



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DIANE CORREIA DE ARAÚJO LIMA

SÍNTESE DE QUERCETINA PARA FORMAÇÃO DE
COMPLEXOS COM ÍONS LANTANÍDEOS VISANDO SONDAS
COM PROPRIEDADES LUMINESCENTES

Recife
2021

DIANE CORREIA DE ARAÚJO LIMA

SÍNTESE DE QUERCETINA PARA FORMAÇÃO DE
COMPLEXOS COM ÍONS LANTANÍDEOS VISANDO SONDAS
COM PROPRIEDADES LUMINESCENTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientador (a): Thereza Amélia Soares

Coorientador (a): Severino Alves Jr.

Recife

2021

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

L732s Lima, Diane Correia de Araújo
 Síntese de quercetina para formação de complexos com íons lantanídeos
 visando sondas com propriedades luminescentes / Diane Correia de Araújo
 Lima. – 2021.
 78 f.: il., fig., tab.

 Orientadora: Thereza Amélia Soares.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
 Química, Recife, 2021.
 Inclui referências e apêndice.

 1. Química inorgânica. 2. Resistência bacteriana. I. Soares, Thereza Amélia
 (orientadora). II. Título.

 546 CDD (23. ed.) UFPE - CCEN 2022 – 56

DIANE CORREIA DE ARAÚJO LIMA

SÍNTESE DE QUERCETINA PARA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS COM ÍONS
LANTANÍDEOS VISANDO SONDAS COM PROPRIEDADES LUMINESCENTES.

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.

Aprovada em: 01/03/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Thereza Amélia Soares (Orientadora)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Leonis Lourenço da Luz

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Maria Goreti Carvalho Pereira

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à Maria da Luz, minha avó, por se personificar em amor e mostrar-me o significado da palavra perseverança.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos familiares e amigos pelo apoio durante toda a minha trajetória. Especialmente aos que se fizeram presentes nos momentos mais difíceis.

À Professora Thereza Soares, a quem tenho como inspiração profissional, por auxiliar-me durante todo o desenvolvimento do presente trabalho com discussões científicas e conselhos.

Ao Professor Júnior pelas discussões científicas e por disponibilizar seu laboratório para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos companheiros de laboratório por todos os momentos vividos e experiências compartilhadas.

Aos companheiros de graduação e mestrado, Igor e Bárbara, pelo suporte emocional e sobretudo pelo café!

Aos professores do departamento de química fundamental pela contribuição na minha formação acadêmica.

Aos órgãos de fomento CNPq e FACEPE.

RESUMO

A descoberta dos antibióticos após a Segunda Guerra Mundial possibilitou a redução significativa do número total de mortes por infecções bacterianas. No entanto, após anos de uso indiscriminado, a eficácia dos antibióticos foi drasticamente reduzida à medida que as bactérias se tornaram resistentes a eles. Portanto, há uma extensa pesquisa para identificar novas moléculas capazes de combater a virulência sem contribuir para a resistência bacteriana. Foi demonstrado que alguns flavonoides, como a miricetina, expressam a atividade antimicrobiana ao reduzir o desenvolvimento de biofilmes sem matar o potencial de bactérias. No entanto, o mecanismo de ação antimicrobiana dessa classe de compostos é pouco conhecido. Neste estudo, investigamos o potencial de coordenação dos íons lantanídeos (Eu^{3+} , Nd^{3+}) à quercetina e produzir complexos luminescentes. O flavonoide quercetina é uma variante química mais acessível da miricetina e por esse motivo foi escolhido como modelo preliminar. A síntese da quercetina foi obtida por meio da hidrólise ácida da rutina, a qual foi posteriormente complexada com os íons Eu^{3+} e Nd^{3+} . A caracterização preliminar desses complexos mostrou capacidade de intensificação da luminescência mediante variações do ambiente químico. Essa observação aponta para o potencial uso desses complexos como marcadores biológicos que podem responder às mudanças do ambiente químico na célula, como visto na penetração na membrana celular. Embora apenas parte dos experimentos planejados tenham sido realizados devido à pandemia COVID-19, os presentes resultados fornecem alguns *insights* sobre os locais de coordenação do Ln^{3+} na quercetina, que agora podem ser testados com miricetina e íons Ln^{3+} adicionais.

Palavras-chave: flavonoides; resistência bacteriana; quercetina; lantanídeos; marcador biológico.

ABSTRACT

The discovery of antibiotics after WWII made possible the significant reduction of the total number of deaths due to bacterial infections. However, after years of indiscriminate use, the effectiveness of antibiotics has been drastically reduced as bacteria have become resistant to existing them. Therefore, there has been extensive research to identify new molecules capable of combating virulence without contributing to bacterial resistance. Some flavonoids such as myricetin have been shown to express antimicrobial activity by curbing the development of biofilms without killing bacteria the potential. However, the mechanism of antimicrobial action of this class of compounds is poorly known. In this study, we have investigated the potential of quercetin and lanthanides ions (Eu^{3+} , Nd^{3+}) to coordinate to produce luminescent complexes. The flavonoid quercetin is a more affordable chemical variant of myricetin, and for this reason has been chosen as preliminary model. The synthesis of quercetin was obtained via acid hydrolysis of rutin, which was subsequently complexed with the Eu^{3+} and Nd^{3+} ions. The preliminary characterization of these complexes showed luminescence intensification capacity of these complexes upon variations of the chemical environment. This observation point to the potential use of these complexes as biological markers that can respond to changes of the chemical environment in the cell such as seen in the penetration in the cell membrane. Although only part of the planned experiments was performed due the COVID-19 pandemics, the present findings provide some insights into the Ln^{3+} -coordination sites of quercetin which can now be tested with myricetin and additional Ln^{3+} ions.

Keywords: flavonoids; bacterial resistance; quercetin; lanthanides; biological marker.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais transições eletrônicas para o íon Eu^{3+} e algumas características destas.....	29
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E	Energia
Eu	Európio
H	Operador Hamiltoniano
H _O	Operador Hamiltoniano do Campo Central
H _{IL}	Operador Hamiltoniano do Íon Livre
H _C	Operador Hamiltoniano de Repulsão
H _{SO}	Operador Hamiltoniano do Acoplamento Spin-órbita
H _{CLP}	Operador Hamiltoniano do campo ligante
J	Acoplamento de Russell-Saunders
L	Momento angular orbital total
Ln	Lantanídeo
Meso	meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol
Quer	Quercetina
S	Constante de blindagem
Z	Carga nuclear
Z _{ef}	Carga Nuclear Efetiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Separação e sobreposição de níveis de energia.	19
Figura 2 -Distribuição radial dos orbitais 4f, 5d, 6s em relação ao núcleo.....	20
Figura 3 - Configuração eletrônica dos lantanídeos e de seus íons trivalentes.	21
Figura 4 - Termos espectroscópicos de alguns lantanídeos. Em azul estão os termos fundamentais e em vermelho os primeiros estados excitados para cada íon.	23
Figura 5 - Representação da ordem de magnitude dos efeitos das interações intra-atômicas e de campo de ligantes atuantes na configuração eletrônica 4f.....	27
Figura 6 -Principais transições para alguns lantanídeos	29
Figura 7 - Estrutura química básica (cerne) dos flavonoides.	31
Figura 8 - Dois exemplos de flavonoides. a) A molécula quercetina apresenta apenas hidroxilas como substituintes. b) A rutina apresenta um grupo glicosídeo.	32
Figura 9 - Da esquerda para a direita, estrutura química da quercetina, miricetina e morina, respectivamente. Ambas as moléculas são da subclasse flavonóis ou 3-hidroxi flavonas.....	33
Figura 10 - Estrutura química da meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol.....	34
Figura 11 - Representação esquemática da transferência dos principais canais de transferência de energia S0 e S1 são os estados singlete fundamental e o excitado; T é o estado tripleto.	38
Figura 12 - Representação da hidrólise ácida simplificada.	42

Figura 13 - Estrutura molecular da Rutina (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone 3-rutinoside).	46
Figura 14 - Mecanismo simplificado da hidrólise catalisada por ácido clorídrico para a remoção do: a) α -L-ramnosídeo da Rutina e obtenção da isoquercetina; b) β -D-glucósido e α -L-ramnosídeo da Rutina e obtenção da quercetina.	47
Figura 15 - Espectro de absorção da Quercetina isolada a partir da Rutina. b) Espectro adaptado da literatura (ANDRADE-FILHO; RIBEIRO; NERO, 2009) .c) Estrutura da Quercetina.	48
Figura 16 - a) Espectros de RMN de ^1H para a quercetina comercial e da quercetina. b) Espectros de RMN de ^{13}C para a quercetina comercial e da quercetina.....	49
Figura 17 - FTIR da Quercetina Isolada.....	51
Figura 18 - a) Estrutura da quercetina com os pontos de coordenação assinalados. Ligações formadas entre 4 e 3 resultam na formação de um anel de 5 membros. Ligações formadas entre 4 e 5 na formação de um anel de 6 membros. b) Estrutura proposta para o complexo quercetina-Eu (3:1) contendo duas moléculas de H_2O na estrutura. Nesta figura foi considerada a formação de um anel de 6 membros, ou seja, complexação entre os sítios 4 e 5. É possível notar a falta de centro de inversão na molécula, o que é comum para complexos que contêm ligantes bidentados, descartando a possibilidade de que este tipo de complexo pertence ao grupo pontual Oh	53
Figura 19 - - Esquema que mostra a desprotonação da quercetina em diferentes pHs. Cada hidroxila apresenta um pK_a diferente, sendo o mais elevado referente à hidroxila do carbono 5 (vide figura 18 a) .	54
Figura 20 -Espectro de UV-Vis do complexo.	55
Figura 21 - Espectro de UV-Vis teórico calculado usando o programa LUMPAC por um pesquisador colaborador. A EuQ3A2 refere-se à estrutura contendo um íon Eu^{3+} , 3 quercetinas e 2 moléculas de água.	56

Figura 22 - a) Espectro de emissão do complexo Quercetina-Eu, matéria sólido seco. b) Espectro de emissão do complexo Quercetina-Eu em solução. c) Área espectral referente às transições do íon	58
Figura 23 - a) Estrutura química do meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol, utilizada como ligante auxiliar. b) Representação estrutural da possível complexação do ligante auxiliar (ligante com os átomos de nitrogênio representados em azul) no complexo quer-Eu, resultando no complexo quer-Eu-Meso na proporção 3:1:1. O grupo pontual é modificado frente a substituição de uma molécula de H ₂ O.	59
Figura 24 - Espectro de emissão do complexo contendo a quercetina como ligante principal e o meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol (Meso) como ligante auxiliar.	60
Figura 25 - Espectro de emissão do complexo contendo a quercetina como ligante principal e o meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol (Meso) como ligante auxiliar.	61
Figura 26 - Espectro de emissão do complexo Quercetina-Nd.	63

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
2.1	OS LANTANÍDEOS	18
2.1.1	Características gerais dos lantanídeos	18
2.1.2	O formalismo quântico aplicado aos lantanídeos e suas implicações	23
2.2	LIGANTES ORGÂNICOS.....	30
2.2.1	Flavonoides: Quercetina, Miricetina e Morina	30
2.2.2	Ligante Auxiliar	34
2.3	COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	35
2.3.1	Algumas características da transferência de energia em compostos de coordenação com íons Ln^{3+}	36
3	OBJETIVOS	40
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4	METODOLOGIA	41
4.1	REAGENTES.....	41
4.2	SÍNTESE DOS COMPOSTOS LnCl_3	41
4.3	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE LANTANÍDEO COM QUERCETINA	42
4.3.1	Obtenção da quercetina via hidrólise ácida da rutina	42
4.3.1.1	Hidrólise da rutina.....	42
4.3.1.2	Extração da quercetina.....	42
4.3.1.3	Desprotonação da quercetina.....	43
4.4	CARACTERIZAÇÕES	44
4.4.1	RMN	44
4.4.2	Espectros de fluorescência.....	44
4.4.3	Espectros de absorção no infravermelho	44
4.4.3	Espectros de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis)	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
5.1	OBTENÇÃO DA QUERCETINA	46
5.2	SÍNTESE DE COMPLEXOS COM QUERCETINA	51
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C	76

1 INTRODUÇÃO

É sabido que a natureza sempre foi e ainda é fonte de inspiração para poetas, pintores e demais artistas; não obstante também o é para os cientistas. Foi através de observações realizadas em frutas cítricas e vegetais, que o bioquímico Albert Szent-Györgyi identificou os primeiros flavonóides. Nos anos seguintes muitos cientistas se voltaram aos estudos dessas moléculas e puseram em prática o esforço mais nobre, segundo o próprio Albert Szent-Györgyi: “expressar as maravilhas da natureza na linguagem da ciência.”

Uma das grandes descobertas relacionadas aos flavonoides foi a sua atividade bacteriana. Esta descoberta mostrou-se oportuna, visto que a resistência bacteriana à praticamente todas as classes de antibióticos conhecidas é um sério problema de saúde pública.(BOUCHER *et al.*, 2008; LEVY, 2002; SANTOS, A. *et al.*, 2007) Estudos apontam que alguns destes flavonoides possuem atividade a antiformação de biofilmes, baixa indução de resistência bacteriana e inibição da comunicação entre cepas resistentes. Entre estas moléculas, pode-se destacar a quercetina, a morina e a miricetina como amplos alvos de estudo.(PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; SILVA, L N *et al.*, 2017; SILVA, Laura Nunes *et al.*, 2016; VIKRAM *et al.*, 2010)

Neste sentido, pesquisas realizadas em placas de 96 poços mostraram a capacidade inibitória da molécula quercetina frente à *Vibrio harveyi*, bactéria marinha do tipo Gram-negativa. Também foi possível observar uma modulação da comunicação bacteriana “célula-célula” entre cepas de *Escherichia coli* e *Vibrio harveyi*.(VIKRAM *et al.*, 2010) Outros estudos apontam ainda o aumento da eficácia do uso do medicamento *Meropenem*, antibiótico usado majoritariamente para tratar bactérias Gram-negativas, quando associado à quercetina contra a *Pseudomonas aeruginosa*.

A associação da quercetina com este medicamento faz com que doses bem menores deste sejam necessárias para o tratamento destas infecções.(PAL; TRIPATHI, 2019) Atividade semelhante foi observada com a associação de um

derivado da quercetina ao medicamento *Ceftazidime*, e por meio de teste *in vivo* foi mostrada a eficácia terapêutica da combinação contra *Pseudomonas aeruginosa*.(KHO *et al.*, 2020)

Também foram realizados testes *in vitro* com a molécula morina frente à *Pseudomonas aeruginosa* e a sua atividade inibitória do crescimento de biofilme foi comparada com a atividade inibitória da quercetina. Neste estudo, constatou-se que embora ambos os flavonóides possuam atividades bacterianas, a quercetina apresentou maior eficiência, tendo reduzido a formação do biofilme em 95%.(PEJIN *et al.*, 2015) Desta forma, existem evidências promissoras sobre o potencial dos flavonoides no combate a bactérias e biofilmes bacterianos.

Em publicações anteriores foram elencados possíveis alvos moleculares para flavonoides como por exemplo α -hemolisina, como mostrado pela inibição da hemólise em cepas de *Staphylococcus aureus* e de *Porphyromonas gingivalis*(LEE, J.-H. *et al.*, 2013; LIU, Xiao *et al.*, 2020; SILVA, L N *et al.*, 2017), ou na Beta-cetoacil-ACP sintase III bacteriana (KAS III), responsável pela catálise da síntese de ácidos graxos, que consequentemente forma as membranas bacterianas, permitindo sua adesão (LEE, J.-Y. *et al.*, 2009). Ainda foi mostrado que a quercetina pode atuar na inibição do mRNA; ou mesmo inibir a formação do LPS (lipopolissacarídeos), principal componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas, o qual é responsável pela endotoxicidade destas (HUANG; ZHONG; WU, H., 2015; LI, C.; ZHANG, W.-J.; FREI, 2016; XIONG, G. *et al.*, 2019).

Mesmo com as pesquisas iniciais previamente citadas, o mecanismo de ação desta classe de moléculas é pouco conhecido, e não sabe-se ao certo se a atividade biológica ocorre, de fato, a nível de parede bacteriana, interferências na replicação do DNA, inibição da síntese de RNA ou ainda na inibição de proteínas específicas; necessitando de estudos alternativos que possibilitem uma marcação do sítio de interação da quercetina em bactérias e biofilmes, por exemplo.

Marcadores para sistemas biológicos contendo íons lantanídeos são amplamente utilizados e eficientes, sendo estes aplicados desde a marcação de

células cancerígenas ou até mesmo esporos bacterianos (LIU, Xiao *et al.*, 2020; RÊGO *et al.*, 2014; ZHANG, S.-Y. *et al.*, 2015). Em geral, estes marcadores são compostos de coordenação, os quais apresentam moléculas orgânicas coordenadas com íons do bloco f. Alguns destes apresentam além de atividades diagnósticas e de marcação por meio do fenômeno da luminescência, mas também possibilitam a liberação de fármacos.(BAO, 2020; SILVA, J. Y. R. *et al.*, 2019) A esta associação, marcação e tratamento por *delivery* de drogas, dá-se o nome de teranóstica. Na literatura é possível encontrar a associação de íons lantanídeos à flavonoides,(KHATER *et al.*, 2019; KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; ZHOU, Jing *et al.*, 2001) os quais mostram, inclusive, aumento nos resultados de inibição bacteriana tanto em Gram-negativas quanto em Gram-positivas. (KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; OSONGA *et al.*, 2019; ŠOLA *et al.*, 2015; ZHOU, Jing *et al.*, 2001) Existem estudos que apontam o *delivery* de flavonoides em plantas por meio de complexos de európio com estas moléculas. Este estudo mostra que ao conjugar a quercetina com o íon európio há um aumento na entrega deste flavonoide em partes mais internas de plantas acometidas por virulências.(ŠOLA *et al.*, 2015).

Entretanto, mesmo com o crescente número de trabalhos que estudam a ação de complexos de flavonoides e íons lantanídeos em cepas bacterianas, não há especificação para além dos resultados de inibição. Por não existir estudos conclusivos sobre a luminescência destes complexos, sobretudo do possível uso destes para caracterizar o mecanismo de interação na atividade inibitória do crescimento de biofilme, especificando o sítio de marcação por meio do fenômeno de luminescência, floresce a ideia de utilizar estes sistemas como possíveis marcadores. Tendo em vista também a possibilidades de uma futura elaboração de um sistema que possibilite teranóstica e/ou *delivery* de flavonoides. Para tais aplicações, faz-se necessário investigações científicas do efeito do pH sobre o processo de formação e coordenação dos diferentes flavonoides com íons lantanídeos.

Deve-se ressaltar que estas moléculas apresentam várias hidroxilas e com isso, vários pontos possíveis de coordenação e diferentes possíveis geometrias. Portanto, há um amplo campo de pesquisa prévia a ser explorada, que vai desde a

caracterização de complexos sintetizados e determinação estrutural aprofundada até a aplicação destes em cepas bacterianas, com o intuito de determinar seu mecanismo de ação por meio da luminescência associada e, ainda, se há influência da troca de ligantes e do pH do meio nestes complexos. Nesta dissertação serão discutidos resultados preliminares referentes à síntese dos compostos Quercetina-Európio (Quer-Eu) e Quercetina-Neodímio (Quer-Nd), e algumas poucas caracterizações físico-químicas que puderam ser realizadas antes do início da pandemia por COVID-19. Embora estes resultados ainda sejam insuficientes para a aplicação desejada, é possível notar que os mesmos são bastante promissores, os quais indicam possível estrutura do complexo formado, dependência com o ambiente químico e possibilidade da variação da luminescência por meio da capacidade de troca de ligante.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 OS LANTANÍDEOS

No final do século XVIII o químico finlandês Johan Gadolin estudava um minério escuro encontrado na cidade sueca Ytterby, o qual foi o primeiro elemento do grupo dos terras-raras isolado e inicialmente designado por ítria. Acreditava-se ser um elemento químico isolado na forma de óxido de ítrio, mas que na verdade tratava-se de uma mistura entre os óxidos de ítrio, gadolínio e lutécio (BELIAN, 2008; FILHO, P. De S.; SERRA, 2014; LUCENA, 2012; WYBOURNE, 2004).

Esses novos elementos foram inicialmente designados por terras raras, pois tratava-se de elementos químicos extraídos na forma de óxido a partir de minerais específicos e que, segundo a antiga nomenclatura usada para os óxidos, eram denominados “terra”; também acreditava-se que estes elementos eram raros na superfície terrestre e como apresentavam alto grau de dificuldade de separação, originou-se o antigo nome para os metais que hoje são, em sua maioria, conhecidos com lantanídeos. De acordo com a IUPAC, o grupo dos lantanídeos se restringe aos elementos do grupo 4f (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu), enquanto o grupo dos terras raras engloba também os elementos do grupo 3 (Sc, Y) devido à semelhança de propriedades químicas (BELIAN, 2008; FILHO, P. De S.; SERRA, 2014; IUPAC, 2005).

Foram necessários mais de 100 anos para identificar todos os elementos terras raras, entretanto suas propriedades permaneceram pouco compreendidas até o século XIX com a emergência da técnica de espectroscopia que permitiu a caracterização das particularidades desses íons, e a criação de uma nova área de pesquisa, a espectroscopia de lantanídeos.(FILHO, P. De S.; SERRA, 2014)

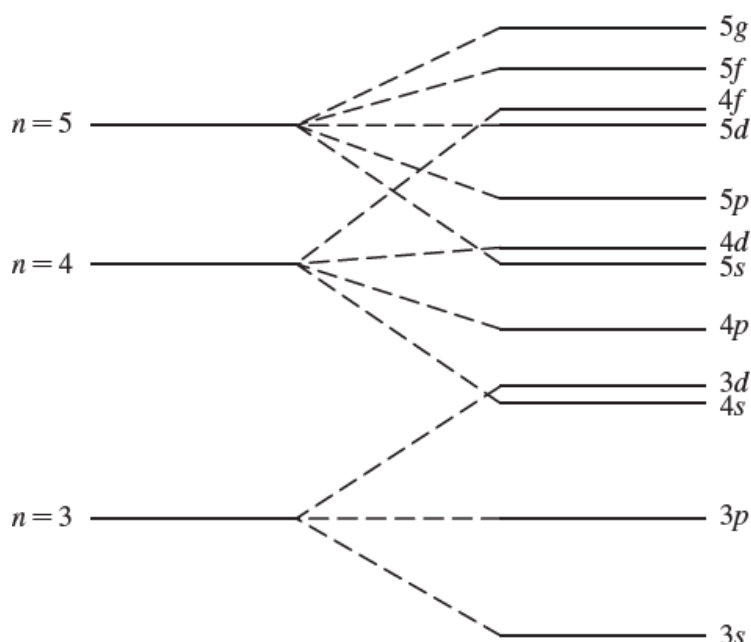
2.1.1 Características gerais dos lantanídeos

O primeiro espectroscopista a estudar em detalhes o espectro dos lantanídeos foi o J. Becquerel, 1906, tendo observado as bandas, ou linhas, referentes aos elementos Er, Tb, Ce, que compõem o mineral conhecido como *xenotime*.

Entretanto, apenas em 1930, Becquerel, com o auxílio de Bethe e Kramers, chegou a conclusão de que essas linhas resultam de transições eletrônicas na configuração 4f, que hoje conhecemos como as transições f-f. Estas transições apresentam características bastante distintas das transições d-d por exemplo, tornando-as foco de muitos estudos durante o século XX e reverberando até os dias atuais (BÜNZLI, J.-C.; CHOPPIN, 1989; EBLIN, 1963; THERALD MOELLER, 1963; WERTS, 2005).

Os lantanídeos são caracterizados pela presença de orbitais 4f, os quais são preenchidos gradualmente ao longo do período e são blindados pelos elétrons que se encontram nos orbitais mais externos (5s e 5p), e possuem menor energia (Figura 1) (ATKINS; SHRIVER, 2006; COTTON, S., 2013; HUHEEY; KEITER, E. A.; KEITER, R. L., 1993). Entretanto há algumas exceções, como por exemplo o lantânio, que não apresenta elétrons na subcamada 4f, pois a subcamada 5d apresenta energia mais baixa (Figura 1), fazendo com que a configuração eletrônica desse átomo seja $[\text{Xe}] 6s^2 5d^1$ ao invés de $[\text{Xe}] 6s^2 4f^1$ (COTTON, S., 2013).

Figura 1- Separação e sobreposição de níveis de energia.

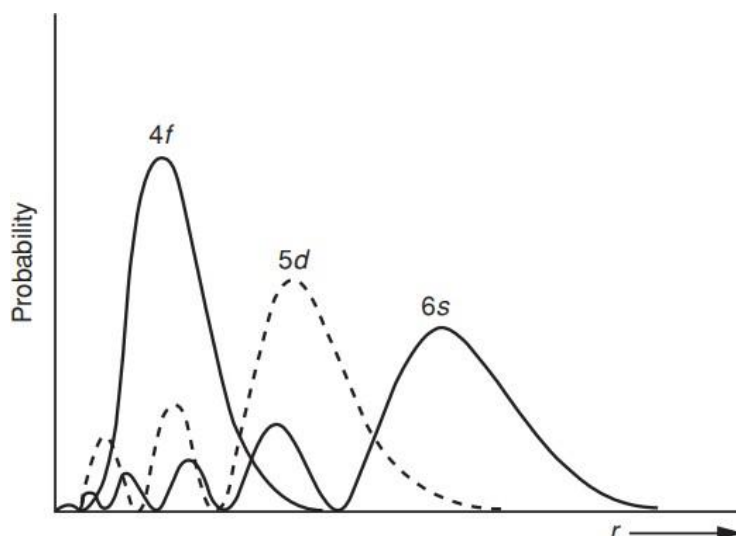


Fonte: (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2018).

Equação 1 - A equação mostra a dependência da energia (E) com o número quântico principal (n) e com o número atômico ou carga nuclear (Z). Esta equação é definida para átomos hidrogenóides e para átomos polieletrônicos deve-se levar em consideração o efeito de blindagem dos elétrons em diferentes orbitais, tem-se que o número quântico de momento angular orbital (l) apresenta influência no cálculo de energia.

$$E = -hcZ^2Rn^{-2}$$

Figura 2 -Distribuição radial dos orbitais 4f, 5d, 6s em relação ao núcleo.



Fonte: Cotton (2013).

Para os metais que vão do Pr ao Eu, tem-se a configuração eletrônica [Xe] $6s^2 4f^n$ ($n = 3-7$); e para o seguinte átomo metálico dessa família, o Gd, tem-se a preservação da camada 4f semi-preenchida, resultando na configuração [Xe] $6s^2 5d^1 4f^7$, o que aumenta a estabilidade eletrônica desse metal e o faz um dos átomos com mais elétrons desemparelhados da natureza, juntamente com o actínio Cm. Para os átomos seguintes, do Tb até o Yb tem-se a configuração [Xe] $6s^2 4f^n$ ($n = 9-14$); e para o último elemento da série, o Lutécio, temos a configuração [Xe] $6s^2 5d^1 4f^{14}$. Todos os lantanídeos formam cátions do tipo $3+$, resultando na configuração eletrônica do tipo [Xe] $4f^n$ ($n = 1-14$) (COTTON, S., 2013; WYBOURNE, 2004).

Figura 3 - Configuração eletrônica dos lantanídeos e de seus íons trivalentes.

	Atom	Ln^{3+}
La	$[\text{Xe}] 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}]$
Ce	$[\text{Xe}] 4f^1 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^1$
Pr	$[\text{Xe}] 4f^3 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^2$
Nd	$[\text{Xe}] 4f^4 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^3$
Pm	$[\text{Xe}] 4f^5 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^4$
Sm	$[\text{Xe}] 4f^6 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^5$
Eu	$[\text{Xe}] 4f^7 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^6$
Gd	$[\text{Xe}] 4f^7 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^7$
Tb	$[\text{Xe}] 4f^9 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^8$
Dy	$[\text{Xe}] 4f^{10} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^9$
Ho	$[\text{Xe}] 4f^{11} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{10}$
Er	$[\text{Xe}] 4f^{12} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{11}$
Tm	$[\text{Xe}] 4f^{13} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{12}$
Yb	$[\text{Xe}] 4f^{14} 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{13}$
Lu	$[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^1 6s^2$	$[\text{Xe}] 4f^{14}$
Y	$[\text{Kr}] 4d^1 5s^2$	$[\text{Kr}]$

Fonte: Cotton (2013).

Uma outra consequência resultante da configuração eletrônica destes elementos, é a contração lantanídica. Esta contração, que leva o nome desta família da tabela periódica, não se trata de uma exclusividade da mesma, visto que é também observada para elementos do bloco d, por exemplo (ATKINS; SHRIVER, 2006; COTTON, S., 2013; MCQUARRIE; SIMON, 2013; MIESSLER; FISCHER; TARR, 2018).

Para entender essa contração, pode-se observar inicialmente os átomos metálicos do bloco d, Cr ($Z = 24$), Mo ($Z = 42$) e W ($Z = 74$), que pertencem ao mesmo grupo da tabela periódica; ao observar os seus respectivos tamanhos de raio atômico, 1,29 Å, 1,40 Å e 1,41 Å, é notório a presença de um comportamento anômalo entre o Mo e o W, pois estes átomos diferem em 32 elétrons e seria esperado que seus tamanhos de raios fossem bem distintos, o que na prática não ocorre.

Justifica-se este efeito por meio da pequena capacidade de blindagem dos elétrons encontrados nos orbitais d, resultando em uma maior força de atração por parte dos prótons para estes elétrons, e essa atração, por sua vez, decresce o

tamanho do átomo à medida que o número atômico aumenta (ATKINS; SHRIVER, 2006).

Para os lantanídeos temos um decréscimo no raio atômico e iônico, podendo chegar a uma diferença de 18%, como é o caso da diferença entre o raio iônico do La^{3+} (1,16 Å) e do Lu^{3+} (0,98 Å). Assim como para os elementos do bloco d mencionados acima, o efeito da contração nos raios dos lantanídeos também é devido a pequena capacidade de blindagem (S) dos orbitais, que nesse caso trata-se dos orbitais 4f (ATKINS; SHRIVER, 2006; COTTON, S., 2013; MCQUARRIE; SIMON, 2013). A repulsão resultante entre os elétrons destes orbitais não são suficientes para compensar o aumento da carga encontrada no núcleo (Z), isso resulta em um aumento na carga nuclear efetiva (Z_{ef}), e em consequência à essa força atrativa ocorre a contração dos átomos à medida em que Z aumenta. Pode-se observar também a proximidade dos orbitais 4f em relação ao núcleo, Figura 2, que culmina para a ocorrência deste efeito (COTTON, S., 2013).

Equação 2 - Regra de Slater para o cálculo da carga nuclear efetiva.

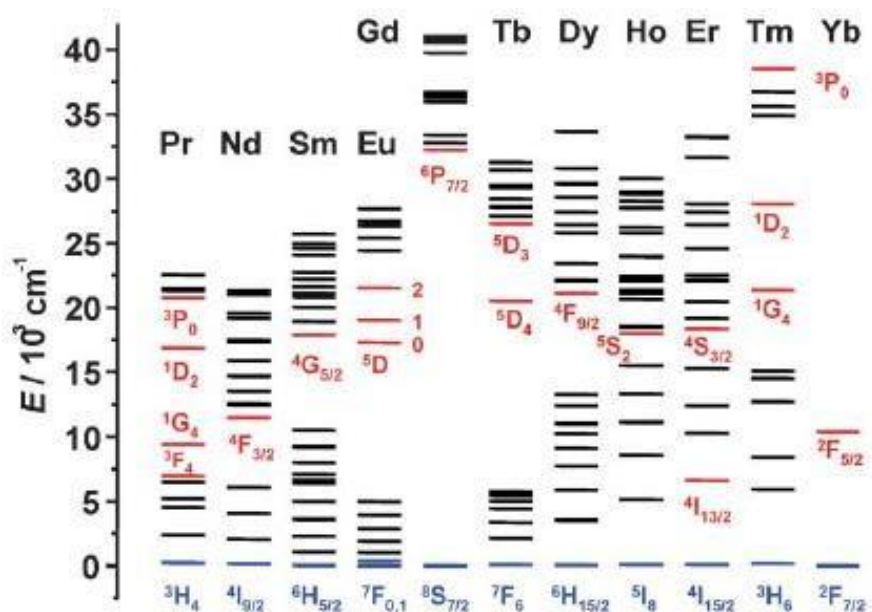
$$Z_{\text{ef}} = Z - S$$

Outra característica importante relacionada aos orbitais f dos lantanídeos, é a baixa interação destes com os orbitais dos ligantes; este fenômeno é devido a blindagem que os elétrons nos orbitais 4f sofrem por parte dos elétrons nos orbitais de menor energia, 5s e 5p. Assim, resultando em uma energia praticamente invariável e independente da matriz que esses íons se encontram. Esta interação minimizada com o campo-ligante corrobora na invariância do espectro de absorção e emissão de um mesmo íon em matrizes diferentes (BINNEMANS, 2015; BÜNZLI, J.-C.; CHOPPIN, 1989; COTTON, S., 2013; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003).

As transições eletrônica, tanto no espectro de absorção quanto no de emissão, apresentam uma nomenclatura particular para os estados eletrônicos desses íons, a qual é feita baseada no momento angular orbital total L, momento angular de spin total S e no momento angular total ou acoplamento de Russell-Saunders ($J = L + S$), resultando em termos do tipo: $^{2S+1}L_J$. À esta representação dá-

se o nome de termo espectroscópico. Esses termos são gerados a partir da disposição dos elétrons durante o preenchimento dos orbitais, pois para cada configuração obtém-se microestados distintos e com energias igualmente distintas devido às repulsões intereletrônicas (ATKINS; SHRIVER, 2006; BU, 2005; BÜNZLI, J. G., 2015; MCQUARRIE; SIMON, 2013; MIESSLER; FISCHER; TARR, 2018).

Figura 4 - Termos espectroscópicos de alguns lantanídeos. Em azul estão os termos fundamentais e em vermelho os primeiros estados excitados para cada íon.



Fonte: BU, 2005

2.1.2 O formalismo quântico aplicado aos lantanídeos e suas implicações

Em 1926, o físico Edwin Schrödinger apresenta pela primeira vez a equação que revolucionaria a ciência da época, nesta equação, que leva seu nome, tem-se a descrição das propriedades de onda de elétrons em um átomo (SCHRODINGER, 1926). Hoje em dia a equação de Schrödinger é uma das bases fundamentais da mecânica quântica. A qual pode ser vista na equação 4, onde H é o operador hamiltoniano que representa um conjunto de instruções sobre o que deve ser feito com a função que o segue, Ψ representa uma função de onda (autofunção) e E é a energia (autovalor).

Equação 3 - Equação de Schrödinger.

$$H\Psi = E\Psi$$

A equação 3 se enquadra em um problema de autovalor (*eigenvalue problem*), ou seja, ao se aplicar um operador em uma dada função deve-se ter como resultado uma constante, que é chamada de autovalor, e a função inicial deve ser mantida, chamada de autofunção (MCQUARRIE; SIMON, 2013).

Ao tratar sistemas monoelétrônicos, como um átomo hidrogenóide, tem-se soluções exatas para esta equação, entretanto, ao tratar átomos multieletrônicos a resolução desse problema se torna mais complicada, necessitando de uma aproximação, que pode ser feita por meio da aproximação do campo central. Nesta aproximação tem-se que cada elétron sofre independentemente a influência dos N-1 elétrons e do núcleo, utilizando as funções de onda dos hidrogenóides. Deste modo, o operador hamiltoniano para o íon livre pode ser escrito como o operador hamiltoniano de campo central somado a uma perturbação, como mostra a equação 5 (ATKINS; SHRIVER, 2006; MCQUARRIE; SIMON, 2013).

Equação 4 - a) Operador hamiltoniano para um íon livre . b) Tem-se o hamiltoniano do campo central. Esse operador apresenta um termo que corresponde a energia cinética dos elétrons e outro termo que corresponde a energia potencial de atração eletrostática elétron-núcleo, $U_{(R,i)}$. Os operadores, H_c e H_{so} são considerados perturbações e são operadores hamiltonianos de repulsão intereletrônica e de acoplamento spin-órbita, respectivamente.

$$a) H_{IL} = H_0 + H_c + H_{so}$$

$$b) H_0 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + U_{(r,i)} \right)$$

$$c) H_c = \sum_{i > j=1}^N \frac{e^2}{r_{ij}} \quad ; \quad H_{so} = \sum_i \mathcal{L}_{(r,i)}(s,i)$$

Dentre os três operadores Hamiltonianos principais que compõem o operador para o íon livre, tem-se que o H_0 é o de maior magnitude, seguido das perturbações H_c e por fim o de menor magnitude, H_{so} . Entretanto, o operador de spin-órbita, H_{so} , desempenha um papel fundamental para os íons lantanídeos, visto que ele, juntamente com a influência do campo ligante, torna as regras de seleção menos

restritas e possibilita a violação das mesmas (BELIAN, 2008; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003; MCQUARRIE; SIMON, 2013; WAGNER, [s.d.]).

A teoria do campo ligante, que é considerada uma teoria intermediária entre a teoria do campo cristalino e a dos orbitais moleculares, surgiu da necessidade de explicar a ligação metal-ligante com um certo grau de covalência. Quando os íons lantanídeos estão imersos em um campo ligante ocorre a distorção da sua simetria esférica, a qual é perdida e a nova simetria adotada dependerá do ligante, mesmo estes apresentando uma fraca interação com os orbitais 4f.

A quebra da simetria do íon, ou quebra de degenerescência, como resultado da interação com o ligante é responsável pelas mudanças espectroscópicas observadas experimentalmente, visto que o operador hamiltoniano do campo ligante, H_{CL} , é fundamentalmente dependente da simetria do sistema (BELIAN, 2008; LIMA, 2007; MALTA; CARLOS, 2003).

Equação 5 - a) Hamiltoniano do campo ligante par H_{CLP} , onde B_q^k é o parâmetro de campo ligante par ($k = 2, 4$ e 6) e é definido pela simetria do grupo pontual. $C_q^{(k)}$ é o operador tensorial de Racah. Os valores de q têm dependência com a simetria do campo ligante ao redor do íon. Os valores de k apresentam restrições que seguem as regras de paridade. b) Hamiltoniano do campo ligante ímpar H_{CLI} , onde r_i é i -ésima coordenada radial do elétron, γ^t é o parâmetro do campo ligante ímpar ($t = 1, 3, 5, 7$), $C_p^{(t)}$ é o operador tensorial de Racah d) O hamiltoniano total é escrito incluindo mais uma perturbação, que é a do campo ligante.

$$a) H_{CLP} = \sum_{k,q,i} B_q^k C_q^{(k)}(i)$$

$$b) H_{CLI} = \sum_{t,p,i} \gamma^t r_i^p C_p^{(t)}(i)$$

$$c) H_{CL} = H_{CLP} + H_{CLI}$$

$$d) H_T = H_{IL} + H_{CL}$$

O operador hamiltoniano para o campo ligante apresenta uma parte par e uma parte ímpar, como visto no conjunto de equações acima. A parte par é responsável por promover os desdobramentos em J, já a parcela ímpar é responsável por promover a mistura de funções com paridades opostas, entretanto

isso é válido quando o sistema não apresenta um centro de inversão. Tudo isso resulta em novas funções que apresentam paridades não definidas e isso é de fundamental importância para o relaxamento das regras de Laporte (BELIAN, 2008; CARNEIRO NETO *et al.*, 2019).

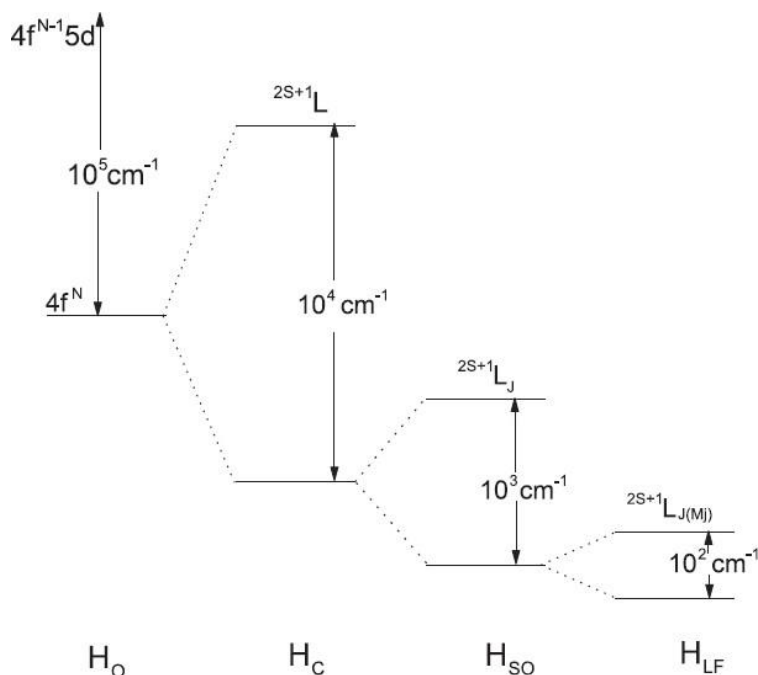
Equação 6 -O momento de dipolo de transição é dado pela integral do operador de dipolo elétrico, levando em consideração a transição entre dois estados, que são funções de onda do estado inicial, Ψ_i , e do estado final, Ψ_f . Quando estas funções apresentam a mesma paridade a integral é nula.

$$\int \Psi_f \mu \Psi_i d\tau$$

Segundo a regra de Laporte, transições eletrônicas que conservem paridade são proibidas. Isto implica que em simetria esférica, por exemplo, que apresenta uma paridade muito bem definida e centro de inversão, tem-se que as transições f-f não podem ocorrer pelo mecanismo de dipolo elétrico, visto que a integral do momento de dipolo de transição é igual a zero. Entretanto, com a distorção dessa simetria e/ou a eliminação do centro de inversão por meio do campo ligante, tem-se mistura nas paridades, resultando no surgimento de transições eletrônicas que antes eram proibidas (ATKINS; SHRIVER, 2006).

A ocorrência de transições f-f por meio do mecanismo de dipolo-elétrico é um exemplo de transição proibida, entretanto frequentemente detectada experimentalmente. Este mecanismo, que permite a transição eletrônica entre dois estados com mesma paridade, teve o termo cunhado por Judd e Ofelt em 1962, o qual é conhecido como mecanismo de dipolo elétrico forçado. Entretanto, se a molécula apresentar centro de inversão é necessária a quebra de simetria, a qual pode ocorrer por meio de vibrações assimétricas, reduzindo a simetrias mais baixas (exemplo: $O_h \rightarrow O$) (da LUZ, 2014; WALSH, 2006; WYBOURNE, 2004).

Figura 5 - Representação da ordem de magnitude dos efeitos das interações intra-atômicas e de campo de ligantes atuantes na configuração eletrônica $4f$.



Fonte: Malta (2003).

As transições f-f podem ocorrer por diferentes mecanismos, por dipolo elétrico forçado, como já mencionado, mas também por dipolo magnético, por mecanismo vibrônico, o qual torna permitidas transições antes proibidas, e por fim, há o mecanismo de acoplamento dinâmico, o qual é resultado dos efeitos de polarização do ligante (BELIAN, 2008; HASEGAWA; KITAGAWA; NAKANISHI, 2018; da LUZ, 2014; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003).

Algumas transições resultantes desses mecanismos para o íon Eu^{3+} são citadas na tabela 1. No primeiro estado excitado desse íon, 5D_0 , é possível observar a não-degenerescência deste na figura 4 e figura 5, o que é sabido por meio do efeito Stark, onde a degenerescência corresponde ao valor de $2J+1$.

Essa não-degenerescência favorece o conhecimento da simetria ao redor do íon, onde podemos associar os grupos pontuais de simetria de acordo com o número de bandas encontradas no espectro do Eu^{3+} . Por exemplo, a transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ é chamada de hipersensível, porque sua intensidade mais sujeita a

influências da simetria ao redor do íon e da natureza dos ligantes, sendo bastante intensa quando em baixas simetrias. Esta transição ocorre por meio do mecanismo de dipolo elétrico forçado, entretanto também apresenta forte influência do acoplamento dinâmico (BELIAN, 2008; BINNEMANS, 2015; da LUZ, 2014; TANNER, 2013).

A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ ocorre por meio do mecanismo de dipolo magnético, significando que esta é pouco influenciada pelo ambiente químico, entretanto é possível saber se o sistema analisado apresenta centro de simetria, visto que essa transição é a mais intensa. Devido a pouca variância desta, torna-se possível a determinação experimental da simetria local dos íons, a qual é obtida por meio da razão entre as intensidades das transições ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ e ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$. (BELIAN, 2008; BINNEMANS, 2015; da LUZ, 2014; TANNER, 2013).

A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_0$ proibida pela teoria de Judd–Ofelt, sua observação é resultado da mistura de J proveniente do H_{CL} e ocorre em complexos de baixa ou média simetria, como: C_{nv} , C_n e C_s . Por meio dessa transição é possível saber se existe mais de um sítio ao redor do íon Eu^{3+} de acordo com o número de picos apresentados por esta transição, visto que para um único sítio é observado apenas um pico, entretanto não é possível afirmar o número de sítios presentes ao visualizar dois ou mais picos (BELIAN, 2008; BINNEMANS, 2015; CARNEIRO NETO *et al.*, 2019; da LUZ, 2014; TANNER, 2013).

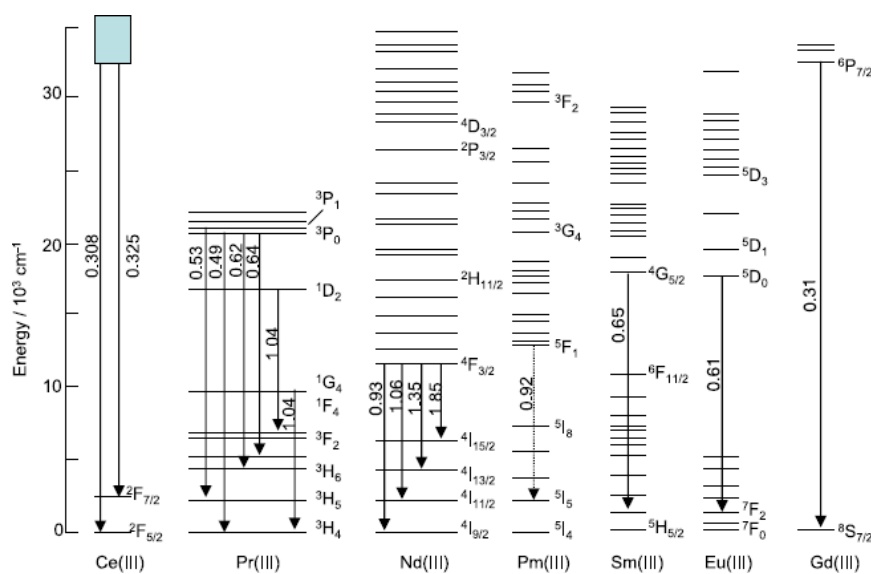
Uma outra transição que ocorre pelo mecanismo de dipolo elétrico é ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_4$. Em geral, apresenta intensidade menor que a da transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$, entretanto, quando em presença de uma simetria D_{4d} tem-se sua intensidade maior. Essa transição também é afetada pela natureza do ambiente químico, visto que ela também ocorre com o auxílio do mecanismo de acoplamento dinâmico (BELIAN, 2008; BINNEMANS, 2015; CARNEIRO NETO *et al.*, 2019; da LUZ, 2014).

Tabela 1 - Principais transições eletrônicas para o íon Eu^{3+} e algumas características destas.

Transição	Tipo de Mecanismo	Intensidade	Comentários
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$	DEF-AD	Fraca	Transição proibida
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$	DM	Forte	Transição permitida, não depende da vizinhança
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$	DEF-AD	Muito Forte	Transição hipersensível
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$	DEF-AD	Fraca	Transição proibida
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$	DEF-AD	Forte	Transição sensível ao ambiente químico
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_5$	DEF-AD	Fraca	Transição proibida, pouco observada
$^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_6$	DEF-AD	Fraca	Transição pouco observada

DEF - Dipolo Elétrico Forçado, AD - Acoplamento Dinâmico, DM – Dipolo Magnético.

Figura 6 -Principais transições para alguns lantanídeos



Fonte: Hasegawa et al. 2018.

Com base no conhecimento destas relações de transições eletrônicas em espectroscopia para o íon Eu^{3+} , torna-se possível fazer previsões acerca da simetria local em que o íon está inserido.

2.2 LIGANTES ORGÂNICOS

Como visto anteriormente, embora os orbitais dos ligantes não apresentem grande interação com os orbitais 4f dos íons lantanídeos, devido a blindagem que estes sofrem por parte dos orbitais de menor energia, tem-se que a natureza dos ligantes apresentam importância fundamental para os complexos formados com os íons lantanídeos, visto que o hamiltoniano do campo ligante é responsável por parte dos relaxamentos das regras de seleção, que resulta na observação de algumas transições que outrora eram proibidas.

Por sua vez, a escolha do ligante orgânico deve ser feita de acordo com a finalidade da aplicação desejada para o complexo resultante, porque pode-se mudar o perfil espectral de emissão mediante a escolha de um determinado ligante em detrimento de outrem. Isto pode ser resultado seja por parte da polarizabilidade, ou ainda resultando do grupo pontual ao redor do íon no complexo obtido. Ainda sobre a finalidade da aplicação, tem-se que a síntese de muitos complexos é baseada quase majoritariamente nas características e funcionalidades, sejam biológicas ou tecnológicas, do ligante escolhido. Por estes motivos torna-se fundamental o conhecimento adequado do ligante.

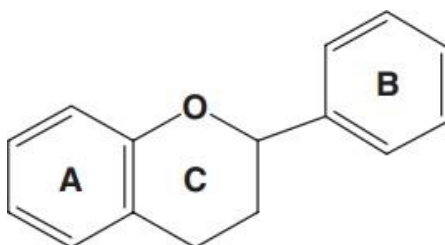
2.2.1 Flavonoides: Quercetina, Miricetina e Morina

A dieta francesa foi estudada por muito tempo, pois nessa sociedade havia um grande consumo de gorduras, entretanto quando comparada com outras, apresentava baixos índices de ataques cardíacos ou doenças cardiovasculares, criando assim o paradoxo da dieta francesa. Após muitos estudos, chegou-se à conclusão de que isso era resultado do grande consumo de alimentos que apresentavam grandes concentrações de flavonoides (BABU; LIU, D., 2009; FORMICA; REGELSON, 1995; HARBORNE; WILLIAMS, 2000; KUMAR; PANDEY, 2013).

Os flavonoides fazem parte de uma classe de compostos orgânicos polifenólicos que apresentam, por exemplo, uma grande atividade antioxidante. Essa classe de compostos é abundante na natureza, podendo encontrá-la facilmente em nosso cotidiano, em alimentos como: maçãs, alho, cebola, tomate, cúrcuma, chocolate, vinho tinto entre outros produtos que são frequentemente consumidos por nós. Atualmente, cerca de mais de 8 mil espécies são relatadas na literatura (FORMICA; REGELSON, 1995; HARBORNE; WILLIAMS, 2000; KUMAR; PANDEY, 2013; WANG, S. *et al.*, 2017).

Uma das principais características estrutural dos flavonoides é a presença de um *cerne* constituído por 3 anéis de 6 membros, sendo dois anéis aromáticos (anel A e B), e um heterocíclico (anel C), Figura 7. O que diferencia os flavonoides é a disposição de grupos substituintes, que podem ser hidroxilas, metilas ou glicosídeos, uma vez que todos apresentam o mesmo *cerne*, Figura 8. A estrutura química dos flavonoides, por exemplo a disposição das hidroxilas que substituem os anéis, afeta diretamente suas propriedades (KUMAR; PANDEY, 2013; PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016)

Figura 7 - Estrutura química básica (*cerne*) dos flavonoides.

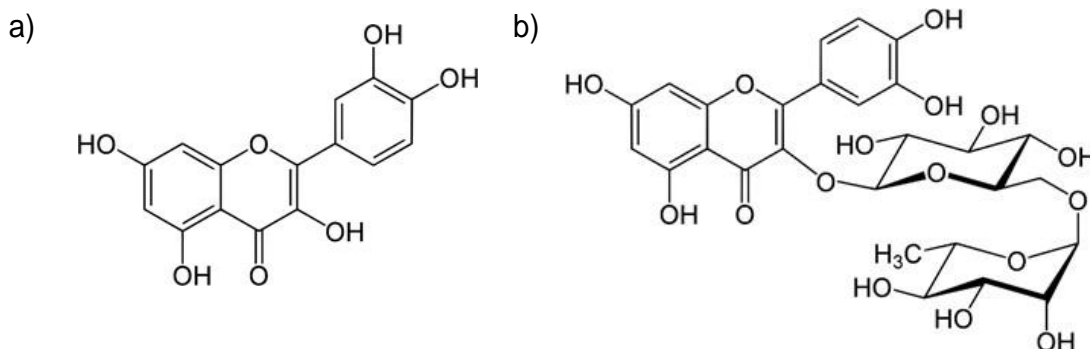


Fonte: o autor.

Este grupo de moléculas vem sendo amplamente estudado ao decorrer dos anos e vários estudos apontam inúmeros benefícios associados ao seu consumo regular; alguns destes são: seu potencial como antioxidante, antitumoral, preventor de doenças cardiovasculares, propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas. Também podem ser encontrados na literatura estudos que apontam a capacidade quelante dessa classe de moléculas frente a alguns metais, como por exemplo a formação de complexos com os íons ferro, zinco, cobre, alumínio e ainda com alguns íons lantanídeos (BABU; LIU, D., 2009; KOPACZ, Maria; WOŹNICKA,

Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; PAL; TRIPATHI, 2019; VERDAN *et al.*, 2011; WOŹNICKA, Elzbieta *et al.*, 2013; WOŹNICKA, Elżbieta *et al.*, 2007).

Figura 8 - Dois exemplos de flavonoides. a) A molécula quercetina apresenta apenas hidroxilas como substituintes. b) A rutina apresenta um grupo glicosídeo.

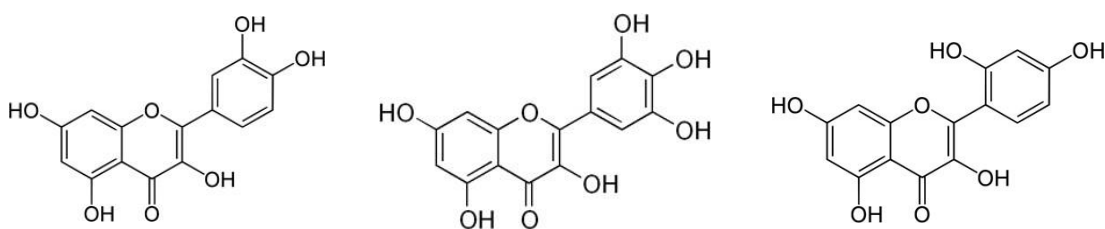


Fonte: o autor.

Dentre os benefícios publicados nos últimos anos sobre flavonoides tem-se que aplicação destes contra bactérias vêm se tornando uma área cada vez mais explorada e de crescente interesse. Uma das forças motrizes para o estudo dessas moléculas contra bactérias, é a possibilidade de eliminação destes organismos por meio de uma via indireta, que ocorre pelo impedimento da formação de biofilmes. (KHO *et al.*, 2020; SILVA, L N *et al.*, 2017; WOŹNICKA, Elzbieta *et al.*, 2013).

Esta característica é extremamente importante, visto que com isso há um decréscimo na indução de resistência bacteriana, que é uma consequência comum entre os antibióticos comercializados atualmente. Entretanto, este campo de estudo ainda apresenta muitas questões abertas, como por exemplo, qual o mecanismo de interação dos compostos responsáveis pela antiformação de biofilmes frente à parede bacteriana. Dentre os flavonoides que apresentam características de antiformação de biofilmes estudados, têm-se a quercetina, miricetina e a morina como exemplos (Figura 9) (KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; SILVA, L N *et al.*, 2017; XIONG, G. *et al.*, 2019).

Figura 9 - Da esquerda para a direita, estrutura química da quercetina, miricetina e morina, respectivamente. Ambas as moléculas são da subclasse flavonóis ou 3-hidroxiflavonas.



Fonte: o autor.

Estes compostos apresentam inibição da formação de biofilmes tanto em bactérias do tipo gram-positiva (exemplo: *Staphylococcus aureus*) quanto em gram-negativas (exemplo: *Pseudomonas aeruginosa*). Entretanto, o mecanismo de atuação não está completamente claro, mas existem algumas pesquisas que podem nortear estudos futuros na resolução deste enigma. Uma destas pesquisas aponta, utilizado artifícios tanto experimentais quanto computacionais, a interação da molécula miricetina com duas proteínas, a α -Hemolisina e a Sortase-A.

Esta descoberta possui uma implicação de grande relevância: a miricetina inibe a formação de biofilmes sem causar morte do organismo, portanto sem induzir resistência bacteriana, foi identificado que estas proteínas que seriam potenciais alvos de ação da miricetina na sua atividade de inibição seja da formação de biofilmes (Sortase-A), seja de hemólise de células mamíferas (α -Hemolisina) (HE *et al.*, 2020; KHO *et al.*, 2020; KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; SILVA, L N *et al.*, 2017; WOŹNICKA, Elżbieta *et al.*, 2013).

Outros estudos mostram experimentalmente a melhora da ação antibacteriana da quercetina e da morina quando complexadas a alguns íons lantanídeos (KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, 2004; WOŹNICKA, Elżbieta *et al.*, 2013; WOŹNICKA, Elżbieta *et al.*, 2007; ZHOU, Jing *et al.*, 2001). Visto que testes realizados com bactérias tanto gram-negativa quanto gram-positiva apresentaram respostas favoráveis ao estudo, pois os complexos apresentaram ação inibitória contra as cepas testadas. Contudo, se faz necessário a compreensão de como essas moléculas e esses complexos atuam.

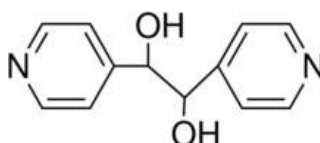
2.2.2 Ligante Auxiliar

Em muitos complexos se faz necessário o uso de um ligante auxiliar para intensificar algumas de suas propriedades; sobretudo quando se quer usar esses compostos como sondas luminescentes. Esses ligantes auxiliares podem atuar de formas distintas, das quais podem ser destacadas duas: a substituição de moléculas de água em um dado complexo de interesse, ou ainda podem simular um determinado ambiente químico ao qual o complexo estudado será submetido.

É corriqueiro que complexos contendo íons lantanídeos sofram supressão de luminescência causadas por moléculas de água ligadas ao íon na primeira esfera de coordenação; com o intuito de sanar essa interferência faz-se uso de ligantes auxiliares que, de acordo com a série espectroquímica (ATKINS; SHRIVER, 2006), apresentam ligações mais fortes do que as feitas com a água. Estes ligantes são utilizados também para intensificar a luminescência do complexo quando o ligante principal apresenta um fraco efeito de transferência de energia para o íon central.

Ligantes derivados da piridina são comumente utilizados para intensificar a luminescência de complexos com lantanídeos, visto que são ligantes de campo forte e são capazes de promover uma ligação mais forte e uma transferência de energia mais efetiva (ATKINS; SHRIVER, 2006). Ligantes do tipo bipyridina e suas variações são bastante relatados na literatura para a utilização destes como ligantes auxiliares em complexos, mas também podemos encontrá-los em estruturas maiores como por exemplo em MOFs, onde são utilizados como espaçadores e aumentam os poros das mesmas, como é o caso do meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol (GADZIKWA *et al.*, 2009; LIMA, 2007; MULFORT *et al.*, 2009).

Figura 10 - Estrutura química da meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol



Fonte: o autor.

2.3 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Os compostos de coordenação com lantanídeos podem apresentar luminescência ou paramagnetismo, e essas propriedades permitem que esses complexos possam ter aplicações diversas. Os quais podem ser encontrados em telas de telefones, televisão, podem ser usados em diagnósticos médicos, sondas paramagnéticas, sondas bimodais, e até mesmo no melhoramento de células solares (BAO, 2020; HASEGAWA; KITAGAWA; NAKANISHI, 2018; LIU, Xiao *et al.*, 2020; WYBOURNE, 2004; YANG, H. *et al.*, 2012).

Em geral, os íons lantanídeos (III) formam compostos de coordenação com número de ligações que variam de 7 à 12. Para o íon Eu^{3+} por exemplo, podem ser encontrados complexos com número de coordenação que variam entre 7 e 9, os quais são os mais comuns. Complexos que apresentam este íon como íon central é comum ter as seguintes simetrias, ou grupos pontuais de simetria: $D_{5h}C_{3v}C_{2v}$ (para o número de coordenação 7); $D_{2h}D_{2d}C_{3v}$ (para o número de coordenação 8); $D_{3h}C_{3v}$ (para o número de coordenação 9) (FERREIRA DA ROSA; KITAGAWA; HASEGAWA, 2020).

É sabido que o hamiltoniano do campo ligante apresenta grande importância frente às relaxações das regras de Laporte, visto que a depender da simetria do composto há a flexibilização destas regras ou não. Deste modo, a assimetria favorece as transições f-f, resultando em uma maior intensidade na luminescência do complexo formado (ATKINS; SHRIVER, 2006; COTTON, S., 2013; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003).

Este aumento também é favorecido quando os ligantes apresentam níveis de energia ressonantes aos níveis do íon utilizado, visto que torna possível a ocorrência de transferência de energia entre ligante e metal (CARNEIRO NETO *et al.*, 2019; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003).

2.3.1 Algumas características da transferência de energia em compostos de coordenação com íons Ln^{3+}

Em 1913, o químico Alfred Werner ganhou foi o primeiro químico inorgânico a ganhar o prêmio Nobel na área de química, o qual foi concebido por suas pesquisas voltadas à química de coordenação. Nos anos seguintes, muitos outros pesquisadores se detiveram em explorar a química de coordenação, especialmente para os metais do bloco d. Entretanto, alguns grupos de pesquisa empenharam-se nos estudos de complexos com metais do bloco f, especialmente motivados pelas propriedades luminescentes dos íons Ln^{3+} . Porém foi notado que a luminescência era de baixa intensidade quando estes íons se encontravam em um ambiente de coordenação com apenas água, por exemplo. Estes íons apresentam baixa absorvidade molar devido à proibição de transições de mesma paridade pela regra de Laporte, o que torna razoável sua baixa fluorescência em certos sistemas (BELIAN, 2008; CARNEIRO NETO *et al.*, 2019; DUTRA, 2017; FAUSTINO, W. M.; MALTA, O. L.; SÁ, G. F. DE, 2005; da LUZ, 2014; WAGNER, [s.d.]).

Em 1942, Weissman e colaboradores demonstraram que era possível contornar o baixo coeficiente molar dos lantanídeos, associando-os a matrizes orgânicas e excitando o complexo formado na região de absorção dos ligantes. Os experimentos e análises realizadas por Weissman mostraram que a natureza dos ligantes, a temperatura em que são feitas as análises de luminescência e o solvente no qual estes se encontram são fatores que influenciam diretamente na intensidade da fluorescência; contudo, o mecanismo de ação desses fatores não estava elucidado (DUTRA, 2017; WEISSMAN, 1942).

Em 1962, Crosby e colaboradores publicaram um importante trabalho que detalhou o efeito de transferência de energia intramolecular em quelatos de lantanídeos. Este artigo mostrou que era necessário que o estado tripleto da molécula orgânica estivesse próximo ao mais baixo estado excitado do íon lantanídeo para que ocorresse o fenômeno da luminescência. A influência da posição dos estados tripletos dos ligantes orgânicos em relação ao estado emissor de menor energia dos íons Ln^{3+} foi bastante evidenciada e pôde ser discutida

a diferença da intensidade da luminescência com a mudança dos ligantes (CROSBY; WHAN; FREEMAN, 1962).

Crosby concluiu que para complexos com Eu^{3+} era ideal que os estados tripleto de mais baixa energia estivessem entre os níveis excitados 5D_1 e o 5D_0 do íon Eu^{3+} , visto que assim seria possível ter a transferência de carga do estado tripleto para o 5D_0 . Mesmo sabendo que era possível a transferência de energia do estado singleto do ligante orgânico para o nível emissor de mais baixa energia do íon Ln(III), Crosby não desprendeu atenção para esse tipo de transferência por julgá-la pouco relevante (CROSBY; WHAN; ALIRE, 1961; CROSBY; WHAN; FREEMAN, 1962).

Nos anos seguintes foram publicados alguns artigos que mostravam a importância da transferência de energia que foi relatada por Crosby e colaboradores, entretanto poucos trabalhos se dedicaram a estudar a transferência de carga realizada pelo estado singleto do ligante orgânico para o nível emissor do íon Ln^{3+} . Contudo, Kleinerman em 1969 publicou um dos trabalhos mais importantes que enfatizava o mecanismo de transferência do estado singleto em quelatos com íons Ln^{3+} .

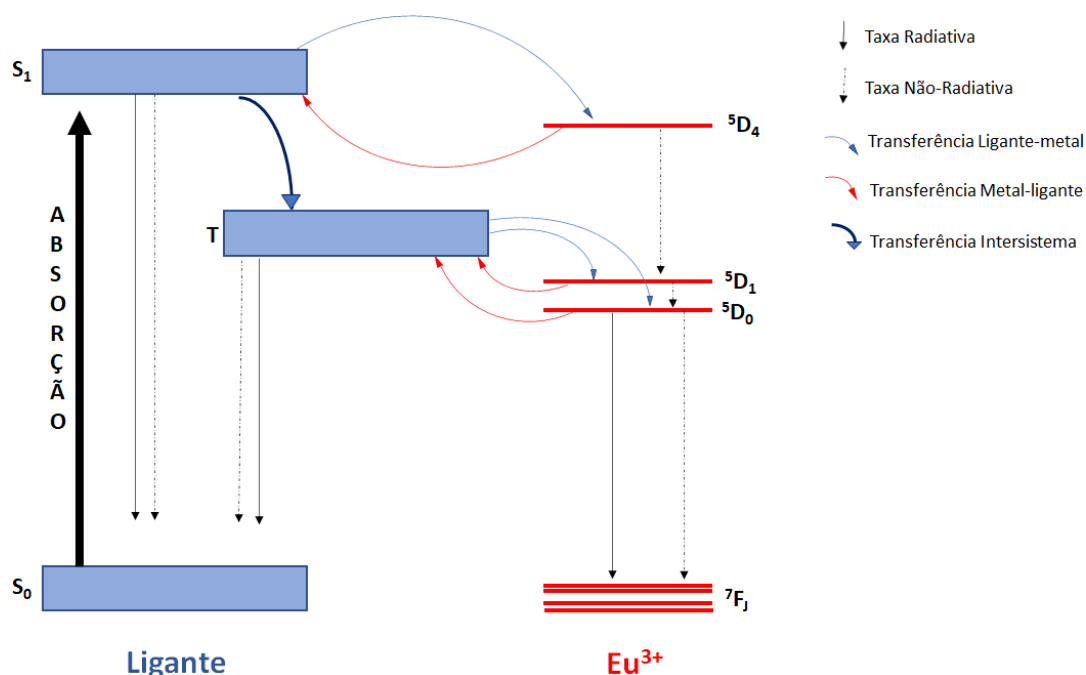
Neste artigo foram estudados 600 quelatos, que combinavam 50 ligantes com 13 íons lantanídeos, onde pôde ser observado que a transferência de energia do ligante para o íon Ln^{3+} ocorreria majoritariamente via tripleto apenas quando a taxa de transferência do estado singleto fosse menor que o cruzamento intersistema para o estado tripleto (KLEINERMAN, 1969).

Outro importante trabalho na elucidação da transferência de energia entre moléculas orgânicas e os íons lantanídeos foi publicado em 1997, por Lavta e colaboradores. Neste artigo foi demonstrado a importante relação da energia do tripleto com estado excitado dos íons lantanídeos, assim como no trabalho publicado por Crosby, o qual foi citado previamente. Entretanto Lavta notou que havia uma influência do estado tripleto de mais baixa energia no rendimento quântico de luminescência em complexos com Eu^{3+} por exemplo, e afirmou que ao escolher ligantes que apresentam tais estados posicionados pouco acima do 5D_1 tem-

se como resultado um aumento significativo no rendimento quântico (LATVA *et al.*, 1997).

A fim de simplificar e resumir o efeito antena, termo este cunhado por Jean-Marie Lehn em 1990 para designar a transferência de energia até então aqui discutida, tem-se o esquema representado na Figura 12 (LEHN, 1990).

Figura 11 - Representação esquemática da transferência dos principais canais de transferência de energia S_0 e S_1 são os estados singleto fundamental e o excitado; T é o estado tripleto.



Fonte: o autor.

Como visto na Figura 11, tem-se que ao sensibilizar o ligante com luz ultravioleta ocorrerá a absorção, que é caracterizada pela transição entre estados de mesma multiplicidade $S_0 \rightarrow S_1$. Após a absorção ocorrer o decaimento radiativo do tipo $S_1 \rightarrow S_0$, é denominado fluorescência; trata-se de uma transição permitida e como tal apresenta um tempo de vida curto. Também é possível que haja uma transferência de energia intersistema do S_1 para o T , ou ainda a transferência de energia diretamente para do S_1 para os estados ressonantes do íon lantanídeo. Quando a transição $T \rightarrow S_0$ ocorre por meio de um decaimento radiativo, tem-se a ocorrência do fenômeno conhecido como fosforescência, o qual apresenta um tempo de vida maior que o da fluorescência, visto que trata-se um uma transição

proibida por spin. Também é possível que ocorra decaimentos não-radiativos, os quais não apresentam emissões de fótons.

No caso da transferência de energia seja do T_1 ou do S_1 para os níveis ressonantes do íon lantanídeo, encontraremos em seguida decaimentos radiativos e não-radiativos entre os níveis correspondentes ao íon. Aos radiativos dar-se o nome de taxa de emissão radiativa, conhecida como A_{rad} e é vista indiretamente nos espectros de emissão dos Ln(III); aos não-radiativos dar-se o nome de taxa de emissão não-radiativa, que é conhecida como A_{nrad} . Estas duas taxas são importantes para o cálculo do rendimento quântico, por exemplo (BELIAN, 2008; BÜNZLI, J. G., 2015; DUTRA, 2017; MALTA, O.; CARLOS, L., 2003; MOORE; SAMUEL; RAYMOND, 2009)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivos a obtenção da quercetina via rutina, sua complexação a íons lantanídeos e a caracterização destes compostos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar a molécula quercetina a partir do rutina;
 - Caracterizar a molécula quercetina obtida por meio de RMN, FTIR, UV-Vis;
 - Sintetizar complexos com íons Eu^{3+} e Nd^{3+} ;
 - Caracterizar os complexos obtidos por espectroscopia de luminescência;
 - Analisar as propriedades de labilidade do complexo formado;
 - Sintetizar complexos com ligantes auxiliares;
 - Analisar as propriedades luminescentes;
 - Propor uma estrutura para o complexo
- .

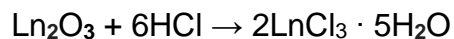
4 METODOLOGIA

4.1 REAGENTES

Os reagentes utilizados foram: rutina ($C_{27}H_{30}O_{16}$), meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol trihydrate ($C_{12}H_{14}N_2O_3$), óxido de neodímio (Nd_2O_3) e óxido de európio (Eu_2O_3), todos de grau analítico e procedência Sigma- Aldrich; o metanol (MeOH), o triclorometano ($CHCl_3$) e o ácido clorídrico (HCl) são de grau analítico (P.A) da marca Dinâmica. Todos os reagentes citados foram utilizados sem purificação prévia.

4.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS $LnCl_3$

Os cloretos $LnCl_3 \cdot 5H_2O$ (com $Ln = Eu^{3+}$ ou Nd^{3+}) foram obtidos a partir da reação dos respectivos óxidos trivalentes com ácido clorídrico (PA) e água destilada de acordo com a equação química:



Para preparar os sais foram pesados 10 mmol de cada óxido em béqueres distintos e adicionou-se água destilada suficiente para recobrir o sólido. Em seguida foram adicionadas algumas gotas de HCl até que a solução se tornasse límpida. Esses sistemas foram submetidos à agitação magnética durante todo o processo e foram mantidos aquecidos a $90^\circ C$ até o pH ser ajustado para o valor de 5 unidades de pH. O pH da solução foi monitorado de forma frequente, e para isso foram adicionadas pequenas quantidades de água durante toda a síntese, visto que com a vaporização do excesso de ácido o pH da solução se eleva de forma gradual. Quando a solução apresentou pH=5 a temperatura foi ajustada para $50^\circ C$ e o aquecimento foi mantido até a cristalização total dos sais.

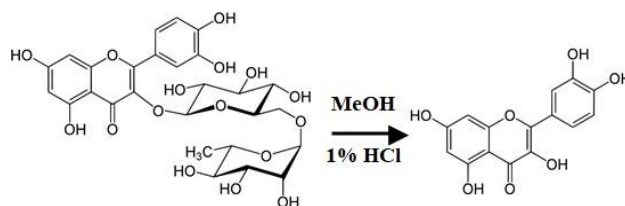
4.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE LANTANÍDEO COM QUERCETINA

4.3.1 Obtenção da quercetina via hidrólise ácida da rutina

4.3.1.1 Hidrólise da Rutina

Foram pesados aproximadamente $15 \cdot 10^{-2}$ mmol de rutina em um balão de fundo redondo de 150 mL e em seguida adicionou-se 30 mL de MeOH. Esta solução foi deixada no refrigerador por aproximadamente 10 minutos e em seguida foram adicionados cerca de 0,3 mL de HCl. Esse sistema foi aquecido a uma temperatura de 60°C em um banho de óleo sob refluxo durante 20h e com agitação constante. Subsequentemente a este procedimento foi feita uma placa cromatográfica de CCD com a finalidade de acompanhar o andamento da reação de forma comparativa com a quercetina padrão.

Figura 12 - Representação da hidrólise ácida simplificada.



Fonte: o autor.

4.3.1.2 Extração da Quercetina

Para extrair a quercetina primeiro foi evaporado todo o MeOH da reação, utilizando um rotaevaporador com o banho à temperatura de 40 °C, e em seguida foram adicionados 20 mL de H₂O e 20 mL de CHCl₃. O sistema ficou sob agitação durante 30 min. Em seguida todo o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação de 250 mL visando a separação da quercetina das demais impurezas. Após a separação das fases, foi descartada a fase aquosa e a fase orgânica foi reservada.

4.3.1.3 Desprotonação da Quercetina

Na fase orgânica, que foi previamente reservada, adicionou-se 20 mL de uma solução de NaOH (1 M) e agitou-se por cerca de 1 h. Após esse procedimento, toda solução foi levada à um funil de separação onde foi realizada mais uma extração, para isolar a fase aquosa contendo a quercetina desprotonada.

4.3.2 Síntese dos complexos Ln-Quer e Ln-Quer-Meso

Foram pesados cerca de $5 \cdot 10^{-2}$ mmol de LnCl_3 os quais foram diluídos em 5 mL de H_2O e em seguida, sob agitação constante, foi adicionada lentamente a solução aquosa que contém a quercetina previamente desprotonada. Após a adição, a reação ficou sob agitação durante 24 h a temperatura ambiente. Em seguida o sistema foi centrifugado a uma rotação de 6000 rpm com a finalidade de separar o precipitado, o qual foi lavado 3 vezes com água e 3 vezes com metanol.

Também foram realizadas sínteses com o meso-1,2-bis(4-pyridyl)-1,2-ethanediol trihydrate, o qual foi utilizado como ligante auxiliar para estudar as possíveis variações na luminescência do complexo. A adição desse ligante foi realizada em duas proporções distintas, a primeira foi a 1:3:1 de Ln:Quer:Meso, e a segunda foi 1:3:2 de Ln:Quer:Meso. Estas sínteses foram efetuadas de acordo com o seguinte protocolo: primeiro o co-ligante foi pesado de acordo com a proporção desejada ($5 \cdot 10^{-2}$ mmol ou $10 \cdot 10^{-2}$ mmol) e em seguida foi diluído em 5 mL de Et-OH sob agitação à temperatura ambiente; subsequente, $5 \cdot 10^{-2}$ mmol do LnCl_3 foram diluídos em 5 mL de H_2O também sob agitação à temperatura ambiente, e a solução contendo o co-ligante foi gotejada na solução contendo o metal de interesse sob agitação constante. Por fim, a quercetina previamente desprotonada foi adicionada à solução contendo o co-ligante e o metal. Após 24h de agitação, conforme mencionado previamente, os complexos formados foram centrifugados e lavados com metanol.

4.4 CARACTERIZAÇÕES

4.4.1 RMN

Os espectros de RMN de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) foram registrados em um aparelho Varian UNMRS. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) relativos ao pico residual do solvente utilizado na aquisição. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz). Foi utilizado dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solvente, utilizando o deslocamento químico do pico residual como referência interna (delta 2,5 e 39,5). Valores dos acoplamentos relacionados aos deslocamentos referentes aos átomos de hidrogênio da molécula quercetina sintetizada, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.49 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz). Valores relacionados aos deslocamentos referentes aos átomos de carbono da molécula quercetina, ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 175.9, 163.9, 160.7, 156.1, 147.7, 146.8, 145.0, 135.7, 122.0, 120.0, 115.6, 115.1, 103.0, 98.2, 93.4.

4.4.2 Espectros de fluorescência

Com a finalidade de observar as propriedades fotoluminescentes dos complexos sintetizados utilizou-se um espectrofluorímetro Horiba Jobin Yvon, modelo Fluorolog-3 ISA, para a obtenção dos espectros de excitação e emissão, e dos tempos de vida dos estados excitados, os quais foram obtidos em um ângulo de 90° em relação ao feixe de excitação. O espectrofluorímetro utilizado apresenta monocromadores duplos de excitação e de emissão do modelo FL-1039/40, tem lâmpadas contínua e pulsada de xenônio com potência de 450 W e 150 W respectivamente, e apresenta uma fotomultiplicadora do tipo R928P.

4.4.3 Espectros de absorção no infravermelho

Para a obtenção dos espectros de absorção na região do infravermelho, foi utilizado um espectrômetro FT-IR Brucker, modelo IFS66, no intervalo de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , usando pastilha de KBr.

4.4.3 Espectros de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis)

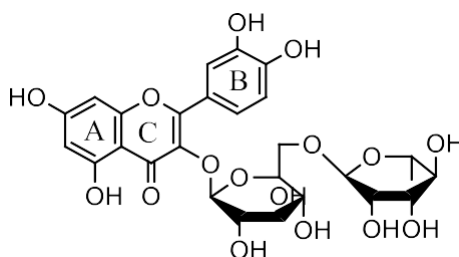
Para a aquisição dos espectros de UV-vis, foi utilizado um equipamento Shimadzu modelo 3101PC. As análises foram feitas em solução metanol-água (1:1) DMSO.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OBTENÇÃO DA QUERCETINA

Com a finalidade de obter a quercetina, foi realizada uma hidrólise ácida da rutina para a remoção do grupo carboidrato presente, visto que a rutina apresenta um grupo rutinosídeo que é composto por um β -D-glucósídeo ligado a um α -L-ramnosídeo (Figura 13). De acordo com a literatura (CAPON, 1969) ao realizar uma hidrólise ácida em compostos contendo ligações glicosídicas é possível promover a quebra destas, pois o ácido acaba por protonar o oxigênio da ligação glicosídica seja entre a quercetina e o monossacarídeo, seja entre dois monossacarídeos (Figura 14), favorecendo a saída de uma unidade ou mais. Entretanto alguns fatores influenciam esta saída, a qual pode ser total ou parcial. Entre estes fatores pode-se destacar o tipo e o volume do ácido adicionado, o qual tem o papel de catalisador durante a reação, e o solvente em que a reação é promovida (CAPON, 1969; SHENG *et al.*, 2011; WANG, Jun *et al.*, 2011; YANG, J. *et al.*, 2019).

Figura 13 - Estrutura molecular da Rutina (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone 3-rutinoside).



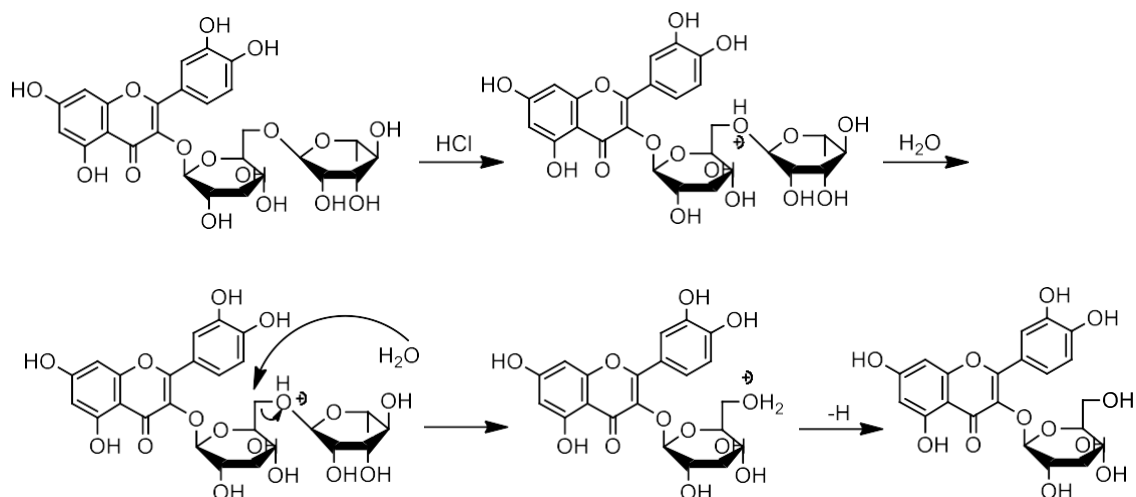
Fonte: o autor.

Ao escolher o ácido clorídrico para a execução da hidrólise, tem-se o favorecimento da quebra da ligação do grupo β -D-glucósídeo com o oxigênio ligado ao carbono do anel pirona (anel C), o que consequentemente resulta na obtenção da quercetina (Figura 14.b). Entretanto, esta mesma reação pode resultar na formação da isoquercetina (Figura 15.a), reação esta que é favorecida quando uma maior quantidade de ácido é adicionada no meio. Ambas as reações podem ocorrer de forma paralela, mas ao utilizar 1% de HCl é observada a formação majoritária da

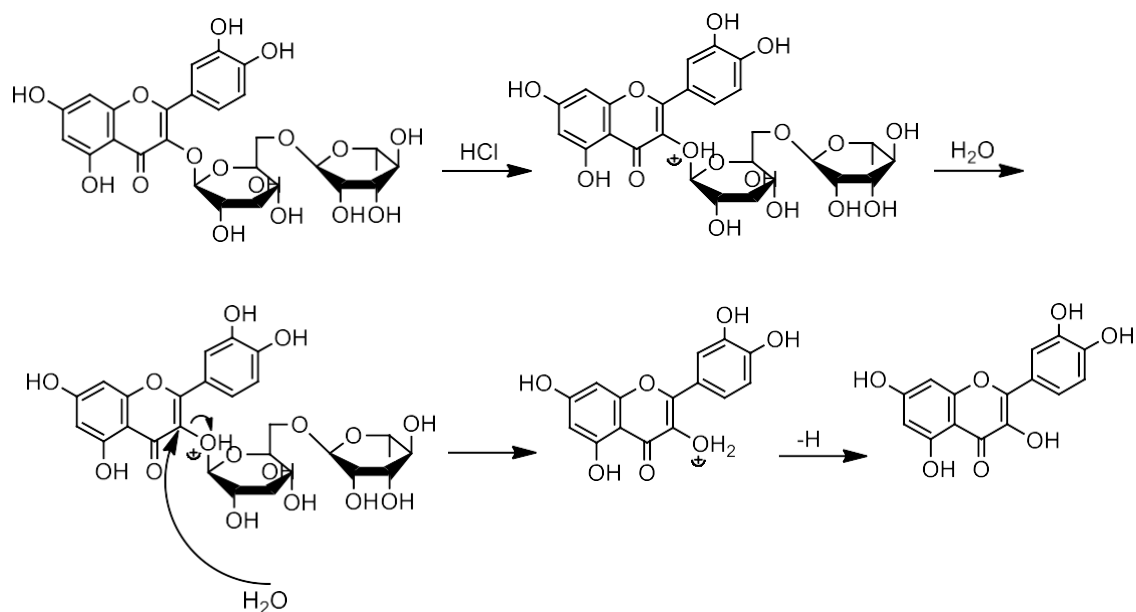
quercetina em detrimento da isoquercetina, fato este comprovado por meio das análises de UV-Vis, RMN e FTIR.

Figura 14 - Mecanismo simplificado da hidrólise catalisada por ácido clorídrico para a remoção do: a) α -L-ramnosídeo da Rutina e obtenção da isoquercetina; b) β -D-glucósido e α -L-ramnosídeo da Rutina e obtenção da quercetina.

a)



b)

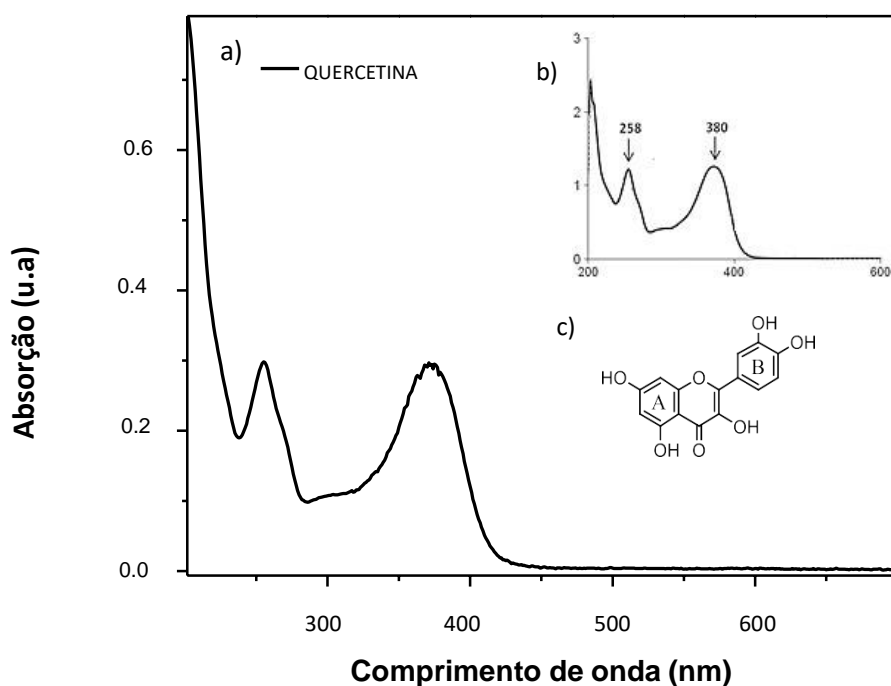


Fonte: o autor.

A quercetina apresenta 3 anéis, os quais são designados como anel A, anel B e anel C, sendo o A e o B aromáticos. É sabido que ao ser exposta a luz ultravioleta, moléculas orgânicas são sensibilizadas e a absorção de luz ocorre, excitando elétrons do estado singlete mais baixo (S_0) para o estado singlete excitado (S_1). Por meio do decaimento radiativo $S_1 - S_0$ pode ser detectada a fluorescência da molécula ou ainda a fosforescência, $T - S_0$.

Comumente moléculas que contém anéis aromáticos apresentam fluorescência e esta pode ser detectada por meio da análise de espectroscopia de UV-Vis. No caso da quercetina, tem-se que a banda referente ao anel aromático A se encontra entre 240–280 nm, já a banda referente ao anel aromático B pode ser vista entre 340–440 nm; sendo ambas transições do tipo $\pi - \pi^*$. Ao comparar o espectro obtido para a quercetina isolada com os dados da literatura fica claro que se trata da mesma molécula, visto que o perfil espectral apresenta uma boa similaridade, como é mostrado na Figura 15 (ANDRADE-FILHO; RIBEIRO; NERO, 2009; ŠOLA *et al.*, 2015).

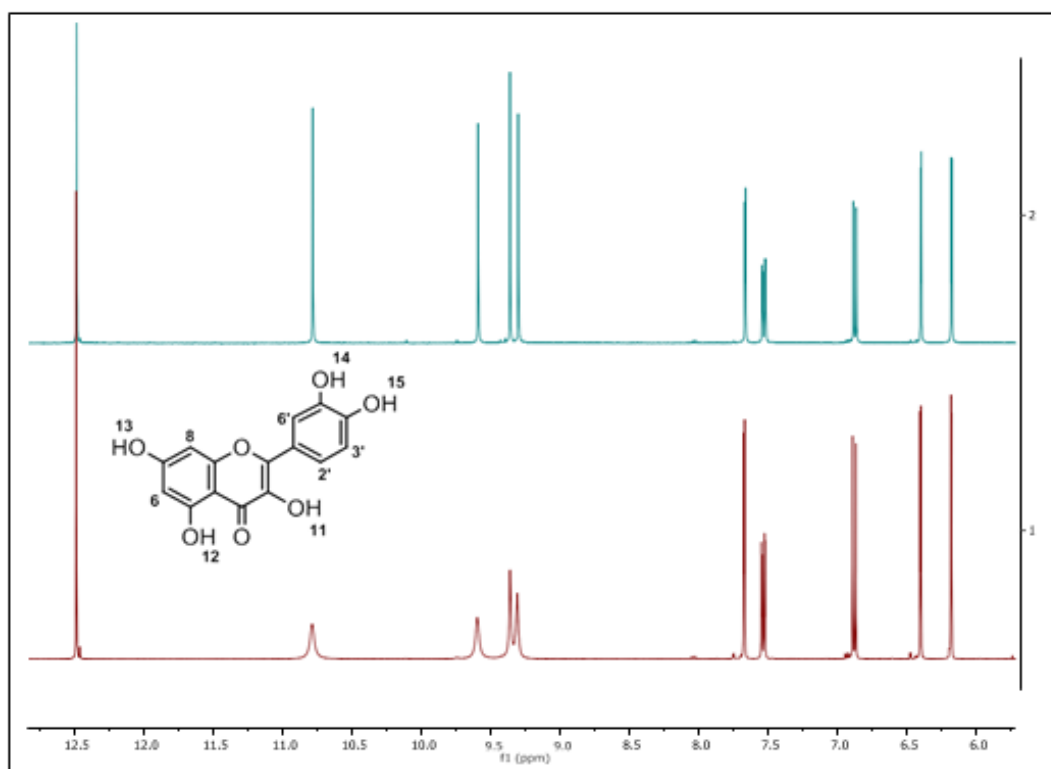
Figura 15 - Espectro de absorção da Quercetina isolada a partir da Rutina. b) Espectro adaptado da literatura (ANDRADE-FILHO; RIBEIRO; NERO, 2009) .c) Estrutura da Quercetina.



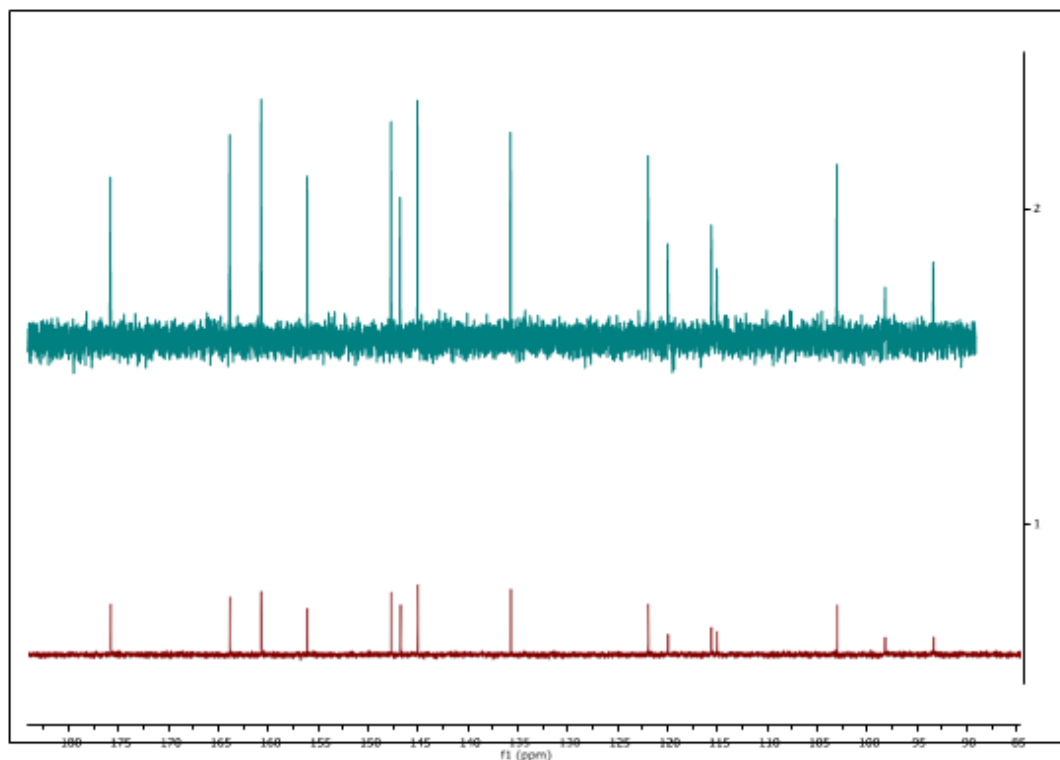
Na Figura 16 temos o comparativo entre os espectros de RMN da quercetina comercial e da quercetina sintetizada a partir da rutina. Observa-se na região correspondente aos hidrogênios aromáticos, entre 6 e 8 ppm, os sinais dos hidrogênios 6', 2', 3', 8 e 6. Na região correspondentes aos hidrogênios de hidroxilas, entre 9 e 13 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios 11, 12, 13, 14 e 15. Fica notório que a conversão aqui apresentada foi bem sucedida, visto que temos todos os picos, tanto no espectro de RMN de ^1H tanto no de ^{13}C , correspondentes a molécula quercetina.

Figura 16 - a) Espectros de RMN de ^1H para a quercetina comercial e da quercetina. b) Espectros de RMN de ^{13}C para a quercetina comercial e da quercetina.

a)



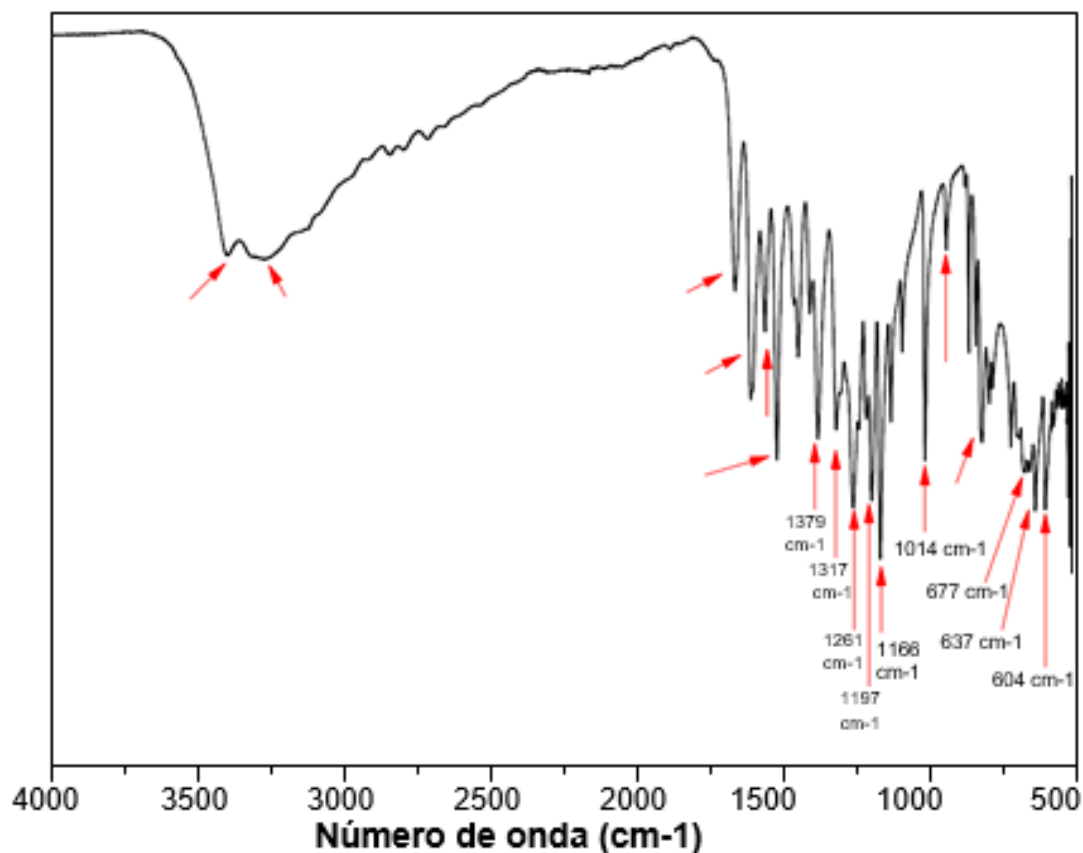
b)



Fonte: o autor.

O espectro de FTIR para quercetina isolada é mostrado na Figura 17, onde suas bandas características foram detectadas e comparadas com dados da literatura (HENECZKOWSKI *et al.*, 2001). Neste espectro é possível detectar os estiramentos dos grupos OH, que se encontram em 3402 e 3283 cm^{-1} , para os grupos OH fenólicos os sinais são detectados em 1379 cm^{-1} . A absorção do estiramento $\text{C}=\text{O}$ cetônico é notado em 1665 cm^{-1} , já o estiramento $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático podem ser observados em 1608 , 1561 e 1520 cm^{-1} . O estiramento $\text{C}-\text{H}$ aromático foi detectável em 1317 cm^{-1} , e para os que se encontram fora do plano tem-se ao estiramentos em 942 , 817 , 677 e 604 cm^{-1} . Em 1261 , 1197 e 1165 cm^{-1} tem-se os estiramentos $\text{C}-\text{O}$ do éter, o $\text{C}-\text{O}$ do fenol, e o $\text{C}-\text{CO}-\text{C}$ da cetona, respectivamente.

Figura 17 - FTIR da Quercetina Isolada.



Fonte: o autor.

Mediante estas caracterizações de UV-Vis, RMN, FTIR e comparações destes resultados com a literatura especializada da área, foi possível confirmar a conversão da rutina em quercetina, síntese esta que apresentou 72% de rendimento, mostrando boa eficiência e confirmando o produto final mostrado na Figura 14a.

5.2 SÍNTESE DE COMPLEXOS COM QUERCETINA

As sínteses dos complexos com a quercetina isolada foram realizadas inicialmente com o íon Eu^{3+} e em seguida com o íon Nd^{3+} . A proporção utilizada para a síntese dos complexos foi 3:1, sendo o primeiro quercetina e o segundo o íon lantanídeo escolhido. A escolha dessa proporção foi baseada no número corriqueiro de coordenação do Eu^{3+} e do Nd^{3+} , comumente encontrados em complexos com 8

ou 9 pontos de coordenação (COTTON, S., 2013; COTTON, S. A.; HARROWFIELD, 2012).

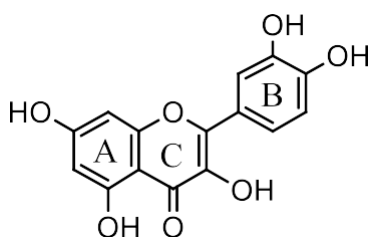
De acordo com a classificação de Person referente a ácidos e bases “duros” e “moles”, a qual é baseada na estabilidade termodinâmica dos complexos formados, os lantanídeos são classificados como “ácidos duros” e apresentam preferência em formar ligações com “bases duras” (ATKINS; SHRIVER, 2006). Ligantes que contém átomos de oxigênio (R_2O) e nitrogênio (R_3N) são exemplos de “bases duras”, com as quais os íons lantanídeos apresentam grande afinidade (ATKINS; SHRIVER, 2006; COTTON, S. A.; HARROWFIELD, 2012). Como visto, a quercetina apresenta sítios de ligações que contém átomos de oxigênio, o que a torna uma “base dura” e possibilita a formação de complexos com íons lantanídeos.

É sabido também que ligantes bidentados apresentam maior estabilidade e consequentemente estes são os pontos preferenciais de coordenação em moléculas que os apresentam (ATKINS; SHRIVER, 2006). Como a quercetina apresenta pontos de coordenação bidentados quando desprotonada, inicialmente assumiu-se que esses pontos seriam os preferenciais, sobretudo os pontos que se localizam entre o carbono 3 e 4 e o entre o 4 e o 5 (Figura 18a). Ambos os pontos de coordenação bidentados apresentam a possibilidade de estabilização por ressonância devido à presença da carbonila no carbono 4. Ainda sobre a estabilidade, o ponto entre o carbono 3 e 4 possibilita a formação de um anel de 5 membros com o íon coordenado; por outro lado, se a complexação ocorre entre o 4 e 5 há formação de um anel de 6 membros. Anéis contendo 5 e 6 membros apresentam alta estabilização, visto que não há uma grande tensão entre as ligações como em anéis contendo 4 ou 3 membros.

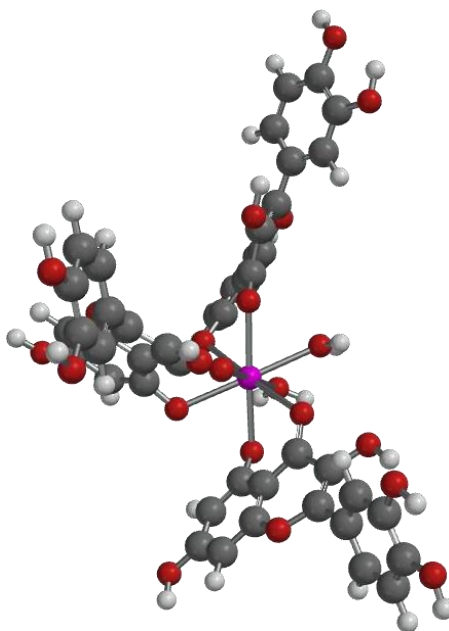
O ponto de coordenação entre 3' e 4' também pode ser considerado como possibilidade de ligação, assim como o ponto monodentado em 7, todavia a estabilização não será tão favorecida quanto nos pontos de coordenação citados anteriormente. Então, ao escolher a proporção 3:1, elenca-se a hipótese de que 3 quercetinas estarão coordenando os íons por um dos pontos bidentados de maior estabilidade, resultando em 6 ligações com o íon, o qual se ligaria a mais 2 moléculas de água para satisfazer seu número de coordenação usual ($NC = 8$), como pode ser visto na Figura 18 b.

Figura 18 - a) Estrutura da quercetina com os pontos de coordenação assinalados. Ligações formadas entre 4 e 3 resultam na formação de um anel de 5 membros. Ligações formadas entre 4 e 5 na formação de um anel de 6 membros. b) Estrutura proposta para o complexo quercetina-Eu (3:1) contendo duas moléculas de H₂O na estrutura. Nesta figura foi considerada a formação de um anel de 6 membros, ou seja, complexação entre os sítios 4 e 5. É possível notar a falta de centro de inversão na molécula, o que é comum para complexos que contêm ligantes bidentados, descartando a possibilidade de que este tipo de complexo pertence ao grupo pontual Oh.

a)



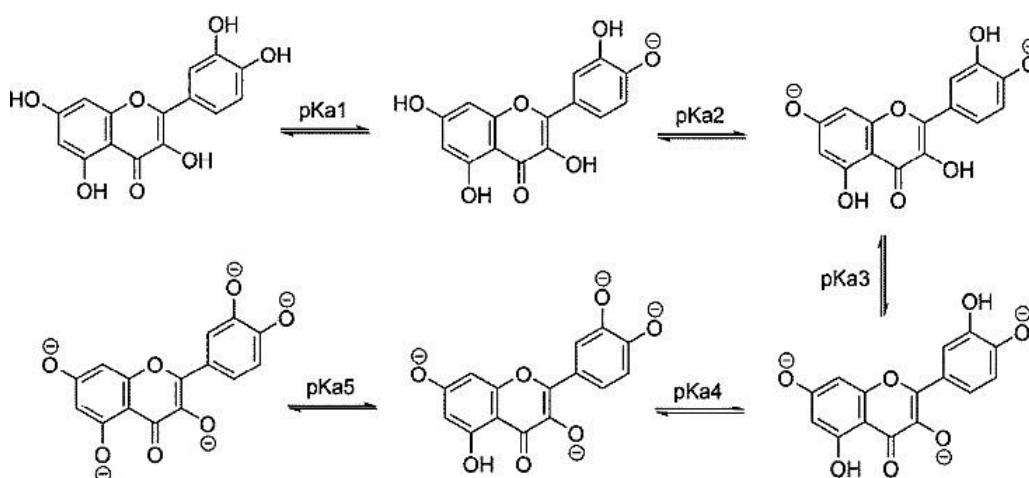
b)



Fonte: o autor.

Outro ponto importante sobre os pontos de coordenação é o pH em que é feita a síntese, visto que cada hidroxila presente na quercetina apresenta um pKa diferente. Ao observar a literatura, tem-se que a desprotonação ocorre de acordo com a imagem adaptada de Álvarez-Diduk (Figura 19).

Figura 19 - - Esquema que mostra a desprotonação da quercetina em diferentes pHs. Cada hidroxila apresenta um pKa diferente, sendo o mais elevado referente à hidroxila do carbono 5 (vide figura 18 a)

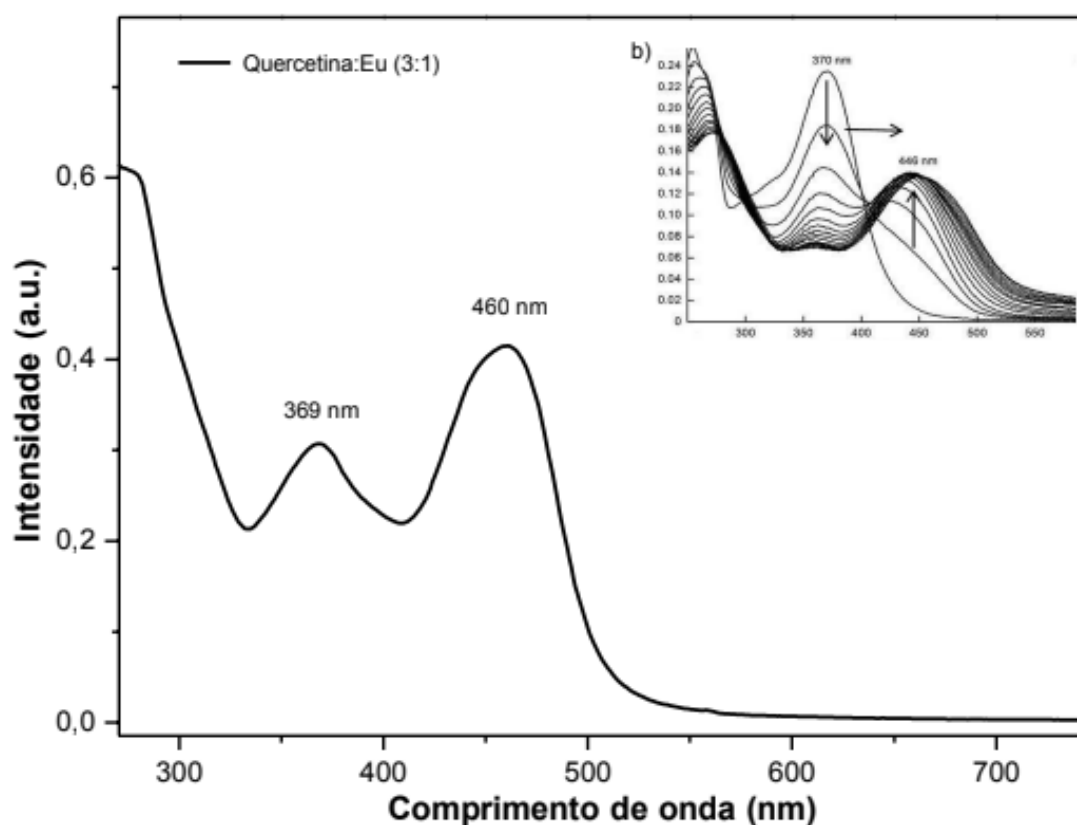


Fonte: ÁLVAREZ-DIDUK *et al.*, 2013.

Diante desta informação é possível inferir que em baixos pHs a formação de complexos onde a ligação metal-ligante ocorre em um sítio bidentado, seja formando um anel de 5 ou 6 membros, não é muito favorável, visto que é necessário um pH maior para desprotonar as hidroxilas que estariam envolvidas em tais anéis. Ainda sobre a formação do anel de 5 ou 6 membros, nota-se que para formar o anel de 6 membros, seria necessário a desprotonação completa da quercetina. Este último fato justifica a utilização de um pH um pouco mais elevado para a formação do complexo de interesse que apresente uma maior estabilidade.

Ao analisar o espectro de UV-Vis obtido para o complexo com a quercetina isolada e o íon Eu^{3+} (3:1) nota-se que há o deslocamento das bandas na direção de comprimentos de onda maiores. Este deslocamento é conhecido como *bathochromic shift* e pode ser relacionado com a formação do complexo. É possível notar que a banda do anel B que em 372 nm na quercetina livre foi deslocada para 460 nm após a complexação com o íon Eu^{3+} , de forma semelhante ao descrito por Sola (2014). Na Figura 20 é possível notar a semelhança espectral, onde o espectro relatado na literatura apresenta a diminuição gradual e deslocamento da banda em 370 nm para comprimentos de onda mais altos. Este mesmo padrão é observado no espectro do complexo sintetizado neste trabalho (ŠOLA *et al.*, 2015).

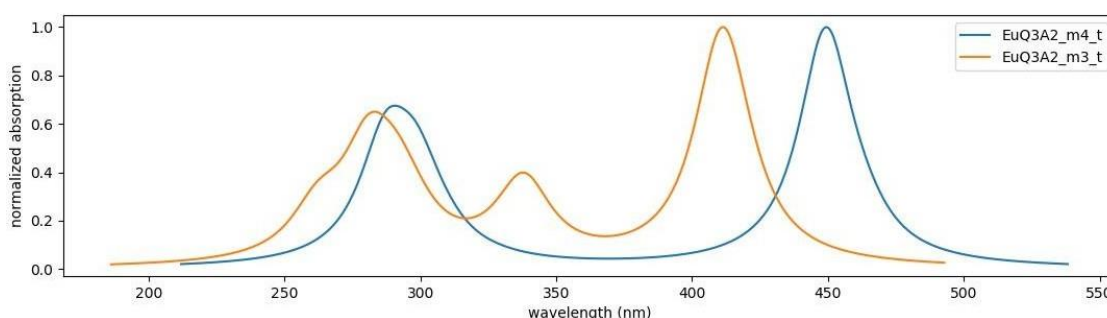
Figura 20 -Espectro de UV-Vis do complexo.



Fonte: o autor.

Por intermédio de uma investigação teórica sobre a possível configuração do complexo, ou seja, os pontos de ligações possíveis entre metal e ligante, foi obtido o espectro teórico para duas configurações, são elas a m3 e a m4. A configuração aqui chamada m3 refere-se à estrutura que contém 3 quercetinas e 2 moléculas de H₂O e o ponto de ligação proposto para esta estrutura é baseado na formação de um anel de 6 membros entre os carbonos 4 e 5 (Figura 18). A configuração m4 é proposta com base na formação de um anel de 5 membros, ligação esta que ocorre entre os carbonos 3 e 4 (Figura 19). O espectro de UV-Vis calculado é observado na Figura 21.

Figura 21 - Espectro de UV-Vis teórico calculado usando o programa LUMPAC por um pesquisador colaborador. A EuQ3A2 refere-se à estrutura contendo um íon Eu³⁺, 3 quercetinas e 2 moléculas de água.



Fonte: o autor.

Analisando o perfil espectral teórico para ambas as estruturas, m3 e m4, e comparando-as com o UV-Vis obtido experimentalmente é notória a maior semelhança do perfil espectral deste com o perfil apresentado para a estrutura m4. Assim como no espectro contido na Figura 21, o espectro para a m4 apresenta 2 bandas características, o que é um indicativo promissor, visto que esta configuração é a mais estável.

Estas informações são relevantes na compreensão estrutural do complexo formado, visto que alguns artigos indicam que esta configuração é a mais provável, entretanto, encontra-se também artigos que julgam outras configurações como as possíveis (LUTOSHKIN *et al.*, 2018; SHENG *et al.*, 2011).

Na Figura 23 é apresentado o espectro de emissão, no qual encontra-se a banda referente à transição da quercetina entre 400 e 500 nm, e logo em seguida é possível observar as transições do Eu^{3+} , onde se pronunciam as transições $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$ (592 nm), $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$ (615 nm) e a $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_4$ (696 nm). Como já é sabido, a transição $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$ é permitida por dipolo magnético, e como tal sua intensidade não apresenta grande dependência com o ambiente de coordenação onde o íon se encontra, porém, sua intensidade é mais pronunciada em ambientes centrossimétricos, como complexos pertencentes ao grupo pontual de simetria O_h . Entretanto, no perfil espectral exibido na Figura 22 essa transição não é a mais intensa, visto que a $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$, ocupa este lugar. Em contraste a intensidade da transição $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$, a transição hipersensível $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$ é fortemente dependente do ambiente de coordenação em que o íon se encontra, visto que se trata de uma transição permitida por dipolo elétrico. No espectro mostrado na Figura 22 é possível notar que há uma maior intensidade na $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$ o que pode indicar que o íon está em um ambiente com simetria mais baixa. A outra transição detectada é a $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_4$, a qual é também proibida por dipolo elétrico e consequentemente dependente do ambiente químico.

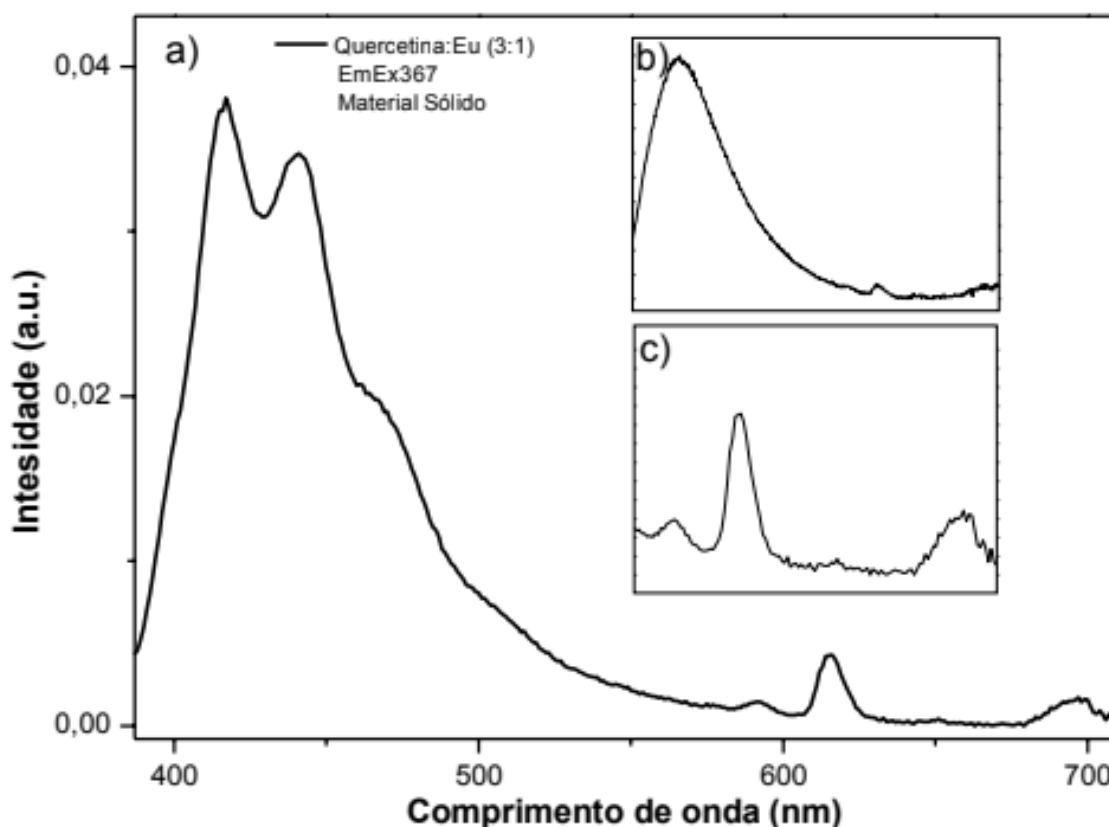
Ao observar as transições f-f e comparar suas intensidades com a transição do tipo $\pi - \pi^*$ da quercetina é notório que as transições características do íon Eu^{3+} são pouco intensas, o que pode significar que o efeito de transferência de energia por parte dos ligantes não são tão efetivos como se esperava. Para determinar a efetividade da transferência de energia, se faz necessária análises que possibilitem o cálculo dos níveis dos estados tripleto da quercetina, visto que a transferência de energia depende da posição energética deste em relação aos estados referentes aos íons lantanídeos, sobretudo o estado emissor.

Vale ressaltar que os estados excitados de cada íon lantanídeo diferem entre si, isto pode resultar em complexos com quercetina que apresentem uma boa transferência quando complexado com um dado íon em detrimento de outro. Análises futuras serão realizadas para a determinação dos estados dos ligantes, as quais serão realizadas a baixa temperatura (77K), a fim de eliminar interferências.

Entretanto, mesmo com a aparente transferência de energia ligante-metal pouco efetiva, há a confirmação de que este íon está complexado com a quercetina.

Figura 22 - a) Espectro de emissão do complexo Quercetina-Eu, matéria sólida seco. b) Espectro de emissão do complexo Quercetina-Eu em solução. c) Área espectral referente às transições do íon

Eu³⁺ ampliada.

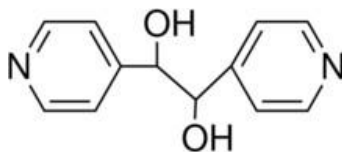


Fonte: o autor.

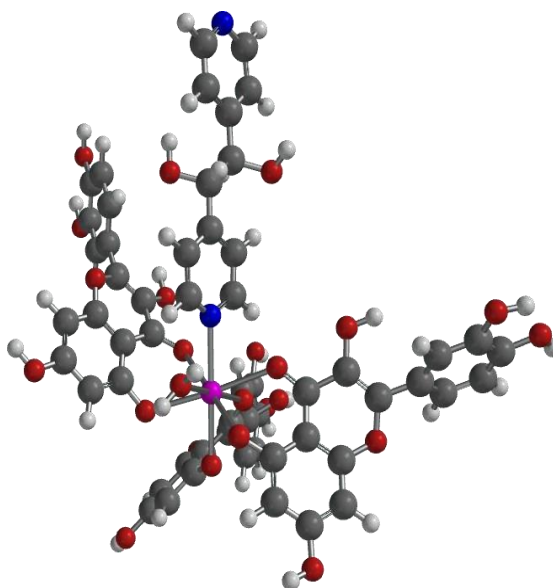
Também foi realizado um experimento que se baseia na substituição da água de coordenação que possivelmente há neste complexo. Para tal experimento foi utilizado um ligante auxiliar de campo mais forte e que tem como ponto de coordenação um átomo de nitrogênio, configurando-o como uma base “dura”, Figura 23 a.

Figura 23 - a) Estrutura química do meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol, utilizada como ligante auxiliar. b) Representação estrutural da possível complexação do ligante auxiliar (ligante com os átomos de nitrogênio representados em azul) no complexo quer-Eu, resultando no complexo quer-Eu-Meso na proporção 3:1:1. O grupo pontual é modificado frente a substituição de uma molécula de H₂O.

a)



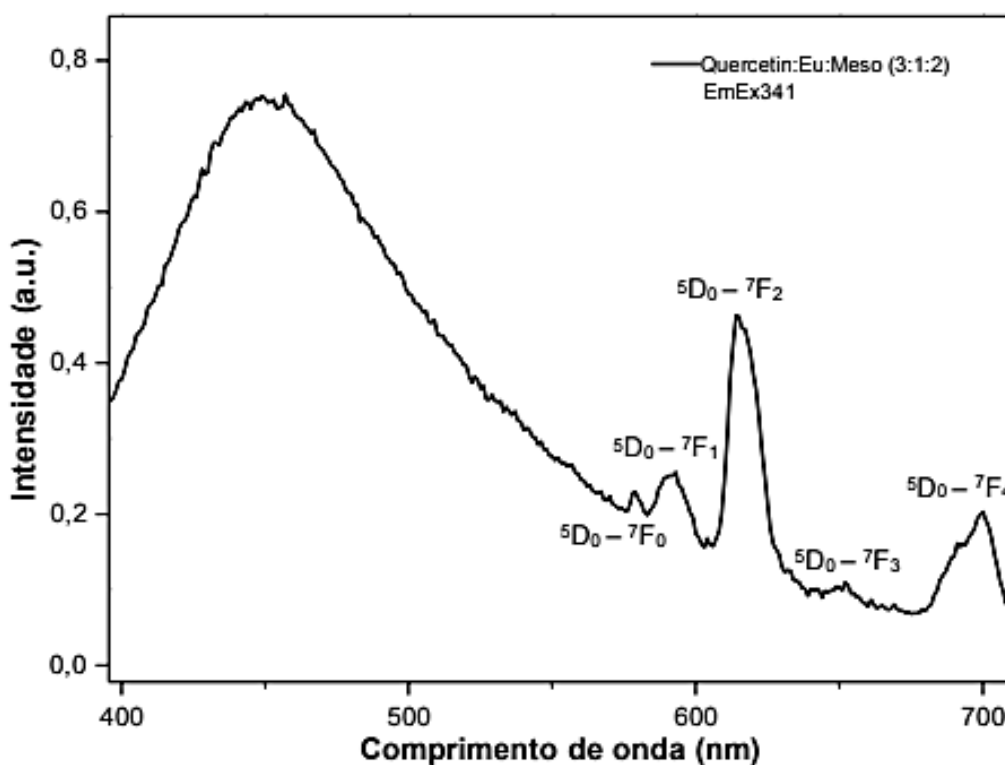
b)



Fonte: o autor.

A Figura 24 mostra o espectro de emissão do complexo obtido com a adição do ligante auxiliar mencionado acima, o qual será aqui chamado de Meso. As transições exibidas entre 570 e 720 nm no espectro abaixo são atribuídas ao íon Eu^{3+} , onde temos a predominância da transição hipersensível $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$. É notório que estas transições, sobretudo as $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$ e $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_4$ se apresentam mais intensas quando comparadas com as apresentadas na Figura 11, entretando, ainda é possível observar uma grande banda referente ao ligante.

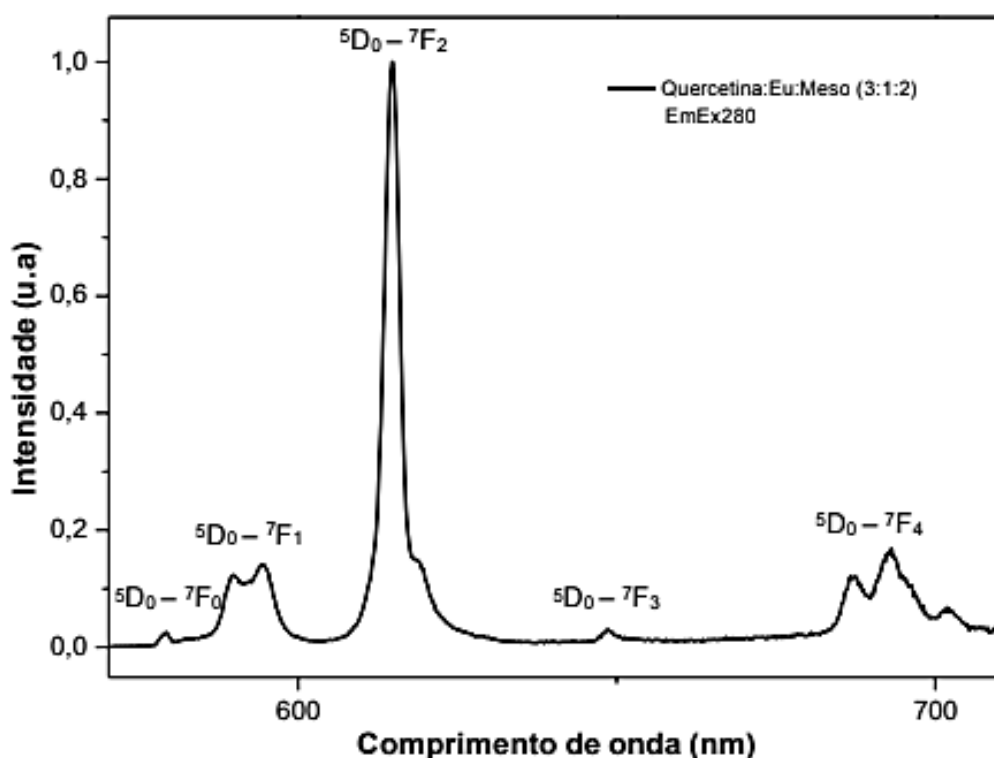
Figura 24 - Espectro de emissão do complexo contendo a quercetina como ligante principal e o meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol (Meso) como ligante auxiliar.



Fonte: o autor.

A Figura 25 o espectro de emissão para o complexo obtido com a adição do ligante Meso na proporção estequiométrica para a substituição de duas moléculas de H_2O , possibilitando a formação do complexo quercetina-Eu-Meso na proporção 3:1:2. As transições observadas no espectro abaixo são todas atribuídas ao íon Eu^{3+} , onde temos a predominância da transição hipersensível $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_2$. Nas transições $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_1$ e $^5\text{D}_0 - ^7\text{F}_4$ é possível notar o desdobramento. É notória a mudança do perfil espectral, visto que a banda referente ao ligante não mais aparece, sugerindo um aumento na transferência de energia, ou efeito antena.

Figura 25 - Espectro de emissão do complexo contendo a quercetina como ligante principal e o meso-1,2-bis(4-piridil)-1,2-etanodiol (Meso) como ligante auxiliar.

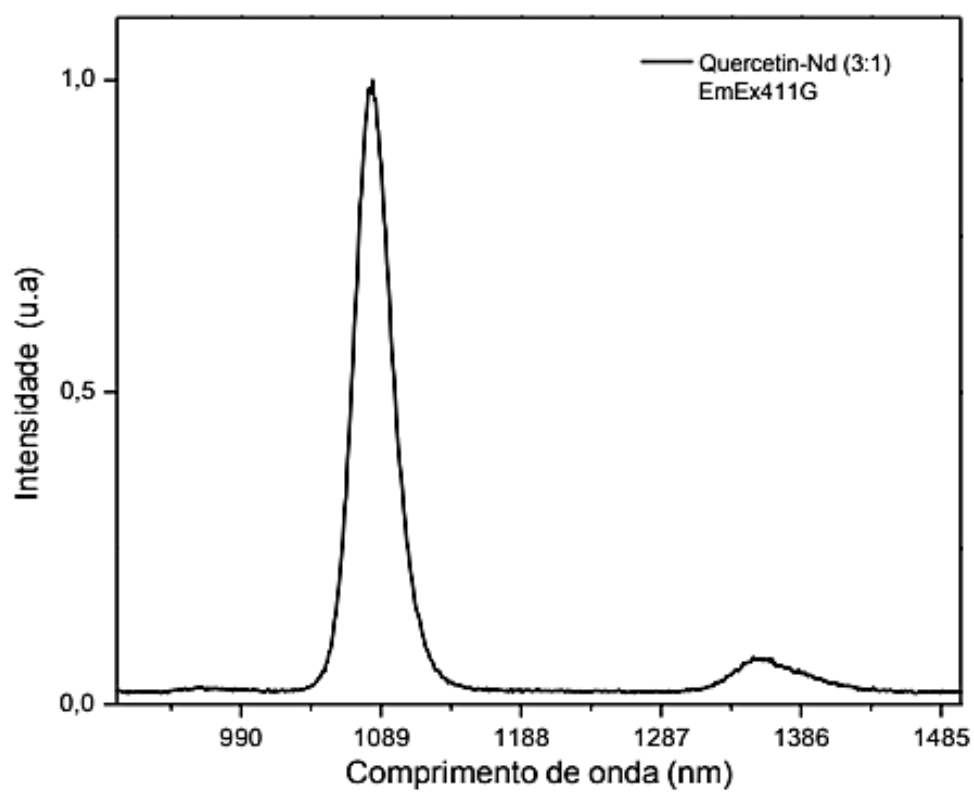


Fonte: o autor.

Estes resultados significam que é possível a troca de de ligantes para o complexo formado com a quercetina como ligante principal, sobretudo mostram que é possível aumentar a resposta da luminescência desse material. Também foram realizados testes visuais da substituição de ligantes. Os quais baseam-se na adição do complexo formado (Quercetina-Eu), seco e resuspendido em DMSO, em um bécquer contendo o ligante BTFA (Bistrifluoroacetamide) previamente desprotonado; após poucos minutos, ao ser submetido a ação da luz UV, tem-se a emissão no visível na região do vermelho. Este teste mostra que o complexo formado (Quercetina-Eu) tem a capacidade de interagir com outras moléculas no meio em que está inserido, visto que antes da adição deste em um ambiente contendo BTFA não era possível ver luminescência a olho nu. O que se mostra um resultado promissor, visto que a futura aplicação é na detecção de sítios de interação da quercetina em cepas bacterianas e no *delivery* deste flavonoide. Ao tratar de um complexo para potencial aplicação como sonda, e notar que este tem a capacidade de modificar sua resposta em forma de luminescência ao passo em que muda o ambiente químico é um indicativo promissor sobre o comportamento deste. A posteriori serão realizadas análises mais detalhadas para comprovação destas características, entre elas tem-se o experimento que observa a troca de ligante, o qual é conhecido como “curva de job”.

Adicionalmente, foi testada a complexação do sistema contendo quercetina e o íon neodímio (Figura 26). Visto que o Nd^{3+} absorve no visível e emite no infravermelho próximo, temos suas principais transições contidas nos comprimentos de onda entre 850 a 1400 nm, que são elas: ${}^4\text{F}_{3/2} - {}^4\text{I}_{9/2}$, ${}^4\text{F}_{3/2} - {}^4\text{I}_{11/2}$ e ${}^4\text{F}_{3/2} - {}^4\text{I}_{13/2}$. No espectro de emissão apresentado na Figura 13 temos as transições ${}^4\text{F}_{3/2} - {}^4\text{I}_{11/2}$ e ${}^4\text{F}_{3/2} - {}^4\text{I}_{13/2}$ respectivamente, entretanto não é possível a aquisição da primeira transição devido a limitação do equipamento utilizado. Entretanto é possível confirmar a complexação da quercetina com o Nd^{3+} , e diante da intensidade e do perfil espectral é possível inferir que o ambiente de coordenação é favorável quanto à transferência de energia ligante-metal.

Figura 26 - Espectro de emissão do complexo Quercetina-Nd.



Fonte: o autor.

6 CONCLUSÕES

Os flavonoides constituem uma classe de compostos com potencial para atividade antimicrobiana, como por exemplo a morina, miricetina e quercetina. Em particular, a quercetina possui atividade inibitória da formação e crescimento de biofilme e oferecendo uma alternativa única ao combate da múltipla resistência de antibióticos, visto que este é um grande problema de saúde pública. Entretanto é necessário estudos que comprovem e cataloguem o sítio de interação dessas moléculas frente as virulências citadas. Neste trabalho, a quercetina foi complexada com íons lantanídeos visando o desenvolvimento de sondas/marcadores moleculares com propriedades diversas (e.g. luminescentes, magnéticas, ópticas), assim como o possível uso em sistemas de carregamento inteligentes como o demonstrado por Silva et al. (SILVA, J. Y. R. *et al.*, 2019). No entanto, para tais aplicações é necessária a caracterização detalhada da estrutura química, estabilidade e propriedades dos novos complexos. Neste trabalho foi desenvolvida uma rota alternativa de síntese e purificação da quercetina a partir da rutina, a qual foi elaborada a partir de adaptações da literatura para a estrutura disponível no laboratório. Foi mostrado ainda que uma possível estrutura para o complexo sintetizado possui 3 moléculas de quercetina coordenados ao íon lantanídeo através das hidroxilas 3 e 4. Esta proposta é sustentada pela similaridade do espectro UV-Vis experimental e aquele calculado para possíveis geometrias por métodos computacionais (LUMPAC). Também foi comprovada a hipótese de que poderia haver troca de ligantes a depender do meio, e foi mostrado que isso influencia na luminescência do complexo. Esse último dado pode ser considerado uma resposta preliminar do que possivelmente ocorrerá quando o complexo se ligar, seja no sítio ativo ou por meio do deslocamento de moléculas de água e substituição destas por moléculas que apresentem campo mais forte na série nefelauxética. Esta troca de ligantes e intensificação da luminescência pode ser uma precedente do que ocorrerá ao aplicar esta sonda em cepas bacterianas. Diante das conclusões aqui mostradas, tem-se como perspectiva a aquisição de mais análises que suportem a determinação da estrutura aqui relata, que aumentem a clareza das propriedades de troca de ligantes e a variação da intensidade da luminescência com dependência do ambiente químico. Além disso, intenta-se estender a síntese relatada para os

complexos com quercetina, európio e neodímio, para outras moléculas orgânicas da mesma classe, como a morina e a miricetina, e outros íon lantanídeos. Para então escolher a melhor sonda a ser usada nos testes biológicos.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ-DIDUK, R. *et al.* Deprotonation Mechanism and Acidity Constants in Aqueous Solution of Flavonols: a Combined Experimental and Theoretical Study. **The Journal of Physical Chemistry B**, 17 out. 2013. v. 117, n. 41, p. 12347–12359. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jp4049617>>.

ANDRADE-FILHO, T.; RIBEIRO, T.; NERO, J. The UV-vis absorption spectrum of the flavonol quercetin in methanolic solution: A theoretical investigation. **The European physical journal. E, Soft matter**, 1 ago. 2009. v. 29, p. 253–259.

ATKINS, P. W.; SHRIVER, D. F. **Shriver and Atkins Inorganic chemistry. (Uden titel) 1 1**. Oxford: Oxford University Press, 2006.

BABU, P. V. A.; LIU, D. Chapter 18 - Flavonoids and Cardiovascular Health. *In*: WATSON, R. R. B. T.-C. and A. T. and the A. P. (Org.). San Diego: Academic Press, 2009, p. 371–392.

BAO, G. Lanthanide complexes for drug delivery and therapeutics. **Journal of Luminescence**, 2020. v. 228, p. 117622. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022231320315891>>.

BELIAN, M. F. Tese de Doutorado Éteres Coroa Com Íons Lantanídeos: De Compostos de Coordenação a Novos Materiais Nanoestruturados de Sílica Mônica Freire Belian Éteres Coroa Com Íons Lantanídeos: De Compostos de Coordenação a Novos Materiais Nanoestruturados de Sílic. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2008.

BINNEMANS, K. Interpretation of europium (III) spectra. **Coordination Chemistry Reviews**, 2015. v. 295, p. 1–45. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2015.02.015>>.

BOUCHER, H. *et al.* Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 1 dez. 2008. v. 48, p. 1–12.

BU, J. G. Taking advantage of luminescent lanthanide ions. 2005.

BÜNZLI, J.-C.; CHOPPIN, G. Lanthanide Probes in Life, Chemical a Earth Sciences: Theory and Practice. 1 jan. 1989.

BÜNZLI, J. G. On the design of highly luminescent lanthanide complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, 2015. v. 293–294, p. 19–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2014.10.013>.

CAPON, B. Mechanism in carbohydrate chemistry. **Chemical Reviews**, 1 ago.1969. v. 69, n. 4, p. 407–498. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr60260a001>.

CARNEIRO NETO, A. N. *et al.* Modeling intramolecular energy transfer in lanthanide chelates: A critical review and recent advances. **Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths**, 2019. v. 56, p. 55–162.

COTTON, S. **Lanthanide and actinide chemistry**. Wiley. Disponível em: <http://rbdigital.oneclickdigital.com>.

COTTON, S. A.; HARROWFIELD, J. M. **Lanthanides: Coordination Chemistry**.

CROSBY, G. A.; WHAN, R. E.; ALIRE, R. M. Intramolecular energy transfer in rare earth chelates. Role of the triplet state. **The Journal of Chemical Physics**, 1961. v. 34, n. 3, p. 743–748.

FREEMAN, J. J. Spectroscopic studies of rare earth chelates. **Journal of Physical Chemistry**, 1962. v. 66, n. 12, p. 2493–2499

DUTRA, J. D. Tese de doutorado Desenvolvimento e Aplicação do Pacote Computacional LUMPAC. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2017. v. 6, n. 1, p.51–66.

EBLIN, L. P. Chemistry of the lanthanides (Moeller, Therald). **Journal of Chemical Education**, 1 out. 1963. v. 40, n. 10, p. A830. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ed040pA830>>.

FAUSTINO, W. M.; MALTA, O. L.; SÁ, G. F. DE. Intramolecular energy transfer through charge transfer state in lanthanide compounds: A theoretical approach. **Journal of Chemical Physics**, 2005. v. 122, n. 5.

FERREIRA DA ROSA, P. P.; KITAGAWA, Y.; HASEGAWA, Y. Luminescent lanthanide complex with seven-coordination geometry. **Coordination Chemistry Reviews**, 2020. v.406, p. 213153.

FILHO, P. De S.; SERRA, O. Rare earths in Brazil: Historical aspects, production, and perspectives. **Química Nova**, 1 jan. 2014. v. 37.

FORMICA, J. V; REGELSON, W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond 23298-0678, USA.: **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, 1995. v. 33, n. 12, p. 1061–1080. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/8847003>>.

GADZIKWA, T. *et al.* A Zn-based, pillared paddlewheel MOF containing free carboxylic acids via covalent post-synthesis elaboration. **Chemical Communications**, 2009. n. 25, p. 3720–3722. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/B823392F>>.

HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, 2000. v.55, n.6, p.481–504.

HASEGAWA, Y.; KITAGAWA, Y.; NAKANISHI, T. Effective photosensitized, electrosensitized, and mechanosensitized luminescence of lanthanide complexes. **NPG Asia Materials**, 2018. v. 10, n. 4, p. 52–70. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41427-018-0012-y>>.

HE, Z. *et al.* Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. **Scientific Reports**, 2020. v. 10, n. 1, p. 18313. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74977-y>>.

HENECZKOWSKI, M. *et al.* Infrared spectrum analysis of some flavonoids. **Acta poloniae pharmaceutica**, 1 nov. 2001. v. 58, p. 415–420.

HUANG, R.; ZHONG, T.; WU, H. Quercetin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through suppression of inflammation and oxidative stress. **Archives of medical science : AMS**, 25 abr. 2015. v. 11, p. 427–432.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic chemistry : principles of structure and reactivity**. New York, NY: HarperCollins College Publishers, 1993.

IUPAC. Nomenclature of Inorganic Chemistry – IUPAC Recommendations 2005. Berlin, Boston: **Chemistry International**, 2005. v. 27, n. 6, p. 25–26. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/journals/ci/27/6/article-p25.xml>>.

KHATER, M. *et al.* Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities. **Future Medicinal Chemistry**, 1 nov. 2019. v. 11, n. 21, p. 2845–2867. Disponível em: <<https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0237>>.

KHO, W. *et al.* Strain-specific anti-biofilm and antibiotic-potentiating activity of 3,4-difluoroquercetin. **Scientific Reports**, 2020. v. 10, n. 1, p. 14162. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71025-7>>.

KLEINERMAN, M. Energy migration in lanthanide chelates. **The Journal of Chemical Physics**, 1969. v. 51, n. 6, p. 2370–2381.

KOPACZ, Maria; WOŹNICKA, Elżbieta; GRUSZECKA, J. Antibacterial activity of morin and its complexes with La (III), Gd (III) and Lu (III) ions. **Acta poloniae pharmaceutica**, 30 nov. 2004. v. 62, p. 65–67.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. **The Scientific World Journal**, 2013. v. 2013, p. 162750. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2013/162750>>.

LATVA, M. *et al.* Correlation between the lowest triplet state energy level of the ligand and lanthanide(III) luminescence quantum yield. **Journal of Luminescence**, 1997. v. 75, n. 2, p. 149–169.

LEE, J.-H. *et al.* Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against *Staphylococcus aureus*. **Biofouling**, 13 maio. 2013. v. 29.

LEE, J.-Y. *et al.* Antimicrobial natural products as β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2009. v. 17, n. 15, p.5408–5413. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089609006154>>.

LEHN, B. J. 1-分子神经元模型的真实例子 (未提出该思想) - 199013041_Ftp.Pdf. 1990. v. 29, p. 1304–1319.

LEVY, S. B. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 1 jan. 2002. v. 49, n. 1, p. 25–30. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jac/49.1.25>>.

LI, C.; ZHANG, W.-J.; FREI, B. Quercetin inhibits LPS-induced adhesion molecule expression and oxidant production in human aortic endothelial cells by p38-mediated Nrf2 activation and antioxidant enzyme induction. **Redox Biology**, 2016. v.9, p. 104–113.

LIMA, P. P. De. Tese de Doutorado Síntese e Estudo Espectroscópico de Complexos de Íons Lantanídeos Incorporados em Materiais Híbridos Orgânicos-Inorgânicos. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2007.

LIU, Xiao *et al.* Construction of lanthanide-containing ratiometric probe for facile anthrax biomarker detection. National-Local Joint Engineering Laboratory for Energy Conservation in Chemical Process Integration and Resources Utilization, Tianjin Key Laboratory of Chemical Process Safety, School of Chemical Engineering and Technology, Hebei University of Technology: **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, 2020. v. 240, p. 118541. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/32526397>>.

LUCENA, M. A. De M. Dissertação de Mestrado Síntese, Caracterização e Avaliação do Sistema $\text{ZnAl}_2\text{O}_4:\text{TR}^{3+}$ como Marcador Luminescente para Resíduo de Tiro. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2012.

LUTOSHKIN, M. *et al.* Complexation of rare earth metals by quercetin and quercetin-5'-sulfonic acid in acidic aqueous solution. **Main Group Chemistry**, 2 abr. 2018. v. 17, p. 17–25.

DA LUZ, L... Dissertação de Mestrado Uso de Epitaxia em Fase Líquida na Obtenção de Redes de Coordenação Heteroestruturadas Contendo Íons Lantanídeos . Uso de Epitaxia em Fase Líquida na Obtenção de Redes de Coordenação Heteroestruturadas Contendo Íons. [S.l.]: [s.n.], 2014.

MALTA, O.; CARLOS, L. Intensities of 4f-4f transitions in glass materials. *Química Nova*, 1 dez. 2003. v. 26.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D. **Physical chemistry: a molecular approach**. [New Delhi]: [Viva Books], 2013.

MESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. [S.l.]: [s.n.], 2018.

MOORE, E. G.; SAMUEL, A. P. S.; RAYMOND, K. N. From antenna to assay: lessons learned in lanthanide luminescence. **Accounts of Chemical Research**, 2009. v. 42, n. 4, p. 542–552.

MULFORT, K. L. *et al.* Post-Synthesis Alkoxide Formation Within Metal–Organic Framework Materials: A Strategy for Incorporating Highly Coordinatively Unsaturated Metal Ions. **Journal of the American Chemical Society**, 25 mar. 2009. v. 131, n. 11, p. 3866–3868. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja809954r>>.

OSONGA, F. J. *et al.* Antimicrobial Activity of a New Class of Phosphorylated and Modified Flavonoids. **ACS Omega**, 31 jul. 2019. v. 4, n. 7, p. 12865–12871. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00077>>.

PAL, A.; TRIPATHI, A. Quercetin potentiates meropenem activity among pathogenic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Applied Microbiology**, 1 out. 2019. v. 127, n. 4, p. 1038– 1047. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jam.14388>>.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, 2016. v. 5, p. e47.

PEJIN, B. *et al.* Quercetin Potently Reduces Biofilm Formation of the Strain *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in vitro. **Current pharmaceutical biotechnology**, 5 maio. 2015. v. 16.

RÊGO, M. *et al.* Con A conjugated to Europium(III) cryptate as a new histological tool for prostate cancer investigation using confocal microscopy. **Biotechnic & Histochemistry**, 1 jul. 2014. v. 89, n. 5, p. 321–326. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/10520295.2013.846479>>.

SANTOS, A. *et al.* *Staphylococcus aureus*: Visiting a strain of clinical importance. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 1 dez. 2007. v. 43, p. 413–423.

SCHRODINGER, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. **Phys. Rev.**, 1926. v. 28, n. 6.

SHENG, J. *et al.* Synthesis and Characterization of Quercetin and Europium Complex Modified by Nano Fe₃O₄. **Integrated Ferroelectrics**, 1 jan. 2011. v. 129, n. 1, p. 139–145. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10584587.2011.576924>>.

SILVA, J. Y. R. *et al.* A thermo-responsive adsorbent-heater-thermometer nanomaterial for controlled drug release: (ZIF-8,EuxTby)@AuNP core-shell. **Materials Science and Engineering: C**, 2019. v. 102, p. 578–588.

SILVA, L N *et al.* Myricetin protects *Galleria mellonella* against *Staphylococcus aureus* infection and inhibits multiple virulence factors. **Scientific Reports**, 2017. v. 7, n. 1, p. 2823. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-02712-1>>.

SILVA, Laura Nunes *et al.* Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. **Chemical Reviews**, 24 ago. 2016. v. 116, n. 16, p. 9162–9236. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00184>>.

ŠOLA, I. *et al.* Europium improves the transport of quercetin through *Arabidopsis thaliana*. **Biologia Plantarum**, 18 mar. 2015. v. 59.

TANNER, P. A. Some misconceptions concerning the electronic spectra of tri-positive europium and cerium. **Chemical Society Reviews**, 2013. v. 42, n. 12, p. 5090–5101.

THERALD MOELLER. **The Chemistry of the Lanthanides**. [S.l.]: [s.n.], 1963. V. 140.

VERDAN, A. M. *et al.* Iron binding of 3-hydroxychromone, 5- hydroxychromone, and sulfonated morin: Implications for the antioxidant activity of flavonols with competing metal binding sites. Department of Chemistry, Clemson University, Clemson, SC 29634-0973, USA.: **Journal of inorganic biochemistry**, 2011. v. 105, n. 10, p. 1314–1322. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/21864809>>.

VIKRAM, A. *et al.* Suppression of bacterial cell–cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. **Journal of Applied Microbiology**, 1 ago. 2010. v. 109, n. 2, p. 515–527. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04677.x>>.

WAGNER, F. Dissertação de mesDesign de compostos de coordenação com íons lantanídeos: conversores moleculares de luz. **Universidade Federal de Pernambuco**, [s.d.].

WALSH, B. M. Judd-ofelt theory: principles and practices brian m. walsh. **Spectroscopy**, 2006. p. 403–433.

WANG, Jun *et al.* A comparison of acidic and enzymatic hydrolysis of rutin. **African Journal of Biotechnology**, 1 fev. 2011. v. 10.

WANG, S. *et al.* Characterization and Metabolic Diversity of Flavonoids inCitrus Species. **Scientific Reports**, 2017. v. 7, n. 1, p. 10549. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10970-2>>.

WEISSMAN, S. I. Intramolecular energy transfer the fluorescence of complexes of Europium. **The Journal of Chemical Physics**, 1942. v. 10, n. 4, p. 214–217.

WERTS, M. H. V. Making sense of Lanthanide Luminescence. **Science Progress**, 1 maio. 2005. v. 88, n. 2, p. 101–131. Disponível em: <<https://doi.org/10.3184/003685005783238435>>.

WOŹNICKA, Elzbieta *et al.* Comparative study on the antibacterial activity of some flavonoids and their sulfonic derivatives. Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Rzeszów University of Technology, 6 Powstańców Warszawy St., 35-959 Rzeszów, Poland. **Acta poloniae pharmaceutica**, 2013. v. 70, n. 3, p. 567–571.

WOŹNICKA, Elżbieta *et al.* New complexes of La(III), Ce(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III) and Gd(III) ions with morin. **Journal of inorganic biochemistry**, 1 jun. 2007. v. 101, p. 774–782.

WYBOURNE, B. G. The fascination of the rare earths—then, now and in the future. **Journal of Alloys and Compounds**, 2004. v. 380, n. 1, p. 96–100.

XIONG, G. *et al.* Quercetin Inhibits Inflammatory Response Induced by LPS from *Porphyromonas gingivalis* in Human Gingival Fibroblasts via Suppressing NF- κ B Signaling Pathway. **BioMed Research International**, 2019. v. 2019, p. 6282635. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2019/6282635>>.

YANG, H. *et al.* A d-f heteronuclear complex for dual-mode phosphorescence and magnetic resonance imaging. The Key Laboratory of Resource Chemistry of Ministry of Education & Shanghai Key Laboratory of Rare Earth Functional Materials, Department of Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, PR China.: **Biomaterials**, 2012. v. 33, n. 33, p. 8591–8599.

YANG, J. *et al.* Conversion of Rutin to Quercetin by Acid Treatment in Relation to Biological Activities. **Preventive nutrition and food science**, 1 set. 2019. v. 24, p. 313–320.

ZHANG, S.-Y. *et al.* A Mixed-Crystal Lanthanide Zeolite-like Metal–Organic Framework as a Fluorescent Indicator for Lysophosphatidic Acid, a Cancer Biomarker. **Journal of the American Chemical Society**, 30 set. 2015. v. 137, n. 38, p. 12203–12206. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jacs.5b06929>>.

ZHOU, Jing *et al.* Synthesis, characterization, antioxidative and antitumoractivities of solid quercetin rare earth(III) complexes. **Journal of inorganic biochemistry**, 1 fev. 2001. v. 83, p. 41–48.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C

Figura 1A: a) Espectro de RMN de ^1H da rutina. b) Espectro de RMN e ^{13}C da rutina.

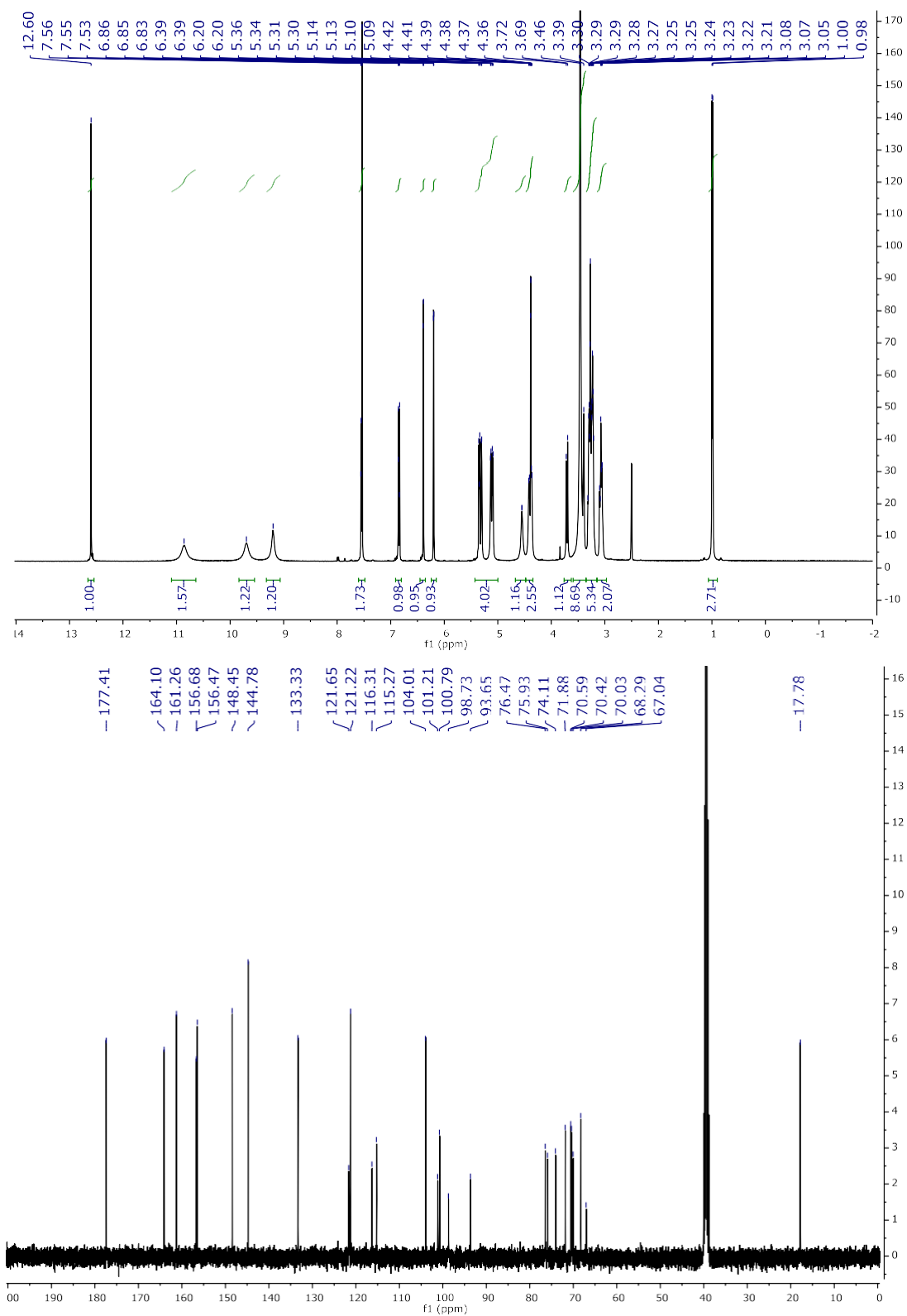


Figura 2A: a) Espectro de RMN de ^1H da quercetina sintetizada. b) Espectro de RMN de ^{13}C da quercetina sintetizada.

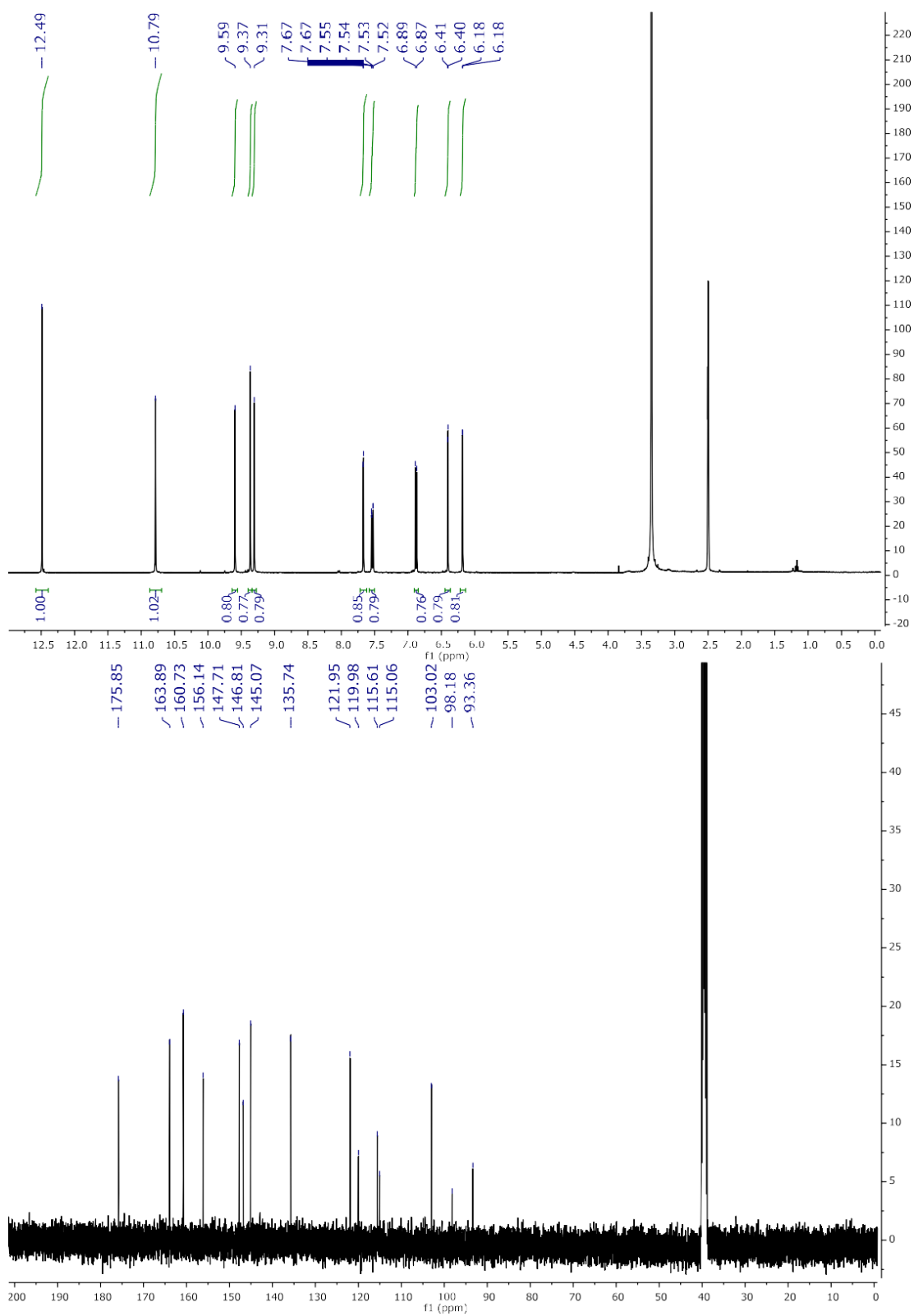


Figura 3A: a) Espectro de RMN de ^1H da quercetina sintetizada. b) Espectro de RMN de ^{13}C da quercetina sintetizada

