H(1A)	0,8600	C(23)-C(22)	1,347(5)
N(1)-H(1B)	0,8600	C(23)-H(23)	0,9300
C(3)-C(4)	1,373(4)	C(21)-C(20)	1,398(5)
C(3)-C(8)	1,375(4)	C(21)-C(22)	1,430(5)
C(3)-C(2)	1,513(4)	C(4)-C(5)	1,381(5)
C(10)-C(11)	1,470(4)	C(4)-H(4)	0,9300
C(10)-C(9)	1,508(4)	C(17)-C(18)	1,386(6)
C(24)-C(11)	1,419(4)	C(17)-C(16)	1,423(6)
C(24)-C(23)	1,432(4)	C(7)-H(7)	0,9300
C(24)-C(25)	1,435(4)	C(12)-C(13)	1,379(5)
C(25)-C(14)	1,419(5)	C(12)-H(12)	0,9300
C(25)-C(26)	1,427(5)	C(14)-C(13)	1,380(5)
C(11)-C(12)	1,401(4)	C(14)-C(15)	1,437(5)
C(2)-C(9)	1,531(4)	C(22)-H(22)	0,9300



Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Programa de pós-graduação em Química



C(13)-H(13)	0,9300	N(1)-C(1)-N(2)	116,5(3)
C(5)-H(5)	0,9300	N(1)-C(1)-S(1)	122,6(2)
C(16)-C(15)	1,336(6)	N(2)-C(1)-S(1)	120,9(2)
C(16)-H(16)	0,9300	N(2)-C(2)-C(3)	112,0(2)
C(15)-H(15)	0,9300	N(2)-C(2)-C(9)	100,6(2)
C(20)-C(19)	1,371(6)	C(3)-C(2)-C(9)	113,0(2)
C(20)-H(20)	0,9300	N(2)-C(2)-H(2)	110,3
C(18)-C(19)	1,366(7)	C(3)-C(2)-H(2)	110,3
C(18)-H(18)	0,9300	C(9)-C(2)-H(2)	110,3
C(19)-H(19)	0,9300	C(21)-C(26)-C(25)	121,0(3)
C(1S)-H(1S1)	0,9700	C(21)-C(26)-C(17)	119,0(4)
C(1S)-H(1S2)	0,970	C(25)-C(26)-C(17)	119,9(4)
C(10)-N(3)-N(2)	108,6(2)	C(10)-C(9)-C(2)	103,6(2)
C(1)-N(2)-N(3)	120,0(2)	C(10)-C(9)-H(9A)	111,0
C(1)-N(2)-C(2)	126,8(2)	C(2)-C(9)-H(9A)	111,0
N(3)-N(2)-C(2)	113,1(2)	C(10)-C(9)-H(9B)	111,0
C(1)-N(1)-H(1A)	120,0	C(2)-C(9)-H(9B)	111,0
C(1)-N(1)-H(1B)	120,0	H(9A)-C(9)-H(9B)	109,0
H(1A)-N(1)-H(1B)	120,0	C(5)-C(6)-C(7)	120,7(3)
C(4)-C(3)-C(8)	117,5(3)	C(5)-C(6)-C(1L)	120,1(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121,0(3)	C(7)-C(6)-C(1L)	119,2(3)
C(8)-C(3)-C(2)	121,4(2)	C(3)-C(8)-C(7)	121,8(3)
N(3)-C(10)-C(11)	124,4(3)	C(3)-C(8)-H(8)	119,1
N(3)-C(10)-C(9)	112,5(2)	C(7)-C(8)-H(8)	119,1
C(11)-C(10)-C(9)	123,1(2)	C(22)-C(23)-C(24)	122,4(3)
C(11)-C(24)-C(23)	124,5(3)	C(22)-C(23)-H(23)	118,8
C(11)-C(24)-C(25)	118,8(3)	C(24)-C(23)-H(23)	118,8
C(23)-C(24)-C(25)	116,7(3)	C(20)-C(21)-C(26)	119,8(4)
C(14)-C(25)-C(26)	119,4(3)	C(20)-C(21)-C(22)	122,5(4)
C(14)-C(25)-C(24)	120,4(3)	C(26)-C(21)-C(22)	117,6(3)
C(26)-C(25)-C(24)	120,2(3)	C(3)-C(4)-C(5)	121,3(3)
C(12)-C(11)-C(24)	118,6(3)	C(3)-C(4)-H(4)	119,3
C(12)-C(11)-C(10)	116,0(3)	C(5)-C(4)-H(4)	119,3
C(24)-C(11)-C(10)	125,4(3)	C(18)-C(17)-C(16)	123,3(4)



C(18)-C(17)-C(26)	118,6(4)	C(15)-C(16)-H(16)	118,8
C(16)-C(17)-C(26)	118,2(4)	C(17)-C(16)-H(16)	118,8
C(6)-C(7)-C(8)	119,0(3)	C(16)-C(15)-C(14)	120,9(4)
C(6)-C(7)-H(7)	120,5	C(16)-C(15)-H(15)	119,5
C(8)-C(7)-H(7)	120,5	C(14)-C(15)-H(15)	119,5
C(13)-C(12)-C(11)	122,1(4)	C(19)-C(20)-C(21)	120,3(5)
C(13)-C(12)-H(12)	118,9	C(19)-C(20)-H(20)	119,8
C(11)-C(12)-H(12)	118,9	C(21)-C(20)-H(20)	119,8
C(13)-C(14)-C(25)	119,0(3)	C(19)-C(18)-C(17)	121,6(4)
C(13)-C(14)-C(15)	122,0(4)	C(19)-C(18)-H(18)	119,2
C(25)-C(14)-C(15)	119,0(4)	C(17)-C(18)-H(18)	119,2
C(23)-C(22)-C(21)	122,0(4)	C(18)-C(19)-C(20)	120,6(4)
C(23)-C(22)-H(22)	119,0	C(18)-C(19)-H(19)	119,7
C(21)-C(22)-H(22)	119,0	C(20)-C(19)-H(19)	119,7
C(12)-C(13)-C(14)	121,1(3)	Cl(1S)-C(1S)-Cl(2S)	115,2(4)
C(12)-C(13)-H(13)	119,4	Cl(1S)-C(1S)-H(1S1)	108,5
C(14)-C(13)-H(13)	119,4	Cl(2S)-C(1S)-H(1S1)	108,5
C(6)-C(5)-C(4)	119,6(3)	Cl(1S)-C(1S)-H(1S2)	108,5
C(6)-C(5)-H(5)	120,2	Cl(2S)-C(1S)-H(1S2)	108,5
C(4)-C(5)-H(5)	120,2	H(1S1)-C(1S)-H(1S2)	107,5
C(15)-C(16)-C(17)	122,4(4)		

Anexo 14. Tabela de comprimento (Å) e ângulos (°) de ligações para o Ligante 2

C(1)-N(1)	1,336(2)	C(5)-C(10)	1,398(3)
C(1)-N(2)	1,352(2)	C(6)-C(7)	1,390(3)
C(1)-S	1,689(2)	C(7)-C(8)	1,392(3)
C(2)-N(3)	1,293(3)	C(8)-C(9)	1,388(3)
C(2)-C(11)	1,461(3)	C(8)-Cl	1,745(2)
C(2)-C(3)	1,511(3)	C(9)-C(10)	1,392(3)
C(3)-C(4)	1,546(3)	C(11)-C(12)	1,379(3)
C(4)-N(2)	1,479(2)	C(11)-C(20)	1,428(3)
C(4)-C(5)	1,522(3)	C(12)-C(13)	1,420(3)
C(5)-C(6)	1,392(3)	C(13)-C(14)	1,415(3)



Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
Programa de pós-graduação em Química



C(13)-C(18)	1,423(3)	C(9)-C(8)-Cl	119,85(15)
C(14)-C(15)	1,367(3)	C(7)-C(8)-Cl	118,40(16)
C(15)-C(16)	1,415(3)	C(8)-C(9)-C(10)	118,58(18)
C(16)-C(17)	1,373(3)	C(9)-C(10)-C(5)	121,01(18)
C(17)-C(18)	1,419(3)	C(12)-C(11)-C(20)	119,34(18)
C(18)-C(19)	1,425(3)	C(12)-C(11)-C(2)	120,46(17)
C(19)-C(20)	1,363(3)	C(20)-C(11)-C(2)	120,20(17)
N(2)-N(3)	1,399(2)	C(11)-C(12)-C(13)	121,23(18)
N(1)-C(1)-N(2)	116,16(17)	C(14)-C(13)-C(12)	121,96(18)
N(1)-C(1)-S	123,03(15)	C(14)-C(13)-C(18)	119,06(18)
N(2)-C(1)-S	120,81(15)	C(12)-C(13)-C(18)	118,98(17)
N(3)-C(2)-C(11)	120,95(17)	C(15)-C(14)-C(13)	120,75(19)
N(3)-C(2)-C(3)	113,82(17)	C(14)-C(15)-C(16)	120,50(19)
C(11)-C(2)-C(3)	125,14(17)	C(17)-C(16)-C(15)	120,08(19)
C(2)-C(3)-C(4)	101,15(15)	C(16)-C(17)-C(18)	120,65(18)
N(2)-C(4)-C(5)	110,77(15)	C(17)-C(18)-C(13)	118,97(17)
N(2)-C(4)-C(3)	100,50(14)	C(17)-C(18)-C(19)	122,23(17)
C(5)-C(4)-C(3)	112,12(16)	C(13)-C(18)-C(19)	118,80(17)
C(6)-C(5)-C(10)	118,95(18)	C(20)-C(19)-C(18)	121,07(18)
C(6)-C(5)-C(4)	121,18(17)	C(19)-C(20)-C(11)	120,57(18)
C(10)-C(5)-C(4)	119,81(17)	C(1)-N(2)-N(3)	119,52(16)
C(7)-C(6)-C(5)	121,08(18)	C(1)-N(2)-C(4)	126,90(16)
C(6)-C(7)-C(8)	118,61(18)	N(3)-N(2)-C(4)	111,68(15)
C(9)-C(8)-C(7)	121,75(19)	C(2)-N(3)-N(2)	107,57(16)