



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE ÍONS
LANTANÍDEOS COM ÁCIDO PICOLÍNICO E DE NOVO COMPOSTO
BENZIMIDAZOL COM POTENCIAIS APLICAÇÕES LUMINESCENTES
E ATIVIDADES ANTITUMORAIS

FERNANDA SODRÉ RODRIGUES

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARYENE ALVES CAMARGO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS DE ÍONS
LANTANÍDEOS COM ÁCIDO PICOLÍNICO E DE NOVO COMPOSTO
BENZIMIDAZOL COM POTENCIAIS APLICAÇÕES LUMINESCENTES
E ATIVIDADES ANTITUMORAIS

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, na área de concentração de Química Inorgânica, da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de **DOUTORA EM QUÍMICA.**

FERNANDA SODRÉ RODRIGUES

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARYENE ALVES CAMARGO

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2022

Dedico o presente trabalho à minha pequena guerreira, amada e afilhada, Ana Clara, que é minha fonte de força, coragem e alegria. E à Graziella Segovia (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser tudo na minha vida e amor maior, por ter me guiado e ajudado com força e sabedoria.

À professora Dra. Maryene Alves Camargo (La), minha amada e querida orientadora, pela orientação impecável, paciência, e, principalmente, por nunca ter soltado minha mão. Certamente, sem ela, eu jamais teria conseguido. Agradeço também pelo apoio incondicional recebido nesta longa caminhada, proporcionando segurança e coragem para seguir, mesmo diante das tristezas e dificuldades. Gratidão!

Ao Prof. Dr. Júlio Lemos, Prof. Dr. Alexandre Cuin e o Prof. Dr. Nicolás Rey por terem aceitado prontamente o convite para participar da comissão examinadora.

Ao Prof. Dr. Eduardo Tonon, pela inestimável ajuda com as interpretações dos dados termogravimétricos e ter fornecido um dos compostos fundamentais para a realização deste trabalho.

À professora Dra. Juliana Angeiras, pela realização dos estudos teóricos. Ao Dr. Leonis Lourenço, pelas análises de luminescência. Ao professor Dr. Adailton Bortoluzzi, pelas análises de DRX de monocristal. À Dra. Jaqueline Rodrigues e ao professor Dr. Ricardo Bentes, pelos estudos biológicos. À Central Analítica do Instituto de Química da UnB (CAIQ), por toda a ajuda e análises realizadas.

Ao meu amado grupo de pesquisa LASIB: Trevinhas (Gd), Dani Cunha (Tb), Hevelin, Grazi (*in memoriam*), Augusto, Jú e Luis (adotado), pelos conhecimentos compartilhados e por tornarem a minha vida mais leve e feliz! Vocês sempre serão meus lantanídeos favoritos. Amo vocês!

À todos os meus amigos do labs, em especial ao Rafa e a Muniquinha (e a baby Manu) por todos os momentos alegres, de comilança, descontração (queijos estranhos + vinho) e ligações de vídeo diárias durante a pandemia. Amo vocês!

Ao meu querido amigo Luis Miguel, que sempre nos salvou com o origin e problemas tecnológicos, além das caronas até a rodoviária e comidas de gente rica.

À minha mamãezinha e a tia Cida que me iluminam do céu.

À toda minha família, pelo cuidado, orações, amor e apoio. Não tenho palavras para agradecê-los, apenas me sinto grata por tê-los comigo.

Aos meus irmãos de alma e coração: Deh, Monstra, Thiago, Lelê e Lulud. Por vocês só tenho amor e gratidão.

Às minhas amigas Camila Ribeiro, Kekê e Kazinha pelas orações, incentivo e torcida.

À CAPES pela concessão da bolsa de doutorado e a FAP-DF pelo apoio financeiro. Por fim agradeço a todos os servidores do Instituto de Química (IQ-UnB).

“Porque Eu, o SENHOR, teu Deus, te seguro pela mão direita e te declaro: Não temas, Eu te ajudarei.”

-Isaiás 41:13

RESUMO

Os íons lantanídeos (Ln^{3+}) possuem propriedades espectroscópicas e magnéticas únicas, as quais lhes proporcionam um amplo potencial de aplicação, como por exemplo: agentes antitumorais, catálise, sondas luminescentes, entre outras. Nas sondas luminescentes, os íons Ln^{3+} , quando coordenados a agentes complexantes cromóforos, como o ácido picolínico, podem intensificar suas propriedades luminescentes através do efeito antena. Compostos benzimidazóis normalmente são encontrados em produtos naturais, e são amplamente conhecidos por possuírem uma gama de atividades biológicas. Assim como o benzimidazol, as bases de Schiff apresentam extensa aplicação terapêutica, destacando-se em ambos a atividade anticancerígena. Este trabalho é dividido em duas etapas: a primeira etapa consiste na síntese e caracterização de complexos de íons Ln^{3+} obtidos a partir do ligante ácido picolínico. A segunda etapa mostra a síntese do *Cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol* (**BenzHCl**) a partir da base de Schiff *N,N'-bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina* (**Anisalofeno**) mediado por cloreto de Ln (Gd^{3+} , Tb^{3+} ou Eu^{3+}). Na primeira etapa, foram sintetizados 3 complexos inéditos com os íons: Gd (**1**), Eu (**2**) e Tb (**3**). Os complexos foram caracterizados por IV, TG/DTA, DRX de monocristal e pó. Ainda, realizou-se estudos de luminescência e estudo teórico de modelagem computacional. Diante das análises realizadas, foi possível obter as estruturas moleculares dos complexos **1-3**, referindo-se a três complexos poliméricos e isoestruturais, onde a unidade assimétrica consiste em um cátion Ln^{3+} , um cátion Na^+ , quatro ligantes **pic** e duas moléculas e meia de água, correspondendo à fórmula molecular $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$. Os estudos de luminescência dos complexos **1-3** demonstraram as bandas estreitas e características dos íons Ln^{3+} observando o efeito antena do ligante. Os estudos teóricos mostraram correspondência com os dados estruturais e luminescentes adquiridos experimentalmente. Já na segunda etapa deste trabalho, o mecanismo de reação do composto **BenzHCl** foi proposto a partir de diferentes estratégias sintéticas. A estrutura cristalina de **BenzHCl** revela duas unidades assimétricas semelhantes estabilizadas por ligações hidrogênio em moléculas de água, íons cloreto e átomos de nitrogênio protonados. O **BenzHCl** e o **Anisalofeno** foram caracterizados por IV, TG/DTA, DRX de monocristal, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . A viabilidade celular frente aos compostos **BenzHCl** e **Anisalofeno** (ensaio de MTT) foi testada em linhagem de célula saudável (fibroblasto) e em células de adenocarcinoma mamário humano (adenocarcinoma metastático MCF-7 e adenocarcinoma MDA-MB-231), onde ambos os compostos apresentaram maior toxicidade contra células doentes quando comparadas à célula saudável.

ABSTRACT

Lanthanide ions (Ln^{3+}) have unique spectroscopic and magnetic properties which provide them a wide application potential, such as antitumor agents, catalysis, luminescent probes, among others. As luminescent probes, Ln^{3+} ions, when coordinated to chromophore complexing agents, such as picolinic acid, can intensify their luminescent properties through the antenna effect. Benzimidazole compounds are commonly found on natural products and are widely known by having a range of biological activities. Just like benzimidazole, Schiff's bases also have an extensive therapeutic application, with anticancer activity being highlighted in both. This work is divided in two steps: the first step consists in the synthesis and characterization of Ln^{3+} ion coordination compounds obtained from the picolinic acid. The second step shows the synthesis of *2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazole hydrochloride* (**BenzHCl**) from the Schiff base *N,N'-bis-(4-methoxybenzylidene)-benzene-1,2-diamine* (**Anisalofen**) mediated by the lanthanide chloride (Gd^{3+} , Tb^{3+} or Eu^{3+}). In the first step, 3 new complexes with ions Gd (**1**), Eu (**2**) and Tb (**3**) were synthesized. These complexes were characterized by FT-IR, thermogravimetric analysis, powder XRD, and single crystal XRD. Moreover, luminescence studies and theoretical studies of computational modeling were carried out. From the analysis results, it was possible to obtain the molecular structures of complexes **1–3**, which are polymeric and isostructural complexes, where the asymmetric unit consists of 1 Ln^{3+} cation, 1 Na^+ cation, 4 **pic** deprotonated ligands and 2.5 molecules of water, corresponding to the molecular formula $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$. Luminescence studies of complexes **1–3** demonstrated the characteristic narrow bands of Ln^{3+} ions and the antenna effect of the ligand. Theoretical studies showed correspondence with experimentally acquired structural and luminescent data. In the second step of this work, the reaction mechanism of **BenzHCl** compound was proposed from different synthetic strategies. The crystal structure of **BenzHCl** revealed two similar asymmetric units stabilized by hydrogen bonds in water molecules, chlorine ions and protonated nitrogen atoms. Both **BenzHCl** and **Anisalofen** were characterized by FT-IR, thermogravimetric analysis, single crystal DRX, ^1H NMR, and ^{13}C NMR. The cell viability of **BenzHCl** and **Anisalofen** was tested through the MTT cytotoxicity assay in a healthy cell line (fibroblast) and in human mammary adenocarcinoma cells (MCF-7 and MDA-MB-231), where both compounds showed greater toxicity against diseased cells when compared to the healthy cell.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1	LANTANÍDEOS	25
2.1.1	Principais Características.....	25
2.1.2	Luminescência dos íons lantanídeos	26
2.1.2.1	Efeito Antena	28
2.1.2.2	Propriedades luminescentes dos íons Tb ³⁺ e Eu ³⁺	29
2.1.3	Atividades biológicas de complexos com íons lantanídeos.....	31
2.2	ÁCIDO PICOLÍNICO	32
2.3	BASES DE SCHIFF	38
2.4	IMIDAZOL	43
3	OBJETIVOS	49
3.1	OBJETIVO GERAL	49
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	51
4.1	REAGENTES E SOLVENTES	51
4.2	SÍNTESE DOS SAIS DE LANTANÍDEO	51
4.3	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ln COM O LIGANTE ÁCIDO PICOLÍNICO	52
4.3.1	Síntese do complexo de Gd ³⁺ com ácido picolínico (Complexo 1).....	52
4.3.2	Síntese do complexo de Eu ³⁺ com ácido picolínico (Complexo 2)	52
4.3.3	Síntese do complexo de Tb ³⁺ com ácido picolínico (Complexo 3)	52
4.3.4	Estudos teóricos de modelagem computacional	53
4.4	SÍNTESE DO BENZIMIDAZOL CLORIDRATO DE 2-(4-METOXIFENIL)-1H-BENZIMIDAZOL (BENZHCI) A PARTIR DA BASE DE SCHIFF (ANISALOFENO) E CLORETO DE LANTANÍDEO	53
4.4.1	Testes biológicos (<i>in vitro</i>)	55
4.5	METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO	56

4.5.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV	56
4.5.2	Análise Térmica – TG/DTA	56
4.5.3	Ponto de Fusão – PF	56
4.5.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	56
4.5.5	Difração de raios X de monocristal	57
4.5.6	Difração de raios X de pó (DRX).....	57
4.5.7	Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta - visível – UV-Vis	58
4.5.8	Estudos de Luminescência.....	58
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE Ln COM LIGANTE ÁCIDO PICOLÍNICO.....	60
5.1.1	Espectroscopia no IV dos complexos 1-3	60
5.1.2	Difração de raios X de monocristal	63
5.1.2.1	Caracterização estrutural dos complexos Na[Ln(pic) ₄].2,5H ₂ O, onde Ln = Gd (Complexo 1), Eu (Complexo 2) e Tb (Complexo 3)	65
5.1.3	Difração de Raios X de pó (DRX)	71
5.1.4	Análise Térmica - (TG/DTA)	72
5.1.5	Estudos de Luminescência.....	75
5.1.5.1	Estudos luminescentes do complexo com íon Gadolínio (1)	75
5.1.5.2	Estudos luminescentes do complexo com íon Európio (2).....	77
5.1.5.3	Estudos luminescentes do complexo com íon Térbio (3).....	79
5.1.6	Estudos Teóricos	81
5.2	CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO BENZIMIDAZOL: CLORIDRATO DE 2-(4-METOXIFENIL)-1H-BENZIMIDAZOL (BENZHCl)	84
5.2.1	Reação de Síntese	84
5.2.2	Espectroscopia no Infravermelho	89
5.2.3	Caracterização estrutural do composto BenzHCl.....	91
5.2.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e de ¹³ C.....	95
5.2.5	Análise Térmica - (TG / DTA)	102

5.2.6	Ensaio de Viabilidade Celular de Anisalofeno e BenzHCl.....	105
6	CONCLUSÕES	110
7	PERSPECTIVAS	113
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
9	ANEXO	125

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de níveis de energia dos íons Ln^{3+} obtidos por meio de cristais de LaF_3 . ³⁴	27
Figura 2. Representação esquemática do efeito antena: a luz é absorvida na região do ultravioleta pelos grupos cromóforos, a energia é transferida para o íon Ln^{3+} (TR^{3+}), que emite radiação na região visível, após a excitação de um complexo de Ln. (RTE = retro-transferência de energia, TE = Transferência de energia e ISC = Cruzamento inter-sistema). ^{39, 40}	28
Figura 3. Diagrama de Energia do íon Tb^{3+} . ⁴⁷	29
Figura 4. Diagrama de energia do íon Eu^{3+}	30
Figura 5. Imagem de RMN de camundongo, após a injeção intravenosa do agente de contraste, derivado do íon Gd^{3+} com variação de tempo. As setas indicam o realce do contraste do córtex renal (a) e pelve renal (b). ⁵²	31
Figura 6. Estrutura molecular do ácido picolínico.	32
Figura 7. Modos de coordenação de íons Ln^{3+} com ácido picolínico. A) coordenação bidentada (O, O) e (O, N); B) coordenação bidentada (O, O); C) coordenações monodentada (O) e bidentada (O, N); D) coordenação bidentada (O, N); E) coordenação monodentada (O). ⁵⁷	33
Figura 8. (a) Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Ba}_2\text{Nd}_4(\text{pic})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 11,6\text{H}_2\text{O}$. (b) Representação da estrutura cristalina com as ligações hidrogênio. ⁶³	33
Figura 9. (a) Diagrama de ORTEP do complexo $\text{K}_2[\text{Sm}_2(\text{pic})_8] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ com probabilidade de 30%. (b) e (c) Representação do polímero de coordenação ao longo do eixo <i>b</i> . ⁶⁴	35
Figura 10. Espectro de emissão do íon (A) Eu^{3+} , $\lambda_{\text{exc}} = 390 \text{ nm}$, (10^{-2} mol/L); Espectros de emissão do complexo (B) $[\text{Eu}(\text{Hpic})_3]$, $\lambda_{\text{exc}} = 276 \text{ nm}$, (10^{-4} mol/L). ⁵⁷	36
Figura 11. Estrutura polimérica cristalina (Esquerda) $\text{Na}[\text{Eu}(\text{pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$; (Direita) $\text{NH}_4[\text{Tb}(\text{pic})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, com nível de probabilidade de 30%. ⁶⁶	37
Figura 12. Espectros de emissão e excitação dos complexos $\text{Na}[\text{Tb}(\text{pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Na}[\text{Eu}(\text{pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. ⁶⁶	38
Figura 13. Representação da hidrólise de compostos imina, dos quais, o R' e R'' podem ser hidrogênio. ⁶⁹	38

Figura 14. Estruturas moleculares de bases de Schiff com atividades biológicas. ⁷⁶	39
Figura 15. Estrutura molecular geral das bases de Schiff fluoroquinolona C-3 heterocíclica, onde os R estão apresentados na tabela à direita. ⁷⁷	39
Figura 16. Estruturas moleculares das bases de Schiff sintetizadas e caracterizadas por Taher e colaboradores. ⁷⁸	40
Figura 17. Bases de Schiff derivadas de <i>s</i> -triazina. ⁷⁹	40
Figura 18. Proposta estrutural para os complexos de Ln a partir de base de Schiff derivada de peptídeo. ⁸⁷	41
Figura 19. Proposta estrutural para o complexo sintetizado por Chu e colaboradores. ⁸⁸	42
Figura 20. Diagrama ORTEP dos complexos [Ce(L)(NO ₃) ₃ (MeOH)] (1) e [Ln(L)(NO ₃) ₃]·MeOH, onde Ln = Gd (2) ou Dy (3) e L = <i>N, N'</i> -bis(piridina-2-ilmetileno)ciclohexano-1,2-diamina. ⁸⁹	43
Figura 21. Exemplos de estruturas moleculares contendo o ciclo imidazol em produtos naturais e na área medicinal. ⁹¹	44
Figura 22. Representação da rota sintética para a síntese de ácidos 2-(fenil)-3 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-carboxílicos e seus derivados de éster metílico. ⁹⁴	45
Figura 23. Representação da reação de síntese de benzimidazol 1,2-dissubstituído. ⁹⁸	46
Figura 24. Representação da reação das sínteses de benzimidazol 2-(substituído fenil). ⁹⁹	46
Figura 25. Estruturas e rendimentos em % dos derivados benzimidazol sintetizados. ⁹⁹	47
Figura 26. Representação do esquema de reação da base de Schiff Anisalofeno	54
Figura 27. Representação do esquema de obtenção dos complexos 1-3 (Ln = Gd, Eu e Tb).	60
Figura 28. Comparação dos espectros no IV dos complexos (1-3) com seu ligante livre (Hpic), em número de ondas (cm ⁻¹), dispersos em KBr.	61
Figura 29. ORTEP do complexo Na[Gd(pic) ₄]·2,5H ₂ O (1) com nível de probabilidade de 30%.....	65
Figura 30. ORTEP do complexo Na[Eu(pic) ₄]·2,5H ₂ O (2) com nível de probabilidade de 30%.....	66
Figura 31. ORTEP do complexo Na[Tb(pic) ₄]·2,5H ₂ O (3) com nível de probabilidade de 30%.....	67
Figura 32. Ambiente de ligação do núcleo Ln (Gd, Eu e Tb): (a) e (b); ambiente de ligação do Na: (c) e (d).	69

Figura 33. Vista 1D do polímero do complexo 2 (Complexos 1 , 2 e 3 são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).	69
Figura 34. Poliedro de coordenação do íon Eu^{3+} com nível de probabilidade de 30%. (Complexos 1 , 2 e 3 são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).	70
Figura 35. Empacotamento cristalino ao longo do eixo <i>b</i> com plano [001] com as ligações de H para o complexo 2 . (Complexos 1 , 2 e 3 são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).	71
Figura 36. Empacotamento cristalino ao longo do eixo <i>b</i> com seus respectivos poliedros e com a ausência das ligações de H para o complexo 2 . (Complexos 1 , 2 e 3 são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).	71
Figura 37. Difratoograma de raios X de pó para os complexos 1-3 experimentais e simulado.	72
Figura 38. Curvas termogravimétricas dos complexos 1 , 2 e 3 (a-c) e do ligante livre (Hpic) (d) com suas correspondentes DTA e DTG, utilizando razão de aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de ar sintético.....	73
Figura 39. Curva termogravimétrica e sua correspondente DTA e DTG para o complexo $\text{Na}[\text{Tb}(\text{pic})_4]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (3), utilizando razão de aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de ar sintético.....	75
Figura 40. Espectros de emissão ($\lambda_{\text{ex}} = 315\text{ nm}$) em estado estacionário (EE) e resolvidos no tempo (RT) do complexo 1 e Napic	76
Figura 41. Espectros de excitação do complexo 2 (Eu^{3+}) ($\lambda_{\text{Em}} = 616\text{ nm}$) nas temperaturas 298 e 77 K	78
Figura 42. Espectro de emissão no estado sólido do complexo 2 adquirido com $\lambda_{\text{ex}} = 315\text{ nm}$. As regiões de 520 a 580 nm e de 735 a 760 nm foram ampliadas para melhor visualização.	79
Figura 43. Espectros de excitação do complexo 3 (Tb^{3+}) ($\lambda_{\text{Em}} = 542\text{ nm}$) nas temperaturas 298 e 77 K	80
Figura 44. Espectro de emissão no estado sólido do complexo 3 adquirido com $\lambda_{\text{ex}} = 320\text{ nm}$	81

Figura 45. (a): Representação da estrutura calculada do modelo B3LYP para o poliedro [Eu(pic) ₅].2Na. (b): o poliedro de coordenação excluindo C e H. As esferas em azul claro representam os íons európio, em roxo os átomos de sódio, em azul escuro os átomos de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio, em cinza os átomos de carbono e em branco os átomos de hidrogênio.	82
Figura 46. Diagrama tipo Jablonski dos estados mais prováveis envolvidos no processo de transferência de energia do complexo [Eu(pic) ₅].2Na. Os estados LMCT (4) próximos aos estados singleto (3) e tripleto (2) do ligante também são representados. As setas sólidas e tracejadas descrevem processos radiativos e não radiativos, respectivamente.	84
Figura 47. Representação do esquema de obtenção do composto BenzHCl	85
Figura 48. Representação do esquema de obtenção dos compostos sintetizados por Curini e colaboradores. ¹⁶²	88
Figura 49. Possível mecanismo de formação do composto BenzHCl a partir do Anisalofeno mediado por LnCl ₃ ·xH ₂ O (Ln = Gd, Tb e Eu). ¹⁶³	89
Figura 50. Espectros no IV dos compostos Anisalofeno e BenzHCl , em número de ondas (cm ⁻¹), dispersos em KBr).	90
Figura 51. Representação ORTEP dos confórmeros (a e b) e a unidade assimétrica (c) presentes na cela unitária do composto BenzHCl com nível de probabilidade de 50%.	92
Figura 52. Empacotamento cristalino parcial do composto BenzHCl mostrando a formação de estrutura polimérica bidimensional em <i>zig-zag</i> paralela ao plano (001). É importante notar que os íons cloreto e as moléculas de água estão em três ambientes. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas.	94
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da base de Schiff (Anisalofeno).	96
Figura 54. Espectro de RMN de ¹³ C (150 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do Anisalofeno	97
Figura 55. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto benzimidazol (BenzHCl).	99
Figura 56. Espectro de RMN de ¹³ C (150 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do BenzHCl	101
Figura 57. Curva termogravimétrica com sua correspondente DTA para o Anisalofeno , utilizando razão de aquecimento de 20 °C min ⁻¹ até a temperatura de 1000 °C, em atmosfera de ar sintético.	103

Figura 58. Curva termogravimétrica com sua correspondente DTA para o composto BenzHCl , utilizando razão de aquecimento de 20 °C min ⁻¹ até a temperatura de 1000 °C, em atmosfera de ar sintético.....	104
Figura 59. Esquema representativo da formação dos cristais de Formazan por meio da clivagem do anel tetrazólio pertencente ao MTT. ¹⁷²	105
Figura 60. Avaliação da citotoxicidade pelo ensaio MTT em fibroblastos, células MCF-7 e MDA-MB-231 após 24 h de incubação para diferentes concentrações de Anisalofeno (esquerda) e BenzHCl (direita). As concentrações dos compostos foram de 0,25 a 25 µM. Cada ensaio foi realizada em triplicata. Os dados representam as médias ± erro padrão de três experimentos independentes. A viabilidade celular foi calculada usando a absorbância das células de controle como 100%.....	106
Figura 61. Avaliação da citotoxicidade por MTT em células de fibroblastos, MCF-7 e MDA-MB-231 após 24 h (linhas sólidas) e 72 h (linhas tracejadas) de incubação em diferentes concentrações de Anisalofeno (esquerda) e BenzHCl (direita). As concentrações dos compostos foram de 30 a 120 µM. A análise de cada concentração foi realizada em triplicata. Os dados representam as médias ± erro padrão de três experimentos independentes. A viabilidade celular foi calculada usando a absorbância das células de controle como 100%.	107
Figura 62. Espectro no IV do picolinato de sódio (em número de onda (cm ⁻¹), dispersos em KBr).....	125
Figura 63. (a) Gráfico de Tauc e espectro de refletância difusa (interno), e (b) espectros de fosforescência do complexo 1 (Gd ³⁺). A seta indica o ponto de energia do tripleto zero-fonon.	129
Figura 64. Espectro de excitação ($\lambda_{em} = 330$ nm) e tempo de vida de decaimento do estado excitado ($\lambda_{ex} = 315$ nm e $\lambda_{em} = 485$ nm) do complexo 1 (Gd ³⁺).	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Marca e pureza dos reagentes e solventes utilizados neste trabalho.....	51
Tabela 2. Variação das proporções do íon Gd^{3+} na reação de formação do produto BenzHCl	55
Tabela 3. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para os complexos 1, 2 e 3 comparadas ao ligante livre (ácido picolínico (Hpic)), em número de ondas (cm^{-1} , dispersos em KBr).	62
Tabela 4. Dados cristalográficos dos complexos 1, 2 e 3	64
Tabela 5. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo $Na[Gd(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$ (1). Desvio padrão entre parênteses.	66
Tabela 6. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo $Na[Eu(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$ (2). Desvio padrão entre parênteses.	67
Tabela 7. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo $Na[Tb(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$ (3). Desvio padrão entre parênteses.	68
Tabela 8. Porcentagem residual das curvas dos complexos para os óxidos metálicos remanescentes (Ln_2O_3 e Na_2O).	74
Tabela 9. Relação entre a quantidade de mol do cloreto de Gd^{3+} e a quantidade de produto formado.	86
Tabela 10. Bandas selecionadas do espectro no infravermelho para o composto BenzHCl comparado a Anisalofeno , em número de ondas (cm^{-1} , dispersos em KBr).....	90
Tabela 11. Dados de refinamento cristalográficos do composto BenzHCl	91
Tabela 12. Distâncias (Å) e ângulos ($^{\circ}$) de ligação selecionados para o composto (BenzHCl). Desvio padrão entre parênteses.	93
Tabela 13. Distâncias (Å) e ângulos de ligação ($^{\circ}$) de Hidrogênio para o composto (BenzHCl). Desvio padrão entre parênteses.	94
Tabela 14. Atribuições dos hidrogênios (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de 1H para Anisalofeno	96
Tabela 15. Atribuições dos carbonos (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^{13}C para Anisalofeno	98
Tabela 16. Atribuições dos hidrogênios (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de 1H para o benzimidazol (BenzHCl).	100

Tabela 17. Atribuições dos carbonos (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^{13}C para o BenzHCl	102
Tabela 18. Dados da Análise Térmica do Anisalofeno e do composto BenzHCl	105
Tabela 19. Linhagens celulares utilizadas no teste de viabilidade celular (MTT) dos compostos Anisalofeno e BenzHCl	106
Tabela 20. Valores de IC_{50} para Anisalofeno e BenzHCl para as linhagens celulares Fibroblasto, MCF-7 e MDA-MB-231.	107
Tabela 21. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo $\text{Na}[\text{Gd}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (1). Desvio padrão entre parênteses.	126
Tabela 22. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo $\text{Na}[\text{Eu}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (2). Desvio padrão entre parênteses.	127
Tabela 23. Ângulos de ligação ($^{\circ}$) selecionados para o complexo $\text{Na}[\text{Tb}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (3). Desvio padrão entre parênteses.	128
Tabela 24. Distâncias ($10^{-10} \text{ m} = \text{Å}$) com íon Eu^{3+} no complexo $[\text{Eu}(\text{pic})_5\text{Na}_2]$ obtidas com funcionais DFT e método semiempírico AM1/Sparkle. Para comparação, estas distâncias na unidade $[\text{Eu}(\text{pic})_5\text{Na}_2]$ na estrutura cristalográfica são mostradas. Além disso, na última entrada da tabela, os desvios quadráticos médios (RMSD) do cálculo e cristalográfico para o complexo Eu^{3+}	130

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

δ	Deslocamento Químico (RMN)
δ	Deformação angular (IV)
ν	Vibração de estiramento axial
Anisalofeno	base de Schiff (<i>N,N'</i> -bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina)
BenzHCl	<i>Cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol</i>
BS	Base de Schiff
CAIQ	Central Analítica do Instituto de Química
CHN	Análise elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
Complexo 1	Complexo com Gd^{3+} ($Na[Gd(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$)
Complexo 2	Complexo com Eu^{3+} ($Na[Eu(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$)
Complexo 3	Complexo com Tb^{3+} ($Na[Tb(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$)
DMCL	Dispositivos moleculares conversores de luz
DMSO	Dimetilsufóxido
DOTA	<i>Ácido 1, 4, 7, 10 – tetrazaciclododecano – 1, 4, 7, 10 – tetracético</i>
DRX	Difração de raios X
DTPA	<i>2- [Bis [2-[bis(carboximetil)amino] etil] amino] acético</i>
EE	Estado estacionário
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FT-IR	Infravermelho por transformada de Fourier
HPic	Ácido picolínico (protonado)
IC₅₀	Concentração inibitória mínima necessária para matar 50% das células
IQ-UnB	Instituto de Química da Universidade de Brasília
IRMN	Imagem de Ressonância Magnética Nuclear
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)

IV	Infravermelho
LMCT	Transferência de carga ligante metal
MCF-7	Célula de adenocarcinoma mamário
MDA-MB-231	Célula de adenocarcinoma mamário humano
MTT	<i>3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio</i>
NC	Número de coordenação
OLED	Diodo emissor de luz orgânico
Pic	Ácido Picolínico desprotonado
PF	Ponto de Fusão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear com núcleo de carbono
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear com núcleo de hidrogênio
RT	Resolvido no tempo
TA	Temperatura ambiente
TG	Análise termogravimétrica
TR	Terras raras
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta visível

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os lantanídeos (Ln) são um grupo de elementos químicos que fazem parte do período 6 da Tabela Periódica. Estes elementos apresentam características físico-químicas semelhantes, possuem propriedades espectroscópicas e magnéticas particulares, conferindo-lhes uma diversidade de aplicações, como dispositivos moleculares conversores de luz,¹ dispositivos luminescentes,^{2, 3} agentes antimicrobianos,^{4, 5} telas luminescentes,⁶ sondas para análises biológicas,⁷ agentes de contraste para Imagem de Ressonância Magnética Nuclear (IRM),^{8, 9} agentes antitumorais,^{10, 11} marcadores celulares,^{12, 13} catálise,^{14, 15} entre outras.

Diante da elevada diversidade de aplicações dos Ln, observa-se o crescimento de pesquisas que visam a obtenção de compostos de coordenação estáveis, os quais estejam coordenados a estruturas que possuem grupos cromóforos com capacidade de absorção de radiação no UV que podem intensificar através do efeito antena as propriedades luminescentes dos íons Ln³⁺.¹⁶ Além disso, ligantes que possuem nitrogênio e oxigênio como átomos doadores constituem um importante grupo de agentes complexantes que formam complexos de lantanídeos estáveis, como exemplo o ácido picolínico e as bases de Schiff.

O ácido picolínico (**HPic**) é uma substância amplamente encontrada na natureza, particularmente em plantas e humanos, normalmente é sintetizada a partir do triptofano, sendo considerado um quelante natural que facilita a coordenação de íons metálicos. Em sua molécula, o átomo de nitrogênio do grupo piridina está localizado na posição *orto* em relação ao grupo carboxílico. Assim, o cátion metálico pode ser coordenado através do átomo de nitrogênio e átomos de oxigênio ao mesmo tempo. Esta condição leva à formação de um quelato em um anel de cinco membros, podendo ser crucial para manter a estabilidade do complexo. O ligante **HPic** apresenta ainda vários outros modos de coordenação, atuando como monodentada, bidentada, ponte bidentada, entre outros. Além disso, o ácido picolínico apresenta-se como sensibilizador, auxiliando nos processos de transferência de energia (efeito antena) aos íons lantanídeos, proporcionando, assim, complexos de lantanídeos luminescentes.^{17, 18}

As bases de Schiff (**BS**) são conhecidas por possuírem propriedades biológicas importantes, além disso, possuem um papel significativo na química de coordenação de íons metálicos, formando complexos estáveis com metais de transição^{19, 20} e com íons lantanídeos.^{21, 22} Entretanto, no presente trabalho, mesmo utilizando rota sintética semelhante às aplicadas na síntese de complexos descritos na literatura,²³ ao utilizar cloreto de Ln (Gd³⁺, Tb³⁺ ou Eu³⁺),

observou-se a clivagem da ligação C=N da **BS** e, conseguinte, formação de um composto orgânico benzimidazol.

Compostos benzimidazol são comumente encontrados em produtos naturais, como aminoácidos e são amplamente conhecidos por possuírem uma gama de atividades biológicas, como por exemplo, atividade antitumoral.^{24, 25}

À vista disso, o presente trabalho teve como intuito principal a síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de íons lantanídeos com o ligante ácido picolínico $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, onde $\text{Ln} = \text{Gd}^{3+}$, Tb^{3+} ou Eu^{3+} , com potenciais propriedades luminescentes, assim como, a síntese e caracterização do composto benzimidazol (*Cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol*) (**BenzHCl**) a partir da base de Schiff (*N,N'-bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina*) (**Anisalofeno**) mediada por íons Ln^{3+} com potenciais ações antitumorais.

Dessa forma, este trabalho está dividido em dois blocos, onde o primeiro descreve a síntese, caracterização no estado sólido, estudos luminescentes e estudos teóricos de modelagem computacional dos complexos $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ e o segundo bloco descreve a síntese, caracterização e investigação do mecanismo de reação de formação do composto benzimidazol **BenzHCl** mediado por cloreto de Ln, além de testes biológicos “*in vitro*” (atividade citotóxica) de **BenzHCl** e **Anisalofeno**.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 LANTANÍDEOS

2.1.1 Principais Características

Os lantanídeos (Ln) são classificados como os elementos de transição interna da Tabela Periódica, sendo constituídos por 14 elementos do bloco *f* que vão desde o lantânio (La) ao lutécio (Lu) e são conhecidos também como terras raras (TR). Por possuírem propriedades químicas e físicas semelhantes, observa-se uma significativa dificuldade na separação dos seus óxidos.²⁶

O estado de oxidação mais comum dos íons lantanídeos é o trivalente (3+), possuindo configuração eletrônica [Xe] $4f^n$ ($n = 0$ a 14).²⁷ Assim, os elétrons de valência estão situados no subnível $4f$, que são gradualmente preenchidos, os quais estão protegidos pelos subníveis mais externos $5s$ e $5p$, totalmente preenchidos. Os orbitais *f* dos Ln possuem alto poder de penetração, os elétrons da camada de valência são muito atraídos pelo núcleo, gerando uma acentuada redução do raio iônico na medida em que o número atômico aumenta, tal efeito é conhecido como contração lantanídica.²⁷

Devido ao efeito de penetração, as propriedades espectrais dos íons Ln^{3+} são minimamente perturbadas por quaisquer campos externos, gerados por ligantes ou contra-íons, apresentando bandas de emissão estreitas.²⁶ Geralmente, os íons lantanídeos, quando coordenados, mostram um comportamento similar aos dos íons livres. Dessa forma, os orbitais *f* contribuem fracamente para a formação de ligações, ocorrendo somente um envolvimento pequeno com os orbitais dos ligantes. Devido a isso, os compostos de coordenação com íons Ln^{3+} possuem caráter iônico relativamente alto.²⁸

Levando em consideração a Teoria de Pearson,²⁹ os lantanídeos são classificados como ácidos duros e, por esse motivo, coordenam preferencialmente com bases duras contendo como átomos doadores oxigênio e nitrogênio, apresentando assim uma forte tendência a coordenar-se, por exemplo, com a água, carboxilatos, dicetonatos, sulfóxidos, aminas aromáticas bidentadas e derivados N-óxido.³⁰ O tamanho dos íons Ln^{3+} é relativamente grande, onde apresenta elevado número de coordenação, variando de 6 a 13, sendo 8 e 9 os mais frequentes.²⁸

De acordo com a regra de Laporte,³¹ as transições do estado fundamental para o estado excitado, acompanhadas de troca de paridade, são permitidas. Dessa forma, as transições eletrônicas nos íons Ln^{3+} $4f-4f$ só ocorrem devido à mistura de funções de onda dos subníveis

$4f$ de mesma paridade, as quais são provocadas pelo desdobramento do campo cristalino. Essas transições $f-f$ são proibidas e geralmente muito finas.³¹

Os íons lantanídeos apresentam bandas de transição estreitas e longos tempos de vida radiativos (10^{-2} ~ 10^{-6} s), apresentando características luminescentes únicas.³²

2.1.2 Luminescência dos íons lantanídeos

De acordo com a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), luminescência é definida como a emissão espontânea de radiação por uma espécie que se encontra em estado excitado, seja eletrônico ou vibracional.³³

Sabe-se que devido a fraca interação entre o ligante e os elétrons $4f$ dos íons lantanídeos, as bandas de absorção e emissão dos íons Ln^{3+} são estreitas e características dos seus níveis de energia, visto que as transições $4f-4f$ apresentam-se como linhas em seus espectros atômicos. Dessa maneira, com os dados espectrais dos compostos dos íons Ln^{3+} é possível quantificar as energias dos níveis fundamentais e excitados destes íons, conforme a **Figura 1**.³⁴

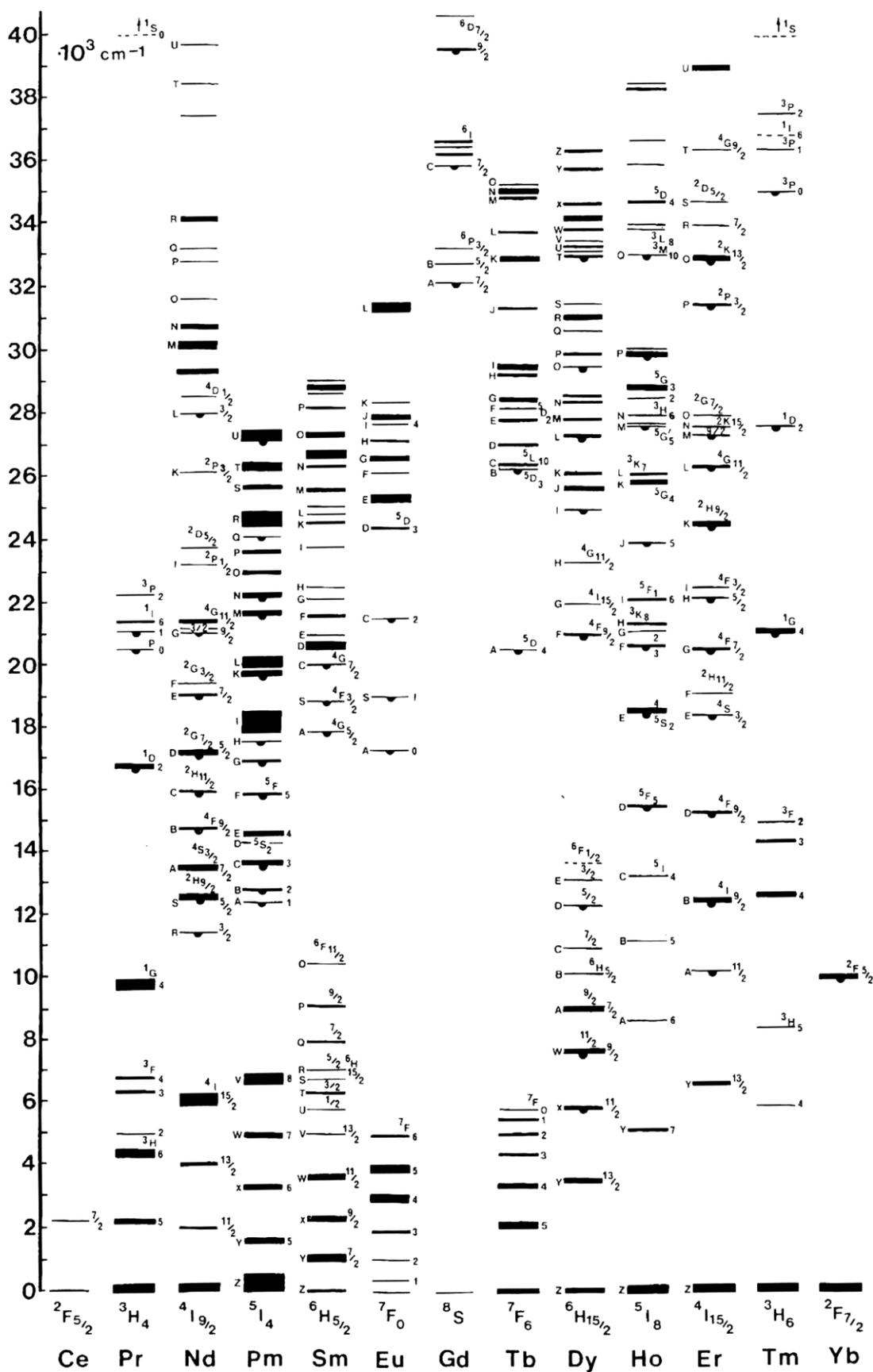


Figura 1. Diagrama de níveis de energia dos íons Ln³⁺ obtidos por meio de cristais de LaF₃.³⁴

Geralmente, esses dados são utilizados para prever complexos com alta luminescência, considerando as energias dos níveis excitados dos íons Ln^{3+} e dos estados excitados dos ligantes.³⁴

2.1.2.1 Efeito Antena

A emissão dos íons lantanídeos é muito fraca devido ao seu baixo coeficiente de absorção na região do ultravioleta/visível (UV-Vis).³⁵ Por outro lado, a luminescência de alguns desses íons pode ser potencializada pelo mecanismo de transferência de energia por meio da formação de compostos de coordenação, em que a absorção da radiação é realizada geralmente pelo estado tripleto de um determinado ligante que possua grupos cromóforos. À vista disso, o ligante absorve energia, transferindo-a para o metal, o qual emite radiação. Este fenômeno é denominado de efeito antena.^{36, 37}

O efeito antena (**Figura 2**) foi citado pela primeira vez por Lenh,³⁸ em 1990 ao relatar a conversão de radiação absorvida em radiação de diferente comprimento de onda. Este fenômeno baseia-se na absorção de radiação ultravioleta por meio dos ligantes (antenas), a transferência de energia do estado excitado do ligante para os níveis $4f$ do íon metálico e a emissão de radiação no visível, característica do íon metálico. Desta forma, a capacidade limitada dos íons lantanídeos em absorver luz, em virtude da natureza proibida de suas transições $f-f$, é relativamente superada.^{36, 38}

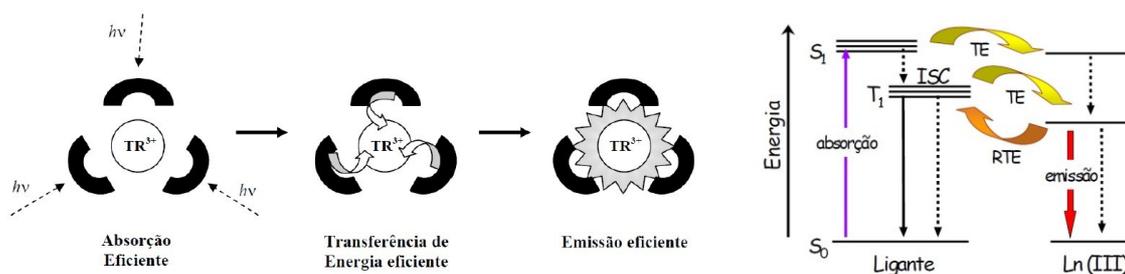


Figura 2. Representação esquemática do efeito antena: a luz é absorvida na região do ultravioleta pelos grupos cromóforos, a energia é transferida para o íon Ln^{3+} (TR^{3+}), que emite radiação na região visível, após a excitação de um complexo de Ln. (RTE = retro-transferência de energia, TE = Transferência de energia e ISC = Cruzamento inter-sistema).^{39, 40}

Para que o efeito antena se torne possível, é necessário que o estado tripleto do ligante se encontre entre 1500 cm^{-1} e 25000 cm^{-1} acima do nível emissor do íon Ln^{3+} .⁴¹ Sabe-se que certos íons Ln^{3+} tem estados excitados de energia levemente abaixo dos estados excitados

tripletos do ligante, favorecendo a alta luminescência na região do visível. O íon Gd^{3+} possui estados excitados $f-f$ muito acima dos níveis tripletos dos ligantes, por este motivo, o íon gadolínio não emite radiação, ou seja, complexos de Gd^{3+} não são passíveis de efeito antena. Por outro lado, por meio do espectro de emissão dos complexos de Gd^{3+} , é possível determinar os estados tripletos do ligante.⁴¹

Com a eficiência do efeito antena, muitos compostos de coordenação contendo íons lantanídeos podem ser eficazes DMCL (Dispositivos moleculares conversores de luz), onde podem ser aplicados como sondas luminescentes.^{42, 43}

2.1.2.2 Propriedades luminescentes dos íons Tb^{3+} e Eu^{3+}

Complexos de íons Ln^{3+} são frequentemente utilizados como sondas estruturais luminescentes devido a seus estados emissores de luz, os quais podem oferecer uma diversidade de sinais de leitura por meio da luminescência de seus íons, destacando-se os íons Tb^{3+} e Eu^{3+} .⁴⁴

Os compostos luminescentes derivados do íon Tb^{3+} emitem predominantemente na região da cor verde, onde observa-se bandas finas referentes às transições $4f-4f$, sendo elas: $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ ($J = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ e 6), localizadas entre 480 e 640 nm, com a mais intensa sendo a $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ (544 nm). As emissões $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{0,1}$ são as mais fracas, e as intensidades relativas das demais transições seguem a ordem $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_6 > ^7\text{F}_4 > ^7\text{F}_3 > ^7\text{F}_2$.⁴⁵

Sabe-se que as intensidades relativas das emissões $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ são sensíveis, porém, não hipersensitivas ao detalhamento da natureza do ambiente ligante. As transições $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ e $^7\text{F}_3$ apresentam forte natureza de dipolo magnético.⁴⁶ A **Figura 3** representa o diagrama de energia do íon Tb^{3+} .

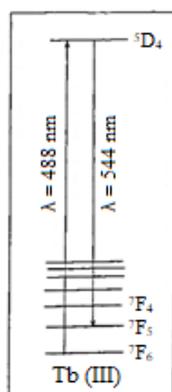


Figura 3. Diagrama de Energia do íon Tb^{3+} .⁴⁷

Já os compostos formados a partir do íon Eu^{3+} apresentam intensa emissão na região vermelha do espectro eletromagnético. Os desdobramentos e intensidades observadas nas

transições dos complexos de íon Eu^{3+} (**Figura 4**) são favoráveis para interpretações do ambiente de coordenação, constante de estabilidade dos respectivos complexos, simetria no sítio de coordenação, entre outros.⁴¹

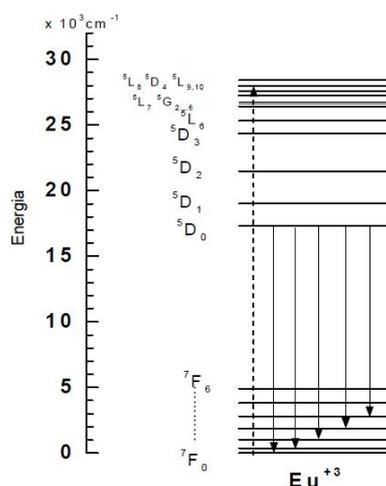


Figura 4. Diagrama de energia do íon Eu^{3+} .

Certos compostos de európio possuem uma intensa luminescência devido as transições ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ ($J = 0-6$). Muitas vezes, não se observa as transições para o nível ${}^7\text{F}_5$ e ${}^7\text{F}_6$, pois tais transições são de baixa energia e possuem comprimento de onda maiores, fazendo com que fiquem fora da faixa de comprimento de onda dos detectores presentes nos espectrofluorímetros.^{41, 44}

A transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ (570-585 nm) é considerada a melhor sonda estrutural para coordenação do íon Eu^{3+} , sendo totalmente não-degenerada. Tal transição é regida por dipolo elétrico, a qual é proibida pela regra de Laporte. Assim, quando a transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ está presente no espectro de emissão dos compostos de coordenação de európio, é assumido que o metal está em um ambiente de baixa simetria e não possui centro de inversão. Observando a quantidade de picos presentes no espectro de emissão do íon Eu^{3+} , é possível quantificar os íons Eu^{3+} presentes no ambiente químico de coordenação.^{44, 45}

A transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ (585-600 nm) é regida por dipolo magnético e é permitida pela regra de Laporte; conseqüentemente, tal transição deve aparecer independente do campo cristalino. Esta transição possui uma particularidade de ser utilizada como referência interna, pois é insensível ao ambiente químico e ao campo ligante.^{44, 45}

A transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ (610-630 nm), referida como hipersensitativa, é geralmente mais intensa e sensível ao ambiente químico. Pode ser utilizada como sonda estrutural, uma vez que

mudanças no ambiente químico de coordenação do íon Eu^{3+} podem provocar mudanças significativas nas intensidades relativas dessa banda.^{44, 45}

Dessa maneira, por meio das transições presentes no espectro de emissão dos complexos de Eu^{3+} , torna-se possível obter informações importantes sobre o ambiente químico de coordenação em torno do íon metálico.⁴⁵

2.1.3 Atividades biológicas de complexos com íons lantanídeos

A estabilidade redox dos íons lantanídeos os torna altamente adequados para aplicações em sistemas biológicos. Os Ln possuem propriedades magnéticas bastante interessantes, sendo mais efetivas no íon trivalente de gadolínio devido ao seu paramagnetismo e sua configuração eletrônica $4f^7$. Logo, sabe-se que grande parte dos agentes de contraste usados em Imagem de Ressonância Magnética Nuclear (IRMN) é formado pelo íon trivalente gadolínio. Os agentes de contraste mais conhecidos na medicina são $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ e $[\text{Gd}(\text{dota})]$, sendo utilizados para a visualização, por exemplo de lesões intracranianas, vasos sanguíneos e de tecido inflamado ou doente, como demonstrado na **Figura 5**.⁴⁸⁻⁵¹

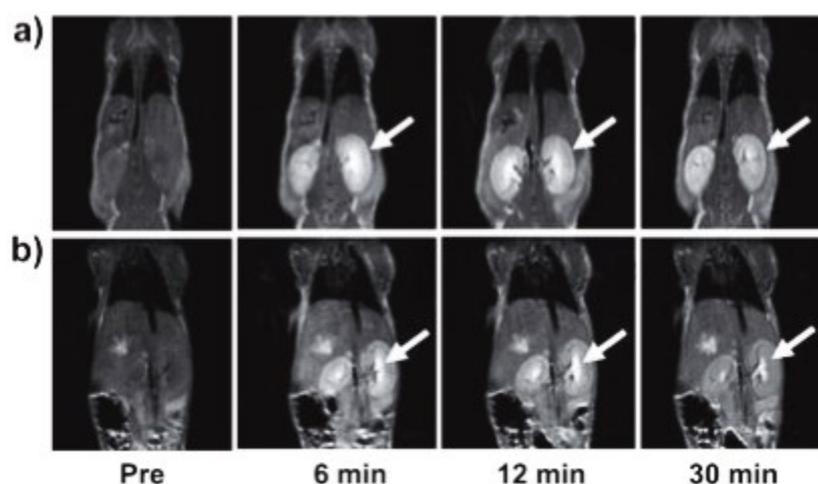


Figura 5. Imagem de RMN de camundongo, após a injeção intravenosa do agente de contraste, derivado do íon Gd^{3+} com variação de tempo. As setas indicam o realce do contraste do córtex renal (a) e pelve renal (b).⁵²

Atualmente, percebe-se um aumento significativo de pesquisas em torno das propriedades antitumorais dos íons Ln^{3+} . Uma das primeiras aplicações dos lantanídeos na terapia contra o câncer foi relatado por Anghileri e colaboradores,⁵³ que enfatizaram a importância das interações da membrana celular catiônica mediando a citotoxicidade dos lantanídeos. Embora a ação citotóxica dos complexos de lantanídeos seja tipicamente atribuída

às suas interações com o DNA, outro mecanismo proposto é atribuído à inibição do transporte de cálcio nas mitocôndrias devido aos raios iônicos dos íons cálcio e Ln^{3+} serem similares.⁵³

Para que os íons Ln^{3+} sejam aplicados em sistemas biológicos e/ou luminescentes, é necessário que tais íons se encontrem coordenados para que suas propriedades sejam intensificadas e diminuam significativamente suas toxicidades no organismo. Ligantes como ácido picolínico e bases de Schiff, por exemplo, podem formar complexos estáveis com íons lantanídeos, por serem multidentados, e conseqüentemente capazes de oferecer estabilidade termodinâmica e cinética aos complexos formados.^{54, 55}

2.2 ÁCIDO PICOLÍNICO

Ácido picolínico (**Figura 6**), também conhecido como ácido piridino-2-carboxílico (**Hpic**), possui fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$. É um composto derivado da piridina com um ácido carboxílico na posição 2 do anel. Os ácidos piridino carboxílicos e seus derivados estão presentes em diversos produtos naturais, apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas e possuem excelentes propriedades quelantes.⁵⁶

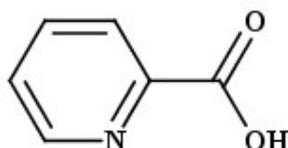


Figura 6. Estrutura molecular do ácido picolínico.

O ácido picolínico (desprotonado ou não) pode coordenar-se a centros metálicos por meio do átomo de N de forma monodentada; através dos átomos de O do grupo carboxilato de forma monodentada, bidentada ou em ponte; ou mediante ao átomo de N e de um dos átomos de O do grupo carboxilato, formando um quelato-*NO* constituído por um anel de 5 átomos (coordenação tipo picolinato), como demonstrado na **Figura 7**.⁵⁷

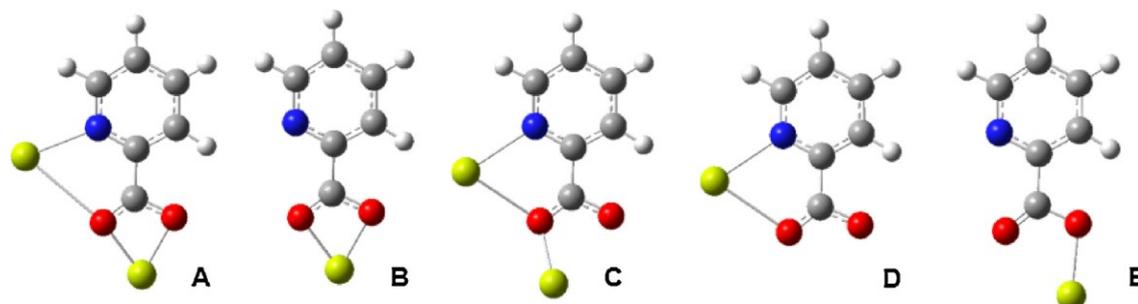


Figura 7. Modos de coordenação de íons Ln^{3+} com ácido picolínico. A) coordenação bidentada (O, O) e (O, N); B) coordenação bidentada (O, O); C) coordenações monodentada (O) e bidentada (O, N); D) coordenação bidentada (O, N); E) coordenação monodentada (O).⁵⁷

Em razão da estabilidade e significativa eficiência do efeito antena, os complexos de lantanídeos com este ligante têm despertado o interesse de diversos pesquisadores desde 1960.⁵⁸⁻⁶² No entanto, as primeiras estruturas cristalinas de compostos de íons Ln^{3+} com ácido picolínico foram publicadas somente em meados da década de 90.

Starynowicz,⁶³ sintetizou e caracterizou estruturalmente um composto de coordenação de Nd^{3+} com o ácido picolínico, cuja fórmula molecular é $[\text{Ba}_2\text{Nd}_4(\text{pic})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 11,6\text{H}_2\text{O}$. Este composto cristaliza-se no sistema monoclinico e grupo espacial $P21/n$ e é um agregado centrossimétrico, com quatro íons Nd^{3+} e dois íons Ba^{2+} . O íon Nd^{3+} coordena-se de duas formas: rodeado por quatro átomos de nitrogênio e por cinco átomos de oxigênio carboxílicos ou com uma molécula de água e quatro átomos de oxigênio carboxílicos. Por outro lado, o ambiente de coordenação do íon Ba^{2+} consiste em uma molécula de água e oito átomos de oxigênio carboxílico. Esta estrutura pode ser observada na **Figura 8**.

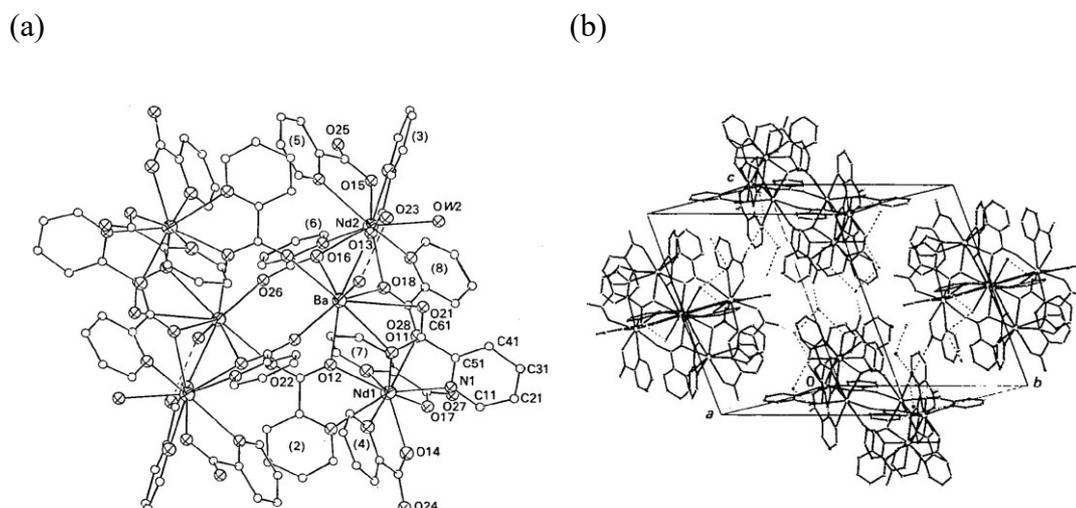


Figura 8. (a) Representação da estrutura molecular do complexo $[\text{Ba}_2\text{Nd}_4(\text{pic})_{16}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 11,6\text{H}_2\text{O}$. (b) Representação da estrutura cristalina com as ligações hidrogênio.⁶³

Em 2006, Soares-Santos e colaboradores,⁶⁴ apresentaram um composto de coordenação de Sm^{3+} com ácido picolínico. Este composto foi caracterizado estruturalmente por meio da análise de raios X de monocristal. O diagrama de ORTEP do referido composto é mostrado na **Figura 9 (a)**, representando esquematicamente o complexo aniônico $[\text{Sm}_2(\text{pic})_8]^{2-}$. Na esfera de coordenação, é possível observar dois íons Sm^{3+} cristalograficamente independentes. É uma estrutura polimérica unidimensional, cuja unidade assimétrica contém dois cátions Sm^{3+} , oito ligantes ácido picolínico desprotonados, dois cátions K^+ e sete moléculas de água de cristalização, correspondendo à fórmula empírica $\text{K}_2[\text{Sm}_2(\text{pic})_8] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

O ambiente de coordenação é descrito como prisma trigonal, onde cada íon Sm^{3+} encontra-se rodeado por quatro átomos de N e cinco átomos de O com o número de coordenação igual a 9. Observa-se que quatro ligantes pic coordenam-se ao íon Sm^{3+} através do sistema quelato-*NO* e um deles faz a ponte entre os centros metálicos vizinhos (Sm (1) e Sm (2)) por meio do grupo carboxilato, formando, assim, um polímero aniônico unidimensional que corre em paralelo ao eixo cristalográfico *b*. (**Figura 9 (b e c)**).

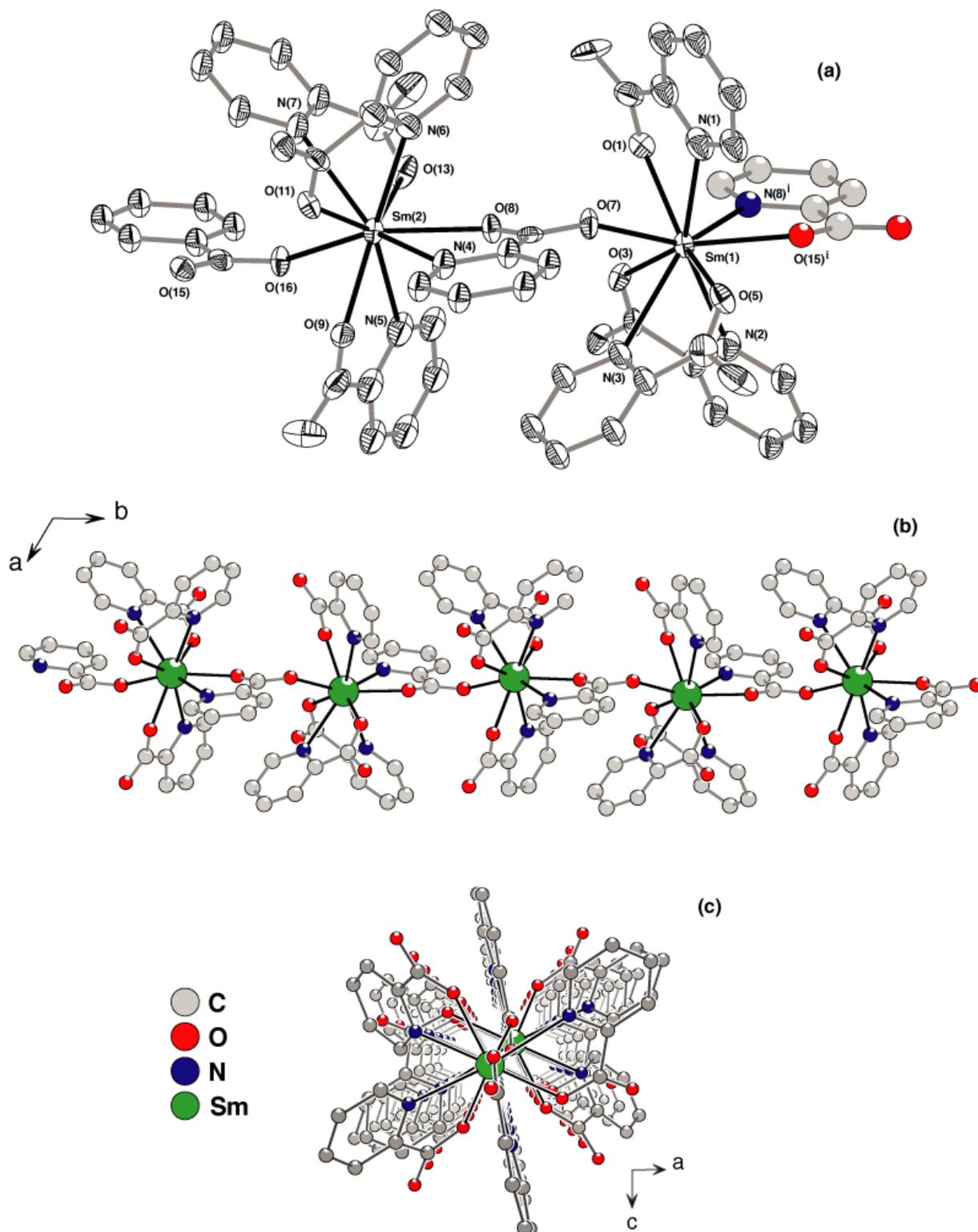


Figura 9. (a) Diagrama de ORTEP do complexo $K_2[Sm_2(pic)_8] \cdot 7H_2O$ com probabilidade de 30%. (b) e (c) Representação do polímero de coordenação ao longo do eixo *b*.⁶⁴

Devido à diversidade de modos de coordenação com átomos de O e N como doadores de carga (bases de Lewis) e estado de energia tripleto (T) próximo do nível de energia emissor

de alguns íons Ln^{3+} , o ácido picolínico é considerado uma excelente antena para a formação de complexos com íons Ln^{3+} promovendo a luminescência.⁶⁵

Swiderski e colaboradores,⁵⁷ em 2016, obtiveram compostos de coordenação com os íons lantânio, cério, praseodímio, neodímio, samário, európio e gadolínio com o ligante ácido picolínico. Tais complexos possuem fórmula molecular $\text{Ln}(\text{Hpic})_3$.

No referido artigo, os autores estudaram a luminescência em solução aquosa dos complexos $[\text{Sm}(\text{Hpic})_3]$ e $[\text{Eu}(\text{Hpic})_3]$, comparando a sua emissão com a dos íons Sm^{3+} e Eu^{3+} livres. Os espectros de emissão referentes ao íon Eu^{3+} e ao complexo $[\text{Eu}(\text{Hpic})_3]$ encontram-se na **Figura 10**.

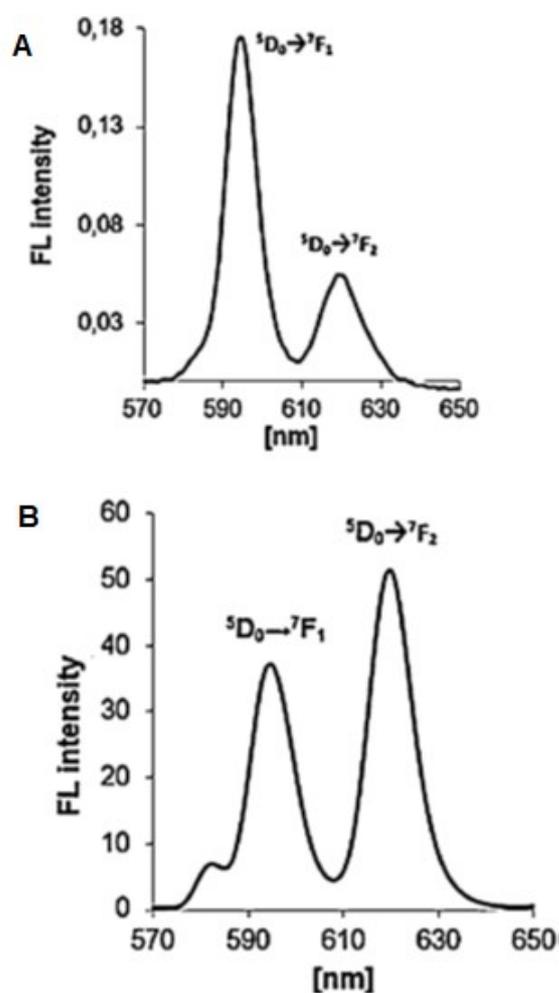


Figura 10. Espectro de emissão do íon (A) Eu^{3+} , $\lambda_{\text{exc}} = 390 \text{ nm}$, (10^{-2} mol/L); Espectros de emissão do complexo (B) $[\text{Eu}(\text{Hpic})_3]$, $\lambda_{\text{exc}} = 276 \text{ nm}$, (10^{-4} mol/L).⁵⁷

Comparando as intensidades das linhas de emissão nos espectros de íons Eu^{3+} e $[\text{Eu}(\text{Hpic})_3]$, bem como concentrações de metal utilizadas, observa-se um aumento da

intensidade de emissão significativa. Na presença do ligante ácido picolínico, notou-se um aumento esperado na luminescência. As principais linhas de emissão são observadas em 594 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_1$) e 615 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$).

Sendor e colaboradores,⁶⁶ sintetizaram e avaliaram as propriedades ópticas e estruturais de complexos cristalinos de terras raras com o ácido picolínico (**Hpic**). No estado cristalino, a série é isoestrutural e composta de $M[Ln(pic)_4] \cdot nH_2O$ ($M = NH_4^+$ ou Na^+ ; $Ln = Eu^{3+}$, Gd^{3+} , Tb^{3+} ou Ho^{3+}) com unidades ligadas a $[Ln(pic)_4]^-$, formando uma estrutura polimérica estável. As estruturas moleculares destes compostos podem ser vistas na figura abaixo.

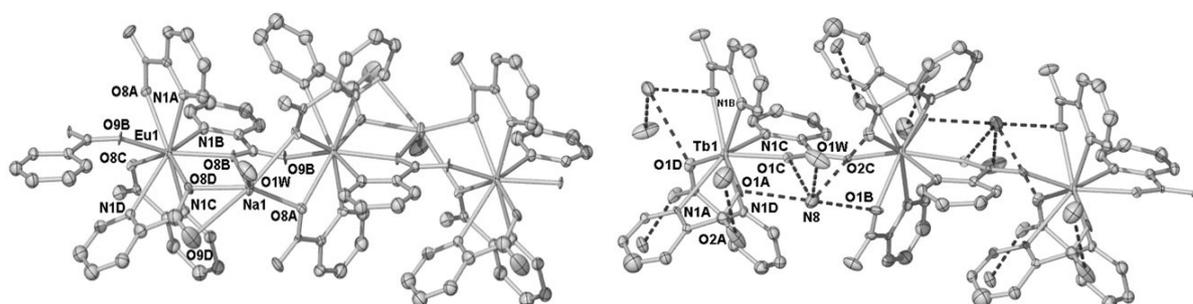


Figura 11. Estrutura polimérica cristalina (Esquerda) $Na[Eu(pic)_4] \cdot 1,5H_2O$; (Direita) $NH_4[Tb(pic)_4] \cdot 2H_2O$, com nível de probabilidade de 30%.⁶⁶

Nos espectros de emissão realizados dos complexos de Eu e Tb, foram possíveis de observar as transições características dos respectivos íons Ln^{3+} , podendo evidenciar a presença do efeito antena. Os espectros de emissão e excitação dos picolínatos de Tb^{3+} e Eu^{3+} se encontram na **Figura 12**.

Nos estudos luminescentes realizados por Sendor, observou-se que os complexos de Tb^{3+} e Eu^{3+} exibem luminescência muito eficiente tanto no estado sólido quanto em solução. Para amostras sólidas, determinou-se o rendimento quântico de 74% para o complexo $Na[Tb(pic)_4]$. Já para o complexo $Na[Eu(pic)_4]$ foi determinada uma eficiência quântica inferior, aproximadamente 50%.

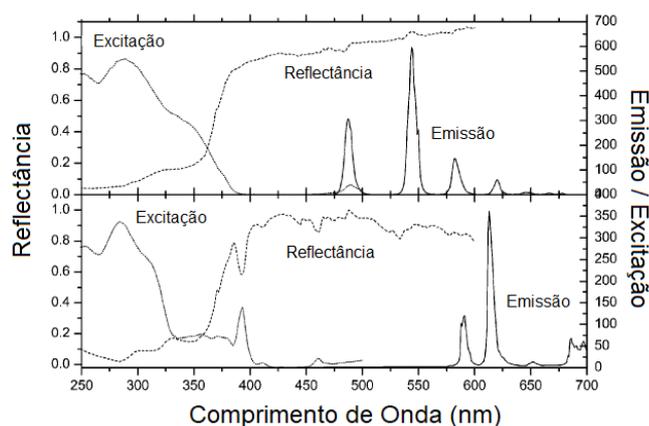


Figura 12. Espectros de emissão e excitação dos complexos $\text{Na}[\text{Tb}(\text{pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Na}[\text{Eu}(\text{pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.⁶⁶

2.3 BASES DE SCHIFF

Em 1864, Hugo Schiff descreveu a condensação de uma amina primária com um composto contendo um grupo carbonila ativo (uma cetona ou um aldeído), onde a carbonila é convertida em um grupo imina, produzindo um composto conhecido como base de Schiff.⁶⁷

Em geral, compostos que apresentam o grupo imina, $\text{C}=\text{N}$, em sua estrutura sofrem hidrólise facilmente, principalmente sob condições ácidas, regenerando, assim, os reagentes de partida: o composto carbonila e a amina. Normalmente, iminas que contêm grupos alquila e hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da imina tem maior facilidade em hidrolisar-se na presença de água.⁶⁸ A reação envolvida neste processo é representada na figura abaixo.

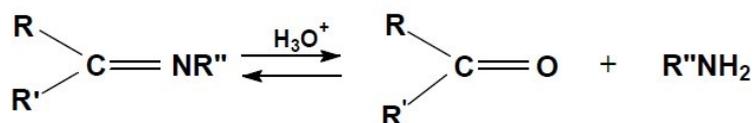


Figura 13. Representação da hidrólise de compostos imina, dos quais, o R' e R'' podem ser hidrogênio.⁶⁹

As bases de Schiff compõem uma das classes de compostos orgânicos mais amplamente utilizadas, como catalisadores, corantes e pigmentos, intermediários sintéticos para outras classes de compostos, estabilizadores de polímeros e inibidores de corrosão.⁷⁰ Além destas aplicações, as iminas são utilizadas em diversos ramos medicinais, uma vez que possuem um vasto leque de atividades biológicas, tais como, anticancerígena,⁷¹ anticonvulsivante,⁷² anti-inflamatória,⁷³ antioxidante,⁷⁴ antimicrobianas,⁷⁵ entre outras. Na **Figura 14** tem se alguns exemplos de **BS** e suas respectivas atividades biológicas.⁷⁶

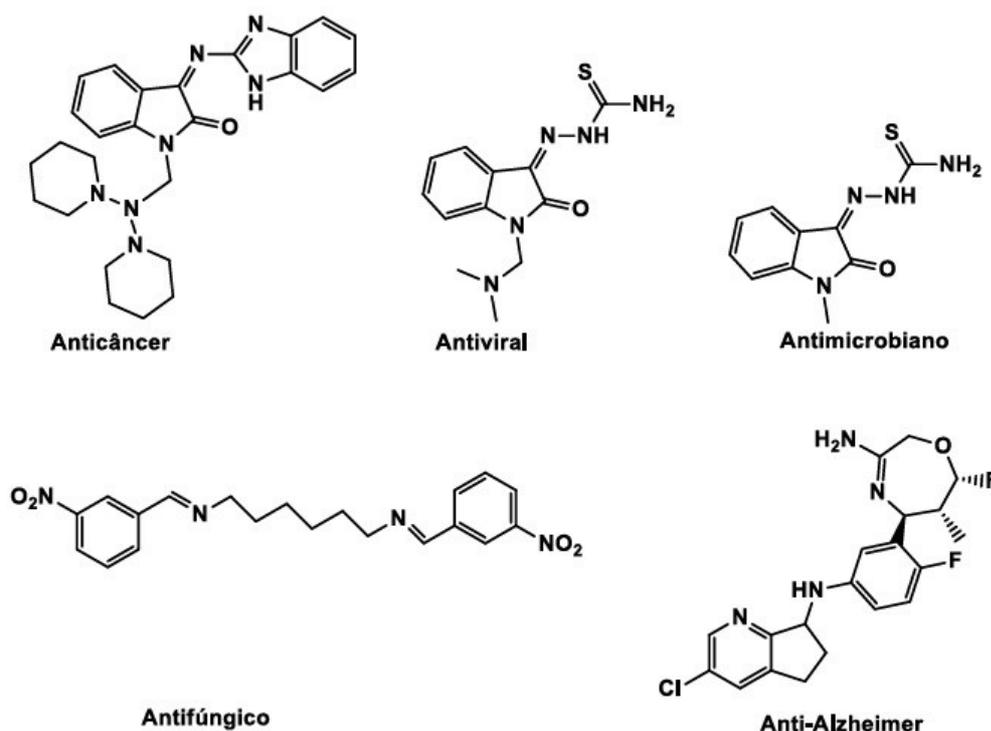


Figura 14. Estruturas moleculares de bases de Schiff com atividades biológicas.⁷⁶

Diante da ampla versatilidade das aplicações biológicas das bases de Schiff, destaca-se a sua atividade antitumoral. Assim, uma série de bases de Schiff fluoroquinolona C-3 heterocíclicas (**Figura 15**) sintetizadas por Guoqiang Hu e colaboradores⁷⁷ foram testadas por meio do ensaio de viabilidade celular *in vitro* (MTT), utilizando as linhagens celulares L1210 (célula leucêmica de murinos), HL60 (célula leucêmica humana) e CHO (célula de ovário de hamster Chinês). Os resultados obtidos mostraram que tais moléculas apresentaram uma potente atividade antitumoral, visto que os valores de IC₅₀ (0,14-17,6 μM) mostraram uma significativa citotoxicidade para as linhagens celulares testadas.

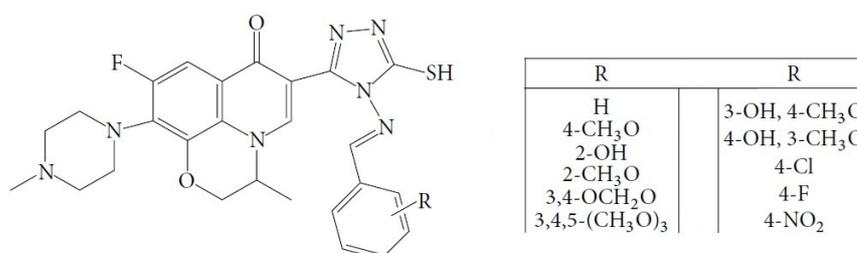


Figura 15. Estrutura molecular geral das bases de Schiff fluoroquinolona C-3 heterocíclica, onde os R estão apresentados na tabela à direita.⁷⁷

Taher e colaboradores⁷⁸ desenvolveram bases de Schiff a partir do composto isatina (Figura 16). A citotoxicidade dessas bases de Schiff foi testada para a linhagem celular de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7), apresentando efeitos citotóxicos mais significativos nas células cancerígenas quando comparadas a células saudáveis.

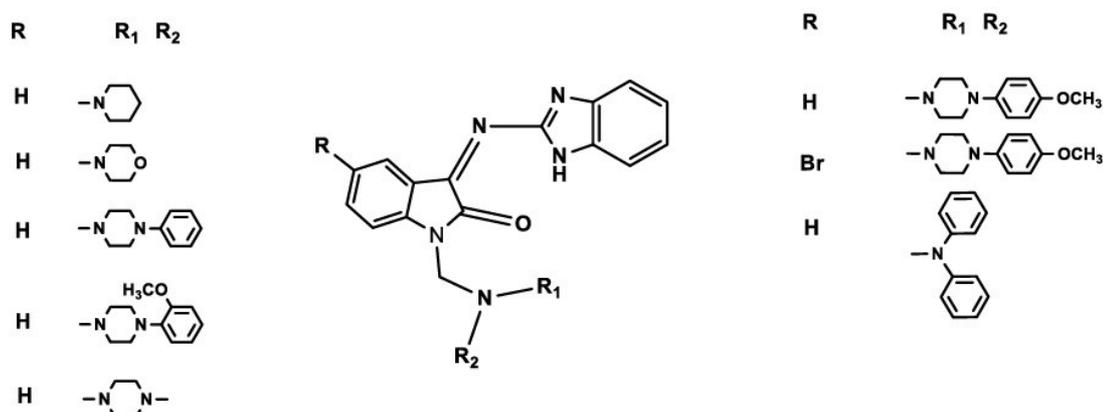


Figura 16. Estruturas moleculares das bases de Schiff sintetizadas e caracterizadas por Taher e colaboradores.⁷⁸

Rasheed e colaboradores,⁷⁹ em 2020, sintetizaram, caracterizaram e realizaram estudos de atividade antiproliferativa de uma série inédita de bases de Schiff derivadas de *s*-triazina (Figura 17).

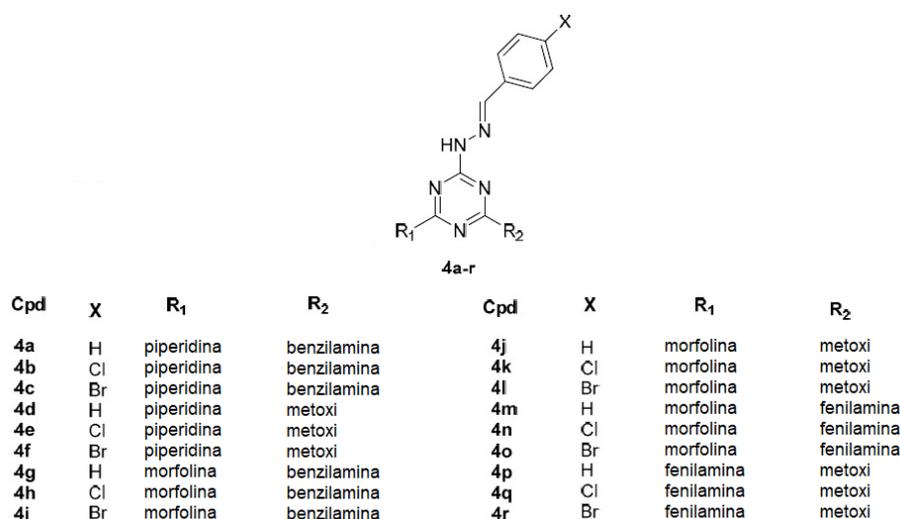


Figura 17. Bases de Schiff derivadas de *s*-triazina.⁷⁹

Os testes de atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados foram realizados utilizando duas linhagens celulares cancerosas: MCF-7 (câncer de mama) e HCT-116 (câncer de cólon), empregando o medicamento tamoxifeno como composto de referência. Os resultados obtidos nesse estudo relatam que os compostos mostraram atividade antiproliferativa e a

natureza dos substituintes no anel de triazina influenciou a atividade biológica significativamente. Os compostos 4a-c (**Figura 17**) demonstraram a atividade antiproliferativa mais potente com valores de IC_{50} na faixa de 3,29-11,35 μM e 3,64 -12,45 μM para células MCF-7 e HCT-116, respectivamente, em comparação com o tamoxifeno como composto de referência (valores de IC_{50} de 5,12 e 26,41 μM em células MCF-7 e HCT-116, respectivamente). O derivado 4b pôde induzir apoptose em células MCF-7.⁷⁹

Além das atividades biológicas, as bases de Schiff, também consideradas como bases de Lewis, são extremamente eficazes na formação de compostos de coordenação, capazes de formar anéis quelatos de cinco ou seis membros com íons metálicos.⁶⁷ Por serem capazes de estabilizar diversos metais em variados estados de oxidação, as bases de Schiff são consideradas “ligantes privilegiados”.⁶⁷ Diante da versatilidade de suas propriedades estéricas e eletrônicas, é possível aplicar complexos metálicos com bases de Schiff em diversas áreas, tais como biológicas,^{80, 81} organometálicos,⁸² atividades catalíticas,⁸³ sondas luminescentes,⁸⁴ agentes de contraste,⁸⁵ entre outras.

As bases de Schiff por apresentarem uma natureza multidentada e, dependendo dos substituintes, são consideradas bases duras e podem formar complexos estáveis com íons Ln^{3+} .⁸⁶

Kynicky e colaboradores,⁸⁷ sintetizaram complexos de Eu^{3+} e Tb^{3+} utilizando duas bases de Schiff derivadas de um peptídeo. Estudos de fluorescência celular desses complexos demonstraram a sua interação com a membrana celular. Ainda, os complexos possuíram atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhimurium*, demonstrando a aplicação de complexos de Ln com base de Schiff como potenciais fármacos antibacterianos. A proposta estrutural para estes compostos encontra-se na **Figura 18**.

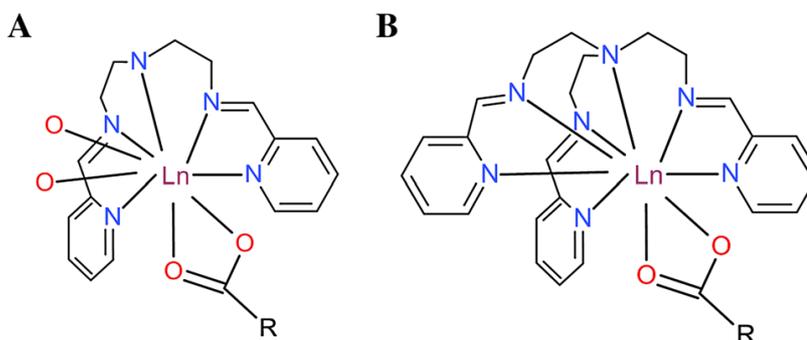


Figura 18. Proposta estrutural para os complexos de Ln a partir de base de Schiff derivada de peptídeo.⁸⁷

Chu e colaboradores,⁸⁸ sintetizaram e caracterizaram quatro novos complexos de lantanídeo com base de Schiff e salicilato (La, Ce, Nd e Er). Foram realizados testes de atividade antibacteriana, indicando que todos os complexos exibem capacidade antibacteriana moderada contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. A atividade citotóxica dos complexos foi testada por meio do teste de viabilidade celular utilizando MTT (brometo de difeniltetrazólio). Os autores observaram que os complexos podem inibir eficazmente a proliferação de células tumorais K562 (célula leucêmica). A proposta estrutural para estes compostos encontra-se na figura a seguir.

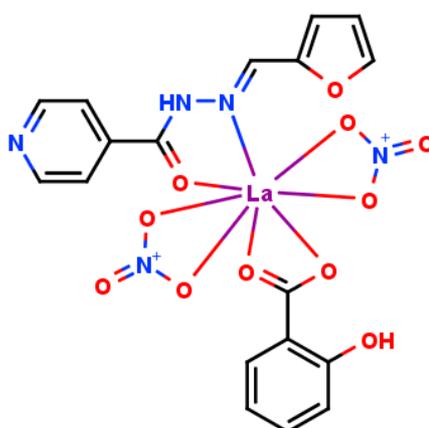


Figura 19. Proposta estrutural para o complexo sintetizado por Chu e colaboradores.⁸⁸

Pilichos e colaboradores, em 2021,⁸⁹ sintetizaram uma nova família de complexos de lantanídeos mononucleares, com a fórmula $[\text{Ce}(\text{L})(\text{NO}_3)_3(\text{MeOH})]$ (1) e $[\text{Ln}(\text{L})(\text{NO}_3)_3] \cdot \text{MeOH}$ onde $\text{Ln} = \text{Gd}$ (2) ou Dy (3) e $\text{L} = N, N'$ -bis(piridina-2-ilmetileno)ciclohexano-1,2-diamina, obtidos por bases de Schiff enantiomericamente puras.

Tais complexos foram caracterizados por difração de raios X de monocristal, e suas estruturas cristalinas e moleculares se encontram na **Figura 20**.

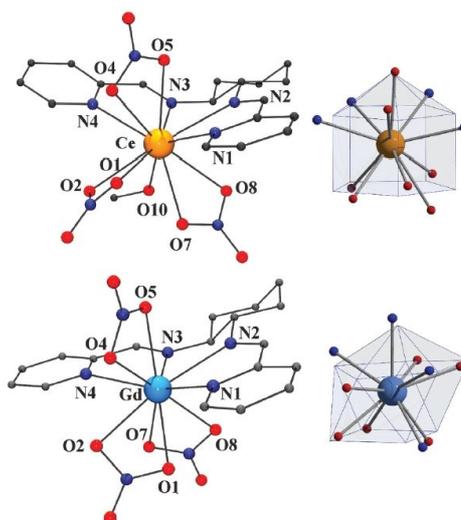


Figura 20. Diagrama ORTEP dos complexos $[\text{Ce}(\text{L})(\text{NO}_3)_3(\text{MeOH})]$ (1) e $[\text{Ln}(\text{L})(\text{NO}_3)_3] \cdot \text{MeOH}$, onde $\text{Ln} = \text{Gd}$ (2) ou Dy (3) e $\text{L} = N, N'$ -bis(piridina-2-ilmetileno)ciclohexano-1,2-diamina.⁸⁹

Diante da análise de DRX de monocristal, observa-se que o complexo 1 é mononuclear, com um ligante base de Schiff neutro tretadentado, três íons nitrato fazendo coordenação bidentada e uma molécula de MeOH coordenada ao íon metálico, resultando em um número de coordenação igual a 11. Já os complexos 2 e 3 são isoestruturais, com estruturas similares ao complexo 1, diferenciando a molécula de MeOH, que nestes compostos não se encontra coordenada e sim como solvatação.

Em uma gama de estudos, notou-se a presença de diversos complexos de íons lantanídeos formados a partir de bases de Schiff com grande variedade estrutural e estabilidade. Porém, neste trabalho, observou-se a inesperada quebra de uma base de Schiff e consequente formação de um novo composto orgânico imidazólico mediado por íons Ln^{3+} .

2.4 IMIDAZOL

Os imidazóis são compostos orgânicos aromáticos de 5 membros, heterocíclicos e possuem dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. Um dos seus nitrogênios é do tipo pirrol e o outro do tipo piridina. É uma molécula anfótera, podendo comportar-se como ácido ou base, onde sua acidez é apresentada na ligação N-H pirrol e a basicidade próxima da piridina. Possuem um nitrogênio com par de elétrons livre. Devido à não necessidade da utilização desses elétrons para completar o sistema π , eles podem receber um próton, formando assim um cátion aromático em meio ácido.⁹⁰

O imidazol é um fragmento encontrado em vários produtos naturais, como o aminoácido histidina, estando envolvido em diversos processos metabólicos. Dessa forma, esta classe de compostos é bastante estudada na área medicinal, como demonstrado na **Figura 21**.

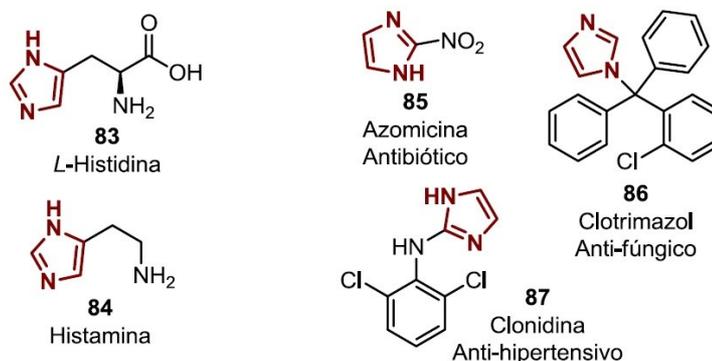


Figura 21. Exemplos de estruturas moleculares contendo o ciclo imidazol em produtos naturais e na área medicinal.⁹¹

Dentre as diversas variações da estrutura química do composto imidazol, encontra-se o benzimidazol, o qual também está presente em diversos produtos naturais e compostos com atividade biológica. Devido à sua interessante propriedade farmacológica, a síntese de formação do benzimidazol é amplamente estudada. O método sintético mais comum é a condensação direta de 1,2-fenilenodiamina com ácidos carboxílicos ou seus derivados, os quais requerem fortes condições ácidas, uso de catalisadores e, às vezes, necessitam de alta temperatura ou o uso de micro-ondas.^{92, 93}

Em 2017, Karthikeyan e colaboradores⁹⁴ sintetizaram e caracterizaram uma série de compostos benzimidazol (ácidos 2-(fenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílicos). Tais compostos foram obtidos por meio da condensação de quantidades equimolares dos reagentes hidroxibenzaldeídos e ácido benzóico em dimetilacetamida, utilizando metabissulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) como agente oxidante, como pode ser visto na **Figura 22**. As estruturas foram determinadas por meio de diferentes técnicas de caracterização como: FT-IR, RMN de ^1H , análise elementar e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas.

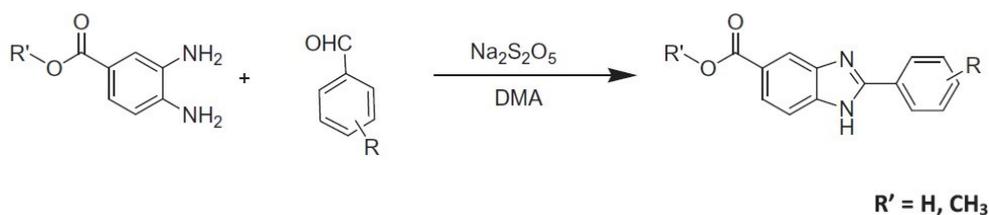


Figura 22. Representação da rota sintética para a síntese de ácidos 2-(fenil)-3*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxílicos e seus derivados de éster metílico.⁹⁴

Compostos benzimidazol e seus derivados normalmente possuem várias atividades biológicas e a otimização de suas estruturas resultou em vários medicamentos que estão atualmente no mercado, incluindo omeprazol (inibidor da bomba de prótons), pimobendan (inodilatador) e mebendazol (anti-helmíntico).⁹⁴

As atividades antimorais do benzimidazol são bastante estudadas. De acordo com estudos realizados por Seaton e colaboradores,⁹⁵ Bielawski e colaboradores⁹⁶ e Refaat,⁹⁷ estas moléculas se ligam diretamente ao sulco menor do DNA, causando assim a citotoxicidade por exemplo, contra o adenocarcinoma da mama (MCF-7) e o carcinoma epidermóide da pele (A431).

Senem Akkoç,⁹⁸ em 2021, sintetizou e caracterizou uma série de derivados de 2-*p*-tolil-1*H*-benzo[*d*]imidazol. A viabilidade celular destes compostos foi estudada para as linhagens celulares de adenocarcinoma epitelial de mama humana (MCF-7) e carcinoma hepatocelular epitelial do fígado (HepG2) usando o método de MTT. Foram utilizadas duas drogas empregadas no tratamento de câncer (5-fluorouracil e cloridrato de irinotecano tri-hidratado) como controle para a comparação.

Os compostos foram sintetizados a partir de fenilenodiaminas e benzaldeído, utilizando $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ como catalisador. O esquema reacional que descreve a reação química de síntese destes compostos encontra-se na **Figura 23**.

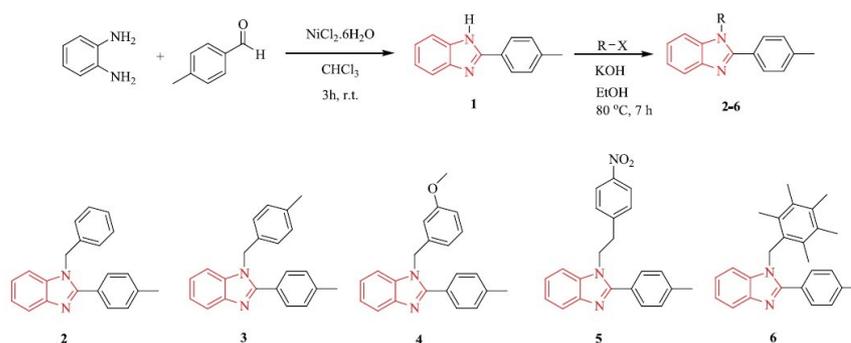


Figura 23. Representação da reação de síntese de benzimidazol 1,2-dissubstituído.⁹⁸

De acordo com os resultados obtidos por Senem Akkoç, os compostos 2 e 4 (**Figura 23**) não demonstraram atividade citotóxica mensurável para a linhagem celular MCF-7, com valores de $IC_{50} > 200$, no entanto, o composto 4 indicou atividade citotóxica em uma concentração de 200 μ M. As moléculas 2 e 4 foram consideradas altamente ativas para a linhagem celular HepG2. O composto 3 demonstrou um aumento no efeito antiproliferativo das células cancerígenas de fígado e de mama, sendo este o composto mais eficaz em comparação com os demais, tornando-se o candidato para novos protótipos de medicamentos.⁹⁸

Em 2020, Huynh e colaboradores⁹⁹ relataram um estudo com síntese e purificação de compostos 2-(fenil substituído) benzimidazol com alto rendimento, eficiência e potencial anticancerígeno. Ao reagir *o*-fenilenodiaminas com benzaldeídos, empregando $Na_2S_2O_5$ como agente oxidante em uma mistura de solvente sob condições moderadas, por meio de reação de condensação, 23 compostos benzimidazol foram obtidos. O esquema reacional de síntese e as estruturas dos benzimidazóis sintetizados são demonstrados na **Figura 24** e **Figura 25**, respectivamente.

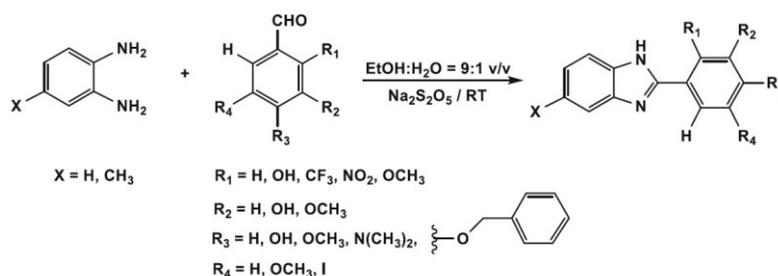
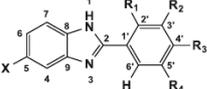


Figura 24. Representação da reação das sínteses de benzimidazol 2-(substituído fenil).⁹⁹



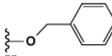
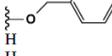
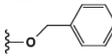
Composto	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimento %
1a	H	OH	H	H	H	73
1b	H	H	OH	H	H	81
1c	H	H	H	OH	H	91
1d	H	H	H	OCH ₃	H	82
1e	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	74
1f	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	73
1g	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	97
1h	H	NO ₂	H	H	H	73
1i	H	CF ₃	H	H	H	82
1j	H	H	OCH ₃	OH	I	97
1k	H	H	H		H	77
1l	H	H	H		H	97
2a	CH ₃	OH	H	H	H	96
2b	CH ₃	H	OH	H	H	98
2c	CH ₃	H	H	OH	H	89
2d	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	89
2e	CH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	83
2f	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	93
2g	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	97
2h	CH ₃	NO ₂	H	H	H	88
2i	CH ₃	CF ₃	H	H	H	90
2j	CH ₃	H	OCH ₃	OH	I	98
2k	CH ₃	H	H		H	95

Figura 25. Estruturas e rendimentos em % dos derivados benzimidazol sintetizados.⁹⁹

Os compostos sintetizados por Huynh foram testados através do ensaio de MTT para as linhagens celulares A549 (célula epitelial de adenocarcinoma de pulmão humano), MDA-MB-231 (célula de câncer de mama humano) e PC3 (célula de câncer de próstata humana). Os resultados obtidos indicam que os 23 derivados de benzimidazol mostraram potencial para atividade antiproliferativa contra todas as linhagens celulares utilizadas, especialmente para a linhagem MDA-MB-231.⁹⁹

3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo geral a utilização de íons lantanídeos com dois propósitos: no desenvolvimento de novos compostos de coordenação a partir do ligante ácido picolínico com potenciais propriedades luminescentes e a formação de novo composto benzimidazol a partir de base de Schiff com potencial ação antitumoral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desenvolvimento de novos complexos de íons Ln^{3+} com ácido picolínico:

- Síntese de complexos inéditos com íons lantanídeos (Gd^{3+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}) obtidos a partir do agente complexante ácido picolínico;
- Caracterização dos novos complexos desenvolvidos, por meio da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), ponto de fusão (PF), análise térmica (TG/DTA), Difração de Raios X de pó e monocristal (DRX);
- Estudos luminescentes dos complexos sintetizados (espectros de excitação e emissão, tempos de vida do estado excitado, rendimento quântico, entre outros);
- Estudos teóricos de modelagem computacional dos complexos.

Desenvolvimento de um novo composto benzimidazol:

- Síntese de benzimidazol a partir de base de Schiff e íons lantanídeos;
- Estudos com estratégias sintéticas para propor o mecanismo da reação do composto benzimidazol;
- Caracterização do composto benzimidazol inédito desenvolvido, por meio da espectroscopia vibracional na região do IV, PF, TG/DTA, DRX de monocristal e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN de ^1H e de ^{13}C);

Estudos de viabilidade celular do composto benzimidazol e da base de Schiff pelo ensaio de citotoxicidade *in vitro* com brometo difeniltetrazólio (MTT) contra diferentes tipos de linhagens celulares.

4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes e solventes (**Tabela 1**) foram utilizados na sua forma comercial, sem nenhuma purificação prévia.

Tabela 1. Marca e pureza dos reagentes e solventes utilizados neste trabalho.

Reagente/Solvente	Marca	Pureza	Reagente/Solvente	Marca	Pureza
Ácido picolínico	Sigma-Aldrich	> 99%	Cloreto de Cálcio	Sigma-Aldrich	99,99%
2,2-Bipiridina	Sigma-Aldrich	> 99%	Acetato de etila	Sigma-Aldrich	99,8%
Óxido de Térbio(III)	Sigma-Aldrich	99,99%	Dimetilsulfóxido (DMSO)	J.T.Beker	99%
Óxido de Európio(III)	Sigma-Aldrich	99,99%	Ácido nítrico	Vetec	65%
Óxido de Gadolínio(III)	Sigma-Aldrich	99,99%	Ácido clorídrico	Sigma-Aldrich	37%
Nitrato de Térbio hexahidratado	Sigma-Aldrich	99,9%	Etanol	Vetec	95%
Nitrato de Gadolínio hexahidratado	Sigma-Aldrich	99,9%	Metanol	J.T.Beker	99,95%
Cloreto de Gadolínio hexahidratado	Sigma-Aldrich	99%	Hidróxido de sódio	Qhemis	98%

4.2 SÍNTESE DOS SAIS DE LANTANÍDEO

Os sais de Ln ($\text{Ln}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e $\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) utilizados nas sínteses dos complexos foram preparados por meio do ataque ácido dos óxidos de Ln de interesse. Pesou-se aproximadamente 400 mg do óxido de lantanídeo (Ln_2O_3) e adicionou-se 2 mL de água deionizada em um béquer de 100 mL. Em seguida, foi adicionado sob agitação o ácido correspondente (ácido nítrico ou ácido clorídrico) gota a gota até a dissolução do óxido de lantanídeo. Tal sistema foi mantido sob agitação e aquecimento de aproximadamente 80 °C até quase evaporação completa do solvente. Em seguida, adicionou-se 5 mL de água deionizada, e novamente submetido a agitação e aquecimento até a evaporação e quase secagem. Este procedimento de diluição e secagem com água deionizada foi reproduzida até a obtenção do pH em torno de 5. Em seguida, foi adicionado 5 mL de etanol ao sistema em constante agitação e aquecimento até sua quase evaporação total. Logo após essa etapa, submeteu-se o sistema a

secagem em um dessecador a vácuo no qual obteve-se o sal de lantanídeo de interesse na forma de pó.

4.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE Ln COM O LIGANTE ÁCIDO PICOLÍNICO

4.3.1 Síntese do complexo de Gd³⁺ com ácido picolínico (Complexo 1)

Em um béquer de 100 mL, misturou-se soluções metanólicas de 5 mL de ácido picolínico (0,9 mmol; 147,6 mg;) e 1 mL de 2,2-bipiridina (0,3 mmol; 46,9 mg;). Em seguida, adicionou-se à mistura 8 mL de metanol e, com agitação constante à temperatura ambiente, ajustou-se o pH da mistura para 6 utilizando uma solução aquosa de NaOH (1M). Posteriormente, foi adicionada gota a gota uma solução metanólica (20 mL) de nitrato de gadolínio hidratado (0,3 mmol; 136 mg), observando o imediato turvamento da mistura. Transferiu-se tal mistura resultante para um balão de 100 mL onde o sistema foi mantido em refluxo a 60 °C por 24 h. Após o tempo reacional, o precipitado branco formado foi separado por filtração e a solução mãe foi transferida para um frasco semifechado de recristalização. Após a evaporação muito lenta do solvente, cristais incolores foram formados, os quais foram separados e secos ao ar, obtendo monocristais adequados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. **Rendimento:** 32,7%, **IV (pastilha de KBr), em cm⁻¹:** 3471 (ν OH); 1627 (ν_{as} COO⁻); 1567 (ν C-C); 1475 (ν C-N); 1384 (ν_s COO⁻); 1294 (β C-H_{Ar}); 769 (δ C-C_{Ar}); 706 (δ C-H_{Ar}); 552 (ν Gd-N); 420 (ν Gd-O).

4.3.2 Síntese do complexo de Eu³⁺ com ácido picolínico (Complexo 2)

O complexo **2** foi sintetizado de maneira análoga ao procedimento descrito anteriormente (**Seção 4.3.1**) para o complexo **1**, utilizando nitrato de európio hidratado (0,3 mmol; 134 mg), obtendo ao final monocristais incolores apropriados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. **Rendimento:** 24,5%, **IV (pastilha de KBr), em cm⁻¹:** 3477 (ν OH); 1620 (ν_{as} COO⁻); 1565 (ν C-C); 1473 (ν C-N); 1382 (ν_s COO⁻); 1290 (β C-H_{Ar}); 760 (δ C-C_{Ar}); 705 (δ C-H_{Ar}); 555 (ν Eu-N); 419 (ν Eu-O).

4.3.3 Síntese do complexo de Tb³⁺ com ácido picolínico (Complexo 3)

O complexo **3** foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito na **seção 4.3.1** para o complexo **1**, utilizando nitrato de térbio hidratado (0,3 mmol; 136 mg), obtendo

monocristais incolores apropriados para a resolução da estrutura cristalina por difração de raios X. **Rendimento:** 36%, **IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} :** 3478 (ν OH); 1618 (ν_{as} COO^-); 1568 (ν C-C); 1476 (ν C-N); 1383 (ν_{s} COO^-); 1292 (β C- H_{Ar}); 762 (δ C- C_{Ar}); 701 (δ C- H_{Ar}); 559 (ν Tb-N); 417 (ν Tb-O).

4.3.4 Estudos teóricos de modelagem computacional

Para os complexos **1**, **2** e **3** realizou-se o estudo de modelagem computacional, onde efetuou-se um estudo sistemático utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT) e o método semiempírico AM1/Sparkle a partir das estruturas de difração de raios X de monocristal para atribuir um modelo adequado à descrição do sistema (estrutura molecular e propriedades luminescentes). Todos os cálculos de DFT foram realizados em Gaussian09 (G09) e semiempíricos em MOPAC16, utilizando o critério de convergência padrão. O método DFT foi empregado usando as seguintes formas: funcionais B3LYP e PBE1PBE por meio dos conjuntos de bases 6-31+G (átomos de oxigênio e nitrogênio) e 6-31G (átomos de carbono, sódio e hidrogênio). O potencial nuclear efetivo relativístico (RECP) do grupo Stuttgart (palavra-chave MWB em G09)¹⁰¹ foi usado para os íons Eu^{3+} e Tb^{3+} , nos quais as funções de onda $4f$ não são explicitamente considerados, mas sim embutidos no núcleo de forma eficaz, o que simplifica muito os cálculos sem perda de precisão para os presentes propósitos. A natureza dos pontos estacionários foi caracterizada por suas constantes de força. Este estudo teórico foi realizado em parceria com a Professora Dra. Juliana Angeiras no Núcleo Interdisciplinar de Ciências Exatas e da Natureza (NICEN), Centro Acadêmico do Agreste (UFRPE).

4.4 SÍNTESE DO BENZIMIDAZOL CLORIDRATO DE 2-(4-METOXIFENIL)-1H-BENZIMIDAZOL (BENZHCI) A PARTIR DA BASE DE SCHIFF (ANISALOFENO) E CLORETO DE LANTANÍDEO

Nesse trabalho utilizou-se a base de Schiff (*N,N'*-bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina) (**Anisalofeno**) derivada da condensação do 4-anisalaldeído com o 1,2-fenilenodiamida, como pode ser representada na **Figura 26**. Tal ligante foi sintetizado e caracterizado pela Dra. Elba Góis, pertencente ao grupo de pesquisa do Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida do Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas.¹⁰² **Rendimento:** 89%, **PF:** 90 °C. **IV (pastilha de KBr), em cm^{-1} :** 2926 (ν C-H); 1600 (ν C=N); 1509 (ν C-N); 1250 (ν C-O); 748 (δ C-H). **RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6), ppm:** δ 8,56

(s, 2H, CH=N), δ 7,04 – 7,94 (m, 12H, Ar-H), δ 3,84 (s, 6H, OCH₃). **RMN de ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆)**, ppm: δ 161,4 (C–O), δ 160,5 (C=N), δ 130,1 – 114,2 (Ar- C), δ 55,2 (OCH₃).

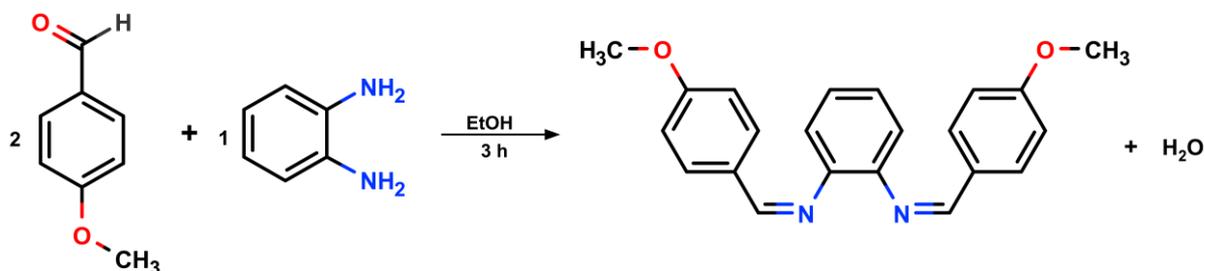


Figura 26. Representação do esquema de reação da base de Schiff **Anisalofeno**.

Em um béquer de 100 mL, dissolveu-se a base de Schiff (**Anisalofeno**) (0,4 mmol, 137,8 mg) em uma solução MeOH / EtOH (30 / 10 mL) sob agitação constante. Posteriormente, foi adicionado uma solução metanólica (5 mL) de LnCl₃·6H₂O (0,4 mmol) (Ln = Gd, Eu e Tb). A mistura resultante foi transferida para um balão de 100 mL e o sistema foi mantido em refluxo à 60 °C por 5 h. Após o tempo reacional, a solução foi filtrada e transferida para um béquer. Durante a evaporação lenta do solvente, observou-se a formação de cristais marrons nas paredes do béquer, que então foram separados. A fim de obter monocristais favoráveis para a caracterização por difração de raios X de monocristal, tais cristais separados foram recristalizados utilizando a mistura de solventes metanol / acetato de etila (1:3). Após lenta evaporação, cristais em forma de agulhas foram obtidos. **Rendimento:** 42,2%. **PF:** 230 °C. **IV (pastilha de KBr), em cm⁻¹:** 3054 (v N-H); 2953 (v C-H); 1611 (v C=N); 1476 (v C-N); 1246 (v C-O) éter. **RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆)**, ppm: δ 7,23 – 8,28 (m, 8H, Ar-H); δ 3,89 (s, 3H, OCH₃). **RMN de ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆)**, ppm: δ 162,6 (C-O); δ 150,2 (C=N); δ 131,6 (C-N); δ 129,7 – 114,6 (Ar-C.); δ 56,1 (OCH₃).

A partir do procedimento experimental para a síntese do benzimidazol descrito acima, várias reações similares foram realizadas variando somente a quantidade do sal de cloreto de gadolínio usada, conforme a **Tabela 2**.

Tabela 2. Variação das proporções do íon Gd^{3+} na reação de formação do produto **BenzHCl**.

Reações	Proporção da base de Schiff (Anisalofeno) (mmol)	Proporção $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ (mmol)
1	0,4	0,05
2	0,4	0,1
3	0,4	0,2
4	0,4	0,3
5	0,4	0,4
6	0,4	0,5

Ainda, de acordo com o procedimento experimental descrito para a síntese do composto **BenzHCl**, foram realizadas mais duas sínteses, uma utilizando o sal $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (0,4 mmol) e outra utilizando o sal $CaCl_2$ (0,4 mmol) ao invés de cloreto de lantanídeo, como descrito anteriormente.

4.4.1 Testes biológicos (*in vitro*)

Os estudos de citotoxicidades dos compostos **Anisalofeno** e **BenzHCl** foram realizados por meio do ensaio de MTT (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio), conforme descrito por Mosmann,¹⁰³ definido como 100% de células viáveis. As células de fibroblasto humano e duas células de câncer de mama humano (MCF-7 e MDA-MB-231) foram cultivadas em frascos de cultura de 75 cm² utilizando meio DMEM (meio Eagle modificado por Dulbecco), suplementado com 10% de soro bovino fetal (FBS - Invitrogen, EUA) (v / v), penicilina-estreptomicina a 1% (Life Technologies™- EUA) (100 UG / mL). As culturas foram mantidas em uma incubadora de CO₂ umidificada a 5% a 37 °C. Todas as células foram semeadas em placas de 96 poços incubadas a uma densidade de 4000 células / poço, para célula de fibroblasto e de 5000 células / poço, para as células MCF-7 e MDA-MB-231. Em seguida, após 24 h de incubação das células, o meio de cada poço foi substituído e as soluções dos compostos **Anisalofeno** e **BenzHCl** dissolvidas em DMSO e diluídos com meio suplementado (concentração final de DMSO foi menor que 0,05 %) foram adicionadas. As placas foram mantidas em cultura por 24 e 72 h. Ao final de cada tempo de incubação, o reagente MTT (0,05 mg.mL⁻¹ em PBS) foi adicionado e incubado durante 3 h, logo após substituído por DMSO e as placas foram lidas num espectrofotômetro conjugado com um leitor de microplacas a uma absorvância de 595 nm (Bio-rad, Hercules, CA). Tais estudos foram realizados pela Dra. Jaqueline Rodrigues da Silva, supervisionada pelo professor Dr. Ricardo Bentes do Departamento de Genética e Morfologia, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília.

4.5 METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO

4.5.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho – IV

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos no espectrômetro Varian, modelo 640, na Central de Análise do Instituto de Química (CAIQ) da Universidade de Brasília, sendo definida a varredura na região entre $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, com resolução de 4 cm^{-1} e cada espectro obtido com 16 aquisições, em pastilha de KBr.

4.5.2 Análise Térmica – TG/DTA

As curvas térmicas (TG/DTA) foram obtidos no equipamento Analisador Simultâneo TGA/DTA Shimadzu DTG – 60H. Cada amostra, com cerca de 10 mg, foi disposta em cadinho de platina, o qual foi submetido a um aquecimento desde a temperatura ambiente até $1000 \text{ }^\circ\text{C}$, com razão de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de ar sintético e fluxo de vazão de 30 mL/min^{-1} . Os experimentos foram realizados na Central de Análise do Instituto de Química (CAIQ) da Universidade de Brasília.

Para o complexo **3** (Tb), as curvas térmicas (TG/DTA) foram realizadas no analisador SHIMADZU DTG-60H TG/DTA na faixa de temperatura de TA a $1300 \text{ }^\circ\text{C}$, utilizando cadinhos de platina como porta amostras com rampa de aquecimento de $20 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de ar sintético e fluxo de vazão de 50 mL/min^{-1} . Esta medida foi realizada na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

4.5.3 Ponto de Fusão – PF

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MELT-TEMP II usando capilares de vidro, no Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB) da Universidade de Brasília.

4.5.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Bruker, modelo Console Avance III HD e Magneto Ascend, equipado com uma sonda de 5 mm operando a 600 MHz. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizados em solução de DMSO- d_6 referenciados com o padrão interno TMS (tetrametilsilano). Os deslocamentos químicos expressos em δ (ppm), e os padrões de acoplamentos definidos por:

s (singleto), d (duplete), t (tripleto), m (multiplete), dd (duplo duplete), td (triplo duplete), dt (duplo tripleto) e bl (banda larga). As análises foram realizadas na Central de Análises do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

4.5.5 Difração de raios X de monocristal

A análise cristalográfica foi realizada com um difratômetro Bruker APEX II DUO com radiação Mo-K α monocromática de grafite ($\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$). As amostras foram mantidas em 200(2) K durante a análise. As imagens foram gravadas usando o método de varredura φ e ω e as intensidades foram integradas com o pacote de software Bruker SAINT.¹⁰⁴ Todas as intensidades foram corrigidas para Lorentz, efeitos de polarização e para absorção (SADABS).¹⁰⁵ As estruturas foram resolvidas pelo método do espaço dual e refinada pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa usando SHELXT¹⁰⁶ e SHELXL-97,¹⁰⁷ respectivamente. Os átomos de H ligados a átomos de C foram colocados em suas posições idealizadas, com distâncias C-H e valores U_{eq} retirados das configurações padrão do programa de refinamento. Para o composto **BenzHCl**, os átomos de hidrogênio dos grupos imidazolicos e da água de cristalização foram encontrados a partir do mapa de diferenças de Fourier e tratados com modelo de equitação. Plotagens ORTEP e imagens de embalagem foram desenhadas com o programa PLATON¹⁰⁸ e Mercury,¹⁰⁹ respectivamente. As análises foram realizadas no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi.

4.5.6 Difração de raios X de pó (DRX)

Os difratogramas de pó foram coletados em um difratômetro de raios X da Bruker, modelo D8 com radiação Cu K α ($\lambda = 1,54177 \text{ \AA}$), potência do tubo com voltagem de 40 kV e uma corrente de 40 mA. Para coletar os dados, utilizou-se um detector LynxEye. O padrão de difração foi coletado na faixa de 2θ de 10-50° com passos de 0,02° e tempo de exposição de 1s por passo. A análise foi realizada na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

4.5.7 Espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta - visível – UV-Vis

Os espectros no UV foram obtidos no estado sólido por meio de um espectrofotômetro UV-visível Shimadzu, UV-2600, utilizando o sal BaSO₄ como referência. A análise foi realizada no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco.

4.5.8 Estudos de Luminescência

Os espectros de emissão/excitação foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog-3 (FL3-221). Como fonte de excitação, utilizou-se a lâmpada de Xe de 450 W e fotomultiplicador Hamamatsu R928P na região UV-Vis. A emissão foi corrigida para a resposta espectral dos monocromadores de emissão e do detector usando um espectro de correção típico fornecido pelo fabricante. As curvas de decaimento de luminescência e os espectros resolvidos no tempo foram obtidos usando uma lâmpada pulsada de Xe a 150 W, usando um sistema de contagem de fóton único correlacionado ao tempo com incrementos sucessivos. O espectro de emissão de fosforescência para o complexo 1 (Gd) foi obtido a ~77 K, usando nitrogênio líquido. Os tempos de vida de decaimento foram obtidos ajustando as curvas de decaimento de acordo com a equação $I(t) = I_0 \exp(-t/\tau)$ onde τ é o tempo de decaimento e I_0 é a intensidade em $t = 0$. Rendimentos quânticos gerais (QYs) para o complexo 2 (Eu) e emissões para o complexo 3 (Tb) foram adquiridos utilizando uma esfera integradora (equipamento Quanta-φ, Horiba Jobin Yvon) da Spectralon acoplada por meio de fibras ópticas. Os rendimentos quânticos (QYs) foram calculados de acordo com o método desenvolvido por Wrighton e colaboradores.¹⁰⁰ As análises de luminescência foram realizadas no Departamento de Química fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, pelo Dr. Leonis Lourenço da Luz.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE Ln COM LIGANTE ÁCIDO PICOLÍNICO

Foram sintetizados e caracterizados três complexos inéditos de íons Gd^{3+} (**1**), Eu^{3+} (**2**) e Tb^{3+} (**3**) com o ligante ácido picolínico (**HPic**). Estes complexos são isoestruturais e possuem fórmula molecular $C_{24}H_{21}LnN_4NaO_{10,50}$ ($Ln = Gd, Eu$ e Tb), podendo ser representados por $Na[Ln(pic)_4] \cdot 2,5H_2O$. Todos os complexos apresentaram-se insolúveis em água e com baixa solubilidade em solventes orgânicos (metanol, etanol, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, éter de petróleo, acetona, pentano, hexano, DMSO e DMF). Foram obtidos na forma de monocristais incolores e se mostraram estáveis ao ar na temperatura ambiente e não são higroscópicos. É importante salientar que nas sínteses destes complexos foi utilizado como reagente a 2,2-bipiridina. Este reagente não está presente na esfera de coordenação dos complexos, no entanto, sem a sua presença durante a síntese, não há formação dos produtos cristalinos desejados. Dessa forma, observa-se que a 2,2-bipiridina é um reagente essencial na formação dos complexos, pois age tanto no pH do meio, favorecendo o pH básico, quanto na sua polarização, deixando o meio mais polar, contribuindo na formação da estrutura.

A representação do esquema de reação que descreve a reação de síntese para a obtenção dos complexos **1-3** encontra-se abaixo.

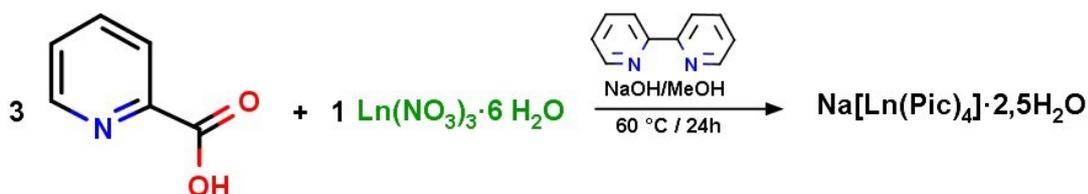


Figura 27. Representação do esquema de obtenção dos complexos **1-3** ($Ln = Gd, Eu$ e Tb).

Os complexos inéditos **1-3**, foram caracterizados por meio das técnicas de IV, TG/DTA, difração de raios X de monocristal, difração de raios X de pó, espectros de luminescência e estudos teóricos de modelagem computacional.

5.1.1 Espectroscopia no IV dos complexos 1-3

Geralmente a espectroscopia de absorção no IV é usada para facilitar a identificação dos grupos funcionais pertencentes a uma molécula, sendo uma ferramenta muito importante e de

grande utilidade para a análise das estruturas dos compostos. No presente trabalho, a utilização de tal técnica possibilitou a caracterização inicial dos complexos, pois ao correlacionar os espectros destes com o de seu respectivo ligante, pôde-se observar a formação dos novos complexos (deslocamentos dos estiramentos em relação ao ligante livre).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho ofereceram informações importantes na caracterização do ligante e, conseqüentemente, do complexo, a respeito dos principais grupos funcionais presentes no ligante ácido picolínico. Tal ligante possui bandas de absorção no IV muito características, provenientes do grupo carboxilato e nitrogênio piridínico. A **Figura 28** mostra os espectros no IV dos complexos **1-3** em comparação com o espectro do ligante livre, onde podem ser observadas as principais semelhanças e diferenças entre esses compostos.

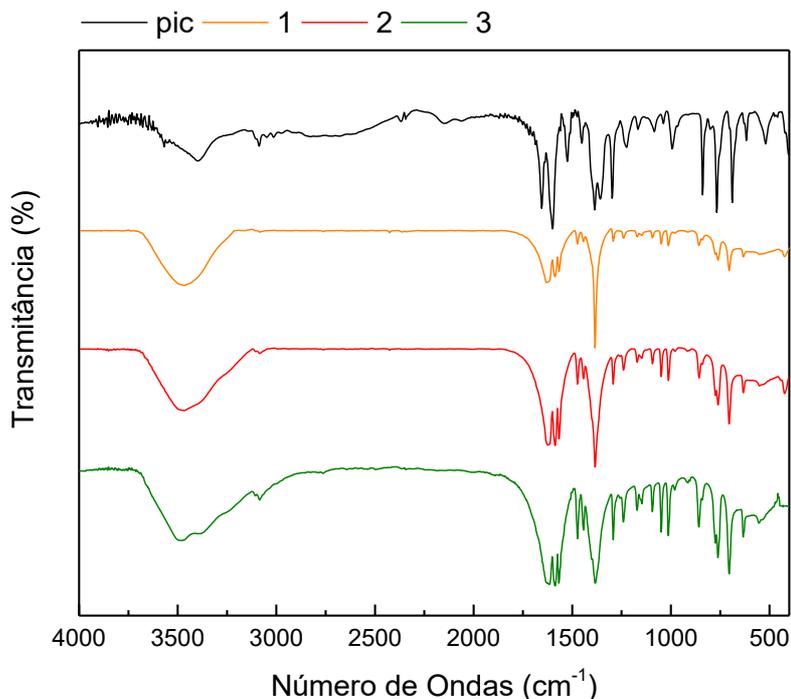


Figura 28. Comparação dos espectros no IV dos complexos (**1-3**) com seu ligante livre (**Hpic**), em número de ondas (cm^{-1}), dispersos em KBr.

Na **Tabela 3** estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para os complexos **1, 2 e 3** e seu correspondente ligante livre (ácido picolínico).

Tabela 3. Bandas selecionadas dos espectros no infravermelho para os complexos **1**, **2** e **3** comparadas ao ligante livre (ácido picolínico (**Hpic**)), em número de ondas (cm^{-1} , dispersos em KBr).

	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{C-C})$	$\nu(\text{Ln-N})$	$\nu(\text{Ln-O})$
Pic	3402	1654	1486	-	-	1527	-	-
Complexo 1	3471	-	1475	1627	1384	1567	552	420
Complexo 2	3477	-	1473	1620	1382	1565	555	419
Complexo 3	3478	-	1476	1618	1383	1568	559	417

No espectro de absorção no IV do ligante ácido picolínico, observa-se uma banda de forte absorção atribuída ao grupo C=O na região em 1654 cm^{-1} . Já nos espectros no IV dos complexos **1-3**, nota-se o desaparecimento da banda referente ao grupo C=O e a presença de duas novas bandas correspondentes aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo carboxilato, uma com maior intensidade, na região de $1627 - 1618 \text{ cm}^{-1}$, e outra com menor intensidade, na região de $1384 - 1382 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. O que sugere a coordenação dos íons Ln^{3+} aos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato presentes no ligante. Sendor e colaboradores,⁶⁶ sintetizaram e caracterizaram por espectroscopia no IV compostos de coordenação de íons Ln^{3+} com ácido picolínico, apresentando frequências de estiramento assimétrico e simétrico do grupo COO^- muito similares ao presente trabalho (1620 cm^{-1} e 1385 cm^{-1} , respectivamente).

Conforme pode ser observado na **Tabela 3**, o estiramento presente na região em 1486 cm^{-1} no espectro no IV do ligante ácido picolínico, está associado ao N piridínico. O seu deslocamento para menores números de onda nos complexos **1-3**, em torno de $1476 - 1473 \text{ cm}^{-1}$, sugere a coordenação dos íons Ln^{3+} ao átomo de nitrogênio piridínico.¹¹⁰

Nos espectros no IV dos complexos **1-3**, não se observou a presença de frequências de estiramento típicas de íon nitrato (NO_3^-) coordenado e/ou livre, inferindo que não há nitratos na esfera de coordenação desses complexos, tampouco como contra íons, o que está de acordo com os dados de cristalografia da **seção 5.1.2**.

É possível observar, ainda, estiramentos nas regiões entre $552-559 \text{ cm}^{-1}$ e $417 - 420 \text{ cm}^{-1}$ no espectro no IV dos complexos. Tais estiramentos podem ser atribuídos às ligações Ln-N e Ln-O, respectivamente, confirmando assim a coordenação do íon Ln^{3+} aos átomos de oxigênio do grupo carboxilato e nitrogênio piridínico do ligante.¹¹¹

Com a finalidade de elucidar melhor a coordenação dos íons Ln^{3+} ao grupo carboxilato do ligante ácido picolínico, realizou-se a síntese do picolinato de sódio¹¹² e sucessivamente seu espectro no IV (**Figura 62**, em anexo). Desta maneira observou-se no espectro no IV do

picolinato de sódio, as bandas designadas aos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo carboxilato, em 1606 cm^{-1} e 1391 cm^{-1} , respectivamente, cuja diferença entre tais vibrações é de $\Delta\nu(\text{COO}^-)$: 215 cm^{-1} . Já nos espectros no IV dos complexos **1-3**, os estiramentos assimétricos e simétricos dos grupos carboxilatos são deslocados para maiores e menores números de onda, respectivamente, com diferença média entre estas vibrações em torno de $\Delta\nu(\text{COO}^-)$: 243 cm^{-1} , indicando uma coordenação monodentada entre os íons Ln^{3+} e os grupos carboxilatos nos complexos **1-3**.¹¹³ De acordo com Swiderski e colaboradores,⁵⁷ para a coordenação monodentada do grupo carboxilato, as bandas referentes ao $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, no espectro no IV dos complexos, são deslocadas para números de onda maiores e menores, respectivamente e a $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ no espectro no IV do complexo é maior que a $\Delta\nu(\text{COO}^-)$ do picolinato de sódio ($\Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{complexo}} \gg \Delta\nu(\text{COO}^-)_{\text{sal de sódio}}$), comportamentos estes observados nos complexos **1-3**.

Diante das observações obtidas por meio dos espectros no IV dos complexos **1-3** e do ligante livre, pode-se inferir que tais complexos são isoestruturais e estão coordenados pelos átomos de oxigênio do grupo carboxilato e/ou pelo nitrogênio piridínico presentes nos ligantes, conforme demonstram as estruturas cristalinas dos complexos inéditos descritos na próxima seção.

5.1.2 Difração de raios X de monocristal

A análise de difração de raios X é um dos métodos analíticos mais utilizados e eficazes para a determinação da estrutura molecular de um composto. Além disso, possibilita a obtenção de informações importantes acerca dos parâmetros estruturais da molécula estudada, tais como distâncias e ângulos de ligação, parâmetros conformacionais na cela unitária, geometria de coordenação, dentre outros. Para a realização da referida análise, é necessário que a amostra seja cristalina e na forma de monocristal.^{114, 115}

Diante disso, os complexos **1**, **2** e **3** foram submetidos à análise de difração de raios X de monocristal, determinando assim suas estruturas moleculares. Os dados cristalográficos e do refinamento destes complexos estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Dados cristalográficos dos complexos 1, 2 e 3.

	Complexo 1 (Gd)	Complexo 2 (Eu)	Complexo 3 (Tb)
Fórmula	C ₂₄ H ₂₁ GdN ₄ NaO _{10,50}	C ₂₄ H ₂₁ EuN ₄ NaO _{10,50}	C ₂₄ H ₂₁ TbN ₄ NaO _{10,50}
Massa molar (g.mol ⁻¹)	713,69	708,40	715,36
Temperatura (K)	200(2)	293(2)	150(2)
Comp. Onda (Å)	0,71073	0,71069	0,71073
Sistema Cristalino	Hexagonal	Hexagonal	Hexagonal
Grupo espacial	P6122	P6122	P6522
Parâmetros de cela			
a (Å)	12,5543(3)	12,5738(2)	12,5280(5)
b (Å)	12,5543(3)	12,5738(2)	12,5280(5)
c (Å)	60,2239(15)	60,1971(11)	60,159(3)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90
γ (°)	120	120	120
Volume (Å ³)	8220,2(4)	8242,1(3)	8177,0(7)
Z	12	12	12
D _{calc} (mg.m ⁻³)	1,730	1,713	1,743
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,500	2,362	2,675
F(000)	4224	4212	4236
Tamanho do cristal (nm)	0,200 x 0,180 x 0,160	0,200 x 0,200 x 0,160	0,200 x 0,180 x 0,160
Intervalo de θ (coleta) (°)	1,873 – 30,080	1,870 - 31,641	,877 - 28,407
Intervalo de coleta hkl	-17<=h<=17, - 17<=k<=17, - 84<=l<=84	-18<=h<=18, - 18<=k<=18, - 88<=l<=88	-16<=h<=16, - 16<=k<=16, - 79<=l<=79
Reflexões coletadas	105194	126295	112100
Reflexões únicas	8047 [R(int) = 0,0279]	9265 [R(int) = 0,0351]	6837 [R(int) = 0,0184]
Completude para θ = 25.242° (%)	99,9 %	100,0 %	99,9 %
Fatores de transmi. máx. e min.	0,7460 e 0,6928	0,7463 e 0,6379	0,7457 e 0,6750
Método de refinamento	Mínimos quadrados/ Matriz completa em F2	Mínimos quadrados/ Matriz completa em F2	Mínimos quadrados/ Matriz completa em F2
Data / restraints / parameters	8047 / 0 / 375	9265 / 0 / 375	6837 / 0 / 366
Goodness-of-fit em F ²	1,429	1,401	1,467
Índices finais R [I>2σ(I)]	R1 = 0,0398, wR2 = 0,0918	R1 = 0,0479, wR2 = 0,1045	R1 = 0,0370, wR2 = 0,0918
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0400, wR2 = 0,0919	R1 = 0,0484, wR2 = 0,1047	R1 = 0,0370, wR2 = 0,0918
Parâmetro de estrutura absoluta	0,044(2)	0,041(3)	0,022(2)
Pico máx. e min. (e.Å ³)	1,111 e -1,242	1,012 e -1,387	1,589 e -1,135

5.1.2.1 Caracterização estrutural dos complexos $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, onde $\text{Ln} = \text{Gd}$ (Complexo 1), Eu (Complexo 2) e Tb (Complexo 3)

Os dados obtidos na coleta de intensidade e refinamento das estruturas dos complexos **1**, **2** e **3** indicam que esses compostos cristalizam-se no sistema cristalino hexagonal e grupo espacial P6122 para os complexos **1** e **2**, e P6522 para o complexo **3**, com simetria de Laue 622 para todos os compostos.¹¹⁶ A unidade assimétrica dos complexos consiste em um cátion Ln^{3+} , quatro ligantes picolínicos (**pic**) desprotonados, um cátion Na^+ e duas moléculas e meia de água, correspondendo à fórmula molecular $\text{Na}[\text{Ln}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

A projeção ORTEP da unidade assimétrica das estruturas cristalinas dos complexos **1**, **2** e **3** estão ilustradas nas **Figura 29**, **Figura 30** e **Figura 31**, respectivamente, assim como as principais distâncias de ligação são listadas nas **Tabela 5**, **Tabela 6** e **Tabela 7** e os ângulos de ligação se encontram descritos nas **Tabela 21**, **Tabela 22** e **Tabela 23** em anexo, para cada complexo, respectivamente.

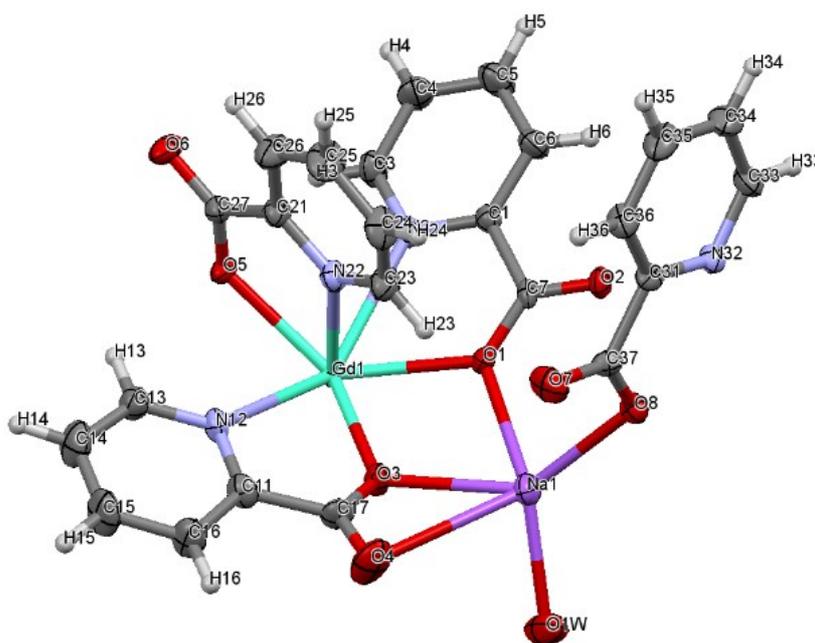


Figura 29. ORTEP do complexo $\text{Na}[\text{Gd}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (**1**) com nível de probabilidade de 30%.

Tabela 5. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo Na[Gd(pic)₄]-2,5H₂O (**1**). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Distâncias de Ligação (Å)
Gd1-O3	2,336(5)
Gd1-O5	2,350(5)
Gd1-O8 #1	2,395(5)
Gd1-O2 #1	2,402(5)
Gd1-O1	2,427(5)
Gd1-N22	2,567(6)
Gd1-N32 #1	2,598(6)
Gd1-N2	2,634(6)
Gd1-N12	2,707(6)
Na1-O1W	2,262(8)
Na1-O8	2,351(6)
Na1-O3	2,377(6)
Na1-O1	2,524(6)
Na1-O5 #2	2,562(6)

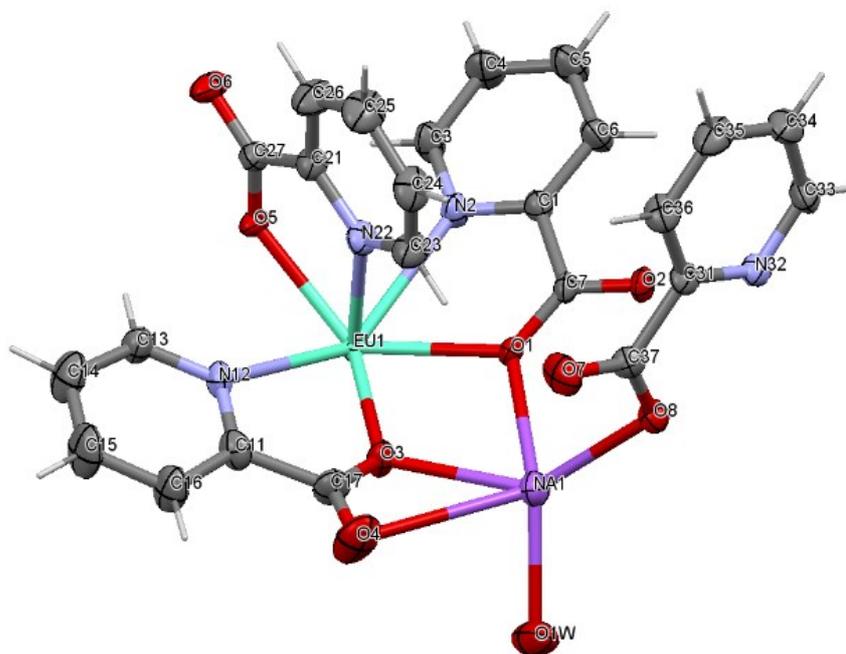


Figura 30. ORTEP do complexo Na[Eu(pic)₄]-2,5H₂O (**2**) com nível de probabilidade de 30%.

Tabela 6. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo Na[Eu(pic)₄]-2,5H₂O (**2**). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Distâncias de Ligação (Å)
Eu1-O3	2,343(5)
Eu1-O5	2,361(5)
Eu1-O8 ^{#1}	2,402(5)
Eu1-O2 ^{#1}	2,413(5)
Eu1-O1	2,433(5)
Eu1-N22	2,581(6)
Eu1-N32 ^{#1}	2,612(6)
Eu1-N2	2,641(6)
Eu1-N12	2,712(6)
Na1-O1W	2,262(8)
Na1-O8	2,349(7)
Na1-O3	2,377(6)
Na1-O1	2,527(6)
Na1-O5 ^{#2}	2,561(6)

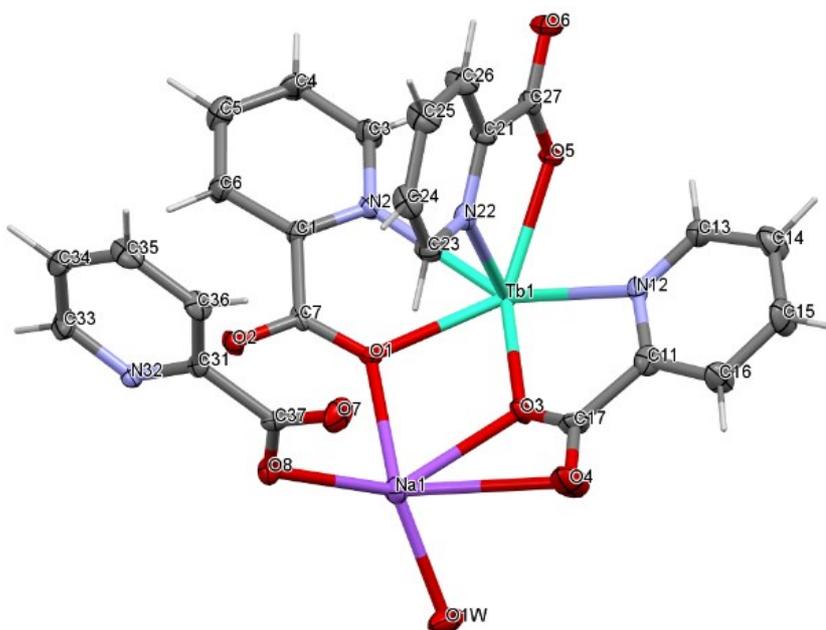
**Figura 31.** ORTEP do complexo Na[Tb(pic)₄]-2,5H₂O (**3**) com nível de probabilidade de 30%.

Tabela 7. Distâncias de ligação (Å) selecionadas para o complexo Na[Tb(pic)₄].2,5H₂O (**3**). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Distâncias de Ligação (Å)
Tb1-O3	2,322(5)
Tb1-O5	2,336(5)
Tb1-O8 ^{#1}	2,381(5)
Tb1-O2 ^{#1}	2,387(5)
Tb1-O1	2,414(5)
Tb1-N22	2,549(7)
Tb1-N32 ^{#1}	2,580(7)
Tb1-N2	2,619(7)
Tb1-N12	2,700(7)
Na1-O1W	2,278(7)
Na1-O8	2,348(7)
Na1-O3	2,375(7)
Na1-O1	2,502(6)
Na1-O5 ^{#2}	2,545(7)
Na1-O4	3,017(8)

Os complexos **1-3** são poliméricos os quais apresentam em sua unidade assimétrica o íon Ln³⁺ coordenado aos ligantes **pic** por meio dos átomos de nitrogênio, provenientes dos anéis piridínicos, e dos átomos de oxigênio dos grupos carboxilato presentes nos ligantes picolínicos, ou seja, a unidade assimétrica dos complexos **1-3** é composta por quatro ligantes **pic** desprotonados, os quais coordenam ao íon metálico Ln³⁺ na forma quelato-*NO*. O íon Na⁺ está presente no ambiente de coordenação altamente distorcido circundados por 4 átomos de oxigênio dos grupos carboxilatos e uma molécula de água. Os ambientes de ligação do Ln e Na estão apresentados na figura a seguir.

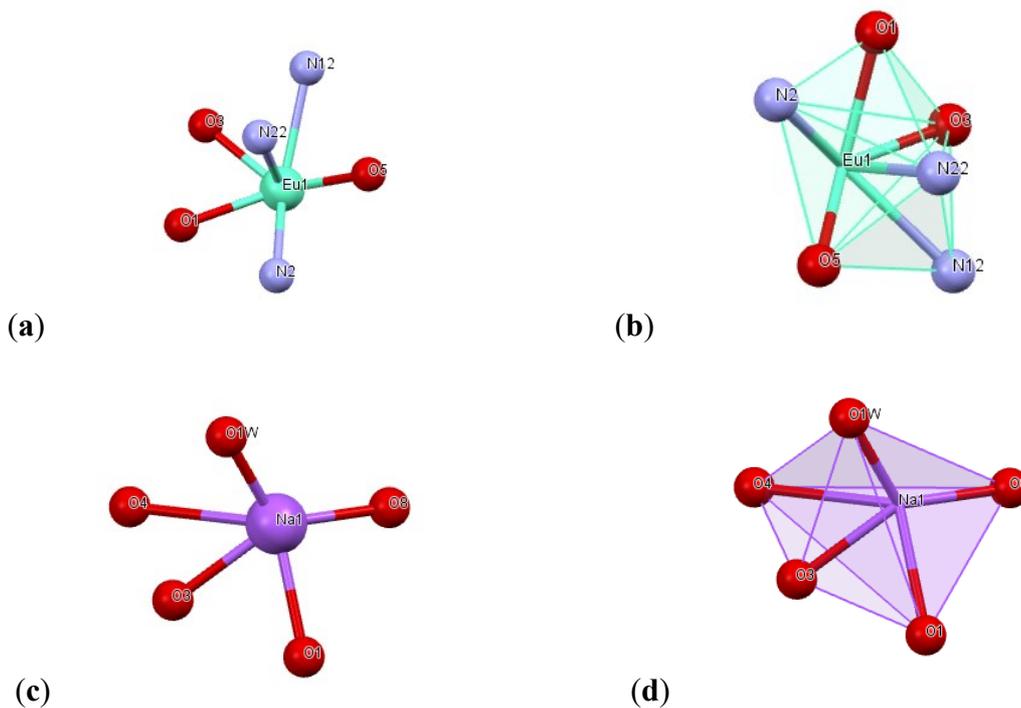


Figura 32. Ambiente de ligação do núcleo Ln (Gd, Eu e Tb): (a) e (b); ambiente de ligação do Na: (c) e (d).

Observando a unidade monomérica do poliedro de coordenação, nota-se que o metal Ln (Gd, Eu e Tb) está coordenado por cinco ligantes ácido picolínico desprotonados, por meio dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico e pelo átomo de nitrogênio do heterociclo, possuindo assim o número de coordenação igual à 9. Na **Figura 33** é mostrado a vista 1D da estrutura polimérica dos complexos **1**, **2** e **3**.

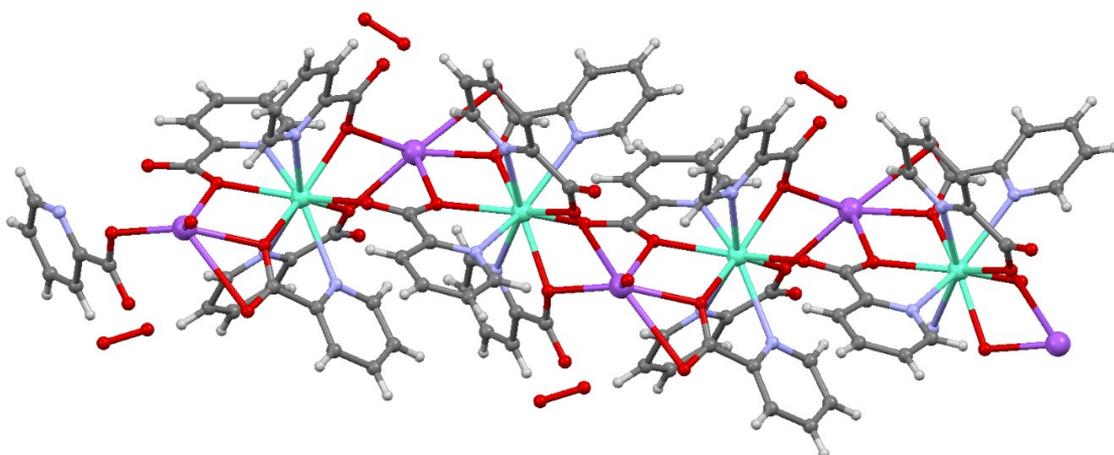


Figura 33. Vista 1D do polímero do complexo **2** (Complexos **1**, **2** e **3** são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).

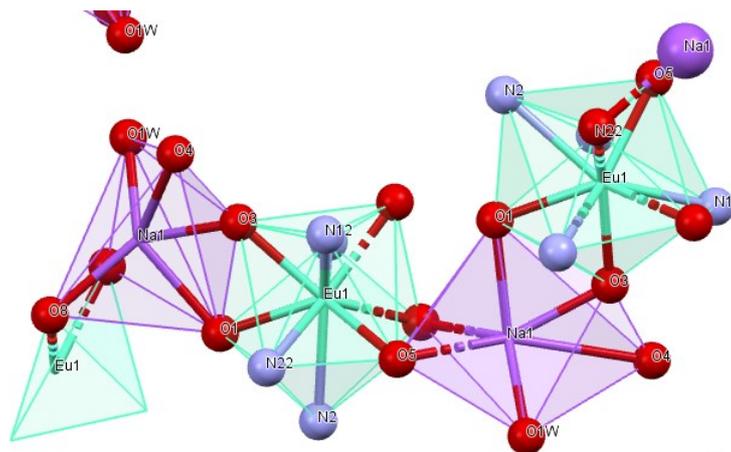


Figura 34. Poliedro de coordenação do íon Eu^{3+} com nível de probabilidade de 30%. (Complexos **1**, **2** e **3** são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).

As distâncias das ligações Ln-O e Ln-N observadas nos complexos **1**, **2** e **3** (**Tabela 5**, **Tabela 6** e **Tabela 7**) estão em comum acordo com o observado na literatura.^{64, 66} Como exemplo, o complexo **1** apresenta distância de ligação Gd-O de 2,350 a 2,427 Å, e Gd-N de 2,567 a 2,707 Å (**Tabela 5**). Tais distâncias de ligação são comparáveis com as distâncias Gd-O e Gd-N, de 2,365 a 2,453 Å e 2,582 a 2,689 Å, respectivamente, da estrutura do complexo $\text{Na}[\text{Gd}(\text{Pic})_4] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$, sintetizada e caracterizada por Sendor e colaboradores.⁶⁶

Observam-se que as distâncias das supostas ligações Na-O analisadas nos complexos sintetizados são de 2,351 a 2,562 Å (à **Tabela 7**), tais distâncias são relativamente muito longas, podendo inferir que o íon Na^+ não se encontra coordenado, e sim, solvatado na estrutura, sendo estabilizado pelos grupos oxigenados formando um “ambiente de coordenação”, como pode ser visto na **Figura 34**. Estas observações corroboram com os dados obtidos na análise de IV (**seção 5.1.1**) os quais indicam que os grupos carboxilatos dos ligantes não coordenam de forma bidentada e/ou ponte, conseqüentemente não fazendo ligações com o íon sódio.

O ângulo de ligação Na-Ln-Na é observado, com distância de 169,46 Å para o complexo **1**. Tal distância é compatível ao ângulo de ligação dos compostos sintetizados por Hong e colaboradores,¹¹⁷ sendo 167,08 Å.

As distâncias Ln-Ln são consideradas critérios essenciais para as características luminescentes, influenciando no “*quenching*” luminescente dos íons lantanídeos.⁶⁶ As distâncias Ln-Ln para os complexos **1**, **2** e **3** são de 6,32 Å, as quais estão compatíveis as distâncias de ligação Ln-Ln observados nos complexos de Sendor,⁶⁶ com distância de 6,34 Å. Nos complexos poliméricos **1-3**, os átomos de Ln estão distantes entre si o suficiente para não haver ligação entre Ln-Ln, sendo uma particularidade benéfica para suas luminescências. Outra

característica observada nestes complexos é a ausência de quaisquer interações Ln-H₂O, ou seja, não existe coordenação com molécula de água, o que pode ocasionar repercussões positivas na fotofísica dos complexos.

A estrutura polimérica estável dos complexos **1**, **2** e **3** empacota-se no plano *ac*, ao longo do eixo *b* da cela unitária, que contém moléculas de água de cristalização, como pode ser visto nas figuras seguintes, exemplificado para o complexo **2**.

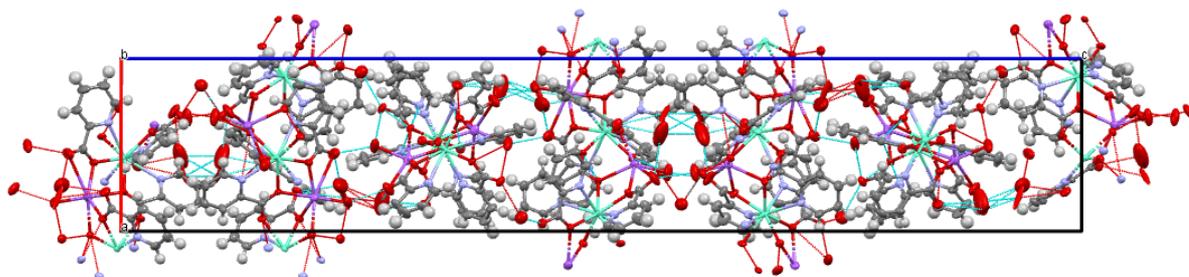


Figura 35. Empacotamento cristalino ao longo do eixo *b* com plano [001] com as ligações de H para o complexo **2**. (Complexos **1**, **2** e **3** são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).

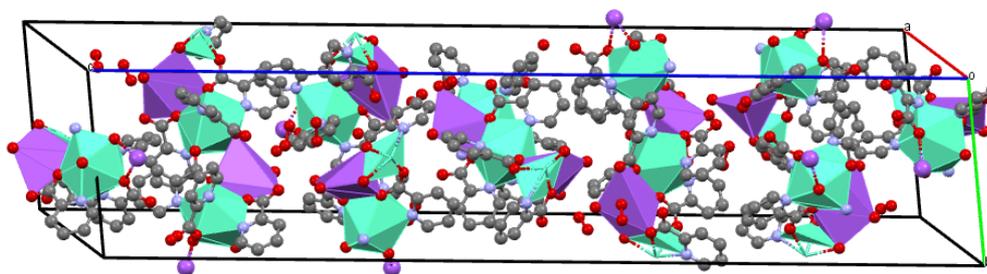


Figura 36. Empacotamento cristalino ao longo do eixo *b* com seus respectivos poliedros e com a ausência das ligações de H para o complexo **2**. (Complexos **1**, **2** e **3** são isoestruturais, a figura representa todos os complexos).

5.1.3 Difração de Raios X de pó (DRX)

Na difração de raios X de pó, os materiais analisados estão em forma policristalina. Este método é usado para identificação de fases e para determinação dos parâmetros e do tipo de rede. A amostra a ser utilizada encontra-se pulverizada e contendo um grande número de cristalitos muito pequenos, geralmente com dimensões de 0,1 a 10 μm e orientados

aleatoriamente. Esta análise pode ser utilizada para a caracterização de compostos de coordenação.¹¹⁸

Dessa forma, foi realizada a análise de difratometria de raios X de pó dos complexos **1-3** sintetizados. A **Figura 37** mostra os difratogramas dos complexos comparados com o difratograma simulado (a partir dos dados cristalográficos).

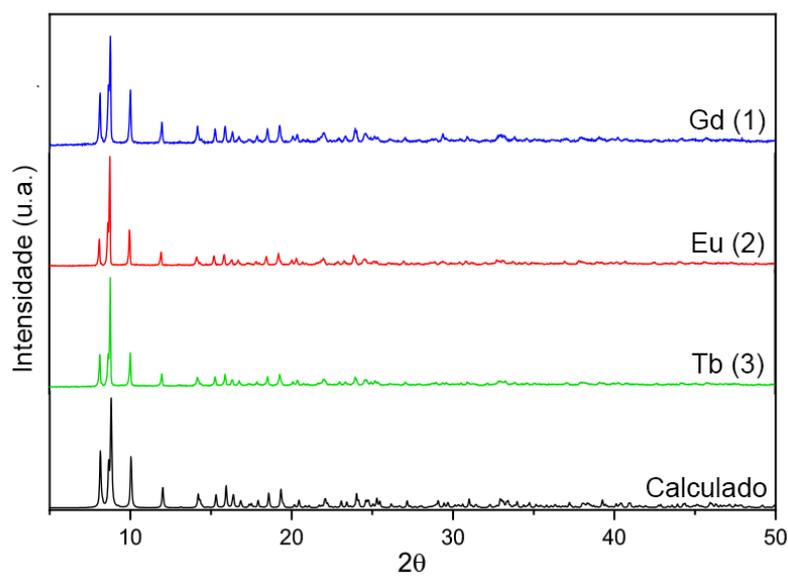


Figura 37. Difratograma de raios X de pó para os complexos **1-3** experimentais e simulado.

Por meio dos gráficos de difratometria de raios X de pó apresentados na **Figura 37**, observa-se compatibilidade com a estrutura resolvida através da análise de raios X de monocristal (**Seção 5.1.2**). Ou seja, comparando os difratogramas experimentais dos complexos **1-3** é possível observar bastante similaridades entre si, demonstrando suas características isoestruturais. Nota-se, ainda, que os picos de difração em posição 2θ , presentes nos difratogramas dos complexos **1-3** apresentam correspondência direta dos seus padrões experimentais, quando comparados ao padrão calculado/simulado. Desta forma, pode-se inferir que os complexos **1-3** estão relativamente puros.

5.1.4 Análise Térmica - (TG/DTA)

Na análise térmica (TG/DTA) a massa de uma substância é medida em função da temperatura ou do tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Os dados obtidos a partir de uma curva TG levam à obtenção de informações da

estabilidade térmica dos compostos, da decomposição de intermediários que possam ser formados e de resíduos, caso tenha.¹¹⁸

Diante disso, esta técnica mostrou-se útil na caracterização dos complexos **1**, **2** e **3**, evidenciando a formação dos complexos e a existência de moléculas de água coordenadas e de hidratação.

As curvas de TG/DTA do ligante livre ácido picolínico (**Hpic**) e dos complexos **1**, **2** e **3** em atmosfera oxidante é mostrada na **Figura 38**.

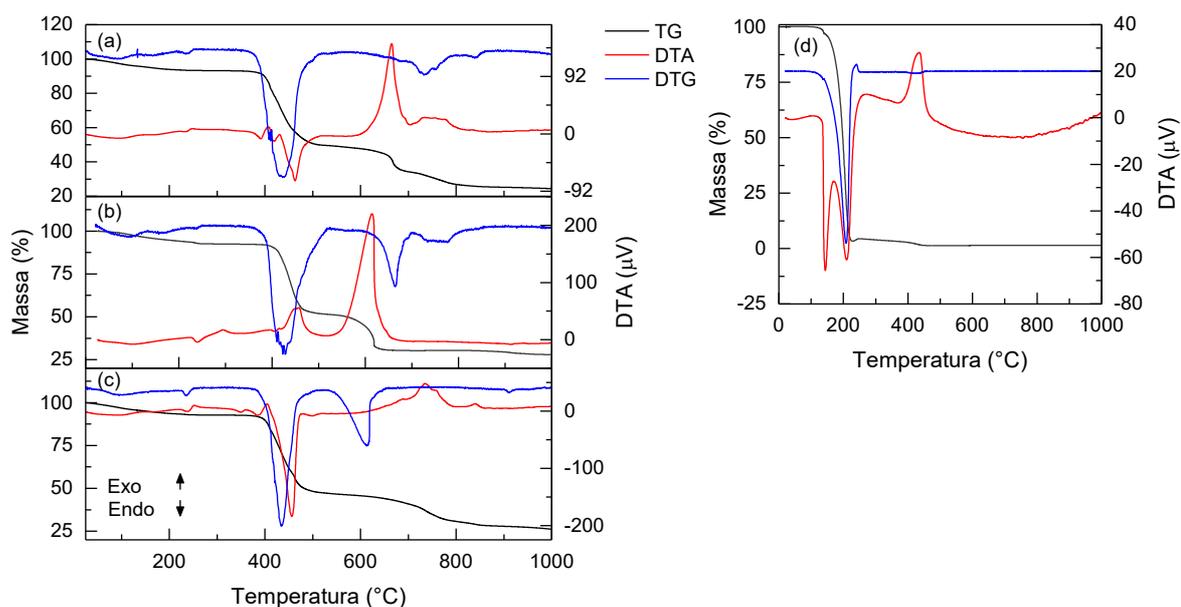


Figura 38. Curvas termogravimétricas dos complexos **1**, **2** e **3** (a-c) e do ligante livre (**Hpic**) (d) com suas correspondentes DTA e DTG, utilizando razão de aquecimento de 20 °C min⁻¹ até a temperatura de 1000 °C, em atmosfera de ar sintético.

De acordo com a curva de decomposição térmica do ligante **Hpic**, observa-se uma perda endotérmica de massa total de aproximadamente 97% em uma única etapa entre 114–223°C, correspondendo à decomposição térmica de praticamente toda a matéria orgânica. O primeiro e o segundo evento endotérmico são atribuídos à fusão e à termodecomposição do composto. Já o terceiro evento exotérmico é atribuído à combustão do resíduo.

Mediante a análise das curvas TG, é possível observar que a termodecomposição dos complexos **1-3** é significativamente diferente quando comparada à do ligante livre, evidenciando, dessa maneira, a formação dos complexos. Além disso, é possível observar a similaridade nos perfis das curvas termogravimétricas dos complexos **1-3**, inferindo que são isoestruturais.

A partir da análise sistemática das curvas TG dos complexos **1**, **2** e **3** é possível notar o primeiro intervalo de termodecomposição compreendido entre TA e 250 °C, com uma perda

endotérmica média de 6,55%, em massa, que pode ser atribuída a duas e meia moléculas de água. A segunda perda é observada no intervalo entre 380 e 480 °C, no valor de 40,85%, em massa, que pode ser atribuída à oxidação de parte da matéria orgânica dos ligantes coordenados (ácido picolínico). A terceira perda de 20,12% ocorre entre 500 e 640 °C e pode-se atribuída à saída de mais matéria orgânica. A última perda, que ocorre entre 650 e 900 °C, pode ser atribuída à oxidação da matéria orgânica remanescente. A porcentagem residual das curvas dos complexos em torno de 27% é atribuída aos óxidos dos metais restantes (Ln_2O_3 e Na_2O) (**Tabela 8**).

Tabela 8. Porcentagem residual das curvas dos complexos para os óxidos metálicos remanescentes (Ln_2O_3 e Na_2O).

	Óxidos	Δm %	
		Obt.	Calc.
Complexo 1	$\text{Gd}_2\text{O}_3 + \text{Na}_2\text{O}$	27,01%	27,49%
Complexo 2	$\text{Eu}_2\text{O}_3 + \text{Na}_2\text{O}$	26,53%	27,02%
Complexo 3	$\text{Tb}_2\text{O}_3 + \text{Na}_2\text{O}$	27,80%	27,73%

Ainda com relação às curvas de TG dos complexos **1-3**, a partir de 980 °C é possível observar um sutil decaimento até o final das curvas em 1000 °C. Desta maneira, realizou-se uma curva TG do complexo **3** (sob as mesmas condições experimentais que as demais curvas TG) até 1300 °C (**Figura 39**). Observando tal curva, nota-se que, até 950 °C, temos uma porcentagem residual de 27,81%, a qual corresponde ao Tb_2O_3 (25,57%) e ao Na_2O (2,16%). Entre 990-1265 °C observa-se uma leve queda seguida de um patamar com resíduo final de 25,26% referente ao Tb_2O_3 . Dessa maneira, a perda de massa sutil observada nas curvas TG dos complexos acima de 900 °C, corresponde ao início do processo de sublimação do óxido de sódio, para o qual pudemos observar sua total sublimação em 1250 °C na curva do complexo **3**, restando apenas o óxido de térbio como resíduo em 1300 °C.

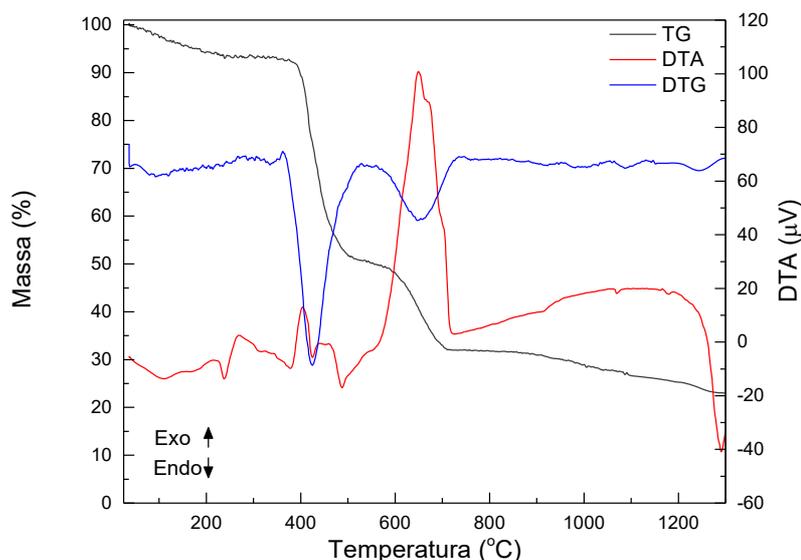


Figura 39. Curva termogravimétrica e sua correspondente DTA e DTG para o complexo $\text{Na}[\text{Tb}(\text{pic})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (3), utilizando razão de aquecimento de $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $1300\text{ }^\circ\text{C}$, em atmosfera de ar sintético.

Por meio das curvas de termodecomposição dos complexos é possível visualizar que a estabilidade térmica destes compostos é diferente, apesar de serem isoestruturais. Observa-se que o complexo 1 (Gd) e 3 (Tb) são mais estáveis quando comparados ao complexo 2 (Eu). Nota-se que o complexo 1 é o mais estável.

5.1.5 Estudos de Luminescência

Os íons Ln^{3+} quando coordenados a ligantes cromóforos que são capazes de absorver a radiação UV, podem apresentar propriedades luminescentes importantes. Logo, foram realizados estudos luminescentes dos três complexos inéditos isoestruturais desenvolvidos (complexos 1, 2 e 3) para investigar a capacidade antena do ligante e, conseqüentemente, o potencial luminescente dos complexos 2 e 3 sintetizados.

5.1.5.1 Estudos luminescentes do complexo com íon Gadolínio (1)

O íon Gd^{3+} possui estados excitados $f-f$ muito acima dos níveis tripletos dos ligantes, por este motivo, o íon gadolínio não emite radiação, ou seja, complexos de Gd^{3+} não são passíveis de efeito antena. Por outro lado, por meio do espectro de emissão dos complexos de Gd^{3+} , observa-se os estados tripletos de menor energia do ligante (transição $T_1 \rightarrow S_0$).¹¹⁹

Os espectros de emissão no estado estacionário (EE) e resolvido no tempo (RT) do complexo **1** (Gd^{3+}) foram obtidos em temperatura ambiente com excitação em 315 nm (**Figura 40**). Observando o perfil do espectro de emissão em estado estacionário (linha azul), nota-se que é composto por uma banda entre 320 e 400 nm, e cinco outras bandas sobrepostas na faixa de 370-575 nm, com o máximo em 405, 440, 468, 495, e 540 nm. Por outro lado, o espectro de fosforescência (emissão resolvida no tempo, linha verde) mostrou apenas as bandas sobrepostas com o máximo em 439, 468, 495 e 540 nm, as quais são atribuídas aos modos vibracionais da estrutura na transição eletrônica $T_1 \rightarrow S_0$, correspondente ao anel piridina, presente na estrutura do ligante.^{120, 121}

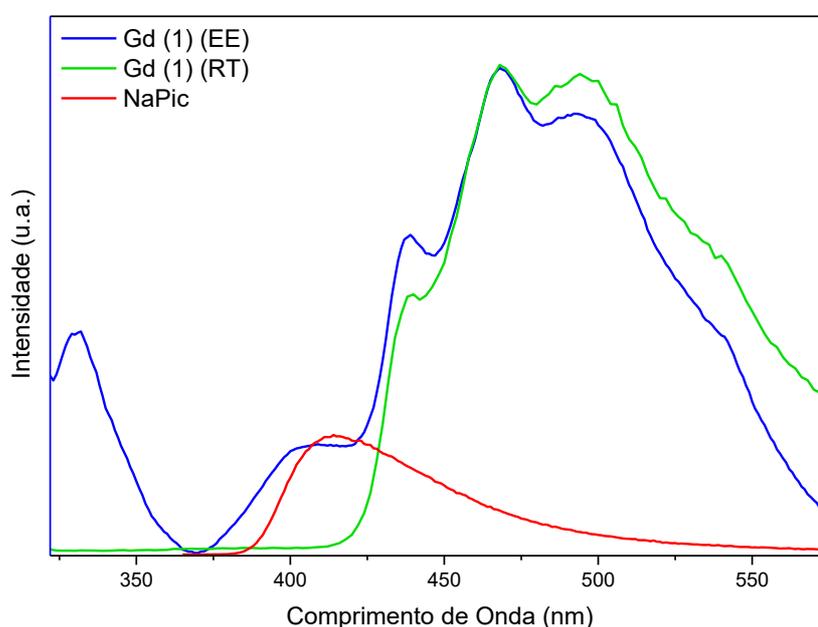


Figura 40. Espectros de emissão ($\lambda_{\text{ex}} = 315$ nm) em estado estacionário (EE) e resolvidos no tempo (RT) do complexo **1** e NaPic.

Afim de identificar / atribuir as duas bandas observadas no espectro de emissão do complexo **1** no estado estacionário (320 e 400 nm), um espectro de emissão do ligante livre na sua forma desprotonada (no caso, picolinato de sódio) foi realizado e identificado em vermelho na **Figura 40**. Assim, é possível identificar que a banda em torno de 400 nm observada no complexo **1** em estado estacionário (EE) se refere a fluorescência do ligante livre (picolinato), o qual provavelmente se encontra como resquício de impureza remanescente da síntese do complexo (% de impureza muito baixa, uma vez que não foi identificada pelas análises de Raios X de pó dos complexos). Já a banda em 320 nm, a qual pode ser observada somente no complexo no estado estacionário, refere-se a fluorescência do complexo ($S_1 \rightarrow S_0$).

A energia do primeiro estado singlete excitado do complexo **1**, foi determinada a partir do espectro de refletância difusa do pó cristalino (**Figura 63** (a); em anexo).¹²² A energia do **estado singlete** do ligante é de 4,26 eV (**35.166 cm⁻¹**). Por outro lado, a **energia do tripleto** do ligante foi estimada a partir da energia da linha zero-fonon, ou seja, o início da banda de fosforescência como **23.600 cm⁻¹** (**Figura 63** (b); em anexo).

A curva de decaimento de fosforescência referente ao complexo **1** (**Figura 64**; em anexo) exibiu um perfil monoexponencial (inferindo que o íon Gd³⁺ se encontra em somente um sítio de coordenação) com um **tempo de vida de 1,77 ms** para o **estado tripleto** do ligante.

5.1.5.2 Estudos luminescentes do complexo com íon Európio (2)

A característica principal dos espectros dos complexos do íon Eu³⁺ é a presença de bandas finas que correspondem às transições $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$ ($J = 0-6$), sendo a $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ (~ 610 a 620 nm) conhecida como hipersensitiva.⁴⁵ A maioria das transições se encontram na região do visível. As emissões $^5D_0 \rightarrow ^7F_{0,4}$ são de caráter iônico, possuindo sensibilidade à simetria do campo ligante, enquanto a transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ ocorre por mecanismo de dipolo elétrico. Já a transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$ (~590 nm) ocorre por mecanismo de dipolo magnético, insensível ao ambiente ligante, e a emissão $^5D_0 \rightarrow ^7F_3$ apresenta caráter misto, tanto dipolo elétrico, quanto magnético.¹²³

O espectro de excitação do complexo de íon Eu³⁺ (**2**) foi realizado sob temperatura ambiente e em temperatura criogênica (nitrogênio líquido), adquiridos diante do monitoramento do máximo de emissão em 616 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$). Na **Figura 41** é possível observar que ambos os espectros de excitação do complexo **2** apresentam uma banda larga entre 250 – 340 nm, referente a transição do ligante **pic** ($S_0 \rightarrow S_1$), além de bandas estreitas na região de 340 - 550 nm relacionadas às transições $4f-4f$ de íon Eu³⁺ (representadas na **Figura 41**). Em ambas as temperaturas, as bandas finas do íon Európio apresentam relativas maiores intensidades, indicando uma transferência de energia ligante-metal menos eficiente.

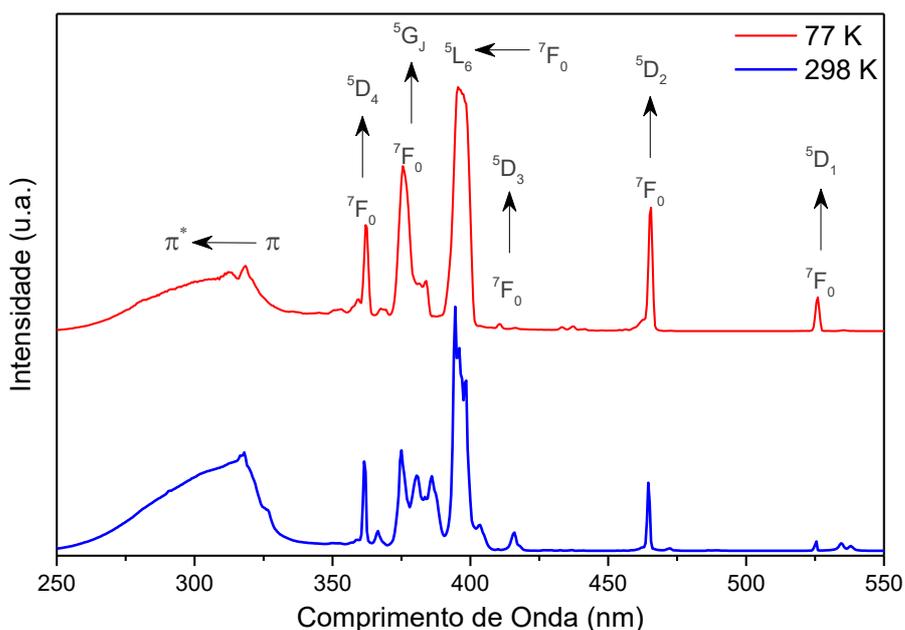


Figura 41. Espectros de excitação do complexo **2** (Eu^{3+}) ($\lambda_{\text{Em}} = 616 \text{ nm}$) nas temperaturas 298 e 77 K.

Os espectros de emissão do complexo **2**, tanto em temperatura ambiente, quanto em temperatura criogênica, foram realizados e apresentados na **Figura 42**. Os espectros de emissão mostram picos estreitos típicos do íon Eu^{3+} , referentes as transições ${}^5\text{D}_0 - {}^7\text{F}_J$ ($J = 0, 1, 2, 3, 4, 5$), observando a transição ${}^5\text{D}_0 - {}^7\text{F}_2$ (616 nm) em ambas as temperaturas apresenta intensidade maior que a transição ${}^5\text{D}_0 - {}^7\text{F}_1$ (589 nm), o que evidencia que o íon Eu^{3+} se encontra em um sítio de coordenação sem centro de inversão. Também é importante ressaltar nos espectros de emissão que bandas de emissão com muito baixas intensidades puderam ser observadas na região de 520 - 560 nm, relacionadas às transições ${}^5\text{D}_1 - {}^7\text{F}_J$ ($J = 0, 1, 2$). Isso pode ser explicado como uma consequência da energia do estado tripleto do ligante (23.600 cm^{-1}) ser superior ao nível de emissão ${}^5\text{D}_1$ (19.003 cm^{-1}) do íon Eu^{3+} , no qual uma fração da energia de excitação absorvida pelo ligante pode ser transferida para o íon Eu^{3+} a partir do seu estado excitado ${}^5\text{D}_1$.

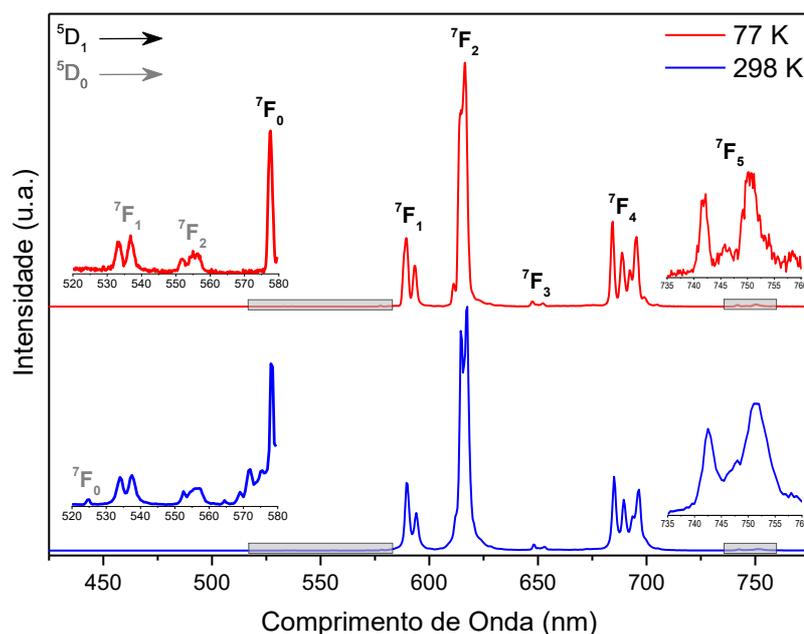


Figura 42. Espectro de emissão no estado sólido do complexo **2** adquirido com $\lambda_{\text{ex}} = 315$ nm. As regiões de 520 a 580 nm e de 735 a 760 nm foram ampliadas para melhor visualização.

Os tempos de vida do complexo **2** em 298 e 77K foram obtidos (excitação ligante/emissão $D_0 \rightarrow {}^7F_2$) com valores de 1,57 ms e 1,60 ms, respectivamente. Estes valores tão similares de tempos de vida nas duas temperaturas realizadas, sugerem a ausência de processos não radiativos termicamente ativados. Além disso, as curvas de tempo de vida do complexo **2** apresentaram um perfil monoexponencial, consistente com o íon Eu^{3+} em um único sítio de coordenação.

A determinação do rendimento quântico do complexo **2**, a temperatura ambiente, foi realizada (utilizando a metodologia de esfera de coordenação) apresentado um valor de $q = 22,57\%$.

5.1.5.3 Estudos luminescentes do complexo com íon Tértbio (3)

O íon Tb^{3+} emite predominantemente na região do verde, onde observa-se bandas finas referentes às transições $4f-4f$, sendo elas: ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_J$ ($J = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ e 6), localizadas entre 480 e 640 nm, com a mais intensa sendo a ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$ (543 nm).⁴⁶ Geralmente, as emissões ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_{0,1}$ são as mais fracas, e as intensidades relativas das demais transições seguem a ordem ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_6 > {}^7F_4 > {}^7F_3 > {}^7F_2$.⁴⁶

Sabe-se que as intensidades relativas das emissões ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_J$ são sensíveis, porém, não hipersensíveis ao detalhamento da natureza do ambiente ligante. As transições ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$ e 7F_3 apresentam forte natureza de dipolo magnético.⁴⁶

O espectro de excitação do complexo de Tb (**3**) foi realizado à temperatura ambiente e temperatura criogênica (nitrogênio líquido) e apresentado na **Figura 43**. Nos espectros de excitação, observa-se a banda larga entre 250 a 345 referente a transição $S_0 \rightarrow S_1$ do ligante, além das bandas estreitas entre 345 – 550 nm, as quais são atribuídas às transições $f-f$ do íon Tb^{3+} (representadas na **Figura 43**).

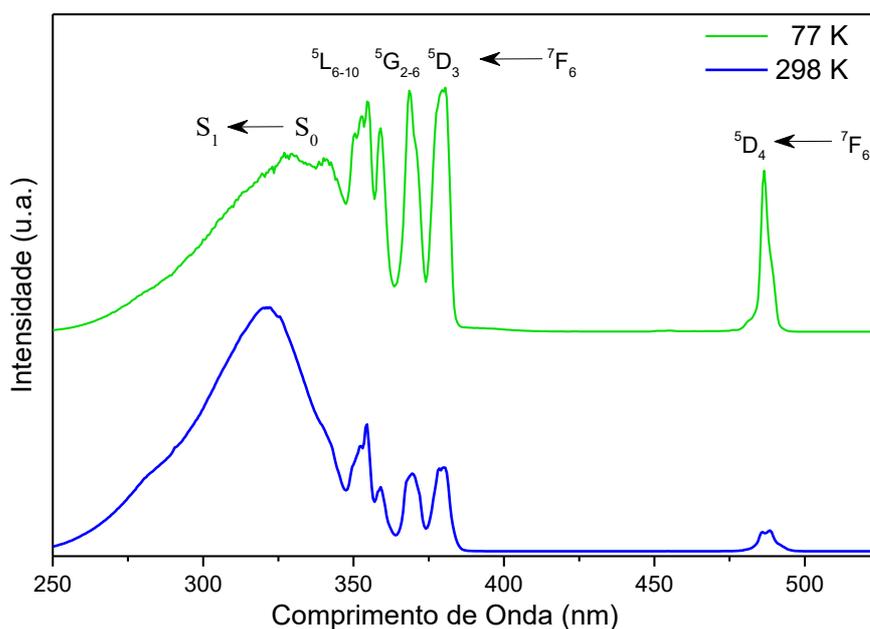


Figura 43. Espectros de excitação do complexo **3** (Tb^{3+}) ($\lambda_{Em} = 542$ nm) nas temperaturas 298 e 77 K.

Nos dois espectros de excitação do complexo **3** é possível observar ainda que a banda larga, referente a transição $S_0 \rightarrow S_1$, apresenta intensidade relativamente maior, principalmente a temperatura ambiente, comportamento este diferente ao observado no complexo de Eu (**2**). O que demonstra que o complexo de Tb apresenta uma maior sensibilização do ligante o que pode levar numa maior eficiência de transferência de energia ligante \rightarrow térbio.

Os espectros de emissão do complexo **3** tanto em temperatura ambiente, quanto em temperatura criogênica, foram realizados (excitação em 320 nm) e apresentados na **Figura 44**. Os espectros exibiram apenas bandas estreitas atribuídas às transições ${}^5D_4 - {}^7F_J$ ($J = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$) do íon Tb^{3+} .

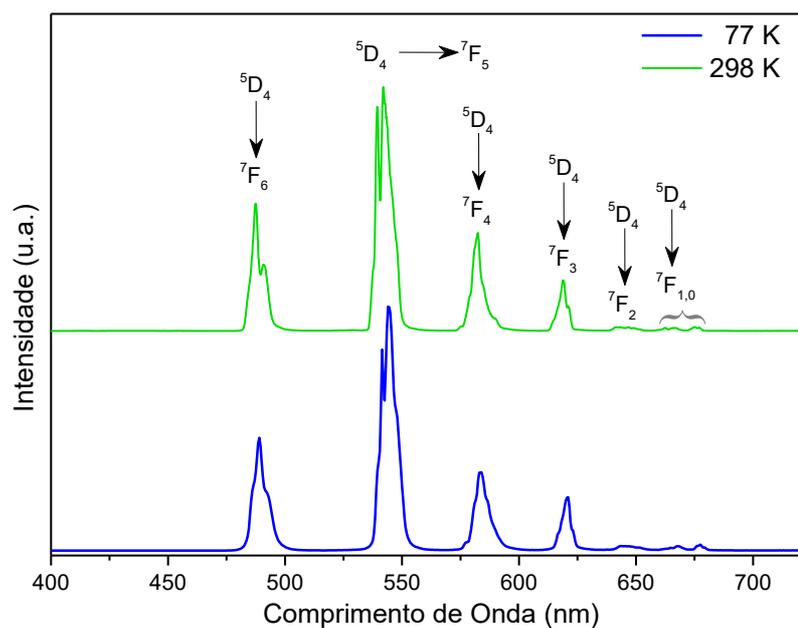


Figura 44. Espectro de emissão no estado sólido do complexo **3** adquirido com $\lambda_{\text{ex}} = 320$ nm.

Os valores de tempo de vida do complexo **3** (excitação ligante/emissão $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$) foram determinados, sendo eles: 1,52 e 1,43 ms a 298 e 77 K, respectivamente. Assim como no complexo de Eu (**2**), este comportamento sugere a ausência de processos não radiativos termicamente ativados. As respectivas curvas de tempo de vida apresentaram um perfil monoexponencial, consistente do íon térbio em um único sítio de coordenação. Também se realizou a determinação do rendimento quântico do complexo de Tb, apresentando um valor de $q = 76,25\%$, rendimento este significativamente maior que o obtido para o complexo de Eu. Estudos realizados por Sendor e colaboradores⁶⁶ apresentam o valor de rendimento quântico similar para o complexo de Tb, sendo de 74 %. Ainda, observou-se também um valor de rendimento quântico menor para o complexo de Eu (aproximadamente 50%) em relação ao complexo de Tb, comportamento semelhante ao apresentado neste trabalho.

5.1.6 Estudos Teóricos

Os estudos teóricos (modelagem computacional) dos complexos **1-3** foram realizados em colaboração com a professora Dra. Juliana Angeiras no Núcleo Interdisciplinar de Ciências Exatas e da Natureza (NICEN), Centro Acadêmico do Agreste (UFRPE). Estes estudos de simulação computacional foram efetuados a fim de adquirir maiores ferramentas para a

interpretação dos espectros luminescentes, como também auxiliar na interpretação dos mecanismos associados ao processo luminescente (transferência de energia) associados aos complexos.

Primeiramente realizou-se a modelagem do poliedro de coordenação dos complexos, utilizando como referência os dados cristalográficos de difração de Raios X dos complexos **1-3**. As propriedades luminescentes dos complexos de Ln são diretamente influenciadas pelos seus poliedros de coordenação.¹²⁴ Para realizar o estudo sistemático, selecionou-se o composto de európio (complexo **2**). Utilizou-se 3 métodos computacionais para modelar o poliedro de coordenação: DFT/B3LYP; DFT/PBE1PBE e AM1/Sparkle.

Os melhores resultados (menores RMSD) foram obtidos considerando o poliedro de coordenação compostos de cinco unidades do ligante ácido picolínico desprotonado (**pic**) e dois átomos de sódio. O menor valor de RMSD (Å) foi obtido para o funcional DFT B3LYP (0,1687), (**Figura 45 e Tabela 24** em anexo), em relação ao PBE1PBE (0,4914) e semiempírico AM1/Sparkle (0,2249). Assim, o melhor poliedro de coordenação foi obtido pelo método B3LYP, entretanto os outros dois métodos também apresentaram resultados (valores de RMSD) bem satisfatórios.

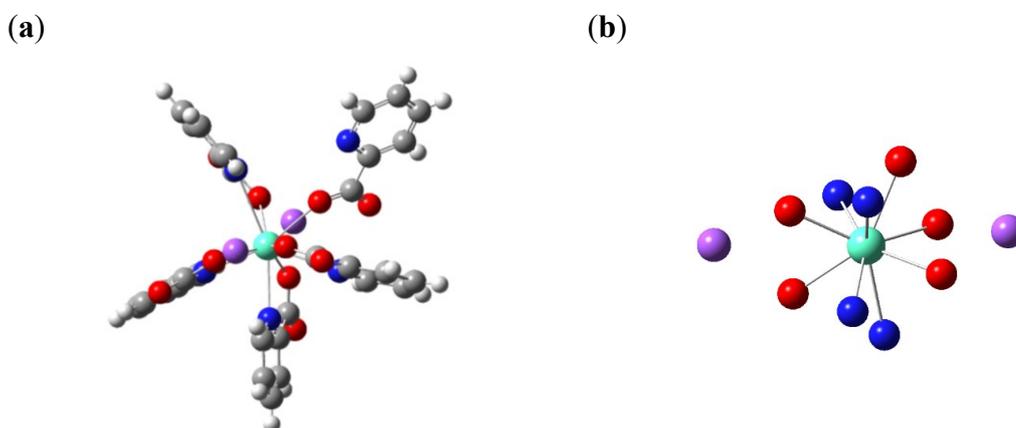


Figura 45. (a): Representação da estrutura calculada do modelo B3LYP para o poliedro $[\text{Eu}(\text{pic})_5]\cdot 2\text{Na}$. (b): o poliedro de coordenação excluindo C e H. As esferas em azul claro representam os íons európio, em roxo os átomos de sódio, em azul escuro os átomos de nitrogênio, em vermelho os átomos de oxigênio, em cinza os átomos de carbono e em branco os átomos de hidrogênio.

Para os cálculos de obtenção dos níveis de energia de singleto e tripleto dos complexos foram usados três métodos TD-DFT: B3LYP, CAM-B3LYP, LC-wPBE e um método INDO/S-CIS. E estes 4 métodos foram aplicados em cada uma das 3 geometrias otimizadas anteriormente, podendo resumir os resultados como: o método INDO/S-CIS não foi

considerado um boa metodologia, resultando em níveis tripleto muito próximos (logo acima ou logo abaixo) do nível excitado 5D_0 do íon Eu^{3+} . Já os métodos B3LYP e CAM-B3LYP apresentaram níveis Tripleto muito acima do nível 5D_0 . O melhor método de obtenção dos níveis singlete e tripleto foi o “Lc-wPBE”, apresentando valores de 36.578 cm^{-1} e 24.055 cm^{-1} , respectivamente. Estes valores teóricos estão relativamente muito próximos aos obtidos experimentalmente (apresentados na **seção 5.1.5.2**; $S_1 = 35.166 \text{ cm}^{-1}$ e $T_1 = 23.600 \text{ cm}^{-1}$)

De posse dos níveis de energia dos complexos, foram calculadas as taxas de transferência de energia íon/ligante. Geralmente, os estados doadores T_1 e S_1 dos ligantes possuem energias acima dos níveis de energia dos íons receptores, tornando as transferências de energia através desses estados favoráveis. Na **Figura 46** está representado o diagrama de energias com as respectivas transferências de energias mais favoráveis obtidas através dos estudos de simulação computacional realizados para o complexo de Eu (**2**).

O processo de transferência de energia mais favorável é via estado tripleto do ligante para o nível 5D_1 do íon Eu^{3+} , seguido da transferência de energia via estado singlete do ligante para o nível 5G_2 do metal. A taxa de transferência de retorno (íon \rightarrow metal) mais relevante é a da transição $^5G_2 \rightarrow T_1$, porém a soma de todas as taxas de transferência íon \rightarrow ligante é muito menor que as taxas de transferência direta (ligante \rightarrow íon), o que demonstra que o processo de sensibilização do ligante é dominante na luminescência do complexo de Eu (efeito antena).

Os estudos luminescentes do complexo **2** (**seção 5.1.5.2**), forneceram um rendimento quântico relativamente baixo (22,57%), o qual pode ser explicado se assumirmos a presença de estado de transferência de carga ligante-metal (LMCT), atuando como um eficiente “*quenching*” de luminescência, levando a baixos rendimentos quânticos.¹²⁵

Nos estudos de simulação computacional realizados, consideraram-se dois casos possíveis para o processo de transferência de carga ligante-metal: estado LMCT (4) ressonante ao estado singlete (3) ou ressonante ao estado tripleto (2) do ligante (exemplificados na **Figura 46**).

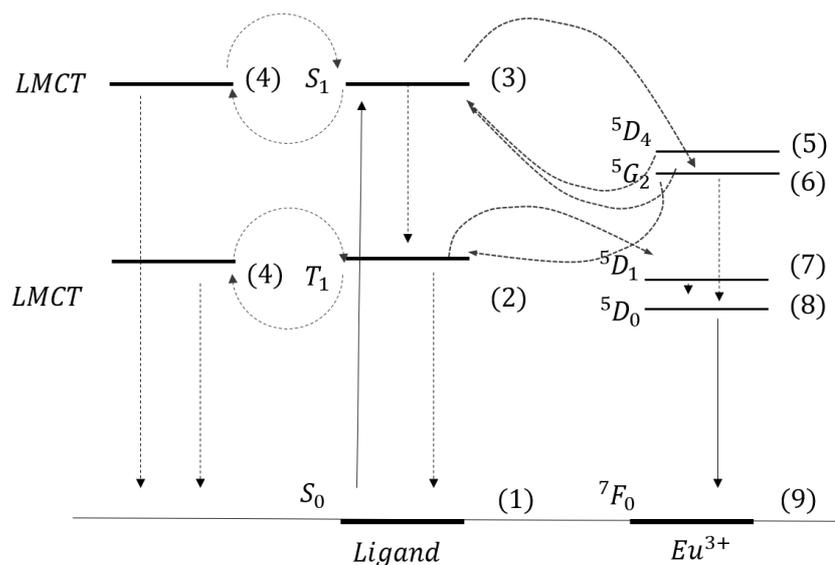


Figura 46. Diagrama tipo Jablonski dos estados mais prováveis envolvidos no processo de transferência de energia do complexo [Eu(pic)₅].2Na. Os estados LMCT (4) próximos aos estados singlete (3) e tripleto (2) do ligante também são representados. As setas sólidas e tracejadas descrevem processos radiativos e não radiativos, respectivamente.

Na simulação do estado LMCT (4) próximo ao estado tripleto (2) obteve-se um rendimento quântico teórico de 20%, muito próximo do obtido experimentalmente (22,57%). De fato, na literatura demonstra que complexos com Eu com estados LMCT com energia entre 5.000 e 20.000 cm⁻¹ apresentam "quenching" de luminescência significativos.^{126, 127, 128}

Com a população dos níveis excitados calculada, o tempo de vida foi obtido a partir da curva de decaimento da luminescência do estado do emissor do európio ⁵D₀. O ajuste deste gráfico pela função de decaimento exponencial $y = y_0 + A_1 \exp^{-(x-x_0)/t_1}$, onde t_1 corresponde ao tempo de vida, proporcionou um valor de 1,56 ms, que corrobora exatamente com o tempo de vida obtido experimentalmente, como visto na **seção 5.1.5.2**.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO BENZIMIDAZOL: CLORIDRATO DE 2-(4-METOXIFENIL)-1H-BENZIMIDAZOL (BENZHCI)

5.2.1 Reação de Síntese

A meta, a princípio, era a obtenção de um novo composto de coordenação de Ln com a base de Schiff: *N,N'*-bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina (**Anisalofeno**). Porém, a reação da **Anisalofeno** com cloreto de Ln (Ln = Gd³⁺, Eu³⁺ ou Tb³⁺) resultou na formação de

um novo composto orgânico cristalino, o benzimidazol: *Cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol* (**BenzHCl**), com fórmula molecular $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$.

O esquema abaixo descreve a reação de obtenção do composto benzimidazol **BenzHCl**.

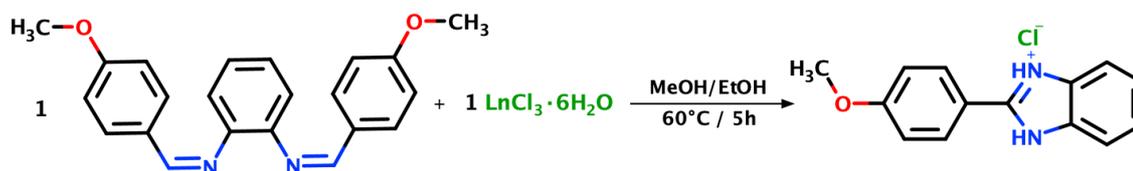


Figura 47. Representação do esquema de obtenção do composto **BenzHCl**.

É importante salientar que na literatura se encontram descritas várias sínteses de compostos de coordenação com o referido **Anisalofeno**, utilizando vários sais de metais *d* de transição: cloreto de Pd^{2+} ,¹⁰² nitrato de Cu^{2+} ,¹²⁹ sulfato de Fe^{2+} ,¹³⁰ acetato de Co^{2+} ,¹³¹ cloretos de Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} ,¹³² e nitrato de Ni^{2+} .¹³³ O que demonstra a relativa estabilidade dessa base de Schiff na formação de complexos. Entretanto, no presente trabalho, mesmo utilizando rota sintética semelhante às aplicadas nos complexos descritos na literatura, ao utilizar cloreto de Ln, observou-se a quebra do **Anisalofeno** e, conseguinte, formação de um novo composto orgânico.

Diante da obtenção não usual de um benzimidazol partida de uma base de Schiff, mediada por cloreto de Ln, tal síntese foi sistematicamente investigada utilizando as seguintes estratégias:

Estratégia 1: Inicialmente, foi realizada a reação sem a presença do cloreto de lantanídeo, sob as mesmas condições reacionais anteriores (**Figura 47**), contendo apenas o **Anisalofeno** e os solventes. Porém, não foi observada reação, o **Anisalofeno** permaneceu íntegro, podendo evidenciar a necessidade do sal de lantanídeo para a formação do produto benzimidazol.

Estratégia 2: É sabido que o íon Ca^{2+} possui raios atômico e iônico (180 pm; 0,99 Å, respectivamente) similares aos raios atômico e iônico dos íons Gd^{3+} , Tb^{3+} e Eu^{3+} (em média: 180 pm; 0,93 Å, respectivamente). Devido a tal semelhança, o íon Ca^{2+} pode agir como ácido de Lewis de maneira análoga aos íons Ln^{3+} . Dessa forma, realizou-se a tentativa de obtenção do produto benzimidazol **BenzHCl** utilizando cloreto de cálcio (em substituição ao cloreto de lantanídeo) nas mesmas condições reacionais do esquema da **Figura 47**. Observou-se a

formação de um produto resinoso e insolúvel, não podendo ser caracterizado. Constatando, assim, a necessidade do íon Ln^{3+} para a formação do produto cristalino **BenzHCl**.

Estratégia 3: Com o intuito de verificar o efeito mediador do contra-íon na formação do produto cristalino **BenzHCl**, realizou-se a rota reacional com o mesmo procedimento experimental (**Figura 47**), mudando o sal de lantanídeo para $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Observou-se a formação de um produto oleoso e heterogêneo, não podendo ser caracterizado. Diante disso, pode-se inferir que o íon “nitrato” não propiciou a formação do produto cristalino benzimidazol. Na **seção 5.2.3**, é descrita a estrutura molecular do composto **BenzHCl**, onde é possível observar a presença do íon cloreto na estrutura da molécula, agindo como contra-íon e desempenhando um papel importante na estrutura cristalina. Com isso, constata-se a necessidade do uso do sal de **cloreto** de Ln para a obtenção efetiva dos cristais.

Estratégia 4: Com o propósito de analisar a proporção estequiométrica Anisalofeno / cloreto de lantanídeo ideal na formação do produto cristalino **BenzHCl**, realizou-se um estudo variando a concentração de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, como pode ser visto na **Tabela 9**.

Tabela 9. Relação entre a quantidade de mol do cloreto de Gd^{3+} e a quantidade de produto formado.

[$\text{GdCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$]	Rendimento (%)
0,05 mmol	12
0,1 mmol	19
0,2 mmol	35
0,3 mmol	22
0,4 mmol	42
0,5 mmol	15

Neste estudo, manteve-se fixa a quantidade de mols da **Anisalofeno** (0,4 mmol) variando apenas a quantidade de mol do cloreto de gadolínio, constatando-se maior rendimento na quantidade de mol de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ igual 0,4 mmol, ou seja, na proporção estequiométrica 1:1 dos reagentes de partida.

Estratégia 5: Partindo da estequiometria ideal 1:1, realizaram-se reações de síntese de **BenzHCl** utilizando cloretos de íon Tértbio e Európio. A formação do produto cristalino benzimidazol foi observada com eficácia, apresentando rendimentos similares ao observado para o cloreto de Gadolínio, com valores de 50,5% e 49,9%, respectivamente. O que pode demonstrar que não só o íon Gd^{3+} , mas os íons Tb^{3+} e Eu^{3+} também foram eficazes na formação do benzimidazol **BenzHCl**. Isto pode ser explicado pela semelhança nos raios iônicos dos três lantanídeos estudados, os quais apresentam propriedades físico-químicas muito semelhantes.²⁶

Estratégia 6: Com a finalidade de entender o mecanismo da reação de formação do **BenzHCl** mediada pelo cloreto de lantanídeo, realizou-se a rota reacional ‘*in situ*’, utilizando os materiais de partida usados para a formação da **Anisalofeno**, sendo eles: 4-anisalaldeído e 1,2-fenilenodiamina, além do cloreto de Gd na proporção 1:1:1 dos reagentes de partida. Ao final da reação observou-se a formação efetiva do produto cristalino **BenzHCl**.

É válido salientar que o sal “cloreto de Ln” é conhecido como um eficiente catalisador em várias reações orgânicas distintas.^{134 - 145} Venkateswarlu e colaboradores,¹⁴⁶ descrevem a síntese de benzimidazóis a partir de *o*-fenilenodiamina e uma variedade de aldeídos e solventes catalisados por cloreto de lantânio. Zhang e colaboradores¹⁴⁷ descrevem as sínteses de 1,2-disubstituído benzimidazóis (a partir de *o*-fenilenodiamina e aldeídos) mediadas por cloretos de Ln (Ln = Yb³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Dy³⁺), porém livre de solventes e utilizando radiação ultrassônica. Outra observação interessante que na literatura são descritos alguns métodos de obtenção do benzimidazol muito semelhante ao **BenzHCl**, partindo do anisalaldeído e *o*-fenilenodiamina: Moreno-Diaz e colaboradores¹⁴⁸ utilizam metabisulfito de sódio e irradiação por micro-ondas; Khan e colaboradores,¹⁴⁹ descrevem as sínteses de compostos benzimidazol utilizando cloreto de cobalto como catalisador, usando acetonitrila como solvente com agitação magnética a TA, os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas; Chari e colaboradores,¹⁵⁰ apresentam as sínteses dos benzimidazóis a partir da 1,2-fenilenodiamina e diversos aldeídos, utilizando o catalisador sólido Co(OH)₂/CoO em agitação à TA. Inamdar e colaboradores,¹⁵¹ em 2013, utilizaram em sua rota sintética para a formação do benzimidazol o catalisador/nanopartícula de CuO suportado em sílica (CuO-np/SiO₂) como catálise heterogênea à TA. Em 2010, Bahrami e colaboradores,¹⁵² obtiveram os compostos benzimidazol por meio de micelas SDS (dodecilsulfato de sódio) como catalisador surfactante em água à TA; Shen e colaboradores,¹⁵³ apresentam a síntese do benzimidazol usando como catalisador um composto fluorado de Ln (toda a série lantanídea) em solvente fluorado a 90 °C por 6 h.

Com base em todos os resultados de reatividade descritos no presente trabalho (**estratégias 1-6**), acredita-se que a síntese do benzimidazol **BenzHCl** a partir da base de Schiff (**Anisalofeno**) foi mediada pelo cloreto de lantanídeo, sendo proposto o seguinte **mecanismo de ação (Figura 49)**: Inicialmente, o íon Ln³⁺ (como forte ácido de Lewis), interage com os átomos de N dos grupos iminas do **Anisalofeno**, tornando os grupos C=N altamente polarizados e mais suscetíveis ao ataque nucleofílico pelos vestígios de água presente no meio reacional. Ocorre, assim, a conseguinte clivagem hidrolítica das ligações C=N formando amino-álcoois

instáveis, os quais liberam espontaneamente os reagentes de partida 4-anisalaldeído e 1,2-fenilenodiamina no meio reacional. Em seguida, os íons Ln^{3+} , como ácidos duros, podem interagir com o oxigênio do aldeído, ativando a carbonila ao ataque nucleofílico da 1,2-fenilenodiamina, seguido pela formação de uma imina. A imina resultante reage com o outro grupo NH_2 da 1,2-fenilenodiamina, levando a formação de um anel de 5 membros. Esse processo é seguido por uma reação de desidrogenação oxidativa pelo ar (catalisada pelo cloreto de Ln), levando à formação do benzimidazol **BenzHCl**. Este benzimidazol protonado resultante é estabilizado pelo íon Cl^- advindo da ligação lábil Ln-Cl .

Na literatura, vários exemplos de mecanismos semelhantes são descritos na formação de benzimidazol a partir de derivados de aldeídos e diaminas, mediados por metais *d* de transição^{151, 154-157} ou íons lantanídeos.^{147, 158-161} Curini e colaboradores¹⁶² demonstra a formação de benzimidazois a partir de vários derivados de aldeídos e *o*-fenilenodiamina mediada pelo sal de triflato de itérbio e estudo realizado por RMN JMODXH e 2-fenil-dihidroxibenzimidazol mostraram a ação do sal $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ na aromatização e consequente formação do núcleo $\text{C}=\text{N}$ do benzimidazol correspondente (**Figura 48**), demonstrando, com isso, que o íon Ln^{3+} atua não somente nas etapas iniciais de formação do anel (facilitando os ataques nucleofílicos) mas também catalisa a etapa final de desidrogenação oxidativa aeróbica para a formação do benzimidazol **BenzHCl**.

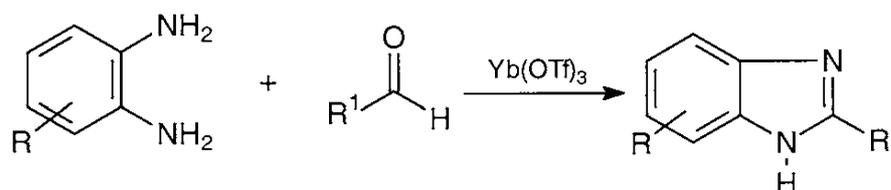


Figura 48. Representação do esquema de obtenção dos compostos sintetizados por Curini e colaboradores.¹⁶²

Com base no que foi discutido acima e buscando sob qualquer hipótese não extrapolar qualquer uma das evidências experimentais apresentadas, propõem-se o mecanismo conforme apresentado na **Figura 49** como sendo o mais provável:

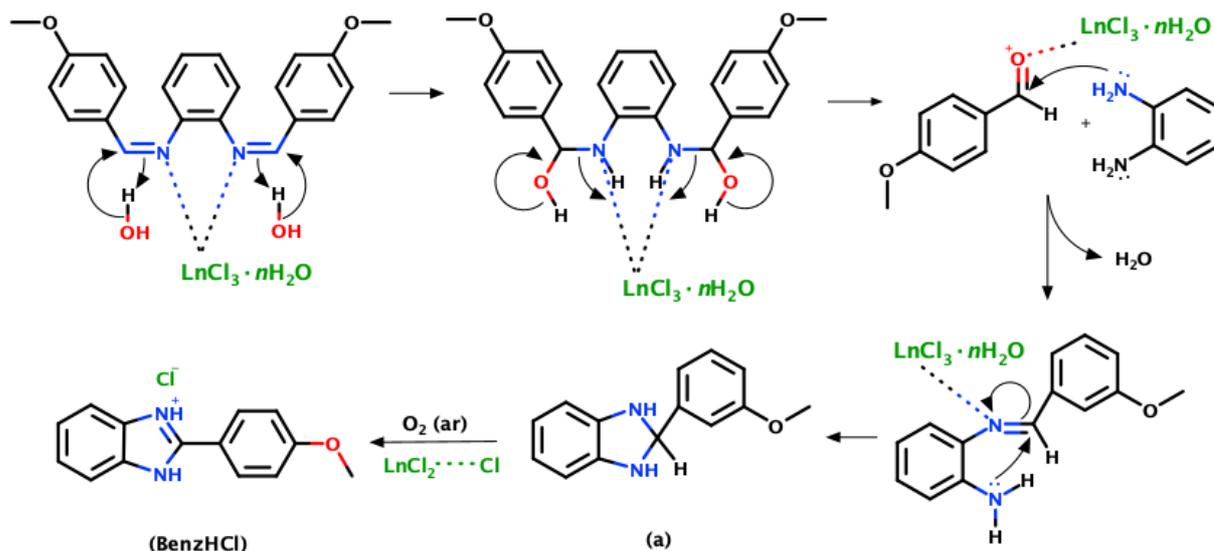


Figura 49. Possível mecanismo de formação do composto **BenzHCl** a partir do **Anisalofeno** mediado por $\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{Gd}, \text{Tb e Eu}$).¹⁶³

O benzimidazol (**BenzHCl**), obtido na forma de monocristais de cor marrom, se mostrou não higroscópico e relativamente estável ao ar à temperatura ambiente. Tais cristais foram solúveis em vários solventes testados: metanol, acetato de etila, DMSO, etanol, clorofórmio, diclorometano, acetonitrila, éter de petróleo, acetona, pentano, hexano e água.

O **BenzHCl** foi caracterizado através das técnicas de espectroscopia no IV, DRX de monocristal, RMN ^1H , RMN ^{13}C e TG / DTA. Tais caracterizações são descritas nas seções seguintes.

5.2.2 Espectroscopia no Infravermelho

O **Anisalofeno** possui bandas de absorção no IV muito características, que são provenientes dos grupos $\text{C}=\text{N}$ da imina e $\text{C}-\text{O}$ de éter presentes em sua estrutura. Assim como o benzimidazol **BenzHCl** apresenta estiramentos pertencentes ao grupo $\text{N}-\text{H}$ e $\text{C}-\text{N}$ presentes no anel imínico, além do estiramento $\text{C}-\text{O}$ do éter presente na estrutura.

A **Figura 50** mostra os espectros no IV do composto **BenzHCl** em comparação com o espectro no IV do **Anisalofeno**, onde podem ser observadas as principais diferenças entre esses compostos.

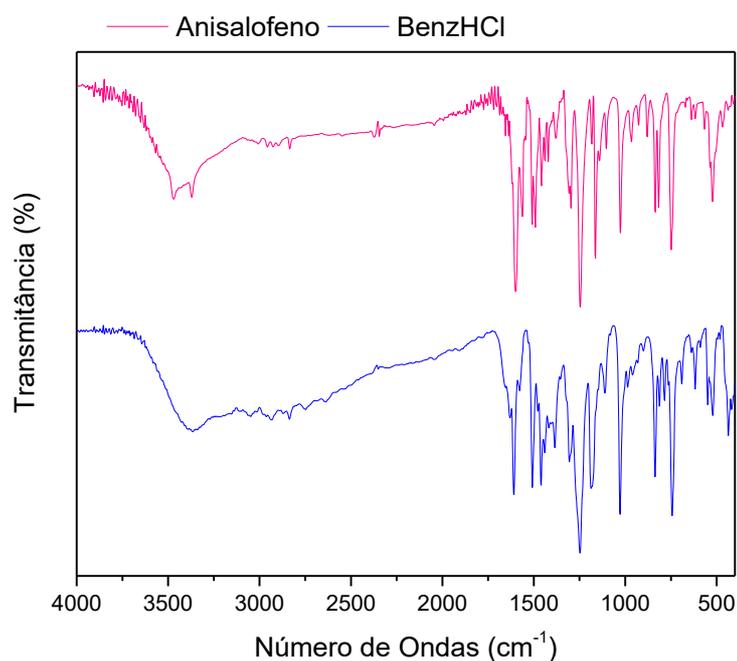


Figura 50. Espectros no IV dos compostos **Anisalofeno** e **BenzHCl**, em número de ondas (cm^{-1}), dispersos em KBr).

Na **Tabela 10** estão apresentados os principais estiramentos e atribuições selecionadas para a base de Schiff (**Anisalofeno**) e do benzimidazol **BenzHCl**.

Tabela 10. Bandas selecionadas do espectro no infravermelho para o composto **BenzHCl** comparado a **Anisalofeno**, em número de ondas (cm^{-1}), dispersos em KBr).

	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$ éter	$\nu(\text{C}-\text{H})$	$\delta(\text{C}-\text{H})$
Anisalofeno	-	1600	1509	1250	2926	748
BenzHCl	3054	1611	1476	1246	2953	-

No espectro no IV do **Anisalofeno**, observa-se uma banda de forte absorção em torno de 1600 cm^{-1} , atribuída ao grupo imina $\text{C}=\text{N}$. Na região em torno de 1250 cm^{-1} , encontra-se o estiramento pertencente ao grupo $\text{C}-\text{O}$ de éter. A conformação *-orto-* é caracterizada pela banda em 748 cm^{-1} , atribuída à deformação angular da ligação $\text{C}-\text{H}$ do anel aromático.¹⁰²

No espectro no IV do **BenzHCl**, nota-se um estiramento atribuído ao grupo $\text{N}-\text{H}$, presente na região em torno de 3054 cm^{-1} , cuja frequência é característica em compostos benzimidazol.¹⁶² Observa-se a ausência desse estiramento no espectro no IV da **Anisalofeno**. Já o estiramento presente em 1476 cm^{-1} no espectro no IV do benzimidazol **BenzHCl** corresponde à ligação $\text{C}-\text{N}$ do anel imidazólico.¹⁶⁴ O estiramento presente na região de 1611 cm^{-1} está associado ao grupo $\text{C}=\text{N}$. Odame e colaboradores,¹⁶⁴ sintetizaram e

caracterizaram por espectroscopia no IV compostos benzimidazol, os quais, apresentam frequências de estiramento do grupo N-H, C=N e C-N muito similares ao presente trabalho (3071 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} e 1491 cm^{-1} , respectivamente).

5.2.3 Caracterização estrutural do composto BenzHCl

O composto *cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol (BenzHCl)* foi submetido a análise de difração de raios X de monocristal, sendo determinada a sua estrutura cristalina e molecular. Os dados cristalográficos e de refinamento estão apresentados na **Tabela 11**.

Tabela 11. Dados de refinamento cristalográficos do composto **BenzHCl**.

BenzHCl	
Fórmula Molecular	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$
Massa molar	278,73 ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Temperatura	200(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Parâmetros de cela	$a = 15,2049(15)\text{ Å}$ $b = 4,9456(4)\text{ Å}$ $c = 19,0207(18)\text{ Å}$ $\beta = 102,944(3)^\circ$
Volume	$1394,0(2)\text{ Å}^3$
Z	4
Densidade calculada	1,328 ($\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3}$)
Coefficiente de absorção	0,273 (mm^{-1})
F(000)	584
Tamanho do Cristal	0,400 x 0,160 x 0,020 (mm^3)
Intervalo de θ (coleta)	1,374 - 27,468°
Intervalo de coleta hkl	$-19 \leq h \leq 19, -6 \leq k \leq 6, -24 \leq l \leq 24$
Reflexões coletadas	24431
Reflexões independentes	6393 [$R_{\text{int}} = 0,0463$]
Correção de absorção	Semi empírico equivalente
Fatores de transmi. máx. e min.	0,7456 e 0,6655
Método de refinamento	Mínimos quadrados/ Matriz completa em F^2
Data / restraints / parameters	6393 / 1 / 345
Goodness-of-fit on F^2	1,019
Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0502, wR_2 = 0,0884$
Índices R (todos os dados)	$R_1 = 0,0820, wR_2 = 0,0984$
Parâmetro de estrutura absoluta	-0,03(4)
Pico máx. e min.	0,282 e -0,235 e.Å ⁻³

O composto **BenzHCl** cristaliza em um sistema cristalino monoclínico e grupo espacial $P2_1$ ¹¹⁴ com simetria de Laue 2. A **Figura 51** apresenta a projeção ORTEP do composto

BenzHCl, assim como seus principais distâncias e ângulos de ligação são listados na **Tabela 12**.

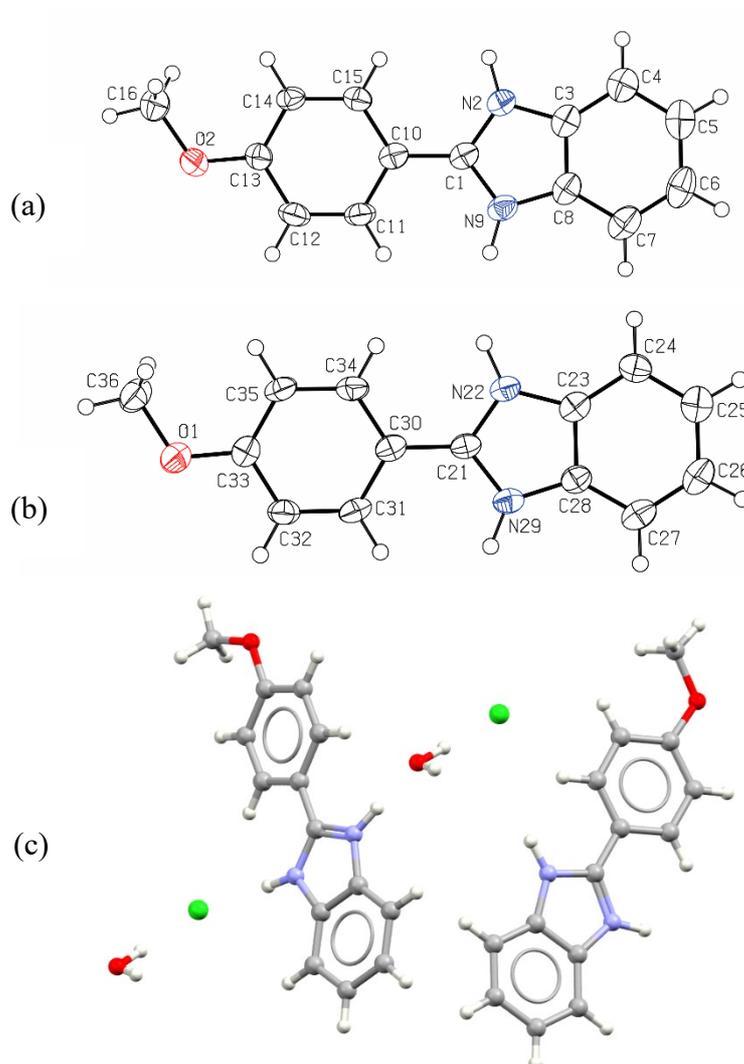


Figura 51. Representação ORTEP dos conformeros (a e b) e a unidade assimétrica (c) presentes na cela unitária do composto **BenzHCl** com nível de probabilidade de 50%.

Tabela 12. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação selecionados para o composto (**BenzHCl**). Desvio padrão entre parênteses.

Distâncias de ligação (Å)		Ângulos diedrais (°)	
C1-N2	1,346(6)	N9-C1-N2	109,1(4)
C1-N9	1,333(6)	N9-C1-C10	125,9(5)
C1-C10	1,463(7)	N2-C1-C10	125,0(4)
C3-N2	1,378(6)	C3-N2-H2	120,9(3)
C8-N9	1,383(7)	C8-N9-H9	122,3(3)
C3-C8	1,406(7)	Ângulos de torção (°)	
C13-O2	1,344(6)	C12-C13-O2-C16	-179,7(4)
C16-O2	1,431(7)	N2-C1-C10-C15	-6,51(5)
		N9-C1-C10-C11	-7,05(5)
Distâncias de ligação (Å)		Ângulos diedrais (°)	
C21-N22	1,340(6)	N29-C21-N22	108,2(4)
C21-N29	1,348(6)	N29-C21-C30	125,6(4)
C21-C30	1,443(7)	N22-C21-C30	125,2(4)
C23-N22	1,375(6)	C23-N22-H22	128,8(3)
C28-N29	1,380(6)	C28-N29-H29	129,3(3)
C23-C28	1,412(7)	Ângulos de torção (°)	
C33-O1	1,366(6)	C32-C33-O22-C36	-176,5(4)
C36-O1	1,431(6)	N22-C21-C30-C35	-4,27(2)
		N29-C21-C30-C31	-2,61(1)

Conforme descrito na **Tabela 12**, observa-se a presença de duas unidades assimétricas independentes na célula. As unidades assimétricas são muito semelhantes umas das outras no que diz respeito às distâncias e ângulo de ligação.

A partir dos dados cristalográficos, foi possível notar que em ambas as unidades assimétricas um dos átomos de nitrogênio estão protonados, onde os íons orgânicos positivos são estabilizados pelos íons cloreto presentes na estrutura de empacotamento cristalino do composto (**Figura 51**). A ligação entre o átomo de hidrogênio H(2) e nitrogênio N(2), assim como a ligação entre os átomos H(9) e N(9), possuem distâncias de ligação de 0.966 Å e 0.950 Å, respectivamente. Na outra unidade assimétrica, as distâncias da ligação N-H são: 0.973 Å para N(22)-H(22) e 0.943 Å para N(29)-H(29). Observa-se, ainda, a presença da dupla ligação do grupo C=N, onde as distâncias de ligação para C(1)-N(9) e C(21)-N(21) são 1.331 Å e 1.340 Å, respectivamente. Enquanto que as distâncias de ligação para C(1)-N(2) e C(1)-N(29) é cerca de 1.344 Å e 1.346 Å. Tais distâncias de ligações estão de acordo com o observado na literatura para compostos benzimidazol semelhantes.^{148, 165}

O empacotamento cristalino do composto **BenzHCl** é estabelecido através de ligações de hidrogênio entre moléculas de água, íons cloreto e átomos de nitrogênio das unidades assimétricas, como pode ser visto na **Figura 52**. As ligações de hidrogênio intramoleculares N(22)-H(22)...Cl(1), O(2)-H(2Wa)...Cl(1), e O(2)-H(2Wa) (x, 1 + y, z) ...Cl(1) unem as moléculas ao longo do eixo *b* na cadeia *zig-zag* e a geometria em torno dos íons cloro Cl(1)

pode ser descrita como piramidal trigonal, com ângulo $106,3^\circ$ e $101,9^\circ$ (Cl(1)-água e Cl(1)-benzimidazol). Os íons cloretos (Cl(2)), também realizam as ligações de hidrogênio equivalentes, porém, a geometria em torno dos íons Cl(2) é melhor descrita como trigonal planar. Além do cloro, as moléculas de água também contribuem para o empacotamento por ligações de hidrogênio O(1w)...H(29)-N(29) e O(2w)...H(9)-N(9) formando uma estrutura polimérica bidimensional paralela ao plano cristalográfico (001). As distâncias e os ângulos de todas as ligações H são descritos na **Tabela 13**.

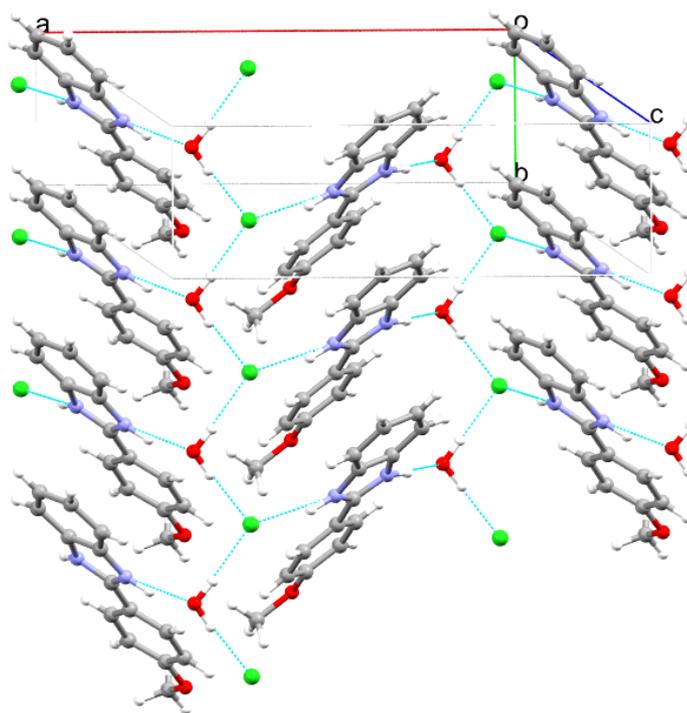


Figura 52. Empacotamento cristalino parcial do composto **BenzHCl** mostrando a formação de estrutura polimérica bidimensional em *zig-zag* paralela ao plano (001). É importante notar que os íons cloreto e as moléculas de água estão em três ambientes. As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas.

Tabela 13. Distâncias (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) de Hidrogênio para o composto (**BenzHCl**). Desvio padrão entre parênteses.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(DHA)$
N2-H2...Cl2	0,97	2,09	3,038(3)	165
N9-H9...O2W	0,95	1,72	2,672(4)	176
N22-H22...Cl1 ⁱ	0,97	2,14	3,089(3)	163
N29-H29...O1W ⁱⁱ	0,94	1,77	2,675(4)	161
O1W-H1Wa...Cl2	0,93	2,20	3,124(3)	174
O1W-H1Wb...Cl2 ⁱ	0,93	2,19	3,206(3)	169
O2W-H2Wa...Cl1	0,95	2,13	3,088(4)	176
O2W-H2Wb...Cl1 ⁱ	0,92	2,15	3,0974(4)	179

Código de simetria: (i) $x, 1+y, z$; (ii) $1+x, y, z$

5.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C

A espectroscopia de absorção de ressonância magnética nuclear (RMN) oferece, sob condições apropriadas, informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado. Tal técnica desvenda a estrutura molecular por meio da interação de radiação eletromagnética de radiofrequência em uma coleção de núcleos imersos em um campo magnético forte. É uma técnica importante na caracterização de compostos, com informações sobre a estrutura molecular de complexos quando se observa aparecimento e/ou deslocamentos dos sinais em ppm.¹⁶⁶ Diante disso, foram realizados espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C em solução utilizando DMSO- d_6 para a base de Schiff (**Anisalofeno**) e para o composto benzimidazol (**BenzHCl**).

Na **Figura 53** é possível observar o espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) da base de Schiff (**Anisalofeno**), o qual apresenta um sinal singleto com valor de 3,84 ppm, com integração igual a 6, correspondente aos átomos de hidrogênio presentes nas metilas ligadas aos átomos de oxigênio. Os sinais observados na faixa entre 7,04 – 7,94 ppm, sendo eles multipletos com integração de 12, correspondendo aos hidrogênios presentes nos anéis aromáticos. Na região em 8,56 ppm, nota-se um sinal singleto com integração de 2, atribuído aos hidrogênios do grupo imínico, característico de base de Schiff. Os sinais em 3,35 e 2,50 ppm correspondem a H_2O e ao solvente DMSO- d_6 , respectivamente.^{102, 167}

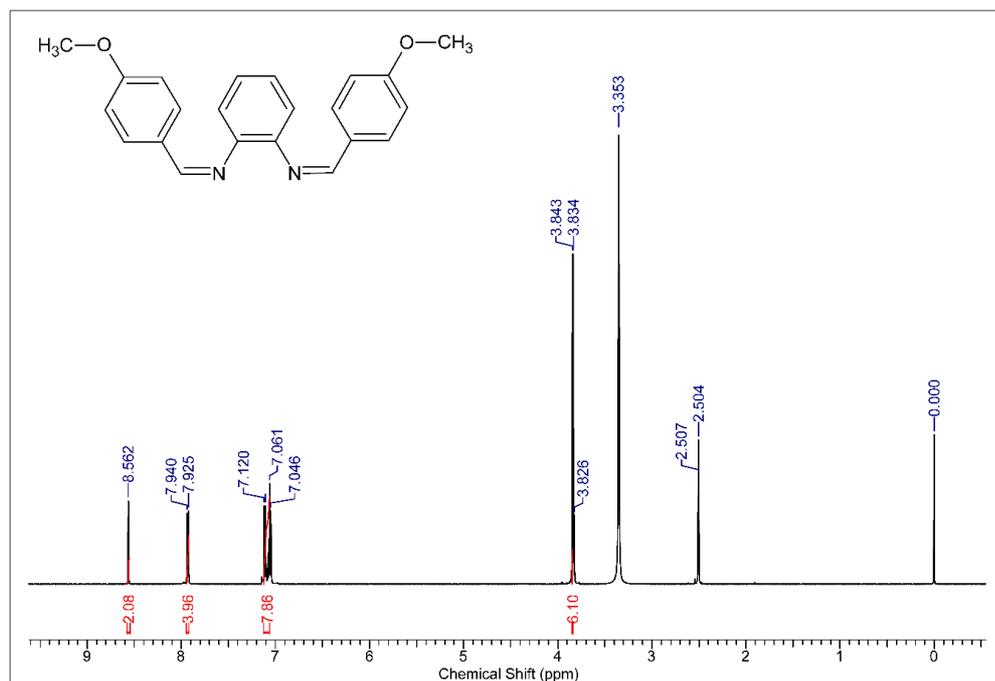


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da base de Schiff (**Anisalofeno**).

Para um maior entendimento dos resultados, na **Tabela 14** são demonstrados os valores dos sinais (δ ppm) e os referidos hidrogênios atribuídos para a estrutura da base de Schiff (**Anisalofeno**).

Tabela 14. Atribuições dos hidrogênios (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^1H para **Anisalofeno**.

Hidrogênios atribuídos	δ (ppm)
	3,84
	7,04 – 7,94
	8,56

O espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do **Anisalofeno** é apresentado na **Figura 54**. Observa-se que a estrutura molecular da **Anisalofeno** é simétrica e alguns de seus carbonos aromáticos são equivalentes. Nota-se, em 161,4 ppm, um sinal relativo ao grupo C-O de éter. O sinal em 160,5 ppm é atribuído ao grupo imina C=N. Os sinais compreendidos entre 130,1 – 114,2 ppm, correspondem aos carbonos aromáticos, os quais estão caracterizados na **Tabela 15**. Por último, o sinal em 55,2 ppm provém do grupo OCH_3 .^{168, 169}

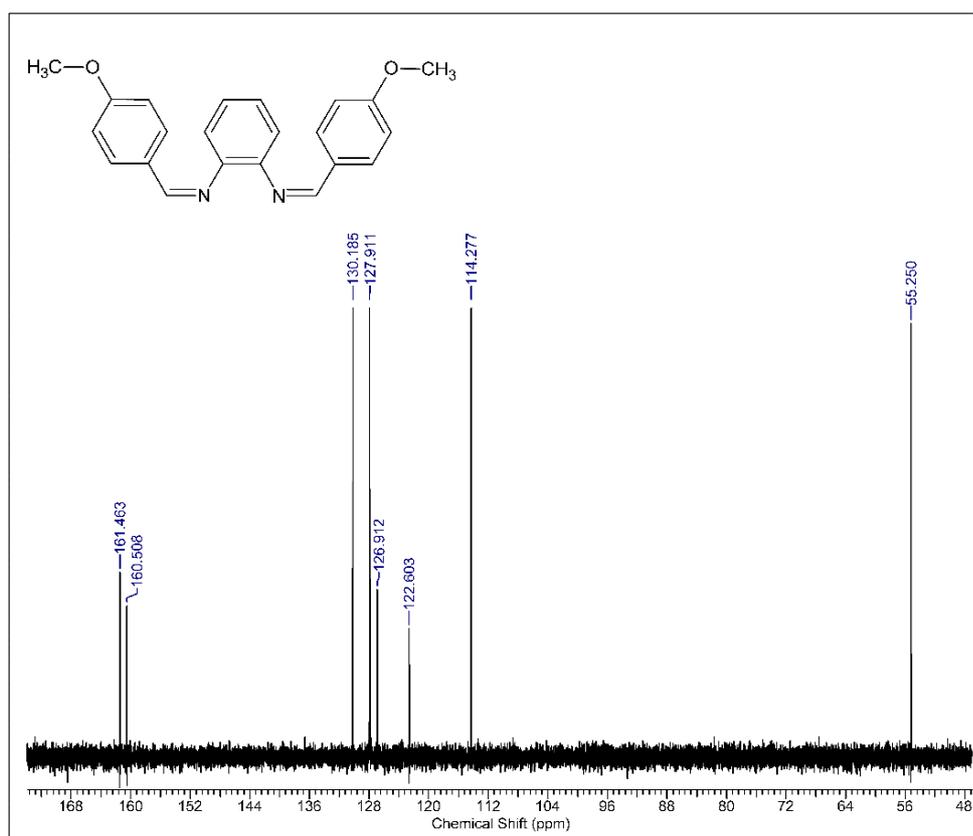
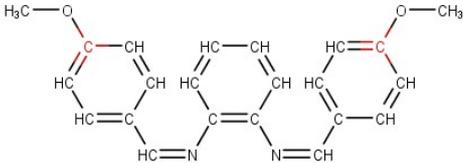
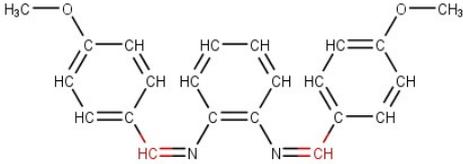
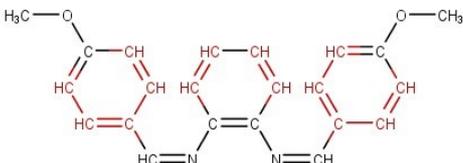
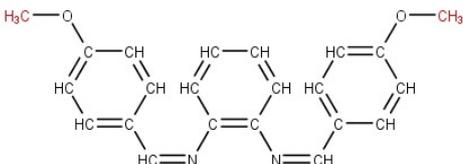


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do **Anisalofeno**.

Tabela 15. Atribuições dos carbonos (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^{13}C para **Anisalofeno**.

Carbonos atribuídos	δ (ppm)
	161,4
	160,5
	130,1 – 114,2
	55,2

A partir da base de Schiff (**Anisalofeno**), na presença de cloreto de Ln, esperava-se sintetizar um novo composto de coordenação, entretanto, como foi visto nas **Seções 5.2.2 e 5.2.3**, através dos estudos de espectroscopia no IV e difração de raios X de monocristal, observou-se a formação de um composto orgânico inédito (**BenzHCl**). Dessa maneira, a análise de RMN ^1H e ^{13}C do produto obtido a partir da **Anisalofeno** com o cloreto de Ln também evidenciou a formação de um novo benzimidazol (**BenzHCl**), como pode ser observado na **Figura 55**.

Na **Figura 55** é apresentado o espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto benzimidazol (**BenzHCl**), o qual apresenta sinais multipletos observados na faixa entre 7,23 – 8,28 ppm, com integração de 8, correspondentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos constituintes do composto. O sinal singlete observado em 3,89 ppm, com integração de 3, pertence aos átomos de hidrogênio da metila do grupo éter. Observa-se, ainda, no espectro RMN ^1H do composto **BenzHCl** a ausência dos sinais relativos aos átomos de hidrogênio

ligados aos átomos de nitrogênio do anel imidazólico, presentes em sua estrutura molecular, o que pode ser explicado pela troca dinâmica a que esses prótons estão submetidos no solvente utilizado, podendo tais sinais aparecerem ou não. Já os sinais em 3,69 e 2,51 ppm correspondem a H₂O e o solvente DMSO-*d*₆, respectivamente.

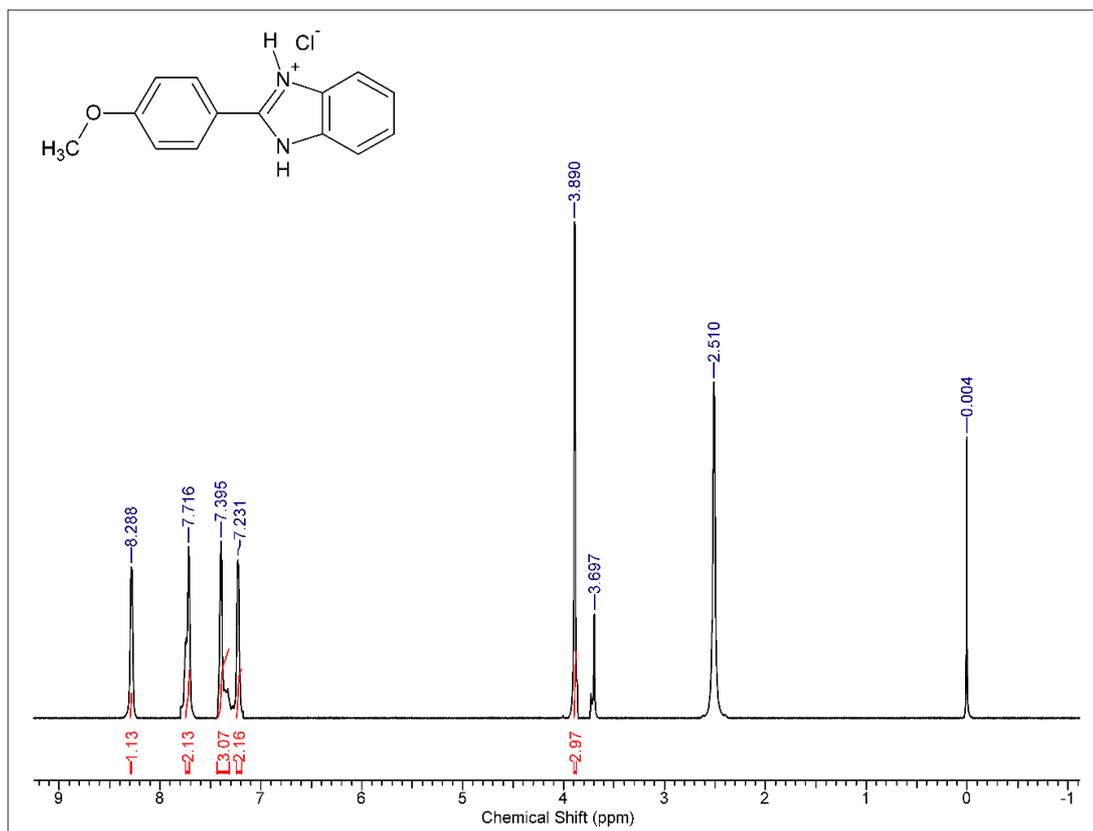
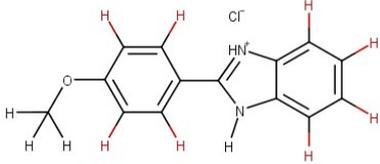
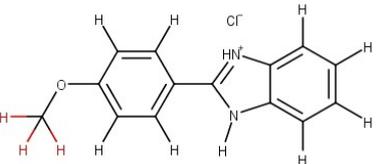


Figura 55. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) do composto benzimidazol (BenzHCl).

Para melhor visualização, a Tabela 16 apresenta os valores dos sinais (δ ppm) do espectro de RMN de ¹H e os respectivos hidrogênios atribuídos na estrutura do benzimidazol (BenzHCl).

Tabela 16. Atribuições dos hidrogênios (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^1H para o benzimidazol (**BenzHCl**).

Hidrogênios atribuídos	δ (ppm)
	7,23 – 8,28
	3,89

O espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto benzimidazol **BenzHCl** é apresentado na **Figura 56**. Na região em torno de 162,6 ppm, nota-se um sinal correspondente ao carbono do grupo éter. Os sinais em 150,2 ppm e 131,6 ppm são relativos aos carbonos do grupo C=N e C-N do anel imidazólico. Devido a simetria estrutural da molécula **BenzHCl**, observa-se que alguns de seus carbonos aromáticos são equivalentes, dessa maneira, os sinais entre 129,7 – 114,6 ppm são atribuídos aos carbonos aromáticos, sendo eles caracterizados na **Tabela 17**. O sinal em 56,1 ppm corresponde ao grupo metila OCH_3 .¹⁷⁰

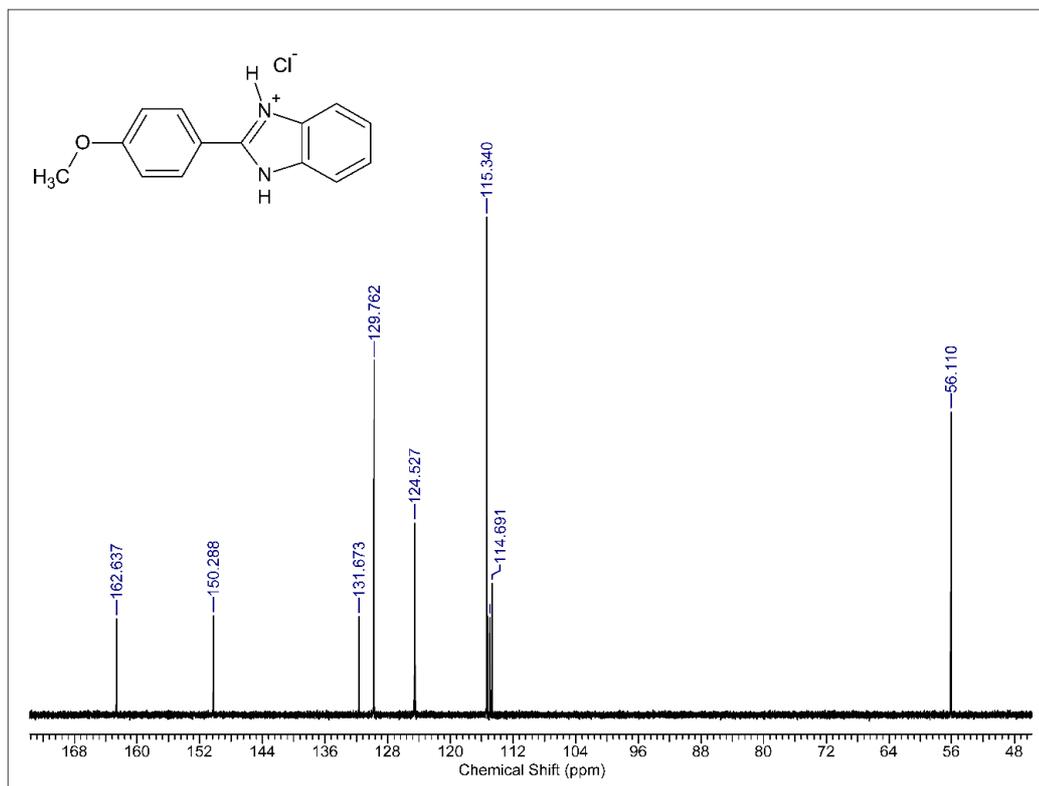
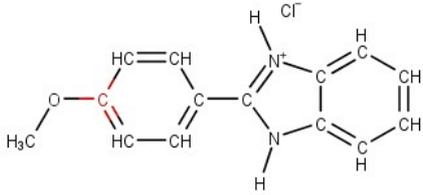
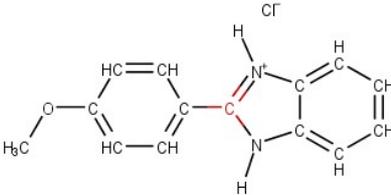
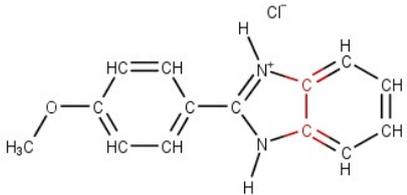
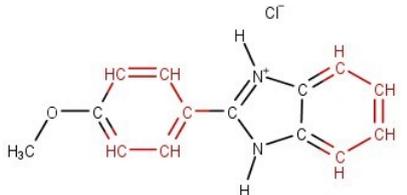
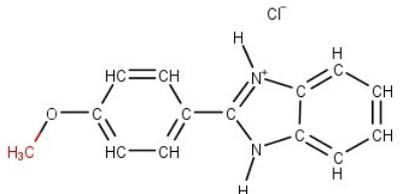


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do BenzHCl.

Tabela 17. Atribuições dos carbonos (em vermelho nas estruturas) com seus referidos valores de sinais observados no RMN de ^{13}C para o **BenzHCl**.

Carbonos atribuídos	δ (ppm)
	162,6
	150,2
	131,6
	129,7 – 114,6
	56,1

5.2.5 Análise Térmica - (TG / DTA)

Foram realizados estudos térmicos dos compostos: *N,N'*-bis-(4-metoxibenzilideno)-benzeno-1,2-diamina (**Anisalofeno**) e Cloridrato de 2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol (**BenzHCl**). As curvas TG-DTA do **Anisalofeno** estão apresentadas na **Figura 57**.

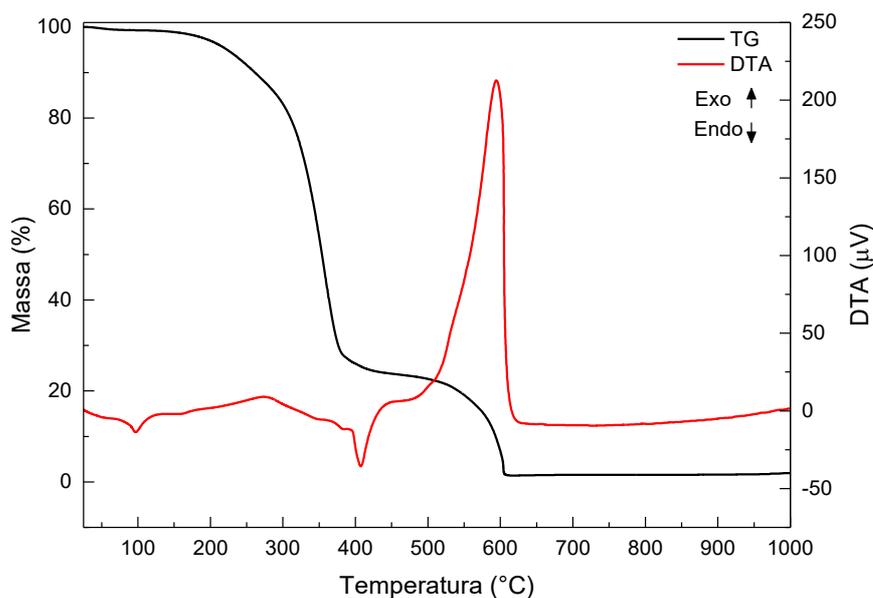


Figura 57. Curva termogravimétrica com sua correspondente DTA para o **Anisalofeno**, utilizando razão de aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de ar sintético.

Na curva TG do **Anisalofeno**, é possível notar três estágios de termodecomposição. No intervalo de temperatura de 154 a $383\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de aproximadamente 70% , é atribuída à equivalência em massa referente a duas moléculas de anisalaldeído ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$). O segundo estágio observado no intervalo de temperatura entre $383 - 459\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de $8,16\%$ é atribuído à equivalência em massa aos dois nitrogênios presentes na molécula e estes provavelmente podem ter se combinado com o oxigênio do ar sintético gerando um derivado de óxido de nitrogênio NO_x . O terceiro estágio de degradação, entre 459 e $626\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de massa em média de $22,4\%$ é atribuído à massa equivalente do anel aromático. A porcentagem residual é de $1,32\%$ sendo esta não considerada significativa, pois encontra-se na faixa do erro instrumental, pois sabe-se que grande parte dos compostos orgânicos constituídos de apenas carbono, hidrogênio e nitrogênio tendem a oxidarem totalmente em atmosfera de ar sintético. Tais atribuições foram definidas pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida, o qual realizou a síntese do **Anisalofeno**.¹⁷¹

As curvas de decomposição térmica (TG-DTA) do composto **BenzHCl**, no intervalo de temperatura 25 a $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ estão apresentadas na **Figura 58**.

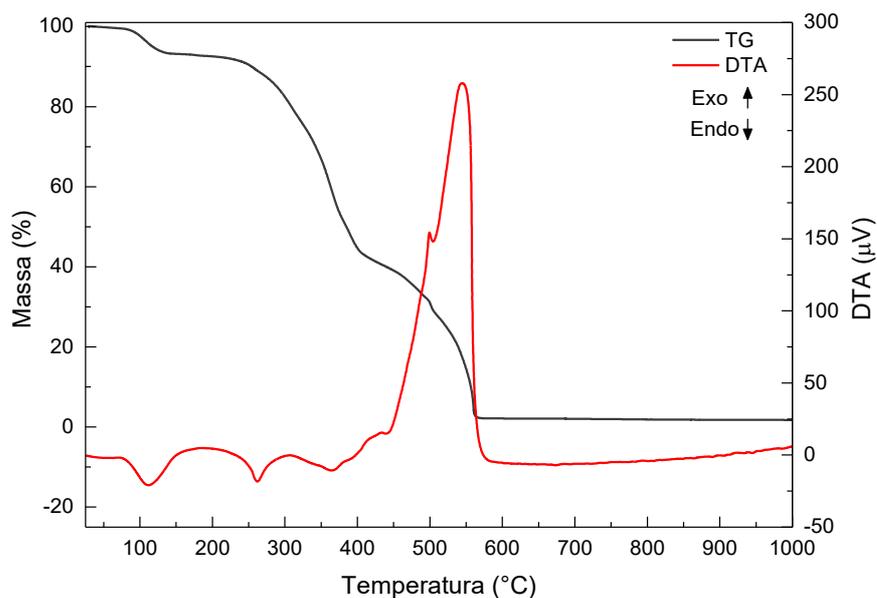


Figura 58. Curva termogravimétrica com sua correspondente DTA para o composto **BenzHCl**, utilizando razão de aquecimento de $20\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de ar sintético.

Já na curva TG do benzimidazol **BenzHCl**, nota-se três estágios de termodecomposição. No primeiro estágio, observa-se o aparecimento de um pequeno pico endotérmico na curva de DTA em torno de $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ correspondente à saída da molécula de água (6,20%). No intervalo de temperatura de 167 a $451\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de massa de aproximadamente 54,59%, é atribuída ao fragmento $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$ e do íon Cl^- . O terceiro estágio, observado no intervalo de temperatura entre $451 - 564\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de massa de 37,86% é atribuída a combustão do fragmento $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$. Nota-se que o fragmento correspondente ao benzimidazol apresentou menor estabilidade térmica quando comparado ao fragmento metoxifenil. A porcentagem residual é de 1,63%, dentro do erro instrumental, atribui-se, portanto, que não houve resíduo remanescente. Ao comparar as curvas termogravimétricas do **Anisalofeno** e do **BenzHCl**, observa-se que o **Anisalofeno** possui maior estabilidade térmica em relação ao composto **BenzHCl**.

Na **Tabela 18** encontram-se as atribuições correspondentes aos diversos estágios de perda de massa de acordo com os dados das curvas TG-DTA do **Anisalofeno** e do composto **BenzHCl**.

Tabela 18. Dados da Análise Térmica do **Anisalofeno** e do composto **BenzHCl**.

Composto	Estágio de degradação	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m \%$		DTA picos / $^\circ\text{C}$		Atribuição
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
Anisalofeno	1	154 – 383 $^\circ\text{C}$	71,21%	70%	274 $^\circ\text{C}$	-	- 2 C ₈ H ₈ O
	2	383 – 459 $^\circ\text{C}$	8,16%	8,13%	407 $^\circ\text{C}$	-	-2 N (NO _x)
	3	459 – 626 $^\circ\text{C}$	22,41%	22,68%	-	595 $^\circ\text{C}$	- C ₆ H ₆
BenzHCl	1	83 – 130 $^\circ\text{C}$	6,20%	6,46%	115 $^\circ\text{C}$	-	-1 H ₂ O
	2	167 – 451 $^\circ\text{C}$	54,59%	55%	266 $^\circ\text{C}$ 367 $^\circ\text{C}$	-	- C ₇ H ₆ N ₂ , - Cl
	3	451 – 564 $^\circ\text{C}$	37,86%	38,4%	446 $^\circ\text{C}$	550 $^\circ\text{C}$	- C ₇ H ₈ O

5.2.6 Ensaios de Viabilidade Celular de Anisalofeno e BenzHCl

Ensaios de viabilidade celular têm o objetivo de avaliar a atividade citotóxica de diferentes compostos, soluções e materiais quando aplicados em diferentes linhagens celulares. Um dos ensaios colorimétricos mais aplicados é o que utiliza o sal de tetrazólio (MTT).¹⁰³

No ensaio do MTT, as enzimas mitocondriais, presentes apenas em células metabolicamente viáveis, clivam o anel de tetrazólio, composto de coloração amarela, transformando-o em um composto de coloração azul escuro, chamado de formazan (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difenilformazan). Este, por sua vez, é um cristal insolúvel em soluções aquosas (**Figura 59**). Assim, a produção de formazan reflete o estado funcional da cadeia respiratória, ou seja, permite quantificar a porcentagem de células viáveis.¹⁰³

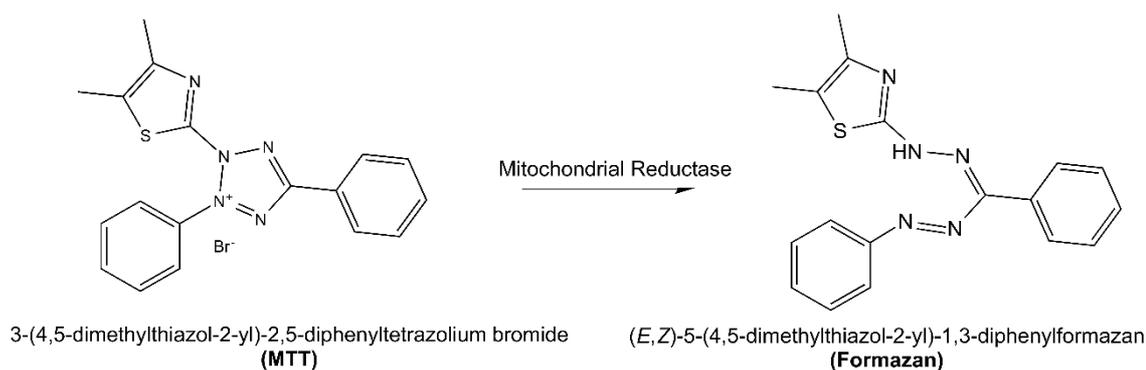


Figura 59. Esquema representativo da formação dos cristais de Formazan por meio da clivagem do anel tetrazólio pertencente ao MTT.¹⁷²

No presente trabalho foram realizados estudos de viabilidade celular do **Anisalofeno** e **BenzHCl** pelo ensaio de citotoxicidade *in vitro* com brometo de difeniltetrazólio (MTT) contra diferentes tipos de linhagens celulares, como apresentando na **Tabela 19**.

Tabela 19. Linhagens celulares utilizadas no teste de viabilidade celular (MTT) dos compostos **Anisalofeno** e **BenzHCl**.

Linhagem celular	
Fibroblasto	Fibroblasto de camundongo
MCF7	Célula epitelial de carcinoma mamário humano
MDA-MB-231	Célula de adenocarcinoma mamário humano

O estudo de MTT para os compostos **Anisalofeno** e **BenzHCl** em células de fibroblastos, MCF-7 e MDA-MB-231, quando aplicados em concentrações abaixo de 25 μM e por 24 h de incubação mostrou uma viabilidade celular superior de 80% (**Figura 60**), indicando que nestas concentrações, **Anisalofeno** e **BenzHCl** não apresentaram atividades citotóxicas significativas para as células estudadas.

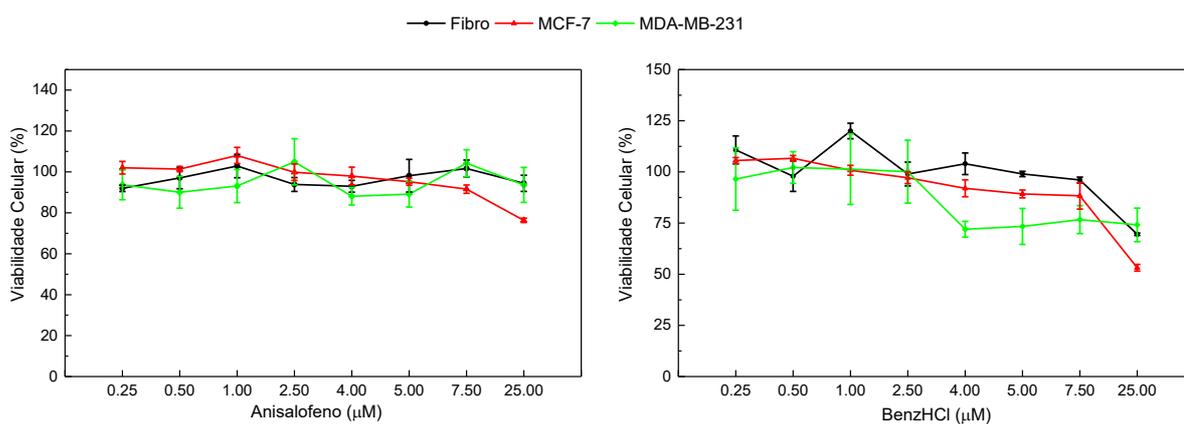


Figura 60. Avaliação da citotoxicidade pelo ensaio MTT em fibroblastos, células MCF-7 e MDA-MB-231 após 24 h de incubação para diferentes concentrações de **Anisalofeno** (esquerda) e **BenzHCl** (direita). As concentrações dos compostos foram de 0,25 a 25 μM . Cada ensaio foi realizada em triplicata. Os dados representam as médias \pm erro padrão de três experimentos independentes. A viabilidade celular foi calculada usando a absorbância das células de controle como 100%.

Entretanto, ao aumentar as concentrações dos compostos **BenzHCl** e **Anisalofeno** (de 30 a 120 μM), observou-se a diminuição da viabilidade celular em células de fibroblastos e MDA-MB-231, mostrando um perfil dose-dependente, tanto após 24 h como 72 h de incubação. Por outro lado, para as células MCF-7, os compostos mostraram este perfil dose-dependente somente até 60 μM , como pode ser observado na figura a seguir.

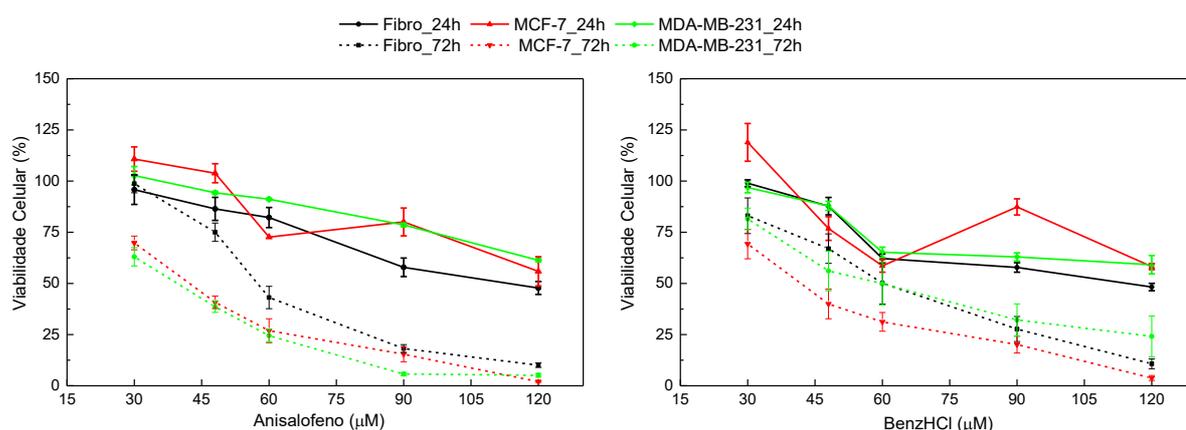


Figura 61. Avaliação da citotoxicidade por MTT em células de fibroblastos, MCF-7 e MDA-MB-231 após 24 h (linhas sólidas) e 72 h (linhas tracejadas) de incubação em diferentes concentrações de **Anisalofeno** (esquerda) e **BenzHCl** (direita). As concentrações dos compostos foram de 30 a 120 μM . A análise de cada concentração foi realizada em triplicata. Os dados representam as médias \pm erro padrão de três experimentos independentes. A viabilidade celular foi calculada usando a absorbância das células de controle como 100%.

Os valores de IC_{50} foram determinados para **Anisalofeno** e **BenzHCl**, como pode ser observado na **Tabela 20**. Estes compostos exibiram maior citotoxicidade em células MCF-7 com um valor máximo de IC_{50} de 80 μM quando comparados aos maiores valores de IC_{50} para fibroblastos e células MDA-MB-231 ($>134 \mu\text{M}$ e $>194 \mu\text{M}$, respectivamente). O tempo de incubação de 72 h levou a um aumento da atividade antiproliferativa em todas as células estudadas. Como observado na **Figura 61**, a viabilidade celular de fibroblastos foi mais afetada pelo composto **BenzHCl** do que pelo composto **Anisalofeno** em uma faixa de concentração de 30 - 60 μM , enquanto que, em concentrações mais altas, os dois compostos apresentaram citotoxicidade semelhante em fibroblastos. A viabilidade celular de linhagens de células tumorais caiu significativamente em todas as concentrações de **Anisalofeno** e **BenzHCl** estudadas.

Tabela 20. Valores de IC_{50} para **Anisalofeno** e **BenzHCl** para as linhagens celulares Fibroblasto, MCF-7 e MDA-MB-231.

Compostos	Fibroblasto		MCF-7		MDA-MB-231	
	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$						
Anisalofeno	149,2	41,46	80,11	26,77	363,7	26,01
BenzHCl	134,1	58,26	65,17	23,14	194,31	43,56

Com base nos resultados de atividade citotóxica para 72 h de incubação e por meio dos respectivos valores de IC_{50} , os compostos mostraram maior atividade antiproliferativa em

linhagens tumorais de mama humano (MCF-7 e MDA-MB-231), e **BenzHCl** mostrou potencial seletividade contra células MCF-7.

6. CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Para os complexos de íons Ln³⁺ com ácido picolínico:

As análises de espectroscopia no IV, TG/DTA, DRX de monocristal e DRX de pó, possibilitaram observar a formação de três complexos inéditos e isoestruturais com os íons Gd³⁺ (**1**), Eu³⁺ (**2**) e Tb³⁺ (**3**), coordenados ao ligante ácido picolínico.

Os resultados obtidos na análise de DRX de monocristal, através dos dados cristalográficos e do refinamento, demonstraram que os complexos são isoestruturais e poliméricos, onde a sua unidade assimétrica consiste em um cátion Ln³⁺, quatro ligantes **pic**, um cátion Na⁺ e duas moléculas e meia de água, correspondendo à fórmula molecular Na[Ln(pic)₄].2,5H₂O. Já no poliedro de coordenação, nota-se que o metal Ln (Gd, Eu e Tb) está coordenado por cinco ligantes picolinatos e dois íons sódio. As análises de DRX de pó experimental e simulado dos complexos **1-3** demonstraram similaridade entre si, indicando a natureza cristalina dos complexos isoestruturais e caráter de pureza dos complexos.

Os estudos de espectroscopia de luminescência indicaram que o complexo **3** (Tb) obteve maior eficiência de transferência de energia ligante-metal, quando comparado aos resultados obtidos para o complexo **2** (Eu). No entanto, observou-se as bandas estreitas e características de emissão de íons Ln³⁺ em ambos os complexos.

Os estudos teóricos de modelagem computacional demonstraram similaridade com os dados estruturais e de luminescência obtidos experimentalmente, podendo inferir sobre as principais formas de transferência de energia envolvidas nos processos luminescentes dos complexos, como o processo de transferência de carga ligante-metal (LMCT).

Para o composto benzimidazol:

As análises de espectroscopia no IV, TG/DTA, DRX de monocristal, RMN de ¹H e de ¹³C possibilitaram observar a formação do novo composto **BenzHCl**.

Através de várias estratégias sintéticas, foi possível propor o mecanismo de reação envolvido na síntese de **BenzHCl** por meio da base Schiff **Anisalofeno** mediado por cloreto de lantanídeo.

A análise de DRX de monocristal do **BenzHCl** mostra duas unidades cristalográficas assimétricas independentes na célula que são estabilizadas por ligações de hidrogênio com moléculas de água, íons cloreto e átomos de nitrogênio protonados.

Os resultados de citotoxicidade de **Anisalofeno** e **BenzHCl** indicam suas potenciais aplicações *'in vitro'* para linhagens celulares de adenocarcinoma mamário.

7. PERSPECTIVAS

7 PERSPECTIVAS

- Realizar estudos da atividade catalítica dos complexos sintetizados **1 - 3** frente a reações de esterificação partindo de ácido oleico ou ácido acético com metanol.
- Realizar estudos biológicos específicos para inferir o mecanismo de morte celular das linhagens tumorais de mama humano (MCF-7 e MDA-MB-231) causadas pelos compostos **Anisalofeno e BenzHCl**.
- Estudar outros parâmetros de síntese do benzimidazol **BenzHCl** a partir da base de Schiff **Anisalofeno**.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marques, F. L.; Cantaruti, A. A. B. J.; Ribeiro, S. J.L.; Scaldini, F. M.; Machado, F. C., *Opt. Mater.* **2013**, *35*, 2357.
2. Bunzli, J. G., *J. All. Comp.* **2006**, *408*, 934.
3. Kapeesha, N.; Anuj D.; Hoodaa, A.; Bhagwana, S.; Saini, R. K.; Mari, B.; Kumar, S.; Singh, D., *Journal of Molecular Structure* **2022**, *1249*, 131531.
4. Jindrich, K.; Vedran, M.; Jelinkova, M.; Haddad, Y.; Angel, M.; Merlos, R.; Buchtelova, H.; Bytesnikova, Z.; Brtnicky, M.; Richtera, L.; Kopel, P.; Vojtech, A., *Chemical Papers* **2018**, *72* (6), 1437.
5. Arciszewska, Z.; Gama, S.; Kalinowska, M.; Swiderski, G.; Swisłocka, R.; Gebiewska, E.; Naumowicz, M.; Worobiczuk, M.; Cudowski, A.; Pietryczuk, A.; De Stefano, C.; Milea, D.; Lewandowski, W.; Godlewska, Z. B., *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 888.
6. Lerh, J.; Beer, P. D.; Faulkner, S.; Davis, J.J., *Chem. Commun.* **2014**, *50* (43), 5678.
7. Mailhot, R.; Traviss-Pollard, T.; Pal, R.; Butler, S. J.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10745.
8. Harris, M.; Henoumont, C.; Peeters, W.; Toyouchi, S.; Elstb, L. V.; Parac-Vogt, T. N., *Dalton Trans.* **2018**, *47* (31), 10646.
9. Venu, A. C.; Din, R. N.; Rudszuck, T.; Picchetti, P.; Chakraborty, P.; Powell, A. K.; Krämer, S.; Guthausen, G.; Ibrahim, M., *Molecules* **2021**, *26* (24), 7481.
10. Cârâc, A.; Boscencu, R.; Dinica, R. M.; Guerreiro, J. F.; Silva, F.; Marques, F.; Campello, M. P. C.; Moise, C.; Brîncoveanu, O.; Enașchescu, M.; Cârâc, G.; Tașbașcaru, A., *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *480*, 83.
11. Chundawat, N. S.; Jadoun, S.; Zarrintaj, P.; Chauhan, N. P. S., *Polyhedron* **2021**, *207*, 115387.
12. Yang, Y.; Wang, P.; Lu, L.; Fan, Y.; Sun, C.; Fan, L.; Xu, C.; El-Toni, A. M.; Alhoshan, I. M.; Zhang, F., *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 7946.
13. Bhuckory, S.; Wegner, K. D.; Qiu, X.; Wu, Y.; Jennings, T. L.; Incamps, A.; Hildebrandt, N., *Molecules* **2020**, *25*, 3679.
14. Beament, J.; Kociok-Köhn, G.; Jones, M. D.; Buchard, A., *Dalton Trans.* **2018**, *47* (27), 9164.
15. Khan, I.; Das, V.; Teillout, A.; Mbomekallé, I.; Oliveira, P.; Sahoo, S. C.; Hussain, F., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *11*, 1071.

16. Ruijie, D. T.; Termini, J.; Gray, H. B., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6012.
17. Świdorski, G.; Kalinowska, M.; Wilczewska, A. Z.; Malejko, J.; Lewandowski, W., *Polyhedron* **2018**, *150*, 97.
18. Nascimento, A. L. C. S.; Ashton, G. P.; Parkes, G. M. B.; Ekawa, B.; Fernandes, R. P.; Carvalho, A. C. S.; Caires, F. J., *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2019**, *144*, 104709.
19. Joshi, S.; Sharma, K.; Jadham, J.; Sharma, U., *Indian J. Chem.* **2021**, *60A*, 1048.
20. Aiyelabola, T.; Otto, D.; Jordaan, J.; Akinkunmi, E.; Olawuni, I., *Adv. Biol. Chem.* **2021**, *11*, 30.
21. Preethi, B.; Jayaprakash, R.; Rani, S. K.; Vijayakumar, N., *Asian J. Chem.* **2021**, *33*, 2127.
22. Vishwakarma, A.; Sengupta, S. K.; Pandey, O. P., *J. Lumin.* **2021**, *229*, 117659.
23. Pansuriya, P. B.; Patel, M. N., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, *23* (1), 108.
24. Balasubramanian, N.; Sharma, D.; Kumar, P., *Med Chem Res* **2011**, *20* (8), 1119.
25. Huynh, T. K. C.; Nguyen, T. H. A.; Tran, N. H. S.; Nguyen, T. D.; Hoang, T. K. D.; *J. Chem. Sci.* **2020**, *132* (84), 1.
26. Moeller, T., *The chemistry of the lanthanides*. Ed. Reinhold, 1^o ed., **1963**.
27. Huheey, J. E., *Inorganic Chemistry-Principles of Structure and Reactivity*. Ed. Harper & Row, 3^oed., **1983**.
28. Martins, T. S.; Isolani, P. C., *Quim. Nova* **2005**, *28*, 111.
29. Pearson, R. G.; *Hard and soft acids and bases, HSAB*. *J. Chem.* **1968**.
30. Brito, H. F.; Malta, O. L.; Menezes, J., *J. Alloys Compd.* **2000**, *303*, 336.
31. Jhones, C. J., *A Química dos Elementos dos Blocos d e f*. Porto Alegre, Ed. Bookman **2002**.
32. Atvars, T. D. Z.; Martelli, C., *Chemkeys* **2002**, *1*, 9.
33. <https://iupac.org/>, acessado em fevereiro 2021.
34. Carnal, T.; Crosswhite, H.; Crosswhite, H. M.; *Energy Level Structure and Transition Probabilities in the Spectra of the Trivalent Lanthanides in LaF₃*. ANL, 78, **1977**.
35. Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Lehn, J. M., *Coord. Chem. Rev* **1993**, *123*, 201.
36. Ferraro, F.; Hernández, D. P.; López, J. A. M.; Castro, A. M.; Pérez, R. A., *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117* (33), 7847.
37. Kawa, M.; Fréchet, J. M. J., *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 286.
38. Lehn, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29* (11), 1304.

39. Camargo, M. A.; *Preparação de rastreadores fotônicos para nanopartículas biocompatíveis*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife (2003).
40. Lima, P. F.; *Estudos espectroscópicos de complexos de íons lantanídeos com ligantes derivados de ácido dicarbonílicos*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federam de Pernambuco, Recife (2003).
41. Bünzli, J. C. G.; *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 293, 19.
42. Afzal, S.; Maitra, U., *Helv. Chim. Acta* **2022**, 105, e2021001.
43. Mikhalyova, E. A.; Zeller, M.; Goreshnik, E. A.; Jasinski, J. P.; Butcher, R. J.; Nelyubina, Y. V.; Hunter, J. L.; Sedykh, A. E.; Shishkina, S. V.; Buschbaum, K. M.; Eremenko, I. L.; Addison, A. W.; Pavlishchuk, V. V., *Eur. J. Inorg.Chem.* **2022**, 4, e202100941.
44. Binnemans, K., *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 295, 1.
45. Werts, M. H. V., *Luminescent lanthanide complexes*, Ed. Universal Press, **2000**.
46. Mason, J., *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 737.
47. Coruh, N.; Riehl, J. P., *Biochemistry* **1992**, 31, 7970.
48. Tóth, E.; Lothar, H.; Merbach, A. E., *Top. Curr. Chem.* **2002**, 221, 61.
49. Chakravorty, M.; Raychaudhuri, A. K., *J. Appl. Phys.* **2015**, 117, 034301.
50. Bousquet, J. C.; Saini, S.; Stark, D. D.; Hahn, P. F.; Nigam, M.; Wittenberg, J.; Ferrucci, J. T., *Radiology* **1988**, 166 (3), 693.
51. Weinmann, H. J.; Brasch, R. C.; Press, W. R.; Wesbey, G. E., *AJR.* **1984**, 142 (3), 619.
52. Sankar, A. U. R.; Sangwon, K.; Chae, M. K.; Jungkyu, K. L.; Chulhyun, L.; Kuk, R. Y., *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2017**, 17, 5818.
53. Anghileri, L. J.; Crone-Escanye, M. C.; Robert, J., *Anticancer Res.* **1987**, 7, 1205.
54. Kaczmarek, S. M.; Leniec, G., *J. Non-Cryst. Solids* **2009**, 355, 1325.
55. Chen, W.; Li, M. A.; HuiBo, W. I.; ZhiWei, L. I. U.; ZuQiang, B. I. A. N.; ChunHui, H., *Sci China Tech Sci* **2018**, 61, 1.
56. Do Nascimento, A. L. C. S.; Teixeira, J. A.; Nunes, W. D. G.; Campos, F. X.; Treu-Filho, O.; Caires, F. J.; Ionashiro, M., *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2016**, 119, 242.
57. Swiderski, G.; Kalinowska, M.; Malejko, J.; Lewandowska, W.; *Vibrational Spectroscopy* **2016**, 87, 81.
58. Moyne, L.; Thomas, G., *Anal. Chim. Acta* **1963**, 29, 66.

59. Thompson, L. C., *Inorg. Chem.* **1964**, 3, 1319.
60. Yoneda, H.; Chopin, G. R.; Bear, J. L.; Graffeo, A. J., *Inorg. Chem.* **1965**, 4, 244.
61. Manning, P. G., *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 1471.
62. Powell, J. E.; Ingemanson, J. W., *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 2459.
63. Starynowicz, P., *Acta Cryst.* **1991** 47 (1), 32.
64. Soares-Santos, P. C. R.; Paz, F. A. A.; Ferreira, R. A. S.; Klinowski, J.; Carlos, L. D.; Trindade, T.; Nogueira, H. I. S., *Polyhedron* **2006**, 25, 2471.
65. Devi, R.; Bala, M.; Khatkar, S. P.; Taxak, V. B.; Boora, P., *Journal of Fluorine Chemistry* **2016**, 181, 36.
66. Sendor, D.; Hilder, M.; Juestel, T.; Junk, P. C.; Kynast, U. H., *J. Chem.* **2003**, 27, 1070.
67. Cozzi, P. G., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410.
68. Hammerum, S.; Sølling, T. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (5), 6002.
69. Dayagi, S.; Degani, Y., *Methods of formation of the carbon-nitrogen double bond. Carbon-Nitrogen Double Bonds*, Ed. Saul Patai, **1970**.
70. Ali, E.; Naimi-Jamal, M. R.; Dekamin, M. G., *Scientia Iranica, Transactions C: Chemistry and Chemical Engineering* **2013**, 20, 592.
71. Deghadi, R. G.; Mohamed, G. G.; Mahmoud, N. F., *Appl Organomet Chem.* **2022**, e6675.
72. Singh, J.; Chawla, P. A.; Akhtar, M. j.; Kumar, B., *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2021**, 18 (8), 1098.
73. Manimohan, M.; Pugalmani, S.; Sithique, M. A., *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* **2020**, 30, 3658.
74. Kizilkaya, H.; Dag, B.; Aral, t.; Genc, N.; Erenler, R., *J Chin Chem Soc.* **2020**, 67, 1696.
75. Sobola, A. O.; Watkins, G. M.; Shaibu, R. O.; Adewuyi, S.; Amolegbe, S. A., *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2021**, 35 (1), 33.
76. Silva, A. G.; *Síntese assistida por micro-ondas de novas bases de Schiff derivadas da Isatina com potencial atividade antineoplásica e anti-inflamatória*. Dissertação (Mestrado em Química) Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba (**2019**).
77. Guoqiang, H.; Guoqiang, W.; Duana, N.; Wena, X.; Caoa, T.; Xiea, S.; Huang, W., *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2012**, 2 (3) 312.

78. Taher, A. T.; Khalil, N. A.; Ahmed, E. M., *Arch Pharm Res* **2011**, *34* (10), 1615.
79. Rasheed, H. H. A.; Malebari, A. M.; Dahlous, K. A.; Fayne, D.; El-Faham, A., *Molecules* **2020**, *25* (18), 4065.
80. Zayed, E. M.; Zayed, M. A.; El-Desawy, M., *Spectrochim. Acta. Part A.* **2015**, *134*, 155.
81. Al-Jeboori, F. H. A.; Al-Shimiesawi, T. A. M.; Oun, M. A. A.; Abd-ul-Ridha, A.; Abdulla, A. Y.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 44.
82. Soares, S. M.; Lemos, S. S.; Sales, M. J. A.; Burrow, R. A., *J. Organomet. Chem.* **2014**, *750*, 80.
83. Ren, W.; Chen, L.; Zhao, N.; Wang, Q.; Hou, G.; Zi, G., *J. Organomet. Chem.* **2014**, *758*, 65.
84. Yang, T. L.; Qin, W. W., *Spectrochim. Acta. Part A.* **2007**, *67*, 568.
85. Went, W.; Yawen, X.; Yin, J.; Zhihang W., *Asian Journal of Chemistry* **2013**, *25* (15), 8307.
86. Salehzadeh, S.; Nouri, S. M.; Keypour, H.; Bagherzadeh, M.; *Polyhedro* 2005, *24*, 1478.
87. Kynicky, J.; Milosavljevic, V.; Jelinkova, P.; Haddad, Y.; Rodrigo, M. A. M.; Buchtelova, H.; Bytesnikova, Z.; Brtnicky, M.; Richtera, L.; Kopel, P.; Adam, V.; *Chemical Papers* **2018**, *72* (6), 1437.
88. Chu, L. F.; Shi, Y.; Xu, D. F.; Yu, H.; Lin, J.; He, Q. Z.; *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **2015**, *45*, 1617.
89. Pilichos, E.; Font-Bardía, M.; Escuer, A.; Mayans, J., *Dalton Trans.* **2021**, *50* (5), 1746.
90. Bereket, G.; Öğretir, C.; Yurt, A., *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2001**, *571* (1-3), 139.
91. Jacoby, C. G.; *Síntese de compostos imidazol-tiazolidina e sua aplicação como organocatalisadores em reações aldólicas estereosseletivas*. Dissertação (Mestrado em Química) Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (2016).
92. Tewari, A. K.; Mishra, A., *Indian J. Chem* **2006**, *45B*, 489.
93. Bougrin, K.; Loupy, A.; Souflaoui, M., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8055.
94. Karthikeyan, C.; Solomon, V. R.; Lee, H.; Trivedi, P., *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S1788.

95. Seaton, A.; Higgins, C.; Mann, J.; Baron, A.; Bailly, C.; Neidle, S.; Van den Berg, H., *European Journal of Cancer* **2003**, 39 (17), 2548.
96. Bielawski, K.; Woczyński, S.; Bielawski, A., *Pol. J. Pharmacol.* **2004**, 56, 373.
97. Refaat, H. M.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 2949.
98. Akkoç, S., *J Phys Org Chem.* **2021**, 34, e4125.
99. Huynh, T. K. C.; Nguyen, T. H. A.; Tran, N. H. S.; Nguyen, T. D.; Hoang, T. K. D., *Journal of Chemical Sciences*, **2020**, 132(1), 84.
100. Wrighton, M. S.; Glnley, D. S.; Morse, D. L., *J. Phys. Chem.* **1974**, 78 (22) 2229.
101. Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H., *J.Phys.Chem.***1993**, 97, 5852.
102. Franco, L. P.; Gois, E. P.; Codonho, S.; Pavan, A. L. R.; Pereira, I. O.; Marques, M. J.; Almeida, E. T.; *Med Chem Res* **2013**, 22, 1049.
103. Mosmann, T., *Journal of Immunological Methods* **1938**, 65 (1-2), 55.
104. Bruker SAINT V8.34A, Bruker AXS Inc., **2012**.
105. Bruker SADABS, Bruker AXS Inc., **2012**.
106. Sheldrick, G. M., *Acta Cryst. A* **2015**, A71, 3.
107. Sheldrick, G. M., *Crystallogry* **2008**, 64, 112.
108. Spek, A. L., *J. Appl. Crystallogry.* **2003**, 36, 7.
109. C.F. Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; Streek, J. V., *J. Appl. Crystallogry* **2006**, 39, 453.
110. Zolin, V. F.; Tsaryuk, V. I.; Kudryashova, V. A.; Zhuravlev, K. P.; Gawryszewska, P.; Legendziewicz, J.; Szostak, R., *Journal of Alloys and Compounds* **2008**, 451 (1-2), 149.
111. Sharma, G.; Narula, A. K., *J Mater Sci: Mater Electron* **2015**, 26, 1009.
112. Libby, E.; McCusker, J. K.; Schmitt, E. A.; Folting, K.; Hendrickson, D. N.; Christou, G., *Inorg. Chem.* **1991**, 30 (18), 3486.
113. Nakamoto, K; *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds.* 6° Ed. John Wiley & Sons. Hoboken, **2009**.
114. Casadei, C. M.; Tsai, C. J.; Barty. A.; Hunter, M. S.; Zatsepin, N, A.; Padeste, C.; Capitani, C.; Benner, W. H.; Boutet, S.; Riege, S. P. H.; Kupitz. C.; Messerschmidt, M.; Ogren, J. I.; Pardini, T.; Rothschild, K. J.; Sala, L.; Segelke, B.; Williams, G. J.; Evans, J. E.; Li, X. D.; Coleman, M.; Pedrini, B.; Frank, M., *IUCrJ.* **2018**, 5, 103.

115. Camargo, M. A.; *Desenvolvimento de Novos Modelos Funcionais para Hidrolases-Nucleases Baseado em Complexos com Íons Lantanídeos*. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (2008).
116. Hanh, T., In *International Tables for Crystallography*, company, D. R. P., Ed. Dordrecht, 1987; Vol. vol A.
117. Hong, J. H.; Oh, Y.; Kim, Y.; Kang, S. K.; Choi, J.; Kim, W. S.; Hur, N. H., *Crystal Growth & Design* 2008, 8 (4), 1364.
118. Shriver, P. W.; Atkins, D. F.; *Química Inorgânica*, 4ed., Bookman Porto Alegre 2008.
119. Camargo, A. M.; Neves, A.; Bortoluzzi, A. J.; Szpoganicz, B.; Fischer, F. L.; Terenzi, H.; Serra, O. A.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; *Inorg. Chem.* 2010, 49, 6013.
120. Negri, F.; Zgierski, M. Z., *J. Chem. Phys.* 1996, 104 (10), 3486.
121. Bitner, T. W.; Zink, J. I., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10631.
122. Makula, P.; Pacia, M.; Macyk, W., *J. Phys. Chem. Lett.* 2018, 9, 6814.
123. Yan, P.; Sun, W.; Li, G.; Nie, C.; Gao, T.; Yue, Z., *J. Coord. Chem.* 2007, 60, 1973.
124. Tsaryuka, V.; Vologzhaninab, A.; Zhuravleva, K.; Kudryashovaa, V.; Szostakc, R.; Zolin, V., *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2014, 285, 52.
125. Taha, Z. A.; Hijazi, A. K.; Al-Smadi, A. Y.; Al-Momani, W. M.; Wedian, F., *Russian Journal of General Chemistry* 2021, 91 (11), 2292.
126. Nonat, A.; Gómez, D. E.; Valencia, L.; Lourido, P. P.; Barriada, J. L.; Charbonnière, L. J.; Iglesias, C. P., *Dalton Trans.* 2019, 48, 4035.
127. Petoud, S.; Bunzli, J. C. G.; Glanzman, T.; Piguet, C.; Xiang, Q.; Thummel, R. P., *Journal of Luminescence* 1999, 82, 69.
128. Gonçalves e Silva, F. R.; Longo, R.; Malta, O. L.; Piguet, C.; Bunzli, J. C. G., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2000, 2, 5400.
129. Pansuriya, P. B.; Patel, M. N., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, 23 (1), 108.
130. Pansuriya, P. B.; Patel, M. N., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, 23 (2), 230.
131. Patel, M. N.; Chhasatia, M. R.; Gandhi, D. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19, 2870.
132. Thakor, Y. J.; Patel, S. G.; Patel, K. N., *J. Chem. Pharm. Res.* 2010, 2 (5), 518.

133. Patel, M. N.; Patel, S. H.; Pansuriya, P. B., *Med Chem Res* **2011**, *20*, 1371.
134. Narsaiah, A. V., *Lett Org Chem* **2007**, *4* (7), 462.
135. Luche, J. L.; Gemal, A. L.; *Chem Commun* **1978**, *22*, 976.
136. Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K., *Ind J Chem* **2003**, *42* (9), 2045.
137. Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K., *Synth Commun* **2003**, *33*, 3825.
138. Narsaiah, A. V.; *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692*, 3614.
139. Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H., *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9075.
140. Zhang, H. H.; Zhou, Z. Q.; Yao, Z. G.; Xu, F.; Shen, Q., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1622.
141. Xu, F.; Luo, Y. Q.; Wu, J. T.; Shen, Q.; Chen, H., *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 389.
142. Bulgakov, R. G.; Kuleshov, S. P.; Karamzina, D. S.; Dzhemilev, U. M., *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1570.
143. Wang, D.; Zhang, X.; Luo, H.; Wei, S.; Zhao, X., *Catalysis Letters* **2019**, *149*, 1067.
144. Schöbel, J. H.; Wenjing, L.; Dominik, W.; Bolm, C., *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15760.
145. Idhole S. S.; More, M. S.; Goswami, S. V.; Bhusare, S. R., *Heterocyclic Letters* **2020**, *10* (2), 281.
146. Venkateswarlu, Y.; Kumar, S. R.; Leelavathi, P., *Organic and Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *3* (7), 1.
147. Zhang, L.; Xia, J.; Zhou, Y.; Wang, H.; Wang, S., *Synthetic Communications* **2012**, *42*, 328.
148. Moreno-Diaz, H.; Vazquez, G. N.; Estrada-Soto, S.; Tlahuext H., *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o2601.
149. Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H., *Synthetic Communications* **2009**, *39*, 2339.
150. Chari, M. A.; Shobha, D.; Sasaki, T., *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 5575.
151. Inamdar, S. M.; More, V. K.; Mandal, S. K., *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 579.
152. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Nejati, A., *Green Chem.* **2010**, *12* (7), 1237.
153. Shen, M.; Cai, C., *Journal of Fluorine Chemistry* **2007**, *128*, 232.
154. Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Sadnia, A.; Behbahani, F. K.; Jannati, F., *Chinese Chemical Letters* **2007**, *18*, 1357.
155. Tahanpesar, E.; Tavakkoli, H.; Hadikhani, S., *Russian Journal of Organic Chemistry* **2019**, *55* (8), 1217.
156. Ruiz, V. R.; Corma, A.; Sabater, M. J., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 730.
157. Sharghi, H.; Aberi, M.; Doroodmand, M. M., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2380.

158. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835.
159. Indhumathi, S.; Girija, K., *Int J Chem Sci.* **2018**, *16* (4), 291.
160. Nair, V.; Deepthi, A., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862.
161. Samanta, P. K.; Banerjee, R.; Richards, R. M.; Biswas, P., *Appl Organometal Chem.* **2018**, *32*, 4507.
162. Curini, M.; Epifano, F.; Montanari, F.; Rosati, O.; Taccone, S., *Synlett* **2004**, *10*, 1832.
163. Rodrigues, F. S.; Almeida, H. B.; Bortoluzzi, A. J.; Cuin, A.; Almeida, E. T.; Góis, E. P.; Silva, J. R.; Azevedo, R. B.; Camargo, M. A., *Journal of Molecular Structure* **2022**, *1252*, 132140.
164. Odame, F.; Krause, J.; Hosten, E. C.; Betz, R.; Lobb, K.; Tshentu, Z. R.; Frost, C. L., *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2018**, *32* (2) 271.
165. Navarrete-Vázquez, G.; Moreno-Díaz, H.; Estrada-Soto, S.; Tlahuext, H., *Acta Cryst.* **2007**, *E63*, o4208.
166. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introdução à Espectroscopia*. 4^o Ed. Cengage Learning, **2010**.
167. Kumar, D. S.; Sheriff, A. K. I., *Der Pharm Chemica* **2015**, *7* (11), 79.
168. Patel, M. N.; Chhasatia, M. R.; Gandhi, D. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (10), 2870.
169. Pansuriya, P. B.; Dhandhukia, P.; Thakkar, V.; Patel, M. N.; *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2007**, *22* (4), 477.
170. Savall, B. M.; Fontimayor, J. R.; *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 6667.
171. Gois, E. P.; *Aspectos estruturais e potencialidade leishmanicida de compostos de paládio(II) ciclometalados ou não, com o ligante imínico H₃C-O-p-C₆H₄-(E)HC=N-C₆H₄-p-N=CH(E)-C₆H₄-p-O-CH₃*. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Alfenas, MG, **2011**.
172. Supino, R.; *MTT Assays in Methods in Molecular Biology: In Vitro Toxicity Testing Protocols*, Totowa, NJ, USA, **1995**.

9. ANEXO

9 ANEXO

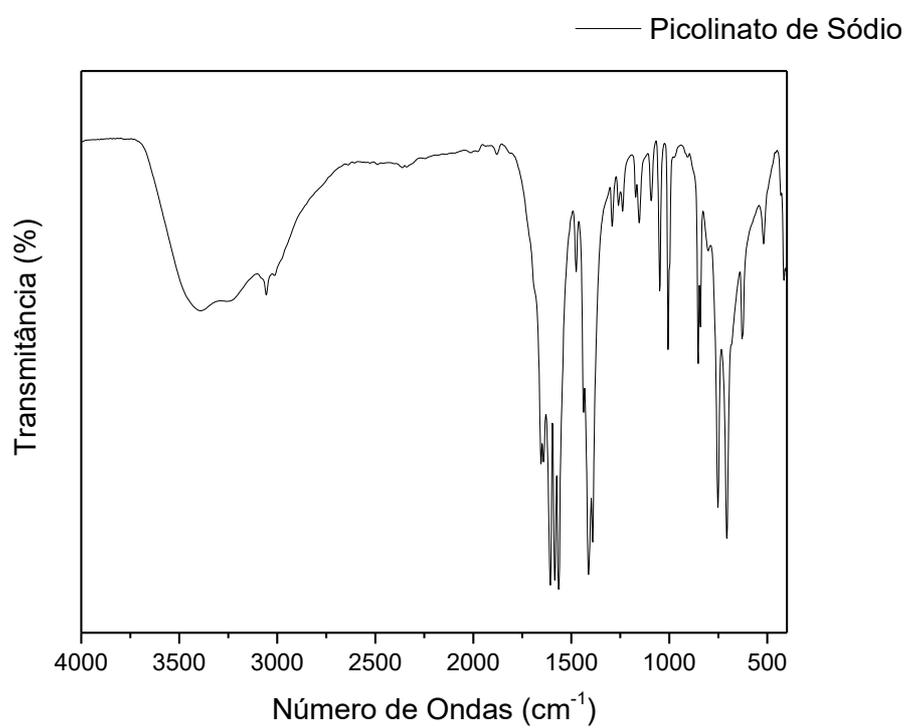


Figura 62. Espectro no IV do picolinato de sódio (em número de onda (cm⁻¹), dispersos em KBr).

Tabela 21. Ângulos de ligação (°) selecionados para o complexo Na[Gd(pic)₄] \cdot 2,5H₂O (1). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Ângulos de Ligação (°)
O3-Gd1-O5	134,90(18)
O3-Gd1-O8 ^{#1}	144,42(19)
O5-Gd1-O8 ^{#1}	73,76(17)
O3-Gd1-O2 ^{#1}	84,03(19)
O5-Gd1-O2 ^{#1}	91,86(17)
O8 ^{#1} -Gd1-O2 ^{#1}	72,82(18)
O3-Gd1-O1	67,97(18)
O5-Gd1-O1	129,31(16)
O8 ^{#1} -Gd1-O1	113,62(18)
O2 ^{#1} -Gd1-O1	138,82(16)
O3-Gd1-N22	84,8(2)
O5-Gd1-N22	65,60(19)
O8 ^{#1} -Gd1-N22	130,66(19)
O2 ^{#1} -Gd1-N22	132,92(19)
O1-Gd1-N22	75,70(19)
O3-Gd1-N32 ^{#1}	82,80(19)
O5-Gd1-N32 ^{#1}	137,31(18)
O8 ^{#1} -Gd1-N32 ^{#1}	64,16(18)
O2 ^{#1} -Gd1-N32 ^{#1}	69,75(18)
O1-Gd1-N32 ^{#1}	77,05(18)
N22-Gd1-N32 ^{#1}	152,6(2)
O3-Gd1-N2	129,94(19)
O5-Gd1-N2	74,67(18)
O8 ^{#1} -Gd1-N2	70,1(2)
O2 ^{#1} -Gd1-N2	142,8(2)
O1-Gd1-N2	63,30(17)
N22-Gd1-N2	73,1(2)
N32 ^{#1} -Gd1-N2	96,7(2)
O3-Gd1-N12	63,31(18)
O5-Gd1-N12	74,17(18)
O8 ^{#1} -Gd1-N12	125,4(2)
O2 ^{#1} -Gd1-N12	65,38(19)
O1-Gd1-N12	120,90(18)
N22-Gd1-N12	68,8(2)
N32 ^{#1} -Gd1-N12	125,30(19)
N2-Gd1-N12	138,0(2)
O1W-Na1-O8	121,6(3)
O1W-Na1-O3	99,1(3)
O8-Na1-O3	137,4(2)
O1W-Na1-O1	135,4(3)
O8-Na1-O1	90,0(2)
O3-Na1-O1	65,77(18)
O1W-Na1-O5 ^{#2}	77,9(2)
O8-Na1-O5 ^{#2}	70,70(18)
O3-Na1-O5 ^{#2}	135,7(2)
O1-Na1-O5 ^{#2}	85,37(19)

Código de simetria: (i) y,x-1,-z+1/3; (ii) y+1,x,-z+1/3

Tabela 22. Ângulos de ligação (°) selecionados para o complexo Na[Eu(pic)₄] \cdot 2,5H₂O (2). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Ângulos de Ligação (°)
O3-Eu1-O5	134,70(19)
O3-Eu1-O8 ^{#1}	144,7(2)
O5-Eu1-O8 ^{#1}	73,69(18)
O3-Eu1-O2 ^{#1}	84,1(2)
O5-Eu1-O2 ^{#1}	92,00(17)
O8 ^{#1} -Eu1-O2 ^{#1}	72,78(19)
O3-Eu1-O1	67,96(18)
O5-Eu1-O1	129,09(17)
O8 ^{#1} -Eu1-O1	113,84(19)
O2 ^{#1} -Eu1-O1	138,91(17)
O3-Eu1-N22	84,8(2)
O5-Eu1-N22	65,27(19)
O8 ^{#1} -Eu1-N22	130,4(2)
O2 ^{#1} -Eu1-N22	132,9(2)
O1-Eu1-N22	75,7(2)
O3-Eu1-N32 ^{#1}	83,3(2)
O5-Eu1-N32 ^{#1}	137,15(19)
O8 ^{#1} -Eu1-N32 ^{#1}	64,03(19)
O2 ^{#1} -Eu1-N32 ^{#1}	69,80(18)
O1-Eu1-N32 ^{#1}	77,24(18)
N22-Eu1-N32 ^{#1}	152,9(2)
O3-Eu1-N2	129,8(2)
O5-Eu1-N2	74,62(19)
O8 ^{#1} -Eu1-N2	70,3(2)
O2 ^{#1} -Eu1-N2	142,9(2)
O1-Eu1-N2	63,17(18)
N22-Eu1-N2	72,9(2)
N32 ^{#1} -Eu1-N2	96,6(2)
O3-Eu1-N12	63,22(19)
O5-Eu1-N12	74,18(19)
O8 ^{#1} -Eu1-N12	125,2(2)
O2 ^{#1} -Eu1-N12	65,3(2)
O1-Eu1-N12	120,87(19)
N22-Eu1-N12	68,8(2)
N32 ^{#1} -Eu1-N12	125,5(2)
N2-Eu1-N12	137,9(2)
O1W-Na1-O8	122,0(3)
O1W-Na1-O3	98,9(3)
O8-Na1-O3	137,2(3)
O1W-Na1-O1	135,2(3)
O8-Na1-O1	89,9(2)
O3-Na1-O1	65,88(19)
O1W-Na1-O5 ^{#2}	77,7(3)
O8-Na1-O5 ^{#2}	71,00(19)
O3-Na1-O5 ^{#2}	135,9(2)
O1-Na1-O5 ^{#2}	85,6(2)

Código de simetria: (i) y,x-1,-z+1/3 (ii) y+1,x,-z+1/3

Tabela 23. Ângulos de ligação (°) selecionados para o complexo Na[Tb(pic)₄]-2,5H₂O (3). Desvio padrão entre parênteses.

Ligação	Ângulos de Ligação (°)
O3-Tb1-O5	134,9(2)
O3-Tb1-O8#1	144,8(2)
O5-Tb1-O8#1	73,53(19)
O3-Tb1-O2#1	84,6(2)
O5-Tb1-O2#1	91,47(19)
O8 ^{#1} -Tb1-O2 ^{#1}	72,8(2)
O3-Tb1-O1	67,6(2)
O5-Tb1-O1	129,45(18)
O8 ^{#1} -Tb1-O1	113,8(2)
O2 ^{#1} -Tb1-O1	139,07(18)
O3-Tb1-N22	84,3(2)
O5-Tb1-N22	66,0(2)
O8 ^{#1} -Tb1-N22	130,7(2)
O2 ^{#1} -Tb1-N22	132,8(2)
O1-Tb1-N22	75,5(2)
O3-Tb1-N32 ^{#1}	82,8(2)
O5-Tb1-N32 ^{#1}	137,4(2)
O8 ^{#1} -Tb1-N32 ^{#1}	64,5(2)
O2 ^{#1} -Tb1-N32 ^{#1}	69,82(19)
O1-Tb1-N32 ^{#1}	77,1(2)
N22-Tb1-N32 ^{#1}	152,5(2)
O3-Tb1-N2	129,9(2)
O5-Tb1-N2	74,4(2)
O8 ^{#1} -Tb1-N2	70,0(2)
O2 ^{#1} -Tb1-N2	142,5(2)
O1-Tb1-N2	63,7(2)
N22-Tb1-N2	73,0(2)
N32 ^{#1} -Tb1-N2	97,2(2)
O3-Tb1-N12	63,6(2)
O5-Tb1-N12	73,9(2)
O8 ^{#1} -Tb1-N12	125,2(2)
O2 ^{#1} -Tb1-N12	65,3(2)
O1-Tb1-N12	120,9(2)
N22-Tb1-N12	68,7(2)
N32 ^{#1} -Tb1-N12	125,2(2)
N2-Tb1-N12	137,6(2)
O1W-Na1-O8	122,6(3)
O1W-Na1-O3	98,3(3)
O8-Na1-O3	137,2(3)
O1W-Na1-O1	134,5(3)
O8-Na1-O1	90,4(2)
O3-Na1-O1	65,4(2)
O1W-Na1-O5 ^{#2}	78,6(2)
O8-Na1-O5 ^{#2}	70,4(2)
O3-Na1-O5 ^{#2}	136,2(2)
O1-Na1-O5 ^{#2}	85,6(2)

Código de simetria: (i) y,x+1,-z+5/3 (ii) y-1,x,-z+5/3

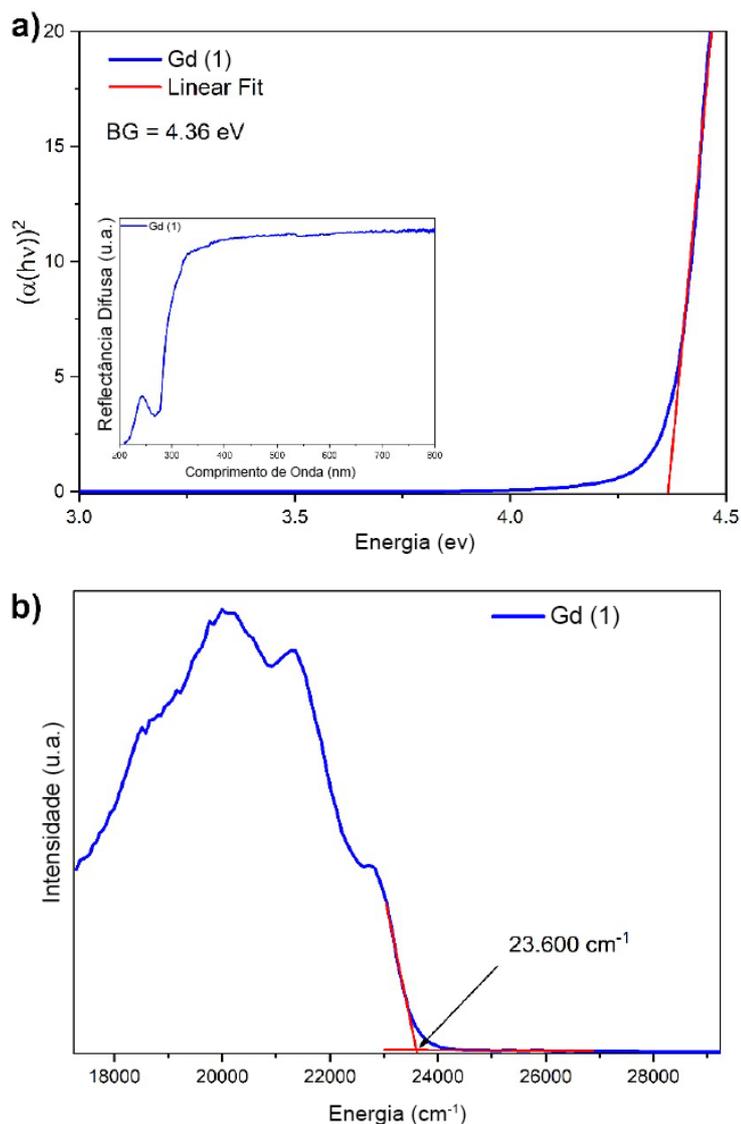


Figura 63. (a) Gráfico de Tauc e espectro de refletância difusa (interno), e (b) espectros de fosforescência do complexo **1** (Gd^{3+}). A seta indica o ponto de energia do tripleto zero-fonon.

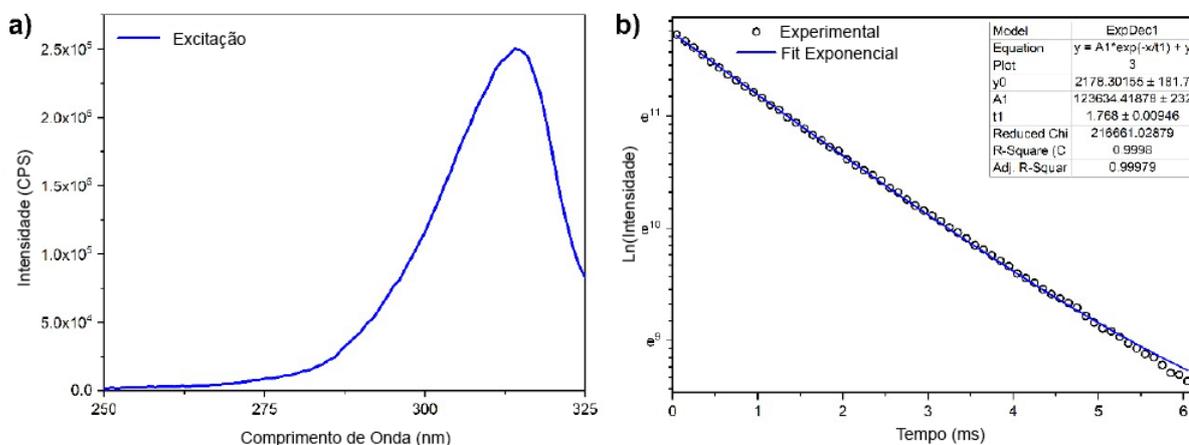
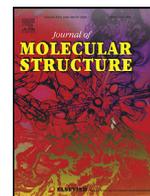


Figura 64. Espectro de excitação ($\lambda_{\text{em}} = 330$ nm) e tempo de vida de decaimento do estado excitado ($\lambda_{\text{ex}} = 315$ nm e $\lambda_{\text{em}} = 485$ nm) do complexo **1** (Gd^{3+}).

Tabela 24. Distâncias (10^{-10} m = Å) com íon Eu^{3+} no complexo $[\text{Eu}(\text{pic})_5\text{Na}_2]$ obtidas com funcionais DFT e método semiempírico AM1/Sparkle. Para comparação, estas distâncias na unidade $[\text{Eu}(\text{pic})_5\text{Na}_2]$ na estrutura cristalográfica são mostradas. Além disso, na última entrada da tabela, os desvios quadráticos médios (RMSD) do cálculo e cristalográfico para o complexo Eu^{3+} .

Eu-X	rx	1	2	3	4	5	6
Eu – N (4)	2,64143	2,78905	2,8717	2,54874	2,64144	2,89809	2,68596
Eu – O (14)	2,43262	2,49035	2,45938	2,4108	2,43258	2,50707	2,49760
Eu – N (17)	2,71201	2,65119	2,6905	2,55002	2,712	2,73514	2,72004
Eu – O (27)	2,34273	2,47176	2,49902	2,41321	2,34269	2,55980	2,44837
Eu – N (30)	2,58102	2,71621	2,76039	2,54356	2,581	2,75186	2,68473
Eu – O (40)	2,36125	2,38842	2,41232	2,53073	2,36129	2,38429	2,42393
Eu – O (54)	2,4131	2,33061	2,347	2,36627	2,41312	2,33559	2,44719
Eu – O (61)	2,40238	2,42727	2,44156	2,41544	2,40241	2,40034	2,48229
Eu – N (63)	2,61194	2,62962	2,6565	2,53073	2,61191	2,63049	2,67742
Eu – Na (2)	4,01732	4,08727	4,09929	4,16304	4,01726	4,04526	3,88817
Eu – Na (55)	4,78578	3,45155	3,5043	4,54569	3,78583	3,73897	3,72937
RMSD	-	0,4914	0,1687	0,2249	0,1464	0,3557	0,2124

rx – estrutura cristalográfica; 1 – PBE1PBE; 2 – B3LYP; 3 – AM1/Brilho; 4 – B3LYP (poliedro fixo); 5 – Um átomo de sódio coordenado por um ligante **Pic**. 6 – Ambos os átomos de sódio coordenados por um e dois ligantes **pic**.



Unexpected synthesis of benzimidazole from Schiff base mediated by lanthanide chloride and citotoxic activities



Fernanda Sodré Rodrigues^a, Hevelin Balbino de Almeida^a, Adailton João Bortoluzzi^b, Alexandre Cuin^c, Eduardo Tonon de Almeida^d, Elba Pereira de Góis^d, Jaqueline Rodrigues da Silva^e, Ricardo Bentes Azevedo^e, Maryene Alves Camargo^{a,*}

^a Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB), Institute of Chemistry, University of Brasília, Federal District, Brasília, Brazil

^b Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), Chemistry Department, University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

^c Laboratory of BioInorganic Chemistry, Chemistry Department, Institute of Exact Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

^d Institute of Chemistry, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil

^e Laboratory of Nanobiotechnology, Department of Genetics and Morphology, Institute of Biological Sciences, University of Brasília, Federal District, Brasília, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 October 2021

Revised 6 December 2021

Accepted 7 December 2021

Available online 10 December 2021

Keywords:

Benzimidazole

Schiff base

Lanthanide chloride

Reaction mechanism

Structure

Cytotoxicity

ABSTRACT

Schiff bases and benzimidazoles compounds exhibit an extensive range of therapeutic applications, such as anticancer agents. The present study shows the synthesis of the 2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole hydrochloride (BenzHCl) from *N,N'*-bis-(4-methoxybenzylidene)-benzene-1,2-diamine (Anisalophen) mediated by chloride lanthanide (Gd³⁺, Tb³⁺, or Eu³⁺). The mechanism of the reaction is proposed from different synthetic strategies. BenzHCl crystallizes in the monoclinic system, space group *P*2₁ and shows the iminic nitrogen atom protonated, which is stabilized by the chlorine ion. BenzHCl and Anisalophen were characterized, and their thermal stabilities were analyzed by TG/DTA techniques. Anisalophen and BenzHCl showed higher cytotoxic activity against human breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231) when compared to human fibroblast cells.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

One of the main reasons for death in the world is the various diseases caused by the ever-growing resistance to cytotoxic agents. One of the challenges we face is the development of multidrug resistance to many of the current used anticancer drugs. It is known that Schiff bases exhibit a wide range of medicinal applications, including antimicrobial [1], antioxidant [2], anti-inflammatory [3], antitumor [4]. The -HC=N- group is an essential structural requirement for the biological activity of Schiff bases, with the ability to cleave DNA lies at the heart of their anticancer activity [5–7]. Moreover, Schiff bases play an important role in the development of coordination chemistry forming stable metal complexes with transition metals [8–10] and lanthanide ions (Ln³⁺) [11–13]. The Schiff base *N,N'*-bis-(4-methoxybenzylidene)-benzene-1,2-diamine (Anisalophen) is known to form stable complexes with various metal salts: cupric and nickel nitrates [14,15], iron sulfate [16], cobalt acetate [17], and chlorides of palladium, nickel, cop-

per, cobalt, iron, manganese, and zinc [18,19]. However, in the current study, even using similar reaction conditions for complex formation, we observed the unexpected cleavage of the iminic C=N bond of the Schiff base (Anisalophen) mediated by lanthanide chloride and formation of the 2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole hydrochloride (BenzHCl). Several synthetic routes are described in the literature for the synthesis of similar benzimidazole using 1,2-phenylenediamine and 4-anisaldehyde as starting material under influence of a variety of catalytic reagents, such as H₂O₂/HCl system [20], sodium metabisulphite under microwave assistance [21], Bronsted acidic ionic liquid [22], ionic liquid [Hbim]BF₄ [23], (Bromodimethyl)sulfonium bromide [24], Co(OH)₂ or Co(II) solid catalysts [25], Co(III)-salen complex supported on activated carbon [26], silica-supported CuO nano-particle [27], Cu(II) complex [28], CoCl₂·6H₂O [29], AlKIT-5 catalyst [30], aqueous micellar media with sodium dodecylsulfate (SDS) [31], Ytterbium perfluorooctanesulfonate [Yb(OPf)₃] [32], MCM-41 type mesoporous silica-supported ytterbium [33] and base-catalyzed method [34]. Besides, benzimidazole derivatives synthesis have been mediated by chloride lanthanide [35,36]. This interest in the development of new benzimidazoles comes from an extensive range of therapeutic ap-

* Corresponding author.

E-mail address: maryene@unb.br (M.A. Camargo).

plications such as anti-inflammatory [37], antibacterial [38], anti-fungal [39], antiviral [40], and analgesic [41]. Since its structure is analogized with the nucleotides found in the human body, benzimidazole derivatives have been intensively studied to be used as a new generation of anticancer agents [42]. This paper reports the unexpected synthesis of benzimidazole from Schiff base and chloride lanthanide ($\text{Ln}^{3+} = \text{Gd, Tb, or Eu}$). Through different synthetic strategies, we propose the mechanism of that reaction. BenzHCl and Anisalophen were characterized, and their thermal stabilities were studied by TG/DTA analysis. The single crystal XRD of BenzHCl has been discussed. The Anisalophen and BenzHCl compounds were screened for their cytotoxic activity against human fibroblasts and human breast cancer (MCF-7 and MDA-MB-231) cells.

2. Methods

2.1. Materials and physical measurements

All commercially available chemicals and solvents were of reagent grade and used without any further purification. Lanthanide chloride were prepared by dissolving Ln_2O_3 ($\text{Ln} = \text{Gd, Tb or Eu}$) in hot concentrated hydrochloric acid. The resulting solutions had distilled water added to it and evaporated to near dryness to eliminate the excess of hydrochloric acid. This procedure was repeated until reaching $\text{pH} = 5$. After that, the residues were dissolved in ethanol and evaporated to dryness.

Fourier transform infrared spectra (IR) were recorded from solid samples of the compounds in KBr pellets ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) using FT-IR Varian 640 spectrometer. Thermogravimetric and differential thermal analysis (TGA/DTA) were performed using a Shimadzu Simultaneous TGA/DTA Analyzer DTG-60H, in the $25\text{--}1000\text{ }^\circ\text{C}$ temperature range, using a platinum crucible with 10.0 mg of sample, under synthetic air (30 mL min^{-1}) and with a heating rate of $20\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Nuclear magnetic resonance (^1H NMR and ^{13}C NMR) spectra were obtained using a Bruker 600 Ascend spectrometer, equipped with a 5 mm probe operating at 600 MHz in $\text{DMSO-}d_6$ and using tetramethylsilane (TMS, $\delta = 0.00\text{ ppm}$) as the internal standard.

2.2. Synthesis

Synthesis of *N,N'*-bis-(4-methoxybenzylidene)-benzene-1,2-diamine (Anisalophen): Anisalophen was synthesized by previously described method [18]. Yield: 89% mp: $90\text{ }^\circ\text{C}$. Selected IR data (KBr), cm^{-1} : 2926 ($\nu\text{ C-H}$); 1600 ($\nu\text{ C} = \text{N}$); 1509 ($\nu\text{ C-N}$); 1250 ($\nu\text{ C-O}$); 748 ($\delta\text{ C-H}$). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 8.56 (s, 2H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.04 – 7.94 (m, 12H, Ar-H), 3.84 (s, 6H, OCH_3). ^{13}C NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 161.4 (C-O), 160.5 (C = N), 130.1 – 114.2 (Ar-C), 55.2 (OCH_3).

Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole hydrochloride (BenzHCl): Anisalophen (0.4 mmol) was dissolved in MeOH/EtOH solution (30/10 mL) and 5 mL of methanolic solution of lanthanide chloride (0.4 mmol) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was heated at $60\text{ }^\circ\text{C}$ under continuous stirring for 5 h. The final solid product was filtered off and recrystallized in methanol/ethyl acetate solution, yielding brown single crystals suitable for X-ray analysis. Yield: 42.2%. MP: $230\text{ }^\circ\text{C}$. Selected IR data (KBr), cm^{-1} : 3054 ($\nu\text{ N-H}$); 2953 ($\nu\text{ C-H}$); 1611 ($\nu\text{ C} = \text{N}$); 1476 ($\nu\text{ C-N}$); 1246 ($\nu\text{ C-O}$). ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 7.23 – 8.28 (m, 8H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 162.6 (C-O), 150.2 (C = N), 131.6 (C-N), 129.7 – 114.6 (Ar-C), 56.1 (OCH_3).

Table 1

Crystal data and structure refinement for BenzHCl.

Compound	BenzHCl
Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$
Formula weight	278.73 (g.mol^{-1})
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space Group	P2_1
Unit cell dimensions	$a = 15.2049(15)\text{ Å}$ $b = 4.9456(4)\text{ Å}$ $c = 19.0207(18)\text{ Å}$ $\beta = 102.944(3)^\circ$
Volume	$1394.0(2)\text{ Å}^3$
Z	4
Density (calculated)	$1.328\text{ (Mg.m}^{-3}\text{)}$
Absorption coefficient	$0.273\text{ (mm}^{-1}\text{)}$
F(000)	584
Crystal size	$0.400 \times 0.160 \times 0.020\text{ (mm}^3\text{)}$
Theta range for data collection	$1.374\text{ to }27.468^\circ$
Index ranges	$-19 \leq h \leq 19, -6 \leq k \leq 6, -24 \leq l \leq 24$
Reflections collected	24,431
Independent reflections	6393 [$R_{\text{int}} = 0.0463$]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7456 and 0.6655
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	6393 / 1 / 345
Goodness-of-fit on F^2	1.019
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0502, wR_2 = 0.0884$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0820, wR_2 = 0.0984$
Absolute structure parameter	$-0.03(4)$
Largest diff. peak and hole	0.282 and -0.235 e.Å^{-3}

2.3. Single-Crystal X-ray structure determination

Crystallographic analysis were carried out with a Bruker APEX II DUO diffractometer with graphite-monochromated $\text{Mo-K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069\text{ Å}$). The sample was sustained at 200(2) K during the analysis. Images were recorded using φ and ω scan method and the intensities were integrated with the Bruker SAINT software package [43]. All intensities were corrected for Lorentz, polarization effects and for absorption (SADABS) [44]. The structure was solved by dual space method and refined by the full matrix least-squares method using SHELXT [45] and SHELXL-97 [46], respectively. H atoms attached to C atoms were placed at their idealized positions, with C-H distances and Ueq values taken from the default settings of the refinement program. Hydrogen atoms of the imidazole groups and those of the water of crystallization were found from Fourier difference map and treated with riding model. ORTEP plots and packing pictures were drawn with PLATON program [47] and Mercury [48], respectively. Selected crystallographic information are summarized in Table 1 and the main bond lengths and angles are presented in Table 2.

2.4. MTT cytotoxicity assay

The cytotoxicity of Anisalophen and BenzHCl were determined by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay [49]. Briefly, human fibroblast cells and two human breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231) were maintained in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) containing 10% fetal bovine serum and 1% (v/v) penicillin/streptomycin (Life Technologies™-USA) (100 UG/ml) in a humidified 5% CO_2 incubator at $37\text{ }^\circ\text{C}$. All the cells were added to 96well plates at a density of 4000 cells/well (Fibroblasts cells) and of 5000 cells/well (MCF-7 and MDA-MB-231 cells). Then, after 24 h of cell incubation, the medium of each well was changed, and the compounds solutions, Anisalophen and BenzHCl dissolved in DMSO and diluted with supplemented medium (final concentration of DMSO was less

Table 2
Selected distance and angle bonds of BenzHCl.

Bond lengths (Å)		Dihedral Angles (°)	
C1-N2	1.346(6)	N9-C1-N2	109.1(4)
C1-N9	1.333(6)	N9-C1-C10	125.9(5)
C1-C10	1.463(7)	N2-C1-C10	125.0(4)
C3-N2	1.378(6)	C3-N2-H2	120.9(3)
C8-N9	1.383(7)	C8-N9-H9	122.3(3)
C3-C8	1.406(7)	Torsion angles (°)	
C13-O2	1.344(6)	C12-C13-O2-C16	-179.7(4)
C16-O2	1.431(7)	N2-C1-C10-C15	-6.51(5)
		N9-C1-C10-C11	-7.05(5)
Bond lengths (Å)		Dihedral angles (°)	
C21-N22	1.340(6)	N29-C21-N22	108.2(4)
C21-N29	1.348(6)	N29-C21-C30	125.6(4)
C21-C30	1.443(7)	N22-C21-C30	125.2(4)
C23-N22	1.375(6)	C23-N22-H22	128.8(3)
C28-N29	1.380(6)	C28-N29-H29	129.3(3)
C23-C28	1.412(7)	Torsion angles (°)	
C33-O1	1.366(6)	C32-C33-O22-C36	-176.5(4)
C36-O1	1.431(6)	N22-C21-C30-C35	-4.27(2)
		N29-C21-C30-C31	-2.61(1)

than 0,05%) were added. The plate was maintained to culture for 24 and 72 h. At the end of each incubation time, MTT solution in supplemented medium (0.05 mg/mL) was added, and the plate was incubated for 3 h, forming crystals into the cells were dissolved in DMSO, and absorbance at 595 nm wavelength was determined using a spectrophotometer (Bio-rad, Hercules, CA).

3. Results and discussion

3.1. Synthesis of BenzHCl

This work shows the unexpected synthesis of the benzimidazole (BenzHCl) from Schiff base (Anisalophen) mediated by lanthanide chloride (Scheme 1). At first, this reaction was carried out using gadolinium chloride and this synthesis was investigated using the following synthetic strategies:

Route 1: Experiment without gadolinium chloride under the same reaction conditions (Scheme 1 and see experimental part) was carried out. The Schiff base (Anisalophen) remained unreacted, supporting the fact that gadolinium chloride plays an important role in BenzHCl synthesis.

Route 2: The striking similarity of lanthanide(III) ions to calcium(II) ions in size, coordination environment, and ligand preferences, along with strong Lewis acidity, suggests that one substitution could reasonably be made. In this context, an experiment was performed using calcium chloride in the same experimental conditions (Scheme 1). However, this reaction resulted in an oily product, thus confirming the necessity of lanthanide ion for the formation of BenzHCl crystals.

Route 3: Experiment under the same reaction conditions (Scheme 1) was carried out using other salt, gadolinium nitrate. It resulted in an oily product. That is to say, the chlo-

ride counteranion plays a critical role in the formation of the crystal structure of BenzHCl product.

Route 4: The effect of the gadolinium chloride concentration on the yield reaction was also investigated (Table S1 in the Supplementary Material). It was observed that 1:1 stoichiometry of the starting materials (LnCl₃: Anisalophen) resulted in the best yield.

Route 5: Under the optimized experimental conditions (1:1 stoichiometry), a reaction using Terbium and Europium chlorides was carried out. The BenzHCl crystal product was obtained with similar yields to reactions with gadolinium chloride. The results reflect the similar ionic rays and physicochemical properties of the three Ln³⁺ ions studied (Ln = Gd, Tb, Eu).

Route 6: An “*in situ* reaction” was performed using 4-anisaldehyde and 1,2-phenylenediamine besides gadolinium chloride under the same reaction conditions (Scheme 1). The BenzHCl crystalline product was obtained.

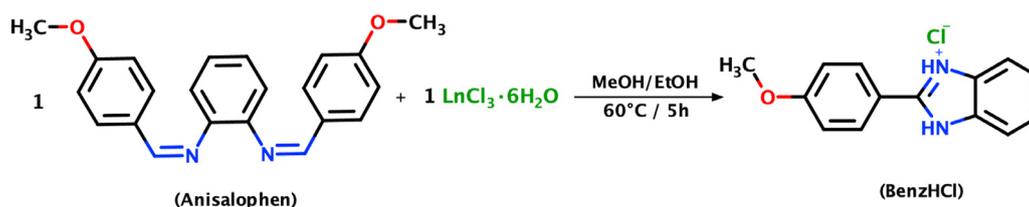
Considering the combined experimental data (Routes 1–6) it is reasonable to propose the following mechanism of action for the benzimidazole synthesis from Schiff base promoted by lanthanide chloride as depicted in Scheme 2:

In the first step, the Ln³⁺ ion which is a strong Lewis acid interacts with the nitrogen atoms becoming C=N group highly polarized and susceptible to nucleophilic attack. The presence of a trace amount of water brings about cleavage. An attack of water on the C=N carbon leads to an unstable amino-alcohol, which spontaneously breaks up to yield 4-anisaldehyde and 1,2-phenylenediamine in the medium. After that, lanthanide ion, as hard acid, interacts with the aldehyde becoming the carbonyl carbon atom of the aldehyde highly reactive to the nucleophilic attack of 1,2-phenylenediamine followed by imine formation. The resulting imine further reacts with another -NH₂ group of 1,2-phenylenediamine resulting in the formation of five-membered ring followed by oxidative dehydrogenation by air to give the benzimidazole (BenzHCl). This protonated benzimidazole is stabilized by chloride ion resulting in the labile Ln-Cl bond [21].

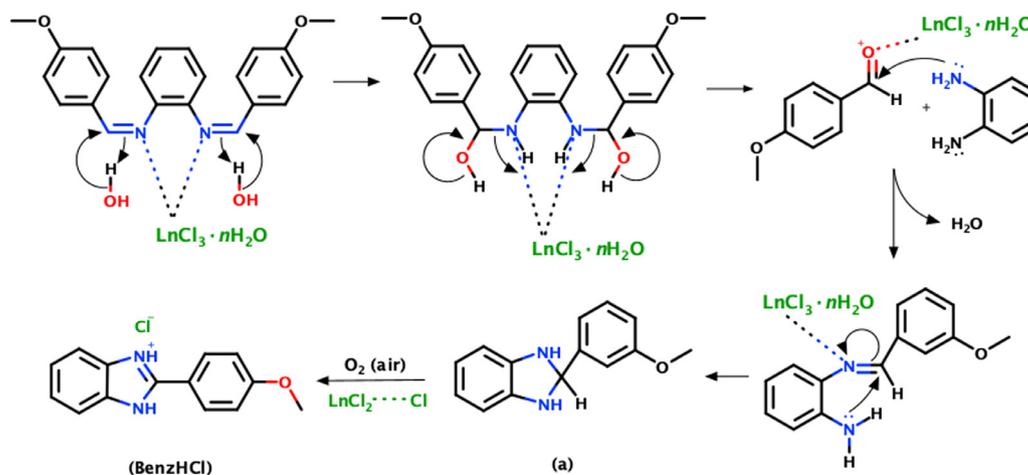
Similar mechanisms are reported to the formation of benzimidazole-containing structures from substituted aldehydes and diamines metal-catalyzed involving transition metal [50–52] or lanthanides [35,53,54]. Curini et al. [55] showed through JMODXH NMR studies of a mixture containing 2-phenyldihydrobenzimidazole and Yb(OTf)₃, the catalytic action of ytterbium triflate in the aromatization with C=N benzimidazole nucleus formation. This suggests that Ln³⁺ ion acts not only in the initial stages of ring formation (favoring the nucleophilic attacks) but also accelerating the air-oxidation of the dihydrobenzimidazole intermediate (Scheme 2, a).

3.2. X-ray structural characterization of BenzHCl

The crystal structure of BenzHCl has been solved by single crystal X-ray diffraction. BenzHCl crystallizes in the monoclinic system and P2₁ space group [56]. The main distance and angle bonds of



Scheme 1. Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazole hydrochloride (BenzHCl). Ln = Gd³⁺, Tb³⁺ or Eu³⁺.



Scheme 2. Plausible Mechanistic Pathway.

Table 3

Hydrogen bond distances (Å) present in the BenzHCl structure.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N2-H2...Cl2	0.97	2.09	3.038(3)	165
N9-H9...O2W	0.95	1.72	2.672(4)	176
N22-H22...Cl1 ⁱ	0.97	2.14	3.089(3)	163
N29-H29...O1W ⁱⁱ	0.94	1.77	2.675(4)	161
O1W-H1Wa...Cl2	0.93	2.20	3.124(3)	174
O1W-H1Wb...Cl2 ⁱ	0.93	2.19	3.206(3)	169
O2W-H2Wa...Cl1	0.95	2.13	3.088(4)	176
O2W-H2Wb...Cl1 ⁱ	0.92	2.15	3.0974(4)	179

Symmetry code: (i) $x, 1 + y, z$; (ii) $1 + x, y, z$.

BenzHCl are described in Table 2. The asymmetric units are depicted in Fig. 1.

There are two crystallographic independent asymmetric units in the cell. The asymmetric units are very close one to the other as for their distance and angle bonds, as described in Table 2. In both asymmetric units it is possible to observe that the nitrogen atoms are protonated and the positive organic ions are stabilized by the chlorine ions. Bond distances of N2 to H2 and N9 to H9 are 0.9663 Å and 0.9509 Å, respectively. In the other asymmetric unit, the N-H bond distances are: 0.973 Å for N22-H22 and 0.943 Å for N29-H29. The bond C1-N9 and C21-N22 presented in the imidazole moieties have distance bonds assigned to $-C=N-$, it means 1.333 Å and 1.340 Å, while the C1-N2 and C21-N29 have bond distance about 1.346 Å and 1.348 Å, respectively. Furthermore, these bond distances are in agreement to the related reported crystal structures [21,57].

Crystal packing of BenzHCl has been established by hydrogen bonds between water molecules, chlorine ions and nitrogen atoms of benzimidazole moiety, as it can be seen in Fig. 2. Intramolecular hydrogen bonds N22-H22...Cl1, O2-H2Wa...Cl1, and O2-H2Wa ($x, 1 + y, z$)...Cl1 linking water and BenzHCl molecules. The environment around chlorine ions (Cl1) can be described as trigonal pyramidal, with angle 106.3° and 101.9° (Cl1-water and Cl1-benzimidazole), and trigonal planar for Cl1 and Cl2, respectively. Besides the chlorine, water molecules also contribute for the packing by N-H...O hydrogen bonds forming a two-dimensional polymeric structure parallel to (001) crystallographic plane. The geometric parameters of all H-bonds are described in Table 3.

3.3. Thermoanalyses of Anisalophen and BenzHCl

The thermal stabilities of Anisalophen and BenzHCl in air were examined by the TG, DTG and DTA techniques in the temperature

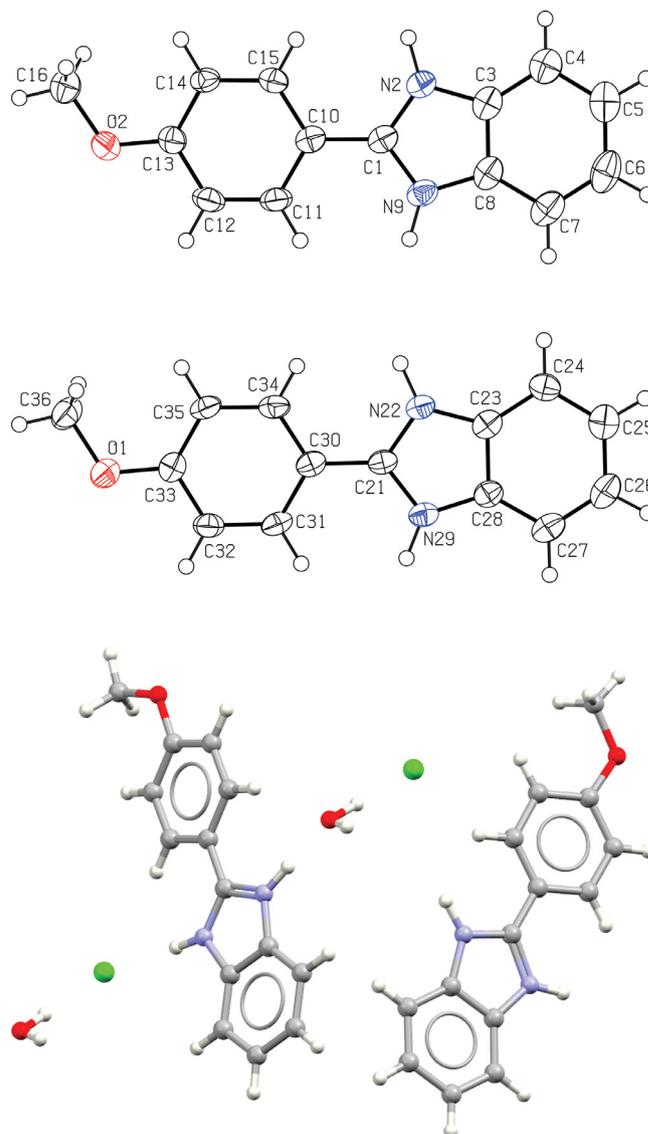


Fig. 1. ORTEP plot of the two conformers (top and middle) and the asymmetric unit contents (bottom) present in the crystal structure of BenzHCl. The thermal ellipsoids are drawn at 50% probability.

Table 4
Thermal analysis data for anisalophen and BenzHCl.

Compound	Step	$\Delta T / ^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		DTA peaks / $^\circ\text{C}$		Assignment
			Obt.	Calc.	Endo	Exo	
Anisalophen	1	154 – 383 $^\circ\text{C}$	71,21%	70%	274 $^\circ\text{C}$	–	– 2 $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$
	2	383 – 459 $^\circ\text{C}$	8,16%	8,13%	407 $^\circ\text{C}$	–	– 2 N (NO_x)
	3	459 – 626 $^\circ\text{C}$	22,41%	22,68%	–	595 $^\circ\text{C}$	– C_6H_6
BenzHCl	1	83 – 130 $^\circ\text{C}$	6,20%	6,46%	115 $^\circ\text{C}$	–	– 1 H_2O
	2	167 – 451 $^\circ\text{C}$	54,59%	55%	266 $^\circ\text{C}$	–	– $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$, - Cl
	3	451 – 564 $^\circ\text{C}$	37,86%	38,4%	367 $^\circ\text{C}$ 446 $^\circ\text{C}$	550 $^\circ\text{C}$	– $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$

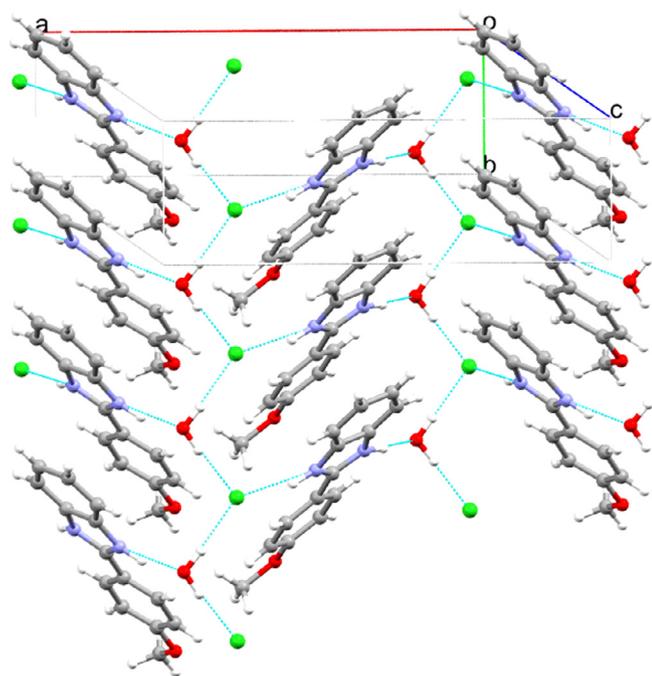


Fig. 2. Partial crystal packing of BenzHCl showing the formation of zig-zag two-dimensional polymeric structure parallel to (001) plane. The hydrogen bonds are represented by dashed lines.

range of 25–1000 $^\circ\text{C}$. The thermoanalytical data for compounds are listed in Table 4 (and Fig. S1 in the Supplementary Material).

The thermal decomposition process of Anisalophen can be divided into three stages. The first stage was observed in the temper-

ature range of 154–383 $^\circ\text{C}$, which is attributed to the loss of two anisaldehyde molecules. The second stage of thermodecomposition in the range of 383–459 $^\circ\text{C}$, corresponds to the release of two nitrogen molecules that probably react with oxygen (air synthetic), generating NO_x gas. The third and last stage occurs between 459 and 626 $^\circ\text{C}$, attributed to the removal of the aromatic ring.

The BenzHCl decomposes in 3 stages as well. The appearance of a small endothermic peak on the DTA curve around 115 $^\circ\text{C}$ corresponds to the removal of the water molecule. The second stage of thermodecomposition in the range of 167–451 $^\circ\text{C}$ is attributed to the loss of the $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$ fragment and chloride ion. The third stage occurs between 451 and 564 $^\circ\text{C}$ which corresponds to the loss of the $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ fragment. It is interesting to observe that the benzimidazole fragment exhibited less thermal stability than the methoxyphenyl fragment.

3.4. In vitro cytotoxic activity of Anisalophen and BenzHCl

Anisalophen and BenzHCl compounds showed no cytotoxicity effects against the Fibroblasts, MCF-7, and MDA-MB-231 cells at a concentration below 25 μM after 24 h of incubation, the cell viability value was higher than 80% (Fig. S2 in the Supplementary Material). However, the increase in compound concentrations (from 30 to 120 μM) led to an increase in dead cells percentage with dependent dose profiles for Fibroblast and MDA-MB-231 cells. MCF-7 cells exhibited a dependent dose profile until 60 μM (Fig. 3).

The 50% inhibitory concentration (IC_{50}) values were determined by Anisalophen and BenzHCl (Table 5). These compounds exhibited greater cytotoxicity against MCF-7 cells with a maximum IC_{50} value of 80 μM when compared to the higher IC_{50} values for Fibroblasts and MDA-MB-231 cells (>134 μM and >194 μM , respectively). Incubation time of 72 h led to an increase in the anti-proliferative activity against all cells studied. As seen in Fig. 3,

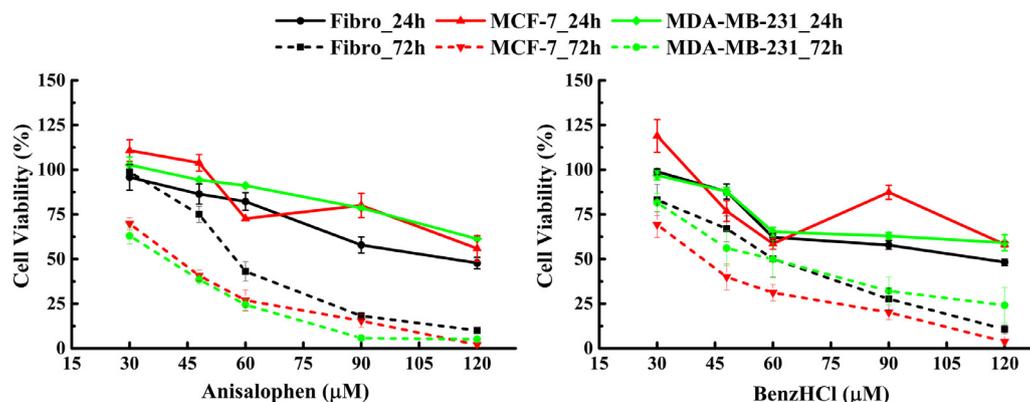


Fig. 3. Cytotoxicity evaluation by MTT assay in Fibroblasts cells, MCF-7 cells, and MDA-MB-231 cells after 24 h (solid lines) and 72 h (dashed lines) incubation to different concentrations of Anisalophen (left) and BenzHCl (right). The compounds concentrations were from 30 to 120 μM . Each concentration was repeated three times. Data represent the means \pm standard error of three independent experiments. The cell viability was calculated by using the absorbance of control cells as 100%.

Table 5
IC₅₀ values of Anisalophen and BenzHCl compounds against Fibroblasts, MCF-7, and MDA-MB-231 cell lines.

Compound	Fibroblast		MCF-7		MDA-MB-231	
	24 h	72 h	24 h	72 h	24 h	72 h
	IC 50(μM)					
Anisalophen	149.2	41.46	80.11	26.77	363.7	26.01
BenzHCl	134.1	58.26	65.17	23.14	194.31	43.56

the cell viability ratio of Fibroblasts was more affected by BenzHCl than Anisalophen in a concentration range of 30–60 μM, whereas, in higher concentrations, the two compounds were found to have similar cytotoxicity in Fibroblasts cells. Cell viability of cancer cell lines dropped in all concentrations of Anisalophen and BenzHCl studied. Based on the cytotoxic activity results for 72 h and through IC₅₀ values (Table 5), the compounds showed higher anti-proliferative activity against human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231), and BenzHCl showed selective potency against MCF-7 cells.

4. Conclusions

In summary, we have synthesized a new benzimidazole (BenzHCl) from Schiff base (Anisalophen) with lanthanide chloride and through various synthetic strategies we propose the reaction mechanism involving the cleavage of the iminic C=N bond of the Anisalophen and consequent formation of the BenzHCl mediated by LnCl₃.nH₂O. The single crystal XRD of BenzHCl shows two crystallographic independent asymmetric units in the cell which are stabilized by hydrogen bonds in water molecules, chlorine ions and nitrogen atoms present in the BenzHCl structure. Thermal analysis of Anisalophen and BenzHCl showed their systematic profiles of thermal decomposition and thermal stability. Furthermore, the cytotoxicity results of Anisalophen and BenzHCl indicate their potential *in vivo* applications for breast cancer models.

Credit author

Individual contributions of each author in the submitted manuscript entitled "Unexpected synthesis of benzimidazole from Schiff base mediated by lanthanide chloride and cytotoxic activities":

Maryene Alves Camargo^a ^aLaboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB), Institute of Chemistry, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

I, as main author, did the majority of the studies reported in the manuscript (synthesis reactions, IR, 1H NMR, 13C NMR and TG/DTA techniques), in the discussion of the single-crystal X-ray structure and cytotoxic analysis, besides the writing of the manuscript.

Fernanda Sodrê Rodrigues^a ^aLaboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB), Institute of Chemistry, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

This study is part of the doctorate degree of Fernanda under my orientation. The doctoral student accomplished all the reactions and IR, 1H NMR, 13C NMR and TG/DTA analysis. She helped in the writing of the manuscript.

Hevelin Balbino de Almeida^a ^aLaboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB), Institute of Chemistry, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Undergraduate student under my orientation who helped the doctoral student Fernanda in the chemical reactions described in the study and in the IR analysis.

Adailton João Bortoluzzi^b ^bLaboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC), Chemistry Department, University of Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil

Doctor Professor, expert in crystallography who did all the analysis of X-Ray Diffraction of the BenzHCl structure. The professor also helped in writing the crystallographic part of the manuscript.

Alexandre Cuin^c ^cLaboratory of Biinorganic Chemistry, Chemistry Department, Institute of Exact Science, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

Doctor Professor who helped in the data analysis of crystallography and in the writing of the manuscript.

Eduardo Tonon de Almeida^d ^dInstitute of Chemistry, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil;

The Doctor Professor supplied the Anisalophen compound and helped in the TG/DTA analysis.

Elba Pereira de Góis^d ^dInstitute of Chemistry, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil;

Doctoral student under the orientation of Professor Eduardo T. de Almeida who synthesized the Anisalophen compound.

Jaqueline Rodrigues da Silva^e ^eLaboratory of Nanobiotechnology, Department of Genetics and Morphology, Institute of Biological Sciences, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Doctor who accomplished the studies on citotoxicity reported in the paper and helped in the writing of the manuscript.

Ricardo Bentes Azevedo^e ^eLaboratory of Nanobiotechnology, Department of Genetics and Morphology, Institute of Biological Sciences, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Doctor Professor who guided Jaqueline R. da Silva in the accomplishment of the study on citotoxicity and helped in the writing of the paper.

Declaration of Competing Interest

The authors state that research ethical precepts have been observed and that there is no conflict of interest.

Acknowledgment

This study was financed by the Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), INCT-Catálise/FAPESC and financial support to students by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior – CAPES.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.molstruc.2021.132140](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132140).

References

- [1] M.M. Fahad, E.H. Zimam, M.J. Mohamad, A series of barbituric acid derivatives from sulfa drug: synthesis and antimicrobial activity, *Nano Biomed. Eng.* 11 (2019) 67–83, doi:[10.5101/nbe.v11i1.p67-83](https://doi.org/10.5101/nbe.v11i1.p67-83).
- [2] G. Singh, P. Kalra, A. Singh, G. Sharma, Pawan Sanchita, C.Espinosa-Ruiz Mohit, M.A. Esteban, A quick microwave preparation of isatin hydrazone Schiff base conjugated organosilicon compounds: exploration of their antibacterial,

- antifungal, and antioxidative potentials, *J. Org. Chem.* 953 (2021) 122051, doi:10.1016/j.jorgchem.2021.122051.
- [3] K.S. Munawar, S.M. Haroon, S.A. Hussain, H. Raza, Schiff bases: multipurpose pharmacophores with extensive biological applications, *J. Basic Appl. Sci.* 14 (2018) 217–229, doi:10.6000/1927-5129.2018.14.34.
- [4] P. Salih, Synthesis and characterization of di-Schiff based boronic structures: therapeutic investigation against cancer and implementation for Antioxindante, *J. Mol. Struct.* 1195 (2019) 198–207, doi:10.1016/j.molstruc.2019.05.133.
- [5] H. Ünver, B. Boyacıoğlu, N. Demir, C.T. Zeyrek, M. Yıldız, A Schiff base colorimetric probe for real-time naked-eye detection of biologically important fluoride and cyanide ions: single crystal, experimental, theoretical, biological and antioxidant studies, *J. Mol. Struct.* 1221 (2020) 128663, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128663.
- [6] V.R. Mishra, C.W. Ghanavatkar, S.N. Mali, H.K. Chaudhari, N. Sekar, Schiff base clubbed benzothiazole: synthesis, potent antimicrobial and MCF-7 anticancer activity, DNA cleavage and computational study, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 38 (2019) 1772–1785, doi:10.1080/07391102.2019.1621213.
- [7] L.E. Sarto, E.P. Gois, G.G. Andrade, M.S. Almeida, J.T.J. Freitas, A.S.R. Júnior, L.P. Franco, C. Torres, E.T. Almeida, C.M.C.P. Gouvêa, Anticancer Potential of Palladium(II) Complexes with Schiff bases derived from 4-Aminoacetophenone against melanoma *in vitro*, *Anticancer Res.* 39 (2019) 6693–6699, doi:10.21873/anticancer.13884.
- [8] S. Joshi, K. Sharma, J. Jadhav, U. Sharma, Fe(III), Co(II) & Cu(II) complexes of *N,N'*-bis[2-salicylideneamino]ethane-1,2-diamine: preparation, characterization and *in vitro* antibacterial activity, *Indian J. Chem.* 60A (2021) 1048–1054.
- [9] T.O. Aiyelabola, D.P. Otto, J.H.L. Jordaan, E.O. Akinkunmi, I. Olawumi, Synthesis, characterization, antimicrobial and DNA binding studies of a tetradentate N₂O₂ amino acid Schiff base and its coordination compounds, *Adv. Biol. Chem.* 11 (2021) 30–51, doi:10.4236/abc.2021.111004.
- [10] S. Salehzadeh, R. Golbedaghi, H. Adams, Nickel(II) complexes of two potentially heptadentate (N 7) tripodal Schiff-base ligands; X-ray crystal structure and theoretical studies, *J. Mol. Struct.* 1247 (2022) 131359, doi:10.1016/j.molstruc.2021.131359.
- [11] B. Preethi, R. Jayaprakash, S.K. Rani, N. Vijayakumar, Characterization, molecular docking, antimicrobial and anticancer studies on 5-bromosalicylaldehyde-furan-2-yl-methanamine condensed Schiff base rare earth metal complexes, *Asian J. Chem.* 33 (2021) 2127–2134, doi:10.14233/ajchem.2021.23306.
- [12] M. Gebrezgabher, Y. Bayeh, T. Gebretsadiq, G. Gebreslassie, F. Elemo, M. Thomas, W. Linert, Lanthanide-based single-molecule magnets derived from Schiff base ligands of salicylaldehyde Derivatives, *Inorganics* 8 (2020) 1–40, doi:10.3390/inorganics8120066.
- [13] A. Vishwakarma, S.K. Sengupta, O.P. Pandey, Characterizations and photo-physical properties of synthesized Europium(III) and Terbium(III) complexes with mercapto-triazole Schiff base ligands, *J. Lumin.* 229 (2021) 117659, doi:10.1016/j.jlumin.2020.117659.
- [14] P.B. Pansuriya, M.N. Patel, Synthesis, characterization and biological aspects of novel five-coordinated dimeric-Cu(II) systems, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 23 (2008) 108–119, doi:10.1080/14756360701384039.
- [15] M.N. Patel, S.H. Patel, P.B. Pansuriya, DNA binding and cleavage by dinuclear nickel(II) complexes with neutral bidentate ligands and ciprofloxacin, *Med. Chem. Res.* 20 (2011) 1371–1384, doi:10.1007/s00044-010-9486-z.
- [16] P.B. Pansuriya, P. Dhandhukia, Y. Thakkar, M.N. Patel, Synthesis, spectroscopic and biological aspects of iron(II) complexes, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 22 (2007) 477–487, doi:10.1080/14756360701228988.
- [17] D.S. Kumar, A.K.I. Sheriff, Synthesis, characterization, antibacterial activity and DNA cleavage studies of Schiff base Co(II) transition metal complexes, *Der Pharm. Chem.* 7 (2015) 79–86.
- [18] L.P. Franco, E.P. Gois, B.S. Codonho, A.L.R. Pavan, I.O. Pereira, M.J. Marques, E.T. Almeida, Palladium(II) imine ligands cyclometallated complexes with a potential leishmanicidal activity on *Leishmania (L.) amazonenses*, *Med. Chem. Res.* 22 (2013) 1049–1056, doi:10.1007/s00044-012-0095-x.
- [19] Y.J. Thakor, S.G. Patel, K.N. Patel, Synthesis, characterization and biocidal studies of some transition metal complexes containing tetra dentate and neutral bidentate Schiff base, *J. Chem. Pharm. Res.* 2 (2010) 518–525.
- [20] M. Khodaei, K. Bahrami, I. Kavianinia, A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Synth.* 4 (2007) 547–550 (Mass), doi:10.1055/s-2007-965878.
- [21] H. Moreno-Diaz, G. Navarrete-Vázquez, S. Estrada-Soto, H. Tlahuext, 2-(4-Methoxyphenyl)-1H-benzimidazole, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* 62 (2006) o2601–o2602, doi:10.1107/S1600536806020435.
- [22] W. Senapak, R. Saeeng, J. Jaratjaroonphong, V. Promarak, U. Sirion, Metal-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brønsted acidic ionic liquid: convenient access to one-pot synthesis of N-alkylated 1,2-disubstituted benzimidazoles, *Tetrahedron* 75 (2019) 3543–3552, doi:10.1016/j.tet.2019.05.014.
- [23] D. Saha, A. Saha, B.C. Ranu, Remarkable influence of substituent in ionic liquid in control of reaction: simple, efficient and hazardous organic solvent free procedure for the synthesis of 2-aryl benzimidazoles promoted by ionic liquid, [pmim]BF₄, *Green Chem.* 11 (2009) 733–737, doi:10.1039/b823543k.
- [24] B. Das, H. Holla, Y. Srinivas, Efficient (bromodimethyl)sulfonium bromide mediated synthesis of benzimidazoles, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 61–64, doi:10.1016/j.tetlet.2006.11.018.
- [25] M.A. Chari, D. Shobha, T. Sasaki, Room temperature synthesis of benzimidazole derivatives using reusable cobalt hydroxide (II) and cobalt oxide (II) as efficient solid catalysts, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 5575–5580, doi:10.1016/j.tetlet.2011.08.047.
- [26] H. Sharghi, M. Aberi, M.M. Doroodmand, Reusable cobalt(III)-salen complex supported on activated carbon as an efficient heterogeneous catalyst for synthesis of 2-arylbenzimidazole derivatives, *Adv. Synth. Catal.* 350 (2008) 2380–2390, doi:10.1002/adsc.200800317.
- [27] S.M. Inamdar, V.K. More, S.K. Mandal, CuO nano-particles supported on silica, a new catalyst for facile synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 579–583, doi:10.1016/j.tetlet.2012.11.091.
- [28] H. Sharghi, M. Hosseini-Sarvari, F. Moeini, Copper-catalyzed one-pot synthesis of benzimidazole derivatives, *Can. J. Chem.* 86 (2008) 1044–1051, doi:10.1139/v08-153.
- [29] A.T. Khan, T. Parvin, L.H. Choudhury, A simple and convenient one-pot synthesis of benzimidazole derivatives using cobalt(II) chloride hexahydrate as catalyst, *Synth. Commun.* 39 (2009) 2339–2346, doi:10.1080/00397910802654815.
- [30] M.A. Chari, D. Shobha, E.-R. Kenawy, S.S. Al-Deyab, B.V.S. Reddy, A. Vinu, Nanoporous aluminosilicate catalyst with 3D cage-type porous structure as an efficient catalyst for the synthesis of benzimidazole derivatives, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 5195–5199, doi:10.1016/j.tetlet.2010.07.132.
- [31] K. Bahrami, M.M. Khodaei, A. Nejati, Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles, *Green Chem.* 12 (2010) 1237–1241, doi:10.1039/c000047g.
- [32] M.G. Shen, C. Cai, Ytterbium perfluorooctanesulfonates catalyzed synthesis of benzimidazole derivatives in fluoruous solvents, *J. Fluor. Chem.* 128 (2007) 232–235, doi:10.1016/j.jfluchem.2007.01.009.
- [33] P.K. Samanta, R. Banerjee, R.M. Richards, P. Biswas, Mesoporous silica supported ytterbium as catalyst for synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and 2-substituted benzimidazoles, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2018) e4507, doi:10.1002/aoc.4507.
- [34] F. Odame, J. Krause, E.C. Hosten, R. Betz, K. Lobb, Z.R. Tshentu, C.L. Frost, Synthesis, characterization and DPPH scavenging activity of some benzimidazole derivatives, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 32 (2018) 271–284, doi:10.4314/bcse.v32i2.8.
- [35] L.J. Zhang, J. Xia, Y.Q. Zhou, H. Wang, S.W. Wang, Rare-earth metal chlorides as efficient catalysts for the simple and green synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles under ultrasound irradiation, *Synth. Commun.* 42 (2012) 328–336, doi:10.1080/00397911.2010.524337.
- [36] Y. Venkateswarlu, S.R. Kumar, P. Leelavathi, Facile and efficient one-pot synthesis of benzimidazoles using lanthanum chloride, *Org. Med. Chem. Lett.* 3 (2013) 1–8, doi:10.1186/2191-2858-3-7.
- [37] R. Appani, R.R. Naik, R. Swathi, S.K. Bedada, Synthesis and anti-inflammatory activity of benzimidazoles and bisbenzimidazoles derivatives, *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* 8 (2018) 577–582.
- [38] O.R. Shehab, A.M. Mansour, Exploring electronic structure, and substituent effect of some biologically active benzimidazole derivatives: experimental insights and DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1223 (2021) 128996, doi:10.1016/j.molstruc.2020.128996.
- [39] H.M. Refaat, D.A.N. El-Din, Chemical and biological evaluation of moxifloxacin-benzimidazole mixed ligands complexes: anti-cancer and anti-oxidant activities, *J. Mol. Struct.* 1163 (2018) 103–113, doi:10.1016/j.molstruc.2018.02.116.
- [40] N. Ahmad, M.I. Azad, A.R. Khan, I. Azad, Benzimidazole as a promising antiviral heterocyclic scaffold: a review, *J. Sci. Arts* 1 (2021) 273–284, doi:10.46939/J.Sci.Arts-21.1-b05.
- [41] R. Sanjeev, K. Thirupathiah, E. Rajanarendar, Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of 5-(1H-benzol[d]imidazol-2-yl)methyl)-3-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-2-aryl-thiazolidin-4-ones, *Indian J. Chem.* 59B (2020) 252–257.
- [42] T.K.C. Huynh, T.H.A. Nguyen, N.H.S. Tran, T.D. Nguyen, T.K.D. Hoang, A facile and efficient synthesis of benzimidazole as potential anticancer agents, *J. Chem. Sci.* 132 (2020) 1–9, doi:10.1007/s12039-020-01783-4.
- [43] BrukerSAINT V8.34A, Bruker AXS Inc., 2012.
- [44] BrukerSADABS, Bruker AXS Inc., 2012.
- [45] G.M. Sheldrick, SHELXT-integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst. A* A71 (2015) 3–8, doi:10.1107/S2053273314026370.
- [46] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* 64 (2008) 112–122, doi:10.1107/S0108767307043930.
- [47] A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7–13, doi:10.1107/S0021889802022112.
- [48] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J.V. Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457, doi:10.1107/S002188980600731X.
- [49] T. Mosmann, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods* 65 (1983) 55–63, doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4.
- [50] H.A. Oskooie, M.M. Heravi, A.S.F.K. Behbahani, F. Jannati, Solventless synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1, 3-benzimidazoles catalyzed by Fe(ClO₄)₃ at room temperature, *Chin. Chem. Lett.* 18 (2007) 1357–1360, doi:10.1016/j.ccllet.2007.09.030.
- [51] E. Tahanpesar, H. Tavakkoli, S. Hadikhani, Facile sol-gel synthesis of Co₃O₄ nanoparticles - an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles under solvent-free conditions, *Russ. J. Org. Chem.* 55 (2019) 1217–1222, doi:10.1134/S1070428019080220.

- [52] V.R. Ruiz, A. Corma, M.J. Sabater, New route for the synthesis of benzimidazoles by a one-pot multistep process with mono and bifunctional solid catalysts, *Tetrahedron* 66 (2010) 730–735, doi:[10.1016/j.tet.2009.11.048](https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.048).
- [53] K. Bahrani, M.M. Khodaei, F. Naali, Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazole, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 6835–6837, doi:[10.1021/jo8010232](https://doi.org/10.1021/jo8010232).
- [54] V. Nair, A. Deepthi, Cerium(IV) ammonium nitrate a versatile single-electron oxidant, *Chem. Rev.* 107 (2007) 1862–1891, doi:[10.1021/cr068408n](https://doi.org/10.1021/cr068408n).
- [55] M. Curini, F. Epifano, F. Montanari, O. Rosati, S. Taccone, Ytterbium triflate promoted synthesis of benzimidazole derivatives, *Synlett* 10 (2004) 1832–1834, doi:[10.1055/s-2004-829555](https://doi.org/10.1055/s-2004-829555).
- [56] T. Hanh, *International Tables for Crystallography, vol A Space-group Symmetry, The International union of Crystallography, 2° Ed, D. Reudel Publishing company, 1987.*
- [57] N. Fathima, M.S. Krishnamurthy, N.S. Begum, 2-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-1Hbenzimidazole, *Acta Cryst.* 69 (2013) o264, doi:[10.1107/S1600536813001220](https://doi.org/10.1107/S1600536813001220).

**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE
DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 15 de Junho de 2022
Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: FERNANDA SODRE RODRIGUES

Programa: PPGQ/Química

Nome completo: FERNANDA SODRE RODRIGUES

Título do Trabalho: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPLEXOS
DE IONS LANTANÍDEOS COM ÁCIDO PICOLÍNICO E DE NOVO
COMPOSTO BENZIMIDAZOL COM POTENCIAIS APLICAÇÕES
LUMINESCENTES E ATIVIDADES ANTITUMORAIS

Nível: () Mestrado (X) Doutorado

Orientador/a: Maryene Alves Camargo