

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Curso de Pós-graduação em Química

**“ SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS LIGANTES
POLIDENTADOS DERIVADOS DA ETILENODIAMINA E
IMIDAZOLIDINAS DE INTERESSE BIOINORGÂNICO ”**

MÁRCIA GILMARA MARIAN

DISSERTAÇÃO

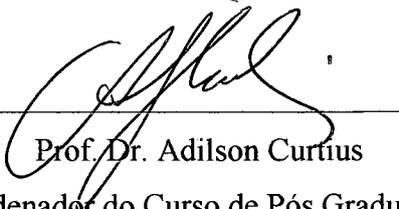
apresentada à Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção de grau de
Mestre em Química

Fevereiro de 1997

**“ SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS LIGANTES POLIDENTADOS
DERIVADOS DA ETILENODIAMINA E IMIDAZOLIDINAS DE INTERESSE
BIOINORGÂNICO ”**

MÁRCIA GILMARA MARIAN

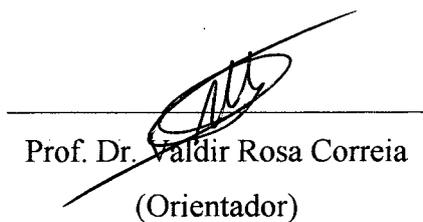
Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do título de
Mestre em Química



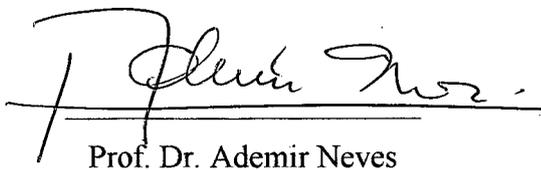
Prof. Dr. Adilson Curtius
(Coodenador do Curso de Pós Graduação)

Orientador e Membros da Banca Examinadora.

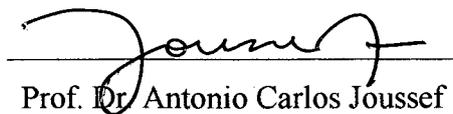
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Valdir Rosa Correia
(Orientador)



Prof. Dr. Ademir Neves



Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

**Ao Elber, pelo amor, incentivo e paciência
demonstrados no decorrer do meu mestrado .**

Agradecimentos

Desejo expressar minha profunda gratidão a todos que colaboraram e incentivaram no desenvolvimento deste trabalho, em especial:

- Ao Prof. Dr. Valdir Rosa Correia, pela dedicação, amizade e orientação no trabalho.
- Aos meus pais Amauri e Cleusa e aos meus irmãos, que sempre colaboraram em todos os momentos da minha vida.
- À Deus, que esteve junto comigo nos momentos mais difíceis deste percurso.
- Aos professores Dr. Ademir Neves, Dr. Augusto S. Ceccato, Dr. Marcos Aires de Britto, pelas sugestões e colaborações.
- Ao professor Dr. Ivo Vencatto da Central de Análise do Departamento de Química, pela resolução das estruturas cristalinas de raios X.
- Aos professores Dr. Miguel S. B. Caro, Dr. Luiz Augusto dos Santos Madureira, Dr. Hugo Gallardo Olmedo, Dr. Antônio Carlos Joussef, Dr. Ricardo José Nunes e Prof. Dra. Maria da Graça Nascimento pelas sugestões e colaborações durante a minha formação.
- Aos colegas de mestrado e de laboratório, pela amizade e colaboração nos trabalhos executados, em especial aos amigos Adolfo, Cláudia, Maurício e Marciela.
- Aos funcionários da central de análises, secretaria de pós-graduação em química, departamento de química e biblioteca, pelos serviços prestados.
- Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudo e demais recursos financeiros que viabilizaram este trabalho.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo principal sintetizar novos ligantes polidentados derivados da etilenodiamina e imidazolidina contendo grupos doadores do tipo fenólico e piridinico nos nitrogênios amínicos e também nos carbonos 1 e 2 da etilenodiamina e 4 e 5 da imidazolidina. Esses ligantes poderão ser reconhecidos como uma importante e nova classe de compostos na biomimetização de resíduos de aminoácidos tais como a tirosina e histidina, no sítio de metaloenzimas de vanádio e ferro respectivamente.

Descreve-se as etapas da síntese do N,N'-bis (piridin-2-il- metil)-1,2-bis (2-piridil) etilenodiamina (meso e rac-BPPEN) , através da reação de dimerização reductiva do 2-piridil-N-(2-piridilmetileno)metilamina (BMPI). Essa reação de dimerização forma mistura de diastereoisômeros com predominância do isômero meso. A partir do BPPEN foram sintetizados outros ligantes polidentados de interesse bioinorgânico como: meso-N,N',N,N'-bis[(2-acetoxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)]etilenodiamina (meso-BPAPEN) , meso-N,N',N,N'-bis[(2-hidroxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)] etilenodiamina (meso-H₂BBPPEN), (4R5R,4S5S)-1,3-bis (piridin-2-il-metil)-4,5-bis(2-piridil)-2,2-dimetilimidazolidina (rac-BPPIM) e rac-1,3-bis[(piridin-2-il-metil)-4,5-bis(2-piridil)]2-(2-hidroxifenil)imidazolidina (rac-HBBPPIM) , para todos os compostos sintetizados obteve-se excelentes rendimentos. O meso-H₂BBPPEN mostrou ser um excelente ligante para a síntese de um complexo de Fe (III).

Todos os compostos foram caracterizados por análise elementar de CHN, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear ¹H e ¹³C e difratometria de raios X.

ABSTRACT

The aim of this work was to synthesize new polydentate ligands derived from ethylenediamine and imidazolidine containing phenolic and pyridinic as donor groups in the amine nitrogens and in the 1 and 2 carbons of ethylenediamine and 4 and 5 of imidazolidine. These ligands can be recognised as an important new class of compounds in the biomimeticization of amino acid residues such as tyrosine and histidine, in the site of metalloenzyme of vanadium and iron respectively.

It is described the steps of the synthesis of *N,N'*-bis(pyridin-2-yl-methyl)-1,2-bis(2-pyridyl)ethylenediamine (*meso* and *rac*-BPPEN), through the reductive dimerization reaction of 2-pyridyl-*N*-(2-pyridylmethyl)methylamine (BMPI). This dimerization reaction forms mixture of diastereoisomers with predominance of *meso* the isomer. From BPPEN other polydentate ligands of bioinorganic importance were synthesised, namely, *meso-N,N',N,N'*-bis[(2-acetoxyphenylmethyl)(pyridin-2-yl-methyl)-1,2-bis(2-pyridyl)] ethylenediamine (*meso*-BPAPEN), *meso-N,N',N,N'*-bis[(2-hydroxyphenylmethyl)(pyridin-2-yl-methyl)-1,2-bis(2-pyridyl)]ethylenediamine(*meso*-H₂BBPPEN), (4*R*5*R*,4*S*5*S*)-1,3-bis(pyridin-2-yl-methyl)-4,5-bis(2-pyridyl)-2,2-dimethylimidazolidine(*rac*-BPPIM), and *rac*-1,3-bis(pyridin-2-yl-methyl)-4,5-bis(2-pyridyl)-2-(2-hydroxyphenyl)imidazolidine(*rac*-HBBPPIM). All compounds were synthesised with good yields. The *meso*-H₂BBPPEN turned out to be an excellent ligand for the synthesis of a Fe (III) complex.

All the compounds were characterised by CHN elemental analysis, infra-red spectroscopy, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and x-ray diffractometry.

SUMÁRIO GERAL

CAPÍTULO I

Página

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1	Objetivos Gerais	01
1.2	Objetivos específicos	01
1.3	Metaloenzimas.	02
1.4	Química Bioinorgânica do Vanádio	03
1.5	Efeitos fisiológicos e Aplicações Medicinais	04
1.6	Química Bioinorgânica do Ferro.	05
1.7	Ferro Transferrina.	06
1.8	Vanádio Transferrina.	07
1.9	Dimerização Redutiva	08
1.9.1	Dimerização Redutiva de Compostos Carbonílicos.	08
1.9.1.1	Agente redutor Ti (II).	08
1.9.1.2	Agente redutor CeI ₂	09
1.9.2	Dimerização Redutiva de Iminas	09
1.9.2.1	Agente redutor metais-alcálicos e alcalino-terrosos	10
1.9.2.2	Agente redutor tetracloreto de nióbio (NbCl ₄)	11
1.9.2.3	Agente redutor titânio/tetracloreto de titânio (Ti/TiCl ₄)	12

CAPÍTULO II

RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.	Síntese e Caracterização.	13
2.1	Síntese dos Diastereoisômeros N,N'-bis (piridin-2-il-metil)-1,2-bis (2-piridil) etilenodiamina (meso e rac- BPPEN).	13

2.1.1 Mecanismo proposto para a reação de Dimerização do BMPI.	18
2.1.2 Caracterização dos Diastereoisômeros meso e rac-BPPEN.	21
2.1.2.1 Caracterização do composto meso-BPPEN.	22
2.1.2.2 Caracterização do composto rac-BPPEN.	25
2.2 Síntese do ligante meso-N,N',N,N'-bis[(2-hidroxifenilmetil) (piridin-2-il-metil)-1,2 bis (2- piridil)] etilenodiamina (meso-H ₂ BBPPEN)	27
2.2.1 Caracterização do Ligante meso-BPAPEN.	28
2.2.2 Caracterização do Ligante meso-H ₂ BBPPEN.	31
2.3 Síntese do ligante (4R5R,4S5S)-1,3-bis(piridin-2-il-metil)-4,5-bis(2-piridil)2,2-dimetil imidazolidina (rac-BPPIM).	34
2.3.1 Caracterização do Ligante rac-BPPIM.	35
2.4 Síntese do ligante rac-1,3-bis [(piridin-2-il-metil)-4,5- bis (2-piridil)]2-(2-hidroxifenil)imidazolidina (rac-HBBPPIM)	38
2.4.1 Caracterização do Ligante rac-HBBPPIM.	39
2.5 Síntese do complexo perclorato de meso-N,N',N,N'-Bis[(2-hidroxifenilmetil) (piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)]etilenodiamina ferro (III) [Fe(BBPPEN)]ClO ₄ . 42	
2.5.1 Caracterização do Complexo [Fe(BBPPEN)]ClO ₄	44

CAPÍTULO III

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e métodos.	47
3.2 Reagentes.	47
3.3 Sínteses de ligantes	48
3.3.1 Síntese do composto meso-N,N'-bis (piridin-2-il-metil)-1,2-bis (2-piridil) etilenodiamina (meso- BPPEN)	48

3.3.2 Síntese do ligante (4R5R,4S5S)- 1,3- bis (piridin-2-il-metil)- 4,5-bis (2-piridil) 2,2-dimetilimidazolidina (rac-BPPIM)	53
3.3.3 Síntese do composto (1R2R,1S2S)- N,N'-bis (piridina-2-il-metil)-1,2-bis (2-piridil) etilenodiamina (rac- BPPEN).	57
3.3.4 Síntese do ligante meso-N,N',N,N'-bis[(2-acetoxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis (2-piridil)] etilenodiamina (meso-BPAPEN)	61
3.3.5 Síntese do ligante meso-N,N',N,N'-bis[(2-hidroxifenilmetil) (piridin-2-il-metil)- 1,2- bis (2-piridil)] etilenodiamina (meso-H ₂ BBPPEN)	63
3.3.6 Síntese do ligante rac-1, 3- bis [(piridin-2-il-metil)- 4,5 - bis (piridil)] - (2-hidroxifenil)imidazolidina (rac-HBBPPIM).	67
3.4.1 Síntese do complexo Perclorato de meso-N,N',N,N'-bis [(2-hidroxifenilmetil) (piridin - 2 - il - metil) - 1,2- bis (2-piridil)] etilenodiamina ferro (III) [Fe (BBPPEN)]ClO ₄	72

CAPÍTULO IV

4. Conclusões	74
---------------------	----

CAPÍTULO V

5. Referências Bibliográficas	76
-------------------------------------	----

SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 1.	a) Representação esquemática do sítio ativo da lactoferrina humana . b) Cadeia polipeptídica (lobo N)	07
Figura 2.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do composto meso-BPPEN.	24
Figura 3.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante meso-BPAPEN.	29
Figura 4.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante meso-H ₂ BBPPEN	32
Figura 5.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante rac-BPPIM	36
Figura 6.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante rac-HBBPPIM.	40
Figura 7.	Representação da estrutura dos compostos rac-HBBPPIM e rac-BPPIM.	42
Figura 8.	Desenho ORTEP da Estrutura do cátion [Fe (BBPPEN)] ⁺	44
Figura 8.a.	Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do complexo de [Fe (BBPPEN)]ClO ₄ .C ₃ H ₇ OH.	45
Figura 9.	Espectro infravermelho do composto meso-BPPEN.	50
Figura 10.	Espectro de RMN ¹ H do composto meso-BPPEN	51
Figura 11.	Espectro de RMN de ¹³ C do composto meso-BPPEN.	52
Figura 12.	Espectro infravermelho do ligante rac-BPPIM	54

Figura 13.	Espectro de RMN ^1H do ligante rac-BPPIM.....	55
Figura 14.	Espectro de RMN ^{13}C do ligante rac-BPPIM.....	56
Figura 15.	Espectro infravermelho do composto rac-BPPEN.....	58
Figura 16.	Espectro de RMN ^1H do composto rac-BPPEN.....	59
Figura 17.	Espectro de RMN ^{13}C do composto rac-BPPEN.....	60
Figura 18.	Espectro infravermelho do meso-BPAPEN.....	62
Figura 19.	Espectro infravermelho do meso- H_2BBPPEN	64
Figura 20.	Espectro de RMN ^1H do ligante meso- H_2BBPPEN	65
Figura 21.	Espectro de RMN ^{13}C do ligante meso- H_2BBPPEN	66
Figura 22.	Espectro infravermelho do ligante rac-HBBPPIM.....	69
Figura 23.	Espectro de RMN ^1H do ligante rac-HBBPPIM.....	70
Figura 24.	Espectro de RMN ^{13}C do ligante rac-HBBPPIM.....	71
Figura 25.	Espectro infravermelho do complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})\text{ClO}_4]$	73

SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela 1. Efeito do agente redutor na reação de dimerização do BMPI	15
Tabela 2. Efeito na concentração de ácido na dimerização redutiva do BMPI em THF.	16
Tabela 3. Efeito do solvente na dimerização redutiva do BMPI.	17
Tabela 4. Efeito do tempo de hidrogenação na dimerização redutiva de iminas	18
Tabela 5. Efeito do tempo de reação na presença do ácido acético na dimerização redutiva do BMPI.	21
Tabela 6. Parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-BPPEN	25
Tabela 7. Parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-BPAPEN	30
Tabela 8. Parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-H ₂ BBPPEN.	33
Tabela 9. Parâmetros cristalográficos selecionados para o rac-BPPIM.	37
Tabela 10. Parâmetros cristalográficos selecionados para o rac-HBBPPIM	41
Tabela 11. Parâmetros cristalográficos selecionados para o [Fe (BBPPEN)ClO ₄]	46

ESQUEMA DE REAÇÃO

Esquema de reação 1.	9
Esquema de reação 2.	9
Esquema de reação 3.	10
Esquema de reação 4.	11
Esquema de reação 5.	11
Esquema de reação 6.	12
Esquema de reação 7.	14
Esquema de reação 8.	19
Esquema de reação 9.	20
Esquema de reação 10.	22
Esquema de reação 11.	27
Esquema de reação 12.	34
Esquema de reação 13.	38
Esquema de reação 14.	42

Abreviações:

tf	⇒transferrina
ATPase	⇒trifosfatase de adenosina
DNA	⇒ácido desoxirribonucleico
[V(tfh)]	⇒vanádio sorotransferrina humana
apo-thf	⇒apo-transferrina
BPPEN	⇒N, N'-bis (piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil) etilenodiamina
BMPI	⇒ 2-piridil-N-(2-piridilmetileno)metilamina
BMPA	⇒ Bis(2-metilpiridil)amina
BPPIM	⇒1,3-bis(piridin-2-il-metil)-4,5-bis(2-piridil)2,2-dimetilimidazolidina
H₂BBPEN	⇒N,N',bis[(2-hidroxifenilmetil) N,N'-bis(2-metilpiridil)] etilenodiamina
H₂BBPPEN	⇒N,N',N,N'-bis[(2-hidroxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)] etilenodiamina
BPAPEN	⇒N,N',N,N'-bis[(2-acetoxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2bis(2-piridil)] etilenodiamina
HBBPPIM	⇒1, 3-bis[(piridin-2-il-metil) - 4,5 - bis (piridil)] 2- (2-hidroxifenil) imidazolidina
[Fe(BBPPEN)]⁺	⇒N, N', N, N'- bis [(2-hidroxifenilmetil)(piridin-2- il- metil)-1,2-bis (2-piridil)] etilenodiamina ferro (III)
Py	⇒piridina
PhOH	⇒fenol
Ar	⇒aromático
AcOH	⇒Ácido acético
THF	⇒tetrahidrofurano
Bu₃SnH	⇒hidreto tributil estanho
J	⇒constante de acoplamento
RMN	⇒ressonância magnética nuclear
TMS	⇒tetrametilsilano
δ	⇒deslocamento químico, refere-se a análise de RMN ¹ H

Abreviações de raios X:

ORTEP	⇒Oak Ridge Thermal Elipsoid Programm
Å	⇒angstrôn
μ.	⇒coeficiente de absorção
α	⇒alfa
β	⇒beta
γ	⇒gama
V	⇒volume
Z	⇒número de unidades na cela unitária
T	⇒temperatura
λ	⇒comprimento de onda dos raios X
ρ	⇒densidade calculada
mm⁻¹	⇒unidade de medida do μ.
nM	⇒nanômetros
Da	⇒Dalton

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Objetivos Gerais

A literatura apresenta a síntese de um grande número de compostos de coordenação derivados da etilenodiamina com o principal propósito de biomimetizar resíduos de aminoácidos no sítio ativo de metaloenzimas.

Nossos esforços estão concentrados na projeção e desenvolvimento de sínteses de novos ligantes polidentados, de interesse bioinorgânico, possuindo grupos doadores de elétrons também nas posições 1 e 2 para os derivados da etilenodiamina e 4 e 5 para as imidazolidinas. O interesse na síntese desses ligantes deve-se ao fato desses compostos apresentarem estruturas adequadas para coordenar-se com metais em diferentes estados de oxidação para a formação de complexos mononucleares de ferro e vanádio na busca de sistemas para o estudo e compreensão do sítio ativo de metaloenzimas.

A dimerização redutiva de iminas possibilita a síntese de precursores de ligantes polidentados com grupos doadores também nos carbonos 1 e 2 dos derivados da etilenodiamina.

1.2 Objetivos específicos

⇒ Desenvolver uma metodologia sintética adequada para a reação de dimerização redutiva do BMPI a partir dos seguintes estudos: efeito do agente redutor na presença e/ou ausência de ácido, da concentração do ácido, do solvente e do tempo de hidrogenação no rendimento da reação.

⇒ Sintetizar e caracterizar os diastereoisômeros meso e rac-BPPEN, precursores para a síntese de ligantes polidentados, a partir da reação de dimerização redutiva do BMPI.

⇒ Sintetizar e caracterizar o ligante meso-H₂BBPPEN.

⇒ Sintetizar e caracterizar o composto de coordenação mononuclear de ferro.

⇒ Sintetizar e caracterizar os ligantes derivados de imidazolidinas, como rac-BPPIM e rac-HBBPPIM.

⇒ Todos os compostos foram caracterizados através de análise elementar de CHN, das técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C) e difratometria de raios X.

1.3 METALOENZIMAS

As enzimas constituem uma classe de proteínas de grande especificidade que catalisam milhares de reações químicas do metabolismo intermediário dos organismos.⁽¹⁾

A atividade de algumas enzimas dependem somente de sua própria estrutura interna, enquanto que outras requerem moléculas não proteicas (cofatores). Um cofator pode ser um íon metálico, um complexo metálico como a coenzima B₁₂, ou uma molécula orgânica complexa tal como o fosfato de piridoxal (coenzima). O sistema total enzima-cofator se denomina haloenzima e a proteína separada do cofator, apoenzima. Alguns cofatores estão fortemente ligados á molécula da enzima, geralmente recebem o nome de grupo protético, como ocorre com o grupo hemo das peroxidases.⁽¹⁾

Um número de metaloproteínas atuam como armazenadoras e/ou sistemas transportadores. A função da hemoglobina é transportar oxigênio enquanto que a hemeritina, a hemocianina e a mioglobina tem a função de armazená-lo.

Uma das principais funções desenvolvidas pelos íons metálicos em bioquímica se refere a *metaloenzimas*. Esse termo é aplicado a enzimas que não somente requerem a participação de um íon metálico no sítio ativo, mais a função de ligar o íon metálico fortemente mesmo no estado de repouso.

Elas podem ser consideradas como uma subclasse de metaloproteínas, que são proteínas que incorporam um ou mais íons metálicos como parte de sua estrutura. Essa subclasse inclui enzimas e também proteínas: hemoglobina e mioglobina envolvidas na respiração; os citocromos e ferridoxinas transportadores de elétrons.

As proteínas das quais os íons metálicos tem sido removidos são chamadas apoproteínas. O uso desse termo significa que a metaloproteína ativa pode ser recuperada na substituição dos íons metálicos. Não são todos os casos que é possível remover íons metálicos e então substituí-los por outros sem destruir a estrutura da proteína. ⁽²⁾

1.4 QUÍMICA BIOINORGÂNICA DO VANÁDIO

O vanádio é um elemento químico que ocorre na natureza como um metal de coloração cinza, freqüentemente combinado a outros elementos tais como oxigênio, sódio, enxofre e cloro. ⁽³⁾ Na crosta terrestre sua ocorrência é de apenas 0,014%. Nos oceanos a concentração de vanádio é ainda menor (50nM), porém alguns animais marinhos possuem células especializadas (denominadas vanadócitos) capazes de armazenar [V^{III} (tf)] em concentrações de até 0,15M, enquanto que a concentração de vanadato (H₂VO₄⁻) na água do mar é 5x10⁻⁸ M. Estes animais pertencem a uma classe de *Ascideáceas* e são denominados *Tunicados*. ^(4,5,6,7,8) Nos mares o vanádio encontra-se na forma de vanádio (V) (H₂VO₄⁻) porém nestes animais é armazenado como vanádio (III) e vanádio (IV). Acredita-se que substratos orgânicos sejam responsáveis pela redução do vanádio (V). ^(5,6)

A habilidade em acumular vanádio não é restrita somente a animais marinhos. Existe um fungo terrestre (cogumelo venenoso) denominado *Amanita muscaria* capaz de armazenar grandes quantidades de vanádio (acima de 1g.Kg⁻¹). A partir deste fungo foi isolado a “Amavadina”, um composto de vanádio de baixo peso molecular onde o metal apresenta número de coordenação oito. ^(4,5)

Em 1977, descobriu-se que o vanádio atuava como inibidor da Na,K ATPase (bomba sódio-potássio), o que fez com que este fosse considerado como um biometal. ⁽⁹⁾

A recente descoberta do vanádio no sítio ativo de enzimas, despertou o interesse pela Química Bioinorgânica do elemento. Até o momento duas enzimas contendo vanádio são conhecidas:

1. Haloperoxidases de algas marinhas e líquens. ^(10,11,12)
2. Nitrogenases de bactérias fixadoras de nitrogênio. ^(12,13,14)

Os estados de oxidação do elemento em sistemas biológicos são V(III), V(IV) e V(V), embora possa ocorrer nos estados de oxidação de -2 a +5. Nos estados de oxidação +4 e +5 predominam os oxi-cátions VO^{2+} , VO^{3+} e VO_2^+ . V(IV) em condições aeróbicas é facilmente oxidado para V(V), provavelmente conforme a equação: ⁽⁴⁾



1.5 EFEITOS FISIOLÓGICOS E APLICAÇÕES MEDICINAIS

Enquanto o vanádio é um elemento essencial na alimentação em muitas espécies animais, inclusive no homem, o consumo de maiores quantidades é tóxico. Os principais sinais de toxicidade verificados em animais através de experimentos em laboratório, administrando-se vanádio por via oral, indicaram perda de peso, contra aumento dos níveis de creatinina e por fim a morte. ⁽¹⁵⁾ Pesquisas feitas com trabalhadores de indústrias de refinamento de petróleo; os quais estavam expostos a grandes quantidades de vanádio (poeiras ricas em V_2O_5) apresentaram irritação nos pulmões, tosse, dificuldade para respirar, dores no tórax e inflamação na garganta. Os sintomas cessaram quando os trabalhadores pararam de respirar o ar contaminado. Pessoas expostas a altos níveis de vanádio podem apresentar coloração verde na parte superior da língua. ⁽³⁾ Recentemente, pesquisadores tem mostrado que o excesso de vanádio e do íon vanadil podem causar danos no DNA, gerando radicais hidroxil, diminuição da quantidade de ferro na ferritina e peroxidação de lipídeos de membrana celular resultando na ruptura da célula. ⁽¹⁵⁾ Administrando intravenosamente a quantidade tolerada é de $5,6mg.Kg^{-1}$ de massa corporal. Somente 2% de vanádio ingerido via oral é absorvido, portanto esta forma de ingestão é menos perigosa. Em alimentos, níveis de vanádio de $1mg.Kg^{-1}$ são considerados aceitos. Os ossos, fígado e rins retém vanádio com tempo de meia vida biológico de 20 a 100h. A excreção ocorre principalmente pela urina, provavelmente como V(IV) coordenado, por exemplo, á transferrina. ⁽⁴⁾

Nos estados de oxidação +3, +4 e +5, vanádio liga-se fortemente as transferrinas, formando transferrinas modificadas de vanádio [V(tf)], ^(16,17) esta é a provável forma na qual o vanádio é transportado em organismos superiores (por exemplo, no homem). ⁽¹⁸⁾

Alguns compostos contendo vanádio apresentam propriedades terapêuticas, entre as quais podemos citar: diminuição nos níveis de colesterol, efeitos biomiméticos da insulina

(diminuição dos níveis de açúcar no sangue), efeito diurético, efeito vasoconstrutor, tratamento de câncer e tuberculose.⁽⁴⁾

Na Universidade de Vancouver, no Canadá, pesquisadores desenvolveram um produto nutricional a base de vanádio denominado Diavan; o qual é constituído de sulfato de vanadila, selênio, cromo e vitamina C, não contendo açúcar, sal, amido e conservantes naturais. Experimentos em ratos mostraram que o Diavan possui efeitos miméticos da insulina, eliminando completamente o diabetes e certas formas de pressão alta. Os efeitos colaterais de diarreia, perda de apetite e problemas estomacais surgiram quando doses altas de Diavan foram administradas. Os sintomas desapareceram assim que as doses foram reduzidas.⁽¹⁹⁾

Testes feitos em ratos através da administração de V(IV) na forma de sulfato de vanadila (VOSO_4) na dieta, inibiram a formação de câncer de mama o qual foi induzido por 1-metil-1-nitrosouréia.⁽⁴⁾ Tem sido proposto que a transferência de VO^{2+} para o tecido neoplásico (canceroso) pela transferrina poderia ser o primeiro passo para a inibição do câncer pelo vanádio.^(4,20) O íon VO^{2+} forma um complexo estável com a bleomicina, um antibiótico usado na quimioterapia o qual pode ser considerado um agente anti-cancerígeno.⁽⁴⁾

1.6 QUÍMICA BIOINORGÂNICA DO FERRO

O ferro é um dos elementos de transição mais abundantes na natureza. Em processos biológicos ele está presente em um grande número de sistemas biológicos, os quais incluem o transporte e armazenamento de oxigênio (O_2) e a catálise de inúmeras reações em que o oxigênio está envolvido.^(1,21)

As proteínas que apresentam sítios contendo ferro podem ser classificadas em três categorias.⁽²¹⁾

1. Proteínas nas quais o ferro está ligado a ligantes porfirínicos, como a hemoglobina (transporte de oxigênio), mioglobina (armazenagem de oxigênio) e citocromo P-450 (catálise de oxidação de substratos orgânicos).

2. Proteínas que apresentam átomos de enxofre ligadas ao ferro atuam como catalizadores de transferência de elétrons e na fixação de nitrogênio.

3. Proteínas que apresentam átomos de oxigênio ligados a um ou mais íons de ferro, tem a função de catalisar processos de oxi-redução, transportar e armazenar oxigênio e ferro.

O grupo de proteínas da transferrina apresenta grande importância no metabolismo do ferro, em vertebrados, por serem responsáveis pelo seu transporte nos sítios de armazenagem para sítios de absorção. ⁽²²⁾ A estrutura de raios X e ressonância paramagnética eletrônica da lactoferrina indicam que seu sítio ativo é constituído de um centro de ferro octaédrico com número de oxidação +3 (spin alto). ^(23;24)

1.7 FERRO TRANSFERRINA

As transferrinas (tf) compreendem uma classe de proteínas de grande importância na regulação dos níveis de Ferro em fluidos biológicos. ⁽²³⁾ Este grupo é formado pelas seguintes proteínas: transferrina do soro ou sorotransferrina (sangue); ovotransferrina ou conalbumina (clara de ovo) e lactoferrina (leite e outras secreções de mamíferos).

A sorotransferrina é responsável pela função de controlar a concentração de íons ferro no sangue e o transporte de íons ferro dos sítios de armazenagem para os sítios de utilização, onde serve como fonte de ferro para a síntese da hemoglobina. ⁽²²⁾ As funções das demais transferrinas ainda não são bem conhecidas, mas acredita-se que todas as proteínas do grupo funcionam como agentes bacteriostáticos em seus fluidos. ^(23;24)

A lactoferrina está presente no leite e é, ainda, um componente importante dos leucócitos. Seu efeito bacteriostático acentuado é resultado de sua afinidade por íons ferro, deixando-o indisponível para o crescimento das bactérias.

As transferrinas tem peso molecular de cerca de 80000 Da e apresentam aproximadamente 700 resíduos de aminoácidos organizados em dois lobos distintos, os quais são denominados de lobos N e C-terminal. Os sítios ativos apresentam grande afinidade por íons ferro (III) com constantes de estabilidade de aproximadamente 10^{20} . ^(22;23)

A lactoferrina humana foi caracterizada por estrutura cristalina de raios X apresentando uma seqüência de 691 aminoácidos arranjados em dois lobos, cada um deles contendo um átomo de ferro e um íon carbonato. A cada átomo de ferro encontram-se coordenados quatro ligantes proteicos: dois oxigênios fenólicos dos grupos tirosinato 92 e 192 (para o lobo N-terminal), um nitrogênio imidazólico de grupo histidina 253 e um oxigênio carboxílico do grupo aspartato 60 (Figura 1) e um íon carbonato de forma bidentada. ⁽²²⁻²⁵⁾

O íon carbonato fica alojado entre o íon ferro e dois grupos proteicos carregados positivamente (Figura 1). Acredita-se que o íon carbonato seja necessário à esfera de coordenação de ferro para neutralizar os grupos positivos e criar, juntamente com os grupos tirosinatos, um sítio aniônico com grande afinidade pelo centro de Fe^{3+} . ⁽¹³⁾

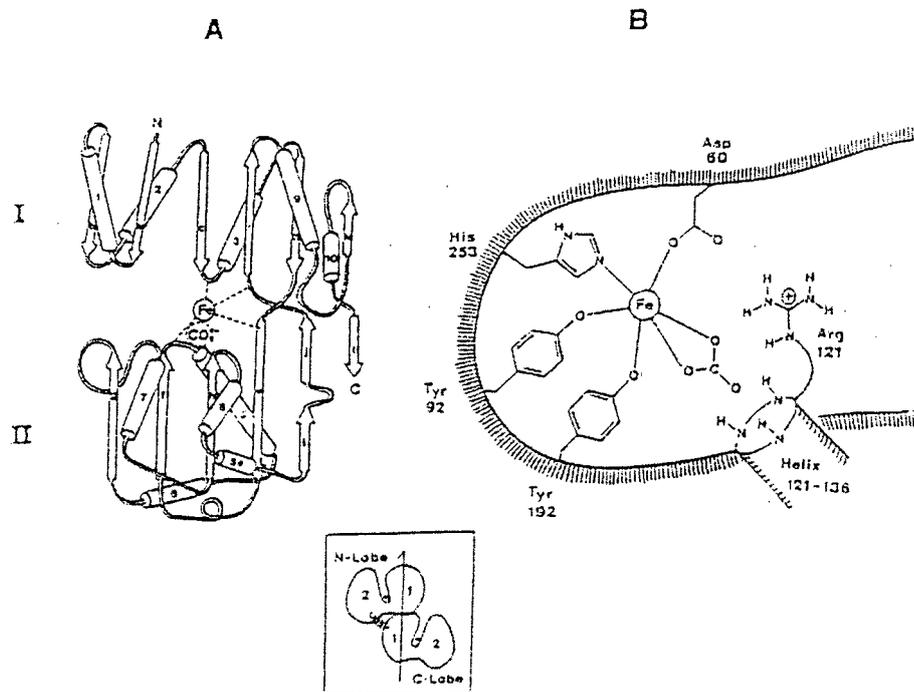


Figura 1. a) Representação esquemática do sítio ativo da lactoferrina humana . b) Cadeia polipeptídica (lobo N).

1.8 VANÁDIO TRANSFERRINA

As transferrinas além dos íons ferro coordena também o íon vanádio (III e IV) e estudos realizados indicam que as funções da transferrina de vanádio sejam semelhantes às da transferrina de ferro. No soro sanguíneo, o vanádio está presente na forma de V(V) e também V(IV) e coordena-se fortemente à transferrina em ambos estados de oxidação (constantes de formação $\approx 10^{6,5} M^{-1}$).

Um máximo de dois átomos de vanádio são necessários para ocupar as posições C- e N- terminal da apo-sorotransferina humana (apo-tfh) os quais foram distinguidos por técnicas de ^{51}V NMR (para V(IV)).^(4,23) A [V(tf)] é provavelmente a responsável pelo transporte de vanádio em organismos superiores.⁽⁴⁾

Vanádio sorotransferrina pode ser facilmente preparada pela reação direta de cloreto de vanádio (III) (VCl_3) adicionado a uma solução aquosa da aposorotransferrina na presença de uma solução 0,1 M de HCl e 0,005 M de NaHCO_3 a pH 7,8; a qual resulta em uma solução verde. Esse composto pode ser obtido também pela redução da oxovanádio (IV) transferrina ($\approx 10^{-3}$ M) com ditionito de sódio ($\approx 5 \times 10^{-2}$ M). A adição de agentes oxidantes, tais como, peróxido de hidrogênio e peroxodissulfato a V (III) transferrina, não causam nenhuma mudança nas propriedades espectrais, indicando que a proteína não sofre oxidação.

1.9 DIMERIZAÇÃO REDUTIVA

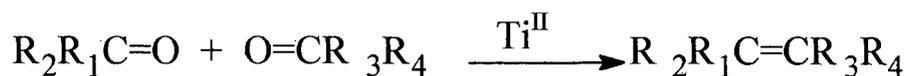
As reações de dimerização redutiva podem ser efetuadas por uma grande variedade de agentes redutores. A literatura descreve vários métodos de dimerização redutiva entre eles: a redução da N-benzilidenoanilina na presença de metais alcalinos e alcalino-terrosos,^(26,27,28) índio (In),⁽²⁹⁾ diiodeto de samário (SmI_2),⁽³⁰⁾ metais de transição de baixa valência,⁽³¹⁾ Ti (0),⁽³²⁾ Zn,⁽³³⁾ sistemas redox bimetálicos Pb/Al,⁽³⁴⁾ $\text{NbCl}_4(\text{THF})_2$,^(35, 36) iodeto de cério (CeI_2),⁽³⁷⁾ ciclopentadienil titânio (III) (CpTiCl_2)⁽³⁸⁾ e outros.

1.9.1 DIMERIZAÇÃO REDUTIVA DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

A reação de dimerização redutiva de aldeídos e cetonas forma olefinas, álcoois vicinais e outros.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾

1.9.1.1 Agente redutor Ti (II)

O esquema de reação 1, mostra o uso de Ti (II) como agente redutor em reações de acoplamento redutivo via radicalar de compostos carbonílicos, como método alternativo para síntese de alcenos.^(39, 43)

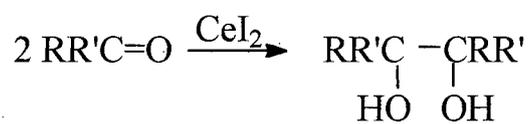


ESQUEMA DE REAÇÃO 1

A espécie $Ti(II)$ é preparada “in situ” pela reação de McMurry ($TiCl_3 + LiAlH_4$). Já a utilização de $Ti(III)$ forma preferencialmente álcoois vicinais.^(40,43)

1.9.1.2 Agente redutor CeI_2

Álcoois vicinais são preparados com bons rendimentos através da reação de redutiva dimerização de cetonas ou aldeídos, esquema de reação 2, na presença de iodeto de cério como agente redutor, entretanto o mecanismo não está descrito na literatura.⁽³⁷⁾

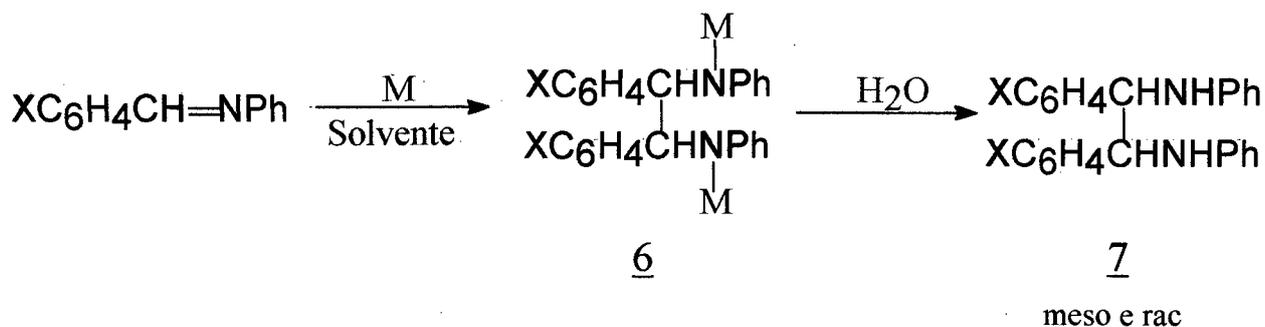


ESQUEMA DE REAÇÃO 2

A escolha do agente redutor é de fundamental importância na formação dos produtos de reação. Por exemplo, a dimerização redutiva de cetonas com $Ti(II)$ forma alcenos e com CeI_2 forma álcoois vicinais.

1.9.2 DIMERIZAÇÃO REDUTIVA DE IMINAS

Apesar da importante ocorrência de diaminas vicinais em produtos naturais e agentes medicinais, poucos métodos estão disponíveis para a preparação de diaminas vicinais.⁽²⁶⁻⁴⁵⁾ Sob o ponto de vista sintético, a dimerização de iminas é um método importante para a preparação de diaminas vicinais.⁽³⁴⁾

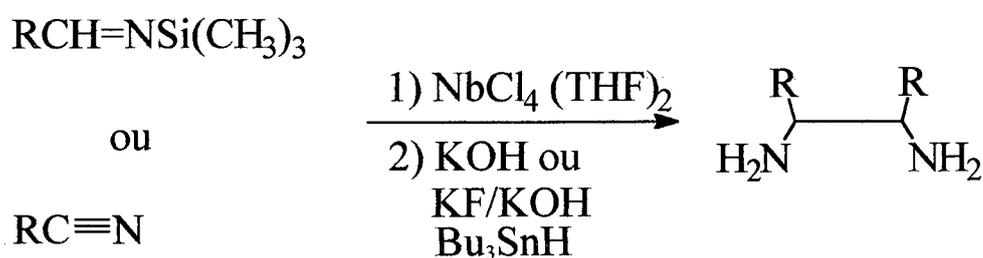


ESQUEMA DE REAÇÃO 4

A utilização de sódio para essa reação de dimerização forma predominantemente a diamina rac-N,N',1,2-tetrafeniletilenodiamina. Entretanto, utilizando-se Li, Mg/MgI₂ e amalgama de alumínio como agente redutor, ocorre a formação da mistura de diastereoisômeros meso e rac- N,N',1,2-tetrafeniletilenodiamina em iguais quantidades.^(27,28) A diastereoseletividade dessa reação pode também ser afetada pelo solvente e temperatura.⁽²⁸⁾

1.9.2.2 Agente redutor Tetracloreto de nióbio (NbCl₄)

O esquema de reação 5, mostra a síntese de diaminas vicinais a partir de N-(trimetilsilil)iminas ou nitrilas na presença de hidreto de tributil estanho empregando-se tetracloreto de nióbio como agente redutor.^(35,36)

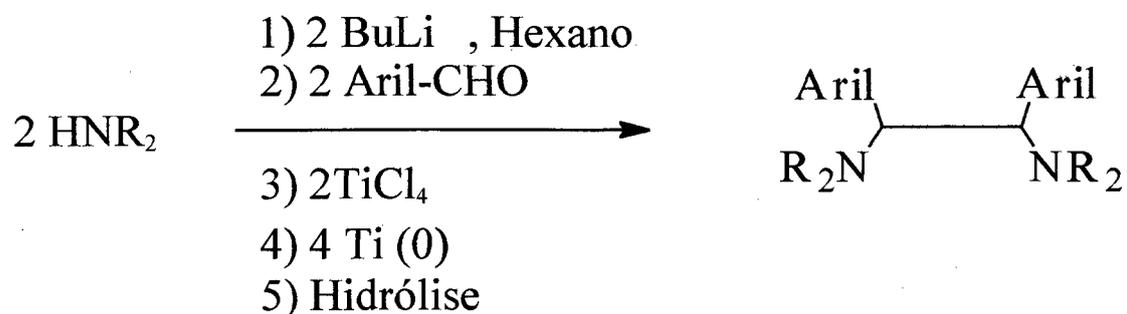


ESQUEMA DE REAÇÃO 5

Esse método de preparação de diaminas apresenta em alguns casos bons rendimentos e alta diastereoseletividade favorecendo a formação da mistura racêmica em relação ao composto meso.

1.9.2.3 Agente redutor Titânio / Tetracloreto de Titânio (Ti/TiCl₄)

O esquema de reação 6 apresenta uma metodologia de síntese de diaminas vicinais a partir de aminas.⁽³⁶⁾



ESQUEMA DE REAÇÃO 6

A reação de dimerização ocorre provavelmente a partir do íon imínio formado da reação de butilamido de lítio e aldeído, seguido da redução com Ti (0) para formar uma mistura de diastereoisômeros. O rendimento dessa reação é razoável somente em poucos casos.

CAPÍTULO II

RESULTADOS E DISCUSSÕES

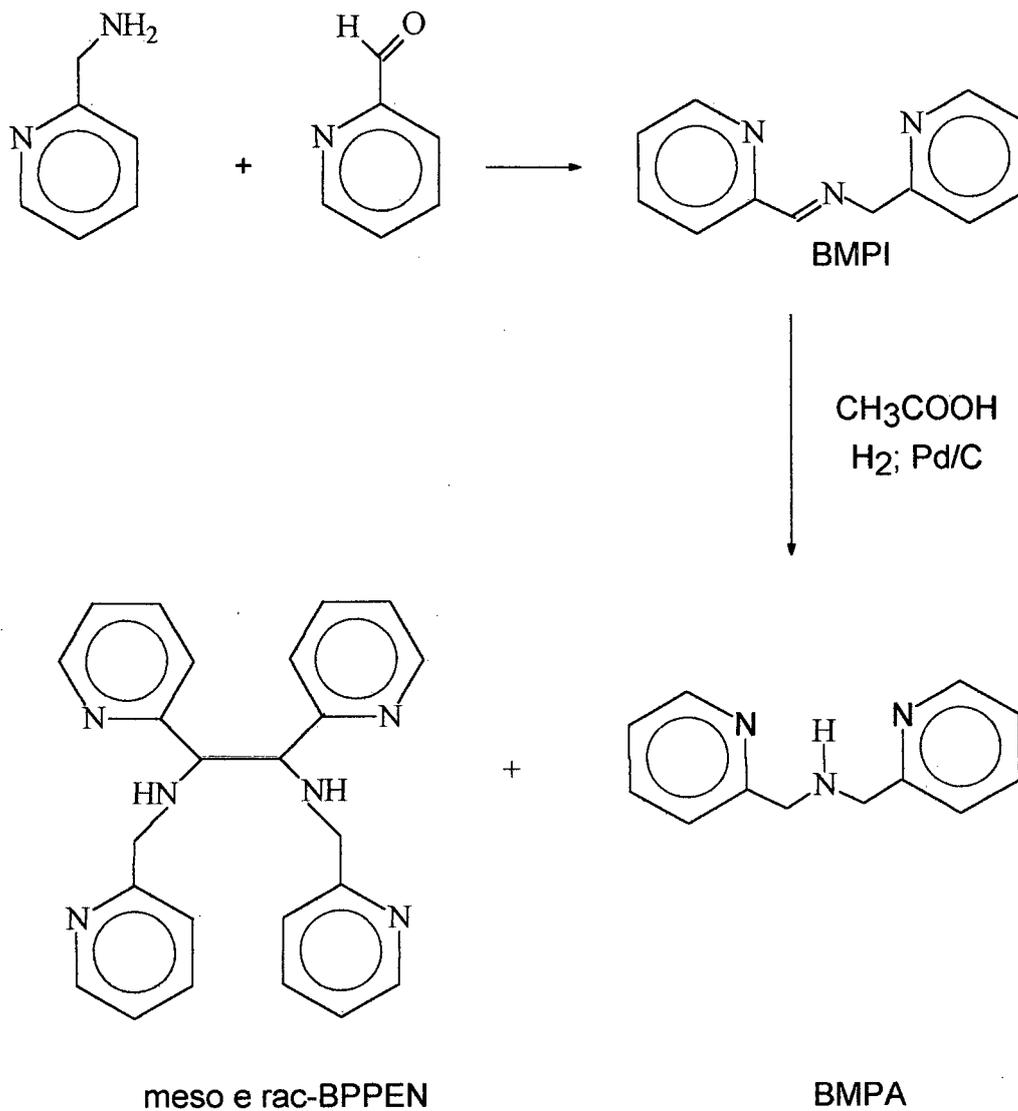
2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

2.1 SÍNTESE DOS DIASTEREOISÔMEROS N,N'- BIS (PIRIDIN-2-IL-METIL)- 1,2-BIS (2-PIRIDIL) ETILENODIAMINA (meso e rac-BPPEN)

O esquema 7 mostra a rota utilizada para a síntese dos compostos meso e rac-BPPEN. Inicialmente preparou-se “ in situ ” o 2-piridil-N-(2-piridilmetileno)metilamina (BMPI), base de Schiff, ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ a partir da condensação do 2-(aminometil)piridina e piridina 2-carboxaldeído em tetrahydrofurano como solvente. Em seguida os produtos de dimerização foram obtidos através da reação de *dimerização redutiva* do BMPI, utilizando-se H₂, Pd/C em ácido acético como agente redutor. ⁽⁴⁹⁾ Essa reação resultou na formação de uma mistura de diastereoisômeros, sendo essas, a forma mesógera e a mistura racêmica, como produtos de dimerização, e ainda o monômero Bis(2-metilpiridil)amina (BMPA), como produto de redução do BMPI.

Já os primeiros resultados obtidos para essa reação de dimerização redutiva do BMPI foram animadores, então, decidiu-se testar várias condições experimentais para otimizar essa reação e melhorar o rendimento através da variação do agente redutor na presença e/ou ausência de ácido, concentração do ácido, efeito do solvente e tempo de hidrogenação.

A tabela 1 mostra o efeito dos agentes redutores NaBH₄ e H₂, Pd/C em ácidos acético e clorídrico. Pode-se observar que na ausência de ácido não ocorre a reação de dimerização, por exemplo, empregando-se os agentes redutores NaBH₄ e H₂, Pd/C ocorreu somente a formação do monômero BMPA. ⁽⁵⁰⁾ Entretanto, na presença de H₂, Pd / C em meio ácido ocorreram a dimerização redutiva do BMPI levando a formação da mistura de diastereoisômeros meso e rac-BPPEN e a formação de apenas traços de monômero BMPA.



ESQUEMA DE REAÇÃO 7

A tabela 2 apresenta a dependência do rendimento da reação de dimerização do BMPI com a concentração dos ácidos acético e clorídrico. Esses resultados mostram que o rendimento da reação aumenta com o acréscimo da concentração de ácidos clorídrico e acético até um valor máximo de 29 e 105 mmol, respectivamente, e decresce acima dessas

TABELA 1: Efeito do agente redutor na reação de dimerização redutiva do BMPI.

Agente redutor	(%) BPPEN ^e		
	rac ^h	meso ⁱ	monômero (BMPA)
NaBH ₄ ^a	0	0	73 ^(g)
H ₂ ; Pd/C ^b	0	0	100
H ₂ ; Pd/C/CH ₃ COOH ^{b,c}	21	71	3
H ₂ ; Pd/C/HCl ^{b,d}	10	42	f

(a) CH₃OH; (b) THF; (c) 105mmol CH₃COOH; (d) 29mmol HCl; (e) 24 horas de hidrogenação, 50psi e temperatura ambiente; (f) não foi quantificado; (g) ref. 50; (h) os rendimentos do rac-BPPEN foram calculados estequiometricamente a partir da massa de BPPIM obtida em relação ao reagente inicial 2-(aminometil)piridina; (i) os rendimentos do meso-BPPEN foram calculados a partir da massa obtida na reação em relação ao reagente inicial 2-(aminometil)piridina.

concentrações. Os dados experimentais apresentados mostram que a reação de dimerização é dependente da concentração de ácido e a melhor condição experimental foi aquela utilizando-se 105mmol de ácido acético. Esses dados juntamente com os da tabela 1 indicam que a presença de ácido é responsável pela reação de dimerização do BMPI.

Observa-se que a reação de dimerização redutiva do BMPI é dependente: do agente redutor, da espécie ácida, da concentração do ácido e também do efeito do solvente.

TABELA 2 : Efeito da concentração de ácido na dimerização redutiva do BMPI^a em THF.

Ácido (mmol)	(%) BPPEN ^b			
	meso	rac	meso/rac	meso + rac
CH ₃ COOH (0)	0	0	-	-
CH ₃ COOH (20)	21	6	3,50	28
CH ₃ COOH (58,5)	35	10	3,50	45
CH ₃ COOH (105)	71	21	3,38	92
CH ₃ COOH (175)	37	12	3,08	49
HCl (5)	40	8	5,00	48
HCl (15)	41	8	5,12	49
HCl (29)	42	10	4,20	52
HCl (58)	0	0	-	0

(a) Em todos os experimentos utilizou-se 58 mmol de 2-(aminometil)piridina e 50 ml de THF

(b) 24 horas de hidrogenação, 50psi e temperatura ambiente.

A tabela 3 apresenta o efeito dos solventes clorofórmio, éter etílico, metanol, diclorometano, dioxano e tetrahydrofurano na relação de produtos e rendimento da reação.

Esses resultados mostram que o solvente pode favorecer ou inibir a reação de dimerização apresentando comportamento concordante aos dados da literatura.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Todos os dados descritos na literatura para a síntese de derivados da etilenodiamina através da reação de dimerização redutiva de nitrilas e iminas indicam que a formação da mistura racêmica é favorecida em relação ao composto meso,⁽²⁶⁻³⁶⁾ e raramente formam-se na proporção de 1:1.⁽²⁸⁾

Para todos os solventes estudados, exceto o clorofórmio, a reação de dimerização redutiva do BMPI é favorecida em relação a formação do monômero e ocorre em todos os casos a formação predominante do diastereoisômero meso-BPPEN. A razão dos diastereoisômeros (meso / rac) é mais significativamente afetada para o meio de tetrahydrofurano de 3,38 e éter etílico de 3,71, evidenciando uma diastereoseletividade moderada. Então, a reação de dimerização redutiva do BMPI com H₂, Pd/C em

TABELA 3 : Efeito do solvente na dimerização redutiva do BMPI^a.

Solvente	(%) BPPEN ^b				
	rac	meso	meso / rac	rac + meso	monômero (BMPA)
CHCl ₃	0	0	-	0	74
Et ₂ O	7	26	3,71	33	d
MEOH ^c	16	31	1,94	47	d
CH ₂ Cl ₂	17	38	2,23	55	d
Dioxano	20	54	2,70	74	d
THF	21	71	3,38	92	3

(a) utilizou-se 58mmol de 2-(aminometil)piridina em 50 ml de THF e 105 mmol de ácido acético; (b) 24 horas de hidrogenação, 50psi e temperatura ambiente; (c) mistura MeOH/H₂O (18:1); (d) Ocorre formação do monômero mas este não foi quantificado.

meio ácido é o primeiro resultado onde nitidamente o isômero meso é formado preferencialmente a mistura racêmica. Isto pode ser devido ao efeito do meio, mecanismo de reação e efeitos espaciais. O melhor rendimento para a reação de dimerização (92%) é aquele realizado em tetrahidrofurano, sendo 71% para o meso e 21% para o rac-BPPEN. No entanto, na presença de clorofórmio não ocorrem os produtos de dimerização e sim a formação de 74 % de monômero.

Para a reação de hidrogenação em metanol é necessário acrescentar no mínimo 5% de água para evitar a ignição do metanol com o paládio.⁽⁵¹⁾ Sabe-se que as iminas sofrem hidrólise ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ e a adição de água pode ser a razão principal da reação de dimerização em metanol apresentar um rendimento apenas razoável comparado com aquelas reações efetuadas em dioxano e tetrahidrofurano, tabela 3.

A tabela 4 mostra o efeito do tempo de hidrogenação na formação da mistura dos diastereoisômeros, o rendimento dessa reação aumenta até um tempo de 24 horas.

TABELA 4: Efeito do tempo de hidrogenação na dimerização redutiva de iminas

Tempo (horas)	(%) BPPEN ^a	
	rac	meso
2	6	26
6	7	32
12	14	44
24	21	71
48	10	45

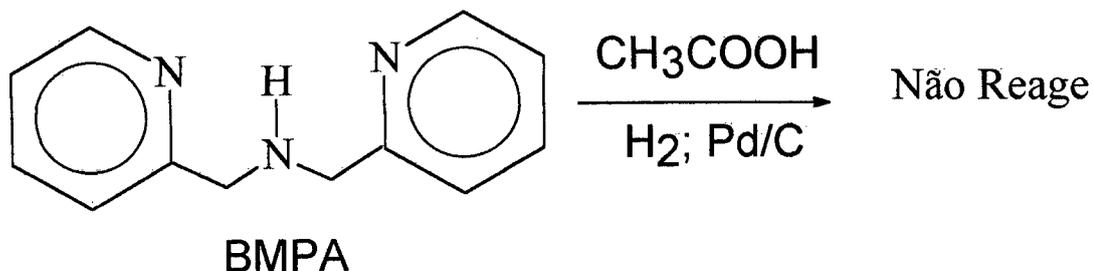
(a) 50psi e temperatura ambiente.

A melhor condição experimental encontrada para a síntese do meso e rac-BPPEN foi: tempo de hidrogenação 24 horas, solvente tetrahydrofurano, agente redutor H₂, Pd/C e ácido acético 2:1 em relação ao BMPI. Além da simplicidade desse método essa reação forma 92% da mistura de diastereoisômeros, rendimento este excelente comparado com outros métodos descritos na literatura. ^(35,36)

2.1.1 MECANISMO PROPOSTO PARA A REAÇÃO DE DIMERIZAÇÃO DO BMPI :

O esquema de reações 7, seção 2.1, apresenta a síntese dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN via dimerização redutiva do BMPI. A possibilidade de primeiro ocorrer a redução do BMPI com H₂, Pd/C para formar a amina BMPA e em seguida dimerizar-se foi descartada realizando-se um experimento, conforme esquema de reação 8, utilizando-se o BMPA como reagente de partida.

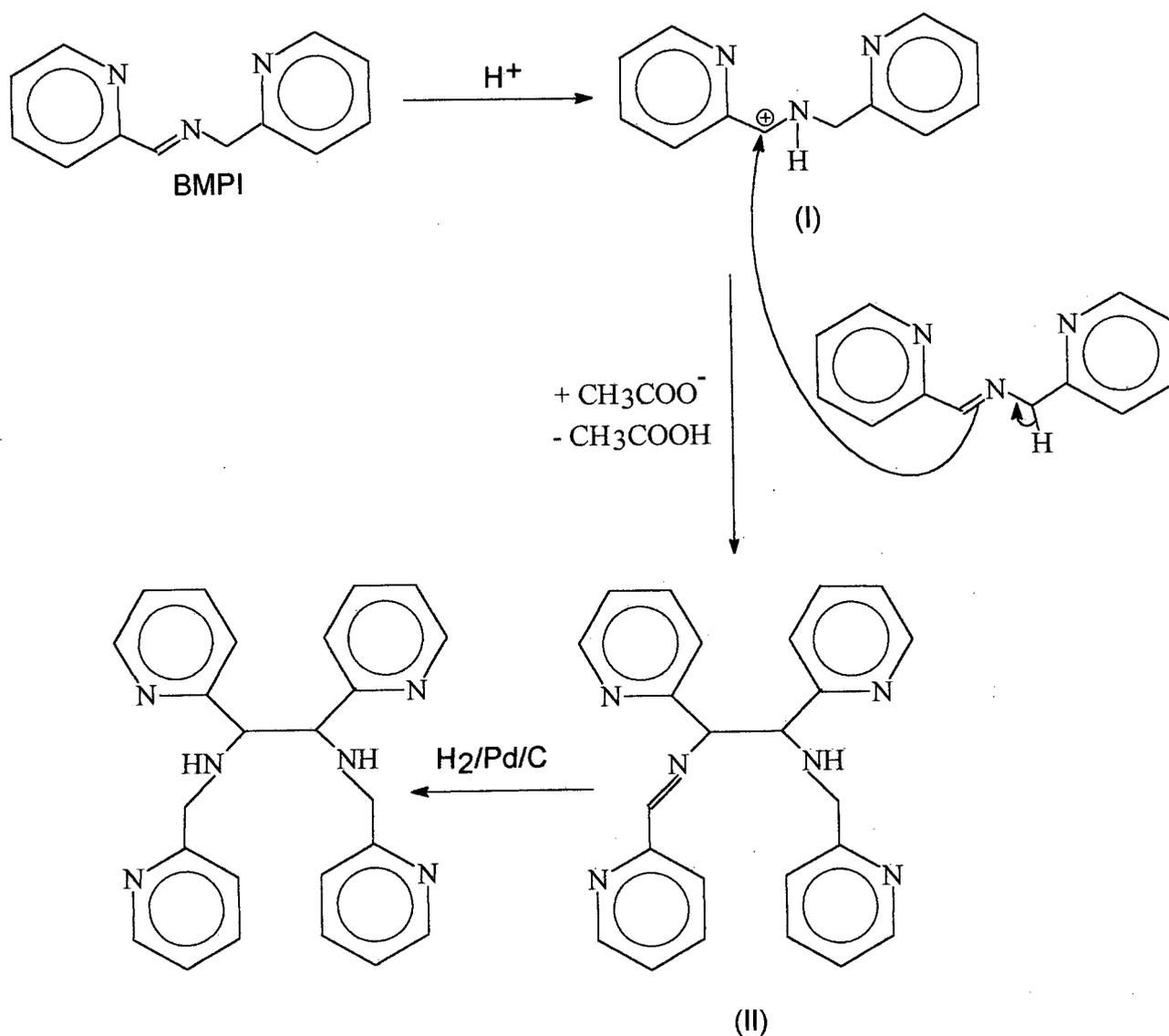
Nas mesmas condições daqueles experimentos utilizados para o BMPI, a amina BMPA não sofreu reação tão pouca dimerização. Esse resultado mostra claramente que a reação de dimerização redutiva para formar os produtos meso e rac-BPPEN ocorre somente a



ESQUEMA DE REAÇÃO 8

partir da imina BMPI e a dependência do meio ácido e sua concentração indicam um mecanismo iônico, conforme o esquema de reações 9. Inicialmente, o BMPI é protonado para formar o íon imínio o qual é estabilizado por ressonância para o íon “carbônio” (I) e posteriormente esse íon carbônio sofre um ataque nucleofílico pela segunda molécula do BMPI, com possível participação do acetato na abstração do próton dessa segunda molécula para completar a dimerização (II), seguida da hidrogenação e formação da diamina meso e rac-BPPEN.

Com base nos dados apresentados nas tabelas 1 e 2, conclui-se que o meio ácido é responsável pela formação dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN indicando que o ácido atua como catalisador da reação de dimerização do BMPI. Analisando principalmente as reações de melhores rendimentos, tabela 2 , tanto para o ácido acético como para o ácido clorídrico, as concentrações utilizadas estão acima daquelas aceitáveis para uma espécie atuar como catalisador. Entretanto, a protonação dos nitrogênios piridínicos competem com o nitrogênio imínico do BMPI, caso contrário, o nitrogênio imínico de todas as moléculas de BMPI seriam protonadas e impediriam a dimerização, ou seja o ataque da segunda molécula de BMPI ao íon carbônio (I) para formar (II).



meso e rac-BPPEN

ESQUEMA DE REAÇÃO 9

Os dados da tabela 5, também sugerem que o ácido acético é responsável pela formação do dímero eritro e treo-BPIPEN (II), esquema de reação 9. Mantendo-se a agitação da reação por duas horas na presença de ácido acético antes da redução com H₂, Pd/C obtem-se o melhor rendimento dos dímeros meso e rac-BPPEN.

TABELA 5: Efeito do tempo na presença do ácido acético na dimerização do BMPI, antes da hidrogenação.

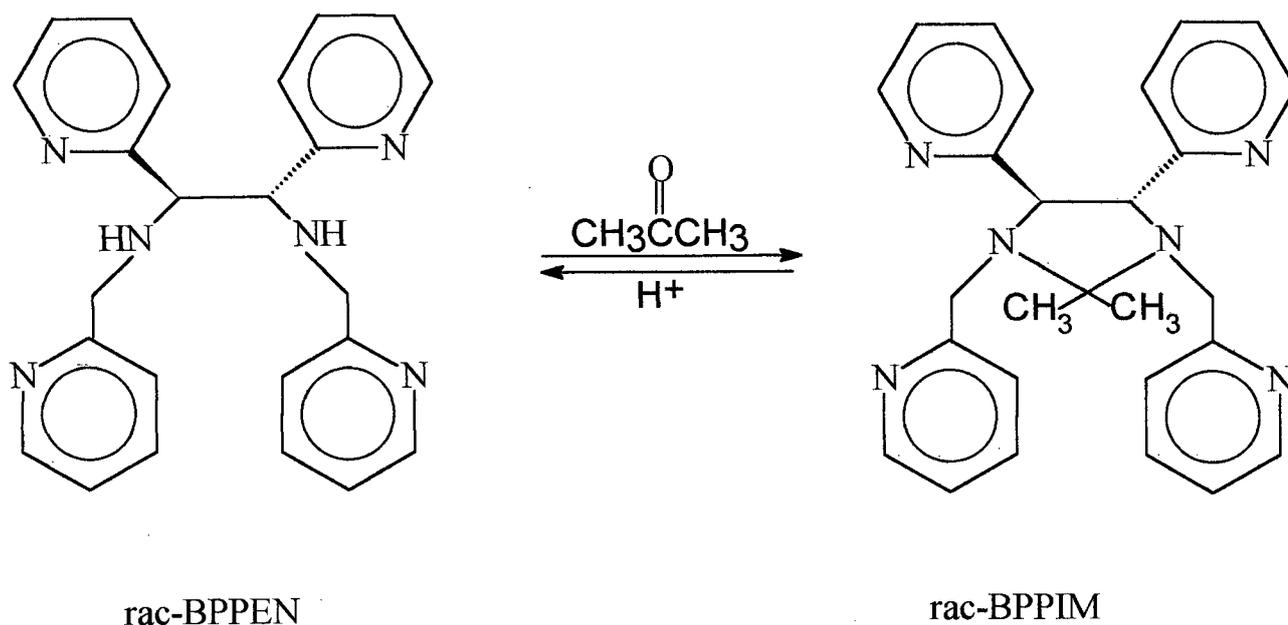
T empo (h)	(%) BPPEN ^a	
	rac	meso
0	-	-
2	21	71
4	15	41
12	14	37
16	8	28

(a) 24 horas de hidrogenação, 50 psi e temperatura ambiente.

Esse mecanismo proposto para a reação de dimerização do BMPI, é semelhante a condensação aldólica catalizadas por aminas, conhecida por reação aldólica de Knoevenagel. ⁽⁵²⁾ Essa reação de condensação entre aldeídos aromáticos com amina envolve um íon imínio mais eletrofílico do que o aldeído, por isso, essa reação é catalisada por ácido fraco (ácido acético). Em resumo, a amina forma uma base de Schiff que é protonada pelo ácido fraco para formar um íon imínio e, em seguida sofrer condensação com nitrometano. ^(55,56)

2.1.2 CARACTERIZAÇÃO DOS DIASTEREISÔMEROS meso e rac-BPPEN

A separação e purificação da mistura dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN é facilitada por apresentarem propriedades físicas diferentes. O isômero meso-BPPEN é um sólido pouco solúvel mesmo em solventes polares e o isômero rac-BPPEN é um líquido com aspecto oleoso. Assim, o isômero meso-BPPEN foi separado por filtração, e o isômero rac-BPPEN foi transformado em (4R5R,4S5S)-1,3-bis(piridin-2-il-metil)-4,5-bis(2-piridil)-2,2-dimetilimidazolidina (rac-BPPIM) pela adição de acetona em excesso ao filtrado, conforme esquema de reação 10.



ESQUEMA DE REAÇÃO 10

A principal vantagem da transformação do rac-BPPEN para a imidazolidina é a facilidade de purificação já que o rac-BPPIM é sólido. Finalmente, o rac-BPPEN puro é facilmente obtido através da hidrólise com ácido clorídrico.⁽⁵⁷⁾ A caracterização desse aminal rac-BPPIM está descrita na seção 2.3.1.

2.1.2.1 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO meso-BPPEN

A caracterização dos produtos meso e rac-BPPEN foi feita através de dados espectroscópicos de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , análise elementar de CHN e resolução da estrutura cristalina por difratometria de raios X.

O espectro de infravermelho do composto meso-BPPEN é apresentado na figura 9, seção 3.3.1. A intensa banda fina em 3296 cm^{-1} é atribuída a vibração de estiramento do grupo (NH) de aminas secundárias. As bandas em 2812 e 2894 cm^{-1} são atribuídas aos grupos metilênico (CH_2) e grupo metínico (CH), respectivamente. As absorções em 1430 , 1470 , 1500 , 1566 e 1590 cm^{-1} são relativas aos grupos ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$) aromático. As absorções em 3008 e 3054 cm^{-1} são referentes ao grupo (CH) anel piridínico e em 770 cm^{-1} deformação angular do grupo (CH) do anel piridínico.

Através dos espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) temos condições de apreciar as principais características para confirmação estrutural, isto é, os deslocamentos químicos, as intensidades dos picos e os acoplamentos spin-spin.⁽⁵⁸⁾

O espectro de RMN ^1H do composto meso-BPPEN (figura 10, seção 3.3.1) apresenta em: δ 2,87 ppm um singleto correspondendo aos dois prótons amínicos; δ 3,62 e 3,79 ppm dois dubletos correspondendo aos quatro prótons metilênicos, com $J=14,8$ Hz e $\Delta\nu / J=2,29$ indicando um sistema de acoplamento AB; δ 4,17 ppm um único singleto referente aos dois prótons metínicos. Os prótons metínicos e metilênicos encontram-se desblindados pelos nitrogênios amínicos e anéis piridínicos; δ 7,03 a 7,57 ppm um multipletto correspondendo ao primeiro conjunto de doze prótons dos anéis piridínicos e δ 8,42 a 8,54 ppm um segundo conjunto de sinais correspondentes aos quatro prótons aromáticos, em posição orto dos anéis piridínicos.

As proporções de prótons obtidas no espectro RMN ^1H do isômero meso-BPPEN são coerentes com o número total de hidrogênios encontrados na análise elementar. Os deslocamentos químicos estão dentro dos valores esperados.

Analisando o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) do composto meso-BPPEN (figura 11, seção 3.3.1), observam-se: 12 sinais , correspondentes aos 24 carbonos devido a simetria da molécula. Na região de 50 a 70 ppm observam-se 2 sinais, correspondentes a quatro carbonos do tipo sp^3 dos grupos alquila. Em 53,48 ppm aparecem dois carbonos metilênicos (CH_2). Em 67,89 ppm aparecem dois carbonos metínicos (CH) e na região de 120 a 162 ppm encontram-se 10 sinais, correspondentes aos vinte carbonos aromáticos , dos quais 2 são de pequena intensidade, resultantes dos carbonos não protonados.

Através da estrutura molecular cristalina de raios X, figura 2, pode ser feita a confirmação estrutural do composto meso-BPPEN e pode-se constatar que os grupamentos piridínicos estão em posições trans entre si, conformação mais estável.

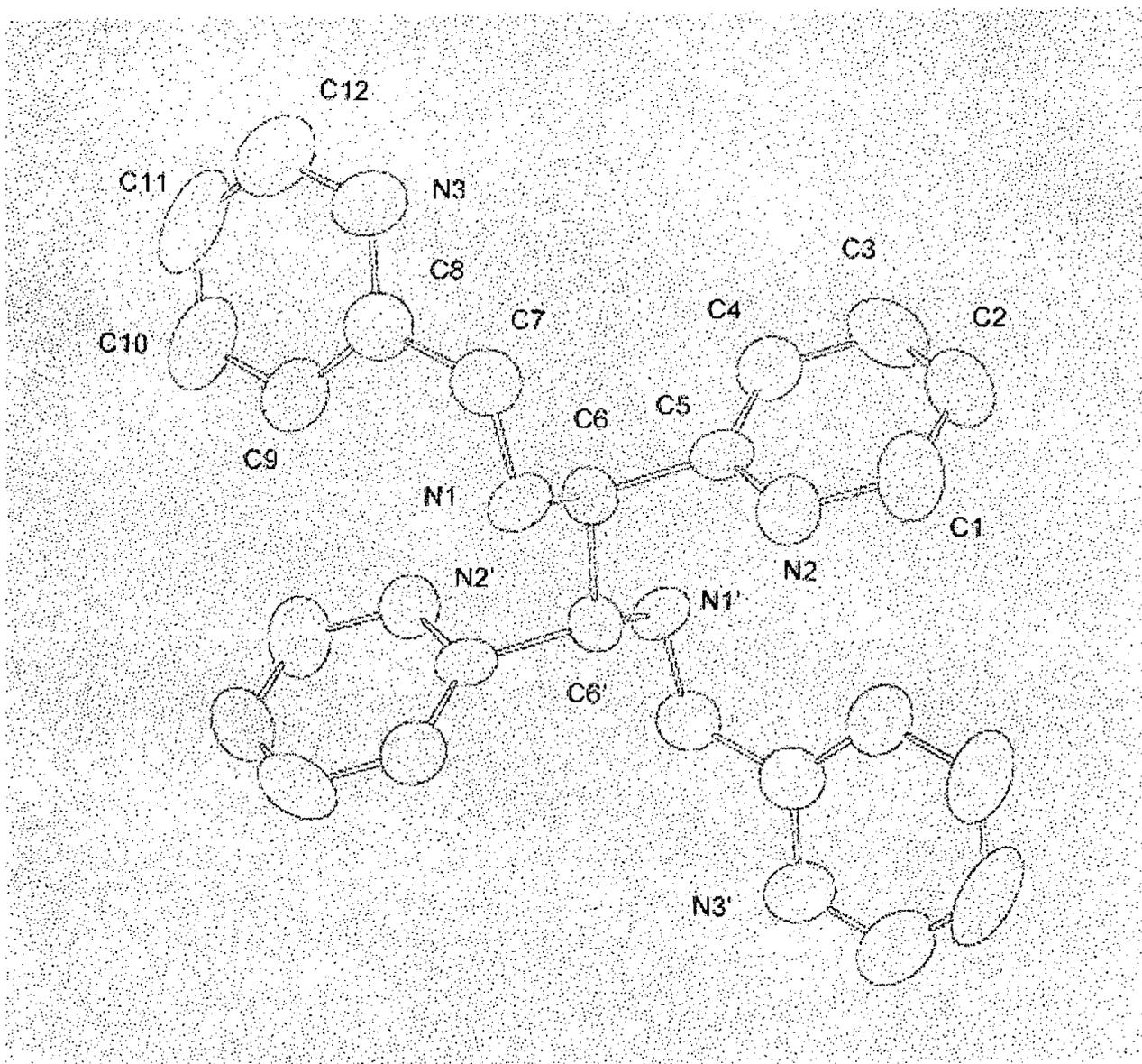


FIGURA 2. Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante meso-BPPEN

Tabela 6: Parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-BPPEN.

Fórmula	C ₂₄ H ₂₄ N ₆
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	396,50
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ / c (nr. 14)
a (Å)	8,849 (3)
b (Å)	5,654 (2)
c (Å)	22,060 (4)
α (°)	90,00
β (°)	96,67 (2)
γ (°)	90,00
V (Å ³)	1.096,2 (5)
Z	4
T (°C)	20
λ ₁ Mo Kα (Å)	0.71073
ρ _{calc.} (g.cm ⁻³)	1,201
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0,696
R (Fo)	7,70%
Rw (Fo)	7,62%

2.1.2.2 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO rac-BPPEN

O espectro de infravermelho do composto rac-BPPEN (figura 15, seção 3.3.3) apresenta em: 3304 cm⁻¹ uma banda alargada atribuída ao estiramento do grupo NH amínico; 2842 e 2928 cm⁻¹ bandas correspondentes aos grupos metilênicos (CH₂) e metínicos (CH), respectivamente; 1434, 1472, 1570 e 1590 cm⁻¹ absorções relativas aos grupos (C=C e C=N) piridínicos; 3008 e 3056 cm⁻¹ bandas referentes aos grupos (CH) dos anéis piridínicos e em 754 cm⁻¹ aparece a deformação angular do grupo (CH) do anel piridínico.

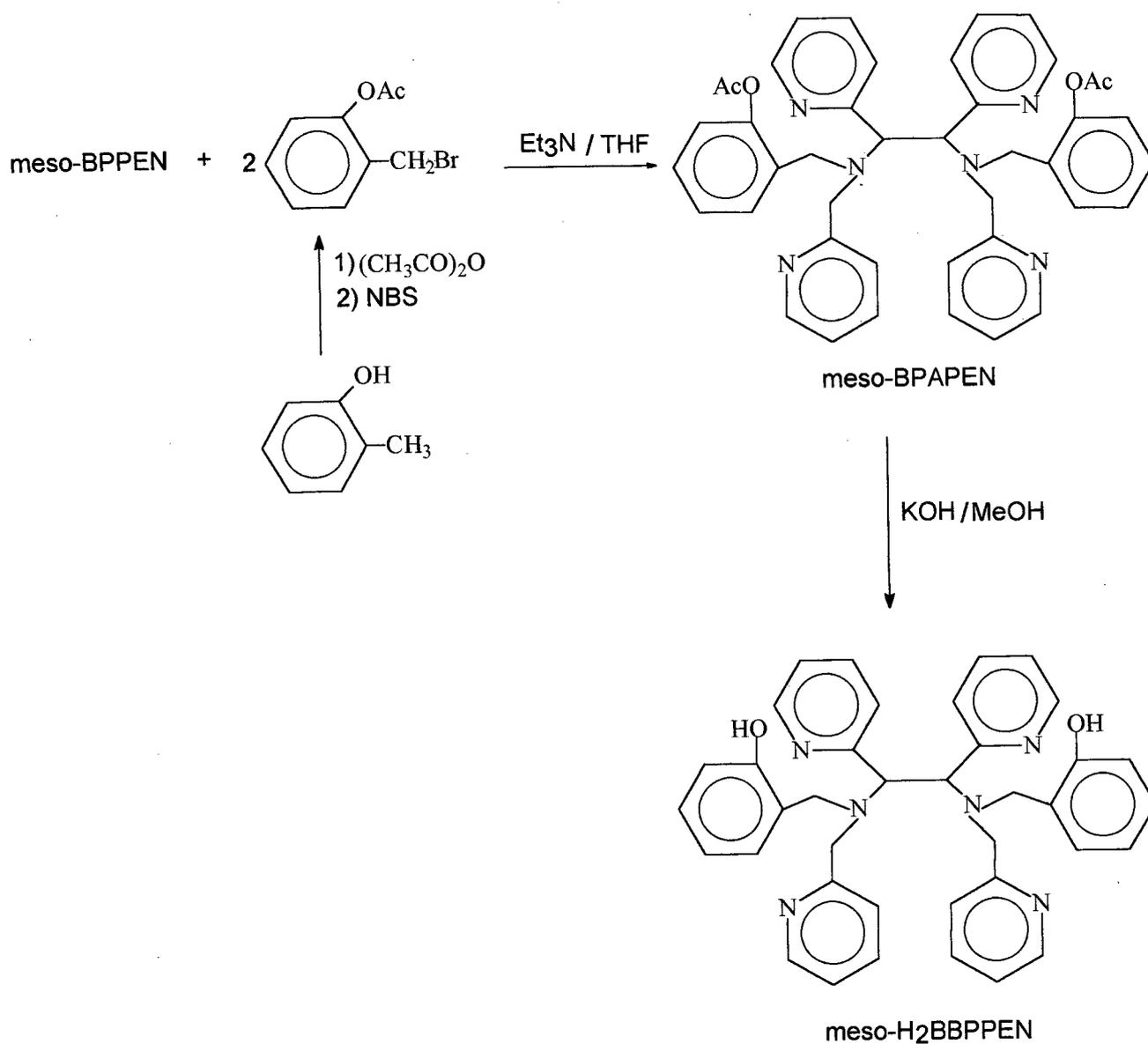
Comparando-se os espectros dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN observam-se diferenças nas bandas que caracterizam esses compostos. A banda do grupo (NH) do isômero meso-BPPEN é uma banda fina e intensa, sendo que a banda do rac-BPPEN é aguda e menos intensa. Esta diferença é evidenciada porque o rac-BPPEN forma ponte de hidrogênio entre os nitrogênios piridínicos e os hidrogênios amínicos, devido a conformação dos grupamentos estarem em posições opostas.

O espectro de RMN ^1H do composto rac -BPPEN (figura 16, seção 3.3.3) apresenta em: δ 3,52 ppm um singlete correspondente aos dois prótons amínicos dos grupos N-H; δ 3,73 e 3,81 ppm dois dubletos correspondendo aos quatro prótons metilênicos, com $J=9,4$ Hz e $\Delta\nu / J=1,82$ indicando um sistema de acoplamento AB; δ 4,07 ppm um único singlete referente aos dois prótons metínicos. Os prótons metínicos e metilênicos encontram-se desblindados pelos nitrogênios amínicos e anéis piridínicos; δ 6,97 a 7,57 ppm um multiplete correspondentes ao primeiro conjunto de doze prótons piridínicos e δ 8,46 a 8,48 ppm aparece um segundo conjunto de sinais correspondentes aos quatro prótons aromáticos, em posição seis dos anéis piridínicos.

Analisando o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) do composto rac-BPPEN (figura 17, seção 3.3.3), observam-se: 12 sinais , correspondentes aos 24 carbonos devido a simetria da molécula. Na região de: 50 a 70 ppm observam-se 2 sinais, correspondentes a quatro carbonos do tipo sp^3 dos grupos alquila; 53,73 ppm aparecem dois carbonos metilênicos (CH_2); 68,95 ppm dois carbonos metínicos (CH) e na região de 120 a 162 ppm encontram-se 10 sinais, correspondentes aos 20 carbonos aromáticos , dos quais 2 são de pequena intensidade, resultantes dos carbonos quaternários.

2.2 SÍNTESE DO LIGANTE meso-N,N',N,N'-BIS[(2-HIDROXIFENILMETIL) (PIRIDIN-2-IL-METIL)-1,2-BIS(2-PIRIDIL)]ETILENODIAMINA (meso-H₂BBPPEN)

O esquema de reação 11 apresenta a síntese do meso-H₂BBPPEN. Inicialmente, preparou-se o acetato de 2-(bromometil)fenila⁽⁵⁹⁾ a partir do o-cresol com a proteção do



ESQUEMA DE REAÇÃO 11

grupo fenólico e monobromação do grupo metila. O ligante meso-H₂BBPPEN é sintetizado, com rendimento de 78 %, basicamente em duas etapas: (i) a reação de substituição entre os compostos acetato de 2-(bromometil)fenila e meso-BPPEN para formar “ in situ ” a diamina terciária meso-N,N',N,N'-Bis[(2-acetoxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)] etilenodiamina (meso-BPAPEN); (ii) A desproteção do grupo fenólico através da reação de hidrólise básica do meso-BPAPEN, sem purificação prévia. A formação completa do meso-BPAPEN e seu desaparecimento na reação de hidrólise foi acompanhada através de espectroscopia de infravermelho.

2.2.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE meso-BPAPEN

A caracterização do meso-BPAPEN foi feita através de espectroscopia de infravermelho e resolução da estrutura cristalina via difratometria de raios X. O espectro de infravermelho do meso-BPAPEN (figura 18, seção 3.3.4) apresenta em: 1764 cm⁻¹ intensa banda atribuída a vibração de deformação axial do grupo C=O; 2962 cm⁻¹ banda do grupo metila (CH₃); 2892 cm⁻¹ banda do grupo metilênico (CH₂); 2846 cm⁻¹ banda do grupo metínico (CH); 1206cm⁻¹ banda referente ao grupo (C-O); 1472 a 1588 cm⁻¹ absorções correspondentes aos grupos (C=C e C=N) dos anéis aromáticos; 3006 e 3046 cm⁻¹ absorções referentes aos grupos (CH) dos anéis aromáticos e 770 e 798 cm⁻¹ deformação angular do grupo (CH) do anéis aromáticos.

Os cristais incolores do composto meso-BPAPEN pertencem ao sistema cristalino monoclinico, C2 / c (nr.15). Os parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-BPAPEN estão relacionados na tabela 7.

Os dados obtidos da resolução da estrutura molecular do ligante meso-BPAPEN revelam que a molécula possui um centro de inversão próximo ao C₁, gerando a outra metade da molécula. Essa estrutura está apresentada na figura 3.

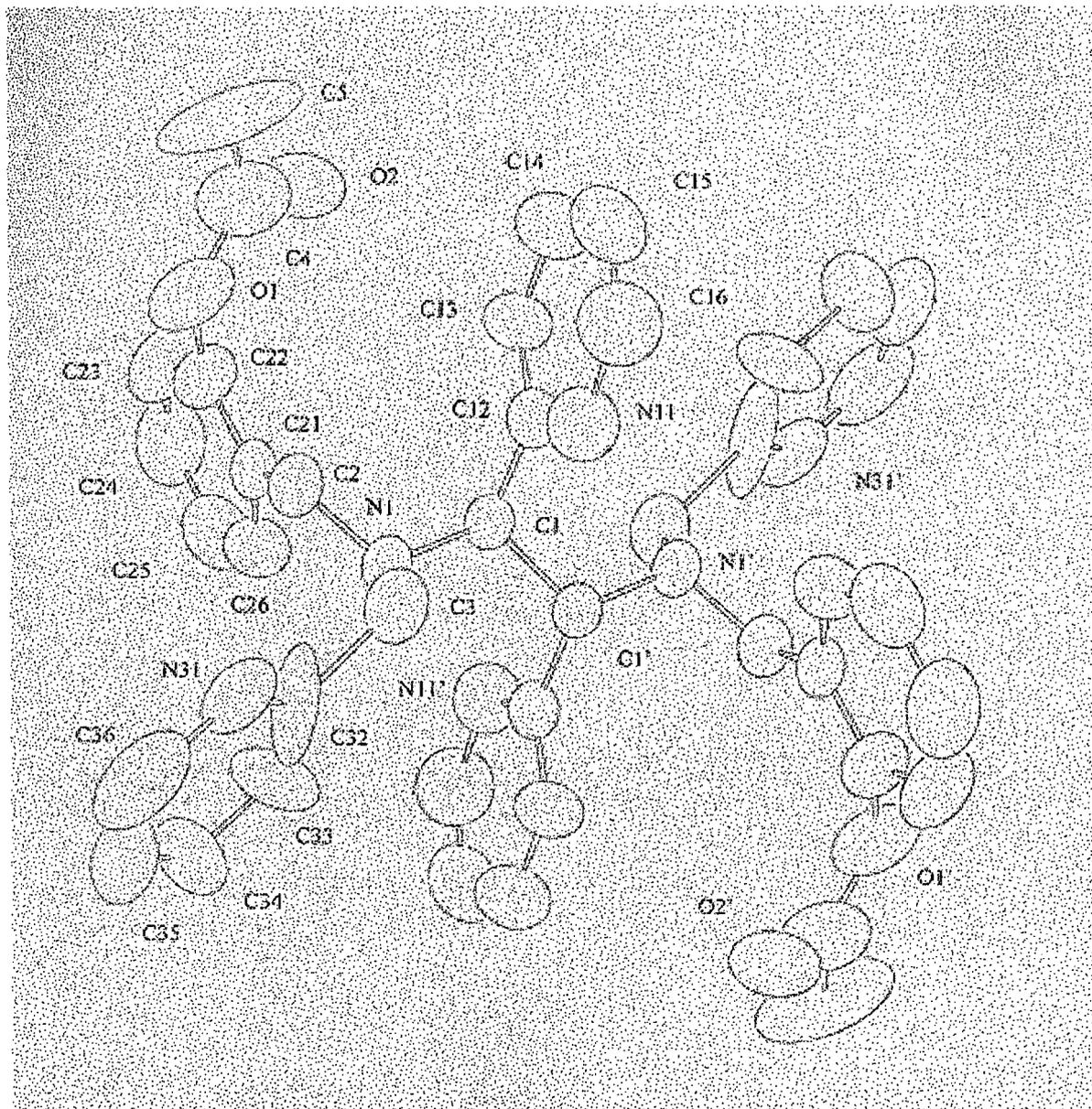


FIGURA 3: Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante meso-BPAPEN

Tabela 7: Parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-BPAPEN.

Fórmula	C ₄₂ H ₄₀ N ₆ . H ₂ O
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	646,84
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2 / c (nr.15)
a (Å)	20,318 (3)
b (Å)	9,729 (3)
c (Å)	19,391 (2)
α (°)	90,00
β (°)	99,09 (2)
γ (°)	90,00
V (Å ³)	3.785 (2)
Z	4
T (°C)	20
λ ₁ Mo Kα (Å)	0.71073
ρ _{calc.} (g.cm ⁻³)	1,247
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0.078
R (Fo)	6,61%
Rw (Fo)	7,75%

2.2.2 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE meso-H₂BBPPEN

A caracterização do meso-H₂BBPPEN foi feita através de espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, análise elementar de CHN e resolução da estrutura cristalina por difratometria de raios X.

O espectro infravermelho (figura 19, seção 3.3.5) do composto meso-H₂BBPPEN apresenta: entre 3300 a 2600 cm⁻¹ uma banda alargada que pode ser atribuída à sobreposição do estiramento ν (O-H) típica de ligação de hidrogênio intramolecular com os nitrogênios imínicos e piridínicos. Essa forma de deslocamento e absorção para a região de menor energia foi observada em compostos contendo nitrogênios heterocíclicos e amínicos,⁽⁶⁰⁾ sobreposta à banda alargada do grupo O-H encontram-se as absorções dos estiramentos simétricos e

assimétricos das espécies CH aromático, CH e CH₂ alquila; em 1586, 1360 e 1232 cm⁻¹ as absorções correspondentes a deformação axial do grupo C=C e C=N dos anéis benzênicos e piridínicos, deformação angular do grupo O-H e deformação axial do grupo C-O, respectivamente.

O espectro de RMN ¹H do ligante meso-H₂BBPPEN (figura 20, seção 3.3.5) apresenta em: δ 3,31 e 3,52 ppm dois dubletos, com constante de acoplamento de 16Hz e Δv/J=3,0 indicando um sistema de acoplamento AB, correspondentes aos quatro prótons metilênicos vizinhos aos anéis piridínicos; δ 3,17 e 4,16 ppm dois dubletos, com constante de acoplamento de 14Hz e Δv/J=12 indicando um sistema de acoplamento AX, correspondentes aos quatro prótons metilênicos vizinhos aos anéis fenólicos; δ 4,75 ppm um singlete correspondente aos dois prótons metínicos da etilenodiamina. Os grupos metínicos e metilênicos se encontram em campo baixo, bastante desblindados pelos nitrogênios amínicos e anéis aromáticos; δ 6,77 à 8,5 ppm um multipeto correspondentes aos 24 prótons aromáticos; δ 10,5 ppm um singlete correspondente aos dois prótons fenólicos do grupo O-H, apresentando ligação de hidrogênio com os anéis piridínicos.

As proporções de prótons obtidas no espectro RMN ¹H do ligante são coerentes com o número total de hidrogênios encontrados na análise elementar.

Analisando os espectros de RMN C¹³ do composto meso-H₂BBPPEN (figura 21, seção 3.3.5), observam-se: 19 sinais , correspondentes aos 38 carbonos devido a simetria da molécula. Na região de δ 50 a 70 ppm observam-se 3 sinais, correspondentes aos carbonos do tipo sp³ dos grupos alquila. Em δ 54,39 e 55,53 ppm , grupos metilênicos (CH₂) piridínico e fenólico, respectivamente e os carbonos metínicos em δ 63,81 ppm (CH). Na região de δ 122 a 160 ppm encontram-se 16 sinais correspondentes aos carbonos aromáticos dos quais 3 são de pequena intensidade, resultantes de carbonos não protonados.

Os parâmetros cristalográficos selecionados para o meso-H₂BBPPEN estão relacionados na tabela 8. Os cristais pertencem ao sistema cristalino monoclinico, P2₁ / c (nr.14). Os comprimentos de ligação relevantes são aqueles relacionados aos átomos doadores nitrogênios amínicos e piridínicos e os oxigênios fenólicos pois deverão servir de parâmetros de comparação em estruturas nas quais o ligante livre estiver coordenado a centros metálicos.

São eles: O - C₂₁: 1,376 (6); N₁ - C₃: 1,443 (6); N₁ - C₂: 1,473 (6); N₁ - C₁: 1,473 (6); N₁₁ - C₁₆: 1,335 (7); N₁₁ - C₁₂: 1,335 (7); N₃₁ - C₃₆: 1,340 (7); N₃₁ - C₃₂: 1,355 (7) Å. Os comprimentos das ligações C-O_{fenol} (C₁ - O = 1,376 Å) estão em concordância com as correspondentes distâncias observadas no ligante meso-H₂BBPEN.⁽⁶¹⁾

Os dados obtidos da resolução da estrutura molecular do ligante meso-H₂BBPEN, figura 4, revelam que os grupos piridínicos e fenólicos estão em posições espaciais trans em relação aos nitrogênios amínicos do ligante. A molécula possui um centro de inversão próximo ao C₁, gerando a outra metade da molécula.

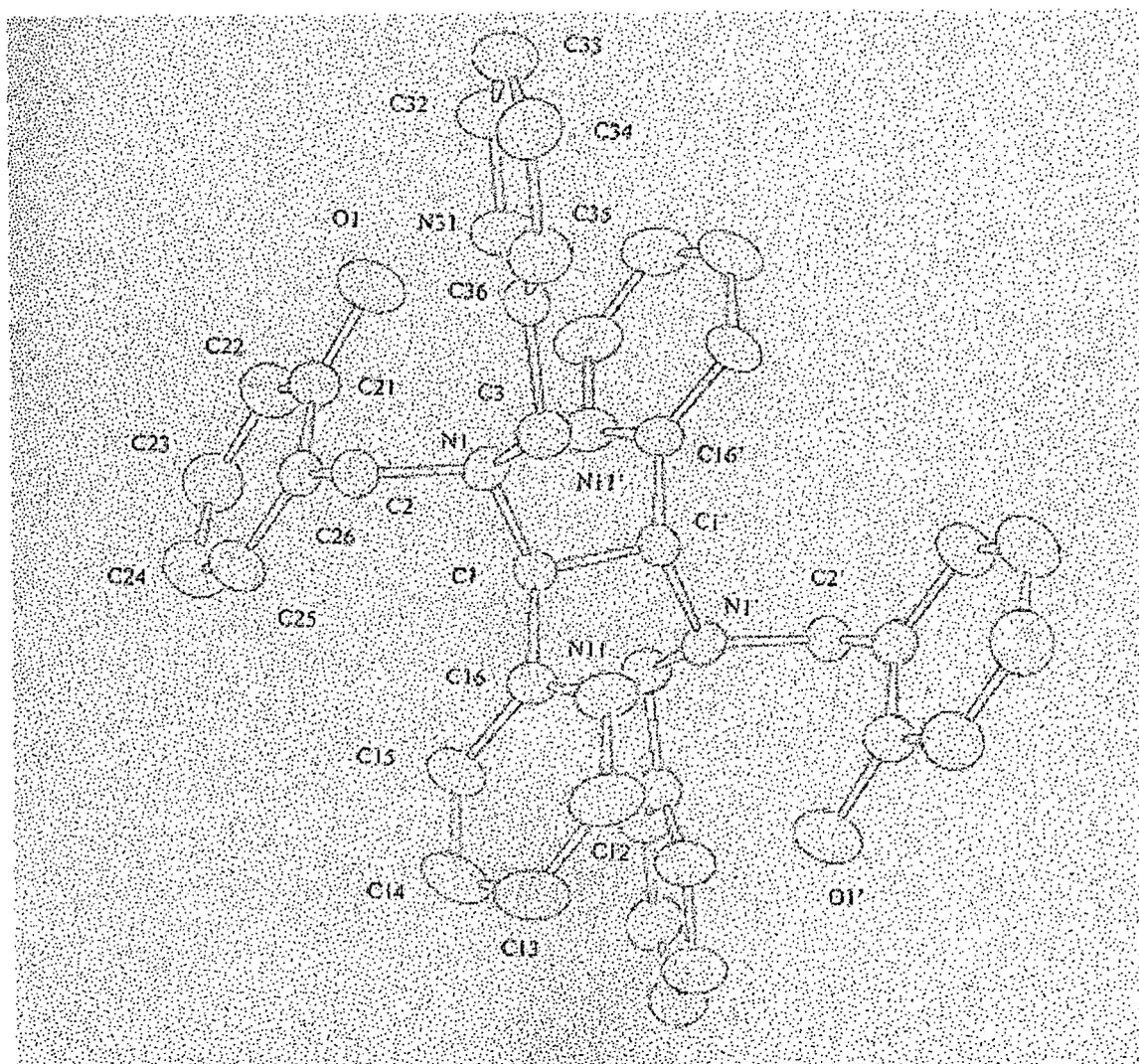


FIGURA 4. Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante meso-H₂BBPEN

Tabela 8: Parâmetros cristalográficos selecionados para o *meso*-H₂BBPPEN.

Fórmula	C ₃₈ H ₃₆ N ₆ O ₂
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	608,72
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ / c (nr.14)
a (Å)	10.237 (2)
b (Å)	16.088 (3)
c (Å)	9.600 (2)
α (°)	90,00
β (°)	95.12 (3)
γ (°)	90,00
V (Å ³)	1.574,80 (5)
Z	2
T (°C)	20
λ ₁ Mo Kα (Å)	0,71073
ρ _{calc.} (g.cm ⁻³)	1,284
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0,082
R (Fo)	8,18%
Rw (Fo)	1,59%

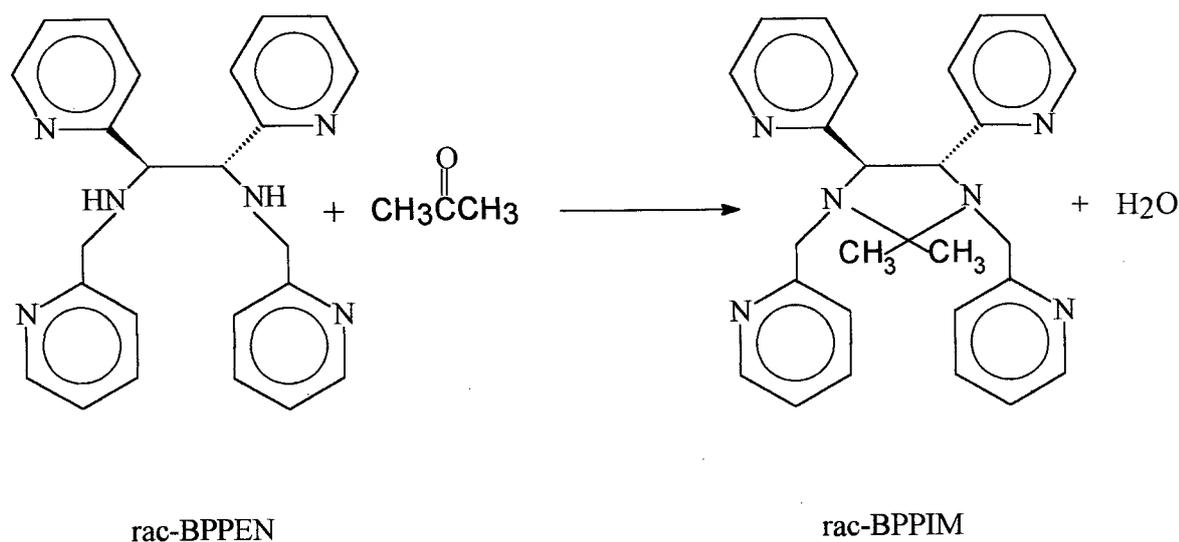
O isômero *meso*-BPPEN reage com o acetato de 2-(bromometil)fenil para formar um ligante hexadentado, H₂BBPPEN, apresentando bom rendimento. A estrutura do ligante H₂BBPPEN mostra grande potencialidade para preparar compostos de coordenação em termos de grupos doadores de elétrons que ele possui, tanto nos carbonos 1 e 2 e nos nitrogênios amínicos da etilenodiamina.

2.3 SÍNTESE DO LIGANTE (4R5R,4S5S)-1,3-BIS(PIRIDIN-2-IL-METIL)-4,5-BIS(2-PIRIDIL)-2,2-DIMETILIMIDAZOLIDINA (rac-BPPIM)

O esquema de reação 12 mostra a síntese do ligante rac-BPPIM. Esse ligante foi preparado a partir do composto rac-BPPEN que reage rapidamente com acetona, a temperatura ambiente, com excelente rendimento de 92%.

Os aminaais de cinco membros, derivados das imidazolidinas, são facilmente sintetizados a partir de uma diamina e um aldeído e dificilmente a partir de uma cetona. Reações entre uma diamina e cetonas ocorrem somente em casos especiais e para compostos contendo grupamentos cetonas e aldeídos a seletividade para aldeído é total. ⁽⁶²⁻⁶⁵⁾

Nossos resultados mostram que a mistura racêmica, rac-BPPEN, reage com acetona para formar a imidazolidina rac-BPPIM com rendimento quantitativo, enquanto que, o isômero meso-BPPEN não reage mesmo em condições mais energéticas (em refluxo) evidenciando a especificidade dessa reação para a mistura racêmica. Essa especificidade foi importante para a separação e purificação dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN (ver seção experimental 3.3.2)



ESQUEMA DE REAÇÃO 12

2.3.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE *rac*-BPPIM

A caracterização do *rac*-BPPIM foi feita através de espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , análises de C, H e N e resolução da estrutura cristalina via difratometria de raios X.

O espectro de infravermelho do *rac*-BPPIM (figura 12, seção 3.3.2) mostra o desaparecimento da banda N-H em 3296cm^{-1} atribuída a amins secundárias do composto de partida e o aparecimento da banda em 2840cm^{-1} correspondentes aos dois grupos metilas. O surgimento de bandas adicionais na região entre: 2990 a 2362cm^{-1} e 1318 a 762cm^{-1} correspondem ao anel imidazolidínico.

Os espectros de RMN ^1H do *rac*-BPPIM (figura 13, seção 3.3.2) apresentam os seguintes deslocamentos químicos em: δ 1,34 ppm um singlete correspondente aos seis prótons dos grupos metila ; δ 3,82 e 4,14 ppm dois dubletos, com uma constante de acoplamento igual a 15 Hz e $\Delta\nu/J=4,2$ indicando um sistema de acoplamento AB, correspondentes aos quatro prótons metilênicos; δ 4,42 ppm um singlete correspondente aos dois prótons metínicos da etilenodiamina. No caso dos grupos metínicos e metilênicos os prótons estão desblindados pelos nitrogênios amínicos e anéis piridínicos vizinhos a eles; δ 6,92 à 8,32 ppm aparece um multiplete referente aos 16 prótons aromáticos dos anéis piridínicos.

As proporções de prótons obtidas no espectro RMN ^1H do *rac*-BPPIM são coerentes com o número total de hidrogênios encontrados na análise elementar.

Analisando o espectro de RMN ^{13}C do composto *rac*-BPPIM (figura 14, seção 3.3.2), observam-se, 14 sinais correspondentes aos 27 carbonos, sendo 13 carbonos simétricos da estrutura molecular. Na região de δ 25,89 ppm observa-se 1 sinal correspondente aos carbonos do grupo metila. Em 55,21 e 75,82 observam-se 2 sinais correspondentes aos carbonos metilênico (CH_2) e metínico (CH). Em 81,73 observa-se um sinal correspondentes ao carbono quaternário. Na região de 121,88 a 161,12 ppm encontram-se 10 sinais, correspondentes aos carbonos aromáticos dos quais 2 são de pequena intensidade resultantes de carbonos quaternários.

Os principais parâmetros cristalográficos selecionados para o *rac*-BPPIM estão relacionados na tabela 9 e pertencem ao sistema cristalino triclinico, $P\bar{1}$ (nr. 2). Esses dados da resolução da estrutura molecular do ligante *rac*-BPPIM, figura 5, revelam que os grupos

piridin-2-il-metil e os pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos encontram-se em posição trans.

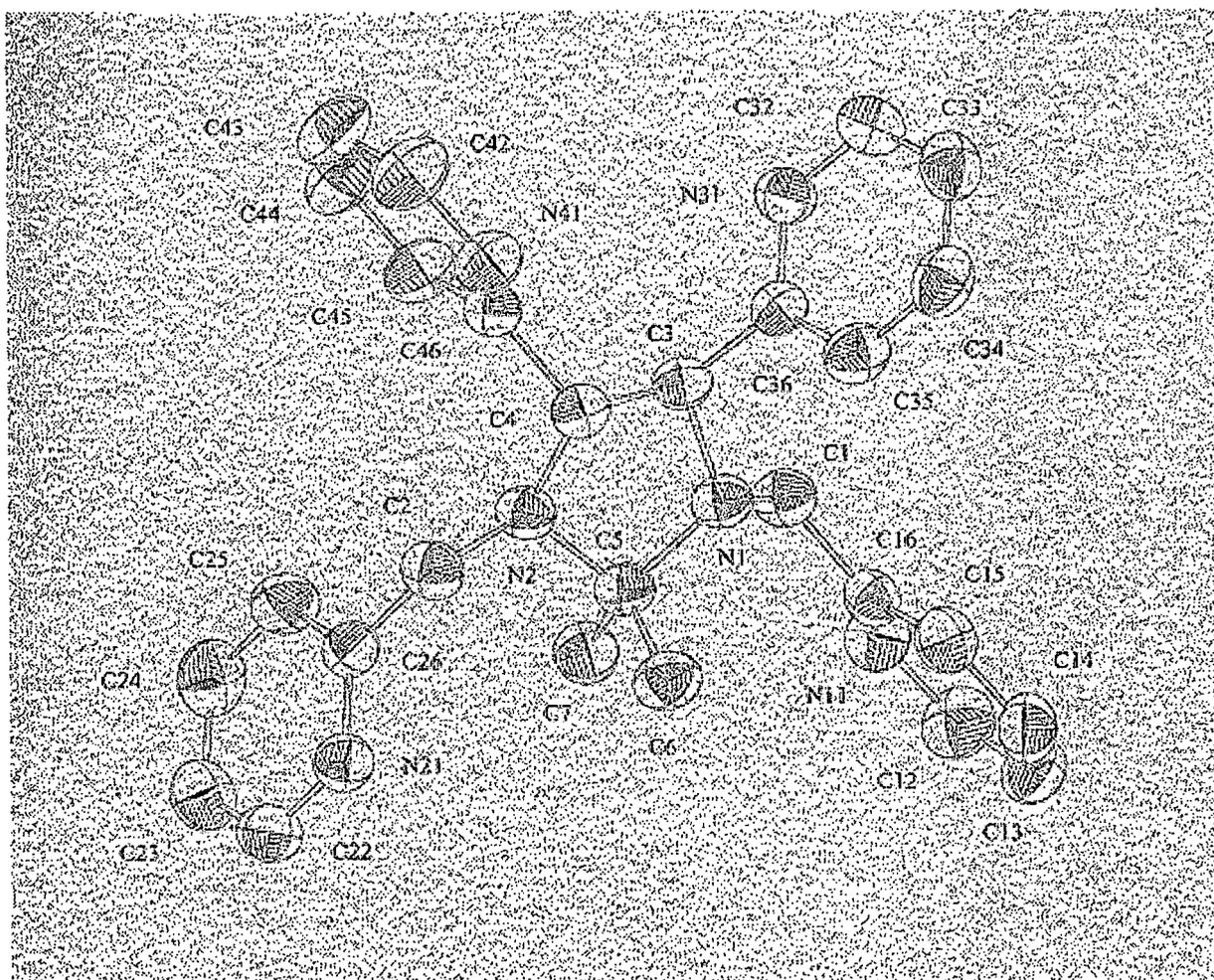


FIGURA 5. Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante rac-BPPIM

Tabela 9: Parâmetros cristalográficos selecionados para o rac-BPPIM.

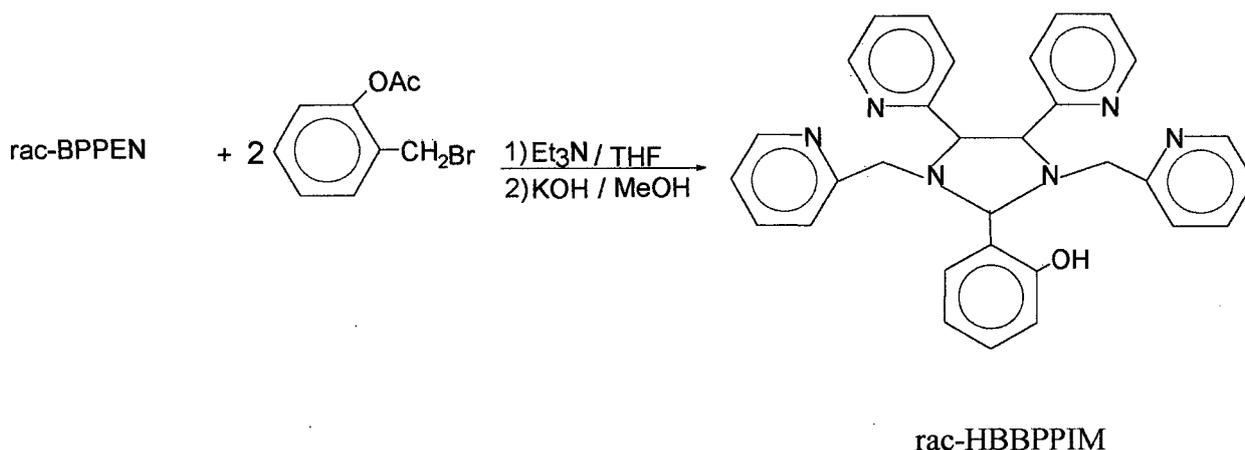
Fórmula	$C_{27}H_{28}N_6$
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	436,55
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (nr. 2)
a (Å)	6,1940 (12)
b (Å)	13,995 (3)
c (Å)	14,346 (3)
α (°)	90,05 (3)
β (°)	100,18 (3)
γ (°)	101,34 (3)
V (Å ³)	1.199,3 (4)
Z	2
T (°C)	20
λ_1 Mo K α (Å)	0.71073
$\rho_{calc.}$ (g.cm ⁻³)	1,209
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0,074
R (Fo)	4,06%
Rw (Fo)	10,02%

A preparação do ligante rac-BPPIM a partir do rac-BPPEN e acetona, ocorre com excelente rendimento. Essa reação é um método importante para a purificação do rac-BPPEN, produto de dimerização redutiva do BMPI, através de hidrólise ácida do rac-BPPIM.

Os derivados de imidazolidinas apresentam estrutura molecular favorável para a preparação de compostos de coordenação, figura 5 e 6.B.

2.4 SÍNTESE DO LIGANTE *rac*-1,3-BIS[(PIRIDIN-2-IL-METIL)-4,5-BIS(2-PIRIDIL)] 2-(2-HIDROXIFENIL)IMIDAZOLIDINA (*rac*-HBBPPIM)

Em geral as imidazolidinas são preparadas através da reação de uma diamina e um aldeído, uma cetona em alguns casos e um monohaleta. O esquema de reação 13 mostra o primeiro exemplo de síntese da imidazolidina *rac*-HBBPPIM a partir de uma diamina e um monohaleta.



ESQUEMA DE REAÇÃO 13

O *meso*-BPPEN e acetato de 2-(bromometil)fenila reagem na proporção de 1:2, respectivamente para formar um produto *N,N'*-dissubstituído derivado do etilenodiamina *meso*-H₂BBPPEN, conforme esquema de reação 11, seção 2.2. Nas mesmas condições experimentais para a reação de obtenção do *meso*-H₂BBPPEN o *rac*-BPPEN não sofre reação de diss substituição nos nitrogênios *N,N'* com o acetato de 2-(bromometil)fenila para formar o derivado da etilenodiamina e sim reage somente na proporção de 1:1 para formar o amina *rac*-HBBPPIM.

Essa metodologia de preparação de imidazolidina a partir de um monohaleta é interessante sob o ponto de vista sintético e pelas razões descritas a seguir: (i) facilidade de preparação e rendimento excelente de 86%; (ii) a reação ocorre somente com o isômero *rac*-BPPEN; (iii) possibilita a preparação de aldeídos a partir de monohaletos; (iv) possibilita preparar imidazolidinas com sítios de coordenação diferentes, confirmado pela estrutura molecular cristalina de raios X do *rac*-HBBPPIM, figura 6, devido aos grupos

piridin-2-il-metil e os pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos encontram-se em posição *cis*. Esse ligante possivelmente pode exercer um controle na coordenação com metais devido a posição dos pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos e do tamanho dos grupos N-substituídos. Os derivados das imidazolidinas preparados a partir de aldeídos e cetonas os grupos N,N' dissustituídos e os pares de elétrons desses nitrogênios imidazolidínicos encontram-se em posição *trans*.^(62, 66)

2.4.1 CARACTERIZAÇÃO DO LIGANTE *rac*-HBBPPIM

A caracterização do *rac*-HBBPPIM foi feita através de espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, análise elementar de CHN e resolução da estrutura cristalina por difratometria de raios X.

O espectro infravermelho do composto *rac*-HBBPPIM (figura 22, seção 3.3.6) apresenta em: 3300 a 2600 cm⁻¹ uma banda alargada atribuída à sobreposição do estiramento ν (O-H) típica de ligação de hidrogênio intramolecular com os nitrogênios imínicos e piridínicos; sobreposta à banda alargada do grupo O-H as absorções dos estiramentos simétricos e assimétricos das espécies CH aromático, CH e CH₂ alquila; 1586, 1358, 1254 cm⁻¹ correspondentes a deformação axial do grupo C=C e C=N do anel benzênico, deformação angular do grupo O-H e deformação axial do grupo C-O, respectivamente.

O espectro de RMN ¹H figura 23, seção 3.3.6, do *rac*-HBBPPIM apresenta em: δ 3,39 e 3,78 ppm dois dubletos, com constante de acoplamento de 16Hz e $\Delta\nu/J=5,5$ indicando um sistema de acoplamento AB, correspondentes aos dois prótons metilênicos vizinhos a um anel piridínico; δ 4,22 ppm um singleto correspondente aos dois prótons metínicos do etilenodiamina; δ 4,36 e 4,66 ppm dois dubletos, com constante de acoplamento de 3,2Hz e $\Delta\nu/J=18,7$ indicando um sistema de acoplamento AX, correspondentes aos dois prótons metilênicos vizinhos a outro anel piridínico, esse grupo de prótons se encontram mais desblindados devido ao ambiente químico ser diferente em relação ao primeiro dubleto; δ 5,43 ppm aparece um singleto correspondente a um próton metínico vizinho ao anel fenólico. Os grupos metínico e metilênicos se encontram em campo baixo, bastante desblindados pelos nitrogênios amínicos e anéis aromáticos; δ 6,68 à 8,69 ppm um multipletto referente aos 20 prótons aromáticos; δ 11,32 ppm um singleto correspondente a um próton fenólico.

Analisando os espectros de RMN ^{13}C do composto rac-HBBPPIM (figura 24, seção 3.3.6), observam-se: 29 sinais correspondentes aos 31 carbonos da molécula. Na região de 50 a 90 ppm observam-se 5 sinais correspondentes aos carbonos do tipo sp^3 dos grupos alquila. Em 52,79 e 56,65 ppm grupo metilênico (CH_2). Em 71,60 e 73,25 ppm carbono metínico (CH) vizinho do anel piridínico. Em 88,26 ppm carbono metínico (CH) do anel imidazolidina. Na região de 118 a 160 ppm encontram-se 25 sinais, correspondentes aos carbonos aromáticos, dos quais 3 são de pequena intensidade resultantes de carbonos quaternários.

A figura 6 e a tabela 10 mostram a estrutura molecular cristalina e os parâmetros cristalográficos, respectivamente, do composto rac-HBBPPIM. Através dessa estrutura molecular pode-se constatar que: os grupos 2-piridil encontram-se em posições trans; os grupos piridin-2-il-metil encontram-se em posições cis e seus grupos CH_2 apresentam ambientes químicos diferentes, devido ao efeito estéreo, coerentes com os deslocamentos químicos desses prótons na análise de RMN ^1H ; os pares de elétrons dos nitrogênios não ligantes do anel imidazolidínico estão em posições cis.

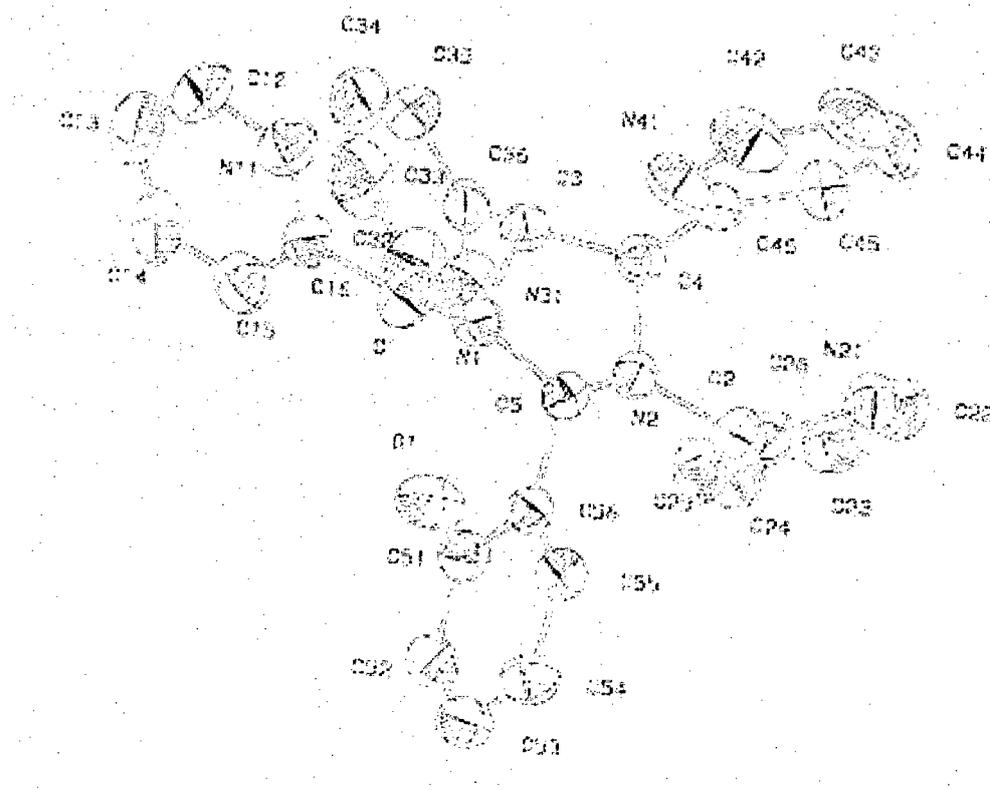
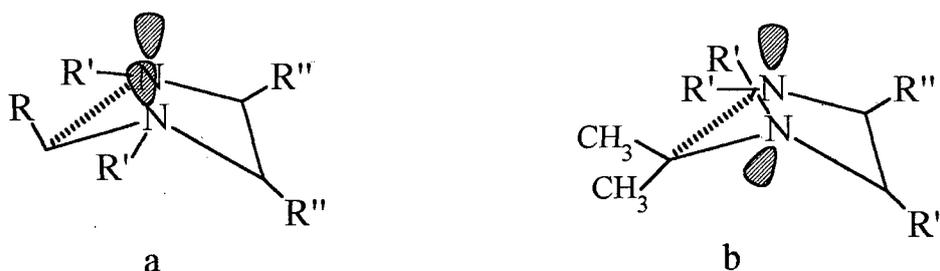


FIGURA 6. Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do Ligante rac-HBBPPIM

Tabela 10: Parâmetros cristalográficos selecionados para o rac-HBBPPIM.

Fórmula	$C_{31}H_{28}N_6O$
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	500,59
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (nr. 2)
a (Å)	10,214 (2)
b (Å)	10,428 (2)
c (Å)	13,458 (2)
α (°)	81,78 (3)
β (°)	78,17 (3)
γ (°)	65,97 (3)
V (Å ³)	1.278,5 (4)
Z	2
T (°C)	20
λ_1 Mo K α (Å)	0.71073
$\rho_{calc.}$ (g.cm ⁻³)	1,300
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0,082
R (Fo) ^a	5,57%
Rw (Fo) ^b	11,12%

As posições espaciais dos grupos doadores de elétrons são importantes para coordenação com metais. As figuras 7a e 7b mostram as posições: dos grupos piridin-2-il-metil; dos grupos 2-piridil; do grupo 2-hidroxifenil e dos orbitais não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos a partir da resolução da estrutura molecular de raios X, figuras 5 e 6.

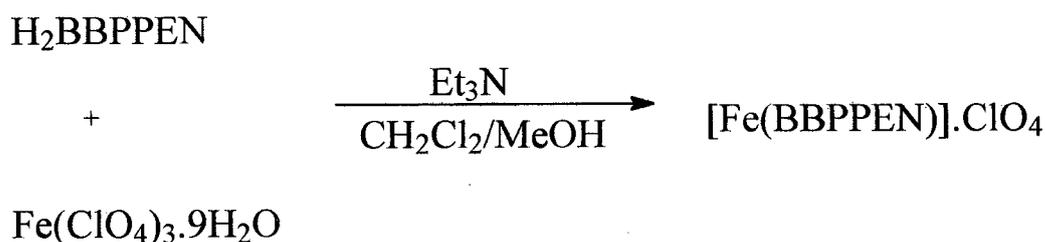


R = 2-hidroxifenil; R' = piridin-2-il-metil e R'' = 2-piridil

FIGURA 7. Representação da estrutura dos compostos rac-HBBPPIM e rac-BPPIM.

2.5 SÍNTESE DO COMPLEXO PERCLORATO DE meso-N,N',N,N'-BIS [(2-HIDROXIFENILMETIL)(PIRIDIN-2-IL-METIL)-1,2-BIS(2-PIRIDIL)] ETILENODI-AMINA FERRO (III) [Fe(BBPPEN)]ClO₄

O complexo [Fe(BBPPEN)ClO₄] foi sintetizado pela reação do ligante meso-N,N',N,N'-bis[(2-hidroxifenilmetil)(piridin-2-il-metil)-1,2-bis(2-piridil)]etilenodiamina (meso-H₂BBPPEN) e o perclorato de ferro (III), conforme o esquema de reação 14.



ESQUEMA DE REAÇÃO 14

Essa reação forma rapidamente um composto de coordenação com coloração azul intensa, solúvel em CH₃CN, CH₃OH, CH₂Cl₂ e acetona; recristalizado em CH₂Cl₂/CH₃CN/isopropanol (1:1:1).

O espectro de infravermelho desse complexo, figura 25, indica que os dois grupos fenolatos estão coordenados devido ao desaparecimento da banda alargada na faixa de 3300-2600 e da banda de deformação angular fora do plano em 1360 cm⁻¹, a presença do íon perclorato em 1092 cm⁻¹ e do grupo OH de álcool em 3438 cm⁻¹. Os dados obtidos da

resolução de estrutura confirmam a presença de dois íons fenolatos coordenados ao átomo de ferro, um íon perclorato como contra-íon e uma molécula de isopropanol como solvente de cristalização caracterizando o complexo de Fe (III).

A estrutura molecular do íon complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]^+$ está apresentado na figura 8. Nesse complexo, o íon Fe (III) encontra-se coordenado em um ambiente pseudo-octaédrico distorcido. O plano equatorial da molécula é formado pelo átomo de ferro, por dois oxigênios fenólicos coordenados cis entre si e trans aos dois nitrogênios do grupo etilenodiamina. Completando a esfera de coordenação tem-se dois nitrogênios piridínicos axialmente trans entre si, sendo que um desses pertence ao grupo 2-piridil e o outro ao grupo piridin-2-il-metil. A preferência por coordenação equatorial de anéis de seis membros tem sido observada em outros compostos de coordenação derivados da etilenodiamina como $[\text{Fe}(\text{BBPEN})]^+$, $[\text{Mn}(\text{BBPEN})]^+$ e $[\text{V}(\text{BBPEN})]^+$.⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

A esfera de coordenação do $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]^+$ é igual ao do $[\text{Fe}(\text{BBPEN})]^+$, entretanto, o $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]^+$ apresenta dois grupos 2-piridil adicionais nos carbonos 1 e 2 da etilenodiamina. No complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]^+$ um desses grupos 2-piridil coordena preferencialmente ao grupo piridin-2-il-metil o qual é atribuído ao efeito estereo existente entre esses grupos.

2.5.1 CARACTERIZAÇÃO DO $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]\text{ClO}_4$

O espectro infravermelho do complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]\text{ClO}_4$ (figura 25) apresenta bandas características do ligante e de perclorato como contra-íon, nas seguintes regiões: 3438 cm^{-1} ν (OH); 1590 , 1478 e 1446 cm^{-1} ν (C=N e C=C py e pOH); 1270 cm^{-1} ν (C-Oph); 1156 e 1092 cm^{-1} ν (Cl-O); 762 cm^{-1} (C-H).

O dados da resolução da estrutura molecular cristalina caracterizam o complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]\text{ClO}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$ que está apresentado na figura 8a. Os parâmetros cristalográficos estão relacionados na tabela 11 e os cristais prismáticos desse composto pertencem a um sistema cristalino triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$.

As distâncias das ligações Fe-Oph apresentam um valor médio de $1,86\text{ \AA}$, sendo as distâncias mais curtas da esfera de coordenação do ferro. Como consequência os comprimentos de ligação Fe-Namina (valor médio = $2,26\text{ \AA}$) são mais longas do que aquelas observadas no composto $[\text{Fe}(\text{3-OEt-SaIAPA0}_2)]\text{ClO}_4$ ⁽⁷⁰⁾, o qual apresenta grupos amina trans entre si (valor médio = $2,19\text{ \AA}$).

As ligações Fe-NPy apresentam um comprimento médio de 2,14 Å, sendo mais curtas do que as observadas no $[\text{Fe}(\text{BBPEN})]^+$ e no $[\text{Mn}(\text{BBPEN})]^+$ (valor médio de 2,15 e 2,24 Å, respectivamente).

A tentativa de refinar os átomos de carbono e oxigênio da molécula de cristalização permitiu observar coordenadas cristalográficas coerentes, entretanto, com fatores térmicos altos, o que demonstra que a molécula de isopropanol está desordenada, figura 8.a.

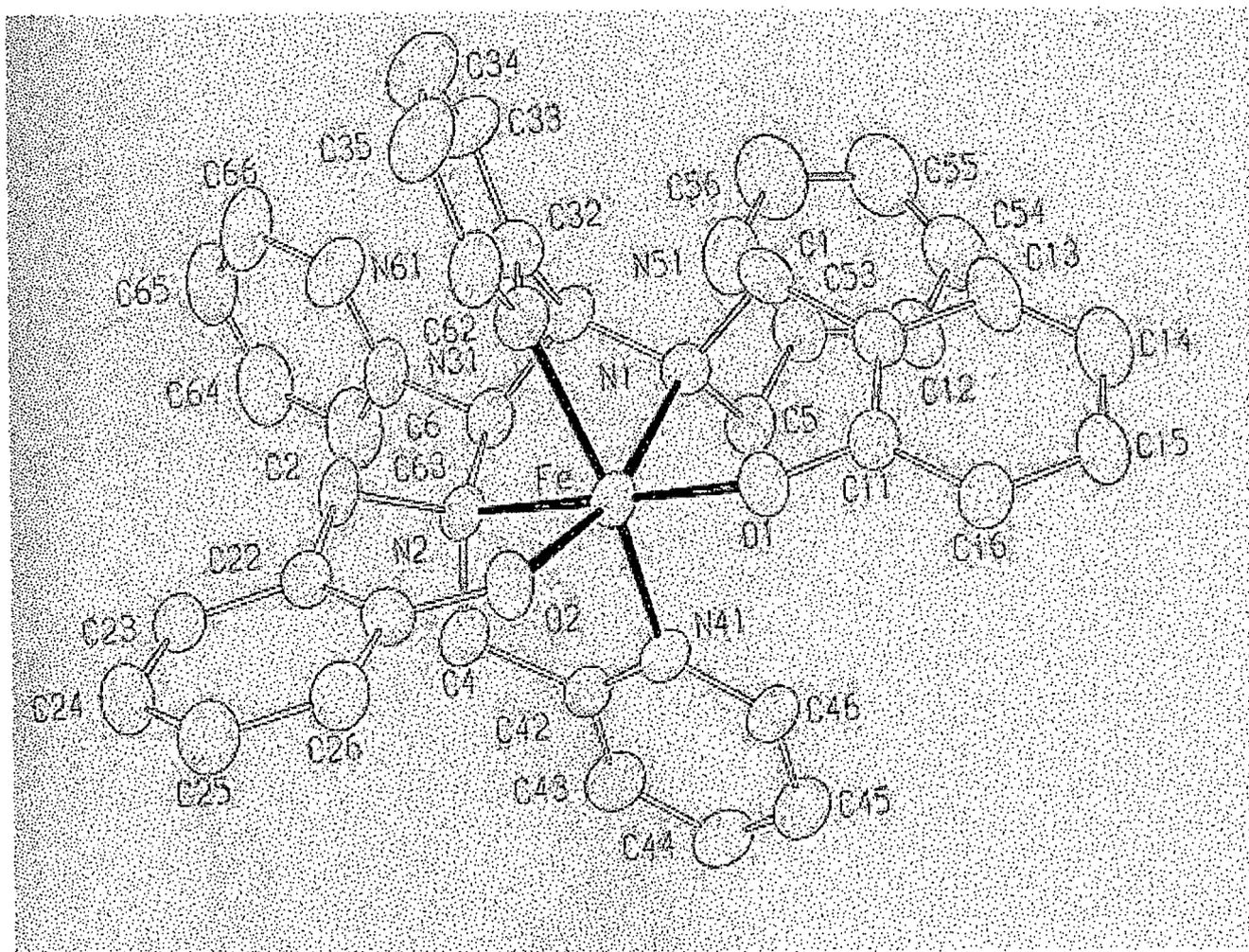


FIGURA 8. Desenho ORTEP da Estrutura do cátion $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]^+$.

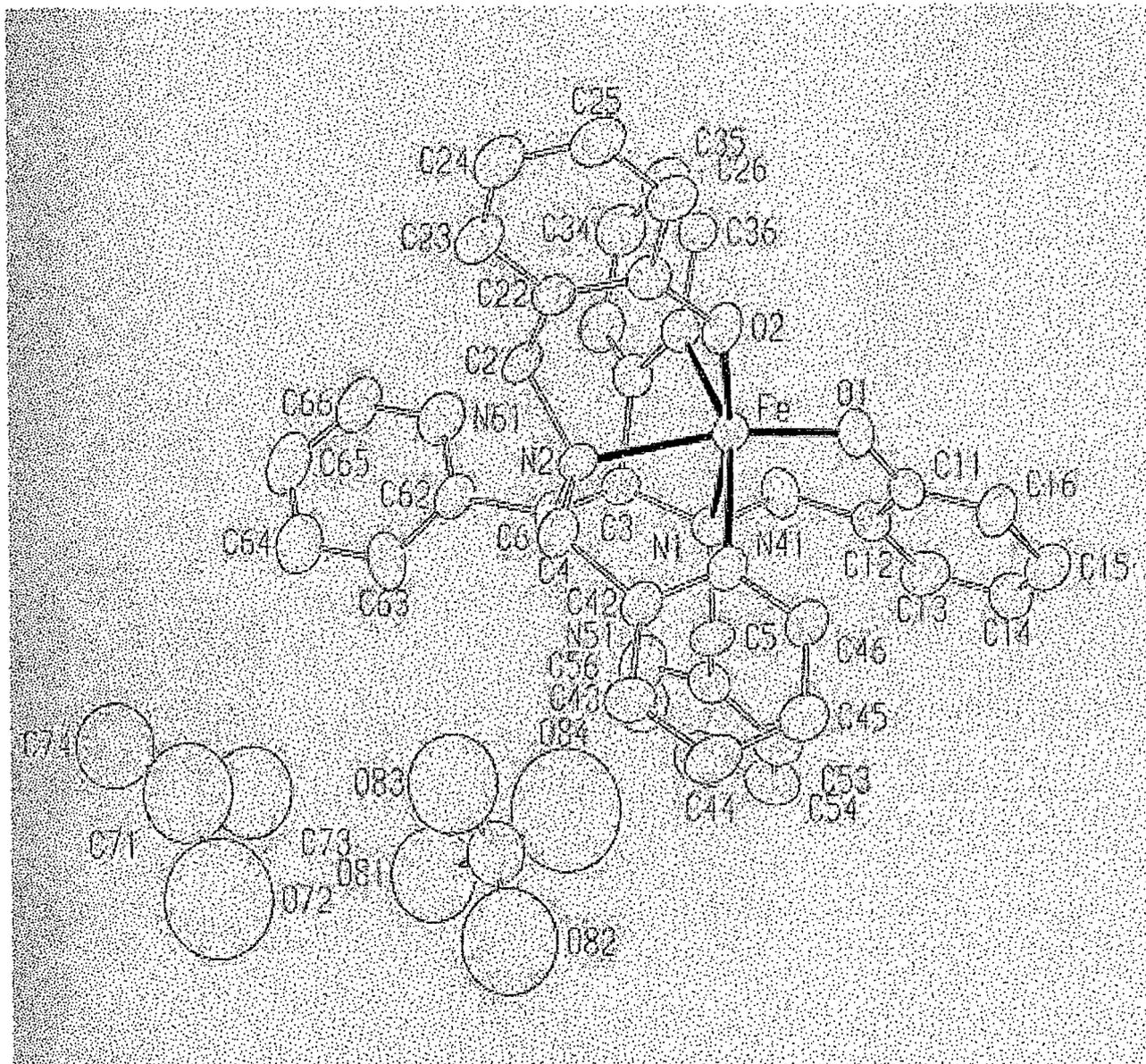


FIGURA 8.a. Desenho ORTEP da Estrutura Molecular Cristalina do complexo de $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})]\text{ClO}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$

Tabela 11: Parâmetros cristalográficos selecionados para o complexo $[\text{Fe}(\text{BBPPEN})].\text{ClO}_4.\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$

Fórmula	$[\text{Fe}(\text{BBPPEN})].\text{ClO}_4.\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$
Peso molecular (g. mol ⁻¹)	821,12
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$ (nr. 2)
a (Å)	10,233 (3)
b (Å)	12,944 (2)
c (Å)	15,339 (2)
α (°)	95,73 (1)
β (°)	96,36 (2)
γ (°)	107,74 (2)
V (Å ³)	1.906,2 (2)
Z	2
T (°C)	22
λ_1 Mo K α (Å)	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ (g.cm ⁻³)	1,432
Coef. de absorção μ (mm ⁻¹)	0,522
R (Fo) ^a	9,40%
Rw (Fo) ^b	10,80%

CAPÍTULO III

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

O ponto de fusão dos compostos foram obtidos em um equipamento eletrotérmico modelo MQ APF - 301.

As reduções catalíticas foram realizadas no Aparelho de Hidrogenação Parr.

Os espectros de infravermelho (I. V.) na região de 4.000 a 400 cm^{-1} foram realizados em espectrofotômetro FT Perkin Elmer 16PC, utilizando-se pastilhas de KBr ou filme.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (R MN ^1H) e Carbono 13 (RMN ^{13}C) foram efetuados num espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker AC-200F, usando como solvente CDCl_3 , os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais δ (ppm) em relação a um padrão interno de tetrametilsilano (TMS). As correções dos deslocamentos químicos dos sistemas AB e ou AX foram feitas através da equação $\delta_A - \delta_B = \sqrt{[(\nu_4 - \nu_1)(\nu_3 - \nu_2)]}$. ^(71,72)

As análises de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram efetuadas em um analisador elementar de CHN Perkin Elmer 2400.

Os dados cristalográficos foram coletados em difratômetro automático de raios X para monocristais ENRAF NONIUS CAD-4. Os dados coletados foram tratados pelo professor Dr. Ivo Vencatto, com utilização dos programas Multan-80 e SHELX-76.

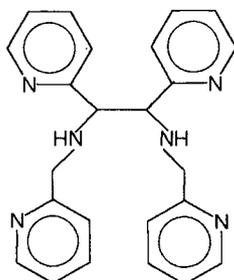
3.2 REAGENTES

Os reagentes de partida 2-(aminometil)piridina e piridina 2-carboxaldeído foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc e o composto 2-(bromometil)fenilacetato foi preparado pelo método descrito na literatura. ⁽⁵⁹⁾ Os demais reagentes e solventes foram adquiridos das seguintes empresas: Aldrich, Merck, Reagen, Vetec-Química, Quimex, Nuclear e Grupo Química.

Os reagentes 2-(aminometil)piridina e piridina 2-carboxaldeído quando impuros, foram previamente destilados e os solventes orgânicos secos com peneira molecular e/ou hidróxido de sódio, quando se fez necessário.

3.3 SÍNTESES DE LIGANTES

3.3.1 SÍNTESE DO COMPOSTO N,N'-BIS(PIRIDIN-2-IL-METIL)-1,2-BIS(2-PIRIDIL) ETILENODIAMINA (meso- BPPEN)



Em um balão contendo (6,294g; 58 mmol) do 2-(aminometil)piridina em 50ml tetrahidrofurano adicionou-se (6,2g; 58 mmol) piridina 2-carboxialdeído. Após 1 hora sob agitação adicionou-se (6,294g; 105 mmol) ácido acético à mistura, mantendo-se a agitação por mais 2 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante foi transferida para uma garrafa de hidrogenação o qual foi adicionado 0.5g Pd/C 10% e mantida durante 24 horas no hidrogenador sob pressão de 50 psi, a temperatura ambiente.

Após a hidrogenação, a mistura foi filtrada e lavada com 200ml diclorometano para que todos os compostos orgânicos retidos no Pd/C fossem removidos. À fase líquida adicionou-se 100ml de solução brine⁽⁵⁰⁾ e ajustou-se o pH da solução a 8,5 com hidróxido de sódio. Os produtos orgânicos foram extraídos com diclorometano (6x 50ml). Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em evaporador rotatório. A mistura foi então resfriada formando um precipitado branco. Esse precipitado foi filtrado e lavado com acetona gelada ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) e recristalizado também em acetona obtendo-se um rendimento de 71% (8,2g) de meso-BPPEN em relação aos reagentes iniciais. O filtrado rac-BPPEN impuro foi transformado em imidazolidina, hidrolizado com ácido clorídrico para a obtenção do rac-BPPEN puro, conforme descritos nas seções 3.3.2 e 3.3.3.

Caracterização:

-- Ponto de fusão = 135 - 136 °C.

-- **Análise Elementar:** $C_{24}H_{24}N_6$ $PM= 396,49\text{g mol}^{-1}$

	C	H	N
Calculado (%)	72,70	6,10	21,20
Encontrado (%)	72,35	6,06	21,0

Dados espectrais:

-- **IV** (KBr, cm^{-1}) ($\nu_{\text{N-H}}$) 3296; (ν_{CH} e CH_2) 2812, 2894; ($\nu_{\text{C=C}}$ e $\nu_{\text{C=N}}$) 1430, 1470, 1500, 1566 e 1590; ($\nu_{\text{C-HPy}}$) 3008, 3054; ($\delta_{\text{C-HPy}}$) 770, (Figura 9).

-- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, 200 MHz, ppm): δ 2,87 (s, 2H, NH); 3,62 (d, 2H, $J=14,8$ Hz, CH_2); 3,79 (d, 2H, $J=14,8$ Hz, CH_2); 4,17 (s, 2H, CH); 7,03 a 7,57 (m, 12H, CH-Py); 8,43 (d; 2H, $J= 4,6\text{Hz}$; NCH-Py); 8,55 (d; 2H, $J=4,6\text{Hz}$, NCH-Py), (Figura 10).

-- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , TMS, MHz, ppm): δ 53,48 (N- CH_2); 67,89 (N-CH); 122,12 à 136,71 (-CPy); 149,59 (C-N-Py); 161,15 (-C quaternário anel Py), (Figura 11).

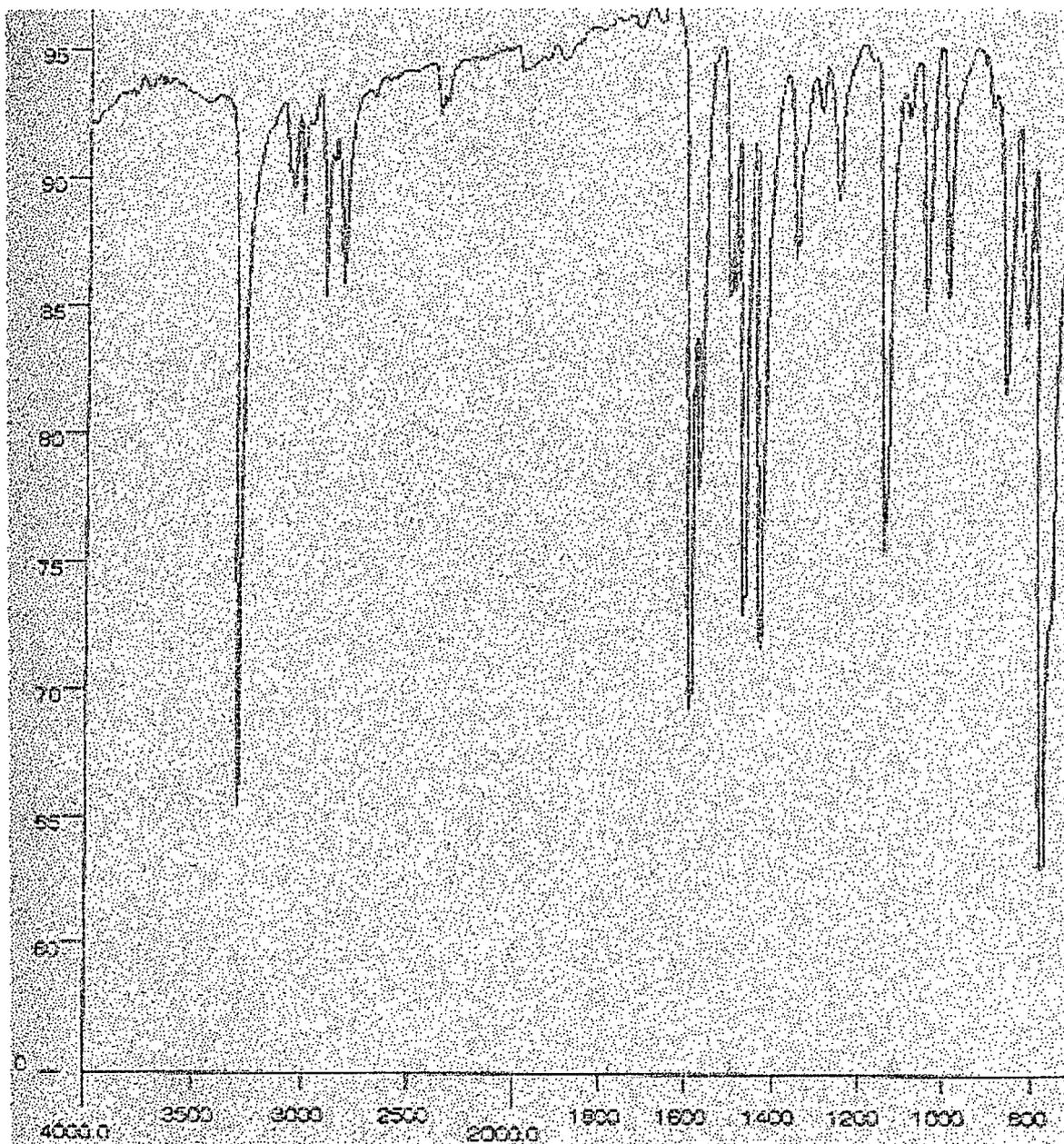


FIGURA 9. Espectro infravermelho do composto meso-BPPEN (pastilha de KBr)

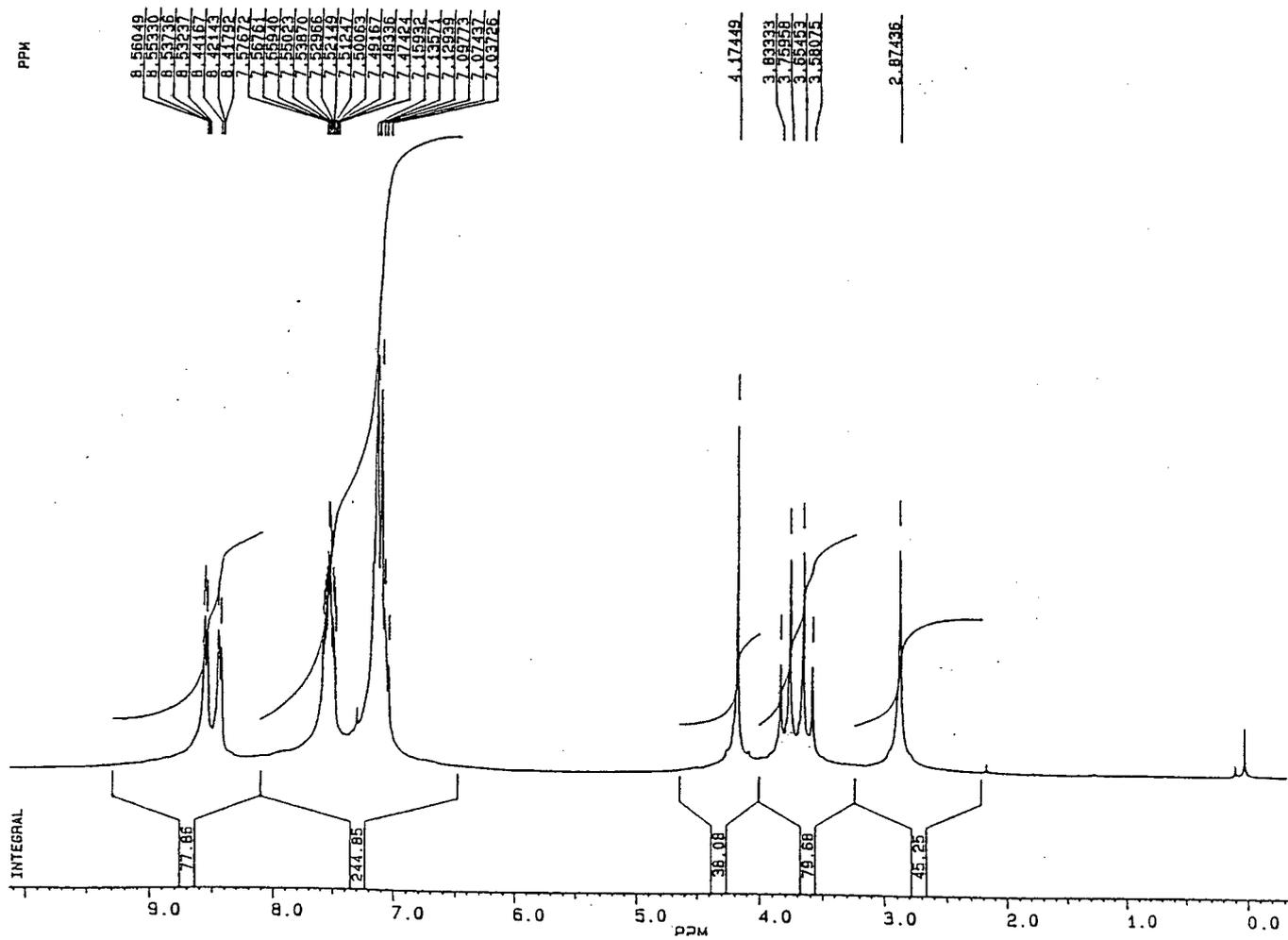


FIGURA 10. Espectro de RMN ^1H , solv. CDCl_3 , do composto meso-BPPEN.

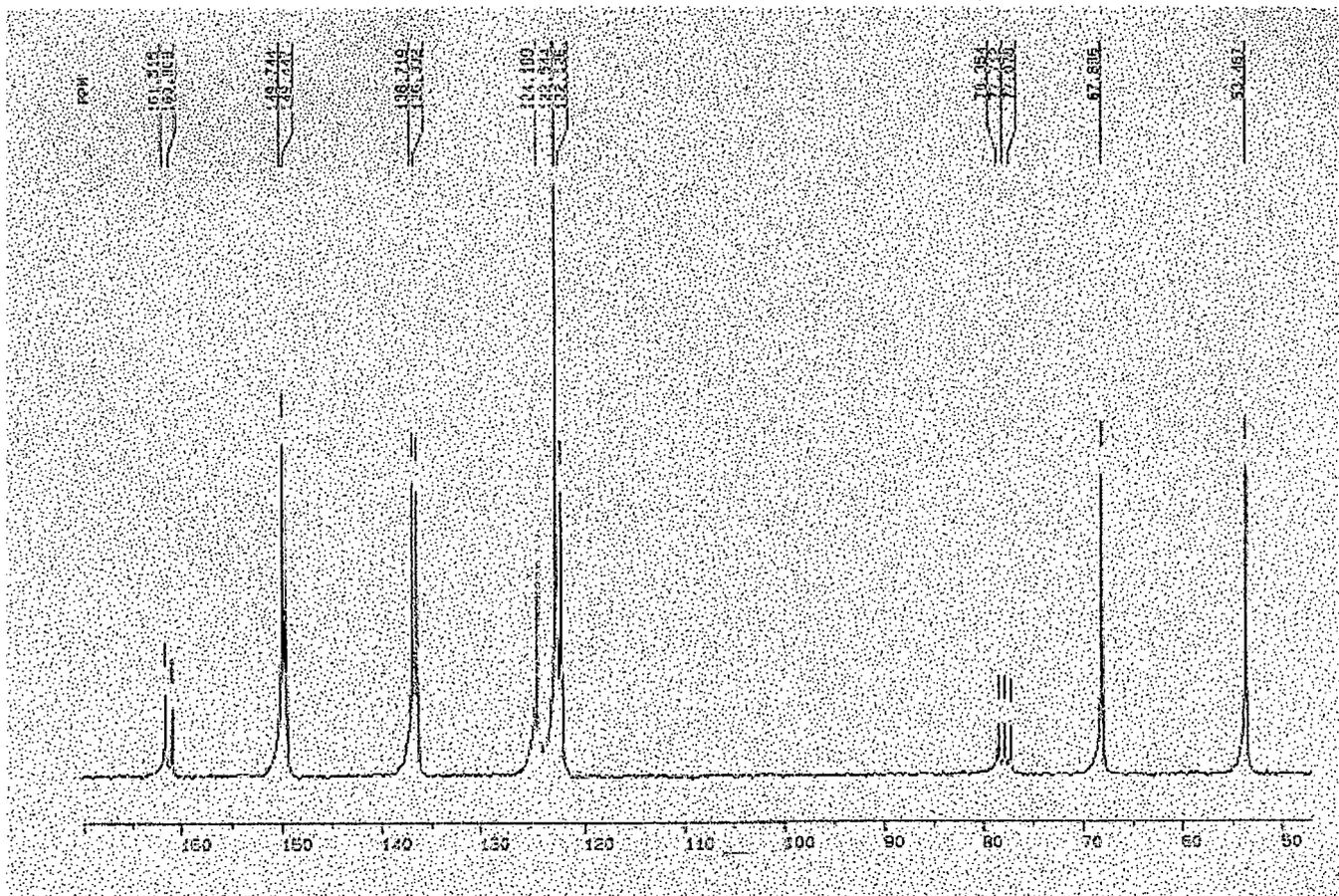
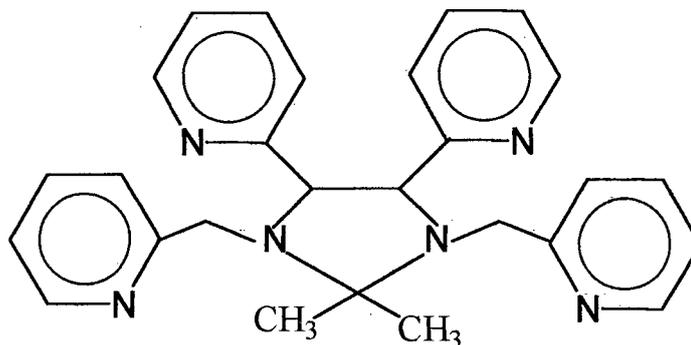


FIGURA 11. Espectro de RMN de ^{13}C , solv. CDCl_3 , do composto meso-BPPEN

3.3.2 SÍNTESE DO LIGANTE (4R5R,4S5S)-1,3-BIS(PIRIDIN-2-IL-METIL)-4,5-BIS(2-PIRIDIL)-2,2-DIMETILIMIDAZOLIDINA (rac-BPPIM)



Ao filtrado (5,2g ; 13mmol) resultante da reação de preparação do meso-BPPEN (3.3.1) adicionou-se mais 50ml de acetona. Após 2 horas sob agitação, a temperatura ambiente, formou-se um precipitado. Esse precipitado foi filtrado e recristalizado com acetona obtendo-se um rendimento de 92% (5,3g) do rac-BPPIM em relação ao filtrado rac-BPPEN.

Caracterização:

-- Ponto de fusão = 175 - 176 °C.

-- Análise Elementar: C₂₇H₂₈N₆ PM= 436,5602gmol⁻¹

	C	H	N
Calculado (%)	74,27	6,47	19,26
Encontrado (%)	73,69	6,51	19,40

Dados espectrais:

-- IV (KBr, cm⁻¹) (ν_{CH}, CH₂ e CH₃) 2840, 2884, 2922, 2962, 2990; (ν_{C=C} e ν_{C=N}) 1176, 1190, 1230, 1260, 1286, 1318, 1364, 1436, 1472, 1568 e 1588; (ν_{C-HPy}) 3012, 3066; (δ_{C-HPy}) 762, 778, 790, (Figura 12).

-- RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz, ppm) : δ 1,34 (s, 6H, CH_3); 3,82 (d, 2H, $J=15\text{Hz}$, CH_2); 4,14 (d, 2H, $J=15\text{Hz}$, CH_2); 4,42 (s, 2H, CH); 6,92 à 7,48 (m, 12H, CH-Py); 8,32 (m; 4H, NCH-Py), (Figura 13).

-- RMN ^{13}C (CDCl_3 , TMS, MHz, ppm) : δ 25,89 (CH_3); 55,21 (N- CH_2); 75,82 (N-CH); 81,73 (-C quaternário anel imidazolidina); 121,88 a 136,47 (-CPy); 149,20 (C-N-Py); 160,89 (-C quaternário anel Py), (Figura 14).

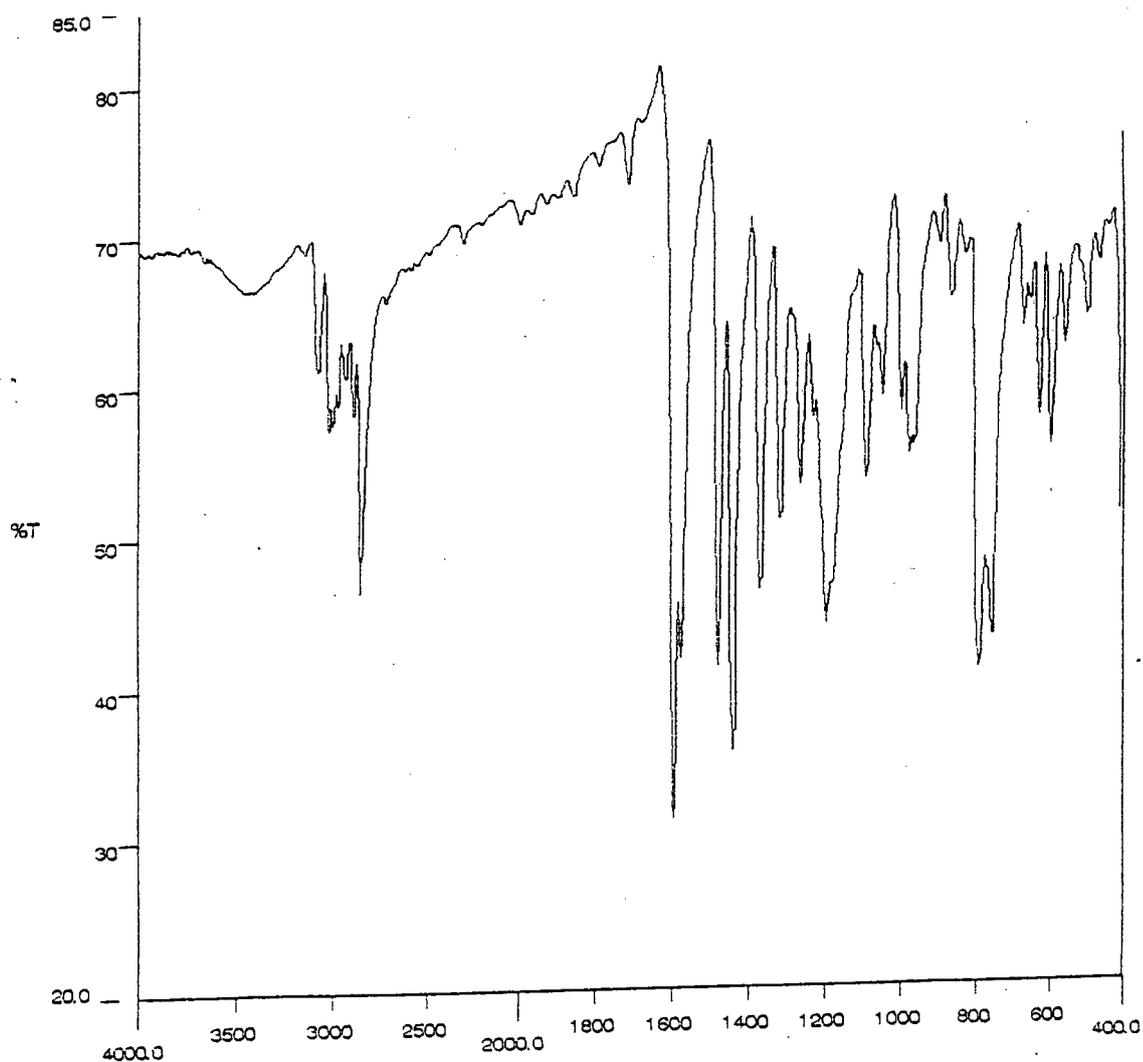


FIGURA 12. Espectro infravermelho do ligante rac-BPPIM (pastilha de KBr).

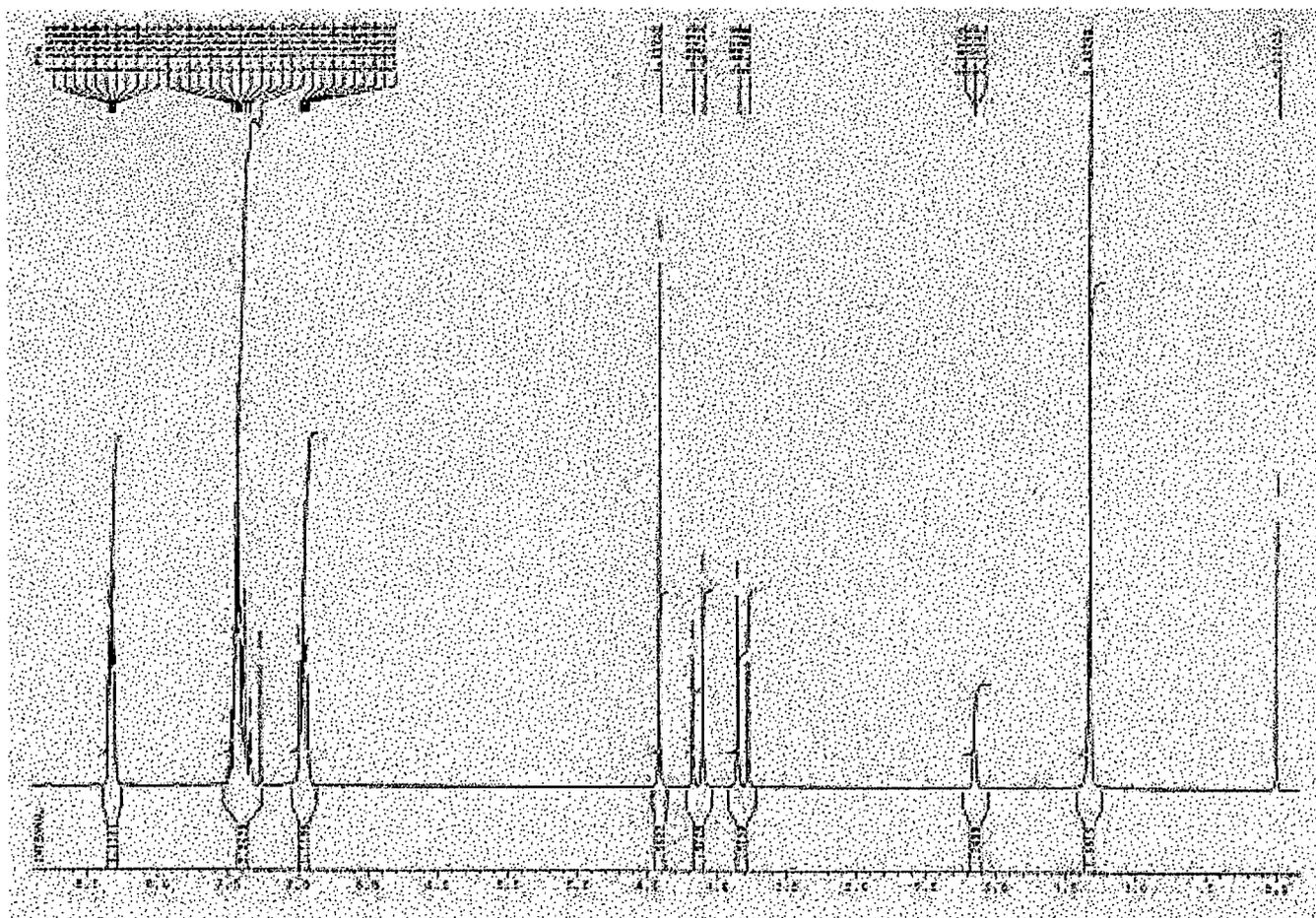


FIGURA 13. Espectro de RMN ^1H , solv. CDCl_3 , do ligante rac-BPPIM.

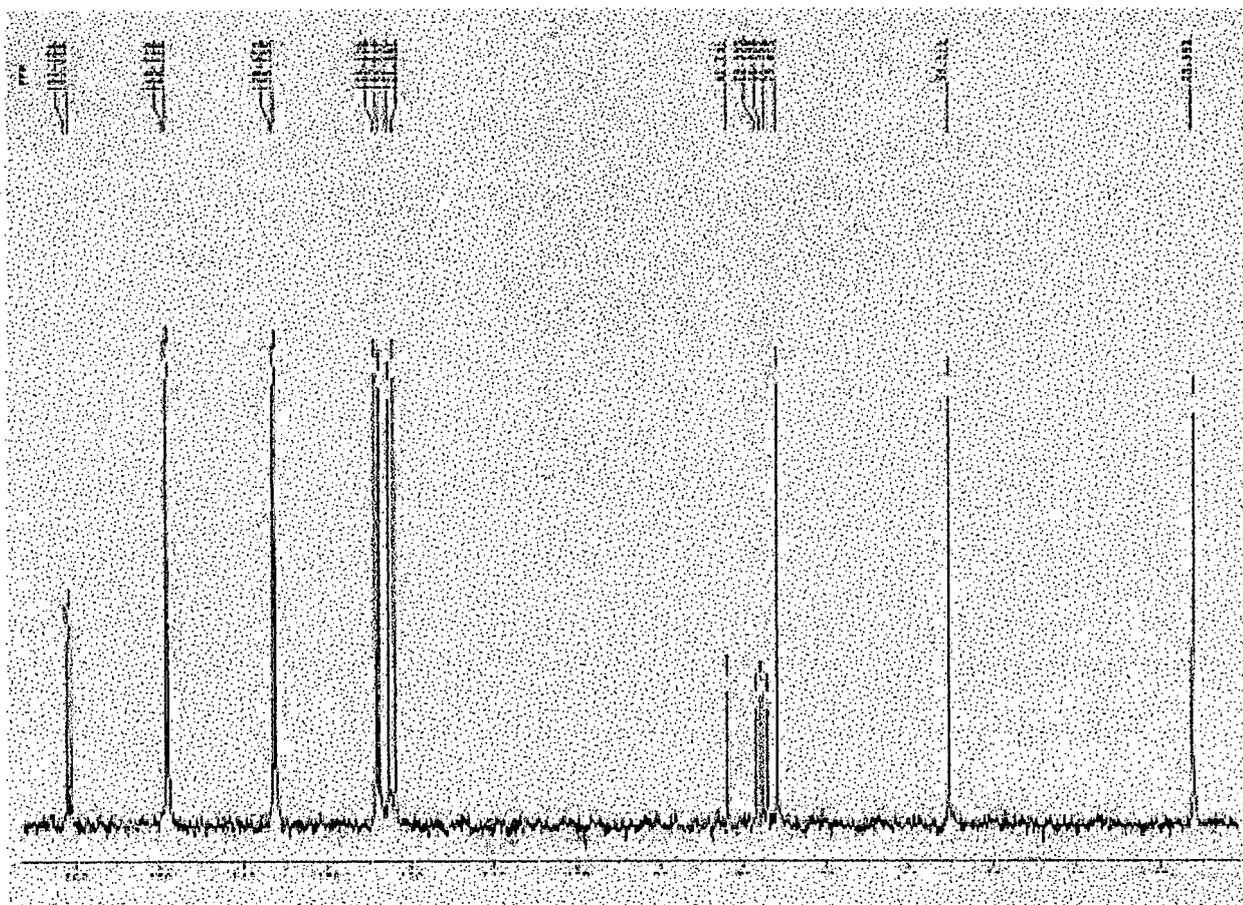
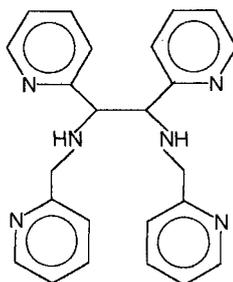


FIGURA 14. Espectro de RMN ^{13}C , solv. CDCl_3 , do ligante rac-BPPIM.

3.3.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (1R2R,1S2S)-N,N'-BIS (PIRIDIN-2-IL-METIL)-1,2-BIS (2- PIRIDIL) ETILENODIAMINA (rac-BPPEN)



Em um balão contendo 7,0g (16mmol) de rac-BPPIM em 50ml clorofórmio, adicionou-se (4ml; 48 mmol) de ácido clorídrico. A mistura formada foi deixada sob agitação por 4 horas e depois concentrada em evaporador rotatório. Ao concentrado foi adicionado 100ml de solução de brine e hidróxido de sódio até elevar o pH a 8,5 e efetuou-se a extração com clorofórmio (5x50ml). Em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio (MgSO₄) e evaporou-se o clorofórmio em evaporador rotatório. Obtendo-se um rendimento de 93% (5,9g) do produto oleoso rac-BPPEN.

Caracterização:

-- **Análise Elementar:** C₂₄H₂₄N₆ PM= 396,49gmol⁻¹

	C	H	N
Calculado (%)	72,70	6,10	21,20
Encontrado (%)	72,20	6,15	21,35

Dados espectrais:

-- **IV** (KBr, cm⁻¹) (νN-H) 3304; (νCH e CH₂) 2840, 2938; (νC=C e νC=N) 1434, 1472, 1570 e 1590; (νC-HPy) 3008, 3056; (δC-HPy) 754, (Figura 15).

-- RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, 200MHz, ppm): δ 3,52 (s, 2H, NH); 3,73 (d, 2H, $J=9,4\text{Hz}$, CH_2Py); 3,81 (d, 2H, $J=9,4\text{Hz}$, CH_2Py); 4,07 (s, 2H, CH); 6,97 à 7,57 (m, 12H, CH-Py); 8,46 a 8,48 (m, 4H, CH-Py), (Figura 16).

-- RMN ^{13}C (CDCl_3 , TMS, MHz, ppm): δ 53,73 (N- CH_2); 68,95 (N-CH); 122,15 a 136,87 (- CHPy); 149,74 (C-N-Py); 161,10 (-C quaternário anel Py), (Figura 17).

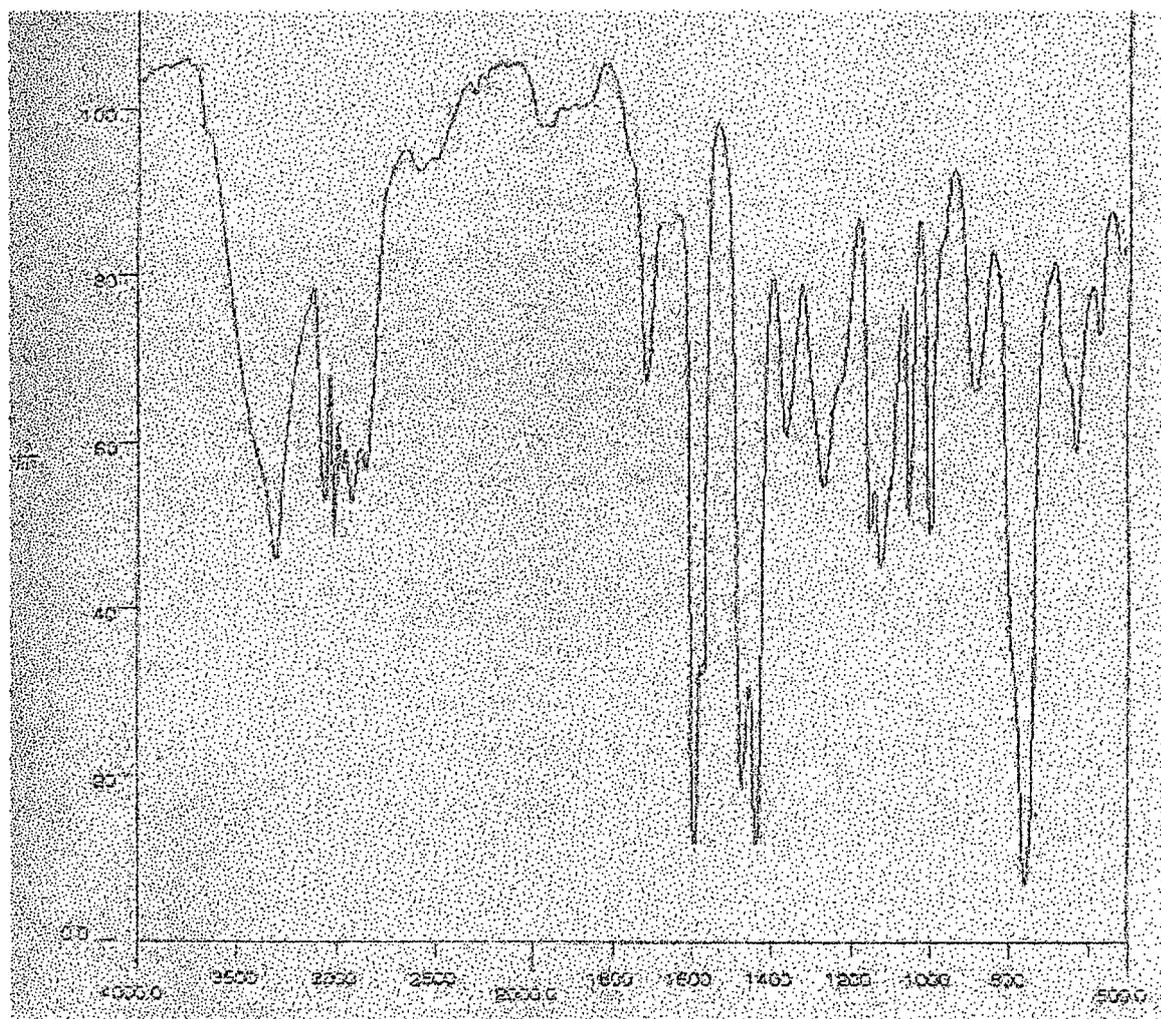


FIGURA 15. Espectro infravermelho do composto rac-BPPEN (em filme).

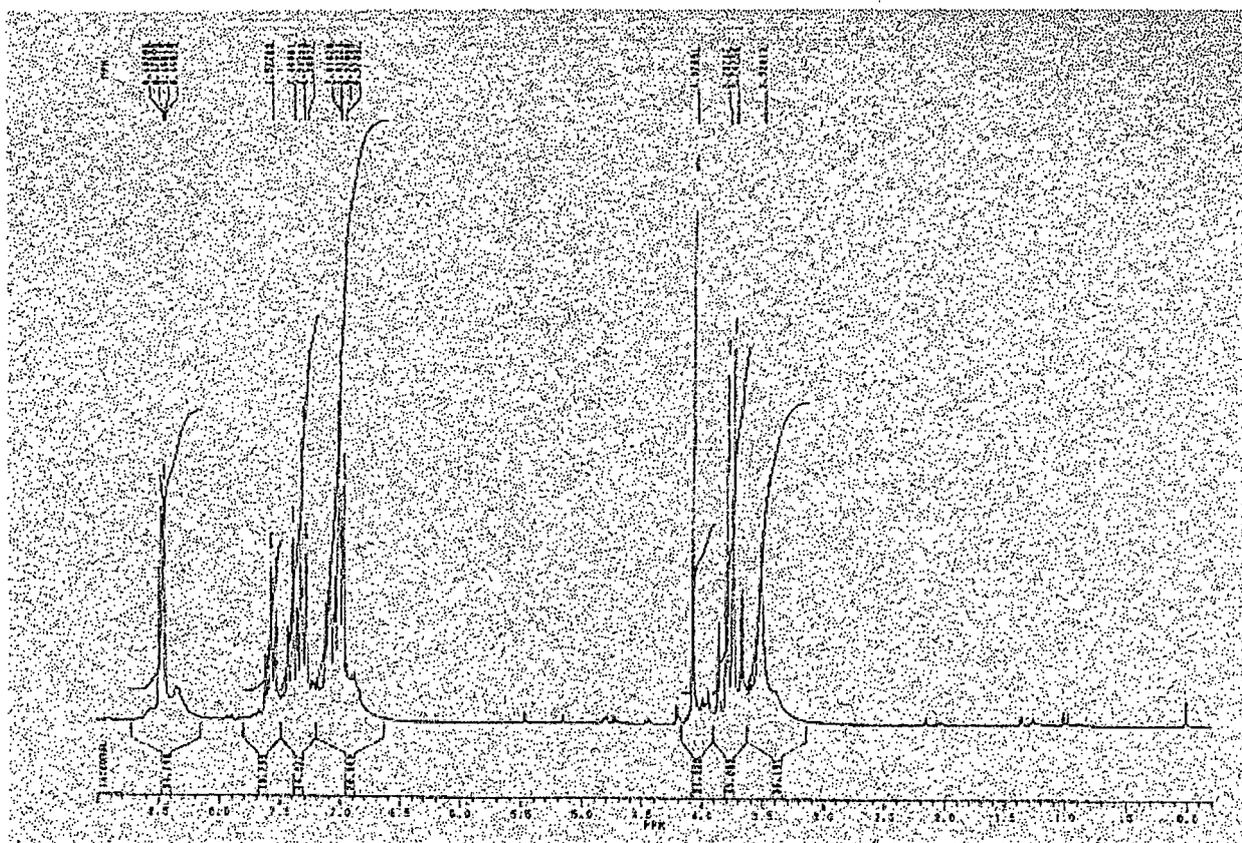


FIGURA 16. Espectro de RMN ^1H , solv. CDCl_3 , do composto rac-BPPEN.

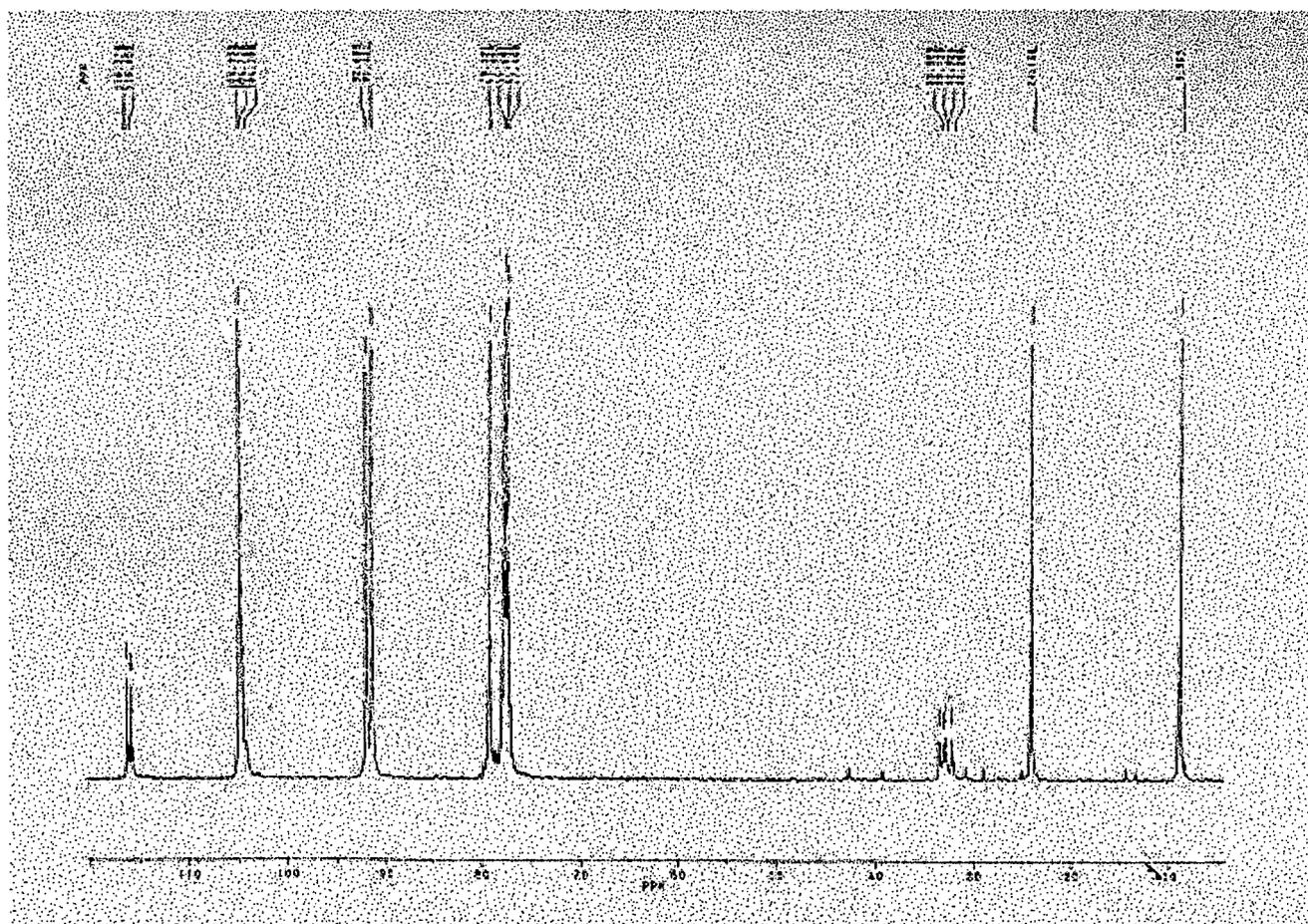
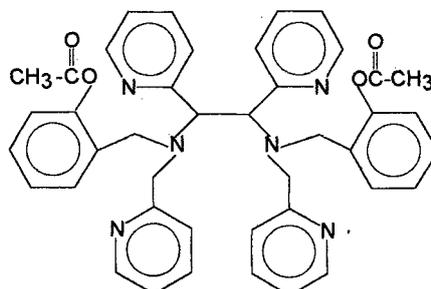


FIGURA 17. Espectro de RMN ^{13}C , solv. CDCl_3 , do composto rac-BPPEN.

3.3.4 SÍNTESE DO LIGANTE meso-N,N',N,N'-BIS [(2-ACETOXIFENILMETIL) (PIRIDIN- 2 - IL-METIL)-1,2-BIS(2-PIRIDIL)] ETILENODIAMINA (meso-BPAPEN)



Em um balão foram colocados 6,5g (16,4mmol) de meso-BPPEN, 20ml metanol , 100ml tetrahidrofurano , 8,3g (34mmol) de acetato de 2-(bromometil)fenila sob argônio e lentamente adicionou-se 7ml (50mmol) trietilamina sob agitação por mais 5 horas. Em seguida a mistura foi refluxada durante 24 horas ocorrendo a formação do brometo de trietilamônio o qual foi separado por filtração. A fase líquida foi concentrada em evaporador rotatório. Ao concentrado adicionou-se 100ml H₂O destilada e a fase orgânica foi extraída com CHCl₃ (5x50ml) e seca com MgSO₄ . O solvente foi evaporado em evaporador rotatório resultando uma fase oleosa. Esta fase oleosa foi hidrolisada sem prévia purificação conforme procedimento (3.3.5) pois o éster solubiliza neste meio.

Caracterização :

Uma pequena quantidade de meso-BPAPEN foi precipitada adicionando-se 0,5ml de acetonitrila a 3ml da fase oleosa. O precipitado foi filtrado e recristalizado em acetonitrila/diclorometano (1:1).

-- **Ponto de fusão** = 225 - 226 °C.

-- **Análise Elementar:** $C_{42}H_{40}N_6O_4 \cdot H_2O$ $PM = 710,83 \text{ g mol}^{-1}$

	C	H	N
Calculado (%)	70,97	5,96	11,82
Encontrado (%)	71,68	6,00	11,97

Dados espectrais:

-- **IV** (KBr, cm^{-1}) (ν_{CH_3} , CH_2 e CH) 2846, 2892, 2962; ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ e $\nu_{\text{C}=\text{N}}$) 1472, 1486, 1568 e 1588; ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) 1764; ($\nu_{\text{C}-\text{OPhOH}}$) 1206; ($\nu_{\text{C}-\text{HPh}}$) 3046; ($\nu_{\text{C}-\text{HPy}}$) 3006; ($\delta_{\text{C}-\text{HPh}}$ e Py) 798, 770, (Figura 18).

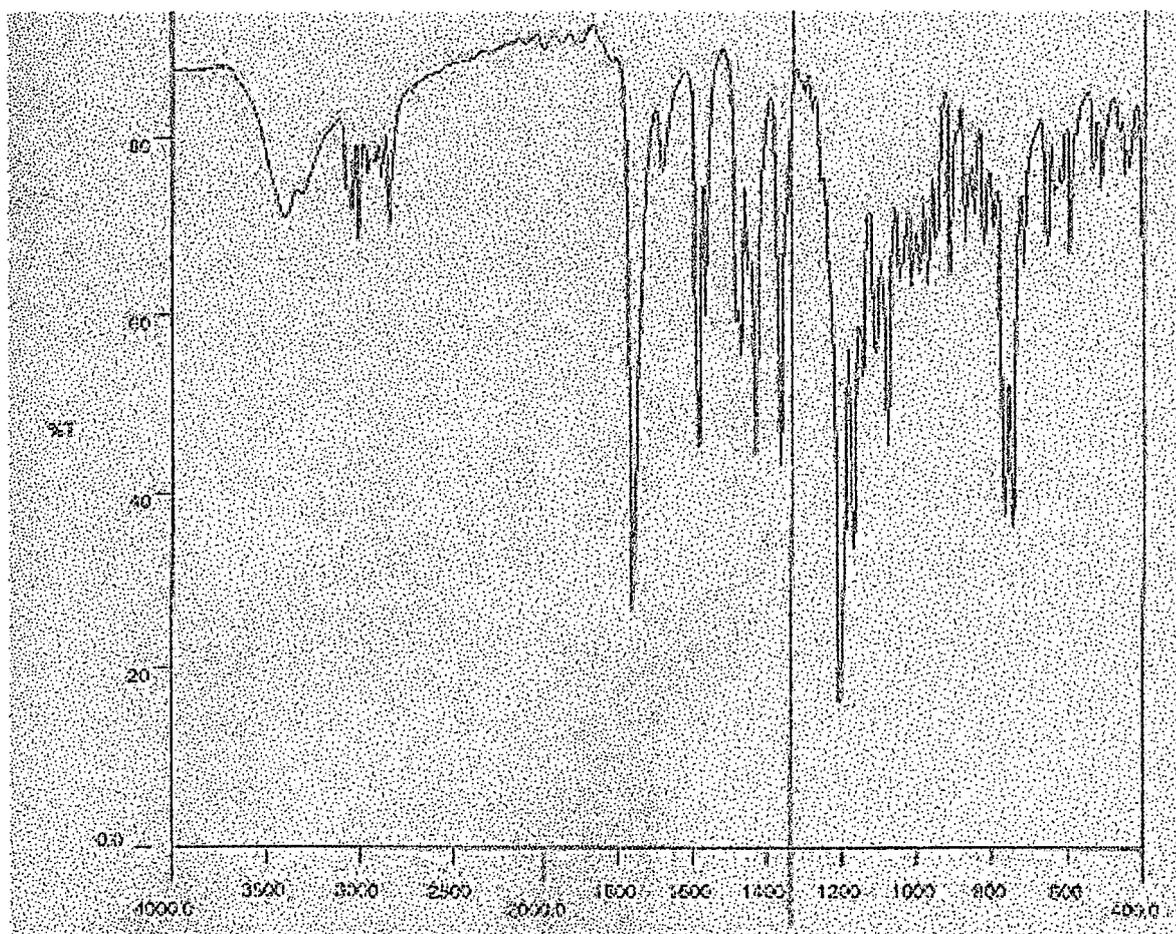
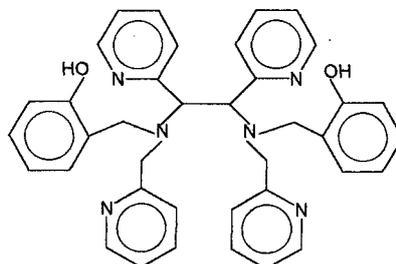


FIGURA 18. Espectro infravermelho do meso-BPAPEN (pastilha de KBr)

3.3.5 SÍNTESE DO LIGANTE meso-N,N',N,N'-BIS[(2-HIDROXIFENILMETIL) (PIRIDIN-2-IL-METIL)-1,2-BIS(2-PIRIDIL)]ETILENODIAMINA (meso-H₂BBPPEN)



A 100ml de uma solução metanólica de (1,15g; 20mmol) KOH, adicionou-se (9,8g, 14mmol) da fase oleosa (procedimento 3.3.4). A mistura foi mantida em refluxo por 4 horas ocorrendo a formação de um precipitado. Após resfriamento, concentrou-se a solução em evaporador rotatório. O precipitado foi filtrado, lavado e recristalizado em acetonitrila, obtendo-se um rendimento de 78 % (7,8g) do meso-H₂BBPPEN em relação ao meso-BPPEN.

Caracterização:

-- Ponto de fusão = 235 - 237 °C.

-- Análise Elementar : C₃₈N₆O₂H₃₆ PM= 608,74gmol⁻¹

	C	H	N
Calculado (%)	74,98	5,96	13,81
Encontrado (%)	74,45	6,15	13,74

Dados espectrais:

-- IV (KBr, cm⁻¹) (νCH₂ e CH) 2704, 2800, 2834, 2928; (νC=C e νC=N) 1430, 1486, e 1586; (νC-OPhOH) 1232; (νC-HAr) 3042; (νC-HPy) 3002; (δC-HAr e Py) 744; (δ O-H) 1360: (Figura 19).

-- RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, 200 MHz, ppm): 3,17 (d, 2H, $J=16\text{Hz}$, NCH_2Ph); 3,31 (d, 2H, $J=14\text{Hz}$, NCH_2Py); 3,52 (d, 2H, $J=16\text{Hz}$, NCH_2Py); 4,16 (d, 2H, $J=14\text{Hz}$, NCH_2Ph); 4,75 (s, 2H, NCHPy); 6,77 a 8,5 (m, 24H, CHAr e CHPy); 10,5 (s, 2H, PhOH): (Figura 20)

-- RMN ^{13}C (CDCl_3 , TMS, MHz, ppm): δ 54,39 ($\text{N-CH}_2\text{Py}$); 55,53 ($\text{N-CH}_2\text{PhOH}$); 63,81 (N-CH); 117,77 a 137,14 ($-\text{CHPy}$ e $-\text{CHPhOH}$); 148,84 e 149,10 (C-N-Py); 156,18 (C-OH-PhOH); 158,20, 159,56 ($-\text{C}$ quaternário anel Py e PhOH): (Figura 21)

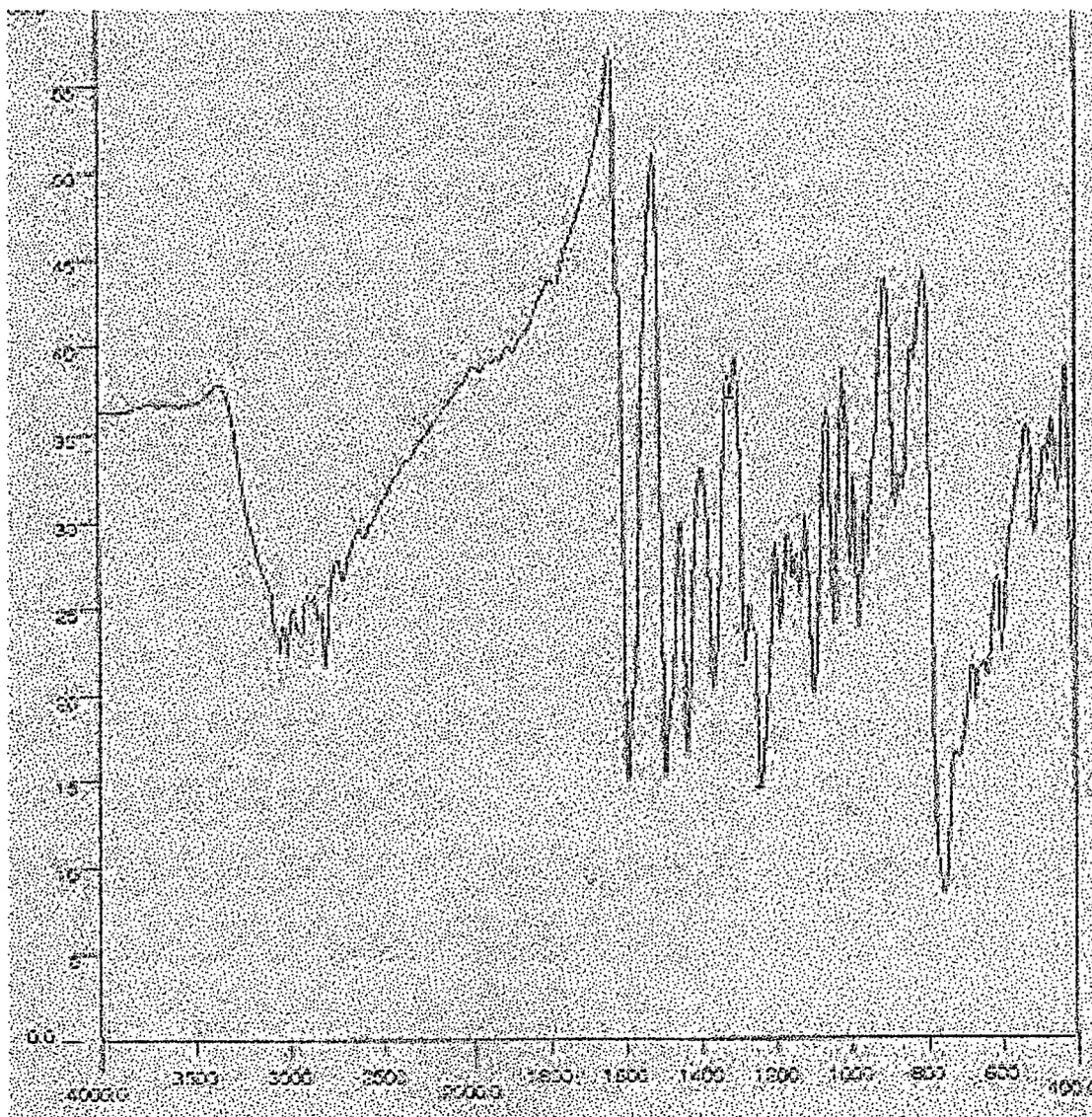


FIGURA 19. Espectro infravermelho do meso- H_2BBPEN (pastilha de KBr).

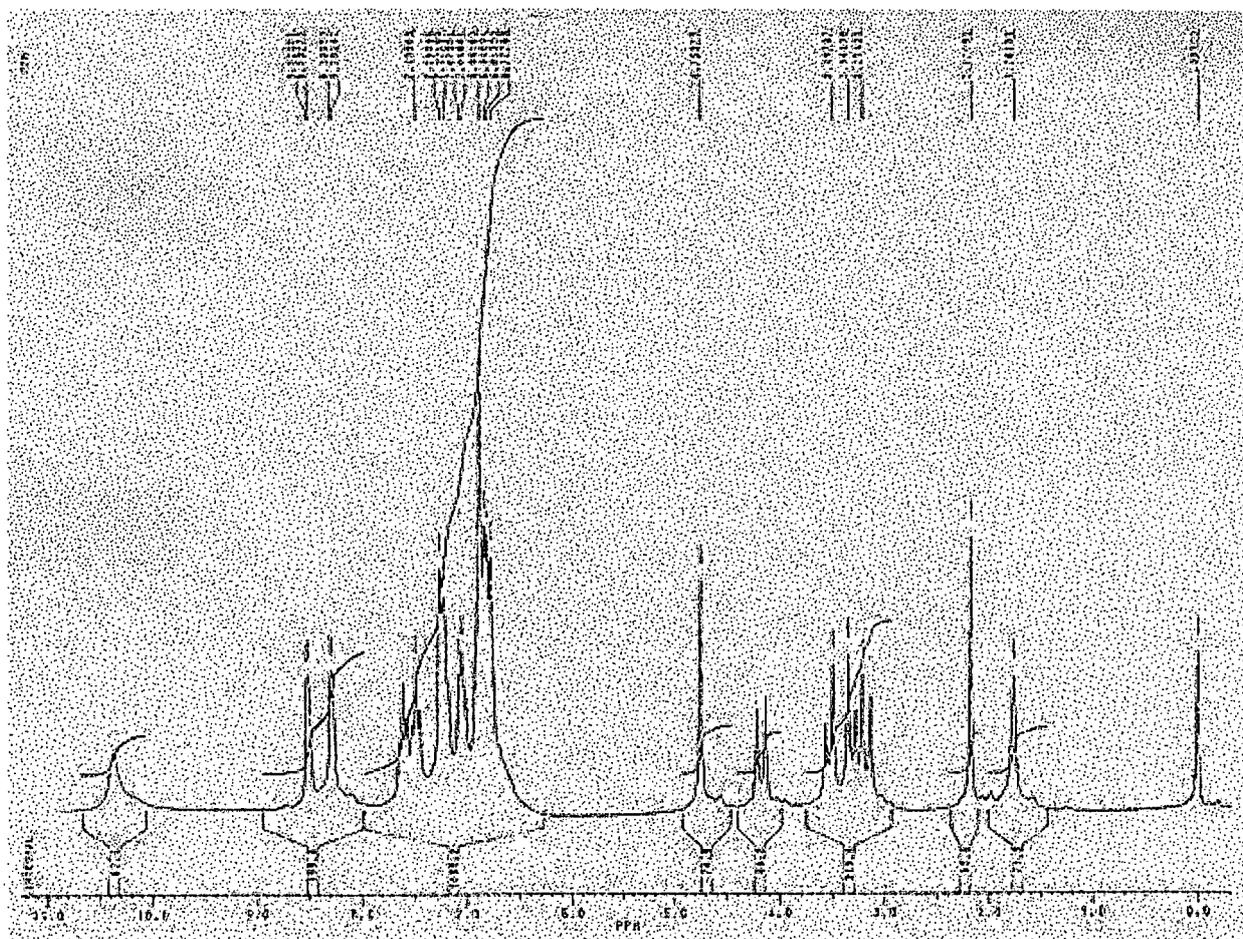


FIGURA 20. Espectro de RMN ^1H , solv. CDCl_3 , do ligante meso- H_2BBPEN .

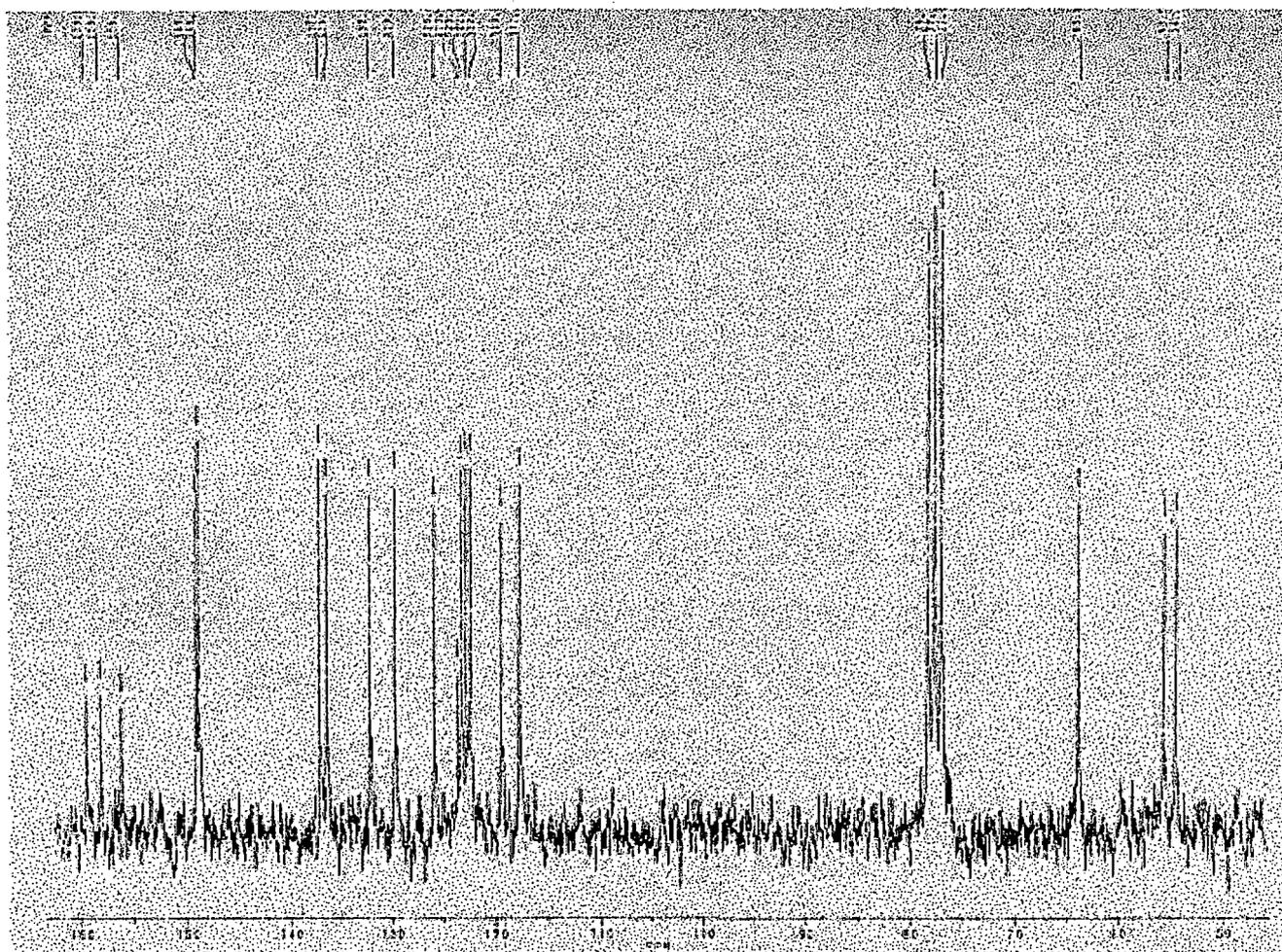
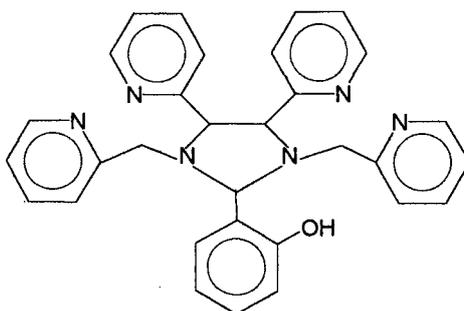


FIGURA 21. Espectro de RMN ^{13}C , solv. CDCl_3 , do ligante meso- H_2BBPPEN .

3.3.6 SÍNTESE DO LIGANTE *rac*-1,3-BIS[(PIRIDIN-2-IL-METIL)-4,5-BIS(2-PIRIDIL)] 2-(2-HIDROXIFENILMETIL)IMIDAZOLIDINA (*rac*-HBBPPIM)



Em um balão foram colocados 5,9g (15mmol) de *rac*-BPPEN, 20ml diclometano, 100ml tetrahidrofurano, 7,5g (31mmol) acetato de 2-(bromometil)fenil sob argônio e lentamente adicionou-se 6,5ml (47mmol) trietilamina, durante um período de 5 horas. Em seguida a mistura foi refluxada durante 48 horas ocorrendo a formação de brometo de trietilamônio o qual foi separado por filtração.

Concentrou-se a fase líquida em evaporador rotatório e em seguida adicionou-se 100ml de água destilada. A fase orgânica foi extraída com clorofórmio (5x50ml) e seca com $MgSO_4$. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório até a formação de uma fase oleosa (8,3g).

A 200ml de uma solução metanólica de 2,2g (40mmol) hidróxido de potássio adicionou-se 8,3g da fase oleosa, a mistura foi mantida sob refluxo por 4 horas. Após resfriamento, concentrou-se a solução em evaporador rotatório ocorrendo a formação de um precipitado. Esse precipitado foi filtrado e recristalizado em acetonitrila/diclometano (1:1) obtendo-se um rendimento de 78% (5,8g) de *rac*-HBBPPIM em relação ao *rac*-BPPEN.

Caracterização:

-- Ponto de fusão = 199°C.

-- **Análise Elementar:** C₃₁H₂₈N₆O PM= 500,60g mol^{-1}

	C	H	N
Calculado (%)	74,38	5,64	16,79
Encontrado (%)	74,19	5,60	16,83

Dados espectrais:

-- **IV** (KBr, cm^{-1}) (ν_{CH_2} e CH) 2786, 2842; ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ e $\nu_{\text{C}=\text{N}}$) 1430, 1474 e 1586; ($\nu_{\text{C}-\text{OPhOH}}$) 1254; ($\nu_{\text{C}-\text{HAr}}$) 3058; ($\nu_{\text{C}-\text{HPy}}$) 3010; ($\delta_{\text{C}-\text{HAr}}$ e Py) 762; ($\delta_{\text{O}-\text{H}}$) 1358, (Figura 22).

-- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, 200 MHz, ppm): 3,39 (d; 1H, J=14Hz, NCH₂Py); 3,78 (d, 1H, J=14Hz, NCH₂Py); 4,37 (d; 1H; NCHPy); 4,67 (d; 1H; NCHPy); 5,44 (s, 1H, NCHPhOH); 6,67 a 8,68 (m, 20H, CHPy e CHPhOH); 11,32 (s, 1H, OH), (Figura 23)

-- **RMN ¹³C** (CDCl₃, TMS, MHz, ppm): δ 52,80 (N-CH₂Py); 56,65 (N-CH₂Py); 71,61 (N-CHPy); 73,26 (N-CHPy); 88,26 (N-CHPhOH); 118 a 137 (-CHPy e -CHPhOH); 148 a 150 (C-NPy); 158,66, 159,91, 159,96 (-C quaternário anel Py e PhOH); 162,99 (-COH anel PhOH), (Figura 24)

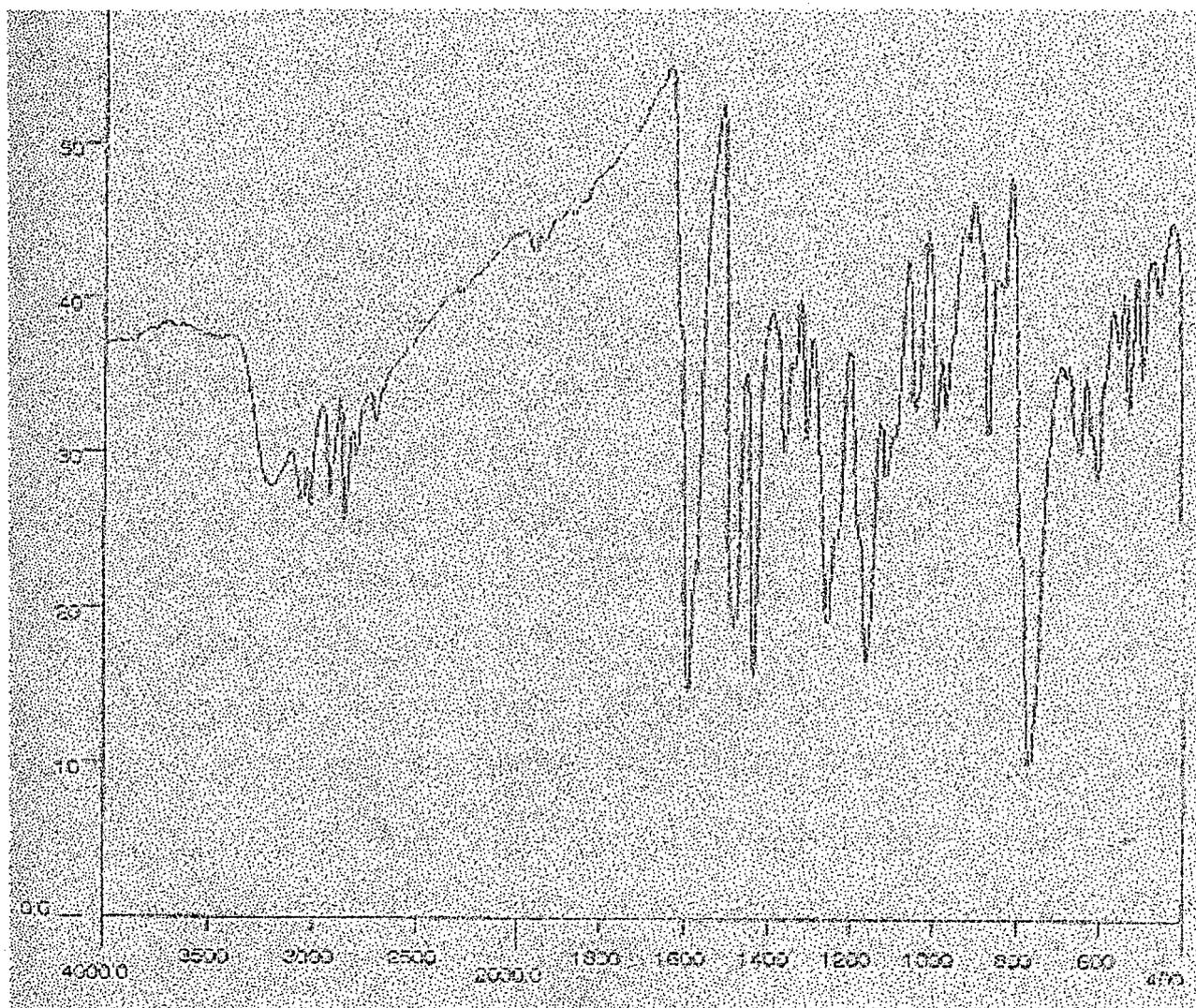


FIGURA 22. Espectro infravermelho do ligante rac-HBBPPIM (pastilha de KBr).

3.4 SÍNTESE DO COMPLEXO PERCLORATO DE N,N',N,N'-BIS [(2-HIDROXIFENILMETIL) (PIRIDIN-2-IL-METIL)- 1,2-BIS (2-PIRIDIL) ETILENODIAMINA FERRO (III) [Fe (BBPPEN)]ClO₄

A uma solução contendo 1,27g (2mmol) de meso-H₂BBPPEN em 100ml metanol/diclorometano (1:1) sob agitação a 60°C, adicionaram-se lentamente 0,724g (2mmol) perclorato de ferro III . Em seguida adicionaram-se lentamente 0,404g (4mmol) trietilamina permanecendo sob agitação durante 30 min , observou-se a formação do complexo pelo aparecimento da cor azul escuro. A solução ficou em repouso por um período de 10 dias formando-se o precipitado azul escuro.

O precipitado foi então recristalizado em 2-propanol/ acetonitrila / diclorometano (1:1:1) obtendo-se um rendimento de 85% (0,78g) de [Fe(BBPPEN)]ClO₄. Na recristalização foram obtidos monocristais adequados para difratometria de raios-X.

Caracterização:

-- **Análise Elementar** : C₄₁N₆O₃H₄₂.FeClO₄ PM= 822,12gmol⁻¹

	C	H	N
Calculado (%)	59,90	5,15	10,22
Encontrado(%)	59,32	5,19	10,11

-- **IV** (KBr, cm⁻¹): ν (OH) 3438; (νC-HAr) 3058; (νC-HPy) 3010; (νCH₂ e CH) 2786, 2800, 2842, 2916; (νC=C e νC=N) 1446, 1478 e 1590; (νC-O PhOH) 1270; ν (Cl-O) 1156 e 1092; δ (C-HAr e Py) 762; (Figura 25).

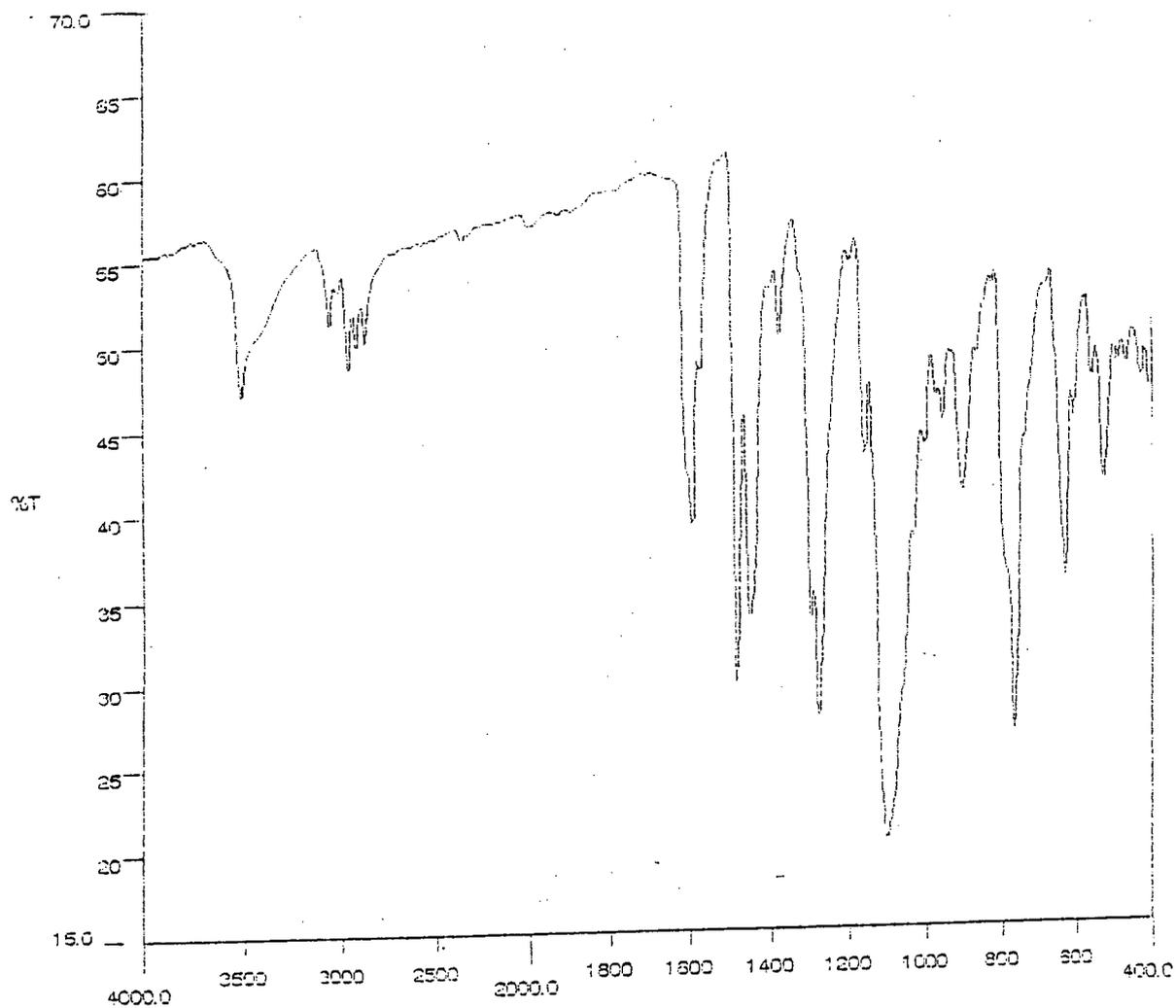


FIGURA 25. Espectro infravermelho do $[\text{Fe}(\text{BBFPEN})]\text{ClO}_4$ (pastilha de KBr).

CAPÍTULO IV

CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolveu-se metodologias adequadas e eficientes para a síntese de precursores de ligantes polidentados, ligantes hexadentados derivados da etilenodiamina e ligantes derivados das imidazolidinas.

A reação de dimerização redutiva do BMPI em meio ácido utilizando-se H_2 , Pd/C como agente redutor mostra-se uma metodologia simples e eficiente para a preparação dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN, possuindo grupos doadores de elétrons também nos carbonos 1 e 2 da etilenodiamina, com excelentes rendimentos e diastereoseletividade moderada com a predominância do isômero meso. Esses diastereoisômeros são excelentes precursores para a síntese de ligantes polidentados e/ou compostos de coordenação.

A reação de dimerização ocorre somente a partir do BMPI e não da amina correspondente, em meio ácido, indicando um mecanismo via iônico. Inicialmente, o BMPI é protonado para formar o íon imínio o qual é estabilizado por ressonância para o íon carbônio e posteriormente esse íon carbônio sofre um ataque nucleofílico pela segunda molécula do BMPI, com possível participação do acetato na abstração do próton dessa segunda molécula para completar a dimerização, seguida da redução e formação dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN. Esse mecanismo proposto apresenta certa similitude com a reação de condensação aldólica de Knoevenagel.

O solvente pode favorecer e/ou inibir a reação de dimerização do BMPI. Essa reação em tetrahydrofurano apresenta excelente rendimento de 92% dos diastereoisômeros meso e rac-BPPEN, enquanto, em clorofórmio é totalmente inibida.

A transformação do rac-BPPEN para imidazolidina seguida de hidrólise ácida é um ótimo procedimento para sua purificação.

A síntese do composto hexadentado meso- $H_2BBPPEN$ é o primeiro ligante apresentando grupos doadores de elétrons (2-piridil) nos carbonos 1 e 2 do etilenodiamina. Esse ligante demonstrou ser um excelente precursor do complexo mononuclear de Fe (III). O complexo $[Fe(BBPPEN)]ClO_4$ apresenta a mesma esfera de coordenação do cátion $[Fe(BBPPEN)]^+$, entretanto $[Fe(BBPPEN)]^+$ possui dois grupos 2-piridil adicionais aos carbonos 1 e 2 do etilenodiamina, onde, um desses grupos 2-piridil coordena-se preferencialmente ao grupo piridin-2-il-metil, devido ao efeito estereo entre esses grupos.

A metodologia desenvolvida para síntese do rac-HBBPPIM a partir de um monoaleto e uma diamina (rac-BPPEN) é interessante sob o ponto de vista sintético pelas razões a seguir: (1) facilidade de preparação e rendimento excelente de 86%; (2) possibilita a preparação de aldeídos a partir de monoaletos; possibilita preparar imidazolidinas com sítios de coordenação diferentes, onde os grupos piridin-2-il-metil e os pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos encontram-se em posições cis. Esse ligante pode exercer um controle na coordenação com metais devido principalmente as posições desses pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos e do tamanho dos grupos N-substituídos. O BPPIM, preparado a partir do rac-BPPEN e acetona, apresenta a configuração diferente do rac-HBBPPIM, onde os pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios imidazolidínicos encontram-se em posições trans.

CAPÍTULO V

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OCHIAI, E-i. Bioinorganic Chemistry - An Introduction. Boston: Allyn and Bacon, 1977.
2. COTTON, F. A. & WILKINSON, G. Advanced inorganic chemistry a comprehensive text. 3. Ed. New Iork: Interscience C., 1972
3. XINTARAS, Charlie Vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September, 1995.
4. REHDER, Dieter. The Bioinorganic Chemistry of Vanadium. AngewChem.Int.Ed. Eng., v.30, p. 148-167, 1991.
5. BUTLER, Alison ; CARRANO, Carl J. Coordination Chemistry of Vanadium in Biological Systems. Coord. Chem. Rev., v.109, p.61-105, 1991.
6. WEVER, Ron; KUSTIN, Kenneth. Vanadium: A biologically relevant element. Adv. Inorg. Chem., v. 35, p. 81-115, 1990.
7. KUSTIN, Kenneth; McLEOD, Guy C. Vanadium and other metal ions in the physiological ecology of marine organisms. Structure and Bonding, v. 53, p. 139-160, 1983.
8. OLTZ, Eugene M.; BRUENING, Reimar C.; SMITH, Mitchell J. et al. The tunichromes. A class of reducing blood pigments from sea squirts: Isolation, structures, and vanadium chemistry. J. Am. Chem. Soc. , v. 110, n. 18, p. 6162-6172, 1988.
9. CANTLEY, Lewis C. Jr. ; AISEN, Philip. The fate of cytoplasmic Vanadium Implications on (Na,K-ATPase) Inhibition. J. Biol. Chem., v.254, n.6, p.1781-1784,1979.
10. VILTER, Hans. Peroxidases from phaeophyceae: A vanadium (V) dependent peroxidase from *Ascophyllum nodosum*. Phytochemistry , v.23, p.1387-1390, 1984.

11. PLAT, Henk; KRENN, Bea E.; WEVER, Ron. The bromo peroxidase from the lichen *Xanthoria parietina* is a novel vanadium enzyme. Biochem. J., v.248, p.277-279, 1987.
12. PECORARO, L. Vicent; CORNMAN, R. Charles; KAMPF, Jeff; SOOLAH, Myoung. Modeling Vanadium Bromperoxidase: Synthesis, Structure and Spectral Properties of Vanadium (IV) Complexes with Coordinated Imidazole. Inorg. Chem., 31, p. 2035-2043, 1992.
13. EADY, Robert R. The vanadium nitrogenase of azobacter. Polyhedron, v.8, n.13/14, p.1695-1700,1989.
14. ROBSON, Robert L. ; EADY, Robert R.; Miller, Richard W. et. al. The alternative nitrogenase of *Azobacter choococum* is a vanadium enzyme. Nature, v.322, p.388-390, 1986.
15. GISSEN, A. S. Vanadium: Miracle or Menace? VRP'S Newsletter, Vitamin Researct Products, Inc. October, 1993.
16. BERTINI, Ivano; CANTI, Giorgio; LUCHINAT, Claudio. Preparation and Characterization of the Vanadium (III) Derivative of Tranferrin. Inorg. Chim. Acta, v. 67, p. 121-123, 1982.
17. BERTINI, Ivano; LUCHINAT, Claudio; MESSORI, L. Spectral Characterization of Vanadium - Tranferrin Systems. J. Inorg. Biochem., v. 25, p. 57-60, 1985.
18. CANTLEY, L. C.; RESH, M.; GUIDOTTI, G. Nature (london), V. 272.p. 552, 1978.
19. WHISTAKER'S, Julian. Health & Healing. v. 4, n. 12, 1994.
20. THOMPSON, Henry J.; CHASTEEN, N. Dennis; MEEKER, L. David. Dietary Vanadyl (IV) Sulfate Inhibits Chemically Induced Mammary Carcinogenesis. Carcinogenesis, v. 5, n. 6, p. 849-851, 1984.

21. LIPPARD, Stephen J.; Oxo. bridged polyiron centers in biology and chemistry. Angew Chem. Int. Ed. Engl. , v.27, p.344-361, 1988.
22. EGAN, Timothy J.; ROSS, David C.; PURVES, Langley R.; ADAMS, Paul A. Mechanism of iron release from human serum C-terminal monoferric transferrin to pyrophosphate. Kinetic discrimination between alternative mechanisms. Inorg. Chem., v.31; p. 1994-1998, 1990.
23. BAKER, Edward N.; ANDERSON, Bryan F.; BAKER et al. Metal and anion binding sites in lactoferrin and related. Pure & Appl.Chem., v.62, p. 1067-1070, 1990.
24. ANDERSON, B. F.; BAKER, J. M.; DODSON, E. J. et al. Structure of Human lactoferrin at 3.2 Å resolution. Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. , v.84, p.1769-1773, 1987.
25. BAILEY, Susan; EVANS, Robert W.; GARRAT, Richard C. et al. Molecular Structure of serum transferrin at 3.2 Å resolution. Biochemistry, v.27, p.5804-5812, 1988.
26. SMITH, J. G.; HO, I. The Reductive Dimerization of Schiff Bases by Alkali Metals. Isomerization of the Dimeric Dianions. J. Org.Chem., v.37, n.4, p.653-656, 1972
27. SMITH, J. G.; VEACH, C. D. The Reductive Dimerization of N- Benzilidene Aniline. Can. J. Chem., v.44, p.2497-2502, 1966.
28. EISCH, J. J.; KASKA, D. D. ; PETERSON, C. J. Stereochemistry of the Bimolecular Metal Reduction of Benzaniline. J. Org. Chem. , v.31, p.453-456, 1966.
29. KALYANAM, N.; VENKATESWARA, R. Novel Reductive Coupling of Aldimines by Indium Under Aqueous Conditions. Tetrahedron Lett. , v.34, n.10, p.1647-1648, 1993.

30. ENHOLM, E. J.; FORBES, D. C. ; HOLUB, D. P.; A route to vicinal diamines from the Samarium (II) Iodide-Mediated Coupling of Aldimines. Synth. Comm., v.20, n.7, p.981-987, 1990.
31. BARUAH, B.; PRAJAPATI, D.; SANDHU, J. S. Novel Reductive Coupling of Aldimines to Vicinal Diamines. Tetrahedron Lett., v.36, n.37, p.6747-6750,1995.
32. MANGENEY, T. T. ; ALEXAKIS, F. G.; NORMANT, J. Titanium Induced Coupling of Imines to Symmetrical Vicinal (R*,R*)-Diamines. Synth. Comm., p.255-257, 1988.
33. SHONO,T.; KISE, N.; OIKE, H.; YOSHIMOTO, M.; OKAZAKI, E. A Novel Method for Stereoselective Synthesis of (R*,R*)-Diarylethylenediamines by Reductive Intramolecular Coupling of Aromatic Diimines. Tetrahedron Lett. , v.33, n.38, p.5559- 5562, 1992.
34. TANAKA, H.; DHIMANE, H. ; FUJITA, H.; IKEMOTO,Y.; TORII, S. Reductive Dimerization of Imines in a Pb/Al Bimetal Redox System. Tetrahedron Lett., v.29, n.31, p.3811-3814, 1988.
35. ROSKAMP, E. J.; PEDERSEN, F. Convenient Routes to Diamines. Coupling of Nitriles or N-(Trimethylsilyl) imines Promoted by NbCl₄(THF)₂. J. Am. Chem. Soc., v. 109, p.3152- 3154, 1987.
36. BETSCHART, Claudia; SEEBACH, Dieter, Aminierende reduktive Kupplung aromatischer Aldehyde mit niedervalenten Titan-Reagenzien zu 1,2-Diarylethyldiaminen. Helvetica Chimica Acta , v. 70, p. 2215-2231, 1987.
37. IMAMOTO, T.; KUSUMOTO, T. ; HATANAKA, Y.; YOKOYAMA, M., Reductive Coupling of Carbonyl Compounds to Pinacols by Using Low-Valent Cerium. Tetrahedron Lett., v.23, n.13, p.1353- 1356, 1982.
38. HANDA, Y.; INANAGA, J. , A Highly Stereoselective Pinacolization of Aromatic and α,β -Unsaturated Aldehydes mediated by Titanium (III) -Magnesium (II) Complex. Tetrahedron Lett. , v.28, n.46, p.5717-5718, 1987.

39. PONS, J. M.; ZAHRA, J. P.; SANTELLI, M., Reductive Coupling of α,β -Enones I : Reduction of Methyl-Vinyl Ketone and Mesityl Oxide. Tetrahedron Lett. , v.22, n.40, p.3965-3968, 1981.
40. COREY, E. J.; DANHEISER, R. L.; CHANDRASEKARAN, S., New Reagents for Intermolecular and Intramolecular Pinacolic Coupling of Ketones and Aldehydes. J. Org. Chem., v. 41, n.2, p. 260-265, 1976.
41. YUICHI, H.; INANAGA, J., A Highly Stereoselective Pinacolization of Aromatic and α,β -Unsaturated Aldehydes Mediated By Titanium (III)-Magnesium (II) Complex. Tetrahedron Lett., v. 28, n. 46, p. 5717-5718, 1987.
42. NAMY, J. L.; SOUPPE, J.; KAGAN, H. B., Efficient Formation of Pinacols from Aldehydes or Ketones Mediated by Samarium Diiodide. Tetrahedron Lett.
43. CLERICY, A.; PORTA, O., A Convenient Synthesis of Substituted Pyridylglycols Promoted by Aqueous Titanium Trichloride. Tetrahedron , v.39, n.8, p.1239-1246, 1983.
44. IMAMOTO, T.; NISHIMURA, S., Reductive Coupling of Imines Promoted by Samarium Diiodide. Chem. Letters , p.1141, 1990.
45. JUNG, S. H.; KOHN, H. ; A New Reductive Procedure for the Preparation of Vicinal Diamines and Monoamines. Tetrahedron Lett., v.25, n.4, p.399-402, 1984.
46. SOLOMONS, T. W. G. Química Orgânica. Livros Técnicos e Científicos. Editora S. A. Rio de Janeiro 1982.
47. NASCIMENTO, M. G. Estudos cinético e efeitos de substituintes nas reações de bases de Schiff's aromáticas com semicarbazidas e outros nucleófilos. (Tese de Doutorado). Curso de Pós-Graduação em Campinas, UNICAMP, 1982.

48. BRESLOW, Ronald.: Mecanismo de reações orgânicas. 2° ed. São Paulo : EDART, 1968.
49. AUGUSTINE, R. L. Reduction, Techniques and Applications in Organic Synthesis. New York.
50. BRITO, M. A. Análogos Sintéticos para a Estrutura do Sítio Ativo das Fosfatases Ácidas Púrpuras. (Tese de Doutorado). UFSC, 1994.
51. SHIMIZU, R.; FUCHIKAMI, T. Palladium Catalyzed Coupling Reactions of β -Perfluoroalkyl-Substituted Alkyl Halides with Organostannanes. Tetrahedron Lett., v.37, n.46, p.8405-8408, 1996.
52. CAREY, F. A. ; SUNDEBERG, R. Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis. New York. 1983.
53. MARCH, J. Advanced Organic Chemistry : Reaction, Mechanisms and Structure . New York. Mc. Graw - Hill, 1992.
54. HINE, J. C. , CRAIG, J. C. , UNDEWOOD, J. G. , VIA, F. A. J. Am. Chem. Soc. , v. 92, p. 5194, 1970.
55. CROWELL, T. I. ; PECK, D. W. Kinetic Evidence for a Schiff Base Intermediate in the Knoevenagel Condensation. J. Am. Chem. Soc., v. 75, p.1075-1077, 1953..
56. PATAI, S. , The Chemistry of the Carbonyl Group. New York , Wiley-Interscience, p. 593-599, 1966.
57. FALES, H. M. A New Aldehydes Synthesis and its Use in the Characterization of Organic Halides. J. Am. Chem. Soc., v. 77, p.5118, 1955..

58. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. Identificação espectroscópica de compostos orgânicos, Guanabara-Koogan, 5° edição, 1994.
59. RANGE, R., The structure and synthesis of speciosine. Tetrahedron, v. 27, p. 1499-1502, 1971.
60. BELLAMY, L. J. The infra-red spectra of complex molecules. 3° ed. , v. 1, London: Chapman and Hall, 1980.
61. NEVES, Ademir. and BRITO, Marcos A. Synthesis, Crystal Structure, Electrochemical and Spectroscopic Properties of [Ru(BBPEN)]PF₆.H₂O. Cristal Structure of the H₂BBPEN [H₂BBPEN= N,N', - Bis [(2-Hidroxybenzyl)-N,N'-Bis (2-methylpyridyl)] Ethylenodiamine]. Polyhedron , v.14, p. 1307-1314, 1995.
62. ALEXAKIS, A. ; MANGENEY, P.; LENSEN, N.; TRANCHIER, R. G. ; RAUSSOU, S. Chiral aminals: Powerful auxiliaries in asymmetric synthesis. Pure & Appl. Chem. , v. 68, n. 3, p. 531-534, 1996.
63. ALEXAKIS, A. ; MANGENEY, P.; MAREK, I. Resolution and Asymetric Synthesis of Ortho-Substituted (Benzaldehyde) tricarbonylchromium Complexes. J. Am. Chem. Soc., v. 114, p. 8288-8290, 1992.
64. SIMONE, C. A.; SCHPECTOR, J. Z.; PEREIRA, M. A. 3-(4-Bromobenzyl)-5(4-fluorbenzylidene)-imidazolidine-2,4-dione. Acta Cryst. v. 53, p.2620-2621, 1995.
65. TAMBURINI, S.; VIGATO, P. A. ; CASELLATO, U. A Barium Dithiocyanate Complex: with an Unusual Macrocycle containing Pendant Arms, The Amine Precursor, and Related Copper (II) Diperchlorate Complexes: Synthesis and Structure.
66. KANEMASA, S.; HAYASHI, T.; TANAKA, J.; YAMAMOTO,H.; SAKURAI, T. Diastereoselective Cycloaddition of N-Lithiated Azomethine Ylides to (E)- α,β -Unsaturated Esters Bearing a C₂-Symmetric Imidazolidine Chiral Controller. J. Org. Chem. , v.56, p.4473-4481, 1991.

67. ERTHAL, S. D. Síntese e caracterização de compostos de coordenação de ferro e manganês como modelos bioinorgânicos. (Tese de Doutorado), UFSC, 1994.
68. CECCATO, A. S. Síntese, Estrutura Cristalina, Eletroquímica E Propriedades Espectroscópicas de Novos Compostos de Vanádio de Importância Bioinorgânica. (Tese de Doutorado), UFSC, 1993.
69. NEVES, A.; CECCATO, A. S.; ERTHAL, S. M.; VENCATO, I. A new N,O-donor hexadentate ligand an its first vanadium (III) complex. Inorganica Chimica Acta. v. 187, p. 119-121, 1991.
70. CONTI, A. J.; CHANDHA, R. K.; SENA, K, M.; RHEINGOLD, A. L.; HENDRICKSON, D. N. Dynamics and phase transitions in spin-crossover complexes: x-ray structures and basic crossover phenomena in the solvate series $[\text{Fe}(\text{3-OEt-SalAPA})_2]\text{ClO}_4$. Inorg. Chem. , v.32, p.2670-2680, 1993.
71. DYKE, S. F. , FLOYD, A. J., SAINSBURY, M. , THEOBALD, R. S. Organic Spectroscopy An Introduction. 1971
72. PAVIA, D. L. , LAMPMAN, G. M. , KRIZ, G. S. , Jr. Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry. 1979.