

DESIGN DE COMPLEXOS FOTOLUMINESCENTES DE Eu³⁺ COM LIGANTES FÁRMACOS: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO ESPECTRAL

Andrei Marcelino S. P. Silva^{1,2*}; Jorge Fernando Silva. de Menezes^{2,3,4}.

¹Universidade Estadual de Santa Cruz, Conselho Superior de Ensino, Pesquisa e Extensão, 45662900 - Ilhéus, BA - Brasil; ²INCITE-Nanotecnologia, Universidade Estadual de Feira de Santana UEFS Feira de Santana, Brasil; ³INCT-Energia e Meio Ambiente, Universidade Federal da Bahia UFBA., Salvador, Brasil. ⁴Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Formação de Professores /CFP, 45300000 -

Amargosa, BA - Brasil.

*amspsilva.ppgquim@uesc.br

Palavras-Chave: amoxicilina, nitazoxanida, quinolina.

Introdução

O interesse pelos elementos da série dos lantanídeos cresceu nos últimos anos devido à suas propriedades peculiares que, com o desenvolvimento de métodos de separação mais sofisticados em meados do século XX (MATTOCKS, et.al. 2020), foram estudadas e mostraram grande potencial para aplicação em uma série de inovações tecnológicas, principalmente na era da tecnologia, onde a dependência de dispositivos ópticos e eletrônicos se estabeleceu (BINNEMANS, 2013). Esse interesse se justifica pela capacidade de os lantanídeos, principalmente Európio e Térbio trivalentes, possuírem propriedades espectrais distintas em decorrência da natureza contraída dos elétrons 4f, que realizam transições inicialmente proibidas pelas regras de seleção de Laporte, referentes à paridade, as quais são relaxadas quando o metal é combinado com outras moléculas via coordenação, ocorrendo via mecanismo de dipolo elétrico forçado devido ao processo de acoplamento vibrônico e/ou mistura de funções de onda 4f pelo efeito do campo cristalino (BINNEMANS, 2015), justificando a baixa absortividade molar e intensidade de luminescência do íon livre e a dependência da absorção de energia dos ligantes em sistemas coordenados, caracterizando o fenômeno de emissão sensibilizada, chamado também de efeito antena, em que o ligante absorve energia e transfere para o metal.

A literatura sugere as moléculas do grupo das β -dicetonas como excelentes ligantes para complexos fotoluminescentes de lantanídeos pela sua absortividade molar elevada (valor de absortividade) e pontos de coordenação disponíveis. Quando os lantanídeos são combinados com β -dicetonatos, é possível formar complexos tris neutros e tetraquis aniônicos, que possuem contraíons catiônicos, podendo ser orgânicos ou inorgânicos (COSTA, et.al., 2024). Complexos tris- β -dicetonatos podem possuir moléculas de H₂O na primeira esfera de coordenação do metal para completar o número de coordenação, mas que, por meio dos processos de relaxação vibracional, promovem supressão de luminescência. Assim, a substituição das moléculas de água é uma estratégia adotada para reduzir esse efeito de supressão sobre os complexos. Os ligantes propostos para substituir precisam possuir pontos de coordenação suficientes para combinação com o centro metálico, e é apreciado que possuam absortividade molar na região sensível do metal, para contribuição do processo de sensibilização da luminescência.



A estratégia de substituição das moléculas de H_2O na primeira esfera de coordenação do Eu^{3+} resulta em aumento do tempo de vida do estado excitado e diminuição da taxa de decaimento não radiativo (MENEZES, BRITO, 1999).

O uso das moléculas amoxicilina e nitazoxanida como ligantes secundários surge a partir desta estratégia e da possibilidade de aproveitamento dos fármacos na síntese, reduzindo expressivamente o custo final do processo quando comparado com o uso de ligantes comerciais. A amoxicilina, molécula do grupo da penicilina, é um fármaco β -lactâmico, amplamente utilizado como antibiótico. Derivado da penicilina, possui várias das suas propriedades oriundas do anel β -lactâmico que identifica o grupo à que pertence (LIMA, et.al., 2020). Além das propriedades medicinais, a amoxicilina possui pontos de coordenação para combinação com metais, entre eles átomos de nitrogênio e oxigênio.

Já a nitazoxanida, é um fármaco antiparasitário, cuja ação é mediada por seus metabólitos ativos, principalmente a tizoxanida. Este composto pertence ao grupo das tiazolidas e apresenta um amplo espectro de propriedades farmacológicas (SRIVATSAN, et.al., 2020). Sob o aspecto estrutural, a nitazoxanida possui dois grupamentos distintos: uma porção nitrotiazol e uma porção de ácido acetilsalicílico, conectados por uma ligação amida e, em complexos, coordenam-se via sítios nitrogênio do anel tiazol e oxigênio de amida no modo bidentado ou apenas o nitrogênio do anel tiazol no modo monodentado (SHARFALDDIN, et.al., 2022; MANSOUR, 2018).

Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar três complexos inéditos de Eu^{3+} usando o ligante β -dicetonato benzoiltrifluoroacetona (Hbtfa) e, como ligantes secundários, amoxicilina (amx), nitazoxanida (ntz) e quinolina (qnl), além de estudar suas características estruturais a partir da espectroscopia no infravermelho e as propriedades espectrais a partir dos dados de excitação e emissão dos novos materiais, comparando com o sistema precursor, [Eu(btfa)₃(H₂O)₂].

Material e Métodos

Sintese do $[Eu(btfa)_3(H_2O)_2]$.

Dissolve-se o ligante benzoiltrifluoroacetona (Hbtfa) (0,03 mol) em 75mL de etanol 95%, e adiciona-se à solução alcoólica 30ml (0,03 mol) de hidróxido de amônio 1M até a solução atingir pH= 7,0. Adiciona-se à solução 0,01 mol de $EuCl_3.6H_2O$, dissolvido previamente em 120mL de água destilada. Coloca-se a mistura em repouso sob agitação magnética por cerca de 2 horas, até a formação de um óleo que, posteriormente, torna-se um sólido. Filtra-se, lava-se com água destilada e pentano e seca-se em dessecador o sólido obtido. Recristaliza-se o complexo resultante em acetona e, posteriormente, seca-se, lava-se com pentano e seca-se, novamente, em dessecador à vácuo.

Síntese dos sistemas tipo $[Eu(btfa)_3(L)_x]$, com L = amx, ntz e qnl.

Dissolve-se o complexo precursor $[Eu(btfa)_3(H_2O)_2]$ (0,2mmol) em aproximadamente 30 mL de etanol, bem como o ligante L (0,2mmol). Após a dissolução do precursor e do ligante, mistura-se o sistema reacional e agita-se a temperatura ambiente por 60 minutos.



Armazena-se a suspensão por um período de dez dias, retira-se partes do sobrenadante até a formação de cristais do material resultante. Lava-se com etanol e seca-se em dessecador a vácuo.

Métodos.

Os espectros de fotoluminescência foram obtidos a 298K em um espectrofluorímetro Horiba JobinYvon FL3-22-iHR-320 com um fotomultiplicador Hamamatsu PMT. O tempo de vida da emissão foi registrado usando um sistema de contagem de fótons individuais correlacionados no tempo (TCSPC) (FluoroHub-B), conectado a uma lâmpada de xenônio pulsada de 150W. Os espectros de excitação foram obtidos usando um espectrofluorímetro modelo Shimadzu RF-5301PC com uma lâmpada de xenônio de 150W. Os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrômetro Bruker Vertex 70, equipado com um acessório de cristal de diamante ATR (reflexão total atenuada) Platinum®, de 4000 a 30 cm⁻¹, com resolução de 1 cm⁻¹ e 64 acumulações.

Resultados e Discussão

De forma geral, todos os complexos, apresentados na Figura 1, são solúveis em etanol, dimetilsulfóxido e insolúveis em água destilada. A solubilidade em solventes apolares é baixa (hexano, C_6H_{14}) e variada em solventes semi polares. Uma tendência que pode ser observada é que o aumento do número de ligantes diferentes da água na estrutura do complexo aumenta sua afinidade por meios mais apolares.



Figura 1. Estrutura proposta dos complexos a) $[Eu(btfa)_3(H_2O)_2]$, b) $[Eu(btfa)_3(amx)]$, c) $[Eu(btfa)_3(qnl)_2]$ e d) $[Eu(btfa)_3(ntz)]$.

No espectro de infravermelho, os 1,3-dicetonatos isolados exibem banda na região de 1600, um padrão observado pela predominância da forma enólica (enol quelato) que essas moléculas assumem, em que um anel é formado entre C=O-H-O-C, com ligações duplas ocorrendo entre carbono e hidrogênio da carbonila e carbono-carbono do grupo enol. Na forma de quelato, a banda da carbonila é deslocada para ~1500cm⁻¹, devido à perturbação gerada pela coordenação com o centro metálico. Tanto a banda C=O quanto a banda C=C sofrem perturbação, assumindo um caráter maior de simples ligação (HOLTZCLAW, et.al., 1957). Esse perfil é observado em todos os sistemas, conforme apresentado na Figura 2:



Figura 2. Espectro de Infravermelho dos complexos [Eu(btfa)₃(H₂O)₂], [Eu(btfa)₃(amx)], [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂].

Para os complexos $[Eu(btfa)_3(qnl)_2]$, bandas referentes aos ligantes quinolina, nitazoxanida e amoxicilina estão presentes, porém deslocadas para números de onda inferiores, em decorrência da deslocalização eletrônica na região do grupo funcional para coordenação com o centro metálico. No caso do qnl, observam-se bandas em torno de 1500-1450 cm⁻¹, relacionadas a vibrações do grupo C=N e C-N, que ocorrem geralmente em 1550 cm⁻¹; para o complexo com ntz, as vibrações do anel tiazol ocorrem em torno de 1400 cm⁻¹, enquanto a vibração de carbonila de amida ocorre em torno de 1500 cm⁻¹; por fim, no complexo com amx, ocorrem bandas de estiramento de C=O de anel β -lactâmico e de amida em torno de 1550 cm⁻¹.

A respeito da espectroscopia de luminescência, foram estudados os dados experimentais de excitação e emissão dos complexos, a fim de analisar o perfil da luminescência e elucidar os processos de transferência de energia a partir da excitação eletrônica dos materiais. Os espectros de emissão e excitação estão apresentados na Figura 3.



Figura 3. Espectros de excitação e emissão dos complexos [Eu(btfa)₃(H₂O)₂], [Eu(btfa)₃(amx)], [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂].

Os complexos sintetizados exibem emissão vermelha intensa quando submetidos à incidência de radiação UV de comprimento de onda ~400nm, devido da sensibilização do Eu^{3+} pelos ligantes orgânicos aos quais o íon está coordenado. Os espectros de excitação dos complexos apresentam perfis semelhantes: uma banda larga com pico máximo entre 366-372nm, que corresponde aos canais de sensibilização mais eficientes para a emissão do Eu^{3+} em 612nm. Além disso, em todos os espectros aparecem picos de transição f-f do Eu^{3+} , em um único pico em torno de 464nm, referente à transição ${}^7F_0 \rightarrow {}^5D_2$. Apesar disso, os fenômenos de excitação do Eu^{3+} são dominados pela transferência de energia dos ligantes ao centro metálico.

Os espectros de emissão dos complexos, por outro lado, exibem as principais transições eletrônicas do íon Eu^{3+} , do principal nível emissor 5D_0 não degenerado aos níveis fundamentais 7F_J , a saber ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_J$, com J = 0-4. Em todos os sistemas, é possível observar a ocorrência da transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_0$ em uma única linha, com pico em 579nm, fenômeno atribuído à ausência de centro de inversão na simetria local no sítio do centro metálico. A ocorrência ou não dessa transição revela informações importantes sobre o ambiente químico em torno do centro metálico (primeira esfera de coordenação), motivo pelo qual é considerada como uma "sonda espectral" (JIU, et.al., 2006), sugerindo que nos novos sistemas luminescentes produzidos, o íon Eu^{3+} está em um único ambiente químico e que tem alta pureza, uma vez que a transição ocorre em um único pico.

A transição ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{1}$, considerada de padrão interno, ocorre via dipolo magnético, com dependências mínimas do ambiente químico em torno do metal, o que justifica seu uso como parâmetro de comparação entre espectros de emissão de diferentes sistemas com Eu³⁺, quando considerada a normalização da intensidade total integrada da transição 0-1 em todos os sistemas estudados (BINNEMANS, 2015). A diferença de simetria, entretanto, pode



provocar uma perturbação na intensidade total, que é afetada pela mistura de J, o que pode promover um desdobramento do nível ${}^{7}F_{1}$ pelo campo cristalino. Este efeito é observado nos espectros de emissão dos complexos [Eu(btfa)₃(amx)], [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂] que, em comparação com o sistema [Eu(btfa)₃(H₂O)₂], apresenta alterações na simetria em torno do centro metálico.

A transição ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{2}$, que ocorre via mecanismo de dipolo elétrico, é considerada hipersensível pela sua dependência do ambiente químico em torno do centro metálico, principalmente por efeitos de curto alcance, polarizabilidade e assimetria, e é a mais intensa dos espectros, principal responsável pela cor vermelha dos complexos. Outra característica interessante é a mudança do perfil da transição ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{4}$ que, também ocorrendo por mecanismos de dipolo elétrico, é dependente do ambiente químico em torno do íon Eu³⁺, principalmente influenciada por efeitos de longo alcance e rigidez da estrutura à qual o metal está inserido. No complexo [Eu(btfa)₃(amx)], a banda referente à transição ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{4}$ é semelhante à do complexo hidratado, [Eu(btfa)₃(H₂O)₂]; enquanto isso, há uma alteração significativa nos complexos [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂], tanto em intensidade relativa quanto em perfil, devido à coordenação via sítios contendo nitrogênio como ponto de coordenação (anel tiazol do ntz e nitrogênio da qnl).

Os tempos de vida dos decaimentos do estado emissor dos complexos foram obtidos à partir das curvas de decaimento do estado excitado, que apresentaram ajuste para um decaimento monoexponencial, de acordo com a equação $I = I_0 e^{\left(-\frac{t}{\tau}\right)}$, outro indício de que cada complexo tem apenas um sítio de simetria, em acordo com os espectros de emissão.

Os dados espectrais como tempo de vida (τ), taxas de decaimento radiativo (A_{rad}) e não radiativo (A_{nrad}), parâmetros de intensidade de Judd-Ofelt (Ω_2 e Ω_4) e eficiência quântica (η) estão apresentados na Tabela 1.

Amostra	$\Omega_2 (x10^{22} \text{cm}^2)$	$\Omega_4(\mathrm{x}10^{22}\mathrm{cm}^2)$	$A_{rad}(s^{-1})$	A _{nrad} (s ⁻¹)	τ (ms)	η (%)
$[Eu(btfa)_3(H_2O)_2]$	15.75	5.17	623.03	2658.89	0.3047	18.98
[Eu(btfa) ₃ (amx)]	22.22	8.24	876.45	2047.53	0.3420	29.97
[Eu(btfa) ₃ (ntz)]	8.14	4.97	393.45	2438.61	0.3531	13.89
[Eu(btfa) ₃ (qnl) ₂]	17.59	6.87	717.62	1411.85	0.4696	33.70

Tabela 1. Dados espectrais dos complexos [Eu(btfa)₃(H₂O)₂], [Eu(btfa)₃(amx)], [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂].

A teoria de Judd-Ofelt é uma ferramenta indispensável para o estudo das transições eletrônicas 4f-4f, pois propriedades importantes dos materiais estudados podem ser obtidas a partir da análise dos parâmetros (JUDD, 1962; OFELT, 1962). Os parâmetros de intensidade de Judd-Ofelt, Ω_{λ} (λ = 2, 4), obtidos a partir do espectro de emissão das amostras, estão



diretamente associados com a intensidade das transições ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{2}$ e ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{4}$. Logo, o Ω_{2} está associado à polarizabilidade do Eu³⁺, sendo diretamente proporcional à covalência da ligação Eu³⁺-ligante e assimetria do ambiente químico, enquanto o parâmetro Ω_{4} está associado a interações de longo alcance e rigidez da estrutura, sendo inversamente proporcionais à covalência da ligação metal-ligante, à rigidez da matriz ao qual o complexo se ancora e diretamente proporcional à covalência dos ligantes (LUO, et.al., 2010; KUMAR, et.al., 2018; JØRGENSEN, et.al., 1983; CARNALL, et.al., 1968; VAN UITERT, 1967).

Em todos os complexos o parâmetro de intensidade Ω_2 tem maior intensidade que o Ω_4 , indicando maior intensidade da transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ sobre a ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_4$ e, portanto, predominância da polarizabilidade das ligações metal-ligante sobre interações de longo alcance.

O evidente aumento do tempo de vida dos novos complexos em comparação ao precursor hidratado corrobora com a estrutura sugerida e a substituição das moléculas de água, que possuem osciladores de alta frequência (O-H). Além disso, o aumento do tempo de vida está associado à diminuição da taxa de decaimento não radiativo e, consequentemente, à eficiência quântica de emissão. O único complexo que não exibiu aumento da eficiência quântica de emissão foi o [Eu(btfa)₃(ntz)], possivelmente pela presença do grupo nitro (NO₂) da nitazoxanida, que retira densidade eletrônica do anel tiazol, diretamente envolvido na coordenação com o Eu³⁺, acarretando na redução da eficiência quântica de emissão (TSARYUK, et.al., 2012).

Conclusões

Neste trabalho, foi possível sintetizar e caracterizar três complexos inéditos de Európio com o ligante β -dicetona Hbtfa, a saber: [Eu(btfa)₃(amx)], [Eu(btfa)₃(ntz)] e [Eu(btfa)₃(qnl)₂]. Os complexos produzidos exibiram emissão vermelha intensa quando excitados sob radiação ultravioleta, característica do íon Eu³⁺. Os espectros de infravermelho revelam deslocamento das principais bandas dos grupos funcionais carbonila (C=O) para números de onda mais baixos, indicando deslocalização de pares de elétrons neste sítio, devido à coordenação com o centro metálico.

As principais transições eletrônicas de excitação e emissão características do íon Eu³⁺ também foram estudadas e revelaram alteração da simetria pontual em torno do metal para cada um dos complexos, com simetrias do tipo C_{nv} , C_n e C_s . A transição ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$, mais intensa dos espectros dos complexos, associada ao parâmetro de intensidade Ω_2 , revela predominância dos efeitos de curto alcance (covalência e polarizabilidade) sobre os efeitos de longo alcance nos mecanismos de energia do Eu³⁺ nos complexos estudados.

Por fim, a intensificação das propriedades dos novos materiais, $[Eu(btfa)_3(amx)]$, $[Eu(btfa)_3(ntz)]$ e $[Eu(btfa)_3(qnl)_2]$, em comparação com o complexo precursor, $[Eu(btfa)_3(H_2O)_2]$, como tempo de vida de emissão, taxas de decaimento radiativo e não radiativo e eficiência quântica de emissão, apontam para aplicações em variados cenários, como a produção de dispositivos optoeletrônicos, como OLEDs e lasers e, por serem compostos de ligantes com atividade farmacológica, compostos inovadores no âmbito da biomarcação molecular.



Agradecimentos

Às agências de fomento: CAPES, CNPq e FAPESB; aos institutos: INCT-Energia & Ambiente e INCITE-Nanotecnologia, pelo fomento indispensável concedido. Aos pesquisadores: Dr. Fernando Sigoli (UNICAMP), Dr. Airton Bispo-Jr (USP), Dra. Carolina Jauris (UFSM), nossos agradecimentos pelo apoio prestado na caracterização e discussão dos dados apresentados.

Referências

BINNEMANS, Koen et al. Recycling of rare earths: a critical review. Journal of cleaner production, v. 51, p. 1-22, 2013.

BINNEMANS, Koen. Interpretation of europium (III) spectra. Coordination Chemistry Reviews, v. 295, p. 1-45, 2015.

CARNALL, W. T.; FIELDS, P. R.; RAJNAK, K. Spectral intensities of the trivalent lanthanides and actinides in solution. II. Pm^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , and Ho^{3+} . The journal of chemical physics, v. 49, n. 10, p. 4412-4423, 1968.

COSTA, Israel F. et al. Luminescence properties of lanthanide tetrakis complexes as molecular light emitters. Coordination Chemistry Reviews, v. 502, p. 215590, 2024.

HOLTZCLAW JR, Henry F.; COLLMAN, James P. Infrared Absorption of Metal Chelate Compounds of 1, 3-Diketones1. Journal of the American Chemical Society, v. 79, n. 13, p. 3318-3322, 1957.

JIU, Hongfang et al. Fluorescence enhancement of europium complex co-doped with terbium complex in a poly

(methyl methacrylate) matrix. Journal of Non-Crystalline Solids, v. 352, n. 3, p. 197-202, 2006.

JØRGENSEN, Christian K.; REISFELD, Renata. Judd-Ofelt parameters and chemical bonding. Journal of the Less Common Metals, v. 93, n. 1, p. 107-112, 1983.

JUDD, Brian R. Optical absorption intensities of rare-earth ions. Physical review, v. 127, n. 3, p. 750, 1962

KUMAR, SG Prasanna et al. Understanding the photoluminescence behaviour in nano CaZrO3: Eu³⁺ pigments by Judd-Ofelt intensity parameters. Dyes and Pigments, v. 150, p. 306-314, 2018.

LIMA, Lidia Moreira et al. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. European journal of medicinal chemistry, v. 208, p. 112829, 2020.

LUO, Wenqin et al. Determination of Judd–Ofelt intensity parameters from the excitation spectra for rare-earth doped luminescent materials. Physical Chemistry Chemical Physics, v. 12, n. 13, p. 3276-3282, 2010.

MANSOUR, Ahmed M. Effect of metal complex formation on the antibacterial activity of nitazoxanide: Spectroscopic and density functional theory calculations. Applied Organometallic Chemistry, v. 32, n. 2, p. e4023, 2018.

MATTOCKS, Joseph A.; COTRUVO, Joseph A. Biological, biomolecular, and bio-inspired strategies for detection, extraction, and separations of lanthanides and actinides. Chemical Society Reviews, v. 49, n. 22, p. 8315-8334, 2020.

MENEZES, Jorge Fernando Silva de; BRITO, Hermi Felinto de. Estudo fotoluminescente de tristenoiltrifluoroacetanatos de lantanídeos com sulfóxidos. 1999.

OFELT, G. S. Intensities of crystal spectra of rare-earth ions. The journal of chemical physics, v. 37, n. 3, p. 511-520, 1962.

SHARFALDDIN, Abeer A. et al. Biological efficacy of novel metal complexes of Nitazoxanide: Synthesis, characterization, anti-COVID-19, antioxidant, antibacterial and anticancer activity studies. Journal of Molecular Liquids, v. 368, p. 120808, 2022.

SRIVATSAN PADMANABHAN, M. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. 2020.



TSARYUK, V. et al. Structures, luminescence and vibrational spectroscopy of europium and terbium nitro-and dinitro-substituted benzoates. Nitro groups as quenchers of Ln³⁺ luminescence. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, v. 239, p. 37-46, 2012.

VAN UITERT, L. G. Characterization of energy transfer interactions between rare earth ions. Journal of the electrochemical society, v. 114, n. 10, p. 1048, 1967.