



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

Tese de Doutorado

Síntese de um Novo Polímero de Coordenação com Íons Lantanídeos

Claudia Cristina Cardoso Bejan

Recife-PE Brasil

Fevereiro / 2006



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

Síntese de um Novo Polímero de Coordenação com Íons Lantanídeos

Claudia Cristina Cardoso Bejan*

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
UFPE como parte dos requisitos
para a obtenção do título de
Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Severino Alves Júnior

Co-Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

***Bolsista CAPES**

Recife-PE Brasil

Fevereiro / 2006

Bejan, Claudia Cristina Cardoso
Síntese de um novo polímero de coordenação com
íons lantanídeos / Claudia Cristina Cardoso Bejan. –
Recife : O Autor, 2006.
175 folhas ; il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Química, 2006.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica – Síntese de
macromoléculas. 2. Compostos de coordenação –
Íons lantanídeos. 3. Síntese de novos polímeros de
coordenação – Caracterização espectroscópica. 4.
Aplicações biomédicas – Fluoroimunoensaios e RMI
(Ressonância Magnética de Imagem). I. Título.

547.0
547.2

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
BC2006-095

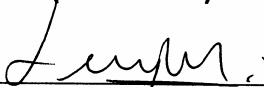
Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:



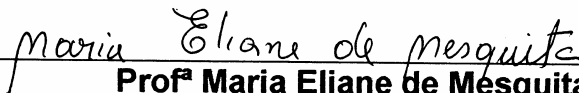
Profº Severino Alves Júnior

**Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientador)**



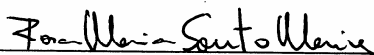
Profº Luiz Gonzaga de França Lopes

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC



Profª Maria Eliane de Mesquita

Departamento de Química da UFS



Profª Rosa Maria Souto Maior

Departamento de Química Fundamental da UFPE



Profª Simone Maria da Cruz Gonçalves

Departamento de Química Fundamental da UFPE

“Síntese de um Novo Polímero de Coordenação com Íons Lantanídeos”

por

Cláudia Cristina Cardoso Bejan

**Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil**

17 de Fevereiro de 2006

*A quem tanto amo, Lucian Bejan, meu marido,
companheiro e amigo de todas as horas.*

A ciência trata de questões sem resposta, e sua vantagem é que você pode provar que algo é verdadeiro ou falso.

Não se pode fazer isso com outros temas – a maioria pode estar certa de um ponto de vista e errada de outro.

Hans Bethe.

Agradecimentos

Ao meu marido, Lucian B. Bejan, pelo amor e incentivo constante.

À minha família, especialmente aos meus pais, por todo o amor e carinho.

Aos Profs. Severino Alves Jr. e Paulo H. Menezes pelo apoio e orientação durante todo o trabalho desenvolvido nessa tese.

Aos Profs. Gilberto F. de Sá e Friedrich W. Joachim Demnitz pelo projeto cedido.

Ao Prof. Osvaldo Serra e todo o seu grupo pelo auxílio nas medições de luminescência e tempo de vida e pela acolhida em seu laboratório na USP-Ribeirão Preto.

Ao Prof. Iouri Borissevitch da USP-Ribeirão Preto pelas proveitosas discussões sobre micelas.

Aos Profs. Robson Farias e Ótom Anselmo de Oliveira, do Departamento de Química da UFRN, pela obtenção das curvas de TGA.

Aos Profs. Dr. Luiz Alberto de Moraes e Marcos Nogueira Eberlim e à equipe do Laboratório de Thomson do Instituto de Química/UNICAMP pelos espectros de ES-MS MALDI-TOF.

Aos atuais e ex-integrantes da central analítica de nosso departamento, especialmente ao Ricardo, Eliete, Érida, Severino e Katiane, que prestaram não só seus serviços, mas também ajudaram com discussões e muita paciência.

Aos amigos e alunos Nielson Mello, Julliana Miranda, André Ribas, Leila e Alexandre pela ajuda prestada nas sínteses.

Aos amigos conquistados no laboratório, em especial à Mônica Belian, Wagner Eduardo, Ana Paula, Rafael, Viviane, Patrícia e Sidicléia pelos momentos de descontração.

A todos que compõem o DQF, com quem convivo há 13 anos, especialmente aos funcionários Maurílio, Patrícia e Carlos da secretaria, e ao Celso Luíz da hialotecnica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior, CAPES, pela bolsa concedida.

ÍNDICE GERAL

Apresentação e Objetivos.....	xx
1. Fundamnetação Teórica.....	23
1.1. Lantanídeos: Considerações Gerais.....	23
1.1.1. Um Breve Histórico.....	23
1.1.2. Propriedades Espectroscópicas dos Íons Lantanídeos.....	24
1.1.2.1. Európio.....	25
1.1.2.2. Térbio.....	26
1.1.2.3. Gadolínio.....	27
1.2. Compostos de Coordenação	28
1.2.1. Dispositivos Moleculares Conversores de Luz (DMCL)	29
1.2.1.1. Fluoroimunoensaios	31
1.2.2. Ressonância Magnética Nuclear (rmn).....	32
1.2.2.1. Ressonância Magnética de Imagem (RMI).....	34
1.2.3. Ligantes.....	37
1.2.3.1. Podantes	37
1.2.3.2. Coronantes	39
1.2.3.3. Criptantes	41
1.2.3.4. Policarboxilatos	41
1.2.3.5. Metodologias de Ciclização	44
1.3. Polímeros de Coordenação.....	46
1.4. Micelas	50
2. Resultados e Discussão	52
2.1. Ligantes.....	52
2.1.1. Primeira retróssíntese	52
2.1.1.1. Síntese do fragmento A , com $m=0$, e seus precursores.	53
2.1.1.2. Síntese do fragmento A , com $m=1$, e seus precursores.	55
2.1.1.3. Tentativas de Síntese de Criptantes Simétricos.	59
2.1.1.3.1. Macrocielo 34	59
2.1.1.3.2. Macrocielo 37	60
2.1.2. Segunda Retrossíntese	61
2.1.2.1. Macrocielo 39	62
2.1.2.2. Macrocielo 34	64

2.1.3.	Terceira Retrossíntese.....	65
2.1.3.1.	Síntese do Fragmento <i>E</i> e seu Derivado Alquilado.....	66
2.1.3.2.	Síntese do Fragmento <i>F</i> , com $m=1$	67
2.1.3.3.	Síntese do Fragmento <i>F</i> , com $m=0$	68
2.1.3.3.1.	Tentativas de Ciclização do Fragmento <i>F</i> , com $m=0$, via Acoplamento sp^2-sp^2	74
2.1.4.	Tentativas de Obtenção do Macrociclo 49	75
2.1.5.	Síntese dos Ligantes: Reações de Hidrólise.....	77
2.1.5.1.	Hidrólise do Éster 46	77
2.1.5.2.	Hidrólise do Macrociclo 39	84
2.2.	Complexos	85
2.2.1.	Determinação das Condições de Síntese dos Complexos e Estequiometria de Reação.....	85
2.2.2.	Caracterização dos Complexos com Íons Lantanídeos.....	88
2.2.2.1.	Solubilidade dos Complexos de Lantanídeos.....	88
2.2.2.2.	Análise Elementar.	89
2.2.2.3.	Ressonância Magnética Nuclear.....	89
2.2.2.4.	Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho (FTIR).....	91
2.2.2.5.	Espectroscopia Eletrônica de Absorção.....	94
2.2.2.6.	Espectroscopia Eletrônica de Luminescência.....	96
2.2.2.6.1.	Excitação	96
2.2.2.6.2.	Emissão	98
2.2.2.6.2.1.	Complexo de Európio.....	98
2.2.2.6.2.2.	Complexo de Térbio.....	99
2.2.2.6.2.3.	Complexo de Gadolínio.....	100
2.2.2.7.	Diagrama de Níveis de Energia e Rendimento Quântico.	101
2.2.2.8.	Tempo de vida de Emissão	104
2.2.2.9.	Estudo dos complexos em solução aquosa.	105
3.	Conclusões e perspectivas.....	109
3.1.	Conclusões	109
3.2.	Perspectivas.....	113
4.	Procedimento Experimental.....	114
4.1.	Métodos e Materiais.....	114
4.1.1.	Solventes e Reagentes.....	114
4.1.2.	Reações Eletroquímicas	115

4.1.3.	Cromatografia.....	116
4.1.4.	Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	116
4.1.5.	Massa.....	117
4.1.6.	Análise Elementar.....	117
4.1.7.	Análise Termogravimétrica.....	117
4.1.8.	Medições de pH.....	118
4.1.9.	Espectroscopia Eletrônica de Transmitância na Região do Infravermelho- Transformada de Fourier (FTIR)	118
4.1.10.	Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do UV-vis.....	119
4.1.11.	Espectroscopia Eletrônica de Excitação e Emissão	119
4.1.12.	Tempo de Vida de Emissão.....	119
4.1.13.	Rendimento Quântico de Emissão.....	120
4.1.14.	Curva de Job	120
4.2.	Síntese	121
4.2.1.	GdCl ₃ .nH ₂ O	121
4.2.2.	MnO ₂	121
4.2.3.	(PPh ₃) ₂ NiCl ₂	121
4.2.4.	Ni(PPh ₃) ₄	122
4.2.5.	6,6'-Dimetil-2,2'-bipiridina (22).....	122
4.2.6.	2-Bromo-6-metilpiridina (24)	124
4.2.7.	6,6'-Bis(bromometil)-2,2'-bipiridina (26)	124
4.2.8.	2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (28).....	125
4.2.9.	1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeído (29).....	127
4.2.10.	1,10-fenantrolina-2,9-diildimetanol (30)	127
4.2.11.	2,9-bis(triclorometil)-1,10-fenantrolina (31)	128
4.2.12.	2,9-Bis(metoxycarbonil)-1,10-fenantrolina (32).....	129
4.2.13.	2,9-bis(clorometil)-1,10-fenantrolina (33).....	129
4.2.14.	Tentativa de Síntese do Macrociclo (34).....	129
4.2.15.	6,6'-Bis(2-dietilmalonato-metil)-2,2'-bipiridina (35).....	131
4.2.16.	Tentativa de Síntese do macrocilo (37) ou do diéster 2,9-bis(2-dietilmalonato-metil)- 1,10-fenantrolina (38)	132
4.2.17.	[3.3]Ciclofano (39).....	133
4.2.18.	2-Bromo-6-(bromometil)piridina (41)	133
4.2.19.	Dietil [(6-Bromopiridin-2-il)metil] malonato (43)	134

4.2.20.	Tentativa de Síntese de (44)	135
4.2.21.	2,2'-[2,2'-bipiridina-6,6'-diilbis(metileno)]bis{[(6-bromopiridin-2-il)metil]malonato} de tetraetila (46)	136
4.2.22.	Tentativa de síntese de (49)	137
4.2.23.	Tentativa de síntese de 2,2'-(E)-eteno-1,2-diilbis[6-(bromometil)piridina] (50).....	137
4.2.24.	Ácido 3,3'-(2,2'-bipiridina-6,6'-diil)bis{2-[(6-bromopiridin-2-il)metil]propanóico} (52)	138
4.2.25.	Tentativa de síntese de (53)	139
4.2.26.	52Cl _n .6H ₂ O.....	139
	Referências Bibliográficas	140
	Anexos	149
	Anexo I:	149
	Espectros de RMN ¹ H Seleccionados.....	149
	Anexo II:	154
	Artigos Publicados em Revistas Internacionais	154
	Anexo III:	170
	Resumo de Trabalhos Apresentados em Congressos.....	170
	10 th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10).....	171
	Fifth International Conference on f-Elements (ICfe'5)	172
	IV Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão (IV JEPEX)	173

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1: Estruturas macrocíclicas simétricas ((a) e (b)) e assimétrica (c) com grupos cromóforos (unidades bipyridina e/ou fenatrolina) e quelantes aniônicos (policarboxilatos).	xxi
Fig. 2: Simulação de um polímero de coordenação resultante da interação entre os íons Ln(III) e os grupos carboxilatos nas posições endo e exo do ligante (a) proposto na Fig. 1.	xxi
Fig. 3: Diagrama de níveis de energia dos vários íons Ln(III) (círculo cheio = HOMO, círculo vazio = LUMO).....	25
Fig. 4: (a) Diagrama parcial dos níveis e subníveis de energia do íon Eu(III), mostrando a magnitude relativa da repulsão inter-eletrônica, acoplamento spin-órbita e efeito do campo ligante. A seta de maior espessura, apontada para baixo, indica o nível excitado responsável pela luminescência; (b) Esquema das transições eletrônicas do Eu(III) e um típico espectro de emissão na figura à esquerda.	26
Fig. 5: (a) Diagrama parcial dos níveis e subníveis de energia do íon Tb(III), mostrando a magnitude relativa da repulsão inter-eletrônica, acoplamento spin-órbita e efeito do campo ligante. A seta apontada para baixo de maior espessura indica o nível excitado responsável pela luminescência; (b) Esquema das transições eletrônicas do Tb(III) e um típico espectro de emissão na figura à esquerda	27
Fig. 6: Representação esquemática do “efeito antena”: Absorção (A), Cruzamento de Intersistemas (CIS), Transferência de Energia (TE), e Luminescência (L). As setas sólidas indicam processos radiativos e as setas pontilhadas processos não radiativos.	30
Fig. 7: (a) Técnica de Fluorescência Resolvida no Tempo (TRFIA); (b) Espectro de emissão da célula 3T3 marcada com complexo DOPE-YAS-Tb sem resolução temporal (curva acima) e resolvida no tempo (curva abaixo)	32
Fig. 8: Representação das 3 classes de água no complexo utilizado como AC em RMI: 1ª esfera (diretamente coordenada ao Gd(III)), 2ª esfera (pontes de hidrogênio com o complexo) e a água do meio.	34
Fig. 9: Complexos de Gd(III) usados comercialmente como agentes de contraste.....	35
Fig. 10: Imagem transversal de RMN do cérebro de um paciente antes (à esquerda) e 3 minutos depois (à direita) da injeção intravenosa do $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$. O relaxamento tardio é visto ao redor do tumor na imagem pós-injeção.....	36

Fig. 11: RMI de um rato após injeção tanto do complexo de Gd(III) formado com os ligantes MS-325 (AC hepatobiliar) (0,025 mmol/kg: a-c) e DTPA (AC hidrossolúvel) (0,1 mmol/kg: d-f). As imagens foram obtidas 5 (a, d), 30 (b, e) e 60 min (c, f) após injeção do AC.....	37
Fig. 12: Representação esquemática de um íon complexado com um éter coroa.....	39
Fig. 13: Escala de estabilidade do complexo de samário com diferentes ligantes dicarboxilatos.....	42
Fig. 14: Espécies envolvidas na complexação entre um ligante carboxílico (H_nL) e lantanídeos (Ln^{3+}) em diferentes pH's.....	43
Fig. 15: Exemplos de alguns ligantes poliaminocarboxilatos.....	43
Fig. 16: Representação geral do complexo de lantanídeo formado com quelantes cromóforos e aniônicos (carboxilato).....	44
Fig. 17: Principais estratégias utilizadas na preparação de coronantes.....	45
Fig. 18: Principais estratégias utilizadas na preparação de criptantes.....	46
Fig. 19: (a) Representação esquemática de um complexo dinuclear e (b) um esquema mostrando a geometria estrutural de exemplos representativos de complexos dinucleares com monômeros à base de bipyridina, fenantrolina e terpiridina	47
Fig. 20: Polímero de coordenação solúvel formado entre o rutênio e unidades tetrapiridofenazina e bipyridinas com substituintes R=metil ou adantimetileno.....	47
Fig. 21: Polímero de coordenação entre íons Gd(III) e malonatos: (a) rede polimérica, (b) unidade de repetição, (c) modos de coordenação.....	49
Fig. 22: Polímero de coordenação Gd-dca-Phen evidenciando a polimerização por pontes de hidrogênio.....	50
Fig. 23: Representação esquemática e fórmulas químicas de alguns surfactantes.....	51
Fig. 24: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do macrociclo 39	63
Fig. 25: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de 46	70
Fig. 26: Comparação dos espectros de absorção entre o composto 46 (linha sólida) e seus precursores 35 (linha tracejada) e 24 (linha pontilhada) em $CHCl_3$ e EtOH. Os espectros encontram-se normalizados para melhor comparação.....	71
Fig. 27: Simulação computacional da conformação espacial de 46	72
Fig. 28: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do 46 $\subset Ni$	73
Fig. 29: Espectro de RMN 1H (300 MHz, DMSO) do ligante 52	79
Fig. 30: Espectro de RMN ^{13}C do ligante 52 (75 MHz, acetona- d_6 , 25°C, 14 h de aquisição).....	80

Fig. 31: Espectro de FTIR do ligante 52 em pastilhas de KBr a temperatura ambiente. A frequência encontra-se em escala logarítmica para melhor evidenciar as “impressões digitais”.	81
Fig. 32: Termograma do ligante 52 .	82
Fig. 33: ES-EM (ESI+, água/metanol, 1/1) de 52 .	83
Fig. 34: Representação de 52 na sua forma polimérica. Este é representado apenas por duas unidades monoméricas para efeito de simplificação.	83
Fig. 35: Curva de Job traçada a partir dos valores máximos de intensidade de emissão do complexo formado entre o íon Tb(III) e o ligante 52 em diferentes pH's.	87
Fig. 36: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 52 -Eu.	90
Fig. 37: Comparação dos espectros de FTIR de 52 com seus respectivos complexos de Eu(III) 52 -Eu e Tb(III) 52 -Tb. Medidas feitas das amostras em pastilhas de KBr, T=298 K. A frequência (eixo x) encontra-se em escala logarítmica para melhor evidenciar as “impressões digitais”.	92
Fig. 38: Modo de coordenação bidentada observado entre os grupos carboxilatos e o íon Ln(III) nos complexos 52 -Ln, interpretado a partir da análise do espectro de FTIR. R ₁ e R ₂ indicam o restante da cadeia em 52 .	93
Fig. 39: Comparação dos espectros de absorção entre o ligante livre 52 (---) e o ligante coordenado 52 -Eu (—) em CHCl_3 e EtOH. Os espectros encontram-se normalizados em torno de 270 nm para melhor comparação.	94
Fig. 40: Representação esquemática dos estados excitados do ligante livre e seu respectivo complexo, evidenciando o efeito batocrômico.	96
Fig. 42: Espectros de excitação do complexo 52 -Eu (—) ($\lambda_{\text{em}}=616$ nm) e 52 -Tb (---) ($\lambda_{\text{em}}=542$ nm) no estado sólido, T=298 K. Os espectros encontram-se normalizados em torno de 330 nm para melhor comparação.	97
Fig. 43: Espectro de excitação e absorção do complexo 52 -Eu em solução com CHCl_3 e EtOH.	97
Fig. 44: Espectro de emissão de 52 -Eu ($\lambda_{\text{exc}}=330$ nm) no estado sólido, T=298 K. Os números apresentados no gráfico se referem aos valores de J das transições $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$. Gráfico inserido: Espectro de emissão de 52 -Eu em solução com EtOH ($\lambda_{\text{exc}}=304$ nm) e CHCl_3 ($\lambda_{\text{exc}}=318$ nm), T=298 K, C=1,3x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹ em ambas.	98
Fig. 45: Espectro de emissão do 52 -Tb ($\lambda_{\text{exc}}=330$ nm). Amostra sólida, T=289K. Os números apresentados no gráfico se referem aos valores de J das transições $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$.	99

- Fig. 46: Espectro de emissão de **52**Gd ($\lambda_{\text{exc}}=350$ nm). Amostra sólida e em solução com EtOH, T=77 K. O gráfico inserido representa o processo de transferência de energia entre o estado tripleto para os estados fundamentais S_1 (0-1) e S_0 (0-0) no complexo de Gd(III).100
- Fig. 46: Diagrama simplificado de níveis de energia dos complexos **52**Ln no estado sólido ou em solução com EtOH.101
- Fig. 49: Gráfico de rendimento quântico de luminescência de soluções aquosas de complexos de Eu(III) (a) e Tb(III) (b) como função do estado tripleto de menor energia do ligante. Os círculos incluídos nesses gráficos representam a relação rendimento quântico X tripleto dos complexos **52**Eu (a) e **52**Tb (b).103
- Fig. 48: (a) Curva de decaimento do estado excitado $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ do íon Eu(III) no complexo **52**Eu, $\lambda_{\text{em}}=616$ nm, $\lambda_{\text{exc}}=330$ nm; (b) Curva de decaimento do estado excitado $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ do íon Tb(III) no complexo **52**Tb, $\lambda_{\text{em}}=542$ nm, $\lambda_{\text{exc}}=330$ nm. Medidas feitas de ambas as amostras sólidas, T=298 K.104
- Fig. 49: Aparato utilizado nas reações eletroquímicas.116
- Fig. 50: Modos vibracionais descritos no espectro de IV. Os sinais + e – indicam movimentos perpendiculares ao plano da página.118
- Fig. 51: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **36**.150
- Fig. 52: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **40** impuro. Os sinais marcados com (*) foram atribuídos ao composto **40**.150
- Fig. 53: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **41**.151
- Fig. 54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **42**.151
- Fig. 55: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **43**.152
- Fig. 56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **45**.152
- Fig. 57: Espectro de RMN ^1H (COSY, 300 MHz, acetona- d_6) do ligante **52**.153

ÍNDICE DE TABELAS

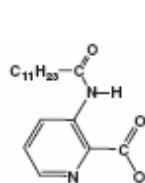
Tab. 1: Diferença no deslocamento ($\Delta\delta$) de cada sinal do espectro de RMN ^{13}C entre o éster livre (46) e complexado 46 ·Ni.	74
Tab. 2: Análise elementar (CHN) de 52	82
Tab. 3: Soluções do complexo 52 · Tb preparadas em diferentes pH's (5, 6, 7 e 8) do ligante (L= 52) para análise estequiométrica.	86
Tab. 4: Análise elementar (CHN) dos complexos sintetizados.....	89
Tab. 5: Principais bandas de transmitância no FTIR do ligante 52 e seus respectivos complexos 52 · Tb e 52 · Eu , analisados em pastilha de KBr, T=298 K.	92
Tab. 6: Dados quantitativos dos espectros de absorção do ligante 52 e complexo 52 · Eu em EtOH e CHCl_3	95
Tab. 7: Intensidade percentual da transição $^5\text{D}_4\text{-}^7\text{F}_5$ ($\lambda_{\text{max}}=545\text{ nm}$) do complexo 52 · Tb em diferentes soluções.	107

ÍNDICE DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

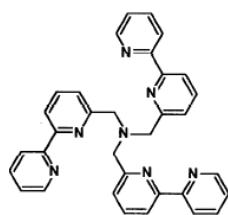
AC	Agente de contraste
Bpy	2,2'-bipiridina
CCD	Cromatografia de camada delgada
CG-EM	Cromatografia gasosa-Espectro de massa de baixa resolução
CIS	Cruzamento Intersistemas
cmc	Concentração micelar crítica
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamônio (do inglês: cetyltrimethylammonium bromide)
DO2A	1,7-bis(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
DOTA	1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetato
DTPA	Ácido dietilenotriamino- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaacético
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
ES-EM	Eletrospray - Espectro de massa de alta resolução
FTIR	Transformada de Fourier - Infravermelho (do inglês "Fourier transform – Infrared")
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais baixa energia (do inglês "Highest Occupied Molecular Orbital")
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Pressão (do inglês "High pressure liquid chromatography")
IGF	Interconversão de Grupo Funcional
LIR	Relaxação induzida por lantanídeo (do inglês "Lanthanide Induced Relaxation")
LIS	Deslocamento químico induzido por lantanídeo (do inglês "Lanthanide Induced Shift")
LUMO	Orbital molecular vazio de menor energia (do inglês "Lowest Unoccupied Molecular Orbital")
m/z (int. rel.)	Relação massa/carga (intensidade relativa)
MALDI-TOF	Espectroscopia de massa de desorção/ionização de matriz assistida a laser – Tempo de voo (do inglês "Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectroscopy – Time of flying")
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
Ni(PPh ₃) ₄	Tetrafenilfosfina de níquel(0)
(PhCO) ₂ O ₂	Peróxido de benzoíla
(PPh ₃) ₂ NiCl ₂	dicloreto de bis(trifenilfosfina)níquel
PPh ₃	trifenilfosfina

py	piridina
R _f	Fator de Retenção
RMI	Ressonância Magnética de Imagem
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
TE	Transferência de Energia
TR	Terra rara
TRFIA	Técnica de Fluorescência Resolvida no Tempo (do inglês “Time resolution - Fluoroimmunoassay”)
u.a.	Unidade arbitrária
UV	Ultravioleta

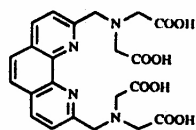
ÍNDICE DE ESTRUTURAS



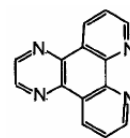
1



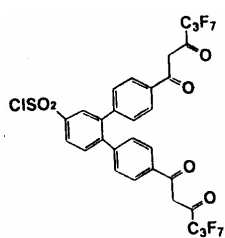
2



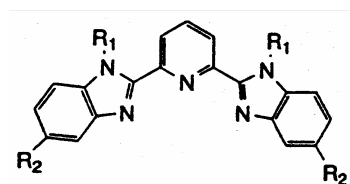
3



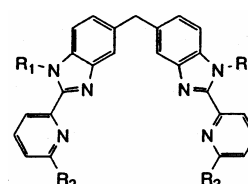
4



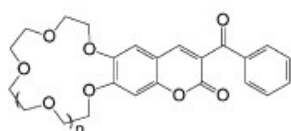
5



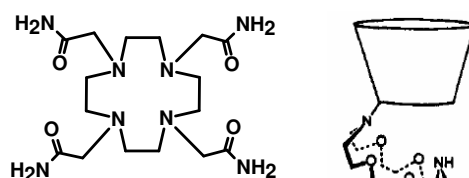
6



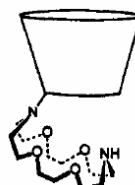
7



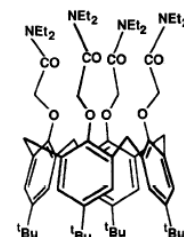
8



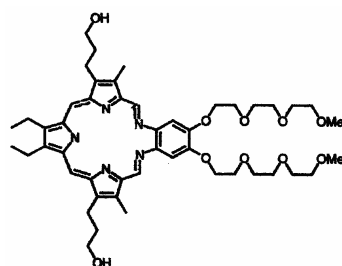
9



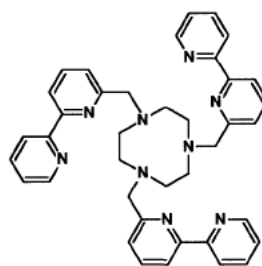
10



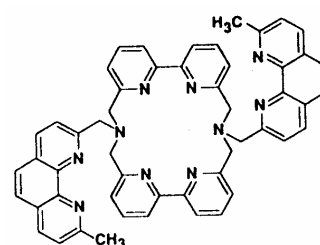
11



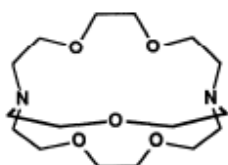
12



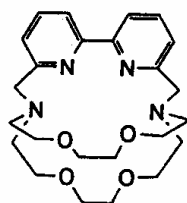
13



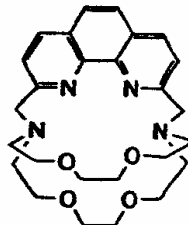
14



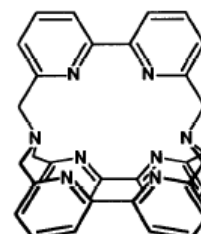
15



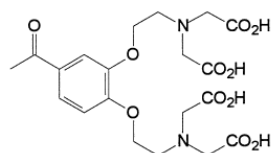
16



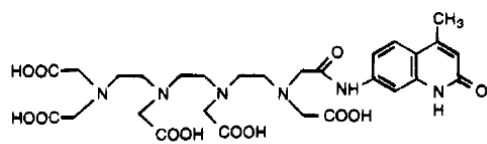
17



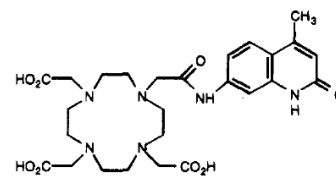
18



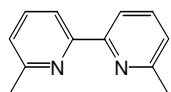
19



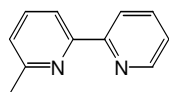
20



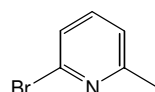
21



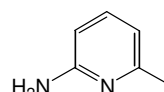
22



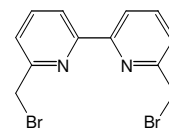
23



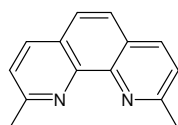
24



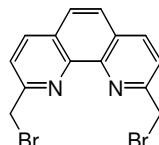
25



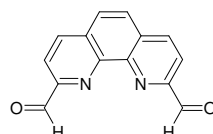
26



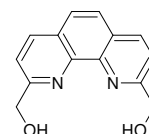
27



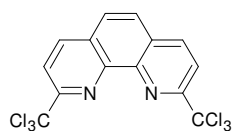
28



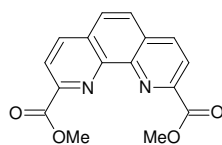
29



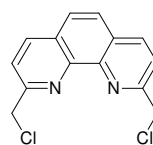
30



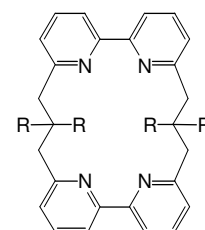
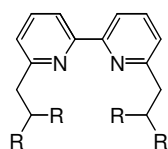
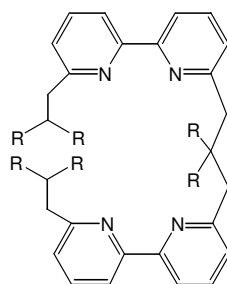
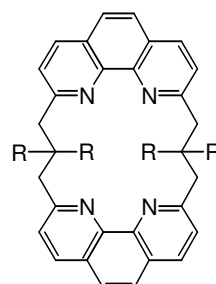
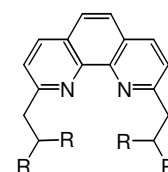
31

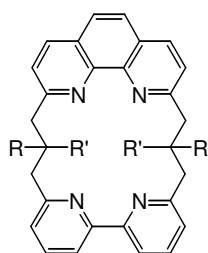
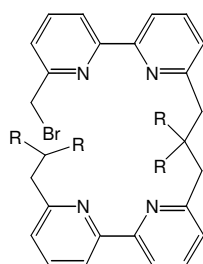
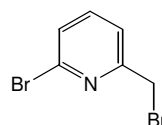
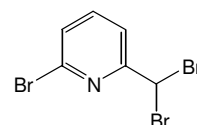
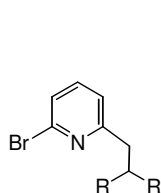
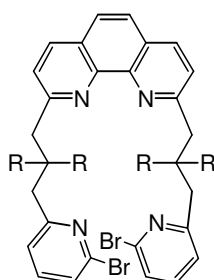
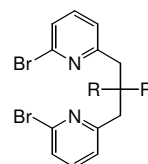
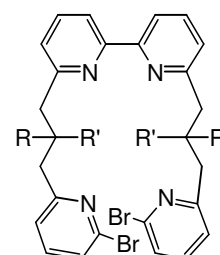
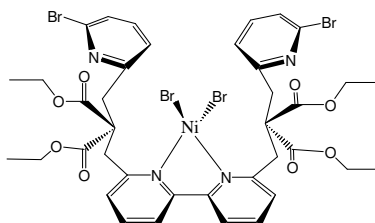
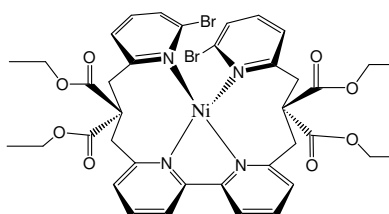
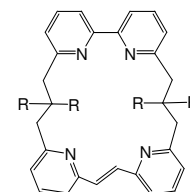
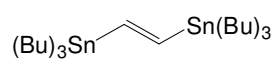
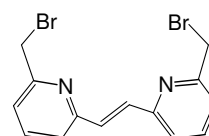


32



33

34: R= CO₂Et35: R=CO₂Et36: R=CO₂Et37: R= CO₂Et38: R= CO₂Et

**39:** $R=R'=\text{CO}_2\text{Et}$ **40:** $R=\text{CO}_2\text{Et}$ **41****42****53:** $R=\text{CO}_2\text{H}$, $R'=\text{H}$ **43:** $R=\text{CO}_2\text{Et}$ **44:** $R=\text{CO}_2\text{Et}$ **45:** $R=\text{CO}_2\text{Et}$ **46:** $R=R'=\text{CO}_2\text{Et}$ **52:** $R=\text{CO}_2\text{H}$, $R'=\text{H}$ **47****48****49:** $R=\text{CO}_2\text{Et}$ **50****51**

RESUMO

Dentro de uma visão interdisciplinar, essa tese integrou a química orgânica e inorgânica, no intuito de desenvolver novos ligantes e seus respectivos complexos de lantanídeos cujas propriedades permitissem suas aplicações nas mais diversas áreas da biomedicina, tais como fuoroimunoensaios e Ressonância Magnética de Imagem (RMI). O presente trabalho descreve a síntese, caracterização e propriedades espectroscópicas de um novo ligante, que contém, em uma mesma estrutura, duas principais classes de receptores lantanídicos: Anéis aromáticos *N*-heterocíclicos que aumentam a luminescência dos íons Eu(III) e Tb(III), e ânions carboxilatos responsáveis pelo aumento da solubilidade e estabilidade dos complexos de Ln(III) em solução devido às interações eletrostáticas. Esse novo ligante e seus precursores tiveram suas sínteses realizadas através de diversas metodologias, tais como acoplamento eletroquímico redutivo arila-arila, diazotação, halogenação radicalar, alquilação e hidrólise, e suas caracterizações foram feitas através de ponto de fusão, análise elementar, MALDI-TOF e estudos espectroscópicos de FTIR, absorção, RMN ^1H e ^{13}C . Esse novo ligante (L) aniônico foi complexado com íons Ln(III) (Ln=Eu, Tb, Gd) resultando em polímeros de coordenação de fórmula molecular $\text{Ln}_2\text{L}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, segundo análise elementar. Seus espectros de RMN ^1H , FTIR, absorção e emissão evidenciaram uma quelação do metal ao ligante através dos grupos carboxilatos e uma coordenação não-efetiva com as unidades piridínicas. Os complexos com íons Eu(III) e Tb(III) apresentaram as características luminescência na região do vermelho e verde, respectivamente, tanto no estado sólido como em solução com CHCl_3 e EtOH. Essas propriedades permitem suas aplicações como Dispositivos Moleculares Conversores de Luz (DMLC), mais especificamente como fluoróforos em fuoroimunoensaios, devido ao seu longo tempo de vida (> 1 ms) e grande deslocamento de Stokes (> 220 nm). A grande massa molecular (> 2000 g/mol), lipofilicidade, rigidez estrutural e natureza polimérica também possibilitam a aplicação desse novo complexo com íons Gd(III) como agente de contraste em RMI. A fim de viabilizar a aplicação desses complexos na área biomédica, foram feitos estudos espectroscópicos em condições fisiológicas, na presença e na ausência de surfactantes micelares.

ABSTRACT

The present thesis shows an interdisciplinary work of organic and inorganic chemistry, which the main goal was the development of new ligands and their lanthanides complexes with biomedical purposes, such Fluoroimmunoassay and Imaging Magnetic Resonance (IMR). This work describes the synthesis, characterization and spectroscopic properties of a new ligand, which bear in the same structures both the main classes of lanthanide receptors: *N*-heterocyclic aromatic ring units that commonly improve the sensitization of the luminescence of the Eu(III) and Tb(III), and the polycarboxylate moiety that leads to increasing in the complex solubility and stability in solution due to the electrostatic interactions. This new ligand and its precursors were synthesized using a wide range of methodologies, such as reductive homocoupling aryl-aryl, deazotations, radicalar halogenations, alkylations and hydrolysis. They were characterized by melting point, elemental analysis, MALDI-TOF and spectroscopic studies as FTIR, absorption, ^1H and ^{13}C NMR. This new anionic ligand (L) reacted with Ln(III) ions (Ln = Eu, Tb, Gd) affording polymeric complexes, which the molecular formula $\text{Ln}_2\text{L}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ was suggest by the elemental analysis. The ^1H NMR, FTIR, absorption and excitation spectra reveals chelation of the metal with the ligand *via* a carboxylate and excludes the pyridinics moieties coordination. The Eu(III) and Tb(III) complexes showed a red and green luminescence, respectively, of their solid samples or while in solution with CHCl_3 and EtOH. These properties allow their application as light conversion molecular devices (LCMDs) in fluoroimmunoassays due to their long lifetime (> 1 ms) and shift Stokes (> 220 nm). The high molecular weight (> 2000 g/mol), the lipophilicity and the rigid and polymeric structure allow the application of this new Gd(III) complex as contrast agent in IMR. As to those applications, studies were done under physiological conditions with and without surfactants.

APRESENTAÇÃO E OBJETIVOS

Os complexos de lantanídeos têm tido destaque em vários ramos da ciência devido à grande versatilidade nas suas propriedades luminescentes, paramagnéticas e catalíticas [1]. Na biomedicina, os dispositivos lantanídicos são utilizados em diversas áreas, tais como ressonância magnética nuclear e de imagem (RMN e RMI) [2], fluoroimunoensaios [3], terapia fotodinâmica (TFD) em células cancerígenas [4, 5], análise enzimática [6], clivagem não-enzimática específica de RNA e DNA [7], radioimunoterapia e no alívio de dores decorrentes de câncer ósseo metastático [8]. Para cada uma dessas aplicações, os complexos empregados devem apresentar algumas propriedades específicas, incentivando pesquisadores do mundo inteiro a trabalharem em seu *design*, síntese e caracterização.

Em aplicações biomédicas de um modo geral, o ligante orgânico tem que se ligar de modo efetivo ao íon lantanídeo e o complexo resultante deve ser altamente solúvel e estável em condições fisiológicas [9], para tanto, ligantes policarboxilatos são geralmente utilizados [10]. Em alguns casos específicos, quando se procuram dispositivos moleculares conversores de luz (DMCL) o ligante orgânico deve ter unidades cromóforas para absorver a luz e transferir a energia ao íon lantanídeo, destacando-se aí então os heterociclos quelantes à base de unidades piridínicas [11].

O objetivo inicial desse trabalho foi de sintetizar uma nova classe de ligantes (Fig.1) que reunisse em uma única estrutura as excelentes propriedades quelantes dos policarboxilatos bem como a presença de grupos cromóforos piridínicos numa estrutura macrocíclica, resultando em complexos mais estáveis devido à proteção tridimensional do íon lantanídeo numa cavidade molecular [12, 13].

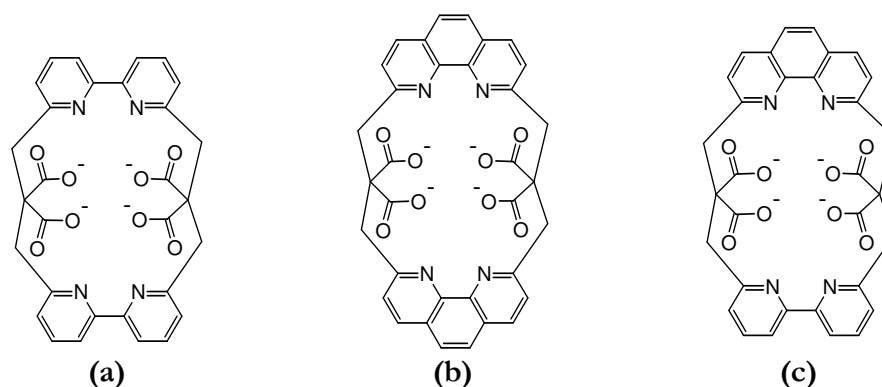


Fig. 1: Estruturas macrocíclicas simétricas ((a) e (b)) e assimétrica (c) com grupos cromóforos (unidades bipiridina e/ou fenatrolina) e quelantes aniônicos (policarboxilatos).

A possibilidade dos grupos carboxilatos dos ligantes apresentados na Fig. 1 encontrarem-se nas posições endo e exo também poderia permitir a formação de um polímero de coordenação como simulado na Fig. 2.

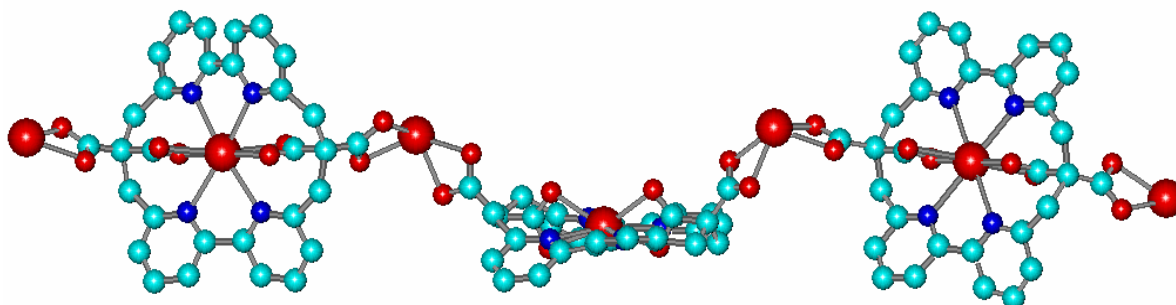


Fig. 2: Simulação de um polímero de coordenação resultante da interação entre os íons Ln(III) e os grupos carboxilatos nas posições endo e exo do ligante (a) proposto na Fig.1.

O planejamento e síntese de novos ligantes utilizados como pontes em complexos poliméricos, bem como suas propriedades fotoquímicas, fotofísicas e eletroquímicas têm sido intensamente estudado nos últimos anos devido ao seu processo de transferência fotoinduzida de energia e elétrons em sistemas supramoleculares. A presença de íons lantanídeos nesses compostos de coordenação tem atraído recentemente o interesse de pesquisadores na ciência dos materiais principalmente devido às suas propriedades magnéticas [14, 15].

Visando aplicar esses novos complexos como marcadores na biomedicina, foram feitos estudos de suas propriedades espectroscópicas e fotofísicas, inclusive em condições fisiológicas, na presença e na ausência de micelas e sais de cálcio e fosfato.

A fim de abordar todo o trabalho desenvolvido, esta tese encontra-se dividida em 4 capítulos, apresentados da seguinte forma:

- *Capítulo 1: Fundamentação Teórica*

São introduzidos alguns conceitos básicos sobre íons lantanídeos, mais especificamente sobre Eu(III), Tb(III) e Gd(III), bem como seus compostos de coordenação com algumas classes de ligantes orgânicos, e suas aplicações biotecnológicas como DMCL em fluoroimunoensaios e como agente de contraste (AC) em ressonância magnética de imagem (RMI).

- *Capítulo 2: Resultados e Discussão*

Este capítulo foi dividido em duas partes: Na primeira foram abordados alguns estudos retrossintéticos e sintéticos no intuito de obter ligantes com grupos carboxilato e cromóforos numa unidade macrocíclica. Para tanto, várias metodologias de síntese foram empregadas, tais como acoplamentos eletroquímicos arila-arila, halogenações, alquilações e hidrólises. Na segunda parte foi discutida a reação de complexação de um dos ligantes sintetizados com os íons Ln(III) (Ln=Eu, Tb e Gd), bem como sua caracterização espectroscópica e estudos fotofísicos no estado sólido, em solução e condições fisiológicas e micelares.

- *Capítulo 3: Conclusões e Perspectivas*

Neste capítulo foram feitas as conclusões do trabalho realizado, bem como as perspectivas de futuras sínteses, caracterizações e aplicações dos demais ligantes e seus respectivos complexos.

- *Capítulo 4: Procedimento Experimental*

Neste capítulo foram descritos os detalhes da síntese e caracterização de cada composto, bem como os materiais e métodos utilizados nestas.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. LANTANÍDEOS: CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1.1. Um Breve Histórico

Os lantanídeos (Ln) constituem uma série de elementos da tabela periódica do Ce ao Lu ($58 < Z < 71$), enquanto que as terras raras (TR) compreendem os elementos da série do lantânio (La e Ln) incluindo-se o escândio ($Z=21$) e o ítrio ($Z=39$). Apesar do Sc e Y apresentarem estrutura eletrônica diferentes dos elementos da série lantanídica, suas propriedades químicas são semelhantes, justificando suas inclusões na classe dos TR [16].

Ao contrário do que o nome sugere as terras raras não são elementos escassos em termos de abundância na crosta terrestre, onde o cério é tão comumente encontrado quanto o zinco e o estanho, enquanto que o mais raro, o túlio, está presente no mesmo nível que a prata. Abundância, no entanto, não significa necessariamente disponibilidade industrial. Dentre os mais de 150 minerais catalogados contendo terras raras, poucos podem ser processados industrialmente, sendo a monazita e a bastnazita os mais importantes. O termo “terra rara” se deve à tardia descoberta, no final do século XVIII, de um novo e incomum mineral e às dificuldades iniciais na separação. A dificuldade em separá-los deve-se à grande semelhança química entre eles, e por isso, muitos trabalhos iniciais foram feitos com suas misturas. Desse mineral, uma nova “terra” ou óxido chamado gadolinita foi isolado por Gadolin, um químico Finladês [17]. Anos mais tarde, um outro óxido foi isolado recebendo o nome de cerita. Em meados de 1940, o tratamento da gadolinita conduziu ao isolamento dos elementos ítrio, gadolínio, itérbio, lutécio, túlio e disprósio, e a subsequente análise da cerita resultou nos elementos cério, gadolínio, samário, európio, praseodímio e neodímio.

1.1.2. Propriedades Espectroscópicas dos Íons Lantanídeos

Os íons lantanídeos caracterizam-se pelo preenchimento eletrônico sucessivo dos orbitais $4f([Xe] 4f^N 5d^1 6s^2)$ e em geral apresentam estado de oxidação 3+ ($[Xe] 4f^N$), tanto no estado sólido como em solução [18]. O raio dos íons Ln varia de 0,861 a 1,2 Å, dependendo de seu estado de oxidação, dos ligantes e do número de coordenação.

A configuração $4f^N$ possui níveis discretos de energia caracterizados pelo momento angular orbital total L, o número quântico de momento angular de spin total S e o número quântico de momento angular total J ($L + S \leq J \leq L - S$). O número quântico J aparece devido à importância do acoplamento spin-órbita no íon livre. Os estados eletrônicos associados aos lantanídeos são descritos pelos termos $^{2S+1}L_J$ e seus níveis de energia são representados no diagrama da Fig. 3. As transições $f-f$ são proibidas pela regra de Laporte, resultando em absortividade na região do visível e UV-próximo ($<10 \text{ g.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), e tempo de vida de longo dos íons lantanídeos [19]. As linhas de emissão observadas nos espectros dos íons Ln(III) em cristais ou em solução, na região do UV-vis, são geralmente correspondentes às transições entre estados da configuração $4f^N$, e na maioria dos casos possuem forte caráter de transições por dipolo elétrico. Entretanto, as transições intraconfiguracionais por dipolo-elétrico são estritamente proibidas por paridade. A relaxação dessa regra de seleção nos íons Ln(III) pode ser explicada pela teoria de Judd-Offelt, na qual se consideram os estados da configuração $4f^N$ dos íons coordenados, como sendo misturados com os estados de configuração de paridades opostas devido à perturbação provocada pelos termos ímpares da expansão do campo ligante.

Os íons Ln têm os elétrons $4f$ blindados pelas subcamadas preenchidas mais externas $5s^2$ e $5p^6$, o que diminui sua interação eletrônica com o ambiente químico e permite que estes apresentem comportamento semelhante ao íon livre, mesmo após complexação. Seus espectros de emissão, correspondentes às transições $f-f$, são caracterizados por bandas estreitas, comparando-se a espectros de átomos livres (a largura à meia altura é menor que 0,5 Å, podendo chegar a 0,01 Å) [20].

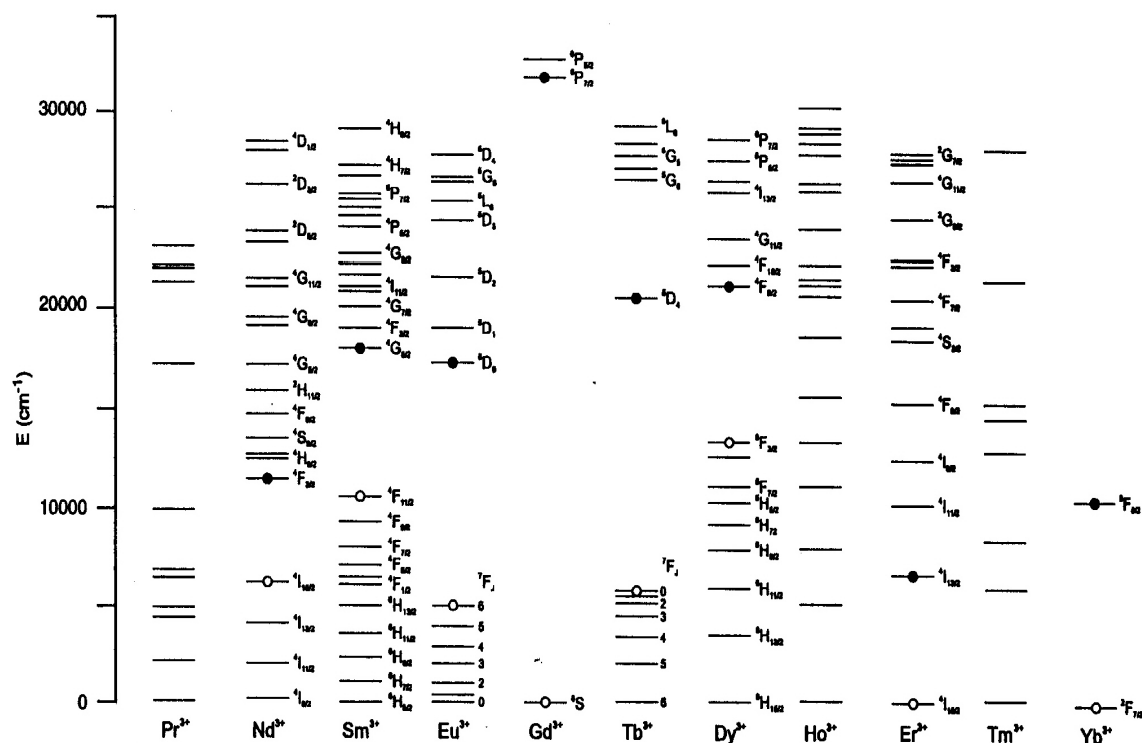


Fig. 3: Diagrama de níveis de energia dos vários íons Ln(III) (círculo cheio = HOMO, círculo vazio = LUMO).

1.1.2.1. Európio

O íon Eu(III) apresenta configuração eletrônica $[Xe]4f^6$ e seu estado fundamental é o 7F_1 desdobrado em sete componentes, $J=0-6$, devido ao acoplamento spin-órbita de primeira ordem. Os níveis de energia mais baixos do estado excitado do cristal Eu(III):LaF₃ são: 5D_0 (17.293 cm⁻¹), 5D_1 (19.027 cm⁻¹), 5D_2 (21.483 cm⁻¹), 5D_3 (24.355 cm⁻¹) e 5D_4 (27.586 cm⁻¹), podendo variar pouco de uma matriz para outra [21].

Os complexos de íons Eu(III) com moléculas orgânicas são caracterizados geralmente por apresentarem luminescência vermelha na região do visível quando excitados com luz ultravioleta [22]. Essa luminescência é originada a partir do decaimento de energia radiativa do estado excitado para o estado fundamental, e está associada essencialmente às transições $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$ (sendo observado experimentalmente apenas para $J=0-4$) do íon Eu(III) (Fig. 4), onde as transições $^5D_1 \rightarrow ^7F_J$ são muito fracas e as transições $^5D_2 \rightarrow ^7F_J$ são geralmente suprimidas.

Uma vez que ambos os níveis 5D_0 e 7F_0 , envolvidos na transição luminescente, são não-degenerados, uma única linha de emissão é observada em ~ 580 nm quando apenas uma espécie química estiver presente. Isso permite que uma análise cautelosa de seu espectro dê importantes informações sobre o número de isômeros e o grupo de simetria do complexo, o que torna o Eu(III) um dos mais estudados de todos os íon de lantanídeos [12, 23].

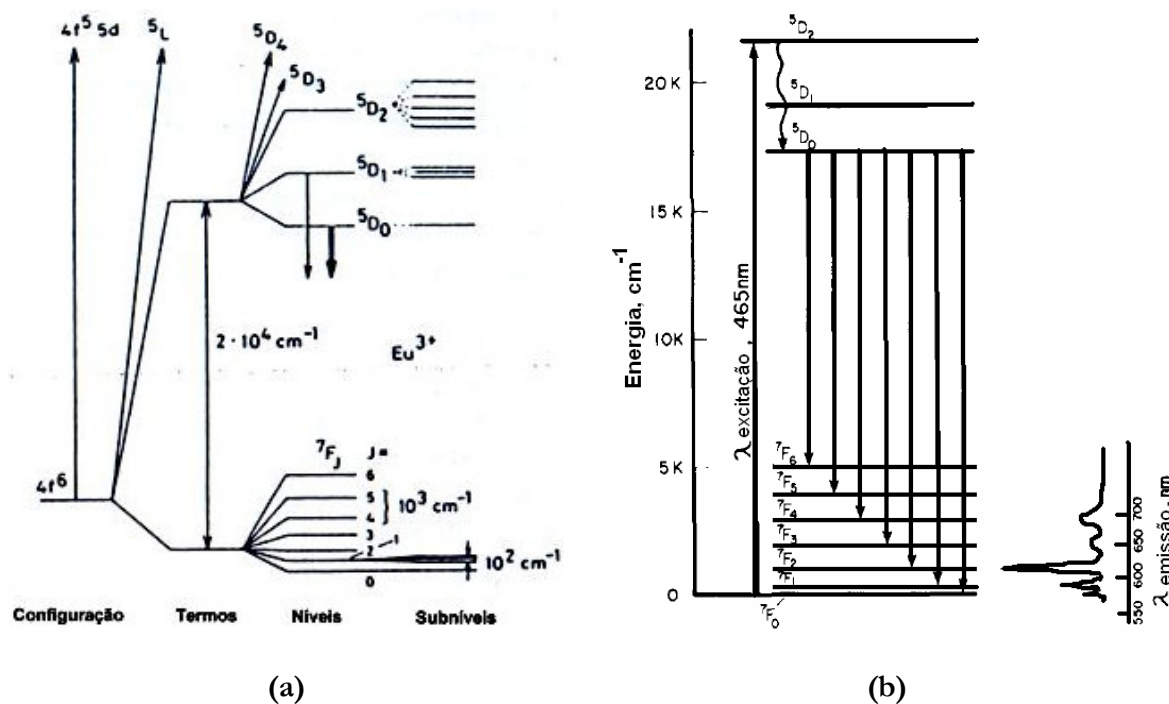


Fig. 4: (a) Diagrama parcial dos níveis e subníveis de energia do íon Eu(III), mostrando a magnitude relativa da repulsão inter-eletrônica, acoplamento spin-órbita e efeito do campo ligante. A seta de maior espessura, apontada para baixo, indica o nível excitado responsável pela luminescência; (b) Esquema das transições eletrônicas do Eu(III) e um típico espectro de emissão na figura à esquerda [12].

1.1.2.2. Térbio

O íon Tb(III) apresenta configuração eletrônica $[\text{Xe}]4f^8$ e seu estado fundamental também é o 7F_0 e desdobra-se em sete componentes ($J=0-6$). Os níveis de energia mais baixos do estado excitado do cristal Tb(III):LaF₃, são 5D_4 (20.568 cm^{-1}) e 5D_3 (26.360 cm^{-1}) [21]. Os complexos de Tb(III) apresentam luminescência verde na região do visível quando excitados com luz ultravioleta, devido às transições $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$ ($J=6-0$) do íon metálico (Fig. 5).

A luminescência do íon Tb(III) apresenta sensibilidade quanto a natureza do ligante coordenado, especialmente quanto as transições $^5D_4 \rightarrow ^7F_{6,4,2}$, mas não pode ser usado para prever a estrutura do complexo, como ocorre com os complexos de Eu(III) devido a grande degenerescência do estado emissor 5D_4 [24].

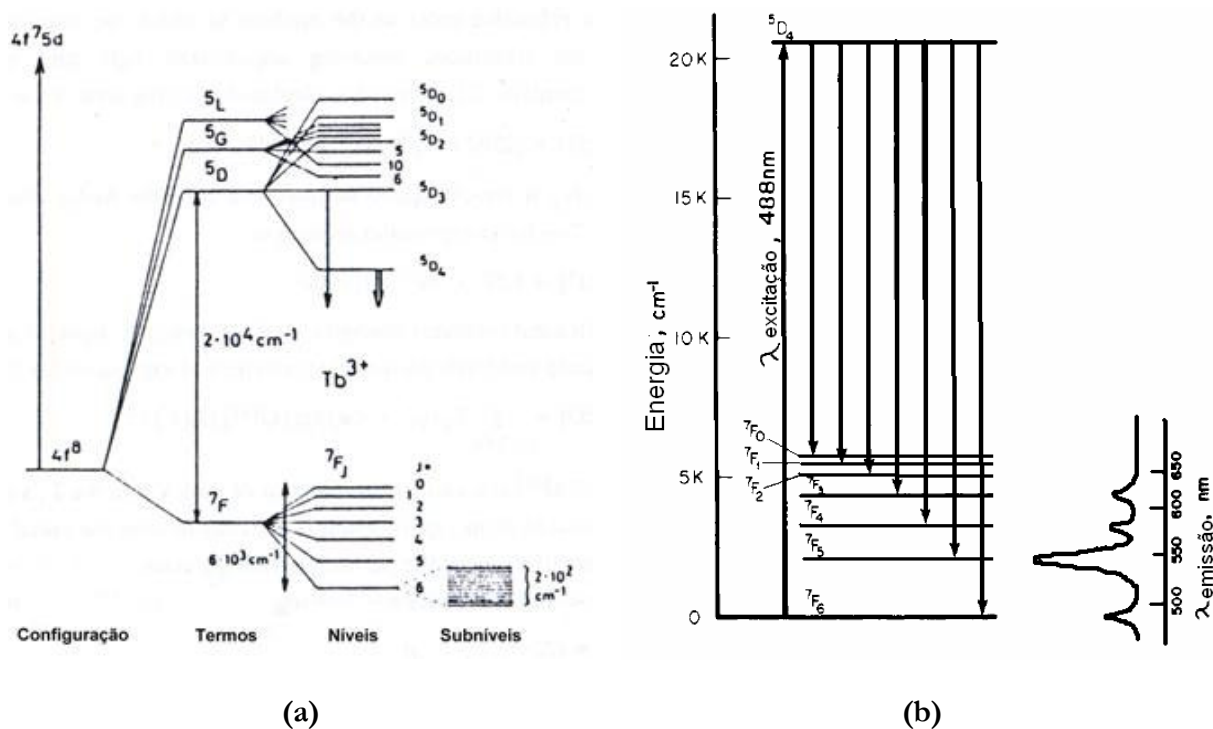


Fig. 5: (a) Diagrama parcial dos níveis e subníveis de energia do íon Tb(III), mostrando a magnitude relativa da repulsão inter-eletrônica, acoplamento spin-órbita e efeito do campo ligante. A seta apontada para baixo de maior espessura indica o nível excitado responsável pela luminescência; (b) Esquema das transições eletrônicas do Tb(III) e um típico espectro de emissão na figura à esquerda [12].

1.1.2.3. Gadolínio

Os complexos de Gd(III), em geral, apresentam estruturas semelhantes aos de compostos similares com Eu(III) e Tb(III) no que diz respeito ao número de coordenação e simetria, devido à similaridade no raio iônico ($r_{Eu(III),n.c.=8} = 1,066$; $r_{Gd(III),n.c.=8} = 1,053$; $r_{Tb(III),n.c.=8} = 1,040$) [25].

O íon Gd(III) apresenta configuração $4f^7$ com todos seus elétrons desemparelhados distribuídos isotropicamente. Isso permite uma grande estabilização de seu estado

fundamental $^8S_{7/2}$. Seu primeiro estado excitado, $^6P_{7/2}$, encontra-se em torno de 32.232 cm^{-1} , valor muito acima dos níveis de energia excitados dos ligantes orgânicos geralmente utilizados nas complexações, logo não é observada a transferência de energia ligante→metal [26, 27]. Como resultado, os complexos com Gd(III) são geralmente utilizados para determinar o espectro de fosforescência dos ligantes coordenados [22], onde os valores máximos de comprimento de onda (λ) de cada transição são convertidos em energia (cm^{-1}) e estimados como posição dos níveis excitados emissores dos ligantes (triplete ou singleto), responsáveis pela transferência de energia ligante→metal [11].

1.2. COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

De acordo com a teoria de Werner, apresentada em 1893, a maior parte dos elementos possui dois tipos de valências que tendem a serem satisfeitas: valência primária (relacionada ao estado de oxidação) e valência secundária (relacionada ao número de coordenação, dirigidas para posições fixas no espaço). Alfred Werner postulou que compostos de coordenação são substâncias que contêm um grupo de íons ou moléculas, também chamados ligantes, que se coordenam a um átomo ou íon central (freqüentemente um metal) por forças que variam de acordo com as características e estequiometrias das espécies envolvidas. As propriedades físicas e químicas desses compostos resultantes, também chamados de complexos, são determinadas pela natureza da ligação química entre eles e pela geometria dos ligantes ao redor do íon [28].

Na formação de um composto de coordenação espera-se que cada um dos componentes mantenha suas propriedades intrínsecas, sendo toleradas pequenas mudanças devido à perturbação mútua entre as subunidades, entretanto, também este novo composto exibirá propriedades que não são apresentadas nas subunidades quando isoladas [29]. Este comportamento é observado devido ao baixo grau de covalência entre as ligações do ligante orgânico e íon metálico central, principalmente em se tratando de Ln(III).

Todos os íons lantanídeos se comportam como “ácidos duros” e preferencialmente se coordenam a grupos carregados negativamente (bases duras), estabelecendo entre ambos uma interação fundamentalmente eletrostática. Quando se trata de grupos neutros, a ordem de preferência para os heteroátomos é $O > N > S$, no que se refere à coordenação com íons lantanídeos. O número de átomos doadores na primeira esfera de coordenação pode variar de 6 a 12, porém as configurações mais habituais são 8 e 9.

Os complexos de európio e térbio são, indiscutivelmente, os mais estudados devido à sua emissão na região do visível e longo tempo de vida, enquanto que o neodímio e itérbio apresentam destaque pela emissão na região do infravermelho próximo. Os complexos de gadolínio e lutécio têm sido amplamente empregados em RMI e em RMN, respectivamente, devido às suas propriedades paramagnéticas.

As características procuradas nos complexos com os íons de lantanídeos são diversas, dependendo da aplicação pretendida. Neste trabalho foi dado um enfoque nas aplicações biomédicas, e para isso, os complexos precisam apresentar, entre outras propriedades, boa solubilidade em solução aquosa e alta estabilidade química, fotoquímica e cinética em condições fisiológicas, além de não alterar as propriedades estruturais e funções biológicas das biomoléculas [9, 30]. Dos diversos ramos da biomedicina, os complexos de Ln(III) têm encontrado aplicações na ressonância magnética nuclear e de imagem (RMN e RMI) [2, 29, 31, 32, 33], fluoroimunoensaios [3, 9], terapia fotodinâmica (TFD) em células cancerígenas [4, 5], análise enzimática [6, 34], clivagem não-enzimática específica de RNA e DNA [7, 35], radioimunoterapia e no alívio de dores decorrentes de câncer ósseo metastático [8, 36, 37].

1.2.1. Dispositivos Moleculares Conversores de Luz (DMCL)

Compostos luminescentes são conversores capazes de absorver energia de fontes externas, tais como feixe de elétrons, fricção, reações químicas e eletroquímicas, raios-X, radiações ultravioleta e térmica, e emití-la como luz na região do visível. Esses dispositivos encontram um número cada vez crescente de aplicações que envolvem desde quantidades extremamente pequenas na detecção (bio)molecular às aplicações em grande escala em tintas e iluminação.

Os íons Ln(III) apresentam baixa absorvidade e consequentemente baixa luminescência enquanto sais inorgânicos. Quando coordenados a ligantes orgânicos cromóforos, a absorvidade, bem como sua luminescência, aumenta consideravelmente. Em vários casos, a energia depositada no material luminescente não permite uma população direta do nível de energia responsável pela emissão de luz, mas sim alguns estados que posteriormente a transferem através de conversão interna e processos de relaxação. O processo de transferência de energia nos complexos de lantanídeos, quando excitados com luz ultravioleta, foi primeiramente estudado por Weissman que mostrou que a excitação do complexo metálico está primeiramente associada à absorção do ligante seguida da emissão do

íon metálico [38]. Essa transferência de energia intramolecular ocorre através dos níveis excitados de mais baixa energia do ligante e os estados excitados $4f$ do íon Ln [39].

O mecanismo envolvido no processo de conversão de luz ultravioleta em visível nesses **D**ispositivos **M**oleculares **C**onversores de **L**uz (DMCL's), o qual foi denominado “efeito antena” por J. M. Lehn [40], é representado no diagrama de Jablonski (Fig. 6) [39, 41]. A absorção (A) da luz pelo ligante é geralmente seguida do cruzamento intersistemas (CIS) para seu estado tripleto. Essa energia pode decair como emissão (fosforescência do ligante) ou como transferência de energia (TE) não-radiativa para o estado excitado do metal. Pode então ocorrer um decaimento radiativo através da luminescência (L) do lantanídeo ou perda de energia em processos não-radiativos [42].

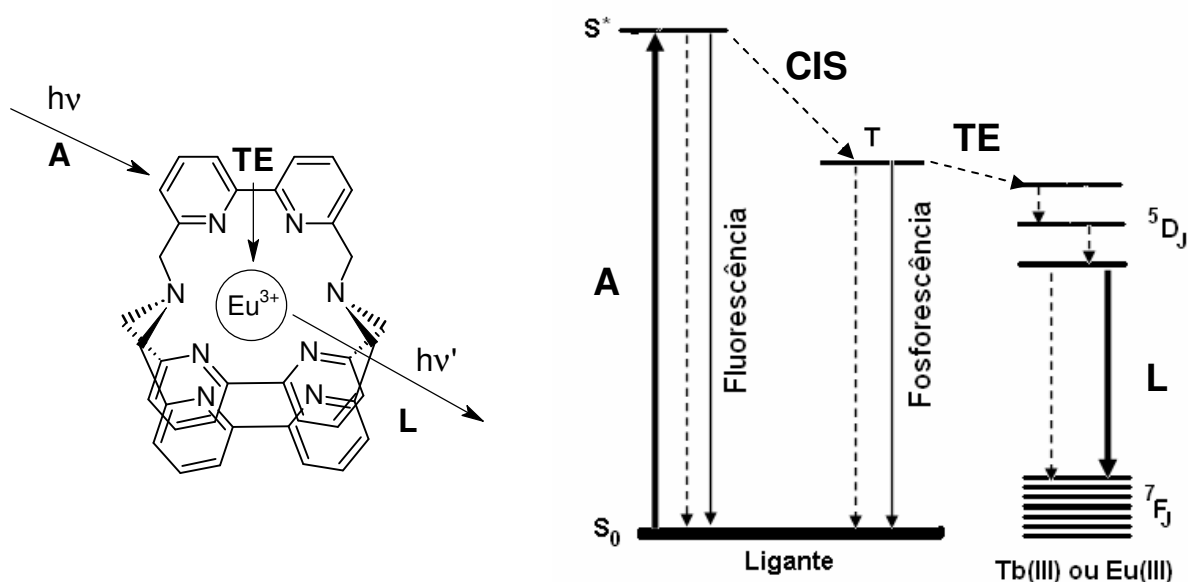


Fig. 6: Representação esquemática do “efeito antena”: Absorção (A), Cruzamento de Intersistemas (CIS), Transferência de Energia (TE), e Luminescência (L). As setas sólidas indicam processos radiativos e as setas pontilhadas processos não radiativos.

A eficiência no processo de conversão de luz depende de vários fatores, tais como natureza do ligante, temperatura e solvente [38]. Para que um complexo de lantanídeo apresente-se como um bom DMCL alguns pré-requisitos devem ser preenchidos: i) os ligantes devem ser cromóforos com elevada absorvidade ($\epsilon > 10^4$) na região UV e deve haver um eficiente CIS [42]; ii) o nível do estado tripleto do ligante deve estar quase-ressonante e

ligeiramente acima do nível emissor do Ln(III) [39]; iii) pequena distância doador-aceptor (ligante-metal) [43]; iv) não-sobreposição da banda de absorção do ligante com a banda de emissão do metal; v) ausência de bandas de transferência de cargas; vi) sempre que possível, moléculas de solventes coordenadas devem ser substituídas por ligantes heterobiarilas [12, 44, 45].

1.2.1.1. Fluoroimunoensaios

Os imunoensaios, ou métodos imunológicos, são particularmente utilizados em investigações clínicas de materiais biológicos presentes em baixas concentrações, pois são superiores aos demais métodos quando são requeridas especificidade e sensibilidade [46, 47, 48]. Nos imunoensaios em geral, uma substância estudada liga-se especificamente ao marcador formando um complexo que possa liberar um sinal físico-químico (direto ou indireto) suficientemente intenso para proporcionar sua medida. Dentre os diferentes tipos de marcadores, os que mais se destacam são os radioisótopos, compostos fluorescentes, enzimas e compostos quimioluminescentes.

Dependendo do marcador, o imunoensaio recebe um nome mais específico. Os imunoensaios que utilizam marcadores fluorescentes são conhecidos como fluoroimunoensaios e apresentam diversas vantagens sobre as demais técnicas: i) Não oferecem riscos ao operador nem degradam a molécula alvo, como é o caso dos radioimunoensaios que liberam raios-gama [49]; ii) fornecem maior sensibilidade de detecção (até 10^{-14} mmol.L⁻¹); iii) permitem automatização da análise com custo relativamente reduzido, pois seu detector consiste simplesmente de uma fotocélula ou uma fotomultiplicadora [50].

Os recentes avanços no desenvolvimento de novos marcadores para os fluoroimunoensaios têm atraído grande atenção da comunidade científica que trabalha no *design*, síntese e estudo das propriedades dos complexos de lantanídeos. Estes procuram complexos com tempo de vida longo (10-1000 μ s) e deslocamento de Stokes (diferença entre comprimento de onda de emissão e absorção ou excitação) superior a 250 nm, no intuito de não apenas melhorar suas propriedades fotofísicas, mas de diminuir as interferências e superposição de sinais [42, 50, 51, 52, 53]. Além disso, esses complexos luminescentes devem ser solúveis e estáveis em condições fisiológicas [30, 54].

O longo tempo de vida radiativo dos complexos de lantanídeos na ordem de ms, principalmente com os íons Eu(III) e Tb(III), comparado com a autofluorescência celular

(menor que 100 ns), permite analisar materiais biológicos através da técnica chamada “fluoroimunoensaio com resolução temporal” ou TRFIA (Técnica de Fluorescência Resolvida no Tempo, do inglês “Time Resolution - Fluoroimmunoassay”) [55]. Esta técnica foi inicialmente desenvolvida na década de 70 e desde então avanços significativos permitiram aprimorar os complexos de lantanídeos que atualmente encontram-se disponíveis em kits comerciais (HCG/AFP DELFIA™, t-PSA/f-PSA DELFIA™, Wallac Oy™, Eurofluor-S™) [49, 54]. Diferentes tipos de analitos já podem ser identificados por essa técnica, tais como proteínas antígenas [56], anticorpos [57], vírus [58], células citotóxicas [59], e DNA [60].

Em linhas gerais, a amostra marcada é excitada com um pulso de luz, a detecção de fótons é atrasada de modo a permitir a emissão celular (tempo de vida curto) a decair até níveis negligenciáveis. O sistema de detecção é então ativado a fim de registrar apenas o sinal de tempo de vida longo (Fig. 7) [61].

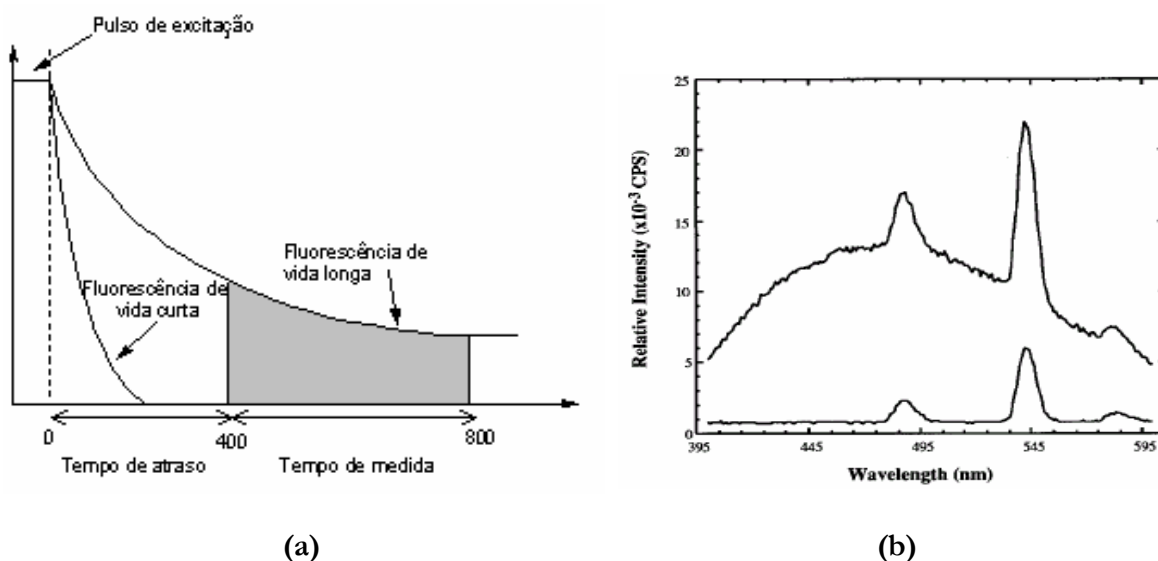


Fig. 7: (a) Técnica de Fluorescência Resolvida no Tempo (TRFIA); (b) Espectro de emissão da célula 3T3 marcada com complexo DOPE-YAS-Tb sem resolução temporal (curva acima) e resolvida no tempo (curva abaixo) [61].

1.2.2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As substâncias paramagnéticas reduzem o tempo de relaxação longitudinal ou rede-spin (T_1) e transversal ou spin-spin (T_2) dos núcleos ativos de substâncias orgânicas, ocasionando um alargamento de seu sinal e, em alguns casos, uma variação no deslocamento

químico [62, 63]. As substâncias paramagnéticas isotrópicas produzem interações por contato de Fermi (δ_c) interferindo nos valores de T1 enquanto substâncias paramagnéticas anisotrópicas produzem um pseudo-contato (δ_{pc}) influenciando nos valores de T1 e T2 [64].

A natureza paramagnética dos íons Ln(III) permitiu que em 1969 Hinckley publicasse o primeiro trabalho envolvendo o uso de complexos de lantanídeos para ajudar a resolver os sinais sobrepostos nos espectros de RMN ^1H , facilitando a interpretação [65]. A interação entre uma substância orgânica e o Eu(III), por exemplo, produz um pseudo-contato que permite um alargamento do sinal e uma variação no deslocamento químico (LIS – Lanthanide Induced Shift) para diferentes frequências do RMN. McConnell mostrou que esse deslocamento, δ_g , está relacionado à distância r entre o núcleo ativo e íon paramagnético anisotrópico g , de acordo com a equação 1 [66]:

$$\delta_g = \frac{(\chi_{||} - \chi_{\perp})(1 - 3\cos^2 \theta)}{3r^3} \quad (1)$$

onde r e θ se referem à distância e ao ângulo, respectivamente, entre o núcleo ativo e o íon Ln(III), e o termo $(\chi_{||} - \chi_{\perp})$ é uma propriedade intrínseca do metal.

Entre os diversos lantanídeos, o Gd(III) não pode produzir o pseudo-contato por apresentar seus 7 elétrons desemparelhados no orbital $4f$ distribuídos isotropicamente. Entretanto, se a interação entre o ligante e o íon Gd(III) tiver caráter parcialmente covalente, uma pequena quantidade dos elétrons desemparelhados deste íon pode interagir com o ligante produzindo então o LIS por contato [20, 67]. Neste caso, o efeito da variação do deslocamento independe da orientação (θ) e apresenta uma relação menor com a distância r ($\propto r^{-6}$), quando comparado aos demais Ln(III) paramagnéticos ($\propto r^{-3}$) [68]. Essa propriedade pode dar informações sobre qual sítio de coordenação do ligante está interagindo com o lantanídeo, e por isso tem ampliado o uso de Gd(III) em vários estudos e aplicações na área de RMN e RMI (ressonância magnética de imagem) [31].

1.2.2.1. Ressonância Magnética de Imagem (RMI)

Para se obter uma imagem de um órgão ou tecido em diagnósticos médicos, é necessário que neste seja gerado um sinal tridimensional de intensidade diferente de sua vizinhança, o que geralmente não ocorre sem o uso de um agente de contraste (AC) apropriado. Os AC's têm a função de se acumular especificamente na região de interesse, intensificando o sinal, e mantendo sua presença nos demais tecidos e órgão em quantidades mínimas [69, 70].

Compostos obtidos da complexação entre Gd(III), ligantes multidentados e água têm sido usados recentemente como AC em diagnósticos não-invasivos na biomedicina *in vivo* em ressonância magnética de imagem (RMI) [31, 33, 71]. Nesse tipo de análise, a imagem é obtida como um espectro de RMN ^1H tridimensional, onde a natureza paramagnética anisotrópica do Gd(III) produz um LIS por contato (δ_c) na água coordenada, diminuindo o tempo de relaxação (T_1) dos hidrogênios [64, 69]. Para se obter esse efeito, é necessária a existência de ao menos uma molécula de água coordenada ao íon, pois sua troca com moléculas de água nas proximidades do complexo é que permite o aumento do contraste na imagem, diminuindo consequentemente o seu tempo de obtenção (Fig. 8) [70, 72].

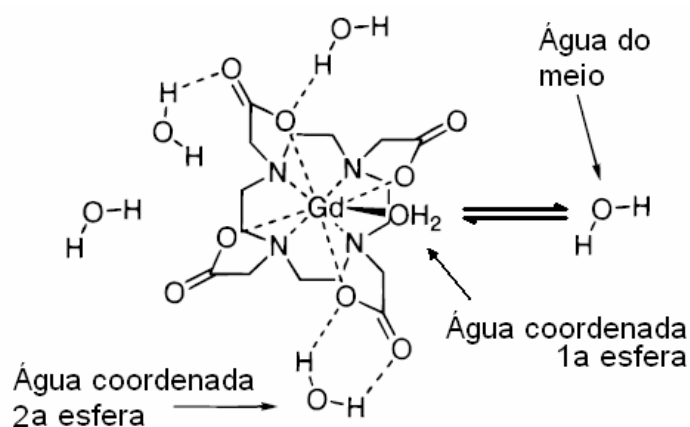


Fig. 8: Representação das 3 classes de água no complexo utilizado como AC em RMI: 1ª esfera (diretamente coordenada ao Gd(III)), 2ª esfera (pontes de hidrogênio com o complexo) e a água do meio [33].

O uso de compostos paramagnéticos como AC em diagnósticos *in vivo* foi primeiramente demonstrado em pacientes por Carr e colaboradores com o complexo $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ [72], sendo atualmente encontrado comercialmente (Magnevist™, Schering AG), juntamente a outros complexos de Gd (Fig. 9) [69, 73].

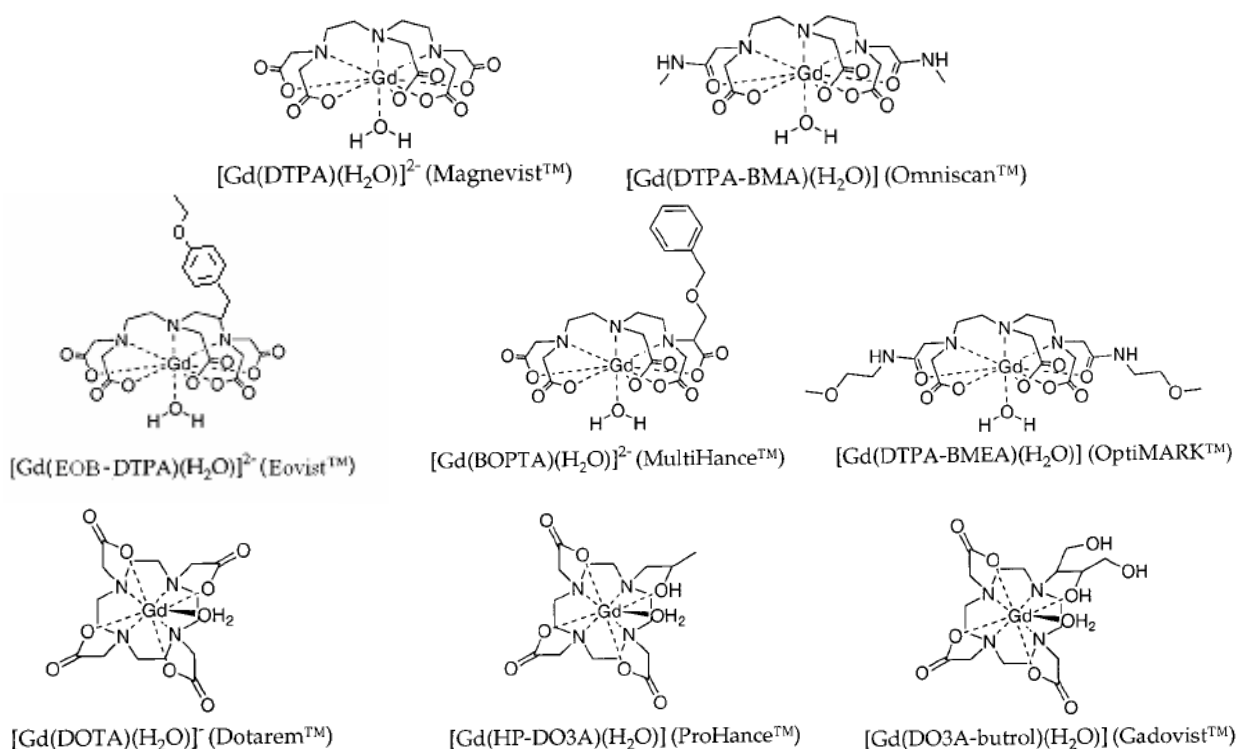


Fig. 9: Complexos de Gd(III) usados comercialmente como agentes de contraste [69, 73].

Os complexos (AC's) utilizados em diagnósticos *in vivo* devem ser estáveis em condições fisiológicas e excretados completa e rapidamente, sem alteração por oxidação ou conjugação. Quando o AC é hidrossolúvel, classificado como agente extracelular, circula pela corrente sanguínea distribuindo-se de modo não específico pelo plasma e espaços intersticiais do organismo sendo geralmente eliminado pelos rins após cerca de 1,5 h. Uma de suas aplicações é a detecção de tumores no cérebro (Fig. 10) [31].

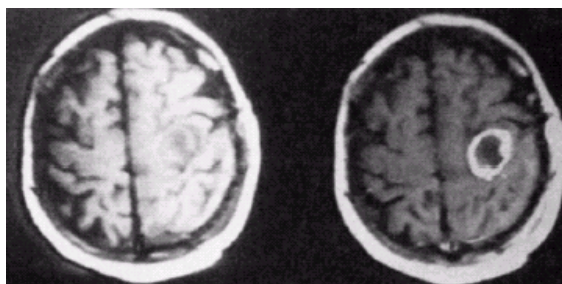


Fig. 10: Imagem transversal de RMN do cérebro de um paciente antes (à esquerda) e 3 minutos depois (à direita) da injeção intravenosa do $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$. O relaxamento tardio é visto ao redor do tumor na imagem pós-injeção [31].

No intuito de melhorar a imagem, aumentar a especificidade e diminuir a dosagem de AC torna-se necessário obter maior concentração local do AC ou prolongar sua permanência em algumas regiões, principalmente do sistema cardiovascular, hepatobiliar e linfático. Tweedle e colaboradores mostraram que essa melhoria está relacionada com o aumento da massa molecular ou rigidez do AC [33, 74]. Para atender esses pré-requisitos na melhoria de imagem, o AC pode ser obtido através de modificações químicas nos complexos hidrossolúveis de Gd(III) introduzindo grupos lipossolúveis e posteriormente encapsulando-os em polímeros, lipossomas ou micelas [69, 70, 75], ou incorporando o complexo diretamente em cadeias poliméricas ou dendrímeros [33].

Essa modificação confere potenciais aplicações em angiografia, linfografia e hepatografia, onde sua principal forma de excreção ocorre pelo sistema hepatobiliário ou pelo intestino [31]. Entretanto, sua lipofilicidade dificulta a completa eliminação e consequentemente aumenta a probabilidade de efeitos tóxicos, restringindo sua aplicação comercial *in vivo* [33]. O complexo $[\text{Gd}(\text{BOPTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (MultiHance™, Bracco) (Fig. 9) foi o primeiro AC lipofílico a ser aprovado e comercializado na Europa para se obter imagens do fígado, onde seu uso também inclui os mesmos atribuídos aos AC's extracelulares melhorando a imagem de estruturas vasculares. Outros complexos também já são comercializados para este fim, como o $[\text{Gd}(\text{EOB-DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (Eovist™, Schering) (Fig. 9) e vários outros ainda encontram-se em fase de testes, e um exemplo na melhor definição da imagem obtida com os AC hepatobiliares comparado com os AC hidrossolúveis pode ser ilustrada através da Fig. 11.

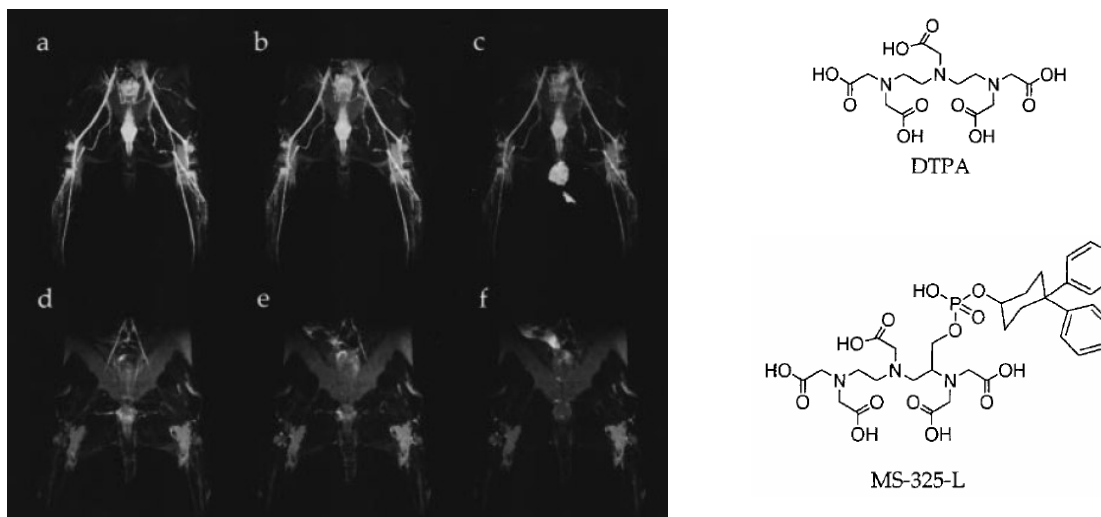


Fig. 11: RMI de um rato após injeção tanto do complexo de Gd(III) formado com os ligantes MS-325 (AC hepatobiliar) (0,025 mmol/kg: a-c) e DTPA (AC hidrossolúvel) (0,1 mmol/kg: d-f). As imagens foram obtidas 5 (a, d), 30 (b, e) e 60 min (c, f) após injeção do AC [33].

1.2.3. Ligantes

A seguir são mostrados alguns dos ligantes mais representativos em complexações com íons Eu(III), Tb(III) e Gd(III) descritos na literatura. Estes são classificados de acordo com a natureza de sua estrutura em podantes, coronantes, criptantes, e ligantes com grupos fortemente quelantes de ácido carboxílicos. Para diferenciar os ligantes dos complexos metálicos, o sufixo *ante* nos nome podante, coronante e criptante é substituído por *ato*: podato, coronato e criptato [20].

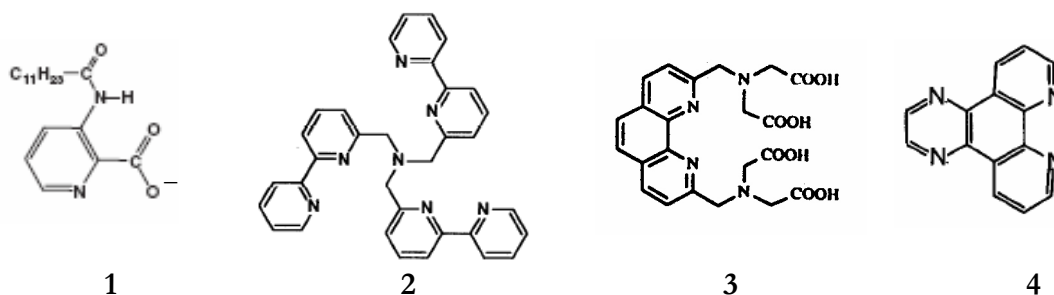
1.2.3.1. Podantes

Os podantes são ligantes orgânicos de cadeia aberta (acíclica) que se coordenam ao íon central formando complexos, de modo geral, instáveis e facilmente dissociados em solução, o que permite a interação de moléculas solventes com o íon metálico, e conseqüente supressão da luminescência do íon Ln(III) emissor [46]. Estudos em diferentes solventes mostram um aumento na luminescência e estabilidade ao passar de água a metanol e a acetonitrila, indicando que moléculas de solventes apresentam papel muito importante na coordenação [10, 46, 76, 77].

Complexos de Ln(III) contendo unidades cromóforas como piridina, 1,10-fenantrolina e 2,2'-bipiridina foram inicialmente estudados em 1906, 1962 e 1964,

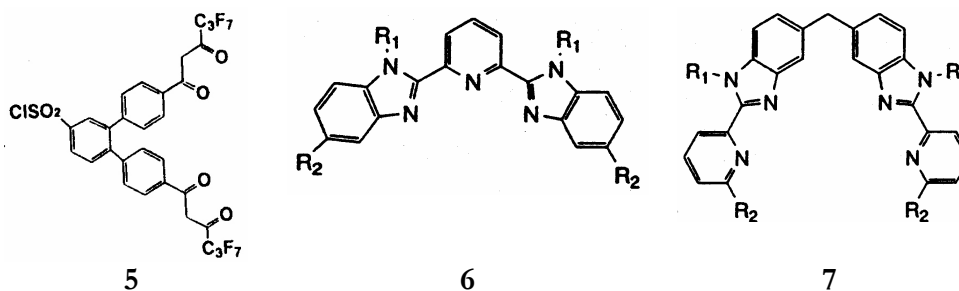
respectivamente [78, 79, 80, 81], e desde então vêm sendo amplamente utilizadas em métodos analíticos e preparativos na química de coordenação encontrando aplicações como dispositivos foto- e eletroluminescentes [10, 82, 83, 84].

O principal atrativo desses heterociclos aromáticos está na presença quelante do nitrogênio que se coordena ao íon metálico permitindo um eficiente processo de transferência de energia [76, 85]. As moléculas **1-4** são alguns exemplos desses ligantes onde se observa algum tipo de funcionalização em sua estrutura que confere outras propriedades além da luminescência, tais como hidro- ou lipossolubilidade, maior proteção ao íon ou maior bioespecificidade. O ligante picolínico **1** [86, 87] possui um grupo carboxilato que se coordena ao metal de modo quelato juntamente com o *N*-piridínico, além do grupo lipofílico que confere proteção ao íon central de moléculas solventes. O ligante **2** [83] possui três unidades bipyridinas ligadas a uma amina tornando-o um ligante multidentado com grande poder quelante e luminescente. A presença do grupo iminodiacético na fenantrolina **3** [88] confere ao complexo de Ln(III) alta estabilidade e solubilidade em soluções aquosa. A fenantrolina é uma molécula planar rígida e apresenta processo de transferência de energia menos eficiente que sua respectiva bipyridina [10, 30, 76], porém seu derivado tetra-azatrifenileno **4** [82] apresenta excelentes propriedades luminescentes, apesar de ser altamente instável quando em soluções. A oxidação desses ligantes heterociclos aumenta consideravelmente seu poder quelante devido à maior interação Ln-O oferecido pelo grupo *N*-O, aumentando consequentemente a solubilidade em meio aquoso e o rendimento quântico de seus complexos luminescentes [51, 86, 89, 90].



Os ligantes à base de β -dicetonas apresentam grande eficiência na transferência de energia para os íons Eu(III) e Tb(III) resultando em complexos com grande rendimento quântico e altamente luminescentes [49, 91, 92]. A β -dicetona **5** [51, 52] apresenta dois grupos heptafluorados que aumentam significativamente a luminescência, além de um grupo funcional

clorosulfonil que permite aumentar a especificidade em testes biológicos ao se ligar covalentemente a proteínas, encontrando assim aplicações em fluoroimunoensaios. Outro tipo de podante descrito por Bünzli e Piquet [93, 94] apresenta uma estrutura de tripla hélice e formam complexos com estequiometria metal:ligante 1:3 para **6** e 2:3 para **7**.



1.2.3.2. Coronantes

Os coronantes são estruturas macrocíclicas que contém dois átomos de carbono separados por um heteroátomo. Para Pederson, esse macrociclo ao acomodar um íon em seu interior, assemelhava-se ao tipo de coroa utilizada pela monarquia [95], daí o termo éter de coroa. Essas coroas ocupam um extremo do íon permitindo a aproximação de outros ligantes ao íon central (Fig. 12). Complexos estáveis são formados à medida que o diâmetro de sua cavidade se assemelha ao raio do íon [32, 96, 97]. A presença de heteroátomos doadores de elétrons aumenta significativamente a seletividade e o poder complexante do macrociclo, tais como O (oxa), N (aza), P (fosfa) e S (sulfa).

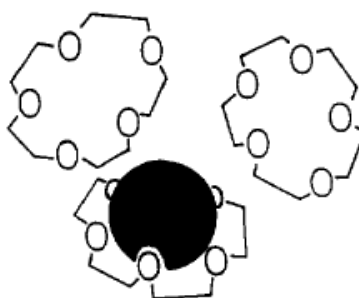
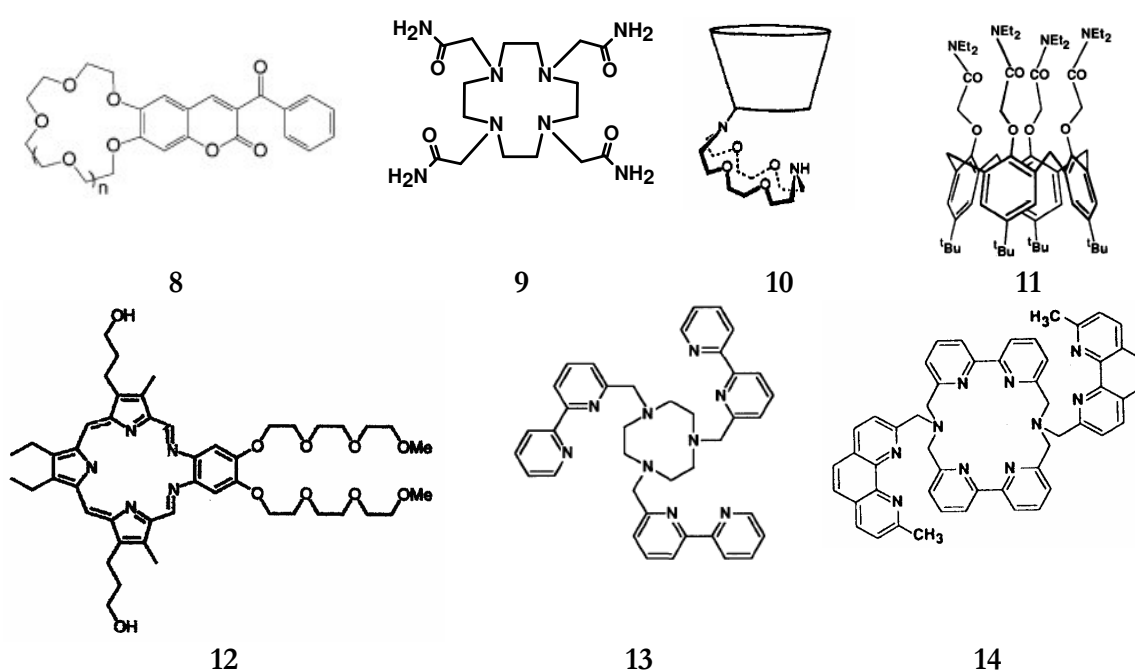


Fig. 12: Representação esquemática de um íon complexado com um éter coroa.

Vários estudos mostram que a cinética da dissociação do complexo de Ln(III) em meio fisiológico e sua conseqüente transmetalção com íons Ca(II) presentes na estrutura óssea, tende a diminuir quando ligantes acíclicos nos complexos são substituídos por estruturas macrocíclicas [33]. Essa estabilidade cinética e termodinâmica é conferida devido ao aprisionamento do íon na cavidade do macrociclo [98], o que vem permitindo importantes aplicações biomédicas *in vivo* e *in vitro*. Dentre os ligantes que apresentam tais propriedades, destacam-se os éteres coroa [32, 99, 100], azaciclanos [32, 69, 101], calixarenos [102, 103, 104, 105], ciclodextrinas funcionalizadas [106, 107, 108], texafirinas [4, 34, 109], e macrociclos à base de bipyridina [76, 110].

Os derivados de éteres coroa **8**, azaciclanos **9**, e ciclodextrinas **10** apresentam grande solubilidade em meio aquoso, enquanto que a presença de unidades cromóforas nos macrociclos **11**, **12**, **13**, e **14** confere ótimas propriedades de DMCL aos seus complexos de lantanídeos, e a presença de braços, como os encontrados em **9**, **13** e **14**, permite maior proteção tridimensional ao íon metálico, diminuindo sua interação com o solvente e aumentando ainda mais sua estabilidade cinética. Os calixarenos são estruturas macrocíclicas formada por quatro ou seis unidades de anéis aromáticos unidos por pontes metilênicas que conferem um grande poder de absorção molar; enquanto isso, ao contrário das ciclodextrinas, sua cavidade hidrofóbica proporciona a repulsão de moléculas de água próxima ao íon Ln(III), e sua funcionalização com grupos hidrofílicos potencializa a interação com íons metálicos [105].

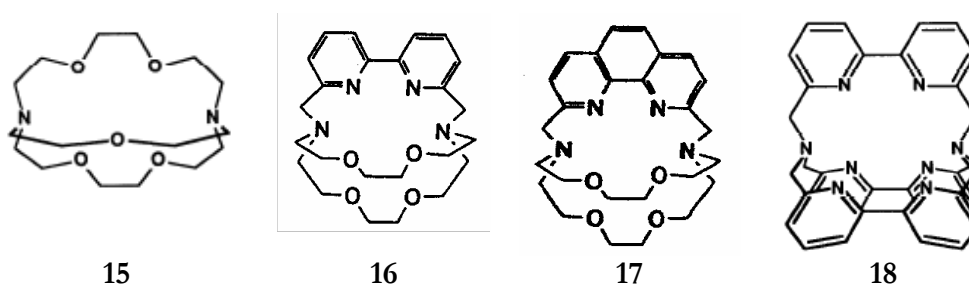


1.2.3.3. Criptantes

Os criptantes ou macrobiciclos são moléculas orgânicas altamente organizadas e funcionam como gaiolas, aprisionando o íon em uma cavidade tridimensional. Este tipo de encapsulamento permite uma blindagem eficiente do íon central contra interações das moléculas do solvente, ou de outras moléculas ou íons presentes em solução, além de dificultar prováveis trocas iônicas [12, 13].

O primeiro exemplo de estudos fotofísicos envolvendo íons lantanídeos encapsulados em criptantes foi com o ligante **15**, originalmente sintetizado para encapsular metais alcalinos [111]. O encapsulamento de íons Eu(III) neste criptante mostra claramente um aumento no tempo de vida da luminescência devido ao menor número de moléculas de água coordenada que seus respectivos macrociclos.

A fim de aumentar a luminescência desses criptatos, mediante a transferência de energia absorvida pelo ligante ao metal, são introduzidos grupos cromóforos nos ligantes. Os criptantes mais representativos são formados por anéis heterocíclicos, geralmente a bipyridina e a fenantrolina e encontram importantes aplicações biológicas [48, 112, 113, 114]. Como exemplo, o complexo de európio formado com o criptante **18**, composto por três unidades bipyridinas, resulta em maior estabilidade cinética e luminescência com maior tempo de vida que os criptantes **16** e **17**, que por sua vez são mais luminescente que seu respectivo ligante **15** [115].



1.2.3.4. Policarboxilatos

O grupo carboxilato presente nos ligantes destaca-se na complexação com íon lantanídeos por apresentar excelentes propriedades de quelação e conferir ao complexo alta solubilidade e estabilidade em soluções aquosa [30]. A presença de vários grupos COO^-

permite manipular a carga líquida no complexo e aumentar a aproximação ligante-lantanídeo graças às interações eletrostáticas. Logo, quanto maior o número de grupos carboxilatos no ligante, maior será a constante de formação do complexo. A estabilidade do complexo também aumenta tanto com a diminuição na distância entre os grupo carboxilatos, devido a limitada liberdade rotacional e translacional, como com o tamanho do anel formado na complexação, preferencialmente, anéis de 5 ou 6 membros, como exemplifica a figura abaixo [20]:

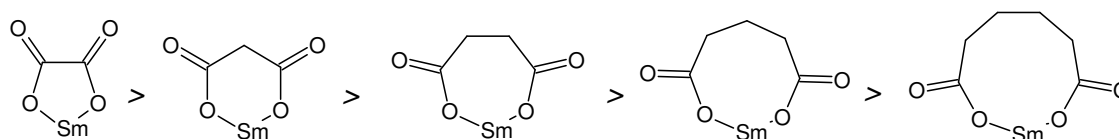


Fig. 13: Escala de estabilidade do complexo de samário com diferentes ligantes dicarboxilatos.

É observada uma grande dependência entre a constante de estabilidade complexo (β) e o pH do meio na formação de complexos de Ln(III) com espécies policarboxilatas. Em pH baixo (2-3) os grupos carboxilatos encontram-se protonados, aumentando assim a concentração do metal livre em solução [20] e diminuindo a estabilidade termodinâmica dos complexos. Ao aumentar gradativamente o pH, os grupos carboxilatos são desprotonados e uma maior interação iônica ocorre entre o ligante e o Ln(III). Aí começa uma competição entre a reação de complexação e a hidrólise do Ln(III) ($6 < \text{pH} < 7$) formando espécies coloidais hidroxos, $[\text{Ln}(\text{OH})]^{2+}$ e $[\text{Ln}(\text{OH})_2]^+$; até que em pH's altos (> 8) ocorre a formação do $\text{Ln}(\text{OH})_3$, altamente insolúveis em soluções aquosas ($K_{\text{ps}}(\text{Eu}) = 3,4 \times 10^{-22}$; $K_{\text{ps}}(\text{Gd}) = 2,1 \times 10^{-23}$) (Fig. 14) [116, 117, 118]. Devido à contração lantanídica, quanto mais pesado for o íon Ln(III), menor será seu raio iônico e maior será sua tendência em hidrolisar [1, 118].

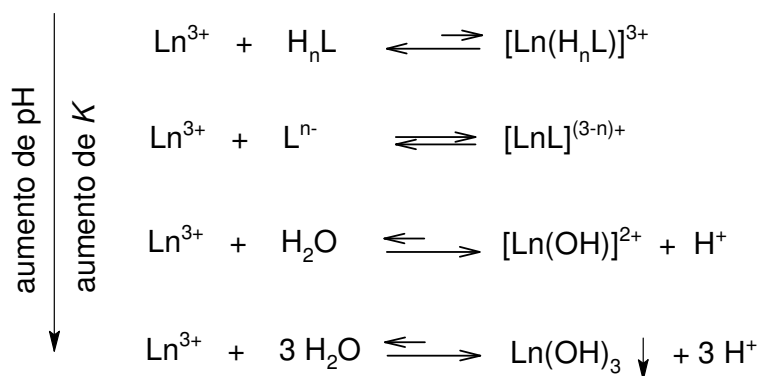


Fig. 14: Espécies envolvidas na complexação entre um ligante carboxílico (H_nL) e lantanídeos (Ln^{3+}) em diferentes pH's.

Ao se utilizar ligantes contendo grupos poliaminocarboxilatos, a precipitação do $\text{Ln}(\text{OH})_3$ não é observada, mesmo em altos pH's [1]. Isso se deve aos elevados valores de pK_a 's conferidos aos ligantes, graças aos vários grupos carboxilatos e a presença do grupo amino, onde o nitrogênio também apresenta propriedades quelantes. Dentre os diversos ligantes que apresentam esse grupo, destacam-se por suas inúmeras aplicações biomédicas *in vivo*, especialmente como agentes de contraste em RMI, os compostos alifáticos e macrociclos representados na Fig. 15 e seus respectivos derivados lipofílicos [2, 32, 33, 49, 68, 69, 73, 101, 119].

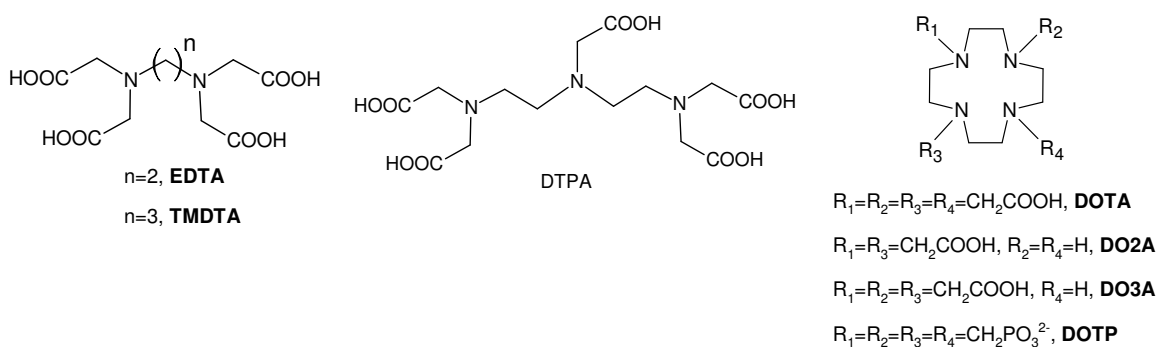


Fig. 15: Exemplos de alguns ligantes poliaminocarboxilatos.

Além da grande solubilidade e estabilidade que o grupo policarboxilato oferece aos ligantes coordenados a íons $\text{Ln}(\text{III})$, também apresenta-se como excelente doador no processo de transferência de energia, o que é de grande interesse em fluoroimunoensaios. Para

tanto, faz-se necessário a presença de grupos cromóforos, preferencialmente com heteroátomos quelantes (Fig. 16) [120].

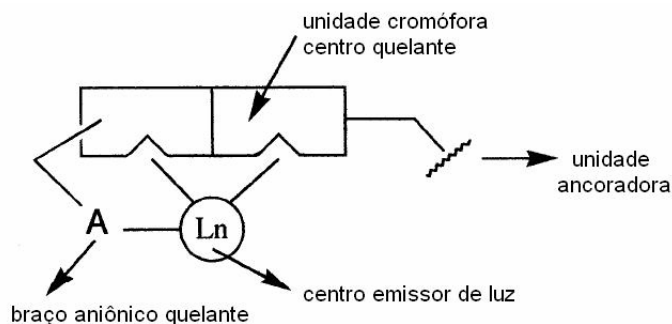
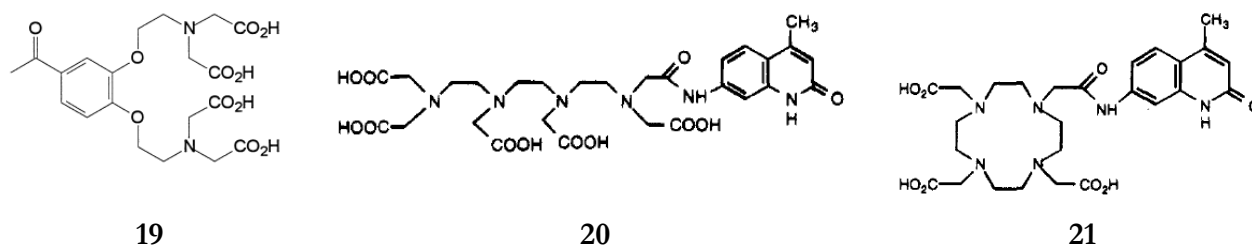


Fig. 16: Representação geral do complexo de lantanídeo formado com quelantes cromóforos e aniônicos (carboxilato).

Como exemplo, tanto os complexos de Eu quanto de Tb, formados com os ligantes lineares e macrocíclicos **19-22** são altamente luminescentes e apresentam tempo de vida de luminescência na ordem de milisegundos, espectros de emissão com linhas finas (<10 nm de largura na meia-altura), grande separação de Stokes (>150 nm), excelente solubilidade em água, moderada absorção e alto rendimento quântico em solução aquosa [10, 24, 121], onde se destaca o **19** com rendimento quântico de 100% em solução metanólica e 95% em solução aquosa quando complexado com Tb(III) [121].



1.2.3.5. Metodologias de Ciclização

Desde a descoberta dos éteres coroas por Pedersen há 40 anos [122], várias metodologias sintéticas têm sido desenvolvidas na preparação de macrociclos contendo heteroátomos e grupos funcionais. Entretanto não é fácil encontrar um método geral para

sintetizar esses ligantes, onde normalmente são envolvidas várias etapas de reação de difícil execução e baixo rendimento. Essa dificuldade geralmente se dá pela necessidade de etapas de ciclização, que pode ser agravada com a obtenção de anéis tensionados onde ângulos e comprimentos de ligações não são condizentes com a hibridização dos átomos envolvidos, e quando a conformação desejada precisa superar a barreira do impedimento estérico promovido por substituintes.

A obtenção de coronantes geralmente ocorre em ciclizações 1:1, 2:2 e através de reações intramoleculares (Fig. 17), enquanto que os criptantes são obtidos em ciclizações 1:1, 1:2 e 2:3 (Fig. 18) [123]. Para que seja promovida a reação de ciclização, os grupos funcionais existentes nos extremos das cadeias devem se aproximar vencendo especialmente barreiras entrópicas. O uso de condições de síntese envolvendo alta diluição ($[\text{reagentes}] < 2 \text{ mmol.L}^{-1}$) ou altas pressões ou uso de cátions metálicos que permitam o efeito “template”, aumenta consideravelmente o rendimento das ciclizações e diminui as policondensações [124, 125, 126].

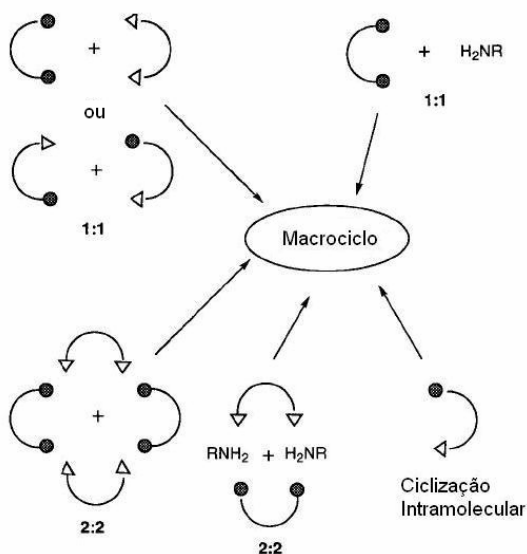


Fig. 17: Principais estratégias utilizadas na preparação de coronantes.

Dentre os vários métodos envolvidos nas ciclizações, tanto de coronantes como de criptantes, destacam-se: i) a reação de Mannich [123], onde uma amina é tratada com um aldeído e um ácido fraco, ii) condensações de diaminas primárias ou secundárias com dialetos

[127, 128]; iii) e as reações que envolvem acoplamentos sp^2-sp^2 [129, 130], tais como as reações de Ullmann, Kharasch, Negishi, Stille e Suzuki.

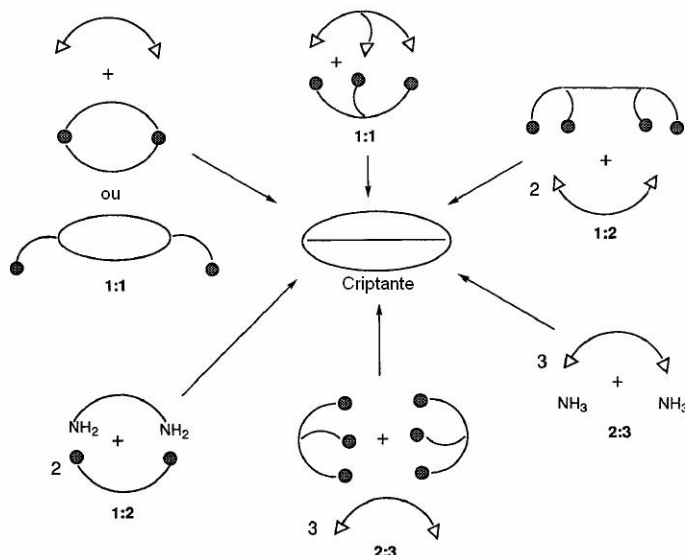


Fig. 18: Principais estratégias utilizadas na preparação de criptantes.

1.3. POLÍMEROS DE COORDENAÇÃO

Os polímeros de coordenação são substâncias metaloinorgânicas, compostas por metais centrais ligados por conectores orgânicos (monômeros) através de ligações coordenantes. As unidades monoméricas geralmente possuem grupos quelantes ligados por espaçadores (Fig. 19), e as propriedades conferidas a essas espécies poliméricas dependem tanto da natureza do ligante como do metal envolvidos na coordenação [131].

A coordenação de ligantes ressonantes a metais pode resultar em materiais condutores de elétrons e conversores de energia de grande interesse não apenas na química supramolecular, mas principalmente devido às potenciais aplicações em materiais eletrônicos, magnéticos e fotoativos [131]. Entretanto, a difícil purificação e caracterização desses polímeros de coordenação devem-se à grande insolubilidade resultante de conformações lineares ou helicoidais rígidas [132], ou devido à decomposição simultânea à sua dissolução [133]. A fim de aumentar a solubilidade e a extensão da cadeia polimérica são introduzidos substituintes volumosos nos espaçadores com o intuito de diminuir a compactação da cadeia. Um exemplo disso é apresentado no complexo de rutênio representado na Fig. 20 com grupos

metila ou adamantimetileno introduzidos nas unidades tetrapiridofenazina (espaçador) e bipyridinas [134].

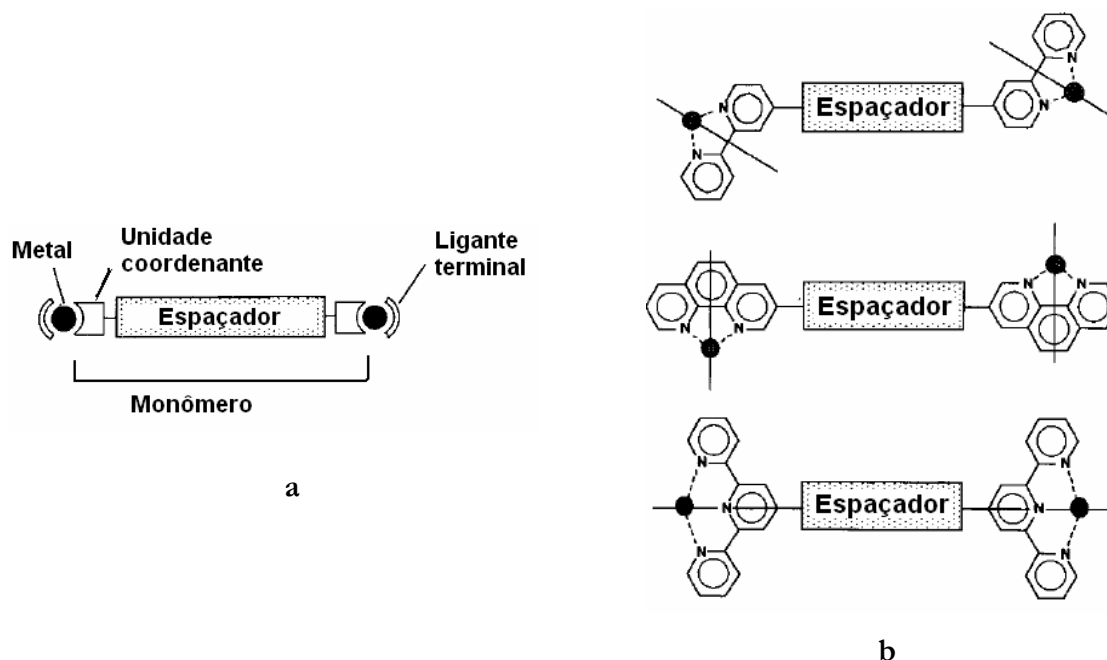


Fig. 19: (a) Representação esquemática de um complexo dinuclear e (b) um esquema mostrando a geometria estrutural de exemplos representativos de complexos dinucleares com monômeros à base de bipyridina, fenantrolina e terpiridina [131].

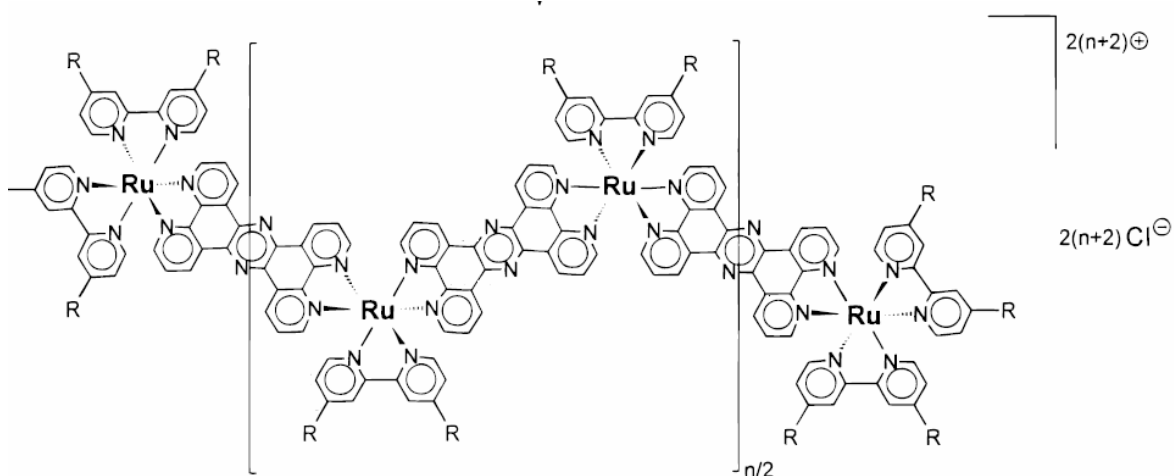


Fig. 20: Polímero de coordenação solúvel formado entre o rutênio e unidades tetrapiridofenazina e bipyridinas com substituintes R=metil ou adamantimetileno [134].

A purificação desses complexos poliméricos solúveis é feita, de modo muito limitado, por técnica de cromatografia de coluna [131], sendo o HPLC recentemente o mais utilizado o [135]. Suas caracterizações são realizadas, em grande parte, por GPC que determina o tamanho médio das cadeias, e por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C de alta resolução na determinação estrutural. Nessa última, a largura da linha espectral apresenta uma relação inversa com o tempo de relaxação spin-spin T_2 (ver seção 1.2.2). Em moléculas rígidas e poliméricas, o valor de T_2 está relacionado com a terceira potência do volume molar e, portanto, apresentam sinais mais largos que de seus respectivos ligantes livres [136, 137].

Em complexos de Ln(III) , ainda que insolúveis, a formação de uma cadeia polimérica também pode ser evidenciada pela largura da transição $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$ presente no espectro de emissão dos complexos de európio no estado sólido. De acordo com Bünzli e colaboradores, quando esta transição apresenta-se como uma linha fina e simétrica (largura de 1-2 cm^{-1} à meia altura), sugere-se a presença de uma única espécie luminescente ao redor do íon Eu(III) , ou seja, apenas um isômero [136, 138, 139, 140], mesmo assim não se pode excluir a presença de espécies com simetrias onde essa transição é proibida [140, 141]. Entretanto, quando essa se apresenta como uma banda larga (entre 15 e 30 cm^{-1} à meia altura) é constatada a existência de um complexo polimérico, cuja distribuição estatística dos ligantes ao redor do íon central apresenta diferentes configurações [20, 142, 143].

A formação de complexos poliméricos de coordenação tendo-se íons Ln(III) como metal de ligação encontra-se descrita na literatura, apesar de ainda ser pouco explorada. Nesses trabalhos o Gd(III) é o mais estudado devido às suas propriedades paramagnéticas, e como espaçadores geralmente utilizam-se de unidades quelantes com grupos carboxilatos, resultando cadeias infinitas. Recentemente Julve e colaboradores têm divulgado diversos trabalhos sobre complexos poliméricos formados a partir de ácidos malônicos e Ln(III) [14, 144, 145, 146]. Os autores mostram uma estrutura cristalográfica tridimensional de uma rede polimérica formada com o íon Gd(III) , evidenciando a forte interação eletrostática entre o metal e o grupo carboxilato através de pontes bidentadas e quelatas (Fig. 21) [14].

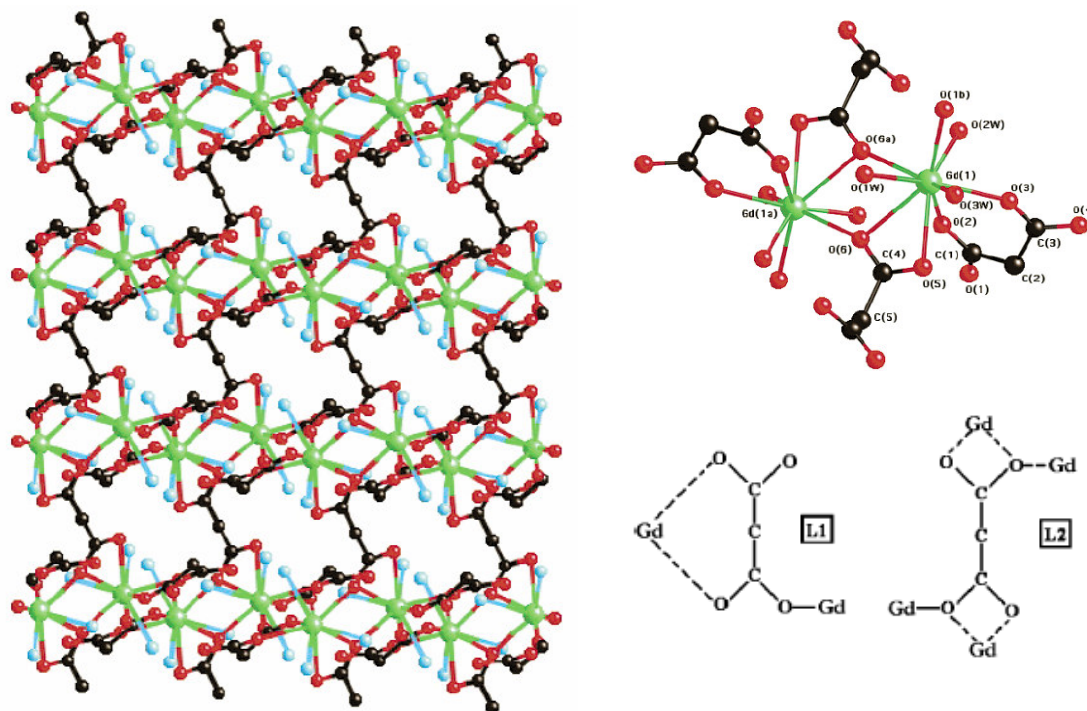


Fig. 21: Polímero de coordenação entre íons Gd(III) e malonatos: (a) rede polimérica, (b) unidade de repetição, (c) modos de coordenação [14].

Esse polímero de coordenação formado entre o Gd(III) e o malonato apresenta uma pequena distância entre os íons Gd(III) ($4,3\text{\AA}$) devido à forte ligação eletrostática Gd-O-Gd, resultando em polímeros com propriedades ferromagnéticas [14]. Uma nova rede polimérica 3D de coordenação com íons Gd(III) também foi caracterizada por raio-X (Fig. 22), evidenciando a polimerização através das pontes de hidrogênio formadas entre o nitrogênio do grupo ciano dos ligantes dicianamida e o hidrogênio da água coordenada [15]. Esse tipo de coordenação resultou em uma maior distância Gd---Gd ($11,1\text{\AA}$) e uma fraca interação antiferromagnética entre os íons Gd(III).

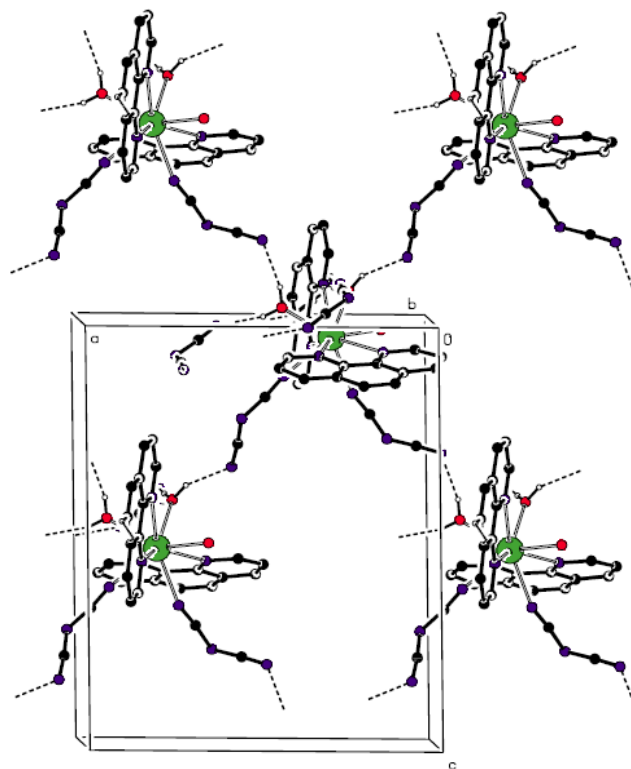


Fig. 22: Polímero de coordenação Gd-dca-Phen evidenciando a polimerização por pontes de hidrogênio [15].

1.4. MICELAS

Micelas são agregados de moléculas surfactantes suspensos em água, frequentemente utilizadas como solubilizadores e transportadores de drogas em várias áreas da tecnologia farmacêutica e em pesquisa de liberação controlada de fármacos, com a grande vantagem de serem biocompatíveis e biodegradáveis [70]. Elas se encontram presentes em kits comerciais de fluoroimunoensaios (Eurofluor-STM [49], e Quantum DyeTM [147, 148, 149]), e têm sido bastante estudadas e utilizadas em conjunto com agentes de contrastes em RMI [69, 70, 75].

A estrutura (formato e tamanho) da micela depende tanto das propriedades do surfactante (tamanho da cadeia linear hidrofóbica e densidade eletrônica, por exemplo) como das condições da solução, tais como temperatura, pH, concentração, presença de impurezas [150]. Quanto à estrutura, as moléculas surfactantes podem ser classificadas como iônica e não-iônica dependendo da carga formal do grupo polar, onde as iônicas podem ser divididas em aniônicas, catiônicas e zwitteriônicas [151, 152]. A representação esquemática de uma micela e alguns exemplos de surfactantes são mostrados na Fig. 23.

Apesar do transporte de drogas por sistemas micelares ser bem desenvolvido e utilizado na área farmacêutica [153], a aplicação conjunta entre micelas e agentes de contraste (AC) na RMI é relativamente nova e seu emprego apresenta-se bastante promissor devido à formação de uma ligação não-covalente [73, 154]. Além da solubilização de agentes de contrastes lipofílicos, a combinação das micelas com AC e fármacos permite uma visualização do exato sítio onde a droga está sendo depositada com uma excelente resolução anatômica. Isso se deve à tendência das micelas em se acumularem espontaneamente em áreas específicas do corpo com comprometimento vascular (tumores e infartos) através do efeito de permeabilidade e retenção [69, 70, 75].

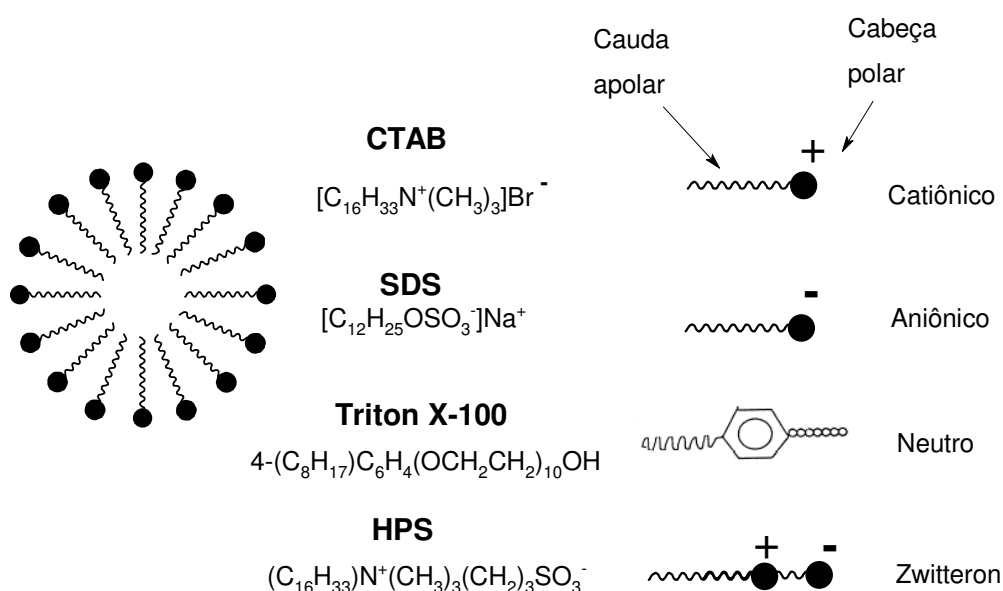


Fig. 23: Representação esquemática e fórmulas químicas de alguns surfactantes.

Em fluoroimunoensaios, as micelas também são utilizadas para solubilizar os complexos de lantanídeos insolúveis em meio aquoso, além de impedir que moléculas de água do meio se coordenem com o íon central, otimizando assim o processo de luminescência [45, 149, 148, 147, 155].

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

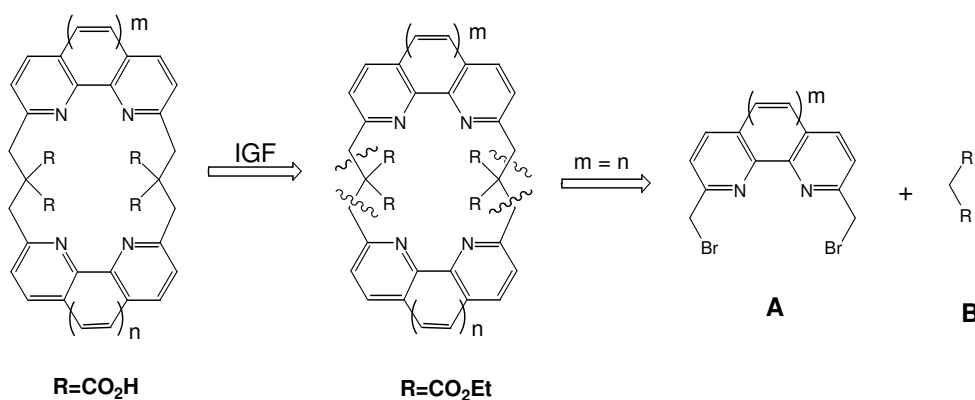
2.1. LIGANTES

A proposta inicial desse trabalho foi sintetizar uma nova classe de ligantes, apresentada anteriormente na Fig. 1, que reunisse em uma única estrutura macrocíclica grupos carboxilatos e piridínicos (bipiridina e fenantrolina). No intuito de sintetizá-las, fizeram-se algumas análises retrossintéticas como mostram as seções seguintes.

2.1.1. Primeira retrossíntese

Como primeiro passo sugere-se uma “Interconversão de Grupo Funcional” (IGF), a fim de proteger os grupos ácidos carboxílicos na forma de ésteres. Dentre as três estruturas propostas na Fig. 1, duas chamam atenção especial devido à elevada simetria: Aquelas com duas unidades de bipiridinas (Fig. 1a) ou duas unidades de fenantrolinas (Fig. 1b). No intuito de sintetizá-las, fez-se inicialmente uma análise retrossintética de seus respectivos ligantes (Esq. 1).

Esq. 1:

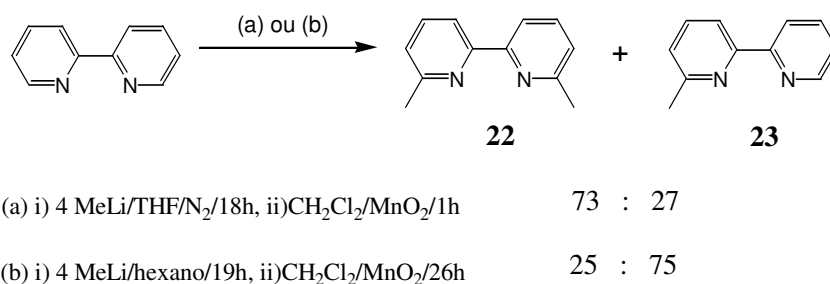


O método proposto apresenta um pequeno número de etapas de reação e dois fragmentos simples (*A* e *B*), onde o fragmento *B* é o dietilmalonato, disponível comercialmente e de baixo custo, e o fragmento *A* é a unidade aromática (bipiridina se $m=0$, ou fenantrolina se $m=1$). Entretanto, para uma maior quimioseletividade, essa retrosíntese apenas se aplica para $m=n$ no fragmento *A*, ou seja, as unidades aromáticas devem ser iguais. Sendo assim, os macrociclos simétricos podem ser obtidos em uma única etapa de ciclização 2:2 através da dialquilação do fragmento *B* com o fragmento *A* (Esq. 1).

2.1.1.1. Síntese do fragmento *A*, com $m=0$, e seus precursores.

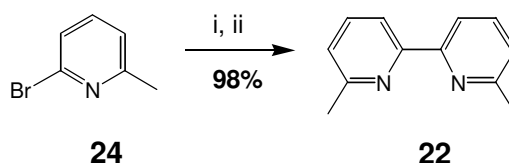
O fragmento *A* com $m=0$, proposto na análise retrosintética (Esq. 1), apresenta-se disponível comercialmente, entretanto seu custo elevado incentivou sua síntese em laboratório. Este também pode ser obtido através de diversas rotas sintéticas descritas na literatura [54-61], tendo-se como precursor o composto **22**, que por sua vez pode ser sintetizado utilizando-se de métodos clássicos de alquilação a partir da 2,2'-bipiridina e MeLi (Esq. 2) [156]. A fim de otimizar o rendimento da reação, dois solventes foram investigados (THF e hexano). Analisou-se o produto bruto a partir do espectro de RMN ^1H que indicou a formação dos produtos **22** e **23** em diferentes proporções, dependendo do solvente utilizado (Esq. 2). Em ambos os casos, obtiveram-se 14% de rendimento total, entretanto houve favorecimento na formação da espécie **22** (73%) ao utilizar o THF. Além do baixo rendimento, foi encontrada grande dificuldade no processo de separação das duas espécies **22** e **23**.

Esq. 2:



Um novo método de síntese de **22** foi baseado no homo-acoplamento redutivo do haleto de arila **24**, usando um processo eletroquímico, catalisado por um complexo de níquel; desenvolvido e otimizado pelos Drs. Marcelo Navarro e Joachim Demnitz [157, 158]. Este procedimento requer condições brandas, um processo simples de extração e rendimento reprodutivo e elevado do produto puro (Esq. 3).

Esq. 3:

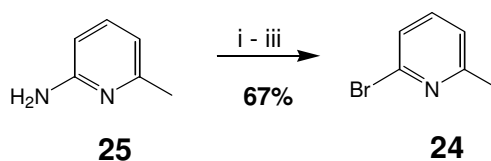


i) $e^-/\text{Fe}_{\text{anodo}}/\text{NaI}/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{dibromoetano}/\text{DMF}/\text{N}_2$, ii) $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ 50%/CH₂Cl₂.

A utilização do DMF anidro deve-se à prevenção da formação da picolina favorecida na presença da água [157]. A corrente aplicada foi de 100 a 200 mA, de modo que o potencial monitorado não ultrapassasse $|2,0 \text{ V}|$, caso contrário também seria favorecida a formação da picolina. O tempo de reação foi calculado de acordo com a quantidade do material de partida **24**, de modo que a carga total aplicada fosse maior que $150 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($t=q/i$). A formação de uma mistura de cor negra indicou o fim da reação, também podendo ser acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 7/3) ou HPLC de alíquotas tratadas com NH₄OH e CH₂Cl₂.

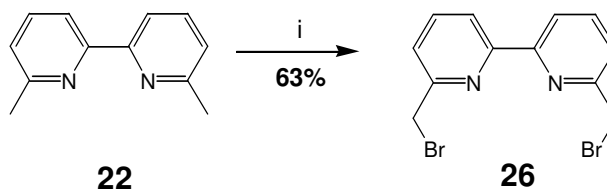
O material de partida **24** utilizado na síntese eletroquímica foi obtido a partir da diazotação seguida da substituição aromática nucleofílica de **25** (Esq. 4) [159]. Sua síntese requer um controle na temperatura de reação devendo estar em torno de -10°C. A purificação do produto bruto por destilação sob pressão reduzida, sugerida em literatura [159], permitiu a obtenção do produto puro em 53%, enquanto que a purificação por cromatografia em coluna (SiO₂, 95/5 hexano/AcOEt) resultou em 67% de rendimento.

Esq. 4:

i) HBr/Br₂, ii) NaNO₂, iii) NaOH.

A obtenção do fragmento $\mathcal{A}$ ($m=0$) **26** deu-se a partir da halogenação radicalar de **22** com NBS, utilizando-se o peróxido de benzoíla como iniciador e refluxo em CCl₄. Repetindo-se o procedimento encontrado em literatura [115], obteve-se **26** em baixos rendimentos (~3%), porém, ao irradiar-se o sistema de reação com lâmpada de tungstênio houve um aumento para 63% (Esq. 5). A fim de tornar a halogenação mais seletiva [160], substituiu-se o CCl₄ por CH₂Cl₂, entretanto o rendimento ficou abaixo de 30% após dois dias sob refluxo.

Esq. 5:

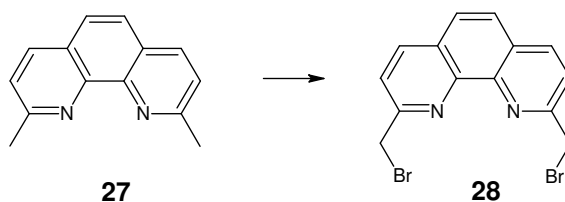
i) NBS/peróxido de benzoíla/CCl₄/hν/Δ.

2.1.1.2. Síntese do fragmento $\mathcal{A}$, com $m=1$, e seus precursores.

O fragmento $\mathcal{A}$ com $m=1$, **28**, pode ser obtido através da halogenação radicalar direta da neucuproina. Uma das rotas sintéticas realizadas apresenta-se como metodologia padrão descrita na literatura, onde se utilizou NBS como agente halogenante, e peróxido de benzoíla como iniciador sob irradiação de luz de tungstênio e refluxo em CCl₄ (Esq. 6a) [88]. Devido ao alto custo do solvente CCl₄, ao grande número de subprodutos e ao baixo rendimento obtido nessa reação, métodos alternativos também foram investigados. Um deles consistiu na reação radicalar com o NBS, sob aquecimento em forno de microondas doméstico [161]. Essa nova

alternativa apresentada na *condição b* (Esq. 6) apresentou-se mais vantajosa que a *condição a* (Esq. 6), pois apesar de apresentar menor rendimento (11% X 18%), esta utilizou curto tempo de reação e dispensou o uso de solvente, iniciador e luz. O tempo de irradiação a 1350 W foi otimizado para 15 min partindo-se de 0,19 mmol de **27**. Em ambas as reações onde se utilizou NBS (*condições a e b* do Esq. 6) o produto bruto foi recristalizado em acetona/Et₂O apresentando rendimentos não-reprodutíveis. O grande número de subprodutos tornou-se um dos maiores problemas, pois dificultou a sua purificação. Frações puras foram de difícil obtenção e traços de algum dos subprodutos permitiram a fácil decomposição de **28**, ainda que conservado em freezer sob abrigo da luz. Esta decomposição apresentou-se ainda mais rápida quando o produto encontrava-se em solução.

Esq. 6:

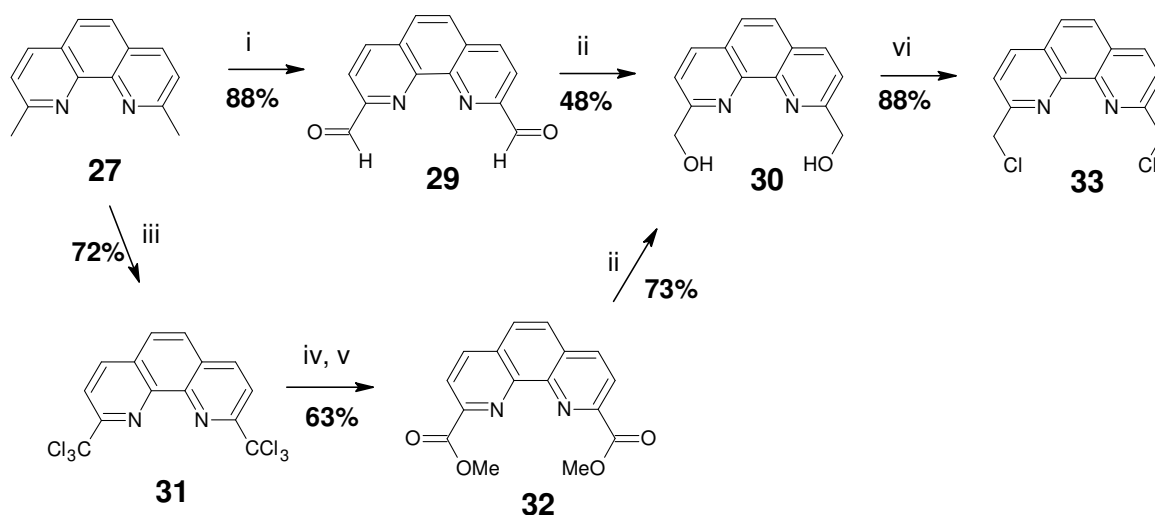


Condições		Rendimento
a) 2,2 NBS/(PhCO ₂) ₂ O ₂ /CCl ₄ /hν/Δ/1 h	→	18% [88]
b) 2,0 NBS/microondas/15 min	→	11% [161]
c) 2,0 Br ₂ /CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O/hν/Δ/5 h	→	8% [162]

Outra rota de síntese seguida foi baseada na investigação feita por Picard e colaboradores, que mostraram que variáveis como agente halogenante e solvente exercem grande influência na reatividade e seletividade da reação [162]. Nesta utilizou-se o Br₂ como agente halogenante em meio bifásico CH₂Cl₂/H₂O, 1/1, sob irradiação com luz de tungstênio (*condição c*, Esq. 6). Uma das vantagens apresentadas por este método foi a redução da quantidade de impurezas, entretanto houve uma diminuição no rendimento e a sua purificação também se mostrou de difícil execução e traços de impurezas ainda puderam ser detectados em espectros de RMN ¹H mesmo após sucessivas purificações.

Apesar das reações radiculares apresentadas no Esq. 6 mostrarem-se simples e diretas, foram evidenciadas grandes desvantagens devido à formação de vários subprodutos, o que reduziu o rendimento da reação e resultou em difíceis processos de purificação. Sendo assim, novas rotas de síntese foram investigadas a fim de se otimizar a síntese de **28** tendo-se destacado o método de substituição da hidroxila do precursor **30** pelo cloreto [163, 164]. Para tanto, fez-se necessário a síntese preliminar do diol **30**, seguindo-se duas rotas sintéticas diferentes, mostradas no Esq. 7.

Esq. 7:



i) SeO_2 /dioxano; ii) NaBH_4 /EtOH; iii) NCS/CCl_4 /peróxido de benzoíla/ $h\nu/\Delta$ /6 h; iv) H_2SO_4 /90°C, v) MeOH/Δ ; vi) PCl_5 / CH_2Cl_2 /2 h.

A obtenção do dialdeído **29** através da reação de oxidação de **27** foi feita com adição lenta do SeO_2 a fim de impedir a formação de subprodutos do selênio. Uma cautelosa filtração em celite, e posterior recristalização em DMF deveram-se à necessidade de remoção dos subprodutos coloidais do selênio [164].

O composto hexaclorado **31** foi obtido puro como cristais após reação radicalar de **27** com 6 equivalentes de NCS e purificação em cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2) [165]. A hidrólise com H_2SO_4 concentrado e subsequente esterificação “one-pot” com MeOH resultou em **32** com 77% de rendimento (90% de pureza). Sua primeira tentativa de purificação, seguindo metodologia utilizada em literatura, através de uma sublimação a vácuo não foi bem

sucedida [166]. Cristais puros foram obtidos a partir de purificação em cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 4/1) resultando em 63% de rendimento.

As reduções, tanto de **29** como de **32**, foram feitas utilizando-se as mesmas condições de síntese seguindo metodologia padrão com NaBH_4 em EtOH [167], resultando em diferentes rendimentos. Visto que cada uma dessas reações foi feita uma única vez, não se pode argumentar sobre a diferença; porém acredita-se que o rendimento da redução de **29**, ainda possa ser otimizado. Independentemente do baixo rendimento na obtenção do diol **30** partindo-se do dialdeído **29**, essa rota de síntese apresentou-se como a mais indicada por resultar em rendimento global maior (42%) que a outra (33%) proveniente do diéster **32**. Além disso, essa permitiu obter **30** em 2 etapas contra 3 do outro método.

A reação de substituição das hidroxilas no diol **30** por cloro, feita com PCl_5 , resultou no produto halogenado **33** em rendimentos moderados e reprodutíveis. A reação foi realizada à temperatura ambiente e o produto puro foi obtido após tratamento do produto bruto com NaHCO_3 e extração com CH_2Cl_2 . O haleto **33** apresentou-se estável a temperatura ambiente, ou mesmo em solução, diferentemente de quando obtido pelo método de halogenação radicalar direta, discutido anteriormente (Esq. 6).

Outras tentativas de substituição do -OH por -Br em **30** foram feitas utilizando-se metodologias descritas em literatura. Na primeira tentativa utilizou-se excesso de PBr_3 em CH_2Cl_2 após 7 horas sob refluxo [163, 168]. Esta se mostrou sem sucesso, entretanto pôde-se recuperar quase todo o material de partida. Tanto se utilizando da metodologia similar à desenvolvida por Baker e colaboradores [167, 169, 170] onde **30** foi tratado com HBr (48%) a 60°C por 3 dias, bem como da bromação de **30** com Ph_3PBr_2 (Br_2/PPh_3) em DMF durante agitação por 5 horas a temperatura ambiente sob atmosfera inerte [171], a reação resultou na formação do haleto **33** em baixos rendimentos numa mistura equimolar com o diol **30** de partida.

Em suma, apesar do haleto (Cl) fenantrolínico **33** ter sido obtido a partir de **27** (Esq. 7) após três etapas de reação (oxidação de **27**, seguida da redução de **29** e subsequente substituição nucleofílica aromática de **30**), foi observado o dobro no rendimento global (37%), comparado à halogenação radicalar direta de **27** (18%) (Esq. 6), resultando no haleto (Br) fenantrolínico **28**.

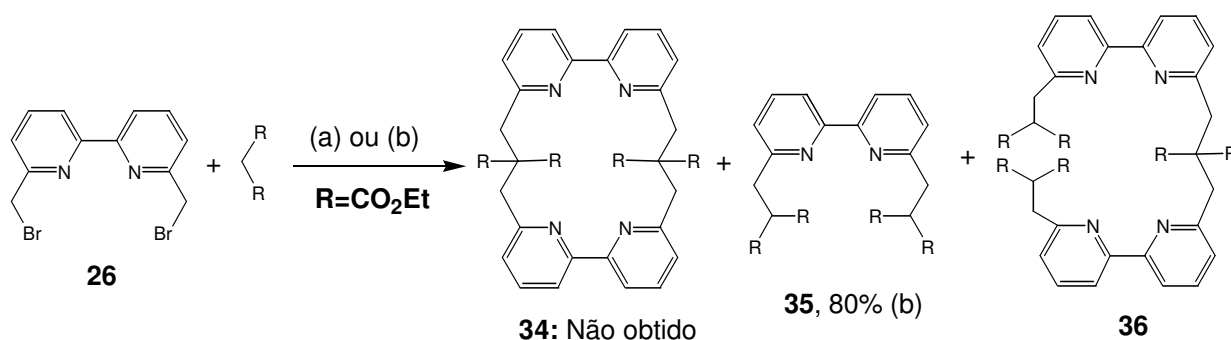
Em suma, comparando-se os Esq. 6 e Esq. 7, pode ser observado que, apesar do haleto (Br) fenantrolínico **28** poder ser obtido através da halogenação radicalar direta de **27** (18%) (Esq. 6), o haleto (Cl) fenantrolínico **33** foi obtido com o dobro do rendimento (global=37%), mesmo após 3 etapas de reação, a partir do mesmo material de partida **27** (Esq. 7).

2.1.1.3. Tentativas de Síntese de Criptantes Simétricos.

2.1.1.3.1. Macrocielo **34**

Como primeira tentativa de obtenção do macrocielo **34** em uma única etapa de reação, partindo-se do haleto **26** e do dietilmalonato, como proposto na primeira retrosíntese (Esq. 1a), utilizou-se Na_2CO_3 anidro como base em MeCN anidro a fim de permitir o efeito “template” promovido pelo íon Na^+ [124, 128], e temperatura de refluxo sob agitação e atmosfera de N_2 (Esq. 8). Mesmo utilizando-se um excesso de dietilmalonato (10 equiv.), a formação do macrocielo **34** não foi observada, recuperando-se o material de partida **26** ao deixar reagir por 4 dias, e obtendo-se o produto **35** após refluxo por 8 dias.

Esq. 8:



(a) $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{MeCN}/\Delta/\text{N}_2$; (b) $\text{NaH}/\text{THF}/\text{N}_2$.

Como nova tentativa de ciclização, a formação inicial do ânion do dietilmalonato foi realizada com excesso de NaH (20 equiv.) em THF anidro [163], seguida da adição do haleto

26 a temperatura ambiente, mantendo-se a condição de alta diluição (1 mmol.L^{-1}) (Esq. 8b). Utilizando-se dessas condições, duas rotas de síntese foram adotadas: i) um equivalente de **26** sólido foi adicionado à solução do ânion malonato e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 horas; ii) adicionou-se meio equivalente de **26** sólido, acompanhando-se a formação *in situ* do tetraéster **35**, e após 20 horas de reação seguiu-se com a adição de mais meio equivalente de **26**. Em nenhum desses dois procedimentos isolou-se o macrociclo desejado **34**, entretanto foi possível obter o tetraéster **35**.

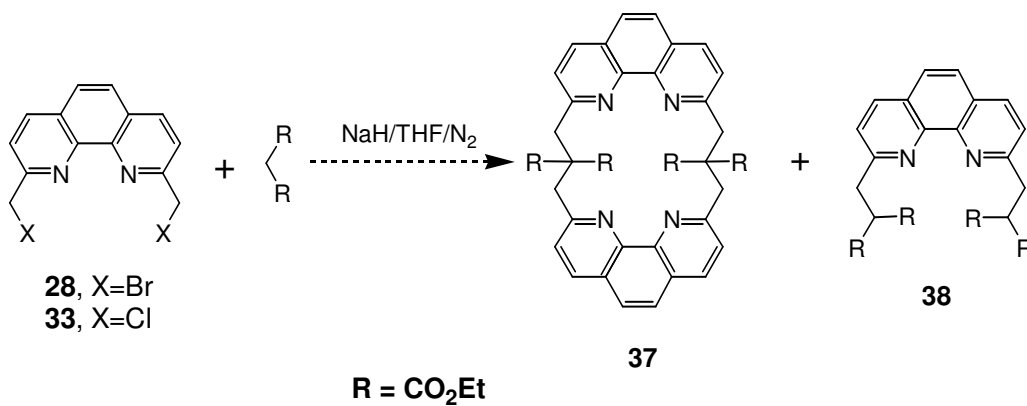
A síntese de **35** foi otimizada utilizando-se 3 equivalentes de dietilmalonato e 4 equivalentes de NaH em THF, agitando-se durante uma noite à temperatura ambiente (Esq. 8b) com rendimentos de até 80%, onde um dos principais subprodutos isolados foi **36**, caracterizado de acordo com análise de RMN ^1H e ^{13}C . Essas condições de síntese apresentaram melhores resultados que a proposta por Newkome e colaboradores que obtiveram **35** em 35% a partir da alquilação de **26** com dimetilmalonato utilizando K_2CO_3 como base em DMF [172].

2.1.1.3.2. Macrociclo **37**.

O segundo macrociclo simétrico proposto **37** apresenta duas unidades fenantrolinas. As tentativas de síntese através de ciclização 2:2 foram realizadas sob as mesmas condições de alquilação discutidas anteriormente (NaH/THF e alta diluição) a partir de quantidades equimolares do haleto fenatrolínico (**28** ou **33**) e o dietilmalonato. Baseando-se nas condições de síntese do diéster **35** (Esq. 8), também se tentou sintetizar o tetraéster **38** utilizando-se de excesso do dietilmalonato (Esq. 9).

Em ambos os casos, acompanhou-se a reação por CCD, utilizando-se como eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 98/2. Foi observado o desaparecimento do material de partida ($R_f=0,28$) e o surgimento de uma nova mancha ($R_f=0,12$). As reações foram finalizadas após 3 horas de agitação a temperatura ambiente com adição de MeOH, seguida da remoção dos solventes através de evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com hexano para remoção do excesso de dietilmalonato, então tratado com água e extraído exaustivamente com AcOEt, seguido de CHCl_3 e depois THF. Os extratos orgânicos foram analisados separadamente por CCD, indicando que o novo produto formado encontrava-se em maior concentração no extrato de THF.

Esq. 9:

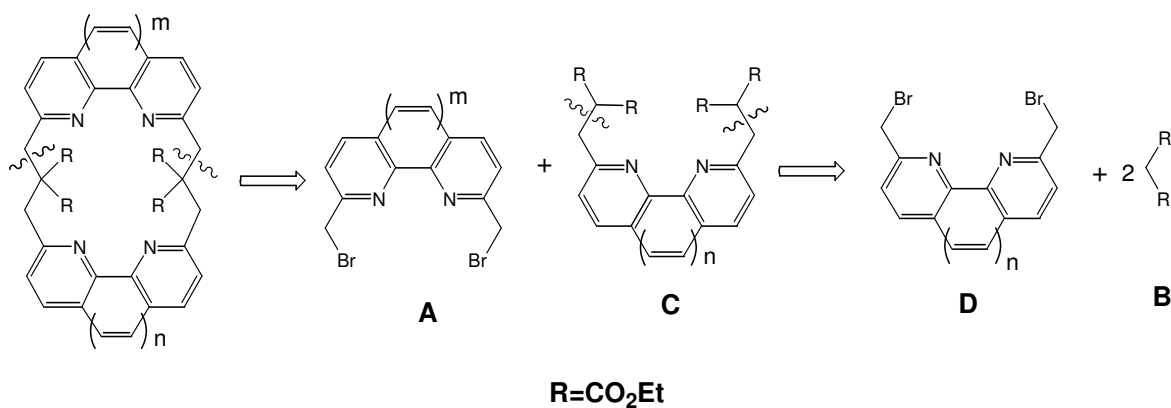


Os espectros de RMN ^1H de cada uma das frações indicaram a formação de uma nova espécie com sinais aromáticos, mas sem a presença do grupo malonato, uma vez que não foram encontrados sinais etoxicarbonila (entre 1 e 4 ppm).

2.1.2. Segunda Retrossíntese

Uma nova análise retrossintética (Esq. 10) foi feita, uma vez que não foi obtido êxito na obtenção dos macrociclos simétricos **34** e **37** em uma única etapa de reação, como proposta na primeira retrossíntese (Esq. 1).

Esq. 10:

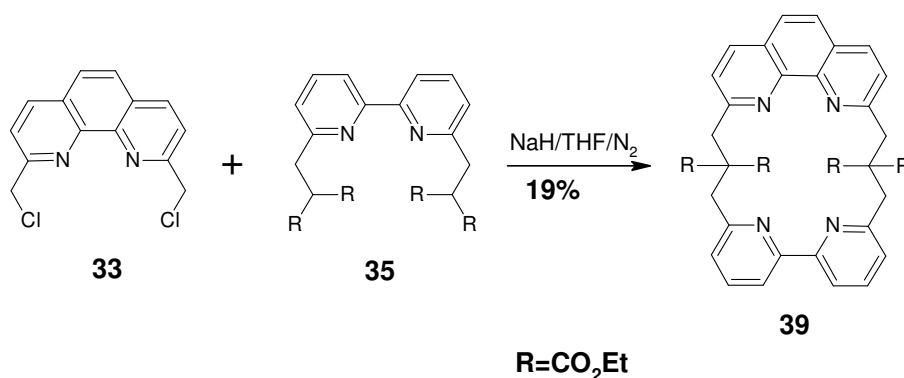


As vantagens dessa nova rota estão em apresentar maior quimioseletividade e de não ser limitada apenas a macrociclos simétricos, como proposto na primeira retrosíntese (Esq. 1), incluindo a possibilidade de síntese de macrociclos assimétricos com diferentes unidades aromáticas com $m=n$ ou $m \neq n$. Para tanto, utilizou-se o tetraéster **35** sintetizado anteriormente (Esq. 8) como o novo fragmento C, com $n=0$, lembrando-se que não foi possível a obtenção desse fragmento com $n=1$ (**38**, Esq. 9).

2.1.2.1. Macrociclo **39**.

Analisando-se a retrosíntese proposta no Esq. 10, sintetizou-se o macrociclo assimétrico **39** através da condensação do haleto **33** (fragmento A com $m=1$) com o diânion do tetraéster **35** (fragmento C com $n=0$) utilizando-se de condições de alta diluição em THF anidro (Esq. 11) [163]. A reação foi realizada de duas formas: i) adicionou-se lenta e simultaneamente ambos os reagentes **33** e **35** numa suspensão do NaH em THF sob refluxo; ii) adicionou-se a solução do haleto **33** sobre a mistura do diânion **35** em NaH e THF. Em ambos os casos, a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 19 horas e o produto bruto foi exaustivamente extraído com CHCl_3 . Independentemente da forma de adição dos reagentes, os produtos brutos obtidos em cada reação apresentaram-se semelhantes, segundo análise de RMN ^1H .

Esq. 11:



Vários métodos foram empregados na tentativa de purificação do material, tais como HPLC preparativa (fase reversa, MeCN/H₂O ou MeCN/H₂O/TFA 1%), CCD preparativa (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 98/2), coluna em cromatografia (Al₂O₃ neutra, AcOEt/MeOH, 99/1) e recristalização em MeOH, CHCl₃, CH₂Cl₂/MeOH, H₂O/MeOH, ou CHCl₃/MeOH/AcOEt. Apenas a recristalização em H₂O/MeCN forneceu o produto desejado como flocos levemente amarelados com 19% de rendimento de reação.

Esse produto foi caracterizado como o macrociclo **39**, segundo análise de RMN ¹H (Fig. 24), onde os singletos em 3,39 e 3,78 ppm indicaram a presença dos dois diferentes grupos metilênicos pertencentes às unidades bipiridina e fenantrolina, respectivamente. Os multipletos em 1,25 e 4,26 ppm caracterizaram os grupos etoxicarbonilas (CH₃ e CH₂, respectivamente). A região aromática da fenantrolina rígida continuou invariável, enquanto que o deslocamento do H-3 da unidade bipiridina variou para campo alto (8,29→7,92 ppm), sugerindo a nova conformação *syn*, imposta pela estrutura da macrociclo. O sinal do solvente CDCl₃ se sobrepôs ao dubleto do H-5-bpy em 7,28 ppm. Não puderam ser atribuídos ao macrociclo **39** os sinais apresentados em 0,9 e 1,7 ppm.

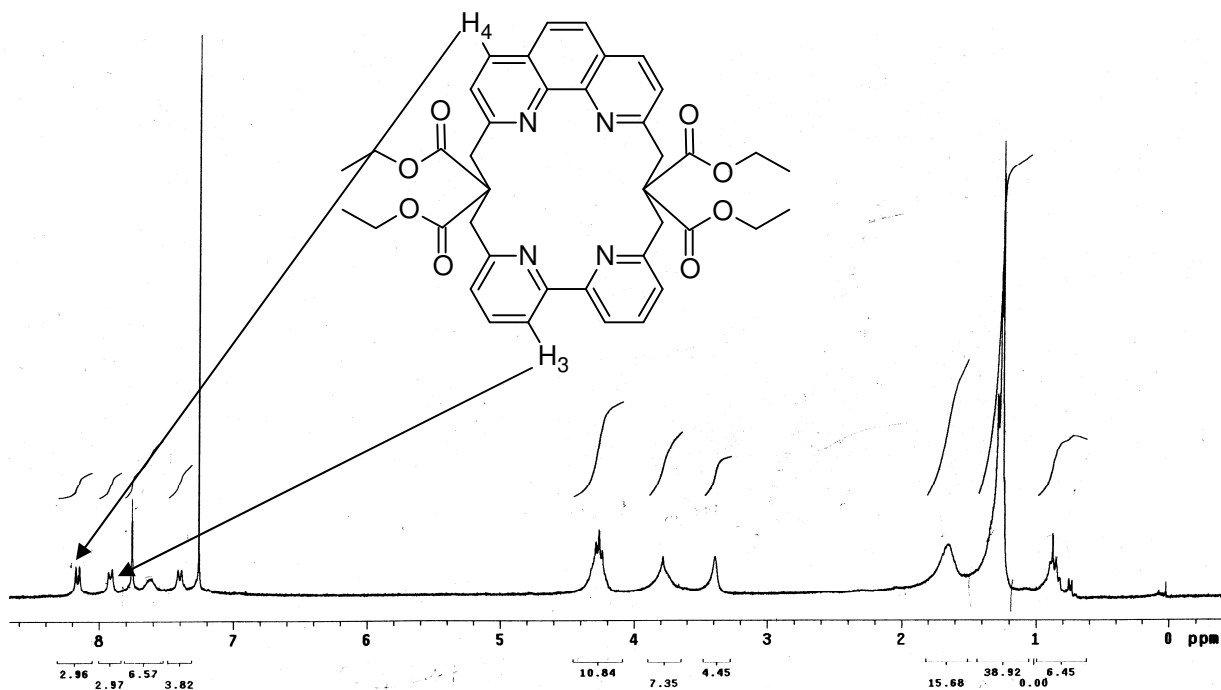


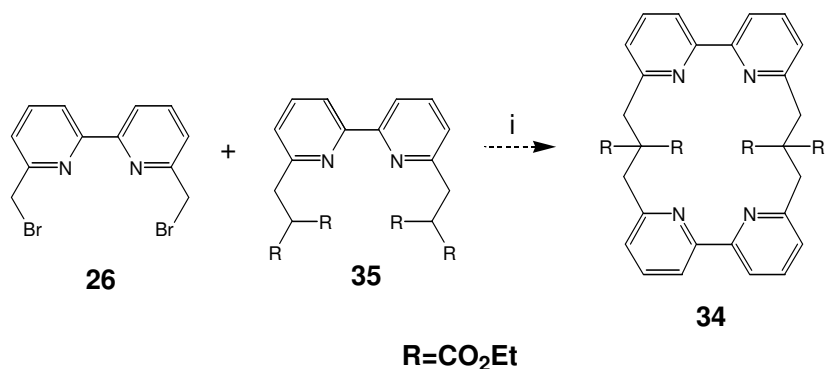
Fig. 24: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do macrociclo **39**.

2.1.2.2. Macrociclo **34**.

Tendo-se o haleto bipiridínico **26** e seu derivado tetraéster **35**, realizaram-se novas tentativas de obtenção do macrociclo simétrico **34**, como proposto na segunda rota retrossintética (Esq. 10).

Utilizando-se condições padrão de alquilação com malonatos (NaH/THF), obteve-se o diânion do tetraéster **35** ao qual foi adicionado 1,5 equiv. do haleto **26** em condições de alta diluição (1 mmol.L^{-1}) e a solução foi agitada durante 16 horas sob refluxo (Esq. 12). Nessa reação, ambos os materiais de partida foram consumidos, porém a ausência de sinais característicos na região entre 7-8 ppm do espectro de RMN ^1H do produto bruto indicou que não houve formação do produto **34**.

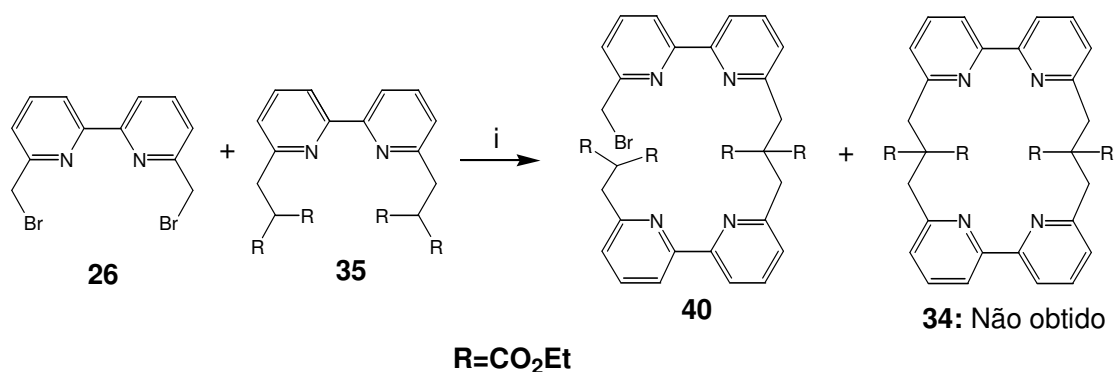
Esq. 12:



i) NaH/THF/ Δ /16 h/ N_2 .

Em uma nova tentativa de ciclização utilizou-se Na_2CO_3 anidro como base, MeCN anidro como solvente, alta diluição ($0,7 \text{ mmol.L}^{-1}$) e temperatura de refluxo sob agitação e atmosfera de N_2 [124, 128] por 6 dias (Esq. 13). A formação do macrociclo **34** não foi observada, isolando-se o composto monoalquilado **40**, segundo análise de RMN ^1H .

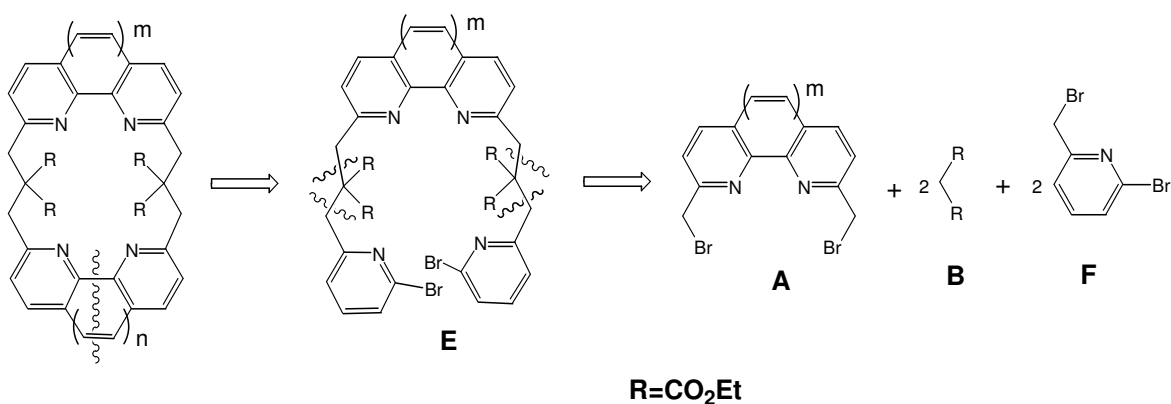
Esq. 13:

i) Na₂CO₃/MeCN/6 dias/ Δ /N₂.

2.1.3. Terceira Retrossíntese

Insistindo-se ainda a obtenção do macrociclo simétrico à base de dois anéis bipiridínicos **34**, fez-se outro planejamento sintético a partir de uma nova retrossíntese (Esq. 14). Esta permitiria sintetizar tanto macrociclos com a mesma unidade aromática, se esta fosse a bipiridina ($m=n=0$), como macrociclos com unidades diferentes, contendo uma fenantrolina ($m=1$) e uma bipiridina ($n=0$). Porém, vale salientar que essa retrossíntese limita-se apenas a moléculas com $n=0$.

Esq. 14:



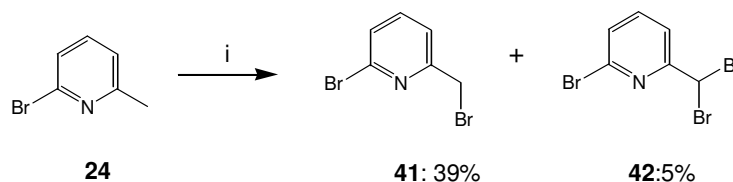
A ciclização do fragmento *E* requer um acoplamento sp^2 - sp^2 . Para este tipo de reação encontram-se vários métodos descritos na literatura [129] onde merecem destaques as sínteses

eletroquímicas [157, 158] e as reações de Ullmann [173], Kharasch [174], Negishi [175, 176], Stille [177], Suzuki [178].

2.1.3.1. Síntese do Fragmento *E* e seu Derivado Alquilado.

O fragmento *F* (**41**) foi sintetizado a partir de uma bromação radicalar da bromopicolina **24** com NBS em benzeno [179]. Como subproduto principal dessa reação, obteve-se o produto dibromado **42** com rendimento de 5% (Esq. 15).

Esq. 15:



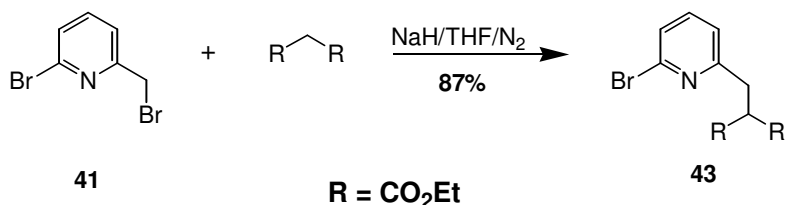
i) NBS/peróxido de benzoíla/benzeno/hv/Δ.

Os produtos obtidos foram purificados e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do IV, análise elementar e CG-EM. Entretanto, estes apresentaram problemas na caracterização por ponto de fusão. Observou-se p.f.=80-81°C para a produto monohalogenado **41** e 132-133°C para dihalogenado **42**, enquanto que na literatura mencionam-se os valores 138-139°C e 83-84°C, respectivamente [179]. Acredita-se ter havido um equívoco na referência utilizada com a troca de informações sobre os pontos de fusão, pois tanto as sínteses como as medidas e caracterizações foram executadas diversas vezes em nosso laboratório.

Visando a síntese do fragmento *E* (Esq. 14), fez-se inicialmente necessário a alquilação de um dos fragmentos *A* ou *F*. A alquilação do fragmento *A* com $m=0$ foi descrita anteriormente (**35**, Esq. 8), embora o mesmo não tenha sido possível para $m=1$. Enquanto isso, como método alternativo, fez-se a alquilação do fragmento *F* obtendo-se o diéster **43**

com rendimento de 87% a partir da condensação do ânion malonato e o produto monohalogenado **41** (Esq. 16).

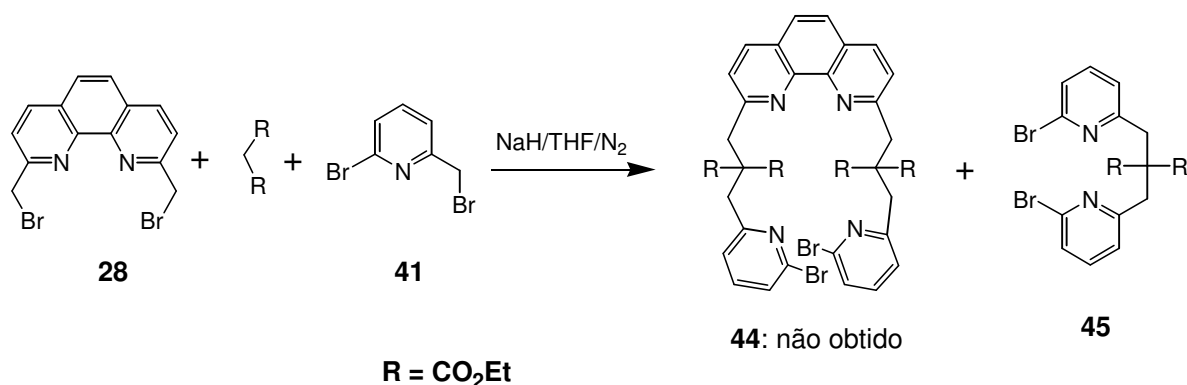
Esq. 16:



2.1.3.2. Síntese do Fragmento *F*, com $m=1$.

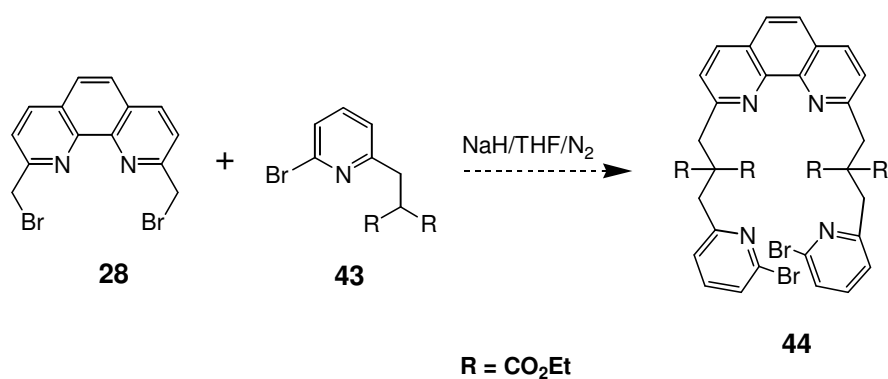
Como proposto no Esq. 14, seguiu-se com a síntese do fragmento *E* ($m=1$, **44**) a partir do dietilmalonato e dos fragmentos halogenados *A* ($m=1$, **28** ou **33**) e *F* (**41**). Para tanto, foram utilizadas as mesmas condições de síntese das demais alquilações (NaH/THF), onde o haleto fenantrolínico **28** reagiu com excesso de dietilmalonato (2,2 equiv.), seguido da adição *in situ* do haleto piridínico **41** (Esq. 17). Este método foi adotado porque tentativas anteriores do isolamento do intermediário tetraéster **38** mostraram-se fracassadas (seção 2.1.1.3.2). Acompanhou-se a reação por CCD ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 98/2) que indicou o fim da reação devido ao consumo dos materiais de partida e o surgimento de um novo produto após 24 horas da adição de **41**. A análise do espectro de RMN ^1H do produto bruto indicou que não houve a formação do composto **44**, sendo isolado e caracterizado o composto **45** como produto principal da reação.

Esq. 17:



A fim de aumentar a quimioseletividade e evitar a obtenção do produto **45**, tentou-se sintetizar o composto **44** a partir do diéster piridínico **43** e do haleto **28** (Esq. 18). Também se acompanhou a reação por CCD (CHCl₃/MeOH, 98/2) sendo observado o consumo dos materiais de partida e a formação de vários produtos. Uma análise do RMN ¹H indicou que não houve formação do produto **44**.

Esq. 18:



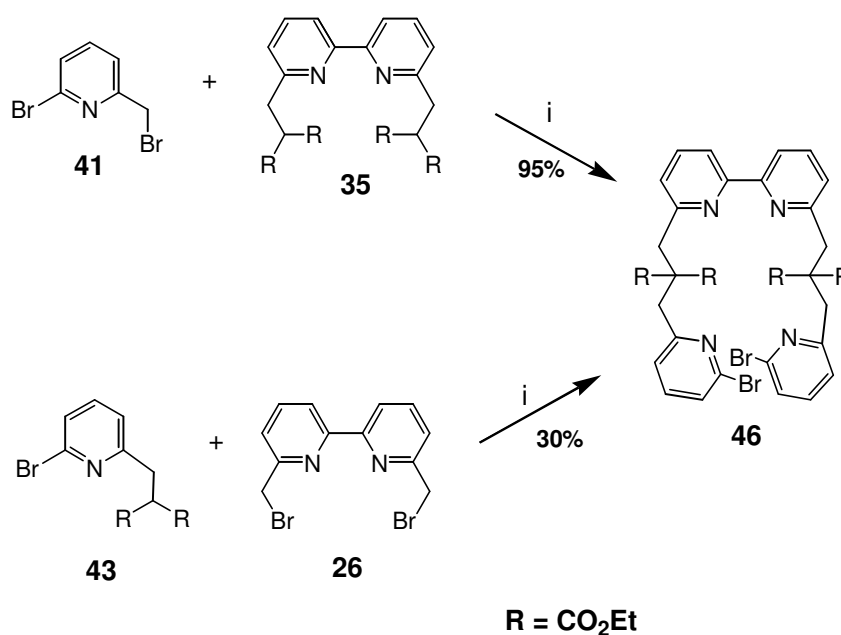
2.1.3.3. Síntese do Fragmento *F*, com *m*=0.

O composto **46**, proposto como fragmento *E* (*m*=0) na terceira retrosíntese (Esq. 14), foi sintetizado a partir da alquilação dos precursores halogenados **26** e **41**, seguindo-se dois caminhos sintéticos diferentes (Esq. 19). Utilizando-se da primeira rota, obteve-se 95%

do produto **46** partindo-se da alquilação do haleto picolínico **41** com o diânion de **35**, entretanto a obtenção de **46** a partir da alquilação do haleto bipyridínico **26** com o ânion de **43** teve um baixo rendimento (30%), mesmo utilizando-se as mesmas condições de síntese (NaH/THF).

A diferença no rendimento pode ser atribuído ao efeito indutivo, promovido pelo bromo na posição 6 da piridina do diéster **43** [65]. Aparentemente, o bromo estabiliza o ânion malonato, formado em **43** sob ação do NaH, inibindo seu poder de ataque nucleofílico e consequentemente diminuindo o rendimento do composto **46** quando sintetizado por esta rota.

Esq. 19:



i) NaH/THF/N₂.

O espectro de RMN ¹H de **46** mostra dois singletos em 3,51 e 3,53 ppm, característicos dos dois diferentes grupos metilênicos ligados às unidades bipyridina e piridina, respectivamente (Fig. 25). Na região dos aromáticos destaca-se o dubleto em 8,24 ppm, indicando a orientação *anti* adotada pela unidade bipyridina, devido às interações por forças de van der Waals entre o H₃-bpy e o N-bpy. Esta conformação permite que o H₃-bpy seja

desblindado pelo efeito anisotrópico do anel aromático, deslocando este sinal para regiões de campo baixo [180].

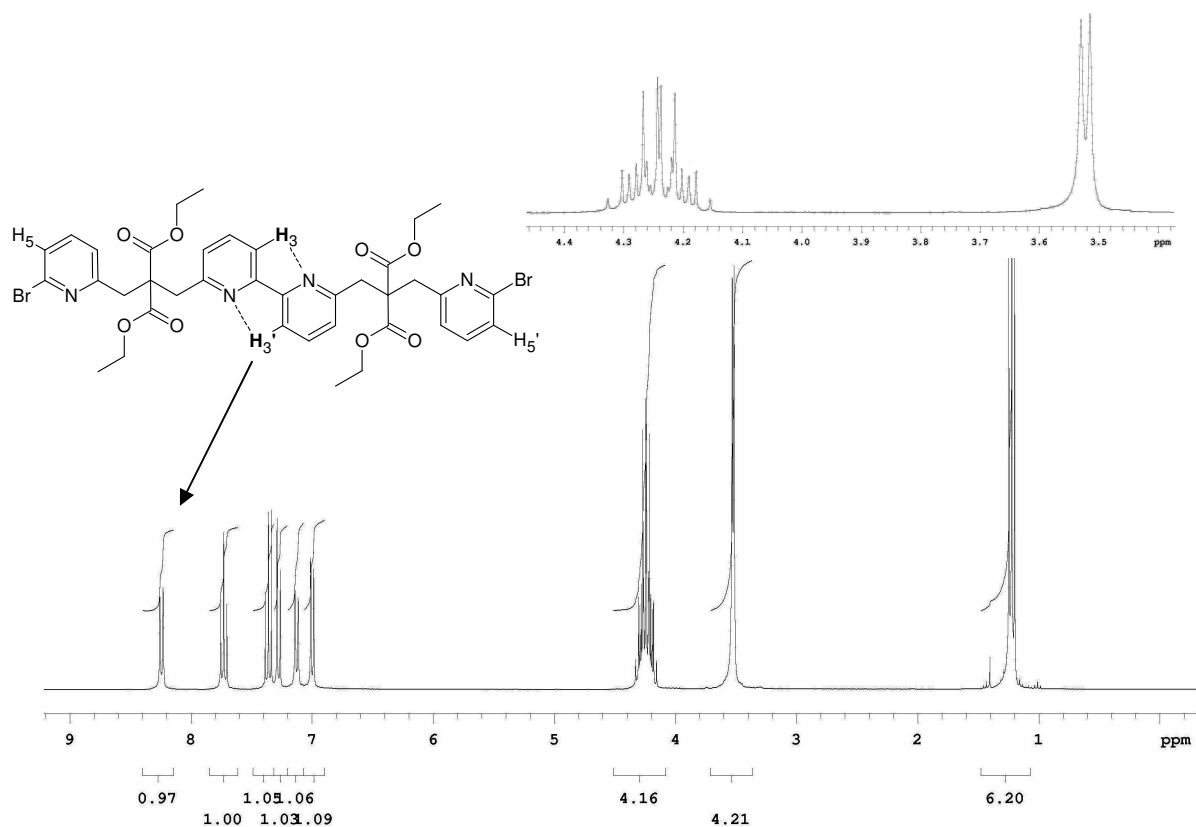


Fig. 25: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **46**.

O espectro de absorção de **46** tanto em CHCl_3 como em EtOH (Fig. 26) apresenta-se como a soma dos espectros de absorção dos cromóforos separados **24** (piridina) e **35** (bipiridina + malonato). Sendo assim, no espectro de **46**, a banda em 279 nm pode ser atribuída às unidades piridina, enquanto que as bandas em 240, 293 e 310 nm correspondem à unidade bipiridina.

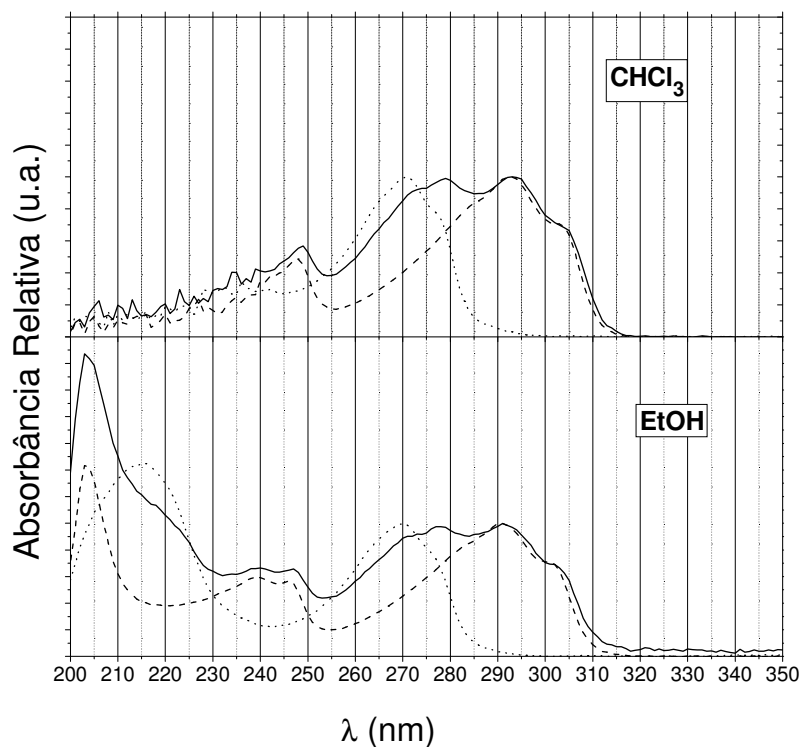


Fig. 26: Comparação dos espectros de absorção entre o composto **46** (linha sólida) e seus precursores **35** (linha tracejada) e **24** (linha pontilhada) em CHCl_3 e EtOH. Os espectros encontram-se normalizados para melhor comparação.

Considerando-se a conformação *anti* de **46**, fez-se uma otimização de sua geometria utilizando-se de um programa computacional Hyperchem versão 7.0 (Fig. 27). Nesta pode-se observar que os átomos de bromo piridínicos encontram-se muito distantes um do outro. Esse resultado sugere dificuldades no acoplamento piridina-piridina, passo este sugerido na terceira retrosíntese (Esq. 14) como próxima etapa de reação para a obtenção do macrociclo **34**.

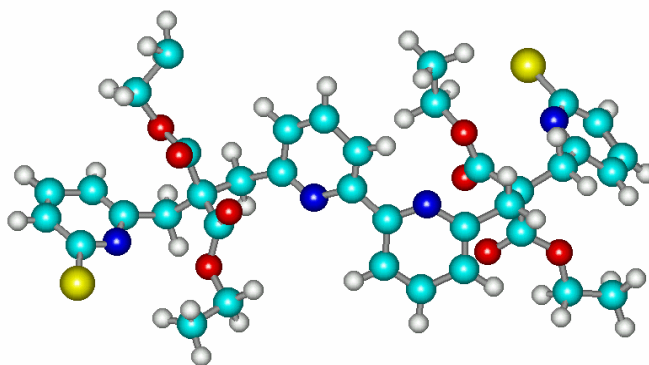
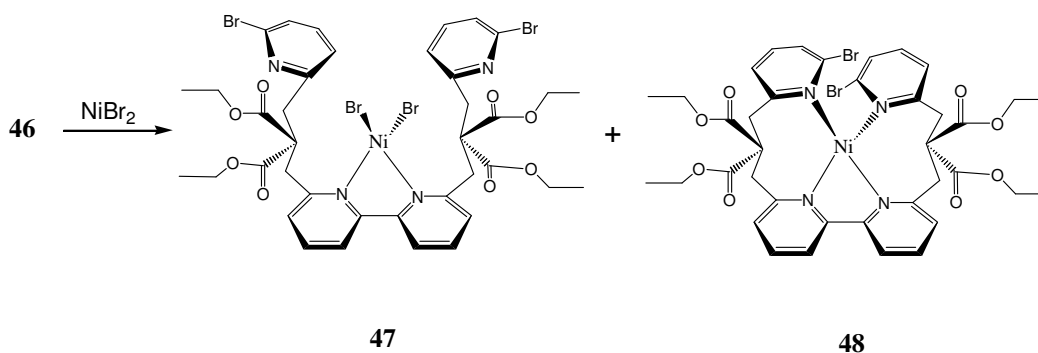


Fig. 27: Simulação computacional da conformação espacial de **46**.

Uma forma de facilitar uma reação intramolecular em **46** seria a de permitir maior proximidade entre seus átomos de bromo. Para isso tornar-se-ia necessário inicialmente “forçar” uma mudança na orientação de *anti* para *syn* da unidade 2,2'-bipiridina. Encontra-se descrito em literatura que esta inversão é possível quando a bipiridina é coordenada a sais de níquel [181], paládio [172], ferro [180], e cobre [182]. Caso essa coordenação ocorresse apenas com a unidade bipiridina da molécula **46**, esta resultaria num arranjo espacial representado como **47** (Esq. 20). Pode-se observar que isso não seria suficiente, uma vez que as unidades piridínicas ainda estariam com os átomos de bromo em direções opostas, por questões de impedimento estérico. O ideal seria uma também coordenação dos anéis piridínicos, como representado em **48** (Esq. 20).

Esq. 20:



A fim de tentar evidenciar a complexação do éster **46** com sais de níquel, e sua conseqüente mudança conformacional, fez-se sua reação com 1 equivalente de NiBr_2 em solução etanólica por 4 dias a temperatura ambiente. O sólido formado foi lavado e analisado por RMN ^1H e ^{13}C .

O alargamento dos sinais no espectro de RMN ^1H desse novo composto (Fig. 28), comparado ao seu respectivo ligante livre **46** (Fig. 25), pode ser atribuído ao efeito paramagnético do Ni(II) , o que implicou em sua presença no composto resultante da reação. Porém, o deslocamento pouco acentuado de todos os sinais ($\Delta\delta \sim 0,01$ ppm) dá claros indícios de que não houve coordenação entre o metal e o ligante **46**. Além disso, a mudança do sinal característico do $\text{H}_3\text{-bpy}$ (acima de 8 ppm) para $-0,017$ ppm evidencia que não houve mudança na conformação da unidade bipyridina.

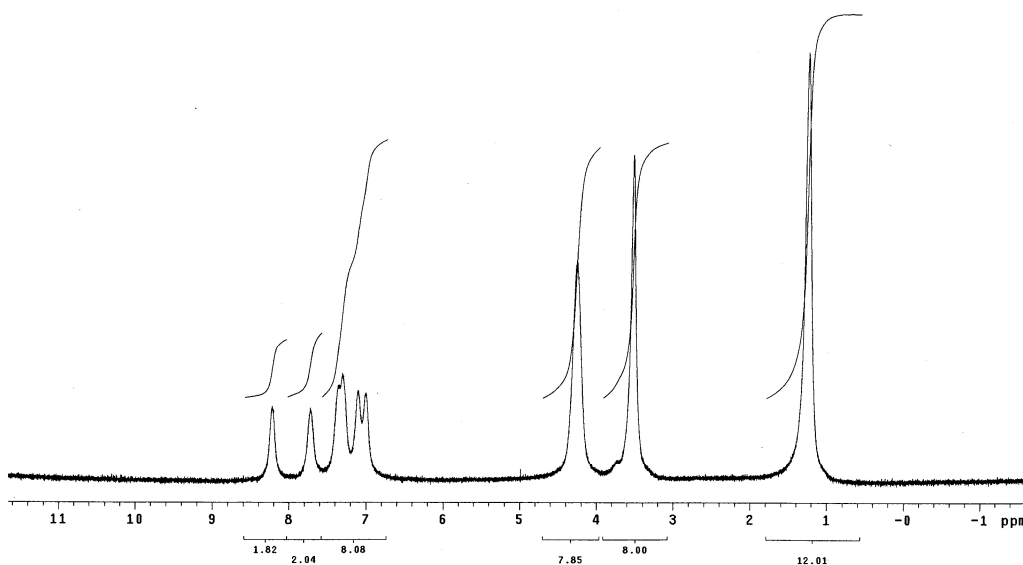


Fig. 28: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **46** Ni .

Apesar do espectro de RMN ^1H não ter apresentado significantes diferenças nos valores de deslocamento químico no composto **46**, antes e depois da reação com o Ni , o espectro de RMN ^{13}C mostrou uma ligeira alteração. A Tab. 1 descreve a diferença no deslocamento ($\Delta\delta$) entre o éster livre **46** e o éster complexado **46** Ni . Deslocamentos mais acentuados dos sinais característicos da unidade bipyridina, quando comparados ao da unidade piridina ou que o grupo carboxilato, indicou provável interação bpyN-Ni , resultando num

composto representado por **47** (Esq. 20). A não-complexação do Ni com as unidades piridínicas talvez se devesse ao grande efeito estérico que os átomos de bromo oferecem.

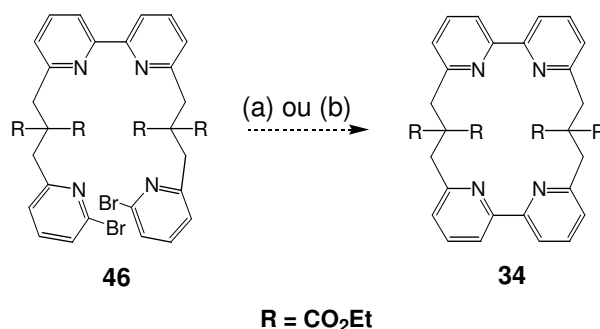
Tab. 1: Diferença no deslocamento ($\Delta\delta$) de cada sinal do espectro de RMN ^{13}C entre o éster livre (**46**) e complexado **46**⋮Ni.

^{13}C	CH_3	$\text{CH}_2\text{-py}$	$\text{CH}_2\text{-bpy}$	C	CH_2	3-bpy	3-py	5-bpy
$\Delta\delta$ (ppm)	-0.034	-0.061	+0.106	-0.053	-0.060	-0.264	-0.037	-0.240
^{13}C	5-py	4-bpy	4-py	6-py	2-bpy	2-py	6-bpy	COO
$\Delta\delta$ (ppm)	-0.043	-0.253	-0.066	-0.017	-0.311	-0.036	-0.020	-0.003

2.1.3.3.1. Tentativas de Ciclização do Fragmento *F*, com $m=0$, *via* Acoplamento $\text{sp}^2\text{-sp}^2$.

A primeira tentativa de ciclização de **46** baseou-se nas reações de homoacoplamento py-py, a partir de halopiridinas mediante complexos níquel-fosfinas [183] (Esq. 21a). Este método utiliza-se de quantidades estequiométricas do catalisador de níquel(0) $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, gerado *in situ* a partir da redução do $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ com Zn em presença de PPh_3 em condições brandas [130, 184]. Para tanto o $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ foi previamente sintetizado a partir da PPh_3 com $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em HOAc [185]. Sendo assim, tentou-se sintetizar o catalisador $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, seguindo metodologia descrita em literatura [130], a partir da ativação do Zn com 1,2-dibromoetano e TMSCl em THF sob aquecimento [186]. Entretanto, não foi observada a cor vermelho-escura esperada, logo não foi dada continuidade à reação.

Esq. 21:



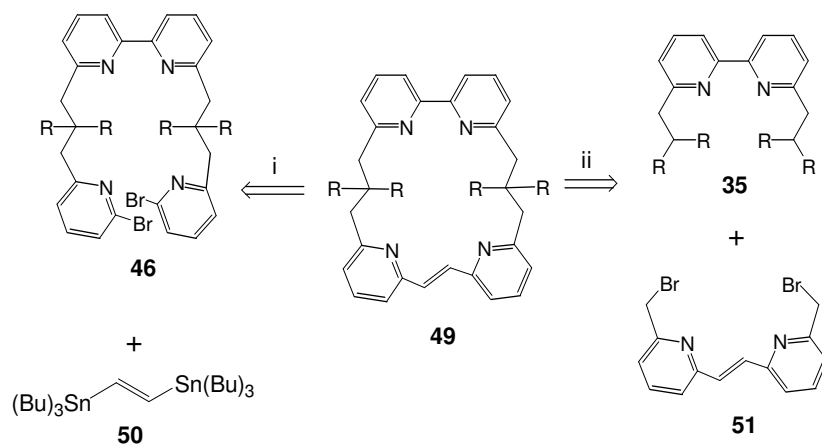
(a) $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2/\text{Zn}/\text{PPh}_3/\text{DMF}$; (b) i) $e^-/\text{Fe}_{\text{anodo}}/\text{NaI}/\text{NiBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{dibromooctano}/\text{DMF}/\text{N}_2$, ii) $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{aq}}$ 50%/éter etílico.

Basendo-se na obtenção da bipyridina **22** (Esq. 3), promovido pelo homoacoplamento intermolecular redutivo via eletroquímica de brometos de arila [157, 158], usou-se das mesmas condições de síntese na obtenção do macrociclo **36** em condição de alta diluição (6 mmol/L) [124, 128] a fim de favorecer o acoplamento $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ intramolecular de **46** (Esq. 21b). O espectro de RMN ^1H do produto bruto, obtido após tratamento com NH_4OH e extração com CH_2Cl_2 , indicou a recuperação de cerca de 70% do material de partida onde nenhum outro produto foi isolado. Em outra tentativa o anodo de ferro foi substituído pelo de níquel e o NiBr_2 por NiCl_2 resultando no consumo de **46** formando uma mistura de vários (6) produtos, segundo análise de CCD (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexano}$, 1/1). Entretanto, o espectro de RMN ^1H do produto bruto não indicou a formação do produto desejado **34** sugerindo produtos de desalogenação do precursor **46**.

2.1.4. Tentativas de Obtenção do Macrociclo 49

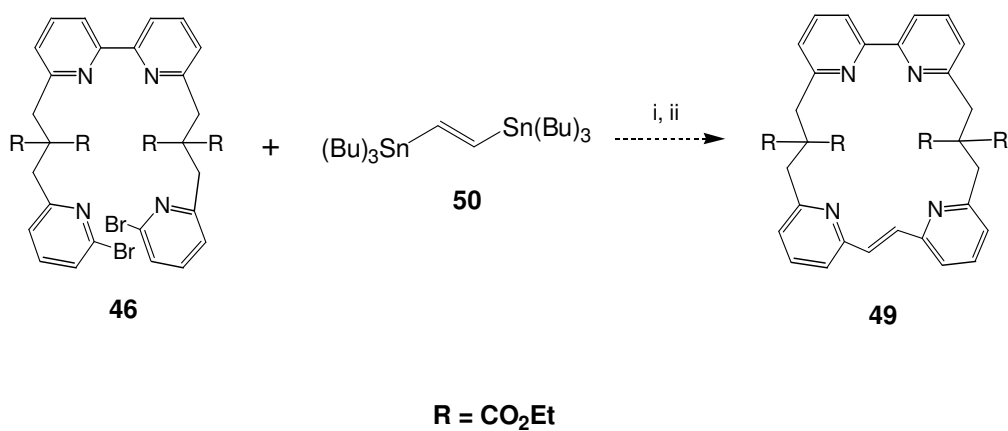
Acredita-se que dois fatores tenham colaborado para as tentativas frustradas de ciclização do podante **46**: i) a conformação *anti* da unidade bipyridina e ii) o impedimento estérico que os quatro grupos etoxicarboxilas oferecem. Para resolver o problema do impedimento estérico, uma nova tentativa de ciclização implica na mudança do projeto inicial com a introdução de um espaçador entre as unidades piridínicas, obtendo-se o composto **49**. Sendo assim, fez-se uma análise retrossintética que sugere sua obtenção partindo-se de dois caminhos diferentes (Esq. 22).

Esq. 22:



Para promover o acoplamento proposto no método *i* da retrosíntese acima, baseou-se na reação de Stille, utilizada em homo-acoplamento de brometos de arila com reagentes vinílicos, catalisada por Pd(0) e estannanos (Esq. 23) [187, 188]. A reação foi realizada a temperatura ambiente e acompanhada com CCD (hexano/AcOEt, 4/1), indicando a formação de diversos novos produtos, além dos materiais de partida ainda presentes ao término da reação. Mesmo após sucessivas cromatografias em coluna, com isolamento de 9 frações, não foi possível isolar produtos puros, e análises de RMN ^1H não indicaram a presença do macrociclo desejado **49** em nenhuma das frações isoladas.

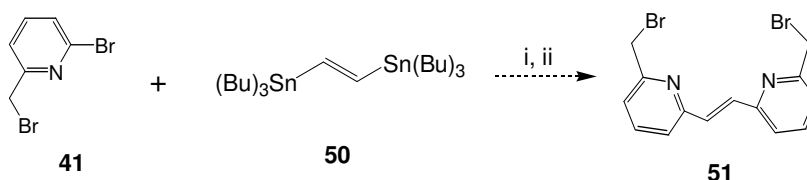
Esq. 23:



i) PdCl₂(MeCN)₂/DMF/Ar/27 h.; ii) NH₄OH 10%/AcOEt.

Supondo-se que a obtenção de **49** a partir de **46** apresentasse dificuldades devido ao fator entrópico atribuído a sua configuração *anti*, seguiu-se com a tentativa proposta pelo método *ii* (Esq. 22). Para dar continuidade a essa reação, fez-se inicialmente a tentativa de síntese do precursor **51**, utilizando-se de mesma metodologia descrita acima (Esq. 24) [187, 188]. Novamente a reação foi acompanhada por CCD (hexano/AcOEt, 4/1), indicando a formação de diversos produtos além dos materiais de partida permanecerem presente ao término da reação. Uma análise do espectro de RMN ¹H das duas principais frações indicou a ausência de sinais característicos do produto **51** esperado.

Esq. 24:



i) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2/\text{DMF}/\text{Ar}/\Delta$; ii) NH_4OH 10%/ CH_2Cl_2 .

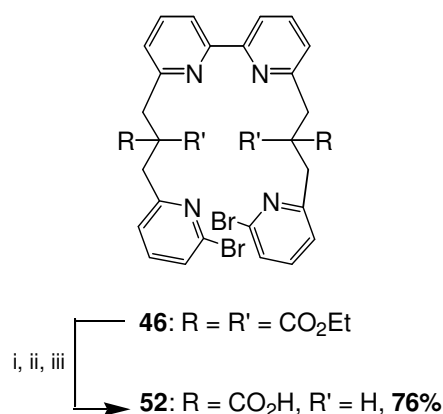
2.1.5. Síntese dos Ligantes: Reações de Hidrólise

2.1.5.1. Hidrólise do Éster **46**

Diversas condições de hidrólise de ésteres a grupos policarboxilatos são descritas em literatura, utilizando-se principalmente condições brandas de reação [88, 100, 189]. Sendo assim, levou-se o tetraéster **46** a reagir com o ácido trifluoroacético (TFA) em CH₂Cl₂ [88, 100, 121], mantendo-se a solução em balão fechado, temperatura ambiente e agitação constante por 4 dias, seguida de refluxo por 24 horas, mas a hidrólise não ocorreu. Em outras tentativas de hidrólise utilizou-se meio alcalino diluído a temperatura ambiente [190], mas também não se obteve êxito mesmo após uma semana de reação. Em ambos os casos, a análise do RMN ¹H indicou que o material de partida permanecia inalterado.

A hidrólise dos grupos ésteres de **46** só foi bem sucedida ao utilizar-se excesso de solução aquosa concentrada NaOH, sob refluxo, seguida da adição de HCl_{aq} à temperatura de 0°C. O produto puro foi obtido após extração com CH₂Cl₂, seguida de recristalização com MeOH ou EtOH. Apesar do controle da temperatura no momento da hidrólise, ocorreu uma reação de descarboxilação, resultando no produto **52** (Esq. 25). Este se apresentou razoavelmente solúvel em DMSO, DMF e solução aquosa básica; parcialmente solúvel em acetona, EtOH e MeOH, pouco solúvel em CHCl₃ e CH₂Cl₂, e insolúvel em H₂O, AcOEt, THF, Et₂O e MeCN.

Esq. 25:



i) NaOH_{aq}/MeOH/ Δ ; ii) HCl_{aq}/pH=2; iii) Δ /-CO₂.

A hidrólise foi evidenciada por RMN ¹H (Fig. 29) ao observar o desaparecimento dos sinais etoxicarbonilas, antes presentes nas regiões de 4,2 e 1,2 ppm (CH₂ e CH₃, respectivamente) no espectro de seu precursor **46** (comparar com a Fig. 25). A presença de seis sinais na região do aromático entre 7,0 e 8,3 ppm assinalou a simetria da molécula. O dubleto em 8,23 ppm indicou que a unidade bipiridina manteve a configuração *anti* de seu éster precursor (Fig. 25). O processo de descarboxilação foi caracterizado pela presença do hidrogênio **H**-CCO₂H gerando um pentapleto em 3,47 ppm ao acoplar com os quatro prótons CH₂-py e CH₂-bpy. Enquanto isso, esses prótons metilênicos que deveriam se apresentar como dois dubletos, apresentaram-se como um mutiplete (8 sinais) entre 2,8 e 3,2 ppm, sugerindo a presença de uma estrutura conformacionalmente rígida, onde cada um dos prótons metilênicos apresenta-se em diferentes ambientes químicos [191, 192, 193]. O

atribuição dada para cada sinal desse espectro encontra-se na seção 5.4.2.24.1 e o espectro COSY desse ligante **52** em acetona-*d*₆ encontra-se em anexo.

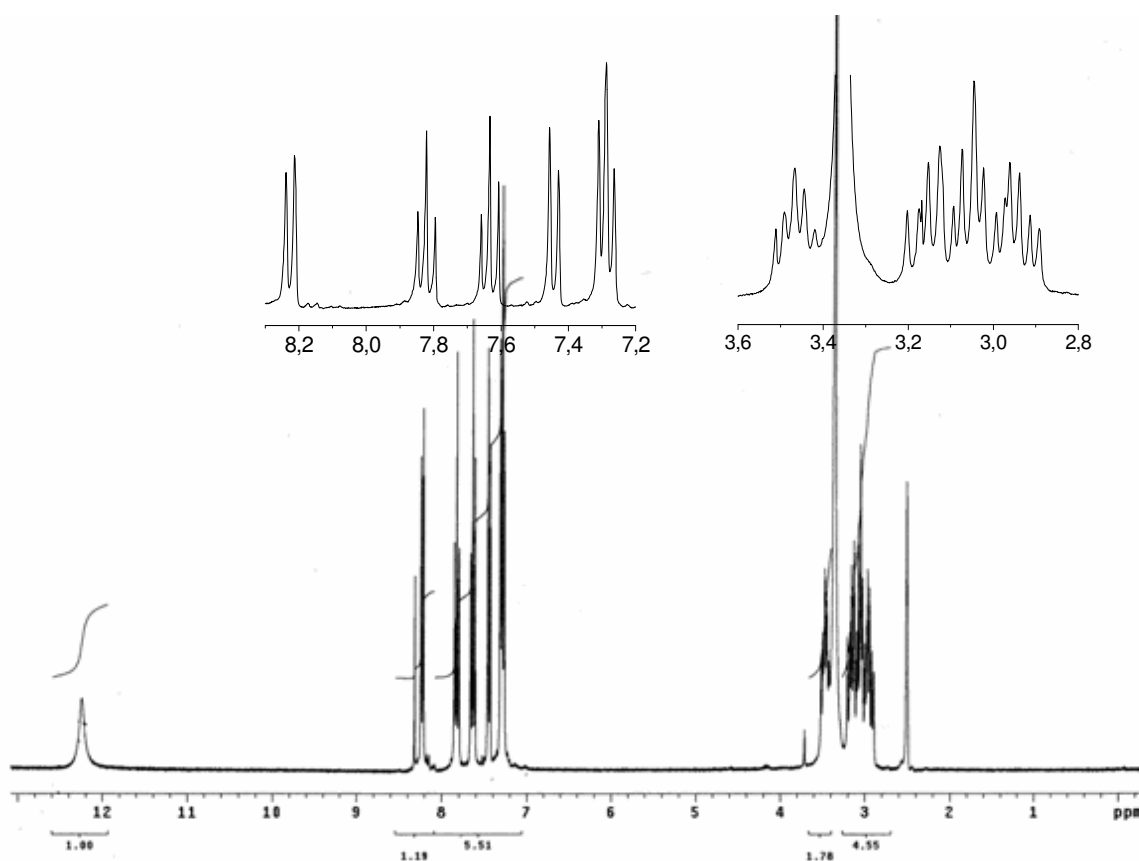


Fig. 29: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO) do ligante **52**.

O espectro de RMN ¹³C (Fig. 30) confirmou a estrutura proposta, identificando a presença dos treze diferentes carbonos de uma estrutura simétrica. Dentre estes foi observado o carbono carboxílico em 176,7 ppm e a confirmação da descarboxilação com o sinal em 45,3 ppm, característico do grupamento **CHCO₂H**. O sinal em 40,3 ppm apresentou-se mais largo que os demais, caracterizando os dois CH₂ metilênicos das unidades piridina e bipyridina.

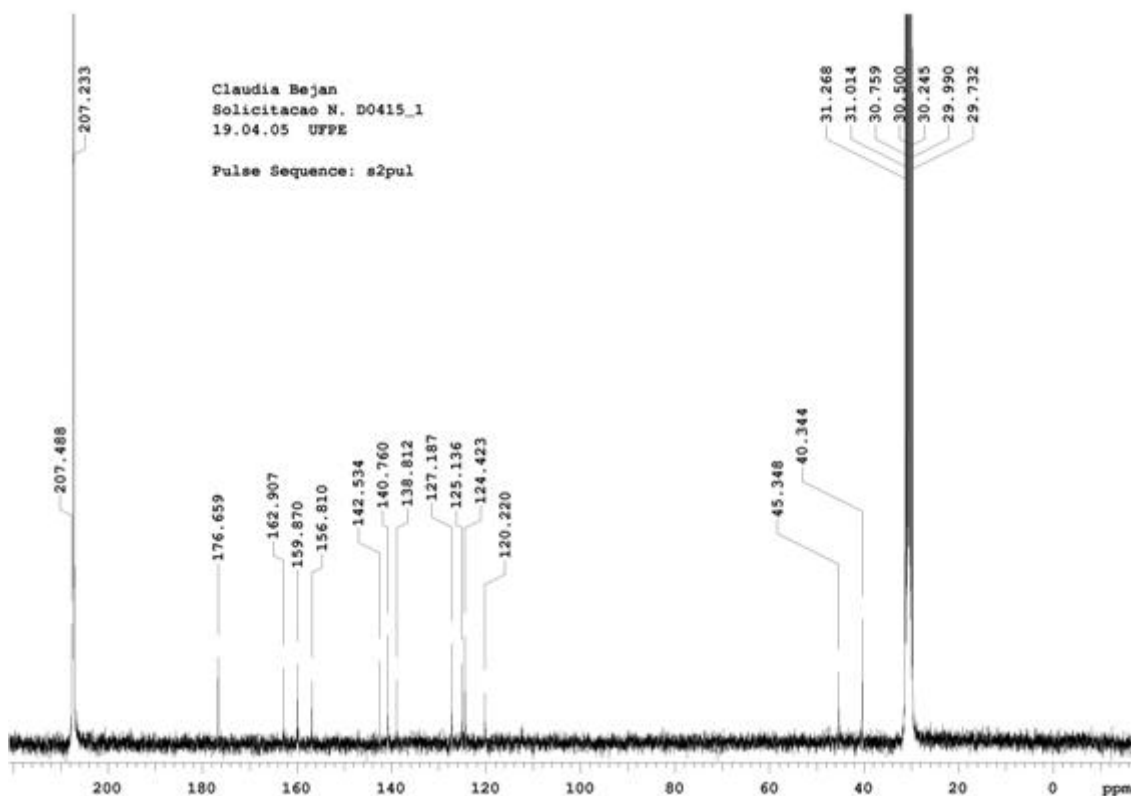


Fig. 30: Espectro de RMN ^{13}C do ligante **52** (75 MHz, acetona- d_6 , 25°C, 14 h de aquisição).

Analisando-se o espectro de FTIR do composto **52**, atribuiu-se o pico intenso na região de 1706 cm^{-1} como estiramento $\text{C}=\text{O}$ de grupos carboxilas diméricos (ácidos carboxílicos monoméricos apresentam este sinal em $\sim 1760\text{ cm}^{-1}$) (Fig. 31). Outros sinais característicos de ácidos carboxílicos diméricos, atribuídos ao grupo carboxilato encontrados em **52** foram: 940 cm^{-1} ($\delta_{\text{O-H}}$) e o duplete em 1287 e 1257 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$) [191]. A banda encontrada entre $3200\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, que se sobrepõe com os estiramentos do C-H , é característica do estiramento O-H do grupo ácido [194].

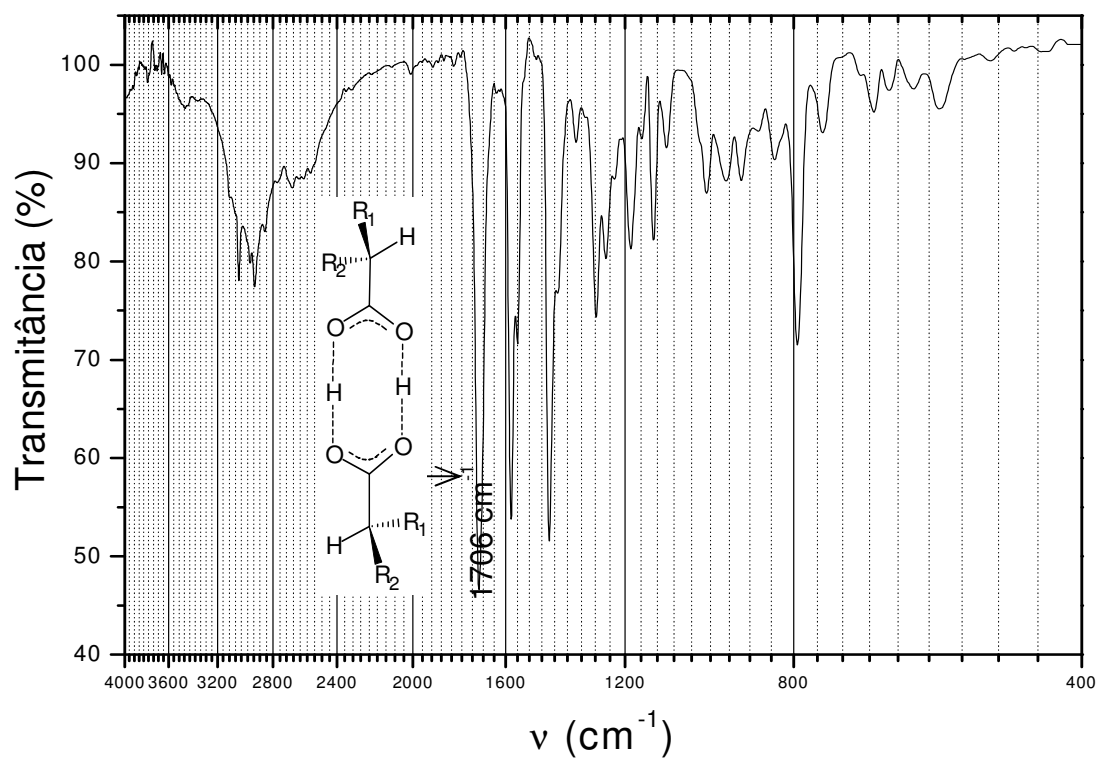
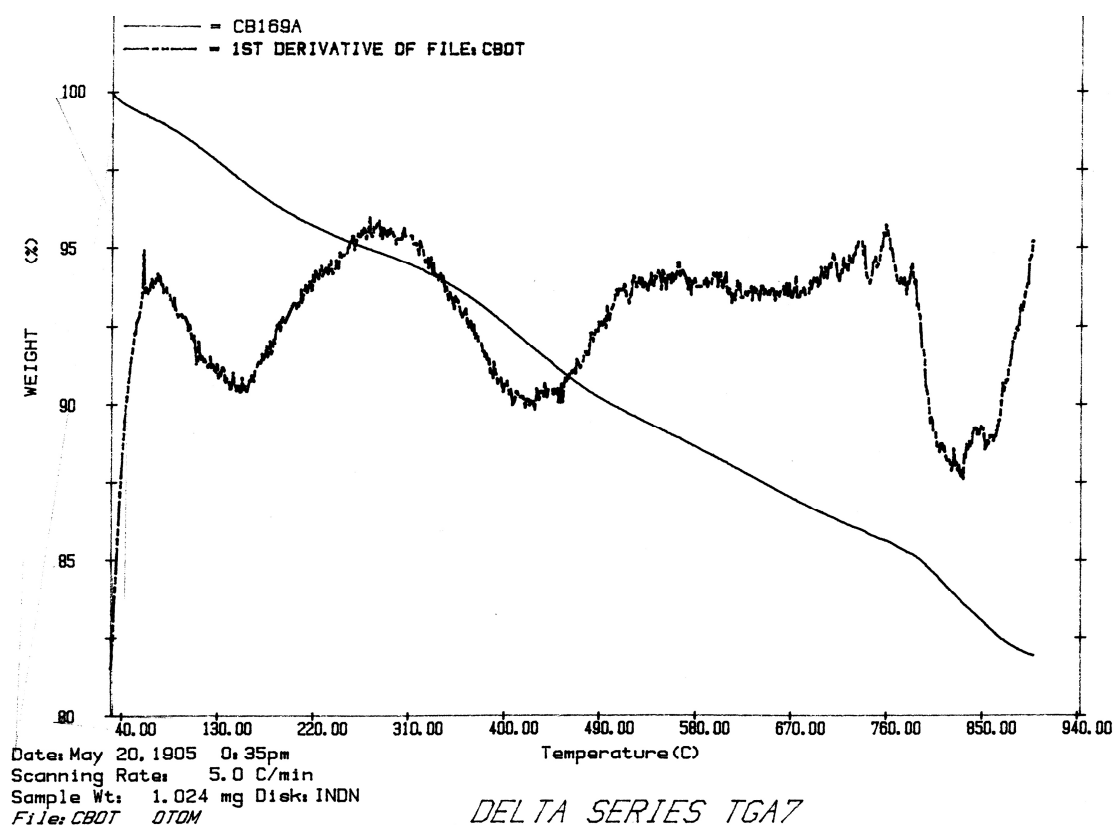


Fig. 31: Espectro de FTIR do ligante **52** em pastilhas de KBr a temperatura ambiente. A frequência encontra-se em escala logarítmica para melhor evidenciar as “impressões digitais”.

A análise termogravimétrica do composto **52** mostrou uma lenta e constante decomposição a partir de 40°C (Fig. 32). Ao atingir o limite do equipamento observou-se que apenas 18% da massa havíamos sido perdidas. Esse comportamento pode justificar o grande valor de erro percentual obtido na análise elementar, apresentada na Tab. 2.

Fig. 32: Termograma do ligante **52**.Tab. 2: Análise elementar (CHN) de **52**.

Fórmula Molecular Proposta	M (g.mol ⁻¹)	C%	H%	N%
		52,52 (Calc)	3,78 (Calc)	8,75 (Calc)
C ₂₈ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₄	640,32	31,00 (Obt)	3,03 (Obt)	4,73 (Obt)
		-40,97 (erro)	-19,84 (erro)	-45,94 (erro)

Sendo assim, fez-se a determinação da massa molecular do composto **52** utilizando-se da técnica de MALDI-TOF, que confirmou a estrutura proposta ao identificar o composto com massa 641,15 (massa esperada=640,32) (Fig. 33). Essa análise mostrou ainda a presença do dímero com massa molar de 1.281, sugerida no espectro de FTIR. Pode-se supor que este dímero encontrou-se em menor proporção que o monômero devido às condições de análise, onde o composto foi dissolvido em EtOH e tratado com solução H₂PO₃.

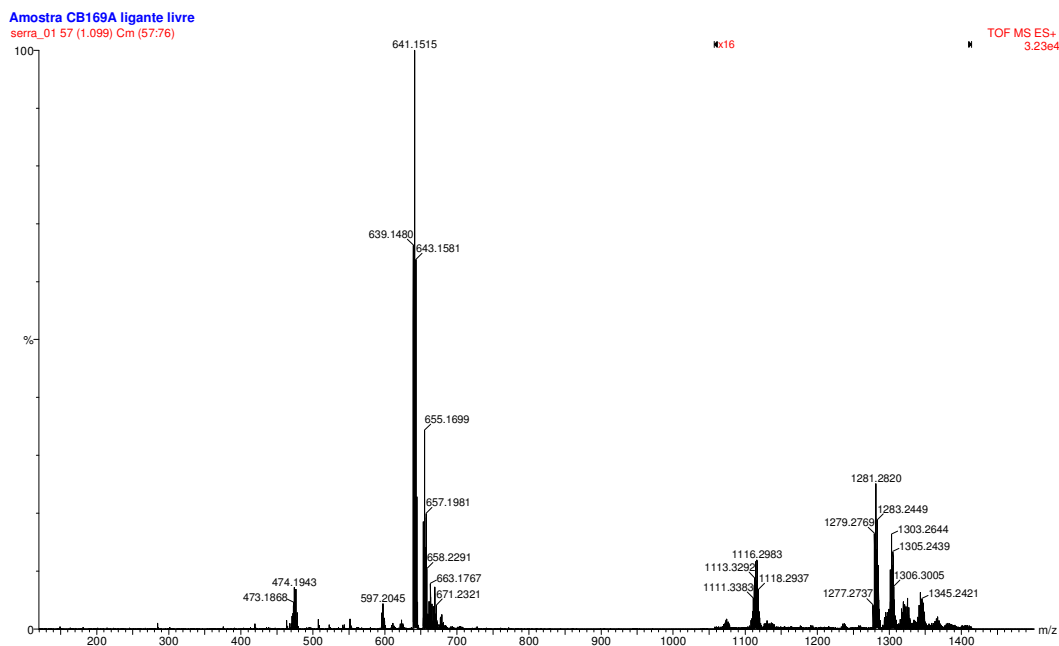


Fig. 33: ES-EM (ESI+, água/metanol, 1/1) de **52**.

Em suma, as observações feitas, tais como baixa solubilidade, natureza dimérica dos grupos malônicos (FTIR), conformação *anti* da unidade bipyridina e provável rigidez da molécula (RMN ^1H) permitiram deduzir uma natureza polimérica de **52**, como representado na Fig. 34. Encontram-se evidenciados nessa figura os quatro prótons metilênicos conformacionalmente rígidos e o $\text{H}_3\text{-bpy}$ do anel aromático. Nesta figura pode-se ainda encontrar o dímero formado entre os grupos carboxílicos, o que permitiu uma polimerização através de interações por pontes de hidrogênio [195].

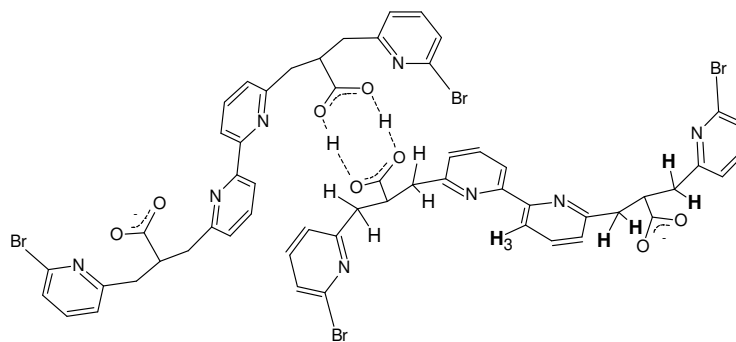


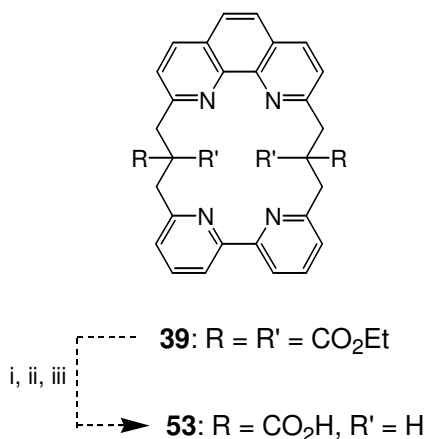
Fig. 34: Representação de **52** na sua forma polimérica. Este é representado apenas por duas unidades monoméricas para efeito de simplificação.

2.1.5.2. Hidrólise do Macrociclo **39**

No item anterior mostrou-se uma investigação sobre melhores condições de hidrólise do grupo malonato no éster **46**. Aproveitando-se seus resultados, tentou-se fazer a hidrólise do éster **39** seguindo as mesmas condições (Esq. 26).

Após ajuste de pH=1 da mistura com HCl_{aq} sob banho de gelo, foram formados cristais branco insolúveis em água, DMSO, EtOH e CHCl_3 , além de apresentar ponto de fusão maior que 300°C (limite da máquina). Diante de sua insolubilidade não foi possível sua caracterização por RMN ^1H , e seu alto ponto de fusão também não permitiu uma análise elementar. Seu espectro de IV apresentou bandas ao invés de lugar de picos impedindo a identificação de qualquer grupo funcional. A insolubilidade e não caracterização deste composto impossibilitou sua posterior reação de complexação. Também foi isolada uma fase orgânica, resultado da extração com CHCl_3 do produto bruto, porém não foi identificado nesta a presença de sinais característicos do produto desejado **53** em seu espectro de RMN ^1H .

Esq. 26:



i) $\text{NaOH}_{\text{aq}}/\text{MeOH}/\Delta$, ii) $\text{HCl}_{\text{aq}}/\text{pH}=1$, iii) $-\text{CO}_2$.

2.2. COMPLEXOS

2.2.1. Determinação das Condições de Síntese dos Complexos e Estequiometria de Reação

A estabilidade [30] e estequiometria [196] de complexos de Ln(III) formados com ligantes carboxilados apresenta grande dependência com o solvente e o pH, sendo comumente escolhidos como condições de síntese, o meio aquoso e uma janela de pH entre 5 e 9 [10, 197, 198]. Sendo **52** uma molécula dicarboxilada inédita, fez-se necessário uma investigação prévia a fim de encontrar a estequiometria de formação de seus complexos com Ln(III) e a melhor condição de síntese.

O método de Job é um dos mais empregados nesse tipo de análise, pois consiste em medir a variação contínua de uma magnitude física em função da interação ligante-metal [199, 200]. Ao se estudar o avanço da complexação de ligantes não-luminescentes com Ln(III), geralmente escolhe-se íons emissores, tais como Eu(III) ou Tb(III), pois a variação da intensidade de emissão permite conhecer o avanço da complexação ao se detectar apenas o sinal do complexo formado [201]. Ou seja, o método de Job nesse caso, consiste em traçar uma curva de intensidade de luminescência *versus* a quantidade de íons Ln(III) adicionado à solução do ligante. Essa curva geralmente apresenta-se como uma gaussiana, onde o valor máximo indica a proporção ideal Ln:Ligante. Pode-se então traçar várias curvas de Job com diferentes valores de pH, onde aquela que apresentar maior intensidade irá determinar tanto o pH quanto a estequiometria ideal de síntese.

Ao se fazer esse estudo com moléculas carboxiladas, geralmente são utilizadas soluções aquosas e tamponadas (pH entre 5 e 9) [10, 196, 202]. Entretanto, mesmo em soluções concentradas, não foi observada luminescência do complexo formado entre o ligante **52** e os íons Tb(III) ou Eu(III) em tampão borato (pH=8,5), apesar da boa solubilidade tanto do ligante como do complexo formado nessa condição, e da boa luminescência do complexo após remoção do solvente. Portanto, esse comportamento impossibilitou a obtenção da curva de Job utilizando-se a luminescência como parâmetro nessas condições. Sendo assim, o estudo foi realizado em solução etanólica, tendo-se o pH do ligante ajustado inicialmente com solução aquosa de NaOH para 5, 6, 7 e 8, segundo metodologia descrita na seção 4.1.14, ressaltando que o valor de pH=5 é do ligante sem ajustes.

Nesse estudo foi utilizado o íon Tb(III), uma vez que esse íon tende a formar complexos luminescentes com uma maior variedade de ligantes, inclusive os hidrossolúveis, e não terem sua luminescência tão fortemente suprimida pela presença de água coordenada quando em soluções alcalinas, como ocorre com seu respectivo complexo de Eu(III) [141]. Para cada um dos 4 diferentes pH's, misturou-se a solução do ligante **52** e a solução do TbCl₃, ambas na mesma concentração, em 11 diferentes proporções, resultando em 44 soluções (Tab. 3), segundo metodologia descrita na seção 4.1.14.

Tab. 3: Soluções do complexo **52**-Tb preparadas em diferentes pH's (5, 6, 7 e 8) do ligante (L=**52**) para análise estequiométrica.

V _{Tb} (mL) ^a	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
V _L (mL) ^b	2,0	1,8	1,6	1,4	1,2	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,0
[Tb]/([Tb]+[L])	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
estequiometria	L	Tb ₁ L ₉	Tb ₁ L ₄	Tb ₃ L ₇	Tb ₂ L ₃	Tb ₁ L ₁	Tb ₃ L ₂	Tb ₇ L ₃	Tb ₄ L ₁	Tb ₉ L ₁	Tb

^a [TbCl₃](etanol)=0,14 mmol.L⁻¹;

^b L=**52**, [L](etanol)=0,14 mmol.L⁻¹.

Imediatamente após o preparo de cada solução foram registrados os espectros de emissão e excitação (discutidos com maiores detalhes na seção 2.2.2.6), sob mesmo alinhamento ótico e mesmas condições de análise (fenda, temperatura, cubeta, etc). O valor da intensidade de emissão máxima (545 nm) de cada uma das soluções foi utilizado para traçar a curva estequiométrica de Job (Fig. 35). Vale salientar que a mesma curva de Job foi obtida ao se utilizar os valores da intensidade de excitação. Alguns dias (3-5) após o preparo das soluções, os espectros de cada solução foram novamente medidos, observando-se que os valores das intensidades de emissão e excitação não foram alterados, indicando grande estabilidade cinética do complexo neste meio.

Para as amostras cujo pH inicial da solução do ligante **52** era de 5-7, a curva de Job identificou um máximo na luminescência em 0,4, frente à fração molar de TbCl₃ na solução ([Tb]/([Tb]+[**52**)]), indicando que a formação do complexo na proporção de metal/ligante, 2/3 (Tb₂L₃) (Tab. 3). A diferença encontrada nas três curvas foi quanto aos valores de

intensidade máxima de emissão, observando-se um aumento na seguinte ordem: pH 7 > pH 6 > pH 5 (Fig. 35).

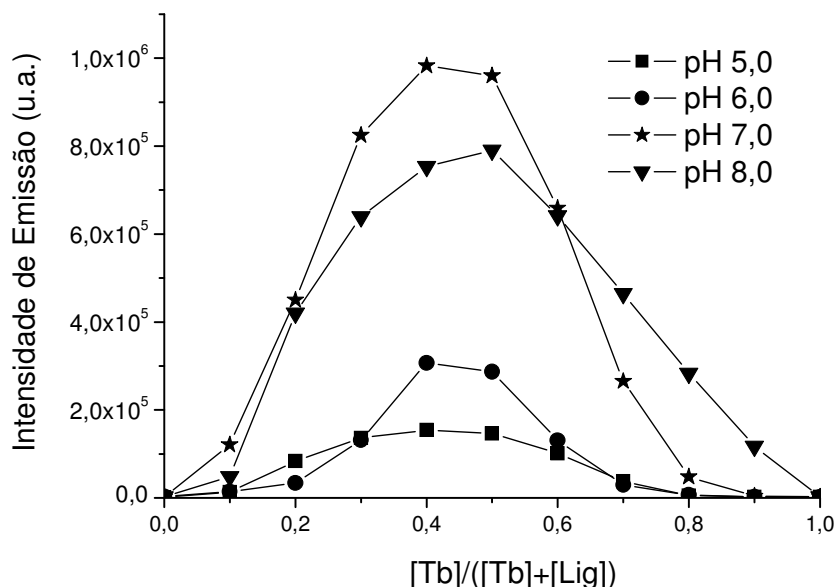


Fig. 35: Curva de Job traçada a partir dos valores máximos de intensidade de emissão do complexo formado entre o íon Tb(III) e o ligante **52** em diferentes pH's.

Ao se fazer o estudo utilizando-se a solução do ligante com pH inicial igual a 8, a curva de Job identificou um máximo na luminescência em 0,5 indicando a formação da espécie L_1M_1 . Entretanto é importante acrescentar que nessas condições foi observada a formação de um precipitado branco floculento, não observado nas demais soluções, que pode ser responsável por uma informação errônea dos valores de emissão. Esse precipitado pode ser resultante da formação das espécies $[Ln(OH)]^{2+}$, $[Ln(OH)_2]^+$ ou $Ln(OH)_3$ [1, 116, 117, 118]. Uma vez formado esses hidróxidos, menores quantidades do íon Tb(III) encontram-se livres para se coordenar-se com o ligante, logo torna-se necessário maior quantidade deste íon para formar a mesma espécie do que nos demais valores de pH's, o que explicaria a observação de um máximo de Job em posições maiores que 0,4.

Ao aumentar o pH da solução do ligante até 7,0 viabilizou-se a desprotonação dos grupos carboxilatos e conseqüentemente maior interação iônica entre o ligante e o íon Tb(III). Essa maior atração eletrostática aumenta a proximidade Tb:ligante e por sua vez a otimização do processo de transferência de energia, resultando em complexos mais luminescentes [30].

Reunindo-se todas essas observações, foram adotadas como ótimas condições de síntese o solvente EtOH, pH=7 do ligante e a relação estequiométrica Ln/**52**, 2/3, uma vez que estas permitiram a formação de espécies mais luminescentes segundo a curva de Job. Também foram utilizadas soluções com baixa diluição (10^{-4} mol.L⁻¹) a fim de favorecer a inversão configuracional *anti*→*syn* da bipyridina através do efeito “template” e evitar a formação de complexos poliméricos [126, 128]. Sabendo-se que os metais em estudos (Tb, Eu e Gd) são similares quanto ao raio iônico e propriedades de coordenação, assumiu-se que os complexos formados entre o ligante **52** e os íons Gd(III) e Eu(III) seguiram a mesma tendência observada com o íon Tb(III) [25].

2.2.2. Caracterização dos Complexos com Íons Lantanídeos.

Os complexos **52**Ln foram obtidos como pó amorfo branco, e sob excitação com luz ultravioleta apresentaram luminescência típica dos complexos de Eu(III) (vermelho) e Tb(III) (verde) a temperatura ambiente. Mesmo após tentativas de recristalização desses complexos, não foi possível a obtenção de cristais, impedindo uma caracterização estrutural através de cristalografia de raios-X. Sendo assim, suas fórmulas moleculares foram sugeridas a partir de análises elementares (CHN) dos complexos recristalizados em EtOH e suas caracterizações foram feitas utilizando-se medidas de ponto de fusão, espectroscopia de RMN ¹H, FTIR, absorção, excitação e emissão seguida de um estudo de suas propriedades fotofísicas em condições biológicas.

2.2.2.1. Solubilidade dos Complexos de Lantanídeos.

Os complexos sintetizados, **52**Ln, apresentaram-se moderadamente solúveis em CHCl₃, parcialmente solúveis em EtOH e MeOH e insolúveis em DMSO, água e acetona. Vale salientar que esses complexos têm solubilidades diferentes daquela do ligante livre **52**, dando indícios da formação de uma espécie diferente.

Após evaporação espontânea do CDCl₃ que dissolvia o complexo **52**Eu, foi observado a formação de um filme levemente amarelo, translúcido e luminescente. Enquanto isso, em solução etanólica, à medida que o solvente foi sendo evaporado espontaneamente, um precipitado branco foi sendo depositado, sendo considerado este material puro e utilizado

nas caracterizações. A formação de um filme, no caso da solução em CDCl_3 sugere um composto de natureza polimérica [203, 204].

2.2.2.2. Análise Elementar.

As curvas de Job obtidas anteriormente (Fig. 35) indicaram a formação do complexo **52** Ln na proporção $\text{Ln}/\mathbf{52}$, 2/3. As fórmulas moleculares propostas para os complexos foram sugeridas a partir dos resultados obtidos através da análise elementar, calculando-se o número de moléculas de H_2O presentes nos complexos (Tab. 4).

Tab. 4: Análise elementar (CHN) dos complexos sintetizados.

Código	Composição ^a	Fórmula Molecular	MM(g/mol)	C%	H%	N%
				43,36 (Calc)	3,38 (Calc)	7,22 (Calc)
52 Eu	$\text{Eu}_2\text{L}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{84}\text{H}_{78}\text{Br}_6\text{N}_{12}\text{O}_{18}\text{Eu}_2$	2326,94	41,95 (Obt)	3,09 (Obt)	6,55 (Obt)
				-3,25 (erro)	-8,58 (erro)	-9,28 (erro)
				43,10 (Calc)	3,36 (Calc)	7,18 (Calc)
52 Tb	$\text{Tb}_2\text{L}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{84}\text{H}_{78}\text{Br}_6\text{N}_{12}\text{O}_{18}\text{Tb}_2$	2340,86	41,08 (Obt)	3,51 (Obt)	5,66 (Obt)
				-4,69 (erro)	4,46 (erro)	-21,17 (erro)

^a $\text{L}=\mathbf{52}$.

2.2.2.3. Ressonância Magnética Nuclear.

De acordo com a fórmula (1) e teoria descrita na seção 1.2.2. [66, 192], quanto mais próximos os núcleos ativos (no caso ^1H) de uma molécula se encontram do íon Eu(III) , mais pronunciada é a diferença no desdobramento dos sinais e deslocamento químico do espectro de RMN, onde também é observado um alargamento dos sinais devido às interações dipolares entre os momentos eletrônico e magnético nuclear, como resultado da contribuição paramagnética do Eu(III) na relaxação do spin [62, 66]. Essa perturbação permite então elucidar a estrutura da molécula, sua conformação espacial e seu modo de interação com o íon metálico [64, 68, 205].

Com base nas considerações acima, o espectro de RMN ^1H de **52cEu** foi obtido em CDCl_3 . É importante observar que não foi possível adquirir os espectros de **52** e **52cEu** no mesmo solvente devido à diferença de solubilidade, podendo o ligante livre **52** ser analisado em $\text{DMSO-}d_6$, CD_3OD e em acetona- d_6 (pouco solúvel em CDCl_3), sendo o complexo **52cEu** dissolvido em CDCl_3 (pouco solúvel em CD_3OD e insolúvel em DMSO , e acetona- d_6).

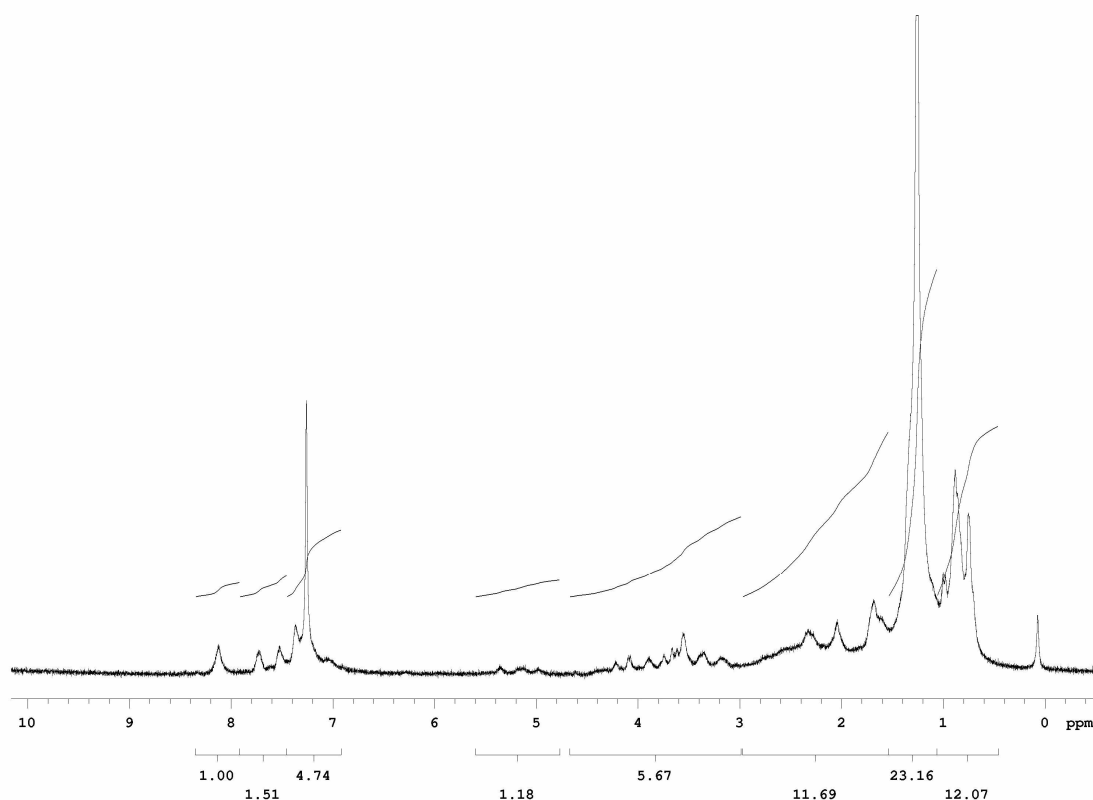


Fig. 36: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **52cEu**.

Comparando-se os espectros de RMN ^1H de **52** (Fig. 29) com seu respectivo complexo **52cEu** (Fig. 36) observou-se o efeito perturbador do íon Eu(III) através da presença de vários ombros alargados na região espectral metilênica (0,5-5,5 ppm), sugerindo uma complexação do íon Eu(III) através dos grupos carboxílicos. Entretanto, a pequena diferença nos deslocamentos químicos na região aromática indica uma coordenação não-efetiva dos anéis piridínicos ao metal. Sugere-se que os sinais intensos encontrados na região entre 0,5 a 1,5 ppm devam-se à presença de moléculas de água no complexo, evidenciados anteriormente na análise elementar (seção 2.2.2.2). Vale salientar que as posições ou

desdobramentos dos sinais desse espectro não sofreram alterações mesmo ao analisar a mesma solução após cerca de um mês, indicando estabilidade cinética do complexo em CDCl_3 .

2.2.2.4. Espectroscopia Vibracional da Região do Infravermelho (FTIR).

A presença de vários sítios de coordenação no ligante **52**, como o grupo dicarboxilato e as unidades piridina e bipyridina, permite que este seja coordenado ao metal Ln(III) através de diferentes formas. Comparando-se os espectros de FTIR do ligante livre **52** com seus respectivos complexos de Tb(III) e Eu(III) (Fig. 37), foi observado um pequeno deslocamento (menor que 7 cm^{-1}) nas transições $\delta(\text{C}\equiv\text{C} + \text{C}\equiv\text{N})$, $\nu(\text{C}\equiv\text{C} + \text{C}\equiv\text{N})$ e $\tau(\text{C}\equiv\text{C} + \text{C}\equiv\text{N})$ (Tab. 5), indicando que os anéis piridínicos, apesar de seu ótimo poder coordenantes com íon Ln(III) , não participam de modo efetivo na coordenação com o íon lantanídeo no complexo **52** Ln [78, 143].

Uma análise anterior do espectro de FTIR do ligante **52** (seção 2.1.5.1, Fig. 31) sugeriu natureza dimérica dos grupos carboxilatos devido aos sinais: $3.200\text{--}2.200$ ($\nu_{\text{O-H}}$), 1.706 ($\nu_{\text{C=O}}$), 940 ($\delta_{\text{O-H}}$), 1.287 e 1.257 cm^{-1} (dubleto, $\nu_{\text{C-O}}$) [191]. Comparando-se com seu respectivo complexo **52** Eu (Fig. 37) foi percebida uma especial alteração desses sinais com relação à posição e intensidade. Dados experimentais mostram que, quando o grupo carboxilato é ionizado e coordenado ao metal com grande caráter covalente M-O, o estiramento COO sofre um deslocamento para uma região entre 1.660 e 1.630 cm^{-1} , sinal este existente no espectro de **52** Eu na forma de um ombro em 1.622 cm^{-1} (Fig. 37) [194]. Nesse espectro, apesar da pequena intensidade, a presença de um pequeno sinal em 1.725 cm^{-1} indica a presença de grupos CO_2H livres e monoméricos [206]. Apesar do complexo **52** Tb ter sido preparado e purificado de mesmo modo que o **52** Eu , a existência do sinal em 1.725 cm^{-1} ainda que pequena, apresenta-se mais evidente. Caso esses complexos tenham natureza polimérica, como mencionada anteriormente na seção 2.2.2.1, a existência de sinais característicos de ácidos livres COOH pode ser atribuída às posições terminais da cadeia. No caso do **52** Tb talvez isso seja um indício de cadeias poliméricas mais curtas que no **52** Eu .

Tab. 5: Principais bandas de transmitância no FTIR do ligante **52** e seus respectivos complexos **52cTb** e **52cEu**, analisados em pastilha de KBr, T=298 K.

Atribuições							
	$\nu(\text{C=O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	$\nu(\text{C=C} + \text{C=N})$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	$\delta(\text{C=C} + \text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\tau(\text{C=C} + \text{C=N})$
52	1706 <i>F,lg</i>	1579 <i>F</i>	1554 <i>F</i>	1441 <i>F</i>	1412 <i>F</i>	1287 <i>m</i> 1257 <i>m</i>	986
52cTb	1725 <i>f</i> 1622 <i>om</i>	1579 <i>F</i>	1556 <i>F</i>	1435 <i>F</i>	1413 <i>om</i>	1338 <i>f</i> 1296 <i>f</i> 1270 <i>f</i>	989
52cEu	1622 <i>om</i>	1582 <i>F,lg</i>	1553 <i>F,lg</i>	1435 <i>F</i>	1405 <i>F</i>	1337 <i>f</i> 1301 <i>f</i>	985

F=forte, *f*=fraco, *m*=médio, *lg*=largo, *om*=ombro.

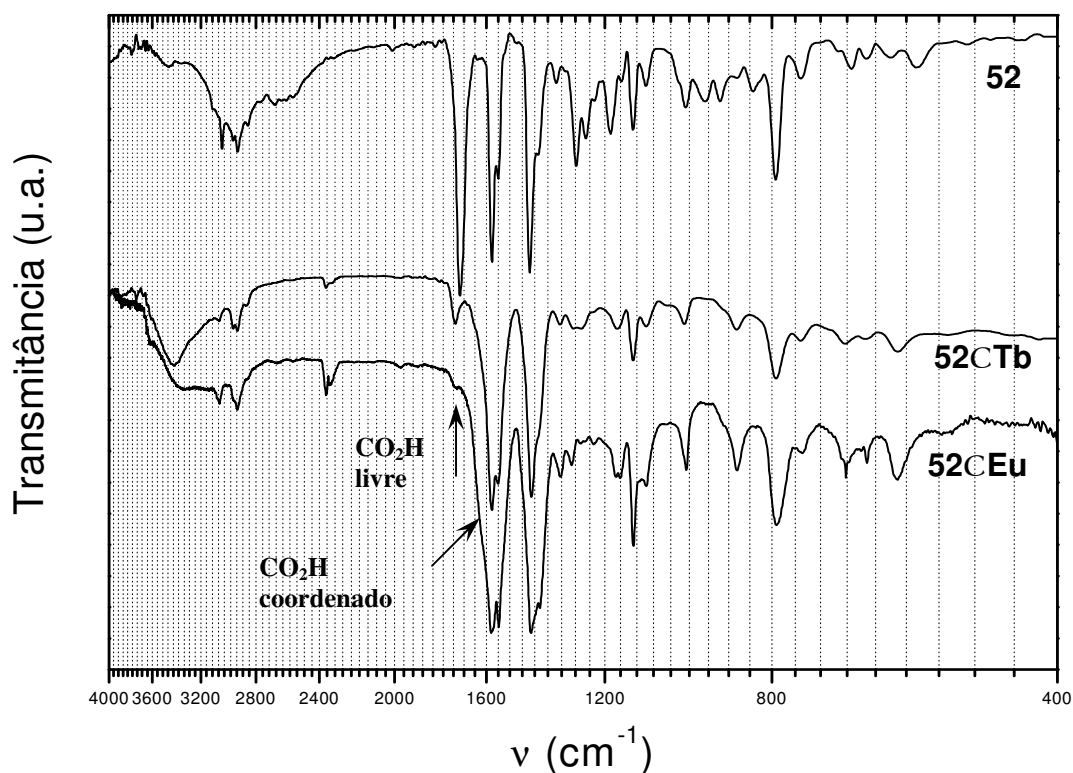


Fig. 37: Comparação dos espectros de FTIR de **52** com seus respectivos complexos de Eu(III) **52cEu** e Tb(III) **52cTb**. Medidas feitas das amostras em pastilhas de KBr, T=298 K. A frequência (eixo x) encontra-se em escala logarítmica para melhor evidenciar as “impressões digitais”.

O sinal em 940 cm^{-1} ($\delta_{\text{O-H}}$) desapareceu em ambos os complexos e os sinais dos $\nu_{\text{C=O}}$ e $\nu_{\text{C-O}}$ sofreram um deslocamento de aproximadamente -84 e $+50\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Este comportamento indica que a deslocalização da dupla ligação no grupo carboxila encontra-se mais acentuada agora coordenado ao íon Ln(III) em **52cLn**, comparada ao ligante livre. Ou seja, a ligação C=O adotou maior caráter de simples, deslocando o sinal para região de menor energia, enquanto a ligação C-O aumentou seu caráter de dupla deslocando seu sinal para região de maior energia, comportamento característico de ligação bidentada entre grupo carboxílico e o íon Ln(III) (Fig. 38) [194]. A ligação Ln-O-C também foi caracterizada pelo surgimento de um sinal de intensidade média em 590 cm^{-1} , característico de $\nu(\text{M-O})$.

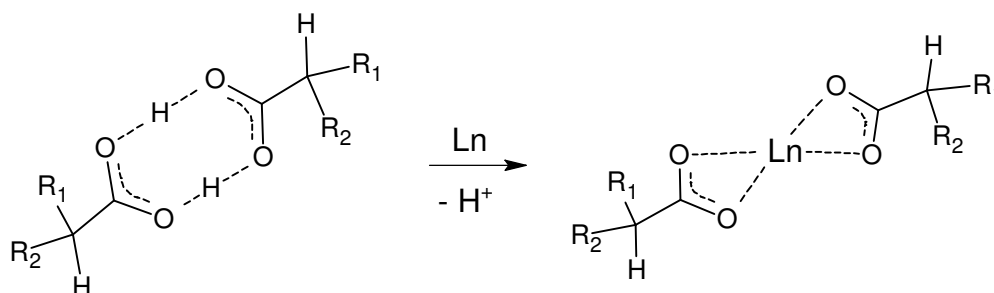


Fig. 38: Modo de coordenação bidentada observado entre os grupos carboxilatos e o íon Ln(III) nos complexos **52cLn**, interpretado a partir da análise do espectro de FTIR. R_1 e R_2 indicam o restante da cadeia em **52**.

A banda encontrada no espectro do ligante **52** entre $3.200\text{--}2.200\text{ cm}^{-1}$, que se sobrepõe com os estiramentos do C-H , indica a presença da hidroxila do grupo ácido, enquanto que nos complexos **52cLn** a banda em 3.460 cm^{-1} é atribuída ao estiramento O-H de água coordenada ao íon metálico. Esta banda apresenta-se mais evidente em **52cTb**, podendo também ser interpretada como estiramento O-H do grupo ácido livre. A presença da água coordenada ao íon Ln(III) também é assinalada pelo surgimento do sinal em 871 cm^{-1} característico do $\rho(\text{Ln-OH}_2)$ [194].

2.2.2.5. Espectroscopia Eletrônica de Absorção.

Comparando-se o espectro de absorção do ligante **52** com de seu respectivo complexo **52**⋅**Eu** no mesmo solvente, EtOH ou CHCl₃ (Fig. 39), percebe-se uma mudança no formato da curva, no que se refere à posição, intensidade relativa e absorvitividade dos comprimentos de onda máximos (Tab. 6). Esse comportamento sugere uma alteração na densidade eletrônica do ligante através de uma interação eletrônica intramolecular com o íon Eu(III), evidenciando a complexação [121].

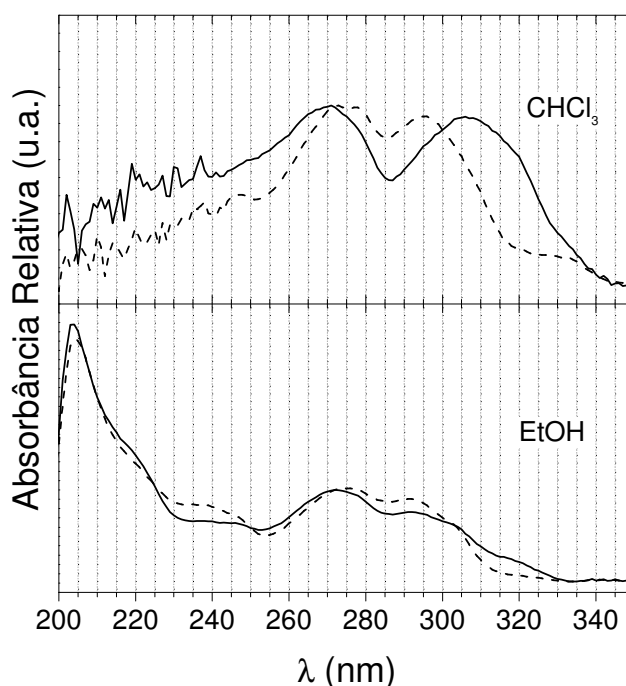


Fig. 39: Comparação dos espectros de absorção entre o ligante livre **52** (- - -) e o ligante coordenado **52**⋅**Eu** (—) em CHCl₃ e EtOH. Os espectros encontram-se normalizados em torno de 270 nm para melhor comparação.

A diferença observada nos espectros de absorção do complexo nos dois solventes pode ser atribuída à dependência da complexação com o meio além do efeito natural do solvente [76], ou seja, o complexo deve apresentar diferentes arranjos estruturais sugerindo uma diferente interação metal-ligante de acordo com o meio em que se encontra. Ao comparar o espectro de absorção do complexo **52**⋅**Eu** em CHCl₃ (Fig. 39) com os espectros dos precursores **24** e **35** discutidos anteriormente (Fig. 26), pode-se constatar que o máximo

em 271 nm corresponde à unidade piridina, enquanto que o máximo em 306 é tribuído à unidade bipyridina. Apesar de não haver coordenação efetiva entre os grupos piridínicos e o Ln(III), segundo análise anterior do RMN ^1H e FTIR, o deslocamento acentuado da banda em 306 nm também sugere maior participação da unidade bipyridina que da piridina na complexação [76]. Entretanto a banda em 306 nm encontra-se muito alargada, dando indícios de grande contribuição dos grupos carboxilas, e consequentemente da presença de transições $n-\pi^*$. Esse tipo de transição também é evidenciado ao se analisar a transição em 292 nm do complexo **52**-Eu em EtOH, que apresenta-se menos intensa (Tab. 6) e mais larga que a do seu ligante livre **52**.

Tab. 6: Dados quantitativos dos espectros de absorção do ligante **52** e complexo **52**-Eu em EtOH e CHCl_3 .

Composto	Solvente ^a		λ_{max} (ϵ) ^b	
52	EtOH	204 (89,1)	274 (38,0)	291 (35,5)
	CHCl_3	—	273 (10,5)	296 (10,0)
52 -Eu	EtOH	204 (7,8)	272 (2,8)	292 (2,1)
	CHCl_3	—	271 (2,3)	306 (2,1)

^a $C = 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$

^b As unidades de λ e ϵ estão nm e $10^3 \text{ mol}^{-1}.\text{L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectivamente.

O aumento na densidade eletrônica de uma molécula no seu estado excitado, tende a estabilizar seus níveis de energia [201, 207]. Para compostos formados por grupos aceitadores de elétrons (Ln(III)) conjugados com grupos doadores (COO^-), a estabilização do momento dipolo é mais acentuada no estado excitado que no estado fundamental, o que diminui a distância entre eles, resultando num deslocamento batocrômico do λ_{max} na absorção (Fig. 40) [100]. Sendo assim, o deslocamento da banda de absorção existente em 296 nm, quando o ligante livre **52** encontra-se dissolvido em CHCl_3 , para região de menor energia em 306 nm do complexo **52**-Eu no mesmo solvente, corresponde a um efeito batocrômico de +10 que pode ser interpretado como a formação de complexos mais estáveis e a participação do grupo carboxila na complexação com o íon Ln(III) [100].

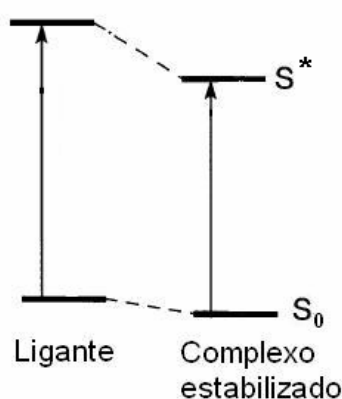


Fig. 40: Representação esquemática dos estados excitados do ligante livre e seu respectivo complexo, evidenciando o efeito batocrômico.

2.2.2.6. Espectroscopia Eletrônica de Luminescência.

2.2.2.6.1. Excitação

Os espectros de excitação dos complexos **52cEu** e **52cTb** no estado sólido (Fig. 41) apresentam-se como bandas largas com máximo em torno de 330 nm. O espectro do complexo **52cEu** também evidencia duas linhas finas em 394 e 464 nm referentes à excitação direta do íon, representando transições intraconfiguracionais oriundas do estado fundamental 7F_0 para os estados excitados 5L_6 (25.413 cm^{-1}) e 5D_2 (21.552 cm^{-1}), respectivamente. Entretanto, essas transições não foram observadas nesse complexo em solução com EtOH ou CHCl_3 (Fig. 40).

A Fig. 42 mostra uma nítida diferença entre os espectros de absorção e excitação do complexo **52cEu** quando em solução, tanto em CHCl_3 como em EtOH, no que se refere às posições das bandas e às intensidades. Os ombros em 310 e 320 nm, existentes nos espectros de absorção em EtOH e CHCl_3 , respectivamente, encontram-se mais pronunciados nos espectros de excitação que as demais bandas. Isso implica dizer que o processo de transferência de energia nesses complexos envolve diferentes espécies [24, 51, 76, 105], ou seja, que a absorção de energia feita pelo ligante ocorre através dos grupos aromáticos piridina e bipyridina, entretanto não se pode assumir qual grupo transfere essa energia para o íon Ln(III), sendo provável que esta ocorra através do grupo carboxilato, coordenado de modo efetivo ao íon Ln(III).

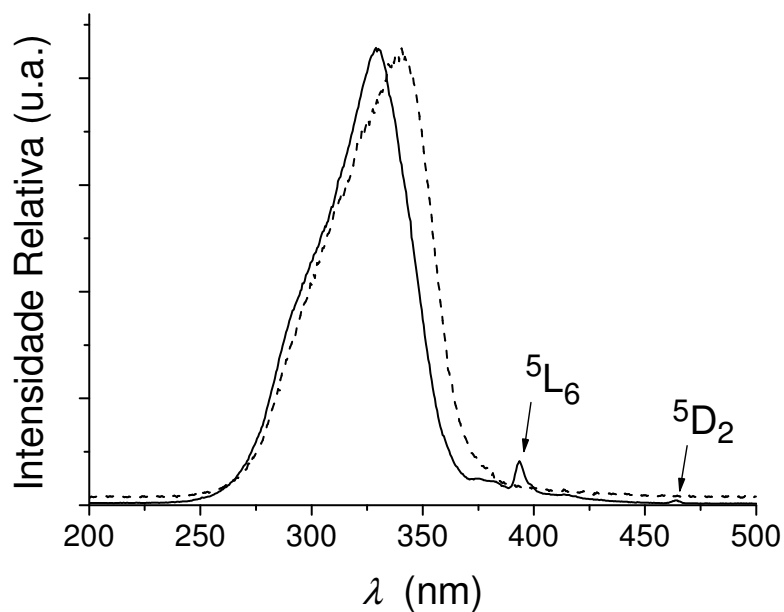


Fig. 41: Espectros de excitação do complexo **52cEu** (—) ($\lambda_{em}=616$ nm) e **52cTb** (---) ($\lambda_{em}=542$ nm) no estado sólido, $T=298$ K. Os espectros encontram-se normalizados em torno de 330 nm para melhor comparação.

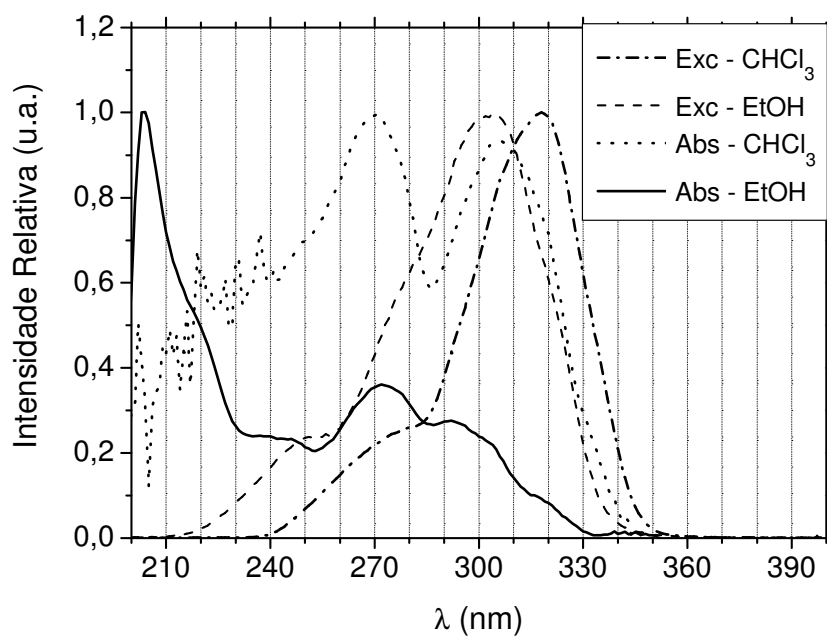


Fig. 42: Espectro de excitação e absorção do complexo **52cEu** em solução com CHCl_3 e EtOH.

2.2.2.6.2. Emissão

2.2.2.6.2.1. Complexo de Európio.

A observação da emissão de luz de cor vermelha ao excitar o composto **52cEu** em 330 nm ($\lambda_{\text{max-exc}}$) indica que há uma transferência de energia do ligante **52** ao íon Eu(III), evidenciando a complexação. Essa luminescência pode ser observada tanto no estado sólido como em solução com EtOH ou CHCl_3 ; entretanto, a intensidade luminosa na solução com EtOH é reduzida em uma ordem de grandeza quando comparada à solução com CHCl_3 de mesma concentração. Os espectros de emissão de **52cEu** em sólido e solução (Fig. 43) apresentam as transições do primeiro estado excitado ($^5\text{D}_0$) para o estado fundamental ($^7\text{F}_{0,4}$), típicas de complexos de európio [85].

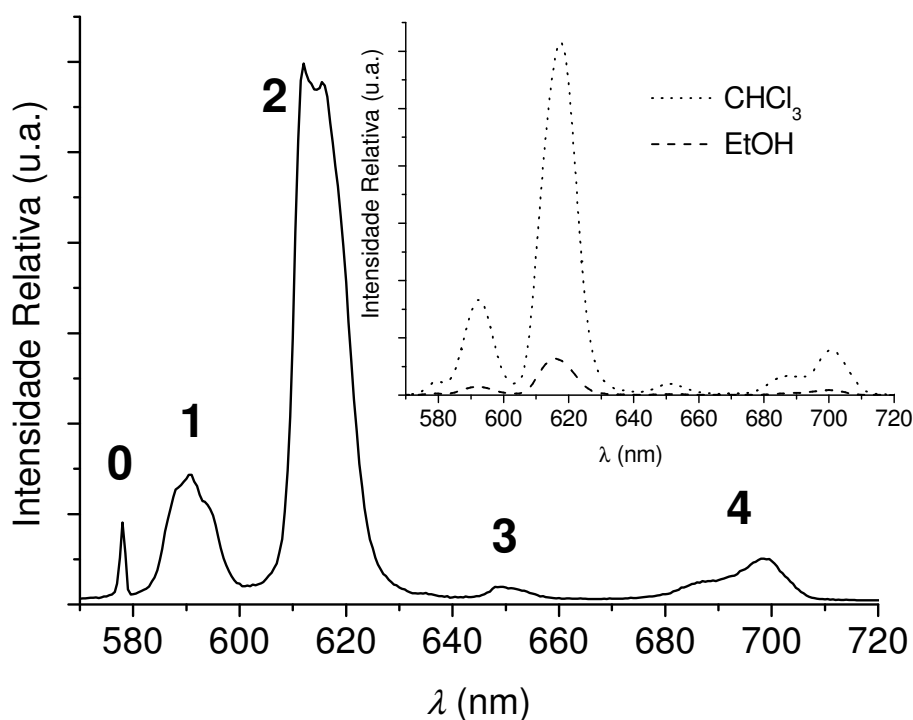


Fig. 43: Espectro de emissão de **52cEu** ($\lambda_{\text{exc}}=330$ nm) no estado sólido, $T=298$ K. Os números apresentados no gráfico se referem aos valores de J das transições $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$. Gráfico inserido: Espectro de emissão de **52cEu** em solução com EtOH ($\lambda_{\text{exc}}=304$ nm) e CHCl_3 ($\lambda_{\text{exc}}=318$ nm), $T=298$ K, $C=1,3 \times 10^{-5}$ mol.L $^{-1}$ em ambas.

No espectro de emissão, a grande intensidade da transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$, comparada à transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, caracteriza a emissão do complexo **52cEu** na região do vermelho indicando que o íon está coordenado a um sítio cuja simetria não apresenta centro de inversão em sua estrutura cristalina [11]. A presença da transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$ indica que o complexo tem baixa simetria e com grupo pontual do tipo C_n , C_{nv} ou C_s e não apresenta centro de inversão [208]. Entretanto, a detecção desse sinal no espectro com uma largura de 27 cm^{-1} à meia altura (Fig. 43) indica a presença de vários isômeros conformacionalmente semelhantes [20], geralmente presente em espécies poliméricas [143], reforçando a hipótese da formação do complexo **52cLn** com natureza polimérica.

2.2.2.6.2.2. Complexo de Térbio.

O complexo de térbio **52cTb** apresentou luminescência na região do verde quando excitado com luz ultravioleta, tanto no estado sólido como em solução com EtOH e CHCl_3 . Em seu espectro de emissão assinalam-se as transições $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$ ($J = 6-2$) características do íon Tb(III), através de bandas largas, como mostra a Fig. 44. Devido a grande degenerescência do estado emissor (5D_4) do Tb(III), não foi possível fazer uma análise da estrutura cristalina ou simetria desse complexo, como geralmente ocorre com os complexos de Eu(III) [24].

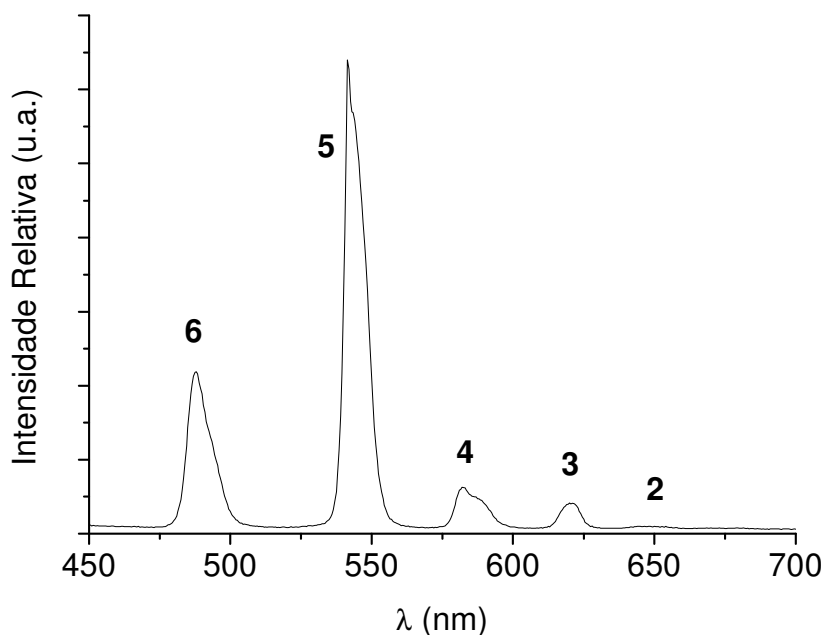


Fig. 44: Espectro de emissão do **52cTb** ($\lambda_{\text{exc}}=330\text{ nm}$). Amostra sólida, $T=289\text{K}$. Os números apresentados no gráfico se referem aos valores de J das transições $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$.

2.2.2.6.2.3. Complexo de Gadolínio.

O complexo de gadolínio **52cGd** sólido, quando excitado em 350 nm à temperatura de nitrogênio líquido (77 K), apresenta o espectro de fosforescência do ligante complexado com dois máximos de emissão em 426 nm (23.470 cm^{-1}) e 512 nm (19.530 cm^{-1}), enquanto que sua solução com EtOH, também excitada em 350 nm à 77 K apresenta esses máximos em 411 nm (24.331 cm^{-1}) e 507 nm (19.724 cm^{-1}) (Fig. 45). Em ambos os casos, a banda de maior energia (menor comprimento de onda) foi estimada como transição 0-0 (triplete de menor energia para o estado fundamental S_0), enquanto que a banda de menor energia foi atribuída à transição 0-1 (triplete de menor energia para o estado fundamental vibracionalmente mais excitado S_1) (figura inserida na Fig. 45) [82, 201].

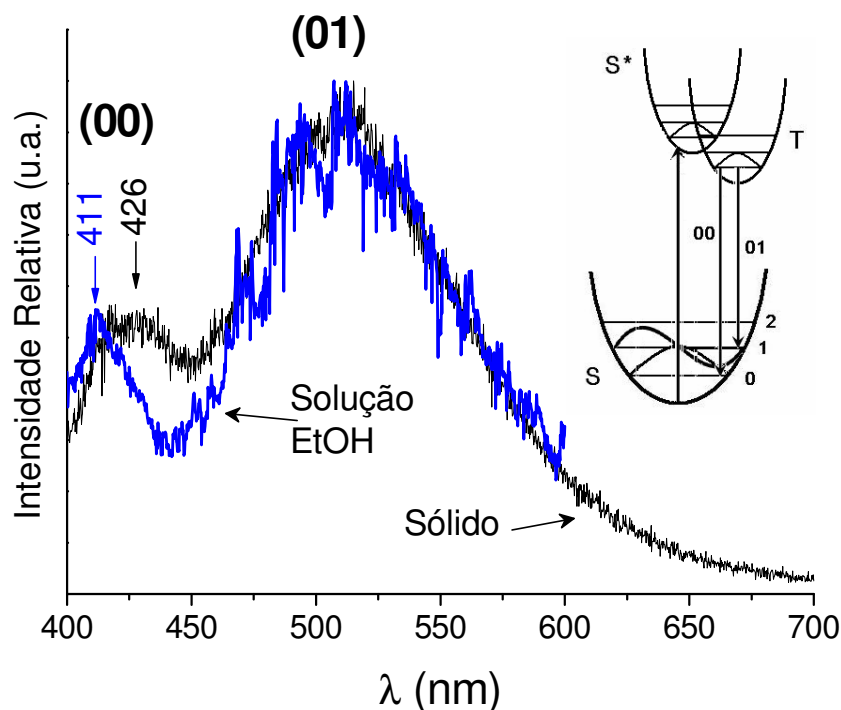


Fig. 45: Espectro de emissão de **52cGd** ($\lambda_{\text{exc}}=350\text{ nm}$). Amostra sólida e em solução com EtOH, $T=77\text{ K}$. O gráfico inserido representa o processo de transferência de energia entre o estado tripleto para os estados fundamentais S_1 (0-1) e S_0 (0-0) no complexo de Gd(III).

2.2.2.7. Diagrama de Níveis de Energia e Rendimento Quântico.

Assumindo-se que o ligante **52** coordenado ao íon Gd(III) apresenta mesma conformação quando coordenado aos íons Eu(III) e Tb(III), foi traçado um diagrama de energia simplificado (Fig. 45), comparando-se o estado tripleto de **52CLn** (calculado a partir dos espectros de fosforescência de **52CGd** na seção anterior) com os níveis emissores do Tb(III) (5D_4 , 20.568 cm^{-1}) e Eu(III) (5D_3 , 24.355 cm^{-1} ; 5D_2 , 21.483 cm^{-1} ; 5D_1 , 19.027 cm^{-1} ; e 5D_0 , 17.293 cm^{-1}) [21]. Conforme pode ser observado, o estado tripleto do ligante apresenta-se energeticamente acima dos níveis emissores do Tb(III) e Eu(III), permitindo que a energia absorvida pelo ligante seja transferida para os íons, e consequentemente possibilitando a emissão de luz na região do visível de ambos os complexos (seções 2.2.2.6.2.1 e 2.2.2.6.2.2.).

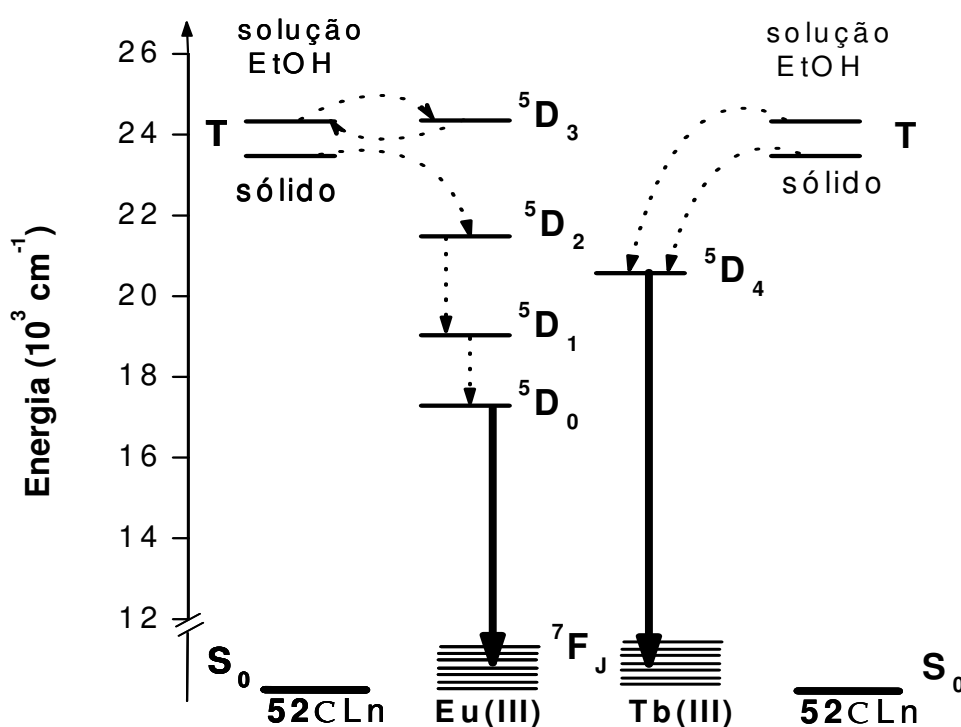


Fig. 46: Diagrama simplificado de níveis de energia dos complexos **52CLn** no estado sólido ou em solução com EtOH.

Esse diagrama mostra que quando o complexo encontra-se em solução com EtOH, o nível tripleto (24.331 cm^{-1}) do ligante apresenta-se energeticamente próximo ao nível 5D_3 do Eu(III), facilitando a perda de energia devido a processos de retrotransferência e de decaimento não-radiativo até o nível emissor 5D_0 [11, 30]. Isso talvez explique o baixo rendimento quântico de 1,8% obtido experimentalmente da solução etanólica desse complexo [30, 39]. Apesar disso, o valor desse rendimento obtido é muito próximo do valor de 2% estipulado pelo gráfico (Fig. 47a) simulado por Latva e co-autores [30]. Esse gráfico mostra uma possível relação direta entre o rendimento quântico do complexo e o estado tripleto de mais baixa energia do ligante coordenado ao Ln(III).

O rendimento quântico de **52cLn** no estado sólido não foi determinado experimentalmente; entretanto, ainda utilizando-se a curva do Latva (Fig. 47a), espararia-se encontrar um rendimento de 3%, pois apesar do estado tripleto (23.470 cm^{-1}) encontrar-se energeticamente mais baixo que quando em solução, ainda se apresenta distante dos níveis emissores 5D_1 e 5D_0 .

Outros fatores que possam ter contribuído com o baixo rendimento quântico são: i) a não-participação efetiva dos grupos cromóforos piridínicos na quelação com o Eu(III) [43, 76, 85] (seções 2.2.2.3, 2.2.2.4, 2.2.2.5 e 2.2.2.6.1); ii) e a presença de moléculas de água coordenada ao íon Eu(III) [12, 141], evidenciada no espectro de FTIR (seção 2.2.2.4).

Vale ressaltar que foi obtido um rendimento quântico de 7% de **52cEu** em solução com CHCl_3 contra 3% da solução com EtOH, medidos nas mesmas condições. Esse resultado, juntamente com a observação de uma redução na intensidade luminosa em 10 vezes ao passar de CHCl_3 para EtOH (seção 2.2.2.6.2.1), e uma dependência na conformação do polímero com o meio (seção 2.2.2.5), indicam que o ligante **52** protege o íon Ln(III) de modo mais eficaz contra a ação supressora de moléculas do solvente quando em solução com CHCl_3 . Isso se deve a propriedade não-coordenante do CDCl_3 , permitindo que o complexo apresente-se nesse meio como um “polímero verdadeiro” cineticamente estável [133]. O encapsulamento dos íons Ln(III) nessa espécie polimérica talvez permita maior proximidade entre eles, otimizando assim o processo de transferência de energia, e consequentemente aumentando a luminescência [20].

O rendimento quântico do complexo **52cTb** não foi medido experimentalmente, entretanto, sugere-se um valor de aproximadamente 65%. Essa sugestão é feita utilizando-se a curva do Latva (Fig. 47b), considerando-se a boa aproximação observada no complexo de

52C-Eu. Esse alto rendimento atribuir-se-ia principalmente ao fato do nível tripleto do ligante, tanto sólido (23.470 cm^{-1}) como em solução (24.331 cm^{-1}), estar ligeiramente acima e quase-ressonante com o nível emissor (5D_4) do Tb(III) (20.568 cm^{-1}) e por ter energia maior que 22.300 cm^{-1} , o que evitaria o processo de retro-transferência [11, 30].

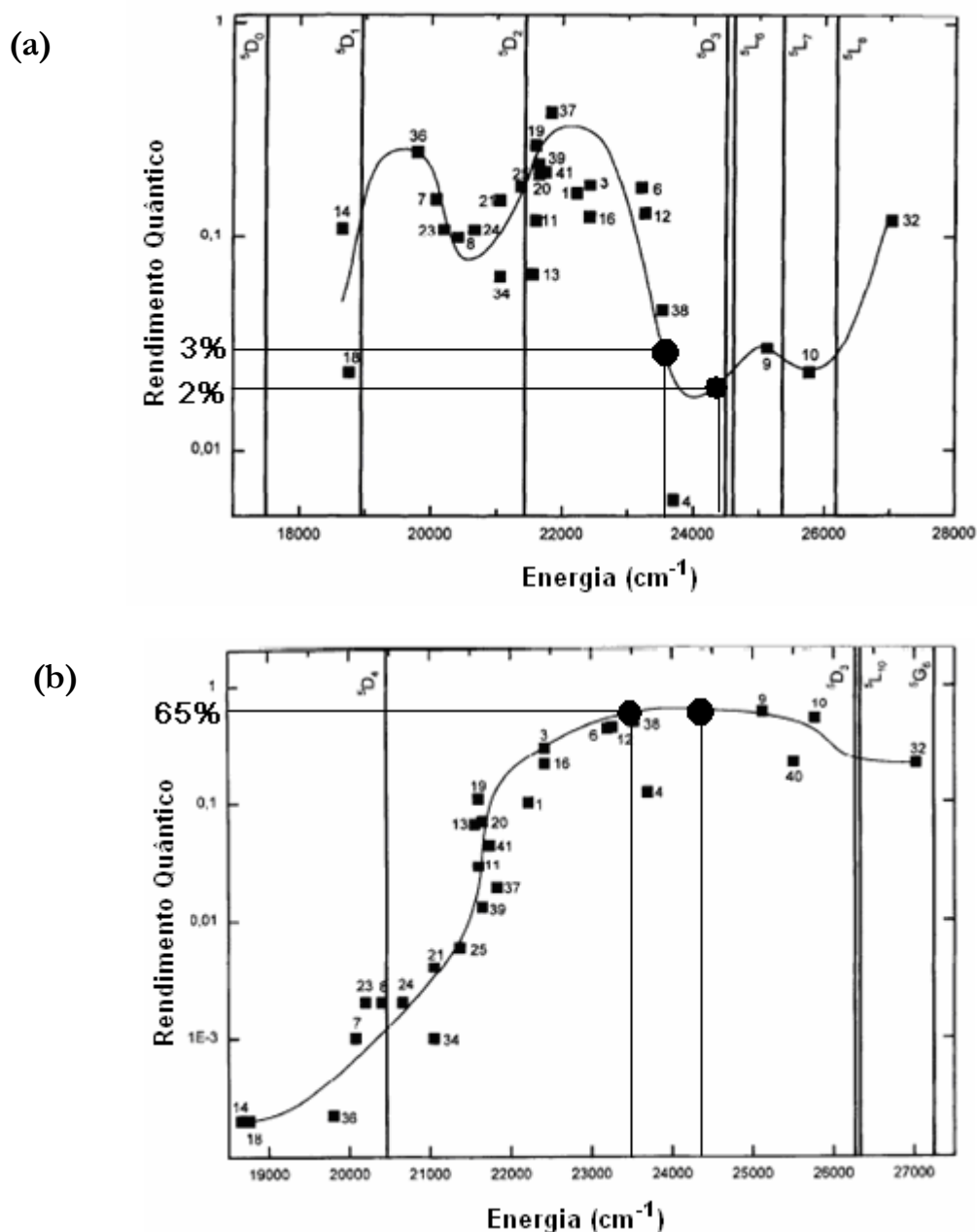


Fig. 47: Gráfico de rendimento quântico de luminescência de soluções aquosas de complexos de Eu(III) (a) e Tb(III) (b) como função do estado tripleto de menor energia do ligante. Os círculos incluídos nesses gráficos representam a relação rendimento quântico X tripleto dos complexos **52C-Eu** (a) e **52C-Tb** (b).

2.2.2.8. Tempo de Vida de Emissão.

As curvas de decaimento associadas às transições $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ e $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ nos complexos **52cEu** (Fig. 48a) e **52cTb** (Fig. 48b), respectivamente, foram obtidas das amostras sólidas à temperatura ambiente e da solução deaerada (dissolução em ultrassom) de **52cEu** em $CHCl_3$. Os tempos de vida foram medidos a partir do ajuste de uma curva exponencial de primeira ordem para cada decaimento obtido experimentalmente (Tab 7).

As curvas de decaimentos monoexponenciais sugerem a existência de apenas um isômero, ou seja, único arranjo espacial dos ligantes ao redor do íon Ln(III) [209]. Enquanto isso, a análise anteriormente do espectro de emissão de **52cEu** com relação a transição $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$, sugere a existência de um complexo polimérico e presença de vários isômeros. Portanto, esse comportamento (pico largo em $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$ e apenas um tempo de vida com decaimento monoexponencial) indica a presença de várias espécies em troca rápida no estado excitado 5D_0 [97], ou seja, um complexo polimérico com vários isômeros similares [143].

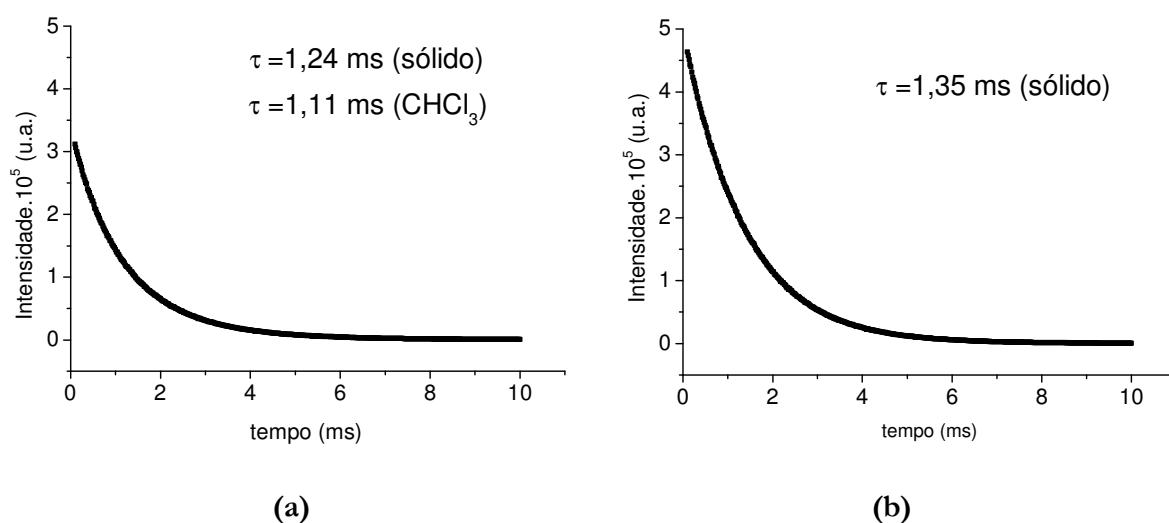


Fig. 48: (a) Curva de decaimento do estado excitado $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ do íon Eu(III) no complexo **52cEu**, $\lambda_{em}=616$ nm, $\lambda_{exc}=330$ nm; (b) Curva de decaimento do estado excitado $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ do íon Tb(III) no complexo **52cTb**, $\lambda_{em}=542$ nm, $\lambda_{exc}=330$ nm. Medidas feitas de ambas as amostras sólidas, $T=298$ K.

O tempo de vida da luminescência calculado para **52cEu** em $CHCl_3$ (1,11 ms) apresentou-se com valor similar a de sua amostra sólida (1,24 ms) e maior que do $EuCl_3$

também sólido ($\tau = 0,12$ ms [20]), indicando que os ligantes protegem eficientemente o íon metálico de moléculas de solvente neste meio [9, 105, 209].

2.2.2.9. Estudo dos complexos em solução aquosa.

A luminescência dos complexos **52cEu** e **52cTb** sintetizados, e longo tempo de vida tanto em sólido como em solução, permitem suas aplicações como dispositivos moleculares conversores de luz (DMCL). De modo ainda mais específico, o grande deslocamento de Stokes (286 e 225 nm, respectivamente), observado entre os máximos de excitação e emissão, os tornam fortes candidatos a fluoróforos em aplicações biomédicas tais como fluoroimunoensaios [42, 50, 51, 52, 53]. Enquanto isso, a grande massa molecular, natureza polimérica, lipofilicidade e a presença de moléculas de água coordenadas ao íon Gd(III) permitiriam a aplicação de **52cGd** como agente de contraste em ressonância magnética de imagem [69, 70, 75].

O estudo dos complexos na forma sólida apresenta grande valia na caracterização, mas se faz necessário seu estudo em solução, a fim de evidenciar sua estabilidade e entender as propriedades biofísicas e comportamento das moléculas durante sua aplicação na biomedicina. As caracterizações feitas em CHCl_3 não são adequadas para este fim já que este solvente não pode ser utilizado em condições fisiológicas. Apesar dos complexos **52cLn** não se dissolverem em água, este se apresentaram solúveis em misturas EtOH/ H_2O se previamente dissolvidos em EtOH, condições essas aceitáveis em aplicações *in vitro* [147, 210, 211]. Entretanto, resultados prévios (seção 2.2.2.6.2.1.) permitiram sugerir uma supressão na luminescência do complexo **52cEu** em EtOH, além da perda da luminescência em solução aquosa (seção 2.2.1.).

Visando as aplicações biomédicas, se fez então um estudo da estabilidade do complexo **52cLn** em algumas condições fisiológicas, tais como meio aquoso e presença de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} , pois uma vez sendo o complexo dissociado nessas condições, ambas as espécies livres (ligante e íon) apresentam alta toxicidade ao organismo humano quando em altas concentrações [9, 69, 101]. Sabendo-se que a luminescência de complexos à base de Tb(III) e Eu(III) é geralmente suprimida nessas condições, um estudo fotofísico tornou-se um método clássico de averiguar o grau de proteção que o ligante oferece ao íon Ln(III) [33, 51]. Para tanto, mesmo que a aplicação biomédica seja com o uso de íons Gd(III) (que não

luminesce), como é o caso de seu uso como agente de contraste em RMI, faz-se um estudo fotofísico de seus respectivos complexos de Ln(III) luminescentes.

As análises foram realizadas a partir da solução padrão do complexo **52****Tb** sintetizado a temperatura ambiente em solução etanólica ($1,4 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹) ao misturar o TbCl₃.6H₂O e o ligante **52** desprotonado (pH 7) e na respectiva proporção 2/3, sem posterior purificação. Foram preparadas soluções aquosas mais concentradas de CaCl₂ (9×10^{-3} mmol.L⁻¹) e Na₂HPO₄ (4×10^{-3} mmol.L⁻¹) afim de simular condições fisiológicas e tornar negligenciáveis os efeitos da diluição [51]. Todas essas soluções foram misturadas nas proporções apresentadas na Tab. 7 e em seguida feitas as medições de intensidade de emissão, a partir do monitoramento da transição ⁵D₄-⁷F₅ (λ_{max} =545 nm) em valores percentuais, tendo-se a solução etanólica padrão do complexo **52****Tb** como 100%. Os mesmos valores percentuais foram obtidos ao se utilizar a integração desse sinal (520-570 nm) ao invés de sua intensidade máxima.

Os resultados apresentados no primeiro bloco (a-d) da Tab. 7 mostram que a luminescência de **52****Tb** se reduz rapidamente e de modo não linear com a redução da concentração. Ao diluir **52****Tb** para 50% de sua concentração inicial em EtOH, há uma redução de ~33% na intensidade luminosa, sendo este percentual diminuído para ~98% ao diluir a solução em 75%. Essa redução é ainda mais pronunciada ao se utilizar uma mistura 50% aquosa (~97%→~99,5%). A supressão da luminescência na presença desses solventes polares indica uma coordenação direta de moléculas H₂O e EtOH ao íon Ln(III) sugerindo que os ligantes não conferem uma proteção não efetiva ao íon [86]. Enquanto isso, a supressão total da luminescência em presença de PO₄³⁻, deve-se não somente ao seu natural efeito supressor, mas indica uma nítida instabilidade do complexo nesse meio, sugerindo não apenas a coordenação desses íons ao Ln(III), mas uma possível troca com os ligantes **52** no complexo [12, 51, 141].

Por outro lado, pode-se observar que a presença excessiva de íons Ca²⁺ na solução aquosa não interfere de modo significativo na intensidade de luminescência, comparada à supressão total promovida em presença de íons PO₄³⁻. A esperada transmetalção promovida pelos íons Ca²⁺ seguida da supressão da luminescência não pode ser constatada [9, 51], indicando que o complexo apresenta-se estável nesse meio, apesar disso, não se pode explicar a influência que esse cátion exerce no complexo devido ao seu comportamento oscilante, haja visto que sua presença hora aumenta hora diminui a intensidade da luminescência de **52****Tb**.

Tab. 7: Intensidade percentual da transição $^5D_4-^7F_5$ ($\lambda_{\max}=545$ nm) do complexo **52cTb** em diferentes soluções.

		I %		
Experimentos	Condições	C ^a	C ^a /2	C ^a /4
a	EtOH	100,00	67,23	2,09
b	EtOH/H ₂ O, 1/1	—	3,29	0,55
c	EtOH/Ca²⁺_(aq), 1/1	—	3,11	1,06
d	EtOH/PO ₄ ³⁻ _(aq) , 1/1	—	0,03	0,01
e	CTAB (cmc) ^b , EtOH	51,50	42,52	0,63
f	CTAB (cmc), EtOH/H ₂ O, 1/1	—	2,12	0,45
g	CTAB (cmc), EtOH/Ca²⁺_(aq), 1/1	—	2,85	0,87
h	CTAB (cmc), EtOH/PO ₄ ³⁻ _(aq) , 1/1	—	0,03	0,00
i	CTAB (40 x cmc), EtOH	28,15	—	—
j	CTAB (40 x cmc), EtOH/H ₂ O, 1/1	—	1,79	0,23
l	CTAB (40 x cmc), EtOH/Ca²⁺_(aq), 1/1	—	0,84	0,33

^aC=1,4x10⁻⁵ mmol.L⁻¹.

^bcmc=1,0 mmol.L⁻¹.

No intuito de solubilizar compostos lipofílicos em meio aquoso, encapsular o complexo evitando interações com moléculas e íons do meio, além de aumentar a especificidade em alguns tecidos, geralmente se faz uso de surfactantes que agem como micelas. A ação micelar em complexos é bastante estudada na biomedicina, tanto em fluoroimunoensaios [45] como em RMI [70]. Sendo assim, os estudos feitos no primeiro bloco (a-d, Tab. 7) foram repetidos nas mesmas condições de análise (fenda, alinhamento, cubeta, etc), agora na presença de micelas. O CTAB foi escolhido como surfactante, tendo-se em vista que sua propriedade catiônica impediria uma interação direta com o íon Ln(III) [149], além deste ser bastante utilizado como eficiente encapsulador e solubilizador em meio aquoso neutro e básico [151, 152]. A ação das soluções etanólicas do CTAB foi estudada tanto na sua

concentração micelar crítica ($\text{cmc}=1,0 \text{ mmol.L}^{-1}$) [212] (e-h, Tab. 7), como em concentrações superiores ($40 \times \text{cmc}$) (i-l, Tab. 7).

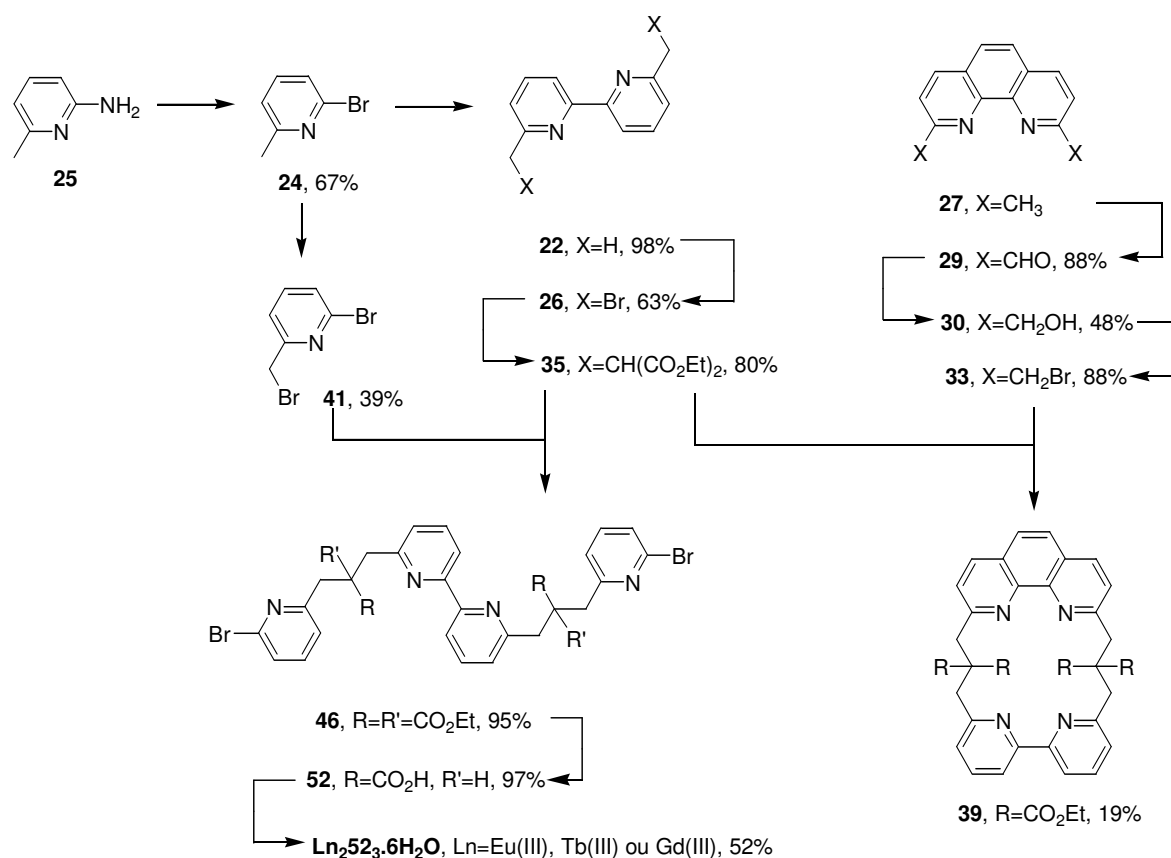
Ao contrário do que se esperava, observou-se que a presença do CTAB na solução etanólica padrão de **52****CTb** ($1,4 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) suprimiu a luminescência do complexo em $\sim 49\%$ quando na cmc e em $\sim 72\%$ quando em $40 \times \text{cmc}$, entretanto essa tendência não se repetiu nas demais concentrações, tendo então comportamento arbitrário. O CTAB deveria ter agido como micela, encapsulando o complexo e protegendo o Eu(III) das moléculas supressoras do solvente, consequentemente mantendo ou aumentando a luminescência [45, 147, 210, 211]. Isso sugere que as interações hidrofóbicas e eletrostáticas entre **52** e o surfactante catiônico CTAB são maiores que entre o ligante e o íon Ln(III), ocasionando então uma dissociação do complexo **52****CLn**. Esse comportamento impede suas aplicações biológicas até o momento e exige que estudos sigam adiante através de estudos com outros agentes micelares, tais como o surfactante polimérico neutro Triton X-100 [212], ou de outros solventes apolares, uma vez que foi verificada a estabilidade do complexo em CHCl_3 .

3. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

3.1. CONCLUSÕES

Após investigação de diversas metodologias, foram encontradas como melhores rotas sintéticas na obtenção do macrociclo **39** e do ligante **52**, as apresentadas no esquema abaixo. Esses compostos, assim como cada um de seus precursores, foram obtidos com resultados reprodutíveis, sendo devidamente purificados e caracterizados em boa concordância com as estruturas propostas através de análise elementar e espectroscopia de CG-EM, RMN ^1H e ^{13}C , FTIR e absorção.

Esq. 27:



O macrociclo **39** foi obtido após 8 (oito) etapas de reação, partindo-se de unidades simples como o 2-amino-6-metilpiridina **25** e a neocuproína **27**, com rendimento global de 2%, não sendo possível ainda caracterizar seu produto de hidrólise, consequentemente impedindo sua complexação com íons Ln(III). O ligante **52** foi obtido após 7 (sete) etapas de reação com rendimento global de 12%, apresentando natureza podante e reunindo em única estrutura duas unidades carboxilatas – apresenta grande poder quelante a íons lantanídeos – e unidades bipyridina e piridina – grupos cromóforos.

As condições ótimas de coordenação de **52** aos íons Ln(III) foram investigadas utilizando-se o método de Job, que indicou a relação de 2/3 para Tb/**52** ao fazer reagir o sal TbCl₃ e o ligante **52** em pH 7,0 (pH obtido após ajuste com NaOH_{aq}) em EtOH. Seguindo-se essas condições, os complexos **52**Ln (Ln=Eu(III), Tb(III) e Gd(III)) foram obtidos com 52% de rendimento e se apresentaram moderadamente solúveis em CHCl₃, parcialmente solúveis em EtOH e insolúveis em H₂O, DMSO e acetona. Esses complexos apenas apresentaram solubilidade em solução aquosa se previamente dissolvidos em EtOH.

A análise elementar confirmou a relação de 2/3 para Ln/**52** proposta pela curva de Job e evidenciou a presença de 6 (seis) moléculas de água. A obtenção de um filme após evaporação do solvente indicou que **52**Ln existe como polímero de coordenação em solução com o CHCl₃. Os complexos **52**Ln também foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H, FTIR, excitação, emissão e absorção.

Uma comparação entre os espectros de RMN ¹H de **52** com seu respectivo complexo **52**Eu indicou diferenças pouco significativas na região aromática, entretanto percebeu-se o efeito perturbador do íon Eu(III) através da presença de vários ombros alargados na região espectral metilênica (0,5-5,5 ppm). Este comportamento permitiu sugerir uma complexação de **52** ao íon Ln(III) através dos grupos carboxilatos, excluindo a participação dos anéis piridínicos nesse processo. Ainda pode-se evidenciar a presença de moléculas de água no complexo devido aos intensos sinais encontrados na região de 0,5 a 1,5 ppm.

Os espectros de FTIR de **52**Ln indicaram a presença de água coordenada diretamente ao íon metálico. A pequena diferença nas bandas características das ligações C=N e C=C quando comparada ao ligante livre indicou que as unidades piridina e a bipyridina existentes no ligante, apesar de suas propriedades coordenantes, não participam de modo

efetivo na coordenação com o íon lantanídeo. O ombro em 1622 cm^{-1} existente nos espectros de FTIR de **52cEu** e **52cTb** indicou a coordenação de **52** aos íons Ln(III) através dos grupos carboxilatos formando uma ligação O-Ln(III) com grande caráter covalente. Apesar disso, a presença do sinal pouco intenso em 1725 cm^{-1} , mostrou a existência de grupos carboxilatos livres, que estariam nos grupos terminais da cadeia polimérica, sendo esse mais evidente em **52cTb**.

A nítida diferença entre os espectros de absorção e excitação do complexo **52cEu**, tanto em CHCl_3 como em EtOH, indicou que o processo de absorção e subsequente transferência de energia nos complexos **52cLn** envolve diferentes espécies. Ou seja, que a absorção de energia é feita através dos grupos aromáticos piridina e bipyridina, entretanto não se pode afirmar qual grupo transfere essa energia para o íon Ln(III), sendo este processo provavelmente realizado através dos grupos carboxilatos.

A observação da luminescência na região do vermelho no complexo **52cEu** e verde em **52cTb**, características de seus respectivos íons Eu(III) e Tb(III), após excitação na região de absorção ($\sim 330\text{ nm}$) do ligante, indicou a formação dos complexos bem como a transferência de energia do ligante ao metal, tanto nos complexos sólidos, como em suas soluções com EtOH e CHCl_3 .

Os espectros de emissão dos complexos **52cEu** e **52cTb**, tanto sólido como em solução com CHCl_3 e EtOH, apresentaram as respectivas transições $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{0,1,2,3,4}$ e $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_{6,5,4,3,2}$ como bandas largas. O espectro de emissão de **52cEu** no estado sólido indicou natureza polimérica devido à largura de 27 cm^{-1} na transição $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$.

Pode-se observar que a intensidade luminosa do complexo sofre uma brusca supressão ao aumentar a polaridade do solvente de CHCl_3 para EtOH e H_2O . Uma maior luminescência do complexo em CHCl_3 pode ser atribuída tanto ao menor caráter coordenante desse solvente comparado aos demais solventes, quanto à maior proximidade entre os íons Ln(III) devido a natureza polimérica do complexo nesse meio. O rendimento quântico de 7% de **52cEu** em solução com CHCl_3 , comparado ao valor de 1,8% em EtOH corrobora essa hipótese.

Os valores dos estados tripleto do ligante coordenado foram calculados a partir do espectro de fosforescência de **52cGd** tanto em sólido ($T=23.470\text{ cm}^{-1}$) quanto em solução em

EtOH ($\Gamma=24.331\text{ cm}^{-1}$). Esses se apresentam energeticamente maiores que os níveis emissores do Tb(III) e Eu(III), permitindo que a energia absorvida pelo ligante decaia para seu estado tripleto e posteriormente seja transferido para os íons, permitindo a observação de luminescência nos complexos **52cEu** e **52cTb**. A grande ressonância entre o estado tripleto do complexo em EtOH com o nível 5D_3 do íon Eu(III) justifica seu baixo rendimento quântico de 1,8% nesse meio. Outros fatores que também possam ter contribuído com o baixo rendimento quântico são a não-participação efetiva dos grupos cromóforos piridínicos na quelação e a presença de moléculas de água coordenadas ao íon Ln(III).

A luminescência dos complexos **52cEu** e **52cTb** sintetizados, e longo tempo de vida ($\sim 1,2\text{ ms}$) tanto em sólido como em solução, permitem suas aplicações como dispositivos moleculares conversores de luz (DMCL). De modo ainda mais específico, o grande deslocamento de Stokes (286 e 225 nm, respectivamente) os tornam fortes candidatos a fluoróforos em aplicações biomédicas tais como fluoroimunoensaios. Enquanto isso, a grande massa molecular ($>2000\text{ g/mol}$), a natureza polimérica, a lipofilicidade e a presença de moléculas de água coordenadas ao íon Gd(III) permitiriam a aplicação de **52cGd** como agente de contraste em ressonância magnética de imagem.

Os estudos fotofísicos mostraram que a intensidade luminosa do complexo **52cTb** não sofreu alteração significativa em presença de íons Ca^{2+} em solução aquosa, o que significa dizer que não ocorre processo de transmetalção mostrando então a existência de um complexo polimérico estável nesse meio. Entretanto foi observada uma supressão total da luminescência em presença de íons PO_4^{3-} . Ao contrário do que se esperava a presença do surfactante catiônico CTAB nos estudos fisiológicos não alterou esse comportamento, além disso, reduziu a luminescência de modo não linear com a concentração da solução. Isso indica que a presença do ânion PO_4^{3-} e do surfactante CTAB, permite a supressão da luminescência de **52cTb**, devido não somente ao natural efeito supressor desses componentes, mas à provável dissociação do complexo nessas condições. Isso sugere que as interações hidrofóbicas e eletrostáticas entre **52** e o meio são mais forte que entre o ligante e o íon Ln(III), ocasionando então em uma dissociação do complexo **52cLn**, não permitindo assim, suas aplicações biológicas até o momento.

3.2. PERSPECTIVAS

Ainda é de grande interesse, a síntese dos ligantes macrociclos projetados no início desse trabalho, a fim de aprisionar o íon lantanídeo no interior de sua cavidade. A obtenção desses ligantes macrociclos e sua posterior complexação com íons Ln(III) permitiria compará-los com os complexos de caráter podante estudados nesta tese. Espera-se observar nestes criptantes projetados uma coordenação mais efetiva dos grupos piridínicos ao metal. Dessa forma, aumentar a luminescência dos complexos de Eu(III) e Tb(III) e diminuir a interação do íon com moléculas e íons supressores do meio. Isso seria verificado ao fazer os mesmos estudo das propriedades físico-químicas e fotofísicas feitos nos complexos análogos **52cLn**.

Seria importante aprofundar a caracterização e os estudos fotofísicos dos complexos **52cLn**. Para isso, sugerem-se os seguintes estudos e análise:

- Determinar experimentalmente o rendimento quântico dos complexos **52cEu** e **52cTb** no estado sólido [11] e de **52cTb** em solução;
- Determinar quantas moléculas de água estão coordenadas ao íon Ln(III) e quantas estão adsorvidas ao complexo a partir de um estudo seu TGA [11];
- Sintetizar o complexo **52cY** para fazer um estudo mais detalhado da interação ligante-metal através de espectros de RMN ^1H , uma vez que o íon terra rara Y(III) apresenta-se similar ao Eu(III) quanto ao raio iônico e comportamento químico, além de ser diamagnético [97];
- Estudar a estabilidade de **52cTb** sob ação de outros agentes micelares, tais como o surfactante polimérico neutro Triton X-100 [212], em condições fisiológicas;
- Uma vez encontrado um meio aquoso e micelar apropriado, fazer medidas de T1 dos complexos **52cGd** para averiguar sua possível aplicação como agente de contraste em ressonância magnética de imagem.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. MÉTODOS E MATERIAIS

As análises elementares e obtenção dos espectros de RMN, massa (EM e CG-EM) e absorção na região do UV-vis foram realizadas na Central Analítica (CCEN/UFPE). Os espectros FTIR foram medidos tanto na Central Analítica, como no laboratório de Química do Departamento de Física (CCEN/UFPE). Os espectros de emissão, excitação, e as medições de tempo de vida e rendimento quântico foram obtidos no laboratório de espectroscopia do Departamento de Química, FFCLRP, USP, Ribeirão Preto/SP. As análises termogravimétricas foram feitas no Departamento de Química da UFRN/RN. Os espectros de massa de alta resolução (ES-EM MALDI-TOF) foram obtidos no Laboratório Thomsom do Instituto de Química da UNICAMP/SP. As nomenclaturas dos compostos sintetizados foram nomeadas segundo regras da IUPAC através de programa ACD-labs [213].

As seringas e a vidraria utilizadas em reações de condições anidras foram secas em estufa ($\sim 100^{\circ}\text{C}$) e manipuladas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio (balões vedados com *septos* de borracha). Os solventes foram evaporados em rotoevaporador Büchi Modelo R-114 operando a pressão reduzida e o solvente remanescente foi evaporado utilizando bomba de alto vácuo. As destilações a vácuo foram feitas em sistemas de destilação munidos de coluna de vigreux, onde o produto a ser destilado era aquecido em banho de óleo de silicone e o destilado recolhido em banho de EtOH e gelo seco.

4.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes foram secos e purificados através de destilação com os respectivos reagentes indicados: O THF utilizado em reações anidras foi pré-seco com NaOH, seco com sódio metálico, utilizando-se benzofenona como indicador, e destilado sob atmosfera de N_2 imediatamente antes de sua utilização [214]; o *N,N*-dimetilformamida (DMF) foi seco e destilado sobre CaH_2 . O dietilmalonato foi destilado uma única vez e conservado em frasco vedado com *septum* e atmosfera saturada de N_2 . O NaH (60% disperso em óleo mineral) utilizado como base nas reações de alquilação foi pesado, transferido para o balão de reação e, sob atmosfera de N_2 e temperatura ambiente, foi lavado previamente às reações com

cicloexano destilado ($\sim 3 \times 5$ mL) para a remoção do óleo; em seguida foi adicionado o THF anidro para dar início à reação. O NBS utilizado foi previamente recristalizado, seguindo metodologia descrita em literatura [215]. O Na_2CO_3 utilizado como base nas reações de alquilação foi seco em forno a 260°C por 45 min, e lentamente resfriado em dessecador sob vácuo em presença de sílica gel, previamente às reações [214]. Os demais solventes e reagentes foram utilizados sem purificação ou tratamento prévio. O EtOH utilizado na síntese dos complexos tinha grau P.A. 95% (Aldrich). Previamente às análises, as amostras foram submetidas ao alto vácuo, seguida de secagem em dessecador sob vácuo em presença de P_2O_5 quando amostras sólidas.

Nas sínteses dos complexos com európio e térbio foram utilizados os respectivos cloretos comerciais, $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (99,9%, Aldrich); apenas o cloreto de gadolínio foi sintetizado a partir do Gd_2O_3 (99,9%, Aldrich) [216] e sua solução etanólica foi padronizada através de uma titulação complexométrica com EDTA, utilizando xilenol orange como indicador. A concentração do reagente *n*-BuLi foi determinada através de sua titulação com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador [217].

4.1.2. Reações Eletroquímicas

As reações eletroquímicas foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, agitação constante e temperatura ambiente. O aparato utilizado (Fig. 49) consistiu em um cilindro de vidro 150 mL fundo chato equipado com uma barra magnética, uma tela de níquel (Nitech) como cátodo, uma barra de ferro como anodo de sacrifício, uma rolha de borracha para vedação e uma pipeta de *pasteur* acoplada a um balão de festa cheio com gás N_2 . A pipeta entra em contato com a mistura reacional e a vazão do gás foi controlada para uma bolha por segundo. Ambos os eletrodos foram conectados, com auxílio de um fio de aço-inox, a um potenciostato/galvanostato modelo *Autolab*. A barra de ferro foi tratada com $\text{HCl}(\text{conc.})$ e lixada a fim de obter superfície limpa e lustrosa imediatamente antes de seu uso. Após a reação, tanto a barra de ferro, como a tela de níquel foram lavadas com solução de HCl 6 mol.L^{-1} , água e etanol, a fim de reutilizá-los em outras reações. Os sais de NaI , NiBr_2 e NiCl_2 foram dissolvidos em DMF com auxílio de ultrassom.

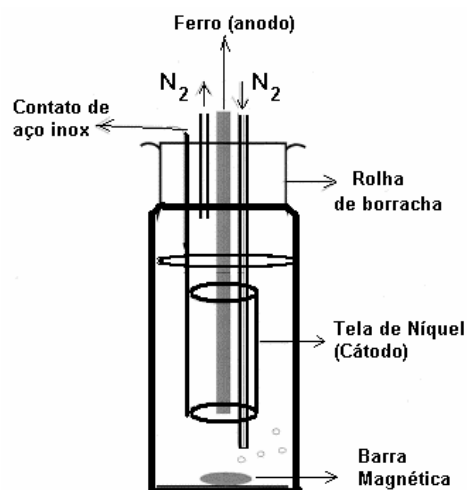


Fig. 49: Aparato utilizado nas reações eletroquímicas.

4.1.3. Cromatografia

As reações e purificações foram acompanhadas por cromatografias em camada delgada (CCD), feitas sobre placas de alumínio revestidas com uma camada delgada de gel de sílica 60 F_{254} (Merck) (Macherey-Nagel, *Polygram SIL G/UV₂₅₄*). Para visualização dos compostos nas placas de CCD utilizou-se lâmpada de UV (254 nm) ou câmara de iodo.

Purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se gel de sílica (Merck, Kieselgel 60, 230-400 mesh), seguindo método descrito na literatura [218].

As análises de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foram realizadas em um cromatógrafo *Schimidzu* equipado com duas bombas LC-10AV, detector *UV-visível SPD-10AV*, integrador *SCL-10A* e coluna analítica *RP18* (5 microns, 125 mm x 4,6 mm). As cromatografias gasosas (CG) foram realizadas em um aparelho *Hewlett Packard 5890 Séries II* com detector de ionização de chamas (FID) e detector de condutividade térmica (TCD), equipado com coluna HP-5 de 25 m X 0,32 mm X 0,52 μ m.

4.1.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética de hidrogênio, RMN ^1H (300 MHz), e de carbono treze, RMN ^{13}C (75 MHz), foram registrados num espectrômetro *Varian Unity Plus 300*. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do padrão interno usado: CDCl_3 (7,26 ppm para RMN ^1H e 77,00 ppm para

RMN ^{13}C), D_2O (4,72 ppm para RMN ^1H), $\text{DMSO}-d_6$ (2,5 e 3,35 ppm para RMN de ^1H e 39,5 ppm para RMN de ^{13}C), CD_3OD (3,31 e 4,79 ppm para RMN ^1H e 49,00 ppm para RMN de ^{13}C), ou acetona- d_6 (2,05 ppm para RMN de ^1H e 30,5 e 205,10 ppm para RMN de ^{13}C). Os sinais foram descritos na seguinte ordem: deslocamento químico (δ) em ppm, multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz, e intensidade integrada. As abreviações utilizadas para assinalar a multiplicidade de um sinal em particular foram: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), m (multiplete), *lg* (largo). Os espectros foram interpretados a partir de dados encontrados em literatura ou com auxílio do programa ACD/HNMR e ACD/CNMR *predictor*, respectivamente. Os espectros de RMN das moléculas inéditas sintetizadas encontram-se disponíveis no decorrer do texto ou em anexo.

4.1.5. Massa

Os espectros de massa de baixa resolução (EM e CG-EM) foram obtidos com um espectrômetro *Finnigan Mat GC-MS*, tipo quadrupolo “ion-trap” impacto de elétrons (70 eV), *modelo GCQ*, acoplado a um cromatográfico a gás coluna DB-5MS. Os valores foram descritos em unidades de massa sobre carga (m/z). Os espectros de massa de alta resolução (ES-EM MALDI-TOF) foram obtidos com um espectrômetro Micromass, *modelo Q-TOF*, utilizando-se de ESI+ (eletrospray positivo), condições: água/metanol (1/1) e infusão direta com bomba de seringa e temperatura do gás de desolvatação 150°C.

4.1.6. Análise Elementar

As análises elementares de C, H e N foram realizadas no *Analizador Elementar CHNS-O Carlo Erba* modelo *EA1110*. Os pontos de fusão dos compostos foram obtidos através do aparelho digital da *Electrothermal* modelo 9100 e série IA9100 e IA9200 com resolução de 0,1°C e precisão de 0,5°C não aferido.

4.1.7. Análise Termogravimétrica

As curvas de TGA foram obtidas em um equipamento modelo TGA7 da *Perkin-Elmer*, sob atmosfera controlada de nitrogênio, com taxa de aquecimento de 5°C/min até atingir a temperatura de 900°C.

4.1.8. Medições de pH

Os valores de pH das soluções foram medidos com papel indicador universal pH-Merck. Nas reações de complexação, as medições de pH foram feitas com *Corning 130 pHmeter* equipado com um eletrodo combinado *Corning Semi-Micro* preenchido com solução saturada de NaCl. Soluções padrões com pH 7,0 e 4,0 (Fisher) foram utilizadas em sua calibração.

4.1.9. Espectroscopia Eletrônica de Transmitância na Região do Infravermelho-Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de transmitância na região do infravermelho seguida da transformada de Fourier (FTIR) ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) foram obtidos num espectrômetro com transformada de Fourier *Bruker I* modelo *FS66*. As amostras sólidas foram preparadas em forma de pastilhas de KBr prensadas sob vácuo, e as amostras oleosas foram analisadas em emulsões com nujol sobre janela de NaCl. Na descrição dos sinais atribuídos nestes espectros, foram utilizadas as seguintes abreviações para os modos vibracionais (Fig. 50): ν_{as} (estiramento assimétrico), ν_s (estiramento simétrico), δ (“scissoring”, torção no plano), ω (“wagging”, torção fora do plano), τ (“twisting”, balanço no plano) e ρ (“rocking”, balanço no plano); e para as diferentes intensidades F (Forte), f (fraca), m (médio), *lg* (larga) e *om* (ombro).

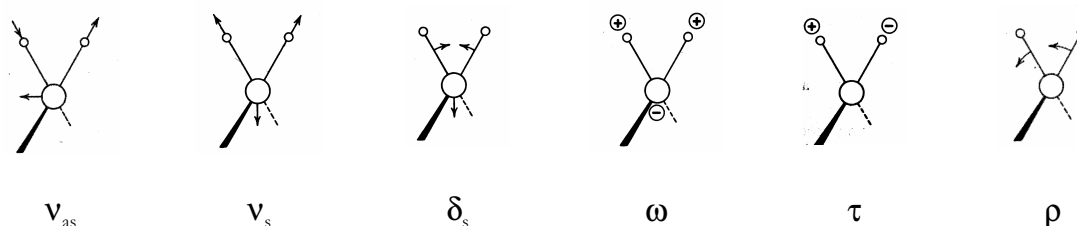


Fig. 50: Modos vibracionais descritos no espectro de IV. Os sinais + e – indicam movimentos perpendiculares ao plano da página.

4.1.10. Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do UV-vis

Os espectros de absorção eletrônica na região do UV-visível (900-200 cm^{-1}) foram obtidos num espectrofotômetro da *Perkin Elmer Lambda 6* modelo 2688-002. As amostras foram analisadas em solução nos solventes: etanol e clorofórmio com grau de pureza para análise de UV e água deionizada. As análises foram quantitativas onde as soluções apresentam concentrações conhecidas na ordem de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. As concentrações foram cuidadosamente preparadas tomando-se o cuidado para que $0,8 < \text{Abs}(\lambda_{\text{max}}) < 1$.

4.1.11. Espectroscopia Eletrônica de Excitação e Emissão

Os espectros de emissão e excitação foram registrados em um espectrofluorímetro *SPEX-Fluorolog 2* com monocromadores duplos 0,22 m do tipo SPEX 1680, utilizando-se lâmpada de xenônio contínua de 450 W como fonte de excitação. As medições de tempo de meia-vida de emissão foram feitas com um fosforímetro modelo 1934 D com lâmpada pulsada de xenônio de 150 W, acoplado ao espectrofluorímetro. As medidas feitas a temperatura de 77 K tiveram as amostras depositadas num tubo de quartzo e imergidas no nitrogênio líquido num “dewar” transparente de quartzo.

4.1.12. Tempo de Vida de Emissão

O tempo de vida de luminescência do íon Ln(III) (τ) é uma estimativa do tempo necessário para que a população do estado excitado atinja o valor de $1/e$ do estado inicial. Este é determinado experimentalmente a partir das curvas de decaimento do nível emissor do Ln(III) para o estado fundamental e é definido de acordo com a Eq. 2, onde $I(t)$ e I_0 são as intensidades de luminescência a $t=t$ e $t=0$, respectivamente [11].

$$I(t) = I_0 e^{-t/\tau} \quad (2)$$

4.1.13. Rendimento Quântico de Emissão

O rendimento quântico de emissão q_x de complexos de Ln(III) é a magnitude que descreve a razão entre o número de fótons emitido pelo íon e o número de fótons absorvido pelo ligante. Este valor pode ser determinado para amostra sólida, ou em soluções, a partir das Eq. 3 [11, 219] e Eq. 4 [220, 221], respectivamente.

$$q_x = \left(\frac{1 - r_{ref}}{1 - r_x} \right) \left(\frac{S_x}{S_{ref}} \right) q_{ref} \quad (3)$$

$$q_x = q_{ref} \left(\frac{S_x}{S_{ref}} \right) \left(\frac{A_{ref}(\lambda_{ref})}{A_x(\lambda_x)} \right) \left(\frac{I^{exc}(\lambda_{ref})}{I^{exc}(\lambda_x)} \right) \left(\frac{n_x^2}{n_{ref}^2} \right) \quad (4)$$

Onde: ref = referência (fósforo padrão), x = amostra, r = excitação radiante refletida, S = Integração do espectro de emissão, $A(\lambda)$ = absorvância medida em λ_{max} , $I^{exc}(\lambda)$ = intensidade de emissão em $\lambda_{exc}(max)$, n = índice de refração, q_{ref} = rendimento quântico da referência.

Na obtenção do rendimento quântico utilizou-se $Ru(Bpy)_3Cl_2$ [220, 221] como padrão em solução com $CHCl_3$, onde o mesmo solvente foi utilizado para dissolver o **52cEu**..

4.1.14. Curva de Job

Uma vez que o ligante **26** apresentou-se insolúvel em água, fez-se sua dissolução em EtOH, seguida de diluição em água ($H_2O/EtOH$, 9/1), e em seguida o pH foi cautelosamente ajustado com solução $NaOH_{aq}$ 0,01 mol.L⁻¹. Foram preparadas quatro soluções do ligante com pH 5,0 (pH da solução sem necessidade de ajuste), 6,0, 7,0 e 8,0. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi seco a vácuo sobre P_2O_5 e redissolvido em EtOH 95%. Alíquotas de cada uma das quatro soluções (pH=5,0 a 8,0) foram misturadas em 11 diferentes proporções com soluções etanólicas equimolares de $TbCl_3$, de tal modo que a

soma entre a concentração do ligante e do metal fosse constante ($0,14 \text{ mmol.L}^{-1}$), como mostra a Tab. 3 (item 2.2.1).

4.2. SÍNTESE

4.2.1. $\text{GdCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

Em um béquer o Gd_2O_3 (1,00 g; 2,76 mmol) foi dissolvido em HCl 12 mol.L^{-1} (10 mL) [216]. Sob agitação, aquecimento e sucessivas adições de H_2O deionizada, o excesso de HCl foi removido e o pH ajustado para 5,0. A água foi substituída por EtOH (Aldrich, 95%) através de sucessivas evaporações a $\sim 70^\circ\text{C}$. Uma solução estoque ($1,34 \times 10^{-2} \text{ mmol.L}^{-1}$), cuja concentração foi determinada utilizando-se o método complexométrico com EDTA/xilenol orange [222], foi preparada após diluição em EtOH e conservada em geladeira.

4.2.2. MnO_2

Em erlenmeyer de 500mL contendo 190 mL de solução aquosa de $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,1g; 33,1 mmol), sob temperatura interna de 60°C e agitação magnética constante, foi adicionado lentamente a solução saturada de KMnO_4 (6,96 g; 44,05 mmol) mantendo-se a temperatura constante (reação endotérmica). A mistura foi aquecida por mais 1 hora e resfriada a temperatura ambiente. O sólido foi filtrado sob vácuo com funil de Büchner e papel de filtro quantitativo lavando-se com água destilada até a água de lavagem não mais apresentasse íons sulfatos (teste com solução aquosa de BaCl_2). Após seco em estufa a 120°C por 24 horas, foi obtido um sólido preto finamente dividido (6,5 g; 100%) [223].

4.2.3. $(\text{PPh}_3)_2 \text{NiCl}_2$

Uma mistura de PPh_3 (500 mg; 1,9 mmol) e $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (227 mg; 0,95 mmol) foi agitada a temperatura ambiente por 4 h e filtrada por filtração simples. O precipitado foi dissolvido em HOAc (4 mL) e deixado em repouso. O sólido formado foi filtrado a vácuo e seco sob vácuo resultando em um pó verde musgo (434 mg; 70%) [185].

4.2.4. $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$

4.2.4.1. Método I [130, 186]

Em vidraria purgada 3 vezes, a mistura de zinco em pó (20 mg; 0,31 mmol) e dibromoetano (2 gotas) em THF (8 mL) foi refluxada por 1 min, com auxílio de pistola de aquecimento, sob atmosfera de Ar. Após 2 min o aquecimento foi repetido por mais duas vezes. O TMSCl (5 gotas) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 min. Após repouso, o sobrenadante foi removido e então adicionado o $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ (88 mg; 0,13 mmol) e PPh_3 (36 mg; 0,14 mmol) em DMF anidro (5 mL). A mistura foi aquecida a 70°C por algumas horas e a cor vermelho-escuro esperada não foi observada.

4.2.4.2. Método II [130]

Em vidraria purgada 3 vezes, a mistura de zinco em pó (20 mg; 0,31 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ (88 mg; 0,13 mmol) e PPh_3 (36 mg; 0,14 mmol) em DMF anidro (5 mL) foi aquecida a 70°C por algumas horas e a cor vermelho-escuro esperada não foi observada [130, 186].

4.2.5. 6,6'-Dimetil-2,2'-bipiridina (22)

4.2.5.1. Método I [157, 158]

O 1,2-dibromoetano (2 mL) foi adicionado em solução de NaI 0,2 mol.L⁻¹ em DMF seco (50 mL; 11,6 mmol) sob atmosfera de N_2 e temperatura ambiente. Uma corrente contínua de 100 mA foi aplicada através do eletrodo de ferro (anodo) por 30 min para a pré-eletrólise, seguida da adição de solução $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,41 g; 1,73 mmol) em DMF seco (50 mL) e **24** (2,75 mL; 24,2 mmol). Uma corrente de 100 mA foi aplicada por 12 horas ($q=4320$ C), mantendo-se o potencial abaixo de $|2,0|$ V. A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/ AcOEt , 4/1) comparando-se com padrões e analisando-se o consumo completo do material de partida a partir de alíquotas elaboradas. O término da reação também foi indicado pela mudança de coloração da mistura para marrom escuro e por cromatografia gasosa. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (500 mL) e lavada diversas vezes com solução aquosa de NH_4OH ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, 1/2), até que a fase aquosa se apresentasse incolor, e posteriormente com H_2O , até remoção do DMF. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 ,

filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O óleo amarelo foi dissolvido em MeOH (5 mL) e foi adicionada H₂O até a formação cristais que foram filtrados e secos sob vácuo, resultando em **22** (1,95 g; 88%) como cristais amarelos. A água-mãe foi recristalizada em EtOH/H₂O recuperando-se outra fração de **22** (0,24 g; 10%).

4.2.5.2. Método II [156]

Uma solução de MeLi (2,0 mL; 2 mmol; 1,0 mmol.L⁻¹ em cumeno:THF, 9:1) foi adicionada lentamente em uma solução de [2,2']-bipiridina (78,0 mg; 0,5 mmol) em THF anidro (3,0 mL), sob banho de gelo seco e etanol, atmosfera de N₂ e agitação constante. Após 18 h de agitação à temperatura ambiente, foi adicionada H₂O destilada (2,5 mL) na mistura de cor negra e a fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ até que a fase aquosa se apresentasse incolor. Nas fases orgânicas combinadas (solução amarelo intenso) foi adicionado MnO₂ (5,0 g; 57,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora até descoloração parcial da fase líquida. Foi adicionado MgSO₄ anidro e a mistura foi agitada por 30 minutos, seguida de filtração e concentração da solução para 25 mL sob pressão reduzida. A mistura foi extraída com solução HCl 2 mol.L⁻¹ aquosa (3 x 10 mL) e as fases aquosas combinadas foram neutralizadas com NaHCO₃. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida resultando em **22** (15,7 mg; 75% de pureza; 14% de rendimento) como um sólido amarelo.

Em ambos os métodos descritos acima, para maior pureza espectroscópica, o sólido foi recristalizado com pequena quantidade de MeOH, ou dissolvido em EtOH a quente seguida de adição de água até turvar; após algumas horas cristais brancos resultantes foram filtrados e lavados com água deionizada; **p.f.** 88-89°C (lit. [157]: p.f.= 88-89°C). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 2,66 (s; 6H; CH₃,CH₃'), 7,18 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 5,5'-bpy), 7,72 (t; J = 7,8 Hz; 2H; 4,4'-bpy), 8,23 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 3,3'-bpy); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 24,5 (CH₃,CH₃'), 118,0 (3,3'-bpy), 122,9 (5,5'-bpy), 136,8 (4,4'-bpy), 155,8 (2,2'-bpy), 157,7 (6,6'-bpy); **FTIR** (pastilha de KBr) em cm⁻¹: 3062f [ν (=C-H)], 2953f [ν_{as} CH₃], 2920f [ν_s CH₃], 1573F e 1439F [ν (C=C) e ν (C=N)], 785F [ω (=C-H)]; **CG-EM** $m/\%$ (%): 184 (100) [M⁺]; **Anal.** Calc. (%) para C₁₂H₁₂N₂ (184,24): C 78,23; H 6,57; N 15,21; Obt.: C 79,05; H 6,87; N 15,89; **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ)=204 (17378), 238 (8913), 291 (14791) nm (0,0598 mmol.L⁻¹.cm⁻¹).

4.2.6. 2-Bromo-6-metilpiridina (24)

O bromo líquido (10,0 mL; 194,6 mmol) foi lentamente adicionado, por um período de 2 horas, em uma solução de **25** (6,90 g; 63,80 mmol) em HBr concentrado (32,0 mL; 48%), sob banho de gelo seco e etanol, controlando-se a temperatura em $\sim -10^{\circ}\text{C}$. Ainda sob mesma temperatura, foi lentamente adicionado à mistura uma solução aquosa de NaNO_2 (12,0 g em 20 mL de água) por um período de 30 minutos, seguida de adição de uma solução aquosa NaOH (25 g em 30 mL de água) por um período de 30 minutos. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e a fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (1,0 L) até que o extrato orgânico se apresentasse incolor. As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O óleo marrom (11,71 g) foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , hexano/AcOEt, 95/5) resultando na obtenção de **8** (7,35 g; 67%) como óleo incolor. Uma alternativa de purificação do produto bruto pode ser feita através de destilação a vácuo (53% de rendimento), **p.e.**: $62-65^{\circ}\text{C}$ (4 mmHg) [159]. O produto obtido apresentou-se instável à luz, devendo ser conservado em geladeira. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2,54 (s, 3H, CH_3), 7,11 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; 5-py), 7,29 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H; 3-py), 7,80 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H; 4-py); **CG-EM** $m/\bar{z}$ (%): 92 (100), 173 (30) [M^+]; **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 215 (5888), 270 (4074) nm (0,1511 mmol.L $^{-1}$.cm $^{-1}$).

4.2.7. 6,6'-Bis(bromometil)-2,2'-bipiridina (26)

Uma mistura de **22** (1,00 g; 5,43 mmol), NBS (2,02 g; 11,3 mmol) e peróxido de benzoíla (10,8 mg; 0,044 mmol) em CCl_4 (50 mL) foi refluxada por 2 horas sob irradiação com lâmpada de tungstênio ($\lambda > 320$ nm). A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 9/1) comparando-se com padrões do material mono-, di-, tri- e tetrabromado ($R_f = 0,33$; 0,38; 0,50 e 0,57, respectivamente). A succinimida foi eliminada através de filtração simples a quente, lavando-se com CCl_4 (20 mL). O filtrado foi levado à geladeira (10°C) durante a noite e os cristais amarelos formados foram filtrados e recristalizados em CCl_4 fornecendo resultando em **26** (378,7 mg; 20%) como cristais brancos. O sobrenadante foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , CHCl_3) resultando em mais uma fração de **26** (788,8 mg; 43%); **p.f.** = $180-181^{\circ}\text{C}$ (lit. [115]: **p.f.** = $180-181^{\circ}\text{C}$). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 4,63 (s; 4H; CH_2Br , $\text{CH}_2\text{Br}'$), 7,47 (dd; $J = 7,8$, 0,9 Hz; 2H; 5,5'-bpy), 7,83 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H; 4,4'-bpy), 8,39 (dd; $J = 7,8$, 0,9 Hz; 2H; 3,3'-bpy); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 34,1 (CH_2 , CH_2'), 120,5 (3,3'-bpy), 123,6 (5,5'-bpy), 137,9 (4,4'-bpy), 155,5 (6,6'-bpy), 156,2 (2,2'-bpy);

FTIR (pastilha de KBr) em cm^{-1} : 3079f [$\nu(\text{=C-H})$], 2971f [$\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$], 2925f [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1573F e 1439F [$\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$], 1196F [$\nu(\text{CH}_2\text{-Br})$], 746F [$\omega(\text{=C-H})$]; **Anal.** Calcd. (%) para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$ (342,03): C 42,14; H 2,95; N 8,19; Obt.: C 41,90; H 3,22; N 7,62; **CG-EM** $m/\bar{z}$ (%): 281 (100), 341 (13) [$\text{M}-1^+$]; **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ)=207 (2344), 244 (891), 290 (1202) nm (0,0559 mmol.L $^{-1}$.cm $^{-1}$).

4.2.8. 2,9-bis(bromometil)-1,10-fenantrolina (28)

4.2.8.1. Método I [88]

Uma mistura de **27** (500 mg; 2,40 mmol), NBS (867 mg; 4,85 mmol) e peróxido de benzoíla (44 mg; 0,18 mmol) em CCl_4 (25 mL) foi refluxada por 2 horas sob irradiação com lâmpada de tungstênio ($\lambda > 320$ nm). A succinimida foi eliminada através de filtração simples a quente, lavando-se com CCl_4 (20 mL) e o solvente do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetona (4 mL) e Et_2O foi adicionado até início de turvação. A mistura foi levada ao freezer (-10°C) durante a noite e o precipitado foi filtrado, lavado com Et_2O , e recristalizado em EtOH resultando em **28** como sólido levemente amarelo (70,6 mg, 8%). As água-mãe foram unidas e purificadas por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1) resultando em mais uma fração de **28** (84,2 mg; 10%).

4.2.8.2. Método II [161]

Uma mistura sólida homogênea de **27** (40 mg; 0,19 mmol) e NBS (68,54 mg; 0,38 mmol) em um vidro de penicilina foi irradiada a 1350 W em forno microondas doméstico por um período ótimo de 15 min. Sobre o óleo preto resultante foi adicionado CH_2Cl_2 e a mistura foi filtrada em funil com algodão e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado acetona e a mistura foi filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em **28** (7,7 mg; 11%) como sólido amarelo.

4.2.8.3. Método III [169]

Uma solução de **30** (508,6 mg; 2,12 mmol) em HBr (2 mL; 48% aquoso) foi aquecida a 60°C por 3 dias. A solução foi resfriada em banho de gelo neutralizada com NaHCO_3 . O

sólido branco formado foi filtrado e lavado com água, resultando em mistura de **28/30** na proporção de 1,2/1, segundo análise de RMN ^1H .

4.2.8.4. Método IV [168]

O PBr_3 (0,5 mL; 5,3 mmol) foi adicionado na mistura de **30** (10 mg; $4,16 \times 10^{-2}$ mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL). Um gás foi liberado e a mistura foi aquecida ao refluxo por 7 h. Sob banho de gelo a mistura foi diluída com mais CH_2Cl_2 (10 mL), seguida da lenta adição de H_2O (15 mL) e neutralização com NaHCO_3 . A mistura foi agitada durante 1 noite, as fases separadas e a fase orgânica foi exaustivamente extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi caracterizado por RMN ^1H como o material de partida **30**.

4.2.8.5. Método V [171]

Bromo líquido (0,068 mL; 1,32 mmol) foi adicionado na mistura de **30** (132,1 mg; 0,55 mmol) e PPh_3 (346,0 mg; 1,32 mmol) em DMF (5 mL), sob banho de gelo e atmosfera de Ar. Após 5 horas de agitação a temperatura ambiente a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (20 mL) e neutralizada com solução NaHCO_3 aquosa saturada. A fase orgânica foi lavada exaustivamente com H_2O para a remoção do DMF, seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi caracterizado por RMN ^1H como mistura de vários produtos, onde predominava o material de partida **30**.

4.2.8.6. Método VI [162]

Bromo líquido (0,05 mL; 0,096 mmol) foi adicionado em uma mistura de **27** (100 mg, 0,048 mmol) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10/10 mL) sob refluxo. A mistura foi irradiada com lâmpada de tungstênio ($\lambda > 320$ nm) durante 5 h. A mistura foi diluída com mais CH_2Cl_2 (20 mL) e neutralizada com solução NaHCO_3 aquosa saturada. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 , seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99/1) resultando em mistura equimolar de **28** e seu respectivo produto monoalquilado (30 mg; 8% de **28**), segundo análise de RMN ^1H .

O produto **28** obtido nos métodos descritos acima (I-VI) foi caracterizado através de: **p.d.** = 100°C (lit. [88]: p.f. = 111-112°C); **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 4,93 (s; 4H; $\text{CH}_2\text{Br}, \text{CH}_2\text{Br}'$), 7,75 (s; 2H; 5,6-phen), 7,86 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H; 3,8-phen), 8,23 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H; 4,7-phen); **Anal.** Calc. (%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$ (366,05): C 45,94; H 2,75; N 7,65; Obt.: C 44,57; H 3,39; N 7,13.

4.2.9. 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldeído (29)

Uma solução de **27** (1,2942 g; 6,22 mmol) em dioxano 4% aquoso (75 mL) foi lentamente adicionado em uma solução de SeO_2 (2,6 g; 11 mmol) em dioxano 4% aquoso (75 mL) sob vigorosa agitação. Ao término da adição a mistura foi refluxada por 7 h e filtrada a vácuo ainda quente sobre uma espessa camada de celite. Para a obtenção de uma fração adicional de **29**, descartou-se a camada superior da celite com coloração preta e o restante foi refluxado com dioxano 4% aquoso (75 mL), seguida de nova filtração a vácuo da mistura ainda quente. Os filtrados foram combinados e o solvente completamente removido sob pressão reduzida. O sólido marrom foi dissolvido em DMF (50 mL) sob aquecimento, resfriado em banho de gelo por 1 h e filtrado sobre papel de filtro para a remoção do selênio branco e vermelho, lavando-se com mais DMF (10 mL). No filtrado foi adicionado água destilada até completa precipitação (40 mL). O precipitado foi filtrado a vácuo, resultando em **29** (1,2953 g; 88%) como um sólido marrom após seco em dessecador sob vácuo em presença de P_2O_5 [164]: **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 8,03 (s; 2H; 5,6-phen), 8,37 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H; 3,8-phen), 8,50 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H; 4,7-phen), 10,56 (s; 2H; CHO).

4.2.10. 1,10-fenantrolina-2,9-diildimetanol (30)

4.2.10.1. Método I [167]

NaBH_4 (0,74 g; 19,6 mmol) foi adicionado na solução de **29** (1,15 g; 4,87 mmol) em EtOH (100 mL) seguida de refluxo por 3 dias. Cerca de 90% do solvente foi removido sob pressão reduzida, seguida da adição de H_2O (10 mL) e CHCl_3 (200 mL). A mistura foi agitada durante uma noite e as fases foram separadas. Outra fase orgânica foi extraída com mais CHCl_3 (200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtrada e o

solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo resultante foi caracterizado como **30** (561 mg; 48%).

4.2.10.2. Método II [167]

NaBH₄ (0,16 g; 4,26 mmol) foi adicionado na solução de **32** (223 mg; 0,75 mmol) em EtOH (25 mL) seguida de refluxo por 4 h. Cerca de 90% do solvente foi removido sob pressão reduzida seguida da adição de H₂O (7 mL) e extração exaustiva da fase orgânica com CHCl₃ (6 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo resultante foi caracterizado como **30** (132 mg; 73%).

O produto **30** obtido em ambos os métodos descritos acima foi caracterizado através de: **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO, 25°C) δ 4,88 (d; 4H; *J* = 5,7 Hz; CH₂OH, CH₂OH'), 5,69 (t; *J* = 6,0 Hz; 2H; OH,OH'), 7,88 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H; 3,8-phen), 7,93 (s; 2H; 5,6-phen); 8,48 (d; *J* = 8,1Hz; 2H; 4,7-phen).

4.2.11. 2,9-bis(triclorometil)-1,10-fenantrolina (**31**)

Uma mistura de **27** (0,5 g; 2,4 mmol), NCS (1,95 g; 15 mmol.) e peróxido de benzoíla (5,7 mg; 0,023 mmol) em CCl₄ (30 mL) foi irradiada por 10 min com lâmpada de tungstênio ($\lambda > 320$ nm) até início do refluxo, que foi mantido por 6 horas. A mistura foi resfriada por 10 min em banho de gelo e a succinimida foi eliminada através de filtração simples, lavando-se com CCl₄ (20 mL) seguido de CHCl₃ (20 mL). A fração com CCl₄ foi evaporada e redissolvida com CHCl₃, lavada com solução Na₂CO₃ aquosa saturada (20 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada, resultando em **31** (605,3 mg; 61%) como sólido branco. A fração com CHCl₃ foi evaporada e purificada por cromatografia em coluna (SiO₂, CH₂Cl₂) recolhendo-se a primeira fração amarela resultando em mais uma fração de **31** (115,6 mg; 11%): **p.f.** = 223-224°C (lit. [163]: **p.f.** = 212-214°C); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 7,98 (s; 2H; 5,6-phen), 8,33 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H; 3,8-phen), 8,45 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H; 4,7-phen); **CG-EM** *m/z* (%): 378 (100), 415 (3) [M⁺].

4.2.12. 2,9-Bis(metoxycarbonil)-1,10-fenantrolina (32)

Uma mistura de **31** (0,5 g; 1,2 mmol), H_2SO_4 concentrado (3,0 mL; 11,3 mmol) foi aquecida a 100°C por 2 horas (HCl foi liberado!). Sob banho de gelo e agitação vigorosa MeOH (7,5 mL) foi adicionado lentamente, e a mistura foi refluxada por mais 1 h. Sob banho de gelo e agitação vigorosa a mistura foi neutralizada com adição lenta de solução Na_2CO_3 saturada aquosa. O precipitado marrom foi filtrado, lavado com H_2O , seco em dessecador sob vácuo em presença de P_2O_5 , e purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 4/1) resultando **32** (223 mg; 63%) como cristais laranja: **p.f.** = 222-228°C (lit. [163]: **p.f.** = 210-212°C); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 4,13 (s; 6H; CH_3), 7,96 (s; 2H; 5,6-phen), 8,43 (d; J = 8,4 Hz; 2H; 3,8-phen), 8,49 (d; J = 8,1 Hz; 2H; 4,7-phen); **CG-EM** m/z (%): 269 (100), 296 (1) [M^+].

4.2.13. 2,9-bis(clorometil)-1,10-fenantrolina (33)

Em uma solução de **30** (561 mg; 2,34 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) foi adicionado PCl_5 (4,0g; 19 mmol) e mantida agitação por 2 h. A mistura foi neutralizada com solução NaHCO_3 saturada aquosa. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na_2SO_4 , filtrada, o solvente removido por pressão reduzida, resultando em **33** (569 mg; 88%) puro como sólido amarelo. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 5,14 (s; 4H; $\text{CH}_2\text{Cl}, \text{CH}_2\text{Cl}$), 7,85 (s; 2H; 5,6-phen), 7,97 (d; J = 8,4 Hz; 2H; 3,8-phen), 8,35 (d; J = 8,4 Hz; 2H; 4,7-phen); **Anal.** Calc. (%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (277,15): C 60,67; H 3,64; N 10,11; Obt.: C 55,50; H 4,18; N 8,70.

4.2.14. Tentativa de Síntese do Macrociclo (34)

4.2.14.1. Método I [124, 128]

Em uma solução de dietilmalonato (0,5 mL, 2,9 mmol) em MeCN (150 mL) foi adicionado o Na_2CO_3 anidro (615 mg, 5,8 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo por 1,5 hora, seguida da adição de **26** (100 mg, 0,29 mmol) sólido. Após 4 dias sob refluxo e agitação constante, a mistura foi filtrada e o sólido lavado com CHCl_3 e MeOH. Os filtrados foram combinados e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em pó bege,

caracterizado como o material de partida **26**. Ao manter o refluxo por 8 dias, foi observada a presença de **35** na mistura, segundo RMN ^1H (ver seção 4.2.15).

4.2.14.2. Método II [163]

Sob atmosfera de N_2 e banho de gelo **26** (50 mg; 0,15 mmol) foi adicionado em uma suspensão de dietilmalonato (0,045 mL; 0,3 mmol) e NaH (230 mg; 6,0 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (20 mL). A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo do material de partida (**26**; $R_f=0,6$) e formação de **35** ($R_f=0,2$). Após uma noite sob agitação à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com mais THF anidro (160 mL), seguida da lenta adição da solução de **26** (50 mg; 0,15 mmol) em THF (10 mL). Após 24 horas de reação, o excesso de NaH foi neutralizado com a adição de MeOH (40 mL), a mistura foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida resultando em um óleo amarelo. O produto bruto foi analisado por RMN ^1H que não assinalou sinais característicos do produto desejado **34**.

4.2.14.3. Método III [124, 128]

Em uma solução de **35** (21 mg, $4,2 \times 10^{-2}$ mmol) em MeCN (30 mL) foi adicionado o Na_2CO_3 anidro (27 mg, 0,26 mmol) e a mistura foi aquecida ao refluxo (80°C) por 30 min., seguida da adição de uma solução de **26** (14 mg, $4,2 \times 10^{-2}$ mmol) em MeCN (30 mL). Após 6 dias sob refluxo e agitação constante, a mistura foi filtrada e lavada com MeOH. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em pó bege que foi exaustivamente lavado com AcOEt. O extrato orgânico foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , cicloexano/AcOEt, 4/1), permitindo-se o isolamento de um óleo amarelo caracterizado como **40**: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 1,23 (m; 12H; $\text{CH}_3, \text{CH}_3', \text{CH}_3'', \text{CH}_3'''$), 3,50 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H; CH_2 -bpy), 3,68 (s; 4H; $\text{CH}_2', \text{CH}_2''$), 4,23 (m; 9H; CH, $\text{CH}_2, \text{CH}_2'$), 4,85 (s; 2H; CH_2Br), 7,38 (dd; $J = 10,35, 8,0$ Hz; 2H; 5,5'-bpy), 7,76 (m; 6H; 4,4',4'',4''',5'',5'''-bpy), 8,31 (m; 4H; 3,3',3'',3'''-bpy).

4.2.14.4. Método IV [163]

O **26** (48,5 mg; 0,142 mmol) foi adicionado em uma suspensão de **35** (46,5 mg; 0,093 mmol) e NaH (56,7 mg; 1,42 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (200 mL), sob atmosfera de N₂ e banho de gelo. Após 20 min sob agitação a temperatura ambiente, a mistura foi refluxada. A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo dos materiais de partida (**26**, R_f = 0,6; **35**, R_f = 0,2) após 16 horas de reação. O excesso de NaH foi neutralizado com H₂O (15 mL) e a fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 30 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida resultando em um óleo amarelo. O produto bruto foi analisado por RMN ¹H que não assinalou sinais característicos do produto desejado **34**.

4.2.14.5. Método V [157, 158]

O 1,2-dibromoetano (2 gotas) foi adicionado em solução de NaI 0,1 mol.L⁻¹ em DMF seco (10 mL; 1,0 mmol), sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente. Uma corrente contínua de 100 mA foi aplicada através do ferro (anodo) por 30 min para a pré-eletrólise, até obter potencial abaixo de |2,0| V. Uma alíquota da solução foi removida e transferida para balão contendo **46** (50 mg; 5,95x10⁻² mmol) e NiBr₂.6H₂O (2 mg; 8,9x10⁻³ mmol) e essa nova mistura foi transferida para a cela reacional. Uma corrente de 20 mA foi aplicada por 90 minutos (*q*=108 C), seguida de 70 mA por 20 minutos (*q*=84 C), sempre com o potencial < |2,0 V|. A mistura de cor negra foi diluída em éter etílico e lavada diversas vezes com solução aquosa de NH₄OH (NH₄OH/H₂O, 1/2) até que a fase aquosa se apresentasse incolor, e posteriormente com H₂O, até remoção do DMF. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida, resultando na recuperação do material de partida **46** (34,2 mg, 68%), segundo análise de RMN ¹H.

4.2.15. 6,6'-Bis(2-dietilmalonato-metil)-2,2'-bipiridina (**35**)

Uma solução de **26** (154,0 mg; 0,45 mmol) em THF anidro (10 mL) foi lentamente adicionada em uma suspensão de dietilmalonato (0,2 mL; 1,35 mmol) e NaH (72,0 mg; 1,8 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (15 mL), sob atmosfera de N₂ e banho de gelo. A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo do material de partida (**26**, R_f = 0,6) e a formação do material monoalquilado e

posteriormente o produto dialquilado desejado (**34**, $R_f=0,2$). Após 19 h sob agitação constante à temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com a adição de água destilada (15 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 30 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo amarelado foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , cicloexano/AcOEt, 9/1) e **34** (180,2 mg; 0,36 mmol; 80%) foi obtido como sólido branco cristalino após seco em dessecador sob vácuo; **p.f.** = 56-57°C (lit. [172]: **p.f.** = 55-56°C). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 1,19 (t; J = 7,1 Hz; 12H; $\text{CH}_3, \text{CH}_3'$), 3,47 (d; J = 7,5 Hz; 4H; $\text{CH}_2, \text{CH}_2'$ -bpy), 4,16 (m; 8H; $\text{CH}_2, \text{CH}_2'$), 4,25 (t; J = 7,5 Hz; 2H; CH, CH'), 7,16 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 5,5'-bpy), 7,67 (t; J = 7,8 Hz; 2H; 4,4'-bpy), 8,25 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 3,3'-bpy); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 13,6 ($\text{CH}_3, \text{CH}_3'$), 35,5 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2'$ -bpy), 50,1 (CH, CH'), 60,9 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2'$), 118,3 (3,3'-bpy), 122,7 (5,5'-bpy), 136,6 (4,4'-bpy), 154,7 (2,2'-bpy), 156,4 (6,6'-bpy), 168,9 ($\text{C}=\text{O}, \text{C}=\text{O}'$); **FTIR** (pastilha de KBr) em cm^{-1} : 3065f [$\nu(\text{C}-\text{H})$], 2985m [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2931f [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$], 1746F [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1577F e 1443F [$\nu(\text{C}=\text{C})$ e $\nu(\text{C}=\text{N})$], 1242F [$\nu(\text{C}-\text{O})$], 787m [$\omega(\text{C}-\text{H})$]; **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ)=203 (21380), 239 (8710), 290 (14791) nm (0,0592 $\text{mmol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$); **CG-EM** m/z (%) 427 (100), 500 (15) [M^+]; **Anal.** Calcd. (%) para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$ (500,54): C 62,39; H 6,44; N 5,60; Obt.: C 61,76; H 6,41; N 5,45.

Outra fração foi isolada e caracterizada como **36** ($R_f=0,1$ em cicloexano/AcOEt, 4/1). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 1,20 (dt; J = 19,8, 7,2 Hz; 18H; CH_3), 3,47 (d; J = 7,5 Hz; 4H; $\text{CH}_2, \text{CH}_2'''$ -bpy), 3,66 (s; 4H; $\text{CH}_2', \text{CH}_2''$ -bpy), 4,21 (m; 14H; $\text{CH}_2, \text{CH}, \text{CH}'''$), 6,94 (d; J = 7,5 Hz; 2H; 5,5'''-bpy), 7,20 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 5',5''-bpy), 7,63 (t; J = 7,8 Hz; 2H; 4',4''-bpy), 7,72 (t; J = 7,7 Hz; 2H; 4,4'''-bpy), 8,21 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 3,3'''-bpy), 8,28 (d; J = 7,8 Hz; 2H; 3',3''-bpy); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 14,0 ($\text{CH}_3, \text{CH}_3', \text{CH}_3'', \text{CH}_3'''$), 35,8 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2'''$ -bpy), 39,0 ($\text{CH}_2', \text{CH}_2''$ -bpy), 50,6 (CH, CH'''), 56,9 (C), 61,4 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2', \text{CH}_2'', \text{CH}_2'''$), 119,0 (3,3'''-bpy), 119,4 (3',3''-bpy), 123,4 (5,5'''-bpy), 124,4 (5',5''-bpy), 137,0 (4',4''-bpy), 137,4 (4,4'''-bpy), 155,0 (2',2''-bpy), 157,0 (2,2'''-bpy), 169,4 (6,6',6'',6'''-bpy), 171,0 ($\text{C}=\text{O}$).

4.2.16. Tentativa de Síntese do macrocilo (**37**) ou do diéster 2,9-bis(2-dietilmalonato-metil)-1,10-fenantrolina (**38**)

O **28** (23,0 mg; 0,063 mmol) foi adicionado em uma suspensão do dietilmalonato (0,1 mL; 0,68 mmol) e NaH (50,0 mg; 1,25 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro

(40 mL), sob banho de gelo e atmosfera de Ar. Após 3 dias sob agitação constante a temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com água destilada (5 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o excesso de dietilmalonato extraído com hexano. O resíduo foi dissolvido em CHCl_3 (50 mL), lavado com H_2O (10 mL), seco com Na_2SO_4 , filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo amarelado foi analisado por RMN ^1H que indicou a ausência de sinais característicos dos produtos desejados **37** ou **38**.

4.2.17. [3.3]Ciclofano (**39**) [163]

Em uma suspensão de NaH (144,0 mg; 3,6 mmol, 60% disperso em óleo mineral) e THF anidro (50 mL), foi adicionada simultaneamente por um período de 1 hora o **35** (361,0 mg; 0,72 mmol) em THF (40 mL) e o **33** (200,0 mg; 0,72 mmol) em THF (40 mL), sob banho de gelo e atmosfera de N_2 . Após um adicional de 20 horas de agitação constante a temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com MeOH (15 mL) sob banho de gelo, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O sólido resultante foi exaustivamente lavado com CHCl_3 sob refluxo e o solvente do extrato orgânico posteriormente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado em MeCN/ H_2O resultando em **39** (89,2 mg; 19%) como flocos amarelados; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 1,25 (s; 12H; CH_3 , CH_3 '), 3,39 e 3,78 (2s; 4H; CH_2 , CH_2 bpy e CH_2 phen, respectivamente), 4,26 (m; 8H), 7,28 (s; 1H; 5-bpy), 7,40 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H; 3-phen), 7,63 (s; 1H; 4-bpy), 7,76 (t; 1H; 5-phen), 7,92 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; 3-bpy), 8,16 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; 4-phen).

4.2.18. 2-Bromo-6-(bromometil)piridina (**41**)

Uma mistura de **24** (3,00 g; 17,44 mmol), NBS (3,30 g; 18,55 mmol) e peróxido de benzoíla (45,0 mg; 0,18 mmol) em benzeno (45 mL) foi refluxada por 4 h, sob atmosfera de N_2 e irradiação com lâmpada de tungstênio ($\lambda > 320$ nm). A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo do material de partida e a formação do produto desejado **41** ($R_f=0,4$), em paralelo com a formação do subproduto dibromado **42** ($R_f=0,5$). A reação foi finalizada quando observada maior formação de **42**, antes mesmo do consumo total do material de partida. A mistura foi resfriada em banho de gelo e a succinimida foi eliminada por filtração simples. O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , hexano/ CH_2Cl_2 , 4/1), permitindo-se o isolamento de duas

frações. Uma das frações foi recristalizada em hexano resultando em **41** (1,69 g, 39%) como cristais brancos, **p.f.** = 80-81°C (lit. [179]: **p.f.** = 138-139°C): **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 4,46 (s; 2H; CH_2Br), 7,38 (dd; J = 8,1; 2,5 Hz; 2H, 3-py e 5-py), 7,54 (t; J = 7,7 Hz; 1H, 4-py); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 32,4 (CH_2Br), 122,3 (5-py), 127,4 (3-py), 139,3 (4-py), 141,4 (2-py), 157,9 (6-py); **FTIR** (pastilha de KBr) ν (cm^{-1}): 3029f [$\nu(\text{C-H})$], 2967f [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$], 2926f [$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$], 1552F e 1401F [$\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$], 1165m [$\nu(\text{CH}_2\text{-Br})$], 798F [$\omega(\text{C-H})$]; **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 203 (9772), 221 (7244), 274 (4786) nm (0,0654 $\text{mmol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$); **CG-EM** $m/\%$ (%): 170 (100), 251 (32) [M^+]; **Anal.** Calcd. (%) para $\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}$ (250,92): C 28,77; H 2,01; N 5,58; Obt.: C 28,36; H 1,92; N 5,14.

A outra fração obtida foi recristalizada em CCl_4 resultando em cristais brancos caracterizados como **42** (0,29 g; 5%), **p.f.** = 132-133°C (lit. [46]: **p.f.** = 83-84°C): **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 6,58 (s; 1H; CHBr), 7,44 (dd; J = 7,8, 0,9 Hz; 1H, 3-py), 7,66 (t; J = 7,8 Hz; 1H; 4-py), 7,81 (dd; J = 7,7, 0,9 Hz; 1H, 5-py); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 39,6 (CHBr) 121,1 (5-py), 128,6 (3-py), 139,8 (4-py), 140,0 (2-py), 159,8 (6-py); **CG-EM** $m/\%$ (%): 63 (100), 300 (23) [M^+], 250 (44) [$\text{M}^+ - \text{Br}$]; **Anal.** Calcd. (%) para $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_3\text{N}$ (329,82): C 21,85; H 1,22; N 4,25; Obt.: C 21,63; H 1,16; N 3,70.

4.2.19. Dietil [(6-Bromopiridin-2-il)metil] malonato (**43**)

Uma solução de **41** (643,5 mg; 2,56 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionada em uma suspensão de NaH (110,0 mg; 2,75 mmol; 60% disperso em óleo mineral) e dietilmalonato (0,41 mL; 2,75 mmol) em THF seco (30 mL), sob banho de gelo e atmosfera de N_2 . A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo do material de partida (**41**: R_f = 0,4) e a formação do produto desejado (**43**: R_f = 0,35). Após 22 horas de agitação constante à temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com a adição de solução HCl 0,2 mmol.L^{-1} aquosa (50 mL). A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 30 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , cicloexano para remoção do excesso de dietilmalonato, seguida de uma mistura cicloexano/AcOEt, 9/1) resultando no produto **43** como um óleo levemente amarelo (738,1 mg; 87%): **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 1,21 (t; J = 7,2 Hz; 6H, CH_3), 3,31 (d; J = 7,5 Hz; 2H; CH_2bpy), 4,01 (t; J = 7,7 Hz; 1H; CH), 4,15 (m; 4H; CH_2), 7,13 (d; J = 7,8 Hz; 1H; 3-py), 7,27 (d; J = 8,1 Hz; 1H; 5-py), 7,41 (t; J = 7,7 Hz; 1H; 4-py); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 ,

25°C) δ 13,9 (CH₃), 35,8 (CH₂py), 50,8 (CH), 61,4 (CH₂), 122,3 (3-py), 125,9 (5-py), 138,6 (4-py), 141,3 (6-py), 159,2 (2-py), 168,8 (C=O); **FTIR** (janela de NaCl) ν (cm⁻¹): 3065f [ν (=C-H)], 2982m [ν_{as} (CH₂)], 2938f [ν_s (CH₂)], 1747_{om} e 1732F [ν (C=O)], 1584F e 1438F [ν (C=C) e (ν (C=N))], 1233m [ν (C-O)], 788m [ω (=C-H)]; **CG-EM** m/z (%) 330 (100) [M⁺]; **Anal.** Calc. (%) para C₁₃H₁₆BrNO₄ (330,17): C 47,29; H 4,88; N 4,24; Obt.: C 47,77; H 4,57; N 4,39.

4.2.20. Tentativa de Síntese de (44)

4.2.20.1. Método I [163].

Uma suspensão de **28** (25,0 mg; 0,068 mmol) em THF (8 mL) foi adicionado em uma suspensão do **43** (45,1 mg; 0,137 mmol) e NaH (65,6 mg; 1,64 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (15 mL), sob banho de gelo e atmosfera de Ar. Após 24 h sob agitação constante a temperatura ambiente, a mistura foi resfriada sob banho de gelo e o excesso de NaH foi neutralizado com MeOH (5 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo redissolvido em H₂O. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ até que a fase aquosa se apresentasse incolor. As fases orgânicas foram combinadas, seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo foi analisado por CCD (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 98/2) que indicou a ausência do material de partida e a formação de vários produtos. Uma análise de seu espectro de RMN ¹H não indicou a presença de sinais característicos do produto **44** desejado.

4.2.20.2. Método II – Obtenção de (45) [163].

Uma solução de **33** (100,0 mg; 0,36 mmol) em THF (50 mL) foi lentamente adicionada em uma suspensão do dietilmalonato (0,109 mL; 0,72 mmol) e NaH (288 mg; 7,22 mmol, 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (30 mL), seguida da adição de **41** (181 mg; 0,72 mmol), sob banho de gelo e atmosfera de Ar. Após 24 h sob agitação constante a temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com MeOH (20 mL) e a mistura foi concentrada a 50% de seu volume inicial, seguida da adição de solução NaCl saturada aquosa. A fase orgânica foi extraída com AcOEt e CH₂Cl₂, os extratos foram combinados, seco com Na₂SO₄, filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O sólido ocre (186,8 mg) foi caracterizado como **45**: R_f =0,4 (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 98/2); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃,

25°C) δ 1,19 (m; 6H; CH₃,CH₃'), 3,28 (s; 4H; CH₂,CH₂'-py'), 4,18 (m; 4H; CH₂,CH₂'), 7,13 (d; J = 5,7 Hz; 2H; 3,3'-py), 7,22 (d; J = 6,0 Hz; 2H; 5,5'-py), 7,35 (t; J = 5,9 Hz; 2H; 4,4'-py).

4.2.21. 2,2'-[2,2'-bipiridina-6,6'-diilbis(metileno)]bis{[(6-bromopiridin-2-il)metil]malonato} de tetraetila (**46**)

4.2.21.1. Método I [163].

Uma solução de **41** (773,7 mg; 3,08 mmol) em THF anidro (50 mL) foi lentamente adicionada em uma suspensão de **35** (766,3 mg; 1,53 mmol) e NaH (200,0 mg; 5,0 mmol; 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (100 mL), sob banho de gelo e atmosfera de N₂. A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se o consumo de **41** (R_f =0,4). Após 18 horas de agitação constante a temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com H₂O (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado em hexano, isolando-se **46** (669,3 mg; 52%) como agulhas incolores. O sobrenadante foi concentrado sob pressão reduzido levando-se a metade de seu volume inicial e mais uma fração de **46** foi obtida (554,0 mg; 43 %).

4.2.21.2. Método II [163].

O **26** (74,2 mg; 0,22 mmol) foi adicionado em uma suspensão de **43** (143,2 mg; 0,43 mmol) e NaH (192,0 mg; 4,8 mmol; 60% disperso em óleo mineral) em THF anidro (30 mL), sob atmosfera de N₂ e banho de gelo. A reação foi acompanhada por CCD (cicloexano/AcOEt, 4/1) observando-se a formação de **46** (R_f =0,2). Após 25 horas sob agitação constante à temperatura ambiente, o excesso de NaH foi neutralizado com H₂O (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 X 30 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, cicloexano/AcOEt, 4/1), seguida de recristalização em cicloexano, resultando em **46** (54,5 mg; 30%) como agulhas incolores.

Em ambos os métodos descritos acima, o produto **46** foi caracterizado: **p.f.** 137-138°C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 1,22 (t; J = 7,2 Hz; 12H; CH₃, CH₃'), 3,52 e 3,53

(2s; 8H; CH₂CH₂'py e CH₂CH₂'bpy, respectivamente), 4,24 (m; 8H), 7,00 (dd; $J = 7,2, 0,9$ Hz; 2H; 3,3'-py), 7,13 (d; $J = 7,2$ Hz; 2H; 5,5'-bpy), 7,28 (dd; $J = 8,0, 0,9$ Hz; 2H; 5,5'-py), 7,36 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H; 4,4'-py), 7,73 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H; 4,4'-bpy), 8,24 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H; 3,3'-bpy); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 13,94 (CH₃,CH₃'), 38,97 (CH₂CH₂'-py), 39,14 (CH₂CH₂'-bpy), 57,34 (C,C'), 61,47 (CH₂CH₂'), 119,34 (3,3'-bpy), 123,4 (3,3'-py), 124,52 (5,5'-bpy), 125,85 (5,5'-py), 137,25 (4,4'-bpy), 138,23 (4,4'-py), 141,12 (6,6'-py), 155,16 (2,2'-bpy), 156,35 (2,2'-py), 158,92 (6,6'-bpy), 170,52 (C=O,C=O'); **FTIR** (KBr): ν =1733s (C=O), 1580s e 1436s (C=C e C=N), 1241s (C-O); **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ)=203 (12303), 278 (5248), 291 (5370) nm (0,0485 mmol.L⁻¹.cm⁻¹); **CG-EM** m/z (%) 280 (100), 841 (3) [M+1⁺]; **Anal.** Calcd. (%) para C₃₈H₄₀Br₂N₄O₈ (840,55): C 54,30; H 4,80; N 6,67; Obt.: C 53,94; H 4,74; N 6,40.

4.2.22. Tentativa de síntese de (49)

A estanana **50** (0,1 mL; 0,19 mmol) foi adicionada em uma solução de **46** (30 mg; 0,036 mmol) e PdCl₂(MeCN)₂ (8,4 mg; 0,038 mmol) em DMF (10 mL) após 10 min de agitação sob atmosfera de Ar a temperatura ambiente. Após 27 h a mistura foi diluída com AcOEt (10 mL), adicionada solução NH₄OH 10% aquosa (10 mL) e mantida agitação por mais 24 h. A mistura foi diluída com mais AcOEt (50 mL) e lavada com solução NaCl saturada aquosa para remoção do DMF. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada sobre celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, hexano/AcOEt, 9/1) isolando-se 9 frações. Cada fração foi analisada por RMN ¹H que indicou a ausência do produto desejado **49** em todas elas.

4.2.23. Tentativa de síntese de 2,2'-(*E*)-eteno-1,2-diilbis[6-(bromometil)piridina] (50)

A estanana **50** (0,1 mL; 0,19 mmol) foi adicionada em uma solução de **41** (100 mg; 0,40 mmol) e PdCl₂(MeCN)₂ (4,2 mg; 0,019 mmol) em DMF (3 mL) após 10 min de agitação sob atmosfera de Ar a temperatura ambiente. Após 24 h a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL), adicionada solução NH₄OH 10% aquosa (10 mL) e separada as fases. A fase orgânica foi extraída com mais CH₂Cl₂ (20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução NaCl saturada aquosa, seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob

pressão reduzida. O óleo laranja resultante foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2 , hexano/AcOEt, 4/1) isolando-se 2 frações principais. Cada fração foi analisada por RMN ^1H que indicou a ausência do produto desejado **50** em ambas.

4.2.24. Ácido 3,3'-(2,2'-bipiridina-6,6'-diil)bis{2-[(6-bromopiridin-2-il)metil]propanóico} (**52**)

4.2.24.1. Método I [190]

Uma solução aquosa NaOH $1,2 \text{ mol.L}^{-1}$ (3,0 mL; 3,6 mmol) foi adicionado em uma solução de **46** (100 mg; 0,12 mmol) em MeOH (30 mL). Após agitação e refluxo por 24h, a solução foi resfriada com banho de gelo e acidificada com solução aquosa HCl $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ (pH 2), seguida da remoção do MeOH sob pressão reduzida. A fase orgânica foi extraída exaustivamente com CH_2Cl_2 , seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi seco sob vácuo sobre P_2O_5 , resultando em **52** (84,2 mg; 76%) como pó branco. Para maior pureza espectroscópica, o produto foi dissolvido em MeOH a quente seguido da adição de CHCl_3 até início da turvação e deixado em repouso por vários dias a temperatura ambiente: **p.d.** 180°C ; **RMN** ^1H (300 MHz, DMSO, 25°C) δ 2,89-3,20 (m; 4H; $\text{CH}_2\text{CH}_2'$ -bpy e $\text{CH}_2\text{CH}_2'$ -py), 3,47 (m; 1H; CH,CH'), 7,29 (dd; $J = 6,6, 6,9 \text{ Hz}$; 4H; 3,3'-py e 5,5'-bpy), 7,44 (d; $J = 7,8 \text{ Hz}$; 2H; 5,5'-py), 7,63 (t; $J = 7,7 \text{ Hz}$; 2H; 4,4'-py), 7,82 (t; $J = 7,8 \text{ Hz}$; 2H; 4,4'-bpy), 8,22 (d; $J = 7,8 \text{ Hz}$; 2H; 3,3'-bpy); **RMN** ^{13}C (75 MHz, acetona- d_6 , 25°C) δ 40,34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2'$ -py e $\text{CH}_2\text{CH}_2'$ -bpy), 45,35 (CH,CH'), 120,22 (3,3'-bpy), 124,42 (5,5'-bpy), 125,14 (3,3'-py), 127,19 (5,5'-py), 138,81 (4,4'-bpy), 140,76 (4,4'-py), 142,53 (6,6'-py), 156,81 (2,2'-bpy), 159,87 (2,2'-py), 162,91 (6,6'-bpy), 176,66 (C=O,C=O'); **FTIR** (KBr): $\nu=1706\text{s}$ (C=O), 1579s e 1441s (COO), 1554 e 1412 (C=C e C=N), 1287 e 1257m (C-O); **Absorção** (EtOH): λ_{max} (ϵ)=204 (436516), 274 (165959), 291 (151356) nm ($0,0129 \text{ mmol.L}^{-1}\text{.cm}^{-1}$); **Absorção** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)=273 (37154), λ_{max} 296 (35481) nm ($0,0500 \text{ mmol.L}^{-1}\text{.cm}^{-1}$); **Anal.** Calcd. (%) para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (640,32): C 52,52; H 3,78; N 8,75; Obt.: C 51,00; H 3,03; N 8,73; **ES-EM** Calcd, para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (640,32), Obt.: 641,15.

4.2.24.2. Método II [100, 121]

Uma solução de **46** (34 mg; 0,04 mmol) e TFA (3,0 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias em balão fechado, seguida de refluxo por 24 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo lavado com água resultando em sólido branco. A CCD e espectro de RMN ^1H indicaram a recuperação do material de partida **46**.

4.2.25. Tentativa de síntese de (53)

Uma solução aquosa NaOH 1,0 mol.L⁻¹ (5,0 mL; 5,0 mmol) foi adicionado em uma solução de **39** (81,5 mg; 0,13 mmol) em EtOH (20 mL). Após agitação e refluxo por 24h, a mistura foi resfriada com banho de gelo e acidificada com solução aquosa HCl 0,2 mol.L⁻¹ (pH 1). O sólido branco foi filtrado e lavado com água. Os filtrados etanólico e aquoso foram unidos e a fase orgânica foi extraída com CHCl_3 , seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. Tanto o extrato orgânico como o sólido isolado ao término da reação foi analisado por RMN ^1H em CDCl_3 e DMSO, respectivamente, indicando a ausência de sinais característicos do produto desejado **53**.

4.2.26. $52\text{C}\cdot\text{Ln}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$

O ligante **52** (35,18 mg, 0,055 mmol) foi dissolvido em $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (90/10 mL) e o pH foi cuidadosamente ajustado de 5,0 para 7,0 com solução NaOH 0,1 mol.L⁻¹ aquosa. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi seco sob vácuo sobre P_2O_5 e dissolvido em EtOH (150 mL, 95%, Aldrich). Nessa solução aquecida (70°C) foi adicionada gradualmente por 1 h, uma solução etanólica (100 mL, 95% Aldrich) do $\text{LnCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (0,037 mmol). Após 2 dias sob refluxo, o sólido formado foi filtrado, lavado com EtOH e H_2O deionizada e seco sob vácuo sobre P_2O_5 , resultando em um pó branco finamente dividido (52%); p.d. 250°C.

ANEXOS

ANEXO I:

Espectros de RMN ^1H Seleccionados.

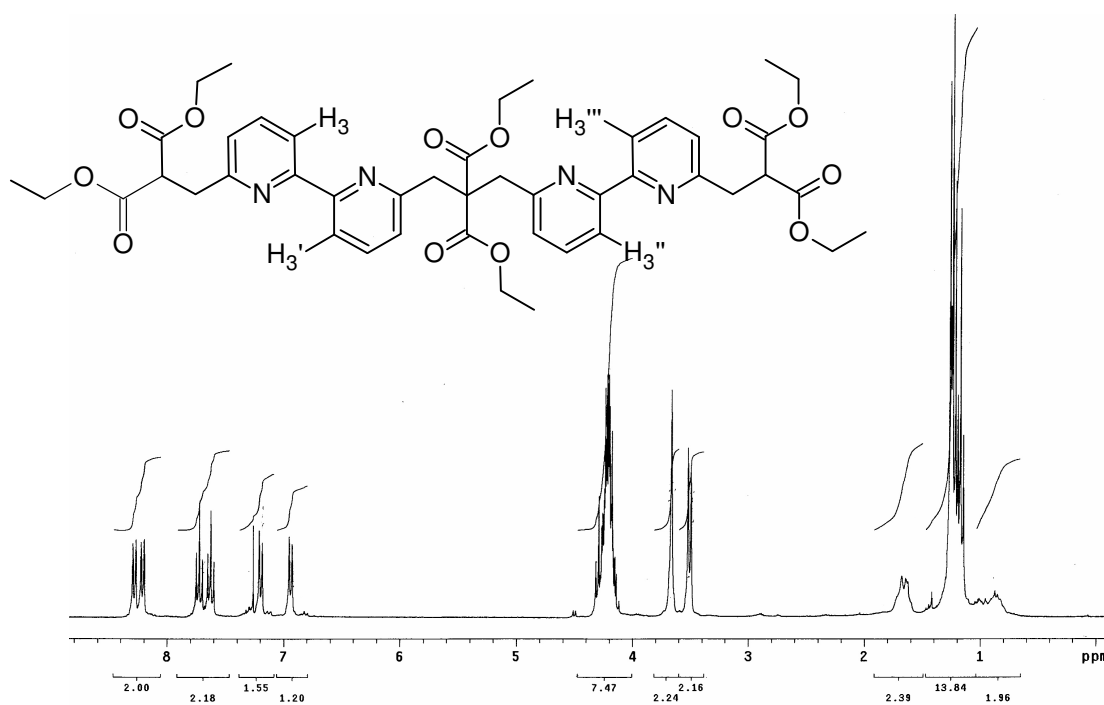


Fig. 51: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **36**.

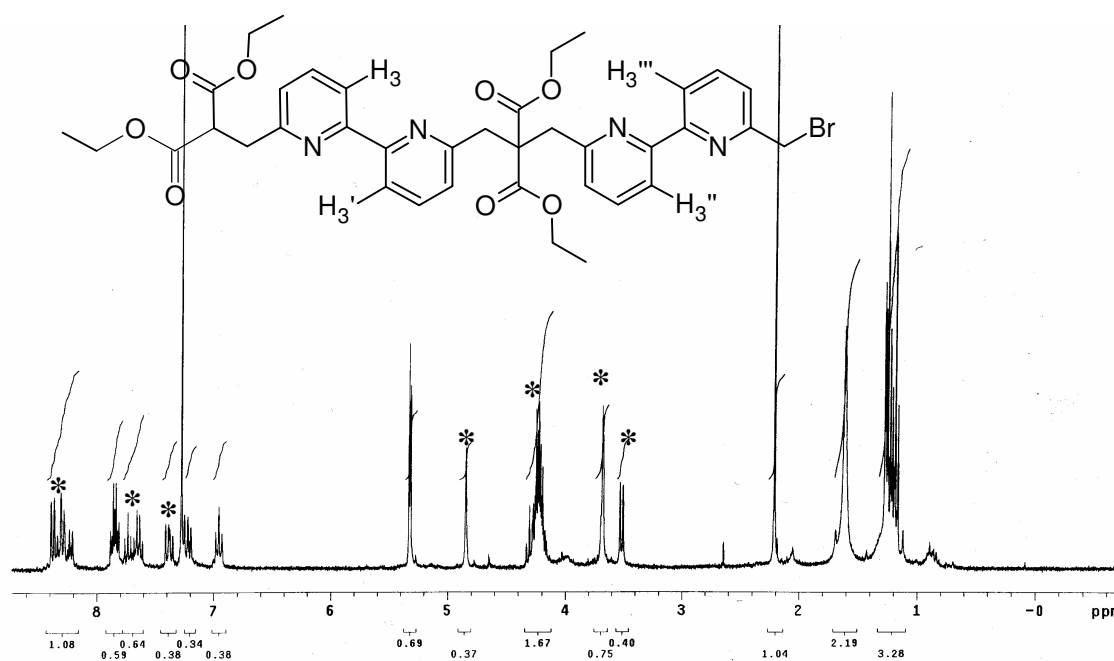


Fig. 52: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de **40** impuro. Os sinais marcados com (*) foram atribuídos ao composto **40**.

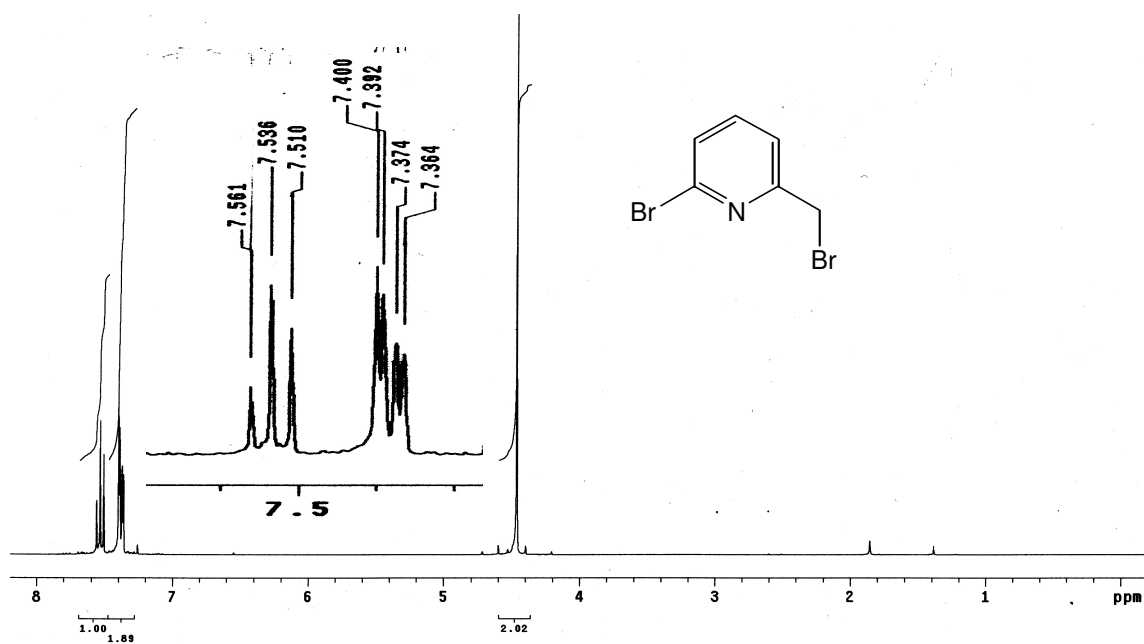


Fig. 53: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **41**.

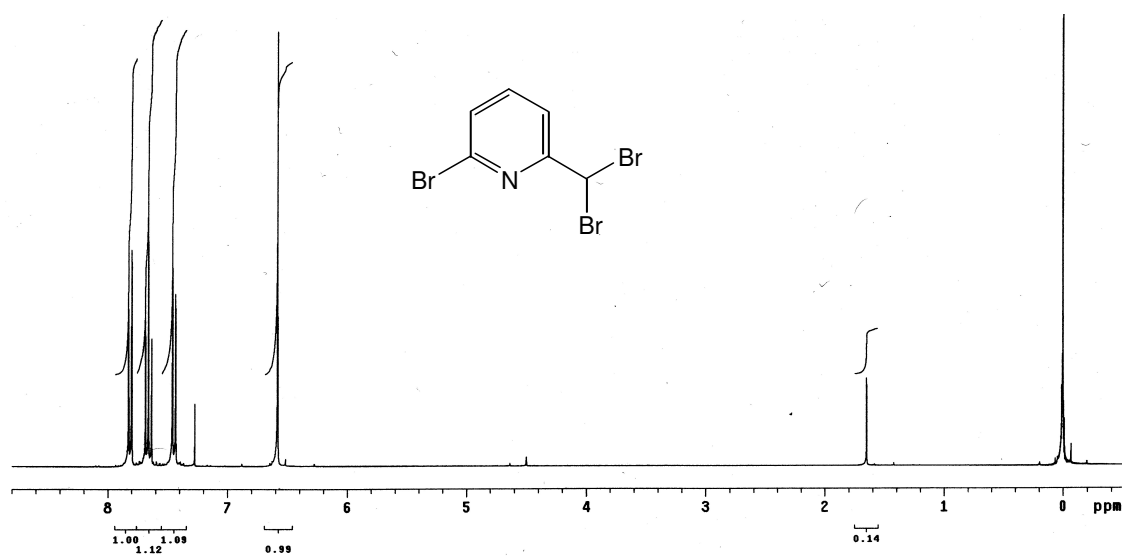


Fig. 54: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **42**.

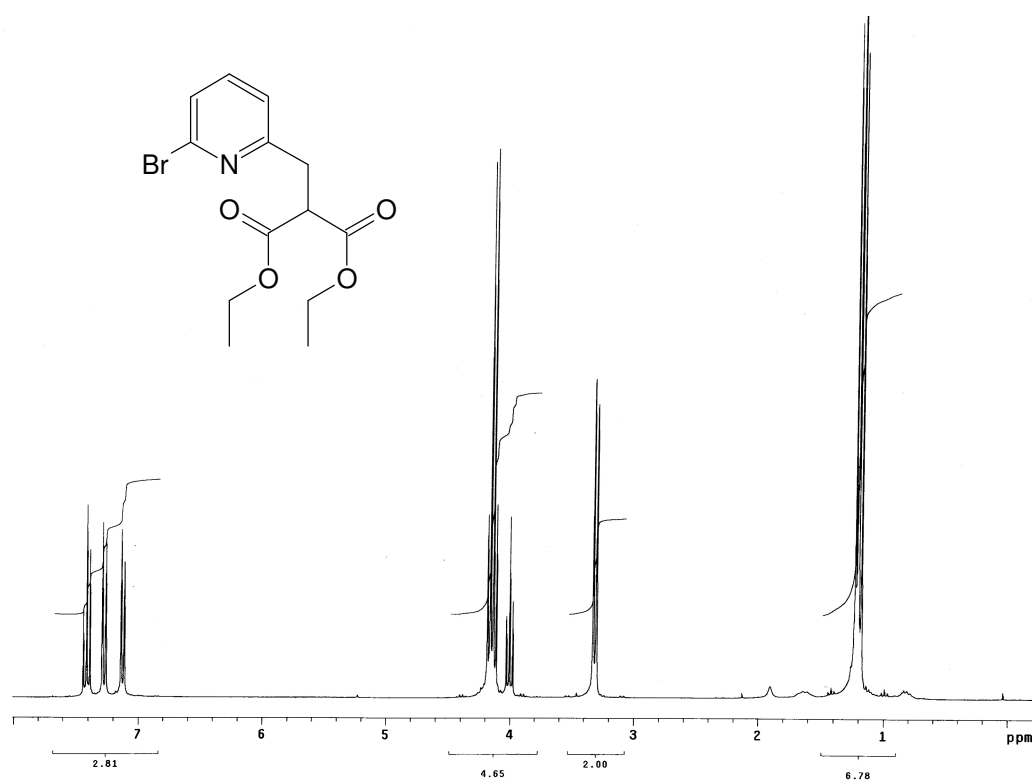


Fig. 55: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **43**.

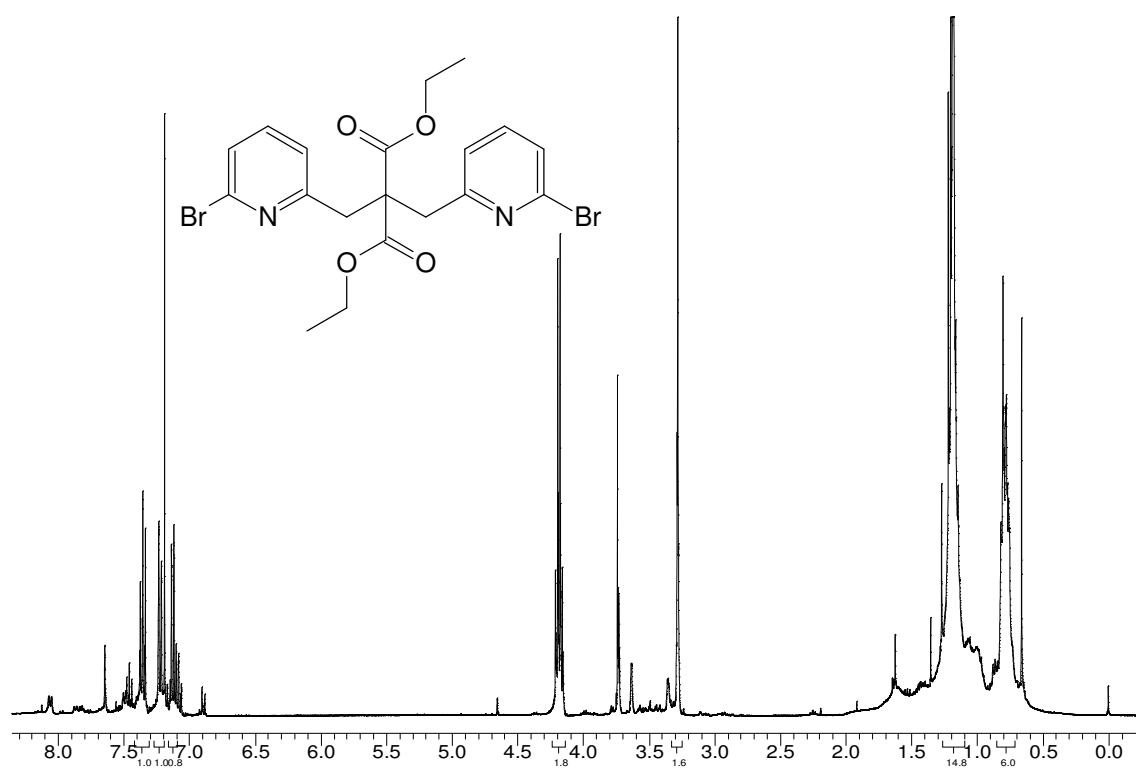


Fig. 56: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **45**.

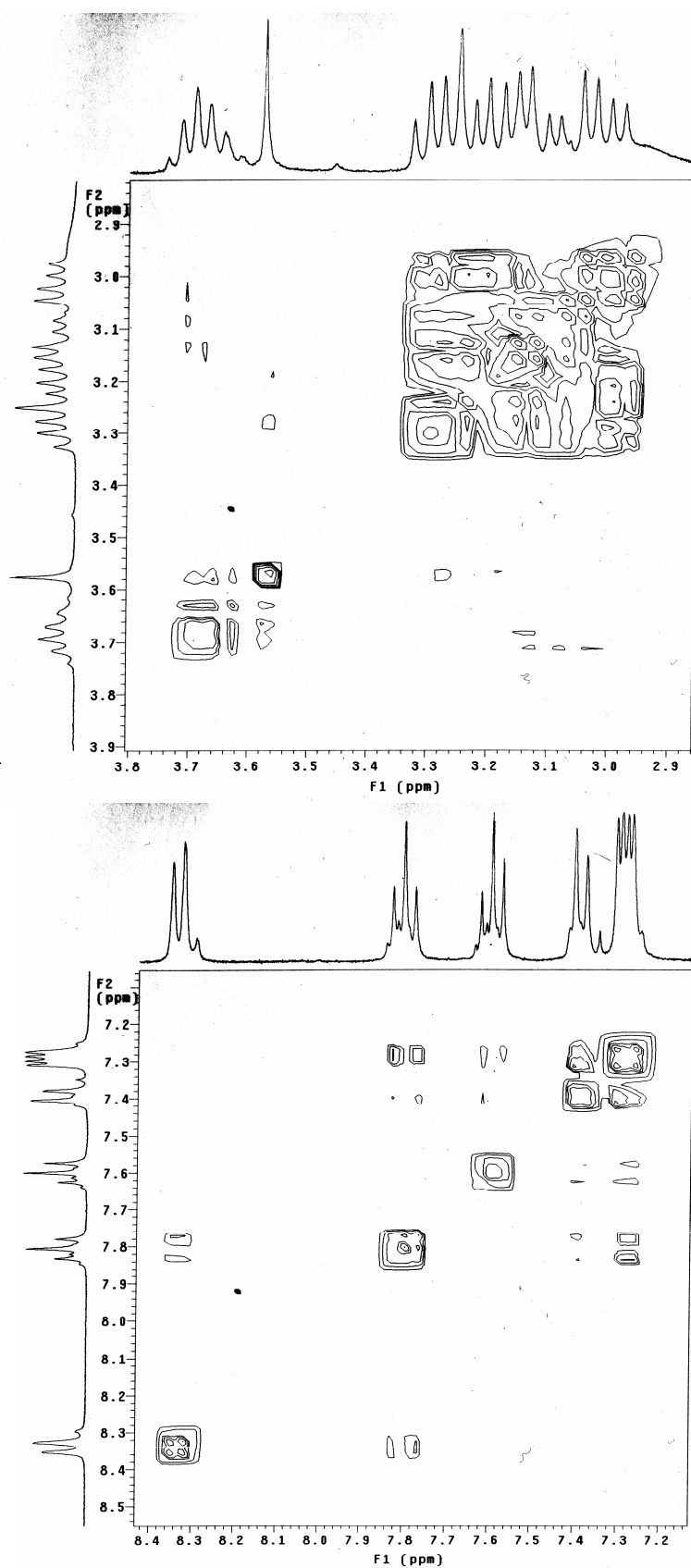


Fig. 57: Espectro de RMN ^1H (COSY, 300 MHz, acetona- d_6) do ligante **52**.

ANEXO II:

Artigos Publicados em Revistas Internacionais

Available online at www.sciencedirect.com

Inorganic Chemistry Communications xxx (2006) xxx–xxx

INORGANIC
CHEMISTRY
COMMUNICATIONSwww.elsevier.com/locate/inoche

A new ligand containing a pyridine, a 2,2'-Bipyridine and a carboxylate moiety and its lanthanide polymeric complexes: synthesis, characterization and photophysical studies

Claudia C.C. Bejan ^{a,*}, Friedrich W.J. Demnitz ^{a,1}, Gilberto F. de Sá ^a, Osvaldo A. Serra ^b,
Paulo H. Menezes ^a, Severino A. Júnior ^a

^a Departamento de Química Fundamental, CCEN, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50.670-901 Recife, PE, Brazil

^b Laboratório de Terras Raras, D. Química, FFCLRP, Universidade de São Paulo, 14040-901 Ribeirão Preto, SP, Brazil

Received 20 October 2005; accepted 24 January 2006

Abstract

The synthesis, characterization and photophysical properties of soluble polymeric complexes obtained from a new ligand **1** and its Eu(III), Tb(III) and Gd(III) ions, is described. The ¹H NMR, FTIR, absorption and excitation spectra reveals chelation of the metal with the ligand via a carboxylate and excludes the pyridinic moieties coordination.

© 2006 Published by Elsevier B.V.

Keywords: Lanthanides; Polynuclear complexes; Luminescence; LCMD

The design and synthesis of new bridging ligands used in polynuclear complexes, as well as their photochemical, photophysical and electrochemical properties have been intensively studied in recent years because of their photoinduced energy- and electron-transfer processes in supramolecular systems [1,2]. The presence of lanthanide ions in these coordination compounds has attracted the interest of researchers in materials science because of their luminescence [3,4] and magnetic properties [5,6].

Although different types of chelating agents can be used for the preparation of these complexes, the *N*-heterocyclic aromatic ring units commonly improve the sensitization of the luminescence of the Eu(III) and Tb(III) because of the efficient ligand-to-metal energy transfer [7], while the presence of a polycarboxylate moiety leads to increasing in the complex solubility and stability [8]. This last remark is important for the preparation of polynuclear coordina-

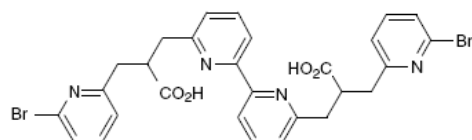
tion complexes since they are rather insoluble or decompose simultaneously with their dissolution, limiting further purification, characterization, and application [1]. In the present work we report the synthesis, characterization, and spectroscopic studies of a new ligand **1**, which bear both the mentioned classes of lanthanide receptors, and its soluble Ln(III) (Ln = Eu, Tb, Gd) polymeric complexes (see Scheme 1).

Preparation of **1** was performed in seven steps from 6-methylpyridin-2-amine **2** as shown in Scheme 2.² Alkylation of **6** with the anion of diethyl malonate in anhydrous THF resulted in compound **7** in a good overall yield of 80% compared with the 35% found in the literature [13] obtained

* Corresponding author. Tel.: +55 81 99224241; fax: +55 81 2126 8442.
E-mail address: cccbejan@yahoo.com (C.C.C. Bejan).

¹ Present address: Neurosearch A/S 93, Pederstrupvej, 2750 Ballerup, Denmark.

² All reactions involving moisture and air sensitive compounds were carried out under an atmosphere of argon using Schlenk techniques. The precursors **3** [9], **4** [10], **5** [11] and **6** [12] were prepared as described in literature. Tetraethyl 2,2'-(2,2'-bipyridine-6,6'-diylbis(methylene))bis[6-(6-bromopyridin-2-yl)methyl]malonate (**8**): A solution of **4** (773.7 mg, 3.08 mmol) in anhydrous THF (50 ml) was added dropwise to a cooled (0 °C) suspension of **7** (766.3 mg, 1.53 mmol) and NaH (200.0 mg, 5.0 mmol, 60% oil dispersed) in dry THF (100 mL) under N₂. After stirring overnight

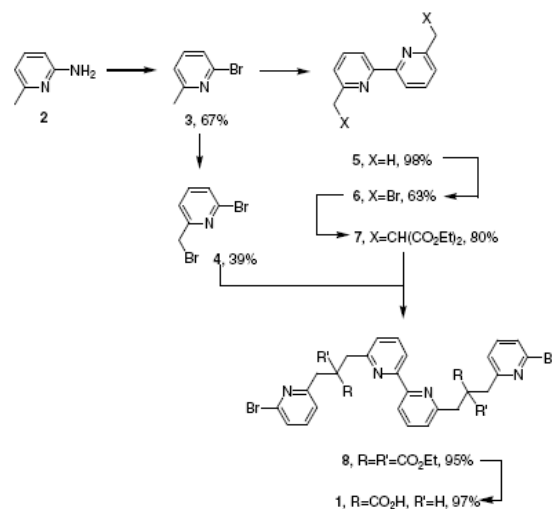


Scheme 1.

under K_2CO_3 /DMF. Using the same methodology, the anion of compound 7 was captured with sodium hydride, subsequent addition of compound 4 resulted in the alkylated product 8 in 95% yield. Compound 8 was converted into the corresponding carboxylic acid under basic hydrolysis, followed by pH adjustment to 2.0, which provided decarboxylation of the malonic groups resulting in compound 1.

The comparative 1H NMR spectral data support the *anti*-orientation (180° torsion angle) for the free ligand 1

at room temperature, the excess of NaH was neutralized with water and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined org. phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was recrystallized in hexanes affording the desired product 8 (669.3 mg, 52%) as white needles. The mother liquor was concentrated to half of the volume and more of the pure product was obtained (554.0 mg, 43%); m.p. 137 – $138^\circ C$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H, CH_3 , CH_2), 3.52 and 3.53 (2s, 8H, CH_2 , CH_2 -py and CH_2 , CH_2 -bpy, respectively), 4.24 (m, 8H), 7.00 (dd, $J = 7.2$, 0.9 Hz, 2H, 3,3'-py), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 5,5'-bpy), 7.28 (dd, $J = 8.0$, 0.9 Hz, 2H, 5,5'-py), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 4,4'-py), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 4,4'-bpy), 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3,3'-bpy); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) δ 13.94 (CH_3 , CH_2), 38.97 (CH_2 , CH_2 -py), 39.14 (CH_2 , CH_2 -bpy), 57.34 (C-C'), 61.47 (CH_2 , CH_2), 119.34 (3,3'-bpy), 123.4 (3,3'-py), 124.52 (5,5'-bpy), 125.85 (5,5'-py), 137.25 (4,4'-bpy), 138.23 (4,4'-py), 141.12 (6,6'-py), 155.16 (2,2'-bpy), 156.35 (2,2'-py), 158.92 (6,6'-bpy), 170.52 (CO, CO'); FTIR (KBr): $\nu = 1733s$ (CO), 1580s and 1436s (CC and CN), 1241s (C-O); UV/Vis (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 203 (12,303), 278 (5248), 291 (5370) nm (0.0485 mmol L^{-1} cm^{-1}); elemental analysis calcd (%) for $C_{38}H_{40}Br_2N_4O_8$ (840.55): C 54.30, H 4.80, N 6.67; found: C 53.94, H 4.74, N 6.40, 3,3'-(2,2'-bipyridine-6,6'-diyl)bis[2-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]propanoic acid] (1): 8 (100 mg, 0.12 mmol) was dissolved in MeOH (30 mL) and treated with 1.2 M aqueous NaOH (3.0 mL; 3.6 mmol). After stirring at reflux temperature for 24 h, the suspension was cooled ($0^\circ C$), acidified with diluted aqueous 0.2 M HCl (pH 2) and the MeOH was removed under reduced pressure. The resulting aqueous solution was exhaustively extracted with CH_2Cl_2 and the combined org. phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dried under vacuum over P_2O_5 affording the desired product 7 (84.2 mg, 76%) as a white powder; d.p. $180^\circ C$; 1H NMR (300 MHz, DMSO, $25^\circ C$) δ 2.89–3.20 (m, 4H, CH_2 , CH_2 -bpy and CH_2 , CH_2 -py), 3.47 (m, 1H, CH, CH'), 7.29 (dd, $J = 6.6$, 6.9 Hz, 4H, 3,3'-py and 5,5'-bpy), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 5,5'-py), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 4,4'-py), 7.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 4,4'-bpy), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3,3'-bpy); ^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6 , $25^\circ C$) δ 40.34 (CH_2 , CH_2 -py and CH_2 , CH_2 -bpy), 45.35 (CH, CH'), 120.22 (3,3'-bpy), 124.42 (5,5'-bpy), 125.14 (3,3'-py), 127.19 (5,5'-py), 138.81 (4,4'-bpy), 140.76 (4,4'-py), 142.53 (6,6'-py), 156.81 (2,2'-bpy), 159.87 (2,2'-py), 162.91 (6,6'-bpy), 176.66 (CO, CO'); FTIR (KBr): $\nu = 1706s$ (CO), 1579s and 1441s (COO), 1554 and 1412 (CC and CN), 1287 and 1257m (C-O); UV/Vis (EtOH): λ_{max} (ϵ) = 204 (436516), 274 (165959), 291 (151356) nm (0.0129 mmol L^{-1} cm^{-1}); UV(CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 273 (37154), λ_{max} 296 (35,481) nm (0.0500 mmol L^{-1} cm^{-1}); ES-EM calcd. for $C_{28}H_{24}Br_2N_4O_4$ (640.32), Obs.: 641.15.



Scheme 2.

(Fig. 1a), as well as for all the other bipyridyl intermediate compounds mentioned in this communication (5–8). The downfield triplet at δ 8.34 for H-3 reflects the increased diamagnetic anisotropy experienced by the 3-pyridyl hydrogen, which is caused by the juxtaposition of the orthogonal N electrons of the adjacent pyridine ring [8,14]. The stretch at 1706 cm^{-1} in the FTIR spectrum of 1 reveals that the carboxylic groups form a dimeric structure, also confirmed by ES-MS analyses.

Deprotonation of carboxylic acid groups leads to negatively charged anions which are able to bind strongly lanthanides [15]; therefore, the pH of ligand 1 was adjusted to 7.0 with a NaOH aqueous solution, and it was evaporated to the dryness. The Eu(III), Tb(III) and Gd(III) complexes, $1 \subset Ln$, were prepared by addition of an ethanolic solution of the respective $LnCl_3$ to the deprotonated ligand 1 in a diluted ethanolic solution (10^{-5} mM) under reflux. The resulting amorphous white solid was washed with EtOH and water, aiming at eliminating the free ligand or non-complexed $LnCl_3$. The ligand-to-metal stoichiometry of the complexes was 3:2, as determined by luminescence titrations and Job's plots [16] of the europium complex (Fig. 2). Elemental analyses of the $1 \subset Ln$ complex gave a ratio $Lig_3Ln_2 \cdot 6H_2O$ ($Lig = 1$, $Ln = Eu(III)$, $Tb(III)$, $Gd(III)$). The $1 \subset Ln$ complexes are soluble in $CHCl_3$, partially soluble in EtOH and insoluble in water, acetone and DMSO, exhibiting a behavior that is opposite to that of its respective free ligand.

The FTIR spectrum of $1 \subset Ln$ shows that the carboxyl group bands $C=O$ (1622 cm^{-1}) and $C-O$ (1287 cm^{-1}) are significantly shifted when compared to those of the free ligand 1 (1706 and 1337 cm^{-1} , respectively), indicating that there is an M–O bidentate interaction between the carboxylate groups and the metal ion [17,18]. The small difference

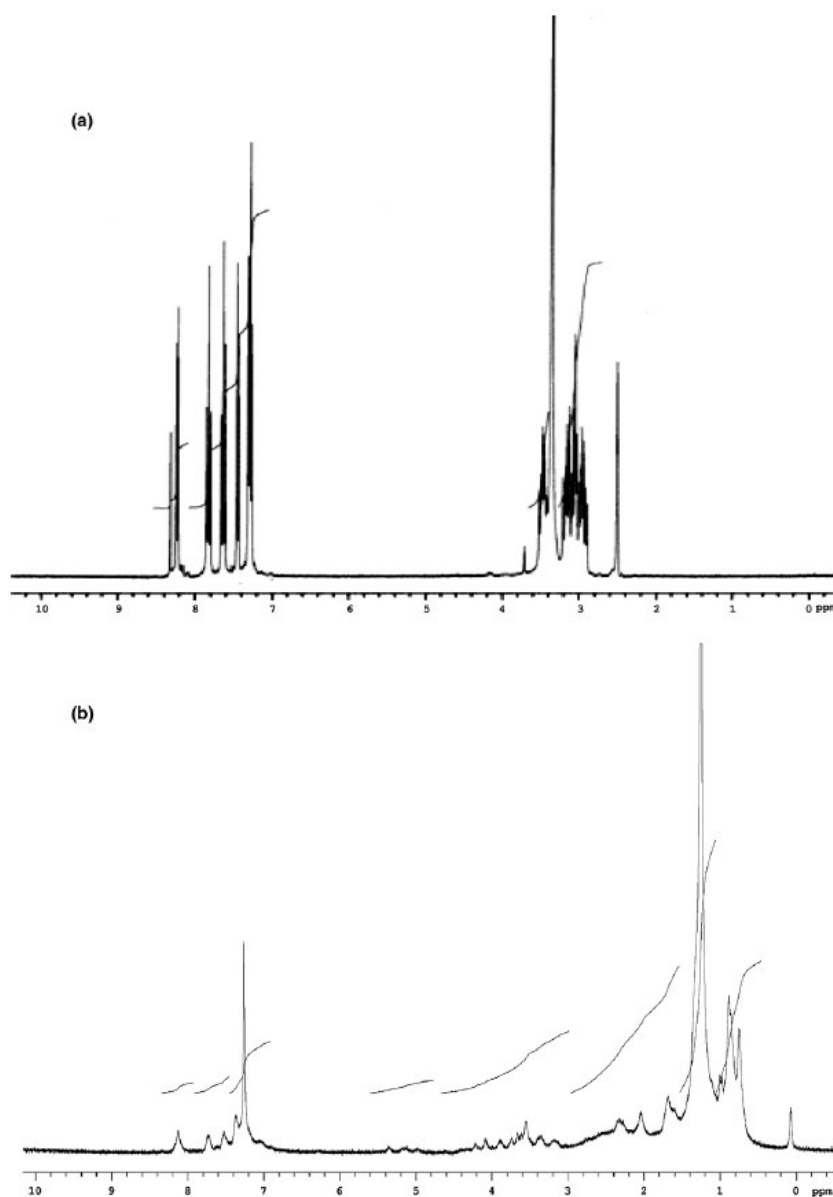


Fig. 1. ^1H NMR (300 MHz, r.t.) spectra of: (a) free ligand **1** in DMSO, (b) **1** : Eu complex in CDCl_3 .

in the bands assigned to $\text{C}=\text{N}$ and $\text{C}=\text{C}$ observed at 1554 and 1412 cm^{-1} for **1**, compared to the respective bands at 1553 and 1405 cm^{-1} for **1** : Ln, excludes the *N*-pyridinics moieties complexation to the metal ion. A broad stretching band at 3460 cm^{-1} ($\nu(\text{OH})$) and a small stretching band at 871 cm^{-1} ($\rho(\text{Eu}-\text{OH}_2)$) corroborate with the coordination of water molecules proposed in the formulae.

The ^1H RMN spectrum of **1** : Eu dissolved in CDCl_3 (Fig. 1b) confirms the complexation via the carboxylic

groups of ligand **1** through the presence of a series of small signals spread over the methylenic spectral region (0.5–5.5 ppm), which is a result of the contribution of the paramagnetic spin relaxation of the Ln(III) [19,20]. Nevertheless, upon complex formation, the chemical shifts of the aromatic hydrogens of the pyridine and bipyridine rings remain virtually unchanged from their free ligand values, additionally substantiating the idea that those moieties do not coordinate to the metal.

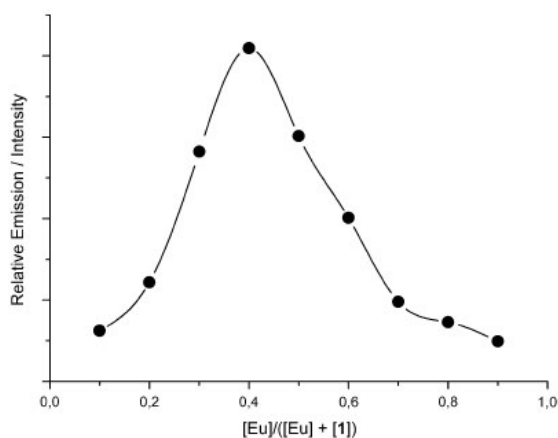


Fig. 2. Job's plot obtained from $1 \subset \text{Eu}$ maxima spectral emission intensities (616 nm) under excitation at 300 nm. $C = 1.4 \text{ mmol.L}^{-1}$ in EtOH at pH = 7.0.

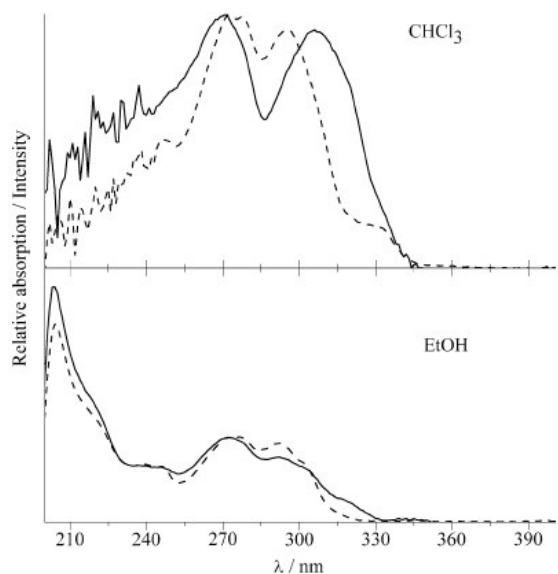


Fig. 3. Comparative normalized absorption spectra of free ligand **1** (---) and $1 \subset \text{Eu}$ (—) in CHCl_3 and EtOH.

Fig. 3 shows a remarkable change in the absorption spectra of **1** after its reaction with Ln(III) . The difference in shape, position and intensity of the band maxima is more pronounced when a comparison is carried out in CHCl_3 solution. The change noted above is an evidence that complexation has taken place; however, the significant difference in the spectra recorded in EtOH and in CHCl_3 suggests a different interaction between ligand **1** and the metal ion rather than a solvent effect [21]. The large bathochromic shift (+10 nm) in CHCl_3 observed when ligand **1**

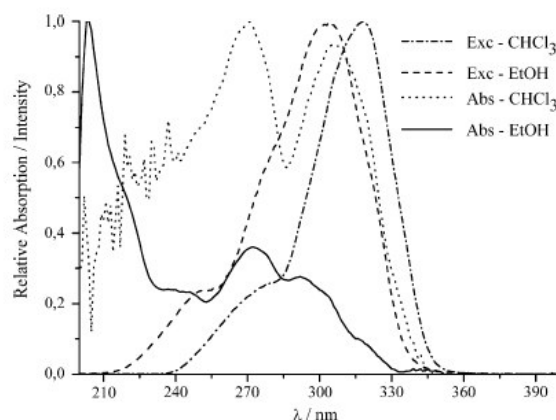


Fig. 4. Normalized excitation and absorption spectra of the complexes $1 \subset \text{Eu}$ in CHCl_3 and EtOH. Excitation spectra: $\lambda_{\text{em}} = 616 \text{ nm}$.

coordinates with Ln(III) is typical of the formation of a stable complex and of metal coordination via the carboxylate moiety [22]. A comparison of the absorption spectra of the free ligand **1** with that of the complex $1 \subset \text{Eu}$ in EtOH shows that there are few changes indicating that this solvent is polar enough to hamper this kind of carbonyl coordination and that even the weakly coordinating solvent EtOH competes with the carboxylate potential ligating. The difference between the absorption and excitation spectra of the complex $1 \subset \text{Eu}$ obtained in CHCl_3 and EtOH (Fig. 4) shows that energy transfer involves different species [21].

The observation of the Eu(III) and Tb(III) luminescence upon excitation in the ligand absorption bands ($\sim 300 \text{ nm}$) indicates that an energy transfer from the ligand to the metal ion takes place. The emission and excitation spectra of the $1 \subset \text{Eu}$ (Fig. 5a) and $1 \subset \text{Tb}$ (Fig. 5b) complexes were obtained in the solid state at room temperature, and luminescence of these complexes was also observed in EtOH and CHCl_3 solutions. The emission spectra were obtained under excitation at 330 nm for both Eu(III) and Tb(III) complexes and the excitation under emission at 612 and 542 nm for $1 \subset \text{Eu}$ and $1 \subset \text{Tb}$, respectively. The emission spectra are composed of the typical Eu(III) red and Tb(III) green emissions, which can be assigned to transitions between the first excited state ($\text{Eu}, {}^5\text{D}_0$; $\text{Tb}, {}^5\text{D}_4$) and the ground multiplet ($\text{Eu}, {}^7\text{F}_{0-4}$; $\text{Tb}, {}^7\text{F}_{6-2}$). The triplet state energy level of ligand **1** was calculated at 23470 cm^{-1} from the 0-0 transition phosphorescence spectra of $1 \subset \text{Gd}$, measured at 77 K upon the ligand excitation at 330 nm, which corresponds to the shortest-wavelength phosphorescence band [23]. This energy value justifies the good luminescence observed for ligand **1** upon chelation with Eu(III) and Tb(III) once it is in higher position than the lowest levels of those ions and higher than 22300 cm^{-1} , thus avoiding the energy back transfer process in the Tb(III) complex [8].

The detection of a single broad band with a width of 27 cm^{-1} at half height in the region related to the ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$

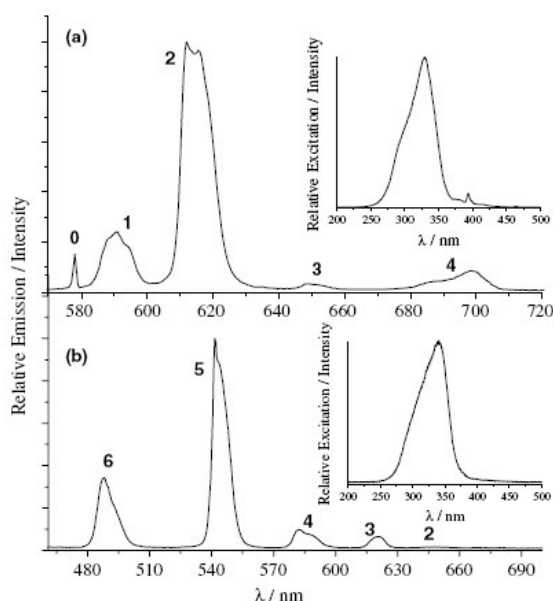


Fig. 5. Emission spectra of the complexes (a) $1 \subset \text{Eu}$ and (b) $1 \subset \text{Tb}$, upon ligand maximum excitation at 298K. The indicated labels refer to the J values of the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$ transition for $1 \subset \text{Eu}$ and the $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_J$ transition for $1 \subset \text{Tb}$. The inset graphics show the respective excitation spectra ($\lambda_{\text{em}} = 612$ and 542 nm, respectively).

transition in the emission spectrum of $1 \subset \text{Eu}$ (Fig. 4a), reveals a polymeric nature of the complexes $1 \subset \text{Ln}$ [3]. The very high intensity of the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ transition, related to the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ lines in the emission spectra of the $1 \subset \text{Eu}$ complex, indicates that the Eu(III) ion is coordinated in a local site without an inversion centre [24]. The decay time curves associated with the transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ and $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_5$ consist of monoexponential decays with lifetime values of $1.24 \text{ ms} (\pm 0.01 \text{ ms})$ for $1 \subset \text{Eu}$ and $1.35 \text{ ms} (\pm 0.01 \text{ ms})$ for $1 \subset \text{Tb}$, respectively, suggesting a unique chemical environment around the metal ion [25]. However, this is apparently contradictory with the assumption made previously based on the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$ transition of the $1 \subset \text{Eu}$ emission spectrum. These results (one broad peak, one monoexponential lifetime) indicate the presence of several species in fast exchange on the $^5\text{D}_0$ excited-state time scale for complexes of ligand **1** [26]. On the other hand, luminescent lifetime of $1 \subset \text{Eu}$ in CHCl_3 solution is similar ($\tau = 1.11 \pm 0.01 \text{ ms}$) to that of its solid state and larger than those of EuCl_3 ($\tau = 0.12 \text{ ms}$) also in the solid state, indicating that the ligand provides an efficient protection to the metal from the solvent in the close environment around the cation [27].

Acknowledgement

The authors acknowledge to CNPq, CAPES, FACEPE (Brazilian agencies), PRONEX, PROFIX, and Instituto do Milênio de Materiais Complexos for financial support. We also thank Thomson's Laboratory at the Instituto de Química/UNICAMP for the ES-MS spectra.

References

- [1] B. Lahn, M. Rehahn, *e-Polymers* 1 (2002) 1.
- [2] V. Balzani, A. Jüris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.* 96 (1996) 759.
- [3] J.-C.G. Bünzli, G.O. Pradervand, *J. Chem. Phys.* 85 (1986) 2489.
- [4] P.S. Calefi, A.A. Ribeiro, A.M. Pires, O.A. Serra, *J. Alloys Comp.* 344 (2002) 285.
- [5] M.H. Molina, C.R. Pérez, T. López, F. Lloret, M. Julve, *Inorg. Chem.* 42 (2003) 5456.
- [6] P. Caravan, H.J. Ellison, T.J. McMurry, R.B. Lauffer, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2293.
- [7] J.C.G. Bünzli, L.J. Charbonniere, R.F. Ziessel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 1917.
- [8] M. Latva, H. Takalo, V.-M. Mikkala, C. Matesescu, J.C.R. Ubbis, J. Kankare, *J. Lumin.* 75 (1997) 149.
- [9] G.R. Newkome, D.C. Pantaleo, W.E. Puckett, P.L. Ziefle, W.A. Deutsch, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 43 (1981) 1529.
- [10] E. Graf, *Synthesis* (1992) 519.
- [11] T.M. Cassol, F.W.J. Demnitz, M. Navarro, E.A. de Neves, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 8203.
- [12] J.-C.R. Ubbis, B. Alpha, D. Plancherel, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 2265.
- [13] G.R. Newkome, M. Onishi, W.E. Puckett, W.A., *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4551.
- [14] S. Castellano, H. Günther, S. Ebersole, *J. Phys. Chem.* 69 (1965) 4166.
- [15] R.D. Hancock, A.E. Martell, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1875.
- [16] V.M.S. Gil, N.C. Oliveira, *J. Chem. Edu.* 67 (1990) 473.
- [17] C. Kremer, J. Torres, S. Dominguez, A. Mederos, *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 567.
- [18] K. Nakamoto, *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, second ed., Wiley-Interscience, New York, 1970.
- [19] H.M. McConnell, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 226.
- [20] L. Fielding, *Tetrahedron* 56 (2000) 6151.
- [21] N. Sabbatini, M. Guardigli, I. Manet, F. Bolletta, R. Ziessel, *Inorg. Chem.* 33 (1994) 955.
- [22] M.-T. Alonso, E. Brunet, O. Juanes, J.-C.R. Ubbis, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* 147 (2002) 113.
- [23] W. Sanger, N. Filipescu, F. Serafin, *J. Phys. Chem.* 69 (1965) 1092.
- [24] G.F. de Sá, O.L. Malta, C.M. Donegá, A.M. Simas, R.L. Longo, P.A. Santa-Cruz, E.F. da Silva Jr., *Coord. Chem. Rev.* 196 (2000) 165.
- [25] J. Azéma, C. Galaup, C. Picard, P. Tisnès, O. Juanes, J.C.R. Ubbis, E. Brunet, *Tetrahedron* 56 (2000) 2673.
- [26] R.C. Holz, C.A. Chang, W.DeW. Horrocks, *Inorg. Chem.* 30 (1991) 3270.
- [27] D.M. Rudkevich, W. Verboom, E. Van der Tol, C.J. Van Staveren, F.M. Kaspersen, J.W. Verhoeven, D.N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1995) 131.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Luminescence 113 (2005) 79–88

JOURNAL OF
LUMINESCENCEwww.elsevier.com/locate/jlumin

Synthesis, characterization and spectroscopic study of Eu(III) complexes with 3-aminopicolinic acid derivatives

C.C.C. Bejan^a, G.B. Rocha^a, R.Q. Albuquerque^a, F.W.J. Demnitz^b,
G.F. de Sá^a, S. Alves Jr.^{a,*}

^a*Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-901 Recife, CCEN-UFPE PE-Brazil*

^b*Poseidon Pharmaceuticals A/S, 93 Pederstrupvej, 2750 Ballerup, Denmark*

Received 4 June 2004; received in revised form 26 August 2004; accepted 26 August 2004

Available online 25 November 2004

Abstract

The synthesis, characterization and spectroscopic properties of lipophilic Eu(III) complexes of 3-aminopicolinic acid derivatives are reported. The stable complexes of Eu(III) with the ligands 3-dodecanoylaminopicolinic acid (3-NHCORpic) and 3-dodecanoylaminopicolinic acid N-oxide (3-NHCORpicNO) exhibit a remarkably high solubility in most common solvents and have enhanced luminescence and spectroscopic properties when compared with their parent 3-amino complexes. A strong absorption in the UV range, intense emission in the visible range, reasonable quantum yield and a long luminescence lifetime are observed. The results obtained show that these complexes can be used as light-conversion molecular devices either in solid state or in solution.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Lanthanides; Luminescence; LCMD

1. Introduction

Interest in the synthesis of lanthanide complexes, particularly of Eu(III), with organic ligands has been greatly intensified due to their variety of applications in structural studies as well as in

practical applications, such as efficient phosphors, time-resolved fluoroimmunoassays, photosensitive bioinorganic compounds and high-technology optics [1]. Highly luminescent Eu(III) complexes with pyridinic units and heterobiaryl ligands have been synthesized and strongly suggested as promising light-conversion molecular devices (LCMD) [2]. In these complexes the luminescence is obtained by the antenna effect, which is the result of a strong UV absorption by the ligands

*Corresponding author. Tel.: +55 81 3274 7475;
fax: +55 81 3271 8442.

E-mail address: salvesjr@ufpe.br (S. Alves Jr.).

followed by efficient ligand to lanthanide energy transfer and an intense emission in the visible range by the lanthanide ion [3].

To extend the information on the coordination chemistry of the lanthanide ions with N and O atoms in bidentate chelates, the complexation behavior of the Eu(III) ion towards picolinic acid and its N-oxide has been investigated showing a strong coordination and efficient ligand-to-metal energy transfer [4,5]. Such a characteristic provides the stability and high luminescent properties exhibited by the 3-aminopicolinic acid (3-NH₂pic) or 3-aminopicolinic acid N-oxide (3-NH₂picNO) with Eu(III) and Tb(III) adducts, candidates for efficient LCMD [6–9]. However, they are rather insoluble in organic solvents and water, limiting further purification, characterization and application. We have used the 3-amino group of the ligands as a point of attachment for the introduction of appropriate substitutes aiming at modifying the physical–chemical properties, such as solubility in common organic solvents of luminescent complexes. Presented herein are the results of our first studies in this field, introducing a new class of easily synthesized lipophilic luminescent Eu(III) complexes with 3-aminopicolinic acid and its N-oxide derivatives. In this paper we describe the synthesis, characterization and spectroscopic properties of the new Eu(III) complexes

with the ligands 3-dodecanoylaminopicolinic acid (3-NHCORpic) and 3-dodecanoylaminopicolinic acid N-oxide (3-NHCORpicNO). The long lipophilic tail (11 carbons) in these ligands provides complexes highly soluble in common organic solvents with an enhanced luminescence when compared with their precursor complexes [10]. Furthermore, the synthesis of the material considered in this context is more direct and simpler than the synthesis of soluble complexes with cryptands and macrocycles [11].

2. Methodology

2.1. Reagents

Commercial solvents (Fluka, Aldrich) were used without further purification. Stock ethanol solution of hydrated Eu(ClO₄)₃ was prepared by dissolving Eu₂O₃ (99.99% purity, Aldrich) in perchloric acid. The pH of these solutions was adjusted to 6 after consecutive evaporations with ethanol.

The ligand and complex structures are given in Fig. 1. The ligands 3-NHCORpic and 3-NHCORpicNO were synthesized as described previously [12].

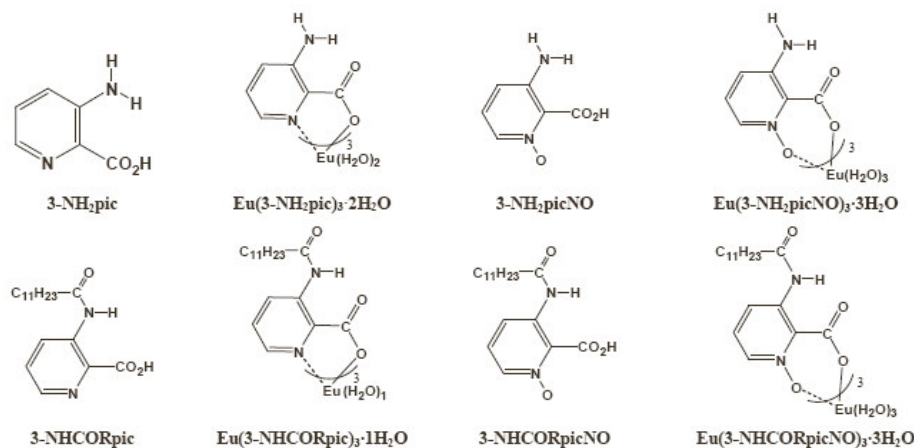


Fig. 1. Structures and abbreviations of the ligands and complexes used in this work.

2.2. Synthesis

The $\text{Eu}(\text{3-NHCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complexes were prepared in the same way as already reported in the literature [6]. An ethanol solution (17 mL) of the respective ligand (0.25 mmol) was added gradually to a warm (60–70 °C) ethanol solution of $\text{Eu}(\text{ClO}_4)_3$ (3.1 mL, 27 mM, 0.08 mmol). The pH of the solution was adjusted to 6.5 by the addition of a diluted NaOH ethanol solution. After stirring for 21 h at 65 °C, the solvent was evaporated. The resulting hygroscopic white solid was washed with water and dried under vacuum in an Abderhalden apparatus at 80 °C over P_2O_5 ; yield 60% for $\text{Eu}(\text{3-NHCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and 72% for $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Special care must be taken in this kind of preparation, since perchlorate salts combined with organic ligands are potentially explosive. For further spectroscopic analysis both the complexes were re-crystallized in EtOH. The complexes were characterized by means of microanalysis, TOF/MS, ^1H NMR, IR, UV–visible absorption spectroscopy, emission spectroscopy, quantum yield, luminescence lifetimes and thermogravimetric analysis.

2.3. Instrumentation

^1H NMR spectra were recorded on a Varian Unity Plus 300 after some hours of signal acquisition. Samples were dissolved in CDCl_3 ($10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) at room temperature. Chemical shifts for ^1H are quoted to TMS ($\delta = 0$). The IR spectra were measured using a KBr pellet on a spectrophotometer (4000–400 cm^{-1}) Bruker IFS66 FT-IR model. The UV–visible absorption spectra were recorded on a spectrophotometer Perkin–Elmer Lambda 6 model 2688-002 by using $10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ methanol solutions of the complexes.

In order to get further evidence that the complexes do not have adsorbed water, thermogravimetric curves were carried out on Shimadzu TGA-50 equipment under nitrogen flux and $10^\circ\text{C min}^{-1}$ heating rate, varying the temperature from 20 to 700 °C. Melting points were recorded

on a digital Electrothermal melting point apparatus, model 9100.

For the luminescence spectra and quantum yield determinations, samples were excited using a 150 W xenon lamp. The appropriate wavelengths were selected by a 0.25 monochromator (Jobin Yvon model H-10). The emission spectra were analyzed by a Jobin Yvon double monochromator, model Ramanor U-1000 and the fluorescence signal, detected by a water-cooled RCA C31034-02 photomultiplier, was processed by a Jobin Yvon Spectralink system. The luminescence spectra of the complexes were obtained at 298 and 77 K for the solid samples. The solubilities of the complexes were also analyzed in solutions with different solvents at 298 K and $C = 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

The lifetime measurements of the complexes were made at 298 and 77 K by using a Nd:YAG (Quanta-Ray) laser for excitation and a Box Car system, EG&G Princeton Applied Research, with a Gated Integration model 4420 and 4422, for data acquisition and monitoring of the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ transition. The temporal resolution of the overall system is ca. 10 ns.

Using the set-up described above, the photoluminescence quantum yield measurements were performed. The emission quantum yield q_x of the $^5\text{D}_0$ emission band of the $\text{Eu}(\text{III})$ complexes, defined as the ratio between the number of emitted and absorbed photons by the complex, was determined as follows:

$$q_x = \left(\frac{1 - r_{\text{st}}}{1 - r_x} \right) \left(\frac{\Delta\Phi_x}{\Delta\Phi_{\text{st}}} \right) q_{\text{st}}, \quad (1)$$

where r_{st} and r_x are the amounts of exciting radiation reflected by the standard phosphor and by the sample, respectively, and q_{st} is the quantum yield of the standard phosphor (sodium salicylate, Merck PA). The terms $\Delta\Phi_x$ and $\Delta\Phi_{\text{st}}$ give the integrated photon flux (photons s^{-1}) for the sample and the standard phosphor, respectively. A detailed description of this method has been presented elsewhere [13].

2.4. Theoretical calculations

The Judd–Ofelt intensity parameters, Ω_λ [14,15], from the areas $S_{i \rightarrow j}$ under the emission curves, for

the $^5D_0 \rightarrow ^7F_{0-4}$ transitions, were determined. The following expressions were used:

$$S_{i \rightarrow j} = h\omega_{i \rightarrow j} A_{i \rightarrow j} \eta_i, \quad (2)$$

$$A_{i \rightarrow j} = \frac{4e^2\omega^3}{3hc^3} \frac{1}{2J+1} \chi \sum_{\lambda} \Omega_{\lambda} \langle ^7F_J || U^{(\lambda)} || ^5D_0 \rangle^2. \quad (3)$$

In Eq. (2), $h\omega_{i \rightarrow j}$ is the transition energy and η_i is the population of the 5D_0 emitting level. In Eq. (3), e is the electron charge, c is the speed of light in vacuum and $\chi = n(n^2 + 2)^2/9$, which is the Lorentz local field correction for the medium refraction index n . The average value of 1.5 was adopted for n . The reduced matrix element appearing in Eq. (3) was obtained from Carnall et al. [16]. The pure magnetic dipole transition $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$ was used as the reference for the whole emission spectrum.

The emission quantum yield, q , for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex was theoretically determined through a geometry optimization procedure, followed by the prediction of the electronic spectrum and the calculation of the energy transfer rates between the $\text{Eu}(\text{III})$ and the ligands. The ground state geometry of the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex was optimized using a recent parametrized version of the Sparkle model (SMLC) [17], implemented in the Mopac93r2 package [18]. This new version (SMLC II), which makes the inclusion of spherical Gaussian functions in the core–core repulsion energy, has shown to be better capable of predicting the $\text{Eu}(\text{III})$ –ligand distances than the previous version and has proven to be more appropriate for the prediction of ground state geometries of $\text{Eu}(\text{III})$ complexes with partially charged oxygens and nitrogens as ligating atoms. The geometry optimization was carried out in Cartesian coordinates and we have used the value of $0.4 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$ for the gradient convergence criterion. The criterion for self-consistent field convergence was set to 10^{-10} in order to guarantee the energy minimum.

For the electronic spectrum and excited energy levels, we have used the INDO/S-CIS technique implemented in the ZINDO package [19], considering the lanthanide ion as a point charge. The

window for the CIS calculation was formed with 12 occupied and 12 virtual molecular orbitals. The theoretical absorption spectrum was then fitted to a Lorentzian line shape with a bandwidth at half-height of 25 nm.

The optimized geometry and predicted electronic spectrum were then used to calculate the theoretical emission quantum yield of the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex. The following expression for q was used:

$$q = \frac{A_{\text{RAD}}\eta_{\text{em}}}{\phi\eta_0} \quad (4)$$

where A_{RAD} is the total radiative emission rate, ϕ is the pumping rate, and η_0 and η_{em} are the normalized populations in the steady-state regime of the absorbing and emitting states, respectively. For $\text{Eu}(\text{III})$ complexes the emitting state is 5D_0 and the absorbing state is the ground singlet state of the ligands. A_{RAD} can be calculated from the relative intensities of the $^5D_0 \rightarrow ^7F_{0-4}$ lines and ϕ usually assumes the value of 10^4 s^{-1} [20]. The normalized populations η_0 and η_{em} were calculated by solving a system of rate equations, taking into account all the rates involved in the luminescence process. For a given state p , the rate equation can be written as

$$\frac{d\eta_p}{dt} = - \left(\sum_i k_{ip} \right) \eta_p + \sum_j k_{pj} \eta_j, \quad (5)$$

where k_{ip} is the total transition rate from level p to i while k_{pj} is from level j to p . In Eq. (5) η_p and η_j are normalized populations of levels p and j , respectively. Common values have been assigned to some non-radiative rates between excited states of the ligands and between excited 4f states [20,21]. The composition of the molecular orbitals of the ligand triplet state, also predicted for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex, was used to calculate the distance R_L from the $\text{Eu}(\text{III})$ ion to the region of the ligand molecule where the donor (or acceptor) state is located [22]. This distance was used as a parameter in the calculation of the energy transfer rates between the excited states of the $\text{Eu}(\text{III})$ ion and the ligand triplet state. The system of rate equations, represented by Eq. (5),

has been numerically solved by the 4th order Runge–Kutta method [23].

3. Results and discussion

The composition of the complexes were established by microanalysis as $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_{54}\text{H}_{83}\text{EuN}_6\text{O}_{10}$: calc. (%): C 57.49, H 7.42, N 7.45, found (%): C 57.37, H 7.60, N 7.52, and as $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_{54}\text{H}_{87}\text{EuN}_6\text{O}_{15}$: calc. (%): C 53.50, H 7.23, N 6.93, found (%): C 53.57, H 7.16, N 6.99. The already inferred presence of three picolinate ligands in the complexes was further confirmed by TOF/MS as $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 1110 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), and $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: 1159 ($\text{M}^+ - 3\text{H}_2\text{O}$). The $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ complex decomposes above 230 °C and $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ melts over the range 145–154 °C. The thermogravimetric curves showed that the water molecules proposed in the formulae are coordinated to the Eu(III) ion, and not adsorbed, due to the fact that the compounds begin to lose mass at high temperature. For the complex $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, the water molecule leaves at 204 °C while for $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ the loss of three water molecules is represented as a plateau between 170 and 210 °C.

Both Eu(III) complexes were soluble in most common solvents, polar and nonpolar non-aqueous solvents, remaining luminescent while in solution. A semi-quantitative solubility test was done and both complexes presented the same behavior in several solvents. At room temperature, the solubility increases in the following order: $\text{MeOH} < \text{EtOH} < \text{EtOAc} < \text{benzene} = \text{toluene} < \text{THF} < \text{CCl}_4 < \text{CH}_2\text{Cl}_2 = \text{CHCl}_3$. In MeOH solution the $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ complex saturates in $3 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ and $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ saturates at $4 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. In CHCl_3 both complexes saturate at $10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

The ^1H NMR spectrum of both complexes in CDCl_3 at 298 K exhibits several broad peaks, spread in a range from –9 to 23 ppm for $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and from 0 to 20 ppm for $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. For the latter the signals appear as a series of small and broad

humps over the entire spectral region. This line-broadening effect is a result of the paramagnetic spin relaxation contribution of the Eu(III) ion complexed with the ligands, and hence spectral resolution is generally lost [24].

The IR spectrum of $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ shows that the bands due to the groups $\text{C}=\text{N}$ (1500 cm^{-1}) and $\text{C}-\text{O}$ (carboxyl) (1345 cm^{-1}) are significantly shifted as compared to the free ligand 3-NHCORpic (1523 and 1286 cm^{-1} , respectively). This result indicates that complexation to the metal ion has occurred through the N-pyridinic ring and the carboxylate groups. For the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex, the IR stretching frequencies shift for $\text{N}-\text{O}$ (1220 cm^{-1}) and $\text{C}-\text{O}$ (carboxyl) (1370 cm^{-1}) when compared with the free ligand 3-NHCORpic (1274 and 1234 cm^{-1} , respectively), which is indicative of bidentate O,O chelation by the N–O and the carboxylate groups of the ligand to the metal ion. Moreover, the retaining of N–H stretching in both the complexes (3100 cm^{-1} for $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and 3113 cm^{-1} for $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) when compared with their free ligands (3108 cm^{-1} for 3-NH₂pic and 3109 cm^{-1} for 3-NH₂picNO) implies that the amidic group does not participate at the coordination. Both the spectra also show broad bands at 3400 cm^{-1} that indicate the coordination of water molecules, in agreement with the formulae proposed.

The absorption spectra of the $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complexes in MeOH remained very similar to their respective free ligands, except for the small shifts of their maxima absorbances at 256 and 246 nm, respectively, compared with the 254 and 243 nm values from the free respective ligands. This corroborates the coordination shown through the IR spectra. These bands correspond to singlet-to-singlet transitions in the ligands, and due to the similarities between the spectra, we may conclude that they are mainly localized in the picolinic ligands. Moreover, a necessary criterion for an efficient LCMD is that the ligand chromophores have high molar absorption coefficients, ϵ [11]. Table 1 shows that ϵ is higher for the synthesized complexes $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ than their

Table 1

Comparative photophysical data for the synthesized complexes $\text{Eu}(\text{3-NHRCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, and their parent 3-amino complexes $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{pic})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{picNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Complex	Absorption ^a		Luminescence ^b				
	λ_{max}	ϵ	λ_{exc}	λ_{em}^c	τ_{298}	τ_{77}	$q_{298}(\%)$
$\text{Eu}(\text{3-NHRCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	256	81.283	330	618	714	1250	8.5
$\text{Eu}(\text{3-NHRCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	246	8.912	330	613	608	684	38.0
$\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{picNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}^d$	364	1.959	388	610	615	1004	-
$\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{pic})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^d$	345	1.632	340	617	652	552	-

The units of ϵ , λ and τ are $10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$, nm and 10^{-6} s , respectively. Measurements carried out in the MeOH solution ^a and in the solid state ^b at 298 K. ^cMeasured using the intense $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ emission band. ^dFrom Ref. [8].

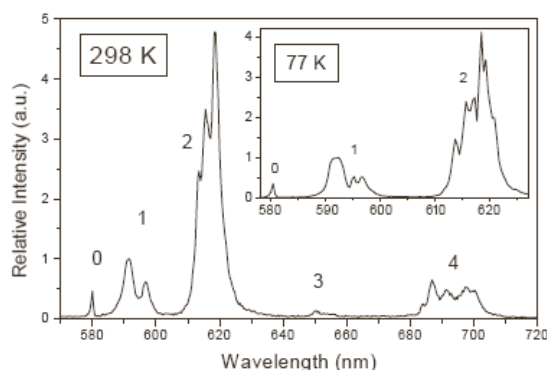


Fig. 2. Luminescence spectra of the $\text{Eu}(\text{3-NHRCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ complex at 77 and 298 K, upon ligand excitation at 330 nm. The labels shown refer to the J values of the transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$. The inset shows the transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{0,1,2}$ of the emission spectrum at 77 K.

parent 3-amino complexes $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{pic})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{picNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, respectively [8]. The f–f transitions could not be observed in the absorption spectrum because of their weakness.

The luminescence spectra of the solid complexes $\text{Eu}(\text{3-NHRCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ at 298 and 77 K are shown in Figs. 2 and 3, respectively. The spectra present the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{0-4}$ sharp lines characteristic of the Eu(III) energy level structure [2]. Comparing the emission spectra of the two complexes, a significant change in the profile and in the splitting of the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{0-4}$ transitions (essentially in the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ lines) can be observed. This corroborates the above-mentioned conclusions, regarding the different way of coordination, where the ligand 3-NHCOR

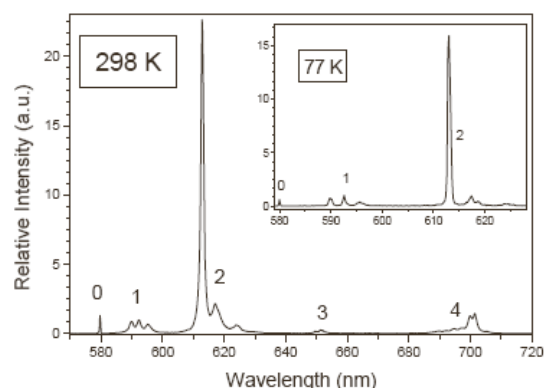


Fig. 3. Luminescence spectra of the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex at 77 and 298 K, upon ligand excitation at 330 nm. The labels shown refer to the J values of the transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$. The inset shows the transitions $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_{0,1,2}$ of the emission spectrum at 77 K.

pic chelates through N-pyridine and the ligand 3-NHCORpicNO through the N–O group.

The luminescence spectra of the solid complexes $\text{Eu}(\text{3-NHRCORpic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ at 298 K show that the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ transition is approximately five and 23 times more intense than the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ transition, respectively, resulting in a bright red emission. The complexes are highly luminescent, with the majority of the emission concentrated in the red $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ transition. The spectral features of both complexes are the same as those at room temperature, except for the resolution that is higher at lower temperature. This suggests that no significant structural changes occur as the temperature is lowered [22]. The $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$

transition presented as a narrow line indicates a complex with low symmetry and the presence of a single site around the lanthanide ion [2]. This behavior is observed for both complexes. However, while decreasing the temperature of the analysis, the complex $\text{Eu(3-NHCORpic)}_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ presents more than three components in the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ transition, and five components in the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ transition (Fig. 2). Although normally the splitting of the peaks is definitive for identification purposes, no conclusion can be drawn with respect to the number of isomers and symmetry in this case [22].

The emission spectra of the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex dissolved in EtOH, toluene, THF, CHCl_3 and EtOAc are shown in Fig. 4. The same resolutions and intensities obtained for all the solvents shown in Fig. 4 indicates that the Eu(III) ion is well protected from the outside chemical environment, especially from the solvent molecules. This means that no structural or luminescence changes must be expected when the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex experiences new chemical environments.

The lifetimes (τ) of the $^5\text{D}_0$ state were obtained by monitoring the $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ emission line for both the complexes synthesized and compared with their respective 3-amino parent complexes found in the literature [8] (Table 1). Because of the

introduction of a long lipophilic tail (11C), attached at the 3-amino position, it was expected to have decreased the luminescence lifetime of the respective complex due to the multiphonon relaxation by coupling with C–H vibrations [1]. However it was shown that at 298 K the presence of this group does not show strong impact at the luminescence lifetime. Nevertheless, the vibronic couplings of the Eu(III) emitting level with C–H (from the lipophilic group) and O–H (from the water molecules coordinated) oscillators clearly provide a facile path for the temperature-dependent radiationless de-excitation.

The INDO/S CI theoretical absorption spectrum of the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex is compared with the experimental one in Fig. 5. Two main bands located at 236 and 325 nm can be seen. In the former there is a shoulder peaked at 223 nm. The comparison with the experimental spectrum shows a good agreement in the positions and number of observed bands. The small band shifts between the experimental and theoretical spectra can be attributed to solvent effects, which have not been considered in our calculations.

The Judd–Ofelt intensity parameters, Ω_λ ($\lambda = 2$ and 4), calculated for the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex, are shown in Table 2. The Ω_6 parameter could not be determined since the

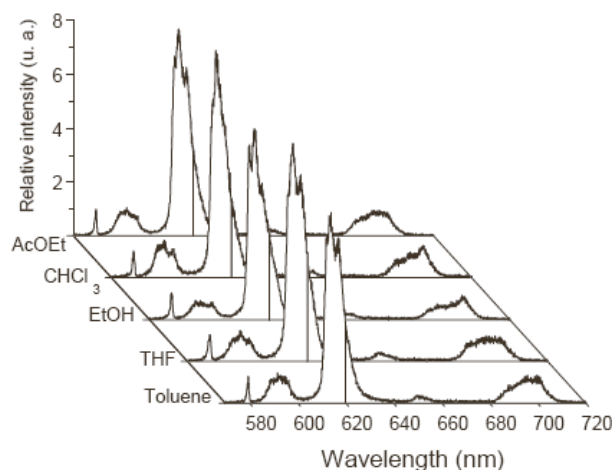


Fig. 4. Luminescence spectra of the $\text{Eu(3-NHCORpicNO)}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex in several solvents at 298 K, upon excitation at 330 nm. $C = 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

intensity of the $^5D_0 \rightarrow ^7F_6$ transition was not measured. The great value of Ω_2 ($14.76 \times 10^{-20} \text{ cm}^2$) indicates that the Eu(III) ion is in a relatively high polarizable chemical environment. For the purpose of comparison, the Ω_2 value for the $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{pic})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ complex is $9.3 \times 10^{-20} \text{ cm}^2$ [7], indicating that in this case the chemical environment is less polarizable.

The theoretical q value is in very good agreement with the experimental one, as can be seen from Table 2. The energy transfer rates W_{ET1} and W_{ET2} , which correspond to the energy transfer from the ligand triplet to the 5D_1 and 5D_0 levels of the Eu(III) ion, respectively, are also shown in Table 2. These rates are schematically represented, together with other rates, in Fig. 6. The labels S_0 , S_1 and T refer to the ground singlet, first excited singlet and first triplet, respectively, of the ligand. The energy of S_1 was so high that no energy

transfer could be expected to the 5D_4 level. The values assumed for the non-radiative rates k_{21} , k_{32} and k_{45} were 10^5 , 10^8 and 10^6 s^{-1} , respectively [20]. The value of the R_L parameter used in the calculation of W_{ET1} and W_{ET2} was $4.21 \text{ \AA}$. The energy values shown above the triplet and singlet states in Fig. 6 correspond to the experimental ones. The non-radiative rate k_{NR} was calculated using the experimental luminescence lifetime τ at 298 K (Table 2) through the relation $\tau = (A_{\text{RAD}} + k_{\text{NR}})^{-1}$, giving the value of 1037.7 s^{-1} . According to Fig. 6, the triplet state plays an important role to describe the luminescence process for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex, suggesting that this process may be represented by the sequence $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow T \rightarrow (^5D_1, ^5D_0) \rightarrow ^7F_J$.

4. Concluding remarks

The ^1H NMR, IR, UV–visible and luminescence spectra clearly show the coordination between the Eu(III) ion and the ligands 3-NHCORpic and 3-NHCORpicNO. The TGA analysis and IR spectra provide evidence that water is coordinated to the metal ion. The formula proposed for both complexes, $\text{Eu}(\text{3-NHCORpic})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, was determined by TOF/MS and microanalysis.

The $\text{Eu}(\text{3-NHCORpic})_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complexes showed a high solubility in a range of common polar and nonpolar organic solvents and good luminescent properties both in solid state and in solution. The comparison between these complexes and their parent 3-amino complexes $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{pic})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Eu}(\text{3-NH}_2\text{picNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [8] shows a better

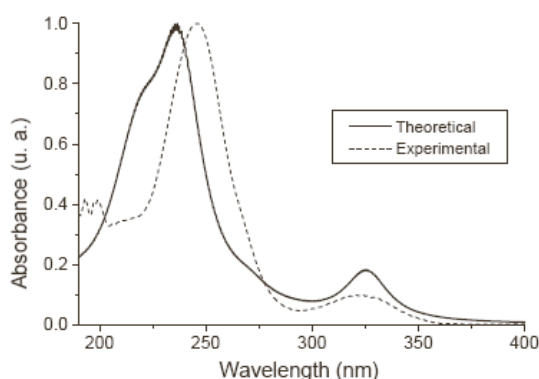


Fig. 5. Comparison between the experimental (dashed line) and theoretical (solid line) absorption spectra of the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex.

Table 2

Energy transfer rates, W_{ET} , total radiative decay rate, A_{RAD} , intensity parameters, Ω_i , and emission quantum yield, q , calculated for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex

Energy transfer rates (s^{-1})			A_{RAD} (s^{-1})	$\Omega_i (10^{-20} \text{ cm}^2)$		$q(\%)$	
Transfer	Back-transfer			Ω_2	Ω_4	Exp.	Theor.
W_{ET1}	4.10×10^8	1.81×10^7	571	14.76	5.76	38.0	34.6
W_{ET2}	8.93×10^6	8.44					

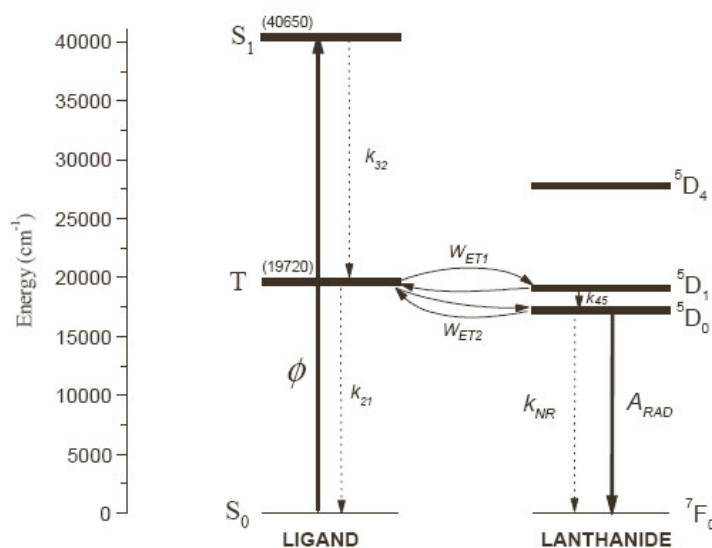


Fig. 6. Energy level diagram showing the energy transfer rates involved in the luminescence process for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex.

solubility and luminescent properties. This suggests that the former are better candidates for LCMD, particularly for the development of new luminescent labels in fluoroimmunoassays [11].

The emission quantum yield predicted for the $\text{Eu}(\text{3-NHCORpicNO})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ complex is in very good agreement with the experimental one. The ligand triplet state has been shown to be very important in explaining the observed luminescent properties of this complex.

Acknowledgements

The authors are grateful for the financial support received from CNPq/ PROFIX and CAPES (Brazilian Agencies).

References

- [1] G.F. de Sá, O.L. Malta, C. de Mello Donegá, A.M. Simas, R.L. Longo, P.A. Santa-Cruz, E.F. da Silva Jr., *Coord. Chem. Rev.* 196 (2000) 165.
- [2] J.H. Forsberg, *Coord. Chem. Rev.* 10 (1973) 195.
- [3] B. Alpha, R. Ballardini, V. Balzani, J.-M. Lehn, S. Perathoner, N. Sabbatini, *Photochem. Photobiol.* 52 (1990) 299.
- [4] Y. Zhang, M. Wang, J. Xu, *Mat. Sci. Eng. B* 47 (1997) 23.
- [5] Y.J. Park, B.H. Lee, W.H. Kim, Y. Do, *J. Colloid Interf. Sci.* 209 (1999) 268.
- [6] M.E. Mesquita, G.F. de Sá, M.A.B. Lopes, O.L. Malta, *J. Chem. Res. S* 2 (1996) 120.
- [7] M.E. Mesquita, G.F. de Sá, O.L. Malta, *J. Alloys Comp.* 250 (1997) 417.
- [8] M.E. Mesquita, G.F. de Sá, F.W.J. Demnitz, *J. Alloys Comp.* 275–277 (1998) 844.
- [9] M.E. de Mesquita, S.A. Jr., F.C. Oliveira, R.O. Freire, N.B.C. Jr., G.F. de Sá, *Inorg. Chem. Commun.* 5 (2002) 292.
- [10] K. Binnemans, C. Gorller-Walrand, *Chem. Rev.* 102 (2002) 2303.
- [11] N. Sabbatini, M. Guardigli, J.-M. Lehn, *Coord. Chem. Rev.* 123 (1993) 201.
- [12] I.D.C.L. Barros, C.C.C. Bejan, J.B.P. da Silva, F.W.J. Demnitz, F. Hallawass, H.-U. Gremlich, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 370.
- [13] C.M. de Donegá, S.J.L. Ribeiro, R.R. Gonçalves, G. Blasse, *J. Phys. Chem. Solids* 57 (1996) 1727.
- [14] B.R. Judd, *Phys. Rev.* 127 (1962) 750.
- [15] G.S. Ofelt, *J. Chem. Phys.* 37 (1962) 511.
- [16] W.T. Carnall, H. Crosswhite, H.M. Crosswhite, Argonne National Laboratory Report, unnumbered, 1977.
- [17] G.B. Rocha, R.O. Freire, N.B. da Costa Jr., G.F. de Sá, A.M. Simas, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 2346.
- [18] J.J.P. Stewart, *MOPAC 93.00 Manual*, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan, 1993.
- [19] J.E. Ridley, M.C. Zerner, *Theor. Chim. Acta* 32 (1973) 111;

- M.C. Zerner, Zindo Manual, QTP, University of Florida, Gainesville, FL, 1990.
- [20] L.D. Carlos, C.M. Donegá, R.Q. Albuquerque, S. Alves Jr., J.F.S. Menezes, O.L. Malta, *Mol. Phys.* 101 (2003) 1037.
- [21] M.E. de Mesquita, F.R.G. de Silva, R.Q. Albuquerque, R.O. Freire, E.C. da Conceição, J.E.C. da Silva, N.B.C. Jr., G.F. de Sá, *J. Alloys Comp.* 366 (2004) 124.
- [22] O.L. Malta, H.F. Brito, J.F.S. Menezes, F.R.G. de Silva, S. Alves Jr., A.V.M. de Andrade, *J. Lumin.* 75 (1997) 255.
- [23] O.L. Malta, F.R.G. Silva, R. Longo, *Chem. Phys. Lett.* 307 (1999) 518.
- [24] A.F. Casy, *Trend. Anal. Chem.* 12 (1993) 185.

ANEXO III:

Resumo de Trabalhos Apresentados em Congressos.

10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-10)
São Paulo/Brasil, 25-29/Ago/2003

A NEW CLASS OF CORONAND AND CRYPTATE BPY- AND CARBOXYLATE-BASED CHELATES FOR EUROPIUM COMPLEXES

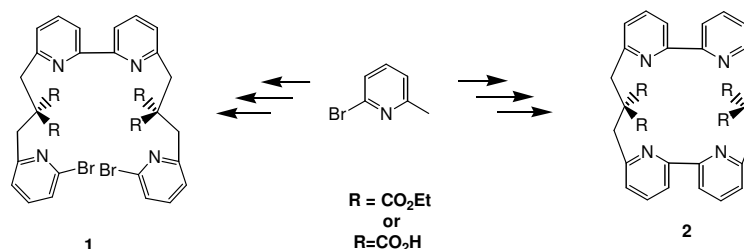
C. C. C. Bejan, G. B. Rocha, S. Alves Jr, P. H. Menezes.

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, PE, 50670-901, Brazil.

The design and investigation of lanthanide compounds with organic ligands as efficient light-conversion molecular devices (LCMD) has become an important theme in coordination chemistry, being pursued by several groups. Two main classes of lanthanide receptors are widely explored: the polycarboxylates- and the bipyridine-based. The cryptates play a special role because they absorb incident light very efficiently and protect the lanthanide ion inside their three-dimensional cavity against external quenching agents [1]. In the other hand polycarboxylate-based chelates are the most efficient energy transfer donors yet synthesized having excellent solubility and lanthanide-bind properties [2].

In this work we report the synthesis and theoretical calculations for a new class of ligands **1** and **2**, which have in the same structure both types of lanthanide receptor, i.e. a cryptate with a bpy and carboxylate chelates.

Our approach to synthesize **1** and **2** is highly convergent and proceeds in good yields, starting from 6-bromopicoline **3** using different methodologies such as electrochemical aryl-aryl coupling, halogenation, and alkylation reactions.



Semi-empirical calculations using a SMLC/AM1 model [3] implemented in the Mopac93r2 program for geometry optimizations and INDO/S-CI technique implemented in the ZINDO program were also attempted in order to find the ground state geometries and predict energy positions of excited singlet and triplet levels for these complexes as well as to calculate their absorption electronic spectra.

Current efforts to prepare their europium complexes and to study its photophysical properties and stability in physiological conditions are underway in our laboratory.

[1] N. Sabbatin, M. Guardigli, I. Manet, F. Bolletta *Inorg. Chem* **1994**, 33, 955-959.

[2] M.Li, P. R. Selvin *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8132-8138.

[3] Rocha, G.B., Msc. Dissertation, Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, Brazil (1998).

Fifth International Conference on f-Elements (ICfe'5)
Genebra-Suíça, Agosto 24-29 2003

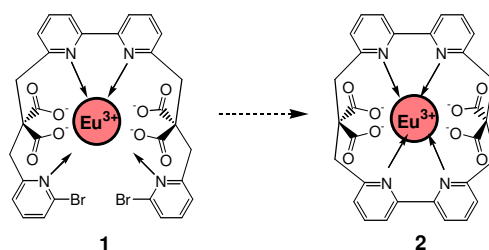
**A NEW CLASS OF EUROPIUM COMPLEXES WITH BIPYRIDINE- AND
POLYCARBOXYLATE-BASED CHELATES**

C. C. C. Bejan, G. B. Rocha, G. F. de Sá, P. H. Menezes, S. Alves Jr.

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, Recife, PE, 50670-901, Brazil. cccbejan@yahoo.com

Lanthanides luminescent probes have been successfully applied in various analytical methods, especially in biological systems [1]. In order to optimize the properties of those complexes, several groups are encouraged to perform the design and the synthesis of a range of different ligands.

In this work we report the synthesis, characterization, theoretical calculations, spectroscopic and photophysical studies for a new class of ligand and its europium complexes 1, which have in the same structure two main classes of lanthanide receptor, i.e. a bpy and polycarboxylate chelates.



The ground state geometries, absorption electronic spectra and energy positions of excited singlet and triplet of complexes 1 were predicted by the theoretical calculations [2] and compared with its experimental data. Current efforts to prepare the cage-type complex 2 from the complex 1 and to study its photophysical properties and their stability in physiological conditions are underway in our laboratory.

- [1] V. Leblanc, V. Delaunay, J. C. Lelong, F. Gas, G. Mathis, J. Grassi, E. May, *Anal. Biochem.* 2002, 308, 247.
- [2] G. F. de Sá, O. L. Malta, C. de Mello Donegá, A. M. Simas, R. L. Longo, P. A. Santa-Cruz, E. F. da Silva Jr, *Coord. Chem. Rev.* 2000, 196, 165.

IV Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão (IV JEPEX)

22-26/novembro/2004

ESTUDO DA BROMAÇÃO RADICALAR DA 2-METILPIRIDINA

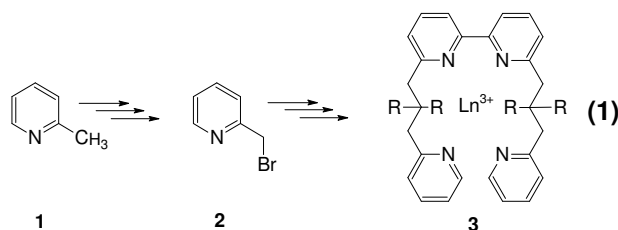
Maria Julliana Galvão Nunes¹, André Ribas de Miranda¹, Severino Alves Junior²,
Claudia Cristina Cardoso Bejan³

¹Aluno(a) de Iniciação Científica, ²Prof^o do DQF/UFPE, ³Prof^a Orientadora do DQ/UFRPE

Introdução

A síntese de uma nova classe de compostos de coordenação com íons lantanídeos **3**, desenvolvida no laboratório de Terras Raras do Departamento de Química Fundamental/UFPE, tem como principal objetivo investigar seu uso como agentes de contraste em ressonância magnética de imagem (RMI) e marcadores fluorescentes.

A obtenção dessa nova macromolécula requer várias etapas sintéticas, partindo-se de moléculas simples como a 2-metilpiridina **1**. Uma das primeiras etapas consiste na síntese do 2-(bromometil)piridina **2** (equação 1).



Os dois métodos mais populares para a obtenção de brometos benzílicos são: a bromação direta do metil benzílico, ou a deoxibrominação de álcoois benzílicos (NEWKOME, 1993). Este último método consiste em várias etapas de reação, implicando em desperdício de tempo e reagentes, principalmente quando comparado com o método de bromação direta, executado em uma única etapa. A desvantagem da bromação é a formação de vários subprodutos que, além de diminuir o rendimento do produto desejado, dificulta sua purificação.

Em estudos prévios de otimização na halogenação radicalar direta de unidades picolínicas, Bedel e colaboradores (BEDEL, 2002) mostraram que, apesar da escolha do agente halogenante ser importante, o solvente empregado exerce enorme influência na reatividade e seletividade da reação. Dentre as condições estudadas, os autores citados destacaram misturas bifásicas como meios ideais em suas halogenações.

O presente trabalho teve como objetivo otimizar a síntese do 2-bromometilpiridina **2** variando condições de síntese, tais como solvente e agente halogenante, que permitam reatividade suficiente para halogenar o grupo metil-picolínico, além de boa seletividade a fim de evitar multibromação.

Material e Métodos

As reações de bromações radiculares foram realizadas no laboratório de Terras Raras do Departamento de Química Fundamental/UFPE. Em todos os experimentos foram utilizados os mesmos materiais, como mostra a figura 1, sob refluxo e irradiação com lâmpada com filamento de W (100 W).

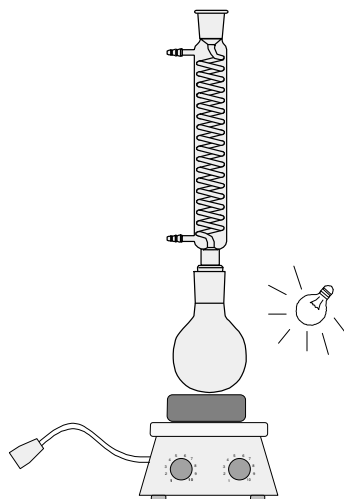


Figura 1: Material utilizado nas bromações radiculares.

A 2-metilpiridina **1** e o NBS (*N*-bromosucinimida) foram previamente purificados por destilação e recristalização, respectivamente. As condições de síntese estudadas foram: i) mistura bifásica de solventes: $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$; ii) agentes halogenantes: NBS e Br_2 . De acordo com o agente halogenante utilizado, foram empregadas duas diferentes metodologias:

Metodologia A: Uma mistura contendo 2-metilpiridina **1** (0,1 mL, 1,01 mmol), NBS (210 mg, 1,28 mmol) e uma quantidade catalítica de peróxido dibenzoíla (2,9 mg, 0,01 mmol) em meio bifásico (solvente orgânico/água, 10/10 mL), foi refluxada e irradiada.

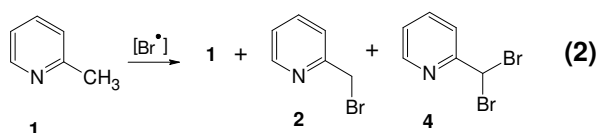
Metodologia B: A uma mistura sob refluxo contendo 2-metilpiridina **1** (0,1 mL, 1,01 mmol) em meio bifásico (solvente orgânico/água, 10/10 mL), foi adicionado o Br_2 (0,052 mL, 1,01 mmol). A mistura foi então refluxada e irradiada.

Em ambas as metodologias, ao término de 4 h de irradiação, a mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica foi isolada. A fase aquosa foi extraída com porções de CH_2Cl_2 (100 mL). As fases orgânicas foram combinadas, então seca com Na_2SO_4 , filtrada com coluna curta de alumina neutra e roto-evaporada sob vácuo.

O produto bruto foi dissolvido em CDCl_3 e analisado com espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) e cromatografia gasosa (CG). Em ambas as análises os produtos estudados foram comparados com padrões, previamente purificados com cromatografia de coluna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98/2 e SiO_2) e caracterizados por ^1H RMN. Tanto os espectros de ^1H RMN, como os cromatogramas (CG) foram obtidos na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental/UFPE.

Resultados e Discussão

As reações radiculares permitiram a obtenção, tanto do produto desejado monobromado **2**, como do subproduto dibromado **4** (equação 2).



A comparação de sinais de prótons metilênicos, segundo ^1H RMN, permitiu a determinação de percentagens relativas dos produtos de reação, sendo estas confirmadas com análise do CG, através do tempo de retenção, como mostra a tabela 1.

Quadro 1. Sinais dos padrões, utilizados na identificação e quantificação dos produtos obtidos nas reações de bromações radiculares.

	1	2	4
¹ H RMN (ppm) ^a	2,4	4,6	6,6
CG (min)	1,5	4,5	7,1

^a Sinais de ¹H metilênicos.

Quadro 2. Rendimento relativo calculado após 4 h de reação, baseando-se nos dados da Tabela 1.

Halogenante	Solvente	1 (%)	2 (%)	3 (%)
NBS ^a	CH ₂ Cl ₂	84,5	15,0	0,5
NBS ^a	CCl ₄	8,0	16,0	76,0
Br ₂ ^b	CH ₂ Cl ₂	4,0	88,0	8,0
Br ₂ ^b	CCl ₄	0,0	17,0	83,0

^a Metodologia A

^b Metodologia B

O Quadro 2 mostra que ao se utilizar o Br₂ como agente halogenante, é permitido um aumento evidente na reatividade, resultando num maior consumo do material de partida. Outra vantagem ao se utilizar o Br₂ deve-se à menor quantidade de resíduos provenientes da succinimida e do catalisador.

Ao utilizar o CCl₄ como solvente, observa-se maior reatividade, apesar de menor seletividade, que CH₂Cl₂, resultando na grande formação do subproduto 2-(dibromometil) piridina **4**.

Conclusão

Podemos concluir que a mono-bromação do 2-metilpiridina apresenta ótimos rendimentos ao promover sua reação radicalar com Br₂ em meio bifásico CH₂Cl₂/H₂O, sob refluxo e irradiação por 4 horas. Estas condições resultam numa reação limpa e com 88% de rendimento na formação do 2-bromometilpiridina. Ao alterar apenas o solvente orgânico CH₂Cl₂ para o CCl₄, observa-se um grande rendimento do 2-(dibromometil)piridina **4** (83%) além de também mostrar uma reação limpa.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio do Laboratório de Terras Raras do Departamento de Química Fundamental/UFPE e às agências financiadoras CAPES e CNPq.

Referências Bibliográficas

- BEDEL, S.; ULRICH, G.; PICARD, C. *Tetrahedron Letters: Alternative approach to the free radical bromination of oligopyridine benzylic-methyl group*, **43**, p. 1697-1700, 2002.
- NEWKOME, G. R.; Kiefer, G. E.; Puckett, W. E.; VREELAND, T. *Journal of Organic Chemistry: α-Methyl Functionalization of Poor-Heterocycles: 2,9-Bis(chloromethyl)-1,10-phenanthroline. Synthesis of a [3.3]Cyclophane containing the 1,10-phenanthroline moiety*, **48**, p. 5112-5114, 1993.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] C. Kremer, J. Torres, S. Dominguez, A. Mederos, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 567.
- [2] A. Bianchi, L. Calabi, F. Corana, S. Fontana, P. Losi, A. Maiocchi, L. Palcari, B. Valtoncoli, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 204, 309.
- [3] V. Leblanc, V. Delaunay, J. C. Lelong, F. Gas, G. Mathis, J. Grassi, E. May, *Anal. Biochem.*, **2002**, 308, 247.
- [4] J. L. Sessler, T. D. Mody, G. W. Hemmi, V. Lynch, S. W. Yuong, R. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10368.
- [5] J. L. Sessler, V. Kral, M. C. Hoehner, K. O. A. Chin, R. M. Davila, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 1291.
- [6] H. Tsukube, S. Shinoda, H. Tamiaki, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 226, 227.
- [7] R. Wang, H. Liu, M.D. Carducci, T. Jin, C. Zheng, Z. Zheng, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 2743.
- [8] W. P. Li, D. S. Ma, C. Higginbotham, T. Hoffman, A. R. Ketrang, C. S. Cutler, S. S. Jurisson, *Nucl. Med. Biol.*, **2001**, 28, 145.
- [9] K. Wang, R. Li, Y. Cheng, B. Zhu, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190-192, 297.
- [10] B. H. Bakker, M. Goes, N. Hoebe, H. J. van Ramesdonk, J. W. Verhoeven, M. H. V. Werts, J. W. Hofstraat, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 208, 3.
- [11] G. F. de Sá, O. L. Malta, C. M. Donegá, A. M. Simas, R. L. Longo, P. A. Santa-Cruz, E. F. da Silva Jr, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 196, 165.
- [12] W. D. Horrocks, Jr., D. R. Sudnick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101:2, 334.
- [13] O. Prat, E. Lopez, G. Mathis, *Anal. Biochem.*, **1991**, 195, 283.
- [14] M. H. -Molina, C. R. -Pérez, T. López, F. Lloret, M. Julve, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 5456.
- [15] L.-H. Jia, Z.L. Liu, A.-Q. Zhao, G.-H. Du, Q.-H. Lu, H.-R. Liu, K.-L. Yao, *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**, 9, 223.
- [16] <http://www.nationmaster.com/encyclopedia/Rare-earth>, (visitada em 08/08/2005).
- [17] <http://periodic.lanl.gov/elements/65.html>, (visitada em 08/08/2005).
- [18] N. Kaltsoyannis, P. Scott, *The f Elements*, Oxford University Press. Inc., **1999**.
- [19] G. Blasse, B. C. Grabmaier, Heidelberg, *Luminescent Materials*, Springer-Verlag, **1994**.
- [20] J. -C. G. Bünzli, G. R. Choppin, *Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences*, Elsevier: Amsterdam, **1989**.
- [21] W. T. Carnall, G. L. Goodman, K. Rajnak, R. S. Rana, *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 343.

-
- [22] L. C. Thompson, K. A. Gschneider, L. Eyring (eds.), *Handbook on the Phys. and Chem. of Rare Earths*, North-Holland: Amsterdam, **1979**.
- [23] C. A. Kodaira, H. F. Brito, O. L. Malta, O. A. Serra, *J. Lumin.*, **2003**, *101*, 11.
- [24] M. Li, P. R. Selvin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8132.
- [25] R. D. Shannon, *Acta Cryst.*, **1976**, *A 32*, 751.
- [26] L. H. Brixner, G. Blasse, *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, *157*, 283.
- [27] W. T. Carnall, H. Crosswhite, H. M. Crosswhite, *Energy Level Structure and transition Probabilities of the Trivalent Lanthanides in LaF₃*, Argonne National Laboratory: United States, **1977**.
- [28] N. Sabbatini, M. Guardigli, I. Manet, R. Ungaro, A. Casnati, R. Ziessel, G. Ulrich, Z. Asfari, J. -M. Lehn, *Pure & Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 135.
- [29] N. Sabbatini, A. Mecati, M. Guardigli, V. Balzini, J. -M. Lehn, R. Zeissel, R. Ungaro, *J. Lumin.*, **1991**, *48 & 49*, 463.
- [30] M. Latva, H. Takalo, V. -M. Mikkala, C. Matachescu, J. C. R.-Ubis, J. Kankare, *J. Lumin.*, **1997**, *75*, 149.
- [31] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 901.
- [32] R. D. Hancock, H. Maumela, A. S. de Sousa, *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, *148*, 315.
- [33] P. Caravan, H. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2293.
- [34] D. Magda, R. A. Miller, J. L. Sessler, B. L. Iverson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7439.
- [35] D. Magda, M. Wright, R. A. Miller, J. L. Sessler, P. Sansom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 3629.
- [36] K. W. Logan, W. A. Volkert, R. A. Holmes, *J. Chem. Edu.*, **1987**, *28*, 505.
- [37] W. A. Volkert, W. F. Goeckeler, G. J. Ehrhardt, A. R. Ketrin, *J. Nucl. Med.*, **1991**, *32*, 174.
- [38] S. I. Weissman, *J. Chem. Phys.*, **1942**, *10*, 214.
- [39] G. A. Crosby, R. E. Whan, R. M. Alire, *J. Chem. Phys.*, **1961**, *34*, 743.
- [40] J. -M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29 (11)*, 1304.
- [41] G. A. Crosby, R. E. Whan, J. J. Freeman, *J. Chem Phys.*, **1962**, *66*, 2493.
- [42] E. Soini, I. Hemmilä, *Clin. Chem.*, **1979**, *25*, 353.
- [43] W. D. Horrocks, W. E. Collier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2856.
- [44] G. F. de Sá, L. H. Nunes, Z. -M. Wang, G. R. Choppin, *J. Alloys and Comp.*, **1993**, *196*, 17.
- [45] J. Erotyak, A. Buzady, A. Kaszas, L. Kozma, I. Hornyak, *J. Lumin.*, **1997**, *72-74*, 570.
- [46] N. Sabbatini, M. Guardigli, J. -M. Lehn, *Coord. Chem. Rev.*, **1993**, *123*, 201.
- [47] G. Mathis, *Clin. Chem.*, **1995**, *41*, 1391.

-
- [48] G. Mathis, *Clin. Chem.*, **1993**, 39/9, 1953.
- [49] E. P. Diamandis, *Clin. Biochem.*, **1988**, 21, 139.
- [50] I. Hemmilä, *Clin. Chem.*, **1985**, 31, 359.
- [51] M. Pietraszkiewicz, J. Karpiuk, O. Pietraszkiewicz, *Spectrochim. Acta Part A*, **1998**, 54, 2229.
- [52] J. Yuan, K. Matsumoto, *Anal. Chem.*, **1998**, 70, 596.
- [53] M. Murru, D. Parker, G. Williams, A. Beeby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1116.
- [54] F. -B. Wu, S. -Q. Han, T. Xu, Y. -F. He, *Anal. Biochem.*, **2003**, 314, 87.
- [55] A. R. Holzwarth, *Methods Enzymol.*, **1995**, 246, 335.
- [56] K. Petterson, H. Alfthan, U. H. Stenman, U. Turpeinem, M. Suonpää, J. Söderholm, S. O. Larsen, B. Nørgaard-Pedersen, *Clin. Chem.*, **1993**, 39, 2084.
- [57] H. Aggerbeck, B.N. Pedersen, I. Heron, *J. Immunol. Methods*, **1996**, 190, 171.
- [58] H. Siitari, *J. Virol. Methods*, **1990**, 28, 179.
- [59] J. Lövgren, K. Blomberg, *J. Immunol. Methods*, **1994**, 173, 119.
- [60] P. Heinonen, A. Iitiä, T. Torresani, T. Lövgren, *Clin. Chem.*, **1997**, 43, 1142.
- [61] S. Phimpivong, S. S. Saavedra, *Bioconjugate Chem.*, **1998**, 9, 350.
- [62] L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151.
- [63] R. J. Boudreau, S. Burbidge, S. Sirr, M. K. Loken, *J. Nucl. Med.* **1987**, 28, 349.
- [64] C. S. Zuo, K. R. Metz, Y. Sun, A. D. Sherry, *J. Magn. Res.*, **1998**, 133, 53.
- [65] Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 61, 5160.
- [66] H. M. McConnel, *J. Chem. Phys.*, **1957**, 27, 226.
- [67] H. Günter, *NMR-Spektroskopie*, Stuttgart, **1992**, 384.
- [68] M. D. Kemple, B. D. ray, K. B. Lipkowitz, F. G. Prendergast, B. D. N. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8275.
- [69] M. G. Duarte, M. I. M. Prata, M. H. M. Gil, C. F. G. C. Geraldles, *J. Alloys Comp.*, **2002**, 344, 4.
- [70] V. P. Torchilin, *Curr. Pharm. Biotech.*, **2000**, 1, 183.
- [71] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 19.
- [72] D. H. Carr, J. Brown, G. M. Bydder, H. -J. Weinmann, U. Speck, D. J. Thomas, I. R. Young, *Lancet*, **1984**, 1, 484.
- [73] M. Takahashi, H. Tsutsui, C. Murayama, T. Miyazawa, B. F. -Zieroth, *Magnetic Resonance Imaging*, **1996**, 14, 619.
- [74] R. S. Ranganathan, M. E. Fernandez, S. I. Kang, A. D. Nunn, P. C. Ratsep, K. M. R. Pillai, M. F. Tweedle, *Invest. Radiol.*, **1998**, 3, 779.

-
- [75] S. Aime, M. Chiaussa, G. Digilio, E. Gianolio, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem*, **1999**, *4*, 766.
- [76] N. Sabbatini, M. Guardigli, I. Manet, F. Bolletta, R. Ziessel, *Inorg. Chem.*, **1994**, *33*, 955.
- [77] J. Coates, P. G. Sammes, R. M. West, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1275.
- [78] Matignon, *Ann. Chem. Phys.*, **1906**, *8*, 433.
- [79] Kononenko, Poluektov, *Russ. J. Inorg. Chem*, **1962**, *7*, 965.
- [80] S. P. Sinha, *Spectrochim. Acta*, **1964**, *20*, 879.
- [81] F. A. Hart, F. P. Laming, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1964**, *26*, 579.
- [82] E. B. V. D. Tol, H. J. V. Ramesdonk, J. W. Verhoeven, F. J. Steemers, E. G. Kerver, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 2315.
- [83] R. Ziessel, J. -M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1149.
- [84] M. Uekawa, Y. Miyamoto, K. Kaifu, T. Nakaya, *Synth. Metals*, **1997**, *91*, 259.
- [85] J. H. Forsberg, *Coord. Chem. Rev.*, **1973**, *10*, 195.
- [86] C. C. C. Bejan, G. B. Rocha, R. Q. Albuquerque, F. W. J. Demnitz, G. F. de Sa, S. Alves Jr, *J. Lumin.*, **2005**, *113*, 79.
- [87] C. C. C. da Silva, *Uma nova classe de compostos de íons lantanídeos luminescentes em solução aquosa: síntese caracterização e estudos espectroscópicos*, Dissertação de mestrado submetida ao DQF da UFPE, abril, **2000**.
- [88] V. -M. Mikkala, C. Sund, M. Kwiatkowski, P. Pasanen, M. Högberg, J. Knakare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 1621.
- [89] J. -M. Lehn, C. O. Roth, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 572.
- [90] P. G. Simpson, A. Vinciguerra, J. V. Quagliano, *Inorg. Chem.*, **1963**, *2*, 282.
- [91] I. Hemmilä, V. -M. Mikkala, M. Latva, P. Kiihola, *J. Biochem. Biophys. Methods*, **1993**, *26*, 283.
- [92] Y. -X. Ci, X. -D. Yang, W. -B. Chang, *J. Immunol. Meth.*, **1995**, *179*, 233.
- [93] C. Piguet, J. C. Bünzli, *Chimia*, **1998**, *52*, 579.
- [94] S. Rigault, C. Piguet, J. C. Bünzli, *Chimia*, **1996**, *50*, 144.
- [95] C. J. Pedersen, *Aldrichim. Acta*, **1971**, *4*, 1.
- [96] M. -C. Almasio, F. A. -Neu, M. J. S. -Weill, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 1296.
- [97] R. C. Holz, C. A. Chang, W. DeW. Horrocks, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 3270.
- [98] V. Alexander, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 273.
- [99] J. Jiang, N. Higashiyama, K. -I. Machida, G. -Y. Adachi, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *170*, 1.
- [100] M. -T. Alonso, E. Brunet, O. Juanes, J.-C. R.-Ubis, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2002**, *147*, 113.

-
- [101] A. D. Sherry, *J. Alloys Comp.*, **1997**, 249, 153.
- [102] N. Sato, S. Shinkai, *J Chem Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 621.
- [103] N. Sabbatini, M. Guardigli, A. Mecati, V. Balzani, R. Ungaro, E. Ghidini, A. Casnati, A. Pochini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 878.
- [104] F. J. Steemers, H. G. Meuris, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4229.
- [105] D. M. Rudkevich, W. Verboom, E. Van der Tol, C. J. Van Staveren, F. M. Kaspersen, J. W. Verhoeven, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 131.
- [106] C. M. Rudzinski, W. K. Hartmann, D. G. Nocera, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 171, 115.
- [107] J. -C. G. Bünzli, P. Froidevaux, J. M. Harrowfield, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 3306.
- [108] Z. Pikramenou, D. Nocera, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 532.
- [109] J. L. Sessler, W. C. Dow, D. O'Connor, A. Harriman, G. Hemmi, T. D. Mody, R. A. Miller, F. Qing, S. Springs, K. Woodburn, S. W. Young, *J. Alloys Comp.*, **1997**, 249, 146.
- [110] R. Ziessel, J. -M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 1149.
- [111] N. Sabbatini, S. Dellonte, G. Blasse, *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, 129, 541.
- [112] H. Bazin, S. Guilemen, G. Mathis, *J. Fluorescence*, **2002**, 12, 245.
- [113] C. Galaup, M. -C. Carrié, J. Azéma, C. Picard, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1573.
- [114] E. Lopez, C. Chypre, B. Alpha, G. Mathis, *Clin. Chem.*, **1993**, 39/2, 196.
- [115] J. -C. R. -Ubis, B. Alpha, D. Plancherel, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 2265.
- [116] J. Torres, C. Kremer, E. Kremer, H. Pardo, L. Suescun, A. Mombru, S. Dominguez, A. Mederos, *J. Alloys Comp.*, **2001**, 323–324, 119.
- [117] J. Torres, C. Kremer, E. Kremer, H. Pardo, L. Suescun, Á. Mombrú, S. Domínguez, A. Mederos, R. Herbst-Irmer, J. M. Arrieta, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 21, 4035.
- [118] T. Moeller, H. E. Kremers, *J. Phys. Chem.*, **1944**, 48, 395.
- [119] L. V. Elst, M. Port, I. Raynal, C. Simonot, R. N. Muller, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2495.
- [120] L. C. Charbonnière, R. F. N. Weibel, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 659.
- [121] J. C. R. -Ubis, M. T. Alonso, O. Juanes, R. Sedano, E. Brunet, *J Lumin.*, **1998**, 79, 121.
- [122] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017.
- [123] A. V. Bordunov, J. S. Bradshaw, V. N. Pastushok, R. M. Izatt, *Synlett*, **1996**, 933.
- [124] C. Galaup, M. -C. Carrié, P. Tisnès, C. Picard, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2165.
- [125] J. -M. Lehn, J. -B. R. Vains, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2209.
- [126] B. Dietrich, J. -M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885.
- [127] F. B. -Houillon, R. Heck, W. Bohnenkamp, A. Marsura, *J. Lumin.*, **2002**, 99, 335.

-
- [128] C. Galaup, M. -C. Carrié, J. Azéma, C. Picard, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1573.
- [129] S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.
- [130] W. Carruthers, P. Coggins, J. B. Weston, *J. Chem. Perkin Trans 1*, **1991**, 611.
- [131] V. Balzani, A. Júris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 759.
- [132] R. Knapp, A. Schott, M. Rehahn, *Macromolecules*, **1996**, *26*, 478.
- [133] B. Lahn, M. Rehahn, *e-Polymers*, **2002**, *1*, 1. (disponível em www.e-polymers.org)
- [134] S. Kelch, M. Rehahn, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 4102.
- [135] B. E. Buchanan, R. Wang, J. G. Vos, R. Hage, J. G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*, 3263.
- [136] S. Kelch, M. Rehahn, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 6185.
- [137] F. A. Bovey, P. A. Mirau, *NMR of Polymers*, Academic Press: New York, **1996**, Cap. 3.
- [138] J. -C. G. Bünzli, B. Klein, D. Plancherel, G. Chapuis, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 288.
- [139] J.-C. G. Bünzli, B. Klein, G. Chapuis, K. Schenk, *Inorg. Chem.*, **1982**, *21*, 808.
- [140] J.-C. G. Bünzli, B. Klein, D. Wessner, N. W. Alcock, *Inorg. Chim. Acta*, **1982**, *59*, 269.
- [141] W. D. Horrocks Jr, D. R. Sudnick, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 384.
- [142] J.-C. G. Bünzli, G. O. Pradervand, *J. Chem. Phys.*, **1986**, *85*, 2489.
- [143] P. S. Calefi, A. A. Ribeiro, A. M. Pires, O. A. Serra, *J. Alloys Comp.*, **2002**, *344*, 285.
- [144] M. H. -Molina, P. A. L. -Luis, C. R. -Pérez, T. López, I. R. Martín, K. M. Anderson, A. G. Orpen, E. H. Bocanegra, F. Lloret, M. Julve, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 3462.
- [145] I. R. Martín, M. H. -Molina, J. Pasán, F. S. Delgado, C. R. -Pérez, J. Sanchiz, F. Lloret, M. Julve, *Cryst. Eng. Commun.*, **2002**, *4* (87), 522.
- [146] M. H. -Molina, P. A. L. -Luis, T. López, C. R. -Pérez, F. Lloret, M. Julve, *Cryst. Eng. Commun.*, **2001**, 31.
- [147] R. C. Leif, M. C. Becker, A. J. Bromm Jr., L. M. Vallarino, S. A. Williams, S. Yang, *SPIE BIOS Proceeding*, **2001**, *4260*, 1.
- [148] Y. Xu, "Methods for Increasing Fluorescence", *US Patent 5*, **1994**, *316*, 909.
- [149] X. -G. Lei, G. -H. Zhao, Y. -C. Liu, N. J. Turro, *Langmuir*, **1992**, *8*, 475.
- [150] P. S. Goyal, V. K. Aswal, *Curr. Science*, **2001**, *80*, 972.
- [151] L. E. Almeida, I. E. Borissevitch, V. E. Yushmanov, M. Tabak, *J. Colloid and Interface Science*, **1998**, *23*, 456.
- [152] I. E. Borissevitch, C. P. F. Borges, G. P. Borissevitch, V. E. Yushmanov, S. R. W. Louro, M. Tabak, *Z. Naturforsch.*, **1996**, *51c*, 578.
- [153] G. S. Kwon, K. Kataoka, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1995**, *16*, 295.

-
- [154] V. S. Trubetskoy, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, *37*, 81.
- [155] E. Soini, T. Lövgren, *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **1987**, *18:105*, 54.
- [156] C. O. D. -Buchecker, P. A. Marnot, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5291.
- [157] T. M. Cassol, F. W. J. Demnitz, M. Navarro, E. A. de Neves, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8203.
- [158] K. W. R. de França, M. Navarro, E. Léonel, M. Durandetti, J. -Y. Nédélec, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1838.
- [159] G. R. Newkome, D. C. Pantaleo, W. E. Puckett, P. L. Ziefle, W. A. Deutsch, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, *43*, 1529.
- [160] W. Offermann, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 464.
- [161] S. Goswami, S. Dey, S. Jana, A. K. Adak, *Chem. Lett.*, **2004**, *33* (7), 916.
- [162] S. Bedel, G. Ulrich, C. Picard, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1697.
- [163] G. R. Newkome, G. E. Kiefer, W. E. Puckett, T. Vreeland, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5112.
- [164] M. A. Masood, D. J. Hodgson, *Inorg. Chem.*, **1993**, *32* (22), 4839.
- [165] C. J. Chandler, L. W. Deady, J. A. Reiss, *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 599.
- [166] G. M. L. Fave, P. G. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2464.
- [167] M. S. Brown, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3261.
- [168] W. Gerrard, M. J. D. Isaacs, G. Machell, B. Smith, P. L. Wyvill, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1920.
- [169] M. Newcomb, J. M. Timko, D. M. Walba, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99:19*, 6392.
- [170] W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie, D. A. M. Watkins, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3594.
- [171] G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 964.
- [172] G. R. Newkome, M. Onishi, W. E. Puckett, W. A. Deutsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4551.
- [173] H. Suzuki, T. Enya, Y. Hisamatsu, *Synthesis*, **1997**, 1273.
- [174] J. C. Phelps, D. E. Bergbreiter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3915.
- [175] P. Nshimyumukiza, D. Cahard, J. Rouden, M. -C. Lasneb, J. -C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7787.
- [176] L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1445.
- [177] M. Kosugi, K. Fugami, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 50.
- [178] S. Eddarir, N. Cotellet, Y. Bakkoura, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5359.
- [179] E. Graf, *Synthesis*, **1992**, 519.

-
- [180] S. Castellano, H. Günther, S. Ebersole, *J. Phys. Chem.*, **1965**, *69*, 4166.
- [181] S. Castellano, H. Günther, *J. Phys. Chem.*, **1967**, *71*, 2368.
- [182] S. Tsuchiya, M. Seno, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 1682.
- [183] M. F. Sommelhack, L. S. Ryono, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3873.
- [184] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis*, **1984**, 736.
- [185] Fieser 2, 110.
- [186] P. Knochel, J. Rao, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 29.
- [187] T. R. Kelly, Q. Li, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 161.
- [188] C. Wolf, B. T. Ghebremariam, *Synthesis*, **2002**, *6*, 749.
- [189] V. -M. Mukkala, M. Kwiatkowski, J. Knakare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 893.
- [190] I. C. L. Barros, C. C. C. Bejan, J. B. P. Silva, F. W. J. Demnitz, F. Hallwass, H. -U. Gremlich, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 370.
- [191] R. M. Silverstein, F. X. Webster, *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*, 6th Edition, John Wiley & Sons: New York, **1998**, Cap. 3.
- [192] D. L. Pavia, G. M. Lampman and G. S. Kriz, *Introduction to Spectroscopy*, 2nd Edition, Saunders Golden Sunburst Series: Orlando, **1996**, Cap. 3 e 5.
- [193] O. Juanes, J. Mendoza, J. C. Rodriguez-Ubis, *J. Organom. Chem*, **1989**, *363*, 393.
- [194] K. Nakamoto, *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 2nd Ed. Wiley-Interscience: New York, **1970**.
- [195] Y. Delaviz, H. W. Gibson, *Macromolecules*, **1992**, *25*, 4859.
- [196] J. Coates, P. G. Sammes, R. M. West, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1283.
- [197] P. G. Sammes, G. Yahoglu, G. D. Yearwood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1282.
- [198] A. Canfi, M. P. Bailey, B. F. Rocks, *Analyst*, **1989**, *114 (11)*, 1405.
- [199] V. M. S. Gil, N. C. Oliveira, *J. Chem. Edu.*, **1990**, *67*, 473.
- [200] Z. D. Hill, P. MacCarthy, *J. Chem. Edu.*, **1986**, *63*, 162.
- [201] W. Sanger, N. Filipescu, F. Serafin, *J. Phys. Chem*, **1965**, *69*, 1092.
- [202] S. Quici, M. Cvazzini, G. Marzanni, G. Accorsi, N. Armaroli, B. Ventura, F. Barigelletti, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 529.
- [203] A. Ricard, F. Lafuma, *Polymers*, **1986**, *27*, 133.
- [204] E. B. Mano, L. C. Mendes, *Identificação de Plásticos, Borrachas e Fibras*, Ed. Edgard Blücher LTDA, **2000**, Cap. 3.
- [205] S. Ruttimann, C. Piguet, G. Bernardinelli, B. Bocquet, A. F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4230.

-
- [206] W. -M. Xue, L. Yan, R. -D. Yang, *Synth. React. Inorg. Met. -Org. Chem.*, **1993**, 23(5), 777.
- [207] E. Brunet, M. T. Alonso, O. Juanes, O. Velasco, J. C. R. -Ubis, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3105.
- [208] P. Porcher, P. E. Caro, *Étude En Phase Solide Du Chelate de Dipivaloymethane Di Europium*, *Semin. Chim. Etat Solide*, **1972**, 5, 141.
- [209] J. Azéma, C. Galaup, C. Picard, P. Tisnès, O. Juanes, J. C. R. -Ubis, E. Brunet, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2673.
- [210] R. C. Leif, M.C. Becker, A. J. Bromm Jr., L. M. Vallarino, J. W. Williams, S. A. Williams, S. Yang, *SPIE BIOS Proceeding*, **2001**, 4622, 1.
- [211] J. R. Quagliano, R. C. Leif, L. M. Vallarino, S. A. Williams, *SPIE BIOS Proceeding*, **2003**, 3921, 1.
- [212] J. Neugebauer, *A guide to the properties and uses of detergents in biology and biochemistry*, Calbiochem-Novabiochem Intern., **1988**.
- [213] <http://ilab.acdlabs.com>
- [214] D. D. Perrin, L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press: Oxford, **1982**, Cap. 3 e 4.
- [215] H. J. Dauben, Jr, L. L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 1, 4863.
- [216] B. -L. An, J. -X. Shi, W. -K. Wong, K. -W. Cheah, R. -H. Li, Y. -S. Yang, M. -L. Gong, *J. Lumin.*, **2002**, 99, 155.
- [217] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165.
- [218] W. C Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
- [219] C. M. Donegá, S. J. L. Ribeiro, R. R. Gonçalves, G. Blasse, *J. Phys. Chem. Solids*, **1996**, 57, 1727.
- [220] S. Quici, G. Marzanni, M. Cavazzini, P. L. Anelli, M. Botta, E. Gianolio, G. Accorsi, N. Armaroli, F. Barigelletti, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 2777.
- [221] F. R. Goncalves e Silva, O. L. Malta, C. Reinhard, H.-U. Gudel, C. Piguet, J. E. Moser, J.-C. G. Bunzli, *Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 1670.
- [222] A. I. Vogel, *A Textbook in Quantitative Inorganic Analysis*, Longmans: London, **1966**.
- [223] T. M. B. de Brito, Dissertação de Mestrado, Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Janeiro, **1995**, p. 56.