

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

MAYANA BALBOENA BREGALDA

**ESTUDO COMPARATIVO DA LUMINESCÊNCIA DE COMPLEXOS DE Cu^I
COM LIGANTES CONTENDO O HETEROCICLO 1,3,4-OXADIAZOL COM
POTENCIAL APLICAÇÃO EM SONDAS**

CURITIBA

2023

MAYANA BALBOENA BREGALDA

**ESTUDO COMPARATIVO DA LUMINESCÊNCIA DE COMPLEXOS DE Cu^I
COM LIGANTES CONTENDO O HETEROCICLO 1,3,4-OXADIAZOL COM
POTENCIAL APLICAÇÃO EM SONDAS**

**Comparative study of the luminescence of cui complexes with ligands containing
the heterocycle 1,3,4-oxadiazole with potential application in probes**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em Química, do
Departamento de Química e Biologia, da Universidade
Tecnológica Federal do Paraná.

Orientador(a): Profa. Dra. Renata Danielle Adati
Coorientador(a): Prof. Dr. Tiago Pacheco de Camargo

CURITIBA

2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta licença permite compartilhamento, remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es). Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



**Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal
do Paraná
Campus Curitiba**



MAYANA BALBOENA BREGALDA

**ESTUDO COMPARATIVO DA LUMINESCÊNCIA DE COMPLEXOS DE Cu^{II} COM
LIGANTES CONTENDO O HETEROCÍCLO 1,3,4-OXADIAZOL COM
POTENCIAL APLICAÇÃO EM SONDAS**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestre Em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Química Inorgânica.

Data de aprovação: 10 de Março de 2023

Profa. Dra. Renata Danielle Adati – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Profa. Dra. Paula Cristina Rodrigues - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Profa. Dra. Rubia Camila Ronqui Bottini - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Tiago Pacheco De Camargo - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 10/03/2023.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus e a virgem Maria por todas as graças e oportunidades concedidas durante esse período de graduação.

Depois, agradeço aos meus pais, Oscar Antônio Bregalda e Ana de Fátima Balboena Bregalda pelo apoio, dedicação, incentivo e educação que me deram aos longos dos anos. Também à minha irmã que mesmo com as brigas normais de irmãs, sempre me apoiou, e mesmo de longe comemorou as minhas pequenas vitórias.

A minha orientadora e professora Renata Adati por todo conhecimento passado para mim durante esses anos desde a graduação.

Ao meu co-orientador e professor, Tiago Pacheco de Camargo, um agradecimento especial. Por todo auxílio, paciência e apoio, sempre ajudando na realização desse trabalho. Por todo conhecimento passado para mim durante esses anos desde a graduação até o mestrado.

Às amigadas criadas no laboratório e dentro da universidade desde a graduação, em especial ao Carlos, Wilson e Mariana. Que colaboraram com companheirismo, MUITA paciência, momentos de distração e a indispensável ajuda, desde os primeiros dias de laboratório.

Agradeço à UTFPR pela estrutura, e aos professores que tanto me ensinaram durante o período do mestrado.

Também, agradeço aos amigos de fora da universidade que aguentaram meus desesperos e constantes reclamações. Que riram e me apoiaram em todos os momentos do mestrado.

Gostaria de agradecer a CNPq e Fundação Araucária pelo suporte financeiro. Aos laboratórios e universidades parceiras, LAMAQ-UTFPR, UFPR, UDESC e UFSC, que possibilitaram a realização das análises dessa pesquisa.

Por fim, deixo um agradecimento a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente com esse trabalho.

Obrigada!

“Non nobis Domine, non nobis, sed nomini tuo da gloriam”

“Não a nós, ó Senhor, não a nós, mas ao teu nome dai a glória” (Salmo 113,9)

RESUMO

A Bioinorgânica é uma ramificação da química inorgânica, que tem por interesse o estudo do papel dos metais de transição em sistemas biológicos. As principais propriedades desses metais em organismos vivos podem ser moduladas a partir de diferentes ligantes presentes nesses sistemas (proteínas, açúcares, peptídeos, entre outros). Para o melhor entendimento da vida em nível molecular, sondas que detectam, quantificam ou mostram imagens de componentes chaves envolvidas em processos biológicos começaram a ser estudadas. As propriedades luminescentes em complexos podem provir do ligante e/ou do metal. No caso de ligantes luminescentes, são utilizados grupos fluoróforos. Metais também podem favorecer a luminescência existente no ligante, para este fim, prefere-se metais com o orbital *d* preenchidos para evitar os processos de extinção interna provenientes de transições *d-d*. Oxadiazóis são heterociclos que contêm um oxigênio e dois nitrogênios em um anel de cinco membros. O anel confere estabilidade química e térmica ao material e intensa luminescência. Ligantes contendo esse grupo vêm sendo amplamente estudados devido às suas atividades antivirais, antitumorais entre outras aplicações em sistemas biológicos. Portanto, neste trabalho 4 ligantes contendo o grupo 1,3,4-oxadiazol foram planejados, sintetizados e caracterizados, sendo todos luminescentes. Também foram sintetizados a partir de ligantes Oxa-H e Oxa-OMe dois complexos de Cu(I), que tiveram suas propriedades estruturais e fotoquímicas analisadas por ¹H RMN, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massa, espectroscopia de UV-Vis e espectroscopia de fluorescência.

Palavras-chave: Bioinorgânica. Luminescência. Sondas

ABSTRACT

Bioinorganic chemistry is a branch of inorganic chemistry that focuses on studying the role of transition metals in biological systems. The main properties of these metals in living organisms can be modulated by different ligands present in these systems (proteins, sugars, peptides, among others). In order to better understand life at the molecular level, probes that detect, quantify, or image key components involved in biological processes have begun to be studied. Luminescent properties in complexes can come from the ligand and/or the metal. In the case of luminescent ligands, fluorophore groups are used. Metals can also promote the existing luminescence in the ligand; for this purpose, metals with filled d orbitals are preferred to avoid internal extinction processes resulting from d-d transitions. Oxadiazoles are heterocycles containing an oxygen and two nitrogens in a five-membered ring. The ring confers chemical and thermal stability to the material and intense luminescence. Ligands containing this group have been widely studied due to their antiviral, antitumor, and other applications in biological systems. Therefore, in this work, 4 ligands containing the 1,3,4-oxadiazole group were designed, synthesized, and characterized, all of which were luminescent. Additionally, two Cu(I) complexes were synthesized from Oxa-H and Oxa-OMe ligands, and their structural and photochemical properties were analyzed by ^1H NMR and infrared spectroscopy mass spectrometry, UV-Vis spectroscopy, and fluorescence spectroscopy.

Keywords: Bioinorganic. Luminescence. Probes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - a) Complexo cisplatina e b) complexo de gadolínio (gadopentetato de dimeglumina)	14
Figura 2 - Complexo de Au(III)	15
Figura 3 - À esquerda, a molécula POPOP e à direita a molécula fluoresceína	16
Figura 4 - Representação de um arranjo de spin nos orbitais moleculares para o estado fundamental e estado excitado singlete e tripleto.....	17
Figura 5 - Diagrama de Jablonski.....	18
Figura 6 - Complexo de Cu (I) que possui o efeito de acoplamento spin-orbita	19
Figura 7 - Isômeros do heterociclo oxadiazol	20
Figura 8 - Complexo de Cu(I) para aplicação em dispositivos eletrônicos	21
Figura 9 - Complexos luminescentes e estáveis a atmosfera, contendo iodeto de cobre e trifenilfosfina	22
Figura 10 - Imagens fluorescentes de uma fatia de um hipocampo de um rato para detecção de zinco	23
Figura 11 - Metodologia simplificada da síntese dos ligantes	27
Figura 12 - Reação de formação do anel tetrazólico	34
Figura 13 - Reação de formação do 1,3,4-oxadiazol a partir de cloreto de ácido e ariltetrazol	34
Figura 14 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-OMe.....	39
Figura 15 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-Br.....	40
Figura 16 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-H.....	41
Figura 17 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-NMe ₂	42
Figura 18 - Zoom comparativo dos RMN ^1H dos ligantes	43
Figura 19 - Espectro de ^1H RMN do complexo C-Oxa-OMe	44
Figura 20 - Zoom comparativos do ^1H RMN do ligante Oxa-OMe e seu complexo	45
Figura 21 - Espectro de ^1H RMN do complexo C-Oxa-H	46
Figura 22 - Zoom comparativos do ^1H RMN do ligante Oxa-H e seu complexo	47
Figura 23 - Espectro de IV do ligante Oxa-OMe em pastilha de KBr	48
Figura 24 - Espectro de IV do ligante Oxa-Br em pastilha de KBr	49
Figura 25 - Espectro de IV do ligante Oxa-H em pastilha de KBr	49
Figura 26 - Espectro de IV do ligante Oxa-NMe ₂ em pastilha de KBr	50
Figura 27 - Comparação dos espectros de infravermelho dos ligantes (zoom).....	51
Figura 28 - Espectro de IV do complexo C-Oxa-OMe em pastilha de KBr.....	52
Figura 29 - Comparação dos espectros de IV do ligante Oxa-OMe e seu complexo	53
Figura 30 - Espectro de IV do complexo C-Oxa-H em pastilha de KBr.....	53
Figura 31 - Comparação dos espectros de IV do ligante Oxa-H e seu complexo	54
Figura 32 - Perfis isotópicos (preto) e suas respectivas simulações (vermelho) do C-Oxa-H.	55
Figura 33 - Representação dos isotópicos do complexo C-Oxa-H.....	56
Figura 34 - Perfis isotópicas e suas respectivas simulações do C-Oxa-OMe	57
Figura 35 - Representação dos isotópicos do complexo C-Oxa-OMe	57

Figura 36 - Espectros de UV-Vis dos ligantes a 2×10^{-5} molar em clorofórmio.....	59
Figura 37 - Espectros de UV-Vis do ligante Oxa-H e seu complexo a 2×10^{-5} molar em clorofórmio.....	60
Figura 38 - Espectros de UV-Vis do ligante Oxa-OMe e seu complexo a 2×10^{-5} molar em clorofórmio.....	61
Figura 38 - Espectros de fluorescência dos ligantes a 2×10^{-5} molar em clorofórmio.....	62
Figura 40 - Solvatocromismo do ligante Oxa-NMe ₂	63
Figura 41 - Espectros de fluorescência do ligante Oxa-H e seu complexo.....	64
Figura 42 - Representação do complexo [Cu(OxaH)(PPh ₃) ₂] ¹⁺ conforme publicado por Yue e colaboradores.....	65
Figura 43 - Luminescência do ligante Oxa-H (esquerda) e seu complexo (direita) quando expostos a luz UV 365 nm.....	65
Figura 44 - Espectros de fluorescência do ligante Oxa-OMe e seu complexo.....	66
Figura 45 - Luminescência do ligante Oxa-OMe (esquerda) e seu complexo (direita) quando expostos a luz UV 365 nm.....	67
Figura 46 - Comparação dos espectros de fluorescência dos complexos C-Oxa-H e C-Oxa-OMe.....	68
Figura 47 - Complexos sintetizados utilizando os ligantes a)Oxa-H e b)Oxa-NMe ₂	69
Figura 48 - a) Emissão em CH ₃ CN complexo Oxa-H, b) Espectros de absorção e emissão ligante Oxa-H, c) Emissão em CH ₃ CN complexo Oxa-NMe ₂ , d) Espectros de absorção e emissão ligante Oxa-NMe ₂	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Possíveis tipos de luminescência e seus modos de excitação.....	16
Tabela 2 - Grupos substituintes e seus efeitos na luminescência	20
Tabela 3 - Tabela comparativa dos sinais de ¹ H RMN dos ligantes	43
Tabela 4 – Comparação dos deslocamentos químicos entre o ligante Oxa-OMe e seu complexo C-Oxa-OMe	45
Tabela 5 - Comparativo dos deslocamentos químicos entre o ligante Oxa-H e seu complexo	47
Tabela 6 - Comparação dos sinais dos espectros de IV dos ligantes	51
Tabela 7 - Comparação dos sinais dos espectros de IV do ligante Oxa-H e seu complexo .	52
Tabela 8 - Comparação dos sinais dos espectros de IV do ligante Oxa-OMe e seu complexo	54
Tabela 9 - λ _{máx} dos ligantes no espectro de UV-Vis	58
Tabela 10 - Comparação dos deslocamentos das bandas de fluorescência dos ligantes	63

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI-MS	Espectroscopia de massas com ionização por electrospray
IV	Infravermelho
RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
ppm	Partes por milhão
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível
THF	Tetraidrofurano
LAMAQ	Laboratório multiusuário de análises químicas
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
DMF	Dimetilsulfóxido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Química Bioinorgânica	13
1.2	Luminescência	15
1.3	Heterociclo oxadiazol	20
1.4	Complexos luminescentes de Cu(I) com trifenilfosfina.....	21
1.5	Sondas luminescentes.....	23
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivos gerais.....	24
2.2	Objetivos específicos.....	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	Materiais	25
3.2	Metodologia	25
3.2.1	Caracterização estrutural	26
3.2.2	Caracterização fotoquímica.....	26
3.2.3	Síntese dos ligantes	27
3.2.4	Síntese dos complexos	31
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
4.1	Síntese dos ligantes.....	34
4.1.1	Síntese do ligante Oxa-OMe.....	35
4.1.2	Síntese do ligante Oxa-Br	35
4.1.3	Síntese do ligante Oxa-H	35
4.1.4	Síntese do ligante Oxa-NMe ₂	36
4.2	Síntese dos complexos	36
4.2.1	Tentativa 1.....	37
4.2.2	Tentativa 2.....	37
4.2.3	Tentativa 3.....	37
4.2.4	Tentativa 4 – Utilizada no trabalho final	38
4.3	Caracterização estrutural	38
4.3.1	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos ligantes.....	38
4.3.2	Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos.....	43
4.3.3	Espectro de infravermelho dos ligantes.....	48
4.3.4	Espectrometria de massa (ESI-MS) dos complexos.....	55
4.4	Caracterização fotoquímica	58
4.4.1	Espectroscopia de UV-Vis dos ligantes.....	58

4.4.2	Espectroscopia de UV-Vis dos complexos	60
4.4.3	Espectroscopia de fluorescência	62
5	Projeto complementar	67
6	CONCLUSÕES	69
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXOS	73

INTRODUÇÃO

1.1 Química Bioinorgânica

A química bioinorgânica está na interface entre a inorgânica clássica e a biologia, sendo então uma ramificação direcionada ao estudo do metabolismo, funções e aplicações de íons e complexos inorgânicos associados a atividade biológica¹.

O rápido crescimento dessa área também é devido às contribuições de outras áreas como²: Física (técnicas de detecção e caracterização), ciências agrícolas e nutricionais (efeitos de elementos inorgânicos e suas mútuas interdependência), farmacologia (interação entre drogas e substâncias inorgânicas), medicina (exames de imagem e outros auxiliares de diagnóstico, quimioterapia), toxicologia e ciências ambientais (potencial toxicidade de compostos inorgânicos).

Os metais nos sistemas vivos podem apresentar tantos benefícios quanto efeitos deletérios, entretanto, diversos metais são essenciais para a manutenção da vida. A essencialidade de cada elemento pode ser definida por: deficiência fisiológica na falta desse elemento, deficiência suprida na inserção desse elemento e de uma função biológica associada a esse elemento.³ Para ser considerado um elemento essencial à vida, a falta dele deve provocar disfunção ou debilidade de alguma função orgânica. Alguns metais fazem parte dessa gama de elementos, como, Na, Mg, Mo, Fe, Cu e Zn. Estes, estão ligados a estrutura, transferência de elétrons, balanço osmótico e entre outros.⁴

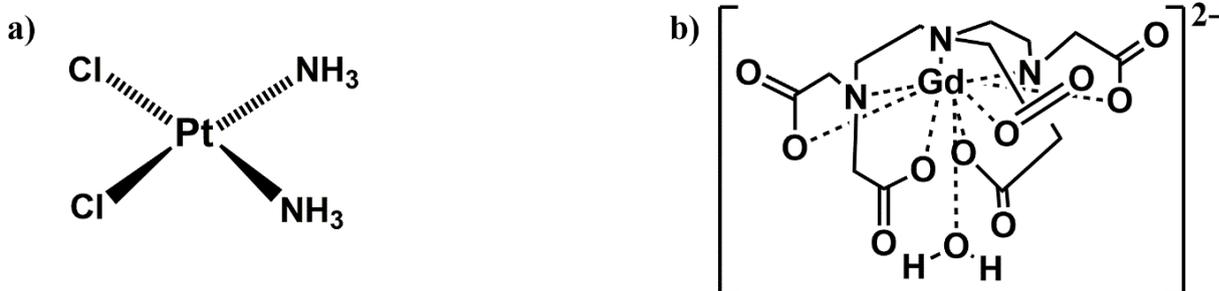
Dentro da área da Bioinorgânica pode-se destacar duas grandes áreas de pesquisa: o estudo de elementos inorgânicos que ocorrem naturalmente em sistemas biológicos e a inserção de metais em sistemas biológicos. A última linha de pesquisa citada tem se destacado, pois a partir dos metais introduzidos no sistema biológico através dos compostos de coordenação, surgiram grandes pesquisas científicas^{1,5} entre elas tendo a função de sondas ou fármacos.⁴ Neste contexto, diversos complexos com metais de transição têm sido empregados, logo esses tipos de moléculas serão abordados ao longo deste trabalho.

Historicamente, um dos primeiros complexos mais estudados para algum fim medicinal foi a cisplatina (Figura 1) que começou a ter seu uso clínico em 1978,

diminuindo em 80% o número de casos de mortes em homens com tumores em testículo.⁶ A cisplatina exibe sua função antitumoral devido a capacidade de estabelecer ligações cruzadas com o DNA, provocando sua distorção e eventual morte celular^{7,8}.

Como um segundo exemplo na inserção de metais para fins medicinais, complexos de gálio e gadolínio são amplamente utilizados para contraste de imagens em ressonância magnética nuclear. O íon gadolínio é o agente de contraste mais utilizado clinicamente, devido a características específicas pela ocupação dos orbitais f com 7 elétrons desemparelhados, pois oferece boas respostas a estímulos magnéticos. Porém, na forma de íons livres o gadolínio é citotóxico e o tempo de meia-vida para ser removida do organismo de semanas. Como alternativa para esse comportamento, é aplicado um processo quelante, formando um complexo estável de gadolínio que reduz sua toxicidade, seu tempo de meia-vida é reduzido a horas e é eliminado mais facilmente pelos rins^{9,10}. A cisplatina e o complexo de gadolínio estão representados na Figura 1.

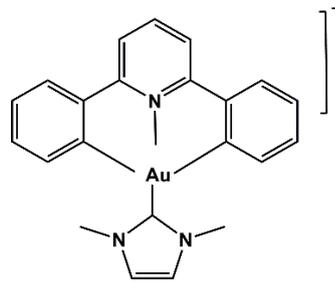
Figura 1 - a) Complexo cisplatina e b) complexo de gadolínio (gadopentetato de dimeglumina)



Fonte: autoria própria

Fonte: Adaptado de Roat-Malone (2002)¹⁰

Alguns compostos de coordenação podem atuar como sondas luminescentes e são capazes de obter imagens celulares e detectarem diversas moléculas alvos. Como exemplo, um complexo de Au^{III} que tem como alvo o DNA está representado na Figura 2. Devido a presença do ouro, o complexo é capaz de interagir com o DNA através da metalintercalação e assim, quando interage exibe um aumento da sua luminescência¹¹. Podemos observar que as propriedades luminescentes de moléculas orgânicas ou inorgânicas são capazes de auxiliar no conhecimento de processos biológicos, mecanismos de fármacos e imageamento celular.

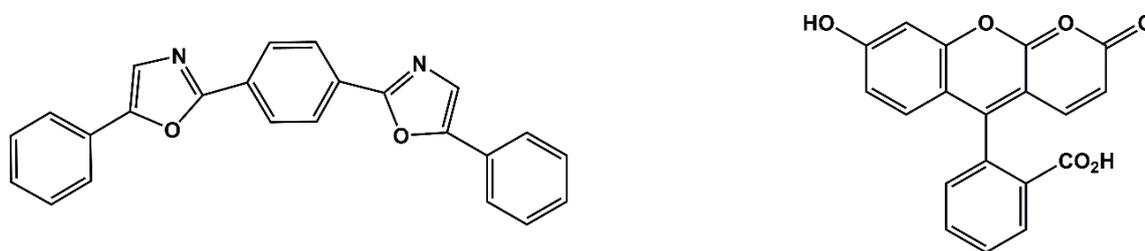
Figura 2 - Complexo de Au(III)

Fonte: Autoria própria

1.2 Luminescência

O termo luminescência, é uma tradução derivada do termo em latim “Lúcifer” (aquele que brilha) e foi inserido pelo físico alemão Eilhardt Wiedemann em 1888, para caracterizar todos os fenômenos de emissão de luz que não envolvessem um aumento de temperatura¹². A luminescência é o processo de liberação de energia em forma de fótons, ocorrendo a partir de estados eletronicamente excitados, existem diversas formas pelas quais a excitação pode ocorrer, como demonstrado na Tabela 1. Vários tipos de moléculas apresentam este comportamento, como compostos orgânicos, inorgânicos e vidros dopados, mas mais comumente ocorre em moléculas aromáticas^{13,14}. Algumas substâncias luminescentes típicas estão representadas na Figura 3. A molécula 5-fenil-2-[4-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-1,3-oxazol (POPOP) utilizada como cintilador e a fluoresceína que dentre seus muitos usos, pode ser utilizada como sonda para diversos analitos^{14,15}. Em sua forma sódica, a fluoresceína é aplicada de forma intravenosa para a melhor identificação de tumores cerebrais, auxiliando em seu processo de remoção¹⁶.

Figura 3 - À esquerda, a molécula POPOP e à direita a molécula fluoresceína



Fonte: Autoria própria

Os tipos de luminescência são classificados de acordo com o tipo de excitação, algumas dessas classificações estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Possíveis tipos de luminescência e seus modos de excitação

Fenômeno	Modo de excitação
Fotoluminescência	Luz
Eletroluminescência	Campo elétrico
Termoluminescência	Energia térmica
Bioluminescência	Processo bioquímico
Quimiluminescência	Processo químico

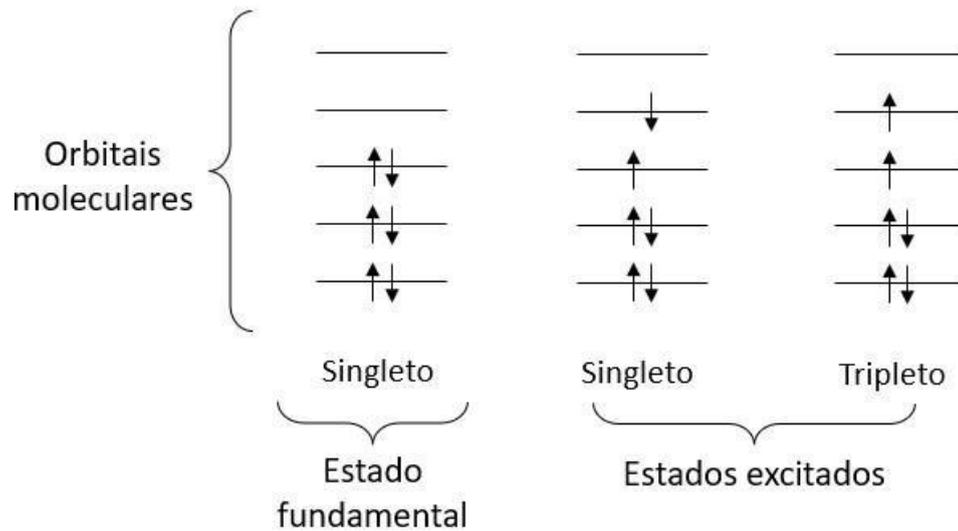
Fonte: Adaptado de VALEUR, 2012¹³

Após a molécula ser excitada, ela tende a voltar para um estado de menor energia através da emissão da energia anteriormente absorvida. Essa liberação de energia pode ocorrer através de vários caminhos como mostrado na Figura 5.

A fotoluminescência é formalmente dividida em duas categorias: fluorescência e fosforescência, dependendo na natureza de seu estado excitado. Na fluorescência a promoção do elétron excitado para o orbital de maior energia ocorre sem a mudança de spin, esse estado eletrônico é denominado de singlete e a sua volta ao estado fundamental, liberando fótons, é de forma rápida (em média 10 ns). Ao contrário, na fosforescência, o elétron promovido ao orbital de maior energia, sofre a inversão de spin, como mostrado na Figura 4, e ocorre a mudança de multiplicidade do estado singlete para tripleto. Por essa razão a

fosforescência tem um tempo de duração maior (em média 10^{-4} - 10^0 s), pois essa transição do estado singleto para tripleto (e vice-versa) é uma transição proibida¹⁴ pela regra de seleção de spin.

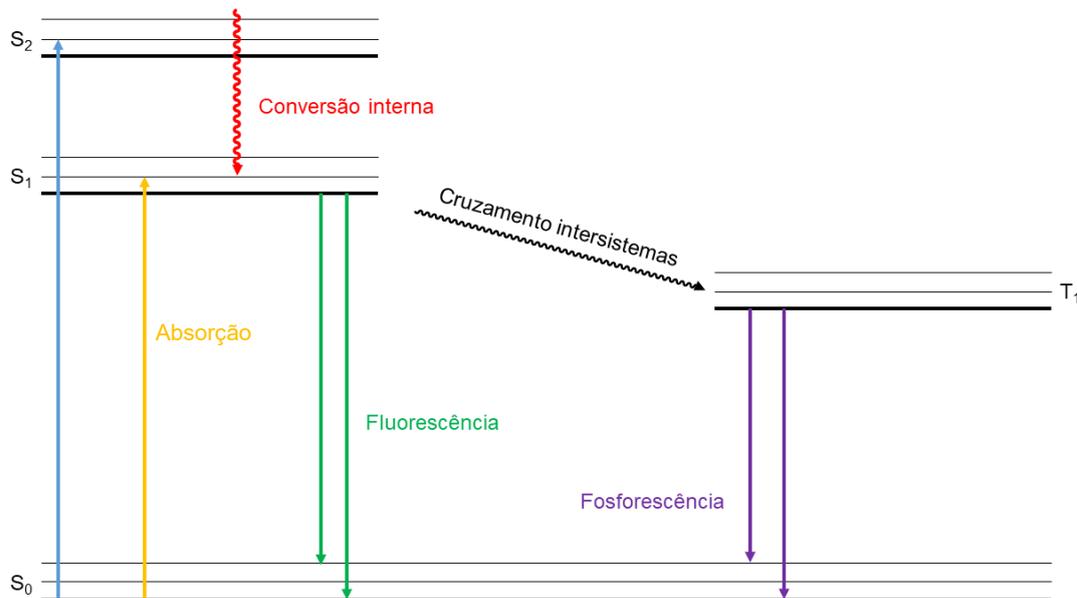
Figura 4 - Representação de um arranjo de spin nos orbitais moleculares para o estado fundamental e estado excitado singleto e tripleto.



Fonte: Adaptado de Mello S (2008)¹⁷

Uma compreensão mais completa dos processos fotofísicos citados pode ser obtida com o auxílio do diagrama de Jablonski, que apresenta as transições possíveis para a luminescência e é exibido na Figura 5.

Figura 5 - Diagrama de Jablonski



Fonte: Adaptado de Lakowicz(2006)¹⁴

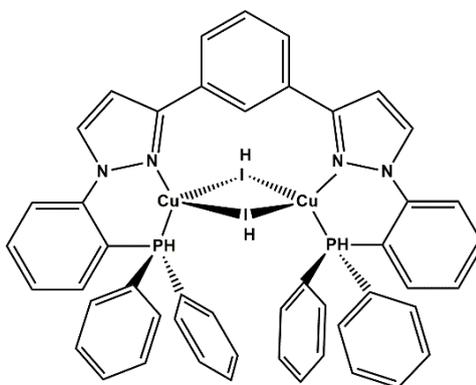
Na Figura 5 estão presentes os principais processos eletrônicos que podem ocorrer em um composto. O estado fundamental singleto, primeiro e segundo estados eletrônicos estão representados por S₀, S₁ e S₂ respectivamente e o primeiro estado excitado tripleto representado por T₁. Uma vez que a molécula ou átomo é excitado, o elétron é promovido a um estado eletrônico de maior energia S_n.

De acordo com a regra de Kasha acontece o relaxamento do estado excitado singleto para o estado de mesma multiplicidade mais baixo, através de um processo radiativo até atingir o estado excitado singleto de menor energia (S₁). Este processo é chamado de conversão interna e é extremamente rápido, demorando nano segundos para voltar ao estado fundamental. A conversão do estado S₁ para o T₁ é chamada de cruzamento intersistemas que é um processo não radiativo e físico de dissipação de energia, assim como a conversão interna¹⁷.

Dentre as regras de seleção para uma transição eletrônica, existe a chamada regra de seleção de spin a qual relata que a transição direta de um estado singleto para um estado tripleto ou vice-versa é considerada uma transição proibida. No entanto, podem existir interações que possibilitem uma mistura do estado singleto e tripleto do metal com o ligante. As interações podem ser:

acoplamento spin-orbita, acoplamento spin – rede e acoplamento hiperfino. No caso de complexos com metais do bloco d, o efeito mais pronunciado é o acoplamento spin-orbita e assim, pode resultar numa transição singleto-triplete. Quando ocorre o relaxamento do estado T_1 para o estado fundamental, ocorre a fosforescência, que ocorre em tempos mais longos^{14,15}. Na Figura 6 tem-se um exemplo de um complexo de cobre(I) que exibe fosforescência e possui um acoplamento spin-orbita eficiente, aumentando seu rendimento quântico. Um dos motivos dessa eficiência deve-se ao efeito do átomo pesado que será explicado mais à frente.¹⁸

Figura 6 - Complexo de Cu^I que possui o efeito de acoplamento spin-orbita



Fonte: Adaptado de Jia et al.(2019)¹⁸

Mesmo sendo difícil prever teoricamente se uma molécula exibirá luminescência, existem algumas características presentes que podem ajudar nesse processo. Uma delas, são moléculas relativamente rígidas e ricas em elétrons π , pois desse modo, a sua energia não pode ser liberada em forma de movimento dos átomos ou estiramentos das ligações. Sendo assim, a molécula tende a liberar o excesso de energia na forma de luz¹⁹, contendo ou não heteroátomos em sua cadeia principal. A estrutura planar também contribui para o fenômeno da luminescência pois aumenta a interação e a conjugação entre o sistema de elétrons π . Outro fator, são os grupos substituintes dos anéis aromáticos presentes na molécula. Como mostrado na Tabela 2, em geral grupos doadores de elétrons (como o grupo hidroxil) tendem a aumentar a luminescência, já grupos retiradores de elétron (como o grupo nitro) tendem a suprimir. Em especial, o grupo dos haletos sofrem um efeito chamado “efeito interno do átomo pesado”. Esse efeito é a perturbação causada por

átomos pesados nos spins dos elétrons, por consequência, a taxa de cruzamentos Inter sistemas (S_1-T_1) e fosforescência (T_1-S_0) aumentam. Assim o resultado é a diminuição da possibilidade de fluorescência e aumento da possibilidade de fosforescência¹².

Tabela 2 - Grupos substituintes e seus efeitos na luminescência

Grupo substituinte	Efeito na luminescência
Alquil	Aumento pouco significativo
Metóxi	Aumento
Hidróxi	Aumento
Carboxila	Diminuição significativa
Nitro	Diminuição
Aminas (1 ^a , 2 ^a e 3 ^a)	Aumento
Sulfidril	Diminuição
Halogênio	Diminuição
Cianeto	Aumento

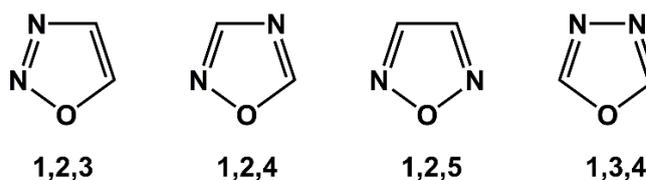
Fonte: Adaptado de Ingle et al. (1998)²⁰

Um tipo de molécula orgânica conhecida na literatura que possui algumas das propriedades citadas acima, é o heterociclo 1,3,4-oxadiazol, e por isso foi escolhido para compor este trabalho. A seguir, serão abordadas algumas de suas características.

1.3 Heterociclo oxadiazol

O heterociclo oxadiazol é um anel de cinco membros contendo dois nitrogênios e um oxigênio. Existem 4 isômeros que se diferem pelas posições dos nitrogênios em relação ao oxigênio, os possíveis isômeros estão presentes na Figura 7.

Figura 7 - Isômeros do heterociclo oxadiazol

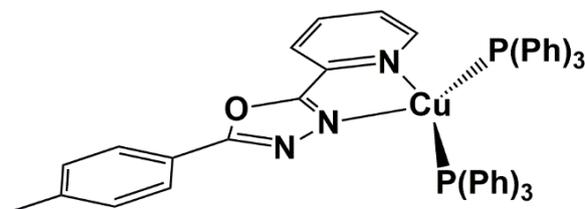


Fonte: Autoria própria

O isômero 1,3,4-oxadiazol vem sendo amplamente estudado na fabricação de polímeros e cristais líquidos devido a curvatura por ele conferida . Sua grande ação biológica também o torna foco de estudo na área de fármacos, já que possui propriedades analgésicas, bactericida, fungicida, anticonvulsivo entre outros²¹. Outra aplicação conhecida é o preparo de OLED's (*organic light-emitting diode* ou do português, diodo orgânico emissor de luz), pois o anel confere estabilidade química e térmica ao material, sendo mais estável quando substituído por um ou mais grupos aril, tem capacidade de fotocondução (fenômeno no qual a condutividade elétrica de um material é alterada por uma radiação luminosa), transporte de elétrons e é altamente luminescente^{22,23,24}

Ligantes N-heterocíclicos, como o 1,3,4 oxadiazol, são conhecidos por serem eficientes no ajuste da propriedade de luminescência de complexos de Cu(I)²⁵, um exemplo está representado na Figura 8. O complexo exhibe propriedades fotofísicas adequadas para aplicação em dispositivos eletrônicos, possuindo emissão na região do azul²⁶. Então, o oxadiazol foi escolhido para compor a estrutura do ligante desse trabalho a fim de intensificar a luminescência do produto final.

Figura 8 - Complexo de Cu^I para aplicação em dispositivos eletrônicos



Fonte: Autoria própria

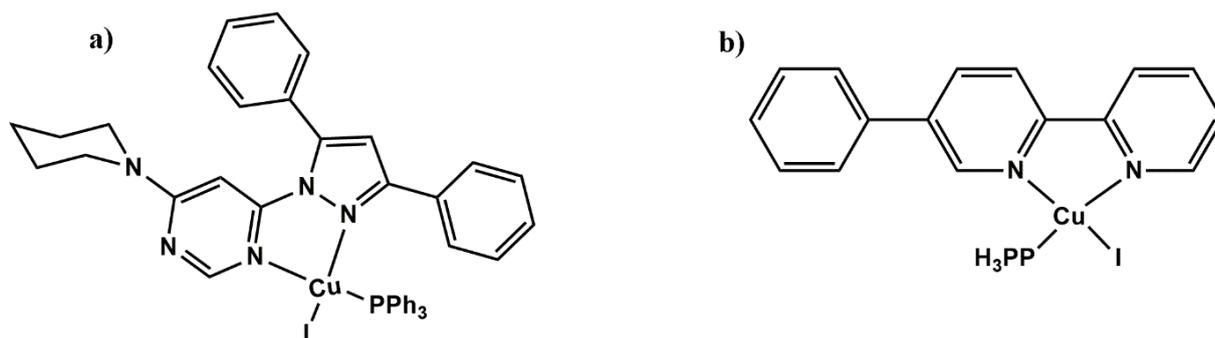
1.4 Complexos luminescentes de Cu^I com trifenilfosfina

Complexos de metais de transição tem sido investigados em várias aplicações, entre elas, diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), células eletroquímicas emissoras de luz (LECs) e sensores biológicos. Com o íon metálico e o ligante orgânico apropriado é possível controlar e coordenar estruturas e suas propriedades²⁷.

Em especial, complexos de cobre(I) estão sendo estudados por serem promissores devido suas propriedades fotofísicas e estruturais²⁸, e como vantagem, é um metal abundante, pouco tóxico e que possui baixo custo quando comparado aos lantanídeos que costumam ser utilizados para compostos luminescentes^{27,28}. Sua intensa luminescência deve-se ao fato de que o Cu^I possui configuração eletrônica d^{10} (camada fechada), seus orbitais d estão completamente preenchidos evitando assim, os processos de extinção interna devido a transições $d-d$.²⁹

A introdução de substituintes em ligantes pode ser realizada de forma simples, permitindo a estabilização do Cu^I e a modificação de seus componentes eletrônicos e conformacionais espaciais. Como exemplo, ligantes halogenetos e fosfinas são conhecidos por auxiliar nas propriedades fotoquímicas e estabilizar complexos de Cu^I ^{25,30}. Na literatura, temos os exemplos da Figura 9, complexos bastante estáveis tanto em solução como em atmosfera, possuindo significativa luminescência. Ambos possuem luminescência no estado sólido e em solução, no estado sólido exibem luminescência na região do amarelo-vermelho. Assim como nos complexos propostos nesse trabalho, estes compostos são estabilizados pelos ligantes iodeto e trifenilfosfina que são ligantes volumosos e classificados como bases macias pela classificação de Pearson.

Figura 9 - Complexos luminescentes e estáveis a atmosfera, contendo iodeto de cobre e trifenilfosfina.



Fonte: Adaptado de (a) Vinogradova et al (2014)³¹ e (b) Safin et al (2015)³²

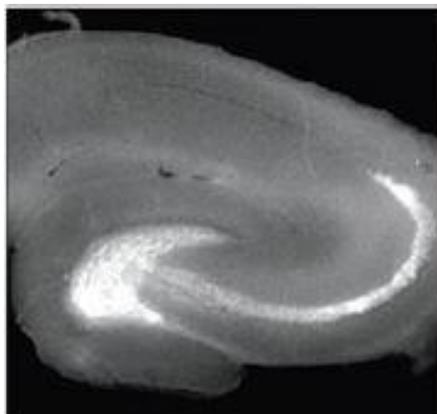
O Cu Cu^I é pela classificação de Pearson um ácido macio, então os ligantes auxiliares (iodeto e trifenilfosfina) conferem estabilidade quando ligado ao cobre em baixo estado de oxidação, uma vez que há maior estabilidade quando uma base macia se liga a um ácido macio quando coordenados³³.

1.5 Sondas luminescentes

Sondas são moléculas capazes de detectar e/ou quantificar compostos alvos, tais como proteínas, ácidos nucleicos e íons metálicos, em um sistema biológico³⁴. As aplicações da fluorescência têm sido bastante estendidas acoplando-a à microscopia óptica e tem sido amplamente utilizada para a detecção de espécies sensíveis em bioensaios *in vitro*³⁵. Com isso, as sondas tem se destacado quanto à sua aplicação para sondas luminescentes por possuir algumas características desejáveis para tal função, uma vez que pode fornecer imagens de alvos e bio-processos³⁶ em tempo real (devido ao tempo de emissão de luz ser rápida³⁵), de maneira não invasivas, com alta sensibilidade, seletividade, possuem biocompatibilidade, alto contraste, por isso atrativas para diagnósticos. Essas sondas são capazes de detectar e até mesmo quantificar metais de transição (como demonstrado na Figura 10), metais pesados, pequenas moléculas, biomoléculas, monitorar NO em células vivas, fornecer imagens de tumores e auxiliar nos estudos do DNA³⁷⁻⁴⁰.

Complexos metálicos se destacam por contribuir na propriedade da luminescência, aumentando seu tempo de emissão em comparação com moléculas orgânicas e por isso são bastante investigados como sondas⁴¹. Uma outra vantagem do uso de complexos, é a possível interação com o DNA através de ligação covalente e interações não covalentes como ligação de hidrogênio, intercalação e metaloinserção⁷. Portanto, nesse trabalho é proposto a síntese e caracterização de complexos cobre(I), contendo o ligante oxadizol 1,3,4 e o ligante trifenilfosfina variando os grupos substituintes na posição “para” afim de comparar as intensidades de luminescência das moléculas.

Figura 10 - Imagens fluorescentes de uma fatia de um hipocampo de um rato para detecção de zinco.



Fonte: Domaille et al. (2008)¹⁴

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Síntese, caracterização estrutural e fotoquímica de complexos de Cu^I contendo ligantes com o heterociclo 1,3,4-oxadiazol e o ligante trifenilfosfina com diferentes grupos para comparação na influência da resposta à luminescência.

2.2 Objetivos específicos

- Síntese, purificação e caracterização dos ligantes com os grupos H, Br, OMe e NMe₂ contendo o heterociclo 1,3,4-oxadiazol;
- Síntese dos complexos de Cu(I) com os ligantes Oxa-H e Oxa-OMe;
- Caracterização estrutural destes complexos através de ¹H-RMN, FT-IR e espectrometria de massa (ESI-MS);
- Estudo e comparação das propriedades fotoquímicas utilizando espectroscopia de UV-Vis e espectroscopia de fluorescência.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses, purificações e caracterizações já realizadas foram adquiridos de forma comercial com alto grau de pureza e utilizados sem purificação prévia: 2-cianopiridina, azida de sódio, cloreto de amônio, dimetilformamida (DMF), ácido 4-nitrobenzóico, ácido 4 metoxi-benzóico, ácido 4-bromo-benzóico, ácido benzóico, cloreto de tionila, diclorometano, clorofórmio, acetonitrila, cloreto de estanho, etanol, tetrahidrofurano (THF), ácido sulfúrico, boridreto de sódio, formaldeído, iodeto de cobre, trifenilfosfina, peneira molecular 3 Å, clorofórmio deuterado e dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado. Foi feita a prévia purificação da piridina através de uma destilação simples.

3.2 Metodologia

Para a realização do trabalho, foi planejada a síntese, caracterização estrutural e fotoquímica de dois complexos de Cu^I, variando seus grupos substituintes com hidrogênio e metoxi a partir dos seus respectivos ligantes previamente sintetizados e purificados.

3.2.1 Caracterização estrutural

3.2.1.1 Espectro RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos ligantes foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX 200 de 200 MHz localizado no centro de RMN do Departamento de Química da UFPR utilizando clorofórmio e DMSO deuterado como solvente e empregado o referencial TMS ($\delta = 0,00$ ppm).

3.2.1.2 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos ligantes foram obtidos em um espectrofotômetro Varian 640-IR localizado no laboratório LAMAQ (Laboratório Multiusuário de Análises Químicas) da UTFPR. Quanto aos complexos, foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR na UFSC, na região entre 4000 a 450 cm^{-1} , sendo analisados em pastilha de KBr.

3.2.1.3 Espectrometria de massas

As análises de espectrometria de massas com ionização via electrospray (ESI-MS), foram obtidas no equipamento Amazon – IonsTrap MS, no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) da UFSC. As análises foram realizadas em solução de acetonitrila ou metanol com concentração aproximada de 500 ppb e fluxo estimado de $180\ \mu\text{L min}^{-1}$. A temperatura do capilar foi mantida entre 180 e $200\ ^\circ\text{C}$ e a voltagem do capilar entre -400 e $-500\ \text{V}$.

3.2.2 Caracterização fotoquímica

3.2.2.1 Espectroscopia na Região do Ultravioleta e Visível – UV-Vis

Os espectros eletrônicos nas regiões UV-Vis para as moléculas já sintetizadas e caracterizadas por RMN de ^1H , foram obtidos a partir de soluções de $2 \times 10^{-5}\ \text{mol/dm}^{-3}$ em clorofórmio. Então, foram obtidos os espectros de absorção dos ligantes e complexos para a determinação das transições intramoleculares e entre metal-ligante nos complexos. As análises foram realizadas em cubeta de quartzo com capacidade para $3,0\ \text{mL}$ e $1,00\ \text{cm}$ de caminho óptico, à $25 \pm 1\ ^\circ\text{C}$ em equipamento Varian modelo Carry 50Conc, com

lâmpadas de tungstênio e deutério, localizado no laboratório LAMAQ (Laboratório Multiusuário de Análises Químicas) da UTFPR.

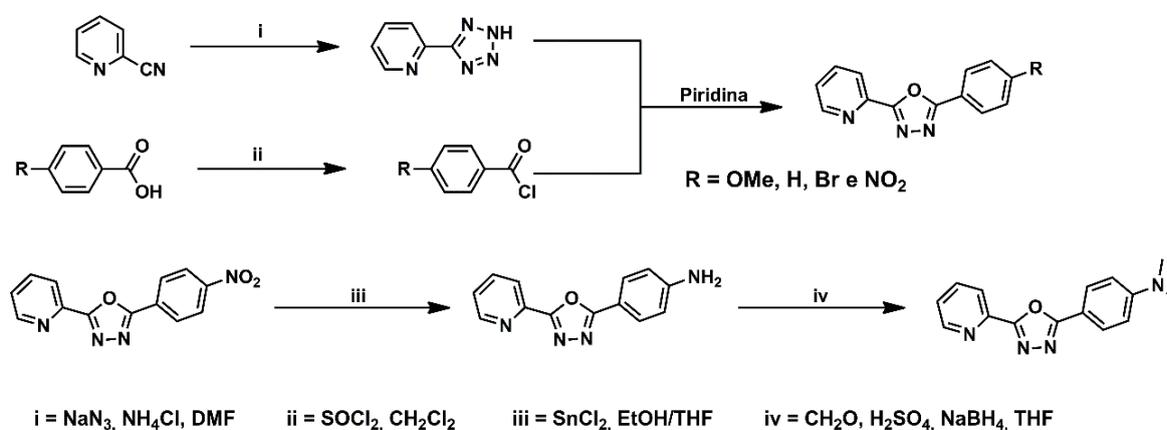
3.2.2.2 Espectroscopia de fluorescência

Os espectros de emissão foram obtidos em um espectrofotômetro de fluorescência Varian Cary Eclipse, no LAMAQ da UTFPR. As análises foram realizadas empregando soluções de concentração na ordem de 2×10^{-5} mol/dm⁻³ em clorofórmio de grau espectroscópico e cubeta de quartzo com capacidade para 3,0 mL e 1,00 cm de caminho óptico, à 25 ± 1 °C. Todas as medidas foram realizadas no mesmo dia e com os mesmos parâmetros citados acima.

3.2.3 Síntese dos ligantes

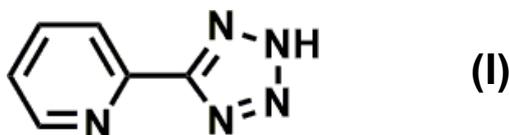
Para a síntese dos ligantes, primeiramente foi preparado o anel tetrazólico a partir da 2-cianopiridina para a posterior reação com o cloreto de ácido correspondente contendo cada grupamento específico, e assim obter a formação do ligante com o anel 1,3,4-oxadiazol. Todos os ligantes foram formados de forma semelhante, com exceção do ligante dimetilado que teve reações posteriores. A partir do grupamento nitro, este foi reduzido a amina e então foi realizada a reação de alquilação. A metodologia simplificada da síntese dos ligantes está demonstrada na Figura 11.

Figura 11 - Metodologia simplificada da síntese dos ligantes



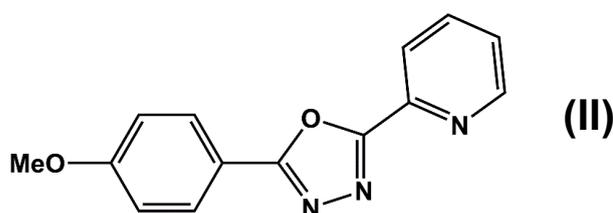
Fonte: Autoria própria

3.2.3.1 Síntese do 5-(2-piridil)-tetrazol (I)



A primeira etapa foi a formação do 5-(2-piridil)-tetrazol (I) a partir da 2-cianopiridina conforme a descrição a seguir⁴²: 3,357 g (32,2 mmol) da 2-cianopiridina foi colocada em um balão de 125 mL juntamente com 6,315 g (97,2 mmol) da azida de sódio, 5,225 g (97,7 mmol) de cloreto de amônio e 20 mL de DMF. Foi deixado em refluxo a 130°C por 24 horas e então foi vertido em 100 mL de água gelada e acidificado com uma solução 10% de HCl até pH aproximadamente 4, o precipitado branco foi filtrado a vácuo e lavado com água gelada. A massa obtida foi de 3,075 g tendo rendimento de 66%.

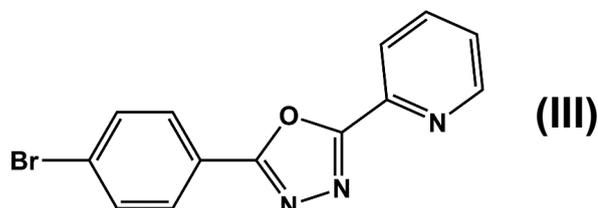
3.2.3.2 Síntese do Oxa-OMe (II)



A segunda etapa foi a formação do anel tetrazólico a partir do 5-(2-piridil) - tetrazol (I) e o cloreto de ácido correspondente de cada ligante. Para sintetizar o ligante Oxa-OMe (II), que possui a ramificação metóxi, 5 mmol (0,761 g) do ácido 4-metóxi benzoico foram inicialmente colocados em um balão de 125 mL, juntamente com 1,5 mL de cloreto de tionila em 20 mL de diclorometano. Após 2 horas de reação, o meio reacional foi rotaevaporado e então o cloreto de ácido formado foi reagido com 0,780 g (5,3 mmol) de 5-(2-piridil) -tetrazol (I) em piridina por 24 horas a 120 °C. Este foi vertido em água gelada e acidificado com ácido clorídrico concentrado até a precipitação do composto. Em seguida, o material foi filtrado e o resultado foi um pó marrom que foi purificado em coluna cromatográfica em sílica empregando uma mistura de solventes diclorometano/acetato de etila (9:1) inicialmente, e depois gradativamente diminuindo

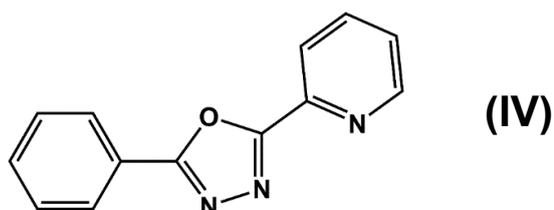
a quantidade de diclorometano até alcançar a proporção (1:1) para a saída total do produto, resultando em 1,089 g de um sólido branco com rendimento de 86 %.

3.2.3.3 Síntese do Oxa-Br (III)



O ligante com o grupamento bromo (Oxa-Br) (III), foi sintetizado de forma semelhante. Em um balão de 125 mL foi reagido 0,804g (4 mmol) o ácido 4-bromo benzóico com 1,5 mL de cloreto de tionila em 20 mL de diclorometano por 3 horas sob agitação e aquecimento de 30 °C. O solvente foi então rotaevaporado e o cloreto de ácido formado foi reagido com 0,6474 g (4,4 mmol) de 5-(2-piridil)-tetrazol (I) em piridina por 24 horas a 120 °C. A solução resultante foi então vertida em água gelada e filtrada, o resultado foi um pó marrom que foi purificado em coluna cromatográfica em sílica empregando uma mistura de solventes diclorometano/acetato de etila (9:1), resultando em 0,942 g de um sólido branco com rendimento de 78%.

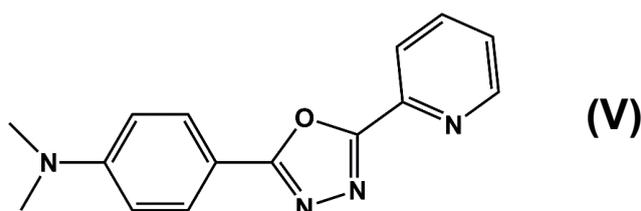
3.2.3.4 Síntese do Oxa-H (IV)



O ligante com grupo fenil (Oxa-H) (IV) foi preparado como os anteriores, em um balão de 125 mL foi adicionado 0,733 g (6 mmol) do ácido benzóico, 1,5 mL de cloreto de tionila e 20 mL de diclorometano e deixado em agitação por 4 horas. Após o tempo de reação, a solução foi concentrada no rotaevaporador e então colocada em refluxo com 0,976 g (6,6 mmol) do 5-(2-piridil) – tetrazol (I) e 20 ml de piridina por 24 horas. Depois, foi vertido em água e basificado a pH ≈ 10 (com NaOH 10%), então foi filtrado com o funil de Buchner. O resultado foi um pó marrom que é purificado em coluna cromatográfica, utilizando uma mistura 10% acetato de etila/diclorometano. A primeira

fração luminescente que sai foi descartada, logo após começa a saída do produto (não exibe luminescência na presença de luz UV) e depois de seco no rotaevaporador o resultado é um sólido branco com massa 0,964 g e rendimento de 72%.

3.2.3.5 Síntese do Oxa-NMe₂ (V)



Por final, o ligante dimetilado (Oxa-NMe₂) (V) foi sintetizado na mesma metodologia, porém com duas reações posteriores a mais para o processo de dimetilação. Em um balão de 125 mL foi reagido 3,483 g (20,8 mmol) do ácido 4-nitrobenzóico com 4,0 mL de cloreto de tionila em 60 mL de diclorometano por 3 horas sob agitação e aquecimento de 30 °C. O solvente foi então rotaevaporado e o cloreto de ácido formado foi reagido com 3,400 g (23,1 mmol) de 5-(2-piridil)-tetrazol (I) em piridina por 24 horas a 120 °C. A solução resultante foi então vertida em água gelada e filtrada, o resultado foi um pó marrom que foi purificado em coluna cromatográfica em sílica empregando uma mistura de solventes diclorometano/acetato de etila (8:2), resultando em 3,626 g de um sólido amarelo com rendimento de 65%.

Após a purificação, foi feita a redução do grupo nitro para o grupo amino: Em um balão de 250 mL, 3,497 g do oxadiazol com o grupo nitro foi deixado em refluxo por 16 horas com 14,665 g de cloreto de estanho e utilizando uma mistura de 40 mL de etanol e 40 mL de THF como solvente. Após o tempo de reação, o sistema foi rotaevaporado e então o sólido foi deixado em agitação por duas horas com uma solução 10 % de hidróxido de sódio. Então, o sólido foi filtrado, lavado com água e purificado através de coluna cromatográfica em sílica utilizando diclorometano:acetato de etila (8:2) como eluentes. O resultado foram 2,106 g de um sólido amarelo com o rendimento 68%.

Então, para o ligante final foi realizada uma reação de metilação⁴³ com o grupo amino: primeiro foi feita um sistema (1) com 4,75 mL de uma solução de ácido sulfúrico 3 mol.L⁻¹ e 2,7 mL de formaldeído 45% em um erlenmeyer. Depois, um segundo

sistema (2) foi feito com 1,397 g do oxa-NH₂, 1,594 g de boridreto de sódio macerado e 40 mL de THF. O sistema (2) foi adicionado ao sistema (1) em banho de gelo. Após a completa adição, o meio foi fortemente basicificado com uma solução concentrada de hidróxido de sódio e então foi filtrado. O sobrenadante foi reservado e o sólido foi lavado com água. As duas soluções resultantes foram unidas e foi realizada uma extração líquido-líquido com éter. O resultado é um sólido amarelo intenso com o rendimento 65%.

3.2.4 Síntese dos complexos

Para a síntese dos complexos, foram utilizadas as mesmas metodologias, mudando somente o ligante respectivo de cada composto. Na proposta inicial deste projeto foi pensado na preparação dos complexos do tipo [Cu(L-Oxa)(PPh₃)(I)], mas por problemas experimentais que ainda não compreendemos a razão do ligante trifenilfosfina não se ligar ao íon Cu^I.

Primeiramente foi feita uma solução de clorofórmio com o iodeto de cobre e a trifenilfosfina e deixado sob refluxo por 30 minutos. Então, o ligante já solubilizado em clorofórmio foi adicionado à solução anterior e deixado reagir por 16 horas então foi filtrada e o sobrenadante restante foi seco, gerando o sólido final.

A complexação acontece através do nitrogênio do anel oxadiazol e do nitrogênio da piridina, que na classificação de Pearson é uma base intermediária, que irá auxiliar na estabilização do cobre em baixo estado de oxidação.

3.2.4.1 Síntese do complexo Oxa-OMe

O Complexo Oxa-OMe foi sintetizado da seguinte forma: Em um balão de 50 mL, foram colocados 10 mL de clorofórmio, 0,0595 g (0,3 mmol) de iodeto de cobre e 0,0810 g (0,3 mmol) de trifenilfosfina. A mistura foi então refluxada e agitada por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,0766 g (0,3 mmol) do ligante Oxa-OMe (II) solubilizado em 5 mL de clorofórmio. A reação foi deixada em refluxo e agitação por 16 horas, então foi filtrada e o sobrenadante restante foi seco resultando em um sólido rosa solúvel em DMSO. Rendimento: 83%

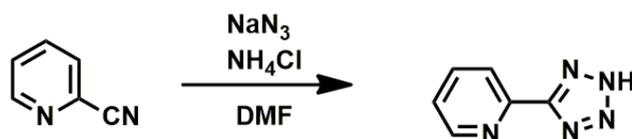
3.2.4.2 Síntese do complexo Oxa-H

O Complexo Oxa-H foi sintetizado de forma semelhante ao anterior. Foi colocado sob refluxo e agitação 0,0598 g (0,3 mmol) de iodeto de cobre e 0,0835 g (0,3 mmol) de trifenilfosfina em 10 mL de clorofórmio. Após 30 minutos, foi adicionado 0,0661 g (0,3 mmol) do ligante Oxa-H (IV) já solubilizado em 5 mL de clorofórmio. A reação foi deixada em refluxo e agitação por 16 horas, então foi filtrada e o sobrenadante restante foi seco resultando em um sólido laranja solúvel em DMSO. Rendimento: 66,7%

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Síntese dos ligantes

Figura 12 - Reação de formação do anel tetrazólico

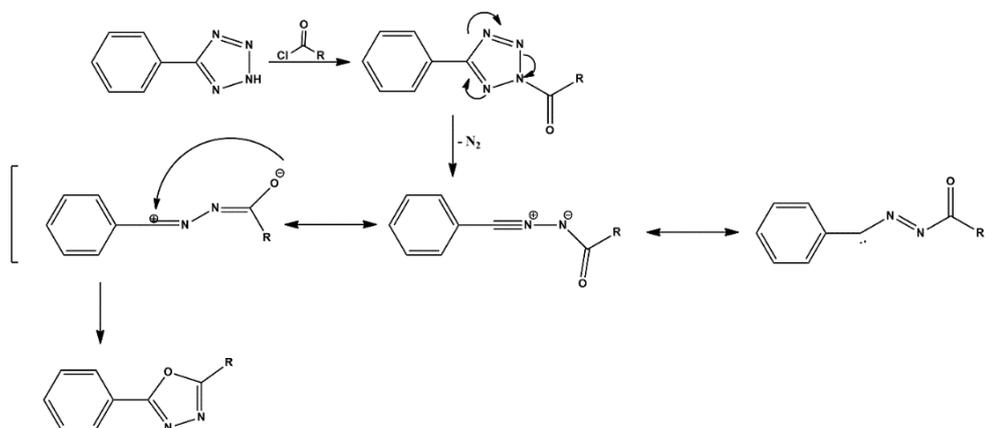


Fonte: Autoria própria

Inicialmente foi preparado o 5-(2-piridil)-tetrazol que foi utilizado em todas a sínteses seguintes dos ligantes. O heterociclo tetrazólico foi formado através de uma cicloadição 1,3 dipolar do ânion azida (N_3^-) proveniente da azida de sódio e a nitrila da 2-ciano-piridina em DMF pois trata-se de uma reação que ocorre satisfatoriamente em solventes polares^{44,45}. A reação é mostrada na Figura 12.

A segunda parte em comum a todas as sínteses dos ligantes é a formação do anel 1,3,4-oxadiazol através da formação do cloreto de ácido proveniente da reação do ácido carboxílico, específico de cada ligante, com cloreto de tionila e posterior reação com o anel tetrazólico em piridina. A reação acontece em duas etapas e é conhecida como “Reação de Huisgen” e está representada na Figura 13. Primeiramente o anel tetrazólico é acilado e então acontece um rearranjo eliminando nitrogênio na forma gasosa, fornecendo o heterociclo 1,3,4-oxadiazol.

Figura 13 - Reação de formação do 1,3,4-oxadiazol a partir de cloreto de ácido e ariltetrazol



Fonte: Adaptado da tese de doutorado: Eduard Westphal (2013)²¹

4.1.1 Síntese do ligante Oxa-OMe

O ligante oxa-OMe foi preparado através da Reação de Huisgen como já explicado previamente. Para isso, anteriormente foi formado o cloreto de 4-metoxibenzóico utilizando o reagente comercial ácido 4-metóxi-benzóico, cloreto de tionila e diclorometano seco. Trocando assim, um grupo de saída ruim (OH^-) por um bom grupo de saída (Cl^-).

Primeiramente o anel tetrazólico formado na reação anteriormente mostrada na Figura 11 é acilado com o cloreto de 4-metoxibenzóico e então ocorre um rearranjo intramolecular, eliminando nitrogênio na forma gasosa, formando um carbocátion que é posteriormente atacado por um par de elétrons do átomo de oxigênio fornecendo então o fechamento do heterociclo 1,3,4-oxadiazol. A reação ocorre utilizando-se a piridina como base/solvente pois ela é capaz de remover o próton ácido do anel tetrazólico, deixando assim o nitrogênio mais nucleofílico.

4.1.2 Síntese do ligante Oxa-Br

O ligante oxa-Br foi formado de forma semelhante ao ligante anterior. Primeiramente foi feito o cloreto de benzoila a partir do reagente comercial ácido 4-bromobenzoico, cloreto de tionila e diclorometano. Então, o cloreto foi reagido com o anel tetrazólico através da Reação de Huisgen formando então o ligante final com o anel 1,3,4-oxadiazol.

4.1.3 Síntese do ligante Oxa-H

De forma semelhante aos ligantes já preparados, a formação ocorreu primeiramente pela formação do cloreto de benzoila a partir do reagente comercial ácido benzoico, cloreto de tionila e diclorometano. Então, o cloreto foi reagido com o anel tetrazólico através da Reação de Huisgen formando então o ligante final com o anel 1,3,4-oxadiazol.

4.1.4 Síntese do ligante Oxa-NMe₂

O ligante Oxa-NMe₂ também foi formado de maneira semelhante aos ligantes anteriores, porém precisou de mais reações para chegar ao seu final. Como as anteriores, ocorreu a Reação de Huisgen a partir do cloreto de 4-nitrobenzóico que foi obtido através da reação do reagente comercial ácido 4-nitrobenzóico cloreto de tionila e diclorometano. Com isso foi formado o intermediário Oxa-NO₂, para dar continuidade o grupo nitro foi reduzido para amina utilizando cloreto de estanho em uma mistura de dois solventes (etanol e THF), formando o segundo intermediário oxa-NH₂. Com a amina pronta, foi feito o processo de dimetilação.⁴³

Primeiramente ocorre a formação de uma imina a partir do formaldeído e a amina primária em meio ácido por meio da N-hidroximetilamina protonada. A imina formada é então reduzida com boridreto de sódio formando uma N-metilamina. De forma semelhante, a amina secundária é hidroximetilada originando uma N-hidroximetilamina um produto instável que em condições ácidas é convertida em imínio, sendo esse reduzido e formando uma amina terciária (dimetilada). As reações laterais como a redução de formaldeído ou transferência de prótons das espécies protonadas para íon boridreto ocorrem em extensão mínima.

4.2 Síntese dos complexos

Conforme já mencionado anteriormente a proposta inicial dos complexos era a de um composto do tipo [Cu(L-Oxa)(PPh₃)(I)], por esta razão em todos os procedimentos utilizamos trifenilfosfina como parte da síntese. Na tentativa de obter estes compostos realizamos 4 diferentes metodologias. Aparentemente, o composto que foi obtido na maior parte delas foi um dímero do tipo [Cu₂(μ-I)₂(L-Oxa)₂]. Na continuidade deste projeto ainda iremos investigar o comportamento da trifenilfosfina, uma vez que já é bem conhecido na literatura que o ligante trifenilfosfina tem uma grande afinidade pelo íon Cu^I. Desta forma iremos apresentar a seguir as tentativas realizadas para obtenção dos complexos.

4.2.1 Tentativa 1

Inicialmente, adicionou-se trifenilfosfina em diclorometano, então foi solubilizado o iodeto de cobre em uma mistura de acetonitrila/diclorometano na proporção 2:1 para melhor solubilizar o iodeto de cobre. A mistura de solventes contendo o iodeto de cobre solubilizado foi adicionada ao balão que continha o diclorometano e a trifenilfosfina. Em seguida, o ligante correspondente foi solubilizado em diclorometano e adicionado gotejando sobre a reação. Após algumas horas de reação houve a formação de um sólido que apresentava luminescência. Os sólidos foram caracterizados por espectroscopia de ^1H -RMNs e estão apresentados nos Anexos 1 e 2. Os RMNs indicam a presença somente do ligante no caso do complexo com o ligante de hidrogênio e somente um sinal referente a trifenilfosfina no caso do complexo com o ligante metóxi, concluindo a não formação dos complexos.

4.2.2 Tentativa 2

Os complexos foram sintetizados da mesma forma e se comportaram de maneira semelhante durante o processo da síntese, apresentando como principal diferença visual, a sua coloração formada na solução após adição do ligante respectivo e a coloração do sólido resultante. Com a adição do iodeto de cobre(I) solubilizado em acetonitrila à solução do ligante, forma-se um intermediário $[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{I}_2]^{31}$ que precipita no meio reacional. Com a adição da trifenilfosfina, o complexo intermediário é imediatamente solubilizado gerando o complexo final. Os espectros de ^1H -RMN correspondentes a estas sínteses encontram-se nos Anexos de 3 a 6. Para as sínteses com os ligantes Oxa-OMe, Oxa-Br e Oxa-NMe₂ o RMN indica somente um sinal no espectro, referente a trifenilfosfina, já a síntese com o ligante Oxa-H apresentasinais característicos somente do ligante.

4.2.3 Tentativa 3

Argônio foi borbulhado em DMF e, em seguida, adicionou-se CuI. O sistema foi submetido a agitação e aquecimento até atingir cerca de 50°C, momento em que foi adicionada à trifenilfosfina solubilizada em DMF. A adição da trifenilfosfina resultou na solubilização de todo o sistema. Em seguida, o ligante correspondente foi adicionado

gradualmente na forma sólida. Após 16 horas, a reação foi vertida em água para precipitar o sólido, que foi posteriormente filtrado. Os compostos referentes as estas sínteses foram caracterizadas por ^1H -RMN e encontram-se nos Anexos de 7 a 10. Para as sínteses com os ligantes Oxa-OMe, Oxa-H o RMN indica somente o sinal do ligante, já a síntese com os ligante Oxa-Br e Oxa-NMe₂ apresentam somente um sinal, referente a trifenilfosfina.

4.2.4 Tentativa 4 – Utilizada no trabalho final

Inicialmente, o iodeto de cobre foi adicionado em um balão contendo clorofórmio e submetido a agitação e refluxo. A trifenilfosfina foi solubilizada em clorofórmio e adicionada ao mesmo balão contendo o iodeto de cobre. Em seguida, o ligante correspondente foi solubilizado também em clorofórmio e adicionado por gotejamento ao balão de reação. Após 16 horas, o sólido residual da reação foi filtrado e o sobrenadante seco, resultando em um sólido que posteriormente foi caracterizado e utilizado na discussão deste trabalho.

4.3 Caracterização estrutural

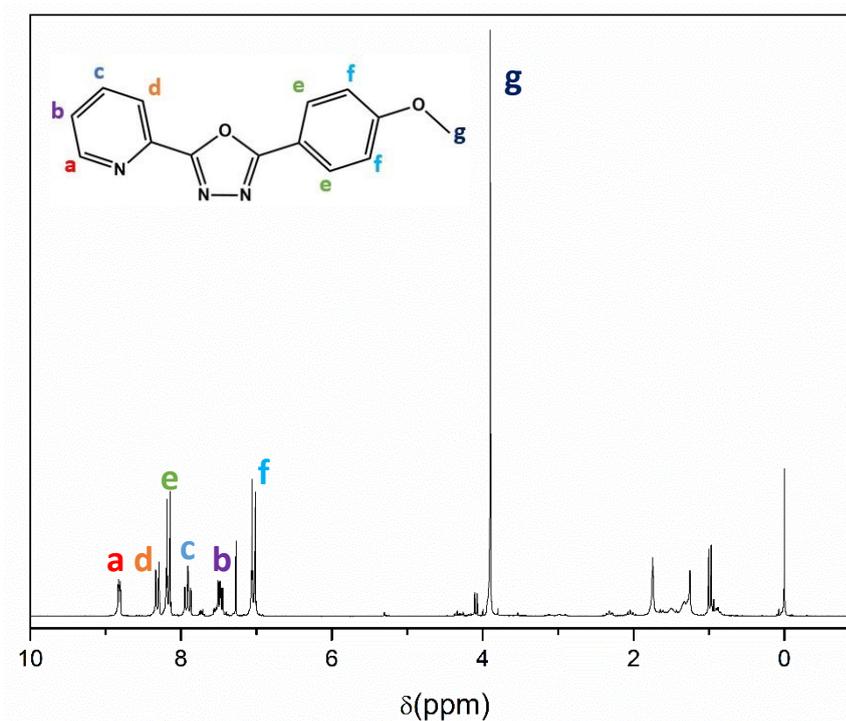
4.3.1 Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos ligantes

4.3.1.1 Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-OMe

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio é possível verificar os sinais correspondentes aos hidrogênios das moléculas. Em todos os espectros dos ligantes pode-se ver sempre um sinal mais deslocado (aproximadamente em 8,8 ppm) referente ao hidrogênio vizinho ao átomo de nitrogênio da piridina. Os demais sinais estão identificados na Figura 14. Seguindo o espectro tem-se os sinais dos hidrogênios dos dois anéis aromáticos da molécula. Em 8,17 ppm e 7,04 ppm é possível observar dois hidrogênios sobrepostos em cada pico devido ao ambiente químico semelhante. Além de todos os hidrogênios restantes da piridina, pode-se observar o sinal singlete de menor deslocamento químico (3,89 ppm) característico dos 3 hidrogênios da metila.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; CDCl_3), em ppm: 3,90 (s, 3H, CH_3); 7,04 (d, 2H, CH_{ar}); 7,48 (t, 1H, CH_{ar}); 7,91 (t, 1H, CH_{ar}); 8,17 (d, 2H, CH_{ar}); 8,32 (d, 1H, CH_{ar}); 8,82 (d, 1H, CH_{ar})

Figura 14 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-OMe

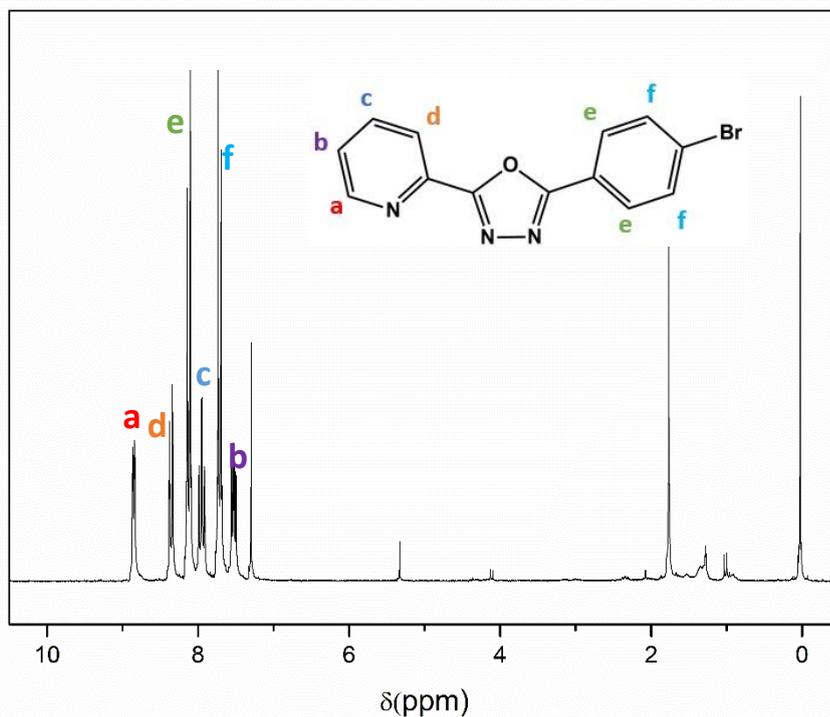


4.3.1.2 Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-Br

Como dito anteriormente, o sinal mais deslocado em 8,85 ppm é referente ao hidrogênio mais próximo ao nitrogênio da piridina. Pode-se observar também os três sinais dubletos e dois tripletos completando os oito hidrogênios esperados da molécula. Sendo os sinais dubletos de maior intensidade, os referentes ao anel aromático da direita (sinais “e” e “f”) , na qual os hidrogênios possuem ambientes químicos semelhantes e por isso os sinais são sobrepostos.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; CDCl_3), em ppm: 7,53 (t, 1 H, CH_{ar}); 7,71 (d, 2H, CH_{ar}); 7,95 (t, 1H, CH_{ar}); 8,12 (d, 2H, CH_{ar}); 8,35 (d, 1H, CH_{ar}); 8,85 (d, 1H, CH_{ar}).

Figura 15 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-Br

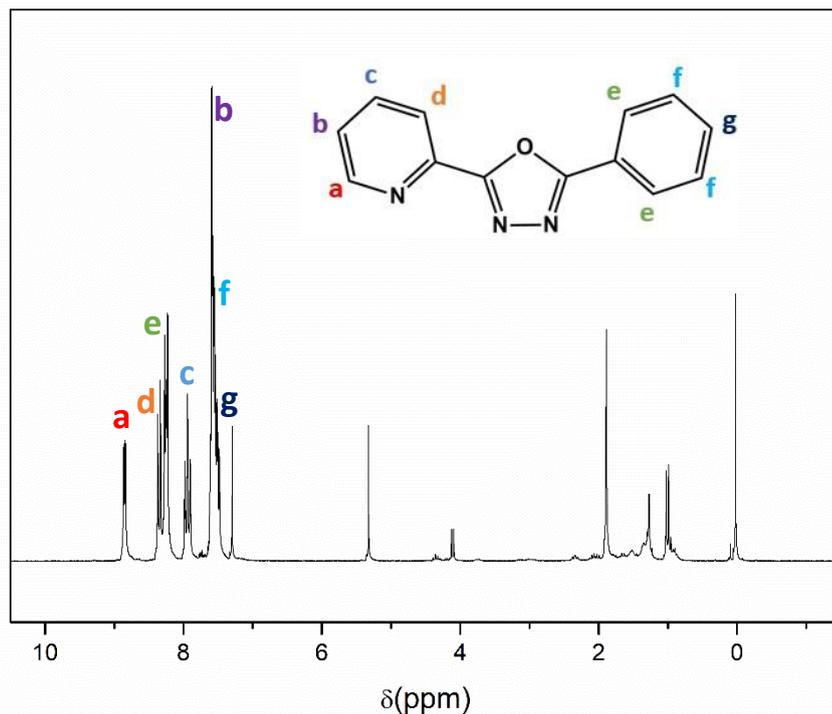


4.3.1.3 Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-H

Para o RMN do ligante Oxa-H pode ser observado também o sinal dubleto mais deslocado, referente ao hidrogênio mais próximo do nitrogênio da piridina. Diferente dos dois espectros anteriores, esse não tem todos os sinais tão claros devido aos acoplamentos nos sinais dos hidrogênios aromáticos pela presença do hidrogênio a mais que não estava presente nos outros ligantes. Mesmo assim, pela integração é possível referenciar os sinais aos respectivos hidrogênios.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; CDCl_3), em ppm: 7,58 (m, 4H, CH_{ar}); 7,94 (t, 1H, CH_{ar})
8,25 (m, 2 H, CH_{ar}); 8,35 (d, 1H, CH_{ar}); 8,85 (d, 1H, CH_{ar})

Figura 16 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-H

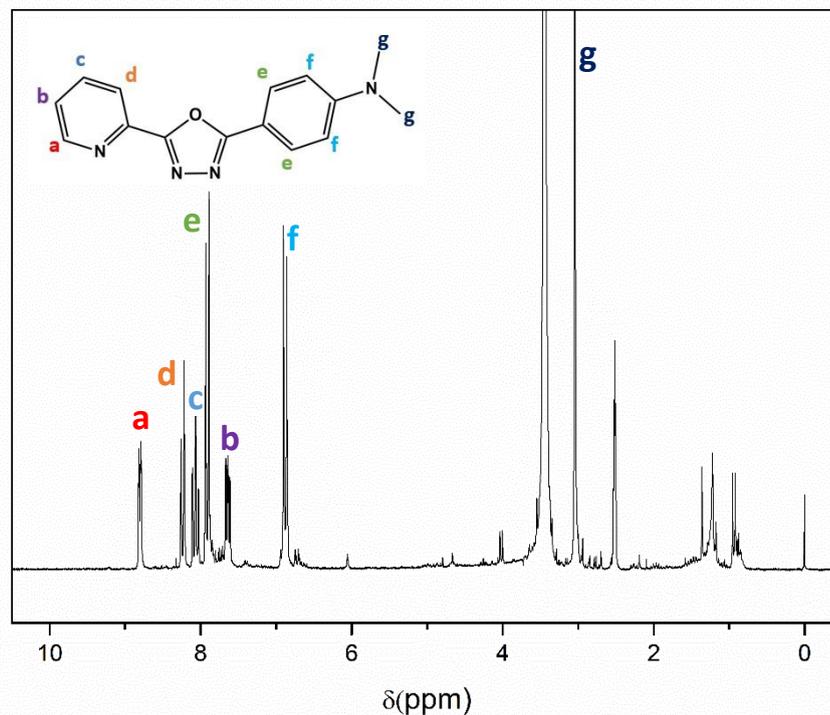


4.3.1.4 Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-NMe₂

É possível observar os picos de todos os 14 hidrogênio da molécula e os sinais característicos que também existiam nos ligantes anteriores, como o sinal mais deslocado em 8,80 ppm referente ao hidrogênio vizinho ao átomo de nitrogênio da piridina e os seguintes sinais dos anéis aromáticos. O sinal que caracteriza as metilas do ligante é o singlete em 3,04 ppm correspondente aos 6 hidrogênios das duas metilas.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; CDCl_3), em ppm: 3,04 (s, 6H, CH_3); 6,88 (d, 2H, CH_{ar}); 7,64 (t, 1H, CH_{ar}); 7,91 (d, 2H, CH_{ar}); 8,07 (t, 1H, CH_{ar}); 8,24 (d, 1H, CH_{ar}); 8,80 (d, 1H, CH_{ar}).

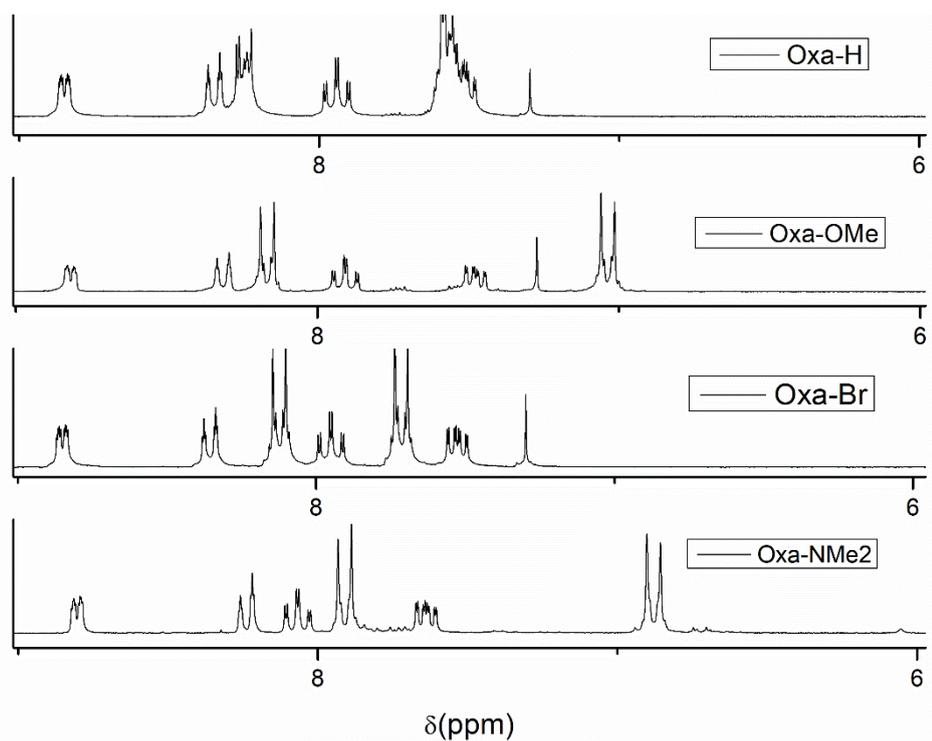
Figura 17 - Espectro de ^1H RMN do ligante Oxa-NMe₂



Na Figura 18 é possível observar a comparação dos espectros de RMN de hidrogênio de todos os ligantes sintetizados. A semelhança entre eles é esperada devido a sua única variável ser o substituinte do anel benzênico. Os sinais do ligante de hidrogênio ficam mais sobrepostos devido ao hidrogênio extra que não existe na estrutura das outras moléculas. Podemos observar (Tabela 3) que o sinal “a” referente ao hidrogênio seguinte à piridina não sofre grandes deslocamentos, assim como o sinal “d” que sofre pequenos deslocamentos, mas permanece na mesma posição em todos os espectros. Já os sinais “c” e “e” sofrem deslocamentos significantes no espectro do ligante Oxa-NMe₂ trocando de posição entre si, o sinal “e” referente aos hidrogênios do anel benzênico mais próximos ao oxadiazol, está em uma região de menor deslocamento químico possivelmente pelo maior efeito de blindagem da amina terciária. Já os sinais “b” e “f” se invertem de posição no ligante Oxa-Br, o sinal “f” referente aos hidrogênios mais próximos ao bromo também sofrem um maior efeito de blindagem devido a presença do bromo e conseqüentemente possuem um deslocamento químico menor.

Tabela 3 - Tabela comparativa dos sinais de ^1H RMN dos ligantes

Sinal	δ (PPM)			
	Oxa-H	Oxa-OMe	Oxa-Br	Oxa-NMe ₂
a	8,85	8,82	8,85	8,80
b	7,58	7,48	7,53	7,64
c	7,94	7,91	7,95	8,07
d	8,35	8,32	8,35	8,24
e	8,25	8,17	8,12	7,91
f	7,58	7,04	7,71	6,88
g	7,58	3,90	-	3,04

Figura 18 - Zoom comparativo dos RMN ^1H dos ligantes

4.3.2 Espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos

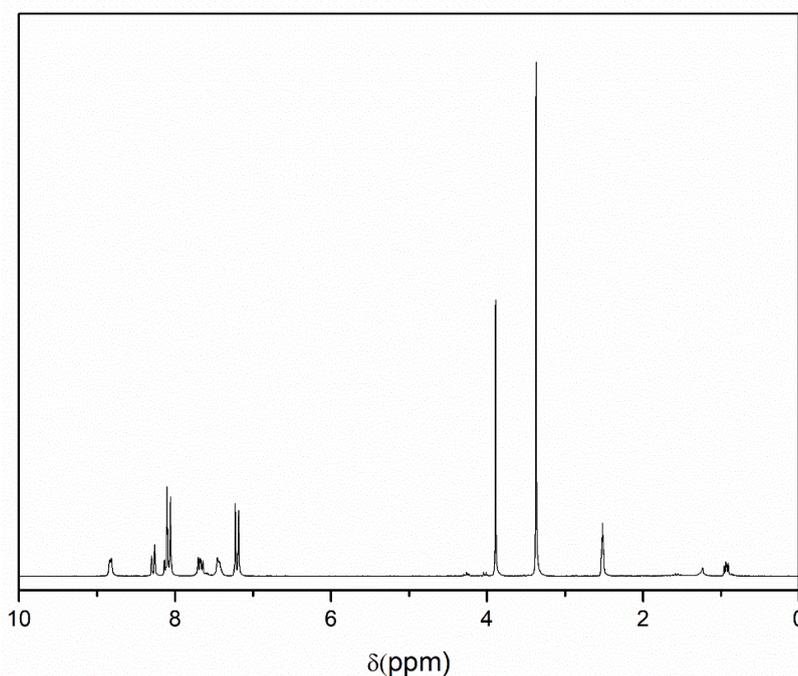
4.3.2.1 Espectro de ^1H RMN do complexo Oxa-OMe

Considerando que o complexo formado possui um eixo de simetria, o RMN de hidrogênio do complexo (Figura 19) é muito semelhante ao espectro do ligante.

Porém, ao compararmos os dois espectros é possível observar as diferenças entre eles, comprovando assim a complexação do ligante.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; DMSO), em ppm: 3,89 (s, 6H, CH_3); 7,19 (d, 4H, CH_{ar}); 7,36 (t, 2H, CH_{ar}); 7,66 (t, 2H, CH_{ar}); 8,06 (d, 4H, CH_{ar}); 8,27 (d, 2H, CH_{ar}); 8,81 (d, 2H, CH_{ar})

Figura 19 - Espectro de ^1H RMN do complexo C-Oxa-OMe



Na Figura 20 pode-se observar a comparação entre os espectros de RMN de hidrogênio do ligante e do complexo formado. Além dos deslocamentos químicos, que são uma forte evidência de complexação, demonstrados na Tabela 4, é possível observar também que os sinais do complexo não são tão definidos quanto dos ligantes, isso devido aos átomos volumosos presentes no complexo, como o iodo. Os átomos volumosos podem criar um obstáculo estérico impedindo que os hidrogênios próximos interajam, diminuindo então a intensidade do acoplamento spin-spin que é observado no RMN. Além disso esses átomos influenciam aumentando a taxa de relaxamento longitudinal (T_1) e transversal (T_2) dos hidrogênios, deixando os sinais mais largos e menos intensos.

Figura 20 - Zoom comparativos do ^1H RMN do ligante Oxa-OMe e seu complexo

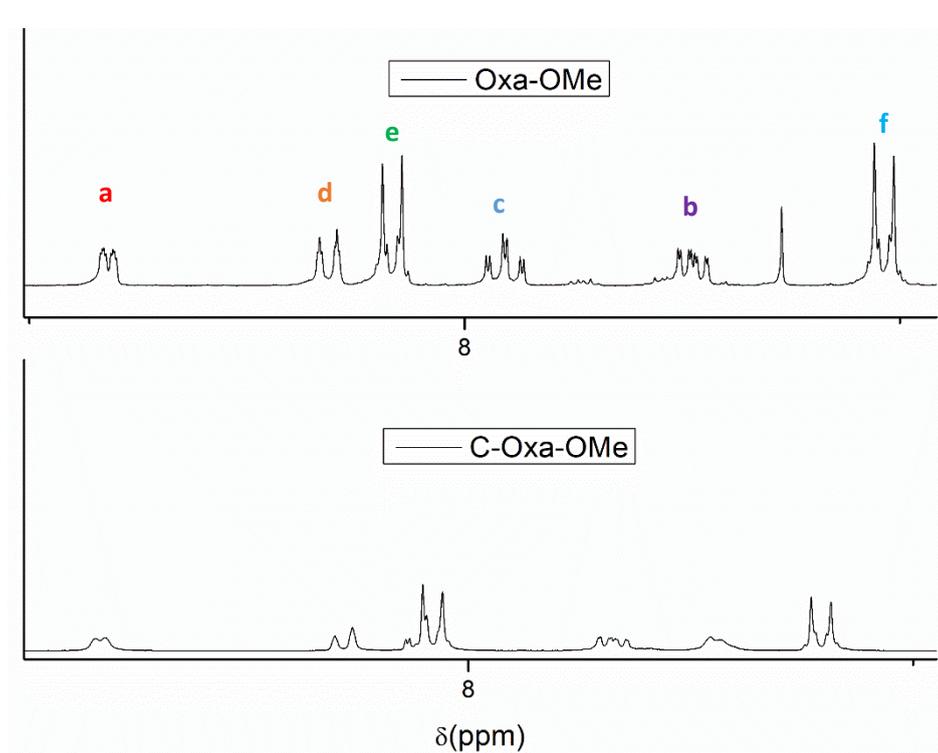


Tabela 4 – Comparação dos deslocamentos químicos entre o ligante Oxa-OMe e seu complexo C-Oxa-OMe

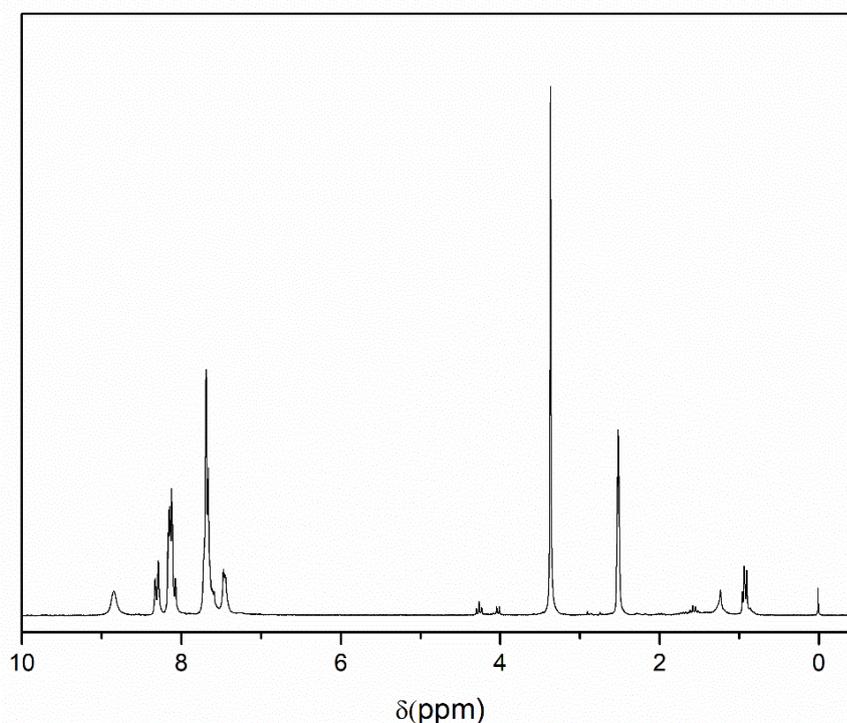
Sinal	Integração	δ (ppm) - Ligante	δ (ppm) - Complexo
a	1,00	8,85	8,83
b	1,00	7,48	7,36
c	1,00	7,91	7,66
d	1,00	8,32	8,27
e	2,00	8,17	8,06
f	2,00	7,04	7,19
g	3,00	3,90	3,89

4.3.2.2 Espectro de ^1H RMN do complexo Oxa-H

Assim como observado no complexo anterior, o espectro de RMN do complexo formado (Figura 21) é semelhante ao espectro do ligante correspondente devido à similaridade e simetria do complexo formado. Mas também é possível observar os deslocamentos de sinais e diferenças de acoplamento.

RMN ^1H - δ_{H} (200 MHz; CDCl_3), em ppm: 7,68 (m, 8H, CH_{ar}); 8,13 (m, 6H, CH_{ar}); 8,29 (d, 2H, CH_{ar}); 8,83 (d, 2H, CH_{ar})

Figura 21 - Espectro de ^1H RMN do complexo C-Oxa-H



Na Figura 22 é possível analisar a comparação dos espectros de RMN de hidrogênio do ligante Oxa-H e seu respectivo complexo. É observado também a diminuição da definição dos sinais considerando a mesma justificativa utilizada para o complexo anterior. Na Tabela 5 é possível observar os deslocamentos entre os espectros. Também pode-se ver uma diferença de acoplamento de sinais, os sinais denominados “c” e “e” dos ligantes que equivalem a 1 e 2 hidrogênios,

respectivamente, no espectro no complexo acoplaram formando um único sinal de integração 3.

Figura 22 - Zoom comparativos do ^1H RMN do ligante Oxa-H e seu complexo

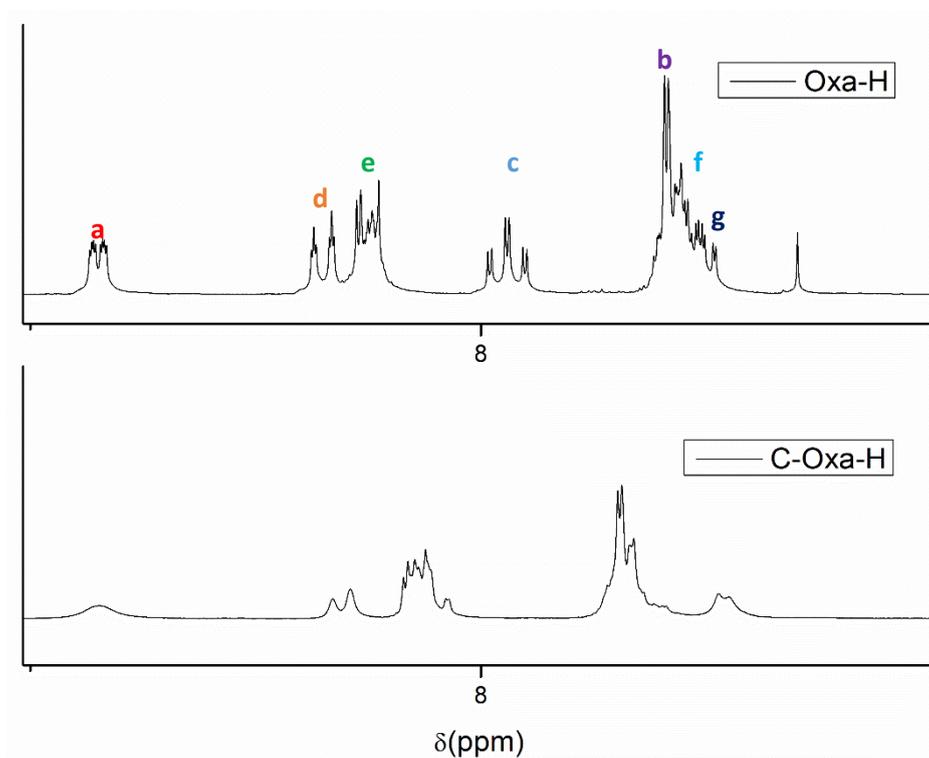


Tabela 5 - Comparativo dos deslocamentos químicos entre o ligante Oxa-H e seu complexo

Sinal	Integração Ligante	Integração Complexo	δ (ppm) - Ligante	δ (ppm) - Complexo
a	1,00	1,00	8,85	8,83
b	4,00	4,00	7,58	7,68
c	1,00	1,00	7,94	8,13
d	1,00	1,00	8,35	8,29
e	2,00	3,00	8,25	8,13
f	4,00	4,00	7,58	7,68
g	4,00	4,00	7,58	7,68

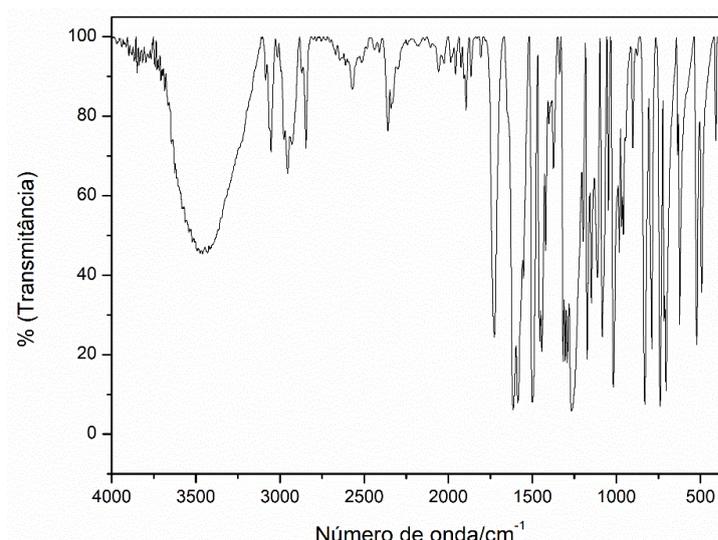
4.3.3 Espectro de infravermelho dos ligantes

4.3.3.1 Espectro de infravermelho do ligante Oxa-OMe

É possível observar as bandas na região de baixa frequência, em aproximadamente 705 e 831 cm^{-1} referente as deformações angulares fora do plano das ligações =C-H. Em 3088 e 3055 cm^{-1} pode-se observar o estiramento C-H dos anéis aromáticos. Já em 1727 cm^{-1} é possível observar a banda referente ao estiramento C=O gerado tanto pela ressonância do anel oxadiazol quanto, no caso do desse ligante específico, pela ressonância do grupo metóxi presente na molécula.

IV (KBr) em cm^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 3088-3055; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1614-1585; $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$ 1267; $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 1497; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1727.

Figura 23 - Espectro de IV do ligante Oxa-OMe em pastilha de KBr

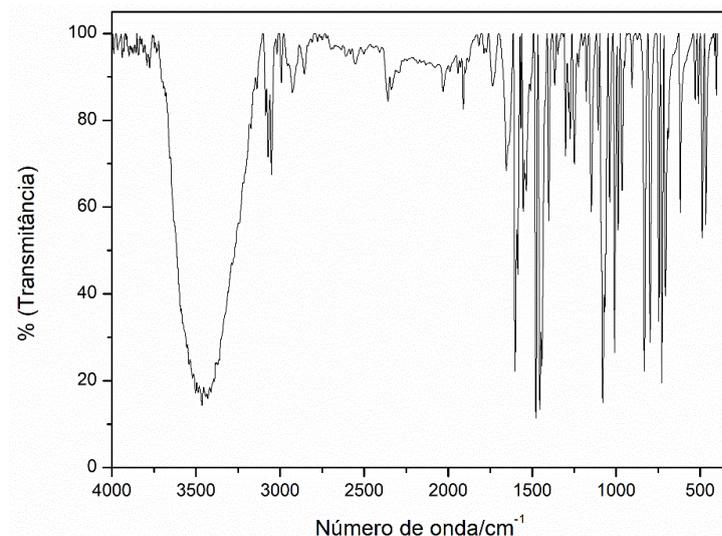


4.3.3.2 Espectro de infravermelho do ligante Oxa-Br

Na região característica de deformação angular fora do plano da ligação =C-H pode-se observar as bandas entre 833 e 705 cm^{-1} . Já a banda característica do estiramento da ligação C-Br pode ser encontrada em 1079 cm^{-1} . Os estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos podem ser vistos nas bandas 1600 e 1585 cm^{-1} . Também dos anéis aromáticos, podem ser observados os estiramentos das ligações C-H em 3072 e 3050 cm^{-1} .

IV (KBr) em cm^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 3072-3050; $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1600-1585; $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$ 1249; $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 1477; $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1735.

Figura 24 - Espectro de IV do ligante Oxa-Br em pastilha de KBr

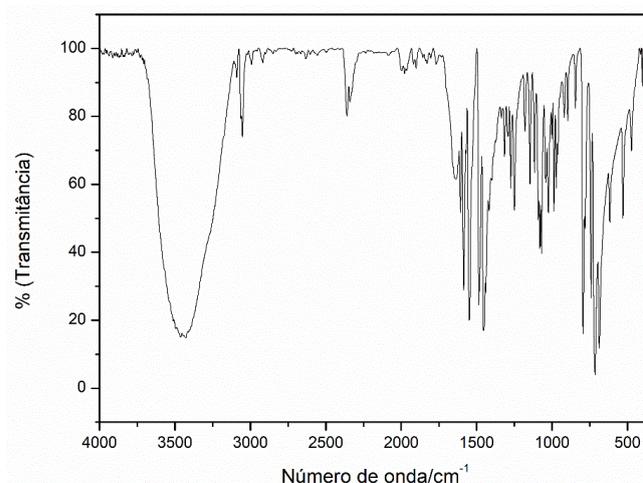


4.3.3.3 Espectro de infravermelho do ligante Oxa-H

Para o ligante Oxa-H pode-se observar como nos anteriores, as bandas de deformações angulares fora do plano da ligação =C-H em 794 e 686 cm^{-1} . Já os estiramentos da ligação C=C nos aromáticos são observados em 1589 e 1548 cm^{-1} . Por fim, a banda de estiramento da ligação C-H nos anéis pode ser vista em 3100 e 3056 cm^{-1} .

IV (KBr) em cm^{-1} : $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 3100-3056; $\nu(\text{C=C})$ 1589-1548; $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$ 1248; $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 1463; $\nu(\text{C=O})$ 1727.

Figura 25 - Espectro de IV do ligante Oxa-H em pastilha de KBr

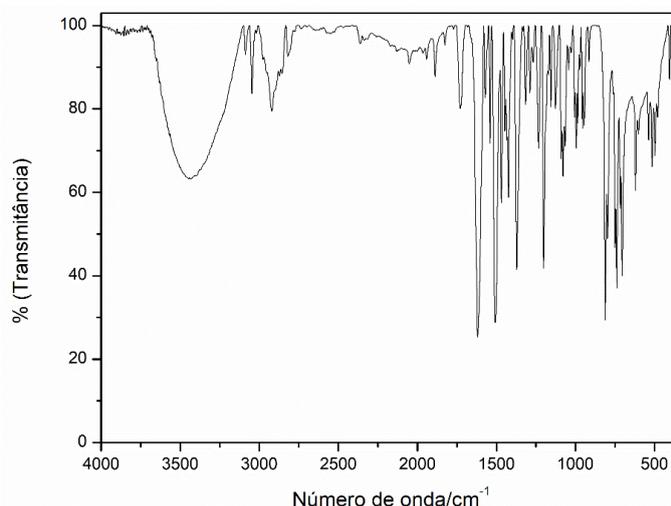


4.3.3.4 Espectro de infravermelho do ligante Oxa-NMe₂

No ligante dimetilado, pode ser observado como nos ligantes anteriores, as bandas de deformação angular fora do plano dos anéis aromáticos em 811 e 705 cm⁻¹. As bandas dos estiramentos da ligação C=C são vistos em 1618 e 1569 cm⁻¹. As bandas de deformações axiais da ligação C-N são encontradas em 1315 e 1288 cm⁻¹ e por fim, a banda de estiramento da ligação C-H dos anéis aromáticos é vista em 3087 e 3047 cm⁻¹.

IV (KBr) em cm⁻¹: $\nu(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 3087-3047; $\nu(\text{C=C})$ 1618-1569; $\nu(\text{C-N}_{\text{ar}})$ 1201; $\delta(\text{C-H}_{\text{ar}})$ 1467; $\nu(\text{C=O})$ 1727.

Figura 26 - Espectro de IV do ligante Oxa-NMe₂ em pastilha de KBr

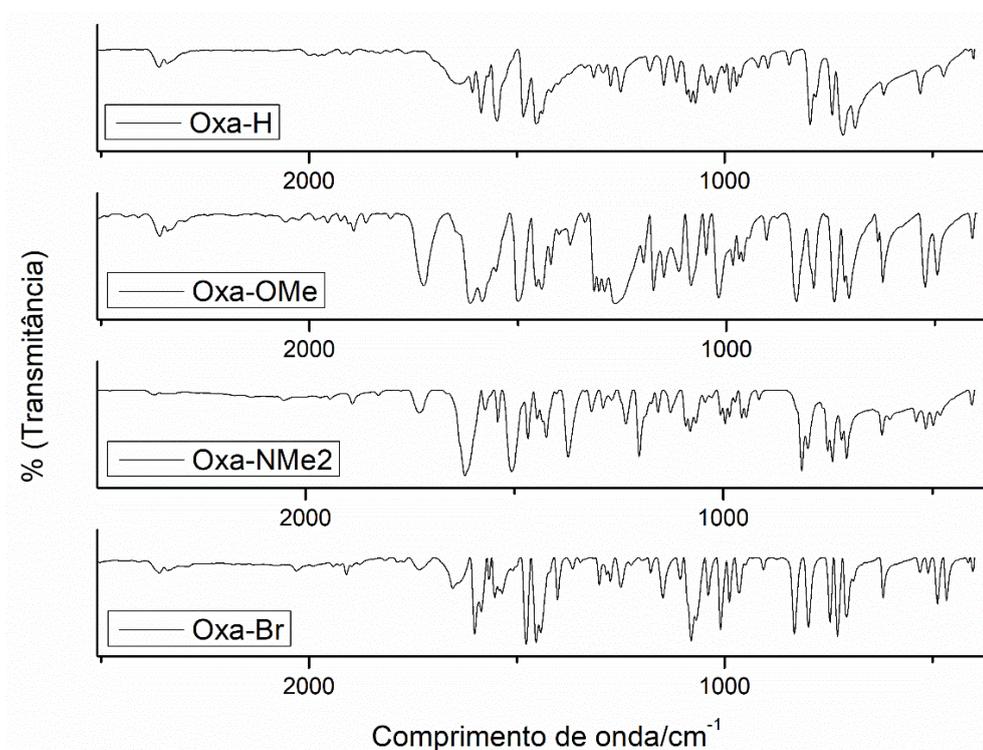


Ao comparar os espectros de infravermelho dos 4 ligantes (Figura 27) é possível observar semelhanças de sinais devido às estruturas serem similares. O sinal que mais se destaca entre eles é o sinal da região de 1700, que se refere à ligação C=O. Devido à ressonância do anel tetrazol, todos os ligantes apresentam esse tipo de ligação em algum momento e, portanto, têm um sinal fraco nessa região. No entanto, ao analisar o ligante metóxi, pode-se observar que o sinal é um pouco mais intenso devido à ressonância do grupo metóxi.

Na região de 1600 cm⁻¹, que é característica das ligações C=C e C=N, é possível observar muitos sinais, pois as moléculas possuem diversas ligações com essa configuração, tanto no anel tetrazol quanto na piridina. Na Tabela 6 pode-se observar os sinais mais relevantes das moléculas.

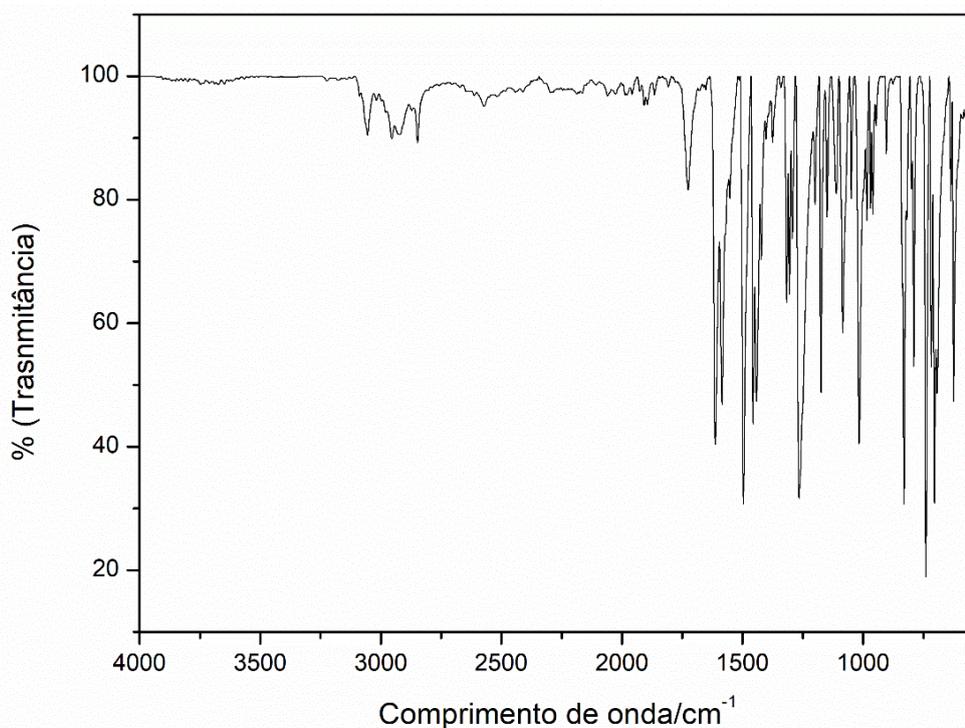
Tabela 6 - Comparação dos sinais dos espectros de IV dos ligantes

Atribuições	Número de onda/cm ⁻¹			
	Oxa-Br	Oxa-H	Oxa-OMe	Oxa-NMe2
v (C-Har)	3072-3050	3100-3056	3088-3055	3087-3047
v (C=C)	1600-1585	1589-1548	1614-1585	1618-1569
v (C-Nar)	1249	1248	1267	1201
δ (C-Har)	1477	1463	1497	1467
v (C=O)	1735	1727	1727	1727

Figura 27 - Comparação dos espectros de infravermelho dos ligantes (zoom)

4.3.3.5 Espectro de infravermelho do complexo Oxa-OMe

Figura 28 - Espectro de IV do complexo C-Oxa-OMe em pastilha de KBr

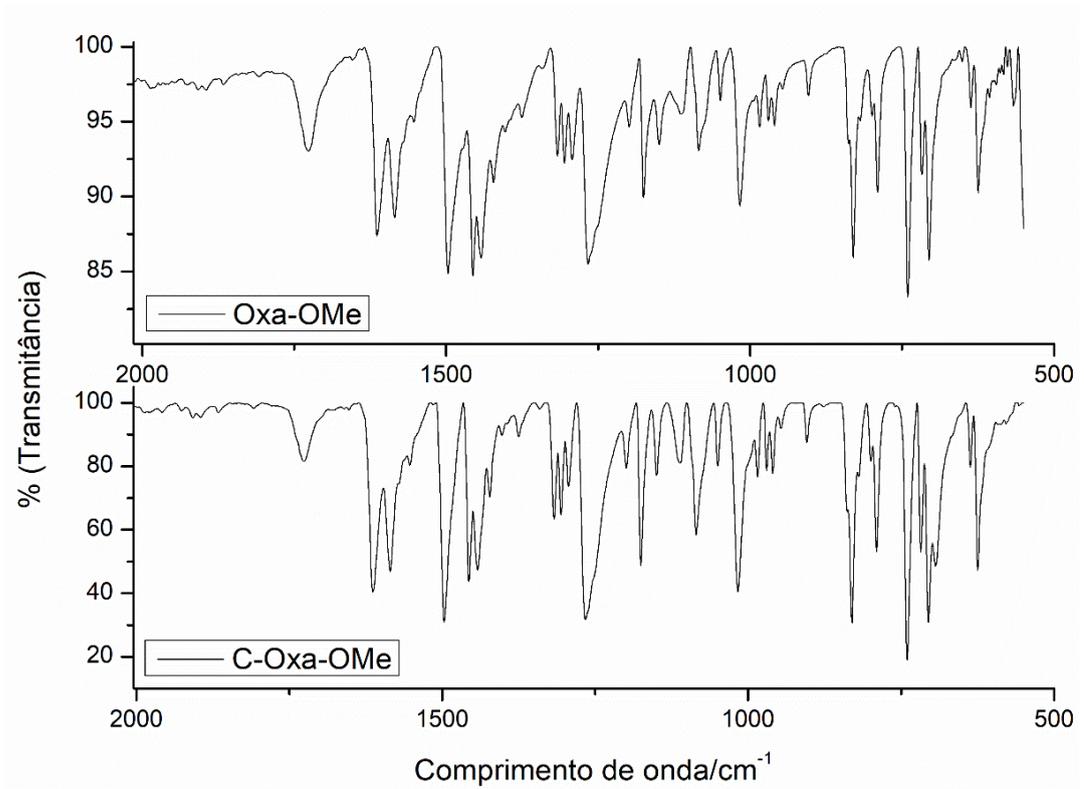


Ao observar a comparação do espectro de infravermelho do ligante com o do complexo é possível analisar alguns deslocamentos de sinais em decorrência da complexação. Na Tabela 7 é possível notar as principais bandas assim como os deslocamentos do ligante para o complexo, indicando que houve o processo de complexação.

Tabela 7 - Comparação dos sinais dos espectros de IV do ligante Oxa-H e seu complexo

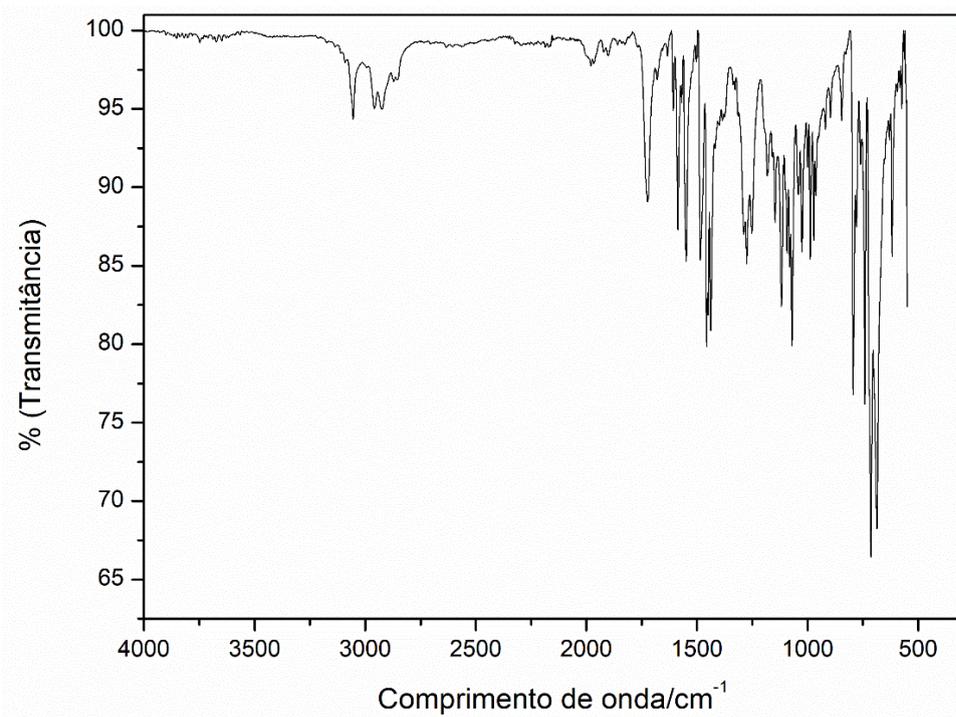
Atribuições	Número de onda/cm ⁻¹	
	Oxa-H	C-Oxa-H
v (C-Har)	3072-3050	3100-3056
v (C=C)	1600-1585	1589-1548
v (C-Nar)	1249	1248
δ (C-Har)	1477	1463
v (C=O)	1735	1727

Figura 29 - Comparação dos espectros de IV do ligante Oxa-OMe e seu complexo



4.3.3.6 Espectro de infravermelho do complexo Oxa-H

Figura 30 - Espectro de IV do complexo C-Oxa-H em pastilha de KBr

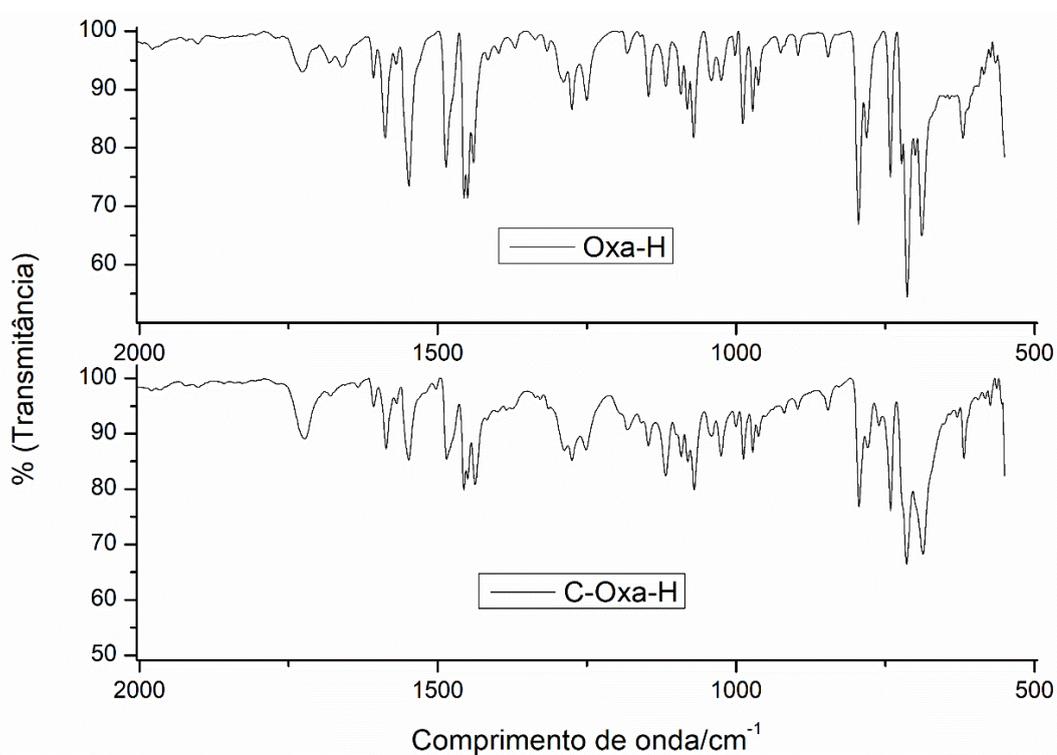


Assim como o complexo anterior, o espectro do ligante Oxa-H em comparação com seu complexo formado exibe deslocamentos sendo indicativo de formação do complexo. Na Tabela 8 é possível observar esses deslocamentos nos sinais relevantes.

Tabela 8 - Comparação dos sinais dos espectros de IV do ligante Oxa-OMe e seu complexo

Atribuições	Número de onda/cm-1	
	Oxa-OMe	C-Oxa-OMe
v (C-Har)	3088-3055	3055
v (C=C)	1614-1585	1613-1585
v (C-Nar)	1267	1266
δ (C-Har)	1497	1497
v (C=O)	1727	1726

Figura 31 - Comparação dos espectros de IV do ligante Oxa-H e seu complexo



4.3.4 Espectrometria de massa (ESI-MS) dos complexos

De modo a obter melhores informações sobre espécies presentes após a dissolução dos complexos foram realizadas medidas de espectrometria de massa (ESI-MS). Os estudos de ESI-MS feitos usando soluções de metanol ou acetonitrila como solvente. Foram preparadas soluções dos complexos (C-Oxa-H e C-Oxa-OMe) em uma concentração de 500 nmol.L⁻¹.

4.3.4.1 Espectrometria de massa complexo C-Oxa-H

Para o complexo oxaH foram observados dois grupos de picos. O primeiro grupo com o máximo (100%) em $m/z = 368,09$ com uma carga 1⁺, foi atribuído ao sistema $[\text{Cu}(\text{Oxa-H})(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{1+}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{CuN}_5\text{O}$), onde o complexo mantém apenas o ligante bidentado em sua estrutura e se quebra em partes pela condição energética do ESI-MS. O segundo grupo com o máximo (100%) em $m/z = 404,06$ com uma carga 1⁺, foi atribuído ao sistema $[\text{Cu}(\text{Oxa-H})(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{1+}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{O}_3$) onde o complexo também mantém apenas seu ligante bidentado ligado ao íon Cu^I. Em experimentos de Espectrometria para compostos de coordenação, devido ao seu alto grau de solvatação é comum que moléculas de solvente formem um aduto e apareçam associadas a massa do composto. Os perfis isotópicos assim como suas respectivas simulações para o C-Oxa-H estão representados na Figura 32 e as representações de cada pico descrito está na Figura 33.⁴⁶

Figura 32 - Perfis isotópicos (preto) e suas respectivas simulações (vermelho) do C-Oxa-H.

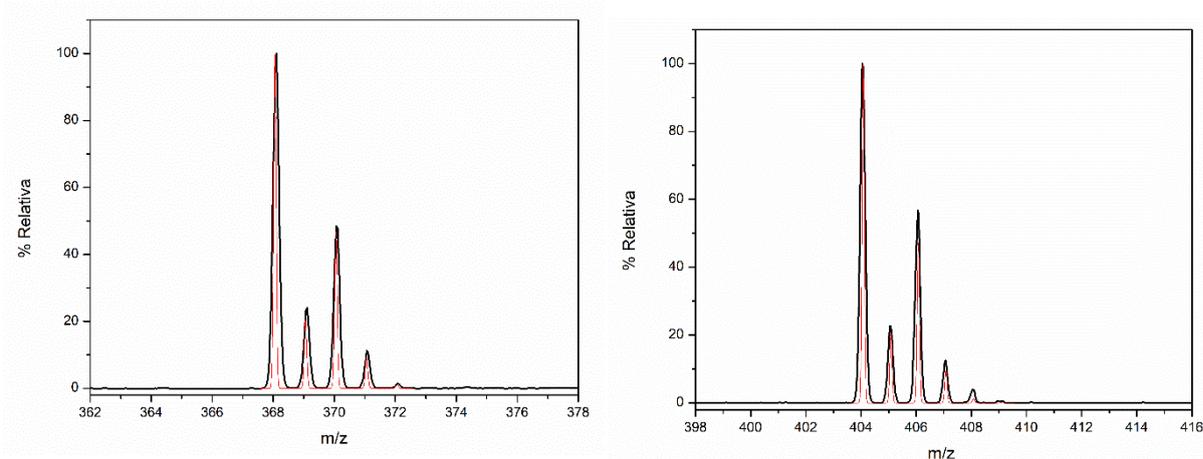
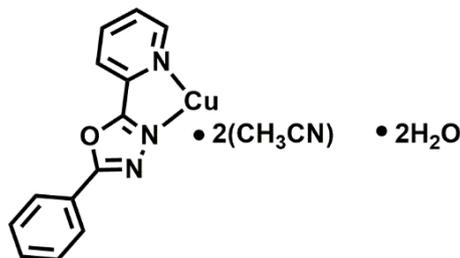
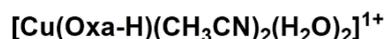
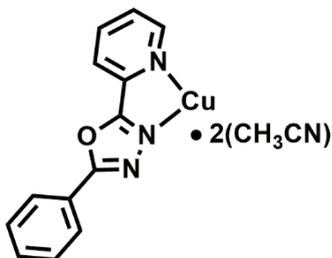


Figura 33 - Representação dos isotópicos do complexo C-Oxa-H



Fonte: Autoria própria

4.3.4.2 Espectrometria de massa complexo C-Oxa-OMe

Para o complexo Oxa-OMe também foram observados dois grupos de picos principais. O primeiro grupo com o máximo (100%) em $m/z = 366,03$ com uma carga $1+$, foi atribuído ao sistema $[\text{Cu}(\text{Oxa-Ome})(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^{1+}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{CuN}_3\text{O}_4$), onde o complexo mantém apenas o ligante bidentado em sua estrutura e se quebra em partes pela condição energética do ESI-MS. O segundo grupo com o máximo (100%) em $m/z = 402,05$ com uma carga $1+$, foi atribuído ao sistema $[\text{Cu}(\text{Oxa-Ome})(\text{CH}_3\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{1+}$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{CuN}_5\text{O}_6$) onde o complexo também mantém apenas seu ligante bidentado ligado ao íon $\text{Cu}(\text{I})$. Assim como no complexo Oxa-H foram observados a formação de adutos com moléculas de solvente. Os dados observados para os dois complexos nos indicam a formação dos complexos, mas pelas condições experimentais do equipamento não foi possível observar o íon molecular. Os perfis isotópicos assim como suas respectivas simulações para o C-Oxa-OMe estão representados na Figura 34 e as representações de cada pico descrito está na Figura 35.⁴⁶

Figura 34 - Perfis isotópicos e suas respectivas simulações do C-Oxa-OMe

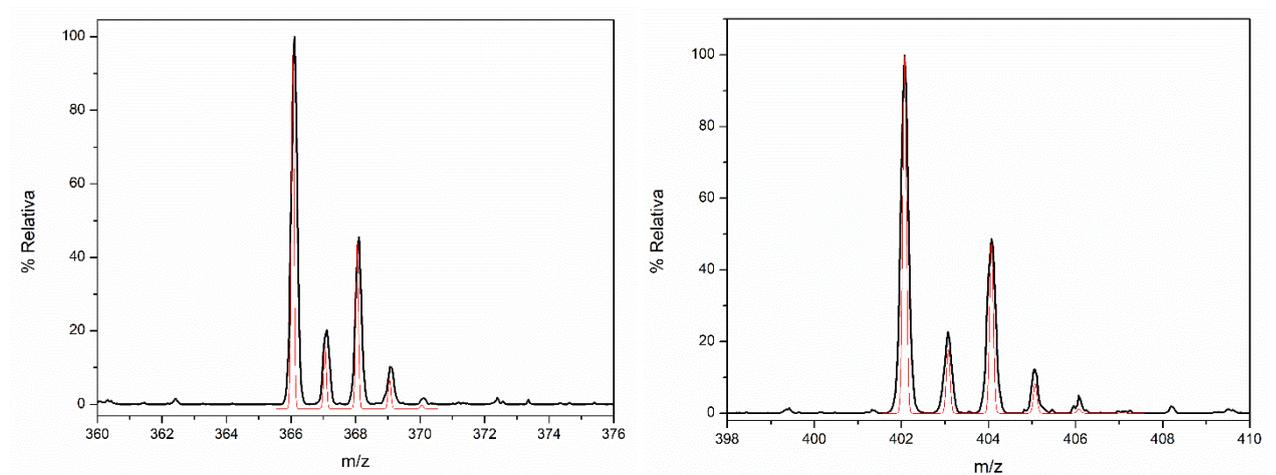
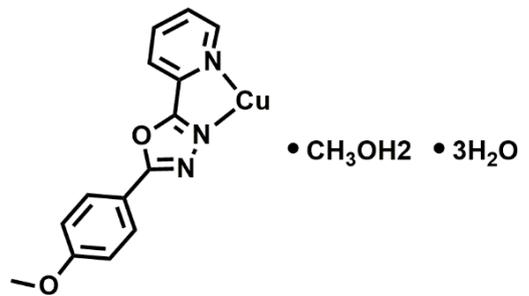
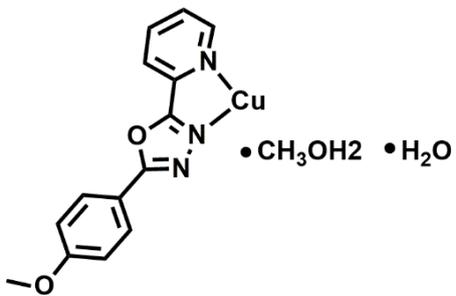


Figura 35 - Representação dos isotópicos do complexo C-Oxa-OMe



Fonte: Autoria própria

4.4 Caracterização fotoquímica

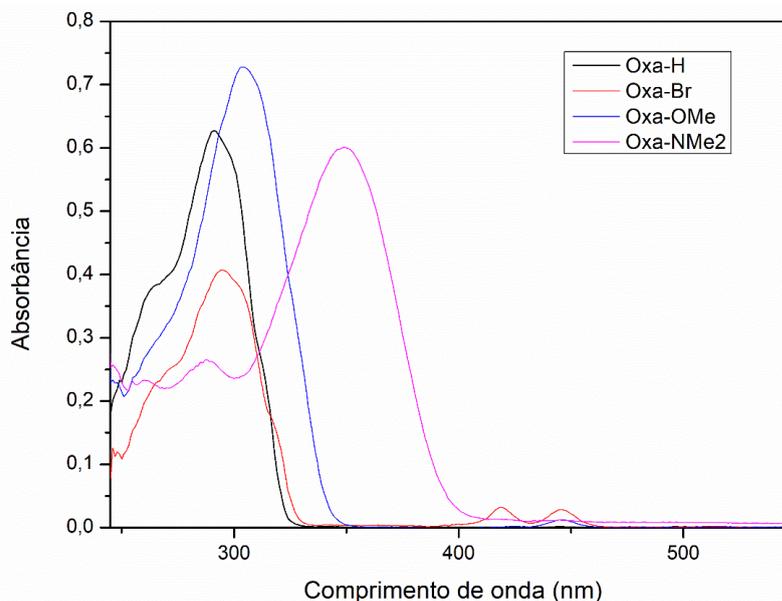
4.4.1 Espectroscopia de UV-Vis dos ligantes

Segundo a literatura⁴⁷, o anel 1,3,4 oxadiazol não apresenta absorção acima de 200 nm, entretanto, devido aos anéis aromáticos e a grupos substituintes presentes nos ligantes o efeito da conjugação dos sistemas aromáticos pode deslocar esses valores para maiores comprimentos de onda. É possível observar que o pico de absorção máxima é comum entre os ligantes e próximo a 300 nm, tendo um pequeno deslocamento, e são correspondentes a transições internas π - π^* . Na tabela 9 observa-se o deslocamento das bandas de acordo com o substituinte do anel. Os grupos doadores de elétrons, como -OMe e -NMe₂ possuem maior grau de conjugação dentro das moléculas, induzindo o deslocamento batocrômico dos máximos de absorção para a região e menor energia e maior comprimento de onda⁴⁸.

Tabela 9 - $\lambda_{\text{máx}}$ dos ligantes no espectro de UV-Vis

Ligante	$\lambda_{\text{máx}}$ / nm
Oxa-H	291
Oxa-Br	294
Oxa-Ome	304
Oxa-NMe ₂	349

Figura 36 - Espectros de UV-Vis dos ligantes a 2×10^{-5} mol.L⁻¹ em clorofórmio



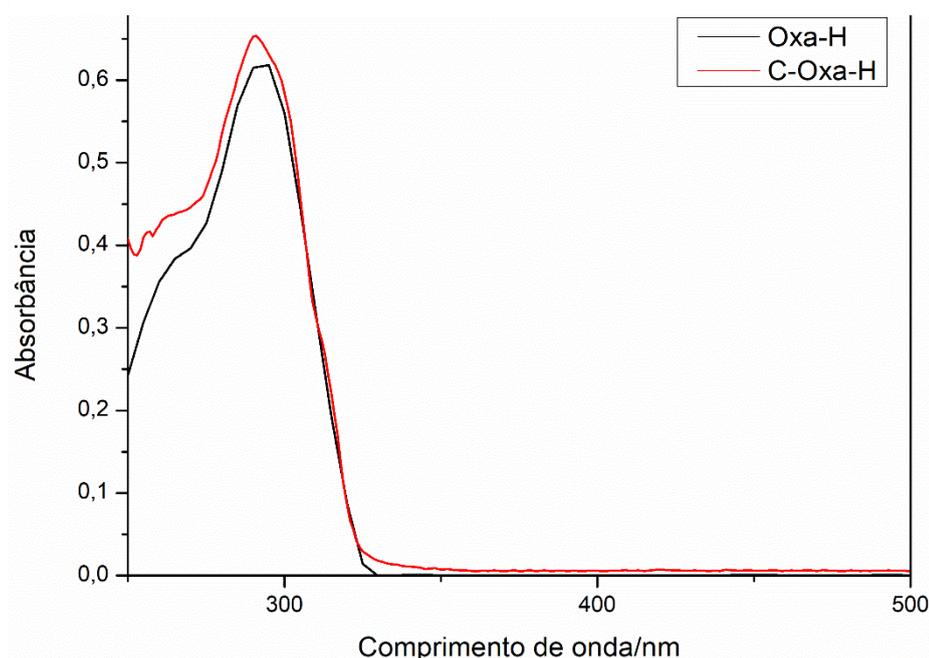
A previsão do deslocamento das bandas de absorção em sistemas aromáticos é tipicamente uma tarefa bastante complexa. A conjugação é a razão pela qual os compostos orgânicos podem absorver a maior parte da luz visível, já que a diferença de energia entre os orbitais π e π^* cai dentro da mesma faixa de energia da luz visível. Como resultado, os elétrons podem ser excitados do nível π para o nível π^* quando a luz visível é absorvida. Existem outros elétrons (além daqueles em ligações π) que podem ser excitados pela absorção de luz visível. Se a molécula possui ligações sigma, sempre existe a possibilidade de uma transição σ para σ^* , na qual um elétron em uma ligação σ é excitado para o nível antiligante. Se a molécula tiver pares isolados, pode haver transições do tipo n (não ligante) para σ^* ou transições n para π^* . No entanto, nenhum deles absorve a luz tão fortemente quanto as transições π para π^* . Essas diferenças estão relacionadas às relações espaciais entre os dois orbitais envolvidos em cada caso, e não às diferenças de energia. Nos nossos sistemas onde existe a presença de sistemas π conjugados e também a presença de grupos funcionais com elétrons não ligantes, para se fazer uma análise mais real precisaríamos medir as energias dos orbitais HOMO e LUMO em cada sistema para podermos fazer esta relação⁴⁹.

4.4.2 Espectroscopia de UV-Vis dos complexos

4.4.2.1 Espectroscopia UV-Vis do complexo C-Oxa-H

Os espectros dos complexos, assim como os dos ligantes, foram obtidos a uma concentração de 2×10^{-5} mol.L⁻¹ em clorofórmio. Na Figura 37 é possível observar somente uma banda mais intensa em cada composto, para o ligante 291 nm e para o complexo correspondente 290 nm e são correspondentes a transições internas $\pi-\pi^*$. Além do pequeno deslocamento dessa banda, o complexo exibe a banda um pouco mais intensa. Pelo aumento dos grupamentos aromáticos nos complexos espera-se que haja um aumento na absorbância, mas esse efeito é muito discreto nesse sistema. Um outro detalhe importante é o deslocamento no complexo para valores de maior energia. Esse comportamento pode ser justificado pela mudança no empilhamento dos sistemas aromáticos (agregados). Normalmente a formação de agregados induzem deslocamentos para menores valores de energia. Como no complexo o efeito é oposto, podemos atribuir a uma dificuldade maior na formação de “pi-stacking”, o que resulta no deslocamento para maiores valores de energia na banda de absorção⁵⁰

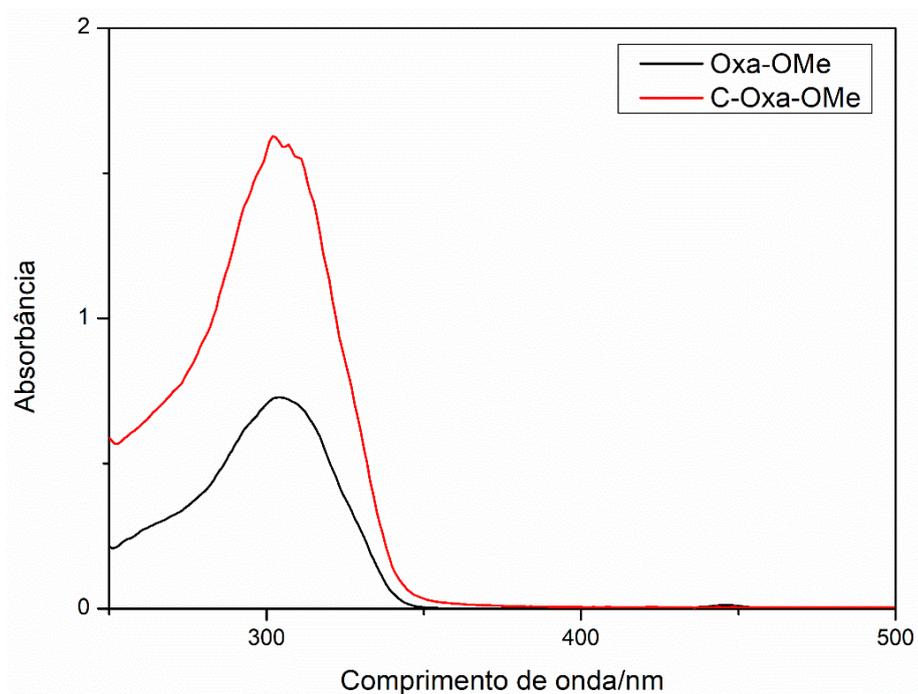
Figura 37 - Espectros de UV-Vis do ligante Oxa-H e seu complexo a 2×10^{-5} mol.L⁻¹ em clorofórmio



4.4.2.2 Espectroscopia UV-Vis do complexo C-Oxa-OMe

Assim como no caso anterior, na Figura 38 é possível observar que o ligante e o complexo apresentam uma banda mais intensa localizada em 304 nm e 302 nm respectivamente e são correspondentes a transições internas π - π^* . Assim como observado no complexo Cu-Oxa-H a banda de absorção do complexo Cu-Oxa-OMe é levemente deslocada e mais intensa.

Figura 38 - Espectros de UV-Vis do ligante Oxa-OMe e seu complexo a 2×10^{-5} mol.L⁻¹ em clorofórmio



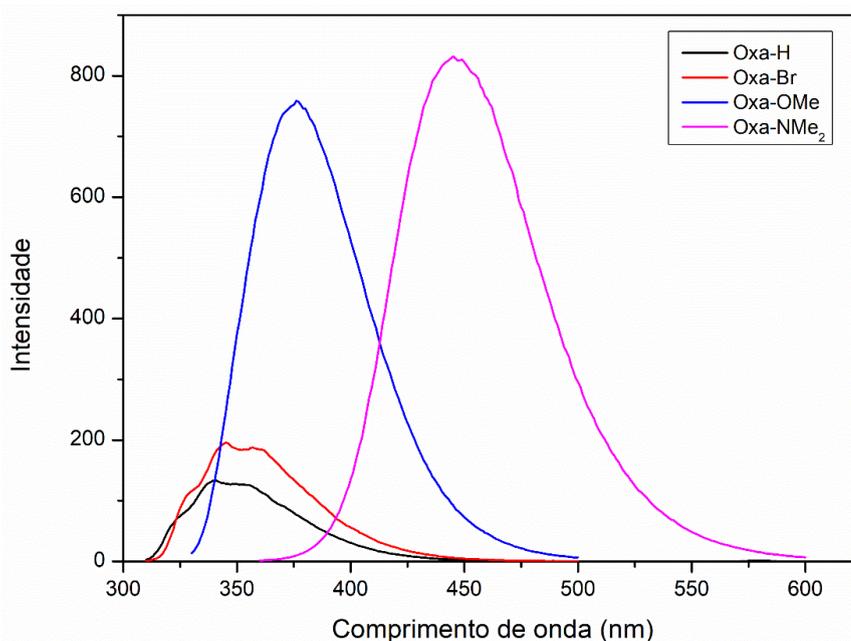
Pela similaridade e também pela proposta dos complexos serem isoestruturais é esperado que ocorra um aumento na absorção (hipercromismo) devido ao maior número de anéis aromáticos vindos do dímero proposto.

4.4.3 Espectroscopia de fluorescência

4.4.3.1 Espectroscopia de fluorescência dos ligantes

Os espectros de fluorescência para os ligantes foram realizados em soluções diluídas ($2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) usando clorofórmio como solvente. Uma das principais razões para a escolha de soluções diluídas é o fenômeno de autoabsorção. Em concentrações maiores (aproximadamente de $10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) a própria energia emitida é absorvida pelas moléculas vizinhas, o que diminui drasticamente o fenômeno da fluorescência. Os espectros medidos estão apresentados na Figura 39.

Figura 39 - Espectros de fluorescência dos ligantes a $2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em clorofórmio



Uma das principais características dos comportamentos de emissão dos ligantes reside na intensidade da luminescência dos ligantes que é significativamente influenciada pelos grupos substituintes. Ao ser inseridos grupos com uma capacidade doadora de elétrons maior, como o grupamento $-\text{NMe}_2$, esse efeito aumenta a densidade eletrônica da molécula aumentando a probabilidade de excitação eletrônica.¹⁴

Existe também, um deslocamento para a região de menor energia de acordo com o grupo substituinte e está demonstrado na Tabela 10, quanto maior o efeito eletrônico (doador) do substituinte, maior o efeito batocrômico observado. Além disso, como característica exclusiva do ligante Oxa-NMe₂ observamos a propriedade de solvatocromismo conforme mostrado na Figura 40. Com o aumento da polaridade do solvente, a emissão é deslocada para a região de menor energia. Como não foi possível a obtenção do complexo com o ligante Oxa-NMe₂ este efeito não foi explorado, mas será alvo de futuros projetos.

Figura 40 - Solvatocromismo do ligante Oxa-NMe₂



Tabela 10 - Comparação dos deslocamentos das bandas de emissão de fluorescência dos ligantes

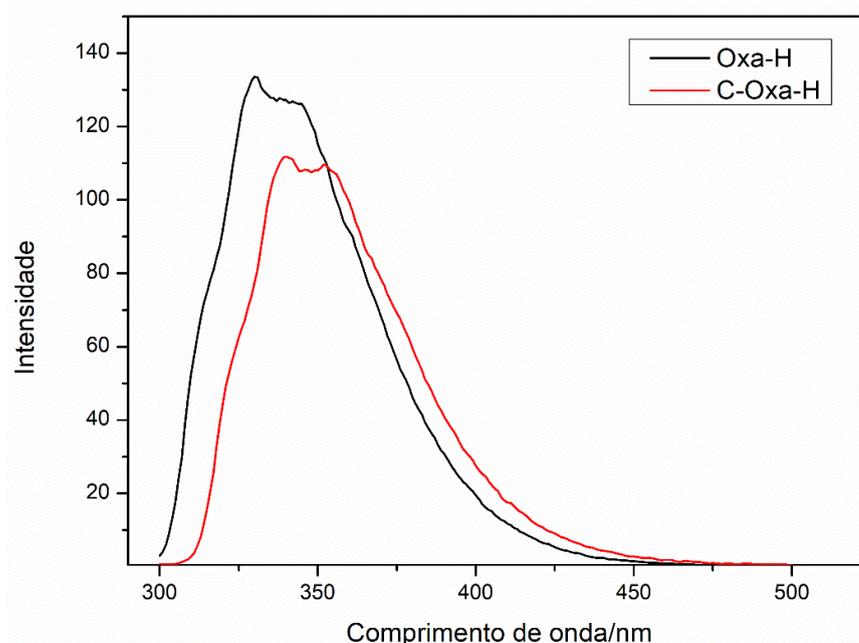
Ligante	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Oxa-H	339
Oxa-Br	345
Oxa-OMe	376
Oxa-NMe ₂	444

4.4.3.2 Espectroscopia de fluorescência do complexo C-Oxa-H

A Figura 41 revela a diferença de deslocamentoda banda entre o ligante Oxa-H e seu respectivo complexo quando excitados no maior pico de absorbância obtido no espectro de UV-Vis ($\lambda_{\text{Exi}} = 290$ nm). O complexo apresentou um deslocamento para a região de menor energia ($\lambda_{\text{Exi}} = 339$ nm) e uma menor intensidade quando comparado ao ligante inicial. Na Figura 45 é possível analisar visualmente essa diminuição de intensidade.

Fazendo uma análise em relação aos graus de liberdade na molécula, vemos um eixo de rotação entre o anel oxadiazol e o anel aromático (fenil). Esse grau de liberdade pode atuar de forma que sua energia pode ser dissipada através das movimentações de ligações, podendo assim reduzir sua capacidade de emitir luz.

Figura 41 - Espectros de fluorescência do ligante Oxa-H e seu complexo



Um trabalho publicado por Yue e colaboradores²⁶ apresentam um efeito oposto. O complexo preparado por eles usando o mesmo ligante Oxa-H (Figura 42) resulta em um aumento da intensidade da fluorescência. Uma das causas sugeridas no texto para esse aumento seria uma forte interação do tipo pi-stacking que aumenta a rigidez do sistema retirando a liberdade de rotação do anel fenil. Esse dado também concorda com o que vimos na espectroscopia eletrônica, onde o deslocamento hipsocrômico, nos indica uma dificuldade da formação do agregado, o que aumentaria o grau de liberdade do anel aromático reduzindo a emissão por fluorescência.

Figura 42 - Representação do complexo $[\text{Cu}(\text{OxaH})(\text{PPh}_3)_2]^{1+}$ conforme publicado por Yue e colaboradores

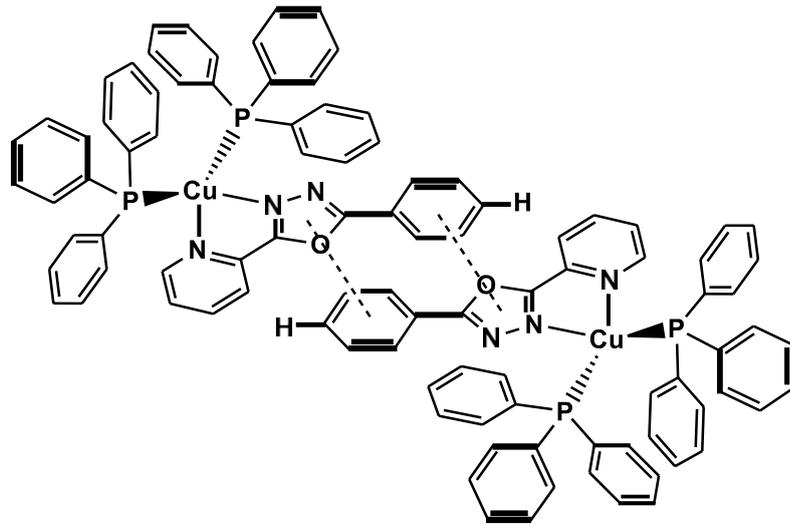


Figura 43 - Luminescência do ligante Oxa-H (esquerda) e seu complexo (direita) quando expostos a luz UV 365 nm



Fonte: Autoria própria

4.4.3.3 Espectroscopia de fluorescência do complexo C-Oxa-OMe

A Figura 44 revela a diferença de intensidade da luminescência entre o ligante Oxa-OMe e seu respectivo complexo quando excitados no maior pico de absorbância obtido no espectro de UV-Vis (302 nm). O complexo apresentou um deslocamento para a região de menor energia (395 nm) e como no complexo anterior, uma menor intensidade de emissão quando comparado ao ligante. Na Figura 45 é possível analisar visualmente essa diminuição de intensidade. Assim como observado no complexo com Oxa-H, o complexo Cu-Oxa-OMe também deve apresentar um certo grau de liberdade na rotação do grupo metóxi-fenil. Logo, uma parte da energia absorvida pode ser dissipada através das movimentações e/ou rotações deste grupo, o que resulta na diminuição de sua capacidade de emitir luz.

Figura 44 - Espectros de fluorescência do ligante Oxa-OMe e seu complexo

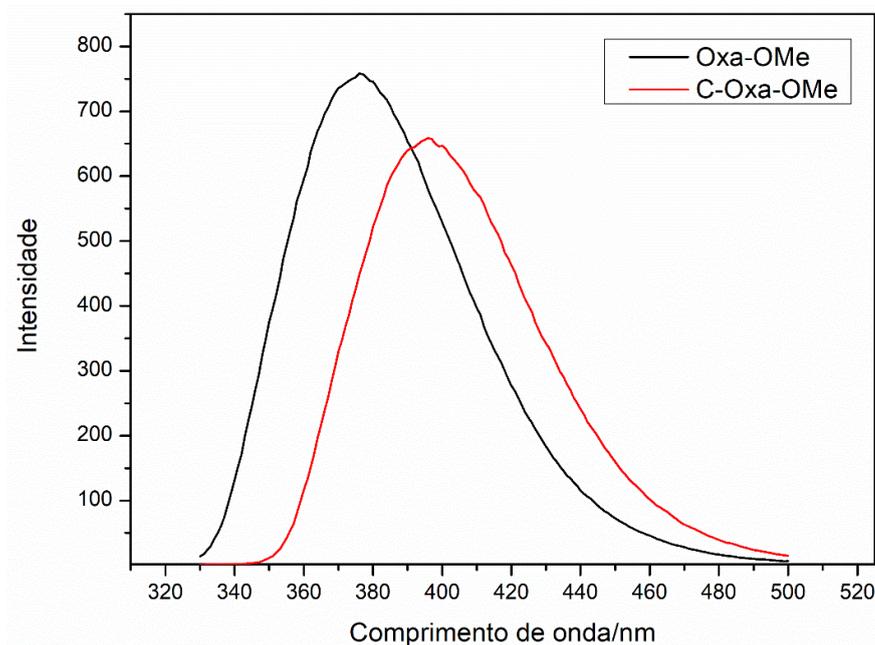


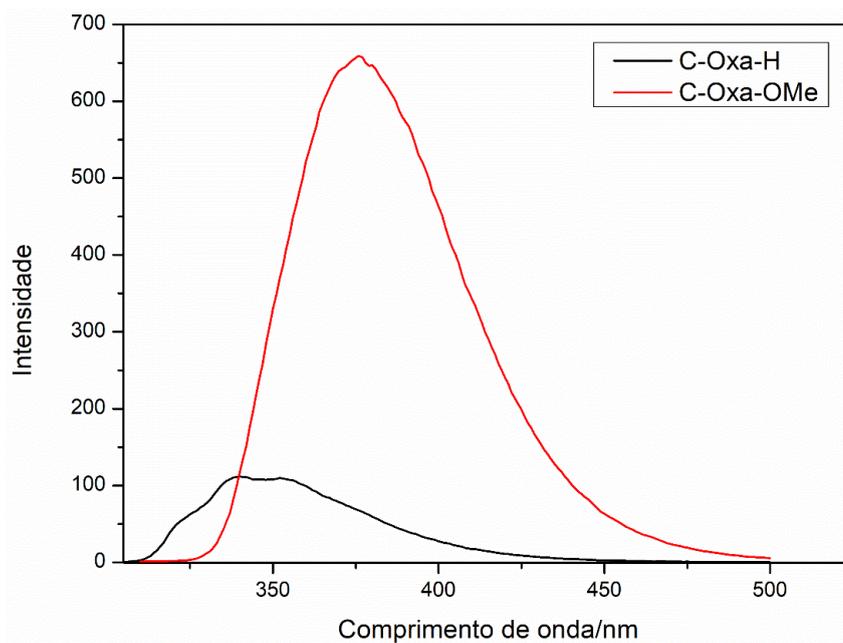
Figura 45 - Luminescência do ligante Oxa-OMe (esquerda) e seu complexo (direita) quando expostos a luz UV 365 nm



Fonte: Autoria própria

Ao comparar a fluorescência dos dois complexos (Figura 46) é possível observar a diferença de intensidade. Semelhante ao observado para os ligantes, essa diferença de intensidade é devido ao grupamento -OMe ser um doador de elétrons, esse efeito aumenta a densidade eletrônica da molécula aumentando a probabilidade de excitação eletrônica quando comparado ao complexo sem substituinte.

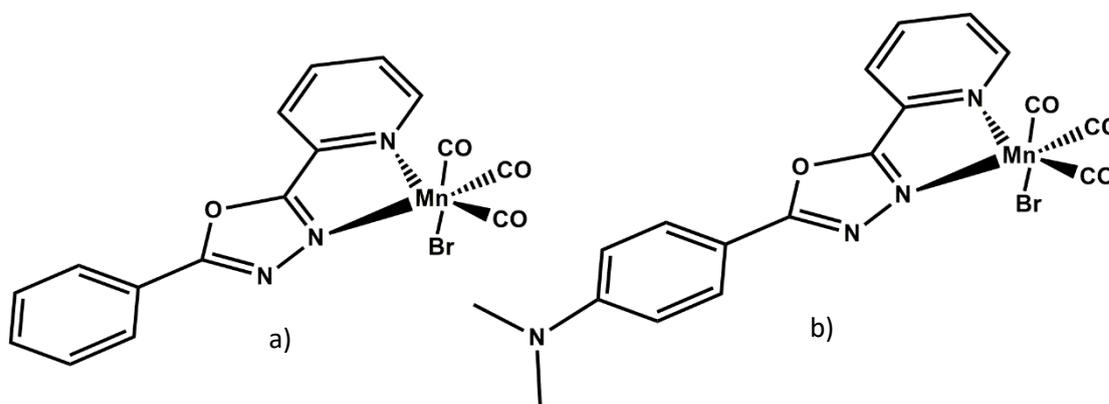
Figura 46 - Comparação dos espectros de fluorescência dos complexos C-Oxa-H e C-Oxa-OMe



5 PROJETO COMPLEMENTAR

Durante o período de mestrado, estabelecemos uma parceria com a Profa. Dra. Rosely Aparecida Peralta, da UFSC, disponibilizando os ligantes Oxa-H e Oxa-NMe₂ para a síntese de complexos de rênio e manganês. Esses complexos foram utilizados com o objetivo de serem estudados na foto-liberação de monóxido de carbono, os chamados PhotoCORMS (do inglês photoactivatable CO-releasing molecules – moléculas liberadoras de CO via fotoativavção). Neste trabalho foram preparados 2 complexos de Mn(I) com os ligantes derivados de Oxadiazol conforme a figura 47. Desta cooperação resultou em um artigo publicado na revista “Inorganic Chemistry”⁵¹

Figura 47 - Complexos sintetizados utilizando os ligantes a)Oxa-H e b)Oxa-NMe₂

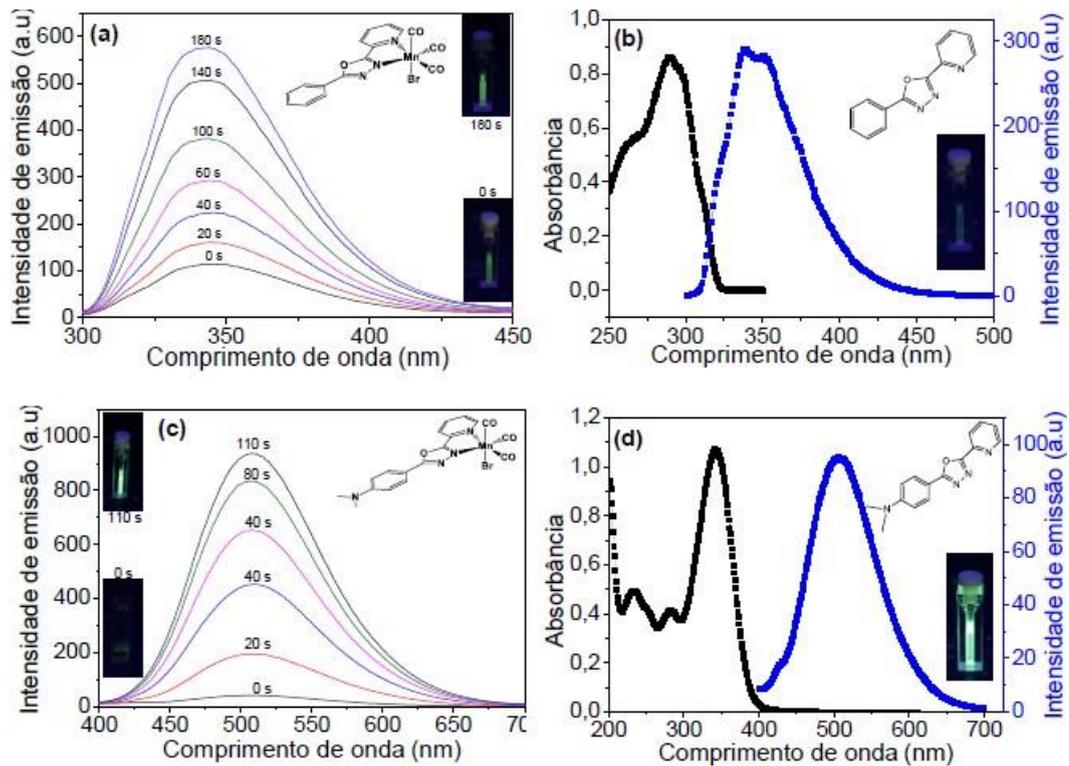


Fonte: Adaptado de Correa Weiss, 2020⁵¹

Os complexos de manganês com ambos ligantes (Figura 47) obtiveram uma alta velocidade de liberação de CO. Além disso, esses dois compostos apresentam características emissivas de luminescência significativas, as quais surgem em decorrência da dissociação dos ligantes durante o processo de foto-indução, os gráficos de emissão e absorção dos ligantes e complexos estão demonstrados na Figura 48. Tal particularidade confere a essas moléculas uma especificidade altamente relevante em potenciais aplicações biológicas, visto que a combinação específica de ligantes possibilita a exibição de luminescência rastreável, bem como de propriedades de "ligar" e "desligar" após a liberação de monóxido de carbono, ou

ainda de propriedades emissivas antes e/ou depois da liberação do CO. Dessa forma, é possível obter um maior controle temporal e local durante a aplicação desses compostos como fármacos em potencial.

Figura 48 - a) Emissão em CH₃CN complexo Oxa-H, b) Espectros de absorção e emissão ligante Oxa-H, c) Emissão em CH₃CN complexo Oxa-NMe₂, d) Espectros de absorção e emissão ligante Oxa-NMe₂



Fonte: Correa Weiss, 2020 ⁵²

6 CONCLUSÕES

Todos os ligantes foram sintetizados e caracterizados através de espectro de ^1H RMN e espectroscopia no infravermelho e se mostraram coerentes com o esperado. Os ligantes também tiveram suas características fotoquímicas estudadas por espectroscopia de UV-Vis e espectroscopia de fluorescência. Foi observado também que o ligante Oxa-NMe₂ possui a característica de solvatocromismo.

Foram sintetizados dois complexos a partir dos ligantes Oxa-H e Oxa-OMe e esses foram caracterizados através de espectro de ^1H RMN, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massa e suas características fotoquímicas estudadas por espectroscopia de UV-Vis e espectroscopia de fluorescência, essa última revelou uma diminuição da intensidade da luminescência dos complexos quando comparado ao seus ligantes iniciais. Para melhor conclusão dos resultados, será feito o estudo de rendimento quântico das moléculas.

Como principais resultados podemos destacar a síntese dos ligantes derivados do heterociclo 1, 3, 4-oxadiazol, sendo 2 deles inéditos (-Br e Ome) e que todos apresentam fluorescência com emissão de luz mesmo no estado sólido ou em solução. Em relação aos complexos C-Oxa-H e C-Oxa-Ome também apresentam fluorescência, mas com intensidade menor e apenas em solução. Para investigar mais a fundo estas questões temos buscado obter cristais para obtenção da estrutura de raios-X dos complexos que nos possibilitará discutir mais a fundo fatores estruturais que estão influenciados nas propriedades de luminescência dos complexos. Em relação aos complexos que não conseguimos obter, a partir dos dados aqui apresentados nos mostram uma direção completar este trabalho finalizando a série de complexos com todos os ligantes aqui sintetizados.

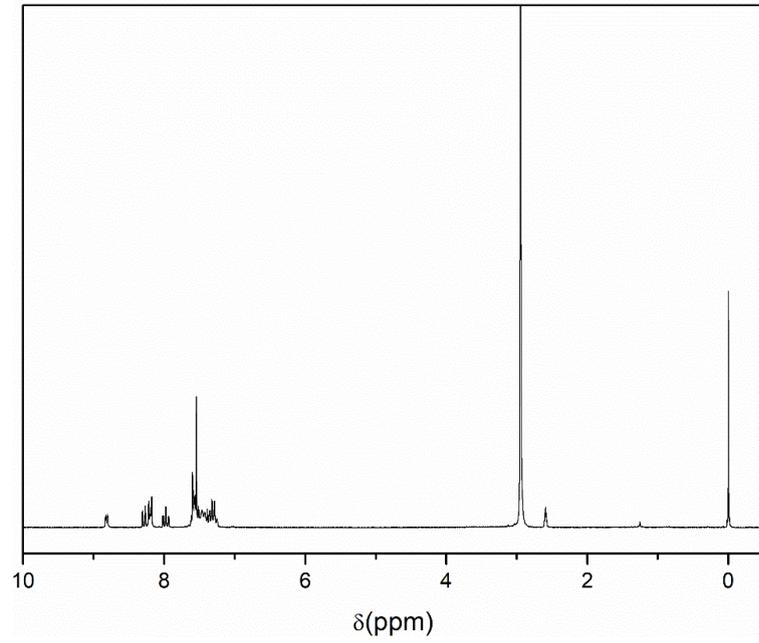
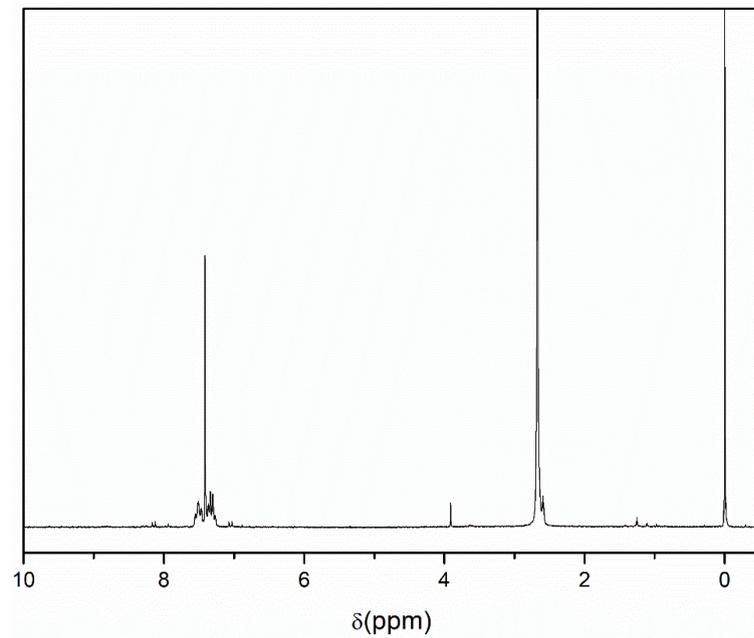
O projeto terá continuidade para a publicação, onde já iniciamos a escrita de um manuscrito, que após a finalização dos resultados aqui pendentes, espera-se publicar um artigo em revista especializada da área. Será investigado o comportamento da trifenilfosfina e o motivo de não ter sido obtido o complexo inicialmente idealizado e a síntese e caracterização dos demais complexos não sintetizados utilizando os ligantes Oxa-NMe₂ e Oxa-Br.

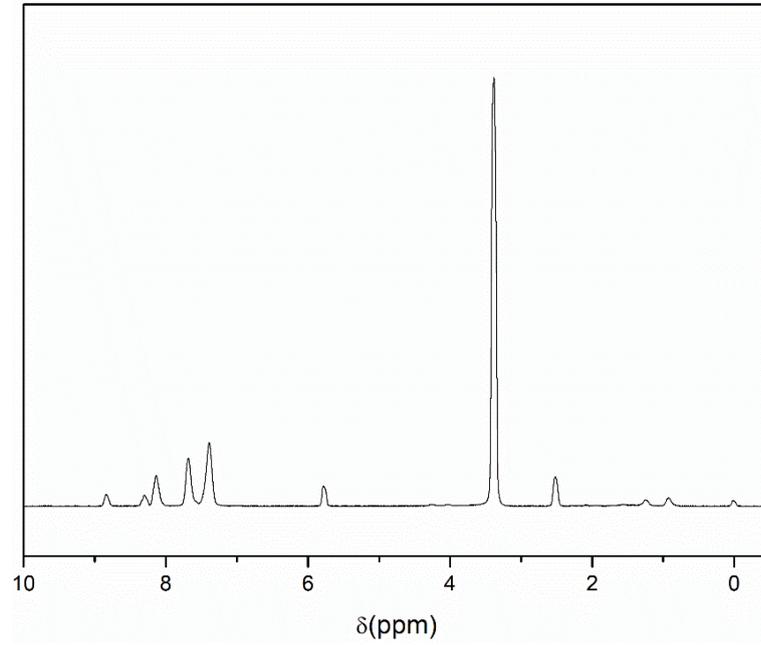
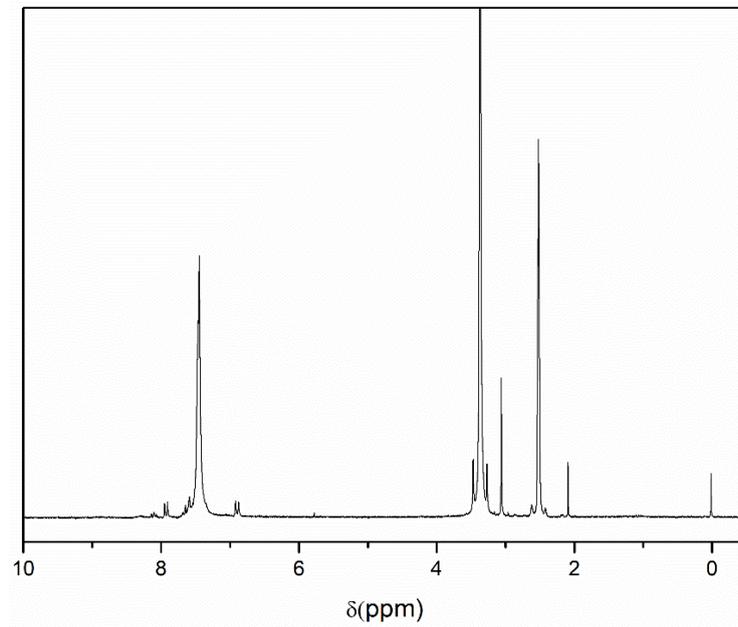
REFERÊNCIAS

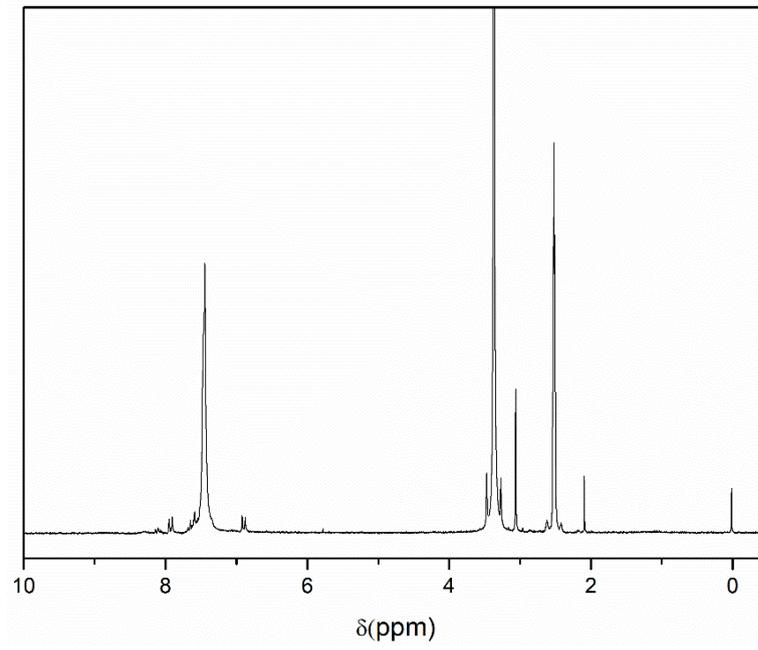
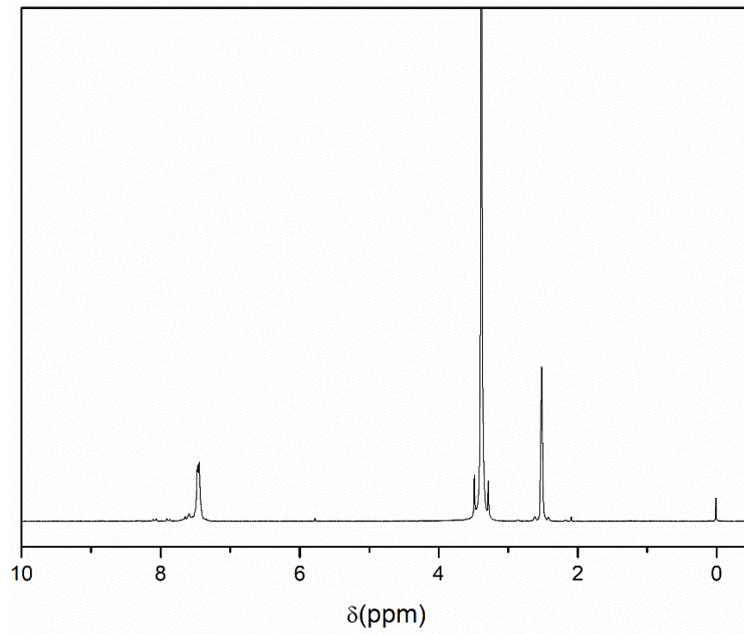
1. Benite, A. M. C., Machado, S. D. P. & Barreiro, E. J. Uma visão da química bioinorgânicamedicinal. *Quim Nova* 30, 2062–2067 (2007).
2. Kaim, W. & Schwederski, B. *Bioinorganic Chemistry : Inorganic Elements*.
3. Roat-malone, R. M. & Wiley, A. J. *CHEMISTRY A Short Course*.
4. Lippard, S. J. & Jeremy, B. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*. (University Science Books, 1994).
5. Martins, D. P., Co-orientador, C. & Mendes, J. F. **Considerações sobre o Papel da Química Bioinorgânica na Saúde Universidade**. (2013).
6. Beraldo, H. **Contribuições da química inorgânica para a química medicinal**. 3–5 (2005).
7. Gabr, M. T. & Pigge, F. C. Platinum(II) Complexes with Sterically Expansive TetraarylethyleneLigands as Probes for Mismatched DNA. *Inorg Chem* 57, 12641–12649 (2018).
8. van Rijt, S. H. & Sadler, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discov Today* 14, 1089–1097 (2009).
9. Estelrich, J., Sánchez-Martín, M. J. & Busquets, M. A. Nanoparticles in magnetic resonanceimaging: From simple to dual contrast agents. *Int J Nanomedicine* 10, 1727–1741 (2015).
10. Elias, J., Dos Santos, A. C., Koenigkam-Santos, M., Nogueira-Barbosa, M. H. & Muglia, V. F. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiol Bras* 41, 263–267 (2008).
11. Ma, D. L., He, H. Z., Leung, K. H., Chan, D. S. H. & Leung, C. H. Bioactive luminescent transition-metal complexes for biomedical applications. *Angewandte Chemie - International Edition* 52, 7666–7682 (2013).
12. Kuplich, M. D **Síntese de novos heterocícl os benzazólicos fluorescentes e sua incorporação em matrizes de celulose** (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007).
13. Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Methods and Applications*. *Methods* vol. 8 (2001).
14. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. (Springer, 2006).
15. Lopes, D. D. **Espectroscopia de Fluorescência Aplicada ao Estudo das Interações de Formação de Nanoestruturas de Peptídeos Contendo Maguemita**. (Universidade Federal de Goiás, 2014).
16. Eduardo, C., Silva, D. A. & Alegre, P. **uso de fluoresceína sódica em tumores da base de crânio: um estudo experimental introdutório com análise quantitativa digital de contraste tumoral**. Dissertação de mestrado (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010).
17. Mello, S. C. **Fosforimetria em temperatura ambiente em substrato de celulose para a determinação de 2 metil indol e 7 metil indol: desenvolvimento de método, validação e avaliação crítica da aplicabilidade da técnica**. (Pontifícia Universidade Católica - Rio de Janeiro, 2008).

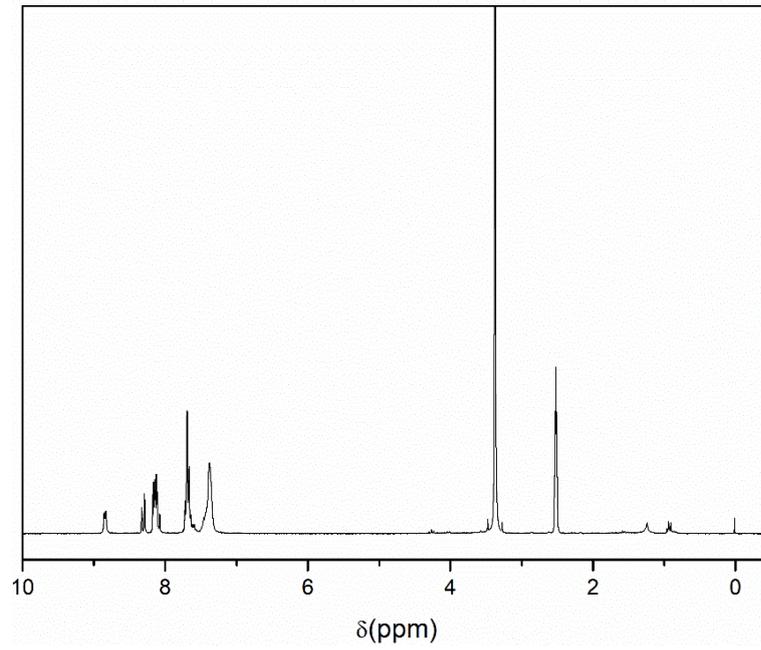
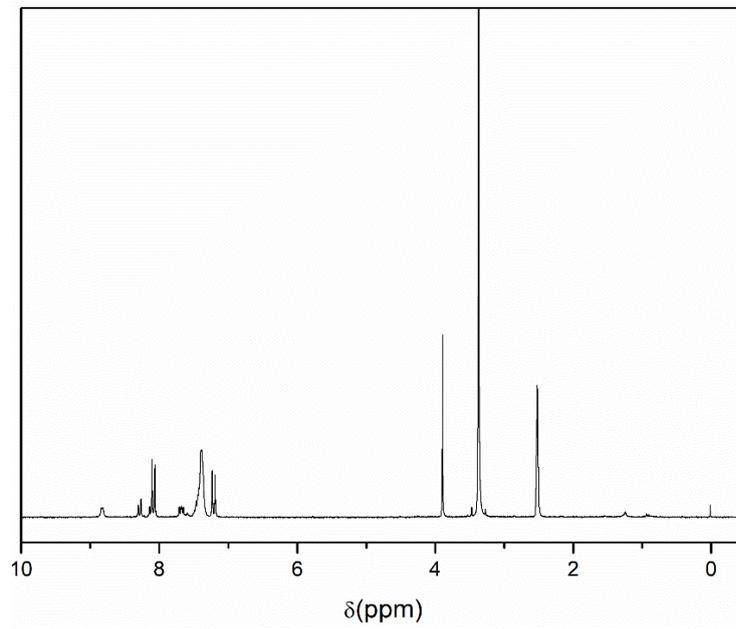
18. Jia, J. H. *et al.* Highly luminescent copper(i) halide complexes chelated with a tetradentate ligand (PNNP): Synthesis, structure, photophysical properties and theoretical studies. ***Dalton Transactions*** **48**, 1418–1426 (2019).
19. Martins, G. B. C., Sucupira, R. R. & Suarez, P. A. Z. A Química e as Cores. ***Revista Virtual de Química*** **7**, 1508–1534 (2015).
20. Ingle, J. D. & Crouch, S. R. ***Spectrochemical analysis***. (Prentice Hall, 1998).
21. Westphal, E. **Síntese De Cristais Líquidos Funcionalizados Contendo o Heterociclo 1,3,4-oxadiazol**. (2013).
22. Schulz, B., Orgzall, I., Freydank, A. & Xü, C. Self-organization of substituted 1,3,4-oxadiazoles in the solid state and at surfaces. ***Adv Colloid Interface Sci*** **116**, 143–164 (2005).
23. Husain, A. & Ajmal, M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. ***Acta Pharmaceutica*** **59**, 223–233 (2009).
24. Katritzky, A. R. & Boulton, A. j. *Advences in heterocyclic chemistry*. ***Elsevier*** (Academic Press, 1996).
25. Safin, D. A., Mitoraj, M. P., Robeyns, K., Filinchuk, Y. & Vande Velde, C. M. L. Luminescent mononuclear mixed ligand complexes of copper(i) with 5-phenyl-2,2'-bipyridine and triphenylphosphine. ***Dalton Transactions*** **44**, 16824–16832 (2015).
26. Shi, L. F., Li, B., Zhang, L. M., Zuo, Q. H. & Yue, S. Synthesis, characterization and striking photoluminescence variation of a series of copper(I) complexes containing oxadiazole ligand. ***Inorganica Chim Acta*** **400**, 91–98 (2013).
27. Yu, T. *et al.* Synthesis, crystal structures and photo- and electro-luminescence of copper(I) Complexes containing electron-transporting diaryl-1,3,4-oxadiazole. ***J Fluoresc*** **24**, 933–943 (2014).
28. Yang, M., Chen, X.-L. & Lu, C.-Z. Efficiently luminescent copper(I) iodide complexes with crystallization-induced emission enhancement (CIEE). ***Dalton Transactions*** (2019) doi:10.1039/C9DT01910C.
29. Bizzarri, C., Hundemer, F., Busch, J. & Bräse, S. Triplet emitters versus TADF emitters in OLEDs: A comparative study. ***Polyhedron*** **140**, 51–66 (2018).
30. Espinoza, S. *et al.* The crystal structure of mono- and di-nuclear copper(I) complexes with substituted triphenylphosphine ligands. ***Polyhedron*** **85**, 405–411 (2015).
31. Vinogradova, K. A. *et al.* Halide impact on emission of mononuclear copper(i) complexes with pyrazolylpyrimidine and triphenylphosphine. ***Dalton Transactions*** **43**, 2953–2960 (2014).
32. Safin, D. A., Mitoraj, M. P., Robeyns, K., Filinchuk, Y. & vande Velde, C. M. L. Luminescent mononuclear mixed ligand complexes of copper(i) with 5-phenyl-2,2'-bipyridine and triphenylphosphine. ***Dalton Transactions*** **44**, 16824–16832 (2015).
33. Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M. & Armstrong, F. ***Inorganic Chemistry***. 864 (2009).
34. Zhang, F. H., Wang, Y. Y., Lv, C., Li, Y. C. & Zhao, X. Q. Luminescent complexes associated with isonicotinic acid. ***J Lumin*** **207**, 561–570 (2019).
35. Baggaley, E., Weinstein, J. A. & Williams, J. A. G. Lighting the way to see inside the live cell with luminescent transition metal complexes. ***Coord Chem Rev*** **256**,

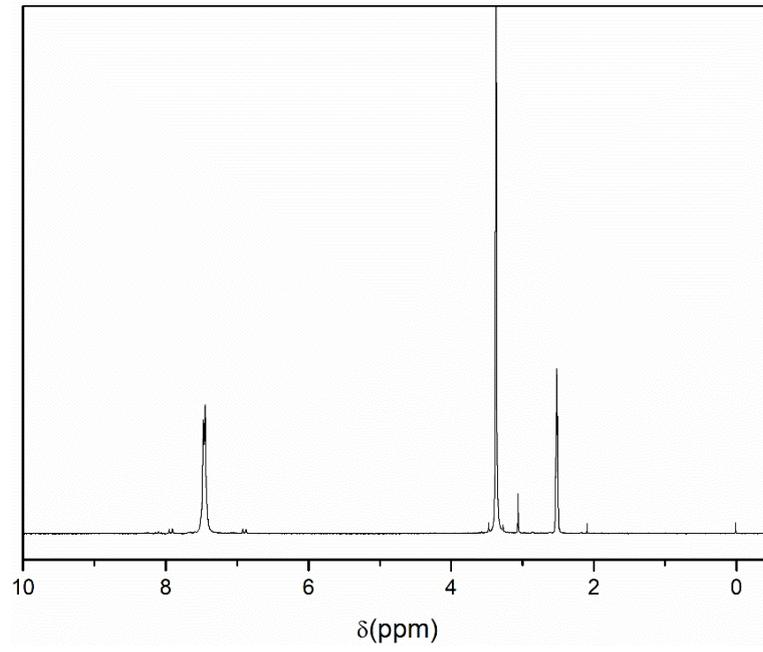
- 1762–1785 (2012).
36. Ni, Y. & Wu, J. Far-red and near infrared BODIPY dyes: Synthesis and applications for fluorescent pH probes and bio-imaging. **Org Biomol Chem** **12**, 3774–3791 (2014).
 37. Domaille, D. W., Que, E. L. & Chang, C. J. Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals. **Nat Chem Biol** **4**, 168–175 (2008).
 38. Wu, C. *et al.* Iridium-based probe for luminescent nitric oxide monitoring in live cells. **Sci Rep** **8**, 8–13 (2018).
 39. Andrushchenko, V. Eu 3+ as a luminescence probe in DNA studies: Structural and conformational implications. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc** **213**, 456–462 (2019).
 40. Wang, W. *et al.* Long-lived iridium(III) complexes as luminescent probes for the detection of periodate in living cells. **Sens Actuators B Chem** **288**, 392–398 (2019).
 41. Chen, J. L. *et al.* Luminescent mononuclear copper(I) heteroleptic complexes with 6-cyano-2,2'-bipyridine. **Inorg Chem Commun** **15**, 65–68 (2012).
 42. Westphal, E., Bechtold, I. H. & Gallardo, H. Synthesis and optical/thermal behavior of new Azophotoisomerizable discotic liquid crystals. **Macromolecules** **43**, 1319–1328 (2010).
 43. Giumanini, A., Chiavari, G., Musiani, M. & Rossi, P. **N-Permethylation of Primary and Secondary Aromatic Amines**. (1980).
 44. FRIZON, Tiago Elias Allievi **Síntese de ligantes fotoluminescentes derivados do heterociclo 1,3,4-oxadiazol** (Universidade Federal de Santa Catarina, 2005).
 45. LOPES, S. M. M. **Reacções de Ciclo-adição na Síntese de Novos Heterociclos Funcionalizados**. 239 (Universidade de Coimbra, 2012).
 46. Camargo, T. P. *et al.* Second-Sphere Effects in Dinuclear FeIII ZnII Hydrolase Biomimetics: Tuning Binding and Reactivity Properties. **Inorg Chem** **57**, 187–203 (2018).
 47. Suwí, J. & Szczepankiewicz, W. **Oxadiazoles**. vol. 1.
 48. Homocianu, M. & Airinei, A. 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. Optical Properties in Pure and Mixed Solvents. **Journal of Fluorescence** vol. 26 1617–1635 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s10895-016-1848-6> (2016).
 49. Masayoshi Nakahara. **The Science of Color**. (Baifukan, 2022).
 50. Deng, Y., Feng, X., Yang, D., Yi, C. & Qiu, X. *Pi stacking in lignosulfonates*. **BioResources** vol. 7 (2012).
 51. Weiss, V. C. *et al.* Luminescent PhotoCORMs: Enabling/Disabling CO Delivery upon Blue Light Irradiation. **Inorg Chem** **59**, 13078–13090 (2020).
 52. Correa Weiss, V. **Estudos Mecanísticos de Novos FotoCORMs de Mn(I) e Re(I) Solúveis em Água ou com Luminescência Rastreável Para Possíveis Aplicações Biológicas**. Universidade Federal de Santa Catarina, 2020

ANEXOS**Anexo 1 - ^1H RMN do C-Oxa-H tentativa de síntese 1****Anexo 2 - ^1H RMN do C-Oxa-OMe tentativa de síntese 1**

Anexo 3 - ¹H RMN do C-Oxa-H tentativa de síntese 2**Anexo 4 - ¹H RMN do C-Oxa-OMe tentativa de síntese 2**

Anexo 5 - ¹H RMN do C-Oxa-NMe2 tentativa de síntese 2**Anexo 6 - ¹H RMN do C-Oxa-Br tentativa de síntese 2**

Anexo 7 - 1H RMN do C-Oxa-H tentativa de síntese 3**Anexo 8 - 1H RMN do C-Oxa-OMe tentativa de síntese 3**

Anexo 9 - 1H RMN do C-Oxa-NMe2 tentativa de síntese 3**Anexo 10 - 1H RMN do C-Oxa-Br tentativa de síntese 3**