



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Victor Branco de Sousa

Desenvolvimento do sistema NaYF_4 : Yb/Tm@ZIF-8/ NH_2 ancorado ao composto de coordenação $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ para liberação controlada de NO por *UpConversion*: Síntese, Caracterização, Estudo do potencial terapêutico e Modelagem computacional

Recife

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Victor Branco de Sousa

Desenvolvimento do sistema NaYF_4 : Yb/Tm@ZIF-8/ NH_2 ancorado ao composto de coordenação $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ para liberação controlada de NO por *UpConversion*: Síntese, Caracterização, Estudo do potencial terapêutico e Modelagem computacional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Severino Alves Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo

Recife

2023

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S725d Sousa, Victor Branco de.

Desenvolvimento do sistema NaYF_4 : Yb/Tm@ZIF-8/ NH_2 ancorado ao composto de coordenação $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ para liberação controlada de NO por *UpConversion*: síntese, caracterização, estudo do potencial terapêutico e modelagem computacional / Victor Branco de Sousa.– 2023.

87 f.: il., fig.

Orientador: Severino Alves Júnior.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Programa de Pós-graduação em Química. Recife, 2023.

Inclui referências.

1. Câncer. 2. Complexos de rutênio nitrosil. 3. Upconversion nanoparticles. 4. Óxido nítrico. 5. Liberação controlada. I. Alves Júnior, Severino (orientador). II. Título.

VICTOR BRANCO DE SOUSA

“Desenvolvimento do sistema NaYF₄: Yb/Tm @ZIF-8/NH₂ ancorado ao composto de coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ para liberação controlada de NO por UpConversion: Síntese, Caracterização, Estudo do potencial terapêutico e Modelagem computacional”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica

Aprovada em: 27/07/2023

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Severino Alves Júnior
(Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof. Dr. Eduardo Henrique Lago Falcão
(Examinador Interno)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof.^a Dra. Idalina Maria Moreira de Carvalho
(Examinadora Externa)
Departamento de Química Orgânica e Inorgânica
Universidade Federal do Ceará**

**Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças
(Examinador Externo)
Departamento de Química
Universidade Federal da Paraíba**

“A minha vó Maria Alves por tudo o que me ensinou, por todos os momentos vividos e principalmente, pelo Amor, Carinho e Dedicação mútua até o fim de sua caminhada.”

AGRADECIMENTOS

- A minha avó Maria Alves por toda dedicação durante sua vida;
- A minha Tia Débora Alves por sempre acreditar e me apoiar;
- Ao meu pai em memória e a minha mãe pela ajuda;
- A Rodrigo Costa por toda companhia, carinho e cuidado durante minha estadia no Ceará;
- A Giovanna por estar comigo nas longas horas de sínteses dos nanomateriais;
- Prof. Dr. Severino Alves por ter acreditado no meu trabalho;
- Prof. Dr. Luiz Gonzaga pelo acolhimento no período que eu estava no laboratório na UFC;
- Aos meus melhores amigos: Eduardo, Maria Eduarda, Keyla, Isley e Kaio por me apoiarem a todo momento;
- A todo Corpo Docente da UFPE que participou dando sua contribuição na minha formação como Mestre em Química;
- Aos amigos que eu fiz no Laboratório de Bioinorgânica na UFC em especial a Walyson e o Vitor por me ajudar em todos os momentos da minha pesquisa com rutênio;
- As centrais analíticas do DQ/UFRPE, DQF/UFPE, DF/UFPE e ao CENAUREMN/UFC;
- Aos meus amigos do BSTR pelos momentos de descontração;
- A José Yago por toda ajuda com as análises de MEV e MET, e as orientações que ajudou a desenvolver o trabalho;
- Prof. Dr. Ricardo Longo pelas orientações da parte teórica.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1	A Neoplasia Maligna	17
2.2	As Nanopartículas de Conversão Ascendente	19
2.3	As Estruturas de Imidazolato Zeolítico (ZIFs)	20
2.4	Os Compostos de Coordenação de Rutênio	22
2.5	O Óxido Nítrico	24
3	OBJETIVO	27
4	PARTE EXPERIMENTAL	28
4.1	Materiais Utilizados: Solventes e Reagentes	28
4.2	Síntese dos Sais de Lantanídeo	28
4.2.1	Síntese do Cloreto de Ítrio, Itérbio e Túlio	28
4.3	Síntese dos Nanosistemas	29
4.3.1	Síntese das Nanopartículas de NaYF ₄ : Yb/Tm	29
4.3.2	Preparação da Superfície das Nanopartículas de NaYF ₄ : Yb/Tm	30
4.3.3	Síntese do Sistema NaYF ₄ : Yb/Tm@Zif-8	31
4.3.4	Funcionalização do Sistema NaYF ₄ : Yb/Tm@Zif-8 com grupos aminos (-NH ₂)	31
4.4	Síntese do Ligante e dos Compostos de Coordenação	32
4.4.1	Síntese do 4 4'-dicarboxi-2 2'-bipiridina (dc-bpy)	32
4.4.2	Síntese do cis-[Ru(dc-bpy) ₂ (Cl) ₂]	33
4.4.3	Síntese do cis-[Ru(dc-bpy) ₂ (SO ₃)(NO)]PF ₆	34
4.5	Síntese do Sistema NaYF ₄ : Yb/Tm@Zif-8/NH ₂ ancorado ao [Ru(dc-bpy) ₂ (SO ₃)(NO)]PF ₆	36
5	PARTE COMPUTACIONAL	37
5.1	Modelagem Computacional do Composto de Coordenação cis-[Ru(dc-bpy) ₂ (SO ₃)(NO)]PF ₆	37
6	CARACTERIZAÇÕES REALIZADAS DOS SISTEMAS E COMPOSTOS OBTIDOS	38
6.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho	38

6.2	Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível	38
6.3	Espectroscopia Eletrônica de Luminescência	38
6.3.1	Espectroscopia de Emissão	38
6.4	Difratometria de Raio-X	39
6.5	Microscopia Eletrônica de Varredura	39
6.6	Microscopia Eletrônica de Transmissão e Espectroscopia de Raio-X por Energia Dispersiva	39
6.7	Voltametria Cíclica	39
7	ENSAIOS DE REATIVIDADE DO COMPOSTO DE COORDENAÇÃO COM NO E DO SISTEMA NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆	39
7.1	Determinação do pH de interconversão do NO⁺/NO₂⁻	39
7.2	Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação com Luz Azul do Composto de Coordenação	40
7.3	Ensaio para Detecção de NO/HNO	40
7.4	Teste de reatividade sob irradiação no Infravermelho Próximo do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ com cPTIO	40
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
8.1	Estudo dos Nanosistemas	41
8.1.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho	41
8.1.2	Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível	42
8.1.3	Espectroscopia Eletrônica de Luminescência – Espectroscopia de Emissão	43
8.1.4	Difratometria de Raio-X	46
8.1.5	Microscopia Eletrônica de Varredura	49
8.1.6	Microscopia Eletrônica de Transmissão e Espectroscopia de Raio-X por Energia Dispersiva	52
8.2	Estudo do Ligante e dos Compostos de Coordenação	53
8.2.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho	53
8.2.2	Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível	54
8.2.3	Voltametria Cíclica	57

8.3	Ensaio de Reatividade do Composto de Coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆	58
8.3.1	Determinação da Constante de Equilíbrio para a Conversão NO ⁺ /NO ₂ ⁻	58
8.3.2	Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação com Luz Azul	61
8.3.3	Ensaio para Detecção de NO/HNO	62
8.4	Cálculos Teórico-Computacional do Composto de Coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆	65
8.5	Estudo do Sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH -[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆	71
8.5.1	Espectroscopia na Região do Infravermelho	71
8.5.2	Espectroscopia Eletrônica de Luminescência – Espectroscopia de Emissão	73
8.5.3	Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível	74
8.6	Ensaio de Reatividade do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH -[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆	75
8.6.1	Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação no Vermelho Próximo	75
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	83

RESUMO

O desenvolvimento de novos agentes antineoplásico é de grande interesse farmacológico, uma vez que a neoplasia maligna é a segunda maior causa de mortalidade mundial segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Diante da conjuntura vivida, são de grande importância os estudos de novos quimioterápicos capazes de proporcionar um melhor tratamento aos tumores malignos, com efeitos colaterais atenuados. Os compostos de coordenação de rutênio (II) contendo como ligante o grupo nitrosil (NO^+) vem sendo estudados e as pesquisas demonstram que esses sistemas são favoráveis ao tratamento de diversos cânceres em seus diversos estágios. Diante dessa problemática, o trabalho teve como objetivo ancorar um novo composto coordenação de rutênio (II) com ligantes bipyridínicos modificados e o grupo nitrosil (NO^+) com formulação $[\text{RuL1L2}(\text{NO})(\text{SO}_3)]^+$ sendo L1 e L2 = 4,4'-COOH-2,2'-bpy, a um sistema que possui nanopartículas de conversão ascendente (do inglês *Upconversion Nanoparticles*) de fluoreto de ítrio dopado com itérbio e túlio (NaYF_4 : Yb, Tm) recoberta por uma estrutura de imidazolato zeolítico (Zif-8) funcionalizada com grupos aminos (NH_2) (sistema carço-casca do inglês *core-shell*). Assim, foram obtidos o sistema NaYF_4 : Yb/Tm@Zif-8/ NH_2 (UCNp@Zif-8/ NH_2), o composto de coordenação cis- $[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ (RuNO) e o sistema NaYF_4 : Yb/Tm@Zif-8/NH- $[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ (UCNp@Zif-8/NH-RuNO) com as metodologias propostas, possuindo características físicas e químicas distintas para aplicações biológicas. Os dados obtidos com a microscopia eletrônica de varredura, microscopia eletrônica de transmissão e a espectroscopia de raios-X por energia dispersiva corroboram para confirmar a formação do sistema *core-shell*, os estudos de conversão ascendente de energia demonstraram a capacidade do sistema final absorver na região de 980 nm com alta emissão na região do violeta e azul. As análises de FTIR e UV-Vis corroboram para a obtenção do composto de coordenação desejado, além do mais o RuNO^+ demonstrou região de absorção na mesma faixa de emissão do sistema. O complexo metálico também apresentou um pH de interconversão $\text{NO}^+ \rightleftharpoons \text{NO}_2$ de 9,07, demonstrando estabilidade em pH fisiológico. A obtenção do sistema final UCNp@Zif-8/NH-RuNO foi confirmada através de FTIR e UV-Vis e os teste de irradiação utilizando um laser na região de 980 nm e o *scavenger* específico cPTIO demonstram a capacidade do sistema realizar liberação controlada de NO através de *upconversion*.

Palavras-chaves: Câncer; Complexos de rutênio nitrosil; *Upconversion nanoparticles*; Óxido nítrico; Liberação controlada.

ABSTRACT

The development of new antineoplastic agents is of great pharmacological interest, as malignant neoplasia is the second leading cause of global mortality according to the World Health Organization (WHO). Given the current situation, studies of new chemotherapeutic agents capable of providing better treatment for malignant tumors with attenuated side effects are of great importance. Ruthenium (II) coordination compounds containing nitrosyl (NO⁺) groups as ligands have been studied, and research shows that these systems are favorable for the treatment of various cancers at different stages. In light of this issue, the objective of the work was to anchor a new ruthenium (II) coordination compound with modified bipyridine ligands and the nitrosyl (NO⁺) group with the formulation [RuL₁L₂(NO)(SO₃)]⁺, where L₁ and L₂ = 4,4'-COOH-2,2'-bpy, to a system with upconversion nanoparticles of yttrium fluoride doped with ytterbium and thulium (NaYF₄: Yb, Tm) coated by a zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) structure functionalized with amino groups (NH₂) (core-shell system). Thus, the NaYF₄: Yb/Tm@ZIF-8/NH₂ (UCNp@ZIF-8/NH₂) system, the cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (RuNO⁺) coordination compound, and the NaYF₄: Yb/Tm@ZIF-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (UCNp@ZIF-8/NH-RuNO⁺) system were obtained using the proposed methodologies, possessing distinct physical and chemical characteristics for biological applications. Data obtained from scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, and energy-dispersive spectroscopy confirm the formation of the core-shell system. Upconversion energy studies demonstrated the final system's ability to absorb in the 980 nm region with high emission in the violet and blue regions. FTIR and UV-Vis analyses corroborate the formation of the desired coordination compound, and moreover, RuNO⁺ showed an absorption region in the same emission range as the system. The metal complex also presented a NO⁺ ↔ NO₂ interconversion pH of 9.07, demonstrating stability at physiological pH. The formation of the final UCNp@ZIF-8/NH-RuNO⁺ system was confirmed through FTIR and UV-Vis, and irradiation tests using a laser in the 980 nm region and the specific scavenger cPTIO demonstrate the system's ability to perform controlled NO release through upconversion.

Keywords: Cancer; Nitrosyl ruthenium complexes; Upconversion nanoparticles; Nitric oxide; Controlled release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estágio do surgimento dos tumores.

Figura 2. Esquema de transferência de energia entre o itérbio e túlio.

Figura 3. Comparação entre o ângulo formado na Zif com o do formado na Zeolita.

Figura 4. Estrutura da Zif em diferentes perspectivas.

Figura 5. Esquema bioquímico das interações do rutênio (II) nitrosil no organismo quando exposto a irradiação.

Figura 6. Diagrama do orbital molecular no NO.

Figura 7. Rota sintética do óxido nítrico endógeno.

Figura 8. Ação do óxido nítrico em altas concentrações nas células tumorais.

Figura 9. Espectro de FTIR da Zif-8, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ (a) e região de 4600 – 4800 cm⁻¹ ampliada (b).

Figura 10. Espectro de UV/Vis da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ em suspensão metanoica (50 ppm).

Figura 11. Espectro de emissão da NaYF₄: Yb/Tm - 300-500nm (a), da NaYF₄: Yb/Tm - 300-400nm (b), da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 - 300-500nm (c), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 - 300-400nm (d), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ - 300-500nm (e) e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ - 300-400nm (f).

Figura 12. Espectro comparativo entre os sistemas NaYF₄: Yb/Tm, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ na faixa de 300-500nm (a) e 300-400nm (b).

Figura 13. DRX das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm e os cards da fase α e β -NaYF₄.

Figura 14. CIFs corrigidos das fases das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm em fase β (a) e α (b).

Figura 15. DRX da Zif-8 (Calculada), Zif-8 (Experimental), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂.

Figura 16. DRX da Zif-8, das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂.

Figura 17. Micrografia da Zif-8 no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).

Figura 18. Micrografia das NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).

Figura 19. Micrografia da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).

Figura 20. Micrografia do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ no MET.

Figura 21. Espectro de FTIR do 4',4-dimetil-2',2-bipiridina (dm-bpy – linha preta) e 4',4-dicarboxi-2',2-bipiridina (dc-bpy – linha azul).

Figura 22. Espectro de FTIR do cis-[Ru(dc-bpy)₂(Cl)₂] (linha preta) e cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (linha azul).

Figura 23. Espectro UV/Vis do cis-[Ru(dc-bpy)₂(Cl)₂] realizado em solução aquosa ($2,2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).

Figura 24. Espectro UV/Vis do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ realizado em solução aquosa ($1,1 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).

Figura 25. Voltamograma cíclico do cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆, em solução de 0,1 mol de HTFA com velocidade de varredura 100mV s⁻¹.

Figura 26. Espectro de UV/Vis do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ em solução aquosa em diferentes pH ($1,1 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).

Figura 27. Gráfico da Absorção em 449nm em diferentes pH e ajuste sigmoidal (a) e 1° derivada do ajuste sigmoidal.

Figura 28. Espectro de UV/Vis do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ após a adição de HTFA (0,2 mol L⁻¹).

Figura 29. Espectro UV/Vis do íon complexo *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ antes da irradiação (linha preta) e pós irradiação (linha azul).

Figura 30. Reação do cPTIO com espécies reativas de óxido nítrico (NO/HNO).

Figura 31. Espectro UV/Vis do ensaio fotoquímico, através da reação do íon complexo *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ e o cPTIO (a), região de 560nm ampliada (b).

Figura 32. Espectro computacional UV/Vis do íon complexo *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ experimental (linha preta) e o teórico def2-SVP/B3LYP (linha azul).

Figura 33. Espectro computacional UV/Vis do íon complexo *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ experimental (linha preta) e o teórico def2-SVP/ CAM-B3LYP (linha azul).

Figura 34. Contribuições dos orbitais moleculares obtidos pelo conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP em relação aos fragmentos: Ru (preto), NO⁺ (azul), SO₃ (vermelho) e dc-bpy (verde).

Figura 35. Espectro de FTIR da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ (linha preta), do *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (linha vermelha) e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (linha azul).

Figura 36. Espectro de emissão do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ de 300-500nm.

Figura 37. Espectro de UV/Vis da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ em dispersão aquosa comparado com o espectro do *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ (50 ppm).

Figura 38. Espectro de UV/Vis do cPTIO em solução aquosa, medido em diversas concentrações.

Figura 39. Gráfico da absorbância vs concentração da banda de 560 nm e sua respectiva equação a partir da regressão linear.

Figura 40. Espectro de UV/Vis da dispersão contendo o sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (como branco) e o cPTIO em solução tampão fosfato (0,1 mol L⁻¹) (a) e área de 560 nm ampliada (b).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes e Solventes utilizados nas sínteses dos compostos.

Tabela 2. Funcionais e bases utilizados para os cálculos teóricos.

Tabela 3. Dados do UV/Vis do composto $\text{cis-[Ru(dc-bpy)}_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ em solução aquosa.

Tabela 4. Descrição das frequências vibracionais calculas através do Gaussian09.

Tabela 5. Dados cristalográficos de distância de ligação entre o Ru-N (NO) e N-O (NO) encontrados em literatura.

Tabela 6. Distâncias de ligações entre o Ru-N (NO) e N-O (NO) teóricas.

Tabela 7. Transições eletrônicas referente as bandas 284 nm, 348 nm, 419 nm e 497 nm, do conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP.

Tabela 8. Dados da concentração de cPTIO em ppm obtidos utilizando a equação da curva de calibração.

LISTA DE ABREVIATURAS

UCNp – *UpConversion Nanoparticles* (Nanopartículas de Conversão Ascendente)

Zif - *Zeolitic Imidazolate Framework* (Estrutura de Imidazolato Zeolítico)

IARC - *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

MDR – *MultiDrug Resistance* (Resistência a Múltiplas Drogas)

NIR - Near Infrared (Infravermelho Próximo)

APTE - *Addition de Photon par Transferts D'energie* (Adição de Fótons por Transferência de Energia)

MOF - *Metal-Organic Frameworks* (Estruturas Metal-Orgânica)

dc-bpy – 4,4'- dicarboxi 2,2'- bipyridina

PVP – Polivinilpirrolidona

AO - Ácido Oleico

1-ODE - 1-Octadeceno

1 INTRODUÇÃO

O estudo de nanosistemas com capacidade de realizar conversão ascendente (do inglês *UpConversion Nanoparticles* - UCNp) se tornou uma área de grande interesse na atualidade devido a sua versatilidade de aplicação, dentre as possíveis aplicações podemos destacar sua utilização na terapia fotodinâmica, na terapia fototérmica, na radioterapia e quimioterapia tumoral, bioterapia tumoral, entre outras.¹ Outra classe de composto que veem ganhando destaque são os compostos de coordenação de rutênio (II) que apresentam bons resultados no tratamento das neoplasias malignas em diversos estágios, mas não se limitam a isso, pois dependendo do ligante em sua primeira esfera de coordenação podem ser aplicados em diversas áreas.²

Os compostos de coordenação de rutênio contendo o grupo nitrosil possuem a possibilidade de liberar óxido nítrico quando irradiado com luz azul, essa molécula quando liberada em meio biológico possuem grande valor por proporcionar vasodilatação e atuar também na inibição de enzimas capazes de proporcionar o tratamento do câncer.³ Devido as dificuldades associadas ao tratamento oncológico com os atuais fármacos comerciais tais como seus efeitos colaterais e falta de especificidade, os sistemas contendo UCNp e os nitrosilos compostos de rutênio se apresentam como promissores para o tratamento dos tumores malignos.

Assim, nesse trabalho foi sintetizado nanopartículas de fluoreto de ítrio dopado com itérbio e túlio (NaYF₄: Yb/Tm), recoberta com imidazolato zeolítico (Zif-8) funcionalizada para conseguir ancorar o novo nitrosilo complexo de rutênio que realizará liberação controlada de óxido nítrico por conversão ascendente de energia, como uma inovação terapêutica afim de minimizar os efeitos colaterais esperados nos regimes de tratamento oncológicos tradicionais.

¹ LUO, Z., YI, Z., LIU, X. Surface Engineering of Lanthanide Nanoparticles for Oncotherapy. **Acc. Chem. Res.**, 56, 4, 425–439, 2023.

² COELHO, N. C. F., ANDRADE, M. H. P. S., SOUSA, V. B., SILVA, W. E., BELIAN, M. F. Metalofármacos à Base de Rutênio: Uma Busca por Complexos Metálicos Bioativos de Baixa Toxicidade. **Rev. Virtual Quim.**, 15(3), 608-620, 2023.

³ SILVA, A. M. et al. Influence of nitro ruthenium isomerization on photochemically induced nitric oxide release: Vasorelaxant activities. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 243, 112166, 2023.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A Neoplasia maligna

A neoplasia maligna é um termo utilizado para se referir a desordens genéticas no nDNA (DNA nuclear) desencadeando novos crescimentos celulares desordenados, de modo geral o termo mais utilizado é o câncer e no uso médico pode ser referido a tumores malignos. Essas nomenclaturas são utilizadas para designar mais de 200 tipos de anormalidades com diferentes potenciais clínicos.⁴ Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) o câncer é a segunda maior causa de mortalidade mundial com índices de 19,3 milhões de novos casos e 9,9 milhões de óbitos e estima-se para o Brasil que no triênio 2023-2025 ocorrerá 704 mil novos casos.^{5,6}

As alterações no DNA podem ser desencadeadas por diversos fatores como: hereditariedade, tabagismo, hábitos pessoais de má alimentação, radiações, compostos químicos, toxicidade causada por um patógeno (vírus ou bactéria).⁷ O processo de formação desse tumor é denominado de carcinogênese sendo composto por 3 estágios (Figura 1):⁸

1. Estágio de Iniciação: Os genes sofrem alterações por agentes cancerígenos, neste estágio a célula encontra-se geneticamente alterada, não sendo possível ser detectada clinicamente;
2. Estágio de Promoção: Neste estágio as células iniciadas sofrem influência de agentes oncopromotores, transformando a célula em célula maligna de forma lenta e gradual;

⁴ KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins, patologia básica**. Tradução da 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 928, 2013.

⁵ SANTOS, M. O. et al. Estimativas de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 69(1): e-213700, 2023.

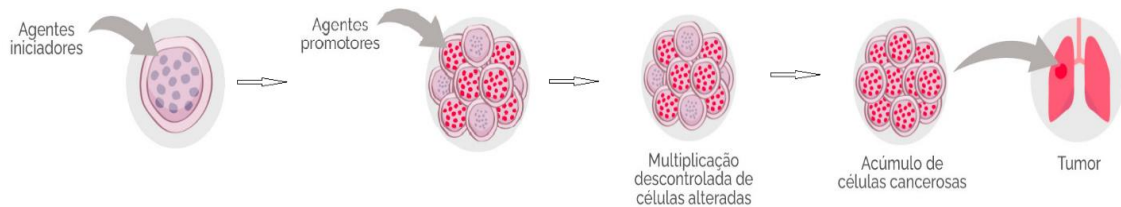
⁶ SURG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JAMEL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA CANCER J CLIN**, 2021.

⁷ INCA - Instituto Nacional de de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer>> .Acesso 11/05/2023.

⁸ INCA - Instituto Nacional de de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>> . Acesso 15/07/2023.

3. Estágio de Progressão: Este estágio se caracteriza como a multiplicação celular desordenada e irreversível, seguindo até o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos.

Figura 1. Estágio do surgimento dos tumores.



Fonte: Figura adaptada do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Os tumores uma vez formados podem ser classificados como benignos e malignos dependendo do seu potencial clínico, sendo benignos os tumores com características micro e macroscópicas relativamente inocentes, permanecendo localizável, já os malignos são lesões que invadem e destroem estruturas adjacentes e possuem a capacidade de disseminar-se para outros locais (metástase), no entanto possuem como característica comum o parênquima (células transformadas) e o estroma (tecido conectivo, vasos sanguíneos e células inflamatórias derivadas do hospedeiro).⁴

Atualmente se dispõe de 3 métodos de tratamento ao câncer que podem ser usados separadamente ou em conjunto, dependendo do potencial clínico do tumor, sendo eles a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Apesar dos avanços científicos-tecnológicos, o tratamento dessa doença se mostra desafiador devido a fatores da biologia evolutiva como: fenômeno conhecido como bomba de efluxo (Efeito de Resistência à Múltiplas Drogas – MDR), Angiogênese e Superexpressão da telomerase que contribuem para dificultar o tratamento e sobrevida dos pacientes.^{9,10}

⁹ Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 11/05/2023.

¹⁰ DA SILVA, R. G.; SILVA, W. E.; BELIAN, M. F. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. **Rev. Virtual Quim.**, 10 (5), 1140-1167, 2018.

2.2 As Nanopartículas Conversão Ascendente

As nanopartículas de conversão ascendente (do inglês *UpConversion Nanoparticle* – UCNp) conseguem converter com precisão radiação de baixa energia compatível com o meio biológico (radiação da faixa do vermelho próximo - NIR) em radiação de alta energia (radiação na faixa do azul ou verde) com picos de emissão acentuados.¹¹ O processo de conversão está baseado no efeito anti-Stokes, resultando da absorção de vários fótons de baixa energia continuamente com consequente emissão de fótons de alta energia, como exemplo: os nanocristais de fluoreto de ítrio (NaYF₄) dopados com itérbio (Yb³⁺) e túlio (Tm³⁺) que conseguem realizar esta conversão sob um laser de 980nm e emitindo na região do violeta e azul.¹² O mecanismo mais popular que explica essas transferências de energias entre íons terras raras que podem ser caracterizados como íons sensibilizadores e ativadores é denominado processo de conversão ascendente por transferência sequencial de energia (do inglês: *Upconversion Process by Sequential Energy Transfer* – APTE ou ETU Process) proposto por Auzel, este mecanismo ocorre via 3 estágios: Absorção de energia de excitação, Várias transferências de energia e conversão ascendente e liberação radiativa da energia de excitação.¹³

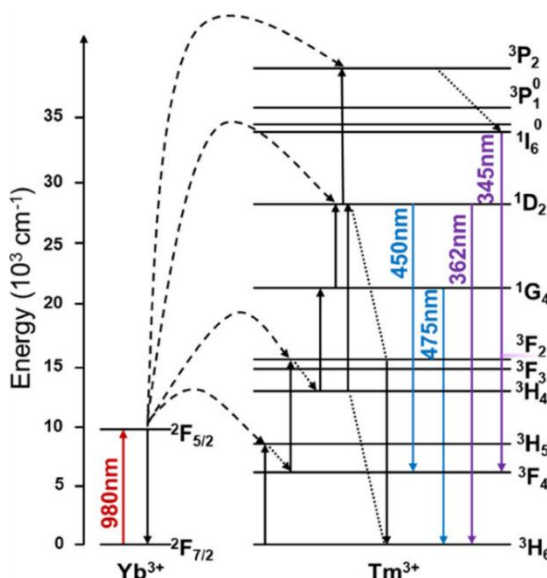
As nanopartículas de fluoreto de ítrio dopadas com itérbio (Yb³⁺) e túlio (Tm³⁺) estão fundamentadas na conversão ascendente sensibilizada, uma vez que os íons de Yb³⁺ funcionam como sensibilizadores devido a sua alta seção transversal ($1,2 \times 10^{-20} \text{ cm}^2$) de absorção em 980nm referente a transição $^2F_{7/2} \rightarrow ^2F_{5/2}$. Como consequência, essa energia absorvida ressoa muito bem com os íons de Tm³⁺ que atuam como íons ativadores ocasionado as transições no violeta: $^1I_6 \rightarrow ^3F_4$, $^1D_2 \rightarrow ^3H_6$ e no azul: $^1D_2 \rightarrow ^3F_4$, $^1G_4 \rightarrow ^3H_6$, como pode ser demonstrado na Figura 2.

¹¹ SU, Y., LIU, L., WEN, S. Broadband NaYF₄:Yb,Tm@NaYF₄:Yb,Nd@TiO₂ Nanoparticles Anchored on SiO₂/Carbon Electrospun Fibers for Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants. *ACS Appl. Nano Mater.* 4, 11, 12576–12587. 2021.

¹² CAO, C., LIU, Q., SHI, M., FENG, W., LI, F. Lanthanide-Doped Nanoparticles with Upconversion and Downshifting Near-Infrared Luminescence for Bioimaging. *Inorg. Chem.*, 58, 14, 9351–9357, 2019.

¹³ AUZEL, F. Upconversion and anti-Stokes Processes with f and d Ions in Solids. *Chem. Rev.*, 104, pg. 139-173, 2004.

Figura 2. Esquema de transferência de energia entre o íterbio e túlio.



Fonte: Poliukhova et al (2022).

As nanopartículas de NaYF₄: Yb, Tm, vem sendo estudadas e aplicadas a sistemas biológico como um ótimo sistema para entrega de fármacos. Isso deve-se a alta estabilidade, após receberam radiação NIR permitindo a combinação desse sistema com outros para liberação controlada de fármacos.¹⁴ Logo, a aplicação desse sistema aos compostos de Ru^{II}-nitrosil para liberação controlada de NO se demonstra como uma boa perspectiva para aplicação farmacológica, estudos recentes demonstraram a eficiência de liberação induzido por luz de NO para aplicações clínicas.¹⁵

2.3 As Estruturas de Imidazolato Zeolítico (ZIFs)

As estruturas de imidazolato zeolítico (do inglês Zeolitic Imidazolate Framework - ZIF) são subcategorias de MOFs (do inglês *Metal-Organic Frameworks*), que possuem topologia similar as zeolitas (Si(Al)O₄) por serem formadas por íons com geometria tetraédrica.¹⁶ Uma das ZIFs que mais se destaca nas pesquisas e aplicações é a ZIF-8, que pode ser obtida a partir da reação do nitrato de zinco (Zn(NO₃)₂) com o ligante 2-metilimidazol (HmIm), esse ligante

¹⁴ RODRÍGUEZ, e. m., et al. Controlled Synthesis of Up-Conversion NaYF₄:Yb,Tm Nanoparticles for Drug Release under Near IR-Light Therapy. **Biomedicines**; 9(12): 1953, 2021.

¹⁵ ZHAO, J., et al. Enhanced luminescence intensity of near-infrared-sensitized upconversion nanoparticles via Ca²⁺ doping for a nitric oxide release platform. **J. Mater. Chem. B**, 8, 6481, 2020.

¹⁶ HOSEINPOUR, V., SHARIATINIA, Z. Applications of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) in bone tissue engineering: A review. **Tissue and Cell**, v. 72, 2021.

a liberação gradual dos poros no nanocristal.¹⁹ Assim, as ZIFs propiciam a produção de materiais do tipo caroço-casca (core-shell) até sistemas caroço-casca-casca (core-shell-shell) biocompatíveis. Vale ressaltar que a capacidade de funcionalizar essas estruturas abre possibilidades de conseguir ancorar e/ou adsorver inúmeros compostos como os complexos de Ru^{II}-nitrosil para entrega de NO controlada para aplicações clínicas.

2.4 Os Compostos de Coordenação de Rutênio

Desde 1804, as soluções de azul de rutênio são conhecidas por Fourcloy.²⁰ A partir das soluções azul de rutênio Gilbert e Wilkinson produzem complexos de geometria trans com nitrilas, aminas e fosfinas.²¹ As sínteses dos compostos de Rutênio como um agente antineoplásico se inicia na década de 70 com Clarke, a partir de teste *in vitro* verificou a inibição de DNA nuclear e proteínas em células de carcinoma.²² A partir desses estudos significativos, os compostos de rutênio II e III se tornaram alvo para aplicações biológicas, vale ressaltar que características como: forma compostos de coordenação com geometria octaédrica, estabilidade dos vários estados de oxidação (principalmente II e III), barreiras de interconversão muito baixa entre os estados de oxidação, estabilidade biológica e baixa toxicidade tornam esses compostos potências fármacos.²³

A atividade farmacológica do rutênio ainda não é bem elucidada, mas estudos indicam que após administração desses compostos eles são estabilizados por transportadores ativos como albumina e transferrina (Figura 5), outros mecanismos propõem que a captação desse metal no organismo pode se dar pelo transporte da difusão passiva e endocitose, vale ressaltar ainda que a atuação dessa classe de compostos em nosso organismo se dá por ligações

¹⁹ VASCONCELOS, I. B., et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC Advances**, 2 (25), pp. 9437-9442, 2012.

²⁰ BEITITH, A., CRECZINSKY-PASA, T. B., BONETTI, V.R., KOZEN, M., SEIFRIZ, I., PAULA, M. M.S., FRANCO, C. V., CALIXTO, J.B. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. **Europe Journal Pharmacology**. v. 26, p. 289-297, 1999.

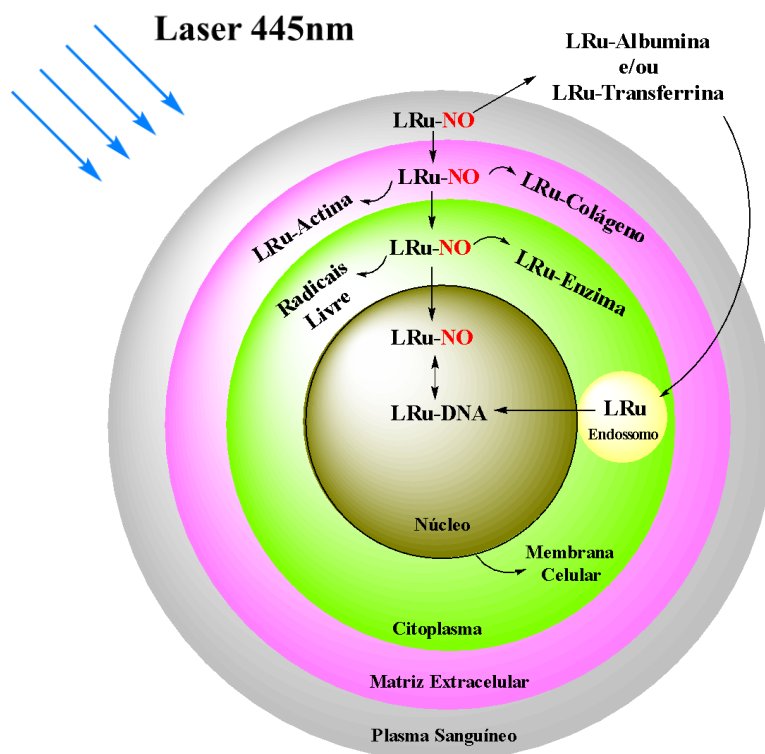
²¹ GILBERT, J. D.; WILKINSON, G. New complexes of ruthenium (II) with triphenylphosphine and other ligands. **Journal of The Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical**, 1969.

²² CLARKE, M.J. **Oncological implication of the chemistry of ruthenium**. *Met. Ions Biol. Syst.* v. 11, 1980.

²³ CLARKE, M.J., Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coordination Chemistry Reviews*, 232(1-2), p. 69-93, 2002.

coordenativas com os ácidos nucleicos, proteínas, mitocôndrias, bloqueio do ciclo celular, inibição de quinases e topoisomerases.²⁴

Figura 5. Esquema bioquímico das interações do rutênio (II) nitrosil no organismo quando exposto a irradiação.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A pesar de sua inúmera aplicabilidade, os nitrosilo complexo de rutênio são pouco explorados em relação ao seu potencial terapêutico na área da cardiologia a pesar de ter estudos recentes de sua aplicação como vasodilatador, efeitos hipotensivos, anti-inflamatório, antioxidante, dentre outras.²⁴ Os complexos de rutênio (II) também são estudados como potenciais antineoplásicos por conseguirem atuar em diferentes estágios de câncer e em linhagens celulares que possuem resistência a fármacos comerciais, podemos destacar o NAMI-

²⁴ NETO, J. O. et al. Synthesis and potential vasorelaxant effect of a novel ruthenium-based nitro complex. *Journal of Inorganic Biochemistry*, V. 228, 2022.

A (Na[trans-RuCl₄(ImH)(DMSO)]), KP1019 ([InH][trans-RuCl₄(In)₂]) e o TLD 143 (rac-[Ru(dmb)₂(IP-3T)]Cl₂) aplicado na terapia fotodinâmica.^{25,26}

2.5 O Óxido Nítrico

O óxido nítrico possui um papel importante no sistema biológico, principalmente nos processos de relaxamento do endotélio. O prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina foi concedido em 1998 devido a um conjunto de estudos substanciais do envolvimento do NO na proteção de patologias humanas venosas e cardíacas, além de entender os mecanismos de produção no sistema endotelial pelo óxido nítrico sintase (NOS).²⁷ O NO é uma molécula gasosa (P.E. = -151,7°C), incolor, monomérico, possui solubilidade parcial em água, mas é altamente solúvel em solventes orgânicos devido a seu caráter lipofílico, tendo um tempo de meia vida de 10 segundos convertendo-se por oxidação a nitrato e nitrito.²⁸

Uma característica pertinente dessa molécula é ser um radical livre, uma vez que possui um elétron desemparelhado como é possível observar no diagrama da Figura 6, devido a sua alta reatividade pode reagir tanto com oxigênio quando ser oxidado ao íon nitrosil.²⁹

²⁵ MONRO, S.; COLÓN, K. L.; YINA, H.; ROQUE, J.; KONDAC, P.; GUJAR, S.; THUMMELG, R. P.; LILGEH, L.; CAMERON, C. G.; MCFARLAND, S. A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. **Chem Rev.**; 119(2): 797–828, 2019.

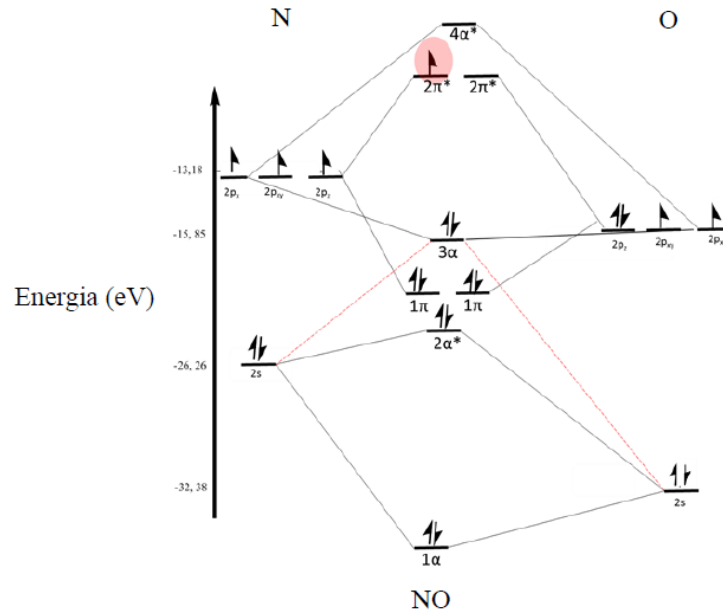
²⁶ Bouma M., Nuijen B., Jansen MT, Sava G., Flaibani A., Bult A., Beijnen JH Um estudo cinético da estabilidade química do complexo antimetastático de rutênio NAMI-A. **Int. J. Pharm.**; 248 : 239–246, 2002.

²⁷ FARAH, C., MICHEL, L. Y. M., BALLIGAND, J-L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, pgs. 292–316, 2018.

²⁸ SILVA, F. O. N. **Síntese, caracterização e reatividade de novos nitrosilo complexos de rutênio, tendo como ligante auxiliar a 2,2'-bipiridina**. 121f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

²⁹

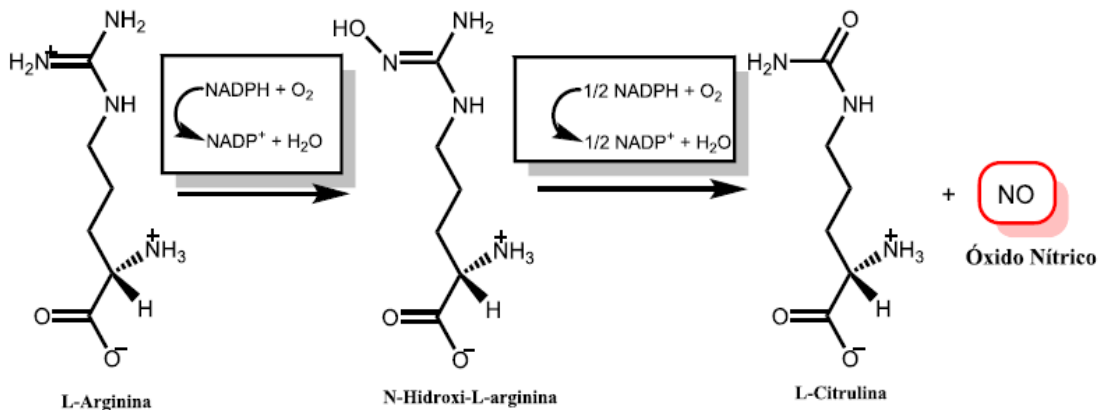
Figura 6. Diagrama do orbital molecular no NO.



Fonte: Sousa (2022).

O NO é o principal regulador da pressão sanguínea. Os mecanismos de produção a atuação se dão a partir da ativação da enzima Óxido Nítrico Sintase (do inglês *Nitric Oxide Synthase* - NOS) devido a mensageiros químicos como a acetilcolina, em meio aeróbico a NOS oxida a L-arginina até a formação da L-citrulina com consequente liberação de óxido nítrico (Figura 7).³⁰

Figura 7. Rota sintética do óxido nítrico endógeno.

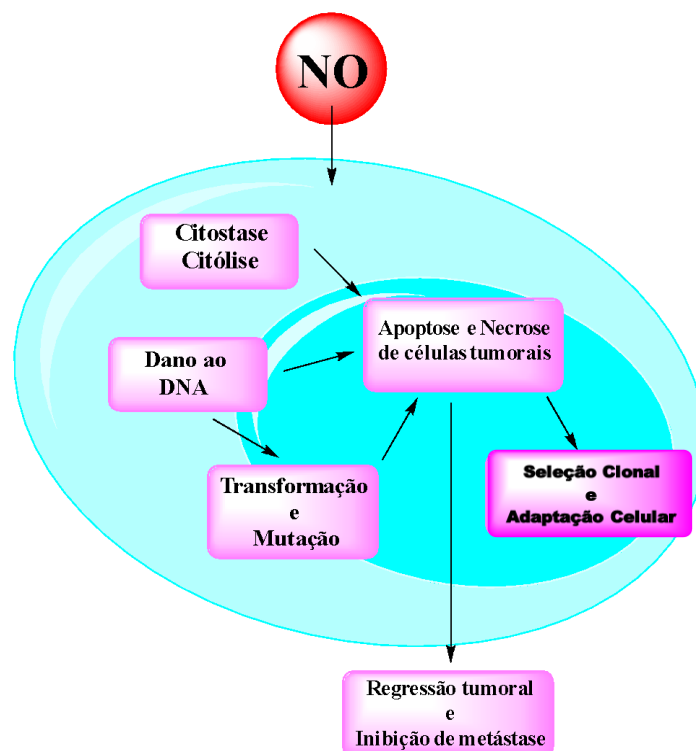


Fonte: Sousa (2022).

³⁰ KNOWLES, R. G.; MONCADA, S. Nitric oxide synthases in mammals. **Biochemical Journal**, v. 258, p. 249–258, mar. 1994.

Após ser produzido difunde-se da célula endotelial para célula muscular ativando enzima guanilato ciclase (GC), causando aumento dos níveis de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), este mecanismo diminui a quantidade de íons Ca^{2+} livre na célula muscular, causando sua relaxação.^{31,32} Vale ressaltar ainda que, estudos demonstram que o óxido nítrico media várias reações fisiológicas como: vasodilatação, migração celular, resposta imune e apoptose, sendo relatado também que regula vias como proliferação celular, morte celular e resistência a terapêutica uma vez que altas concentrações de NO promovem dano ao DNA, disfunções proteicas e mutações genicas de células cancerígenas, logo um sistema de entrega controlado de NO pode auxiliar a apoptose de neoplasias malignas.^{33,34}

Figura 8. Ação do óxido nítrico em altas concentrações nas células tumorais.



Fonte: Adaptada de Fukuruma et al (2006).

³¹ GRIFFITH, O. W., STUEHR, D. J. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. **Annu Rev Physiol.**, 57:707-36, 1995.

³² BRUNTON, L., CHABNER, B. e KNOLLMAN, B., **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition.** McGraw-Hill Education, 2011.

³³ BONAVIDA, B. Sensitizing activities of nitric oxide donors for cancer resistance to anticancer therapeutic drugs. **Biochemical Pharmacology.** V. 176, 113913, 2020.

³⁴ FUKUMURA, D., KASHIWAGI, S., JAIN, R. K. The role of nitric oxide in tumour progression. **NATURE REVIEWS CANCER.** v. 6, pag. 521 – 534, 2006.

3 OBJETIVO

Geral

Ancorar o composto de coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)NO]PF₆ a um sistema capaz de realizar conversão ascendente quando irradiado com radiação no vermelho próximo ($\lambda_{\text{máx}}=980$ nm) que consiga emitir na região do azul, para ocorrer liberação de NO induzida visando a aplicação desse composto como antitumoral.

Específicos

- Sintetizar as nanopartículas de NaYF₄: Yb, Tm;
- Sintetizar o nanomaterial NaYF₄: Yb, Tm@ZIF-8 (*core-shell*);
- Funcionalizar o nanomaterial com grupos aminos (NaYF₄: Yb, Tm@ZIF-8/NH₂);
- Caracterizar todos os nanomateriais sintetizados por Espectroscopia na Região do Infravermelho, Microscopia Eletrônica de Varredura, Microscopia Eletrônica de Transmissão, Difractometria de Raios-X, Espectroscopia Eletrônica de Luminescência e Espectroscopia de Raio-X por Energia Dispersiva;
- Sintetizar o novo composto de coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆;
- Caracterizar o composto sintetizado por Espectroscopia na Região do Infravermelho, Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta e Visível e Voltametria Cíclica;
- Ancorar o composto de coordenação obtido no sistema NaYF₄: Yb, Tm@ZIF-8/NH₂;
- Caracterizar o sistema NaYF₄: Yb, Tm@ZIF-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ sintetizado por Espectroscopia na Região do Infravermelho, Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta;
- Determinar a capacidade do complexo ancorado ao sistema citado em atuar como liberadores de NO/HNO através de ensaios de reatividade.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais: Solventes e Reagentes

Os reagentes e solventes utilizados em todos os processos estão descritos na tabela 1 e foram utilizados sem nenhum processo de purificação prévio.

Tabela 1. Reagentes e Solventes utilizados nas sínteses dos compostos.

Reagentes/Solventes	Procedência
Y ₂ O ₃ (99,99%)	Aldrich
Yb ₂ O ₃ (99,99%)	Aldrich
Tm ₂ O ₃ (99,99%)	Aldrich
H ₂ SO ₄ PA	Merck
HCl PA	Merck
1-Octadeceno 90%	Aldrich
Polivinilpirrolidona (PVP-10)	Aldrich
Ácido Oleico 99%	Merck
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	Dinâmica
2-Metilimidazol	Aldrich
Metanol PA	Synth
Etanol PA	Biograde
Hexano PA	Dinâmica
Etilenodiamina 99%	Aldrich
Água ultrapura	-
RuCl ₃ ·xH ₂ O 99%	Precious
4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina 99%	Vetec
NaNO ₂ 99%	Vetec
NaOH 99%	Vetec
NH ₄ PF ₆ 99%	Vetec
LiCl 98%	Vetec
Na ₂ SO ₃ 99%	Vetec
N, N-Dimetilformamida PA	Synth
Éter etílico PA	Synth
Na ₂ Cr ₂ O ₇ 99%	Vetec
Ácido Trifluoracético 99%	Tedia

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

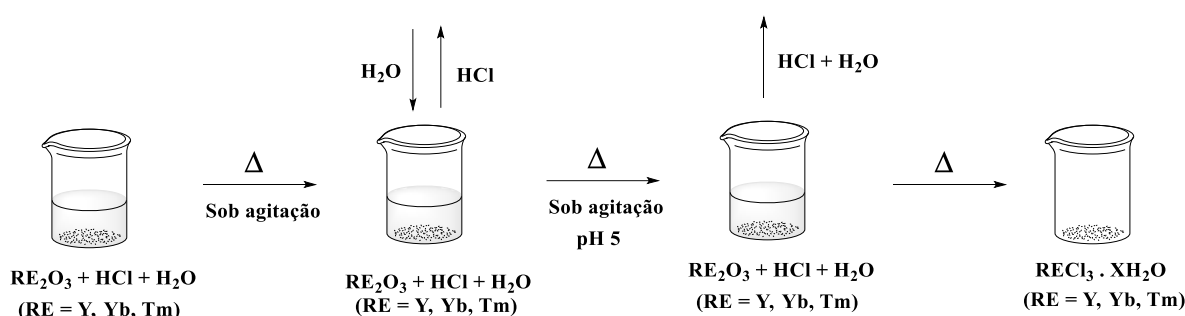
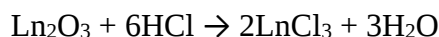
4.2 Síntese dos Sais de Lantanídeo

4.2.1 Síntese do Cloreto de Ítrio, Itérbio e Túlio

Em um béquer de 100 mL foi pesado 0,225 g (1 mmol) de óxido de ítrio, em seguida, adicionou-se 10 mL (12 mmol) de ácido clorídrico concentrado e 20 mL de água destilada, seguiu com agitação magnética e aquecimento (~120°C). A solução foi deixada até atingir quase o ponto de secura, em seguida foi adicionado 5 mL de água destilada e aferiu-se o pH. Esse

processo seguiu até o pH atingir entre 5-6. Quando o pH desejado foi obtido, o solvente foi por completo e o sólido branco foi recuperado após secagem. Esse procedimento sintético foi seguido para obtenção do Cloreto de Itérbio e Túlio.

Abaixo segue a equação estequiométrica e o esquema reacional geral da obtenção dos sais, onde Ln = Y, Yb e Tm:



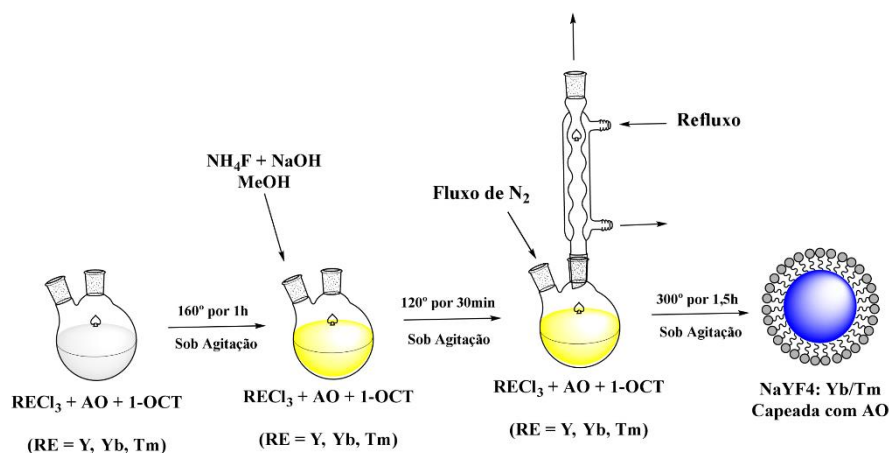
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.3 Sínteses dos Nanosistemas

4.3.1 Síntese das Nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm

Em um balão de 50 mL de duas bocas foi adicionado 0,23 g de cloreto de ítrio hexahidratado (0,78 mmol de YCl₃·6H₂O), 0,07 g cloreto de itérbio pentahidratado (0,20 mmol de YbCl₃·5H₂O), 0,007 g de cloreto de túlio heptahidratado (0,02 mmol de TmCl₃·7H₂O), 6 mL de ácido oleico (AO) e 15 mL de 1-octadeceno (1-ODE). A solução foi colocada sob agitação magnética e aquecida a 160° C para solubilizar os sais de terras raras. Em seguida, a solução foi resfriada até temperatura ambiente e foi adicionado uma segunda solução de 10 mL de metanol contendo 0,1 g de hidróxido de sódio (2,5 mmol de NaOH) e 0,14 g de fluoreto de amônio (4 mmol de NH₄F), em seguida seguiu para agitação e aquecimento (120°C) por 30 min para evaporação do metanol. Após o período, a solução foi colocada sob um fluxo de argônio, refluxo e foi aquecida a 300° C e a reação seguiu por 1,5 h. Completando o tempo descrito, observou-se uma turvação na solução. Por fim, o sólido foi recuperado por centrifugação a 6000 rpm por 10 min e lavados várias vezes com hexano: etanol (1:1) e seco a temperatura ambiente.

Abaixo segue o esquema reacional da obtenção das nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm:

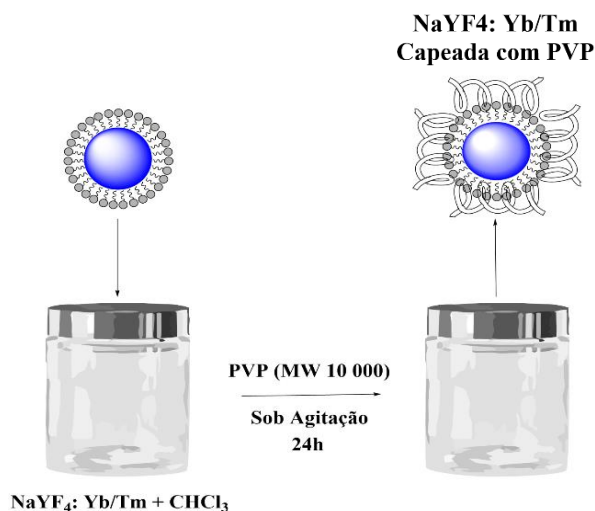


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.3.2 Preparação da Superfície das Nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm

Em um frasco de tampa rosqueada foi adicionado 30 mg de nanopartículas de fluoreto de ítrio (NaYF_4 : Yb/Tm) e 10 mL de clorofórmio e colocado sob um banho de ultrassom por um período de 10 min para dispersar as nanopartículas. Em seguida, o sistema foi colocado sob agitação magnética e uma segunda solução contendo 2 mg de PVP (Mw = 10 000) em 2 mL de clorofórmio foi adicionada. Por fim, o frasco foi tampado e a reação seguiu por um período de 24 h. Após esse tempo, o sólido foi recuperado por centrifugação a 14 000 rpm por 5 min, lavada várias vezes com etanol: água (1:1) e seco na estufa a vácuo por 24 h a 40° C.

Abaixo segue o esquema reacional da preparação da superfície das nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm com PVP:

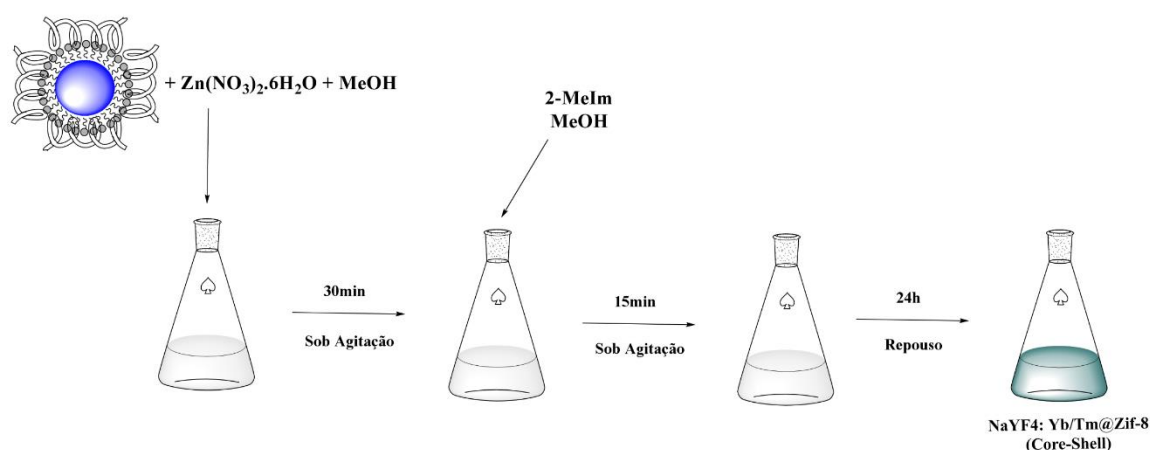


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.3.3 Síntese do Sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8

Em um erlenmeyer de 125 mL foi adicionado 30 mg de nanopartículas de fluoreto de ítrio capeadas com PVP, 0,73 g de nitrato de zinco hexahidratado (2,469 mmol de Zn(NO₃)₂·6H₂O) e 50 mL de metanol e colocado no ultrassom para redispersão das nanopartículas por 10 min, seguida por mais 30 min de agitação magnética para que as nanopartículas interajam com os íons zinco. Em seguida, foi preparada uma segunda solução contendo 0,81g de 2-metilimidazol (9,974 mmol de 2-MeIm). A segunda solução foi vertida na primeira sob agitação magnética, em 15 min foi possível verificar a solução ficar turva, pôr fim a agitação foi desligada e a solução ficou em repouso por um período de 24 h em temperatura ambiente. O sólido foi recuperado por centrifugação a 6000 rpm por 30 min e lavado várias vezes com metanol.

Abaixo segue o esquema reacional da preparação do recobrimento das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm capeadas com PVP:

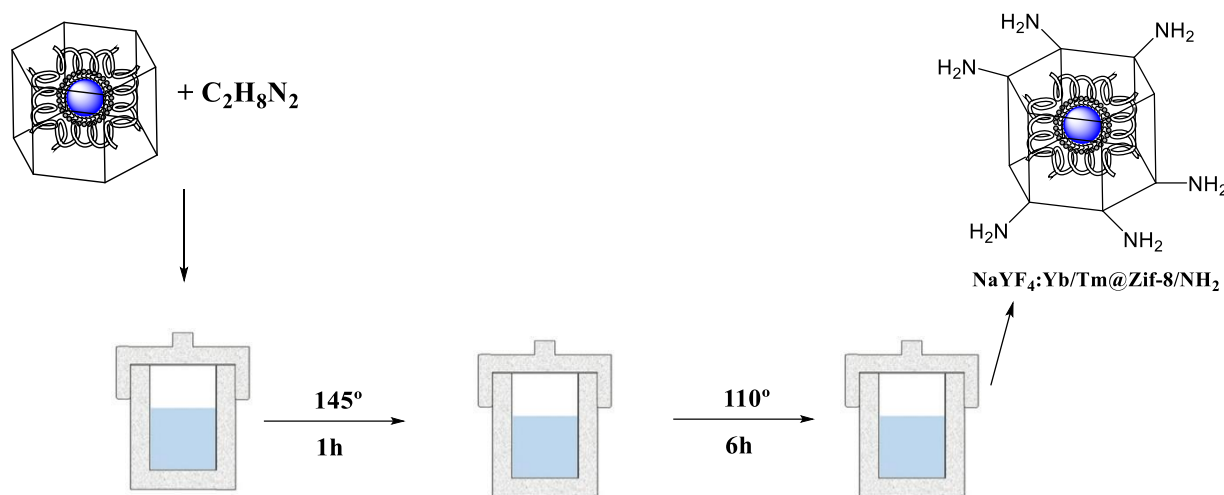


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.3.4 Funcionalização do Sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 com grupos aminos (-NH₂)

A síntese foi realizada através do método solvotermal. Em um reator de 25 mL foram adicionados 0,757 g do sistema obtido (1 mmol de NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8) e 1,7 mL de etilenodiamina (25 mmol de C₂H₈N₂). Em seguida, o reator foi colocado em um ultrassom por 30 min para dispersar o sistema e após tampar foi colocado na estufa. A reação seguiu por 1 h à 145° C e após seguiu por mais 6 h a 110° C. Por fim, o sólido foi recuperado por centrifugação a 6000 rpm por 30 min, lavado várias vezes com metanol e seco a temperatura ambiente.

Abaixo segue o esquema reacional da preparação do sistema de $\text{NaYF}_4\text{:Yb/Tm@Zif-8/NH}_2$:



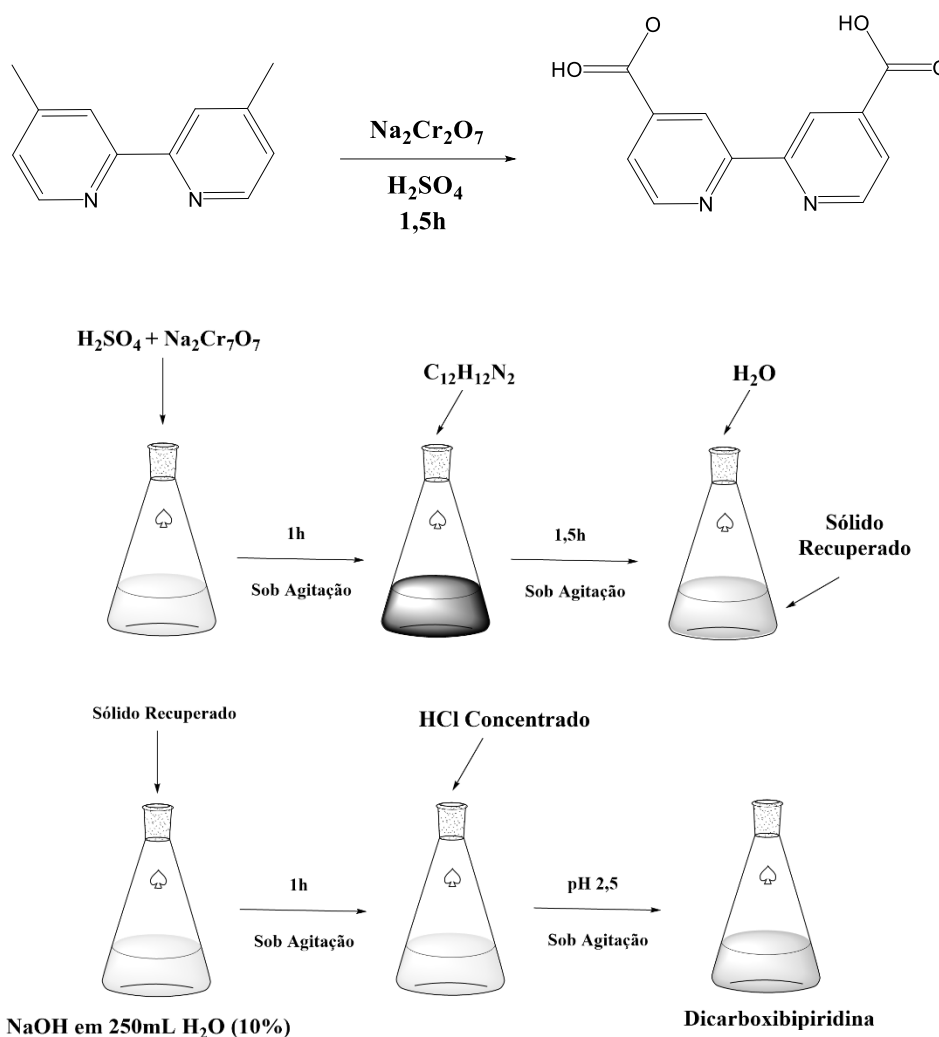
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.4 Síntese do Ligante e do Composto de Coordenação

4.4.1 Síntese do 4,4'-dicarboxi-2,2'-bipiridina (dc-bpy)

Em um erlenmeyer de 250 mL foi adicionado 6,5 mL de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4 P.A.), 1,96 g de dicromato de sódio (7 mmol de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) e colocado sob agitação magnética por um período de 1 h. Em seguida, foi adicionado à solução 0,5 g de 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (2 mmol de $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$) e deixado em agitação por 1,5 h. Finalizado o período, foi adicionado 100 mL de água destilada gelada e observou-se a precipitação de um sólido. O sólido foi recuperado por centrifugação a 5100 rpm por 5 min e lavado várias vezes com água destilada gelada. Após, o sólido obtido foi solubilizado em uma solução de 250 mL à 10% de hidróxido de sódio (625 mmol de NaOH) e deixado sob agitação magnética por 1 h. Após este tempo foi adicionado ácido clorídrico concentrado (HCl PA) até atingir pH 2,5. Atingindo o pH desejado notou-se a precipitação de um sólido, em seguida o sólido foi recuperado por centrifugação a 5100 rpm por 5 min, lavado várias vezes com água destilada e seco por liofilização.

Abaixo segue a equação estequiométrica geral da obtenção do ligante e o esquema reacional:



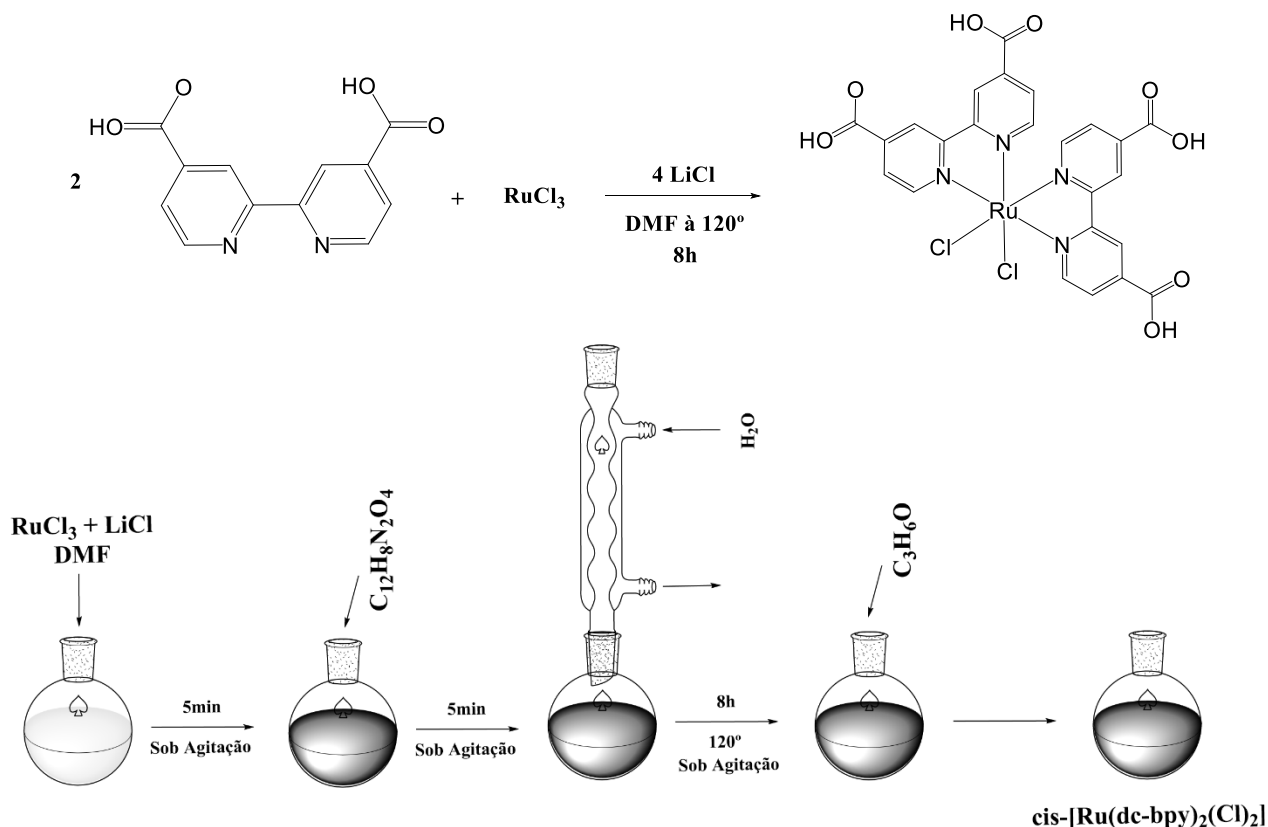
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.4.2 Síntese do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{Cl})_2]$

Em um balão de 125 mL com uma boca foi adicionado 0,26 g cloreto de rutênio (1 mmol de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) e 0,17 g de cloreto de lítio (4 mmol de LiCl), foram solubilizados em 10 mL de dimetilformamida (DMF). Em seguida, foi adicionado à solução 0,49 g de dicarboxibipiridina (2 mmol de 4,4'-dicarboxi-2,2'-bipiridina (dc-bpy)). O sistema continuou em agitação mecânica e foi levado ao refluxo em um aquecimento de 120°C por um período de 8 h. Finalizado o período, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e foi adicionado 100 mL de acetona gelada para precipitar o sólido. Por fim, o sólido foi recuperado por

centrifugação 5100 rpm por 5 min e lavado várias vezes com DMF: acetona (1:5) e seco a temperatura ambiente.

Abaixo segue a equação estequiométrica geral da obtenção do precursor e o esquema reacional:



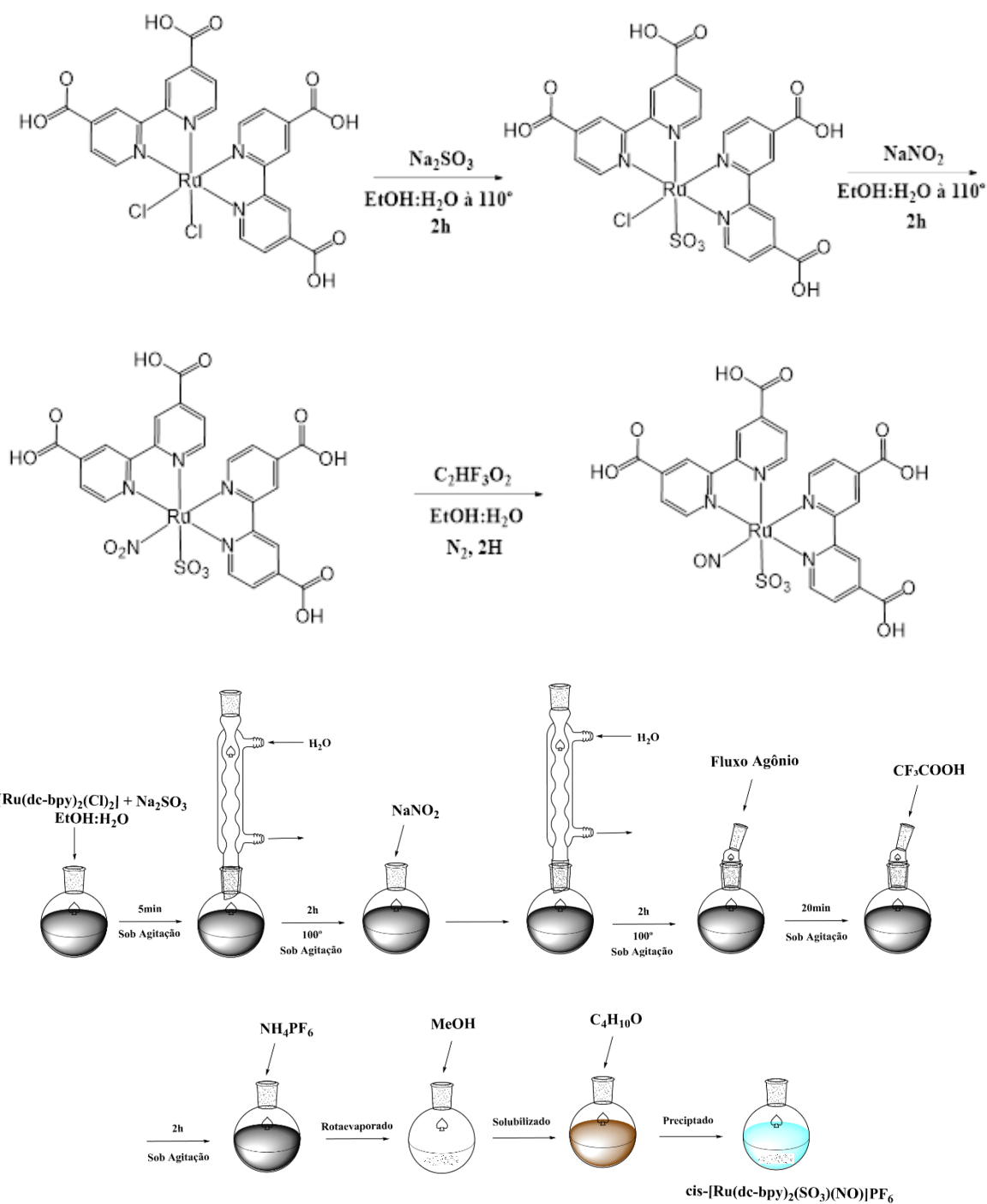
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.4.3 Síntese do cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

Em um balão de 125 mL com uma boca foi adicionado 0,7 g de cis-diclorobis(dicarboxipiridina) rutênio (II) (1 mmol de [Ru(dc-bpy)₂(Cl)₂]), 0,13 g de sufito de sódio (1 mmol de Na₂SO₃) e 10 mL de uma mistura etanol: água (1:1), sendo colocado sob agitação mecânica para solubilizar os sólidos. Em seguida, a solução foi colocada sob refluxo à 100° C e permaneceu por um período de 2 h. Após este tempo foi adicionado à solução 0,07 g de nitrito de sódio (1 mmol de NaNO₂) seguindo de mais 2 h de reação sob refluxo. Ao finalizar o período, a solução foi resfriada a temperatura ambiente e foi borbulhado argônio por um período de 20 min. Por fim, foi adicionado 5 mL de ácido trifluoracético e a reação seguiu por 2 h sob agitação mecânica e fluxo de argônio. Após o período foi adicionado uma solução saturada de hexafluorofosfato de amônio (NH₄PF₆). Para recuperar o sólido, a solução foi rotaevaporada até a secura, resolubilizado em 5 mL de metanol e o sólido foi precipitado

adicionando 100 mL de éter etílico. O sólido foi recuperado por centrifugação a 5100 rpm por 5 min e lavado várias vezes com etanol: éter (1:5).

Abaixo segue a equação estequiométrica geral da obtenção do composto de coordenação desejado e o esquema reacional:

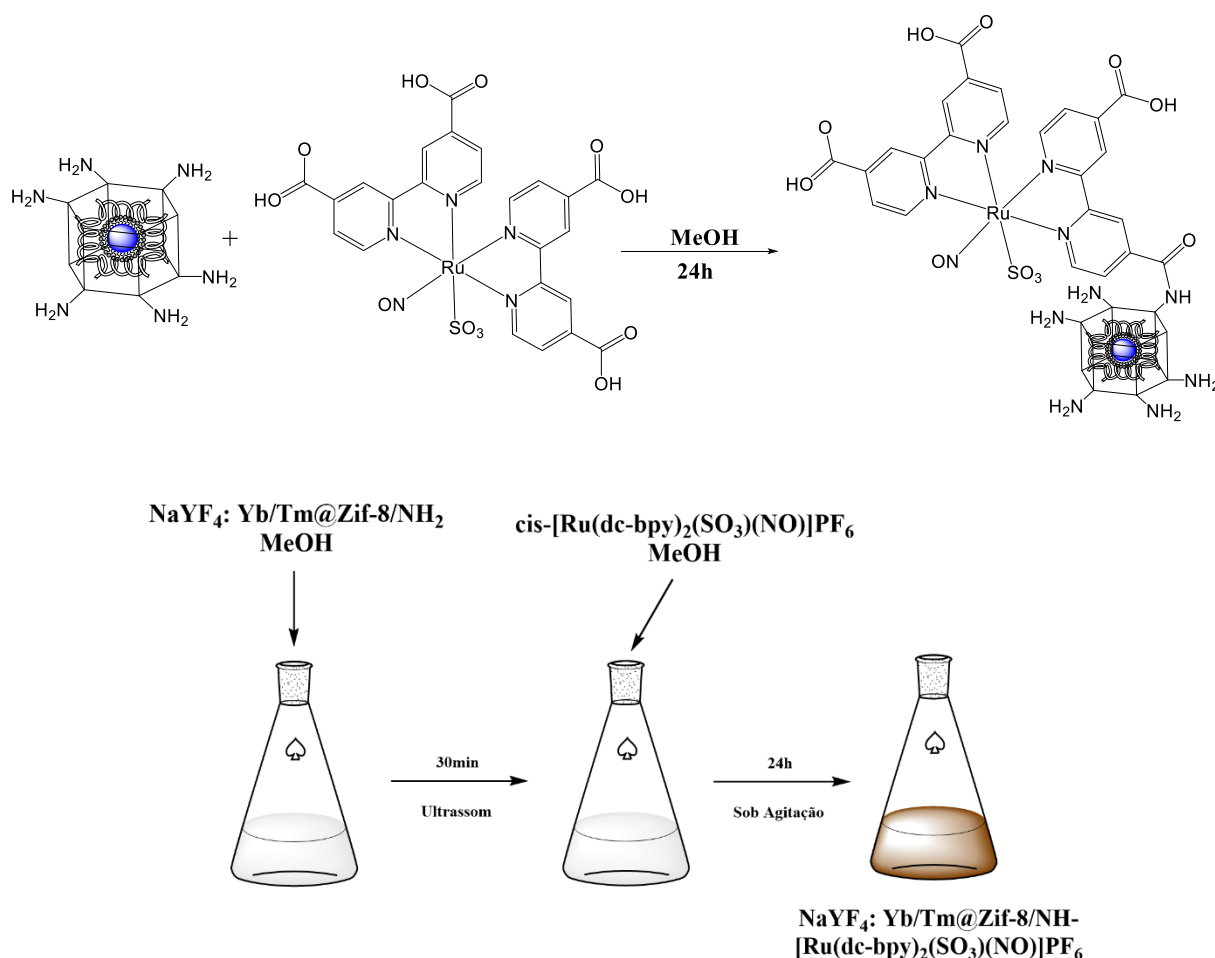


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

4.5 Síntese do Sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ ancorado ao [Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

Em um erlenmeyer de 125 mL foi adicionado 30 mg do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ em 50 mL de metanol e colocado um ultrassom por 30 min, após a dispersão das partículas, o sistema foi colocado sob agitação magnética. Em seguida, foi preparada uma solução com 100 mg de cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ e adicionada a primeira contendo o sistema em suspensão. A reação seguiu por um período de 24 h e o sólido foi recuperado por centrifugação a 5100 rpm por 15 min, lavado várias vezes com metanol e seco a temperatura ambiente.

Abaixo segue a equação geral do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ e o esquema reacional:



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

5 PARTE COMPUTACIONAL

5.1 Modelagem Computacional do Composto de Coordenação *cis*-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

Os cálculos foram realizados no Cluster de Computação de Alto Desempenho Neumann II localizado no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste - CETENE. Para geração dos *inputs* foi utilizado o software GaussView 5.0 e para executar os cálculos foi utilizado o software Gaussian09. Para descrição das propriedades eletrônicas dos compostos de coordenação foi utilizado a Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

As otimizações iniciais das estruturas foram realizadas utilizando o funcional B3LYP (restrito), após otimização foi realizado as seguintes combinações de bases e funcionais para determinar o que melhor descreve as frequências vibracionais do composto:

Tabela 2. Funcionais e bases utilizados para os cálculos teóricos.

Bases	Átomos	Funcionais
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	B3LYP
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	B3PW91
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	BP86
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	M062X
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	PBE0
def2-SVP	Ru, C, H, N, O, S, Cl	WB97XD
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	B3LYP
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	B3PW91
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	BP86
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	M062X
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	PBE0
LANL2DZ e 6-31G(d)	Ru (LAN) e C, H, N, O, S, Cl (6-31)	WB97XD

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

O modelo de solvatação polarizada contínua (PCM) foi utilizado para simulações envolvendo a presença de solventes, para este trabalho o solvente utilizado foi a água. Para a obtenção dos espectros eletrônicos teóricos foi utilizado Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT), com os mesmos funcionais e bases descritas na tabela 2.

6 CARACTERIZAÇÕES REALIZADAS DOS SISTEMAS E COMPOSTOS OBTIDOS

6.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais dos nanosistemas UCNp, UCNp@Zif-8, UCNp@Zif-8/NH₂ foram obtidos utilizando a técnica de ATR no Espectrofotômetro com Transformada de Fourier - Bruker, com janela de observação das frequências vibracionais de 400 a 4000 cm⁻¹.

Para os compostos de coordenação, ligante e o sistema UCNp@Zif-8/NH-RuNO foi utilizando a técnica de pastilha de KBr no Espectrofotômetro com Transformada de Fourier, marca ABB – Bommen, modelo FTLA2000-102, com janela de observação das frequências vibracionais de 400 a 4000 cm⁻¹.

6.2 Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível

Os espectros eletrônicos foram obtidos através da dispersão dos nanosistemas UCNp, UCNp@Zif-8, UCNp@Zif-8/NH₂ em metanol no Espectrofotômetro UV-VIS da PerkinElmer modelo Lambda650 com janela de observação de 200 a 800nm, utilizando uma célula de quartzo de 1cm, com leituras diretas e como branco o solvente utilizado para as dispersões.

Para os compostos de coordenação e o sistema UCNp@Zif-8/NH-RuNO foi utilizado uma solução aquosa e para o ligante uma solução metanoica e os espectros foram obtidos no Espectrofotômetro UV/Vis Hewlett-Packard, modelo 8453 Diode-Array com janela de observação de 200 à 800nm, utilizando uma célula de quartzo de 1cm, com leituras diretas e como branco o solvente utilizado para o preparo das soluções e dispersões.

6.3 Espectroscopia Eletrônica de Luminescência

6.3.1 Espectroscopia de Emissão

As medidas foram realizadas para os sistemas UCNp, UCNp@Zif-8, UCNp@Zif-8/NH₂ e UCNp@Zif-8/NH-RuNO na forma sólida à 278K, foram irradiadas com um laser de diodo comprimento de onda 980nm com uma fibra óptica da Ocean Optics tipo UV/SR de diâmetro de 600µm, com pulso contínuo por 3 minutos com variação da potência a cada ciclo de período. A emissão foi medida em um Espectrofluorímetro Horiba Jobin Yvon Fluorolog-3 ISA equipado com uma fotomultiplicadora Hamamtsu R928P e um monocromador modelo FL-1039/40.

6.4 Difractometria de Raio-X

Para analisar a cristalinidade e as fases dos nanosistemas UCNp, UCNp@Zif-8, UCNp@Zif-8/NH₂, foi feito o padrão de raios-X em amostras de pó. Os dados adquiridos foram num intervalo de 2 θ entre 05-80°, com um passo angular de 0,02° e tempo de aquisição de 1,2s por ponto, com um difratômetro Rigaku, modelo SmartLab com um detector D/Tex Ultra 250 e uma fonte de irradiação CuK α (1,537 Å).

6.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

A avaliação da morfologia das amostras UCNp, UCNp@Zif-8, UCNp@Zif-8/NH₂ foi realizada qualitativamente através de um Microscópio Eletrônico de Varredura TESCLAN – MIR 3, com uma aceleração de 10 kV. A preparação da amostra foi realizada através da dispersão do sólido em água, em seguida a deposição dessa dispersão numa fita de carbono e pôr fim a secagem da amostra para deposição do sólido na fita e por fim metalização da amostra com 10nm de ouro.

6.6 Microscopia Eletrônica de Transmissão e Espectroscopia por Energia Dispersiva

A avaliação da formação do core-shell da amostra UCNp@Zif-8/NH₂ foi realizada através de um Microscópio Eletrônico de Transmissão, Jeol, JEM-2100 de 200kV, equipado com EDS, Thermo scientific.

6.7 Voltametria Cíclica

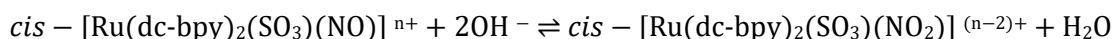
As medidas eletroquímicas para medir o potencial redox foram realizadas em sistema eletroquímico modelo EC Epsilon (BASi), à temperatura ambiente. Foi utilizado 3 eletrodos: carbono vítreo como eletrodo de trabalho, Ag/AgCl como eletrodo de referência e platina como eletrodo auxiliar, sendo todas as medidas realizadas em uma solução de 0,1 mol de ácido trifluoroacético (HTFA).

7 ENSAIOS DE REATIVIDADE DO COMPOSTO DE COORDENAÇÃO COM NO E DO SISTEMA NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

7.1 Determinação do pH de interconversão do NO⁺/NO₂⁻

A pH de interconversão foi determinado através do acompanhando da mudança espectral no Espectrofotômetro UV/Vis Hewlett-Packard, modelo 8453 Diode-Array com janela de observação de 200 à 800nm, realizando a titulação com NaOH de uma solução contendo uma solução de HTFA (0,1 mol L⁻¹) e o composto de coordenação cis-[Ru(dc-Victor Branco de Sousa

bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆. O objetivo é analisar através da mudança de pH a conversão do NO em NO₂, como demonstra a equação abaixo:



7.2 Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação com Luz Azul do Composto de Coordenação

A fim de verificar o comportamento da absorção eletrônica quando exposto a luz azul, foi realizado o preparo de uma solução do composto de coordenação *cis* - [Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ em água. Em seguida foi realizado a irradiação da solução em um reator fotoquímico sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\text{máx}} = 450 \text{ nm}$), após 3h de irradiação, a solução foi analisada em um Espectrofotômetro UV/Vis Hewlett-Packard, modelo 8453 Diode-Array com janela de observação de 200 a 800nm, utilizando uma célula de quartzo de 1cm, com leitura direta e como branco o solvente utilizado para o preparo da solução.

7.3 Ensaios para Detecção de NO/HNO

A detecção de NO/HNO foi realizada através de acompanhamento espectral de uma solução contendo 2-(4-carboxifenil)-4,4,5,5- tetrametilimidazol-1-óxido-3-óxido de potássio (cPTIO) e o composto de coordenação RuNO. A solução foi preparada em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (PBS), pH 7,4, e foi irradiada em um reator fotoquímico sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\text{máx}} = 450 \text{ nm}$) por um período de tempo total de 3h realizando-se medidas de espectroscopia de absorção UV-Vis a cada 30min em um Espectrofotômetro Varian, modelo Cary 5000 UV/Vis-NIR, utilizando uma cubeta de 1,0cm com uma janela de 200 à 800nm.

7.4 Teste de reatividade sob irradiação no Infravermelho Próximo do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ com cPTIO

O teste de reatividade foi realizado para verificar o comportamento do sistema quando exposto a um laser de comprimento de onda no vermelho próximo e detectar a liberação de NO de forma controlada. Inicialmente, foi preparado uma solução de cPTIO de 200 ppm em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (PBS), pH 7,4, e feito uma curva de calibração para determinar a concentração de NO⁺ liberação indiretamente pela reação entre o óxido nítrico e o scavenger específico, após os testes de irradiação do sistema.

Após, foi preparada uma dispersão de 100ppm contendo o sistema UCNp@Zif-8/NH-RuNO em solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (PBS), pH 7,4, e foi utilizada como branco no Victor Branco de Sousa

Espectrofotômetro UV-VIS da PerkinElmer modelo Lambda650 com janela de observação de 200 a 800nm, utilizando uma célula de quartzo de 1cm. Em seguida, foi solubilizado nesta solução o cPTIO e tirado a primeira leitura em 0 min, posteriormente a solução final foi submetida a irradiação através de um laser de diodo comprimento de onda 980nm com uma fibra óptica da Ocean Optics tipo UV/SR de diâmetro de 600µm, com pulso contínuo, por um período de 3 h com medidas de espectroscopia de absorção UV-Vis realizadas em 30 min, 1 h, 2 h e 3 h.

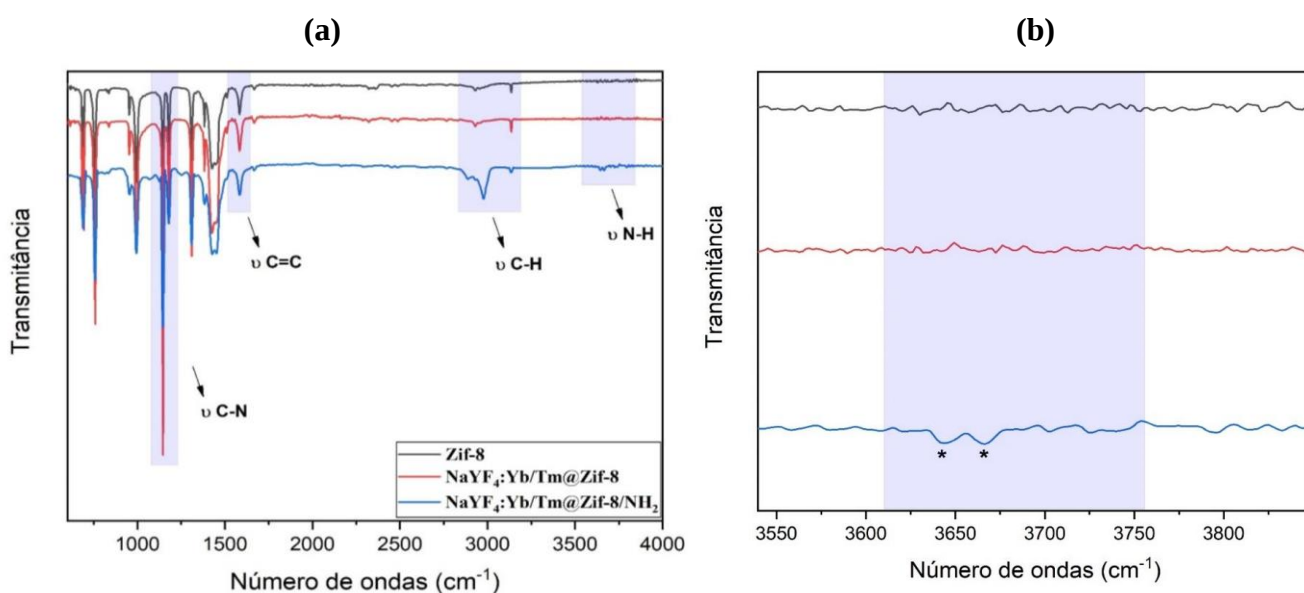
8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1 Estudo dos Nanosistemas

8.1.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (FTIR) foram obtidos com o objetivo de caracterizar os padrões vibracionais dos grupos funcionais presentes nos nanosistemas. Na Figura 9, é possível observar o espectro da Zif-8 (linha preta), das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm recobertas com Zif-8 (linha vermelha) e do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 funcionalizada com grupos aminos. Neste tópico não será apresentado o espectro referente as nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm, visto que, está não é uma forma adequada de caracterizá-las por não possuir interferência nos espectros obtidos dos nanosistemas.

Figura 9. Espectro de FTIR da Zif-8, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ (a) e região de 3600 – 3800 cm⁻¹ ampliada (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

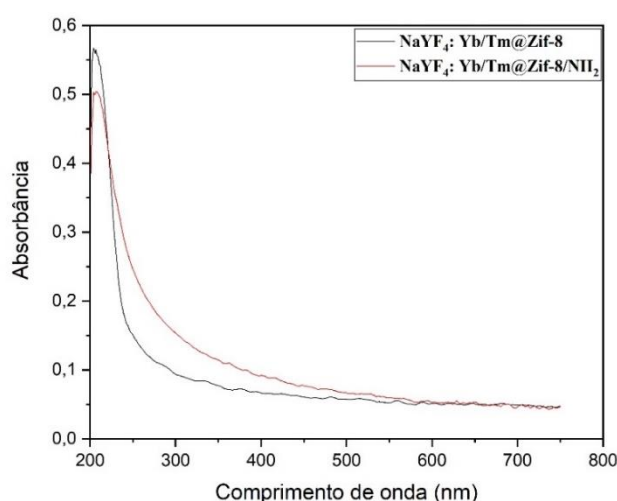
A partir dos espectros obtidos, apresentados na Figura 9(a) é possível observar as mesmas bandas características para a Zif-8, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂, na região de 2920-3136 cm⁻¹ referente ao νC-H do anel imidazol, em 1583 cm⁻¹ observa-se uma banda referente ao νC=C do imidazolato, às vibrações que aparecem entre 1145-1180 cm⁻¹ podem ser atribuídas ao νC-N do anel, sendo assim de acordo com os dados demonstrados por Silva (2019).

Vale ressaltar que no espectro do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ é possível perceber uma banda acentuada em 2975 cm⁻¹ que pode ser atribuído ao νC-H do etilenodiamina (EDA) proveniente da funcionalização. Para corroborar este resultado, é possível também observar na Figura 9(b) que na região entre 3600-3750 cm⁻¹ bandas características νN-H do EDA, todos os dados obtidos estão de acordo com a literatura, conforme demonstrado por Hu et al. (2019).

8.1.2 Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível

Os espectros de absorção eletrônica na região do UV/Vis foram realizados com o objetivo de observar o comportamento eletrônico dos nanosistemas. As medidas foram realizadas através de dispersão das partículas em metanol a uma concentração de 50 ppm. Na Figura 10, é possível observar os espectros de UV/Vis do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 (linha preta) e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ (linha vermelha).

Figura 10. Espectro de UV/Vis da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ em dispersão em metanol (50 ppm).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A partir do espectro do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂, observa-se um aumento na absorção do sistema na região do visível. Além disso, mudança na coloração do sólido pós funcionalização foi vista, o sólido inicialmente branco para amarelo pálido, os dados são corroborados por demonstração na literatura feitas por Hu et al. (2019).

Este resultado se mostra consistente uma vez que a introdução de grupos aminos na estrutura da zif-8 aumenta a quantidade de elétrons livres capazes transitar em sistemas inorgânicos através dos ligantes orgânicos.

8.1.3 Espectroscopia Eletrônica de Luminescência – Espectroscopia de Emissão

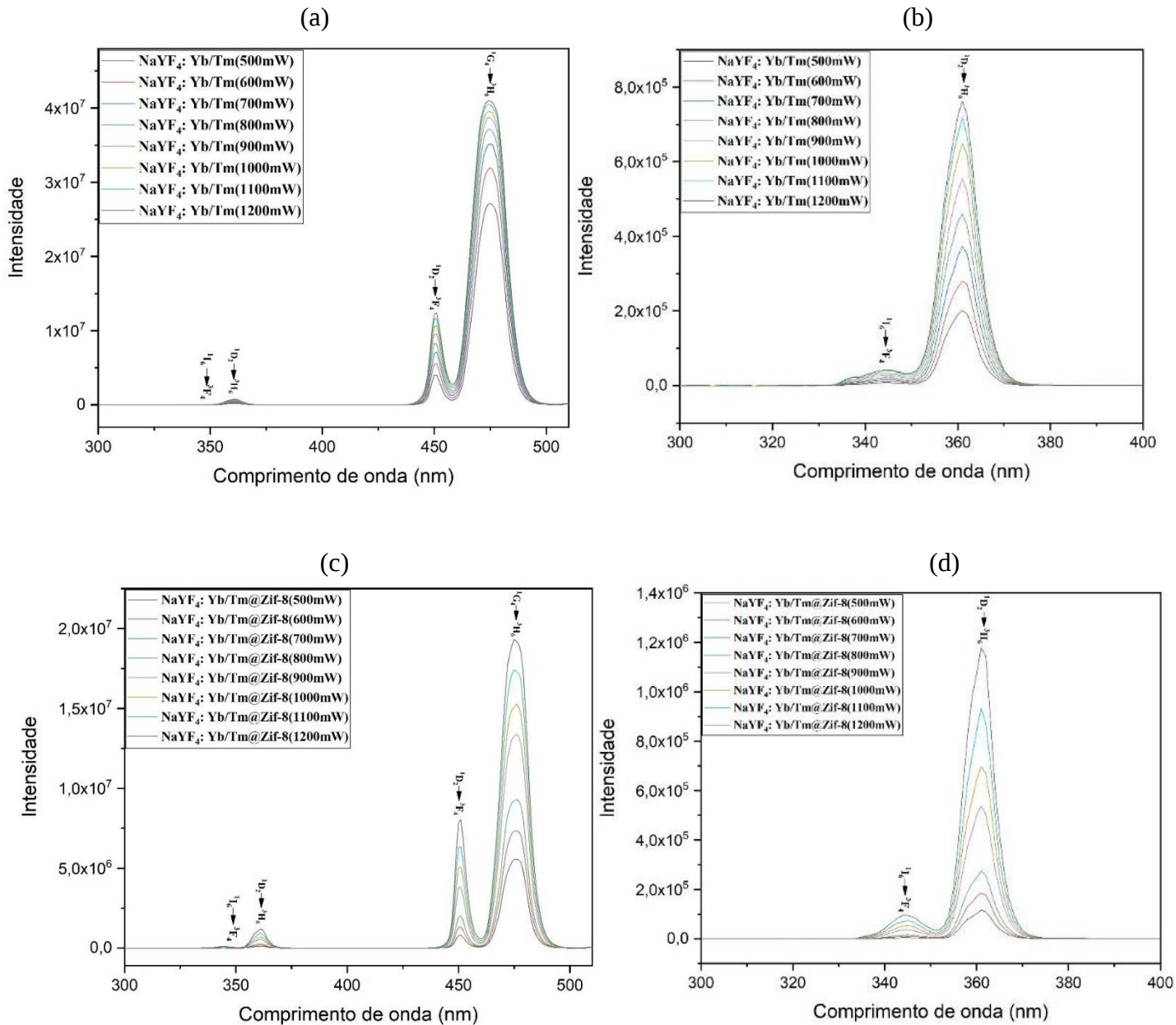
A espectroscopia de luminescência foi realizada para avaliar a capacidade de conversão ascendente dos sistemas produzidos. Para isto foram realizadas medidas com um laser de comprimento de onda de 980 nm e uma fibra óptica que foi posicionada a 5cm da amostra e uma fenda de 1mm, este alinhamento foi seguido para todos os nanosistemas. As amostras foram previamente secas, e as medidas foram realizadas em estado sólido e foi irradiado em potências entre 500 e 1200 mW para avaliar a eficiência da emissão em potências capaz de ser aplicadas em sistemas biológicos sem causar dano ao tecido.

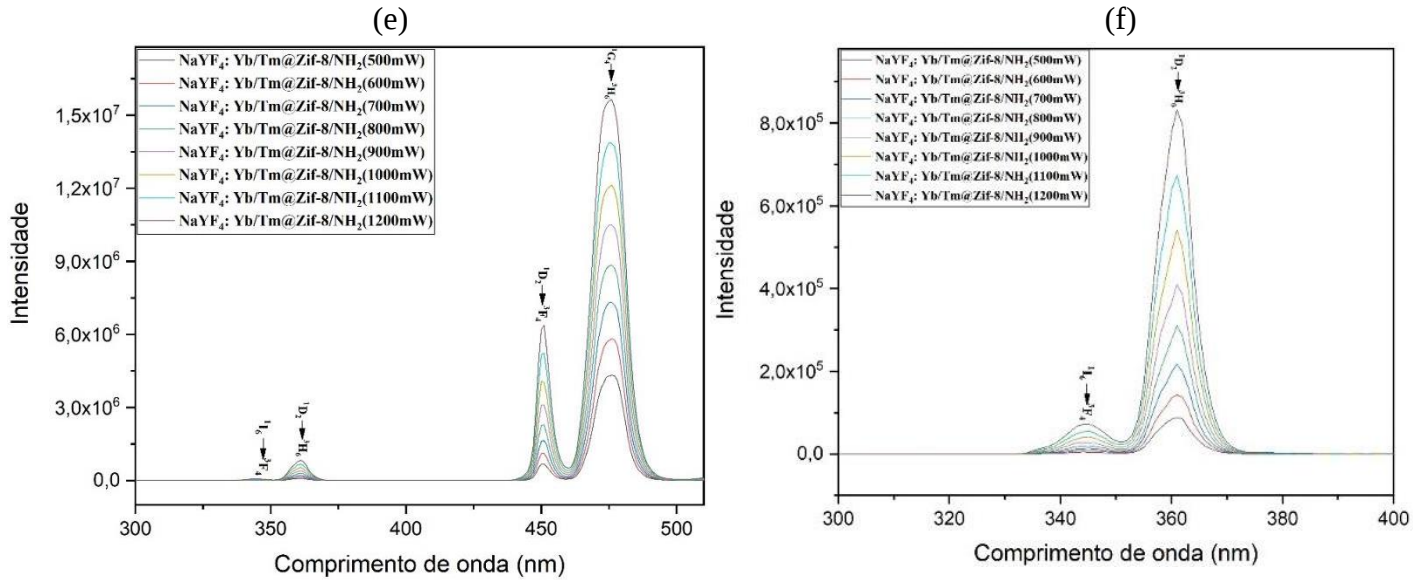
A Figura 11 apresenta todos os espectros das nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm, NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ em diferentes potencias de irradiação, com uma varredura de 300-500nm e uma ampliação na região entre 300-400nm devido a magnitude de emissão de algumas bandas.

De acordo com os espectros é possível observar 4 bandas de emissão que são características do íon de túlio (Tm³⁺). As transições $^1I_6 \rightarrow ^3F_4$ e $^1D_2 \rightarrow ^3H_6$ são referentes ao máximo de emissão em 345 e 361nm respectivamente, correspondendo a região do violeta. As transições $^1D_2 \rightarrow ^3F_4$ e $^1G_4 \rightarrow ^3H_6$ são referentes ao máximo de emissão em 451 e 475nm respectivamente, correspondendo a região do azul. Os dados estão de acordo com a literatura, conforme demonstrações realizadas por Karami et al. (2021), as quais apontam esses mesmos resultados.

Independente do material, as transições observadas são possíveis devido aos mecanismos de absorção e transferência de energia do vermelho próximo pelo íon de itérbio (Yb³⁺), a sua alta secção transversal de choque ($1,2 \times 10^{-20} \text{ cm}^2$) permite a transição $^2F_{7/2} \rightarrow ^2F_{5/2}$, tornando-se um ótimo sensibilizador para a matriz.

Figura 11. Espectro de emissão da NaYF₄: Yb/Tm - 300-500nm (a), da NaYF₄: Yb/Tm - 300-400nm (b), da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 - 300-500nm (c), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 - 300-400nm (d), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ - 300-500nm (e) e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ - 300-400nm (f).

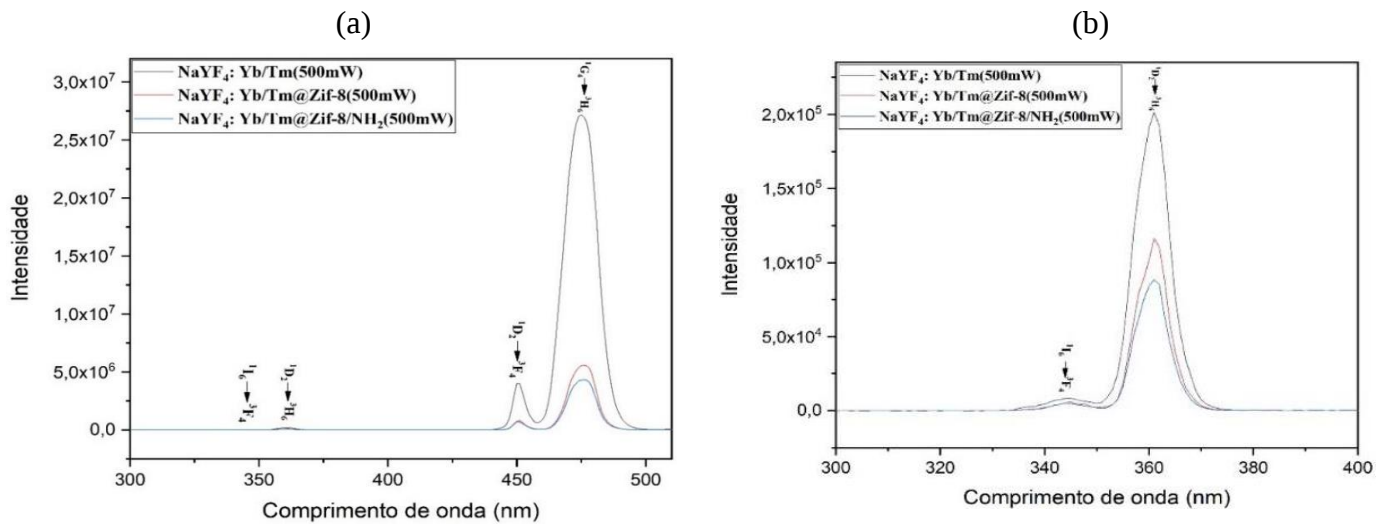




Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Os espectros de emissão comparativo entre os 3 nanomateriais são apresentados na Figura 12. O recobrimento das nanopartículas de $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}$ e sua posterior funcionalização, alteram significativamente a emissão na região do violeta e azul, mas ainda continuam com uma alta magnitude de emissão na faixa de 10^5 na região do violeta e 10^7 na região do azul.

Figura 12. Espectro comparativo entre os sistemas $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}$, $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8}$ e $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH}_2$ na faixa de 300-500 nm (a) e 300-400 nm (b).

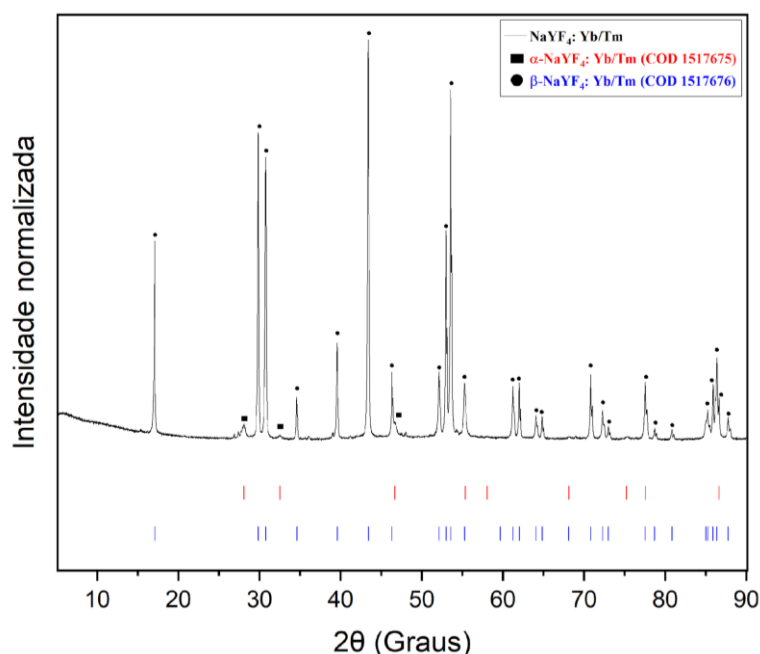


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

8.1.4 Difractometria de Raio-X

A difratometria de raios-X (DRX) foi realizada com o objetivo de identificar os planos cristalinos dos nanomateriais obtidos. A Figura 13 apresenta o difratograma das nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm e sua comparação com dados cristalográficos encontrados na literatura, obtidos através dos dados depositados no Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge – CCDC.

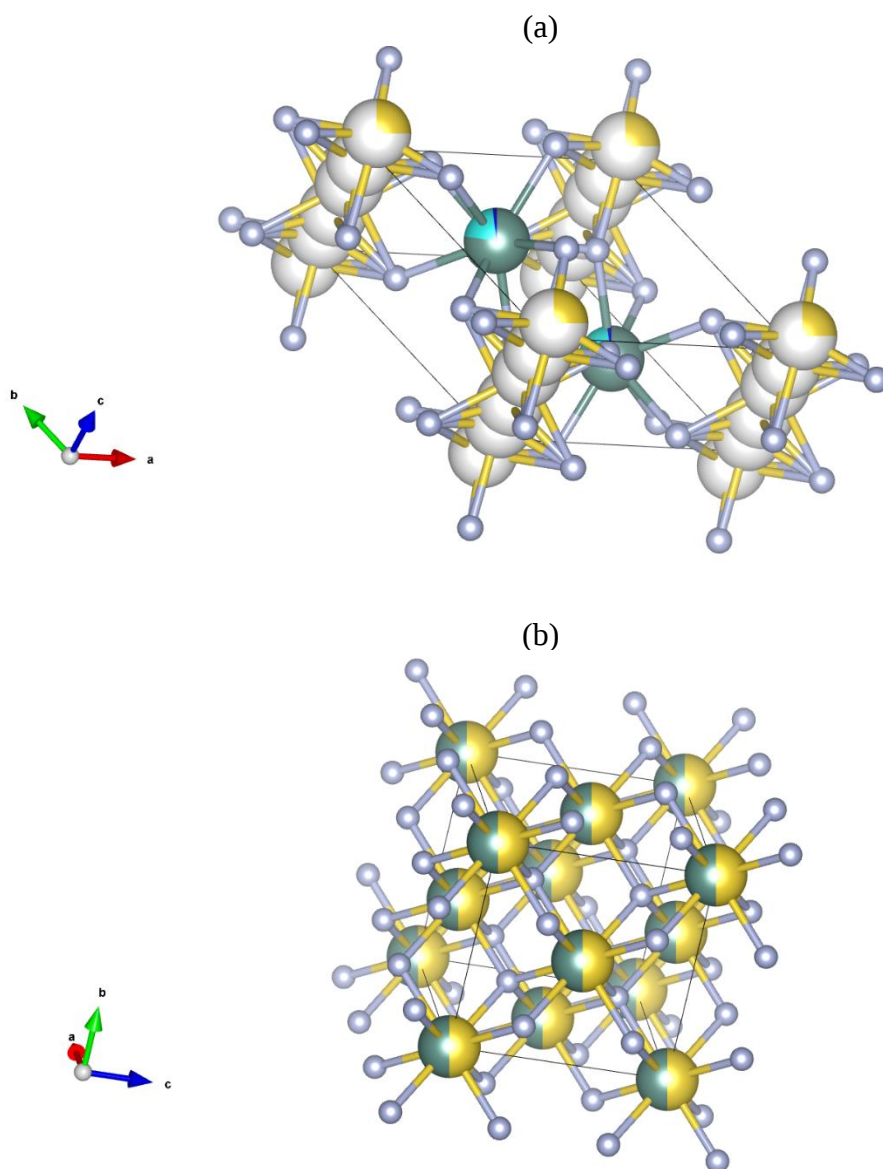
Figura 13. DRX das nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm e os cards da fase α e β - NaYF_4 .



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A análise do difratograma das UCNp (Nanopartículas de Conversão Ascendente do inglês *Upconversion Nanoparticles*), indica a obtenção de um material de duas fases, ou seja, existem picos indicativos da fase hexagonal (fase β) e fase cúbica (fase α). Para este trabalho a síntese se tornou adequada pois não existe uma necessidade de produção de uma única fase já que os teste de *upconversion* demonstraram ser satisfatórios. Os dados aqui apresentados estão de acordo com a literatura (Karami et al., 2021). Com o difratograma obtido foi possível através da Equação de Scherrer (Miranda, 2017) calcular o tamanho médio do cristalito, com isso foi obtido um tamanho médio 37,08nm.

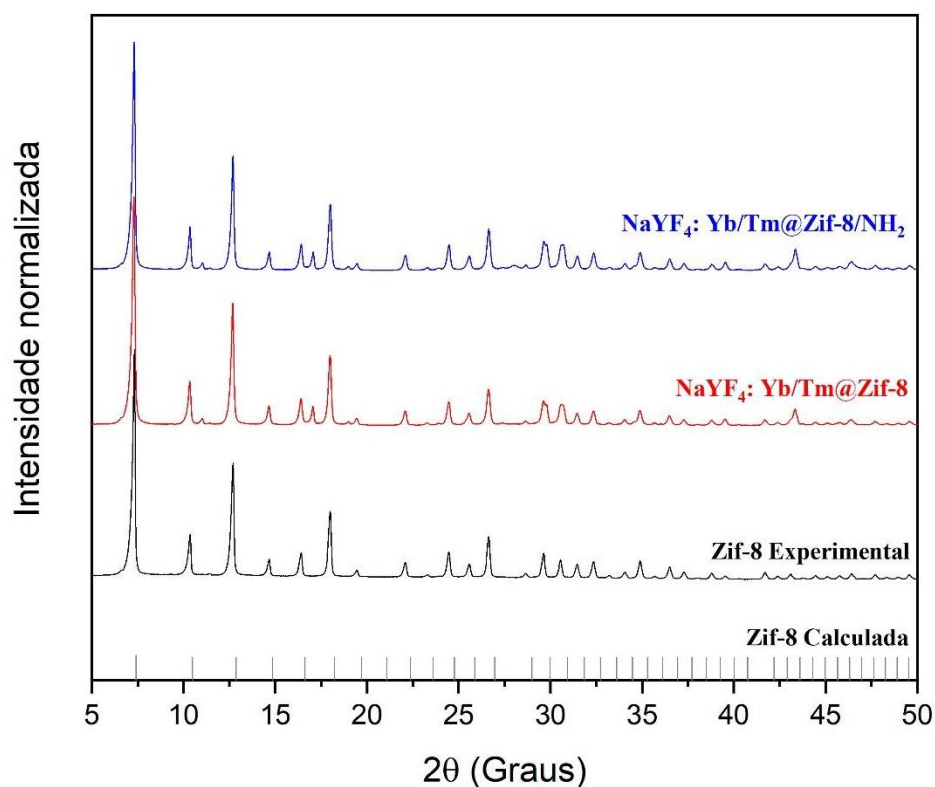
Figura 14. CIFs corrigidos das fases das nanopartículas de NaYF_4 : Yb/Tm em fase β (a) e α (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Na Figura 15 é possível verificar os difratogramas referente ao sistema NaYF_4 : Yb/Tm@Zif-8 e da sua funcionalização comparados ao da zif-8 experimental e o da zif-8 calculada que foi obtido dos dados depositados no Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge – CCDC (cod:864309).

Figura 15. DRX da Zif-8 (Calculada), Zif-8 (Experimental), NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂.

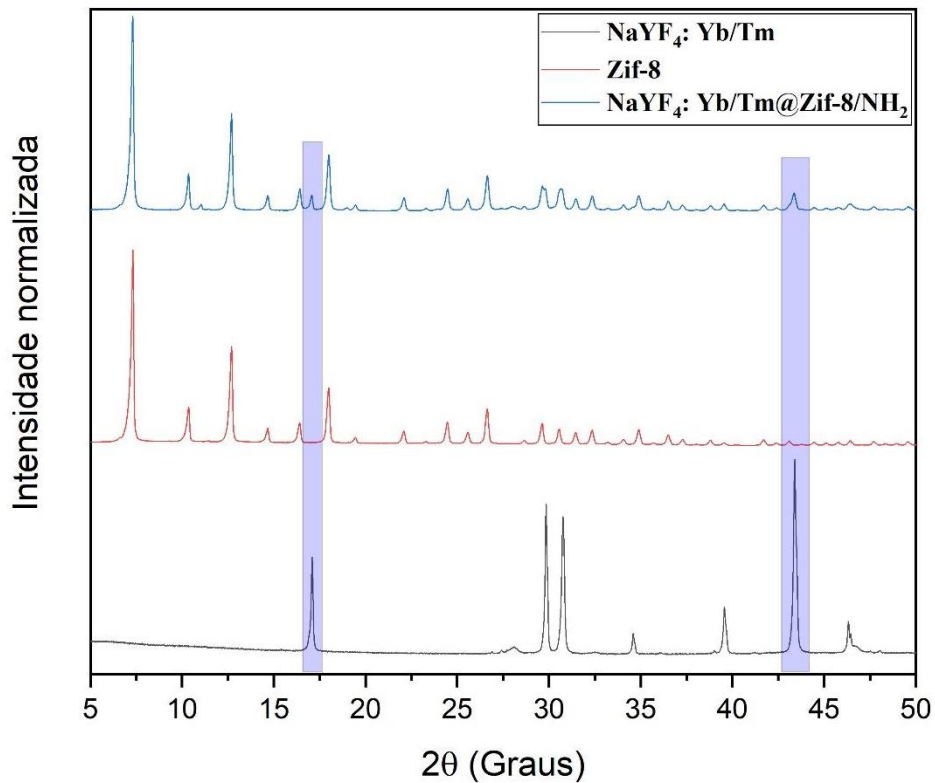


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

É possível inferir que não ocorreu mudança da estrutura cristalina da Zif-8 quando elas recobrem as nanopartículas de UCNp, ela mantém seus planos cristalográficos. Isso é possível afirmar por não se observar deslocamento nos picos. Percebe-se também que após funcionalização não é possível verificar deslocamentos no pico, isso pode sugerir que os grupos aminos adicionados à estrutura não enxertaram em seu interior, pois demonstrações realizadas por Hu et al. (2019) indicam que quando ocorre a funcionalização e os grupos aminos são inseridos também no interior da estrutura da zif-8 ocorre mudanças dos planos cristalinos e consequente deslocamento do pico de 7, 3°.

A Figura 16 apresenta uma comparação entre o difratograma das nanopartículas de UCNp e o sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}@\text{Zif-8}/\text{NH}_2$, onde pode-se observar que no difratograma do sistema apareceu picos característicos das nanopartículas de conversão ascendente, dados coesos e de acordo com estudos realizados por Hao et al (2019).

Figura 16. DRX da Zif-8, das nanopartículas de $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}$ e $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}@\text{Zif-8}/\text{NH}_2$.

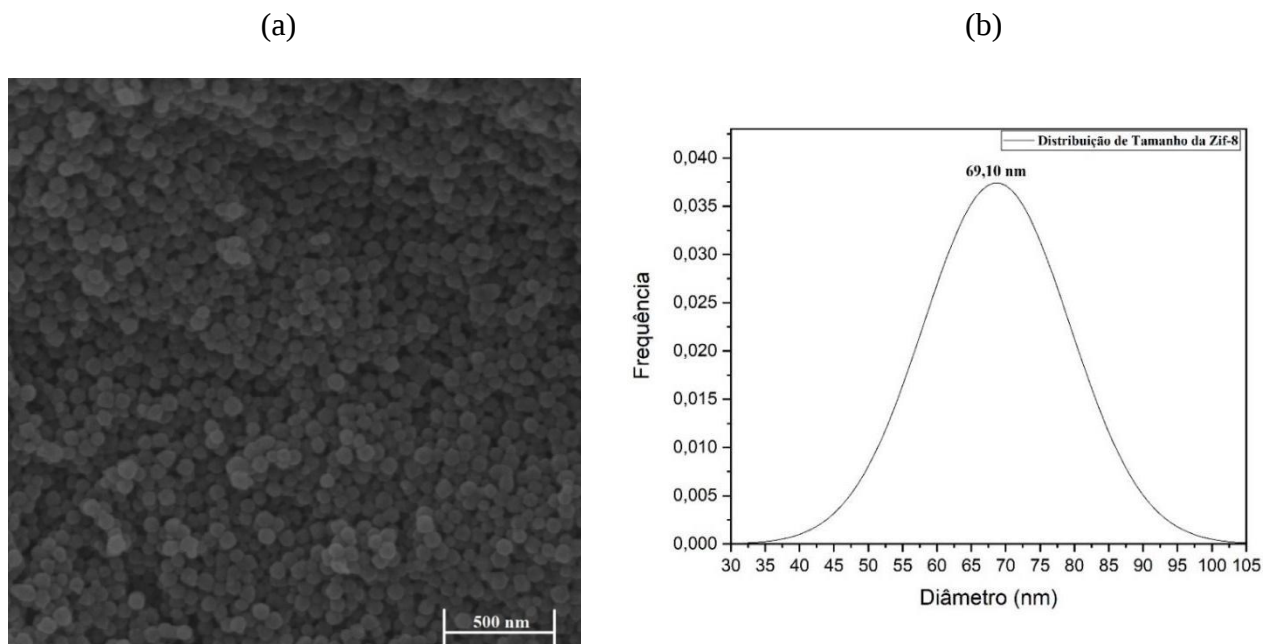


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

8.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi realizada para verificar a morfologia e tamanho dos materiais obtidos. Na Figura 17(a) tem-se a imagem de MEV da Zif-8 que demonstrou uma morfologia circular e cristalinidade pseudocúbica e com um tamanho médio calculado de $69,10 \pm 10,55\text{nm}$ (Figura 17(b)).

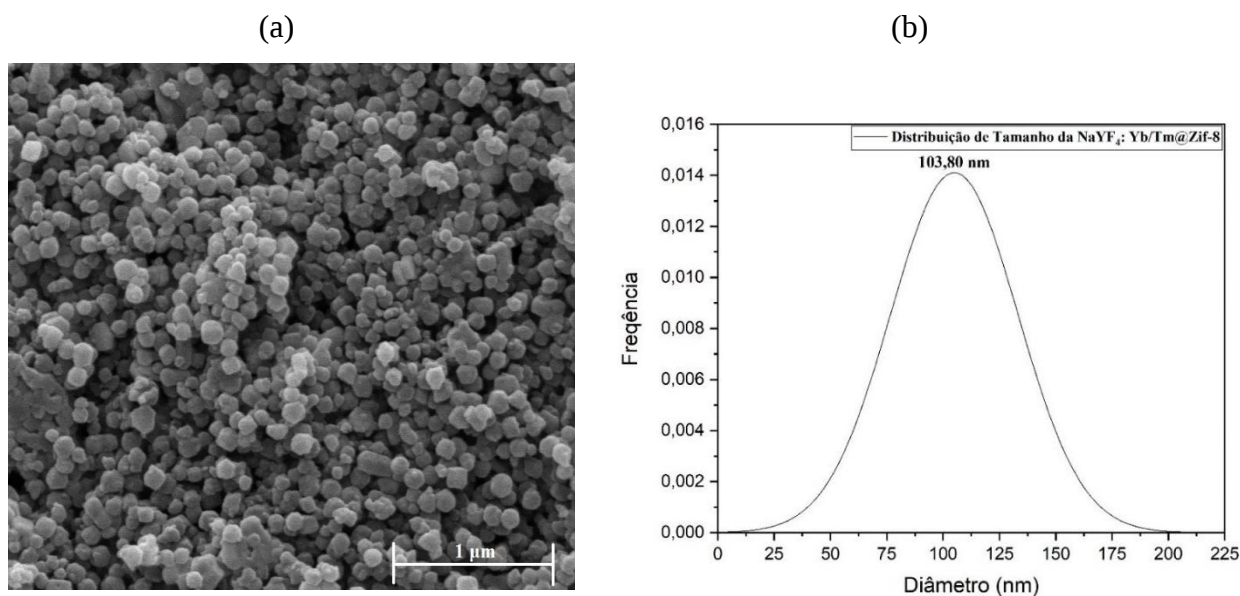
Figura 17. Micrografia da Zif-8 no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Na Figura 18(a), é possível observar a imagem de MEV obtida do sistema $\text{NaYF}_4\text{: Yb/Tm@Zif-8}$, e comparar a sua morfologia com a da Zif-8 descrita acima.

Figura 18. Micrografia das $\text{NaYF}_4\text{: Yb/Tm@Zif-8}$ no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).

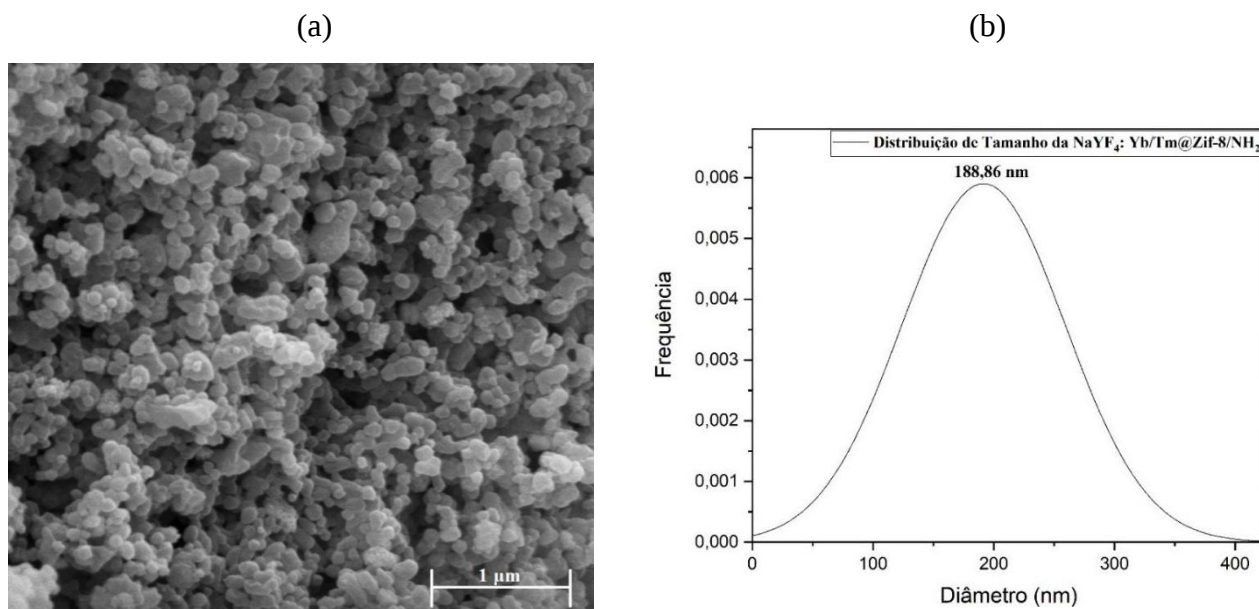


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

É possível verificar que ocorreu um aumento no tamanho das partículas, mas elas mantiveram seus padrões cristalinos como demonstrado no DRX e sua morfologia não teve alteração significativa. O tamanho médio calculado foi de $103,80 \pm 28,26$ nm (Figura 18(b)).

Na Figura 19(a) é mostrado a imagem de MEV obtida do sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}@ \text{Zif-8/NH}_2$.

Figura 19. Micrografia da $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}@ \text{Zif-8/NH}_2$ no MEV (a) e Histograma de distribuição de tamanho (b).



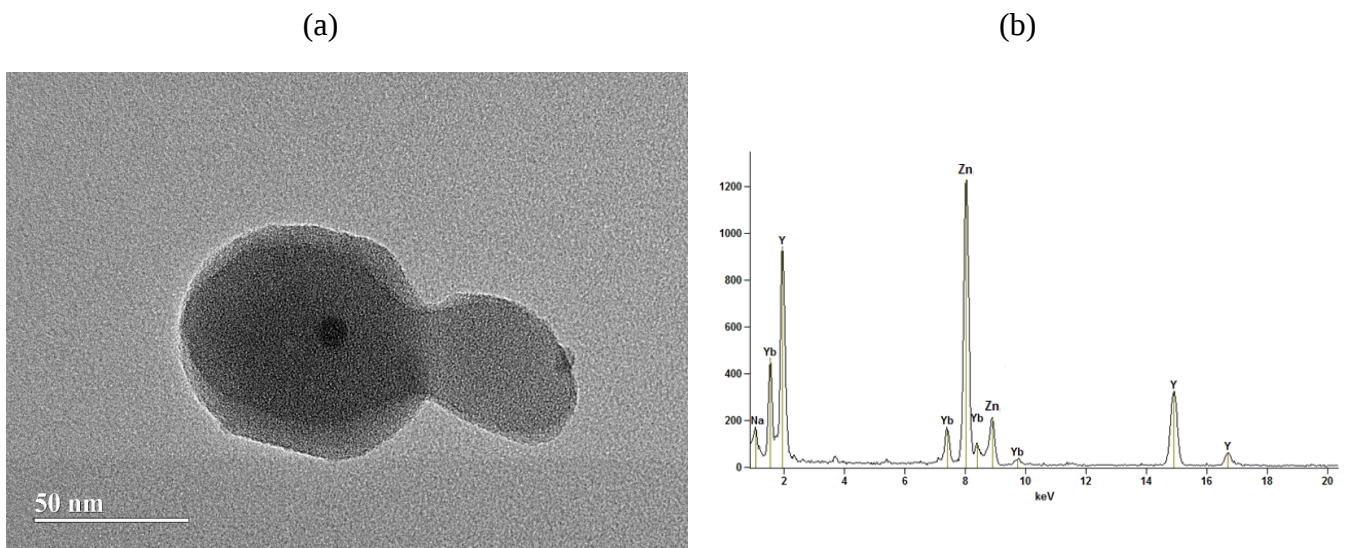
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Após o sistema passar pelo processo de funcionalização através do sistema solvotermal, é possível observar na imagem mostrada acima que ocorre uma significativa mudança da morfologia das partículas, mas elas mantêm os mesmos planos cristalinos como demonstrado no DRX. Isso ocorre devido aos grupos aminos inseridos na superfície causando um aumento no tamanho, conforme demonstrado por Hu et al (2019). Observa-se ainda que após o processo de funcionalização ocorreu um aumento de 81,94% passando a ter um tamanho médio de $188,86 \pm 48,26$ nm (Figura 19(b)).

8.1.6 Microscopia Eletrônica de Transmissão e Espectroscopia de Raio-X por Energia Dispersiva

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) juntamente Espectroscopia de Raio-X por Energia Dispersiva (XEDS) foram realizadas para verificar a formação do sistema “caroço-casca” (*core-shell*) tendo como “caroço” a nanopartícula de conversão ascendente e como “casca” a zif-8 funcionalizada e também sua composição química. Na Figura 20 tem-se a imagem obtida do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂.

Figura 20. Micrografia do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ no MET (a) e análise de caracterização química da amostra (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Pode-se verificar que a imagem obtida indica que as nanopartículas de NaYF₄: Yb/Tm foram recobertas por Zif-8, como um sistema de recobrimento epitaxial com a nanopartícula centrada, a análise de EDS corrobora esse resultado uma vez que consegue identificar que os átomos presentes na amostra são o ítrio, itérbio e sódio pertencente a ucnp e o zinco pertencente a Zif.

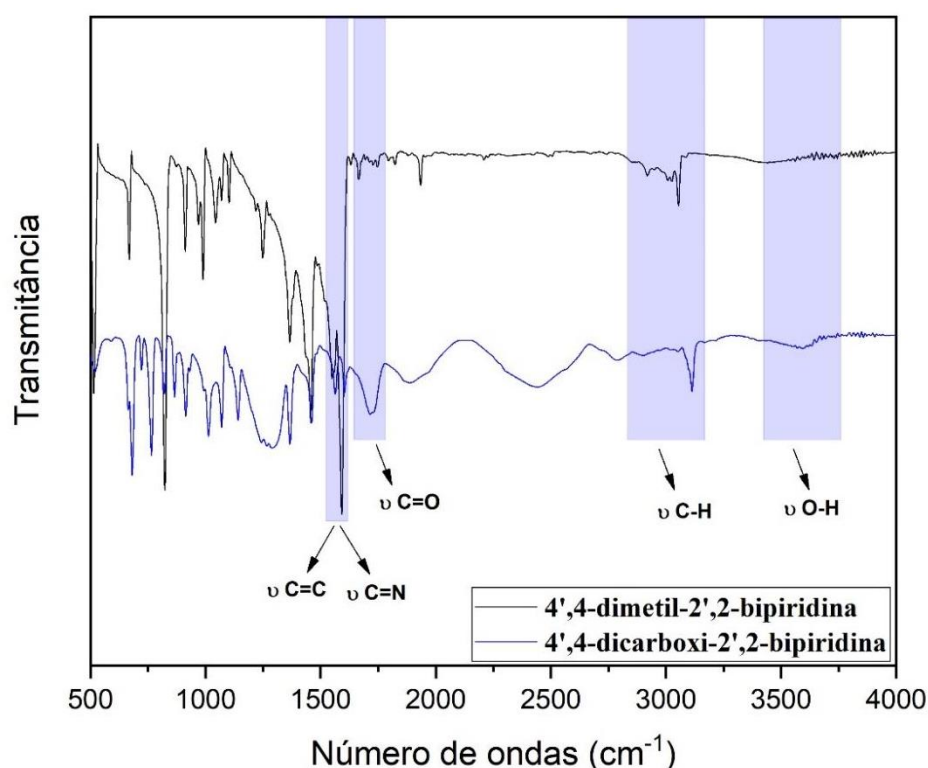
É possível ainda afirmar que, ocorreu um aumento no tamanho médio das partículas de Zif-8, dados já obtidos na microscopia eletrônica de varredura, observa-se que antes de recobrir as UCNp a Zif-8 possuía um tamanho média de $69,10 \pm 10,55\text{nm}$ e passou a ter um tamanho médio de $103,80 \pm 28,26\text{nm}$, um aumento de 50% em seu tamanho.

8.2 Estudo do Ligante e dos Compostos de Coordenação

8.2.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais do ligante e complexos foram obtidos afim de conseguir verificar os estiramentos relacionados aos grupos funcionais, para conseguir corroborar a obtenção do composto desejado. Na Figura 21 é possível verificar o espectro vibracional do precursor do ligante e o ligante obtido, observa-se que a região de 3585 cm^{-1} é referente ao $\nu\text{O-H}$ do ácido, entre $2904\text{--}3113\text{ cm}^{-1}$ pode ser atribuída ao $\nu\text{C-H}$ do anel bipiridínico, na região de 1722 cm^{-1} atribui-se ao $\nu\text{C=O}$ do ácido, na região de 1604 cm^{-1} e 1564 cm^{-1} é atribuído ao $\nu\text{C=N}$ e $\nu\text{C=C}$ respectivamente dos anéis bipiridínicos.

Figura 21. Espectro de FTIR do 4',4-dimetil-2',2-bipiridina (dm-bpy – linha preta) e 4',4-dicarboxi-2',2-bipiridina (dc-bpy – linha azul).

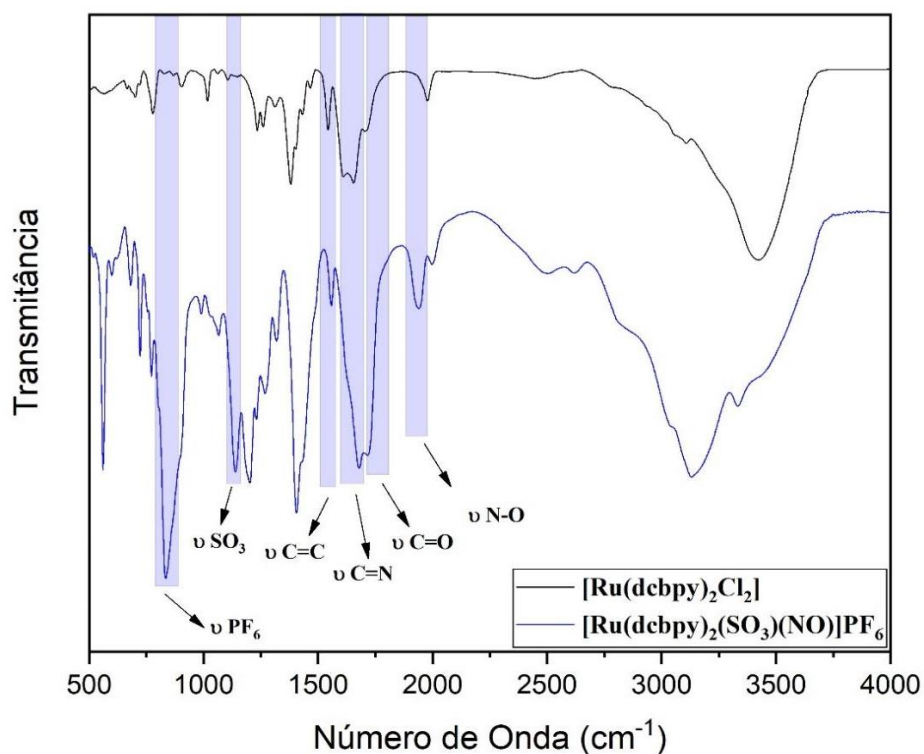


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

O espectro relacionado aos compostos de coordenação estão representados na figura 22. A partir dos espectros obtidos é possível atribuir ao composto de coordenação $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ os seguintes picos: na região de 1940 cm^{-1} atribui-se ao $\nu\text{N-O}$ do grupo nitrosil, em 1720 cm^{-1} é referente ao $\nu\text{C=O}$ do ácido, em 1678 cm^{-1} e 1558 cm^{-1} podem ser

atribuídos ao $\nu\text{C}=\text{C}$ e $\nu\text{C}=\text{N}$ dos anéis piridínicos respectivamente, na região de 1138 cm^{-1} observa-se o SO_3^{2-} e em 839 cm^{-1} observa-se o νPF_6^- . Os dados obtidos referentes ao composto de coordenação descrito estão de acordo com a demonstração realizado por Silva (2004), para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$.

Figura 22. Espectro de FTIR do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{Cl})_2]$ (linha preta) e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ (linha azul).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

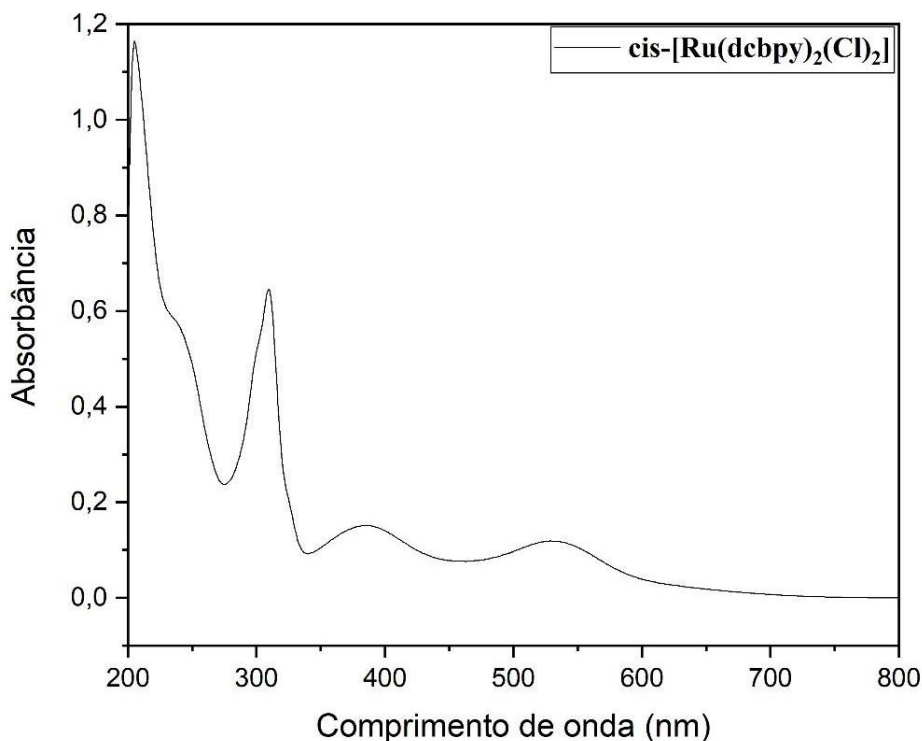
O ligante óxido nítrico (NO) possui comportamento característico quando coordenado a um centro metálico. Dentre esses comportamentos está a sua geometria, que quando se comporta de forma linear possui um estado de oxidação de NO^+ (Lopes, 1997) e consequentemente possui elevadas frequências na região do infravermelho ($\nu\text{N-O}$). Vale ressaltar ainda que, o aumento da frequência do NO^+ está relacionado com o aumento do caráter pi-acceptor do ligante trans (dc-bpy) ao NO^+ .

8.2.2 Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível

Os espectros de absorção UV/Vis foi realizado com o objetivo de observar o comportamento eletrônico do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{Cl})_2]$ e do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-}$

bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺, as medidas foram realizadas em soluções aquosas para ambos os compostos. Na Figura 23 está representado o espectro UV/Vis do cis-[Ru(dc-bpy)₂(Cl)₂].

Figura 23. Espectro UV/Vis do cis-[Ru(dc-bpy)₂(Cl)₂] realizado em solução aquosa ($2,2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹).

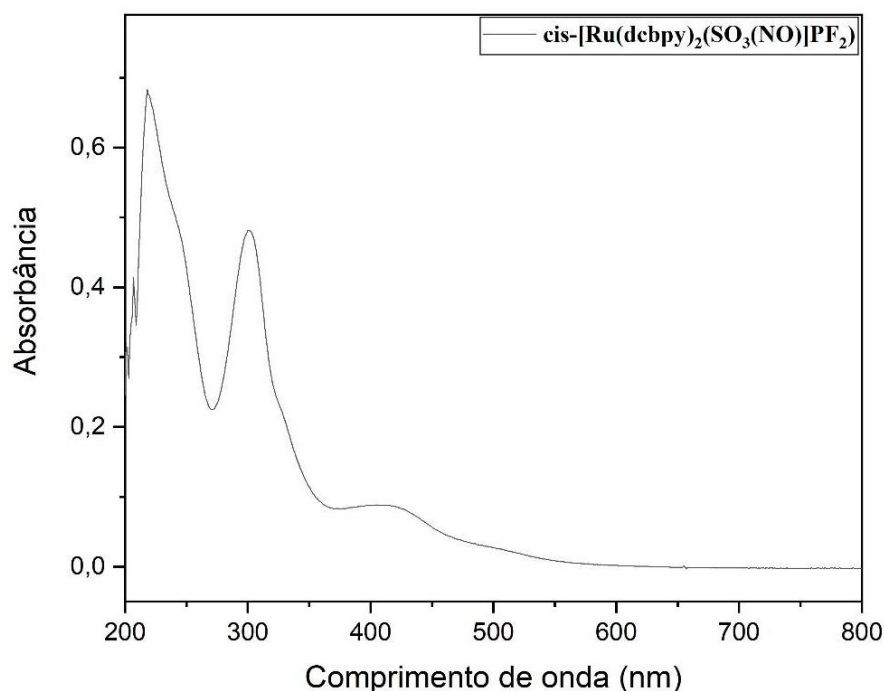


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

É possível observar que o precursor possui 3 bandas de absorção, sendo uma na região do ultravioleta em 310 nm que pode ser atribuída a transições no ligante dc-bpy, na região do visível é possível observar uma banda no violeta em 387 nm e outra no verde em 529 nm que podem ser atribuídas a transição de carga metal ligante (MLCT).

A Figura 24, mostra o espectro de absorção do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺, observa-se que no espectro obtido tem 4 bandas características, na região do ultravioleta tem-se as bandas em 303 nm e 340 nm, no qual a primeira refere-se à transição intraligante ($\pi \rightarrow \pi^*(bpy)$) e a segunda refere-se à transferência MLCT ($d\pi RuII \rightarrow \pi^*(bpy)$), dados corroborados para o composto cis-[Ru(bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (Silva, 2004). Na região do visível, observa-se uma banda em 426 nm e uma banda em 512 nm.

Figura 24. Espectro UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ realizado em solução aquosa ($1,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Como já discutido anteriormente, o grupo *trans* (dc-bpy) ao nitrosil possui um caráter π -aceptor atenuado, por consequência observa-se efeitos interessantes como: o não deslocamento da transição MLCT do tipo $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{dc-bpy})$ para menores comprimentos de onda demonstradas por Silva (2004), isso ocorre devido ao NO^+ não conseguir provocar um grande desdobramento do orbital $d\pi$ do rutênio. Geralmente, nitrosilo complexos de rutênio possui uma forte interação de back-bonding provocada pelo ligante NO^+ como apresentado por Sauaia et al. (2003), Callahan et al. (1977) e Treadway et al. (1999), mas esse efeito não foi visto no complexo apresentado neste trabalho.

Outro efeito interessante é o aparecimento das bandas na região do visível, pois podem estar correlacionadas a transições entre o metal e o grupo NO^+ , mas observações realizadas por Silva (2004) indicam que devido aos efeitos do NO^+ nos orbitais do rutênio como já discutido, esperava-se que essas bandas fossem deslocadas para maiores energias, ou seja, menores comprimentos de onda. No entanto, uma série de complexos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{NOX}]^+$ ($\text{X} = \text{OH}^-$, Cl^- , Br^- , I^-) apresentados por Pell et al. (1973) demonstrou que pode ocorrer o aparecimento de bandas na região do visível, mas com coeficientes de extinção molar muito baixos ($\epsilon > 50 \text{ Mol}^{-1} \text{ L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), já o complexo $\text{cis-Ru}[\text{dc-bpy}]_2(\text{SO}_3)(\text{NO})^+$ apresentado neste trabalho apresentou um alto coeficiente comparadas aos complexos citados, um bom indicativo para a aplicação

Victor Branco de Sousa

desejada, uma vez que o complexo absorvem bem na região de emissão do sistema obtido e já discutido.

Tabela 3. Dados do UV/Vis do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ em solução aquosa.

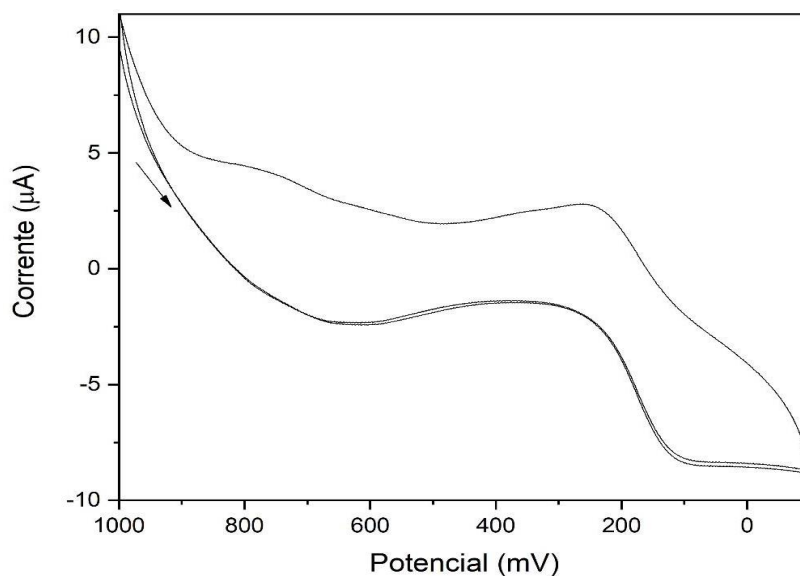
Complexo	λ (nm)	ε ($\text{Mol}^{-1} \text{L}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
$[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$	301	1.72×10^4
	340	6.00×10^3
	429	2.87×10^3
	512	1.09×10^3

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

8.2.3 Voltametria Cíclica

A voltametria foi realizada com o objetivo de conseguir identificar o potencial redox do grupo nitrosil no $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$. Na Figura 25 é possível verificar o voltamograma cíclico do composto de coordenação citado.

Figura 25. Voltamograma cíclico do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$, em solução de 0,1 mol de HTFA com velocidade de varredura 100mV s^{-1} .

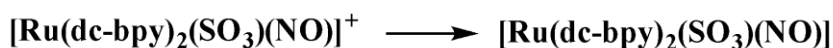


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A partir do voltamograma observa-se um processo quase reversível em $E_{1/2} = +105$ mV vs Ag/AgCl referente ao par redox $\text{NO}^{+/0}$. É possível inferir que o aumento do potencial do NO^+ ocorre devido ao ligante dc-bpy que diminui a transferência de carga do Ru para o grupo nitrosil, esses dados são corroborados através do comportamento do grupo nitrosil evidenciado na espectroscopia na região do infravermelho uma vez que quando maior o potencial redox maior será a frequência do νNO .

Vale ressaltar ainda que, nas reações redox que envolvem o grupo nitrosil existe uma reação química acoplada referente ao NO^+ , o que poderia justificar o processo quase reversível que aparece em $E_{1/2} = +670$ mV vs Ag/AgCl que poderia ser atribuído a formação do cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(H₂O)], isto demonstra que o ligando dc-bpy causa um grande aumento no potencial do NO em relação ao complexo cis-[Ru(bpy)₂(SO₃)(NO)] apresentado por Silva (2004).

Esquema da reação acoplada relacionada a redução do grupo nitrosil frente a um potencial:

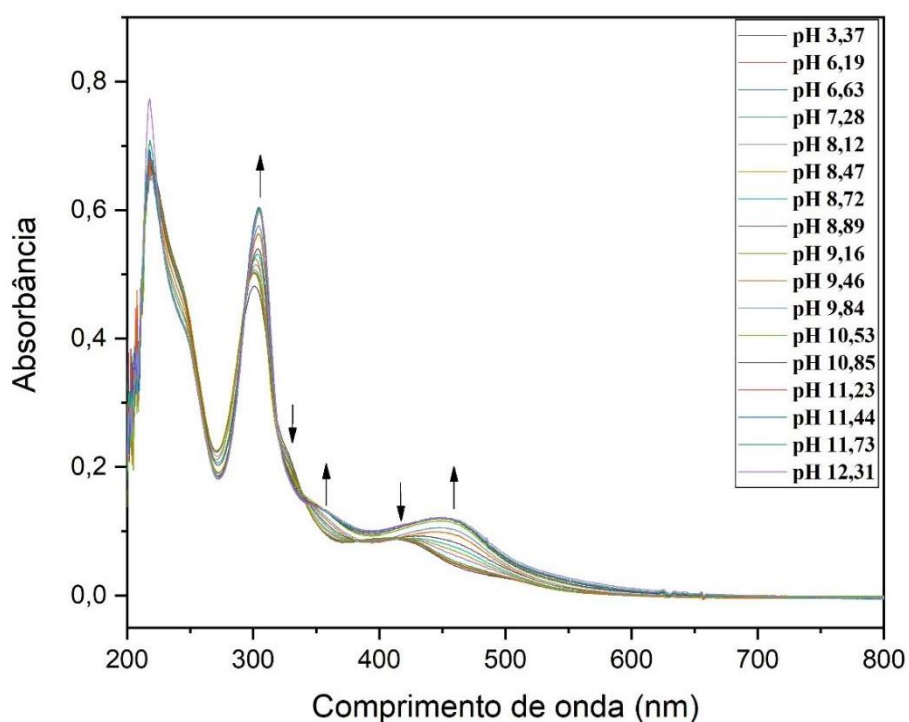


8.3 Ensaio de Reatividade do Composto de Coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

8.3.1 Determinação do pH para a interconversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$

A interconversão de nitrosil a nitrito foi estudada para o composto [Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆, por acompanhamento através da espectroscopia de absorção eletrônica UV/Vis utilizando como os comprimentos de onda 326nm e 405nm para o acompanhamento, utilizando uma solução de HTFA (0,1 mol L⁻¹) como força iônica constante. Na figura 26 é possível verificar o espectro de absorção UV/Vis do composto de coordenação e suas mudanças à medida que a reação ácido-base ocorre.

Figura 26. Espectro de UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ em solução aquosa em diferentes pH ($1,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$).

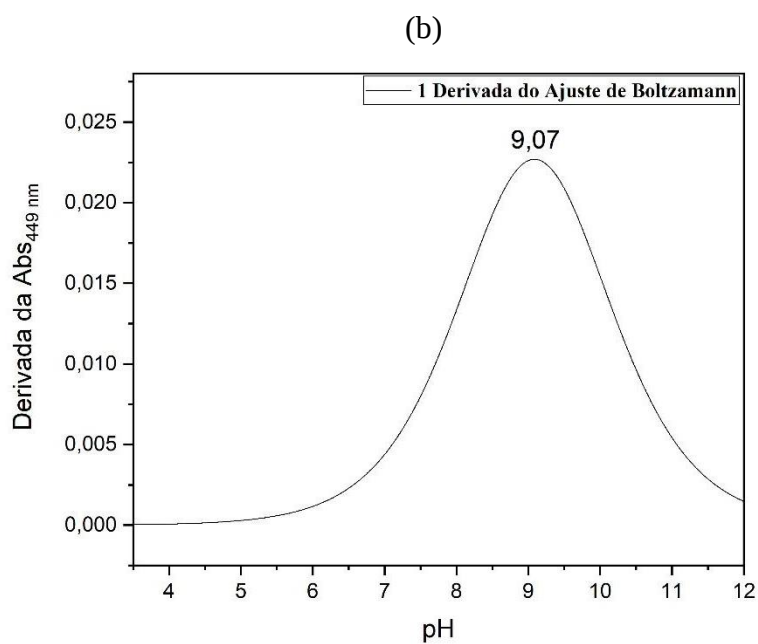
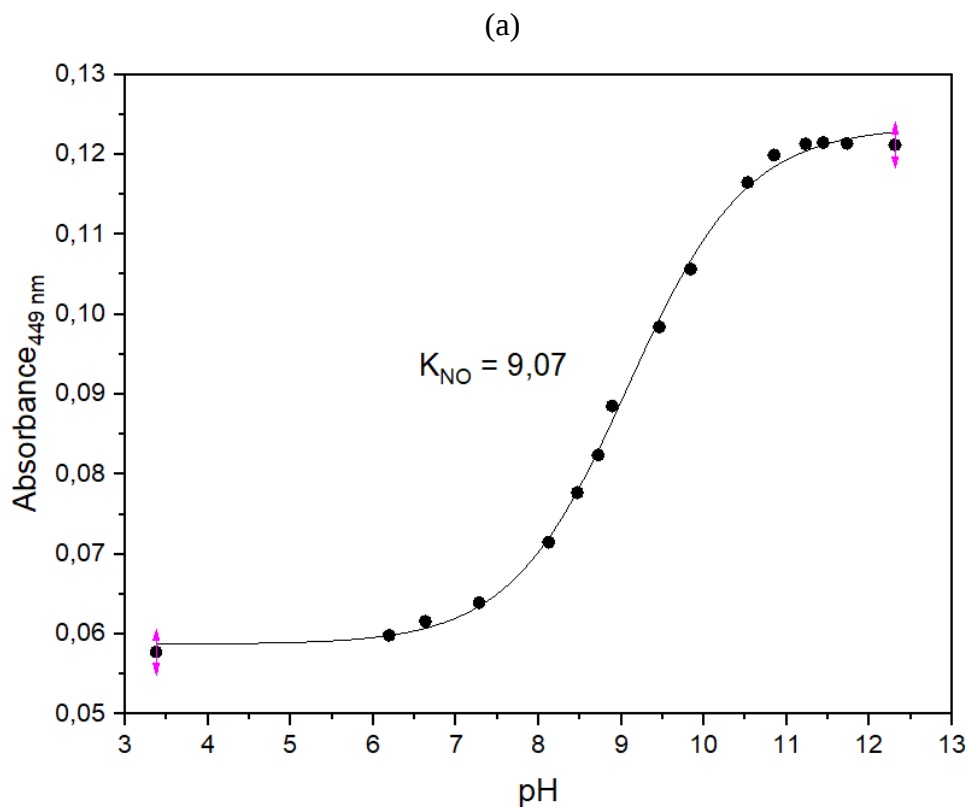


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

À medida que ocorre o aumento de pH é possível verificar comportamentos distintos, inicialmente é possível perceber o deslocamento não significativo da banda de 414 nm para maiores comprimentos de onda que pode ser justificado pela desprotonação dos grupos hidroxílicos do ácido. Com o aumento do pH ocorre o aumento das bandas em 305 nm, 356 nm, 449 nm e por consequência observa-se a diminuição das bandas em 329 nm e 414 nm. Este comportamento pode ser atribuído a diminuição da capacidade π -aceptora do grupo nitrito, fazendo com que o *band gap* do orbital $d\pi$ diminua e ocorre um deslocamento de absorção em um maior comprimento de onda.

Através dos dados obtidos da espectroscopia de absorção foi possível determinar o K de interconversão nitrosil-nitrito utilizando-se da 1ª derivada do ajuste de Boltzmann como pode ser visto na Figura 27, no qual o equilíbrio nitrosil-nitrito ocorre em $\text{pH} = 9,07$ demonstrando um bom indicativo que em pH biológico existe predominantemente o grupo NO^+ .

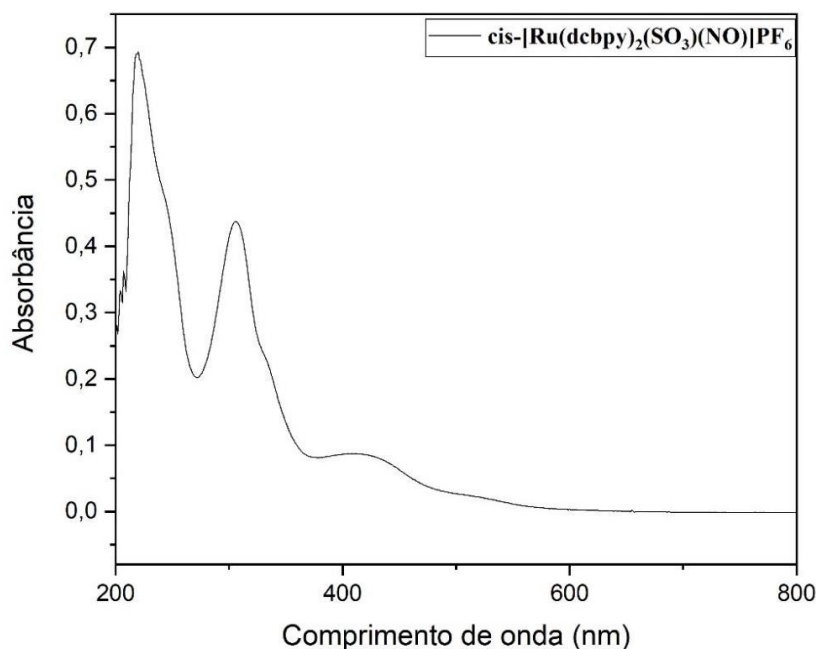
Figura 27. Gráfico da Absorção em 449nm em diferentes pH e ajuste sigmoidal (a) e 1º derivada do ajuste sigmoidal.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A capacidade de reversibilidade do composto de coordenação foi testada, através da adição de uma solução de $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ de HTFA após a finalização do experimento ($\text{pH} = 12,31$). Foi observado a regeneração do espectro inicial, indicando assim que a formação da espécie nitrosil ocorreu sem que houvesse a saída da primeira esfera de coordenação do rutênio e sem a ocorrência de reações intermediária como é possível observar na Figura 28.

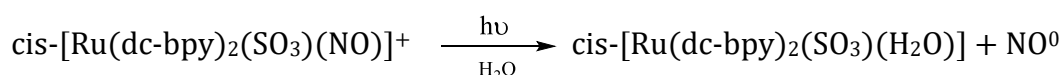
Figura 28. Espectro de UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ após a adição de HTFA ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

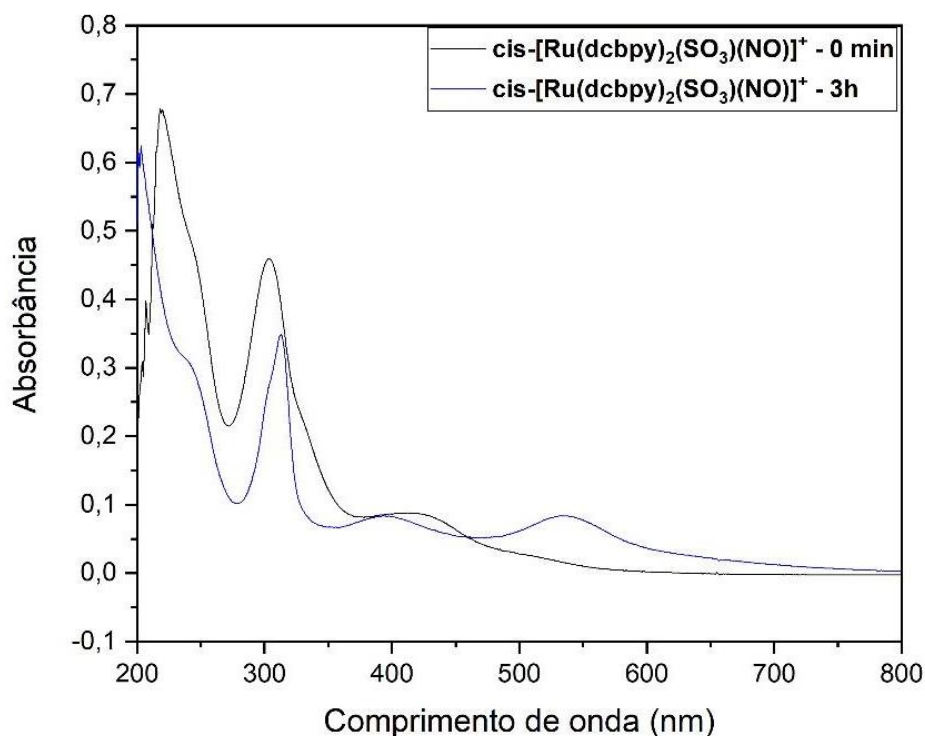
8.3.2 Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação com Luz Azul

A liberação do grupo nitrosil após a irradiação do composto de coordenação causa mudanças na absorção eletrônica, pois ocorre a formação de um complexo onde a primeira esfera de coordenação é ocupada pelo solvente do meio como é demonstrado na reação abaixo:



Para verificar essas mudanças, foi preparado uma solução aquosa do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ e realizado a medição do espectro de UV/vis inicial e após 3h de irradiação com luz azul, na Figura 29 é possível observar esse espectro.

Figura 29. Espectro UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ antes da irradiação (linha preta) e pós irradiação (linha azul).



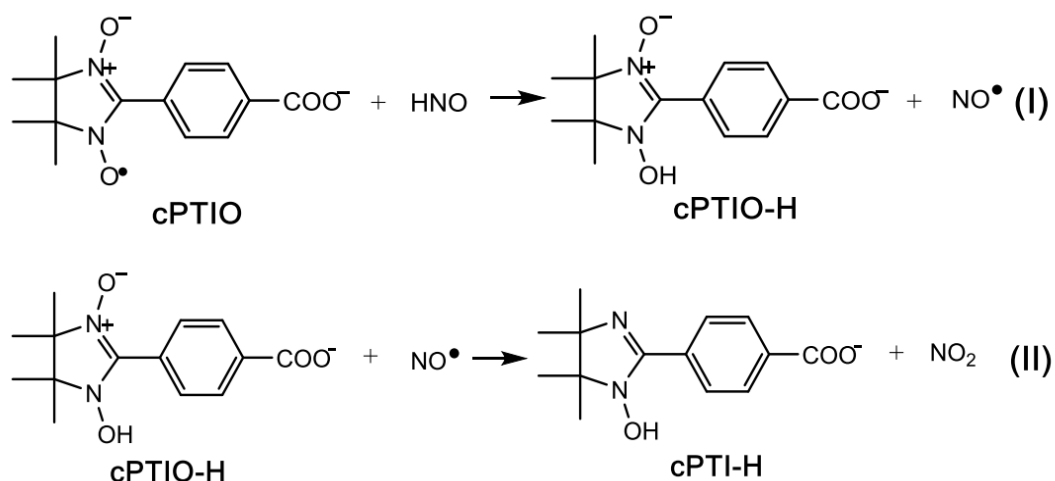
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Observa-se no espectro obtido antes da irradiação temos as bandas em 340 nm e 429 nm que são característica de quando o grupo nitrosil está coordenado, após a irradiação é possível ver nitidamente que ocorre o aparecimento de duas novas bandas em 398 nm e 533 nm que são características de complexos que possuem água em sua primeira esfera de coordenação, os dados corroboram por demonstrações realizadas por Sousa (2022).

8.3.3 Ensaios para Detecção de NO/HNO

Para detectar de forma direta e qualitativamente o NO e NO^- (HNO) liberado mediante irradiação da amostra por luz azul, foi utilizado o sal 2-(4-carboxifenil)-4,4,5,5-tetrametilimidazol-1-óxido-3-óxido de potássio (cPTIO) como scavenger seletivo. A figura 30, mostra a reação que ocorre entre o sal e as espécies reativas de óxido nítrico.

Figura 30. Reação do cPTIO com espécies reativas de óxido nítrico (NO/HNO).

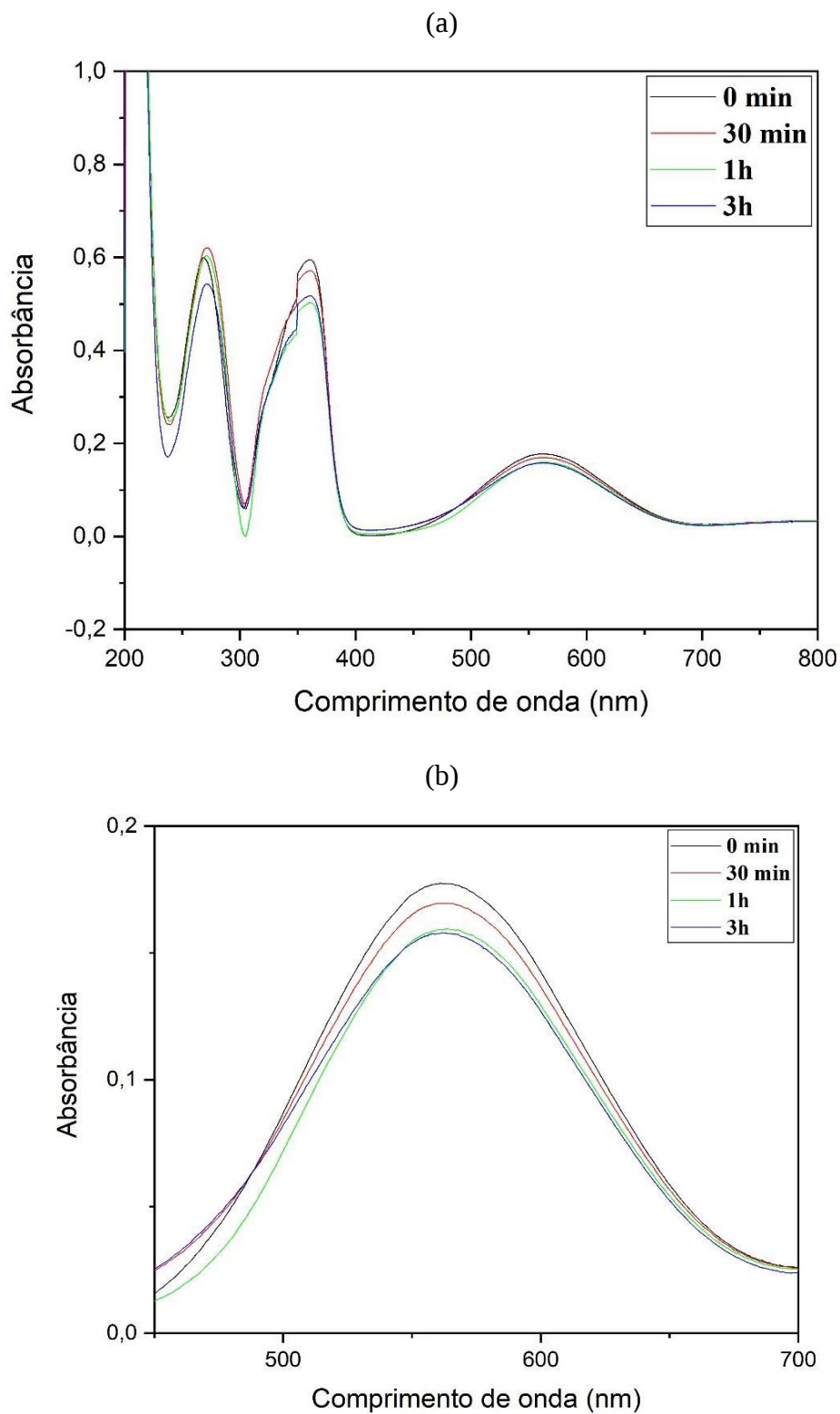


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Para realizar o acompanhamento e comprovar a hipótese de liberação de óxido nítrico pelo composto de coordenação, em condições fisiológicas, foi preparado uma solução contendo o cPTIO (100 μmol) e o composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ (100 μmol) em tampão fosfato (0,1 mol L^{-1}) em pH 7,4 e acompanhado por espectroscopia de absorção eletrônica UV/Vis. O monitoramento foi realizado acompanhando o decaimento da banda em 560nm correspondente ao cPTIO por ser uma banda estável para esse tipo de ensaio, na Figura 31 é possível observar esse acompanhamento.

É possível observar que no período de tempo estudado que a reação fotoquímica do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ ocasiona a liberação de óxido nítrico, a evidência dessa liberação pode ser atribuída a diminuição da banda em 560 nm que ocorre devido a reação entre o cPTIO e o grupo nitrosil liberado pelo complexo, os resultados obtidos estão de acordo com as demonstrações realizadas por Carvalho (2015).

Figura 31. Espectro UV/Vis do ensaio fotoquímico, através da reação do íon complexo cis- $[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ e o cPTIO (a), região de 560nm ampliada (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

8.4 Cálculos Computacional do Composto de Coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

Os cálculos computacional do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ foram realizados para conseguir definir um base/funcional adequado que descrevesse as frequências vibracionais e a absorção eletrônica mais próximas aos dados experimentais obtidos, além de conseguir compreender os fenômenos atrelados ao comportamento físico-químico do complexo. A base def2-SVP e o conjunto misto de bases LANL2DZ/6-31G(d) foram escolhidos baseados em demonstrações realizadas em literatura para complexos análogos por Wu et al (2022) e Sousa (2022) respectivamente.

Na Tabela 4 é possível observar as frequências vibracionais calculadas através de cada base escolhida para o início do estudo juntamente com as respectivas mudanças de funcionais.

Tabela 4. Descrição das frequências vibracionais calculadas através do Gaussian09.

Base/Funcional	Frequências Vibracionais (cm ⁻¹)						
	vO-H	vC-H	vN-O	vC=O	vC=N	vC=C	vSO ₃
def2-SVP/B3LYP	3741	3230, 3204	1985	1863	1672	1621	973
def2-SVP/B3PW91	3772	3239, 3199	2022	1881	1674	1637	993
def2-SVP/BP86	3616	3145, 3096	1907	1789	1617	1564	927
def2-SVP/PBE0	3801	3251, 3208	2055	1904	1704	1655	1010
def2-SVP/M062X	3810	3266, 3238	2092	1941	1722	1677	1037
def2-SVP/WB97XD	3832	3257, 3217	2048	1917	1715	1677	1027
LANL2DZ,6-31(G)d/B3LYP	3681	3257, 3246	1946	1846	1688	1617	969
LANL2DZ,6-31(G)d/B3PW91	3710	3255, 3242	1983	1864	1632	1623	990
LANL2DZ,6-31(G)d/BP86	3554	3161, 3134	1866	1773	1611	1559	924
LANL2DZ,6-31(G)d/PBE0	3734	3271, 3251	2017	1888	1698	1651	1007
LANL2DZ,6-31(G)d/M062X	3745	3265, 3255	2054	1920	1718	1672	1034
LANL2DZ,6-31(G)d/WB97XD	3760	3280, 3268	2024	1900	1711	1663	1022
EXPERIMENTAL	3437	3132, 3034	1940	1720	1678	1558	1138

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A partir da análise dos dados obtidos foi visto que nenhum conjunto de base/funcional conseguiu descrever todos os grupos funcionais frente aos dados experimentais obtidos, com isso, a escolha do conjunto para prosseguir o estudo para a absorção eletrônica foi baseado no critério das distâncias de ligações entre o Ru-N (NO) e N-O (NO) obtidas comparando-as com dados cristalográficos encontrados na literatura de complexos análogos como descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Dados cristalográficos de distância de ligação entre o Ru-N (NO) e N-O (NO) encontrados em literatura.

Dados Cristalográficos		
Ru-N (NO)	N-O (NO)	Referência
1.744(5)	1,1455	Wu et al (2022)
1.736(6)	1,1498	
1.748(3)	1,1334	
1.751(4)	1,1355	
1.740(4)	1,1345	
1.768(4)	1,1355	Codesido et al (2014)
1.774(12)	1,093	Videla et al (2006)
1.747(77)	1,1367	Silva et al (2010)

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Na tabela 6 está descrito as distâncias de ligações descritas através dos cálculos realizados.

Tabela 6. Distâncias de ligações entre o Ru-N (NO) e N-O (NO) teóricas.

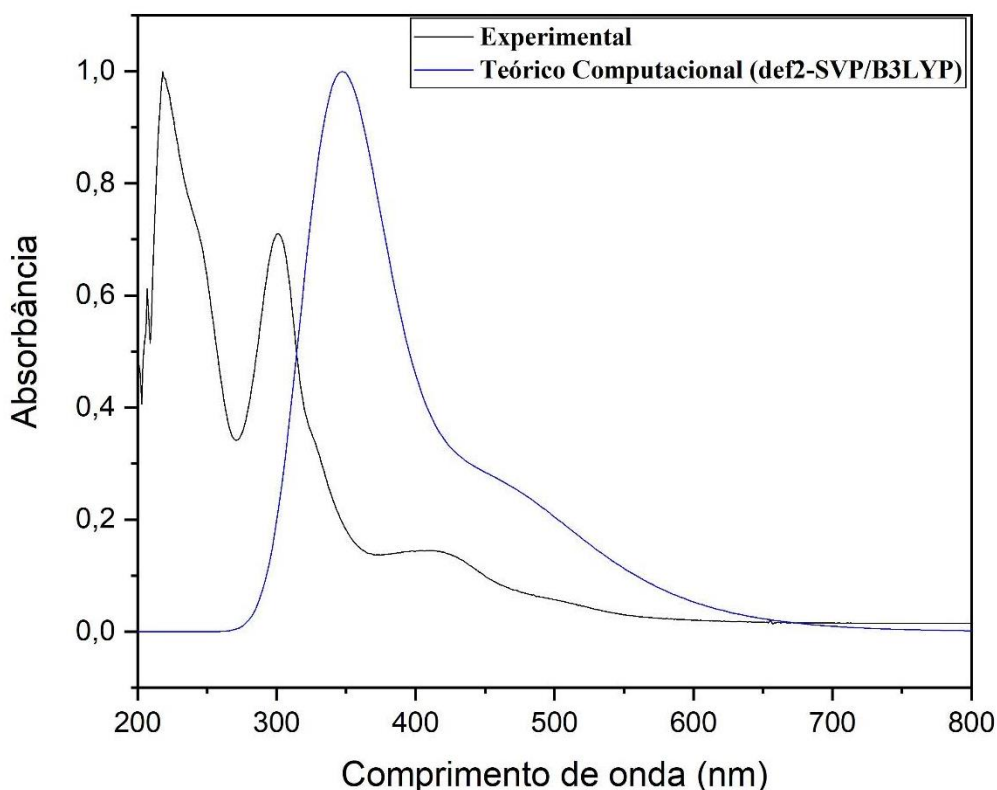
Base/Funcional	Distância de Ligação (Å)	
	Ru-NO	N-O
def2-SVP/B3LYP	1,74137	1,14711
def2-SVP/B3PW91	1,73224	1,14297
def2-SVP/BP86	1,75335	1,16324
def2-SVP/PBE0	1,72686	1,13829
def2-SVP/M062X	1,70830	1,13077
def2-SVP/WB97XD	1,72223	1,13844
LANL2DZ,6-31(G)d/B3LYP	1,77439	1,15440
LANL2DZ,6-31(G)d/B3PW91	1,76515	1,15017
LANL2DZ,6-31(G)d/BP86	1,78388	1,17103
LANL2DZ,6-31(G)d/PBE0	1,76079	1,14534
LANL2DZ,6-31(G)d/M062X	1,75224	1,13776
LANL2DZ,6-31(G)d/WB97XD	1,75612	1,14521

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

É possível inferir que através do critério imposto na escolha da base/funcional para a continuação do estudo que o conjunto: base def2-SVP com o funcional B3LYP se demonstrou adequado, uma vez que as frequências vibracionais se aproximam da experimental como foi demonstrado, e tem distâncias de ligações próximas aos dados cristalográficos encontrados em literatura.

Utilizando o conjunto def2-SVP/B3LYP foi gerado o espectro computacional de absorção eletrônica UV/Vis do complexo em meio aquoso utilizando o modelo de solvatação polarizada contínua. Na Figura 32 é possível observar o espectro teórico e o experimental sobrepostos.

Figura 32. Espectro computacional UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ experimental (linha preta) e o teórico def2-SVP/B3LYP (linha azul).



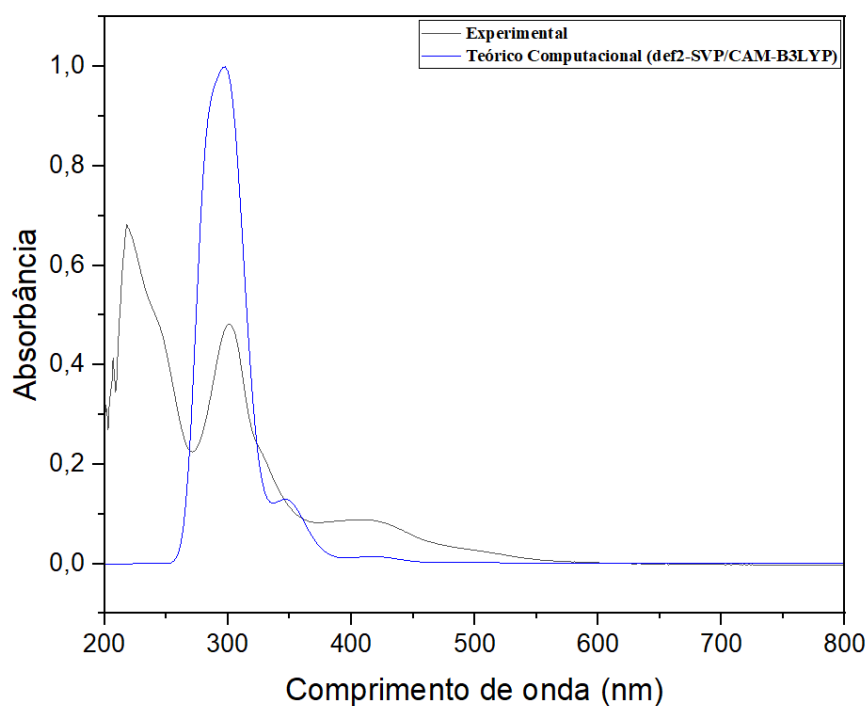
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

No gráfico obtido é possível verificar que os conjunto def2-SVP /B3LYP demonstrou duas bandas com absorção sendo em 347 nm e em 464 nm. Logo, verificou-se a necessidade de uma funcional corrigido de longo alcance para melhorar os resultados computacionais de

absorção eletrônica. Foi escolhido o funcional CAM-B3LYP por possuir um método de atenuação de Coulomb. (Yanai et al., 2004)

A figura 33, mostra o novo espectro computacional de UV/Vis obtido utilizando o conjunto base/funcional def2-SVP/CAM-B3LYP.

Figura 33. Espectro computacional UV/Vis do íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ experimental (linha preta) e o teórico def2-SVP/ CAM-B3LYP (linha azul).

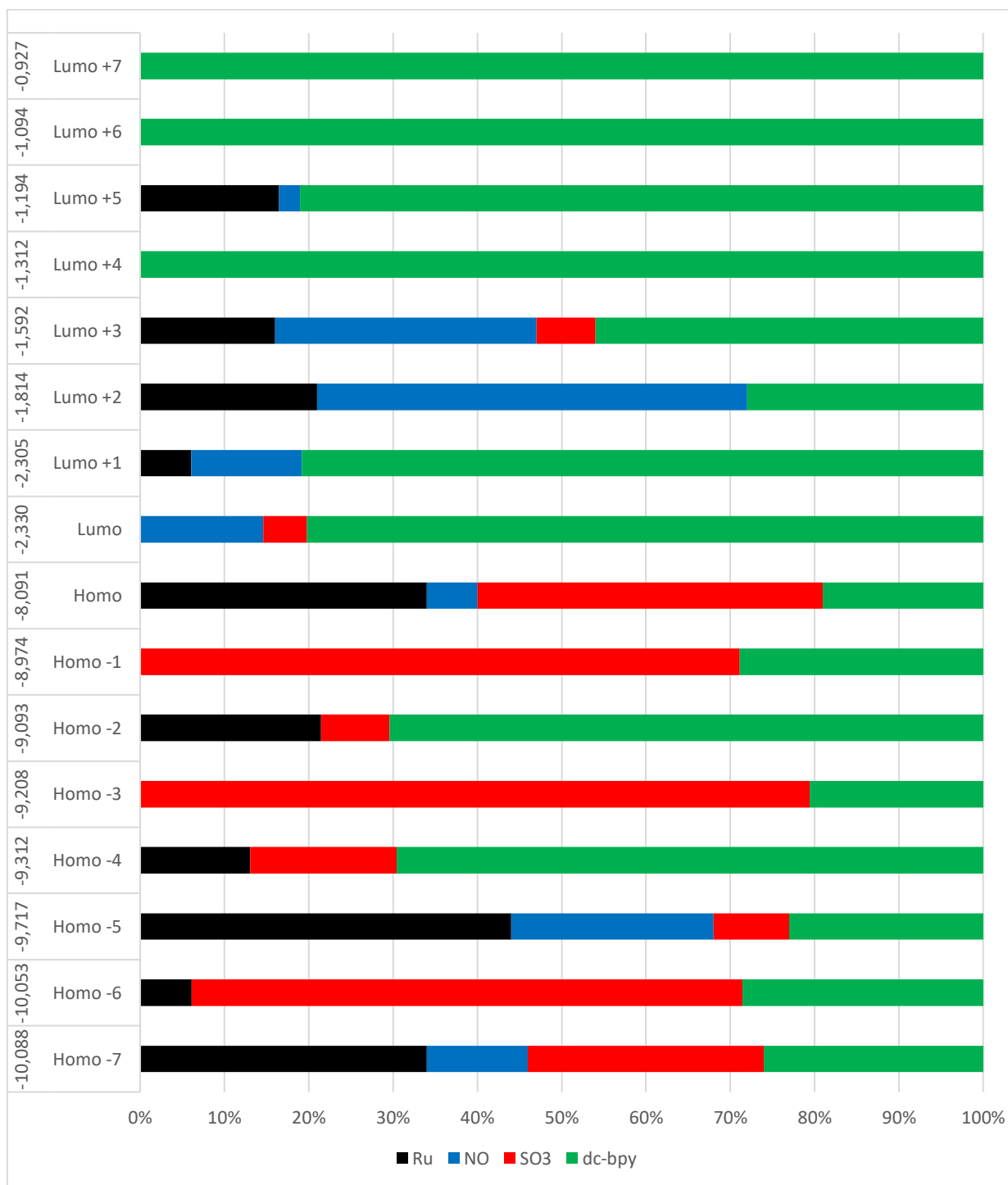


Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Os dados obtidos com o conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP, demonstraram 4 bandas de absorção em 284 nm (Força de oscilador = 0,2144), 348 nm (Força de oscilador = 0,047), 419 nm (Força de oscilador = 0,0067) e 497 nm (Força de oscilador = 0,0012). Esse novo conjunto se aproximou consideravelmente dos dados experimentais, se demonstrando adequado para os cálculos para o complexo obtido neste trabalho.

Afim de compreender as transições das bandas descritas pelo espectro computacional foi plotado o gráfico das contribuições dos orbitais moleculares canônicos e quais transições ocorrem nas bandas descritas. Na Figura 34 é possível observar os gráficos das contribuições dos orbitais moleculares canônicos descritos pelo conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP. A partir desses dados foi possível também determinar as transições que ocorrem entre o HOMO e o LUMO de cada banda, esses dados são apresentados na tabela 7.

Figura 34. Contribuições dos orbitais moleculares obtidos pelo conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP em relação aos fragmentos: Ru (preto), NO⁺ (azul), SO₃ (vermelho) e dc-bpy (verde).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Tabela 7. Transições eletrônicas referente as bandas 284 nm, 348 nm, 419 nm e 497 nm, do conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP.

Comprimento de onda (nm)	Força de oscilador	Orbitais envolvidos (%)	
497,34	0,0012	H-5 $\rightarrow$ L+2	0.11222
		H-5 $\rightarrow$ L+3	0.19034
		H-5 $\rightarrow$ L+5	0.15713
		H $\rightarrow$ L+1	0.16777
		H $\rightarrow$ L+2	0.20454
419,16	0,0067	H $\rightarrow$ L	0,37735
		H $\rightarrow$ L+1	0,27394
		H $\rightarrow$ L+3	0,37972
		H $\rightarrow$ L+5	0,26045
		H $\rightarrow$ L+7	0,10089
348,88	0,047	H $\rightarrow$ L+1	0,49862
302.53	0.1721	H-3 $\rightarrow$ L+1	0.15977
		H-2 $\rightarrow$ L	0.44719
		H $\rightarrow$ L+9	0.12239
284,75	0,2144	H-4 $\rightarrow$ L+1	0,47906
		H-2 $\rightarrow$ L+1	0,10014
		H $\rightarrow$ L+4	0,16284
		H $\rightarrow$ L+5	0,16355

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Pode-se concluir a partir dos dados demonstrados na figura 33 conjuntamente com os dados da tabela 7 que as bandas com maiores força de oscilador possuem uma mistura de orbitais. A banda na região entre 250-330 nm é formada a partir da sobreposição de duas bandas: em 284 nm, possui uma transição dominante (47%) referente $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, também possui contribuições das transições $\pi dc-bpy \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$ (10%), $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy$

(16%) e $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$ e em 302 nm possui transição dominante (44%) referente $\pi dc-bpy \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, também possui a contribuição (15%) referente a $\pi dc-bpy \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$ e a contribuição (12%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$. Apesar de ocorrer uma pequena transferência de carga para o NO, os orbitais são predominantes do ligante dc-bpy, poderíamos inferir que nessa região é possível encontrar uma transferência de carga intra-ligante (IL $\pi dc-bpy \rightarrow \pi^* dc-bpy$) e a MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy$).

Na banda 348 nm, somente uma transição é observada (49%) referente $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy$, podendo ser atribuída como a MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy$). Em 419 nm temos a contribuição (37%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, a contribuição (27%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, a contribuição (37%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, a contribuição (26%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$ e por fim nesta região temos a contribuição (10%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy$. Observando os dados temos uma contribuição maior dos orbitais do NO, nas transferências de carga com maiores porcentagens de contribuição, mas temos uma grande mistura entre os orbitais do ligante dc-bpy e o grupo nitrosil.

Na banda em 497 nm, temos a contribuição (11%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* NO/dc-bpy$, a contribuição (19%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, a contribuição (15%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$, a contribuição (16%) referente a $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* dc-bpy/NO$ e a contribuição (20%) $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* NO/dc-bpy$. Nesta região podemos mais uma vez encontrar uma transferência de carga distribuída entre o ligante nitrosil (agora com uma contribuição mais alta que na banda anteriormente discutida) e o ligando dc-bpy). Considerando os dados obtidos, poderíamos atribuir que a MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^* NO$) está presente nesta região.

Com os dados obtidos através dos orbitais canônicos é possível compreender quais transferências de cargas acontecem no complexo estudado neste trabalho, mas para aprofundar melhor os resultados relacionados as transferências de cargas e tentar diminuir essas sobreposições dos orbitais é obter os orbitais naturais de transição (do inglês *natural transition orbitals* – NTO).

8.5 Estudo do Sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆

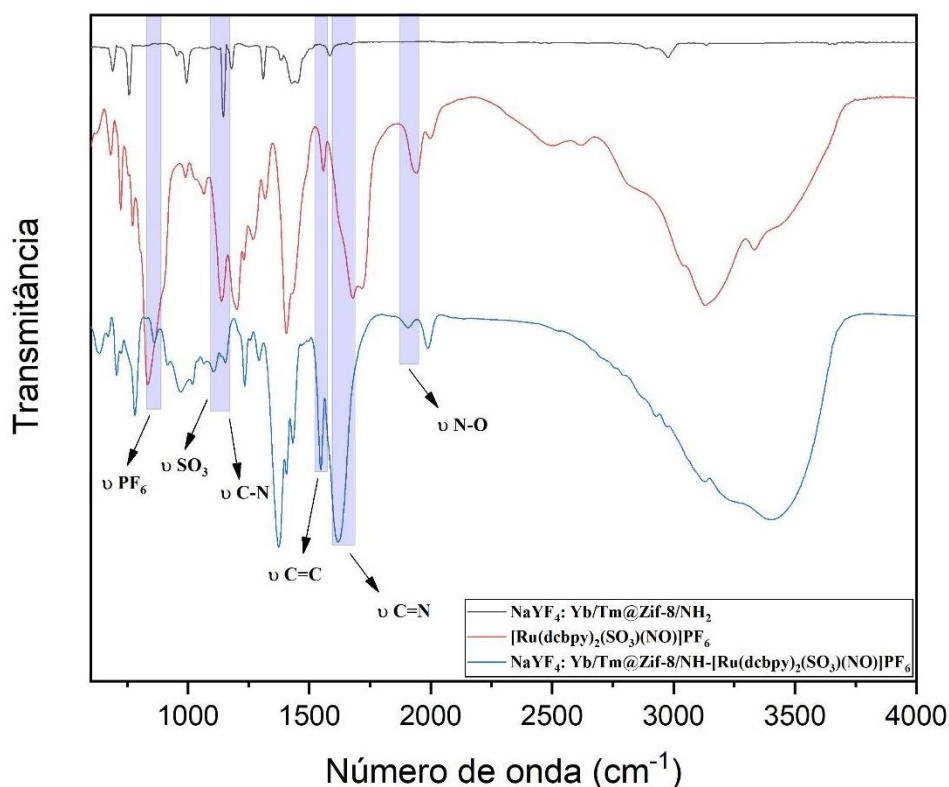
8.5.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho foi realizada para identificar as frequências vibracionais, para tentar verificar as mudanças relacionada a ancoragem composto de coordenação ao sistema. Na Figura 35 é possível observar o espectro da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-

8/NH₂, cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆.

Observa-se no espectro do NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ que na região de 1909 cm⁻¹ tem um pico referente ao νNO, em 1620 cm⁻¹ e 1546 cm⁻¹ são referentes ao νC=N e νC=C dos anéis piridínicos, em 1153 cm⁻¹ é referente ao νC-N do anel imidazólico da Zif-8, em 1107 cm⁻¹ é referente ao νSO₃⁻ e em 860 cm⁻¹ um pico referente ao PF₆⁻. A frequência referente ao estiramento do νC=O do ácido não é mais observável após ancoragem do complexo, também não é possível observar as frequências vibracionais relacionadas a reação entre o ácido carboxílico do complexo e a amina livre na superfície do material, isso pode ser devido a quantidade de água que sobrepõe as frequências na região acima de 3300 cm⁻¹.

Figura 35. Espectro de FTIR da NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH₂ (linha preta), do cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (linha vermelha) e NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (linha azul).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

É notório que devido as mudanças no ligante dc-bpy, ocorreu uma mudança nas características do NO^+ dentre elas: observa-se que ocorreu a diminuição na frequência do grupo nitrosil, isso implica que com a diminuição da acidez também diminuiu o caráter π -acceptor do ligante trans (dc-bpy) ao NO^+ , outra característica está relacionada a sua geometria que permaneceu linear demonstrando a permanência do nitrosil no estado de oxidação de NO^+ e consequentemente continuando em elevadas frequências na região do infravermelho (νNO), como demonstrado por Silva (2004).

Com isso é possível inferir que o composto de coordenação se ancorou ao material, mas não é possível saber se a ancoragem foi por todos os pontos capazes de se ligar, uma vez que o complexo possui 4 ácidos disponíveis para ancoragem, não é possível neste momento determinar quanto se ligaram. Para isso, é necessário realizar modelagem computacional do complexo ancorado ao material por 1, 2, 3 e 4 ponto e comparar com os dos experimentais obtidos, mas isto necessita de uma grande demanda computacional.

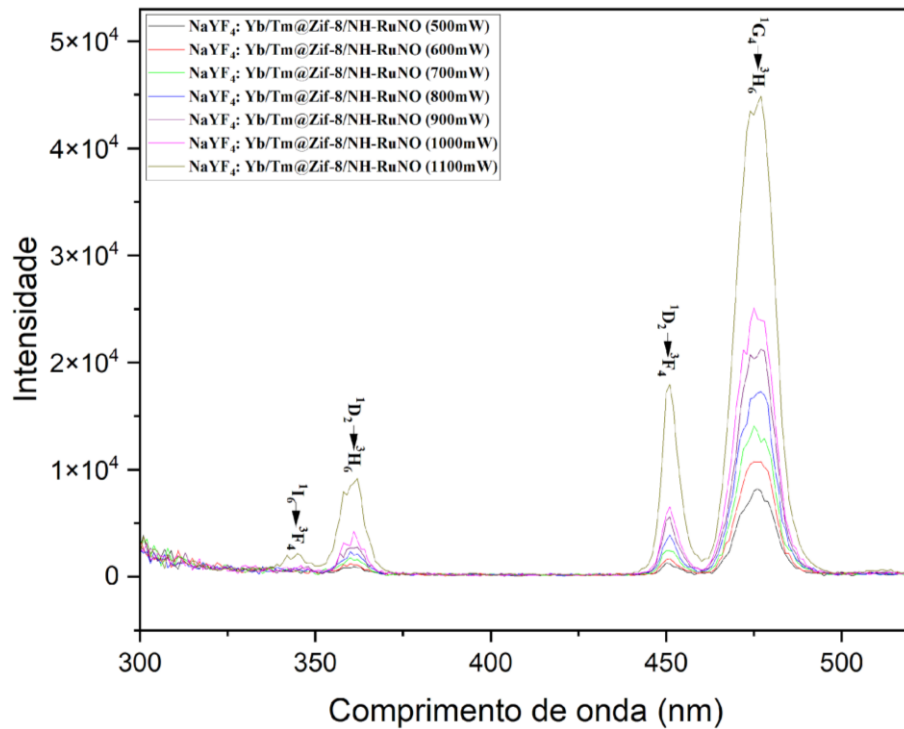
8.5.2 Espectroscopia Eletrônica de Luminescência – Espectroscopia de Emissão

A espectroscopia de luminescência foi realizada para avaliar a capacidade de conversão ascendente do sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)}_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ obtido. Para isto foram realizadas medidas com um laser de comprimento de onda de 980nm e uma fibra óptica que foi posicionada a 5cm da amostra e uma fenda de 2mm, este alinhamento foi seguido para todas as medidas. As amostras foram previamente secas, e as medidas foram realizadas em estado sólido.

Na Figura 36 é possível verificar o espectro do sistema final obtido em diferentes potências de irradiação, com uma varredura de 300-500nm. De acordo com o espectro obtido é possível inferir que as 4 bandas de emissão são características do íon de túlio (Tm^{3+}), porém observa-se que ocorreu uma diminuição na magnitude da luminescência quando comparado ao sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH}_2$, resultados plausíveis uma vez que a radiação pode ser absorvida pelo composto de coordenação cis- $[\text{Ru(dc-bpy)}_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ que funciona como filtro e realiza absorção na região de emissão do material.

As transições $^1\text{I}_6 \rightarrow ^3\text{F}_4$ e $^1\text{D}_2 \rightarrow ^3\text{H}_6$ são referentes ao máximo de emissão em 345 e 361nm respectivamente, correspondendo a região do violeta e as transições $^1\text{D}_2 \rightarrow ^3\text{F}_4$ e $^1\text{G}_4 \rightarrow ^3\text{H}_6$ são referentes ao máximo de emissão em 451 e 475nm respectivamente, correspondendo a região do azul.

Figura 36. Espectro de emissão do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ de 300-500nm.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

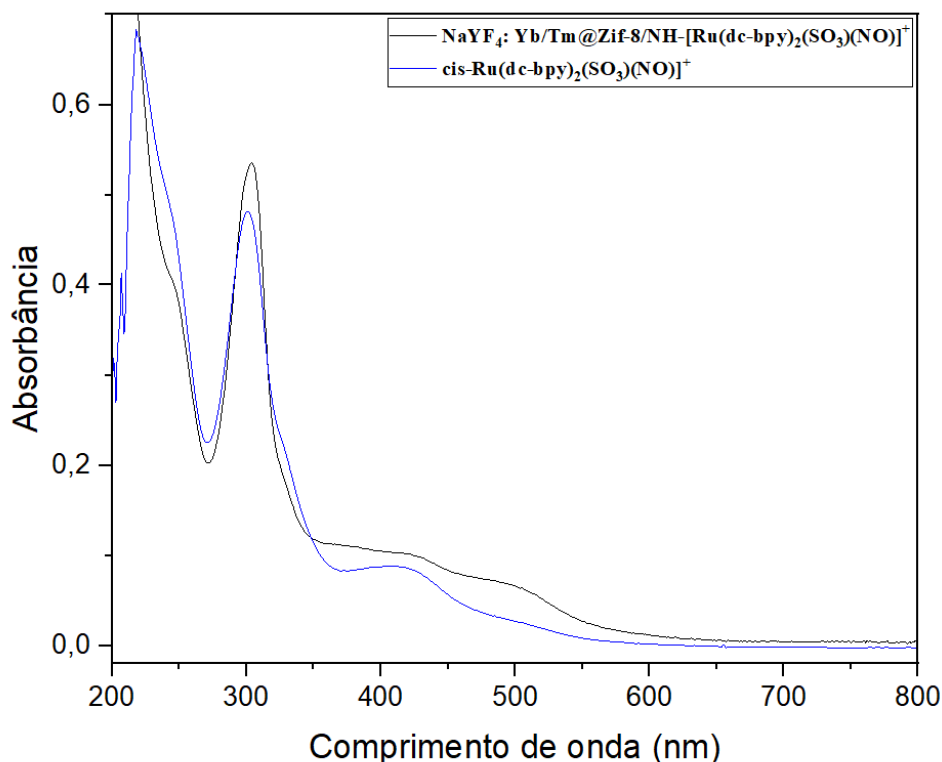
8.5.3 Espectroscopia de Absorção Eletrônica UV/Visível

O espectro de absorção UV/Vis foi realizado com o objetivo de observar o comportamento eletrônico do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆, a medida foi realizada através de uma dispersão aquosa do composto para comparação com o espectro obtido do íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺. Na Figura 36 é possível observar o espectro UV/Vis do NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆.

No espectro obtido do sistema podemos verificar possui os máximos de absorção em 301 nm, 340nm, 429 nm e em 512 nm que são as bandas características no íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺, corroborando que o composto de coordenação foi ancorado ao material apontada pelos os dados obtidos na espectroscopia na região do infravermelho.

Vale ressaltar ainda que, a banda de absorção em 512 nm teve um aumento provável em seu coeficiente molar, pois verifica-se que ela se apresenta mais acentuada como é possível ver na figura 37, isso pode indicar que alguma interação entre o material e o complexo está favorecendo uma maior absorção nessa região. Sendo assim, é necessário mais uma vez estudar através da modelagem computacional essa interação para compreender essas mudanças no complexo após sua ancoragem.

Figura 37. Espectro de UV/Vis da $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ em dispersão aquosa comparado com o espectro do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$ (50 ppm).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

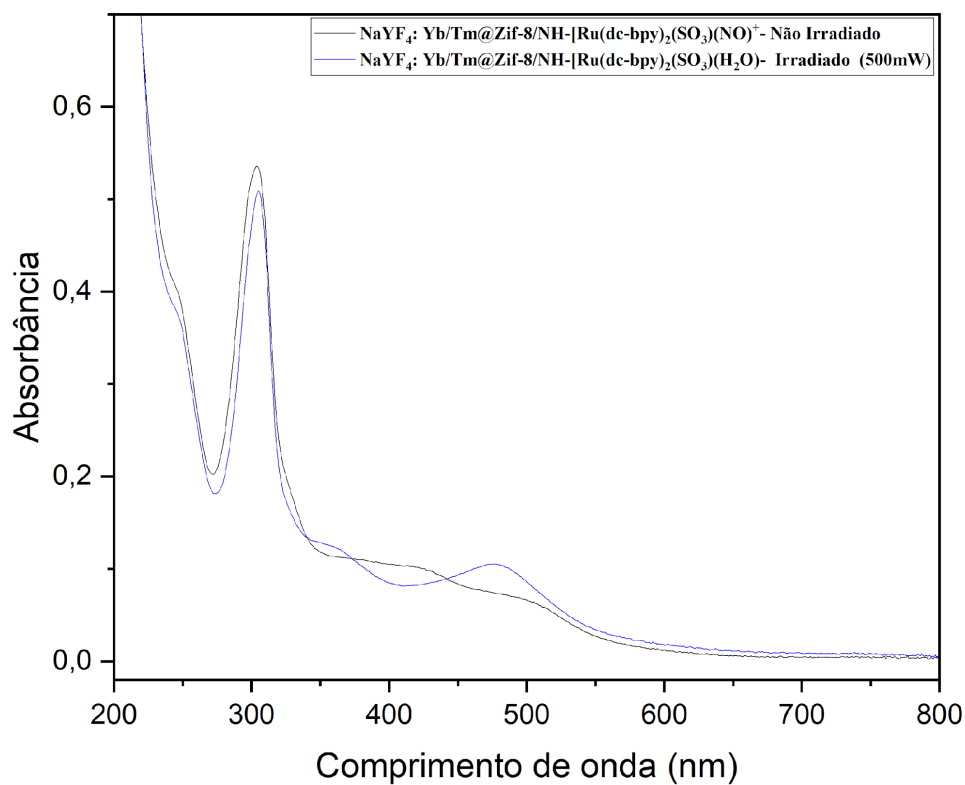
8.6 Ensaio de Reatividade do sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$

8.6.1 Acompanhamento Espectroscópico Sob Irradiação no Vermelho Próximo

Como já discutido anteriormente a liberação do grupo nitrosil pode ocorrer após a irradiação do íon complexo com radiação na região do azul, ocasionando mudanças na sua absorção eletrônica. Pois ocorre mudanças na primeira esfera de coordenação, ocorrendo formação de um íon complexo com solvente no lugar do grupo liberado.

Para verificar a capacidade de liberação do sistema $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm@Zif-8/NH-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ em estado sólido quando submetido a irradiação no vermelho próximo, uma amostra em estado sólido foi submetida a um laser de comprimento de onda de 980nm e uma fibra óptica que posicionada a 5cm da amostra em um ângulo de 90°. Após um período de 6h de irradiação foi realizado uma suspensão com o sólido irradiado em solução aquoso e foi realizado a medida de absorção eletrônica. Na Figura 37 observa-se o espectro da irradiação realizada.

Figura 37. Espectro de UV/Vis da $\text{NaYF}_4: \text{Yb/Tm}@\text{Zif-8}/\text{NH-}[\text{Ru}(\text{dc-bpy})_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]\text{PF}_6$ em dispersão aquosa antes da irradiação e pós irradiação no vermelho próximo (50 ppm).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

No espectro obtido podemos verificar que no espectro do sistema não irradiado possui os máximos de absorção em 301 nm, 340 nm, 429 nm e em 512 nm, como já discutido anteriormente.

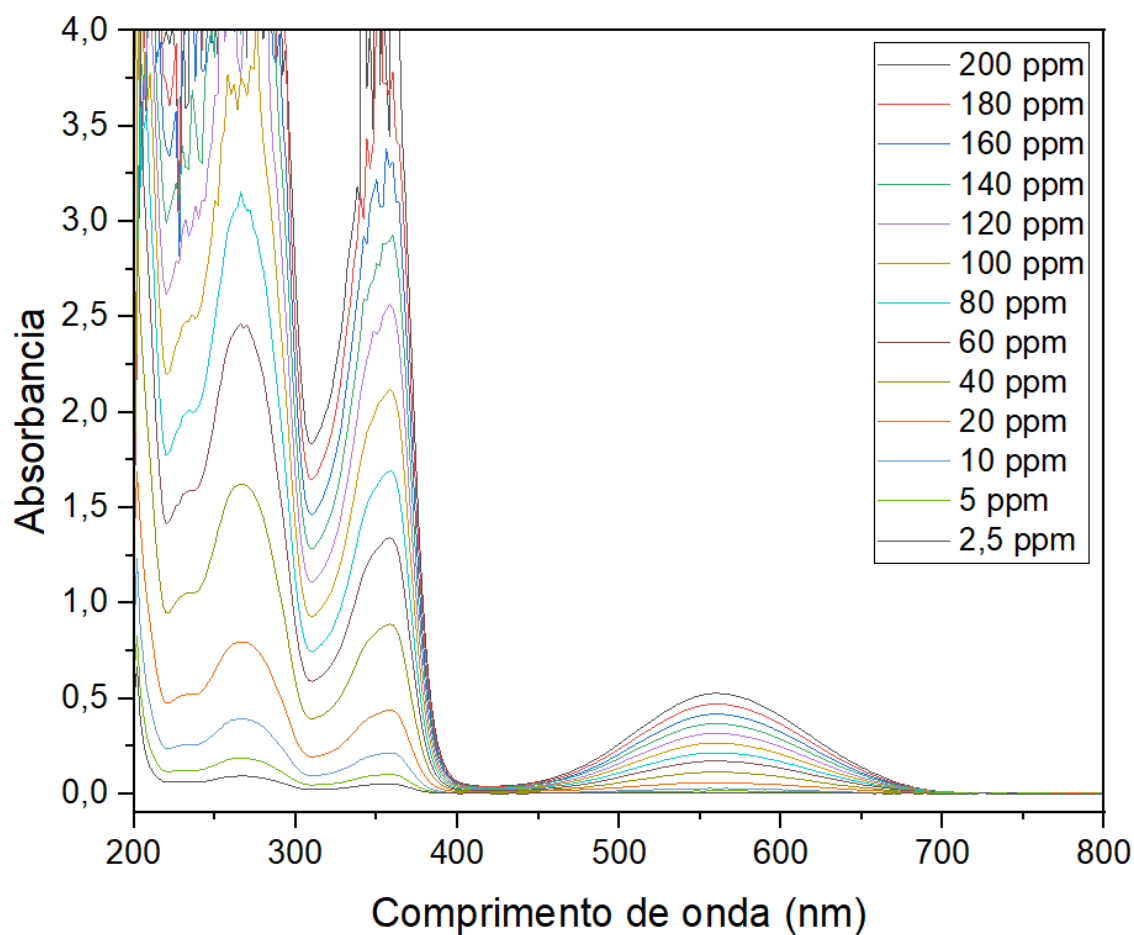
Após a irradiação é possível verificar a diminuição da banda em 340 nm, a diminuição das bandas em 429 e 512 nm, conseqüentemente ocorre o aparecimento das bandas em 365 nm e 480 nm após o período em que o sistema ficou recebendo energia através da luminescência de *upconversion* liberada pelo sistema. Essas mudanças podem ser indicativos que o fenômeno de liberação controlada de óxido nítrico por *upconversion* é possível ocorrer em estado sólido.

Para corroborar o resultado e também verificar se o sistema conseguiu realizar liberação controlada ao decorrer do tempo por *upconversion*, o sistema foi testado em dispersão aquosa conjuntamente com o cPTIO. Como o cPTIO reage diretamente com o grupo nitrosil foi feito uma curva de calibração utilizando esse scavenger específico para conseguir determinar indiretamente a quantidade de NO liberada no meio. Na figura 38 é possível verificar o espectro de UV/Vis do cPTIO utilizado para obter a equação linear utilizando a banda em 560 nm e sua absorção em diferentes concentrações, pois é esta banda que sofre alteração quando ocorre a

Victor Branco de Sousa

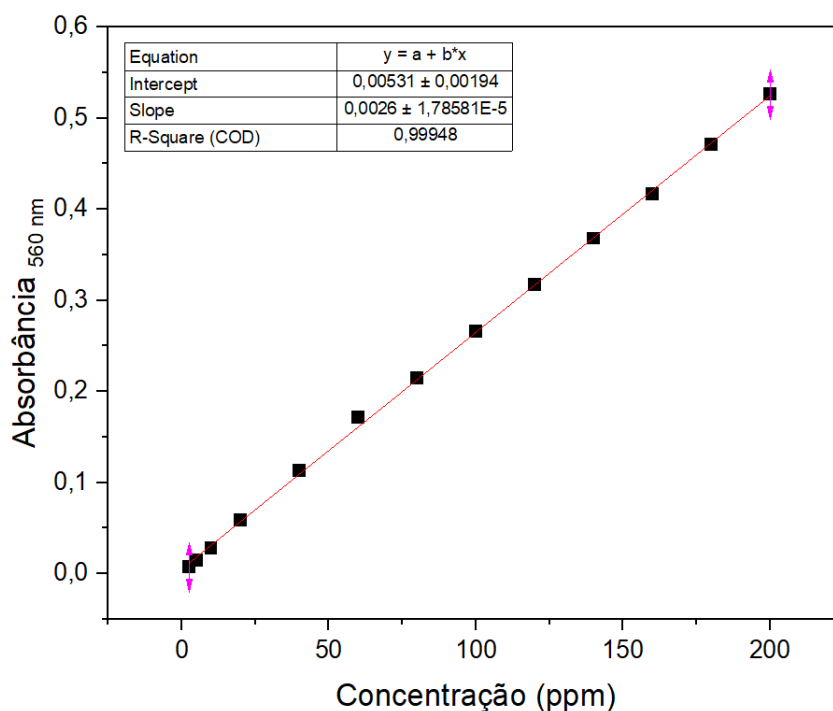
reação entre o NO e o cPTIO como já discutido. Na figura 39, é possível observar o gráfico da absorbância vs concentração da banda de 560 nm e os coeficientes obtidos através da regressão linear.

Figura 38. Espectro de UV/Vis do cPTIO em solução aquosa, medido em diversas concentrações.



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Figura 39. Gráfico da absorbância vs concentração da banda de 560 nm e sua respectiva equação a partir da regressão linear.



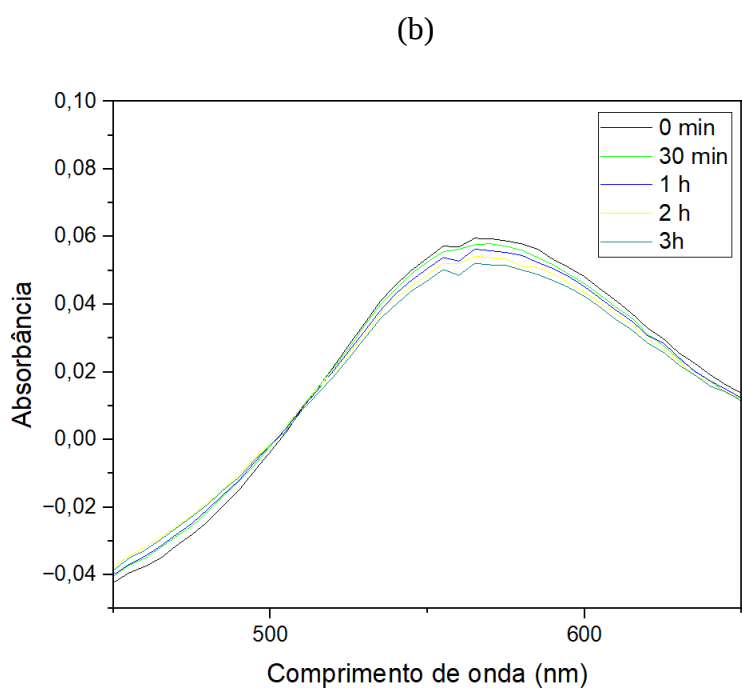
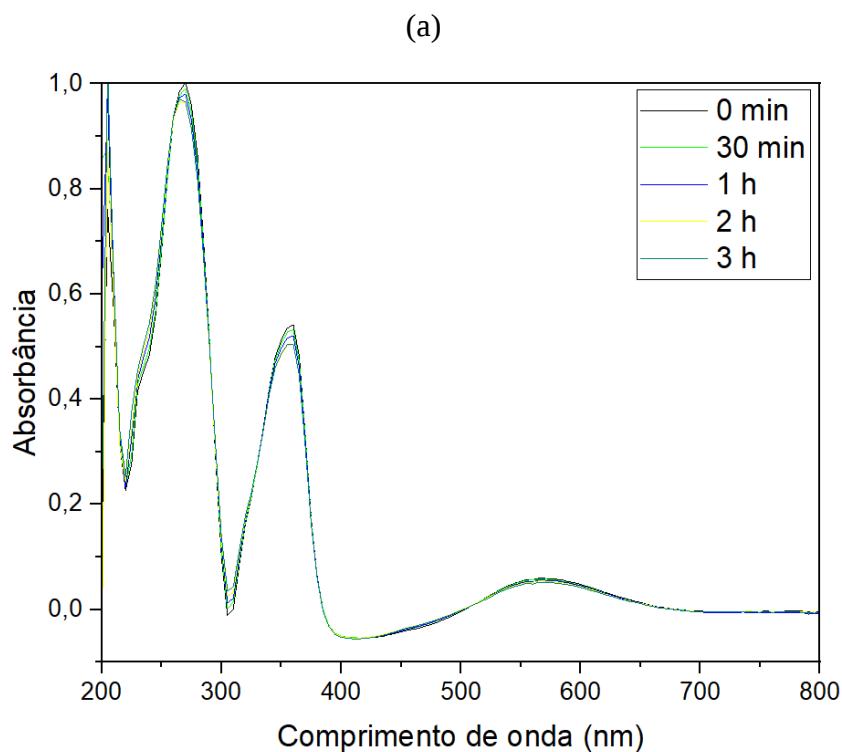
Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

A partir dos dados acima foi obtido a equação que podemos nos dar a concentração de acordo com o aumento ou diminuição da absorbância da banda de 560 nm, podendo assim obter qualitativamente a concentração de NO liberado em ppm. A equação está descrita abaixo:

$$Abs = 0,00531 + 0,026 \cdot Concentração$$

Assim, foi preparado uma suspensão de 100ppm contendo o sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ em tampão fosfato (0,1 mol L⁻¹) em pH 7,4, tirado como branco. Em seguida ocorreu a adição de uma solução de concentração desconhecida de cPTIO e foi tirado o primeiro espectro de absorção UV/Vis e em seguida o sistema foi posto sob agitação e irradiação de um laser em 980 nm. Na figura 40, é possível ver o espectro de absorção UV/Vis no tempo 0 min, 30 min, 1h, 2h e 3h.

Figura 40. Espectro de UV/Vis da dispersão contendo o sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ (como branco) e o cPTIO em solução tampão fosfato (0,1 mol L⁻¹) (a) e área de 560 nm ampliada (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Com os dados obtidos, é possível verificar que ao decorrer do tempo em que a dispersão é submetida a radiação na região do infravermelho próximo, observa-se que ocorre a diminuição na concentração de cPTIO pois a absorção da banda em 560 nm diminui, indicando que o sistema está conseguindo realizar a liberação de NO^+ no meio, concedendo a prova de conceito que é possível realizar liberação controlada de NO^+ por upconversion.

A partir da equação obtida foi possível determinar a concentração inicial de cPTIO e a quantidade consumida ao decorrer do tempo, devido a reação entre o sal e o NO^+ liberada pelo sistema, esses dados podem ver visto na tabela 8.

Tabela 8. Dados da concentração de cPTIO em ppm obtidos utilizando a equação da curva de calibração.

Tempo	Concentração (ppm)
0 min	1,98
30 min	1,95
1 h	1,82
2 h	1,78
3 h	1,66

Fonte: Elaborada pelo autor (2023).

Com os dados da tabela 8, podemos verificar que ocorreu uma diminuição de 0,32 ppm na concentração no período de 3 h. Este dado corrobora nossa premissa inicial da possibilidade de liberação controlada de óxido nítrico, através dessa prova de conceito abre-se novos caminhos para a produção de materiais para ancoragem de nitrosilo complexo de rutênio para aplicações biológicas.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi apresentado a síntese e caracterização de um sistema *core-shell* capaz de realizar conversão ascendente quando irradiado com luz na região do infravermelho próximo e apresentou a síntese, caracterização e estudo computacional de um novo composto de coordenação rutênio nitrosil que foi capaz de ancorar no sistema citado. Como considerações finais temos que:

- Foi obtido nanopartículas de fluoreto de ítrio dopadas com itérbio e túlio em tamanho adequado para conseguir seu recobrimento com Zif-8 e pelos dados da difratometria de raios-x podemos inferir que a fase hexagonal foi predominante;
- As nanopartículas apresentaram eficiência de emissão satisfatória para o objetivo do trabalho;
- O recobrimento das NaYF₄: Yb/Tm com a Zif-8 foi obtida com sucesso, a microscopia eletrônica de transmissão e varredura corroboram este resultado;
- A funcionalização da estrutura NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8 com grupos aminos foi obtida como descrito em literatura, como demonstrado pela espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção eletrônica uv/vis e a microscopia eletrônica de varredura;
- O novo composto de coordenação cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ foi sintetizado com rendimento de 95%. Os resultados da espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção eletrônica na região do uv/vis e a voltametria cíclica confirmam a obtenção do composto proposto;
- O íon complexo cis-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ apresentou capacidade de liberação de óxido nítrico quando exposto a radiação na região do visível (luz azul) como foi demonstrado pelos ensaios de liberação com scavenger seletivo;
- O composto de coordenação obtido possui alta estabilidade em pH fisiológico, uma vez que com testes da constante de equilíbrio foi visto que a conversão de nitrosil a nitrito ocorre em pH acima de 9;
- A ancoragem do complexo ao sistema NaYF₄: Yb/Tm@ Zif-8/NH₂ foi realizada com êxito, uma vez que não é possível observar os grupos carboxílicos através da espectroscopia na região do infravermelho;
- O ensaio de reatividade do sistema NaYF₄: Yb/Tm@Zif-8/NH-[Ru(dc-bpy)₂(SO₃)(NO)]PF₆ demonstrou a capacidade de liberação do óxido nítrico quando ocorre de irradiação no vermelho próximo (980nm), logo é possível realizar liberação controlada de NO por *upconversion*;

- A modelagem computacional demonstrou que os bases/funcionais utilizados demonstrou boa concordância com os espectros experimentais, sendo o conjunto def2-SVP/B3LYP indicado para cálculos de frequências vibracionais e o conjunto def2-SVP/CAM-B3LYP para cálculos e compreensão da absorção eletrônica do composto.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. L., et al. Antimicrobial activity and antibiotic synergy of a biphosphinic ruthenium complex against clinically relevant bacteria. **BIOFOULING**, v. 36, ed. 4, pgs. 442-454, 2020
- AUZEL, F. Upconversion and anti-Stokes Processes with f and d Ions in Solids. **Chem. Rev.**, 104, pg. 139-173, 2004.
- BRUNTON, L., CHABNER, B. e KNOLLMAN, B., **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition**. McGraw-Hill Education, 2011.
- Bouma M., Nuijen B., Jansen MT, Sava G., Flaibani A., Bult A., Beijnen JH Um estudo cinético da estabilidade química do complexo antimetastático de rutênio NAMI-A. **Int. J. Pharm.**; 248 : 239–246, 2002.
- BONAVIDA, B. Sensitizing activities of nitric oxide donors for cancer resistance to anticancer therapeutic drugs. **Biochemical Pharmacology**. V. 176, 113913, 2020.
- BEITITH, A., CRECZINSKY-PASA, T. B., BONETTI, V.R., KOZEN, M., SEIFRIZ, I., PAULA, M. M.S., FRANCO, C. V., CALIXTO, J.B. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. **Europe Journal Pharmacology**. v. 26, p. 289-297, 1999
- COELHO, N. C. F., ANDRADE, M. H. P. S., SOUSA, V. B., SILVA, W. E., BELIAN, M. F. Metalofármacos à Base de Rutênio: Uma Busca por Complexos Metálicos Bioativos de Baixa Toxicidade. **Rev. Virtual Quim.**, 15(3), 608-620, 2023.
- CARVALHO, E. M. **Reatividade do Nitrosil Complexo de Ferro trans-[Fe(cyclam)(NO)Cl]Cl₂**. 168f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.
- CALLAHAN, R. W. E MEYER, T. J. Reversible Electron Transfer in Ruthenium Nitrosyl Complexes. **Inorganic Chemistry**. Vol. 16, No. 3, 1977
- CLARKE, M.J. Oncological implication of the chemistry of ruthenium. **Met. Ions Biol. Syst.** v. 11, 1980.
- CLARKE, M.J., Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coordination Chemistry Reviews*, 232(1-2), p. 69-93, 2002.
- CODESIDO, N. O. et al. Nitrosyl-Centered Redox and Acid–Base Interconversions in [Ru(Me₃[9]aneN₃)(bpy)(NO)]^{3,2,1+}. The pK_a of HNO for its Nitroxyl Derivative in Aqueous Solution. **ACS Inorg. Chem.**, 53, 981–997, 2014.
- CAO, C., LIU, Q., SHI, M., FENG, W., LI, F. Lanthanide-Doped Nanoparticles with Upconversion and Downshifting Near-Infrared Luminescence for Bioimaging. **Inorg. Chem.**, 58, 14, 9351–9357, 2019.
- Disponível em: <[Doenças cardiovasculares \(DCV\) \(who.int\)](#)>. Acesso em: 17/09/2022.

Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 01/10/2022.

DA SILVA, R. G.; SILVA, W. E.; BELIAN, M. F. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. **Rev. Virtual Quim.**, 10 (5), 1140-1167, 2018.

FINGOLO, A. C. **DISPOSITIVOS FUNCIONAIS DE ZIF-8 E ZnO DERIVADO DE ZIF-8**. 65p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, Sorocaba, 2022.

FARAH, C., MICHEL, L. Y. M., BALLIGAND, J-L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, pgs. 292–316, 2018.

FRANCULA-ZANINOVIC, S., NOLA, I. A. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. **Curr Cardiol Rev**; 14(3): 153–163, 2018.

GILBERT, J. D.; WILKINSON, G. New complexes of ruthenium (II) with triphenylphosphine and other ligands. **Journal of The Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical.**, 1969.

GU, A. et al. The preparation of Ag/ZIF-8@ZIF-67 core-shell composites as excellent catalyst for degradation of the nitroaromatic compounds. **Applied Surface Science**, v. 516, 2020.

GRIFFITH, O. W., STUEHR, D. J. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. **Annu Rev Physiol.**, 57:707-36, 1995.

HUSSAIN, A., BALLANTYNE, C. M. New Approaches for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Focus on Lipoproteins and Inflammation. **Annu. Rev. Med.**, 72:431-446, 2021.

HU, C. HUANG, Y. C., CHANG, A. L., NOMURA, M. Amine functionalized ZIF-8 as a visible-light-driven photocatalyst for Cr(VI) reduction. **Journal of Colloid and Interface Science**, 553, 2019.

HOSEINPOUR, V., SHARIATINIA, Z. Applications of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) in bone tissue engineering: A review. **Tissue and Cell**, v. 72, 2021.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao> > Acesso 01/10/2022.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer>>. Acesso 01/10/2022.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Acesso 15/07/2023.

JAUQUE, D. et al. Nanoparticles for Photothermal Therapies. **Nanoscale**, v.6, p.9494– 9530, 2014.

KHAN, M., KHAN, M. S. A., BORAH, K. K., GOSWAMI, Y., HAKEEM, K. R., CHAKRABARTTY, I. The potential exposure and hazards of metal-based nanoparticles on plants and environment, with special emphasis on ZnO NPs, TiO₂ NPs, and AgNPs: A review. **Environmental Advances**, v. 6, 2021.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins, patologia básica**. Tradução da 9º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 928, 2013.

KAUR, H., MOHANTA, G. C., GUPTA, V., KUKKAR, D., TYAGI, S. Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 41, pp. 106-112, 2017.

LUO, Z., YI, Z., LIU, X. Surface Engineering of Lanthanide Nanoparticles for Oncotherapy. **Acc. Chem. Res.**, 56, 4, 425–439, 2023.

LOPES, L.G.F. **Reatividade do ligante NO coordenado ao trans-nitrosiltriethylfosfitotetraaminrutênio(II)**. Tese (Doutorado em Físico-Química) – Universidade de São Paulo, 1997.

LUZ, I.; LLABRÉS I XAMENA, F. X.; CORMA, A. Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis with MOFs: “Click” reactions with Cu-MOF catalysts. **J. Catal.**, v.276, p.134–140, 2010.

MIRANDA, M. A. R. **O LIMITE DE APLICAC, AO DA EQUAÇÃO DE SCHERRER**. 108f. Tese (Doutorado em Física) - Centro de Ciências, Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

MOWAT, P. et al. In vitro radiosensitizing effects of ultrasmall gadolinium based particles on tumour cells. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology** , 11 (9), 2011.

MONRO, S.; COLÓN, K. L.; YINA, H.; ROQUE, J.; KONDAC, P.; GUJAR, S.; THUMMELG, R. P.; LILGEH, L.; CAMERON, C. G.; MCFARLAND, S. A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. **Chem Rev.**; 119(2): 797–828, 2019.

NETO, J. O. et al. Synthesis and potential vasorelaxant effect of a novel ruthenium-based nitro complex. **Journal of Inorganic Biochemistry**, V. 228, 2022.

PHAN, A. et al. Synthesis, structure, and carbon dioxide capture properties of zeolitic imidazolate frameworks. **Accounts of Chemical Research**, v.43, n.1, p.58–67, 2010.

POLIUKHOVA, V., KANG, M., HONG, A., ROK MUN, K., SHIN, D., PARK, K., JAND, H., CHO, S. ZnO/ZnS Nanoparticles on NaYF₄:Yb,Tm for Near-Infrared-Activated Photocatalytic Cr(VI) Reduction. **ACS Applied Nano Materials**, 5, 10, 14478-14491, 2022.

PELL, S. E ARMOR, J. N. Preparation and Characterization of a New Series of Cis Nitrosylruthenium Complexes. **Inorganic Chemistry**. Vol. 12, No. 4, 1973.

RODRÍGUEZ, e. m., et al. Controlled Synthesis of Up-Conversion NaYF₄:Yb,Tm Nanoparticles for Drug Release under Near IR-Light Therapy. **Biomedicines**; 9(12): 1953, 2021.

STEWART, J., ADDY, K., CAMPBELL, S., WILKINSON, P. Primary prevention of cardiovascular disease: Updated review of contemporary guidance and literature. **JRSM Cardiovasc Dis**; 9: 2048004020949326, 2020.

SU, Y., LIU, L., WEN, S. Broadband NaYF₄:Yb,Tm@NaYF₄:Yb,Nd@TiO₂ Nanoparticles Anchored on SiO₂/Carbon Electrospun Fibers for Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants. **ACS Appl. Nano Mater.** 4, 11, 12576–12587. 2021.

SOUSA, A. S. **Desenvolvimento de Novos Complexos Benzimidazólicos e Polipiridil: Síntese, Caracterização e Avaliação do Potencial Farmacológico e Terapêutico.** 100f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

SILVA, A. M. et al. Influence of nitro ruthenium isomerization on photochemically induced nitric oxide release: Vasorelaxant activities. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 243, 112166, 2023.

SILVA, J. J. N. et al. Novel ruthenium complexes as potential drugs for Chagas's disease: enzyme inhibition and in vitro/in vivo trypanocidal activity. **British Journal of Pharmacology**, 160, 260–269, 2010.

SAUAIA, M. G. E SILVA, R. S. The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Transition Metal Chemistry**. Volume 28, pages 254–259, 2003.

SILVA, F. O. N. **Síntese, caracterização e reatividade de novos nitrosilo complexos de rutênio, tendo como ligante auxiliar a 2,2'-bipiridina.** 121f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

SCHEJN, A.; ABOULAICH, A.; BALAN, L.; et al. Cu 2+-doped zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-8): efficient and stable catalysts for cycloadditions and condensation reactions. **Catal. Sci. Technol.**, v.5, n.3, p.1829–1839, 2016.

TREADWAY, J.A. E MEYER, T.J. Preparation of Coordinatively Asymmetrical Ruthenium(II) Polypyridine Complexes. **Inorg. Chem.** 38: p. 2267-2278, 1999.

TU, A., LIU, X., WUA, F., ZANG, H. Excitation energy migration dynamics in upconversion nanomaterials. **Chem. Soc. Rev.**, 44, 1331, 2015.

VIDELA, M. et al. New Ruthenium Nitrosyl Complexes with Tris(1-pyrazolyl)methane (tpm) and 2,2'-Bipyridine (bpy) Coligands. Structure, Spectroscopy, and Electrophilic and Nucleophilic Reactivities of Bound Nitrosyl. **ACS Inorganic Chemistry**, Vol. 45, No. 21, 2006.

VASCONCELOS, I. B., et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC Advances**, 2 (25), pp. 9437-9442, 2012.

WANG, J., YAO, L., HU, E., CUI, Y., YANG, D., QIAN, G. MnO₂ decorated ZIF-8@GOx for synergistic chemodynamic and starvation therapy of cancer. **Journal of Solid State Chemistry**, 298, 2021.

WU, Y. et al. Dissociation of Bipyridine and Coordination with Nitrosyl: Cyclometalated Ruthenium Nitrosyl Complex. **ACS Inorg. Chem.**, 61, 8997–9011, 2022.

YUSUF, S., HAWKEN, S., ÔUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J., LISHENG, L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**; v. 364, Issue 9438, Pgs. 937-952, 2004.

YU, Y. et al. Purifying water with silver nanoparticles (AgNPs)-incorporated membranes: Recent advancements and critical challenges. **Water Research**, v. 222, 2022.

YANAI, T. et al. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**. Vol 393, pgs. 51-57, 2004.

ZHAO, J., et al. Enhanced luminescence intensity of near-infraredsensitized upconversion nanoparticles via Ca²⁺ doping for a nitric oxide release platform. **J. Mater. Chem. B**, 8, 6481, 2020.