



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



**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO DAS
PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E ANTITUMORAIS DE
COMPLEXOS DE Pt^{II} COM PIRAZOLINAS 1,3,5-
TRISUBSTITUÍDAS**

Guilherme Brum Laranjeira

Orientador: Professor Dr. Gleison Antônio Casagrande

Campo Grande – 2022

Instituto de Química – UFMS

Cidade Universitária, s/n – Fone xx067 3345-7011
Av. Senador Filinto Muller nº 1555 – CEP: 79074-460 – Campo Grande (MS)
<http://www.ufms.br> e-mail: pgquimica.propp@ufms.br



Serviço Público Federal

Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul



**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO DAS
PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E ANTITUMORAIS DE
COMPLEXOS DE Pt^{II} COM PIRAZOLINAS 1,3,5-
TRISUBSTITUÍDAS**

Guilherme Brum Laranjeira

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 Doutor em Química (área de concentração: Química).

Orientador: Professor Dr. Gleison Antônio Casagrande

Campo Grande – 2022

Instituto de Química – UFMS

Cidade Universitária, s/n – Fone xx067 3345-7011

Av. Senador Filinto Muller nº 1555 – CEP: 79074-460 – Campo Grande (MS)

<http://www.ufms.br> e-mail: pgquimica.propp@ufms.

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

“O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”.

Immanuel Kant

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar permanentemente me guiando, guardando e abençoando.

A minha mãe Kely por sempre estar me motivando e me dando forças para seguir em frente.

Ao meu pai Joel pelo apoio e motivação.

Ao meu avô Arlan e minha avó Ida por todo apoio que me deram ao longo da minha vida.

A minha avó Cenir pela motivação e força transmitida. (Im Memoriam).

Ao meu orientador Dr. Gleison pelos ensinamentos passados, pela paciência e pela motivação transmitida.

Aos meus colegas de grupo em especial a Lis Regiane que sempre procura ajudar a todos no grupo.

Ao professor Dr. Lucas Pizzuti pela contribuição na síntese dos ligantes utilizados neste trabalho.

Ao professor Dr. Victor M. Deflon que abriu as portas de seu laboratório para a realização de sínteses e as análises de difratometria de RAIOS-X.

Ao Professor Dr. Anderson R. L. Caires pela contribuição nas medidas de Luminescência.

A professora Heveline Silva pela contribuição nas análises das propriedades antitumorais.

Ao professor Leandro M. C. Pinto pela contribuição no estudo e elucidação das transições eletrônicas envolvidas nos processos fotofísicos dos complexos sintetizados.

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

RESUMO

Este trabalho apresenta o estudo relacionado a síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade antitumoral de três novos complexos de Pt^{II} com ligantes baseados em pirazolinias 1,3,5-trissubstituídas. Os três complexos inéditos foram sintetizados a partir da reação do sal complexo K₂PtCl₄, com um ligante pirazolínico 1,3,5-trissubstituído e 2,2'-bipiridina na presença do sal KPF₆ nas proporções de (1:2:1:2) respectivamente, em uma mistura de solventes MeOH/CH₂Cl₂. Os complexos foram obtidos na forma de cristais amarelados, que apresentaram luminescência com pico máximo de emissão em torno de 395 nm partindo da região do ultravioleta e chegando próximo a região do azul do espectro eletromagnético quando as análises são realizadas em solução e as amostras excitadas em 300 nm. A caracterização dos complexos foi realizada a partir da técnica de difratometria de raios X em monocristal, que mostrou que os ligantes se coordenaram ao centro metálico obedecendo as quantidades estequiométricas utilizadas nas sínteses. Técnicas de caracterização molecular como a análise elementar de CHN, espectrometria de massas, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Visível serviram para complementar a caracterização dos complexos, todos os dados obtidos estavam em consonância com o que foi observado na técnica de difratometria de raios X. Os dados obtidos nas análises de espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹⁵Pt mostraram que os complexos sofrem um processo de solvólise quando dissolvido em DMSO-d₆, foi possível observar 4 espécies moleculares em solução, sendo que três delas baseavam-se em complexos e uma no ligante pirazolínico livre. Realizou-se cálculos de orbital molecular a partir do método da Teoria de Densidade Funcional Dependente do Tempo (TD-DFT) para auxiliar na interpretação das transições eletrônicas observadas na espectroscopia de absorção molecular (UV-Vis), observou-se transições eletrônicas mistas do tipo MLCT (transição do metal para o ligante) com IL (intra-ligante) e LMCT (transição do ligante para o metal) com IL (intra-ligante). Avaliou-se a atividade antitumoral dos complexos sintetizados, e foi possível observar uma ação superior dos complexos se comparado aos ligantes livres para testes realizados *in vitro*.

Palavras chaves: Pirazolinias, Complexos, Platina (II).

ABSTRACT

This work presents the study related to synthesis, structural characterization and rating antitumor activity of three new Pt^{II} complexes with ligands based on 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. These recently discovered complexes were synthesized from K₂PtCl₄ complex salt reaction to 1,3,5-trisubstituted pyrazoline ligand and 2,2'-bipyridine with KPF₆ salt in (1:2:1:2) proportions, respectively, into MeOH/CH₂Cl₂ solvent mixture. The complexes obtained were yellowish crystals forms, which showed luminescence with a maximum emission peak around 395 nm, starting with an ultraviolet region and approaching the blue electromagnetic spectrum, when the analysis is performed in solution and the samples are excited at 300 nm. The complexes characterization was carried out using the technique of X-ray diffraction in single crystal, which showed the ligands coordinated to the metallic center obeying the stoichiometric quantities used in the synthesis. Molecular characterization techniques such as elemental analysis of CHN, mass spectrometry, absorption spectroscopy in the infrared region, absorption spectroscopy in the UV-Visible region served to complement complexes characterization, all the data obtained were in agreement to it was observed in the X-ray diffraction technique. The results related to ¹H, ¹³C and ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy analysis showed that, complexes undergo a solvolysis process when dissolved in DMSO-d₆, also it was observed 4 molecular species in solution, which three were based on complexes and one in the free pyrazoline ligand. Molecular orbital calculations were performed using the Time Dependent Functional Density Theory (TD-DFT) method to aid the interpretation of electronic transitions seeing in molecular absorption spectroscopy (UV-Vis), mixed electronic transitions of the type MLCT (transition from metal to ligand) with IL (intraligand) and LMCT (transition from ligand to metal) with IL (intraligand). The antitumor activity of the synthesized complexes was evaluated, being possible to observe a superior action of the complexes when compared to the free ligands for tests carried through *in vitro*.

Keywords: Pyrazolines, Complexes, Platinum (II).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação dos orbitais atômicos $d_{x^2-y^2}$, d_z^2 , d_{xy} , d_{xz} e d_{yz} .	22
Figura 2: Orbitais d degenerados t_{2g} (d_{xy} , d_{xz} , d_{yz}) e e_g (d_z^2 , $d_{x^2-y^2}$).	22
Figura 3: Orbitais d em um complexo com geometria quadrática de Pt^{II} .	23
Figura 4: Cisplatina.	24
Figura 5: a) Carboplatina; b) Oxaliplatina; c) Nedaplatina.	26
Figura 6: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado <i>in vitro</i> para células de câncer de colón humano.	27
Figura 7: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado <i>in vitro</i> para células de câncer de mama humano, câncer de colón humano e câncer de ovário humano.	28
Figura 8: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado <i>in vitro</i> para células de câncer cervical humano e câncer de bexiga humano.	29
Figura 9: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado <i>in vitro</i> para células de câncer de colón humano e câncer de mama humano.	30
Figura 10: a) Pirazol; b) Isotiazol; c) Isoxasol.	30
Figura 11: a) Celebrex; b) Viagra.	31
Figura 12: a) Pirazol; b) Pirazolina.	31
Figura 13: Possibilidades de coordenação dos ligantes pirazolínicos 1,3,5-trissubstituídos.	32
Figura 14: Composto com propriedade quimioterápica para teste realizado <i>in vitro</i> para células de câncer de fibrossarcoma humano.	33
Figura 15: Composto com ação antibacteriana e antituberculosa para testes realizados <i>in vitro</i> .	34
Figura 16: Composto com ação fungicida para testes realizados <i>in vitro</i> .	34
Figura 17: Complexo de Au^I com propriedade quimioterápica para testes realizados <i>in vitro</i> . E propriedades luminescentes para testes realizados em solução.	35
Figura 18: Complexo de Co^{II} com ação fungicida para testes realizados <i>in vitro</i> .	36
Figura 19: Complexo de Ag^I com ação antibacteriana. E propriedades luminescentes para testes realizados em solução.	37

Figura 20: Complexo de Co^{II} empregado na síntese de filme eletroativo utilizado na evolução de hidrogênio.	37
Figura 21: parte catiônica do sal complexo K_2PtCl_4 .	48
Figura 22: estrutura genérica dos complexos sintetizados.	49
Figura 23: a) Complexo 1 na forma cristalina; b) Complexo 2 na forma cristalina; c) Complexo 3 na forma cristalina.	50
Figura 24: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 1.	51
Figura 25: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 2.	51
Figura 26: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 3.	52
Figura 27: Projeção do plano cristalográfico ca para o Complexo 1 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).	53
Figura 28: Projeção do plano cristalográfico cb para o Complexo 2 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).	53
Figura 29: Projeção do plano cristalográfico bc para o Complexo 3 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).	54
Figura 30: Unidade molecular neutra do Complexo 1.	54
Figura 31: Unidade molecular neutra do Complexo 2.	55
Figura 32: Unidade molecular neutra do Complexo 3.	55
Figura 33: Interações intermoleculares observadas no Complexo 1.	56
Figura 34: Interações intermoleculares observadas no Complexo 2.	57
Figura 35: Interações intermoleculares observadas no Complexo 3.	57
Figura 36: Esfera de coordenação: a) Complexo 1; b) Complexo 2; c) Complexo 3.	58
Figura 37: Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante 2,2'-bipiridina.	59
Figura 38: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 1.	60
Figura 39: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 2.	60

Figura 40: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 3.	61
Figura 41: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 1	62
Figura 42: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 2.	63
Figura 43: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 3.	63
Figura 44: Espectro de absorção na região do UV-Visível do ligante 2,2'-bipiridina.	66
Figura 45: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 1 e Complexo 1.	67
Figura 46: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 2 e Complexo 2.	68
Figura 47: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 3 e Complexo 3.	68
Figura 48: Ligante pirazolínico, em destaque a parte responsável pelas transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$.	69
Figura 49: Energias de absorção e composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no Complexo 1.	70
Figura 50: Espectro de absorção na região do UV-Visível experimental e calculado para o Complexo 1.	72
Figura 51: Energias de absorção e composição expandida dos orbitais moleculares envolvidos nas transições dos estados S2, S3 e S4.	73
Figura 52: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 1 e Complexo 1.	74
Figura 53: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 2 e Complexo 2.	75
Figura 54: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 3 e Complexo 3.	75
Figura 55: Luz emitida pelo Complexo 1 quando excitado em 312 nm.	77
Figura 56: Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 1.	78

- Figura 57:** Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 352 a 364 m/Z. Juntamente com suas respectivas propostas de fragmentos catiônicos com valores de $m/Z = 355,0223$ (à esquerda) e $m/Z = 360,0166$ (à direita). **79**
- Figura 58:** Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 533 a 539 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 535,5272$. **80**
- Figura 59:** Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 706 a 718 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 709,0324$. **81**
- Figura 60:** Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 742 a 754 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 745,0094$. **82**
- Figura 61:** Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 2. **82**
- Figura 62:** Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 300 a 323 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 312,1160$. **83**
- Figura 63:** Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 330 a 334 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 331,0719$. **84**
- Figura 64:** Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 485 a 490 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 486,6277$. **85**
- Figura 65:** Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 659 a 666 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 661,1323$. **86**
- Figura 66:** Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 695 a 705 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 698,1063$. **87**
- Figura 67:** Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 3. **87**
- Figura 68:** Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 290 a 310 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 300,0964$. **88**

Figura 69: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 324 a 328 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 325,0620.	89
Figura 70: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 473 a 478 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 474,6082.	90
Figura 71: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 647 a 654 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 649,1135.	91
Figura 72: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 juntamente com seu respectivo fragmento catiônico com valores de m/Z = 685,0883.	92
Figura 73: Estrutura do ligante 2,2'-bipiridina.	92
Figura 74: Espectro de RMN de ¹ H do ligante 2,2'-bipiridina (500 MHz, DMSO-d ₆).	93
Figura 75: Espectro de RMN de ¹³ C do ligante 2,2'-bipiridina (500 MHz, DMSO-d ₆).	94
Figura 76: a) Estrutura do Ligante 1; b) Estrutura do Complexo 1.	95
Figura 77: Espectro de RMN de ¹ H do Ligante 1 (500 MHz, DMSO-d ₆).	95
Figura 78: Espectro de RMN de ¹ H do Complexo 1 (500 MHz, DMSO-d ₆).	96
Figura 79: Espectros de RMN de ¹ H do Complexo 1 ao longo do tempo.	98
Figura 80: Espectros de RMN de ¹ H do Complexo 1 ao longo do tempo na faixa espectral de 7 a 5 ppm.	99
Figura 81: Espectro de RMN de ¹³ C do Ligante 1 (500 MHz, DMSO-d ₆).	100
Figura 82: Espectro de RMN de ¹³ C do Complexo 1 (500 MHz, DMSO-d ₆).	101
Figura 83: a) Estrutura do Ligante 2; b) Estrutura do Complexo 2.	102
Figura 84: Espectro de RMN de ¹ H do Ligante 2 (500 MHz, DMSO-d ₆).	103
Figura 85: Espectro de RMN de ¹ H do Complexo 2 (500 MHz, DMSO-d ₆).	104
Figura 86: Espectro de RMN de ¹³ C do Ligante 2 (500 MHz, DMSO-d ₆).	106
Figura 87: Espectro de RMN de ¹³ C do Complexo 2 (500 MHz, DMSO-d ₆).	107
Figura 88: a) Estrutura do Ligante 3; b) Estrutura do Complexo 3.	108
Figura 89: Espectro de RMN de ¹ H do Ligante 3 (500 MHz, DMSO-d ₆).	108
Figura 90: Espectro de RMN de ¹ H do Complexo 3 (500 MHz, DMSO-d ₆).	109
Figura 91: Espectro de RMN de ¹³ C do Ligante 3 (500 MHz, DMSO-d ₆).	111

Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 3 (500 MHz, DMSO- d_6).	112
Figura 93: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 1 (500 MHz, DMSO- d_6).	114
Figura 94: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 2 (500 MHz, DMSO- d_6).	114
Figura 95: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 3 (500 MHz, DMSO- d_6).	115
Figura 96: Espécies químicas que existem em solução quando se realiza medidas de RMN de ^{195}Pt para os complexos sintetizados utilizando DMSO- d_6 como solvente. a) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})_2]\text{PF}_6.\text{Cl}$. b) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})(\text{DMSO-}d_6)]\text{PF}_6.\text{Cl}$. c) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{DMSO-}d_6)_2]\text{PF}_6.\text{Cl}$. d) Ligante pirazolínico livre.	116

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Dados cristalográficos e refinamento estrutural para os Complexos 1, 2 e 3. **41**
- Tabela 2:** Comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos Complexos 1, 2 e 3. **58**
- Tabela 3:** Principais bandas e frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho observadas para o ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 1, Ligante 2, Ligante 3, Complexo 1, Complexo 2 e Complexo 3. **66**
- Tabela 4:** Principais transições eletrônicas para o Complexo 1. **71**
- Tabela 5:** CI_{50} – Concentração inibitória de 50% do crescimento celular ($\mu\text{M} \pm \text{SD}^*$). **117**

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema reacional 1: Síntese dos ligantes pirazolina 1,3,5-trisubstituídos.	44
Esquema reacional 2: Síntese do sal complexo K_2PtCl_4 .	45
Esquema reacional 3: Síntese dos Complexos 1, 2 e 3.	46
Esquema reacional 4: Resumo da síntese dos Complexos 1, 2 e 3.	48

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	18
CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo Geral	20
2.2 Objetivos Específicos	20
CAPÍTULO 3 – REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Química da Platina	21
3.1.1 Complexos de platina na medicina	23
3.2 Pirazolinias	30
3.2.1 Propriedades farmacológicas das pirazolinias	33
3.2.2 Pirazolinias na química de coordenação	34
CAPÍTULO 4 – PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1 Materiais e Métodos	38
4.1.1 Materiais	38
4.1.2 Métodos e instrumentações	38
4.1.2.1 Espectroscopia vibracional no infravermelho	38
4.1.2.2 Ponto de fusão	38
4.1.2.3 Análise elementar	38
4.1.2.4 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível	39
4.1.2.5 Método da teoria de densidade funcional dependente do tempo (TD-DFT)	39
4.1.2.6 Espectroscopia de fluorescência	40
4.1.2.7 Difratomia de raios X	40
4.1.2.8 Espectrometria de massas	41
4.1.2.9 Espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) DE ^1H , ^{13}C E ^{195}Pt	42
4.1.2.10 Avaliação da atividade biológica através de estudos citotóxicos e determinação do CI_{50}	43
4.1.2.11 Imagens dos cristais	44
4.2 Síntese dos Ligantes e Complexos	44
4.2.1 Síntese dos ligantes	44

4.2.2 Síntese do sal complexo K_2PtCl_4	45
4.2.3 Síntese dos complexos	46
CAPÍTULO 5 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
5.1 Considerações Gerais Sobre as Sínteses dos Complexos	48
5.2 Estrutura Cristalina dos Complexos	50
5.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio	59
5.4 Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Visível	66
5.5 Propriedades Luminescentes	74
5.6 Análise Elementar de CHN	77
5.7 Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (IES-EM)	78
5.7.1 Espectrometria de massas do Complexo 1	78
5.7.2 Espectrometria de massas do Complexo 2	82
5.7.3 Espectrometria de massas do Complexo 3	87
5.8 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H , ^{13}C e ^{195}Pt	92
5.8.1 Espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C do Ligante 1 e Complexo 1	94
5.8.2 Espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C do Ligante 2 e Complexo 2	102
5.8.3 Espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C do ligante 3 e complexo 3	108
5.8.4 Espectroscopia de RMN de ^{195}Pt para os Complexos 1, 2 e 3	113
5.9 Avaliação da Atividade Biológica dos Compostos Através do Estudo da Citotoxicidade e Determinação do CI_{50} a Partir de Células Saudáveis e Cancerígenas	116
CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES	118
CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS	119

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

A evolução da humanidade está diretamente relacionada a capacidade de aproveitar e desenvolver novos materiais a partir de técnicas de transformação dos recursos disponíveis no ambiente. A evolução da química e de suas teorias científicas tem acompanhado o progresso histórico da humanidade. Desse modo, a química é a ciência que investiga a composição, estrutura, propriedades e mudanças que a matéria pode sofrer. Comumente o ramo da química é organizado em quatro principais áreas, que são: analítica, físico-química, inorgânica e orgânica. Dessas quatro áreas podemos destacar a química inorgânica como sendo a área que estuda todos os elementos da tabela periódica, com exceção do carbono presente em compostos orgânicos.^{1,2}

Dos vários assuntos que são estudados na química inorgânica podemos destacar os compostos de coordenação, que se fundamenta no estudo dos complexos químicos. Complexos químicos baseiam-se em um átomo ou íon metálico central que se encontra rodeado por ligantes. Neste tipo de composto a parte metálica se comporta como um ácido de Lewis, e os ligantes se comportam como bases de Lewis. Os ligantes consistem em íons ou moléculas que podem apresentar uma existência independente, podendo ser da classe de compostos orgânicos ou inorgânicos. Um complexo apresenta a propriedade de manter sua identidade química em solução, diferente de um sal que pode sofrer dissociação iônica em solução.^{3,4}

Complexos químicos são amplamente encontrados na natureza, participando de processos biológicos importantes como o transporte de oxigênio molecular para todas as partes do corpo dos seres vertebrados a partir de metalproteínas, como por exemplo a hemoglobina. Outro processo biológico importante que ocorre a partir de um complexo químico é a fotossíntese, responsável pela conversão de energia solar em energia química para realização da síntese de compostos orgânicos, sendo a fotossíntese responsável por iniciar boa parte das cadeias alimentares do planeta.^{3,4}

O desenvolvimento da química inorgânica e o estudo de complexos químicos é de grande importância visto que esses compostos participam de importantes processos biológicos. A busca pela obtenção e estudo de novos complexos de platina intensificou-se nos últimos 50 anos graças a grande aplicabilidade que esses compostos apresentaram, principalmente na área medicinal, sendo utilizados no tratamento de vários tipos de cânceres.³

Esses compostos vêm apresentando também interessantes propriedades luminescentes, que os qualificam para ser empregados na química de materiais, podendo serem utilizados na confecção de novos dispositivos eletrônicos. Por apresentarem interessantes propriedades luminescentes, estes compostos podem ser utilizados no bioimageamento celular, uma técnica muito interessante que possibilita a geração de conhecimento sobre morfologia, estrutura celular, diagnóstico clínico e recursos terapêuticos. Estudos recentes também mostraram que estes compostos podem ser potenciais agentes terapêuticos no combate à doenças neurodegenerativas.^{5,6,7}

A utilização de ligantes heterocíclicos na síntese de novos complexos é de grande valia, pois compostos baseados em núcleos heterocíclicos participam de importantes processos biológicos e possuem grande aplicabilidade como fármacos.⁸ As pirazolininas são núcleos heterocíclicos não aromáticos formados por três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio adjacentes. Para o presente trabalho escolheu-se pirazolininas que apresentam três substituintes que se encontram nas posições 1,3 e 5 do anel pirazolinínico.⁹ Os ligantes escolhidos são bastante interessantes para a química de coordenação, pois apresenta vários átomos capazes de fazer uma ligação coordenada com um íon metálico. Pirazolininas vem apresentando interessantes propriedades biológicas, isso faz com que esses compostos sejam promissores para a química de coordenação, em especial para a química inorgânica medicinal.¹⁰

CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar a síntese e a caracterização estrutural, investigar as propriedades fotofísicas e avaliar a atividade antitumoral de complexos mononucleares de Pt^{II} com pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas.

2.2 Objetivos Específicos

Realizar a síntese e a caracterização dos ligantes pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas.

Realizar a síntese e a caracterização de novos complexos de Pt^{II} com ligantes baseados em pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas.

Investigar a organização estrutural no estado sólido dos compostos preparados com o auxílio da técnica de difratometria de raios X em monocristal.

Caracterizar os compostos a partir da técnica de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), e avaliar a estabilidade dos compostos em solução.

Caracterizar os compostos a partir da técnica de espectrometria de massas.

Realizar as análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN).

Analisar os comportamentos espectroscópicos dos compostos preparados, utilizando-se de técnicas como a espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica UV-Vis e espectroscopia de fluorescência.

Realizar cálculos computacionais baseados no método da Teoria da Densidade Funcional Dependente do Tempo (TD-DFT) a fim de verificar as transições eletrônicas envolvidas nos processos fotofísicos dos compostos.

Avaliar a ação antitumoral dos compostos sintetizados.

CAPÍTULO 3 – REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Química da Platina

A platina é um metal nobre que foi identificado como um novo elemento químico por colonizadores europeus no século XVIII na América do Sul. Esse metal vem sendo empregado há muito tempo pela humanidade, principalmente por povos indígenas das américas e por povos do antigo Egito.¹¹ Na natureza a platina é geralmente encontrada na forma metálica em pequenas quantidades associada a minérios de cobre e níquel. A platina encontra-se no grupo 10 da tabela periódica, sendo um metal bastante raro e com alto valor comercial. Seu preço está ligado à sua durabilidade e também a sua utilidade, pois a platina é aplicada em vários processos como: catalisadores de veículos automotores, confecção de joias, produção de equipamentos de laboratórios e agentes terapêuticos em tratamentos quimioterápicos.^{2,3}

A platina pode apresentar vários estados de oxidação que vão do 0 ao +6. Em compostos os estados de oxidação mais estáveis da platina são os estados +2 e +4, que apresentam respectivamente as seguintes configurações eletrônicas $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^8$, $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^6$. Complexos de platina com o estado de oxidação +4 apresentam uma geometria octaédrica e complexos de platina com o estado de oxidação +2 apresentam uma geometria quadrática. O íon Pt^{II} comporta-se como um ácido macio de Pearson caracterizado por ser uma espécie relativamente grande com baixa deficiência eletrônica. O íon Pt^{II} apresenta uma grande possibilidade de interagir com bases macias de Pearson, com isso, este íon pode formar complexos principalmente com ligantes que apresentam átomos de enxofre e fósforo em sua estrutura.^{2,3}

A maior parte dos elementos de transição externa apresentam orbitais d que estão eletronicamente semipreenchidos, essa particularidade influencia em algumas características dos compostos formados, tais como propriedades magnéticas e coloração. Existem cinco orbitais d, que são os orbitais d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} , d_z^2 , $d_{x^2-y^2}$ que estão representados na figura 1.

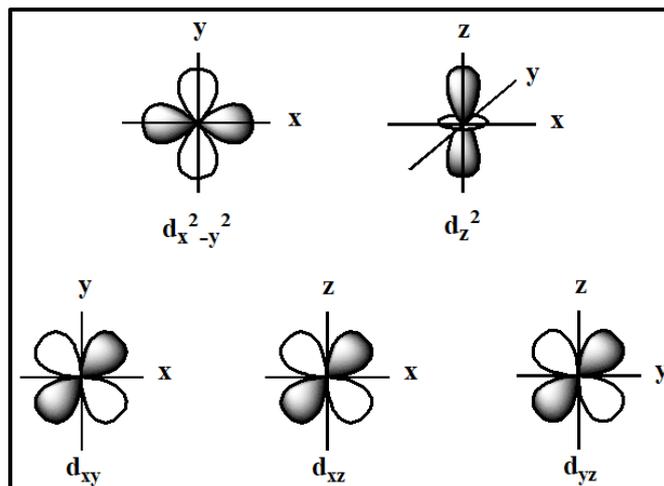


Figura 1: Representação dos orbitais atômicos $d_{x^2-y^2}$, d_z^2 , d_{xy} , d_{xz} e d_{yz} .

Os orbitais d são divididos em 2 tipos que são os orbitais t_{2g} e e_g . Os orbitais t_{2g} (d_{xy} , d_{xz} , d_{yz}) são degenerados entre si e menos energéticos, e os orbitais e_g (d_z^2 , $d_{x^2-y^2}$) são degenerados entre si e mais energéticos, conforme mostrado na figura 2. Os orbitais t_{2g} se situam entre os eixos x, y e z, já os orbitais e_g se situam ao longo dos eixos x, y e z, do sistema de coordenadas cartesianas ortogonais, conforme mostrado na figura 1.

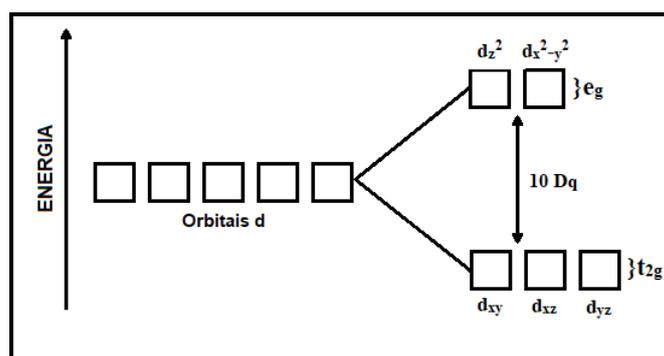


Figura 2: Orbitais d degenerados t_{2g} (d_{xy} , d_{xz} , d_{yz}) e e_g (d_z^2 , $d_{x^2-y^2}$).

O íon de Pt^{II} possui 8 elétrons d na quinta camada, caracterizando-se por formar complexos com a geometria quadrática. Neste tipo de complexo os ligantes se ligam ao centro metálico ao longo dos eixos x e y do sistema de coordenadas cartesianas ortogonais, por este motivo os orbitais t_{2g} e e_g perdem suas degenerescências, ficando assim o orbital $d_{x^2-y^2}$ mais energético, conforme mostrado na figura 3.

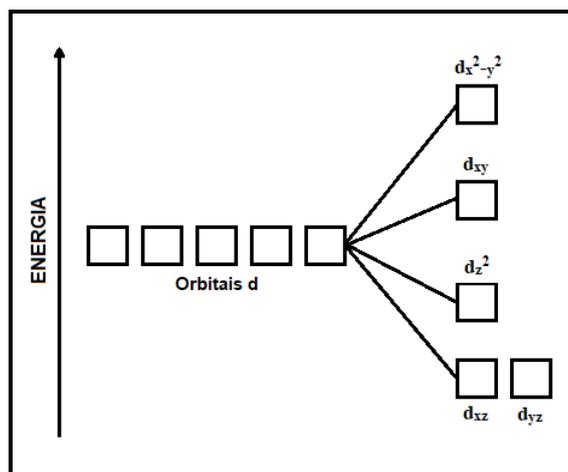


Figura 3: Orbitais d em um complexo com geometria quadrática de Pt^{II}.

Os 8 elétrons d presentes na quinta camada do íon de Pt^{II} geralmente ocupam os orbitais d_{xz} , d_{yz} que são degenerados entre si, e ocupam também os orbitais d_z^2 e d_{xy} formando assim complexos diamagnéticos. Como o orbital $d_{x^2-y^2}$ se encontra ao longo dos eixos nos quais os ligantes se ligam ao íon metálico (eixos x e y), este orbital não é ocupado por elétrons proveniente do íon metálico. Isso é causado pela alta densidade eletrônica presente neste orbital, ocasionada pelos pares de elétrons dos ligantes que fazem as ligações coordenadas com o centro metálico. Esta alta densidade eletrônica ao longo dos eixos x e y pode impossibilitar as transições eletrônicas do tipo d-d para o íon de Pt^{II}, causando assim a formação de compostos sem coloração. Ocasionalmente compostos formados pelo íon Pt^{II} podem apresentar coloração. Este fenômeno está relacionado às transferências de carga do ligante para o metal (LMCT), do metal para o ligante (MLCT) ou transições mistas.^{2,3,12}

3.1.1 Complexos de platina na medicina

Os estudos voltados para a obtenção de novos fármacos que poderiam ser empregados no tratamento de cânceres se intensificou principalmente nas últimas 6 décadas e visavam a obtenção de medicamentos que apresentassem uma boa eficácia frente as células cancerígenas, e que não causassem graves efeitos colaterais aos pacientes. Pode-se definir câncer como um conjunto muito diversificado de modificações celulares, que resultam no crescimento descontrolado de células que podem invadir tecidos e órgãos, podendo se espalhar para várias partes do corpo. Como ocorre em

diversos tipos de células e tecidos, cada tipo de câncer exige específicas estratégias de tratamento.^{13,14,15}

Antes da década de 1960 haviam poucas pesquisas com o objetivo de estudar as propriedades de complexos químicos no tratamento de cânceres. Acreditava-se que essa classe de compostos tinha grande potencial de causar cânceres, por isso os estudos eram voltados para descobrir o potencial carcinogênico desta classe de compostos.¹⁴

O estudo relacionado à aplicação de complexos químicos no tratamento de cânceres iniciou-se na década de 1960 graças as descobertas realizadas pelo biofísico Barnett Rosenberg. Rosenberg estudava o efeito que um determinado campo elétrico causava no crescimento de uma colônia de bactérias *Escherichia coli*. Ao analisar o comportamento da colônia de bactérias suspensa em uma solução que continha sais de amônio e dois eletrodos de platina imersos no meio de cultura, observou-se que as células das bactérias continuavam a crescer em tamanho, formando longos filamentos, mas com a interrupção da duplicação celular. No início Rosenberg acreditou que o campo elétrico era o que estava causando a interrupção da duplicação celular. A partir da realização de mais estudos e ensaios, ele constatou que alguns dos compostos que eram formados a partir do eletrodo de platina e a solução que continha sais de amônio era o causador da interrupção da duplicação celular.^{2,16}

Dos compostos que eram formados a partir do eletrodo de platina, identificou-se a diaminodicloroplatina (II) ou cisplatina mostrada na figura 4, como a mais ativa na interrupção da replicação celular. Com isso Rosenberg imaginou que compostos de platina poderiam ser utilizados no tratamento de cânceres, visto que estes compostos agiam na interrupção da duplicação celular. Estudos realizados posteriormente mostraram um alto grau de cura para ratos inoculados com sarcoma 180 e leucemia, iniciando assim os estudos sobre as propriedades antitumorais da cisplatina.¹⁷

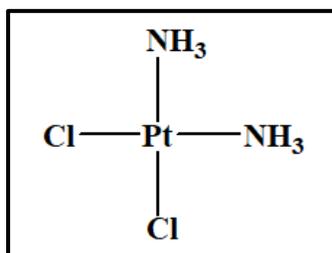


Figura 4: Cisplatina.

Em 1978, a cisplatina foi aprovada nos EUA pela agência de controle FDA (Food and Drug Administration) como medicamento para o tratamento de câncer de próstata. Os resultados experimentais mostraram até 90% de eficácia para casos de tumores descobertos na fase inicial. A cisplatina apresentou também uma alta eficiência no tratamento do câncer de ovário, podendo ser utilizada em outros tipos de câncer como os de esôfago e pulmão.^{17,18}

Acredita-se que a essência da ação quimioterápica da cisplatina esteja na formação de um complexo estável entre Pt^{II} e o DNA. Ao ser administrada na corrente sanguínea do paciente, a cisplatina permanece na forma neutra com os dois cloros ligados ao metal devido a altas concentrações do ânion Cl^- no plasma. Pelo fato de estar na forma neutra, a passagem da cisplatina pela membrana celular e nuclear é favorecida. Dentro da célula a cisplatina é exposta a baixas concentrações do ânion Cl^- , isso faz com que o complexo perca o íon cloreto, formando espécies catiônicas que são atraídas pelo DNA, coordenando-se assim aos átomos de nitrogênio das bases nucleicas. Estudos mostram que o alvo principal da platina são os átomos de nitrogênio de guaninas consecutivas de uma mesma fita. A formação do complexo entre a platina e as bases nucleicas faz com que a hélice do DNA se curve e se desenrole parcialmente. Acredita-se que isso torne o DNA incapaz de se reproduzir ou se separar, causando assim a apoptose celular.^{2,19,20}

Apesar de apresentar boas propriedades antitumorais, o uso da cisplatina apresenta alguns pontos negativos, como resistência celular a droga, apresentando também graves efeitos colaterais como neurotoxicidade (toxicidade sobre o sistema nervoso central), nefrotoxicidade (toxicidade renal), ototoxicidade (perda parcial da capacidade auditiva) e toxicidade gastro-intestinal.²¹

Em razão dos problemas de resistência celular e efeitos colaterais foram realizadas novas pesquisas a fim de se obter novos compostos que apresentassem uma eficiência razoável e que não trouxesse tantos efeitos colaterais aos pacientes. Neste sentido, surgiram as drogas de segunda e terceira geração. Podemos destacar entre as mais importantes a carboplatina, a oxaliplatina e a nedaplatina mostradas na figura 5. A carboplatina é menos reativa que a cisplatina além de ser mais facilmente excretada pelo organismo, isso proporciona a possibilidade de ser utilizada maiores dosagens. Este fármaco apresenta uma eficiência inferior a cisplatina para cânceres na cabeça, pescoço e bexiga, mas possui eficiência similar à cisplatina para carcinoma de pulmão. A oxaliplatina apresenta a vantagem de ser eficiente a linhagens de células que são

resistentes à cisplatina. Outro fator interessante em seu uso é um número reduzido de efeitos colaterais, pois essa droga se acumula pouco no plasma, causando assim a ausência de nefrotoxicidade. Já a nedaplatina apresenta atividade antitumoral similar a cisplatina, principalmente para câncer de pulmão e esôfago, sendo menos nefrotóxica que a cisplatina.^{22, 23}

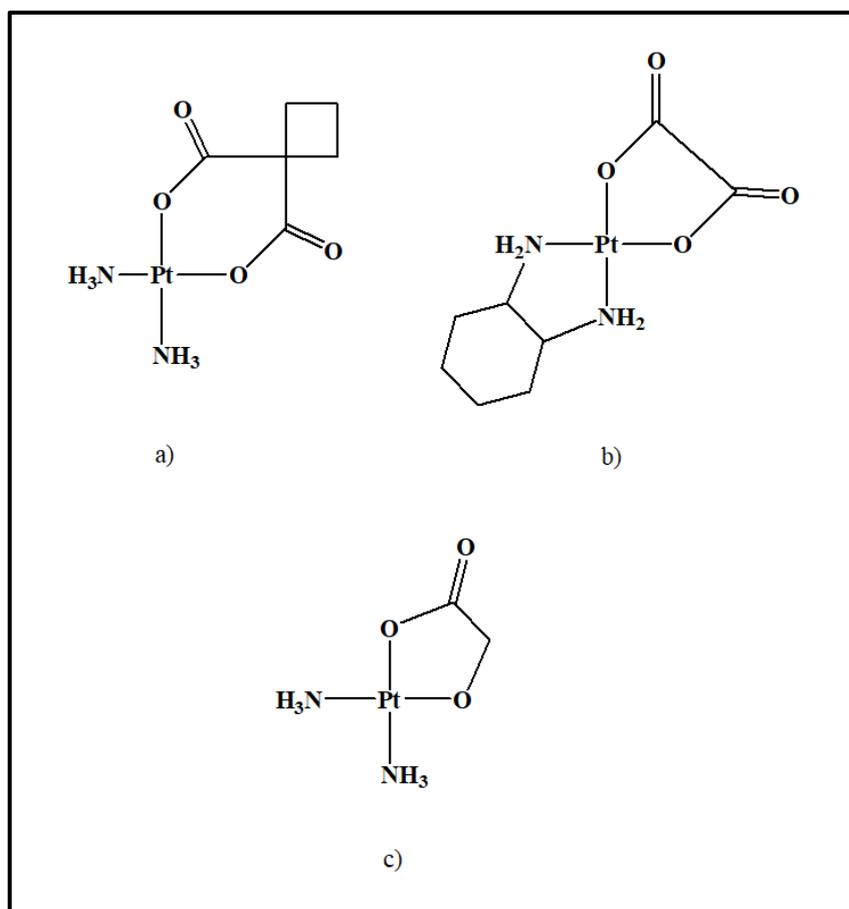


Figura 5: a) Carboplatina; b) Oxaliplatina; c) Nedaplatina.

Atualmente, quimioterápicos baseados em platina são amplamente utilizados no tratamento de diversos tipos de cânceres. O grande desafio é encontrar novos compostos que tenham uma boa atividade quimioterápica e que não tragam muitos efeitos colaterais ao paciente. Neste sentido, as pesquisas vêm estudando a eficácia de complexos não tradicionais de platina, a fim de se obter melhores resultados nos tratamentos. Entre esses compostos podemos destacar moléculas polinucleares, compostos com isomeria trans e complexos híbridos.²⁴

É possível encontrar vários trabalhos recentes na literatura que mostram a síntese de novos complexos de Pt^{II} que apresentam boas propriedades quimioterápicas para testes iniciais. Os exemplos que serão apresentados a seguir tiveram suas propriedades antitumorais comparadas com a cisplatina a partir da concentração inibitória de 50% do crescimento celular (CI_{50}).

Primeiramente podemos destacar o trabalho de Yaru Li e colaboradores que descreve a síntese de complexos análogos de Pt^{II} formados a partir do ligante 1,2-diaminociclohexano e triazóis 1,4-disubstituídos. O composto apresentado na figura 6 apresentou um valor de CI_{50} igual a 9,77 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 26,62 micro molar para células do tipo HT29, correspondente a uma linhagem de células de câncer de cólon humano para testes realizados *in vitro*.²⁵

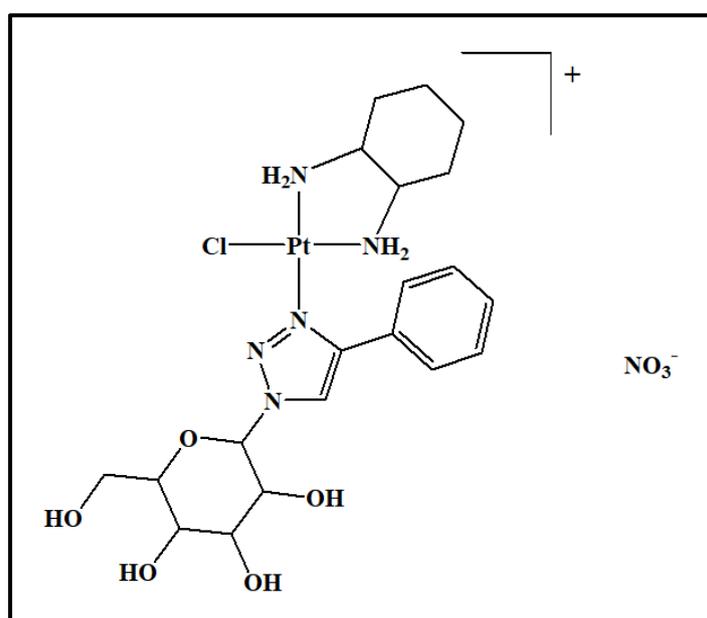


Figura 6: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado *in vitro* para células de câncer de cólon humano.

Na figura 7 também é possível observar um complexo de Pt^{II} que apresentou boas propriedades quimioterápicas. O composto em questão é apresentado em um artigo publicado por Georges Dahm e colaboradores. O trabalho descreve a síntese de complexos análogos de Pt^{II} formados a partir do ligante piridina e imidazóis 1,3-disubstituídos. O composto mostrado na figura 7 apresentou boas propriedades quimioterápicas para 3 tipos de células cancerosas. O primeiro resultado que pode ser

destacado é um valor de CI_{50} igual a 0,0035 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 19,8 micro molar para células do tipo MCF7 correspondente a uma linhagem de células de câncer de mama humano. O segundo resultado relevante é um valor de CI_{50} igual a 0,005 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 6,4 micro molar para células do tipo HCT116 correspondente a uma linhagem de células de câncer de cólon humano. O terceiro resultado que pode ser destacado é um valor de CI_{50} igual a 0,075 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 18 micro molar para células do tipo OV3 correspondente a uma linhagem de células de câncer de ovário humano. Todos os resultados descritos acima foram obtidos para testes realizados *in vitro*.²⁶

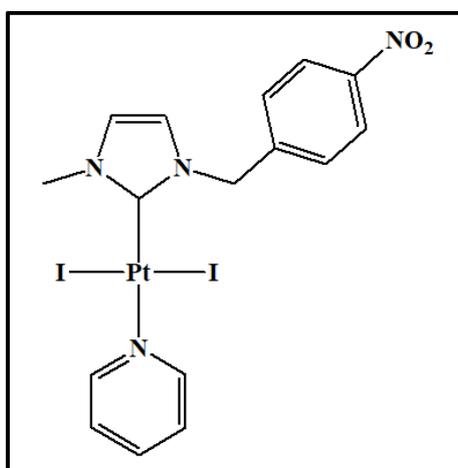


Figura 7: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado *in vitro* para células de câncer de mama humano, câncer de colón humano e câncer de ovário humano.

Outro trabalho relevante encontrado na literatura que demonstra a síntese e estudo das propriedades quimioterápicas de complexos de platina é o artigo publicado por Ming-Xiong Tan e colaboradores, que descreve a síntese de complexos análogos de Pt^{II} e Pt^{IV} formados a partir de ligantes piridínicos substituídos. O composto apresentado na figura 8 consiste em um complexo de Pt^{II} que apresentou boas propriedades quimioterápicas, das quais podemos destacar um valor de CI_{50} igual a 4,20 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 15,06 micro molar para células do tipo HeLa correspondente a uma linhagem de células de câncer cervical humano. Outro resultado relevante do composto mostrado na figura 8 é um valor de CI_{50} igual a 2,81 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 11,19 micro molar

para células do tipo T24 correspondente a uma linhagem de células de câncer de bexiga humano. Todos os resultados descritos acima foram obtidos para testes realizados *in vitro*.²⁷

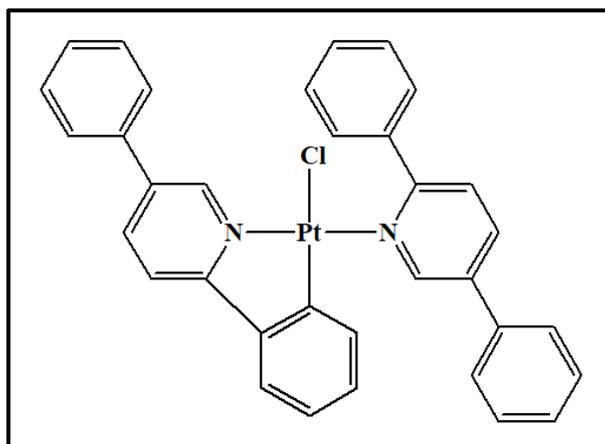


Figura 8: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado *in vitro* para células de câncer cervical humano e câncer de bexiga humano.

Na figura 9 também é possível observar um complexo de Pt^{II} que apresentou boas propriedades quimioterápicas. O composto em questão é apresentado em um artigo publicado por You-Shan Li e colaboradores. O trabalho descreve a síntese de complexos análogos de Pt^{II} formados a partir de indóis trissubstituídos. O composto mostrado na figura 9 apresentou boas propriedades quimioterápicas para 2 tipos de células cancerosas. O primeiro resultado que pode ser destacado é um valor de CI₅₀ igual a 2,47 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI₅₀ igual a 22,21 micro molar para células do tipo HCT116 correspondente a uma linhagem de células de câncer de colón humano. O segundo resultado relevante é um valor de CI₅₀ igual a 1,89 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI₅₀ igual a 38,24 micro molar para células do tipo MCF7 correspondente a uma linhagem de células de câncer de mama humano. Todos os resultados descritos acima foram obtidos para testes realizados *in vitro*.²⁸

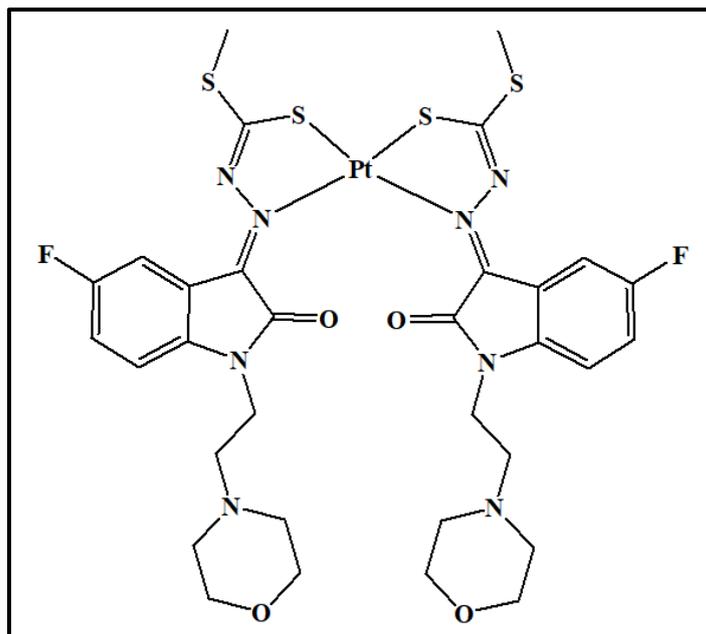


Figura 9: Complexo com propriedade quimioterápica para teste realizado *in vitro* para células de câncer de colón humano e câncer de mama humano.

3.2 Pirazolinás

As pirazolinás baseiam-se em compostos orgânicos heterocíclicos não aromáticos, são formadas a partir de um anel de 5 membros que contem 3 átomos de carbono e 2 de nitrogênio. Os nitrogênios presentes no anel pirazolínico encontram-se adjacentes entre si. As pirazolinás são comumente classificadas como derivadas dos pirazóis, que juntamente com os isotiazóis e isoxazóis pertencem a classe dos 1,2-azóis, que estão representados na figura 10.²⁹

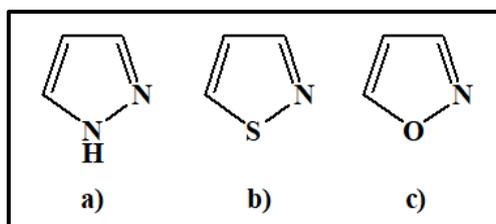


Figura 10: a) Pirazol; b) Isotiazol; c) Isoxazol.

É possível encontrar alguns medicamentos que possuem em sua estrutura o anel pirazol. Podemos destacar os fármacos de nome comercial Celebrex que apresenta ação

anti-inflamatória e o Viagra que é empregado para o tratamento de disfunção erétil.³⁰ A estrutura dos medicamentos em questão é mostrada na figura 11.

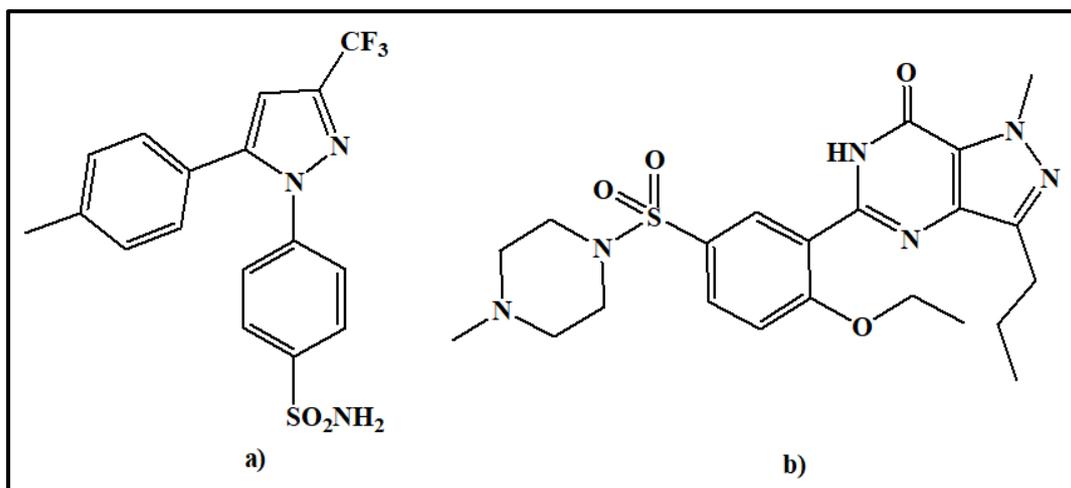


Figura 11: a) Celebrex; b) Viagra.

As pirazolinas diferem-se dos pirazóis devido as diferentes propriedades do nitrogênio 1 que formam os anéis e pelo número de duplas ligações existentes em cada composto, conforme mostrado na figura 12. O nitrogênio 1 do pirazol apresenta uma hibridização sp^2 , o par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio 1 participa da ressonância dos pares de elétrons junto com as duplas ligações, isso faz com que o pirazol seja um composto aromático. Já o nitrogênio 1 da pirazolina apresenta uma hibridização sp^3 , como a pirazolina apresenta apenas uma dupla ligação, não ocorre ressonância de pares de elétrons no anel, isso torna a pirazolina um composto heterocíclico não aromático.^{29,31}

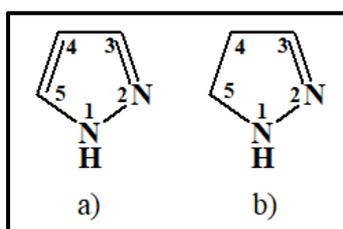


Figura 12: a) Pirazol; b) Pirazolina.

Para a síntese dos complexos escolheu-se pirazolininas que apresentam 3 substituintes em seu anel, os substituintes se encontram nas posições 1, 3 e 5 do anel pirazolínico. Os ligantes escolhidos são bastante estratégicos para a química de coordenação, visto que apresentam vários átomos que possuem pares de elétrons não ligantes, que podem realizar ligações coordenadas com o íon metálico. Estes ligantes podem formar complexos mononucleares, binucleares e trinucleares, podendo se coordenar de forma monodentada e bidentada ao centro metálico, conforme ilustrado na figura 13.^{4,29}

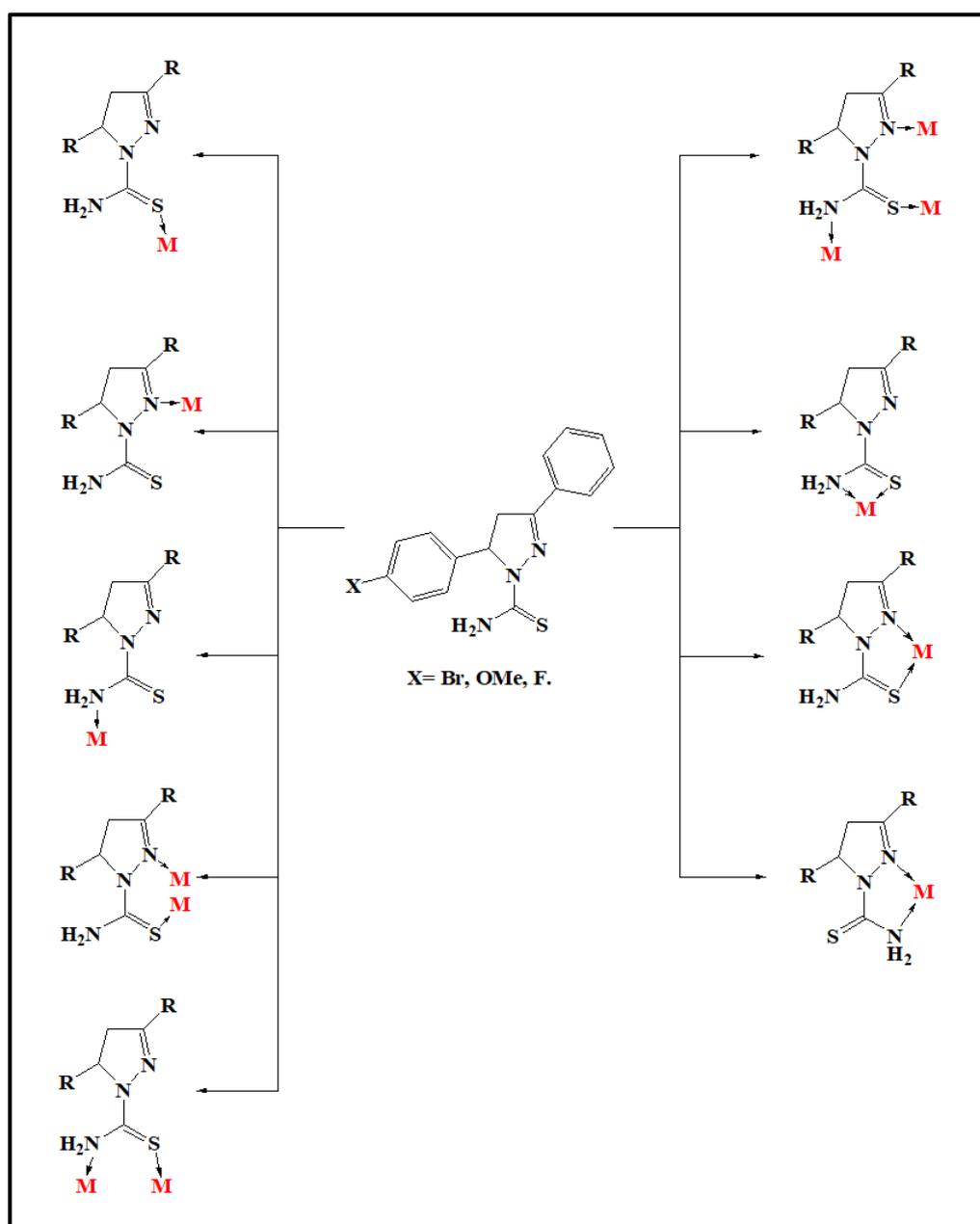


Figura 13: Possibilidades de coordenação dos ligantes pirazolínicos 1,3,5-trisubstituídos.

3.2.1 Propriedades farmacológicas das pirazolininas

Atualmente é possível encontrar vários trabalhos na literatura que mostram a síntese de novos compostos baseados em pirazolininas com diversas propriedades e possíveis aplicações. Primeiramente, podemos destacar o trabalho de Manish Rana e colaboradores, que descreve a síntese e o estudo das propriedades biológicas de pirazolininas 1,3,5-trissubstituídas. O composto apresentado na figura 14 teve sua atividade citotóxica comparada com a droga antineoplásica nocodazol, a pirazolinina apresentou um valor de CI_{50} igual a 11,40 micro molar, enquanto o nocodazol apresentou um valor de CI_{50} igual a 14,49 micro molar para células do tipo HT1080, correspondente a uma linhagem de células de fibrossarcoma humano para testes realizados *in vitro*.³²

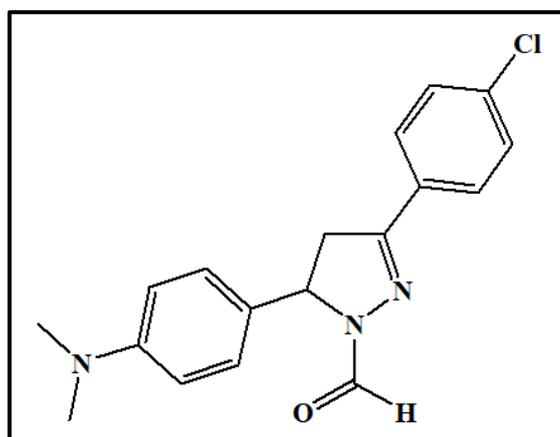


Figura 14: Composto com propriedade quimioterápica para teste realizado *in vitro* para células de câncer de fibrossarcoma humano.

Outro trabalho publicado recentemente que demonstra a síntese de novos compostos baseados em pirazolininas é o artigo publicado por Shivarudrappa H. Pattanashetty e colaboradores, que descreve a síntese e o estudo das propriedades biológicas de pirazolininas 1,3,5-trissubstituídas. O composto apresentado na figura 15 teve uma atividade antibacteriana igual ao antibiótico tetraciclina, os testes foram realizados com as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. O composto mostrado na figura 14 também teve uma atividade antituberculosa similar ao antibiótico isoniazida, os testes foram realizados com a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Todas as análises foram realizadas *in vitro*.³³

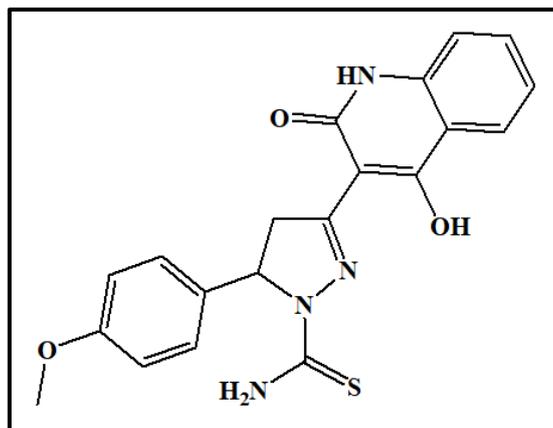


Figura 15: Composto com ação antibacteriana e antituberculosa para testes realizados *in vitro*.

Outro trabalho relevante publicado recentemente que demonstra a síntese de novos compostos baseados em pirazolininas é o artigo publicado por Dileep Kumar Achutha e colaboradores, que descreve a síntese e o estudo das propriedades biológicas de pirazolininas 1,3,5-trisubstituídas. O composto apresentado na figura 16 teve uma atividade fungicida superior ao medicamento antifúngico nistalina, os testes foram realizados com os fungos *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* e *Candida albicans*. Todas as análises foram realizadas *in vitro*.³⁴

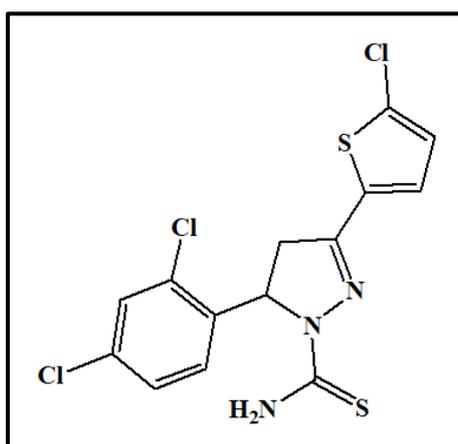


Figura 16: Composto com ação fungicida para testes realizados *in vitro*.

3.2.2 Pirazolininas na química de coordenação

No nosso grupo de pesquisa é possível encontrar diversos trabalhos publicados que mostram a síntese e caracterização de complexos formados com os mais diferentes centros metálicos e ligantes pirazolínicos 1,3,5-trisubstituídos. Os complexos que serão

apresentados a seguir foram caracterizados pela técnica de difratometria de raios X em monocristal. É possível observar que em todos os exemplos os ligantes pirazolínicos se coordenaram ao centro metálico a partir do átomo de enxofre presente no grupamento tiocarbamoil.

Primeiramente, podemos destacar o trabalho de Lis R. V. Favarin e colaboradores, que descreve a síntese e estudo das atividades biológicas e fotofísicas de complexos de Au^{I} formados a partir de pirazolininas 1,3,5-trissubstituídas e o ligante trifenilfosfina. O composto apresentado na figura 17 consiste em um complexo de Au^{I} que apresentou boas propriedades quimioterápicas para testes realizados *in vitro*, das quais podemos destacar um valor de CI_{50} igual a 1,3 micro molar, enquanto a cisplatina apresentou um valor de CI_{50} igual a 6 micro molar para células do tipo B16-F10 correspondente a uma linhagem de células de melanoma de rato.³⁵

O composto mostrado na figura 17 também apresentou boas propriedades luminescentes. Quando excitado em 305 nm emitiu na região do ultravioleta e visível, na faixa que vai de 320 a 450 nm próximo da região do violeta e azul para testes realizados em solução, o composto em questão apresentou boa internalização celular, com biodistribuição uniforme no citoplasma celular, o que qualificaria o composto para aplicação como um biomarcador luminescente, podendo ser empregado em bioimageamento celular.³⁵

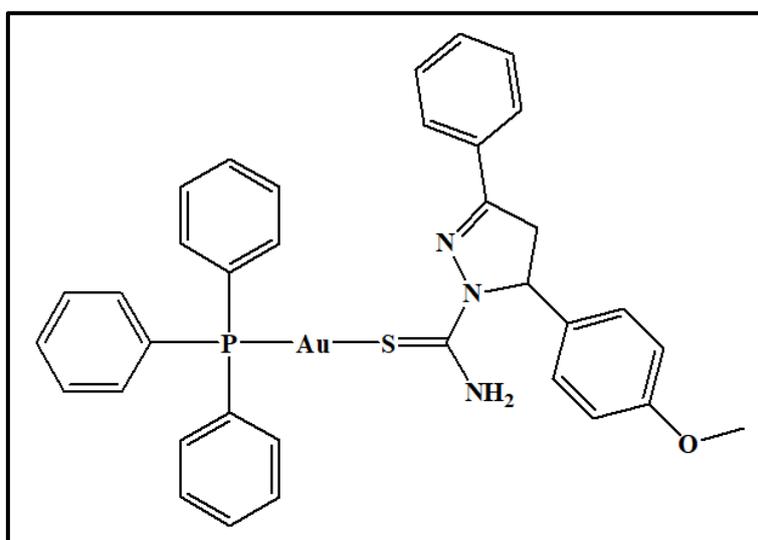


Figura 17: Parte catiônica do complexo de Au^{I} com propriedade quimioterápica para testes realizados *in vitro*. E propriedades luminescentes para testes realizados em solução.

Na figura 18 é possível observar um complexo formado a partir de uma pirazolina 1,3,5-trissubstituídas que apresentou boas propriedades biológicas. O composto em questão é um complexo de Co^{II} que foi sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa e que é apresentado em um artigo publicado por Bianca Boni Dias e colaboradores. O composto apresentado na figura 18 apresentou boas propriedades fungicidas, das quais podemos destacar um valor de concentração inibitória mínima de $3,90 \mu\text{g/mL}$, enquanto o fungicida de referência fluconazol apresentou uma concentração inibitória mínima de $16 \mu\text{g/mL}$ para testes realizados *in vitro* com o fungo *Candida glabrata*.³⁶

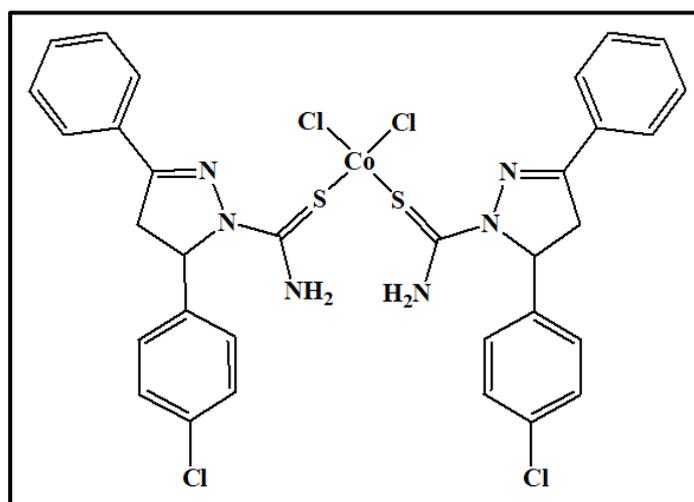


Figura 18: Complexo de Co^{II} com ação fungicida para testes realizados *in vitro*.

Outro trabalho importante publicado pelo nosso grupo de pesquisa é o artigo publicado por Lis R. V. Favarin e colaboradores, que descreve a síntese e estudo das atividades biológicas e fotofísicas de complexos de Ag^{I} formados a partir de pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas. O composto apresentado na figura 19 teve uma boa atividade antibacteriana das quais podemos destacar uma concentração inibitória mínima de $1,95 \mu\text{g/mL}$, enquanto o remédio gentamicina apresentou uma concentração inibitória mínima de $3,75 \mu\text{g/mL}$. Os testes foram realizados *in vitro* com a bactéria *Escherichia coli* que apresentava resistência aos antibióticos oxacilina e penicilina.³⁷

O composto mostrado na figura 19 também apresentou boas propriedades luminescentes, quando excitado em 300 nm emitiu na região do ultravioleta e visível, na faixa que vai de 340 a 480 nm próximo da região do violeta e azul para testes realizados em solução.³⁷

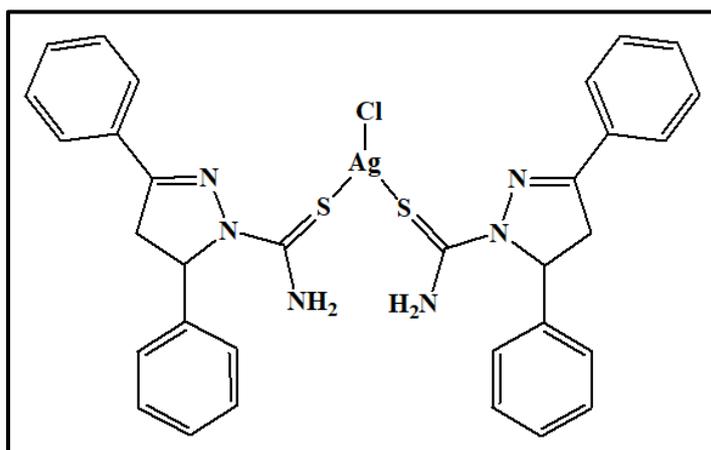


Figura 19: Complexo de Ag^{I} com ação antibacteriana. E propriedades luminescentes para testes realizados em solução.

Outro trabalho relevante que foi publicado com estruturas sintetizadas no nosso grupo de pesquisa foi o artigo publicado por Leticia S. Bezerra e colaboradores, que descreve a síntese e estudo das propriedades catalíticas de complexos de Co^{II} formados a partir de pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas. O composto mostrado na figura 20 foi utilizado na produção de filmes eletroativos que foram empregados na produção de gás H_2 , onde o material preparado apresentou um baixo custo de produção e alto desempenho em relação a evolução do hidrogênio.³⁸

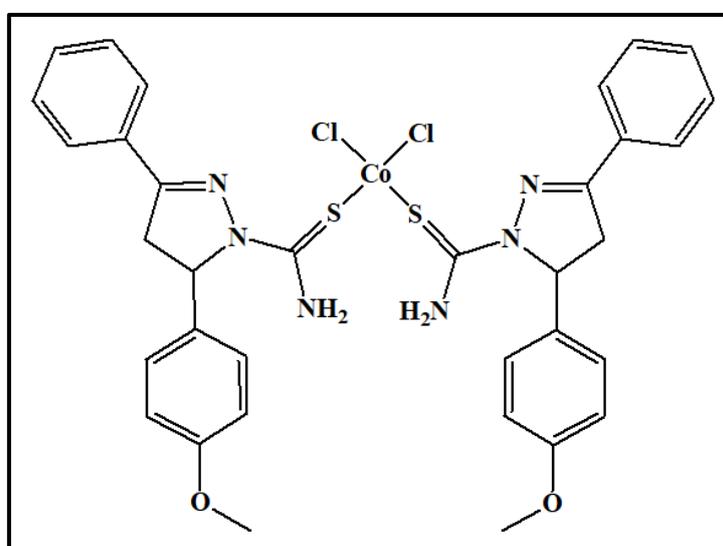


Figura 20: Complexo de Co^{II} empregado na síntese de filme eletroativo utilizado na evolução de hidrogênio.

CAPÍTULO 4 – PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Métodos

4.1.1 Materiais

Todos os reagentes e solventes que foram empregados nas sínteses e análises foram obtidos de fontes comerciais não havendo a necessidade de realizar purificações.

4.1.2 Métodos e instrumentações

4.1.2.1 Espectroscopia vibracional no infravermelho

Utilizou-se um espectrômetro FT/IR-PerkinElmer modelo Frontier e obteve-se os dados espectrais na região do infravermelho médio com transformada de Fourier. As análises foram feitas na janela espectral de 400 até 4000 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} , acumulação de 6 ciclos, com velocidade de varredura de 0,2 cm/s . As amostras foram dispersas em pastilhas de KBr. As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular (LSCM) no Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

4.1.2.2 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão foram obtidos utilizando o aparelho Fisatom-Mod.431. As amostras foram analisadas a partir da inserção em capilares de vidro, onde a variação de temperatura foi monitorada com o auxílio de um termômetro. As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular (LSCM) no Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

4.1.2.3 Análise elementar

A determinação das porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos complexos obtidos foi realizada por um analisador elementar VARIO EL (Elementar Analysensysteme GmbH). As análises foram realizadas na central analítica no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

4.1.2.4 Espectroscopia de absorção molecular na região do ultravioleta e visível (UV-VIS)

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro Cary 50 Conc/Varian PerkinElmer Lambda 360, acoplado com esfera integradora de 60 mm. As análises foram realizadas no estado líquido a partir de soluções dos compostos diluídos em diclorometano, nas concentrações de $1,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹, utilizando-se uma cubeta de quartzo com capacidade de 3,0 mL com 1 cm de caminho óptico. As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular (LSCM) no Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

4.1.2.5 Método da teoria de densidade funcional dependente do tempo (TD-DFT)

Para o estudo das transições eletrônicas envolvidas nos processos de absorção na região do ultravioleta e visível utilizou-se o método baseado na Teoria de Densidade Funcional Dependente do Tempo (TD-DFT). Foram realizados com o PBE0 funcional³⁹, o SDD⁴⁰ para Pt a base 6-311G (d) para C, N, S, P, F, Cl e H, utilizando o programa Gaussian 09.⁴¹ As coordenadas atômicas determinadas para as estruturas moleculares individuais por análise cristalográfica de raios X, foram usadas para os cálculos de TD-DFT. As energias de excitação vertical foram calculadas utilizando a metodologia TD-DFT dependente do tempo. Os diagramas de Orbitais Moleculares (OM) foram reproduzidos usando Avogadro (versão 1.2.0).⁴²

4.1.2.6 Espectroscopia de fluorescência

Os dados referentes as propriedades luminescentes dos complexos sintetizados foram obtidos em um fluorímetro (FluoroMate FS-2), do Grupo de Óptica e Fotônica (GOF) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). O fluorímetro possui como fonte de excitação uma lâmpada contínua de Xenônio (150W). A detecção da fluorescência foi feita por um Fotodiodo para a referência PMT para Excitação e Emissão. As medidas em solução foram realizadas utilizando diclorometano como solvente a uma concentração de 1×10^{-5} mol.L⁻¹. Utilizou-se uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm e quatro faces polidas. Os espectros foram obtidos com a configuração da

geometria do ângulo de 90° entre o feixe de excitação e emissão à temperatura ambiente. Todas as medidas de emissão foram obtidas após excitar as amostras em um comprimento de onda de 300 nm.

4.1.2.7 Difratomia de raios X

As análises de difratometria de raios X em monocristal foram realizadas na Universidade de São Paulo (Campus 1, São Carlos-SP), em um difratômetro automático com detector de área, APEX II CCD BRUKER, operado usando um monocromador de grafite com radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

As estruturas dos compostos foram resolvidas empregando-se métodos diretos do programa SHELXS97. Os refinamentos foram efetuados com pacote de programas SHELXL2014, envolvendo o método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com parâmetros de deslocamentos térmicos anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenóides.⁴³ Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento em posições calculadas, baseadas na geometria completa dos fragmentos moleculares, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas utilizando o programa Diamond, Ortep e POV-Ray.^{44,45} Na tabela 1 é possível observar os dados cristalográficos dos Complexos 1, 2 e 3.

Tabela 1: Dados cristalográficos e refinamento estrutural para os Complexos 1, 2 e 3.

	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3
Fórmula Molecular	C ₄₂ H ₃₆ ClF ₆ Br ₂ PPtS ₂ N ₈	C ₄₄ H ₄₂ ClF ₆ O ₂ PPtS ₂ N ₈	C ₄₂ H ₃₆ ClF ₈ PPtS ₂ N ₈
Massa Molecular (g/mol)	1252,24	1154,48	1130,42
Radiação Utilizada Mo-K α	0,71073	0,71073	0,71073
T (K)	296(2)	296(2)	273(2)
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
Parâmetros de Cella			
<i>a</i> (Å)	14,1192(4)	13,4165(4)	13,0259(10)
<i>b</i> (Å)	14,2529(4)	14,3473(5)	14,1481(12)
<i>c</i> (Å)	15,1678(5)	16,5393(5)	16,0958(13)
α (°)	106,7140(10)	78,015(2)	81,935(4)
β (°)	93,9100(10)	66,8910(10)	66,868(3)
γ (°)	119,5130(10)	62,5820(10)	63,988(3)
Volume (Å ³)	2462,11(13)	2597,87(15)	2449,7(4)
Número de Fórmulas Elementares	Z = 2	Z = 2	Z = 2
Densidade Calculada Mg/m ³	1,689	1,476	1,533
Coefficiente Linear de Absorção (mm ⁻¹)	4,705	2,927	3,105
F (000)	1220	1148	1116
Dimensão do Cristal (mm)	0,150x0,110x0,050	0,090x0,090x0,060	0,360x0,160x0,160
Região de Varredura Angular	1,448 a 26,379°	1,339 a 26,435°	1,603 a 26,527°
Índices de Varredura	-17 ≤ h ≤ 17 -17 ≤ k ≤ 17 -18 ≤ l ≤ 18	-16 ≤ h ≤ 16 -17 ≤ k ≤ 17 -20 ≤ l ≤ 20	-16 ≤ h ≤ 16 -17 ≤ k ≤ 17 -20 ≤ l ≤ 20
Número de Reflexões Coletadas	68096	72373	51365
Número de Reflexões Independentes	10046	10674	10091
Correção de absorção	[R(int) = 0,0239]	[R(int) = 0,0841]	[R(int) = 0,0579]
Integralidade da Medida	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes	Semi-empírico de equivalentes
Dados/Restrições/Parâmetros	100%	100%	100%
Índice R Final [I > 2 σ (I)]	10046 / 0 / 568	10674 / 0 / 587	10091 / 2 / 596
	R1 = 0,0371	R1 = 0,0401	R1 = 0,0316
	wR2 = 0,0684	wR2 = 0,0866	wR2 = 0,0734
Índice R (dados totais)	R1 = 0,0714	R1 = 0,0729	R1 = 0,0405
	wR2 = 0,0802	wR2 = 0,1015	wR2 = 0,0789
Densidade Eletrônica Residual (e/Å ³)	0,920 e -0,734	1,236 e -0,709	2,566 e -1,159

4.1.2.8 Espectrometria de massas

As análises de espectrometria de massas foram realizadas após a diluição dos complexos em uma mistura de solventes composta por 50% de acetonitrila HPLC e 50% de água destilada com 0,1% de ácido fórmico diluído. As soluções foram infundidas de forma individual diretamente na fonte de ESI por meio de uma seringa, a uma taxa de fluxo de 180 μ L/min. Os dados foram obtidos utilizando um espectrômetro de massas

Micro Tof (Q-TOF) da marca BRUKER SCIENTIFIC. A medida foi realizada em uma temperatura de 100° C e os dados foram coletados no intervalo de m/z 70 -2000.

4.1.2.9 Espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) DE ^1H , ^{13}C E ^{195}Pt

As análises de RMN em solução foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance NEO de 11,75 T (500 MHz para a frequência de ^1H) equipado com sonda multinuclear SMART PROBE com diâmetro interno de 5 mm e gradiente de campo no eixo Z. Foram adquiridos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt de amostras solubilizadas em solventes deuterados.

Para as análises de RMN foram utilizadas aproximadamente 25 mg de cada amostra solubilizadas em 600 μL de DMSO- d_6 . Para os experimentos de RMN de ^{195}Pt foi utilizada calibração externa com amostra de K_2PtCl_6 (14 mg em 600 μL de $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$).

A sequência de pulso selecionada para as análises de RMN de ^1H foi zg30 e a sintonia ajustada em 500,13 MHz para a frequência de observação. Foram utilizadas 8 varreduras, janela espectral de 20 ppm, tempo de espera (d1) de 1 s e tempo de aquisição (Aq) de 3,27 s. O ganho do receptor foi ajustado automaticamente e o tempo total de experimento foi de 43 s para cada análise. Foram utilizados 64000 pontos na aquisição (TD) e no processamento (SI). Além disso, no processamento foram utilizados multiplicação exponencial (LB) de 0,3 Hz e ajuste manual de fase. Os espectros foram calibrados para 2,5 ppm com o sinal residual do solvente deuterado DMSO- d_6 .

Para as análises de RMN de ^{13}C (utilizando sintoniza em 125,77 MHz para a frequência de observação) foi selecionada a sequência de pulso zgpg30 que utiliza desacoplamento de ^1H . Os espectros foram adquiridos com 12000 varreduras, janela espectral de 260 ppm, tempo de espera (d1) 1 s e tempo de aquisição (Aq) de 1 s. O ganho do receptor foi ajustado automaticamente e o tempo total de experimento de cada análise foi de 7 h. Para o processamento foram utilizados multiplicação exponencial (LB) de 1 Hz e ajuste automático de fase e linha de base. Os espectros foram calibrados para 39,5 ppm com o sinal do solvente deuterado DMSO- d_6 .

Para as análises de RMN de ^{195}Pt foi selecionada a sequência de pulso zg e sintonia ajustada a 107,21 MHz para a frequência de observação. Os espectros foram adquiridos com 24000 varreduras, janela espectral de 1500 ppm, tempo de espera (d1) de 2 s e tempo

de aquisição (Aq) de 0,1 s. O ganho do receptor foi ajustado automaticamente e o tempo total para cada análise foi de 14,5 h. Foram utilizados 32000 pontos tanto na aquisição (TD) quanto no processamento (SI) dos espectros. No processamento foram utilizados multiplicação exponencial (LB) de 60 Hz, SSB 2 e ajuste automático de fase e linha de base. As aquisições foram conduzidas com calibração externa através de amostra preparada com K_2PtCl_6 (14 mg em 600 μ L de H_2O/D_2O) com sinal de referência calibrado para 0 ppm.

4.1.2.10 Avaliação da atividade biológica através de estudos citotóxicos e determinação do CI_{50}

As análises da ação antitumoral dos compostos sintetizados foram realizadas no departamento de química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sobre a supervisão da professora Dra. Heveline Silva.

Para determinação da viabilidade celular foram utilizadas as linhagens: **4T1** (Célula de câncer de mama de camundongo), **B16-F10** (Célula de câncer de pele de camundongo) **BHK-21** (célula normal de rim de hamster). As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640 pH 7,4, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades que variaram conforme a linhagem celular entre $0,5 \times 10^3$ e 2×10^3 células/poço/100 μ L em placas com 96 poços que foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera umedecida a 5% de CO_2 por 24 horas para total aderência.

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

Após a exposição aos compostos de investigação por 72h, as células foram incubadas com MTT (5 μ g/10 μ L/poço) durante 4 horas. A seguir, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100 μ L de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorbância a 570 nm em espectrofotômetro de microplacas.⁴⁶ Os dados obtidos através

dos ensaios citotóxicos foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100% utilizando o software GraphPad Prism 5.0. Utilizou-se a cisplatina como controle positivo contra as linhas celulares.

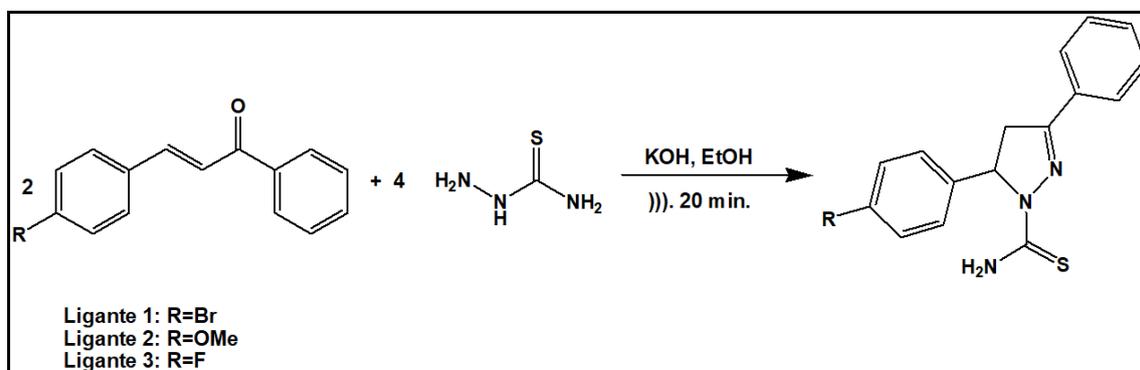
4.1.2.11 Imagens dos cristais

As imagens dos cristais obtidos a partir dos complexos sintetizados foram feitas utilizando um estereomicroscópio da marca Biofocus, modelo ECZ-BI-40L. O estereomicroscópio estava acoplado a uma lente ocular conectada a um computador, utilizou-se o software Future WinJoe para tirar as fotos.

4.2 Síntese dos Ligantes e Complexos

4.2.1 Síntese dos ligantes

Para a síntese das pirazolinas 1,3,5-trissubstituídas utilizou-se o procedimento experimental descrito na literatura.⁴⁷ As reações foram realizadas no Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular II da Universidade Federal da Grande Dourados, conforme ilustrado no esquema reacional 1. Os ligantes sintetizados foram **Ligante 1** (1-tiocarbamoil-3-fenil-5-(4-bromofenil)-pirazolina), **Ligante 2** (1-tiocarbamoil-3-fenil-5-(4-metoxifenil)-pirazolina) e **Ligante 3** (1-tiocarbamoil-3-fenil-5-(4-flúorfenil)-pirazolina).

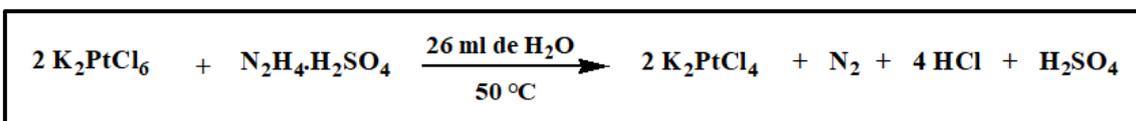


Esquema reacional 1: Síntese dos ligantes pirazolina 1,3,5-trissubstituídos.

Os ligantes foram sintetizados via reação de ciclo condensação de uma chalcona com uma tiosemicarbazida em meio básico. Em um béquer de 25 mL contendo 10 mL de etanol, adicionou-se 2,0 mmol de chalcona e 4,0 mmol de tiosemicarbazida, em seguida adicionou-se 4,0 mmol de hidróxido de potássio. Posteriormente a mistura foi irradiada por uma sonda de ultrassom com 20 KHz de frequência a temperatura ambiente de 25°C. o consumo da chalcona foi monitorado por cromatografia gasosa e ocorreu em 20 minutos. Após o tempo de reação resfriou-se o sistema e filtrou-se o produto obtido a vácuo, lavando com pequenas porções de etanol a frio. **Ligante 1**, ponto de fusão: 185°C, rendimento: 73%. **Ligante 2**, ponto de fusão: 165°C, rendimento: 74%. **Ligante 3**, ponto de fusão: 230°C, rendimento: 78%.

4.2.2 Síntese do sal complexo K₂PtCl₄

O sal complexo K₂PtCl₄ foi sintetizado a partir do sal complexo K₂PtCl₆ e do sulfato de hidrazina empregando um procedimento descrito na literatura com algumas modificações, conforme mostrado no esquema reacional 2.^{48,49}



Esquema reacional 2: Síntese do sal complexo K₂PtCl₄.

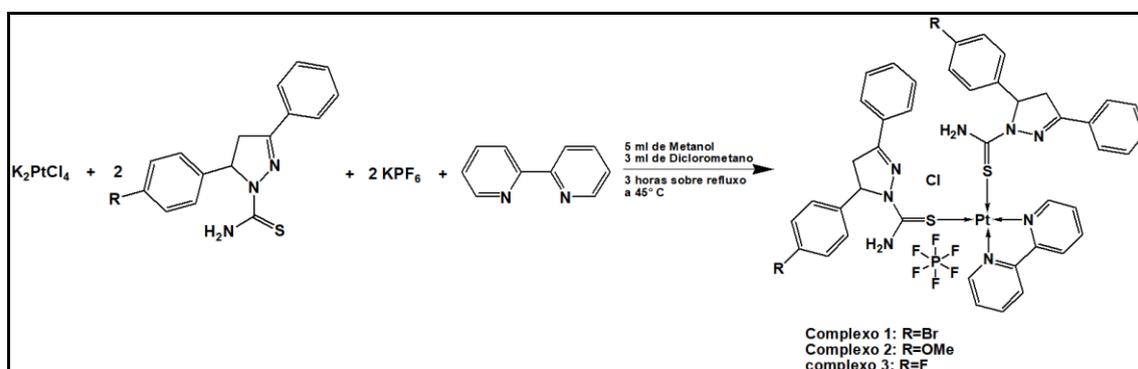
Primeiramente misturou-se em um balão de fundo redondo de 50 mL, 0,6 mmol do sal complexo K₂PtCl₆ em 16 mL de água destilada. Colocou-se a mistura sob aquecimento até atingir a temperatura de 50 °C. Mesmo com o aquecimento o sal complexo apresentou baixa solubilidade. Em outro béquer de 50 mL dissolveu 0,3 mmol do sal sulfato de hidrazina em 10 mL de água destilada. Colocou-se a solução sob aquecimento até atingir a temperatura de 50 °C.

Após as 2 misturas atingirem a temperatura de 50 °C começou-se a gotejar a solução que continha o sal sulfato de hidrazina na mistura que continha o sal complexo K₂PtCl₆. O gotejamento foi feito de forma lenta, sendo adicionado uma gota a cada 5 segundos, afim de reduzir o átomo de platina para um estado de oxidação +2 e evitar a redução da platina até a forma metálica. A mistura reacional foi mudando de cor conforme

o andamento da reação, indo da cor amarela para o laranja, finalizando com uma solução avermelhada límpida. Ao longo da reação foi possível observar o desprendimento de gás N_2 . No final a solução resultante foi filtrada e colocada em repouso em um béquer de 200 mL para que houvesse a evaporação da água utilizada na síntese. Após 20 dias quase toda a água evaporou e observou-se a formação de cristais vermelhos em forma de agulha, correspondente ao sal complexo K_2PtCl_4 . Sal complexo K_2PtCl_4 , ponto de fusão $265\text{ }^\circ\text{C}$, rendimento: 65 %.

4.2.3 Síntese dos complexos

Os Complexos 1, 2 e 3 foram sintetizados a partir da reação do sal complexo K_2PtCl_4 , com os ligantes pirazolina 1,3,5-trissubstituídas, juntamente com o ligante 2,2'-bipiridina e o sal KPF_6 conforme mostrado no esquema reacional 3.



Esquema reacional 3: Síntese dos Complexos 1, 2 e 3.

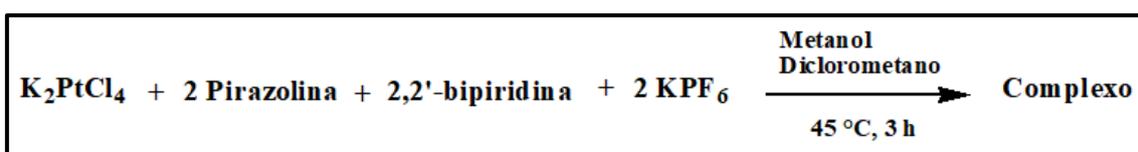
Colocou-se para reagir 0,1 mmol do sal complexo K_2PtCl_4 , 0,2 mmol do ligante pirazolina, 0,1 mmol do ligante 2,2'-bipiridina e 0,2 mmol do sal KPF_6 . A mistura foi solubilizada em 5 mL de metanol e 3 mL de diclorometano. Todos os reagentes foram solúveis na mistura de solventes com exceção do sal complexo K_2PtCl_4 que foi solubilizado e consumido conforme a reação ocorria. A reação foi realizada em um balão de fundo redondo de 50 mL sob um sistema de refluxo mantido a uma temperatura de 45°C . Após 3 horas de reação obteve-se uma solução límpida sem a presença de sólidos precipitados. Esta solução apresentou uma coloração amarela dourada. Após a filtragem das soluções, estas foram colocadas em repouso para que houvesse a lenta evaporação

dos solventes. Após 5 dias, observou-se a formação de monocristais amarelos que foram utilizados na caracterização das estruturas a partir da técnica de difratometria de raios X, onde constatou-se a obtenção de três novos complexos de platina (II). **Complexo 1**, ponto de fusão: 210°C, rendimento: 50%. **Complexo 2**, ponto de fusão: 180°C, rendimento: 55%. **Complexo 3**, ponto de fusão: 220°C, rendimento: 58%.

CAPÍTULO 5 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Considerações Gerais Sobre as Sínteses dos Complexos

Os três complexos inéditos de Pt^{II} foram sintetizados conforme mostrado no esquema reacional 4. A síntese ocorreu a partir da reação entre o sal complexo K₂PtCl₄, o ligante pirazolínico, o ligante 2,2'-bipiridina e o sal KPF₆ nas proporções de (1:2:1:2), respectivamente. A reação foi realizada em um tempo de 3 horas, a 45° C utilizando como solventes o metanol e o diclorometano.



Esquema reacional 4: Resumo da síntese dos Complexos 1, 2 e 3.

Na figura 21 é possível observar a parte aniônica do sal complexo K₂PtCl₄. Este íon apresenta uma geometria quadrado planar com ângulos de ligação que se aproximam de 90°. As distâncias de ligação entre o átomo de platina e cloro apresentam um valor próximo a 2,30 Å. Estes comprimentos de ligação indicam que os átomos de cloro realizam uma ligação forte com o átomo de platina do tipo esfera de coordenação interna.⁵⁰

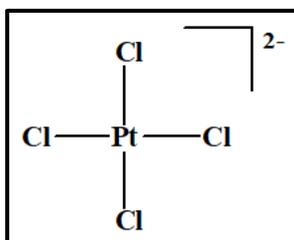


Figura 21: parte aniônica do sal complexo K₂PtCl₄.

A partir das informações estruturais do sal complexo K₂PtCl₄, planejou-se a síntese a fim de favorecer a saída dos átomos de cloro do centro de coordenação metálico para favorecer a coordenação dos ligantes ao centro metálico. Com isso, escolheu-se o ligante 2,2'-bipiridina, o qual é muito interessante para a química de coordenação, pois

realiza ligações coordenadas na forma de quelatos. Neste tipo de ligante dois átomos de nitrogênio se coordenam ao centro metálico, realizando uma ligação do tipo bidentada, formando uma estrutura mais estável que pode favorecer a formação do complexo. Escolheu-se também o ligante pirazolínico que apresenta vários átomos que possuem pares de elétrons não ligantes capazes de realizar ligações coordenadas. O ligante pirazolínico foi escolhido também porque apresenta um átomo de enxofre capaz de realizar ligações coordenadas com a platina. Esse átomo apresenta uma maior tendência a se ligar ao centro metálico, pois o enxofre se comporta como uma base macia de Pearson e o íon de Pt^{II} se comporta como um ácido macio de Pearson.^{3,4}

Utilizou-se também o sal KPF_6 nas sínteses para favorecer a quebra de ligação entre os átomos de platina e cloro, pois ao se dissociar este sal libera o cátion K^+ capaz de interagir com o íon cloreto e formar o sal KCl . Já o ânion PF_6^- , seria responsável por estabilizar as cargas do composto sintetizado a partir de uma atração eletrostática com o cátion complexo. Portanto, utilizou-se dois equivalentes de KPF_6 a fim de que 2 ânions PF_6^- neutralizassem as duas cargas positivas do cátion complexo, porém, observou-se na estrutura cristalina que o balanço de cargas se deu com um ânion PF_6^- e um ânion Cl^- .

Com isso, os complexos sintetizados ficaram com a fórmula química $[\text{Pt}(\text{bipy})(\text{Ligante pirazolínico})_2]\text{PF}_6.\text{Cl}$. Eles apresentaram uma geometria quadrado planar distorcida. Na figura 22 é possível observar a estrutura química genérica dos 3 complexos sintetizados.

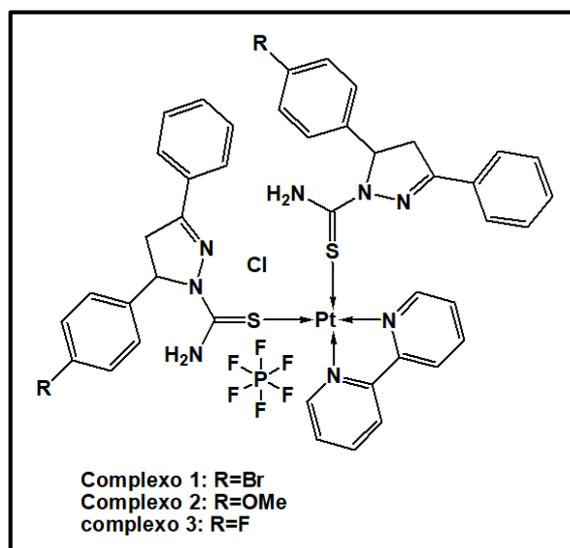


Figura 22: estrutura genérica dos complexos sintetizados.

Nas figuras 23 é possível observar a foto dos cristais obtidos para os Complexos 1, 2 e 3 respectivamente.

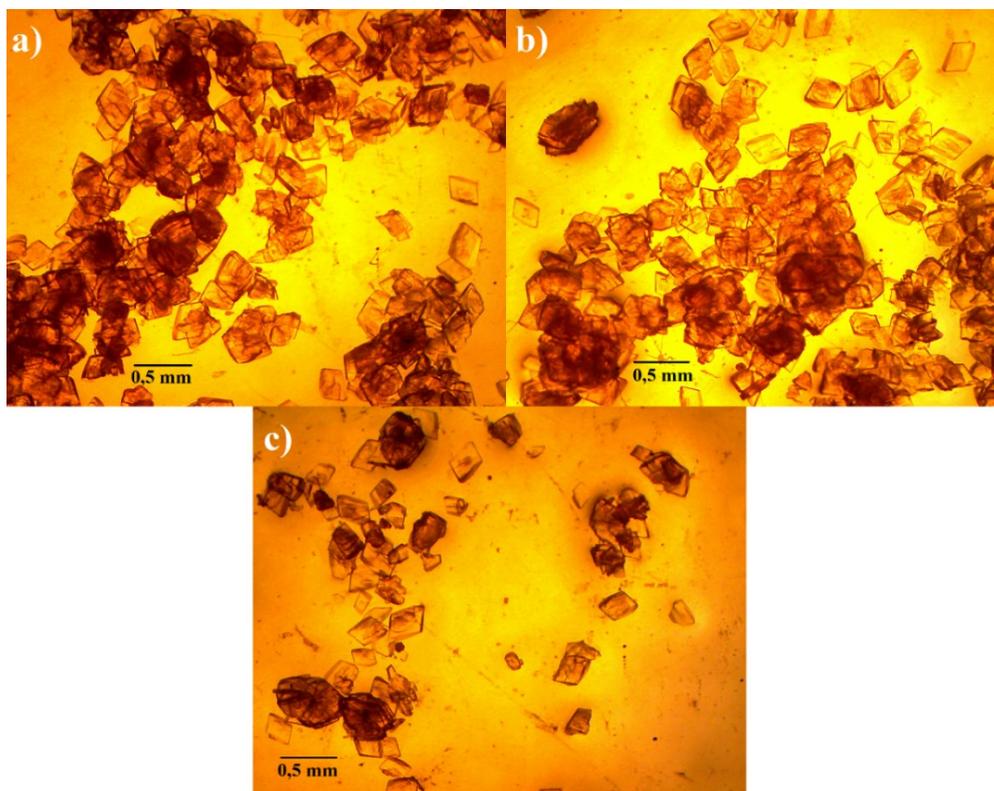


Figura 23: a) Complexo 1 na forma cristalina; b) Complexo 2 na forma cristalina; c) Complexo 3 na forma cristalina.

Os cristais apresentaram baixa qualidade e pouca estabilidade, perdendo a cristalinidade logo após serem extraídos da solução. Por isso foi necessário realizar as análises de difratometria de raios X logo após a formação dos cristais.

5.2 Estrutura Cristalina dos Complexos

Os Complexos 1, 2 e 3 foram caracterizados estruturalmente pela técnica de difratometria de raios X a partir de monocristais pertencentes ao sistema cristalino triclinico com grupo espacial $P\bar{1}$ (*nº 2 International Tables for Crystallography*).⁵¹ As condições de reflexão observadas condizem ao operador de simetria ($\bar{1}$). O grupo espacial $P\bar{1}$ é centrossimétrico e apresenta um único operador de simetria que é o centro de inversão. As unidades assimétricas dos Complexos 1, 2 e 3 são formadas a partir de

uma unidade molecular neutra. Nas figuras 24, 25 e 26 é possível observar a parte catiônica da unidade assimétrica dos Complexos 1, 2 e 3, respectivamente. Os ânions foram omitidos para que houvesse uma melhor visualização da estrutura dos complexos.

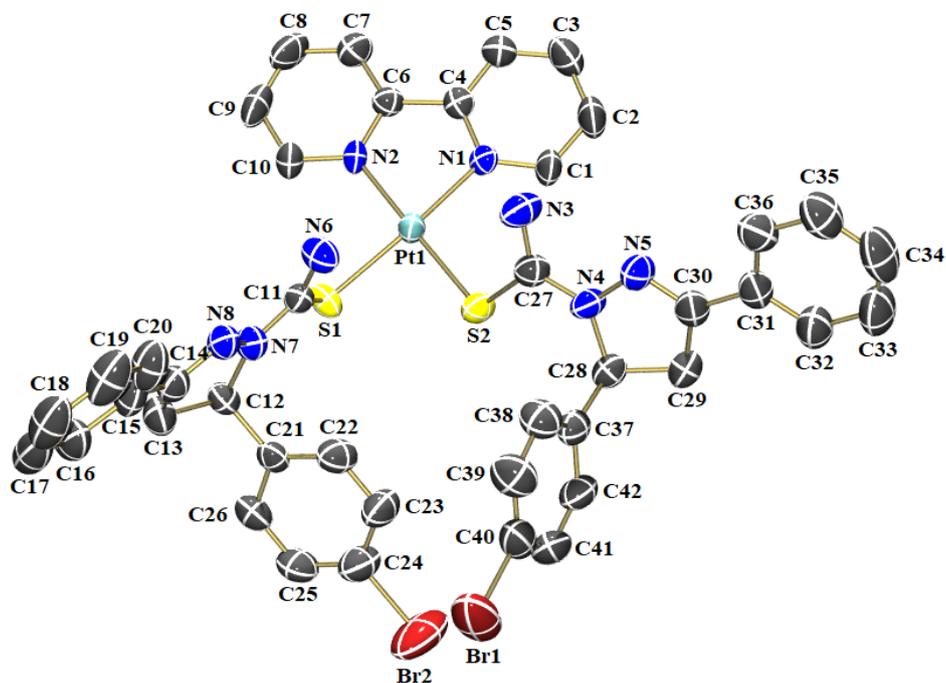


Figura 24: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 1.

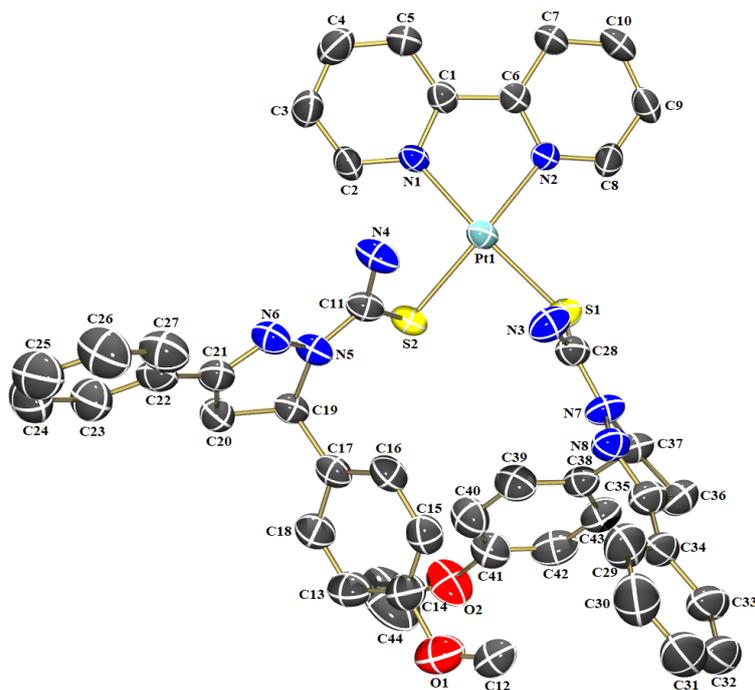


Figura 25: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 2.

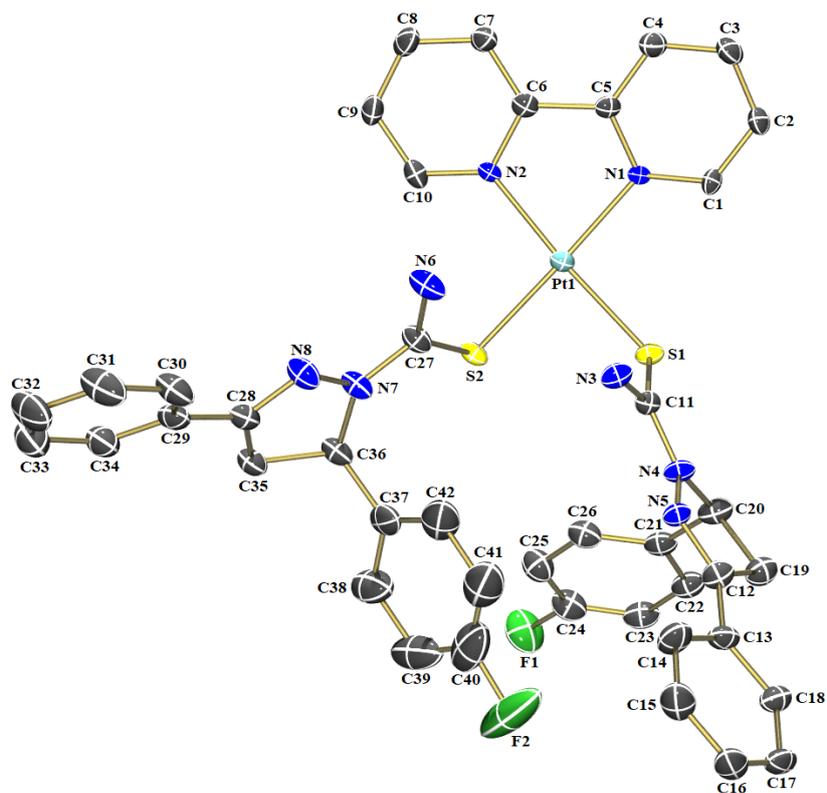


Figura 26: Projeção ORTEP da unidade assimétrica (parte catiônica) do Complexo 3.

A cela unitária dos Complexos 1, 2 e 3 pertence ao sistema cristalino triclinico, que é caracterizado por ser de menor simetria, apresentando como operador de simetria centros de inversão localizados no centro, nos vértices e nas arestas da cela unitária.⁵² Nas figuras 27, 28 e 29 é possível observar o conteúdo de cela para os Complexo 1, 2 e 3, respectivamente. Bem como os elementos de simetrias que pertencem ao grupo espacial $P\bar{1}$.

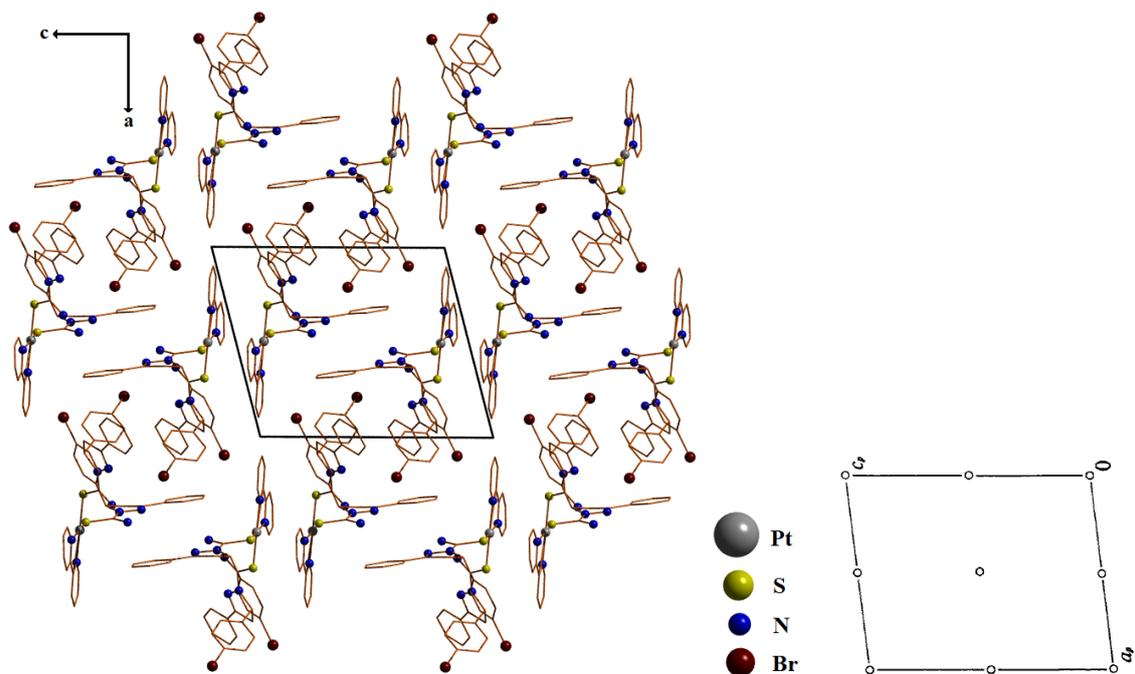


Figura 27: Projeção do plano cristalográfico ca para o Complexo 1 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).

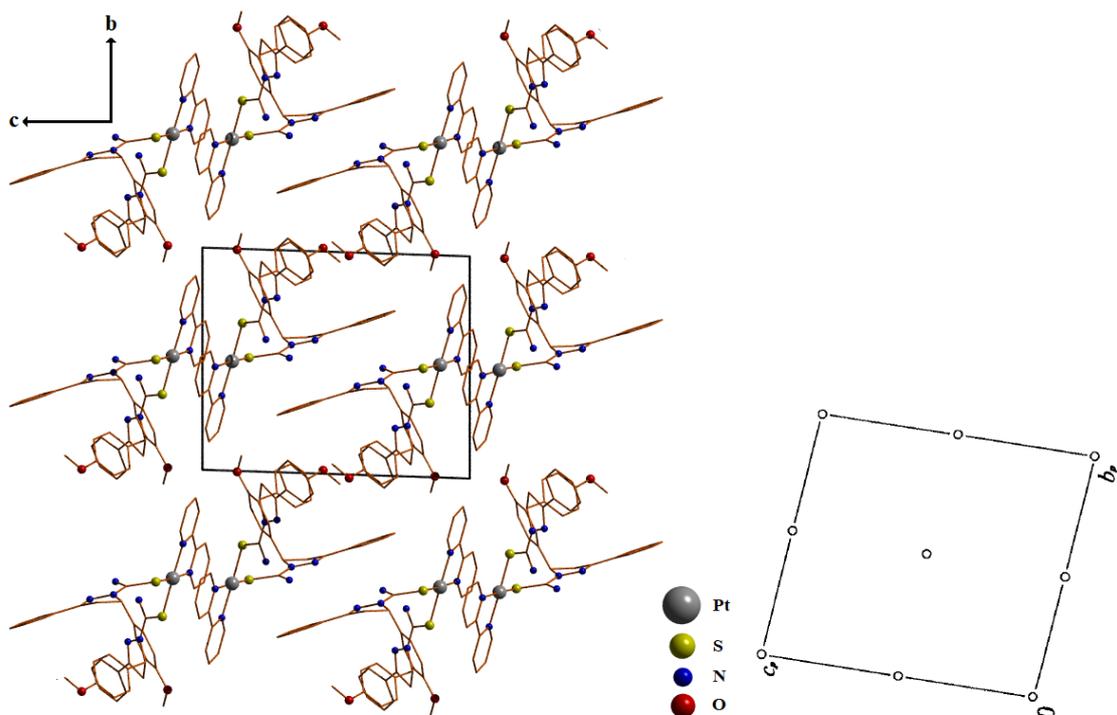


Figura 28: Projeção do plano cristalográfico cb para o Complexo 2 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).

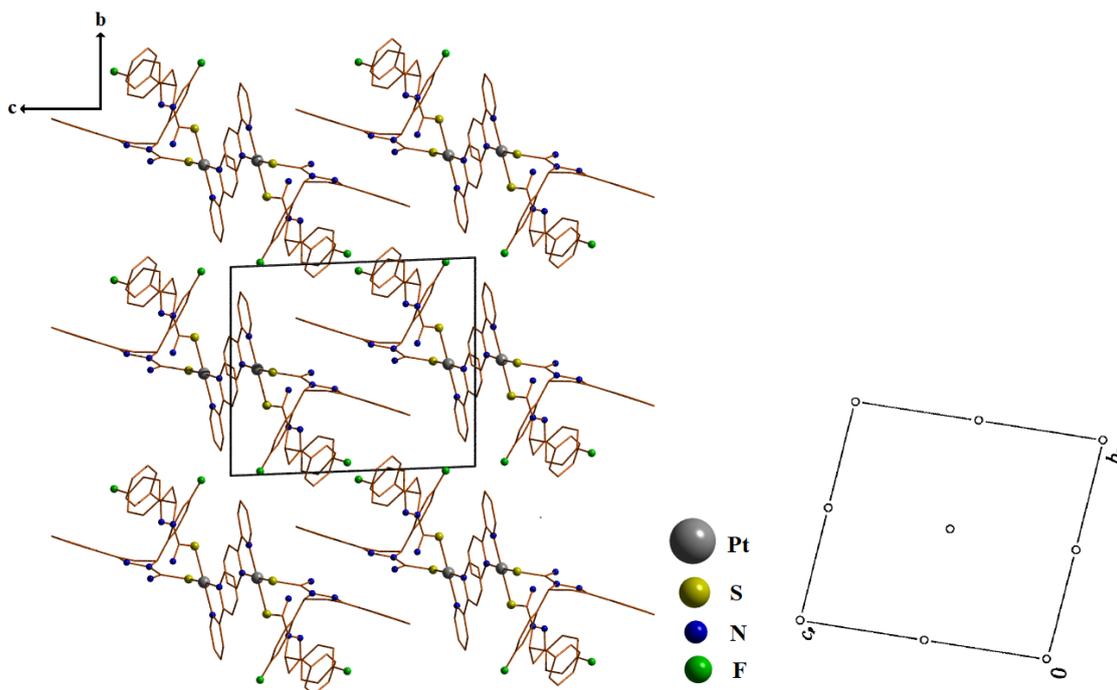


Figura 29: Projeção do plano cristalográfico bc para o Complexo 3 (à esquerda). Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (à direita).

Nas figuras 30, 31 e 32 é possível observar a unidade assimétrica neutra dos Complexos 1, 2 e 3, respectivamente. A unidade assimétrica dos complexos é formada pelo cátion com carga +2 baseado no composto de coordenação e pelos ânions cloreto (Cl^-) e hexafluorofosfato (PF_6^-).

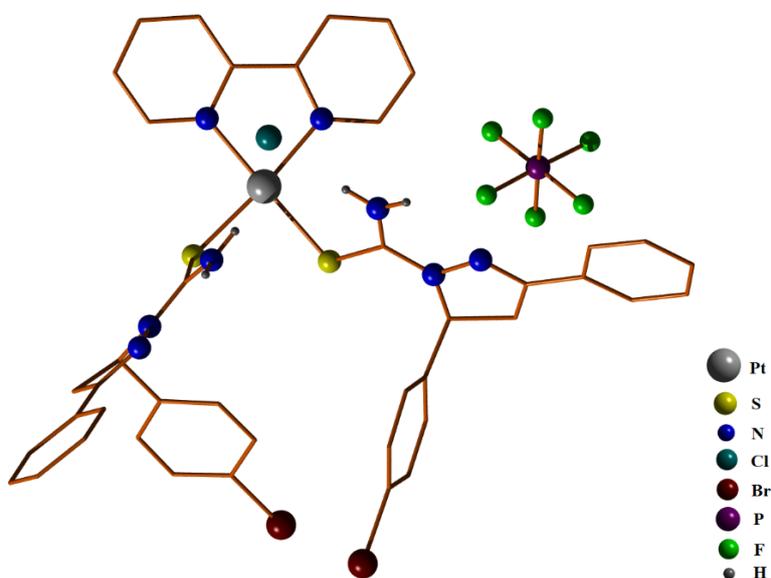


Figura 30: Unidade molecular neutra do Complexo 1.

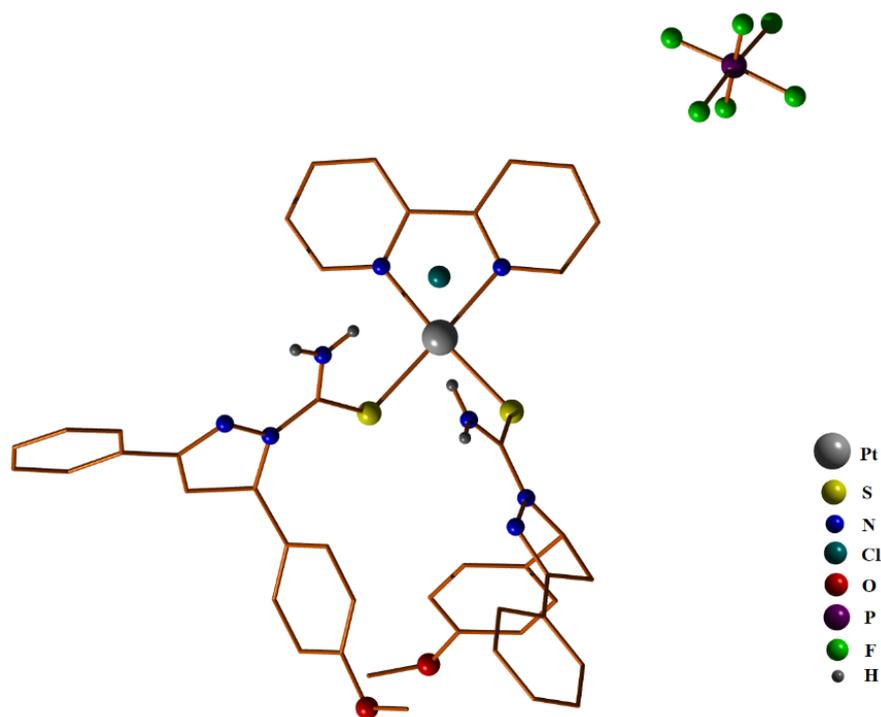


Figura 31: Unidade molecular neutra do Complexo 2.

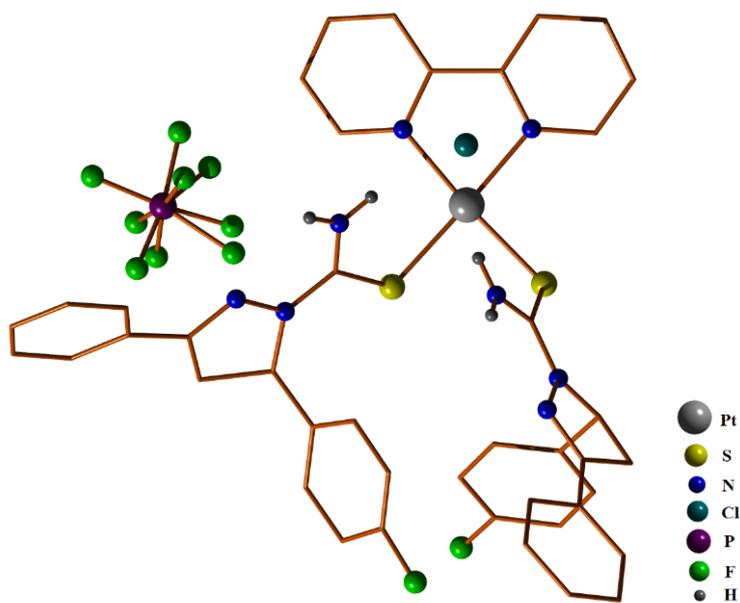


Figura 32: Unidade molecular neutra do Complexo 3.

Nos Complexos 1, 2 e 3 foi possível observar interações do tipo intermolecular entre um átomo de cloro, referente ao ânion cloreto (Cl^-) e átomos de hidrogênio pertencente ao grupamento NH_2 , presente no substituinte tiocarbamoil da pirazolina. As interações intermoleculares observadas caracterizam-se por serem ligações de hidrogênio

fracas, baseadas em interações eletrostáticas. As principais interações observadas nos Complexos 1, 2 e 3 podem ser observadas nas figuras 33, 34 e 35, respectivamente. Para o Complexo 1 pode-se destacar as interações $\text{Cl1} \cdots \text{H3b}$ e $\text{Cl1} \cdots \text{H6b}$ apresentam comprimentos iguais a 2,4020 Å e 2,4278 Å respectivamente. Para o Complexo 2 pode-se destacar as interações $\text{Cl1} \cdots \text{H3b}$ e $\text{Cl1} \cdots \text{H4b}$ apresentam comprimentos iguais a 2,4967 Å e 2,4883 Å respectivamente. Para o Complexo 3 pode-se destacar as interações $\text{Cl1} \cdots \text{H3b}$ e $\text{Cl1} \cdots \text{H6b}$ apresentam comprimentos iguais a 2,442 Å e 2,521 Å respectivamente. As distâncias de interação observadas nos três complexos estão de acordo com o que é encontrado na literatura.^{53, 54, 55}

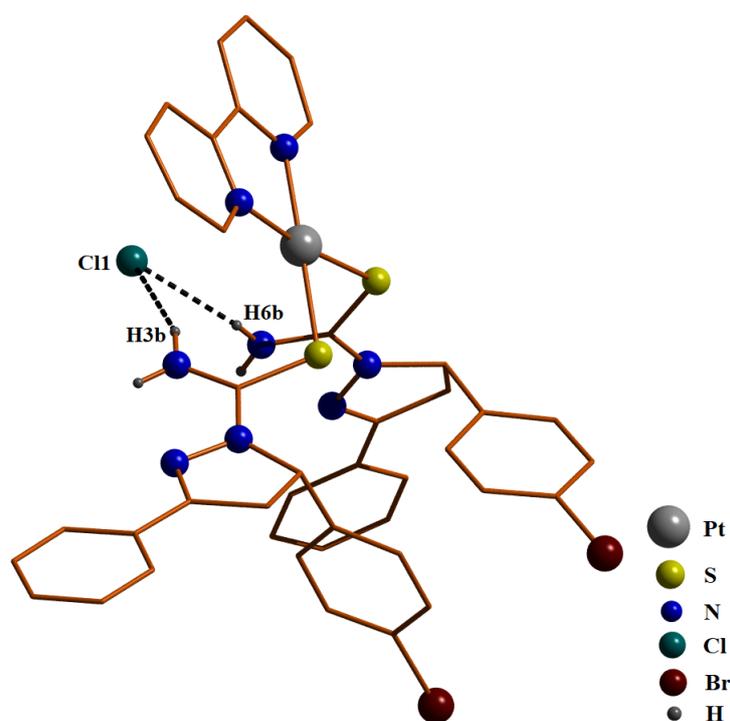


Figura 33: Interações intermoleculares observadas no Complexo 1.

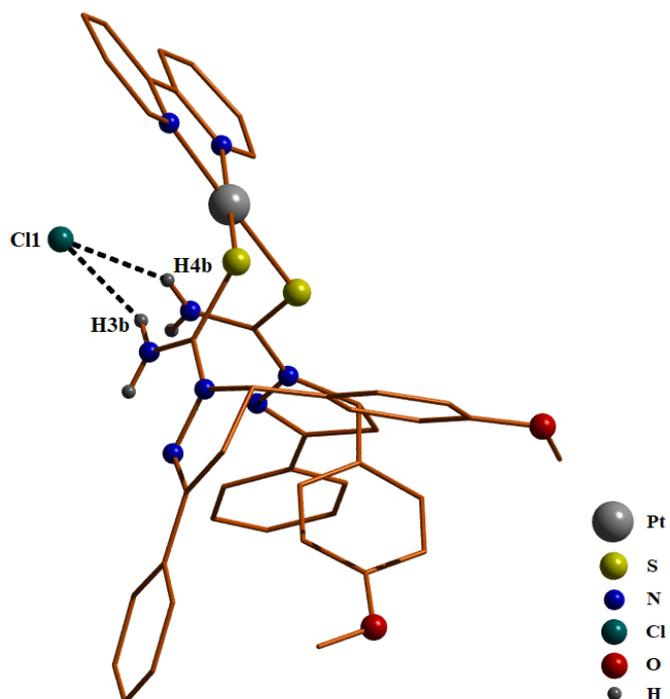


Figura 34: Interações intermoleculares observadas no Complexo 2.

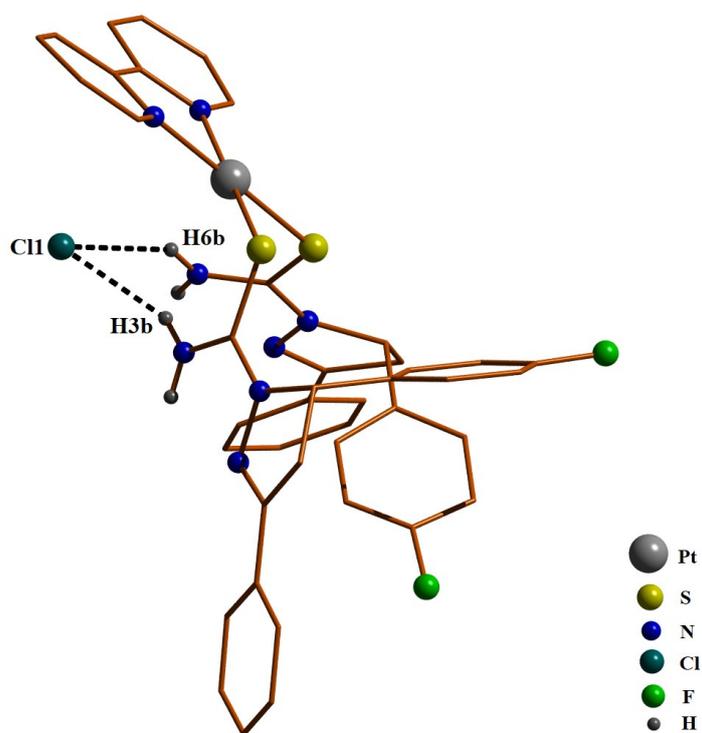


Figura 35: Interações intermoleculares observadas no Complexo 3.

Na figura 36 é possível observar a esfera de coordenação dos Complexos 1, 2 e 3. Os compostos apresentam uma geometria quadrática bastante distorcida, com ângulos de

ligação que se aproximam de 90° . Os valores de comprimentos de ligação e ângulos da esfera de coordenação dos complexos estão reunidos na tabela 2. É possível observar que para ambos os complexos a ligação entre nitrogênio e platina apresenta um comprimento menor em relação a ligação entre enxofre e platina. Estando estes valores de acordo com o que é encontrado na literatura.^{56,57}

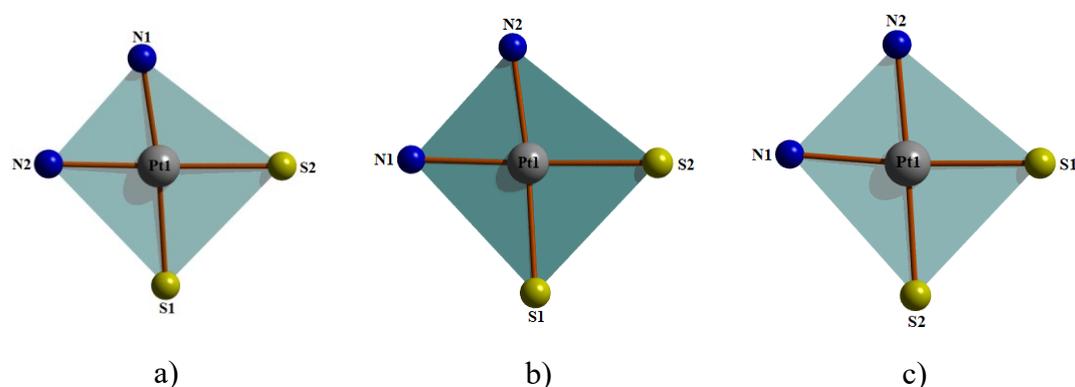


Figura 36: Esfera de coordenação: a) Complexo 1; b) Complexo 2; c) Complexo 3.

Tabela 2: Comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos Complexos 1, 2 e 3.

	Comprimentos de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação ($^\circ$)	
Complexo 1	Pt1 – S1	2,2866 Å	S2– Pt1 – S1:	86,274 $^\circ$
	Pt1 – S2	2,2992 Å	S1– Pt1 – N2:	94,881 $^\circ$
	Pt1 – N1	2,0588 Å	N2– Pt1 – N1:	79,932 $^\circ$
	Pt1 – N2	2,0516 Å	N1– Pt1 – S2:	98,922 $^\circ$
Complexo 2	Pt1 – S1	2,2964 Å	S2– Pt1 – S1:	86,766 $^\circ$
	Pt1 – S2	2,2979 Å	S1– Pt1 – N1:	95,074 $^\circ$
	Pt1 – N1	2,0609 Å	N1– Pt1 – N2:	80,267 $^\circ$
	Pt1 – N2	2,0781 Å	N2– Pt1 – S2:	97,866 $^\circ$
Complexo 3	Pt1 – S1	2,2976 Å	S1– Pt1 – S2:	86,457 $^\circ$
	Pt1 – S2	2,2958 Å	S2– Pt1 – N1:	97,812 $^\circ$
	Pt1 – N1	2,0709 Å	N1– Pt1 – N2:	80,271 $^\circ$
	Pt1 – N2	2,0781 Å	N2– Pt1 – S1:	95,493 $^\circ$

5.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho Médio

Na figura 37 é possível observar o espectro de absorção na região do infravermelho médio do ligante 2,2'-bipiridina.

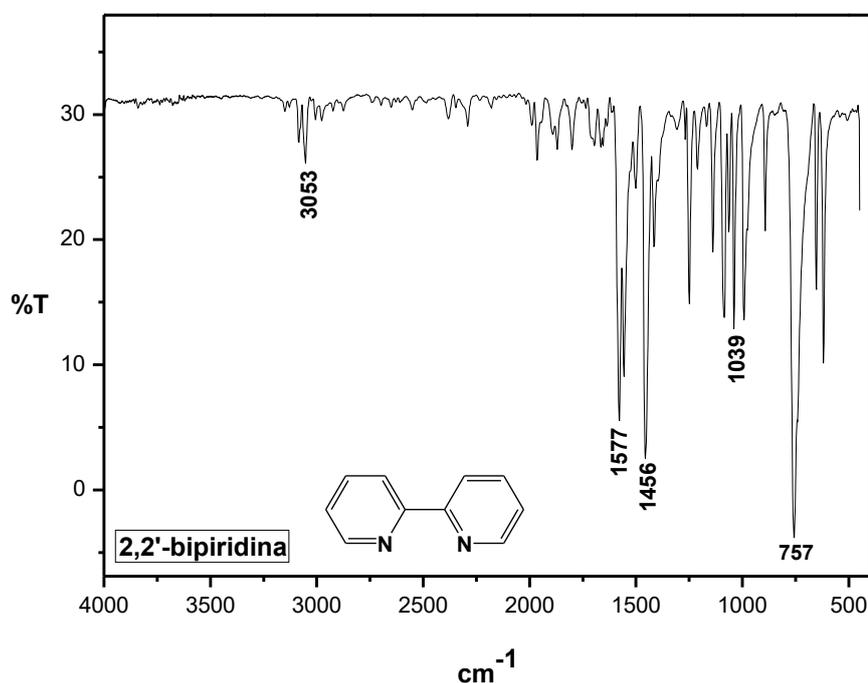


Figura 37: Espectro de absorção na região do infravermelho para o ligante 2,2'-bipiridina.

No espectro do ligante 2,2'-bipiridina, pode-se observar uma banda em 3053 cm^{-1} que é atribuída a deformação axial [$\nu(\text{C}_{\text{ar}}\text{-H})$] referente a carbonos sp^2 de anéis aromáticos. É possível observar também uma banda em 1577 cm^{-1} referente ao estiramento [$\nu(\text{C}=\text{N})$] presente nos anéis aromáticos. Outra banda importante observada no espectro está em 1456 cm^{-1} e está relacionada ao estiramento [$\nu(\text{C}_{\text{ar}}=\text{C})$] presente nos anéis aromáticos. Outra banda característica de anéis aromáticos pode ser observada em 1039 cm^{-1} referente a deformação angular [$\delta(\text{C}_{\text{ar}}\text{-H})$]. Outra banda bastante característica do ligante 2,2'-bipiridina está em 757 cm^{-1} , referente à deformação angular de 4 hidrogênios adjacentes.

Nas figuras 38, 39 e 40 são mostrados os espectros de absorção na região do infravermelho médio do Ligante 1, Ligante 2 e Ligante 3, respectivamente. Vale ressaltar que os ligantes são análogos entre si, mudando apenas o substituinte na posição 4 do anel aromático presente na posição 5 do anel pirazolínico.

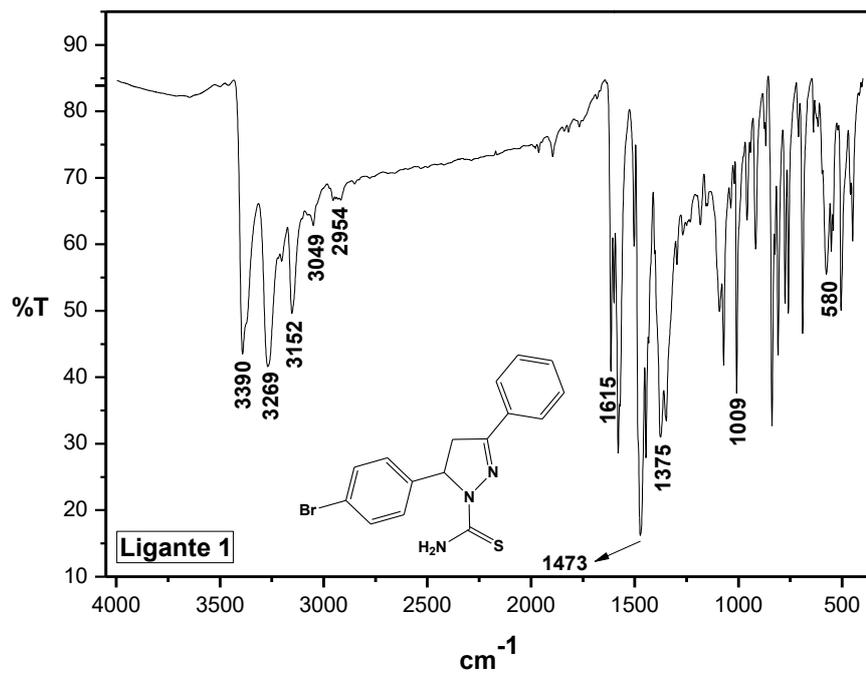


Figura 38: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 1.

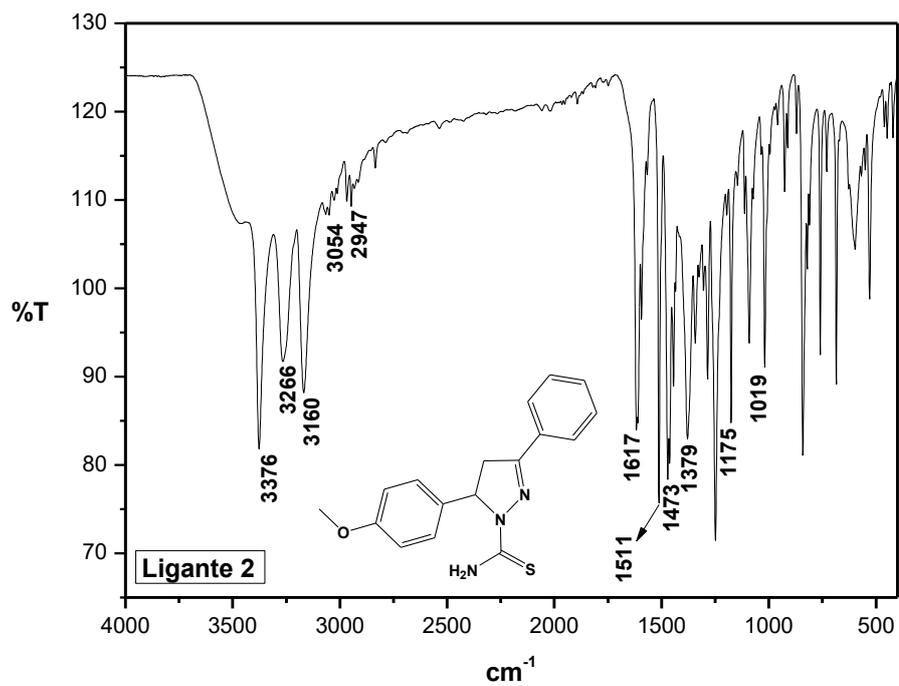


Figura 39: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 2.

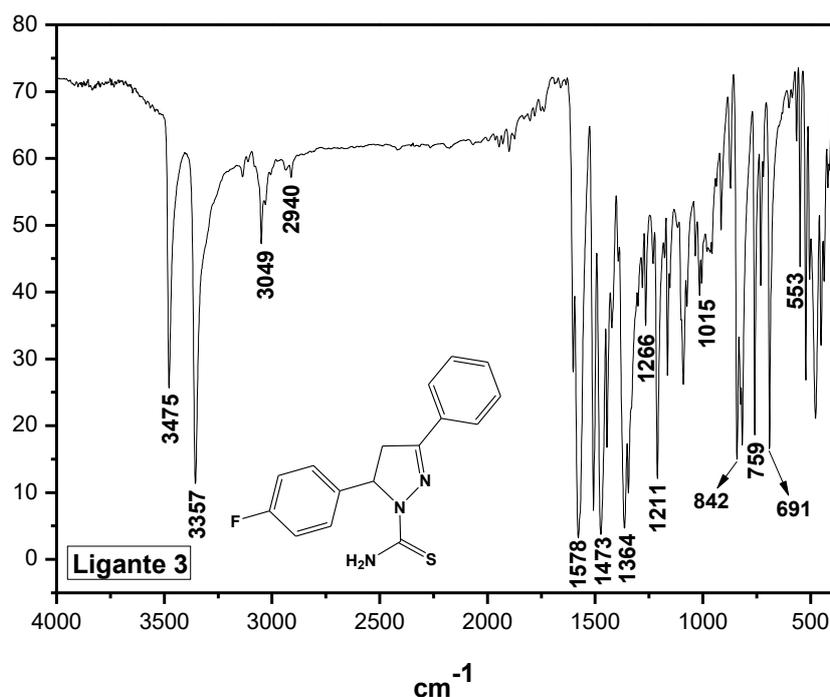


Figura 40: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Ligante 3.

Nos espectros dos Ligantes 1, 2 e 3 é possível observar bandas finas e intensas que estão na faixa que vai de 3150 a 3500 cm^{-1} . Essas bandas são referentes à deformação axial [$\delta(\text{N-H})$] presente no grupamento tiocarbamoil que está na posição 1 do anel pirazolínico.

Outra banda relevante que é observada nos espectros dos ligantes aparece em torno de 1570 a 1620 cm^{-1} e está relacionada com o estiramento [$\nu(\text{C=N})$] presente no anel da pirazolínico. Outra banda que é possível observar fica em torno de 1473 cm^{-1} referente ao estiramento [$\nu(\text{C}_{\text{ar}}=\text{C})$] presente nos anéis aromáticos que compõem os ligantes. É possível observar também nos três ligantes pirazolínicos uma banda que aparece em torno de 1364 a 1379 cm^{-1} referente ao estiramento [$\nu(\text{C=S})$] presente no grupamento tiocarbamoil que está na posição 1 do anel pirazolínico. Observa-se também nos três ligantes uma banda que se encontra na faixa 3049 a 3054 cm^{-1} referente ao estiramento [$\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{H})$] presentes nos anéis aromáticos que compõem os ligantes. Outra banda que é possível observar nos três ligantes fica na faixa de 2940 a 2954 cm^{-1} referente ao estiramento [$\nu(\text{C-H})$] para carbonos saturados, presentes nos carbonos 4 e 5 do anel pirazolínico.

Para o Ligante 1 é possível observar uma banda em torno de 580 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{Br})]$, que é atribuído ao substituinte bromo que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico. Para o Ligante 2 é possível observar uma banda em 1175 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{O})]$ que é atribuído ao substituinte metoxi que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico. Para o Ligante 3 é possível observar uma banda em 553 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{F})]$, que é atribuído ao substituinte flúor que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico.

Nas figuras 41, 42 e 43 são mostrados os espectros de absorção na região do infravermelho médio do Complexo 1, Complexo 2 e Complexo 3, respectivamente. Vale ressaltar que os complexos são análogos entre si, mudando apenas o substituinte dos ligantes pirazolínicos utilizados nas sínteses.

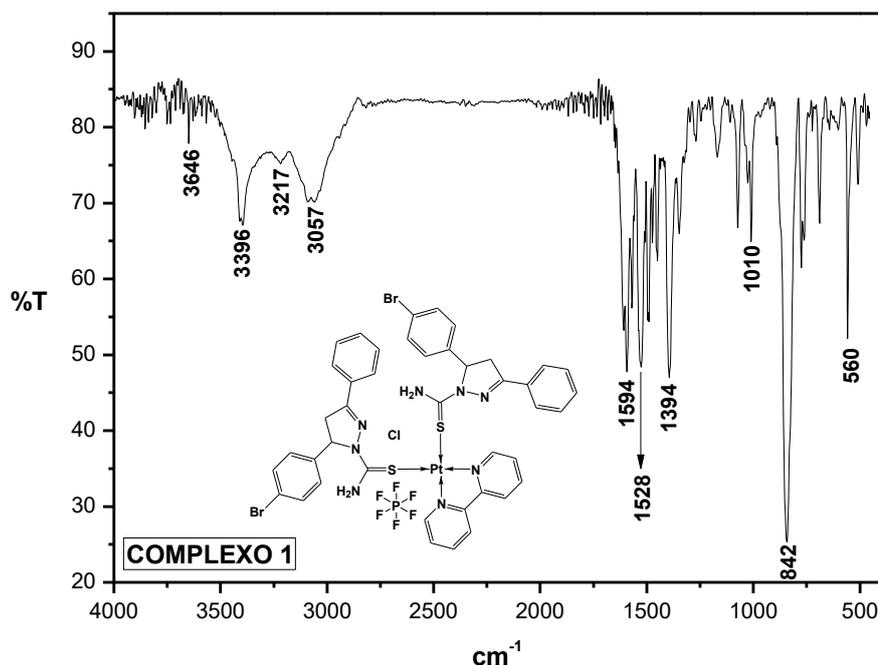


Figura 41: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 1.

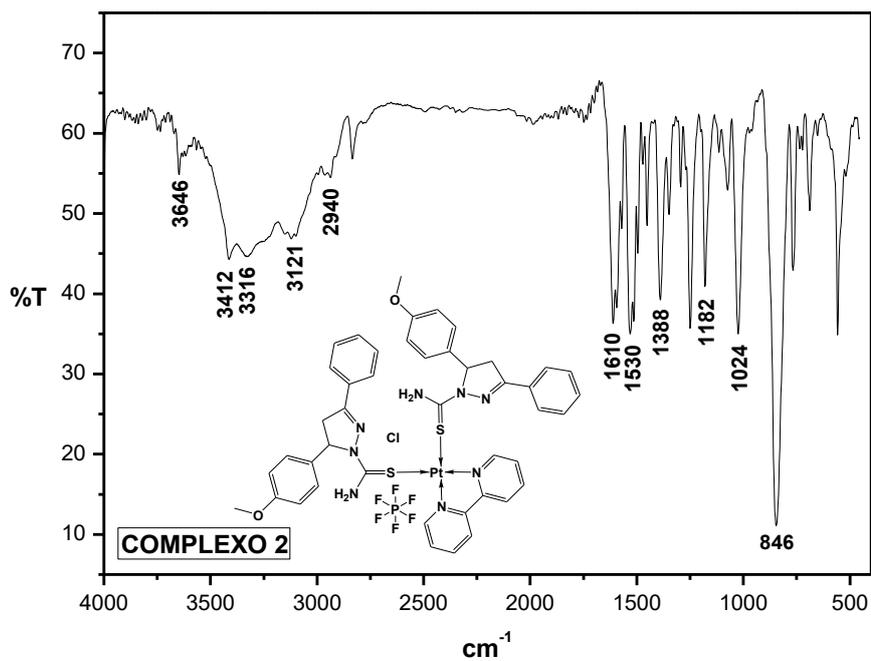


Figura 42: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 2.

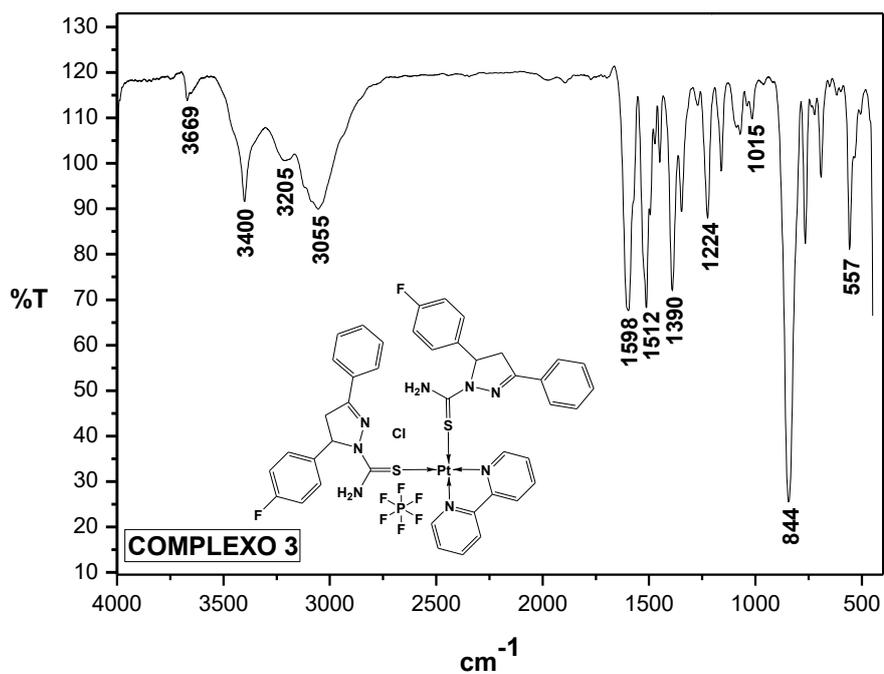


Figura 43: Espectro de absorção na região do infravermelho para o Complexo 3.

Nos espectros de absorção dos Complexos 1, 2 e 3 é possível observar as principais bandas que são vistas nos espectros de absorção dos ligantes. Para todos os complexos é possível observar bandas que estão na faixa que vai de 3120 a 3500 cm^{-1} . Essas bandas são referentes a deformação axial $[\delta(\text{N-H})]$ presente no grupamento tiocarbamoil que está na posição 1 do anel pirazolínico. Quando comparado com os ligantes livres essas bandas apresentaram uma menor definição e intensidade. Isso pode estar relacionado às interações intermoleculares entre átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio do grupamento tiocarbamoil e um íon cloreto que ficou estabilizando as cargas do complexo. Essas interações podem alterar o perfil da banda, quando comparado aos espectros dos ligantes livres.

As bandas relacionadas aos estiramentos $[\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{H})]$, $[\nu(\text{C}-\text{H})]$ que se encontram, respectivamente, na faixa de 3050 e 2950 cm^{-1} apresentaram uma menor definição e intensidade para os espectros dos complexos quando comparado aos espectros dos ligantes livres. Essas bandas, em alguns casos, foram sobrepostas por outras bandas, mas é possível observar a evidência da existência desses sinais. A mudança nos perfis dessas bandas também pode estar relacionada às interações intermoleculares que ocorrem com a formação dos complexos.

Outra banda relevante que é observada nos espectros dos complexos aparece em torno de 1590 a 1610 cm^{-1} e está relacionada com o estiramento $[\nu(\text{C}=\text{N})]$ presente no anel da pirazolínico e no ligante 2,2'-bipiridina. Nos espectros dos complexos também é possível observar uma banda que se encontra na faixa de 1512 a 1530 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}_{\text{ar}}=\text{C})]$ presente nos anéis aromáticos que compõem os ligantes. Outra banda relevante que é observado nos espectros dos complexos aparece em torno de 1388 a 1394 cm^{-1} e está relacionada com o estiramento $[\nu(\text{C}=\text{S})]$ presente no grupamento tiocarbamoil que está na posição 1 do anel pirazolínico.

Outra banda importantíssima na caracterização dos complexos foi a banda que se encontra na faixa de 842 a 846 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu(\text{P-F})$ presente no ânion PF_6^- . Essa banda evidencia a formação do cátion complexo que é estabilizado pelos íons cloreto e hexafluorofosfato, de fórmula química $[\text{Pt}(\text{bipy})(\text{Ligante pirazolínico})_2]\text{PF}_6\text{Cl}$ que foi constatado pela técnica de difratometria de raios X e corrobora com as bandas observadas no espectro de infravermelho dos complexos.

Para o Complexo 1 é possível observar uma banda em torno de 560 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{Br})]$, que é atribuído ao substituinte bromo que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico. Para o Complexo 2 é possível observar uma banda em 1182 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{O})]$, que é atribuído ao substituinte metoxi que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico. Para o Complexo 3 é possível observar uma banda em 557 cm^{-1} referente ao estiramento $[\nu(\text{C}-\text{F})]$, que é atribuído ao substituinte flúor que se encontra na posição 4 da fenila que está na posição 5 do anel pirazolínico.

Para se ter uma maior clareza das medidas de absorção obtidas na região do infravermelho, as principais bandas e atribuições foram reunidas na tabela 3. Esta tabela reúne informações dos ligantes 2,2'-bipiridina, dos ligantes pirazolínicos e dos complexos sintetizados.^{46,58}

Tabela 3: Principais bandas e frequências (cm^{-1}) na região do infravermelho observadas para o ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 1, Ligante 2, Ligante 3, Complexo 1, Complexo 2 e Complexo 3.

	2,2'- bipiridina	Ligante 1	Ligante 2	Ligante 3	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3
$[\delta(\text{N}-\text{H})]$	---	3152 a 3390	3160 a 3376	3357 a 3475	3200 a 3400	3120 a 3420	3200 a 3400
$\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{H})$	3053	3049	3054	3049	3057	---	3055
$[\nu(\text{C}_{\text{ar}}=\text{C})]$	1456	1473	1473	1473	1528	1530	1512
$[\delta(\text{C}_{\text{ar}}-\text{H})]$	1039	1009	1019	1015	1010	1024	1015
$[\nu(\text{C}-\text{H})]$	---	2954	2947	2940	---	2940	---
$[\nu(\text{C}=\text{N})]$	1577	1615	1617	1578	1594	1610	1598
$[\nu(\text{C}=\text{S})]$	---	1375	1379	1364	1394	1388	1390
$[\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{Br})]$	---	580	---	---	560	---	---
$[\nu(\text{C}-\text{O})]$	---	---	1175	---	---	1182	---
$[\nu(\text{C}_{\text{ar}}-\text{F})]$	---	---	---	553	---	---	557
$[\nu(\text{P}-\text{F})]$	---	---	---	---	842	846	844

5.4 Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Visível

Os estudos do comportamento espectroscópico dos compostos envolvidos neste trabalho foram realizados à temperatura ambiente em solução de diclorometano a uma concentração de 1×10^{-5} mol/L. As análises foram realizadas para os Complexos 1, 2 e 3 e seus respectivos ligantes pirazolínicos, como também para o ligante 2,2'-bipiridina. Na figura 44 é possível observar o espectro de absorção molecular do ligante 2,2'-bipiridina.

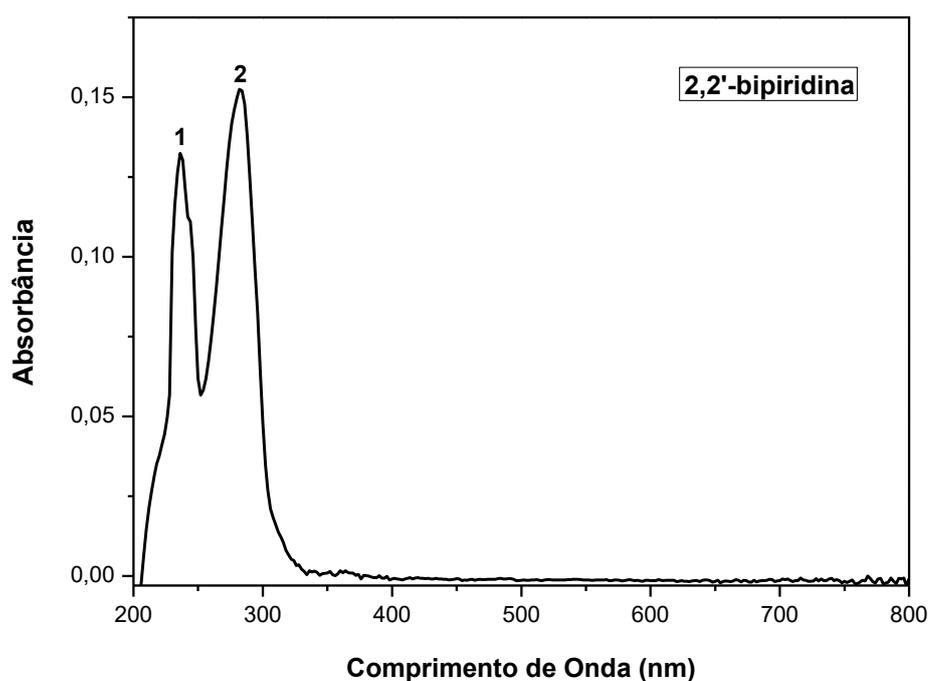


Figura 44: Espectro de absorção na região do UV-Visível do ligante 2,2'-bipiridina.

No espectro de absorção do ligante 2,2'-bipiridina é possível observar uma banda que possui 2 picos. O pico 1, na região de maior energia, se encontra em um máximo de absorção em torno de 236 nm. Este pico é atribuído às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes no ligante. O pico 2, na região de menor energia, se encontra em um máximo de absorção em torno de 282 nm. Este pico é atribuído às transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas a transições entre um par de elétron não ligante e um orbital π antiligante. Essa transição pode ser atribuída a presença de um heteroátomo nos anéis aromáticos da 2,2'-bipiridina.⁵⁹

Nas figuras 45, 46 e 47 é possível observar o espectro de absorção molecular dos Complexos 1, 2 e 3 e seus respectivos ligantes pirazolínicos.

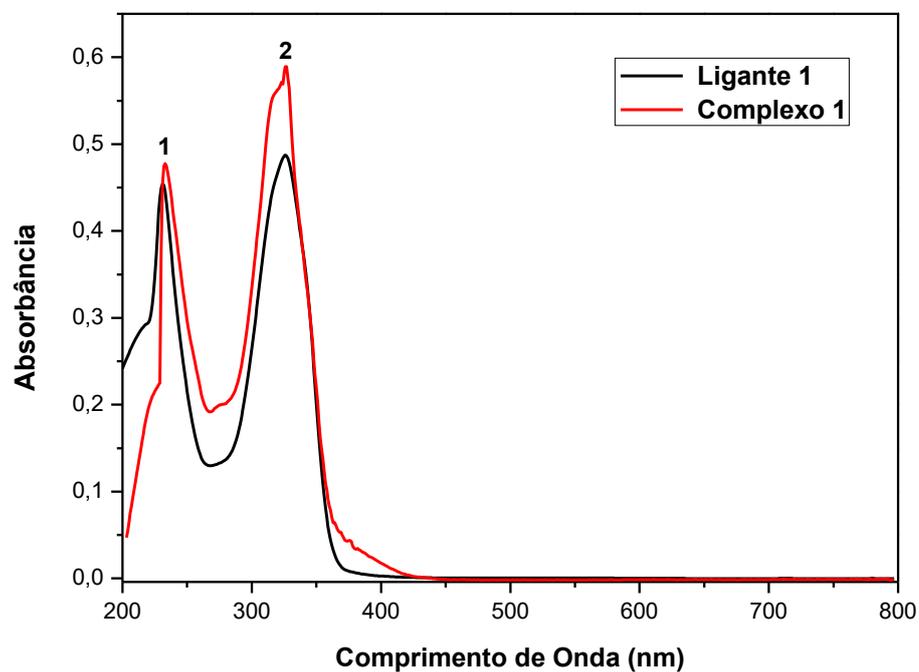


Figura 45: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 1 e Complexo 1.

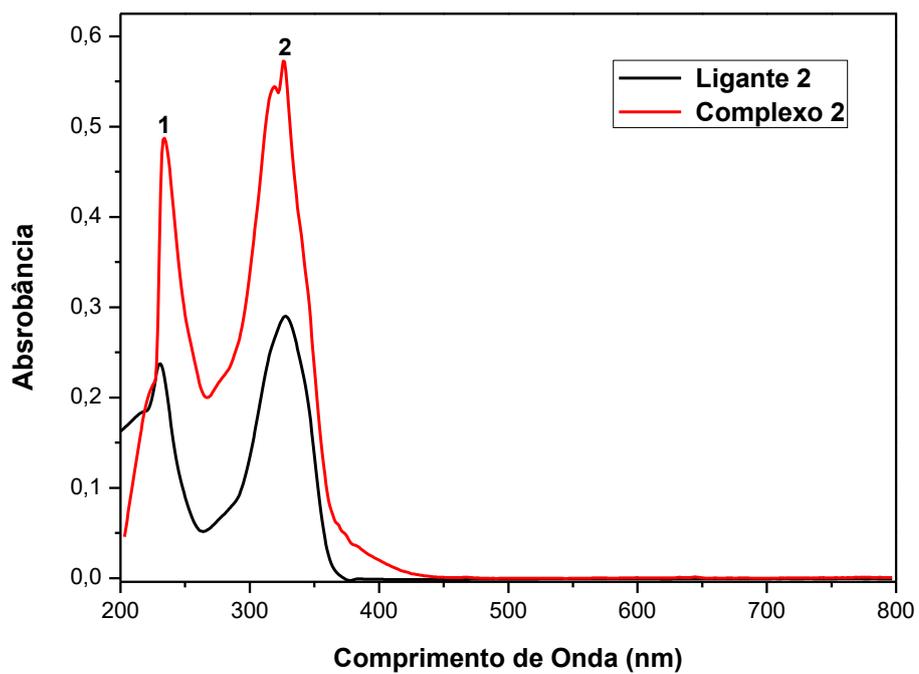


Figura 46: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 2 e Complexo 2.

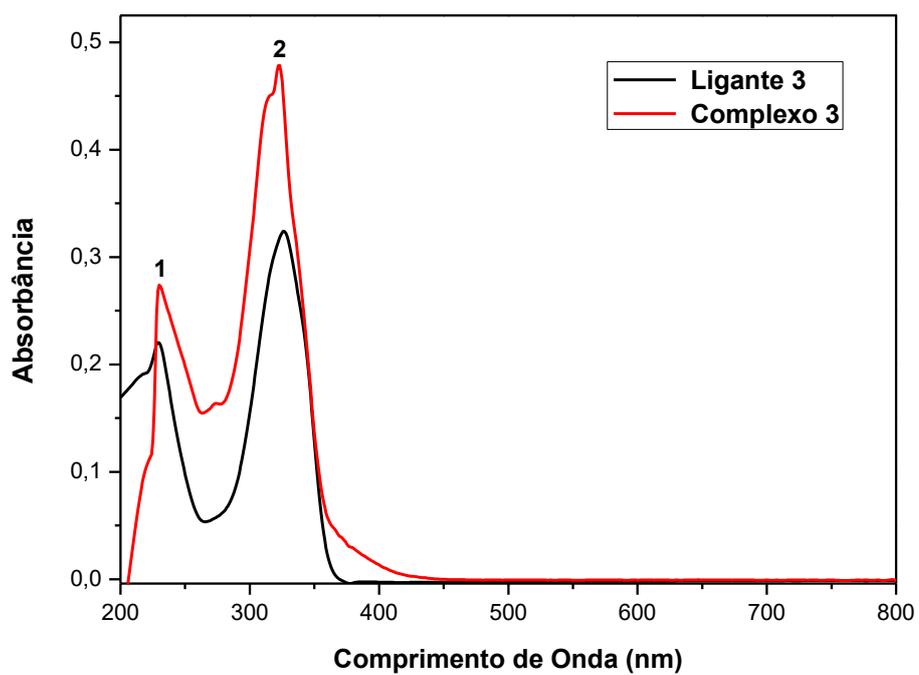


Figura 47: Espectro de absorção na região do UV-Visível do Ligante 3 e Complexo 3.

Analisando as bandas de absorção molecular dos Complexos 1, 2 3 e seus respectivos ligantes pirazolínicos é possível constatar uma similaridade em seus espectros de absorção. Ambos possuem uma banda com 2 picos máximos de absorção. É possível observar um deslocamento hiperacrômico para a banda dos complexos em relação a banda dos ligantes pirazolínicos livres.

Para os ligantes pirazolínicos livres é possível observar uma banda que possui 2 picos. O pico 1, na região de maior energia, se encontra em um máximo de absorção em torno de 230 nm. Este pico é atribuído às transições eletrônicas do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos presentes nos ligantes pirazolínicos. O pico 2 na região de menor energia se encontra em um máximo de absorção em torno de 327 nm. Este pico é atribuído a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ provenientes do grupamento tiocarbamoiil ($N-C=S$) conjugada com o anel pirazolínico. Essas transições caracterizam-se por serem do tipo intraligante e são observados em compostos que apresentam heteroátomos conjugados a insaturações, conforme destacado em vermelho na figura 48.^{34,59}

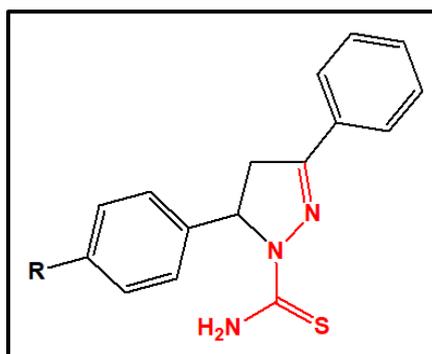


Figura 48: Ligante pirazolínico, em destaque a parte responsável pelas transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$.

O ligante 2,2'-bipiridina apresentou um pico de absorção de menor energia com máximo de absorção em torno de 282 nm. Este pico é atribuído a transições eletrônicas do tipo $n \rightarrow \pi^*$ relacionadas a transições entre um par de elétron não ligante e um orbital π antiligante. Essa transição pode ser atribuída a presença do átomo de nitrogênio nos anéis aromáticos da 2,2'-bipiridina. A banda que se encontrava em torno de 282 nm desapareceu no espectro de absorção dos complexos. Isso pode estar relacionado com a coordenação do ligante 2,2'-bipiridina ao centro metálico a partir de elétrons não ligantes

dos átomos de nitrogênio. Esses elétrons estariam realizando uma ligação coordenada com o centro metálico e não poderiam mais realizar as transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$.⁵⁹

Os complexos apresentaram uma banda que possui 2 picos. O pico 1, na região de maior energia, encontra-se em um máximo de absorção em torno de 230 nm. O pico 2, na região de menor energia, encontra-se em um máximo de absorção em torno de 327 nm. Para explicar a natureza das transições eletrônicas envolvidas nas absorções moleculares dos complexos sintetizados, utilizou-se como ferramenta cálculos TD-DFT (Teoria da Densidade Funcional Dependente do tempo). Os cálculos foram realizados utilizando como base os dados estruturais obtidos a partir da técnica de difratometria de raios X em monocristais. Como os três complexos sintetizados são análogos e apresentaram espectros de absorção similares, acreditou-se que os dados obtidos seriam similares para todos os complexos. Com isso os cálculos foram realizados somente para o Complexo 1. Na figura 49 é possível observar as energias de absorção e as composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no Complexo 1 obtidos a partir dos cálculos TD-DFT. Na tabela 4 é possível observar as atribuições e porcentagens de contribuições das principais transições eletrônicas observadas para o Complexo 1 a partir dos cálculos TD-DFT.

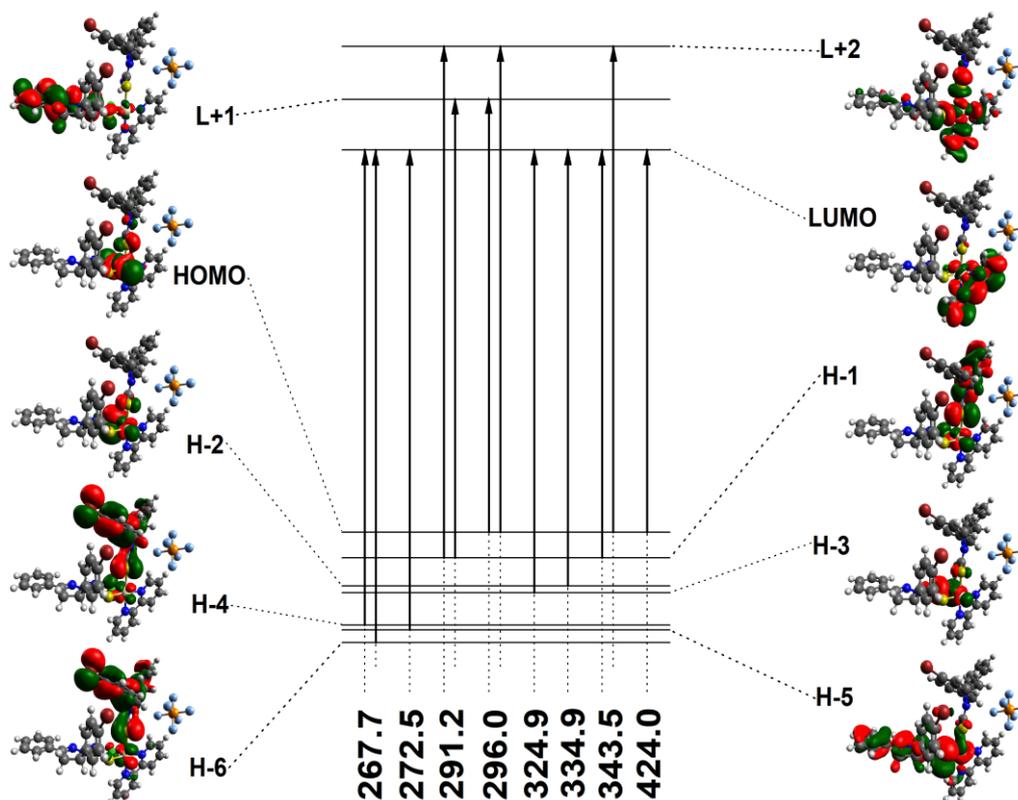


Figura 49: Energias de absorção e composições dos orbitais moleculares envolvidos nas transições eletrônicas presentes no Complexo 1.

Tabela 4: Principais transições eletrônicas para o Complexo 1.

Estado	λ (nm)	f	Maior contribuição	Menor contribuição
S1	424.0	0.004	H→L (97%).	-
S2	343.5	0.010	H-1→L (67%); H→L+2 (15%).	H→L+1 (6%); H-4→L (2%).
S3	334.9	0.006	H-2→L (72%).	H-1→L (9%); H→L+2 (8%); H→L+1 (5%); H-3→L (3%).
S4	324.9	0.012	H-3→L (95%).	H-1→L (3%).
S5	296.0	0.008	H→L+1 (72%); H→L+2 (21%).	H→L+3 (3%).
S6	291.2	0.008	H-1→L+2 (36%); H-1→L+1 (22%).	H-6→L+2 (7%); H-4→L+2 (6%); H-2→L+2 (6%); H-1→L+3 (5%).
S7	272.5	0.008	H-5→L (81%).	H-4→L (8%); H-9→L (5%); H-6→L (3%).
S8	267.7	0.022	H-4→L (59%); H-6→L (23%).	H-5→L (12%); H-1→L (3%).

A partir dos cálculos TD-DFT obteve-se um espectro de absorção teórico para o Complexo 1. Para comparar os resultados obtidos o gráfico de absorção teórico foi plotado juntamente com o espectro de absorção experimental que é mostrado na figura 50.

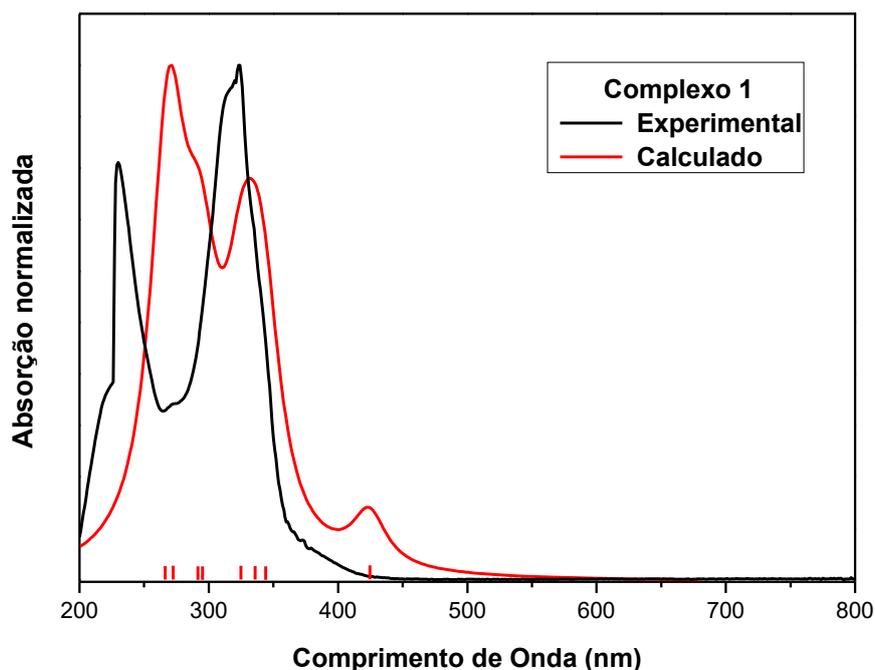


Figura 50: Espectro de absorção na região do UV-Visível experimental e calculado para o Complexo 1.

Analisando a figura 50 é possível observar a existência de uma correlação entre os gráficos de absorção oriundos dos cálculos TD-DFT e o espectro experimental. Essa correlação ocorre principalmente na região do espectro que vai de 310 a 345 nm. Com isso é possível atribuir três transições eletrônicas no espectro experimental que estão em consonância com o espectro teórico, que se caracterizam por serem transições mistas. A primeira é a transição do estado S2 (343,5 nm) que apresenta uma maior contribuição para transição de um orbital HOMO-1 para um orbital LUMO. A segunda é a transição do estado S3 (334,9 nm) que apresenta uma maior contribuição para transição de um orbital HOMO-2 para um orbital LUMO. A terceira é a transição do estado S4 (324,9 nm) que apresenta uma maior contribuição para transição de um orbital HOMO-3 para um orbital LUMO. Na figura 51 é possível observar a composição expandida dos orbitais moleculares envolvidos nas transições dos estados S2, S3 e S4.

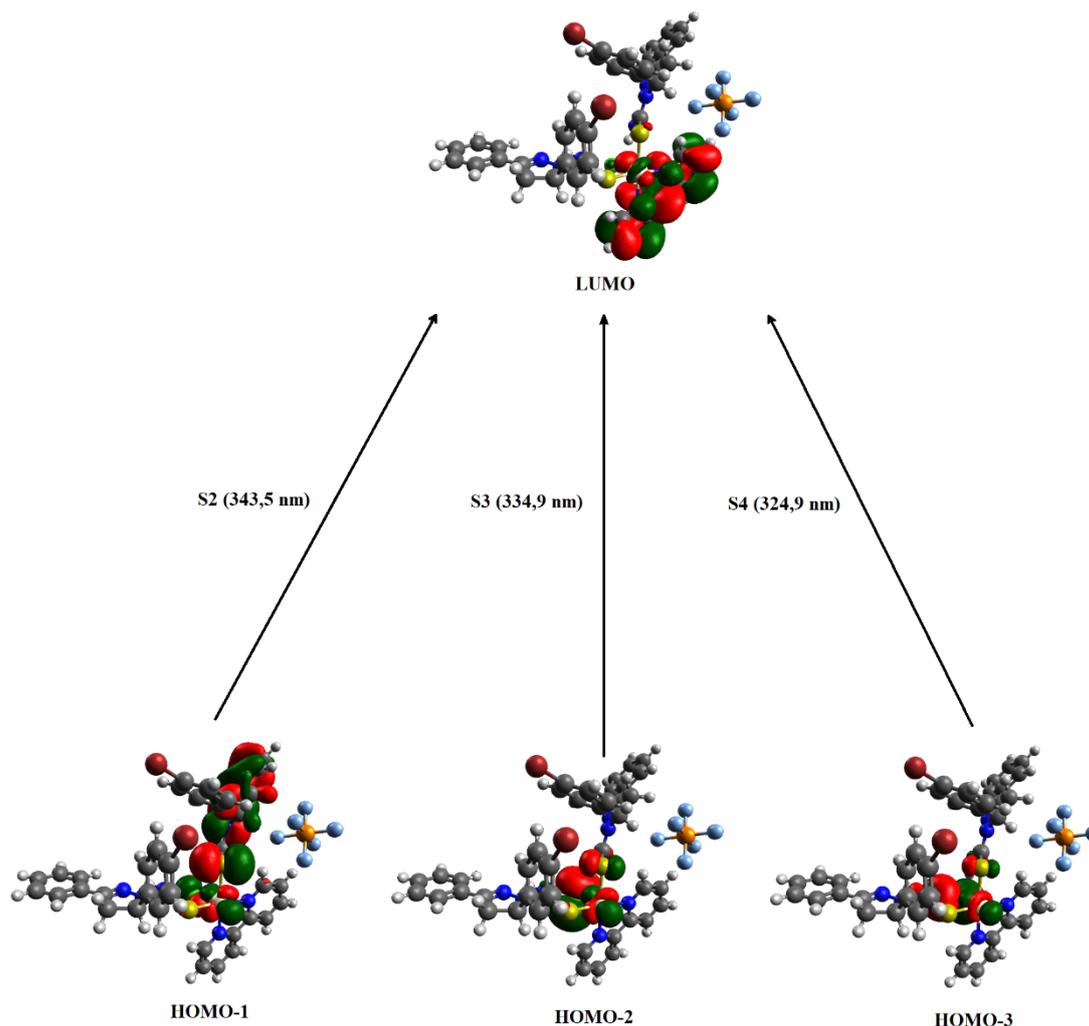


Figura 51: Energias de absorção e composição expandida dos orbitais moleculares envolvidos nas transições dos estados S2, S3 e S4.

Para a transição de maior contribuição do estado S2 (343,5 nm) é possível observar transferências de carga do orbital HOMO-1 para o orbital LUMO, que correspondem a uma transição mista do tipo (Ph+N-N-C=S+M→2,2'-bipiridina) e também transições centradas no metal. Para a transição de maior contribuição do estado S3 (334,9 nm) é possível observar transferências de carga do orbital HOMO-2 para o orbital LUMO, que correspondem a uma transição mista do tipo (S+M→2,2'-bipiridina) e também transições centradas no metal. Para a transição de maior contribuição do estado S4 (324,9 nm) é possível observar transferências de carga do orbital HOMO-3 para o orbital LUMO, que corresponde a uma transição mista do tipo (S+M→2,2'-bipiridina) e também transições centradas no metal.

5.5 Propriedades Luminescentes

Os estudos das propriedades luminescentes dos compostos envolvidos neste trabalho foram realizados à temperatura ambiente em solução de diclorometano a uma concentração de 1×10^{-5} mol/L, com comprimento de onda de excitação em 300 nm. As análises foram realizadas para os Complexos 1, 2 e 3 e seus respectivos ligantes pirazolínicos e também para o ligante 2,2'-bipiridina. Nas figuras 52, 53 e 54 é possível observar o espectro de emissão dos Complexos 1, 2 e 3, seus respectivos ligantes pirazolínicos e do ligante 2,2'-bipiridina.

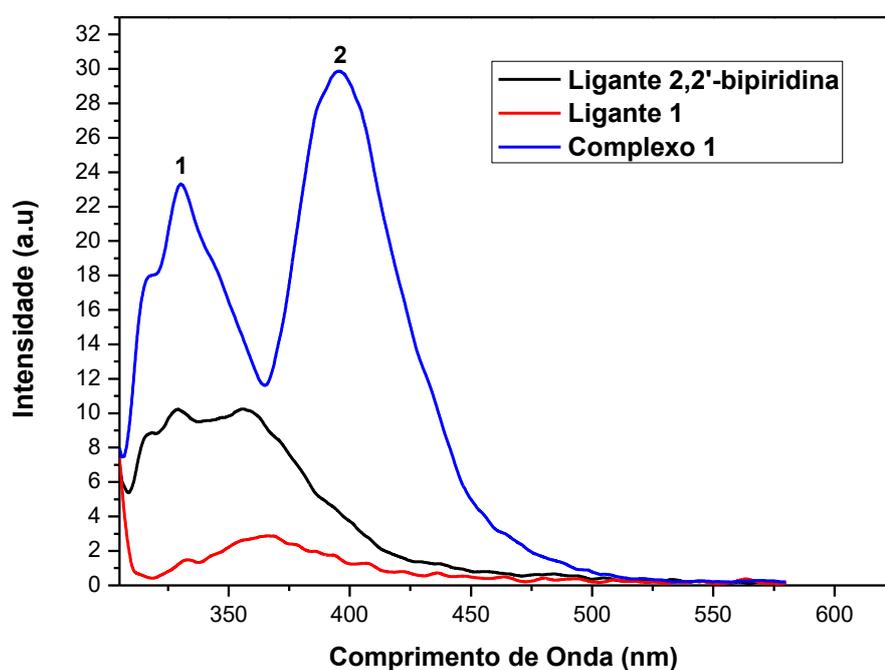


Figura 52: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 1 e Complexo 1.

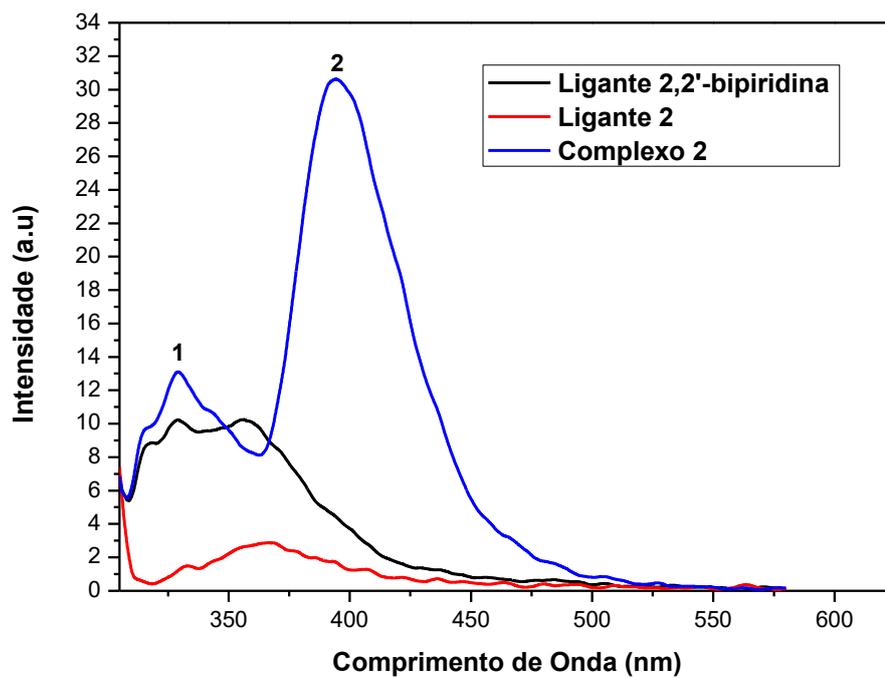


Figura 53: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 2 e Complexo 2.

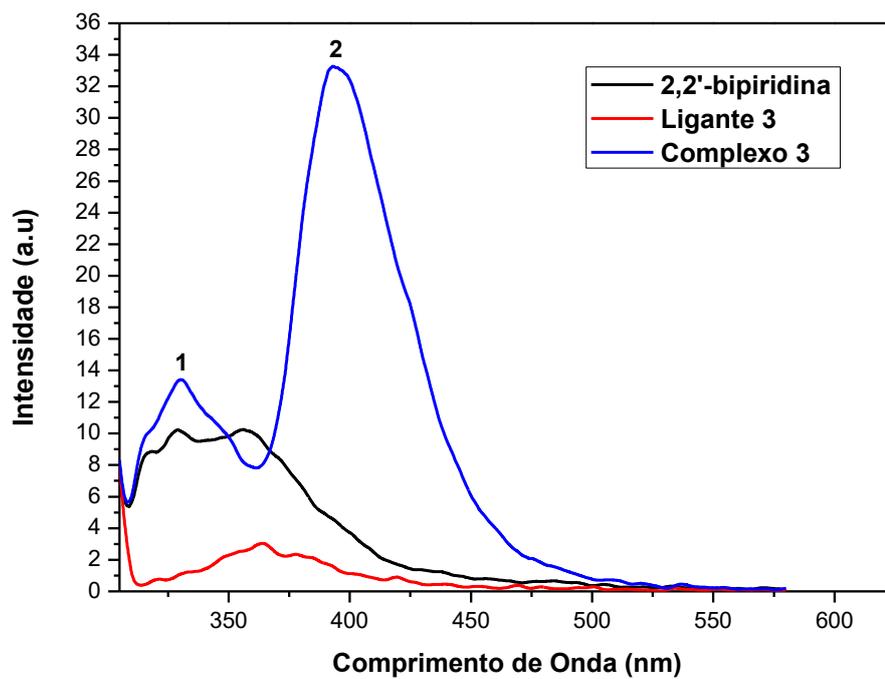


Figura 54: Espectro de emissão do ligante 2,2'-bipiridina, Ligante 3 e Complexo 3.

Observando os espectros de emissão dos ligantes pirazolínicos e do ligante 2,2'-bipiridina foi possível observar que ambos possuem uma faixa de emissão que se encontra na região do ultravioleta do espectro eletromagnético. Esses ligantes apresentaram um pico máximo de emissão em torno de 360 nm para os ligantes pirazolínicos e em torno de 330 e 360 nm para o ligante 2,2'-bipiridina. Atribui-se os processos fotofísicos dos ligantes a transições eletrônicas intraligante do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ proveniente dos anéis aromáticos presentes em ambos os ligantes e principalmente do tipo $n \rightarrow \pi^*$ proveniente dos heteroátomos conjugados com insaturações que é possível observar também em ambos os tipos de ligantes.

Analisando as bandas de emissão dos Complexos 1, 2 e 3 é possível constatar que esses compostos tiveram uma intensidade de emissão superior se comparados com os ligantes livres. É possível observar também que os complexos apresentaram uma banda de emissão que possui 2 picos máximos de emissão. O pico de emissão 1 encontra-se na região de maior energia, possuindo um máximo de emissão em torno de 330 nm. Essa região de emissão encontra-se na região do ultravioleta do espectro eletromagnético, apresentando uma similaridade com a emissão observada no ligante 2,2'-bipiridina. O pico 2 de emissão encontra-se na região de menor energia possuindo um máximo de emissão em torno de 395 nm. Esta emissão ocorre em uma faixa do espectro que vai de 370 nm até 450 nm e ocorre em uma parte da região do ultravioleta, passando pela região do violeta e chegando à região do azul do espectro eletromagnético visível. A partir dos dados obtidos dos cálculos de TD-DFT, pode-se afirmar que os processos fotofísicos observados para os complexos estão relacionados com transições eletrônicas mistas, que envolvem transferências de cargas principalmente do ligante pirazolínico e do átomo de platina para o ligante 2,2'-bipiridina.

Com o auxílio de uma lâmpada, que emite radiação na região do ultravioleta com comprimentos de onda em 312 nm e 364 nm, realizou-se um teste qualitativo afim de observar as características das emissões observadas quando a amostra contendo o complexo era excitada nos referidos comprimentos de onda. Como os complexos são análogos este teste qualitativo foi realizado somente para o Complexo 1, onde 10 mg do Complexo 1 foi diluído em diclorometano e armazenado em uma cubeta. Na figura 55 é possível observar a solução com a lâmpada desligada e a solução com a incidência da radiação proveniente da lâmpada. Nota-se que a amostra quando excitada emite uma luz que apresenta uma coloração mista com tons de violeta e azul. Esse resultado condiz com

o espectro de emissão do Complexo 1, que mostra uma emissão na região do violeta e chegando à região do azul quando excitado em 300 nm.



Figura 55: Luz emitida pelo Complexo 1 quando excitado em 312 nm.

5.6 Análise elementar de CHN

Os cálculos para a análise elementar de CHN do Complexo 1 foram realizados a partir da fórmula molecular $C_{42}H_{36}ClF_6Br_2PPtS_2N_8$, com uma massa molecular de 1252,24 g/mol. As porcentagens teóricas calculadas foram: %C (40,28); %H (2,90) e %N (8,95). As porcentagens experimentais encontradas foram: %C (40,29); %H (2,88); %N (8,95).

Os cálculos para a análise elementar de CHN do Complexo 2 foram realizados a partir da fórmula molecular $C_{44}H_{42}ClF_6O_2PPtS_2N_8$, com uma massa molecular de 1154,48g/mol. As porcentagens teóricas calculadas foram: %C (45,78); %H (3,67); %N (9,71). As porcentagens experimentais encontradas foram: %C (45,79); %H (3,69); %N (9,73).

Os cálculos para a análise elementar de CHN do Complexo 3 foram realizados a partir da fórmula molecular $C_{42}H_{36}ClF_8PPtS_2N_8$, com uma massa molecular de 1130,42 g/mol. As porcentagens teóricas calculadas foram: %C (44,63); %H (3,21); %N (9,91). As porcentagens experimentais encontradas foram: %C (44,61); %H (3,24); %N (9,92).

Comparando os valores teóricos com os experimentais, pode-se concluir que foi obtido um único produto para cada síntese e que os compostos obtidos e separados

apresentaram uma pureza considerável. Os dados obtidos na análise elementar estão em consonância com os resultados obtidos nas medidas de difratometria de raios X.⁶⁰

5.7 Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray (IES-EM)

5.7.1 Espectrometria de massas do Complexo 1

Os espectros de massas do Complexo 1 foram obtidos em modo positivo de detecção. Na figura 56 é possível observar o espectro completo do Complexo 1 com os principais fragmentos ionizados formados.

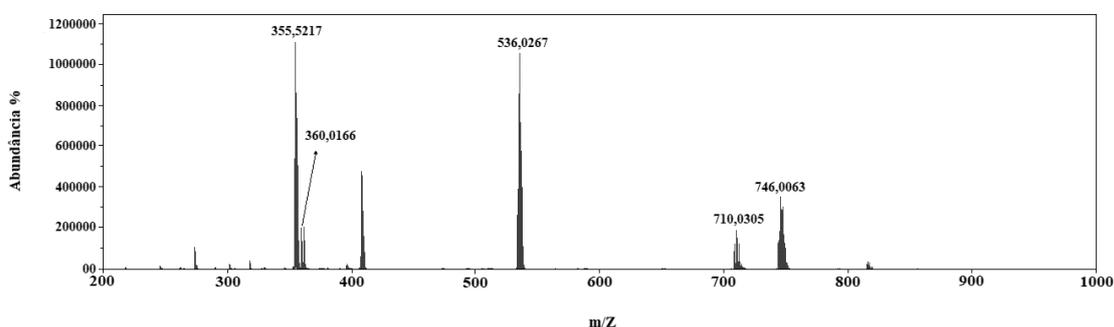


Figura 56: Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 1.

Os dois primeiros picos que foram possíveis encontrar no espectro de massas do Complexo 1 juntamente com suas respectivas propostas de fragmentos catiônicos são mostrados na figura 57. O primeiro pico com $m/Z = 355,0223$, refere-se a uma espécie catiônica com carga (+2) formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 8 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina juntamente com os isótopos do átomo de bromo do ligante pirazolínico. O segundo pico que é possível observar, apresenta um $m/Z = 360,0166$ e refere-se ao ligante pirazolínico após adquirir um próton e ficar com carga (+1). É possível observar 2 sinais principais que estão relacionados aos isótopos do átomo de bromo.^{61,62,63}

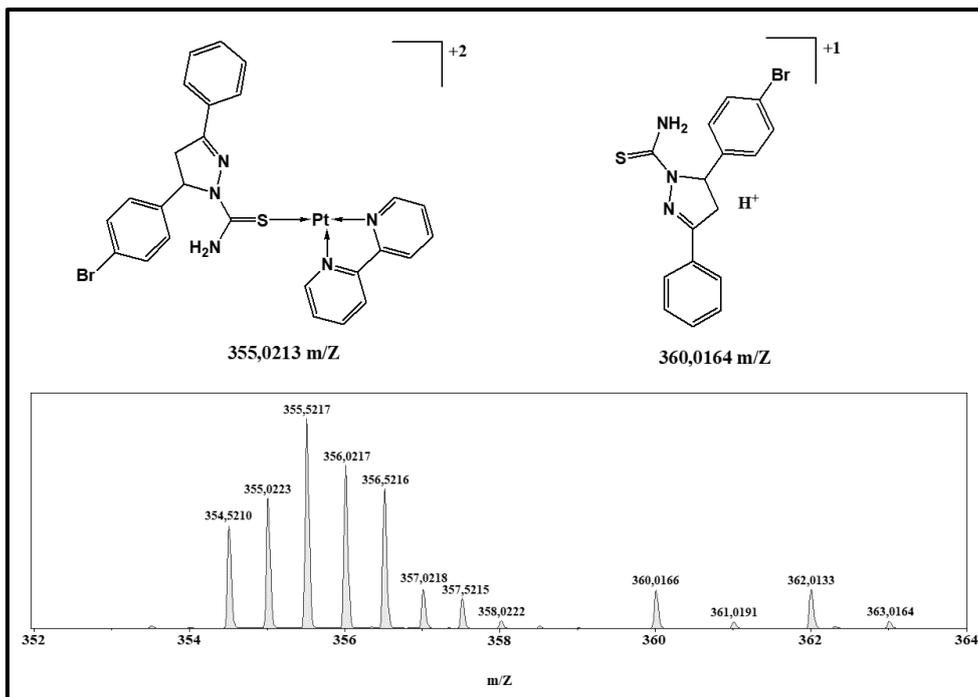


Figura 57: Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 352 a 364 m/Z. Juntamente com suas respectivas propostas de fragmentos catiônicos com valores de m/Z = 355,0223 (à esquerda) e m/Z = 360,0166 (à direita).

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 1 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 58. O pico com m/Z = 535,5272, refere-se a parte catiônica do Complexo 1, apresentando carga (+2) e é formado por um átomo de platina (II), dois ligantes pirazolínicos e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 10 sinais principais que estão relacionados com os isótopos platina juntamente com os isótopos do átomo de bromo do ligante pirazolínico.^{61,62,63}

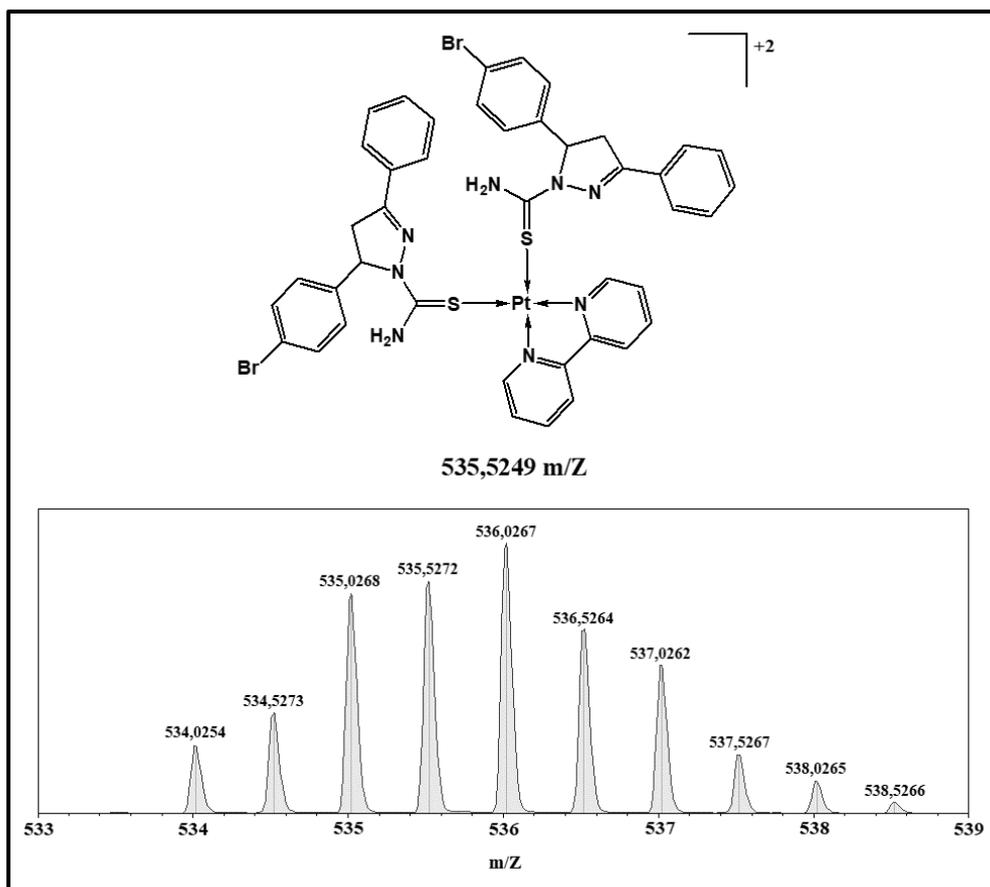


Figura 58: Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 533 a 539 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 535,5272.

Outro pico importante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 1 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 59. O pico com m/Z = 709,0324, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico que faz uma ligação iônica com o centro metálico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 10 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina juntamente com os isótopos do átomo de bromo do ligante pirazolínico.^{61,62,63}

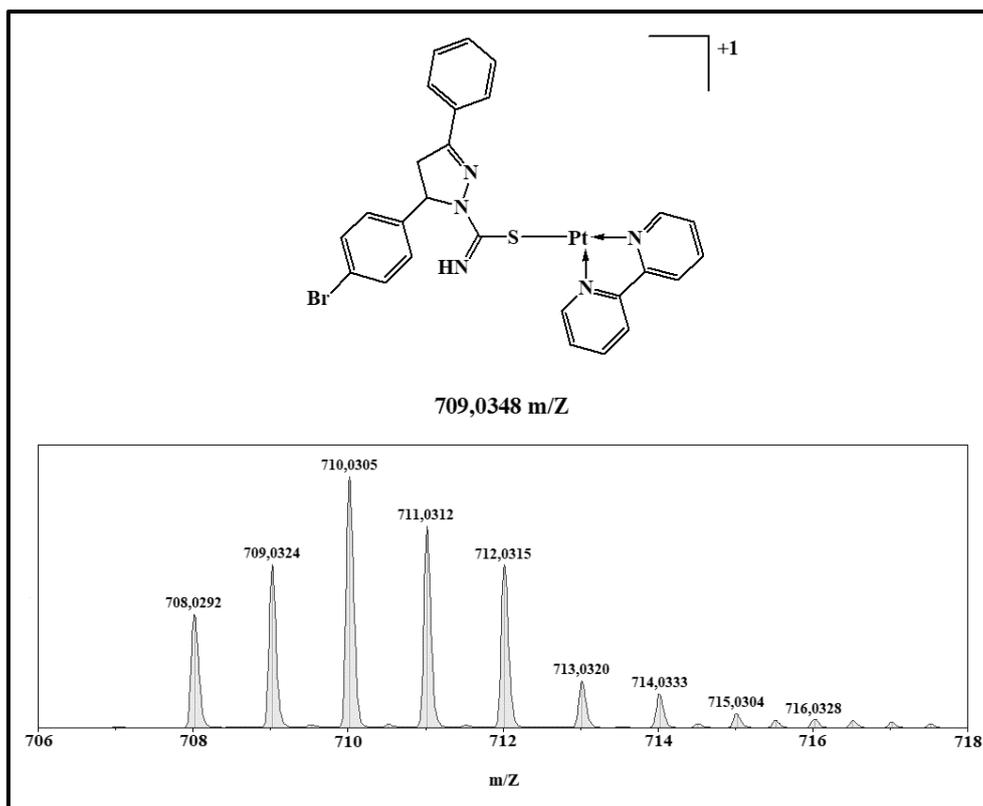


Figura 59: Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 706 a 718 m/Z.

Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 709,0324$.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 1 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 60. O pico com $m/Z = 745,0094$, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico, um íon cloreto e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 9 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina juntamente com os isótopos do átomo de bromo do ligante pirazolínico e os isótopos do íon cloreto.^{61,62,63}

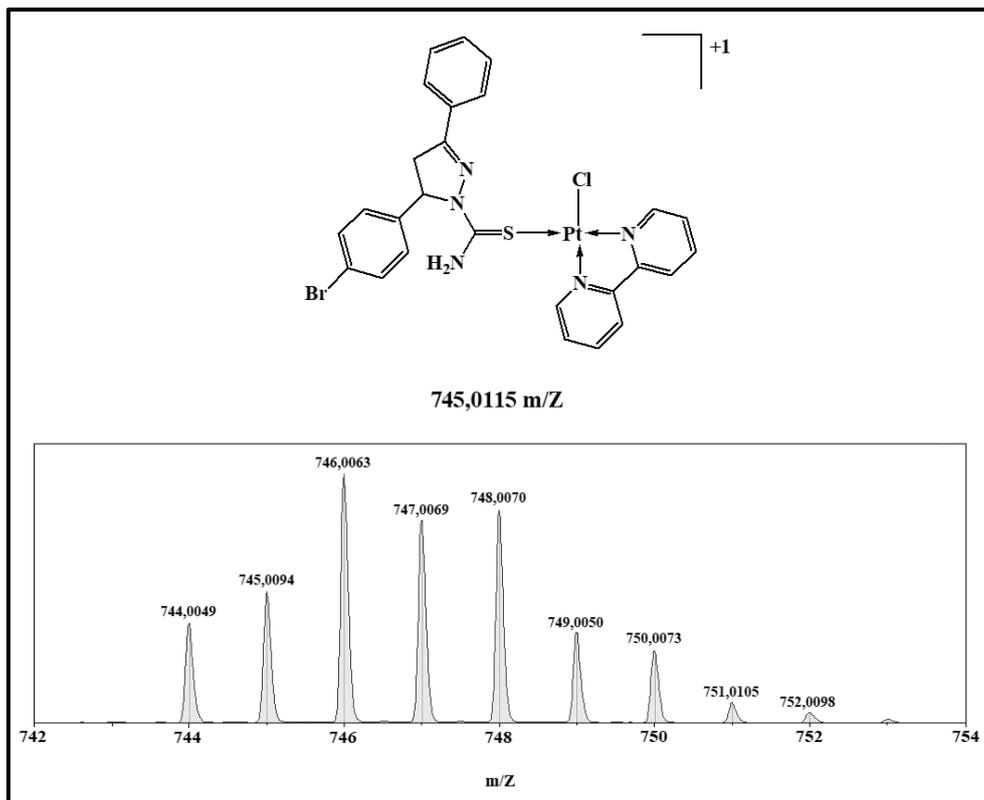


Figura 60: Espectro de massas expandido para o Complexo 1 na faixa de 742 a 754 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 745,0094.

5.7.2 Espectrometria de massas do Complexo 2

Os espectros de massas do Complexo 2 foram obtidos em modo positivo de detecção. Na figura 61 é possível observar o espectro completo do Complexo 2 com os principais fragmentos ionizados formados.

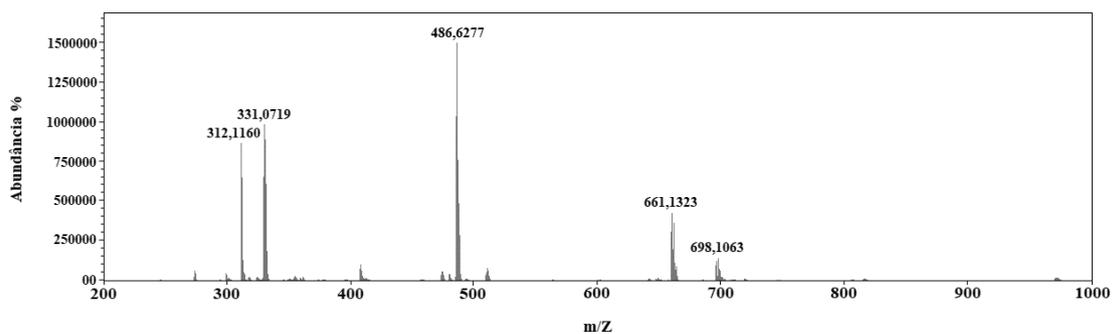


Figura 61: Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 2.

O primeiro pico que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 2 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 62. O pico com $m/Z = 312,1160$, refere-se ao ligante pirazolínico após adquirir um próton e ficar com carga (+1).^{61,62,63}

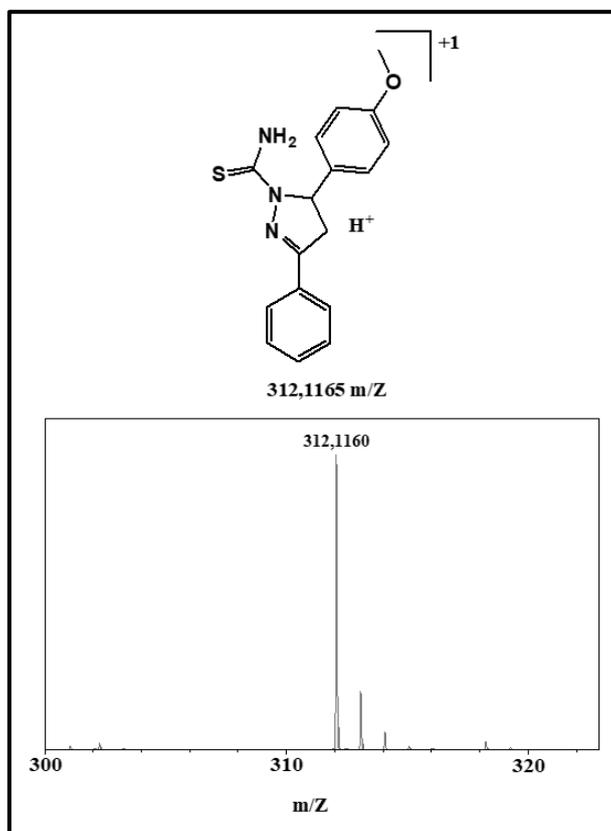


Figura 62: Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 300 a 323 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 312,1160$.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 2 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 63. O pico com $m/Z = 331,0719$, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+2) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 6 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

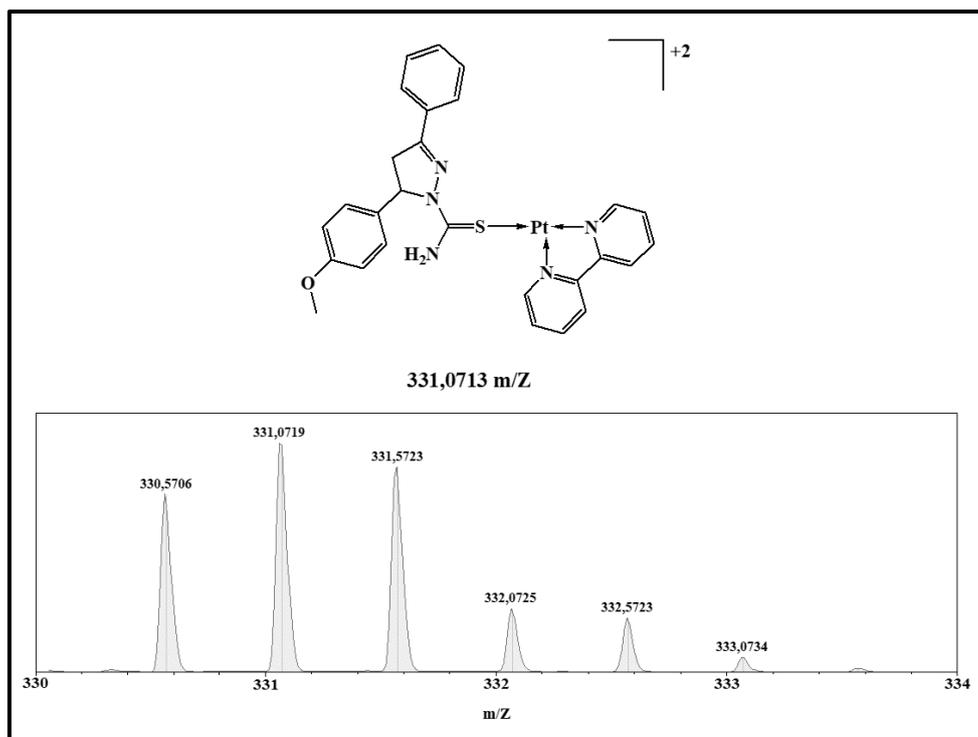


Figura 63: Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 330 a 334 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 331,0719.

Outro pico importante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 2 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 64. O pico com m/Z = 486,6277, refere-se a parte catiônica do complexo 2, apresentando carga (+2) e é formada por um átomo de platina (II), dois ligante pirazolínico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 7 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

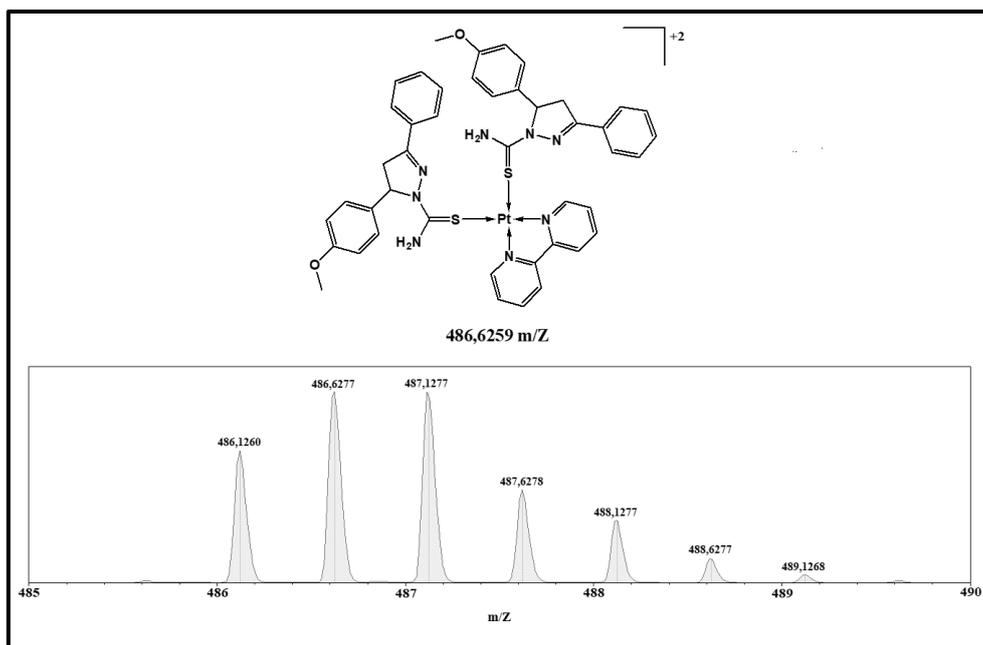


Figura 64: Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 485 a 490 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 486,6277$.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 2 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 65. O pico com $m/Z = 661,1323$, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico que faz uma ligação iônica com o centro metálico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 6 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

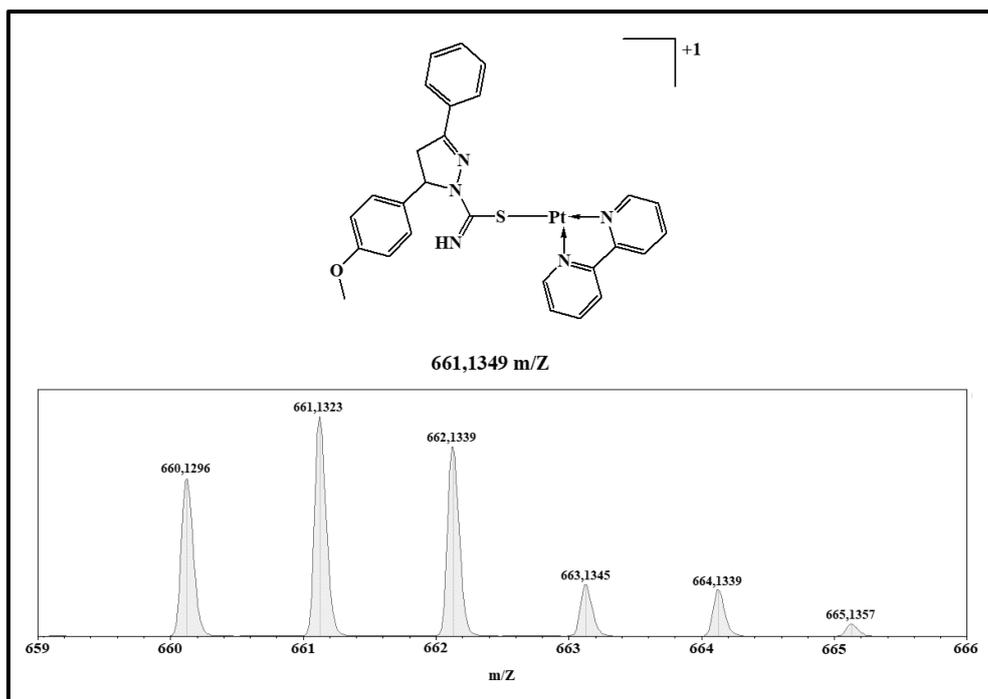


Figura 65: Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 659 a 666 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 661,1323.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 2 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 66. O pico com m/Z = 698,1063, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico, um íon cloreto e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 9 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina juntamente com os isótopos do íon cloreto.^{61,62,63}

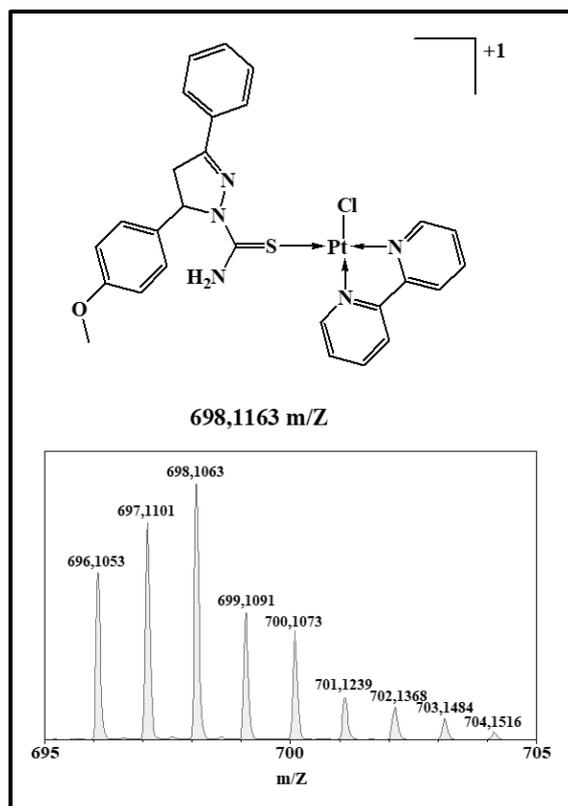


Figura 66: Espectro de massas expandido para o Complexo 2 na faixa de 695 a 705 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 698,1063.

5.7.3 Espectrometria de massas do Complexo 3

Os espectros de massas do Complexo 3 foram obtidos em modo positivo de detecção. Na figura 67 é possível observar o espectro geral do Complexo 3 com os principais fragmentos ionizados formados.

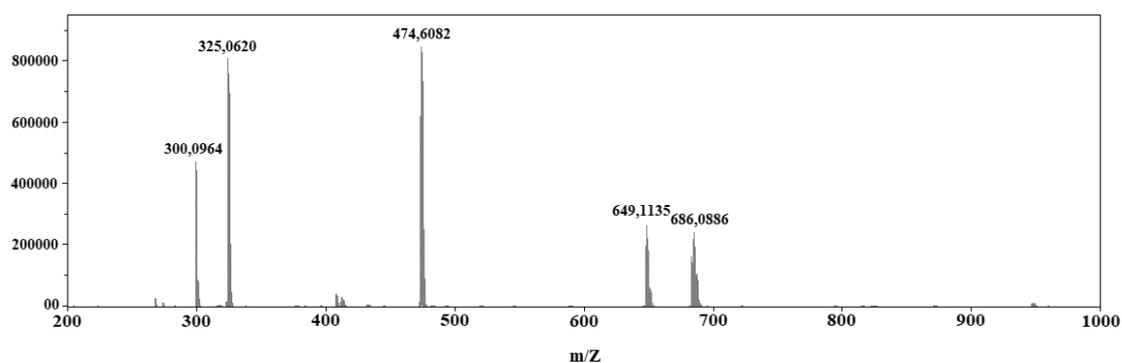


Figura 67: Espectro de massas com os fragmentos formados no Complexo 3.

O primeiro pico que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 3 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 68. O pico com $m/Z = 300,0964$, refere-se ao ligante pirazolínico após adquirir um próton e ficar com carga (+1).^{61,62,63}

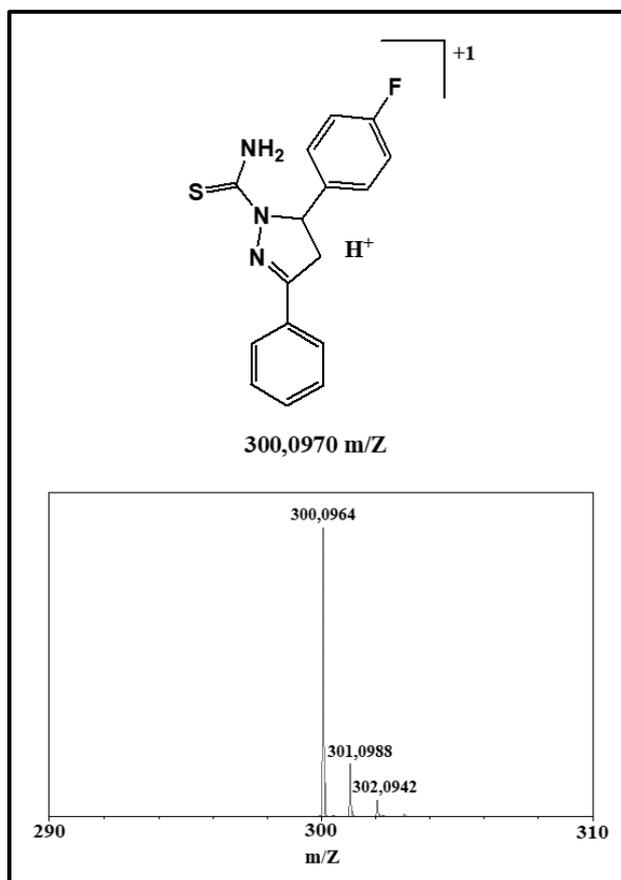


Figura 68: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 290 a 310 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de $m/Z = 300,0964$.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 3 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 69. O pico com $m/Z = 325,0620$, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+2) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 6 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

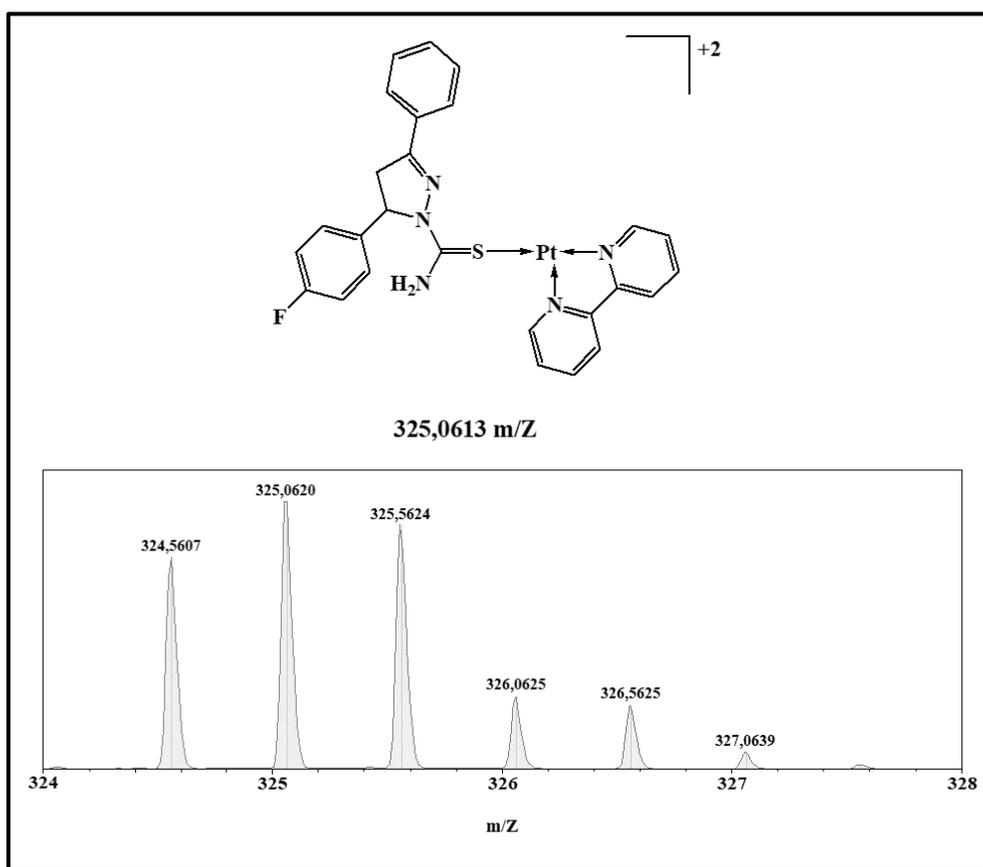


Figura 69: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 324 a 328 m/Z.

Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 325,0620.

Outro pico importante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 3 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 70. O pico com m/Z = 474,6060, refere-se a parte catiônica do complexo 3, apresentando carga (+2) e é formada por um átomo de platina (II), dois ligante pirazolínico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 7 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

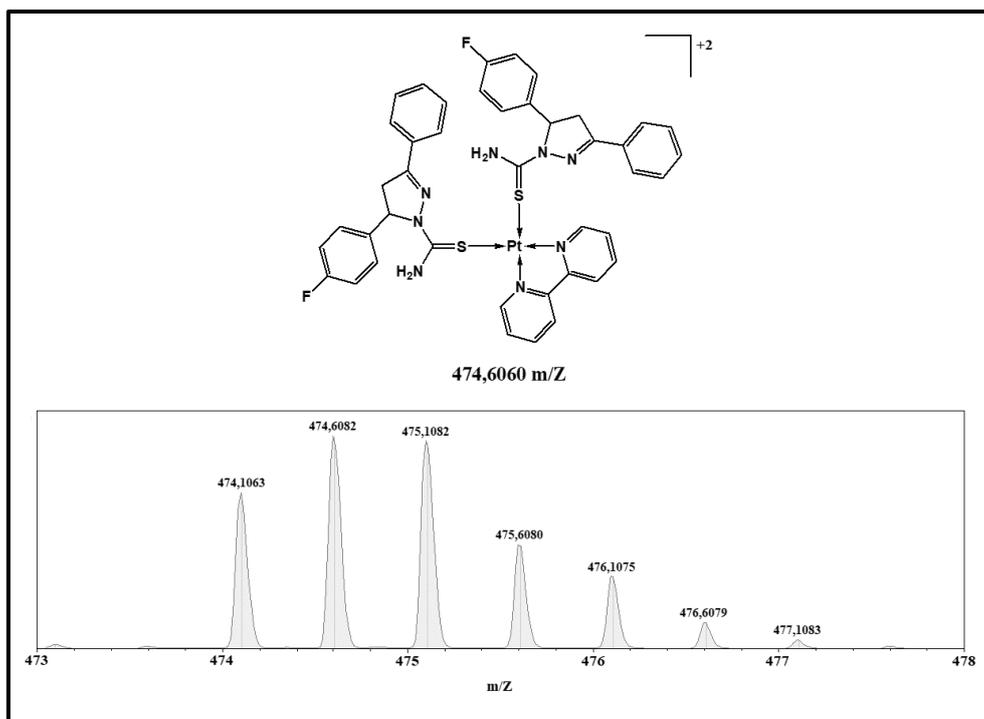


Figura 70: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 473 a 478 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 474,6082.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 3 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 71. O pico com m/Z = 649,1135, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico que faz uma ligação iônica com o centro metálico e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar 6 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina.^{61,62,63}

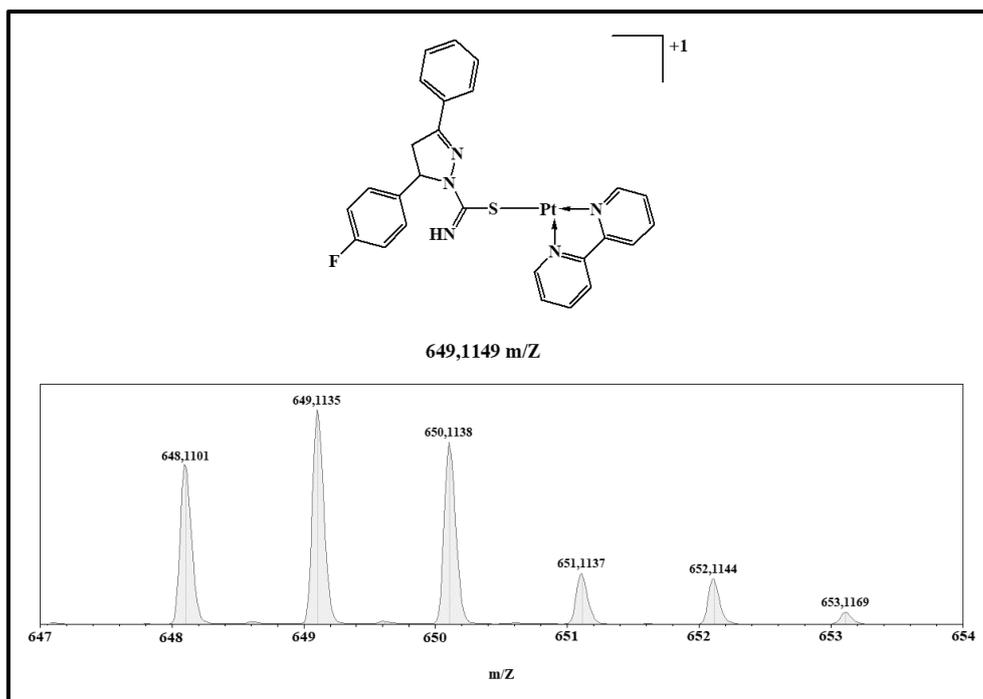


Figura 71: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 na faixa de 647 a 654 m/Z. Juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico com valores de m/Z = 649,1135.

Outro pico relevante que foi possível encontrar no espectro de massas do Complexo 3 juntamente com sua respectiva proposta de fragmento catiônico é mostrado na figura 72. O pico com m/Z = 685,0883, refere-se a uma espécie catiônica que apresenta carga (+1) e é formada por um átomo de platina (II), um ligante pirazolínico, um íon cloreto e o ligante 2,2'-bipiridina. É possível observar em torno de 7 sinais principais que estão relacionados com os isótopos da platina juntamente com os isótopos do íon cloreto.^{61,62,63}

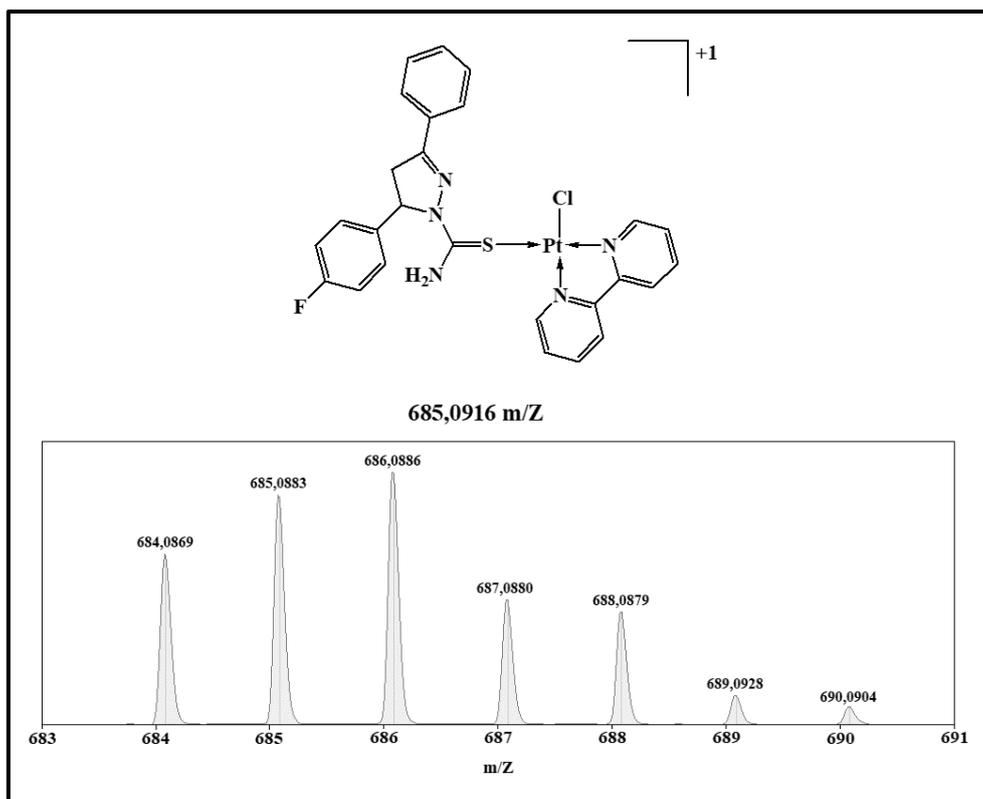


Figura 72: Espectro de massas expandido para o Complexo 3 juntamente com seu respectivo fragmento catiônico com valores de $m/Z = 685,0883$.

5.8 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt

Na síntese de todos os complexos foi empregado o ligante 2,2'-bipiridina. Com isso os espectros de RMN e os respectivos deslocamentos químicos deste ligante serão discutidos neste tópico inicial. Na figura 73 é possível observar a estrutura do ligante 2,2'-bipiridina.

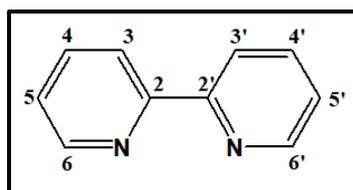


Figura 73: Estrutura do ligante 2,2'-bipiridina.

Na figura 74 é possível observar o espectro de RMN de ^1H do ligante 2,2'-bipiridina.

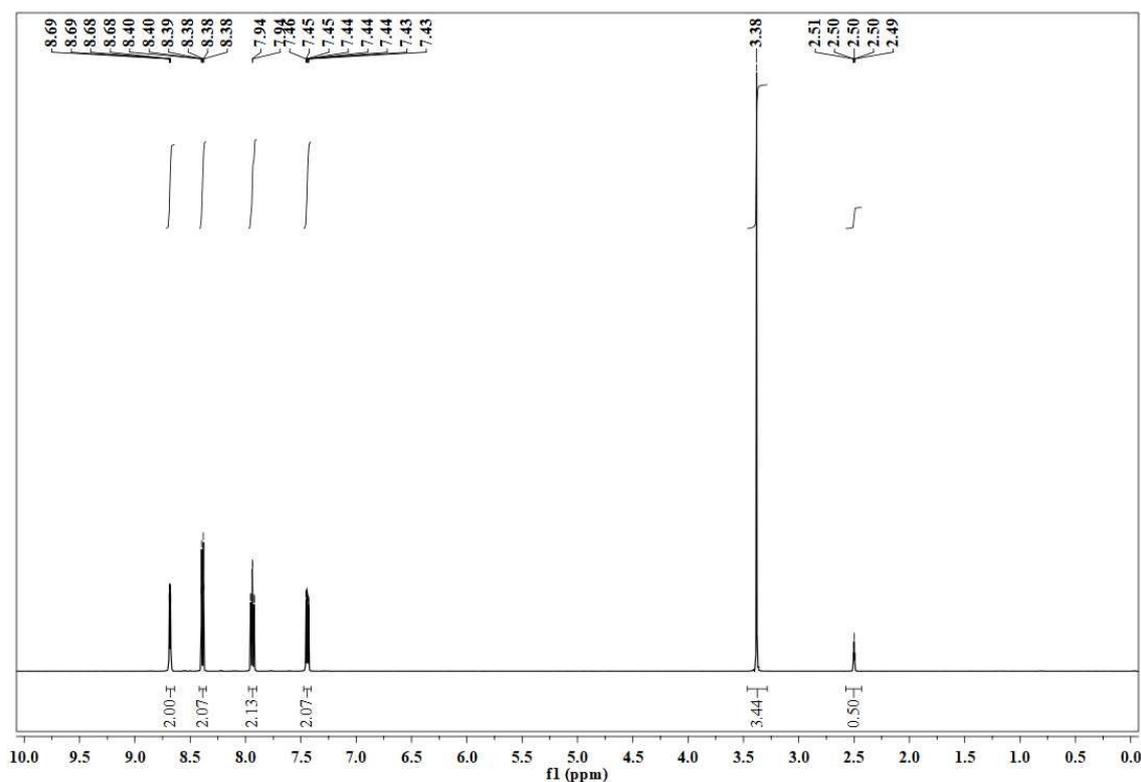


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H do ligante 2,2'-bipiridina (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^1H do ligante 2,2'-bipiridina apresenta um conjunto de quatro sinais que vai de 8,69 a 7,43 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos. Em 7,44 ppm é possível encontrar um sinal referente aos hidrogênios (5 e 5'). Em 7,94 ppm é possível observar um sinal referente aos hidrogênios (4 e 4'). Em 8,35 ppm é possível observar um sinal referente aos hidrogênios (3 e 3'). Em 8,68 é possível encontrar um sinal referente aos hidrogênios (6 e 6'). 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).⁶⁴

Na figura 75 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C do ligante 2,2'-bipiridina.

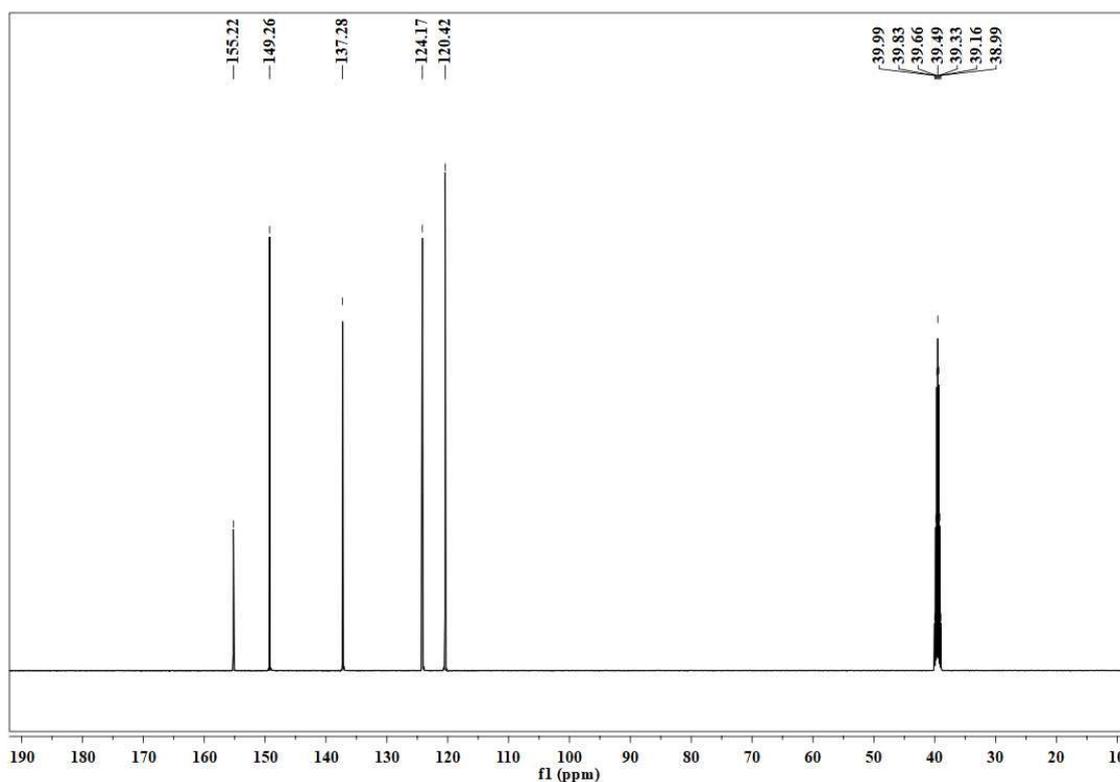


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C do ligante 2,2'-bipiridina (500 MHz, DMSO- d_6).

O espectro de RMN de ^{13}C do ligante 2,2'-bipiridina apresenta um conjunto de cinco sinais que vai de 155,2 a 120,4 ppm. Esses sinais são característicos de carbonos pertencentes a sistemas aromáticos. Em 120,4 ppm é possível encontrar um sinal referente aos carbonos (3 e 3'). Em 124,1 ppm é possível observar um sinal referente aos carbonos (5 e 5'). Em 137,2 ppm é possível encontrar um sinal referente aos carbonos (4 e 4'). Em 149,2 ppm é possível observar um sinal referente aos carbonos (6 e 6'). Em 155,2 ppm é possível observar um sinal referente aos carbonos (2 e 2').⁵⁹ Em aproximadamente 39,3 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO- d_6).⁶⁵

5.8.1 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C do Ligante 1 e Complexo 1

Na figura 76 é possível observar a estrutura do Ligante 1 e do Complexo 1. Na figura 77 é possível observar o espectro de RMN de ^1H do ligante 1.

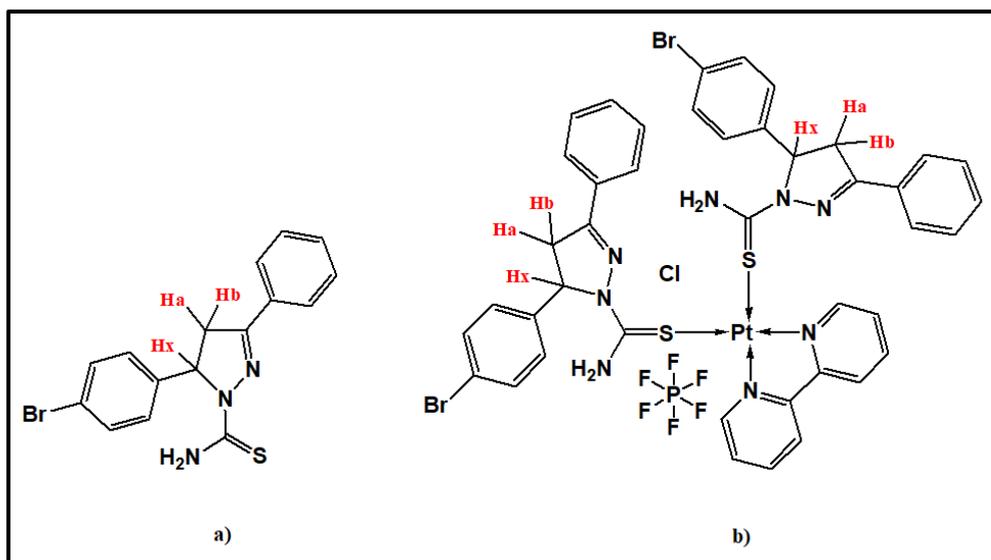


Figura 76: a) Estrutura do Ligante 1; b) Estrutura do Complexo 1.

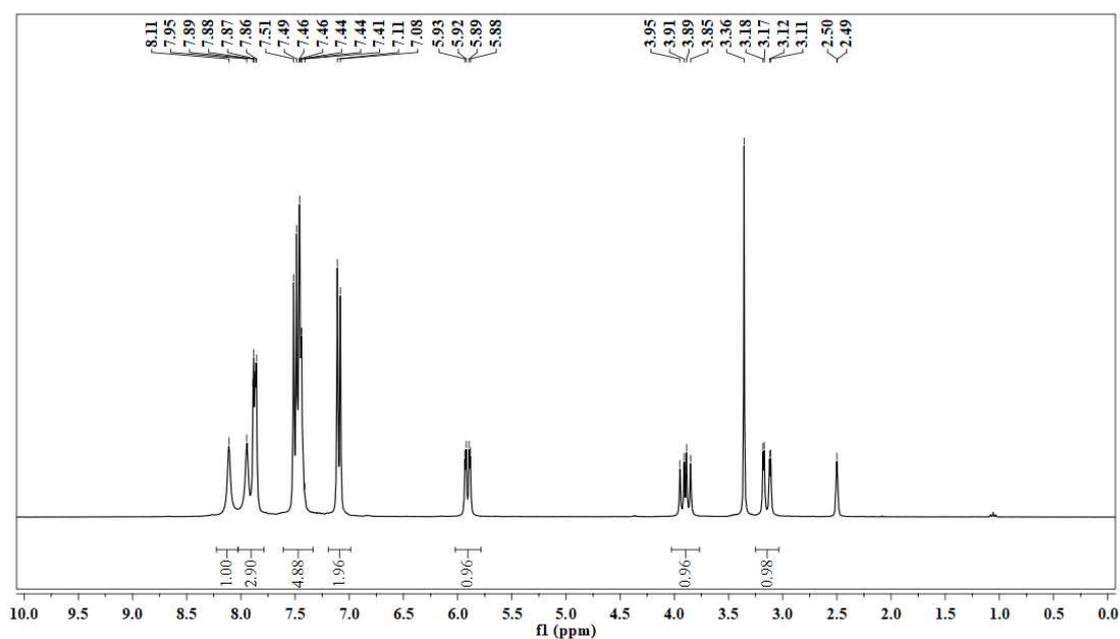


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H do Ligante 1 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^1H do Ligante 1 apresenta um conjunto de sinais que vai de 7,89 a 7,08 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos. Outros sinais que são possíveis observar são os singletos em 8,11 e 7,95 ppm. Esses deslocamentos químicos são referentes aos hidrogênios do grupo (NH_2).

Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 1 é um duplo duplete que se encontra em 5,91 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro

quiral do anel da pirazolina. Outros sinais relevantes que são possíveis observar são os duplos dupletos em 3,15 e 3,90 ppm correspondentes aos hidrogênios Ha e Hb respectivamente, que estão presentes no anel pirazolínico.⁴⁷

O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d₆) e o deslocamento presente em 3,38 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d₆).⁶¹

Na figura 78 é possível observar o espectro de RMN de ¹H do Complexo 1.

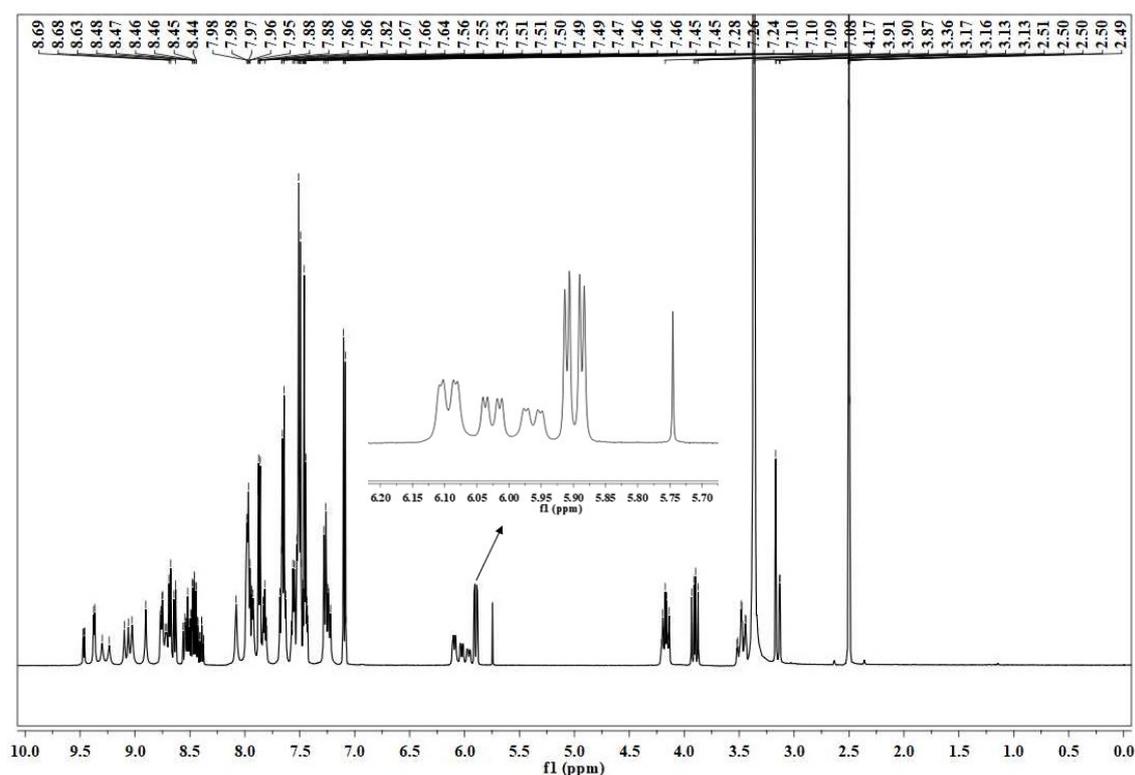


Figura 78: Espectro de RMN de ¹H do Complexo 1 (500 MHz, DMSO-d₆).

O espectro de RMN de ¹H do Complexo 1 apresenta um conjunto de sinais que vai de 9,47 a 7,05 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos e aos hidrogênios do grupo (NH₂). Na literatura é possível constatar que quando o ligante 2,2'-bipiridina se coordena a um átomo de Pt^{II} os deslocamentos químicos dos hidrogênios deste ligante vão para valores superiores. Com isso os sinais que vão de 9,47 a 8,41 ppm correspondem na maioria a multipletos relacionados aos hidrogênios do ligante 2,2'-bipiridina após a coordenação deste ao centro metálico.^{66,67}

Os sinais que vão de 7,98 a 7,08 correspondem a hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos que se encontram no ligante pirazolínico.

No espectro de RMN de ^1H do Complexo 1 é possível constatar que existem alguns sinais que estão relacionados ao ligante pirazolínico na sua forma não complexada ao centro metálico. O primeiro sinal que pode ser encontrado que evidencia a presença do ligante livre em solução é o singlete em 8,08 ppm. Esse sinal corresponde ao sinal encontrado no espectro de ^1H do ligante 1 e corresponde aos hidrogênios do grupo (NH_2).

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é um duplo duplete que se encontra em 5,91 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro quiral do anel da pirazolina. O sinal referente ao hidrogênio (Hx) sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores valores de deslocamentos químicos. Estes sinais já estariam relacionados ao hidrogênio (Hx) para ligantes complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre é o duplo duplete que se encontra em 3,90 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hb) presente no anel pirazolínico. Este sinal juntamente com o sinal referente ao hidrogênio (Ha) sofre variações para diferentes valores de deslocamentos químicos e também está relacionado a ligantes que estão complexados ao centro metálico.⁴⁷

Como na reação de síntese do Complexo 1 utilizou-se como solventes o diclorometano e o metanol é possível encontrar sinais destes solventes no espectro de RMN de ^1H do complexo 1. O singlete em 5,76 ppm corresponde ao sinal do diclorometano e o singlete em 3,16 ppm corresponde ao sinal do metanol. O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d_6) e o deslocamento presente em 3,36 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

Como os complexos sintetizados são análogos, escolheu-se o Complexo 1 para analisar o comportamento deste em solução de DMSO-d_6 ao longo do tempo. O estudo foi realizado a partir de análises de RMN de ^1H para um tempo total de 136 horas. Na figura 79 é possível observar o espectro de RMN de ^1H ao longo do tempo para o Complexo 1.

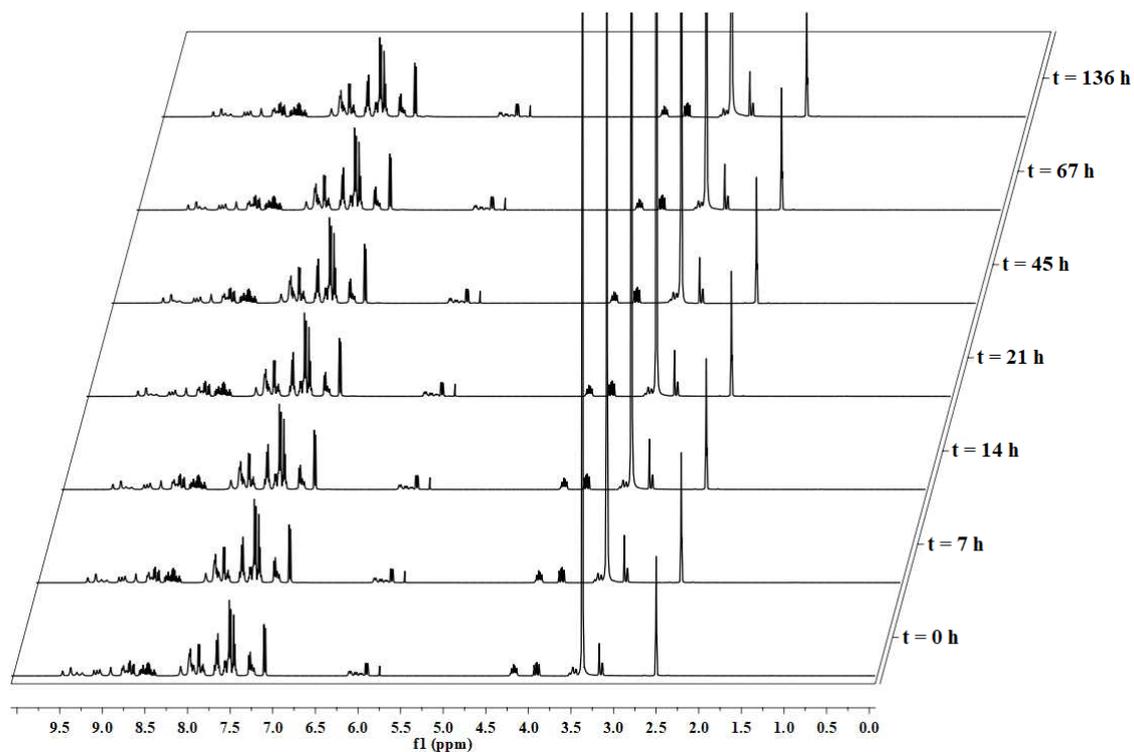


Figura 79: Espectros de RMN de ^1H do Complexo 1 ao longo do tempo.

Na figura 80 é possível observar o espectro de RMN de ^1H ao longo do tempo para o Complexo 1 em um intervalo que vai de 7 a 5 ppm. Esse espectro mostra a região que se encontra o sinal do hidrogênio (Hx) e é possível observar que não houve variação ao longo do tempo.

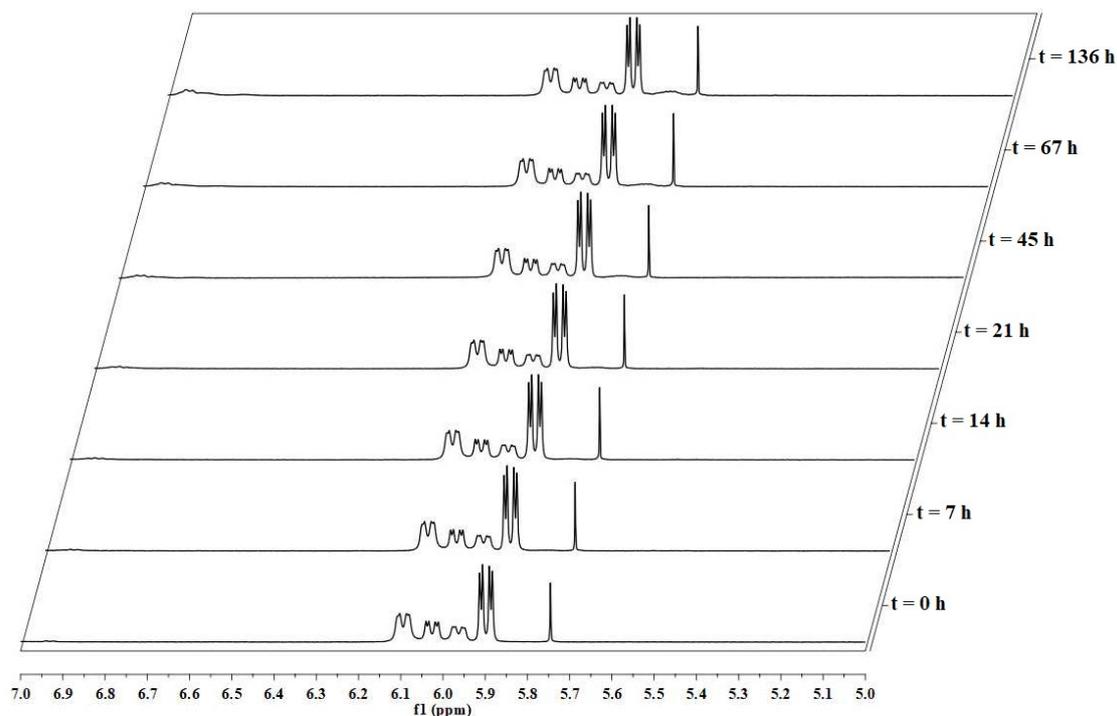


Figura 80: Espectros de RMN de ^1H do Complexo 1 ao longo do tempo na faixa espectral de 7 a 5 ppm.

Ao analisar o comportamento do Complexo 1 ao longo do tempo em solução de DMSO-d_6 , pode-se observar que não houve mudanças significativas nos espectros ao longo das 136 horas de monitoramento. Como é possível observar a presença do ligante pirazolínico livre em solução nas análises de RMN dos 3 complexos, a hipótese mais adequada é de que o ligante pirazolínico se desloca do centro metálico logo após a solubilização do complexo e se mantém em equilíbrio químico com as espécies em solução.

Na figura 81 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 1.

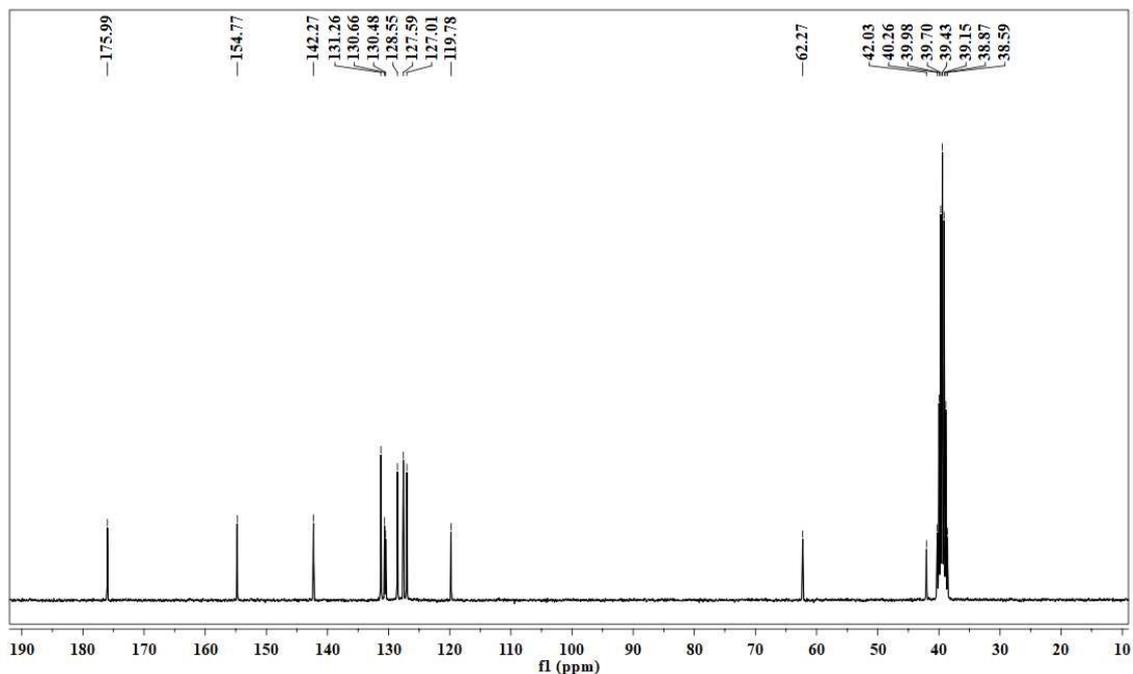


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 1 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 1 apresenta um conjunto de 8 sinais que vai de 142,2 a 119,7 ppm. Esses sinais são relacionados aos carbonos pertencentes a sistemas aromáticos. Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 1 é o sinal em 175,9 ppm referente ao carbono (C(S)NH_2) do grupamento tiocarbamiloil.

Outro sinal relevante está em 154,7 ppm e é referente ao carbono 3 do anel pirazolínico. Este carbono é o que realiza a dupla ligação com um átomo de nitrogênio. Outro sinal importante está em 62,2 ppm e é referente ao carbono 5 do anel pirazolínico. Este carbono é o que apresenta o centro quiral e faz ligação com o hidrogenio (Hx). Outro sinal relevante está em 42,0 ppm e é referente ao carbono 4 do anel pirazolínico. Este carbono faz ligação com os hidrogênios (Ha e Hb).⁴⁷ Em aproximadamente 39,4 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

Na figura 82 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 1.

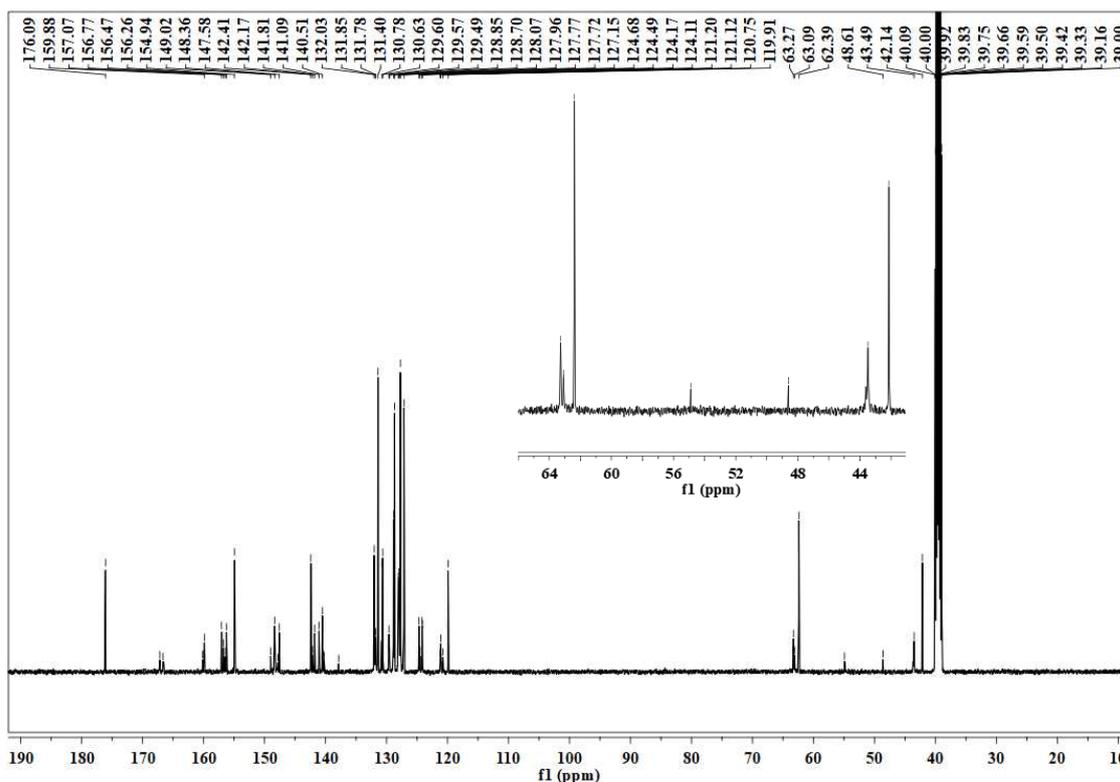


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 1 (500 MHz, DMSO-d_6).

Para o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 1 também é possível observar sinais que evidenciam a presença de ligantes livres que não estão complexados ao centro metálico. Este espectro apresenta um conjunto de sinais que vai de 160,1 a 119,9 ppm, que com exceção do sinal em 154,9 ppm, estão relacionados a carbonos pertencentes a sistemas aromáticos relativo a ligantes que podem ou não estar complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante pirazolínico livre está em 176,0 ppm, sendo correspondente ao que é encontrado no espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 1, relativo ao carbono ($\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) do grupamento tiocarbamoil. Outros sinais importantes aparecem em 167,1 ppm e 166,6 ppm e podem ser atribuídos ao carbono ($\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) do grupamento tiocarbamoil para ligantes que estão coordenados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é o sinal em 62,3 ppm que está relacionado ao carbono 5 do anel pirazolínico. Este carbono é o que apresenta o centro quiral e faz ligação com o hidrogenio (Hx). O sinal referente ao carbono 5 sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores valores

de deslocamentos químicos. Estes sinais já estariam relacionados ao carbono 5 para ligantes complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é o sinal em 42,1 ppm que está relacionado ao carbono 4 do anel pirazolínico. Este carbono faz ligação com os hidrogênios (Ha e Hb). O sinal referente ao carbono 4 sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores valores de deslocamentos químicos. Estes sinais já estariam relacionados ao carbono 4 para ligantes complexados ao centro metálico.⁴⁷

Como na reação de síntese do Complexo 1 utilizou-se como solventes o diclorometano e o metanol é possível encontrar sinais destes solventes no espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 1. O sinal em 54,9 ppm corresponde ao sinal do diclorometano e o sinal em 48,6 ppm corresponde ao sinal do metanol. Em aproximadamente 39,5 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

5.8.2 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C do Ligante 2 e Complexo 2

Na figura 83 é possível observar a estrutura do Ligante 2 e do Complexo 2. Na figura 84 é possível observar o espectro de RMN de ^1H do Ligante 2.

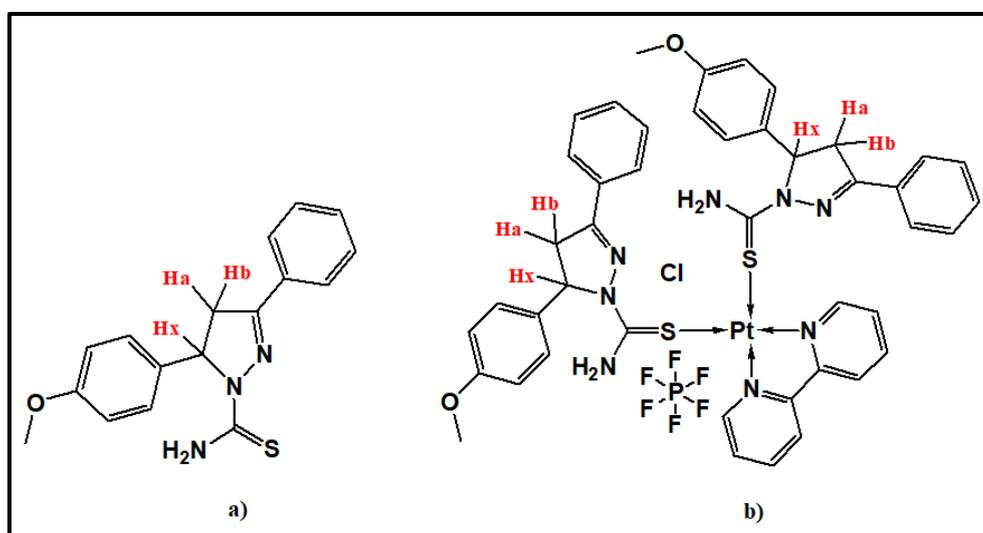


Figura 83: a) Estrutura do Ligante 2; b) Estrutura do Complexo 2.

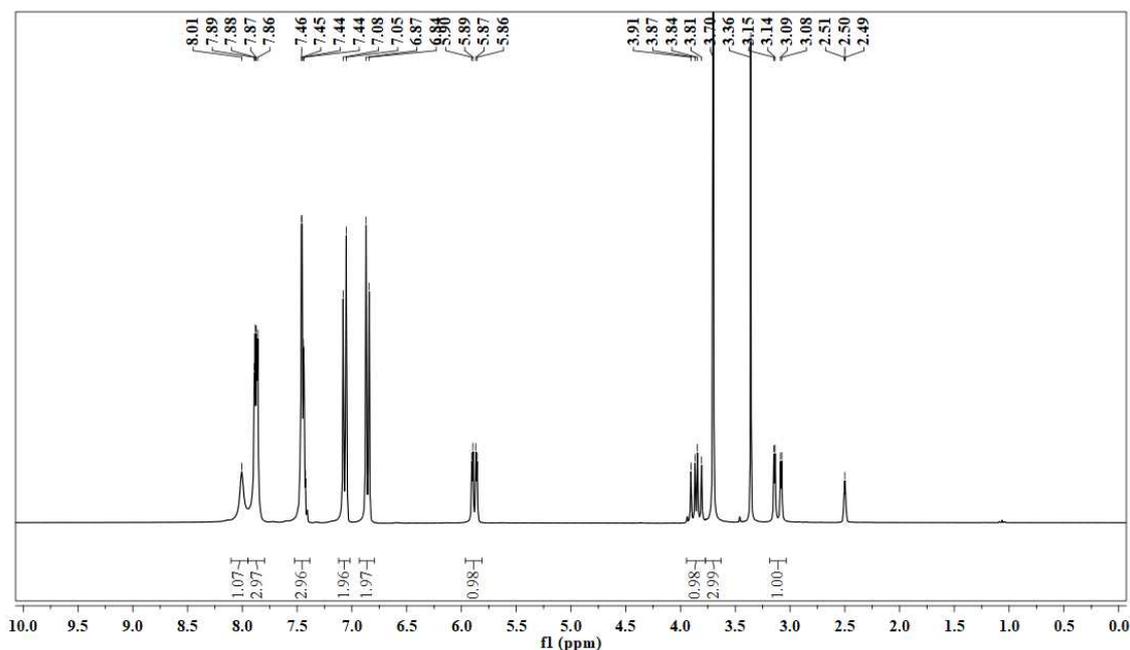


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H do Ligante 2 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^1H do Ligante 2 apresenta um conjunto de sinais que vai de 7,79 a 6,84 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos. Outros sinais que são possíveis observar é o singlete em 8,01 ppm e o multiplete em 7,86 ppm. Esses deslocamentos químicos são referentes aos hidrogênios do grupo (NH_2).

Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 2 é um duplo duplete que se encontra em 5,89 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro quiral do anel da pirazolina. Outros sinais relevantes que são possíveis observar são os duplos dupletos em 3,14 e 3,87 ppm correspondentes aos hidrogênios Ha e Hb respectivamente, que estão presentes no anel pirazolínico. É possível observar também um singlete 3,70 ppm referente aos hidrogênios presentes no grupamento metoxi (OCH_3) que está ligado na posição 4 do anel aromático, presente na posição 5 do anel pirazolínico.⁴⁷

O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d_6) e o deslocamento presente em 3,36 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

Na figura 85 é possível observar o espectro de RMN de ^1H do Complexo 2.

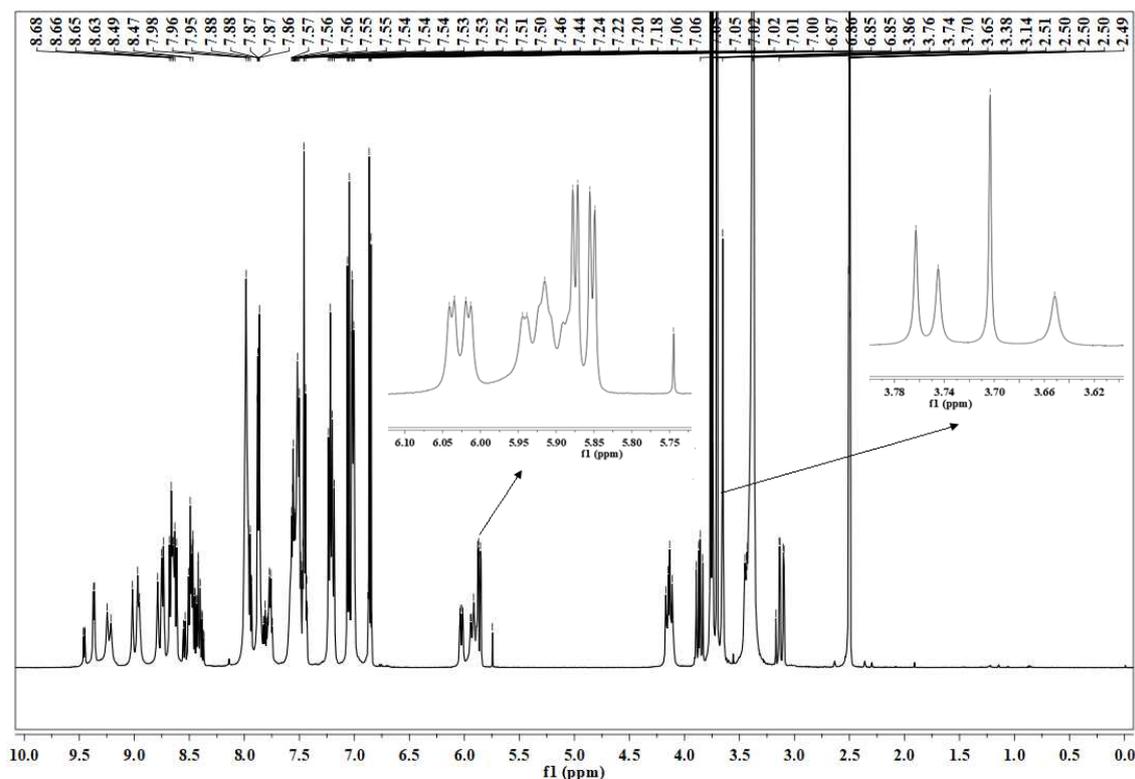


Figura 85: Espectro de RMN de ^1H do Complexo 2 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^1H do Complexo 2 apresenta um conjunto de sinais que vai de 9,46 a 6,85 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos e aos hidrogênios do grupo (NH_2). Na literatura é possível constatar que quando o ligante 2,2'-bipiridina se coordena a um átomo de Pt^{II} , os deslocamentos químicos dos hidrogênios deste ligante vão para valores superiores. Com isso os sinais que vão de 9,46 a 8,40 ppm correspondem na maioria a multipletos relacionados aos hidrogênios do ligante 2,2'-bipiridina após a coordenação deste ao centro metálico.^{66,67} Os sinais que vão de 7,98 a 6,85 correspondem a hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos e a hidrogênios que estão presentes no grupo (NH_2) do ligante pirazólico.

No espectro de RMN de ^1H do Complexo 2 é possível constatar que existem alguns sinais que estão relacionados ao ligante pirazólico na sua forma não complexada ao centro metálico. O primeiro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é um duplo duplete que se encontra em 5,88 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro quiral do anel da pirazolina. O sinal referente ao hidrogênio (Hx) sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores

valores de deslocamentos químicos, estes sinais já estariam relacionados ao hidrogênio (Hx) para ligantes pirazolínicos complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre é o duplo duplete que se encontra em 3,86 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hb) presente no anel pirazolínico. Este sinal juntamente com o sinal referente ao hidrogênio (Ha) sofre algumas variações para diferentes valores de deslocamentos químicos e também estão relacionados a ligantes que estão complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre é um singlete em 3,70 ppm referente aos hidrogênios presentes no grupamento metoxi (OCH₃) que está ligado na posição 4 do anel aromático presente na posição 5 do anel pirazolínico. O sinal referente a estes hidrogênios sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores e menores valores de deslocamentos químicos. Tais sinais seriam relativos aos hidrogênios do grupamento metoxi (OCH₃) para ligantes pirazolínicos complexados ao centro metálico.⁴⁷

Como na reação de síntese do Complexo 2 utilizou-se como solventes o diclorometano e o metanol é possível encontrar sinais destes solventes no espectro de RMN de ¹H do Complexo 2. O singlete em 5,74 ppm corresponde ao sinal do diclorometano e o singlete em 3,17 ppm corresponde ao sinal do metanol. O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d₆) e o deslocamento presente em 3,38 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d₆).⁶⁵

Na figura 86 é possível observar o espectro de RMN de ¹³C do Ligante 2.

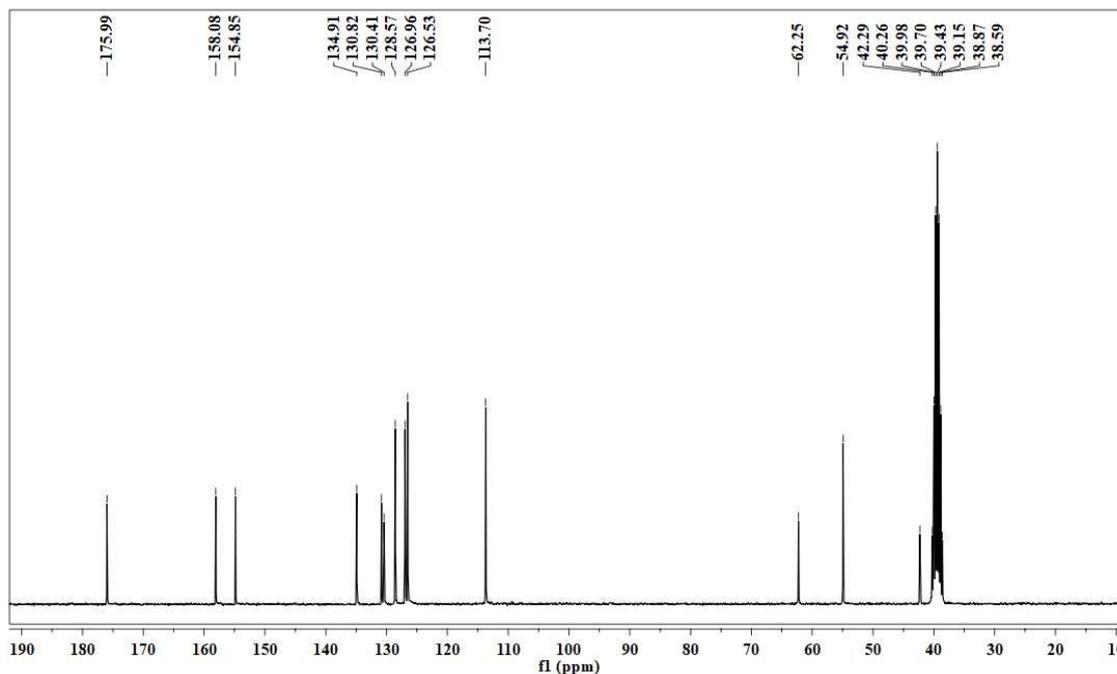


Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 2 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 2 apresenta um conjunto de 9 sinais que vai de 158,0 a 113,7 ppm. Com exceção do sinal em 154,8 ppm, todos os outros sinais são relacionados aos carbonos pertencentes a sistemas aromáticos. Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 2 é o sinal em 175,9 ppm referente ao carbono (C(S)NH_2) do grupamento tiocarbamoil.

Outro sinal relevante está em 154,8 ppm e é referente ao carbono 3 do anel pirazolínico. Este carbono é o que realiza a dupla ligação com um átomo de nitrogênio. Outro sinal importante está em 62,2 ppm e é referente ao carbono 5 do anel pirazolínico. Este carbono é o que apresenta o centro quiral e faz ligação com o hidrogênio (H_x). Outro sinal relevante está em 42,2 ppm e é referente ao carbono 4 do anel pirazolínico. Este carbono faz ligação com os hidrogênios (H_a e H_b). Outro sinal importante está em 54,9 ppm e é referente ao carbono presente no grupamento metoxi (OCH_3) que está ligado na posição 4 do anel aromático presente na posição 5 do anel pirazolínico.⁴⁷ Em aproximadamente 39,4 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

Na figura 87 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 2.

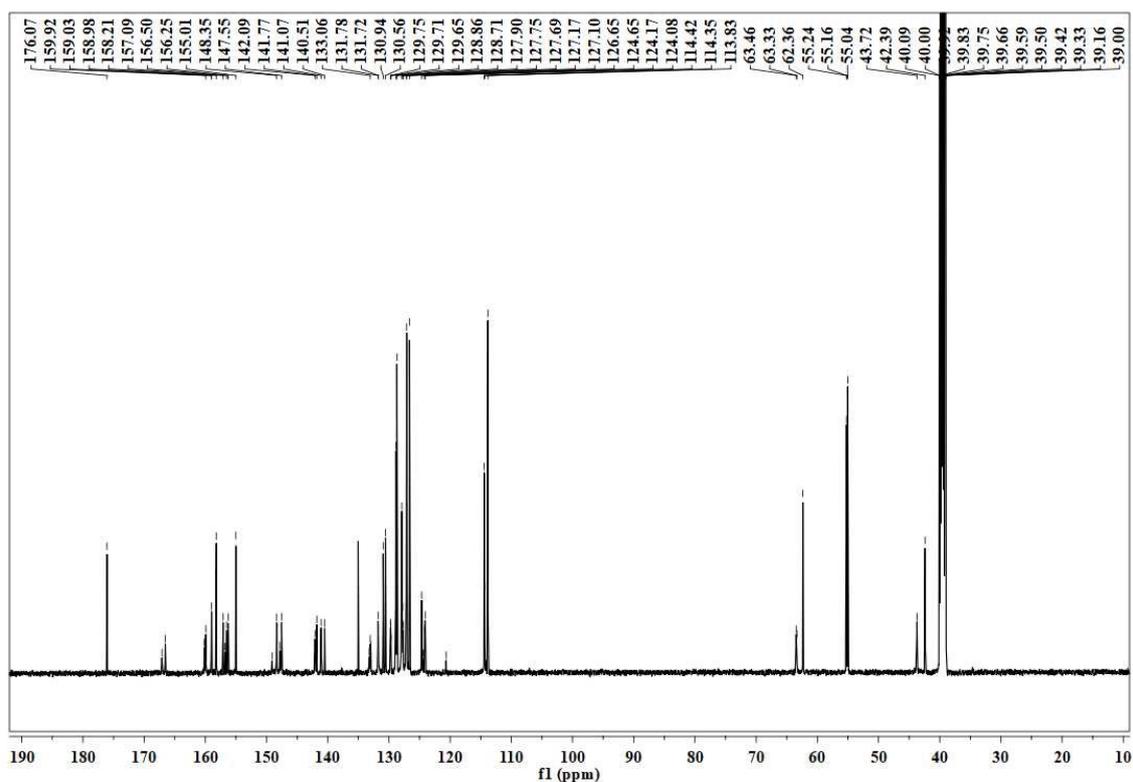


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 2 (500 MHz, DMSO-d_6).

Para o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 2 também é possível observar sinais que evidenciam a presença de ligantes livres que não estão complexados ao centro metálico. Este espectro apresenta um conjunto de sinais que vai de 160,1 a 120,6 ppm. Com exceção do sinal em 155,0 ppm, todos os outros sinais são relacionados a carbonos pertencentes a sistemas aromáticos relativos a ligantes que podem ou não estar complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante pirazolínico livre está em 176,0 ppm, sendo correspondente ao que é encontrado no espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 1, relativo ao carbono ($\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) do grupamento tiocarbamoil. Outros sinais importantes aparecem em 167,1 ppm e 166,6 ppm e podem ser atribuídos ao carbono ($\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) do grupamento tiocarbamoil para ligantes que estão coordenados ao centro metálico.⁴⁷

Em aproximadamente 39,4 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d_6).⁶¹

5.8.3 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C do Ligante 3 e Complexo 3

Na figura 88 é possível observar a estrutura do Ligante 3 e do Complexo 3. Na figura 89 é possível observar o espectro de RMN de ^1H do Ligante 3.

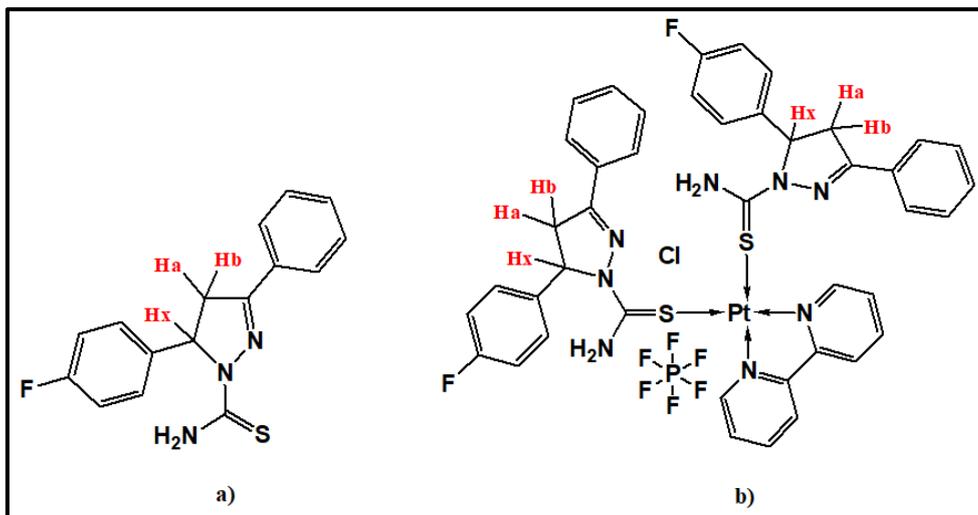


Figura 88: a) Estrutura do Ligante 3; b) Estrutura do Complexo 3.

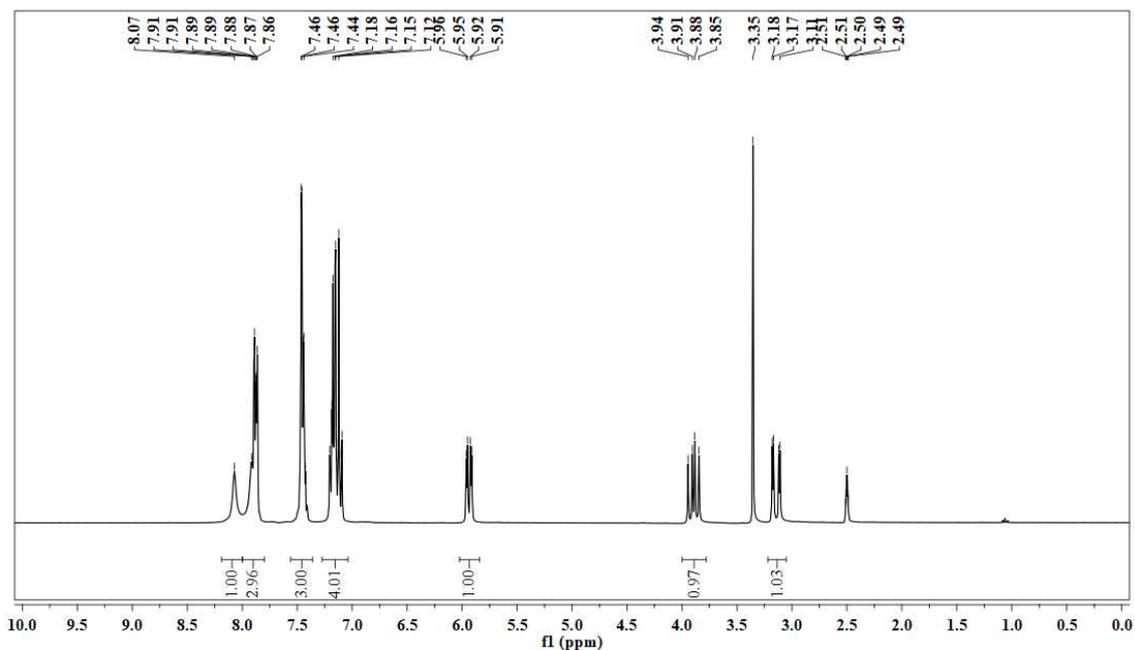


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H do Ligante 3 (500 MHz, DMSO- d_6).

O espectro de RMN de ^1H do Ligante 3 apresenta um conjunto de sinais que vai de 7,89 a 7,09 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a sistemas

aromáticos. Outros sinais que são possíveis observar são os singletos em 8,07 e 7,91 ppm. Esses deslocamentos químicos são referentes aos hidrogênios do grupo (NH₂).

Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 3 é um duplo duplete que se encontra em 5,95 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro quiral do anel da pirazolina. Outros sinais relevantes que é possível observar são os duplos dupletos em 3,17 e 3,91 ppm correspondentes aos hidrogênios Ha e Hb respectivamente que estão presentes no anel pirazolínico.⁴⁷

O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d₆) e o deslocamento presente em 3,35 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d₆).⁶⁵

Na figura 90 é possível observar o espectro de RMN de ¹H do Complexo 3.

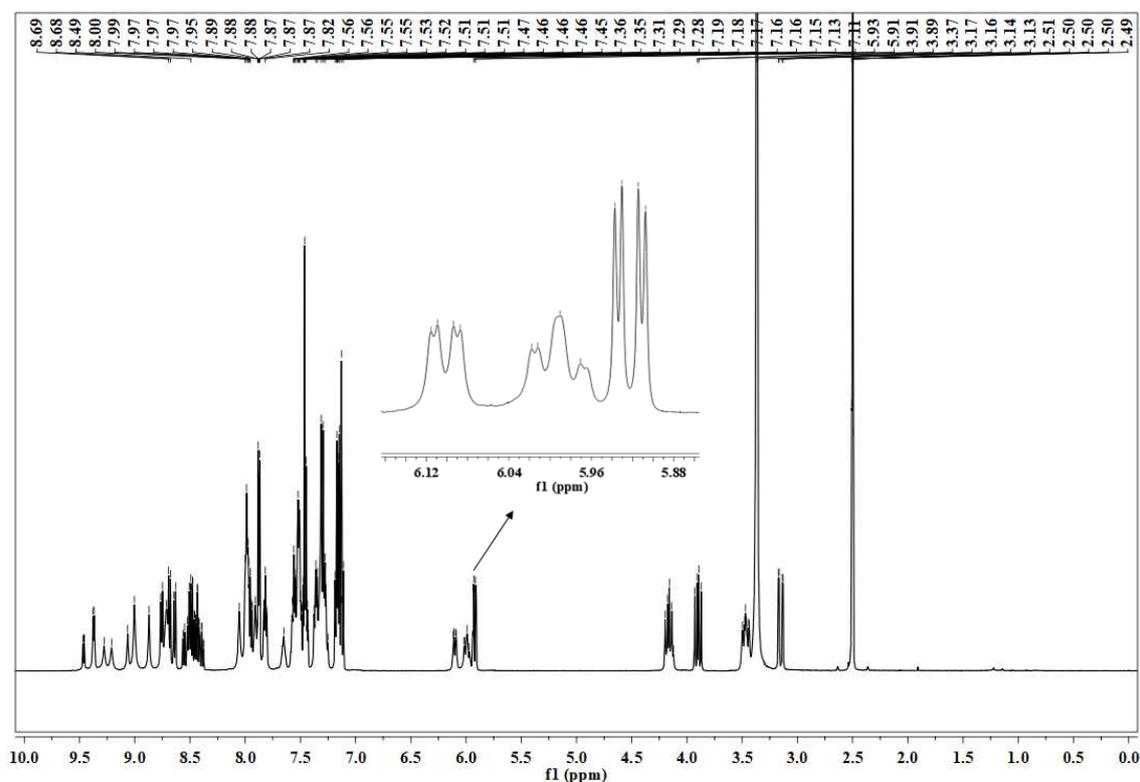


Figura 90: Espectro de RMN de ¹H do Complexo 3 (500 MHz, DMSO-d₆).

O espectro de RMN de ¹H do Complexo 3 apresenta um conjunto de sinais que vai de 9,47 a 7,11 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios pertencentes a

sistemas aromáticos e aos hidrogênios do grupo (NH₂). Na literatura é possível constatar que quando o ligante 2,2'-bipiridina se coordena a um átomo de Pt^{II} os deslocamentos químicos dos hidrogênios deste ligante vão para valores superiores. Com isso os sinais que vão de 9,47 a 8,38 ppm correspondem na maioria a multipletos relacionados aos hidrogênios do ligante 2,2'-bipiridina após a coordenação deste ao centro metálico.^{66,67} Os sinais que vão de 8,00 a 7,11 correspondem a hidrogênios pertencentes a sistemas aromáticos que se encontram no ligante pirazolínico.

No espectro de RMN de ¹H do complexo 3 é possível constatar que existem alguns sinais que estão relacionados ao ligante pirazolínico na sua forma não complexada ao centro metálico. O primeiro sinal que pode ser encontrado que evidencia a presença do ligante livre em solução é o singlete em 8,05 ppm. Esse sinal corresponde ao sinal encontrado no espectro de ¹H do ligante 3 e corresponde aos hidrogênios do grupo (NH₂).

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é um duplo duplete que se encontra em 5,93 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hx) que está no centro quiral do anel da pirazolina. O sinal referente ao hidrogênio (Hx) sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores valores de deslocamentos químicos. Estes sinais já estariam relacionados ao hidrogênio (Hx) para ligantes complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre é o duplo duplete que se encontra em 3,90 ppm e está relacionado ao hidrogênio (Hb) presente no anel pirazolínico. Este sinal juntamente com o sinal referente ao hidrogênio (Ha) sofre variações para diferentes valores de deslocamentos químicos e também estão relacionados a ligantes que estão complexados ao centro metálico.⁴⁷

O deslocamento presente em 2,50 ppm está relacionado ao pico residual do solvente (DMSO-d₆) e o deslocamento presente em 3,37 ppm está relacionado a hidrogênios presentes em moléculas de água que são absorvidas pelo solvente (DMSO-d₆).⁶⁵

Na figura 91 é possível observar o espectro de RMN de ¹³C do Ligante 3.

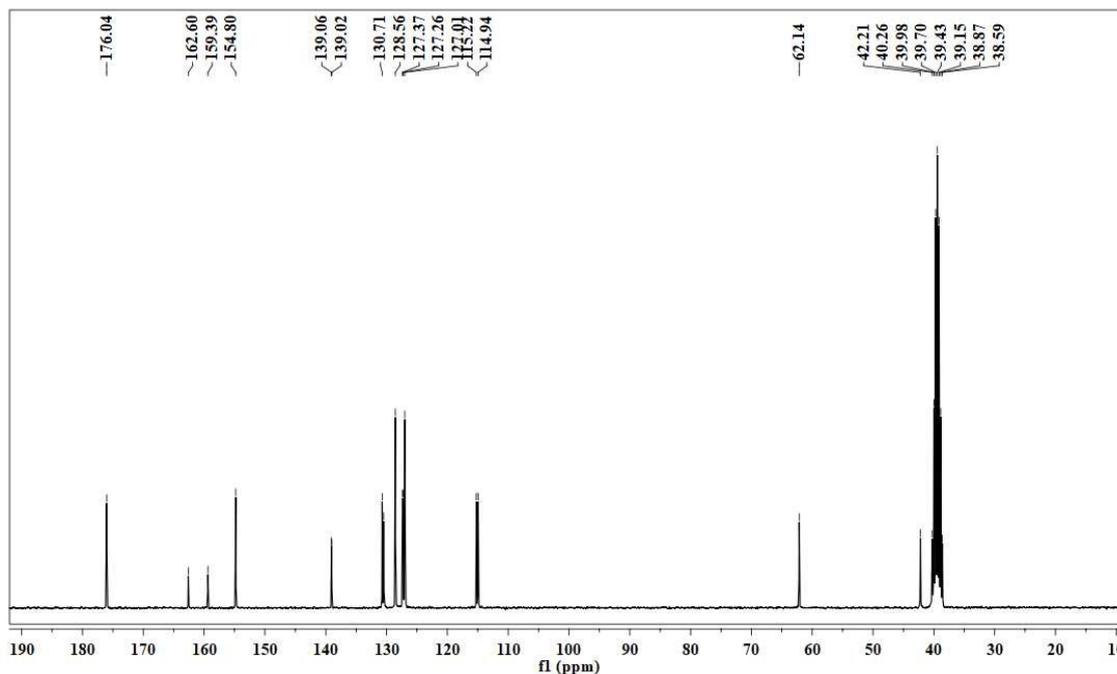


Figura 91: Espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 3 (500 MHz, DMSO-d_6).

O espectro de RMN de ^{13}C do Ligante 3 apresenta um conjunto de 12 sinais que vai de 162,6 a 114,9 ppm. Com exceção do sinal em 154,8 ppm, todos os outros sinais são relacionados aos carbonos pertencentes a sistemas aromáticos. Outro sinal importante que é possível observar no Ligante 3 é o sinal em 176,0 ppm referente ao carbono (C(S)NH_2) do grupamento tiocarbamoil.

Outro sinal relevante está em 154,8 ppm e é referente ao carbono 3 do anel pirazolínico. Este carbono é o que realiza a dupla ligação com um átomo de nitrogênio. Outro sinal importante está em 62,1 ppm e é referente ao carbono 5 do anel pirazolínico. Este carbono é o que apresenta o centro quiral e faz ligação com o hidrogenio (Hx). Outro sinal relevante está em 42,2 ppm e é referente ao carbono 4 do anel pirazolínico. Este carbono faz ligação com os hidrogênios (Ha e Hb).⁴⁷

Em aproximadamente 39,4 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d_6).⁶⁵

Na figura 92 é possível observar o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 3.

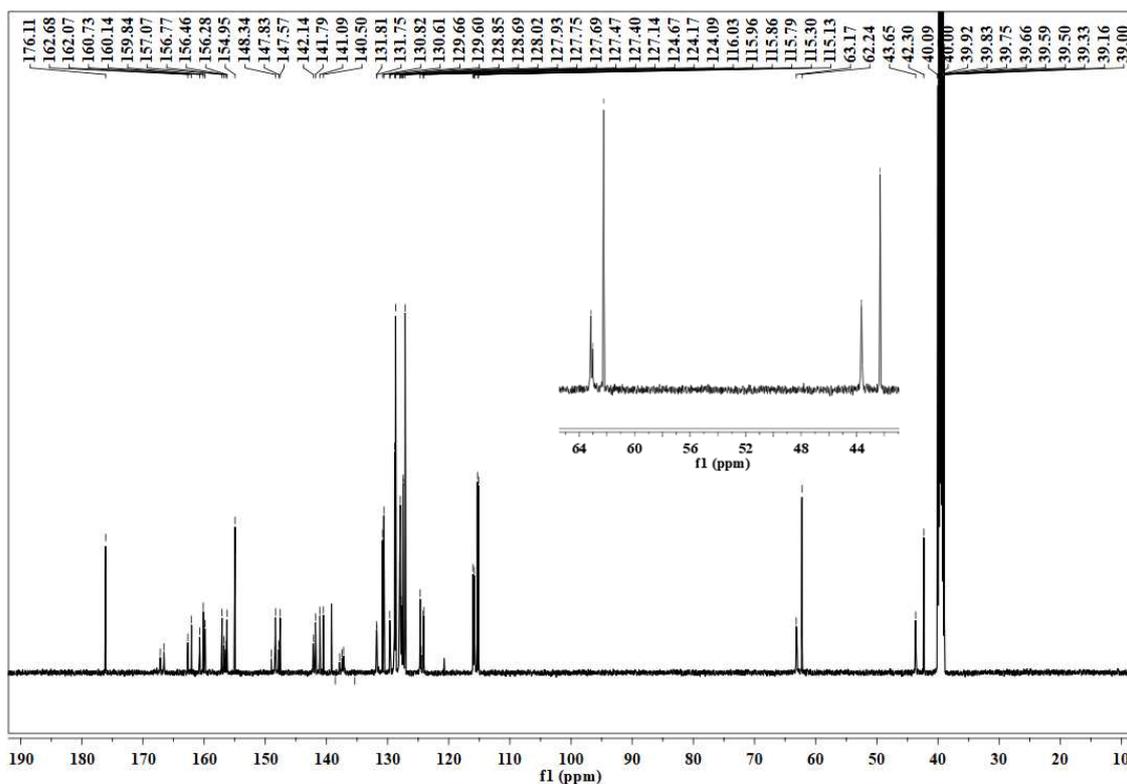


Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 3 (500 MHz, DMSO-d_6).

Para o espectro de RMN de ^{13}C do Complexo 3 também é possível observar sinais que evidenciam a presença de ligantes livres que não estão complexados ao centro metálico. Este espectro apresenta um conjunto de sinais que vai de 162,6 a 115,1 ppm. Com exceção do sinal em 154,9 ppm, estes estão relacionados a carbonos pertencentes a sistemas aromáticos relativo a ligantes que podem ou não estar complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante pirazolínico livre está em 176,1 ppm, sendo correspondente ao que é encontrado no espectro de RMN de ^{13}C do ligante 3, relativo ao carbono (C(S)NH_2) do grupamento tiocarbamoil. Outros sinais importantes aparecem em 167,1 ppm e 166,5 ppm e podem ser atribuídos ao carbono (C(S)NH_2) do grupamento tiocarbamoil para ligantes que estão coordenados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é o sinal em 62,2 ppm que está relacionado ao carbono 5 do anel pirazolínico. Este carbono é o que apresenta o centro quiral e faz ligação com o hidrogenio (H_x). O sinal referente ao carbono 5 sofre algumas variações e pode ser encontrado em maiores valores

de deslocamentos químicos. Estes sinais já estariam relacionados ao carbono 5 para ligantes complexados ao centro metálico.

Outro sinal que evidencia a presença do ligante livre não complexado em solução é o sinal em 42,3 ppm que está relacionado ao carbono 4 do anel pirazolínico. Este carbono faz ligação com os hidrogênios (Ha e Hb). O sinal referente ao carbono 4 sofre uma variação e pode ser encontrado em valor maior de deslocamento químico. Este sinal já estaria relacionado ao carbono 4 para ligantes complexados ao centro metálico.⁴⁷

Em aproximadamente 39,5 ppm é possível observar o sinal referente ao solvente (DMSO-d₆).⁶⁵

5.8.4 Espectroscopia de RMN de ¹⁹⁵Pt para os Complexos 1, 2 e 3

Na literatura é muito comum encontrar trabalhos que demonstram complexos baseados principalmente em íons de Pt^{II} e Pd^{II} que reagem com determinados solventes e sofrem o processo de solvólise, que se baseia na reação de um determinado composto com um solvente. Para os compostos de coordenação esse tipo de reação geralmente ocorre a partir de solventes que apresentam átomos que possuem pares de elétrons não ligantes e que podem se comportar como bases de Lewis e se coordenar a centros metálicos.^{68,69,70}

Observando os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos complexos sintetizados foi possível observar a presença de ligantes pirazolínicos livres em solução. As medidas foram realizadas em DMSO-d₆, pois foi o único solvente deuterado que solubilizou os complexos. A contaminação das amostras com um excesso de ligante pode ser descartado pois as medidas foram realizadas a partir de amostras cristalinas e as medidas de análise elementar de CHN mostraram que os materiais obtidos apresentaram alta pureza. Com isso chegou-se à conclusão de que algum processo de solvólise estava ocorrendo com os complexos, quando estes estavam em solução de DMSO-d₆.

Em vista disso, realizou-se medidas de RMN de ¹⁹⁵Pt para descobrir os possíveis complexos químicos que poderiam estar se formando em solução a partir das reações de solvólise. Este estudo é muito relevante pois existem análises importantes como os testes de atividade antitumoral que utilizam DMSO como um dos solventes e estudar o comportamento dos complexos neste solvente é extremamente significativo.

Nas figuras 93, 94 e 95 é possível observar os espectros de RMN de ^{195}Pt dos Complexos 1, 2 e 3 respectivamente.

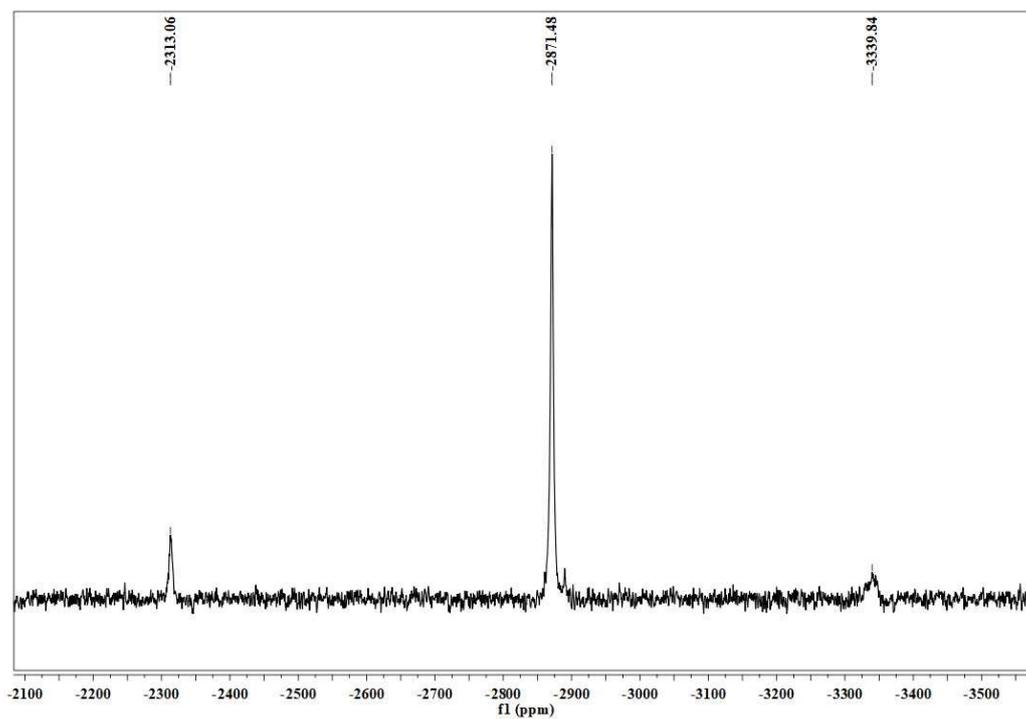


Figura 93: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 1 (500 MHz, DMSO-d_6).

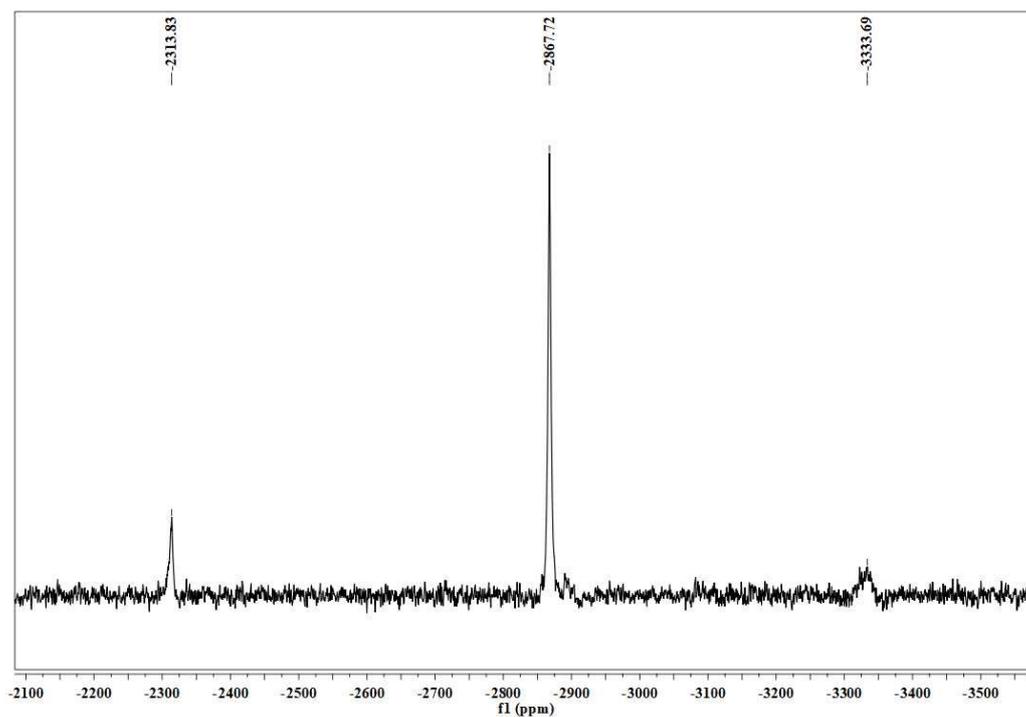


Figura 94: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 2 (500 MHz, DMSO-d_6).

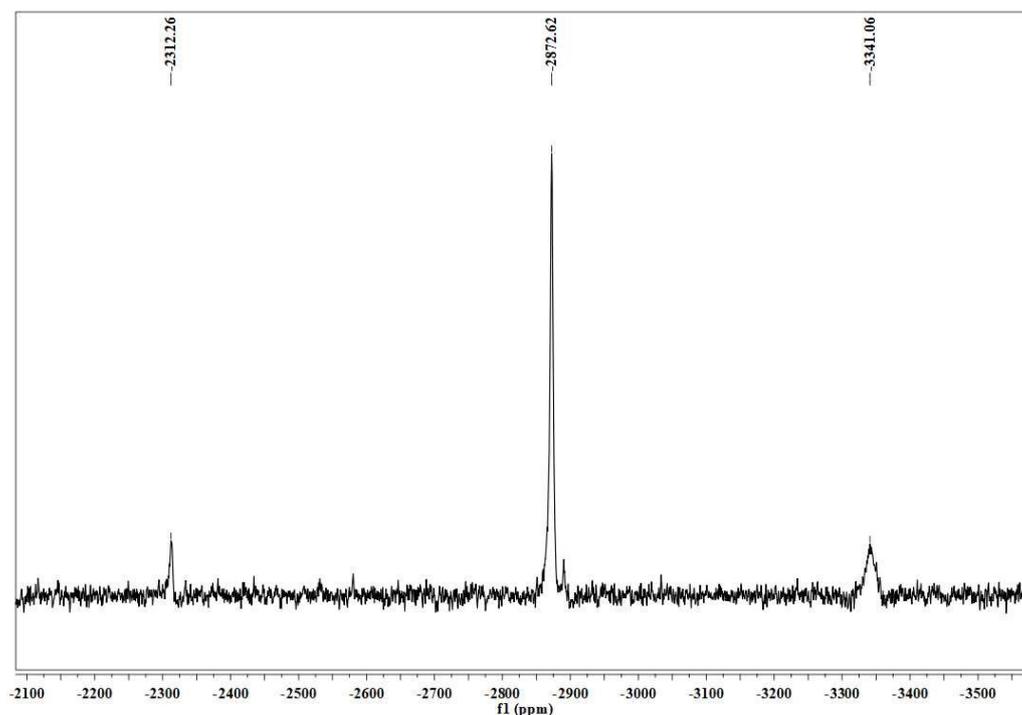


Figura 95: Espectro de RMN de ^{195}Pt do Complexo 3 (500 MHz, DMSO-d_6).

A partir dos espectros de RMN de ^{195}Pt dos complexos sintetizados é possível observar que existem 3 espécies em solução baseadas em complexos de platina.

Na literatura é possível observar que os sinais em espectros de RMN de ^{195}Pt para o complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})\text{Cl}_2]$ apresentam valores de deslocamento químico que vão de -2315 a -2331 ppm para análises realizadas em DMSO-d_6 . Neste caso, o solvente pode se coordenar ao centro metálico no lugar do íon cloreto e o complexo pode sofrer o processo de solvólise. Com isso o pico em torno de -2313 ppm que é observado nos espectros de RMN de ^{195}Pt dos três complexos está relacionado a uma fórmula química igual a $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{DMSO-d}_6)_2]\text{PF}_6\cdot\text{Cl}$. Esta espécie seria formada a partir da solvólise dos dois ligantes pirazolínicos do centro metálico.⁶⁶

Na literatura também é possível observar medidas de RMN de ^{195}Pt de complexos formados a partir do ligante 2,2'-bipiridina e ligantes que se coordenam ao centro metálico a partir de átomos de enxofre. Esses complexos apresentam deslocamentos químicos que podem variar de -3261 a -3506 ppm. Com isso o pico em torno de -3339 ppm que é observado nos espectros de RMN de ^{195}Pt dos três complexos está relacionado a uma fórmula química igual a $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})_2]\text{PF}_6\cdot\text{Cl}$. Esta espécie seria a estrutura completa dos complexos sintetizados, sem sofrer nenhum processo de solvólise.⁷¹

Com isso o pico em torno de -2871 ppm que é observado nos espectros de RMN de ^{195}Pt dos três complexos está relacionado a uma fórmula química igual a $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})(\text{DMSO-d}_6)]\text{PF}_6\text{Cl}$. Esta espécie seria formada a partir da solvólise parcial dos complexos, onde uma molécula de DMSO-d_6 se coordenaria ao centro metálico no lugar de um ligante pirazolínico. Como é possível observar nos espectros de RMN de ^{195}Pt , essa espécie seria o complexo de platina que existiria em maior quantidade em solução. Na figura 96 é possível observar as 4 espécies químicas que possivelmente existem em solução.

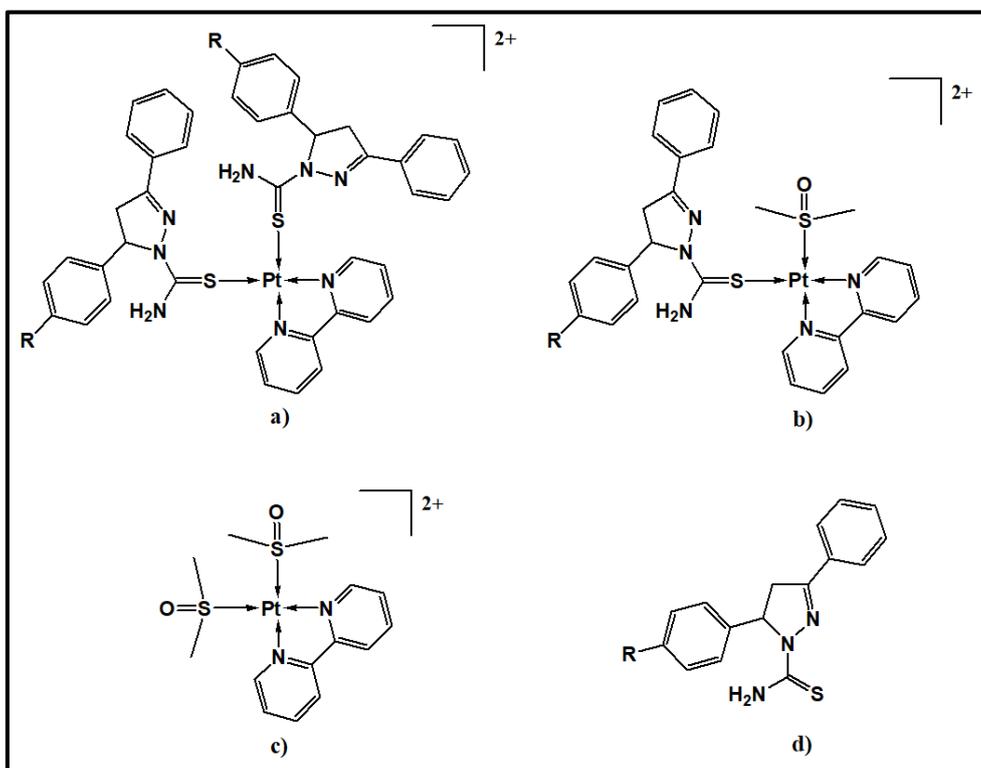


Figura 96: Espécies químicas que possivelmente existem em solução quando se realiza medidas de RMN de ^{195}Pt para os complexos sintetizados utilizando DMSO-d_6 como solvente. a) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})_2]\text{PF}_6\text{Cl}$. b) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{Ligante pirazolínico})(\text{DMSO-d}_6)]\text{PF}_6\text{Cl}$. c) Parte catiônica do complexo $[\text{Pt}(2,2'\text{-bipiridina})(\text{DMSO-d}_6)_2]\text{PF}_6\text{Cl}$. d) Ligante pirazolínico livre.

5.9 Avaliação da Atividade Biológica dos Compostos Através do Estudo da Citotoxicidade e Determinação do CI_{50} a Partir de Células Saudáveis e Cancerígenas

A avaliação da atividade antitumoral dos compostos sintetizados foi realizada em comparação com a cisplatina em duas linhagens de células tumorais diferentes, uma de

câncer de pele de camundongo (B16-F10) e outra de câncer de mama de camundongo (4T1). Utilizou-se também uma linhagem de célula normal de rim de hamster (BHK-21), que foi utilizada para avaliar o índice de seletividade dos compostos sintetizados, permitindo a comparação da citotoxicidade dos compostos em células normais e cancerígenas. Na tabela 5 é possível observar os resultados de CI_{50} dos compostos a partir das linhagens de células investigadas.

Tabela 5: CI_{50} – Concentração inibitória de 50% do crescimento celular ($\mu\text{M} \pm \text{SD}^*$).

Composto	Células tumorais CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}^*$)			Células não tumorais CI_{50} ($\mu\text{M} \pm \text{SD}^*$)	
	B16-F10	IS**	4T1	IS**	BHK-21
Ligante 1	32,5 \pm 3,2	0,8	30,0 \pm 2,6	0,9	26,6 \pm 0,4
Ligante 2	25,0 \pm 1,3	1,5	32,9 \pm 3,3	1,2	38,1 \pm 4,5
Ligante 3	72,5 \pm 6,0	--	>100	--	41,9 \pm 4,4
Complexo 1	8,0 \pm 0,5	1,3	7,5 \pm 0,2	1,4	10,3 \pm 0,4
Complexo 2	9,6 \pm 0,6	2	11,9 \pm 0,3	1,6	19,2 \pm 0,4
Complexo 3	13,4 \pm 1,6	1,5	12,3 \pm 0,6	1,6	20,6 \pm 0,8
Cisplatina	6,0 \pm 1,0	3	5,0 \pm 1,7	3,7	18,4 \pm 1,9

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

**IS (Índice de Seletividade) = (CI_{50} linhagem celular saudável / CI_{50} linhagem celular tumoral)

A partir dos dados observados na tabela 5 é possível constatar que os complexos sintetizados apresentaram uma atividade citotóxica superior aos ligantes livres. Em alguns casos os complexos apresentaram até quatro vezes mais eficiência que os ligantes livres, como no caso do Ligante 1 e Complexo 1 para células do tipo B16-F10. Os complexos apresentaram uma ação citotóxica inferior a cisplatina, onde o Complexo 1 apresentou um bom resultado quando levado em consideração os valores de CI_{50} . O Complexo 2 também apresentou bons resultados pois teve um resultado de CI_{50} próximo ao da cisplatina para células do tipo B16-F10 e também apresentou uma melhor seletividade se comparado com os resultados obtidos com os outros ligantes e complexos. O processo de solvólise que os complexos sofrem em solução pode influenciar consideravelmente nas propriedades antitumorais destes, podendo melhorar ou piorar essas propriedades.

CAPÍTULO 6 – CONCLUSÕES

Realizou-se com sucesso a síntese de três novos complexos de platina (II) baseados em ligantes pirazolínicos e o ligante 2,2'-bipiridina. Os dados provenientes da difratometria de raios X mostraram que os ligantes pirazolínicos se coordenaram ao centro metálico a partir do átomo de enxofre do grupamento tiocarmaboil de maneira monodentada e o ligante 2,2'-bipiridina se coordenou de maneira bidentada ao centro metálico, formando um quelato. Nos arranjos cristalinos dos complexos foi possível observar interações intermoleculares de hidrogênios pertencentes ao grupamento NH_2 com o íon cloreto.

Os dados obtidos nas medidas de difratometria de raios X estão em consonância com as análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, análise elementar de CHN e espectrometria de massas. As medidas de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt mostraram que os complexos sofrem um processo de solvólise após a dissolução em DMSO-d_6 . Em solução é possível observar 3 espécies baseadas em complexos de platina e o ligante livre.

Os fragmentos iônicos observados na técnica de espectrometria de massas estão em consonância com as espécies que podem ser observadas na técnica de ressonância magnética nuclear após o processo de solvólise, mostrando um comportamento similar dos complexos quando dissolvidos em solventes diferentes.

Os compostos foram caracterizados de forma satisfatória pela técnica de espectroscopia de absorção na região do UV-Visível para amostras realizadas em solução. Com o auxílio dos cálculos de orbitais moleculares baseados na técnica TD-DFT foi possível observar transições eletrônicas mistas para os complexos sintetizados. As propriedades luminescentes também foram investigadas a partir de análises realizadas em solução. Os compostos apresentaram uma emissão que vai da região do ultravioleta chegando próximo a região do azul do espectro eletromagnético visível, para amostras excitadas em 300 nm.

As análises da atividade antitumoral dos complexos sintetizados mostraram que estes apresentaram uma atividade citotóxica melhor se comparados aos ligantes pirazolínicos livres e inferior a cisplatina. Evidenciando que a coordenação destes ligantes ao centro metálico de Pt^{II} formaram novos compostos que apresentaram novas propriedades antitumorais.

CAPÍTULO 7 – REFERÊNCIAS

- 1- Feltre, R. *Química Geral*, 6^a ed., Volume 1, Moderna, São Paulo, **2004**.
- 2- Atkins, P.; Jones, L. *Princípios de Química*, 5^a ed., Bookman, Porto Alegre, **2012**.
- 3- Shriver, D. F.; Atkins, P. *Química Inorgânica*, 4^a ed., Bookman, Porto Alegre, **2008**.
- 4- Lee, J. D. *Química Inorgânica Não Tão Concisa*, 5^a ed., Edgar Blucher, São Paulo, **1999**.
- 5- Zhang, J.; Zhu, X.; Zhong, A.; Jia, W.; Wu, F.; Li, D.; Tong, H.; Wu, C.; Tang, W.; Zhang, P.; Wang, L.; *Organic Electronics*, 42: 153-162, **2017**.
- 6- Pasha, S.S.; Das, P.; Rath, N.P.; Bandyopadhyay, D.; Jana, N.R.; Laskar, I.R. *Inorganic Chemistry Communications*. 67: 107-111, **2016**.
- 7- Azam, M.; Wabaidur, S. M.; Haque, M. N.; Khan, Z.; Resayes, S.; Foudhily, K.; Soo, M. I.; Kruszynska, A. T.; Kruszynski, R. *Inorganic Chimica Acta*. 490: 235-239, **2019**.
- 8- Sarker, S. D; Nahar, L. *Chemistry For Pharmacy Students*, Wiley, Coleraine, **2007**.
- 9- Lee, Y.; Kim, S. B.; Ahn, S.; Koh, D.; Lee, H. Y.; Shin, S. Y.; Lim, Y.; *Bioorganic Chemistry*, 68: 166-176, **2016**.
- 10- Sid, A.; Messai, A.; Parlak, C.; Kzanci, N.; Luneau, D.; Kesan, G.; Rhyman, L.; Alswaidan, I. A.; Ramasami, P.; *Journal of Molecular Structure*. 1121: 46-53, **2016**.
- 11- McDonald, D.; Hunt, L.B. *A History Of Platinum and its Allied Metals*. Johnson Matthey, London, **1982**.
- 12- Farias, R. F.; *Química de coordenação, Fundamentos e Atualidades*. 2^a Ed. Campinas-SP: Editora átomo, **2009**.
- 13- Mrsny, R.; *Cancer Cell Biology*, Woodhead publishing limited. Bath, **2013**.
- 14- Fontes, A. P. S.; Almeida, S. G.; *Química Nova*. 20: 398-406, **1997**.
- 15- Almeida, S. M. V.; Alcantara, F. F.; Brito, C. G. X.; Souza, G. C. A.; Lafayette, E. A.; Silva, V. B. R.; Carvalho, M. S.; Lima, M. C. A.; *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*. 35: 337-345, **2014**.

- 16- Rosenberg, B.; Van, C. L.; krigas, T. *Nature*, 205: 698-699, **1965**.
- 17- Higby, D. J.; Wallace, H. J.; Albert, D. J.; Holland, J. F. *Cancer*. 33: 1219-1225, **1974**.
- 18- Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 99: 2467-2497, **1999**.
- 19- Klein, A. V.; Hambley, T. W.; *Chem. Rev.* 109: 4911-4920, **2009**.
- 20- Cepeda, V.; Fuertes, M. A.; Castilla, J.; Alonso, C.; Quevedo, C.; Perez, J. M.; *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7: 3-18, **2007**.
- 21- Rabic, C.A.; Dolan, M. E. *Cancer Treat. Ver.* 33: 9-23, **2007**.
- 22- Pasetto, L. M.; D'andrea, M. R.; Brandes, A. A.; Rossi, E.; Monfardini, S. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 60, 59-75 **2006**.
- 23- Shimada, M.; Itamochi, H.; Kigawa, J.; *Cancer Management and Research*. 5: 67-76, **2013**.
- 24- Almeida, S. M. V.; *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 35: 337-345, **2014**.
- 25- Li, Y.; Sun, Z.; Cui, Y.; Zhang, H.; Zhang, S.; Wang, X.; Liu, S.; Gao, Q.; *Bioorganic Chemistry*. 107: 104636, **2021**.
- 26- Dahm, G.; Bouché, M.; Bailly, C.; Karmazin, L.; Laponnaz, S. B.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 889: 120908, **2019**.
- 27- Tan, M.; Wang, Z.; Qin, Q.; Huang, X.; Zou, B.; Liang, H.; *Inorganic Chemistry Communications*. 108: 107510, **2019**.
- 28- Li, Y.; Peng, B.; Ma, L.; Cao, S.; Bai, L.; Yang, C.; Wan, C.; Yan, H.; Ding, P.; Li, Z.; Liao, J.; Meng, Y.; Wang, H.; Li, J.; Xu;; *European Journal of Medicinal Chemistry*. 127: 137-146, **2017**.
- 29- Netto, A.V. G.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E. A.; *Quim. Nova*. 31: 1208-1217, **2008**.
- 30- Deng, X.; Mani, N. S. *Organic Letters*. 14: 3505-3508, **2006**.
- 31- Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. 30: 139-209, **2010**.
- 32- Rana, M.; Arif, R.; Khan, F. I.; Maurya, V.; Singh, R.; Faizan, M. I.; Yasmeen, S.; Dar, S. H.; Alam, R.; Sahu, A.; Ahmad, T.; Rahisuddin. *Bioorganic Chemistry*. 108: 104665, **2021**.
- 33- Pattanashetty, S. H.; Hosamani, K. M.; Barretto, D. A.; *Chemical Data Collections*. 15: 184-195, **2018**.
- 34- Achutha, D. K.; Vagish, C. B.; Renuka, N.; Lokeshwari, D. M.; Kariyappa, A. K.; *Chemical Data Collections*. 28: 100445, **2020**.

- 35- Favarin, L. R. V.; Laranjeira, G. B.; Teixeira, C. F. A.; Silva, H.; Micheletti, A. C.; Pizzuti, L.; Junior, A. M.; Caires, A. R. L.; Deflon, V. M.; Pesci, R. B. P.; Rocha, C. N. L.; Correa, J. R.; Pinto, L. M. C.; Casagrande, G. A.; *Royal Society of Chemistry*. 44: 6862, **2020**.
- 36- Dias, B. B.; Dantas, F. G. S.; Galvão, F.; Pinheiro, W. J. C.; Wender, H.; Pizzuti, L.; Rosa, P. P.; Tenório, K. V.; Gatto, C. C.; Negri, M.; Casagrande, G. A.; Oliveira, K. M. P.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 213: 111277, **2020**.
- 37- Favarin, L. R. V.; Oliveira, L. B.; Silva, H. Micheletti, A. C.; Pizzuti, L.; Junior, A. M.; Caires, A. R. L.; Back, D. F.; Lima, S. M.; Andrade, L. H. C.; Duarte, L. F. B.; Pinto, L. M. C.; Casagrande, G. A.; *Inorganica Chimica Acta*. 492: 235-242, **2019**.
- 38- Bezerra, L. S.; Rosa, P. R.; Fortunato, G. V.; Pizzuti, L.; Casagrande, G. A.; Maia, G.; *Journal of Materials Chemistry A*. 6: 19590, **2018**.
- 39- Perdew, J. P.; Ernzerhof, M.; Burke, K.; Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations, *J. Chem. Phys.* 105: 9982, **1996**.
- 40- Adamo, C.; Barone, V.; Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model, *J. Chem. Phys.* 110: 6158, **1999**.
- 41- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, J. R.; Cheeseman, G.; Scalmani, V.; Barone, B.; Mennucci, G. A.; Petersson, H.; Nakatsuji, M.; Caricato, X.; Li, H. P.; Hratchian, A. F.; Izmaylov, J.; Bloino, G.; Zheng, J. L.; Sonnenberg, M.; Hada, M.; Ehara, K.; Toyota, R.; Fukuda, J.; Hasegawa, M.; Ishida, T.; Nakajima, Y.; Honda, O.; Kitao, H.; Nakai, T.; Vreven, J. A.; Montgomery, Jr., J. E.; Peralta, F.; Ogliaro, M.; Bearpark, J. J.; Heyd, E.; Brothers, K. N.; Kudin, V. N.; Staroverov, R.; Kobayashi, J.; Normand, K.; Raghavachari, A.; Rendell, J. C.; Burant, S. S.; Iyengar, J.; Tomasi, M.; Cossi, N.; Rega, J. M.; Millam, M.; Klene, J. E.; Knox, J. B.; Cross, V.; Bakken, C.; Adamo, J.; Jaramillo, R.; Gomperts, R. E.; Stratmann, O.; Yazyev, A. J.; Austin, R.; Cammi, C.; Pomelli, J. W.; Ochterski, R. L.; Martin, K.; Morokuma, V. G.; Zakrzewski, G. A.; Voth, P.; Salvador, J. J.; Dannenberg, S.; Dapprich, A. D.; Daniels, Ö.; Farkas, J. B.; Foresman, J. V.; Ortiz, J.; Cioslowski, D. J.; Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- 42- 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.* 4:17, **2012**.

- 43- Sheldrick, G.M.; A Short History of SHELX. *Acta Crystallographica Section. A*64: 112-122, **2008**.
- 44- Brandenburg, K.; DIAMOND. *Crystal Impact GbR*, Bonn, Germany. **2012**.
- 45- Farruja, L. J.; ORTEP 3 – Program for Ellipsoid for Crystal Structures. *J. Appl. Crys.* 30. **1997**.
- 46- Mosmann, T.; *Journal of Ommunological Methods.* 65: 55-63, **1983**.
- 47- Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P.; *Ultrason. Sonochem*, 16: 728-731, **2009**.
- 48- Kauffman, G. B.; Cowan, D. O.; *Inorganic Syntheses.* 7: 239-245, **1963**.
- 49- Livingstone, S. E.; *Syntheses in Inorganic and Metal-Organic Chemistry.* 1: 1-7, **1971**.
- 50- Ohba, S.; Sato, S.; Saito, Y.; *Acta Crystallographica Section B.* 39: 49-53, **1983**.
- 51- Hahn, T.; *International Tables for Crystallography*, Vol. A Space-Group Symmetry, 2nd ed.; The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, **1987**.
- 52- Atencio, D.; Azzi, A. A.; *Terrae didática.* 13: 279-285, **2017**.
- 53- Albada, G. A. V.; Horst, M. G. V.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Reedijk, J.; *Inorganica Chimica acta.* 361: 3380-3387, **2008**.
- 54- Wang, S.; Lu, J.; Yang, B.; Li, V.; Pan, C.; *Journal of Fluorine Chemistry.* 180: 168-174, **2015**.
- 55- Ociepa, B. M.; Bakalarz, K. S.; Nentwig, M.; Oeckler, O.; Gajewska, M. M.; Turlej, E.; Wietrzyk, J.; Michalska, D.; *Inorganica Chimica Acta.* 490: 68-77, **2019**.
- 56- Bahkali, A.; Wei, J.; Deng, Y.; *Inorganica Chimica Acta.* 520: 120302, **2021**.
- 57- Yilmaz, I.; Selçuki, N. A.; Coles, S. J.; Pekdemir, F.; Sengul, A.; *Journal of Molecular Structure.* 1223: 129271, **2021**.
- 58- Ferle, A.; Pizzuti, L.; Inglez, S. D.; Caires, A. R. L.; Lang, E. S.; Back, D.F.; Flores, A. F. C.; Junior, A. M.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A.; *Polyhedron.* 63: 9-14, **2013**.
- 59- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução à Espectroscopia*, 4º Edição, Cengage Learning, **2010**.
- 60- Wei, Q.; Wei, Z.; Zeng, J.; Yang, J.; Qin, Q.; Tan, M.; Liang, H.; *Polyhedron.* 196: 115004, **2021**.

- 61- Quintanilha, M. M.; Schimidt, B. A.; Costa, A. M. F.; Nakahata, D. H.; Simoni, D. A.; Clavijo, J. C. T.; Pereira, D. H.; Massabni, A. C.; Lustri, W. R.; Corbi, P. P.; *Journal of molecular Structure*. 1236: 130316, **2021**.
- 62- Rotondo, A.; Barresi, S.; Cusumano, M.; Rotondo, E.; Donato, P.; Mondello, L.; *Inorganica Chimica Acta*. 410: 1-10, **2014**.
- 63- Thong, P. V.; Chi, N. T. T.; Azam, M.; Hanh, C. H.; Hai, L. T. H.; Duyen, L. T.; Alam, M.; Resayes, S. I.; Hai, N. V.; *Polyhedron*. 212: 115612, **2022**.
- 64- Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; *Computational and Theoretical Chemistry*. 966: 334-339, **2011**.
- 65- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; *Journal organic Chemistry*. 62: 7512-7515, **1997**.
- 66- Pazderski, L.; Szlyk, E.; Sitkowski, J.; Kamienski, B.; Kozerski, L.; Tousek, J.; Marek, R.; *Magnetic Resonance in Chemistry*. 44: 163-170, **2006**.
- 67- Pazderski, L.; Tousek, J.; Sitkowski, J.; Kozerski, L.; Szlyk, E.; *Magnetic Resonance in Chemistry*. 45: 1059-1071, **2007**.
- 68- Oliveira, L. P. O.; Souza, I. P.; Paixão, D. A.; Sousa, L. M.; Lima, M. F.; Pereira, C. S.; Silva, H.; Maia, E. C. P.; Guerra, Wendell.; *Journal of Molecular Structure*. 1192: 76-81, **2019**.
- 69- Pawlak. T.; Niedzielska, D.; Vícha, J.; Marek, R.; Pazderski, L.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 759: 58-66, **2014**.
- 70- Josephsen, J.; *Inorganica Chimica Acta*. 478: 54-58, **2018**.
- 71- Priqueler, J. R. L.; Butler, I. S.; Rochon, F. D.; *Applied Spectroscopy Reviews*. 41: 185-226, **2006**.