



**Universidade Federal da Grande Dourados**  
**Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia**  
**Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia**  
**Ambiental**

**SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E**  
**AValiação BIOLÓGICA DE UM NOVO COMPLEXO**  
**DE Cu<sup>I</sup> BASEADO EM PIRAZOLINA**  
**1,3,5-TRI-SUBSTITUÍDA.**

**Dissertação de Mestrado**

**Juciely Moreti dos Reis**

**Abril / 2015**  
**Dourados-MS**



**Universidade Federal da Grande Dourados**  
**Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia**  
**Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia**  
**Ambiental**

**SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E**  
**AValiação BIOLÓGICA DE UM NOVO COMPLEXO**  
**DE Cu<sup>I</sup> BASEADO EM PIRAZOLINA**  
**1,3,5-TRI-SUBSTITUÍDA.**

**Autora: Juciely Moreti dos Reis**

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

**Coorientador: Prof. Drº Lucas Pizzuti**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia Ambiental, da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), como requisito parcial da Obtenção do Título de **Mestre em Ciências e Tecnologia Ambiental.**

**Abril / 2015**

**Dourados-MS**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

R375s Reis, Juciely Moreti dos.  
Síntese, investigação estrutural e avaliação biológica de um novo complexo de Cu<sup>I</sup> baseado em Pirazolina 1,3,5-tri-substituída. / Juciely Moreti dos Reis. – Dourados, MS : UFGD, 2015.  
65f.

Orientador: Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande.  
Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Monocristais de Cu<sup>I</sup>. 2. Teste Biológico. 3. Luminescência. I. Título.

CDD – 544.6

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.**

**©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.**



### Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese, investigação estrutural e avaliação biológica de um novo composto de Cu<sup>I</sup> baseado em Prazolina 1,3,5-tri-substituída”**, de autoria de **Juciely Moreti dos Reis**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande  
Presidente da banca examinadora

Dr. Luis Humberto da Cunha Andrade  
Membro Examinador (UEMS)

Prof. Dr. Eliandro Faoro  
Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 30 de Abril de 2015.

*"A principal meta da Educação é criar homens que sejam capazes de fazer coisas novas, não simplesmente repetir o que as outras gerações já fizeram. Homens que sejam criadores, inventores, descobridores. A segunda meta da Educação é formar mentes que estejam em condições de criticar, verificar e não aceitar tudo que a elas se propõe."*

Jean Piaget (1892-1980)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e sabedoria, e especialmente a família maravilhosa que Ele tem me concedido. Nos momentos mais difíceis de minha vida, Deus sempre me deu forças para superar as dificuldades e trouxe luz para iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, Zenário e Laudicéia, pela razão da minha existência e exemplo de amor e carinho que tem demonstrado. Por me ensinarem a acreditar que é possível realizar os nossos sonhos através de esforço, perseverança e honestidade.

Ao meu irmão Robson e cunhada Juliana, pelo apoio incondicional nas horas mais difíceis de enfrentar todas as etapas árduas desta caminhada.

Aos meus sobrinhos, Luann Victor e Lívia, pois proporcionaram para mim muito carinho e afeto com os sorrisos mais perfeitos.

Aos meus familiares, pelas orações, carinho e incentivo, por estarem sempre comigo com a palavra certa no momento certo e principalmente pela paciência, muito necessária em certos momentos.

Ao meu noivo Carlos Henrique por me encorajar durante esta etapa, pelo seu amor, carinho, dedicação e compreensão.

Ao meu orientador professor Dr<sup>o</sup> Gleison Antônio Casagrande pela dedicação, confiança, paciência e sabedoria dispensada a mim durante o período de elaboração deste trabalho.

Ao meu coorientador professor Dr<sup>o</sup> Lucas Pizzuti por acompanhar minha pesquisa, pela disponibilidade de ajudar nas sínteses do ligante, pela sua dedicação e principalmente pelos seus ensinamentos.

Ao professor Dr<sup>o</sup> Ademir dos Anjos e aos seus alunos Antônio Fernandes e Bento Júnior pelo auxílio e dedicação durante os estudos biológicos.

Ao professor Eliandro Faoro pela contribuição a este trabalho, pelas interpretações da difração de raios X, por seus ensinamentos, e pela disponibilidade de me ajudar na ausência do meu orientador.

A Professora Dr<sup>a</sup> Bárbara Tirlone e a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) pelas análises de raios X realizadas.

Aos demais professores do programa de pós graduação em Ciências e Tecnologia Ambiental (UFGD) por seus ensinamentos.

Aos meus colegas do LSCM, pela amizade e cumplicidade.

Aos meus amigos, Tairine Pimentel, Cinthia Zanata, Iulle Sanchez que me acompanharam, colaboraram e incentivaram durante estes 2 anos de pós-graduação.

A Capes pelo apoio financeiro.

Agradeço todas as dificuldades que enfrentei se não fosse por elas, eu não teria alcançado o meu objetivo. Hoje, vivo uma realidade que parece um sonho, mas foi preciso muito esforço, determinação, paciência, perseverança, ousadia e maleabilidade para chegar até aqui, e nada disso eu conseguiria sozinha. Minha eterna gratidão a todos aqueles que colaboraram para que este sonho pudesse ser concretizado.

A todos obrigada por fazerem parte de minha História!

## RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIA AMBIENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIA AMBIENTAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

SÍNTESE, INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE  
UM NOVO COMPLEXO DE Cu<sup>I</sup> BASEADO EM PIRAZOLINA 1,3,5-TRI-  
SUBSTITUÍDA.

Autora: Juciely Moreti dos Reis

Orientador: Prof. Dr<sup>o</sup>. Gleison Antônio Casagrande

Coorientador: Prof. Dr<sup>o</sup> Lucas Pizzuti

Dourados-MS, Abril de 2015

Este trabalho apresenta o estudo relacionado à síntese e caracterização estrutural de um novo complexo de Cu<sup>I</sup> baseados em ligante pirazolínico 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol. O novo complexo foi obtido através da reação do complexo precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]” e os respectivos ligantes na proporção de 1:1 em meio de CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O complexo foi obtido na forma de monocristais amarelos, e, apresentam luminescência na região do ultravioleta visível quando excitados em 380 nm. Os ensaios biológicos demonstraram que os complexos inibem o crescimento das bactérias *S. aureus* (gram-positiva) e *E. coli* (Gram-negativa). A completa caracterização dos complexos sintetizados envolve a técnica de difratometria de raios X, análise elementar de CHN, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de absorção molecular no Uv-Vis e espectroscopia de emissão (luminescência).

Palavras-chaves: Monocristais de Cu<sup>I</sup>, Teste Biológico, Luminescência.

## ABSTRACT

MASTERS DISSERTATION IN SCIENCE AND ENVIRONMENTAL TECHNOLOGY

GRADUATE PROGRAM IN SCIENCE AND ENVIRONMENTAL TECHNOLOGY

FEDERAL UNIVERSITY OF DOURADOS – UFGD- MS

SYNTHESIS, STRUCTURAL RESEARCH AND BIOLOGICAL EVALUATION OF A  
NEW COMPLEX  $\text{Cu}^{\text{I}}$  BASED ON PYRAZOLINE 1,3,5- TRISUBSTITUTED.

Author: Juciely Moreti dos Reis

Academic Advisor: Gleison Antônio Casagrande

Academic Co Advisor: Lucas Pizzuti

Dourados-MS: April 2015

This paper presents a study related to the synthesis and structural characterization of a new complex of  $\text{CuI}$  pyrazoline-based linker 3-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-thiocarbamoyl-4,5-di-hydro-1*H*-pyrazole. The new complex was obtained by the reaction of the precursor complex "[ $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ ]" and their ligands in a ratio of 1: 1 by means of  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The complex was obtained as yellow crystals, and exhibit luminescence in the visible region of the UV when excited at 380 nm. The biological tests have shown that the complexes inhibit the growth of *S. aureus* (Gram-positive) and *E. coli* (Gram-negative). Full characterization of the synthesized complexes involves the technique of X-ray diffraction, CHN elemental analysis, IR spectroscopy, molecular absorption in the UV-Vis spectroscopy and emission (luminescence).

Keywords: Single crystals of  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , Biological Test, luminescence.

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1:</b> Resultados teóricos da Massa Molecular, Ponto de Fusão e Rendimento.	36
<b>Tabela 2:</b> Resultado teórico e experimental de CHN.	37
<b>Tabela 3:</b> Principais bandas e respectivas atribuições para o precursor “[Cu(PPh <sub>3</sub> )Cl]”, ligante C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS e o complexo sintetizado.	40
<b>Tabela 4:</b> Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [CuL <sub>2</sub> Cl].	42
<b>Tabela 5:</b> Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [CuL <sub>2</sub> Cl].	44
<b>Tabela 6:</b> Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial $P\bar{1}$ (N <sup>o</sup> 2), sistema cristalino triclinico.	44
<b>Tabela 7:</b> Dados cristalográficos e refinamento estrutural para o complexo [CuL <sub>2</sub> Cl]. CH <sub>3</sub> CN	46
<b>Tabela 8:</b> Bandas de absorção no UV-Vis, em diclorometano, para os ligantes livres e para os complexos.	48
<b>Tabela 9:</b> Resultados da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) em µg/mL dos compostos.	52

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura eletrônica do pirazol.	20
<b>Figura 2.</b> Estrutura da Antipiridina.	21
<b>Figura 3.</b> Estrutura da Dipirona Sódica	21
<b>Figura 4.</b> Estrutura do 1-acetil-5-[4-(benziloxi)feni]-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-(1- <i>H</i> )-pirazol.	22
<b>Figura 5.</b> Modos de coordenação dos pirazóis.	23
<b>Figura 6.</b> Fórmula estrutural do complexo $[\text{Pt}_2(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-OH})(\text{NH}_3)_4](\text{NO}_3)_2$ .	24
<b>Figura 7.</b> Estrutura molecular do complexo pirazolínico de $\text{Cu}^{\text{I}}$ com propriedade luminescente.	25
<b>Figura 8:</b> Estruturas moleculares dos complexos pirazolínicos de $\text{Au}^{\text{I}}$ com propriedades luminescentes.	25
<b>Figura 9:</b> Estruturas moleculares dos complexos pirazolínicos de $\text{Cu}^{\text{II}}$ com propriedades magnéticas.	26
<b>Figura 10:</b> Monocristais de $\text{Cu}^{\text{I}}$ .	36
<b>Figura 11:</b> Espectro de infravermelho do complexo precursor “[ $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ ]”.	38
<b>Figura 12:</b> Espectro de Infravermelho do Ligante $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	39
<b>Figura 13:</b> Espectro no infravermelho do complexo $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2].\text{CH}_3\text{CN}$ .	40
<b>Figura 14:</b> Projeção ORTEP da unidade assimétrica do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}].\text{CH}_3\text{CN}$	41
<b>Figura 15:</b> Projeção DIAMOND, esfera de coordenação do centro metálico de $\text{Cu}^{\text{I}}$ após formação do dímero, para o complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ .	42
<b>Figura 16:</b> Representação dimérica do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ . Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes (*) = $-x, -y, 2-z$ . Para melhor visualização, foram omitidos os átomos de hidrogênio e o solvato ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).	43
<b>Figura 17:</b> Projeção DIAMOND do plano cristalográfico do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ com centro de inversão ( $\bar{1}$ ) e o diagrama extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> para o grupo espacial ( $P\bar{1}$ ).	45
<b>Figura 18.</b> Espectros de absorções no UV-Vis do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ e seu respectivo ligante.	47
<b>Figura 19.</b> Espectros de emissão do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ com seu respectivo ligante.	49
<b>Figura 20:</b> Espectros de emissão do complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ com seu respectivo ligante no estado sólido.	50

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Síntese do complexo precursor	31
<b>Esquema 2:</b> Reação de condensação aldólica da Chalcona	32
<b>Esquema 3:</b> Reação de ciclização do ligante C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	32
<b>Esquema 4:</b> Síntese do complexo [CuL <sub>2</sub> Cl]	33
<b>Esquema 5:</b> Síntese do complexo precursor [Cu(PPh <sub>3</sub> )Cl] <sub>4</sub>	35

## SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>CBM</b>	Concentração Bactericida Mínima
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
$\lambda$	Comprimento de Onda
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>Uv-Vis</b>	Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta e visível
<b>L</b>	Ligante
<b>KOH</b>	Hidróxido de Potássio
<b>HCl</b>	Ácido Clorídrico
<b>P. F.</b>	Ponto de Fusão
<b>TCLM</b>	Transferência de Carga do Ligante para o Metal
<b>TCML</b>	Transferência de Carga do Metal para o Ligante
<b>TCIL</b>	Transferência de Carga Intraligante
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina
<b>)))</b>	Ultrassom
$\delta_{ax}$	Deformação Axial
$\delta_{fp}$	Deformação fora do plano
<b>v</b>	Estiramento
<b>KHz</b>	Kilohertz
<b>KPF<sub>6</sub></b>	Hexafluorofosfato de Potássio
<b>FT/IR</b>	Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Infravermelho por Transformada de Fourier)

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1**

1. INTRODUÇÃO	14
---------------	----

### **CAPÍTULO 2**

2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivos Gerais e Justificativa	18
2.2. Objetivos Específicos	18

### **CAPÍTULO 3**

3. REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1. Pirazóis: Estruturas e Propriedades	20
3.2. Química de Coordenação dos Pirazóis	22
3.3. Complexos Metálicos com Núcleos Pirazolínicos	23

### **CAPÍTULO 4**

4. PARTE EXPERIMENTAL	27
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1.1. MATERIAIS	28
4.1.2. MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO	28
4.1.2.1. Análise Elementar	28
4.1.2.2. Difração de Raios X	28
4.1.2.3. Espectroscopia de Absorção Molecular na Região do Ultravioleta e Visível	28
4.1.2.4. Espectroscopia de Fluorescência	29
4.1.2.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	29
4.1.2.6. Ensaio Biológico: Concentração Inibitória Mínima (CIM)	29

4.1.2.6.1. Concentração Bactericida Mínima (CBM)	30
4.1.2.7. Ponto de Fusão	30
4.2. SÍNTESE DO LIGANTE E DO COMPLEXO.	31
4.2.1. Síntese do complexo precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$	31
4.2.2. Síntese do Ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol.	31
4.2.2.1. Preparação da Chalcona $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$	32
4.2.2.2. Preparação do Ligante $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	32
4.2.3 Síntese do Complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$	33
<b>CAPÍTULO 5</b>	
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
5.1. Considerações Gerais sobre as Sínteses	35
5.1.1. Oxidação-Redução do complexo precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$	35
5.1.2. Síntese do Complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$	35
5.2. Análise Elementar	37
5.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	37
5.4. Estrutura Cristalina do Complexo $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	41
5.5. Espectroscopia na Região do UV-Vis	46
5.6. Estudos de Luminescência em Solução	49
5.7. Estudos de Luminescência no estado sólido	50
5.8. Teste Biológico	51
5.8.1. Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima	51
<b>CAPÍTULO 6</b>	
6. CONCLUSÃO	54
<b>CAPÍTULO 7</b>	
7. REFERÊNCIAS	57
<b>CAPÍTULO 8</b>	
8. ANEXOS	64

**CAPÍTULO 1**  
**INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

A obtenção de complexos de metais de transição com ligantes baseados em núcleos pirazolínicos tais como seus derivados, caracterizam-se como um importante campo de estudos dentro da química inorgânica devido a sua capacidade química de coordenação, pois apresentam dois átomos de nitrogênio com ligações químicas diferentes que os tornam ligantes promissores na construção de diversas estruturas inorgânicas.<sup>1-5</sup>

Os pirazóis são heterocíclicos aromáticos de cinco membros, pertencem à família dos 1,2-azóis e possuem em sua estrutura três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênios adjacentes.<sup>6</sup> Um dos fatores relevantes desta classe de compostos é que seus sistemas heterocíclicos exibem uma variedade de bioatividades, incluindo ação antitumoral, antifúngica, antimicrobiana, antibacteriana, anti-inflamatória, entre outras.<sup>6,7</sup> Complexos metálicos com ligantes pirazolínicos tem sido objeto de vastas investigações não somente pelas suas diversidades estruturais, mas também por suas propriedades químicas e biológicas.

Complexos contendo este tipo de ligante são conhecidos desde 1889, com a descoberta por Büchner de um complexo de  $Ag^I$ ,  $[Ag(pz)]_n$ , onde pz significa – pirazol.<sup>8</sup> No entanto, um novo interesse nestes compostos surgiu na década de 1980 com a publicação da obra de Trofimenko, que destacou uma rica química de coordenação de ligantes à base de pirazol.<sup>9</sup> A investigação destes complexos tornou-se um campo de pesquisa interessante, devido à sua relevância na área bioinorgânica,<sup>10</sup> catálise<sup>11</sup> e materiais luminescentes.<sup>12</sup>

Na busca por um centro metálico capaz de se coordenar com esses ligantes, optou-se em trabalhar com o  $Cu^I$ , sendo este um íon metálico utilizado na formação de complexos devido suas propriedades estruturais e fotofísicas.<sup>13</sup>

Embora as propriedades desta classe de ligantes já serem bastante conhecidas, a interação destes com metais de transição pode resultar em compostos com possíveis atividades biológicas e/ou luminescentes e catalíticas, podendo levar a uma série de novas estruturas, com propriedades físicas, químicas e biológicas distintas.

Devido às propriedades citadas acima, neste trabalho explorou-se a reação do  $Cu^I$  com ligante baseado em núcleo pirazolínico, 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1H-pirazol, a fim de analisar através das técnicas de raios X, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de absorção UV-VIS, análise elementar e espectroscopia de fluorescência do complexo sintetizado e suas propriedades.

Para os estudos biológicos, avaliaram-se as atividades antimicrobianas do complexo frente a bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e gram-negativas (*Escherichia*

*coli*). Todavia as possibilidades de aplicação destes compostos dependem fundamentalmente da análise da estrutura cristalina pelo método da difração de raios X em monocristal e dos demais estudos de caracterização realizados, que irão definir as propriedades que esses novos complexos de Cu<sup>I</sup> apresentam e suas possíveis aplicações.

**CAPÍTULO 2**  
**OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos Gerais e Justificativas:

Este trabalho visa à obtenção e o estudo de novos compostos derivados de núcleos pirazolínicos com metais de transição, que auxiliam no avanço e no desenvolvimento da química, pois através destes podem ser formados novos complexos que apresentem utilidades nas áreas de Bioinorgânica, Química dos Materiais, Química Medicinal, entre outras. A importância global envolvendo esta proposta é a preparação de moléculas inéditas que futuramente serão testadas como candidatas a novos metalofármacos.

Entre os objetivos gerais, está compreendida a síntese, a caracterização estrutural, testes biológicos e o estudo do comportamento espectroscópico do complexo baseado em ligante pirazolínico, *p*-substituído.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar o ligante pirazolínico utilizado para a formação do complexo.
- Estudar as sínteses e as caracterizações estruturais de um novo complexo de Cu<sup>I</sup> com ligante baseado em núcleo pirazolínico.
- Investigar a estrutura no estado sólido do composto preparado através da técnica de difratometria de raios X em monocristais.
- Fazer uma avaliação detalhada das ligações intra e intermoleculares existentes nestes sistemas cristalquímicos através dos dados da cristalografia.
- Analisar os comportamentos espectroscópicos dos compostos preparados, utilizando-se de técnicas como a espectroscopia no infravermelho, espectroscopia no UV-Vis, espectroscopia de fluorescência.
- Realizar uma Análise Elementar de CHN.
- Realizar um estudo biológico para verificar a atividade antimicrobiana dos complexos preparados.

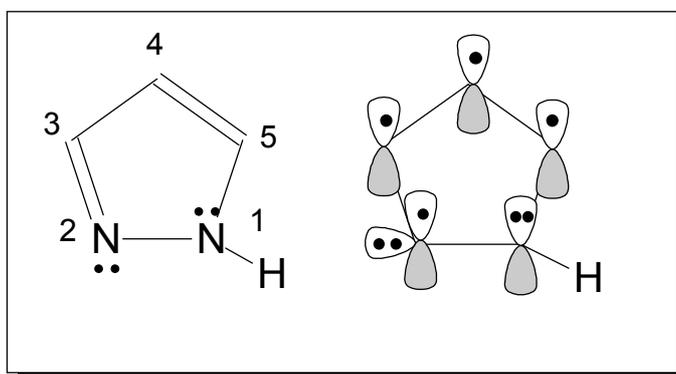
**CAPÍTULO 3**  
**REVISÃO DA LITERATURA**

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão tem como objetivo relatar as propriedades químicas, físicas e biológicas dos pirazóis e dos derivados pirazolínicos bem como descrever os complexos de cobre e suas propriedades farmacêuticas e ópticas tendo como ponto de partida a análise de moléculas similares já relatadas na literatura.

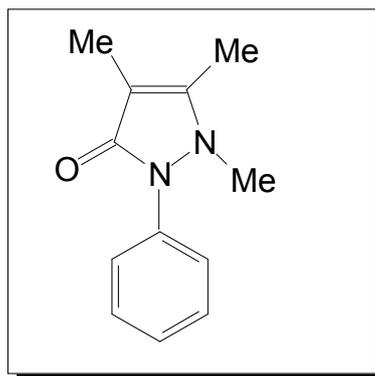
#### 3.1 Pirazóis: Estrutura e Propriedades

Os pirazóis são heterocíclicos aromáticos de cinco membros, pertencem à família dos 1,2-azóis e possuem em sua estrutura três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênios adjacentes. Quimicamente os nitrogênios dos pirazóis não são equivalentes, assim, o nitrogênio da posição 1 (*N*-pirrólico) possui um par de elétrons não ligantes no anel aromático que forma uma ligação N-H com um próton relativamente ácido. Já o nitrogênio adjacente na posição 2 (*N*-piridínico) possui um par de elétrons fora do sistema aromático; desta maneira, o pirazol pode atuar como base e como nucleófilo (Figura 1).<sup>14</sup>



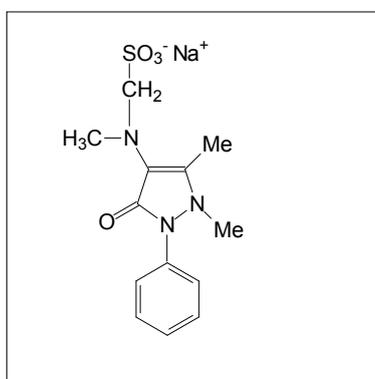
**Figura 1.** Estrutura eletrônica do pirazol.

Pirazóis de ocorrência natural são raros, no entanto, os pirazóis de origem sintética suscitam cada vez mais a atenção por suas propriedades biológicas, estruturais, catalíticas e luminescentes.<sup>15,16</sup> Em 1884, enquanto tentava sintetizar compostos quinolínicos com propriedades antipiréticas, o químico alemão Ludwig Knorr descobriu a antipiridina (Figura 2), um derivado da pirazolona, composto com propriedades analgésica, antipirética e antirreumática, porém muito tóxica.<sup>17</sup>



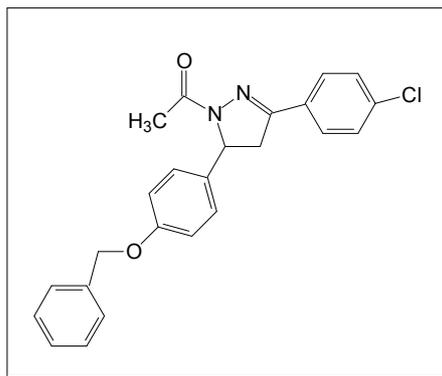
**Figura 2.** Estrutura da Antipiridina.

Devido à toxicidade da antipiridina durante alguns anos, o interesse pelos derivados pirazolínicos diminuiu. Porém, com o objetivo de eliminar a toxicidade deste composto e salientar suas propriedades antipiréticas, em 1921, o laboratório Hoechst sintetizou a dipirona (Figura 3), que foi obtida através da substituição de uma das metilas do grupo amino da antipiridina, por metileno-sulfoxisalato de sódio. Este derivado pirazolínico possui atividade antipirética e analgésica.<sup>17,18</sup>



**Figura 3.** Estrutura da Dipirona Sódica.

Desde a dipirona a investigação sobre as propriedades farmacológicas dos derivados pirazolínicos estão em expansão, tendo na literatura vários relatos destes compostos com atividades biológicas diversificadas. Dentre eles está o 1-acetil-5-[4-(benziloxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-(1-*H*)-pirazol<sup>19</sup> (Figura 4) que possui atividade antiviral. Sendo este um exemplo singular frente a gama de compostos relatados na literatura.



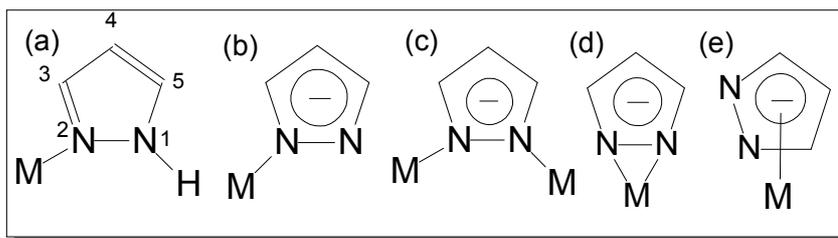
**Figura 4:** Estrutura do 1-acetil-5-[4-(benziloxi)fenil]-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-(1-*H*)-pirazol.

Desse modo, frente às várias pesquisas que demonstram a potencialidade das propriedades químicas, físicas e biológicas dos derivados pirazolínicos, torna-se evidente que estes representam uma classe promissora de compostos.

### 3.2. Química de Coordenação dos Pirazóis

Os pirazóis suscitam cada vez mais atenção, pois apresentam muitos derivados com propriedades diversificadas. Esses compostos são considerados ligantes promissores, uma vez que podem interagir de diferentes maneiras com metais de transição, e ocupa uma posição similar a da amônia e da piridina na série espectroquímica.<sup>19</sup> A presença de dois átomos de nitrogênio quimicamente diferentes dispostos nas posições 1 (*N*-pirrólico) e 2 (*N*-piridínico) do anel de cinco membros, atribui aos pirazóis uma grande versatilidade quanto aos seus modos de coordenação.<sup>8</sup> Assim sendo, os pirazóis, sem substituintes coordenantes, são capazes de atuar como:

- a) Ligantes neutros monodentados: a coordenação ocorre via átomo de nitrogênio piridínico do pirazol neutro. (Figura 5 a)
- b) Ligantes aniônicos monodentados: quando a coordenação se dá por apenas um átomo de nitrogênio do pirazol aniônico. (Figura 5 b)
- c) Ligantes aniônicos exobidentados: quando os dois átomos de nitrogênio do grupo pirazolato ligam-se a centros metálicos diferentes. (Figura 5 c)
- d) Ligantes aniônicos endobidentados: ocorre quando os dois átomos de nitrogênio do grupo pirazolato ligam-se simultaneamente ao mesmo centro metálico. (Figura 5 d)
- e) Ligantes pentahapto ( $\eta^5$ ): ocorre quando todos os átomos do anel pirazolato interagem com o centro metálico. (Figura 5 e)



**Figura 5.** Modos de coordenação dos pirazóis.

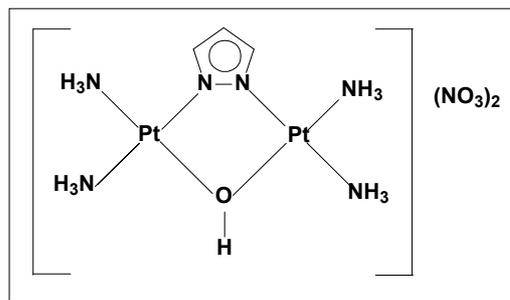
A capacidade de coordenação é controlada pela natureza do íon metálico e os substituintes do anel do pirazol. Os substituintes nas posições 3 e 5 podem modificar as propriedades estereoquímicas. Considerando um substituinte na posição 4, pode alterar principalmente as propriedades eletrônicas.<sup>20-22</sup>

O estudo da química de coordenação com ligantes pirazolínicos teve início em 1889, com a síntese realizada por Buchner do complexo pirazolínico  $[Ag(\mu\text{-Pz})]_n$ . Anos mais tarde Trofimenko *et al.* estimulou essa área de pesquisa com a introdução dos ligantes poli(pirazolil)boratos na química de coordenação.<sup>1</sup> As peculiaridades dos ligantes pirazolínicos, é que os tornam promissores para síntese de complexos com a maioria dos metais da tabela periódica, as investigações do comportamento químico, físico e biológico destes compostos estão em grande expansão nos últimos anos.

### 3.3. Complexos Metálicos com Núcleos Pirazolínicos

A investigação sistemática de complexos metálicos está evoluindo rapidamente, a compreensão das propriedades destes compostos de uma forma geral se faz extremamente necessária, já que grandes descobertas como a cisplatina ( $cis[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ) trouxeram grandes avanços na medicina.

Os complexos pirazolínicos suscitam cada vez mais atenção não somente pelas suas diversidades estruturais, mas também por suas potencialidades de aplicação em catálise homogênea, como materiais moleculares e na química inorgânica medicinal.<sup>23</sup> Dentro dessas perspectivas, o complexo pirazolínico  $[\text{Pt}_2(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-OH})(\text{NH}_3)_4](\text{NO}_3)_2$  (Figura 6), apresentou maior citotoxicidade que a cisplatina frente às linhagens de células humanas cancerosas MCF7 (câncer na bexiga) e M19 (melanoma).<sup>24</sup>



**Figura 6.** Fórmula estrutural do complexo  $[Pt_2(\mu\text{-Pz})(\mu\text{-OH})(NH_3)_4](NO_3)_2$ .

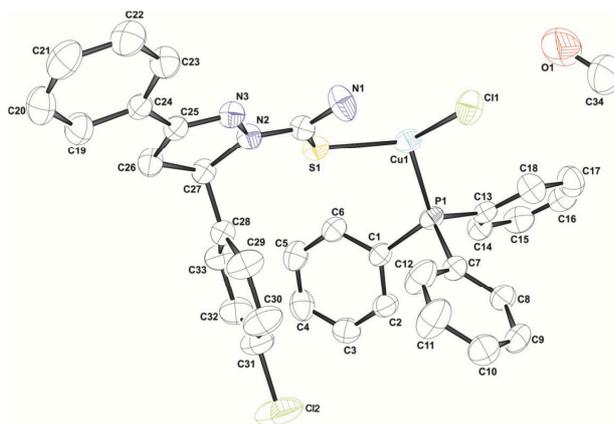
Os ligantes pirazolínicos possuem um papel importante na formação de complexos com metais de cunhagem, normalmente se coordenam aos íons metálicos  $Cu^I$ ,  $Ag^I$ ,  $Au^I$ .<sup>25</sup> Estudos indicam que a interação destes metais com os ligantes pirazolínicos formam espécies com propriedades luminescentes. Esses compostos são candidatos promissores a dispositivos moleculares emissores de luz (MOLEDs).<sup>12</sup>

Complexos de  $Cu^I$  tem recebido cada vez mais atenção na construção de materiais luminescentes.<sup>26</sup> A variedade de possibilidades do comportamento luminescente dos complexos de  $Cu^I$ , está relacionado com os processos de transferência de energia (processos intramoleculares são mais significativos), entre eles as transferências de carga metal-ligante (MLCT) e as transferências de carga ligante-metal (TCLM).<sup>27</sup>

Dentre os poucos relatos na literatura da investigação das propriedades luminescentes de complexos pirazolínicos com o íon metálico  $Cu^I$  Mohammad A. Omary e colaboradores descrevem em seu trabalho dois complexos de cobre(I), com propriedades fosforescentes com emissão no azul. A emissão de luz pode estar relacionada com transições intraligantes e também devido às transições de carga que ocorrem do ligante para o metal (TCLM).<sup>12</sup>

Estudo relacionado à síntese e caracterização estrutural de um novo complexos de  $Cu^I$  baseados em ligantes pirazolínicos 1,3,5-Trissubstituídos, apresentou com propriedades luminescente e demonstrou que através dos testes biológicos os complexos inibem o crescimento das bactérias *S. aureus* (gram-positiva) e *P. fluorescens* (Gram-negativa).<sup>28</sup>

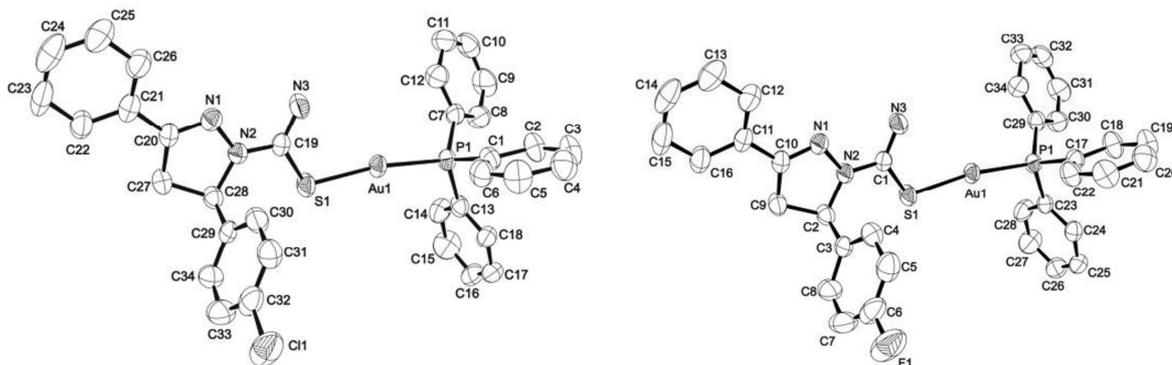
A Figura 7 representa a estrutura molecular de um dos complexos sintetizado por FAVARIN e colaboradores.<sup>28</sup>



**Figura 7.** Estrutura molecular do complexo pirazolínico de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com propriedade luminescente.

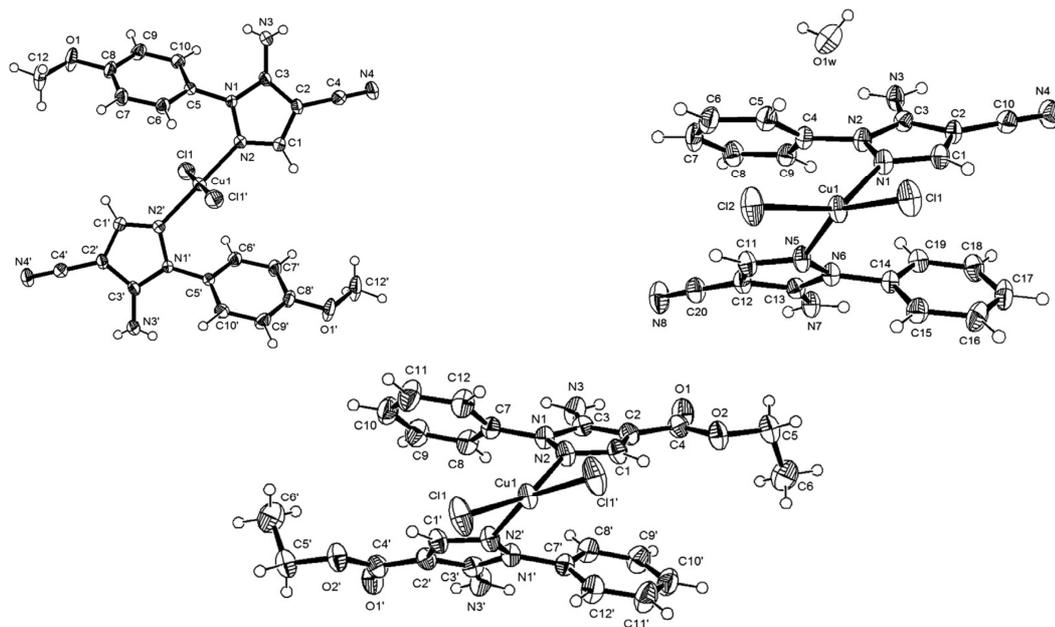
Um recente trabalho publicado por Casagrande e colaboradores, descreve dois novos complexos de  $\text{Au}^{\text{I}}$  (Figura 8), baseados em ligantes tiocarbamoil-pirazolinas. Os compostos de coordenação apresentam propriedades luminescentes quando excitados em um comprimento de onda de 320 nm.

A emissão dos complexos ocorre na região do azul do espectro eletromagnético, 413 e 415 nm respectivamente, as propriedades luminescentes dos complexos são atribuídas às transferências de carga do tipo TCLM ( $\text{S} \rightarrow \text{Au-P}$ ).<sup>29</sup>



**Figura 8:** Estruturas moleculares dos complexos pirazolínicos de  $\text{Au}^{\text{I}}$  com propriedades luminescentes.

Trabalhos realizados com Santos e colaboradores apresentaram a síntese, estrutura cristalina e propriedades magnéticas de três complexos de cobre(II) com ligantes pirazolínicos. As medições magnéticas revelaram um comportamento paramagnético para o complexo sintetizado e fraco acoplamento entre ferromagnético de cobre(II) nas amostras. Devido à presença de íons lábeis do cloreto nas estruturas, os complexos podem ser utilizados como blocos de construção na síntese dos compostos magnéticos moleculares.<sup>30</sup>



**Figura 9:** Estruturas moleculares dos complexos pirazolínicos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  com propriedades magnéticas.

**CAPÍTULO 4**  
**PARTE EXPERIMENTAL**

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1.1. MATERIAIS**

Os reagentes e solventes empregados nas sínteses e análises foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados com purificação prévia, quando necessário, de acordo com os métodos descritos na literatura.<sup>31</sup>

#### **4.1.2. MÉTODOS E INSTRUMENTAÇÃO**

##### **4.1.2.1. Análise Elementar**

A determinação dos percentuais de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo (Central Analítica – IQ/USP) em um analisador elementar VARIO EL (*Elementar Analysensysteme GmbH*), a partir das amostras devidamente purificadas. Foram realizadas as análises elementares do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  e do complexo precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”.

##### **4.1.2.2. Difração de Raios X**

A coleta de dados de difração de raios X do complexo sintetizado foi realizada na Universidade Federal de Santa Maria, no Rio Grande do Sul. As amostras foram analisadas a temperatura ambiente em um difratômetro automático de três círculos com detector de área, SMART 1000 CCD Bruker, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$ . As estruturas foram resolvidas através de métodos diretos, com o programa SHELXS-97.<sup>32</sup> As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa DIAMOND<sup>33</sup> e ORTEP<sup>34</sup>.

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

Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro Cary 50 Conc/Varian. As análises foram realizadas em uma cubeta

de quartzo, utilizando como solvente o diclorometano, sendo que as concentrações dos compostos analisados encontravam-se na ordem de  $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . Os espectros foram obtidos com uma janela espectral de 200-800 nm.

#### **4.1.2.4. Espectroscopia de Fluorescência**

Os dados espectrais de excitação e emissão no ultravioleta e no visível foram obtidos em um espectrofluorímetro Cary Eclipse/Varian. Realizados em solução utilizando-se como solvente o diclorometano, sendo que as concentrações dos compostos analisados encontravam-se na ordem de  $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . Após a sincronização 3D, as amostras foram excitadas em 380 nm. A fim de verificar os efeitos do solvente sobre os perfis de luminescência, realizaram-se os estudos de emissão em solução e posteriormente no estado sólido.

#### **4.1.2.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho**

Os dados espectrais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FT/IR- 4100 Jasco, na janela espectral de 400 até  $4000 \text{ cm}^{-1}$ , utilizando dispersão das amostras em KBr.

#### **4.1.2.6. Ensaios Biológicos: Concentração Inibitória Mínima (CIM)**

Os estudos biológicos foram realizados na Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul – unidade de Naviraí-MS. Inicialmente, foram realizadas diluições do Ligante  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  e do Complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  em uma solução a 5% de DMSO, sendo ajustadas cinco concentrações derivadas de diluições em série 2:1 (1000, 500, 250, 125, 62,5  $\mu\text{g/mL}$ ) para cada amostra.

Em seguida, foram produzidos inóculos a partir das colônias bacterianas com tempo de incubação recente, não superior a 24 horas. Com o auxílio de uma alça de platina (bacteriológica), retirou-se 4 colônias bacterianas com a mesma morfologia, e diluiu-se em tubo de ensaio contendo 4,0 mL de água salina (0,8% de NaCl diluído em água destilada), utilizando-se um agitador de tubos tipo vortex.

O inóculo produzido foi ajustado à solução padrão de 0,5 McFarland, previamente preparada, que corresponde ao padrão de turvação da bactéria *Escherichia coli* a uma

concentração de  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL (unidades formadoras de colônias por mililitro). Esta solução foi então diluída em caldo Luria-Bertani para obter um inóculo com concentração de  $5 \times 10^5$  UFC/mL.

Para a determinação da CIM foi distribuído em cada tubo de ensaio, previamente esterilizado, a alíquota de 1,0 mL de cada solução teste (nas concentrações especificadas) e 1,0 mL da suspensão bacteriana ajustada ( $5 \times 10^5$  UFC/mL), exceto o tubo de controle negativo.

Os tubos contendo os inóculos foram incubados a  $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  por 24 horas, sendo que logo após avaliou-se a turvação bacteriana utilizando o controle negativo (menor concentração do composto com caldo Luria-Bertani sem inoculo) e controle positivo (caldo Luria-Bertani e suspensão bacteriana ajustada).

Para cada composto foram realizadas três incubações utilizando os solventes puros, objetivando verificar a existência de atividade antimicrobiana frente às cepas bacterianas. Os bioensaios foram realizados em duplicata com três repetições para cada cepa bacteriana; quando detectado erro ou contaminação o resultado foi descartado e o teste refeito.

#### **4.1.2.6.1. Concentração Bactericida Mínima (CBM)**

A concentração bactericida mínima (CBM) foi determinada pelo método de semeadura em placa de petri. Em conjunto aos procedimentos para determinação da CIM, foram iniciados os procedimentos para determinação da CBM. Após o período de incubação para determinação da CIM retirou-se uma alíquota de 0,1 mL de cada tubo de ensaio, incluindo o controle positivo e o negativo (sem inóculo). Os inóculos foram distribuídos sobre a superfície do meio de cultura em placas de petri, com o auxílio de uma alça de Drigalski. As placas foram incubadas a temperatura de  $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  por 20 horas. Após este período, observou-se à presença de colônias bacterianas em cada placa.

A CBM foi determinada como sendo a menor concentração dos complexos capaz de impedir o crescimento microbiano em meio de cultura (formação de colônias bacterianas). Os bioensaios foram realizados em duplicata com três repetições para cada cepa bacteriana, quando detectado erro ou contaminação o resultado foi descartado e o teste refeito.

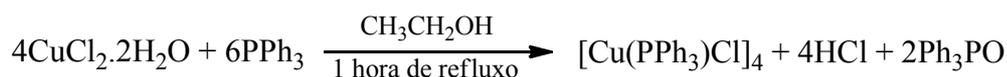
#### **4.1.2.7. Ponto de Fusão**

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em duplicata em um aparelho DF-3600 Instrulherm que corresponde na faixa de 0 a 360 °C, pertencente ao laboratório de química geral da UFGD.

## 4.2. SÍNTESE DO LIGANTE E DO COMPLEXO.

### 4.2.1. Síntese do complexo precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$

O complexo precursor foi sintetizado de acordo com modificações no método descrito na literatura.<sup>35</sup>

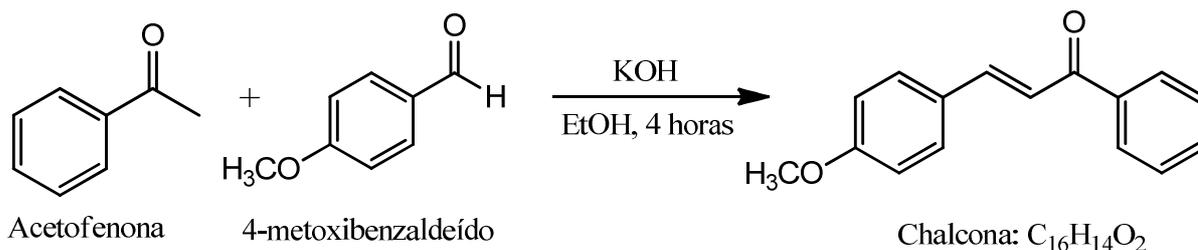


**Esquema 1:** Síntese do complexo precursor.

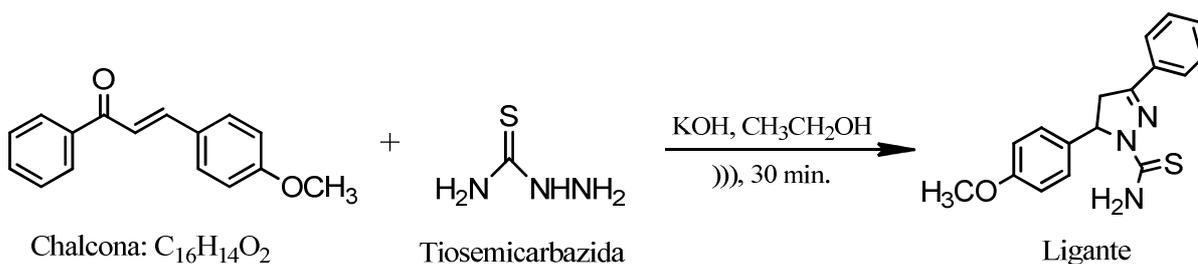
Para síntese do precursor, utilizou-se uma solução de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (4 mmol: 0,54 g) em 18 mL de etanol, sob agitação e leve aquecimento. Em seguida, adicionou-se uma solução etanólica a quente de  $\text{PPh}_3$  (6 mmol: 1,58 g) em 10 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida em refluxo durante 1 hora até que a cor verde do cloreto de cobre desaparecesse, indicando que o  $\text{Cu}^{\text{II}}$  foi reduzido a  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . O sólido formado de coloração bege foi filtrado e lavado com etanol.

### 4.2.2. Síntese do Ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1H-pirazol.

Para a síntese do ligante derivado de núcleos pirazolínicos, foi preparados por reações de condensação aldólica de cetonas com aldeídos selecionados estrategicamente, obtendo-se cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, seguido de reações de ciclização com tiosemicarbazida promovidas por ultrassom, conforme descrito na literatura.<sup>36</sup> Demonstra-se a seguir um esquema reacional que ilustra de forma genérica a rota sintética do ligante.



**Esquema 2:** Reação de condensação aldólica da Chalcona.



**Esquema 3:** Reação de ciclização do ligante C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS.

#### 4.2.2.1 Preparação da Chalcona C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 10 mmol de acetofenona (1,20 g), 10 mmol de 4-metóxibenzaldeído (1,36 g) e 8 mL de álcool etílico. A esta mistura, sob agitação magnética, foi adicionado gota a gota o catalisador KOH 20% (4 mL) a temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação durante 4 horas.

Decorrido este tempo, o balão foi resfriado em banho de gelo e a reação foi neutralizada com HCl 10% (20 mL). O precipitado foi filtrado, lavado com etanol gelado e posteriormente seco em dessecador. O produto obtido apresentou-se com uma coloração amarela.

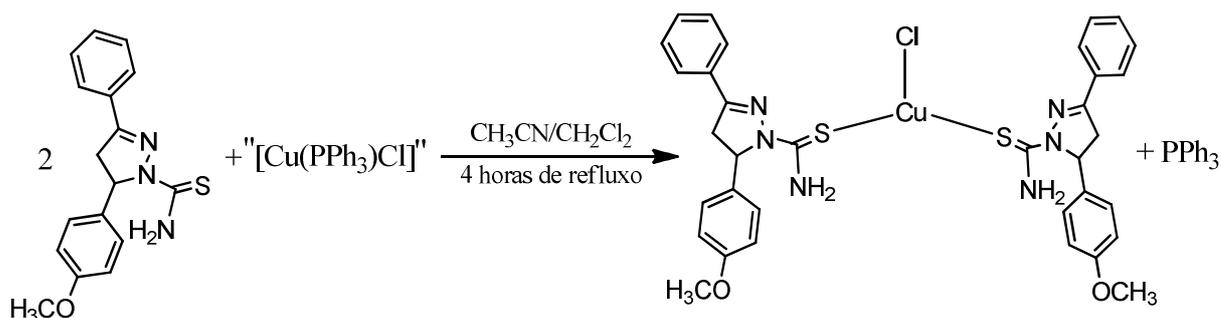
#### 4.2.2.2. Preparação do Ligante C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS

Em um béquer de 50 mL adicionou-se 10 mmol de chalcona (1,99 g) e 20 mmol de tiosemicarbazida (1,52 g) em 40 mL de etanol. Em seguida, acrescentou-se 20 mmol de KOH (0,91 g). Posteriormente a mistura foi irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente (25 °C). O consumo completo da chalcona ocorreu após 30 minutos. Depois de cessado o tempo reacional, resfriou-se o sistema e filtrou-

se sob vácuo, lavando com pequenas porções de álcool etílico frio, deixou-se secar. O produto apresentou-se com uma coloração bege.

#### 4.2.3. Síntese do Complexo [CuL<sub>2</sub>Cl]

Para a síntese do complexo [CuL<sub>2</sub>Cl], foi preparado (2 mmol: 0,062 g) do ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol em 6 mL de Acetonitrila, sob agitação e leve aquecimento, acrescida de uma solução do complexo precursor [Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]<sub>4</sub> (1 mmol: 0,036 g) previamente dissolvido em 6 mL de diclorometano. A mistura reacional foi mantida em refluxo por 4 horas. Os cristais de coloração amarela apropriados para difração de raios X foram obtidos por lenta evaporação do solvente, observando-se a formação dos mesmos após 1 mês. A rota sintética está demonstrada no esquema a seguir:



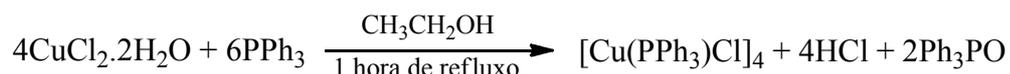
Esquema 4: Síntese do complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].

**CAPÍTULO 5**  
**RESULTADOS E DISCUSSÕES**

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. Considerações Gerais sobre as Sínteses

#### 5.1.1. Oxidação-Redução do complexo precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$



**Esquema 5:** Síntese do complexo precursor  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$ .

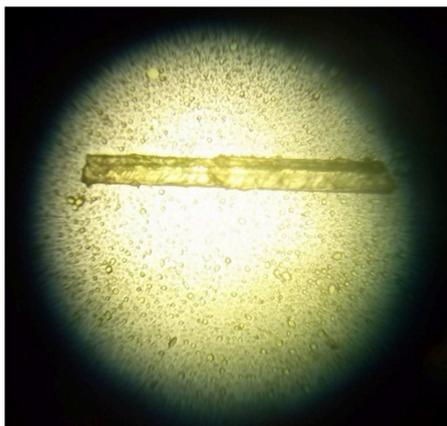
Na reação de Oxidação-Redução do complexo tetrâmico de cloro(trifenilfosfina)cobreI,  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$ , percebe-se que  $4\text{Cu}^{2+}$  (do  $\text{CuCl}_2$ ) se reduzem em  $4\text{Cu}^{1+}$  no  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ , que na realidade é representado por um tetrâmico  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$ .

Ao mesmo tempo,  $2\text{P}^{3+}$  (da  $\text{PPh}_3$ ) se oxidam a  $2\text{P}^{5+}$ , gerando o óxido de trifenilfosfina ( $\text{Ph}_3\text{PO}$ ). Os outros 4 átomos de fósforo (3+) do reagente  $\text{PPh}_3$  permanecem como fósforo (3+) no produto  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]_4$ .

De acordo com a teoria de Pearson, o  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , um ácido de Lewis macio, apresenta maior afinidade com ligantes derivados de enxofre, enquanto o ácido relativamente mais duro  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , maior propensão a coordenar-se a ligantes que contenham nitrogênio.<sup>37</sup>

#### 5.1.2. Síntese do Complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$

O novo complexo pirazolínico foi obtido através da reação direta entre o precursor “ $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ ” e o respectivo ligante, em uma proporção equivalente de diclorometano e acetonitrila. A reação foi realizada em sistema de refluxo durante 4 horas. Através da lenta evaporação do solvente obtiveram-se monocristais de coloração amarela apropriados para a determinação da estrutura molecular por difração de raios X (Figura 10).



**Figura 10:** Monocristais de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  (Dimensão do cristal:  $0,770 \times 0,391 \times 0,179 \text{ mm}^3$ ).

Na química de coordenação os complexos caracterizam-se por apresentar um íon metálico central, ligado a moléculas neutras ou ânions, denominados ligantes. O íon metálico atua como ácido de Lewis (receptores de pares eletrônicos) e os ligantes como bases de Lewis (doadores de pares eletrônicos). O ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol, se coordenam ao centro metálico de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  de maneira monodentada através do átomo de enxofre; essa coordenação  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-S}$  já era esperada, devido à maior afinidade do átomo de cobre<sup>I</sup> pelo átomo de enxofre, uma base mais macia do que o nitrogênio.

**Tabela 1:** Resultados teóricos da Massa Molecular, Ponto de Fusão e Rendimento.

	<b>Fórmula Molecular</b>	<b>M.M. (<math>\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}</math>)</b>	<b>Ponto de Fusão (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>Complexo</b>	$[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	762,86	255-258	30,3%
<b>Precursor</b>	“ $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ ”	361,30	240-243	63%
<b>Ligante</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	311,40	175-178	70%

A primeira análise realizada foi o ponto de fusão, do qual foi possível se obter indícios da formação de complexos através da comparação dos pontos de fusão do ligante e do precursor (material de partida).

Os resultados apresentados na Tabela 1, por se tratarem de dados obtidos através de uma análise preliminar, não são decisivos em relação a uma possível complexação, entretanto podem indicar que a reação entre o metal e o ligante gera um composto com características distintas dos compostos iniciais.

## 5.2. Análise Elementar

A análise elementar é uma técnica usada para descobrir exatamente quais são os elementos que compõem uma amostra (qualitativa) e em qual proporção eles aparecem na molécula ou na fórmula (quantitativa).

Essa técnica indica, através das porcentagens de massa obtidas (para carbono, nitrogênio e hidrogênio), a possível fórmula molecular do composto. Abaixo, segue a Tabela 2 que resume os resultados obtidos nas análises e mostra a concordância entre os valores encontrados experimentalmente e os cálculos teóricos das porcentagens do em consideração as fórmulas moleculares propostas.

**Tabela 2:** Resultado teórico e experimental de CHN.

Massa Molecular	Resultado Teórico			Resultado Experimental		
	C%	H%	N%	C%	H%	N%
[CuL <sub>2</sub> Cl] (762,86 g.mol <sup>-1</sup> )	56,68	4,89	12,85	56,79	4,78	12,68
“[Cu(PPh <sub>3</sub> )Cl]” (361,30 g.mol <sup>-1</sup> )	59,84	4,18	-	59,79	4,29	-

O fato dos valores obtidos para as porcentagens experimentais e teóricas estarem em excelente concordância indica que a proposta estrutural é adequada para o complexo [C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClCuN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>].CH<sub>3</sub>CN, e para o precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”.

## 5.3. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

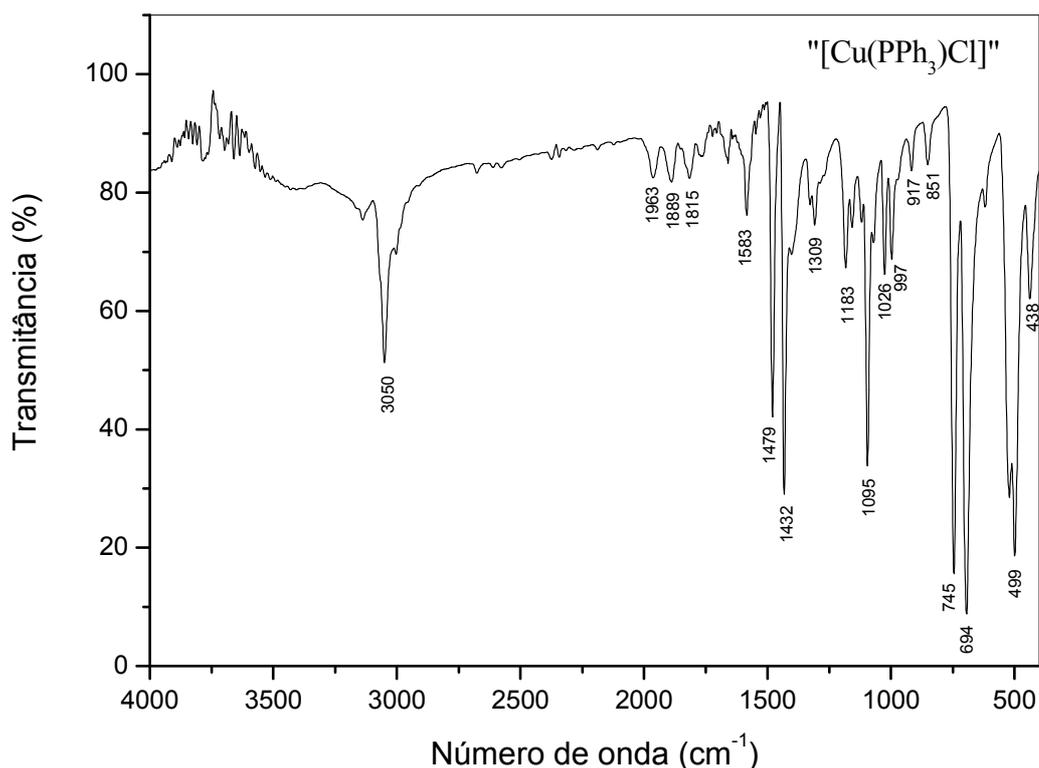
A espectroscopia de infravermelho (espectroscopia IV) é um tipo de espectroscopia de absorção a qual usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético. Como as demais técnicas espectroscópicas, ela pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra.

A espectroscopia no infravermelho produz espectros de absorção (e/ou transmissão), em que um feixe de luz na região do infravermelho incidida sobre a substância, determina as frequências absorvidas por ela. Essa técnica mede diretamente o quanto de cada comprimento de onda (ou frequência) da radiação eletromagnética incidente é absorvida (ou transmitida).<sup>38</sup>

Um espectro no infravermelho é tido como uma “impressão digital da molécula”, esta técnica espectroscópica é utilizada como ferramenta complementar na caracterização dos

compostos sintetizados, auxiliando na determinação do modo de coordenação dos ligantes pirazólicos, pois alguns modos vibracionais, como por exemplo  $\nu(\text{N-H})$ , são relevantes para se determinar de qual maneira estes ligantes se coordenam ao centro metálico.<sup>39-41</sup>

No espectro de infravermelho do complexo precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”, representado na Figura 11, estão evidentes as bandas pertinentes ao grupamento fenila da trifenilfosfina.

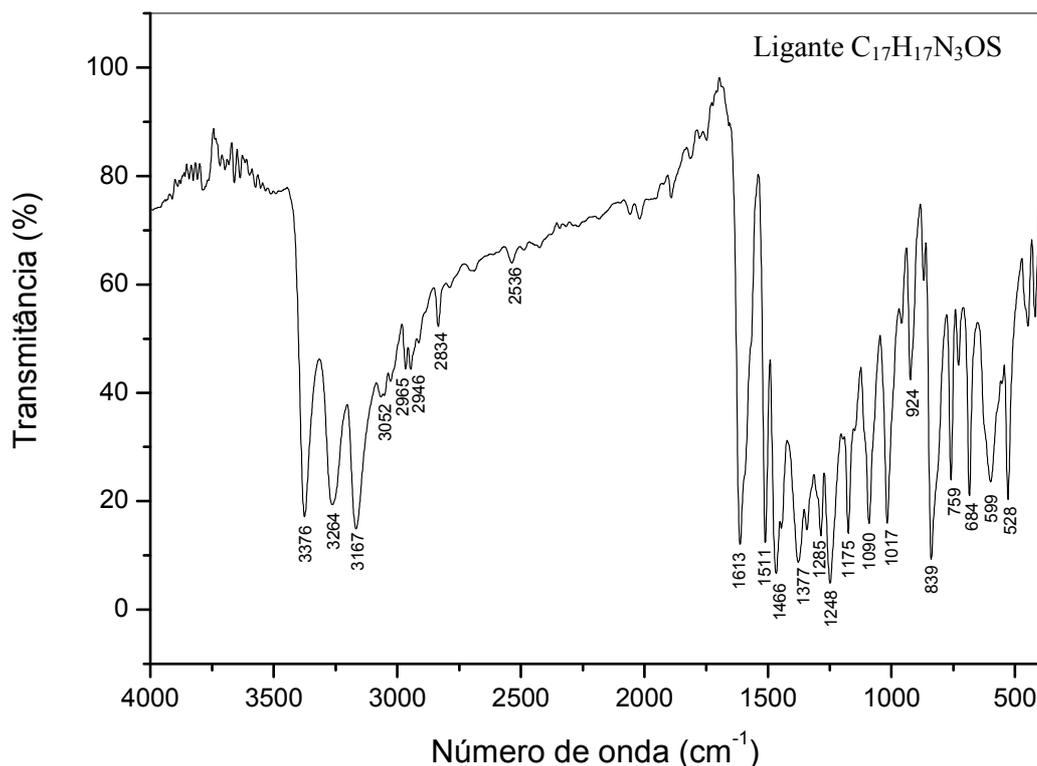


**Figura 11:** Espectro de infravermelho do complexo precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”.

Observa-se no espectro, uma banda na região de  $1095\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento  $[\nu(\text{C-P})]$ , evidencia-se as bandas de deformação axial  $[\delta_{\text{ax}}(\text{C-H})\text{Ar}]$  do anel aromático na região de  $3050\text{ cm}^{-1}$  e deformação angular fora do plano nas regiões de  $745\text{ cm}^{-1}$  e  $694\text{ cm}^{-1}$   $[\delta_{\text{fp}}(=\text{C-H})\text{Ar}]$ . Esses estiramentos são correspondentes ao grupamento organofosforoso.

Pode-se observar dois picos, típicos de monossustituição, que aparece no espectro de infravermelho do complexo precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”. Esse padrão de substituição sempre gera uma forte absorção próxima de  $690\text{ cm}^{-1}$  e  $750\text{ cm}^{-1}$ .

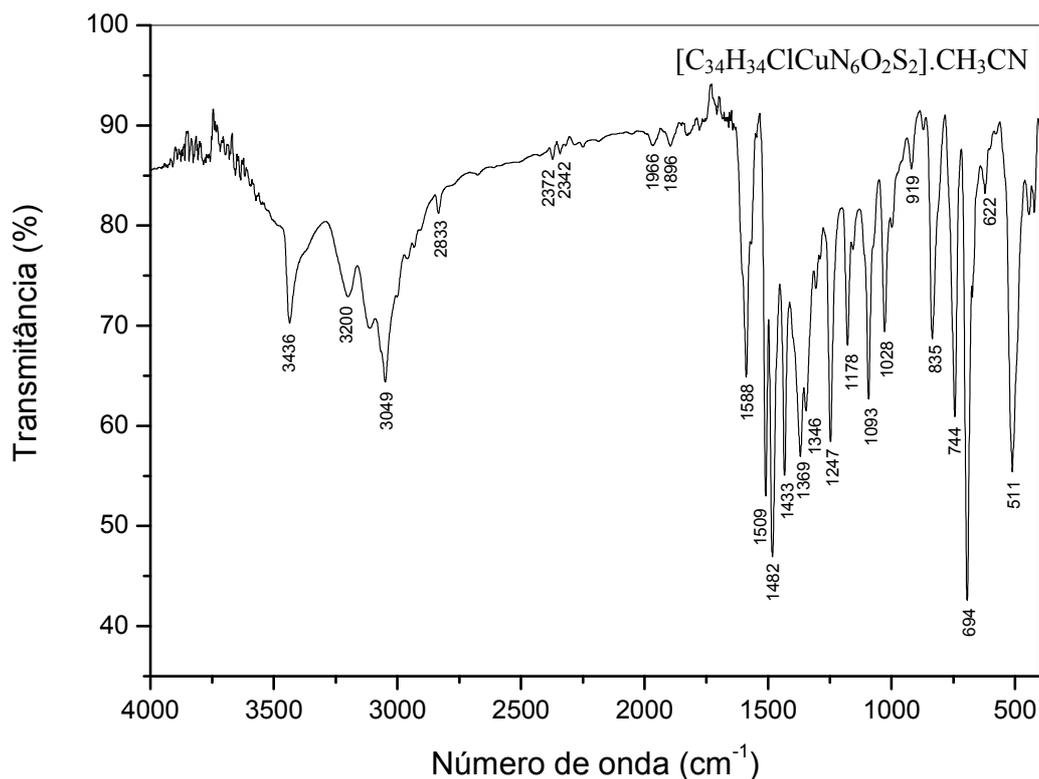
Na Figura 12 encontra-se o espectro de infravermelho do ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol.



**Figura 12:** Espectro de Infravermelho do Ligante C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS

No espectro do Ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol, observam-se bandas finas e intensas correspondentes à deformação axial [ $\delta_{ax}(\text{N-H})$ ] de heteroaromáticos que aparecem na região de 3376-3167 cm<sup>-1</sup>, outras bandas de forte intensidade aparecem na região de 1614-1580 cm<sup>-1</sup> que correspondem ao estiramento [ $\nu(\text{C=N})$ ], as bandas que aparecem na região de 1356-1378 cm<sup>-1</sup> correspondem ao estiramento [ $\nu(\text{C=S})$ ], e na região de 1600-1475 cm<sup>-1</sup> que corresponde ao estiramento [ $\nu(\text{C=C})_{\text{Ar}}$ ] do anel aromático. Uma banda forte aparece na região entre 800 e 850 cm<sup>-1</sup>, esse padrão é visto no espectro indicando anéis para-dissubstituídos (anéis 1,4-dissubstituídos).

Na Figura 13, encontra-se o espectro no infravermelho do complexo [C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClCuN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>].CH<sub>3</sub>CN.



**Figura 13:** Espectro no infravermelho do complexo  $[C_{34}H_{34}ClCuN_6O_2S_2].CH_3CN$ .

Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, reúne-se na Tabela 3 as principais bandas e atribuições para os grupos funcionais presentes nas estruturas dos compostos sintetizados.

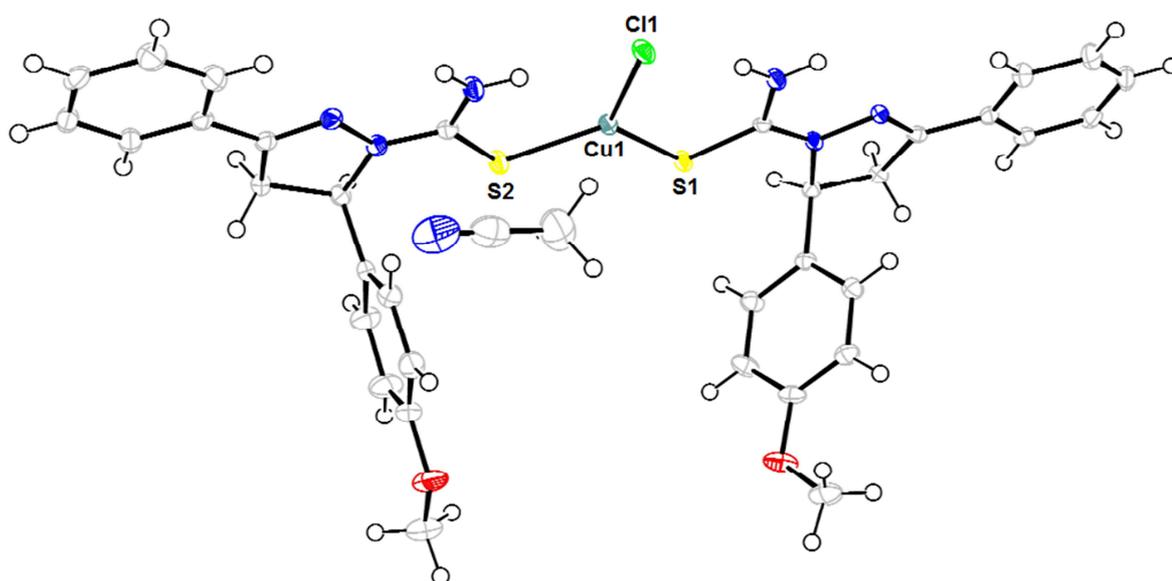
**Tabela 3:** Principais bandas e respectivas atribuições para o precursor “[Cu(PPh<sub>3</sub>)Cl]”, ligante C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS e o complexo sintetizado.

Vibrações Características	Frequências (cm <sup>-1</sup> )		
	“[Cu(PPh <sub>3</sub> )Cl]”	Ligante C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	Complexo [C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> ClCuN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ].CH <sub>3</sub> CN
v(N-H)	-	3376-3167	3376-3167
v(C-H)Ar	3050	3052	3049
v(C=C)Ar	1600-1475	1600-1475	1600-1475
v(C=N)	-	1614-1580	1614-1580
v(C=S)	-	<u>1377</u>	<u>1369</u>
v(C-P)	1095	-	-
δ(N-H)	-	839	835
δ(C-H)Ar	694	684	694

Os espectros no IV obtidos para o complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  apresentam basicamente as mesmas bandas do respectivo ligante. O estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  que aparece na região de  $1356\text{--}1378\text{ cm}^{-1}$  no ligante livre apresenta um deslocamento no espectro do complexo para menor número de onda (menor energia), devido à coordenação do átomo de S ao centro metálico de maneira monodentada. As bandas  $\nu(\text{N-H})$  não apresentaram mudanças no espectro de IV dos complexos, indicando o não envolvimento destes grupos na esfera de coordenação.

#### 5.4. Estrutura Cristalina do Complexo $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$

Os dados da cristalografia demonstram que a formação do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  se dá pela coordenação do átomo de enxofre (S) do ligante de maneira monodentada ao centro metálico de cobre ( $\text{Cu}^{\text{I}}$ ). Cada ligante doa um par de elétrons ao íon metálico, formando uma estrutura com dois ligantes nas extremidades, liberando a  $\text{PPh}_3$  do complexo precursor. A acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) funciona como um solvato de cristalização. A Figura 14 representa a projeção da unidade assimétrica para o complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$

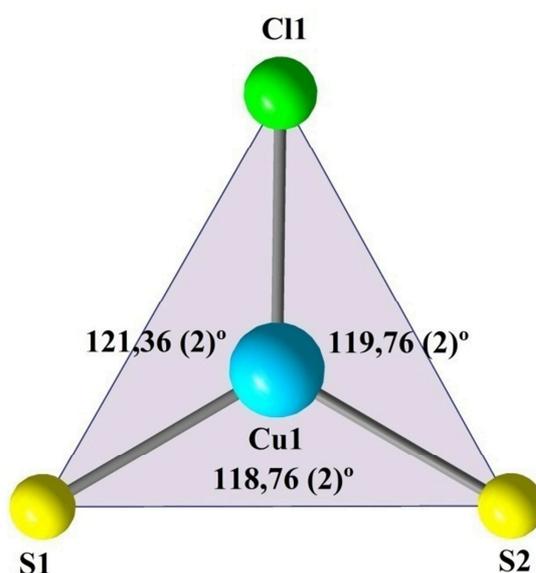


**Figura 14:** Projeção ORTEP da unidade assimétrica do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$

A unidade assimétrica do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  é formada pela coordenação do ligante através do átomo de enxofre ao centro metálico de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com distância de ligação  $\text{Cu1-S1}$  de  $2,2184(6)\text{ \AA}$ , um outro átomo de enxofre com distância de ligação  $\text{Cu1-S2}$  de  $2,2057(5)\text{ \AA}$  e

completando a esfera de coordenação um átomo de Cl com distância de ligação Cu1-Cl1 de 2,2741(6) Å. Os comprimentos de ligação que separam o átomo central dos átomos doadores que formam sua esfera de coordenação estão em consonância com a literatura.<sup>38-42</sup>

Avaliando a projeção cristalográfica do complexo discreto observa-se um ambiente de coordenação Trigonal Planar distorcido para o átomo de cobre<sup>I</sup> (Figura 15), já que seus ângulos de ligação são próximos a 120°.



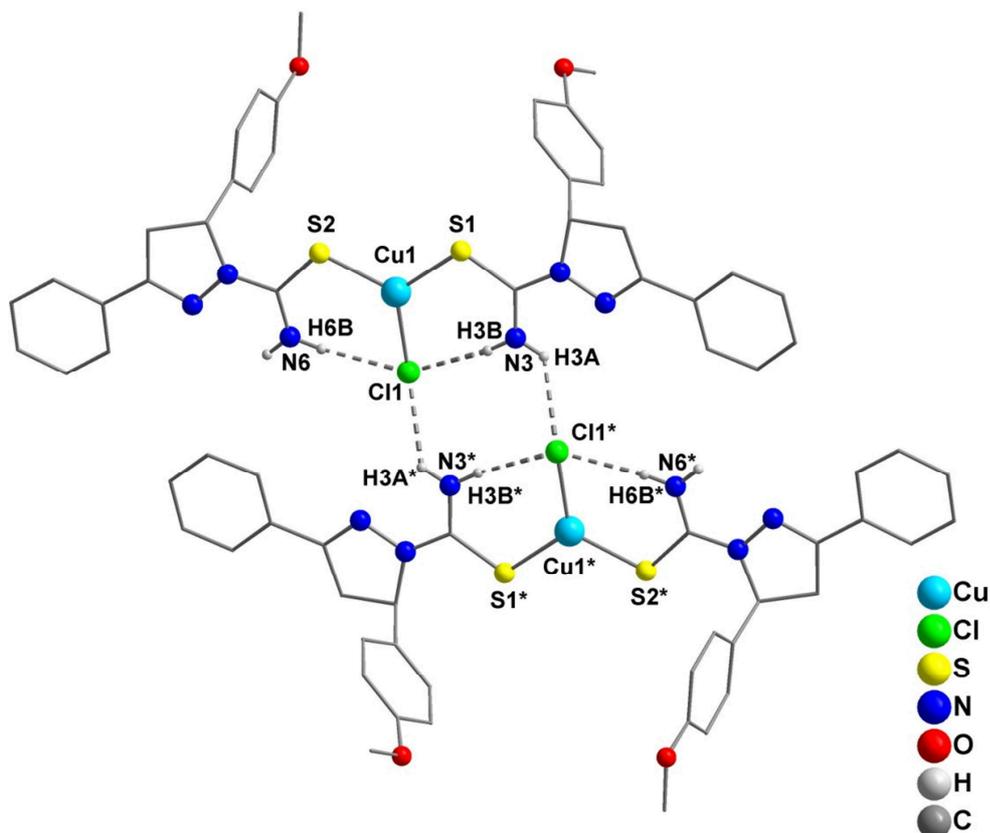
**Figura 15:** Projeção DIAMOND, esfera de coordenação do centro metálico de Cu<sup>I</sup> após formação do dímero, para o complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].

A Tabela 4 reúne os principais comprimentos e ângulos de ligações para o complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].

**Tabela 4:** Comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].

Comprimento de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
<b>Cu1-S1</b>	2,2184(6)	<b>S2-Cu1-S1</b>	118,76(2)
<b>Cu1-S2</b>	2,2057(5)	<b>S2-Cu1-Cl1</b>	119,76(2)
<b>Cu1-Cl1</b>	2,2741(6)	<b>S1-Cu1-Cl1</b>	121,36(2)

A parte assimétrica da cela unitária desse composto é formada pelo grupamento que reproduz exatamente outra estrutura, na qual é gerada por operadores de simetria (centros de inversões). A estrutura molecular desse composto está representada na Figura 16, onde podemos observar a presença de ligações de hidrogênio, envolvendo o átomo de Cl1, H6B e o H3B da mesma unidade assimétrica e o H3B\* de outra unidade assimétrica.



**Figura 16:** Representação dimérica do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ . Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes (\*) =  $-x, -y, 2-z$ . Para melhor visualização, foram omitidos os átomos de hidrogênio e o solvato ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Ligações de hidrogênio são definidas, segundo Etter, como interações que direcionam a associação de um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a um ou mais átomos, grupos de átomos ou moléculas em uma estrutura agregada estável o suficiente a ponto de ser considerada como uma espécie química independente. Devido à força e direcionalidade das ligações de hidrogênio, elas estão presentes na maioria dos sistemas como "cimento supramolecular".<sup>47</sup>

Em particular, os ligantes pirazólicos destacam-se por conter em sua estrutura um átomo de nitrogênio pirrólico capaz de atuar como doador de ligação de hidrogênio. O

reconhecimento molecular deste grupo N-H frente a aceitadores de ligações de hidrogênio desempenha um papel relevante na formação de compostos supramoleculares. Dentre esses aceitadores de hidrogênio, destacam-se os pseudo-haletos, os haletos e os carboxilatos.<sup>48-50</sup>

Ligações de hidrogênio inter e intramoleculares podem ser observadas na estrutura cristalina, estas ligações são formadas com os átomos de cloro na estrutura dimérica. As distâncias e ângulos de ligações de hidrogênio encontram-se na Tabela 5.

**Tabela 5:** Comprimentos e ângulos da ligação de hidrogênio selecionados para o complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].

Comprimento de Ligação (Å)		Ângulos de Ligação (°)	
<b>Cl1 ... H3B</b>	2,3708(4)	<b>N3-H3B ... Cl1</b>	170,912(12)
<b>Cl1 ... H6B</b>	2,3720(5)	<b>N6-H6B ... Cl1</b>	170,118(12)
<b>Cl1 ... H3A*</b>	2,2741(6)	<b>N3*-H3A* ... Cl1</b>	128,841(12)

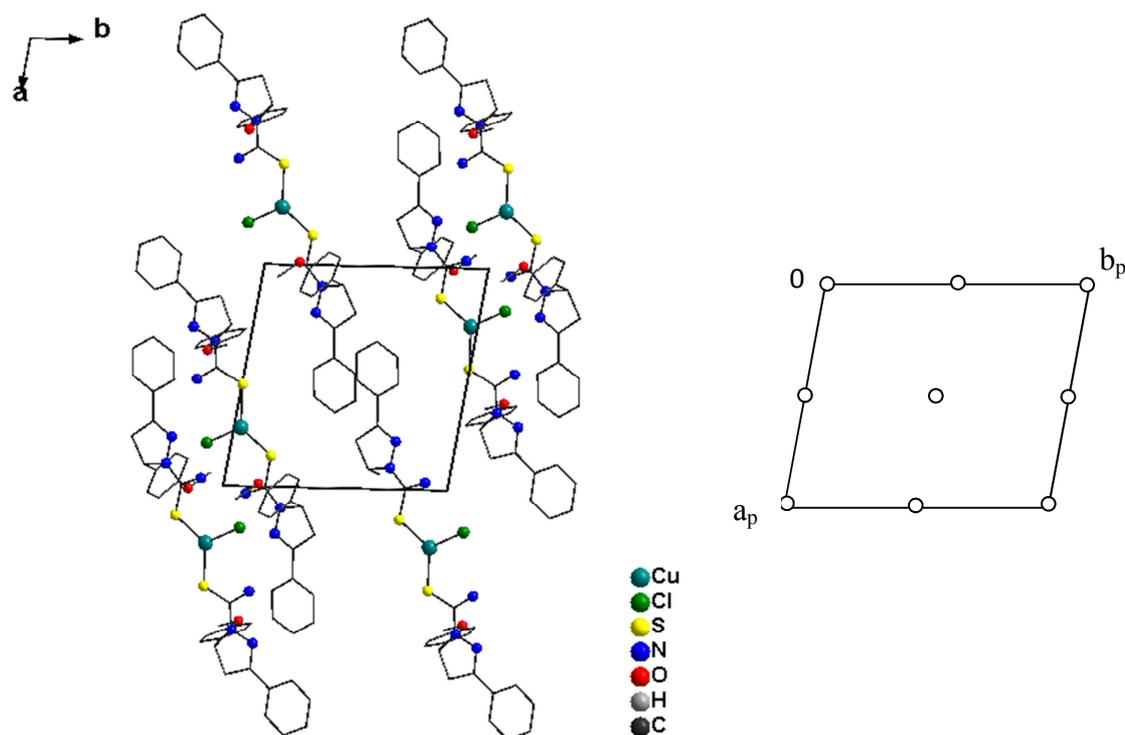
Operadores de simetria (\*) = -x, -y, 2-z.

O complexo [CuL<sub>2</sub>Cl] apresenta-se na forma de monocristais amarelos pertencentes ao sistema Triclínico e grupo espacial  $P\bar{1}$  (N° 2 – *International Tables for Crystallography*)<sup>51</sup>, uma vez que não foi observada nenhuma regularidade nas condições gerais de reflexão para a classe integral dos índices hkl, sendo que as condições de reflexão observadas são condizentes ao operador de simetria ( $\bar{1}$ ). O grupo espacial  $P\bar{1}$  é centrossimétrico e apresenta como único operador de simetria centros de inversão localizados, nos vértices e centro das arestas da célula unitária, além do centro de face. A Tabela 6 reúne as informações de reflexão do grupo espacial  $P\bar{1}$ .

**Tabela 6:** Condições de reflexão pertinentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (N°2), sistema cristalino triclinico.

Domínio da Condição	Reflexão	Condição Observada	Interpretação/Direção Cristalográfica
Integral	Hkl	-	Tipo Bravais P

A Figura 17 apresenta a comparação da projeção do conteúdo da cela unitária desse composto com o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography*<sup>51</sup> para o grupo espacial  $P\bar{1}$ .



**Figura 17:** Projeção DIAMOND do plano cristalográfico do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  com centro de inversão ( $\bar{1}$ ) e o diagrama extraído da *International Tables for Crystallography* para o grupo espacial ( $P\bar{1}$ ). Os átomos de hidrogênio e o solvato ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) foram omitidos para melhor visualização.

A reprodução sistemática do conteúdo de cela pode ser prevista a partir da análise do operador de simetria contido no grupo espacial centrossimétrico ( $P\bar{1}$ ), conforme ilustra a Figura 17. Comparando-se o diagrama retirado da *International Tables for Crystallography* com as projeções das celas é possível encontrar uma relação entre as figuras ao identificar os centros de inversão no centro da cela, nos centros das arestas e nos vértices.

A Tabela 7 reúne as informações da coleta de intensidades e dados do refinamento das estruturas cristalinas do complexo sintetizado.

**Tabela 7:** Dados cristalográficos e refinamento estrutural para o complexo [CuL<sub>2</sub>Cl].CH<sub>3</sub>CN

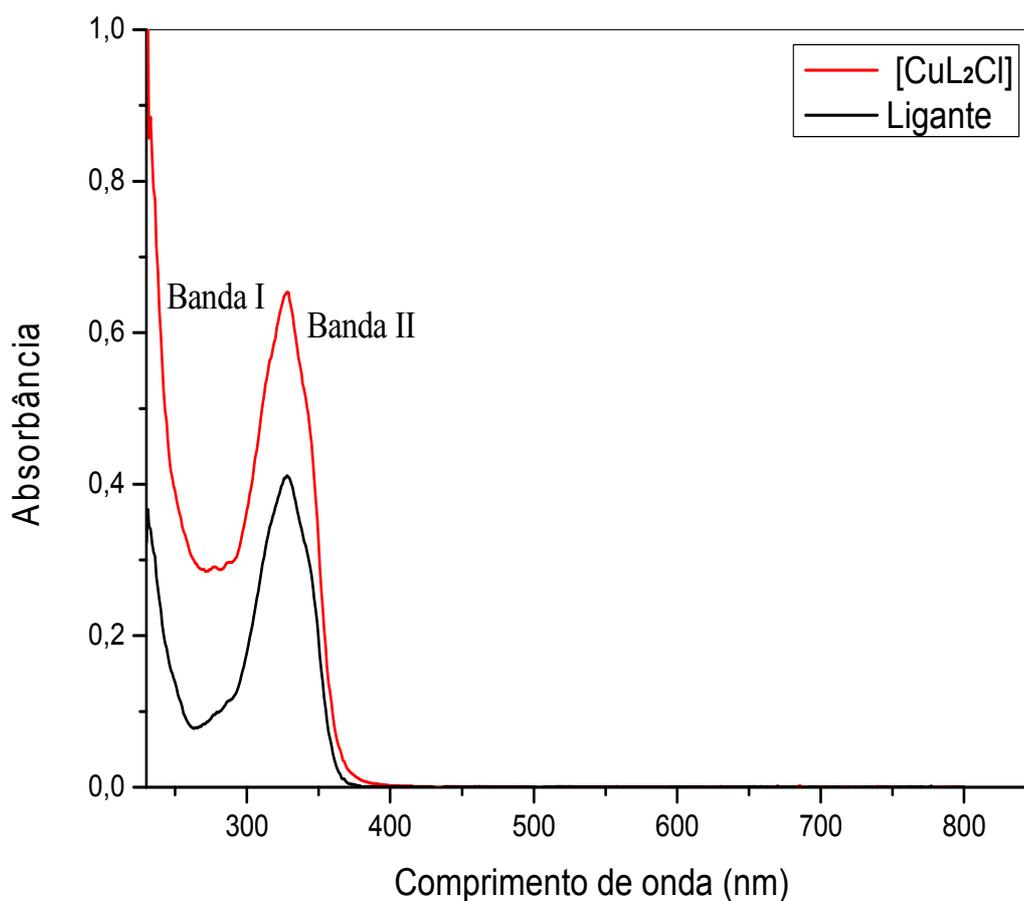
Código de identificação	$P\bar{1}$	
Fórmula Molecular	[C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> ClCuN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ].CH <sub>3</sub> CN	
Massa Molecular (g.mol <sup>-1</sup> )	762,84	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema Cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	$P\bar{1}$	
Dimensão da célula unitária	a = 11,2752(3) Å	$\alpha = 104,335(2)^\circ$ .
	b = 11,3929(3) Å	$\beta = 97,823(2)^\circ$ .
	c = 14,6176(4) Å	$\gamma = 96,988(2)^\circ$ .
Volume	1778,57(8) Å <sup>3</sup>	
Número de fórmulas elementares	Z=2	
Densidade (calculada)	1,424 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0,850 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	792	
Dimensão do cristal	0,770 x 0,391 x 0,179 mm <sup>3</sup>	
Índice de varredura	-14<=h<=12, -14<=k<=14, -18<=l<=18	
Número de reflexões coletadas	47786	
Número de reflexões independentes	7879 [R(int) = 0,0322]	
Correção de absorção	Gaussian	
Max. e min. transmissão	0,9980 e 0,8965	
Método de Refinamento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Dados /Restrições /Parâmetros	7879 / 2 / 442	
Índice R Final [I > 2sigma(I)]	R1 = 0,0308; wR2 = 0,0718	
Índice R (dados totais)	R1 = 0,0434; wR2 = 0,0779	
Densidade eletrônica residual. (e/Å <sup>3</sup> )	0,438 e - 0,327	

### 5.5. Espectroscopia na Região do UV-Vis

O comportamento espectroscópico de complexos de metais de transição coordenados a ligantes insaturados está relacionado às prováveis transições eletrônicas entre os orbitais

localizados no metal e nos ligantes.<sup>52</sup>

Para melhor discussão dos espectros de UV-Vis envolvendo o complexo estudado, trataremos o gráfico a seguir sob o aspecto de duas principais regiões chamadas de banda (I) e banda (II). O espectro eletrônico do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  em solução de diclorometano na concentração de  $1,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  é mostrado na Figura 18, sobreposto ao espectro do respectivo ligante nas mesmas condições especificadas.



**Figura 18.** Espectros de absorções no UV-Vis do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  e o seu respectivo ligante.

O espectro de absorção do ligante apresentam duas bandas características, sendo que estas absorções denominadas de banda I e banda II também podem ser atribuídas a transições intraligantes (TCIL). A banda na região de maior energia (banda I) é proveniente de transições eletrônicas do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  oriundas dos anéis aromáticos, enquanto a banda II é atribuída a transições eletrônicas do tipo  $n \rightarrow \pi^*$ , provenientes do grupamento tiocarbonila (N–C=S) presente como substituinte no núcleo pirazolínico.

A ligação de grupos substituintes no lugar do hidrogênio, em uma estrutura básica de cromóforo, altera a posição e a intensidade de uma banda de absorção do cromóforo. Pode ser que os grupos substituintes não gerem, eles mesmos, a absorção da radiação ultravioleta, mas sua presença modifica a absorção do cromóforo principal. Substituintes que aumentam a intensidade de absorção, e possivelmente o comprimento de onda, são chamados de auxocromos. Entre os auxocromos típicos, estão os grupos metila, hidroxila, alcoxi, halogênio e amina.<sup>53</sup>

O complexo [CuL<sub>2</sub>Cl] apresentou um pequeno deslocamento Hiperacrômico, aumento da intensidade de uma absorção ( $\epsilon$ ), em relação ao respectivo ligante (Tabela 8). Este deslocamento de intensidade da absorção, indica que sofreu alguma alteração em sua estrutura, sugerindo coordenação do centro metálico de Cu<sup>I</sup> ao ligante.

**Tabela 8:** Bandas de absorção no UV-Vis, em diclorometano, para os ligantes livres e para os complexos.

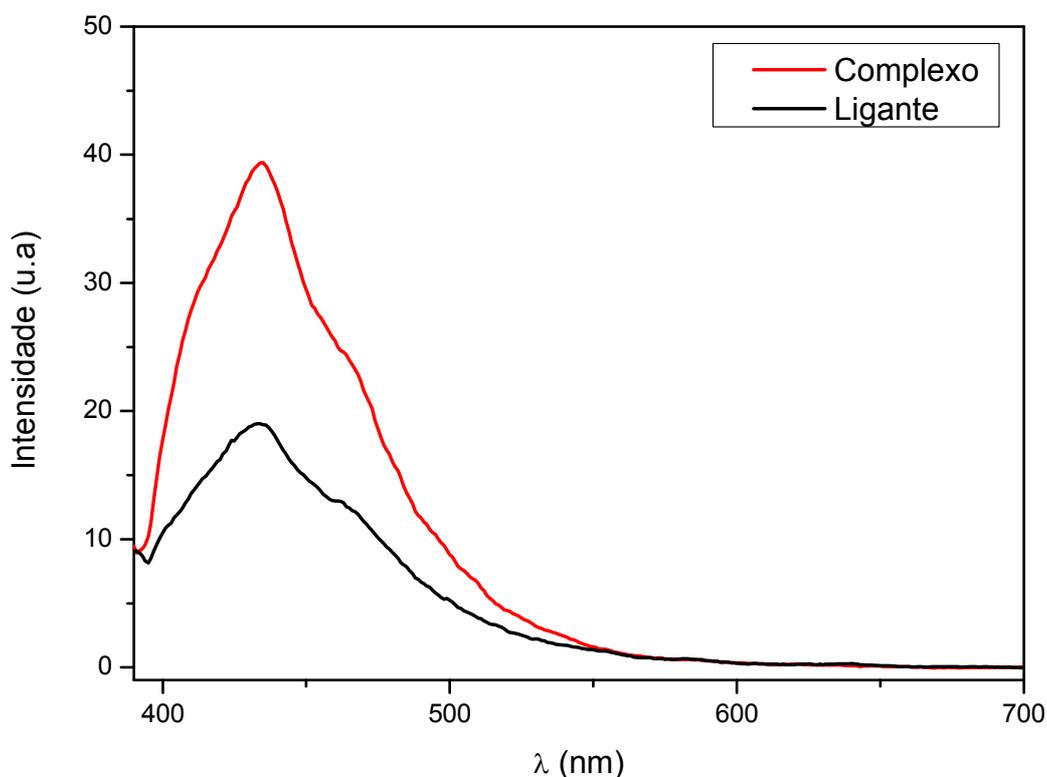
	<b>Banda I</b>	<b>Banda II</b>	<b>Absorbância</b>
	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	log $\epsilon$
<b>Ligante</b>	227-232	327 nm	0,40
<b>Complexo [CuL<sub>2</sub>Cl]</b>	227-232	328 nm	0,65

As absorções observadas nos complexos na região da banda II são atribuídas às transições eletrônicas do tipo TCLM (S $\rightarrow$ Cu)<sup>42,43,54,55</sup> referente à formação do complexo pela coordenação do átomo de enxofre do grupamento tiocarbonila ao centro metálico de Cu<sup>I</sup>. As transições eletrônicas atribuídas à banda II não podem ser consideradas puramente de transferência de carga do ligante para o metal, devido há pequenas contribuições das transições intraligantes do tipo n $\rightarrow$  $\pi^*$ , ou seja, a banda II é considerada uma banda mista (TCLM + TCIL).

Transições centradas no metal não são observadas nos espectros dos complexos, pois a configuração eletrônica do Cu<sup>I</sup> é do tipo d<sup>10</sup>, sendo assim, seus níveis de energia t<sub>2g</sub> e e<sub>g</sub> encontram-se preenchidos, não possibilitando transições eletrônicas do tipo d-d. A literatura trás diferentes atribuições envolvendo as transições eletrônicas que ocorrem quando há coordenação do átomo de cobre<sup>I</sup> ao enxofre, alguns autores atribuem essas transições a transferência de carga do metal para o ligante (TCML), porém, transferência de carga do ligante para o metal (TCLM) nestes sistemas são mais prováveis.<sup>43</sup>

## 5.6. Estudos de Luminescência em Solução

Complexos envolvendo íons metálicos com configuração  $d^{10}$  como o  $\text{Cu}^I$ , suscitam cada vez mais o interesse no estudo de suas propriedades fotofísicas. A investigação das propriedades luminescentes foi realizada para o complexo sintetizado e seu respectivo ligante. A Figura 19 apresenta os espectros de emissão para o complexo sintetizado comparado com seu respectivo ligante quanto excitado em 380 nm.



**Figura 19.** Espectros de emissão do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  e do seu respectivo ligante.

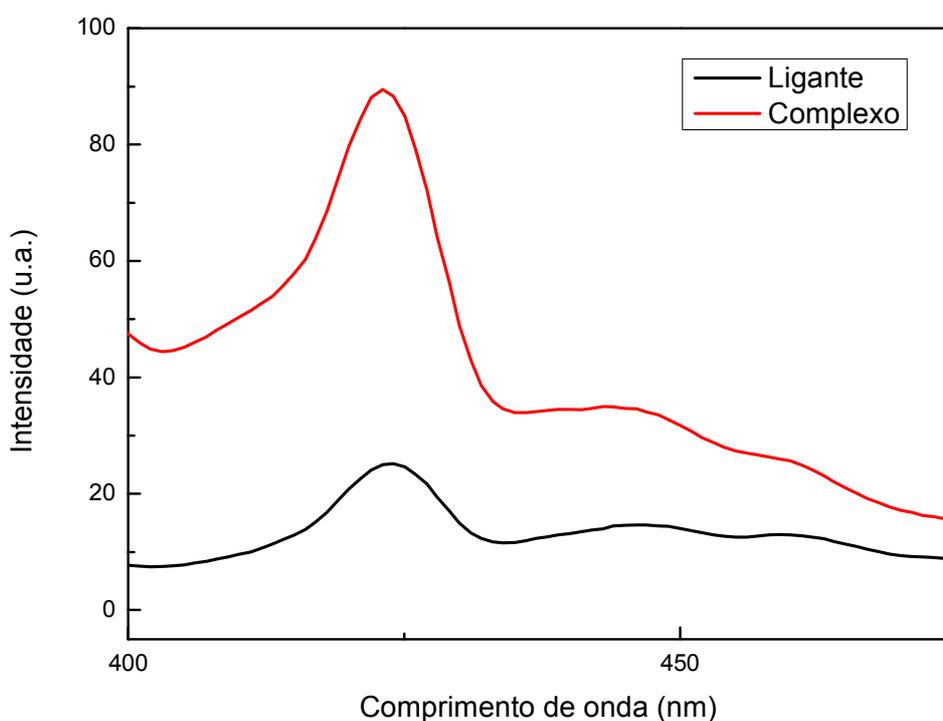
O espectro de emissão do complexos  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  apresentou um máximo de emissão em 433 nm na região do visível do espectro eletromagnético. A partir da análise do espectro do ligante livre, observa-se que este possui uma baixa intensidade de emissão, o que permite interpretar que as transições intraligantes (TCIL) possuem pouca contribuição nos espectros de emissão dos complexos. Sendo assim, a coordenação do ligante ao íon metálico de  $\text{Cu}^I$ , acarreta em um aumento na intensidade de emissão dos compostos, sendo responsáveis pelo aumento da luminescência as transições eletrônicas do tipo TCLM+TCIL, evidenciando a

influência do centro metálico sobre a emissão dos compostos. Estes resultados estão em concordância com as interpretações feitas nas medidas de absorção no UV-Vis, que apresentam as bandas de absorções oriundas das transições eletrônicas mistas (TCLM+TCIL).

### 5.7 Estudos de Luminescência em Estado Sólido

A fim de verificar os efeitos do solvente sobre os perfis de luminescência, realizaram-se os estudos de emissão em solução e posteriormente no estado sólido.

A Figura 20 representa o espectro de emissão no estado sólido, sendo o espectro referente ao complexo sintetizado e seu respectivo ligante.



**Figura 20.** Espectros de emissão do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  e do seu respectivo ligante no estado sólido.

O espectro de emissão no estado sólido do complexo sintetizado também apresenta uma diferença quando comparado com seu respectivo ligante livres.

O complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  apresentou um máximo de emissão em 423 nm na região do visível do espectro eletromagnético, enquanto o seu respectivos ligantes apresentou uma baixa intensidade de emissão quando excitados em 380 nm.

Igualmente ao observado na luminescência em solução para o ligante livre e para o complexo formado, observa-se que o ligante possui uma menor intensidade de emissão. Desta forma, houve um aumento da intensidade de emissão observada com a formação dos complexos, e isto ocorre devido à coordenação do ligante ao centro metálico de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e também ao surgimento de transições eletrônicas do tipo TCLM ( $\text{S} \rightarrow \text{Cu}$ ).

Os estudos de luminescência em solução e no estado sólido apresentaram comportamentos diferentes dos estudos de absorção (em que houve pouca influência do solvente), para os espectros de emissão dos compostos de coordenação o efeito do solvente é significativo nos resultados obtidos. Efeitos de concentração também não podem ser descartados, uma vez que os espectros de emissão em solução envolvem soluções diluídas do complexo.

## 5.8. Teste Biológico

### 5.8.1. Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima

As metodologias aplicadas aos bioensaios de atividade antimicrobiana foram elaboradas conforme as normas contidas nos manuais de Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico e Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão (M7-A7 e M2-A8, respectivamente). Essas técnicas são recomendadas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e utilizada pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) em testes de sensibilidade a antimicrobianos.

As normas da CLSI foram adaptadas para este estudo: sendo utilizados solventes orgânicos na solubilização do complexo metálico e seu ligante, e para o ajuste das diluições nos bioensaios.

O complexo pirazolínico  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$ , o Ligante  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  e o Precursor “[ $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ ]”, foram testados contra a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC SP 25923) e contra a bactéria gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 11229).

Inicialmente foram realizados bioensaios apenas com o solvente frente às cepas bacterianas. Uma solução de DMSO a 5% foi utilizada como branco na avaliação da atividade antimicrobiana, em que, verificou-se que o solvente nesta concentração não é eficiente na inibição do desenvolvimento microbiano das cepas investigadas.

Na Tabela 9 encontram-se os resultados obtidos nos bioensaios de determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) para os complexos testados.

**Tabela 9:** Resultados da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) em  $\mu\text{g/mL}$  dos compostos.

<i>Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</i>				
	<b>Bactérias Gram-Negativas</b>		<b>Bactérias Gram-Positivas</b>	
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
	<b>CIM</b>	<b>CBM</b>	<b>CIM</b>	<b>CBM</b>
Ligante $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	$>10^3$	$>10^3$	$>10^3$	$>10^3$
Complexo $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$	125	500	$>10^3$	$>10^3$
“ $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ ”	500	$>10^3$	$>10^3$	$>10^3$
Solvente DMSO	N	N	N	N

DMSO = Solução de DMSO a 5% v/v; N = Nenhuma inibição de crescimento bacteriano foi observada.

Verifica-se através dos valores obtidos para CIM e CBM que as cepas bacterianas são sensíveis ao complexo pirazolínico, ou seja, os significativos resultados sugerem que o composto de coordenação possui ação antibacteriana frente às bactérias estudadas.

Estudos demonstram que complexos metálicos com íons cobre penetram mais facilmente na parede celular bacteriana, pela desnaturação protéica de componentes do grupo sulfidril destruído a parede celular bacteriana.<sup>56</sup>

A análise dos resultados admite duas hipóteses para o mecanismo de ação dos complexos metálicos avaliados: 1) Modificação na membrana plasmática que causou perda de constituintes celulares; 2) Inibição da síntese de constituintes da parede celular. Sendo necessária a realização de estudos específicos para a determinação destes mecanismos.

De acordo com a literatura, diversos trabalhos têm empregado uma classificação baseada nos resultados da CIM para avaliar a atividade antimicrobiana de extratos vegetais e suas frações, como: BOA (CIM inferior a  $100 \mu\text{g/mL}$ ); MODERADA (CIM entre  $100$  e  $500 \mu\text{g/mL}$ ); FRACA (CIM entre  $500$  e  $1000 \mu\text{g/mL}$ ); e INATIVA (quando a CIM for superior a  $1000 \mu\text{g/mL}$ ).<sup>57,58</sup> Desse modo, avaliou-se a atividade antimicrobiana do complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  como MODERADA e a do respectivo ligante como INATIVA.

O efeito inibitório do complexo metálico estudado foi determinado como BACTERICIDA, conforme sugerido por Berche *et al.* (1988), que na proporção entre  $CBM/CIM \leq 4$  o agente será bactericida, e quando  $> 4$  bacteriostático.<sup>59,60</sup> Além disso, os compostos avaliados inibiram o crescimento de bactérias Gram-positivas (*e.g. S. aureus*) e Gram-negativas (*e.g. E. coli*), o que indica um amplo espectro da atividade, e abre perspectivas de que os mesmos possam ser utilizados como futuros fármacos.

A microbiologia reconhece que as bactérias Gram-negativas possuem mecanismos especializados em expulsar substâncias estranhas para fora da célula (bomba de efluxo), limitando o acesso do agente antimicrobiano ao seu sítio de ação, prevenindo o acúmulo de antibiótico no interior da célula, e inibindo a ação do antimicrobiano.<sup>61</sup> Apresentam, ainda, no espaço periplasmático com enzimas capazes de inativar fármacos ( $\beta$ -lactamases) tornando a célula resistente a eles.<sup>62</sup>

De modo análogo, as bactérias Gram-positivas protegem sua membrana citoplasmática com uma parede celular espessa. As muitas camadas de peptidoglicanos impedem a passagem de compostos hidrofóbicos, devido à presença de açúcares e aminoácidos.<sup>63</sup>

Nesse sentido, vem ganhando espaço no campo acadêmico pesquisas que busquem produzir compostos com amplo espectro de atividade, e que ainda apresentem mecanismos de ação desconhecidos pelas bactérias patogênicas.

**CAPÍTULO 6**  
**CONCLUSÃO**

## 6. CONCLUSÃO

A síntese e caracterização do novo complexo de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  com o ligante 3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol foi realizada com sucesso.

Através dos dados da cristalografia, pode-se observar que a formação do complexo  $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2].\text{CH}_3\text{CN}$  se dá pela coordenação do átomo de S do ligante de maneira monodentada ao centro metálico  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . Os dois ligantes doa um par de elétrons ao íon metálico, formando uma estrutura com dois ligantes nas extremidades, liberando a  $\text{PPh}_3$  do complexo precursor.

As investigações realizadas evidenciaram a formação de um complexo discreto com um ambiente de coordenação Trigonal planar distorcido para o átomo de cobre(I).

O estudo do comportamento espectroscópico dos compostos foi utilizado como ferramenta auxiliar na identificação do novo complexo sintetizado. Observa-se que os dados obtidos no infravermelho, estão em concordância com a estrutura molecular obtidas através da difratometria de raios-X. A análise de luminescência evidenciou a influência do centro metálico sobre a emissão dos compostos. Estes resultados estão em concordância com as interpretações feitas nas medidas de absorção no UV-Vis.

A análise elementar de CHN apresenta resultados concordantes com as fórmulas moleculares  $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_6\text{O}_2\text{S}_2].\text{CH}_3\text{CN}$ , apresentando um complexo neutro.

O complexo pirazolínico foi testado contra a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e contra a bactéria gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 11229). Ambas as cepas bacterianas investigadas apresentaram sensibilidade frente a todos os compostos investigados, entretanto, nota-se claramente que o complexo metálico é muito mais eficiente na inibição quando comparado ao ligante não coordenado nas bactérias gram-negativa *Escherichia coli*. Isto esta de acordo com o que é estipulado na literatura quanto à maior eficiência em atividades biológicas de compostos de coordenação frente aos seus ligantes livres.

Verifica-se uma semelhança no comportamento das duas bactérias, embora ambas apresentem morfologias diferentes em suas paredes celulares, mas essa diferença das bactérias não originou diferenças na permeabilidade dos complexos testados.

A CIM foi considerada como moderada para o complexo  $[\text{CuL}_2\text{Cl}]$  e para o ligante livre pode ser descrita como fraca ou inativa, levando em consideração a classificação empregada para avaliar a atividade antimicrobiana em extratos de vegetais.

Os compostos avaliados inibiram o crescimento das bactérias gram-positivas e gram-negativas, o que indica um amplo espectro de atividade e abre perspectivas de que os mesmos possam ser utilizados como futuros fármacos. E quando se compara os dados dos complexos com aqueles obtidos para os ligantes livres, nota-se claramente um aumento das atividades antimicrobianas para gram-negativa *Escherichia coli*, comprovando a importância do processo de coordenação dos íons cobre(I).

**CAPÍTULO 7**  
**REFERÊNCIAS**

## 7. REFERÊNCIAS

1. Netto, A.V. G.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E. A.; *Quim. Nova.* **2008** (31) 1208-1217.
2. Omary, M. A.; Rawashdwhomary, M. A.; Diyabalanage, H. V. K.; Dias, H. V. R.; *Inorg. Chem.* **2003** (42) 8612-8614.
3. Kovács, A.; Nemcsok, D.; Pokol, G.; Szécsényi, K. M.; Vukadin, M. L.; Jácimovic, Z. K.; Evans, I. R.; Howard, J.A.K.; Tomié, Z. D.; Giester, G.; *New. J. Chem.* **2005** (29) 833-840.
4. Evans, I. R.; Howard, J. A. K.; Judith, K. M. S.; Leovac, V.; Jacaimovica, E. K.; *Inorg. Chim. Acta.* **2004** (357) 4528-4536.
5. Jaćimović, Z. K.; Leovac, V.; Szécsényi, K. M.; Howard, J. K.; Evans, I.; *Acta Cryst. Section C.* **2004** (60) 467-470.
6. Casarin, M.; Forrer, D.; Garau, F.; Pandolfo, L.; Pettinari, C.; Vittadini, A.; *J. Phys. Chem. A.* **2008** (112) 6723-6731.
7. Trofimenko, S.; *Chem. Rev.* **1993** (93) 943-980.
8. Trofimenko, S.; *Chem. Rev.* **1972** (72) 497-509.
9. Souza, D. A.; Florêncio, A. S.; Carneiro, J. W. M.; Soriano, S. S.; Pinheiro, C. B.; Novak, M. A.; Vaz, M. G. F.; *Inorg. Chim. Acta* **2008** (361) 4024.
10. Golobica, A.; Ozbolta, L.; Pohleven, F.; Lešana, I.; Šegedina, P.; *Chim. Slov. Acta.* **2006** (53) 238.
11. Jones, M. W.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Le Pevelen, D. D.; Smiljanic, N.; *Inorg. Chim. Acta.* **2010** (363) 1097.
12. Dias, H. V. R.; Diyabalanage, H. V. K.; Rawashdeh-Omary, M. A.; Franzman, M. A.; Omary, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003** (125) 12072-12073.

13. Zink, D. M.; Bachele, M.; Baumann, T.; Nieger, M.; Kuhn, M.; Wang, C.; Klopfer, W.; Monkowius, U.; Hofbeck, T.; Yersin, H.; Brase, S.; *Inorg. Chem.* **2013** (52) 2292-2305.
14. Constable, E. C.; Steel, P. J.; *Coord. Chem. Rev.* **1989** (93) 205-223.
15. Ballarin, B.; Busetto, L.; Cassani, C. M.; Femoni, C.; *Inorg. Chim. Acta.* **2010** (363) 2055-2064.
16. Bachechi, F.; Burini, A.; Galassi, R.; Pietroni, B. R.; Ricciutelli, M.; *Inorg. Chim. Acta.* **2004** (357) 4349-4357.
17. Brogden, R. N.; *Drugs.* **1986** (32) 60-70.
18. Brune, K.; Hinz, B.; *Drugs.* **2004** (50) 2391-2399.
19. El-Sabbagh, O. I.; Baraka, M. M.; Ibrahim, S. M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarine, J.; Rashad, A. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009** (44) 3746-3753.
20. Halcrow, M. A.; *Dalton Trans.* **2009** (12) 2045-2256.
21. Kitajima, N.; Tolman, W. B.; *Progr. Inorg. Chem.* **1995** (43) 419-531.
22. Umakochi, K.; Yamauchi, Y.; Makamiya, K.; Kajima, T.; Yamasaki, M.; Kawano, H.; Onishi, M.; *Inorg. Chem.* **2003** (42) 3907-3916.
23. Trofimenko, S.; *Prog. Inorg. Chem.* **1986** (34) 115-210.
24. Komeda, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Chikuma, M.; Reedijk, J.; *Inorg. Chem.* **2000** (39) 4230-4236.
25. Mohammad, A. O.; Manal, A. R. O.; Himashinie, V. K. D.; Dias, H. V. R.; *Inorg. Chem.* **2003** (42) 8612-8614.

26. Li, X. L.; Ai, Y. B.; Yang, B.; Chen, J.; Tan, M.; Xin, X. L.; Shi, Y. H.; *Polyhedron*. **2012** (35) 47–54.
- 27- Balzani V.; Accorsi, G.; Armardi, N.; Campagna, S.; *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*. Springer-Verlag, **2007**.
28. Favarin, L. R. V.; Casagrande, G. A.; Dos Anjos, A.; *Cristaloquímica de Compostos de Cu<sup>I</sup> Baseados em Pirazolinas 1,3,5-Tri-Substituídas: Síntese, Caracterização Estrutural e Propriedades Ópticas*. Dissertação de mestrado em química da UFGD – Dourados. **2014**, 88 p.
29. Ferle, A.; Pizzuti, L.; Inglez, S. D.; Caires, A. R. L.; Lang, E. S.; Back, D. F.; Flores, A. F. C.; Júnior, A. M.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A.; *Polyhedron*. **2013** (63) 09-14.
30. Santos, I. F.; Guedes, G. P.; Mercante, L. A.; Bernardino, A. M. R.; Vaz, M. G. F.; *Journal of Molecular Structure*. **2012** (1011) 99–104.
31. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>a</sup> ed., Pergamon Press, Grã Bretanha, **1988**.
32. Lin, J. C. Y.; Tang, S. S.; Vasam, C. S.; You, W. C.; Ho, T. W.; Huang, C. H.; Sun, B. J.; Huang, C. Y.; Lee, C. S.; Hwang, W. S.; Chang, A. H. H.; Lin, I. J. B.; *Inorg. Chem.* **2008** (47) 2543-2551.
33. Brandenburg, K.; Berndt, M.; J.; DIAMOND: Visual Crystal Structure Information System. *J. Appl. Cryst.* **1999** (32) 1028.
34. Farrugia, L. J.; ORTEP-3: Program for Ellipsoid Representation of Crystal Structures. *J. Appl. Cryst.* **1997**.
35. Jardine, F. H.; Rule, L.; Vohra, A. G.; *J. Chem. Soc. (A)*. **1970** 238-240.
36. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P.; *Ultrason Sonochem.* **2009** (16) 728-731.

37. Atkins, P. W.; Overton, T.; Rourke, J.; Wellwe, M.; Armstrong, F.; *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry*. 5 th ed. New York: Oxford, **2010**.
38. Leite, D. O.; Prado, R. J.; *Revista Brasileira de Ensino de Física*. **2012** (34) 2504.
39. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed., LTC, Rio de Janeiro, **2000**.
- 40- Godoy, N. A. V.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E.; *Polyhedron*, **2005** (24) 1086-1092.
- 41- Takahashi, P. M.; Frem, R. C. G.; Godoy, N. A. V.; Mauro, A. E.; Matos, J. R.; *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007** (87) 797-800.
42. Li, D.; Shi, W. J.; Hou, L.; *Inorg. Chem.* **2005** (44) 3907-3913.
43. Knotter, M. D.; Blasse, G.; Vliet, J. P. M.; Korten, G.; *Inorg. Chem.* **1992** (31) 2196- 2201.
44. Lazarou, K.; Bednarz, B.; Kubicki, M.; *Inorg. Chim. Acta.* **2010** (363) 763–772.
45. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Polimante, R.; Cingolani, A.; Portalone, G.; Colapietro, M.; *Inorg. Chim. Acta.* **1996** (249) 215-229.
46. Ruan, C. X.; Shi, W.; *J. Acta Cryst.* **2007** (63) 2412.
47. Etter, M. C.; *Acc. Chem. Res.* **1990** (23) 120.
48. Khripun, A. V.; Selivanov, S. I.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; *Inorg. Chim. Acta.* **2006** (359) 320.
49. Sakai, K.; Tomita, Y.; Ue, T.; Goshima, K.; Ohminato, M.; Tsubomura, T.; Matsumoto, K.; Ohmura, K.; Kawakami, K.; *Inorg. Chim. Acta.* **2000** (297) 64.
50. Gimenez, R.; Elduque, A.; Lopez, J. A.; Barbera, J.; Cavero, E.; Lantero, I.; Oro, L. A.; Serrano, J. L.; *Inorg. Chem.* **2006** (45) 10363.

51. Hahn, T.; *International Tables for Crystallography, Vol. A Space-Group Symmetry*, 2<sup>nd</sup> ed.; The International Union of Crystallography, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, **1987**.
52. Crosby, G. A.; *J. Chem. Education*. **1983** (60) 791-796.
53. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução a Espectroscopia*. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Cengage Learning, **2012**.
54. Li, D.; Wu, T. *Inorg. Chem.* **2005** (44) 1775-1777.
55. Ford, P. C.; Cariati, E.; Bourassa, I.; *J. Chem. Rev.* **1999** (99) 3625–3647.
56. Goulart, D. S. *Detecção de resíduos de soluções sanitizantes empregadas em pedilúvio para bovinos no leite e solo*. (Dissertação). Programa de Pós-graduação em Ciência Animal. Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás – Goiânia. **2011**, 65 p.
57. Holetz, F. B.; Pessini, G. L.; Sanches, N. R.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, C. V.; Filho, B. P. D. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro*. **2002** (97) 1027-1031.
58. Dalmarco, J. B.; Dalmarco, E. M.; Koelzer, J.; Pizzolatti, G. M.; Frode, T. S.; *International Journal Green Pharmacy*. **2010** (4) 108-114.
59. Abou, O.; Karamoko, O.; Adama, C.; Augustin, A. A.; *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **2013** (5) 86-90.
60. Konaté, K.; Mavoungou, J. F.; Lepengué, A. N.; Aworet-Samseny, R. R. R.; Hilou, A.; Souza, A.; Dicko, M. H.; M'Batchi, B.; *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. **2012**, 11-18.

61. Reichling, J.; Koch, C.; Stahl-Biskup, E.; Sojka, C.; Schnitzler, P.; *Planta Medica*. **2005** (71) 1123–1127.
62. Silva, P. E. S. *Atividade antimicrobiana de Derris negrensis Benth (Fabaceae)*. (Dissertação) Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais. Universidade do Estado do Amazonas. **2011**, 69 p.
63. Sartori, M. R. K. *Atividade antimicrobiana de frações de extratos e compostos puros obtidos das flores da acmela brasiliensis spreng (wedelia paludosa) (asteraceae)*. (Dissertação). Programa de Mestrado Acadêmico em Ciências farmacêuticas. Universidade do vale do Itajaí. **2005**, 81 p.

**CAPÍTULO 8**  
**ANEXOS**

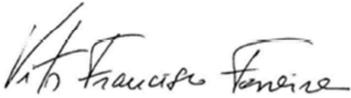


**Natal, 26 a 29 de maio de 2014**

**ATESTADO**

Atestamos que o trabalho "Síntese do complexo de Cu(I) com ligante baseado em núcleo pirazolinico", autoria de Reis, J. M.; Pimentel, T.; Pizzuti, L.; Casagrande, G. A. foi apresentado na forma de pôster durante a 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Natal, 29 de maio de 2014.

  
\_\_\_\_\_  
**Vitor F. Ferreira**  
Presidente da SBQ  
37ª Reunião Anual da SBQ

  
\_\_\_\_\_  
**Aldo J. G. Zarbin**  
Presidente da Comissão Organizadora  
37ª Reunião Anual da SBQ