

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Iara Alice Teixeira Gaia

Desenvolvimento de materiais luminescentes para uso como biomarcadores e agentes bactericidas: complexos de lantanídeos derivados de hidrazonas, pontos quânticos de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ e suas combinações

Uberaba

2024

Iara Alice Teixeira Gaia

Desenvolvimento de materiais luminescentes para uso como biomarcadores e agentes bactericidas: complexos de lantanídeos derivados de hidrazonas, pontos quânticos de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ e suas combinações

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Produtos naturais e sintéticos bioativos, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Souza da Silva

Uberaba

2024

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

G131d Gaia, Iara Alice Teixeira
Desenvolvimento de materiais luminescentes para uso como biomarcadores e agentes bactericidas: complexos de lantanídeos derivados de hidrazonas, pontos quânticos de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ e suas combinações / Iara Alice Teixeira Gaia. -- 2024.
101 f. : il., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2024
Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Souza da Silva

1. Compostos de coordenação - Química. 2. Terras-raras. 3. Polímeros. 4. Hidrazonas. 5. Luminescência. 6. Pontos quânticos. 7. Testes. I. Maia, Pedro Ivo da Silva. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 546.65-046.45:547.288.3

Iara Alice Teixeira Gaia

Desenvolvimento de materiais luminescentes para uso como biomarcadores e agentes bactericidas: complexos de lantanídeos derivados de hidrazonas, pontos quânticos de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ e suas combinações

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Produtos naturais e sintéticos bioativos, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 19 de Janeiro de 2024.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia - Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Profa. Dra. Anielle Christine Almeida Silva
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dr. Marcos Vinícius da Silva
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO IVO DA SILVA MAIA**, Professor do **Magistério Superior**, em 20/03/2024, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art.

34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCOS VINICIUS DA SILVA**, Professor do **Magistério Superior**, em 20/03/2024, às 10:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art.

34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anielle Christine Almeida Silva**, Usuário **Externo**, em 21/03/2024, às 16:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria](#)

[Reitoria/UFTM nº 165, de 16 de junho de 2023](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1217424** e o código CRC **552C097E**.

Aos meus pais e a minha irmã por todo apoio, incentivo e por acreditarem em mim. Eu amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

- ✓ Agradeço primeiramente à Deus, por me abençoar constantemente nesses anos, fazendo com que eu nunca desistisse;
- ✓ Aos meus pais Júnior e Valdete e minha irmã Camila, por sempre me apoiarem e incentivarem na busca pelo meu sonho e por sempre estarem em oração por mim para que eu tivesse força a continuar nesse caminho;
- ✓ A toda a minha família por estarem sempre ao meu lado me dando todo apoio e carinho;
- ✓ Ao meu namorado Vinicius, pelo companheirismo, carinho e paciência, por sempre estar ao meu lado em todos os momentos;
- ✓ Aos meus amigos da minha cidade pela torcida e pelos momentos de distração;
- ✓ Ao meu orientador Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia por me despertar o gosto pela pesquisa desde a Iniciação Científica e por toda ajuda e paciência durante esse período;
- ✓ Ao meu coorientador Prof. Dr. Ricardo Souza da Silva por toda ajuda, paciência e apoio para que esse trabalho alcançasse bons frutos;
- ✓ À Doutoranda Malu Mateus Santos Obata, o doutorando Rafael Obata Trevisan e o pós-doutorando Hugo Felix Perini pelos testes antibacterianos;
- ✓ Ao Prof. Dr. Marcos Vinícius da Silva do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, sua doutoranda Beatriz Sodré Matos e ao pós-doutorando Hugo Felix Perini pelos testes biológicos;
- ✓ Ao Prof. Dr. Ant nio Otávio Patrocínio e seu doutorando Marcos Eduardo Gomes do Carmo do Instituto de Química da UFU pelo acesso aos equipamentos para análises e pela ajuda das medidas de luminescência;
- ✓ As amigas que construí no laboratório, obrigada por cada ajuda e companheirismo: Pedro Henrique, Giovanna, Rafael, Juliana, Viviane, Leandro, Pamela, Andressa, Raíza e Gabriela;
- ✓ Aos membros da banca, pelas contribui es dadas a este trabalho;
- ✓ Ao Departamento de Química da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, pelo apoio institucional;
- ✓ Ao secretário Hélio pela aten o em todos os momentos;
- ✓ À FAPEMIG, pela bolsa concedida;
- ✓ À CAPES pelo apoio ao programa;
- ✓ Ao CPNQ pelo apoio financeiro para este trabalho.

RESUMO

A busca por fármacos mais eficazes e por diagnósticos de doenças mais precisos tem sido cada vez mais recorrente. Nesse sentido, o desenvolvimento de compostos bioativos com propriedades luminescentes é uma estratégia interessante para investigar processos bioquímicos intracelulares. No presente trabalho foram preparados complexos de lantanídeos e pontos quânticos para serem avaliados como marcadores celulares bem como agentes antibacterianos. Na primeira parte do trabalho, foram obtidos complexos de lantânio, samário, gadolínio e itérbio a partir das reações dos seus respectivos precursores com dois equivalentes do ligante (1,2-difeniletano-1,2-diilideno)di(isonicotinohidrazida) (H_2L^1). O complexo de lantânio apresenta composição $[LaL^1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$, onde o centro de La^{3+} apresenta número de coordenação igual a nove. Por outro lado, os complexos de Sm^{3+} , Gd^{3+} e Yb^{3+} formaram estruturas poliméricas de composição $[\{M(L^1)_2\}\{M(L^1)(H_2O)_2\}_2]_n$, contendo dois centros metálicos octacoordenados, porém distintos. O pequeno deslocamento de Stokes encontrado para os compostos, além de uma diferença na intensidade de emissão quando se compara as medidas na presença de O_2 e Ar, indicou um provável caráter fosforescente. A atividade antibacteriana dos compostos foi avaliada frente às bactérias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e suas cepas clínicas resistentes – MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), *Bacillus subtilis* (cepa 118 e 144), verificando-se que após a complexação houve um aumento da atividade, sendo a porcentagem de inibição mais pronunciada sobre o biofilme bacteriano. Na segunda parte deste trabalho, foi realizada a síntese de pontos quânticos baseados em nanopartículas (NPs) de Bi_2O_3/Bi_2S_3 com a presença do agente estabilizador 1-tioglicerol pelo método coloidal aquoso. O crescimento das NPs de Bi_2O_3/Bi_2S_3 é evidenciado pelos resultados obtidos, sendo estas consideradas como materiais promissores para aplicações biotecnológicas. Por fim, o complexo $[\{Yb(L^1)_2\}\{Yb(L^1)(H_2O)_2\}_2]_n$ foi combinado com as nanopartículas de Bi_2O_3/Bi_2S_3 , sendo possível caracterizar a formação de um novo produto NPs/complexo por meio dos espectros de infravermelho, entretanto, observou-se que esta união resultou na supressão da fotoluminescência que impediu a observação em meio intracelular. A avaliação da internalização celular em células Vero CCL-81 mostrou que as NPs, tanto em sua forma livre quanto combinadas, não se mostraram capazes de entrar nas células. Por outro lado, os complexos de Sm^{3+} , Gd^{3+} e Yb^{3+} demonstraram-se capazes de atravessar a membrana celular.

Palavras-chave: Compostos de coordenação, Terras raras, Polímeros de coordenação, Hidrazonas, Luminescência, Pontos Quânticos, Testes biológicos.

ABSTRACT

The search for more effective drugs and more precise disease diagnostics has become increasingly common. In this regard, the development of bioactive compounds with luminescent properties is an interesting strategy to investigate intracellular biochemical processes. In the present work, lanthanide complexes and quantum dots were prepared to be evaluated as cellular markers as well as antibacterial agents. In the first part of the study, complexes of lanthanum, samarium, gadolinium, and ytterbium were obtained through reactions of their respective precursors with two equivalents of the ligand (1,2-diphenylethane-1,2-diylidene)di(isonicotinohydrazide) (H_2L^1). The lanthanum complex has the composition $[LaL^1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$, with La^{3+} center exhibiting a coordination number of nine. On the other hand, the Sm^{3+} , Gd^{3+} and Yb^{3+} complexes formed polymeric structures of composition $[\{M(L^1)_2\}\{M(L^1)(H_2O)_2\}_2]_n$, containing two octacoordinated, but distinct, metal centers. The small Stokes shift found for the compounds, in addition to a difference in the emission intensity when comparing measurements in the presence of O_2 and Ar, indicated a probable phosphorescent character. The antibacterial activity of the compounds was evaluated against the bacteria *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and their clinical resistant strains – *MRSA* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Bacillus subtilis* (strains 118 and 144). It was observed that after complexation, there was an increase in activity, with the percentage of inhibition being more pronounced on the bacterial biofilm. In the second part of this study, the synthesis of quantum dots based on nanoparticles (NPs) of Bi_2O_3/Bi_2S_3 with the presence of the stabilizing agent 1-thioglycerol was carried out through the aqueous colloidal method. The growth of Bi_2O_3/Bi_2S_3 NPs is evidenced by the results obtained, which are considered promising materials for biotechnological applications. Finally, the $[\{Yb(L^1)_2\}\{Yb(L^1)(H_2O)_2\}_2]_n$ complex was combined with Bi_2O_3/Bi_2S_3 nanoparticles, making it possible to characterize the formation of a new NPs/complex product by the infrared spectra, however, it was observed that this union resulted in the suppression of photoluminescence that prevented their observation in intracellular environment. The assessment of cellular internalization in Vero CCL-81 cells showed that the NPs, both in their free form and in combination, were not able of entering the cells. On the other hand, the Sm^{3+} , Gd^{3+} and Yb^{3+} complexes revealed to be capable of crossing the cell membrane.

Keywords: Coordination compounds, Rare earths, Coordination polymers, Hydrazones, Luminescence. Quantum dots, Biological tests.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura molecular da isoniazida (A), seus derivados (B) e complexos de gálio e índio (C).....	2
Figura I.1 - Raio iônico dos lantanídeos em picômetros (pm) para um estado de oxidação 3+.5	
Figura I.2 – Representação do Diagrama de Jablonski	6
Figura I.3 - Reação geral da formação de hidrazonas.	7
Figura I.4 - Estrutura molecular do ligante 2,6-bis[(3-metoxi benzilideno)hidrazinocarbonil] piridina.....	9
Figura 1.5 - Estrutura do ligante (H ₃ L) à esquerda e estrutura molecular do complexo Dy (III) à direita	10
Figura I.6 - Estrutura do ligante (H ₃ L ¹) à esquerda e do seu complexo de Gd (III) à direita...	10
Figura I.7 - Coordenação do complexo de Tércio (à esquerda) e Érbio (à direita).....	11
Figura I.8 - Ligante com potencial zwitterion	20
Figura I.9 – Espectro de absorção na região do infravermelho do composto H ₂ L ¹ em ATR (cm ⁻¹)	21
Figura I.10- Espectro de RMN de ¹ H do ligante em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ (δ ppm).....	22
Figura I.11 - Espectro eletrônico do ligante livre H ₂ L ¹ em solução de metanol 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ . Absortividade molar (ε) versus comprimento de onda (λ/nm).....	23
Figura I.12 - Estrutura cristalina do ligante H₂L¹	24
Figura I.13– Cella unitária do ligante H₂L¹	24
Figura I.14 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [LaL1(MeOH) ₃ (NO ₃)]•3MeOH (1).....	27
Figura I.15– Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [{Sm(L1) ₂ }{Sm(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (2)	27
Figura I.16 – Espectro de RMN de ¹ H do complexo [LaL1(MeOH) ₃ (NO ₃)]•3MeOH (1) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	29
Figura I.17 - Espectro de massas ESI+ do complexo [{Yb(L1) ₂ }] ₂ {Yb(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (4).....	30
Figura I.18 - Estrutura cristalina do complexo [{Gd(L1) ₂ }] ₂ {Gd(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (3).....	31
Figura I.19 – Unidade assimétrica do polímero de coordenação [{Gd(L1) ₂ }] ₂ {Gd(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n . Moléculas de metanol foram omitidas para maior clareza. Átomos N1'' e Gd1' foram gerados por simetria. Operações de simetria para gerar átomos equivalente: (') x, 1,5-y, -1/2+z (''); x,1,5-y,1/2+z.....	31

Figura I.20 - Poliedros formados em torno dos centros metálicos no $[\{\text{Gd}(\text{L}1)_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (3).	32
Figura I.21 - Estrutura cristalina do complexo $[\text{LaL}1(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (1).	33
Figura I.22 – Espectro de absorção experimental do ligante H_2L^1 (linha preta) e dos complexos 1 (linha vermelha), 2 (linha verde), 3 (linha azul) e 4 (linha vinho) com concentração de 10^{-4} mol.L ⁻¹ . Absortividade (ϵ) versus comprimento de onda (λ).	34
Figura I.23 – (a) Espectros de emissão dos complexos 1 (linha vermelha), 2 (linha verde), 3 (linha azul) e 4 (linha vinho) em MeOH à 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm. (b) Solução do complexo de Yb ³⁺ sem (à esquerda) e com irradiação (à direita).	35
Figura I.24 – Representação do efeito antena realizado pelo ligante.	35
Figura I.25 - Espectros de emissão do complexo $[\{\text{Gd}(\text{L}1)_2\}\{\text{Gd}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (à esquerda) e $[\{\text{Yb}(\text{L}1)_2\}\{\text{Yb}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (à direita) sob diferentes comprimento de onda de excitação.	356
Figura I.26 - Espectro de absorção e emissão à 298 K dos complexos 1 (linha vermelha), 2 (linha verde), 3 (linha azul) e 4 (linha vinho).	367
Figura I.27- Espectros de emissão do complexo de lantânio (1) (linha vermelha), itérbio (4) (linha vinho) borbulhado com argônio (linha sólida) e O ₂ (linha pontilhada) em MeOH a 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm (1 e 4).	378
Figura I.28- Espectros de emissão experimentais dos complexos de gadolínio (3) (à esquerda) e itérbio (4) (à direita) em etanol: metanol 4:1 à 77 K (linha pontilhada) e à 298 K (linha sólida), $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm.	38
Figura I.29 – Gráficos da atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio.	41
Figura I.30 – Gráfico da atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio sobre o biofilme bacteriano.	42
Figura II.1 - PQ's revestidos com SiO ₂ e funcionalizados com Eu-1 ou Lumi4-Tb.	477
Figura II.2 - Arranjo de imunoensaio utilizando da FRET.	488
Figura II.3- Coordenação de quelatos paramagnéticos.	49
Figura II.4- Representação do aparato para síntese dos nanocristais coloidais.	53
Figura II.5 – Síntese das nanopartículas contendo o complexo de Itérbio.	544
Figura II.6 - Imagens de MET das NP's de Bi ₂ O ₃ : xT com a concentração x de 1-tioglicerol: (a) 1mmol, (b) 2mmol, (c) 3mmol e (d) 4mmol. Padrões SAED são característicos do semicondutor Bi ₂ O ₃ . (e) Padrão de difração de raios X da amostra Bi ₂ O ₃ : xT.	588

Figura II.7 - As medições de EDS indicaram a presença de Bi e O para as amostras (a) Bi ₂ O ₃ :1T, (b) Bi ₂ O ₃ :2T e de Bi, O e S para as amostras (c) Bi ₂ O ₃ :3T e (d) Bi ₂ O ₃ :4T.....	599
Figura II.8 - Espectros de FTIR de nanopartículas de Bi ₂ O ₃ com o agente estabilizador 1-Tioglicerol para as amostras de Bi ₂ O ₃ :1T, Bi ₂ O ₃ :2T, Bi ₂ O ₃ :3T e Bi ₂ O ₃ :4T.....	60
Figura II.9 - Espectros Raman para as amostras Bi ₂ O ₃ :1T, Bi ₂ O ₃ :2T, Bi ₂ O ₃ :3T e Bi ₂ O ₃ :4T com modos vibracionais característicos de semicondutores Bi ₂ O ₃ e Bi ₂ S ₃	63
Figura II.10 – Espectros ópticos de absorção e emissão de nanopartículas de Bi ₂ O ₃ com concentração crescente de 1-tioglicerol.....	622
Figura II.11 - Espectros de IV das nanopartículas Bi ₂ O ₃ :3T (linha preta), Complexo de Yb ³⁺ (linha vermelha) e da combinação NP/Complexo (linha azul).....	633
Figura II.12 – Proposta da combinação da NP/ Complexo.....	64
Figura II.13 - Espectro de fotoluminescência da amostra de Bi ₂ O ₃ , Complexo de Yb ³⁺ e NP/Complexo.	6559
Figura II.14 - Viabilidade de Células Vero CCL-81 após 24 horas de tratamento nas concentrações de 200, 100, 50, 25, 12.5 e 6.25 µg/mL.....	659
Figura II.161- Tratamentos com os compostos (200 µg/mL): Controle de Células Vero (B) Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃ +Yb ³⁺ (C), Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃ (D), Yb ³⁺ (E), Gd ³⁺ (F) e Sm ³⁺ (G). Obtenção de fluorescência em filtro DAPI – 360 nm absorção e 460 nm emissão.....	66
Figura A1 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Gd(L1) ₂]{Gd(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (3).....	788
Figura A2 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Yb(L1) ₂]{Yb(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (4).....	788
Figura B1 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [LaL1(MeOH) ₃ (NO ₃)]•3MeOH (1)...	799
Figura B2 – Espectro de massas simulado do complexo [LaL1(MeOH) ₃ (NO ₃)]•3MeOH (1).....	799
Figura B3 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Sm(L1) ₂]{Sm(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (2) ...	800
Figura B4 – Espectro de massas simulado do complexo [Sm(L1) ₂]{Sm(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (2).....	80
Figura B5- Espectro de massas ESI(+) do complexo [Gd(L1) ₂]{Gd(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (3).....	81
Figura C1 - Estrutura cristalina do complexo [Yb(L1) ₂]{Yb(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (4).....	822
Figura C2- Estrutura polimérica do complexo [Yb(L1) ₂]{Yb(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (4).....	822
Figura D1 - Espectros de emissão do complexo (2) (à esquerda) e do complexo (3) (à direita) borbulhado com argônio (linha sólida) e O ₂ (linha pontilhada) em MeOH a 298 K; λ _{exc} = 340 nm.	844

Figura D2 - Espectros de emissão do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**) (à esquerda) e $[\{\text{Sm}(\text{L1})_2\}\{\text{Sm}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**2**) (à direita) sob diferentes comprimentos de onda de excitação. 844

Figura D3 - Espectros de emissão experimentais do complexo **1** (à esquerda) e do complexo **2** (à direita) em etanol: metanol 4:1 à 77 K (linha pontilhada) e à 298 K (linha sólida), $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm 855

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H do ligante em DMSO- d_6 (δ ppm)	22
Tabela 2 - Comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação selecionados para o ligante H_2L^1	24
Tabela 3 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho do ligante H_2L^1 e complexos em ATR (cm^{-1}).	28
Tabela 4 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (1)	29
Tabela 5 - Comprimentos (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação selecionados para os complexos de $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (3) e $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (4)	32
Tabela 6 – Atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio	40
Tabela 7 - Atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio sobre o biofilme bacteriano.	401
Tabela 8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho dos compostos em ATR (cm^{-1})	644
Tabela C1 – Dados de refinamento dos compostos H_2L_1 , $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (1), $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (3), $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (4)	78

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Reação de síntese do ligante de interesse $\mathbf{H_2L^1}$	21
Esquema 2 - Proposta inicial para síntese dos complexos.	25
Esquema 3 - Síntese dos complexos $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (1) [[Sm(L1) ₂]{Sm(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (2), [[Gd(L1) ₂]{Gd(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (3) e [[Yb(L1) ₂]{Yb(L1)(H ₂ O) ₂ }] _n (4).....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CIM	Concentração Inibitória Mínima
<i>d</i>	Dupleto
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de raios X
EDC	1-Etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EDS	Espectroscopia por Energia Dispersiva
ESI	do inglês, <i>electrospray ionization</i>
EtOH	Álcool etílico
FRET	Transferência de energia de ressonância de fluorescência
FT-IR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia (do inglês, <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
<i>I</i>	número quântico de spin nuclear
IV	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia (do inglês, <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
MeOH	Álcool metílico
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
NHS	<i>N</i> -hidroxissuccinimida
NPs	Nanopartículas
Ph	Grupo substituinte fenil
PL	Fotoluminescência (do inglês, <i>photoluminescence</i>)
ppm	Partes por milhão
PQs	Pontos Quânticos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>s</i>	Singleto

SAED	Padrões selecionados de difração de elétrons de área
<i>t</i>	Tripleto
TCLM	Transferência de carga do ligante para o metal
TCML	Transferência de carga do metal para o ligante
UV-Vis	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral	3
2.2 Objetivos específicos	3
CAPÍTULO I - COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS CONTENDO LIGANTES DERIVADOS DA ISONIAZIDA	4
I.1 INTRODUÇÃO	5
I.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO CAPÍTULO	13
I.3 PARTE EXPERIMENTAL	14
I.3.1 MATERIAIS	14
I.3.2 INSTRUMENTOS	14
I.3.3 SÍNTESES	16
I.3.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	17
I.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
I.4.1 LIGANTE DE INTERESSE	20
I.4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS [LaL1(MeOH) ₃ (NO ₃)]·3MeOH, [Sm(L1) ₂]{Sm(L1)(H ₂ O) ₂] _n , [{Gd(L1) ₂ }{Gd(L1)(H ₂ O) ₂] _n e [{Yb(L1) ₂ }{Yb(L1)(H ₂ O) ₂] _n	25
I.4.4 TESTES DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS COMPLEXOS	38
I.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CAPÍTULO I	42
CAPÍTULO II — PONTOS QUÂNTICOS E INTERAÇÃO DESTES COM COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS	44
II.1 INTRODUÇÃO	45
II.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO CAPÍTULO	51
II.3 PARTE EXPERIMENTAL	52
II.3.1 INSTRUMENTOS	52
II.3.2 SÍNTESES	53
II.3.2.1 Síntese das nanopartículas de Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃	53
II.3.2.2 Combinação das nanopartículas de Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃ com o complexo de Itérbio	53
II.3.3 Avaliação da internalização celular	54
II.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
II.4.1 NANOPARTÍCULA Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃	56
II.4.2 COMBINAÇÃO DAS NPs DE Bi ₂ O ₃ /Bi ₂ S ₃ COM O COMPLEXO DE Yb ³⁺	62
II.4.3 ATIVIDADE CITOTÓXICA	65

II. 4.3.1 BIOMARCAÇÃO	66
II.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CAPÍTULO II	67
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
TRABALHOS FUTUROS.....	69
REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL.....	69
REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO I.....	70
REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO II	73
APÊNDICES	78
APÊNDICE A: Espectros no Infravermelho	78
APÊNDICE B: Espectros de Massas	79
APÊNDICE C – Dados de DRX.....	82
APÊNDICE D – Dados de Luminescência.....	84

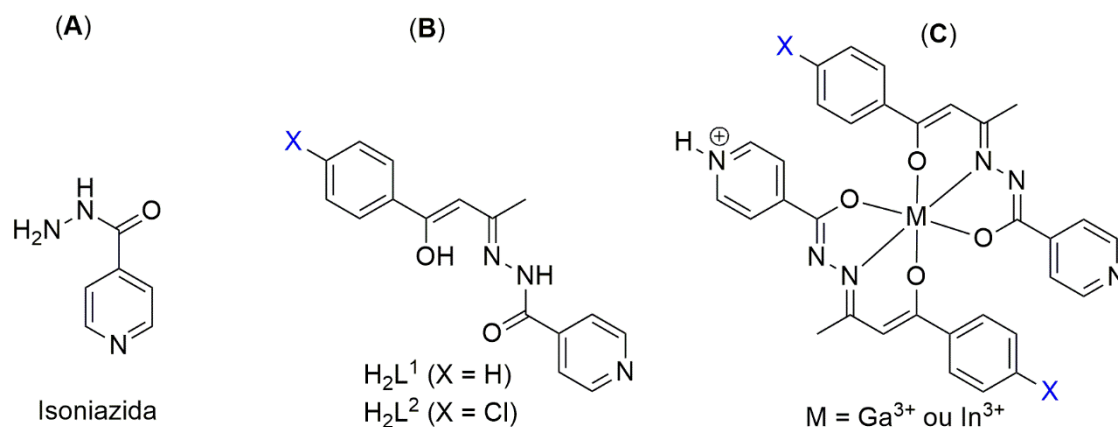
1 INTRODUÇÃO GERAL

Pesquisas em Química Inorgânica Medicinal tem despertado interesse na síntese de novos fármacos, visando superar as limitações dessa abordagem terapêutica. Um vasto conjunto de estudos tem sido direcionado a esse âmbito, buscando novos avanços [1-3], uma vez que ela oferece uma grande capacidade no entendimento de doenças de difícil tratamento [4]. Além disso, o íon metálico é crucial, visto que, pode desempenhar uma função importante, por exemplo, no caso da cisplatina. As propriedades antitumorais da cisplatina revelou um marco histórico na Química Medicinal, uma vez que, a partir dela houve a inserção de complexos metálicos como agentes terapêuticos. Com os estudos desenvolvidos, foi possível concluir que antes de chegar nas células os complexos passam por reações de substituição, como a reação de hidrólise [5]. Nesse sentido, uma estratégia mais comum é a coordenação de um ligante bioativo a um centro metálico visando a potencialização da atividade ou o carregamento do princípio ativo ao alvo biológico.

Por exemplo, a isoniazida é um fármaco que pertence à classe das hidrazidas empregado no tratamento da tuberculose. A tuberculose é a doença crônica com alto índice de mortalidade, causada por diferentes cepas do *Mycobacterium tuberculosis*. Essa doença pode afetar principalmente as partes dos pulmões, fígado e ossos [6], sendo uma grande ameaça para a saúde humana, visto que, também apresenta o problema da resistência antibacteriana, além dos fármacos perderem a eficácia pois são frequentemente utilizados [7,8]. A tuberculose latente é uma condição assintomática da doença e não contagiosa, pois, a pessoa possui o bacilo da tuberculose no organismo, porém, o sistema imunológico impede que a doença se desenvolva, entretanto, ela pode tornar-se ativa no futuro. Seu tratamento inclui a utilização do medicamento da isoniazida [9]. A isoniazida já foi utilizada diretamente para obtenção de diversos compostos de coordenação, por exemplo, em um estudo, Sousa sintetizou o composto de ferro $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_5(\text{INH})]^{3-}$, pentaciano(isoniazida)ferro(II) apresentando resultado de CIM semelhante ao da isoniazida e uma alta taxa de seletividade [2]. Mais recentemente, Leitão *et al.* desenvolveu derivados da isoniazida para obtenção de ligantes adequados para posterior preparação de complexos de gálio e índio [10]. Os ensaios contra o *Mycobacterium tuberculosis* mostraram que tanto os ligantes derivados da isoniazida livres (Figura 1B) quanto os seus complexos (Figura 1C) são potentes inibidores desta bactéria. Além disso, foi possível verificar a captação celular dos complexos radiomarcados com ^{67}Ga em células das linhagens MCF-7 e

PC-3. Deste modo, esta parece ser uma estratégia adequada para obtenção de novos agentes antibacterianos com propriedades particulares.

Figura 1 - Estrutura molecular da isoniazida (A), seus derivados (B) e complexos de gálio e índio (C).



Fonte: [9]

Zhang e seus colaboradores [11] desenvolveram o primeiro agente de contraste de ressonância magnética específico para bactéria, utilizando o gadolínio (Gd) conjugado com um antibiótico aminoglicosídeo (neomicina) com Dotarem. Os resultados mostraram que a sonda à base de Gd demonstrou a eficácia em alcançar bactérias em células semelhantes a macrófagos de maneira eficiente, se possível obter de imagens de alta resolução de infecções bacterianas *in vivo*.

Diante do contexto apresentado, tanto os complexos de lantanídeos quanto os pontos quânticos são materiais luminescentes com características particulares, sendo que a combinação de ambos pode gerar produtos com propriedades singulares e, conseqüentemente, apresentar aplicações multifuncionais que auxiliem no diagnóstico de doenças. Em decorrência disso, o presente trabalho buscou desenvolver novos materiais que possam atuar como agentes antibacterianos e possam ser detectados em meio biológico por meio da luminescência.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi obter compostos/materiais luminescentes com potencial atividade antibacteriana e que possam ser utilizados como dispositivos biomarcadores. Nesse sentido, o trabalho se dividiu em duas partes, conforme objetivos específicos de cada capítulo abaixo:

2.2 Objetivos específicos

Capítulo I

O objetivo deste capítulo consistiu na preparação e caracterização estrutural do ligante derivado da isoniazida e dos seus complexos de lantanídeos para posterior avaliação das propriedades fotofísicas e da atividade antibacteriana.

Capítulo II

Nesta etapa do trabalho, teve-se como objetivo a síntese e caracterização das nanopartículas de Bi_2O_3 , bem como sua combinação com um dos complexos de lantanídeos para posterior análise da marcação celular.

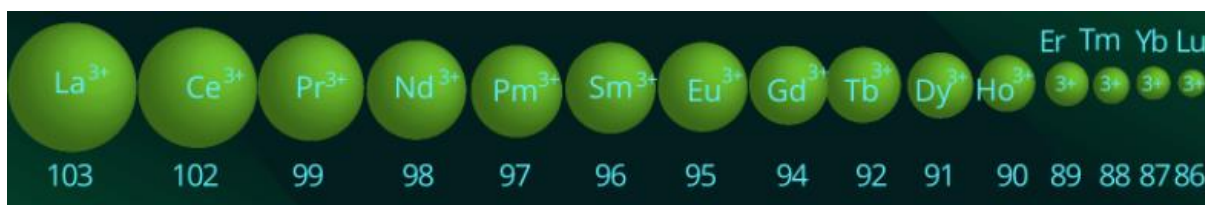
**CAPÍTULO I - COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS CONTENDO LIGANTES
DERIVADOS DA ISONIAZIDA**

I.1 INTRODUÇÃO

Os lantanídeos, também conhecidos como terras raras, representam uma classe de metais muito importante atualmente devido as diversas aplicações industriais, tecnológicas e biológicas [1]. Sua nomeação histórica é devida à forma na qual foram encontrados inicialmente, como óxidos, e o termo raras pela difícil extração desses íons metálicos. Contudo, não é o modo adequado de nomear, uma vez que, comparado a outros elementos, eles apresentam maior abundância [1,2]. Além disso, o Brasil possui uma vasta reserva desses elementos, entretanto, são importados da China que, além possuir uma grande reserva, realiza uma alta produção desses elementos, principalmente como metais e óxidos [1].

Os lantanídeos estão localizados no 6º período da tabela periódica, compreendendo os elementos do Lantânio ($Z = 57$) ao Lutécio ($Z = 71$), e são conhecidos como elementos de transição interna por possuírem configuração eletrônica no estado fundamental igual a $[Xe]4f^n6s^25d^x$, em que o valor de n vai de 0 a 14 e o valor de $x = 1$ são dos elementos de La, Ce, Gd e Lu, e para os demais o valor de $x = 0$. O estado de oxidação trivalente ($3+$) é o mais comum, sendo que o raio iônico apresenta pequena diferença relacionada entre os mesmos, diminuindo com o aumento do número atômico (**Figura I.1**). Em decorrência do raio iônico, o número de coordenação pode ir de 6 a 12, sendo 8 e 9 os mais comuns [1]. Além disso, devido à localização interna dos subníveis $4f$, os elétrons possuem uma baixa penetrabilidade quando comparados aos subníveis $5s$ e $5p$ mais externos, o que faz com que sua geometria seja determinada por impedimentos estéricos uma vez que há uma baixa interação desses orbitais com os dos ligantes [1].

Figura I.1 - Raio iônico dos lantanídeos em picômetros (pm) para um estado de oxidação $3+$.



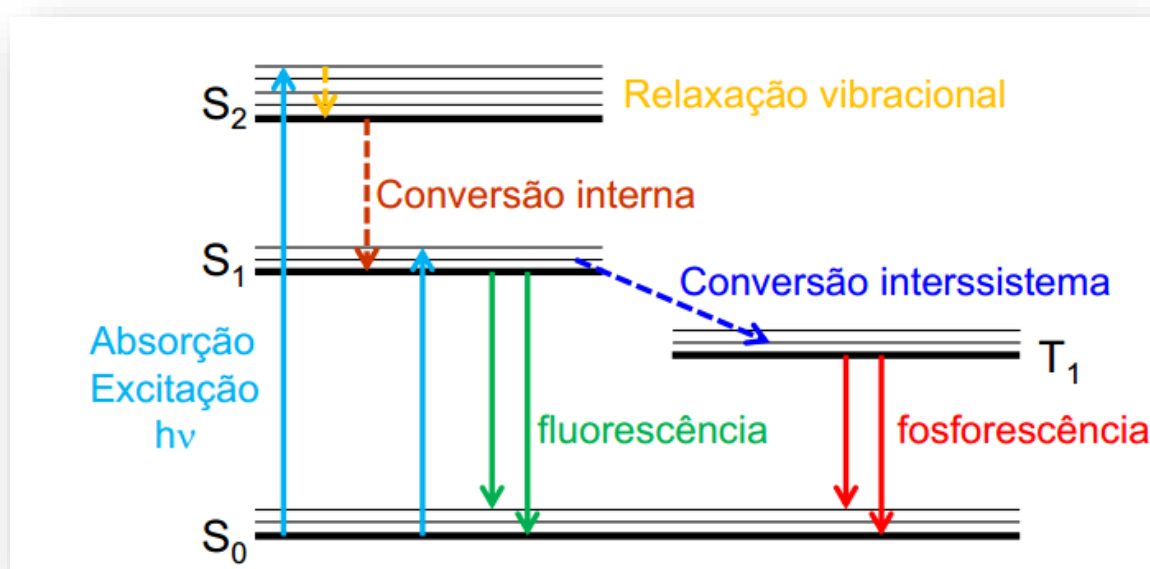
Fonte: Referência [32].

Em virtude das propriedades fotofísicas e magnéticas dos íons lantanídeos, têm ocorrido um crescente desenvolvimento de complexos com esses íons metálicos para aplicações em diagnósticos biomédicos, imagem por ressonância magnética, luminescência, química medicinal e catálise [3]. Essas propriedades advêm especialmente da configuração eletrônica

$4f^n$ desses elementos, ao qual cada íon metálico irá apresentar energias características. Desse modo, íons de lantanídeos possuem emissões $f-f$ que vão desde o visível até o infravermelho [4], sendo essas emissões devido à transferência de energia entre moléculas dos estados tripletos dos ligantes coordenado aos respectivos íons. Como exemplo, as emissões dos íons de Sm^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e Dy^{3+} são as que mais se destacam por serem fortes e apresentarem na região do visível [5].

Ao absorverem luz, esses compostos dão origem ao fenômeno da luminescência, que é dividida em fluorescência ou fosforescência, a depender do estado excitado. Com base no Diagrama de Jablonski (**Figura I.2**), o elétron da molécula ao absorver energia vai para o estado excitado S_2 de maior energia [6], e, após um relaxamento vibracional, ocorrendo o processo de conversão interna que faz com que o elétron migre para o estado S_1 de menor energia. Porventura, se os elétrons mantiverem a mesma multiplicidade de spin no estado S_1 , a molécula decai para o estado fundamental, dando origem a fluorescência [6]. Entretanto, caso haja mudança na multiplicidade de spin, ocorrerá uma conversão intersistema, na qual os elétrons migram para o estado tripleto, retornando ao estado fundamental pelo processo de fosforescência [6]. Portanto, conclui-se que o tempo de meia vida do estado excitado da fluorescência é menor em relação ao da fosforescência.

Figura I.2 – Representação do Diagrama de Jablonski



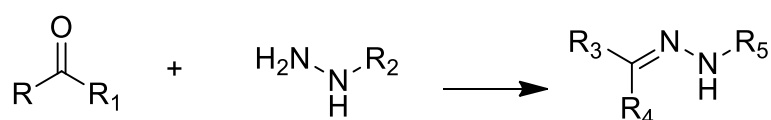
Referência: [7]

Diante do exposto, complexos com esses íons metálicos geralmente apresentam uma boa emissão, além de apresentarem elétrons desemparelhados, tornando-os paramagnéticos, com

exceção do lantânio e lutécio, que são diamagnéticos. No entanto, os íons lantanídeos precisam ser coordenados a ligantes orgânicos, visto que possuem uma baixa absorvidade, sendo uma saída a esse efeito a combinação com as classes de ligantes das hidrazonas que são ligantes do tipo base de Schiff [8].

As hidrazonas (**Figura I.3**) são compostos orgânicos caracterizados pela presença do fragmento $R_2C=NNHC(=O)-R$, geralmente obtidos a partir da reação de um aldeído ou cetona com uma hidrazida [9]. Os grupos R_1 , R_2 e R_3 correspondem aos substituintes da molécula. Essa classe tem atraído muita atenção devido aos seus vários modos de coordenação, bem como a capacidade de estabilizar seus complexos [3]. O modo de coordenação ao átomo central irá depender não só do ligante, como também do íon metálico e das condições reacionais [10]. Além disso, elas possuem uma diversidade de aplicações biológicas, como antioxidante, anticâncer, antimicrobiano, anti-inflamatório, entre outras [3,10].

Figura I.3 - Reação geral da formação de hidrazonas.



$R-R_5 = H$, Grupos Alquil ou Aril

Fonte: Referência [11].

As hidrazonas são adequadas para coordenação aos íons de lantanídeos visto que possuem átomos doadores de O e N, os quais apresentam afinidades por ácidos duros. Para que ocorra uma boa absorvidade pelos complexos é preciso que o ligante realize um bom efeito antena. Este efeito é gerado após o ligante absorver energia e transferi-la para o íon metálico central para que, assim, ocorra a sensibilização do mesmo, uma vez que por si só os lantanídeos não são capazes de realizar um efeito sensibilizador, pois possuem interações entre os orbitais *f-f* muito fracas [4]. Dessa forma, a utilização dessa classe de ligantes mostra um alto potencial para se obter aplicações úteis, por exemplo, como sondas luminescentes e atividade antibacteriana [12].

A revisão bibliográfica mostrou que há poucos relatos na literatura referente a coordenação dos complexos de lantanídeos com a classe de compostos orgânicos das hidrazonas. Dos trabalhos encontrados, todos possuem diversas aplicações interessantes, sendo que alguns merecem destaque e são abordados a seguir.

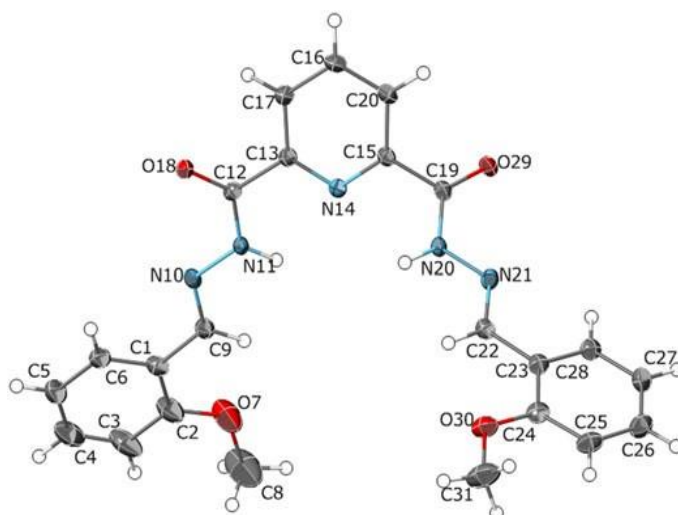
Hegazy et al. realizou um estudo das atividades antibacterianas e antifúngicas dos novos complexos sintetizados de escândio, ítrio, lantânio e cério, coordenados a ligantes derivados da hidrazona β -dicetonas [13]. Sendo assim, foi avaliada a atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas *B. subtilis* e *S. aureus* e gram-negativas *E. coli* e *S. typhi*, enquanto que a atividade antifúngica foi avaliada contra dois tipos de fungos. Com isso, concluíram que o complexo de Sc (III) apresentou uma maior atividade para bactérias, leveduras e fungos. Isso pode ser explicado pela alta densidade de carga positiva que advém desse íon e é compartilhada através dos átomos de nitrogênio dos ligantes, fazendo com que a intervenção por meio das camadas lipídicas dos microrganismos seja facilitada [13]. Dessa maneira, nota-se que os elementos de terras raras têm sido amplamente estudados em sistemas biológicos devido a suas diferentes propriedades apresentadas.

Devido a alguns desses elementos apresentarem uma luminescência característica, alguns estudos também têm sido voltados para a aplicação deles na obtenção de materiais luminescentes. Uma abordagem recente com complexos de lantanídeos do tipo Ln = Lu, Yb, Er, Gd, Eu e Sm empregando as hidrazonas foi utilizada para analisar as propriedades luminescentes para uma posterior aplicação [14]. Por isso, complexos de európio foram utilizados para o estudo da termometria e os complexos de itérbio como materiais para diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs) emissores NIR (espectroscopia de infravermelho próximo). Assim, os resultados mostraram que a eliminação da luminescência do complexo de európio admite sua aplicação como termômetros luminescentes, apresentando uma alta sensibilidade. Isso se deve as propriedades luminescentes que apresentam quando há a ocorrência dessa supressão [14]. Os OLEDs emitem uma determinada luminescência a partir da excitação dos íons lantanídeos que necessitam dos ligantes para transferir a energia, sendo um exemplo do “efeito antena” [5]. Ademais, o complexo de itérbio apresentou uma alta luminescência, justificada pelo seu rendimento quântico, bem como a alta absorção seja de fotoluminescência ou eletroluminescência [14].

No estudo feito por Meng e seus colaboradores o “efeito antena” realizado pelos ligantes derivados do salicilaldeído-salicilhidrazona sobre o complexo de térbio foi predominante para verificar a luminescência deste íon metálico [15]. A transferência de energia ocorre a partir do estado tripleto do ligante, posto isto, a diferença de energia entre o ligante e o íon metálico não pode ser muito grande ou pequena. Dessa forma, a partir dos estudos foi possível investigar a luminescência característica do íon térbio e a relação com as análises eletroquímicas.

Um outro estudo também abordou sobre a luminescência dos complexos de lantanídeos, nesse sentido, o ligante de interesse foi obtido a partir da reação do 2-metoxibenzaldeído com a 2,6-bis(hidrazinocarbonil)piridina e que, posteriormente, foram coordenados aos íons metálicos do tipo $L_n = La, Pr, Nd, Sm, Ga, Tb, Dy, Eu$ e Er [3]. O ligante (**Figura I.4**) obtido é interessante uma vez que, além de possuir atividades biológicas como antioxidante, antimicrobiano e anticâncer, permite que moléculas do solvente sejam deslocadas através da absorção da radiação emitida nos processos dos níveis vibracionais da molécula e que por sua vez não interfiram na supressão da luminescência dos complexos. Assim, os resultados mostraram que os complexos de Eu e Tb apresentam uma melhor eficácia na transferência de energia do ligante para o metal [3].

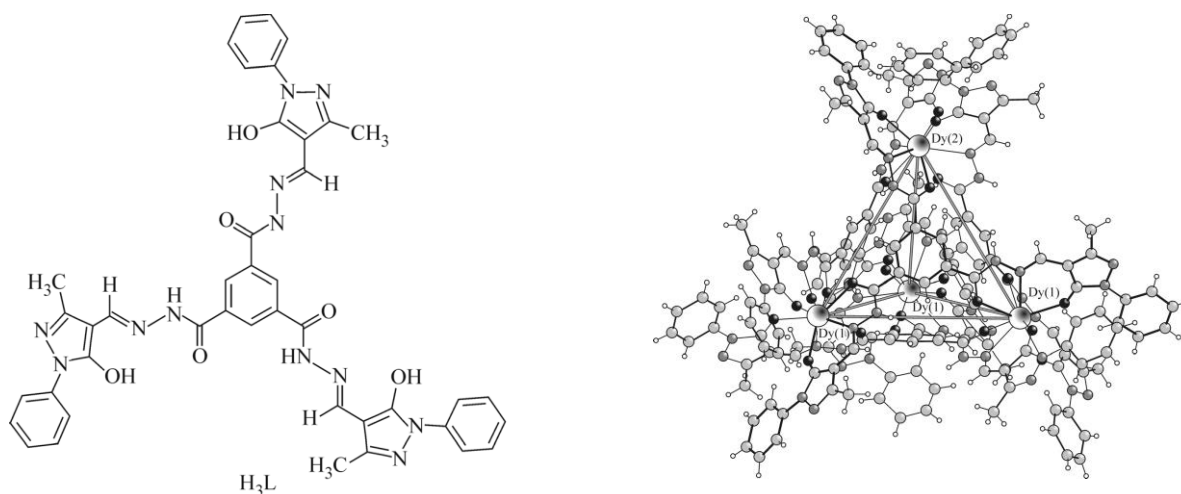
Figura I.4 - Estrutura molecular do ligante 2,6-bis[(3-metoxi benzilideno)hidrazinocarbonil]piridina.



Fonte: Referência [3].

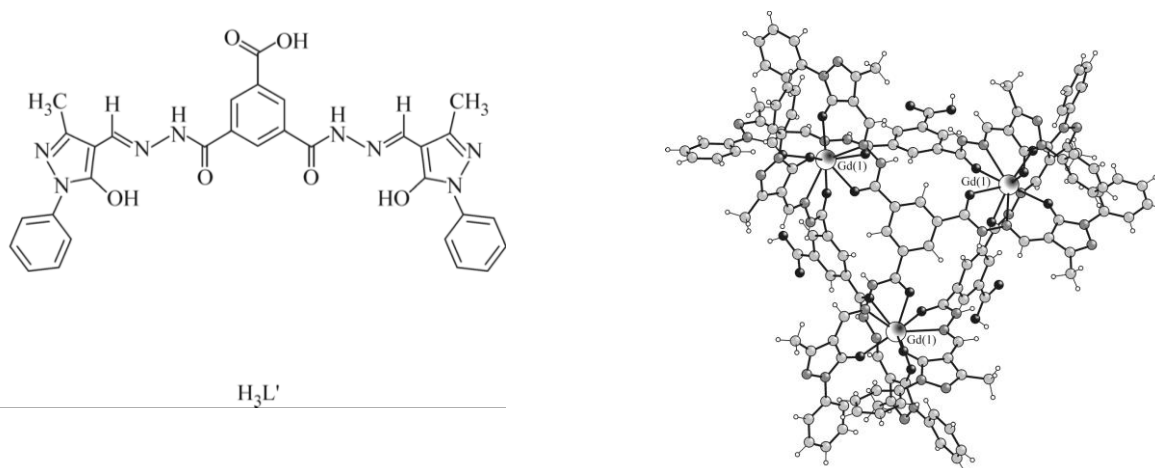
Um estudo por difração de raios X utilizando-se complexos de disprósio (III) com uma tri-hidrazona (H_3L) (**Figura I.5**) e de gadolínio (III) com uma di- e tri-hidrazona (H_3L^1) (**Figura I.6**) mostrou resultados interessantes do ponto de vista estrutural [16]. O complexo de disprósio apresenta uma estrutura pseudotetraédrica e devido a essa estrutura os complexos podem formar nanocélulas e nanocanais. Além disso, observa-se um papel importante desempenhado pelo grupo amida dos ligantes é a alta polaridade que advém da estrutura, fazendo com que seja formado um sistema de ligações de hidrogênio, e isso faz com que os clusters de estruturas metálicas sejam utilizados como quimiossensores ópticos.

Figura I.5 - Estrutura do ligante (H_3L) à esquerda e estrutura molecular do complexo Dy (III) à direita



Fonte: Referência [16]

Figura I.6- Estrutura do ligante (H_3L^1) à esquerda e do seu complexo de Gd (III) à direita.

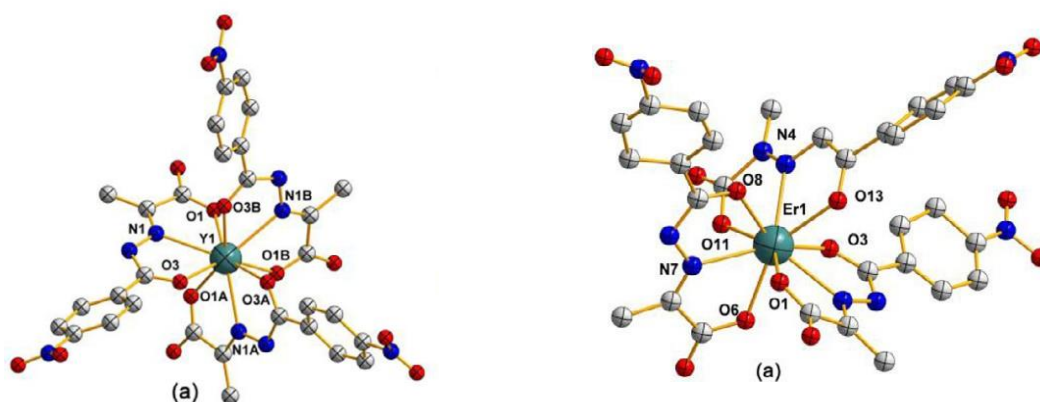


Fonte: Referência [16].

Pesquisadores da Jordânia sintetizaram ligantes com base de Schiff com os respectivos complexos de lantanídeos La(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Eu (III), Gd(III), Tb(III), Dy(III) e Er(III) e avaliaram a atividade antibacteriana. Assim, puderam concluir que os complexos exibem uma melhor atividade contra bactérias gram-negativas quando comparado ao ligante livre e isso ocorre devido a formação do quelato [17]. As células bacterianas são envolvidas por uma camada lipídica, que auxiliam na passagem de materiais lipossolúveis, assim, devido ao fato da quelação reduzir a polaridade do íon metálico central, há uma melhor passagem deste pelas membranas, fazendo com que o sítio enzimático ativos das bactérias sejam desativados. Essa lipossolubilidade conduz a atividade antibacteriana [17,18].

Os complexos de Érbio e Térbio coordenados ao ácido 2-carbonil propiônico-4-nitrobenzoil hidrazona (PANH) (**Figura I.7**) foram avaliados contra o fungo *Fusarium solani*. Ambos complexos apresentaram uma boa atividade inibitória, entretanto, como no exemplo acima os complexos apresentaram uma melhor atividade. Além disso, os lantanídeos conseguem adentrar as subunidades do RNA ribossômico da bactéria e com isso impedir o crescimento bacteriano [18].

Figura I.7 - Coordenação do complexo de Térbio (à esquerda) e Érbio (à direita)



Fonte: Referência [18].

Utilizando o procedimento de difusão em ágar e concentração inibitória mínima (CIM), complexos de lantanídeos com ligantes também com base de Schiff foram estudados contra cepas bacterianas patogênicas. A CIM mostrou que complexos e ligantes apresentaram inibição, dessa forma, o ligante apresentou atividade apenas contra bactérias gram-negativas e nenhuma atividade contra bactérias gram-positivas, da mesma forma aconteceu para os complexos [17]. Isso se aplica, boa parte devido a uma grande camada de peptidoglicano, além de baixa quantidade de lipopolissacarídeo e lipídios, o que faz com que dificulte a passagem de materiais lipossolúveis pelas membranas das bactérias gram-positivas. Assim, o contrário não acontece com as bactérias gram-negativas, sendo elas preferíveis [17].

Por fim um trabalho feito por Shen e colaboradores avaliou a atividade antibacteriana dos complexos de Érbio e Neodímio coordenados a ligantes da classe das hidrazonas contra as bactérias da classe *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, além do fungo *Candida albicans*. Portanto, concluíram que os complexos apresentam uma melhor atividade para o fungo e não para as bactérias, essa melhor atividade justifica-se pela deslocalização de elétrons π no anel quelato, fazendo com que, como nos exemplos anteriores, aumente a lipofilicidade [19].

Diante dos estudos apresentados neste tópico, além do desenvolvimento de um dispositivo para diagnóstico medicinal, o comportamento luminescente e as várias estruturas possíveis são outros fatores que levaram ao interesse neste campo de pesquisa.

I.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO CAPÍTULO

- I) Sintetizar e caracterizar um ligante da classe das hidrazonas derivado do agente antimicrobiano isoniazida;
- II) Sintetizar e caracterizar estruturalmente os complexos de lantânio (III), samário (III), gadolínio (III) e itérbio (III) contendo o ligante sintetizado anteriormente;
- III) Realizar estudos fotofísicos dos complexos, por meio dos espectros de absorção, emissão à temperatura ambiente e à 77 K, eficiência quântica de emissão e tempo de vida;
- IV) Avaliar a atividade antibacteriana dos complexos obtidos.

I.3 PARTE EXPERIMENTAL

I.3.1 MATERIAIS

Para a preparação dos complexos de lantanídeos foram utilizados os seguintes reagentes: benzil, isoniazida, hidróxido de sódio, precursores $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ os quais foram obtidos comercialmente (Sigma-Aldrich). Os solventes etanol e metanol também foram obtidos comercialmente (Labsynth) e utilizados sem tratamento prévio.

I.3.2 INSTRUMENTOS

Utilizou-se de um aparelho PF1500 FARMA-GEHAKA para determinação do **Ponto de Fusão** dos compostos. Os espectros de **IV** dos compostos foram determinados em um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range – MIR da PerkinElmer na região entre 4000-220 cm^{-1} . Todas as amostras foram analisadas no estado sólido utilizando o acessório de Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. O equipamento pertence ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). A análise de **RMN de ^1H** do complexo de Lantânio foi obtida através do instrumento espectrômetro Ascend 400 com Avance III HD de 9,4 T (Bruker), no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU), sendo as amostras dissolvidas em $\text{DMSO}-d_6$. Os espectros eletrônicos de **UV-Vis** foram medidos em um espectrofotômetro UV-2501 Shimadzu do LAFOT –CM (Instituto de Química da UFU), em solução de MeOH, empregando cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1,00 cm. As análises por **espectrometria de massas** dos compostos foram realizadas em um aparelho Agilent 6210 ESI-TOF, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA e detectados com ionização em modo positivo. A taxa de fluxo de solvente foi ajustada para 4 $\mu\text{L}/\text{min}$ e a voltagem de pulverização ajustada para 4 kV, enquanto que a taxa de fluxo do gás de secagem foi ajustada para 15 psi (1 bar).

Os dados da **difração de raios X** referente ao ligante livre foi adquirido em um difratômetro BRÜKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. As soluções e

refinamentos das estruturas foram realizados utilizando-se os programas SHELXS97 e SHELXL2014 [20], respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL2014 [20]. Em relação aos dados da difração de raios X referente aos complexos de itérbio e lantânio foram adquiridos em um difratômetro STOE IPDS 2T. Foi utilizada radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Os dados da difração de raios X para o complexo de gadolínio foram adquiridos em um difratômetro Bruker D8 Venture utilizando uma radiação Mo-K α .

As medidas de emissão estacionária da **luminescência** foram realizadas em um espectrofluorímetro Horiba modelo Fluoromax-4 localizado no Laboratório de Fotoquímica e Ciências de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). Os espectros em meio fluido foram obtidos em cubetas de quartzo de quatro faces polidas e caminho ótico de 1,00 cm, utilizando fendas de 5,00 nm nos monocromadores de excitação e emissão. Todas as soluções foram ajustadas para que a faixa de absorção estivesse entre 0,1 e 0,2 no comprimento de onda de excitação. As medidas foram realizadas em metanol aerado e desaerado com oxigênio e argônio, respectivamente. As medidas em meio vítreo (77 K) foram realizadas em um frasco de *Dewar* com N₂ líquido, no qual as amostras foram dissolvidas em uma mistura de etanol/metanol (4:1).

Determinação do rendimento quântico de emissão

Os rendimentos quânticos de emissão dos complexos de [LaL1(MeOH)₃(NO₃)]·3MeOH, [{Sm(L1)₂}{Sm(L1)(H₂O)₂}]_n e [{Gd(L1)₂}{Gd(L1)(H₂O)₂}]_n em metanol foram obtidos de acordo com a seguinte equação:

$$\phi_{em} = \frac{S_{em} \varepsilon^p C^p}{S_{em}^p \varepsilon C} \phi_{em}^p$$

Fonte: Referência [21].

Onde,

ϕ_{em} = rendimento quântico do composto de interesse;

ϕ_{em}^p = rendimento quântico de emissão do composto padrão (*Rodamina 6G*, $\phi_{em}^p = 0,93$) [22]

C^p = concentração molar do composto padrão;

ε^p = absortividade molar do composto padrão no comprimento de onda de excitação;

C = concentração molar da amostra;

ε = absortividade molar da amostra no comprimento de onda de excitação;

S_{em} = área da banda de emissão da amostra.

S_{em}^p = área da banda de emissão do composto padrão.

I.3.3 SÍNTESES

Síntese do ligante H_2L^1 : a metodologia utilizada para síntese do ligante H_2L^1 foi baseada em procedimentos já descritos na literatura [23,24]. Foi adicionado uma solução de 2,5 mmol (0,526 g) de benzil em 8 mL de metanol e colocada dentro de um balão de fundo redondo contendo uma solução de 5 mmol (0,686 g) da isoniazida em 20 mL de metanol. A mistura reacional foi colocada sob refluxo a 90 °C durante 12 horas. Em seguida, cinco gotas de ácido clorídrico foram acrescentadas antes do início da reação. O produto formado foi filtrado, lavado com n-hexano e seco à pressão reduzida. A obtenção de cristais foi verificada após a evaporação lenta da água-mãe.

(1,2-difeniletano-1,2-diilideno)di(isonicotinohidrazida) - H_2L^1 : Cor: Branco. Rendimento: 79%. P.F.: 247-249 °C. IV (ATR/cm⁻¹): 3238,3200 v(N-H), 1600 v(C=N), 1408 v(C=C), 3029 v(C-H), 1684 v(C=O), 1058 v(N-N) e 687 v(Py). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,92 (m, 4H, Ar), 8,10 (m, 4H, Ar), 11,72 (s, 1H, NH), 11,84 (s, 1H, NH), 7,39-7,67 (m, 10H, Ph). UV-Vis, solução de MeOH concentração 10⁻⁵ mol. L⁻¹ [$\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 295 nm (41214)].

Síntese dos complexos: as sínteses dos complexos foram feitas em um balão de fundo redondo, adicionando uma solução contendo 0,1 mmol do precursor nitrato de lantânio (0,044 g), nitrato de samário (0,045 g) e nitrato de gadolínio (0,045 g) hexahidratados e nitrato de itérbio hidratado (0,036 g) dissolvidos em 8 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 0,2 mmol (0,089 g) do ligante solubilizado em 10 mL de etanol. Posteriormente, foi acrescentada ao meio reacional uma solução de hidróxido de sódio (5 ml) com concentração de 0,06 mol/L. A solução resultante foi mantida sob refluxo à 80 °C durante 15 horas. O solvente foi completamente removido em um rotaevaporador. O sólido obtido foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e, em seguida, foram acrescentados 3 mL de n-hexano havendo a formação de um precipitado. Os cristais dos complexos de lantânio, gadolínio e itérbio foram obtidos a partir de recristalização em uma mistura de diclorometano e metanol (2:1). O estudo por DRX de monocristal para o complexo de samário não foi viável devido ao tamanho inadequado dos cristais formados.

Dados do Complexo de Lantânio - [LaL1(MeOH)₃(NO₃)]·3MeOH: Cor: Laranja. Rendimento: 79% (0,0594 g). Fórmula Molecular (Massa Molar): C₂₉H₃₀LaN₇O₈ (743,12 g.mol⁻¹). Ponto de fusão: 266-268 °C. IV (ATR/cm⁻¹): 1570 v(C=N), 1410 v(C=C), 1055 v(N-N), 3059, 3030, 2971 v(C-H), 1685, 1600 v(C=O), 1485, 1275 v(N-O), 686 v(Py) e 3552 v(OH). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8,58 (d, 8H, ³J=8 Hz, Ar), 7,75 (d, 8H, ³J=4 Hz, Ar), EtOH (m,

9H) e EtOH (t, 6H). ESI (+) (m/z) calculado para o íon $[M^+]$ ($C_{52}H_{38}LaN_{12}O_4$): 1033,2202; encontrado 1033,2192. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-4} mol L^{-1} [$\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 280 nm (30164), 325 (23890), 440 (15763). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [$\lambda_{exc} = 340$ nm]: 530 nm.

Dados do Complexo de Samário - $[\{Sm(L1)_2\}\{Sm(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$: Cor: Laranja. Rendimento: 22% (0,0380 g). Fórmula Molecular para o monômero (Massa Molar): $C_{82}H_{70}Sm_2N_{18}O_8$ (1738,40 g.mol $^{-1}$). Ponto de fusão: 279- 281°C. IV (ATR/cm $^{-1}$): 1571 ν (C=N), 1408 ν (C=C), 1058 ν (N-N), 3055, 3030, 2970 ν (C-H), 1655,1605 ν (C=O) e 687 ν (Py). ESI (+) (m/z) calculado para o íon $[M^+]$ ($C_{52}H_{38}SmN_{12}O_4$): 1046,2336; encontrado: 1046,2354. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-4} mol L^{-1} [$\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 275 nm (35234), 325 (28044), 440 (24285). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [$\lambda_{exc} = 340$ nm]:515 nm.

Dados do Complexo de Gadolínio - $[\{Gd(L1)_2\}\{Gd(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$: Cor: Laranja. Rendimento: 22% (0,0383 g) Fórmula Molecular para o monômero (Massa Molar): $C_{82}H_{70}Gd_2N_{18}O_8$ (1748,51 g.mol $^{-1}$). Ponto de fusão: 316-318°C. IV (ATR/cm $^{-1}$): 1572 ν (C=N), 1414 ν (C=C), 1059 ν (N-N), 3059, 3030, 2973 ν (C-H), 1605 ν (C=O) e 687 ν (Py). UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-4} mol L^{-1} [$\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 275 nm (24490), 330 (28807), 440 (26626). Luminescência, solução de MeOH à 298 K [$\lambda_{exc} = 340$ nm]: 523 nm.

Dados do Complexo de Itérbio - $[\{Yb(L1)_2\}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$: Cor: Laranja. Rendimento: 62% (0,1104 g). Fórmula Molecular para o monômero (Massa molar): $C_{82}H_{70}Yb_2N_{18}O_8$ (1781,44 g.mol $^{-1}$). Ponto de fusão: 217-218°C. IV (ATR/cm $^{-1}$): 1570 ν (C=N), 1441 ν (C=C), 1070 ν (N-N), 3060, 3025, 2930 ν (C-H), 1657, 1605 ν (C=O), 683 ν (Py) e 3361 ν (OH). ESI (+) (m/z) calculado para o íon $[M^+]$ ($C_{52}H_{38}YbN_{12}O_4$): 1068,25; encontrado: 1068,2488. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-5} mol L^{-1} [$\lambda_{m\acute{a}x}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$): 280 nm (30704), 323 (31549), 435 (19119).

1.3.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

Os compostos $[\{Sm(L1)_2\}\{Sm(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**2**), $[\{Gd(L1)_2\}\{Gd(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**3**) $[\{Yb(L1)_2\}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**4**) e o ligante H_2L^1 foram testados frente as bactérias *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e sua cepa clínica resistente – MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), *Bacillus subtilis* (cepa 118 e 144). As culturas estoque foram mantidas a - 80°C em caldo BHI (infusão de cérebro e coração) suplementado com 20% (v/v) de glicerol. As bactérias foram mantidas em caldo BHI a 37°C e foram cultivadas em caldo BHI durante a noite antes dos experimentos.

As bactérias pertencem ao Laboratório de Imunologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba/Mg, Brasil.

O efeito dos complexos no crescimento bacteriano foi quantificado em um ensaio de microtitulação por microdiluição em caldo. Culturas noturnas de todas as cepas bacterianas foram ajustadas para McFarland 0,5 e diluídas 1:100 para *E. coli*, 1:10 para *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *MRSA*. Em seguida, 100 µL desta cultura foram transferidos para uma placa de 96 poços contendo 100 µL de caldo BHI (controle) e 100 µL dos complexos **2,3, 4** e o ligante livre para concentração final: 100, 50, 25, 12,5 e 6,25 µg/mL cada poço. As placas foram incubadas por 3 e 6 horas a 37 °C de acordo com o comportamento do crescimento bacteriano. A absorbância foi medida a 475 nm.

A inibição do crescimento foi apresentada como a porcentagem de redução do crescimento em comparação com a condição de controle. Para cada bactéria, o experimento foi realizado em três poços replicados por placa de microtitulação. Cloranfenicol foi usado como controle negativo e as concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram obtidas pelo método de microdiluição em caldo.

Foram realizados dois ensaios referentes a inibição do biofilme conforme adaptação da metodologia de Rocha *et al* [25]. No primeiro ensaio, os complexos foram colocados juntos com a bactéria, afim de verificar sua capacidade de inibição de aderir e formar o biofilme, enquanto que no segundo houve antes a formação do biofilme e após tratou com os complexos para verificar sua ação. Para o ensaio de formação de anti-biofilme, culturas durante a noite de todas as cepas bacterianas foram incubadas em caldo BHI e ajustadas para 0,5 padrão de McFarland. Em seguida, 100 µL de cultura foram transferidos para uma microtitulação de poliestireno de 96 poços contendo 100 µL de caldo BHI fresco (controle) e BHI contendo concentrações subinibitórias de nanocompósitos que apresentaram atividade inibitória do crescimento bacteriano.

Após incubação por 24 h a 37 °C, o meio de cultura foi descartado e os poços foram lavados três vezes com solução salina (0,85% NaCl) para remover as células não aderidas. Os biofilmes foram fixados com 200 µL de metanol frio (Synth) por 15 min. O metanol foi removido e os biofilmes foram secos à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 100 µL de solução de cristal violeta (1%) e, após 15 min, as placas foram lavadas 3 vezes com 200 µL de solução salina. Os biofilmes foram secos à temperatura ambiente e 200 µL de solução de ácido acético (33%) foram adicionados por 20 min para solubilizar o cristal violeta. A biomassa total do biofilme foi medida pela absorbância a 600 nm, e a porcentagem de inibição

da formação do biofilme foi expressa pela fórmula: $1 - (\text{OD}_{\text{tratado}} / \text{OD}_{\text{controle}}) \times 100$. O experimento foi realizado em triplicata para cada cepa com três experimentos independentes.

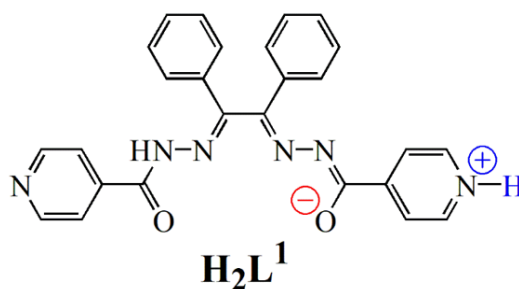
I.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção são apresentados as discussões e resultados experimentais dos compostos seguindo a seguinte ordem: Ligante de interesse, complexos de lantânio, samário, gadolínio e itérbio. Optou-se por apresentar os resultados dos complexos agrupados, afim de evitar repetições, visto que apresentam propriedades semelhantes. Alguns dados de caracterizações podem ser vistos no apêndice como as técnicas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (Apêndice A), espectrometria de massas (Apêndice B), difração de raios X (Apêndice C) e luminescência (Apêndice D).

I.4.1 LIGANTE DE INTERESSE

A classe de compostos orgânicos utilizada neste trabalho foi escolhida por apresentar potencial absorção dos íons lantanídeos, além de potencializarem as suas propriedades luminescentes quando coordenados, favorecendo assim as aplicações. Além disso, apresenta uma grande versatilidade que permite diferentes modos de coordenação (monodentado, bidentado e tetradentado) e as cargas (neutro, monoaniônico e dianiônico) ao centro metálico que contribui para sua estabilização. Uma outra característica é que pode atuar como zwitterion, composto químico eletricamente neutro, mas que possui cargas opostas em diferentes átomos, podendo também ser conhecido como “íon dipolar” (**Figura I.8**). O termo é mais utilizado em compostos que apresentam essas cargas em átomos não-adjacentes [26]. Esses ligantes não são inéditos, sendo já relatados na literatura com diferentes íons metálicos [24]. Entretanto, trabalhos com essa classe de compostos orgânicos coordenados a íons lantanídeos têm sido pouco relatados na literatura.

Figura I.8- Ligante com potencial zwitterion

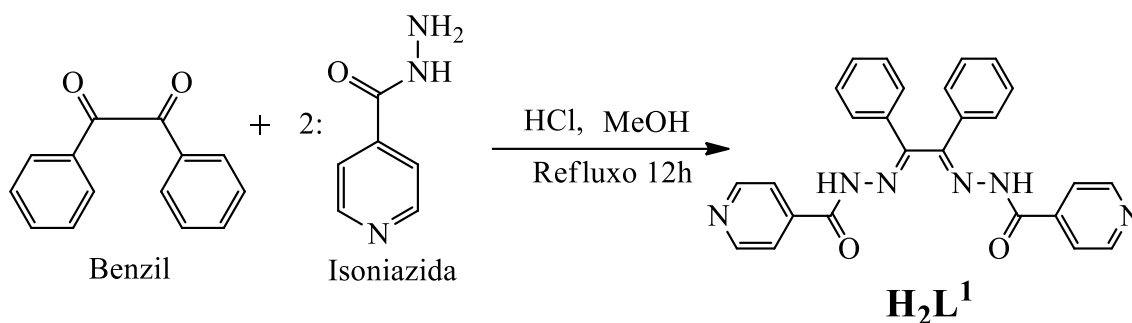


Fonte: A autora, 2022

O ligante **H₂L¹** foi obtido a partir da reação do benzil com a isoniazida em proporções equimolares de 1:2, solvente metanol e sob refluxo durante 12 horas, sendo adicionados

algumas gotas de ácido clorídrico afim de catalisar a reação (**Esquema 1**). O produto obtido teve bom rendimento, em torno de 79 %. O composto é solúvel em DMSO e metanol. A pureza do ligante foi confirmada através do ponto de fusão dado na faixa entre 247-249 °C e o precipitado obtido foi recristalizado após evaporação lenta da água-mãe.

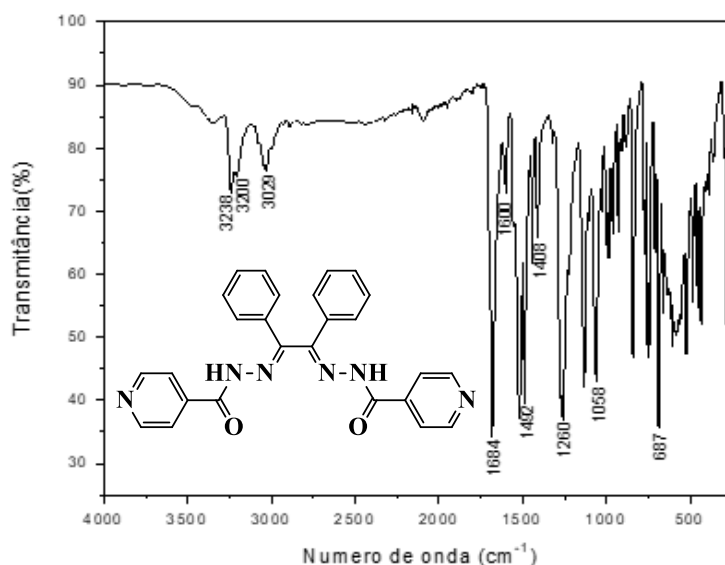
Esquema 1- Reação de síntese do ligante de interesse **H₂L¹**



Fonte: A autora, 2022.

O ligante **H₂L¹** foi caracterizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (**Figura I.9**). Dentre as bandas observadas estão uma banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ em 1684 cm^{-1} , duas bandas de estiramento $\nu(\text{N}-\text{H})$ referentes a cada NH da estrutura em 3238 e 3200 cm^{-1} e uma banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ em 1600 cm^{-1} . Outras bandas também foram observadas, por exemplo, uma banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{C})$ do benzeno em 1408 cm^{-1} e uma banda referente ao grupo da piridina em 686 cm^{-1} . Desse modo, estes valores são condizentes com a estrutura do ligante.

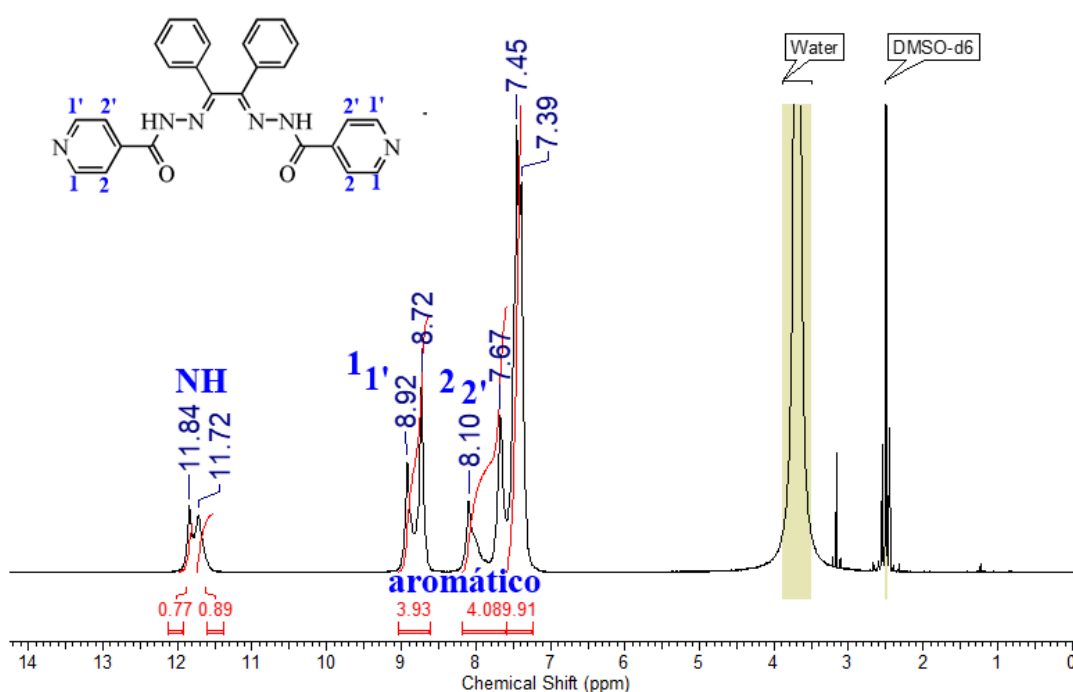
Figura I.9 – Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **H₂L¹** em ATR (cm^{-1})



Fonte: Dados da pesquisa.

Na caracterização do ligante H_2L^1 por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (**Figura I.10**), foram observados todos os sinais esperados de hidrogênios de acordo com a estrutura. Os sinais simples referentes aos grupos NH foram observados nos deslocamentos químicos de $\delta 11,84$ e $11,72$ ppm. Estes grupos estão sujeitos a desprotonação quando coordenados ao íon metálico central, uma vez que boa parte desses compostos orgânicos que os constituem quando em meio básico agem com dupla desprotonação. Além disso, foram observados sinais multipletos referentes aos grupos aromáticos na região entre 7 e 8 ppm. As atribuições para o espectro de RMN de ^1H do ligante podem ser observadas na **Tabela 1**.

Figura I.10 - Espectro de RMN de ^1H do ligante em solução de DMSO-d_6 (δ ppm).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 1 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H do ligante em DMSO-d_6 (δ ppm)

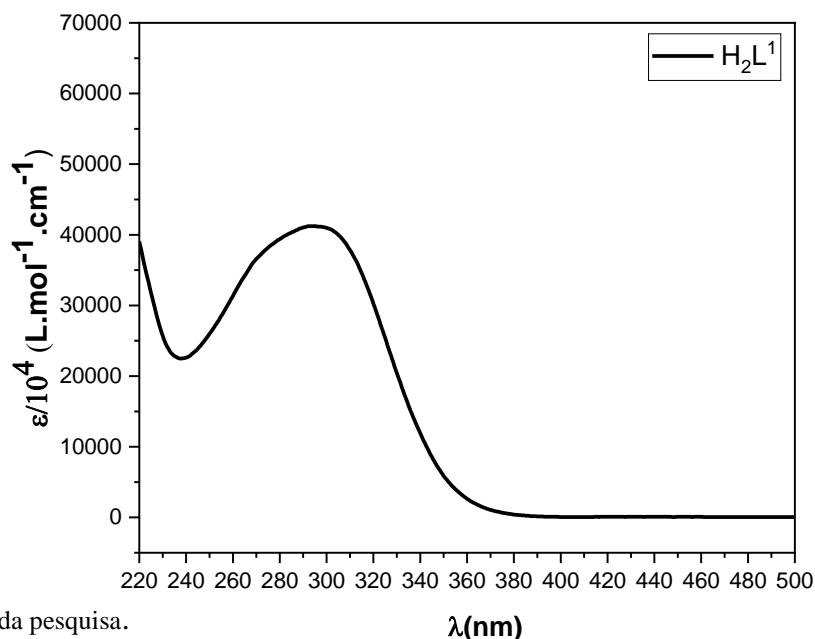
H_2L^1				
Posição	1 e 1'	2 e 2'	NH	Ph
δ (m, I)	8,92 (m, 4H)	8,10 (m, 4H)	11,72 (s, 1H), 11,84 (s, 1H)	7,39-7,67 (m, 10H)

Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro eletrônico de absorção do ligante H_2L^1 foi obtido em solução de metanol (**Figura I.11**). O espectro apresentou uma banda com máximo de absorção em 295 nm com absorvidade molar de $41214 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Essa banda de absorção é coerente com transições

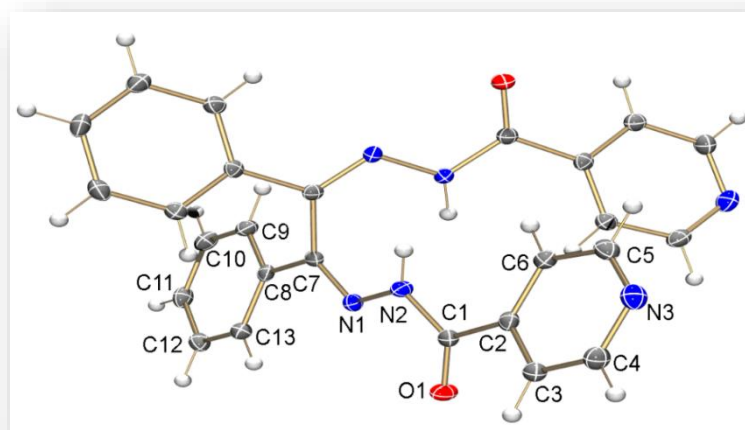
intra-ligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ que correspondem as partes insaturadas do ligante. Como o composto é de cor branca não haverá absorção na região do visível no espectro.

Figura I.11 - Espectro eletrônico do ligante livre H_2L^1 em solução de metanol $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Absortividade molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ/nm).

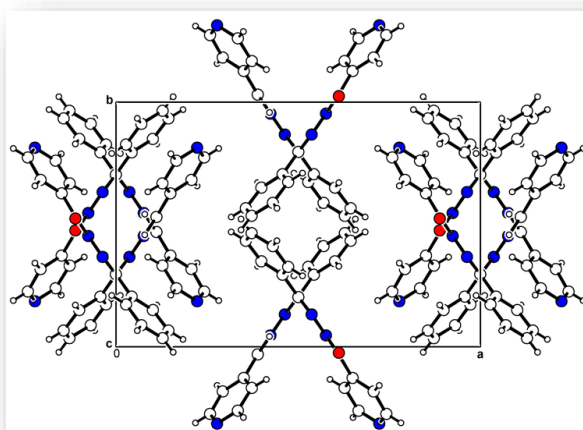


Fonte: Dados da pesquisa.

O ligante H_2L^1 foi analisado estruturalmente por difração de raios X em monocristal. Os detalhes da estrutura podem ser encontrados na **Tabela C1 (Apêndice C)**. A estrutura cristalina do ligante está apresentado na **Figura I.12** e os comprimentos e ângulos de ligação selecionados podem ser observados na **Tabela 2**. O ligante cristalizou-se em sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial *Pbcn*. Valores de R_1 e wR_2 de 0,0347 e 0,0925, respectivamente, o que indica que o modelo está condizente com os dados experimentais. Na **Figura I.13** está representado a cela unitária do ligante que confirma a existência de duas moléculas na estrutura. Já a estrutura cristalina está representada por somente meia molécula, visto que a outra parte é gerada por simetria. Vale destacar que comprimentos de ligação N2-C1 é quase idêntico ao comprimento N2-N1. Destaca-se também que o comprimento da ligação C-O é de 1,2211(15) Å da ordem de uma ligação dupla, condizente com um grupo amida do ligante. Assim como relatado na literatura, O1-H2 encontram-se numa posição *trans* enquanto que N2-O1 são *cis* [23]. Além disso, podem ser observadas nessa estrutura ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo N-H...O. Essa interação acontece entre o átomo nitrogênio N2-H2 com o oxigênio de uma molécula vizinha gerada por simetria [23].

Figura I.12 - Estrutura cristalina do ligante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$.

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura I.13 – Cella unitária do ligante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ 

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2 - Comprimentos (Å) e ângulos ($^{\circ}$) de ligação selecionados para o ligante $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$

<i>Comprimentos de ligação (Å)</i>		<i>Ângulos de ligação ($^{\circ}$)</i>	
O(1)-C(1)	1.2211(15)	C(1)-N(2)-N(1)	117.05(9)
N(2)-C(1)	1.3714(15)	C(7)-N(1)-N(2)	118.25(10)
N(2)-N(1)	1.3754(13)	C(5)-N(3)-C(4)	116.41(11)
N(1)-C(7)	1.2871(15)	N(1)-C(7)-C(8)	118.37(10)
N(3)-C(5)	1.3374(17)	O(1)-C(1)-N(2)	123.46(11)
N(3)-C(4)	1.3386(16)	N(2)-C(1)-C(2)	115.89(10)
		N(3)-C(5)-C(6)	124.56(11)
		N(3)-C(4)-C(3)	123.91(12)

Fonte: Dados da pesquisa.

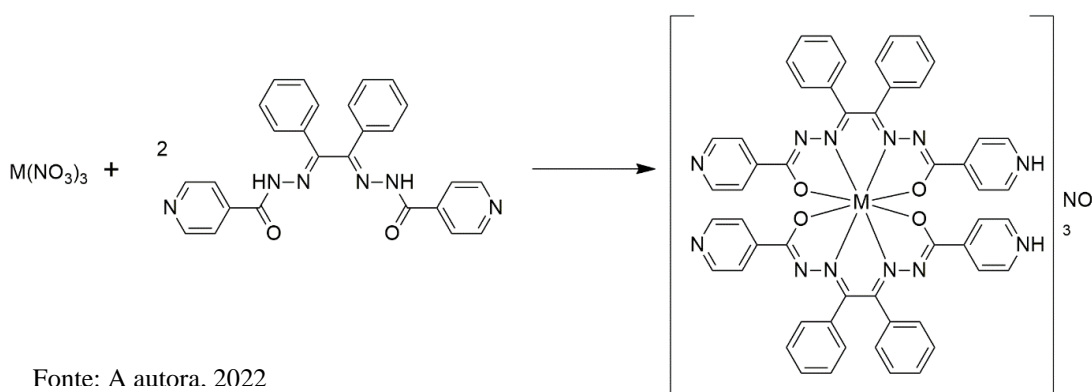
A caracterização do ligante apresentou resultados satisfatórios confirmando assim a formação e pureza do composto, bem como um potencial para se coordenar aos centros metálicos de interesse. Desse modo, as reações de complexação foram propícias para ocorrerem e a seguir serão discutidos a síntese e caracterização dos complexos de Samário, Lantânio, Gadolínio e Itérbio para, posteriormente, analisar a interação dos pontos quânticos com esses complexos.

1.4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS

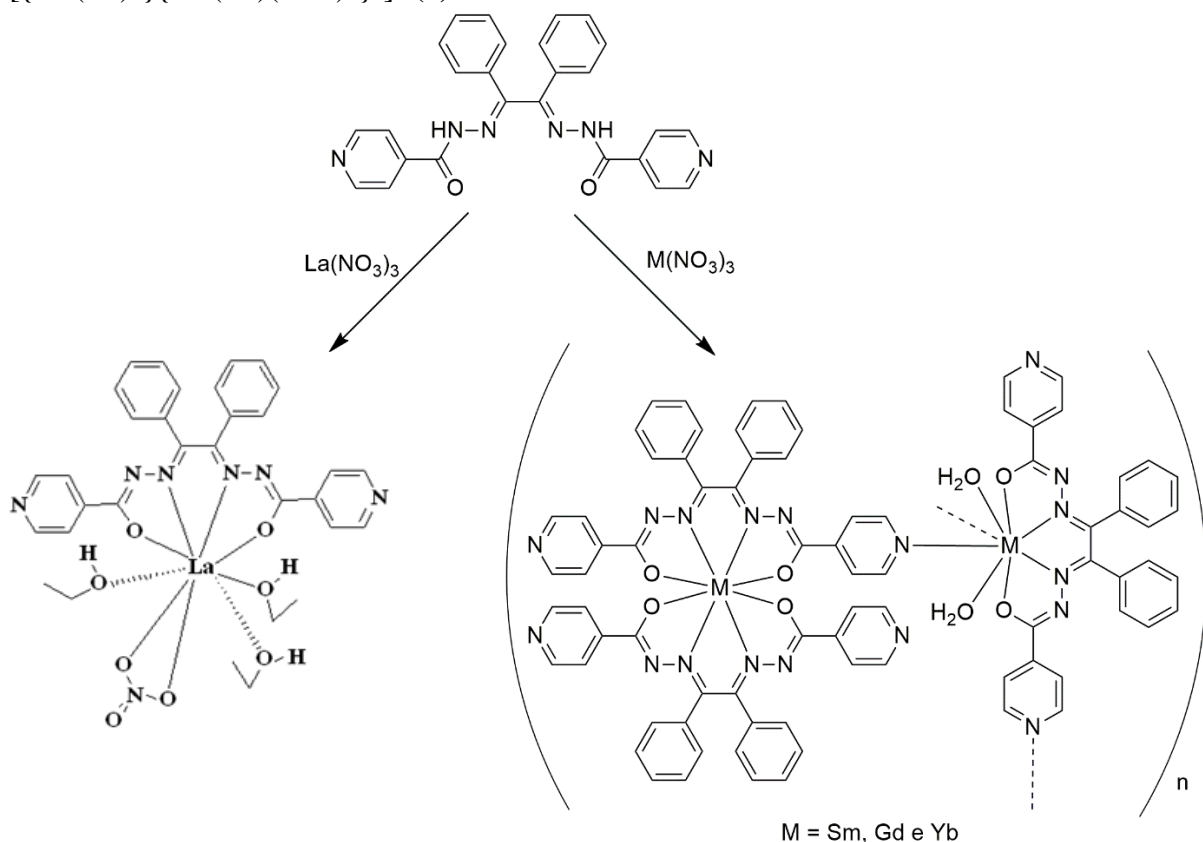
$[LaL1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$, $[{Sm(L1)_2}\{Sm(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$,
 $[{Gd(L1)_2}\{Gd(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ e $[{Yb(L1)_2}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$

As reações entre os precursores $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ e $Yb(NO_3)_3 \cdot H_2O$ com dois equivalentes do ligante **H₂L¹** em etanol na presença de NaOH forneceram complexos de composição $[LaL1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$ (**1**), $[{Sm(L1)_2}\{Sm(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**2**), $[{Gd(L1)_2}\{Gd(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**3**) e $[{Yb(L1)_2}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**4**), respectivamente. À princípio, de acordo com a proposta inicial de síntese dos complexos ocorreria a transferência do hidrogênio do grupo NH do ligante livre para a piridina (**Esquema 2**). Entretanto, a utilização de uma base muito forte (NaOH) fez com que todos os NH da estrutura se desprotonassem (**Esquema 3**). Para todos os complexos foram obtidos sólidos laranjas com rendimentos de 79, 55, 56 e 62 % para os complexos **1**, **2**, **3** e **4**, respectivamente. Em relação à solubilidade, todos os complexos são solúveis em DMSO, diclorometano e clorofórmio, e parcialmente solúveis em metanol, etanol e acetonitrila. As sínteses dos complexos e determinação das estruturas cristalinas representaram uma das partes mais desafiadoras da pesquisa, especialmente no que diz respeito à obtenção dos compostos com bons rendimentos na forma pura.

Esquema 2 - Proposta inicial para síntese dos complexos.



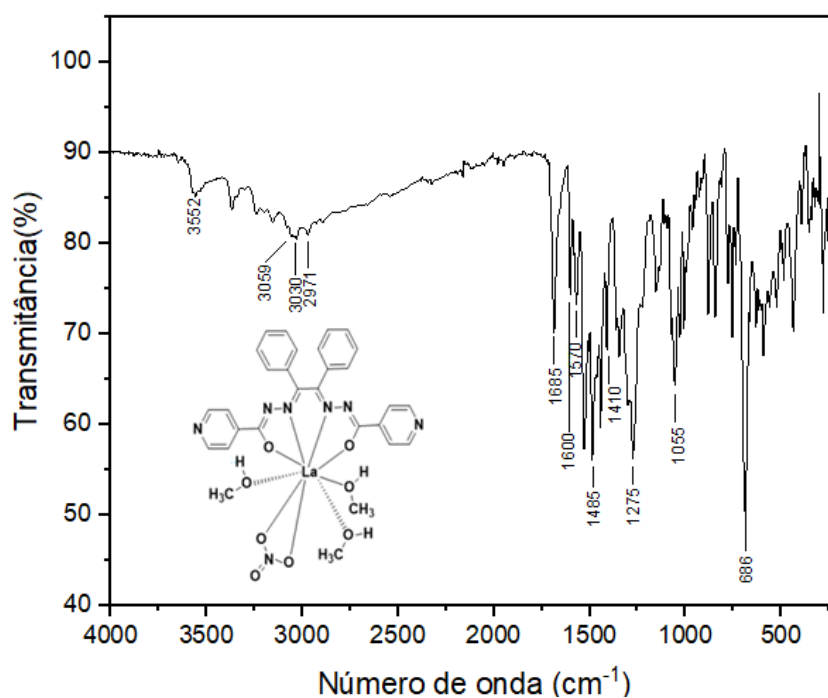
Esquema 3 - Síntese dos complexos $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**) $[\{\text{Sm}(\text{L1})_2\}\{\text{Sm}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**2**), $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**3**) e $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**4**)



Fonte: Dados da pesquisa.

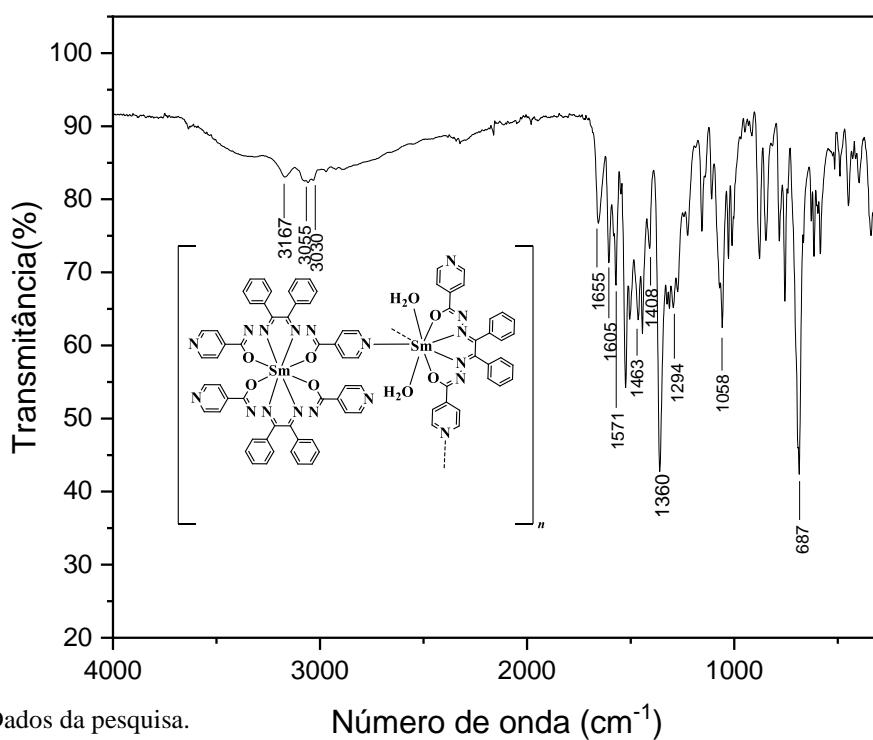
Os complexos foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho. Os espectros dos **1-4** podem ser observados nas figuras **I.14**, **I.15**, **A1** (apêndice) e **A2** (apêndice), respectivamente. Mudanças significativas em relação ao ligante livre H_2L^1 foram identificadas. Nos espectros dos complexos observou-se o desaparecimento das bandas $\nu(\text{N-H})$, indicando a formação de complexos neutros. Foram observadas duas bandas referentes ao estiramento da carbonila $\nu(\text{C=O})$ para todos os complexos em torno de 1600 cm^{-1} , exceto para o complexo (**3**), que foi observado apenas uma banda. Além disso, foram observadas uma banda de estiramento $\nu(\text{C=N})$ em torno de 1570 cm^{-1} para todos os complexos, porém, apenas o complexo **1** apresentou bandas $\nu(\text{NO})$ referentes ao nitrato coordenado ao metal. Ademais, apenas para o complexo **1 e 4** observou-se a presença de uma banda larga em 3352 e 3361 cm^{-1} , respectivamente, referentes ao $\nu(\text{OH})$ da molécula de metanol no complexo de lantânio e a molécula de água no complexo de itérbio, sendo essa banda para complexo **2 e 3** não identificável. Nota-se em todos os complexos bandas relativas a piridina em torno de 680 cm^{-1} . As principais bandas podem ser observadas na **Tabela 3**. Desse modo, conclui-se que o complexo **1** apresentou um espectro diferente dos outros complexos.

Figura I.14 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**)



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura I.15 – Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Sm}(\text{L1})_2\}\{\text{Sm}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**2**)



Fonte: Dados da pesquisa.

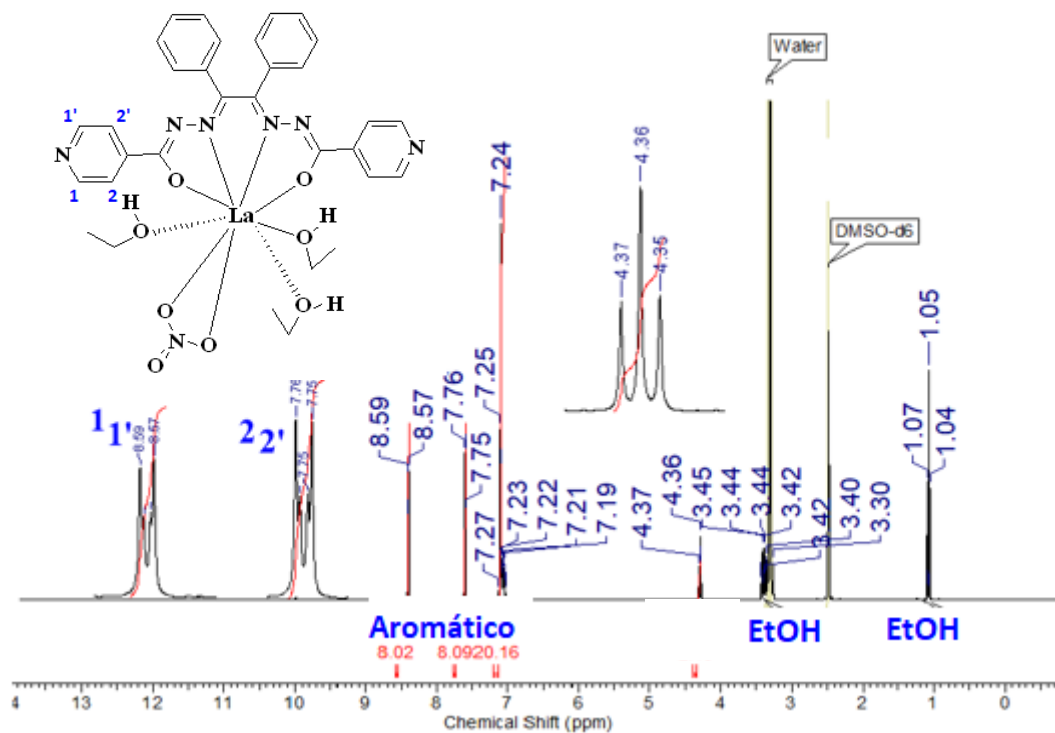
Tabela 3 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho do ligante H₂L¹ e complexos em ATR (cm⁻¹).

Principais bandas/cm ⁻¹						
Compostos	v (N-H)	v(C-O)	v(C=N)	v(N-O)	v(Py)	v(OH)
H ₂ L ¹	3238/3200	1684	1600	-	687	-
(1)	-	1685/1600	1570	1485/1275	686	3552
(2)	-	1655/1605	1571	-	687	não identificado
(3)	-	1605	1572	-	687	não identificado
(4)	-	1657/1605	1570	-	683	3361

Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do complexo [LaL1(MeOH)₃(NO₃)]·3MeOH (**1**) (**Figura I.16**) foi analisado em comparação com o ligante livre. Nesse espectro, destaca-se mais uma vez o desaparecimento dos átomos hidrogênio ionizáveis, observados pelos deslocamentos químicos de 11,84 e 11,72 ppm no ligante livre, que não foram observados no espectro do complexo. Além disso, foram verificados sinais tripletos e quartetos na região entre 1 e 3 ppm referentes às moléculas de etanol obtida inicialmente no composto, porém a presença de moléculas de metanol na estrutura cristalina é devido a recristalização. Também foi verificado um sinal singleto em 4,36 ppm referente ao OH da molécula de etanol. Os anéis aromáticos foram caracterizados como multipletos na região entre 7 e 8 ppm. As demais atribuições referentes ao espectro de RMN do complexo **1** podem ser observadas na **Tabela 4**. O espectro de RMN de ¹H do complexo de samário **2** foi obtido, porém com sinais muito alargados, devido ao centro de Sm³⁺ ser paramagnético com configuração *f⁷*, o que impossibilitou a interpretação. Da mesma forma, os complexos de gadolínio e itérbio são paramagnéticos, portanto, não devem fornecer espectros de RMN adequados, não sendo realizadas suas medidas.

Figura I.16 – Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



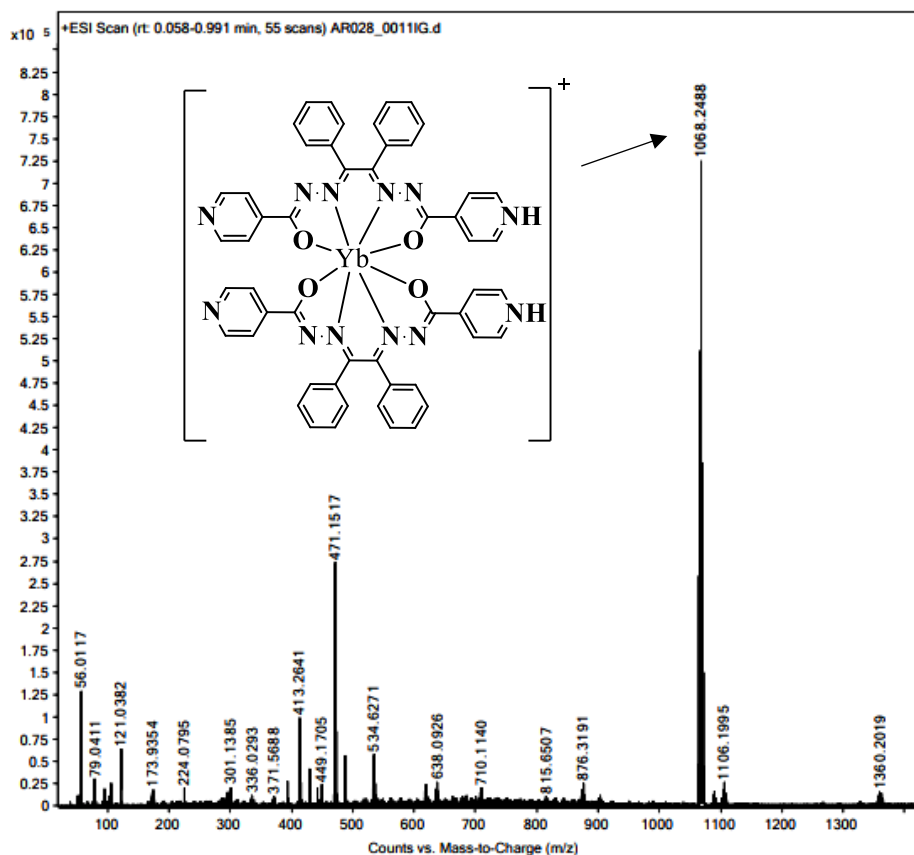
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4 - Atribuições para o espectro de RMN de ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**)

Complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$					
Posição	1 e 1'	2 e 2'	OH	EtOH	EtOH
δ (m, I, J)	8,58	7,75	4,36	3,45	1,05
	(d, 8H, $^3J=8$ Hz)	(d, 8H, $^3J=4$ Hz)	(s, 3H)	(q, 6H)	(t, 9H)

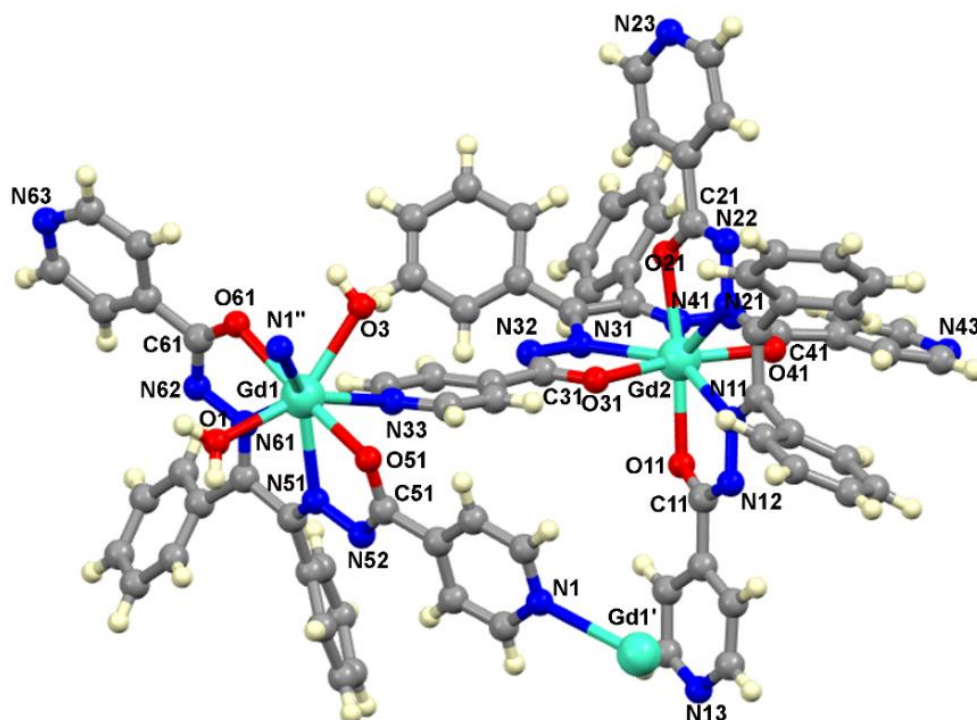
Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos **1-4** foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução por eletrospray em modo positivo. O pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ do complexo **1** (**Apêndice B, Figura B1**), foi observado em m/z 1033,2192, que é condizente com o valor calculado m/z 1033,2202 com um erro de 0,009%. Em relação ao complexo **2** (**Apêndice B, Figura B3**) observa-se o pico correspondente ao íon molecular $[\text{M}]^+$ em m/z 1046,2354 (valor calculado m/z : 1046,2336, erro de 0,010 %). Já o complexo **4** (**Figura I.17**) também apresentou um pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ em m/z 1068,2488 (valor calculado m/z : 1068,2568, erro em torno de 0,01%). O complexo **3** (**Apêndice B, Figura B5**) não apresentou espectro nítido como os outros. Logo, conclui-se que a ionização em modo positivo leva a quebra da ligação dos polímeros gerando espécies monoméricas.

Figura I.17 - Espectro de massas ESI+ do complexo $[\{Yb(L1)_2\}_2\{Yb(L1)(H_2O)_2\}]_n$ (**4**).

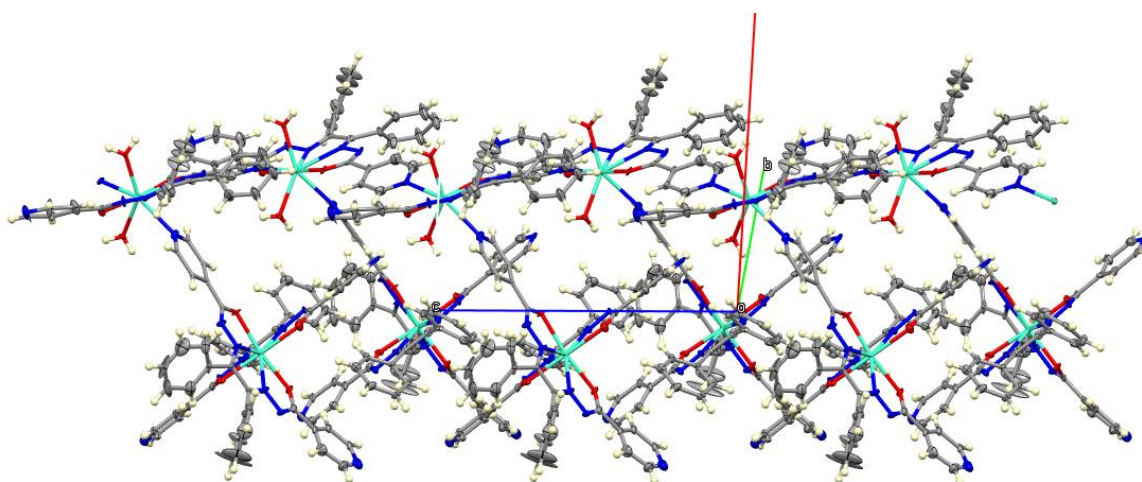
Fonte: Dados da pesquisa.

As estruturas cristalinas dos complexos de **1**, **3** e **4** foram determinadas por difração de raios X. Representações da estrutura do complexo **4** podem ser observadas nas Figuras **C1** e **C2**. Detalhes do refinamento dessas estruturas são apresentados na **Tabela C1** (**Apêndice C**). Os complexos se cristalizam em sistema cristalino monoclinico e grupo espacial $P2_1/c$. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo **3** e **4** são mostrados na **Tabela 5**. Os complexos **3** e **4** formam estruturas poliméricas, como pode ser observado exemplarmente para o complexo **3** na **Figura I.18** e **I.19**. O centro metálico de Gd₂ é coordenado a duas moléculas do ligante, como era esperado. Entretanto, observou-se a presença de um segundo centro metálico Gd₁ coordenado a apenas um ligante, duas moléculas de água, a piridina N33 e a uma outra piridina de outro centro equivalente. Diante disso, o modo de coordenação é octacoordenado para ambas as partes. Comparando os comprimentos de ligação para os complexos **3** e **4** verificou-se que são semelhantes, sendo estes característicos de ligações simples, em que $M=Gd^{3+}$ e Yb^{3+} . Segue também abaixo o poliedro formado para o complexo **3** (**Figura I.20**).

Figura I.18 - Estrutura cristalina do complexo $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**3**).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 1.19 – Unidade assimétrica do polímero de coordenação $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$. Moléculas de metanol foram omitidas para maior clareza. Átomos N1'' e Gd1' foram gerados por simetria. Operações de simetria para gerar átomos equivalente: (') $x, 1,5-y, -1/2+z$ ('') $x, 1,5-y, 1/2+z$.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura I.20 - Poliedros formados em torno dos centros metálicos no $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**3**).

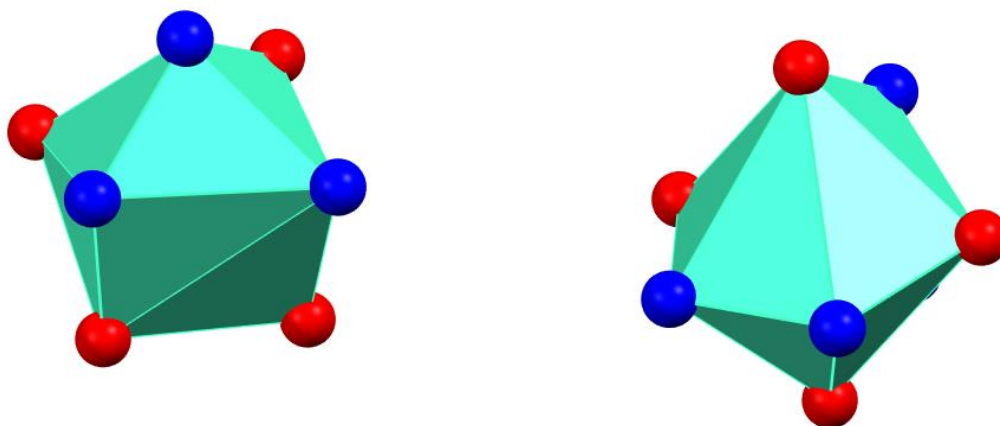
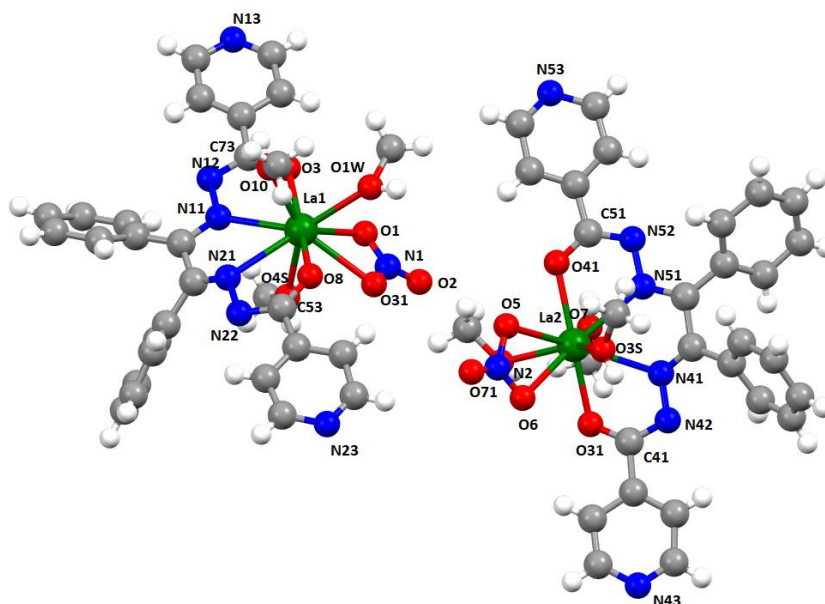


Tabela 5 - Comprimentos (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para os complexos de $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**3**) e $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**4**)

	$[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$	$[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$
Comprimentos de ligação (Å)		
M(1)-O(3)	2,393(11)	2,252(7)
M(1)-O(1)	2,314(11)	2,314(7)
M(1)-N(33)	2,567(15)	2,551(8)
M(2)-O(31)	2,340(10)	2,258(7)
M(2)-O(11)	2,392(12)	2,290(6)
M(2)-N(31)	2,505(15)	2,417(9)
Ângulos de ligação (°)		
O(1)-M(1)-N(33)	147,0(4)	148,1(3)
O(61)-M(1)-O(51)	169,1(4)	164,2(2)
O(1)-M(1)-O(3)	143,5(4)	144,5(3)
O(21)-M(2)-O(11)	171,3(4)	164,1(2)
O(41)-M(2)-O(31)	168,8(4)	164,1(2)
N(31)-M(2)-N(11)	142,9(5)	129,2(3)

Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **1** cristalizou-se em sistema cristalino triclinico e grupo espacial $P\bar{1}$. Sua estrutura é originada com o centro do íon de La^{3+} possuindo número de coordenação igual a nove. Sendo esse íon coordenado a um ligante, três moléculas de metanol e o nitrato, formando um complexo neutro (**Figura I.21**). Os comprimentos de ligação $\text{La}(1)\text{-O}(1)$ e $\text{La}(1)\text{-O}(31)$ são relativos ao nitrato com característica de ligação simples, já o comprimento $\text{N}(1)\text{-O}(2)$ dado em 1,23 Å apresenta caráter duplo. Destaca-se também os comprimentos $\text{La}(1)\text{-O}(1\text{W})$, $\text{La}(1)\text{-O}(4\text{S})$ e $\text{La}(1)\text{-O}(3)$ da molécula de metanol. Foram observadas a existência de duas moléculas na unidade assimétrica do complexo.

Figura I.21 - Estrutura cristalina do complexo $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**).

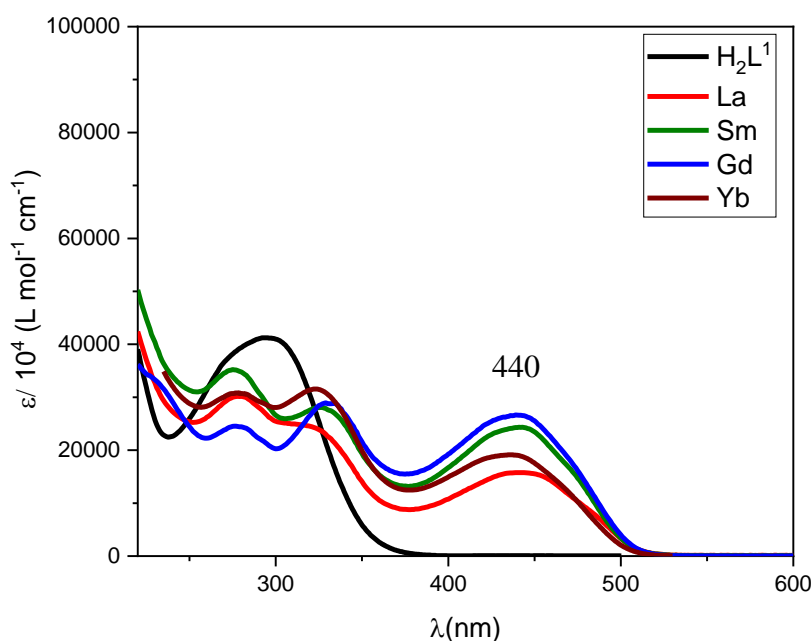
Fonte: Dados da pesquisa

A **Figura I.1**, discutida na introdução, mostra os raios iônicos e os respectivos tamanhos das esferas dos lantanídeos [27]. O decréscimo do raio do La ($Z = 57$) para o Lu ($Z = 71$) é atribuído ao aumento da carga nuclear efetiva à medida que o número de prótons aumenta. Desse modo, o modo de coordenação diferente para o complexo de lantânio em relação aos demais complexos de lantanídeos estudados aqui pode ser explicada pelo seu maior raio iônico. Portanto, o estudo cristalográfico foi primordial para confirmar as estruturas dos complexos e, conseqüentemente, nas aplicações futuras deste estudo.

Os espectros de UV-Vis experimentais dos complexos **1, 2, 3** e **4** (**Figura I.22**) foram obtidos em solução de metanol e exibiram três bandas de absorção bastante similares. Para o complexo **1** foram observados máximos de absorção em 280, 325 e 440 nm, com absorvidades molares de 30164, 23890 e 15763 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, sendo a banda em 325 nm com intensidade diferente das demais. Em relação ao complexo **2** foram observados máximos de absorção em 275, 325 e 440 nm, com absorvidades molares de 35234, 28044 e 24285 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivamente. Enquanto que para o complexo **3** foram observados máximos de absorção de 275, 330 e 440 nm, com absorvidades molares de 24490, 28807 e 26626 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Já para o complexo **4** foi observado máximos de absorção em 280, 323 e 435 nm, com absorvidades molares de 30704, 31549 e 19119 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Essas bandas observadas para todos os complexos são similares à apresentada pelo ligante livre, sendo as duas primeiras bandas atribuídas às transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Além disso, a última banda é atribuída a transferência de carga TCLM (transferência de carga ligante-metal), uma vez que todos esses

íons metálicos, quando estão em um estado de oxidação 3+, exibem orbitais *f* semipreenchidos ou totalmente vazio, o que favorece a transferência de carga do ligante para o orbital *f* desses íons.

Figura I.22 – Espectro de absorção experimental do ligante H_2L^1 (linha preta) e dos complexos **1** (linha vermelha), **2** (linha verde), **3** (linha azul) e **4** (linha vinho) com concentração de 10^{-4} mol.L $^{-1}$. Absortividade (ϵ) versus comprimento de onda (λ).

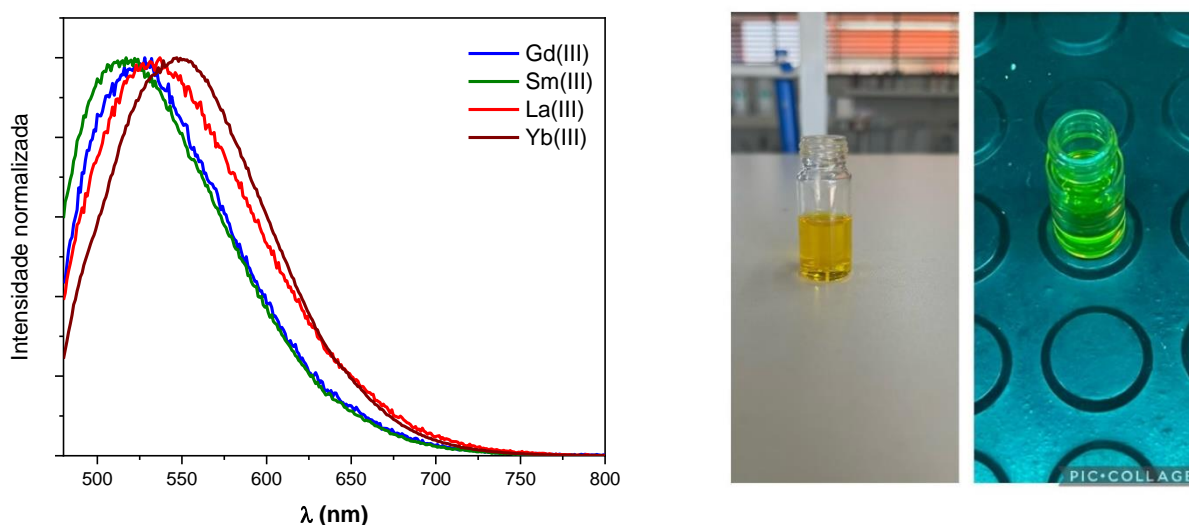


Fonte: Dados da pesquisa.

Realizar medidas de luminescência é interessante para identificar substâncias, já que a luminescência é característica para cada tipo de composto. Ademais, pode-se realizar diversas aplicações em áreas como a medicina em técnicas como imagem, diagnóstico e na terapia. Os espectros de emissão dos complexos **1**, **2**, **3** e **4** (**Figura I.23 - a**) foram medidos em solução de metanol e foram observados máximos de emissão muito próximos. Todos os complexos apresentaram rendimentos quânticos de emissão abaixo de 10^{-3} , sendo esperado esse resultado baixo para eles. A excitação dos compostos foi feita utilizando o comprimento de onda de 340 nm, visto que nesse comprimento de onda foi observado uma maior intensidade de emissão, exceto para o complexo de Yb, onde a maior intensidade foi em 440 nm, como é mostrado na **Figura I.25** para o espectro de emissão do complexo de Gd e Yb. Deste modo, observou-se uma banda bastante nítida e com boa razão sinal/ruído na região do verde para os complexos de La, Sm e Gd, com exceção do complexo de Yb que apresentou emissão na região do verde-

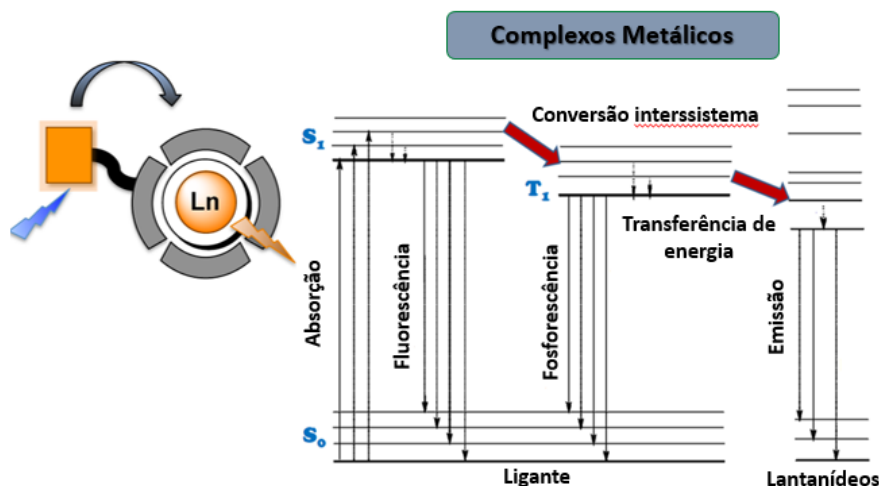
amarelo, sendo essas emissões confirmadas na **Figura I.23 (b)**. Os máximos de emissão apresentados foram observados em 530 nm para o complexo **1**, 520 nm para os complexos **2** e **3** e 550 nm para o complexo **4**. Para os complexos **1** e **4** foi observada uma banda bem alargada. Entretanto, esses complexos não apresentaram bandas características de íons lantanídeos, que são bandas de emissão estreitas e estruturadas, o que significa que suas bandas possam estar sendo encobertas pelas bandas do centradas no ligante [28], podendo inferir que o ligante um efeito antena significativo, sendo este demonstrado pela Figura I.24.

Figura I.23 – (a) Espectros de emissão dos complexos **1** (linha vermelha), **2** (linha verde), **3** (linha azul) e **4** (linha vinho) em MeOH à 298 K; $\lambda_{exc} = 340$ nm. (b) Solução do complexo de Yb^{3+} sem (à esquerda) e com irradiação (à direita).



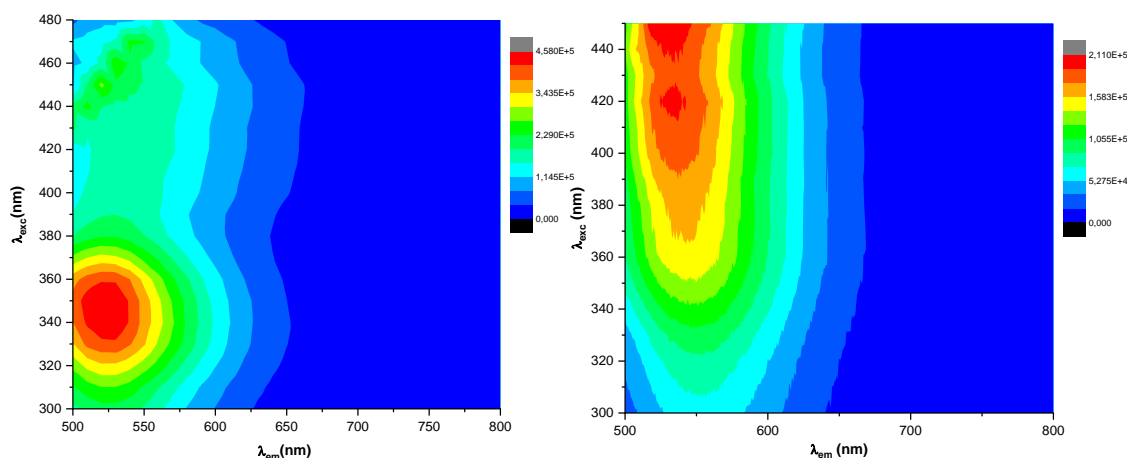
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura I.24 – Representação do efeito antena realizado pelo ligante.



Fonte: [15]

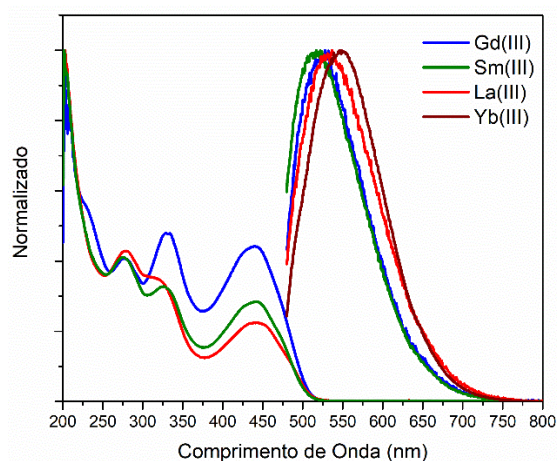
Figura I.25 - Espectros de emissão do complexo $[\{\text{Gd}(\text{L}1)_2\}\{\text{Gd}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (à esquerda) e $[\{\text{Yb}(\text{L}1)_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (à direita) sob diferentes comprimento de onda de excitação.



Fonte: Dados da pesquisa.

O deslocamento de Stokes é dado através da distância em comprimento de onda entre os espectros de absorção e emissão de um determinado composto, podendo ser calculado pela diferença entre o máximo da banda de emissão pelo máximo da banda de absorção. Através deste método, é viável obter uma ampla gama de aplicações, tais como a identificação de substâncias e a detecção de fluorescência em experimentos científicos. Assim, foi calculado o deslocamento de Stokes dos complexos dado em torno de 90 nm para o complexo **1**, 80 nm para os complexos **2** e **3**, e 110 nm para o complexo **4** (**Figura I.26**). Este desvio sugere que os complexos possam ter caráter fosforescente, uma vez que houve a não sobreposição das bandas de absorção e de emissão, porém são necessários outros estudos para determinar o tempo de meia vida. Em relação ao complexo de itérbio, houve a predominância do caráter fosforescente, comprovado também pelos espectros quando purgados com O_2 e Ar, bem como os dados em baixa temperatura.

Figura I.26 - Espectro de absorção e emissão à 298 K dos complexos **1** (linha vermelha), **2** (linha verde), **3** (linha azul) e **4** (linha vinho).



Desvio de Stokes La^{3+} : 90 nm

Desvio de Stokes Sm^{3+} : 80 nm

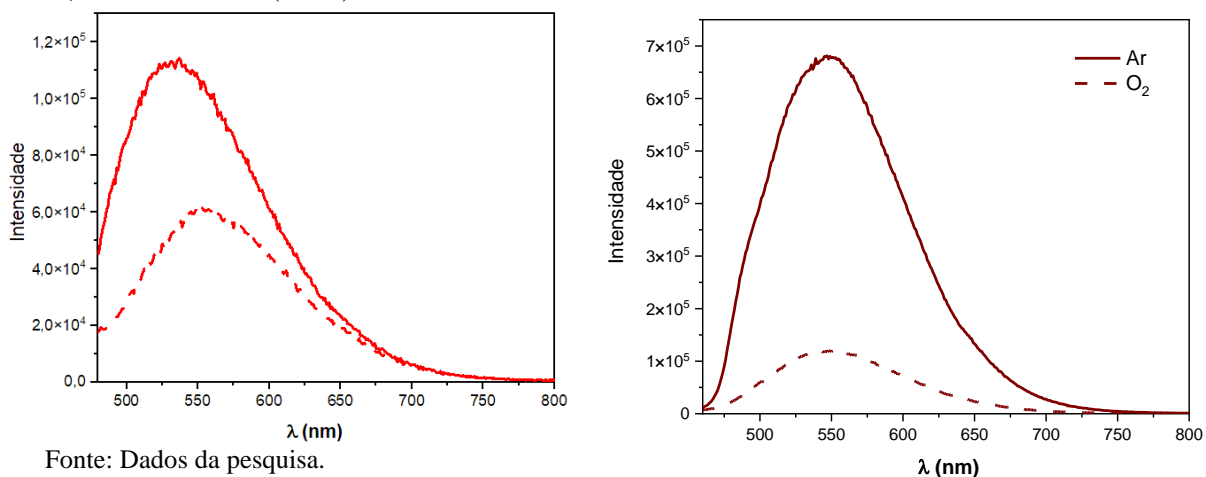
Desvio de Stokes Gd^{3+} : 80 nm

Desvio de Stokes Yb^{3+} : 110 nm

Fonte: Dados da pesquisa

Existem diversas substâncias que atuam como supressores da luminescência de estados emissivos tripletes, sendo a mais conhecida delas a molécula de oxigênio, em virtude de seu elétron desemparelhado. Quando a molécula é fosforescente o oxigênio diminui a intensidade de sua emissão, desse modo, purga-se com argônio para verificar o aumento da intensidade emitida. Assim, para melhor compreender a emissão dos complexos de $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**), $[\{\text{Sm}(\text{L1})_2\}\{\text{Sm}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**2**) e $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**3**) e $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}_2\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**4**) foram observadas as emissões após o borbulhamento de O_2 . A **Figura I.27** mostra os espectros comparativos entre o borbulhamento com argônio e oxigênio dos complexos **1** e **4**. Em relação aos complexos **2** e **3** como estes apresentam um resultado parecido serão abordados no (**Apêndice D, Figura D1**). Desse modo, foi possível observar que houve uma diferença nas intensidades de suas bandas de emissão, no qual os experimentos purgados com O_2 tiveram menor emissão do que as medidas realizadas em Ar, mantendo máximos de emissão em torno de 530 nm que mostrou também um caráter fosforescente da molécula. Analisando as bandas de emissão do complexo de itérbio, verifica-se uma baixa intensidade ao se purgar com O_2 quando comparado aos demais, confirmando seu caráter fosforescente.

Figura I.27 - Espectros de emissão do complexo de lantânio (**1**) (linha vermelha), itérbio (**4**) (linha vinho) borbulhado com argônio (linha sólida) e O_2 (linha pontilhada) em MeOH a 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm (**1** e **4**).

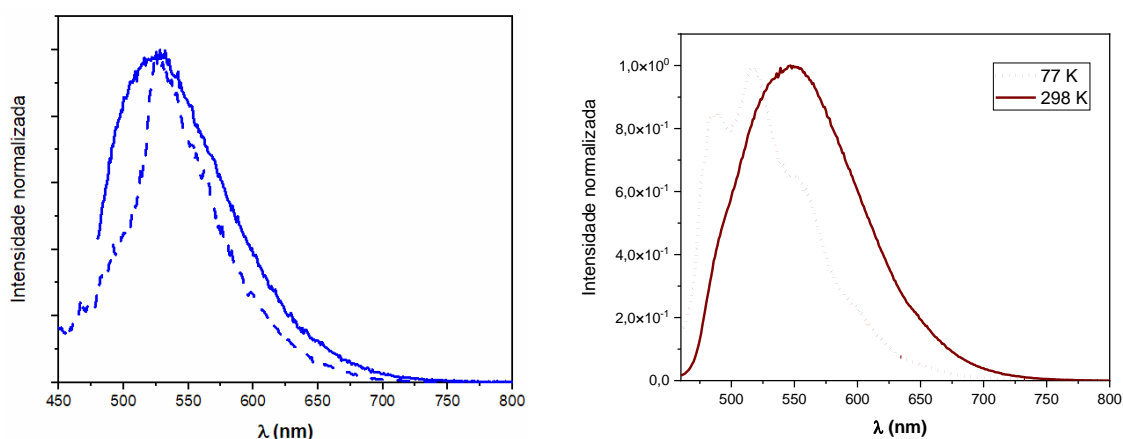


Fonte: Dados da pesquisa.

Além dos espectros de emissão à 298 K, também foram obtidos espectros de emissão à 77 K para os complexos **3**, **4** (**Figura I.28**) e **1,2** (**Apêndice D, Figura D3**). Comparando as duas temperaturas, observa-se que os espectros de emissão à baixa temperatura e a temperatura ambiente foram parecidos para todos os complexos, exceto para o complexo de Itérbio. A banda à baixa temperatura observada é característica de bandas intraligantes, mostrando que não

houve o comportamento do efeito rigidocrômico na molécula. Esse efeito é condizente com emissões TCML (transferência de carga do metal para o ligante), uma vez que há um deslocamento do momento de dipolo influenciado pela carga do metal para o ligante [29]. Contudo, devido as condições já mencionadas no texto, não há esse tipo de transferência ocorrendo na molécula, dessa forma pode ser um indício de não ter ocorrido o deslocamento da banda à baixa temperatura para maiores energias. Entretanto, no complexo de itérbio foi observado que, à baixa temperatura, houve um deslocamento hipsocrômico dos máximos de emissão. Neste caso, as bandas foram deslocadas para maiores energias, mostrando um caráter fosforescente mais pronunciado. Observando as bandas de emissão à baixa temperatura do complexo de itérbio, é possível dizer que as bandas encontradas a mais, sejam causadas pelo efeito da rigidez na molécula. Ademais, houve uma estruturação da banda à baixa temperatura, que está associado a diminuição dos estados vibrônicos da molécula.

Figura I.28 - Espectros de emissão experimentais dos complexos de gadolínio (**3**) (à esquerda) e itérbio (**4**) (à direita) em etanol: metanol 4:1 à 77 K (linha pontilhada) e à 298 K (linha sólida), $\lambda_{exc} = 340$ nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

1.4.4 TESTES DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS COMPLEXOS

Apesar dos fármacos desenvolvidos para o tratamento de doenças relacionadas as bactérias serem de gerenciamento simples, ainda há restrições de uso e reações adversas. Além disso, a resistência das bactérias em ambientes hospitalares gera problemas para a saúde pública como, por exemplo, dificuldades e aumento no período de tratamento, aumento da mortalidade, dentre outros. Desse modo, pesquisas têm sido desenvolvidas com o intuito de criarem novos fármacos que consigam minimizar esses efeitos colaterais.

Nesse sentido, complexos de Samário (2), Gadolínio (3) e Itérbio (4) e o ligante livre H_2L^1 foram avaliados contra diferentes tipos de bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* – cepa 188 e 144: identificação do número da cepa; *MRSA*) e gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*), foi utilizado como controle positivo a bactéria pura e como negativo o cloranfenicol, usado numa variedade de infecções bacterianas. Os resultados da **Tabela 6** referem-se a curva de crescimento, ou seja, quanto maior a porcentagem de inibição, menos bactérias há no local. Assim, por meio das análises dos dados experimentais foi possível obter que os complexos de Yb^{3+} e Gd^{3+} exibiram uma melhor porcentagem de inibição para *E. coli* e *P. aeruginosa*, porém em alguns casos foi inativo para a CIM de 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$. O complexo de Sm^{3+} não apresentou efeito sobre a bactéria *E. coli*. Em relação ao ligante, as bactérias *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* apresentaram uma alta porcentagem de inibição na CIM de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Quanto à cepa 144, em algumas CIM o ligante mostrou-se inativo. A bactéria *MRSA* exibe resistência à vários antibióticos, além de causar infecções graves em humanos, sendo uma ameaça para a saúde. Em decorrência disso, os resultados obtidos para essa bactéria demonstraram-se promissores. A atividade antibacteriana do ligante pode ser explicada pela presença do fragmento da isoniazida na sua estrutura, enquanto o aumento da atividade após a complexação pode ser suposta pela presença do metal, uma vez que há diferenças nos resultados entre os diferentes centros metálicos para alguns tipos de bactérias. Desse modo, a atividade é potencializada, limitando o crescimento e a replicação dos microorganismos por meio do bloqueio de reações essenciais para os mesmos [30].

Tabela 6 – Atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio

Compostos		H_2L^1	Sm^{3+} (2)	Gd^{3+} (3)	Yb^{3+} (4)
<i>E. coli</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	-	100	100
	% de inibição	59	-	38	35
<i>P. aeruginosa</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	100	100	100
	% de inibição	58	37	35	42
<i>S. aureus</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	100	100	100
	% de inibição	55	24	24	23
<i>MRSA</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	50	100	100	100
	% de inibição	29	23	21	23
Cepa 188	$\mu\text{g}/\text{mL}$	50	100	100	100
	% de inibição	23	29	20	15
Cepa 144	$\mu\text{g}/\text{mL}$	12,5	100	100	100
	% de inibição	34	25	14	18

Fonte: Dados da pesquisa.

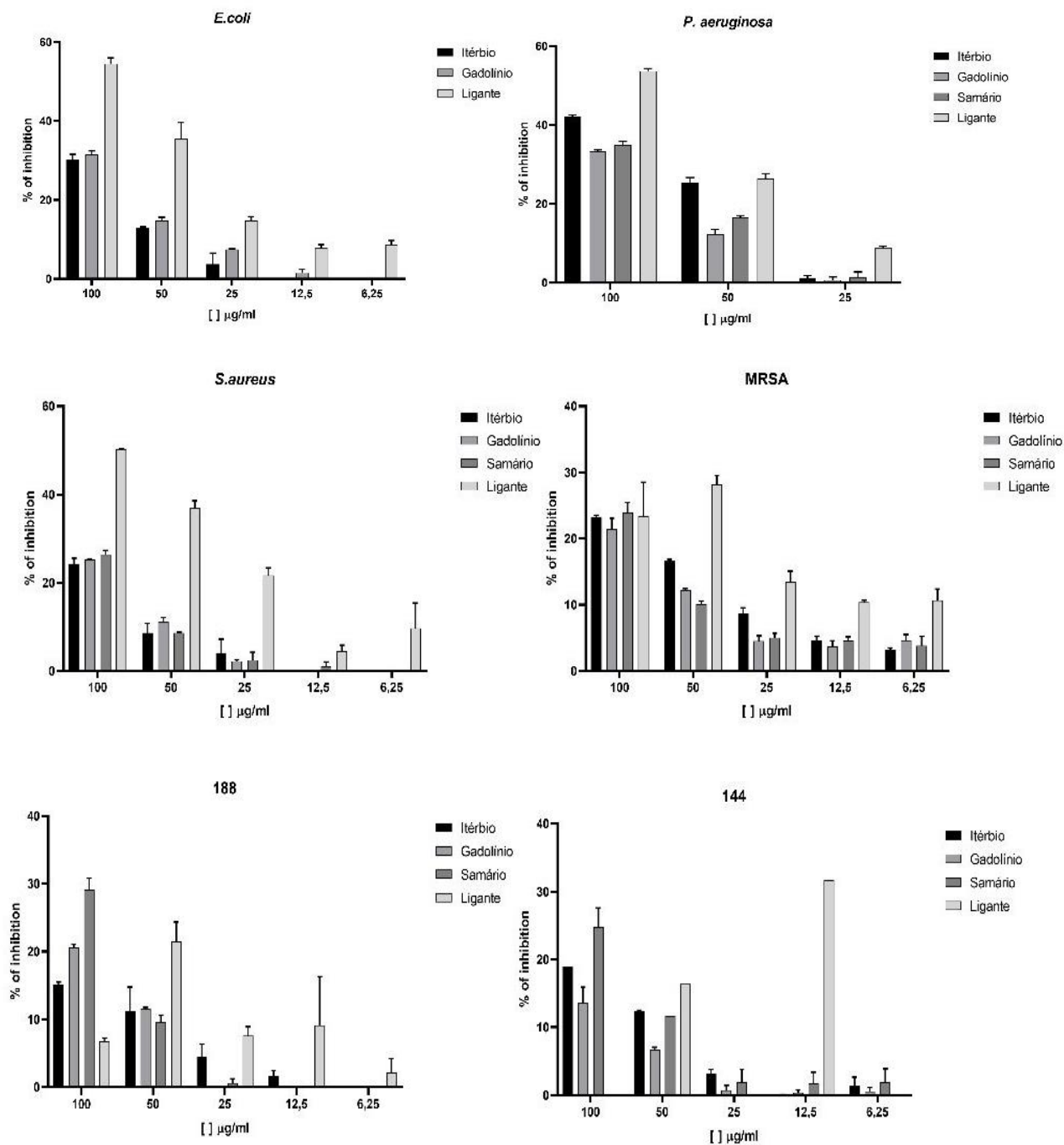
A **Tabela 7** é referente aos resultados da porcentagem de inibição sobre o biofilme. Biofilmes são processos nos quais bactérias crescem de forma protegida, mesmo em ambientes não favoráveis à sua sobrevivência, uma vez que há troca de nutrientes pelo meio [31]. Por conseguinte, como o biofilme é uma estrutura de resistência, analisou-se dentro dessa composição já formada se os compostos teriam ação sobre o biofilme, portanto, quanto maior essa porcentagem maior será a inibição dele, significando que mais bactérias morreram. O complexo de Yb^{3+} mostrou uma melhor porcentagem de inibição na CIM de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, especificamente, para as bactérias de *E. coli*, *P. aeruginosa* e cepa 188, entretanto, na cepa 144 foi inativo para quase todas as CIM. Além disso, o complexo de Gd^{3+} apresentou uma melhor inibição para *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *MRSA* e a cepa 144. Dessa maneira, os resultados mostraram-se promissores, visto que os complexos foram mais ativos que seus respectivos ligantes livres. Por exemplo, na CIM de 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o complexo de Sm^{3+} apresentou uma alta porcentagem de inibição para quase todos os tipos de bactérias. Já o ligante foi inativo em algumas concentrações para a Cepa 188. Destaca-se que a *MRSA* apresentou uma porcentagem de inibição de 50 % para os complexos de Sm^{3+} e Gd^{3+} na menor CIM (6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$). As Figuras I.29 e I.30 mostram os resultados no formato de gráficos, permitindo uma melhor compreensão dos dados.

Tabela 7 - Atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio sobre o biofilme bacteriano.

Compostos		H_2L^1	Sm^{3+} (2)	Gd^{3+} (3)	Yb^{3+} (4)
<i>E. coli</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	6,25	6,25	100/25	100/50
	% de inibição	70	80	58	60
<i>P. aeruginosa</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	12,5	12,5	100
	% de inibição	78	79	80	78
<i>S. aureus</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	100	100	100
	% de inibição	75	79	65	50
<i>MRSA</i>	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	50	25	50
	% de inibição	55	80	60	25
Cepa 188	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	25	100	100
	% de inibição	23	47	55	70
Cepa 144	$\mu\text{g}/\text{mL}$	100	100	12,5	25
	% de inibição	75	95	83	18

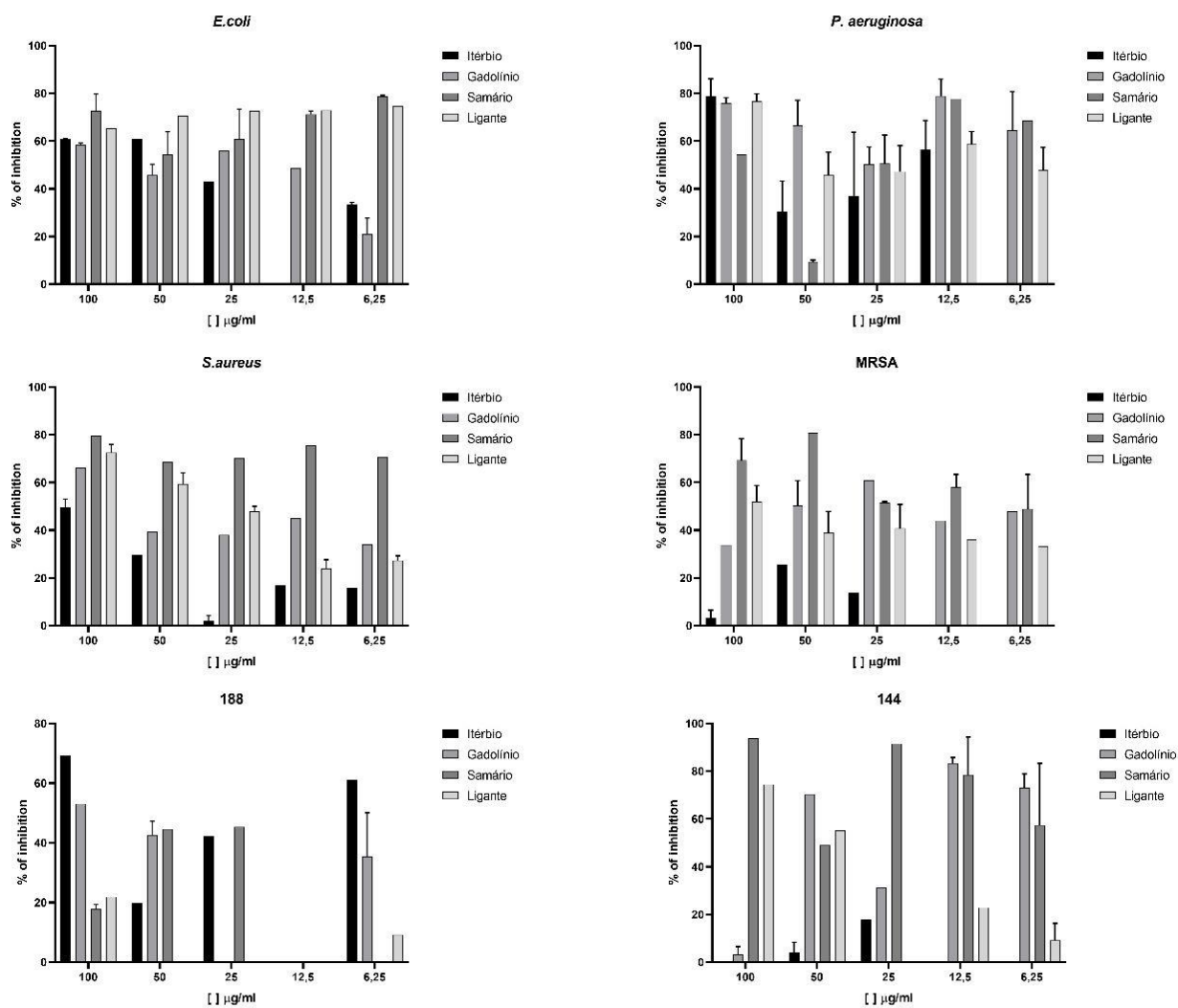
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura I.29 – Gráficos da atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura I.30 – Gráfico da atividade antibacteriana do ligante e complexos de Samário, Gadolínio e Itérbio sobre o biofilme bacteriano.



Fonte: Dados da pesquisa.

1.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CAPÍTULO I

Neste trabalho, foi obtido um ligante da classe das hidrazonas derivado da isoniazida com bons rendimentos, o que possibilitou preparar quatro complexos de lantanídeos $[\text{LaL1}(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ e $[\{\text{M}(\text{L1})_2\}_2\{\text{M}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ ($\text{M} = \text{Sm}, \text{Gd}$ e Yb). Desse modo, com a utilização de uma base forte (NaOH) todos os NH da estrutura foram deprotonados originando uma estrutura diferente da proposta inicial da síntese dos complexos. Foram observadas bandas relativas ao ligante no espectro de IV, com exceção da banda $\nu(\text{N-H})$, como esperado devido a deprotonação. Ademais, bandas $\nu(\text{NO})$ relativas ao nitrato foram encontradas apenas para o complexo **1**. A determinação das estruturas cristalinas ajudou a concluir o modo de coordenação do ligante aos íons metálicos, bem como chegar a uma conclusão da estrutura obtida. Nos espectros de absorção dos complexos são encontradas três bandas, sendo a mais intensa atribuída às transições do tipo TCLM. Os estudos fotofísicos mostraram que a banda de absorção em 340 nm, utilizada para excitação, apresentou uma melhor emissão. Embora os experimentos aerado e desaerado tenham indicado emissão advinda de estado triplete (fosforescente), os experimentos em baixa temperatura não evidenciaram significativos deslocamentos. Logo, os complexos avaliados possuem uma mistura de estados singlete (fluorescente) e fosforescente. Verificou-se que a emissão do complexo não apresenta efeito rigidocrômico pronunciado. Tanto o ligante quanto os complexos apresentaram atividade antibacteriana contra diferentes tipos de bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* – cepa 188 e 144; *MRSA*) e gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). Por fim, as porcentagens de inibição das bactérias sobre o biofilme foram altas para *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* tanto para os complexos quanto para o ligante.

**CAPÍTULO II — PONTOS QUÂNTICOS E INTERAÇÃO DESTES COM
COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS**

II.1 INTRODUÇÃO

Os biomateriais nanoestruturados têm atraído grande interesse científico devido às suas aplicações tecnológicas que envolvem desenvolvimento de formulações farmacêuticas, biomarcadores fluorescentes para diagnóstico, biossensores, entre outras [1,2]. A aplicação de sistemas nanoestruturados como biomateriais é possível com a passivação e funcionalização da sua superfície, permitindo a bioconjugação das nanopartículas com uma diversidade de biomoléculas, incluindo ácidos nucleicos [3], proteínas [4,5], polissacarídeos [6] e peptídeos [4,5]. Além disso, o tamanho e a forma são importantes para determinar propriedades como atividade catalítica, bioatividade, propriedades ópticas, magnéticas e mecânicas [8]. Diante disso, vários métodos e técnicas foram desenvolvidas com o intuito de se obter nanopartículas (NPs), destacando-se a síntese coloidal como um dos métodos mais utilizados [7]. Primeiramente, o conceito de coloide é definido como possuindo duas fases, uma delas sendo contínua (dispersante) e outra descontínua (partículas dispersas) [7], sendo essas fases divididas em sólidas/líquidas, onde no sistema as partículas ficam altamente dispersas no líquido não havendo aglomeração e nem sedimentação [7].

Os pontos quânticos (PQs) são nanocristais semicondutores com espessuras de 2 a 10 nm, constituídos por uma forma núcleo-casca. A partir dessa constituição eles podem ser divididos em diferentes grupos da tabela periódica, como 12-16, 13-15 e 15-16, sendo o núcleo constituído, por exemplo, de CdS e a casca de ZnS, no entanto, essa constituição pode variar [9]. Esses semicondutores apresentam propriedades ópticas e eletrônicas interessantes devido ao seu tamanho pequeno [10]. Dessa forma, para potencializar suas propriedades há uma preferência pela funcionalização de PQs com íons lantanídeos, uma vez que a partir disso há um considerável aumento nas transições radiativas e na emissão na faixa do visível [11], o que torna as aplicações com eles favoráveis. Desse modo, uma área que tem ganhado destaque é o diagnóstico de *imagem in vivo* utilizando para isso algum dispositivo. Foi relatado na literatura um estudo sobre uma combinação efetiva entre pontos quânticos e complexos de lantanídeos em experimentos de transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET), a qual se como mostrou uma ferramenta útil para analisar as interações intermoleculares [12]. Além disso, o estudo revelou também que complexos na superfície dos pontos quânticos levariam a utilização benéfica na detecção de *imagem in vivo*, uma vez que a combinação dessas NP's com os complexos origina uma boa fotoestabilidade, proteção do complexo do ambiente, baixa toxicidade, criação de sistemas polimetálicos e policromáticos, diferenças nos comprimentos de onda de excitação e emissão [13]. Dessa forma, isso nos leva a concluir que pontos quânticos

podem ser funcionalizados com complexos de lantanídeos para utilização no auxílio de diagnóstico medicinal, de nosso interesse.

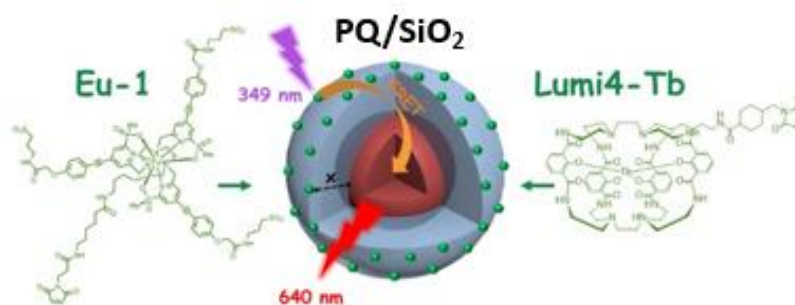
Em particular, o Bi_2O_3 é um semicondutor dos grupos 15-16 que tem sido amplamente investigado por possuir um amplo *bandgap* em torno de 2,1 a 2,8 eV, apresentando propriedades físicas e químicas interessantes, incluindo alta luminescência em torno de 550 nm, alta estabilidade, baixa toxicidade e um alto índice de refração que, por sua vez, foi considerado um "elemento verde" [14,15]. A aplicação tecnológica do Bi_2O_3 está inserida nas mais diversas áreas como: radiosensibilizador em radioterapia oncológica [16], fármacos antibacterianos [17], fotodetectores [18], transistor [19,20], entre outros usos. Sua forma cristalina é encontrada por meio de cinco polimorfos diferentes α , β , γ , δ e ω - Bi_2O_3 , os quais apresentam propriedades ópticas, elétricas e mecânicas diferentes [21].

Outro importante material dos grupos 15-16 é o semicondutor Bi_2S_3 , que possui *band-gap* de 1,3 -1,7 eV e um grande coeficiente de absorção óptica [22,23]. Pesquisas recentes e progressos experimentais com Bi_2S_3 motivam o interesse tecnológico para potenciais aplicações tecnológicas em fotocatalisadores [24,25], produção de supercapacitores [26] e marcadores fluorescentes [27], entre outros. Desta maneira, as inúmeras aplicações da combinação do núcleo/casca de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ leva a escolha destes para sua funcionalização. Para isso é necessário compreender as propriedades de ambos individualmente [3]. Em seguida, avaliar o que acontece depois de funcionalizados, isto é, se ocorre alterações nas propriedades, interações entre os pontos quânticos e os complexos, se esses são adsorvidos na superfície e, conseqüentemente, se há aplicações no diagnóstico de imagem. Para obter emissões na região do UV até a região do infravermelho é preciso considerar primordialmente o tamanho dos PQ's e não apenas o material utilizado, por exemplo, para o ponto quântico de CdSe, variando seu tamanho de 2 a 10 nm e a composição do núcleo, consegue-se obter emissão de fluorescência em várias regiões do visível (400-600 nm) [28].

Em suma, considerando que PQs são capazes de realizar efeito antena, transferindo energia para outros compostos, a interação destes com complexos de lantanídeos poderá melhorar as propriedades para as aplicações desejadas. Deste modo, fótons são impulsionados no que se busca analisar, melhorando o resultado final. Este tipo de NPs possuem baixos rendimentos quânticos, o que pode ser melhorado realizando um revestimento com outro material semicondutor que apresente um intervalo de banda mais amplo [29]. Além disso, a síntese de CSNPs $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ funcionalizados com 1-Tioglicerol e bioconjugados com moléculas tem grande potencial para aplicações médicas.

Como discutido anteriormente, combinar os pontos quânticos com complexos de lantanídeos pode modificar suas propriedades luminescentes. Baseado nisso, foi verificada a aplicação de um sistema de codificação com comprimento de onda específico, a partir do desenvolvimento de PQs com espessuras de casca de 6 e 12 nm de SiO₂ funcionalizados por complexos de lantanídeos de térbio (Lumi4-Tb) e európio (Eu-1) (**Figura II.1**) [30]. Para isso, utilizaram da transferência de energia de ressonância de Förster (FRET), na qual considera-se a interação entre o doador (complexos de lantanídeos) e aceptores (PQs). Assim, como a codificação com base na fluorescência detêm características para uso em imagens de multiparâmetros, ela foi utilizada em imagens de células vivas [30].

Figura II.1 - PQ's revestidos com SiO₂ e funcionalizados com Eu-1 ou Lumi4-Tb



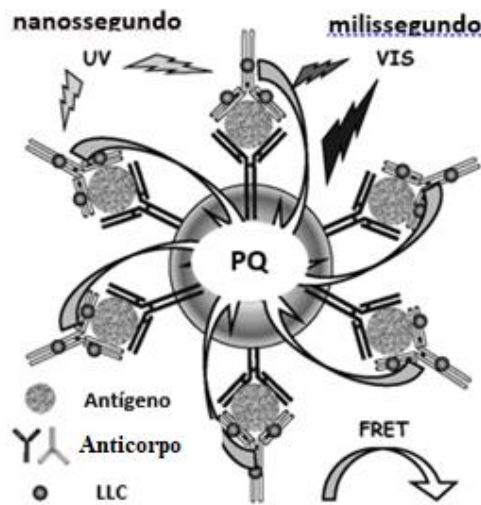
Fonte: Adaptado da referência [30].

Em outro estudo foi demonstrado a viabilidade da transferência de energia com base em FRET de doadores e receptores de energia dados pelos complexos de lantanídeos de térbio e európio e PQs constituídos de núcleo/casca de CdSe/ZnS, respectivamente [12]. Para haver a transferência de energia é preciso que eles estejam próximos, especialmente para que assim ela ocorra de forma efetiva e possa contribuir para sensibilidade de detecção, além de proporcionar métodos de fluoroimunoensaios e análises biológicas. Logo, o revestimento da superfície com complexos de lantanídeos ajuda nas propriedades de luminescência bem como no aspecto estrutural.

Trabalhos realizados abordando a transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) têm sido amplamente discutidos na literatura, uma vez que esse método tem se mostrado eficaz em aplicações de tecnologias biológicas, no sensoriamento e estudos conformacionais. Charbonniere e seus colaboradores discutiram sobre a combinação dessa transferência entre os complexos de lantanídeos e PQs [31]. A **Figura II.2** mostra como acontece a FRET aplicada a imunoensaios, que são interações com anticorpos e antígenos

específicos, nesse caso, utilizou-se de um imunensaio fluorescente. Dessa maneira, há vários complexos luminescentes de lantanídeos (LLC) atuando como doadores e um PQ como receptor. Portanto, o que torna os lantanídeos interessantes por serem doadores de energia são a sua emissão, grande desvio de Stokes e luminescência de longa duração [31]. Um grande desvio de Stokes permite aplicações na citometria de fluxo, visto que, uma alta diferença entre a excitação e a emissão possibilita colocar vários marcadores ao mesmo tempo.

Figura II.2 - Arranjo de imunensaio utilizando da FRET.



Fonte: Adaptado da referência [31].

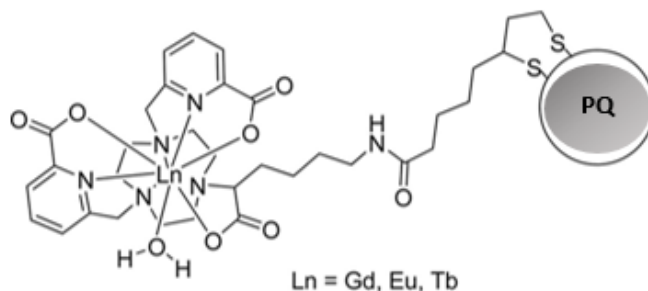
Os lantanídeos apresentam características que os tornam interessantes para *imagem in vivo* como suas propriedades ópticas únicas com bandas de emissão nítidas e grandes diferenças entre os comprimentos de onda de excitação e emissão, além de uma longa duração da luminescência [13, 32]. Para a obtenção de imagens para o diagnóstico *in vivo* usando sondas fluorescentes alguns pontos importantes devem ser levados em consideração, como: o comprimento de onda de excitação e emissão, os quais devem estar localizados em regiões de forma que não ocorra a dispersão de luz ao realizar o diagnóstico biológico para melhor detecção, apresentar baixa toxicidade no organismo vivo e tamanho adequado [13].

Já os PQs apresentam características como alto coeficiente de extinção molar e de rendimento quântico, ótima fotoestabilidade, maiores desvios de Stokes, longos tempos de vida de luminescência, além de bandas de emissão estreitas [13]. Deste modo, funcionalizar PQs com complexos de lantanídeos pode levar uma melhora na captação da imagem *in vivo*. Por exemplo, na detecção do câncer ainda realizam o uso de técnicas invasivas e em alguns casos é difícil de identificar as biópsias teciduais [33]. Diante disso, uma outra alternativa seria a funcionalização dos PQs para o diagnóstico da doença.

Apesar dos PQs apresentarem as propriedades citadas acima, alguns deles são constituídos de metais pesados como o cádmio, havendo um certo receio na sua utilização. Dessa maneira, nanopartículas dopadas com lantanídeos foram usadas para diagnóstico [32]. A escolha recaiu sobre a utilização de pontos quânticos dopados com lantanídeos para diagnósticos de alta sensibilidade. Isso se deve à vantagem dos pontos quânticos devido a relação sinal-ruído, os quais são capazes de identificar os alvos com alta sensibilidade e seletividade e serem usadas como sensores ou sondas

Um outro aspecto importante é a compreensão da interação/ligação dos complexos em PQs. Jing e seus colaboradores [34] verificaram que PQs dopados com complexos de lantanídeos com o são adequados para detecção de informações biológicas em níveis subcelulares, além de elucidar como ocorreu a coordenação do quelato [34]. Com base nisso, quelatos de Gd^{3+} , por exemplo, Gd-DTPA foram utilizados para envolver os PQs, podendo formar ligações covalentes ou não covalentes. Na **Figura II.3** é representado como a coordenação superficial desses complexos ocorreu.

Figura II.3- Coordenação de quelatos paramagnéticos.



Fonte: Adaptado da referência [34].

Há alguns trabalhos na literatura em que abordam a interação da nanopartícula com diversos complexos metálicos. Esses trabalhos são importantes pois servem como um comparativo para compreensão de como pode ter ocorrido essa união bem como, descobrir as possibilidades de aplicações. Em um trabalho feito por Rosa e seus colaboradores, foi realizado a funcionalização e o estudo da luminescência de Yb^{3+} em nanocristais de CdSe. Primeiramente, é preciso compreender como os lantanídeos estão em relação aos PQ's, se são adsorvidos na superfície ou estão funcionalizando-os [35]. Os resultados mostraram que os íons Yb^{3+} são adsorvidos na superfície, e posteriormente incorporados nos PQ's, uma vez que houve o crescimento de uma camada de Se, observada a partir dos dados de MET. Isso foi possível também pelas análises de absorção da nanopartícula no espectro de excitação e emissão do Yb^{3+} e pelo longo tempo de vida. Assim, essas análises mostram a capacidade do surgimento de aplicações em nanossondas para imagens biomédicas [35].

Um estudo anterior abordou sobre a caracterização e obtenção de agentes de contraste para diagnóstico clínico [36]. Isso foi possível por meio da conjugação de quelatos paramagnéticos (complexo de gadolínio) a um nanomaterial (CdTe). Ademais, por ser um nanoparticulado fluorescente, pode-se obter um outro tipo de aplicação de imagem, possibilitando análises em nível celular. A partir da união de ambos, concluiu-se que a ligação aconteceu covalentemente, visto que, a superfície de PQ's funcionalizadas com tiolatos que são terminados em aminas ou ácidos carboxílicos apresentam capacidade para esse tipo de conjugação. Portanto, o objetivo de obter agentes de contraste por ressonância magnética por imagem foi alcançado. [36]. Huang *et. al* (2016) propuseram um método para identificação de adenosina, dopamina e 17β -estradiol por intermédio de um complexo de Rutênio e pontos quânticos de CdTe como sondas de fluorescência, utilizando como base ligações de um aptâmero, uma vez que possuem capacidade na detecção de drogas, células cancerígenas e proteínas [37]. Além disso, houve uma conjugação iônica em solução aquosa, onde o íon metálico carregado positivamente se ligou ao PQs carregados negativamente. Um aumento na intensidade da fluorescência dos PQs pode ser percebido com a utilização do complexo, bem como futuros resultados promissores no surgimento de um sensor universal para análises de produtos químicos [37].

É importante compreender também como os pontos quânticos comportam-se em análises de diagnósticos. Nesse sentido, dois estudos importantes utilizaram pontos quânticos para diagnóstico de doenças. O primeiro deles, realizado por Wang e seus colaboradores, conseguiu detectar micrometástases de câncer de pulmão no sangue periférico por nanopartículas magnéticas e pontos quânticos de CdTe, onde dos 26 casos com células tumorais, 21 foram identificados por pontos quânticos [38]. No outro estudo, pontos quânticos de grafeno alterados com anticorpos de anti-cTnI, que é uma proteína específica do músculo cardíaco, juntamente com nanofios de Si foram utilizados para verificar a quantidade de troponina cardíaca (cTnI), considerada um biomarcador para o diagnóstico precoce de infarto do miocárdio [39]. Por fim, recentemente foi verificado que complexos de rutênio-nitrosilo foram combinados com diferentes pontos quânticos de CdS, CdSe e CdTe com o intuito de avaliar a interação fotoquímica de PQ's e complexo Ru-NO, bem como a atividade citotóxica sobre cultura de células de melanoma murino B16-F10 [40]. Pelo nosso conhecimento, não existem trabalhos na literatura envolvendo a interação de complexos de lantanídeos à PQ's. Deste modo, decidiu-se preparar tais compósitos com o intuito de desenvolver materiais multifuncionais que possam atuar tanto com agentes antibacterianos quanto como biomarcadores.

II.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO CAPÍTULO

- I) Realizar a síntese coloidal e caracterização dos pontos quânticos de Bi_2O_3 e incorporá-los com pelo menos um dos complexos de lantanídeos obtidos;
- II) Caracterizar espectroscópica, morfológica e estruturalmente os pontos quânticos combinados aos complexos de lantanídeos;
- III) Realizar estudos das propriedades fotofísicas dos pontos quânticos combinados aos complexos;
- IV) Avaliar a atividade citotóxica dos materiais;
- V) Avaliar a utilização dos complexos, nanopartículas e NPs/complexos como marcadores celulares.

II.3 PARTE EXPERIMENTAL

II.3.1 INSTRUMENTOS

As imagens, a composição química das NCs e os padrões selecionados de difração de elétrons de área foram obtidos pela técnica de **MET** no Microscópio Eletrônico de Transmissão, modelo JEOL JEM – 2100, com uma tensão de 200 kV, no modo de imagem e equipado com detector de energia dispersiva de raios-X, marca Thermo Scientific. As imagens de MET e as medidas de **EDS** e **SAED** foram obtidas com a colaboração do Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução, do Instituto de Física, da Universidade Federal de Goiás. A estrutura cristalina do Bi₂O₃:4T foi revelada por padrões de **Difração de Raios-X** obtidos à temperatura ambiente com um XRD – 6100 (Schimadzu) usando a linha de radiação Cu-K_{α1}.

As medições **FTIR** das nanopartículas foram registradas em um espectrofotômetro Bruker Alpha na região entre 4000-400 cm⁻¹ utilizando o acessório Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. O equipamento pertence ao Laboratório de Engenharia Química da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

O sistema **Raman** usado para registrar os espectros foi um espectrômetro triplo comercial (Jobin Yvon Modelo T64000) equipado com um detector de dispositivo de carga acoplada (CCD). A linha de 514 nm de um laser de íons de argônio foi usada para iluminar as amostras a uma potência óptica ≈ 10 mW. O equipamento pertence ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Física da UFU.

Os espectros de **Absorção Óptica de UV-Vis-NIR** da NCs foram obtidos com um espectrômetro Shimadzu UV-VIS, modelo UV-2600, operando entre 190 – 900 nm. As medidas foram realizadas no Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

As medidas de **fotoluminescência** (PL) a 300 K foram feitas com um LED de 355 nm (~3,49 eV) focado em um ponto com um raio de ~ 200 μm, registrado com um espectrômetro multicanal modelo Avantes operando entre 200 a 1100 nm, disponível no laboratório de Física da matéria condensada da UFTM.

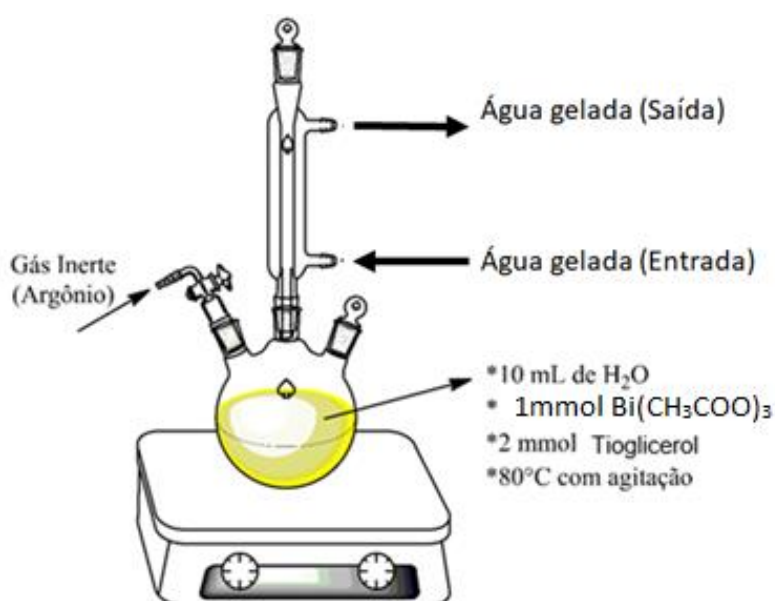
A internalização celular foi avaliada com um microscópio invertido modelo microscópio Zensis telaval 31 – Zeiss Deutschland do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

II.3.2 SÍNTESES

II.3.2.1 Síntese das nanopartículas de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$

Neste contexto, a síntese de nanopartículas de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ núcleo/casca (CSNPs) em solução coloidal aquosa foi realizada à temperatura ambiente misturando-se uma solução contendo acetato de bismuto (III) (1 M) e a quantidade de 1-tioglicerol utilizada foi de 1, 2, 3 e 4 mmol, que foram dispersos em água ultrapura (20 mL) com pH ajustado para 11 pela adição de NaOH (0,1 M). A solução foi preparada em um balão de três bocas, sob atmosfera de argônio. A reação ocorre imediatamente, adotando a temperatura de sínteses de 80 °C, obtendo-se uma solução de coloração amarela. A formação da casca com o semiconductor Bi_2S_3 é monitorada pelo estabilizador 1-tioglicerol. Dessa forma, as amostras foram marcadas por $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$, $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$, $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$. A seguir segue o esquema da síntese de obtenção dos nanocristais (**Figura II.4**).

Figura II.4 - Representação do aparato para síntese dos nanocristais coloidais.



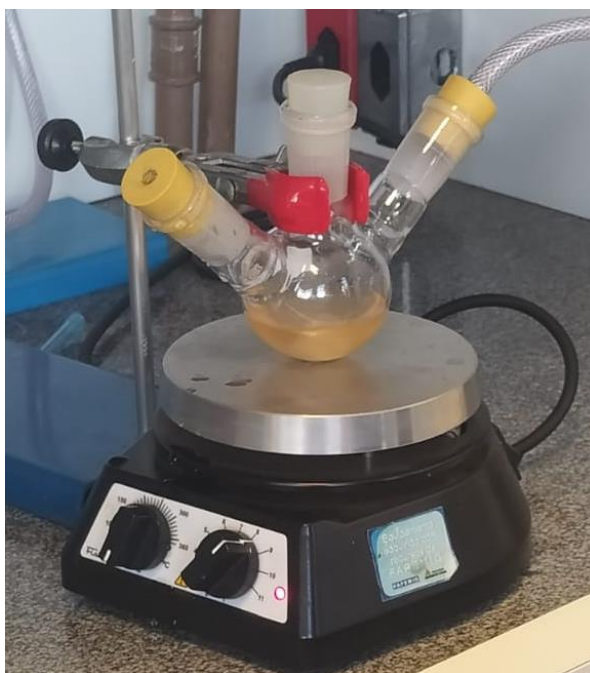
Fonte: A autora, 2022.

II.3.2.2 Combinação das nanopartículas de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ com o complexo de Itérbio

A síntese da nanopartícula contendo o complexo $[\{\text{Yb}(\text{L}1)_2\}\{\text{Yb}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (Figura II.5) ocorreu com as amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ em função do aumento da concentração de 1-tioglicerol. Primeiramente, foi adicionado NHS (0,40 mmol), EDC (0,24 mmol) e a

solução tampão de borato de sódio (1 mL) na solução do complexo ($8,98 \cdot 10^{-3}$ mmol) disperso em água ultrapura. Em seguida, foram adicionados uma solução com a nanopartícula (20 mg) previamente preparada dispersa em água ultrapura. A solução contendo os reagentes foi agitada a temperatura ambiente em um balão de três bocas sob atmosfera de argônio durante 3 horas. O produto formado foi centrifugado a 6000 rpm e filtrado para posterior análises.

Figura II.5 – Síntese das nanopartículas contendo o complexo de Itérbio



Fonte: A autora, 2022

II. 3.3.3 Avaliação da internalização celular

As células Vero CCL-81 foram mantidas em meio RPMI completo, contendo 50 mm de HEPES (GIBCO, EUA), 5% de soro fetal bovino inativado (EUROBIO, FRANÇA), 2 mM de L-glutamina (GIBCO, EUA), 40 $\mu\text{g/mL}$ de gentamicina (ARISTON, BRASIL). Células foram cultivadas em garrafa de cultura de 25 mm^3 e armazenadas em estufa a 37 °C com 5 % de dióxido de carbono (CO_2). Ao serem repicadas ou utilizadas para os ensaios subsequentes, as células foram desprendidas da garrafa com o uso de PBS/EDTA (0,25%) e Tripsina. As células foram desprendidas e transferidas para placas de 96 poços (1×10^6 células/mL) e mantidas por 12 h (37 °C, 5 % de CO_2) para adesão.

Após a aderência celular, o tratamento com os compostos/compósitos (Bi_2O_3 , NP/Complexo, $[\{\text{Sm}(\text{L}1)_2\}\{\text{Sm}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (2), $[\{\text{Gd}(\text{L}1)_2\}\{\text{Gd}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (3)

$[\{Yb(L1)_2\}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (**4**), foi realizado a partir da concentração inicial de 200 $\mu\text{g/ml}$ e diluição seriada na razão 2 sendo a última concentração de 6,125 $\mu\text{g/ml}$ de cada composto. O controle positivo foi feito a partir de células sem tratamento e o negativo de células com PFA 2 %, tendo-se controles para a leitura de fluorescência (550 nm e 590 nm) de poços contendo somente meio RPMI e poços contendo meio RPMI com os compostos, sem células. Após 24 horas de tratamento, adicionou-se resazurina ($C_{12}H_7NO_4$ - 2,5 mg/ml) e realizou-se a leitura de fluorescência (EnSpire® - Perkin Elmer, Alemanha) com excitação à 550 nm e emissão à 590 nm.

II.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método utilizado para a obtenção de pontos quânticos coloidais é denominado de síntese coloidal. Nela utiliza-se de três ingredientes principais que são os precursores, solventes, e surfactantes ou estabilizantes. Dessa forma, esses ingredientes são colocados em um mesmo recipiente, adicionando calor, pois a temperatura será necessária para os átomos se reorganizarem e haver também o recozimento do crescimento do cristal, pois só assim este será formado [41]. O processo de nucleação ocorre quando há um aumento da temperatura, com isso o precursor, que são moléculas ou complexo contendo um ou mais átomos, dará origem a monômeros reativos, formando assim uma nova fase [41]. Além disso, para ter um controle da síntese coloidal dos pontos quânticos é preciso que separe o processo de nucleação do crescimento, desse modo, para haver um controle do crescimento pode-se fazer o uso de estabilizantes/surfactantes e solventes, uma vez que eles se ligam na superfície e se dispersão na solução, permitindo sua separação da nucleação [42].

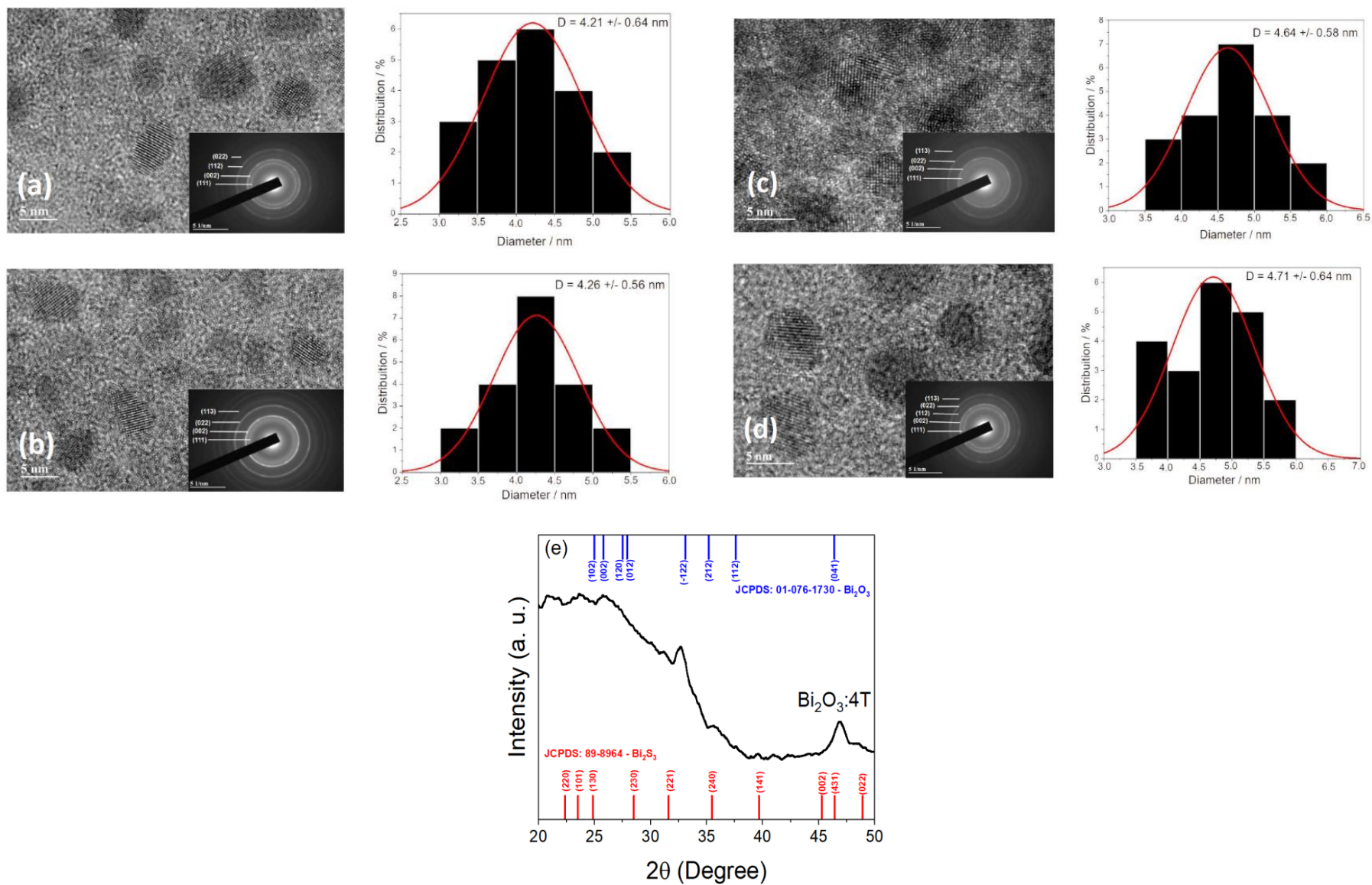
Desse modo, a síntese coloidal deste estudo foi realizada com pontos quânticos de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$, os quais foram incorporados posteriormente com complexos de terras raras. Para isso será realizada uma metodologia diretamente em solução aquosa. É uma metodologia mais simples quando comparada a organometálica, uma vez que não há necessidade de alteração da superfície, pois ela já se encontra em um meio biocompatível (água ultra-pura) [42]. Sendo assim, parâmetros como temperatura de síntese, tempo de reação, concentração de precursores, pH, tipo de gás inerte, ordem das soluções precursoras e tipo de estabilizante afetam o tamanho, forma e a estabilidade dos nanocristais [42]. Além disso, surfactantes/ estabilizantes são fundamentais para evitar a aglomeração das partículas e, conseqüentemente, contribuir para a estabilização, pois este atuará como uma camada de proteção [7]. Nesse estudo foi utilizado o estabilizante denominado de 1-tioglicerol.

II.4.1 NANOPARTÍCULAS de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$

A formação, morfologia e composição química do crescimento do núcleo/ casca de Bi_2O_3 e $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ em solução aquosa foi confirmada por imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução em função da concentração de 1-tioglicerol e são mostradas na **Figura II.6**. As concentrações de 1-tioglicerol de 1 a 4 mmol correspondentes às amostras são: (a) $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$, (b) $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$, (c) $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e (d) $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$, respectivamente. As imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução foram analisadas pelo software ImageJ

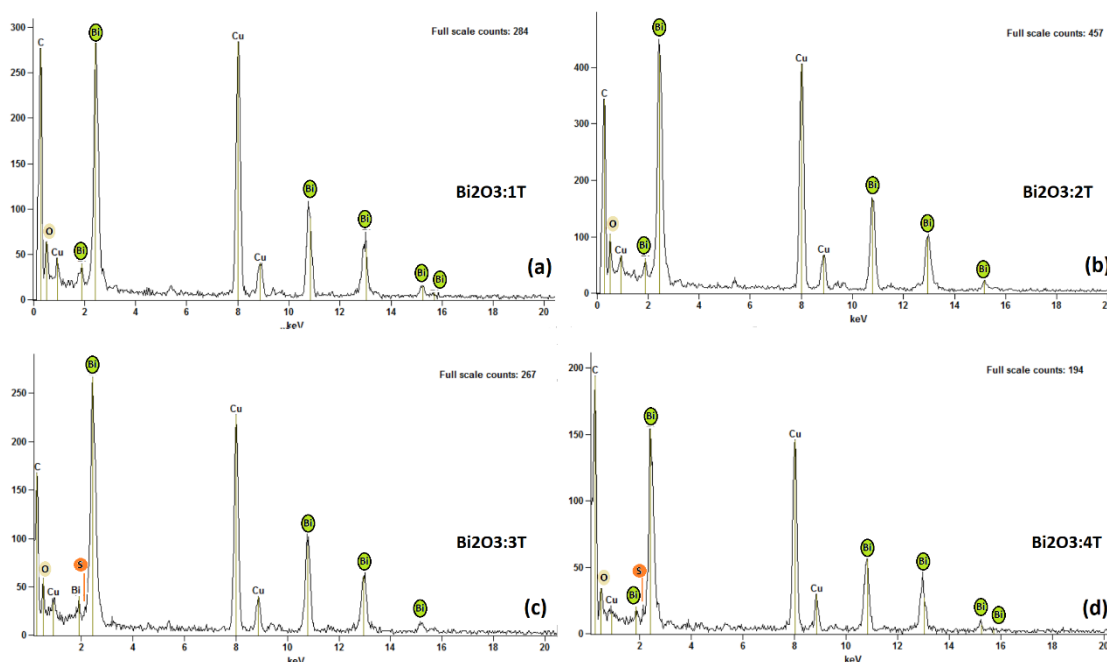
[43]. O histograma de distribuição de tamanho obtido pelo ajuste gaussiano mostra NCs com diâmetros médios: $D = 4,21 \text{ nm} \pm 0,64 \text{ nm}$ ($\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$), $D = 4,26 \text{ nm} \pm 0,56 \text{ nm}$ ($\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$), $D = 4,64 \text{ nm} \pm 0,58 \text{ nm}$ ($\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$) e $D = 4,71 \text{ nm} \pm 0,64 \text{ nm}$ ($\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$). Padrões selecionados de difração de elétrons de área (SAED) mostra os picos esperados associados ao semicondutor Bi_2O_3 , onde foram analisados pelo software CrystBOX [44], bem como a formação da estrutura cristalina cúbica da NPs de Bi_2O_3 . A informação do banco de dados cristalográfico aberto nos padrões Bi_2O_3 NC SAED foi o CIF: 1010311. Os padrões de difração de raios X (DRX) de $\text{Bi}_2\text{O}_3: 4\text{T}$ mostram planos cristalinos característicos de materiais Bi_2O_3 típicos da estrutura monoclinica de acordo com o cartão JCPDS nº 01-076-1730. A formação da estrutura cristalina Bi_2S_3 é identificada no difratograma de raios X de acordo com o cartão JCPDS nº. 89.8964. Investigações estruturais obtidas por difração de raios X são complementadas com medições SAED, FTIR e Raman.

Figura II.6 - Imagens de MET das NP's de Bi_2O_3 : xT com a concentração x de 1-tioglicerol: (a) 1mmol, (b) 2mmol, (c) 3mmol e (d) 4mmol. Padrões SAED são característicos do semicondutor Bi_2O_3 . (e) Padrão de difração de raios X da amostra Bi_2O_3 : xT.



A **Figura II.7** mostra os resultados de EDX para as amostras (a) $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$ e (b) $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$, (c) $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e (d) $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$, nas quais pode ser verificada a presença dos elementos Bi e O confirmando a composição das nanopartículas. Os picos de Cu nos espectros EDS são consistentes com a tela de cobre metálico na qual ocorre a preparação da amostra em pó para análise. Portanto, esses resultados reforçam a formação de Bi_2O_3 e $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$.

Figura II.7 - As medições de EDS indicaram a presença de Bi e O para as amostras (a) $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$, (b) $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$ e de Bi, O e S para as amostras (c) $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e (d) $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$.

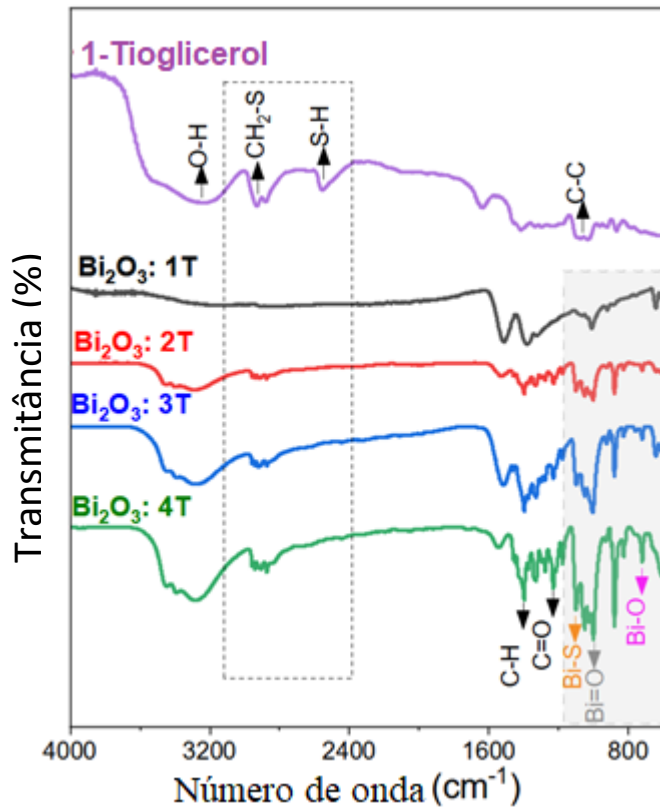


Fonte: Dados da pesquisa

A **Figura II.8** mostra os espectros de FTIR para o 1-Tioglicerol puro e para as respectivas amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3:x\text{T}$ (para $x = 1, 2, 3$ e 4). No espectro da amostra $\text{Bi}_2\text{O}_3:x\text{T}$ foi observada uma banda muito intensa em 1383 cm^{-1} , que está associada ao grupo $\text{C}=\text{O}$ [45,46]. Bandas na faixa de $609\text{--}638\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas ao alongamento e deformação da ligação Bi-O [45]. O pico em 1010 cm^{-1} refere-se à vibração da ligação Bi=O [47]. Além disso, o pico observado em 1103 cm^{-1} é sinalizado pela ligação Bi-S , na qual ocorre um aumento na intensidade da ligação Bi-S com a concentração de 1-tioglicerol [47,48]. No espectro do 1-tioglicerol verifica-se uma banda intensa em 3400 cm^{-1} relacionada ao grupo OH . Para as amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3:x\text{T}$, sua intensidade aumenta na proporção de x . O espectro do 1-tioglicerol puro apresentou bandas em 867 e 2600 cm^{-1} , que correspondem à flexão e alongamento da ligação S-H , respectivamente [48]. A banda em 2850 cm^{-1} corresponde a ligação $\text{CH}_2\text{-S}$, enquanto a banda observada em 2600 cm^{-1} referente à ligação S-H no espectro do 1-tioglicerol puro desaparece para a amostra de $\text{Bi}_2\text{O}_3:x\text{T}$. Isso

sugere que pode estar ocorrendo uma ligação covalente entre os íons S^{2-} (do tiol do 1-tioglicerol) e os íons Bi^{3+} adsorvidos na superfície da nanopartícula, formando a camada Bi_2S_3 [49]. Portanto, as análises FTIR fornecem fortes indícios da formação do núcleo/casca de Bi_2O_3/Bi_2S_3 .

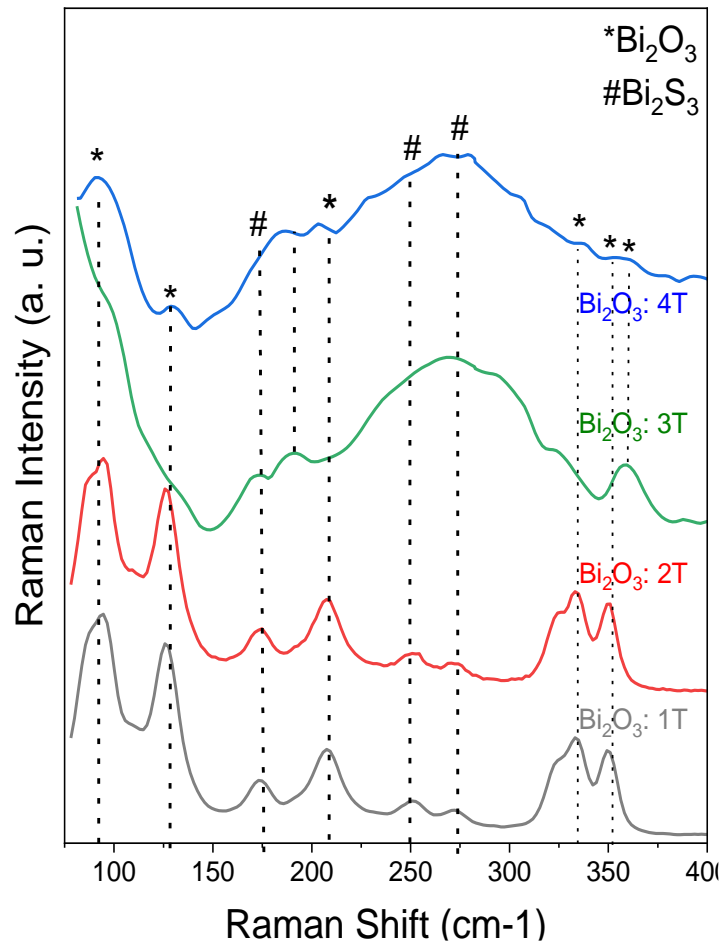
Figura II.8 - Espectros de FTIR de nanopartículas de Bi_2O_3 com o agente estabilizador 1-Tioglicerol para as amostras de $Bi_2O_3:1T$, $Bi_2O_3:2T$, $Bi_2O_3:3T$ e $Bi_2O_3:4T$.



Fonte: Dados da pesquisa.

A fim de reforçar a formação de Bi_2O_3 e Bi_2S_3 nanoestruturados, os espectros Raman das amostras $Bi_2O_3: 1T$, $Bi_2O_3: 2T$, $Bi_2O_3: 3T$ e $Bi_2O_3: 4T$ também foram realizadas e mostradas na **Figura II.9**. As bandas em 89, 125, 190, 207, 335, 352 e 359 cm^{-1} são atribuídas aos modos vibracionais do semicondutor Bi_2O_3 [50] e as bandas localizadas em 173 cm^{-1} , 254 cm^{-1} e 274 cm^{-1} são atribuídas aos modos vibracionais do semicondutor Bi_2S_3 [51,52]. Portanto, os resultados de FTIR e Raman reforçam a formação de nanopartículas núcleo/casca de Bi_2O_3/Bi_2S_3 .

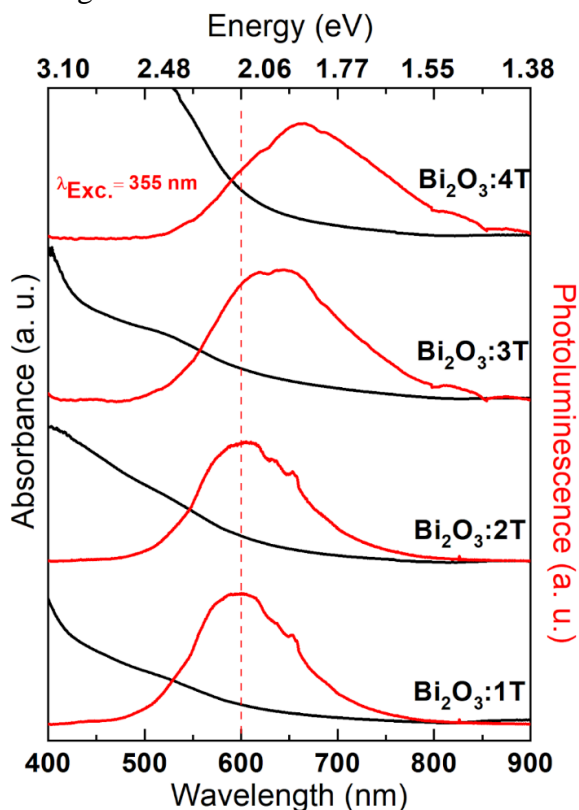
Figura II.9 - Espectros Raman para as amostras $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$, $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$, $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$ com modos vibracionais característicos de semicondutores Bi_2O_3 e Bi_2S_3 .



Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de UV-Vis e Fotoluminescência (PL) das amostras de Bi_2O_3 em função da concentração de 1-tioglicerol são mostradas na **Figura II.10**. O desvio para o vermelho das bandas de absorção óptica (emissão) é observado em 2,52 eV (2,06 eV) para $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$, 2,38 eV (2,04 eV) para $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$, 2,32 eV (1,94 eV) para $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e 2,17 eV (1,87 eV) para $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$. O revestimento da superfície das nanopartículas de Bi_2O_3 com o estabilizador 1-tioglicerol leva a uma diminuição dos defeitos superficiais. No espectro de emissão, as bandas de emissão observadas em torno de 650 nm para amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3:1\text{T}$ e $\text{Bi}_2\text{O}_3:2\text{T}$ e em 820 nm para amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ e $\text{Bi}_2\text{O}_3:4\text{T}$ são atribuídas a defeitos superficiais devido a um revestimento incompleto da superfície das nanopartículas [53]. O desvio para o vermelho das bandas ópticas de absorção e emissão com o aumento da concentração de 1-tioglicerol evidenciam a formação de um invólucro semiconductor Bi_2S_3 que apresenta um band gap de 1,3 eV. Esta evidência corrobora com os resultados de FTIR e Raman, confirmando a formação das nanopartículas núcleo/casca de Bi_2O_3 e $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$.

Figura II.10 – Espectros ópticos de absorção e emissão de nanopartículas de Bi_2O_3 com concentração crescente de 1-tioglicerol.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para a combinação entre as NPs e complexo é preciso conhecer a estrutura da molécula que será acoplada e assim estabelecer uma forma de uni-las, visto que apenas misturar ambas de forma aleatória pode não levar a otimização da reação. Desse modo, para auxiliar na combinação das nanopartículas ao complexo foram utilizados o 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e a *N*-hidroxissuccinimida (NHS), enquanto que o tampão borato permitiu a fixação do pH da solução.

II.4.2 COMBINAÇÃO DAS NPs DE $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ COM O COMPLEXO DE Yb^{3+}

Os espectros de infravermelho da nanopartícula de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$, do complexo de $[\{\text{Yb}(\text{L}1)_2\}\{\text{Yb}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ e da combinação NP/Complexo são mostrados na **Figura II.11**. Mudanças significativas podem ser verificadas após a funcionalização uma vez que foram verificado o surgimento de novas bandas não observadas nos espectros das NPs e complexo livres. No entanto, também são encontradas no espectro bandas que aparecem tanto nas nanopartículas quanto no complexo. A **tabela 8** mostra as principais bandas observadas nos

espectros das nanopartículas e do complexo livres, bem como do material formado pela sua combinação NP/Complexo. Destaca-se principalmente as bandas de estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{Bi}-\text{O})$ e $\nu(\text{Bi}-\text{S})$. A banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$, observada em 1657 cm^{-1} para o complexo livre, foi observada em 1637 cm^{-1} . Além disso, a banda referente ao $\nu(\text{OH})$ não foi observada após interação, isso sugere que as moléculas de H_2O presentes no complexo tenham sido substituídas, como pode ser observado na proposta feita da Figura II.12, onde se mostra a substituição das moléculas de água do complexo pelos pontos quânticos. A bandas em 679 cm^{-1} , atribuída ao alongamento e deformação da ligação $\text{Bi}-\text{O}$, é observada com maior intensidade no espectro do NP/Complexo. A banda relativa a ligação $\text{Bi}-\text{S}$, em 1103 cm^{-1} para NP livre, foi deslocada para menores 1158 cm^{-1} . Também foram determinados espectros dos materiais em diferentes amostras de $\text{Bi}_2\text{O}_3:\text{xT}$ (para $x = 1, 2$ e 4 ; $T =$ tioglicerol), onde para a concentração de $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ foi observado uma mudança mais significativa. Portanto, a partir dos dados mostrados, foi possível concluir que as nanopartículas foram combinadas com o complexo de itérbio formando um novo material.

Figura II.11 - Espectros de IV das nanopartículas $\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$ (linha preta), Complexo de Yb^{3+} (linha vermelha) e da combinação NP/Complexo (linha azul)

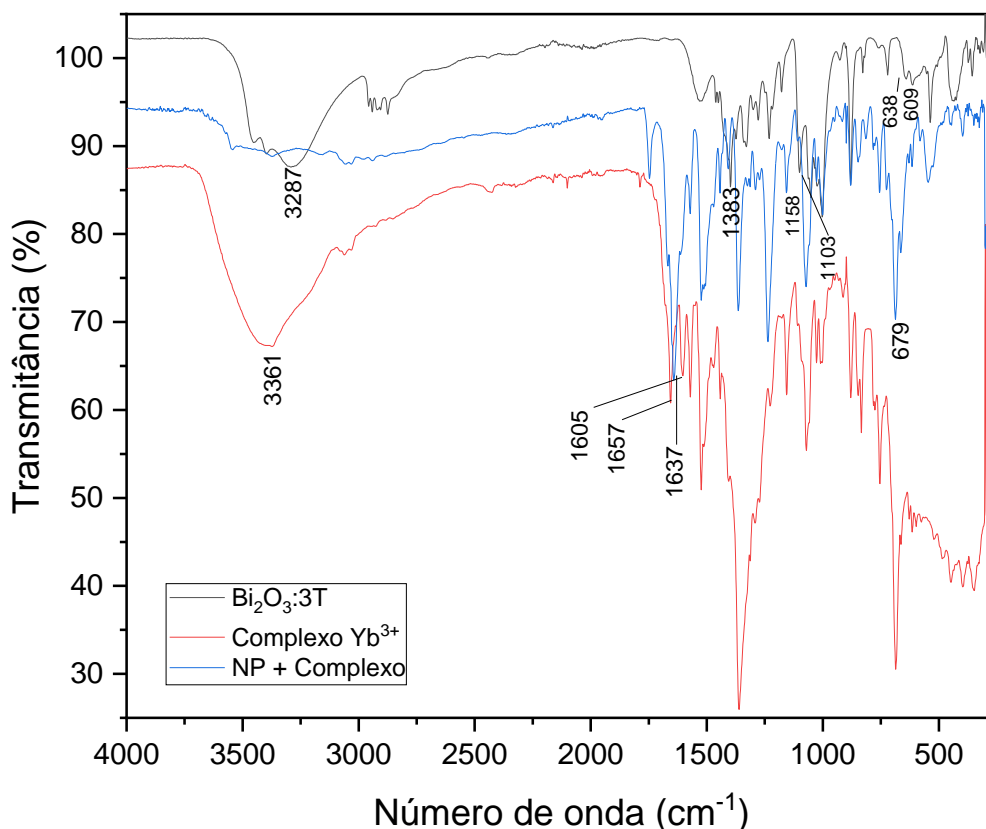
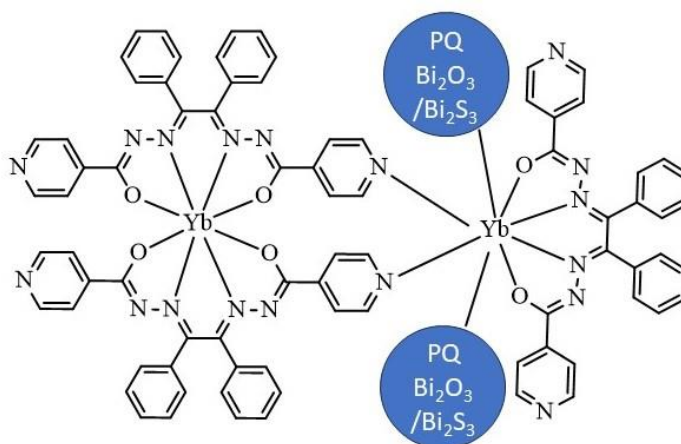


Tabela 8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho dos compostos em ATR (cm^{-1})

Compostos	Principais bandas						
	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Py})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{Bi}-\text{O})$	$\nu(\text{Bi}=\text{O})$	$\nu(\text{Bi}-\text{S})$
Complexo	1657/1605	1570	683	3361	-	-	-
$\text{Bi}_2\text{O}_3:3\text{T}$	-	-	-	3287	609/638	1010	1103
NP/Complexo	1637	1572	685	-	679	1004	1158

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura II.12 – Proposta da combinação da NP/ Complexo.

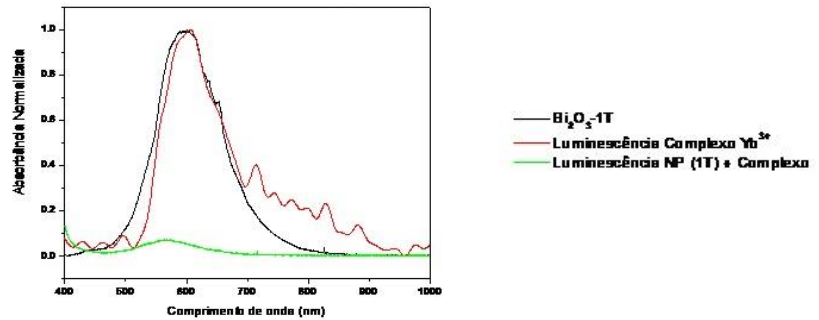


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro de fotoluminescência da amostra NP/Complexo foi comparado aos espectros das NPs e do complexo de itérbio livres (Figura II. 13). Os três sistemas estudados apresentaram bandas de emissão na faixa espectral de 500 a 650 nm. No espectro de emissão das nanopartículas foi observada uma banda com máximo de 600 nm, na região do laranja, quando excitado em 355 nm, apresentando um espectro estreito e simétrico característico de PQs. Este resultado confere às nanopartículas uma característica de material com efeito antena [54]. Com relação ao complexo de itérbio, foi visto um máximo de emissão em 620 nm quando excitado em 340 nm, na região do vermelho, apresentando uma banda nítida e alargada com boa razão sinal/ruído. A escolha do itérbio para combinação com as nanopartículas deve-se as suas propriedades fotoluminescentes, discutidas no capítulo I, o que trouxe bons resultados. Após interação, foi observado que houve um deslocamento hipsocrômico ou seja, as bandas são deslocadas para maiores energias no espectro de emissão, apresentando uma banda em 570 nm, sob excitação em 355 nm, região do amarelo. A partir dos dados, foi possível concluir que houve uma supressão da luminescência depois de combinados, uma vez que se verificou uma

grande diminuição da banda de emissão quando comparados aos demais espectros. O complexo de itérbio foi capaz de se ligar as nanopartículas de Bi_2O_3 , como visto por meio dos dados de infravermelho e fotoluminescência. Novos estudos ainda são necessários para determinar o tempo de meia vida.

Figura II.13 - Espectro de fotoluminescência do Bi_2O_3 , complexo de Yb^{3+} e NP/Complexo.

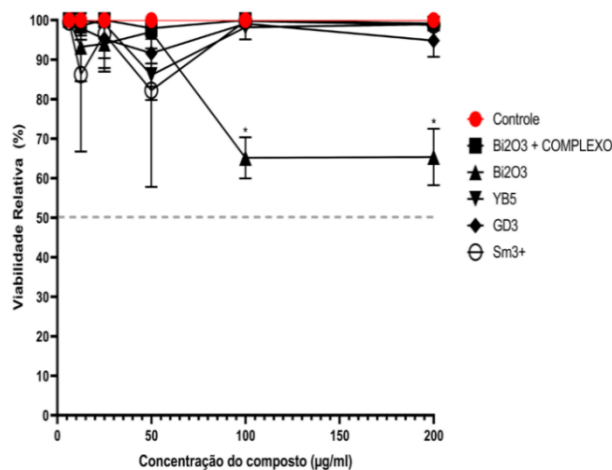


Fonte: Dados da pesquisa

II.4. 3 ATIVIDADE CITOTÓXICA

Os compostos apresentaram CIM que variaram de 6,25 a 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, testados com a linhagem de células VERO CCL-81, com o intuito de determinar a Viabilidade ou Índice de Citotoxicidade (IC). Quando se avalia a citotoxicidade de um composto é comum utilizar este tipo de célula, uma vez que são fáceis de serem cultivadas em laboratório, tornando-as úteis para tal aplicação. A Figura II.14 mostra que nenhum composto apresentou citotoxicidade a 50 % nas células tratadas, não afetando a sobrevivência das mesmas. Por outro lado, as NPs apresentaram toxicidade em torno de 65 %.

Figura II.14 - Viabilidade de Células Vero CCL-81 após 24 horas de tratamento nas concentrações de 200, 100, 50, 25, 12,5 e 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

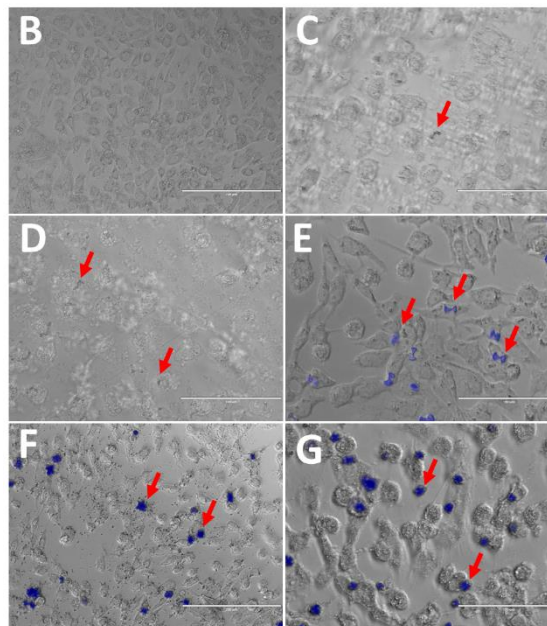


Fonte: Dados da pesquisa.

II. 4.3.1 BIOMARCAÇÃO

Os materiais obtidos foram incubados em células Vero e, por meio da análise da luminescência dos compostos, foi verificada a capacidade destes em internalizar nas células. A análise dos dados obtidos (Figura II. 15) revelou que, no intervalo de tempo testado, tanto as nanopartículas livres bem como a combinação destas NP/Complexo não foram capazes de adentrar nas células. Pode-se supor que após combinação, a supressão da luminescência fez com que não fosse possível de se observar a internalização celular. Já os complexos demonstraram ser capazes de atravessar a membrana celular, conforme indicado pelas setas vermelhas na figura. Este dado é interessante, pois este método permite avaliar também a detecção de bactérias que se localizam intracelularmente, sendo uma forma de acompanhar a ação bactericida dos compostos.

Figura II.15 - Tratamentos com os compostos (200 $\mu\text{g/mL}$): Controle de Células Vero (B) $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3 + \text{Yb}^{3+}$ (C), $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ (D), Yb^{3+} (E), Gd^{3+} (F) e Sm^{3+} (G). Obtenção de fluorescência em filtro DAPI – 360 nm absorção e 460 nm emissão.



Fonte: Dados da pesquisa.

II.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CAPÍTULO II

A síntese das nanopartículas semicondutoras de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ em função da concentração de 1-tioglicerol, bem como sua funcionalização com o complexo de Yb^{3+} foram realizadas com sucesso, levando a resultados inovadores. As imagens de MET revelaram a formação de nanopartículas de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$ com tamanho médio de 5,0 nm, enquanto que as análises de EDX revelaram a presença dos elementos químicos de Bi, O e S. Os espectros de FTIR apresentaram as bandas características de formação de nanopartículas de Bi_2O_3 e com a adição do agente estabilizador 1-tioglicerol para formar um invólucro de Bi_2S_3 . Já os espectros Raman exibiram os modos vibracionais característicos dos semicondutores Bi_2O_3 e Bi_2S_3 . As propriedades ópticas analisadas por espectroscopia UV-Vis e fotoluminescência mostram o desvio para o vermelho da absorção óptica e bandas de emissão com concentrações crescentes de 1-tioglicerol, dando fortes indícios da formação de NPs de $\text{Bi}_2\text{O}_3/\text{Bi}_2\text{S}_3$. Ademais, os espectros de infravermelho das nanopartículas, do complexo de itérbio e da combinação de ambos foram comparados, onde foram observadas mudanças significativas quando ocorre a união. O espectro de emissão do complexo/NP mostrou uma diminuição na intensidade da banda de emissão após a combinação. Por fim, as NPs e as NPs/complexo não foram visualizadas no interior das células, entretanto, os demais complexos livres foram claramente identificados dentro das células. Além disso, a citotoxicidade apresentada foi abaixo de 50% para todos, com exceção das NPs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, os objetivos propostos para esse trabalho foram alcançados. Os resultados obtidos permitiram que compreender a química de coordenação do ligante hidrazona (1,2-difeniletano-1,2-diilideno)di(isonicotinohidrazida) (H_2L^1) com íons metálicos do bloco *f*, bem como a conjugação destes com nanopartículas. Verificou-se também que os compostos originados podem agir agentes antibacterianos, apresentando potencial para tratamento de uma série de doenças. Além disso, a luminescência dos complexos obtidos foi utilizada para verificar a capacidade destes de internalizar em células Vero, atuando como marcadores celulares, um dado que pode ser empregado no acompanhamento em tempo real da atividade bactericida dos mesmos em meio intracelular. Este fato é altamente relevante, visto que traz a possibilidade de uso destes compostos no combate a bactérias latentes. Conclui-se também que a combinação NP/complexos foi realizada com sucesso, caracterizado por meio dos dados de FTIR e luminescência, sendo obtido um trabalho inovador.

TRABALHOS FUTUROS

- ✓ Realizar estudos sobre o tempo de meia vida dos compostos;
- ✓ Identificação do compartimento celular pelo microscópio confocal;
- ✓ Testes *in vivo* dos compostos pela luminescência.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL

- [1] LOBANA, T. S., KUMARI, P., HUNDAL, G., BUTCHER, R. J. Metal derivatives of N1-substituted thiosemicarbazones with divalent metal ions (Ni, Cu): Synthesis and structures. **Polyhedron**, v. 29, n. 3, p. 1130-1136, 2010.
- [2] SOUSA, E.H.S.; PONTES, D.L.; DIÓGENES, I.C.N.; LOPES, L.G.F.; OLIVEIRA, J.S.; BASSO, L.A. et al. Electron transfer kinetics and mechanistic study of the thionicotinamide coordinated to the pentacyanoferrate (III)/(II) complexes: a model system for the in vitro activation of thionamides anti-tuberculosis drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n.2, p. 368-375, 2005.
- [3] TARALLO, M. B., URGUIOLA, C., MONGE, A., COSTA, B. P., RIBEIRO, R. R., COSTA-FILHO, A. J., et al. Design of novel iron compounds as potential therapeutic agents against tuberculosis. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 104, n. 11, p. 1164-1170, 2010.
- [4] RONCONI, L., SADLER, P. J. Using coordination chemistry to design new medicines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 13-14, p. 1633-1648, 2007.
- [5] FONTES, A. P. S., CÉSAR, E. T., BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, v. 6, p. 13-18, 2005.
- [6] VERMA, G., MARELLA, A., SHAQUIQUZZAMAN, M., AKHTAR, M., ALI, M. R., ALAM, M. M. A review exploring biological activities of hydrazones. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 6, n. 2, p. 69, 2014.
- [7] HUANG, T.; ZHENG, Y.; YAN, Y.; YANG, L.; YAO, Y.; ZHENG, J.; WU, L.; WANG, X.; CHEN, Y.; XING, J.; YAN, X. Probing minority population of antibiotic-resistant bacteria. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 80, p. 323-330, 2016.
- [8] VERÇOZA, G. L.; FEITOZA, D. D.; ALVES, J. A.; AQUINO, T. M.; LIMA, J. G. Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novas 4-tiazolidinonas obtidas a partir de formilpiridina tiossemicarbazonas. **Química Nova**, v. 32(6), p. 1405-1410, 2009.
- [9] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; p. 32, 2018
- [10] LEITAO, R. C., SILVA, F., RIBEIRO, G. H., SANTOS, I. C., GUERREIRO, J. F., MENDES, F., et al. Gallium and indium complexes with isoniazid-derived ligands: Interaction with biomolecules and biological activity against cancer cells and *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 240, p. 112091, 2023.
- [11] ZHANG, L., LIU, Y., ZHANG, Q., LI, T., YANG, M., YAO, Q., et al. Gadolinium-labeled aminoglycoside and its potential application as a bacteria-targeting magnetic resonance imaging contrast agent. **Analytical chemistry**, v. 90, n. 3, p. 1934-1940, 2018.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO I

- [1] SOUSA FILHO, Paulo C. de; SERRA, Osvaldo A. Terras raras no Brasil: histórico, produção e perspectivas. **Química nova**, v. 37, n. 4, p.753-760, 2014.
- [2] TEO, R. D.; TERMINI, J.; GRAY, H.B. Lanthanides: Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 6012-6024, 2016.
- [3] TAHA, Z.A.; ABABNEH, T.S.; HIJAZI, A.K.; ABU-SALEM, Q.; AJLOUNI, M.A.; EBWANY, S. Synthesis, density functional theory calculations and luminescence of lanthanide complexes with 2,6- bis [(3-methoxybenzylidene) hydrazinocarbonyl] pyridine Schiff base ligand. **The Journal of Biological and Chemical Luminescence**, p. 1-10, 2017.
- [4] D'ALÉO, A.; POINTILLART, F.; OUAHAB, L.; ANDRAUD, C.; MAURY, O.; Charge transfer excited states sensitization of lanthanide emitting from the visible to the near-infra-red. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 256, p. 1604-1620, 2012.
- [5] OS ÍONS Terras-Raras. **Sistema Maxwell**. PUC-Rio. Certificado Digital nº 0313430/CA.
- [6] Espectrometria de Fluorescência Molecular. PUC-Rio. Certificado Digital nº 0212136/CA.
- [7] WARDLE, B. **Principles and Applications of Photochemistry**. 1ª ed, Wiley: Manchester, UK, 2009.
- [8] ALPHA, B.; BALLARDINI, R.; BALZANI, V.; LEHN, J.M.; PERATHONER, S.; SABBATINI, N.; Antenna Effect in Luminescent Lanthanide Cryptates: A Photophysical Study. **Photochemistry and Photobiology**, v. 52(2), p. 299-306, 1990.
- [9] PAVAN, F. R.; MAIA, P. I. S.; LEITE, S.R.A.; DEFLON, V.M.; BATISTA, A.A.; SATO, D.N. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, p.1898-1905, 2010.
- [10] MOHAMMED, M. Synthesis and characterization of bis-acylhydrazone derivatives as tetradentate ligands and their dinuclear metal(II) complexes. **Periodica Polytechnica**, v. 56(2), p. 83-90, 2012.
- [11] REIS, Jéssika Vieira dos. **Síntese, Caracterização e Avaliação da atividade antimicrobiana de uma hidrazona e seus complexos metálicos**. 2018. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Goiás, GO, 2018. Disponível em: <http://bdtd.ufj.edu.br:8080/handle/tede/8796>. Acesso em: 10 Agosto 2022.
- [12] HEFFERN, M. C.; MATOSZIUK, L. M.; MEADE, T. J. **Chem. Rev.**, v. 114, p. 4496-4539, 2014.
- [13] HEGAZY, W.H.; AL-MOTAWAA, I.H. Lanthanide Complexes of Substituted β -Diketone Hydrazone Derivatives: Synthesis, Characterization, and Biological Activities. **Bioinorganic Chemistry and Applications**. p. 1-10, 2011

- [14] KOVALENKO, A.; RUBLEV, P.O.; TCELYKH, L.O.; GOLOVESHKIN, A.S.; LEPNEV, L.S.; BURLOV, A.S et al. Lanthanide complexes with 2-(tosylamino)-benzylidene-N- (aryloyl)hydrazones - universal luminescent materials. **Chemistry of Materials**. p.1-19, 2019.
- [15] MENG, D.; LIU, F.; LI, Y.; YANG, Z.; LI, G.; GUO, D. Synthesis, characterization and properties of salicylhydrazide–salicylacylhydrazone derivatives and their terbium complexes. **Luminescence**. v. 31, p. 507-514, 2016.
- [16] SHUL'GIN.V. F.; BALUDA, Y.I.; GUSEV, A.N.; PANIKOROVSKY, T.L.; KISKIN, M.A.; EREMENKO, I.L. Coordination Compounds of lanthanides with hydrazones of 3-methyl-1-phenyl-4-formylpyrazole-5-one and 1,3,5-benzenetricarboxylic acid. **Journal of Structural Chemistry**, v.60, p.494-500, 2019
- [17] AJLOUNI, A.M.; ABU-SALEM, Q.; TAHA, Z.A.; HIJAZI, A.K.; MOMANI, W.A. Synthesis, characterization, biological activities and luminescent properties of lanthanide complexes with [2-thiophenecarboxylic acid, 2-(2- pyridinylmethylene)hydrazide] Schiff bases ligand. **Journal of rare earths**, v. 34, n. 10, p. 986-993, 2016.
- [18] DI, Y.; CUI, X.; LIU, Y.; ZHOU, C.; REN, Y.; DI, Y. et al. Crystal structure, optical properties, and antibacterial activity of rare earth complexes with designed 2-carbonyl propionic acid-4-nitro benzoyl hydrazone. **Polyhedron**, v. 171, p. 571-577, 2019.
- [19] SHEN, P.P.; WU, X.H.; REN, N.; ZHANG, J.J.; WANG, S.P. Lanthanide Complexes with 2,3-Dimethoxybenzoic Acid and Terpyridine: Crystal Structures, Thermal Properties, and Antibacterial Activities. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 643, n. 14, p. 889-894, 2017.
- [20] Programa de computador: Sheldrick, G. M. SHELXS-2013 and SHELXL-2014, programs for the solution and refinement of crystal structures; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 2014.
- [21] EATON, D. F. Reference Materials for Fluorescence Measurement. **International Union of Pure and Applied Chemistry**, v. 60(7), p. 1107-1114, 1988.
- [22] MAGDE, D.; WONG, R.; SEYBOLD, P. G. Fluorescence quantum yields and their relation to lifetimes of rhodamine 6G and fluorescein in nine solvents: Improved absolute standards for quantum yields. **Photochemistry and photobiology**, v. 75, n. 4, p. 327-334, 2002.
- [23] LÓPEZ-TORRES, E.; MENDIOLA, M.A. Structural diversity of benzil bis(benzoylhydrazone): Mononuclear, binuclear and trinuclear complexes. **Dalton Transactions**, p. 7639–7647, 2009.
- [24] HUSSAIN, N.; JOSHI, P.; BHANDARI, A.; DANGI, R.; KHANAM, R.; TALESARA, G. L. Synthesis, Biological Evaluation and Electrochemical Studies of Cu (II) and Ni (II) Complexes of N', N''-1, 2-Diphenylethane-1, 2- diylidenedibenzohydrazone. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**. v. 2, n. 4, p. 272-274, 2010.
- [25] ROCHA, K. R.; PERINI, H. F.; DE SOUZA, C. M.; SCHUELER, J.; TOSONI, N. F.; FURLANETO, M. C. et al; Inhibitory effect of bacteriocins from enterococci on developing and preformed biofilms of *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii* and *Listeria innocua*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 35, p. 1-11, 2019.

- [26] IUPAC GOLD BOOK, Zwitterionic compounds/zwitterions. Acesso em: 30/11/19. Disponível em: < <http://goldbook.iupac.org/terms/view/Z06752>>
- [27] SHRIVER, D. F.; ATKINS, Peter. Química inorgânica. 4ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- [28] MARTINS, T.S.; ISOLANI, P.C. Terras raras: aplicações industriais e biológicas. **Química Nova**. v. 28, n. 1, p. 111-117, 2005.
- [29] YANG, Y. Polymer electroluminescent devices. **MRS bulletin**. v. 22, n. 6, p. 31-38, 1997.
- [30] OBALEYE, J. A., ADEDIJI, J. F., ADEBAYO, M. A. Synthesis and biological activities on metal complexes of 2, 5-diamino-1, 3, 4-thiadiazole derived from semicarbazide hydrochloride. **Molecules**, v. 16, n.7, p. 5861-5874, 2011.
- [31] COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; GREENBERG, E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. **Science**, v. 284, p. 1318-1322, 1999.
- [32] HELMENSTINE, A. Lanthanide Contraction. 2021. Acesso em: 14/03/2022. Disponível em: <https://sciencenotes.org/lanthanide-contraction-lanthanoid-contraction/>.

REFERÊNCIAS DO CAPÍTULO II

- [1] MALHOTRA, B. D.; ALI, Md. A.; Nanomaterials in biosensors: Fundamentals and applications. **Nanomaterials for biosensors**, p. 1, 2018.
- [2] TANSIL, N. C.; GAO, Z. Nanoparticles in biomolecular detection. **Nano Today**, v. 1, n. 1, p. 28-37, 2006.
- [3] WALPER, S. A.; TURNER, K. B.; MEDINTZ, Igor L. Enzymatic bioconjugation of nanoparticles: developing specificity and control. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 34, p. 232-241, 2015.
- [4] ALGAR, W. R.; PRASUHN, D. E.; STEWART, M. H.; JENNINGS, T. L.; BLANCO – CANOSA, J. B.; DAWSON, P. E. et al. The controlled display of biomolecules on nanoparticles: a challenge suited to bioorthogonal chemistry. **Bioconjugate chemistry**, v. 22, n. 5, p. 825-858, 2011.
- [5] SAPSFORD, K. E.; ALGAR, W. R.; BERTI, L.; GEMMILL, K. B.; CASEY, B. J.; OH, E. et al. Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology. **Chemical reviews**, v. 113, n. 3, p. 1904-2074, 2013.
- [6] QIN, Y.; XIONG, L.; LI, M.; LIU, J.; WU, H.; QIU, H. et al. Preparation of bioactive polysaccharide nanoparticles with enhanced radical scavenging activity and antimicrobial activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 66, n. 17, p. 4373-4383, 2018.
- [7] SOUSA FILHO, Paulo C. de; SERRA, Osvaldo A. Metodologias de síntese em fase líquida para a obtenção de nanomateriais inorgânicos à base de terras raras. **Química Nova**, v. 38, n. 5, p. 679-696, 2015
- [8] KALIVA, M.; VAMVAKAKI, M. Chapter 17 - Nanomaterials characterization. **Polymer Science and Nanotechnology**, p. 401-433, 2020.
- [9] LOURENÇO, S.A.; SILVA, R.S.; SILVA, M.A.T.; RABELO, A.C.; ROCHA, G.D.A.; SILVA, A.C.A. Optical Properties of Semiconductor Nanocrystals into the Glass and Colloidal Environments for New Technological Applications. **Springer International Publishing**. p. 155-175.
- [10] RAMANERY, Fábio Pereira. **Síntese Coloidal Aquosa de Pontos Quânticos Luminescentes Estabilizados por Quitosana e derivados: ZnS, Bi₂S₃**. 2016. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica, Materiais e de Minas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUBD-AYMNQU>. Acesso em: 28 Maio 2021.
- [11] BHARGAVA, R.N.; GALLAGHER, D.; HONG, X.; NURMIKKO, A. Optical properties of manganese-doped nanocrystals of ZnS. **Physical Review Letters**. v. 72, n. 3, p. 416-417, 1994.
- [12] CHARBONNIÈRE, L.J.; HILDEBRANDT, N.; ZIESSEL, R.F.; LÖHMANNSRÖBEN. Lanthanides to Quantum Dots Resonance Energy Transfer in Time-Resolved Fluoro-Immunoassays and Luminescence Microscopy. **J. AM. CHEM. SOC.** v.128, n.39, 12800-12809, 2006.

- [13] MARTINIĆ, I.; ELISEEVA, S.; Petoud, S. Near-infrared emitting probes for biological imaging: Organic fluorophores, quantum dots, fluorescent proteins, lanthanide(III) complexes and nanomaterials. **Journal of Luminescence**. v. 189, p. 19-43, 2017.
- [14] MOHAN, R. Green bismuth. **Nature chemistry**, v. 2, n. 4, p. 336-336, 2010.
- [15] XIE, T.; LIU, C.; XU, L.; YANG, J.; ZHOU, W. Novel heterojunction Bi₂O₃/SrFe₂O₉ magnetic photocatalyst with highly enhanced photocatalytic activity. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 117, n. 46, p. 24601-24610, 2013.
- [16] HUANG, H.; HE, L.; ZHOU, W.; QU, G.; WANG, J.; Yang, N. et al. Stable black phosphorus/Bi₂O₃ heterostructures for synergistic cancer radiotherapy. **Biomaterials**, v. 171, p. 12-22, 2018.
- [17] LIU, Q.; LI, J.; ZHONG, X.; DAI, Z.; LU, Z.; YANG, H et al. Enhanced antibacterial activity and mechanism studies of Ag/Bi₂O₃ nanocomposites. **Advanced Powder Technology**, v. 29, n. 9, p. 2082-2090, 2018.
- [18] REN, S.; GAO, S.; LU, H.; RONG, P.; ZHANG, X.; LI, L. et al. A facile template-assisted synthesis of large-scale Bi₂O₃ nanotube arrays for self-powered UV photodetector. **Applied Surface Science**, v. 590, p. 153049, 2022.
- [19] VEERALINGAM, S.; BADHULIKA, S. Surface functionalized β -Bi₂O₃ nanofibers based flexible, field-effect transistor-biosensor (BioFET) for rapid, label-free detection of serotonin in biological fluids. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 321, p. 128540, 2020.
- [20] YE, W.; REN, W.; WANG, Z.; SHI, P.; YANG, S.; JING, W. et al. Effect of excess Bi₂O₃ on structure and performance of ZnO-based thin film transistors. **Journal of Vacuum Science & Technology B, Nanotechnology and Microelectronics: Materials, Processing, Measurement, and Phenomena**, v. 33, n. 6, p. 061206, 2015.
- [21] FAN, H. T.; PAN, S. S.; TENG, X. M.; YE, C.; LI, G. H.; ZHANG, L. D. α -Bi₂O₃ thin films prepared by reactive sputtering: Fabrication and characterization. **Thin Solid Films**, v. 513, n. 1, p. 142-147, 2006.
- [22] KOC, H.; OZISIK, H.; DELIGÖZ, E.; MAMEDOV, A. M.; OZBAY, E. Mechanical, electronic, and optical properties of Bi₂S₃ and Bi₂Se₃ compounds: first principle investigations. **Journal of molecular modeling**, v. 20, n. 4, p. 1-12, 2014.
- [23] SHARMA, Y.; SRIVASTAVA, P.; DASHORA, A.; VADKHIYA, L.; BHAYANI, M.K.; JAIN, R. et al. Electronic structure, optical properties and Compton profiles of Bi₂S₃ and Bi₂Se₃. **Solid State Sci.** v. 14, p. 241-249, 2012.
- [24] CHEN, F.; CAO, Y.; JIA, D. Facile synthesis of Bi₂S₃ hierarchical nanostructure with enhanced photocatalytic activity. **Journal of colloid and interface science**, v. 404, p. 110-116, 2013.
- [25] WANG, R.; CHENG, G.; DAI, Z.; DING, J.; LIU, Y.; CHEN, R. Ionic liquid-employed synthesis of Bi₂E₃ (E= S, Se, and Te) hierarchitectures: the case of Bi₂S₃ with superior visible-light-driven Cr (VI) photoreduction capacity. **Chemical Engineering Journal**, v. 327, p. 371-386, 2017.

- [26] VATTIKUTI, S. V.; POLICE, A. K. R.; SHIM, J.; BYON, C. Sacrificial-template-free synthesis of core-shell C@ Bi₂S₃ heterostructures for efficient supercapacitor and H₂ production applications. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2018.
- [27] UDDIN, I.; AHMAD, A.; AHMAD SIDDIQUI, E.; RAHAMAN, H.; GAMBHIR, S. Biosynthesis of fluorescent Bi₂S₃ nanoparticles and their application as dual-function SPECT-CT probe for animal imaging. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 16, n. 18, p. 2019-2025, 2016.
- [28] ABDELLATIF, A. A., YOUNIS, M. A., ALSHARIDAH, M., AL RUGAIE, O., TAWFEEK, H. M. Biomedical applications of quantum dots: overview, challenges, and clinical potential. **International journal of nanomedicine**, 1951-1970, 2022.
- [29] CHAUDHURI, R.G.; PARIA, S.; Core/Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications, **Chem. Rev.** v.112, p. 2373-2433, 2012.
- [30] CHEN, C.; AO, L.; WU, Y.T.; CIFLIKU, V.; DOS SANTOS, M.C.; BOURRIER, E et al.; Single-Nanoparticle Cell Barcoding by Tunable FRET from Lanthanides to Quantum Dots. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 57, n.41, p. 13686-13690, 2018.
- [31] CHARBONNIÈRE, L.J.; HILDEBRANDT, N. Lanthanide Complexes and Quantum Dots: A Bright Wedding for Resonance Energy Transfer. **European Journal of Inorganic Chemistry**. p. 3241-3251, 2008.
- [32] LEE, S.Y.; LIN, M.; LEE, A.; PARK, Y.L. Lanthanide-Doped Nanoparticles for Diagnostic Sensing. **Nanomaterials**, v. 7, n. 12, p. 411, 2017.
- [33] ALIVISATOS, A.P.; GU, W.; LARABELL, C. Quantum dots as cellular probes. **Annu. Rev. Biomed. Eng.**, v. 7, p. 55-76, 2005.
- [34] JING, L.; DING, K.; KERSHAW, S.V.; KEMPSON, I.M.; ROGACH, A.L.; GAO, M. Magnetically Engineered Semiconductor Quantum Dots as Multimodal Imaging Probes. **Advanced Materials**. v. 26, n. 37, p. 6367-6386, 2014.
- [35] MARTÍN-RODRÍGUEZ, R.; GEITENBEEK, R.; MEIJERINK, A. Incorporation and luminescence of Yb³⁺ in CdSe nanocrystals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 37, p. 13668-13671, 2013.
- [36] SOBRINHA, Izabel Gomes de Souza. **Síntese e caracterização físico-química de potenciais agentes de contraste bimodais baseados em Pontos Quânticos e Complexos de Gadolínio**. 2018. Dissertação de mestrado (Programa de Pós- Graduação em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, PE, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/34618>. Acesso em: 24 de Junho de 2023.
- [37] HUANG, H.; SHI, S.; GAO, X.; GAO, R., ZHU, Y.; WU, X. et al. A universal label-free fluorescent aptasensor based on Ru complex and quantum dots for adenosine, dopamine and 17β-estradiol detection. **Biosensors and Bioelectronics, Biosensors and Bioelectronics**, v. 79, p. 198-204, 2016.
- [38] WANG, Y., ZHANG, Y., DU, Z., WU, M., ZHANG, G. Detection of micrometastases in lung cancer with magnetic nanoparticles and quantum dots. **International Journal of Nanomedicine**, p. 2315-2324, 2012.

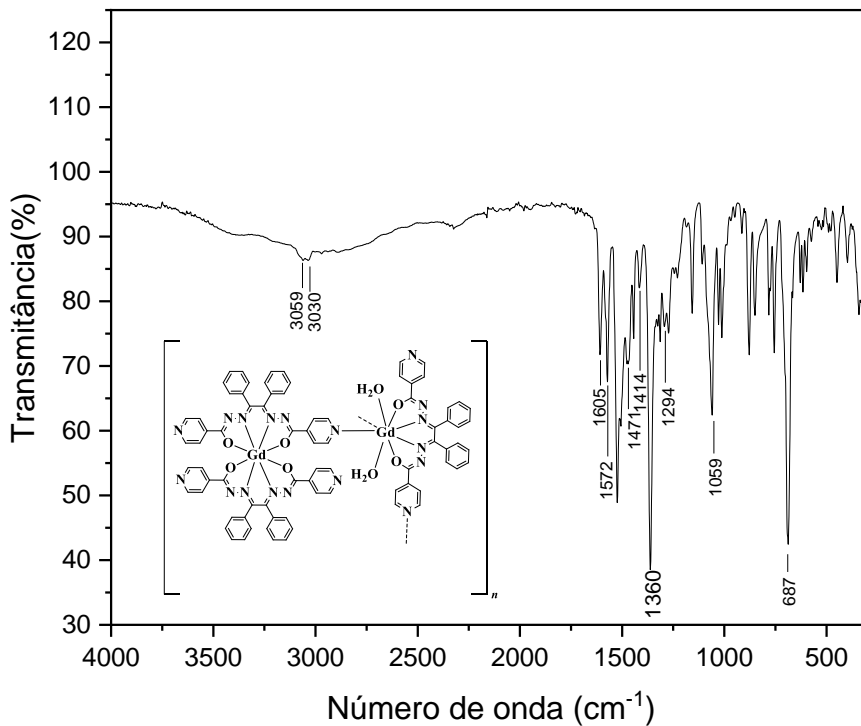
- [39] LIU, D., LU, X., YANG, Y., ZHAI, Y., ZHANG, J., LI, L. A novel fluorescent aptasensor for the highly sensitive and selective detection of cardiac troponin I based on a graphene oxide platform. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 410, p. 4285-4291, 2018.
- [40] FRANCO, Lilian Pereira. **Acoplamento quantum dot/ complexos nitrosilos de Rutênio em transferência eletrônica vetorial e em análise de imagem. Aspectos químicos e biológicos relacionados à produção de óxido nítrico**. 2014. Tese de Doutorado (Programa de pós-graduação em Química e Física Biológica) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2014. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002661202>. Acesso em: 07 de Julho.
- [41] YE, Sofie. Quantum Dots. **Colloidal and surface chemistry**, 2014.
- [42] SILVA, Anielle Christine Almeida. **Pontos quânticos semicondutores sintetizados via soluções coloidais aquosas: estudos e aplicações nanobiotecnológicas**. 2014. Tese de Doutorado (Programa de pós-graduação em Física) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/15614>. Acesso em: 28 Maio 2021.
- [43] RASBAND, W.S. ImageJ, U.S. **National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.**, <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997–2018.
- [44] KLINGER, M. CrysTBox - Crystallographic Toolbox. **Institute of Physics of the Czech Academy of Sciences, Prague**, 2015. ISBN 978-80-905962-3-8. URL <http://www.fzu.cz/~klinger/crystbox.pdf>.
- [45] HARIHARAN, S.; UDAYABHASKAR, R.; RAVINDRAN, T. R.; KARTHIKEYAN, B. Surfactant assisted control on optical, fluorescence and phonon lifetime in α -Bi₂O₃ microrods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 163, p. 13-19, 2016.
- [46] VALENCIA, K.; LOPEZ, A.; HERNANDEZ – GORDILLO, A.; ZANELLA, R., RODIL, S.E. Stabilized β -Bi₂O₃ nanoparticles from (BiO)₄CO₃(OH)₂ precursor and their photocatalytic properties under blue light. **Ceramics International**, v. 44, n. 18, p. 22329-22338, 2018.
- [47] INDURKAR, A. R.; SANGOI, V. D.; PATIL, P. B.; NIMBALKAR, M. S. Rapid synthesis of Bi₂O₃ nano-needles via ‘green route’ and evaluation of its anti-fungal activity. **IET nanobiotechnology**, v. 12, n. 4, p. 496-499, 2018.
- [48] KIM, D. I.; ISLAM, M. A.; AVILA, L.; HERMAN, I. P. Contribution of the Loss of Nanocrystal Ligands to Interdot Coupling in Films of Small CdSe/1-Thioglycerol Nanocrystals. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n.26, p.6318-6323, 2003.
- [49] SILVA, A. C. A.; DA SILVA, S. W.; MORAIS, P. C.; DANTAS, N. O. Shell thickness modulation in ultrasmall cdse/cds x se_{1-x}/cds core/shell quantum dots via 1-thioglycerol. **ACS nano**, v. 8, n. 2, p. 1913-1922, 2014.
- [50] AL-GHAMDI, A. A.; AL-TURKI, Y.; AAL, N. A.; YAKUPHANOGLU, F.; EL-TANTAWY, F. Microwave—assisted hydrothermal synthesis of monoclinic bismuth trioxide nanorods: optical and photocatalytic properties. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 28, n. 12, p. 8684-8693, 2017.

- [51] EFTHIMIOPOULOS, I.; KEMICHICK, J.; ZHOU, X.; KHARE, S. V.; IKUTA, D.; WANG, Y. High-pressure studies of Bi_2S_3 . **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 9, p. 1713-1720, 2014.
- [52] GUIMARÃES, É. V.; MIKHAIL, H. D.; SILVA, A. C.; DANTAS, N. O.; SILVA, R. S. Investigations of structural and optical properties of $\text{Bi}_{2-x}\text{Cr}_x\text{S}_3$ nanocrystals embedded in host glass. **Materials Letters**, v. 265, p. 127430, 2020.
- [53] WUISTER, S.F.; MEIJERINK, A. Synthesis and luminescence of CdS quantum dots capped with a sílica precursor. **Journal of Luminescence**, v. 105, n.1, p.35-43, 2003.
- [54] PAVANELLI, A. L., MÁXIMO, L. N., DA SILVA, R. S., BORISSEVITCH, I. E. Effect of Serum Albumin on Porphyrin-Quantum Dot Complex Formation, Characteristics and Spectroscopic Analysis. *Nanomaterials*, v. 11, n. 7, p. 1674, 2021.

APÊNDICES

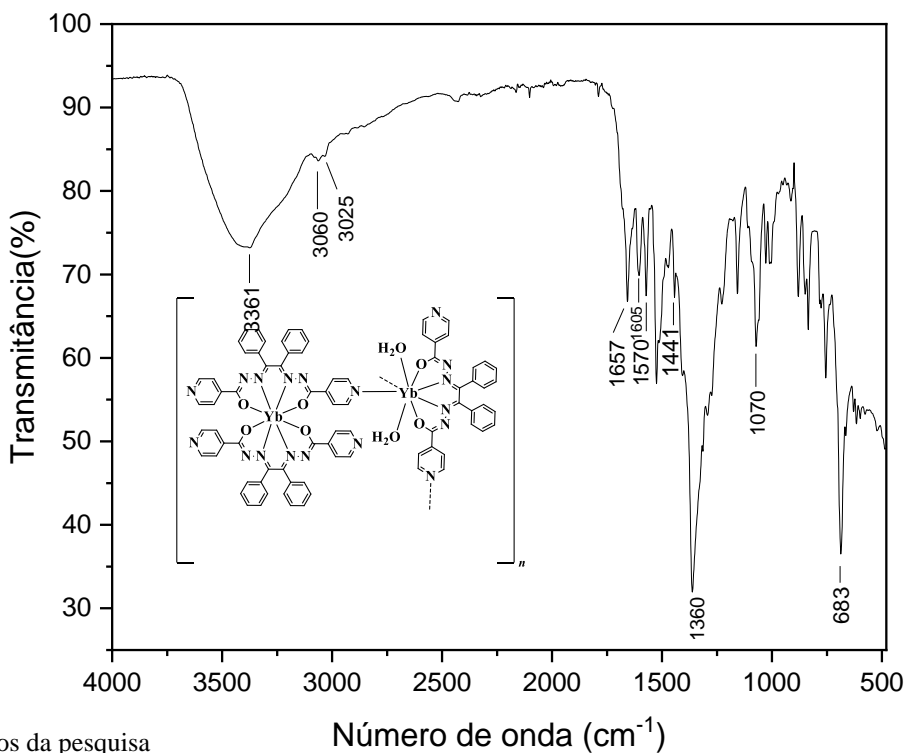
APÊNDICE A: Espectros no Infravermelho

Figura A1– Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Gd}(\text{L1})_2\}\{\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**3**)

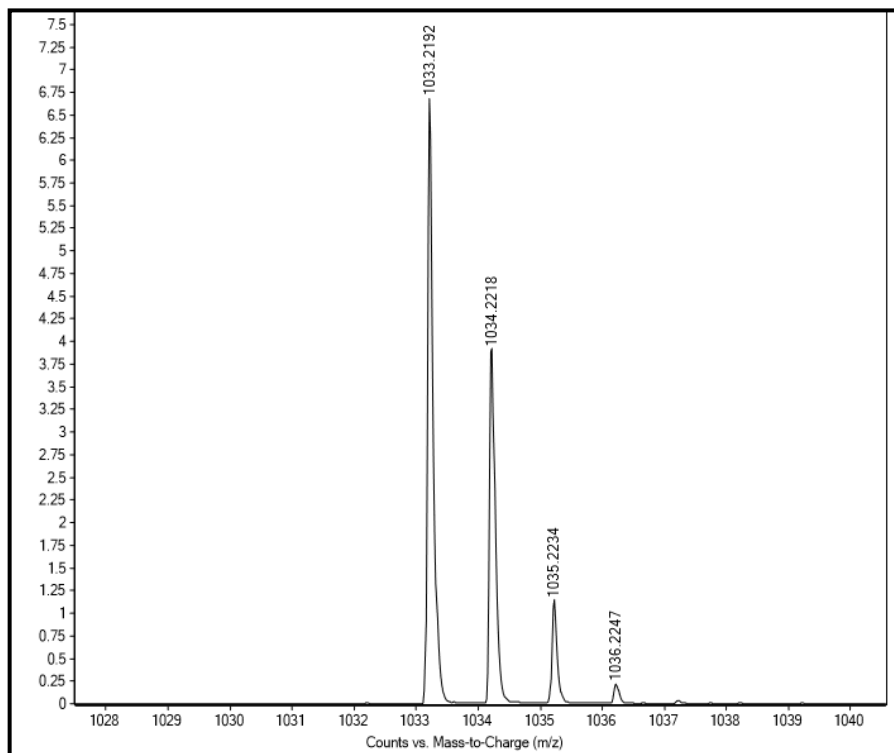


Fonte: Dados da pesquisa.

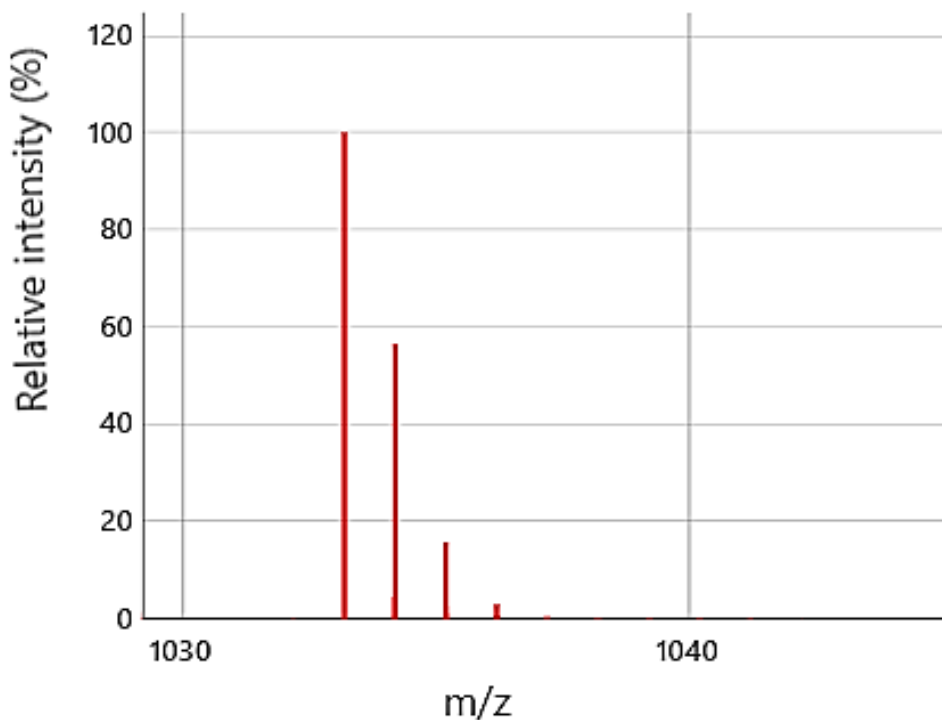
Figura A2– Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Yb}(\text{L1})_2\}\{\text{Yb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**4**)



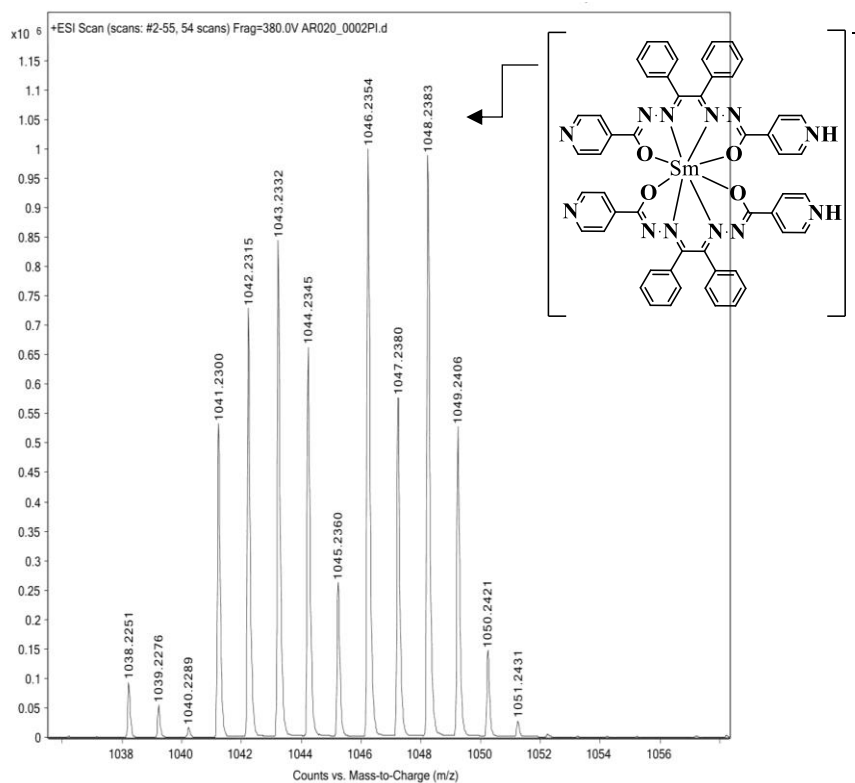
Fonte: Dados da pesquisa

APÊNDICE B: Espectros de MassasFigura B1 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[LaL1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$ (1)

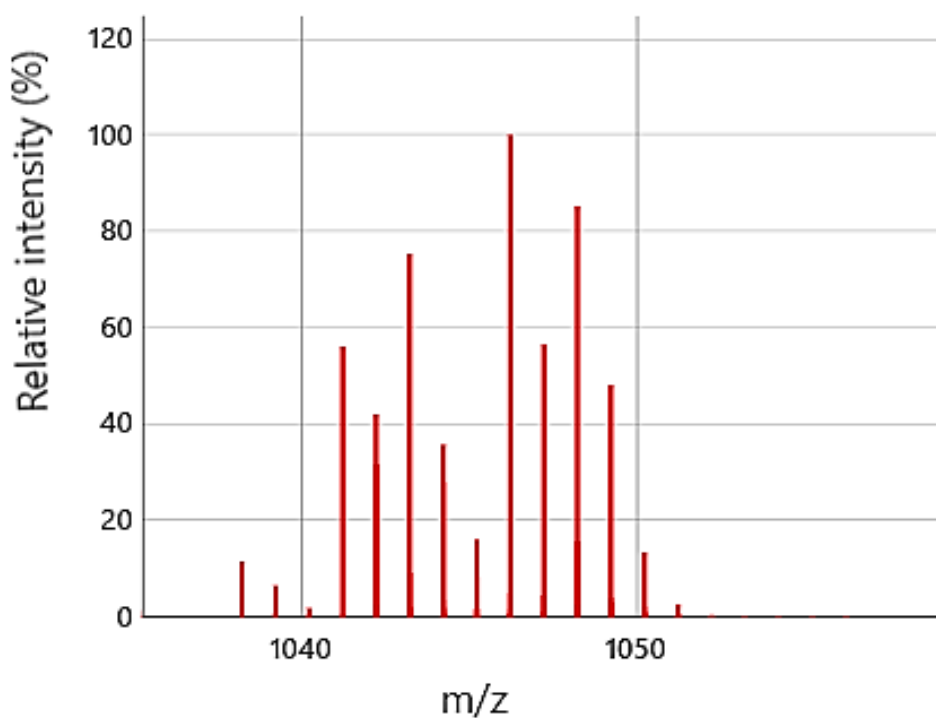
Fonte: Dados da pesquisa

Figura B2 – Espectro de massas simulado do complexo $[LaL1(MeOH)_3(NO_3)] \cdot 3MeOH$ (1)

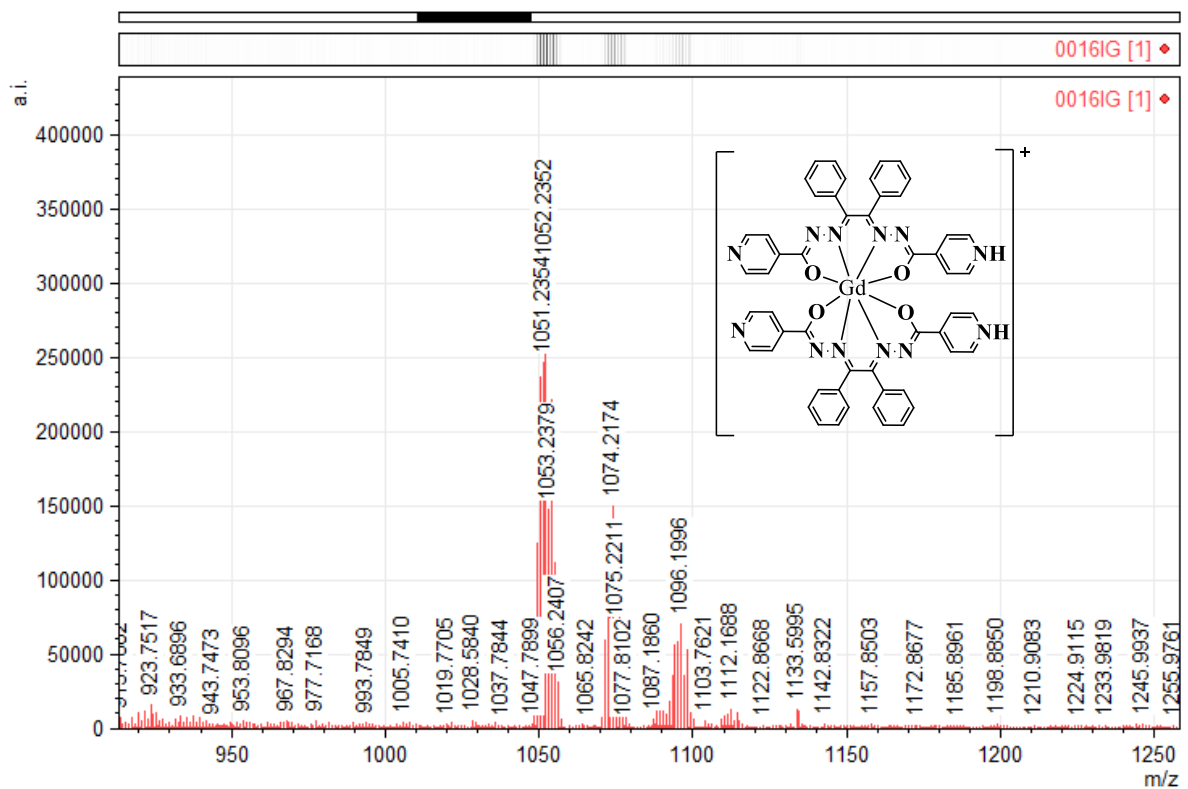
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B3- Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{\text{Sm}(\text{L}1)_2\}_2\{\text{Sm}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**2**)

Fonte: Dados da pesquisa.

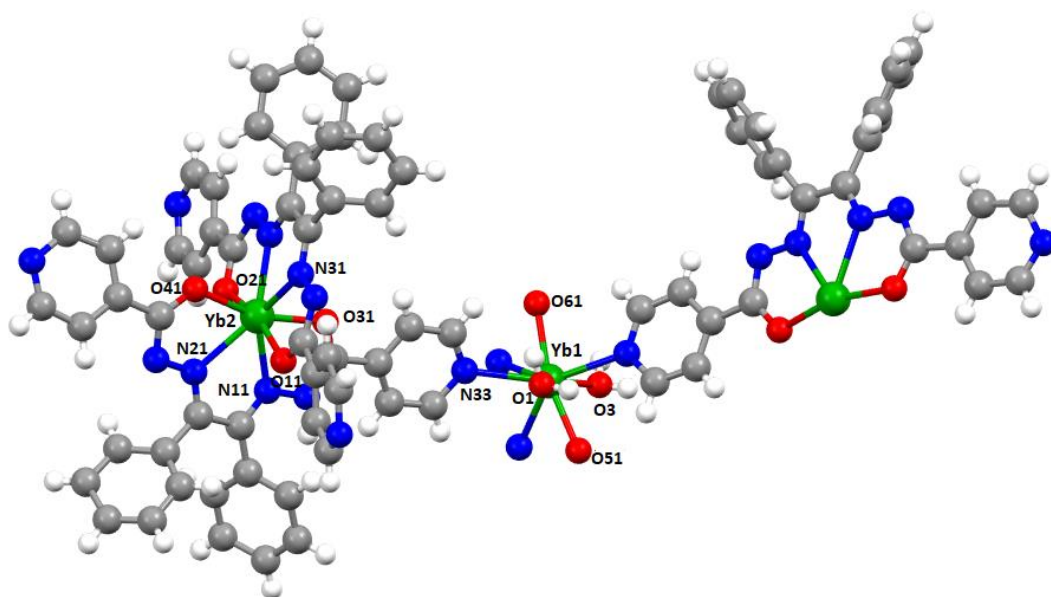
Figura B4 – Espectro de massas simulado do complexo $[\{\text{Sm}(\text{L}1)_2\}_2\{\text{Sm}(\text{L}1)(\text{H}_2\text{O})_2\}]_n$ (**2**)

Fonte: Dados da pesquisa.

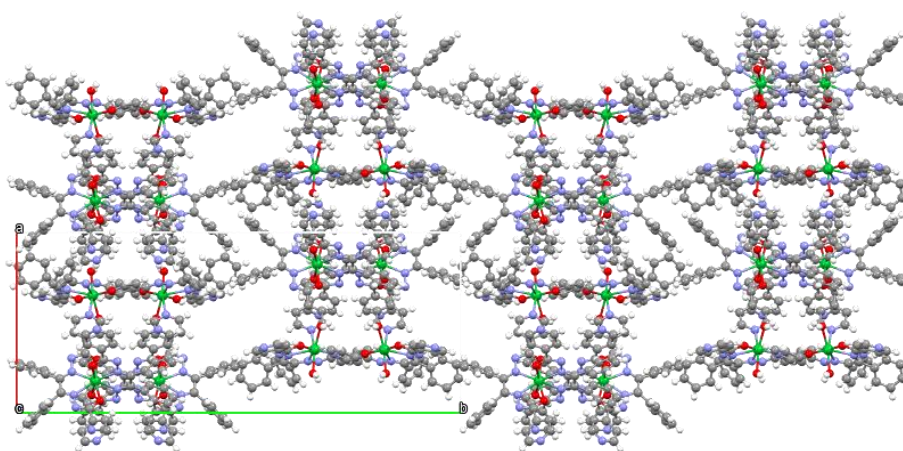
Figura B5- Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{Gd(L1)_2\}_2\{Gd(L1)(H_2O)_2\}_n]_n$ (**3**)

Fonte: Dados de pesquisa.

APÊNDICE C – Dados de DRX

Figura C1 - Estrutura cristalina do complexo $[\{Yb(L1)_2\}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (4).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C2- Estrutura polimérica do complexo $[\{Yb(L1)_2\}\{Yb(L1)(H_2O)_2\}_2]_n$ (4).

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela C1 – Dados de refinamento dos compostos H_2L_1 , $[\text{LaL}_1(\text{MeOH})_3(\text{NO}_3)] \cdot 3\text{MeOH}$ (**1**), $[\{\text{Gd}(\text{L}_1)_2\}\{\text{Gd}(\text{L}_1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**3**), $[\{\text{Yb}(\text{L}_1)_2\}\{\text{Yb}(\text{L}_1)(\text{H}_2\text{O})_2\}_2]_n$ (**4**).

	H₂L¹	1	3	4
Fórmula	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$	$\text{C}_{123}\text{H}_{146}\text{C}_{12}\text{La}_4\text{N}_{28}\text{O}_{38}$	$\text{C}_{80}\text{H}_{71}\text{C}_{10}\text{Gd}_2\text{N}_{18}\text{O}_{12}$	$\text{C}_{80}\text{H}_{63,50}\text{Yb}_2\text{N}_{18,5}\text{O}_9$
Massa molar	448,48	3251,21	1791,04	1774,07
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>Pbcn</i>	$P\bar{1}$	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> (Å)	17,6288 (5)	14,6987 (16)	16,4557 (17)	16,4392 (11)
<i>b</i> (Å)	11,8423 (4)	10,9110 (9)	32,878 (3)	40,4341 (17)
<i>c</i> (Å)	10,0084 (3)	22,209 (3)	15,0092 (14)	14,7031 (9)
α (°)	90	90,067 (8)	90	90
β (°)	90	94,659 (9)	93,576 (4)	93,581 (5)
γ (°)	90	89,946 (8)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2089,41 (11)	3550,0 (6)	8104,6 (14)	9754,1 (10)
<i>Z</i>	4	1	4	4
ρ_{calcd} (Mg/m ³)	1,426	1,521	1,468	1,208
μ (mm ⁻¹)	0,765	1,303	1,693	1,961
Alcance de θ para coleta de dados (°)	4,498 à 74,679	4,783 à 29,364	1,995 à 27,199	3,098 à 26,838
Índices <i>hkl</i>	-21←h←-22	-18←h←-20	-21←h←-21	-17←h←-20
Reflexões coletadas	45483	38948	221303	59312
Reflexões Independentes/ <i>R</i> _{int}	2149 [R(int) = 0,0506]	18906 [R(int) = 0,1824]	17990 [R(int) = 0,1652]	20576 [R(int) = 0,1216]
Dados/ transições/parâmetros	2149 / 0 / 154	18906/ 24/ 909	17990/ 15 /936	20576/0/992
Correção de Absorção	Multi-scan	Integração	multi-scan	Integração
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0346	0,1230	0,1448	0,0603
w <i>R</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0870	0,2487	0,3377	0,1364
<i>R</i> índices (todos os dados)	<i>R</i> ₁ = 0,0391, w <i>R</i> ₂ = 0,0900	<i>R</i> ₁ = 0,2677, w <i>R</i> ₂ = 0,2779	<i>R</i> ₁ = 0,1619, w <i>R</i> ₂ = 0,3456	<i>R</i> ₁ = 0,1549, w <i>R</i> ₂ = 0,1637
GOF em <i>F</i> ² , <i>S</i>	1,078	0,993	1,170	0,769

Fonte: Dados da pesquisa

APÊNDICE D – Dados de Luminescência

Figura D1 - Espectros de emissão do complexo **(2)** (à esquerda) e do complexo **(3)** (à direita) borbulhado com argônio (linha sólida) e O₂ (linha pontilhada) em MeOH a 298 K; $\lambda_{exc} = 340$ nm.

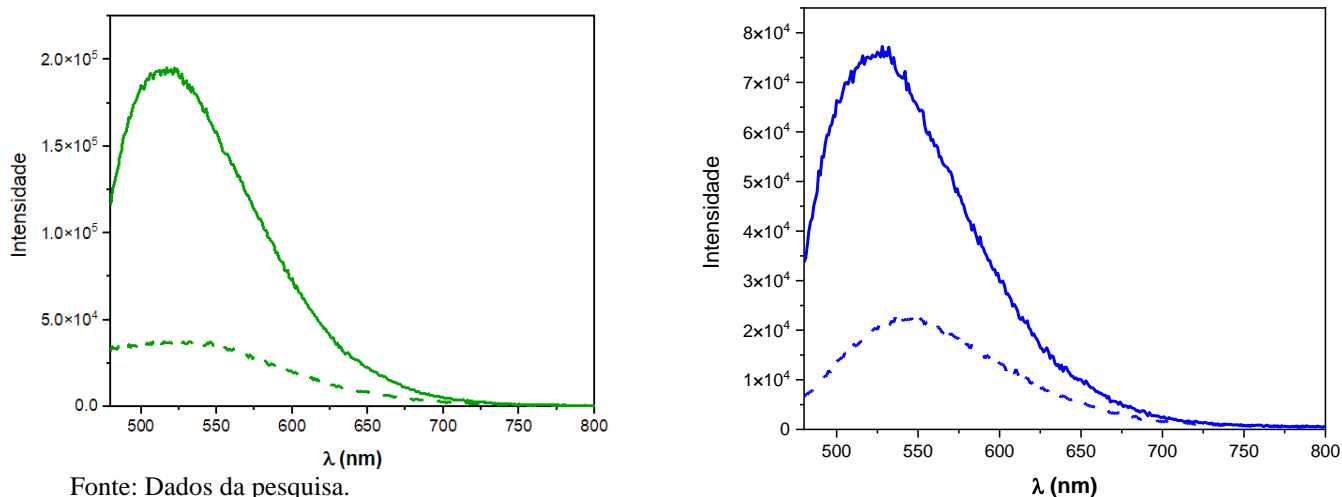


Figura D2 - Espectros de emissão do complexo [LaL1(MeOH)₃(NO₃)]•3MeOH **(1)** (à esquerda) e [{Sm(L1)₂}{Sm(L1)(H₂O)₂]₂]_n **(2)** (à direita) sob diferentes comprimentos de onda de excitação.

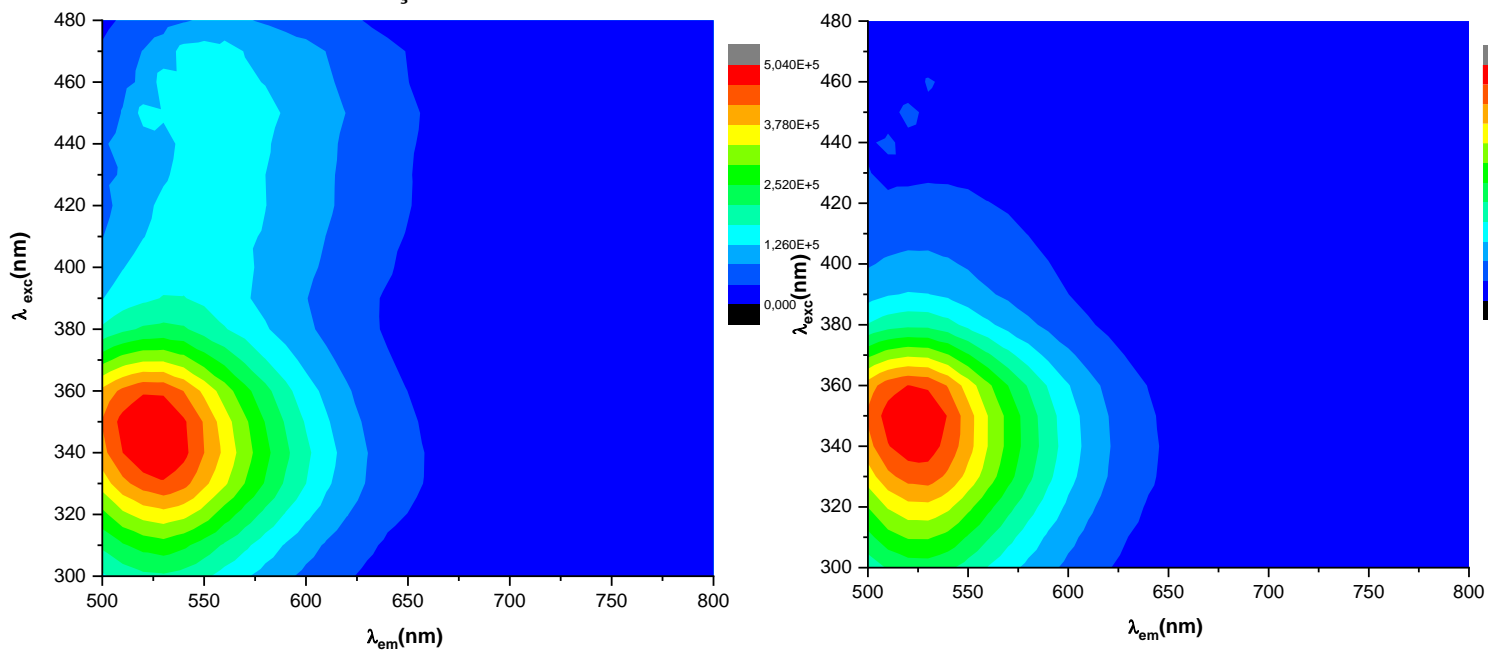
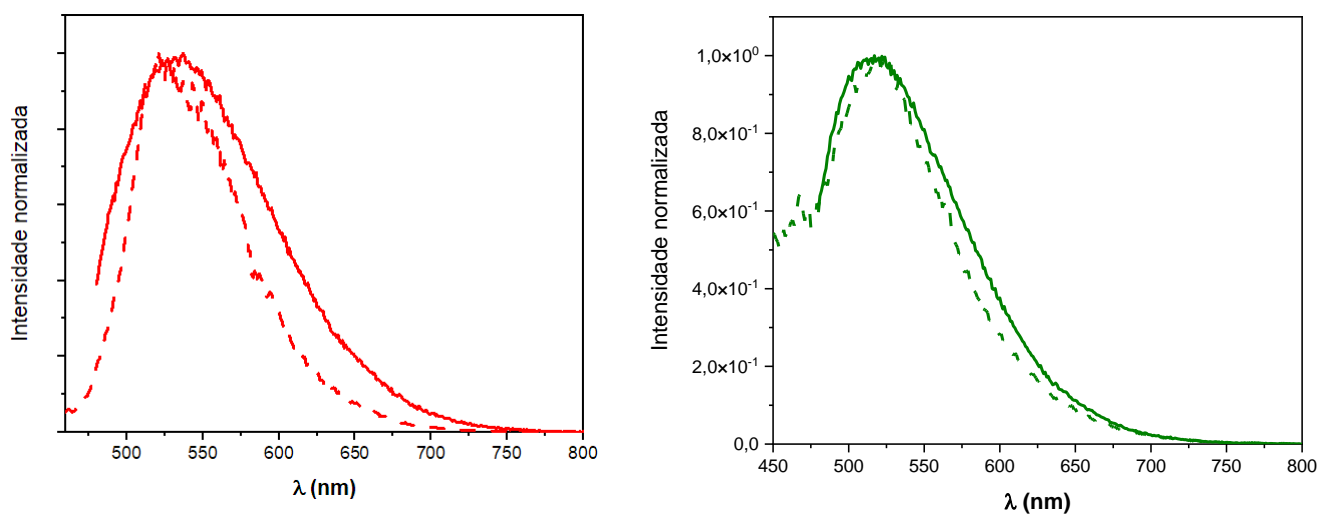


Figura D3 - Espectros de emissão experimentais do complexo **1** (à esquerda) e do complexo **2** (à direita) em etanol: metanol 4:1 à 77 K (linha pontilhada) e à 298 K (linha sólida), $\lambda_{exc} = 340$ nm



Fonte: Dados da pesquisa