

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

JULIO CESAR DA ROCHA

**A Química do Ranelato: Aspectos Fundamentais da
Estrutura Eletrônica e Reatividade**

Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 5890
O original encontra-se disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data do Depósito na SPG
26/07/2018

JULIO CESAR DA ROCHA

**A Química do Ranelato: Aspectos Fundamentais da
Estrutura Eletrônica e Reatividade**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Eisi Toma

São Paulo
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

d672q da Rocha, Julio Cesar
A Química do Ranelato: Aspectos Fundamentais da
Estrutura Eletrônica e Reatividade / Julio Cesar da
Rocha. - São Paulo, 2018.
188 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.

Orientador: Toma, Henrique Eisi

1. Ranelato de estrôncio. 2. Corantes
bistiofênicos. 3. Nanopartículas de ouro. I. T. II.
Toma, Henrique Eisi, orientador.

Página deixada intencionalmente em branco

Dedico esse trabalho à minha esposa Camila, aos meus pais, irmã e cunhado.

Dedico esse trabalho a todos os pós-graduandos, os peões deste tabuleiro, a base dessa grande pirâmide.

Agradecimentos

Agradeço,

Ao Prof. Henrique Eisi Toma pela orientação e por possibilitar que tivéssemos todas as condições para o desenvolvimento do projeto.

Aos meus avós, por terem sido pessoas especiais e serem capazes e criar e dar o melhor, dentro do possível, para os meus pais (Valério e Geni Rocha), pessoas que fizeram o possível e o impossível para que eu pudesse chegar até aqui. A Camila Wegermann, minha amada esposa, por ser a companheira que é, por sempre me apoiar e por não me deixar desistir e ainda me suportar (em todos os sentidos). A minha irmã e ao meu cunhado, Ana e Ricardo Netto, por serem pessoas tão especiais e por estarem lá, nas horas de maior necessidade.

A todos os meus amigos, Evandro Rozentalski (e a república Zimbábwe), Otávio Fuganti, Danilo Stinghen, Felipe Neves, Marcos Ribeiro, Maurício Franco, Lucas Aquino, Ronny Ribeiro, Fábio Lisboa, Fábio Nunes, Ellery Garbelini, Ana Mangoni, Allan Rômulo, Fernando Menegatti, Jorge Shinohara, Daniel Grasseschi, Kássio Zanoni, Adriana Pires, Cícero Nunes, Josué Gonçalves, Alfredo Duarte, Gustavo Queiroz, Alessandra Tonietto, entre tantos outros. Vocês certamente contribuíram muito com minha caminhada.

A todos os servidores técnico-administrativos e funcionários terceirizados da Universidade de São Paulo. Em especial aqueles invisíveis aos nossos olhos sempre opacos à sua existência, como tantos outros Brasil a fora.

Os professores que passaram pela minha vida, todos eles. Nominalmente, às professoras Jaísa Soares e Sueli Drechsel (1961-2012), aos professores Fábio Souza Nunes e Marco Aurélio Carvalho Filho. Apenas alguns representantes de tão nobre profissão.

Ao Prof. Koiti Araki que, junto ao Prof. Toma, sempre trabalhou arduamente para que o laboratório estivesse nas melhores condições de trabalho.

A todos os servidores da Central analítica da USP, nominalmente: Alfredo Duarte, Vânia Bueno, Janaina Vilcachagua e Cristiane Xavier. Cabe um agradecimento especial ao Alfredo pelas imagens de microscopia, quase sempre de última hora, e a amizade e sinceridade!

Aos que colaboraram de maneira singular nesse projeto, cujas colaborações, garantiram o surgimento dessa tese: Fernando Menegatti, Jorge Shinohara, Luíz Gustavo Fagundes, Daniel Grasseschi, Alceu Totti e Maurício Franco. Cada um com sua expertise. E todos eles com sua amizade! Ao Fernando, em especial, pela ajuda com “as misteriosas ciências dos materiais”, pelas conversas e reflexões, pelo dinamismo, por se mostrar tolerante às contradições e me ajudar, mesmo sem saber, a sê-lo também.

Aos professores Ana Maria da Costa Ferreira e Breno Pannia Espósito pelas contribuições relevantes no exame de qualificação. Agradeço especialmente a Prof^ª. Ana Maria por tudo que fez por mim e pela Camila para além das grades do IQ/USP.

A todos os amigos e colegas de laboratório. Foram muitos. São muitos. Cito alguns aqui: Tiago Matias, Geovanne Lemos, Alexandre Arcos, Helton Nogueira, Bruno Brandão, Bill Safadi, entre outros. Agradeço especialmente ao Helton por nunca, absolutamente nunca, se furtar a ajudar a mim, e aos demais, com seus vastos conhecimentos em informática e várias outras áreas.

Aos técnicos do Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia (LQSN): Alceu Totti, Marcelo Nakamura e Ulisses Condomitti. Ao Ulisses, um agradecimento especial pela epopeia do Zé!

Ao Josué Martins pela ajuda com as medidas de voltametria cíclica ao Bill Safadi pelas medidas de difratometria de raio X de pó.

Aos técnicos Maria Aparecida Lopes e Ricardo Couto do laboratório de Química Bioinorgânica, Catálise e Farmacologia do IQ/USP, pela ajuda ao longo desses anos. Ao Prof. Alcindo A. Santos e ao técnico Marcos Archilha do Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica do IQ/USP pelos experimentos iniciais de RMN. A Prof^ª. Dalva Faria e ao doutorando Jayr Marin do Laboratório de Espectroscopia Molecular (LEM) do IQ/USP pelas medidas de espectroscopia Raman

Aos servidores, técnicos, professores e alunos da UDESC por me acolherem nesses últimos meses e me possibilitarem essa experiência maravilhosa e *sui generis* que é a docência.

Aos órgãos de fomento e empresas financiadoras CNPq pela bolsa, CAPES pelos recursos disponibilizados para a pós-graduação em geral e FAPESP e Petrobrás pelo substancial financiamento do laboratório.

Agradecimento especial aos Presidentes Luiz Inácio Lula da Silva e Dilma Rousseff que, mesmo com todos os desacertos e controvérsias, transformaram a educação superior no país, possibilitando que muitos alunos que jamais poderiam colocar o sonho de ser cientista em prática tivessem essa oportunidade (que volta a ficar intangível com esse (des)governo).

Aos que lutam por um mundo mais justo, onde as oportunidades não se restrinjam a nenhuma casta privilegiada e protegida. Aos que lutam por um mundo onde não haja castas, onde as diferenças sejam respeitadas, onde as individualidades façam parte de um coletivismo solidário.

A todos os que lutam pela manutenção do caráter libertador e transformador da educação, pela valorização e liberdade intelectual de professores e alunos.

A todos vocês, meu muito obrigado.

O indispensável in-útil

As pessoas sem imaginação estão sempre querendo que a arte sirva para alguma coisa. Servir. Prestar. O serviço militar. Dar lucro. Não enxergam que a arte (a poesia é arte) é a única chance que o homem tem de vivenciar a experiência de um mundo da liberdade, além da necessidade. As utopias, afinal de contas, são, sobretudo, obras de arte. E obras de arte são rebeldias.

A rebeldia é um bem absoluto. Sua manifestação na linguagem chamamos poesia, inestimável inutensílio.

As várias prosas do cotidiano e do(s) sistema(s) tentam domar a megera.

Mas ela sempre volta a incomodar.

Com o radical incômodo de urna coisa in-útil num mundo onde tudo tem que dar um lucro e ter um por quê.

Pra que por quê?

Paulo Leminski (1944-1989)

(In: Anseios Cripticos, Ed. Criar, Curitiba, PR, 1986, p. 58-60)

*“...Com a barriga vazia não consigo dormir
E com o bucho mais cheio comecei a pensar
Que eu me organizando posso desorganizar
Que eu desorganizando posso me organizar
Que eu me organizando posso desorganizar”*

Francisco de Assis França de Caldas Brandão – Chico Science (1966-1997)

(In: Da Lama ao Caos – Da Lama ao Caos, Chico Science & Nação Zumbi, Chaos, 1994)

“Não existe ciência aplicada, existem sim aplicações da ciência”

Louis Pasteur (1822-1895)

Resumo

DA ROCHA, J. R., **A química do ranelato: aspectos fundamentais de estrutura eletrônica e reatividade**, 2018, 188 p. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O ranelato de estrôncio é uma droga encontrada nas farmácias com o nome de Protos[®], sendo bastante consumida na forma de chás para o tratamento da osteoporose, uma patologia do tecido ósseo ligada ao metabolismo de reabsorção óssea e a produção de osteoblastos (células precursoras da matriz óssea). Sua estrutura inusitada apresenta um anel tiofeno com quatro grupos carboxílicos e um grupo nitrila, lembrando o complexante clássico EDTA. Essa semelhança inspirou o desenvolvimento desta tese, visando entender a química do íon ranelato na presença do estrôncio e outros íons metálicos, e dessa forma, obter indícios de como pode atuar ao nível molecular no organismo. Com esse objetivo, a molécula foi criteriosamente estudada baseada em espectroscopia (RMN, FTIR, Raman, EDX e Vis-UV), difração de raios-X de pó, espectrometria de massa, e modelagem molecular (MM⁺, ZINDO/S, DFT, TD-DFT). Ao longo do trabalho, observou-se que em meio ácido, sob exposição direta ao sol ou irradiação UV, havia a formação de uma coloração azul intensa, chamando a atenção para uma nova espécie, ainda não reportada na literatura. Esse produto mostrou ser bastante estável, particularmente sob luz solar, contrastando com a maioria dos corantes orgânicos convencionais. Os espectros de RMN e de massa indicaram a formação de um novo corante bistiofeno, envolvendo o desprendimento fotoquímico de CO₂ via descarboxilação do grupo ligado ao carbono 5 do anel, seguido pela dimerização. Por outro lado, na presença de íons de ouro(III), o ranelato reage rapidamente produzindo suspensões vermelhas de nanopartículas de ouro, que permanecem estáveis por longo tempo, especialmente no caso dos sais de sódio e lítio. As reações ocorrem espontaneamente à temperatura ambiente, e a cinética foi investigada espectrofotometricamente variando a proporção ouro/ranelato (em mol) de 8:1 a 1:8. As partículas formadas foram monitoradas por microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução. Por analogia com o método de Turkevich, a reação parece envolver a oxidação do íon ranelato por Au^{III}, produzindo compostos com Au^I e convertendo o grupo carboxilato em CO₂. É possível que o Au^I permaneça ligado covalentemente ao anel tiofeno, coordenando-se pelo átomo de carbono 5. Nessa forma, o composto pode iniciar a nucleação das nanopartículas por meio de reações redox sucessivas com as espécies Au^{III} existentes, e desproporcionamento de Au^I em Au⁰ e Au^{III}. Em condições próximas da equimolar são formadas partículas esféricas, enquanto que com excesso de Au^{III}, partículas anisotrópicas foram observadas. No presente estágio, a química do íon ranelato ainda é muito incipiente, mas já é possível vislumbrar sua exploração em diversas áreas da química, indústria de corantes além de novas aplicações medicinais.

Palavras-chave: Ranelato de estrôncio; Azul ranélico; Corantes bistiofênicos; Nanopartículas de ouro

Abstract

DA ROCHA, J. R., **Ranelate chemistry: fundamental aspects of electronic structure and reactivity**, 2018, 188 p. Ph.D Thesis – Graduate Program in Chemistry, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Strontium ranelate is a drug commercially available in Brazil as Protos[®]. It is widely consumed as tea infusions for the treatment of osteoporosis, a disease of the bone tissues related to the bone resorption and osteoblast replication. Its peculiar structure is composed by a central thiophene ring, exhibiting four carboxylate groups and a nitrile moiety, resembling the classical metal chelating agent EDTA. Such analogy inspired the present thesis, aiming the understanding of its chemistry in the presence of metal ions such as lithium, sodium and strontium, and expecting to provide some clues for its action in the organism. In this way, the molecule was extensively studied based on spectroscopy (NMR, FTIR, Raman, EDX and Vis-UV), powder X-ray diffraction, mass spectrometry, and molecular modeling methods (MM⁺, ZINDO/S, DFT and TD-DFT). In acidic solution, under direct solar or UV irradiation, a deep blue color was observed, calling our attention for its conversion into a new species not yet reported in the literature. This product was remarkably stable, particularly to sun light, in contrast to most conventional dyes. Our research based on NMR and mass spectra indicated the formation of a new bithiophene dye, by the photochemical release of the carboxylate group bound at the C5 atom of the ring, followed by dimerization. On the other hand, in the presence of gold(III) ions, ranelate reacts rapidly yielding red nanoparticle suspensions which remain stable in the case of its sodium and lithium salts, but turning into blue and precipitating in the case of the strontium species. The reactions proceed spontaneously at room temperature and the kinetics were investigated spectrophotometrically by varying the ranelate/gold molar ratio from 8:1 to 1:8, and monitoring the generated nanoparticles by HRTEM. By analogy with the citrate method developed by Turkevich, the reaction seems to involve the oxidation of the ranelate ion by Au^{III}, yielding Au^I species and converting carboxylate group into CO₂. Presumably, the Au^I ion remains covalently attached to the thiophene ring by coordinating to the C5 atom. In this way it can act as a nucleation center for the formation of nanoparticles by means of successive redox and disproportionation reactions with the remaining Au^{III} species. Under nearly equimolar conditions, spherical nanoparticles are preferentially formed. At high Au^{III} concentrations, formation of anisotropic gold nanoparticles is observed. The chemistry of the ranelate ions is yet at very beginning, but exciting perspectives can already be seen in chemistry, medicine and in dyes industry.

Keywords: Strontium Ranelate; Ranelic Blue; Gold Nanoparticles; Bithiophene dyes

Sumário

<i>Lista de Esquemas</i>	<i>xiii</i>
<i>Lista de Figuras</i>	<i>xv</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>xxii</i>
<i>Lista de Abreviaturas e Siglas</i>	<i>xxiv</i>
1. Introdução	26
1.1. Ranelato de Estrôncio	27
1.1.1. Ranelato de Estrôncio e o Tratamento da Osteoporose	31
1.2. Tiofenos e Aminotiofenos: Aspectos Fundamentais de Estrutura e Reatividade.....	34
1.3. Nanopartículas de Ouro	38
1.3.1. Síntese de AuNPs: O Método de Turkevich.....	44
2. Objetivos	47
2.1. Objetivos específicos	47
3. Parte Experimental	49
3.1. Reagentes e Solventes.....	49
3.2. Análise Instrumental	50
3.3.1. Análise Elementar.....	50
3.3.2. Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	50
3.3.3. Espectroscopia Vibracional de Absorção e na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	50
3.3.4. Espectroscopia Vibracional por Espalhamento Raman.....	51
3.3.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	51
3.3.6. Espectroscopia de raios X por Dispersão de Energia (EDX)	51
3.3.7. Espectrometria de Massas.....	51
3.3.8. Difratometria de Raios X de Pó (XRPD)	51
3.3.9. Voltametria Cíclica.....	52
3.3.10. Microscopia Eletrônica de Transmissão de Alta Resolução (HRTEM).....	52
3.3. Modelagem Molecular	52

3.4. Obtenção do Ranelato de Estrôncio - $[\text{Sr}_2(\text{ran})]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ - a Partir do Medicamento PROTOS [®]	53
3.5. Preparação do Ranelato de Lítio – $\text{Li}_4(\text{ran})\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	54
3.6. Preparação do Ranelato de Sódio – $\text{Na}_4(\text{ran})\cdot 8\text{H}_2\text{O}$	55
3.7. Síntese Ranelato de Tetraetila.....	55
3.7.1. Primeira Etapa: Síntese do 2-Aminotiofeno Precursor	55
3.7.2. Segunda Etapa: Síntese do $\text{Et}_4(\text{ran})$	56
4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico	58
4.1. Síntese e Obtenção dos Derivados do Ácido Ranélico: $\text{Et}_4(\text{ran})$, $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, $\text{Na}_4(\text{ran})$ e $\text{Li}_4(\text{ran})$	58
4.1.1 Ranelato de Tetraetila	58
4.1.2. Ranelatos de Estrôncio, Lítio e Sódio.....	63
4.2. Caracterização Completa dos Derivados do Ácido Ranélico por Espectroscopia RMN 1D e 2D.....	70
4.2.1 Ranelato de Tetraetila	70
4.2.2. Ranelato de Sódio	78
4.3. Espectroscopia Eletrônica no UV-Vis, Vibracional FTIR/Raman e Modelagem Molecular por DFT/TD-DFT.....	81
5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico.....	93
5.1. Ensaio de Reatividade	93
5.2. Tentativa de Preparação e Isolamento Sistemático do RanB	102
5.2.1. Preparação do RanB: Ácido Clorídrico $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e Aquecimento em Luminosidade Ambiente.....	102
5.2.2. Preparação do RanB: Ácido Clorídrico $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e Radiação UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$)	104
5.2.2.1. RanB(Li)	104
5.2.2.2. RanB(Sr)	106
5.3. Caracterização do RanB.....	107
5.3.1. RanB: Caracterização por Espectroscopia RMN.....	107

5.3.2. RanB: Caracterização por Espectrometria de Massas e Espectroscopias EDX e FTIR.....	117
5.4. <i>Insights</i> Sobre o Mecanismo de Formação do RanB.....	128
5.5. Considerações Adicionais.....	137
6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor..	139
6.1. Condições Experimentais	139
6.3. Acompanhamento <i>In Situ</i> da Reação por Espectroscopia Eletrônica e Caracterização das AuNPs por HRTEM.....	140
6.3. Proposta Mecanística para a Formação das AuNPs.....	152
7. Considerações Finais	163
Referências Bibliográficas	166
Anexos.....	176
Anexo I – Material Suplementar da Modelagem Molecular	177
Anexo II – Súmula Curricular	186

Lista de Esquemas

Esquema 1. Representação esquemática das reações de substituição eletrofílica em anéis de cinco membros heterocíclicos. Imagem adaptada da literatura ^[41]	36
Esquema 2. Reação de descarboxilação do 3-carboxi-2aminotiofeno em meio ácido.....	38
Esquema 3. Representação básica da síntese de Turkevich, destacando a formação do intermediário ceto-AuNP, envolvendo coordenação pelo carbono. Extraído de H. E. Toma, Nanotecnologia molecular – materiais e dispositivos, São Paulo: Blucher, 2016 ^[95]	46
Esquema 4. Síntese do éster tetraetil ranélico. Acima: reação de Gewald para obtenção do intermediário 2-aminotiofeno substituído. Abaixo: etapa de substituição nucleofílica para alquilação do grupo amino.	58
Esquema 5. Reação de Gewald e suas três etapas fundamentais: (1) formação do alquilideno (acoplamento de Knoevenagel), (2) inserção de enxofre elementar e (3) formação do anel de tiofeno.....	59
Esquema 6. Proposta de mecanismo para a formação do anel de tiofeno partindo da espécie sulfurada mostrada no Esquema 5.....	59
Esquema 7. Protonação do ranelato e formação do cátion imínio	97
Esquema 8. Reação proposta para obtenção do ranB. $\lambda_{ex} = 365 \text{ nm}$. A numeração apresentada é a mesma adotada desde o início deste texto	129
Esquema 9. Mecanismo de eletropolimerização do tiofeno. A oxidação continuada dos oligômeros leva a formação de espécies poliméricas ^[120]	130
Esquema 10. Mecanismo proposto para a formação do bistiofeno ranB em meio ácido sob luz UV (365 nm).....	134
Esquema 11. Mecanismo alternativo para a formação do bistiofeno ranB em meio ácido sob luz UV (365 nm).....	136
Esquema 12. Mecanismo simplificado para a redução de ouro(III) por tiofenos e derivados ^[132,136]	152
Esquema 13. Descrição simplificada do mecanismo de formação de AuNPs esféricas pelo método de Turkevich ^[69,70,72] . O intermediário acdc está representado na forma enol coordenado a superfície da AuNP por uma ligação Au-C	153

Esquema 14. Proposta de mecanismo para a geração de AuNPs a partir do complexo $[\text{AuCl}_4]^-$ na presença do ânion ranelato a temperatura ambiente para uma condição de excesso de ouro(III) 157

Lista de Figuras

- Figura 1.** Gráfico de distribuição percentual das publicações desde 1997 para a entrada strontium ranelate na base de dados Web of Science® (Thomson Reuters). As áreas de química, nanotecnologia e ciência dos materiais foram agrupadas e totalizam menos de 3,5 % do total de artigos publicados 26
- Figura 2.** Fórmula estrutural plana do ânion ranelato..... 27
- Figura 3.** Fórmula estrutural plana do Et₄(ran)..... 28
- Figura 4.** À esquerda: representação da estrutura molecular determinada por difração de raios X de monocristal do éster tetraetilranélico. À direita: representação da cela unitária do composto. Triclínico, P-1. Parâmetros de cela: a = 8,725(3) Å; b = 11,422(4) Å; c = 11,475(4) Å; α = 99,428(6)°; β = 99,354(6)°; γ = 95,424(6)°. T = 193 K^[6] 28
- Figura 5.** À esquerda: Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalográfica do ranelato de estrôncio: [{Sr₂(ranelato)(H₂O)₅ }]_n·3,79H₂O. À direita: cela unitária do composto. Triclínico, P-1. Parâmetros de cela: a = 8,3585(3) Å; b = 12,3865(5) Å; c = 12,6474(5) Å; α = 109,880(1)°; β = 97,148(1)°; γ = 105,321(1)°. T = 120 K.^[7] 29
- Figura 6.** Representações bidimensionais da estrutura estendida do [{Sr₂(ranelato)(H₂O)₅ }]_n·3,79H₂O. Os poliedros verdes representam os diferentes centros de estrôncio(II): Sr1 e Sr2 representam as esferas de coordenação do tipo SrO₈ e SrO₉, respectivamente. Na representação as esferas amarelas, brancas, azuis e vermelhas representam os elementos enxofre, carbono, nitrogênio e oxigênio, nesta ordem. Os hidrogênios não são mostrados nesta representação. Figuras extraídas do artigo publicado por K. Stahl et al.^[7].... 30
- Figura 7.** Representação esquemática do retículo cristalino da Sr_x-HAp com os diferentes sítios de cálcio (CaI e CaII), fosfato (P), hidróxido (OH) e o substituinte estrôncio (Sr). Figura retirada do artigo H. B. Pan^[9] 31
- Figura 8.** Fórmulas estruturais planas do tamoxifeno e do alendronato, base livre, medicamentos usados no tratamento da osteoporose que agem como inibidores da reabsorção óssea 32
- Figura 9.** Esquema de ação do ranelato de estrôncio. Os sinais positivos e negativos indicam agonismo e antagonismo, respectivamente. Figura retirada do artigo publicado por P. J. Marie^[18] 33
- Figura 10.** (a) Fórmula estrutural plana do tiofeno mostrando os orbitais atômicos 2p (carbonos) e 3p (enxofre) bem como o orbital híbrido sp² do enxofre. (b) Fórmulas estruturais planas do pirrol, furano e tiofeno. (c) Formas canônicas (contribuintes de ressonância) para o tiofeno 35
- Figura 11.** Formação do corante indofenina em meio ácido 37
- Figura 12.** (a) Fórmula estrutural plana dos compostos 2- e 3-aminotiofeno. (b) Estabilização do grupo amino em por ressonância 37
- Figura 13.** Diagrama de energia dos níveis eletrônicos em função do número de átomos do sistema. δ = diferença de energia entre os níveis de fronteira. Linha cheia representando os orbitais ocupados e as linhas tracejadas os orbitais não-ocupados. Na representação dos sólidos estendidos a diferença de energia entre os níveis ocupados é mínima, levando a formação de uma estrutura contínua. k_B = constante de Boltzmann (1,3806·10⁻²³ J·K⁻¹); T = temperatura termodinâmica em kelvin; k_BT = energia térmica do sistema^[54] 40

Figura 14. Cálice de Licurgo. À esquerda vê-se a cor espalhada (fonte externa de luz). À direita, com a fonte de luz dentro do cálice, observa-se a luz transmitida. Fonte: http://www.britishmuseum.org	41
Figura 15. Principais hábitos cristalinos dos nanocristais de Au-fcc. Adaptação da figura original apresentada no artigo publicado por Y. Xia e colaboradores ^[61]	42
Figura 16. Representação da oscilação coerente do dipolo induzido pela interação dos plasmons de superfície com a radiação incidente. Figura extraída do trabalho publicado por M. E. Stewart e colaboradores ^[62]	43
Figura 17. Espectros de extinção de nanobastões de Au com diferentes razões de aspecto. Figura adaptada do artigo publicado por L. Tong et al. ^[68]	44
Figura 18. Espectro ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) 2-aminotiofeno substituído. Referência: TMS	60
Figura 19. (a) Espectro ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) do Et ₄ (ran); (b) expansão da região entre 4,5-3,5 ppm; (c) expansão da região entre 1,0-1,5 ppm. Referência: TMS	62
Figura 20. Comparação entre os espectros ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) do precursor 2-aminotiofeno e do Et ₄ (ran) acima e abaixo, respectivamente. Referência: TMS.....	63
Figura 21. Excipientes presentes na formulação do medicamento PROTOS [®]	64
Figura 22. Espectro EDX para os compostos de estrôncio e sódio obtido diretamente das amostras sólidas. Monitoramento das linhas K α (14,165 keV) e K β (15,835 keV) do estrôncio	66
Figura 23. Espectro ¹ H-RMN (500 MHz) dos compostos [Sr ₂ (ran)], Na ₄ (ran) e Li ₄ (ran) em D ₂ O. O composto de estrôncio foi solubilizado em uma mistura D ₂ O:DCl em função da baixa solubilidade. O sinal da água (4,8 ppm) foi utilizado como referência.....	68
Figura 24. Difrátogramas das diferentes formas do ranelato: (a) comparação entre o [Sr ₂ (ran)] extraído da matriz do medicamento, [Sr ₂ (ran)] Aldrich (produto comercial) e o difratograma obtido a partir do arquivo *.cif da estrutura cristalográfica resolvida ^[7] gerado no software 3.10.1. As medidas foram feitas em um filme depositado sobre um waffer de Si orientado. (b) difratogramas de pó das três formas de ranelato preparadas no laboratório. Tempo de integração = 1 s, slít = 1 mm, incremento = 0,020.....	69
Figura 25. a) Espectro ¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) do Et ₄ (ran); b) expansão da região entre 25-65 ppm; c) expansão da região entre 85-175 ppm Referência: TMS.....	72
Figura 26. Comparação entre os espectros ¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz) do precursor 2-aminotiofeno e do Et ₄ (ran) acima e abaixo, respectivamente. Referência: TMS.....	72
Figura 27. Espectros ¹³ C-RMN, DEPT-135 e ¹³ C{ ¹ H}-RMN do Et ₄ (ran) em CDCl ₃ : a) expansão entre 90-170 ppm; b) expansão entre 0-70 ppm	74
Figura 28. Espectro HMBC (CDCl ₃ , 500 MHz) do Et ₄ (ran).....	77
Figura 29. Espectro HSQC (D ₂ O, 500 MHz) do Na ₄ (ran). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma (δ ¹ H; δ ¹³ C).....	79
Figura 30. Espectro HMBC (D ₂ O, 500 MHz) do Na ₄ (ran). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ ¹ H; δ ¹³ C).....	80
Figura 31. Comparação dos espectros de ¹³ C-RMN (500 MHz) dos compostos 2-aminotiofeno precursor (CDCl ₃ , abaixo), Et ₄ (ran) (CDCl ₃ , centro) e Na ₄ (ran) (D ₂ O, acima).....	81

- Figura 32.** Fórmula estrutural otimizada por DFT (M06-2X/cc-pVTZ) do ânion ranelato usando modelo de solvatação implícita SMD (água como solvente). A numeração dos átomos é a mesma adotada nas seções anteriores. 82
- Figura 33.** Espectros FTIR em pastilha de KBr das espécies (a) Li₄(ran), (b) Na₄(ran) e (c) [Sr₂(ran)]. Resolução 4 cm⁻¹, 32 scans. Espectros Raman dos sólidos (d) [Sr₂(ran)], (e) Na₄(ran) e (f) Li₄(ran). Laser: λ = 1064 nm e potência = 100 mW; 250 scans 85
- Figura 34.** Orbitais de fronteira para a estrutura otimizada (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) do ran⁴⁻ 88
- Figura 35.** Espectro eletrônico experimental de absorção dos ranelatos de lítio, sódio e estrôncio em função da absorvidade molar (solução aquosa, cubeta de quartzo, b = 1) e as linhas espectrais calculadas empregando-se o método TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água) 89
- Figura 36.** Representação dos EDDMs para as transições eletrônicas entre estados singleto listadas na Tabela 12. As cores dos lobos indicam o par “origem/destino” da densidade eletrônica na respectiva transição eletrônica. Os lobos azuis indicam de onde a densidade eletrônica é retirada no estado fundamental e os lobos vermelhos onde ela é acrescida no estado excitado. 91
- Figura 37.** Espectro eletrônico de absorção (500 – 1000 nm) dos compostos (a) ranB (solução concentrada) e (b) [Sr₂(ran)] 0,06 mmol·L⁻¹. Solução aquosa, cubeta de quartzo (b = 1 cm). O espectro do [Sr₂(ran)] mesmo em condições de saturação de concentração não apresenta bandas na região do visível. O inset mostra o espectro eletrônico (190-1000 nm) das duas espécies (a) ranB (solução diluída) e (b) [Sr₂(ran)] 0,06 mmol·L⁻¹. 94
- Figura 38.** Espectros eletrônicos de absorção (regiões entre 200-400 nm, à esquerda, e 500-750 nm, à direita) da solução de ranelato de estrôncio 3 % (m/v) em HCl (aq) 2 mol·L⁻¹ em tempo zero (t₀), após 3 e 6 dias de reação (temperatura e luminosidade ambiente). Comparação com o espectro de ranB isolado previamente em solução aquosa. Cubeta de quartzo (b = 1 cm)..... 95
- Figura 39.** Espectro ¹H-RMN (500 MHz) do acompanhamento da reação do Na₄(ran) em D₂O/DCl (2 mol·L⁻¹) 96
- Figura 40.** Espectro ¹³C-RMN (500 MHz) do acompanhamento da reação do Na₄(ran) em D₂O/DCl (2 mol·L⁻¹) 98
- Figura 41.** Espectros eletrônicos de absorção (400 – 800 nm) em função da [H⁺], HCl, registrados após 2 dias de reação (temperatura ambiente). Condição experimental: 0,5 mL de Na₄(ran) (solução aquosa saturada) e diferentes volumes de HCl 37 %; volume total (V_T) = 0,5 + V_{ácido} + V_{água} = 2 mL. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Ambos os espectros estão na mesma escala de absorbância..... 99
- Figura 42.** Espectros eletrônicos de absorção (400 – 800 nm) em função da [H⁺], H₂SO₄, registrados após 2 dias de reação (temperatura ambiente). Condição experimental: 0,5 mL de Na₄(ran) (solução aquosa saturada) e diferentes volumes de H₂SO₄ 98 %; volume total (V_T) = 0,5 + V_{ácido} + V_{água} = 2 mL. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Ambos os espectros estão na mesma escala de absorbância..... 100
- Figura 43.** Espectros eletrônicos registrados para o composto ranB em meio aquoso, em solução saturada de NaOAc, meio básico (NaOH) e após adição de HCl 37 % a esta última solução 101

Figura 44. Acompanhamento por espectroscopia eletrônica de absorção (400-700 nm) da reação de formação em fase aquosa do ranB. Condições experimentais: $\theta \leq 70$ °C e $[\text{HCl}] = 6$ mol·L ⁻¹ . A reação foi monitorada ao longo de aproximadamente 15 dias. Após o 10º não houve alteração significativa no espectro registrado. O inset mostra o espectro eletrônico do ranB previamente isolado em solução aquosa. Cubeta de quartzo (b = 1cm).....	103
Figura 45. Espectro de massas ESI+ do sólido azul obtido usando-se HCL 6 mol·L ⁻¹ e aquecimento. Amostra dissolvida em água/MeOH	104
Figura 46. Soluções ao longo do processo de obtenção do sólido ranB(Li)	105
Figura 47. Agulhas de ranB(Sr) obtidas em duas sínteses, por evaporação direta, sem qualquer processamento. À esquerda o produto foi seco em dessecador à vácuo, com secante por alguns minutos, e à direita, o produto foi seco em por vários dias, tornando-se esbranquiçada.	106
Figura 48. Espectro ¹ H-RMN (D ₂ O, 500 MHz) dos sólidos ranB(Li) e ranB(Sr). Os sinais foram ajustados em função do sinal da água (4,8 ppm)	109
Figura 49. Comparação dos espectros ¹ H-RMN (D ₂ O, 500 MHz) dos sólidos ranB(Li) e ranB(Sr) com os derivados do ácido ranélico. Os sinais foram ajustados em função do sinal da água (4,8 ppm).....	110
Figura 50. Comparação dos espectros ¹³ C-RMN (D ₂ O, 500 MHz) do composto ranB(Li) com o espectro registrado nas mesmas condições do Na ₄ (ran).....	111
Figura 51. Ampliação dos espectros de ¹³ C-RMN (D ₂ O, 500 MHz) do composto ranB(Li) em comparação com o espectro nas mesmas condições do Na ₄ (ran).....	112
Figura 52. Espectro HSQC (500 MHz, D ₂ O) do composto ranB(Li). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ ¹ H; δ ¹³ C). O sinal da água no espectro 1D de ¹ H foi suprimido usando o software ACD NMR Processor Academic Edition 12.0 para melhorar a visualização dos sinais da amostra	113
Figura 53. Espectro HMBC (500 MHz, D ₂ O) do composto ranB(Li). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ ¹ H; δ ¹³ C). O sinal da água no espectro 1D de ¹ H (4,8 ppm) foi suprimido para melhorar a visualização dos sinais da amostra usando-se o software ACD NMR Processor Academic Edition 12.0	114
Figura 54. Fórmula estrutural proposta para o ranB (base livre): um bistiofeno formado em meio ácido, como consequência da descarboxilação da posição 5 do anel de tiofeno do ranelato	115
Figura 55. Espectro EDX para os compostos de estrôncio e sódio obtido diretamente das amostras sólidas. Monitoramento das linhas dos elementos 1) estrôncio: L α , β (1,806 e 1,871 keV), K α (14,165 keV) e K β (15,835 keV); 2) enxofre: K α (2,309 keV) e 3) cloro: K α (2,622 keV) e K β (2,812 keV). As linhas referentes ao elemento Rh (L α = 2,697 keV e L β = 2,834 keV) são provenientes da fonte de raios X do equipamento e a linha pouco intensa em 2,958 keV é a linha K α do elemento Ar presente no ar.....	117
Figura 56. Espectro FTIR em pastilha de KBr dos compostos (a) ranB(Li), (b) ranB(Sr), (c) Li ₄ (ran) e (d) [Sr ₂ (ran)]. Resolução 4 cm ⁻¹ , 32 scans	119
Figura 57. Espectro de massas ESI+ dos compostos ranB(Sr) e ranB(Li). Amostras dissolvidas em água e a solução diluída em MeOH. Nebulizador: 12 psi; gás de purga: 5 L·min ⁻¹ ; temperatura: 150 °C.....	120

Figura 58. Atribuição tentativa dos fragmentos com $m/z = 402,69$ e $682,84$ e as respectivas simulações do padrão de distribuição isotópica (usando o software IsotopePattern 3.0 do pacote Bruker Daltonics) comparadas ao espectro experimental para cada caso	122
Figura 59. Atribuição tentativa dos fragmentos com $m/z = 384,75$ e $618,89$ e as respectivas simulações do padrão de distribuição isotópica (usando o software IsotopePattern 3.0 do pacote Bruker Daltonics) comparadas ao espectro experimental para cada caso	123
Figura 60. Acima: espectros MS/MS dos fragmentos $618,89$ e $682,84$ m/z do composto ranB(Sr), Figura 57. Abaixo: atribuição tentativa dos fragmentos.....	124
Figura 61. Acima: espectros MS/MS dos fragmentos $618,89$ e $682,84$ m/z do composto ranB(Li), Figura 57. Abaixo: atribuição tentativa dos fragmentos: $602,90$, $618,85$, $304,55$ e $260,64$ m/z . Os fragmentos com m/z igual a $320,54$ e $276,62$ são equivalentes ao fragmentos descritos na Figura 60.....	125
Figura 62. Estrutura otimizada por (a) mecânica molecular MM^+ com limite de convergência 1×10^{-5} $\text{kcal} \cdot \text{\AA}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ e (b) DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água)	126
Figura 63. Contour plots dos OMs de fronteira calculados por ZINDO-S para o composto ranB	128
Figura 64. Diagrama de energia ($\Delta G / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) e as respectivas estruturas otimizadas por DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) para as 3 espécies protonadas: $\text{R-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$, $\text{S-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$ e $\text{S-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$. A energia livre de Gibbs absoluta para a espécie $\text{N-(H}_5\text{ran)}^+$ foi tomada como referencial. O hidrogênio adicional está assinalado na cor magenta.	132
Figura 65. Propostas para o possível arranjo supramolecular da espécie ranB(Sr) no estado sólido sem a perda de água. A estrutura estendida seria mediada por ligações de hidrogênio envolvendo, principalmente os hidrogênios das águas coordenadas ao estrôncio(II).....	137
Figura 66. Espectros eletrônicos das soluções aquosas de (a) HAuCl_4 , $\text{Na}_4(\text{ran})$, $\text{Li}_4(\text{ran})$ e $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e os espectros eletrônicos dos experimentos de acompanhamento cinético das reações entre Au^{III} e $\text{Na}_4(\text{ran})$ em solução aquosa nas proporções $\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$ (b) 8:1, (c) 4:1 e (d) 2:1. Os insets nos espectros (b), (c) e (d) mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. As reações foram feitas a temperatura ambiente (23 ± 2 °C), usando-se agitação magnética e adição da solução de ranelato sobre a solução de Au^{III} . Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm)	141
Figura 67. Espectros eletrônicos dos experimentos de acompanhamento cinético das reações entre Au^{III} e $\text{Na}_4(\text{ran})$ em solução aquosa nas proporções $\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$ (a) 1:1, (b) 1:2, (c) 1:4 e (d) 1:8. Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. As reações foram feitas a temperatura ambiente (23 ± 2 °C), usando-se agitação magnética e adição da solução de ranelato sobre a solução de Au^{III} . Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm)	142
Figura 68. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e $\text{Na}_4(\text{ran})$ em solução aquosa na proporção 2:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB ₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon.....	144
Figura 69. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ em solução aquosa na proporção 2:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda	

selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon..... 145

Figura 70. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Li₄(ran) em solução aquosa na proporção 2:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon..... 146

Figura 71. À esquerda: histogramas de distribuição de tamanho para as partículas obtidas nos experimentos com proporção 2:1 (Au^{III}:ranelato). À direita: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) para as diferentes partículas obtidas. De cima para baixo: partículas obtidas com Na₄(ran), [Sr₂(ran)] e Li₄(ran). Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon. Destacam-se as distâncias interplanares medidas. A atribuição dos planos cristalográficos planos foi feita de acordo com as distâncias de referência da ICDD para Au-fcc 147

Figura 72. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Na₄(ran) em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon..... 148

Figura 73. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e [Sr₂(ran)] em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon..... 149

Figura 74. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Li₄(ran) em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon..... 150

Figura 75. À esquerda: histogramas de distribuição de tamanho para as partículas obtidas nos experimentos com proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). À direita: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) para as diferentes partículas obtidas. De cima para baixo: partículas obtidas com Na₄(ran), [Sr₂(ran)] e Li₄(ran). Amostras preparadas por drop casting em um grid de cobre (400 mesh) com ultrathin carbon em um filme suporte do tipo holey carbon. Destacam-se as diferentes razões de aspecto nos três casos 151

Figura 76. Voltamograma cíclico do Na₄(ran) em solução aquosa 1 mmol·L⁻¹. Eletrodo de referência = Ag/AgCl 3 mol·L⁻¹; eletrodo de trabalho = carbono vítreo; velocidade de varredura = 75 mV·s⁻¹; Eletrólito = KCl 0,5 mol·L⁻¹ 154

Figura 77. (a) Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Li₄(ran) em solução aquosa na proporção 1:1 (Au^{III}:ranelato) com concentrações iniciais

das espécies igual a $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Curvas de absorvância em função do tempo entre (b) 0 e 20 s e (c) entre 0 e 700 s. Cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$).	155
Figura 78. Espectros FTIR obtidos por reflectância dos agregados de AuNPs gerados nas reações 1:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$) em condição equimolar ($10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) com (a) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e (b) $[\text{Na}_4(\text{ran})]$. Resolução 4 cm^{-1} . 300 acumulações	158
Figura 79. Espectros eletrônicos de acompanhamento da formação de AuNPs, a $55 \text{ }^\circ\text{C}$, usando 3-TA como agente redutor e as respectivas imagens de TEM para as proporções molares $\text{Au}^{\text{III}}:(3\text{-TA})$: (a) 20:1, (b) 20:0,1, (c) 20:0,025 e (d) 20:0,01. Figuras retiradas do artigo publicado por H. Huang e X. Yang ^[131]	159
Figura 80. Espectro de massas ESI- do sobrenadante obtido após a centrifugação da suspensão coloidal das AuNPs obtidas usando-se $\text{Li}_4(\text{ran})$ na proporção molar 1:8 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$).....	160
Figura 81. Espectro de massas ESI- do ranelato de sódio em solução aquosa básica diluída em MeOH.....	161
Figura 82. Atribuição tentativa dos fragmentos observados no espectro de massas ESI- do sobrenadante obtido após a centrifugação da suspensão coloidal das AuNPs obtidas usando-se $\text{Li}_4(\text{ran})$ na proporção molar 1:8 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$) mostrado na Figura 80	161
Figura 83. Comparação dos espectros vibracionais: (a) FTIR simulado ran^{4+} , (b) FTIR experimental $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, (c) Raman experimental $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e (b) Raman simulado $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. Simulação usando DFT (M06-2X, cc-pVTZ, vácuo).....	177
Figura 84. Espectro eletrônico calculado usando-se método semi-empírico ZINDO-S para o ranB	185

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Deslocamento químico, multiplicidade e integração dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 2-aminotiofeno substituído 60
- Tabela 2.** Deslocamento químico, multiplicidade, integração e atribuição tentativa dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$ 61
- Tabela 3.** Deslocamento químico, multiplicidade, integração e atribuição tentativa dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos compostos $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, $\text{Na}_4(\text{ran})$ e $\text{Li}_4(\text{ran})$. O composto de estrôncio foi solubilizado em uma mistura $\text{D}_2\text{O}:\text{DCl}$ em função da baixa solubilidade 67
- Tabela 4.** Deslocamento químico dos sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$ 71
- Tabela 5.** Deslocamento químico, fase e multiplicidade nos espectros de ^{13}C -RMN, DEPT-135 e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN, respectivamente, do $\text{Et}_4(\text{ran})$ (500 MHz, CDCl_3) 73
- Tabela 6.** Acoplamentos esperados no espectro HMBC do éster ranélico. Os acoplamentos carbono-hidrogênio a duas ligações e a três ligações de distância são representados pelos símbolos ^2J e ^3J , respectivamente 76
- Tabela 7.** Deslocamento químico dos sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do $\text{Na}_4(\text{ran})$ 81
- Tabela 8.** Distâncias de ligação da estrutura otimizada do ânion ranelato obtidas por modelagem molecular usando DFT e comparação com os valores experimentais obtidos por difratometria de raios X de monocristal das espécies $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e $\text{Et}_4(\text{ran})$. As distâncias de ligação no tiofeno foram obtidas por modelagem molecular usando DFT 83
- Tabela 9.** Principais ângulos da estrutura otimizada do ânion ranelato obtidos por modelagem molecular usando DFT e comparação com os valores experimentais obtidos por difratometria de raios X de monocristal das espécies $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e $\text{Et}_4(\text{ran})$. Os ângulos no tiofeno foram obtidos por modelagem molecular usando DFT 83
- Tabela 10.** Atribuição tentativa do espectro FTIR em pastilha de KBr do $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. Os modos vibracionais foram atribuídos com base na modelagem molecular usando DFT (M06-2X/cc-pVTZ, vácuo) 86
- Tabela 11.** Energia e composição percentual por grupo funcional dos orbitais de fronteira calculados (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) para a estrutura otimizada do estado fundamental do ran^{4-} 87
- Tabela 12.** Transições eletrônicas (entre estados singleto) com maior força do oscilador calculadas para o ran^{4-} usando TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água). As contribuições majoritárias para cada linha no espectro calculado foram obtidas usando-se o software GaussSum 3.0 90
- Tabela 13.** Coeficiente de absorvidade molar (ϵ) e atribuição tentativa das bandas de absorção dos ranelato de lítio, sódio e estrôncio em solução aquosa 90
- Tabela 14.** Principais sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos compostos $\text{ranB}(\text{Li})$ e $\text{ranB}(\text{Sr})$. As ressonâncias foram ajustadas em função do sinal da água (4,8 ppm) e a integração feita tomando como base o sinal em 3,7 ppm 109
- Tabela 15.** Principais sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do composto $\text{ranB}(\text{Li})$ comparados aos sinais da espécie $\text{Na}_4(\text{ran})$ apresentada no Seção 4.2.2 110

Tabela 16. Atribuição tentativa dos sinais nos espectros ^1H e ^{13}C -RMN do composto ranB(Li).	116
Tabela 17. Distâncias de ligação das estruturas otimizadas por MM ⁺ e DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) para o ranB. Comparação com as distâncias cristalográficas do [Sr ₂ (ran)] e do Et ₄ (ran) bem como com os valores calculados pra o ânion ranelato	127
Tabela 18. Distâncias de ligação C-C (tiofeno) e C-N _{amina} das estruturas otimizadas por DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) das espécies protonadas no C5 e no N amínico. Comparação com as distâncias cristalográficas do [Sr ₂ (ran)] e do Et ₄ (ran) bem como com os valores calculados pra o ânion ranelato	133
Tabela 19. Concentração e volume das soluções empregadas nos ensaios de acompanhamento cinético de formação de AuNPs usando ranelato como agente redutor	140
Tabela 20. Energia e composição percentual por grupo funcional dos orbitais calculados (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) para a estrutura otimizada do estado fundamental do ran ⁴⁺	178
Tabela 21. Transições eletrônicas (entre estados singleto) calculadas considerando os primeiros 50 estados singleto para o ran ⁴⁺ usando TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água). As contribuições para cada linha no espectro calculado foram obtidas usando-se o software GaussSum 3.0	182

Lista de Abreviaturas e Siglas

1D	-	Unidimensional
2D	-	Bidimensional
3-TA	-	Ácido 3-tiofenoacético
ACDC	-	Acetona dicarboxilato = ácido 3-oxi-pentanodióico
AuNP	-	Nanopartícula de ouro
CA	-	Central Analítica
CaSR	-	Receptor sensível ao Ca
ccp	-	<i>Cubic closed-packed</i>
CIS	-	Configuration Interaction Singles
cit	-	Ânion citrato
COX2	-	ciclo-oxigenase 2
DCM	-	Diclorometano
DEPT	-	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	-	<i>Density Functional Theory</i>
DMPO	-	5,5-dimetil-1-pirrolina N-óxido
DSSC	-	<i>Dye-sensitized Solar Cells</i>
EDDM	-	<i>Electron Difference Density Map</i>
EDTA	-	Ácido etilenodiaminotetra(acético)
EDX	-	<i>Energy-Dispersive X-Ray</i>
EPH	-	Eletrodo padrão de hidrogênio
EPR	-	Ressonância Paramagnética Eletrônica
ERK	-	Quinases extracelulares reguladoras de sinal
ESI	-	<i>Electrospray</i>
fcc	-	<i>face-centered cubic</i>
FTIR	-	<i>Fourier-Transform Infrared</i>
GH	-	Hormônio do crescimento
HAp	-	Hidroxiapatita
HMBC	-	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HOMO	-	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRTEM	-	<i>High Resolution Transmission Electron Microscopy</i>
HSQC	-	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
ICDD	-	<i>Internacional Centre for Diffraction Data</i>
IQ	-	Instituto de Química
LEM	-	Laboratório de Espectroscopia Molecular
LUMO	-	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MM+	-	Mecânica molecular
MOF	-	<i>Metal Organic Framework</i>
OFET	-	<i>Organic Field-Effect Transistor</i>
OLED	-	<i>Organic Light-Emitting Diode</i>
OM	-	Orbital Molecular
PEG2	-	Prostaglandinas E2
PES	-	<i>Potential Energy Surface</i>
PT	-	Politiofeno
PTH	-	Paratormônio recombinante

ran/ran ⁴⁺	-	Ânion ranelato
RMN	-	Ressonância Magnética Nuclear
SERM	-	Receptores seletivos de estrogênio
SERS	-	<i>Surface Enhanced Raman Scattering</i>
SMD	-	<i>Solvation Model based on Density</i>
SPR	-	<i>Surface Plasmon Resonance</i>
TD-DFT	-	<i>Time Dependent Density Functional Theory</i>
THF	-	Tetrahidrofurano
TMS	-	Tetrametilsilano
USP	-	Universidade de São Paulo
UV	-	Ultravioleta
UV-Vis	-	Ultravioleta-visível
XRPD	-	<i>X-Ray Powder Diffraction</i>

1. Introdução

Um levantamento na base de dados *Web of Science*[®] (*Thomson Reuters*) usando como palavra-chave *strontium ranelate* mostra cerca de 1690 artigos publicados desde o ano de 1997. Destes mais de 80 artigos por ano, em média, 86,9 % estão relacionadas as ciências biomédicas, o que é mais do que esperado, haja vista que o ranelato de estrôncio é o princípio ativo de um medicamento largamente empregado no tratamento da osteoporose, doença cada vez mais prevalente no mundo moderno, onde vivemos mais e nem sempre melhor.

O gráfico mostrado na **Figura 1** apresenta a distribuição percentual em grandes áreas de pesquisa: ciências biomédicas, química e afins, engenharia biomédica e biomateriais e assim por diante.

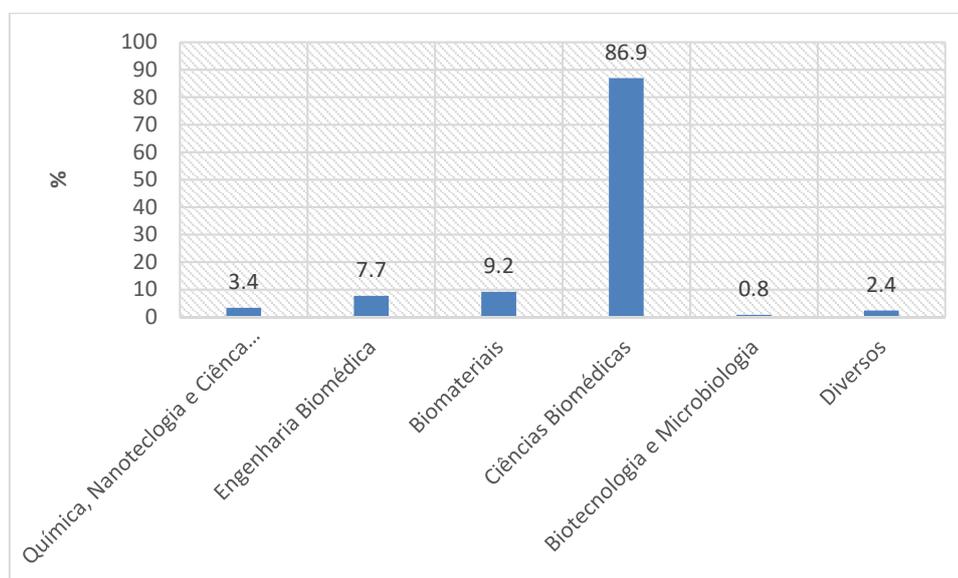


Figura 1. Gráfico de distribuição percentual das publicações desde 1997 para a entrada *strontium ranelate* na base de dados *Web of Science*[®] (*Thomson Reuters*). As áreas de química, nanotecnologia e ciência dos materiais foram agrupadas e totalizam menos de 3,5 % do total de artigos publicados

Uma análise criteriosa dos artigos da área de química e afins mostra que a maioria está ligada a produção de biomateriais baseados em hidroxiapatita (HAp) entre outros. Obviamente os algoritmos empregados pelas bases de dados acabam mascarando resultados importantes e outros métodos de buscas e entradas diferentes levam a resultados diferentes.

Usando a base de dados *Scifinder*[®] da *American Chemical Society* os resultados não são muito distintos. Dos quase 1200 resultados encontrados, chama atenção o número significativo de patentes: aproximadamente 190. Este é o panorama encontrado ao longo do desenvolvimento do projeto que deu origem a essa tese. Esperamos que os resultados aqui relatados e os artigos

frutos destes possam ampliar o microuniverso de trabalhos das áreas de química e afins sobre esse sistema instigante e extremamente complexo.

O presente texto está estruturado de forma bastante tradicional. A introdução tem por objetivo contextualizar o leitor com assuntos tão distintos: **1)** aspectos estruturais do ranelato e correlatos e uma breve descrição da ação farmacológica; **2)** aspectos fundamentais da estrutura e reatividade do tiofeno e seu derivado mais relevante para este trabalho: os aminotiofenos; **3)** uma visão geral sobre as nanopartículas de ouro (AuNPs), sem a pretensão de ser um tratado sobre cada um deles separadamente.

Os **Capítulos 4** (síntese e caracterização dos derivados do ácido ranélico), **5** (foto-reatividade em meio ácido) e **6** (geração de AuNPs usando ranelato como agente redutor) trazem o principal conjunto de resultados obtidos ao longo do desenvolvimento do projeto. Por fim um capítulo sumarizando os principais resultados e trazendo as perspectivas futuras.

1.1. Ranelato de Estrôncio

O ranelato é um ânion tetravalente (**Figura 2**), tendo como unidade fundamental uma um anel de tiofeno totalmente substituído com grupos amino, nitrila, metilcarboxi e carboxi. Sob a óptica de um químico inorgânico (de coordenação) o ranelato é um ligante heteroléptico, polidentado, contendo átomos doadores duros e moles. Deste ponto em diante o ranelato será abreviado na forma “ran” para os compostos e ran^{4-} quando nos referirmos a forma aniônica.

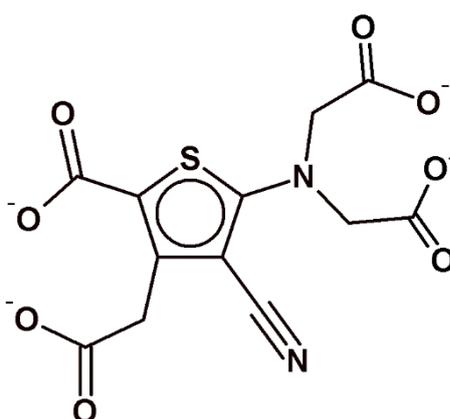


Figura 2. Fórmula estrutural plana do ânion ranelato

O ranelato é encontrado comercialmente na forma de complexo de estrôncio ou na sua forma esterificada. A síntese desses compostos é alvo de um sem-número de patentes, destacam-se dentre elas as descritas por L. Vaysse-Ludot *et al.*^[1,2], B. V. S. Kumar e

1. Introdução

colaboradores^[3] e S. Horvath *et al*^[4]. Apenas o artigo publicado em 2007 por W. Hongtao e colaboradores^[5] foi encontrado na literatura.

A rota sintética descrita no artigo^[5], e por nós empregada para a síntese do ranelato de tetraetila (**Figura 3**), Et₄(ran), é a mesma descrita nas patentes supracitadas: uma reação de Gewald para a formação do aminotiofenos substituído seguida de uma N-alkilação para obtenção do derivado esterificado do ranelato. A rota sintética e o mecanismo são melhor discutidos na **Seção 4.1.1**. H-T. Wei e M. Ji^[6] descreveram a estrutura cristalográfica do composto^[5] (**Figura 4**). A espécie cristaliza com cela unitária triclinica, grupo espacial P $\bar{1}$. Os parâmetros de cela são mostrados na legenda da **Figura 4**.

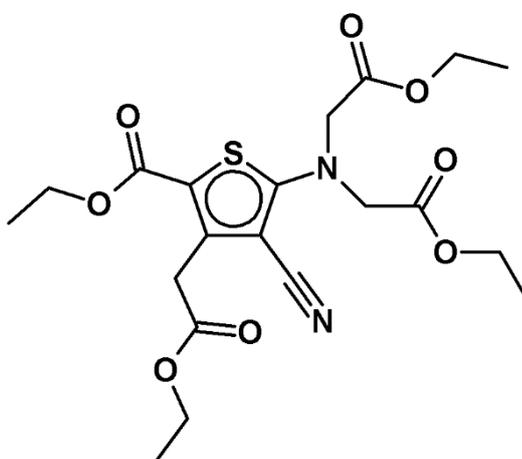


Figura 3. Fórmula estrutural plana do Et₄(ran)

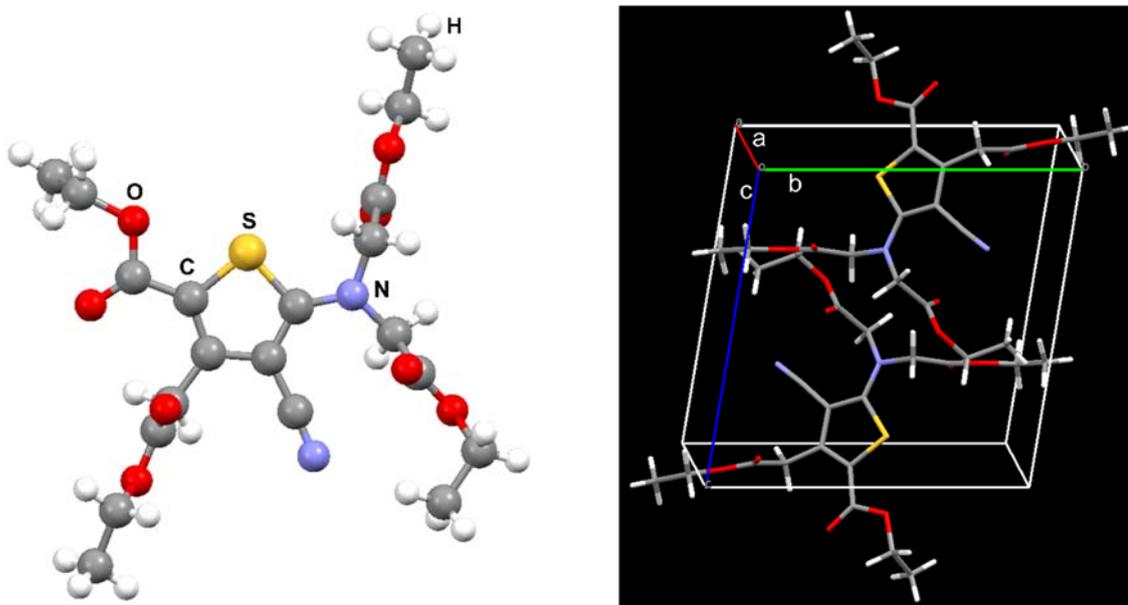


Figura 4. À esquerda: representação da estrutura molecular determinada por difração de raios X de monocristal do ranelato de tetraetila. À direita: representação da cela unitária do composto. Triclinico, P $\bar{1}$. Parâmetros de cela: $a = 8,725(3)$ Å; $b = 11,422(4)$ Å; $c = 11,475(4)$ Å; $\alpha = 99,428(6)^\circ$; $\beta = 99,354(6)^\circ$; $\gamma = 95,424(6)^\circ$. T = 193 K^[6]

1. Introdução

O derivado de estrôncio é obtido através da hidrólise do precursor orgânico empregando-se solução aquosa de hidróxido de lítio (LiOH) e tetrahidrofurano (THF) como solvente. Após separação do precipitado o filtrado é tratado com sal de estrôncio(II), tipicamente cloreto, formando um sólido bastante insolúvel a temperatura ambiente: o ranelato de estrôncio, $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. A **Figura 5** apresenta a fórmula estrutural da unidade assimétrica do $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ da estrutura cristalográfica publicada por K. Stahl *et al.*^[7]. A representação da cela unitária do complexo é mostrada na mesma figura.

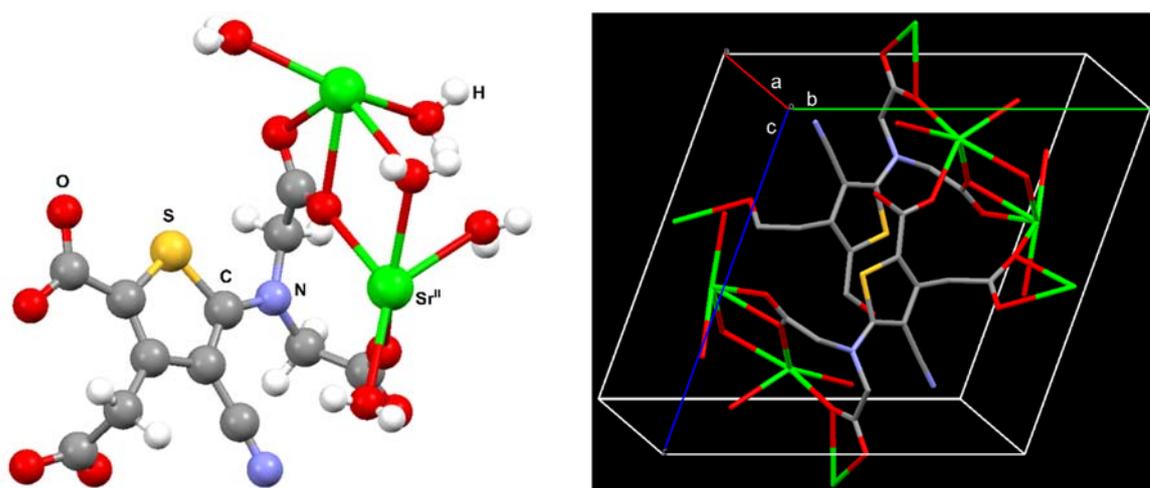


Figura 5. À esquerda: Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalográfica do ranelato de estrôncio: $[\{\text{Sr}_2(\text{ranelato})(\text{H}_2\text{O})_5\}]_n \cdot 3,79\text{H}_2\text{O}$. À direita: cela unitária do composto. Triclínico, $P\bar{1}$. Parâmetros de cela: $a = 8,3585(3)$ Å; $b = 12,3865(5)$ Å; $c = 12,6474(5)$ Å; $\alpha = 109,880(1)^\circ$; $\beta = 97,148(1)^\circ$; $\gamma = 105,321(1)^\circ$. T = 120 K.^[7]

No estado sólido o complexo forma um polímero de coordenação, ou uma rede de coordenação, que os autores classificaram como sendo característica de um *Metal Organic Framework* (MOF). Para uma discussão acerca da nomenclatura empregada na área de coordenação, materiais e engenharia de cristais, sugere-se o artigo publicado por S. R. Batten e colaboradores^[8] no qual os autores discutem essa questão com base nas recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC). Nós seguiremos usando a nomenclatura empregada pelos autores que caracterizaram o complexo em questão^[7].

O composto cristaliza com cela unitária triclínica, grupo espacial $P\bar{1}$. Os parâmetros de cela encontrados são: $a = 8,3585(3)$ Å; $b = 12,3865(5)$ Å; $c = 12,6474(5)$ Å; $\alpha = 109,880(1)^\circ$; $\beta = 97,148(1)^\circ$; $\gamma = 105,321(1)^\circ$. Na **Figura 5** nota-se que são duas unidades de ânion ranelato, 4 centros de Sr^{II} , 10 moléculas de água coordenadas aos íons metálicos e pouco mais de 3 moléculas água de cristalização por cela unitária, dando origem ao composto com fórmula: $[\{\text{Sr}_2(\text{ranelato})(\text{H}_2\text{O})_5\}]_n \cdot 3,79\text{H}_2\text{O}$, fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{23,58}\text{N}_2\text{O}_{16,79}\text{SSr}_2$ ($671,84 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$).

1. Introdução

Um arranjo supramolecular bastante peculiar mantido por ligações coordenadas (carboxilato-Sr^{II} e H₂O-Sr^{II}) e ligações de hidrogênio conferem ao composto a característica polimérica contendo uma rede de canais ou poros (**Figura 6**), o que reforça a classificação do mesmo como um MOF.

Na rede polimérica os centros de estrôncio(II) têm números de coordenação 8 e 9 formando os poliedros Sr1 (esfera de coordenação SrO₈) e Sr2 (esfera de coordenação (SrO₉) representados na **Figura 6**. Para cada estrôncio há 3 moléculas de água coordenadas. O número de oxigênios dos grupos carboxilatos coordenados ao metal varia: 5 para o poliedro Sr1 e 6 para o poliedro Sr2.

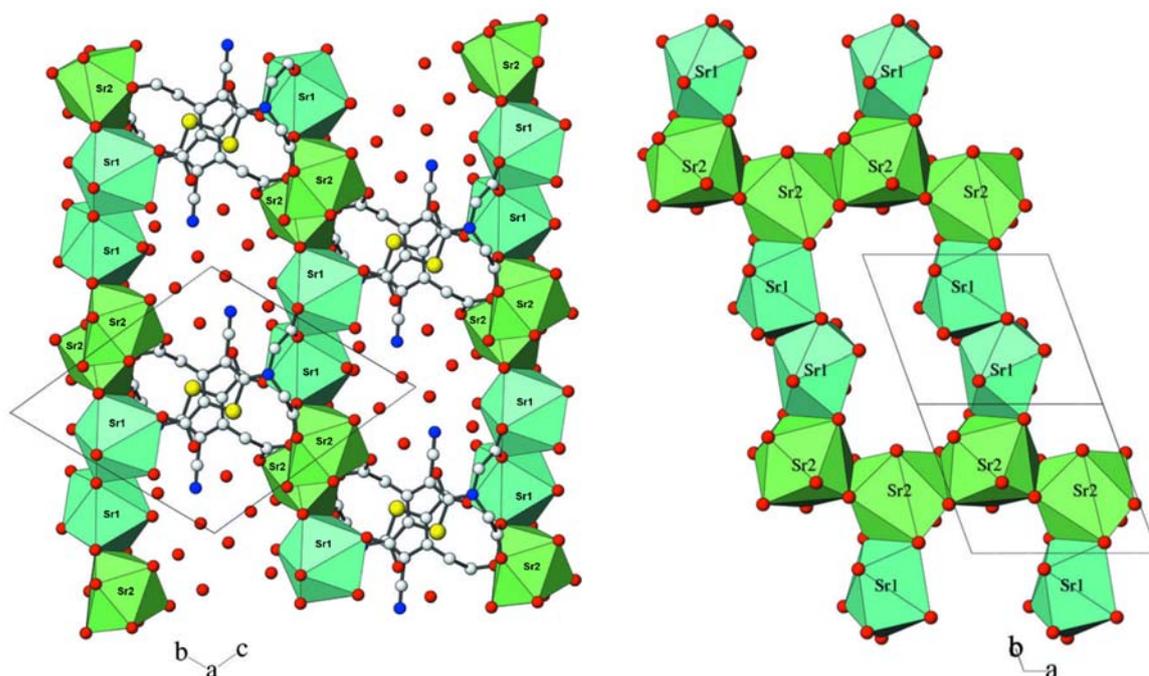


Figura 6. Representações bidimensionais da estrutura estendida do $[\{Sr_2(\text{anelato})(H_2O)_5\}]_n \cdot 3,79H_2O$. Os poliedros verdes representam os diferentes centros de estrôncio(II): **Sr1** e **Sr2** representam as esferas de coordenação do tipo **SrO₈** e **SrO₉**, respectivamente. Na representação as esferas amarelas, brancas, azuis e vermelhas representam os elementos enxofre, carbono, nitrogênio e oxigênio, nesta ordem. Os hidrogênios não são mostrados nesta representação. Figuras extraídas do artigo publicado por K. Stahl *et al.*^[7]

As distâncias e ângulos de ligação das estruturas mostradas anteriormente serão discutidas comparativamente as distâncias calculada por métodos computacionais ao longo do texto. A formação de estruturas poliméricas no estado sólido e a possibilidade de substituição do estrôncio por metais de transição e transição interna é um campo em aberto e poderia ser explorado para a obtenção de catalisadores heterogêneos e materiais optoeletrônicos baseados nas propriedades dos tiofenos.

1.1.1. Ranelato de Estrôncio e o Tratamento da Osteoporose

A matriz mineral do tecido ósseo é formada principalmente por HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, dopada com pequenas quantidades de íons estrôncio(II), magnésio(II), carbonato (CO_3^{2-}) e fluoreto (F^-)^[9-12]. Do ponto de vista químico os cátions divalentes estrôncio e cálcio (grupo II da classificação periódica dos elementos) apresentam certa semelhança, o que permite a substituição parcial dos centros de cálcio no retículo cristalino da HAp levando a formação da espécie $\text{Sr}_x\text{-HAp}$ ^[9,12]

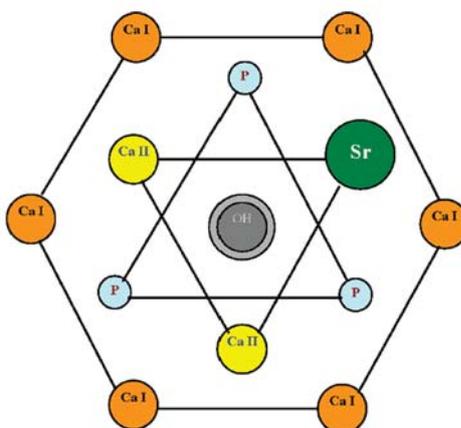


Figura 7. Representação esquemática do retículo cristalino da $\text{Sr}_x\text{-HAp}$ com os diferentes sítios de cálcio (CaI e CaII), fósforo (P), hidróxido (OH) e o substituinte estrôncio (Sr). Figura retirada do artigo H. B. Pan^[10]

A maior parte do estrôncio(II) depositado no organismo humano se localiza nos ossos (99 %). A dose diária recomendada de estrôncio é de cerca de 1,9 mg. As principais fontes de estrôncio são os cereais e os frutos do mar^[13].

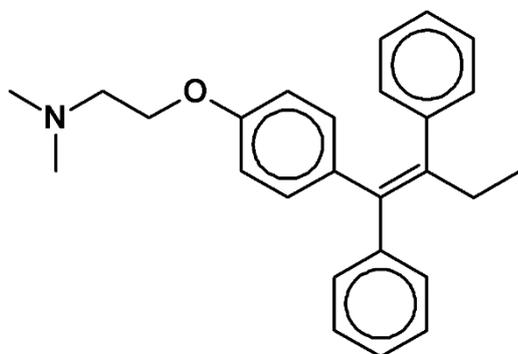
Um das principais enfermidades relacionadas ao tecido esquelético é a osteoporose, uma doença metabólica ligada aos mecanismos de reabsorção (liberação de cálcio do tecido ósseo para o sangue, mediada por células conhecidas como osteoclastos) e formação óssea (síntese de matriz óssea por osteoblastos). Esta patologia se caracteriza pela diminuição da densidade e deterioração da estrutura do tecido ósseo, sendo prevalente em pacientes idosos de ambos os sexos, principalmente em mulheres após a menopausa^[14-16].

Medidas profiláticas como suplementação de cálcio e vitamina D e, principalmente, hábitos de vida saudáveis (prática de exercícios físicos e alimentação balanceada) podem reduzir o risco de desenvolvimento da patologia^[14,15]. Em mulheres após o climatério o desequilíbrio hormonal maximiza a propensão ao desenvolvimento da osteoporose.

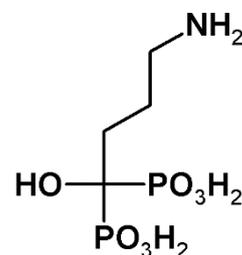
Aproximadamente 50 % das mulheres com mais de 50 anos sofrerão algum tipo de fratura relacionada com enfraquecimento da matriz óssea devido à osteoporose^[17].

O tratamento farmacológico usual inclui duas grandes classes de fármacos^[15-17], dentre os quais se destaca o ranelato de estrôncio, o único fármaco que tem ação simultânea na reabsorção e na formação de tecido ósseo^[12,17-23]:

1. **Os inibidores da reabsorção óssea (anti-catabólicos)** que agem diminuindo a reabsorção óssea (minimizando a ação dos osteoclastos). Entre eles destacam-se: os estimuladores seletivos dos receptores de estrogênio os SERMs (citrato de tamoxifeno é o mais empregado), os bisfosfonatos (alendronato de sódio é um exemplo) e o ranelato de estrôncio; As fórmulas estruturais do tamoxifeno e do alendronato são mostradas na **Figura 8**;
2. **Os agentes anabólicos** cuja ação farmacológica está ligada ao aumento da atividade dos osteoblastos (formação óssea). Os principais fármacos são: paratormônio recombinante (PTH) e teriparatida (derivada do paratormônio), esteróides anabolizantes e hormônio do crescimento (GH) e o ranelato de estrôncio.



Tamoxifeno (base livre)



Alendronato (base livre)

Figura 8. Fórmulas estruturais planas do tamoxifeno e do alendronato, base livre, medicamentos usados no tratamento da osteoporose que agem como inibidores da reabsorção óssea

O ranelato de estrôncio, comercializado no Brasil pela farmacêutica *Servier* com o nome de PROTOS[®], é vendido na forma de sachês contendo 2 g de composto anidro. É administrado em dose única na forma de suspensão oral (a quente) preferencialmente 2 h após as refeições (informações retiradas da bula do medicamento). O composto apresenta biodisponibilidade de aproximadamente 25 %, não é metabolizado e tem meia vida de cerca de 60 h, sendo excretado principalmente por via renal^[24].

1. Introdução

Estudos *in vitro* e *in vivo*^[12,25] vem mostrando que o ranelato de estrôncio age tanto como agente anti-catabólico quanto como agente anabólico. Acredita-se que o estrôncio(II) tem papel central no aumento da expressão de genes ligados a formação de osteoblastos *in vitro*^[26]. Na rota anti-catabólica, uma das prováveis formas de ação do ranelato de estrôncio é a diminuição da reabsorção óssea inibindo a ação dos osteoclastos por diminuição da ativação de preosteoclastos e diferenciação dos osteoclastos^[24,26]. A **Figura 9** mostra um esquema simplificado das vias metabólicas do cálcio (associadas ao tecido ósseo) e o efeito agonista ou antagonista mostrado pelo ranelato de estrôncio.

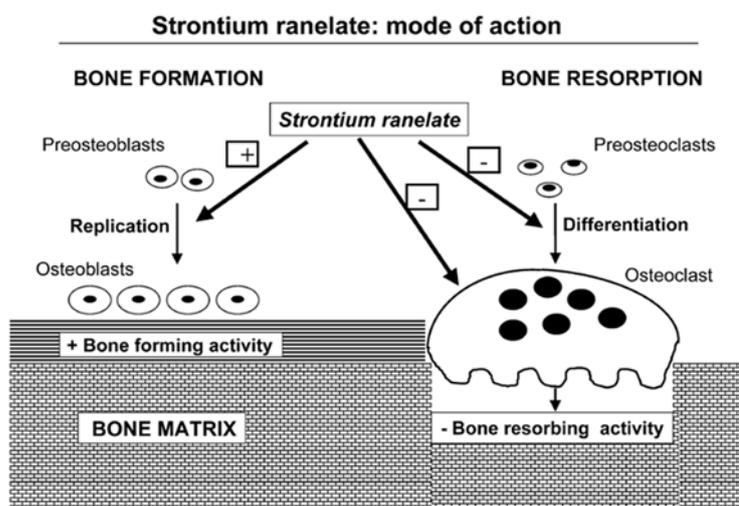


Figura 9. Esquema de ação do ranelato de estrôncio. Os sinais positivos e negativos indicam agonismo e antagonismo, respectivamente. Os osteoblastos são células responsáveis pela formação do tecido ósseo, ao passo que os osteoclastos são células que levam à quebra os mesmos. Ambas atuam juntas na manutenção da estrutura óssea. Figura retirada do artigo publicado por P. J. Marie^[19]

A ação nestas duas vias metabólicas é uma característica única do ranelato de estrôncio. Todavia, o mecanismo de ação em nível celular e molecular ainda não foi completamente desvendado e é fruto de debates na literatura da área^[12]. São três hipóteses principais para o papel do estrôncio:

1. Ação sobre o receptor sensível ao Ca (CaSR, um receptor transmembrana presente nas células do tecido ósseo)^[27,28]. A ativação desse receptor potencializa a replicação de osteoblastos, o que aumenta a densidade do tecido ósseo. A afinidade do Sr^{II} por esse receptor é menor que afinidade mostrada pelos íons Ca^{II} ;
2. Ativação das quinases extracelulares reguladoras de sinal (ERKs)^[29] o que aumenta a expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX2) e prostaglandinas E2 (PEG2), que tem efeito positivo sobre a replicação de osteoblastos;

3. Diminuição da reabsorção óssea por aumento de marcadores de atividade celular dos osteoclastos^[22,30] e consequente redução da perda óssea mediada por eles.

O estrôncio(II) parece desempenhar um papel importante na inibição da apoptose (morte celular programada) dos osteoblastos^[31] e na indução da diferenciação destes em osteócitos^[22] (forma madura dos osteoblastos), levando a manutenção da densidade óssea em condições patológicas.

A ação do estrôncio(II) no metabolismo ósseo é bastante dependente da dose ingerida/administrada. Doses muito elevadas podem, inclusive, causar efeitos danosos a mineralização óssea^[32].

A incorporação de estrôncio na matriz óssea após administração continuada de ranelato de estrôncio atinge um máximo a partir de 3 anos de tratamento^[33]. Especula-se que a incorporação de íons estrôncio ao tecido ósseo recém-formado se dá preferencialmente por substituição dos íons cálcio na superfície do cristal de HAp^[34], fato este suportado pela queda de quase 50 % na atividade do ranelato de estrôncio após 10 semanas de administração^[35].

Um estudo *in vitro*^[35] de cristalização de HAp na presença de ranelato de estrôncio mostra que além da substituição do cálcio(II) pelo íon estrôncio, há a incorporação de íons carbonato nos sítios dos ânions hidróxido e fosfato, indicando a maior complexidade do processo associado a incorporação de estrôncio(II) na matriz óssea.

O ranelato de estrôncio apresenta efeitos adversos graves em relação à cardiopatias, não sendo recomendado a pacientes portadores dessas patologias^[12,24,36]. Outros efeitos indesejáveis são desconforto intestinal, diarreia, náuseas, hipersensibilidade, dermatite e eczemas, entre outros (informações extraídas da bula do medicamento). Mesmo assim, no Brasil, o medicamento é comercializado nas farmácias sem a necessidade de prescrição médica/retenção de receita.

Tendo em vista os riscos de agravamento de quadros cardiovasculares, a relação risco/benefício da administração do medicamento deve ser avaliada caso a caso por profissional médico qualificado^[37,38].

1.2. Tiofenos e Aminotiofenos: Aspectos Fundamentais de Estrutura e Reatividade

A química do ânion ranelato é fortemente influenciada pela estrutura eletrônica do anel de tiofeno e especialmente pela reatividade do grupamento aminotiofeno. O texto que segue

1. Introdução

traz uma visão geral, e simplificada, sobre a estrutura eletrônica dessas espécies e como ela afeta a reatividade do composto de interesse.

O tiofeno é um composto heterocíclico aromático de cinco membros tendo o enxofre como heteroátomo (**Figura 10a**). Comparado aos demais heterociclos de cinco membros (**Figura 10b**), como o pirrol e o furano, o tiofeno é considerado o menos reativo apresentando propriedades físico-químicas similares ao benzeno^[39].

Essa reatividade diferenciada do tiofeno está intrinsecamente associada à estrutura eletrônica da molécula (**FIGURA 1- A**) quando comparado aos demais heterocíclicos. Uma vez que a aromaticidade é estabelecida a partir do par de elétrons do orbital 3p do enxofre, a sobreposição orbital se torna menos efetiva^[39,40].

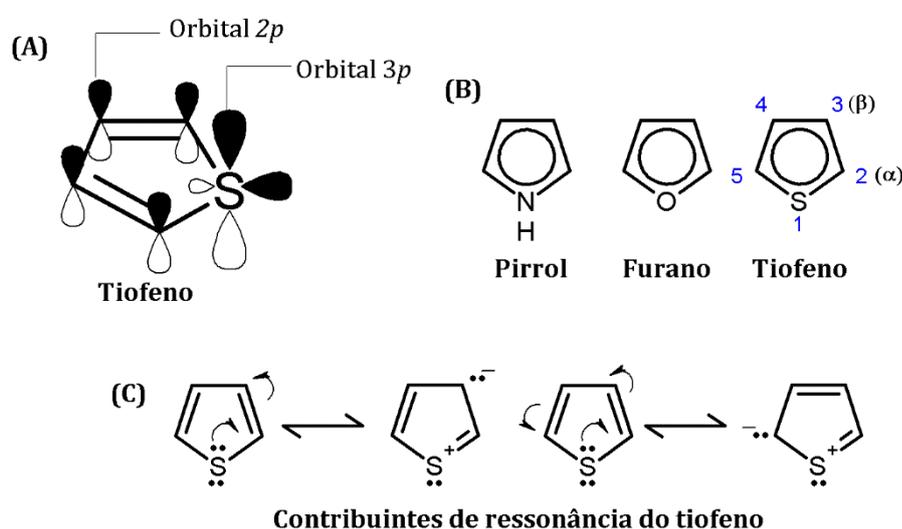
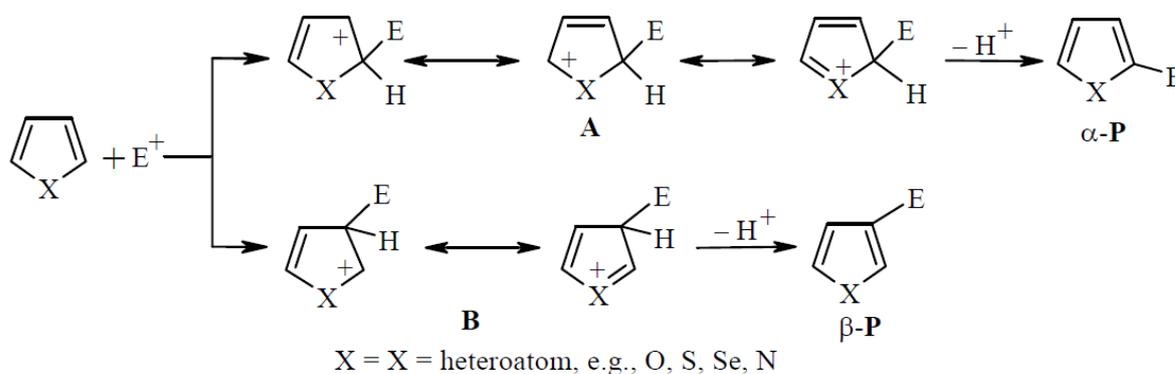


Figura 10. (a) Fórmula estrutural plana do tiofeno mostrando os orbitais atômicos 2p (carbonos) e 3p (enxofre) bem como o orbital híbrido sp^2 do enxofre. (b) Fórmulas estruturais planas do pirrol, furano e tiofeno. (c) Formas canônicas (contribuintes de ressonância) para o tiofeno

Utilizando a regra de Hückel para aromaticidade os heterociclos de 5 membros são considerados aromáticos: são $4n + 2$ ($n \in \mathbb{N}$) elétrons participando do sistema π conjugado. Todavia, o grau de aromaticidade (ou grau de deslocalização eletrônica) é menor que a encontrada para sistemas sem heteroátomos, tipo benzeno. K. E. Horner e P. B. Karadakov^[41] utilizaram diferentes métodos computacionais para investigar as diferenças na aromaticidade entre pirrol, furano e tiofeno com base no tensor de blindagem isotrópica (σ_{iso}). Com base neste parâmetro os autores concluíram que o tiofeno apresenta um caráter aromático levemente superior ao pirrol e ao furano.

As formas canônicas para o tiofeno (**Figura 10c**) justificam a tendência apresentada pela espécie e seus derivados em sofrer reações de substituição eletrofílica nas posições α e β ^[42] (**Esquema 1**), sendo que a substituição na posição α é ligeiramente favorecida (maior número de contribuintes de ressonância)^[39].



Esquema 1. Representação esquemática das reações de substituição eletrofílica em anéis de cinco membros heterocíclicos. Imagem adaptada da literatura^[42]

I. D. Nesterov e colaboradores^[42] compilaram uma série de dados experimentais acerca da reatividade de derivados do tiofeno, pirrol e furano contendo substituintes retiradores eletrônicos frente a reações de substituição e adição eletrofílica. Aplicando métodos computacionais aos sistemas estudados os autores mostraram que, por exemplo, a protonação do anel de tiofeno é preferencial na posição α .

Em meio ácido concentrado, o tiofeno é suscetível à formação de dímeros, trímeros ou mesmo à polimerização. Dadas as propriedades espectroscópicas e eletrônicas, estes compostos têm sido usados como sensores, condutores OLED (*Organic Light-Emitting Diodes*) e OFET (*Organic Field-Effect Transistors*), células solares, entre outros^[43].

Em altas temperaturas, a protonação do tiofeno em ácido fosfórico induz à formação de um dímero condensado pelo carbono – α . Na presença de tiofeno em excesso pode ainda levar à formação de um trímero^[44]. Ainda, é comum a formação de compostos altamente conjugados a partir de tiofenos pode ser favorecida em meio ácido como demonstrado por na reação de tiofeno e isatina em ácido sulfúrico concentrado levando à formação da indofenina, um composto azul (**Figura 11**)^[43,44].

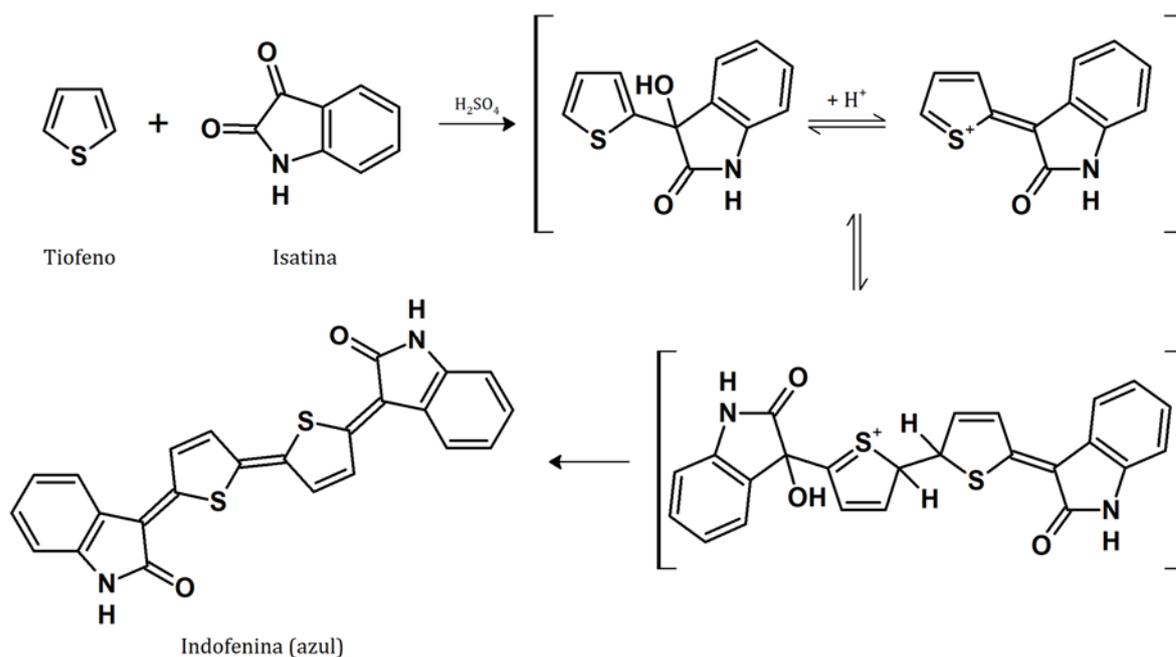


Figura 11. Formação do corante indofenina em meio ácido

Os compostos 2-aminotiofeno e 3-aminotiofeno são compostos aromáticos porém menos estáveis que o tiofeno (**Figura 12a**)^[45]. A instabilidade do 2-aminotiofeno está associada à possibilidade de decomposição desta estrutura em um composto vítreo marrom e pode ser minimizada por grupos retiradores eletrônicos ligados no anel de 5 membros (**Figura 12b**)^[46,47].

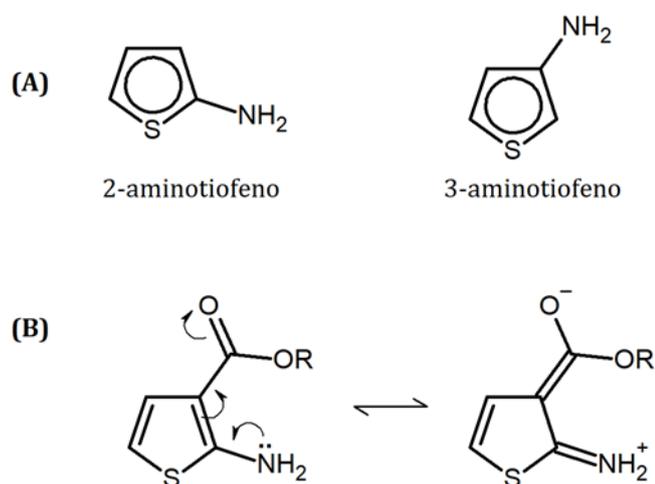


Figura 12. (a) Fórmula estrutural plana dos compostos 2- e 3-aminotiofeno. (b) Estabilização do grupo amino por ressonância

A redução do 2-nitrotiofeno tem sido reportada como uma das formas de obtenção de 2-aminotiofeno, contudo dada o baixo rendimento de síntese uma nova metodologia foi reportada por David L. Eck e Gardner W. Stacy^[46].

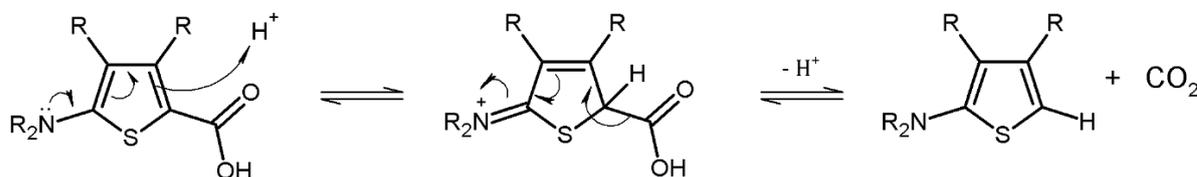
A metodologia empregada consistia na acidificação (usando HCl gasoso) do 2-aminobenzenotiofeno em éter dietílico levando à formação do sal ácido de 2-aminotiofeno, mais estável que o produto neutro. Os autores mostraram que o produto neutro, quando tratado com amônia em diclorometano à baixas temperaturas e atmosfera inerte poderia se manter relativamente estável com subsequente obtenção de cristais amarelos

Como mostrado na **Figura 12b**, a estabilidade dos aminotiofenos pode ser controlada pelos grupos substituintes ligados ao anel. Normalmente substituintes retiradores eletrônicos tendem a estabilizar o grupamento amino de derivados de 2-aminotiofenos por ressonância (*push-pull*). Sais ácidos ou substituições no nitrogênio tais como grupamentos *N*-alquil ou *N*-aril também promovem a formação de produtos com boa ou moderada estabilidade^[45].

Em meio ácido, aminotiofenos tendem a ser protonados no nitrogênio^[48], contudo, a presença de retiradores eletrônicos favorecem a protonação no anel uma vez que a basicidade do grupamento amino é menor^[45]. Ainda, em meio ácido existe a possibilidade de formação de azo corantes a partir de aminotiofenos^[49]. Essas reações são favorecidas em meio fortemente ácido levando à formação sais de diazônio estáveis.

O anel de tiofeno, além de contribuir para o aumento da ressonância, por possuir um enxofre, aumenta a estabilidade do corante uma vez que atua como retirador eletrônico, e permite uma série de modificações estruturais levando a formação de uma gama de espectros e cores^[50–52].

Uma vez que podem sofrer reações de substituição eletrofílica ou nucleofílica anéis de tiofeno^[39,40], tal qual pirróis e furanos, substituídos com grupos carboxílicos podem facilmente sofrer descarboxilação (**Esquema 2**) em meio ácido ou básico. A reação ocorre via substituição eletrofílica com a protonação do anel levando à formação de um intermediário imínio^[39,45].



Esquema 2. Reação de descarboxilação do 5-carboxi-2-aminotiofeno em meio ácido

1.3. Nanopartículas de Ouro

Os campos da nanociência e da nanotecnologia, que a menos de meio século poderiam ser confundidos com obras futuristas de ficção científica, são caracterizados pelo estudo e

aplicação de estruturas da ordem do bilionésimo do metro^[53]. À nanociência concerne, principalmente, o estudo da correlação entre o tamanho dos materiais na escala nanométrica e as propriedades diferenciadas desses sistemas. Já o campo da nanotecnologia é voltado para a aplicação de materiais nanométricos com propriedades diferenciadas^[54].

A redução na escala de tamanho dos materiais leva a obtenção espécies com propriedades ópticas, eletrônicas, condutoras, entre outras, como por exemplo o ouro *bulk* (o uso da expressão *bulk* neste trabalho se refere a sólidos estendidos) e o ouro nanoparticulado. A mudança nas propriedades observadas em função da diminuição do tamanho está intimamente ligada a estrutura eletrônica dos materiais.

Em um dos extremos da escala de dimensão dos materiais, temos os sólidos estendidos onde a diferença de energia dos orbitais (atômicos ou moleculares) é muito pequena e o material não apresenta propriedades características oriundas da discretização dos sistemas quânticos atômicos ou moleculares, o outro extremo da escala. A medida que diminuimos as dimensões dos materiais *bulk*, diminuindo o número de átomos e aumentando área superficial, aumentamos as diferenças de energia entre os diferentes níveis eletrônicos, caminhando progressivamente para uma situação de discretização, **Figura 13**^[55].

No diagrama da **Figura 13**, δ representa a diferença de energia entre os níveis eletrônicos de fronteira. Nos átomos e moléculas os orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) estão separados por uma barreira de energia (*gap*) muito maior que a energia térmica do sistema (definida pelo produto $k_B T$, onde k_B é constante de Boltzmann e T a temperatura termodinâmica). Nos sistemas *bulk* (sólidos estendidos) δ tende a zero e a diferença entre os níveis eletrônicos é tão pequena que há a formação de um contínuo, aproximando as propriedades do material àquelas previstas classicamente.

No caso dos sistemas nanométricos há discretização dos níveis eletrônicos, porém ela é menos pronunciada que o extremo atômico/molecular, conferindo propriedades diferentes dos mesmos materiais *bulks*. Em termos de química/física do estado sólido, a passagem do estado *bulk* para o regime nanométrico implica na diminuição da densidade de estados eletrônicos, limitada pela área/volume do material.

A síntese e obtenção de materiais nanométricos segue duas abordagens experimentais principais: *top-down* e *bottom-up*^[56]. A primeira estratégia é a abordagem física do problema, partindo de espécies *bulk* e empregando métodos físicos para obter os nanomateriais derivados.

1. Introdução

A estratégia *botton-up* é a abordagem química, onde se combinam blocos construtores em nível atômico/molecular que são quimicamente transformados nos nanomateriais de interesse. Em ambos os casos o controle do tamanho, da forma e da estabilidade dos nanomateriais sempre se mostra um grande desafio.

Do ponto de vista químico as estratégias *botton-up* são as mais desafiadoras e instigantes. Sob a óptica da química de coordenação, a possibilidade de modular a interação de diferentes moléculas com as superfícies dos nanomateriais metálicos, como as AuNPs, extrapolando os conceitos da química de Werner para entender os fenômenos superficiais e interfaciais constitui uma das novas fronteiras do conhecimento (a chamada química de coordenação de superfície^[57-60]).

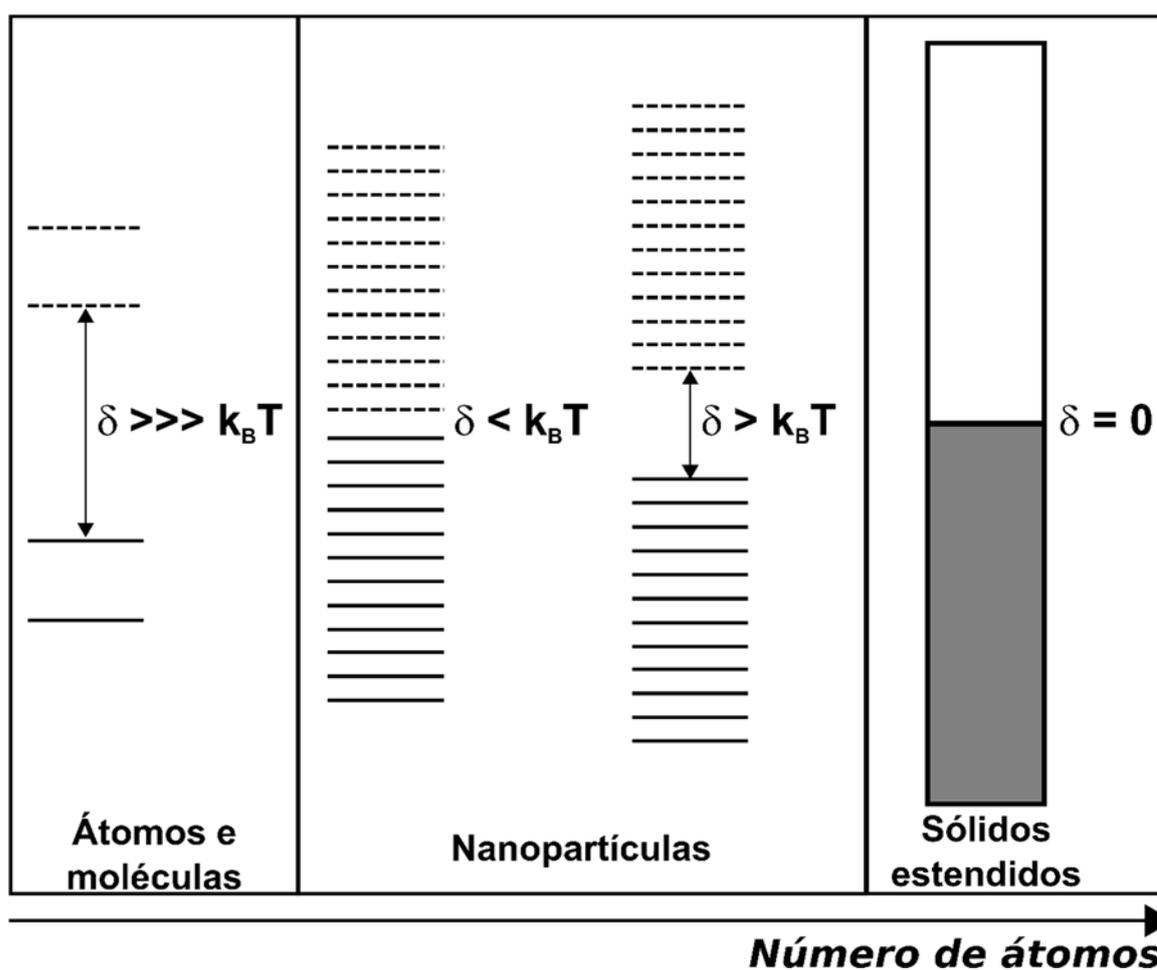


Figura 13. Diagrama de energia dos níveis eletrônicos em função do número de átomos do sistema. δ = diferença de energia entre os níveis de fronteira. Linha cheia representando os orbitais ocupados e as linhas tracejadas os orbitais não-ocupados. Na representação dos sólidos estendidos a diferença de energia entre os níveis ocupados é mínima, levando a formação de uma estrutura contínua. k_B = constante de Boltzmann ($1,3806 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$); T = temperatura termodinâmica em kelvin; $k_B T$ = energia térmica do sistema^[55]

1. Introdução

Os materiais baseados em ouro intrigam a humanidade a muitas gerações. No século IV a. C. foi fabricado por artesãos romanos o cálice de Licurgo, uma taça contendo uma estrutura vítrea dopada com ouro e prata. Quando iluminada de dentro para fora enxerga-se a cor vermelha (cor transmitida). Mudando-se a posição da fonte de iluminação para o lado externo, enxerga-se a cor amarelo-esverdeada, fruto de efeitos de espalhamento de luz.

Em vários outros objetos do mundo antigo, bem como em vitrais produzidos na idade média, materiais contendo ouro, prata e cobre na forma nanoparticulada (como sabemos hoje) foram usados com fins decorativos. Entretanto, somente na segunda metade do século XIX, quando Micheal Faraday utilizando fósforo como agente redutor, ácido tetracloroáurico (HAuCl_4) como fonte de ouro e dissulfeto de carbono como solvente (e estabilizante)^[61] é que se obteve de forma sistemática suspensões coloidais estáveis de ouro metálico.



Figura 14. Cálice de Licurgo. À esquerda vê-se a cor espalhada (fonte externa de luz). À direita, com a fonte de luz dentro do cálice, observa-se a luz transmitida. Fonte: <http://www.britishmuseum.org>

M. Faraday, além do grande trabalho experimental desenvolvido na área, foi um dos primeiros a propor que a diferença de cor do ouro metálico *bulk* para as diferentes suspensões coloidais por ele obtida seriam resultado da diferença no tamanho das partículas suspensas. Todavia, somente na segunda metade do século XX, com a melhoria das técnicas de caracterização por imagem (microscopia eletrônica) é que a suposição de Faraday ganhou eco na comunidade acadêmica.

O ouro metálico cristaliza, preferencialmente, com cela unitária cúbica de face centrada (fcc, do inglês *face-centered cubic*), que equivale ao empacotamento cúbico compacto (ccp, do inglês *cubic closed-packed*), situação de maior fator de empacotamento. Na **Figura 15** são apresentados os hábitos cristalinos mais comuns para nanocristais de Au-fcc^[62].

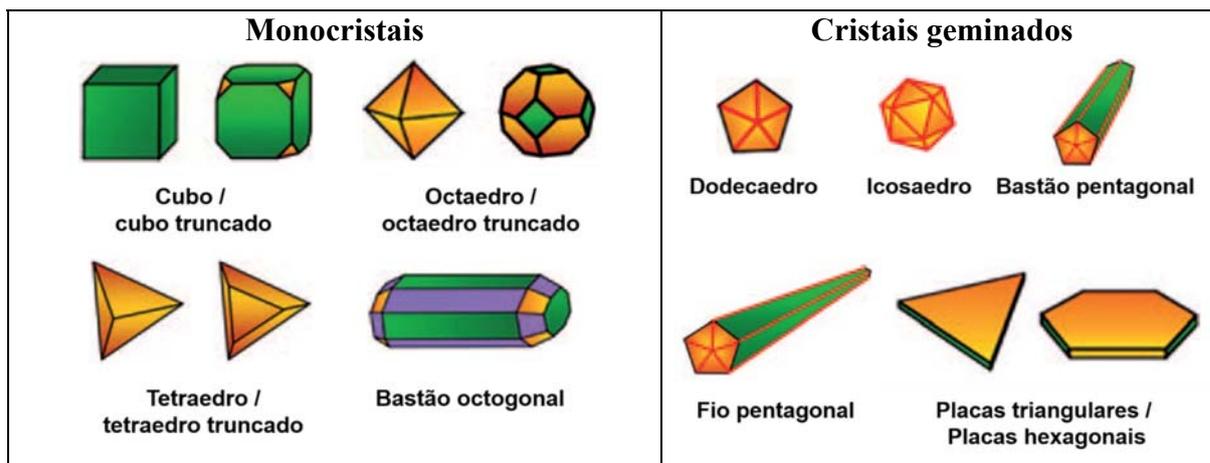


Figura 15. Principais hábitos cristalinos dos nanocristais de Au-fcc. Adaptação da figura original apresentada no artigo publicado por Y. Xia e colaboradores^[62]

Uma das principais características de nanoestruturas metálicas de metais como Au e Ag é a existência de plasmons de superfície e a sua forte interação com a radiação na região do visível^[63].

O modelo mais simples para entender as interações em sólidos metálicos é o modelo do mar de elétrons. Neste modelo os elétrons de valência do metal *bulk* são tratados como um mar de elétrons que responde a interação eletrostática dos cátions metálicos. A diminuição do número de átomos, e conseqüentemente do tamanho das partículas, acaba conferindo características de discretização à esse mar de elétrons que passa a oscilar coerentemente sob ação de um campo elétrico incidente quando o diâmetro (d) das partículas é muito menor que o comprimento de onda (λ) da radiação incidente. Neste caso o mar de elétrons passa a ser conhecido como plasmons de superfície, ou simplesmente plasmons.

De forma simplificada, quando o diâmetro da nanopartícula metálica é da ordem do comprimento de onda da radiação incidente, a interação com o campo elétrico gera uma separação de carga (um dipolo elétrico) na superfície da nanoestrutura. Esse dipolo, em ressonância com a radiação incidente, oscila coerentemente intensificando o campo elétrico local, efeito esse conhecido como ressonância plasmônica de superfície (SPR, do inglês *Surface Plasmon Resonance*)^[63,64], **Figura 16.**

O clássico trabalho de 1908 G. Mie^[65] lançou as bases teóricas (clássicas) para o entendimento do fenômeno SPR e sua dependência com o tamanho (mais precisamente a seção de choque, σ) dos espalhadores. Segundo a teoria de Mie, para interação de partículas metálicas de diâmetro menor que 100 nm, a banda no visível observada para as AuNPs, por exemplo, é

resultado da combinação dos fenômenos de espalhamento (σ_{esp}) e absorção (σ_{abs}), o chamado espectro de extinção (σ_{ext}), ou seja:

$$\sigma_{\text{ext}} = \sigma_{\text{esp}} + \sigma_{\text{abs}} \quad (\text{eq. 1})$$

A seção de choque de absorção é função do diâmetro (d) da partícula ao cubo, ao passo que a σ_{esp} depende de d^6 , logo em regimes nanométricos ($d < 100$ nm) o espalhamento domina o espectro observado^[65].

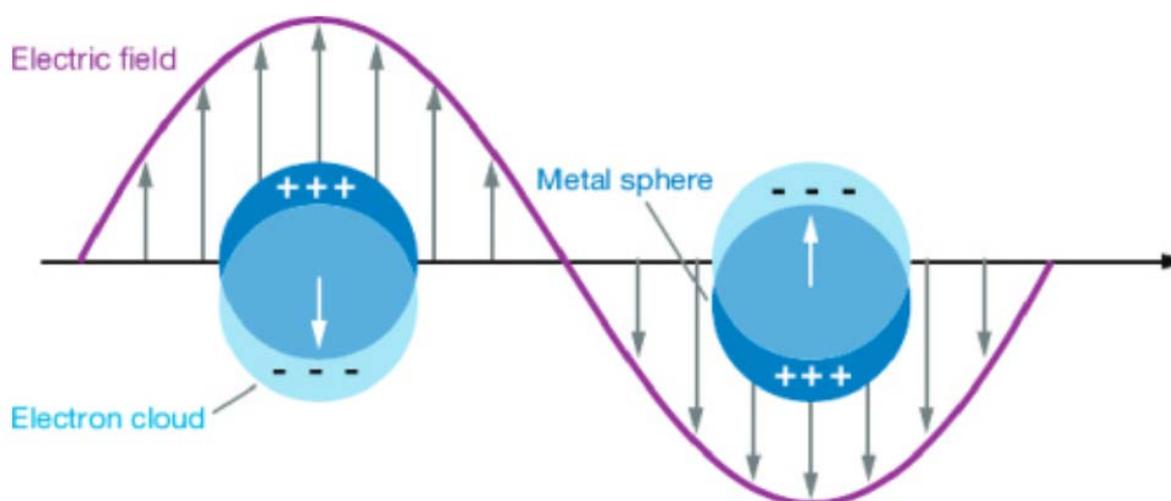


Figura 16. Representação da oscilação coerente do dipolo induzido pela interação dos plasmons de superfície com a radiação incidente. Figura extraída do trabalho publicado por M. E. Stewart e colaboradores^[63]

As partículas esféricas (ou esferoides) apresentam uma única banda no espectro eletrônico, sendo que a simetria, largura e o máximo de absorção são fortemente influenciados pelo tamanho das nanopartículas^[58]. Já partículas com anisotropia morfológica (formas outras que não a esférica) apresentam propriedades ópticas e espectrais distintas, ampliando o espectro de aplicações desses sistemas^[66].

A mudança na geometria/hábito cristalino dos nanocristais quebra a simetria da separação de cargas, gerando dipolos com orientações e intensidades distintas. Esse dipolos interagem de maneira distinta com o campo elétrico da radiação incidente^[63,67-69]. A **Figura 17** mostra a variação do espectro de extinção de suspensões coloidais de nanobastões de Au função das diferentes razões de aspecto das partículas^[69].

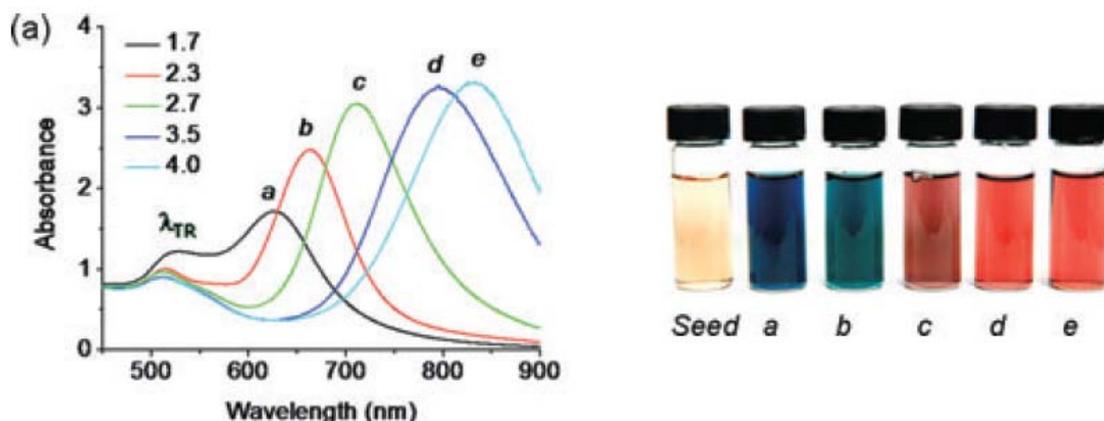


Figura 17. Espectros de extinção de nanobastões de Au com diferentes razões de aspecto. Figura adaptada do artigo publicado por L. Tong *et al.*^[69]

1.3.1. Síntese de AuNPs: O Método de Turkevich

Ainda na década de 1950, J. Turkevich, P. C. Stevenson e J. Hiller^[70,71] obtiveram AuNPs de forma mais controlada e racional, utilizando HAuCl_4 e citrato de sódio como agente redutor, apontando a importância de variáveis como temperatura e concentração dos reagentes sobre o tamanho das partículas obtidas.

Além da caracterização morfológica das partículas usando microscopia eletrônica, J. Turkevich^[70,71] e colaboradores relacionaram a cor das suspensões coloidais (vermelho) ao espectro eletrônico de extinção (somatório dos fenômenos de absorção e espalhamento) obtido, onde há uma banda característica com máximo em aproximadamente 520 nm para partículas com tamanho da ordem de 40 nm^[72].

O método de Turkevich^[71], como ficou conhecido, e o conjunto de suas modificações^[73], é provavelmente a principal estratégia sintética (em meio aquoso) utilizada ao longo desses 50 anos desde sua proposição inicial.

Outros métodos largamente empregados são os que envolvem o uso de matrizes poliméricas como agentes estabilizantes e/ou redutores^[74], aplicação de cristais semente em uma matriz de micelas de brometo de cetiltrimetilamônio^[75,76], sínteses em meio orgânico destacando-se o método proposto por Brust *et al.*^[77] e os métodos sintéticos focados na obtenção de partículas anisotrópicas^[66,67,75,78–81].

A simplicidade experimental do método de Turkevich é um dos grandes atrativos dessa estratégia. Porém, a reprodutibilidade (em termos de morfologia e propriedades) é um dos pontos falhos dessa rota sintética e vem mobilizando a comunidade acadêmica^[67,82–95] na busca

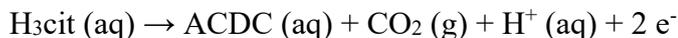
de um maior controle sobre as variáveis experimentais e conseqüentemente sobre as partículas obtidas. Dentre as variáveis analisadas na síntese de Turkevich, destaca-se o papel do citrato como: **1º)** agente redutor^[70], **2º)** passivante/estabilizante^[88] e **3º)** controlador de pH^[93].

O papel do pH e por sua vez do citrato como controlador deste foi explorado no trabalho publicado X. Ji et al.^[93]. Em situações onde o pH do meio de reação está entre 6,5-7,7 a formação de hidroxocomplexos do tipo $[\text{AuCl}_2(\text{OH})_2]^-$ e $[\text{AuCl}(\text{OH})_3]^-$ é favorecida o que, segundo os autores, leva a um processo mais lento de nucleação (da ordem de 60 s) e um crescimento lento das nanoesferas. Já em condições em que $3,7 < \text{pH} < 6,5$ forma-se majoritariamente $[\text{AuCl}_3\text{OH}]^-$, o que resulta em um processo de nucleação mais rápido (menor que 10 s) levando a formação dos nanofios que posteriormente se fragmentam em nanopartículas esféricas.

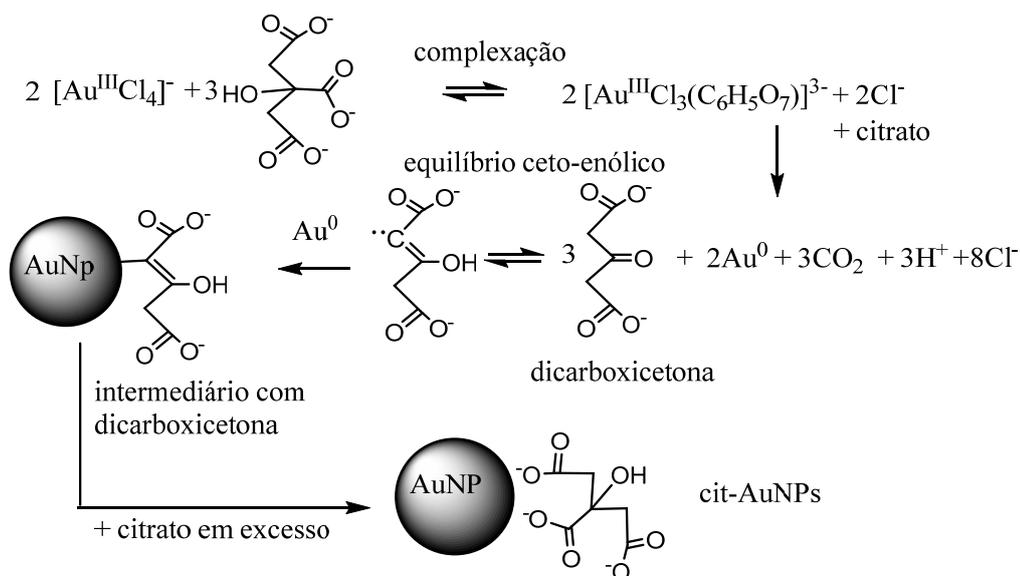
Além de agente redutor, o citrato e seus produtos de oxidação tem grande influência na estabilização e no mecanismo de formação das AuNPs. Trabalhos como o de L. Pei e colaboradores^[91] mostram que quando a razão molar de citrato/ Au^{III} é baixa (da ordem de 0,2) formam-se preferencialmente nanofios. Já B-K. Pong et al.^[95] mostram que a formação desses nanofios é uma etapa crucial na formação das nanopartículas esféricas, reforçando a ideia de que além do papel óbvio de agente redutor, o citrato desempenha um papel estabilizante tanto do produto final quanto das etapas intermediárias de formação dos nanocristais.

O trabalho publicado por S. Kumar e colaboradores^[94] apresenta uma proposta mecanística para a formação de AuNPs esféricas pelo método de Turkevich. Nesse mecanismo o produto de oxidação do citrato, a acetonadicarboxilato (ACDC, ácido 3-oxi-pentanodióico) desempenha um papel importante na etapa de nucleação das partículas por se coordenar ao Au^0 , formando um complexo estável na superfície das partículas recém-formadas. O citrato só substitui a ACDC em condições de excesso onde o equilíbrio da reação de troca é deslocado.

As reações mostradas abaixo são principais reações envolvidas no processo de redução do ouro(III) via método de Turkevich. Reações paralelas e simultâneas como a substituição nucleofílica na esfera de coordenação do ânion complexo tetracloaurato(III), equilíbrio ácido base envolvendo o ânion citrato bem como reações de decomposição da ACDC (gerando acetona e CO_2) também ocorrem.

IA: Redução do Au^{III}:**IB: Oxidação do ácido cítrico:****II: Desproporcionamento do Au^I:****Reação global:**

Essa proposta foi extensamente estudada em nosso grupo de pesquisa resultando em uma série de trabalhos, dentre eles o publicado por D. Grasseschi *et al.*^[87] que jogou nova luz sobre a questão, provando a hipótese levantada por S. Kumar *et al.*^[94].



Esquema 3. Representação básica da síntese de Turkevich, destacando a formação do intermediário ceto-AuNP, envolvendo coordenação pelo carbono. Extraído de H. E. Toma, Nanotecnologia molecular – materiais e dispositivos, São Paulo: Blucher, 2016^[96]

2. Objetivos

Como mostrado na seção anterior, o ranelato de estrôncio é o princípio ativo de um medicamento largamente empregado ao redor do mundo no tratamento da osteoporose. Todavia, pouco se sabe acerca das propriedades (químicas, físicas, espectroscópicas, entre outras) mais fundamentais desse composto e seus derivados. Claramente o foco sobre esse composto está centrado única exclusivamente, até a presente data, na sua ação farmacológica, que ainda permanece parcialmente desconhecida em nível celular/molecular.

A estrutura do íon ranelato com vários grupos carboxilatos e amino-carboxilatos lembra EDTA e sugere fortemente algum papel dessa espécie na interação com os íons metálicos ao nível dos osteoblastos e osteoclastos. Da mesma forma, existe a questão do porquê da necessidade do íon de estrôncio? São questões que têm alguma ligação com a química de coordenação, e acabaram suscitando nossa curiosidade por essa espécie.

Considerando-se a escassez de trabalhos acerca da química fundamental do ranelato e seus derivados, o objetivo central desta tese foi contribuir para o conhecimento básico da química do íon ranelato, preenchendo lacunas existentes na vasta literatura disponível e consultada. Como químicos (inorgânicos) entendemos que apenas o completo entendimento (se é que isso é possível para um sistema tão complexo quanto este) das propriedades básicas de um composto possibilita a exploração de todas as suas potenciais aplicações, independentemente da área do conhecimento.

2.1. Objetivos específicos

Como objetivos específicos temos: muitos dos quais estabelecidos ao longo do processo, buscamos:

- Encontrar metodologias simples e de baixo custo para a obtenção do ranelato em suas diferentes formas;
- Caracterizar estrutural e espectroscopicamente os compostos obtidos;
- Aplicar métodos de química computacional para racionalizar e expandir a caracterização das espécies;

2. *Objetivos*

- Estudar a reatividade do ranelato frente à algumas reações já conhecidas e trabalhadas dentro do nosso grupo de pesquisa (especialmente a síntese de AuNPs) e entender a especial reatividade dos compostos em meio ácido;
- Combinar as caracterizações feitas com os dados de química computacional para então racionalizar a reatividade das espécies frente as reações testadas.

3. Parte Experimental

Seguem abaixo as descrições experimentais das sínteses e preparações fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho bem como detalhes computacionais dos ensaios de modelagem molecular que dão suporte as discussões. O ânion ranelato, como já foi mencionado anteriormente, será apresentado na forma abreviada: **ran**⁴⁻ ou **ran** nas fórmulas dos compostos.

As descrições experimentais referentes aos ensaios de **reatividade em meio ácido** e de **síntese de nanopartículas de ouro (AuNPs)** empregando os sais e complexos de ranelato serão feitas nos respectivos **Capítulos 5 e 6**, a fim de contextualizar a discussão. A fonte de radiação ultravioleta (UV) usada para os experimentos de reatividade em meio ácido sob irradiação UV é uma lâmpada da Spectroline, modelo TRI-365H contendo 3 LED's (*light emitting diode*) UV (365 nm) e 1 LED branco.

Os ensaios de solubilidade foram feitos, em todos os casos, empregando os seguintes solventes/soluções: água destilada, ácido clorídrico (HCl) 1 mol·L⁻¹, hidróxido de sódio (NaOH) 1 mol·L⁻¹, metanol (MeOH), etanol (EtOH), trifluoretanol (CF₃CH₂OH), acetonitrila (MeCN), acetona, diclorometano (DCM), clorofórmio, éter dietílico (Et₂O), tetra-hidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético glacial (HOAc) e acetato de etila.

3.1. Reagentes e Solventes

- Acetato de etila (Synth)
- Acetato de sódio (Synth)
- Acetona (Synth)
- Acetonitrila (Synth)
- Ácido acético glacial (Synth)
- Ácido clorídrico (Synth)
- Ácido clorídrico deuterado (Sigma-Aldrich)
- Ácido Sulfúrico (Synth)
- Ácido tetracloroáurico tri-hidratado (Sigma-Aldrich)
- ADOGEN 464 (Sigma-Aldrich)
- Água deuterada (Sigma-Aldrich)
- Bromoacetato de etila (Sigma-Aldrich)
- Carbonato de lítio (Synth)
- Carbonato de potássio (Merck)
- Carbonato de sódio (Synth)
- Carvão ativado (Synth)
- Clorofórmio (Synth)
- Clorofórmio deuterado (Sigma-Aldrich)
- Diclorometano (Synth)
- 3-oxoglutarato de dietila (Sigma-Aldrich)
- Dimetilformamida (Synth)
- Enxofre elementar (sem marca)
- Etanol (Synth)
- Éter dietílico (Synth)
- Hidróxido de sódio (Synth)
- Malononitrila (Sigma-Aldrich)
- Metanol (Synth)
- Nitrato de potássio (Synth)
- Protos® (Servier)

- Trifluoretanol (Sigma-Aldrich)
- Tetra-hidrofurano (Synth)
- Ranelato de estrôncio (Sigma-Aldrich)

3.2. Análise Instrumental

3.3.1. Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um equipamento Perkin-Elmer, modelo CHN 2400, na Central Analítica (CA) do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ/USP). A apresentação dos resultados de análise elementar ao longo do texto será feita sempre da seguinte forma: %X = valor experimental (valor teórico).

3.3.2. Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos UV-Vis foram registrados em um espectrofotômetro da Hewlett-Packard, HP-8453 diode-array, com cubeta de quartzo de caminho óptico (b) de 1 cm, na região de 200 a 1000 nm.

3.3.3. Espectroscopia Vibracional de Absorção e na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As análises por espectroscopia FTIR (do inglês *Fourier-Transform Infrared*) foram realizadas em um espectrômetro da Bruker, modelo FT-IR ALPHA, na região de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , em pastilhas utilizando brometo de potássio (KBr) como meio dispersante.

Os espectros FTIR das nanopartículas das AuNPs foi registrado em modo de reflectância em um espectrofotômetro FTIR da Shimadzu, modelo 8300, acoplado a um microscópio AIM 8800, trabalhando com detectores refrigerados sob nitrogênio líquido. Inicialmente se faz o mapeamento óptico do material colocado sobre superfície refletora, como ouro, operando com as diversas objetivas existentes. A região focalizada pela objetiva é monitorada pelo espectrofotômetro, produzindo o espectro FTIR, que pode ser acumulado e processado convenientemente. A faixa útil de trabalho tem sido 700 – 4000 cm^{-1} , com resolução típica de 4 cm^{-1} .

3.3.4. Espectroscopia Vibracional por Espalhamento Raman

Os espectros Raman foram registrados na faixa de 100 a 3500 cm^{-1} em um espectrômetro FT-Raman da Bruker, modelo RFS100/S, com detector de Ge (resfriado com N_2 líquido) e laser de $\text{Nd}^{3+}/\text{YAG}$ para excitação em 1064nm, do Laboratório de Espectroscopia Molecular (LEM) do IQ-USP. As condições de potência do laser = 100 mW e 250 acumulações.

3.3.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN unidimensionais (1D) e bidimensionais (2D) foram registrados em um espectrômetro da Bruker, modelo AIII de 500 MHz com sonda de 5 mm TXI, da CA-IQ/USP. Os sinais nos espectros em clorofórmio deuterado (CDCl_3) foram ajustados em função do deslocamento químico do tetrametilsilano (TMS). Já os espectros em solução aquosa tiveram seus sinais ajustados em relação ao deslocamento químico padrão da água (4,8 ppm).

3.3.6. Espectroscopia de raios X por Dispersão de Energia (EDX)

Os espectros EDX (do inglês *Energy-Dispersive X-Ray*) foram registrados em um espectrômetro da Shimadzu, modelo EDX-720, com fonte de rádio e detector semicondutor de Si(Li), tensão da fonte 15-50 kV e corrente variável de 1-1000 μA .

3.3.7. Espectrometria de Massas

Os espectros de massa foram adquiridos em modo de injeção direta em um espectrômetro de baixa resolução da Bruker, modelo Esquire 3000 Plus, com fonte de ionização por *electrospray* (ESI) e analisador do tipo *ion trap*. Voltagem do capilar: 4500 V. Pressão do nebulizador: 12 psi. Vazão do gás de purga: 5 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$. Temperatura: 200 °C. Condições de aquisição diferentes das descritas aqui serão apresentadas junto aos respectivos espectros.

3.3.8. Difractometria de Raios X de Pó (XRPD)

Os difratogramas de pó (XRPD, do inglês *X-Ray Powder Diffraction*) de pó foram coletados em um difratômetro Bruker, modelo D2 Phaser, fonte de Cu ($\text{K}\alpha$, $\lambda = 1,5419 \text{ \AA}$) com

tensão de 30 kV e corrente de 15 mA, em modo de varredura contínua, 2θ variando de 5° a 50°, usando porta amostra convencional para pó e *waffer* de Si orientado.

3.3.9. Voltametria Cíclica

As voltametrias cíclicas foram registradas em um potenciostato/galvanostato da Metrohm, modelo Autolab PGSTAT30, em uma cela convencional de três eletrodos sob atmosfera de N₂ (g). Eletrodo de referência = Ag/AgCl (KCl (aq) 3,0 mol·L⁻¹) da Metrohm, com potencial aferido usando-se o potencial de referência do par [Fe(CN)₆]³⁻/[Fe(CN)₆]⁴⁻. Eletrodo de trabalho: eletrodo de carbono vítreo (GC). Contra-eletrodo: fio de platina.

3.3.10. Microscopia Eletrônica de Transmissão de Alta Resolução (HRTEM)

As micrografias eletrônicas de alta resolução (HRTEM, do inglês *High Resolution Transmission Electron Microscopy*) foram registradas em um microscópio da Jeol, modelo JEM 2100, canhão com filamento de hexafluoreto de lantânio (LaB₆), 200 kV (máxima tensão de aceleração), disponível na CA do IQ/USP. Amostra preparada por *drop casting* (gotejamento) em um *grid* de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon* da Ted Pella.

3.3. Modelagem Molecular

A modelagem molecular usando Teoria do Funcional de Densidade independente do tempo (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) e dependente do tempo (TD-DFT, do inglês *Time Dependent Density Functional Theory*) foi feita em colaboração com o grupo de química computacional liderado pelo Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo Braga, do IQ/USP.

As moléculas estudadas por modelagem molecular foram otimizadas usando DFT, nível de teoria M06-2X^[97] como funcional e função de base cc-PVTZ^[98] para todos os átomos usando o pacote de química computacional Gaussian09D^[99]. As otimizações foram realizadas com o modelo de solvatação implícita baseada na densidade (SMD, do inglês *Solvation Model based on Density*)^[100] empregando água como solvente. Todas as estruturas otimizadas foram confirmadas como mínimos por cálculos de frequência vibracional.

Os espectros eletrônicos teóricos foram computados utilizando o método DFT dependente do tempo (TD-DFT, do inglês *Time Dependent Density Functional Theory*) para os primeiros 50 estados excitados com multiplicidade de spin singlete, usando o funcional M06^[101] e função de base cc-PVTZ para todos os átomos no mesmo modelo de solvatação implícita empregado para as otimizações estruturais.

As análises de composição dos orbitais moleculares (OMs), das estruturas otimizadas, e a geração dos mapas de diferença de densidade eletrônica (EDDM, do inglês *Electron Difference Density Map*)^[102], para as transições eletrônicas calculadas, foram feitas usando-se o software GaussSum 3.0^[103].

As imagens das estruturas otimizadas e dos orbitais moleculares (OMs) foram geradas usando-se o software livre Avogadro 1.2.0^[104]. As imagens referentes aos EDDMs foram renderizadas usando-se o software livre Gabedit 2.5.0^[105].

Cálculos semi-empíricos foram feitos com o pacote de programas da HyperChem 8.0 com otimização prévia por mecânica molecular (MM⁺), usando o algoritmo de gradiente conjugado de Polak-Ribiere com um nível mínimo de convergência de 1×10^{-5} kcal·Å⁻¹·mol⁻¹.

Os OMs foram obtidos usando método semi-empírico ZINDO-S, limite de convergência 0,001, parâmetros de sobreposição orbital σ - σ 1.257 e π - π 0.585 ou variável). Os espectros eletrônicos foram computados considerando excitações com interação de configuração simples (CIS, do inglês *Configuration Interaction Singles*), com espaço ativo de 20 orbitais moleculares de fronteira (H-9, ..., HOMO, LUMO, ..., L+9). O procedimento de cálculo foi baseado em ciclos iterativos MM⁺/ZINDO-S, até atingir a convergência desejada na estrutura e espectro.

3.4. Obtenção do Ranelato de Estrôncio - [Sr₂(ran)]·9H₂O - a Partir do Medicamento PROTOS[®]

Cada sachê de PROTOS[®] (4 g) contém, segundo a fabricante, 2,0 g de ranelato de estrôncio anidro ou 2,632 g de ranelato de estrôncio nona-hidratado. O conteúdo de 5 saches de PROTOS[®], 19,5105 g, foi transferido para um erlenmeyer (1 L) contendo 500 mL de água destilada. A suspensão foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por cerca de 2 h. Passado esse período, a suspensão foi filtrada em funil de Büchner com placa de vidro sinterizado.

3. Parte Experimental

O sólido foi lavado, sequencialmente, com 500 mL de água destilada, 200 mL de mistura 1:1 água:etanol (EtOH), 100 mL de EtOH e 100 mL de acetona. Durante a lavagem com a mistura água:etanol foi evidenciada a formação de um precipitado branco no filtrado. O material isolado (sólido branco) foi seco previamente no próprio filtro e depois sob vácuo por 12 h.

Rendimento: 7,9601 g (62 %) calculado com base no percentual em massa de $[\text{Sr}_2(\text{ran})]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2,632 g = 65,8 %) por sachê de 4 g. **Análise elementar:** %C = 21,46 (21,33); %H = 3,36 (3,58); %N = 4,09 (4,14). Valores calculados com base na fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{SSr}_2$ (675,62 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), do composto nona-hidratado. **ESI+ (m/z):** $[\text{M}-\text{H}]^+ = [\text{Sr}_2(\text{Hran})(\text{H}_2\text{O})_{3-4}]^+ = 581$. **ESI- (m/z):** $[\text{M}-\text{H}_3]^- = \text{H}_3\text{ran}^- = 341$. **Solubilidade:** solúvel em água (muito pouco) e soluções aquosas de HCl e NaOH, ambas na concentração de $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

3.5. Preparação do Ranelato de Lítio – $\text{Li}_4(\text{ran})\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Em um balão de fundo redondo com duas bocas (500 mL), 4,6501 g (6,9 mmol) de $[\text{Sr}_2(\text{ran})]\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ foram suspensos em 300 mL de água. A suspensão foi aquecida até aproximadamente $60\text{ }^\circ\text{C}$, e mantida sob agitação magnética. Alcançada esta temperatura, a suspensão foi mantida sob aquecimento e agitação até que a maior parte do sólido se dissolvesse (aproximadamente 30 min). Foram adicionados, lentamente (com auxílio de funil de adição com equalizador de pressão), 100 mL de solução aquosa de carbonato de lítio (Li_2CO_3) contendo 1,02 g (13,8 mmol) do sal. A adição completa da solução de Li_2CO_3 levou cerca de 1 h. A formação de precipitado (sólido branco) é imediata.

A suspensão foi deixada, sob agitação magnética constante, e aquecimento por cerca de 2 h após finalizada a adição da solução de Li_2CO_3 . Após este período, a mistura foi deixada em repouso para que naturalmente decantasse e atingisse a temperatura ambiente. Usando celite como agente de filtração, a solução (solução amarelo-claro) foi isolada por filtração a vácuo e depois concentrada, sob aquecimento ($\theta < 60\text{ }^\circ\text{C}$) e agitação, em um sistema aberto até aproximadamente $\frac{1}{4}$ do volume inicial, quando foi transferida para um balão de fundo redondo e concentrada até *secura* em evaporador rotatório (rotavap).

O sólido amarelo claro (beje) resultante foi raspado das paredes do balão e seco em dessecador a vácuo. **Rendimento:** 2,4185 g (80 %). **Análise elementar:** %C = 33,32 (32,90); %H = 3,04 (3,22); %N = 6,44 (6,39). Valores calculados para a fórmula mínima

$C_{12}H_{14}Li_4N_2O_{12}S$ ($438,07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), do composto tetra-hidratado. **Solubilidade:** muito solúvel em água e soluções aquosas de HCl e NaOH, ambas na concentração de $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

3.6. Preparação do Ranelato de Sódio – $Na_4(\text{ran})\cdot 8H_2O$

O procedimento experimental empregado para a preparação do $Na_4(\text{ran})\cdot 8H_2O$ é o mesmo descrito para a preparação do composto de lítio (**Seção 3.4**). As quantidades empregadas foram: 4,6501 g (6,9 mmol) de $[Sr_2(\text{ran})]\cdot 9H_2O$ e 1,46 g (13,8 mmol) de carbonato de sódio (Na_2CO_3). **Rendimento:** 2,6813 g (67 %). **Análise elementar:** %C = 25,98 (25,10); %H = 3,30 (3,86); %N = 4,69 (4,88). Valores calculados para a fórmula mínima $C_{12}H_{22}Na_4N_2O_{16}S$ ($574,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), do composto octa-hidratado. **ESI- (m/z):** $[M-H_3]^- = 341$. **Solubilidade:** muito solúvel em água e soluções aquosas de HCl e NaOH, ambas na concentração de $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

3.7. Síntese Ranelato de Tetraetila

A síntese do derivado esterificado do ácido ranélico seguiu o procedimento descrito por^[5], consistindo em duas etapas fundamentais: síntese do composto 2-aminotiofeno precursor seguida da síntese do éster ranélico.

3.7.1. Primeira Etapa: Síntese do 2-Aminotiofeno Precursor

Em um balão de fundo redondo de duas bocas (25 mL) foram adicionados 2 mL de EtOH, 0,97 mL (5,18 mmol) de 3-oxoglutarato de dietila e 0,342 g (5,18 mmol) de malononitrila resultando em soluções incolor e amarelo clara, respectivamente. Usando banho de gelo e água a temperatura do sistema foi mantida abaixo dos $30 \text{ }^\circ\text{C}$ e então foram adicionados 0,453 mL (5,18 mmol, $0,996 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$) de morfolina não havendo alteração significativa do aspecto da solução.

O sistema foi mantido sob agitação e $\theta < 30 \text{ }^\circ\text{C}$ por 1 h. Após este período (com a solução com um tom mais escuro de amarelo) foram adicionados 0,172 g (5,36 mmol) de enxofre elementar gerando uma suspensão. O sistema foi aquecido, sob agitação magnética, até refluxo e mantido nessas condições por 2 h, resultando em uma solução castanho-escuro. Após

este período, com o balão ainda quente, foi adicionada água lentamente até a formação de precipitado (cerca de 1 mL).

O precipitado foi transferido para um funil de Büchner com placa de vidro sinterizado e filtrado a vácuo. O sólido amarelo foi lavado com água em abundância até que o filtrado estivesse praticamente incolor. O material obtido foi seco sob vácuo, e posteriormente recristalizado em EtOH a quente (aproximadamente 5 mL) com carvão ativado, isolado e novamente seco sob vácuo. **Rendimento:** 1,0515 g (72 %). **Análise elementar:** %C = 51,16 (51,05); %H = 5,09 (5,00); %N = 9,97 (9,92). Valores calculados para a fórmula molecular $C_{12}H_{14}N_2O_4S$ (282,32 $g \cdot mol^{-1}$). **ESI+ (m/z):** $[M-H]^+ = 283$ e $[M-Na^+] = 305$. **Solubilidade:** solúvel em MeOH, EtOH, CF_3CH_2OH , MeCN, acetona, DCM, $CHCl_3$, Et_2O , THF, DMF, DMSO, HOAc glacial e acetato de etila.

3.7.2. Segunda Etapa: Síntese do Et₄(ran)

Em um balão de fundo redondo de 3 bocas (100 mL) foram adicionados 0,8217 g (2,9 mmol) do 2-aminotiofeno substituído (sólido laranja-escuro previamente preparado) e 0,8 g (6 mmol) de carbonato de potássio (K_2CO_3). Sobre a mistura dos dois sólidos foram adicionados 5 mL uma solução de ADOGEN 464 em acetona (solução incolor). A suspensão resultante (solução marrom-escuro após a adição do Adogen 464 mais o K_2CO_3 não dissolvido) foi deixada em banho de gelo sobre agitação magnética. Sobre esta suspensão, foram adicionados, gota a gota (usando funil de adição com equalizador de pressão), 3 mL de uma solução contendo 0,6560 mL (5,8 mmol, $\rho = 1,506 g \cdot cm^{-3}$) de bromoacetato de etila em acetona. Não houve mudança significativa na cor da mistura após o término da adição.

Ao final da adição do bromoacetato de etila o balão foi conectado a um condensador e o sistema foi aquecido a 60 °C, por 5 h, em banho de óleo, usando controlador de temperatura (no banho de óleo). Ao longo da reação a mistura adquiriu tons mais avermelhados.

A suspensão foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente e então filtrada, em funil de Büchner com placa de vidro sinterizado. O solvente foi removido em rotavap até quase secura. Neste ponto foram adicionados 5 mL de metanol (MeOH) levando a precipitação de um sólido (marrom claro/bege) que foi lavado com MeOH e água destilada, ambos gelados.

O sólido foi recristalizado, à quente, em 10 mL de etanol (EtOH), com carvão ativado, e novamente isolado. **Rendimento:** 0,8734 g (65 %). **Análise elementar:** %C = 52,82 (52,85);

3. Parte Experimental

%H = 5,65 (5,77); %N 6,05 (6,16), calculado para a fórmula molecular $C_{20}H_{26}N_2O_8S$, (454,49 $g \cdot mol^{-1}$). **ESI+** (m/z): $[M-H]^+ = 455,4$; $[M-Na]^+ = 477,2$. **ESI-** (m/z): 453,2. **Solubilidade:** solúvel em $CHCl_3$, DCM, MeCN e acetona; parcialmente solúvel em EtOH e MeOH; pouco solúvel em água.

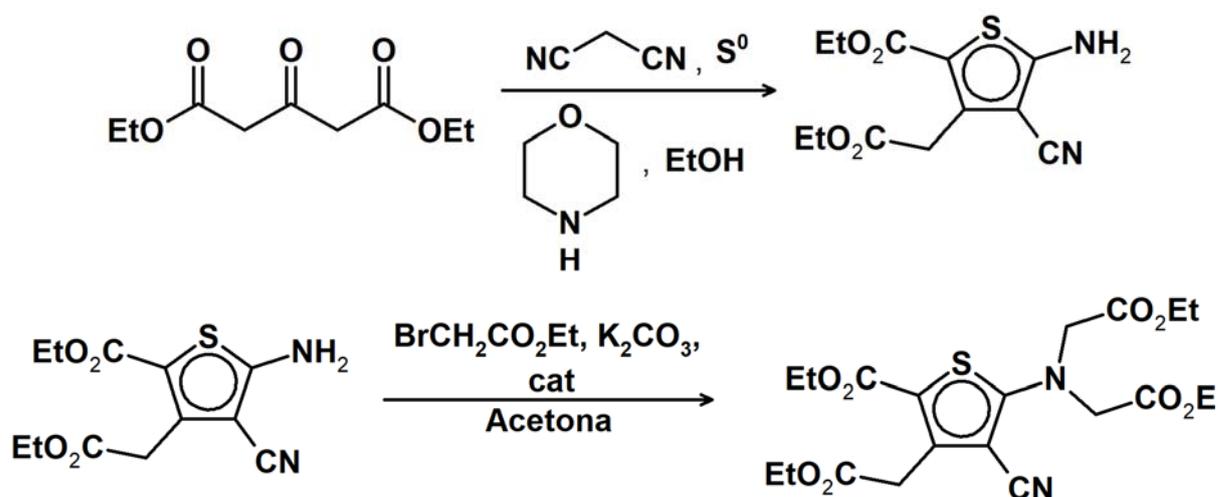
4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

4.1. Síntese e Obtenção dos Derivados do Ácido Ranélico: Et₄(ran), [Sr₂(ran)], Na₄(ran) e Li₄(ran)

4.1.1 Ranelato de Tetraetila

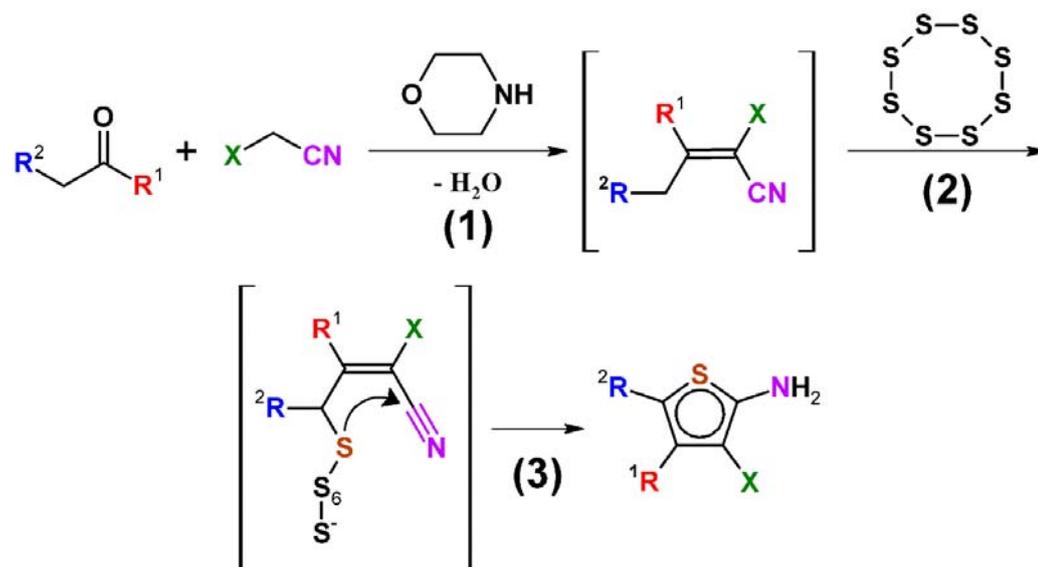
O Et₄(ran), foi sintetizado e caracterizado com o propósito de suportar a caracterização (especialmente por RMN) dos compostos de Li⁺, Na⁺ e Sr²⁺, dando um norte para as discussões referentes a reatividade em meio ácido do ânion ranelato (**Capítulo 5**).

A rota sintética empregada foi descrita por H. Wei e colaboradores^[5] e envolve duas etapas (**Esquema 4**): 1^o) a síntese (*one pot*) do precursor 2-aminotiofeno substituído através da reação de Gewald, e 2^o) uma reação de substituição nucleofílica para a alquilação da amina, formando assim o éster ranélico.



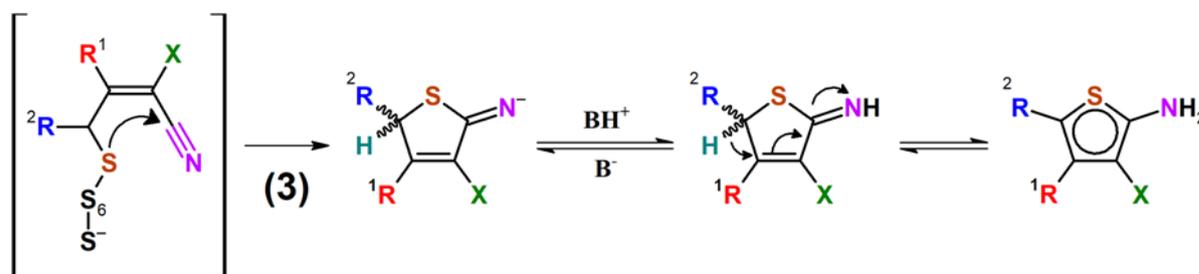
Esquema 4. Síntese do ranelato de tetraetila. Acima: reação de Gewald para obtenção do intermediário 2-aminotiofeno substituído. Abaixo: etapa de substituição nucleofílica para alquilação do grupo amina.

O método de Gewald para síntese de 2-aminotiofenos substituídos vem sendo largamente empregado ao longo dos anos, sendo que uma série de variantes derivadas da síntese original^[106-109] podem ser encontradas na literatura. A rota aqui empregada^[5] consiste de três etapas fundamentais: **1**) condensação de Knoevenagel: formação do intermediário alquilideno ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$), **2**) adição de enxofre elementar (S_8) e **3**) fechamento do anel. O **Esquema 5**, mostra de forma simplificada as etapas fundamentais do processo.



Esquema 5. Reação de Gewald e suas três etapas fundamentais: (1) formação do alquilideno (acoplamento de Knoevenagel), (2) inserção de enxofre elementar e (3) formação do anel de tiofeno

O mecanismo completo ainda é matéria de discussão na literatura. A etapa de fechamento do anel e posterior formação do sistema aromático é especialmente importante e pode estar ligada a reatividade do ânion ranelato em meio ácido (**Capítulo 5**). Uma proposta para essa sequência de etapas pode ser encontrada no **Esquema 6**.



Esquema 6. Proposta de mecanismo para a formação do anel de tiofeno partindo da espécie sulfurada mostrada no **Esquema 5**.

A segunda etapa para obtenção do éster ranélico é a alquilação do grupo amino através de uma substituição nucleofílica, com bromoacetato de etila como agente alquilante, em fase heterogênea (o K_2CO_3 não é solubilizado ao longo da reação). A reação envolve ainda o uso do ADOGEN 464, um sal de amônio quaternário que age como catalisador da reação.

Em ambas as etapas rendimentos das reações após a recristalização são altos (maiores 65%). Os valores experimentais de análise elementar e espectrometria de massas (apresentados na **Seção 3.6**) são compatíveis com os valores calculados para os produtos. Tanto o intermediário quanto o éster ranélico foram caracterizados por espectroscopia RMN.

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

A **Tabela 1** mostra a lista completa da atribuição tentativa dos sinais do espectro ^1H -RMN (500 MHz) em clorofórmio deuterado (CDCl_3) do precursor 2-aminotiofeno (**Figura 18**). Os dados espectroscópicos obtidos concordam com os dados publicados no trabalho por H. Wei *et al.*^[5]. Os sinais de ressonância têm como referência o sinal do tetrametilsilano (TMS).

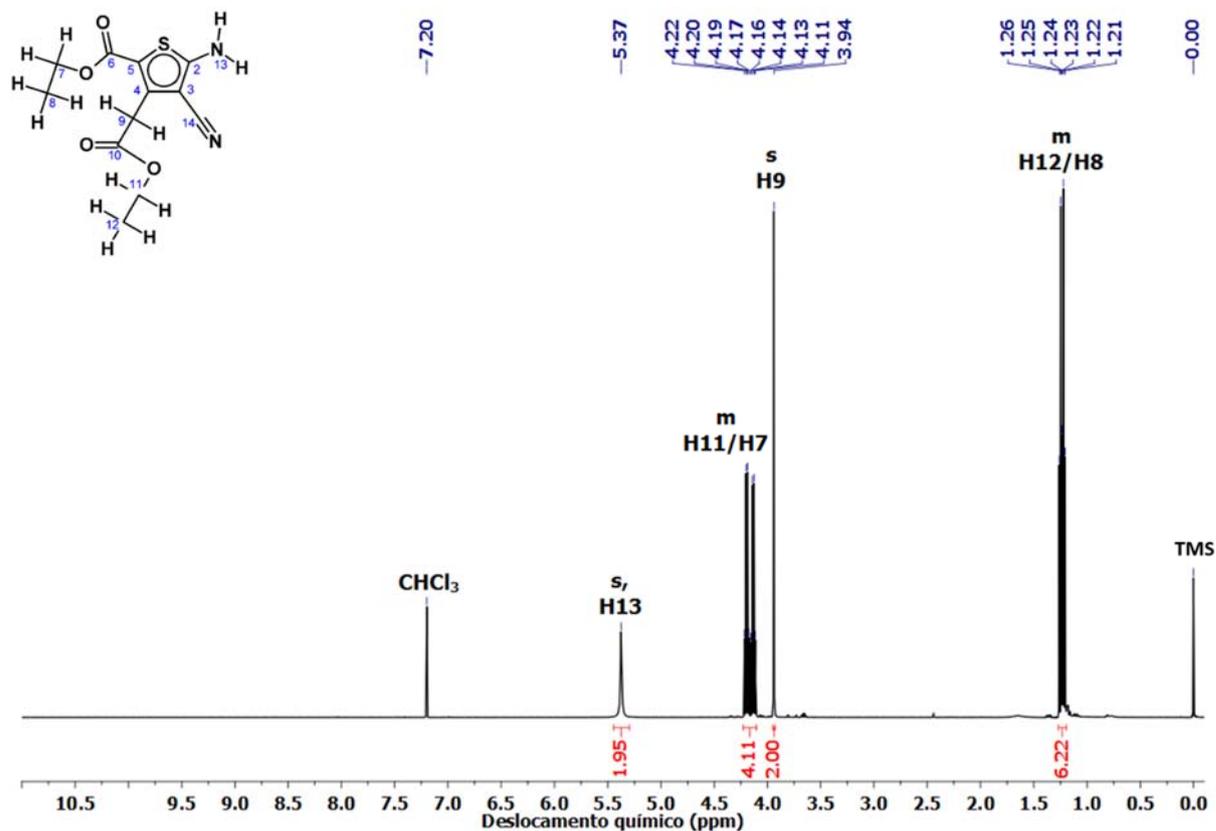


Figura 18. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 2-aminotiofeno substituído. Referência: TMS

Tabela 1. Deslocamento químico, multiplicidade e integração dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 2-aminotiofeno substituído

	H	δ / ppm	Multiplicidade	Integração
	H8/H12	1,21-1,26	Multiplete (m)	6
	H9	3,94	Singleto (s)	2
	H7/H11	4,11-4,22	m	4
	H13	5,37	s	2

O espectro apresenta o seguinte conjunto de sinais: um singleto (s) em 5,41 ppm (integração 2) atribuído aos hidrogênios amínicos (H13), um multiplete (m) entre 4,1 e 4,23 ppm (integração 4) atribuídos aos hidrogênios metilênicos (H7 e H11), um sinal em 3,94 ppm (s, integração 2) atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo acetato (H9) e por último um

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

conjunto de sinais na região de 1,25 ppm (integração 6) referentes aos hidrogênios metílicos dos substituintes etila (H8 e H12).

As atribuições dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN do éster ranélico foram feitas com base, também, espectros unidimensionais DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (hidrogênio acoplado à carbono) além do espectro bidimensional HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) que mostra a correlação a longa distância (2 e 3 ligações) entre os núcleos de ^{13}C e ^1H , do éster e de seu precursor.

Os espectros do 2-aminotiofeno só serão mostrados para efeito de comparação ou quando a atribuição depender exclusivamente dos mesmos. Caso do carbono 3 (C3), que só foi identificado através do espectro HMBC do precursor.

A **Figura 19** mostra o espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$. A **Tabela 2** sumariza a atribuição tentativa do espectro de hidrogênio do composto.

Tabela 2. Deslocamento químico, multiplicidade, integração e atribuição tentativa dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$

H	δ / ppm	Multiplicidade	Integração
8 ou 12	1,20 ou 1,24	Tripleto (t)	3
18, 22	1,25	t	6
9	3,96	s	2
11	4,11	Quadrupletto (q)	2
7	4,19	q	2
17, 21	4,20	q	4
15, 19	4,29	s	4

São observados 4 conjuntos principais de sinais. Um multipletto em aproximadamente 1,23 ppm (integral total igual a 12) que, quando expandido (**Figura 19b e c**), mostra-se na verdade a sobreposição de três tripletos atribuídos aos hidrogênios 8, 12, 18 e 22, dos grupamentos metílicos da função éster. O tripleto mais intenso (integração 6), com ressonância central em 1,25 ppm, é atribuído aos hidrogênios 18 e 22, que em função da rotação livre da ligação C-N (tiofeno-amina) são equivalentes (no tempo de medida). Não é possível, em um primeiro momento, atribuir os dois tripletos de menor intensidade (1,20 e 1,24 ppm, integração 3) com precisão aos hidrogênios 8 e 12.

Em 3,96 ppm observa-se um singletto de integração 2, atribuído aos hidrogênios 9 (grupo metilênico ligado ao carbono 4 do heterociclo aromático). O singletto em 4,29 ppm (integração 4) é atribuído aos hidrogênios 15 e 19 (dos grupos metilênicos ligados à amina).

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

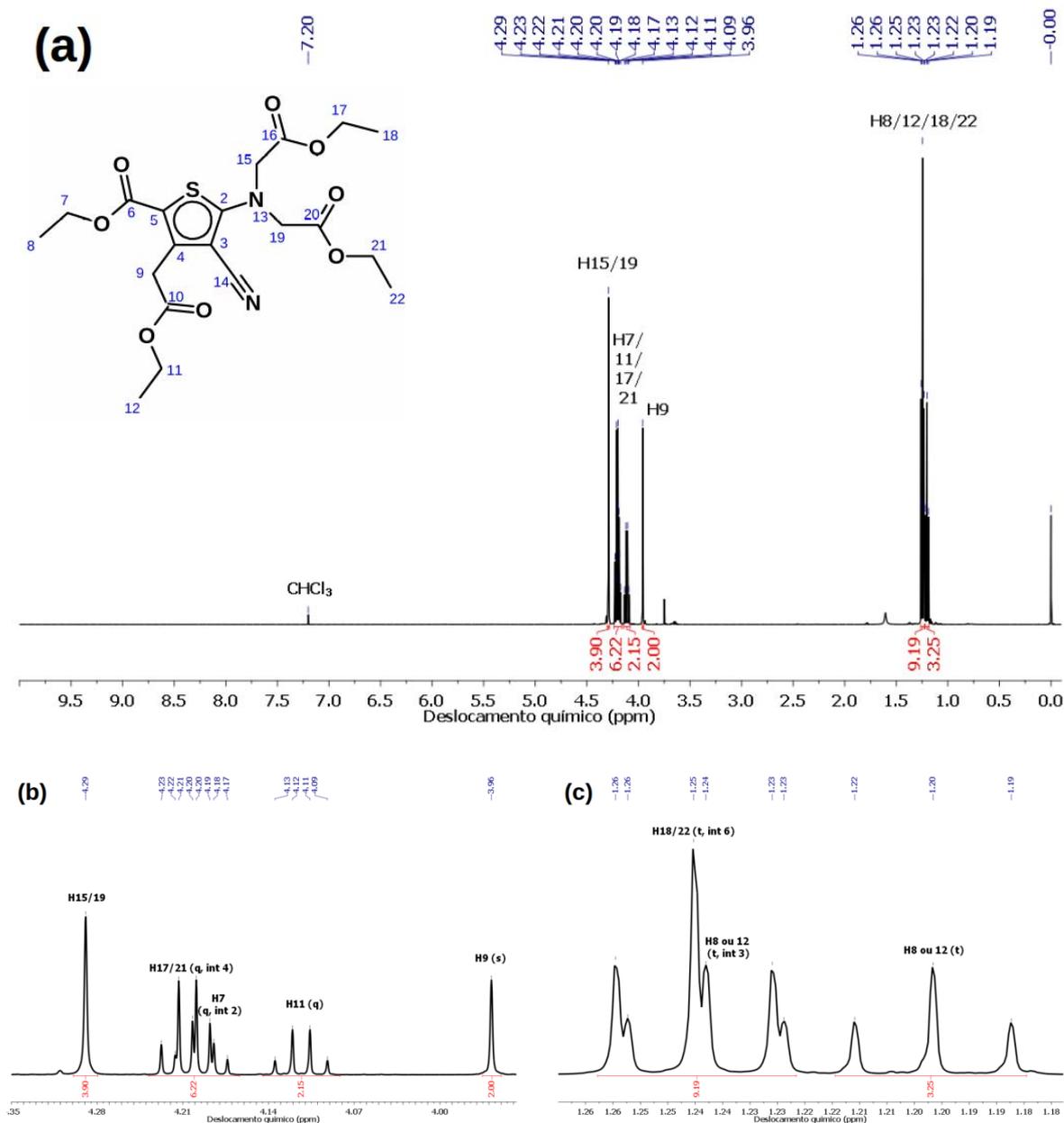


Figura 19. (a) Espectro ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$; (b) expansão da região entre 4,5-3,5 ppm; (c) expansão da região entre 1,0-1,5 ppm. Referência: TMS

Os hidrogênios 7, 11, 17 e 21 (grupos metilênicos das funções éster) apresentam sinais de ressonância entre 4,08 e 4,25 ppm. São três conjuntos de spins distintos de multiplicidade quatro. O mais intenso é atribuído aos hidrogênios metilênicos dos grupos éster amino-substituídos (17 e 21, integração 2).

Os dois sinais menos intensos (integração 2) são atribuídos aos hidrogênios metilênicos dos grupos éster ligados ao tiofeno, sendo o quarteto com ressonância central em 4,11 ppm

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

designado aos hidrogênios 11 e o sinal com ressonância em 4,19 ppm (sobreposto aos sinais dos hidrogênios 17 e 21) atribuído aos hidrogênio 7.

Na **Figura 20** encontra-se a comparação dos espectros do precursor 2-aminotiofeno substituído e do éster ranélico (CDCl₃, 500 MHz).

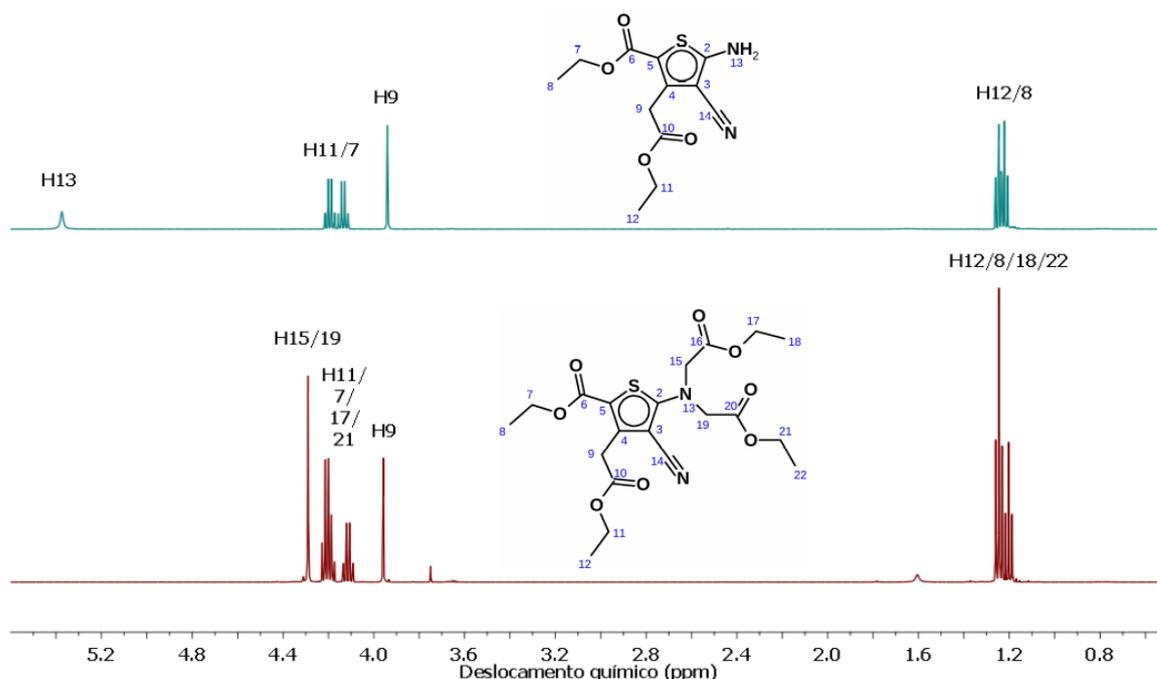


Figura 20. Comparação entre os espectros ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) do precursor 2-aminotiofeno e do Et₄(ran) acima e abaixo, respectivamente. Referência: TMS

Nota-se claramente a distinção entre os dois espectros. No espectro do precursor evidencia-se a presença de um singlete em 5,37 ppm (integração 2) atribuído aos hidrogênios amínicos (13). Outra diferença significativa são as ressonâncias atribuídas aos hidrogênios metílicos 18 e 22 e metilênicos 15 e 19 no Et₄(ran). A ausência do sinal dos hidrogênios amínicos e a presença desses dois novos sinais comprova o sucesso na obtenção do tetraetiléster. A complementação da caracterização por RMN do éster ranélico será apresentada juntamente com a caracterização dos sais e complexos de ranelato (**Seção 4.2**).

4.1.2. Ranelatos de Estrôncio, Lítio e Sódio

Para obtenção do complexo de estrôncio a rota sintética, que passa pela síntese do éster ranélico (**Seção 3.6**) seguida da hidrólise do composto em meio básico, foi preterida em detrimento a rota mais simples, e barata, que consiste na extração do complexo [Sr₂(ran)]

diretamente do medicamento Protos[®], baseada nas diferenças significativas de solubilidade dos componentes do fármaco.

O medicamento é comercializado na forma de sachês de 4,0 g, contendo 2,0 g (3,89 mmol) da espécie [Sr₂(ran)] anidra (aproximadamente 2,63 g da forma hidratada). Além do [Sr₂(ran)] (princípio ativo) há, como em qualquer outra forma farmacêutica, os excipientes em quantidade suficiente para satisfazer os 4,0 g finais. São eles, no caso do Protos[®]: aspartame, manitol e maltodextrina (**Figura 21**).

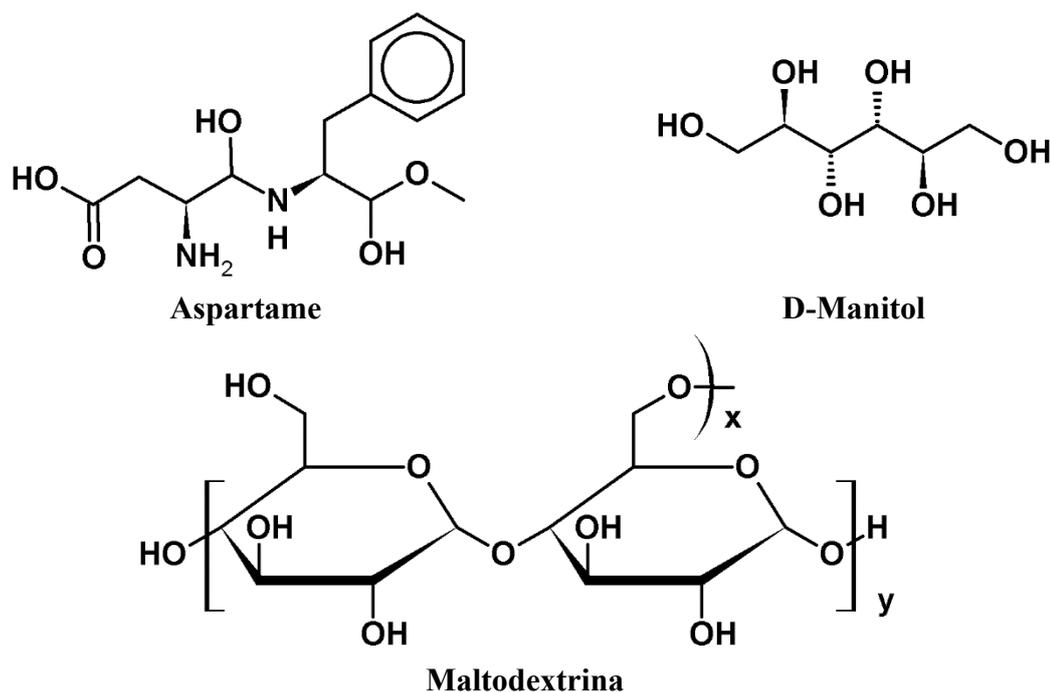
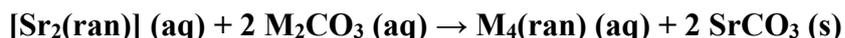


Figura 21. Excipientes presentes na formulação do medicamento PROTOS[®]

A solubilidade do [Sr₂(ran)] em água é baixa (da ordem de 1 mg·mL⁻¹ à quente). Os excipientes, por sua vez, são mais solúveis em água (a temperatura ambiente) e também em EtOH, caso do manitol. Os dados de análise elementar e espectrometria de massas apresentados ao final da descrição experimental (**Seção 3.3**) indicam o sucesso da estratégia adotada, bem como as caracterizações mostradas a seguir.

Vale ressaltar que a extração de princípios ativos diretamente de fármacos é, via de regra, um procedimento complexo e que, neste caso específico, a diferença significativa de solubilidade em água a temperatura ambiente foi determinante para o sucesso da operação.

Os compostos de Li⁺ e Na⁺ foram obtidos reagindo-se o complexo de estrôncio(II) com os respectivos sais de carbonato dos metais alcalinos, forçando a troca dos cátions metálicos pela precipitação do carbonato de estrôncio (SrCO₃), muito pouco solúvel em água:



Onde, M = Li⁺ ou Na⁺.

A solubilidade baixa do composto de partida (um trunfo na obtenção do mesmo) é um fator complicador nesta etapa. O volume de água utilizado é grande (400 mL no total) para uma quantidade de substância química pequena (6,9 mmol). Ainda assim, fez-se necessário aumentar a temperatura do sistema (sempre mantida abaixo de 60 °C, para evitar degradação do ranelato) para forçar a máxima solubilização do reagente. Ainda assim, os rendimentos foram altos, especialmente para o composto de lítio (80 %). O composto de sódio, diferentemente do esperado (maior raio iônico), se mostrou mais higroscópico que o de lítio.

A diferença de solubilidade entre o composto de estrôncio e os análogos de lítio e sódio (ambos muito mais solúveis em água que o material de partida) por si só já é um forte indício do sucesso na reação de metátese.

A técnica de espectroscopia EDX (**Figura 22**) foi empregada para mostrar que os sólidos obtidos eram diferente do complexo de estrôncio. Foram monitoradas as linhas K α e K β do estrôncio, 14,165 e 15,835 keV, respectivamente. As linhas K α e K β do estrôncio aparecem com contagens muito baixas no composto de sódio (mesma ordem de grandeza do ruído intrínseco a técnica. Este resultado mostra que houve sucesso na troca dos cátions metálicos para o composto de sódio. Já para o composto de lítio a contagem para as linhas K α e K β do estrôncio são mais elevadas, mostrando que ainda há estrôncio no material isolado.

Os compostos de estrôncio, lítio e sódio foram caracterizados, entre outras técnicas, por espectroscopia ¹H-RMN, usando água deuterada (D₂O) como solvente (**Figura 23**). Para [Sr₂(ran)] fez-se necessário (por conta da baixa solubilidade) o uso de uma misturas D₂O:DCI (ácido clorídrico deuterado).

Todos os espectros apresentam um singlete com maior deslocamento químico e integração para 4 hidrogênios (4,15, 4,10 e 3,75 ppm, para os compostos de lítio, sódio e estrôncio, respectivamente), e outro com integração para 2 hidrogênios, em região de campo mais alto (3,98, 3,94 e 3,26 ppm para os compostos de lítio, sódio e estrôncio, respectivamente). O sinal em região de campo mais baixo pode ser atribuído aos hidrogênios dos grupos metilênicos (H_a) do grupo carboximetil ligado nitrogênio amínico, que tem rotação livre em relação ao anel aromático. O sinal com integração 2 é atribuído tentativamente aos hidrogênios metilênicos (H_b) do substituinte carboximetil, ligado diretamente ao tiofeno (posição 3).

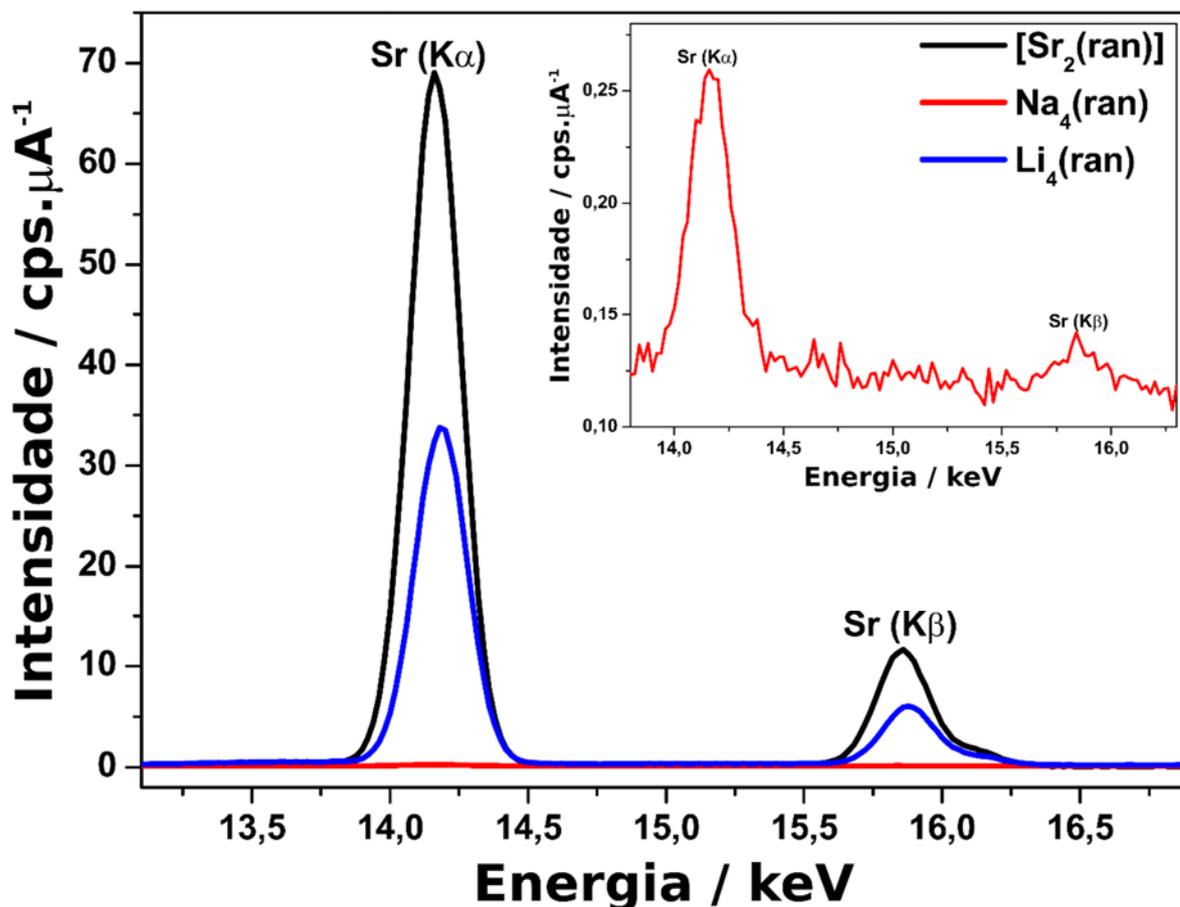


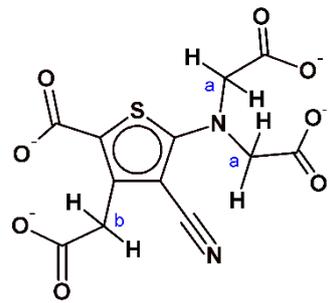
Figura 22. Espectro EDX para os compostos de estrôncio e sódio obtido diretamente das amostras sólidas. Monitoramento das linhas $K\alpha$ (14,165 keV) e $K\beta$ (15,835 keV) do estrôncio

Para o $\text{Li}_4(\text{ran})$ e para o $\text{Na}_4(\text{ran})$ os dois sinais caem na mesma região espectral, indicando assim uma maior semelhança dos ambientes químicos dos hidrogênios em solução. Já para o composto de estrôncio o singlete com integral 2 aparece em região de campo mais alto (3,26 ppm). Isso pode ser devido a uma estruturação poli- ou oligomérica em solução ou, com maior probabilidade, em função da adição de ácido ao sistema, que ao protonar o ânion, total ou parcialmente, muda o ambiente químico alterando assim os sinais de ressonância. A protonação do ranelato em meio ácido será discutida no capítulo de reatividade em meio ácido (**Capítulo 5**).

O composto de lítio apresenta ainda um subconjunto de dois outros picos (proporção de intensidade 2:1) em 4,115 e 3,456 ppm o que pode indicar a presença de ranelato de estrôncio no como contaminante, o que corrobora o resultado de espectroscopia EDX (**Figura 22**). O sinal em 6,232 ppm ainda permanece sem atribuição definitiva. A relação dos sinais para os três compostos se encontra na **Tabela 3**. A caracterização completa por RMN bem como por outras técnicas e por modelagem molecular será apresentada ainda nesse capítulo.

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

Tabela 3. Deslocamento químico, multiplicidade, integração e atribuição tentativa dos sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos compostos $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, $\text{Na}_4(\text{ran})$ e $\text{Li}_4(\text{ran})$. O composto de estrôncio foi solubilizado em uma mistura $\text{D}_2\text{O}:\text{DCl}$ em função da baixa solubilidade.

	δ / ppm			H	Multiplicidade	Integração
	$[\text{Sr}_2(\text{ran})]$	$\text{Na}_4(\text{ran})$	$\text{Li}_4(\text{ran})$			
	3,75	4,10	4,15	H_a	s	4
	3,26	3,94	3,98	H_b	s	2

A difratometria de raios X de pó foi usada de forma comparativa para confirmar a cristalinidade e a existência de polimorfos (quando comparado ao difratograma gerado a partir da estrutura cristalográfica previamente publicada^[7]). A **Figura 24** mostra os difratogramas obtidos a partir de um filme depositado sobre substrato de Si orientado e no sólido.

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

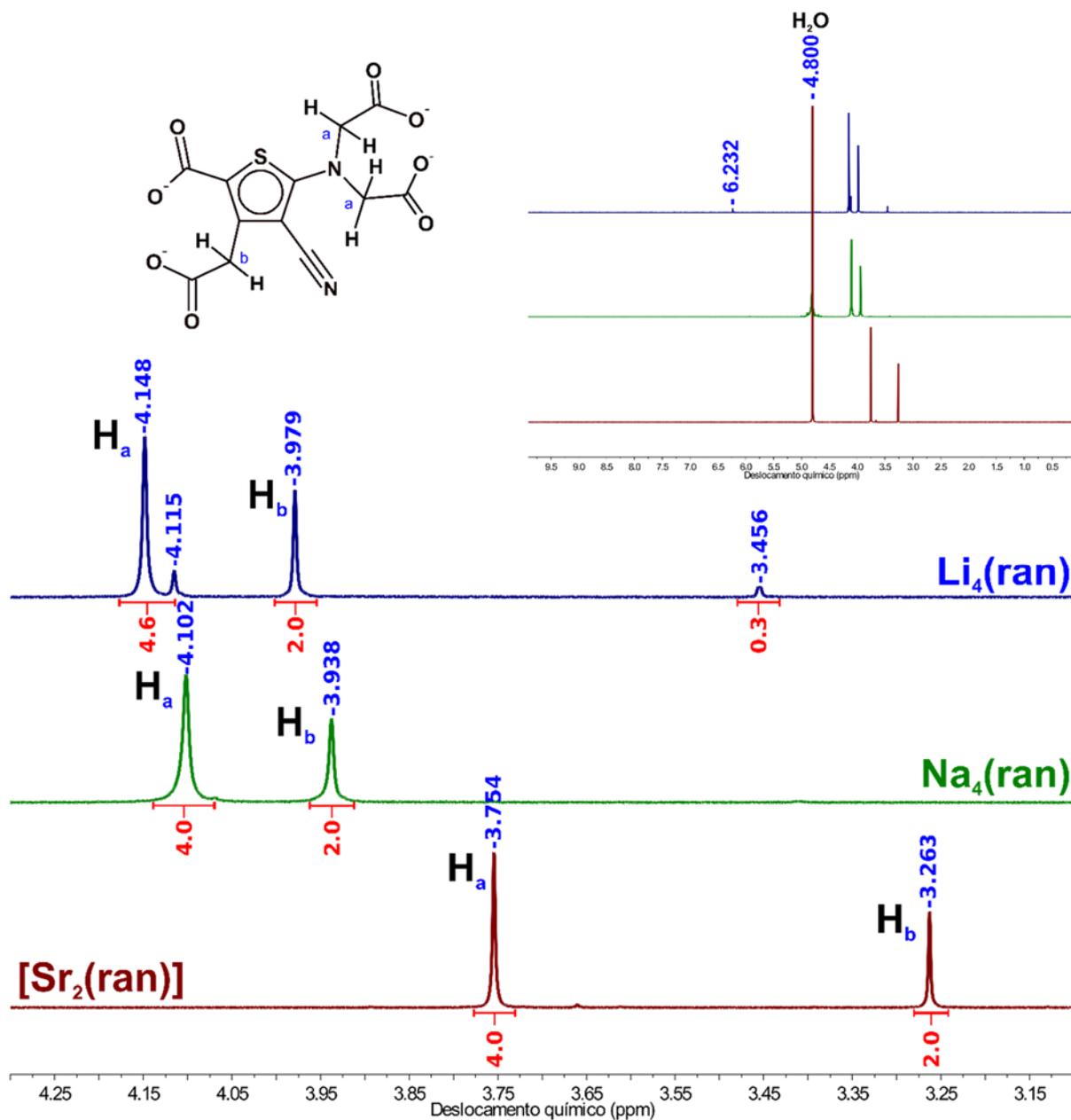


Figura 23. Espectro ^1H -RMN (500 MHz) dos compostos $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, $\text{Na}_4(\text{ran})$ e $\text{Li}_4(\text{ran})$ em D_2O . O composto de estrôncio foi solubilizado em uma mistura $\text{D}_2\text{O}:\text{DCl}$ em função da baixa solubilidade. O sinal da água (4,8 ppm) foi utilizado como referência

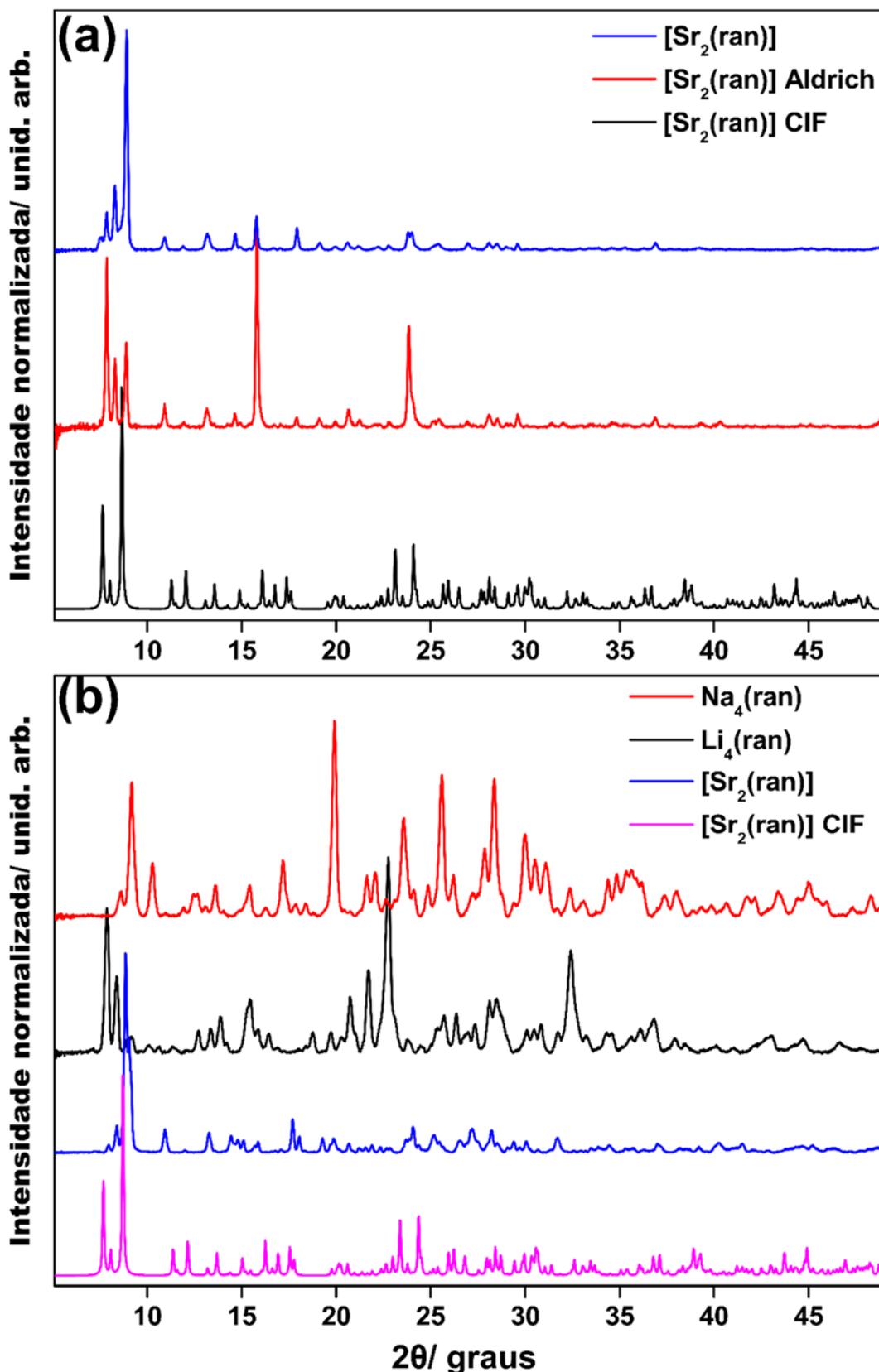


Figura 24. Difratogramas das diferentes formas do ranelato: (a) comparação entre o $[Sr_2(ran)]$ extraído da matriz do medicamento, $[Sr_2(ran)]$ Aldrich (produto comercial) e o difratograma obtido a partir do arquivo *.cif da estrutura cristalográfica resolvida^[7] gerado no software 3.10.1. As medidas foram feitas em um filme depositado sobre um *waffer* de Si orientado. (b) difratogramas de pó das três formas de ranelato preparadas no laboratório. Tempo de integração = 1 s, *slit* = 1 mm, incremento = 0,020

Nota-se no difratograma da **Figura 24a** que o material extraído a partir do medicamento apresenta a mesma fase cristalina que o material comercializados pela Sigma-Aldrich. As diferenças nas intensidades relativas de alguns picos são, provavelmente, devido a diferenças na orientação do filme (ou nas espessuras do mesmo) que amplificam o espelhamento de alguns planos cristalinos em detrimento a outros. Tanto o composto comercial quanto o por nós extraído mostram alta cristalinidade e apresentam fase cristalina distinta da observada no difratograma gerado á partir da estrutura de raios X de monocristal publicada por K. Stahl e colaboradores^[7].

Já na **Figura 24b** é fácil notar que tanto o ranelato de sódio quanto o de lítio apresentam estrutura no estado sólido diferente dá apresentada pelo precursor de estrôncio, ou seja, a substituição do metal divalente pelos cátions monovalentes sódio e lítio não é do tipo isomórfica. Alterações significativas na estrutura no estado sólido são observadas. Nota-se ainda que os compostos de lítio e sódio também formam sistemas cristalinos bem distinto.

A atribuição dos planos cristalinos do $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ que geram os sinais de difração observados ainda não está estabelecida, ou ao menos não foi encontrada na literatura pesquisada. Mesmo sem a obtenção de monocristais (alvo de tentativas exaustivas no desenvolvimento desta tese) seria possível determinar a estrutura cristalográfica utilizando método de Rietveld e medidas de raio X usando radiação síncroton.

4.2. Caracterização Completa dos Derivados do Ácido Ranélico por Espectroscopia RMN 1D e 2D

4.2.1 Ranelato de Tetraetila

O espectro de ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3), **Figura 25**, cujas atribuições tentativas podem ser encontradas na **Tabela 4**, reforça o sucesso na obtenção do $\text{Et}_4(\text{ran})$.

O espectro pode ser separado em duas regiões bem distintas. Na primeira, entre 10 e 70 ppm, encontram-se os sinais atribuídos aos carbonos metílicos e metilênicos dos grupamentos éster: C8, 12, 18 e 22 em 13,11 ppm, C9 em 33,37 ppm, C15 e 19 em 54,38 ppm, C7 e 11 em 60,22 ppm e C17 e 21 em 61,18 ppm.

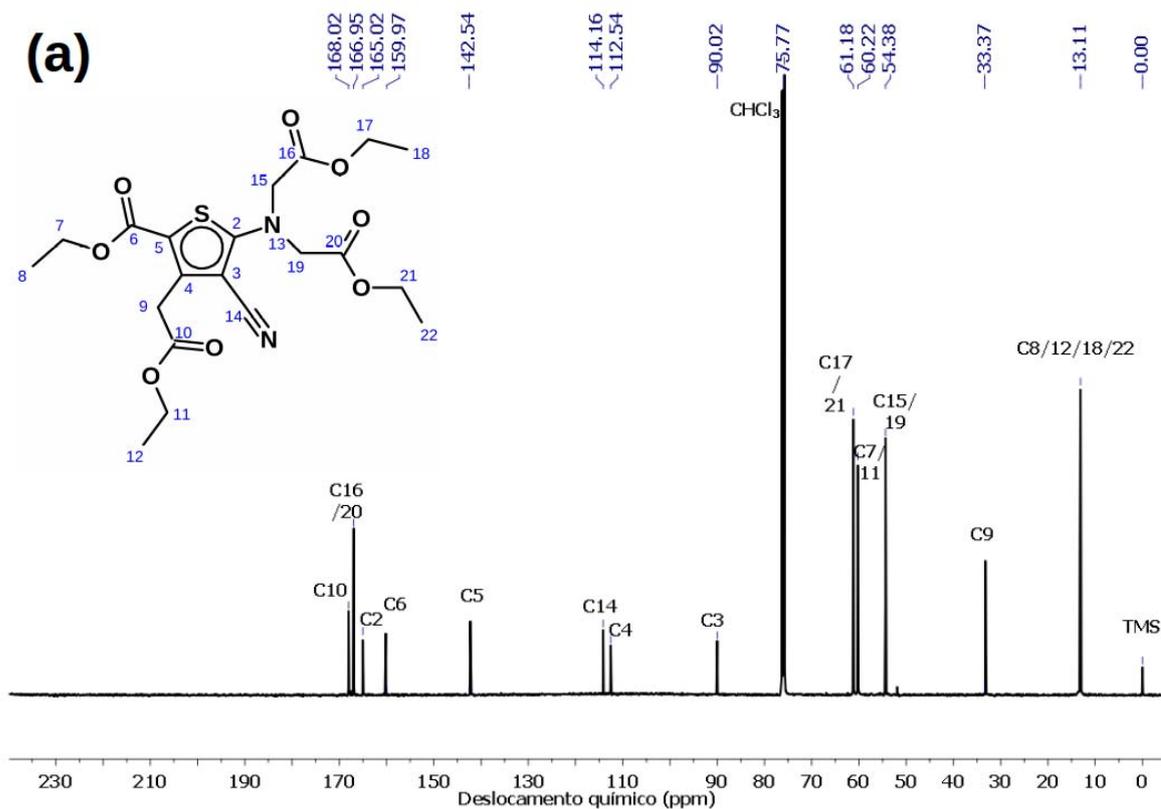
Na região de campo mais baixo, entre 80 e 200 ppm se concentram os sinais de ressonância dos carbonos do anel de tiofeno, da nitrila e das carboxilas. Anel de tiofeno: C3 em 90,02 ppm, C4 em 112,54 ppm, C5 em 142,54 ppm e C2 em 165,02 ppm. O sinal do carbono

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

da nitrila (C14) foi assinalado em 114,16 ppm. As carboxilas C6, 10 e 16/20 tem sinais de ressonância em 159,97, 168,02 e 166,95 ppm, respectivamente.

Tabela 4. Deslocamento químico dos sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do Et₄(ran)

C	δ / ppm
8, 12, 18 e 22	13,11
9	33,37
15 e 19	54,38
7 e 11	60,22
17 e 21	61,18
3	90,02
4	112,54
14	114,16
5	142,54
6	159,97
2	165,02
16 e 20	166,95
10	168,02



4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

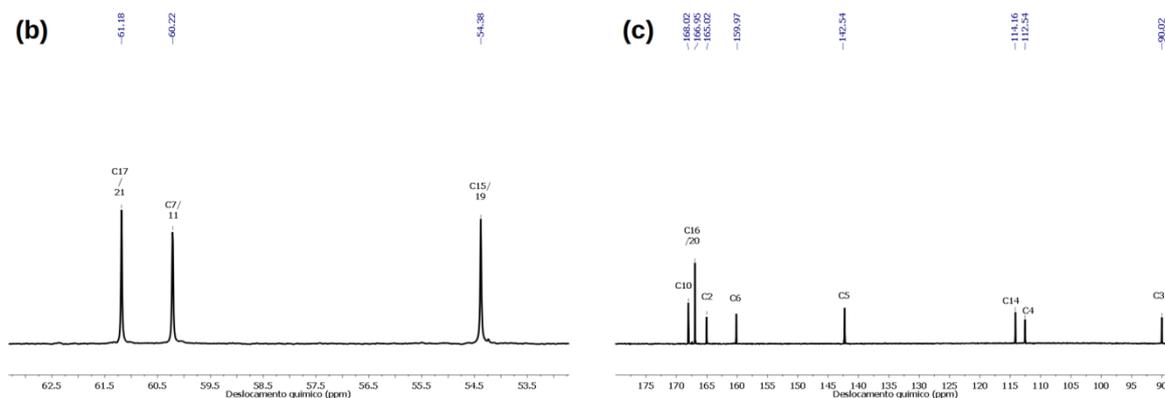


Figura 25. a) Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do $\text{Et}_4(\text{ran})$; b) expansão da região entre 25-65 ppm; c) expansão da região entre 85-175 ppm Referência: TMS

A comparação entre os espectros de ^{13}C -RMN do tetraetiléster e do precursor 2-aminotiofeno confirma o sucesso na obtenção do $\text{Et}_4(\text{ran})$, **Figura 26**. Fica evidente o surgimento dos sinais relacionados aos substituintes do grupo amino e a manutenção dos demais sinais.

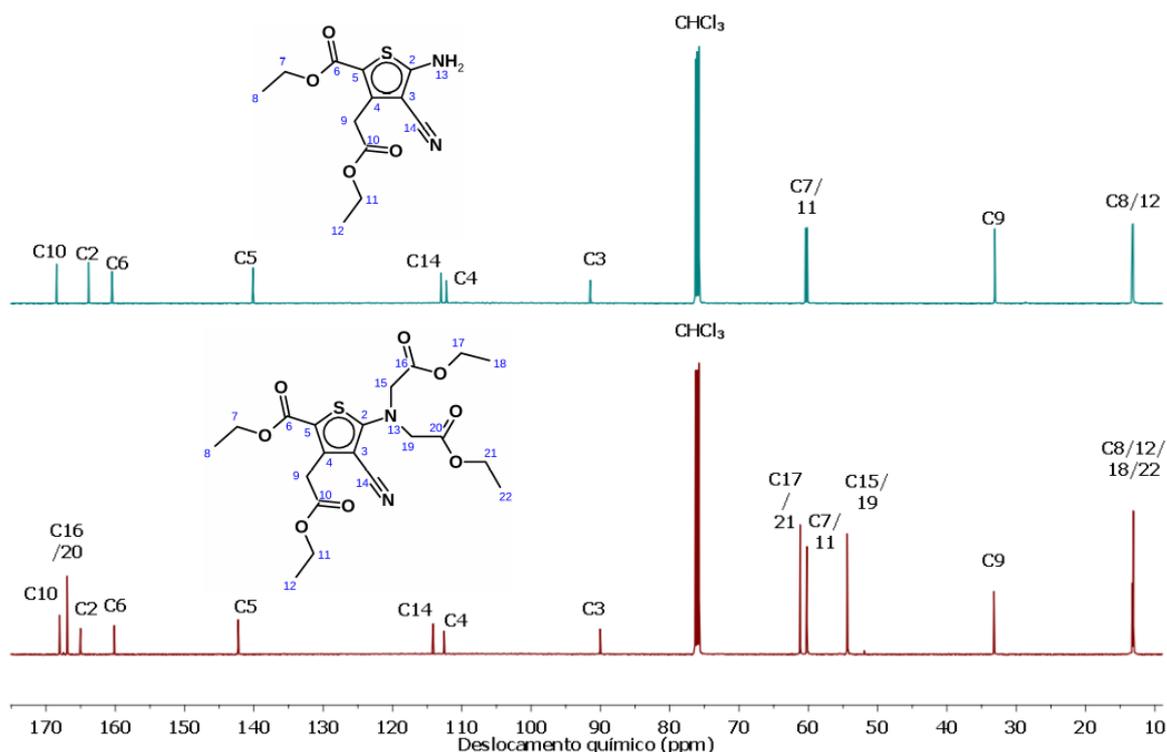


Figura 26. Comparação entre os espectros ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) do precursor 2-aminotiofeno e do $\text{Et}_4(\text{ran})$ acima e abaixo, respectivamente. Referência: TMS

A atribuição mostrada até este ponto, está fortemente atrelada a análise dos espectros DEPT-135, $\{^1\text{H}\}^{13}\text{C}$ -RMN e HMBC. Por hora, as ressonâncias dos hidrogênios 8 e 12 (1,20 e

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

1,24 ppm) não puderam ser univocamente assinaladas, **Tabela 2** e **Figura 19**. A partir deste ponto inicia-se um processo de retroanálise, cujo objetivo é mostrar como foi feita a atribuição mostrada anteriormente.

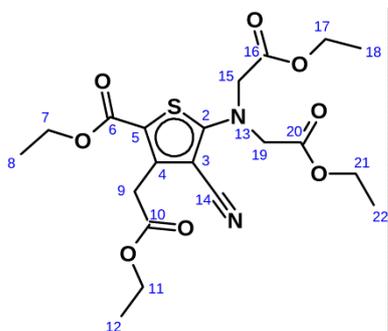
Os espectros DEPT-135 e carbono-13 acoplado ao hidrogênio, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN), 500 MHz, CDCl_3 , **Figura 27**, quando comparados com o espectro de ^{13}C , trazem informações relevantes para a faixa espectral entre 10 e 70 ppm, onde caem as ressonâncias dos carbonos metílicos e metilênicos, possibilitando a distinção entre os mesmos. A **Tabela 5** correlaciona as ressonâncias do espectro de ^{13}C com a fase no espectro DEPT-135 e a multiplicidade no espectro acoplado $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN.

O espectro de carbono acoplado a hidrogênio mostra, através da multiplicidade do sinal, a quantos hidrogênios um dado carbono está ligado (multiplicidade do sinal = $2nI + 1$, com n = número de núcleos acoplados ao carbono e $I = \frac{1}{2}$ para o hidrogênio). Através do espectro DEPT-135 é possível, em função da diferença de fase dos sinais, distinguir os diferentes átomos de carbono ligados a hidrogênio (carbonos quaternários são de difícil detecção). Os sinais abaixo da linha base do espectro (fase *down*) são atribuídos aos carbonos ligados a um número ímpar de hidrogênios (RCH_3 e R_3CH). Os sinais acima da linha base espectral (fase *up*) são atribuídos aos grupos R_2CH_2 .

Estas características espectrais corroboram a atribuição já mostrada, ao menos no que diz respeito as duas macro-regiões do espectro. Acima de 90 ppm (**Figura 27a**) não há sinais no espectro DEPT-135. A multiplicidade dos sinais no espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN é 1 (singlete) denotando a natureza dos carbonos que dão origem a estas ressonâncias: carbonos do anel de tiofeno (C2-5), das carboxilas (C6, 10, 16 e 20) e da nitrila (C14).

Tabela 5. Deslocamento químico, fase e multiplicidade nos espectros de ^{13}C -RMN, DEPT-135 e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN, respectivamente, do $\text{Et}_4(\text{ran})$ (500 MHz, CDCl_3)

C	δ / ppm	DEPT-135 (fase)	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ Multiplicidade
8, 12, 18 e 22	13,11	down	q
9	33,37	up	t
15 e 19	54,38	up	t
7 e 11	60,22	up	t
17 e 21	61,18	up	t
3	90,02	up	t
4	112,54	-	s
14	114,16	-	s
5	142,54	-	s
6	159,97	-	s
2	165,02	-	s
16 e 20	166,95	-	s
10	168,02	-	s



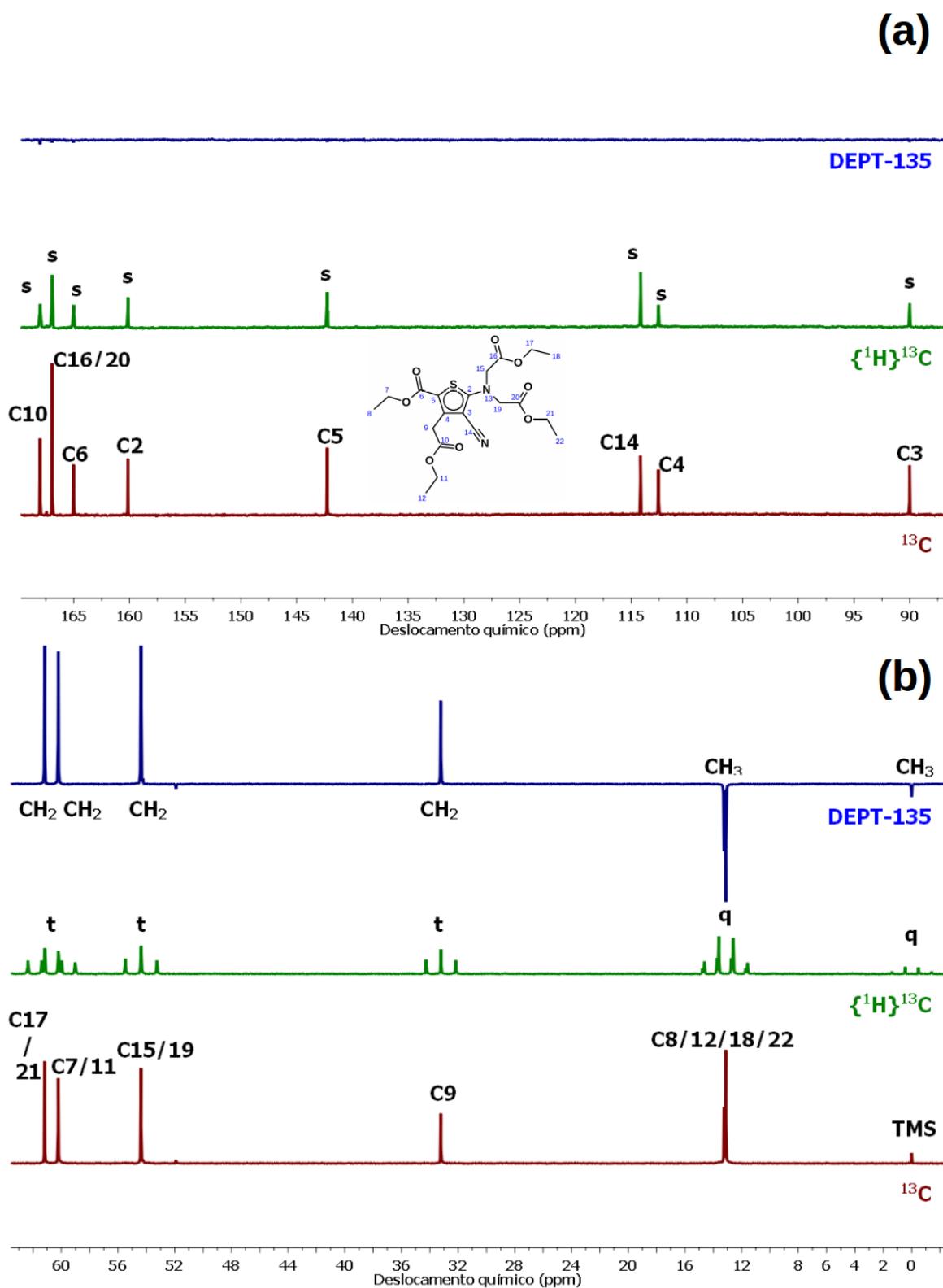


Figura 27. Espectros ^{13}C -RMN, DEPT-135 e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN do $\text{Et}_4(\text{ran})$ em CDCl_3 : **a)** expansão entre 90-170 ppm; **b)** expansão entre 0-70 ppm

Obviamente, espera-se que os carbonos das carboxilas apresentem sinais de ressonância em campo fraco (maior deslocamento químico). As ressonâncias típicas para carbonos de nitrilas caem na faixa de 120 ppm (C14 em 114,16 ppm), já para os carbonos do anel de tiofeno podem cair em uma faixa de campo médio (80-90 ppm) até regiões de campo mais baixo (120-140 ppm), dependendo dos substituintes.

Na região espectral onde são assinaladas as ressonâncias dos carbonos metílicos e metilênicos (10 a 70 ppm) as multiplicidades dos sinais no espectro acoplado, a fase dos sinais correspondentes no espectro DEPT-135 e uma análise do ambiente químico de cada carbono sugerem a correção da atribuição apresentada.

Os carbonos metílicos (C8, 12, 18 e 22) são os menos afetados por efeito indutivo dos átomos mais eletronegativos (oxigênios, nitrogênios e carbonos sp^2), sendo relacionados a ressonância em 13,11 ppm. A multiplicidade (quarteto) e a fase dos sinais nos espectros $^{13}C\{^1H\}$ -RMN e DEPT-135, respectivamente, corroboram essa atribuição.

O carbono 9 (33,37 ppm), ligado ao anel de tiofeno está menos desblindado que os demais carbonos ligados a elementos eletronegativos como oxigênio e nitrogênio (triplete, fase down). São dois conjuntos de carbonos equivalentes: C15 e 19 (54,38 ppm, triplete, fase up); C17 e 21 (61,18 ppm, triplete, fase up). Os carbonos 17 e 21 estão diretamente ligados aos átomos de oxigênio das carboxilas, justificando a atribuição da ressonância em campo mais baixo, maior efeito de desblindagem quando comparado ao efeito do nitrogênio amínico nos carbonos 15 e 19.

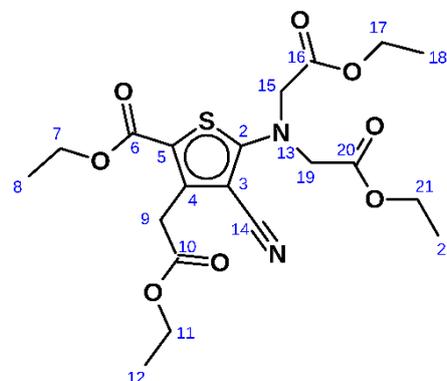
Os carbonos 7 e 11 (60,22 ppm; triplete, fase *up*) são quimicamente muito semelhantes aos carbonos 17 e 21, sinais praticamente sobrepostos. Logicamente a atribuição dos sinais já existentes no precursor 2-aminotiofeno facilitam a tentativa de assinalamento dos demais sinais.

Todavia, somente através da análise do espectro HMBC (**Figura 28**) pode-se afirmar que as atribuições feitas tem base espectroscópica sólida. Nesta técnica são detectados os acoplamentos entre os núcleos de 1H e ^{13}C a longa distância, ou seja, a duas ou três ligações de distância, 2J e 3J respectivamente. O **Tabela 6** mostra os possíveis acoplamentos carbono-hidrogênio a duas (2J) e três (3J) ligações.

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

Tabela 6. Acoplamentos esperados no espectro HMBC do éster ranélico. Os acoplamentos carbono-hidrogênio a duas ligações e a três ligações de distância são representados pelos símbolos 2J e 3J , respectivamente

		H												
		7	8	9	11	12	15	17	18	19	21	22		
C	2						3J					3J		
	3			3J										
	4			2J										
	5			3J										
	6	3J												
	7		2J											
	8	2J												
	9													
	10			2J	3J									
	11					2J								
	12					2J								
	14													
	15											3J		
	16						2J	3J						
17								2J						
18														
19								2J						
20									2J	3J				
21												2J		
22												2J		



A determinação de qual ressonância está ligada ao carbono 3 foi feita através do espectro HMBC do precursor (não mostrado aqui). O carbono 3 (tiofeno) acopla, no caso do 2-aminotiofeno precursor, em 3J com os nitrogênios amínicos (H13). Os hidrogênios 13 também acoplam (2J) com o carbono 2, que por sua vez não acopla com o hidrogênio 9, fato este que determinou a atribuição do sinal em 90,02 ppm no espectro de ^{13}C como sendo do carbono 3.

A interpolação dos sinais é compatível com os acoplamentos previstos na **Tabela 6**. Por exemplo, o sinal em 165,02 ppm no espectro de ^{13}C está acoplado somente ao sinal em 4,29 ppm no espectro de 1H (singleto com integração 4). Como são dois acoplamentos previstos (ambos 3J com H15 e 19) e somente um observado, pode-se afirmar que os sinais referidos referem-se ao carbono 2 (tiofeno) e aos hidrogênios 15 e 19 (grupos CH_2 ligados à amina).

Nota-se que o singleto em 3,96 ppm no espectro de hidrogênio se correlaciona intensamente com 4 sinais de carbono, ficando evidente a similaridade com o perfil esperado para os hidrogênios 9. Os demais sinais do anel de tiofeno (C4 e 5) devem ser de menor intensidade (típico em carbonos que não estão ligados a hidrogênios) e todos eles acoplam somente com os hidrogênios 9. Isto limita as possibilidades aos sinais em 112,54, 142,54 e 168,02 ppm (^{13}C). Contudo, o sinal em 168,02 ppm também acopla com o sinal em 4,11 ppm (quarteto) no espectro de 1H , descartando assim esta ressonância. Como o carbono 5 está ligado diretamente ao átomo de enxofre e a uma carboxila imagina-se que o mesmo esteja mais

desblindado que o carbono 4, logo atribui-se sinal em 142,54 ppm ao carbono 5 e o sinal em 112,54 ppm ao carbono 4.

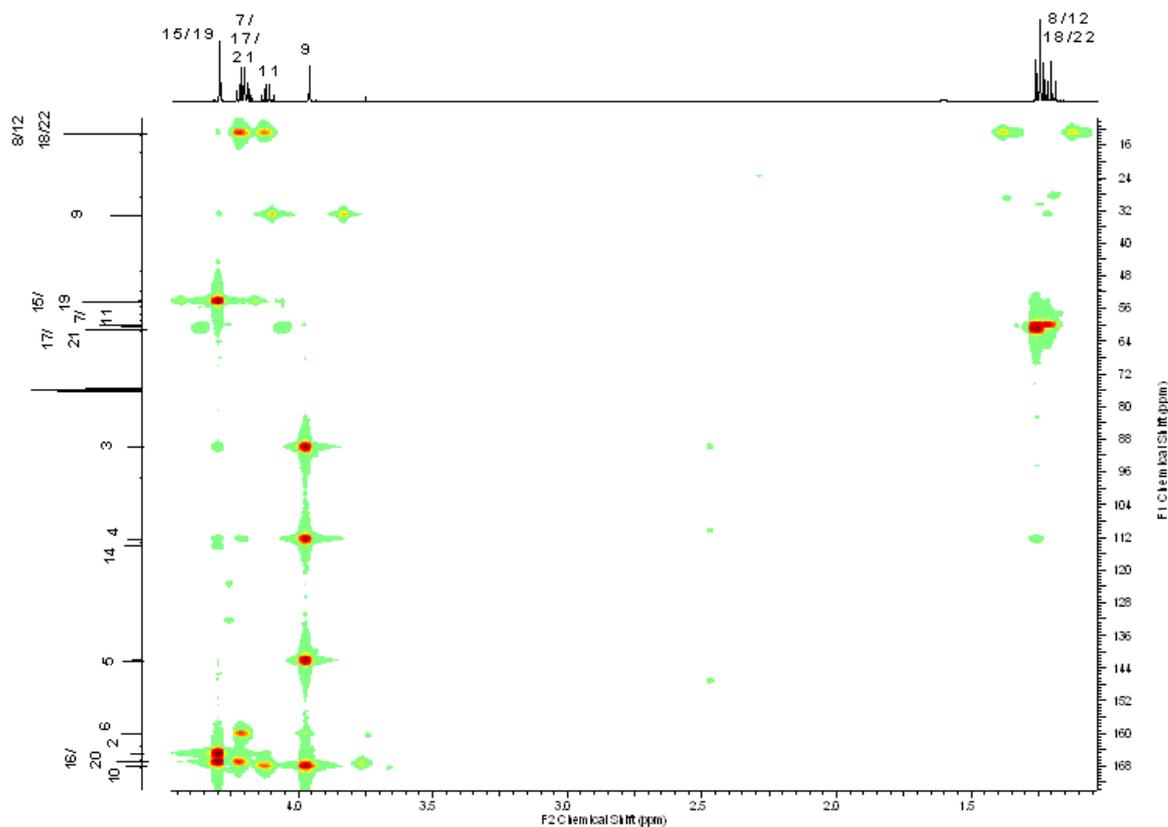


Figura 28. Espectro HMBC (CDCl₃, 500 MHz) do Et₄(ran)

Como mostrado anteriormente a região espectral típica de carbonos de nitrila é em 120 ppm. Todos os sinais acima de 90 ppm no espectro ¹³C/HMBC estão acoplados com pelo menos 1 sinal no respectivo espectro de ¹H, menos o sinal em 114,16 ppm. Portanto, é possível relacionar esse sinal ao carbono 14 (nitrila).

Na região de baixo campo do espectro de carbono faltam somente três sinais a serem atribuídos: 159,97, 166,95 e 168,02 ppm. Como os sinais dos carbonos do tiofeno (C2-5) e da nitrila (C14) já foram assinalados, restam apenas os carbonos 6, 10, 16 e 20 (das carboxilas). O sinal em 159,97 ppm está acoplado a um único sinal no espectro de ¹H, em 4,19 ppm. Das carboxilas restantes a única que se encaixa nesse perfil é a do carbono 6, confirmando assim a atribuição de um dos sinais em 4,19 ppm para o hidrogênio 7.

O carbono 10 acopla ²J com os hidrogênios 9, definindo o sinal em 168,02 ppm com sendo relativo ao mesmo e o sinal em 166,65 ppm assinalado aos carbonos 16 e 20 (magneticamente equivalentes). Essa atribuição confirma também o assinalamento para os

sinais em 4,20 e 4,29 ppm como sendo relativos aos hidrogênios 17/21 e 15/19, respectivamente (sendo que o par 17/21 está sobreposto ao sinal do hidrogênio 7).

A esta altura todos os hidrogênios em região de baixo campo já foram assinalados (H7, 9, 11, 15, 17, 19 e 21), restando os hidrogênios 8, 12 e 18/22 (magneticamente equivalentes). Restam apenas os sinais 1,20, 1,24 e 1,25 ppm. Como os hidrogênios 18 e 22 são equivalentes, fica fácil atribuir o sinal mais intenso em 1,25 ppm aos mesmos, restando a dúvida em relação aos sinais dos hidrogênios H8 e 12.

Com todos os hidrogênios devidamente identificados (exceto os hidrogênios H8 e 12, exceção esta que não traz prejuízo ao raciocínio que se segue) fica fácil identificar os carbonos restantes (C7, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 21 e 22). O carbono 9 é o único que não acopla com nenhum hidrogênio em 2J ou 3J . Portanto, atribui-se a este a ressonância em 33,37 ppm. Os carbonos 17 e 21, bem como os carbonos 18 e 22, são magneticamente equivalentes. O par 17/21 acopla com os hidrogênios 18 e 22, tal qual os carbonos 7 e 11 (que apesar de não serem equivalentes são muito semelhantes do ponto de vista magnético). Assim, assinala-se o sinal mais intenso em 61,28 ppm aos carbonos equivalentes 17 e 21 e o sinal justaposto, de mais baixa intensidade, aos carbonos 7 e 11.

Dos dois sinais ainda não atribuídos no espectro de carbono, um está acoplado ao sinal de próton em 4,29 ppm (hidrogênios 15 e 19) e o outro aos sinais contíguos atribuídos aos hidrogênios 7, 11 e 17/21. Portanto, o sinal em 54,38 ppm é, provavelmente, originado pelos carbonos 15/19 (magneticamente equivalentes) e o sinal em 13,11 ppm aos carbonos 8, 12 e 18/22. Fecha assim este longo quebra-cabeças, cujos resultados servirão de base para a caracterização estrutural do azul ranélico.

4.2.2. Ranelato de Sódio

Os espectros 1H -RMN, anteriormente mostrados (**Figura 23**), confirmam que os três derivados contendo cátions dos grupos 1 e 2 foram preparados com sucesso. A caracterização completa dos sinais de ressonância dos núcleos de carbono é fundamental para resolver o problema associado a formação de compostos fortemente coloridos em meio ácido, abordada no próximo capítulo dessa tese. A numeração adotada para os carbonos do ranelato será exatamente a mesma empregada para o Et₄(ran) e seu precursor.

O espectro bidimensional HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*, 500 MHz, D₂O) do Na₄(ran), **Figura 29**, mostra o sinal de correlação entre os núcleos de 1H

diretamente ligados ao ^{13}C (^1J). Como esperado há somente dois sinais de correlação: **1**º) entre núcleos magneticamente equivalentes dos hidrogênios H15 e H19 (s, 4,1 ppm) e dos carbonos C15 e C19 (57,9 ppm) e **2**º) entre H9 (s, 3,9 ppm) e C9 (36,5 ppm).

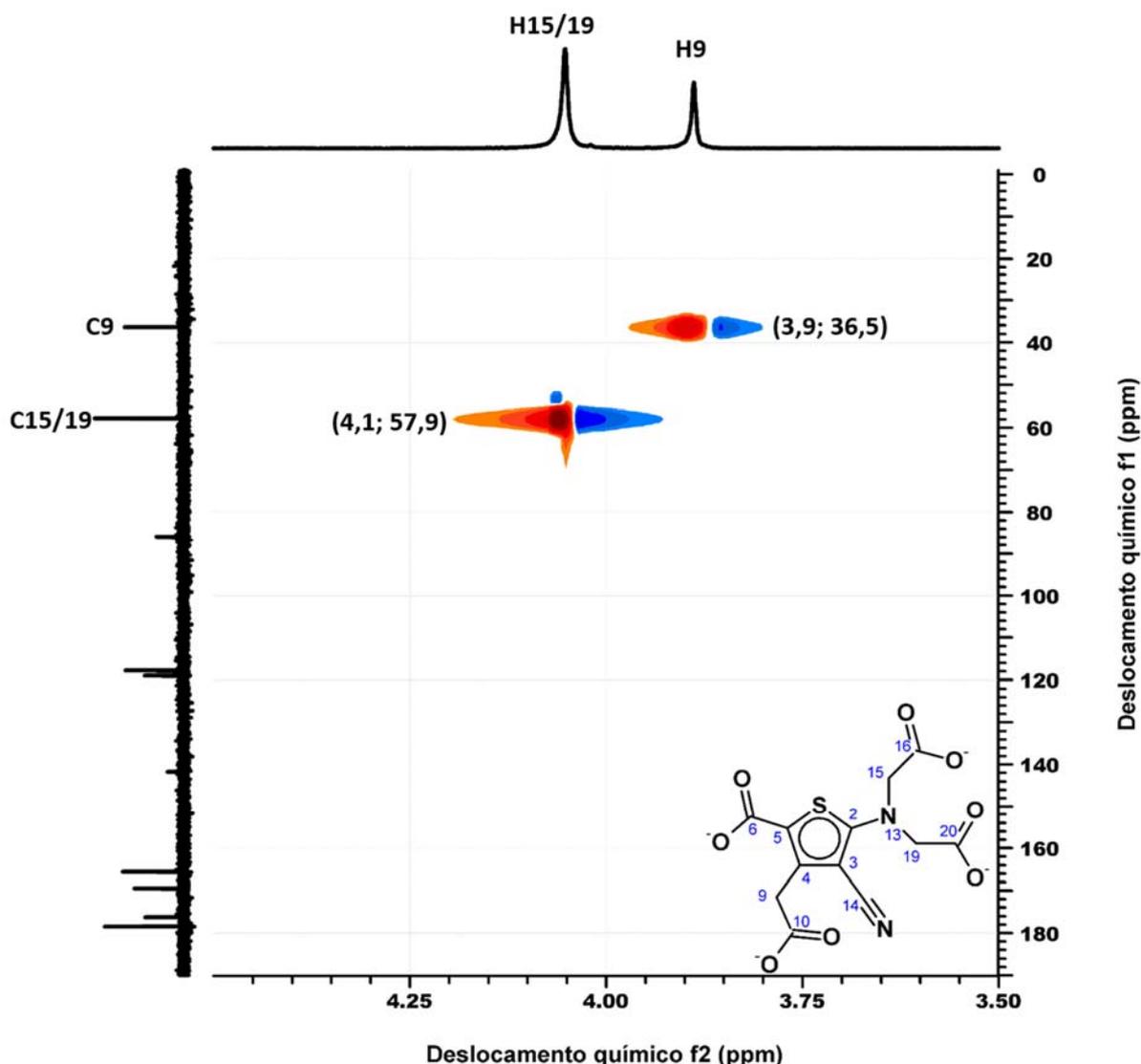


Figura 29. Espectro HSQC (D₂O, 500 MHz) do Na₄(ran). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma (δ ^1H ; δ ^{13}C)

O espectro bidimensional HMBC (500 MHz, D₂O) do composto de sódio (**Figura 30**) permite a atribuição inequívoca dos carbonos C2 (165,4 ppm; ^3J com H15/19), C3 (84,2 ppm; ^3J com H9), C4 (119,2 ppm; ^2J com H9), C5 (141,8 ppm; ^3J com H9), C10 (178,3 ppm; ^2J com H10) e C16/20 (176,2 ppm, ^2J com H15/19). As atribuições foram feitas seguindo a mesma lógica empregada na atribuição do espectro HMBC do Et₄(ran), **Tabela 6** e **Figura 28**.

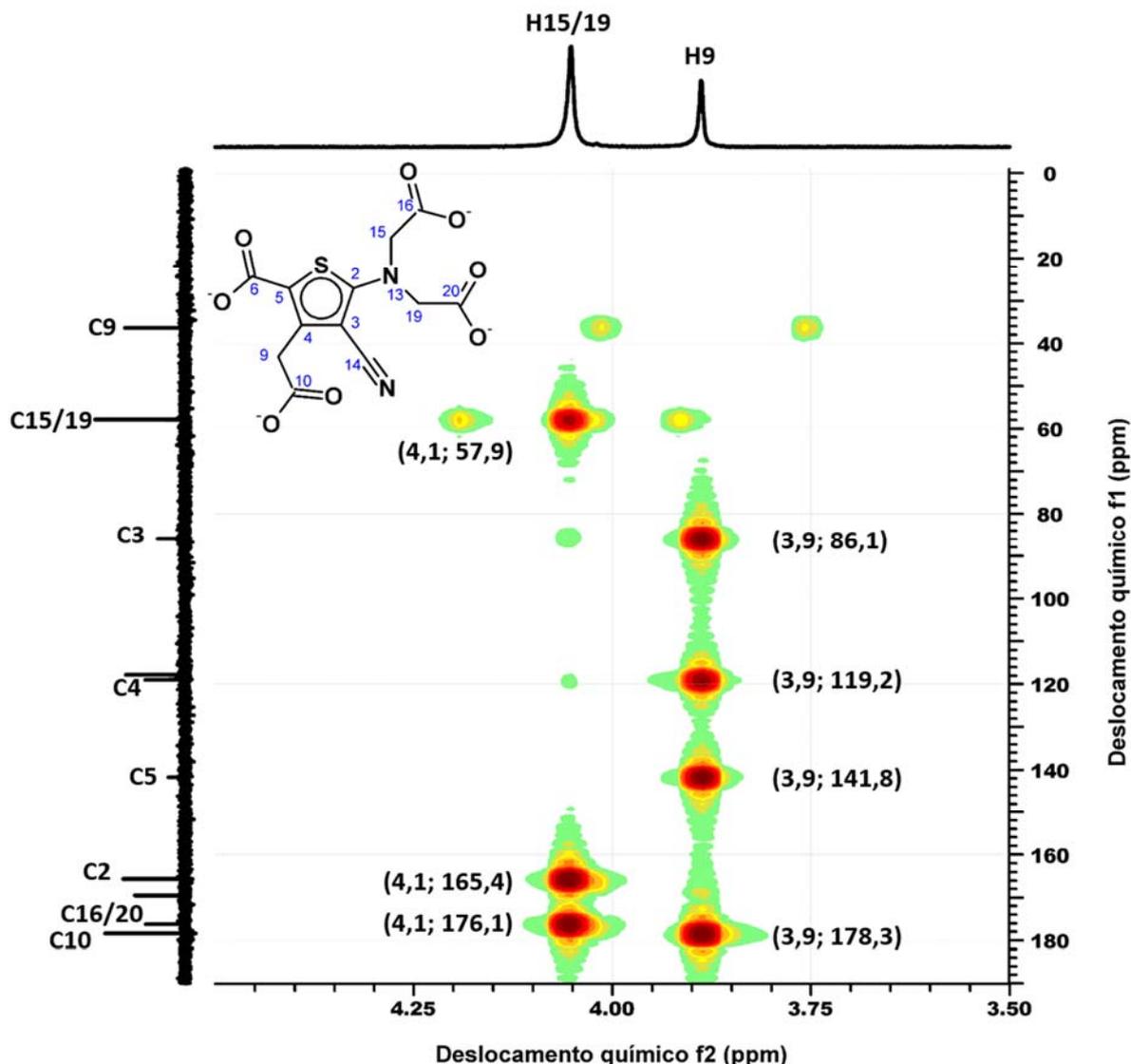


Figura 30. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz) do $Na_4(ran)$. Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ^1H ; $\delta^{13}C$)

A ressonância referente ao carbono C3 foi atribuída, também, com base na atribuição tentativa para o éster ranélico, tal qual os sinais dos carbonos da nitrila (C14, 117,8 ppm) e do carboxilato ligado diretamente ao anel de tiofeno (C6, 169,9 ppm), na posição 5. A **Figura 31** apresenta o espectro de ^{13}C -RMN do composto de sódio (D_2O) em comparação com os espectros do éster ranélico e seu precursor em $CDCl_3$. Os espectros são muito semelhantes sendo que o espectro do $Na_4(ran)$ apresenta sinais de ressonância deslocados para região de campo mais baixo em função da polaridade do solvente (D_2O). A **Tabela 7** traz um resumo da atribuição dos sinais do espectro de ^{13}C -RMN do ranelato de sódio.

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

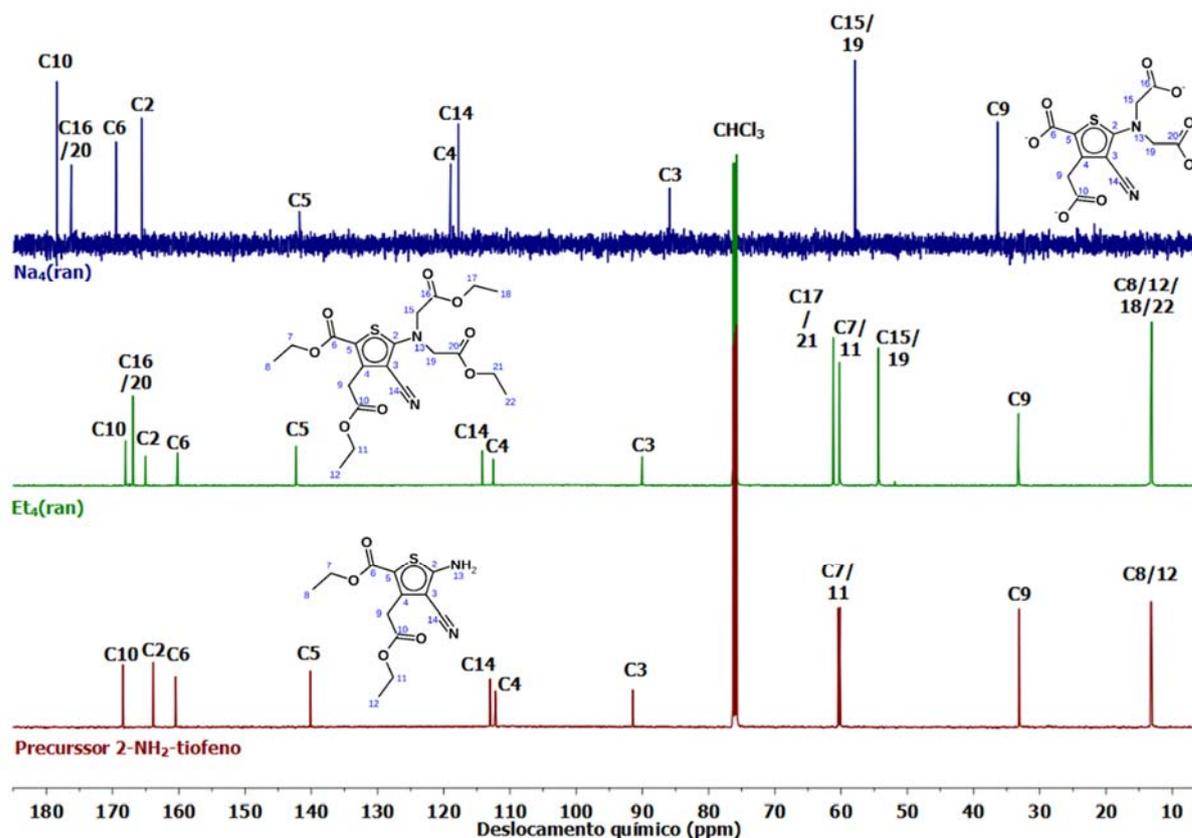


Figura 31. Comparação dos espectros de ^{13}C -RMN (500 MHz) dos compostos 2-aminotiofeno precursor (CDCl_3 , abaixo), $\text{Et}_4(\text{ran})$ (CDCl_3 , centro) e $\text{Na}_4(\text{ran})$ (D_2O , acima)

Tabela 7. Deslocamento químico dos sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do $\text{Na}_4(\text{ran})$

C	δ / ppm
9	36,46
15/19	57,88
3	86,14
14	117,76
4	119,19
5	141,76
2	165,37
6	169,88
16/20	176,17
10	178,29

4.3. Espectroscopia Eletrônica no UV-Vis, Vibracional FTIR/Raman e Modelagem Molecular por DFT/TD-DFT

A geometria otimizada usando DFT (M06-2X^[97]/cc-pVTZ^[98]) do ânion ranelato aplicando o modelo de solvatação implícita SMD^[100] (água como solvente) pode ser encontrada na **Figura 32**. A otimização de geometria usando modelo de solvatação foi a única que levou a convergência do cálculo (aferida pelo cálculo das frequências de vibração), provavelmente pela

alta carga negativa da espécie. A saída do cálculo usando modelo SMD foi utilizada para gerar a geometria de entrada do cálculo das frequências de vibração em fase gasosa que dão suporte a atribuição tentativa dos espectros vibracionais FTIR e Raman mostrados adiante.

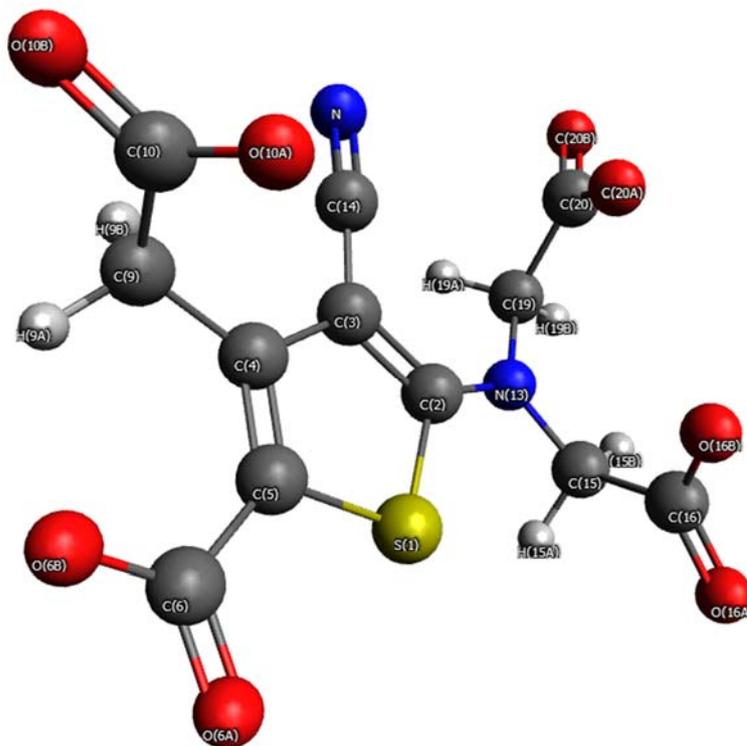


Figura 32. Fórmula estrutural otimizada por DFT (M06-2X/cc-pVTZ) do ânion ranelato usando modelo de solvatação implícita SMD (água como solvente). A numeração dos átomos é a mesma adotada nas seções anteriores.

Os parâmetros estruturais obtidos (**Tabela 8 e 9**) na modelagem são muito próximos daqueles descritos experimentalmente (difratometria de raios X de monocristal) para o éster ranélico^[6] e o $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ ^[7]. Os dados mostrados nas respectivas tabelas para o tiofeno são dados obtidos também por modelagem molecular usando DFT (B3LYP^[110]/6-311G*^[111,112]).

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

Tabela 8. Distâncias de ligação da estrutura otimizada do ânion ranelato obtidas por modelagem molecular usando DFT e comparação com os valores experimentais obtidos por difratometria de raios X de monocristal das espécies [Sr₂(ran)] e Et₄(ran). As distâncias de ligação no tiofeno foram obtidas por modelagem molecular usando DFT

Ligações	Comprimento de ligação / Å			
	(a)ran ⁴⁻	[Sr ₂ (ran)] ^[7]	Et ₄ (ran) ^[6]	(b)Tiofeno
S-C(2)	1,738	1,733(2)	1,731(2)	1,734
S-C(5)	1,749	1,734(3)	1,741(2)	1,734
C(2)-C(3)	1,397	1,399(3)	1,394(2)	1,365
C(2)-N(13)	1,343	1,356(4)	1,360(2)	-
C(3)-C(4)	1,439	1,439(4)	1,431(2)	1,427
C(3)-C(14)	1,413	1,413(3)	1,497(2)	-
C(4)-C(5)	1,359	1,368(3)	1,363(2)	1,365
C(4)-C(9)	1,493	1,504(3)	1,497(2)	-
C(5)-C(6)	1,494	1,489(4)	1,462(2)	-
C(6)-O(6A)	1,256	1,257(4)	1,209(2)	-
C(6)-O(6B)	1,259	1,275(2)	1,341(2)	-
C(9)-H(9A)	1,086	0,991	0,990	-
C(9)-H(9B)	1,092	0,990	0,990	-
C(9)-C(10)	1,538	1,532(4)	1,507(2)	-
C(10)-O(10A)	1,256	1,261(4)	1,324(2)	-
C(10)-O(10B)	1,252	1,255(3)	1,182(2)	-
N(13)-C(15)	1,449	1,456(3)	1,450(2)	-
N(13)-C(19)	1,451	1,462(3)	1,453(2)	-
C(14)-N(14A)	1,155	1,147(3)	1,147(2)	-
C(15)-H(15A)	1,088	0,990	0,990	-
C(15)-H(15B)	1,093	0,990	0,990	-
C(15)-C(16)	1,542	1,540(4)	1,516(2)	-
C(16)-O(16A)	1,247	1,258(2)	1,195(2)	-
C(16)-O(16B)	1,256	1,258(3)	1,329(2)	-
C(19)-H(19A)	1,084	0,990	0,990	-
C(19)-H(19B)	1,092	0,990	0,990	-
C(19)-C(20)	1,538	1,518(3)	1,516(2)	-
C(20)-O(20A)	1,256	1,262(3)	1,328(2)	-
C(20)-O(20B)	1,246	1,253(3)	1,199(2)	-

(a) M06-2X/cc-PVTZ, SMD (água); (b) B3LYP/6-311G*, vácuo

Tabela 9. Principais ângulos da estrutura otimizada do ânion ranelato obtidos por modelagem molecular usando DFT e comparação com os valores experimentais obtidos por difratometria de raios X de monocristal das espécies [Sr₂(ran)] e Et₄(ran). Os ângulos no tiofeno foram obtidos por modelagem molecular usando DFT

Ligações	Ângulos / °			
	(a)ran ⁴⁻	[Sr ₂ (ran)] ^[7]	Et ₄ (ran) ^[6]	(b)Tiofeno
S-C(2)-C(3)	109,6	110,0(2)	110,7(1)	111,6
C(2)-S-C(5)	92,6	92,4(1)	91,82(7)	91,4
C(2)-C(3)-C(4)	113,6	113,4(2)	113,0(1)	112,7
C(3)-C(4)-C(5)	112,6	111,8(2)	112,4(1)	112,7
C(4)-C(5)-S	111,5	112,2(2)	112,1(1)	111,6
S-C(2)-N(13)	120,1	119,1(2)	120,0(1)	-
N(13)-C(2)-C(3)	130,2	130,9(2)	129,3(1)	-
C(2)-C(3)-C(14)	126,9	125,2(2)	126,3(1)	-
C(3)-C(2)-N(13)	130,2	130,9(2)	129,3(1)	-
C(3)-C(14)-N(14)	175,4	177,5(3)	176,2(2)	-
C(3)-C(4)-C(9)	120,3	123,2(2)	121,5(1)	-
C(4)-C(5)-C(6)	131,5	131,2(2)	128,6(1)	-
C(4)-C(3)-C(14)	119,3	121,4(2)	120,6(1)	-
C(5)-C(4)-C(9)	127,0	124,9(2)	126,1(1)	-
S-C(5)-C(6)	117,0	116,7(2)	119,3(1)	-

(a) M06-2X/cc-PVTZ, SMD (água); (b) B3LYP/6-311G*, vácuo

A correlação entre os parâmetros estruturais teóricos e experimentais é excelente. No ranelato de estrôncio a formação do polímero de coordenação afeta a posição relativa dos grupos carboxilatos em relação ao anel de tiofeno. O mesmo ocorre com o éster ranélico (em função dos substituintes etilênicos do grupo éster). Ainda assim as distâncias e ângulos de ligação para os carboxilatos (mais afetados pelas alterações estruturais) são muito semelhantes em todos os casos.

Os espectros vibracionais FTIR e Raman podem ser encontrados na **Figura 33** (2400 a 400 cm^{-1}). Os espectros Raman foram coletados usando laser comprimento de onda de 1064 nm para evitar os processos de fluorescência observados para os compostos nos lasers no visível. Tal qual a espectroscopia RMN a espectroscopia vibracional reforça a caracterização estrutural dos compostos. A comparação dos espectros vibracionais calculados com os experimentais pode ser encontrada no **Anexo I**.

As principais bandas do espectro vibracional FTIR do $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e suas atribuições tentativas podem ser vistas na **Tabela 10**. A geometria de saída do cálculo usando modelo de solvatação implícita (SMD) foi reotimizada em fase gasosa usando o mesmo nível de teoria (M06-2X/cc-pVTZ).

O perfil espectral dos três compostos é muito semelhante. Em função da baixa simetria das espécies os espectros Raman e FTIR são praticamente idênticos. A principal diferença é o alargamento do espectro FTIR por conta da presença de água (de coordenada e de cristalização). Em 3411 cm^{-1} há uma banda alargada atribuída ao modo de deformação axial simétrica.

Destacam-se as bandas de maior intensidade atribuídas aos modos de deformação axial antissimétrica (ν_{as}), 1516 e 1581 cm^{-1} e ν_{s} , 1340 e 1371, dos grupos carboxilato. Outra banda característica é a atribuída ao modo ν_{as} do grupo nitrila em 2207 cm^{-1} . Em 600 e 706 cm^{-1} atribuem-se as bandas aos modos $\delta(\text{S}-\text{C}^2-\text{N}_{\text{amina}})$ e $\delta(\text{C}^{15}-\text{N}_{\text{amina}}-\text{C}^{19})$.

A **Tabela 11** mostra a composição percentual e a energia (eV) dos orbitais de fronteira calculados para a estrutura otimizada. A composição percentual foi obtida usando o software GaussSum 3.0^[103]. As representações dos orbitais HOMO, H-1, H-2, LUMO, L+1 e L+2 podem ser visualizadas na **Figura 34**.

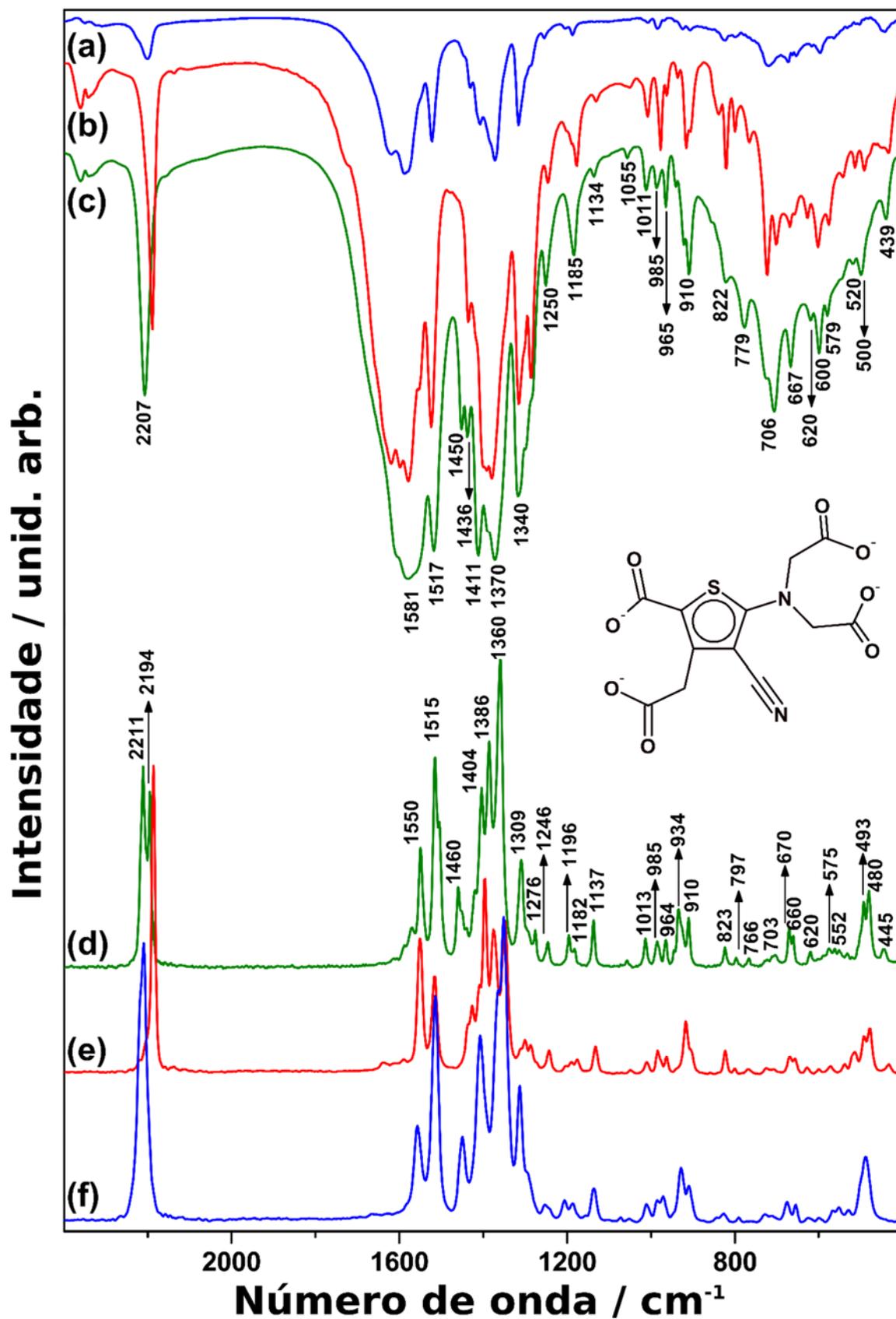
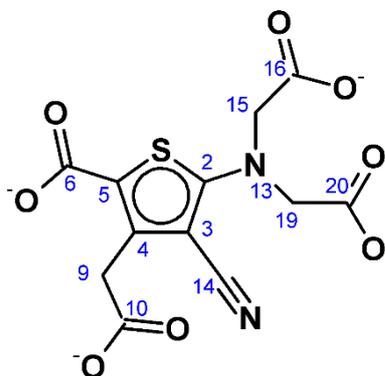


Figura 33. Espectros FTIR em pastilha de KBr das espécies (a) $\text{Li}_4(\text{ran})$, (b) $\text{Na}_4(\text{ran})$ e (c) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. Resolução 4 cm^{-1} , 32 scans. Espectros Raman dos sólidos (d) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, (e) $\text{Na}_4(\text{ran})$ e (f) $\text{Li}_4(\text{ran})$. Laser: $\lambda = 1064 \text{ nm}$ e potência = 100 mW ; 250 scans

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

Tabela 10. Atribuição tentativa do espectro FTIR em pastilha de KBr do [Sr₂(ran)]. Os modos vibracionais foram atribuídos com base na modelagem molecular usando DFT (M06-2X/cc-pVTZ, vácuo)

Número de onda / cm ⁻¹	Atribuição
439	$\rho_r(\text{CH}_2)$
500	$\rho_r(\text{CH}_2) + \text{torsão anel}$
520	$\delta(\text{C}^6-\text{C}^5-\text{S}) + \rho_r(\text{CH}_2) + \nu_s(\text{C}^3-\text{C}^{14}-\text{N}_{\text{nitrila}})$
579	$\rho_w(\text{C}^2-\text{N}^{13}-\text{C}^{15})$
600	$\delta(\text{S}-\text{C}^2-\text{N}_{\text{amina}}) + \rho_t(\text{C}^3-\text{C}^{14}-\text{N}_{\text{nitrila}}) + \rho_r(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{C}^6-\text{C}^4-\text{C}^9)$
620	$\rho_r(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{C}^{10,16}\text{O}_2^-)$
667	$\rho_r(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{C}^{20}\text{O}_2^-)$
706	$\delta(\text{C}^{15}-\text{N}_{\text{amina}}-\text{C}^{19}) + \rho_w(\text{C}^3-\text{C}^{14}-\text{N}_{\text{nitrila}}) + \rho_w(\text{C}^2-\text{C}^3-\text{C}^{14}) +$
779	$\delta(\text{C}^{16}\text{O}_2^-) + \rho_w(\text{C}^2-\text{N}_{\text{amina}}-\text{C}^{15,19}) + \delta(\text{C}^6\text{O}_2^-) + \rho_r(\text{CH}_2) + \rho_t(\text{C}^4-\text{C}^9-\text{C}^{10}) + \delta(\text{C}^3-\text{C}^{14}-\text{N}) + \delta(\text{C}^4-\text{C}^3-\text{C}^2)$
822	$\rho_w(\text{C}^6\text{O}_2^-) + \delta(\text{C}^{16}\text{O}_2^-)$
910	$\delta(\text{C}^{20}\text{O}_2^-) + \delta(\text{C}^{10}\text{O}_2^-) + \rho_w(\text{CH}_2)$
965	$\delta(\text{N}-\text{C}^2-\text{C}^3) + \delta(\text{C}^3-\text{C}^4-\text{C}^9)$
985	$\delta(\text{C}^2-\text{C}^3-\text{C}^{14}) + \delta(\text{C}^2-\text{N}_{\text{amina}}-\text{C}^{15,19})$
1011	$\nu_s(\text{C}^9-\text{C}^4-\text{C}^5)$
1055	$\rho_r(\text{CH}_2) + \text{torsão anel}$
1134	$\rho_t(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{CH}_2)$
1185	$\rho_t(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{CH}_2)$
1250	$\nu_{\text{as}}(\text{C}^{15}-\text{N}-\text{C}^{19})$
1340	$\rho_t(\text{CH}_2) + \rho_w(\text{CH}_2) + \nu_s(\text{CO}_2^-)$
1370	$\nu_s(\text{CO}_2^-)$
1411	$\nu_s(\text{CO}_2^-)$
1436	$\nu_{\text{as}}(\text{C}^3-\text{C}^4) + \nu_{\text{as}}(\text{C}^{15,19}-\text{C}^{16,20}-\text{O})$
1450	$\nu_{\text{as}}(\text{C}^2-\text{C}^3-\text{N}_{\text{amina}}) + \delta(\text{CH}_2)$
1517	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$
1581	$\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-) + \delta(\text{H}_2\text{O})$
2207	$\nu_{\text{as}}(\text{C}^3-\text{C}^{14}-\text{N})$
2839	$\nu_s(\text{CH}_2)$
2925	$\nu_s(\text{CH}_2)$
2964	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
3207	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
3411	$\nu_s(\text{H}_2\text{O})$



s = simétrico; as = antissimétrico; ν = deformação axial; δ = deformação angular no plano (*bending*); ρ_r = deformação angular no plano (*rocking*); ρ_w = deformação angular fora do plano (*wagging*); ρ_t = deformação angular fora do plano (*twisting*)

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

Tabela 11. Energia e composição percentual por grupo funcional dos orbitais de fronteira calculados (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) para a estrutura otimizada do estado fundamental do ran⁴⁺

Orbital Molecular	Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais				
		Tiofeno	-N(CH ₂ CO ₂) ₂	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-CO ₂ ⁻
L+15	4,99	30	23	33	13	1
L+14	4,71	34	48	11	1	6
L+13	4,66	33	28	1	29	10
L+12	4,36	25	22	4	33	17
L+11	4,23	21	28	3	5	43
L+10	3,96	19	63	5	13	1
L+9	3,49	27	56	0	13	5
L+8	3,18	25	20	0	53	3
L+7	2,83	11	70	4	13	1
L+6	2,72	8	31	3	56	2
L+5	2,62	21	45	-6	40	1
L+4	2,42	8	73	13	7	1
L+3	2,4	22	46	25	6	0
L+2	1,44	45	24	29	1	1
L+1	0,88	50	4	30	3	13
LUMO	0,36	68	13	5	2	12
HOMO	-6,49	54	35	6	1	4
H-1	-7,93	64	4	7	24	1
H-2	-8,49	0	100	0	0	0
H-3	-8,53	25	44	2	21	8
H-4	-8,57	5	5	0	45	45
H-5	-8,66	2	29	0	45	24
H-6	-8,7	3	63	0	13	21
H-7	-8,81	11	40	0	32	17
H-8	-8,86	14	18	0	23	45
H-9	-8,89	4	14	1	69	12
H-10	-8,91	5	67	1	2	25
H-11	-8,96	3	71	0	0	25
H-12	-9,05	10	36	0	19	35
H-13	-9,08	5	81	0	5	8
H-14	-10,17	39	50	1	5	5
H-15	-10,59	43	9	42	4	1

O orbital HOMO está centrado no anel de tiofeno e no grupo N-metilcarboxi: 54 e 35 % de contribuição dos orbitais atômicos, respectivamente. Já o orbital LUMO recebe contribuição ainda mais significativa do grupo tiofeno (68 %) e em mesma proporção dos grupos N-metilcarboxi e carboxi (13 e 12 % respectivamente). Essa contribuição de significativa do grupo carboxi ligado ao C5 do anel pode ser a chave da reatividade discutida nos **Capítulos 5 e 6**.

A presença do enxofre (orbitais de valência 3p) claramente influencia na formação dos orbitais de simetria π . Esse efeito somado ao efeito retirador eletrônico dos 4 substituintes minimiza a densidade eletrônica sobre o anel, diminuindo o caráter aromático do sistema e podendo justificar a reatividade discutida nos capítulos seguintes.

Diversos estudos usando cálculos DFT^[113–118] (com diferentes funcionais e bases) para espécies derivadas do tiofeno mostram orbitais de fronteira muito semelhantes aos calculados

para o ran⁴⁺. Uma descrição mais precisa dos orbitais moleculares do tiofeno é dada por A. C. Borin e colaboradores^[119] usando métodos multiconfiguracionais de cálculo.

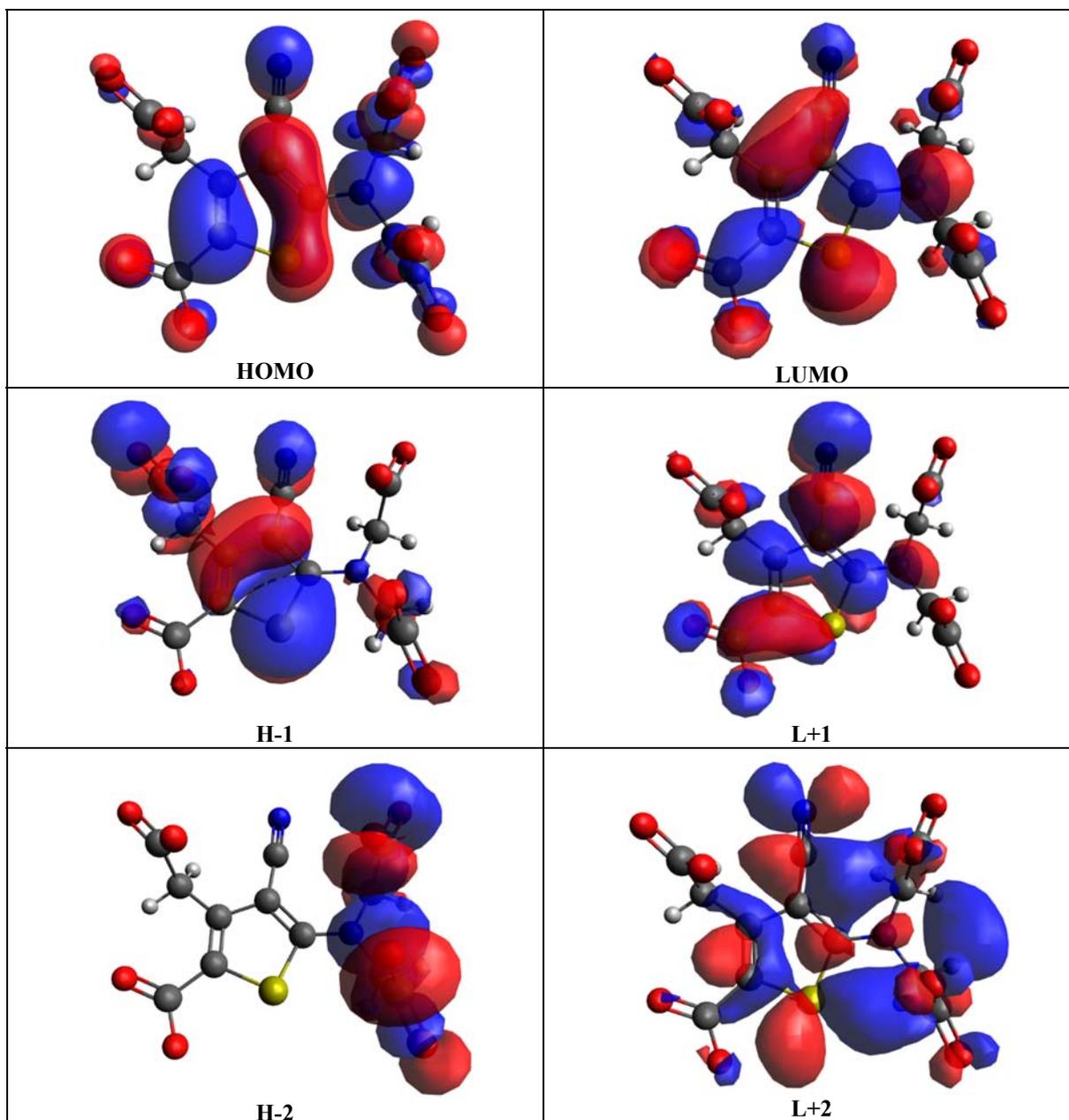


Figura 34. Orbitais de fronteira para a estrutura otimizada (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) do ran⁴⁺

Os espectros eletrônicos de absorção no UV-Vis dos ranelato de lítio, sódio e estrôncio são mostrados na **Figura 35**. Junto aos espectros experimentais estão plotadas as linhas das transições eletrônicas verticais calculadas por TD-DFT (número de estados excitados singleto = 50) usando o funcional puro M06L com a mesma função de base do cálculo de otimização (cc-pVTZ) e o modelo de solvatação implícitas SMD (água como solvente). O uso deste

funcional em detrimento ao funcional híbrido M06-2X se deu em função do maior ajuste dos resultados teóricos aos experimentais em termos de energia das transições mais intensas.

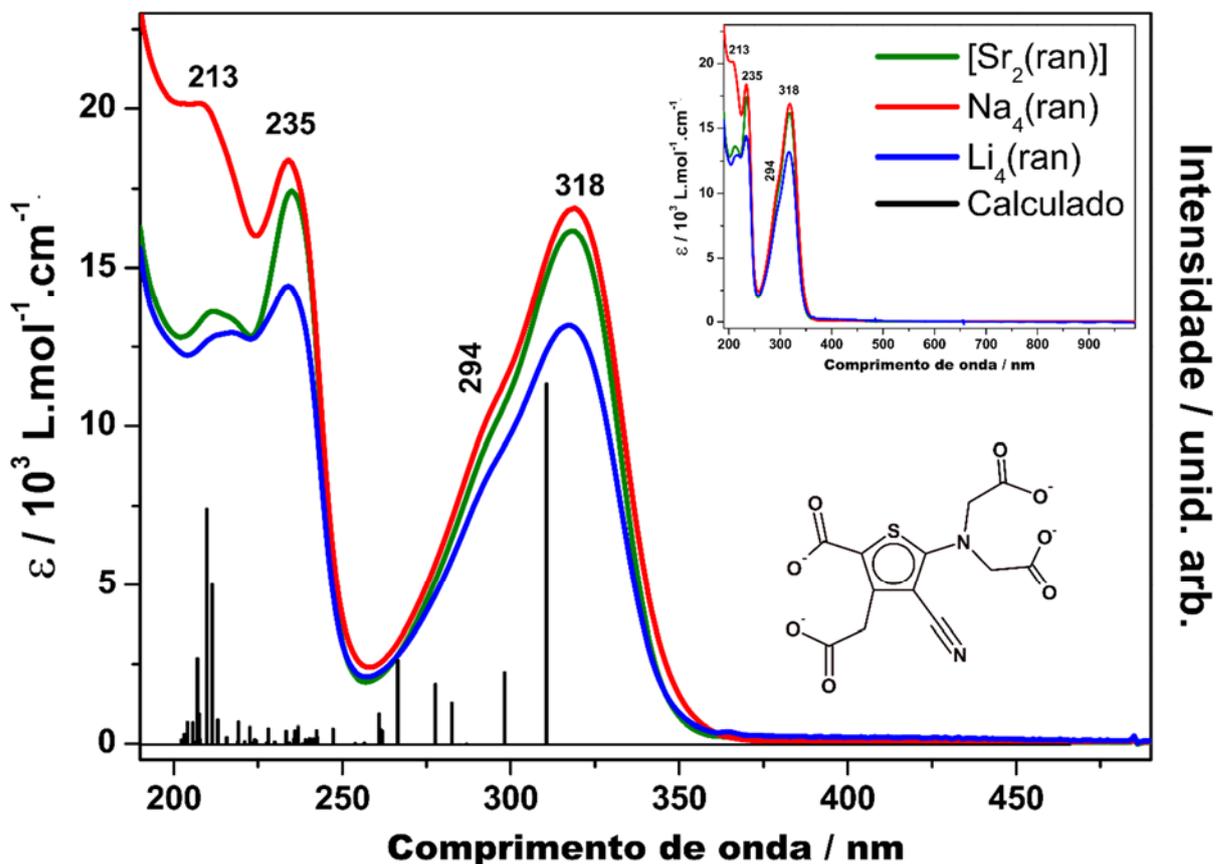


Figura 35. Espectro eletrônico experimental de absorção dos ranelatos de lítio, sódio e estrôncio em função da absorvidade molar (solução aquosa, cubeta de quartzo, $b = 1$ cm) e as linhas espectrais calculadas empregando-se o método TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água)

O espectro experimental mostra quatro máximos de absorção principais: 213, 235, 294 e 318 nm para os 3 compostos. A atribuição tentativa das transições eletrônicas foi feita com utilizando-se o software GaussSum 3.0 que decompõe as transições em seus contribuintes majoritários (**Tabela 12**). Como os principais orbitais de fronteira são de simetria π (ligante e antiligante) as principais transições calculadas são transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

A **Tabela 13** traz um sumário com os dados espectroscópicos: comprimento de onda de máxima absorção, coeficiente de absorvidade molar (ϵ) e atribuição tentativa, para os três compostos. A **Figura 36** apresenta os mapas EDDM^[102] para as transições calculadas com maior força do oscilador (mostradas na **Tabela 12**) construídas usando o software GaussSum 3.0.

Os mapas EDDM mostram a diferença de densidade eletrônica entre os estados excitado e fundamental baseando-se nas transições com maior contribuição para uma dada linha no

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

espectro calculado (**Tabela 12**). Os lobos azuis representam de onde sai a densidade eletrônica do estado fundamental enquanto os vermelhos indicam para onde ela vai na transição vertical entre estados singlete.

Tabela 12. Transições eletrônicas (entre estados singlete) com maior força do oscilador calculadas para o ran4- usando TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água). As contribuições majoritárias para cada linha no espectro calculado foram obtidas usando-se o software GaussSum 3.0

Transição	Comprimento de onda / nm	Força do oscilador / uni. arb.	Principais contribuições
S1	310,56	0,2561	HOMO → LUMO (88%) HOMO → L+1 (6%)
S2	298,18	0,051	HOMO → L+1 (72%); HOMO → L+2 (8%) H-1 → LUMO (8%); HOMO → LUMO (6%) H-3 → LUMO (2%)
S5	282,55	0,0295	H-1 → LUMO (63%); H-3 → LUMO (16%) HOMO → L+2 (8%); HOMO → L+1 (6%) H-4 → LUMO (4%)
S6	277,61	0,0427	H-3 → LUMO (78%); H-4 → LUMO (7%) H-1 → LUMO (7%); HOMO → L+1 (4%) HOMO → L+2 (2%)
S7	266,44	0,06	H-4 → LUMO (84%); H-1 → LUMO (4%) HOMO → L+1 (3%); H-3 → LUMO (2%) H-9 → LUMO (2%)
S40	211,39	0,1137	H-9 → L+2 (53%); H-13 → LUMO (15%) H-8 → L+1 (8%); H-8 → L+2 (5%) H-12 → LUMO (3%); H-9 → LUMO (2%) H-7 → L+2 (2%)
S41	209,82	0,1676	H-9 → L+2 (40%); H-13 → LUMO (13%) H-8 → L+1 (9%); H-9 → L+1 (9%) H-12 → LUMO (4%); H-10 → L+2 (4%) H-8 → L+2 (3%); H-7 → L+2 (2%) H-11 → L+1 (2%); H-3 → L+3 (2%)
S43	207,50	0,0218	H-10 → L+2 (67%); H-1 → L+3 (17%) H-13 → LUMO (2%); H-13 → L+1 (7%) H-12 → L+1 (2%)

Tabela 13. Coeficiente de absorvidade molar (ϵ) e atribuição tentativa das bandas de absorção dos ranelato de lítio, sódio e estrôncio em solução aquosa

Comprimento de onda / nm	$\epsilon / \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$			Atribuição
	Li ₄ (ran)	Na ₄ (ran)	[Sr ₂ (ran)]	
213	13070	19531	13676	$\pi \rightarrow \pi^*$
235	15271	17784	17736	
294	9203	10454	9897	
318	14101	16693	16330	

Para a transição em 310 nm (88 % HOMO → LUMO) o EDDM mostra que os átomos que mais contribuem para a transição são os C3, C5 e o nitrogênio do grupo N-metilcarboxi. A densidade eletrônica é transferida principalmente para os átomos C2, C4, C6 e S. A análise dos EDDMs das transições com maior força do oscilador reforça a tese de que as principais transições eletrônicas tem caráter $\pi \rightarrow \pi^*$. O **Anexo I** traz versões completas das **Tabela 11** e **12**.

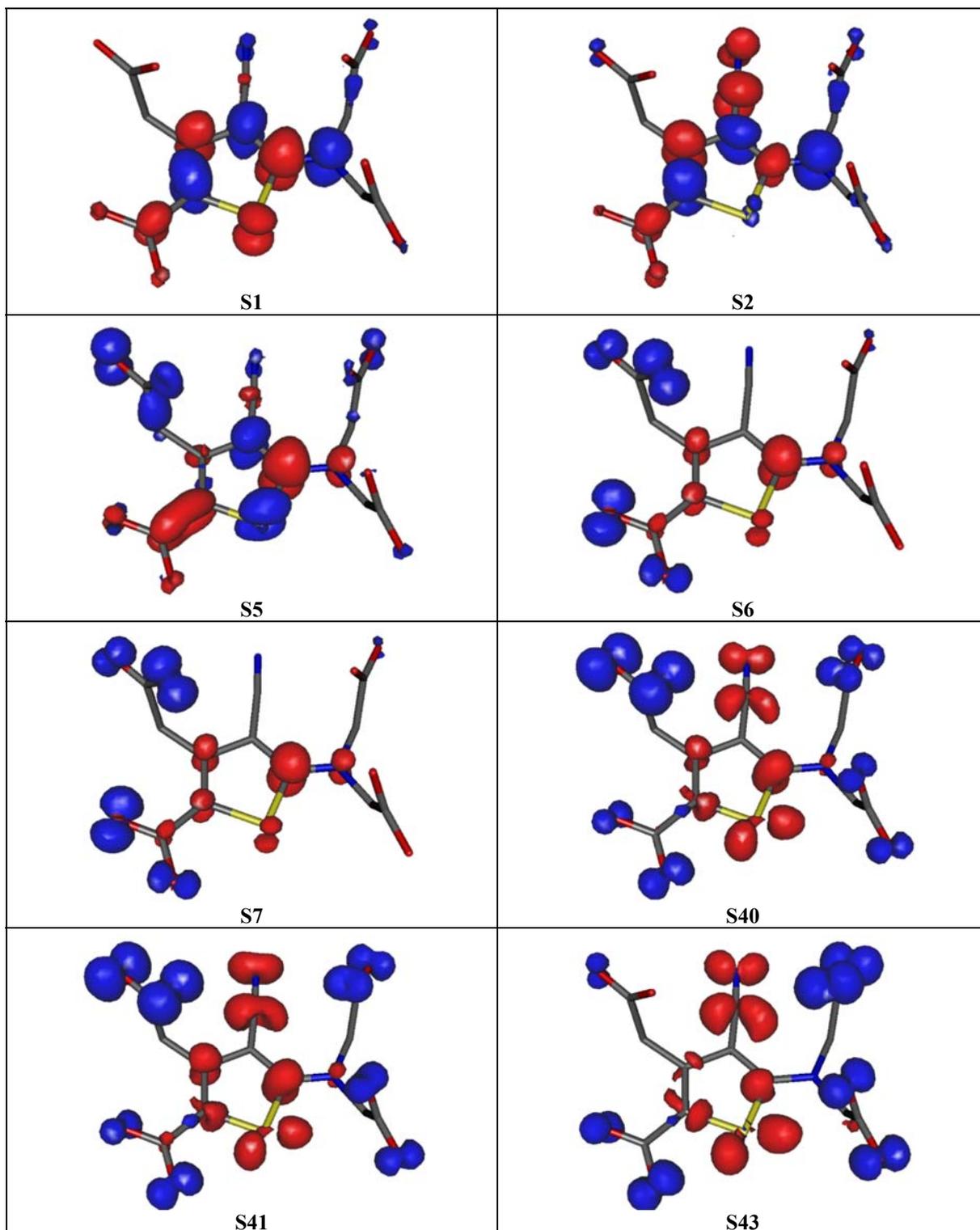


Figura 36. Representação dos EDDMs para as transições eletrônicas entre estados singlete listadas na **Tabela 12**. As cores dos lobos indicam o par “origem/destino” da densidade eletrônica na respectiva transição eletrônica. Os lobos azuis indicam de onde a densidade eletrônica é retirada no estado fundamental e os lobos vermelhos onde ela é acrescida no estado excitado.

Obviamente é possível observar na **Figura 35** que o espectro calculado não consegue descrever com boa correlação as forças de oscilador das transições na região entre 220 e 250

4. Resultados e Discussão: Síntese e Caracterização dos Derivados do Ácido Ranélico

nm. Todavia, esperar-se-ia que as transições do tipo $np \rightarrow \pi^*$ aparecessem em regiões de menor energia do espectro. A caracterização eletroquímica será mostrada no **Capítulo 6** para melhor correlação com os resultados acerca da reatividade redox do ranelato frente a sais de ouro(III).

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Neste capítulo, tal qual no próximo, os resultados e a discussão associada estarão entremeados com detalhes experimentais. Este formato foi escolhido para manter a leitura sempre contextualizada, tendo em vista que todos os experimentos, incluindo os procedimentos sintéticos, fazem parte de um único conjunto experimental totalmente interligado.

Vale a ressalva que o material de referência ([Sr₂(ran)] da Sigma-Aldrich) apresenta o mesmo perfil da reatividade que as amostras preparados nesse projeto.

5.1. Ensaios de Reatividade

O ranelato, em todas as suas formas aqui descritas e trabalhadas, apresenta um padrão de reatividade em meio ácido e na presença de luz: em várias condições experimentais a solução ácida (inicialmente incolor ou levemente amarela) dá origem a uma solução azul. Como o ranelato de estrôncio é o princípio ativo de um medicamento que é administrado por via oral, passando pelo estômago para posterior absorção, julgamos pertinente a busca pela compreensão desse comportamento.

Os ensaios iniciais, de caráter mais exploratório, foram centrados no composto de estrôncio. Os ensaios de RMN e a preparação do sólido, aqui chamado de azul ranélico (ranB, do inglês *ranelic blue*), foram feitos empregando-se os derivados de sódio e lítio (mais solúveis que o complexo de estrôncio). Muitos dos experimentos aqui mostrados tomam como referência o espectro eletrônico UV-Vis do ranB (**Figura 37**).

Nota-se uma mudança significativa no perfil espectral. O espectro do ranB apresenta duas bandas simétricas e bem definidas, deslocadas para o azul em relação ao espectro do composto de estrôncio, em 218 e 300 nm. Há ainda uma banda em 372 nm, menos intensa. A mudança mais clara é na região do visível: surgimento de uma banda assimétrica muito intensa em 632 nm com um ombro em aproximadamente 576 nm.

Para entender a natureza desse fenômeno e, principalmente determinar a condição ideal de formação do(s) produto(s) cromofórico(s) uma série de experimentos exploratórios foi conduzida usando-se ácidos minerais (para simplificar a interpretação e correlação posterior com os dados de espectroscopia de RMN).

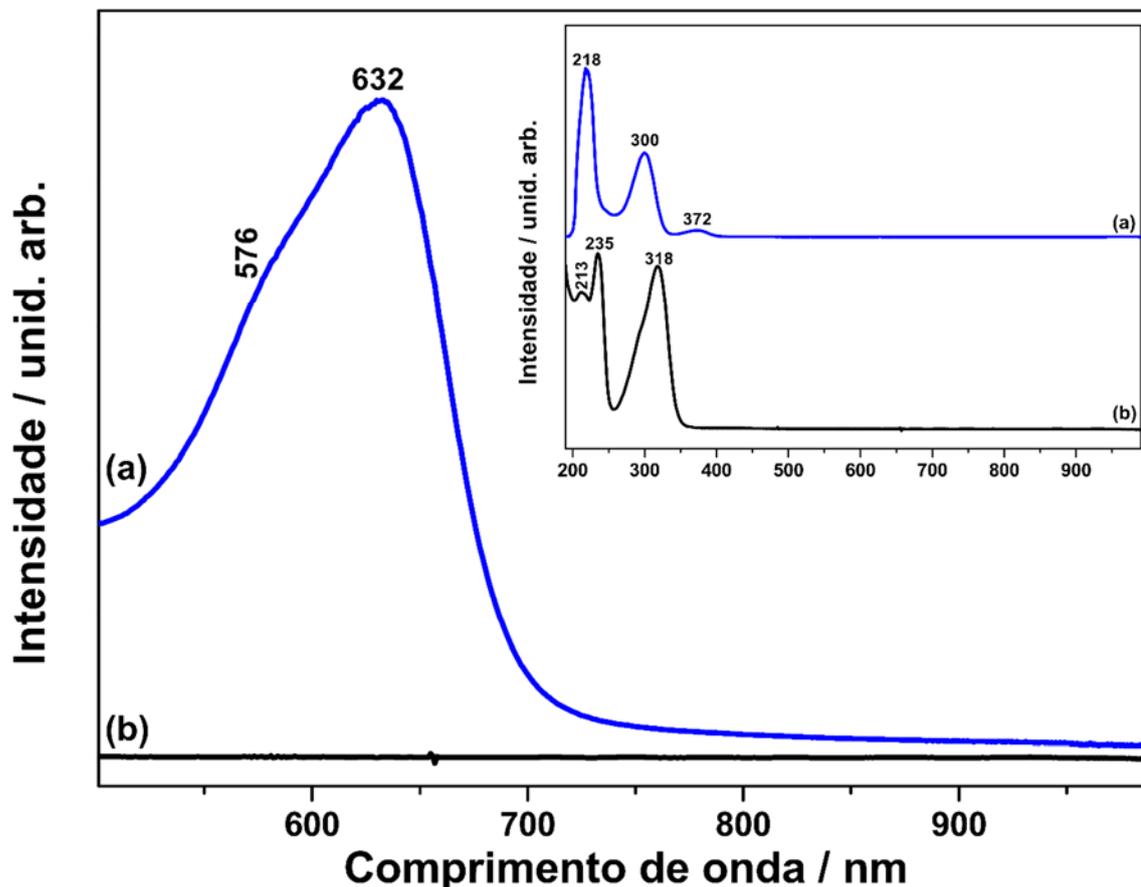


Figura 37. Espectro eletrônico de absorção (500 – 1000 nm) dos compostos (a) ranB (solução concentrada) e (b) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ $0,06 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Solução aquosa, cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$). O espectro do $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ mesmo em condições de saturação de concentração não apresenta bandas na região do visível. O *inset* mostra o espectro eletrônico (190-1000 nm) das duas espécies (a) ranB (solução diluída) e (b) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ $0,06 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Ensaio preliminares mostraram que a concentração de ranelato em solução influencia a velocidade da reação. As três formas de ranelato apresentam uma reatividade semelhante em meio ácido (os experimentos foram repetidos, na maioria dos casos, para os três compostos), logo os resultados apresentados abaixo para o $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ podem ser extrapolados para as espécies de lítio e estrôncio.

O espectro mostrado na **Figura 37** é do ranB obtido empregando-se HCl 37 % na síntese, portando para essa bateria de ensaios já era conhecido que em meio fortemente ácido a solução de ranelato (incolor) se converte em uma solução azul que resulta, após *workup*, em um sólido azul, bastante higroscópico. Com base nisso, a primeira variável testada foi a concentração e a natureza do ácido (clorídrico e sulfúrico).

A **Figura 38** mostra a variação no espectro eletrônico (200 – 750 nm) da solução ácida de ranelato de estrôncio. A proporção $\text{H}_2\text{O}:\text{HCl}:\text{ran}^{4-}$ usada neste experimento (e na maior parte dos experimentos desta seção) foi: 6 mL:1mL:200 mg ($C(\text{ran}^{4-}) = 3 \text{ \% (m/v)}$); $[\text{H}^+] = 2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

¹). Estas quantidades foram definidas em função dos experimentos de RMN. São mostrados os espectros em tempo zero (t_0), 3 dias e seis dias de reação (temperatura e luminosidade ambiente com agitação magnética). O espectro do ranB mostrado anteriormente é o referencial.

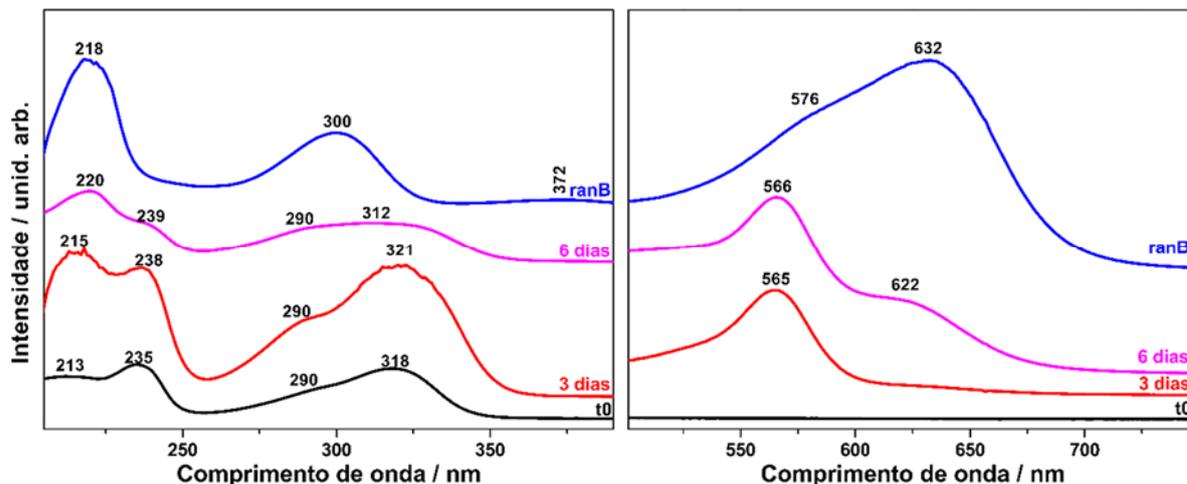


Figura 38. Espectros eletrônicos de absorção (regiões entre 200-400 nm, à esquerda, e 500-750 nm, à direita) da solução de ranelato de estrôncio 3 % (m/v) em HCl (aq) $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em tempo zero (t_0), após 3 e 6 dias de reação (temperatura e luminosidade ambiente). Comparação com o espectro de ranB isolado previamente em solução aquosa. Cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$)

Nas condições experimentais testadas, ao final de 72 h a solução já apresentava cor rosa sendo a principal diferença espectral o surgimento de uma banda alargada e simétrica, com máximo de absorção em 565 nm. Após 6 dias de reação a solução já apresentava a cor azul característica, com o surgimento de uma banda em 622 nm, menos intensa que a banda em 566 nm característica da solução rosa. Após o sexto dia não houve mudança significativa no espectro e não foi observada a inversão de intensidades que é clara no espectro do ranB.

Esses resultados sugerem que em concentrações baixas a conversão do ranelato, em solução ácida, na solução azul passa por um estágio intermediário (solução rosa) ou leva a formação de um novo produto. As bandas abaixo de 400 nm indicam que ao final do 6º dia há uma mistura entre o produto azul (ou os produtos azuis), a espécie intermediária e eventualmente o material de partida. Certamente esta não é a condição ideal para a obtenção do sólido azul, todavia aponta para a existência de um intermediário estável e detectável.

Um acompanhamento similar foi feito usando-se espectroscopia RMN. A **Figura 39** mostra o espectro de ^1H -RMN (500 MHz) da solução de ranelato de estrôncio 3 % (m/v) em DCl:D₂O ($2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A solução foi preparada momentos antes da medida. O primeiro espectro registrado é considerado o marco inicial (t_0) do acompanhamento, todavia entre o tempo de preparo e a aquisição do espectro alguns minutos se passaram. A presença de ácido clorídrico

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

deuterado tem influência no deslocamento químico dos sinais. Para fins de comparação todos os espectros em meio ácido foram ajustados tomando como base o deslocamento químico padrão para o sinal da H₂O: 4,8 ppm.

O espectro em t_0 é o mesmo apresentado na **Figura 23**, mostrando dois sinais mais intensos em 3,754 e 3,263 ppm atribuídos aos hidrogênios H15/19 (integral 4) e H9 (integral 2), respectivamente. Nota-se que em 3,660 ppm há um sinal muito menos intenso (integral 0,06 com base no sinal em 3,754 ppm)

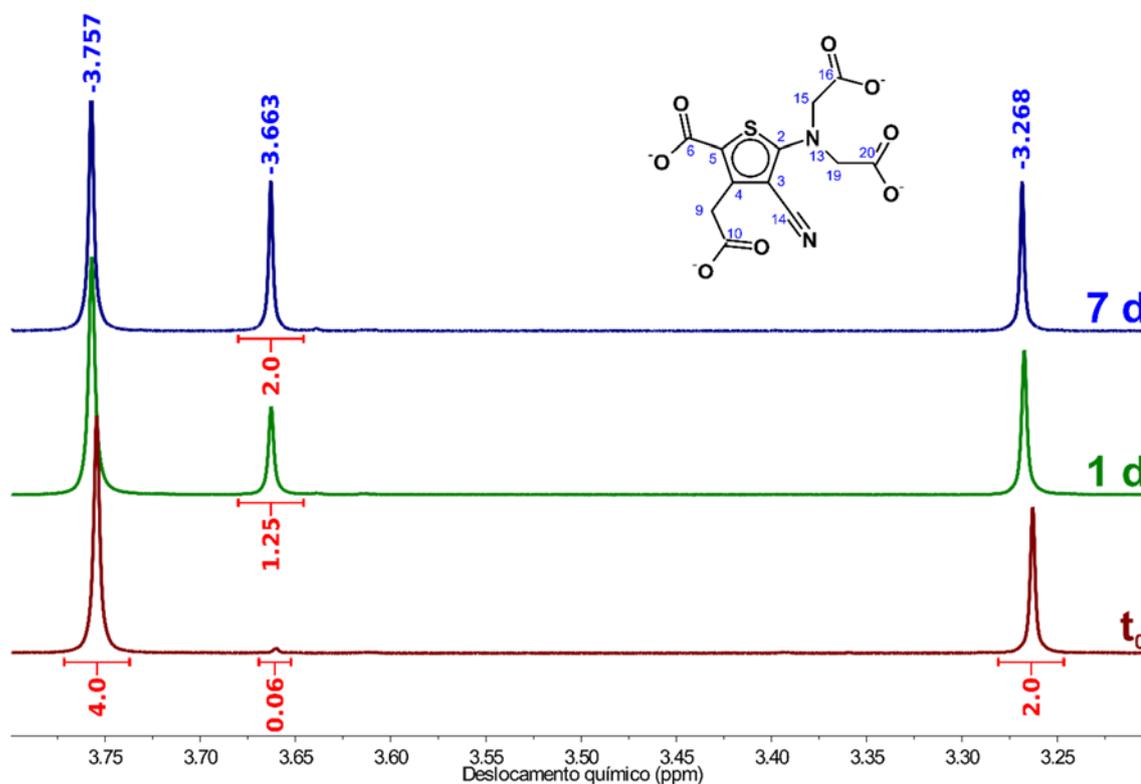


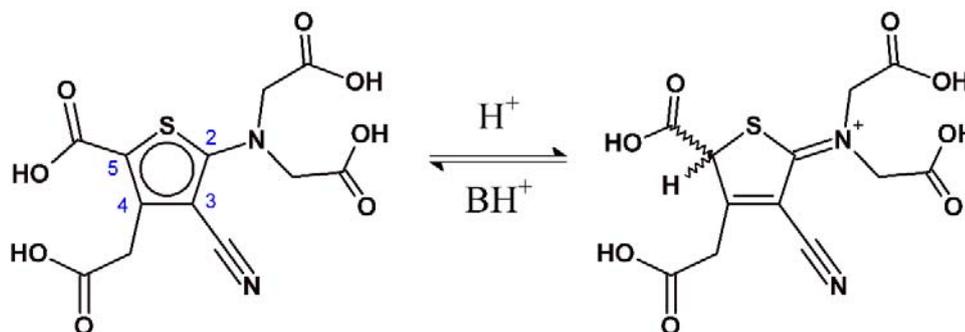
Figura 39. Espectro ¹H-RMN (500 MHz) do acompanhamento da reação do Na₄(ran) em D₂O/DCI (2 mol·L⁻¹)

Após 1 dia (solução armazenada no próprio tubo) a solução estava rosa e o espectro de hidrogênio levemente deslocado para mais alto campo. O deslocamento observado é muito pequeno: 0,003 ppm (1,5 Hz) para o sinal mais intenso e 0,005 ppm (2,5 Hz) para o sinal em baixo campo. Como o deslocamento se mantém ao final de 7 dias (valores de deslocamento químico são os mesmos para os espectros registrados após 1 e 7 dias) ele provavelmente é fruto da mudança de ambiente químico dos hidrogênios e não uma simples variação no *setup* instrumental. Após sete dias a solução apresentava cor azul.

O novo sinal em 3,663 ppm (espectro de 1 dia) teve sua intensidade significativamente aumentada ao final de sete dias (cerca de 20 vezes) atingindo intensidade relativa comparável à do sinal em 3,268 ppm (atribuído aos hidrogênios H9 no ranelato).

A integração dos sinais base (sinais mais intensos no espectro em t_0) não se altera ao longo do período de tempo acompanhado. Este fato leva a crer que a reação (seja ela qual for) ocorre sem alterar significativamente o ambiente químico dos hidrogênios H15, H19 e H9.

Conforme mostrado na introdução dessa tese, os aminotiofenos, especialmente os 2-aminotiofenos substituídos com grupos retiradores eletrônicos, são susceptíveis a protonação no anel aromático, quebrando a aromaticidade e gerando o cátion imínio (**Esquema 7**). No caso de 2-aminotiofenos totalmente substituídos, com grupos retiradores, há relatos^[45], de longa data, que a protonação ocorre preferencialmente no carbono C5.



Esquema 7. Protonação do ranelato e formação do cátion imínio

Um aspecto intrigante desse resultado é o deslocamento químico do novo sinal (3,663 ppm) e a intensidade relativa dos sinais após 7 dias: 2:1:1. Esse deslocamento químico é compatível com o observado para hidrogênios alifáticos α -carbonílicos/carboxílicos. Isso é corroborado pela atribuição tentativa para os hidrogênios H15 e H19 no ranelato (**Figura 23** e **Tabela 3**). Há a relação das intensidades pode sugerir uma mistura de espécies em solução: ranelato residual e a espécie mostrada no **Esquema 7** em maior proporção, por exemplo mantendo assim constante as intensidades dos sinais originais. Obviamente essa proposta precisa ser suportada por mais dados espectroscópicos e por uma caracterização estrutural mais completa.

A **Figura 40** apresenta os espectros de carbono-13 (500 MHz, D₂O:DCl) do ranelato de estrôncio em t_0 e 7 dias de reação, comparados com o espectro do composto ranelato de sódio em D₂O. Os espectros em meio ácido apresentam um deslocamento significativo em relação ao

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

composto de sódio. Lembrando que a baixa solubilidade em água do composto de estrôncio limita a obtenção de espectros sem a adição de ácido.

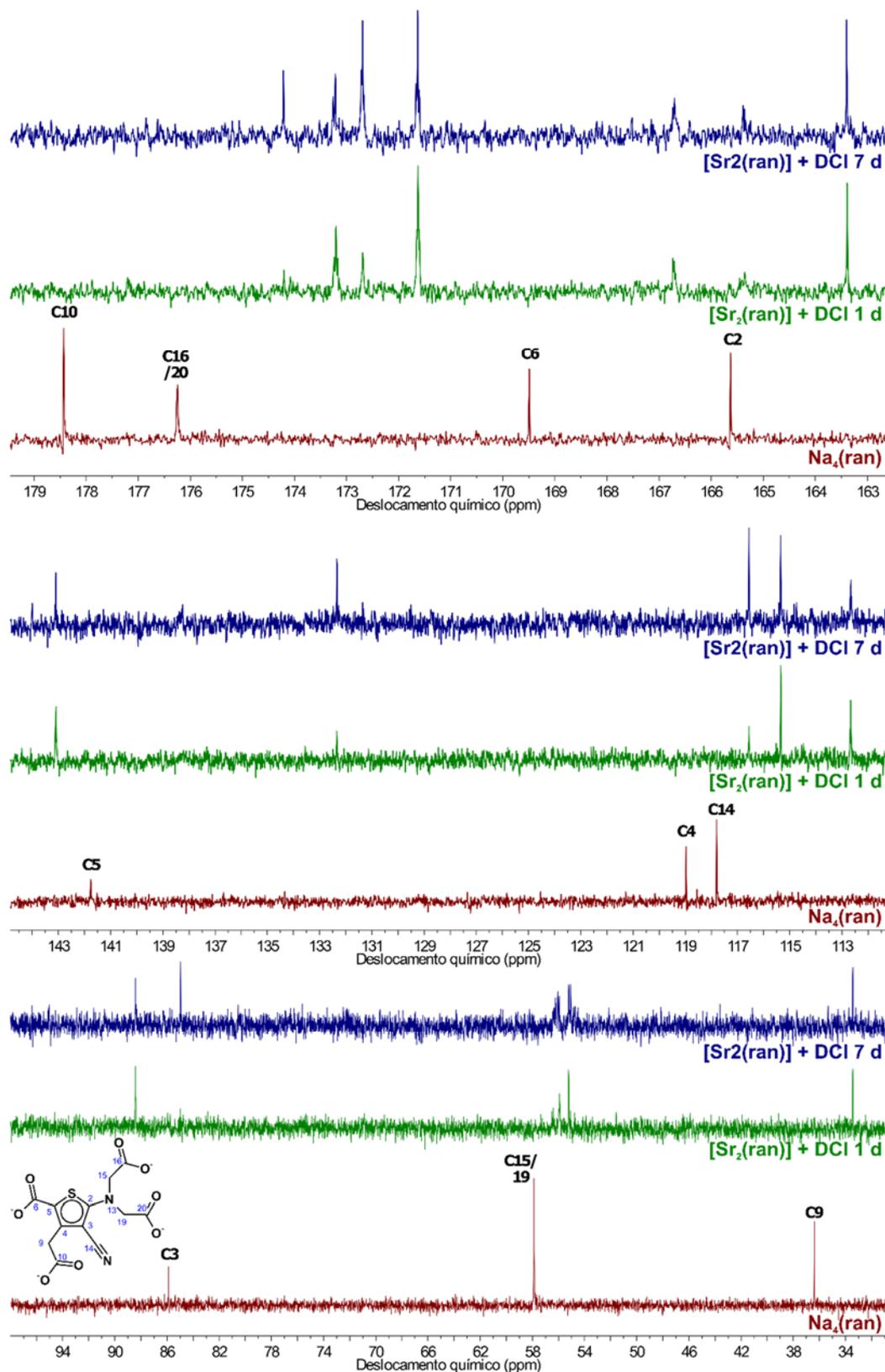


Figura 40. Espectro ^{13}C -RMN (500 MHz) do acompanhamento da reação do $\text{Na}_4(\text{ran})$ em $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ ($2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Uma análise comparativa desses espectros mostra que as regiões mais afetadas no espectro de carbono-13 são as regiões onde no espectro do Na₄(ran) atribuíram-se os sinais dos carbonos carboxílicos C10, C16/20 e C6 em mais alto campo (160 a 180 ppm) e a região onde encontram-se os carbonos metilênicos C15/19.

Obviamente o sistema ao final dos 7 dias de reação contém uma mistura de espécies que dificulta a caracterização. A possibilidade de mistura de espécies é ratificada pelo acompanhamento por espectroscopia eletrônica (**Figura 38**), onde ao final de 6 dias de reação, com a solução já azul, o espectro ainda se assemelhava ao espectro da solução rosa (3 dias), com o surgimento da banda que caracteriza o sólido azul isolado e redissolvido em água.

Para investigar a influência da natureza e da concentração de ácido as reações foram realizadas empregando-se uma solução saturada de ranelato de estrôncio (com corpo de fundo), previamente sonicada. A solução foi filtrada em filtro de seringa com porosidade de 0,22 μm. O ensaio consistiu da mistura de 0,5 mL de solução saturada de Na₄(ran) com HCl ou H₂SO₄, ambos concentrados, e água destilada perfazendo um volume final de 2 mL.

Os espectros de absorção no UV-Vis (400 - 800 nm) mostrados na **Figura 41** foram registrados após 2 dias de reação a temperatura ambiente, sob agitação magnética. Nota-se que em [H⁺] menores que 2,5 mol·L⁻¹ somente uma banda com máximo em 569 nm (característica da solução rosa) é evidenciada (com intensidade apreciável). A partir dessa concentração há uma banda com máximo de absorção em 634 nm, região espectral onde o ranB possui absorção característica.

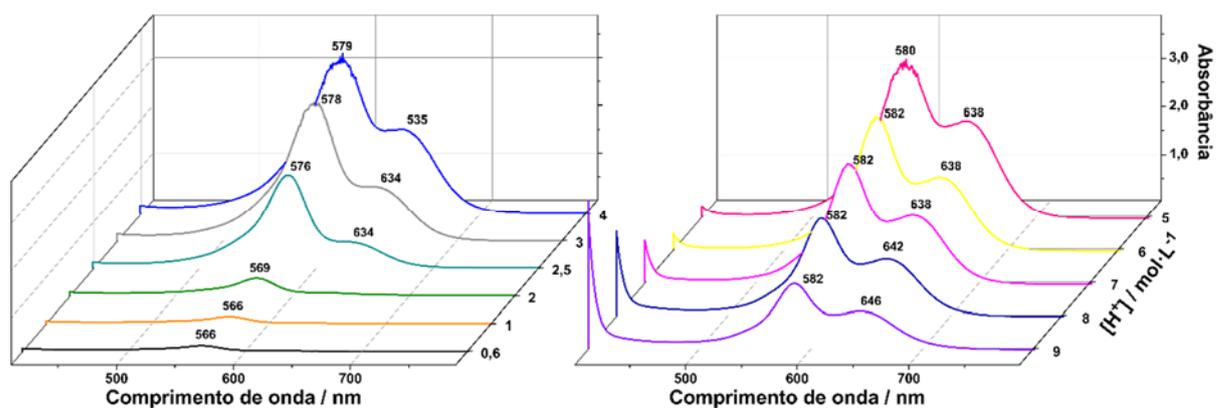


Figura 41. Espectros eletrônicos de absorção (400 – 800 nm) em função da [H⁺], HCl, registrados após 2 dias de reação (temperatura ambiente). Condição experimental: 0,5 mL de Na₄(ran) (solução aquosa saturada) e diferentes volumes de HCl 37 %; volume total ($V_T = 0,5 + V_{\text{ácido}} + V_{\text{água}} = 2$ mL). Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm). Ambos os espectros estão na mesma escala de absorbância

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Mesmo a relação de intensidades entre as bandas não alcançando àquela evidenciada para o composto azul em solução (**Figura 37**) fica claro que em concentrações de ácido da ordem de $5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ as duas bandas atingem o máximo de absorbância para as condições do experimento, mantendo a proporção. A intensidade das duas bandas começa a cair drasticamente quando a $[\text{H}^+] = 7 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Como o volume final é o mesmo em todos os casos pode-se inferir que concentrações muito altas de ácido acabam suprimindo a formação do cromóforo ou levando a degradação do produto formado.

O mesmo experimento realizado com ácido sulfúrico (**Figura 42**) mostra resultados muito semelhantes, especialmente quando $[\text{H}^+] < 6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Todavia, para $[\text{H}^+] \geq 9 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a relação de intensidade das bandas com máximo em 570 e 630 nm é alterada, em comparação com o experimento com H_2SO_4 . Esta observação poderia estar associada a capacidade oxidante do ácido sulfúrico. Essa hipótese não se sustenta por si só e mais experimentos com outros ácidos, incluindo ácidos orgânicos precisam ser feitos para dirimir essa dúvida.

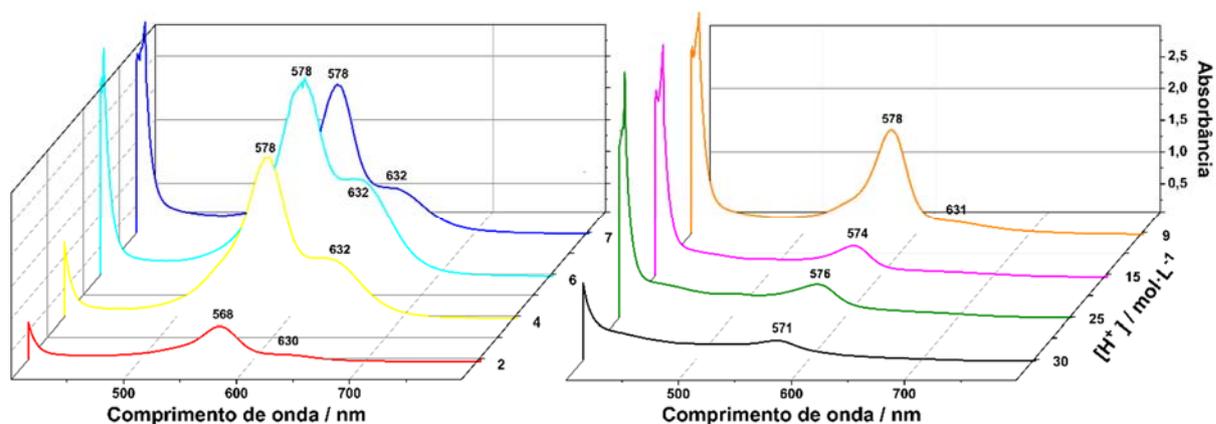


Figura 42. Espectros eletrônicos de absorção (400 – 800 nm) em função da $[\text{H}^+]$, H_2SO_4 , registrados após 2 dias de reação (temperatura ambiente). Condição experimental: 0,5 mL de $\text{Na}_4(\text{ran})$ (solução aquosa saturada) e diferentes volumes de H_2SO_4 98 %; volume total (V_T) = $0,5 + V_{\text{ácido}} + V_{\text{água}} = 2 \text{ mL}$. Cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$). Ambos os espectros estão na mesma escala de absorbância

Os resultados apresentados anteriormente serviram para nortear a obtenção sistemática do produto azul para que pudéssemos caracterizar satisfatoriamente o composto. Obviamente um estudo com planejamento fatorial ajudaria a entender a influência de uma variável sobre as outras e quais delas são de fato determinantes. Todavia, tomando como base os resultados obtidos, uma dose grande de empirismo e intuição sobre o sistema estudado, resolvemos proceder a preparação do composto azul monitorando sua formação por espectroscopia eletrônica de absorção no UV-Vis.

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Ensaio para analisar a influência da atmosfera (inerte ou oxidante) ou presença de agentes oxidantes mostraram que esses fatores, em uma primeira análise, não são determinantes para a formação de uma espécie ou outra.

Outra observação experimental não mencionada até o momento, a formação da espécie azul em meio ácido (independentemente da concentração de ácido) ocorre muito mais rapidamente, mesmo a temperatura ambiente, quando o sistema é irradiado com luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$) ou luz solar direta. Este achado experimental, fruto de um completo acaso, acabou sendo decisivo na preparação do composto ranB e principalmente na sua caracterização espectroscópica. O sólido azul quando redissolvido em água gera soluções com pH da faixa de 2,5 a 3,0. Um ensaio para avaliar se há equilíbrio ácido-base associado ao ranB é mostrado na **Figura 43**.

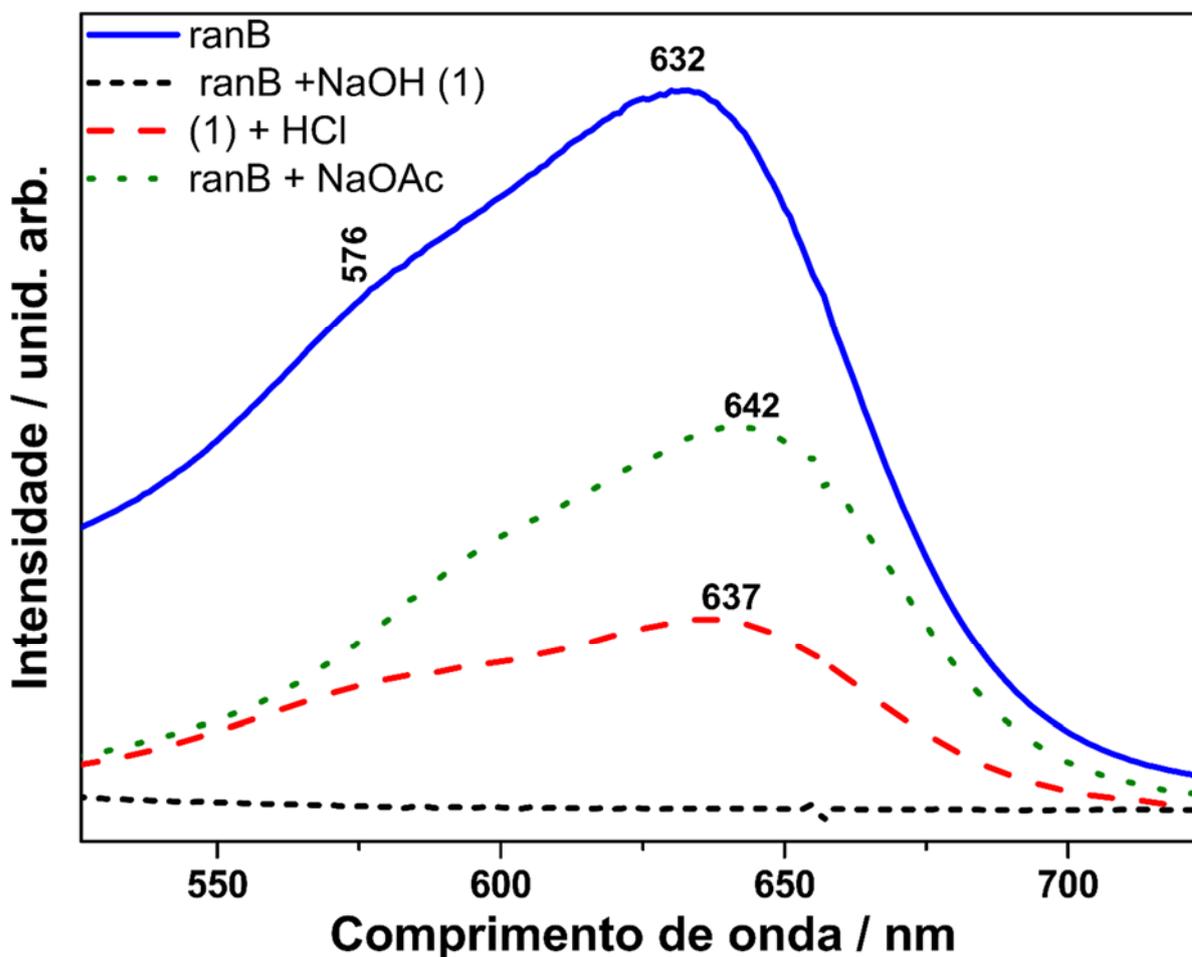


Figura 43. Espectros eletrônicos registrados para o composto ranB em meio aquoso, em solução saturada de NaOAc, meio básico (NaOH) e após adição de HCl 37 % a esta última solução

Algumas gotas de solução aquosa do ranB (solução azul) foram adicionadas à uma solução de NaOH 1 mol·L⁻¹, gerando uma solução amarela. O espectro eletrônico desta solução não apresenta a banda característica do ranB com máximo de absorção em 632 nm. Sobre esta solução foram adicionadas algumas gotas de solução de HCl 37 %, até se atingir pH < 3. Este procedimento levou a restituição da cor azul, o que pode ser verificado no espectro eletrônico. A dissolução do ranB em solução saturada de acetato resulta em uma solução azul com a banda característica na região do visível.

5.2. Tentativa de Preparação e Isolamento Sistemático do RanB

A primeira estratégia adotada no preparo do ranB foi o uso de HCl (aq) 6 mol·L⁻¹ e aquecimento ($\theta \leq 70$ °C). A segunda alternativa sintética envolve o uso de radiação UV ($\lambda = 365$ nm) e a mesma concentração de ácido clorídrico. As duas rotas, como será discutido na seção de caracterização do composto, resultam no mesmo produto. Contudo, a reação fotocatalisada ocorre muito mais rapidamente, completando-se em cerca de 2 % do tempo total do processo termicamente ativado. O aquecimento leva à decomposição, gerando muitos subprodutos coloridos.

5.2.1. Preparação do RanB: Ácido Clorídrico 6 mol·L⁻¹ e Aquecimento em Luminosidade Ambiente

O ranB foi preparado utilizando o ranelato de lítio como material de partida. Em um béquer (250 mL) contendo 25 mL de uma solução de Li₄(ran) (2,39 g, 5,46 mmol) foram adicionados 25 mL de HCl concentrado (concentração final de ácido da ordem de 6 mol·L⁻¹).

A mistura foi deixada, sob agitação magnética e aquecimento (aproximadamente 70 °C) por 10 dias. Logo nas primeiras horas de reação a solução, inicialmente incolor, torna-se azul. Passados os 10, a solução foi concentrada ($\theta \leq 70$ °C) até aproximadamente metade do volume inicial levando a formação de um precipitado azul, que foi cuidadosamente transferido para um funil de Büchner com placa de vidro sinterizado onde foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com Et₂O e posteriormente seco sob vácuo.

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

A temperatura escolhida é menor que a temperatura avaliada na seção anterior. Esse valor foi escolhido com base na estabilidade dos derivados orgânicos do ranelato, cujas sínteses são feitas com temperatura controlada para evitar decomposição.

O longo tempo de reação se justifica pelo acompanhamento da síntese por espectroscopia UV-Vis (**Figura 44**). Alíquotas da reação foram analisadas ao longo de duas semanas e é possível notar que a partir do segundo dia de reação já se evidencia a formação de uma banda muito semelhante a apresentada pelo ranB sólido isolado previamente (usando-se HCl 37 % e sem controle das demais variáveis).

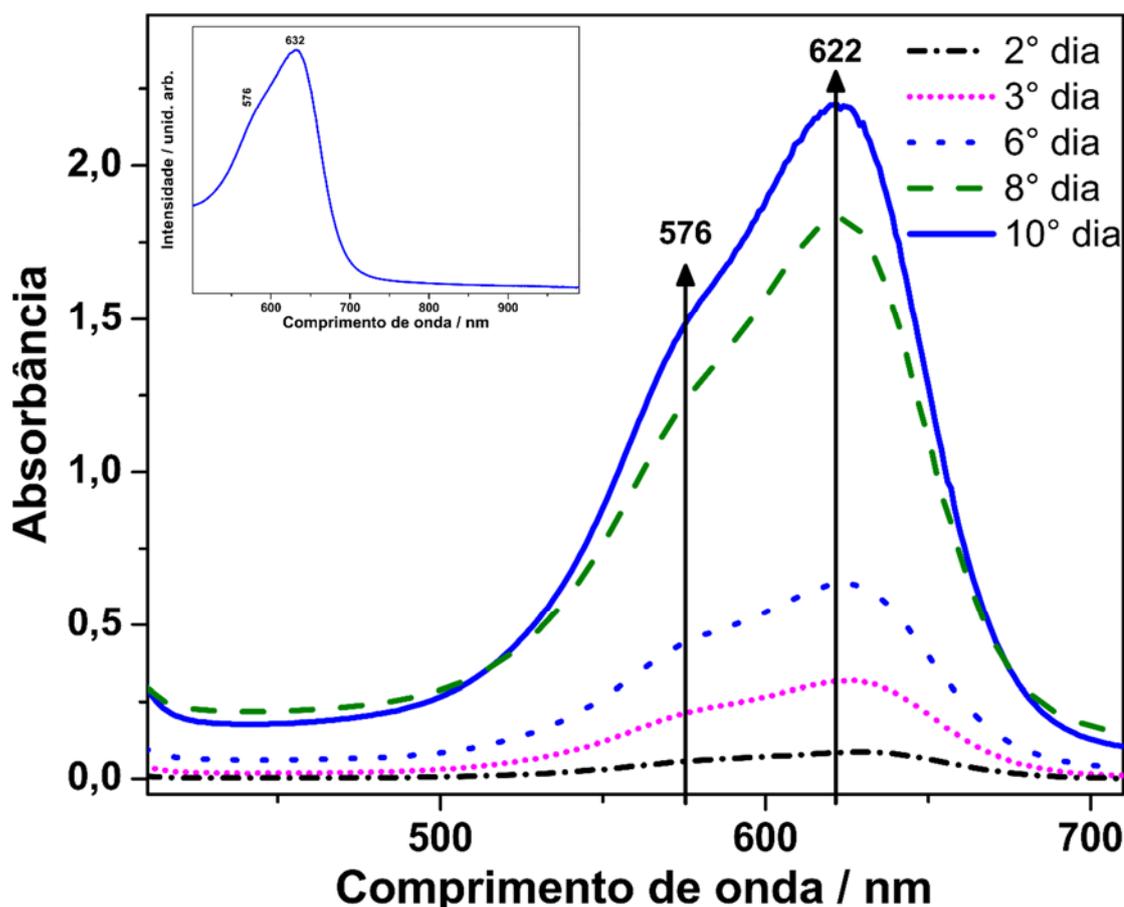


Figura 44. Acompanhamento por espectroscopia eletrônica de absorção (400-700 nm) da reação de formação em fase aquosa do ranB. Condições experimentais: $\theta \leq 70$ °C e $[\text{HCl}] = 6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. A reação foi monitorada ao longo de aproximadamente 15 dias. Após o 10º não houve alteração significativa no espectro registrado. O inset mostra o espectro eletrônico do ranB previamente isolado em solução aquosa. Cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$)

O sólido isolado, altamente higroscópico foi enviado para análise após ensaios de cromatografia em camada delgada (sílica como fase estacionária), usando uma série de solventes de diferentes polaridades e suas misturas, como fase móvel, não evidenciarem a presença (ou não se mostrarem eficazes na separação) de impurezas. O sólido azul é muito

solúvel em água, solúvel em acetonitrila, DMF, DMSO, HOAc, EtOH e MeOH, pouco solúvel em DCM, CHCl_3 , THF, hexano, tolueno, ciclo-hexano e EtOAc.

Os dados de análise elementar do composto isolado são: %C = 37,17, %H = 4,82 e %N = 8,46. A espectrometria de massas com ionização por *electron-spray* em modo positivo (**Figura 45**) mostra uma série de picos, tendo o pico base com $m/z = 341,94$. Esse valor é compatível com a massa do ânion ranelato (considerando que a medida foi feita em equipamento com baixa resolução). Mostrando que o sólido ainda apresentava em sua composição material de partida. Outros picos que aparecem no espectro têm relação clara com o ranB e serão discutidos mais a frente (**Seção 5.3.2**).

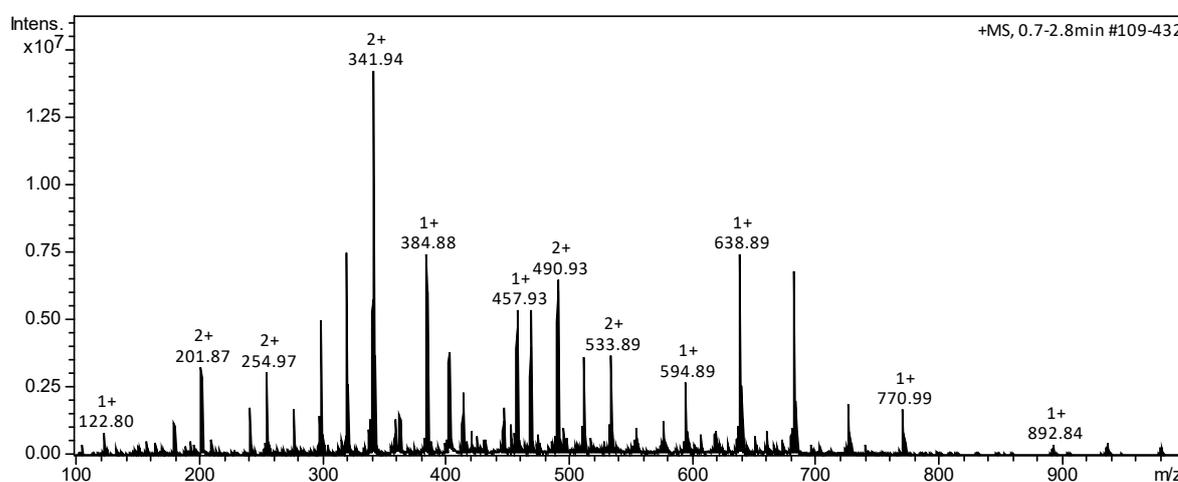


Figura 45. Espectro de massas ESI+ do sólido azul obtido usando-se HCL $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e aquecimento. Amostra dissolvida em água/MeOH

5.2.2. Preparação do RanB: Ácido Clorídrico $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e Radiação UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$)

5.2.2.1. RanB(Li)

Em um béquer (250 mL) foram adicionados 3,0 g (4,53 mmol) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. Sobre o sólido foi adicionada uma solução aquosa de Li_2CO_3 (0,67 g, 9,1 mmol, em 30 ml de água). A suspensão formada foi mantida sob agitação, a $70 \text{ }^\circ\text{C}$, por 1 dia. Passadas as 24 h o sistema foi deixado resfriar à temperatura ambiente. O precipitado branco (SrCO_3) foi separado por centrifugação a 4500 rpm (10 min). O sólido foi lavado com 10 ml de água, centrifugado novamente e a solução foi adicionada ao sobrenadante da primeira centrifugação.

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

A solução resultante (40 mL) foi transferida para outro béquer (250 mL) e sobre esta foram adicionados, lentamente, 40 mL de HCl 37 % (concentração final de HCl = $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, aproximadamente). A solução incolor foi transferida para uma placa de Petri de 15 cm de diâmetro e irradiada com luz UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$) por 6 horas.

Tratando-se de um processo fotoquímico que gera um produto intensamente colorido, é importante trabalhar com uma baixa espessura de líquido irradiado, para minimizar o efeito de filtro de absorção ao longo da reação. Sob exposição à luz UV, a mudança de cor (incolor para azul) é muito rápida, tal qual a intensificação da tonalidade.

Depois de 4 h a solução adquiriu tom azul muito escuro, quase negro, e depois de 6 h, a reação foi considerada completa. A solução resultante foi deixada evaporando, naturalmente, na capela, até a secura, formando um sólido azul cristalino, com forte odor de ácido clorídrico residual. O sólido obtido foi solubilizado em 10 mL de água destilada e deixado evaporar à temperatura ambiente (**Figura 46**).



Li₄(ran) (aq) + HCl 37 %



**Após 4 h de irradiação
($\lambda = 365 \text{ nm}$)**



**Após evaporação à temperatura
ambiente**



Sólido cristalino obtido após purificação

Figura 46. Soluções ao longo do processo de obtenção do sólido ranB(Li)

O sólido resultante foi dissolvido em 10 mL de água e a solução percolada através de uma coluna de sephadex G25 (2,5 cm x 15 cm). O produto azul passa diretamente pela coluna,

e foi coletado como uma solução límpida, de coloração intensa. Após a primeira coleta, a coluna apresentou uma segunda fração amarelada, que foi eluída abundantemente com água, até a dessorção completa. As soluções passadas pela coluna de sephadex foram mantidas na capela, para evaporação natural, e depois em dessecador à vácuo.

A primeira fração azul produziu um sólido cristalino (**Figura 46**), hidrocópico, porém de fácil manipulação depois de seco em dessecador a vácuo. Esse produto foi selecionado para estudo. Dados de análise elementar ainda não estão disponíveis.

A segunda fração produz uma solução amarela, que quando acidulada ($\text{HCl } 6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e irradiada com luz UV, torna-se intensamente azulada. Tentativas de isolar o produto amarelo foram infrutíferas, indicando uma quantidade muito baixa de material.

5.2.2.2. RanB(Sr)

Em um béquer (250 mL) 3,0 g (4,53 mmol) de ranelato de estrôncio foram adicionadas a 20 mL de água e a suspensão tratada com 20 mL de HCl 37 % (concentração final de $\text{HCl} = 6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, aproximadamente), produzindo uma solução límpida, incolor. Essa solução foi transferida para um disco de Petri de 15 cm e irradiada com luz UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$) por 6 horas. Depois disso, a solução foi deixada evaporando, naturalmente, até a secura, formando um sólido com fortes odores de HCl. O sólido azul resultante foi redissolvido em 10 mL de água, e o processo de evaporação foi repetido, obtendo-se um sólido azul heterogêneo, com muitas agulhas incolores/brancas (**Figura 47**).



Figura 47. Agulhas de ranB(Sr) obtidas em duas sínteses, por evaporação direta, sem qualquer processamento. À esquerda o produto foi seco em dessecador à vácuo, com secante por alguns minutos, e à direita, o produto foi seco em por vários dias, tornando-se esbranquiçada.

Suspeitando tratar-se de mistura, o material seco, heterogêneo, foi tratado com 20 mL de etanol (99%), gerando uma solução intensamente azul e um resíduo bege, que decanta facilmente. As medidas de DRX identificaram o resíduo como sendo SrCl₂. A solução azul foi deixada evaporar naturalmente na capela, produzindo agregados azuis microcristalinos, diferentes das agulhas mostradas na **Figura 47**. Análise elementar: %C = 30,08 (30,24); %H = 3,10 (3,00); %N = 6,54 (6,41). Valores calculados para a fórmula mínima C₂₂H₂₆N₄O₁₈S₂Sr₂ (873,82 g·mol⁻¹) do complexo Sr₂(ranB)(OH₂)₆. É interessante notar que os cristais esbranquiçados geram soluções estáveis, intensamente azuis.

5.3. Caracterização do RanB

Os materiais preparados a partir da rota envolvendo radiação UV, após purificação, foram caracterizados por espectroscopias EDX, RMN e vibracional FTIR, além de espectrometria de massas. Não foi possível obter, até o presente momento, dados de espectroscopia Raman, mesmo utilizando o laser de 1064 nm, em função da alta fluorescência do composto.

Exceto para o ranelato azul de estrôncio, os dados de análise elementar e quantificação de metais ainda não estão disponíveis. Para orientar a discussão os sólidos ranB obtidos a partir dos ranelato de estrôncio e lítio serão denotados como: ranB(Sr) e ranB(Li), respectivamente.

5.3.1. RanB: Caracterização por Espectroscopia RMN

A caracterização por espectroscopia de RMN do sólido azul foi determinante na formulação da proposta estrutural do ranB apresentada ao final desta seção. O espectro ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) mostrado na **Figura 48**, apresenta apenas 4 sinais com intensidade significativa: 2,182 ppm (integral 0,1), 3,710 ppm (integral 1), 4,409 ppm (integral 2) e 6,515 ppm (integral 0,2). Os espectros foram ajustados com base no sinal da água (4,8 ppm) e o sinal em 3,710 ppm foi tomado como base para a integração dos demais sinais.

A **Tabela 14** compila os principais sinais de ressonância nos espectros de ¹H-RMN (500 MHz) dos sólidos em D₂O. Os dois sinais mais intensos (4,409 e 3,710 ppm) são, provavelmente, gerados pelos hidrogênios do ranB. Os sinais nos extremos de campo, bem

como um pequeno sinal contíguo ao pico em 4,409 ppm, podem ser de subprodutos formados ao longo da reação e de difícil separação.

O sólido preparado a partir do ranelato de lítio parece estar menos contaminado com esses subprodutos e, portanto, a discussão que segue será focada nos espectros desse material (claramente se trata do mesmo composto, como esperado). O perfil espectral da amostra é muito semelhante àquele observado para os derivados do ácido ranélico (**Figura 49**): 2 sinais com proporção relativa 2:1. A separação dos picos é da ordem de 0,7 ppm, maior que a registrada para o [Sr₂(ran)] em DCl (aproximadamente 0,6 ppm).

A integração com base no sinal em 3,7 ppm foi feita para apenas 1 hidrogênio para não enviesar a discussão, ou seja, o que interessa neste ponto é a proporção relativa dos sinais e não o número de hidrogênios. Fica claro que os dois sinais entre 4,4 e 3,7 ppm pertencem à mesma espécie e os demais sinais a espécies minoritárias. Ainda há poucas informações sobre a natureza desses subprodutos.

O espectro de ¹³C-RMN (D₂O, 500 MHz) do ranB(Li) é mostrado na **Figura 50**. O espectro do Na₄(ran) (discutido na **Seção 4.2.2**) é usado como referencial. Tal qual o espectro de hidrogênio, os espectros de carbono-13 são muito semelhantes, sendo mais um forte indício que o ranB guarda uma grande similaridade estrutural com o ranelato.

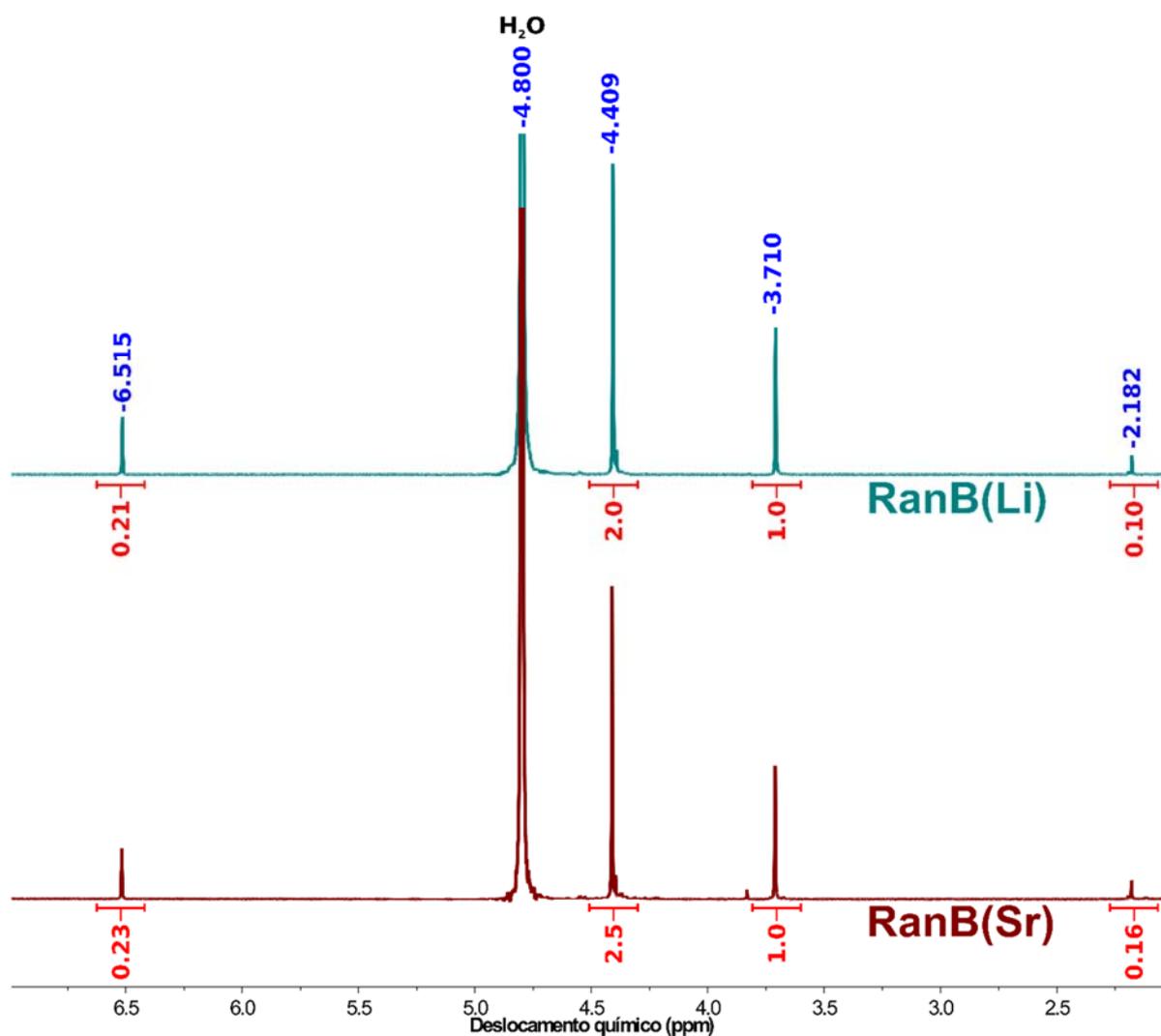


Figura 48. Espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos sólidos ranB(Li) e ranB(Sr). Os sinais foram ajustados em função do sinal da água (4,8 ppm)

Tabela 14. Principais sinais de ressonância no espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos compostos ranB(Li) e ranB(Sr). As ressonâncias foram ajustadas em função do sinal da água (4,8 ppm) e a integração feita tomando como base o sinal em 3,7 ppm

δ / ppm		Multiplicidade	Integração
ranB(Li)	ranB(Sr)		
2,182	2,183	s	0,10/0,16
3,710	3,712	s	1
4,409	4,412	s	2/2,5
6,515	6,517	s	0,21/0,23

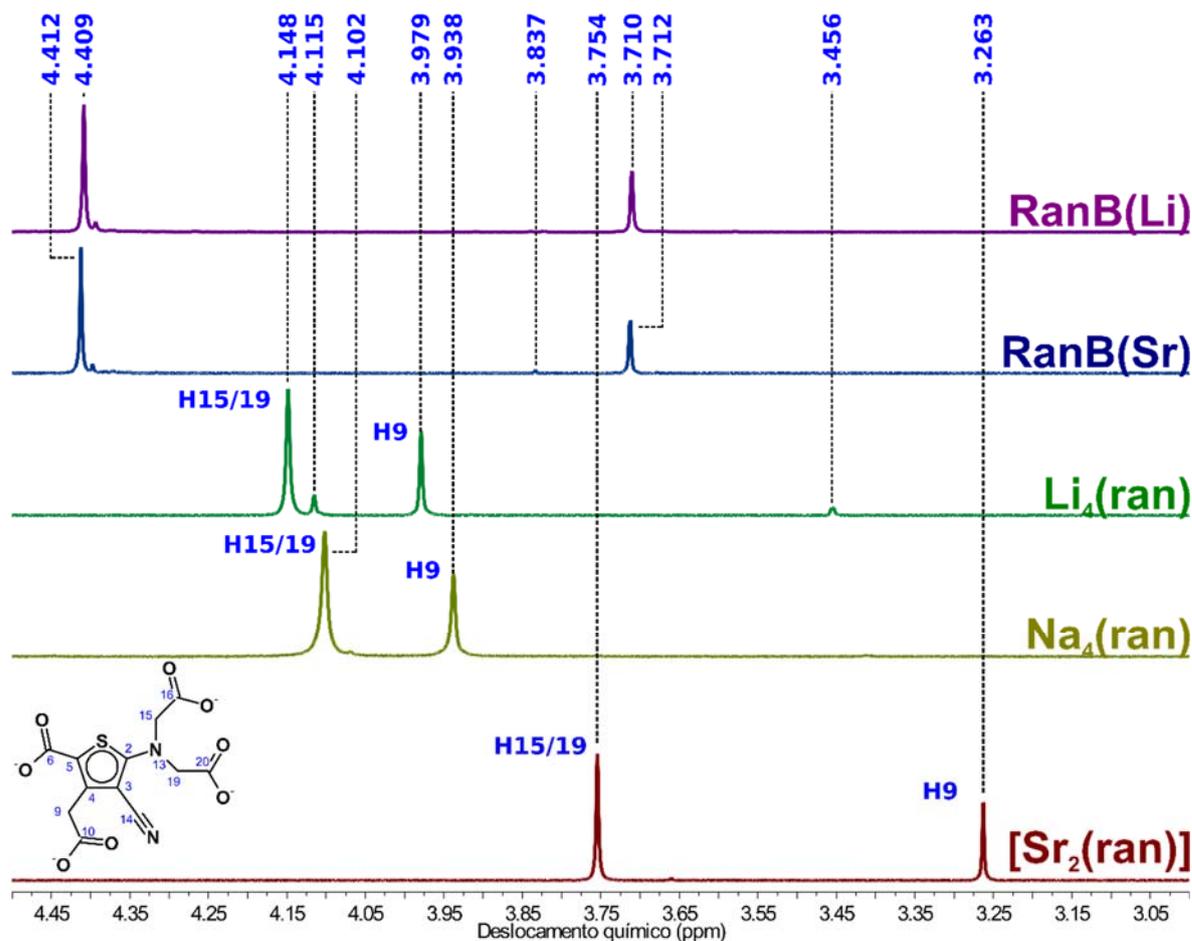


Figura 49. Comparação dos espectros ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz) dos sólidos ranB(Li) e ranB(Sr) com os derivados do ácido ranélico. Os sinais foram ajustados em função do sinal da água (4,8 ppm)

A principal diferença espectral está na região dos carbonos carboxílicos C10 e C16/20. Para facilitar a visualização dessas mudanças a **Figura 51** traz uma ampliação das três principais regiões no espectro de carbono-13. Os deslocamentos químicos das principais sinais do espectro ^{13}C -RMN do ranB estão tabelados abaixo (**Tabela 15**).

Tabela 15. Principais sinais de ressonância no espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do composto ranB(Li) comparados aos sinais da espécie $\text{Na}_4(\text{ran})$ apresentada no **Seção 4.2.2**

C	$\text{Na}_4(\text{ran})$		ranB(Li) δ / ppm
	C	δ / ppm	
9		36,46	37,83
15/19		57,88	59,61
3		86,14	87,90
14		117,76	120,36
4		119,19	121,06
5		141,76	136,26
2		165,37	168,45
6		169,88	168,81
16/20		176,17	177,60/177,79/177,99
10		178,29	

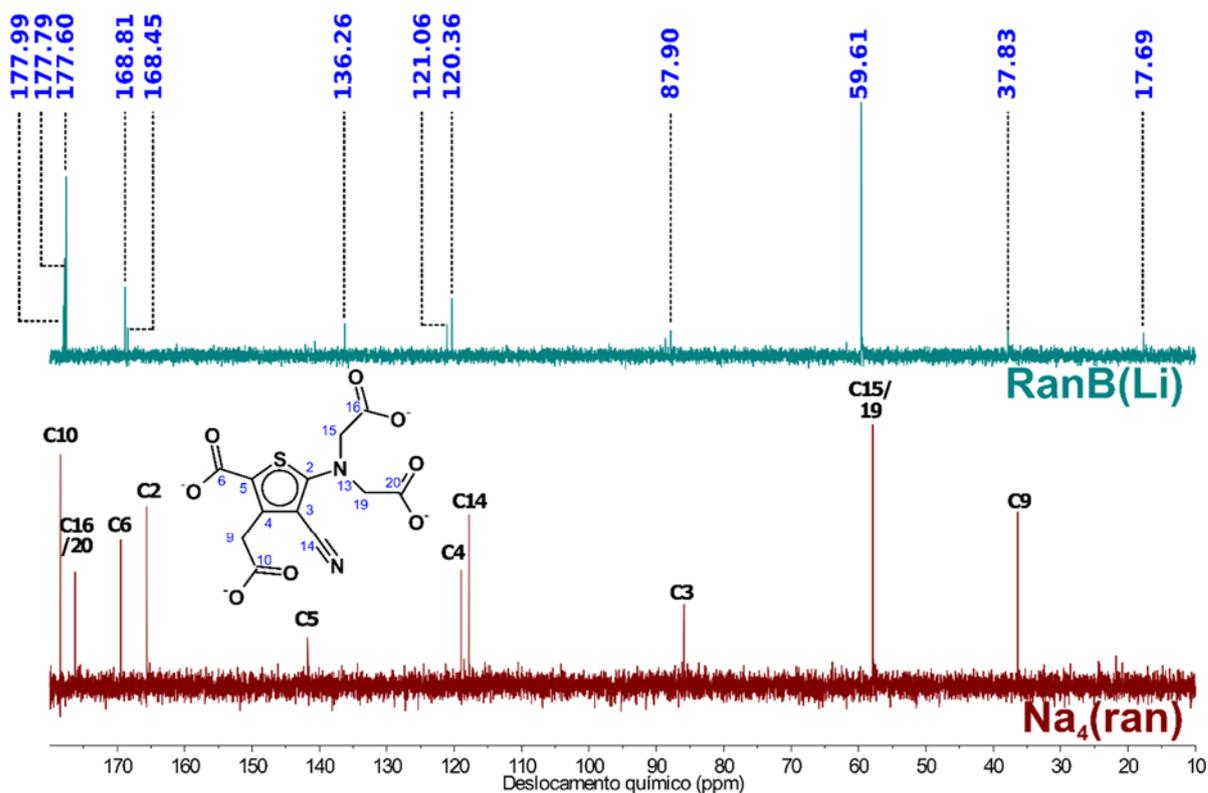


Figura 50. Comparação dos espectros ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do composto ranB(Li) com o espectro registrado nas mesmas condições do $\text{Na}_4(\text{ran})$

Na ampliação é possível notar que o sinal na região atribuída aos carbonos carboxílicos no $\text{Na}_4(\text{ran})$ na verdade é composto por três singletos: 177,99, 177,79 e 177,60 ppm no espectro do ranB(Li). Isso sugere que há no ranB os carbonos carboxílicos C16 e C20 (equivalentes no ranelato) deixam de ser equivalentes, ou que o C6 está deslocado para campo mais alto. Como os deslocamentos químicos são muito semelhantes, pode-se atribuir essa quebra de simetria à algum efeito de interação intra- ou intermolecular que modifica instantaneamente o ambiente químico das carboxilas.

Outra mudança nesse sítio da molécula ocorre com o sinal atribuído ao C5 no ranelato, que está deslocado para campo mais baixo: 141,76 ppm no ranelato e 136,26 ppm no ranB(Li). Os demais sinais são todos muito semelhantes no que concerne ao deslocamento químico. Permanece a dúvida em relação a região de deslocamento químico de C2 e C6.

Os mapas de correlação HSQC e HMBC são fundamentais para consolidar e suportar nossa proposta estrutural. O espectro HSQC pode ser visualizado na **Figura 52**. Tal qual o observado para o ranelato de sódio (**Figura 29**) o mapa de correlação mostra apenas dois sinais de acoplamento ^1J , para o conjunto de sinais mais intensos no espectro 1D de ^1H (3,710 e 4,409 ppm).

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

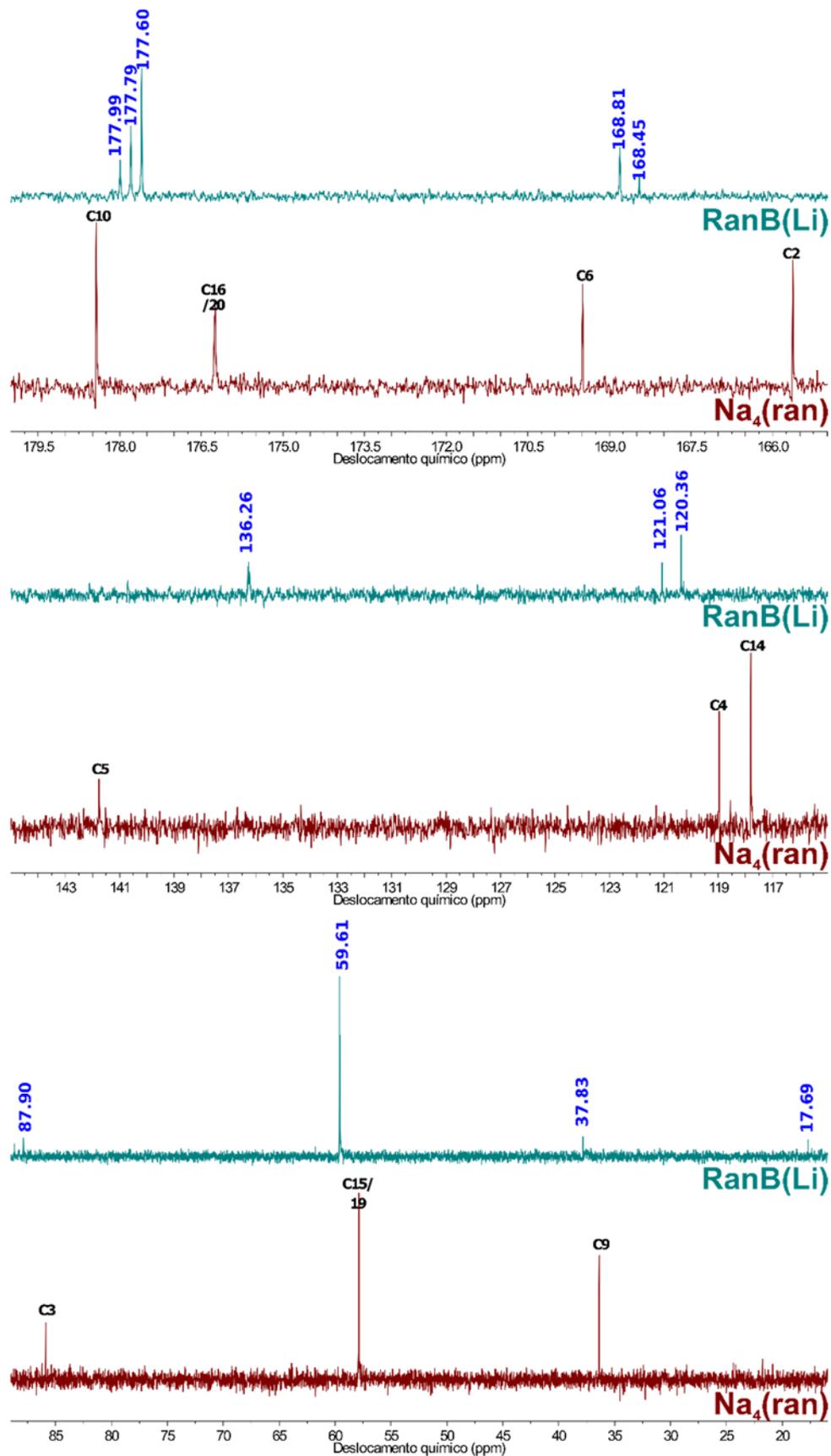


Figura 51. Ampliação dos espectros de ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz) do composto $\text{ranB}(\text{Li})$ em comparação com o espectro nas mesmas condições do $\text{Na}_4(\text{ran})$

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Dos dois sinais menos intensos no espectro de hidrogênio somente o(s) hidrogênio(s) que origina(m) o sinal em 2,182 ppm mostra(m) correlação com carbono com $\delta = 17,471$ ppm. O respectivo sinal no espectro 1D de carbono-13 se confunde com o ruído da aquisição, reforçando a hipótese de se tratar de um sinal gerado por uma espécie minoritária (subproduto da reação). O sinal em 6,515 ppm (^1H -RMN) não apresenta correlação no espectro 2D, provavelmente pela pequena quantidade de composto presente na amostra e a baixa relação sinal/ruído.

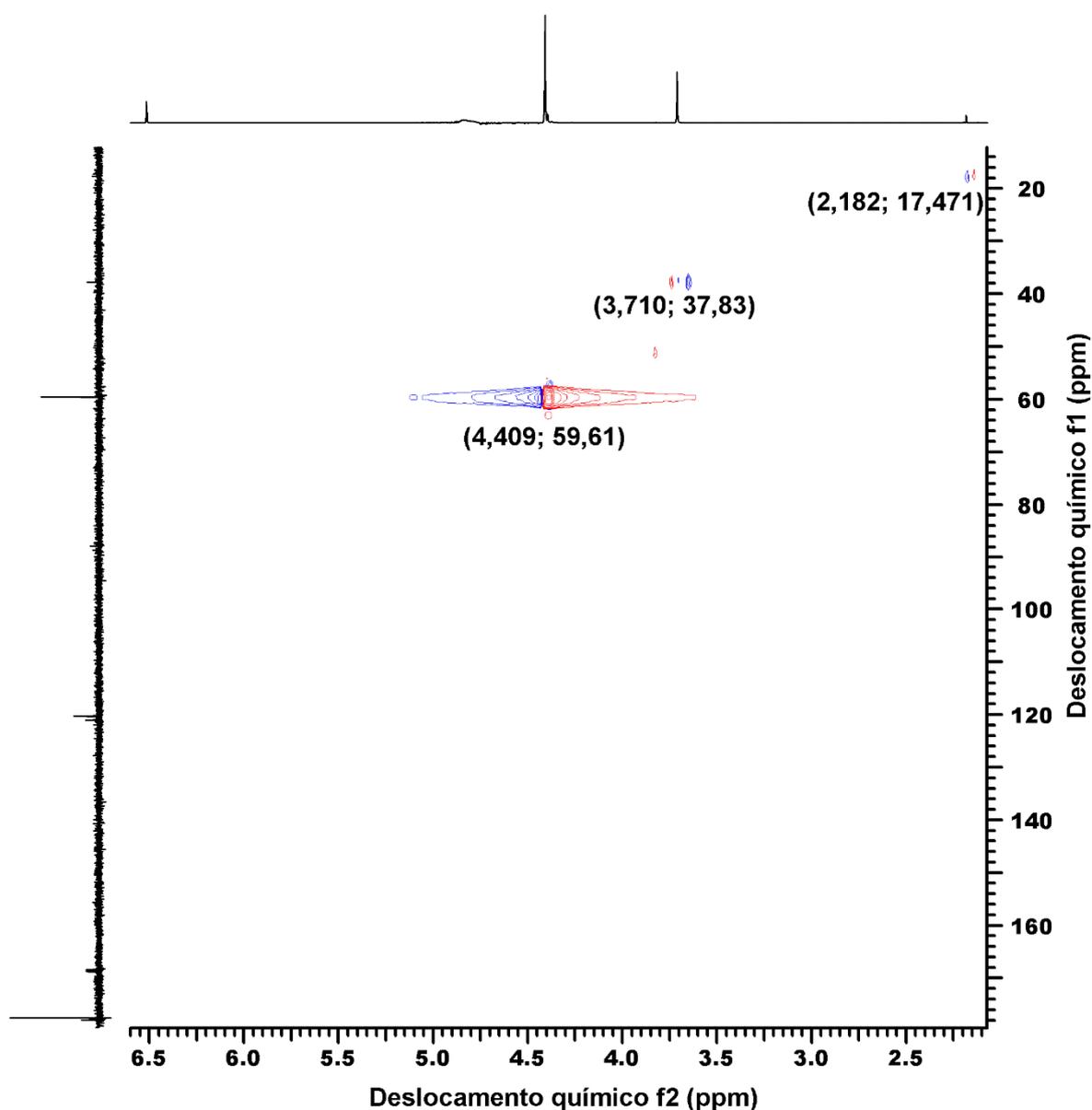


Figura 52. Espectro HSQC (500 MHz, D₂O) do composto ranB(Li). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ ^1H ; δ ^{13}C). O sinal da água no espectro 1D de ^1H foi suprimido usando o software ACD NMR Processor Academic Edition 12.0 para melhorar a visualização dos sinais da amostra

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Como no experimento HSQC, o espectro HMBC traz um perfil de correlações muito semelhante ao observado para o ranelato de sódio (**Figura 30**). O sinal de hidrogênio com $\delta = 4,409$ ppm se correlaciona com os sinais de carbono com $\delta = 59,61, 168,81$ e $177,79$ ppm. Para o pico no espectro de hidrogênio com $\delta = 3,710$ ppm são quatro sinais de correlação, $\delta(^{13}\text{C})$: $87,90, 112,8, 136,26$ e $177,99$ ppm.

Já o sinal com $\delta(^1\text{H}) = 2,812$ ppm apresenta três sinais de correlação, todos com sinais de carbono muito próximos da intensidade do ruído, $\delta(^{13}\text{C}) = 88,59, 108,47$ e $140,29$ ppm. O sinal com $\delta(^1\text{H}) = 6,515$ ppm não apresenta sinais de correlação com intensidade apreciável.

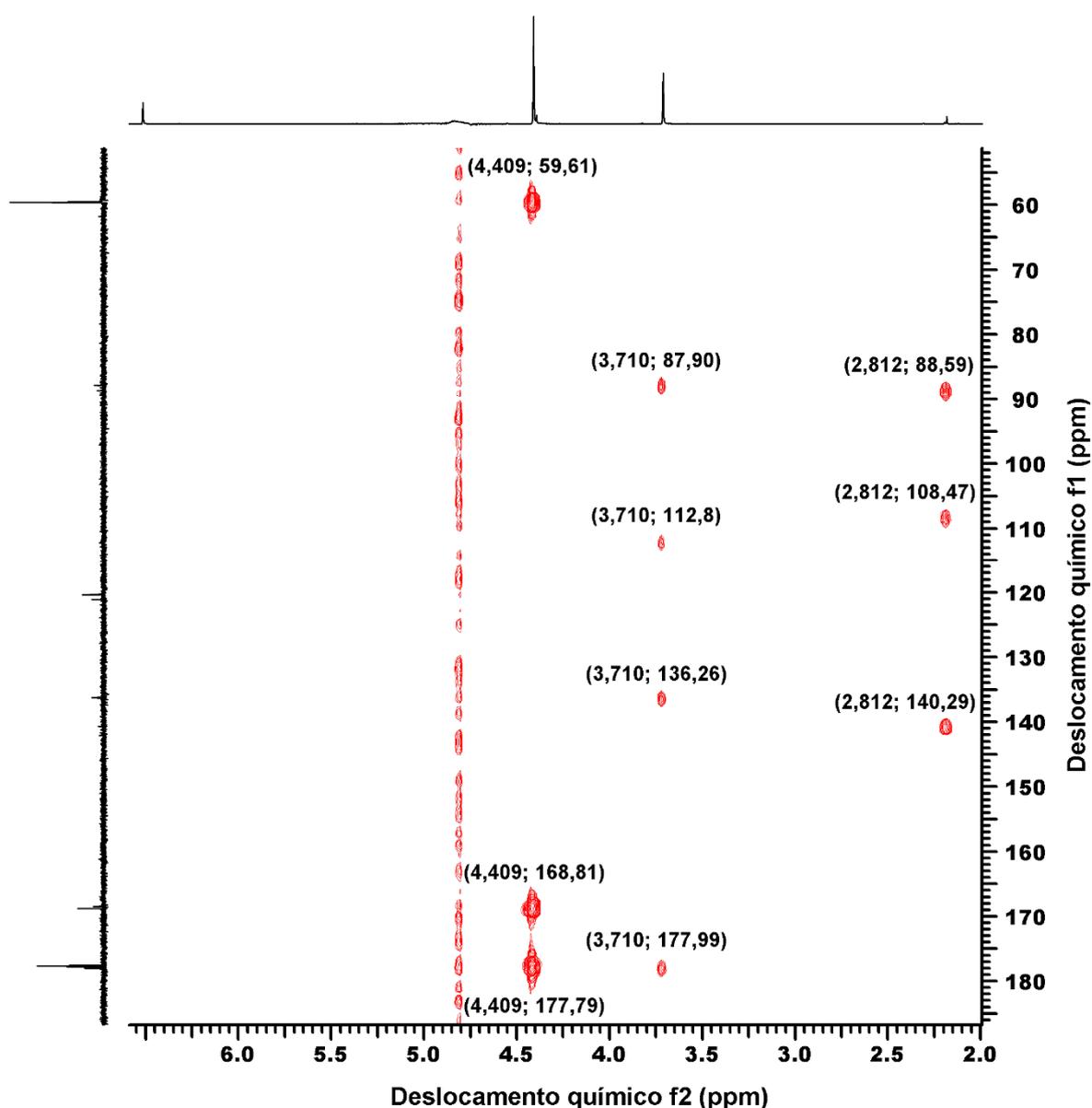


Figura 53. Espectro HMBC (500 MHz, D₂O) do composto ranB(Li). Entre parênteses os valores de deslocamento químico na forma: (δ ¹H; δ ¹³C). O sinal da água no espectro 1D de ¹H (4,8 ppm) foi suprimido para melhorar a visualização dos sinais da amostra usando-se o software ACD NMR Processor Academic Edition 12.0

Considerada a grande semelhança entre os espectros 1D e os mapas de correlação HSQC e HMBC, e partindo da premissa que os sinais de hidrogênio com $\delta = 2,182$ e $6,515$ ppm são oriundos de impurezas, e não do composto ranB, apresentamos na **Figura 54** e no **Esquema 8** nossa proposta estrutural: um dímero gerado a partir da descarboxilação na posição 5 do anel tiofeno que, por um mecanismo ainda não elucidado, resultaria no acoplamento carbono-carbono formando o bistiofeno.

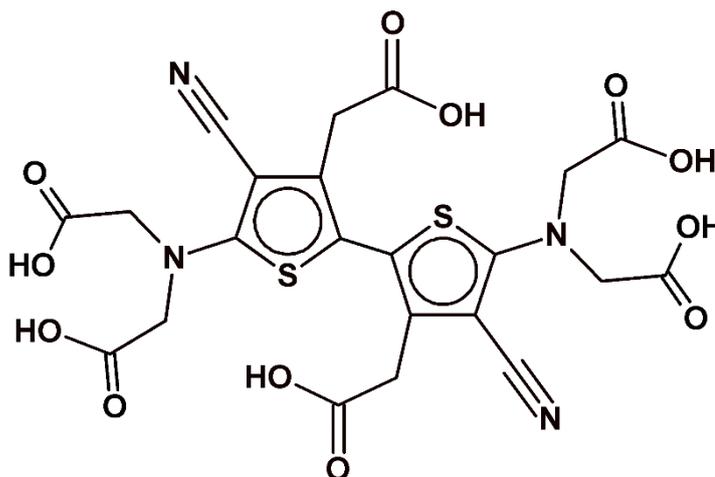


Figura 54. Fórmula estrutural proposta para o ranB (base livre): um bistiofeno formado em meio ácido, como consequência da descarboxilação da posição 5 do anel de tiofeno do ranelato

Esta proposta estrutural se ajusta aos dados espectroscópicos apresentados anteriormente: nitrila e carboxilatos estão presentes (como mostra o espectro vibracional) e teríamos dois conjuntos distintos de hidrogênios: os 8 hidrogênios metilênicos dos grupos N-carboximetil (H15, 15', 19 e 19') e os 4 hidrogênios dos grupos carboximetil ligados diretamente ao anel aromático (H9 e 9'), resultando em um espectro ^1H -RMN com apenas dois sinais com integral relativa 8:4 (ou 2:1 como mostrado anteriormente).

Os mapas de correlação bidimensionais HSQC (**Figura 52**) e HMBC (**Figura 53**) corroboram a proposta apresentada. Para simplificar a notação e a discussão, os deslocamentos químicos dos sinais nos espectros 1D serão apresentados entre parênteses na forma: [$\delta(^1\text{H})$, $\delta(^{13}\text{C})$] e só serão denotados os hidrogênios e carbonos da unidade assimétrica. No espectro HSQC teríamos somente dois sinais de correlação ^1J : 1) H9-C9 (3,170, 37,83 ppm) e 2) H15/20/ - C1520 (4,409, 59,61 ppm).

No espectro HMBC o padrão de correlações também é compatível com a estrutura proposta. O sinal com $\delta(^1\text{H}) = 3,710$ ppm (H9) correlato à três sinais de carbono C10 (^2J , 177,99 ppm), C4 (^2J , 136,26 ppm), C3 (^3J , 87,90 ppm) e C5 (^3J , 112,8 ppm), sendo o último muito

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

pouco intenso no espectro de ^{13}C (intensidade da ordem do ruído). Como a sequência de pulso e o processo de transferência de magnetização no experimento HMBC intensificam os sinais de carbono-13, o sinal de correlação deste acoplamento aparece com intensidade significativa.

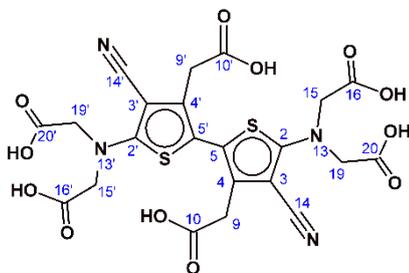
Para o pico com $\delta(^1\text{H}) = 4,409$ ppm (H15/20) há três sinais no mapa de correlação HMBC: C15/19 (^3J , 59,61 ppm), C2 (^3J , 168,81) e C16/20 (^2J , 177,60 e 177,79 ppm). Obviamente a não equivalência dos carbonos carboxílicos C16/20 e C10 chama atenção, e carece de maior embasamento. O deslocamento da ressonância atribuída ao C5 para baixo campo (141,76 ppm no ranelato para 112,80 ppm no ranB) se justifica pela mudança no ambiente químico, fruto da descarboxilação e acoplamento C-C^[120].

A **Tabela 16** apresenta a atribuição tentativa dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN do ranB. No espectro apresentado na **Figura 50** há algumas duplicidades de sinal. Em torno de 120 ppm há dois sinais (120,36 e 121,06 ppm). O mesmo é observado na região de 168 ppm (168,45 e 168,81 ppm). Esta aparente duplicidade de sinais pode ser fruto de espécies contaminantes (subprodutos da reação ou intermediário de síntese) ou ainda a existência de confôrmeros haja vista a possibilidade de rotação da ligação C5-C5'. Essa seria uma possibilidade que justificaria a quebra da equivalência magnética dos carbonos carboxílicos. Todavia essa hipótese necessita de maior fundamentação para ser considerada minimamente plausível.

No espectro HMBC (**Figura 53**) fica evidente que o o sinal com $\delta(^1\text{H}) = 2,182$ ppm se correlaciona a sinais muito pouco intensos no espectro de ^{13}C e que parecem não pertencer a carbonos do ranB, e sim à um contaminante presente em quantidade significativamente menor (considerando o espectro de ^1H).

Tabela 16. Atribuição tentativa dos sinais nos espectros ^1H e ^{13}C -RMN do composto ranB(Li).

δ / ppm	H	Multiplicidade	Integração	δ / ppm	C
3,710	9/9'	s	8	37,83	9
4,409	15/15'/20/20'	s	4	59,61	15/15'/19/19'
				87,90	3
				112,80	5
				120,36/121,06	14
				136,26	4
				168,81	2
				177,60/177,79	16/16'/20/20'
				177,99	10/10'



Apesar de algumas pequenas questões em aberto, incluindo a presença de subprodutos de reação, em nossa visão isso não traz prejuízo à discussão e tão pouco invalida a proposta estrutural formulada. A espectroscopia de RMN não é capaz, neste caso, de indicar se há ou não protonação das aminas, por exemplo, tão pouco indica a presença de íons metálicos coordenados à molécula. A espectrometria de massas, um dos tópicos da próxima seção, deve dar alguns indicativos sobre algumas dessas questões.

5.3.2. RanB: Caracterização por Espectrometria de Massas e Espectroscopias EDX e FTIR

A espectroscopia EDX (**Figura 55**) confirma que o ranB(Sr) apresenta um teor residual de cátions em sua composição. Como as linhas características do lítio tem energia muito baixa, menor que 2 keV, não é possível determinar a composição relativa desse elemento utilizando espectroscopia EDX. Esses íons podem estar coordenados aos carboxilatos (como no ranelato de estrôncio) ou serem contra-íons, como no caso do ranelato de lítio (sendo esta uma suposição pois não conhecemos a estrutura do ranelato de lítio). A segunda hipótese, considerando que o material provavelmente está totalmente protonado (ver discussão da **Figura 43**), é que os cátions metálicos sejam contaminantes de difícil separação. A espectrometria de massas, apresentada adiante, deve jogar alguma luz sobre esta questão.

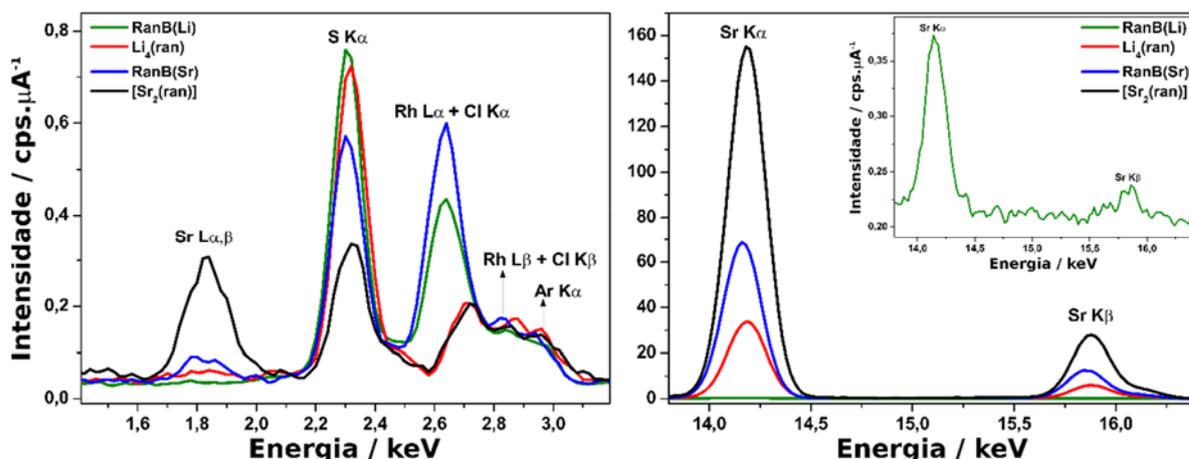


Figura 55. Espectro EDX para os compostos de estrôncio e sódio obtido diretamente das amostras sólidas. Monitoramento das linhas dos elementos **1) estrôncio**: $L_{\alpha,\beta}$ (1,806 e 1,871 keV), K_{α} (14,165 keV) e K_{β} (15,835 keV); **2) enxofre**: K_{α} (2,309 keV) e **3) cloro**: K_{α} (2,622 keV) e K_{β} (2,812 keV). As linhas referentes ao elemento Rh (L_{α} = 2,697 keV e L_{β} = 2,834 keV) são provenientes da fonte de raios X do equipamento e a linha pouco intensa em 2,958 keV é a linha K_{α} do elemento Ar presente no ar

Como já foi mostrado na **Seção 4.1.2**, o ranelato de lítio apresenta uma pequena quantidade de estrôncio residual. O ranB(Li) por sua vez apresenta uma quantidade ínfima quando comparado com o composto de ranB(Sr) e com o próprio Li₄(ran) (ver linhas K α (14,165 keV) e K β (15,835 keV) do Sr, **Figura 55**).

Nota-se que os compostos ranB(Li) e ranB(Sr) tem uma grande quantidade de cloro em sua composição (linha K α com E = 2,622 keV, somada a linha L α do Rh, presente na fonte de raios X do equipamento), provavelmente na forma de cloreto, que pode ser o contra-íon das espécies Li_n(ranB)^{x+} e Sr_n(ranB)^{x+}, se considerarmos os dois cátions como fazendo parte efetiva da composição dos compostos, ou simplesmente fruto de sais de lítio e estrôncio que não puderam ser separados da matriz dos compostos.

Apesar de ainda não termos dados definitivos sobre a composição absoluta dos sólidos ranB, sabemos que há cloro (na forma de cloreto) e os respectivos cátions metálicos. Os dados de espectrometria de massas (que serão apresentados mais a frente) sugerem, em um primeiro momento, que tanto lítio quanto estrôncio estão coordenados ao composto ranB.

A espectroscopia FTIR (**Figura 56**) mostra a grande semelhança entre os espectros dos compostos de partida (ranelatos de lítio e estrôncio) e os sólidos ranB. A banda atribuída ao modo ν_s do grupo nitrila (2207 cm⁻¹) continua presente nas espécies ranB, tal qual as bandas atribuídas aos modos $\nu_{as}(C=O)$, 1581 e 1517 cm⁻¹ no [Sr₂(ran)] e 1709, 1642 e 1571 cm⁻¹ nos espectros das espécies ranB. A separação das bandas e correspondente deslocamento para região de maior energia da banda em 1581 cm⁻¹ do precursor sugere a protonação do grupo carboxilato. A separação das bandas pode ser função das diferentes interações de hidrogênio inter e intramoleculares.

A banda menos intensa em 1556 cm⁻¹ observada nos espectros das espécies ranB pode ser atribuída ao modo de $\delta(O-H)$ da água, antes encoberta. Tomando como base a atribuição tentativa dos modos vibracionais do ranelato (**Tabela 10**), nota-se que banda em 1185 cm⁻¹ atribuída ao modo $\rho_t(CH_2)$ nos precursores é levemente deslocada para maior energia e tem sua intensidade aumentada. A espectroscopia vibracional comparativa reforça a semelhança, em termos de grupos funcionais, dos precursores com o sólido azul.

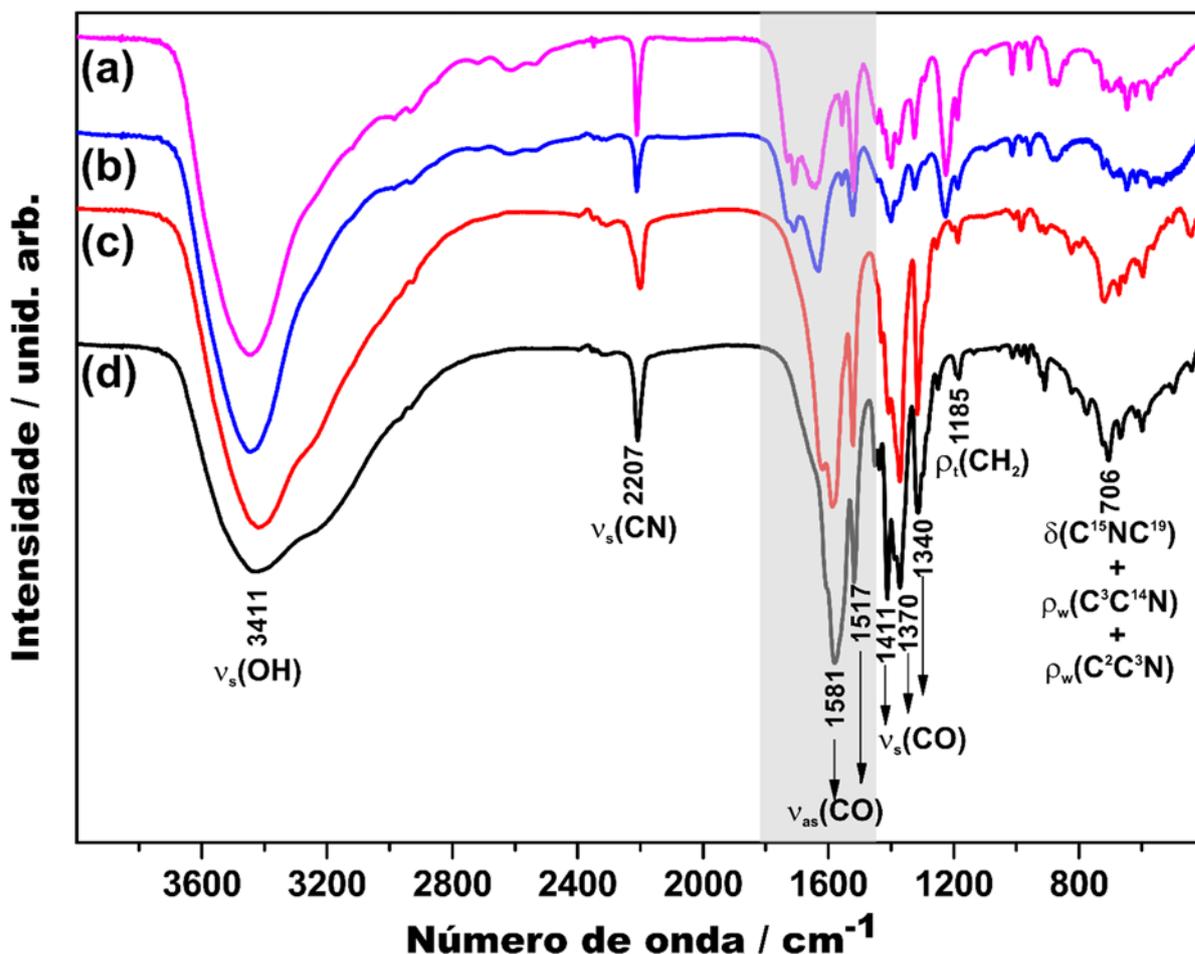


Figura 56. Espectro FTIR em pastilha de KBr dos compostos (a) ranB(Li), (b) ranB(Sr), (c) Li₄(ran) e (d) [Sr₂(ran)]. Resolução 4 cm⁻¹, 32 scans

A **Figura 57** mostra os espectros de massa ESI+ das espécies ranB(Sr) e ranB(Li) dos compostos dissolvidos em água/MeOH. A simulação do padrão de distribuição isotópica foi feita utilizando-se o software *IsotopePattern 3.0* do pacote *Bruker Daltonics*.

Os espectros dos dois sólidos são distintos, mas ambos corroboram a proposta estrutural apresentada anteriormente (**Figura 54**). Essa diferença, como será mostrado mais à frente, está relacionada a coordenação dos íons metálicos presentes no meio.

O espectro do ranB(Sr) tem pico base com 402,69 m/z. O padrão de distribuição isotópica do pico é compatível com a presença de estrôncio no fragmento. A estrutura proposta, bem como comparação do espectro experimental com a simulação pode ser encontrada na **Figura 58a**.

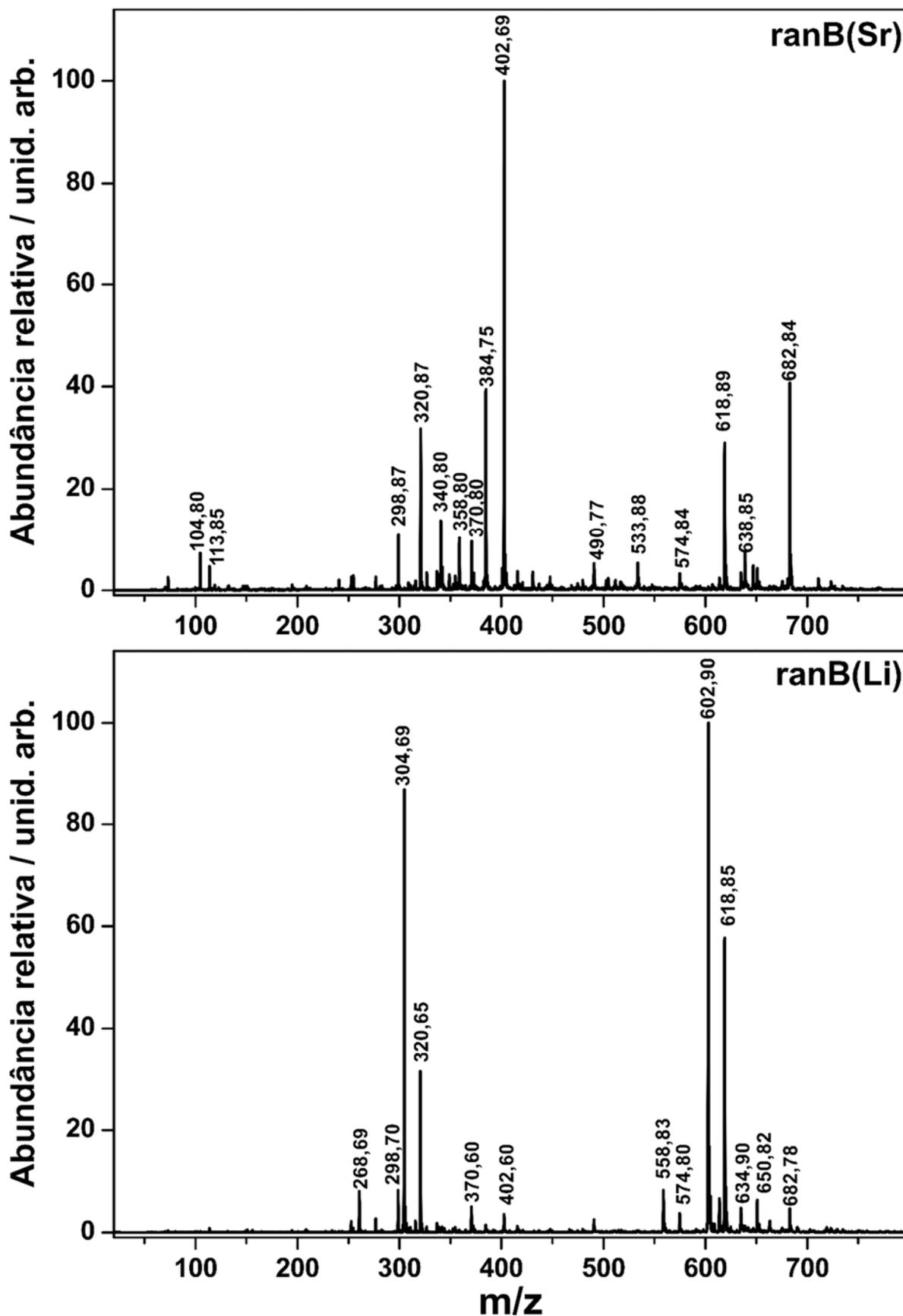


Figura 57. Espectro de massas ESI+ dos compostos ranB(Sr) e ranB(Li). Amostras dissolvidas em água e a solução diluída em MeOH. Nebulizador: 12 psi; gás de purga: 5 L·min⁻¹; temperatura: 150 °C.

O segundo pico de maior intensidade (682,84 m/z) também apresenta padrão de distribuição isotópica compatível com a presença de estrôncio (**Figura 58b**). Há uma diferença de 0,9 m/z entre os valores experimental e teórico para esse pico. Isso pode, em princípio, ser fruto da baixa resolução do equipamento utilizado (erro estimado $\geq 0,5$ m/z). Este sinal e o sinal 618,89 m/z indicam fortemente a presença do dímero ranB nos sólidos isolados

Na **Figura 59** encontram-se as atribuições para os picos 384,75 e 618,89 m/z, **59a** e **59b**, respectivamente. O primeiro pico (384,75 m/z) apresenta padrão de distribuição isotópica compatível com a presença de estrôncio. Já o segundo (618,89 m/z) não apresenta o respectivo perfil e tem massa compatível com a presença do íon sódio na estrutura complexa em fase gasosa.

Os picos em 370,80, 358,80 e 340,80 m/z tem padrão de distribuição isotópica compatível com a presença de íons estrôncio na estrutura em fase gasosa. Estes sinais podem ser oriundos da fragmentação do pico em 384,75 m/z (**Figura 59a**), resultado da perda sequencial de um nitrogênio do grupo nitrila (370,80 m/z), da nitrila (358,80 m/z) e de um CO₂ do grupo N-metilcarboxi ligado ao anel de tiofeno (340,80 m/z). Para confirmar essas hipóteses faz-se necessário a coleta de espectros MS/MS do fragmento em questão.

O espectro de fragmentação MS/MS da espécie com m/z em 618,89 (**Figura 60**) mostra que o sinal em 320,87 m/z é fruto da fragmentação da espécie assinalada na **Figura 59b**: rompimento do dímero e formação do monômero contendo íon sódio na estrutura. Um outro sinal, em 276,63 m/z, é evidenciado no espectro MS/MS deste fragmento, sendo esse, provavelmente oriundo da fragmentação da espécie com m/z igual a 320,87 (perda de CO₂).

A fragmentação da espécie com m/z igual a 682,84 (**Figura 60**) leva a formação de um sinal mais intenso em 594,76 m/z e outro em 638,75 m/z, ambos com padrão de distribuição isotópica compatível com a presença de íons estrôncio. O sinal em 638,75 m/z aparece também no espectro da espécie ranB(Sr) mostrado na **Figura 57**. Esses dois sinais reforçam a presença do dímero ranB no sólido isolado.

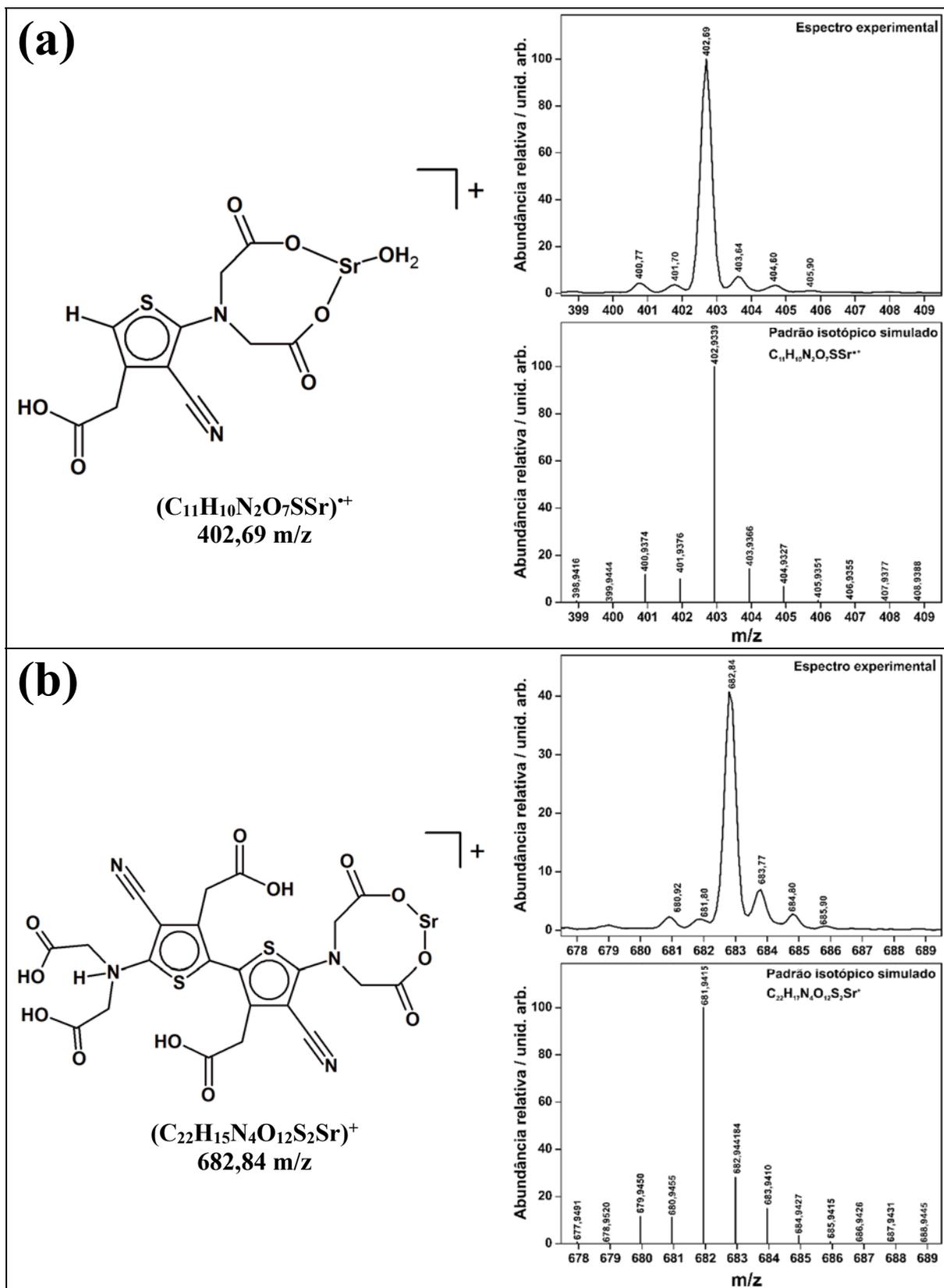


Figura 58. Atribuição tentativa dos fragmentos com $m/z = 402,69$ e $682,84$ e as respectivas simulações do padrão de distribuição isotópica (usando o software *IsotopePattern* 3.0 do pacote *Bruker Daltonics*) comparadas ao espectro experimental para cada caso

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

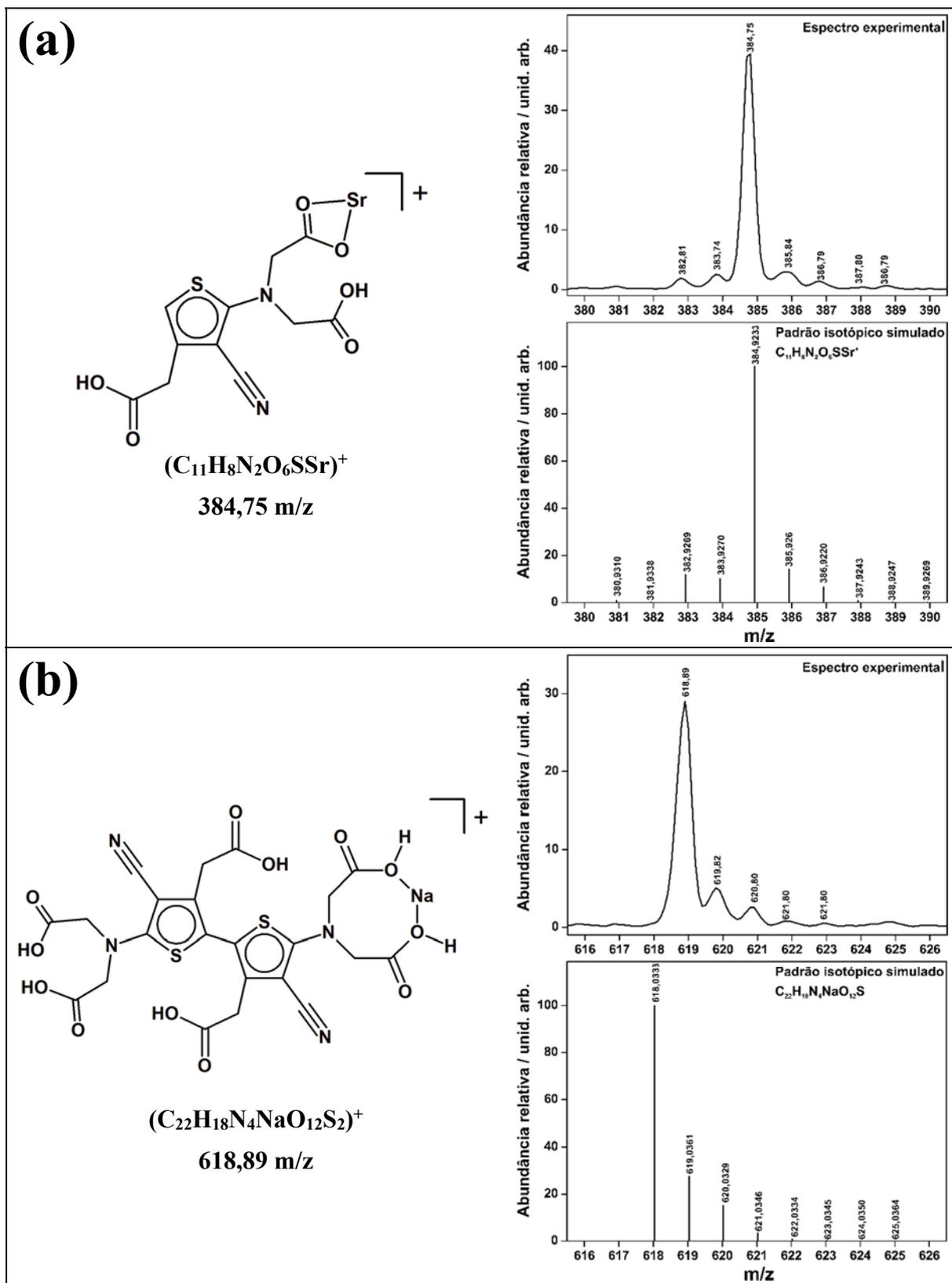


Figura 59. Atribuição tentativa dos fragmentos com $m/z = 384,75$ e $618,89$ e as respectivas simulações do padrão de distribuição isotópica (usando o software *IsotopePattern* 3.0 do pacote *Bruker Daltonics*) comparadas ao espectro experimental para cada caso

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

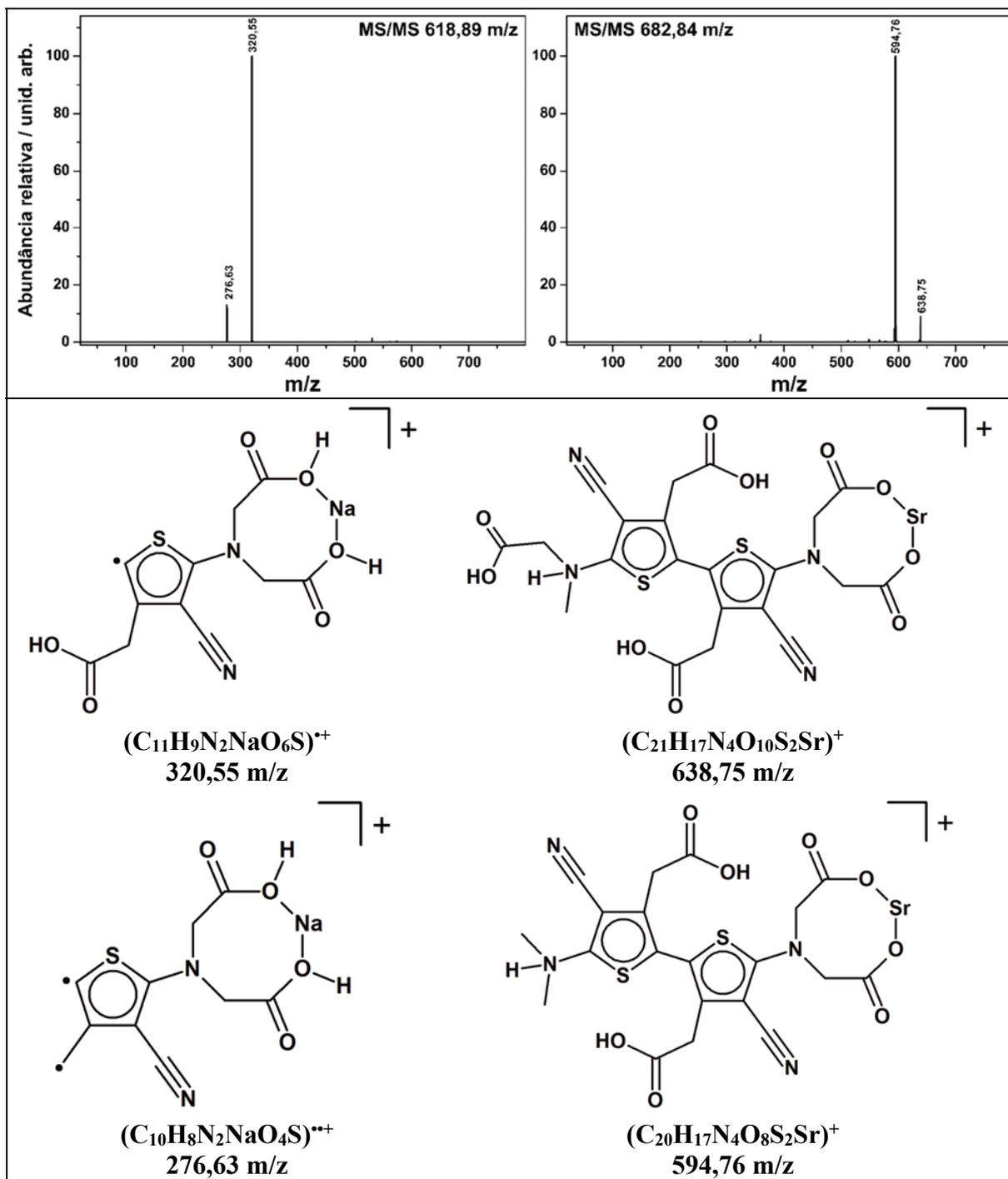


Figura 60. Acima: espectros MS/MS dos fragmentos 618,89 e 682,84 m/z do composto ranB(Sr), **Figura 57.** Abaixo: atribuição tentativa dos fragmentos

O espectro do sólido ranB(Li) (**Figura 57**) apresenta pico base em 602,90 m/z, atribuída ao fragmento contendo o dímero protonado coordenado ao íon lítio. A análise do espectro MS/MS deste fragmento deixa claro que o perfil de distribuição isotópica da espécie é compatível com a presença de íon lítio na estrutura. Observam-se apenas dois sinais: 304,55 e

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

260,64 m/z, ambos com perfil de distribuição isotópica compatível com espécies contendo íon lítio.

Já o sinal em 618,85 m/z é atribuído a espécie contendo íon sódio. A fragmentação desta espécie mostra os mesmos sinais observados para o espectro MS/MS do fragmento com m/z igual a 618,89 no composto ranB(Sr), **Figura 60**. Os espectros MS/MS dos fragmentos 602,90 e 618,85 m/z, bem como as propostas de atribuição dos fragmentos é encontrada na **Figura 61**.

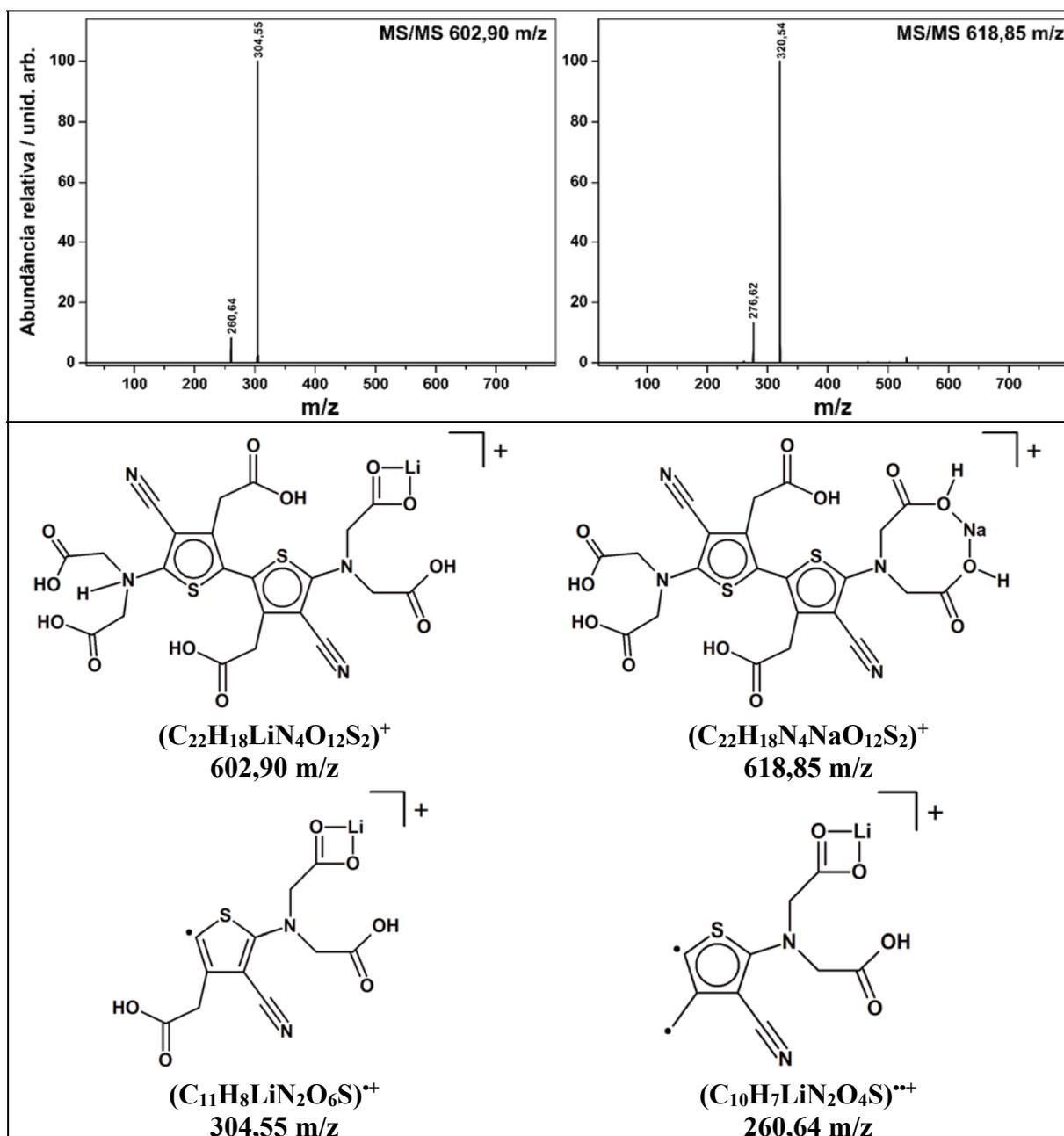


Figura 61. Acima: espectros MS/MS dos fragmentos 618,89 e 682,84 m/z do composto ranB(Li), **Figura 57**. Abaixo: atribuição tentativa dos fragmentos: 602,90, 618,85, 304,55 e 260,64 m/z. Os fragmentos com m/z igual a 320,54 e 276,62 são equivalentes ao fragmentos descritos na **Figura 60**.

Considerando a proposta estrutural apresentada anteriormente, realizamos alguns ensaios computacionais com o objetivo de modelar o sistema e racionalizar as propriedades espectroscópicas observadas. As estruturas otimizadas por mecânica molecular (MM^+) e DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) são mostradas na **Figura 62**.

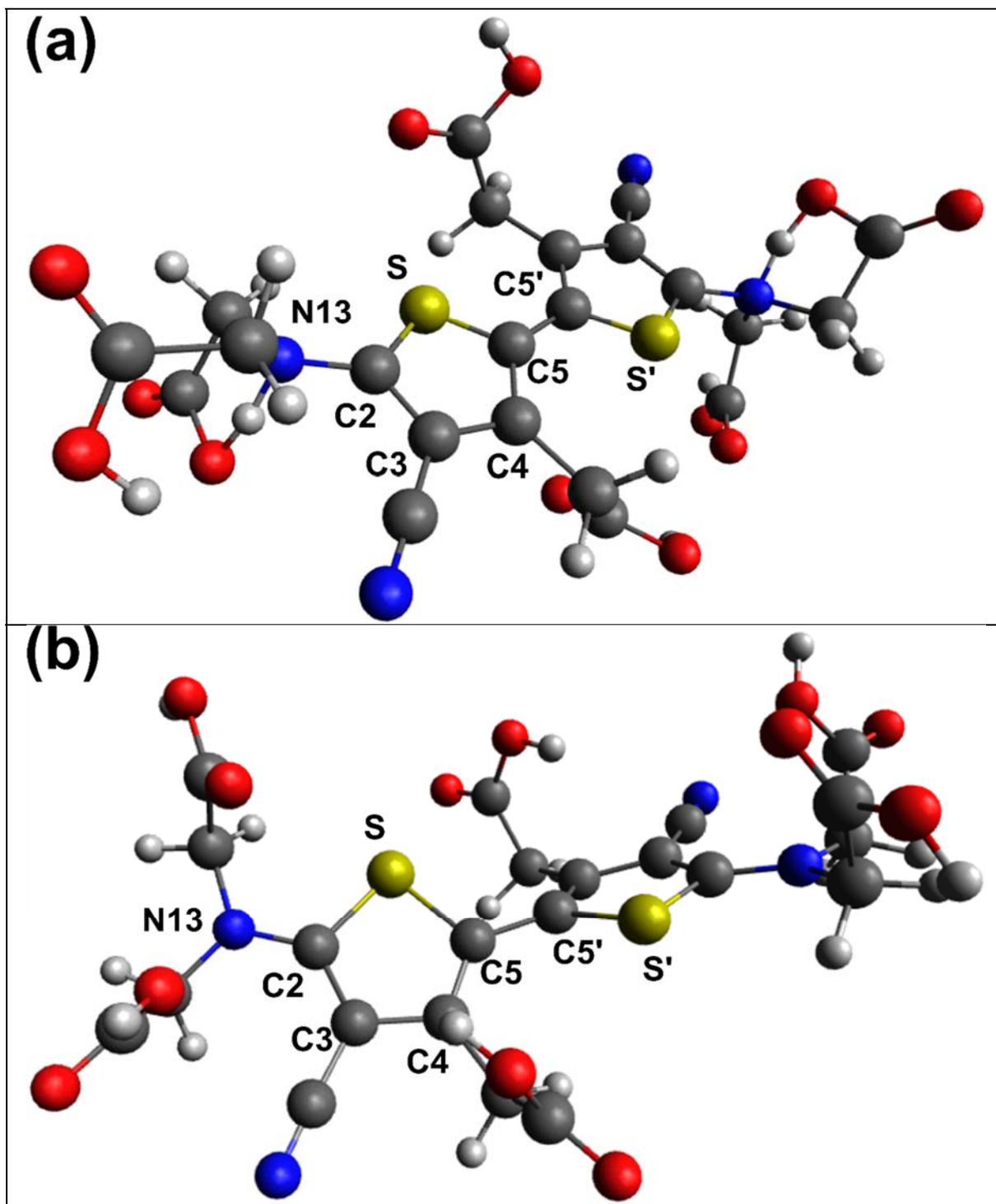


Figura 62. Estrutura otimizada por (a) mecânica molecular MM^+ com limite de convergência $1 \times 10^{-5} \text{ kcal} \cdot \text{Å}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ e (b) DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água)

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

A estrutura otimizada por mecânica molecular apresenta maior planaridade, com ângulo diedro (S-C5-C5'-S') da ordem de 6,7°. Já na estrutura otimizada por DFT é fácil notar a quebra da planaridade, com o mesmo ângulo na ordem de 56°.

Essa menor planaridade se reflete na menor conjugação (orientação desfavorável para a sobreposição orbital efetiva), e pode explicar a diferença significativa no espectro simulado por TD-DFT e o espectro experimental. Provavelmente o procedimento de otimização atingiu um mínimo local (sem frequências vibracionais negativas) mas ainda distante do mínimo global. Novas tentativas de otimização e um experimento de varredura da superfície de energia potencial (PES scan, do inglês *Potential Energy Surface*) serão realizados para melhorar os dados teóricos obtidos por DFT.

A **Tabela 17** apresenta as distâncias de ligação calculadas por MM⁺ e por DFT para o bistiofeno. Uma análise criteriosa dos dados calculados corrobora a hipótese de que a modelagem por mecânica molecular gerou uma estrutura mais condizente com a proposta apresentada anteriormente para o ranB: um bistiofeno altamente conjugado. Essa alta conjugação pode ser uma justificativa para a alta absorção do composto no visível (máximo de absorção em 630 nm).

Tabela 17. Distâncias de ligação das estruturas otimizadas por MM⁺ e DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) para o ranB. Comparação com as distâncias cristalográficas do [Sr₂(ran)] e do Et₄(ran) bem como com os valores calculados pra o ânion ranelato

Ligações	Comprimento de ligação / Å				
	ranB – MM ⁺	ranB – DFT	ran ⁴⁺	[Sr ₂ (ran)] ^[7]	Et ₄ (ran) ^[6]
S-C(2)	1,462	1,735	1,738	1,733(2)	1,731(2)
S-C(5)	1,473	1,746	1,749	1,734(3)	1,741(2)
C(2)-C(3)	1,337	1,391	1,397	1,399(3)	1,394(2)
C(3)-C(4)	1,343	1,438	1,439	1,439(4)	1,431(2)
C(4)-C(5)	1,356	1,358	1,439	1,439(4)	1,42723
C(5)-C(5')	1,357	1,455	-	-	-

As distâncias calculadas por MM⁺ são significativamente menores que as distâncias cristalográficas e que as distâncias obtidas na modelagem por DFT para o ranelato. Essas distâncias indicam que as ligações nos anéis de tiofeno têm maior caráter de dupla, provavelmente em função da maior conjugação (maior caráter aromático).

A distância C5-C5' é particularmente pequena quando comparados os dois métodos computacionais. A **Figura 63** traz os OMs de fronteira calculados por ZINDO-S para o ranB. Com base nesses OMs foi calculado o espectro eletrônico. O espectro calculado se ajusta bem ao espectro experimental especialmente na região do visível: banda com máximo de absorção

e 611 nm, referente a transição HOMO \rightarrow LUMO. O espectro eletrônico pode ser encontrado no Anexo I.

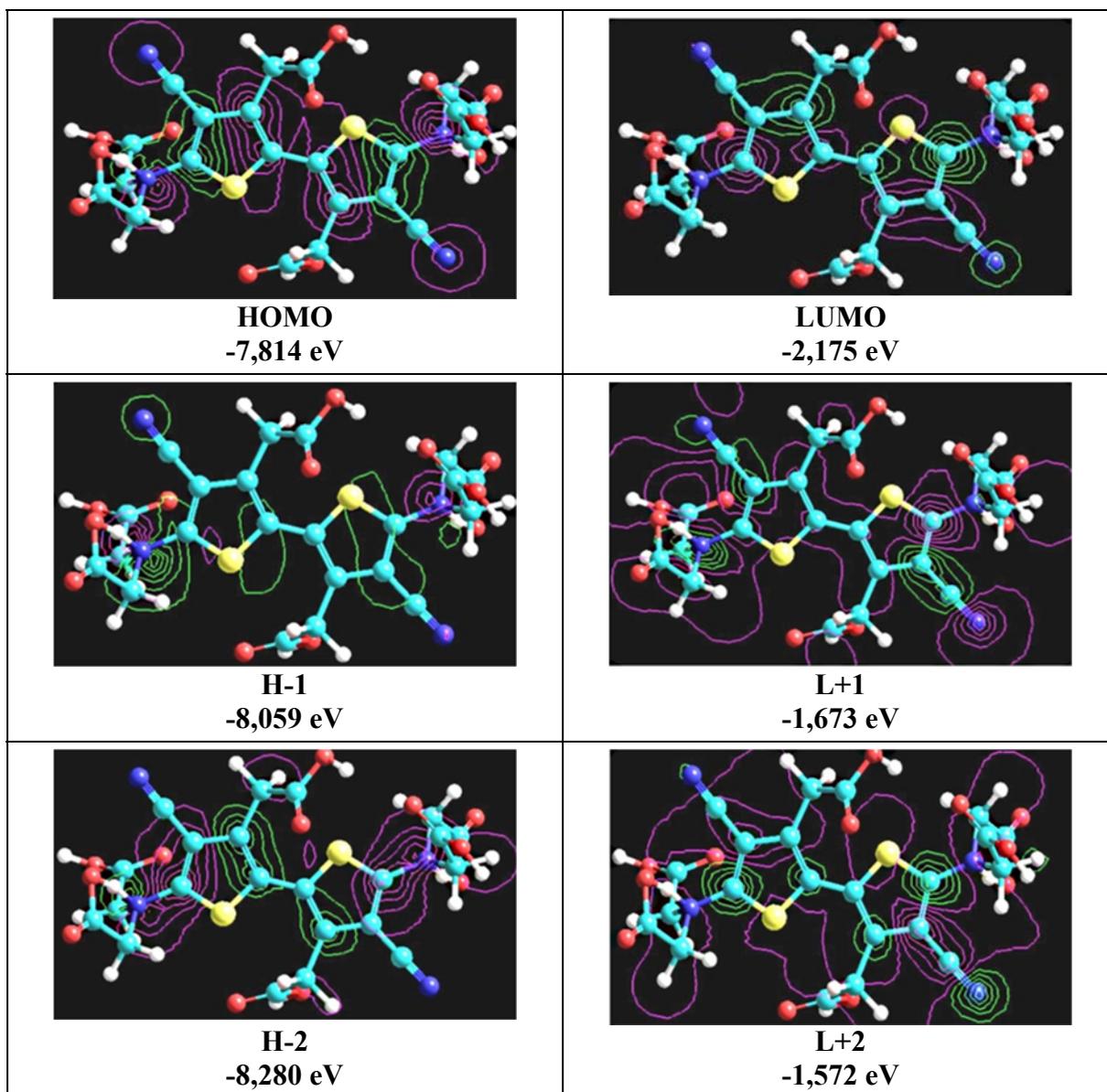


Figura 63. Contour plots dos OMs de fronteira calculados por ZINDO-S para o composto ranB

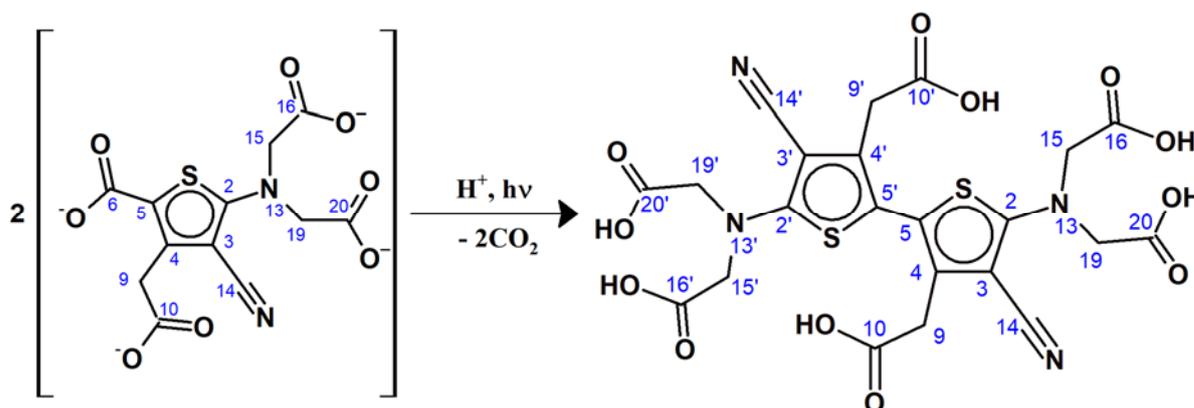
5.4. Insights Sobre o Mecanismo de Formação do RanB

A proposta estrutural apresentada na seção anterior para o composto ranB (Figura 54) está calcada em duas características de reatividade dos 2-aminotiofenos (comum aos demais heterociclos aromáticos de 5 membros contendo um heteroátomo): protonação (adição

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

eletrofílica) e a descarboxilação. Essas características foram exploradas de forma geral no **Capítulo 1** desta tese.

O produto gerado, de acordo com nossa proposta seria um bistiofeno totalmente substituído, formado pela descarboxilação na posição 5 do anel em subsequente acoplamento carbono-carbono, em meio fortemente ácido irradiado com luz UV (365 nm).



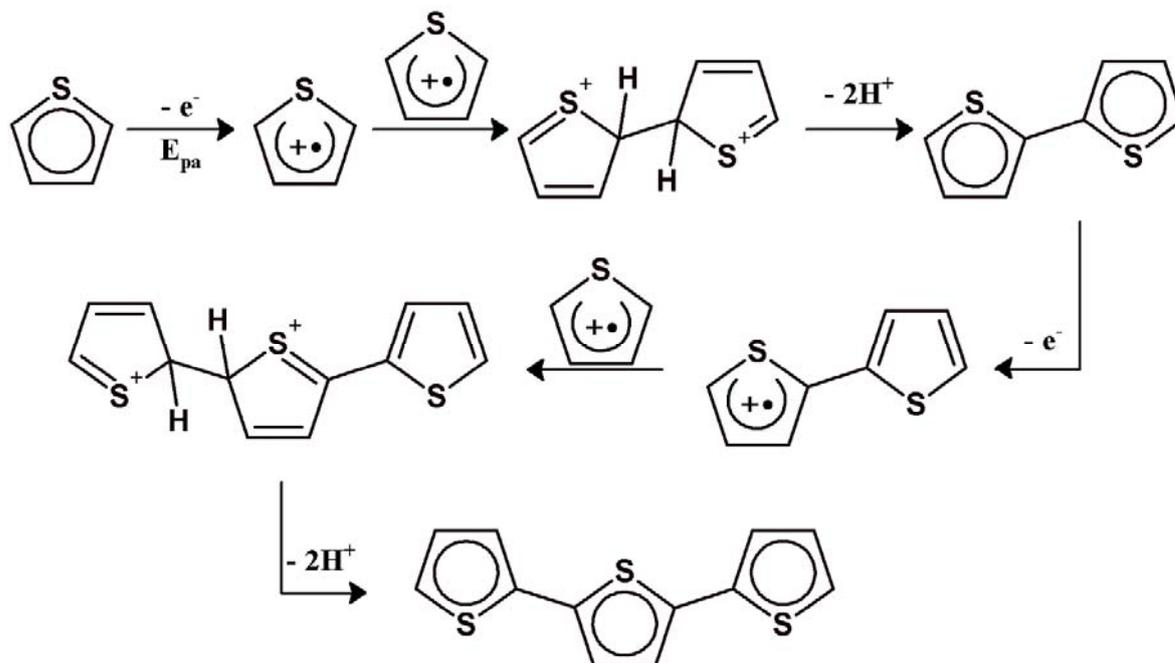
Esquema 8. Reação proposta para obtenção do ranB. $\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$. A numeração apresentada é a mesma adotada desde o início deste texto

A síntese química de oligotiofenos e poli(tiofenos) é, via de regra, feita através de reações catalisadas por metais de transição usando tiofenos substituídos com halogênios^[121,122] ou complexos organometálicos do tipo M-tiofeno (M = Li, Sn e Zn, entre outros)^[121,123,124]. Recentemente C. Bonnacorso *et al.*^[125] relataram a síntese bistiofeno com aplicação em células solares sensibilizadas por corante (DSSCs, do inglês *Dye-sensitized Solar Cells*) sem emprego de catalisadores metálicos. A obtenção de poli(tiofenos) é preferencialmente feita através da eletropolimerização de tiofenos e derivados^[121] (**Esquema 9**).

Nenhum relato foi encontrado na literatura da geração de bistiofenos fotoquimicamente envolvendo reações de descarboxilação e adição eletrofílica. Este seria o primeiro relato da síntese deste tipo de composto em condições “verdes” (meio aquoso) e cujo produto é bastante solúvel em água e na maioria dos solventes polares.

Como já foi dito, a protonação do ranelato em meio ácido é determinante na geração do ranB. A protonação preferencial no anel de tiofeno é algo plenamente consolidado (presente até mesmo em livros textos de química orgânica^[39]). Já em tiofenos substituídos, especialmente os aminotiofenos, o sítio preferencial de protonação gerou uma série de debates na literatura^[45]. A extensa revisão feita por R. K. Norris^[45] acerca da química dos aminotiofenos e derivados ainda na década de 80, apresenta uma série de exemplos dessa aparente dicotomia (protonação do

nitrogênio vs. protonação do anel). Alguns trabalhos da década de 60 indicam a formação de sais estáveis de 2-aminotiofeno (sem outros substituintes no anel) com protonação preferencial no nitrogênio^[46,126].



Esquema 9. Mecanismo de eletropolimerização do tiofeno. A oxidação continuada dos oligômeros leva a formação de espécies poliméricas^[121]

Em 1968 o trabalho publicado por C. T. Wie e colaboradores^[127] mostra (utilizando espectroscopia ¹H-RMN) que para 2-aminotiofenos totalmente substituídos com retiradores eletrônicos a protonação preferencial se dá na posição 5 do anel, em solvente orgânico usando ácidos como ácido trifluoracético (TFA) e o ácido metanosulfônico. Esses resultados foram revisitados por A. M. Almerico *et al.*^[128], que confirmaram os resultados obtidos anteriormente para os 2-aminotiofenos. O deslocamento químico medido para o hidrogênio adicionado ao carbono 5 do composto 3-R-4,5-dimetil-2-aminotiofeno (R = -CO₂Et) foi de 4,86 ppm. Já o deslocamento químico para o carbono 5 mudou de 112 ppm (no composto não protonado) para 55,5 ppm pós adição do próton.

A. Bagno e F. Terrier^[48] usaram métodos computacionais para investigar a basicidade de aminotiofenos (3-aminotiofeno) anilinas. Os autores calcularam as energias das espécies protonadas no nitrogênio e no anel, além da distribuição de carga e parâmetros de espectroscopia RMN, usando modelos de solvente implícito e em fase gasosa.

O resultado, em termos de diferença de energia, para o 3-aminotiofeno é que em fase gasosa a protonação no carbono 2 (equivalente ao carbono 5 nos 2-aminotiofenos em termos de densidade eletrônica) é energeticamente favorecida: $\Delta E = E(\text{N-H})^+ - E(\text{C}^2\text{-H})^+ = 11,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Em fase aquosa a diferença é menor, mas ainda significativa ($\Delta E = 1,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Usando DMSO como solvente implícito a diferença de energia ainda pende para a protonação no carbono ($\Delta E = 3,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Até o presente momento, não temos evidências experimentais em relação a protonação do ranelato (vide discussão dos espectros apresentados nas **Figura 39 e 40, Seção 5.1**). Experimentos de acompanhamento das reações usando espectroscopia RMN foram realizados, mas os dados são inconclusivos. Uso de experimentos bidimensionais e unidimensionais como o DEPT-15 deverão ser empregados para elucidar essa questão. Para compensar a falta de suporte experimental usamos uma abordagem computacional para fundamentar nossa proposição mecanística e estrutural.

Usando DFT e o mesmo nível de teoria empregado para os cálculos apresentados no **Capítulo 4** (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) otimizamos a estrutura do ranelato protonado no carbono 5 e no nitrogênio (ambos com as carboxilas totalmente protonadas). Como a protonação no carbono 5 pode gerar enantiômeros foram três estruturas otimizadas: $R\text{-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$, $S\text{-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$ e $\text{N-(H}_5\text{ran)}^+$.

Os resultados (usamos a energia livre de Gibbs para comparação, a 298 K) apontam que, no caso do ranelato (tal qual para o 3-aminotiofeno^[48]), em meio aquoso a protonação preferencial se dá realmente no carbono 5. Tomando como referencial a energia da espécie $\text{N-(H}_5\text{ran)}^+$ a energia da espécie $R\text{-C}^5\text{-(H}_5\text{ran)}^+$ é $2,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ menor. Já para a o isômero S a diferença é um pouco maior ($\Delta G = - 3,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). A **Figura 64** mostra as estruturas otimizadas e um diagrama de energia para as espécies calculadas. Ressalta-se que a diferença de energia calculada entre os enantiômeros é muito pequena, da ordem do erro computacional para esse tipo de parâmetro usando método DFT ($1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ aproximadamente).

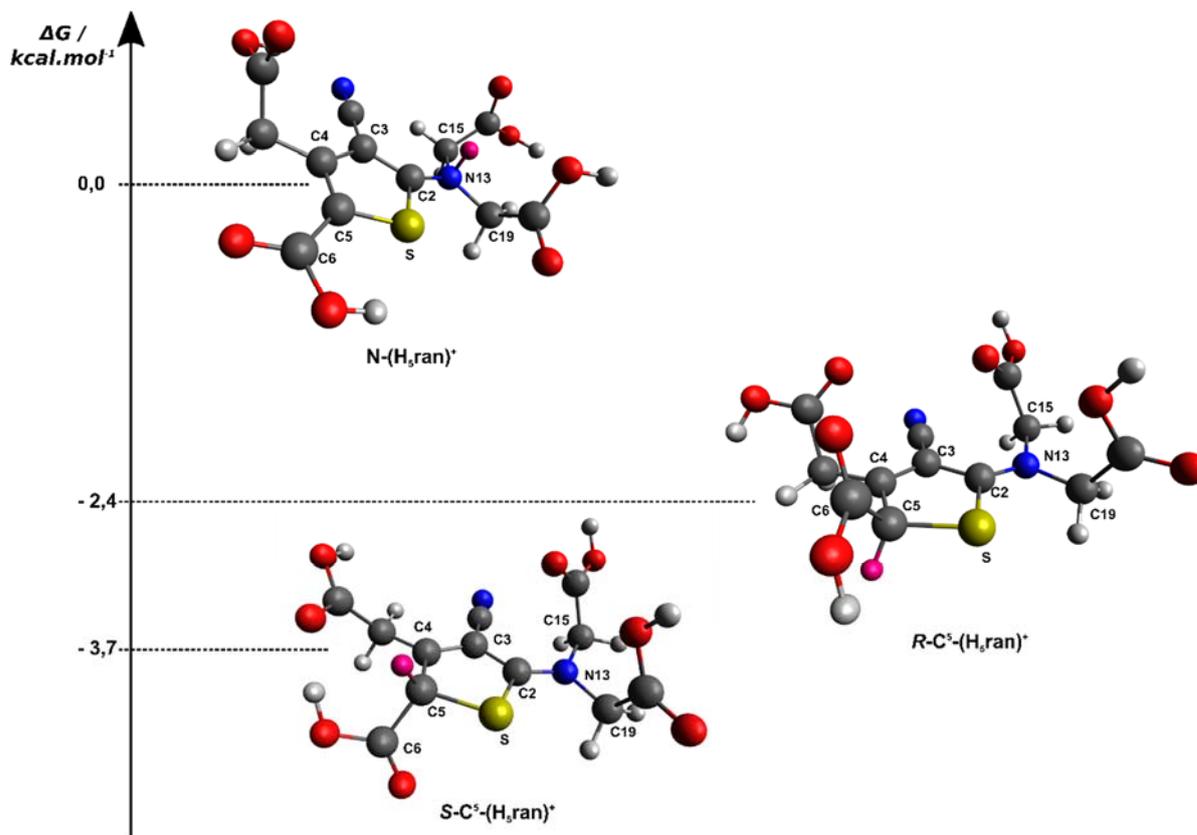


Figura 64. Diagrama de energia ($\Delta G / \text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) e as respectivas estruturas otimizadas por DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) para as 3 espécies protonadas: $\text{R-C}^5-(\text{H}_5\text{ran})^+$, $\text{S-C}^5-(\text{H}_5\text{ran})^+$ e $\text{N}-(\text{H}_5\text{ran})^+$. A energia livre de Gibbs absoluta para a espécie $\text{N}-(\text{H}_5\text{ran})^+$ foi tomada como referencial. O hidrogênio adicional está assinalado na cor magenta.

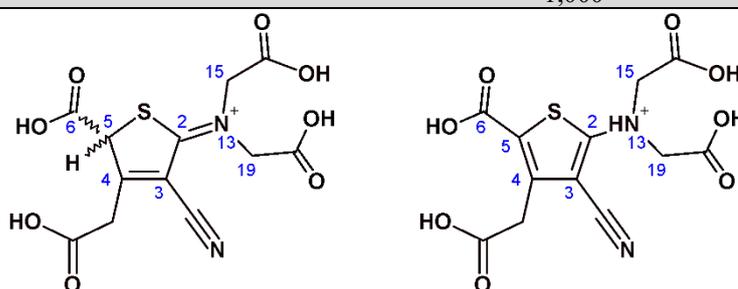
A **Tabela 18** mostra as principais distâncias de ligação para as espécies protonadas comparativamente àquelas calculadas para o ran^{4+} (**Seção 4.2, Figura 32 e Tabela 8**) e as distâncias obtidas experimentalmente para os ranelato de estrôncio^[7] e o ranelato de tetraetila^[6].

Como esperado, a protonação no carbono 5 reduz as distâncias de ligação C3-C4 e C2-N13. No caso da protonação do N13, as distâncias carbono-carbono do anel de tiofeno são todas muito próximas aos valores obtidos para o ranelato no mesmo nível de teoria. A ligação C2-N13 é cerca de 0,1 Å maior no caso da espécie $\text{N}-(\text{H}_5\text{ran})^+$ em relação ao ranelato e 0,14 Å em relação as espécies protonadas no carbono. As distâncias de ligação são coerentes com o esperado para cada tipo de protonação, sendo um forte indicativo da validade da atribuição de estabilidade termodinâmica.

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Tabela 18. Distâncias de ligação C-C (tiofeno) e C-N_{amino} das estruturas otimizadas por DFT (M06-2X, cc-pVTZ, SMD = água) das espécies protonadas no C5 e no N amínico. Comparação com as distâncias cristalográficas do [Sr₂(ran)] e do Et₄(ran) bem como com os valores calculados pra o ânion ranelato

Ligações	Comprimento de ligação / Å					
	ran ⁴⁺	R-C ⁵ -(H ₅ ran) ⁺	S-C ⁵ -(H ₅ ran) ⁺	N-(H ₅ ran) ⁺	[Sr ₂ (ran)] ^[7]	Et ₄ (ran) ^[6]
S-C(2)	1,738	1,728	1,720	1,687	1,733(2)	1,731(2)
S-C(5)	1,749	1,820	1,805	1,679	1,734(3)	1,741(2)
C(2)-C(3)	1,397	1,458	1,458	1,433	1,399(3)	1,394(2)
C(2)-N(13)	1,343	1,304	1,307	1,443	1,356(4)	1,360(2)
C(3)-C(4)	1,439	1,345	1,350	1,420	1,439(4)	1,431(2)
C(4)-C(5)	1,359	1,487	1,497	1,410	1,439(4)	1,42723
C(5)-C(6)	1,494	1,532	1,546	1,482	1,489(4)	1,462(2)
C(5)-H ⁺	-	1,094	1,095	-	-	-
N(13)-C(15)	1,449	1,464	1,465	1,478	1,456(3)	1,450(2)
N(13)-C(19)	1,451	1,466	1,464	1,471	1,462(3)	1,453(2)
N(13)-H ⁺	-	-	-	1,000	-	-

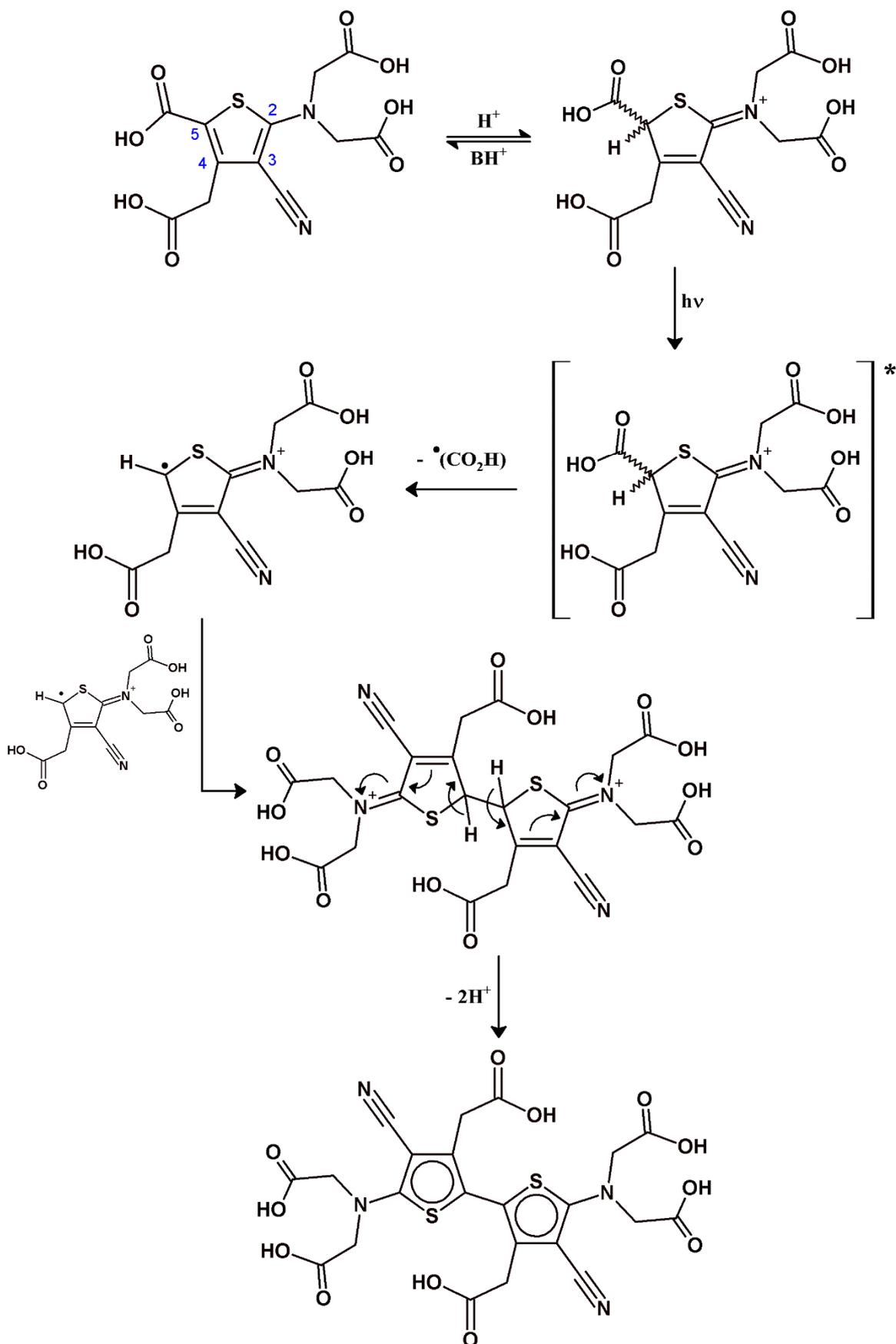


Mesmo sem uma evidência experimental cabal para a protonação no C5, acreditamos que o conjunto de resultados apresentados na seção anterior aliado aos resultados já consolidados na literatura supracitada são compatíveis com esse padrão de reatividade. Isso nos leva à uma segunda etapa fundamental para o provável mecanismo: a descarboxilação.

As reações de descarboxilação em heterociclos aromáticos de 5 membros é, tal qual a protonação, bem estabelecida. Analisando as distâncias de ligação C5-C6 mostradas na **Tabela 18** para o ran⁴⁺, Sr₂(ran), Et₄(ran) e a espécie S-C⁵-(H₅ran)⁺ (1,49399, 1,489, 1,462 e 1,54547 Å, respectivamente) vemos que essa ligação é maior (mais fraca) na espécie protonada no carbono. No caso da protonação do nitrogênio a distância de ligação C5-C6 diminui (1,48168 Å).

Acreditamos que o intermediário protonado no C5, quando irradiado com luz UV (365 nm, nos nossos experimentos), sofre descarboxilação por mecanismos que envolvem estados eletrônicos excitados, provavelmente, por vias radiculares.

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico



Esquema 10. Mecanismo proposto para a formação do bistiofeno ranB em meio ácido sob luz UV (365 nm)

As reações mostradas no **Esquema 10** são em sua maioria propostas de maneira especulativa. A primeira etapa se sustenta na discussão acerca da basicidade dos aminotiofenos. A etapa de formação do intermediário por acoplamento carbono-carbono tem paralelo no mecanismo de eletropolimerização dos tiofenos e derivados para obtenção de oligo e poli(tiofenos), **Esquema 9**.

A última etapa no **Esquema 10** é a desprotonação com conseqüente restituição da aromaticidade. A reação é realizada em meio fortemente ácido, logo para que essa etapa seja viável termodinamicamente a estabilização do produto final com a formação do sistema π conjugado entre os dois anéis de tiofeno tem de ser suficientemente grande para deslocar o equilíbrio em meio ácido.

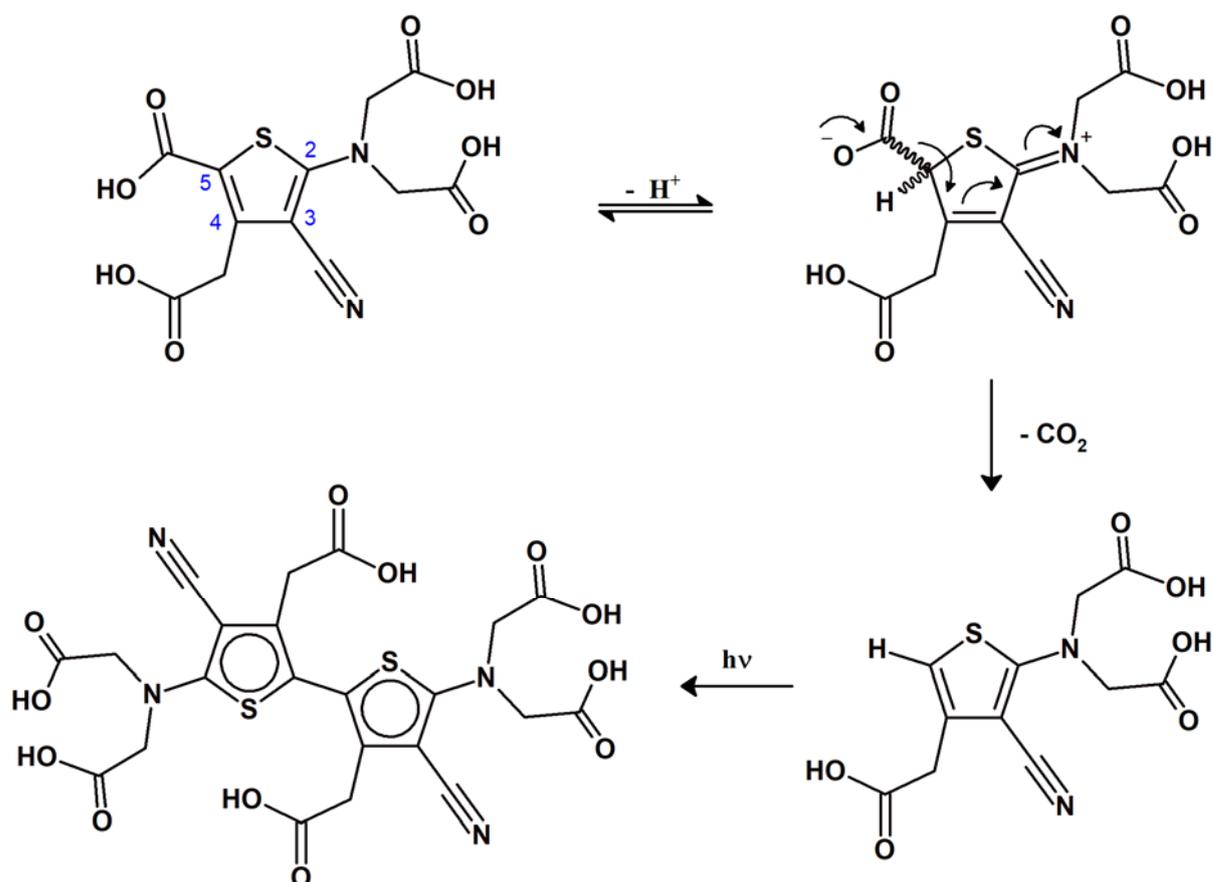
A saída do radical $\cdot(\text{CO}_2\text{H})$ poderia, talvez, levar à formação de ácido oxálico ou outros ácidos carboxílicos e derivados frutos de reações paralelas(ácido fórmico por exemplo). Até o presente momento não conseguimos identificar essa espécie no meio reacional ou no produto isolado, sem purificação prévia. No espectro de massas do sólido ranB(Sr) (**Figura 57**) há um sinal com $m/z = 113,85$. Esse sinal é compatível com a formação do aduto ácido oxálico- Na^+ ($\text{C}_2\text{H}_2\text{NaO}_4^+$) com razão m/z calculada de 113,9. O perfil de distribuição isotópica desse pico indica a presença de íon sódio e não estrôncio(II). Todavia, acreditamos que essa provável evidência é muito frágil ante a complexidade da proposta mecanística.

A simples descarboxilação (liberação de CO_2) demandaria uma etapa de desprotonação^[39,45] do carboxilato seguida da restituição da aromaticidade. Assim sendo, a espécie hidrogenada resultante seria responsável por participar da reação de acoplamento, provavelmente mediada fotoquimicamente. Essa hipótese alternativa pode ser encontrada no **Esquema 11**.

Todas as conjecturas feitas até o momento fazem parte de uma tentativa incipiente de tentar entender esse padrão diferenciado de reatividade apresentado pelo ranelato em solução aquosa ácida, especialmente sob radiação UV. O acompanhamento dessas reações usando técnicas 1D e 2D de RMN, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e capturadores de radical, tipo DMPO (5,5-dimetil-1-pirrolina N-óxido), ensaios computacionais mais avançados (para entender a influência dos estados excitados possíveis intermediários de reação), entre outras abordagens se fazem necessário para que possamos consolidar uma ou outra proposta (e eventualmente descartar ambas).

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

Acreditamos que faz parte do papel dos químicos experimentais avançar (com cuidado e rigor) sobre os dados experimentais e, considerando ao máximo o conjunto de conhecimentos já consolidados, propor alternativas teóricas para tentar nortear a resolução de problemas como este trabalho ao longo do desenvolvimento dessa tese.



Esquema 11. Mecanismo alternativo para a formação do bistiofeno ranB em meio ácido sob luz UV (365 nm)

A análise conjunta dos dados de espectroscopia RMN, FTIR e espectrometria de massas reforça a tese da formação do dímero mostrado na **Figura 54**. A espectroscopia vibracional mostra a manutenção dos principais grupos funcionais no sólido azul. Já os espectros 1D e 2D de RMN mostram que o produto apresenta apenas dois conjuntos de spins de ^1H (intensidade relativa dos sinais = 2:1) e que o sinal atribuído ao C6 nos precursores não está presente no espectro de ^{13}C do sólido azul.

A atribuição tentativa dos fragmentos nos espectros de massas reforça a formação do dímero e indica que os íons metálicos estão coordenados ao dímero (fato corroborado pela espectroscopia EDX).

Alguns experimentos de fotoluminescência dos compostos já foram realizados e os materiais se mostraram bons emissores na região do visível, característica essa muito comum aos bistiofenos que são largamente empregados em DSSCs^[125], por exemplo. Como os resultados são muito incipientes não os discutiremos no presente texto.

5.5. Considerações Adicionais

Cabem aqui, finalmente, algumas considerações sobre os cristais azuis e esbranquiçados observados na síntese do ranB(Sr) (**Figura 47**). Essa mudança é provocada, provavelmente, pela saída da água do retículo cristalino, transformando agulhas bem formadas em material quebradiço e esbranquiçado. Esse material quando redissolvido em água gera novamente uma solução azul, indicando que a espécie molecular está mantida.

Na ausência de estrutura de raios X, as considerações que seguem são meramente especulativas, porém muito interessantes. Acreditamos na possibilidade da formação de polímeros de coordenação ou até mesmo MOFs^[5] mediados por ligações de hidrogênio entre os oxigênios dos grupos carboxílicos do ranB e as moléculas de água coordenadas ao estrôncio(II).

A saída de água pode estar relacionada com mudanças na esfera de coordenação do íon metálico rompendo as interações em solução que, segundo esse modelo, seriam fundamentais para a manutenção da planaridade dos anéis conjugados. Uma possível unidade estrutural está representada na **Figura 65**.

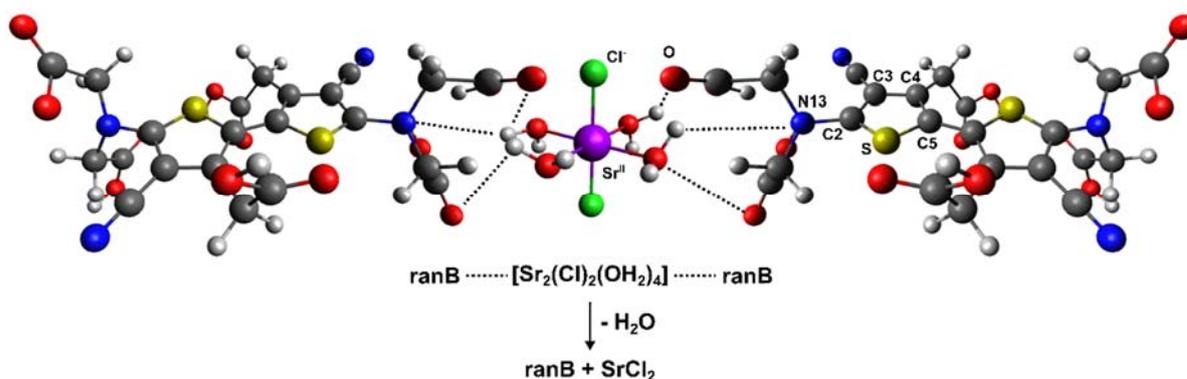


Figura 65. Propostas para o possível arranjo supramolecular da espécie ranB(Sr) no estado sólido sem a perda de água. A estrutura estendida seria mediada por ligações de hidrogênio envolvendo, principalmente, os hidrogênios das águas coordenadas ao estrôncio(II)

5. Resultados e Discussão: Foto-Reatividade em Meio Ácido e o Azul Ranélico

A perda de cor no estado sólido pode ser explicada pela distorção da planaridade do ranB, imposta pela quebra das interações no retículo cristalino, com segregação da fase do SrCl₂. Note-se que os cálculos de DFT apontam para uma tendência de quebra de planaridade, com perda de conjugação e conseqüentemente, da cor característica. Em solução, os movimentos de livre rotação restauram a coplanaridade, retornando a cor original.

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

Conhecendo a grande afinidade das AuNPs por ligantes moles, especialmente os contendo enxofre como átomo doador (destacando-se os tiolatos) passamos a investigar as interações do ranelato com AuNPs e com sais de ouro(III).

Abaixo seguem as descrições experimentais dos ensaios realizados na obtenção de AuNPs usando ranelato como agente redutor e a interação do ligante com AuNPs obtidas pelo método de Turkevich modificado^[73].

6.1. Condições Experimentais

Inspirado nas reações de redução do Au^{III} com íon citrato, usado no método de Turkevich (referência) para gerar nanopartículas de ouro estabilizadas eletrostaticamente em solução aquosa, investigamos o comportamento do íon ranelato na presença do complexo tetracloridoaurato(III) em diversas condições. A presença de quatro grupos carboxílicos no ranelato suscitou a curiosidade, e a expectativa de um comportamento semelhante ao citrato: **a)** como agente redutor, **b)** como agente coordenante, **c)** como agente estabilizante. Além disso, a presença do anel tiofeno, e das aminas é outro fator a ser considerado para os íons ranelato.

As tentativas iniciais de interação do ligante ranelato com HAuCl₄ (em diferentes proporções estequiométricas) resultaram na inesperada formação de suspensões avermelhadas, quase marrom. Essas suspensões quando deixadas em repouso chegavam a originar filmes dourados na parede da vidraria empregada, indicando a possibilidade de emprego do composto como agente redutor para formação de ouro metálico, talvez nanoparticulado.

A estratégia adotada num primeiro momento foi a de reproduzir as condições sintéticas do método de Turkevich. Essa abordagem mostrou que reação era muito rápida à alta temperatura e que as condições estequiométricas precisavam ser ajustadas. Curiosamente, verificou-se que a reação acontece mesmo à temperatura ambiente, ao contrário da síntese de Turkevich, e esse aspecto foi explorado de forma preferencial nesta Tese.

Alguns ensaios prévios mostraram que, em determinadas condições estequiométricas (por exemplo, excesso de Au^{III}), havia a formação de suspensões que apresentavam mais de uma banda na região do visível no espectro eletrônico: uma banda (alargada) com máximo de

absorbância em aproximadamente 530 nm e uma banda muito larga em região de menor energia, podendo ser fruto de agregação ou decorrente da formação de partículas anisotrópicas.

Esses resultados nos levaram a monitorar a reação usando espectroscopia eletrônica. Para ter resultados em tempo real (ou quase isso) optamos por realizar as reações na própria cubeta de quartzo, utilizando um porta amostras adaptado com agitador magnético e fazendo o acompanhamento espectral no intervalo de 0,5 s (nos primeiros 720 s com incremento de 20 % no tempo de coleta dos espectros a cada intervalo de 720 s).

As três formas de ranelato foram empregadas nos ensaios. No caso do [Sr₂(ran)] os resultados obtidos com o material por nós isolado (**Seção 3.4**) são idênticos aos resultados obtidos empregando-se o composto comercializado pela Sigma-Aldrich. Todos os ensaios foram realizados ao menos em duplicata. Toda a vidraria empregada foi lavada previamente com água-régia e enxaguada abundantemente com água ultra-pura.

Os resultados mostrados aqui são os obtidos para a melhor condição encontrada: concentração de ranelato constante (0,1 mmol·L⁻¹) variando-se a concentração da solução de Au^{III}. As proporções Au:ranelato empregadas variaram de 8:1 até 1:8. A **Tabela 19** mostra as condições experimentais usadas. Em todos os casos a solução de ranelato foi adicionada sobre a solução de ácido tetracloroáurico mantida sob agitação magnética. Todos os experimentos foram conduzidos a temperatura ambiente (23 ± 2 °C).

Tabela 19. Concentração e volume das soluções empregadas nos ensaios de acompanhamento cinético de formação de AuNPs usando ranelato como agente redutor

[Au ^{III}] / mmol·L ⁻¹	[ran ⁴⁺] / mmol·L ⁻¹	V(ran ⁴⁺) / mL	V(Au ^{III}) / mL	Proporção molar Au ^{III} :ranelato
0,8	0,1	1,5	1,5	8:1
0,4	0,1	1,5	1,5	4:1
0,2	0,1	1,5	1,5	2:1
0,1	0,1	1,5	1,5	1:1
0,05	0,1	1,5	1,5	1:2
0,025	0,1	1,5	1,5	1:4
0,0125	0,1	1,5	1,5	1:8

6.3. Acompanhamento *In Situ* da Reação por Espectroscopia Eletrônica e Caracterização das AuNPs por HRTEM

Para os três compostos de ranelato testados o perfil espectral e cinético encontrado é muito similar. Por isso, nas **Figura 66 e 67** são mostrados apenas os espectros dos experimentos de acompanhamento cinético para a espécie Na₄(ran). A **Figura 66** mostra também os espectros eletrônicos em solução aquosa dos três ranelatos e do HAuCl₄.

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

Na proporção 8:1 fica claro que ao final dos 7200 s de acompanhamento as partículas geradas apresentam duas bandas bem definidas e intensas na região do visível: 535 e 835 nm. A banda em 535 nm, bastante simétrica, é claramente uma banda plasmônica de extinção (espalhamento + absorção). A banda em 835 nm, em princípio, pode ser fruto de processos de agregação ou, como imaginamos originada pela anisotropia das partículas formadas.

A medida que a proporção de ranelato diminui a diferença de energia entre as duas bandas diminui gradualmente: 528/735 nm na proporção 4:1 (**Figura 66c**). A partir da proporção 2:1 (**Figura 66d**) evidencia-se apenas a formação de uma banda de extinção larga com máximo em 535 nm. Os espectros mostrados na **Figura 67** mostram que a diminuição da concentração de ouro(III) no meio além de diminuir a quantidade de partículas formadas (bandas de extinção muito menos intensas) leva ao completo desaparecimento da banda alargada de menor energia observada para as proporções 8 e 4:1 (Au^{III}:ranelato).

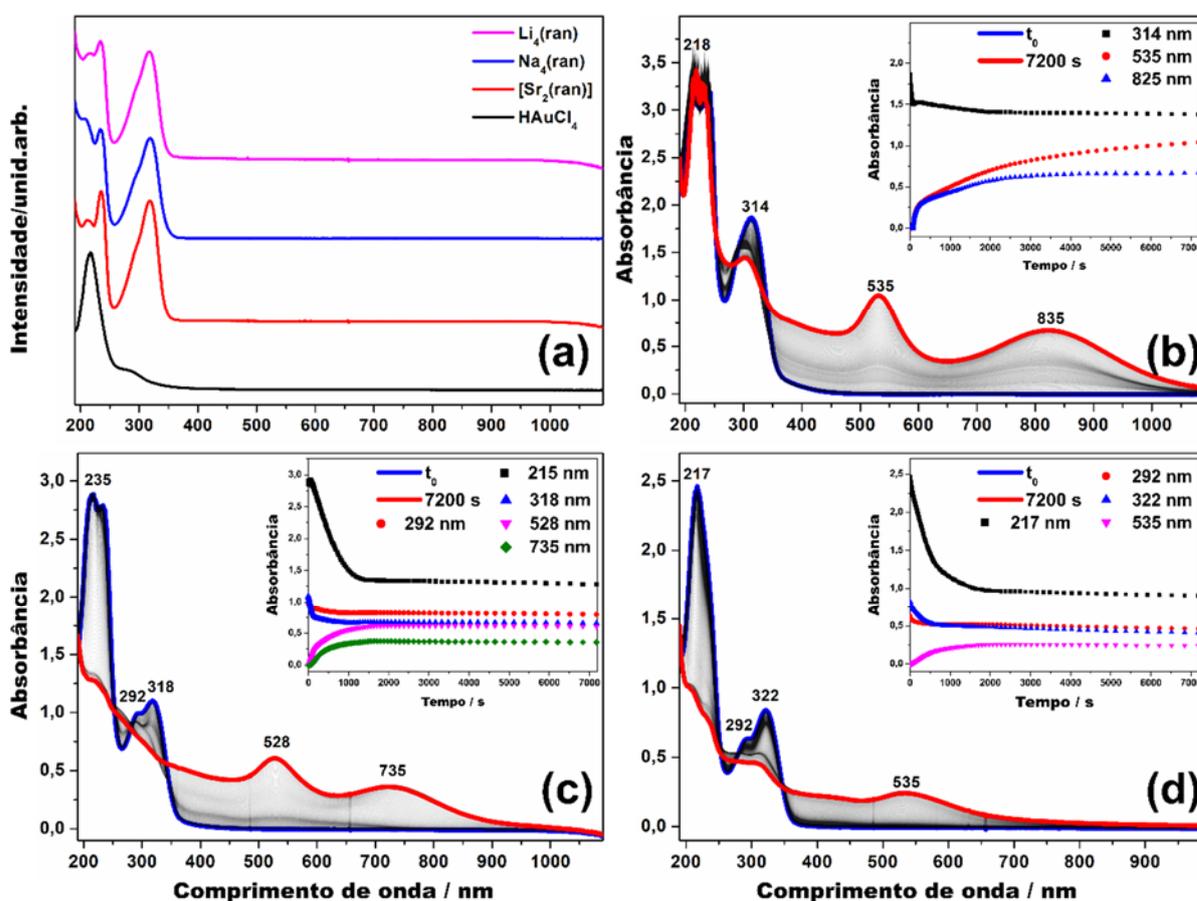


Figura 66. Espectros eletrônicos das soluções aquosas de (a) HAuCl₄, Na₄(ran), Li₄(ran) e [Sr₂(ran)] e os espectros eletrônicos dos experimentos de acompanhamento cinético das reações entre Au^{III} e Na₄(ran) em solução aquosa nas proporções Au^{III}:ranelato (b) 8:1, (c) 4:1 e (d) 2:1. Os insets nos espectros (b), (c) e (d) mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. As reações foram feitas a temperatura ambiente (23 ± 2 °C), usando-se agitação magnética e adição da solução de ranelato sobre a solução de Au^{III}. Cubeta de quartzo (b = 1 cm)

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

Em todas as proporções testadas a principal diferença espectral observada reside na região do visível (surgimento de ao menos uma banda) e a diminuição significativa na intensidade da banda com máximo em 320 nm (aproximadamente), característica do ranelato.

Analisando as curvas de absorvância em função do tempo nota-se, no experimento 8:1 (**Figura 66b**) que as bandas em 535 e 835 nm tem sua intensidade aumentada na mesma magnitude e velocidade nos 500 s iniciais. Após aproximadamente 1000 s de reação há uma diferenciação no padrão de variação das absorvâncias nesses dois comprimentos de onda, indicando, muito provavelmente, que a partir desse ponto o crescimento das partículas ocorre em uma direção preferencial.

Para o experimento 4:1 (**Figura 66c**) o perfil de variação de absorvância em função do tempo das duas bandas é ligeiramente distinto: antes de 500 s a velocidade de crescimento da absorvância em 528 nm já é significativamente maior que a observada para a banda em 735 nm, sugerindo um caminho diferente no mecanismo de formação e crescimento dessas partículas.

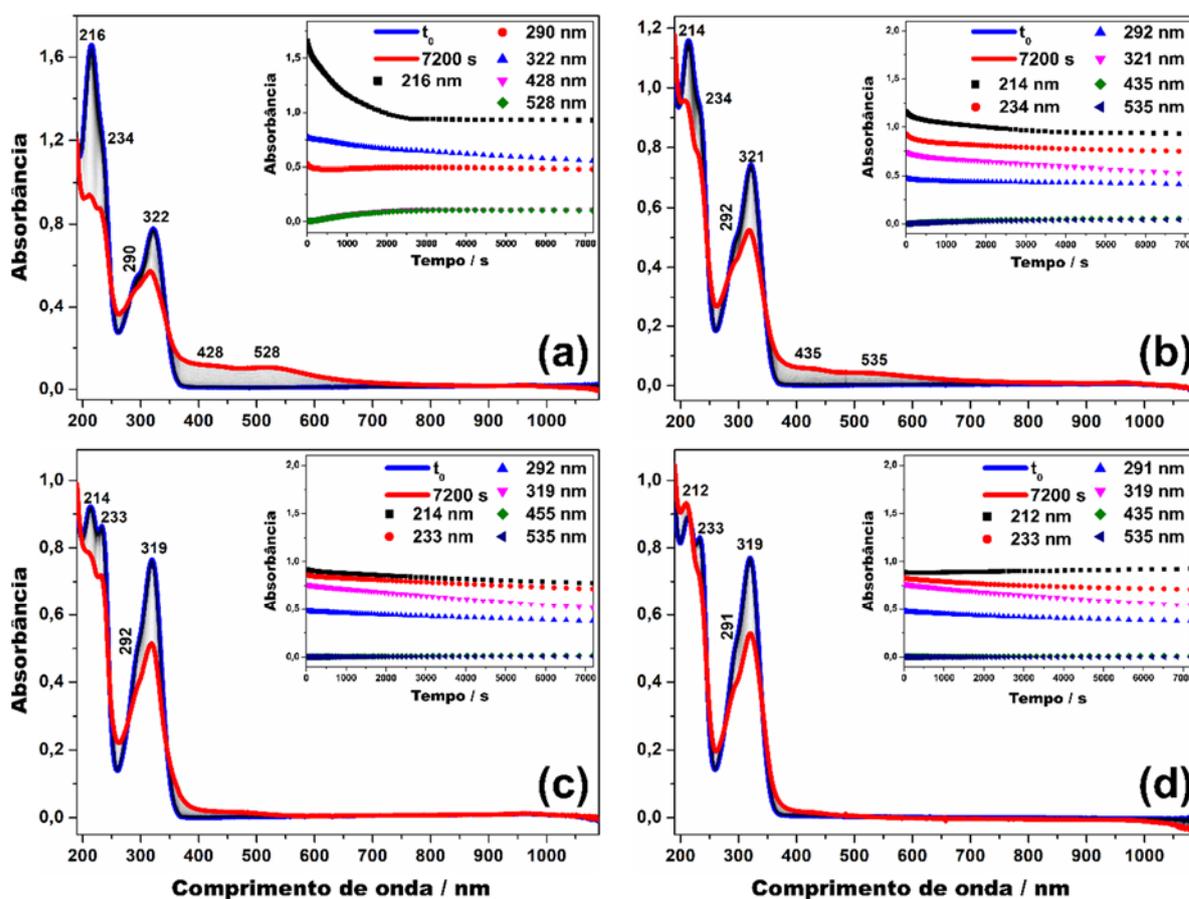


Figura 67. Espectros eletrônicos dos experimentos de acompanhamento cinético das reações entre Au^{III} e $\text{Na}_4(\text{ran})$ em solução aquosa nas proporções $\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$ (a) 1:1, (b) 1:2, (c) 1:4 e (d) 1:8. Os *insets* nos espectros mostram as curvas de absorvância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. As reações foram feitas a temperatura ambiente (23 ± 2 °C), usando-se agitação magnética e adição da solução de ranelato sobre a solução de Au^{III} . Cubeta de quartzo ($b = 1$ cm)

Nos experimentos onde as quantidade de matéria de ranelato e de ouro(III) são próximas, 2:1 (**Figura 66c**), 1:1 (**Figura 67a**) e 1:2 (**Figura 67b**) apenas uma banda plasmônica é evidenciada e sua intensidade diminui à medida que a quantidade de matéria de ranelato aumenta e a de ouro(III) diminui em solução. Os experimentos onde a concentração de ranelato é muito superior à de ouro(III) (**Figura 67c e d**) a formação de partículas (usando como base a banda em 535 nm) é irrisória.

As **Figura 68 a 69** apresentam os espectros de acompanhamento cinético e as imagens obtidas com HRTEM para os experimentos com proporção Au^{III}:ranelato igual a 2:1 para os ranelato de sódio, estrôncio e lítio. A **Figura 71** mostra os histogramas de distribuição de tamanho construído a partir da micrografias e a ampliação de algumas imagens mostrando o os parâmetros cristalinos característicos das AuNPs.

Os experimentos com proporção 2:1 (Au:ranelato) resultam em partículas preferencialmente esféricas e nos três casos com duas distribuições de tamanho bem definidas (**Figura 71**). Com as imagens HRTEM é possível identificar 3 planos cristalográficos característicos de Au com cela unitária cúbica: **1**) Au(111), distância interplanar = 2,348 Å; **2**) Au(200), distância interplanar = 2,028 Å; **3**) Au(311), distância interplanar = 1,441 Å. Distâncias compatíveis com os dados de referência do *Internacional Centre fo Diffraction Data* (ICDD), para cela unitária *fcc*.

A micrografia para as partículas geradas com Na₄(ran) na proporção 2:1 (Au:ranelato), **Figura 71**, é mostrada com *overfocus* para evidenciar a capa de estabilizante (provavelmente ranelato) ao redor das duas populações de partículas esféricas.

O mecanismo de nucleação e crescimento das partículas segue, provavelmente, o mecanismo de amadurecimento de Oswald (crescimento de partículas maiores em detrimento da solubilização das menores^[62,129-131]). Considerando o Au^{III} como reagente limitante, isso leva a interrupção do processo e, por isso, a maioria das partículas menores permanece com o mesmo diâmetro médio (aproximadamente 2,5 nm).

Nessa linha, as sementes de Au⁰ devem apresentar taxa de solubilização maior que as partículas maiores até o limite onde a energia delas seja suficientemente baixa para que elas permaneçam estáveis (provavelmente estabilizadas pelo ranelato ou seu produto de oxidação). Essa estabilização pode estar relacionada a manutenção da intensidade da banda plasmônica (530-535 nm) após o período de formação das AuNPs (1000 s), **Figura 68 a 69**.

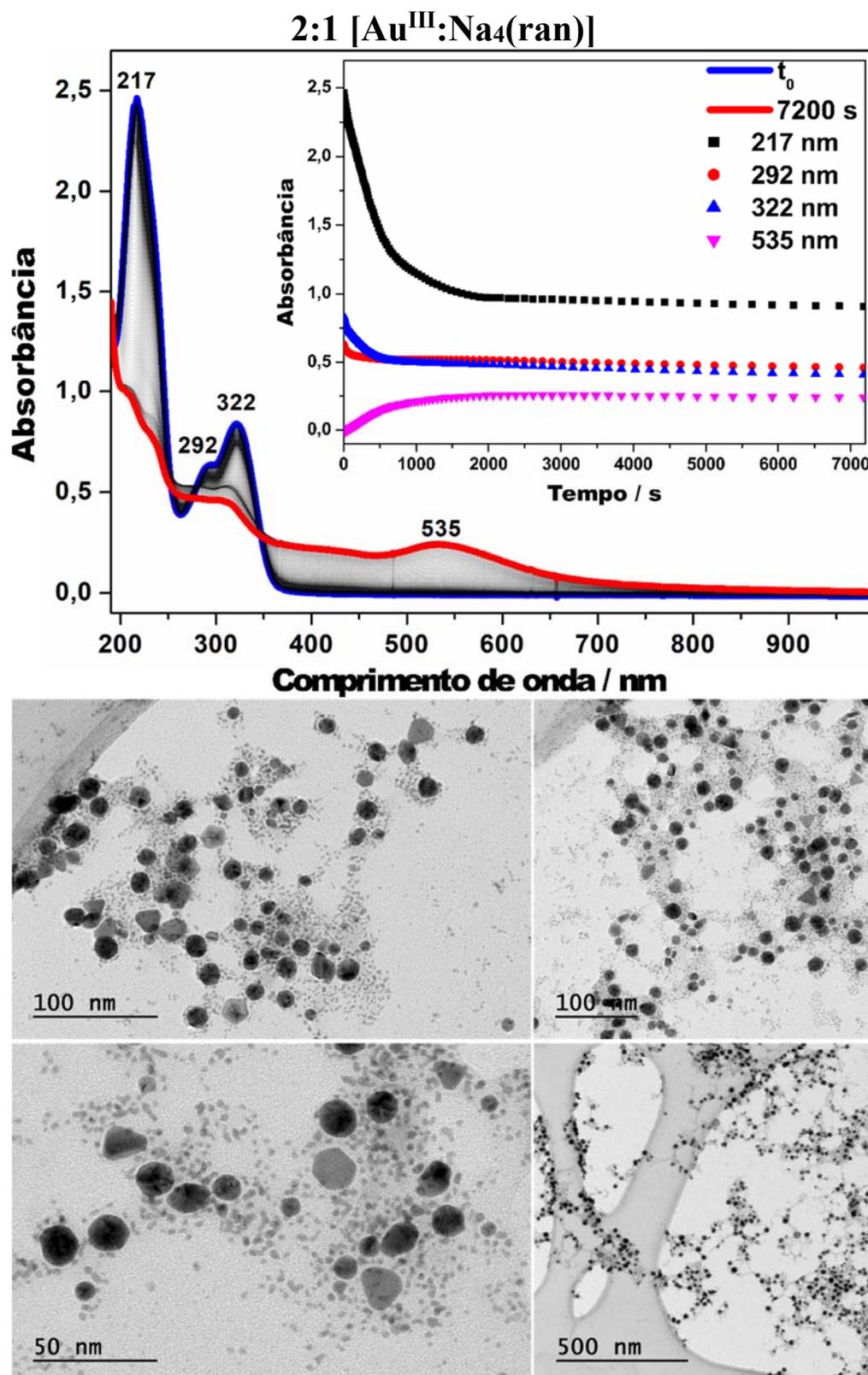


Figura 68. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Na₄(ran) em solução aquosa na proporção 2:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um grid de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*

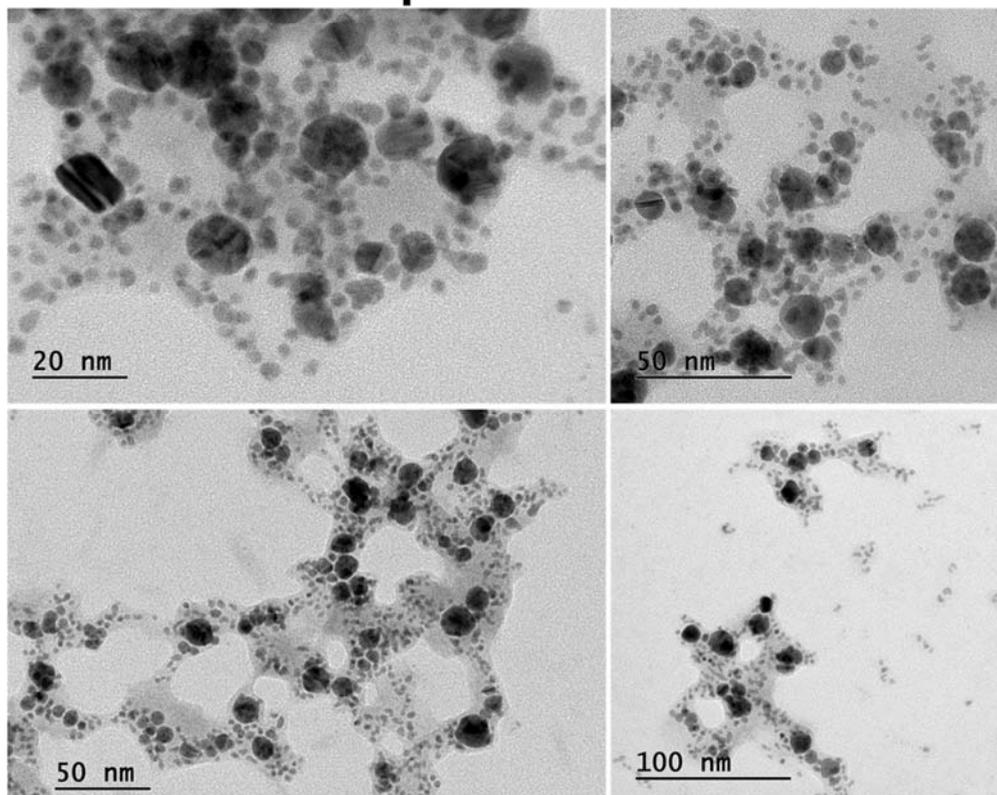
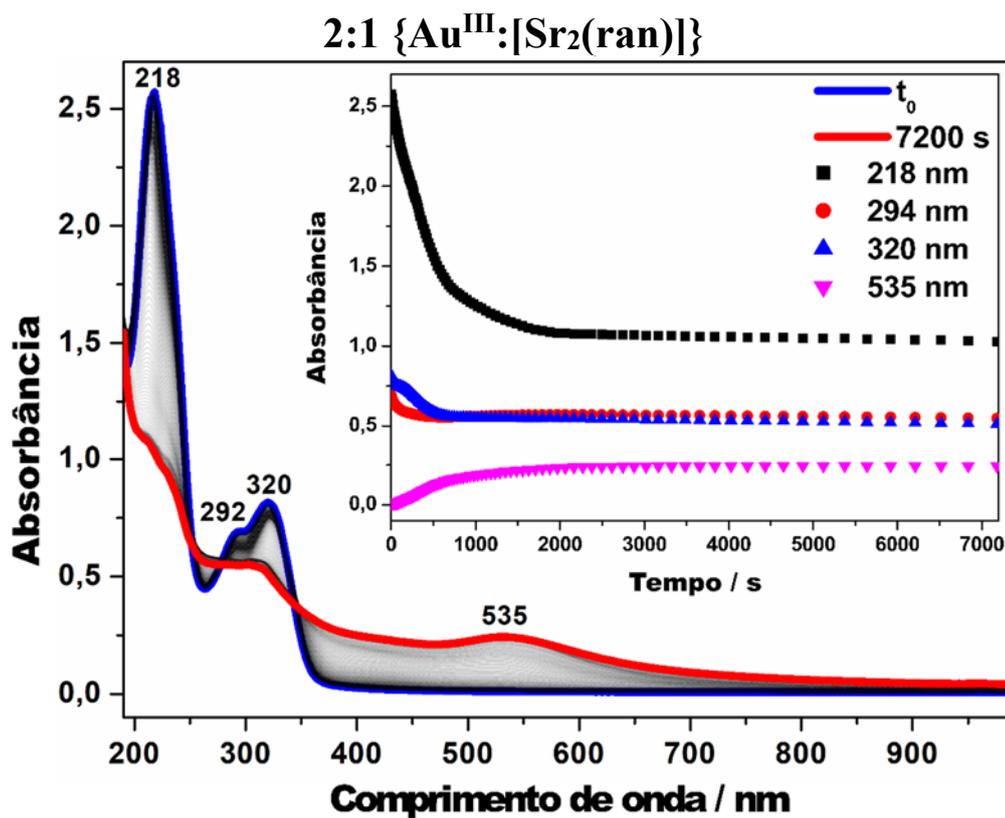


Figura 69. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e [Sr₂(ran)] em solução aquosa na proporção 2:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um grid de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*

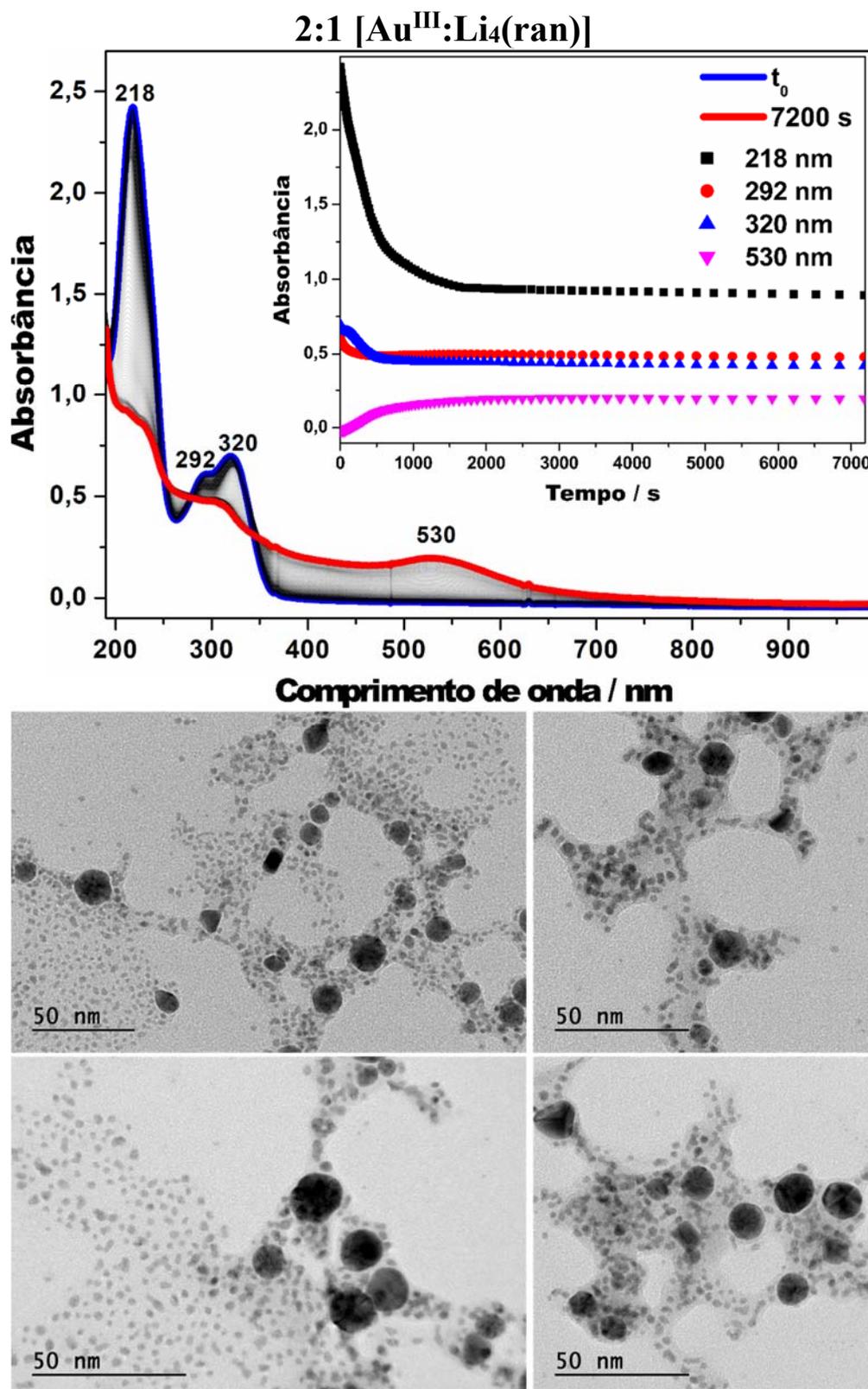


Figura 70. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Li₄(ran) em solução aquosa na proporção 2:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um grid de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbono*

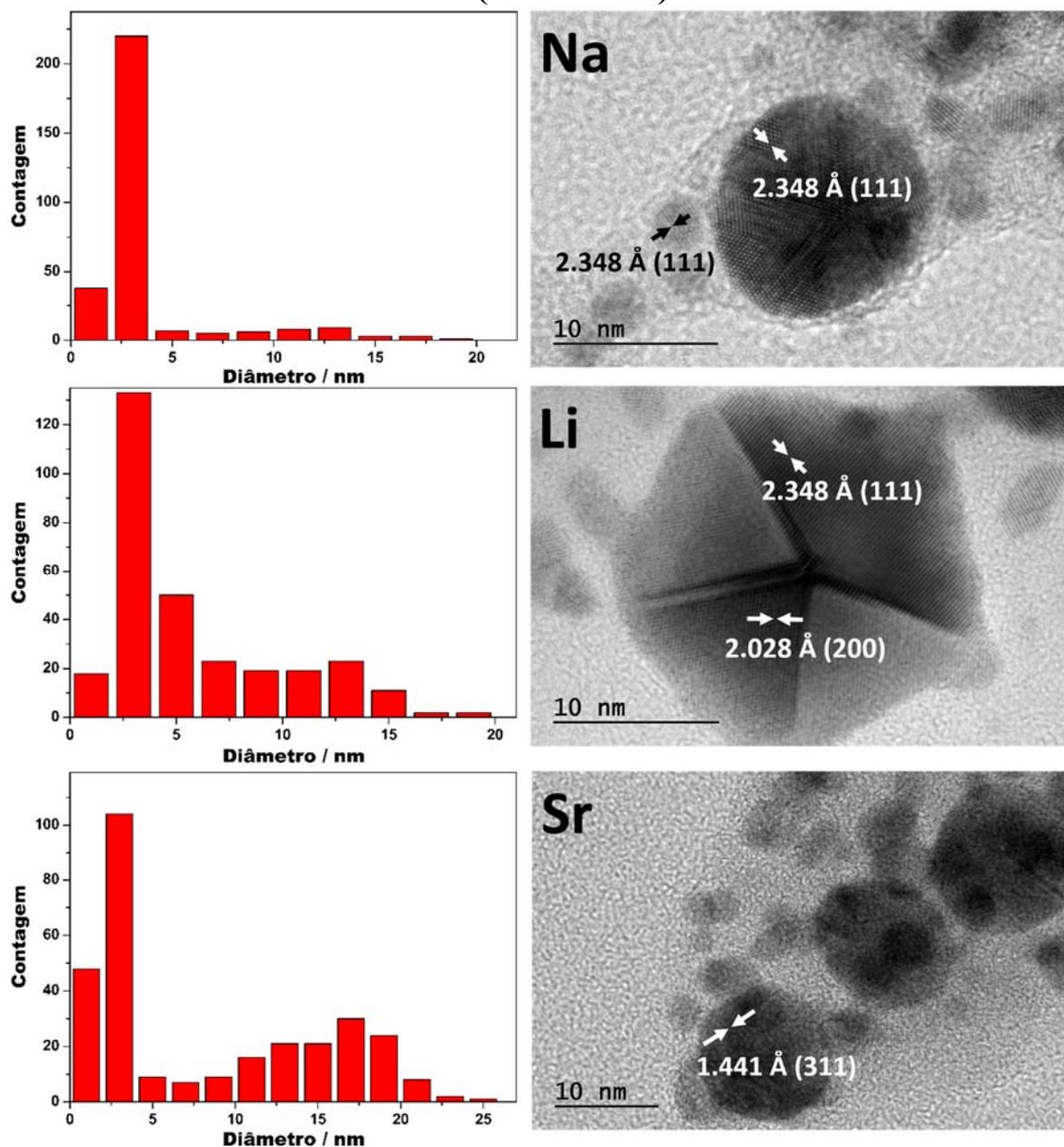
2:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ran}^{4-}$)

Figura 71. À esquerda: histogramas de distribuição de tamanho para as partículas obtidas nos experimentos com proporção 2:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$). À direita: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB_6) para as diferentes partículas obtidas. De cima para baixo: partículas obtidas com $\text{Na}_4(\text{ran})$, $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e $\text{Li}_4(\text{ran})$. Amostra preparada por *drop casting* em um *grid* de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*. Destacam-se as distâncias interplanares medidas. A atribuição dos planos cristalográficos planos foi feita de acordo com as distâncias de referência da ICDD para Au-fcc

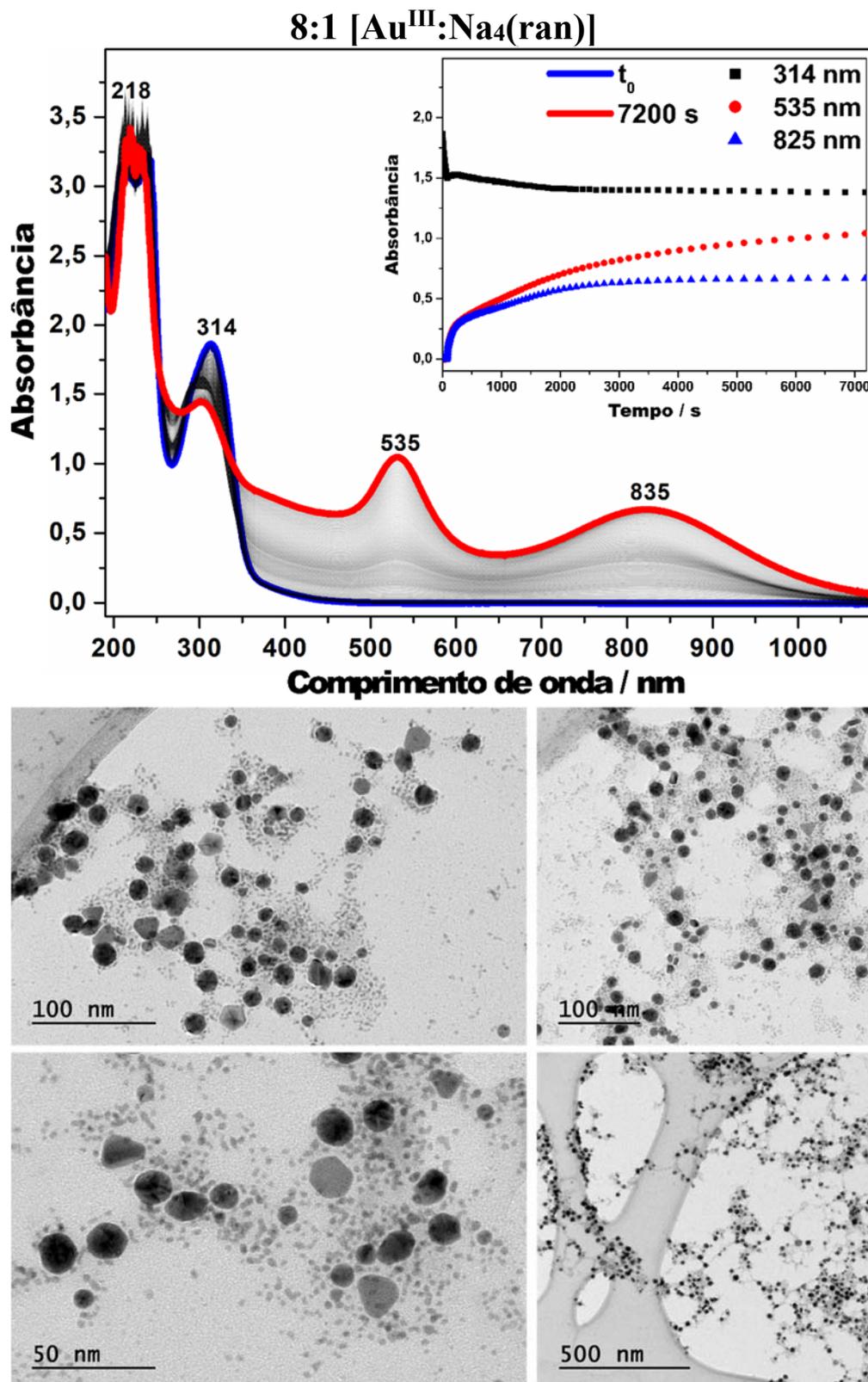


Figura 72. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Na₄(ran) em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um grid de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*

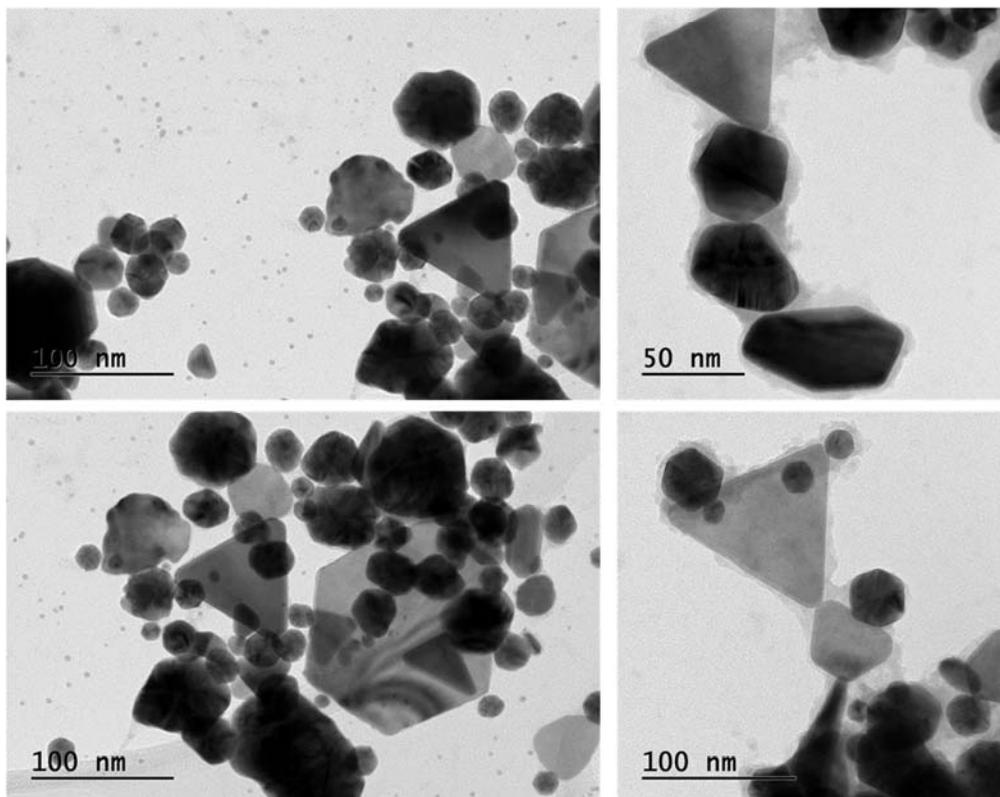
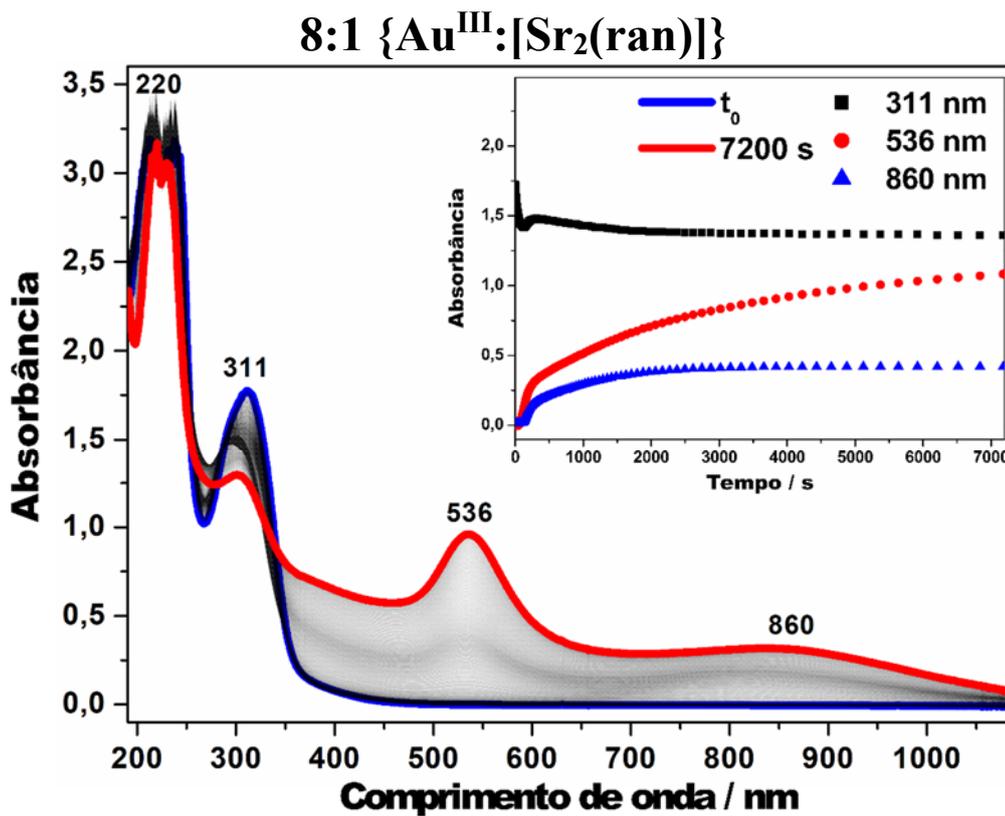


Figura 73. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e [Sr₂(ran)] em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os *insets* nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um *grid* de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*

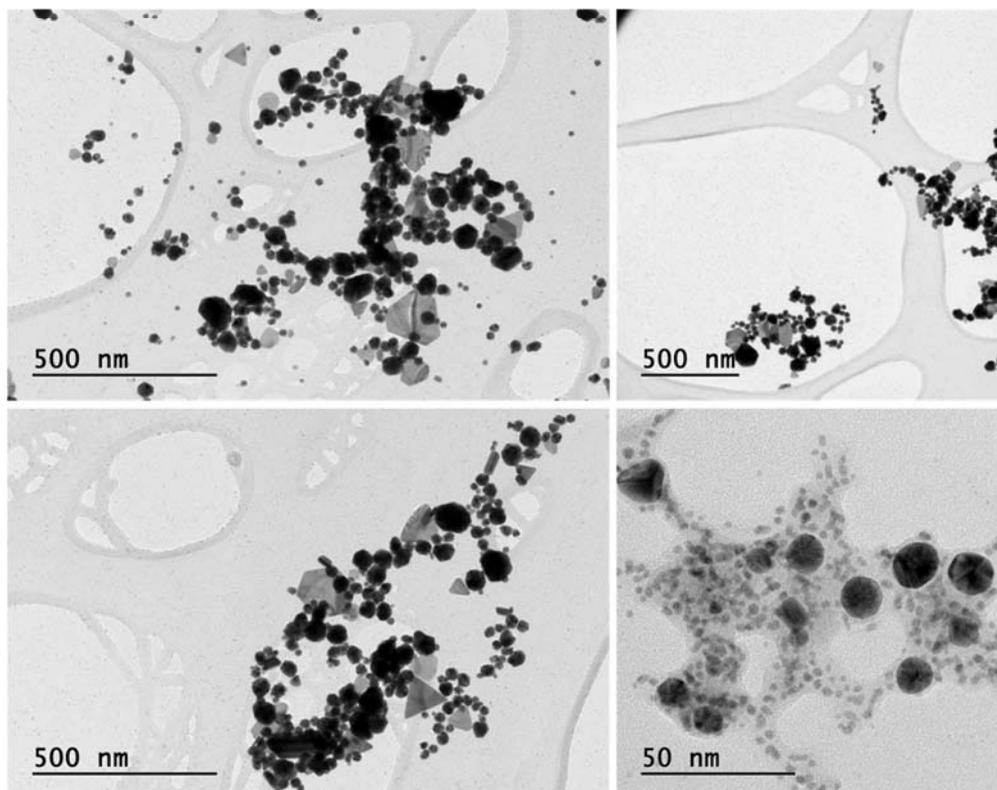
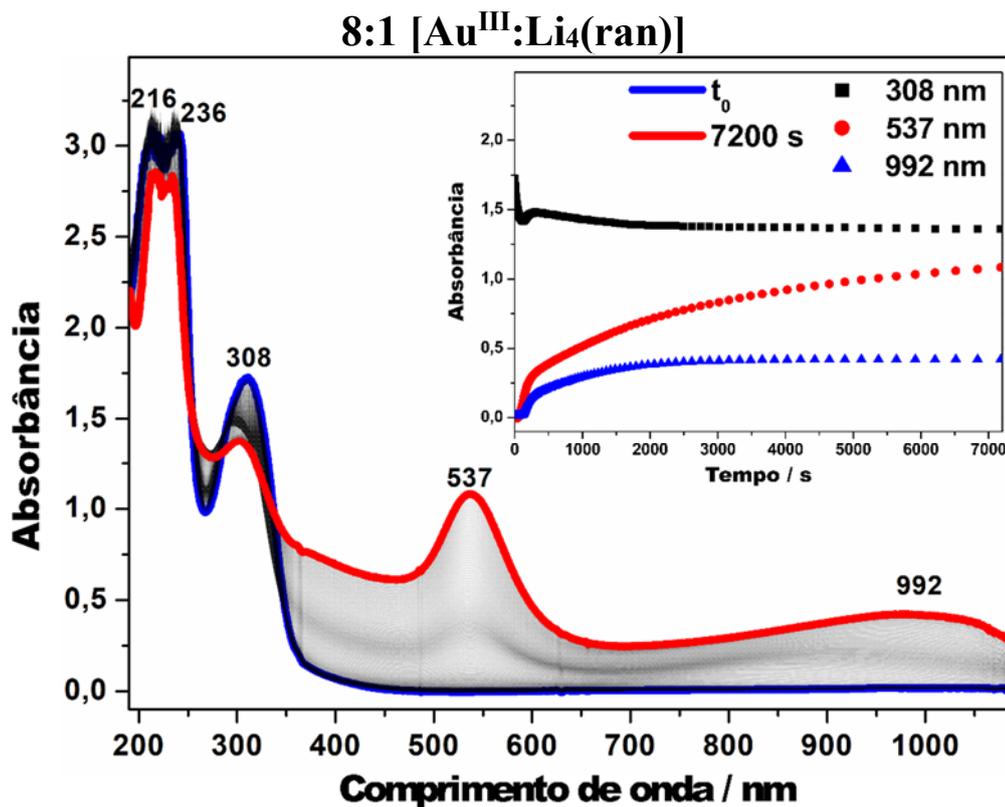


Figura 74. Acima: Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e Li₄(ran) em solução aquosa na proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). Os insets nos espectros mostram as curvas de absorbância em função do tempo (s) dos comprimentos de onda selecionados. Cubeta de quartzo (b = 1 cm). Abaixo: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) das AuNPs. Amostra preparada por *drop casting* em um grid de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*

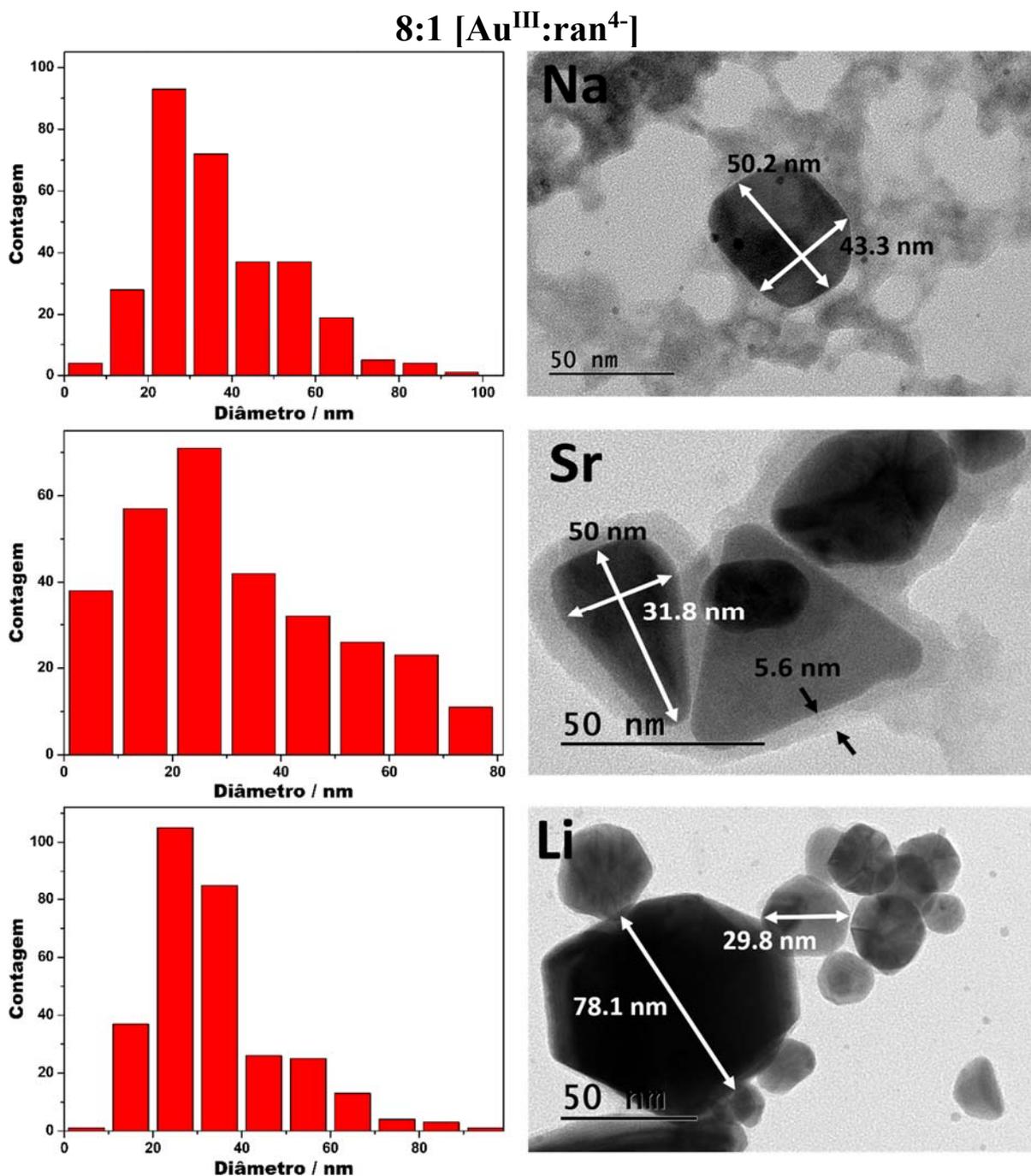


Figura 75. À esquerda: histogramas de distribuição de tamanho para as partículas obtidas nos experimentos com proporção 8:1 (Au^{III}:ranelato). À direita: micrografias obtidas por HRTEM (200 kV, LaB₆) para as diferentes partículas obtidas. De cima para baixo: partículas obtidas com Na₄(ran), [Sr₂(ran)] e Li₄(ran). Amostras preparadas por *drop casting* em um *grid* de cobre (400 mesh) com *ultrathin carbon* em um filme suporte do tipo *holey carbon*. Destacam-se as diferentes razões de aspecto nos três casos

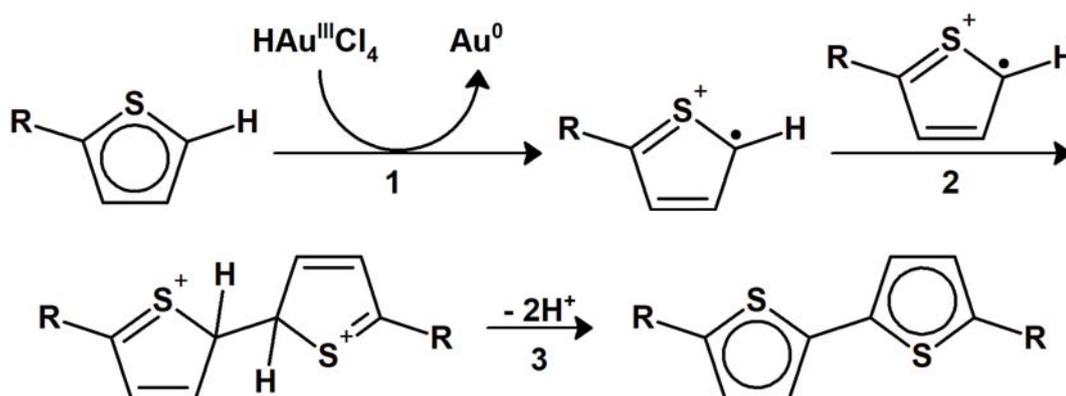
As micrografias (Figura 72 a 74) das partículas obtidas nos experimentos 8:1 (Au:ranelato) corroboram os dados espectroscópicos em relação a formação de partículas anisotrópicas. Nas condições testadas não há formação preferencial de um dado tipo de partícula anisotrópica. Identificam-se partículas triangulares e placas hexagonais além de pequenos

agregados esféricos de partículas de menor diâmetro. Os histogramas (**Figura 75**) mostram a grande distribuição de tamanho das partículas obtidas.

A discussão acerca do mecanismo de nucleação e crescimento para os experimentos 2:1 (Au:ranelato) muito provavelmente se aplica aos sistemas 8:1. O grande excesso de ouro(III) deve influenciar no crescimento de determinadas faces dirigindo o crescimento das partículas em orientações específicas gerando as duas bandas plasmônicas observadas nos espectros eletrônicos. Em função do alto contraste de massa e da grande espessura das partículas analisadas não foi possível analisar as características cristalográficas das AuNPs.

6.3. Proposta Mecanística para a Formação das AuNPs

Diversos trabalhos tem mostrado a redução de ouro(III) na presença de tiofeno^[132-134], politiofenos^[135] e derivados^[136] levando à formação de bistiofeno e até mesmo politiofenos, que podem agir como estabilizantes das nanopartículas geradas, gerando até mesmo sistemas *core shell* do tipo AuNP@PT (PT = politiofeno)^[137]. Essa reatividade (formação oligomerização/polimerização em meio ácido) é típica dos compostos heterocíclicos aromáticos e foi abordada de forma geral na introdução dessa tese (**Capítulo 1**). O **Esquema 12** mostra uma proposta simples de mecanismo para a redução de ouro(III) na presença de tiofeno^[133,137]. O mecanismo radicalar é o mais aceito. G. Zotti e G. Schiavon^[138] mostram a formação de radicação usando espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR).



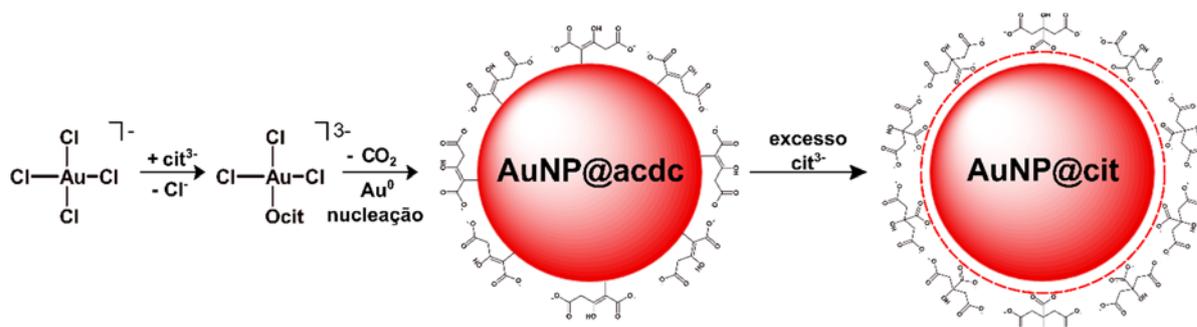
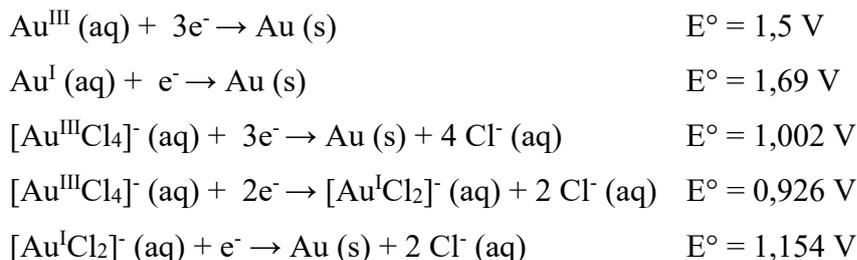
Esquema 12. Mecanismo simplificado para a redução de ouro(III) por tiofenos e derivados ^[133,137]

O mecanismo aceito para a formação de AuNPs pelo método de Turkevich foi recentemente rediscutido por Grasseschi et al.^[67,87], mostrando a importância dos parâmetros relativos (concentração, temperatura e agitação) na cinética de formação das nanopartículas

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

isotrópicas (esféricas). Esse trabalho foi ampliado para mostrar as situações em que nanopartículas anisotrópicas podem ser geradas de forma controlada e reprodutível.

A principal reação envolvida na síntese de Turkevich é a oxidação do grupo carboxilato central presente no ácido cítrico, liberando CO₂, conforme ilustrado no **Esquema 13**. O processo de oxidação do ânion citrato é dirigido pelo elevado potencial de redução (*vs.* eletrodo padrão de hidrogênio – EPH) dos íons Au^{III} e Au^I em solução aquosa:



Esquema 13. Descrição simplificada do mecanismo de formação de AuNPs esféricas pelo método de Turkevich^[70,71,73]. O intermediário acdc está representado na forma enol coordenado a superfície da AuNP por uma ligação Au-C

A **Figura 76** mostra o voltamograma cíclico para o ranelato de sódio (solução aquosa, 1 mmol·L⁻¹). O voltamograma apresenta duas ondas anódicas com potenciais *vs.* Ag/AgCl iguais a 1,039 V (1,26 V *vs.* EPH) e 1,136 V (1,34 V *vs.* EPH). Os potenciais experimentais estão dentro da faixa termodinâmica compatível com um processo redox espontâneo envolvendo os íons de Au^{III} e eventualmente Au^I, até a geração de Au no estado de oxidação zero.

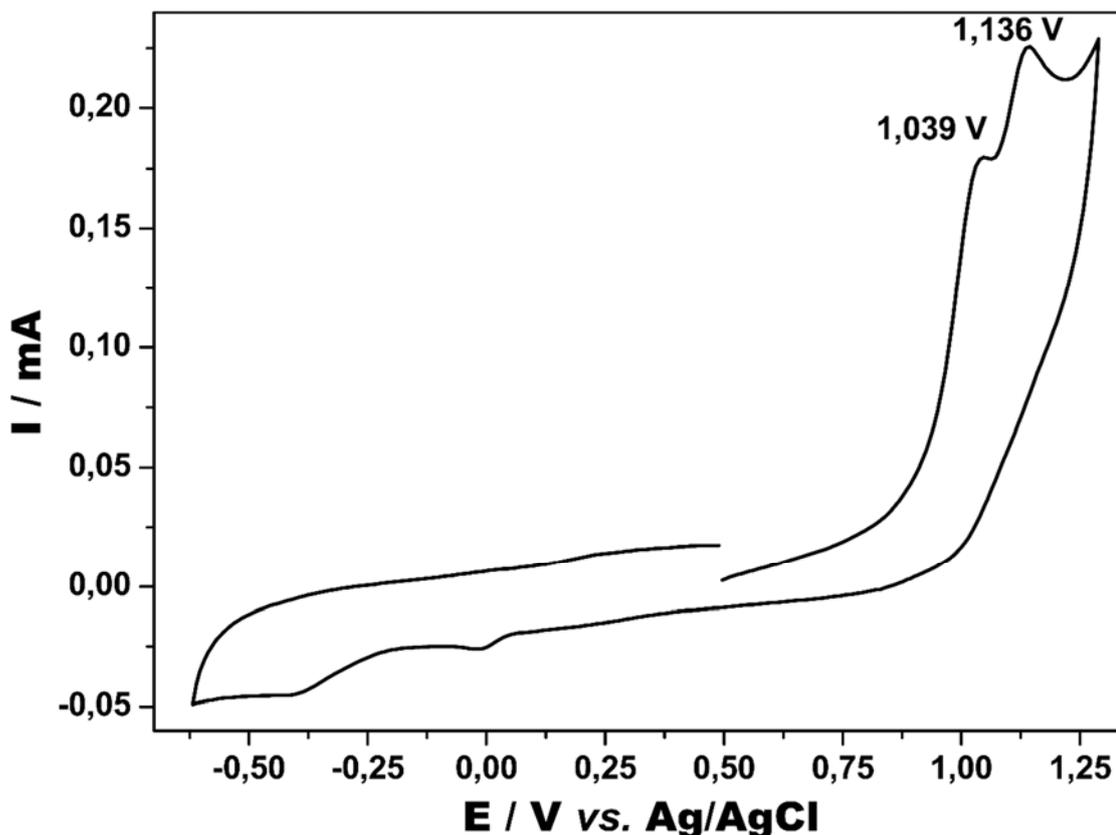


Figura 76. Voltamograma cíclico do $\text{Na}_4(\text{ran})$ em solução aquosa $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Eletrodo de referência = Ag/AgCl $3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$; eletrodo de trabalho = carbono vítreo; velocidade de varredura = $75 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$; Eletrólito = KCl $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

Observando os espectros eletrônicos do acompanhamento cinético dos experimentos com proporção Au:ranelato igual a 2:1 (**Figura 68 a 69**) nota-se que em aproximadamente 430 nm há o crescimento de uma banda concomitantemente ao aumento da absorvância na região da banda plasmônica (535 nm). Para analisar essa região do espectro optou-se pela proporção 1:1 (Au:ranelato), **Figura 67a**, aumentando a concentração das espécies em solução para $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (**Figura 77**).

Na fase inicial de reação (0 – 6 s), o crescimento da banda em 420 nm está associado a formação de uma “solução” de coloração alaranjada que não responde ao efeito Tyndall, sugerindo tratar-se de uma solução verdadeira, ou de uma suspensão coloidal de AuNPs esféricas com menos de 5 nm de diâmetro.

A formação de Au^{I} nos processos envolvendo o íon tetracloroaurato(III) tem sido proposta com muita frequência, e no caso do ranelato, isso é especialmente provável considerando suas características químicas da espécie.

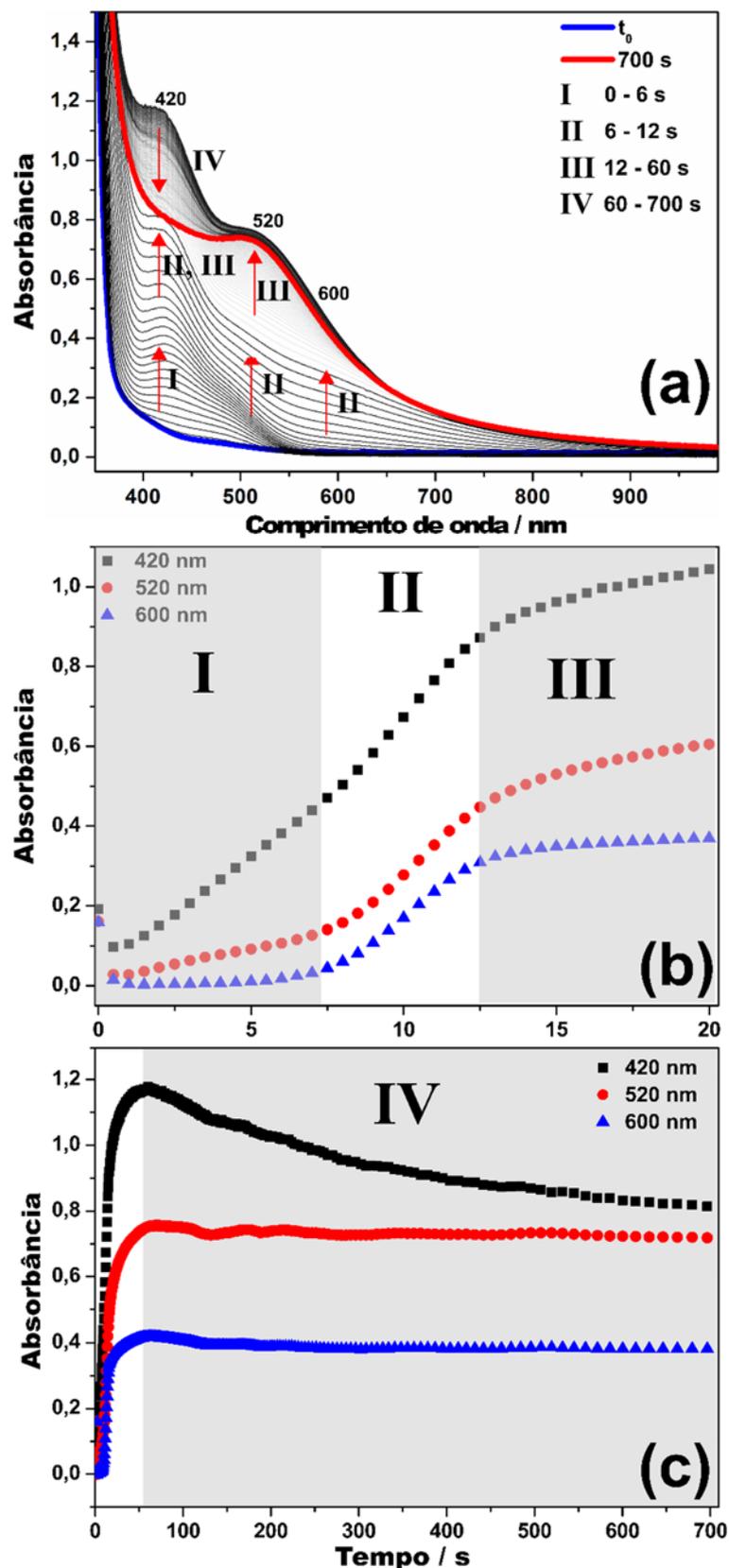


Figura 77. (a) Espectro eletrônico do experimento de acompanhamento cinético da reação entre Au^{III} e $\text{Li}_4(\text{ran})$ em solução aquosa na proporção 1:1 (Au^{III} :ranelato) com concentrações iniciais das espécies igual a $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Curvas de absorbância em função do tempo entre (b) 0 e 20 s e (c) entre 0 e 700 s. Cubeta de quartzo ($b = 1 \text{ cm}$).

Como proposta inicial (**Esquema 14**), acreditamos que essa banda com máximo em 420 nm está associada a formação de um complexo Au^I-ranelato através da ligação Au-C, tal qual no intermediário da síntese de AuNP@cit pelo método de Turkevich. Nesse caso a descarboxilação do ranelato reduziria o Au^{III} → Au^I que por desproporcionamento gera Au⁰, iniciando o processo de nucleação, e Au^{III} que pode ser reduzido novamente dando continuidade ao processo.

As tentativas de monitoramento por espectroscopia Raman ainda não foram bem-sucedidas, pois as bandas Raman são encobertas pela forte fluorescência das soluções, e ainda não se conseguiu isolar essa espécie antes de sua conversão nas nanopartículas.

O crescimento da banda em 420 nm mostra uma inflexão por volta de 6 s, quando começa o aumento de uma banda em 600 nm (etapa **II**, **Figura 77b**) possivelmente associada à formação dos primeiros núcleos de nanopartículas, como também se observa na síntese de Turkevich. Esta etapa leva ao surgimento da banda plasmônica em 520 nm que só começa a ficar definida em 12 s (início da etapa **III**, **Figura 77b**). Esta etapa prossegue até 60 s, contudo deve ser notada a forte superposição das bandas em 420 e 520 nm (**Figura 57**). Assim, depois de 60 s (final da etapa **III**, **Figura 77c**), o decaimento da banda em 420 nm, refletindo o consumo da espécie precursora, acaba mascarando o aumento da banda plasmônica em 520 nm, gerando um patamar na curva de absorvância vs. tempo. De fato, essa observação corrobora a correlação entre a formação desta espécie com a geração das AuNPs.

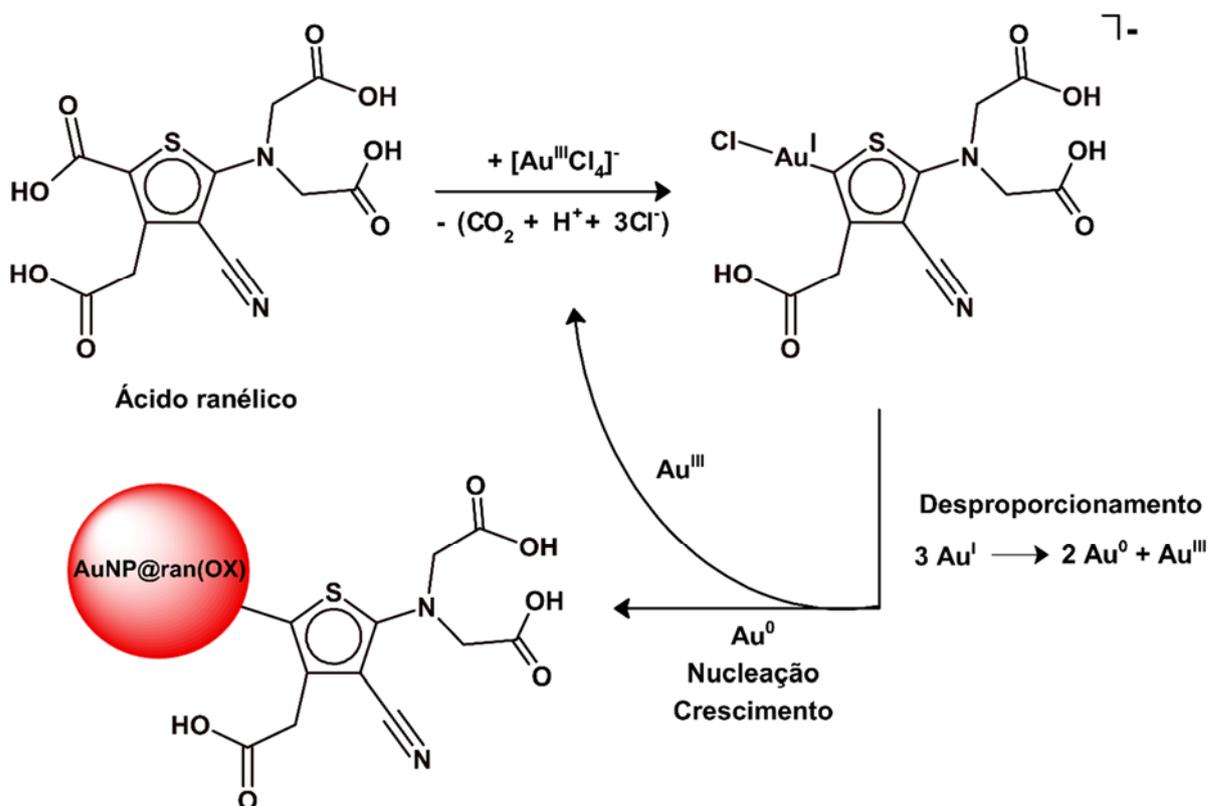
Na presença de quantidades maiores de ranelato (proporções Au:ranelato 1:n, com $n \geq 1$) provavelmente há competição entre a espécie oxidada do ranelato e o material de partida em excesso, o que de certa forma pode explicar o maior controle morfológico (formam-se preferencialmente partículas esféricas) das partículas obtidas.

Observa-se que a morfologia das partículas geradas é bastante dependente das condições de síntese. Como recém observado por D. Grasseschi e colaboradores^[67], nanopartículas anisotrópicas também podem ser geradas no método de Turkevich sem o emprego de agentes tensoativos (micelas). No caso aqui estudado, a presença de uma segunda banda plasmônica na região de 800-900 nm é um forte indicativo de anisotropia, corroborada pelas evidências diretas de nanopartículas triangulares e hexagonais (**Figura 72 a 74**).

Outro aspecto curioso é que as nanopartículas geradas com ranelato permanecem bastante estáveis em solução, mesmo aumentando a força iônica de forma exagerada. Em nenhuma condição, entretanto, foi possível obter os espectros SERS (*Surface Enhanced Raman*

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

Scattering) com os recursos disponíveis no laboratório, na faixa de excitação 488 – 785 nm, em virtude da elevada fluorescência do material. Estudos com excitação no infravermelho próximo ainda estão sendo planejados. A grande estabilidade coloidal observada é compatível com a formação de nanopartículas fortemente estabilizadas, como seria esperado no caso da coordenação do ranelato através dos átomos de carbono (tiofeno), ilustrada na **Esquema 14**. Por isso, as nanopartículas foram investigadas por microscopia FTIR, evitando assim os problemas da fluorescência.



Esquema 14. Proposta de mecanismo para a geração de AuNPs a partir do complexo [AuCl₄]⁻ na presença do ânion ranelato a temperatura ambiente para uma condição de excesso de ouro(III)

As nanopartículas foram geradas pela reação do ácido tetracloaurato(III) com ranelato de lítio ou de estrôncio, nas mesmas condições usadas no acompanhamento cinético da Figura 57, trabalhando com concentrações equimolares (10 mmol·L⁻¹). No caso do ranelato de lítio, as soluções foram tratadas com um cloreto de sódio concentrado (1 mol·L⁻¹) para induzir a agregação e precipitação. No caso do ranelato de estrôncio a precipitação ocorre rapidamente, sem a necessidade de alterar a força iônica com cloreto de sódio. Ambas soluções foram deixadas em repouso por um dia. Após a decantação, as partículas depositadas foram lavadas

com água, e examinadas no microscópio FTIR da Shimadzu. Os espectros típicos obtidos estão mostrados na **Figura 78**.

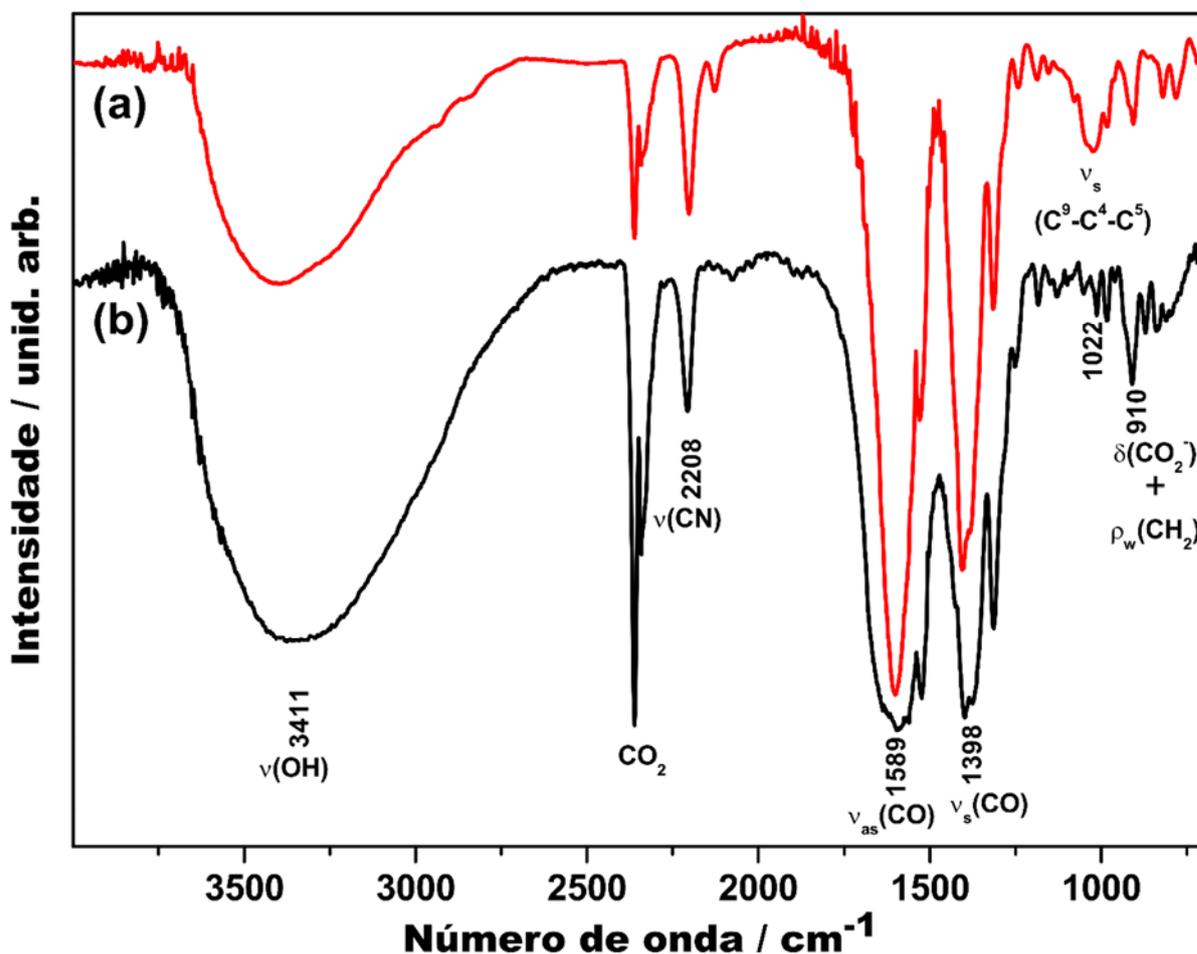


Figura 78. Espectros FTIR obtidos por reflectância dos agregados de AuNPs gerados nas reações 1:1 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$) em condição equimolar ($10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) com (a) $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e (b) $[\text{Na}_4(\text{ran})]$. Resolução 4 cm^{-1} . 300 acumulações

Nos espectros da **Figura 78** o pico em 2370 cm^{-1} é proveniente do CO_2 ambiental, e é um artefato instrumental. As bandas largas na região de $3300 - 3400$ e 1600 cm^{-1} são provenientes da água retida nas partículas. Em 2200 cm^{-1} o pico observado revela a presença de grupos $-\text{CN}$, e os demais picos abaixo de 1600 cm^{-1} também são observados nos espectros do ranelato e seus derivados. Assim, é possível afirmar que as nanopartículas formadas estão recobertas pelos íons ranelato ou seus derivados.

No caso do ranelato de lítio, a estabilidade das soluções coloidais sugere uma ligação forte entre a molécula orgânica e as nanopartículas de ouro, talvez pelo átomo de carbono, como já foi detectado na síntese de Turkevich^[67,87]. No caso do ranelato de estrôncio, a coordenação dos grupos carboxilatos levaria espontaneamente à quebra da estabilidade gerada pelas cargas

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

elétricas na superfície. Em ambos os casos, a capa orgânica deve exercer um papel importante na agregação das partículas, como revelado nas imagens de microscopia eletrônica.

Assim, nossa proposta de mecanismo difere daquela apresentada no **Esquema 12** (formação de oligômeros e polímeros de tiofeno). Esse mecanismo é plenamente estabelecido para tiofeno e derivados pouco substituídos. Estudos para aminotiofenos e derivados semelhantes ao ranelato não foram encontrados na literatura (salvo alguma falha na busca efetuada), excetuando-se o trabalho publicado em 2005 por H. Huang e X. Yang^[136].

Neste trabalho os autores mostram que o ácido 3-tiofenoacético (3-TA) é capaz de reduzir sais de ouro(III) (à 55 °C) e que a morfologia das partículas geradas é fortemente dependente da razão molar Au^{III}:(3-TA), tal qual os resultados descritos anteriormente.

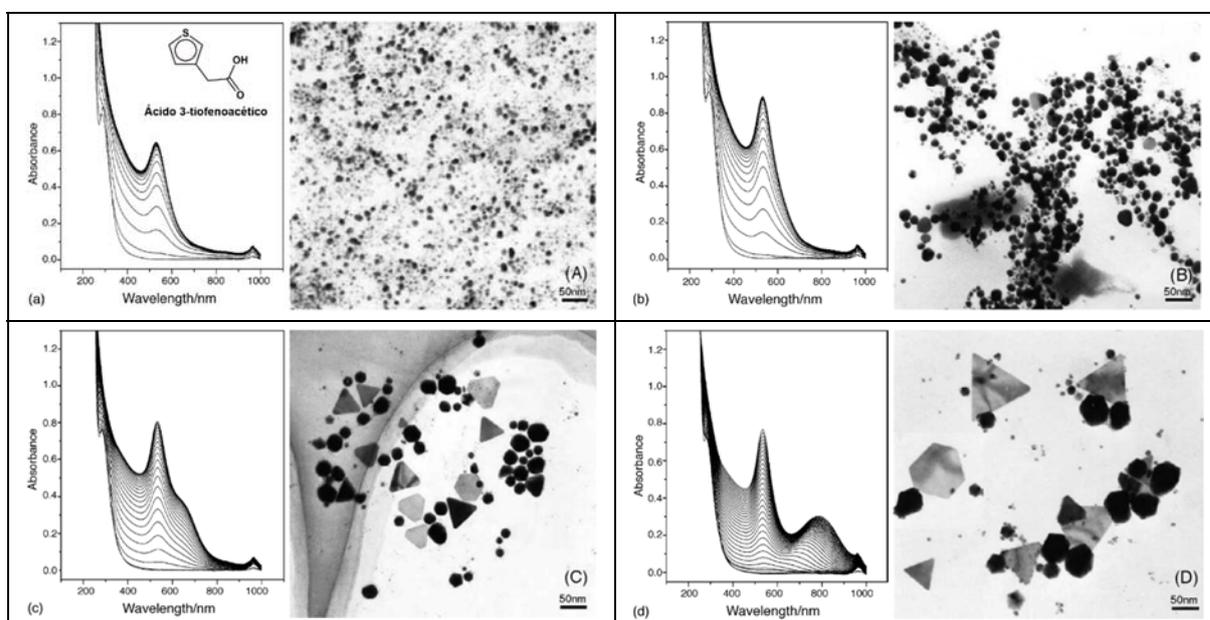


Figura 79. Espectros eletrônicos de acompanhamento da formação de AuNPs, a 55 °C, usando 3-TA como agente redutor e as respectivas imagens de TEM para as proporções molares Au^{III}:(3-TA): (a) 20:1, (b) 20:0,1, (c) 20:0,025 e (d) 20:0,01. Figuras retiradas do artigo publicado por H. Huang e X. Yang^[136]

No caso das partículas geradas com 3-TA o surgimento da banda de plasmônica longitudinal com máximo em aproximadamente 800 nm (**Figura 79d**) se dá somente quando a concentração inicial de ouro(III) em solução é cerca de 800 vezes maior que a concentração de agente redutor (proporção molar = 20:0,025). No caso dos ranelatos a anisotropia morfológica já é bem definida (em termos de espectro de extinção) quando a concentração inicial de ouro(III) é quatro vezes maior que a de agente redutor (**Figura 66c**).

Certamente a diferença na faixa de concentração empregada e as condições experimentais de síntese (tipo e intensidade de agitação, por exemplo) dificultam a comparação.

Todavia, fica claro que o poder redutor do ranelato frente à ouro(III) é maior, tanto do ponto de vista cinético quanto termodinâmico. Os resultados com 3-TA nos reforçam a hipótese mecanística apresentada anteriormente: descarboxilação frente à dimerização. Ambos os compostos apresentam grupos carboxilatos e, aparentemente, a espécie com o maior número deles (apresenta maior poder redutor).

No presente estágio, discutir os fatores que influem na anisotropia das nanopartículas ainda é muito especulativo. Porém, os resultados apontam para possibilidades bastante interessantes, considerando a facilidade com que os ranelatos formam espécies estendidas, bem como seus derivados azuis, em solução, conforme mostrado no **Capítulo 5**.

Alguns experimentos prévios de análise por espectrometria de massas do sobrenadante gerado após a centrifugação do das suspensões de AuNP geradas na condição 1:8 (**Figura 80**), onde a intensidade da banda plasmônica é muito baixa.

Uma característica que chama bastante atenção é que, diferentemente dos ranelato que geram espectro de massas ESI tanto em modo positivo quanto negativo, os compostos presentes nos respectivos sobrenadantes só apresentaram ionização em modo negativo.

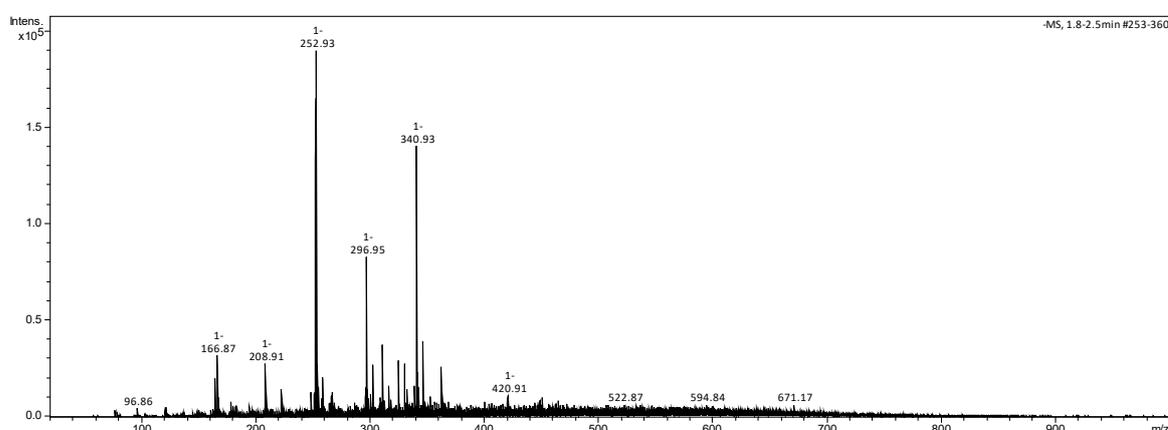


Figura 80. Espectro de massas ESI- do sobrenadante obtido após a centrifugação da suspensão coloidal das AuNPs obtidas usando-se $\text{Li}_4(\text{ran})$ na proporção molar 1:8 ($\text{Au}^{\text{III}}:\text{ranelato}$)

O pico com $m/z = 340,93$ pode facilmente ser atribuído ao ânion ranelato monovalente (H_3ran^-). Os picos $m/z = 296,65$, $252,93$, $208,91$ e $166,87$ podem ser fruto de fragmentação do íon H_3ran^- ou espécies geradas em solução. Para dirimir essa importante dúvida uma nova análise de massas nas mesmas condições de ionização e preparo de amostra faz-se necessária. Analisando o espectro ESI- obtido previamente para o $\text{Na}_4(\text{ran})$, **Figura 81**, observa-se somente um pico equivalente, em $253,2$ m/z .

6. Resultados e Discussão: Geração de AuNPs usando Ranelato como Agente Redutor

A as estruturas propostas tentativamente para os fragmentos do espectro mostrado na **Figura 80**, são mostradas na **Figura 82**. Obviamente essas propostas não são definitivas e demandando uma série de outros experimentos para que possamos fechar a questão, mas sugerem fortemente que a transformação do ranelato sempre envolve um processo de descarboxilação.

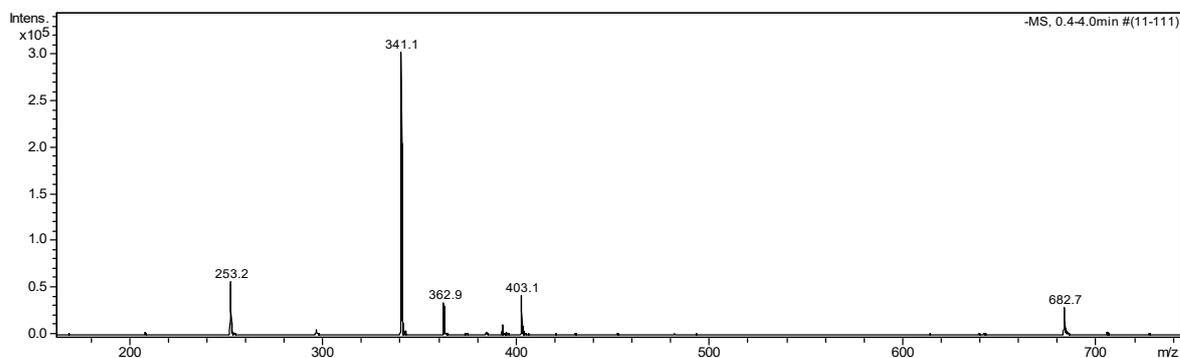


Figura 81. Espectro de massas ESI- do ranelato de sódio em solução aquosa básica diluída em MeOH

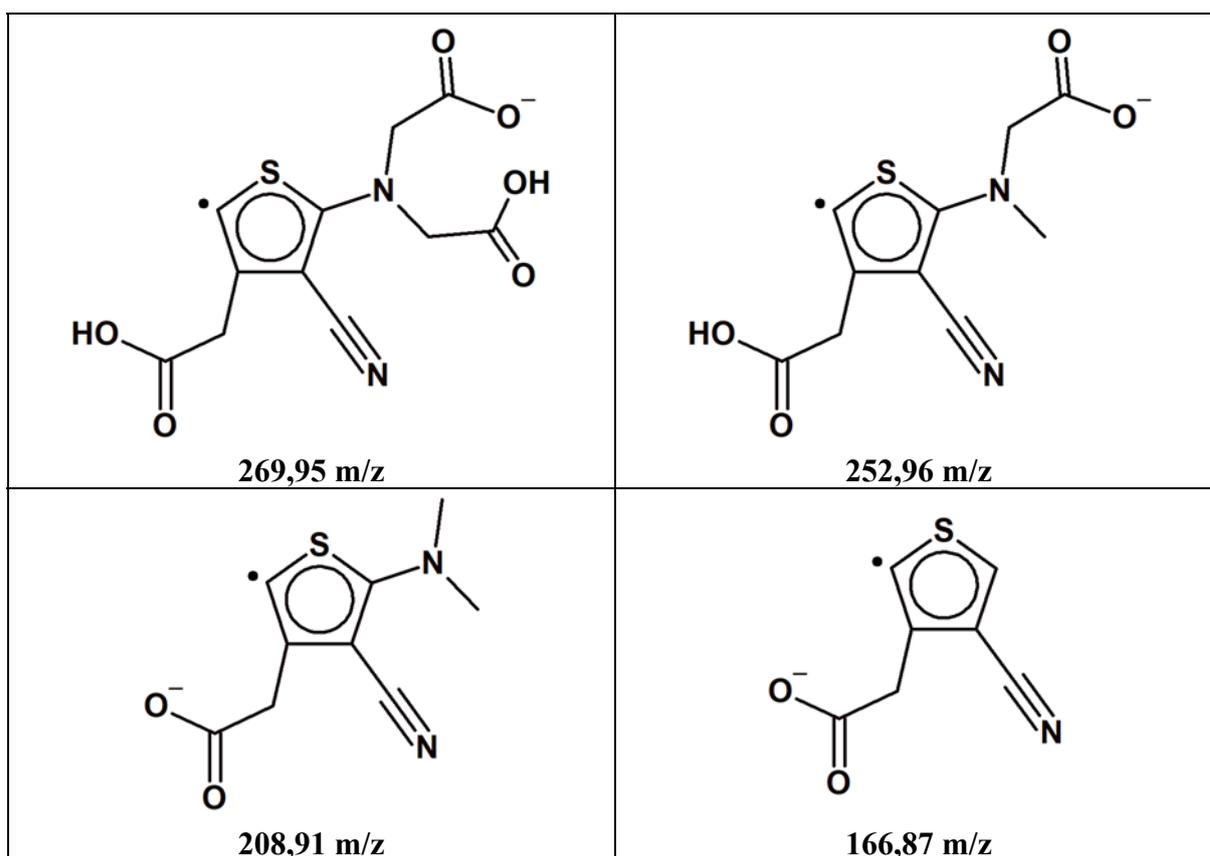


Figura 82. Atribuição tentativa dos fragmentos observados no espectro de massas ESI- do sobrenadante obtido após a centrifugação da suspensão coloidal das AuNPs obtidas usando-se $\text{Li}_4(\text{ran})$ na proporção molar 1:8 (Au^{III} :ranelato) mostrado na **Figura 80**

Os resultados apresentados nesse capítulo mostram mais um padrão de reatividade diferenciado e, mais uma vez, totalmente inexplorado do ranelato. As AuNPs formadas

apresentam características morfológicas interessantes e certamente a ampliação desse estudo pode trazer informações relevantes acerca do mecanismo de formação de partículas anisotrópicas.

Os resultados relatados são, como na maioria das teses, apenas a ponta do *iceberg* de dados produzidos e de possibilidades a serem desbravadas. Ensaios não mostrados aqui analisaram a influência da troca do precursor de ouro(III), usando KAuCl_4 . Os resultados obtidos mostram que não há diferenças significativas na reatividade e no produto gerado. Considerando os dados apresentados no **Capítulo 5**, sobre a reatividade diferenciada sob luz UV, estudos considerando essa variável também podem ajudar a melhor compreensão do sistema

7. Considerações Finais

O ranelato de estrôncio é uma droga eficiente para tratamento de osteoporose, com grupos tiofeno e aminocarboxilatos semelhantes, de certa forma, ao complexante universal EDTA, ácido etilenodiaminotetra(acético), foi o grande desafio deste projeto. O objetivo inicial era explorar as propriedades coordenantes desta droga com quatro grupos carboxílicos para tentar entender como isso se reflete em sua capacidade de interagir com a estrutura óssea, formada principalmente pela HAp e o colágeno. Sabíamos que não seria tão simples assim, pois tudo isso está interligado a complexas rotas metabólica e de expressão gênica.

Por se tratar de um fármaco tão prescrito, amplamente disponível nas farmácias, pouco se sabe do aspecto mais fundamental que espelha a sua estrutura. Estamos falando da química de coordenação do íon ranelato. Entretanto, logo no início do desenvolvimento do projeto as tentativas de isolar o ácido ranélico pelo tratamento do ranelato de estrôncio com ácidos fortes resultou em uma solução intensamente azul, principalmente quando exposta ao sol.

Tal qual a reatividade em meio ácido (sob ação de luz UV), a reatividade frente a sais de ouro(III) e a formação quase que instantânea de suspensões coloidais fortemente espalhadoras se apresentou como um problema a ser investigado.

Para ampliar os estudos e entender quais características eram determinantes na reatividade evidenciada experimentalmente buscamos ampliar o espaço amostral derivatizando o ranelato de estrôncio em derivados contendo íons lítio e sódio. Os resultados apresentados no **Capítulo 4** indicam o sucesso na obtenção do composto de estrôncio, diretamente da matriz do medicamento (rota esta, mais barata e simples que a alternativa sintética apresentada no mesmo capítulo), e de seus derivados.

A caracterização no estado sólido mostrou que os três compostos apresentam estruturas cristalinas distintas. A caracterização por espectroscopia RMN mostra que em solução os compostos apresentam estrutura distintas (diferentes deslocamentos químicos para os hidrogênios equivalentes). A modelagem molecular usando DFT concorda com os dados cristalográficos publicados e com os dados espectroscópicos por nós obtidos. A análise dos orbitais moleculares e das transições eletrônicas usando os EDDMs se mostrou uma ferramenta indispensável para a racionalização dos resultados obtidos.

A caracterização do ranelato de tetraetila foi fundamental para a caracterização dos espectros ^{13}C -RMN dos ranelatos, o que permitiu a formulação de uma proposta consistente para o problema trabalhado no **Capítulo 5**.

As propriedades diferenciadas da espécie azul gerada em meio ácido (alta absorção no visível, luminescência e estabilidade térmica) nos levou a investigar a natureza das espécies responsáveis por elas. Chama atenção que algo dessa natureza tenha passado incólume ao longo desses mais de 20 anos de publicações e patentes ligadas ao ranelato: trata-se de um agente farmacológico importante que será exposto à acidez estomacal e talvez possa ser alvo da chamada fotoquímica no escuro, onde estados excitados são gerados enzimaticamente na ausência de luz.

Após extensivos ensaios para avaliar a melhor condição de preparação e estudo da espécie azul, chegamos à conclusão que a reação de formação do ranB se processa com máxima eficiência em condições de meio fortemente ácido ($\text{HCl } 6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) e, para nosso surpresa, sob luz UV (365 nm). Nestas condições fomos capazes de isolar e caracterizar espectroscopicamente o sólido azul, por nós denominado ranB.

Os dados de espectroscopia RMN e espectrometria de massas, entre outros, nos levaram a proposição estrutural apresentada no **Capítulo 5**: um dímero do ranelato. Um bistiofeno formado a partir da descarboxilação na posição 5 do anel de tiofeno. Especulamos tentativamente um mecanismo com base nos (parcos) dados de acompanhamento da reação e nos perfis de reatividade dos 2-aminotiofenos apresentados na **Introdução** da tese e ao longo de todo o texto. Acreditamos na consistência da proposta e a colocamos a prova neste trabalho.

Por fim, e não menos intrigante, estudamos a reatividade do ranelato como agente redutor na presença de AuP. Em condições brandas (temperatura ambiente e meio de reação diluído), o ranelato, em suas três formas aqui estudadas e caracterizadas, mostrou-se um poderoso agente redutor e estabilizante das nanopartículas geradas.

Caracterizamos as partículas geradas e fizemos um estudo extenso de acompanhamento *in situ* da formação das AuNPs. Mostramos que a formação de morfologias preferenciais é função, neste caso, do controle estequiométrico e que em condições de ligeiro excesso de ouro(III) em solução a reação leva a produção de AuNPs anisotrópicas, o que fica claro quando se comparam os espectros eletrônicos com as micrografias obtidas.

Tanto na reatividade em meio ácido quanto na geração das AUNPs o padrão de reatividade e os produtos gerados para os três sistemas estudados (íons Sr, Li e Na) são similares, mostrando que a reatividade reside, principalmente na porção orgânica das espécies.

Talvez um dos principais resultados dessa tese seja o leque de oportunidades e perspectivas futuras que se abre. Dentre eles destacamos algumas:

7. Considerações Finais

- A continuidade dos trabalhos já iniciados de síntese de complexos com metais de transição e transição interna, buscando explorar as características estruturais apresentadas pelo ranelato de estrôncio no estado sólido;
- A racionalização dos padrões observados de interação do ranelato com AuNPs já formadas e ensaios de cinética de troca de ligantes. Este era um dos objetivos iniciais deste projeto: explorara a capacidade coordenante do ligante para funcionalização de superfícies plasmônicas. Alguns resultados experimentais e teóricos já foram obtidos e não entraram nesta tese por motivos outros;
- Finalizada e consumada a caracterização do ranB, a finalização da caracterização fotoquímica e fotofísica do ranB. Alguns resultados já foram previamente obtidas e estão sendo tratados e racionalizados;
- Síntese e caracterização de complexos de metais de transição e transição interna com o ranB, explorando as propriedades fotoquímicas do sistema;
- Aplicação do ranB em DSSCs;
- Estudos de geração de AuNPs em outras condições experimentais...

Ou seja, um novo universo de possibilidades se abre a partir deste trabalho de química fundamental, que buscou o tempo todo investigar o sistema usando uma abordagem de química inorgânica clássica para solucionar os problemas encontrados no desenvolvimento do projeto.

Referências Bibliográficas

1. VAYSSE-LUDOT, L.; LECOUBE, J.-P.; LANGLOIS, P. **Processe for the industrial synthesis of tetraesters of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and applications to the synthesis of bivalent salts os ranelic acid and their hydrates.** US 2004/0059134 A1, 2004.
2. VAYSSE-LUDOT, L.; LECOUBE, J.-P.; LANGLOIS, P. **Processe for the industrial synthesis of methyl diesters of 5-amino-3carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and applications to the synthesis of bivalent salts os ranelic acid and their hydrates.** US 2004/0059135 A1, 2004.
3. KUMAR, B. V. S.; SRINIVAS, K.; KALE, S. A.; PRADHAN, N. S. C. **Process for the Preparation of Strontium Ranelate.** US Patent 0214631, [s.d.].
4. HORVATH, S.; DEMUYNCK, I.; DAMIEN, G. **Alpha crystalline form of strontium ranelate.** US Paten 7459568, 2008.
5. HONGTAO, W.; JIN, C.; MIN, S.; MIN, J. Synthesis of substituted thieno[2,3]-bpyrroles. **Heteroatom Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 236–238, 2007.
6. WEI, H.-T.; JI, M. The ethyl tetraester of ranelic acid. **Acta Crystallographica Section E**, v. 63, n. 3, p. o1341--o1343, 2007.
7. STAHL, K.; FRANKAER, C. G.; RAFFALT, A. C.; SØRENSEN, S. R.; ANDERSEN, J. E. T. Polymeric strontium ranelate nonahydrate. **Acta Crystallographica Section E**, v. 67, n. 4, p. m471–m472, 2011.
8. BATTEN, S. R.; CHAMPNESS, N. R.; CHEN, X.-M.; GARCIA-MARTINEZ, J.; KITAGAWA, S.; OEHRSTROEM, L.; O'KEEFFE, M.; SUH, M. P.; REEDIJK, J. Coordination polymers, metal-organic frameworks and the need for terminology guidelines. **CrystEngComm**, v. 14, n. 9, p. 3001–3004, 2012.
9. PAN, H. B.; LI, Z. Y.; LAM, W. M.; WONG, J. C.; DARVELL, B. W.; LUK, K. D. K.; LU, W. W. Solubility of strontium-substituted apatite by solid titration. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 5, p. 1678–1685, 2009.
10. PAN, H.-B.; LI, Z.-Y.; WANG, T.; LAM, W. M.; WONG, C. T.; DARVELL, B. W.; LUK, K. D. K.; HU, Y.; LU, W. W. Nucleation of Strontium-Substituted Apatite. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 8, p. 3342–3345, 2009.
11. LI, L.; LU, X.; MENG, Y.; WEYANT, C. M. Comparison study of biomimetic strontium-doped calcium phosphate coatings by electrochemical deposition and air plasma spray: morphology, composition and bioactive performance. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 23, n. 10, p. 2359–2368, 2012.
12. PILMANE, M.; SALMA-ANCANE, K.; LOCA, D.; LOCS, J.; BERZINA-CIMDINA, L. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. **Materials Science & Engineering, C: Materials for Biological Applications**, v. 78, p. 1222–1230, 2017.
13. PORS NIELSEN, S. The biological role of strontium. **Bone**, v. 35, n. 3, p. 583–588, 2004.
14. YAZBEK, M. A.; NETO, J. F. M. Osteoporose e outras doenças metabólicas no idoso. **Eistein (São Paulo)**, v. 6, p. S74–S78, 2008.
15. SOUZA, M. P. G. D. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de**

- Ortopedia**, v. 45, p. 220–229, 2010.
16. KHAJURIA, D. K.; RAZDAN, R.; MAHAPATRA, D. R. Drugs for the management of osteoporosis: a review. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 365–382, 2011.
 17. BREWER, L.; WILLIAMS, D.; MOORE, A. Current and future treatment options in osteoporosis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 4, p. 321–331, 2011.
 18. SORBERA, L. A.; CASTANER, J.; LEESON, P. A.; BAYES, M. Strontium ranelate. **Drugs of the Future**, v. 28, n. 4, p. 328–335, 2003.
 19. MARIE, P. J. Strontium ranelate: A novel mode of action optimizing bone formation and resorption. **Osteoporosis International**, v. 16, n. Suppl. 1, p. S7–S10, 2005.
 20. MARIE, P. J. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. **Bone (San Diego, CA, United States)**, v. 38, n. 2, Suppl. 1, p. S10–S14, 2006.
 21. MARIE, P. J. Strontium ranelate: New insights into its dual mode of action. **Bone**, v. 40, n. 5, Supplement 1, p. S5–S8, 2007.
 22. ATKINS, G. J.; WELLDON, K. J.; HALBOUT, P.; FINDLAY, D. M. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. **Osteoporosis International**, v. 20, n. 4, p. 653–664, 2009.
 23. NARDONE, V.; D’ASTA, F.; BRANDI, M. L. Pharmacological management of osteogenesis. **Clinics**, v. 69, n. 6, p. 438–446, 11 jun. 2014.
 24. MARTINDALE, W.; SWEETMAN, S. C. **Martindale: the complete drug reference**. 38. ed. London: Pharmaceutical Press, 2014.
 25. KYLLÖNEN, L.; D’ESTE, M.; ALINI, M.; EGLIN, D. Local drug delivery for enhancing fracture healing in osteoporotic bone. **Acta Biomaterialia**, v. 11, p. 412–434, 2015.
 26. BONNELYE, E.; CHABADEL, A.; SALTEL, F.; JURDIC, P. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. **Bone**, v. 42, n. 1, p. 129–138, 2008.
 27. CAUDRILLIER, A.; HURTEL-LEMAIRE, A.-S.; WATTEL, A.; COURNARIE, F.; GODIN, C.; PETIT, L.; PETIT, J.-P.; TERWILLIGER, E.; KAMEL, S.; BROWN, E. M.; MENTAVERRI, R.; BRAZIER, M. Strontium Ranelate Decreases Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand-Induced Osteoclastic Differentiation In Vitro: Involvement of the Calcium-Sensing Receptor. **Molecular Pharmacology**, v. 78, n. 4, p. 569 LP-576, 1 out. 2010.
 28. CHATTOPADHYAY, N.; QUINN, S. J.; KIFOR, O.; YE, C.; BROWN, E. M. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, n. 3, p. 438–447, 2007.
 29. SHILPA, C.; SUNIL, W.; G, R. L.; CYNTHIA, A.; C, P. C. Extracellular Calcium Is a Potent Inducer of Cyclo-oxygenase-2 in Murine Osteoblasts Through an ERK Signaling Pathway. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 18, n. 10, p. 1813–1824, 2 dez. 2009.
 30. TC, B.; MS, R.; GREEN, W.; ATWA, S.; AD, C.; RS, M. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. **British Journal of Pharmacology**, v. 157, n. 7, p. 1291–1300, 23 jul. 2009.
 31. HURTEL-LEMAIRE, A. S.; MENTAVERRI, R.; CAUDRILLIER, A.; COURNARIE, F.; WATTEL, A.; KAMEL, S.; TERWILLIGER, E. F.; BROWN, E. M.; BRAZIER, M. The

- Calcium-sensing Receptor Is Involved in Strontium Ranelate-induced Osteoclast Apoptosis: New insights into the associated signaling pathways. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 1, p. 575–584, 2009.
32. GRYNPAS, M. D.; HAMILTON, E.; CHEUNG, R.; TSOUDEROS, Y.; DELOFFRE, P.; HOTT, M.; MARIE, P. J. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. **Bone**, v. 18, n. 3, p. 253–259, 1996.
33. BOIVIN, G.; FARLAY, D.; KHEBBAB, M. T.; JAURAND, X.; DELMAS, P. D.; MEUNIER, P. J. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 4, p. 667–677, 2010.
34. DAHL, S. G.; ALLAIN, P.; MARIE, P. J.; MAURAS, Y.; BOIVIN, G.; AMMANN, P.; TSOUDEROS, Y.; DELMAS, P. D.; CHRISTIANSEN, C. Incorporation and distribution of strontium in bone. **Bone**, v. 28, n. 4, p. 446–453, 2001.
35. DELPHINE, F.; GEORGES, B.; GÉRARD, P.; AGNÈS, L.; JEAN, M. P. Long-Term Strontium Ranelate Administration in Monkeys Preserves Characteristics of Bone Mineral Crystals and Degree of Mineralization of Bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 20, n. 9, p. 1569–1578, 4 dez. 2009.
36. REGINSTER, J.-Y.; BRANDI, M.-L.; CANNATA-ANDIA, J.; COOPER, C.; CORTET, B.; FERON, J.-M.; GENANT, H.; PALACIOS, S.; RINGE, J. D.; RIZZOLI, R. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 6, p. 1667–1671, 2015.
37. REGINSTER, J.-Y. Cardiac concerns associated with strontium ranelate. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 9, p. 1209–1213, 1 set. 2014.
38. BOLLAND, M. J.; GREY, A. A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record. **BMJ Open**, v. 4, n. 10, 1 out. 2014.
39. CLAYDEN, J.; FREEVES, N.; WARREN, S. G. **Organic chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
40. KATRITZKY, A.; RAMSDEN, C. A.; JOULE, J.; ZHDANKIN, V. **Handbook of heterocyclic chemistry**. 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 2010.
41. HORNER, K. E.; KARADAKOV, P. B. Chemical Bonding and Aromaticity in Furan, Pyrrole, and Thiophene: A Magnetic Shielding Study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 16, p. 8037–8043, 2013.
42. BELEN'KII, L. I.; CHUVYLKIN, N. D.; NESTEROV, I. D. Positional selectivity in electrophilic substitution reactions of π -excessive heterocycles (review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 48, n. 2, p. 241–257, 2012.
43. CINAR, M. E.; OZTURK, T. Thienothiophenes, Dithienothiophenes, and Thienoacenes: Syntheses, Oligomers, Polymers, and Properties. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 9, p. 3036–3140, 2015.
44. JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic chemistry**. 4. ed. London: Wiley-Blackwell, 2000.
45. NORRIS, R. K. Aminothiophenes and their derivatives. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 44, n. Thiophene Deriv., Pt. 2, p. 631–799, 1986.

46. ECK, D. L.; STACY, G. W. 2-Aminothiophene. Heterocyclization of benzylthiophenylacetonitriles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 147–151, 1969.
47. PAULMIER, C. Synthesis and Reactivity of 3-Aminothiophenes and 3,4-Diaminothiophenes. **Sulfur Reports**, v. 19, n. 1, p. 215–284, 1 set. 1996.
48. BAGNO, A.; TERRIER, F. Carbon and Nitrogen Basicity of Aminothiophenes and Anilines. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 26, p. 6537–6542, 2001.
49. HALLAS, G.; TOWNS, A. D. A comparison of the properties of some 2-aminothiophene-derived disperse dyes. **Dyes and Pigments**, v. 31, n. 4, p. 273–289, 1996.
50. HALLAS, G.; TOWNS, A. D. Dyes derived from aminothiophenes. Part 1: Synthesis of some heterocyclic disperse dyes using the gewald reaction. **Dyes and Pigments**, v. 32, n. 3, p. 135–149, 1996.
51. HALLAS, G.; TOWNS, A. D. Dyes derived from aminothiophenes—Part 2. Spectroscopic properties of some disperse dyes derived from 2-aminothiophenes. **Dyes and Pigments**, v. 33, n. 3, p. 205–213, 1997.
52. ABD-EL-AZIZ, A. S.; AFIFI, T. H. Novel azo disperse dyes derived from aminothiophenes: Synthesis and UV–visible studies. **Dyes and Pigments**, v. 70, n. 1, p. 8–17, 2006.
53. JOACHIM, C. To be nano or not to be nano? **Nature Materials**, v. 4, p. 107, 2005.
54. MULVANEY, P. Nanoscience vs Nanotechnology—Defining the Field. **ACS Nano**, v. 9, n. 3, p. 2215–2217, 2015.
55. RODUNER, E. Size matters: why nanomaterials are different. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 7, p. 583–592, 2006.
56. GEONMONOND, R. S.; SILVA, A. G. M. D. A.; CAMARGO, P. H. C. Controlled synthesis of noble metal nanomaterials: motivation, principles, and opportunities in nanocatalysis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, p. 719–744, 2018.
57. LIU, P.; QIN, R.; FU, G.; ZHENG, N. Surface Coordination Chemistry of Metal Nanomaterials. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 6, p. 2122–2131, 2017.
58. GRASSESCHI, D.; TOMA, H. E. The SERS effect in coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 333, p. 108–131, 2017.
59. OWEN, J. The coordination chemistry of nanocrystal surfaces. **Science**, v. 347, n. 6222, p. 615 LP-616, 2015.
60. TOMA, H. E.; ZAMARION, V. M.; TOMA, S. H.; ARAKI, K. **The coordination chemistry at gold nanoparticles.** **Journal of the Brazilian Chemical Society**scielo, , 2010.
61. FARADAY, M. X. The Bakerian Lecture. —Experimental relations of gold (and other metals) to light. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 147, p. 145–181, 1857.
62. XIA, Y.; XIONG, Y.; LIM, B.; SKRABALAK, S. E. Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: simple chemistry meets complex physics?. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 48, n. 1, p. 60–103, 2009.
63. STEWART, M. E.; ANDERTON, C. R.; THOMPSON, L. B.; MARIA, J.; GRAY, S. K.; ROGERS, J. A.; NUZZO, R. G. Nanostructured Plasmonic Sensors. **Chemical Reviews**, v.

- 108, n. 2, p. 494–521, 2008.
64. HARTLAND, G. V. Optical Studies of Dynamics in Noble Metal Nanostructures. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 6, p. 3858–3887, 2011.
65. MIE, G. Contributions to the Optics of Turbid Media, Especially Colloidal Metal Solutions. **Annalen der Physik (Weinheim, Germany)**, v. 25, p. 377–445, 1908.
66. GRZELCZAK, M.; PEREZ-JUSTE, J.; MULVANEY, P.; LIZ-MARZAN, L. M. Shape control in gold nanoparticle synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 9, p. 1783–1791, 2008.
67. GRASSESCHI, D.; DE O. PEREIRA, M. L.; SHINOHARA, J. S.; TOMA, H. E. Facile synthesis of labile gold nanodiscs by the Turkevich method. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 20, n. 2, p. 35, 2018.
68. PANIKKANVALAPPIL, R. S.; THERUVAKKATTIL, S. S.; SAMAL, A. K.; THALAPPIL, P. Anisotropic nanomaterials: structure, growth, assembly, and functions. **Nano Reviews**, v. 2, p. No pp. given, 2011.
69. TONG, L.; WEI, Q.; WEI, A.; CHENG, J.-X. Gold Nanorods as Contrast Agents for Biological Imaging: Optical Properties, Surface Conjugation and Photothermal Effects†. **Photochemistry and Photobiology**, v. 85, n. 1, p. 21–32, 16 jan. 2009.
70. TURKEVICH, J.; STEVENSON, P. C.; HILLIER, J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. **Discussions of the Faraday Society**, v. 11, n. 0, p. 55–75, 1951.
71. TURKEVICH, J.; STEVENSON, P. C.; HILLIER, J. The Formation of Colloidal Gold. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 670–673, 1953.
72. TURKEVICH, J. Colloidal gold. Part I. Historical and preparative aspects, morphology and structure. **Gold Bulletin (Geneva)**, v. 18, n. 3, p. 86–91, 1985.
73. FRENS, G. Controlled Nucleation for the Regulation of the Particle Size in Monodisperse Gold Suspensions. **Nature Physical Science**, v. 241, p. 20, 1973.
74. CHOI, K. W.; KIM, D. Y.; ZHONG, X.-L.; LI, Z.-Y.; IM, S. H.; PARK, O. O. Robust synthesis of gold rhombic dodecahedra with well-controlled sizes and their optical properties. **CrystEngComm**, v. 15, n. 2, p. 252–258, 2013.
75. JANA, N. R.; GEARHEART, L.; MURPHY, C. J. Wet Chemical Synthesis of High Aspect Ratio Cylindrical Gold Nanorods. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 105, n. 19, p. 4065–4067, 2001.
76. NIKOOBAKHT, B.; EL-SAYED, M. A. Preparation and Growth Mechanism of Gold Nanorods (NRs) Using Seed-Mediated Growth Method. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 10, p. 1957–1962, 2003.
77. BRUST, M.; WALKER, M.; BETHELL, D.; SCHIFFRIN, D. J.; WHYMAN, R. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid-Liquid system. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 7, p. 801–802, 1994.
78. LOHSE, S. E.; BURROWS, N. D.; SCARABELLI, L.; LIZ-MARZÁN, L. M.; MURPHY, C. J. Anisotropic Noble Metal Nanocrystal Growth: The Role of Halides. **Chemistry of Materials**, v. 26, n. 1, p. 34–43, 2014.
79. LOHSE, S. E.; MURPHY, C. J. The Quest for Shape Control: A History of Gold Nanorod

- Synthesis. **Chemistry of Materials**, v. 25, n. 8, p. 1250–1261, 2013.
80. PERSONICK, M. L.; MIRKIN, C. A. Making Sense of the Mayhem behind Shape Control in the Synthesis of Gold Nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 49, p. 18238–18247, 2013.
81. E., M. J.; J., H. S.; S., M. G.; I., C. J.; A., M. C. Colloidal Gold and Silver Triangular Nanoprisms. **Small**, v. 5, n. 6, p. 646–664, 2009.
82. MUNRO, C. H.; SMITH, W. E.; GARNER, M.; CLARKSON, J.; WHITE, P. C. Characterization of the Surface of a Citrate-Reduced Colloid Optimized for Use as a Substrate for Surface-Enhanced Resonance Raman Scattering. **Langmuir**, v. 11, n. 10, p. 3712–3720, 1995.
83. POLTE, J.; AHNER, T. T.; DELISSEN, F.; SOKOLOV, S.; EMMERLING, F.; THÜNEMANN, A. F.; KRAEHNERT, R. Mechanism of Gold Nanoparticle Formation in the Classical Citrate Synthesis Method Derived from Coupled In Situ XANES and SAXS Evaluation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 4, p. 1296–1301, 2010.
84. BASTÚS, N. G.; COMENGE, J.; PUNTES, V. Kinetically Controlled Seeded Growth Synthesis of Citrate-Stabilized Gold Nanoparticles of up to 200 nm: Size Focusing versus Ostwald Ripening. **Langmuir**, v. 27, n. 17, p. 11098–11105, 2011.
85. OJEA-JIMÉNEZ, I.; BASTÚS, N. G.; PUNTES, V. Influence of the Sequence of the Reagents Addition in the Citrate-Mediated Synthesis of Gold Nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 32, p. 15752–15757, 2011.
86. VOLKERT, A. A.; SUBRAMANIAM, V.; HAES, A. J. Implications of citrate concentration during the seeded growth synthesis of gold nanoparticles. **Chemical Communications**, v. 47, n. 1, p. 478–480, 2011.
87. GRASSESCHI, D.; ANDO, R. A.; TOMA, H. E.; ZAMARION, V. M. Unraveling the nature of Turkevich gold nanoparticles: the unexpected role of the dicarboxyketone species. **RSC Advances**, v. 5, n. 8, p. 5716–5724, 2015.
88. BIGGS, S.; MULVANEY, P.; ZUKOSKI, C. F.; GRIESER, F. Study of Anion Adsorption at the Gold-Aqueous Solution Interface by Atomic Force Microscopy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 20, p. 9150–9157, 1994.
89. BROWN, K. R.; WALTER, D. G.; NATAN, M. J. Seeding of Colloidal Au Nanoparticle Solutions. 2. Improved Control of Particle Size and Shape. **Chemistry of Materials**, v. 12, n. 2, p. 306–313, 2000.
90. HENGLEIN, A.; GIERSIG, M. Formation of Colloidal Silver Nanoparticles: Capping Action of Citrate. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 44, p. 9533–9539, 1999.
91. PEI, L.; MORI, K.; ADACHI, M. Formation Process of Two-Dimensional Networked Gold Nanowires by Citrate Reduction of AuCl₄⁻ and the Shape Stabilization. **Langmuir**, v. 20, n. 18, p. 7837–7843, 2004.
92. ALVAREZ-PUEBLA, R. A.; ARCEO, E.; GOULET, P. J. G.; GARRIDO, J. J.; AROCA, R. F. Role of Nanoparticle Surface Charge in Surface-Enhanced Raman Scattering. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 9, p. 3787–3792, 2005.
93. JI, X.; SONG, X.; LI, J.; BAI, Y.; YANG, W.; PENG, X. Size Control of Gold Nanocrystals in Citrate Reduction: The Third Role of Citrate. **Journal of the American Chemical Society**, v.

- 129, n. 45, p. 13939–13948, 2007.
94. KUMAR, S.; GANDHI, K. S.; KUMAR, R. Modeling of Formation of Gold Nanoparticles by Citrate Method. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 46, n. 10, p. 3128–3136, 2007.
95. PONG, B.-K.; ELIM, H. I.; CHONG, J.-X.; JI, W.; TROUT, B. L.; LEE, J.-Y. New Insights on the Nanoparticle Growth Mechanism in the Citrate Reduction of Gold(III) Salt: Formation of the Au Nanowire Intermediate and Its Nonlinear Optical Properties. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 111, n. 17, p. 6281–6287, 2007.
96. TOMA, H. E. **Nanotecnologia molecular - materiais e dispositivos**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2016.
97. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1, p. 215–241, 2008.
98. KENDALL, R. A.; DUNNING, T. H.; HARRISON, R. J. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 96, n. 9, p. 6796–6806, 1992.
99. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; AL., E. **Gaussian09.Gaussian 09**, 2009.
100. MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.
101. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, p. 194101, 15 nov. 2006.
102. GARINO, C.; TERENCEZI, A.; BARONE, G.; SALASSA, L. Teaching Inorganic Photophysics and Photochemistry with Three Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes: A Computer-Based Exercise. **Journal of Chemical Education**, v. 93, n. 2, p. 292–298, 2016.
103. O'BOYLE, N. M.; TENDERHOLT, A. L.; LANGER, K. M. cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. **Journal of Computational Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 839–845, 2007.
104. HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 2012.
105. ABDUL-RAHMAN, A. Gabedit—A graphical user interface for computational chemistry softwares. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 174–182, 17 nov. 2010.
106. SABNIS, R. W.; RANGNEKAR, D. W.; SONAWANE, N. D. 2-Aminothiophenes by the Gewald reaction. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 36, n. 2, p. 333–345, 1999.
107. BARNES, D. M.; HAIGHT, A. R.; HAMEURY, T.; MCLAUGHLIN, M. A.; MEI, J.; TEDROW, J. S.; DALLA RIVA TOMA, J. New conditions for the synthesis of thiophenes via the Knoevenagel/Gewald reaction sequence. Application to the synthesis of a multitargeted kinase inhibitor. **Tetrahedron**, v. 62, n. 49, p. 11311–11319, 2006.

108. MOJTAHEDI, M. M.; ABAEE, M. S.; MAHMOODI, P.; ADIB, M. Convenient synthesis of 2-aminothiophene derivatives by acceleration of Gewald reaction under ultrasonic aqueous conditions. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 14, p. 2067–2074, 2010.
109. MANCUSO, R.; GABRIELE, B. Recent advances in the synthesis of thiophene derivatives by cyclization of functionalized alkynes. **Molecules**, v. 19, n. 10, p. 15687–15719, 33 pp., 2014.
110. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
111. KRISHNAN, R.; BINKLEY, J. S.; SEEGER, R.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 1, p. 650–654, 1980.
112. MCLEAN, A. D.; CHANDLER, G. S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. **The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 10, p. 5639–5648, 1980.
113. ERMIS, E. Synthesis, spectroscopic characterization and DFT calculations of novel Schiff base containing thiophene ring. **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 91–104, 2018.
114. LUGOVIK, K. I.; ELTYSHEV, A. K.; BENASSI, E.; BELSKAYA, N. P. Synthesis of 5-Acyl-2-Amino-3-Cyanothiophenes: Chemistry and Fluorescent Properties. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 12, n. 18, p. 2410–2425, 2017.
115. GAJALAKSHMI; TAMILMANI, V. Unraveling the role of Π - conjugation in thiophene oligomers for optoelectronic properties by DFT/TDDFT approach. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 59, n. Spec.Iss.2, p. e16161015/1-e16161015/11, 2016.
116. HELAL, M. H.; SALEM, M. A.; GOUDA, M. A.; AHMED, N. S.; EL-SHERIF, A. A. Design, synthesis, characterization, quantum-chemical calculations and anti-inflammatory activity of novel series of thiophene derivatives. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 147, p. 73–83, 2015.
117. KHAN, E.; KHAN, S. A.; SHAHZAD, A.; NOOR, A. Synthesis, Characterization and DFT Calculations of 2,5-Substituted Thiophene Derivatives. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 45, n. 5, p. 238–243, 2015.
118. LIND, S. J.; GORDON, K. C.; GAMBHIR, S.; OFFICER, D. L. A spectroscopic and DFT study of thiophene-substituted metalloporphyrins as dye-sensitized solar cell dyes. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 11, n. 27, p. 5598–5607, 2009.
119. BORIN, A. C.; SANCHES DE ARAUJO, A. V. Dicas sobre a construção do espaço ativo em cálculos multiconfiguracionais: um estudo de casos. **Química Nova**, v. 38, n. 5, p. 738–748, 2015.
120. FARUK, P.; DUYGU, E.; FERHAN, T.; ÜMIT, D. A Mechanistic and Characteristic Investigation of Electrooxidation of 2-Amino-3-cyano-4-methylthiophene. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 208, n. 21, p. 2367–2374, 2007.
121. RONCALI, J. Conjugated poly(thiophenes): synthesis, functionalization, and applications. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 4, p. 711–738, 1 jun. 1992.
122. MARTINEZ, F.; VOELKEL, R.; NAEGELE, D.; NAARMANN, H. Thiophene oligomers: synthesis and characterization. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 167, p. 227–232, 1989.

123. EFFENBERGER, F.; WUERHNER, F.; STEYBE, F. Synthesis and Solvatochromic Properties of Donor-Acceptor-Substituted Oligothiophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 7, p. 2082–2091, 1 abr. 1995.
124. KOSTYUCHENKO, A. S.; AVERKOV, A. M.; FISYUK, A. S. A Simple and Efficient Synthesis of Substituted 2,2'-Bithiophene and 2,2':5',2''-Terthiophene. **Organic Letters**, v. 16, n. 7, p. 1833–1835, 2014.
125. BONACCORSO, C.; DE ROSSI, F.; PANIGATI, M.; FORTUNA, C. G.; FORTE, G.; BROWN, T. M.; FARINOLA, G. M.; MUSUMARRA, G. Metal-free synthesis of bithiophene-core donor acceptor organic photosensitizers for dye-sensitized solar cells. **Tetrahedron**, v. 71, n. 39, p. 7260–7266, 2015.
126. STACY, G. W.; ECK, D. L. 2-Aminothiophene. Heterocyclization of benzylthionitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 8, n. 51, p. 5201–5204, jan. 1967.
127. WIE, C. T.; SUNDER, S.; DEWITT BLANTON, C. Reaction of amino-substituted heterocycles with one heteroatom in a five-membered ring as enamines. **Tetrahedron Letters**, v. 9, n. 44, p. 4605–4608, 1968.
128. ALMÉRICO, A. M.; CIRRINCIONE, G.; DIANA, P.; GRIMAUDO, S.; DATTOLO, G.; AIELLO, E.; MINGOIA, F. Reaction of amino-substituted heterocycles with one heteroatom in a five-membered ring as enamines. A revision. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 32, n. 3, p. 985–989, 1995.
129. PARK, J.; JOO, J.; SOON, G. K.; JANG, Y.; HYEON, T. Synthesis of monodisperse spherical nanocrystals. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 25, p. 4630–4660, 2007.
130. THANH, N. T. K.; MACLEAN, N.; MAHIDDINE, S. Mechanisms of nucleation and growth of nanoparticles in solution. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 15, p. 7610–7630, 2014.
131. VALIZADEH, A.; MUSSA FARKHANI, S. Review: three synthesis methods of CdX (X = Se, S or Te) quantum dots. **IET Nanobiotechnology**, v. 8, n. 2, p. 59–76, 2014.
132. INAGAKI, C. S.; OLIVEIRA, M. M.; ZARBIN, A. J. G. Direct and one-step synthesis of polythiophene/gold nanoparticles thin films through liquid/liquid interfacial polymerization. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 516, p. 498–510, 2018.
133. PANDA, B. R.; CHATTOPADHYAY, A. A water-soluble polythiophene-Au nanoparticle composite for pH sensing. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 316, n. 2, p. 962–967, 2007.
134. OLIVEIRA, M. M.; ZARBIN, A. J. G. Carbon Nanotubes Decorated with both Gold Nanoparticles and Polythiophene. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 48, p. 18783–18786, 2008.
135. YOUK, J. H.; LOCKLIN, J.; XIA, C.; PARK, M.-K.; ADVINCULA, R. Preparation of Gold Nanoparticles from a Polyelectrolyte Complex Solution of Terthiophene Amphiphiles. **Langmuir**, v. 17, n. 15, p. 4681–4683, 2001.
136. HUANG, H.; YANG, X. One-step, shape control synthesis of gold nanoparticles stabilized by 3-thiopheneacetic acid. **Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 255, n. 1–3, p. 11–17, 2005.
137. JUNG, Y. J.; GOVINDAIAH, P.; PARK, T.-J.; LEE, S. J.; RYU, D. Y.; KIM, J. H.; CHEONG, I. W. Luminescent gold-poly(thiophene) nanoaggregates prepared by one-step oxidative

- polymerization. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 43, p. 9770–9774, 2010.
138. ZOTTI, G.; SCHIAVON, G.; BERLIN, A.; PAGANI, G. Thiophene oligomers as polythiophene models. 1. Anodic coupling of thiophene oligomers to dimers: a kinetic investigation. **Chemistry of Materials**, v. 5, n. 4, p. 430–436, 1993.

Anexos

Anexo I – Material Suplementar da Modelagem Molecular

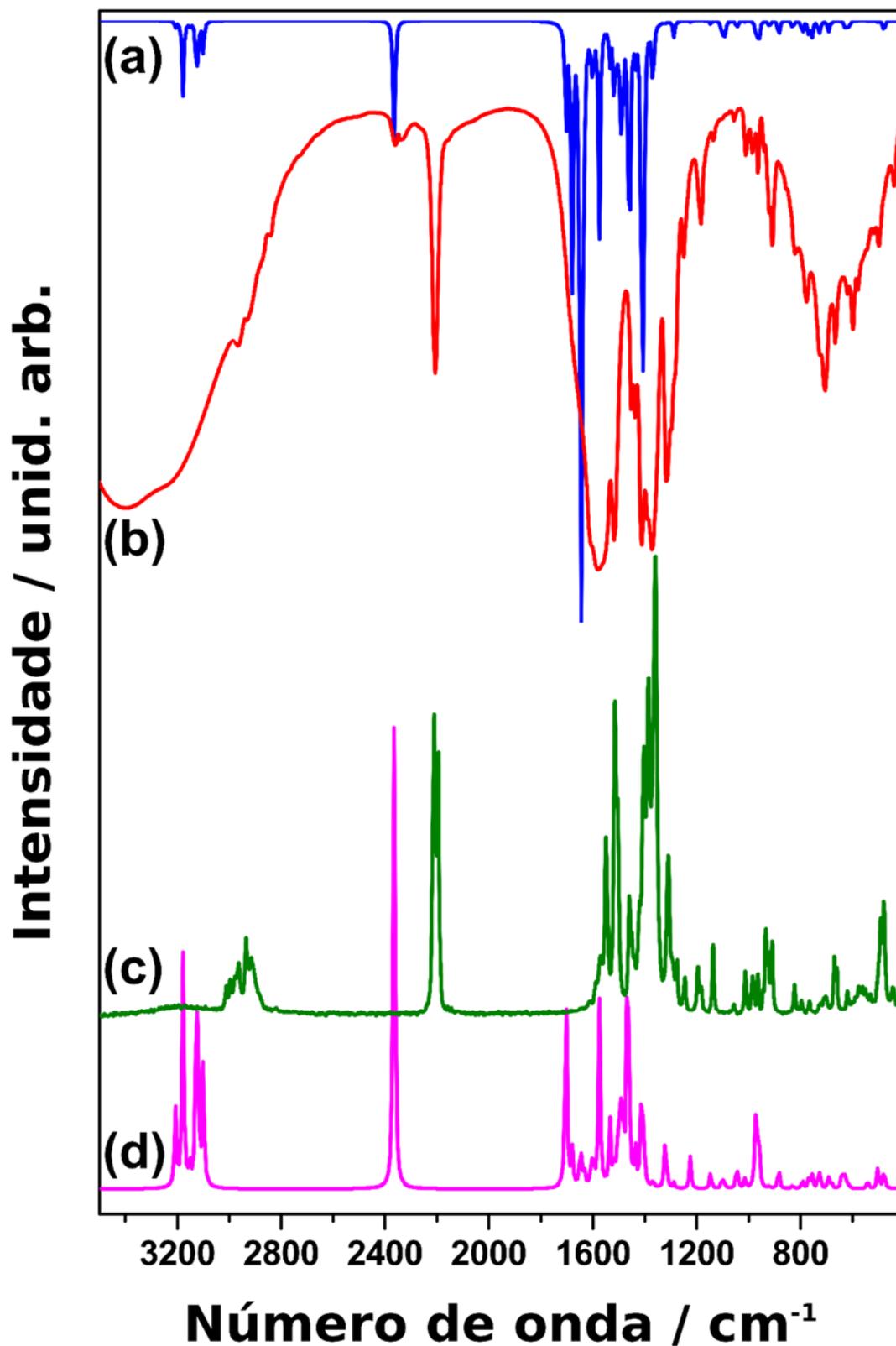


Figura 83. Comparação dos espectros vibracionais: (a) FTIR simulado ran^+ , (b) FTIR experimental $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$, (c) Raman experimental $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$ e (d) Raman simulado $[\text{Sr}_2(\text{ran})]$. Simulação usando DFT (M06-2X, cc-pVTZ, vácuo)

Tabela 20. Energia e composição percentual por grupo funcional dos orbitais calculados (M06-2X/cc-pVTZ/SMD = água) para a estrutura otimizada do estado fundamental do ran⁴

OM		Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais				
			-CO ₂ ⁻	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-N(CH ₂ CO ₂ ⁻) ₂	Tiofeno
176	L+87	17,48	6	20	21	39	14
175	L+86	17,37	3	5	72	15	5
174	L+85	17,33	33	15	11	24	17
173	L+84	17,15	8	9	7	56	20
172	L+83	17,08	8	19	10	35	28
171	L+82	16,88	4	9	21	39	27
170	L+81	16,72	18	3	27	32	20
169	L+80	16,61	7	11	21	46	15
168	L+79	16,5	10	13	22	34	21
167	L+78	15,97	4	7	18	47	24
166	L+77	15,89	10	7	2	57	24
165	L+76	15,72	4	4	10	52	30
164	L+75	15,53	23	10	2	32	33
163	L+74	15,42	15	8	6	26	46
162	L+73	15,21	6	-1	2	81	14
161	L+72	14,93	0	17	24	34	25
160	L+71	14,84	3	9	3	49	37
159	L+70	14,61	4	25	21	34	17
158	L+69	14,59	3	5	42	28	22
157	L+68	14,47	7	3	10	45	35
156	L+67	14,15	6	5	45	20	25
155	L+66	14,09	3	2	30	42	22
154	L+65	13,92	2	9	8	49	31
153	L+64	13,75	3	14	26	36	21
152	L+63	13,7	3	1	21	45	29
151	L+62	13,6	7	5	10	50	29
150	L+61	13,54	3	11	9	67	9
149	L+60	13,4	3	20	53	26	0
148	L+59	13,29	4	38	16	37	5
147	L+58	13,05	-2	4	12	51	36
146	L+57	12,93	1	7	10	34	47
145	L+56	12,88	4	-3	40	17	43
144	L+55	12,69	-3	10	18	39	37
143	L+54	12,54	4	9	11	42	34
142	L+53	12,23	20	8	19	13	41
141	L+52	12,17	4	38	28	29	1
140	L+51	11,91	14	6	16	40	23
139	L+50	11,62	42	5	9	29	14
138	L+49	11,51	10	10	0	45	35
137	L+48	11,43	2	-12	9	37	64
136	L+47	11,25	7	9	8	48	27

OM	Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais					
		-CO ₂ ⁻	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-N(CH ₂ CO ₂) ₂	Tiofeno	
135	L+46	10,92	1	5	13	59	22
134	L+45	10,74	5	27	13	35	19
133	L+44	10,57	12	6	20	15	47
132	L+43	10,52	20	8	13	33	26
131	L+42	10,37	18	22	13	16	32
130	L+41	10,15	8	6	27	20	39
129	L+40	10,06	8	32	10	10	40
128	L+39	9,9	42	8	10	31	10
127	L+38	9,77	30	3	24	25	18
126	L+37	9,65	37	16	16	14	17
125	L+36	9,42	39	7	30	8	16
124	L+35	9,13	7	1	5	72	15
123	L+34	9,08	13	1	9	50	27
122	L+33	8,9	53	32	10	23	-16
121	L+32	8,71	4	28	14	25	29
120	L+31	8,54	10	21	23	12	34
119	L+30	8,53	13	6	10	41	29
118	L+29	8,18	19	8	20	16	35
117	L+28	7,86	16	13	5	44	23
116	L+27	7,78	22	17	44	0	18
115	L+26	7,6	2	-3	4	68	30
114	L+25	7,36	6	5	15	50	25
113	L+24	7,16	39	0	7	23	33
112	L+23	6,68	19	0	32	37	12
111	L+22	6,44	12	8	32	35	13
110	L+21	6,22	-3	10	12	41	41
109	L+20	6,03	3	6	40	30	20
108	L+19	5,71	4	0	28	41	27
107	L+18	5,56	18	8	61	13	0
106	L+17	5,28	1	-6	20	47	40
105	L+16	5,08	3	3	9	77	9
104	L+15	4,99	1	33	13	23	30
103	L+14	4,71	6	11	1	48	34
102	L+13	4,66	10	1	29	28	33
101	L+12	4,36	17	4	33	22	25
100	L+11	4,23	43	3	5	28	21
99	L+10	3,96	1	5	13	63	19
98	L+9	3,49	5	0	13	56	27
97	L+8	3,18	3	0	53	20	25
96	L+7	2,83	1	4	13	70	11
95	L+6	2,72	2	3	56	31	8
94	L+5	2,62	1	-6	40	45	21

OM		Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais				
			-CO ₂ ⁻	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-N(CH ₂ CO ₂) ₂	Tiofeno
93	L+4	2,42	1	13	7	73	8
92	L+3	2,4	0	25	6	46	22
91	L+2	1,44	1	29	1	24	45
90	L+1	0,88	13	30	3	4	50
89	LUMO	0,36	12	5	2	13	68
88	HOMO	-6,49	4	6	1	35	54
87	H-1	-7,93	1	7	24	4	64
86	H-2	-8,49	0	0	0	100	0
85	H-3	-8,53	8	2	21	44	25
84	H-4	-8,57	45	0	45	5	5
83	H-5	-8,66	24	0	45	29	2
82	H-6	-8,7	21	0	13	63	3
81	H-7	-8,81	17	0	32	40	11
80	H-8	-8,86	45	0	23	18	14
79	H-9	-8,89	12	1	69	14	4
78	H-10	-8,91	25	1	2	67	5
77	H-11	-8,96	25	0	0	71	3
76	H-12	-9,05	35	0	19	36	10
75	H-13	-9,08	8	0	5	81	5
74	H-14	-10,17	5	1	5	50	39
73	H-15	-10,59	1	42	4	9	43
72	H-16	-10,88	4	38	16	7	35
71	H-17	-11,18	1	32	12	36	19
70	H-18	-11,34	3	4	57	24	12
69	H-19	-11,65	3	15	1	62	18
68	H-20	-11,92	1	15	6	68	10
67	H-21	-11,96	4	31	18	22	25
66	H-22	-12,32	2	59	13	10	17
65	H-23	-12,49	13	21	13	23	30
64	H-24	-12,93	17	6	27	36	15
63	H-25	-13,08	20	5	10	51	15
62	H-26	-13,26	31	2	29	25	14
61	H-27	-13,32	18	1	33	41	8
60	H-28	-13,39	28	1	16	42	12
59	H-29	-13,62	52	0	32	10	5
58	H-30	-13,78	3	2	9	84	3
57	H-31	-13,88	6	3	7	73	10
56	H-32	-13,91	1	1	2	92	4
55	H-33	-14,16	18	2	47	15	18
54	H-34	-14,25	15	2	51	18	13
53	H-35	-14,36	26	4	27	16	27
52	H-36	-14,82	4	1	6	78	10

OM		Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais				
			-CO ₂ ⁻	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-N(CH ₂ CO ₂) ₂	Tiofeno
51	H-37	-14,93	3	2	5	76	14
50	H-38	-15,62	31	4	19	26	21
49	H-39	-15,7	7	2	32	46	13
48	H-40	-16,07	3	0	39	46	12
47	H-41	-16,35	8	0	3	79	10
46	H-42	-17,12	0	4	15	47	35
45	H-43	-18,12	5	7	2	50	36
44	H-44	-18,77	25	19	5	1	51
43	H-45	-20,48	9	0	15	30	46
42	H-46	-21,6	0	5	32	39	24
41	H-47	-22,55	3	2	3	74	18
40	H-48	-23,19	4	8	5	30	52
39	H-49	-23,65	0	3	30	12	54
38	H-50	-26,49	2	9	3	10	75
37	H-51	-27,61	0	84	1	3	13
36	H-52	-28,7	1	0	99	0	0
35	H-53	-28,75	99	0	1	0	0
34	H-54	-28,8	0	0	0	99	0
33	H-55	-28,82	0	0	0	99	1
32	H-56	-29,43	0	1	0	72	27
31	H-57	-31,33	3	0	96	0	1
30	H-58	-31,41	94	0	3	0	3
29	H-59	-31,42	0	0	0	100	0
28	H-60	-31,5	0	0	0	99	1
27	H-61	-168,8	0	0	0	0	100
26	H-62	-168,85	0	0	0	0	100
25	H-63	-168,92	0	0	0	0	100
24	H-64	-225,54	0	0	0	0	100
23	H-65	-286,41	0	0	100	0	0
22	H-66	-287,11	0	0	0	0	100
21	H-67	-287,28	0	0	0	0	100
20	H-68	-287,3	0	0	0	0	100
19	H-69	-287,44	0	0	0	100	0
18	H-70	-287,47	0	0	0	100	0
17	H-71	-287,87	0	100	0	0	0
16	H-72	-289,12	0	0	0	0	100
15	H-73	-289,14	0	0	100	0	0
14	H-74	-289,16	0	0	0	100	0
13	H-75	-289,2	0	0	0	100	0
12	H-76	-289,35	100	0	0	0	0
11	H-77	-401,11	0	100	0	0	0
10	H-78	-402,29	0	0	0	100	0

OM	Energia / eV	% Participação por Grupos Funcionais					
		-CO ₂ ⁻	-CN	-CH ₂ CO ₂ ⁻	-N(CH ₂ CO ₂ ⁻) ₂	Tiofeno	
9	H-79	-532,2	0	0	100	0	0
8	H-80	-532,28	0	0	0	100	0
7	H-81	-532,29	0	0	100	0	0
6	H-82	-532,3	100	0	0	0	0
5	H-83	-532,31	100	0	0	0	0
4	H-84	-532,31	0	0	0	100	0
3	H-85	-532,38	0	0	0	100	0
2	H-86	-532,39	0	0	0	100	0
1	H-87	-2447,73	0	0	0	0	100

Tabela 21. Transições eletrônicas (entre estados singleto) calculadas considerando os primeiros 50 estados singleto para o ran⁴ usando TD-DFT (M06L/cc-pVTZ/SMD = água). As contribuições para cada linha no espectro calculado foram obtidas usando-se o software GaussSum 3.0.

Transição	Comprimento de onda / nm	Força do oscilador / uni. arb.	Contribuições	
			Majoritárias	Minoritárias
1	310,558307272	0,2561	HOMO→LUMO (88%)	HOMO→L+1 (6%)
2	298,167940484	0,051	HOMO→L+1 (72%)	H-3→LUMO (2%), H-1→LUMO (8%), HOMO→LUMO (6%), HOMO→L+2 (8%)
3	286,914106894	0,0007	H-1→LUMO (15%), HOMO→L+2 (82%)	HOMO→L+1 (2%)
4	284,824702532	0,0001	H-2→LUMO (99%)	
5	282,552855543	0,0295	H-3→LUMO (16%), H-1→LUMO (63%)	H-4→LUMO (4%), HOMO→L+1 (6%), HOMO→L+2 (8%)
6	277,611770924	0,0427	H-3→LUMO (78%)	H-4→LUMO (7%), H-1→LUMO (7%), HOMO→L+1 (4%), HOMO→L+2 (2%)
7	266,443584149	0,06	H-4→LUMO (84%)	H-9→LUMO (2%), H-3→LUMO (2%), H-1→LUMO (4%), HOMO→L+1 (3%)
8	261,973488732	0,0001	H-2→L+1 (76%)	H-6→LUMO (6%), H-5→LUMO (9%), H-1→L+1 (8%)
9	261,840706663	0,01	H-6→LUMO (13%), H-5→LUMO (66%), H-2→L+1 (18%)	H-8→LUMO (2%)
10	261,382537868	0,0111	H-1→L+1 (83%)	H-5→LUMO (5%), H-4→L+1 (2%), H-3→L+1 (2%), H-2→L+1 (6%)
11	260,986387008	0,0217	H-6→LUMO (81%), H-5→LUMO (15%)	H-1→L+1 (2%)
12	256,58449331	0,0014	H-3→L+1 (95%)	H-4→L+1 (2%), H-1→L+1 (2%)
13	253,785141467	0,0012	H-7→LUMO (98%)	
14	247,330273918	0,0112	H-4→L+1 (93%)	H-1→L+1 (2%)

Transição	Comprimento de onda / nm)	Força do oscilador / uni. arb.	Contribuições	
			Majoritárias	Minoritárias
15	242,682755607	0,0053	H-6→L+1 (45%), H-5→L+1 (48%)	H-8→LUMO (2%)
16	242,421775794	0,0102	H-6→L+1 (54%), H-5→L+1 (42%)	
17	241,444554171	0,0044	H-1→L+2 (89%)	HOMO→L+3 (6%)
18	240,965916491	0,0022	H-10→LUMO (14%), H-8→LUMO (25%), HOMO→L+3 (47%)	H-1→L+2 (7%)
19	240,433209247	0,0048	H-10→LUMO (39%), H-8→LUMO (14%), HOMO→L+3 (40%)	H-9→LUMO (2%), H-2→L+2 (2%)
20	240,265474899	0,0029	H-2→L+2 (93%)	H-11→LUMO (2%), H-10→LUMO (2%)
21	239,199338283	0,004	H-11→LUMO (47%), H-9→LUMO (28%)	H-13→LUMO (3%), H-10→LUMO (5%), H-8→LUMO (7%), H-2→L+2 (3%), HOMO→L+3 (4%)
22	238,179220079	0,0011	H-10→LUMO (33%), H-8→LUMO (24%), H-3→L+2 (18%)	H-13→LUMO (2%), H-12→LUMO (4%), H-11→LUMO (7%), H-9→LUMO (3%), HOMO→L+3 (2%)
23	236,877768885	0,0128	H-8→LUMO (10%), H-3→L+2 (71%)	H-12→LUMO (2%), H-11→LUMO (7%), H-10→LUMO (2%), H-9→LUMO (2%), HOMO→L+4 (4%)
24	235,949136986	0,0103	H-11→LUMO (31%), H-9→LUMO (36%)	H-13→LUMO (6%), H-12→LUMO (2%), H-9→L+1 (9%), H-3→L+2 (8%)
25	235,58598657	0,0042	H-7→L+1 (92%)	HOMO→L+4 (4%)
26	234,3879483	0,0017	HOMO→L+4 (82%)	H-13→LUMO (2%), H-12→LUMO (7%), H-7→L+1 (5%)
27	233,338087912	0,0099	H-12→LUMO (71%)	H-13→LUMO (9%), H-11→LUMO (3%), H-9→LUMO (2%), H-8→LUMO (3%), HOMO→L+4 (6%)
28	229,966600535	0,0023	H-4→L+2 (98%)	
29	228,105002414	0,0115	H-13→LUMO (21%), H-8→L+1 (58%), HOMO→L+5 (13%)	
30	227,581624134	0,0016	HOMO→L+5 (86%)	H-13→LUMO (4%), H-8→L+1 (8%)
31	224,482976973	0,0031	H-5→L+2 (97%)	
32	223,98820843	0,0039	H-6→L+2 (95%)	
33	223,447281367	0,0018	H-10→L+1 (81%)	H-11→L+1 (8%), H-9→L+1 (6%)

Anexo I – Material Suplementar da Modelagem Molecular

Transição	Comprimento de onda / nm)	Força do oscilador / uni. arb.	Contribuições	
			Majoritárias	Minoritárias
34	222,632776104	0,0126	H-11→L+1 (64%), H-10→L+1 (13%), H-9→L+1 (16%)	H-13→L+1 (2%)
35	221,139715714	0,0025	HOMO→L+6 (98%)	
36	219,212137789	0,0161	H-7→L+2 (90%)	H-13→LUMO (2%), H-12→L+1 (2%), H-8→L+1 (2%)
37	218,952765536	0,0025	H-13→L+1 (11%), H-12→L+1 (53%), H-9→L+1 (18%)	H-13→LUMO (4%), H-11→L+1 (6%), H-9→LUMO (3%), H-7→L+2 (2%)
38	215,650936657	0,0054	H-13→L+1 (11%), H-12→L+1 (23%), H-11→L+1 (13%), H-9→L+1 (30%)	H-13→LUMO (3%), H-9→LUMO (8%), H-9→L+2 (5%)
39	213,067869071	0,0175	H-8→L+2 (91%)	H-13→LUMO (3%)
40	211,393144213	0,1137	H-13→LUMO (15%), H-9→L+2 (53%)	H-12→LUMO (3%), H-9→LUMO (2%), H-8→L+1 (8%), H-8→L+2 (5%), H-7→L+2 (2%)
41	209,8226316	0,1676	H-13→LUMO (13%), H-9→L+2 (40%)	H-12→LUMO (4%), H-11→L+1 (2%), H-10→L+2 (4%), H-9→L+1 (9%), H-8→L+1 (9%), H-8→L+2 (3%), H-7→L+2 (2%), H-3→L+3 (2%)
42	207,751793784	0,0042	H-10→L+2 (12%), H-1→L+3 (80%)	H-13→L+1 (5%)
43	207,501452716	0,0218	H-10→L+2 (67%), H-1→L+3 (17%)	H-13→LUMO (2%), H-13→L+1 (7%), H-12→L+1 (2%)
44	207,050972783	0,0612	H-13→L+1 (43%), H-12→L+1 (10%), H-11→L+2 (14%), H-10→L+2 (14%)	H-13→L+2 (3%), H-2→L+3 (6%), H-1→L+3 (2%)
45	206,719564187	0,0024	H-2→L+3 (89%)	H-11→L+2 (8%)
46	205,728259736	0,0155	H-11→L+2 (74%)	H-13→L+1 (9%), H-12→L+1 (3%), H-12→L+2 (5%), H-10→L+2 (2%), H-2→L+3 (4%)
47	204,018681628	0,0157	H-3→L+3 (93%)	H-1→L+4 (2%)
48	203,456231662	0,0035	H-1→L+4 (96%)	H-3→L+3 (2%)
49	203,179497578	0,0077	H-12→L+2 (88%)	H-13→L+1 (3%), H-11→L+2 (2%), H-2→L+4 (2%)
50	202,225074233	0,0036	H-2→L+4 (97%)	H-12→L+2 (2%)




Figura 84. Espectro eletrônico calculado usando-se método semi-empírico ZINDO-S para o ranB

Anexo II – Súmula Curricular

Dados Pessoais

Julio Cesar da Rocha

Naturalidade: **Curitiba – PR;**

Data de nascimento: **24/12/1982 (36 anos)**

rochajcs@gmailcom

Formação Acadêmica

- **Doutorado em Química** (em andamento): Programa de Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP)
- [2013] **Mestrado em Química: Complexos macrocíclicos tetraiminodifenólicos de cobre, manganês e zinco. síntese e caracterização estrutural, espectroscópica, magnética e eletroquímica.** Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) da Universidade Federal do Paraná (UFPR);
- [2010] **Bacharelado em Química** - UFPR;
- [2005] **Habilitação em Farmácia Industrial** - Centro Universitário Positivo (UNICENP);
- [2004] **Bacharelado em Farmácia** - UNICENP.

Histórico Profissional na Área

- [Desde 10/2017] **Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC): professor colaborador.** Disciplinas de Mineralogia, Química Geral, Inorgânica e Tecnológica para os cursos do Centro de Ciências Tecnológicas (CCT);
- [1º sem/2016] **IQ-USP: monitor** (voluntário). Disciplina Química de Elementos (QFL1231). Supervisão: Profa. Denise de Oliveira Silva;
- [1º sem/2014] **IQ-USP: monitor** (bolsista). Disciplina Química Geral (QFL137). Supervisão: Profa. Dalva L. A. de Faria
- [2º sem/2013] **IQ-USP: monitor** (voluntário). Disciplina Química de Coordenação (QFL2145). Supervisão: Prof. Henrique E. Toma
- [02/2010 a 12/2012] **ONG e Curso Pré-Vestibular Em Ação: professor voluntário.** Disciplinas de química em nível pré-vestibular;
- [03/2010 a 02/2011] **UFPR: bolsista de iniciação científica (IC).** Laboratório de Química Bioinorgânica do Departamento de Química (DQUI) da UFPR. Supervisão: Prof. Fábio Souza Nunes;
- [03/2009 a 12/2009] **UFPR: monitor** (bolsista). Disciplina de Química de Complexos (CQ413). Supervisão: Profa. Jaísa Fernandes Soares.

Artigos Publicados

1. DA ROCHA, J. C.; ZAMBIAZI, P. J.; HÖRNER, M.; NUNES, F. S. Nitrate-Bridged One-Dimension Coordination Polymer Self-Assembled from a N_4O_2 -Tetraaminodiphenolate Dicopper(II) Macrocyclic Complex. *Journal of Chemistry*, **Journal of Chemistry**, v. 2015, p. 1-6, 2015.
2. DA ROCHA, J. C.; ZAMBIAZI, P. J.; HÖRNER, M.; PONETI, G.; RIBEIRO, R. R.; NUNES, F. S. Crystallographic evidence of metal scrambling in an N_4O_2 -tetraaminodiphenolate macrocyclic complex, **Journal of Molecular Structure**, v. 1072, n. 1, p. 69-76, 2014.
3. DA ROCHA, J. C.; PONETI, G.; FERREIRA, J. G.; RIBEIRO, R. R.; NUNES, F. S. Spectroscopic, electrochemical, magnetic and structural investigations of dimanganese-(II/II) and mixed-valence-(II/III)-tetraaminodiphenolate complexes, **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 8, p. 1528-1535, 2014.
4. WEGERMANN, C. A.; DA ROCHA, J. C.; DRECHSEL, S. M.; NUNES, F. S. Semi-empirical ZINDO/S description of the electronic structure and the spectral features of methyl orange and its products of oxidation. A study of relationship between molecular geometry and spectroscopic properties, **Dyes and Pigments**, v. 99, p. 839-849, 2013.
5. SAMULEWSKI, R. B.; DA ROCHA, J. C.; STIELER, R.; LANG, E. S.; EVANS, D. J.; PONETI, G.; NASCIMENTO, O. R.; RIBEIRO, R. R.; NUNES, F. S. Supramolecular assembly of new heteropolymetalic molecules based on tetraaminodiphenolate macrocycle and hexacyanometallate anions: Magnetostructural and spectroscopic properties, **Polyhedron**, v. 30, p. 1997-2006, 2011.
6. SAMULEWSKI, R. B.; DA ROCHA, J. C.; FUGANTI, O.; STIELER, R.; LANG, E. S.; VAZ, M. G. F.; NUNES, F. S. Structure, spectroelectrochemistry and magnetic properties of a dicobalt(II)-tetraaminodiphenolate complex, **Journal of Molecular Structure**, v. 984, p. 354-358, 2010.

Resumos em Anais de Congresso

1. ROCHA, Julio C.; MELO, F. M.; SHINOHARA, J. S.; TOMA, H. E. A New Synthesis of Gold Nanoparticles by Tetravalent Anion Ranelate under Mild Conditions. In: **46th World Chemistry Congress**, São Paulo – SP, 2017.
2. DA ROCHA, J. C.; SAMULEWSKI, R. B.; STIELER, R.; LANG, E. S.; EVANS, D. J.; PONETI, G.; NASCIMENTO, O. R.; RIBEIRO, R. R.; NUNES, F. S. Supramolecular assembly of new heteropolymetalic molecules based on tetraaminodiphenolate macrocycle and hexacyanometallate anions: Magnetostructural and spectroscopic properties. In: **Workshop on Synthetic Inorganic Chemistry**, Bento Gonçalves - RS, 2011.
1. SAMULEWSKI, R. B.; CASTRO, K. A. D. de F.; COSTA, T. C. do A.; DA ROCHA, J. C.; RIBEIRO, R. R.; NUNES, F. S.; NAKAGAKI, S. Investigação e comparação das atividades catalíticas em meio homogêneo e heterogêneo de um complexo de cobre em reação de oxidação de cicloocteno, cicloexano e catecol. In: **16º Congresso Brasileiro de Catálise (CBCat)**, Campos do Jordão - SP, 2011.
2. DA ROCHA, J. C.; SAMULEWSKI, R. B.; STIELER, R.; RIBEIRO, R. R.; LANG, E. S.; NUNES, F. S. Complexos macrocíclicos polinucleares mediados por ponte cianeto. síntese,

caracterização e estudos de comunicação intermetálica. aplicações em química supramolecular.. In: **18º Evento de Iniciação Científica da Universidade Federal do Paraná - 18º EVINCI**, Curitiba - PR, 2010.

3. **DA ROCHA, J. C.**; SAMULEWSKI, R. B.; FUGANTI, O.; RIBEIRO, R. R.; STIELER, R.; LANG, E. S.; NUNES, F. S. Síntese e caracterização estrutural e espectroscópica de um novo complexo macrocíclico pentanuclear contendo um ligante tetraaminodifenólico: $\{[\text{Cu}_2(\text{tidf})(\text{OH}_2)]_2[(\text{m-CN})_2\text{Fe}(\text{CN})_4]\} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. In: **XVIII Encontro de Química da Região Sul**, Curitiba - PR, 2010.
4. SAMULEWSKI, R. B.; **DA ROCHA, J. C.**; FUGANTI, O. ; STIELER, R.; LANG, E. S.; VAZ, M. G. F.; NUNES, F. S. Estrutura, espectroeletróquímica e propriedades magnéticas do complexo binuclear $[\text{Co}_2(\text{tidf})(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. In: **XVIII Encontro de Química da Região Sul**, Curitiba - PR, 2010.

Participação em Eventos Acadêmicos

1. **46th World Chemistry Congress**, São Paulo – SP, 2017;
2. **São Paulo School of Advanced Science on Electrochemistry, Energy Conversion and Storage (SPASECS)**, São Paulo - SP, 2013;
3. **Workshop on Synthetic Inorganic Chemistry (WQIS)**, Bento Gonçalves, 2011;
4. **18º Evento de Iniciação Científica da Universidade Federal do Paraná**. Curitiba - PR, 2010;
5. **XVIII Encontro de Química da Região Sul**. Curitiba - PR, 2010;
6. **XVI Encontro de Química da Região Sul**. Blumenau - SC, 2008;
7. **XXVIII Escola de Verão Em Química Prof. Dr. José Tércio B. Ferreira**. São Carlos - SP, 2008;
8. **VIII Jornada Farmacêutica e II Mostra Acadêmica Integrada da Farmácia da Universidade Federal do Paraná**. Curitiba - PR, 2007;
9. **XIV Semana de Química da UFPR**. Curitiba - PR, 2007.