

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO DE COMPLEXOS METÁLICOS UTILIZANDO LIGANTES  
MACROCÍCLICOS DERIVADOS DO *meso*-5,5,7,12,12,14-  
HEXAMETIL-1,4,8,11-TETRAAZACICLOTETRADECANO**

Marco Aurélio Guedes

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
como requisito parcial para obtenção  
do título de Mestre em Química Inorgânica

Florianópolis

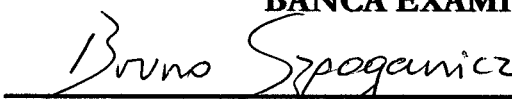
2002

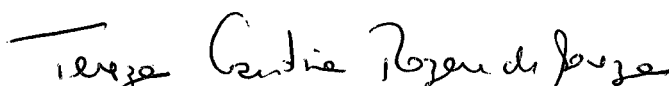
Marco Aurélio Guedes


**ESTUDO DE COMPLEXOS METÁLICOS UTILIZANDO LIGANTES  
MACROCÍCLICOS DERIVADOS DO *meso*-5,5,7,12,12,14-HEXAMETIL-  
1,4,8,11-TETRAAZACICLOTETRADECANO**

Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e demais membros da banca examinadora para a obtenção do título de Mestre em Química, especialidade Química Inorgânica.

**BANCA EXAMINADORA**


  
Prof. Dr. Bruno Szpoganicz (Orientador)

  
Prof. Dr.<sup>a</sup> Tereza Cristina Rozone de Souza  
(Co-orientadora)

  
Prof. Dr. Valdir Soldi  
(Coordenador do Curso)

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Inês Maria Costa Brighente

  
Prof. Dr. Valfredo Tadeu de Fávère

  
Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado (UNISUL)

Florianópolis, 22 de fevereiro de 2002.

*... aos meus pais Francisco e Vanda  
e à namorada Sirlândia,  
minha eterna gratidão...*

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo apoio financeiro;

À Universidade Federal de Santa Catarina pelo acolhimento;

Aos funcionários da Biblioteca Setorial pelos serviços prestados;

A todos os colegas do Departamento de Química, pelo convívio e conhecimentos compartilhados;

Aos professores do Departamento de Química que, das mais diversas formas, contribuíram para a minha formação;

Ao orientador Prof. Dr. Bruno Szpoganicz e à co-orientadora Prof. Dr<sup>a</sup> Tereza Cristina Rozone de Souza pela colaboração com minha formação acadêmica;

Aos funcionários da Coordenadoria do Programa, Graça e Jadir, pela amizade, eficiência e dúvidas esclarecidas;

Aos principais colegas dos laboratórios QMC 313 e QMC 311 pela convivência e momentos de descontração;



Aos professores Dr. César Zucco, Dr. Norberto Sanches Gonçalves e Dr. Eduardo Stadler\* pela riqueza de seus ensinamentos ao longo da minha vida acadêmica;

Aos amigos de laboratórios diversos: Amarildo, Atche, Davi, Marcos e Mellatie\* pelas discussões e experiências compartilhadas;

Àqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para a concretização deste trabalho.

---

\* *in memoriam*

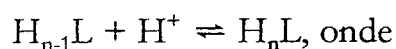
*“A ciência fez de nós deuses antes mesmo  
de merecermos ser homens”*

Jean Rostand

## RESUMO

A estrutura cristalina do ligante tetraazamacrocíclico 1,8-bis(2-cianoetil)-5,5,7,12,12,14,-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_2$ ) foi determinada. O ligante possui uma geometria aproximadamente quadrada plana em relação aos nitrogênios do esqueleto macrocíclico, podendo coordenar com íons metálicos em posições adicionais devido à presença de dois braços pendentes cianoetil ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), formando anéis quelatos de seis átomos.

Este ligante foi utilizado como ponto de partida para sintetizar um novo ligante, o ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico ( $L_3$ ), que teve suas constantes de protonação determinadas:



$$K_n = \frac{[\text{H}_n\text{L}]}{[\text{H}_{n-1}][\text{H}^+]}$$

Os valores encontrados para os logaritmos das constantes de protonação são  $11,6 \pm 0,1$ ,  $8,56 \pm 0,01$ ,  $3,78 \pm 0,01$  e  $2,11 \pm 0,01$ , respectivamente.

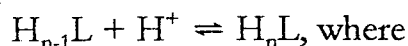
O ligante apresenta a constante de formação do complexo com o íon cobre (II) elevada, predominando o complexo normal em  $p[\text{H}] > 6,00$ , e espécies protonadas em  $p[\text{H}] < 6,00$ .

A síntese de outro novo ligante, o 1,8-bis(3-hidroxipropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_4$ ) é descrita. Com este ligante pretende-se aumentar a seletividade a metais "duros". Este foi sintetizado adicionando-se dois braços pendentes de hidroxipropil ao ligante *meso*-5,5,7,12,12,14,-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_1$ ).

## ABSTRACT

The crystal structure of the tetraazamacrocyclic ligand 1,8-bis(2-cyanoethyl)-5,5,7,12,12,14,-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane ( $L_2$ ) was determined. The ligand has a square-planar geometry in relation to the nitrogen atoms of the macrocyclic skeleton, making possible coordinate with ions of metals in additional positions due to the presence of two pending arms cyanoethyl ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ), forming chelate rings of six atoms.

This ligand was used as starting material to synthesize a new ligand, the 5,5,7,12,12,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,8-dipropionic acid ( $L_3$ ), that had its protonation constants determined:



$$K_n = \frac{[\text{H}_n\text{L}]}{[\text{H}_{n-1}][\text{H}^+]}$$

The  $\log$  values found for the protonation constants are  $11,6 \pm 0,1$ ,  $8,56 \pm 0,01$ ,  $3,78 \pm 0,01$  and  $2,11 \pm 0,01$ , respectively.

The ligand shows a high formation constant with the copper (II) ion, prevailing the normal compound in  $\text{p}[\text{H}] > 6,00$ , and protonated species in  $\text{p}[\text{H}] < 6,00$ .

The synthesis of another ligand, the 1,8-bis(3-hydroxypropyl)-5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane ( $L_4$ ) is described. With this ligand it is intended to increase the selectivity toward "hard" metal ions. This compound was synthesized by adding two hydroxypropyl arms to the ligand *meso*-5,5,7,12,12,14,-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane ( $L_1$ ).

# ÍNDICE GERAL

Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xiv
Lista de reduções.....	xv
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>03</b>
2.1 Objetivos Gerais.....	03
2.2 Objetivos Específicos.....	03
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>04</b>
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>12</b>
4.1 Reagentes.....	12
4.2 Instrumentação.....	12
4.3 Síntese dos ligantes.....	16
4.3.1 Síntese do ligante macrocíclico 5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradeca-4,11-dieno diperclorato – (5,7,7,12,14,14-Me <sub>6</sub> [14]-4,11-dieno-1,4,8,11-N <sub>4</sub> ·2HClO <sub>4</sub> ).....	16
4.3.2 <i>Meso e racêmico</i> - (5, 5, 7, 12, 12, 14 – hexametil - 1, 4, 8, 11 - tetraazaciclotetradecano) hidratado – (5,5,7,12,12,14-Me <sub>6</sub> [14]ano-1,4,8,11-N <sub>4</sub> ·xH <sub>2</sub> O).....	17
4.3.3 Separação dos isômeros <i>meso</i> (L <sub>1</sub> ) e <i>racêmico</i> -(5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)dihidratado.....	19
4.3.4 Síntese do ligante macrocíclico 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (L <sub>2</sub> ).....	20

4.3.5 Síntese do ligante macrocíclico ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico (L <sub>3</sub> ).....	21
4.3.6 Síntese do ligante macrocíclico 1,8-bis(3-hidroxiopropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (L <sub>4</sub> ).....	22
4.4 Síntese dos complexos.....	23
4.4.1 Síntese do Complexo Ni-L <sub>1</sub> .....	23
4.4.2 Síntese do Complexo Cu-L <sub>1</sub> .....	24
4.4.3 Síntese do Complexo Ni-L <sub>2</sub> .....	24
4.4.4 Síntese do Complexo Cu-L <sub>2</sub> .....	25
4.4.5 Síntese do Complexo Cd-L <sub>2</sub> .....	26
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
5.1 Sínteses dos ligantes e complexos.....	27
5.2 Cristalografia.....	30
5.2.1 L <sub>1</sub> – [Me <sub>6</sub> (14-ano)N <sub>4</sub> ].2H <sub>2</sub> O.....	30
5.2.2 L <sub>2</sub> – 1,8-Bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.....	31
5.3 Espectroscopia vibracional dos ligantes.....	33
5.4 Espectroscopia vibracional dos complexos.....	37
5.5 Titulação potenciométrica do ligante L <sub>3</sub> .....	41
5.6 Titulação potenciométrica do sistema Cu(II)-L <sub>3</sub> .....	46
<b>6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>52</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>54</b>
<b>8 ANEXO.....</b>	<b>62</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Estrutura terciária da hemoglobina.....02
- Figura 2** – Fórmula estrutural do ligante 1,4,7-triazaciclononano.....04
- Figura 3** – Fórmula estrutural do ligante tetrakis(2-cianoetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.....05
- Figura 4** – Representação para a síntese do ligante 1,8-carboximetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano a partir do seu derivado 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam).....06
- Figura 5** – Configurações *trans*-I, *trans*-II e *trans*-III para o ligante tetraazamacrocíclico 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam).....07
- Figura 6** – Rota sintética do ligante tetraazamacrocíclico ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diacético.....09
- Figura 7** – Fórmula estrutural da D-penicilamina, do 2,3-dimercapto-1-propanol (BAL) e trietenotetramina (TRIEN).....10
- Figura 8** – Representação esquemática da célula termostaticada utilizada nas titulações potencimétricas.....13
- Figura 9** – Representação para a síntese do ligante macrocíclico 5,7,7,12,14,14-Me<sub>6</sub>[14]-4,11-dieno-1,4,8,11-N<sub>4</sub>·2HClO<sub>4</sub>.....17
- Figura 10** – Representação para a síntese dos ligantes macrocíclicos *meso*-5,5,7,12,12,14-Me<sub>6</sub>[14]ano-1,4,8,11-N<sub>4</sub>·xH<sub>2</sub>O e seu respectivo racemato.....18
- Figura 11** – Representação para a síntese do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.....21

<b>Figura 12</b> – Representação para a síntese do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico (L <sub>3</sub> ).....	22
<b>Figura 13</b> – Representação para a síntese do ligante 1,8-bis(3-hidroxi-propil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (L <sub>4</sub> ).....	23
<b>Figura 14</b> – Exemplo de adição de Michael.....	28
<b>Figura 15</b> – (a) Espectro de absorção no UV de uma solução de EDTA ≈ 0,015 mol.L <sup>-1</sup> . (b) Espectro de absorção no UV de uma solução de L <sub>3</sub> ≈ 0,01 mol.L <sup>-1</sup> .....	29
<b>Figura 16</b> – Diagrama ORTEP do ligante [Me <sub>6</sub> (14-ano)N <sub>4</sub> ].2H <sub>2</sub> O.....	31
<b>Figura 17</b> – Diagrama ORTEP do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.....	32
<b>Figura 18</b> – Espectro de infravermelho do ligante [Me <sub>6</sub> (14-ano)N <sub>4</sub> ].2H <sub>2</sub> O em pastilha de KBr.....	33
<b>Figura 19</b> – Espectro de infravermelho do ligante 1,8-Bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, em pastilha de KBr.....	34
<b>Figura 20</b> – Espectro de infravermelho do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico, em pastilha de KBr.....	35
<b>Figura 21</b> – Espectro de infravermelho do ligante 1,8-bis(3-hidroxi-propil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano → L <sub>4</sub> em pastilha de KBr.....	37
<b>Figura 22</b> –(a) Espectro de infravermelho do complexo (Cu(II)-L <sub>1</sub> ) e (b) (Ni(II)-L <sub>1</sub> ), em pastilha de KBr.....	38
<b>Figura 23</b> – Espectro de infravermelho do complexo (Ni(II)-L <sub>2</sub> ), em pastilha de KBr.....	39



<b>Figura 24</b> – (a) Espectro de infravermelho do complexo (Cu(II)-L <sub>2</sub> ) e (b) (Cd(II)-L <sub>2</sub> ), em pastilha de KBr.....	40
<b>Figura 25</b> – Curva de titulação potenciométrica do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico, a T = 298,15K e μ=0,1M (KNO <sub>3</sub> ); a = mmol de base adicionada/mmol de ligante.....	41
<b>Figura 26</b> – Curvas de distribuição das espécies em solução do ligante L <sub>3</sub> em função da variação de p[H], a T=298,15±0,1K e μ=0,100 mol.L <sup>-1</sup> (KNO <sub>3</sub> ).....	42
<b>Figura 27</b> – Etapas de protonação do ligante L <sub>3</sub> em solução aquosa, em função da variação do p[H].....	44
<b>Figura 28</b> – Fórmulas estruturais dos ligantes doda e dota <sup>4+</sup> .....	45
<b>Figura 29</b> – Ligações de hidrogênio intramoleculares no ligante tetraazamacrocíclico substituído.....	46
<b>Figura 30</b> – Curvas de titulação potenciométrica para os sistemas (a) Cu <sup>2+</sup> -L <sub>3</sub> e (b) L <sub>3</sub> , a T = 298,15K e μ=0,100 mol.L <sup>-1</sup> (KNO <sub>3</sub> ); a = mmol de base adicionada/mmol de ligante. A proporção metal:ligante é 1:1.....	47
<b>Figura 31</b> – Curvas de distribuição das espécies formadas no sistema Cu <sup>2+</sup> -L <sub>3</sub> em função do p[H] a T=298,2±0,1K e μ=0,100molL <sup>-1</sup> (KNO <sub>3</sub> ).....	48
<b>Figura 32</b> – Fórmula estrutural sugerida para o complexo diprotonado CuH <sub>2</sub> L formado em solução entre o ligante L <sub>3</sub> e o íon cobre (II).....	49
<b>Figura 33</b> – Gráfico de variação da estabilidade (ΔlogK <sub>d</sub> ) de cobre (II), relativo aos ligantes macrocíclicos com anéis de doze a dezesseis átomos, contendo quatro átomos de nitrogênio doadores.....	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante L <sub>1</sub> .....	19
<b>Tabela 2</b> – Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante L <sub>2</sub> .....	21
<b>Tabela 3</b> – Rendimento, solubilidade e análise elementar dos ligantes L <sub>3</sub> ..	22
<b>Tabela 4</b> – Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante L <sub>4</sub> .....	23
<b>Tabela 5</b> – Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Ni-L <sub>1</sub> .....	24
<b>Tabela 6</b> – Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cu-L <sub>1</sub> .....	24
<b>Tabela 7</b> – Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Ni-L <sub>2</sub> .....	25
<b>Tabela 8</b> – Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cu-L <sub>2</sub> .....	25
<b>Tabela 9</b> – Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cd-L <sub>2</sub> .....	26
<b>Tabela 10</b> – Constantes de protonação a 298,15K para o L <sub>3</sub> , dota e doda.....	45
<b>Tabela 11</b> – Constantes de complexação e de protonação a 298K para o Cu-L <sub>3</sub> , Cu-dota e Cu-doda.....	50

## LISTA DE REDUÇÕES

BAL – 2,3-dimercapto-1-propanol.

Cyclam – 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

Cyclen – 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

EDTA – etilenodiaminotetraacético.

HSAB – Teoria dos ácidos e bases duros e macios.

L<sub>1</sub> – *meso*-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

L<sub>2</sub> – 1,8-Bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

L<sub>3</sub> – ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico.

L<sub>4</sub> – 1,8-bis(3-hidroxipropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

MRI – Imagem de Ressonância Magnética.

TRIEN – trietenotetramina.

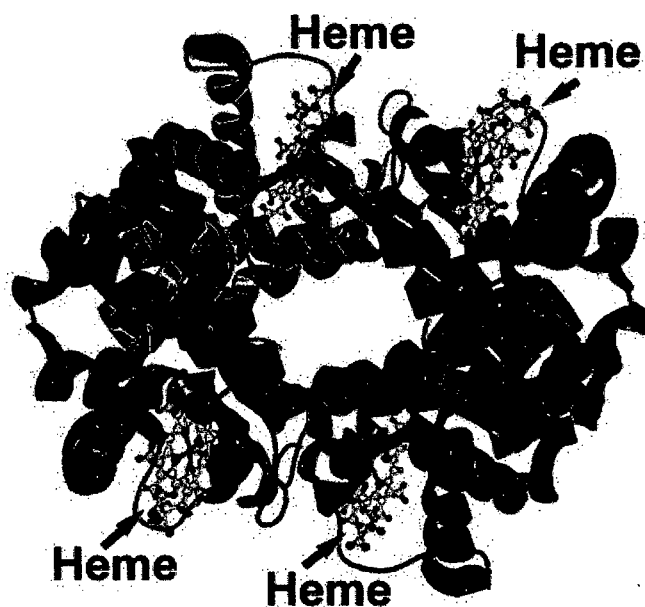
# 1 INTRODUÇÃO

O entendimento da química dos íons metálicos e ligantes macrocíclicos possui grande implicação nas áreas de química e bioquímica. Ligantes macrocíclicos são ligantes polidentados contendo seus átomos doadores incorporados no ciclo, e muitas vezes ligados ao ciclo como doadores pendentos.<sup>1</sup>

A química destes ligantes e de seus complexos metálicos representa hoje uma das maiores subdivisões da química inorgânica, e de contínuo interesse para o futuro.<sup>2</sup>

Um número considerável de macrocíclicos sintéticos bem como naturais são hoje estudados. A maioria das pesquisas está relacionada com as propriedades espectrais, eletroquímicas, estruturais, cinéticas e termodinâmicas da formação dos respectivos complexos.<sup>3</sup>

O fato dos complexos de ligantes macrocíclicos estarem envolvidos em vários sistemas biológicos fundamentais também é reconhecido. A importância de seus complexos, como por exemplo, no mecanismo de fotossíntese, ou no transporte de oxigênio em mamíferos (Figura 1) e outros sistemas respiratórios, promoveu e ainda promove uma motivação para a investigação da química dos íons metálicos nestes sistemas, bem como nos sistemas contendo ligantes cíclicos em geral.



*Figura 1* – Estrutura terciária da hemoglobina, destacando-se os grupos heme – responsáveis pelo transporte de oxigênio no sangue dos mamíferos

Tal interesse conduziu à síntese do primeiro composto biomimético que forma interação  $\pi$  axial com o imidazol.<sup>4</sup>

Há boas razões para a natureza preferir derivados de ligantes macrocíclicos para os importantes sistemas acima mencionados – geralmente uma estabilidade cinética e termodinâmica adicional é conferida aos respectivos complexos, pelos ligantes cíclicos. O íon metálico é firmemente ligado à cavidade do macrociclo de maneira a exercer sua função biológica, existindo uma ínfima competição (ou nula), por exemplo, com reações de desmetalção.<sup>1</sup>

A relevância do estudo dos compostos macrocíclicos expandiu-se em diversas subdivisões, como catálise, seletividade a íons metálicos, métodos analíticos, síntese orgânica, bem como certas aplicações industriais, ambientais e medicinais. À esta última, incluem-se novas tentativas de destruição do HIV e das células cancerosas.<sup>5-12</sup>

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar novos ligantes e complexos tetraazamacrocíclicos com grupos funcionais pendentes.

### 2.2 Objetivos específicos

Determinar as constantes de protonação do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico, caracterizando as espécies formadas em solução aquosa com temperatura e força iônica controlada, em função da variação do p[H] com o auxílio da titulação potenciométrica;

Calcular as constantes de formação das espécies complexadas com o íon cobre (II);

Expressar os resultados na forma de curva de distribuição das espécies em solução – % de espécies versus  $-\log[H^+]$ .

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Por definição, ligantes macrocíclicos devem consistir em um ligante cíclico compostos por no mínimo nove átomos dos quais três átomos no mínimo devem ser doadores de elétrons (Figura 2).<sup>2</sup>

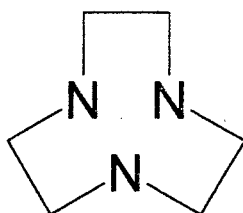


Figura 2 – Fórmula estrutural do ligante 1,4,7-triazaciclononano

O desenvolvimento nas características estruturais e na síntese de ligantes poliazamacrocíclicos está atualmente relacionado com a adição de grupos doadores penderentes a macrocíclicos nitrogenados.

O termo macrociclo “doador penderente” é aplicado a um ligante macrocíclico o qual possui um ou mais grupos doadores ligados em sua periferia. Tal termo provavelmente foi utilizado pela primeira vez na literatura química em 1980.<sup>13</sup> O ligante o qual foi aplicado, tetrakis(2-cianoetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (Figura 3), não foi o primeiro ligante deste tipo publicado, o que ocorreu quatro anos mais cedo.<sup>14</sup> Todavia, o surgimento de um termo formal para o reconhecimento desta modificação estrutural também possui importância química, influenciou e influencia o desenvolvimento atual e futuro desta classe de compostos.<sup>15</sup>

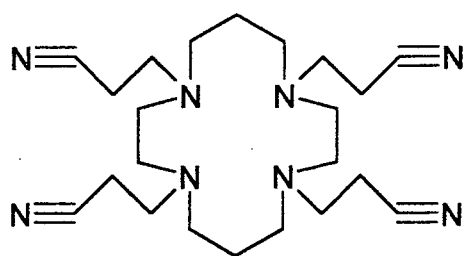


Figura 3 – Fórmula estrutural do ligante tetrakis(2-cianoetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano

Com o passar dos anos, novos ligantes macrocíclicos com grupos doadores pendentes foram produzidos para uma variedade de diferentes aplicações químicas. Pode-se citar as simulações de sítios metálicos de enzimas, ligação a anticorpos, com a proposta de transportar um radionuclídeo a uma célula alvo, utilização como reagente em imagem de ressonância magnética – MRI (tais técnicas requerem complexos de metal com estabilidade cinética e termodinâmica extrema), bem como progressivas investigações mais elaboradas de sua relação estrutura/atividade.<sup>16-19</sup>

A utilização de tais compostos para estas aplicações deve-se ao fato que enquanto os átomos doadores que fazem parte do ciclo imobilizam o metal, outros átomos doadores possivelmente mais lábeis podem perturbar os íons metálicos em sítios de coordenação adicionais, em competição com substratos externos, assim como podem ser utilizados para anexarem-se a determinados pontos de outras moléculas.<sup>20</sup>

As propriedades de complexação dos poliaza-macrocíclicos, são governadas principalmente pelo tamanho do anel macrocíclico.<sup>21</sup> A funcionalização destes macrociclos podem aumentar a sua seletividade a íons de metálicos e a estabilidade dos respectivos complexos, que dependem das propriedades de coordenação dos braços pendentes.<sup>22-37</sup>



Uma conveniente estratégia para sintetizar complexos de metais altamente estáveis e neutros, os quais são freqüentemente buscados para aplicação em medicina terapêutica e de diagnóstico, tem sido utilizar a alta estabilidade conferida aos compostos poliazamacrocíclicos, em conjunto com a neutralização da carga do íon metálico promovida por um número de grupos carboxilatos pendentes em número suficiente para neutralizar a carga do íon de metal. Desta forma, complexos neutros de íons de metais bivalentes com o ligante 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam) são formados anexando dois grupos carboximetil (-CH<sub>2</sub>COOH) a dois átomos de nitrogênio (Figura 4).<sup>38</sup>

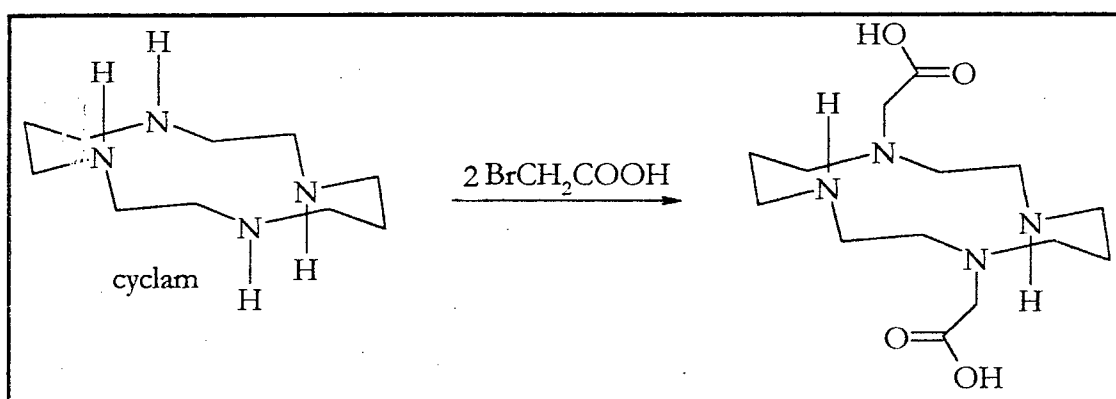


Figura 4 – Representação para a síntese do ligante 1,8-carboximetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano a partir do seu derivado 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam).

Normalmente, por características de seletividade, estes grupos carboximetil são ligados aos átomos de nitrogênio nas posições 1,8 (N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>), as quais possuem vantagem quando o cyclam assume sua configuração mais estável *trans*-III, onde um carboxilato é projetado abaixo

do plano do macrocíclico, e outro carboxilato acima do plano (Figura 5).

21,39

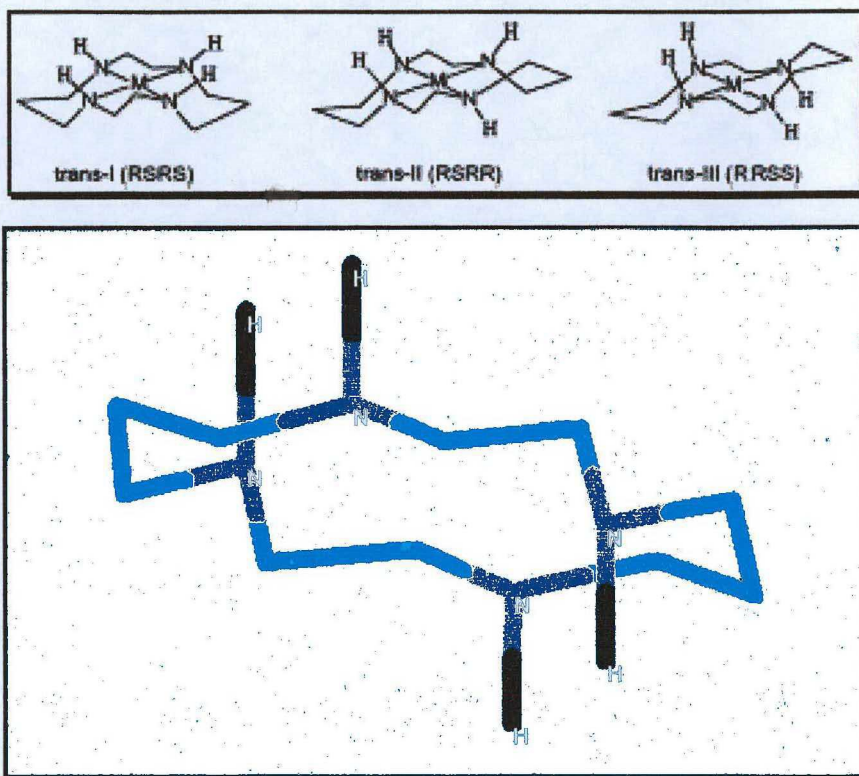


Figura 5 – Configurações *trans-I*, *trans-II* e *trans-III* (em destaque) para o ligante tetraazamacrocíclico 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam)

Isto permite que o complexo assumira uma geometria octaédrica sem induzir uma tensão de anel excessiva em quaisquer dos anéis quelatos, e assim maximiza a estabilidade que pode ser provavelmente alcançada para muitos íons de metais com esta combinação particular de macrociclo com doadores pendentos.

Esta tentativa de gerar complexos neutros possuem a vantagem que a lipofilicidade do complexo pode ser aumentada posteriormente através da alquilação das aminas secundárias restantes, as quais não são carboximetiladas.<sup>38</sup>

As estratégias sintéticas para bifuncionalizar seletivamente tetraazamacrocíclicos menores, como por exemplo o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (cyclen), foram inexploradas por algum tempo e conseqüentemente a possibilidade de preparação de complexos neutros com íons de metais bivalentes pela ligação de dois grupamentos carboximetil a dois átomos de nitrogênio do macrociclo. Isto é significativo porque freqüentemente demonstra-se que complexos originados de derivados do ligante cyclen tendem a ser mais estáveis que os respectivos complexos derivados do cyclam, especialmente quando o íon de metal bivalente possui um raio iônico grande.<sup>40</sup>

Porém, recentemente, demonstrou-se que pode ser efetuada a sulfometilação seletiva do cyclen nas posições 1,7 em rendimento quantitativo, abrindo um caminho viável na obtenção destes derivados. Os átomos de nitrogênio nas posições 4 e 10 do ciclo são impedidos de reagir porque a síntese é procedida sob condições nas quais eles são protonados, ou seja, em solução aquosa a  $\text{pH} = 7$ . Em estudo posterior, substituiu-se os grupos sulfonato por grupos nitrila (R-CN), os quais foram hidrolisados para a obtenção de um composto com dois grupos carboxílicos (Figura 6).

38,41

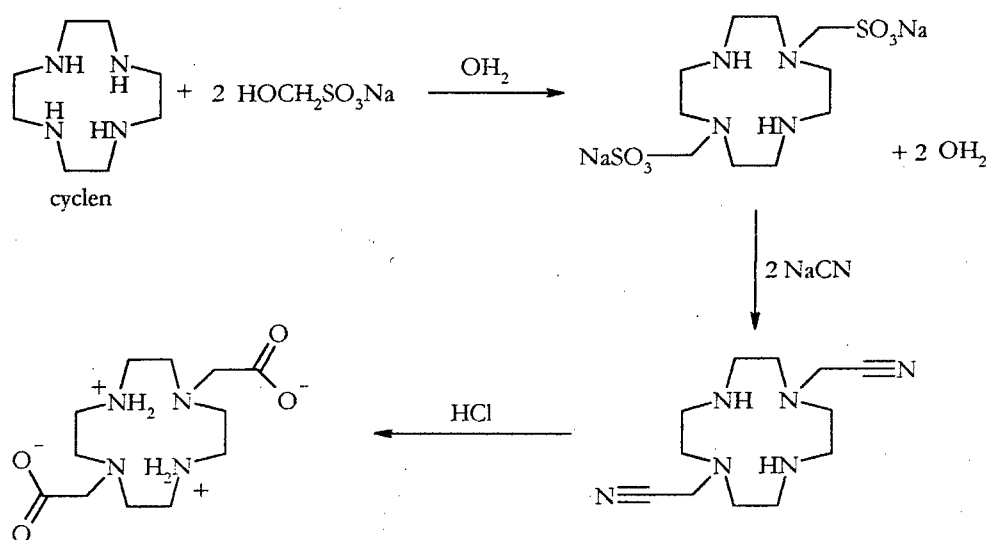


Figura 6 – Rota sintética do ligante tetraazamacrocíclico ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diacético

No presente trabalho, demonstra-se outro método de síntese de ligantes com doadores pendentes nitrila, o qual é obtido através de uma adição de Michael, que fornece um produto final em alto grau de pureza e excelente rendimento.

O ligante obtido, 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, teve sua estrutura elucidada na forma não complexada, e é material de partida para a síntese do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico, que teve suas constantes de protonação/desprotonação determinadas por titulação potenciométrica.

Com este ligante busca-se formar um complexo estável com o cobre(II), como teste inicial para um possível agente de remoção do excesso de cobre em organismo vivo.

O excesso de cobre no organismo está relacionado com a doença de Wilson. Embora Wilson tenha descrito os aspectos clínicos da doença em

1911, somente após aproximadamente quarenta anos que esta foi associada ao excesso de cobre no organismo.<sup>40</sup>

A doença de Wilson pode ser de origem autossômica recessiva, havendo uma degeneração hepatolenticular associada a anomalias no metabolismo do cobre com excreção urinária excessiva e níveis reduzidos de ceruplasmina no plasma devido à diminuição na “síntese hepática”, além de aminoacidúria generalizada. Com os níveis reduzidos de ceruplasmina, o cobre liga-se fracamente à albumina sérica e desta forma é facilmente transferido para os tecidos, havendo deposição anormal, que no fígado pode originar cirrose e nos rins pode levar a uma lesão tubular renal, ocasionando aumento da excreção urinária de aminoácidos, peptídeos e ocasionalmente glicose.<sup>42,43</sup>

O primeiro composto utilizado para tratar a doença era o ligante BAL, 2,3-dimercapto-1-propanol, o qual era injetado de forma intramuscular e era doloroso e desagradável. Este logo foi substituído pela D-penicilamina que poderia ser administrada oralmente. Embora a D-penicilamina apresente baixa toxicidade para a maioria das pessoas, alguns pacientes podem desenvolver uma alergia depois de certo tempo de tratamento. Outro agente quelante para o qual podem ser trocados tais indivíduos é a trietilenotetramina, TRIEN, que também é efetivo para aumentar a excreção urinária do cobre, mas não tão efetivo quanto a D-penicilamina (Figura 7).<sup>40</sup>

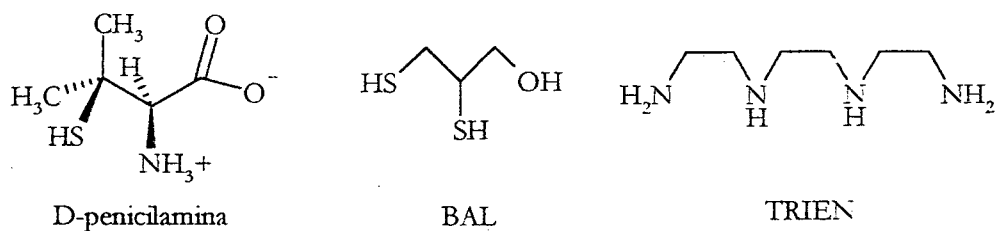


Figura 7 – Fórmula estrutural da D-penicilamina, do 2,3-dimercapto-1-propanol (BAL) e trietilenotetramina (TRIEN)

A D-penicilamina promove a excreção do cobre na forma de um complexo estável. Seu uso provoca hipersensibilidade em pacientes que apresentam reação alérgica à penicilina.

Verifica-se assim a importância do estudo de quelantes para este metal com a finalidade de aprimorar o tratamento de tais intoxicações.<sup>44,45</sup>

Outro ligante foi obtido com a adição de dois grupos funcionais doadores ao ligante *meso*-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano. Os grupos adicionados são átomos de oxigênio neutro na forma de terminais alcoólicos, os quais pretende-se futuramente avaliar a seletividade e constantes de complexação com o íon metálico chumbo (II), também responsável por diversos efeitos tóxicos quando exposto ao organismo humano.<sup>46</sup>

## **4 PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1 Reagentes**

Nas sínteses dos ligantes e complexos foram utilizados acetona, etilenodiamina, metanol, hidróxido de sódio e os sais de perclorato dos metais da marca Vetec. Foram utilizados reagentes como a acrilonitrila, EDTA, hidróxido de potássio, boroidreto de sódio, óxido de trimetileno, cloreto de cobre, nitrato de cádmio e o solvente metanol HPLC/UV da marca Sigma-Aldrich.

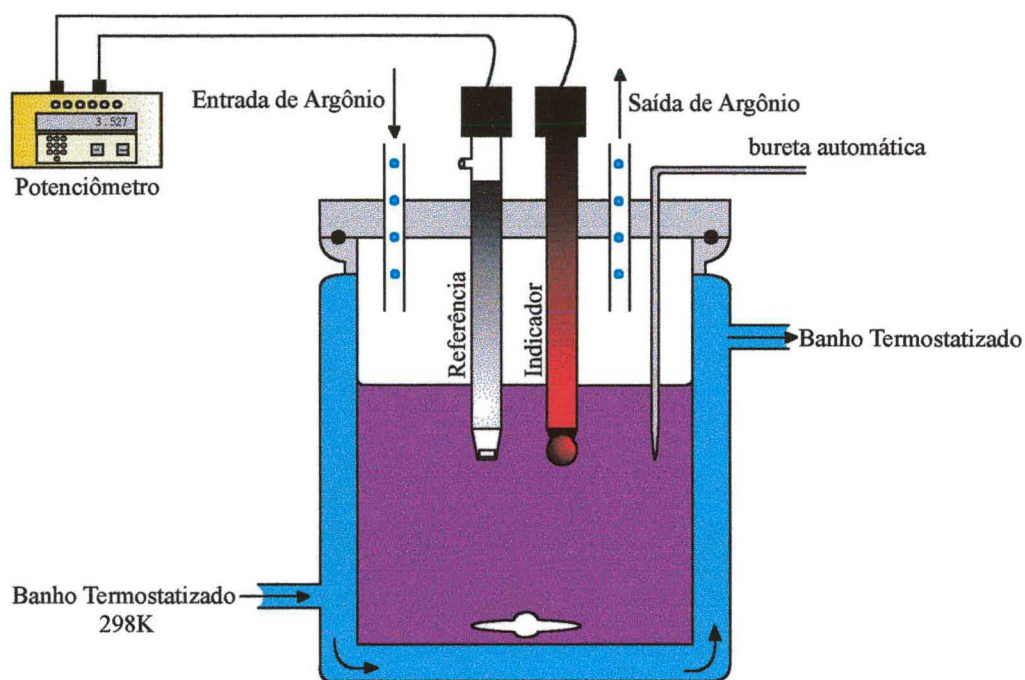
Os solventes etanol, diclorometano e éter etílico, o agente dessecante pentóxido de fósforo, os ácidos clorídrico e perclórico e o sal brometo de potássio foram adquiridos da Merck.

### **4.2 Instrumentação**

As titulações potenciométricas foram realizadas em uma célula termostaticada e selada (Figura 8), com volume total de 100mL, mantendo a temperatura constante em  $25,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , com um banho termostaticado de água circulante em sistema fechado de fabricação da Microquímica. A atmosfera foi mantida inerte por um fluxo contínuo de argônio, fornecido pela White Martins e purificado com a passagem do fluxo de gás primeiramente através de uma solução de em KOH  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ . Durante a titulação, as soluções experimentais eram mantidas sob constante agitação com o auxílio de um agitador magnético. O sistema de medidas de pH é constituído por um eletrodo de referência do tipo Ag/AgCl e um eletrodo indicador de vidro marca Ingold, conectados a um potenciômetro digital Corning, modelo 350. O titulante foi adicionado em alíquotas de 0,10mL



com o auxílio de uma bureta automática tipo pistão marca SCHOTT GERATE.



*Figura 8* – Representação esquemática da célula termostaticada utilizada nas titulações potencimétricas

A atmosfera foi mantida inerte por um fluxo contínuo de argônio, fornecido pela White Martins e purificado com a passagem do fluxo de gás primeiramente através de uma solução de em KOH  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ . Durante a titulação, as soluções experimentais eram mantidas sob constante agitação com o auxílio de um agitador magnético. O sistema de medidas de pH é constituído por um eletrodo de referência do tipo Ag/AgCl e um eletrodo indicador de vidro marca Ingold, conectados a um potenciômetro digital Corning, modelo 350. O titulante foi adicionado em alíquotas de  $0,10 \text{ mL}$  com o auxílio de uma bureta automática tipo pistão marca SCHOTT GERATE.



A inclinação da resposta do potenciômetro foi ajustada com a utilização de soluções-tampão Carlo Erba, com valores de  $\text{pH} = 4,00 \pm 0,05$ ;  $7,00 \pm 0,05$  e  $9,00 \pm 0,05$ . Após o experimento potenciométrico foi verificada a resposta do sistema (pHmetro e eletrodos), com a medida do pH de uma solução padrão de ácido clorídrico diluído ( $[\text{HCl}] = 0,01018 \text{ mol.L}^{-1}$ ;  $\mu = 0,1 \text{ mol.L}^{-1} / \text{KNO}_3$ ;  $\text{pH} = 1,992$ ), para obtenção de um fator de correção com o intuito de obter o valor de  $\text{p}[\text{H}]$ , a diferença entre o valor observado com o que deveria ser.

A força iônica dos experimentos foi mantida aproximadamente constante em  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ , com a adição de  $\text{KNO}_3$ .

Além disso, para manter a linearidade na calibração, medida pela força eletromotriz exercida pelos íons  $\text{H}^+$ , a concentração dos íons  $\text{H}^+$  e a concentração dos íons hidróxido foram limitadas à uma função pequena em relação à concentração do eletrólito. Esta limitação restringiu as medidas de  $-\log[\text{H}^+]$  para a faixa de 2,000 a 11,000, sendo que acima ou abaixo desta faixa de pH, a linearidade de resposta não seria obedecida e os resultados obtidos seriam duvidosos.

A solução estoque do nitrato de cobre foi preparada para que possuísse concentração do cátion em aproximadamente  $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ . Tal concentração foi determinada com maior exatidão por titulação direta desta solução com solução padrão de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) em concentração de  $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$ , em presença do indicador apropriado.<sup>47</sup>

A solução padrão de  $\text{KOH}$  sem  $\text{CO}_2$ , para uso nos experimentos de potenciometria, foi preparada com ampolas de "Diluit - It", marca J. T. Baker, contendo hidróxido de potássio concentrado sem  $\text{CO}_2$ , as quais foram diluídas em água bidestilada e fervida. Esta solução final foi padronizada com biftalato ácido de potássio e fenolftaleína como indicador,

foi estocada em frasco de polietileno e ligada a um outro frasco (“trap”) contendo KOH concentrado, para evitar a entrada de CO<sub>2</sub> atmosférico.

Os resultados das variações de pH com a adição de alíquotas de KOH padrão, isento de CO<sub>2</sub>, obtidos pelas medidas de titulação potenciométrica do ligante L<sub>3</sub>, foram tratados pelo programa BEST7,<sup>48</sup> baseado em linguagem FORTRAN, e utiliza os milimols de cada componente em solução, o volume de base e os valores de  $-\log[H^+]$  obtidos para calcular as constantes de protonação.

Os equilíbrios envolvendo o ligante L<sub>3</sub> e o íon cobre (II) também foram calculados pelo programa BEST, definindo as espécies determinadas na etapa anterior, suas concentrações e a estimativa inicial da constante de equilíbrio para cada espécie do complexo em solução. O programa utiliza cálculos sucessivos baseados em um algoritmo de balanço de massa para todos os componentes indicados a cada incremento de base adicionada.

As constantes de equilíbrio são variadas no sentido de minimizar a diferença entre os valores de  $-\log[H^+]$  e os valores experimentais, dando assim uma relativa aproximação da curva experimental de equilíbrio potenciométrico com a curva teórica calculada a partir da concentração da espécie individual presente a cada ponto, e a correspondente constante de equilíbrio para a formação do complexo e sua protonação.

A distribuição das espécies formadas em solução, em função do p[H], foi calculada pelo programa SPE,<sup>48</sup> que utiliza o resultado do refinamento de dados obtidos no BEST7 para tal cálculo, expressando os resultados em concentração percentual de cada espécie a cada valor de p[H].

Com estas ferramentas computacionais, as constantes de equilíbrio, a concentração de cada espécie em função do valor de p[H] e o valor de p[H] corrigido foram determinados, bem como o desvio padrão.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos a partir de pastilhas de KBr dos ligantes e complexos sintetizados, em um espectrofotômetro FT-IR BOMEM, Hartmann & Braun, MB-Series, com uma resolução de  $4\text{cm}^{-1}$ , utilizando uma pastilha de KBr puro para a obtenção da linha-base (branco). Medidas de espectroscopia na região do espectro ultravioleta e visível foram obtidas em água bidestilada para os compostos solúveis em meio aquoso, e em metanol (grau espectroscópico) puríssimo para os demais compostos, com o auxílio de um espectrofotômetro de feixe duplo marca HITACHI, modelo U-3000.

Os dados de cristalografia por difração de raios-X foram coletados em um difratômetro automático de raios-X para monocristais, Enraf Nonius CAD-4.

As medidas de ponto de fusão dos ligantes foram obtidas em um aparelho de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF-301.

### **4.3 Síntese dos Ligantes**

#### **4.3.1 Síntese do ligante macrocíclico 5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradeca-4,11-dieno diperclorato - (5,7,7,12,14,14-Me<sub>6</sub>[14]-4,11-dieno-1,4,8,11-N<sub>4</sub>·2HClO<sub>4</sub>).<sup>49</sup>**

Em um erlenmeyer de 1 litro contendo 500mL de acetona, adicionaram-se, 25mL de etilenodiamina. Sobre esta solução remanescente, gotejou-se lentamente 35mL de ácido perclórico,<sup>■</sup> com o auxílio de um funil de adição, sob agitação constante.

---

■ Precaução. O uso de uma proteção de segurança é recomendado. Sais de perclorato devem ser considerados como perigo em potencial por causarem explosões violentas.

A reação (Figura 9) se processou exotermicamente, sendo que uma coloração vermelho-alaranjada se desenvolveu no decorrer do experimento. Após a adição completa do ácido, a solução foi agitada rapidamente e deixada esfriar até que atingisse a temperatura de 25°C.

Reduziu-se o volume da solução a um terço do volume original no rota-evaporador, e o precipitado branco cristalino foi lavado com acetona gelada, e seco a vácuo na presença de pentóxido de fósforo como agente dessecante. A massa obtida foi 68,61g, representando o rendimento equivalente a 77% em relação ao reagente etilenodiamina.

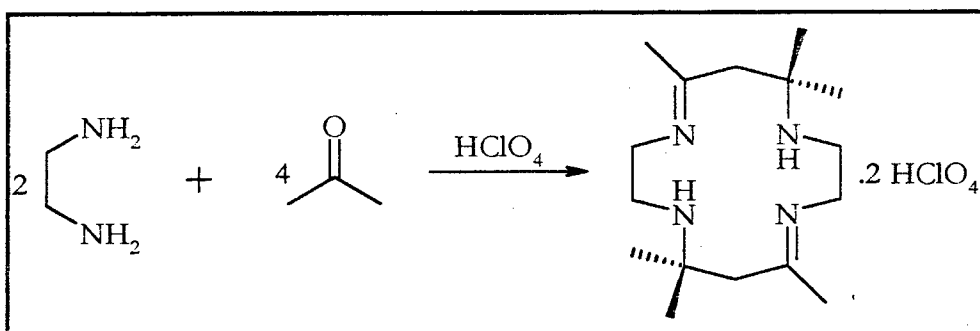


Figura 9 – Representação para a síntese do ligante macrocíclico  
5,7,7,12,14,14-Me<sub>6</sub>[14]-4,11-dieno-1,4,8,11-N<sub>4</sub>.2HClO<sub>4</sub>

4.3.2 *Meso e racêmico* - (5, 5, 7, 12, 12, 14 – hexametil - 1, 4, 8, 11 -tetraazaciclodeceno) hidratado - (5,5,7,12,12,14-Me<sub>6</sub>[14]ano-1,4,8,11-N<sub>4</sub>.xH<sub>2</sub>O).<sup>49</sup>■

Em um erlenmeyer de 2L contendo 400mL de metanol, foi adicionado todo o composto obtido na síntese anterior, 5,7,7,12,14,14-

■ Ver precauções com compostos de perclorato, item 4.3.1.

Me<sub>6</sub>[14]-4,11-dieno-1,4,8,11-N<sub>4</sub>.2HClO<sub>4</sub>. A solução foi agitada em condições de banho de gelo, quando se adicionou porções alternadas de boroidreto de sódio (17g) com hidróxido de sódio (15g), por um período de uma hora.

Após a adição estar completa, deixou-se a solução sendo agitada por mais uma hora e depois em refluxo durante 15 minutos. Após o refluxo, resfriou-se o meio reacional até atingir a temperatura ambiente, quando se adicionou 800mL de uma solução de hidróxido de sódio 1,25mol.L<sup>-1</sup>. Deixou-se então a mistura sendo agitada por mais uma hora, e em repouso por doze horas, quando se obteve a precipitação da maior parte do produto esperado. Este foi lavado com água e seco a vácuo em presença de pentóxido de fósforo como agente dessecante. Obteve-se ainda um material adicional, o qual foi recuperado reduzindo-se o volume do filtrado.

Fora obtido 42g do ligante macrocíclico reduzido, sendo que o produto da reação de redução representa uma mistura de isômeros (Figura 10).

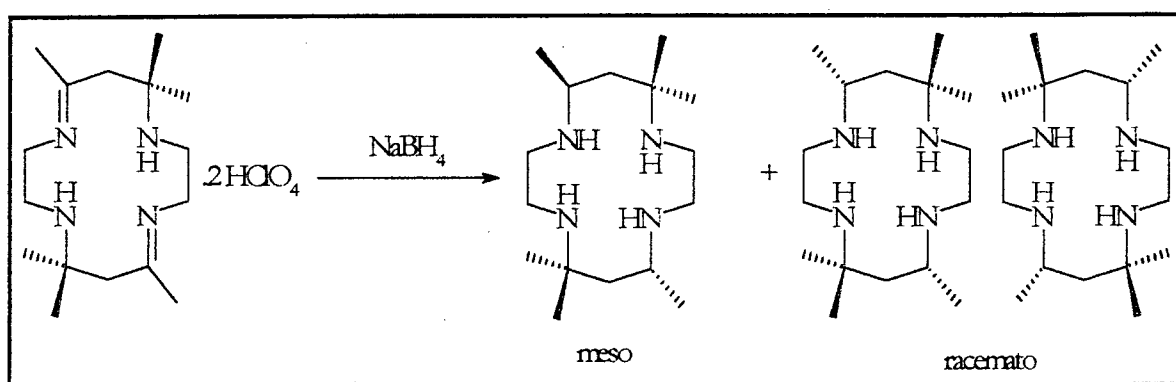


Figura 10 – Representação para a síntese dos ligantes macrocíclicos *meso*-5,5,7,12,12,14-Me<sub>6</sub>[14]ano-1,4,8,11-N<sub>4</sub>.xH<sub>2</sub>O e seu respectivo racemato

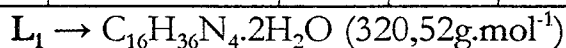
### 4.3.3 Separação dos isômeros *meso* e *racêmico*-(5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclodecane)x-hidratado.<sup>49</sup>

#### *Separação do isômero meso (L<sub>1</sub>)*

O produto da reação anterior foi solubilizado em 400mL de metanol em um béquer de um litro, aquecido até a temperatura de ebulição, e filtrado à quente para remover algumas possíveis impurezas. O filtrado foi colocado em um erlenmeyer de um litro e completou-se novamente o volume de 400mL com a adição de metanol, quando a solução foi aquecida até o seu refluxo. A seguir adicionou-se água fria (300mL) na solução ainda quente, agitou-se e deixou-se esfriar até que atingisse a temperatura ambiente. O sólido precipitado foi considerado sendo o isômero *meso* puro, o qual foi removido da mistura por filtração, lavado com água gelada e seco a vácuo na presença de pentóxido de fósforo. Efetuou-se uma recristalização do ligante solubilizando o mesmo em uma quantidade mínima de metanol, quando se obteve um sólido branco cristalino após vinte e um dias da solução em repouso sob resfriamento, obtendo uma massa de 14,83g de L<sub>1</sub> que representa um rendimento de 25% em relação ao reagente limitante inicial, etilenodiamina.

**Tabela 1:** Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante L<sub>1</sub>.

Ligante	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
			Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
L <sub>1</sub>	25%	MeOH	59,96	60,10	12,58	12,88	17,48	18,40



### *Separação do racemato*

Ao filtrado remanescente após a remoção do isômero *meso* na etapa anterior, foram adicionados aproximadamente 150mL de água. A solução foi agitada rapidamente por cerca de trinta minutos, período em que um precipitado foi formado. Este sólido é uma mistura dos isômeros *meso* e o racemato sendo removido por filtração. O filtrado foi então evaporado quase completamente em um evaporador rotatório e um produto branco foi isolado. O sólido foi lavado com pequenas quantidades de água gelada, e seco a vácuo na presença de pentóxido de fósforo.

### **4.3.4 Síntese do ligante macrocíclico 1,8-Bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (L<sub>2</sub>).<sup>50</sup>**

Em um erlenmeyer de 100mL, adicionou-se sobre 2,00 gramas do ligante *meso* -5,5,7,12,12,14-Me<sub>6</sub>[14]ano-1,4,8,11-N<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O obtido na etapa anterior 30mL de acrilonitrila, sendo em seguida esta solução agitada e mantida sob refluxo por duas horas. Obtém-se após este período um sólido branco, o qual representa o ligante requerido, que foi lavado várias vezes com etanol gelado. A massa obtida foi 2,27g e o produto (Figura 11) possui um grau elevado de pureza, com rendimento acima de 90%.

Efetuuou-se uma recristalização do ligante, solubilizando o mesmo em uma quantidade mínima de uma mistura dos solventes acetona e éter etílico em quantidades iguais (1:1), quando se obteve um sólido branco cristalino após 15 dias da solução em repouso sob resfriamento.

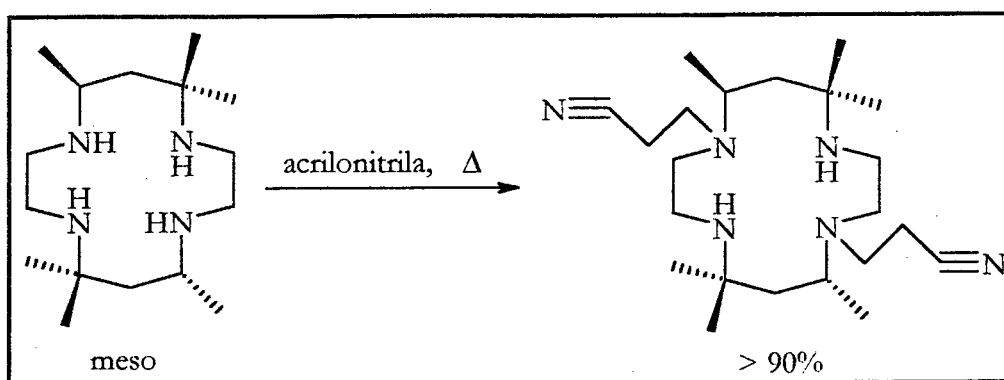


Figura 11 – Representação para a síntese do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano

Tabela 2: Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante  $L_2$ .

Ligante	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
			Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
$L_2$	93%	$CH_3CN$	67,65	67,73	10,84	10,89	21,51	21,53

$L_2 \rightarrow C_{22}H_{42}N_6$  (390,62g.mol<sup>-1</sup>)

#### 4.3.5 Síntese do ligante macrocíclico ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico ( $L_3$ ).

Em um béquer de 125mL adicionou-se sobre o ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (0,39g; 1mmol), obtido na etapa anterior, 25mL de ácido clorídrico concentrado ( $\approx 37\%$ ). Esta mistura foi agitada e aquecida brandamente ( $45^\circ C$ ) por seis horas. Obteve-se após este período, um sólido branco o qual representa o ligante pretendido (Figura 12). Efetuou-se uma recristalização do ligante solubilizando o mesmo em uma quantidade mínima de água bidestilada. Filtrou-se a solução para a remoção de qualquer fragmento remanescente referente ao ligante  $L_2$  não hidrolisado. Após 21 dias da solução em



reposou sob resfriamento recuperou-se aproximadamente 0,43g do ligante, que foi filtrado e seco a vácuo na presença de pentóxido de fósforo.

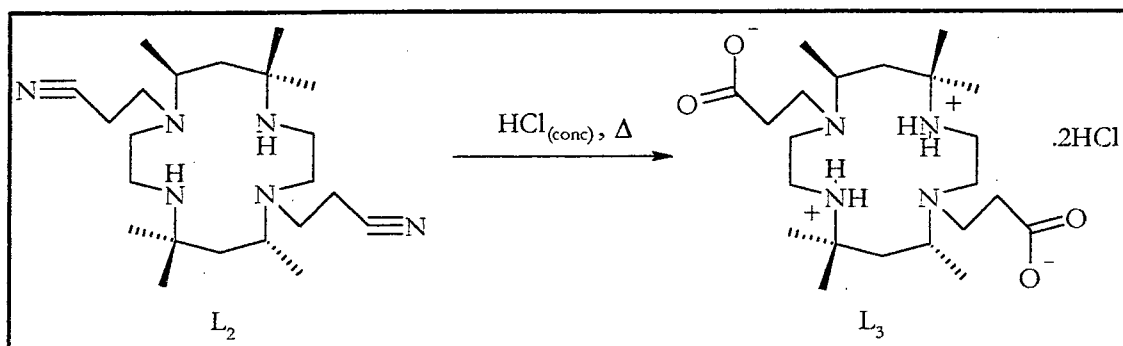
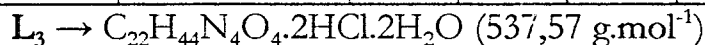


Figura 12 – Representação para a síntese do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico ( $L_3$ )

Tabela 3: Rendimento, solubilidade e análise elementar dos ligantes  $L_3$ .

Ligante	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
			Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
$L_3$	80%	$H_2O$	49,16	49,42	9,37	8,59	10,42	10,03



#### 4.3.6 Síntese do ligante macrocíclico 1,8-bis(3-hidroxipropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_4$ ).

Um volume de 10mL de óxido de trimetileno foi adicionado sobre o ligante  $L_1$  (0,96g, 3mmol) em um balão de fundo redondo adaptado a um condensador. A mistura remanescente foi mantida sob refluxo durante dois dias, quando foi resfriada à temperatura ambiente, e filtrou-se o sólido remanescente. Após a filtração, lavou-se o precipitado com pequenas porções de água bidestilada, e secou-se o ligante sob vácuo na presença de cloreto de cálcio (Figura 13), obtendo-se 1,14g do ligante alcoólico.

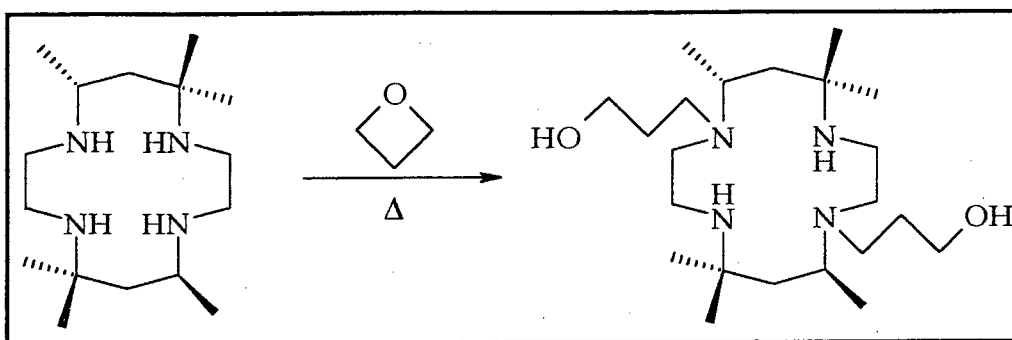
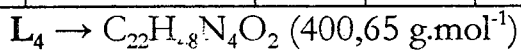


Figura 13 – Representação para a síntese do ligante 1,8-bis(3-hidroxipropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_4$ )

Tabela 4: Rendimento, solubilidade e análise elementar do ligante  $L_4$ .

Ligante	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
			Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
$L_4$	95%	$H_2O$	65,95	64,55	12,08	12,15	13,98	13,35



#### 4.4 Síntese dos Complexos <sup>49</sup>

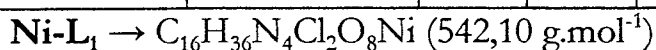
##### 4.4.1 Síntese do Complexo Ni- $L_1$

O ligante  $L_1$  (0,96g, 3mmol) foi solubilizado em metanol, aquecendo a solução a 50°C, com agitação constante. Adicionou-se então perclorato de níquel em quantidade equimolar à do ligante, obtendo-se o complexo quinze minutos após a adição.

O complexo é filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em metanol, obtendo-se 1,13g do complexo.

**Tabela 5:** Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Ni-L<sub>1</sub>.

Complexo	Cor	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
				Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
Ni-L <sub>1</sub>	Amarelo	70%	H <sub>2</sub> O	35,45	35,60	6,69	6,45	10,34	10,40



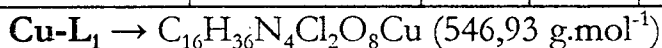
#### 4.4.2 Síntese do Complexo Cu-L<sub>1</sub>

O ligante L<sub>1</sub> (0,96g, 3mmol) foi solubilizado em metanol, aquecendo a solução a 50°C, com agitação constante. Adicionou-se então perclorato de cobre em quantidade equimolar à do ligante, obtendo-se o complexo quinze minutos após a adição.

O complexo é filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em metanol, quando obtém-se 1,14g do complexo de cobre.

**Tabela 6:** Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cu-L<sub>1</sub>.

Complexo	Cor	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
				Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
Cu-L <sub>1</sub>	Violeta	70%	H <sub>2</sub> O	35,14	35,38	6,63	6,78	10,24	10,29



#### 4.4.3 Síntese do Complexo Ni-L<sub>2</sub>

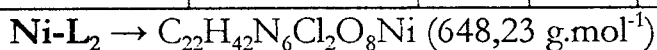
O ligante L<sub>2</sub> (0,58g, 1,5mmol) foi solubilizado em metanol, aquecendo a solução a 50°C, com agitação constante. Adicionou-se então

perclorato de níquel em quantidade equimolar à do ligante, obtendo-se o complexo quinze minutos após a adição.

O complexo é filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em metanol, obtendo-se 0,77g do complexo de níquel.

**Tabela 7:** Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Ni-L<sub>2</sub>.

Complexo	Cor	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
				Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
Ni-L <sub>2</sub>	Azul	80%	MeOH	40,76	41,01	6,53	6,74	12,96	13,05



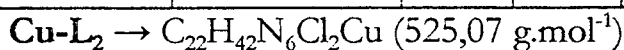
#### 4.4.4 Síntese do Complexo Cu-L<sub>2</sub>

O ligante L<sub>2</sub> (0,58g, 1,5mmol) foi solubilizado em metanol, aquecendo a solução a 50°C, com agitação constante. Adicionou-se então cloreto de cobre (II) em quantidade equimolar à do ligante, obtendo-se o complexo quinze minutos após a adição.

O complexo é filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em metanol, obtendo-se 0,46g do complexo.

**Tabela 8:** Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cu-L<sub>2</sub>.

Complexo	Cor	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
				Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
Cu-L <sub>2</sub>	Violeta	60%	MeOH	50,33	50,54	8,06	7,72	16,01	16,41



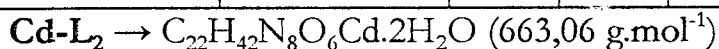
#### 4.4.5 Síntese do Complexo Cd-L<sub>2</sub>

O ligante L<sub>2</sub> (0,58g, 1,5mmol) foi solubilizado em metanol, aquecendo a solução a 50°C, com agitação constante. Adicionou-se então nitrato de cádmio em quantidade equimolar à do ligante, obtendo-se o complexo quinze minutos após a adição.

O complexo é filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em água bidestilada, obtendo-se 0,69g do complexo de cádmio.

**Tabela 9:** Rendimento, solubilidade, análise elementar e coloração do complexo Cd-L<sub>2</sub>.

Complexo	Cor	Rendimento	Solubilidade	%C		%H		%N	
				Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
Cd-L <sub>2</sub>	Branco	70%	H <sub>2</sub> O	39,85	40,03	6,99	7,21	16,90	16,99



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Sínteses dos ligantes e complexos

O ligante  $[\text{Me}_6(14\text{-ano})\text{N}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{L}_1$ ) foi sintetizado de acordo com um método previamente descrito na literatura química. A reação ocorre sob condições de diluição elevada, onde mecanismo proposto para a usualmente chamada síntese de Curtis,<sup>51</sup> é dado por uma reação de condensação e adição de Michael envolvendo duas moléculas de etilenodiamina e outras quatro moléculas de acetona, com subsequente eliminação de água, para a obtenção do ligante com duas ligações imínicas.

A formação do ciclo requer um grande volume de acetona, mas outra possibilidade é a síntese sob efeito de molde (templato), onde utiliza-se um íon metálico para orientar a estrutura final do ligante, possibilitando evitar a polimerização da reação de condensação que ocorre quando trabalha-se com volumes menores de solvente.<sup>02</sup>

Em reação posterior do ligante insaturado, a face da ligação imínica que sofre redução determina a formação do isômero *meso* ou do *racemato*.

Os ligantes foram isolados por diferença de solubilidade, e verificou-se a eficácia da separação determinando-se o ponto de fusão dos materiais isolados, em vista de possuírem esta propriedade física definida e em temperaturas distintas. O isômero *meso* funde a 146-148°C, e o *racemato* na faixa de 97-101°C.

Ambos foram purificados por recristalização em metanol, e obtém-se em rendimento final de 15-20% do *racemato*, e 25-30% do *meso* em relação ao reagente limitante (etilenodiamina).

O racemato, por não fazer parte do objetivo deste estudo, foi reservado para trabalhos posteriores, possivelmente para sínteses semelhantes de substituição nucleofílica com adição de doadores adicionais, que deverá fornecer resultados importantes para comparação com as propriedades dos ligantes aqui sintetizados.

A obtenção do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_2$ ), foi efetuada por uma reação de adição de Michael, onde o efeito de conjugação da ligação  $\pi$  das moléculas de acrilonitrila dá o caráter eletrofílico ao carbono terminal (Figura 14).<sup>52, 53</sup>

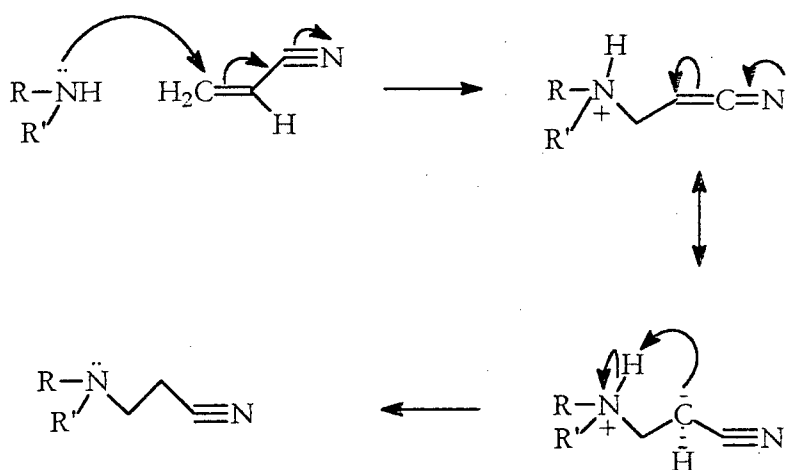


Figura 14 – Exemplo de adição de Michael

A adição de dois grupos etilciano é efetivada apenas nas posições 1,8 do anel macrocíclico em função da presença de substituintes dimetil geminais nas posições 5 e 12, que efetuam um maior impedimento estérico para adições nos átomos de nitrogênio adjacentes (posições 4 e 11). O ligante final é obtido em excelente rendimento de síntese e em elevado grau de pureza, tendo um ponto de fusão definido em 147-148°C e grande compatibilidade na relação valor calculado/valor experimental da microanálise.

Tal reação também pode ser efetuada com outras espécies acrílicas, como a acrilamida, obtendo-se agentes quelantes que formam complexos

estáveis com lantanídeos trivalentes, principalmente quando se combina o grupamento amida com a neutralização de cargas promovida pela adição de acetatos.<sup>54</sup>

A partir do ligante  $L_2$  puro, sintetizou-se o ligante macrocíclico ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico ( $L_3$ ), hidrolisando os grupamentos nitrila em ácido concentrado. Prevê-se que o mesmo tipo de reação poderá também ser obtido por meio de hidrólise básica.<sup>53</sup> O composto obtido é solúvel em água, e apresenta uma banda de absorção na região da radiação ultra-violeta de 204 nanômetros, referente à transição  $n \rightarrow \pi^*$  dos grupos carboxilatos, utilizando como solvente água bidestilada.<sup>55</sup> Esta banda apresenta grande semelhança com a banda referente à mesma transição eletrônica de outro ácido aminocarboxílico, o EDTA (Figura 15).

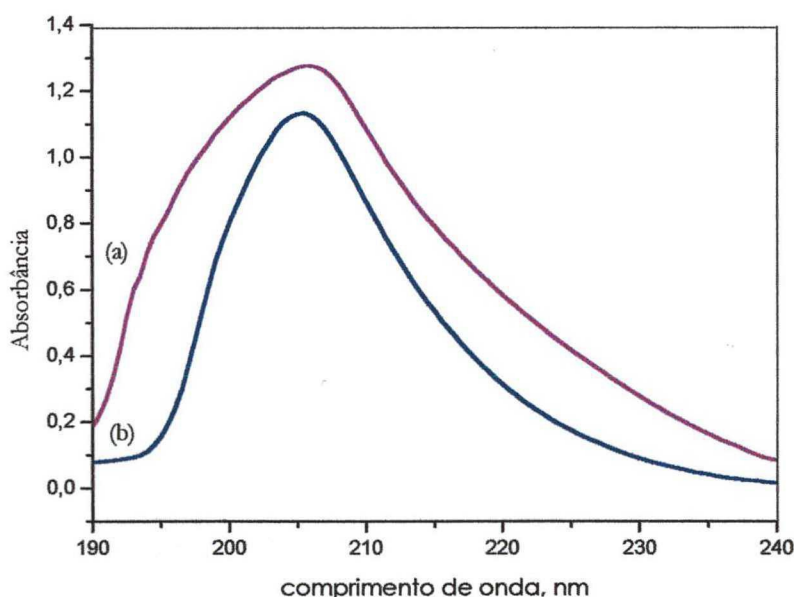


Figura 15 – (a) Espectro de absorção no UV de uma solução de EDTA  $\approx 0,015 \text{ mol.L}^{-1}$ . (b) Espectro de absorção no UV de uma solução de  $L_3 \approx 0,01 \text{ mol.L}^{-1}$



O ligante  $[\text{Me}_6(14\text{-ano})\text{N}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $L_1$ ), também foi o precursor do ligante 1,8-bis(3-hidroxipropil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_4$ ), que é obtido após a quebra do anel de 4 átomos do óxido de propileno. Esta reação é relativamente lenta, sendo mais comuns as reações de substituição com grupos hidroxietil pendurados, reação efetuada com óxido de etileno. A reação com este éter cíclico é mais rápida devido à maior tensão no anel de três átomos, refletindo uma maior facilidade de abertura do anel, sendo efetivada à baixa temperatura ( $0^\circ\text{C}$ ). Porém, em condições mais severas é possível obter o ligante com grupos hidroxipropil pendurados.<sup>56-60</sup>

Espera-se que a presença de átomos de oxigênio neutro pendurados aumentem a seletividade a metais de caráter mais “duro”, segundo a teoria de ácidos e bases duros e macios (HSAB),<sup>40</sup> como o chumbo (II).

Os complexos de níquel e cobre do ligantes  $L_1$  e os complexos de níquel, cobre e cádmio do ligante  $L_2$ , foram obtidos basicamente mediante adaptações do método de Busch<sup>49</sup>.

A síntese dos complexos é efetivada após a reação do ligante com o íon metálico em proporções equimolares.

## 5.2 Cristalografia

### **5.2.1 $L_1$ - meso-(5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)di-hidratado**

Os monocristais do ligante  $L_1$  foram obtidos com a recristalização deste ligante em metanol.

O ligante apresenta uma estrutura de fórmula empírica  $C_8H_{20}N_2O$ ,  $320,52\text{gmol}^{-1}$ , sistema cristalino tetragonal, grupo espacial  $I4(1)/a$ , e as dimensões da célula unitária são  $a = 18,646(3)$ ,  $b = 18,646(3)$ ,  $c = 12,011(3)\text{Å}$ ,  $\alpha = 90\text{deg}$ ,  $\beta = 90\text{deg}$  e  $\gamma = 90\text{deg}$ . O volume foi de  $4175,9(14)\text{Å}^3$ ,  $Z = 16$ , 3599 reflexões coletadas, 1826 únicas ( $R(\text{int}) = 0,0449$ ) que foram usadas em todos os cálculos. O  $wR(F^2)$  final foi 0,0974,  $R1 = 0,0446$ .

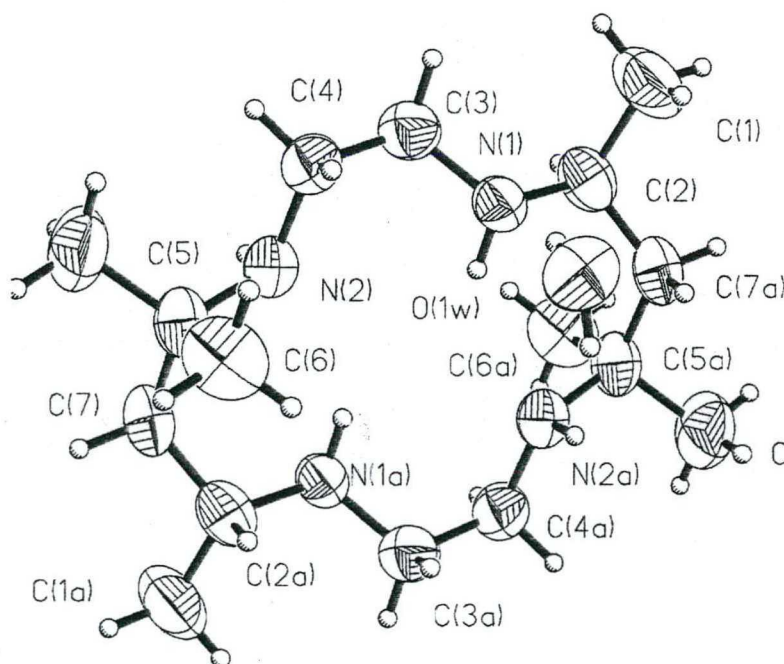


Figura 16 – Diagrama ORTEP do ligante  $[\text{Me}_6(14\text{-ano})\text{N}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

### 5.2.2 $L_2$ - 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano

A estrutura cristalina do ligante  $L_2$  neutro foi determinada após a sua recristalização em uma mistura de solventes orgânicos, acetona e éter etílico em proporção 1:1.

O ligante apresenta um estrutura de fórmula empírica  $C_{11}H_{21}N_3$ ,  $390,62\text{gmol}^{-1}$ , sistema cristalino triclinico, grupo espacial  $P-1$ , e as

dimensões da célula unitária são  $a = 8,300(2)$ ,  $b = 8,814(2)$ ,  $c = 9,755(2)\text{Å}$ ,  $\alpha = 111,51\text{deg}$ ,  $\beta = 115,07\text{deg}$  e  $\gamma = 93,61\text{deg}$ . O volume foi de  $580,9(2)\text{Å}^3$ ,  $Z = 2$ , 2675 reflexões coletadas, 2502 únicas [ $R(\text{int}) = 0,0121$ ] que foram usadas em todos os cálculos. O  $wR(F^2)$  final foi 0,1126,  $R1 = 0,0429$ .

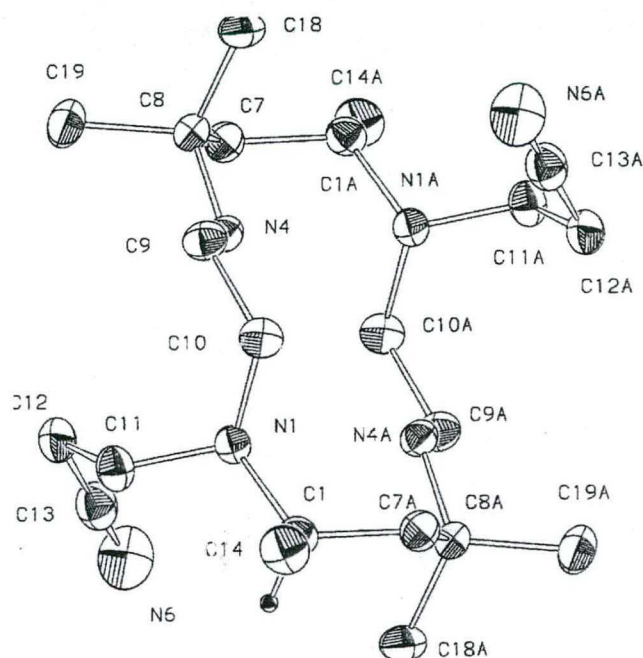


Figura 17 – Diagrama ORTEP do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano

Os átomos de hidrogênio foram omitidos, para melhor visualização do diagrama.

A estrutura confirma a presença dos substituintes cianoetil apenas nas posições 1 e 8 (N1 e N1A – Figura 17) do anel macrocíclico, devido ao impedimento estérico para substituições nos átomos de nitrogênio 4 e 11 (N4 e N4A – Figura 16).

Observa-se que o ângulo das ligações C1-N1-C10 passa a ser de  $113,18^\circ$  para fora do macrociclo, enquanto que em  $L_1$  o ângulo equivalente (C2-N1-C3) era  $113,8^\circ$  para dentro do macrociclo (Anexo).



### 5.3 Espectroscopia vibracional\* dos ligantes

#### Ligante L<sub>1</sub>

A partir do espectro na região do infravermelho para o ligante [Me<sub>6</sub>(14-ano)N<sub>4</sub>].2H<sub>2</sub>O (Figura 18) pode-se destacar, entre outros modos vibracionais do ligante, o estiramento de N-H na região de 3240 a 3270cm<sup>-1</sup>, a combinação de estiramentos de C-H alifático de 2900 a 2965cm<sup>-1</sup>, o estiramento simétrico de CH<sub>2</sub> em 2840cm<sup>-1</sup>, a deformação angular de N-H em 1700cm<sup>-1</sup>, a deformação angular do grupo metileno ligado à uma amina em 1504cm<sup>-1</sup>, a combinação de deformações angulares dos grupamentos metil e metileno em 1466cm<sup>-1</sup>, a deformação simétrica das ligações CH<sub>3</sub> (umbrella) em 1375cm<sup>-1</sup>, o estiramento de H<sub>3</sub>C-C em 1360cm<sup>-1</sup> e o estiramento de C-N em 1180 cm<sup>-1</sup>.

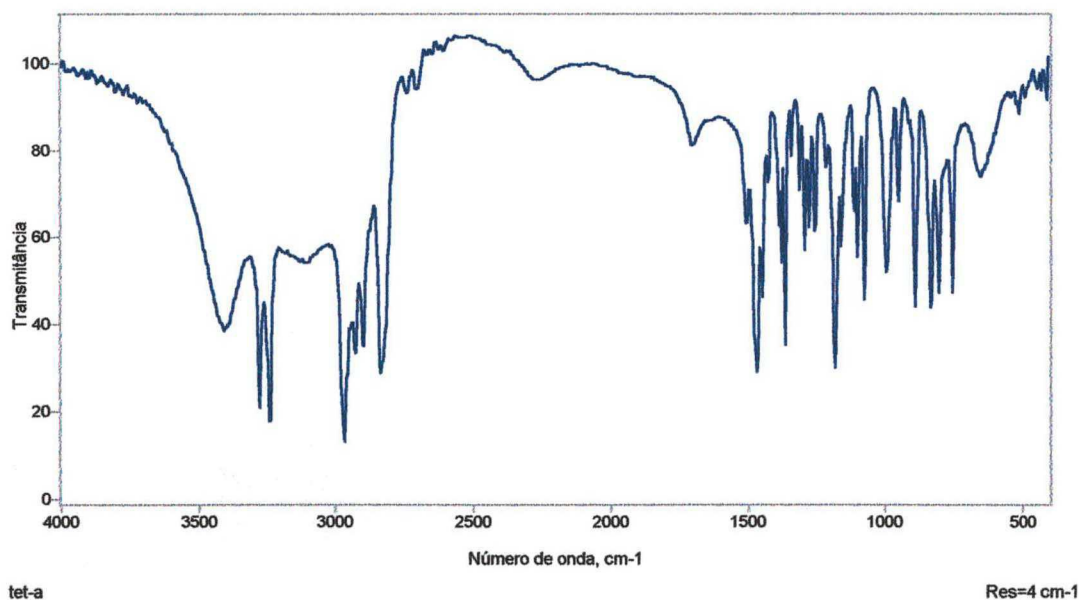


Figura 18 – Espectro de infravermelho do ligante [Me<sub>6</sub>(14-ano)N<sub>4</sub>].2H<sub>2</sub>O em pastilha de KBr

\* Os valores das frequências características foram atribuídos em concordância com valores citados na literatura científica.<sup>55, 61-63</sup>

## Ligante $L_2$

O espectro na região do infravermelho do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (Figura 19), demonstra destacadamente um estiramento de N-H em  $3270\text{cm}^{-1}$ , os estiramentos de C-H alifático de  $3000$  a  $2900\text{cm}^{-1}$ , o estiramento simétrico de  $\text{CH}_2$  em  $2843\text{cm}^{-1}$ , a intensa banda de estiramento de  $\text{C}\equiv\text{N}$  em  $2242\text{cm}^{-1}$ , uma série de bandas resultantes da deformação angular dos grupos metilênicos e das metilas entre  $1450$  e  $1480\text{cm}^{-1}$ , a deformação simétrica das ligações  $\text{CH}_3$  em  $1377\text{cm}^{-1}$  e o estiramento das ligações carbono-nitrogênio em  $1158\text{cm}^{-1}$ .

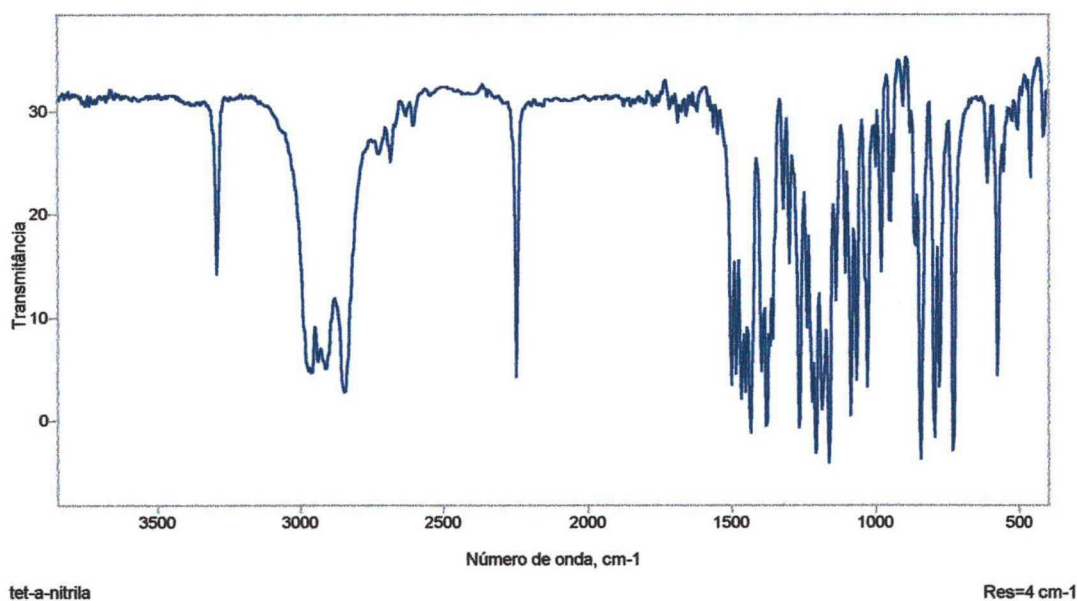


Figura 19 – Espectro de infravermelho do ligante 1,8-bis(2-cianoetil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano em pastilha de KBr

### Ligante L<sub>3</sub>

O espectro de infravermelho do ligante, ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico (Figura 20) evidencia a estrutura proposta para o composto. Apresenta bandas de estiramento de C-H alifático na região de 2930 a 2990 $\text{cm}^{-1}$ , estiramento de N-H de aminas protonadas ( $\text{R}_2\text{NH}_2^+$ ) em 2622 $\text{cm}^{-1}$ , juntamente com a sobreposição de outras bandas de ressonância. Outras bandas características da estrutura são a deformação angular assimétrica do agrupamento  $^+\text{NH}_2$  em 1610 $\text{cm}^{-1}$ , a deformação angular assimétrica do íon carboxilato em 1580 $\text{cm}^{-1}$  e seu respectivo modo simétrico em uma pequena banda em 1405 $\text{cm}^{-1}$ . Estas bandas são tipicamente características de aminoácidos, mesmo na forma de cloridrato.<sup>55</sup>

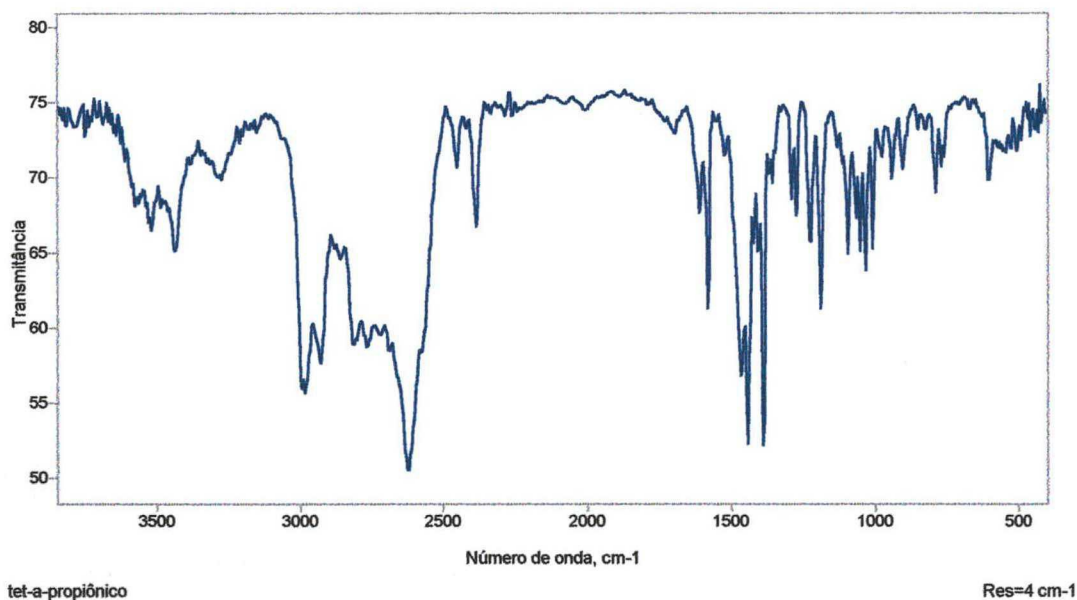


Figura 20 – Espectro de infravermelho do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico em pastilha de KBr

Vale salientar as bandas em  $1440$  e  $1470\text{cm}^{-1}$  referentes às deformações angulares das metilas e metilenas, e o estiramento simétrico do grupo  $\text{CH}_3$  em  $1386\text{cm}^{-1}$ .

Outro dado de extrema relevância que é fornecido é o desaparecimento completo da banda representativa do estiramento de  $\text{C}\equiv\text{N}$  em  $2242\text{cm}^{-1}$ .

#### *Ligante L<sub>4</sub>*

Observando-se o espectro na região do infravermelho para o ligante 1,8-bis(3-hidroxiopropil) - 5,7,7,12,14,14 - hexametil - 1,4,8,11 - tetraazaciclotetradecano (Figura 21), verifica-se a relação com a estrutura proposta. O espectro apresenta uma banda de estiramento de O-H, quando em ligação de hidrogênio, entre  $3400$  e  $3300\text{cm}^{-1}$ , um estiramento de N-H em  $3250\text{cm}^{-1}$  e uma banda intensa e muito larga entre  $3000$  e  $2800\text{cm}^{-1}$ , provavelmente referente ao estiramento de O-H quando em ligações intramoleculares na forma de anel,<sup>62</sup> a qual encobre os modos vibracionais dos estiramentos de C-H. A deformação angular dos grupos metilênicos e metilas ocorre entre  $1450$  e  $1480\text{cm}^{-1}$ , e o modo de deformação simétrica do grupo  $\text{CH}_3$  em  $1375\text{cm}^{-1}$ . Outra banda intensa que caracteriza claramente a presença de um grupo funcional alcoólico é o aparecimento do estiramento de C-O para álcoois primários em  $1050\text{cm}^{-1}$ .



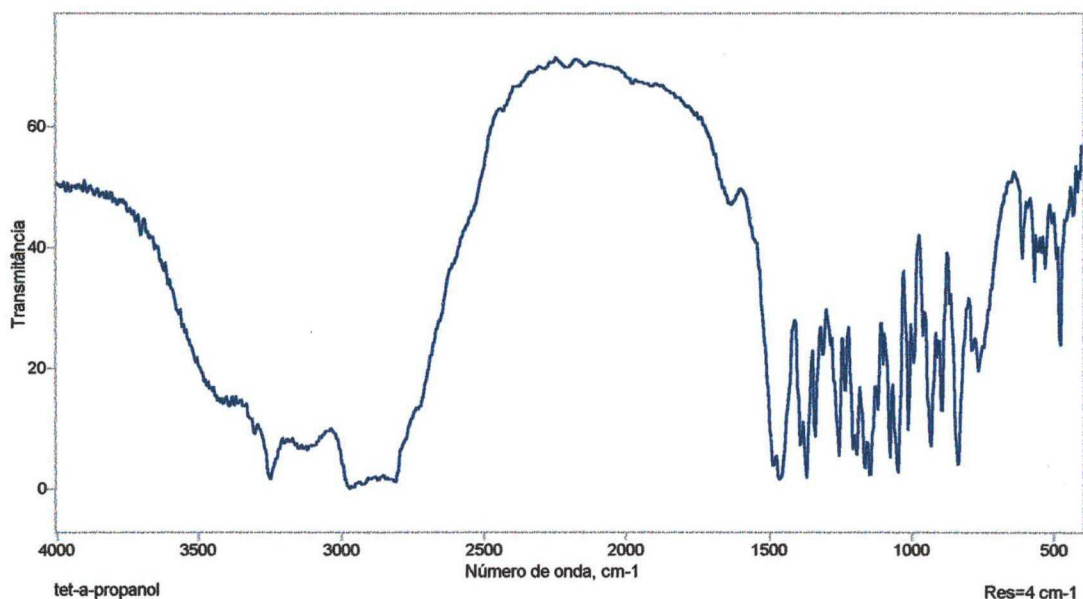
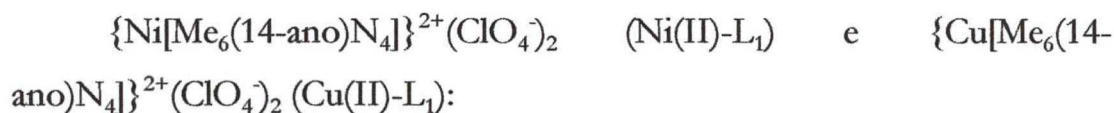


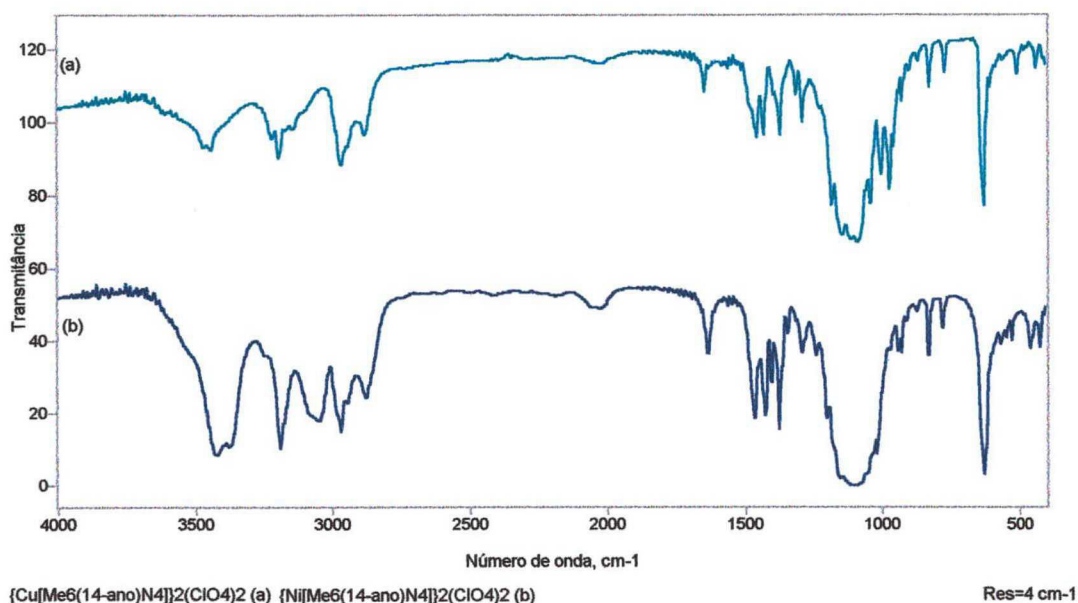
Figura 21 – Espectro de infravermelho do ligante 1,8-bis(3-hidroxi-propil)-5,7,7,12,14,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano ( $L_4$ ) em pastilha de KBr

#### 5.4 Espectroscopia vibracional dos complexos



Estes dois complexos apresentam duas bandas intensas referentes a modos vibracionais do íon perclorato, em  $626\text{cm}^{-1}$  e  $1100\text{cm}^{-1}$ . Esta última encobre toda a região espectral de  $975$  a  $1230\text{cm}^{-1}$ , e apresenta sua ressonância de Fermi entre  $2000$  e  $2060\text{cm}^{-1}$  (Figura 22).





[Cu[Me6(14-ano)N4]]<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (a) [Ni[Me6(14-ano)N4]]<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (b)

Figura 22 – (a) Espectro de infravermelho do complexo (Cu(II)-L<sub>1</sub>) e (b) (Ni(II)-L<sub>1</sub>) em pastilha de KBr

Uma banda que pode representar o indicativo de complexação é o deslocamento da deformação angular da ligação N-H, que passa de 1700cm<sup>-1</sup> no ligante livre, para 1633cm<sup>-1</sup> no complexo com níquel e 1647cm<sup>-1</sup> no complexo de cobre.

As demais bandas representam os outros modos vibracionais do ligante, já descritos na seção 5.3.

Estes valores auxiliam na interpretação do espectro vibracional dos complexos com o ligante L<sub>2</sub>.

#### Complexo Ni<sup>2+</sup>-L<sub>2</sub>:

Assim como os anteriores, sintetizado na forma de sal de perclorato, o espectro vibracional deste complexo demonstra as bandas intensas do perclorato em 1120 e 624cm<sup>-1</sup>, respectivamente (Figura 23).

Uma banda em  $1633\text{cm}^{-1}$  é atribuída à deformação angular N-H da amina secundária coordenada, novamente apresentando deslocamento e um perfil de banda mais definido.

As demais bandas do ligante aparecem em menor intensidade em virtude da intensidade dos modos vibracionais do íon perclorato estarem em destaque, mas salienta-se a considerável diminuição relativa a frequência do estiramento de  $\text{C}\equiv\text{N}$  em  $2242\text{cm}^{-1}$ , possivelmente caracterizando a coordenação deste grupo doador com o metal.

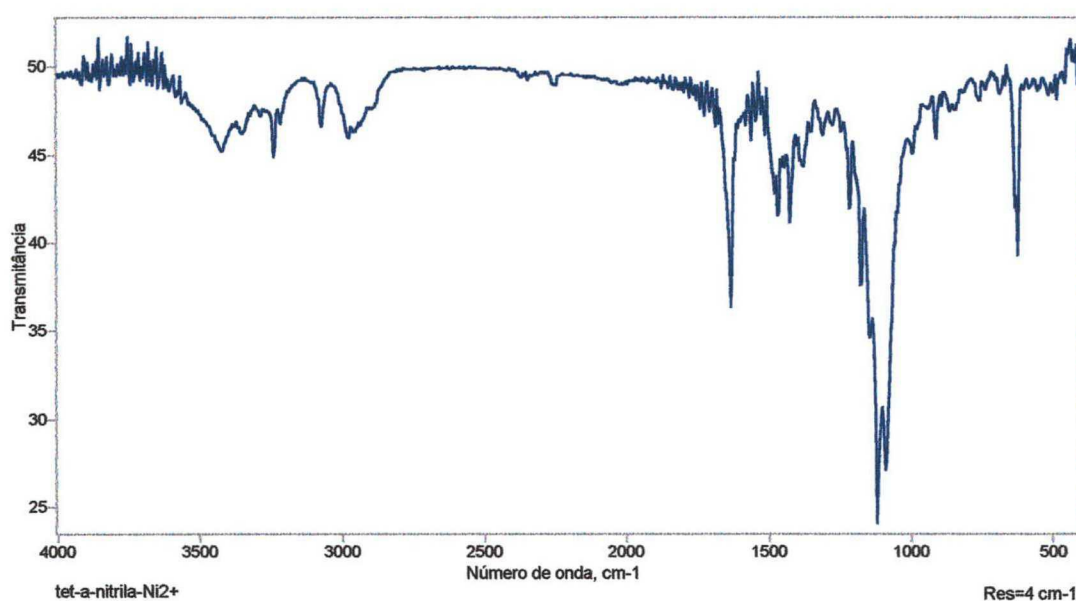


Figura 23 – Espectro de infravermelho do complexo  $(\text{Ni}(\text{II})-\text{L}_2)$  em pastilha de KBr

#### Complexos $\text{Cu}^{2+}-\text{L}_2$ e $\text{Cd}^{2+}-\text{L}_2$ :

O complexo de cobre foi sintetizado na forma de cloreto, e mostra todas as frequências características do ligante  $\text{L}_2$ , incluindo a deformação angular de N-H deslocada para  $1614\text{cm}^{-1}$ , e a banda de estiramento de

$C\equiv N$  em  $2243\text{cm}^{-1}$  (Figura 24a). A intensidade relativa deste modo vibracional caracteriza a independência deste grupo no complexo, indicando a preferência do cobre(II) a formar um complexo de geometria quadrada plana.

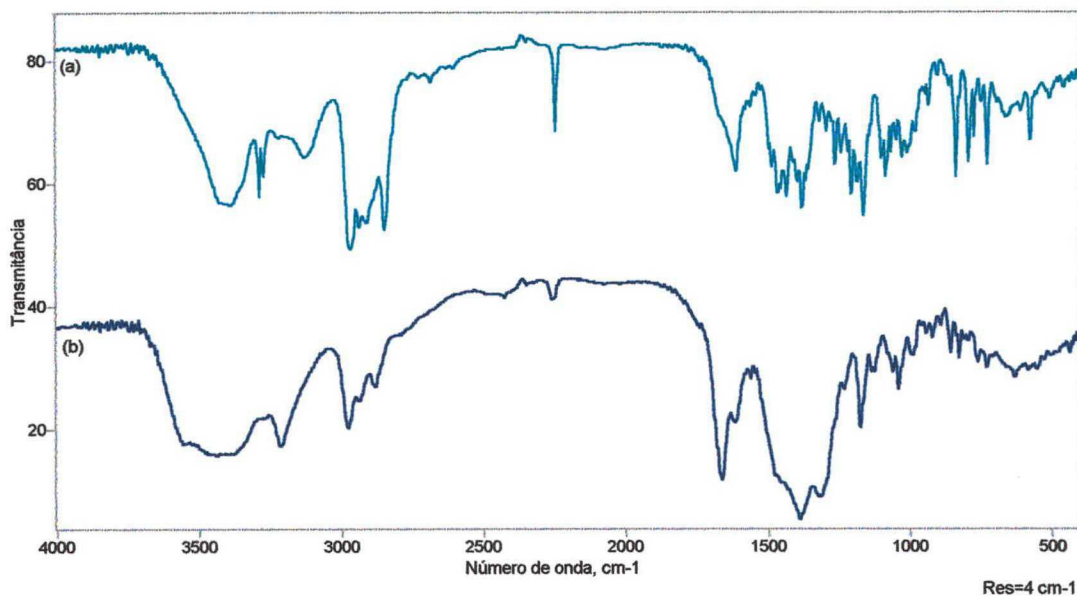


Figura 24 – (a) Espectro de infravermelho do complexo  $(\text{Cu(II)-L}_2)$  e (b)  $(\text{Cd(II)-L}_2)$  em pastilha de KBr

A figura 24b mostra o espectro infravermelho do complexo de cádmio. A banda intensa e larga de  $1340$  a  $1410\text{cm}^{-1}$  refere-se à vibração do íon nitrato, que foi o respectivo sal do metal utilizado na síntese deste complexo. Aparece a deformação angular de N-H em  $1614\text{cm}^{-1}$  como no complexo de cobre, e um desdobramento desta banda com maior intensidade em  $1662\text{cm}^{-1}$ . Salienta-se a larga banda de estiramento de O-H entre  $3300$  e  $3560\text{cm}^{-1}$ , e a diminuição da intensidade relativa do grupo nitrila, que se desloca para  $2255\text{cm}^{-1}$  e pode caracterizar a coordenação com o cádmio (II).

## 5.5 Titulação potenciométrica do ligante $L_3$

A curva de titulação do ligante  $L_3$  apresenta a primeira inflexão em  $a=2$ , significando que dois mols de KOH neutralizam dois mols de prótons para cada mol de ligante, em valores de pH abaixo de 4,00. Ocorre uma segunda inflexão em  $a=3$ , indicando a neutralização de mais um mol de próton para cada mol de ligante, que ocorre na faixa de pH = 7,0 – 9,0. Um terceiro tampão ocorre em valores de pH acima deste valor, que extrapola o valor de pH=11,00, mas é estimado com o refinamento dos dados obtidos (Figura 25).

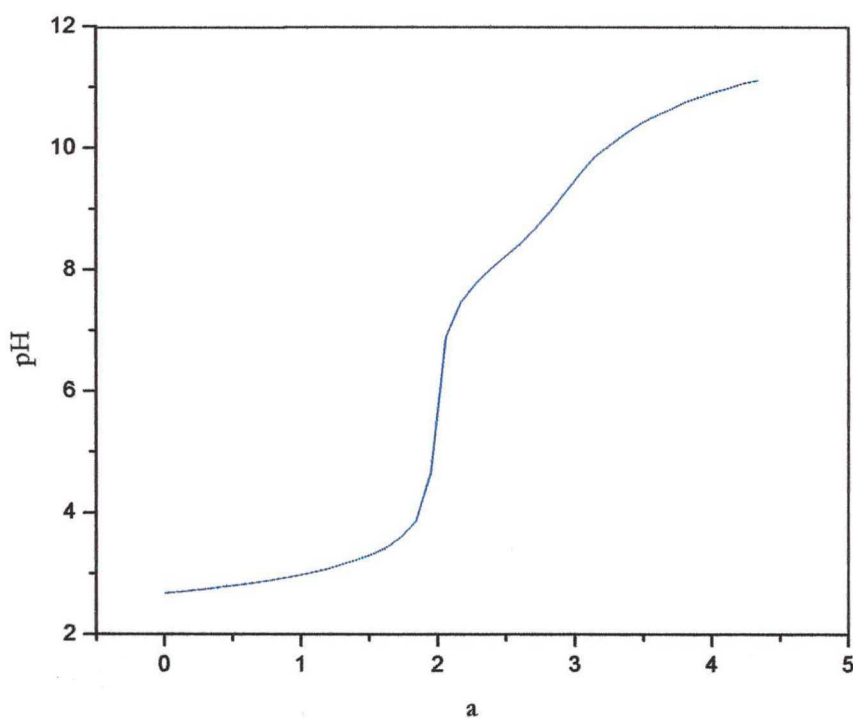
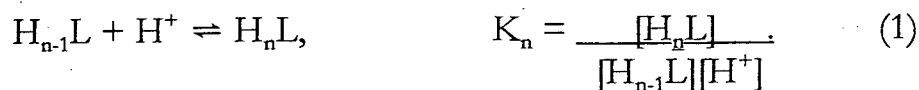


Figura 25 – Curva de titulação potenciométrica do ligante ácido 5,5,7,12,12,14-hexametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-dipropiônico, a  $T = 298,15K$  e  $\mu=0,1\text{molL}^{-1}$  ( $\text{KNO}_3$ );  $a = \text{mmol de base adicionada/mmol de ligante}$

Os valores das constantes de protonação,  $K_n$  ( $n = 1$  a  $4$ ), estão relacionados aos equilíbrios demonstrados pela Equação 1



Os valores dos logaritmos dos valores das constantes de protonação encontrados são:  $11,6 \pm 0,1$ ,  $8,56 \pm 0,01$ ,  $3,78 \pm 0,01$  e  $2,11 \pm 0,01$ , correspondendo a 1ª, 2ª, 3ª e 4ª protonação, respectivamente.

A figura 26 mostra as curvas de distribuição das espécies formadas em solução em função da variação do  $p[H]$ .

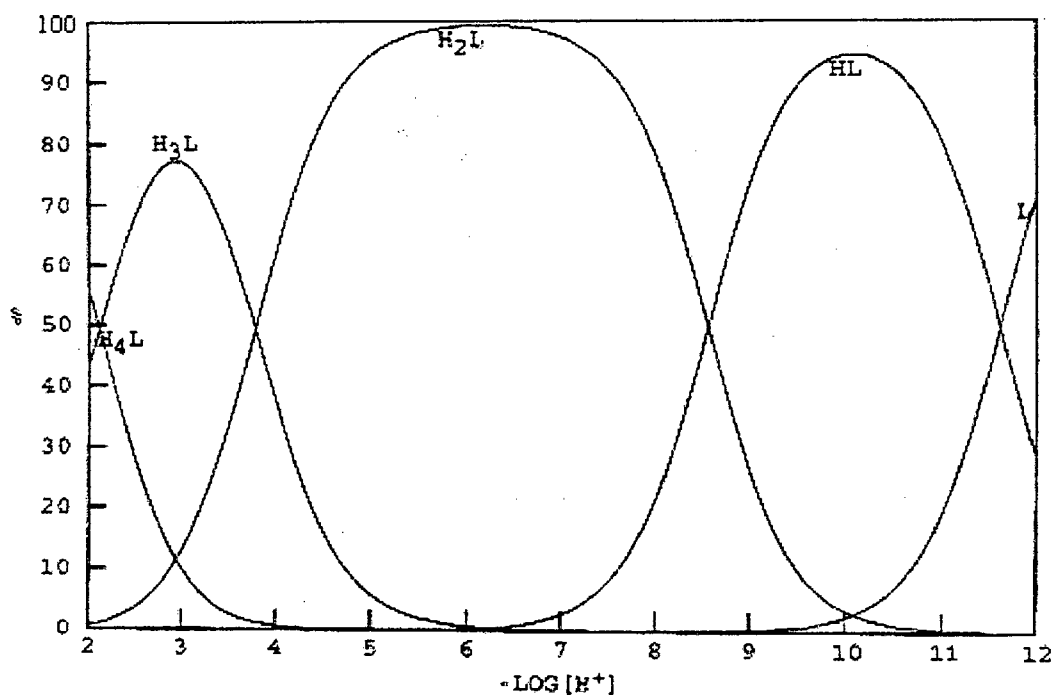


Figura 26 – Curvas de distribuição das espécies em solução do ligante  $L_3$  em função da variação de  $p[H]$ , a  $T=298,2 \pm 0,1K$  e  $\mu=0,100\text{molL}^{-1}$  ( $KNO_3$ ).  $L$  é a espécie completamente desprotonada e  $HL$ ,  $H_2L$ ,  $H_3L$  e  $H_4L$  são as espécies mono, di, tri e tetraprotonada.

Em  $p[H]$  elevado (12,0), predomina a espécie totalmente desprotonada (L), com 70,7% de formação em solução. Em valores de  $p[H]$  menores, ocorre a protonação de um nitrogênio amínico secundário ( $pK_1 = 11,6$ ), formando a espécie HL que é máxima em solução (94,3%) quando o  $p[H] = 10,1$ . A segunda protonação ( $pK_2 = 8,56$ ) ocorre no outro nitrogênio amínico secundário, formando a espécie  $H_2L$ , que é a espécie predominante para valores de  $p[H] > 3,8$  e  $p[H] < 8,6$ . Esta espécie está 99,1% formada quando o  $p[H] = 6,0$ .

As duas últimas protonações ocorrem nos ácidos propiônicos terminais ( $pK_3 = 3,78$  e  $pK_4 = 2,11$ ), e correspondem a formação das espécies  $H_3L$  (77,2% em  $p[H] = 3,0$ ) e  $H_4L$  (56,3% em  $p[H] = 2,0$ ).

A ordem das protonações é baseada em comparações com ligantes que apresentam os mesmos grupos doadores descritos na literatura científica, possibilitando a previsão das espécies em solução (Figura 27).

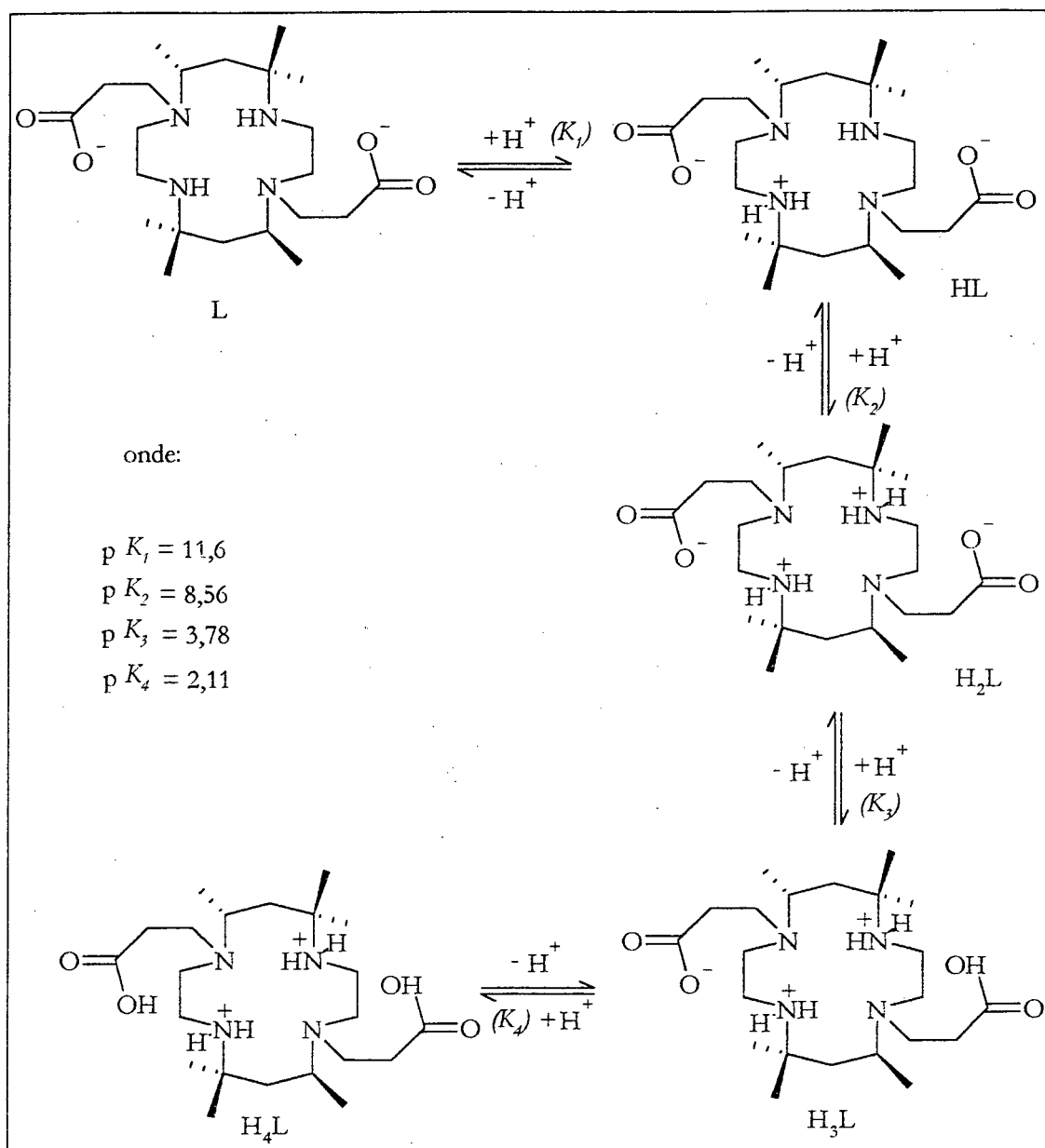


Figura 27 – Etapas de protonação do ligante  $L_3$  em solução aquosa, em função da variação do  $p[H]$

Os valores obtidos encontram-se na tabela 10, juntamente com os valores das constantes de protonação de outros ligantes semelhantes, *doda* e *dota* (Figura 28), em condições de mesma força iônica com um eletrólito não coordenante.

Tabela 10: Constantes de protonação a 298,15K para o L<sub>3</sub>, dota e doda

Ligante	log $Ka_1$	log $Ka_2$	log $Ka_3$	log $Ka_4$	log $Ka_5$	log $Ka_6$
L <sub>3</sub>	11,6±0,1	8,56±0,01	3,78±0,01	2,11±0,01		
Dota	11,73	9,40	4,50	4,19	1,88	1,71
Doda	11,45	9,54	4,00	2,36	<2,3	<2,1

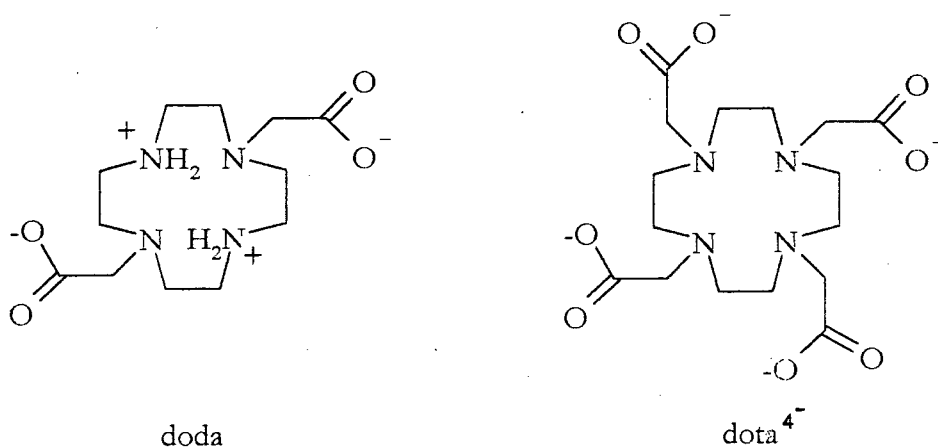


Figura 28 – Fórmulas estruturais dos ligantes doda e dota<sup>4-</sup>

O  $pK_a$  do primeiro grupamento amônio é elevado porque este próton é estabilizado por ligações de hidrogênio intramoleculares com os demais grupos amino do ligante (Figura 29). A protonação do segundo grupo amino ocorre no outro nitrogênio básico que está na posição *trans* à primeira protonação, portanto na outra amina secundária do macrociclo.

Estima-se que a protonação das aminas terciárias deva ocorrer em soluções extremamente ácidas, por serem muito menos básicas e estarem compartilhando os prótons das demais aminas protonadas no anel macrocíclico.



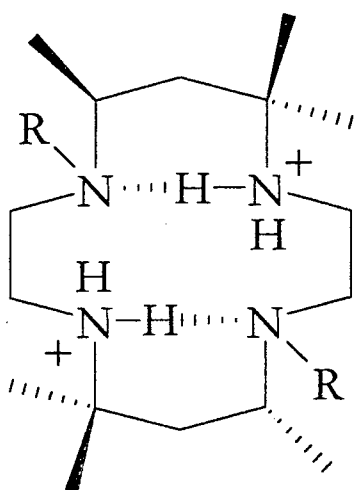


Figura 29 – Ligações de hidrogênio intramoleculares no ligante tetraazamacrocíclico substituído.

### 5.6 Titulação potenciométrica do sistema Cu(II)-L<sub>3</sub>

A curva de titulação do sistema metal-ligante Cu(II)-L<sub>3</sub> (Figura 30a), quando comparada com a curva potenciométrica do ligante independente (Figura 30b), apresenta novamente a primeira inflexão em  $a=2$ , significando que dois mols de KOH neutralizam dois mols de prótons para cada mol de ligante e metal em solução, em valores de pH abaixo de 4,00. Ocorre uma segunda inflexão em  $a=4$ , indicando a neutralização de mais dois mols de próton para cada mol do sistema metal-ligante, que ocorre na faixa de pH = 5,00 – 7,00.

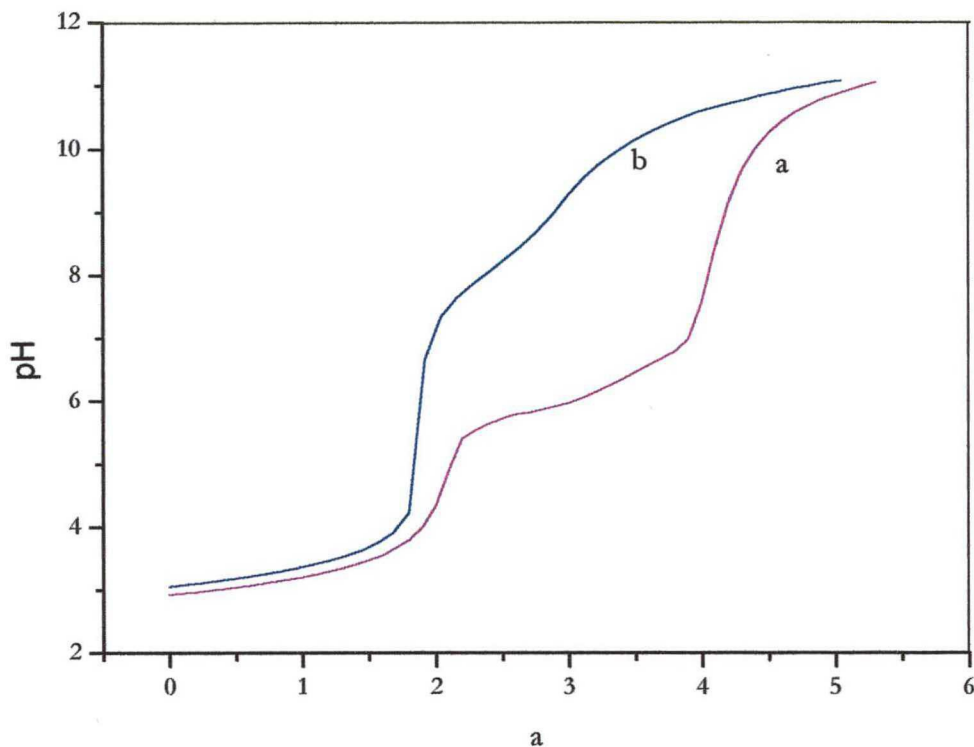


Figura 30 – Curvas de titulação potenciométrica para os sistemas (a)  $\text{Cu}^{2+}$ - $\text{L}_3$  e (b)  $\text{L}_3$ , a  $T = 298,15\text{K}$  e  $\mu = 0,100\text{molL}^{-1}$  ( $\text{KNO}_3$ );  $a = \text{mmol}$  de base adicionada/ $\text{mmol}$  de ligante. A proporção metal:ligante é 1:1.

Esta situação é crucial para a confirmação da presença da espécie  $\text{L}^{2-}$  em valores de  $p[\text{H}]$  elevados e indica que, devido à elevada constante de formação do complexo neutro, a primeira protonação do ligante  $\text{L}_3$  é reduzida consideravelmente em cinco unidades logarítmicas.

A figura 31 mostra o diagrama de distribuição das espécies formadas do sistema metal-ligante em função da variação de  $p[\text{H}]$  e auxilia na visualização das constantes de formação e protonação do complexo  $\text{Cu}^{2+}$ - $\text{L}_3$ .

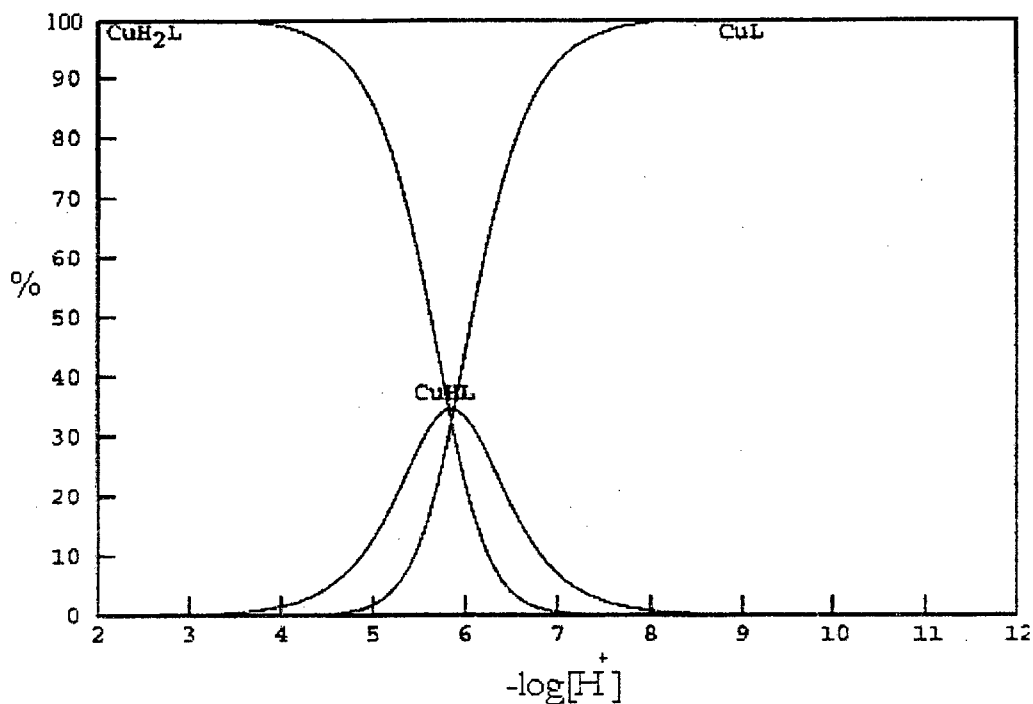


Figura 31 – Curvas de distribuição das espécies formadas no sistema  $\text{Cu}^{2+}$ - $\text{L}_3$  em função do  $\text{p}[\text{H}]$  a  $T=298,2\pm 0,1\text{K}$  e  $\mu=0,100\text{molL}^{-1}$  ( $\text{KNO}_3$ ).  $\text{CuL}$  é o complexo normal e  $\text{CuHL}$  e  $\text{CuH}_2\text{L}$  são espécies mono e diprotonadas.

Nota-se que em  $\text{p}[\text{H}]$  acima de aproximadamente 6,0, a formação do complexo neutro  $\text{CuL}$  é predominante, assim como em valores abaixo deste a presença do complexo duplamente protonado ( $\text{CuH}_2\text{L}$ ) também torna-se majoritária. Em suas respectivas escalas de  $\text{p}[\text{H}]$ , ambas representam cerca de 99,5% das espécies em solução, demonstrando a elevada constante de formação deste complexo de cobre.

Apenas uma fração de outra espécie aparece em uma estreita faixa de  $\text{p}[\text{H}]$ , a espécie monoprotonada  $\text{CuHL}$ . Em  $\text{p}[\text{H}]=5,90$ , ela está 35% formada em solução. A espécie diprotonada logo se forma com a diminuição do  $\text{p}[\text{H}]$ . Isto deve-se à preferência do íon  $\text{Cu}^{2+}$  em formar

provavelmente uma espécie apresentando geometria quadrada, como o complexo proposto  $\text{CuH}_2\text{L}$  (Figura 32).

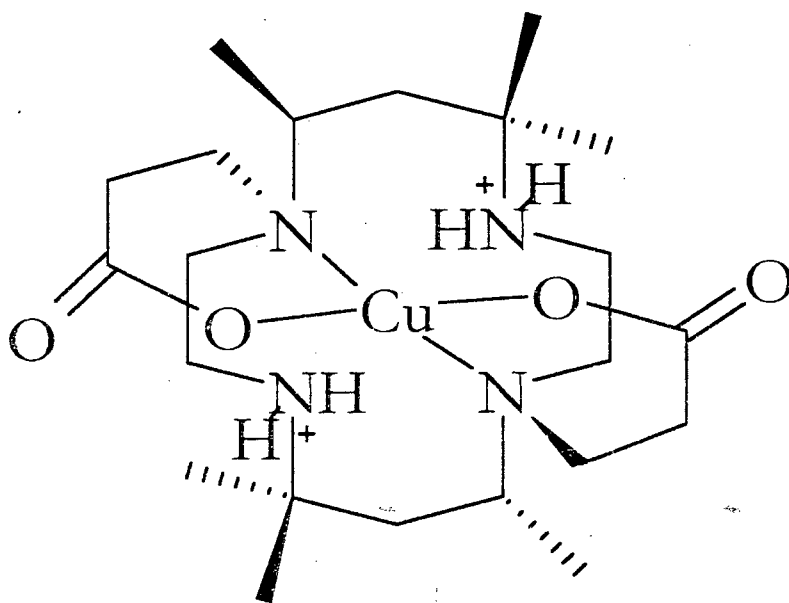


Figura 32 – Fórmula estrutural sugerida para o complexo diprotonado  $\text{CuH}_2\text{L}$  formado em solução entre o ligante  $\text{L}_3$  e o íon cobre (II).

O complexo  $\text{CuL}$  predomina em valores de  $\text{p}[\text{H}] > 6,0$  e provavelmente é formado na ligação do íon cobre (II) com os quatro átomos nitrogênio amínicos e os carboxilatos coordenados nas posições axiais.

Os valores obtidos para a constante de formação do complexo de cobre em solução em função do  $\text{p}[\text{H}]$  encontram-se na Tabela 11, juntamente com os valores das constantes de protonação de outros complexos de cobre (II) com ligantes semelhantes para comparação em condições de mesma força iônica com um eletrólito não coordenante.

**Tabela 11:** Constantes de complexação e de protonação a 298K para o Cu-L<sub>3</sub>, Cu-dota e Cu-doda

K	Log K		
	L <sub>3</sub>	Dota	Doda
$\frac{[\text{CuL}]}{[\text{Cu}^{2+}][\text{L}^{2-}]}$	21,61±0,03	29,80	21,1
$\frac{[\text{CuHL}^+]}{[\text{CuL}][\text{H}^+]}$	5,83±0,03	3,77	3,0
$\frac{[\text{CuH}_2\text{L}^{2+}]}{[\text{CuHL}^+][\text{H}^+]}$	5,88±0,03	3,78	*

\*Aparentemente não é observada a formação do complexo

Estes resultados indicam que L<sub>3</sub> coordena para a formação de um complexo com estabilidade significativa, podendo atuar como um ligante tetra, penta ou hexadentado, provavelmente complexando com os dois átomos de nitrogênio terciário e os dois terminais propiônicos em p[H] menor que 6,00.

Em comparação com os demais ligantes, L<sub>3</sub> apresenta a constante de formação do complexo CuL intermediária, levando vantagem sobre o ligante di-acetato e um pouco menor que do ligante tetra-acetato. Este fato deve estar relacionado com a carga global do ligante em solução, e o maior número de centros de coordenação do ligante dota.

As duas demais espécies possuem constante mais elevada do que com os outros ligantes, porque passa a predominar a estabilização pelo efeito macrocíclico. Os íons de cobre (II) possuem maior preferência em ligarem-se a ciclos e quatorze átomos com nitrogênios coplanares (Figura 33), ajustando-se perfeitamente na cavidade deste macrocíclico, e desta

forma torna-se mais fácil para o íon  $\text{Cu}^{2+}$  deslocar os prótons contidos no anel macrocíclico.

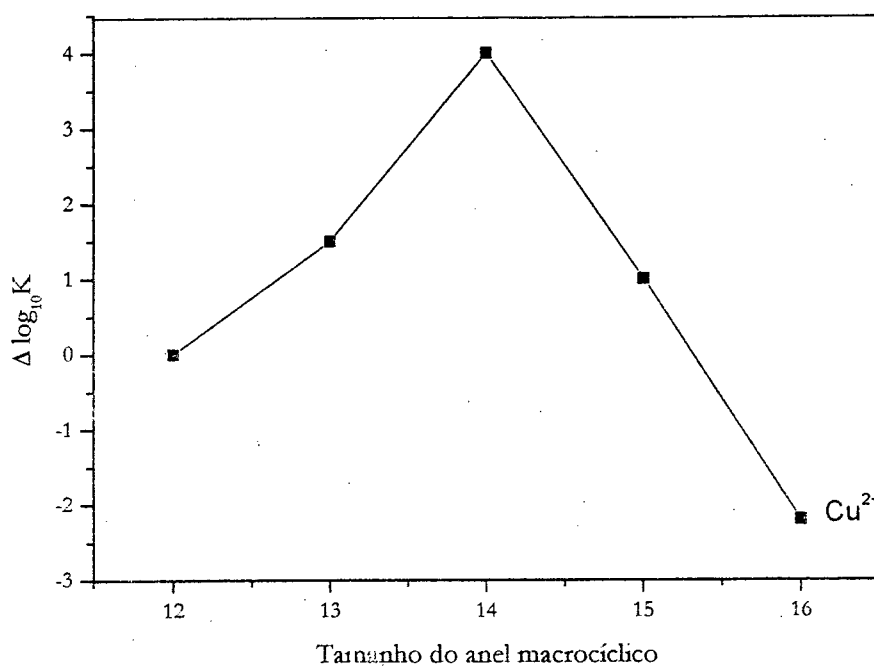


Figura 33 – Gráfico de variação da estabilidade ( $\Delta \log K$ ) de cobre (II), relativo aos ligantes macrocíclicos com anéis de doze a dezesseis átomos contendo quatro átomos de nitrogênio doadores.<sup>40</sup>

O ligante que combina anéis quelantes de cinco e seis membros preserva sua conformação *trans-III* quando complexado com cobre, variando pouco a entropia total do sistema.

## 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O ligante  $L_1$  é obtido em baixo rendimento de síntese, devido à formação de vários subprodutos. Em contrapartida a sua síntese é efetuada com reagentes de relativamente baixo custo, o que foi primordial para síntese dos outros três ligantes,  $L_2$ ,  $L_3$  e  $L_4$ . Dentre eles,  $L_3$  e  $L_4$  são novos e foram obtidos em excelente rendimento de síntese em relação ao ligante  $L_1$ .

Todos os ensaios até aqui efetuados indicam a eficácia da metodologia utilizada na síntese destes novos ligantes contendo grupos doadores pendurados, sendo que tentativas de obtenção de monocristais de  $L_3$  e  $L_4$  para determinação estrutural por raios-x foram realizadas até o momento sem sucesso. Novas recristalizações variando os solventes estão sendo desempenhadas, no intento de obter monocristais.

A metodologia de síntese dos complexos também demonstram ser eficiente, servindo como base para a síntese de futuros complexos com os novos ligantes.

O complexo  $Cd^{2+}-L_2$  é formado rapidamente na sua síntese em solução, o que se torna interessante do ponto de vista ambiental.

A elevada constante de formação do complexo  $Cu^{2+}-L_3$  reflete na prática a influência do efeito macrocíclico aliada à adição de grupos funcionais doadores pendurados, sendo o complexo formado solúvel em toda a escala de  $p[H]$ .

Será interessante efetuar um estudo do metabolismo deste ligante em um organismo vivo para avaliar a possibilidade de utilização deste em tratamento quelatoterápico, verificando se o complexo de um metal em questão é expelido pelo organismo sem efeitos colaterais ao paciente. Este estudo pode ser justificado pelo fato que o agente quelante possui algumas

características necessárias, como a solubilidade em água, capacidade de complexação na faixa de p[H] fisiológico e formação de um complexo estável com o cobre, que está relacionado a diversas patologias.

Também pretende-se posteriormente avaliar a seletividade a outros metais de importância medicinal, como o Fe(III) e Zn(II).

Com a adição de átomos de oxigênio neutro ao ligante L<sub>4</sub>, pode-se buscar estudos de seletividade deste ligante ao chumbo (II), o qual também é responsável por efeitos tóxicos nos organismos vivos



## 7 BIBLIOGRAFIA

01. LINDOY, L. F., *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press, 1989.
02. MELSON, G. A., *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, p. 02-40, Plenum Press, London, 1979.
03. IZATT, R. M., Christensen, J. J., *Synthesis of Macrocycles – The Design of Selective Complexing Agents*, *Progress in Macrocyclic Chemistry*, v. 3, John Wiley & Sons, New York, 1987.
04. KIMURA, E., Shionoya, M., Mita, T. Yoichi, I., *A New Cyclam with an Appended Imidazole. The First Biomimetic Ligation of Imidazole for Axial  $\pi$ -Interaction with Metal Ions*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 1712-1714, 1987.
05. HAINES, R. I., Hutchings, D. R., McCormack, T. M., *Platinum Carboxylato-pendant-arm Macrocycles: Structure, Redox Properties and Anti-cancer Potential*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 85, p. 01-07, 2001.
06. KONG, D., Meng, L., Ding, J., Xie, Y., Huang, X., *New Tetraazamacrocyclic Ligand with Neutral Pendant Groups 1,4,7,10-tetrakis(2-cyanoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (L) and its Cobalt (II), Nickel (II) and Copper (II) Complexes: Synthesis, Structural Characterization and Antitumor Activity*, *Polyhedron*, v. 19, p. 217-223, 2000.
07. Kong, D., Qin, C., Men, L. and Xie, Y., *Synthesis, Structural Characterization and Antitumor Activity Evaluations of Cooper Complex with Tetraazamacrocyclic Ligand*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 9, p. 1087-1092, 1999.

08. Kong, D. and Xie, Y., *Synthesis, Structural Characterization and Potentiometric Studies of Divalent Metal Complexes with an Octadentate Tetraazamacrocyclic Ligand and their DNA Cleavability*, *Polyhedron*, v. 19, p. 1527-1537, 2000.
09. LITERATURE HIGHLIGHTS, *Transition Metals in Diagnosis and Therapy*, *Transition Metal Chemistry*, v. 18, p. 439-448, 1993.
10. LEWIS, J. S., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Anderson, C. J., *In Vitro and In Vivo Evaluation of  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate. A New Somatostatin Analog with Improved Target Tissue Uptake*, *Nuclear Medicine and Biology*, v. 26, p. 267-273, 1999.
11. KOTHARI, K., Samuel, G., Banerjee, S., Unni, P. R., Sarma, H. D., Chaudhari, P. R., Unnikrishnan, T. P., Pillai, M. R. A.,  *$^{186}\text{Re}$ -1,4,8,11-tetraazacyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylenephosphonic Acid: A Novel Agent for Possible use in Metastatic Bone Palliation*, *Nuclear Medicine and Biology*, v. 28, p. 709-717, 2001.
12. DADACHOVA, E., Chappell, L. L., Brechbiel, M. W., *Spectrophotometric Method for Determination of Bifunctional Macrocyclic Ligands in Macrocyclic Ligand-Protein Conjugates*, *Nuclear Medicine and Biology*, v. 26, p. 977-982, 1999.
13. WAINWRIGHT, K. P., *Journal of Chemical Society, Dalton Transactions*, p. 2117, 1980.
14. Stetter, H., Frank, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, v. 15, p.686, 1976.
15. WAINWRIGHT, K. P., *Synthetic and Structural aspects of the Chemistry of Saturated Polyaza Macrocyclic Ligands bearing Pendant Coordinating Groups attached to Nitrogen*, *Coordination Chemistry Reviews*, v. 166, p. 35-90, 1997.
16. COSTAMAGNA, J., Ferraudi, G., Matsuhira, B., Campos-Vallette, M., Canales, J., Villagrán, M., Vargas, J., Aguirre, M. J., *Complexes of*

- Macrocycles with Pendant Arms as Models for Biological Molecules*,  
Coordination Chemistry Reviews, v. 196, p.125-164, 2000.
17. ANDRÉ, J. P., Maecke, H. R., Zehnder, M., Macko, L., Akyel, K. G.,  
*1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic Acid 4,7-diacetic Acid (NODASA): A  
New Bifunctional Chelator for Radio Gallium-labelling of Biomolecules*, Chem.  
Commun., p. 1301-1302, 1998.
  18. DISCHINO, D. D., Delaney, E. J., Emswiler, J. F., Gaughan, G. T.,  
Prasad, J. S., Srivastava, S. K., Tweedle, M. F., *Synthesis of Nonionic  
Gadolinium Chelates Useful as Contrast Agents for Magnetic Resonance  
Imaging. 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-10-substituted-1,4,7,10-  
tetraazacyclododecanes and Their Corresponding Gadolinium Chelates*, Inorg.  
Chem., v. 30, p. 1265, 1991.
  19. KODAMA, M., Koike, T., Mahatma, A. B., Kimura, E., *Thermodynamic  
and Kinetic Studies of Lanthanide Complexes of 1,4,7,10,13-  
Pentaazacyclopentadecane-N,N',N'',N''',N''''-pentaacetic Acid and  
1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecane-N',N'',N''',N''''-hexacetic  
Acid*, Inorg. Chem., v. 30, p. 1270-1273, 1991.
  20. CHARTRES J. D., Lindoy L. F., Meehan G. V., *Transition and Post-  
transition Metal Systems Incorporating Linked Synthetic Macrocycles as  
Structural Elements*, Coordination Chemistry Reviews, v. 216-217, p.  
249-286, 2001.
  21. HANCOCK, R. D., *Molecular Mechanics Calculations and Metal Ion  
Recognition*, Acc. Chem. Res., v. 23, p. 253-257, 1990.
  22. MARTELL, A. E., Clarke, E. T., *Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III)  
of N,N',N''-triazacyclononanetriacetic Acid*, Inorganica Chimica Acta, v.  
181, p. 273-280, 1991.

23. MARTELL, A. E., Clarke, E. T., *Stabilities of the Alkaline Earth and Divalent Transition Metal Complexes of the Tetraazamacrocyclic Tetraacetic Acid Ligands*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 190, p. 27-36, 1991.
24. MARTELL, A. E., Clarke, E. T., *Stabilities of Trivalent Metal Ion Complexes of the Tetraacetate Derivates of 12-, 13- and 14-membered Tetraazamacrocycles*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 190, p. 37-46, 1991.
25. STUDER, M., Kaden, T. A., *One-step Synthesis of Mono-N-substituted Azamacrocycles with a Carboxylic Group in the Side-chain and their Complexes with  $Cu^{2+}$  and  $Ni^{2+}$* , *Helvetica Chimica Acta*, v. 69, p. 2081-2086, 1986.
26. TSCHUDIN, D., Basak, A., Kaden, T. A., *Synthesis and Spectral Properties of  $Cu^{2+}$  Complexes with Mono-N-functionalized 1,4,8-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecanes*, *Helvetica Chimica Acta*, v. 71, p. 100-106, 1988.
27. DELGADO, R., Siegfried, L. C., Kaden, T. A., *Protonation Studies and Complexation Properties of Tetraazamacrocyclic Methylene phosphonates with Earth-alkali Ions*, *Helvetica Chimica Acta*, v. 73, p. 140-153, 1990.
28. OBERHOLZER, M. R., Neuburger, M., Zehnder, M., Kaden, T. A., *Steric Effects in the Copper(II) and Nickel Complexes with Tetra-N-alkylated 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecanes*, *Helvetica Chimica Acta*, v. 78, p. 505-513, 1995.
29. THÖM, V. J., Shaikjee, M. S., Hancock, R. D., *Small Macrocyclic Ligands with Mixed Nitrogen- and Oxygen-donor Atoms*, *Inorganic Chemistry*, v. 25, p. 2992-3000, 1986.
30. KOVACS, Z., Sherry, A. D., *A General Synthesis of 1,7-disubstituted 1,4,7,10-tetraazacyclododecanes*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 185-186, 1995.

31. BU, X., Cao, X., Zhang, W. Zhang, R., *A New Tetraazamacrocycle Functionalized with Pendant Pyridyl Groups: Synthesis and Crystal Structure of a Copper(II) Complex of 1,4,7,10-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane(L), [CuL].(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>* Transition Met. Chem., v. 22, p. 513-515, 1997.
32. ALCOCK, N. W., Balakrishnan, K. P., Moore, P., *Preparation of 1,4,8,11-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (L<sup>1</sup>) and a Binuclear Complex with Copper(II). X-Ray Structure of [Cu<sub>2</sub>L<sup>1</sup>Br<sub>2</sub>][ClO<sub>4</sub>]<sub>2</sub>* J. Chem. Soc., Dalton Trans., p. 1743-1745, 1986.
33. CHE, C., Tang, W., Mak, T. C. W., *Co-ordination Chemistry of Ruthenium with Chelating Amine Ligands: Synthesis and X-ray Structural Study of the N<sub>6</sub>-co-ordinated Ruthenium(II) Complex of 1,4,8,11-tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane*, J. Chem. Soc., Dalton Trans., p. 2879-2883, 1988.
34. ASATO, E. Hashimoto, S., Matsumoto, N., Kida, S., *Synthesis, Crystal Structure, and Quasi-reversible Dioxygen Binding of [Cu(tpmc)X<sub>2</sub>] [tpmc = 1,4,8,11-tetrakis(2'-pyridylmethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane; X = ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, or CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>]*, J. Chem. Soc. Dalton Trans., p. 1741-1746, 1990.
35. MEUNIER, I., Mishra, A. K., Hanquet, B., Cocolios, P., Guillard, R., *Synthesis and Characterization of Various Unsubstituted and Mono-N-Substituted Tetraazamacrocycles*, Can. J. Chem., v. 73, p. 685-695, 1995.
36. BATSANOV, A. S., Goeta, A. E., Howard, J. A. K., Maffeo, D., Puschmann, H., Williams, J. A. G., *Nickel(II) Complexes of the Isomeric Tetraazamacrocyclic Ligands 1,11- and 1,8-bis(2-pyridylmethyl)-cyclam and of a Structurally Constrained N<sup>†</sup>, N<sup>‡</sup>-methylene Bridged Analogue*, Polyhedron, v. 20, p. 981-986, 2001.

37. BU, X., Zhang, Z., An, D., Chen, Y., Shionoya, M., Kimura, E., *Synthesis, Crystal Structure of a New Dioxocyclam Appended With Two 8-Methylquinolines as Additional Donor Pendants*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 249, p. 125-130, 1996.
38. WEEKS, J. M., Max, R., Wainwright, T., Wainwright, K. P., *Formation Constants for Complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,7-diacetic acid and the Crystal Structure of its Nickel(II) Complex*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, p. 317-322, 1997.
39. ELIAS, H., *Kinetics and Mechanism of Metal Complex Formation with N<sub>4</sub>-Donor Macrocycles of the Cyclam Type*, *Coordination Chemistry Reviews*, v. 187, p. 37-73, 1999.
40. MARTELL, A. E., Hancock, R. D., *Metal Complexes in Aqueous Solutions*, Modern Inorganic Chemistry Series, Plenum Press, New York, 1995.
41. WESTRENEN, J. van, Sherry, A. D., *Bioconjugate Chemistry*, v. 3, p. 524, 1992.
42. HARPER, H. A., Rodwell, V. W., Mayes, P. A., *Manual de Química Fisiológica*, 5ed., São Paulo, Ed. Ateneu, 1982.
43. GAULTIER, M., *Toxicologia – Radiopatologia*, Ed. Expaxs, Barcelona, 1973.
44. APOSTOLI, P., Della Rosa, H. V., Alesio, L., *Chelation Therapy of Metal Poisonings*, *Revista Brasileira de Toxicologia*, v. 05 n.1/2, 1992.
45. SCHVARSTSMAN, S. *Intoxicações Agudas*, 3ed., Ed. Savier, São Paulo, 1995.
46. LARINI, L., Carvalho, D., Salgado, P. E. T., *Chumbo: Exposição e Efeitos Tóxicos*, *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 37, p. 13-18, 1982.
47. Schwartzbach, G., Flaschka, H., *Complexometric Titrations*, Methuen & CO LTD, London, 1969.

48. MARTELL, A. E., Motekaitis, R. J., *Determination and Use of Stabilities Constants*, VCH Publishers, Inc., New York, 1988.
49. BUSCH, D. H., *Macrocyclic Ligands and their Metal Complexes*, *Inorganic Synthesis*, v. 18, p. 1-52, 1978.
50. BUSCHNELL, G. W., Fortier, D. G., McAuley, A., *Inorganic Chemistry*, v. 27, p. 2626-2634, 1988.
51. CURTIS, N. F., *J. Chem. Soc.*, p. 4409, 1960.
52. SMITH, M., *Organic Synthesis*, MacGraw-Hill, 1994.
53. STREITWIESER, A. Jr., Heathcock, C. H., *Introduction to Organic Chemistry*, p. 755-758, Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1976.
54. MORROW, J. R., Amin, S., Lake, C. H., Churchill, M. R., *Synthesis, Structure, and Dynamic Properties of the Lanthanum(III) Complex of 1,4,7,10-tetrakis(2-carbamoyl ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane*, *Inorganic Chemistry*, v. 32, p. 4566-4572, 1993.
55. SILVERSTEIN, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4ed., p. 312, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981.
56. DAVIES, P. J., WAINWRIGHT, K. P., *3-Hydroxypropylation of Tetraazamacrocycles and its Effect on the Stability of Divalent Metal Complexes*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 294, p. 103-108, 1999.
57. TURONEK, M. L., Duckworth, P. A., Laurence, G. S., Lincoln, S. F., Wainwright, K. P., *Equilibrium and Kinetic Studies of Complexes of the Pendant Donor Macrocycles N, N', N'', N'''-tetrakis(2-hydroxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (THEC-12) and N, N', N'', N'''-tetrakis(2-hydroxyethyl)-1,4,8,12-tetraazacyclopentadecane (THEC-15)*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 230, p. 55-57, 1995.

58. MADEYSKY, C. M., Michael, J. P., Hancock, R. D., *N,N',N'',N'''-tetrakis(2-hydroxyethyl)cyclam, an N-Donor Macrocyclic with Rapid Metalation Reactions*, *Inorganic Chemistry*, v. 23, p. 1487-1489, 1984.
59. BUØEN, S., Dale, J., Groth, P., Krane, J., *1,4,7,10-tetrakis(2-hydroxyethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane: a Strong Cation Complexer*, *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, p. 1172-1174, 1982.
60. LUCKAY, R., Hancock, R. D., Cukrowski, I., Reibenspies, J. H., *Study of Protonation of 1,4,7-tris(2-hydroxyethyl)-1,4,7-triazacyclononane, and its Complexes with Metal Ions, by Crystallography, Polarography, Potentiometry, Molecular Mechanics and NMR*, *Inorganica Chimica Acta*, v. 246, p. 159-169, 1996.
61. BELLAMY, L. J., *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, v. 01, 3ed., p. 108, Chapman and Hall, London, 1975.
62. BELLAMY, L. J., *The Infrared Spectra of Complex Molecules – Advances in Infrared Group Frequencies*, v. 02, 3ed., Chapman and Hall, London, 1980.
63. BUENO, Willie A., *Manual de Espectroscopia Vibracional*, p. 210-259, McGraw-Hill, São Paulo, 1990.



## 8 ANEXO

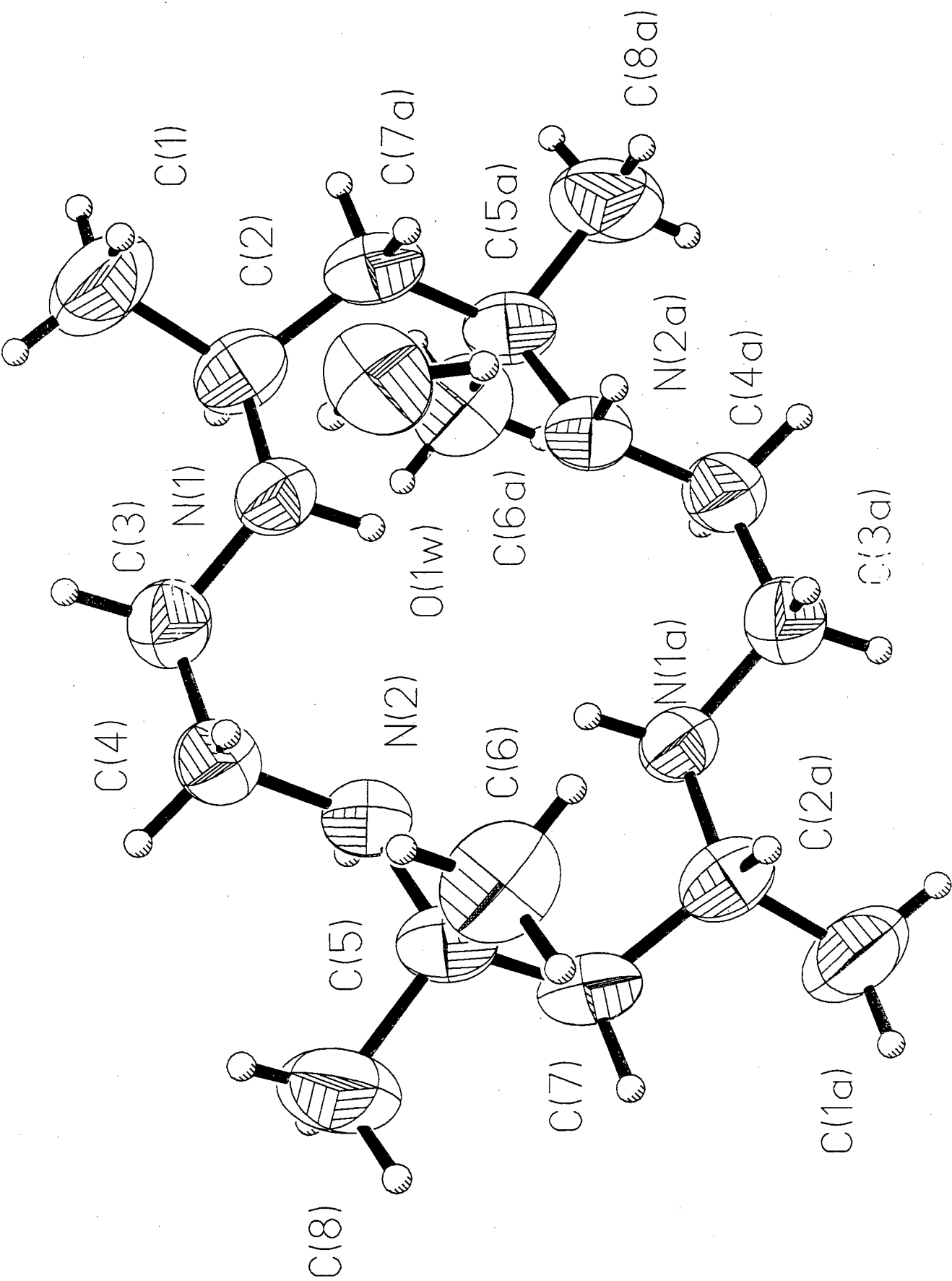


Table 1. Crystal data and structure refinement for ?.

Identification code	picol
Empirical formula	C <sub>8</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
Formula weight	160.26
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Tetragonal, I4(1)/a [no. 88]
Unit cell dimensions	a = 18.646(3) Å    alpha = 90 deg. b = 18.646(3) Å    beta = 90 deg. c = 12.011(3) Å    gamma = 90 deg.
Volume	4175.9(14) Å <sup>3</sup>
Calculated density	1.020 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.066 mm <sup>-1</sup>
$\rho(000)$	1440
Crystal size	0.40 x 0.45 x 0.50 mm
Theta range for data collection	2.97 to 25.00 deg.
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 22, -22 ≤ k ≤ 15, 0 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	3599 / 1826 [R(int) = 0.0449]
Completeness to 2theta = 25.00	47.1%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1826 / 0 / 115
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.145
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0446, wR2 = 0.0974
R indices (all data)	R1 = 0.1311, wR2 = 0.1533
Extinction coefficient	0.0042(6)
Largest diff. peak and hole	0.147 and -0.142 e.Å <sup>-3</sup>

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for ?.

---

N(1)-C(3)	1.459(3)
N(1)-C(2)	1.471(3)
N(2)-C(4)	1.453(4)
N(2)-C(5)	1.480(3)
C(1)-C(2)	1.526(4)
C(2)-C(7)#1	1.519(4)
C(3)-C(4)	1.511(4)
C(5)-C(8)	1.533(4)
C(5)-C(7)	1.535(4)
C(5)-C(6)	1.536(4)
C(7)-C(2)#1	1.519(4)

C(3)-N(1)-C(2)	113.8(2)
C(4)-N(2)-C(5)	116.5(2)
N(1)-C(2)-C(7)#1	110.9(2)
N(1)-C(2)-C(1)	109.3(3)
C(7)#1-C(2)-C(1)	110.3(3)
N(1)-C(3)-C(4)	111.0(2)
N(2)-C(4)-C(3)	110.5(2)
N(2)-C(5)-C(8)	111.6(3)
N(2)-C(5)-C(7)	107.8(2)
C(8)-C(5)-C(7)	108.1(2)
N(2)-C(5)-C(6)	108.7(2)
C(8)-C(5)-C(6)	109.8(3)
C(7)-C(5)-C(6)	110.7(3)
C(2)#1-C(7)-C(5)	118.8(2)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1, -y+1, -z

Table 6. Torsion angles [deg] for ?.

---

C(3)-N(1)-C(2)-C(7)#1	-163.7(2)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	74.4(3)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	176.3(2)
C(5)-N(2)-C(4)-C(3)	170.8(2)
N(1)-C(3)-C(4)-N(2)	-64.8(3)
C(4)-N(2)-C(5)-C(8)	57.7(3)
C(4)-N(2)-C(5)-C(7)	176.3(2)
C(4)-N(2)-C(5)-C(6)	-63.6(3)
N(2)-C(5)-C(7)-C(2)#1	71.2(3)
C(8)-C(5)-C(7)-C(2)#1	-168.0(3)
C(6)-C(5)-C(7)-C(2)#1	-47.7(4)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z

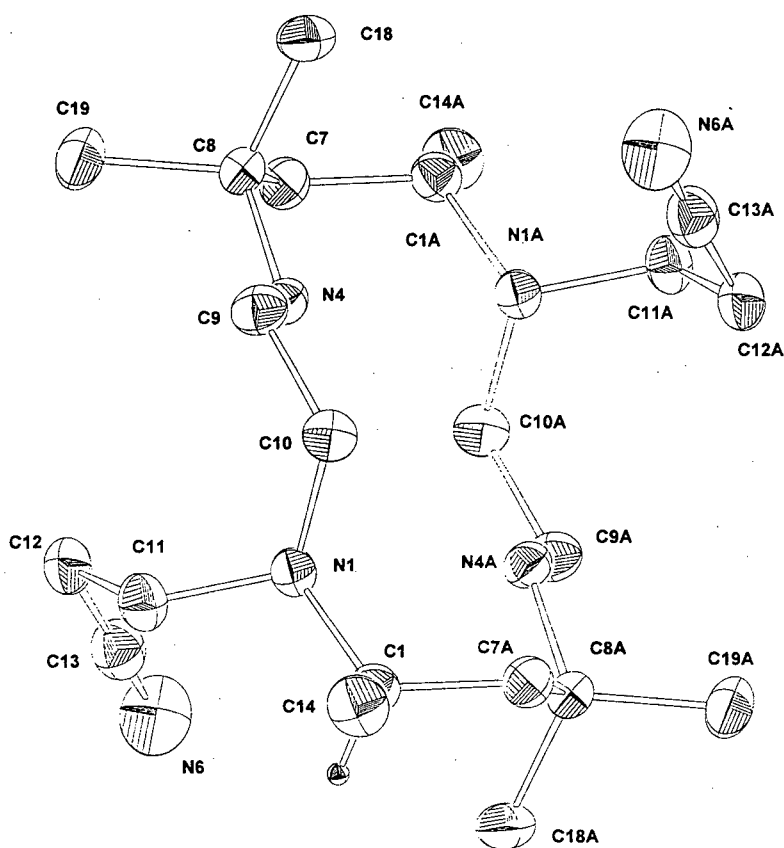


Table 1. Crystal data and structure refinement for NCCN.

Identification code	nccn
Empirical formula	C11 H21 N3
Molecular weight	195.31
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1 [no. 2]
Unit cell dimensions	a = 8.300(2) Å    alpha = 111.51(3) deg. b = 8.814(2) Å    beta = 115.07(3) deg. c = 9.755(2) Å    gamma = 93.61(3) deg.
Volume	580.9(2) Å <sup>3</sup>
Calculated density	1.117 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.068 mm <sup>-1</sup>
F(000)	216
Crystal size	0.56 x 0.46 x 0.36 mm
Theta range for data collection	2.56 to 26.97 deg.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -12 ≤ l ≤ 11
Reflections collected / unique	2675 / 2502 [R(int) = 0.0121]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2502 / 0 / 131
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.068
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.1126
R indices (all data)	R1 = 0.0557, wR2 = 0.1294
Extinction coefficient	0.232(14)
Largest diff. peak and hole	0.229 and -0.167 e.Å <sup>-3</sup>

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for NCCN.

---

N(1)-C(11)	1.4617(17)
N(1)-C(10)	1.4702(18)
N(1)-C(1)	1.4824(18)
N(4)-C(9)	1.4558(19)
N(4)-C(8)	1.4781(19)
N(6)-C(13)	1.133(2)
C(8)-C(19)	1.533(2)
C(8)-C(18)	1.538(2)
C(8)-C(7)	1.538(2)
C(1)-C(7)#1	1.529(2)
C(1)-C(14)	1.540(2)
C(10)-C(9)	1.522(2)
C(7)-C(1)#1	1.529(2)
C(11)-C(12)	1.531(2)
C(12)-C(13)	1.453(2)
C(11)-N(1)-C(10)	112.94(12)
C(11)-N(1)-C(1)	111.37(11)
C(10)-N(1)-C(1)	113.18(11)
C(9)-N(4)-C(8)	116.76(11)
N(4)-C(8)-C(19)	109.12(12)
N(4)-C(8)-C(18)	103.23(12)
C(19)-C(8)-C(18)	108.56(13)
N(4)-C(8)-C(7)	107.48(11)
C(19)-C(8)-C(7)	107.42(13)
C(18)-C(8)-C(7)	110.86(13)
N(1)-C(1)-C(7)#1	113.53(12)
N(1)-C(1)-C(14)	113.82(12)
C(7)#1-C(1)-C(14)	109.76(12)
N(1)-C(10)-C(9)	115.54(12)
N(4)-C(9)-C(10)	112.11(12)
C(1)#1-C(7)-C(8)	118.56(12)
N(1)-C(11)-C(12)	112.24(12)
C(13)-C(12)-C(11)	112.23(14)
N(6)-C(13)-C(12)	179.02(19)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+2,-z+1