



**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

MAXIMIANO FIGUEIRA NETO

**“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
FERROCENILMETILAMINAS E DE SEUS
COMPLEXOS METÁLICOS”**

**NITERÓI
NOVEMBRO DE 2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MAXIMIANO FIGUEIRA NETO

**“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
FERROCENILMETILAMINAS E DE SEUS
COMPLEXOS METÁLICOS”**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Química
Orgânica da Universidade Federal Fluminense
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química Orgânica.

ORIENTADORA:
PROFESSORA DOUTORA MARIA DOMINGUES VARGAS

NITERÓI
NOVEMBRO DE 2008

MAXIMIANO FIGUEIRA NETO

**“SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
FERROCENILMETILAMINAS E DE SEUS
COMPLEXOS METÁLICOS”**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Química
Orgânica da Universidade Federal Fluminense
como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química Orgânica.

BANCA EXAMINADORA



PROFESSORA DOUTORA MARIA DOMINGUES VARGAS (PRESIDENTE DA
BANCA – ORIENTADORA)
(IQ – GQI – UFF)



PROFESSOR DOUTOR JOSÉ CELSO TORRES
(CEFET – UNIDADE NILÓPOLIS)



PROFESSORA DOUTORA NADIA MARIA COMERLATO
(IQ – GQI – UFRJ)

F 475 Figueira Neto, Maximiano
Síntese e caracterização de ferrocenilmetilaminas e de seus complexos metálicos./Maximiano Figueira Neto. –Niterói: [s.n.], 2008
131f.

Dissertação – (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal Fluminense, 2008.

1. Ferroceno. 2. Derivado do ferroceno. 3. Composto organometálico. I. Título.

CDD: 546.621

À minha mãe
Marta G. de Almeida,
o maior tesouro que Deus me deu.

“Ele é a imagem do Deus invisível, o primeiro de toda a criação, pois nEle foram criadas todas as coisas nos céus e na terra, as visíveis e as invisíveis, sejam tronos ou soberanias, poderes ou autoridades; todas as coisas foram criadas por Ele e para Ele. Ele é antes de todas as coisas, e nEle tudo subsiste. Ele é a cabeça do corpo formado pelo seu povo – isto é, sua Igreja – é o princípio e o primeiro dentre os mortos, para que em tudo tenha a supremacia. Pois foi do agrado de Deus que nEle habitasse toda a plenitude, e por meio dEle reconciliasse consigo todas as coisas, tanto as que estão na terra quanto as que estão nos céus, estabelecendo a paz pelo seu sangue derramado na cruz.” (Colossenses 1)

AGRADECIMENTOS

A Deus que é o princípio e o primeiro, a quem eu devo a minha vida.

À surpreendente e paciente querida professora e orientadora **Maria Domingues Vargas**. Nunca poderei esquecer do seu jeito de se relacionar com as pessoas, dos seus conselhos e ensinamentos. Você foi mais do que uma orientadora, mesmo com todo o trabalho que te dei. Você realmente é uma profissional indescritível e admirável. Muito obrigado.

Ao meu grande amigo **Carlos André Florido de Souza** que sempre esteve ao meu lado, desde o início desse trabalho, nos momentos de alegria e dor, e hoje se tornou mais que um amigo para mim, um pai.

Ao meu grande amigo e primo **Carlindo Cosendey**, pelos incentivos e cobranças que me ajudaram a chegar até aqui. (em memória)

Ao meu grande amigo **Acácio Ivo Francisco**, que esteve ao meu lado me socorrendo no laboratório nos momentos difíceis. Obrigado pela sua fiel e leal amizade, sei que sempre posso contar com você.

Ao meu querido amigo **Armando do Nascimento Filho**, que foi simplesmente um grande influenciador e responsável pela minha carreira. Na hora devida foi um amigo, um pai, um psicólogo... Digno de um prêmio pela paciência. Obrigado, porque mesmo querendo parecer um durão e insensível, você foi afetuoso como deveria ser, mesmo me dizendo que qualquer um consegue o que eu consigo (rs). Você me influenciou com seu bom humor e caráter. Obrigado mais uma vez por não ter me deixado desistir.

A todas as pessoas – **Bruno de Almeida Figueira, Carlos Augusto Miller Barros, Clarice de Almeida Gripp, Márcia Rafaela de Almeida Gripp, José Manoel Siqueira da Costa, Elias Almeida Sant' Ana do Vale, Abner de Oliveira Souza** - que mesmo distantes, direta ou indiretamente, contribuíram para realização desse trabalho. Pessoas essas que são mais que amigas.

Ao amigo doutor **José Celso Torres**, pelas pacientes sugestões e ajuda, direcionando o caminho de síntese e caminhada. Obrigado. O tempo foi curto, mas o suficiente para ganhar mais um amigo. Obrigado.

À minha amiga de laboratório **Amanda Porto Neves**, pela análise de difração de raios X e ajuda no laboratório.

Ao grupo da Prof.^a **Letícia Lotufo** da Universidade Federal do Ceará, pela realização dos testes citotóxicos dos compostos.

Ao professor doutor **Maurício Lanznaster**, pelos esclarecimentos das dúvidas e sugestões, e sempre mostrando muita acessibilidade. Muito obrigado.

À Dra. **Annelise Casellato** pelos esclarecimentos com os estudos de voltametria cíclica.

Aos meus companheiros de laboratório: **Gleiciane, Gustavo, Roberta, Francisco, Leonardo, Natália, Júlia e Vanessa**.

Aos funcionários **Rosanna Valitutto Duncan, Joaquim Célio Soares da Silva, Livia Gonelli e Ludmila**, do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UFF, pela competência na realização dos espectros.

À funcionária da UFF **Vânia Braz**, pelos espectros no infravermelho.

À **Central Analítica** da Universidade de São Paulo pela eficiência e rapidez na realização das análises elementares.

À secretária **Lúcia** (Programa de pós-graduação em Química).

A todo o **corpo docente** dos Programas de Pós-Graduação em Química e Química Orgânica.

À **banca examinadora**, por ter aceitado o convite.

À CAPES, pela bolsa concedida.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivos a obtenção de ferrocenilmetilaminas, via reação de condensação entre o ferrocenocarbaldeído e diaminas, e de seus complexos metálicos de Cu(II) e Pt(II). O trabalho enfocou também a síntese de novas aminonaftoquinonas e *bases de Mannich*; além de complexos metálicos envolvendo, na mesma esfera de coordenação do átomo metálico, ligantes do tipo ferrocenilmetilaminas e 1,4-naftoquinon-2-atos.

Os compostos *N*-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina **7**, *N*-(ferrocenilmetil)-*N*,*N*-dimetil-1,2-etanodiamina **8** e *N*-ferrocenilmetil-*N*'-(2-piridilmetil)-1,2-etanodiamina **9**, obtidos na forma de óleos marrons em rendimentos de 88-90%, foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (IV), do ultravioleta-visível (UV-vis), RMN de ¹H uni e bi-dimensional, RMN de ¹³C (APT) e eletroquímica.

Os complexos metálicos de Cu(II) e Pt(II) das ferrocenilmetilaminas **[M(L7)Cl₂]**, **[M(L8)Cl₂]** [M = Cu (97%) Pt (95%)], **[Cu(L9)Cl₂]** (55%) e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl** (88%), assim como o complexo **[Cu(L7)(L10)(CH₃COO)]** (80%, **L10** = 1,4-naftoquinon-2-ato) foram formulados com base nos dados de análise elementar, condutimetria, espectroscopia no IV, UV-vis em solução e no estado sólido, por reflectância difusa, voltametria cíclica, e quando possível por RMN de ¹H uni e bi-dimensional e RMN de ¹³C (APT).

Foram propostas estruturas para os complexos **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L8)Cl₂]**, de acordo com os dados espectroscópicos e analíticos, que indicam uma estrutura dimérica no estado sólido, em que os íons Cu(II) exibem geometria de coordenação pirâmidal de base quadrada (PBQ). Em solução, os dados no UV-vis e os estudos eletroquímicos permitem propor que o solvente DMSO induz a quebra dos dímeros e substitui um dos ligantes cloro, resultando, possivelmente, em moléculas com geometria PBQ.

A estrutura cristalina do complexo **[Cu(L9)Cl₂]** foi determinada por um estudo de difração de raios X em monocristal. O composto cristalizou no sistema monoclinico, grupo espacial P2_{1/n} [a = 10,193(2), b = 19,531(4) e c = 11,736(2) Å; β=107,88(3), Z = 4]. O íon metálico exibe geometria PBQ, com índice de trigonalidade τ = 0,026. Os átomos de nitrogênio do ligante tridentado (2 nitrogênios das aminas e 1 do grupo piridil) se encontram na base da PBQ e os ligantes cloro, em posições axial [Cl(1)] e basal [Cl(2)]. O arranjo cristalino das moléculas de **[Cu(L9)Cl₂]** envolve ligações de hidrogênio entre o Cl(1) apical e o hidrogênio do metanol presente na estrutura, além de uma série de interações Cl(1) –H-C, Cl(2) –H-N e N-H – C₅H₅.

Nos complexos de platina **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl** as aminas ligam-se como nos complexos de cobre (II), de modo bidentado (**L7 e L8**) ou tridentado (**L9**), os ligantes cloro completando a esfera de coordenação quadrática plana, comum aos complexos tetracoordenados de Pt(II).

A citotoxicidade *in vitro* de todos os compostos sintetizados foi avaliada em células MDA-MB-435 (Melanoma – humano), HCT-8 (cólon – humano) e SF295 (cérebro – humano). Verificou-se que nenhuma das amostras apresentou atividade citotóxica significativa.

ABSTRACT

The aims of this work were the syntheses of ferrocenylmethylamines *via* condensation between ferrocenecarboxaldehyde and diamines, and of their Cu(II) and Pt(II) complexes. This work also involved the syntheses of new aminonaphthoquinones and *Mannich bases* and of metal complexes containing in the same coordination sphere a ferrocenylmethylamine and a 1,4-naphthoquinon-2-ate.

N-(ferrocenylmethyl)-1,2-ethanodiamine **7**, *N*-(ferrocenylmethyl)-*N,N*-dimethyl-1,2-ethanodiamine **8**, *N*-ferrocenylmethyl-*N*-(2-pyridilmethyl)-1,2-ethanodiamine **9**, obtained as brown oils, were characterized by infra-red (IR), UV-vis, 1 and 2D ¹H and ¹³C NMR (APT) spectroscopy and cyclic voltammetry.

The Cu(II) and Pt(II) metal complexes of the ferrocenylmethylamines **[M(L7)Cl₂]**, **[M(L8)Cl₂]** [M = Cu (97%) Pt (95%)], **[Cu(L9)Cl₂]** (55%) and **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl** (88%), and complex **[Cu(L7)(L10)(CH₃COO)]** (80%, **L10** = 1,4-naphthoquinon-2-ate) were formulated based on elemental analysis, conductivity, IR spectroscopy, solid state and solution UV-vis spectroscopy, diffuse reflectance, cyclic voltammetry and, when possible, 1D and 2D ¹H and ¹³C NMR (APT) spectroscopy data.

Structures of **[Cu(L7)Cl₂]** and **[Cu(L8)Cl₂]** were proposed based on spectroscopic and analytical data that indicate a dimeric structure in the solid state in which the Cu(II) ions exhibit a square-based pyramidal geometry (SBP). The UV-vis and cyclic voltammetry data in solution suggest that the DMSO solvent induces cleavage of the dimers and substitutes chloro ligand(s), possibly resulting in SBP structure(s).

The crystal structure of complex **[Cu(L9)Cl₂]** was determined by an X-ray diffraction study. The compound crystallized in the monoclinic system, space group P2_{1/n} [a = 10.193(2), b = 19.531(4) and c = 11.736(2) Å; β=107.88(3), Z = 4]. The metal ion exhibits a SBP structure, with trigonality index τ = 0.026. The nitrogen atoms of the tridentate ligand (2 amine nitrogens and 1 pyridyl group) are in a SBP geometry and the chloro ligands, in axial [Cl(1)] and basal [Cl(2)] positions. The crystalline arrangement of the molecules of **[Cu(L9)Cl₂]** involves hydrogen bonds between apical Cl(1) and the methanol hydrogen in the structure, and other interactions among which Cl(1)-H-C, Cl(2)-H-N and N-H-C₅H₅.

In the platinum complexes *cis*-**[Pt(L7)Cl₂]**, *cis*-**[Pt(L8)Cl₂]** and **[Pt(L9)Cl]Cl** the amines are coordinated as in the copper(II) complexes, in a bidentate (**L7 and L8**) or

tridentate fashion (**L9**), the chloro ligands completing the square planar coordination sphere, exhibited by all tetracoordinated Pt(II) complexes.

The cytotoxicity of all the synthesized compounds was evaluated against the following human cancer cell lines: MDA-MB-435 (Melanome), HCT-8 (colon) and SF295 (brain). None of the compounds exhibited significant activity.

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	deslocamento químico
λ	comprimento de onda
ϵ	coeficiente de absorvidade molar
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
APT	“attached proton test”
CDCl_3	clorofórmio deuterado
DMF-d^7	dimetilformamida
DMSO-d^6	dimetilsulfóxido deuterado
COSY	“correlated spectroscopy”
s	singleto
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
dt	duplo tripleto
t	tripleto
m	multipleto
J	constante de acoplamento
P.f.	ponto de fusão
Fc	ferrocenil
CCF	cromatografia em camada fina
UV-vis	ultravioleta visível
MeOH	metanol
EtOH	etanol
ν	freqüência de estiramento
PBQ	pirâmide de base quadrada
BPT	bipirâmide trigonal
THF	tetrahidrofurano
Py	piridina
CCF	cromatografia em camada fina
B:	base no meio biológico
NAD	nicotinamina-adenina-dinucleotídeo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1** – Estrutura do ferroceno.
- Figura 1.2** – Representações estruturais do ferroceno.
- Figura 1.3** – Algumas reações clássicas do ferroceno.
- Figura 1.4** – Estruturas do tamoxifeno **Tx** e do hidroxitamoxifeno **Htx**.
- Figura 1.5** – Estruturas dos hidroxilferrocifenos **Hfc** preparados por Jauen e cols.
- Figura 1.6** – Bases de Schiff cíclicas e acíclicas que contêm o **Fc**.
- Figura 1.7** – Primeiros complexos de platina investigados como agentes citotóxicos.
- Figura 1.8** – Complexos de ferrocenilmetilaminas com Cu(II) e Pt(II).
- Figura 1.9** – Classificação e formas isoméricas orto-quinonoídicas e para-quinonoídicas.
- Figura 1.10** – Estrutura da vitamina K.
- Figura 1.11** – Estrutura do Lapachol.
- Figura 1.12** – Estruturas da β -Lapachona **3** e da α -xiloidona **4**.
- Figura 1.13** – Estruturas dos complexos metálicos de **5**.
- Figura 1.14** – Estruturas das 3-alkil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas.
- Figura 1.15** – Estrutura molecular do complexo de cobre da buparvaquona **5c** determinada por um estudo de difração de raios-X.
- Figura 4.1** – Estrutura da *N*-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina **7**.
- Figura 4.2** – Estrutura da *N*-(ferrocenilmetil)-*N*,*N*'-dimetil-1,2-etanodiamina **8**.
- Figura 4.3** – Estrutura da *N*-ferrocenilmetil-*N*'-(2-piridilmetil)-1,2-etanodiamina **9**.
- Figura 4.4** – Estrutura de 3,3'-(etano-1,1-diil)bis(2-hidroxinaftaleno-1,4-diona).
- Figura 4.5** – Diagrama ORTEP do complexo **[Cu(L9)Cl₂]**.
- Figura 4.6** – Empacotamento cristalino unidimensional do complexo **[Cu(L9)Cl₂]**.
- Figura 4.7** – Espectros no IV de **7** e **[Cu(L7)Cl₂]**.
- Figura 4.8** – Espectros no IV de **8** e **[Cu(L8)Cl₂]**.
- Figura 4.9** – Espectros no IV de **9** e **[Cu(L9)Cl₂]**.
- Figura 4.10** – Estruturas propostas para os complexos de Cu(II).
- Figura 4.11** – Diagramas de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes simetrias.
- Figura 4.12** – **A** Estrutura proposta para os complexos **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L8)Cl₂]** no estado sólido. **B** Estrutura **[CuCl₂(en)]**.
- Figura 4.13** – Voltamograma cíclico de **[Cu(L7)Cl₂]**, em 0,1 mol/L de TBAPF₆/DMSO obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.14 – Voltamograma cíclico de **[Cu(L8)Cl₂]**, em 0,1 mol/L de TBAPF₆/DMSO obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.15 – Voltamograma cíclico de **[Cu(L9)Cl₂]**, em 0,1 mol/L de TBAPF₆/DMSO obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.16 – Espectros no IV de **7**, **10** e **[Cu(L7)(L10)OAc]**.

Figura 4.17 – Voltamogramas cíclicos de: **A [Cu(L7)(L10)OAc]** e **B [Cu(L7)Cl₂]** em 0,1 mol/L de TBAPF₆/DMSO obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.18 – Voltamograma cíclico de **10** em 0,1 mol/L de TBAPF₆/DMSO obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.19 – Voltamograma cíclico de **[Cu(L7)(L10)OAc]**, em 0,1 mol/L de TBAPF₆/Acetonitrila obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100mV s⁻¹. E_{1/2} = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Figura 4.20 – Estrutura proposta para o complexo **[Cu(L7)(L10)OAc]**.

Figura 4.21 – Estruturas de complexos análogos de Pt(II) encontrados na literatura.

Figura 4.22 – Estrutura da *cis*-**[Pt(L7)Cl₂]**.

Figura 4.23 – Estrutura da *cis*-**[Pt(L8)Cl₂]**.

Figura 4.24 – Estrutura da **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**.

Figura 4.25 – Espectros no IV de **7** e *cis*-**[Pt(L7)Cl₂]**.

Figura 4.26 – Espectros no IV de **8** e *cis*-**[Pt(L8)Cl₂]**.

Figura 4.27 – Espectros no IV de **9** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**.

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.1** – Formação reversível do íon ferrocênio.
- Esquema 1.2** – Proposta mecanística do **Fc** no meio biológico.
- Esquema 1.3** – Proposta mecanística da interação do **Fc** com o NAD no meio biológico.
- Esquema 1.4** – Esquema geral da formação das *bases de Schiff*.
- Esquema 1.5** – Ferrocenilaminas obtidas a partir da condensação do ferrocenocarbaldeído com diferentes aminas.
- Esquema 1.6** – Ferrocenilmetilaminas obtidas a partir da condensação da ferrocenilmetilamina **1** com diferentes aldeídos.
- Esquema 1.7** – Espécies geradas in situ: semi-quinona **I** e catecol **II**.
- Esquema 1.8** – Ciclo redox proposto das quinonas.
- Esquema 1.9** – Esquema geral de obtenção de 2-amino-1,4-naftoquinonas.
- Esquema 1.10** – Derivados aminados da lausona, nor-lapachol e lapachol.
- Esquema 2.1** – Ferrocenilmetilaminas a serem obtidas.
- Esquema 2.2** – Complexos de Cu(II) a serem obtidos.
- Esquema 4.1** – Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina **6**.
- Esquema 4.2** – Síntese das ferrocenilmetilaminas.
- Esquema 4.3** – Mecanismo proposto para obtenção das ferrocenilmetilaminas.
- Esquema 4.4** – Tentativas de síntese das aminonaftoquinonas.
- Esquema 4.5** – Reação de formação das *Bases de Mannich*.
- Esquema 4.6** – Proposta mecanística para a formação de *Bases de Mannich* a partir da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona.
- Esquema 4.7** – Reações de complexação das ferrocenilmetilaminas e 1,4-naftoquinon-2-atos com sais de Cu^{2+} .
- Esquema 4.8** – Reações de complexação de ferrocenilmetilaminas com sais de Pt(II).
- Esquema 4.9** – Reação de complexação das ferrocenilmetilaminas obtidas com $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$.

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Resultados das análises elementares dos complexos sintetizados e com resultados não satisfatórios.

Tabela 3.2 – Resultados das análises elementares dos complexos das naftoquinonas sintetizados e com resultados não satisfatórios.

Tabela 4.1 – Distâncias (Å) e ângulos de ligação ($^{\circ}$) mais importantes de em **[Cu(L9)Cl₂]**.

Tabela 4.2 – Dados de espectroscopia no UV-vis dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]**, **[Cu(L8)Cl₂]** e **[Cu(L9)Cl₂]** e das aminas **7-9**, em solução.

Tabela 4.3 – Dados de espectroscopia no UV-Vis no estado sólido, por reflectância difusa, dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]**, **[Cu(L8)Cl₂]** e **[Cu(L9)Cl₂]**.

Tabela 4.4 – Dados de voltametria dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]**, **[Cu(L8)Cl₂]** e **[Cu(L9)Cl₂]** e das aminas **7-9** em 0,1 mmol de soluções de TBAPF₆/DMSO obtidos a 0,1 V/s com um eletrododo de trabalho carbono vítreo. $E_{1/2}$ (Fc/Fc⁺) = 0,55 V vs Ag/AgCl .

Tabela 4.5 – Dados de espectroscopia no UV-vis de **7**, **10** e **[Cu(L7)(L10)OAc]**, em DMSO.

Tabela 4.6 – Dados de voltametria dos complexos **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em 0,1 mmol de soluções de TBAPF₆/DMSO obidos a 0,1 V/s com um eletrododo de trabalho carbono vítreo. $E_{1/2}$ (Fc/Fc⁺) = 0,55 V vs Ag/AgCl .

Tabela 4.7 – Atividade citotóxica dos compostos sintetizados em linhagens de células tumorais humanas de MDA-MBA435 (leucemia promielocítica), HCT-8 (carcinoma de cólon) e SF295 (cérebro). Doxirrubicina foi usada como controle positivo.

ÍNDICE

CAPÍTULO 01 – Introdução

1.1 – Ferroceno	1
1.1.1 – Aspectos gerais	1
1.1.2 – Atividades biológicas dos derivados do ferroceno	3
1.1.2.1 – Atividade anti-câncer	3
1.1.2.2 – Ferroceno no meio biológico	6
1.2 – Base de <i>Schiff</i>	7
1.3. – Complexos metálicos e atividade anti-câncer	10
1.4 – Quinonas	13
1.4.1 – Aspectos gerais	13
1.4.2 – Atividade farmacológica das quinonas	15
1.4.3 – Aminonaftoquinonas	16
1.4.4 – Naftoquinonas e seus complexos metálicos	18

CAPÍTULO 02 – Objetivos

2.1 – Objetivos específicos	20
-----------------------------	----

CAPÍTULO 03 – Experimental

3.1 – Materiais, equipamentos e métodos	22
3.2 – Síntese dos ligantes	25
a) Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina	25
3.2.1 – Procedimento geral para a síntese das ferrocenilmetilaminas 7-9	25
3.2.2 – Reações da 2-metóxi-1,4-naftoquinona com 6 e 7 visando às respectivas 2-amino-1,4-naftoquinonas	27
3.2.3 – Investigações de reações de <i>Mannich</i>	28
3.3 – Sínteses dos complexos	28
3.3.1 – Sínteses dos complexos de Cu(II) com L7 e L8	29
3.3.1.1 – Síntese do complexo [Cu(L9)Cl ₂]	31
3.3.1.2 – Sínteses dos complexos de Cu(II) com naftoquinonas	31
3.3.2 – Sínteses dos complexos de Pt(II)	33

CAPÍTULO 04 – Resultados e Discussão

4.1 – Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina 6	35
4.2 – Síntese e caracterização das ferrocenilmetilaminas	35
4.3 – Tentativa de síntese de novas 2-amino-1,4-naftoquinonas	39
4.4 – Tentativa de síntese de novas <i>Bases de Mannich</i> com as aminas 6 e 7	41
4.5 – Sínteses dos complexos	44
4.5.1 – Sínteses dos complexos de Cu(II) das aminas 7-9	44
4.5.1.1 – Estrutura molecular e cristalina do complexo [Cu(L9)Cl ₂]	45
4.5.1.2 – Espectroscopia no infravermelho (IV)	47
4.5.1.3 – Espectroscopia eletrônica	50
4.5.1.4 – Estudos eletroquímicos	53
4.5.2 – Sínteses dos complexos de Cu(II) contendo ligantes 7-9 e naftoquinonato	56
4.5.2.1 – Espectroscopia no infravermelho (IV)	57
4.5.2.2 – Espectroscopia eletrônica	58
4.5.2.3 – Estudos eletroquímicos	59
4.5.3 – Síntese dos complexos de Pt(II)	62
4.5.3.1 – Ressonância magnética nuclear (RMN)	64
4.5.3.2 – Espectroscopia no infravermelho (IV)	66
4.5.3.3 – Estudos eletroquímicos	69
4.6 – Avaliação da atividade anti-câncer dos compostos sintetizados	70

CAPÍTULO 5 – Conclusões e perspectivas

5.1 – Conclusões	71
5.2 – Perspectivas	73

ANEXO I	74
----------------	----

ANEXO II	126
-----------------	-----

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Ferroceno

1.1.1 – Aspectos Gerais

A química organometálica e a bioquímica têm se fundido nas últimas duas décadas num novo campo de pesquisa: a química bioorganometálica. Essa nova área de pesquisa envolve a síntese de novos compostos organometálicos e o estudo das suas atividades biológicas contra, como por exemplo o câncer e a malária.

Nos últimos anos, o uso do ferroceno (Figura 1.1) e derivados na química bioorganometálica vem crescendo rapidamente. O interesse nesta molécula deve-se, principalmente, às suas propriedades redox.¹

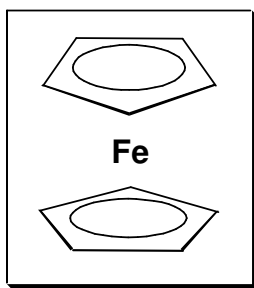


Figura 1.1 – Estrutura do ferroceno.

O ferroceno foi sintetizado pela primeira vez em 1951 por Pauson e Kealy.² Este metalloceno apresenta-se como um sólido laranja relativamente estável.

Nos metallocenos, um átomo metálico, geralmente advindo da primeira série de transição, liga-se através de interações π a dois anéis aromáticos, tais como ciclopentadienil, ciclo-heptatrienil, ou sistemas benzênicos.³ O metal encontra-se perpendicular ao plano do anel, ligando-se a ele através da sobreposição do sistema π dos anéis com os orbitais d do metal. Nas fórmulas estruturais, as ligações internas dos metallocenos são convencionalmente representadas por uma única ligação metal-anel e podendo também ser omitida (Figura 1.2).³

¹ Fouda, M.F.R.; Abd-Elzaher, M.M; Abdelsamaia, R.A.; Labib, A.A. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 613.

² Pauson, P.L.; Kealy, T.J. *Nature*, **1951**, *168*, 1039.

³ Kelkar, V.D.; Gokhale, R.R. *Polish J. Chem.*, **1998**, *72*, 655.

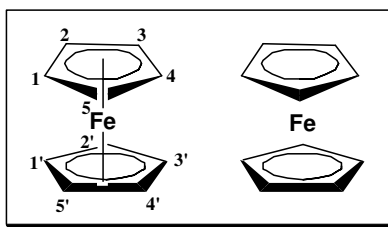


Figura 1.2 – Representações estruturais do ferroceno.³

A química do ferroceno é extremamente rica, e por esta razão, é tema de vários livros-texto^{4,5} e de um número extenso de patentes.⁶

Ele pode participar de uma série de reações clássicas na química orgânica (Figura 1.3).⁷ A partir do ferroceno pode-se gerar o ferrocenocarbaldeído, substrato essencial para a síntese de ferroceniliminas. Reage com butil-lítio, com a geração do lítio-ferroceno, e os derivados mono e di-litiados são portas de entrada para uma variedade de compostos, sendo materiais de partida para a síntese de moléculas complexas, como por exemplo de ligantes difosfinas quelantes, empregados em síntese quiral e catálise.

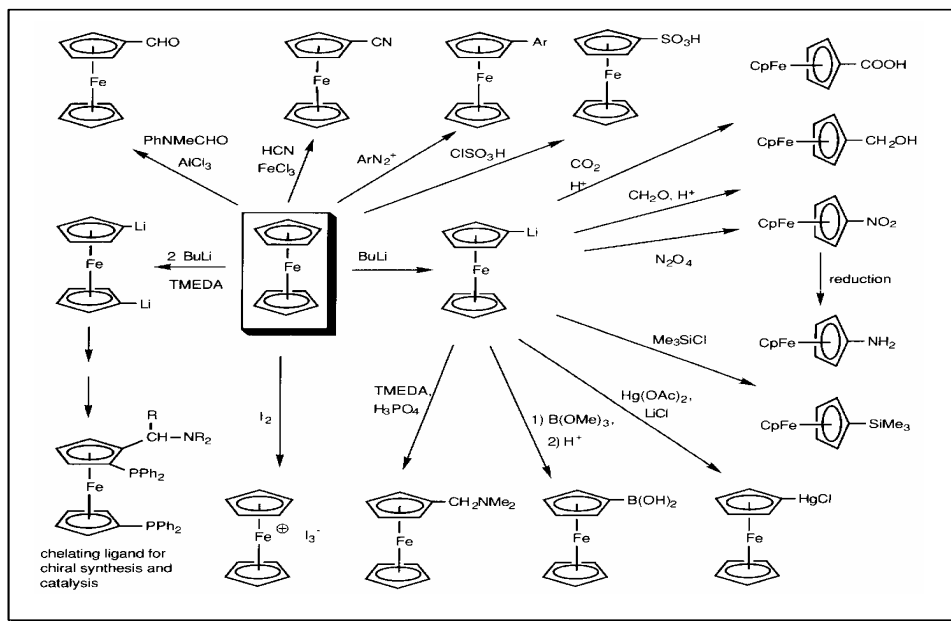


Figura 1.3 - Algumas reações clássicas do ferroceno.

⁴ Long, N.J. *Metalocenes: An Introduction to Sandwich Complexes*, Blackwell Science, London, **1998**.

⁵ Togni, A.; Hayashi, T. Editors. *Ferrocenes*, VCH, Weinheim **1995**.

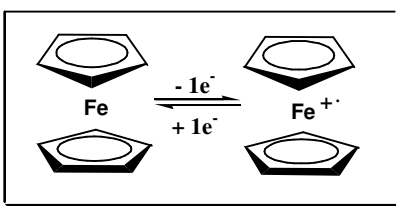
⁶ Antônio, L.M. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, 2008.

⁷ Bochmann, M. *Organometallics 2: Complexes with transition metal-carbon π -bonds*, Oxford Chemistry Primers, **1994**.

1.1.2 – Atividades Biológicas dos Derivados do Ferroceno

Compostos contendo o grupo ferrocenil (**Fc**) apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, dentre as quais: atividade citotóxica,⁸ antitumoral,^{9,10} antimalarial,¹¹ fungicida¹² e clivagem de DNA.¹³

A atividade biológica dos derivados do ferroceno está relacionada com suas propriedades de oxi-redução, as quais se devem à sua capacidade em se oxidar reversivelmente, gerando espécies do tipo cátion-radical – íon ferrocênio (Esquema 1.1).¹⁴



Esquema 1.1 – Formação reversível do íon ferrocênio.

1.1.2.1 - Atividade anti-câncer

O câncer é uma classe de doenças caracterizada pela multiplicação celular descontrolada e pela habilidade que as células tumorais possuem de invadir diversos tecidos. O câncer pode ser tratado por vários métodos, porém a quimioterapia é uma das principais armas na luta contra a doença. Esta técnica consiste na utilização de drogas que têm a capacidade de destruir as células cancerosas.¹⁵

O câncer de mama, em especial, é o mais comum entre as mulheres.¹⁵ Os tumores são divididos em dois grupos que são distinguidos pela presença [ER(+)] ou ausência [ER(-)] do receptor de estrogênio. Aproximadamente 2/3 de todos os casos pertencem ao tipo ER+, que é susceptível à terapia hormonal através de moduladores seletivos do receptor de estrogênio. Na linhagem de células do tipo ER+, há dois outros tipos de receptores, ER α e ER β .¹⁶

⁸ (a) Top, S.; Tang, J.; Vessieres, A.; Carrez, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *Chem. Commun.* **1996**, 955. (b) Meunier, P.; Ouattara, I.; Gautheron, B.; Tirouflet, J.; Camboli, D.; Besancon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 351.

⁹ Koepf-Maier, P.; Koepf, H.; Neuse, E.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 456.

¹⁰ Koepf-Maier, P.; Koepf, H. *Drugs Future* **1986**, 11, 297.

¹¹ Biot, C.; Francois, N.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Poulain, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 839.

¹² Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kim, H.-S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1657.

¹³ Baldoli, C.; Maiorana, S.; Licandro, E.; Zinzalla, G.; Perdicchia, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4341.

¹⁴ Neuse, E.W. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2005**, 15, 1.

¹⁵ www.inca.gov.br - acesso em 13 de março de 2008.

¹⁶ Nagel, S.C.; Hagelbarger, J.L.; McDonnell, D.P. *Endocrinology* **2001**, 142, 4721.

As drogas primárias usadas para tratar essa doença são o tamoxifeno **Tx** e o hidroxitamoxifeno **Htx** (Figura 1.4).¹⁷

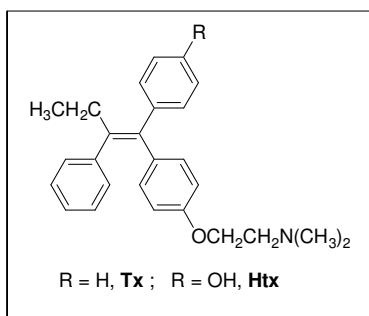


Figura 1.4 – Estruturas do tamoxifeno **Tx** e do hidroxitamoxifeno **Htx**.

O **Tx** atua *in vivo* como um agente citotóxico. Nota-se que a molécula do tamoxifeno existe nas configurações *E* e *Z*, sendo o isômero *Z* o mais fortemente antiestrogênico. A ação antiproliferativa do **Tx** se origina da ligação competitiva dele com o receptor de estrogênio ER α que reprime a transcrição do DNA mediada pelo estradiol no tecido que apresenta o tumor.¹⁸ Porém o **Tx** apresenta alguns efeitos colaterais não desejáveis: após o tratamento com a droga por um longo tempo, o paciente acaba adquirindo resistência ao tratamento, aumentando, com isso, o risco do sangue coagular nos pulmões.¹⁹

Jaouen *et al.* prepararam uma série de derivados do ferroceno baseado na estrutura do **Tx** e do **Htx**. Estes compostos foram avaliados *in vivo* e *in vitro* e os resultados foram surpreendentes.²⁰ Os efeitos de diversos hidroxil-ferrocifenos **Hfc** (Figura 1.5) substituídos foram estudados na proliferação de duas linhagens de células de câncer de mama: células de tumores mediados pelo receptor ER α e células de tumores mediados pelo ER β . O efeito antiproliferativo dos ferrocifenos nas células do câncer de mama foi medido usando uma linhagem de células MCF7, padrão para estudos de tumores ER α e MDA-MB231, padrão para ER α e ER β .

¹⁷ Jaouen, G. *Chem. Br.* **2001**, 36.

¹⁸ Huynh, H.; Yang, X.; Pollak, M. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 1016.

¹⁹ Cuzick, J.; Powles, T.; Veronesi, U.; Forbes, J.; Edwards, R.; Ashley, S.; Boyle, P. *Lancet* **2003**, 361, 296.

²⁰ Top, S.; Dauer, B.; Vaissermann, J.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 541, 355.

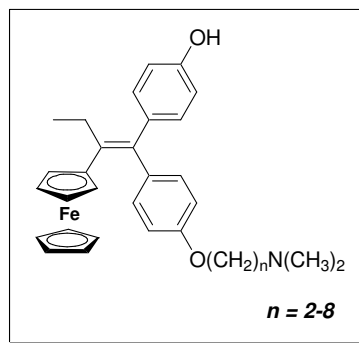


Figura 1.5 – Estruturas dos hidroxilferrocifenos **Hfc** preparados por Jauen e cols.²⁰

Três dos **Hfc** sintetizados exibiram um efeito antiproliferativo em ambas as linhagens de células: Para $n=2$ e $n=8$ o efeito foi mais fraco do que **Htx**; para $n=3-5$ os resultados são melhores do que **Htx**.

O mecanismo de ação dos derivados do ferroceno no tratamento do câncer tem sido estudado por diversos autores.^{14,21} Os resultados mostraram que a atividade depende do estado de oxidação do ferro na unidade do ferroceno, sendo os compostos contendo Fe^{2+} mais ativos que aqueles contendo Fe^{3+} .^{21c}

Acredita-se que os ferrocifenos atuem mudando a conformação do receptor protéico. O complexo ferrocifeno- $ER\beta$ liga-se a uma região particular do DNA. Quando isso acontece, podem ocorrer processos de oxidação/redução. Sabe-se que complexos de Fe^{2+} são oxidados a Fe^{3+} pelo O_2 levando à geração de espécies reativas, do tipo radicais hidroxil ($OH\cdot$).^{21b} Esses radicais^{21d} poderiam danificar a fita do DNA próximo ao sítio ligante, o que explicaria o efeito antiproliferativo observado em conjunto com o receptor $ER\beta$.^{22,23}

Mecanismo de ação alternativo foi proposto por Osella *et. al.*²⁴ que sugeriu que a redução dos íons ferrocênio *in vivo* gera espécies reativas de oxigênio, como radicais $OH\cdot$ os quais seriam responsáveis pela atividade anti-câncer, através da formação de metabólitos radicalares que provocam danos biológicos às células do câncer.²⁴

Estes dois mecanismos indicam, portanto, que as propriedades de oxi-redução do ferroceno e a formação de radicais $OH\cdot$ são a chave para a alta atividade biológica desses compostos como agentes anti-câncer.¹

²¹ (a) Osella, D.; Mahboobi, H.; Colangelo, D.; Cavigliolo, G.; Vessieres, A.; Jaouen, G. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1993. (b) Top, S.; Vessieres, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclercq, G.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Organometal. Chem.* **2001**, *637*, 500. (c) Tamura, H.; Miwa, M. *Chem. Lett.* **1997**, *11*, 1177. (d) Koepf-Maier, P. *Eur. J. Clin. Pharm.* **1994**, *47*, 1. (f) Koepf-Maier, P.; Koepf, H.; Neuse, E. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1984**, *108*, 336.

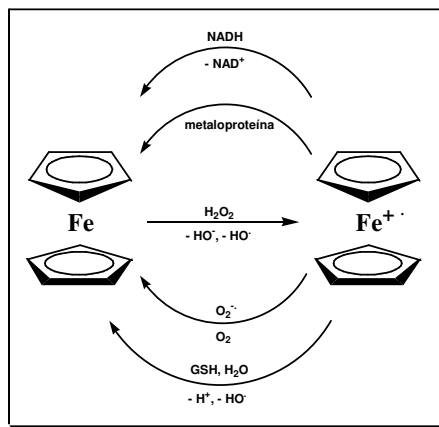
²² Vessieres, A.; Top, S.; Beck, W.; Hillarda, E.; Jaouen, G. *Dalton Trans.* **2006**, 529.

²³ Top, S.; Vessieres, A.; Leclercq, G.; Quivy, J.; Tang, J.; Vaissermann, J.; Huche, M.; Jaouen, G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5223.

²⁴ Osella, D.; Ferrali, M.; Zanello, P.; Laschi, F.; Fontani, M.; Nervi, C.; Cavigliolo, G. *Inorg Chim. Acta* **2000**, *306*, 42.

1.1.2.2 - Ferroceno no meio biológico

No meio biológico o ferroceno é oxidado ao cátion-radical ferrocênio pelo peróxido de hidrogênio na presença da enzima peroxidase²⁵ (Esquema 1.2), e conseqüentemente esse íon forma complexos, conhecidos como complexos de transferência de carga, com grupos doadores em diversas proteínas, tal como o triptofano.²⁶



Esquema 1.2 – Proposta mecanística do **Fc** no meio biológico.

A redução do íon ferrocênio a ferroceno no meio biológico pode ocorrer através de diversos caminhos (Esquema 1.2).

i) através da ação controladora do pH do ânion radical superóxido, gerado fotolíticamente, sendo este convertido no sistema a O_2^- ;²⁷

ii) através da oxidação de metaloproteínas, tais como plastocianina ou ferrocitocromo c;²⁸

iii) através da oxidação do NADH à NAD^+ ;²⁹

iv) através da formação do radical $OH\cdot$ na presença da glutadiona, GSH.³⁰

A reação de oxidação da enzima NADH com o ferroceno é particularmente interessante, já que demonstra que o par Fc/Fc^+ pode interagir com uma das enzimas mais importantes do organismo humano. Inicialmente, uma vez formado o cátion-

²⁵ Epton, R.; Hobson, M.E.; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, 23.

²⁶ Kornicker, W.A.; Vallee, B.L. *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA.* **1968**, *153*, 689.

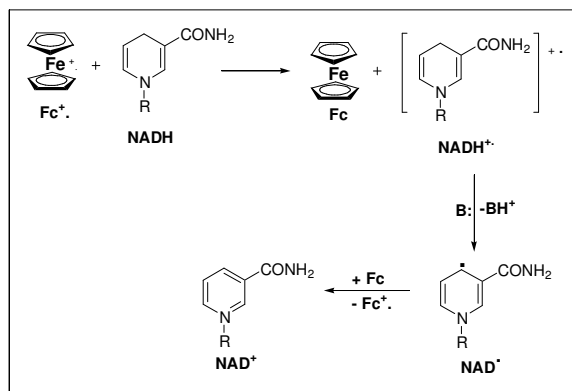
²⁷ Mcdowell, M.S.; Espenson, J.H.; Bak, A. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2232.

²⁸ (a) Pladziewicz, J.R.; Carney, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3544. (b) Carney, M.J.; Lesniak, J.S.; Likar, M.D.; Pladziewicz, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2565. (c) Pladziewicz, J.R.; Brenner, M.S.; Rodeberg, D.A.; Likar, M.D. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1450.

²⁹ (a) Carlson, B.W.; Miller, L.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7453. (b) Carlson, B.W.; Miller, L.L.; Neta, P.; Grodkowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7233. (c) Matsue, T.; Suda, M.; Uchida, I.; Kato, T.; Akiba, U.; Osa, T. *J. Electroanal. Chem.* **1987**, *234*, 163.

³⁰ Joy, A.M.; Goodgame, D.M.L.; Stratford, I.J. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* **1989**, *16*, 1053.

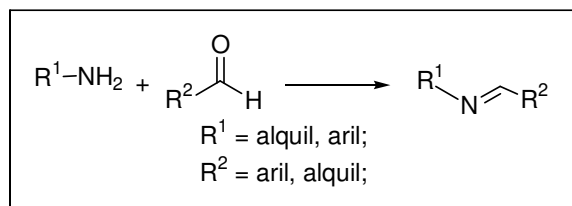
radical ferrocênio ocorre a transferência de um elétron do NADH para o íon regenerando uma molécula de ferroceno e gerando NADH⁺ (Esquema 1.3). Conseqüentemente, uma reação ácido-base ocorre no meio biológico resultando em uma molécula de NAD[•]. Em uma segunda etapa de transferência de elétron, há o envolvimento de outra molécula de ferrocênio levando a enzima ao seu estado de oxidação máximo NAD⁺ e regenerando uma segunda molécula de ferroceno.¹⁴



Esquema 1.3 – Proposta mecanística da interação do **Fc** com o NAD no meio biológico.¹⁴

1.2 – Bases de Schiff

As *bases de Schiff* são compostos que contêm uma ligação dupla C=N com o átomo de nitrogênio conectado a um grupo arila ou alquila, mas não a hidrogênio. *Bases de Schiff* são sintetizadas tipicamente através da condensação entre uma amina primária e um aldeído; possuem a fórmula geral R¹CN=CR² onde R² é um grupo aril ou alquil (Esquema 1.4). Como os aldeídos, as cetonas também podem formar *bases de Schiff*, embora com menos facilidade.³¹



Esquema 1.4 – Esquema geral da formação das bases de Schiff.³¹

³¹ Gupta, K.C.; Sutar, A.K.; *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1420.

Grande parte dos estudos envolvendo derivados de *bases de Schiff*, realizados nas décadas de 70 e 80,³² tiveram como foco principal a otimização de procedimentos sintéticos para a preparação de complexos binucleares e, também na década de 90, a exploração de suas propriedades físico-químicas.^{33,34}

As *bases de Schiff* vêm sendo extensivamente exploradas no entendimento de processos bioquímicos, na química de materiais, catálise, encapsulação, hidrometalurgia etc.³⁵

Modelos miméticos de vários sistemas biológicos têm sido explorados, buscando alternativas sintéticas para o reconhecimento e o transporte de espécies químicas específicas e para a compreensão e reprodução da atividade catalítica de metaloenzimas.^{36,37} Especial atenção tem sido dada a ligantes macrocíclicos com a capacidade de acomodar íons metálicos, os quais podem originar sistemas capazes de exibir interessantes reatividades e atividades catalíticas. Neste sentido, *bases de Schiff* têm sido extensivamente empregadas na preparação de uma grande variedade de ligantes, cujas estruturas podem ser intencionalmente arranjadas e modificadas quanto à flexibilidade e forma, aos átomos doadores presentes e suas posições relativas, ao número e tamanho das cavidades quelantes.³⁶⁻³⁸ As vantagens da utilização de *bases de Schiff* nestes casos são amplas, pois são de fácil preparação e de ainda podem conter grupos doadores O, S e P interessantes em complexos-modelo de sistemas biológicos.^{38a}

Bases de Schiff contendo o grupo **Fc** também têm sido alvo de grande interesse científico e suas atividades físicas, químicas e biológicas têm sido intensivamente estudadas. São numerosos os exemplos, na literatura, de *bases de Schiff* acíclicas e cíclicas, contendo um ou mais grupos **Fc** (Figura 1.6).³⁹

³² (a) Casellato, U.; Vigato, P.A.; Fenton, D.E.; Vidali, M. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 199 e referências citadas. (b) Zanello, P.; Tamburini, S.; Vigato, P.A.; Mazzochin, G.A. *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *77*, 165 e referências citadas. (c) Fenton, D.E.; Vigato, P.A. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 69 e referências citadas.

³³ (a) Vigato, P.A.; Tamburini, S.; Fenton, D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *106*, 25 e referências citadas. (b) Collinson, S.R.; Fenton, D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 19 e referências citadas.

³⁴ (a) Dutta, S.K.; Werner, R.; Flörke, U.; Mohanta, S.; Nanda, K.K.; Haase, W.; Nag, K. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2292. (b) Thompson, L.K.; Mandal, S.K.; Tandon, S.S.; Bridson, J.N.; Park, M.K. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3117. (c) Fenton, D.E.; Okawa, H. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 433. (d) Mohanta, S.; Baitalik, S.; Dutta, S.K.; Adhikary, B., *Polyhedron* **1998**, *17(16)*, 2669.

³⁵ (a) Alexander, V.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 273 e referências citadas. (b) Collinson, S.R.; Fenton, D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 19 e referências citadas.

³⁶ Vigato, P.A.; Tamburini, S. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1717 e referências citadas.

³⁷ Martell, A.; Penitka, J.; Kong, D. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216*, 55.

³⁸ (a) Brooker, S.; *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 33. (b) Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mangano, C.; Pallavicini, P.; Poggi, A.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *821*, 219. (c) Okawa, H.; Furutachi, H.; Fenton, D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *174*, 51.

³⁹ (a) Bullita, E.; Casellato, U.; Ossola, F.; Tomasin, P.; Vigato, P.A.; Russo, U. *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *287*, 117. (b) Najjar, I.M.; Abdulrahman, A.M.; Refai, J.K.; Shabanah, L.A.; Mutabagani, L.A. *Spectrochim. Acta.* **2003**, *59(A)*, 1265. (c) López, C.; Solans, X.; Font, M.-B. *Inorg. Chem. Comm.* **2005**, *8*, 631.

Esses compostos podem ser facilmente reduzidos por NaBH_4 ou H_2/Pd para formar ferrocenilmetilaminas, as quais mantêm semelhante ambiente de complexação com metais de transição, além de serem promissores agentes anti-tumorais.⁴⁰

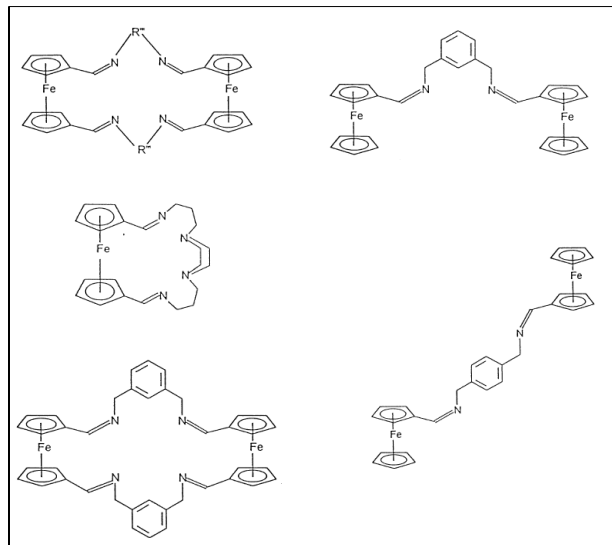
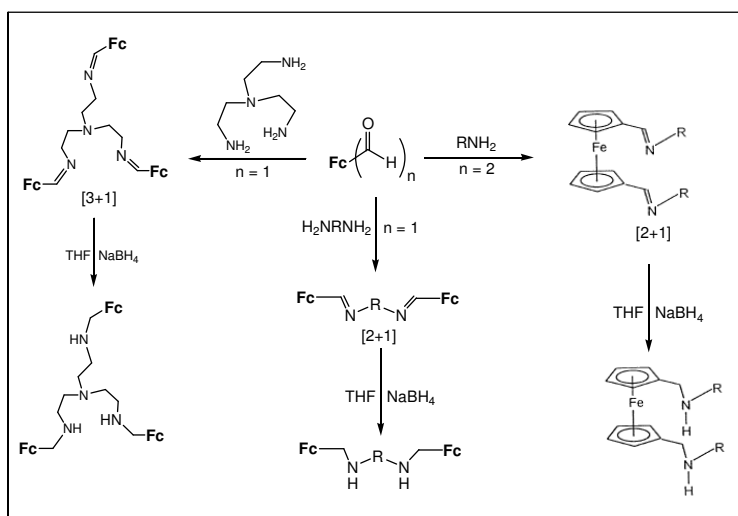


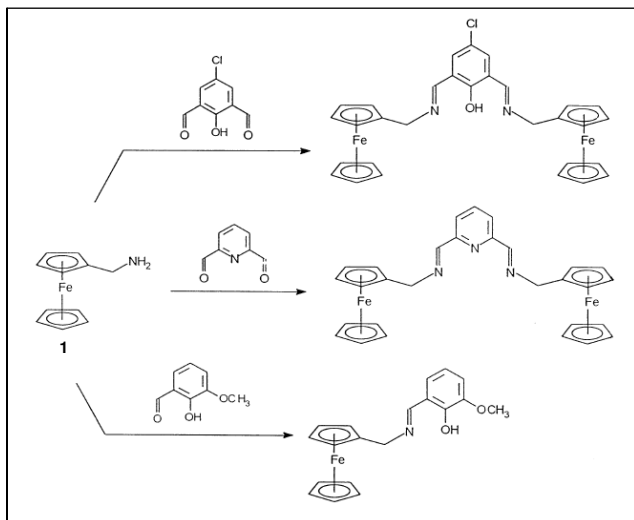
Figura 1.6 – Bases de Schiff cíclicas e acíclicas que contêm o Fc.^{39a}

As ferrocenilmetilaminas têm sido preparadas através das reações de condensação do ferrocenocarbaldeído com uma variedade de aminas (Esquema 1.5) e ferrocenilmetilaminas, **1**, com diferentes aldeídos (Esquema 1.6).^{39a}



Esquema 1.5 – Ferrocenilmetilaminas obtidas a partir da condensação do ferrocenocarbaldeído com diferentes aminas.^{39a}

⁴⁰ (a) Fiorina, V.J.; Dubois, R.J.; Brynes, S. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*(4). (b) Manson, R.W.; McGrouther, K.; Ranatunge, P.R.R.-B.; Robison, B.H.; Simpson, J. *Appl. Organometal. Chem.* **1999**, *13*, 163.



Esquema 1.6 – Ferrocenilmetilaminas obtidas a partir da condensação da ferrocenilmetilamina **1** com diferentes aldeídos.^{39a}

1.3 – Complexos metálicos e atividade anti-câncer

Em 1965 Rosenberg e colaboradores,⁴¹ durante a investigação do efeito campo elétrico com eletrodos de platina sobre o processo de crescimento de bactérias *Escherichia coli* em meio amoniacal, observaram a formação de filamentos no sistema. Este alongamento da bactéria deve-se à inibição da divisão celular, sem afetar o crescimento normal das células. Após vários experimentos chegaram à conclusão de que a corrente dissolvia eletroliticamente o eletrodo de platina, gerando o agente responsável pela filamentação. Trabalhos subsequentes⁴² permitiram isolar os compostos formados neste experimento (Figura 1.7), através da reação de $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ com amônia. No entanto, foi notado que somente o isômero *cis* do composto $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ era efetivo no bloqueio da divisão celular.

Posteriormente foi revelado que o crescimento de filamentos só ocorre na presença de espécies neutras, e que os complexos de platina penetram na parede celular interagindo com intermediários metabólitos. Esta hipótese relaciona a atividade anti-tumoral com a velocidade de síntese do DNA, RNA e proteínas.⁴³ A capacidade citotóxica, sem impedir o crescimento da célula, sugeriu que esses compostos deveriam agir como agentes anti-tumorais.

⁴¹ Rosenberg, B.L.; Camp, V.; Krigas, T. *Nature* **1965**, 205, 698.

⁴² Rosenberg, B.L.; Camp, V.; Trosko, J.E.; Monsour, V.H. *Nature* **1969**, 222, 385.

⁴³ DeConti, R.C.; Toftness, B.R.; Longe, R.C.; Creasey, W.A. *Cancer Res.*, **1973**, 33, 1310.

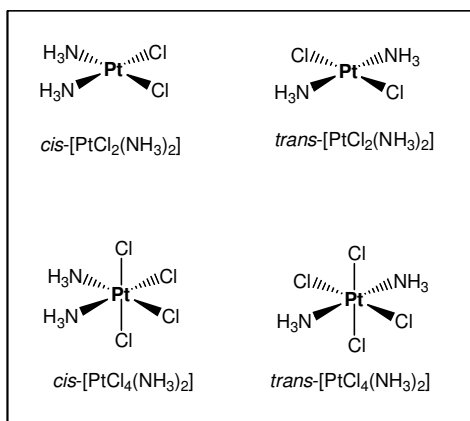


Figura 1.7 – Primeiros complexos de platina investigados como agentes citotóxicos.

Desde a sua descoberta como agente anti-cancerígeno, o uso da *cisplatina*, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], vem sendo amplamente investigado. Embora apresente atividade contra vários tipos de tumores como o testicular, ovariano e ósseo, o maior obstáculo para o uso amplo deste tipo de droga são os persistentes efeitos tóxicos colaterais.⁴⁴

A seleção de uma droga anti-cancerígena envolve a pesquisa de complexos que, eventualmente, preencham pelo menos um dos requisitos abaixo:⁴⁵

1. deve exibir uma maior seletividade e atividade frente aos tumores resistentes à cisplatina;
2. deve conduzir a uma modificação do índice terapêutico, seja através de uma eficiência clínica maior, ou de uma toxicidade reduzida, de modo que a atividade venha ser no mínimo equivalente à da cisplatina;
3. deve modificar algumas propriedades farmacológicas, tal como a solubilidade, possibilitando outras formas de administração.

A síntese de análogos à cisplatina foi inicialmente dirigida por um conjunto de relações empíricas sobre estrutura-atividade que atualmente já estão bem estabelecidas.⁴⁵

1. configuração *cis*;
2. complexo neutro e o metal com estado de oxidação (II) ou (IV);
3. grupo aniônico abandonador com labilidade restrita;
4. grupo neutro amínico;

⁴⁴ (a) Shaeppi, O.; Heyman, L.A.; Fleishman, R.W.; Rosenkrantz, H.; Mievski, V.; Phelan, R.; Cooney, D.A.; Davis, R.D. *Toxicol. App. Pharmacology*, **1973**, *25*, 230. (b) Bissel, D.; Kunkeler, L.; Zawnenberg, L.; Paul, J.; Gray, C.; Swan, I.R.C.; Kerr, D.J.; Kayc, S.B. *Br. J. Cancer*, **1990**, *62*, 655.

⁴⁵ Farrell, N. "Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents", Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, **1989**, in *Catalysis by Metal Complexes* (Ugo, R.; James, B. R., Eds.), vol. 11.

5. razoavelmente solúvel em meio aquoso.

O interesse em complexos metálicos análogos à *cisplatina* que contenham ligantes quelantes poliamínicos e contendo o grupo **Fc** baseia-se na expectativa de unir, em um composto, possíveis atividades e propriedades estruturais existentes nos dois grupos de compostos.

Nas últimas décadas, diferentes tipos de complexos de Cu(II) (Figura 1.8 a e b) e Pt(II) (Figura 1.8 c, d e e) envolvendo ligantes do tipo ferrocenilmetilaminas têm sido sintetizados com o objetivo de se investigar suas propriedades estruturais, químicas e biológicas.^{40b,46,47}

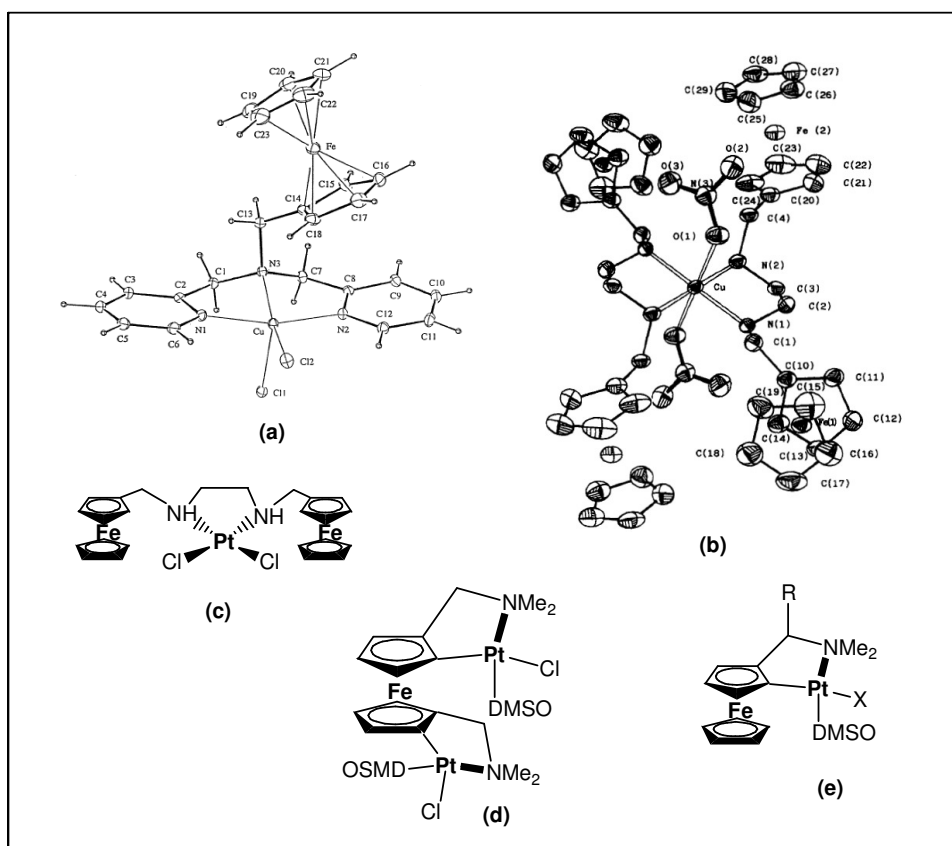


Figura 1.8 – Complexos de ferrocenilmetilaminas com Cu(II) e Pt(II).

⁴⁶ Neuse, E.W.; Meirim, M.G.; Blom, N.F. *Organometallics*. **1988**, *7*, 2562.

⁴⁷ (a) Benito, A.; Cano, J.; Martinez, R.-M.; Soto, J.; Payá, J.; Lloret, F.; Julve, M.; Faus, J.; Marcos, M.D. *Inorg. Chem. Vol.* **1993**, *32*(7), 1197. (b) J. Evans, A.J.; Watkins, S.E.; Craig, D.C.; Colbran, S.B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 983.

1.4 – Quinonas

1.4.1 – Aspectos gerais

As quinonas representam uma ampla e variada família de metabólitos de distribuição natural.^{48,49} Nos últimos anos intensificou-se o interesse nestas substâncias, não somente devido à sua importância nos processos bioquímicos vitais, como também ao destaque cada vez maior que apresentam em variados estudos farmacológicos.

De um modo geral, as quinonas naturais mais representativas são de vital importância para vegetais superiores, artrópodes, fungos, líquens, bactérias, algas e vírus. A distribuição dessas substâncias nos variados organismos implica, possivelmente, em funções biológicas múltiplas, agindo de forma conspícua em seus diversos ciclos bioquímicos.⁵⁰

Com base na sua estrutura molecular, as quinonas são divididas em diferentes grupos, utilizando-se como critério o tipo de sistema aromático que sustenta o anel quinonoídico: benzoquinonas – um anel benzênico; naftoquinonas - um anel naftalênico; antraquinonas - um anel antracênico linear ou angular (Figura 1.9).

De modo muito peculiar, em decorrência dos diferentes arranjos quinonoídicos (isomeria), com um mesmo tipo de anel pode-se ter, dependendo das disposições relativas das carbonilas, diferentes quinonas. Por exemplo, no arranjo de base naftalênica tem-se a forma isomérica 1,2 ou *orto*-quinonoídica (**2c**, Figura 1.9) ou a 1,4, *para*-quinonoídica (**2b**, Figura 1.9).

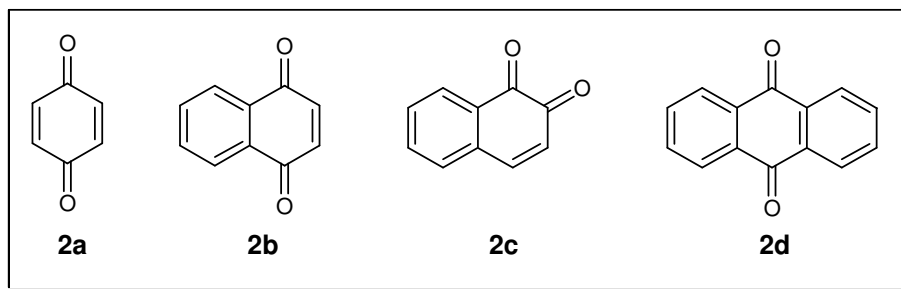


Figura 1.9 – Classificação e formas isoméricas *orto*-quinonoídicas e *para*-quinonoídicas.

⁴⁸ (a) Thomson, R.H. *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press: New York, **1971**. (b) Thomson, R.H. *Naturally Occurring Quinones IV: Recent Advances*; Chapman & Hall: London, **1997**.

⁴⁹ Barreiro, E.J.; da Silva, J.E.M.; Fraga, C.A.M.; *Quim. Nova*, **1996**, *19*, 641.

⁵⁰ da Silva, M.N.; Ferreira, V.F.; de Souza, M.C.B.V. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.

As naftoquinonas e seus derivados encontram-se amplamente distribuídos na natureza e possuem importantes atividades farmacológicas, dentre elas: anti-câncer,^{51,52} tripanossomicida,⁵³ esplamocida,⁵⁴ fungicida,⁵⁵ moluscicida,^{56,57} leshmanicida,⁵⁸ antimalarial⁵⁹ e inibidoras de sistemas celulares reparadores, processos nos quais atuam de diferentes formas.^{48,49} Além disso, as quinonas estão envolvidas em etapas importantes do ciclo de vida dos seres vivos, como por exemplo no processo respiratório e de fotossíntese.⁶⁰ De forma similar naftoquinonas, tais como as vitaminas do tipo K (Figura 1.10) possuem papel importante no processo de coagulação sanguínea.⁶¹

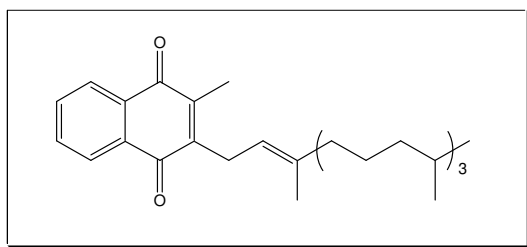


Figura 1.10 – Estrutura da vitamina K.

A 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona, conhecida como lapachol (Figura 1.11) é uma das naftoquinonas naturais bastante conhecidas. Extraída do tronco de plantas da família *Bignoniáceas*, em particular do gênero *Tabebuia* ao qual pertencem os ipês,⁶² os incas e os índios brasileiros usavam-na para curar algumas doenças, como por exemplo: inflamação intestinal, desinteria, febre, dor de garganta,

⁵¹ (a) Subramanian, S.; Ferreira, M. M. C.; Trsic, M. *Struct. Chem.* **1998**, *9*, 47. (b) Siripong, P.; Yahyafai, J.; Shimizu, K.; Ichikawa, S.; Asai, T.; Kanokmedakul, K.; Ruchirawat, S.; Oku, N. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 2279.

⁵² (a) Vargas, M.D.; Pinto, A.C.; Echevarria, A.; Esteves, A.S.; Camara, C.A.; Cunha, A.C.; Torres, J.C.; Lima, E.L.S. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, *17*, 439. (b) Esteves, A.-Souza.; Figueiredo, D.V.; Esteves, A.; Câmara, C.A.; Vargas, M.D.; Pinto, A.C.; Echevarria, A. *Braz. J. Med Biol Res.* **2007**, *30*, 1399. (c) Cunha, A.S.; Vargas, M.D.; Gattass, C.R.; Pinto, A.C.; Camara, C.A.; Esteves, A.S.; Lima, E.L.S. *Oncology Reports*, **2008**, *20*, 225.

⁵³ Ferreira, V. F.; Jorqueira, A.; Souza, A. M. T.; Silva, M. N.; Souza de, M. C. B. V.; Gouvêa, R. M.; Rodrigues, C. R.; Pinto, A. V.; Castro, H. C.; Santos, D. O.; Araújo, H. P.; Bourguignon, S. *C Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5459.

⁵⁴ Silva, J.L.V.; Carvalho, V.M.N.; Camara, C.A.; Silva, T.M.S.; Pinto, A.C.; Vargas, M.D.; Silva, B.A.; *Rev. Br.Farmacog.*, **2008**, *18*, 183.

⁵⁵ Gafner, S.; Wolfender, J. -L.; Nianga, M.; Stoeckli-Evans, H.; Hostettman, K. *Phytochem.* **1996**, *42*, 1315.

⁵⁶ Santos, A. F.; Ferraz, P. A. L.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G. *Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1199.

⁵⁷ (a) Silva, M.S.; Camara, C.A.; Barbosa, T.P.; Soares, A.Z.; Cunha, L.C.; Pinto, A.C.; Vargas, M.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193. (b) Barbosa, T.P.; Camara, C.A.; Silva, T.M.S.; Martins, R.M.; Pinto, A.C.; Vargas, M.D. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6464. (c) Camara, C.A.; Silva, T.M.S.; Silva, T.G.; Barbosa, T.P.; Martins, R.M.; Vargas, M.D.; Pinto, A.C. *A. Ac. Br. Ciên.*, **2008**, *80*, 329.

⁵⁸ Kayser, O.; Kiderlen, A.F.; Laatsch, H.; Croft, S. *Acta. Trop.* **2000**, *77*, 307.

⁵⁹ Santos, E.V.M.; Carneiro, J.W.M.; Ferreira, V.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 87.

⁶⁰ Goodwin, T. W.; Mercer, E.I. *Introduction to Plant Biochemistry*; Pergamon Press: New York, **1972**.

⁶¹ Mahler R.H.; Lordes H.E. *Biological Chemistry*, 2nd ed.; Herper International Edition; London, **1971**.

⁶² Oliveira, A.B.; Raslan, D.S.; Miraglia, M. C. M.; Mesquita, A.A.L.; Zani, C.L.; Ferreira, D.T.; Maia, J.G.S. *Quim. Nova.* **1990**, *13*(4), 302.

inflamação das juntas, cistites, problemas do trato respiratório, doenças circulatórias, picada de cobra, diferentes tipos de carcinomas e outras de natureza degenerativa.⁶³

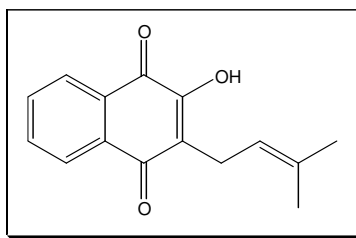


Figura 1.11 – Estrutura do Lapachol.

Nos extratos de ipê foram encontradas 18 quinonas diferentes, com os núcleos nafto- e antraquinona, dentre as quais o lapachol, a β -lapachona **3** e a α -xiloidona **4** são consideradas as mais importantes (Figura 1.12).⁶³

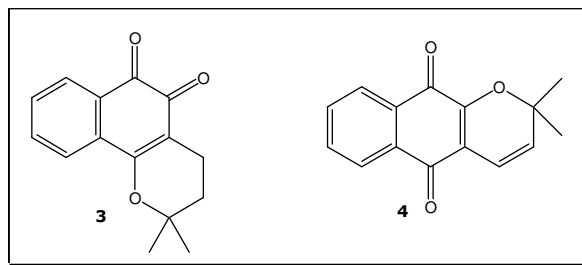


Figura 1.12 – Estruturas da β -Lapachona **3** e da α -xiloidona **4**.

1.4.2 – Atividade farmacológica das quinonas.

Derivados de quinonas podem ser citotóxicos por diferentes mecanismos, incluindo inibição do transporte de elétrons,⁶⁴ bioalquilação, intercalação, indução de quebras nas fitas do DNA e geração de radicais livres.^{65,66} Em todos estes casos, o mecanismo de ação, *in vivo*, requer a biorredução das quinonas, como primeira etapa.⁶⁶ Outro mecanismo de ação das quinonas, não baseado no transporte de elétrons, inclui a inibição da enzima topoisomerase.⁶⁵ Como consequência, muitos compostos com atividade contêm unidades quinona. Dados da literatura mostram que o perfil biológico dessas moléculas está centrado nos seus pontos *orto* ou *para* quinoidais.⁵³ Este grupo geralmente aceita um e/ou dois elétrons, para formar os

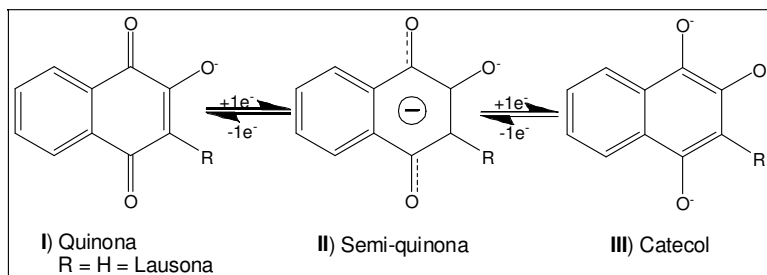
⁶³ Oswald, E.H. *Phytother., Br. J.* **1993**, 3(3), 112.

⁶⁴ Vennerstrom, J.L.; Eaton, J.W.J. *Med. Chem.* **1988**, 31, 1269.

⁶⁵ Plyta, Z.F.; Li, T.; Papageorgiou, V.P.; Mellidis, A.S.; Assimopoulou, A.N.; Pitsinos, E.N.; Couladouros, E.A. *Med. Chem. Let.* **1998**, 8, 3385.

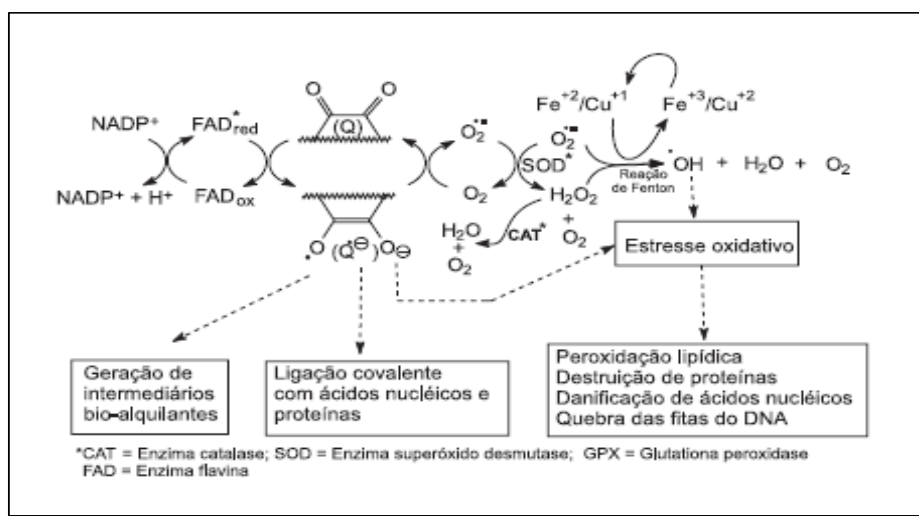
⁶⁶ Ferraz, P.A.L.; De Abreu, F.C.; Pinto, A.V.; Glezer, V.; Tonholo, J.; Goulart, M.O.F. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 504, 275 e referências citadas.

correspondentes ânion radical ou a espécie diânion, *in situ*⁶⁷ (Esquema 1.5). Este comportamento está diretamente relacionado à atividade antineoplásica desses compostos.



Esquema 1.7 – Espécies geradas *in situ*: semi-quinona I e catecol II.

Esse processo ocorre no organismo através de um mecanismo mediado por enzimas redutases, como por exemplo, NAD(P)H desidrogenase ou lipoamida desidrogenase (LipDH)⁵⁹ (Esquema 1.6).



Esquema 1.8 – Ciclo redox proposto das quinonas.⁵⁰

1.4.3 – Aminonaftoquinonas.

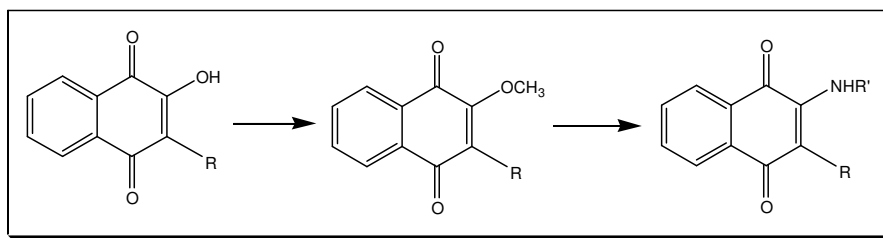
A presença de átomos de nitrogênio ou de um grupo alquilamino^{68,69} é conhecido por proporcionar uma ampla série de propriedades biológicas em compostos do tipo quinona.⁷⁰

⁶⁷Babior, B.M. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1997**, 30, 141.

⁶⁸ (a) Bouaziz, Z.; Nebois, P.; Fillion, H. *Tetrahedron.* **1995**, 51, 4057. (b) Germeraad, P.; Weyler, W.; Moore, H. W.Jr. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 781.

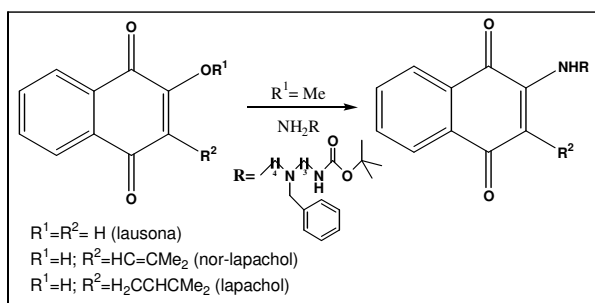
A unidade aminonaftoquinona também é conhecida por ser um componente da estrutura molecular de diversos produtos naturais (rifamicinas, kinamicinas, etc.)⁷¹ e se apresenta como um intermediário sintético essencial para a construção de compostos biologicamente ativos.⁷²

Dentre as rotas sintéticas descritas na literatura para a obtenção de 2-amino-1,4-naftoquinonas,^{52,53,58,73,74} destaca-se o deslocamento nucleofílico do grupo metóxi na 2-metóxi-1,4-naftoquinona por uma série de aminas (Esquema 1.7).



Esquema 1.9 – Esquema geral de obtenção de 2-amino-1,4-naftoquinonas.

Reações entre poliaminas e os derivados metoxilados do lapachol, *nor-lapachol* e lausona (Esquema 1.8) deram origem a aminonaftoquinonas, cujos efeitos no complexo DNA-topoisomerase foram estudados.^{52(a,c)} Os resultados mostraram que a incorporação de poliaminas às naftoquinonas leva ao aumento significativo da inibição da topoisomerase II- α .^{52(a,c)}



Esquema 1.10 – Derivados aminados da lausona, *nor-lapachol* e *lapachol*.

⁶⁹ Lin, T.-S.; Xu, S.-P.; Zhu, L.-Y.; Cosby, L. A.; Sartorelli, A.C. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1647.

⁷⁰ (a) Yoon, E.Y.; Choi, H.Y.; Shin, K.J.; Chi, D.Y.; Kim, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 4057. (b) Bolognesi, M.L.; Calonghi, N.; Mangano, C.; Masotti, L.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5463.

⁷¹ (a) Kesteleyn, B.; Kimpé, N.D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 640. (b) Kesteleyn, B.; Puyvelde, L.V.; Kimpé, N.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 438. (c) Kesteleyn, B.; Puyvelde, L.V.; Kimpé, N.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1173. (d) Panetta, C.A.; Fan, P.W.-J.; Fattah, R.; Greever, J.C.; He, Z.; Hussey, C.L.; Sha, D.; Wescorr, L.D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2919.

⁷² (a) Aristoff, P.; Johnson, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6234.

⁷³ (a) Camara, C.A.; Pinto, A.C.; Vargas, M.D.; Rosa, M.A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*: 9569. (b) Acácio Ivo Francisco, Dissertação de Mestrado, UFF, 2008. (c) Francisco, A.I.; Vargas, M.V.; Carneiro, W.J.; Lanznaster, M.; Torres, J.C.; Camara, C.A.; Pinto, A.P. *J. Mol. Structure* **2008** DOI 10.1016/j.molstruc.2008.03.028.

⁷⁴ (a) Aguilar, M.-M.; Cuevas, G.; Jiménez, M.-E.; González, I.; Lotina, B.-H; Macias, N.-R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3684. (b) Vanallan, J.A.; Reynolds, G.A. *Polynuclear Heterocycles*, **1968**, *28*, 1019.

1.4.4 – Naftoquinonas e seus complexos metálicos.

Complexos metálicos de naftoquinonas são extensivamente investigados, uma vez que a incorporação de metais de transição em drogas pode levar a mudanças em suas atividades biológicas.⁷⁵

Por exemplo (Figura 1.13), foram sintetizados complexos de Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pd^{2+} (A) e Cu^{2+} (B) e (C) com o ânion da 1,2-naftoquinona-2-tiosemicarbazona **5**.⁷⁶ A atividade anti-câncer destes compostos está associada à sua capacidade, não somente de produzirem radicais oxigenados reativos sob condições aeróbicas, mas também de atuarem como potenciais inibidores de transporte de elétrons e como agentes intercalantes na hélice dupla do DNA.⁷⁷ Esses compostos modificam as propriedades da membrana das células, ligam-se à molécula de DNA e inibem as enzimas reparadoras do DNA nuclear, tais como as topoisomerases II, por geração de estresse oxidativo através de um ciclo redox.⁷⁶

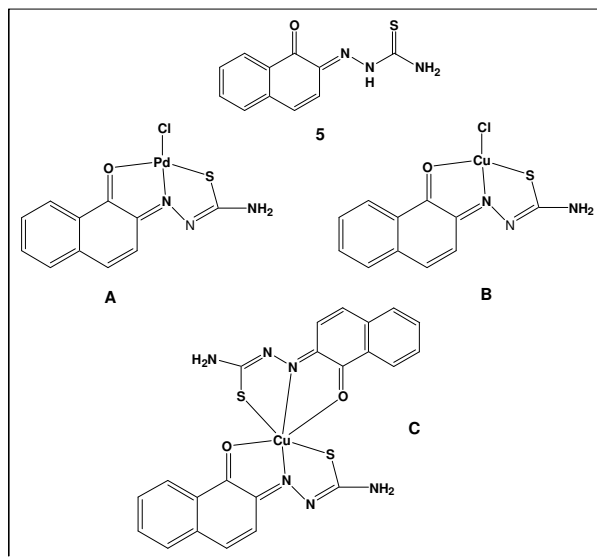


Figura 1.13 – Estruturas dos complexos metálicos de **5**.

⁷⁵ Chibale, K.; Moss, J.R.; Blackie, M.; Schalkwyk, D.V.; Smith, P.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6231.

⁷⁶ (a) Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Chen, J.; Ma, Y.; Rheingold, A.L.; Zakharov, L.N.; Rath, N.; Padhye, S. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, *357*(1), 271. (b) Junnan, C.; Yue, H.-W.; Guanshu, L.; Zahra, A.; Ekkehard, S.; Subhash, P.; Yinfa, Ma. *Toxicol. Appl. Pharmac.* **2004**, *197*(1), 40. (c) Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Prasad, K.P.; Vinita, A.; Subhash, P.; Deepti, D.; Mark, H.; Chris, G.; Christopher, A.E.; Annie, P.K. *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358*(6), 2023.

⁷⁷ (a) Stefanska, J.B.; Dzieduszycka, M.; Martelli, S.; Antonini, I.; Borowski, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1568. (b) Lin, T.-S.; Xu, S.-P.; Zhu, L.-Y.; Cosby, L.; Sartonnelli, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1467. (c) Konoshima, T.; Kozuka, M.; Koyama, J.; Okatani, T.; Tagahara, K.; Tokuda, H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 987. (d) Porter, T.H.; Bowman, C.M.; Folkers, K. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 115.

Embora o uso de complexos de metais de transição na terapêutica do câncer seja bem documentada, seu potencial como agentes anti-maláricos ainda é pouco explorado.⁷⁸

A atividade anti-malárica das 3-alkil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas menocetona **5a**, atovaquona **5b** e buparvaquona **5c** (Figura 1.14) é bem estabelecida. Recentemente foi descrita a complexação de **5c** (HL) com Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} e Mn^{2+} . A atividade biológica dos complexos de fórmula $[\text{ML}_2]$ foi correlacionada com suas propriedades redox, e o complexo de Cu(II) apresentou atividade contra linhagens de *Plasmodium falciparum* resistentes e não resistentes à cloroquina, superior à da buparvaquona **5c**.

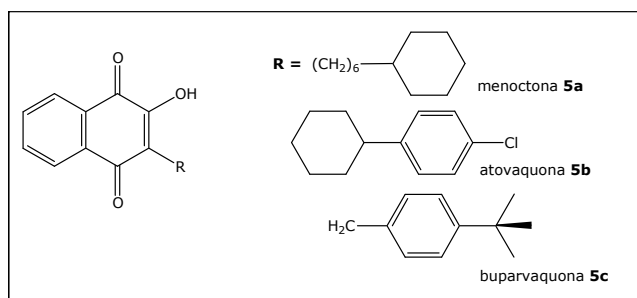


Figura 1.14 – Estruturas das 3-alkil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas.

A estrutura molecular e cristalina deste complexo foi determinada por um estudo de difração de raios X (Figura 1.15).⁷⁹ Essa complexação ocorre através dos oxigênios da posição C-1 e o da hidroxila na posição C-2.

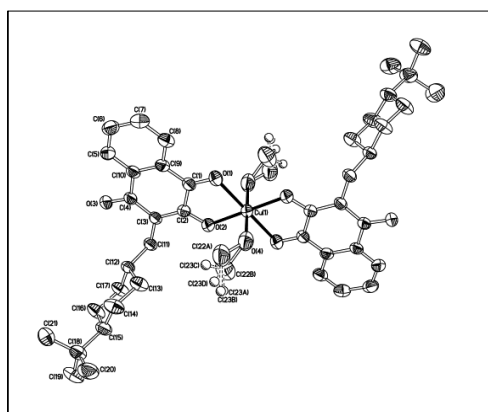


Figura 1.15 – Estrutura molecular do complexo de cobre da buparvaquona **5c** determinada por um estudo de difração de raios-X.⁷⁹

⁷⁸ Gokhale, N. H.; Shirisha, K.; Padhye, Subhash B.; Croft, Simon L.; Kendrick, Howard D.; Mckee, Vickie. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16(2), 430.

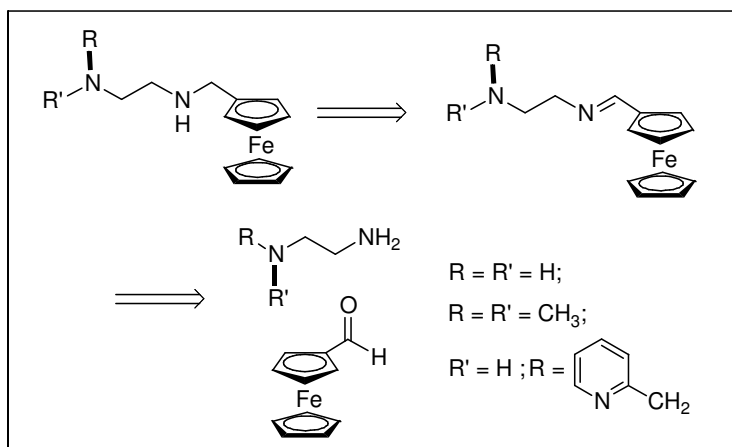
⁷⁹ Gokhale, N. H.; Padhye, S. B.; Croft, S. L.; Kendrick, H. D.; Davies, W.; Anson, C. E.; Powell, A. K. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 95(4), 249.

CAPÍTULO 2 – OBJETIVOS

Tendo em vista que compostos contendo a unidade ferrocenil e aminonaftoquinonas exibem um amplo espectro de atividades biológicas, este trabalho teve como objetivos sintetizar, caracterizar e investigar a atividade farmacológica (anti-câncer) de uma série ferrocenilmetilaminas, dos seus complexos metálicos de Cu(II) e Pt(II), e de complexos de Cu(II) contendo, na mesma esfera de coordenação, ferrocenilametiaminas e 1,4-naftoquinon-2-atos.

2.1 - Objetivos Específicos:

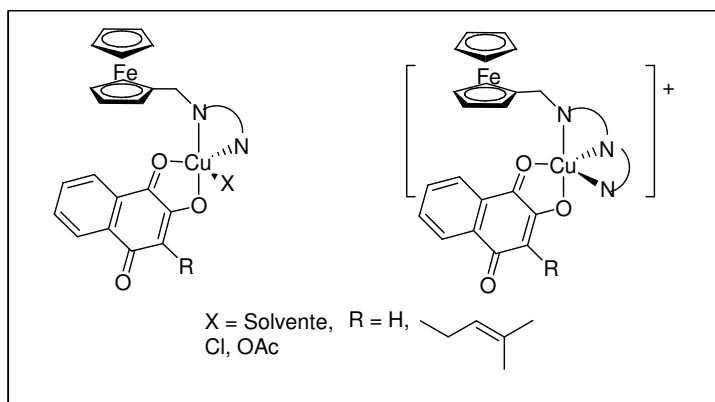
1. Sintetizar novos compostos do tipo ferrocenilmetilaminas por meio de reações de condensação entre di e tri-aminas e o ferrocenocarbaldeído, seguida de redução utilizando NaBH₄.



Esquema 2.1 – Ferrocenilmetilaminas a serem obtidas.

2. Sintetizar complexos metálicos destas ferrocenilmetilaminas com sais de Cu(II) de ânions coordenantes (cloreto e acetato) e não coordenante (perclorato) e de Pt(II).

3. Estudar reações de complexação com sais de Cu(II) de ânions coordenantes (cloreto e acetato) e não coordenante (perclorato) envolvendo, na mesma esfera de coordenação, ligantes do tipo 1,4-naftoquinon-2-atos e as ferrocenilmetilaminas.



Esquema 2.2 – Complexos de Cu(II) a serem obtidos.

4. Caracterizar os compostos por técnicas analíticas, espectroscópicas, por voltametria cíclica e, quando possível, por análises de difração de raios X.
5. Avaliar a atividade anti-câncer das ferrocenilmetilaminas e dos complexos metálicos obtidos.

CAPÍTULO 3 – EXPERIMENTAL

3.1 – Materiais, Equipamentos e Métodos.

Para a síntese dos compostos apresentados foram utilizados os seguintes reagentes sem qualquer tratamento prévio: 2-dimetil-etilenodiamina, *o*-fenileno-diamina, 2-hidróxi-benzaldeído, 3-hidróxi-benzaldeído, bromo-metil-piridina, piridina-2-carboxialdeído, 2-hidróxi-1,4-naftoquinona, 2-hidróxi-3-(3-metil-2-propenil)-1,4-naftoquinona, ferrocenocarboxialdeído, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, K_2PtCl_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ (Aldrich); ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, borohidreto de sódio, MgSO_4 (Vetec). Os reagentes destilados antes do uso foram: benzaldeído (Vetec); trietilamina, etilenodiamina (Tedia). Os solventes utilizados (Tedia), listados a seguir, não receberam tratamento prévio: metanol, etanol, isopropanol, éter etílico, acetato de etila, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, tolueno, dimetil-sulfóxido, dimetil-formamida. Hexano e THF (Vetec) – tratado com Na e benzofenona - foram destilados previamente.

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em aparelho Mel-Temp II, Laboratory Devices – USA. Não foi realizada calibração prévia do termômetro do aparelho. O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada fina (c.c.f.), em cromatofolhas de sílica gel 60F-254 (Sorbent Technologies), com 0,25 mm de espessura. Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias foi efetuada em lâmpada Ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$). Para a purificação das substâncias por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) Merck.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , COSY 300 MHz) e Carbono-13 (RMN de ^{13}C 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro Variam Unity (300 MHz) utilizando-se TMS como referência interna. Os valores de deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para as análises, foram empregados os solventes CDCl_3 e DMSO-d^6 . As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, suas multiplicidades foram descritas como: s- singleto; m- multipletto; dd- duplo dubleto; ddd- duplo duplo dubleto e dt- duplo triplete.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetros FT-IR Spectrum One (Perkin Elmer) ou Bomen, utilizando filmes

de KBr. Os valores das absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros na região do UV-vis foram obtidos no espectrofotômetro Diode Array 8452A (Hewlett Packard – HP), em DMSO e metanol (todos de grau espectroscópico). Os comprimentos de onda são dados em nanômetros (nm) e os coeficientes de absorção (ϵ) são expressos na sua forma logarítmica. Para a atribuição das bandas, foram feitas desconvoluções dos espectros. Os experimentos foram realizados em triplicata.

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em um potenciostato-galvanostato Epsilon – BAS, no Laboratório Multiusuários de Eletroquímica da Central Analítica do IQ-UFF. Foram usadas soluções $1,0 \times 10^{-3}$ em diclorometano contendo 0,1 mol/L de TBAPF₆ como eletrólito suporte, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Foi utilizado um sistema padrão de três componentes: um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um fio de platina como eletrólito auxiliar ($E_{1/2}$ 0,40 vs NHE).

As medidas de condutividade elétrica dos compostos sintetizados foram realizadas em metanol e acetonitrila, ambos de grau espectroscópico, em um condutímetro Schott, no laboratório de ensino de Química Geral e Inorgânica, no IQ-UFF.

As análises elementares foram realizadas pela Central Analítica da Universidade de São Paulo (USP).

Os espectros de reflectância difusa foram obtidos no espectrofotômetro Shimadzu UV – 2450 com acessório para reflectância difusa no laboratório de fotoquímica, no IQ-UFRJ.

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em um potenciostato-galvanostato Epsilon – BAS, no Laboratório Multiusuários de Eletroquímica da Central Analítica do IQ-UFF. Foram usadas soluções $1,0 \times 10^{-3}$ em DMSO contendo 0,1 mol/L de TBAPF₆ como eletrólito suporte, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Foi utilizado um sistema padrão de três componentes: um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um fio de platina como eletrólito auxiliar ($E_{1/2}$ 0,40 vs NHE).

Experimentos de difração de raios X em monocristais foram realizados no Laboratório Multiusuários de Difração de Raios X (LDRX-UFF), pela doutoranda Amanda Porto Neves, em um difratômetro Kappa-CCD Nonius-Bruker equipado com um detector do tipo CCD (*Charged Couple Device*) à temperatura ambiente e utilizando radiação MoK α ($\lambda=0,71069$ Å). Uma correção de absorção semi-empírica (usando a redundância dos dados medidos) foi realizada usando o programa SADABS Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., Madison WI, 1997.

A avaliação do potencial tumoricida dos compostos sintetizados foi realizada pelo grupo da Profa Letícia C. Lotufo da UFC, utilizando-se o método colorimétrico de Mossman.⁸⁰ O ensaio foi realizado com as células MDA-MB-435 (Melanoma – humana), HCT-8 (cólon – humano) e SF295 (cérebro – humano) obtidas através de doação do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (Bethesda, MD). As amostras foram diluídas em DMSO nas concentrações estoques de 1mg/mL.

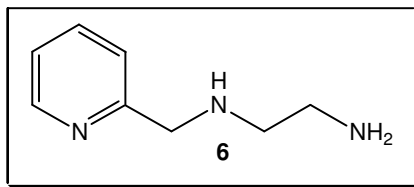
As linhagens celulares foram cultivadas em frascos plásticos para cultura (Corning, 25 cm², volume de 50 mL para células aderidas e 75 cm², volume de 250 mL para células em suspensão); utilizando o meio de cultura RPMI 1640 complementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina). As células foram incubadas em estufa a 37°C com atmosfera de 5% de CO₂, seguido da observação do crescimento celular com ajuda de microscópio de inversão a cada 24 horas, quando necessário as células foram repicadas em meio de cultura novo, em uma concentração de 0,5-1,0 x 10⁶ células/ mL.

As células em suspensão ou monocamadas foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades numa densidade de 0,3 x 10⁶ células/mL, para células suspensas, 0,7 x 10⁵ células/mL para as aderidas. As substâncias testes foram incubadas durante 72 horas juntamente com a suspensão de células. A doxorubicina foi utilizada como controle positivo. Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1500 rpm/15 min), e o sobrenadante foi descartado. Cada cavidade recebeu 200 µL da solução de MTT (10% em meio RPMI 1640) e foi reincubada durante 3 horas, em estufa a 37°C e a 5% CO₂. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3000 rpm/10 min), o sobrenadante foi desprezado, e o precipitado foi ressuscitado em 150µL de DMSO. Para a quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorbâncias foram lidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 595 nm. Essa técnica tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula, sendo assim, bastante útil para avaliar a citotoxicidade.

⁸⁰ Mossman, T. J. *Imunol. Meth.*, **1983**, 65, 55.

3.2 – Síntese dos Ligantes

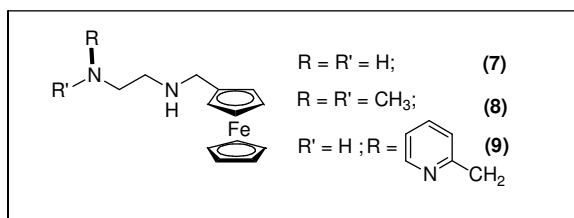
a) Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina.⁸¹



A uma solução de etilenodiamina (6,7 mL, 100 mmol) em 45 mL de etanol foram adicionados vagarosamente 1,51 g (10 mmol) de bromo-metil-piridina durante 4 horas, em intervalos de dez minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, na ausência de luz e à temperatura de 20°C por 24 horas. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo, purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de diclorometano e metanol (85:15). O produto foi obtido como um óleo amarelo, em rendimento de 1,28 g, 85%.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,73 (m, 2H, CH₂); 2,84 (m, 2H, CH₂); 3,90 (sl, CH₂Py); 7,17 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 7,62 e 1,79 Hz, 1H) 8,56 (ddd, *J* = 4,87, 1,79 e 0,87Hz, 1H).

3.2.1 – Procedimento geral para a síntese das ferrocenilmetilaminas 7-9.^{39a}



Procedimento geral – Foram dissolvidos 0,4280 g (2,0 mmol) de ferrocenocarbaldeído em 30 mL de metanol, sob argônio e na ausência de luz. Em seguida, 2 mmol das respectivas aminas foram adicionados gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante durante uma hora, seguida de resfriamento à 0°C e então, foram adicionados, vagarosamente, 0,0567 g (1,5 mmol)

⁸¹ de Almeida, M.V.; Chaves, J.D.S.; Fontes, A.P.S.; Cesar, E.T.; Gielen, M. J. *Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17(7), 1266.

de NaBH_4 . Após uma hora, foram vertidos 20 mL de água destilada e a mistura foi mantida sob agitação por mais 30 minutos. Após extração com éter etílico (2 x 30 mL), as fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de magnésio anidro e o solvente, foi removido em um rotaevaporador rotatório à temperatura ambiente. Os produtos apresentaram-se sob a forma de óleos castanhos, em rendimentos de 86 - 90%.

➤ ***N-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina (7).***

Rendimento: 0,391 g, 88 %.

Análise elementar. *Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FeN}_2$:* C 60,49; H 7,03; N 10,85; *Encontrado:* C 60,98; H 6,88; N 11,00%.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3361 e 3298 (N-H); 3091, 2933 e 2855 (C-H alifático); 1105 e 1000 (C=C Cp).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2,69 (m, 2H); 2,80 (m, 2H); 3,52 (s, 2H); 4,10 (dd, $J = 1,75$ e 3,57 Hz, 2H); 4,13 (s, 5H, Cp); 4,19 (dd, $J = 1,75$ e 3,57 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 42,0; 49,3; 52,4; 67,8; 68,2; 68,6; 87,2.

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (265; 3,38), (321; 1,94), (439; 2,02).

➤ ***N-(ferrocenilmetil)-N',N'-dimetil-1,2-etanodiamina (8).***

Rendimento: 0,515 g, 90 %.

Análise elementar. *Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FeN}_2$:* C 62,95; H 7,75; N 9,79; *Encontrado:* C 63,03; H 7,70; N 9,89%.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3314 (N-H); 3091, 2940, 2888, 2852, 2817 e 2773 (C-H alifático); 1106 e 1002 (C=C Cp).

RMN de ^1H (DMSO, 300 MHz): δ 2,23 (s, 6H); 2,41 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H); 2,70 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H); 3,50 (s, 2H); 4,19 (dd, $J = 1,87$ e 3,70 Hz, 2H); 4,25 (s, 5H, Cp); 4,28 (dd, $J = 1,87$ e 3,70 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 45,7; 46,9; 49,1; 58,9; 68,0; 68,6; 68,7; 86,8.

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (262; 4,04), (311; 2,16), (440; 2,12).

➤ ***N*-ferrocenilmetil-*N'*-(2-piridilmetil)-1,2-etanodiamina (9).**

Rendimento: 0,603 g, 86 %.

Análise elementar. *Calculado para* $C_{19}H_{23}FeN_3$: C 65,34; H 6,64; N 12,03;
Encontrado: C 65,40; H 6,55; N 12,08%.

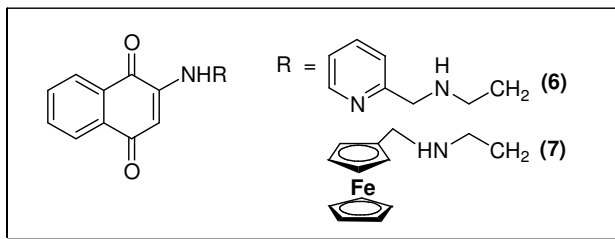
Infravermelho (filme de KBr) ν_{\max} / cm^{-1} : 3306 (N-H amina alifática); 3091, 3007, 2919 e 2826 (C-H de Py e alifático); 1591 e 1434 (C=C e C=N Py); 1105 e 1000 (C=C Cp).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2,79 (s, 4H); 3,51 (s, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,09 (dd, $J = 1,86$ e $3,40$ Hz, 2H); 4,12 (s, 5H, Cp); 4,18 (dd, $J = 1,86$ e $3,40$ Hz, 2H); 7,15 (m, $J = 7,75$, $4,96$ e $1,15$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H); 7,63 (dt, $J = 7,75$ e $1,80$ Hz, 1H); 8,54 (ddd, $J = 4,96$, $1,80$ e $0,86$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 49,0; 55,3; 68,1; 68,7; 86,8; 122,2; 122,5; 136,7; 149,5; 160,1.

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (264; 3,72), (312; 2,20), (438; 2,15).

3.2.2 – Reações da 2-metóxi-1,4-naftoquinona com 6 e 7 visando às respectivas 2-amino-1,4-naftoquinonas.^{52,73}



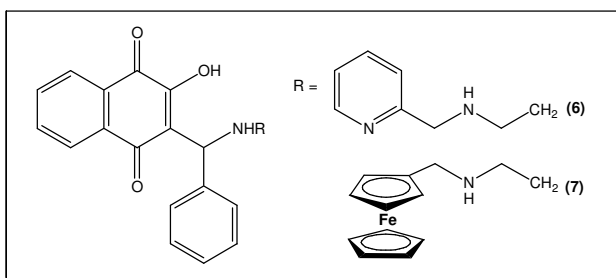
Procedimento 1 – A 1,0 mmol da 2-metóxi-1,4-naftoquinona em 10 mL de metanol, sob agitação constante, foram adicionados lentamente 1,5 mmol das respectivas aminas **6** e **7** dissolvidas em 20 mL do mesmo solvente. A reação foi aquecida sob refluxo por 40 horas e monitorada por c.c.f utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila / hexano 1:1. Obteve-se um óleo viscoso de cor escura. Após extração com CH_2Cl_2 , tentou-se purificar por cromatografia em coluna. Observaram-se vários produtos, possivelmente devido à decomposição na sílica.⁵²

Procedimento 2 – A 1,0 mmol da 2-metóxi-1,4-naftoquinona em 10 mL de metanol, adicionaram-se 0,2 mmol de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ e, sob agitação constante, 1,5 mmol das respectivas aminas **6** e **7** dissolvidas em 20 mL do mesmo solvente. A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas e monitorada por c.c.f utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila / hexano 1:1. O solvente foi evaporado resultando num óleo preto viscoso. Tentou-se purificar através de extração com CH_2Cl_2 e cromatografia em coluna, mas observou-se decomposição do produto na sílica.⁷³

Procedimento 3 – Esta reação foi realizada em um tubo selado de 25 mL. A 1,0 mmol da 2-metóxi-1,4-naftoquinona em 10 mL de metanol adicionaram-se 0,9 mmol das respectivas aminas **6** e **7** dissolvidas no mesmo solvente. A mistura foi aquecida à 65°C e mantida sob agitação durante 30 minutos. Em seguida, elevou-se a temperatura até 100°C por 3 horas. A solução se apresentava límpida e com a coloração vermelha escura. A análise por CCF (hexano/acetato 1:1) mostrou mistura de muitos produtos.

Procedimento 4 – Foram adicionados em um grau de porcelana 1,0 mmol da 2-metóxi-1,4-naftoquinona e 1,0 mmol das respectivas aminas **6** e **7**. Com um pistilo a mistura foi friccionada e com 4 minutos sob fricção a mesma foi se escurecendo, formando um óleo muito viscoso de cor escura. A análise por CCF (hexano/acetato 1:1) mostrou mistura de muitos produtos.⁵²

3.2.3 – Investigações de reações de Mannich.⁸²



⁸² Leffer, M.T.; Hathaway, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3222.

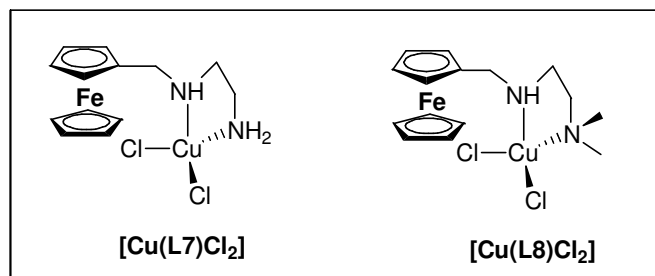
Procedimento 1 – A 3,0 mmol da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona em 15 mL de etanol adicionaram-se, sob agitação constante, 3,3 mmol de **6** dissolvido no mesmo solvente. Após total solubilização da mistura, resfriou-se à 15°C e adicionaram-se 3,6 mmol de benzaldeído. Ao final de 5 horas, observou-se a formação de um precipitado vermelho, que foi filtrado e lavado com etanol gelado e água. O produto foi recristalizado em etanol. Teste com HCl 2 mol/L foi feito e mostrou que não se havia formado o produto desejado e sim um dímero da naftoquinona.

Procedimento 2 – A 3,0 mmol da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona em 15 mL de etanol adicionaram-se 3,3 mmol de **7** dissolvido no mesmo solvente na ausência de luz. Após total solubilização da naftoquinona, resfriou-se a mistura reacional à 15°C e adicionaram-se 3,6 mmol de benzaldeído. Ao final de 5 horas, observou-se que não houve formação de precipitado e a uma solução estava escura. A análise por CCF (hexano/acetato 1:1) revelou presença de vários produtos de decomposição.

3.3 – Sínteses dos complexos.

3.3.1 – Sínteses dos complexos de Cu(II) com L7 e L8.

Procedimento geral – A 0,5 mmol das respectivas aminas, **7** e **8**, em metanol seco (10 mL), sob argônio e na ausência de luz, foram adicionados lentamente (0,5 mmol) dos seguintes sais dissolvidos em 3 mL de MeOH: CuCl₂·2H₂O, Cu(ClO₄)₂·6H₂O e Cu(C₂H₃O₂)₂·xH₂O. As reações foram mantidas sob agitação por 4 horas e os sólidos formados, filtrados e lavados com metanol e água gelada e posteriormente recristalizados em metanol. Os produtos formados são verdes e amorfos.



➤ **[Cu(L7)Cl₂]**

Rendimento: 0,190 g, 97 %.

P.f. (fusão com decomposição): 165-168°C.

Análise elementar: *Calculado para C₁₃H₁₇Cl₂CuFeN₂:* C 39,87; H 4,62; N 7,15.

Encontrado: C 39,58; H 4,71; N 7,10 %.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{\max} / cm⁻¹: 3320, 3244 e 3200 (N-H); 3125 e 3092 (C-H); 999 e 1100 (C=C Cp).

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (276; 3,81), (413; 2,56), (692; 2,12).

➤ **[Cu(L8)Cl₂]**

Rendimento: 0,204 g, 97 %.

P.f. (fusão com decomposição): 150-152°C.

Análise elementar: *Calculado para C₁₅H₂₁Cl₂CuFeN₂:* C 42,93; H 5,04; N 6,68.

Encontrado: C 42,85; H 5,19; N 6,66%.

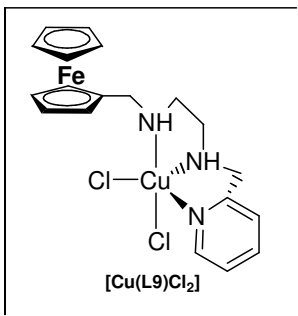
Infravermelho (filme de KBr) ν_{\max} / cm⁻¹: 3432 e 3211(N-H); 3086, 2978 e 2896 (C-H); 1002 e 1102 (C=C Cp).

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (280; 4,00), (434; 2,45), (724; 2,11).

Tabela 3.1 – Resultados das análises elementares dos complexos sintetizados e com resultados não satisfatórios.

Composto	Calculado / %	Encontrado / %	Calculado para
[Cu(L7)(OAc) ₂]	C 43,54; H 5,28; N 6,38	C 42,75; H 5,99; N 5,30	C ₁₇ H ₂₃ CuFeN ₂ O ₄
[Cu(L8)(OAc) ₂]	C 48,88; H 5,83; N 6,00	C 49,85; H 5,19; N 7,66	C ₁₉ H ₂₇ CuFeN ₂ O ₄
[Cu(L7)(ClO ₄) ₂]	C 30,05; H 3,30; N 5,39	C 39,85; H 5,10; N 4,44	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ CuFeN ₂ O ₈
[Cu(L8)(ClO ₄) ₂]	C 32,90; H 3,87; N 5,12	C 45,75; H 5,37; N 5,39	C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ CuFeN ₂ O ₈

3.3.1.1 – Síntese do complexo $[Cu(L9)Cl_2]$



A 0,5 mmol de **9** em 20 mL de metanol, sob argônio e na ausência de luz, foram adicionados lentamente 0,0852 g (0,5 mmol) de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ dissolvidos em 30 mL de metanol seco e sob argônio. A reação foi mantida sob agitação por 1 hora. Uma pequena quantidade de sólido formado – produto de decomposição – foi filtrada e descartada. A solução verde escura e límpida ficou em repouso na geladeira. Foram obtidos monocristais verdes adequados para um estudo de difração de raios X.

➤ $[Cu(L9)Cl_2]$

Rendimento: 0,133 g, 55 %.

P.f. (fusão com decomposição): 180-182°C.

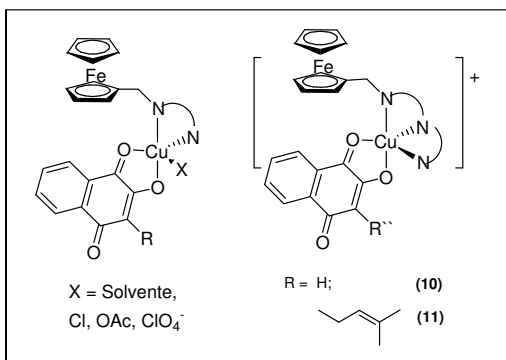
Análise elementar: *Calculado para* $C_{19}H_{23}Cl_2CuFeN_3$: C 47,18; H 4,79; N 8,69.

Encontrado: C 46,89; H 5,01; N 8,60%.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3516 e 3405 (N-H); 3185, 2938 e 2826 (C-H); 1608 e 1450 (C=C aromático); 995 e 1105 (C=C Cp).

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (268; 4,01), (319; 2,99), (642; 2,31).

3.3.1.2 – Sínteses dos complexos de Cu(II) com naftoquinonas.



Procedimento geral – A 15 mL de solução de 0,5 mmol das respectivas aminas, **7**, **8** ou **9**, em metanol, sob argônio e na ausência de luz, foram adicionados os seguintes sais: $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$. Posteriormente, adicionaram-se 0,5 mmol de **10** e **11** e em seguida 0,5 mmol de NEt_3 . As reações foram mantidas sob agitação por 4 horas. Os sólidos obtidos foram filtrados e lavados com metanol e água gelada.

➤ **[Cu(L7)(L10)OAc]**

Rendimento: 0,221 g, 80 %.

P.f. (fusão com decomposição): 143-144°C.

Análise elementar: *Calculado para* $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{CuFeN}_2\text{O}_5$: C 54,21; H 4,73; N 5,06.

Encontrado: C 55,01; H 4,59; N 4,99%.

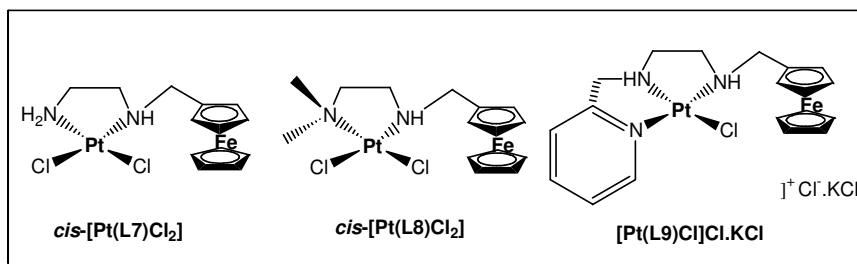
Infravermelho (filme de KBr) $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$: 3421, 3248 e 3204 (N-H); 1619 (C=O L6); 1585 e 1377 (Cu-OAC); 1118 e 1000 (C=C Cp).

UV-vis [DMSO; λ (nm), log ϵ]: (2,67; 4,15), (288; 4,17), (442; 3,69).

Tabela 3.2 – Resultados das análises elementares dos complexos das naftoquinonas sintetizados e com resultados não satisfatórios.

Composto	Calculado para	Calculado / %	Encontrado / %
[Cu(L7)(L11)OAc]	$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{CuFeN}_2\text{O}_5$	C 57,93; H 5,51; N 4,50	C 53,37; H 5,35; N 4,61
[Cu(L8)(L10)OAc]	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{CuFeN}_2\text{O}_5$	C 55,73; H 5,20; N 4,81	C 57,63; H 5,07; N 4,00
[Cu(L8)(L11)OAc]	$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{CuFeN}_2\text{O}_5$	C 59,49; H 5,30; N 4,34	C 66,63; H 5,50; N 4,44
[Cu(L7)(L10)Cl]	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_3$	C 52,49; H 3,64; N 5,32	C 48,65; H 3,98; N 5,78
[Cu(L7)(L11)Cl]	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_5$	C 56,58; H 4,58; N 4,71	C 60,51; H 5,59; N 4,23
[Cu(L8)(L10)Cl]	$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_3$	C 54,17; H 4,18; N 5,50	C 56,43; H 5,67; N 4,97
[Cu(L8)(L11)Cl]	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_3$	C 57,89; H 5,02; N 4,50	C 66,63; H 5,15; N 4,32
[Cu(L9)(L10)Cl]	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClCuFeN}_3\text{O}_3$	C 56,42; H 3,92; N 6,81	C 55,43; H 4,28; N 4,01
[Cu(L7)(L10)ClO ₄]	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_7$	C 46,80; H 3,24; N 4,75	C 43,92; H 3,99; N 3,68
[Cu(L7)(L11)ClO ₄]	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClCuFeN}_2\text{O}_7$	C 51,08; H 4,13; N 4,25	C 47,93; H 5,09; N 5,13

3.3.2 – Sínteses dos complexos de Pt(II) contendo L7, L8 e L9.⁴⁶



Procedimento geral – A 15 mL de solução aquosa de 0,207 g (0,5 mmol) de K_2PtCl_4 , foram adicionados, gota a gota, 3 mL de solução de 0,5 mmol das respectivas aminas, **7**, **8** e **9**, em metanol, sob argônio e na ausência de luz. A reação foi mantida sob agitação por 24 horas e os sólidos amarelos formados, filtrados e lavados com metanol e água gelada.

➤ $cis-[Pt(L7)Cl_2]$

Rendimento: 0,253 g, 95 %.

P.f. (fusão com decomposição): 218-220°C.

Análise elementar: Calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2FeN_2Pt$: C 29,85; H 3,28; N 5,36.

Encontrado: 29,88; H 3,46; N 5,40%.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3203 e 3127 (N-H); 1105 e 1002 (C=C Cp).

RMN de 1H (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 2,10 (sl, 4H); 2,54 (m, 2H); 4,16 (s, 5H); 4,2 (dl, $J = 10,40$ Hz, 2H); 4,42 (dl, $J = 11,40$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (DMF- d_7 , 75 MHz): δ 48,8; 53,5; 56,7; 70,4; 72,1; 72,7; 82,9.

➤ $cis-[Pt(L8)Cl_2]$

Rendimento: 0,267 g, 95 %.

P.f. (fusão com decomposição): 202-204 °C.

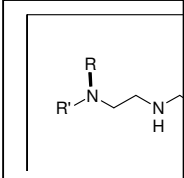
Análise elementar: Calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2FeN_2Pt$: C 32,69; H 3,84; N 5,08.

Encontrado: C 33,20; H 3,81; N 5,05%.

Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3128 (N-H); 1000 e 1104 (C=C Cp).

RMN de 1H (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 1,05 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 2,75 (sl, 2H); 2,80 (sl, 2H); 3,52 (s, 2H); 4,35 (dl, $J = 12,48$ Hz, 2H); 4,55 (dl, $J = 12,48$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (DMF- d_7 , 75 MHz): δ 18,7; 51,7; 52,3; 57,1; 69,4; 70,8; 71,7; 81,5.



➤ **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**

Rendimento: 0,270 g, 88 %.

P.f. (fusão com decomposição): 204-206°C.

Análise elementar: *Calculado para* $C_{19}H_{23}Cl_3FeKN_3Pt$: C 33,08; H 3,36; N 6,09.

Encontrado: C 33,35; H 3,58; N 5,71 %.

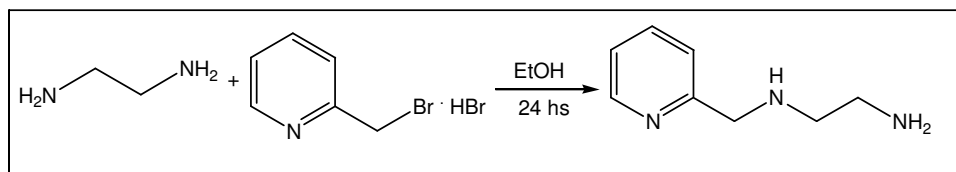
Infravermelho (filme de KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 3091 (N-H); 1105 e 1000 (C=C Cp).

RMN de 1H (DMF- d_7 , 300 MHz): δ 4,10-4,25 (m, 17H); 7,61 (tl, $J = 6,35$ Hz, 1H); 7,71 (dl, $J = 7,35$ Hz, 1H); 8,21 (tl, $J = 7,35$, 1H); 8,82 (dl, $J = 6,35$, 1H).

RMN de ^{13}C (DMF- d_7 , 75 MHz): δ 54,3; 56,6; 58,4; 59,8; 70,5; 72,5; 73,1; 82,0; 124,8; 126,8; 137,4; 141,9.

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

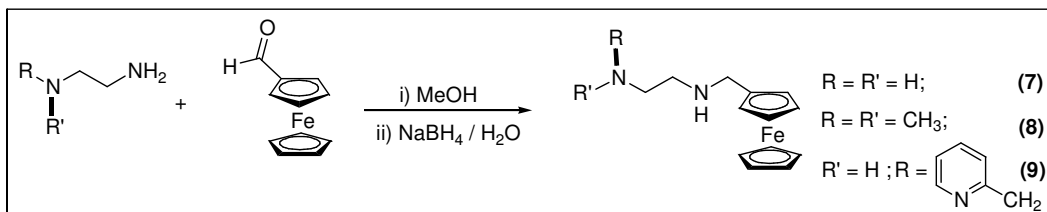
4.1 – Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina 6.⁸¹



Esquema 4.1 – Síntese da 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina 6.

A 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina **6** foi obtida de acordo com metodologia descrita na literatura.⁸¹ Sua identificação foi confirmada através de espectro de RMN de ¹H (Anexo I, Figura 1).

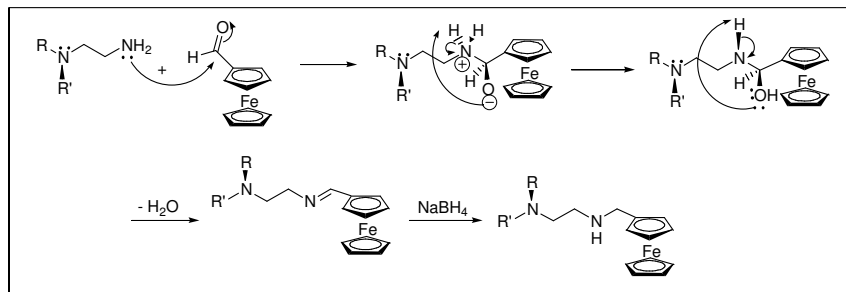
4.2 – Síntese e caracterização das ferrocenilmetilaminas.^{39a}



Esquema 4.2 – Síntese das ferrocenilmetilaminas.

A incorporação do grupo ferrocenil a aminas pode ser realizada através da condensação de aminas primárias com o ferrocenocarbaldeído, cujos produtos são iminas conhecidas como *bases de Schiff*.^{39a} Estes compostos são intermediários versáteis para a preparação, dentre outros, de aminas, através de redução (Esquema 4.2).^{39a}

Os compostos **7-9** foram obtidos em duas etapas (Esquema 4.2).



Esquema 4.3 – Mecanismo proposto para obtenção das ferrocenilmetilaminas.

A primeira delas envolveu as reações do ferrocenocarboxialdeído com as aminas $RR'NCH_2CH_2NH_2$ ($R = R' = H$; $R = R' = Me$ e $R = H, R' = CH_2py$), em quantidades estequiométricas, em MeOH, à temperatura ambiente, sob argônio e na ausência de luz, as quais forneceram as respectivas bases de Schiff. Foi necessário empregar atmosfera inerte e realizar as reações na ausência de luz uma vez que compostos contendo o grupo ferrocenil são comumente oxidados ao cátion-radical ferrocênio quando expostos ao ar, e aminas podem ser fotossensíveis.

A segunda etapa, redução *in situ* com $NaBH_4$, foi realizada à $0^\circ C$ e se completou em uma hora, quando não mais se observou evolução de H_2 gasoso e a cor da mistura, originalmente castanha escuro, estava alaranjada. Os produtos foram então extraídos com éter-etílico e obtidos na forma de óleos castanhos.

Os compostos **7**, **8** e **9** (Figuras 4.1-4.3) foram obtidos em rendimentos de 88, 90 e 86 %, respectivamente e caracterizados por dados analíticos e espectroscópicos (Experimental).

Os compostos **7** e **9** são inéditos e a diamina **8** foi descrita na literatura, embora a referência não se encontre disponível.⁸³

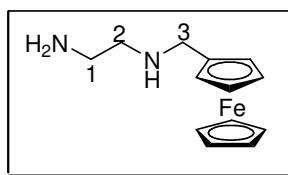


Figura 4.1 – Estrutura da *N*-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina **7**.

O espectro de RMN de 1H de **7** ($CDCl_3$, 300 MHz, Anexo I, Figura 2) exibe, em δ 4,13, um sinal na forma de um singlete atribuído aos 5 hidrogênios do anel

⁸³ Barben, I.K. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1827 (essa referência se encontra citada erradamente no Scie-Finder).

ciclopentadienil (Cp) não-substituído do ferroceno. Os hidrogênios do anel substituído aparecem na forma de dois duplo-dubletos em δ 4,10 (2H, $J = 1,83$ e $3,57$ Hz) e 4,19 (2H, $J = 1,83$ e $3,57$ Hz). Estes sinais são característicos de compostos contendo o grupo ferrocenil monossustituído. Os hidrogênios H-3 apresentam-se na forma de um singleto em δ 3,52 e se encontram mais deslocados do que os hidrogênios H-1, em δ 2,69 (2H, m), e H-2, em δ 2,80 (2H, m), porém todos eles estão em regiões características de CH_2 alifático.

O espectro APT (CDCl_3 , 75 MHz, Anexo I, Figura 3) de **7** exibiu sinais em: δ 42,0 e 49,3, que foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-2, respectivamente, e δ 52,4 atribuído ao carbono C-3. Os sinais referentes aos carbonos do anel Cp não substituído aparecem em δ 68,6 e aqueles referentes ao anel Cp substituído aparecem em δ 67,8; 68,2 e 87,2, sendo este último atribuído ao carbono substituído do anel.⁸⁴

No espectro IV de **7** (Anexo I, Figura 4) observam-se duas bandas largas de intensidades fortes em 3361 e 3298 cm^{-1} referentes à deformação axial de ligação N-H. As bandas entre 3100 e 2850 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos de ligação C-H de aromáticos e alifáticos.⁸⁵ As absorções devidas ao estiramento da ligação C=C do anel Cp no ferroceno substituído aparecem em 1105 e 1000 cm^{-1} com intensidades fracas e em 1645 e 1599 cm^{-1} são as ligações aromáticas do anel.⁸⁶

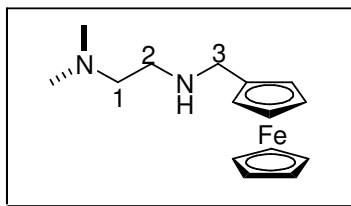


Figura 4.2 – Estrutura da *N*-(ferrocenilmetil)-*N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina **8**.

O espectro de RMN de ^1H de **8** (DMSO-d_6 , 300 MHz, Anexo I, Figura 5) exibe um sinal na forma de um singleto em δ 4,25 atribuído aos 5 hidrogênios do anel ciclopentadienil (Cp) não-substituído do ferroceno. Os hidrogênios do anel Cp substituído aparecem na forma de dois duplo-dubletos em δ 4,19 (2H, $J = 1,87$ e $3,70$ Hz) e 4,28 (2H, $J = 1,87$ e $3,70$ Hz). O sinal na forma de um singleto em δ 3,50 é atribuído aos hidrogênios H-3 e os sinais na forma de tripletos, em δ 2,41 (2H, $J = 6,30$

⁸⁴ Lopic, J.; Rapic, V. *Croat. Chem. Acta*, **2000**, 73(3), 755.

⁸⁵ Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 3ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara, **2001**.

⁸⁶ <http://materials.binghamton.edu/labs/ferrocene/ferrocene.html> (acessado em 23/10/2008).

Hz) e 2,70 (2H, $J = 6,30$), aos hidrogênios H-1 e H-2, respectivamente. Os 6 hidrogênios das duas metilas se apresentam na forma de um singlete em δ 2,3.

O espectro APT (CDCl_3 , 75 MHz, Anexo I, Figura 7) de **8** exibe um sinal em δ 45,7 atribuído aos carbonos das metilas e sinais em δ 46,9, 49,1 e 58,9, atribuídos aos carbonos 1, 2 e 3, respectivamente; o sinal em δ 86,8 refere-se ao carbono substituído do anel Cp e os sinais em δ 68,0; 68,6 referem-se aos demais carbonos desse mesmo anel.⁸⁴ Os carbonos do anel Cp não substituído aparecem em δ 68,7.

No espectro IV de **8** (Anexo I, Figura 8) observa-se uma banda pouco alargada de intensidade média em 3314 cm^{-1} referente à deformação axial da ligação N-H de aminas secundárias; e bandas atribuídas aos estiramentos de ligação C-H de aromáticos e alifáticos aparecem entre 3091 e 2770 cm^{-1} .⁸⁵ As absorções devidas ao estiramento da ligação C=C do anel Cp no ferroceno aparecem em 1105 e 1002 cm^{-1} , com intensidades fracas e as ligações aromáticas do anel aparecem em 1644 e 1455 cm^{-1} .⁸⁶

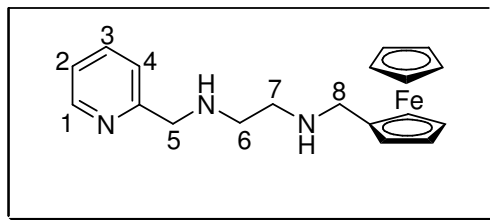


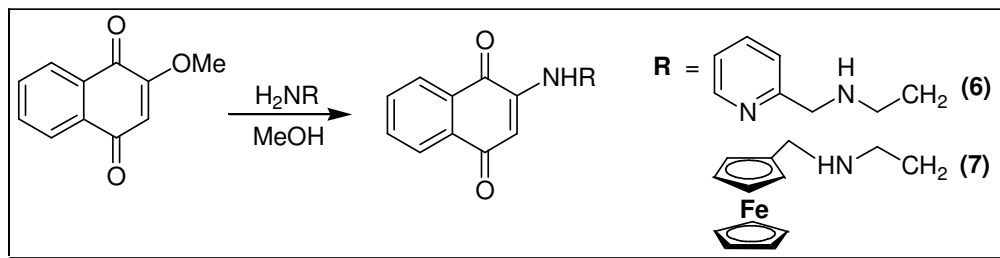
Figura 4.3 – Estrutura da *N*-ferrocenilmetil-*N'*-(2-piridilmetil)-1,2-etanodiamina **9**.

No espectro de RMN de ^1H de **9** (CDCl_3 , 300 MHz, Anexo I, Figura 9) os 5 hidrogênios do anel Cp não substituído apresentam-se na forma de um singlete em δ 4,12. Os hidrogênios do anel Cp substituído aparecem na forma de dois duplo-dubletos em δ 4,09 (2H, $J = 1,86$ e $3,40$ Hz) e 4,18 (2H, $J = 1,86$ e $3,40$ Hz). O hidrogênio H-1 do anel py aparece como um duplo-duplo-dublete em δ 8,54 (1H, $J = 4,96$; $1,80$ e $0,86$ Hz); o sinal na forma de um duplo-triplete em δ 7,63 (1H, $J = 7,75$ e $1,80$ Hz) é atribuído ao hidrogênio H-3; o hidrogênio H-4 apresenta-se como um dublete em δ 7,30 (1H, $J = 7,80$ Hz); o sinal na forma de um multiplete, em δ 7,15, refere-se ao hidrogênio H-2 (1H). Os hidrogênios H-5 e H-8 apresentam-se na forma de dois singletos, em δ 3,91 (2H) e 3,51 (2H), respectivamente. O singlete, em δ 2,79, é atribuído aos hidrogênios H-6 e H-7 (4H).

O espectro APT (CDCl_3 , 75 MHz, Anexo I, Figura 11) de **9** exibe um sinal em δ 160,1, atribuído ao carbono substituído do anel py; os sinais em δ 122,2; 122,5; 136,7 e 149,5 são atribuídos aos carbonos C-4, C-2, C-3 e C-1, respectivamente. Os carbonos C-5, C-6 e C-7 apresentam-se como um único sinal em δ 49,0, e o carbono C-8 se apresenta em δ 55,3. Os sinais referentes aos carbonos do anel Cp não substituído aparecem em δ 68,7 e aqueles referentes ao anel Cp substituído aparecem em δ 68,1 e 86,8, sendo este último atribuído ao carbono substituído do anel.⁸⁴

No espectro IV de **9** (Anexo I, Figura 12) observa-se uma banda de intensidade média em 3306 cm^{-1} atribuída à deformação axial da ligação N-H e na faixa de 3091 e 3820 cm^{-1} , aparecem as bandas dos estiramentos de ligação C-H de aromáticos e alifático.⁸⁵ As absorções devidas ao estiramento da ligação C=C do anel Cp no ferroceno aparecem em 1105 e 1000 cm^{-1} com intensidades médias fracas e as ligações aromáticas do anéis aparecem em 1667 , 1591 , 1569 e 1470 cm^{-1} .⁸⁶

4.3 – Tentativa de síntese de novas 2-amino-1,4-naftoquinonas.^{57,73}



Esquema 4.4 – Tentativas de síntese das aminonaftoquinonas.

1ª Tentativa – Investigou-se, inicialmente, rota descrita na literatura para a síntese de 2-amino-1,4-naftoquinonas, envolvendo as reações da 2-metóxi-1,4-naftoquinona com aminas alifáticas em álcoois sob refluxo.^{57,73}

As reações com **6** e **7** comportaram-se, visivelmente, de maneira semelhante. No início, as misturas apresentavam coloração castanha; com o passar do tempo, sob refluxo, escureceram, e após 24 horas, exibiram cor marrom e um óleo escuro grudado no fundo do balão. A fase orgânica preta resultante da extração com CH_2Cl_2 , diluída no mesmo solvente, tornou-se amarelada. A análise por CCF (hexano/acetato 1:1) apresentou apenas duas manchas: uma muito pequena que se revelou ser a 2-metoxi-1,4-naftoquinona e outra, na base, que não eluiu. Ao se tentar purificar em uma

coluna cromatográfica de sílica gel (hexano) apareceram muitas manchas de diferentes cores, sugerindo decomposição do produto na sílica ou até mesmo durante a reação.

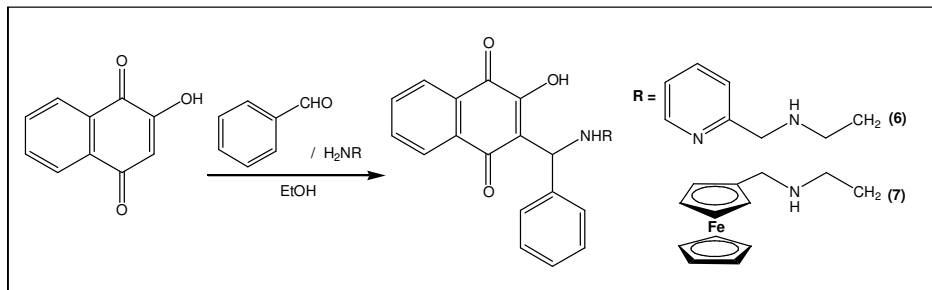
2ª Tentativa – O segundo procedimento utilizado envolveu o uso de ácido de Lewis como catalisador da reação. Como descrito recentemente por A. I. Francisco,^{73b,c} a reação de substituição nucleofílica do grupo metóxi da 2-metóxi-1,4-naftoquinona por aminas aromáticas substituídas é catalisada por cloreto de magnésio na presença de ácido *para*-toluenossulfônico, e ótimos rendimentos dos produtos contendo substituintes, tanto doadores, quanto retiradores de densidade eletrônica foram obtidos.

Sabendo-se que Al^{3+} é um forte ácido de Lewis, empregou-se, neste trabalho, $Al_2(SO_4)_3$, nas condições empregadas na 1ª tentativa. As misturas comportaram-se como quando não se utilizou o catalisador, porém o tempo que as misturas reacionais levaram para escurecer foi muito menor, por volta de 7 horas. De modo semelhante, a tentativa de purificação em CC mostrou a presença de vários produtos de decomposição.

3ª Tentativa – Na terceira tentativa a reação como descrita na tentativa 1 foi realizada em um tubo selado de 25 mL, para diminuir o tempo reacional. Observou-se, após três horas a 100°C, que a mistura reacional vermelha mostrava-se límpida, porém a análise por CCF (hexano/acetato 1:1) mostrava a presença de vários produtos de decomposição.

4ª Tentativa – O quarto procedimento utilizado baseou-se na reação no estado sólido descrita para a obtenção de 2-amino-1,4-naftoquinona.^{73a} No início da reação observou-se a formação de um óleo escuro muito viscoso, e a análise por CCF (hexano/acetato 1:1) revelou a presença de vários produtos de decomposição.

4.4 – Tentativa de síntese de novas Bases de Mannich com as aminas **6** e **7**.



Esquema 4.5 – Reação de formação das Bases de Mannich.

A reação de *Mannich* envolve a condensação entre um aldeído não enolizável, uma amina primária ou secundária e um composto carbonílico enolizável, e fornece produtos aminoalquilados.⁸²

Uma série de *Bases de Mannich*, utilizando 2-hidróxi-1,4-naftoquinona, foram sintetizadas a partir de 1948 por Leffer e colaboradores, como parte de estudos da atividade anti-malarial de compostos do tipo 2-hidróxi-3-alkil-1,4-naftoquinona.⁸² Posteriormente, diversos compostos foram obtidos, alguns contendo ferrocenilamina,⁸⁷ e as atividades anti-malarial^{82,87,88} e anti-câncer⁸⁹ destas *bases de Mannich*, estudadas.^{82,87-90}

As reações descritas neste trabalho envolveram a adição da amina (**6** ou **7**) à suspensão de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona ocorrendo total solubilização e mudança da cor da mistura de amarela para vermelho intenso, como resultado da formação de lausonato do sal de amônio da amina **6** ou **7**. Após a adição do aldeído benzóico à mistura contendo a amina **6**, teve início a precipitação de um produto laranja, isolado ao final de 5 horas e recristalizado em EtOH. No entanto, na reação com **7** não se formou precipitado e a análise por CCF (hexano/acetato 1:1) revelou a presença de vários produtos que não foram identificados.

As *bases de Mannich* apresentam caráter anfótero.⁸² As de baixo peso molecular são solúveis em solução diluída de HCl, dando origem aos seus respectivos

⁸⁷ Baramée, A.; Coppin, A.; Mortuaire, M.; Pelinski, L.; Tomavo, S.; Brocard. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1294.

⁸⁸ Dalgliesh, C.; E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1697.

⁸⁹ Vaughan, W.R.; Habib, M.S.; McElhinney, R.S.; Takahashi, N.; Waters, J.A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2392.

⁹⁰ Neves, A.P. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2007.

hidrocloretos de coloração amarela, enquanto que as de alto peso molecular formam os seus respectivos hidrocloretos amarelos, porém insolúveis.⁸²

O precipitado isolado da reação da amina **6** não foi solúvel em HCl 1,0 mol/L e nem ocorreu alteração da cor do sólido, indicando que ao invés da *base de Mannich* esperada, formou-se o dímero 3,3'-(etano-1,1-diil)bis(2-hidroxi-naftaleno-1,4-diona), que foi identificado por RMN de ¹H e cuja estrutura se encontra ilustrada na Figura 4.4.

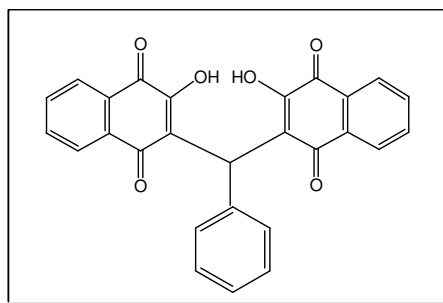
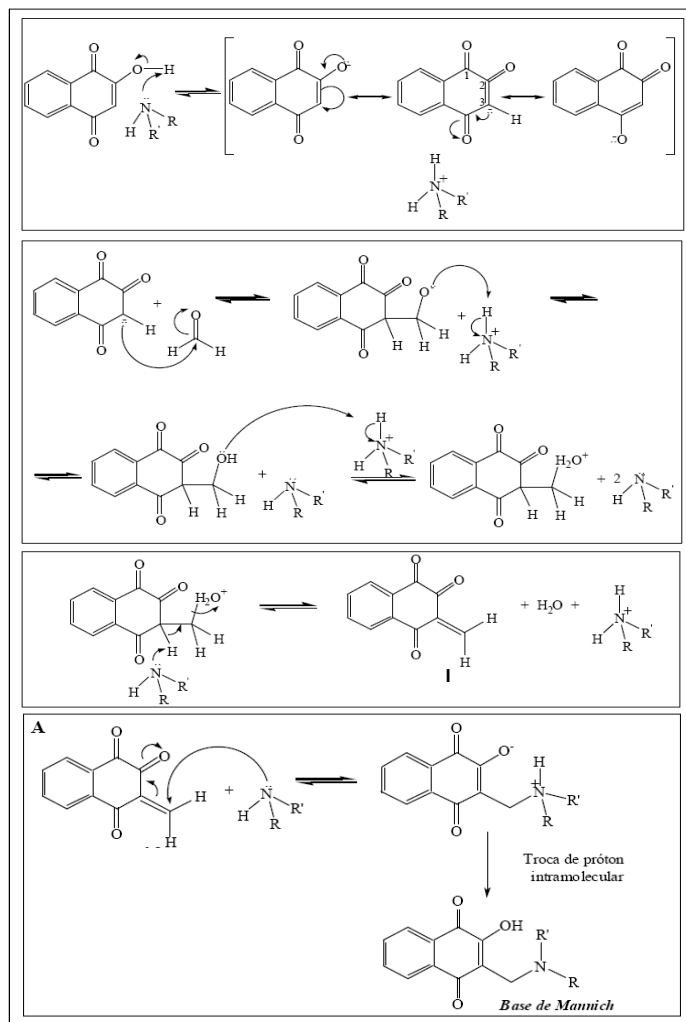


Figura 4.4 – Estrutura de 3,3'-(etano-1,1-diil)bis(2-hidroxi-naftaleno-1,4-diona).^{88,90}

Foi descrito, na literatura, que a formação das *bases de Mannich* derivadas da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona é bastante sensível à natureza da amina empregada e depende fortemente da solubilidade do produto.^{88,90}

O mecanismo proposto para essas reações⁸⁸ (Esquema 4.6) envolve, numa primeira etapa, uma reação ácido-base entre a 2-hidróxi-1,4-naftoquinona e a amina. Através da deslocalização do par de elétrons do oxigênio, o carbono 3 da naftoquinona atacaria então a carbonila do formaldeído. A espécie formada seria protonada pelo sal de amônio e, em seguida, ocorreria liberação de uma molécula de H₂O, formando o intermediário **I**. Nesta etapa, o intermediário **I** poderia sofrer dois tipos de reações (Esquema 4.6 - **A**): a adição de *Michael* levaria à formação da *base de Mannich* desejada, enquanto que a adição de uma molécula de lausona resultaria na formação do dímero (Figura 4.4).



Esquema 4.6 – Proposta mecanística para a formação de Bases de Mannich a partir da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona.⁸⁸

As *bases de Mannich* insolúveis no meio reacional precipitam deslocando o equilíbrio no sentido da sua formação (Esquema 4.6 **A**), enquanto que aquelas que são solúveis (ou parcialmente solúveis) regenerariam o intermediário **I**, o qual reagiria com a 2-hidróxi-1,4-naftoquinona originando o dímero (Figura 4.4).⁸⁸

A formação do dímero na reação com a diamina **6** (que atacaria o carbono metilênico do intermediário **I** através do grupo -NH₂) pode ter ocorrido devido à solubilidade da *base de Mannich* desejada no meio. Na reação com a amina **7** é possível que a *base de Mannich* desejada tenha se formado, como no caso anterior, mas que tenha sofrido decomposição no meio.

4.5 – Sínteses dos complexos.

O interesse em complexos metálicos contendo ligantes ferrocenilaminas e 1,4-naftoquinon-2-atos baseia-se na expectativa de se obterem novos compostos de metais transição ativos biologicamente. De fato, complexos metálicos de Cu(II) e Pt(II) com aminas^{40b,46,47} e com 1,4-naftoquinon-2-atos^{76,78,79} são descritos na literatura e apresentam promissoras atividades biológicas.

4.5.1 – Sínteses dos complexos de Cu(II) das aminas 7-9.

As reações de complexação com Cu(II) foram realizadas em MeOH (1:1), na ausência de luz e sob atmosfera de argônio.

A determinação das condições de obtenção dos complexos de Cu(II) exigiu investigação criteriosa. Descobriu-se que as aminas **7-9** se comportam de forma diferente no meio reacional dependendo do sal de Cu(II) utilizado e das concentrações dos reagentes, o que, em parte, pode ser devido às diferenças de solubilidade dos produtos formados.

As reações entre as aminas **7**, **8** e **9** e CuCl₂·2H₂O forneceram os respectivos complexos de fórmulas [Cu(L7)Cl₂], [Cu(L8)Cl₂] e [Cu(L9)Cl₂], quando às aminas dissolvidas em MeOH (0,025 mol/L) adicionou-se, gota a gota, uma solução metanólica do sal de cobre (0,017 mol/L). É importante ressaltar que a ordem de adição interferiu na formação e decomposição dos produtos: a ordem inversa de adição levou a formação de misturas de produtos e decomposição dos mesmos.

Não foi possível obter os produtos desejados das reações das aminas **7**, **8** e **9** com os seguintes sais: Cu(ClO₄)₂·6H₂O e Cu(CH₃CO₂)₂·xH₂O, nas condições descritas acima. Os resultados das análises elementares dos materiais obtidos (Experimental) indicaram que se formaram misturas de produtos.

Os complexos [Cu(L7)Cl₂] e [Cu(L8)Cl₂] precipitaram na forma de pós amorfos verdes, claro e escuro, respectivamente, e em 97 % de rendimento nos dois casos. Ambos são insolúveis na maioria dos solventes orgânicos, mas foram parcialmente solúveis em MeOH e CHCl₃ e solúveis em DMSO.

Testes de cristalização de [Cu(L7)Cl₂] e [Cu(L8)Cl₂] foram feitos em diversas combinações de solventes, mas não se obtiveram cristais adequados para estudos de difração de raios X. Os complexos foram formulados, baseado nos dados de análises elementares (Experimental) e espectroscópicos discutidos a seguir.

O complexo $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ foi obtido, após evaporação lenta do MeOH, na geladeira, na forma de cristais verdes, adequados para um estudo de difração de raios X, em 55% de rendimento. Estes cristais foram caracterizados por dados de análises elementares e espectroscópicas os quais serão discutidos após a descrição da estrutura cristalina.

Os resultados das medidas de condutividade molar de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ em MeOH, na concentração de 10^{-3} mol/L, à temperatura de 27°C forneceram os seguintes valores: 60,4; 58,7 e 57,5 mS/cm, respectivamente. De acordo com a literatura⁹¹, esses valores mostram uma relação 0:0 entre os eletrólitos confirmando que os três complexos são neutros.

4.5.1.1 – Estrutura molecular e cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.

As estruturas molecular e cristalina encontram-se ilustradas nas Figuras 4.5 e 4.6. As distâncias e ângulos de ligação mais importantes encontram-se na Tabela 4.1; detalhes da coleta dos dados e listas completas das coordenadas atômicas e distâncias e ângulos de ligação encontram-se no Anexo II.

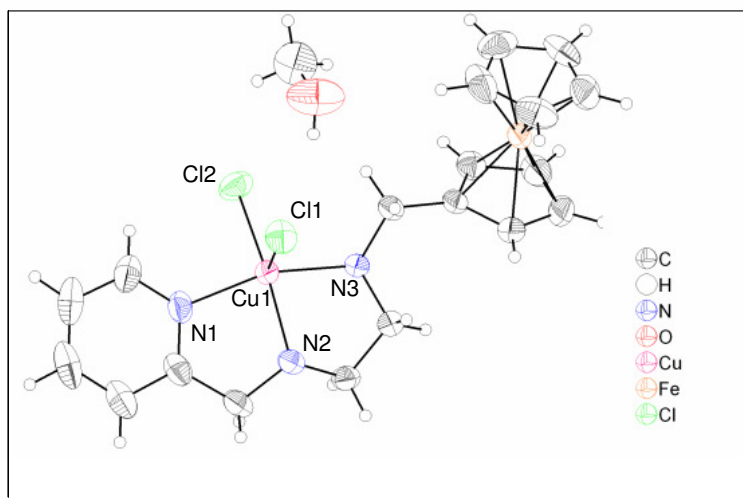


Figura 4.5 – Diagrama ORTEP do complexo $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.

⁹¹ Geary, W.J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

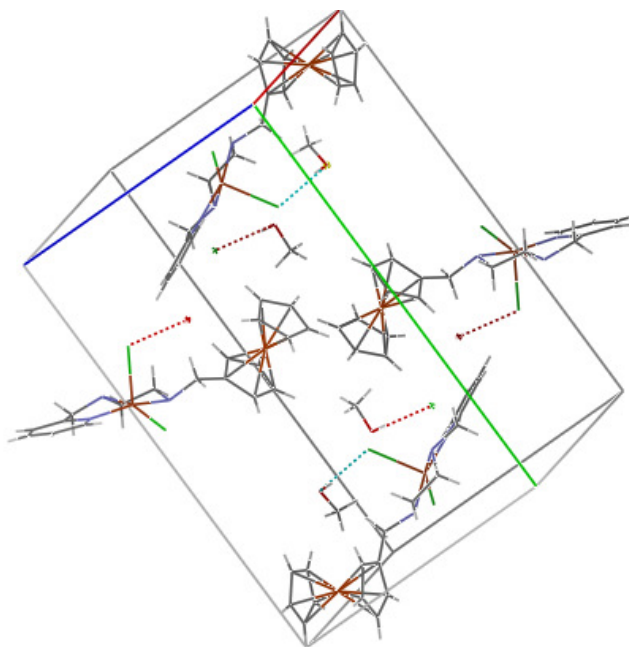


Figura 4.6 – Empacotamento cristalino do complexo $[Cu(L9)Cl_2]$.

Tabela 4.1 – Distâncias (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) mais importantes de em $[Cu(L9)Cl_2]$

Átomos	Distâncias / Å
Cu(1)-N(1)	2,031(3)
Cu(1)-N(2)	2,036(3)
Cu(1)-N(3)	2,049(2)
Cu(1)-Cl(1)	2,539(10)
Cu(1)-Cl(2)	2,282(11)
	Ângulos / $^\circ$
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	105,71(4)
Cl(1)-Cu(1)-N(1)	94,38(8)
Cl(1)-Cu(1)-N(2)	92,85(8)
Cl(1)-Cu(1)-N(3)	100,51(7)
Cl(2)-Cu(1)-N(1)	96,12(9)
Cl(2)-Cu(1)-N(2)	161,44(8)
Cl(2)-Cu(1)-N(3)	92,75(7)
N(1)-Cu(1)-N(3)	159,93(10)

O complexo **[Cu(L9)Cl₂]** apresenta-se na forma de monocristais verdes escuros pertencentes ao sistema monoclinico, grupo espacial P2_{1/n}.

Na estrutura molecular de **[Cu(L9)Cl₂]**, o átomo de cobre, penta-coordenado, exibe geometria de coordenação piramidal de base quadrada (PBQ), já que o parâmetro geométrico estrutural, τ , é igual a 0,026. Esse parâmetro geométrico, ou índice de trigonalidade, é empregado para descrever estruturas penta-coordenadas. É definido por $\tau = (\beta - \alpha) / 60$, sendo $\beta = [\text{Cl}(2)\text{-Cu}(1)\text{-N}(2)]$, o maior ângulo L-M-L, e $\alpha = [\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-N}(3)]$, o segundo maior ângulo.⁹² Portanto, para uma pirâmide de base quadrada perfeita, o valor de τ é igual a zero, enquanto que para uma bipirâmide trigonal perfeita, o valor de τ é igual a 1.

O átomo de cobre se encontra coordenado à amina **9** através dos três átomos de nitrogênio, os quais ocupam posições na base da pirâmide, sendo as distâncias Cu-N [2,031 a 2,050 Å] semelhantes àquelas descritas para sistemas análogos.⁹³ A esfera de coordenação do cobre é completada por dois cloretos: Cl(1) em posição axial [Cu-Cl(1) 2,539(10)Å], mais distante do centro metálico que Cl(2), na base da pirâmide [Cu-Cl(2) 2,282(11)Å].

Existem na literatura exemplos de complexo de Cu(II) do tipo [CuN₃X₂] (N₃ = ligante nitrogenado tridentado e X = haletos),^{93c,94} entretanto esta é a primeira estrutura de complexo deste tipo contendo o grupo ferrocenil.

O arranjo cristalino das moléculas de **[Cu(L9)Cl₂]** envolve ligações de hidrogênio entre o Cl(1) apical e o hidrogênio do metanol, possível responsável pelo alongamento da ligação Cu-Cl(1), além de uma série de interações Cl(1) –H-C, Cl(2) –H-N e N-H – C₅H₅ (Figura 4.6).

4.5.1.2 – Espectroscopia no infravermelho (IV).

A espectroscopia no IV foi eficaz para confirmar a formação dos complexos, uma vez que, foram verificados os deslocamentos para menores energias das bandas características de deformação axial de ligação N-H de cada ligante com a complexação. As bandas características dos estiramentos da ligação C=C do anel Cp,

⁹² Addison, A.W.; Nageswara Rao, T.; Jan Reedijk, van Rijn, J.; Verschoor, G.C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1349.

⁹³ (a) Lucchese, B.; Humphreys, K.J.; Lee, D.-H.; Incarvito, C.D.; Sommer, R.D.; Rheingold, A.L.; Karlin, K.D. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5987. (b) Mukhopadhyay, U.; Bernal, I.; Massoud, S.S.; Mautner, F.A. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, *357*, 3673. (c) Raja, A.; Rajendiran, V.; Maheswari, P.U.; Balamurugan, R.; Kilner, C.A.; Halcrow, M.A.; Palaniandavar, M. *J. Inorg. Chem.* **2005**, *99*, 1717. (d) Teles, W.M.; Marinho, M.V.; Yoshida, M.I.; Speziali, N.L.; Krambrock, K.; Pinheiro, C.B.; Pinhal, N.M.; Leitão, A.A.; Machado, F.C. *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, *359*, 4613.

⁹⁴ Scarpellini, M.; Neves, A.; Castellano, E.E.; Franco, D.W. *J. Mol. Struct.* **2004**, *694*, 193.

por volta de 1100 e 990 cm^{-1} nas aminas livres não sofreram deslocamento com a complexação.⁸⁶

No espectro no IV da diamina **7** e do complexo $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ (Anexo I, Figura 4.7) observam-se três bandas de absorção que foram atribuídas à deformação axial de ligações N-H: duas de intensidade média, em 3320 e 3244 cm^{-1} e uma de intensidade forte, em 3200 cm^{-1} , as quais se encontram deslocadas para menores energias (na amina livre: 3361, 3298 e ombro por volta de 3250 cm^{-1}), confirmando a complexação através dos átomos de nitrogênio.⁹⁵

As bandas observadas entre 3125 e 2880 cm^{-1} foram atribuídas às deformações axiais de ligação C-H de aromáticos e alifáticos. As bandas vistas em 1574 e 1448 cm^{-1} , levemente deslocadas para menores energias, são atribuídas às ligações C=C dos anéis aromáticos.⁹⁴

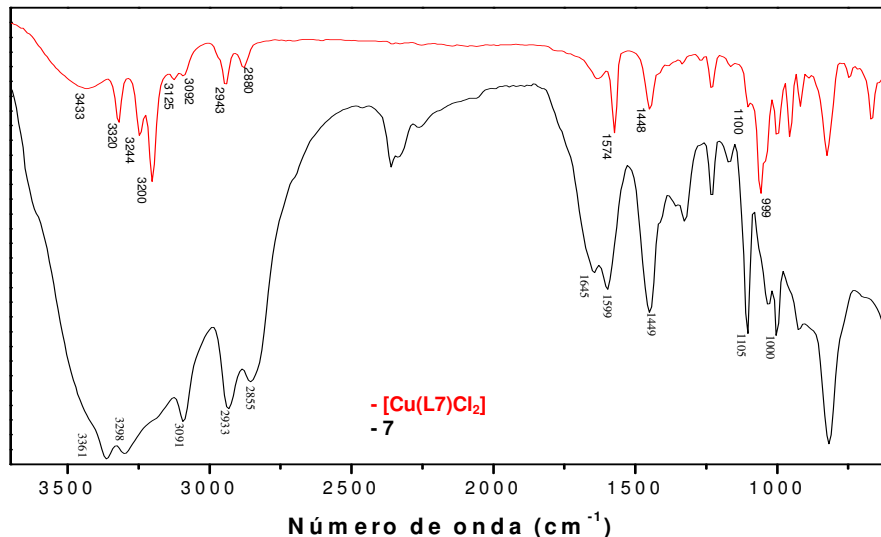


Figura 4.7 – Espectros no IV de **7** e $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$.

Nos espectros no IV da diamina **8** e do complexo $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ (Figura 4.8) também se observa diminuição da $\nu(\text{N-H})$, em 3378 (ombro) para 3211 cm^{-1} , no complexo, comprovando a coordenação através do NH.⁹⁵ As bandas intensas atribuídas aos estiramentos de C-H de aromáticos e alifáticos em **8** (3100-2880 cm^{-1})⁹⁵ tornaram-se menos intensas e se deslocaram para maiores energias. (Espectro no IV de $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ encontra-se no Anexo I, Figura 14). As bandas vistas em 1624 e 1461

⁹⁵(a) Muppidi, V.K.; Zacharias, P.S.; Pal, S. *J. Solid. State. Chem.* **2007**, *180*, 132. (b) Muppidi, V.K.; Das, S.; Raghavaiah, P.; Pal, S.; *Inorg. Chem. Comm.* **2007**, *10*, 234. (c) Thakuria, H.; Das, G. *Polyhedron* **2007**, *26*, 149. (d) Muppidi, V.K.; Das, S.; Raghavaiah, P.; Pal, S. *Inorg. Chem. Comm.* **2007**, *10*, 234.

cm^{-1} , atribuídas às ligações C=C dos anéis aromáticos estão levemente deslocadas para menor e maior energia, respectivamente.

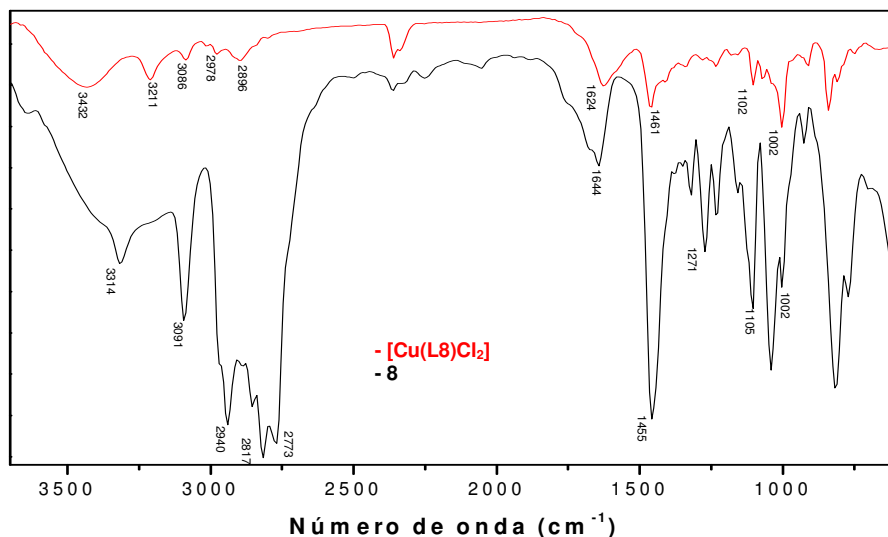


Figura 4.8 – Espectros no IV de **8** e $[\text{Cu}(\text{L}8)\text{Cl}_2]$.

O espectro no IV do complexo $[\text{Cu}(\text{L}9)\text{Cl}_2]$ (Anexo I, Figura 15), mostrou duas bandas em 3516 e 3405 cm^{-1} atribuídas à $\nu(\text{O-H})$ do metanol presente na estrutura cristalina (Figura 4.9). Com a complexação aparecem 2 bandas: uma em, aproximadamente, 3250 cm^{-1} (ombro) e outra em 3185 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos de ligação N-H.

A absorção das duplas ligações do anel piridil (C=N) sofreu alteração de 1667 cm^{-1} para 1608 cm^{-1} , confirmando a coordenação através do nitrogênio do grupo piridil.

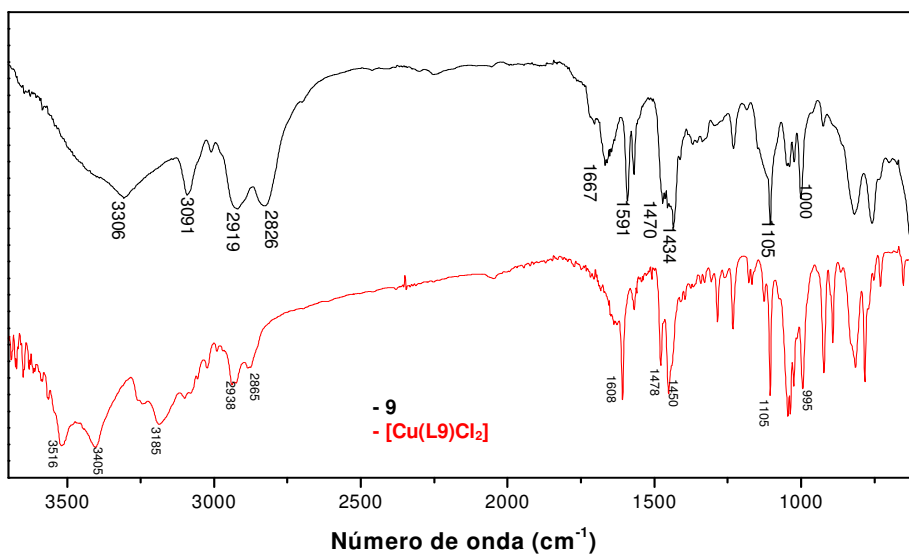


Figura 4.9 – Espectros no IV de **9** e $[\text{Cu}(\text{L}9)\text{Cl}_2]$.

As estruturas ilustradas na Figura 4.10 foram propostas, para os três complexos, baseado nos dados analíticos, de condutivimetria e nos espectros na região do IV.

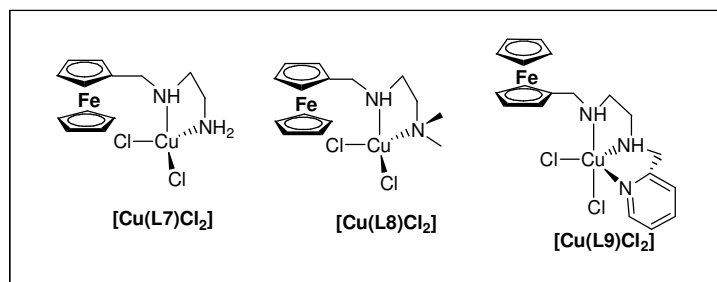


Figura 4.10 – Estruturas propostas para os complexos de Cu(II).

4.5.1.3 – Espectroscopia eletrônica

O íon Cu(II) livre possui configuração d^9 . Quando submetido à influência de um campo de ligantes, os orbitais d desdobram-se em diferentes níveis de energia (Figura 4.11), o que possibilita a ocorrência de transições eletrônicas do tipo d-d. O desdobramento desses orbitais depende da natureza dos ligantes (série espectroquímica) e da geometria do centro metálico.⁹⁶

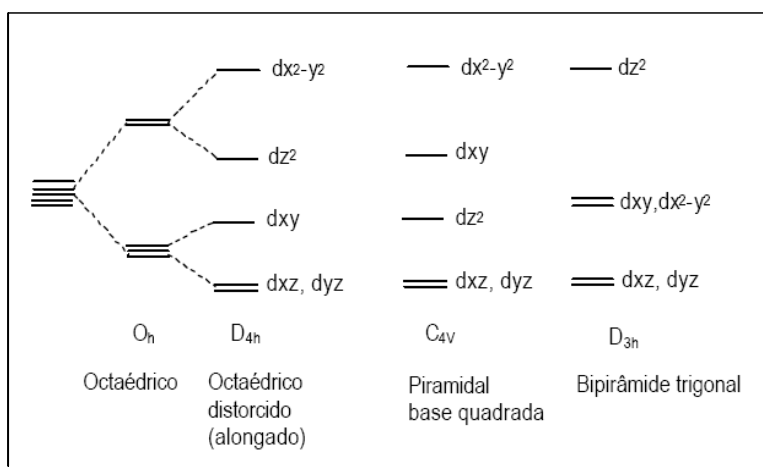


Figura 4.11 – Diagramas de desdobramento dos níveis de energia dos orbitais d em diferentes simetrias.

Os complexos octaédricos de Cu(II) normalmente apresentam geometrias de coordenação altamente distorcidas (efeito Jahn-Teller), sendo a mais comum a

⁹⁶ Hathaway, B.J.; Billing, D.E. *Coord. Chem. Rev.* **1970**,5, 143.

resultante da distorção tetragonal.^{96,97} Nesses casos, os espectros eletrônicos podem apresentar até três transições, as quais muitas vezes aparecem sobrepostas, na forma de uma única transição alargada na região de 600-700 nm.⁹⁷

Complexos de Cu(II) penta-coordenados, geralmente, encontram-se em duas categorias de geometria: piramidal de base quadrada (PBQ) e bipirâmide trigonal (BPT). Os espectros eletrônicos de complexos de PBQ mostram uma banda de absorção típica mais intensa em alta energia na região do visível e uma menos intensa, em menor energia. Os espectros de complexos BPT são caracterizados por uma banda menos intensa em mais alta energia e uma outra de maior intensidade em menor energia.^{97,98,99}

Os espectros eletrônicos dos complexos foram investigados em solução (10^{-3} e 10^{-4} mol/L em DMSO, devido à baixa solubilidade dos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ nos demais solventes orgânicos) e no estado sólido, por reflectância difusa.

Os dados obtidos dos espectros UV-vis dos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ e das aminas 7-9 que lhes deram origem, respectivamente, encontram-se na Tabela 4.2, e os espectros no UV-vis dos complexos e aminas, no Anexo I, Figuras 16-21, respectivamente. Os dados dos espectros UV-vis por reflectância difusa dos três complexos encontram-se na Tabela 4.3 e os espectros, no Anexo I, Figuras 22-24.

Tabela 4.2 – Dados de espectroscopia no UV-vis dos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ e das aminas 7-9, em solução.

Composto	$\lambda_{\text{max1}}/\text{nm}$	Log ϵ_1	$\lambda_{\text{max2}}/\text{nm}$	Log ϵ_2	$\lambda_{\text{max3}}/\text{nm}$	Log ϵ_3	$\lambda_{\text{max4}}/\text{nm}$	Log ϵ_4
7	265	3,38	321	1,94	439	2,02	-	-
$[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$	276	3,81	-	-	413	2,56	692	2,12
8	262	4,04	311	2,16	440	2,12	-	-
$[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$	280	4,00	-	-	434	2,45	724	2,11
9	264	3,72	312	2,20	438	2,15	-	-
$[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$	268	4,01	319	2,99	-	-	642	2,31

⁹⁷ Lever, A.B.P. *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Amsterdam:Elsevier Science Publishers B. V. **1984**, 553.

⁹⁸ (a) Vaidyanathan, M.; Viswanathan, R.; Palaniandavar, M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 6418. (b) Uma, R.; Viswanathan, R.; Palaniandavar, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 1219.

⁹⁹ Marciela Scarpellini, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.

Tabela 4.3 – Dados de espectroscopia no UV-Vis no estado sólido, por reflectância difusa, dos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.

Composto	$\lambda_{\text{max}3}/\text{nm}$	$\lambda_{\text{max}4}/\text{nm}$
$[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$	385	568
$[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$	419	575
$[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$	396	571

Os espectros eletrônicos no UV-vis das aminas **7-9**, em DMSO, exibem três bandas de absorção. As duas bandas no UV, sendo λ_1 de 30 a 70 vezes mais intensa que λ_2 , são atribuídas às transições $\pi-\pi^*$ do anel aromático C; no caso da amina **9**, a banda devida à transição $\pi-\pi^*$ do anel piridil se encontra sobreposta à λ_1 .¹⁰⁰ A banda por volta de 440 nm é atribuída à transição $\text{Fe}(\text{d})-\pi^*$ do grupo ferrocenil.⁸⁶

A coordenação das aminas **7** e **8** ao Cu(II) resulta no deslocamento da banda mais intensa e de maior energia (de 11-18 nm) que passa a encobrir a banda λ_2 . No espectro de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$, há sobreposição das bandas λ_2 e λ_3 , em 319 nm. É possível que nesta região haja também uma banda de transferência de carga $\text{py} \rightarrow \text{Cu}(\text{II})$.

Nos espectros dos três complexos em DMSO há também uma banda de absorção alargada na região do visível atribuída a transições d-d do Cu(II) cujo máximo varia de 642 nm no espectro de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ a 692 nm, no de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, e 724 nm, no do complexo $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$. Esta banda é deslocada para região de maior energia (~570 nm) nos espectros por reflectância difusa dos três complexos (Tabela 4.4), o que sugere diferentes esferas de coordenação no estado sólido e em solução, possivelmente como resultado da complexação do DMSO que é um solvente coordenante. Entretanto, como as bandas associadas à transição $\text{Fe}(\text{d})-\pi^*$ do grupo ferrocenil nos três complexos no estado sólido também se encontram deslocadas para maiores energias, em comparação com os espectros em solução, todas essas diferenças poderiam estar associadas a efeitos de solvatação, em solução.

Os espectros UV-vis do complexo $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ estão de acordo com sua estrutura determinada pelo estudo de difração de raios X, cuja geometria de coordenação é PBQ.^{97,98}

A semelhança nos espectros no estado sólido dos três complexos sugere que $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ também tenham geometria próxima de uma PBQ. A

¹⁰⁰ Jaffé, H.H.; Orchin, W.M. *Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy* 1962.

expansão do número de coordenação nestes dois complexos, no estado sólido, pode resultar da interação de um dos ligantes cloro em uma molécula, também com o centro metálico de outra molécula, gerando um dímero, para o qual se propõe a estrutura ilustrada a Figura 4.12 **A**.

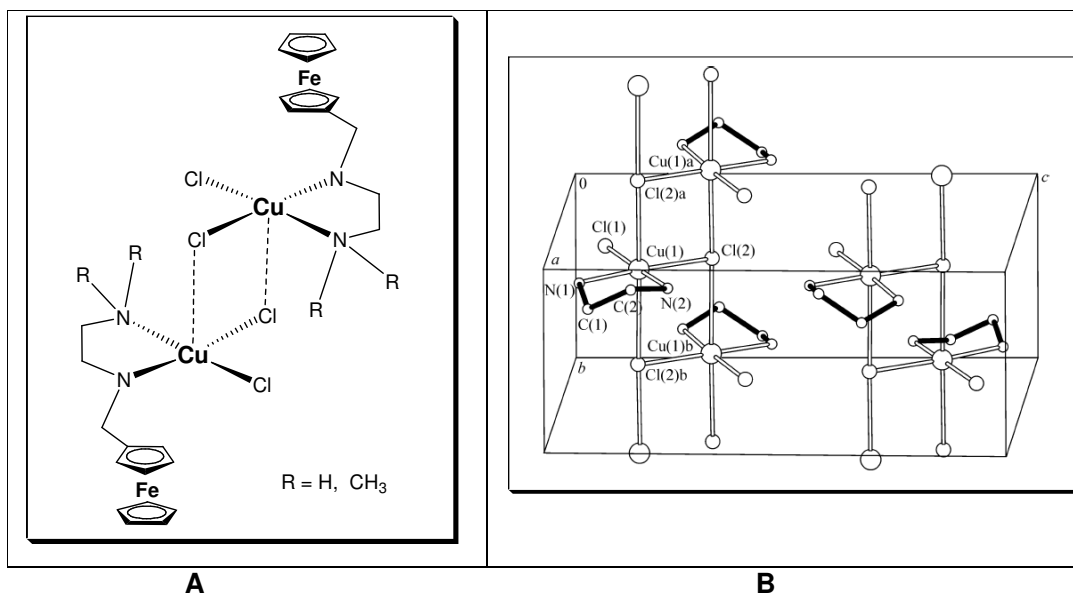


Figura 4.12 – A Estrutura proposta para os complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ no estado sólido. **B** Estrutura $[\text{CuCl}_2(\text{en})]$.¹⁰¹

Arranjos poliméricos gerando estruturas hexa-coordenadas foram observados nos estudos de difração de raios X dos seguintes sistemas: $[\text{CuCl}_2(\text{en})]$ (en = etilenodiamino), Figura 4.12 **B**.¹⁰¹ Entretanto é razoável supor que este tipo de interação ficaria comprometida nos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ devido ao efeito estéreo do grupo Fc. O estudo das propriedades magnéticas destes compostos no estado sólido poderão confirmar esta proposta.¹⁰²

4.5.1.4 – Estudos eletroquímicos

O comportamento redox dos complexos $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ (Anexo I, Figuras 25-27, respectivamente) e das aminas que lhes deram origem **7**, **8** e **9** (Anexo I, Figuras 28-30, respectivamente) foi avaliado por voltametria cíclica à temperatura ambiente em DMSO, empregando hexafluorofosfato de tetrabutilamônio

¹⁰¹ Zabel, M.; Pawlowski, V.I.; Poznyak, A.L. *J. Struct. Chem.* **2006**; *47*, 585.

¹⁰² Wang, J.; Djukic, B.; Cao, J.; Alberola, A.; Razavi, F.S.; Pilkington, M. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8560.

(TBAPF₆) como eletrólito suporte. Os potenciais, que se encontram na Tabela 4.4, estão expressos em volts (V) utilizando-se como referência o potencial do par Fc/Fc⁺.

Tabela 4.4 – Dados de voltametria dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]**, **[Cu(L8)Cl₂]** e **[Cu(L9)Cl₂]** e das aminas **7-9** em 0,1 mmol de soluções de TBAPF₆/DMSO obtidos a 0,1 V/s com um eletrododo de trabalho carbono vítreo. $E_{1/2}$ (Fc/Fc⁺) = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Entrada	Composto	E _{pc} (1)	E _{pc} (2)	E _{pa} (1)	E _{pa} (2)	E _{1/2} (1)
1	7	-	-	-	-	-0,19
2	[Cu(L7)Cl₂]	-1,01	-0,71	-2,02	-2,17	-0,12
3	8	-	-	-	-	-0,15
4	[Cu(L8)Cl₂]	-1,02	-0,77	-1,83	-2,12	-0,12
5	9	-	-	-	-	-0,15
6	[Cu(L9)Cl₂]	-1,00	-0,73	-1,09	-2,18	-0,15

Os voltamogramas cíclicos de todos os compostos estudados apresentam um processo reversível atribuído ao par Fc/Fc⁺ do grupo ferrocenil. As complexações das aminas **7** e **8** resultaram em pequenos deslocamentos deste potencial ($\Delta E_{1/2} = -0,07$ e $-0,03$ V vs Fc/Fc⁺), enquanto este potencial permaneceu inalterado quando da complexação da amina **9**.

No entanto, nos voltamogramas dos complexos **Cu(L7)Cl₂]**, **[Cu(L8)Cl₂]** e **[Cu(L9)Cl₂]** (Figura 4.13 – 4.15) foram observados processos irreversíveis atribuídos ao mesmo par redox Cu^I/Cu^{II}, cujos valores de E_{pc}(1 e 2) vs Fc/Fc⁺ e E_{pa}(1 e 2) vs Fc/Fc⁺ encontram se na Tabela 4.5.

Estes resultados estão de acordo com os dados de espectroscopia UV-Vis e sua interpretação. Nos casos dos compostos “diméricos” **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L8)Cl₂]**, (Figura 4.12) em DMSO, as ponte cloro se romperiam com a formação de complexos do tipo **[Cu(DMSO)_x(L)Cl₂]**, (x = 1 ou 2), e os ligantes cloro poderiam ser substituídos por moléculas de DMSO, resultando em complexos do tipo **[Cu(DMSO)_{1+x}(L)Cl_{2-x}]**, (x = 1 ou 2), em equilíbrio e fracamente estabilizados por moléculas de DMSO.^{94,103}

¹⁰³ de Oliveira, M.C.B.; Scarpellini, M.; Neves, A.; Terenzi, H.; Bortoluzzi, A.J.; Szpoganics, B.; Greatti, A.; Mangrich, A.S.; de Souza, E.M.; Fernandez, P.M.; Soares, M. R. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 921.

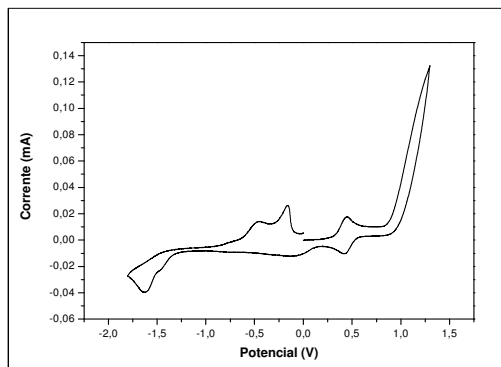


Figura 4.13 – Voltamograma cíclico de $[Cu(L7)Cl_2]$, em 0,1 mol/L de $TBAPF_6/DMSO$ obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s^{-1} . $E_{1/2} = 0,55\text{ V vs Ag/AgCl}$.

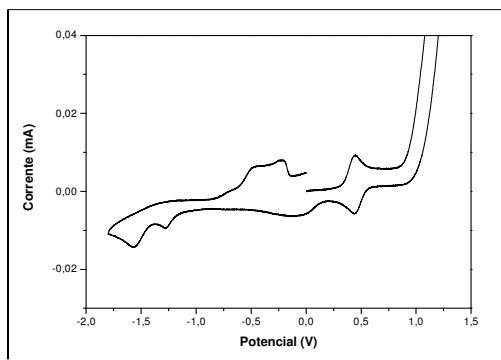


Figura 4.14 – Voltamograma cíclico de $[Cu(L8)Cl_2]$, em 0,1 mol/L de $TBAPF_6/DMSO$ obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s^{-1} . $E_{1/2} = 0,55\text{ V vs Ag/AgCl}$.

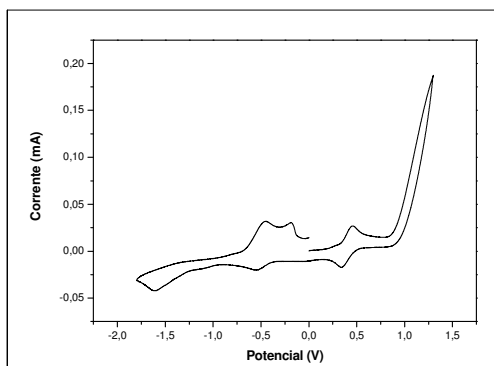


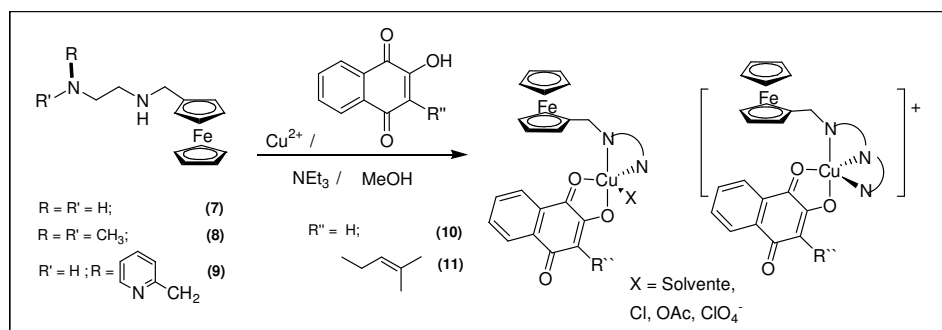
Figura 4.15 – Voltamograma cíclico de $[Cu(L9)Cl_2]$, em 0,1 mol/L de $TBAPF_6/DMSO$ obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s^{-1} . $E_{1/2} = 0,55\text{ V vs Ag/AgCl}$.

Os dados obtidos para o complexo penta-coordenado $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$ sugerem também que este sofreu substituição de ligante cloro por DMSO, e geração de complexo $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}(\text{DMSO})]$ que estaria em equilíbrio com $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.^{94,103}

4.5.2 – Sínteses dos complexos de Cu(II) contendo ligantes 7-9 e naftoquinonato.

Encontram-se descritos na literatura vários complexos de Cu(II) e naftoquinon-2-atos,^{76,78,79} porém nenhum contendo também ligantes amina na esfera de coordenação.

Os estudos das reações de diferentes sais de Cu(II) com as ferrocenilmetilaminas **7-9** e 2-hidróxi-1,4-naftoquinonas (1:1:1), foram realizados utilizando quantidades estequiométricas de trietilamina (NEt_3), em MeOH (Esquema 4.7).



Esquema 4.7 – Reações de complexação das ferrocenilmetilaminas e 1,4-naftoquinon-2-atos com sais de Cu^{2+} .

Os produtos obtidos nas reações precipitaram após a adição da NEt_3 e foram isolados e lavados com MeOH e água gelada. Eles se mostraram bastante insolúveis na maioria dos solventes.

As análises elementares mostraram que exceto em um caso, todos os complexos estavam impuros (Experimental). Sabendo-se que os complexos $[\text{Cu}(\text{L10})_2]$ (L10 = lausonato,¹⁰⁴ pticolato,¹⁰⁵ lapacholato¹⁰⁶) são bastante insolúveis em MeOH é possível que tenham co-precipitado com os produtos desejados.

¹⁰⁴ Hernandez, R.-M.; Kalinina, I.; Esparza, P.; Sokolov, M.; Gonzalez, J.-P.; Estevez, A.-B.; Perez, E.-S. *Polyhedron* **2007**, *26*, 4860.

O único complexo puro, **[Cu(L7)(L10)OAc]**, obtido na forma de um sólido marrom em rendimento de 80 % e foi caracterizado por dados de análise elementar e espectroscópicas.

O resultado da medida de condutividade molar, em MeOH à temperatura de 27°C, foi de 11,2 mS/cm indicando uma relação de 0:0 entre os eletrólitos.⁹¹

4.5.2.1 – Espectroscopia no infravermelho (IV).

A espectroscopia no IV foi muito útil para confirmar a formação do complexo, uma vez que, foram verificados os deslocamentos para menores energias das bandas características de deformação axial de ligação N-H de **7** com a complexação.

O espectro no IV de **[Cu(L7)(L10)OAc]** (Anexo I, Figura 31), mostrou uma banda alargada em 3421 atribuída a água ou metanol na amostra, e uma banda em 3248 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação N-H.⁹⁵

A sobreposição dos espectros da diamina **7**, 2-hidróxi-1,4-naftoquinona **10** e **[Cu(L7)(L10)OAc]** (Figura 4.16) mostra o desaparecimento, no espectro do complexo, da banda em 3167 cm⁻¹ atribuída à deformação axial da ligação O-H, sendo este grupo também envolvido em ligação de hidrogênio com o oxigênio da carbonila 1.

A coordenação da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona também através do oxigênio da carbonila 1 é confirmada pelo deslocamento das bandas em 1678 e 1640 cm⁻¹ de deformação axial de ligação C=O, em **10**, para 1663 (ombro) e 1619 cm⁻¹ no complexo.

O estiramento da ligação C=C do anel Cp se mostrou inalterado após a complexação.

A coordenação do ânion acetato através de um átomo de oxigênio pôde ser confirmada pelas bandas de absorção em 1585 e 1377 cm⁻¹ que são atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico.¹⁰⁷ A diferença entre essas duas bandas é igual a 208 cm⁻¹, um valor alto que indica uma coordenação monodentada do ânion acetato.¹⁰⁷

¹⁰⁵ Gawali, S.; Dalvi, R.S.; Ah, K.; Rane, S. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2004**, 76, 801.

¹⁰⁶ Salunke, S.-G.; Rane, S.Y.; Puranik, V.G.; Guyard, C.-D.; Varret, F. *Polyhedron* **2004**, 23, 2541.

¹⁰⁷ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4a ed., John Wiley & Sons, **1986**.

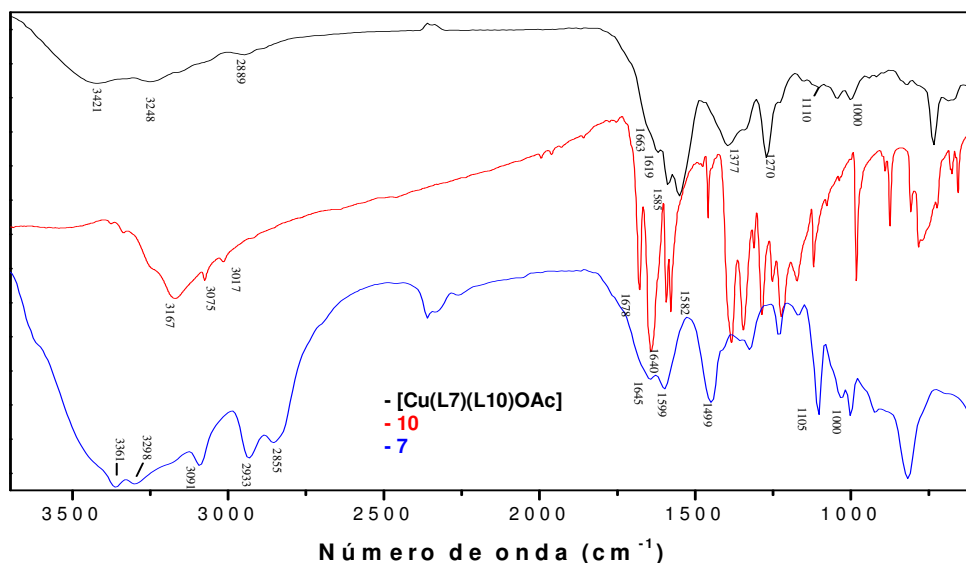


Figura 4.16 – Espectros no IV de **7**, **10** e $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$.

4.5.2.2 – Espectroscopia eletrônica

O espectro eletrônico do complexo $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$ foi investigado em solução (DMSO) e no estado sólido, por reflectância difusa.

Os dados dos espectros no UV-vis do complexo $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$ e dos compostos **7** e 2-hidróxi-1,4-naftoquinona **10** encontram-se na Tabela 4.5, e os espectros, no Anexo I, Figuras 19, 32 e 33, respectivamente.

Tabela 4.5 – Dados dos espectros no UV-vis de **7**, **10** e $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$ em DMSO.

Composto	$\lambda_{\text{max}1}/\text{nm}$	$\text{Log } \epsilon_1$	$\lambda_{\text{max}2}/\text{nm}$	$\text{Log } \epsilon_2$	$\lambda_{\text{max}3}/\text{nm}$	$\text{Log } \epsilon_3$
7	265	3,38	321	1,94	439	2,02
Naftoquinona 10	276	3,78	323	3,48	395	2,44
$[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$	267	4,15	288	4,17	442	3,69

A formação do complexo $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$ resultou em aumento nas intensidades de λ_1 e λ_2 de **7** e **10**, e no deslocamento destas bandas de absorção para o azul, de 2-9 nm e de 33-35 nm, respectivamente. Essas bandas são atribuídas a transições $\pi-\pi^*$ dos anéis aromáticos.

Também se pôde verificar, com a complexação, um aumento na intensidade e da banda λ_3 atribuída, na diamina **7**, à transição $\text{Fe}(d)-\pi^*$ do grupo ferrocenil,⁸⁶ e no composto **[Cu(L7)(L10)OAc]**, possivelmente também à transição $\pi-\pi^*$ no naftoquinonato **L10**.

Não foi possível observar banda associada a transições $d-d$ do íon Cu(II) no espectro no UV-vis em solução de **[Cu(L7)(L10)OAc]**. É possível que esteja encoberta pela região de baixa energia da banda de transição $\pi-\pi^*$ de **L10**, uma vez que, por serem proibidas por *spin* e Laporte, transições $d-d$ possuem baixa intensidade.

O espectro no UV-vis por reflectância difusa (Anexo I, Figura 34) exhibe duas bandas, em 680 nm e 400 nm. Como no espectro no UV-vis por reflectância difusa do complexo **[Cu(L7)Cl₂]** foram observadas duas bandas de absorção, em 568 e 385 nm, as quais foram atribuídas às transições $d-d$ do Cu(II) e $\text{Fe}(d)-\pi^*$ do grupo ferrocenil (veja item 4.5.1.3), respectivamente, é razoável atribuir a banda de absorção em 400 nm a transições $\text{Fe}(d)-\pi^*$ e, possivelmente, $\pi-\pi^*$ de **L10** sobrepostas, e a banda em 680 nm a transições $d-d$ do Cu(II) .

O fato de esta banda exibir energia mais baixa, em comparação à do complexo **[Cu(L7)Cl₂]**, pode ser atribuído na diferença de geometria de coordenação que é PBQ em **[Cu(L7)Cl₂]**, e que poderia estar distorcida, ou até ser BPT, no complexo **[Cu(L7)(L10)OAc]** (veja item 4.5.1.3).

4.5.2.3 – Estudos eletroquímicos

O comportamento redox de **[Cu(L7)(L10)OAc]** foi avaliado por voltametria cíclica (Anexo I, Figura 35) à temperatura ambiente em TBAPF₆, utilizando DMSO e acetonitrila como solventes. Os potenciais foram expressos em volts (V) utilizando-se como referência o potencial do par Fc/Fc^+ .

O voltamograma cíclico de **[Cu(L7)(L10)OAc]**, Figura 4.17 **A**, em DMSO, apresentou um processo redox reversível ($E_{1/2} = -1,94 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$), atribuído ao ligante naftoquinonato **L10**; este processo é bastante diferente daqueles observados no voltamograma da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona **10** (Figura 4.18) que exhibe dois processos reversíveis [$E_{1/2} (1) = -0,95 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$; $E_{1/2} (2) = -1,98 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$] e geração de espécies provenientes da auto protonação da lausona.¹⁰⁸

O potencial de meia-onda do par Fc/Fc^+ no complexo **[Cu(L7)(L10)OAc]**, em $-0,17 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$, é semelhante ao observado para a ferrocenildiamina **7** (Tabela 4.4).

¹⁰⁸ Fiontana, C.; Gonzalez, I. J. *Electroanalyt. Chem.* **2007**, *603*, 155.

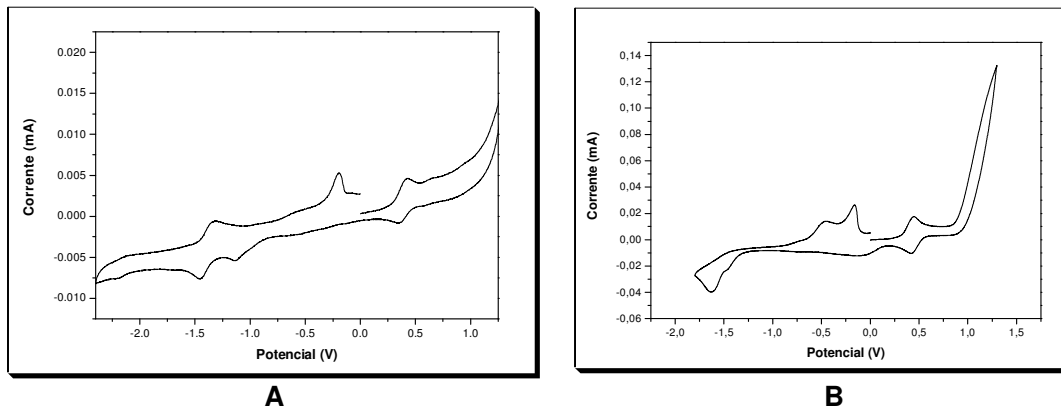


Figura 4.17 – Voltamogramas cíclicos de: **A** $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$ e **B** $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ em 0,1 mol/L de $\text{TBAPF}_6/\text{DMSO}$ obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s^{-1} . $E_{1/2} (\text{Fc}/\text{Fc}^+) = 0,55 \text{ V vs Ag}/\text{AgCl}$.

Observa-se também um processo irreversível em $E_{\text{pc}} = -0,75 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$ ($E_{\text{pa}} = -1,68 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$) atribuído ao processo $\text{Cu}(\text{II}) \rightarrow \text{Cu}(\text{I}) + \text{e}^-$ também observado no voltamograma do complexo $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$ (Figura 4.17 **B**).

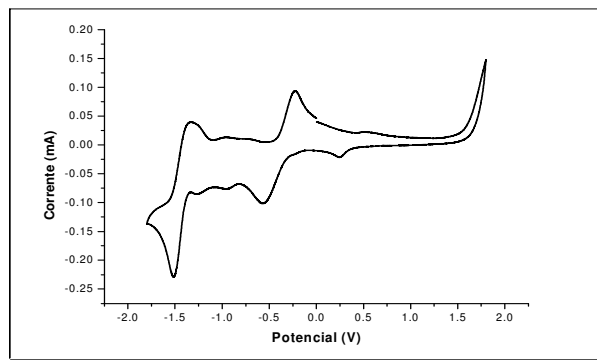


Figura 4.18 – Voltamograma cíclico de **10** em 0,1 mol/L de $\text{TBAPF}_6/\text{DMSO}$ obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100 mV s^{-1} . $E_{1/2} = 0,55 \text{ V vs Ag}/\text{AgCl}$.

O voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$, obtido em acetonitrila (Figura 4.19), é bastante semelhante a aquele obtido em DMSO. São observados: i) um processo redox reversível ($E_{1/2} = -1,89 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$) atribuído a **L10**; ii) o potencial de meia onda do par Fc/Fc^+ em $-0,13 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$; iii) um processo irreversível atribuído à $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ ($E_{\text{pc}} = -0,76 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$ e $E_{\text{pa}} = -1,59 \text{ V vs Fc}/\text{Fc}^+$).

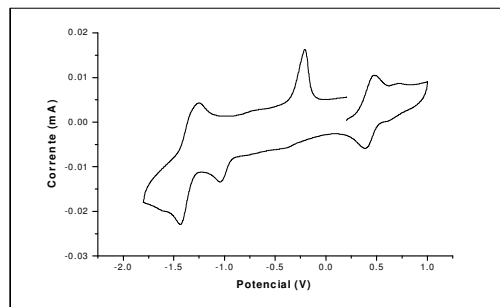


Figura 4.19 – Voltamograma cíclico de **[Cu(L7)(L10)OAc]**, em 0,1 mol/L de TBAPF6/Acetonitrila obtido a 0,1 V/s com um eletrodo de trabalho de carbono vítreo a 100mV s⁻¹. $E_{1/2} (Fc/Fc^+) = 0,55 \text{ V vs Ag/AgCl}$.

À primeira vista, estes dados sugerem que a substituição dos 2 cloretos, no complexo **[Cu(L7)Cl₂]**, por acetato monodentado e lausonato, não resultou em deslocamento do potencial, isto é, não alterou a densidade eletrônica no centro metálico. Considerando que ambos o DMSO e a acetonitrila são solventes coordenantes, e que a voltametria cíclica do complexo **[Cu(L7)Cl₂]**, em DMSO, foi interpretada em termos da formação de complexos do tipo **[Cu(DMSO)_x(L)Cl_{2-x}]**, ($x = 1$ ou 2) e ou **[Cu(DMSO)_{1+x}(L)Cl_{2-x}]**, ($x = 1$ ou 2), em equilíbrio e fracamente estabilizados por moléculas de DMSO (veja Item 4.5.1.4), é razoável propor que espécies semelhantes são formadas quando **[Cu(L7)(L10)OAc]** é dissolvido em acetonitrila e DMSO, como resultado da substituição de acetato e/ou naftoquinonato pelo solvente. Isto explicaria o mesmo valor do potencial atribuído ao processo $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)} + e^-$ observado nos voltamogramas dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L7)(L10)OAc]**.

Baseado nos dados espectroscópicos e analíticos, propõe-se uma possível estrutura para o complexo **[Cu(L7)(L10)OAc]**, ilustrada na Figura 4.20. Entretanto, a confirmação desta estrutura dependerá da obtenção de cristais adequados para uma análise de difração de raios X.

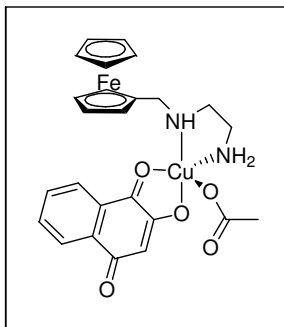


Figura 4.20 – Estrutura proposta para o complexo $[Cu(L7)(L10)OAc]$.

4.5.3 – Síntese dos complexos de Pt(II).⁴⁶

Desde a descoberta da *cis*-diaminodicloroplatina (II), $cis-[Pt(NH_3)Cl_2]$, conhecida como *cisplatina*, inúmeros complexos de Pt(II) foram sintetizados na busca de novos compostos tão ou mais ativos que a $cis-[Pt(NH_3)Cl_2]$, mas com menores efeitos colaterais.^{40b,44,45}

São conhecidos alguns complexos de Pt(II) com moléculas análogas às ferrocenilmetilaminas **7** e **8** (Figura 4.21, **a-c**)^{46,109} e **9** (Figura 4.21, **d e**).¹¹⁰ Estes compostos foram obtidos das reações das aminas com K_2PtCl_4 , já que que ambos os reagentes eram solúveis na mistura água /metanol.

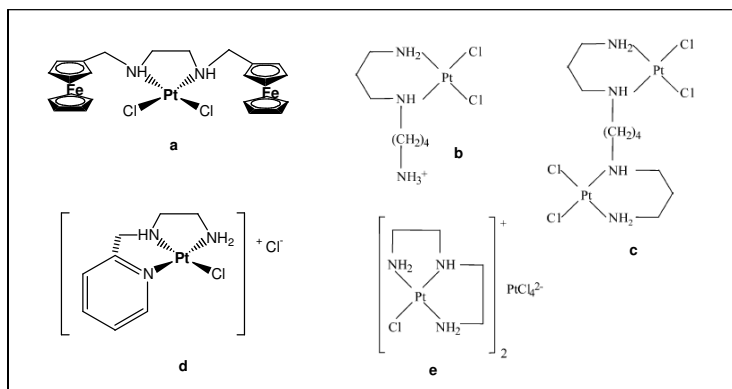
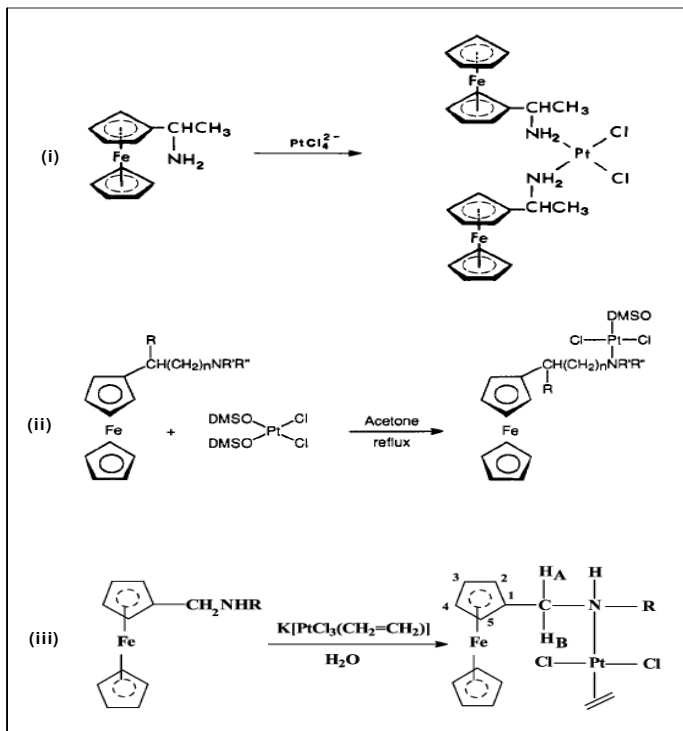


Figura 4.21 – Estruturas de complexos análogos de Pt(II) encontrados na literatura.^{46,109,110}

¹⁰⁹ (a) Teixeira, L.J.; Seabra, M.; Reis, E.; da Cruz, M.T.G.; de Lima, M.C.P.; Pereira, E.; Miranda, M.A.; Marques, M.P. *M. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2917. (b) Bowler, B.E.; Ahmed, K.J.; Sundquist, W.I.; Hollis, L.S.; Whang, E.E.; Lippard, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1299.

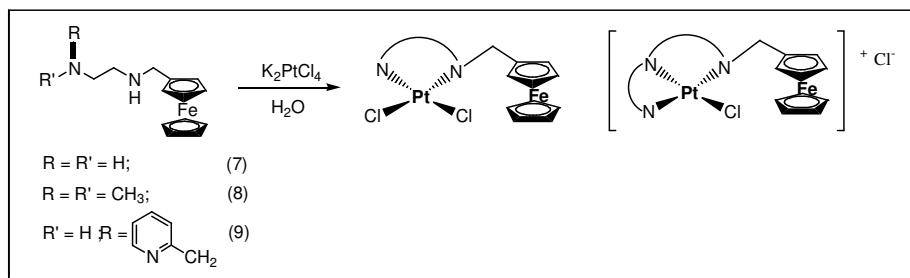
¹¹⁰ Hofmann, A.; Jaganyi, D.; Munro, O.Q.; Liehr, G.; Eldik, R.V. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1688.

Complexos de ferrocenilmetilaminas (Esquema 4.8)^{46,111} foram obtidos, não somente partir do $K_2[PtCl_4]$,⁴⁶ mas também de suas reações com os complexos lábeis $[PtCl_2(DMSO)_2]$ ^{111a} ou o sal de Zeisse, $K[PtCl_3(\eta^2-CH_2CH_2)]$.^{111b}



Esquema 4.8 – Reações de complexação de ferrocenilmetilaminas com sais de $Pt(II)$.^{46,111}

As reações de complexação das ferrocenilmetilaminas **7-9** foram realizadas na ausência de luz e sob argônio, através da adição, gota a gota, das soluções metanólicas de **7-9** a uma solução aquosa de $K_2[PtCl_4]$ (1:1) (Esquema 4.9).⁴⁶



Esquema 4.9 – Reação de complexação das ferrocenilmetilaminas obtidas com $K_2[PtCl_4]$.⁴⁶

¹¹¹ (a) Ramani, P.; Ranatunge, R.-B.; Robinson, B.H.; Simpson, J. *Organometal.* **1994**, *13*, 500. (b) Ibrahim, M.; Najjar, A.; Abdullah, M.; Abdulrahman; Refai, J.K.A.; Latifah, A.; Shabanah, A.; Laila, A.; Mutabagani, A. *Spectroch. Acta.* **2003**, *59(A)*, 1265.

Os complexos *cis*-[Pt(L7)Cl₂], *cis*-[Pt(L8)Cl₂] e [Pt(L9)Cl]Cl.KCl precipitaram durante a reação, na forma de um pó amarelo amorfo e em rendimentos acima de 95 %.

Os complexos mostraram-se insolúveis na maioria dos solventes orgânicos, mas solúveis em DMF. Testes de cristalização foram feitos, mas ainda não se obtiveram cristais adequados para estudos de difração de raios X.

Os complexos foram caracterizados por análises elementares, espectroscópicas e por RMN de ¹H e APT (Experimental).

As análises elementares dos complexos indicaram as fórmulas moleculares mostradas no Esquema 4.9 (Experimental).

O resultado das medidas de condutividade molar de [Pt(L9)Cl]Cl.KCl em DMF, na concentração de 10⁻³ mol/L, à temperatura de 27°C foi 69,5 mS/cm. De acordo com a literatura,⁹¹ esse valor mostra uma relação 1:1 entre os eletrólitos confirmando que o não é neutro e confirma a fórmula molecular indicada pela análise elementar (Experimental).

4.5.3.1 – Ressonância magnética nuclear (RMN).

Os espectros de RMN de ¹H e APT foram úteis na caracterização dos complexos de Pt(II), porém a comparação dos deslocamentos químicos dos sinais dos complexos com os respectivos ligantes 7-9 foi comprometida, uma vez que os espectros foram obtidos em solventes diferentes (DMF x DMSO, respectivamente). Entretanto, todos os sinais esperados foram encontrados nos espectros que permitiram confirmar a formação dos complexos desejados.

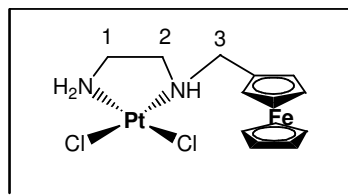


Figura 4.22 – Estrutura da *cis*-[Pt(L7)Cl₂].

O espectro de RMN de ¹H de *cis*-[Pt(L7)Cl₂] (DMF-d₇, 300 MHz, Anexo I, Figura 36) exibe em δ 4,16 um sinal na forma de um singleto atribuído aos 5 hidrogênios do anel ciclopentadienil (Cp) não-substituído do ferroceno. Os hidrogênios

do anel substituído aparecem na forma de dois dubletos alargados em δ 4,22 (2H, $J = 13,40$ Hz) e 4,42 (2H, $J = 12,40$ Hz).^{111b} Os 4 hidrogênios H-1 e H-2 (Figura 4.22), apresentam-se na forma de um singletto em δ 2,10, menos deslocados do que os hidrogênios H-3 (Figura 4.22), em δ 2,54 (m, 2H).¹¹²

O espectro APT (DMF- d_7 , 75 MHz, Anexo I, Figura 38) de *cis*-[Pt(L7)Cl₂] exibiu sinais em: i) δ 48,8; 53,5 e 56,7 atribuídos aos carbonos C-1, C-2 e C-3 (Figura 4.22), respectivamente;^{11b} ii) δ 70,4, referente aos cinco carbonos do anel Cp não substituído e em δ 72,1 e 72,7, aos carbonos do anel Cp monosubstituído; iii) δ 82,9, atribuído ao carbono quaternário do anel Cp.^{111b}

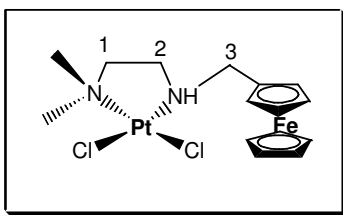


Figura 4.23 – Estrutura da *cis*-[Pt(L8)Cl₂].

O espectro de RMN de ¹H de *cis*-[Pt(L8)Cl₂] (DMF- d_7 , 300 MHz, Anexo I, Figura 39) exibe em δ 4,35 e 4,55 (4H, $J = 12,48$ Hz) dois dubletos atribuídos aos 4 hidrogênios do anel Cp monosubstituído.^{111b} O sinal dos cinco hidrogênios do anel Cp não substituído aparece sob o sinal referente à água do DMF em δ 3,68. Na forma de singletos largos em δ 2,75, 2,80 e 3,25 aparecem os sinais atribuídos aos seis hidrogênios H-1, H-2 e H-3 (Figura 4.23), respectivamente. Os seis hidrogênios das metilas (Figura 4.23) aparecem em um sinal na forma de dois singletos em δ 1,05 e 1,09.¹¹²

No espectro APT (DMF- d_7 , 75 MHz, Anexo I, Figura 41) de *cis*-[Pt(L8)Cl₂], as metilas se apresentam em δ 18,7 (Figura 4.23); os carbonos C-3, C-4 e C-5 (Figura 4.23) exibem sinais em δ 51,7; 52,3 e 57,1, respectivamente;¹¹² o carbono quaternário do anel Cp exibe sinal em δ 81,5, os carbonos do anel Cp monossubstituído, em δ 70,8 e 71,7, enquanto os cinco carbonos do outro anel Cp se apresentam em δ 69,4.^{111b}

¹¹² de Almeida, M.V.; Chaves, J.D.S.; Fontes, A.P.S.; César, E.T.; Gielen, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17(7), 1266.

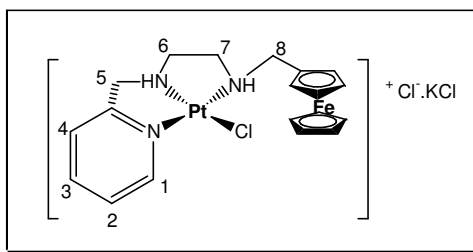


Figura 4.24 – Estrutura da $[Pt(L9)Cl]Cl.KCl$.

No espectro de RMN de 1H de $[Pt(L9)Cl]Cl.KCl$ (DMF- d^7 , 300 MHz, Anexo I, Figura 42) os 17 hidrogênios (9 da unidade ferrocenil e os hidrogênios H-5, H-6, H-7 e H-8 - Figura 4.24) aparecem como multipletos na faixa δ 4,10-4,25. O hidrogênio H-1 do anel py aparece como um dubleto largo em δ 8,82 (1H, $J = 6,35$ Hz); o sinal na forma de um tripleto largo em δ 8,21 (1H, $J = 7,35$ Hz) é atribuído ao hidrogênio H-3; o hidrogênio H-4 se apresenta como um dubleto largo em δ 7,71 (1H, $J = 7,35$ Hz) e o sinal na forma de um tripleto largo em δ 7,61, refere-se ao hidrogênio H-2 (1H, $J = 6,35$ Hz).¹¹³

O espectro APT (DMF- d^7 , 75 MHz, Anexo I, Figura 44) de $[Pt(L9)Cl]Cl.KCl$ exibe sinais em: i) δ 141,9; 137,4; 126,8 e 124,8 atribuídos aos carbonos C-1, C-3, C-4 e C-2, respectivamente (Figura 4.24), e o sinal do carbono quaternário do anel py possivelmente em baixo do sinal do solvente, em δ 161,8; ii) sinais dos CH_2 C-5, C-6, C-7 e C-8 (Figura 4.25), em δ 58,4; 54,3; 56,6 e 59,8;¹¹³ os cinco carbonos do anel Cp não substituído, em δ 70,5 e o carbono quaternário, em δ 82,0; iii) os carbonos do anel monossustituído, dois a dois, em δ 72,5 e 73,1.^{111b}

4.5.3.2 – Espectroscopia no infravermelho (IV)

A espectroscopia no IV confirmou a formação dos complexos, uma vez que foram verificados os deslocamentos para menores energias das bandas características de deformação axial de ligação N-H de cada ligante com a complexação. As bandas características dos estiramentos da ligação C=C do anel Cp, por volta de 1105 e 1000 cm^{-1} nas aminas livres não sofreram deslocamento com a complexação.⁸⁶

¹¹³ Hofmann, A.; Jaganyi, D.; Munro, O.Q.; Liehr, G.; Eldik, R.V. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1688.

No espectro no IV do complexo *cis*-[Pt(L7)Cl₂] (Anexo I, Figura 45) observam-se duas bandas alargadas de intensidades médias em 3203 e 3127 cm⁻¹, referentes à deformação axial da ligação N-H de amina primária e secundária, as quais se encontram deslocadas para menores energias (na amina livre: 3361, 3298 e ombro por volta de 3250 cm⁻¹), confirmando a complexação através dos átomos de nitrogênio (Figura 4.20).⁹⁵ As bandas características de deformação axial das ligações C-H de aromáticos e alifáticos (2953 – 2880 cm⁻¹) tiveram suas intensidades diminuídas, porém não se deslocaram.⁹⁵ As bandas vistas em 1625 e 1582 cm⁻¹, levemente deslocadas para menores energias, são atribuídas às ligações C=C dos anéis aromáticos

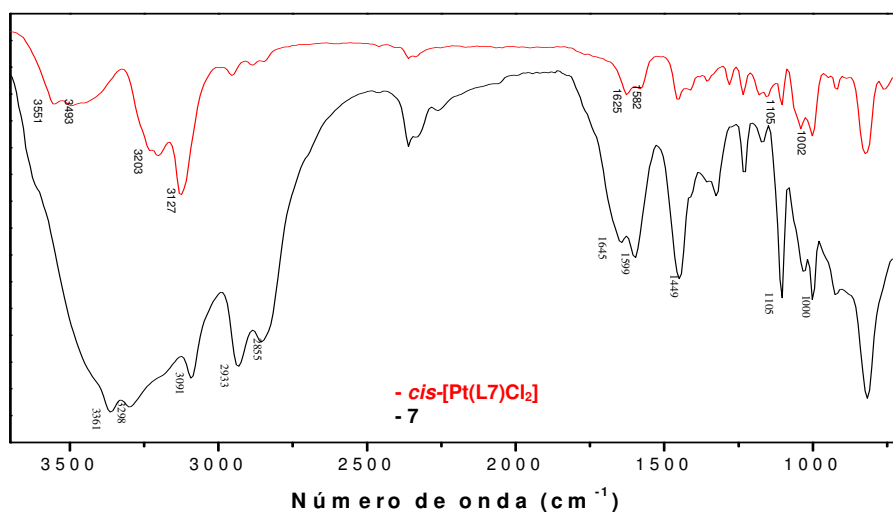


Figura 4.25 – Espectros no IV da diamina **7** e de *cis*-[Pt(L7)Cl₂].

A sobreposição dos espectros no IV de **8** e *cis*-[Pt(L8)Cl₂] (Figura 4.26) indica que a coordenação ocorreu pelos átomos de nitrogênio, já que se nota diminuição da ν (N-H) em 3314 cm⁻¹, no espectro do ligante **8**, para 3128 cm⁻¹ no complexo.⁹⁵ As bandas em 3000-2840 cm⁻¹, atribuídas aos estiramentos de ligação C-H de aromáticos e alifáticos,⁹⁵ tiveram suas intensidades diminuídas e se deslocaram para maiores energias. As bandas vistas em 1600, levemente deslocada para menor energia, e 1456 cm⁻¹, são atribuídas às ligações C=C dos anéis aromáticos

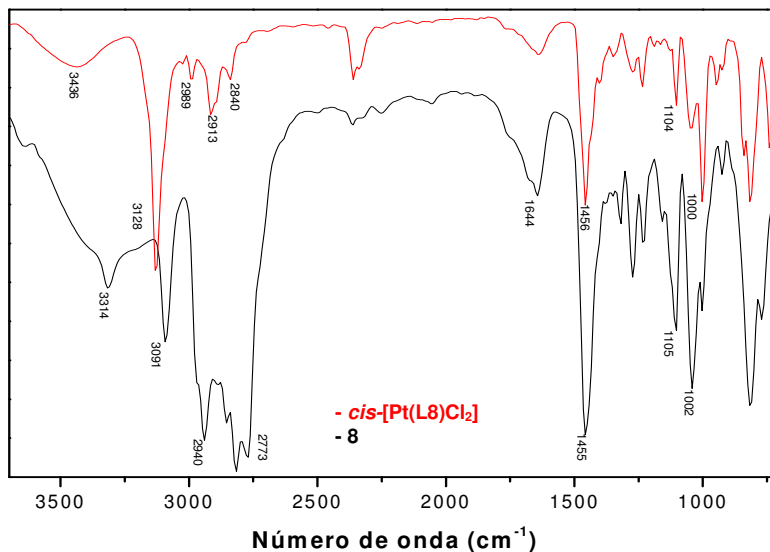


Figura 4.26 – Espectros no IV de **8** e *cis*-[Pt(L8)Cl₂].

No espectro no IV de [Pt(L9)Cl]Cl.KCl (Anexo I, Figura 47) pode-se observar uma banda alargada em 3091 cm⁻¹ que resulta da sobreposição das bandas de ν(N-H) e ν(C-H), confirmando a coordenação (Figura 4.27). A banda ν(C=N) sofreu alteração de 1667 cm⁻¹ para 1615 cm⁻¹ confirmando a coordenação também através do nitrogênio do grupo piridil.

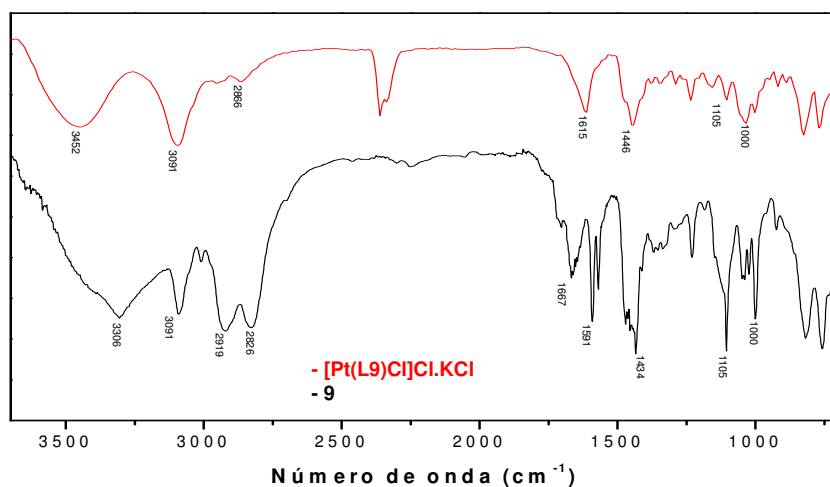


Figura 4.27 – Espectros no IV de **9** e [Pt(L9)Cl]Cl.KCl.

4.5.3.3 – Estudos eletroquímicos

O comportamento redox dos complexos **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl** foi avaliado por voltametria cíclica à temperatura ambiente em TBAPF₆, utilizando DMSO como solvente. Os potenciais, que se encontram na Tabela 4.6, foram expressos em volts (V) utilizando-se como referência o potencial do par Fc/Fc⁺.

Tabela 4.6 – Dados de voltametria dos complexos **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em 0,1 mmol de soluções de TBAPF₆/DMSO obtidos a 0,1 V/s com um eletrododo de trabalho de carbono vítreo. $E_{1/2}$ (Fc/Fc⁺) = 0,55 V vs Ag/AgCl.

Composto	$E_{1/2}$
7	-0,19
cis-[Pt(L7)Cl₂]	-0,15
8	-0,15
cis-[Pt(L8)Cl₂]	-0,14
9	-0,15
[Pt(L9)Cl]Cl.KCl	-0,13

Os complexos **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl** mostraram em seus voltamogramas no Anexo I, Figuras 48-50, respectivamente, apenas um processo reversível atribuído ao par Fc/Fc⁺, em potenciais $E_{1/2} = -0,15, -0,14$ e $-0,13V$ vs Fc/Fc⁺, bastante semelhantes aos dos respectivos ligantes (Tabela 4.6), mostrando que a complexação com a Pt(II) não influencia o potencia redox do grupo ferrocenil. É interessante notar que na faixa de potenciais em estudo, nenhum processo redox envolvendo a Pt(II) foi observado.

Devido à possível substituição de ligantes cloro por moléculas de DMSO, (veja itens 4.5.1.3 e 4.5.1.4) o ideal teria sido realizar os estudos de voltametria cíclica dos complexos **cis-[Pt(L7)Cl₂]**, **cis-[Pt(L8)Cl₂]** e **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl** no mesmo solvente utilizado para as análises de RMN, em DMF, já que neste solvente, os complexos são estáveis.

4.6 – Avaliação da atividade anti-câncer dos compostos sintetizados

As avaliações das citotoxicidades *in vitro* das ferrocenilmetilaminas **7-9** e dos complexos de Cu(II) e de Pt(II) foram feitas em células MDA-MB-435 (Melanoma – humana), HCT-8 (côlon – humano) e SF295 (cérebro – humano) pelo grupo da Prof.^a Letícia Lotufo da Universidade Federal do Ceará, e os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 4.7. A inibição da proliferação (%) foi realizada em duplicata pelo método do MTT após 72 horas de incubação.

Tabela 4.7 - Screening da atividade citotóxica dos compostos sintetizados em linhagens de células tumorais humanas de MDA-MBA435 (leucemia promielocítica), HCT-8 (carcinoma de cólon) e SF295 (cérebro). Doxirrubicina foi usada como controle positivo. Os dados referem-se à inibição da proliferação (%); estudo realizado em duplicata pelo método do MTT, após 72h de incubação.

Amostra	SF295	GI%	HCT-8	GI%	MDA-MB435	GI%
	média	SD	média	SD	média	SD
7	45,46	2,38	38,82	2,52	5,27	0,29
8	43,05	3,41	28,01	3,21	2,93	0,43
9	59,06	0,24	46,00	1,39	9,74	1,29
[Cu(L7)Cl ₂]	22,83	8,08	7,21	5,38	-0,52	1,58
[Cu(L8)Cl ₂]	14,71	0,08	2,85	1,48	-1,18	9,27
[Cu(L9)Cl ₂]	25,80	0,24	-6,66	0,87	6,54	4,82
[Cu(L7)(L10)OAc]	20,26	6,65	20,71	8,33	-19,22	1,44
<i>cis</i> -[Pt(L7)Cl ₂]	44,56	0,95	30,29	4,51	-2,71	0,22
<i>cis</i> -[Pt(L8)Cl ₂]	13,15	5,94	-8,01	4,17	-7,43	2,01
[Pt(L9)Cl]Cl.KCl	40,19	4,59	36,79	4,51	-6,87	2,66
C+	96,19	0,63	94,85	3,99	95,38	2,23

No teste de concentração única são consideradas ativas aquelas amostras que inibem pelo menos 90% da proliferação de uma ou mais linhagens.⁸⁰ Com base neste critério, pode-se verificar que nenhuma das amostras apresentou atividade citotóxica significativa.

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 - Conclusões:

Os estudos desenvolvidos neste trabalho evidenciaram que o objetivo de unir moléculas com propriedades biológicas diversas – ex.: naftoquinonas e ferrocenilmetilaminas – a fim de obter novos compostos potencialmente ativos biologicamente não foi atingido e mostraram que a atividade citotóxica das moléculas não é uma propriedade aditiva. No entanto, trabalho foi importante, pois levou à obtenção e caracterização de algumas ferrocenilaminas e de seus complexos, inéditos. Dos resultados apresentados e discutidos nesta dissertação, as seguintes conclusões foram destacadas:

1. Foram sintetizados três ferrocenilmetilaminas: *N*-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina (**7**), *N*-(ferrocenilmetil)-*N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (**8**) e *N*-ferrocenilmetil-*N*-(2-piridilmetil)-1,2-etanodiamina (**9**), através de reações de condensação do ferrocenocarbaldeído com diaminas, por metodologias descritas na literatura, sendo os compostos **7** e **9** inéditos. Todos os ligantes foram obtidos em bons rendimentos e caracterizados por dados analíticos e espectroscópicos.

2. Não foi possível obter as 2-amino-1,4-naftoquinonas derivadas de **6** e de **7** através das 4 rotas sintéticas testadas. Acredita-se que a presença de mais de um nitrogênio não protegido tenha favorecido a formação de vários produtos, os quais sofrem decomposição, inclusive na coluna cromatográfica. Além disto, é possível que o grupo ferrocenil nas aminas sofra decomposição sob aquecimento, necessário para induzir a substituição nucleofílica. Conclui-se, portanto, que é necessário proteger as diaminas, deixando apenas uma livre para reagir e então, posteriormente, realizar a reação de condensação com o ferrocenocarbaldeído.

3. Não foi possível obter novas *bases de Mannich* a partir das reações entre 2-hidróxi-1,4-naftoquinona, benzaldeído e as aminas **6** e **7**. A formação do dímero 3,3'-(etano-1,1-diil)bis(2-hidroxinaftaleno-1,4-diona), na reação com a triamina **6**, ao invés da *base de Mannich* desejada, pode ser explicada tendo em vista o mecanismo proposto por Dalglish. O fato de somente as *bases de Mannich* insolúveis no meio poderem ser isoladas o fez sugerir que elas se encontram em equilíbrio com um

intermediário, o qual pode sofrer reação de Michael, para regenerar a *base de Mannich*, ou com uma molécula de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona, para dar o dímero, bastante insolúvel no meio. Considerando que a 2-amino-etil-(2-piridilmetil)amina **6**, é solúvel em etanol, acredita-se que o produto desejado também o seja, e que esta tenha sido a razão do insucesso da reação. No caso da reação com a amina **7**, que resultou em produtos de decomposição, é possível que a *base de Mannich* fosse, não somente solúvel no meio, mas também instável.

4. Foram sintetizados e caracterizados, em bons rendimentos, 3 complexos inéditos de Cu(II) a partir das ferrocenilmetilaminas **7**, **8** e **9**. A determinação estrutural por uma análise de difração de raios X do complexo **[Cu(L9)Cl₂]** revelou uma geometria piramidal de base quadrada (PBQ). Os dados de espectroscopia no UV-vis no estado sólido por reflectância difusa sugerem que os 3 complexos tenham a mesma estereoquímica. Propuseram-se, portanto, estruturas diméricas simétricas para os complexos **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L8)Cl₂]**, em que os dois íons Cu(II) tenham geometria PBQ, como resultado da interação de dois ligantes cloro em ponte. Os estudos das soluções destes complexos em DMSO, por espectroscopia no UV-vis e por voltametria cíclica, revelaram a quebra das pontes cloro e/ou substituição de ligantes cloro.

5. Foi obtido, em bons rendimentos, o primeiro complexo de Cu(II) contendo os ligantes *N*-(ferrocenilmetil)-1,2-etanodiamina **7** e 1,4-naftoquinon-2-ato. Os estudos de voltametria cíclica mostraram que o 1,4-naftoquinon-2-ato, no complexo, apresentou apenas um processo reversível, tanto em DMSO quanto em acetonitrila. Em ambos os solventes, os potenciais do Cu(II), da naftoquinona e do **Fc** também não se alteraram. Os potenciais do Cu(II) em DMSO também se mostraram semelhantes aos do complexo **[Cu(L7)Cl₂]**, indicando que o 1,4-naftoquinon-2-ato também foi substituído por molécula de DMSO.

6. A rota utilizada para as reações de complexação com Pt(II) foi eficiente, permitindo a obtenção em bons rendimentos, de três complexos inéditos de Pt(II) com as ferrocenilmetilaminas **7**, **8** e **9**. Os estudos de eletroquímica mostraram apenas um processo redox reversível atribuído ao par Fc/Fc⁺ indicando que a presença do íon Pt(II) não influencia o seu potencial redox.

5.2 - Perspectivas

O fato de nenhum dos compostos sintetizados ter apresentado atividade citotóxica significativa contra células MDA-MB-435 (Melanoma – humano), HCT-8 (côlon – humano) e SF295 (cérebro – humano), nem mesmo os de Pt(II), sugere que se deva reavaliar do uso destas diaminas na síntese de complexos com potencial atividade anti-câncer. De qualquer maneira, tentar-se-á obter cristais adequados dos complexos **[Cu(L7)Cl₂]** e **[Cu(L8)Cl₂]** para estudos de difração de raios X e estudar suas propriedades magnéticas para melhor compreender suas estruturas e publicar o trabalho realizado.

ANEXO I : ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** – Espectro de RMN de ^1H de **6**, em CDCl_3 .
- Figura 2** – Espectro de RMN de ^1H de **7**, em CDCl_3 .
- Figura 3** – Espectro APT de ^1H de **7**, em CDCl_3 .
- Figura 4** – Espectro no IV de **7**.
- Figura 5** – Espectro de RMN de ^1H de **8**, em CDCl_3 .
- Figura 6** – COSY de **8**, em CDCl_3 .
- Figura 7** – Espectro APT de ^1H de **8**, em CDCl_3 .
- Figura 8** – Espectro no IV de **8**.
- Figura 9** – Espectro de RMN de ^1H de **9**, em CDCl_3 .
- Figura 10** – COSY de **9**, em CDCl_3 .
- Figura 11** – Espectro APT de ^1H de **4**, em CDCl_3 .
- Figura 12** – Espectro no IV de **9**.
- Figura 13** – Espectro no IV de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$.
- Figura 14** – Espectro no IV de $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$.
- Figura 15** – Espectro no IV de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.
- Figura 16** – Espectro no UV-vis de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$.
- Figura 17** – Espectro no UV-vis de $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$.
- Figura 18** – Espectro no UV-vis de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.
- Figura 19** – Espectro no UV-vis de **7**.
- Figura 20** – Espectro no UV-vis de **8**.
- Figura 21** – Espectro no UV-vis de **9**.
- Figura 22** – Reflectância difusa de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$.
- Figura 23** – Reflectância difusa de $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$.
- Figura 24** – Reflectância difusa de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$.
- Figura 25** – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, em DMSO (100mV).
- Figura 26** – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L8})\text{Cl}_2]$, em DMSO (100mV).
- Figura 27** – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$, em DMSO (100mV).
- Figura 28** – Voltamograma cíclico de **7**, em DMSO (100mV).
- Figura 29** – Voltamograma cíclico de **8**, em DMSO (100mV).
- Figura 30** – Voltamograma cíclico de **9**, em DMSO (100mV).
- Figura 31** – Espectro no IV de $[\text{Cu}(\text{L7})(\text{L10})\text{OAc}]$.

- Figura 32** – Espectro no UV-vis da 2-hidróxi-1,4-naftoquinona.
- Figura 33** – Espectro no UV-vis de **[Cu(L7)(L10)OAc]**.
- Figura 34** – Reflectância difusa de **[Cu(L7)(L10)OAc]**.
- Figura 35** – Voltamograma cíclico de **[Cu(L7)(L10)OAc]**, em DMSO (100mV).
- Figura 36** – Espectro de RMN de ^1H de ***cis*-[Pt(L7)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 37** – COSY de ***cis*-[Pt(L7)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 38** – Espectro APT de ^1H de ***cis*-[Pt(L7)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 39** – Espectro de RMN de ^1H de ***cis*-[Pt(L8)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 40** – COSY de ***cis*-[Pt(L8)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 41** – Espectro APT de ^1H de ***cis*-[Pt(L8)Cl₂]**, em DMF-d⁷.
- Figura 42** – Espectro de RMN de ^1H de **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em DMF-d⁷.
- Figura 43** – COSY de **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em DMF-d⁷.
- Figura 44** – Espectro APT de ^1H de **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em DMF-d⁷.
- Figura 45** – Espectro no IV de ***cis*-[Pt(L7)Cl₂]**.
- Figura 46** – Espectro no IV de ***cis*-[Pt(L8)Cl₂]**.
- Figura 47** – Espectro no IV de **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**.
- Figura 48** – Voltamograma cíclico de ***cis*-[Pt(L7)Cl₂]**, em DMSO (100mV).
- Figura 49** – Voltamograma cíclico de ***cis*-[Pt(L8)Cl₂]**, em DMSO (100mV).
- Figura 50** – Voltamograma cíclico de **[Pt(L9)Cl]Cl.KCl**, em DMSO (100mV).

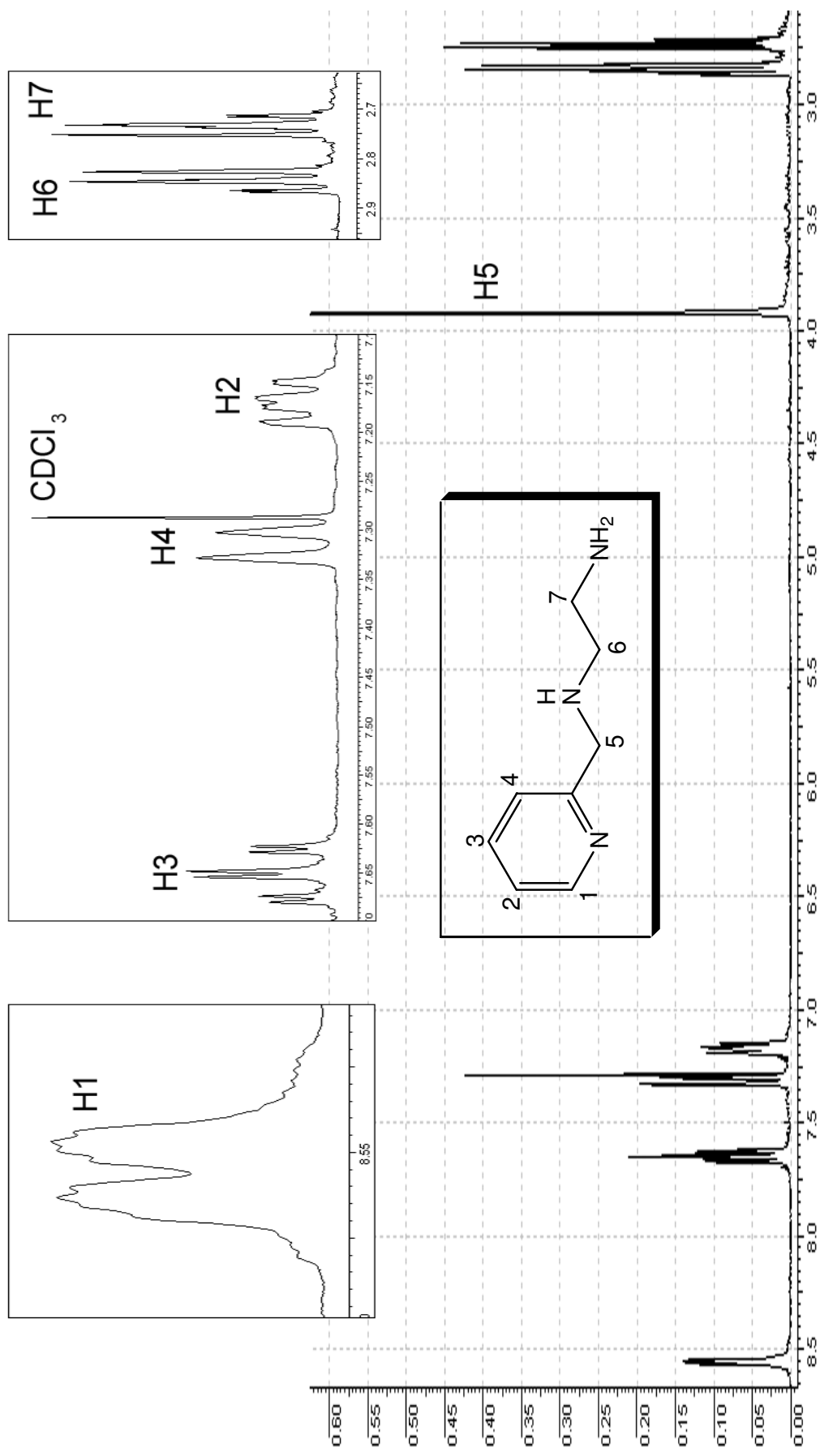


Figura 1 – Espectro de RMN de ^1H de **6**, em CDCl_3 .

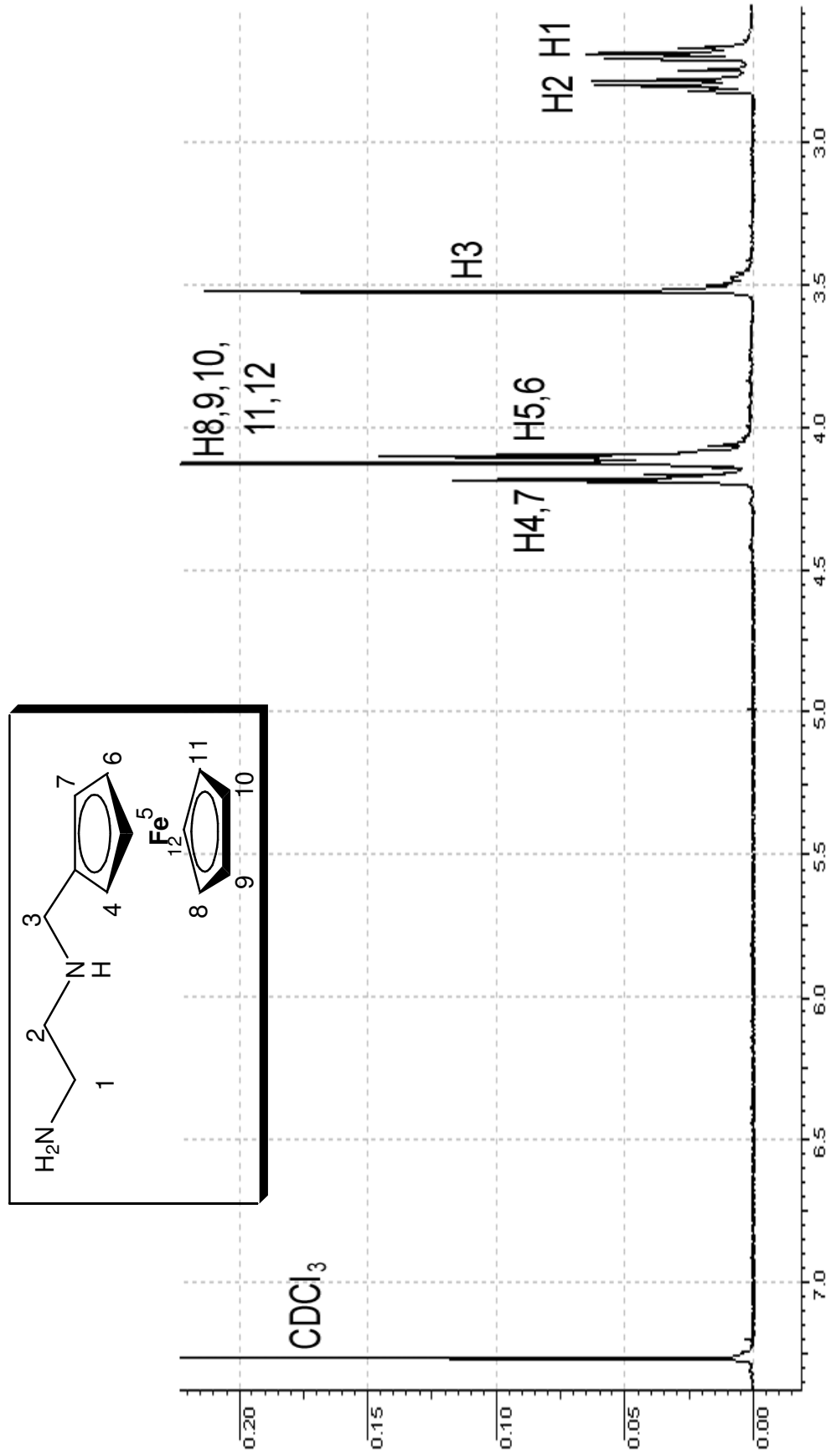


Figura 2 – Espectro de RMN de ^1H de **7**, em CDCl_3 .

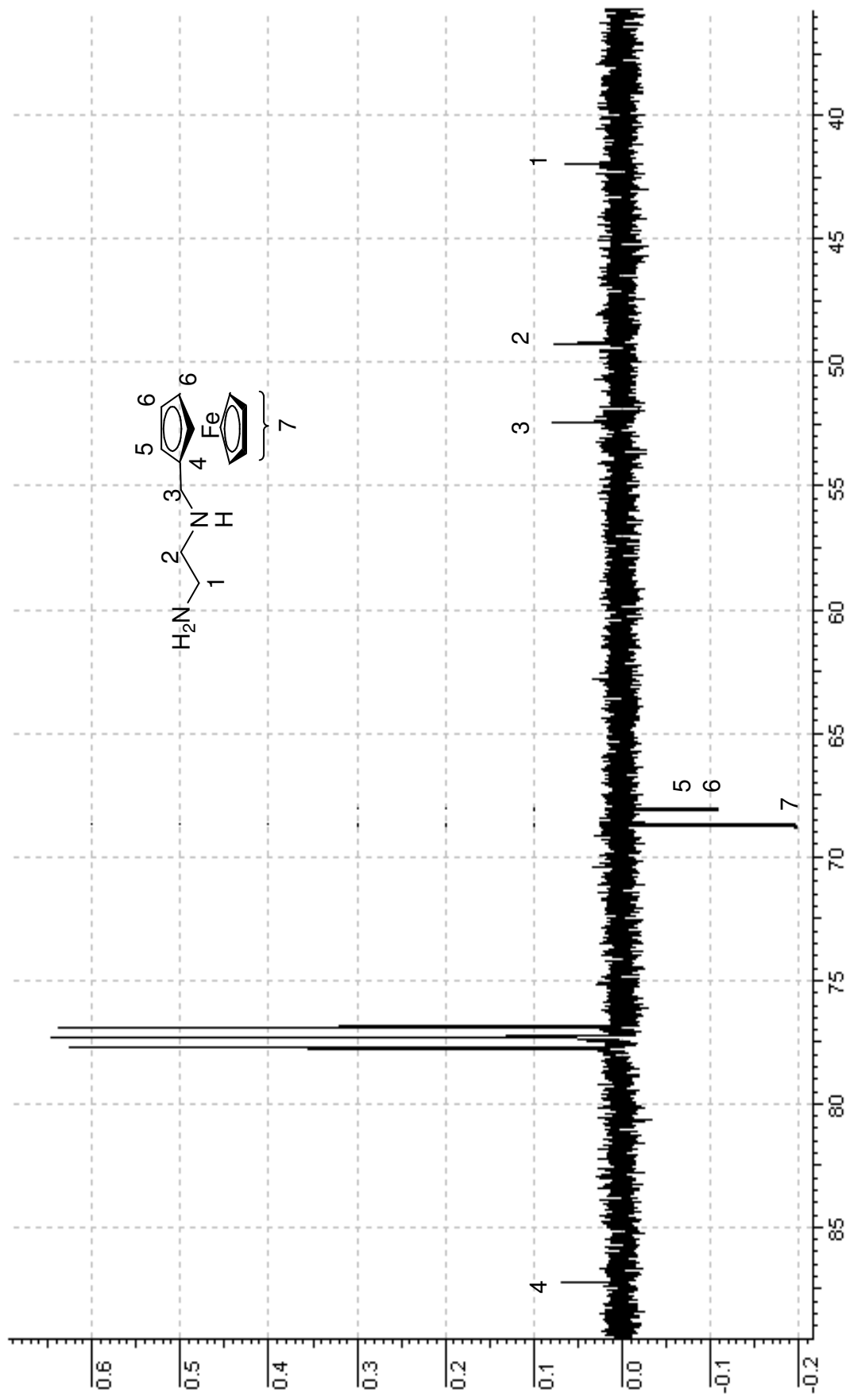


Figura 3 – Espectro APT de 7, em CDCl₃.

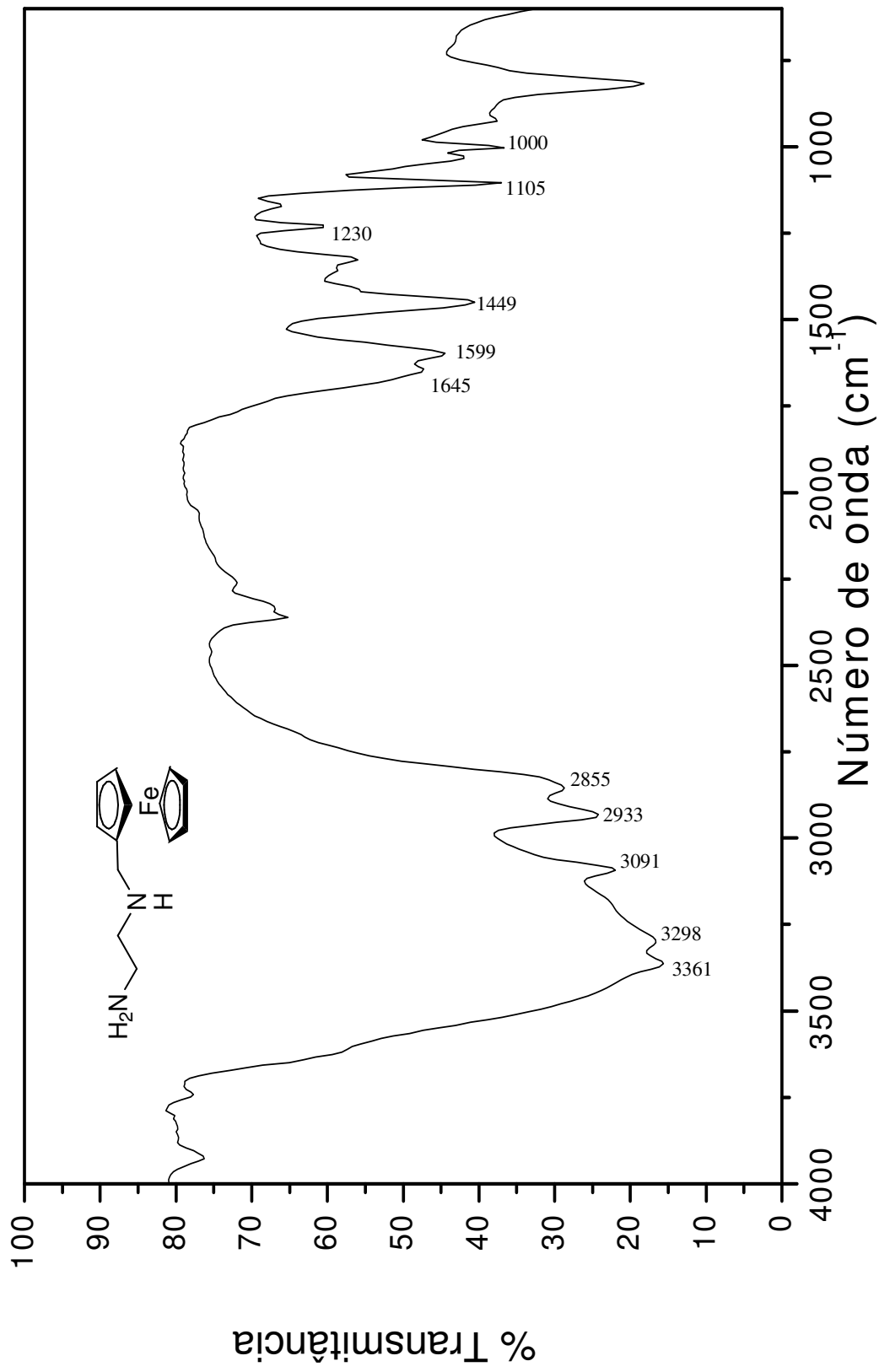


Figura 4 – Espectro no IV de 7.

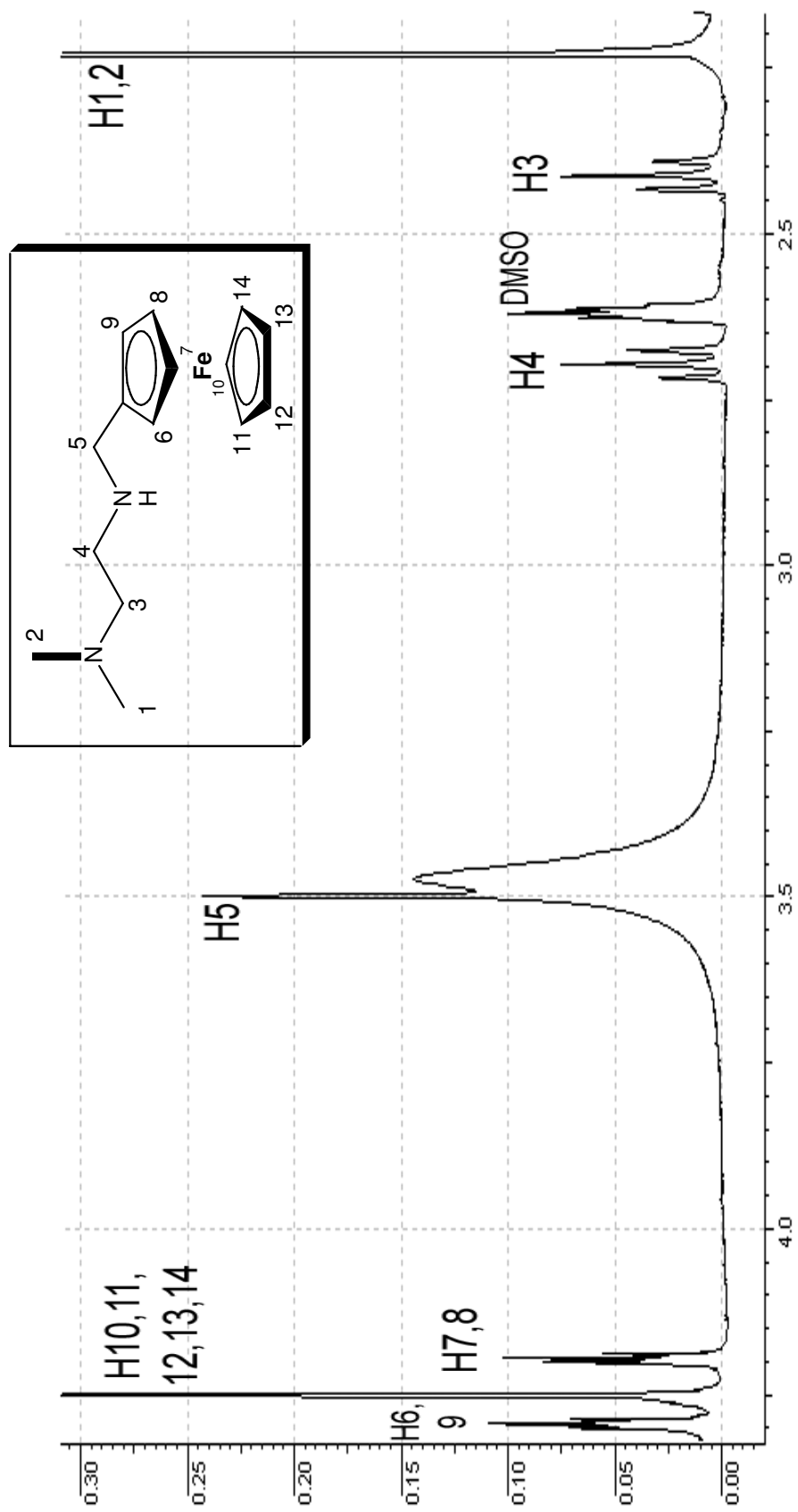


Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H de **8**, em CDCl_3 .

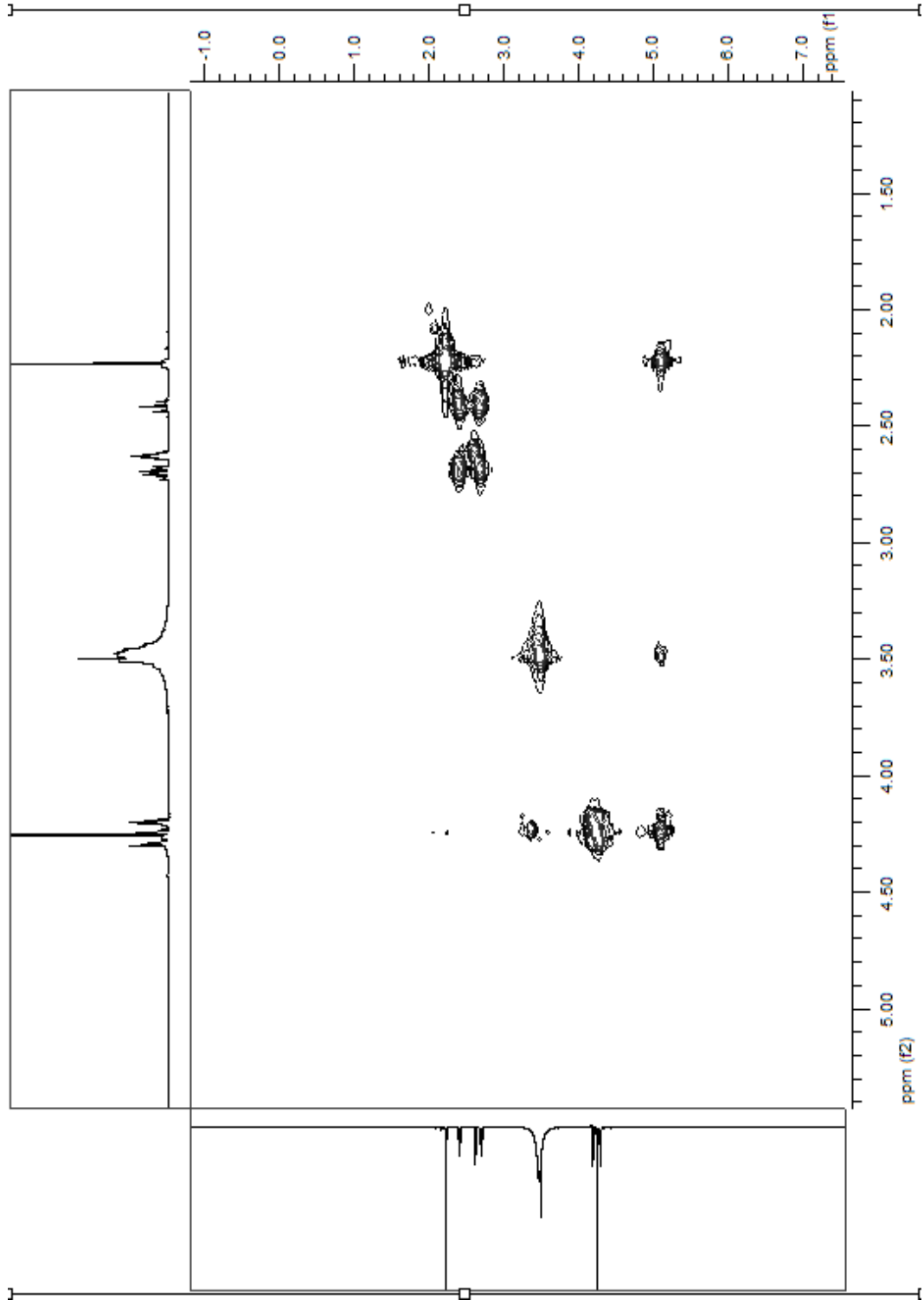


Figura 6 – COSY de **8**, em CDCl₃.

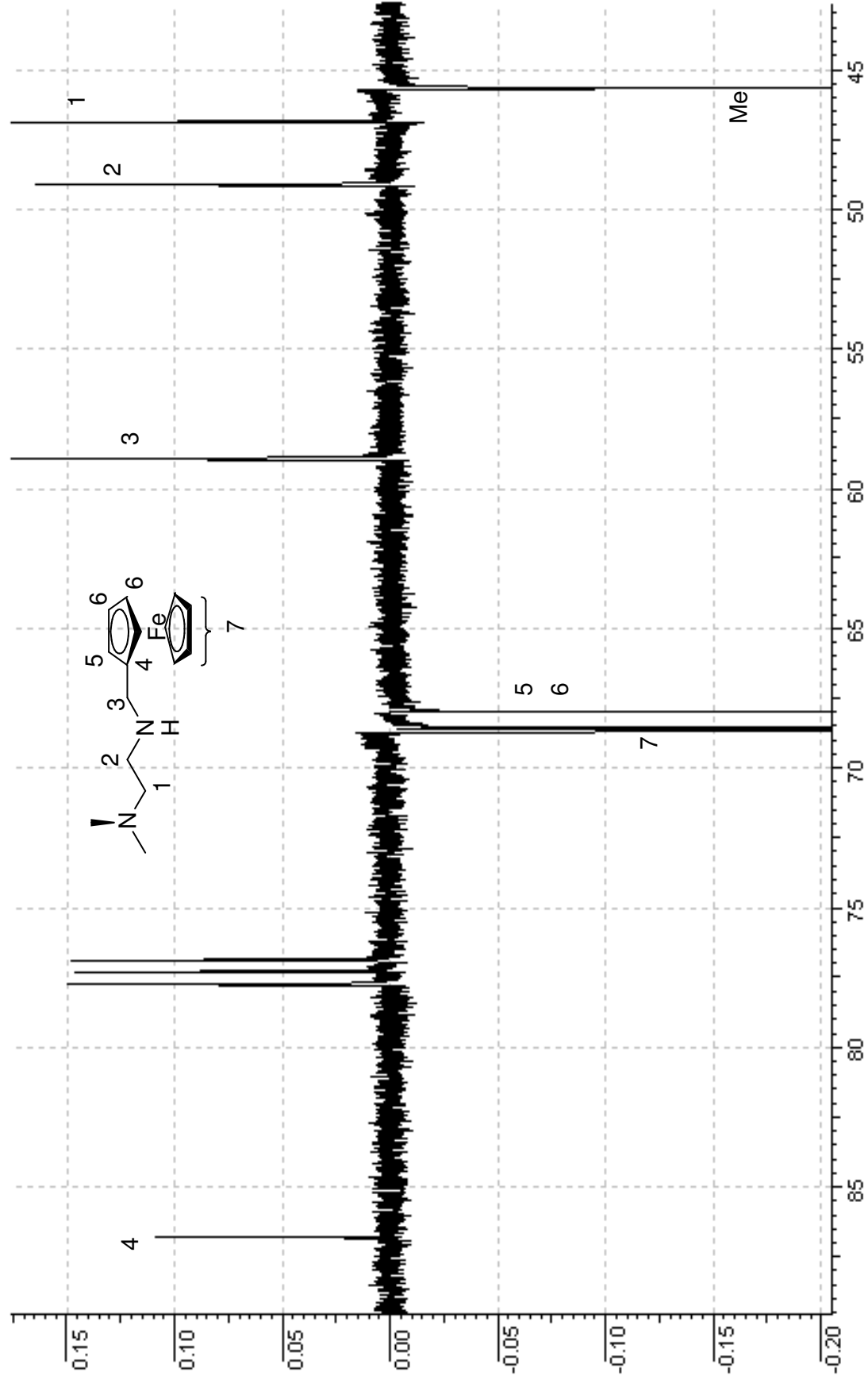


Figura 7 – Espectro APT de 8, em CDCl₃.

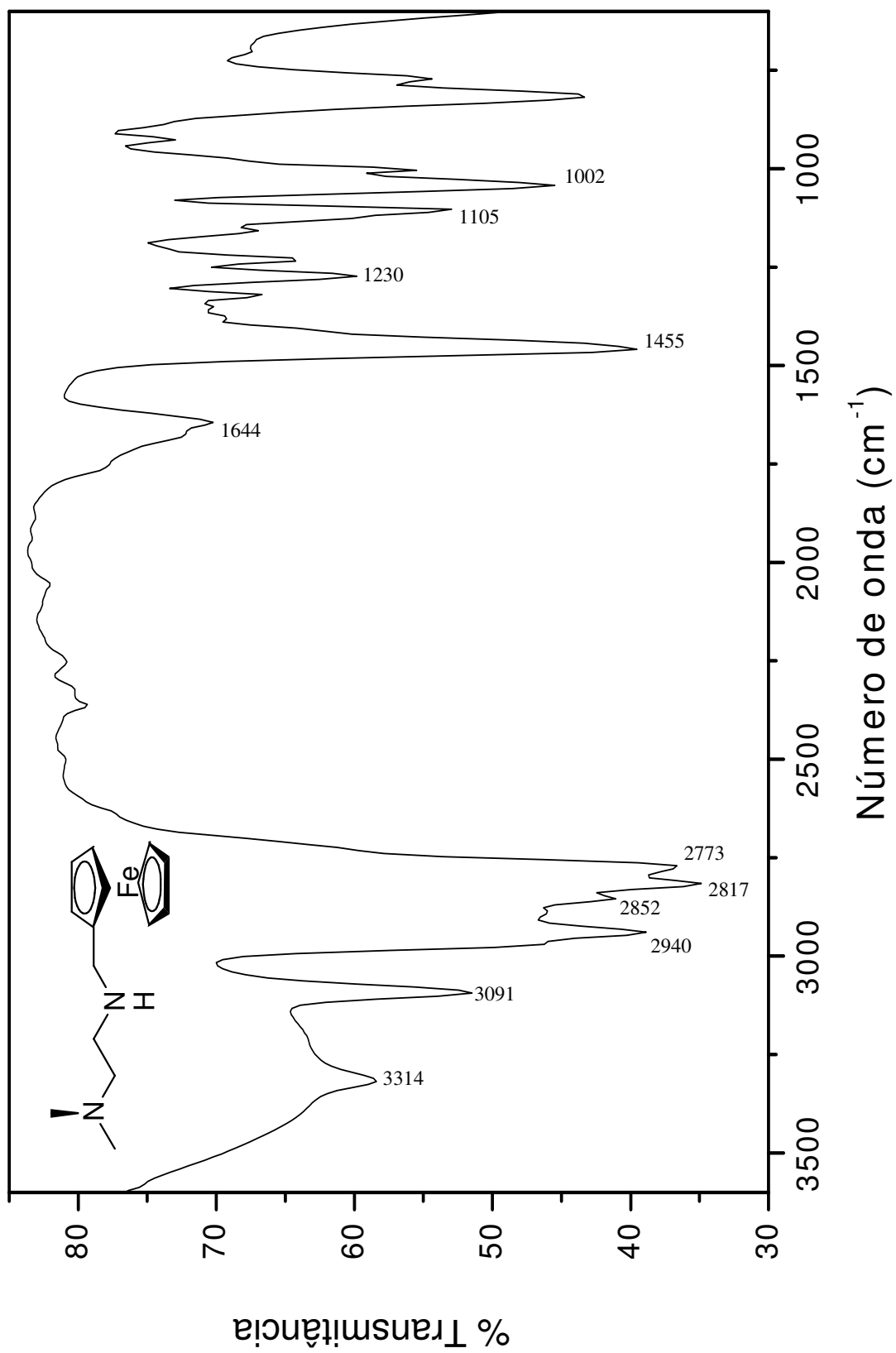


Figura 8 – Espectro no IV de **8**.

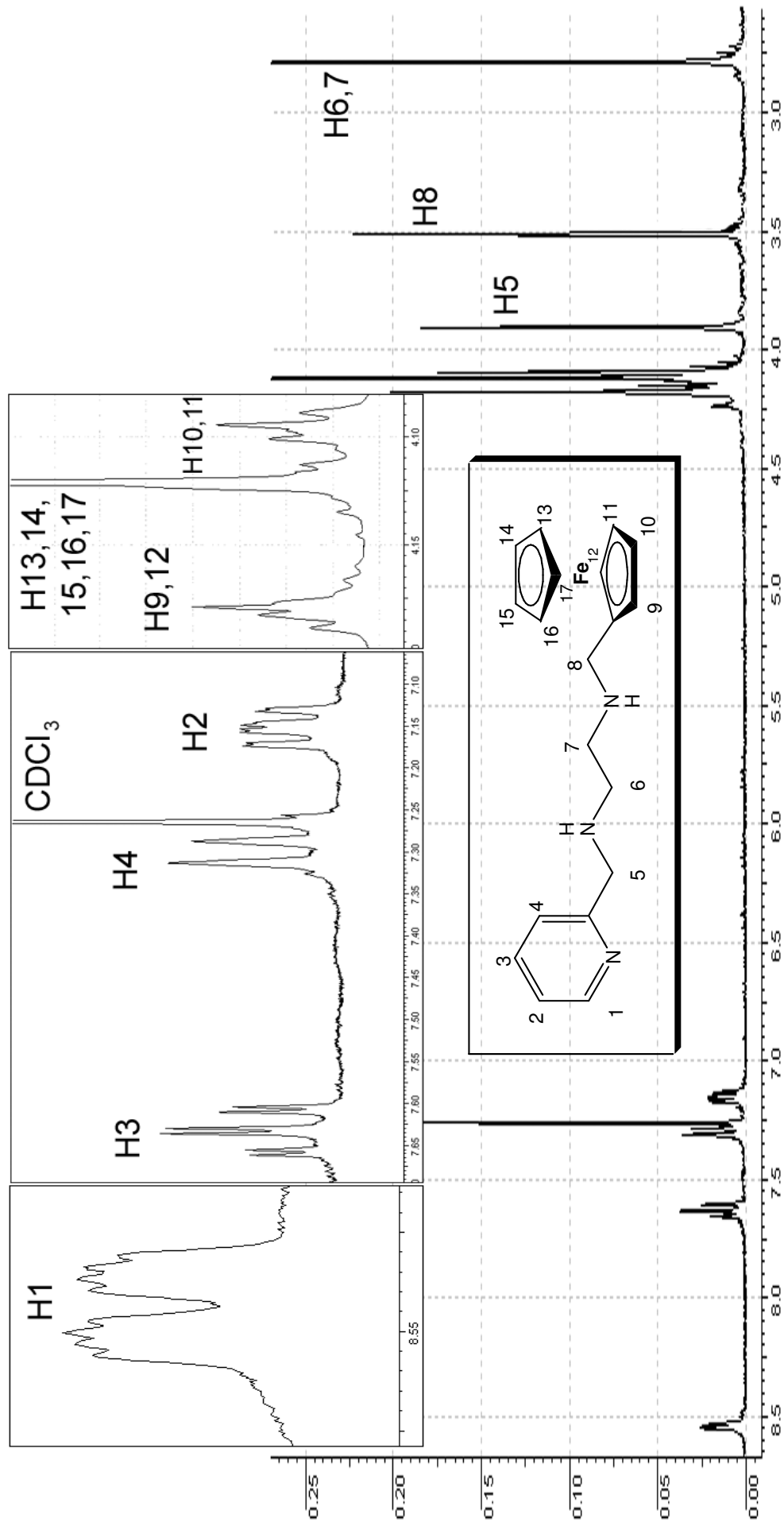


Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H de **9**, em CDCl_3 .

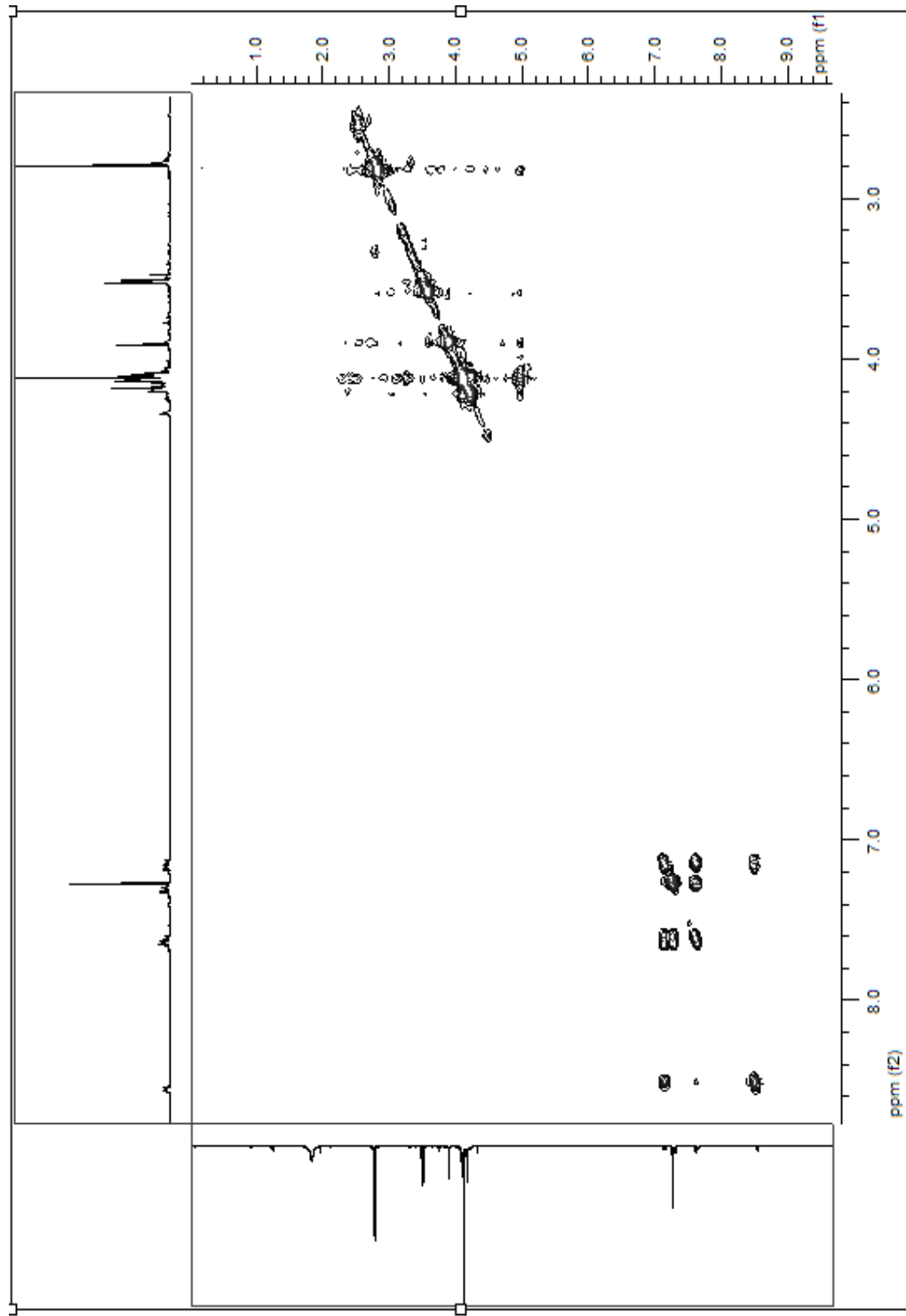


Figura 10 – COSY de 9, em CDCl_3 .

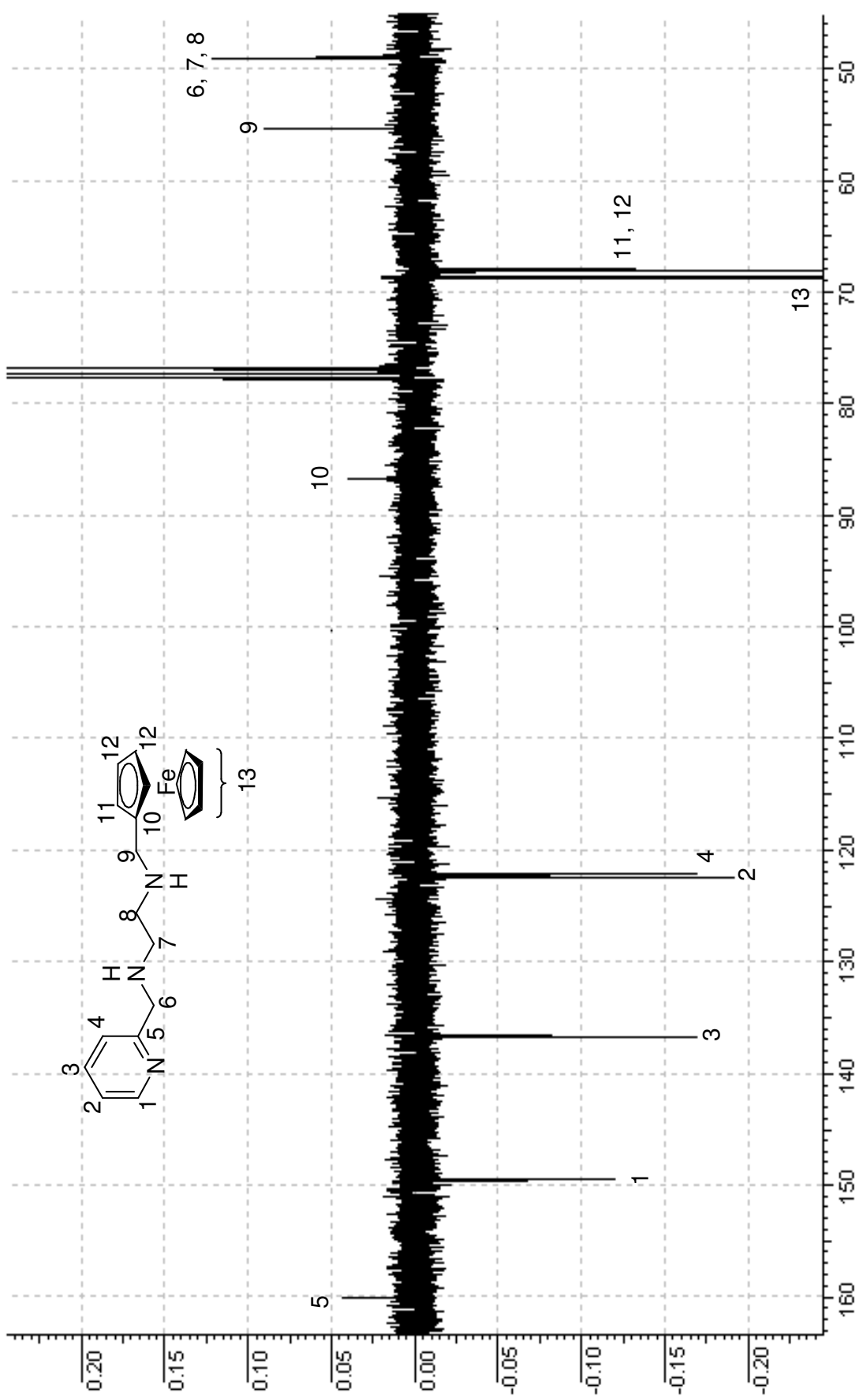


Figura 11 – Espectro APT de **9**, em CDCl₃.

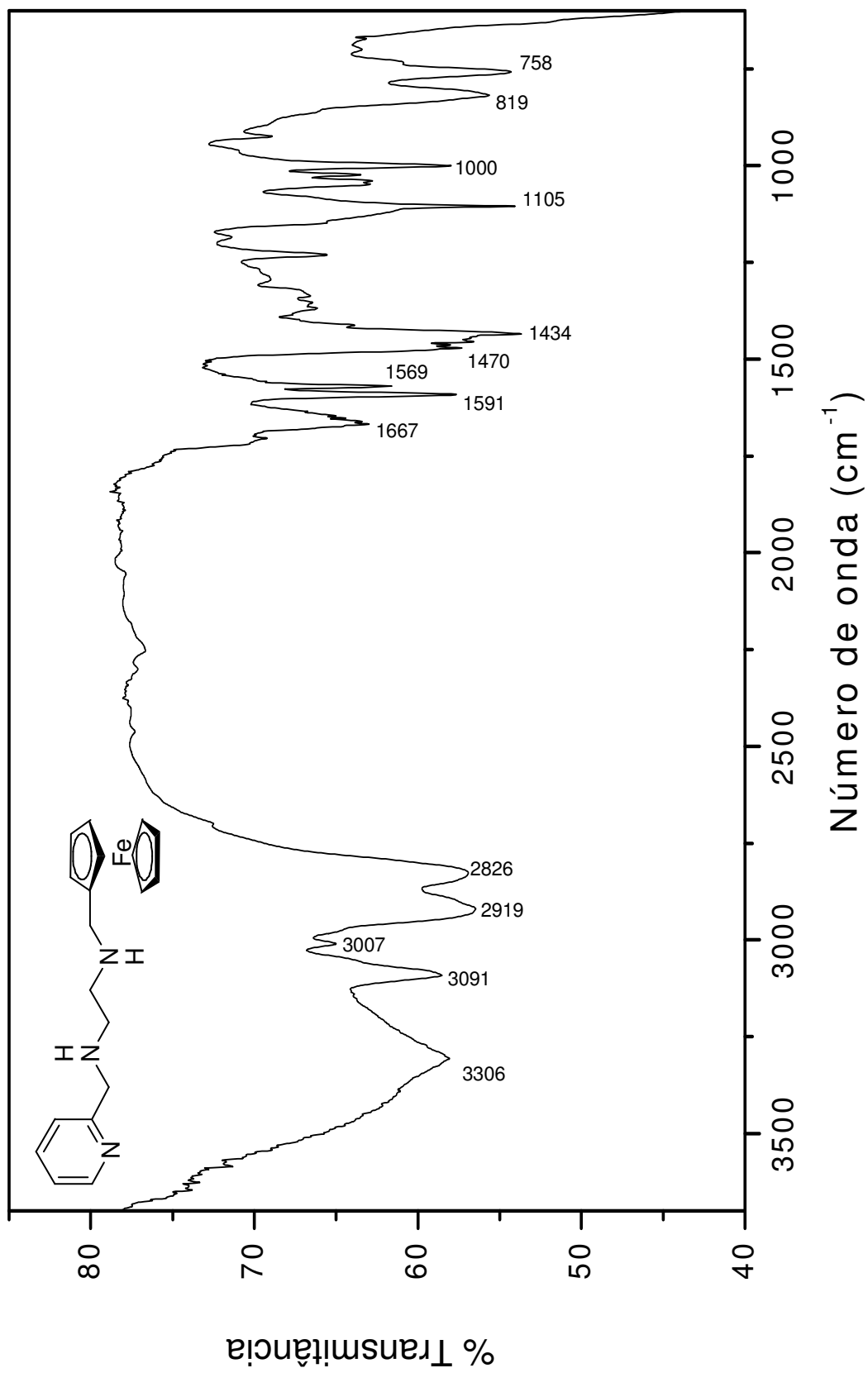


Figura 12 – Espectro no IV de 9.

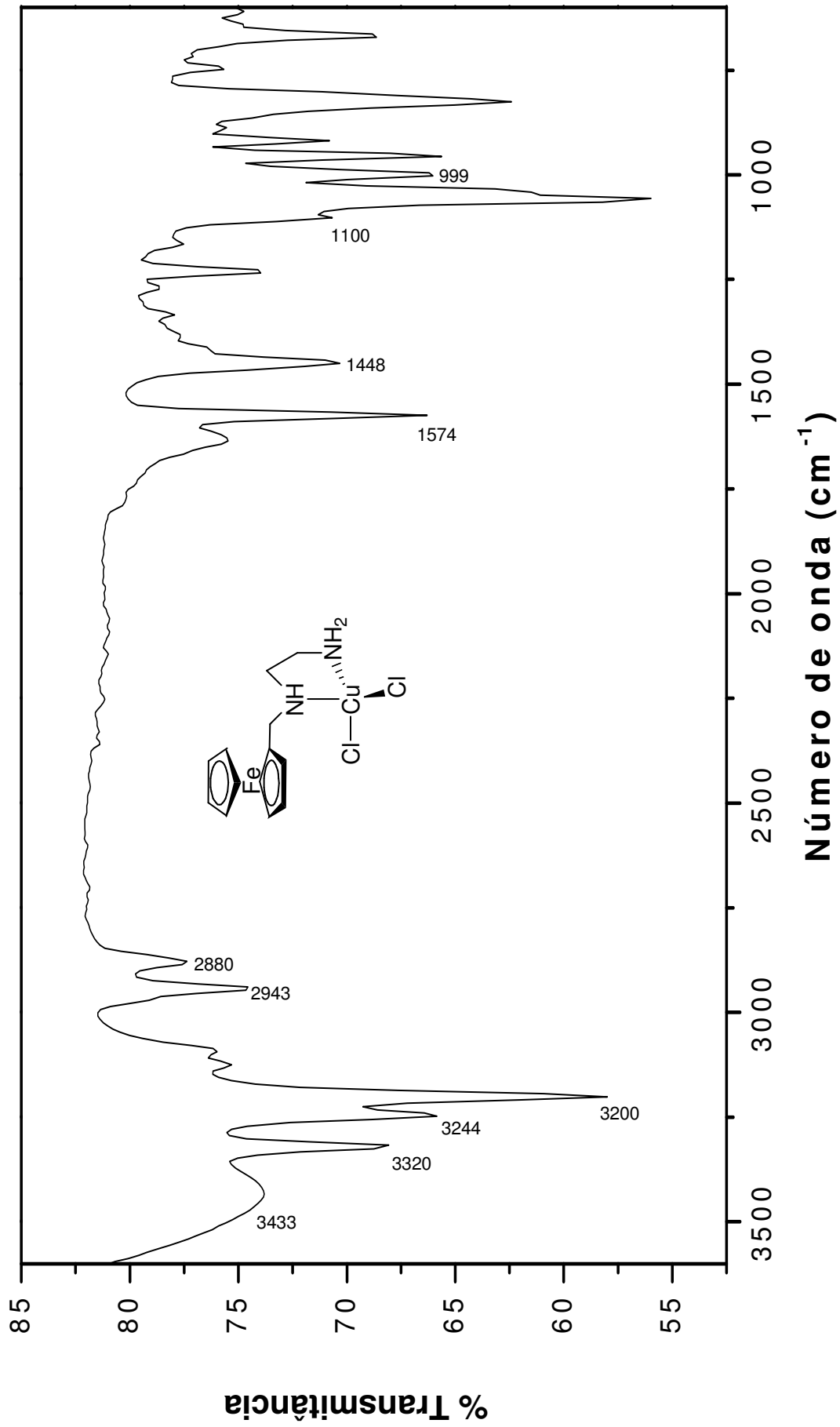


Figura 13 – Espectro no IV de [Cu(L7)Cl₂].

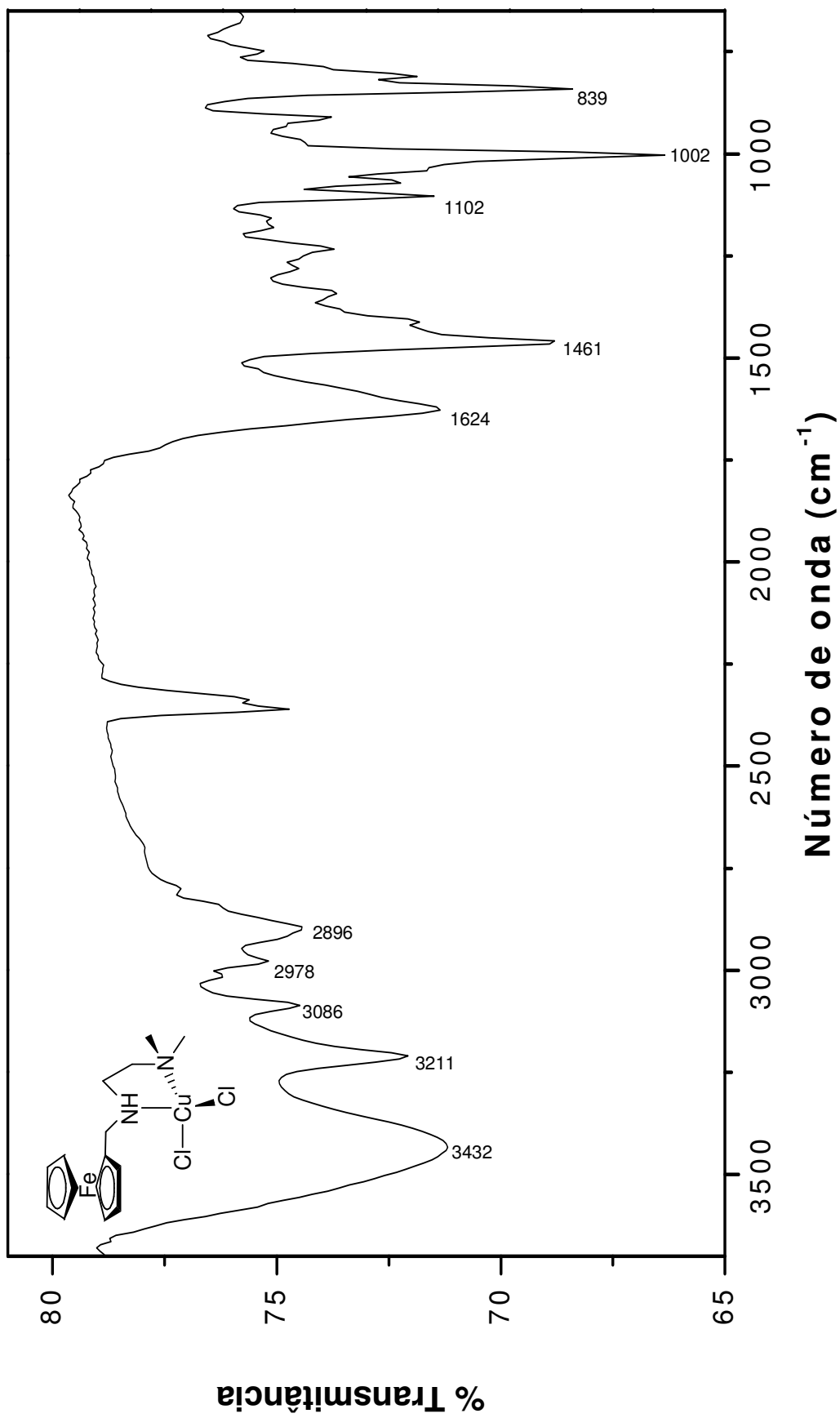


Figura 14 – Espectro no IV de [Cu(L8)Cl₂].

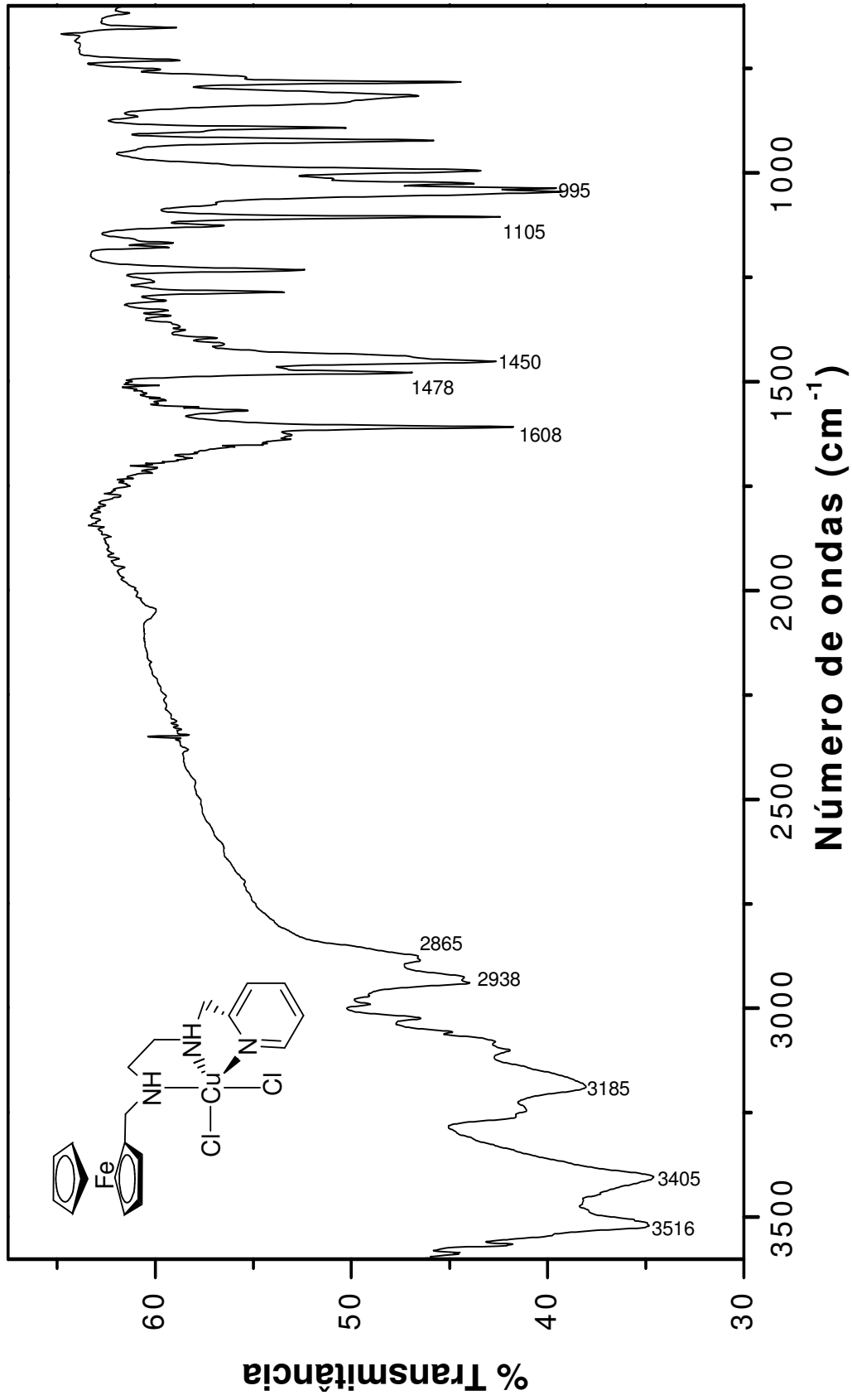


Figura 15 – Espectro no IV de [Cu(L9)Cl₂].

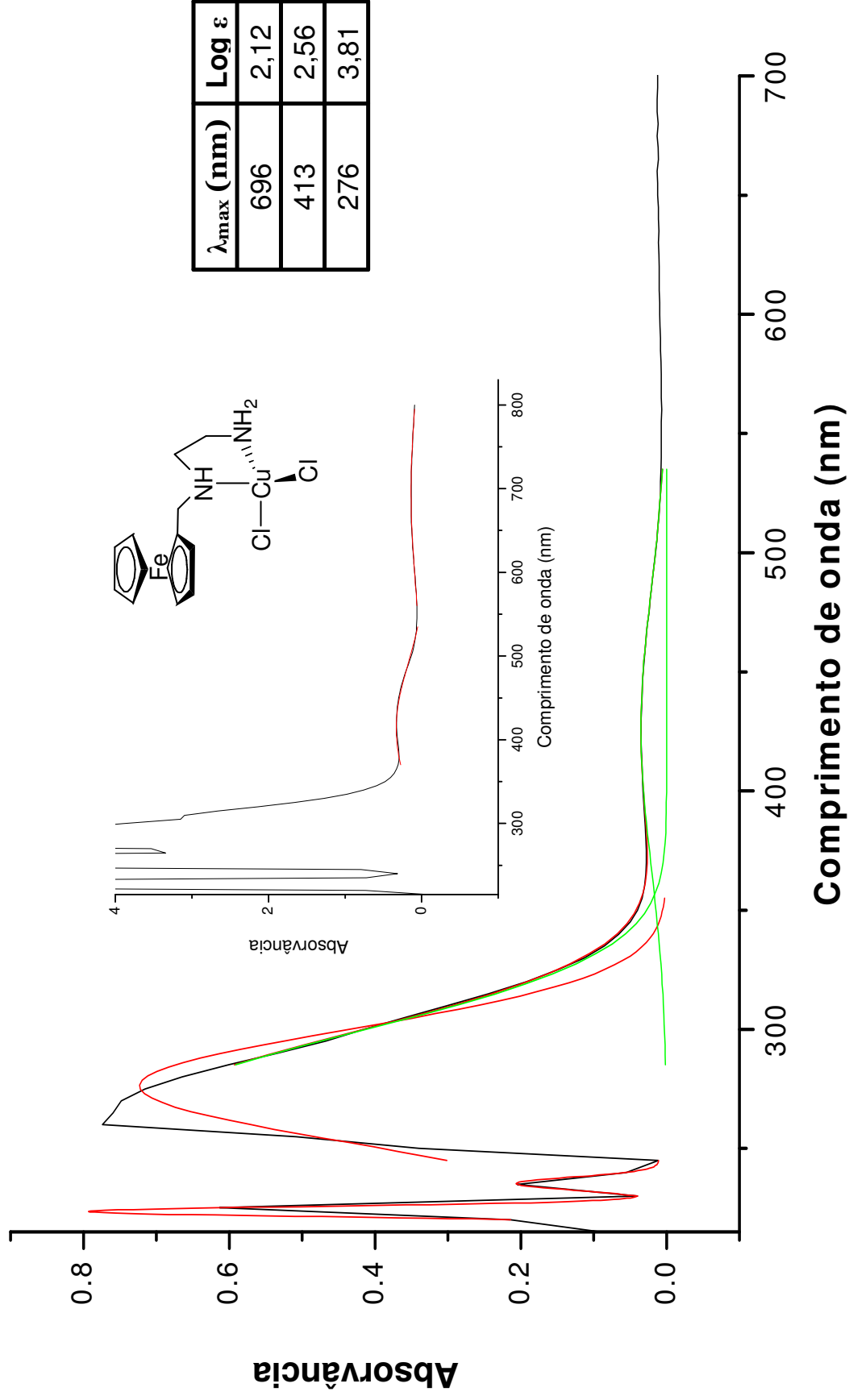


Figura 16 – Espectro no UV-vis de $[\text{Cu}(\text{L}7)\text{Cl}_2]$, em DMSO.

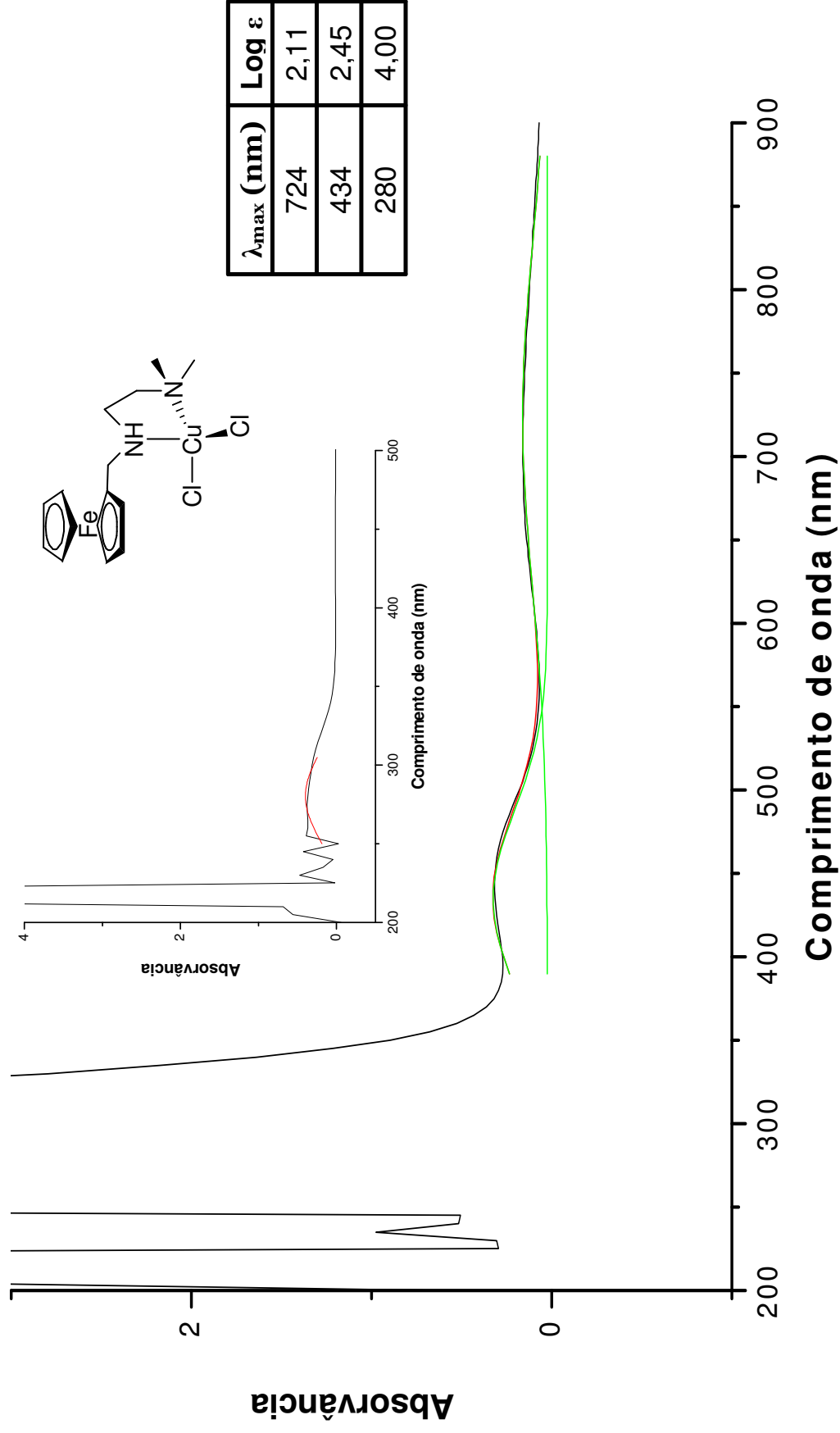


Figura 17 – Espectro no UV-vis de [Cu(L8)Cl₂], em DMSO.

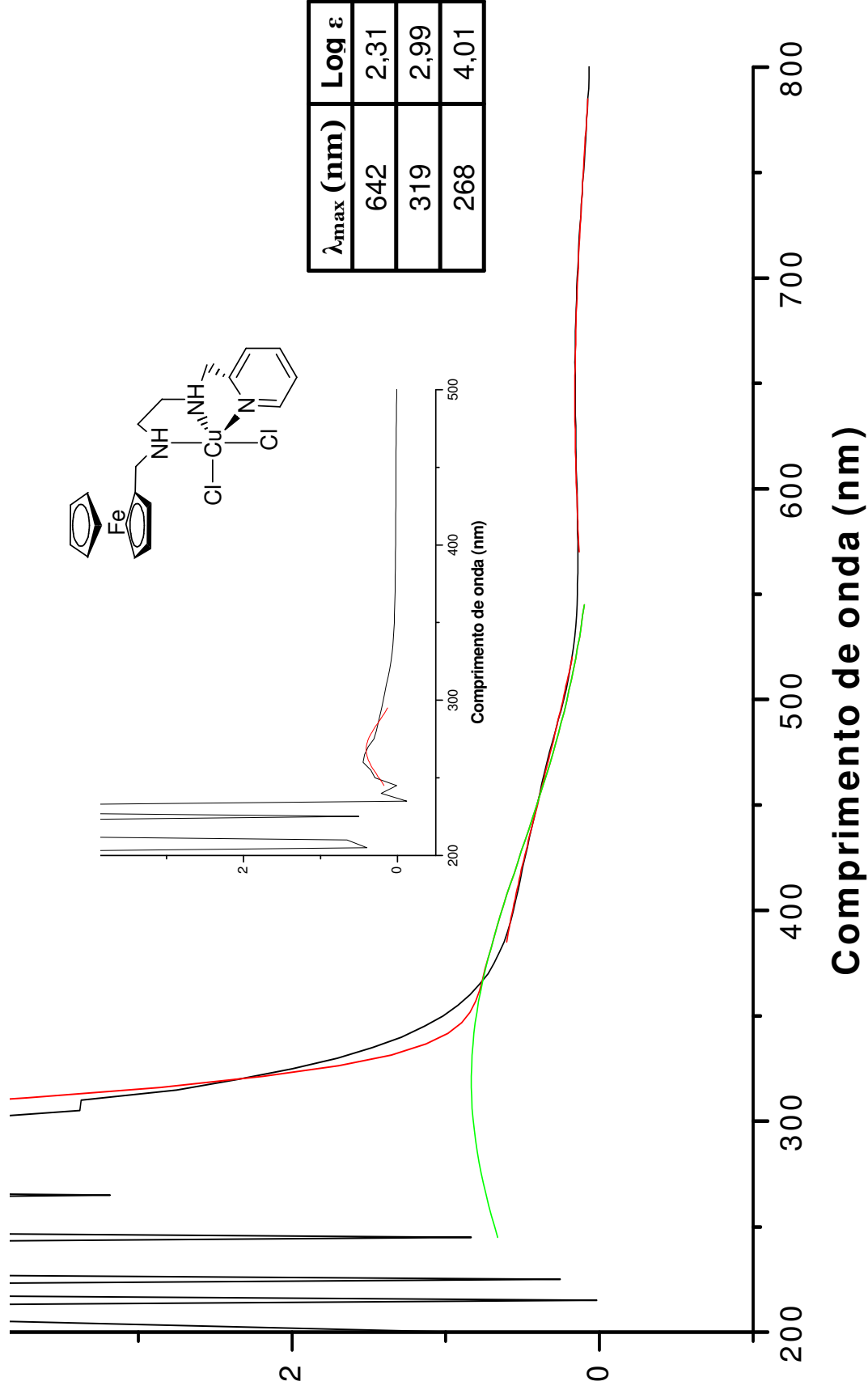


Figura 18 – Espectro no UV-vis de $[Cu(L9)Cl_2]$, em DMSO.

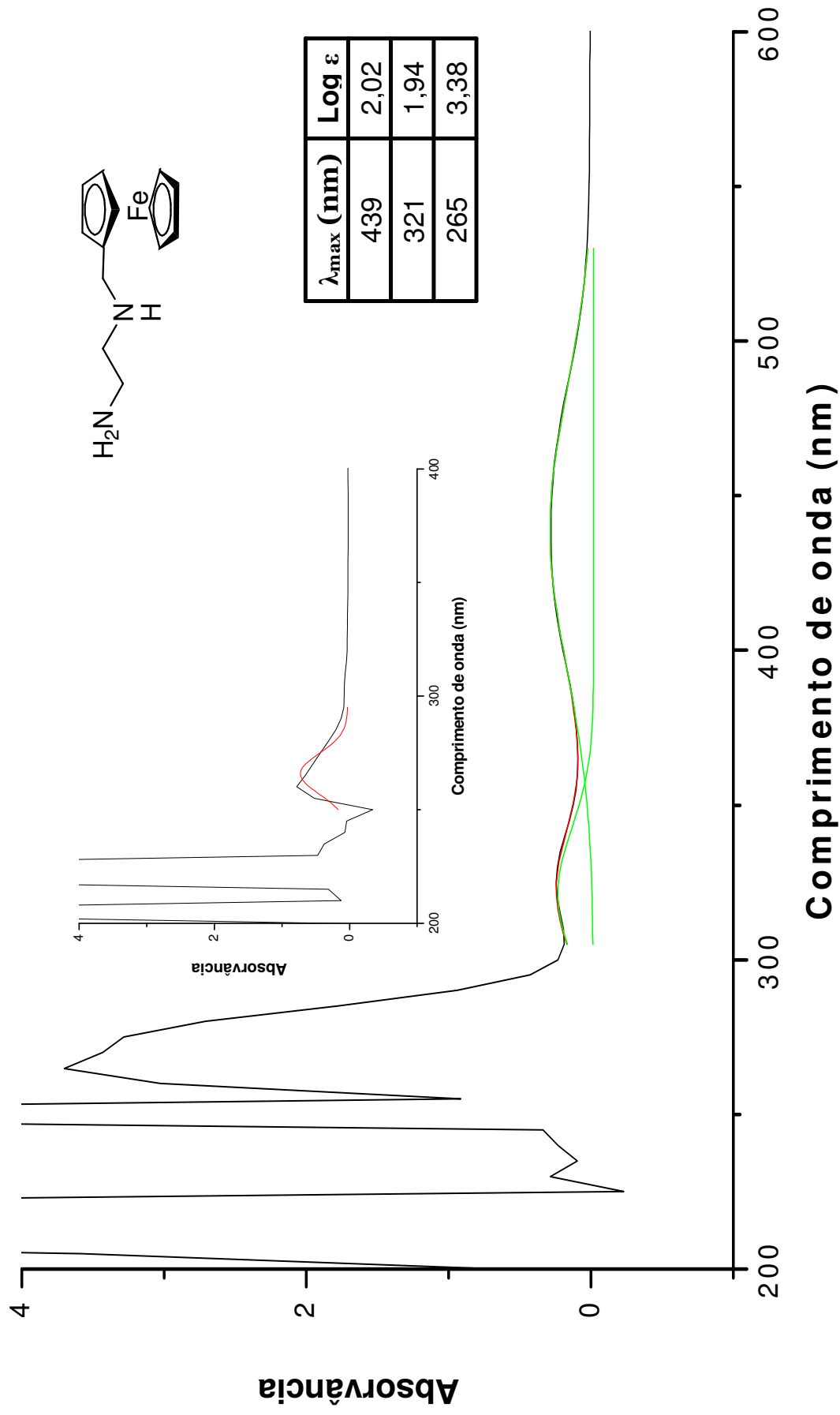


Figura 19 – Espectro no UV-vis de 7, em DMSO.

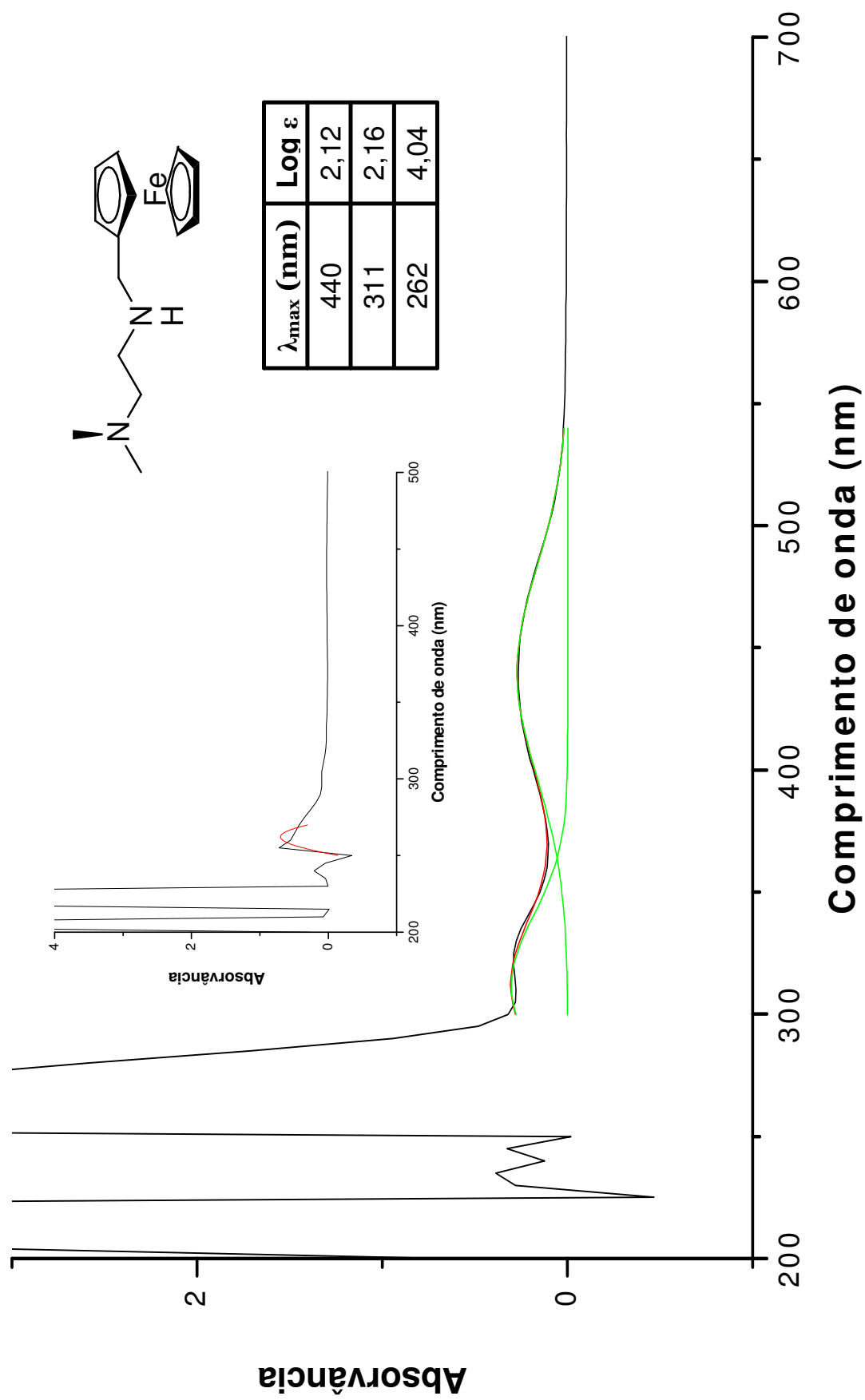


Figura 20 – Espectro no UV-vis de **8**, em DMSO.

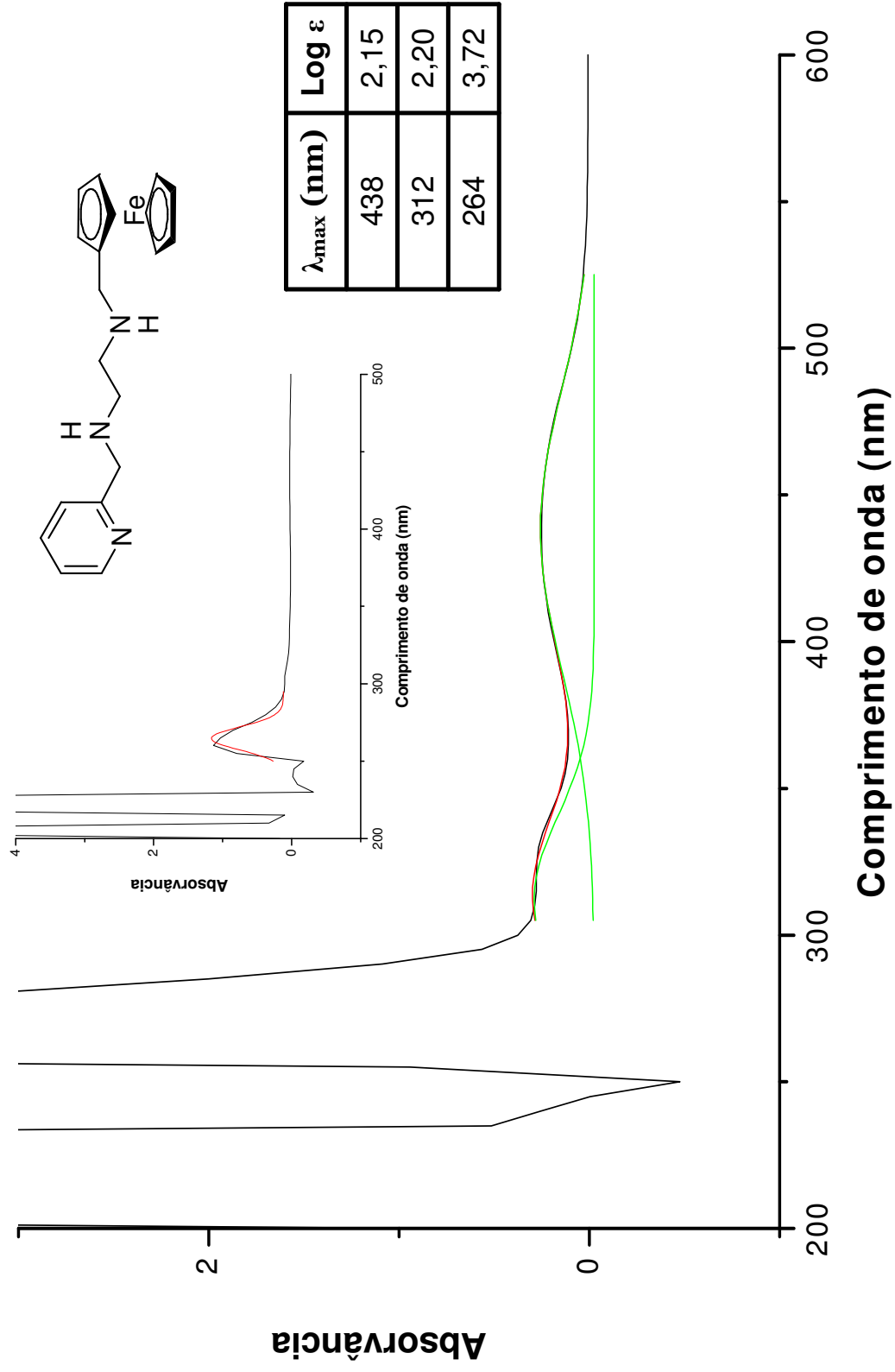


Figura 21 – Espectro no UV-vis de **9**, em DMSO.

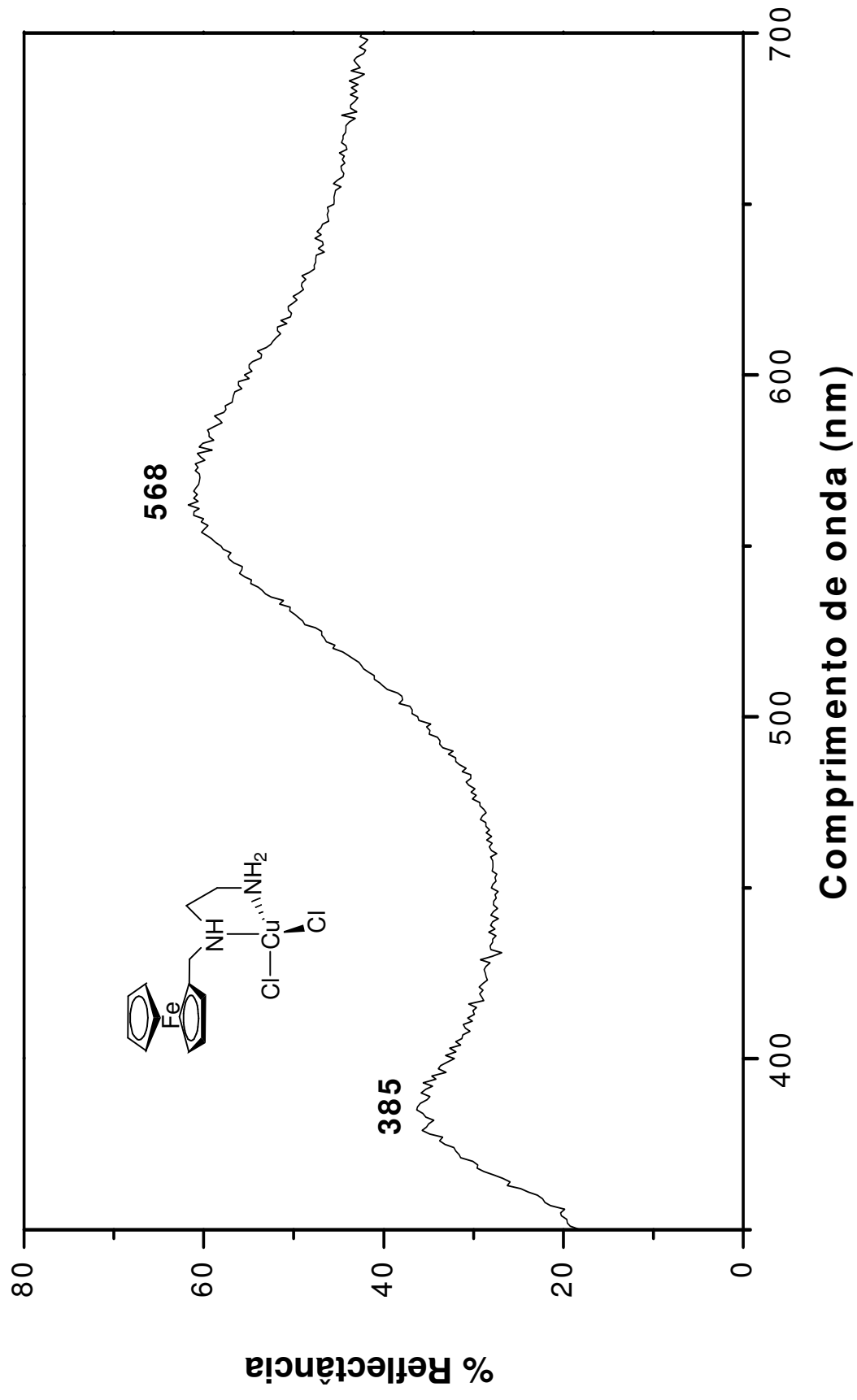


Figura 22 – Reflectância difusa de [Cu(L7)Cl₂].

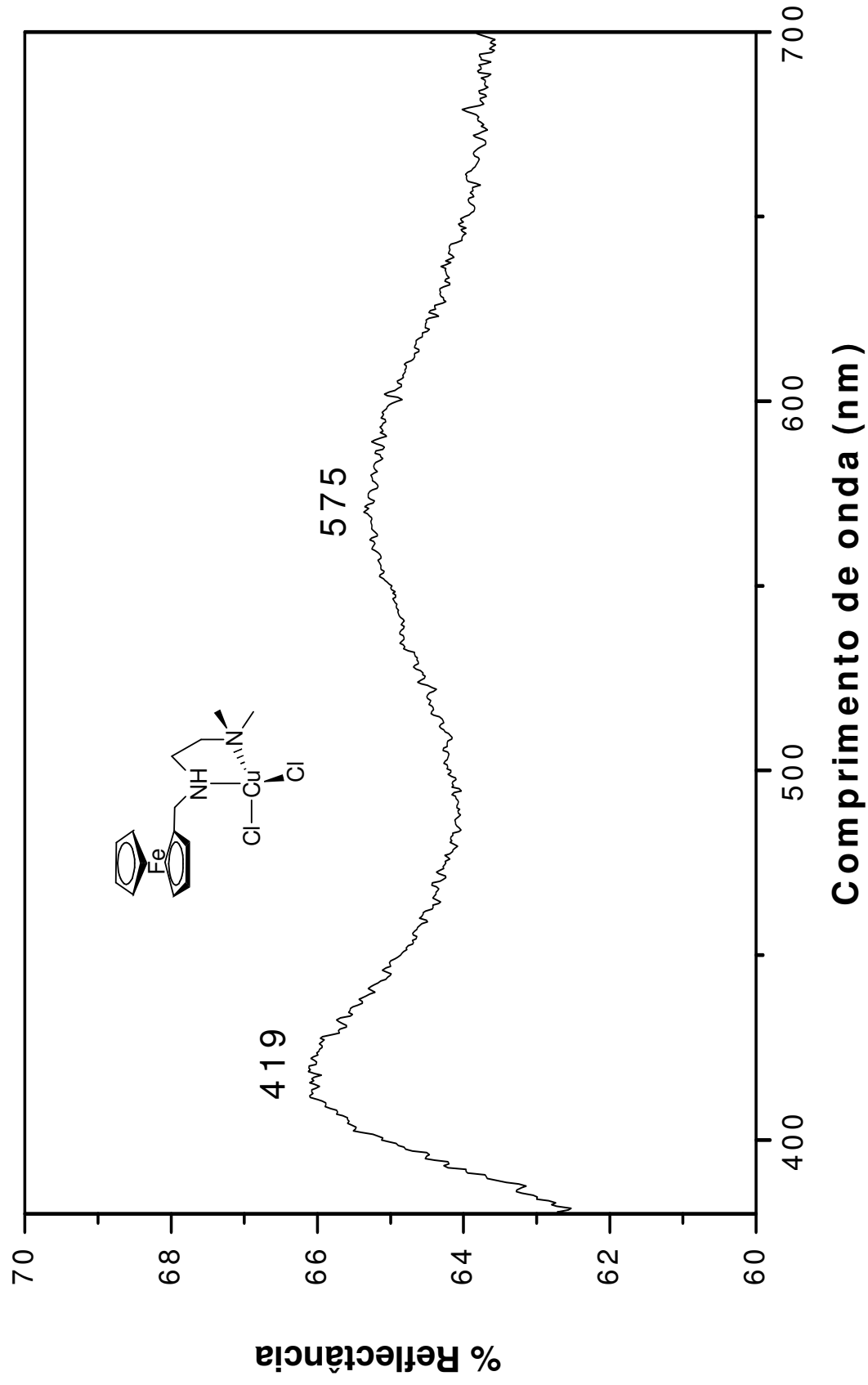


Figura 23 – Reflectância difusa de [Cu(L8)Cl₂].

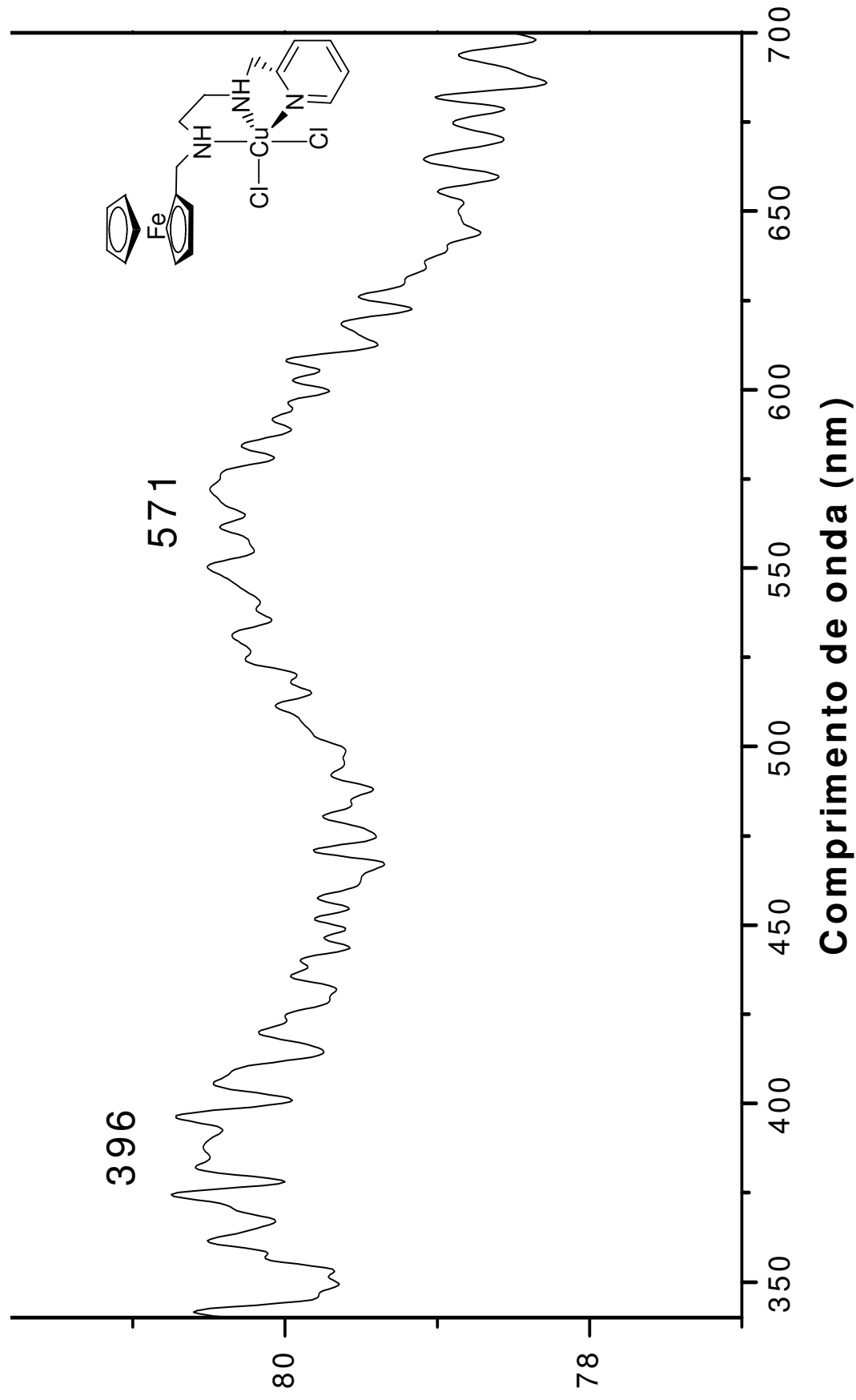


Figura 24 – Reflectância difusa de [Cu(L9)Cl₂].

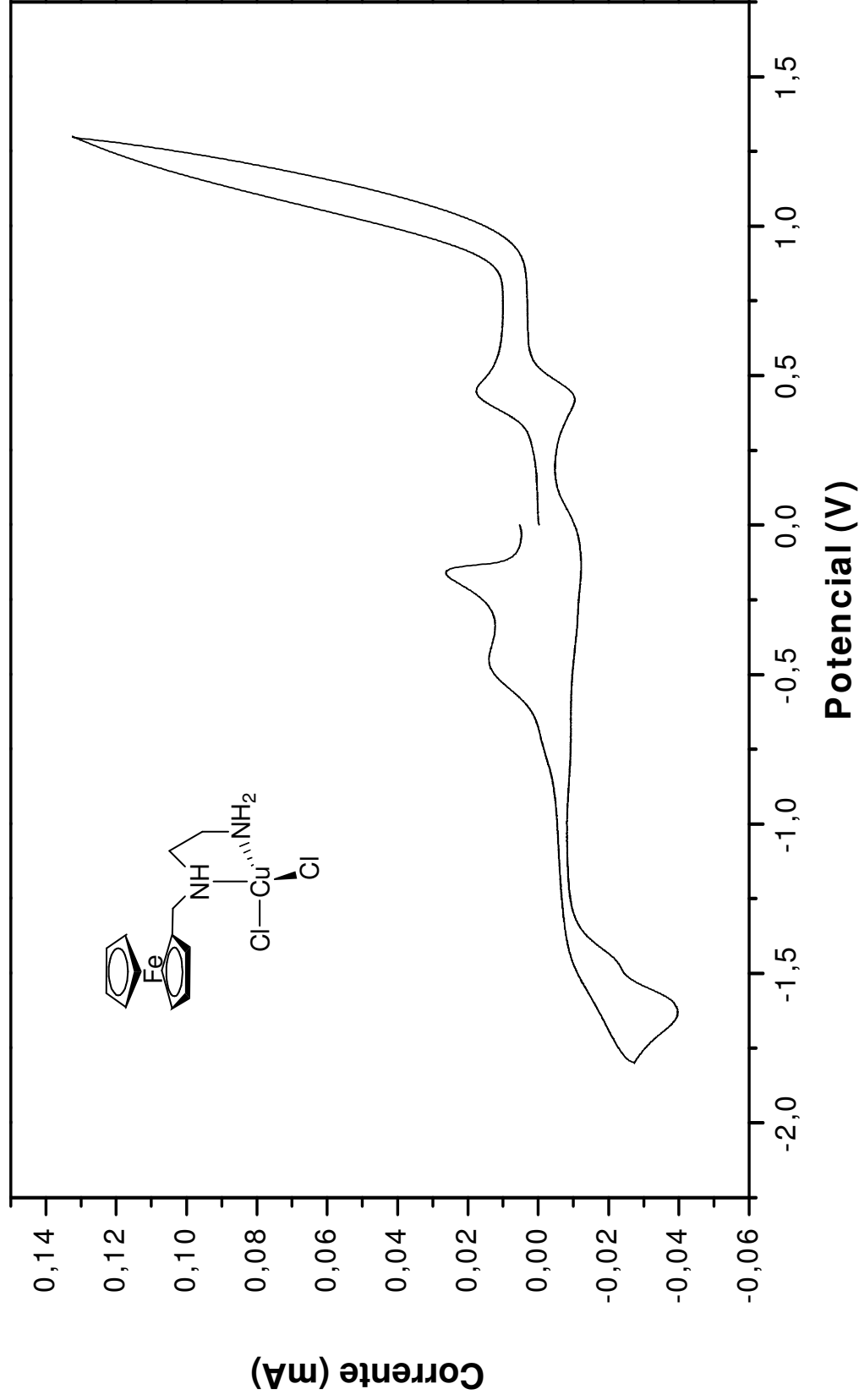


Figura 25 – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, em DMSO (100 mV).

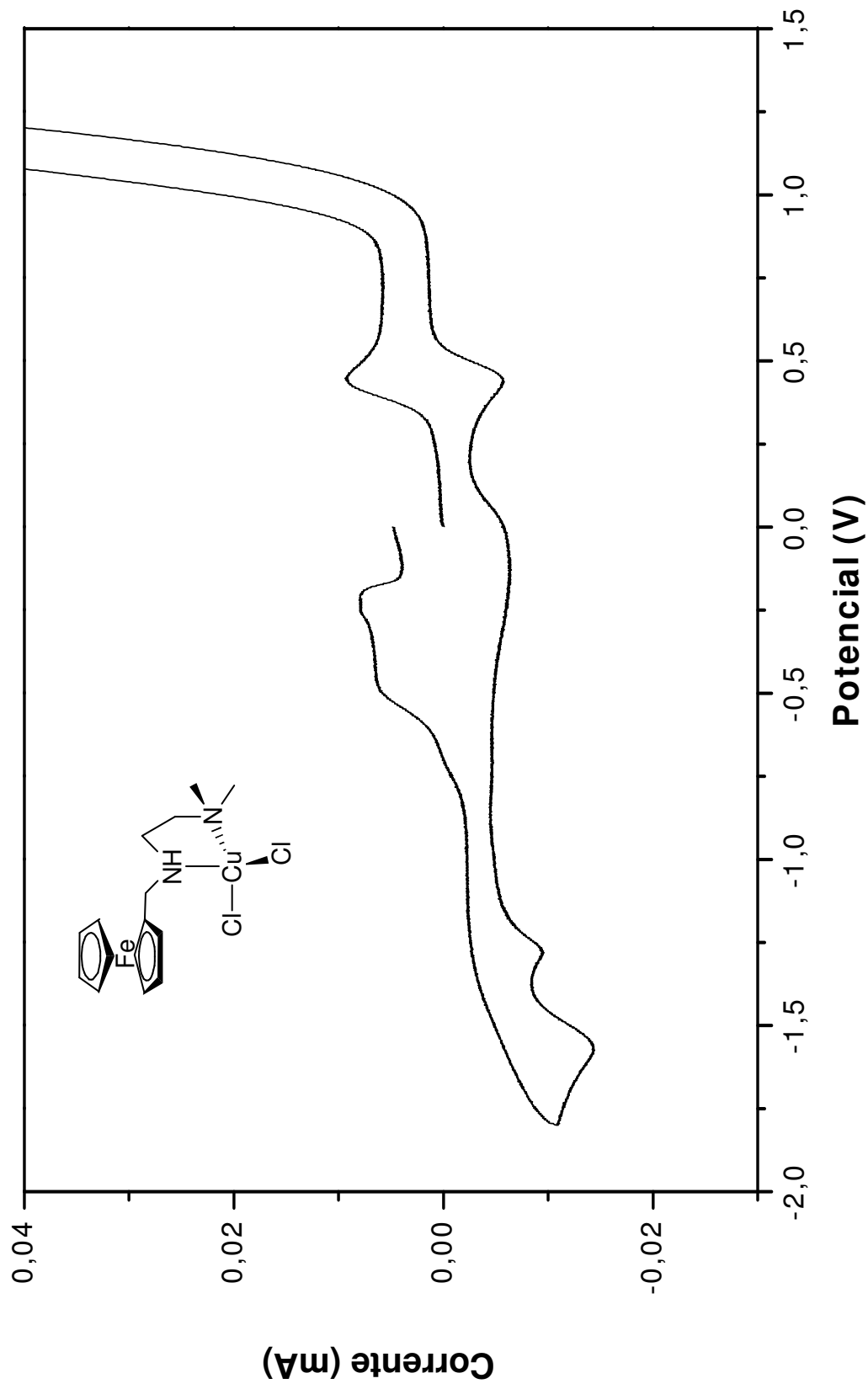


Figura 26 – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L}8)\text{Cl}_2]$, em DMSO (100 mV).

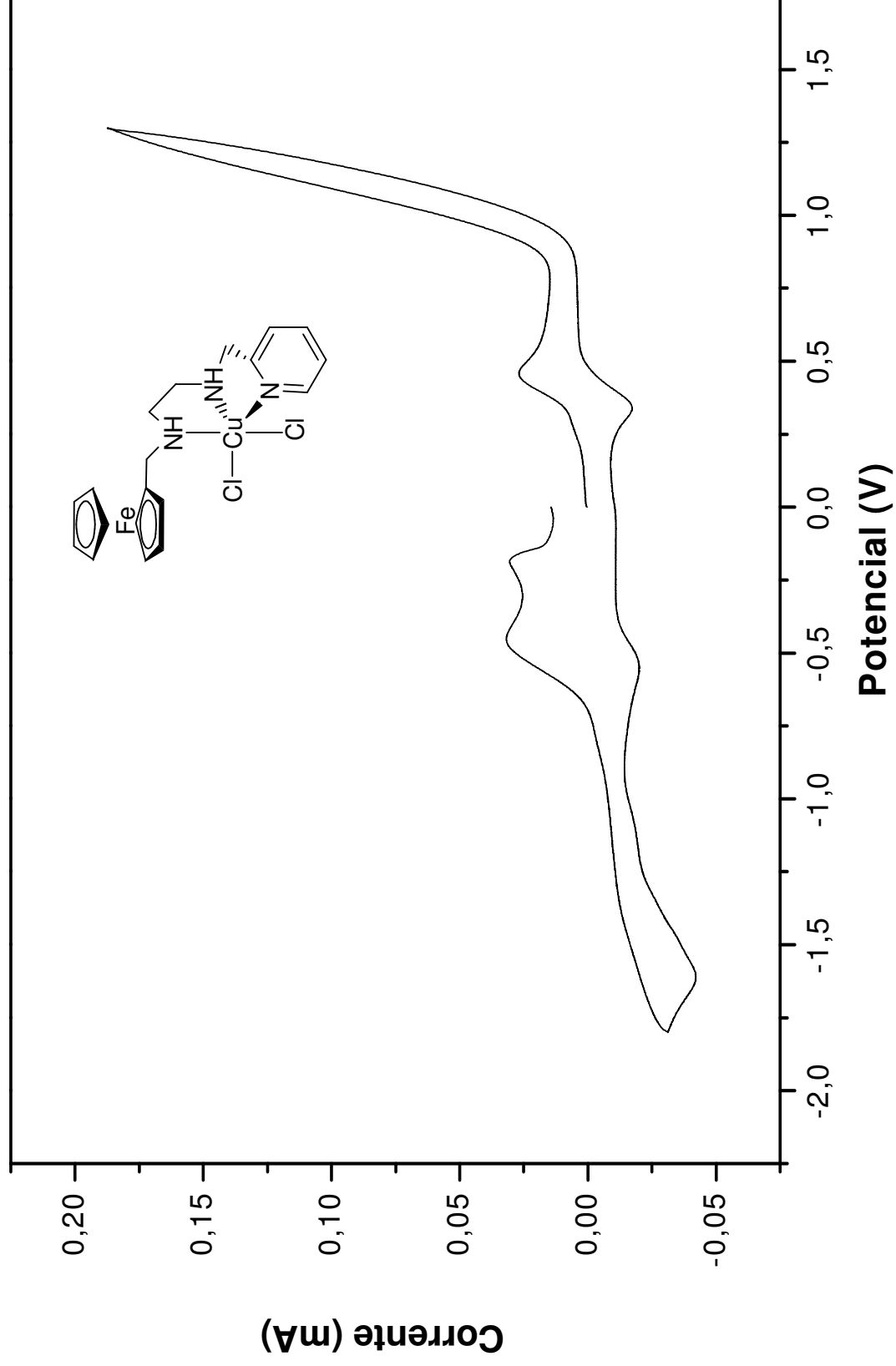


Figura 27 – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L}9)\text{Cl}_2]$, em DMSO (100 mV).

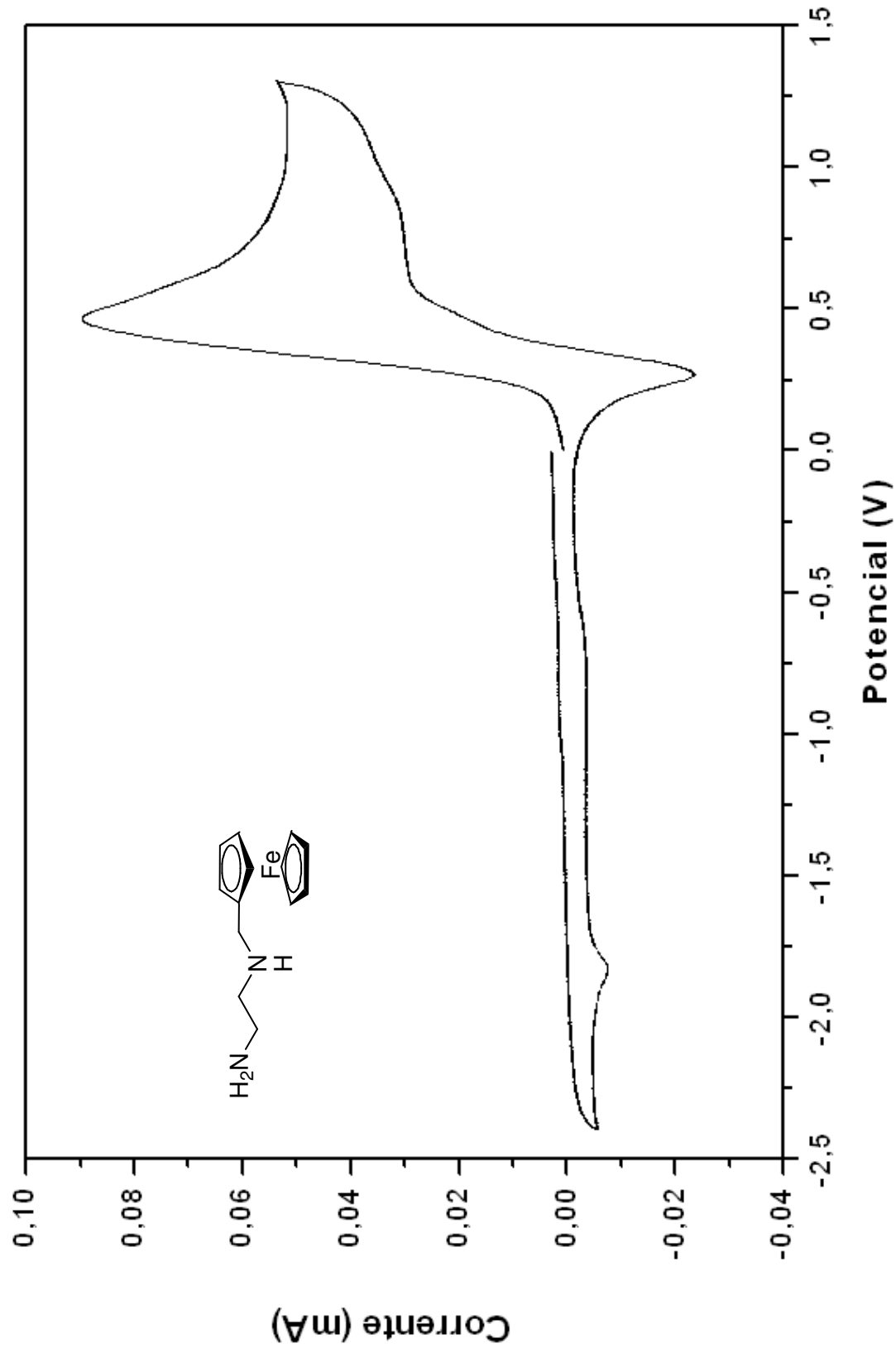


Figura 28 – Voltamograma cíclico de 7, em DMSO (100 mV).

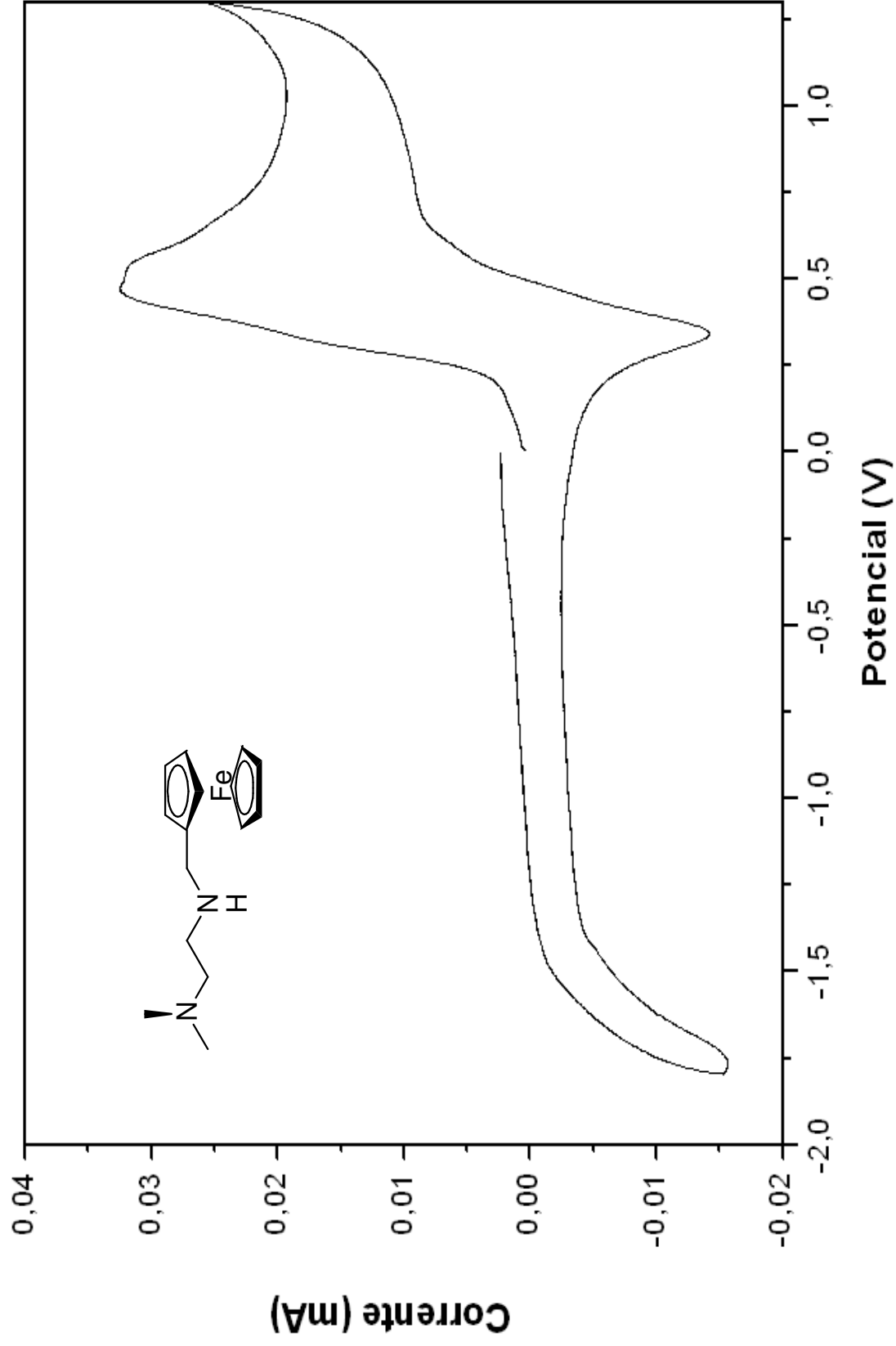


Figura 29 – Voltamograma cíclico de **8**, em DMSO (100 mV).

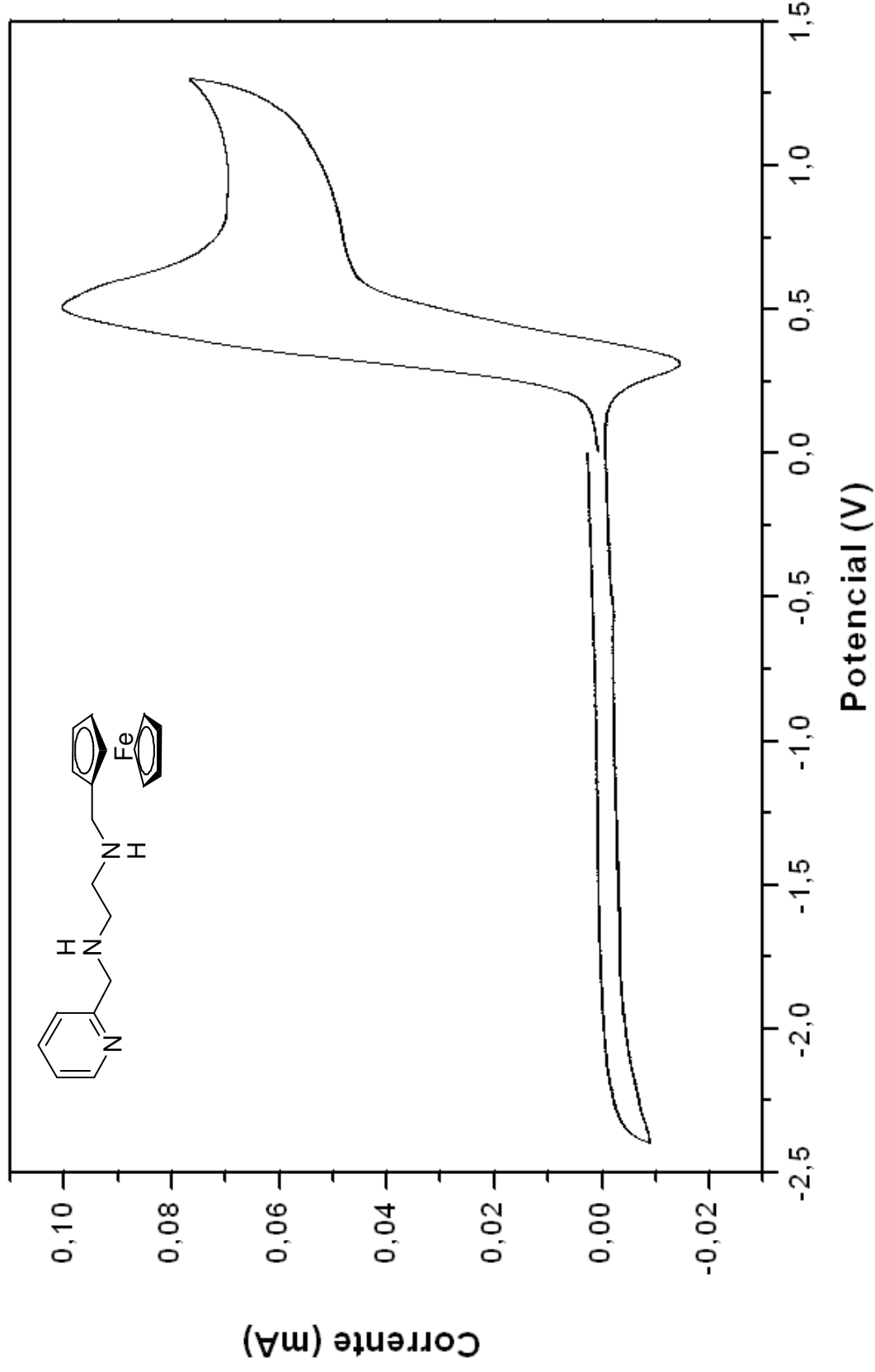


Figura 30 – Voltamograma cíclico de **9**, em DMSO (100 mV).

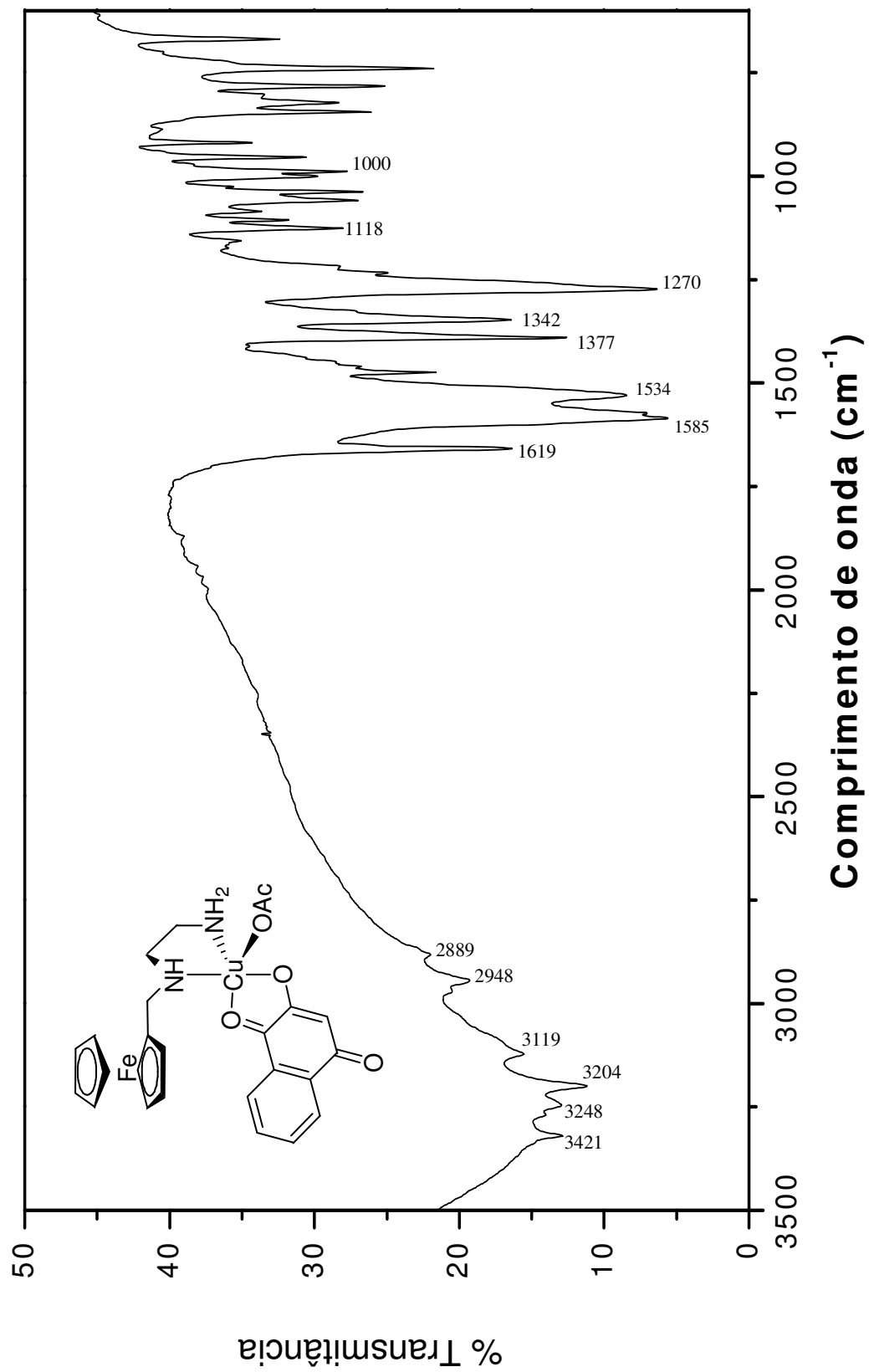


Figura 31 – Espectro no IV de [Cu(L7)(L10)OAc].

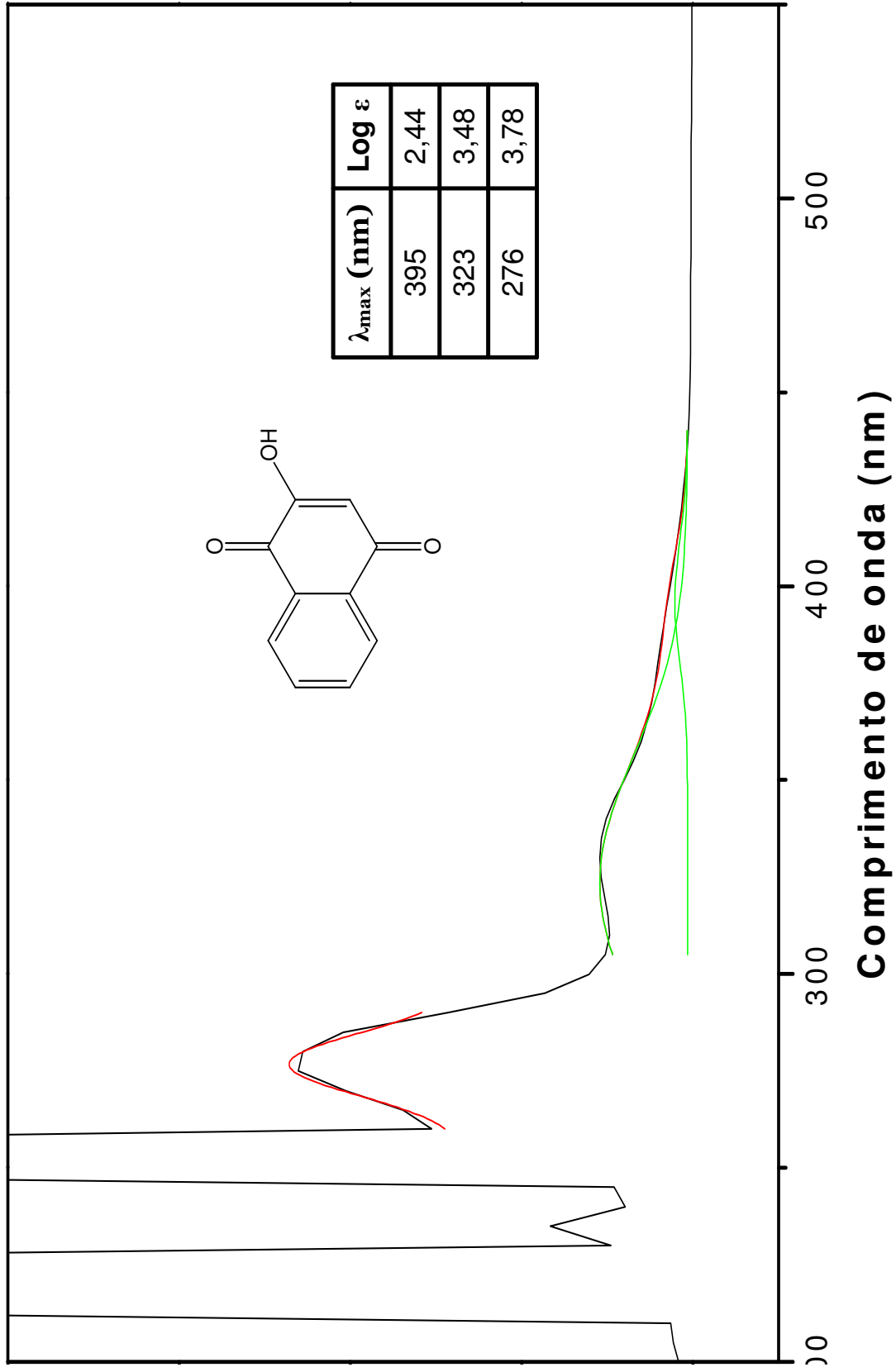


Figura 32 – Espectro no UV-vis de **10**, em DMSO.

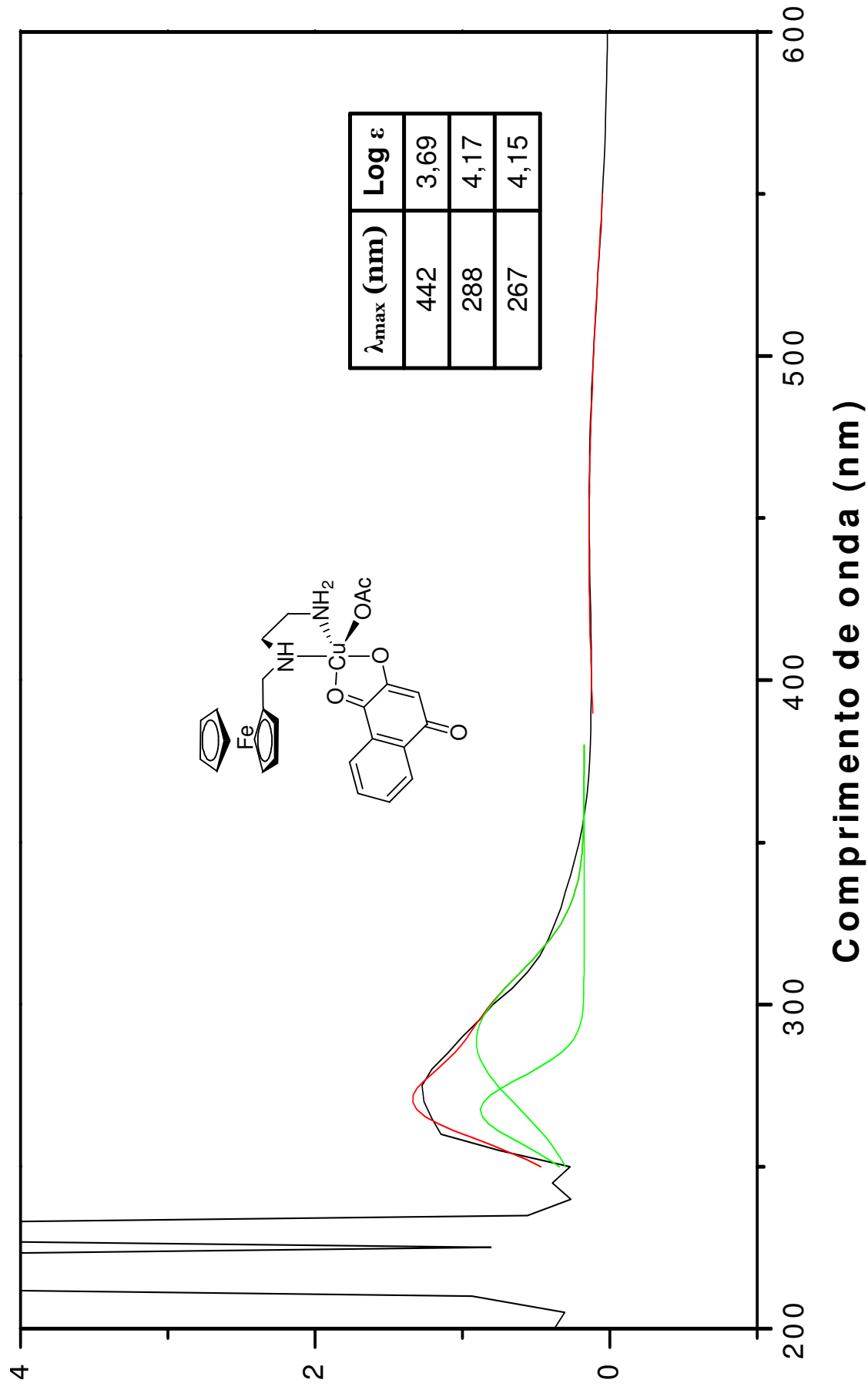


Figura 33 – Espectro no UV-vis de $[Cu(L2)(L6)OAc]$, em DMSO.

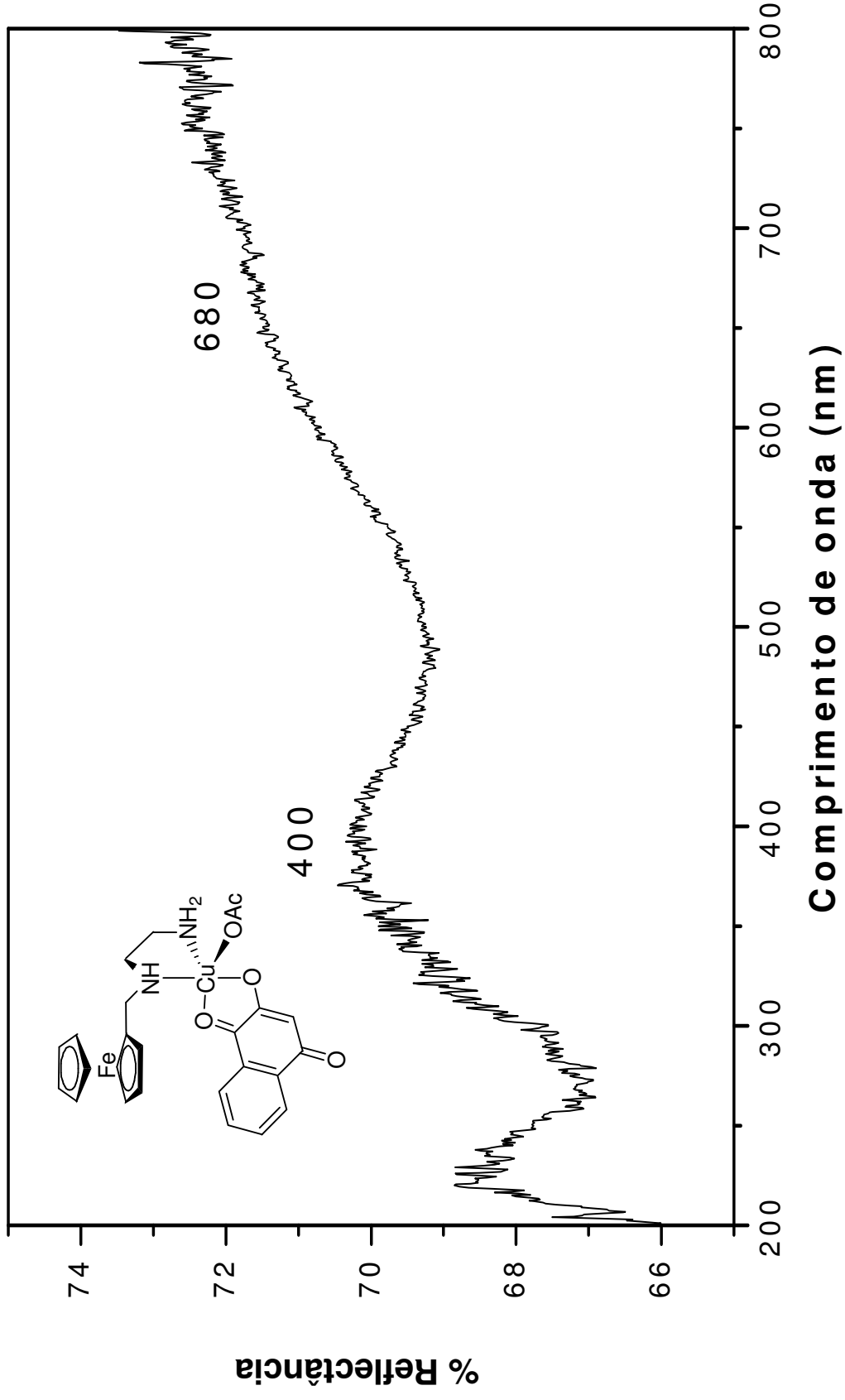


Figura 34 – Reflectância difusa de [Cu(L7)(L10)OAc].

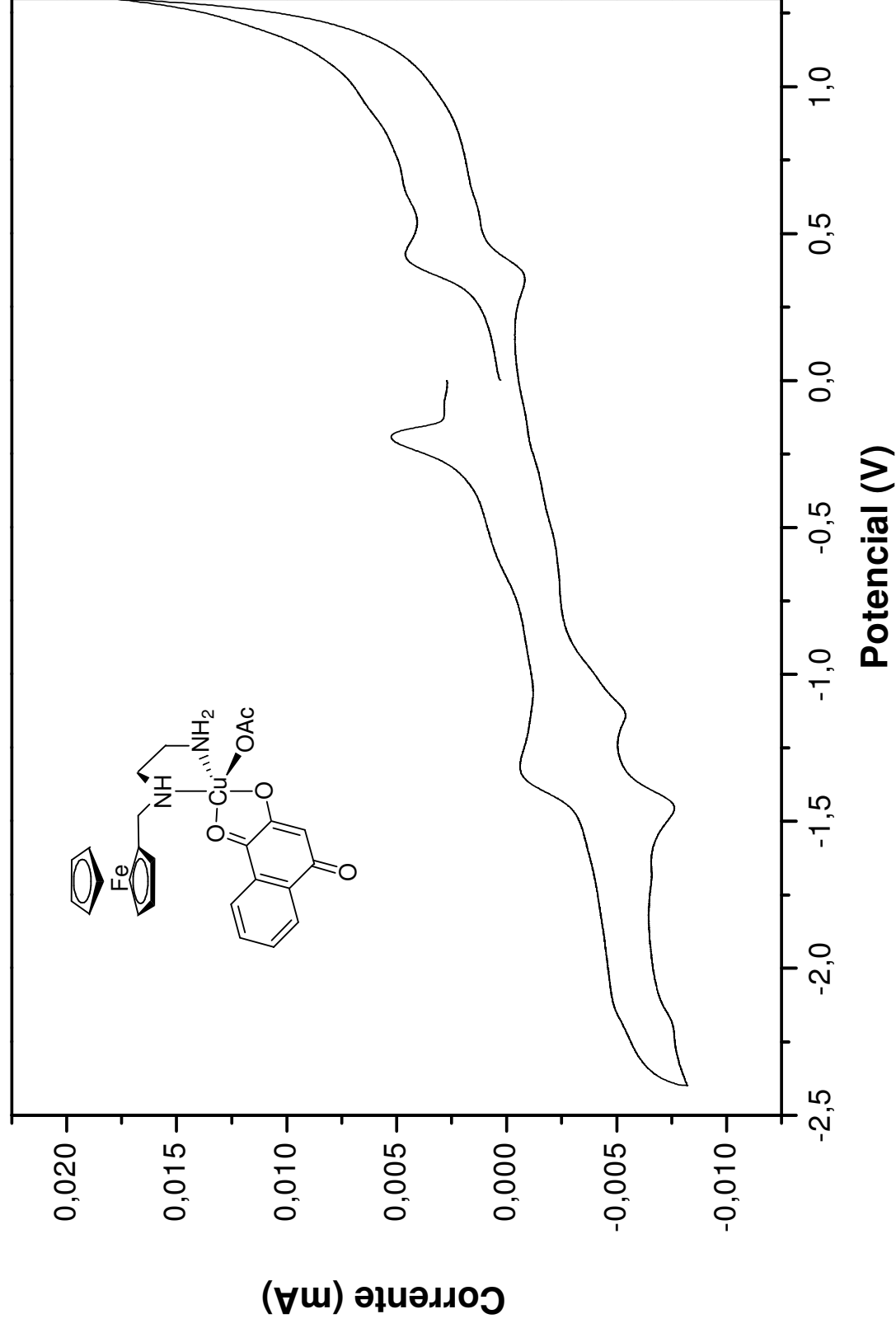


Figura 35 – Voltamograma cíclico de $[\text{Cu}(\text{L}2)(\text{L}6)\text{OAc}]$, em DMSO (100 mV).

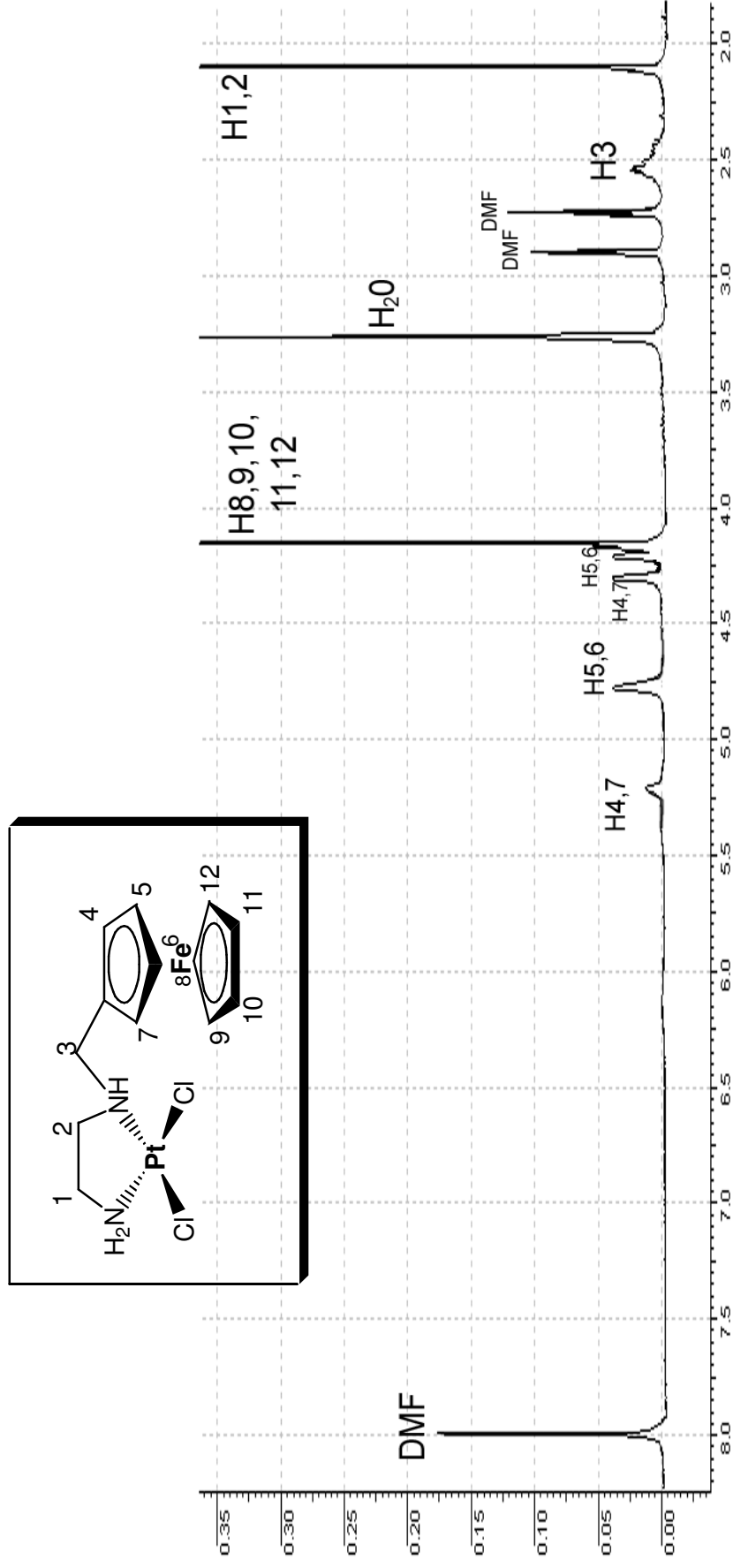


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H de $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{L7})\text{Cl}_2]$, em DMF-d_7 .

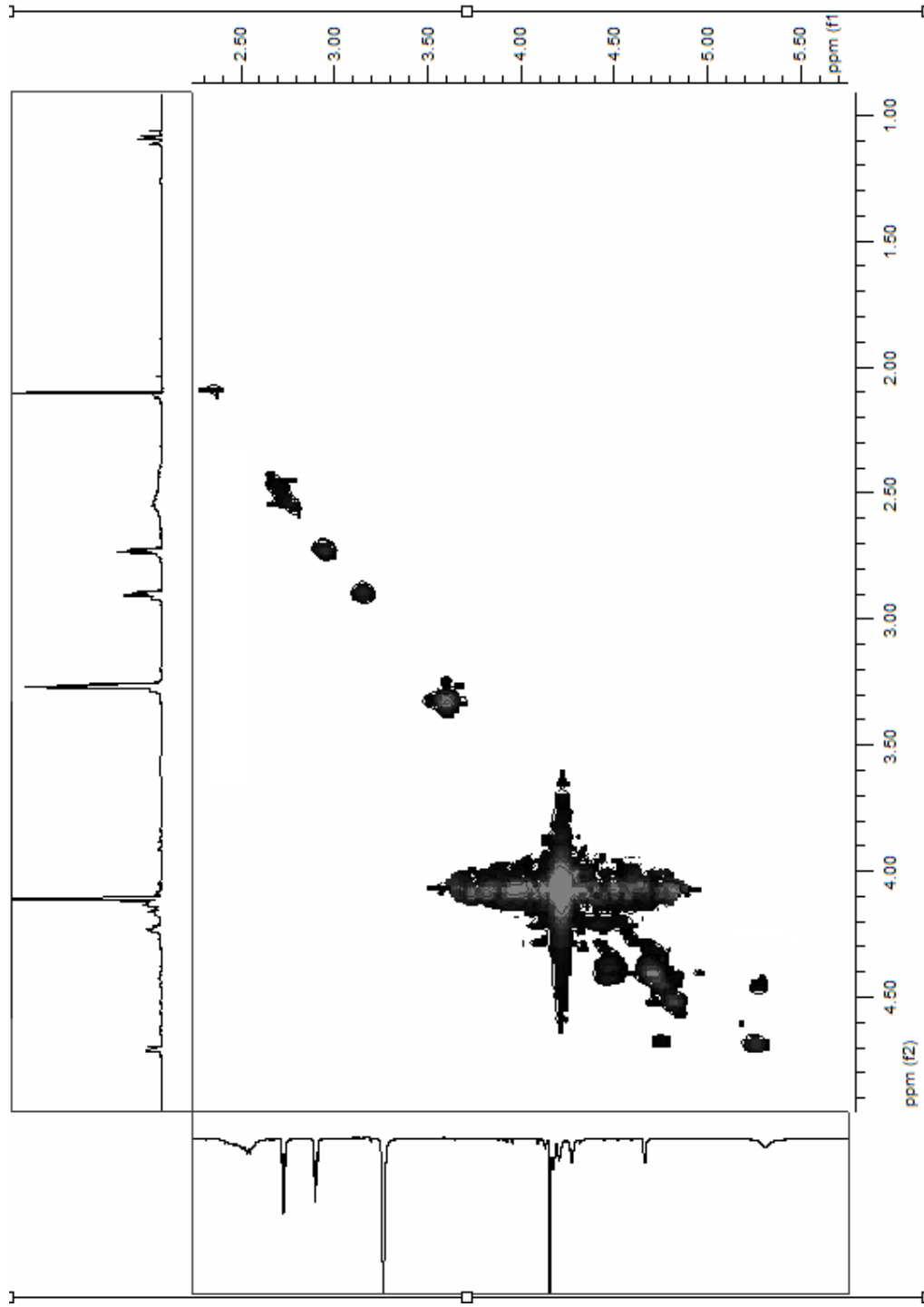


Figura 37 – COSY de *cis*-[Pt(L7)Cl₂], em DMF-d₇.

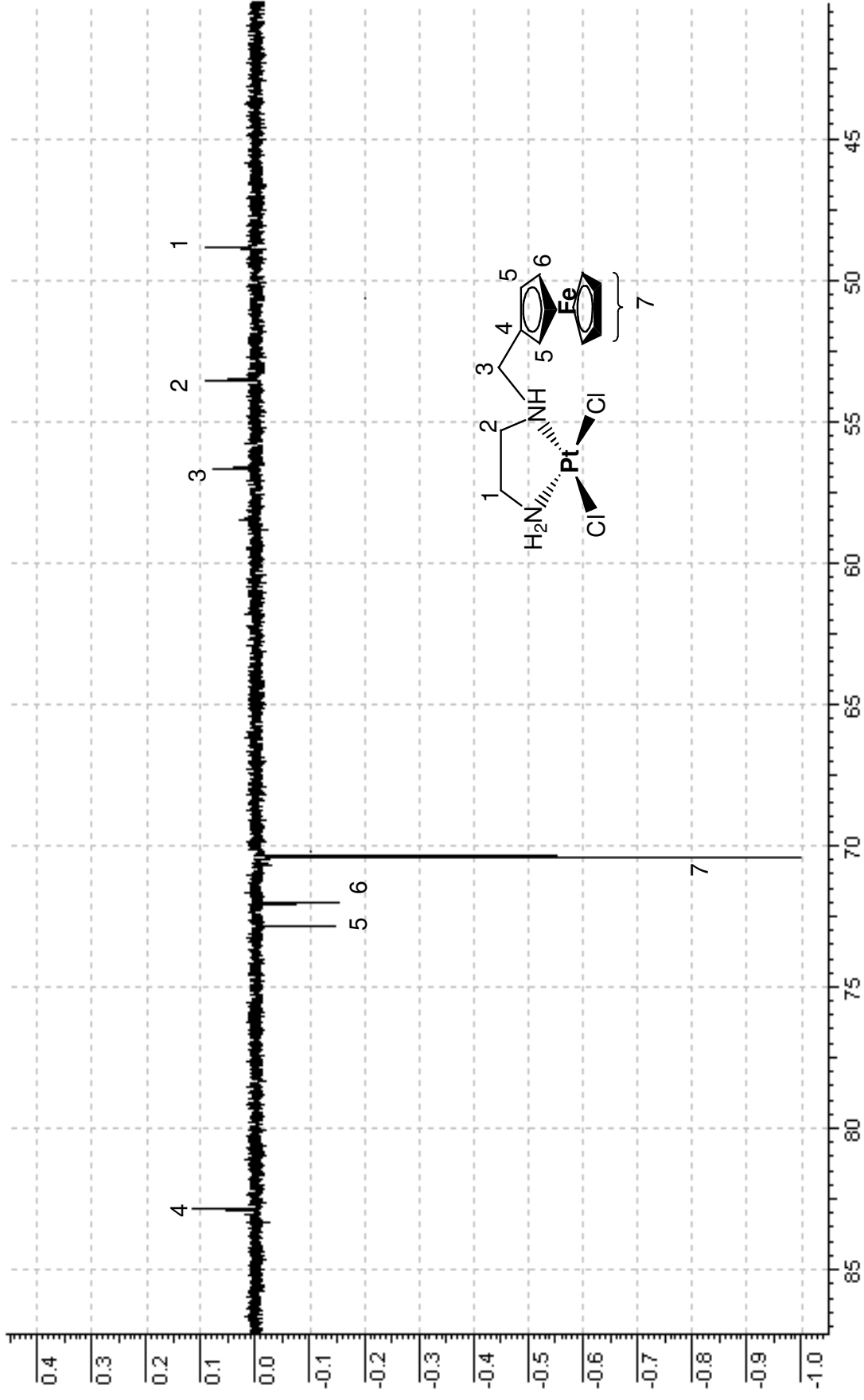


Figura 38 – Espectro APT de *cis*-[Pt(L7)Cl₂], em DMF-d₇.

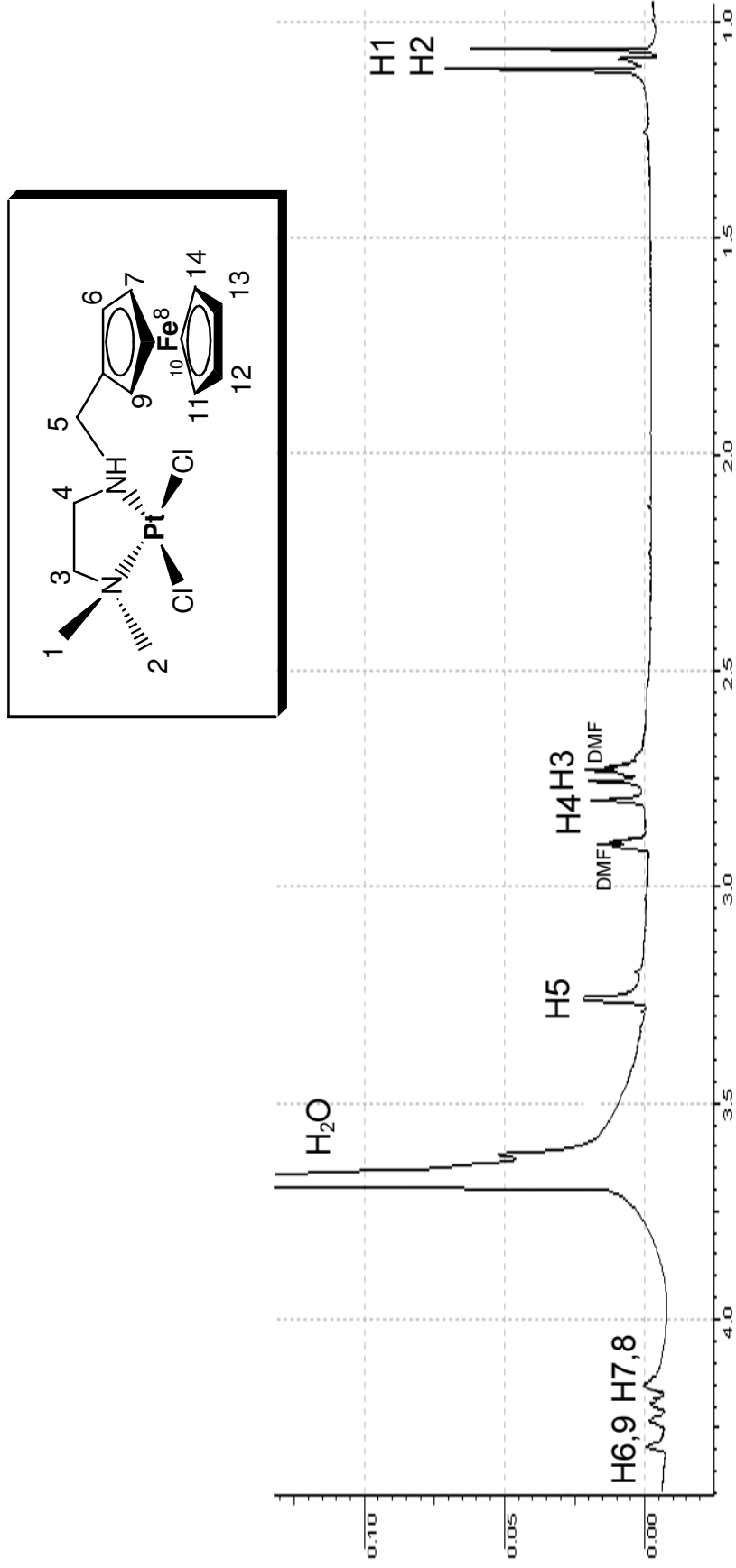


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H de $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{L8})\text{Cl}_2]$, em DMF-d_7 .

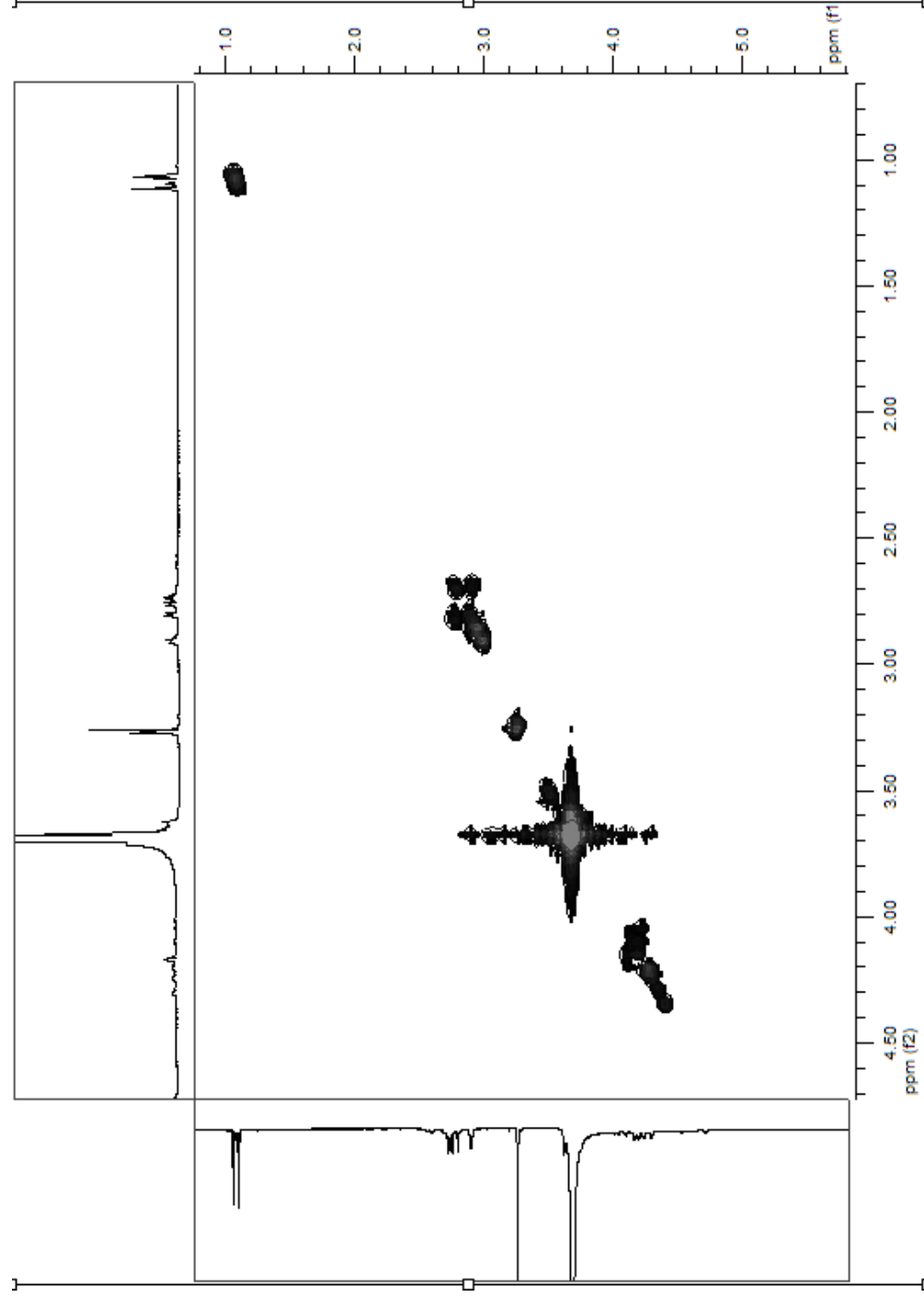


Figura 40 – COSY de *cis*-[Pt(L8)Cl₂], em DMF-d⁷.

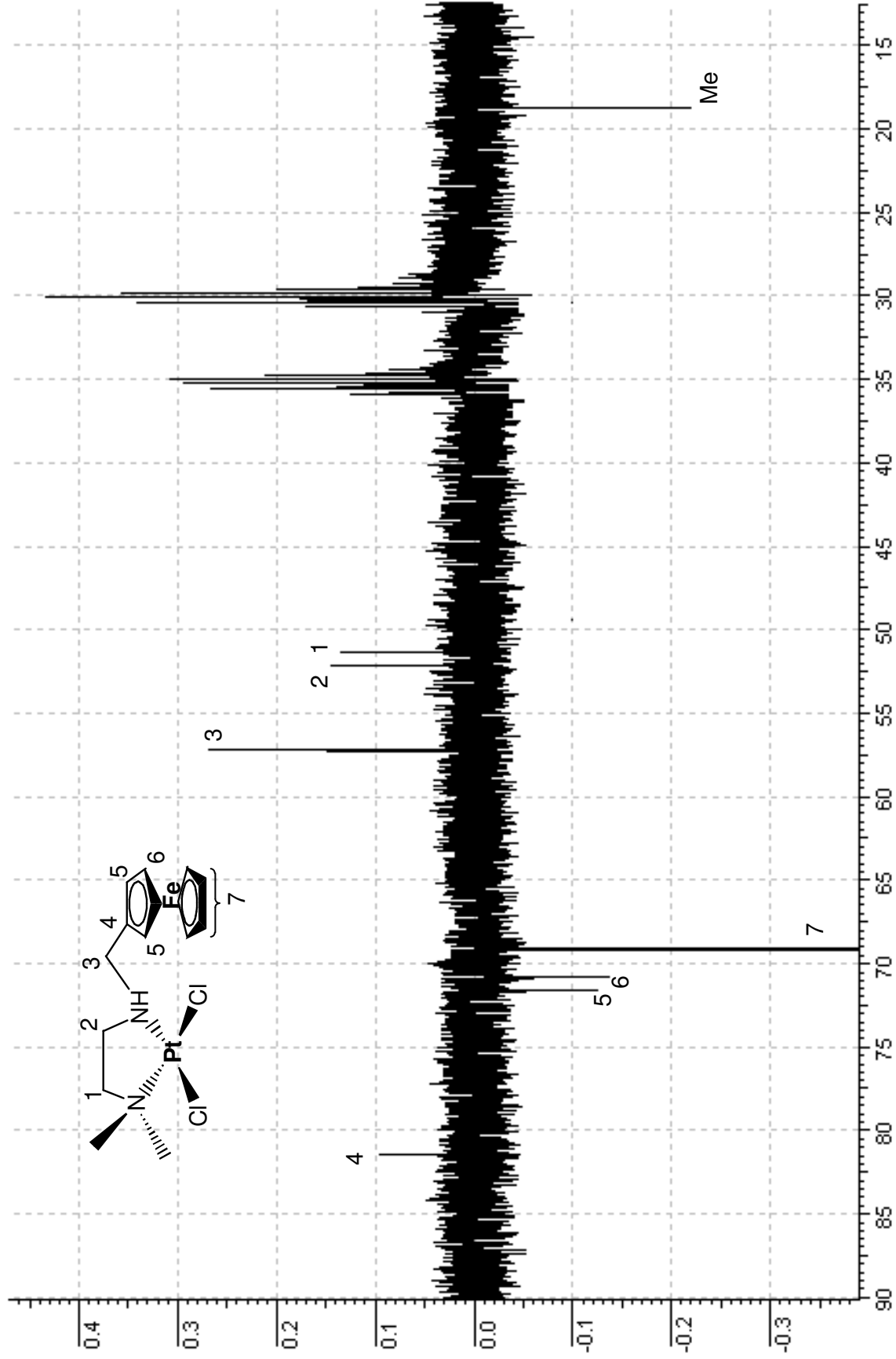


Figura 41 – Espectro APT de *cis*-[Pt(L8)Cl₂], em DMF-d₇.

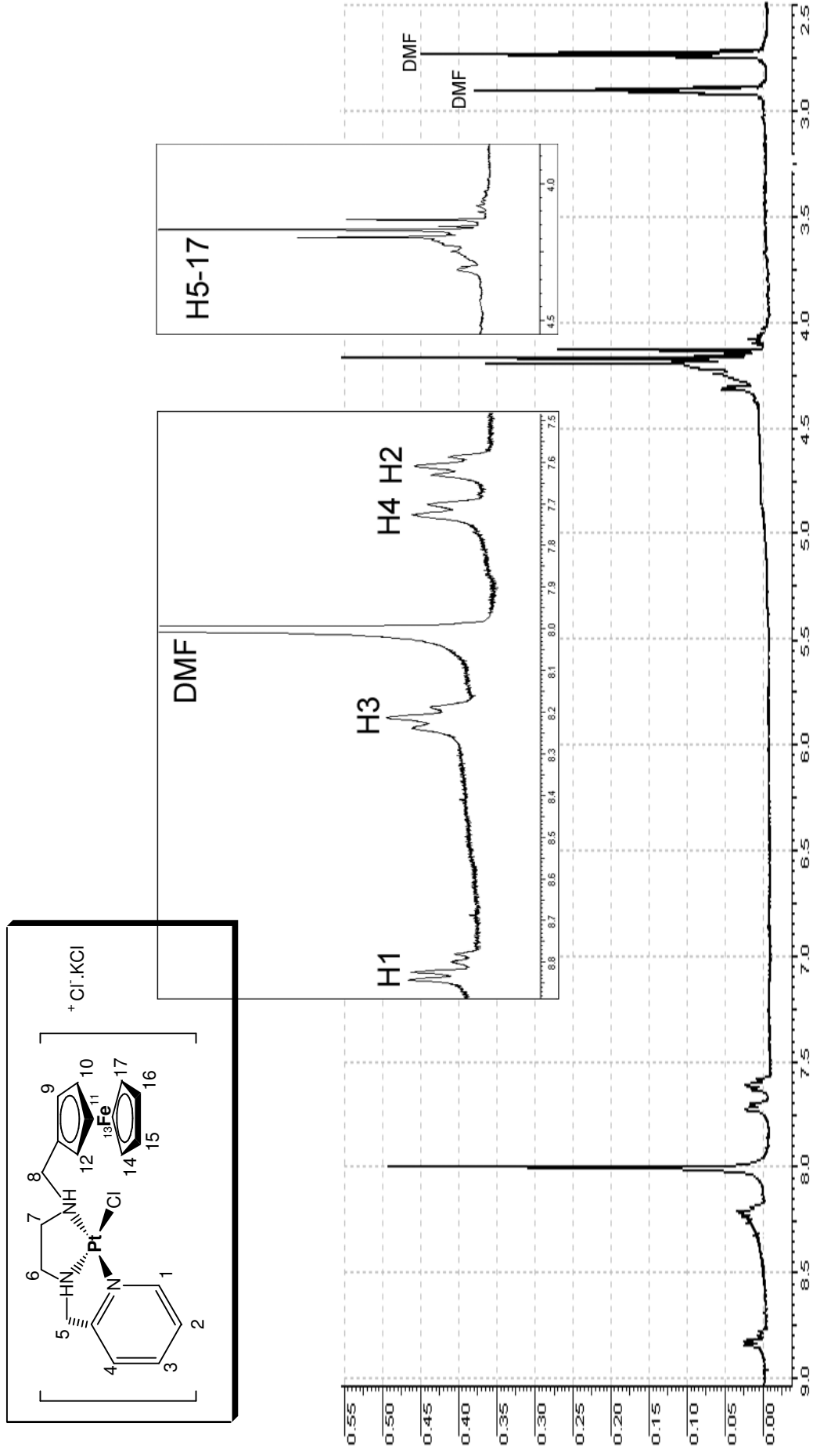


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H de $[\text{Pt}(\text{L}9)\text{Cl}]\text{Cl}\cdot\text{KCl}$, em DMF-d_7 .

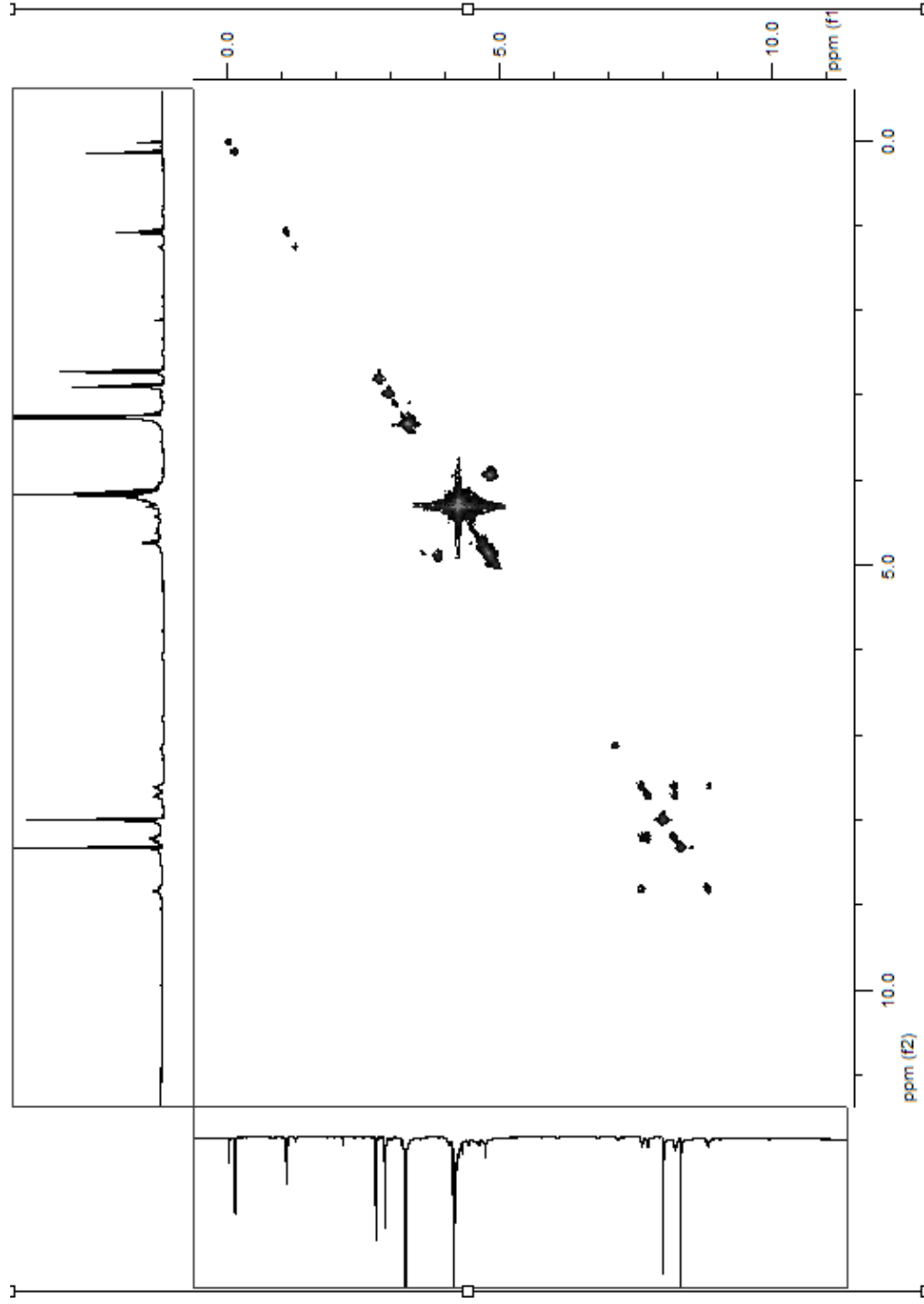


Figura 43 – COSY de $[\text{Pt}(\text{L9})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot \text{KCl}$, em DMF-d^7 .

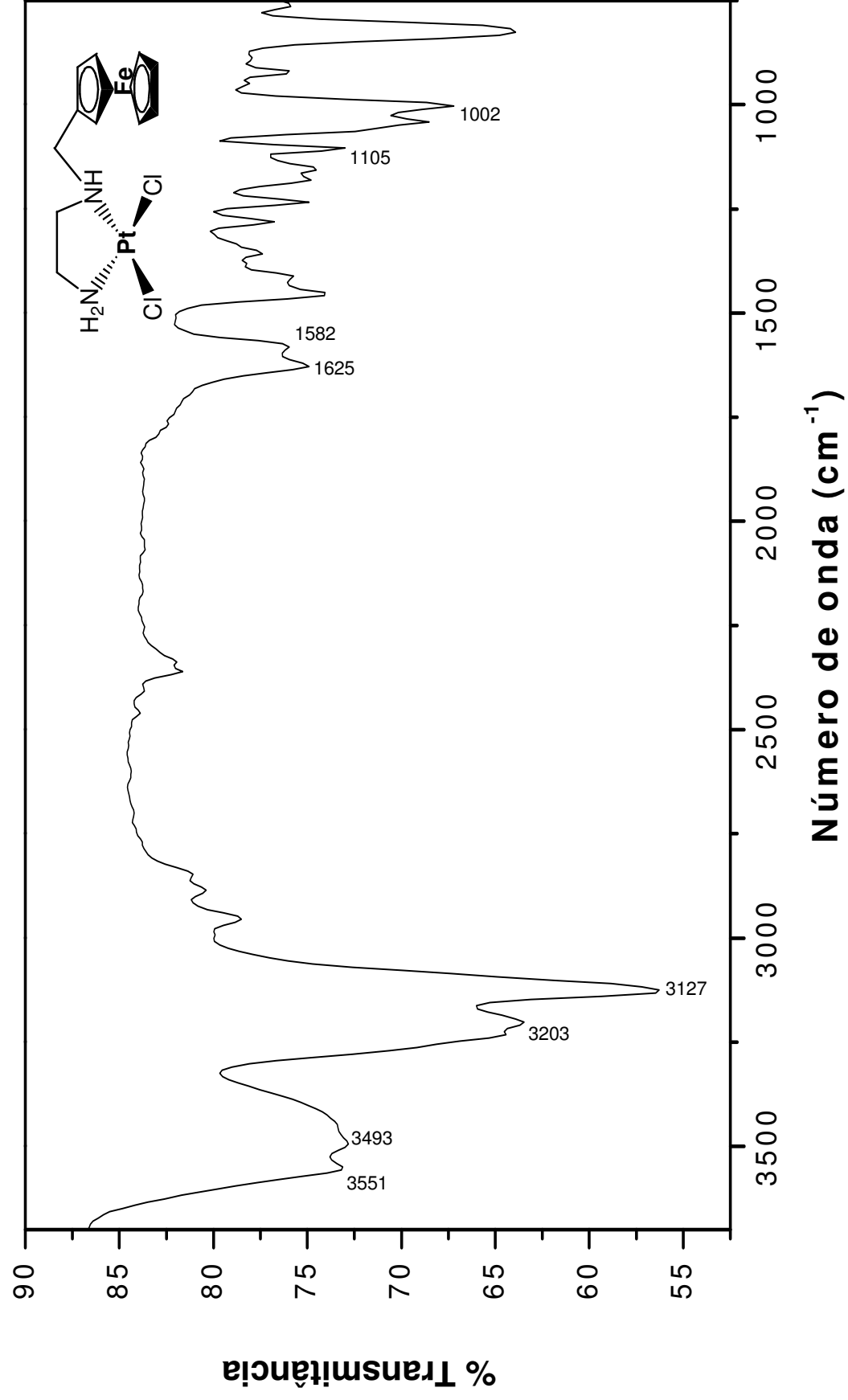


Figura 45– Espectro no IV de *cis*-[Pt(L7)Cl₂].

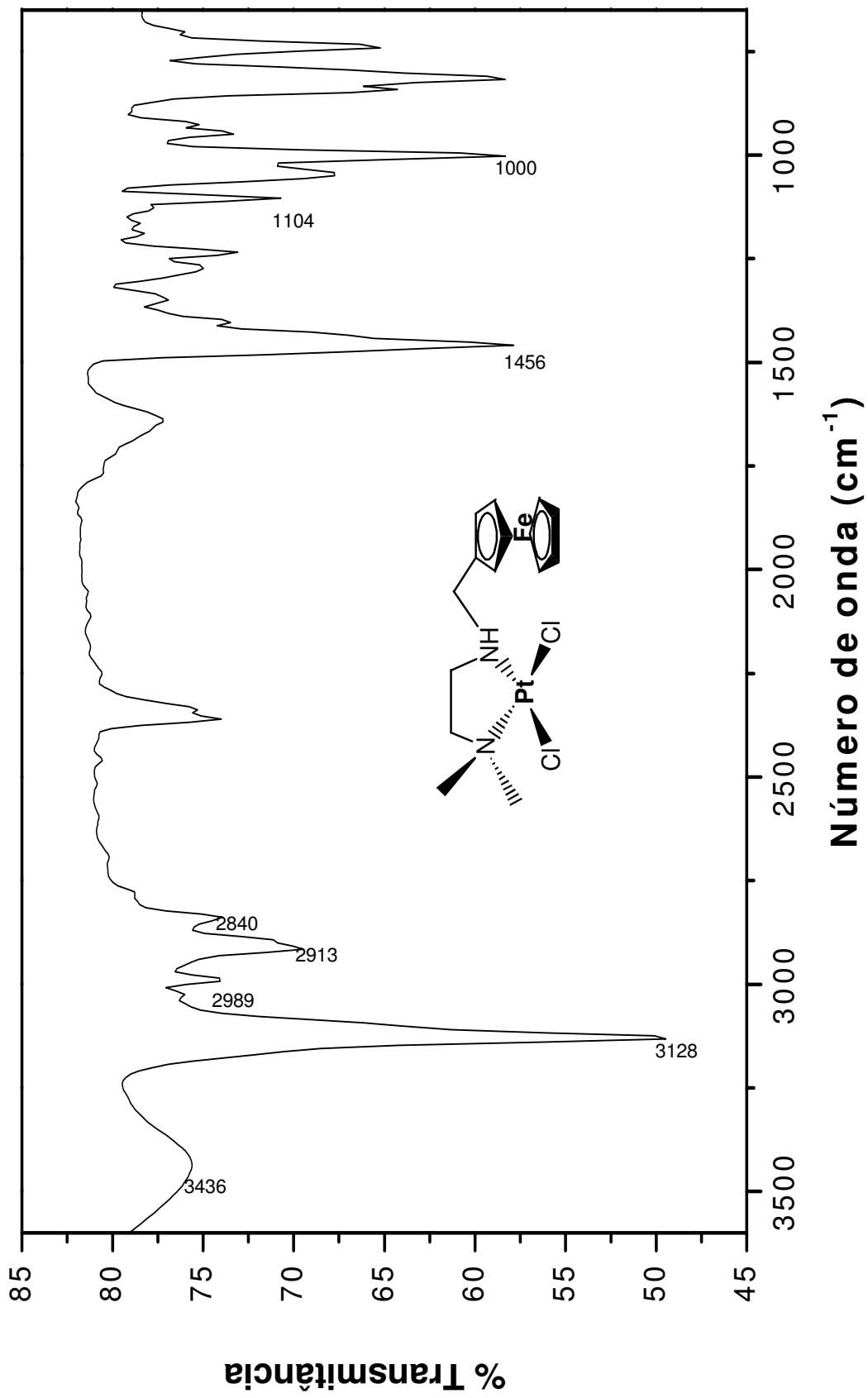


Figura 46 – Espectro no IV de *cis*-[Pt(L8)Cl₂].

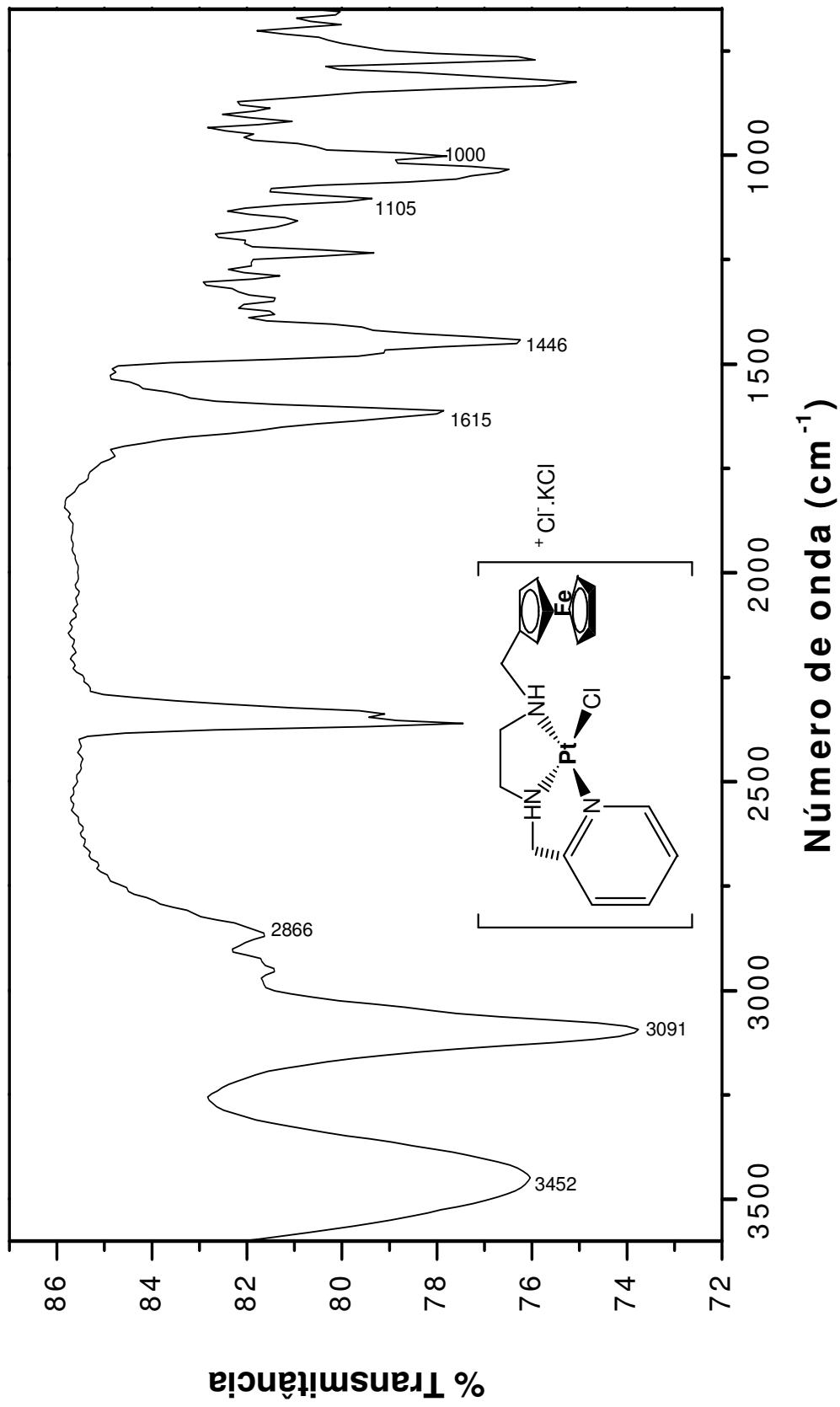


Figura 47 – Espectro no IV de [Pt(L9)Cl]Cl.KCl.

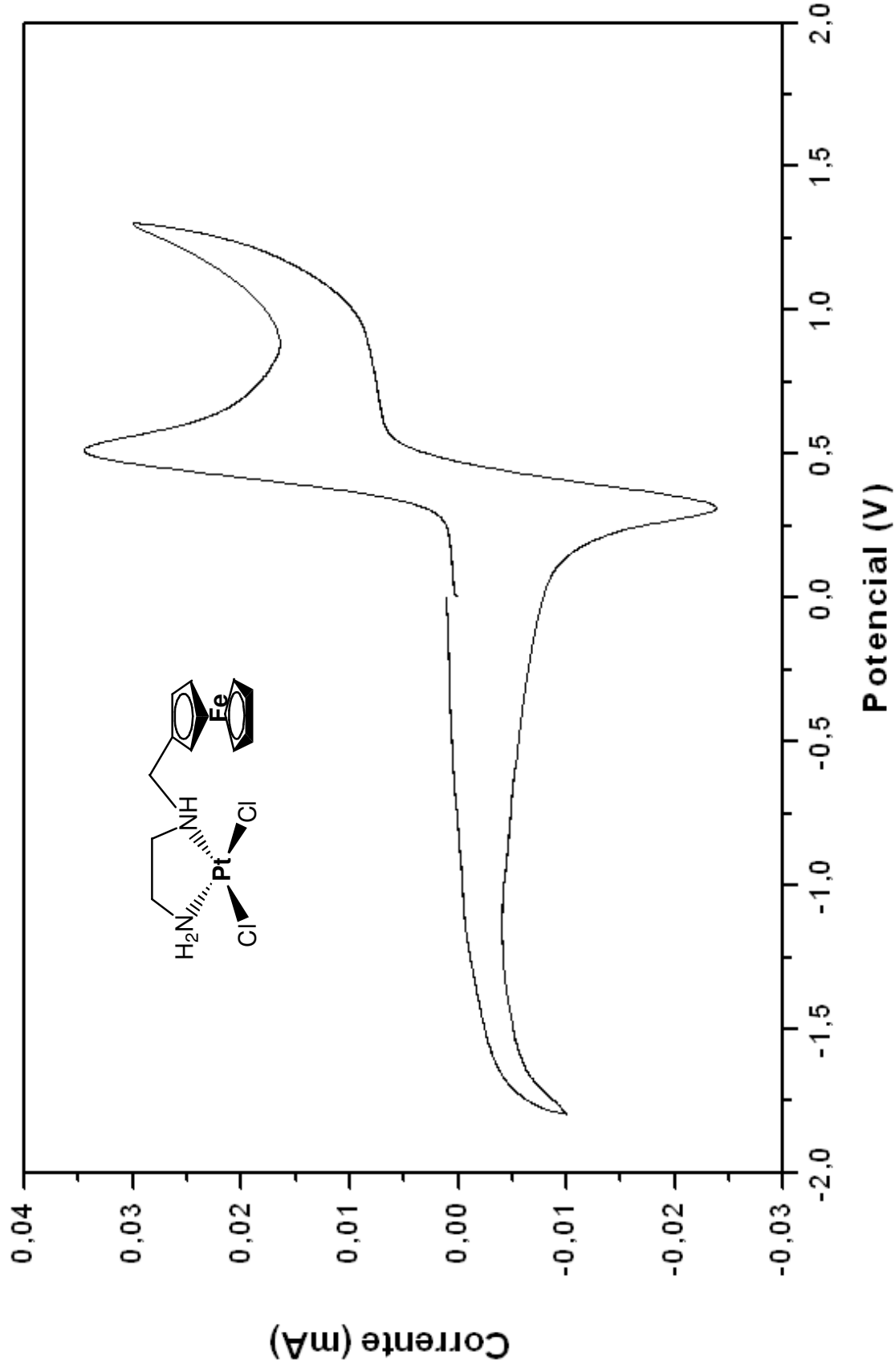


Figura 48 – Voltamograma cíclico de $cis\text{-[Pt(L7)Cl}_2\text{]}$, em DMSO (100 mV).

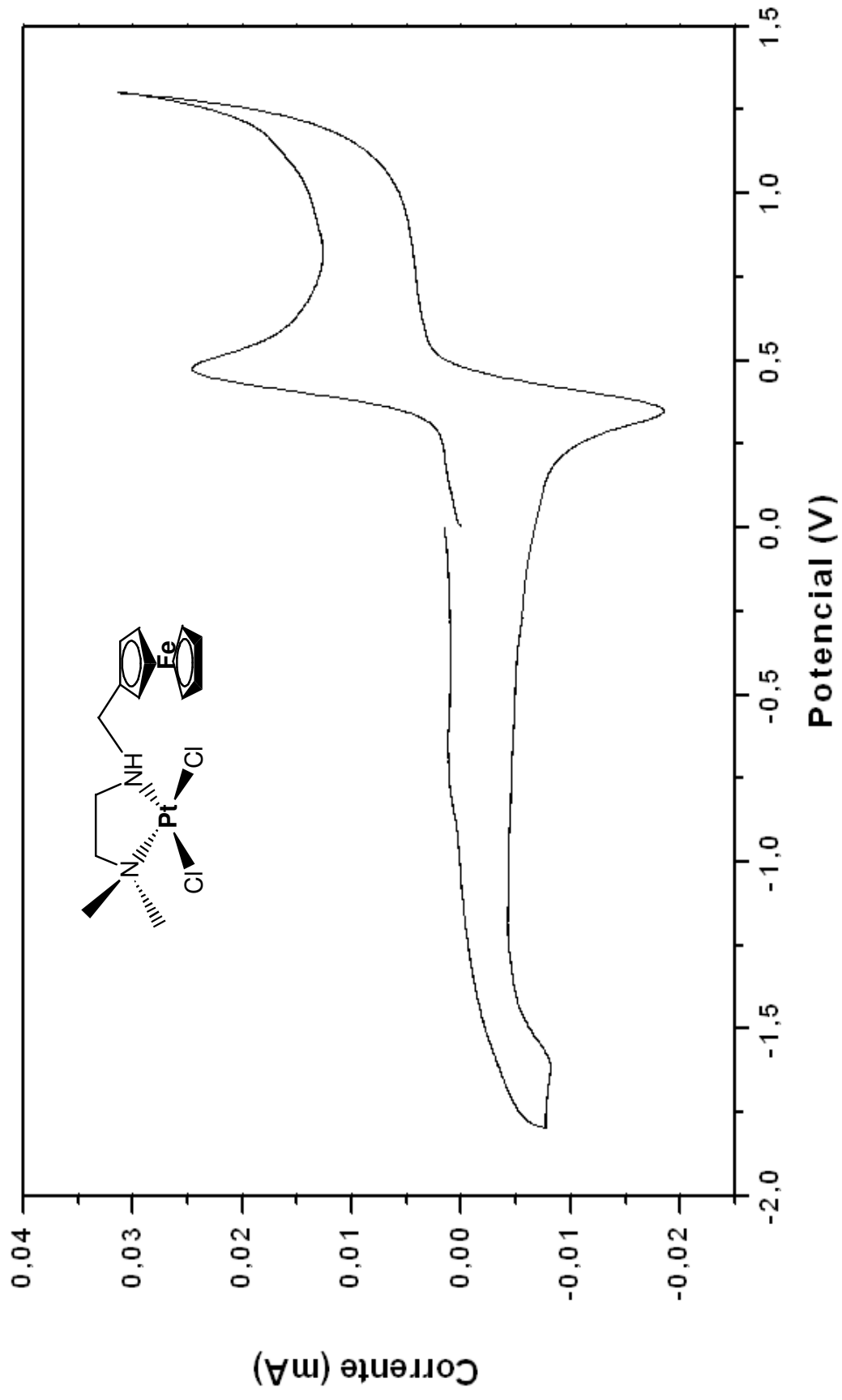


Figura 49 – Voltamograma cíclico de *cis*-[Pt(L8)Cl₂], em DMSO (100 mV).

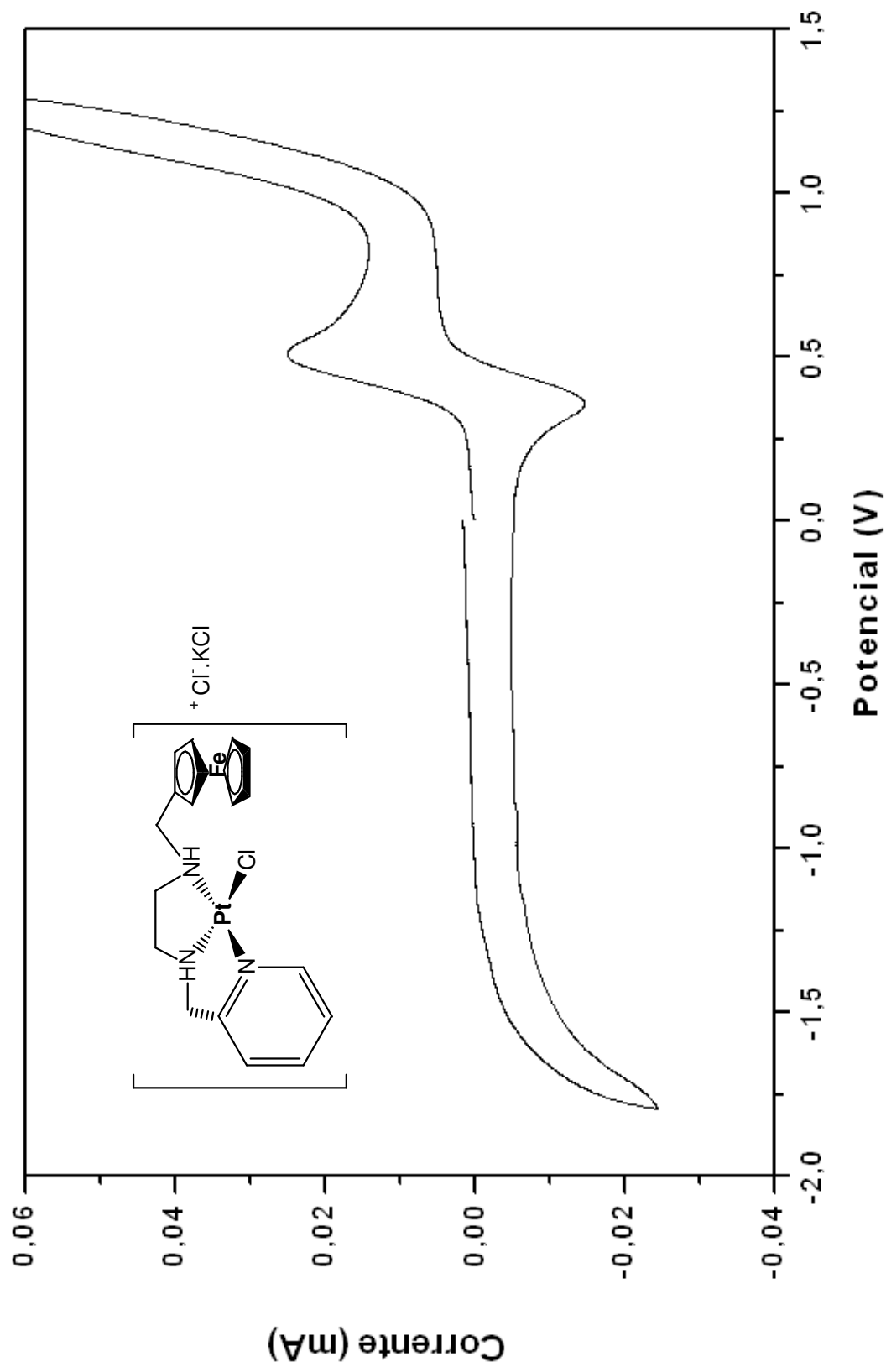


Figura 50 – Voltamograma cíclico de *cis*-[Pt(L9)Cl]Cl.KCl, em DMSO (100 mV).

ANEXO II

ASPECTOS EXPERIMENTAIS DA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE [Cu(L9)Cl₂].

Foi utilizada na medida, amostra monocristalina em forma de prisma regular, crescida pela técnica de evaporação lenta em solução de metanol, com arestas de aproximadamente 0,2 mm e de coloração verde escuro.

A redução dos dados foi realizada com o pacote de programas de conversão de imagens em difratograma COLLECT¹. Os parâmetros de rede foram calculados com o programa DIRAX² a partir do refinamento, por métodos de mínimos quadrados, de todas as reflexões medidas. Ao todo 37227 reflexões foram medidas com completeza em $\theta = 26,50$ melhor que 99,79%. Os parâmetros finais de ajuste foram: $R1 = 0,0323$ para todas as 4617 reflexões únicas ($Rint = 0.0528$) e $R1 = 0,0323$, $wR2 = 0,0856$, $GOF = 0,742$ para 4617 reflexões únicas $I > 2\sigma(I)$. A estrutura foi resolvida por Método Direto usando o programa SHELXS³. As posições de todos os átomos foram encontradas pela análise de mapas de diferença de Fourier consecutivos. O refinamento estrutural foi feito usando o programa SHELXL³ baseado em F^2 por método de mínimos quadrados. Além disso, foi encontrada uma molécula de solvente (metanol) no cristal por molécula de complexo.

Os átomos de hidrogênio foram adicionados à estrutura segundo o modelo *riding model*⁴ no qual nem suas coordenadas nem seus ADPs são refinados.

¹ COLLECT, Enraf-Nonius, Nonius BV, Delft, *The Netherlands*, 1997.

² Duisenberg, A.J.M. *J. Appl. Cryst.* **1992**, 25, 92.

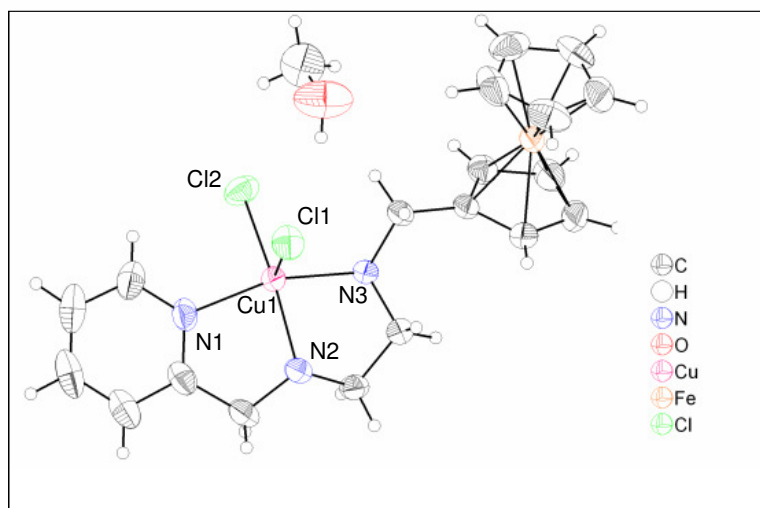
³ Sheldrick, G.M. & Schneider, T.R. *Methods Enzymol.* **1997**, 277, 319.

⁴ Johnson, C.K. *Crystallographic Computing*, edited by F. R. Ahmed, **1970**. Copenhagen: Munksgaard

Tabela 1. Dados estruturais e parâmetros de refinamento $C_{20}H_{25}Cl_2CuFeN_3O$ - $[Cu(L9)Cl_2]$

Fórmula	$C_{20}H_{25}Cl_2CuFeN_3O$	
Peso molecular	513,73 (UMA)	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo de Espaço	$P2_1/n$	
Parâmetros de rede	$a = 10,193(2)$ Å $b = 19,531(4)$ Å $c = 11,736(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 107,88(3)^\circ$ $\gamma = 90(3)^\circ$
Volume	$2223,6(8)$ Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	$1,535$ Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	$1,864$ mm ⁻¹	
F(000)	397,0	
Tamanho da amostra	$0,124 \times 0,564 \times 0,218$ mm ³	
Intervalo teta de medida	$3,12$ à $26,50^\circ$	
Índices de Miller	$-12 \leq h \leq 12,$ $-24 \leq k \leq 24,$ $-14 \leq l \leq 14$	
Número de reflexões coletadas	37227	
Número de reflexões independentes	4617 [R(int) = 0,0528]	
Completeza em teta = $26,37^\circ$	99,7 %	
Método de refinamento	Mínimos quadrados em F^2	
Dados / vínculos / parâmetros	4617 / 0 / 250	
GOF em F^2	0,742	
Fator R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0323,$ wR2 = 0,0856	
Fator R (todos os dados)	$R1 = 0,0556,$ wR2 = 0,1012	
Parâmetro de Flack	-	
Correção de Extinção	-	
Densidade eletrônica residual	$0,752$ e $-0,428$ e.Å ⁻³	

$$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0818P)^2 + 0.4976P] \text{ onde } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$



[Cu(L9)Cl₂]

Tabela 2. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalentes a ($\text{\AA}^2 \times 10^3$), $U(\text{eq})$ é definido como um terço do tensor ortogonalizado U_{ij}

	x	y	z	U (eq)
C (10)	7684 (3)	457 (2)	2831 (2)	34 (1)
C (7)	7841 (3)	1254 (2)	6445 (3)	37 (1)
C (14)	7580 (4)	-220 (2)	2358 (3)	40 (1)
C (8)	7984 (3)	1110 (2)	5220 (3)	41 (1)
C (11)	9047 (3)	688 (2)	2949 (3)	44 (1)
C (9)	6563 (3)	847 (2)	3139 (2)	36 (1)
C (12)	9758 (4)	163 (2)	2539 (3)	51 (1)
C (13)	8847 (4)	-395 (2)	2171 (3)	49 (1)
C (4)	3937 (5)	2115 (2)	7732 (4)	59 (1)
C (6)	6152 (4)	1772 (2)	7304 (3)	57 (1)
C (19)	7756 (5)	304 (2)	-571 (3)	56 (1)
C (18)	8644 (4)	850 (2)	-168 (3)	57 (1)
C (17)	7971 (5)	1356 (2)	273 (3)	61 (1)
C (15)	6493 (4)	465 (3)	-389 (3)	65 (1)
C (16)	6629 (5)	1123 (3)	146 (3)	69 (1)
N (3)	6666 (2)	816 (1)	4438 (2)	32 (1)
N (2)	6606 (3)	1689 (1)	6247 (2)	38 (1)
O (1)	3682 (5)	2159 (2)	853 (3)	96 (1)
C (20)	2947 (6)	1552 (3)	605 (5)	89 (2)
Cu (1)	5075 (1)	1278 (1)	4869 (1)	33 (1)
Fe (1)	8030 (1)	468 (1)	1210 (1)	33 (1)
Cl (1)	4798 (1)	2363 (1)	3626 (1)	49 (1)
Cl (2)	3489 (1)	526 (1)	3743 (1)	51 (1)
N (1)	3898 (3)	1620 (2)	5868 (2)	41 (1)
C (5)	4615 (4)	1852 (2)	6961 (3)	45 (1)
C (1)	2515 (4)	1663 (2)	5513 (4)	56 (1)
C (2)	1800 (5)	1929 (2)	6233 (5)	68 (1)
C (3)	2528 (5)	2153 (2)	7361 (4)	65 (1)

Tabela 3. Distâncias [Å] e ângulos [°] de ligação para [Cu(L9)Cl₂].

C(10)-C(14)	1,426(5)
C(10)-C(11)	1,427(4)
C(10)-C(9)	1,506(4)
C(10)-Fe(1)	2,038(3)
C(7)-N(2)	1,478(4)
C(7)-C(8)	1,516(4)
C(14)-C(13)	1,418(5)
C(14)-Fe(1)	2,052(3)
C(8)-N(3)	1,489(4)
C(11)-C(12)	1,423(5)
C(11)-Fe(1)	2,031(3)
C(9)-N(3)	1,497(3)
C(12)-C(13)	1,410(6)
C(12)-Fe(1)	2,050(3)
C(13)-Fe(1)	2,057(3)
C(4)-C(3)	1,369(6)
C(4)-C(5)	1,395(5)
C(6)-N(2)	1,460(4)
C(6)-C(5)	1,501(5)
C(19)-C(18)	1,384(6)
C(19)-C(15)	1,403(6)
C(19)-Fe(1)	2,048(3)
C(18)-C(17)	1,390(6)
C(18)-Fe(1)	2,046(3)
C(17)-C(16)	1,406(6)
C(17)-Fe(1)	2,045(4)
C(15)-C(16)	1,419(7)
C(15)-Fe(1)	2,043(4)
C(16)-Fe(1)	2,035(4)
N(3)-Cu(1)	2,049(2)
N(2)-Cu(1)	2,036(3)
O(1)-C(20)	1,385(6)
Cu(1)-N(1)	2,031(3)
Cu(1)-Cl(2)	2,2817(11)
Cu(1)-Cl(1)	2,5393(10)
N(1)-C(1)	1,345(4)
N(1)-C(5)	1,345(4)
C(1)-C(2)	1,377(6)
C(2)-C(3)	1,375(7)
C(14)-C(10)-C(11)	106,6(3)
C(14)-C(10)-C(9)	126,2(3)
C(11)-C(10)-C(9)	127,2(3)
C(14)-C(10)-Fe(1)	70,13(16)
C(11)-C(10)-Fe(1)	69,20(17)
C(9)-C(10)-Fe(1)	125,5(2)
N(2)-C(7)-C(8)	106,4(2)
C(13)-C(14)-C(10)	108,8(3)
C(13)-C(14)-Fe(1)	70,02(19)
C(10)-C(14)-Fe(1)	69,06(17)
N(3)-C(8)-C(7)	108,9(2)
C(12)-C(11)-C(10)	108,7(3)

C(12)-C(11)-Fe(1)	70, 33 (19)
C(10)-C(11)-Fe(1)	69, 73 (17)
N(3)-C(9)-C(10)	113, 8 (2)
C(13)-C(12)-C(11)	107, 8 (3)
C(13)-C(12)-Fe(1)	70, 2 (2)
C(11)-C(12)-Fe(1)	68, 87 (19)
C(12)-C(13)-C(14)	108, 1 (3)
C(12)-C(13)-Fe(1)	69, 6 (2)
C(14)-C(13)-Fe(1)	69, 62 (19)
C(3)-C(4)-C(5)	119, 7 (4)
N(2)-C(6)-C(5)	111, 1 (3)
C(18)-C(19)-C(15)	108, 1 (4)
C(18)-C(19)-Fe(1)	70, 2 (2)
C(15)-C(19)-Fe(1)	69, 7 (2)
C(19)-C(18)-C(17)	109, 2 (4)
C(19)-C(18)-Fe(1)	70, 3 (2)
C(17)-C(18)-Fe(1)	70, 1 (2)
C(18)-C(17)-C(16)	107, 8 (4)
C(18)-C(17)-Fe(1)	70, 2 (2)
C(16)-C(17)-Fe(1)	69, 4 (2)
C(19)-C(15)-C(16)	107, 5 (4)
C(19)-C(15)-Fe(1)	70, 1 (2)
C(16)-C(15)-Fe(1)	69, 3 (2)
C(17)-C(16)-C(15)	107, 4 (4)
C(17)-C(16)-Fe(1)	70, 2 (2)
C(15)-C(16)-Fe(1)	69, 9 (2)
C(8)-N(3)-C(9)	112, 3 (2)
C(8)-N(3)-Cu(1)	108, 15 (18)
C(9)-N(3)-Cu(1)	114, 85 (18)
C(6)-N(2)-C(7)	114, 0 (3)
C(6)-N(2)-Cu(1)	110, 7 (2)
C(7)-N(2)-Cu(1)	107, 82 (19)
N(1)-Cu(1)-N(2)	81, 73 (11)
N(1)-Cu(1)-N(3)	159, 93 (10)
N(2)-Cu(1)-N(3)	84, 14 (10)
N(1)-Cu(1)-Cl(2)	96, 12 (9)
N(2)-Cu(1)-Cl(2)	161, 44 (8)
N(3)-Cu(1)-Cl(2)	92, 75 (7)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	94, 38 (8)
N(2)-Cu(1)-Cl(1)	92, 85 (8)
N(3)-Cu(1)-Cl(1)	100, 51 (7)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(1)	105, 71 (4)
C(11)-Fe(1)-C(16)	121, 94 (18)
C(11)-Fe(1)-C(10)	41, 06 (13)
C(16)-Fe(1)-C(10)	106, 82 (14)
C(11)-Fe(1)-C(15)	159, 24 (18)
C(16)-Fe(1)-C(15)	40, 74 (19)
C(10)-Fe(1)-C(15)	123, 66 (15)
C(11)-Fe(1)-C(17)	106, 39 (16)
C(16)-Fe(1)-C(17)	40, 32 (19)
C(10)-Fe(1)-C(17)	121, 75 (15)
C(15)-Fe(1)-C(17)	67, 71 (17)
C(11)-Fe(1)-C(18)	122, 08 (16)
C(16)-Fe(1)-C(18)	67, 23 (16)
C(10)-Fe(1)-C(18)	157, 53 (16)
C(15)-Fe(1)-C(18)	66, 97 (16)
C(17)-Fe(1)-C(18)	39, 72 (17)

C(11)-Fe(1)-C(19)	157,87(16)
C(16)-Fe(1)-C(19)	67,77(17)
C(10)-Fe(1)-C(19)	160,53(15)
C(15)-Fe(1)-C(19)	40,13(17)
C(17)-Fe(1)-C(19)	67,09(16)
C(18)-Fe(1)-C(19)	39,52(16)
C(11)-Fe(1)-C(12)	40,80(15)
C(16)-Fe(1)-C(12)	157,9(2)
C(10)-Fe(1)-C(12)	69,00(13)
C(15)-Fe(1)-C(12)	159,30(19)
C(17)-Fe(1)-C(12)	122,14(18)
C(18)-Fe(1)-C(12)	107,90(16)
C(19)-Fe(1)-C(12)	123,17(16)
C(11)-Fe(1)-C(14)	68,14(14)
C(16)-Fe(1)-C(14)	123,95(16)
C(10)-Fe(1)-C(14)	40,81(13)
C(15)-Fe(1)-C(14)	109,78(15)
C(17)-Fe(1)-C(14)	158,96(16)
C(18)-Fe(1)-C(14)	160,39(16)
C(19)-Fe(1)-C(14)	125,45(15)
C(12)-Fe(1)-C(14)	67,87(15)
C(11)-Fe(1)-C(13)	68,11(15)
C(16)-Fe(1)-C(13)	160,33(19)
C(10)-Fe(1)-C(13)	68,73(13)
C(15)-Fe(1)-C(13)	124,65(18)
C(17)-Fe(1)-C(13)	158,42(18)
C(18)-Fe(1)-C(13)	124,13(16)
C(19)-Fe(1)-C(13)	109,68(15)
C(12)-Fe(1)-C(13)	40,17(16)
C(14)-Fe(1)-C(13)	40,36(13)
C(1)-N(1)-C(5)	119,1(3)
C(1)-N(1)-Cu(1)	126,2(3)
C(5)-N(1)-Cu(1)	114,6(2)
N(1)-C(5)-C(4)	120,7(4)
N(1)-C(5)-C(6)	116,0(3)
C(4)-C(5)-C(6)	123,3(3)
N(1)-C(1)-C(2)	122,4(4)
C(3)-C(2)-C(1)	118,7(4)
C(4)-C(3)-C(2)	119,5(4)

Tabela 4. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[\text{Cu}(\text{L9})\text{Cl}_2]$. O fator do expoente dos parâmetros de deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2p^2[h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(10)	33(2)	46(2)	24(1)	2(1)	9(1)	3(1)
C(7)	34(2)	43(2)	31(1)	-3(1)	4(1)	3(1)
C(14)	44(2)	44(2)	34(2)	7(1)	13(1)	3(2)
C(8)	31(2)	58(2)	33(2)	-6(1)	8(1)	1(1)
C(11)	36(2)	62(2)	32(2)	-2(2)	8(1)	-2(2)
C(9)	35(2)	48(2)	26(1)	1(1)	10(1)	5(1)
C(12)	33(2)	80(3)	41(2)	7(2)	11(1)	14(2)
C(13)	53(2)	55(2)	39(2)	8(2)	15(2)	22(2)
C(4)	75(3)	61(2)	54(2)	6(2)	39(2)	16(2)
C(6)	51(2)	91(3)	30(2)	-8(2)	13(2)	13(2)
C(19)	85(3)	57(2)	34(2)	-1(2)	27(2)	7(2)
C(18)	55(2)	78(3)	46(2)	15(2)	26(2)	-1(2)
C(17)	94(3)	46(2)	41(2)	7(2)	18(2)	-3(2)
C(15)	55(2)	94(3)	36(2)	19(2)	0(2)	-21(2)
C(16)	75(3)	98(4)	42(2)	29(2)	29(2)	47(3)
N(3)	30(1)	41(1)	25(1)	-1(1)	8(1)	-1(1)
N(2)	36(1)	49(2)	28(1)	-4(1)	9(1)	5(1)
O(1)	135(3)	63(2)	71(2)	4(2)	4(2)	-26(2)
Cu(1)	27(1)	46(1)	27(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
Fe(1)	32(1)	42(1)	28(1)	1(1)	12(1)	4(1)
Cl(1)	52(1)	49(1)	47(1)	14(1)	18(1)	8(1)
Cl(2)	41(1)	58(1)	48(1)	0(1)	5(1)	-16(1)
N(1)	38(2)	51(2)	41(1)	7(1)	21(1)	3(1)
C(5)	55(2)	48(2)	39(2)	7(1)	25(2)	9(2)
C(1)	39(2)	66(3)	68(2)	7(2)	23(2)	3(2)
C(2)	51(2)	64(3)	106(4)	12(3)	48(2)	9(2)
C(3)	81(3)	50(2)	89(3)	10(2)	63(3)	17(2)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)