

Fernando Molin

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES
CONTENDO A UNIDADE PIRIDILTETRAZOL E
ESTUDO DE COORDENAÇÃO COM Cu^{II}**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Química
Departamento de Química,
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Universidade Federal de Santa Catarina,
Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química,
Área de Concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Hugo Gallardo

Florianópolis

2003

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES CONTENDO A UNIDADE PIRIDILTETRAZOL E ESTUDO DE COORDENAÇÃO COM Cu^{II}

Dissertação apresentada por

Fernando Molin

Essa dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final para a obtenção do título de Mestre em Química.

Prof. Dr. Hugo Gallardo
Orientador

Prof. Dr. Faruk Nome
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ademir Neves
UFSC

Prof. Dr. Maria da Graça Nascimento
UFSC

Prof. Dr. Miguel Caro
UFSC

A mais alta das torres começa no solo.
(Provérbio chinês)

À minha Família, que sempre me apoiou e esteve comigo, mesmo estando
distante.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho somente foi possível com a ajuda e colaboração de algumas pessoas, que não podem deixar de ser citadas:

- Ao Prof. Dr. Hugo Gallardo, pela atenção e orientação, e acima de tudo pela amizade;
- Aos Prof. Drs. Ademir Neves e Bruno Spoganicz, por possibilitarem a infra-estrutura de seus laboratórios para algumas análises e pelas valiosas discussões e sugestões;
- Ao Prof. Dr. Adailton Bortoluzzi pela análise de difratometria de raios-X e Prof. Dr. Antonio Mangrich pela análise de espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica.
- Aos amigos do laboratório Leila, Raquel, Emerson, Fernando, Rodrigo e Gilmar;
- Aos amigos do Labinc Maurício, Rosely, Alessandra, Ademir dos Anjos, Peter, Rafael, Sandro, Annelise, pela paciência, atenção e colaboração nas análises de voltametria cíclica e espectroscopia eletrônica;
- Aos amigos Eliandra e Denise pela ajuda nas titulações potenciométricas;
- Aos meus amigos que desde a graduação permacem juntos, e permanecerão sempre, Anildo, Rusi, Eliandra, Andréia, Marcelo, Ivanise, Mora e Annelise;
- Aos amigos Sandro, André, Alexandre, pela força e amizade.
- A todos os professores e funcionários do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina;
- Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudo.
- A Deus!

SUMÁRIO

1.0 - INTRODUÇÃO.....	01
1.1 - A Química de Coordenação.....	03
1.2 - Os complexos Cisplatina.....	04
1.3 - A química do cobre.....	07
1.3.1 – Número de coordenação da espécie Cu(II).....	08
1.4 - O heteroaromático Piridina.....	09
1.5 - O heterociclo tetrazol.....	09
1.5.1 - Estrutura e estabilidade.....	09
1.5.2 - Atividade biológica de tetrazóis.....	11
1.5.3 - Síntese e propriedades do tetrazol.....	12
1.6 – O tetrazol na química de coordenação.....	15
1.7 – Um novo ligante piridiltetrazol.....	19
2.0 – OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
2.1 Objetivo Geral.....	22
3.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
3.1 - Síntese dos ligantes	23
3.2 - Síntese e caracterização dos complexos.....	42
3.2.1- Difractometria de raios X.....	43
3.2.2 - Espectroscopia UV-VIS.....	46
3.2.3 - Ressonância Paramagnética Eletrônica – RPE.....	47
3.2.4 - Eletroquímica – voltametria cíclica.....	50
3.2.5 - Titulação potenciométrica.....	54
4.0 - CONCLUSÕES e PERSPECTIVAS.....	56
4.1 – Conclusões.....	56
4.2 – Perspectivas.....	56
5.0 – PARTE EXPERIMENTAL.....	58
5.1 – Materiais.....	58
5.2 - Métodos e Instrumentação	58

5.2.1 - Espectroscopia de infravermelho.....	58
5.2.2 - Espectroscopia eletrônica.....	58
5.2.3 – Ressonância Magnética Nuclear.....	59
5.2.4 – Eletroquímica.....	59
5.2.5 - Titulação potenciométrica.....	59
5.2.6 – Temperatura de fusão.....	60
5.2.7 – Difratometria de Raios-X de Monocristais.....	60
5.2.8 – Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica – RPE.....	60
5.3 – Síntese dos ligantes.....	61
5.3.1 - Síntese do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina.....	61
5.3.2 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com 1,3 dibromopropano.....	61
5.3.3 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com 1,4 dibromobutano	62
5.3.4- Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com epicloridrina.....	64
5.3.5 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina por transferência de fase (TBAB).....	64
5.3.6 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina por transferência de fase em DCM (BTEAB).....	65
5.3.7 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina transferência de fase em tolueno (BTEAB).....	66
5.4 – Síntese do complexo.....	66
6.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
Apêndice.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Estrutura da <i>cis</i> -diamindicloroplatina(II).....	05
Figura 02: Estrutura da [diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)].....	05
Figura 03: Formas tautoméricas do tetrazol.....	10
Figura 04: Formas ressonantes do ânion tetrazolato.....	13
Figura 05: Estrutura cristalina do complexo obtida por Bronisz.....	16
Figura 06: Estrutura cristalina do complexo obtido por Koningsbruggen.....	16
Figura 07: Possível estrutura de complexos bisplatina com ligantes bispíridiltetrazol.....	21
Figura 08: Ligantes derivados do píridiltetrazol.....	23
Figura 09: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'-BPTP em CDCl_3 com referência interna TMS.....	27
Figura 10: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'-BPTP em CDCl_3	27
Figura 11: Espectro de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'-BPTP em CDCl_3 com referência interna TMS.....	28
Figura 12: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 2N,2N'-BPTP em CDCl_3	29
Figura 13: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTP em CDCl_3 com referência interna TMS.....	30
Figura 14: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'- BPTP em CDCl_3	30
Figura 15: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS.....	32
Figura 16: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'- BPTB em CDCl_3	33
Figura 17: Espectro de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS.....	34
Figura 18: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 2N,2N'- BPTB em CDCl_3	35
Figura 19: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS.....	36
Figura 20: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'- BPTB em CDCl_3	37
Figura 21: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N-CBTP em CDCl_3 com referência interna TMS.....	40
Figura 21: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N-CBTP em CDCl_3	

com referência interna TMS.....	42
Figura 22: ZORTEP do complexo de Cu ^{II}	43
Figura 23: Espectro UV-VIS do complexo de cobre ^{II}	47
Figura 24: modificação do momento angular de spin (m_s) frente a um campo magnético (H_0).....	48
Figura 25: Espectro de ressonância paramagnética eletrônica.....	50
Figura 26: Voltamograma cíclico do complexo em DMF.....	52
Figura 27: Estudo eletroquímico do complexo em solução aquosa variando-se pH.....	53
Figura 28: Curva de titulação potenciométrica para o complexo.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Média dos elementos encontrados no corpo humano de um adulto de 70kg.....	02
Tabela 02: Funções biológicas de alguns íons metálicos.....	03
Tabela 03: Estereoquímica para a espécie Cu(II).....	08
Tabela 04: Comprimentos de ligação (Å), calculados para o anel tetrazólico em suas duas formas tautoméricas.....	10
Tabela 05: Acidez comparativa de ácidos 5-ariltetrazóis e ácidos benzóicos em H ₂ O/EtOH 50%.....	11
Tabela 06: Deslocamento químico (δ, ppm) dos hidrogênios e carbonos da metila nos N-metiltetrazóis, em DMSO e referência interna TMS...	14
Tabela 07: Deslocamento químico do carbono por RMN – ¹³ C nos N-metiltetrazóis isoméricos em DMSO e referência interna TMS.....	14
Tabela 08: Dados espectroscópicos de RMN – ¹ H do ligante 1N,1N'-BPTB.....	32
Tabela 09: Dados espectroscópicos de RMN – ¹ H do ligante 2N,2N'-BPTB.....	34
Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN – ¹ H do ligante 1N,2N'-BPTB.....	36
Tabela 11: Principais comprimentos de ligação para o complexo.....	44
Tabela 12: Principais ângulos de ligação para o complexo.....	45
Tabela 13: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do complexo.....	45
Tabela 14: Coordenadas atômicas (x10 ⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (Å ² x10 ³) para o complexo de Cu ^{II} . U(eq)é definido como 1/3 do traço do tensor Uij ortogonalizado.....	73
Tabela 15: Coordenadas de hidrogênio (x10 ⁴) e parâmetros térmicos isotrópicos (Å ² x10 ³) para o complexo de Cu ^{II}	74

Tabela 16: Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo de Cu^{II} . O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}] \dots \dots \dots 75$

RESUMO

É apresentada no presente trabalho a síntese e caracterização (espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13) de novos ligantes derivados do piridiltetrazol com algumas variações estruturais e seu estudo de coordenação com Cu(II).

Um monocristal foi obtido e sua estrutura determinada por difratometria de raios-X, obtendo-se um complexo simétrico trinuclear de Cu(II) com geometria octaédrica distorcida.

Estudos de equilíbrio em solução orgânica e aquosa foram realizados como voltametria cíclica, UV-vis, ressonância paramagnética eletrônica e titulação potenciométrica para avaliar o comportamento químico do complexo em solução .

Essas análises mostraram que em pH abaixo de 4,00 a estrutura do complexo se mantém, embora os ligantes cloreto possam ser trocados por moléculas de solvente, e em pH acima de 4,5 o complexo trinuclear começa a formar espécies mono e/ou binucleares.

ABSTRACT

This work displays the synthesis and characterization (infrared spectroscopic, hydrogen nuclear magnetic resonance and carbon nuclear magnetic resonance) of new ligands pyridil-tetrazoyl derivates with some structural variety and it coordination study with Cu(II).

Crystal structures of complexes was determined by single crystal X-ray diffraction. Crystallographic studies reveal the central copper ion is six-co-ordinated. The co-ordination spheres of the terminal copper atoms are distorted square pyramidal.

The complex behavior in solution was studied in aquo and organic environment (cyclic voltametry, UV-Vis emission spectrum, EPR spectrum).

LISTA DE ABREVIATURAS

Bipy - bipyridina

BTEAB – brometo de benziltriethylamônio

DCM - diclorometano

DNA – ácido desoxiribonucleico

DMF – N,N-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

Dps – 2,6-diacetilpiridina bis(semicarbazona)

EDTA – ácido etilenodiamina

RPE – ressonância paramagnética eletrônica

I.V. – infravermelho

N.C – número de coordenação

NHE – eletrodo normal de hidrogênio

p.f. – ponto de fusão

RMN – ressonância magnética nuclear

TBAB – brometo de tetrabutylamônio

TBAPF₆ – hexafluorofostato de tetrabutylamônio

TCLM – transferência de carga ligante-metal

TCML – transferência de carga metal-ligante

TMS – tetrametilsilano

VC – voltametria cíclica

ϵ – coeficiente de absorvidade molar

λ - comprimento de onda (espectroscopia eletrônica)

1.0– INTRODUÇÃO

No início do século XIX a química era dividida em “química orgânica” a qual incluía apenas substâncias isoladas de organismos vivos, e a “química inorgânica” - da matéria morta. A distinção se tornou sem sentido, em 1828, quando Wöhler sintetizou a primeira molécula orgânica, a uréia, a partir do cianeto de amônio¹.

Nos últimos tempos a química orgânica é vista como a química dos compostos de carbono, especialmente os hidrocarbonetos e seus derivados, com a inclusão de determinados heteroátomos como nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Por outro lado, por um longo tempo a bioquímica clássica concentrou-se basicamente nos compostos orgânicos. Porém, com o aperfeiçoamento dos métodos analíticos, foi demonstrada a importância de um número de elementos inorgânicos nos processos bioquímicos, o que revelou a magnitude dos “produtos naturais inorgânicos”, como componente essencial dos organismos vivos¹.

Ainda em meados do século XIX, os estudos de Liebig a respeito do metabolismo dos nutrientes inorgânicos, especialmente o nitrogênio, fósforo e sais de potássio ocasionaram um notável desenvolvimento na agricultura. Com isso, esses estudos ganharam uma enorme importância prática. Entretanto o conhecimento teórico e analítico não foi suficiente para se obter informações detalhadas a respeito do mecanismo de ação desses elementos essenciais, alguns dos quais ocorrem apenas como elementos traço. Posteriormente, alguns compostos notáveis que incluíam elementos inorgânicos como a hemoglobina e a clorofila, o “pigmento da vida”, foram analisados e caracterizados, unindo as duas grandes áreas da química, a orgânica e a inorgânica.

A Tabela 01 ilustra a ocorrência de quantidades significativas de elementos essenciais e os ainda não comprovadamente essenciais encontrados no corpo humano¹.

Tabela 01: Média dos elementos encontrados no corpo humano de um adulto de 70kg.

<i>Elemento</i>	<i>Símbolo</i>	<i>Massa (g)</i>
Oxigênio	O	45500
Carbono	C	12600
Hidrogênio	H	7000
Nitrogênio	N	2100
Cálcio	Ca	1050
Fósforo	P	700
Enxofre	S	175
Potássio	K	140
Cloro	Cl	105
Sódio	Na	105
Magnésio	Mg	35
Ferro	Fe	4,2
Zinco	Zn	2,3
Silício	Si	1,4
Rubídio ^α	Rb	1,1
Flúor	F	0,8
Zircônio ^α	Zr	0,3
Bromo ^β	Br	0,2
Estrôncio ^α	Sr	0,14
Cobre	Cu	0,11
Alumínio ^α	Al	0,10
Chumbo	Pb	0,08
Antimônio ^α	Sb	0,07
Cádmio ^β	Cd	0,03
Estanho ^β	Sn	0,03
Iodo	I	0,03
Manganês	Mn	0,02
Vanádio ^β	V	0,02
Selênio	Se	0,02
Bário ^α	Ba	0,02
Arsênio ^β	As	0,01
Boro ^β	B	0,01
Níquel ^β	Ni	0,01
Cromo	Cr	0,005
Cobalto	Co	0,003
Molibdenio	Mo	<0,005
Lítio ^β	Li	0,002

^α Não-essencial. ^β não-comprovados essenciais

Com o surgimento da química bioinorgânica, uma disciplina de interface das áreas clássicas da química inorgânica e biologia, os elementos inorgânicos passaram a ser mais amplamente estudados. Embora a biologia esteja geralmente associada à química orgânica, os elementos inorgânicos desempenham um papel essencial no mecanismo da vida². A Tabela 02 lista alguns elementos inorgânicos e suas funções biológicas².

Tabela 02: Funções biológicas de alguns íons metálicos.

<i>Metal</i>	<i>Função</i>
Sódio	Transporte de elétrons; balanço osmótico
Potássio	Transporte de elétrons; balanço osmótico
Vanádio	Fixação de nitrogênio; oxidase
Tungstênio	Desidrogenase
Manganês	Fotossíntese; oxidase; estrutural
Ferro	Oxidase; transporte e estoque de oxigênio; transferência de elétrons; fixação de nitrogênio
Cobalto	Oxidase; transferência de grupos alquílicos
Níquel	Hidrogenase; hidrolase
Cobre	Oxidase; transporte de oxigênio; transferência de elétrons
Zinco	Função estrutural; hidrolase

1.1– A Química de Coordenação

As investigações fundamentais da química de coordenação foram efetuadas entre 1875 e 1915 pelo químico dinamarquês S. M. Jorgensen (1837 - 1914) e pelo suíço Alfred Werner (1866 - 1919)³. Ao iniciarem os estudos, a natureza dos compostos de coordenação constituía gigantesco quebra-cabeça e não era possível acomodar as idéias de valência e estrutura. Jorgensen e Werner

prepararam milhares de novos compostos, tentando descobrir regularidades e relações que sugerissem respostas para essa nova área da química inorgânica³.

Werner (Prêmio Nobel em 1913), terminou por desenvolver o conceito de ligantes em torno de um íon metálico central – o conceito de um complexo de coordenação – e demonstrou a estrutura geométrica de muitos deles. Essas deduções baseavam-se no estudo de isômeros. Os ligantes foram conceituados como moléculas ou íons com pelo menos um par de elétrons capaz de ser doado à um centro metálico³, que também podem ser chamados de base de Lewis, e deste modo, os metais são considerados ácidos de Lewis, capazes de agir como receptores de elétrons π . Deste modo, a química de coordenação está preocupada com o comportamento dos cátions e seus ligantes.

A principal justificativa da inclusão de muitas substâncias no grupo dos compostos de coordenação está na possibilidade de descrever-lhes a química em termos de uma espécie catiônica central M^+ , em torno da qual se podem colocar diversos ligantes em combinações praticamente ilimitadas³, com as mais variadas aplicações nos campos tecnológico e da bioquímica.

Vários compostos de coordenação têm sido informados na literatura com as mais variadas aplicabilidades. Um exemplo notável e interessante são os compostos cisplatina, amplamente usados na atualidade no tratamento de câncer.

1.2 – Os complexos Cisplatina

A utilização de quimioterapia no tratamento do câncer tem sido objeto de estudos nas últimas quatro décadas⁴. Apesar disso, o envolvimento de compostos inorgânicos, principalmente aqueles contendo metais, foi muito limitado até a demonstração por Rosenberg e colaboradores no final dos anos 60^{4,5}. Ao estudar a ação do campo elétrico alternado em uma colônia de bactérias *Escherichia coli*, Rosenberg observou que as bactérias eram inibidas na divisão celular e como consequência somente cresciam, formando no final do processo enormes filamentos. Com a persistência do seu crescimento depois de interrompida a corrente elétrica, tornou-se possível localizar o verdadeiro agente inibidor, o

complexo *cis*-diamindicloroplatina(II), popularmente conhecido por cisplatina (figura 01), que se formava eletroliticamente pela reação da platina despreendida dos eletrodos e o cloreto de amônio presente no meio nutriente⁴.

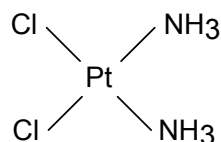


Figura 01: Estrutura da *cis*-diamindicloroplatina(II).

O sucesso na clínica da *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] inicialmente em pacientes terminais⁶ e posteriormente em tumores localizados, como nos casos de câncer testicular⁷ e ovariano⁸, bem como o desenvolvimento de procedimentos clínicos que diminuem a toxicidade renal⁹, tem revertido a resistência inicial e renovado o interesse na química deste composto e outros estreitamente relacionados¹⁰.

Apesar do intenso trabalho desenvolvido ao longo destes anos¹¹, somente alguns poucos análogos têm avançado até os testes clínicos. Um exemplo é o [diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)], denominado carboplatina¹² (Figura 02), que recebeu aprovação para comercialização.

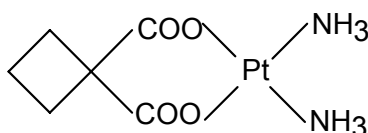


Figura 02: Estrutura da [diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)].

Por outro lado, trabalhos de determinação estrutural dos adutos formados entre complexos de platina e oligonucleotídeos¹³ tem aumentado o entendimento do seu mecanismo de ação e aberto novos caminhos de pesquisa na área. Assim, o empirismo que predominou nos primeiros momentos vem sendo paulatinamente substituído por sínteses direcionadas para compostos de platina contendo ligantes que, pelo menos teoricamente, apresentem características que aumentem sua

afinidade pelo DNA que é o principal sítio de interação desses complexos no meio biológico¹⁴.

Para se conseguir um protótipo genérico de uma droga virtual contra o câncer, é preciso estar atento ao comportamento usual dos complexos para as reações de substituições, de equilíbrio hidrolítico, oxireduções, etc. Desta forma, os ligantes devem fornecer ao complexo características biológicas de resistência a decomposição neste meio, de permeabilidade lípide e celular¹⁵.

Entre os complexos de platina biologicamente ativos são predominantes os do tipo *cis*-X₂L₂Pt, onde o estado de oxidação formal da platina é o +2. Nestes complexos, os ligantes substituíveis X são restritos àqueles que apresentam uma labilidade moderada (p.ex. cloretos e dicarboxilatos). Caso contrário, serão intensificadas as reações rápidas de hidrólise e/ou reações com outros centros metabólicos, que diminuirão a atividade do complexo. Dentro desta ótica, os complexos tendem à inatividade quando os ligantes X são NO₃⁻ e H₂O (lábeis), ou NO₂⁻ e CN⁻ (inertes). Com relação aos ligantes L, eles arcam com a responsabilidade de manter a identidade do fragmento [L₂Pt²⁺] durante o trajeto corporal e na ancoragem com os nucleófilos das células neoplásicas¹⁵. Portanto, não podem se dissociar do centro metálico e por isso são ligantes tipicamente inertes, como as aminas¹⁵.

Os complexos neutros apresentam uma eficácia terapêutica superior aos iônicos, dada a pequena solubilidade que dificulta sua eliminação do corpo humano, havendo por conseguinte, maior probabilidade de alcançar o alvo carcinogênico¹⁵.

Quanto a atividade citostática de alguns complexos de Pt(IV), ela está associada provavelmente a redução da platina pelo sistema biológico em produtos ativos de Pt(II)¹⁵.

Outra linha é delineada pelos compostos binucleares de platina, denominados de bisplatina¹⁶, que tem apresentado bons resultados de ação antitumoral e parecem atuar por um mecanismo diferente dos complexos monoméricos¹⁷. Estes complexos consistem de duas unidades [Pt(amina)_n]²⁺ ligadas através de uma diamina com cadeia carbônica de comprimento variável.

Outros tipos de complexos dinucleares de platina têm sido sintetizados¹⁸, apresentando resultados adequados.

Assim, esta área da química bioinorgânica, embora esteja se desenvolvendo rapidamente, apresenta-se ainda como um campo largamente inexplorado e com perspectivas de grande crescimento.

O presente trabalho tem como interesse sintetizar ligantes apropriados que possam coordenar com a platina em configuração *cis* formando complexos binucleares de platina +2 ou espécies monoméricas de cisplatina. Para isso, o Cu(II) será empregado como metal de transição para possibilitar estudos de forma de coordenação dos ligantes sintetizados, por apresentar carga formal igual ao íon Pt(II) e uma geometria quadrado planar.

1.3 - A química do cobre

O cobre é um metal de transição moderadamente abundante, sendo o vigésimo quinto elemento presente em peso (68ppm), na crosta terrestre. O nome *cobre* e o símbolo *Cu* são derivados da expressão "*aes cyprium*" (mais tarde Cuprum), em virtude de sua obtenção pelo romano Cyprus. O cobre é utilizado nos mais variados processos industriais, na obtenção de ligas, e tem notável importância biológica, como agente de transporte de oxigênio em invertebrados, na fotossíntese e como centro-ativo de certas proteínas e enzimas¹⁹.

É um elemento da primeira série de transição, de número atômico 29, que ocorre nos estados de oxidação +1, +2 e +3. Os estados de oxidação mais importantes no meio biológico são os +1 e +2. O estado +1 apresenta configuração $[Ar]3d^{10}$, tendo os orbitais *eg* e *t_{2g}* completos. Portanto a grande maioria dos complexos de cobre(I) é diamagnética e a ausência de transições d-d implica em compostos incolores. No estado de oxidação +2 a configuração $[Ar]3d^9$ apresenta os orbitais *t_{2g}* completos, enquanto os orbitais *eg* estão semipreenchidos, o que faz que seus compostos sejam paramagnéticos e coloridos. O estado +2 é o mais estável e importante do metal. Geralmente os complexos de cobre(II) apresentam distorções em suas geometrias em virtude do

efeito Jahn-Teller²⁰, o que é de extrema importância no entendimento das suas coordenações¹⁹.

1.3.1 – Número de coordenação da espécie Cu(II)

Para o cátion bivalente, número de coordenação (NC) 2 é extremamente raro e NC 3 não foi ainda observado. NC 4 não é tão comum como poderia se esperar, pois há a possibilidade de moléculas de solvente ocuparem o orbital d_{z^2} . Coordenações que envolvem NC 5 são comuns porém tendem a um arranjo piramidal quadrado em detrimento do piramidal trigonal. Uma exceção é o íon pentaclorocuprato(II). Quando houver disposição piramidal quadrada o quinto ligante estará bastante afastado da sua base, impelindo o íon cobre de formar uma sexta ligação, seja metal-metal ou metal-ligante, e origina-se um ambiente octaédrico distorcido, o mais comum para NC 6²¹.

Geometrias que envolvem NC's maiores que 6 não são raras, todavia não são comuns. Chen e Mak apresentam três complexos contendo NC 8²¹.

A seguir é mostrado para a espécie cobre(II) suas estereoquímicas preferenciais de acordo com o número de coordenação²² (Tabela 03):

Tabela 03: Estereoquímica para a espécie Cu(II).

<i>NC</i>	<i>Geometria</i>	<i>Exemplos</i>
3	Trigonal planar	$\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2\text{Br}_2$
4	Tetraédrico (distorcido)	$\text{Cs}_2[\text{CuCl}_4]$
4	Planar	$[\text{Cu}(\text{py})_4]^{2+}$
6	Octaédrico distorcido	K_2CuF_4 , $\text{K}_2[\text{Cu}(\text{EDTA})]$
5	Bipirâmide trigonal	$[\text{Cu}(\text{bipy})_2]^+$
5	Pirâmide quadrada	$[\text{Cu}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$
6	Octaédrico	$\text{K}_2\text{Pb}[\text{Cu}(\text{NO}_2)_6]$
7	Bipirâmide pentagonal	$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{dps})^{2+}$
8	Dodecaedro distorcido	$\text{Ca}[\text{Cu}(\text{CO}_2\text{Me})_4].6\text{H}_2\text{O}$

Observa-se desta forma que o cobre(II) exibe uma formidável capacidade de adaptação de seus orbitais d. Isso permite que sua geometria seja moldada pelo ligante ou pelo ambiente em que se encontra. Outros metais como o Pd(II) preservam sua identidade em detrimento do ligante²¹.

1.4 - O heteroaromático Piridina

Os heterocíclicos são compostos cíclicos que apresentam um heteroátomo na sua estrutura. Estes compostos têm ampla aplicação, sendo predominante nas áreas da agricultura, veterinária, farmacologia e bioquímica²³.

O heterociclo piridina é um dos mais comuns, tendo um átomo de nitrogênio no anel, com fórmula molecular C_5H_5N . A presença do heteroátomo provoca uma leve distorção na geometria hexagonal do sistema cíclico, visto que o comprimento da ligação carbono-nitrogênio é menor que a ligação carbono-carbono^{24,25}.

Analisando os seis orbitais atômicos que constituem o sistema π do anel piridina, observa-se que é isoeletrônico ao do benzeno. A estrutura apresenta cinco átomos de carbono com hibridização sp^2 , nos quais estão ligados cinco átomos de hidrogênio. A piridina apresenta em sua estrutura um átomo de nitrogênio com hibridização sp^2 , que possui um par de elétrons isolado no plano do anel e que não está envolvido no sistema aromático. O par de elétrons isolado é responsável pelas propriedades básicas da piridina ($pK_a = 8,6$ para o íon piridínio), e forma sais de piridínio estáveis na presença de ácidos. O átomo de nitrogênio pode agir como nucleófilo, sofrendo alquilação^{24,25}.

1.5 - O heterociclo tetrazol

1.5.1 - Estrutura e estabilidade

O anel tetrazol é um sistema aromático do tipo 6π -azapirrol, que pode existir em suas duas formas tautoméricas em equilíbrio²⁶ I e II:

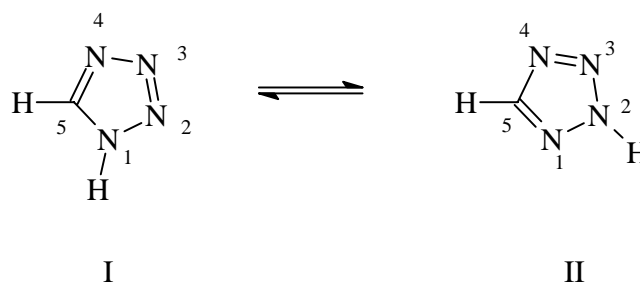


Figura 03: Formas tautoméricas do tetrazol

Cada forma tautomérica apresenta cinco orbitais atômicos que constituem o sistema π do anel tetrazólico, três átomos de nitrogênio têm um par de elétrons isolados em um orbital de hibridização do tipo sp^2 , e o quarto nitrogênio apresenta o par de elétrons localizado num orbital “ p ” e faz parte do sistema π aromático.

Para o anel tetrazol, dois dos seis elétrons π requeridos para a regra de Hückel são provenientes de um “par de elétrons” de um dos nitrogênios, enquanto os outros quatro elétrons π provém dos outros quatro átomos no anel aromático²⁷.

Comprimentos de ligação calculados por métodos semi-empíricos fornecem os seguintes dados²⁸ (Tabela 04):

Tabela 04: Comprimentos de ligação (Å), calculados para o anel tetrazólico em suas duas formas tautoméricas.

<i>Ligação</i>	<i>(I)*</i>	<i>(II)*</i>
1-2	1,397 ou 1,372	1,324 ou 1,312
2-3	1,252 ou 1,257	1,284 ou 1,295
3-4	1,359 ou 1,356	1,351 ou 1,341
4-5	1,287 ou 1,291	1,310 ou 1,320
1-5	1,408 ou 1,396	1,344 ou 1,337

* Valores em dependência dos métodos utilizados para as estimativas das várias integrais envolvidas nos cálculos matemáticos

1.5.2 - Atividade biológica de tetrazóis

Grande parte de derivados de tetrazóis apresenta atividade biológica. O dinâmico desenvolvimento da química do tetrazol nos últimos 20 anos pode ser atribuído as suas amplas aplicações na medicina, bioquímica, agricultura, explosivos, entre outros²⁷.

Estudos de atividade biológica de tetrazóis 5-substituídos são baseados em duas propriedades desses compostos :

- (I) O anel tetrazólico (-CN₄H) representa o análogo formal nitrogenado do grupo carboxílico (-CO₂H) incorporando o comportamento ácido característico;
- (II) Em geral, o anel tetrazólico apresenta maior estabilidade no sistema metabólico comparado ao similar ácido carboxílico²⁹.

Geralmente, 5-ariltetrazóis são ácidos sensivelmente mais fortes que seus benzóicos relacionados, fato devido ao incremento na estabilização de ressonância do ânion tetrazolato e a uma maior solvatação deste em relação ao íon carboxilato³⁰. (Tabela 05):

Tabela 05: Acidez comparativa de ácidos 5-ariltetrazóis e ácidos benzóicos em H₂O/EtOH 50%

<i>Substituente X</i>	<i>Ácido tetrazólico $K_a \times 10^5$</i>	<i>Ácido benzóico $K_a \times 10^5$</i>
H	1,05	0,178
<i>p</i> -Me	0,67	0,115
<i>p</i> -OMe	0,56	0,085
<i>p</i> -Br	2,06	0,447
<i>p</i> -NO ₂	20,20	2,95

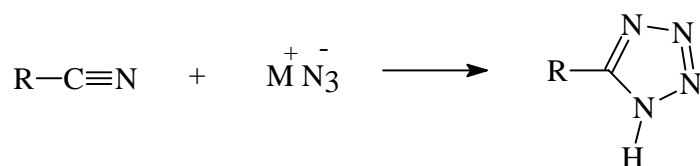
Com isso, a atividade biológica observada em vários ácidos carboxílicos substituídos pode ser esperada também em seu correspondente tetrazol substituído, com maior duração da atividade. Os tetrazóis apresentam atividade

similar aos seus análogos ácidos carboxílicos sendo observadas atividade anti-inflamatória, antibiótica, antialérgica, anti-hipertensiva e no combate ao colesterol²⁹.

Holland^{29,31} na década de 60 comparou a atividade de uma série de 5-(3-piridiltetrazóis) com seus correspondentes ácidos nicotínicos. Os compostos tetrazólicos apresentaram atividade semelhante aos análogos ácidos nicotínicos no abaixamento dos níveis de ácidos graxos livres e colesterol, e apresentaram um aumento considerável no período de atividade.

1.5.3 - Síntese e propriedades do tetrazol

A rota mais intensamente utilizada para preparação de tetrazóis 5-substituídos é a reação de adição 1,3-dipolar do ânion azoteto (N_3^-) a nitrilas, descrita no Esquema 01.



Esquema 01: Representação geral da reação de formação do tetrazol.

A reação é sensível à natureza do cátion (M^+), desenvolve-se satisfatoriamente em solventes polares apróticos, como N,N-dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, e com grupos (-R) retiradores de elétrons.

O mecanismo proposto por Finnegan e colaboradores³², em 1958, fundamenta-se no ataque nucleofílico do íon azoteto sobre o carbono do grupo nitrila, formando o intermediário iminoazida, o qual cicliza em etapa subsequente ao anel tetrazólico.

O íon azoteto é representado por um sistema de elétrons π deslocalizados. Os sais azoteto de metais alcalinos são estáveis, sendo possível usá-los em laboratório. É importante ressaltar a elevada toxicidade do azoteto de sódio, com

máxima concentração tolerada de $0,2\text{mg}/\text{m}^3$ no ar, que comparada com a toxicidade do cianeto de potássio ($5\text{mg}/\text{m}^3$) é bastante elevada³³.

Mais recentemente, Sharpless e Demko³⁴ descreveram um eficiente processo de transformação de nitrilas em tetrazóis em água, usando azida de sódio e um sal de zinco.

Os tetrazolatos III e IV (Figura 04), constituem as espécies aniônicas do sistema tetrazólico e possuem elevado caráter nucleofílico.

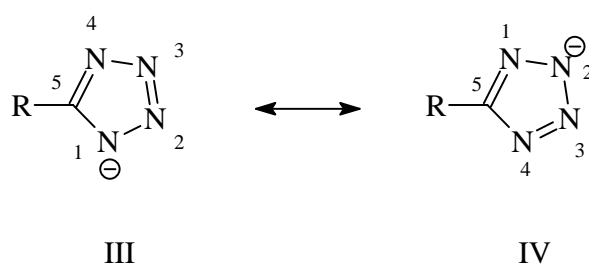
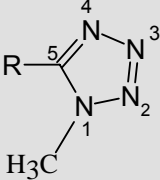
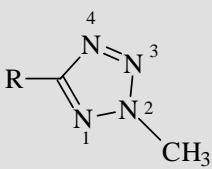


Figura 04: Formas ressonantes do ânion tetrazolato.

O caráter nucleofílico de tais íons tem sido extensamente estudado em reações de alquilação, principalmente com haletos de alquila. Seus produtos são misturas dos isômeros alquilados em N1 e N2, de proporções relativamente dependentes das condições reacionais, da influência do substituinte da posição 5 do anel e da estrutura do agente alquilante³⁵. Certamente uma reação de alquilação do tipo S_N2 depende fortemente de requerimentos estéricos e eletrônicos, tanto do agente alquilante como do nucleófilo.

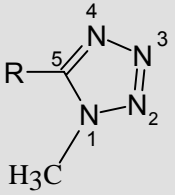
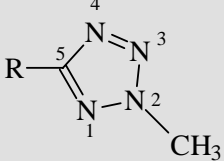
A presença da mistura de regioisômeros pode ser identificada e caracterizada por espectroscopia de RMN – ^1H e RMN - ^{13}C , onde o deslocamento químico é diferenciado para os compostos isoméricos. Os hidrogênios metilênicos ligados ao N1 estão mais blindados, cerca de 0,15 a 0,35ppm, em relação aos seus correspondentes N2. O átomo de carbono ligado ao N1 também está mais blindado, cerca de 5,0 a 10,0ppm em relação ao seu correspondente ligado em N2 (Tabela 06)^{26,36}.

Tabela 06: Deslocamento químico (δ , ppm) dos hidrogênios e carbonos da metila nos N-metiltetrazóis, em DMSO e referência interna TMS.

Substituinte R				
	1H	^{13}C	1H	^{13}C
Cl	4,24	34,11	4,52	39 - 41
4'-ClC ₆ H ₄	4,20	35,10	4,40	39,70
2',6'-Cl ₂ C ₆ H ₃	3,98	33,70	4,52	39,90
H	4,27	33,70	4,46	38,80
Me	4,10	33,15	4,30	39 - 41
NH ₂	3,82	31,40	4,16	39 - 41

Pode-se observar também a distinção dos valores entre as formas isoméricas N1R e N2R para o átomo de carbono 5 de compostos tetrazólicos conhecidos³⁶, como mostrado na Tabela 07:

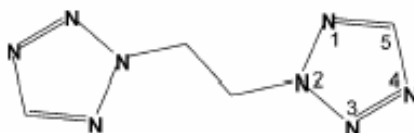
Tabela 07: Deslocamento químico do carbono por RMN – ^{13}C nos N-metiltetrazóis isoméricos em DMSO e referência interna TMS.

Substituinte R		
	δ (ppm)	δ (ppm)
p-CH ₃ C ₆ H ₄	154,1	164,3
C ₆ H ₅	154,2	164,2
p-ClC ₆ H ₄	153,1	163,3
p-NO ₂ C ₆ H ₄	152,7	162,5

1.6 – O tetrazol na química de coordenação

Poucos exemplos na literatura são informados a respeito da química de coordenação no anel tetrazol. Porém, esses estudos estruturais demonstram que o tetrazol e seus derivados possuem uma rica variedade no modo de coordenação.

Alguns trabalhos de tetrazóis tem sido explorados, usando ligantes do tipo bistetrazóis 2-substituídos^{37,39}, conforme Esquema 02:



Esquema 02: Exemplo de ligante derivado do tetrazol 2-substituído.

Este ligante foi estudado em complexos de $Zn(II)$ ³⁸ e $Cu(II)$ ³⁷, onde obtiveram estrutura cristalina, mostrando que é capaz de formar complexos poliméricos com alguns centros metálicos.

O complexo polimérico do ligante 1,2-bis(tetrazol-1-il)etano (Esquema 02) com o metal $Zn(II)$ foi preparado por Bronisz³⁸, e a estrutura de difratometria de raios-X mostra a preferência no modo de coordenação deste ligante, conforme Figura 05.

O complexo foi preparado a partir do sal $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, usando-se três equivalentes do ligante. A estrutura mostra um ligante bidentado capaz de formar complexos poliméricos, onde cada anel tetrazol faz uma ligação covalente, coordenado pelo N4 ao centro metálico.

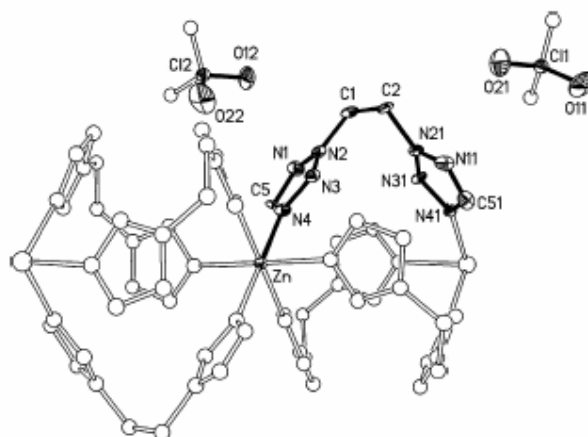


Figura 05: Estrutura cristalina do complexo $\{[Zn(1,2\text{-di}(1,2,3,4\text{-tetrazol-2-yl)etano})_3](ClO_4)_2\}$ obtida por Bronisz.

O mesmo ligante foi estudado por Petra J. van Koningsbruggen³⁷ em complexos de Cu(II), obtendo-se uma estrutura polimérica, com um centro octaédrico distorcido de Cu(II), conforme mostra a Figura 06.

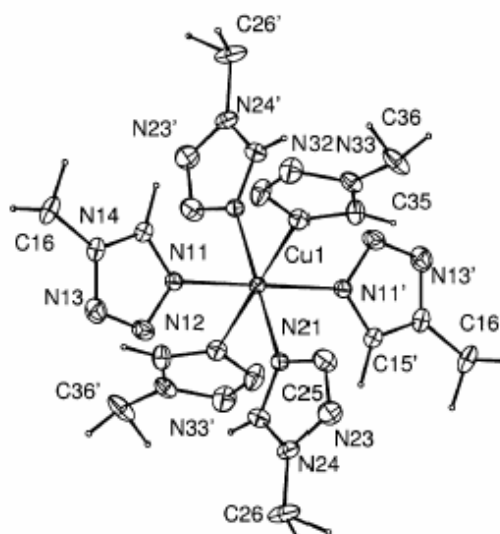
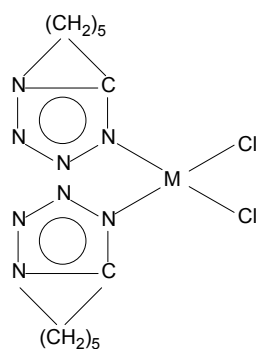


Figura 06: Estrutura cristalina do complexo $\{Cu[1,2\text{-bis}(\text{tetrazol-1-yl)etano}]_3\}(ClO_4)_2$ obtido por Koningsbruggen.

Sistemas derivados do tetrazol com grupos 1,5-substituintes cíclicos foram estudados em compostos de coordenação com os metais Pd(II) e Pt(II)³⁹. Usando

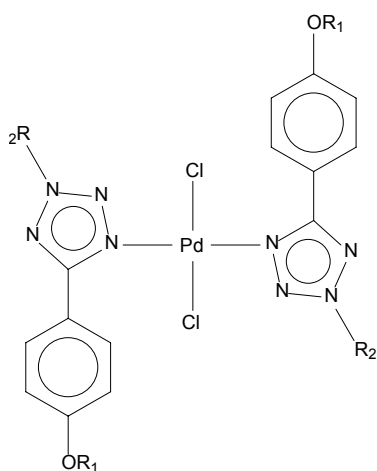
como ligante o pentametileno-tetrazol, Pneumatikakis³⁹ obteve complexos monoméricos, onde o ligante apresentou comportamento monodentado, formando complexos quadrado planares com ligantes lábeis do tipo cloretos em configuração *cis* aos ligantes, como é mostrado no Esquema 03:



M = Pd(II) ou Pt(II).

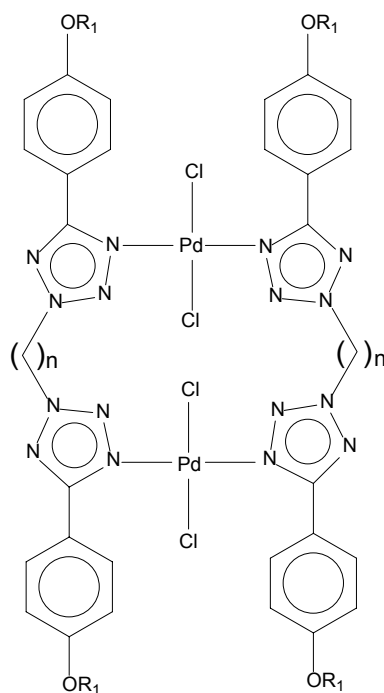
Esquema 03: Complexo mononuclear obtido por Pneumatikakis.

Sistemas do tipo feniltetrazol também são encontrados na literatura em estudos de complexos mono e binucleares de Pd(II)⁴⁰, com aplicações em cristais líquidos metalomesógenos, como é observado nos Esquemas 04 e 05:



Esquema 04: Complexo mononuclear de Pd(II) descrito por Gallardo e colaboradores.

De acordo com sua descrição, os grupos R_1 são cadeias alquílicas contendo cinco e quatorze carbonos e R_2 cadeias alifáticas contendo oito e quatorze carbonos.



Esquema 05: Complexo binuclear de Pd(II) descrito por Gallardo e colaboradores.

Neste complexo binuclear de Pd(II) derivado do feniltetrazol (Esquema 05) os grupos espaçadores entre os dois grupos feniltetrazóis são cadeias alifáticas com 2, 6 e 10 átomos de carbono⁴⁰.

Esses complexos com ligantes tetrazol 2,5-substituído mostram a preferência do tetrazol por coordenar com metais de transição pelo seu nitrogênio N1.

1.7 – Um novo ligante piridiltetrazol

O desenho de novos ligantes apropriados para formar complexos bisplatina constitui-se em um desafio aos químicos orgânicos sintéticos.

Esses ligantes devem oferecer características que aumentem a afinidade dos complexos pelo DNA, além de fornecer resistência à decomposição no meio biológico, mantendo a identidade do complexo $[\text{Pt}(\text{amina})_n]_2^{2+}$ pelo trajeto fisiológico.

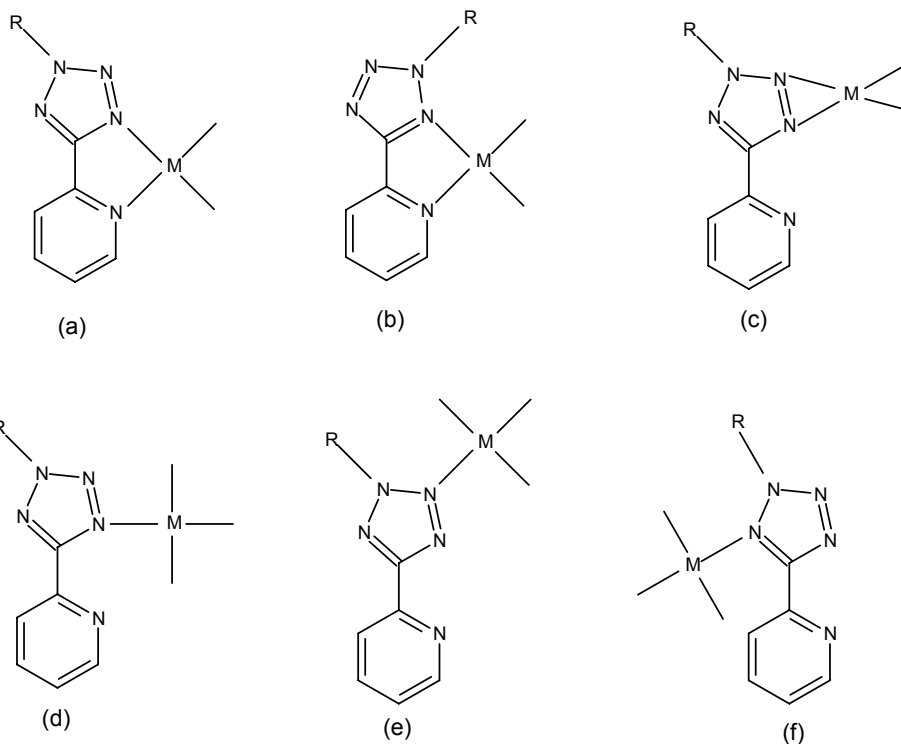
Neste sentido, ligantes derivados do anel tetrazol apresentam importante estabilidade no sistema metabólico, além de fornecer quatro elétrons N-doadores com várias possibilidades de coordenação.

Desta forma, a intenção em sintetizar ligantes derivados do piridiltetrazol, particularmente os bispiridiltetrazóis e seu estudo de complexação com metais de transição podem fornecer dados significativos para maiores informações dos mais variados e pouco explorados modos de coordenação deste sistema, visto que este apresenta grande importância nos campos tecnológico e na bioquímica, podendo servir como um ligante multinucleante adequado para obter complexos binucleares de cisplatina.

Em princípio, para sistemas derivados do piridiltetrazóis, cada um dos três átomos de nitrogênio do anel tetrazol é capaz de agir como um doador de elétrons π . O nitrogênio da piridina pode também funcionar como uma base de Lewis, visto que seu par eletrônico não está envolvido no sistema aromático.

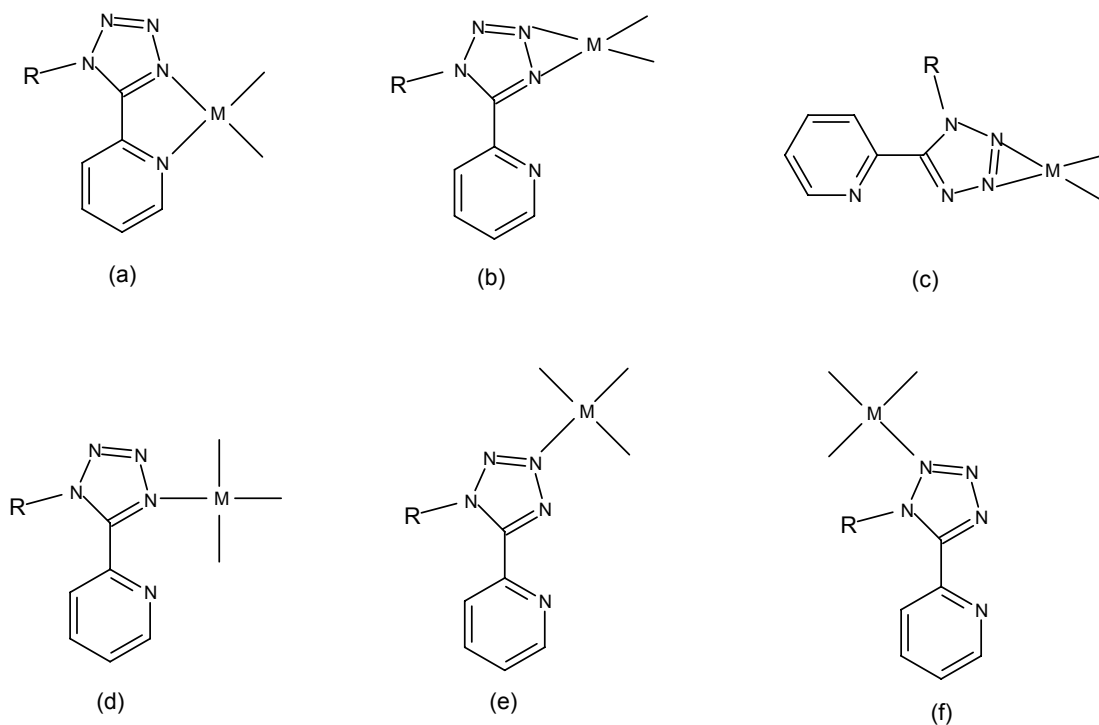
Como pode ser observado, os ligantes derivados do piridiltetrazol devem oferecer uma grande variedade de modos de coordenação com metais de transição.

Para os piridiltetrazóis 2,5-substituídos (Esquema 06), o metal de transição pode ocupar teoricamente qualquer uma das posições demonstradas. Coordenação do tipo (d) são encontradas em complexos derivados do feniltetrazol e 1,2-bis(tetrazol-1-il)etano. Complexos do tipo (c) não devem ser termodinamicamente favorecidos por formarem anel de apenas três membros.



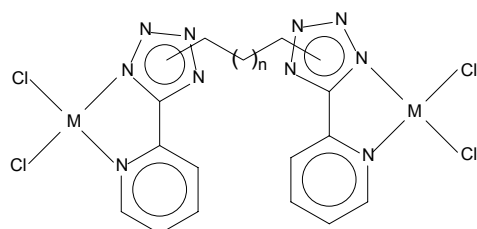
Esquema 06: Representação de possíveis modos de coordenação de piridiltetrazóis 2,5-substituídos.

Para os piridiltetrazóis 1,5-substituídos (Esquema 07), várias possibilidades de coordenação também podem ser sugeridas. Provavelmente, coordenação do tipo (b) e (c) não serão favorecidas por formarem anéis de três membros, sendo energeticamente desfavoráveis. A coordenação dos tipos (d), (e) e (f) deve levar em consideração o efeito espacial do grupo R.



Esquema 07: Representação de possíveis modos de coordenação de piridiltetrazóis 1,5-substituídos.

Desta forma, pode-se esperar um comportamento adequado dos ligantes bispiridiltetrazóis quando submetidos a complexação com metais de transição, em especial a Pt(II), formando complexos binucleares cisplatina, como mostra a Figura 07. O grupo espaçador alifático contribui para um controle estereoquímico dos complexos a serem formados.



$n = 1 \text{ e } 2$

$M = \text{Pt(II)}$

Figura 07: Provável estrutura de complexos bisplatina com ligantes bispiridiltetrazol.

2.0 – OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Síntese de ligantes contendo a unidade piridiltetrazol, modelos para compostos bisplatina, e seus estudos de coordenação com Cu(II).

2.2 Objetivos específicos:

- Síntese de ligantes bispíridiltetrazóis com variações estruturais, como a substituição nos nitrogênios N1 e N2 do anel tetrazol e variação no grupo espaçador entre as duas unidades piridiltetrazol, com interesse em aplicações em compostos antitumorais, análogos da cisplatina;
- Estudo do modo de coordenação dos ligantes bispíridiltetrazóis com o metal Cu(II);
- Estudo das propriedades dos complexos de Cu(II) em solução.

3.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para facilitar a discussão dos resultados obtidos elas serão separadas em duas partes:

- Síntese dos ligantes contendo a unidade piridiltetrazol;
- Síntese dos complexos de Cu^{II}.

A discussão dos resultados abrange a síntese e caracterização dos compostos.

3.1 - Síntese dos ligantes

Uma série de ligantes bispiridiltetrazóis foi sintetizada e caracterizada. Os heterociclos tetrazol e piridina têm grande importância na química de coordenação, diversos complexos metálicos têm sido informados na literatura com as mais variadas aplicações. Os ligantes aqui apresentados, Figura 08, bispiridiltetrazóis, apresentam oito átomos N-doadores, dois N-piridil e seis N-tetrazoil, fornecendo uma vasta gama de modos de coordenação, com variadas estereoquímicas.

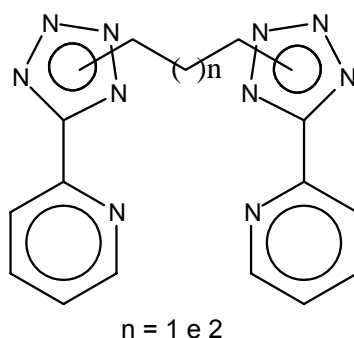
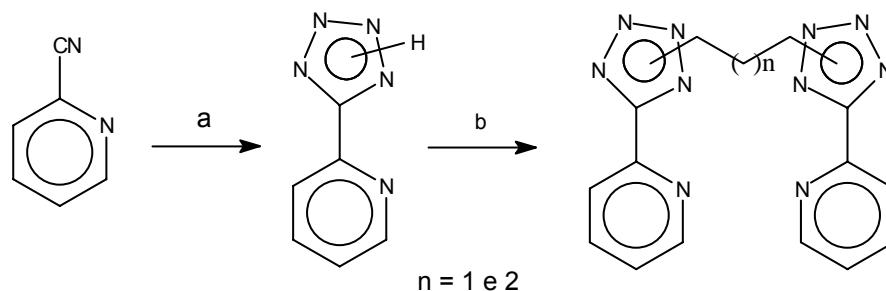


Figura 08: Ligantes derivados do piridiltetrazol.

Algumas modificações estruturais nos ligantes sintetizados permitem restringir e induzir seletivamente o modo de coordenação. A variação no grupo alquila (propano e butano) como espaçador entre as duas unidades piridiltetrazol e a substituição aos nitrogênios N1 e N2 do anel tetrazol devem fornecer variadas

possibilidades de estereoquímicas capazes de gerar diversas formas de coordenação com metais de transição.

Os ligantes foram sintetizados de acordo com o Esquema 05:



a) NaN_3 , NH_3Cl , DMF; b) K_2CO_3 , $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$, butanona.

Esquema 05: Rota sintética dos ligantes bispíridiltetrazóis.

O 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina foi sintetizado com rendimento de 75% a partir da 2-cianopiridina, dimetilformamida, azida de sódio e cloreto de amônio, de tal forma gerar azida de amônio *in situ*, a espécie reativa.

A utilização do sal de amônio (NH_4Cl), como implementador do caráter eletrofílico do grupamento nitrila apresentou como única desvantagem a ocasional, porém temporária, sublimação da espécie gerada *in situ*, NH_4N_3 , sobre as paredes internas do condensador e do balão reacional. A azida de amônio foi removida mecanicamente para o interior do balão.

Para compensar a quantidade sublimada da espécie ativa foi usado um excesso dos reagentes formadores da azida de amônio.

Esse composto foi identificado pela observação de um conjunto de bandas largas da absorção no infravermelho, na região de 3.300 a 2.500cm^{-1} , correspondente a vibração $\text{CN}_4\text{-H}$. A banda em 1638cm^{-1} evidência a presença de vibrações C=N do anel tetrazol. O desaparecimento da banda característica de nitrilas, na região de 2.230cm^{-1} mostra que esse grupo funcional não está presente na molécula obtida.

Os α,ω -alcanos $\text{N,N}'$ -[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)alcanos foram preparados a partir de reações de N-alkilação usando dois equivalentes do 2-(2H-tetrazol-5-

il)piridina e como agente alquilante os dibrometos alifáticos correspondentes, 1,3-dibromopropano e 1,4-dibromobutano, de acordo com o Esquema 05 visto anteriormente.

As reações de alquilação mostraram-se eficientes e com rendimentos adequados, superiores a 85%. Contudo, obteve-se uma mistura de três produtos isoméricos esperados em razão de 1:1:1, não sendo estereosseletiva.

A reação de alquilação do anel tetrazólico merece maior atenção, visto que o ânion tetrazolato é um sistema bidentado, podendo ocorrer reação de alquilação nas posições N1 ou N2, fornecendo mistura de três produtos isoméricos, regioisômeros. O principal fator de influência na determinação da posição de alquilação (S_N2) relaciona-se a requerimentos estereo-eletrônicos, tanto do agente alquilante (dibrometos) quanto do grupo 5-substituinte¹¹ do nucleófilo (piridil).

Como nas reações de alquilação realizadas na obtenção dos produtos desejados os agentes alquilantes usados eram haletos de alquila com cadeias carbônicas pequenas, a reação não mostrou-se regioseletiva, formando os três regioisômeros possíveis na razão de 1:1:1. Quando 1,3-dibromopropano foi usado como agente alquilante, obteve-se como produtos da reação os bispíridiltetrazóis 1N,1N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,3-propano, 1N,2N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,3-propano e 2N,2N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,3-propano, chamados respectivamente de 1N,1N'-BPTP, 1N,2N'-BPTP e 2N,2N'-BPTP que depois de separados puderam ser identificados por RMN – ¹H e RMN – ¹³C.

Apresentando solubilidade semelhante nos diversos solventes orgânicos, e ponto de fusão relativamente próximos, a mistura foi separada em coluna cromatográfica de sílica-gel, onde a variação de solventes e um gradiente adequado na polaridade da mistura dos eluentes foi decisiva na obtenção dos produtos puros.

Inicialmente foi usada uma mistura 1:1 de hexano/acetato de etila, e gradativamente aumentou-se para uma mistura de 70% acetato de etila em hexano, onde o produto 1N,1N'-BPTP foi eluído da coluna cromatográfica. Gradativamente, a polaridade do eluente foi elevada até a obtenção do produto 1N,2N'-BPTP, que foi eluído da coluna usando-se acetato de etila puro. O terceiro

produto, o regioisômero 2N-2N'-BPTP, foi separado somente quando se usou etanol como eluente.

É importante salientar a necessidade de se aumentar a polaridade do eluente de forma gradual, para que a separação dos regioisômeros seja efetiva.

A separação por coluna cromatografia em sílica-gel foi efetiva no que envolve a separação da mistura dos regioisômeros, porém apresentou alguns inconvenientes, como o tempo necessário para se obter os produtos puros, cerca de 5 dias, e a capacidade de separar apenas pequenas quantidades de produtos.

A seguir será apresentada a discussão e os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos regioisômeros sintetizados.

O espectro de RMN – ^1H do 1N,1N'-BPTP mostra os hidrogênios aromáticos na região entre 7,36 a 8,53 ppm (Figura 09). Em campo mais baixo, 8,52 ppm, observa-se um dubleto com $J = 4,8\text{Hz}$ referentes aos hidrogênios Ha simétricos dos dois anéis piridínicos. Em 8,31 ppm é observado um dubleto que corresponde aos hidrogênios Hd, com constante de acoplamento $J = 7,9\text{Hz}$. Pelos valores de acoplamento dos hidrogênios Ha e Hd pode-se atribuir os outros dois sinais em 7,86 ppm e 7,38 ppm aos hidrogênios Hc ($J = 5,0\text{Hz}$) e Hb ($J = 7,9\text{Hz}$), respectivamente. Os hidrogênios Hc também acoplam com os hidrogênios Ha, com $J = 1,1\text{Hz}$ e os Hb acoplam com Hd com $J = 1,7\text{Hz}$.

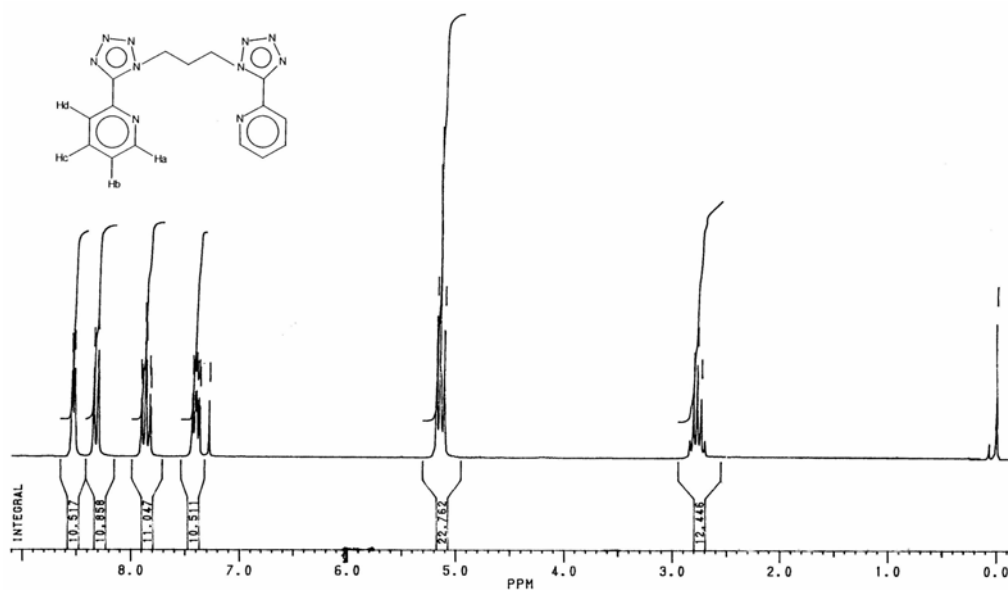


Figura 09: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'-BTP em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

Em campo mais alto, 5,13 ppm, observa-se um tripleto integrando para quatro hidrogênios correspondente a duas metilenas ligadas aos anéis tetrazólicos e em 2,76 ppm um quinteto referente a metilena central da cadeia alifática.

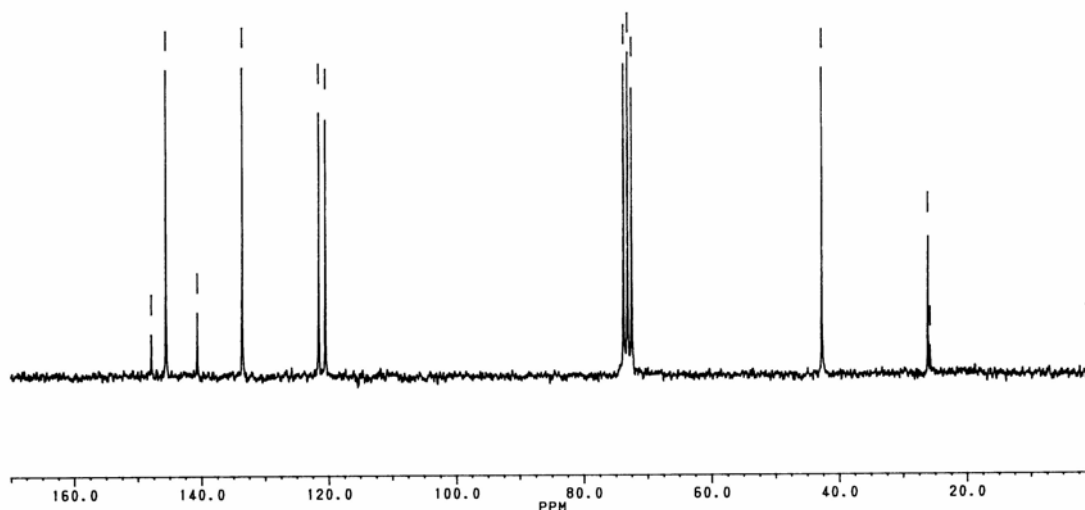


Figura 10: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'-BTP em CDCl_3 – 50MHz.

No espectro de RMN – ^{13}C de 50MHz do composto 1N,1N'-BPTP mostrado na Figura 10 pode-se verificar seis sinais na região aromática. O sinal em 147,80 ppm é referente ao carbono 5 do anel tetrazol, e os outros 5 sinais correspondem aos carbonos do heterociclo piridina.

Analisando o espectro de RMN - ^1H do ligante 2N,2N'-BPTP percebe-se sua similaridade com o espectro do 1N,1N'-BPTP (Figura 11). Os hidrogênios Ha e Hd aparecem como dubletos em 8,78 ppm ($J = 4,8\text{Hz}$) e 8,25 ppm ($J = 7,8\text{Hz}$), respectivamente. Em 7,87 ppm um duplo tripleto caracteriza os hidrogênios Hc, com um $J = 7,8\text{Hz}$, mostrando seu acoplamento com os hidrogênios Hd e $J = 1,7\text{Hz}$, referente ao acoplamento com os hidrogênios Ha. Observa-se em 7,40 ppm outro duplo tripleto referente aos hidrogênios Hb, com $J = 4,9\text{Hz}$, mostrando seu acoplamento com os hidrogênios Ha, e $J = 0,9\text{Hz}$, correspondente ao acoplamento com os hidrogênios Hd.

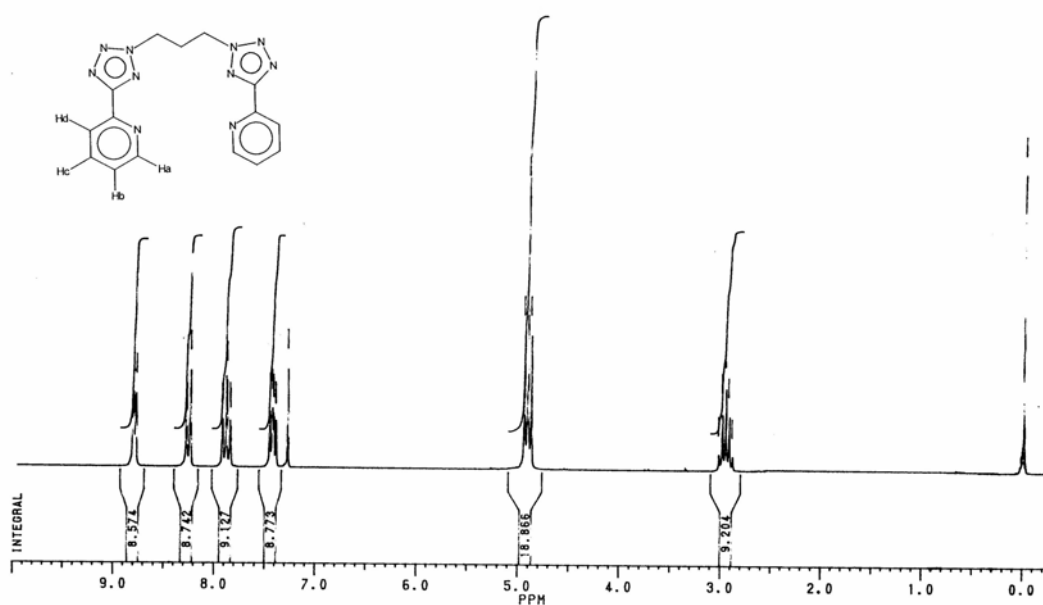


Figura 11: Espectro de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'-BPTP em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

Numa região mais blindada, observa-se os hidrogênios da cadeia alifática. Em 4,9 ppm um tripleto correspondente as duas metilenas α ao nitrogênio N2 e em 2,94 ppm um quinteto da metilena β ao nitrogênio N1 do anel tetrazol.

Para o espectro de RMN – ^{13}C do ligante 2N,2N'-BPTP (figura 12) o sinal correspondente ao carbono 5 do anel tetrazol aparece com um deslocamento químico δ 165,50 ppm. Os demais sinais na região aromática são referentes aos carbonos da piridina.

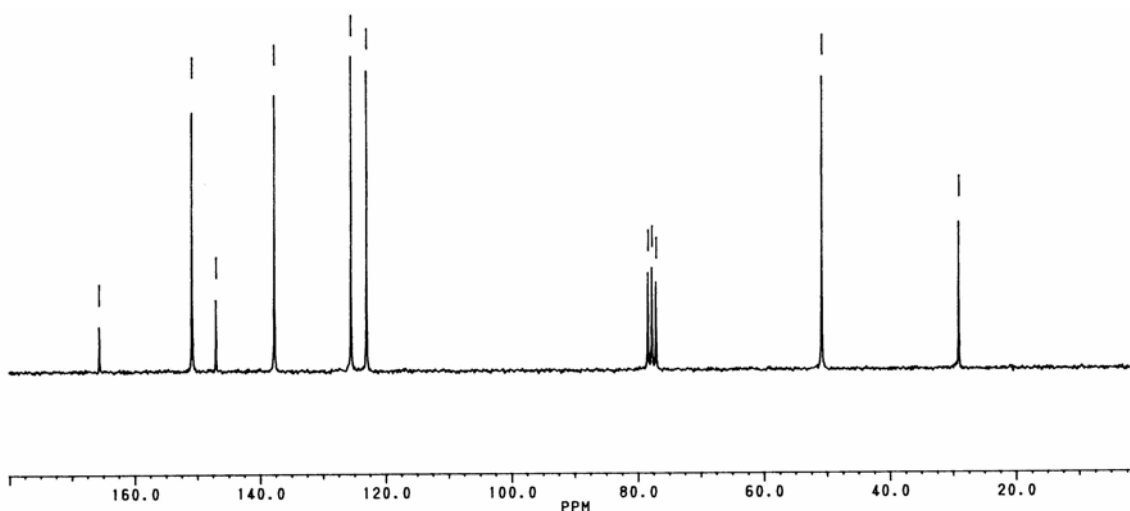


Figura 12: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 2N,2N'-BPTP em CDCl_3 – 50MHz.

Para o espectro de RMN – ^1H do regioisômero 1N,2N'-BPTP pode-se verificar quatro dubletos em 8,79 ppm ($J = 4,7\text{Hz}$); 8,55 ppm ($J = 3,5\text{Hz}$); 8,37 ppm ($J = 7,9\text{Hz}$) e 8,24 ppm ($J = 7,8\text{Hz}$), referentes aos hidrogênios He, Ha, Hd e Hi respectivamente (Figura 13). Dois multipletos em 7,89 ppm e 7,40 ppm abrangem os demais hidrogênios aromáticos dos anéis piridínicos. Na região alifática, observa-se dois tripletos em 5,16 ppm e 4,87 ppm, correspondentes as metilenas substituídas ao N1 e ao N2, respectivamente. Em 2,88 ppm um multipletto evidencia a metilena β ao anel tetrazol.

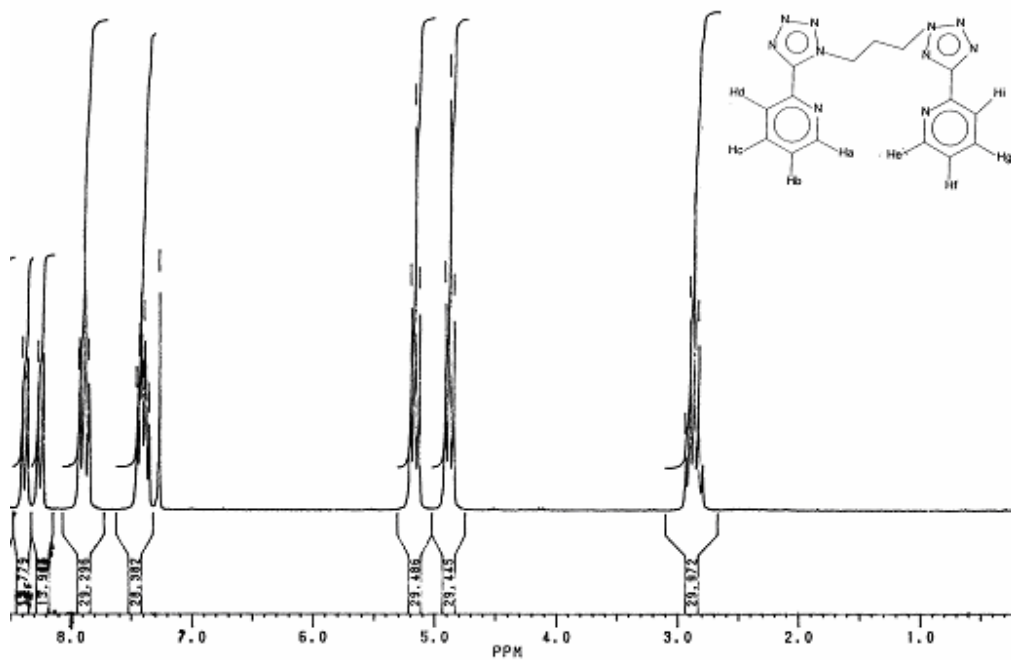


Figura 13: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BTP em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

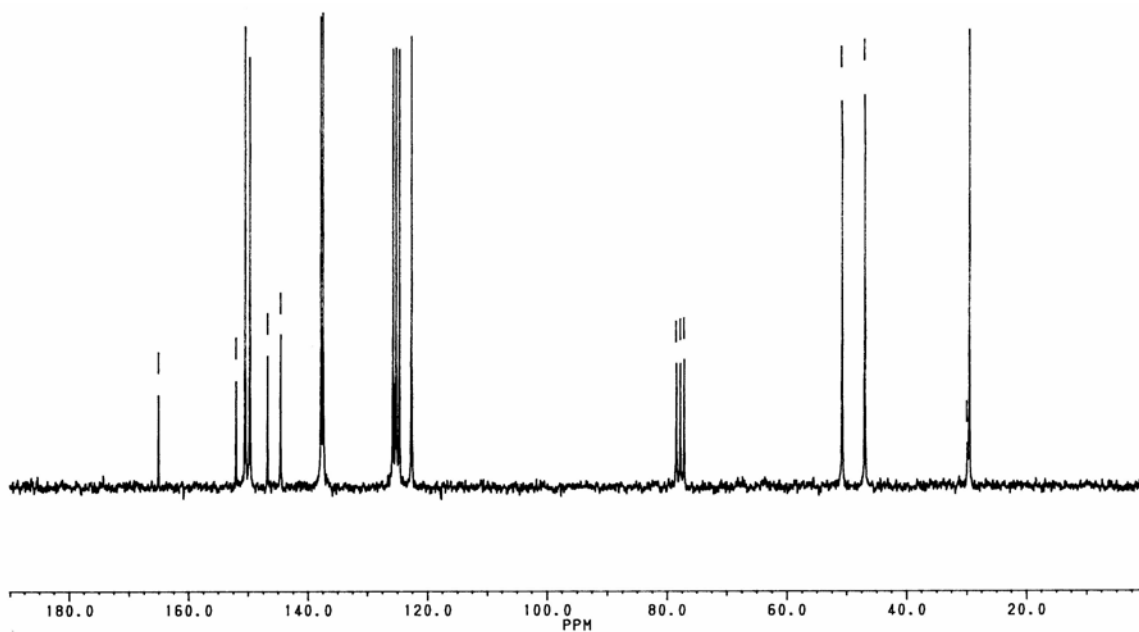


Figura 14: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'- BTP em CDCl_3 – 50MHz.

O espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'- BPTP revela um regioisômero alquilado em ambas as posições N1 e N2 do anel tetrazol, com deslocamentos químicos de 164,99 ppm referente ao carbono 5 do anel substituído no N2 e 151,99 ppm correspondente ao carbono 5 do anel substituído no N1 do heteroaromático tetrazol (figura 14).

A alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina usando o 1,4-dibromobutano como agente alquilante também permitiu a obtenção dos três regioisômeros possíveis, mostrando que a variação de um grupo metileno no haleto de alquila não é suficiente para um maior efeito estereo de forma a apresentar maior regioseletividade. Desta forma, os produtos obtidos foram separados por coluna cromatográfica com a mesma ordem de eluição dos bispíridiltetrazóis alquilados com 1,3-dibromopropano. Separou-se e identificou-se os regioisômeros 1N,1N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,4-butano; 1N,2N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,4-butano e 2N,2N'-[bis(2-píridil-2H-tetrazol-5-il)]-1,4-butano respectivamente chamados de 1N,1N'- BPTB, 1N,N'- BPTB e 2N,2N'- BPTB. Espectros de RMN – ^1H e RMN – ^{13}C possibilitaram a caracterização inequívoca dos produtos obtidos.

No espectro de RMN - ^1H do composto 1N,1N' - BPTB, os hidrogênios Hb desdobram-se em dois duplos dubletos, acoplado desta forma com os hidrogênios Ha ($J = 4,9\text{Hz}$), Hc ($J = 7,8\text{Hz}$) e Hd ($J = 1,1\text{Hz}$). Os hidrogênios Hc acoplam com os hidrogênios Hb e Hd ($J = 7,8\text{Hz}$) e com os Ha ($J = 1,8\text{Hz}$) (Figura 10).

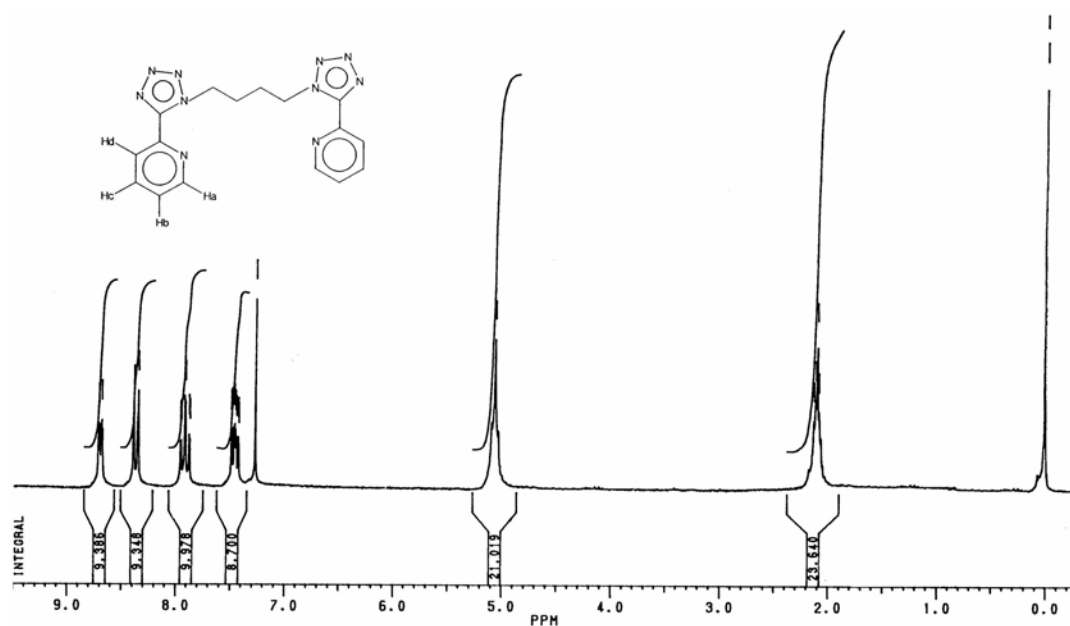


Figura 15: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'- BPTB (Figura 15) pode ser observado detalhadamente na Tabela 08:

Tabela 08: Dados espectroscópicos de RMN – ^1H do ligante 1N,1N'- BPTB

	<i>Ha</i>	<i>Hb</i>	<i>Hc</i>	<i>Hd</i>	$2\times\text{CH}_2\alpha$	$2\times\text{CH}_2\beta$
(ppm)	8,68	7,45	7,91	8,36	5,05	2,10
<i>J</i> (Hz)	4,8	4,8	7,8	7,9	-	-
		7,8	1,8			
		1,1				
Multiplicidade	d	dd	dt	d	largo	largo
Integração	2	2	2	2	4	4

O espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'- BPTB é mostrado na Figura 16.

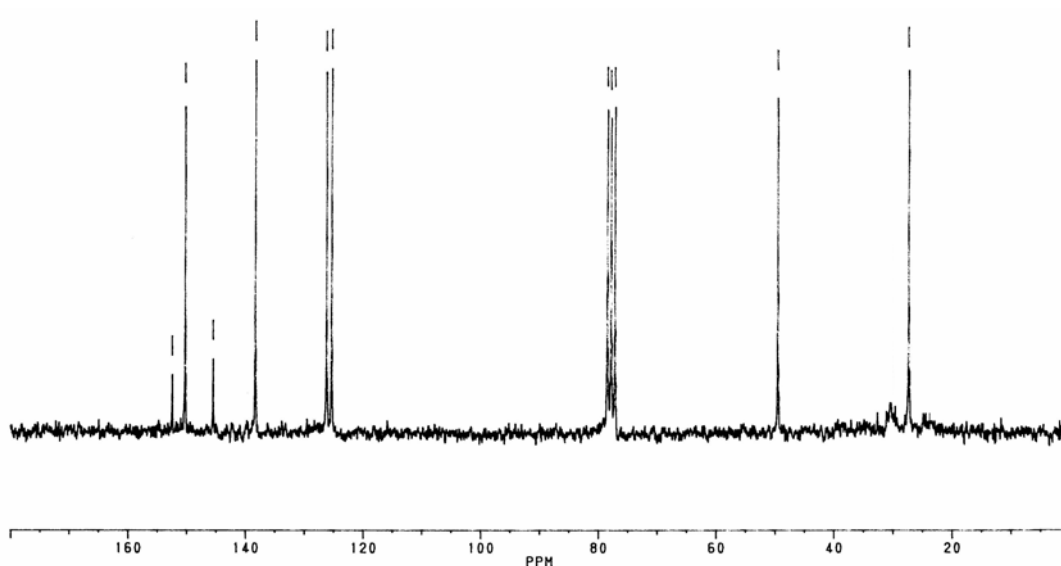


Figura 16: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'- BPTB em CDCl_3 – 50MHz.

No espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,1N'- BPTB verifica-se em 152,38 ppm o sinal característico do carbono 5 do anel tetrazol. Os demais sinais compreendidos na região aromática correspondem aos carbonos da piridina. Os sinais em 49,43 e 27,19 ppm são referentes aos carbonos metilênicos da cadeia alifática.

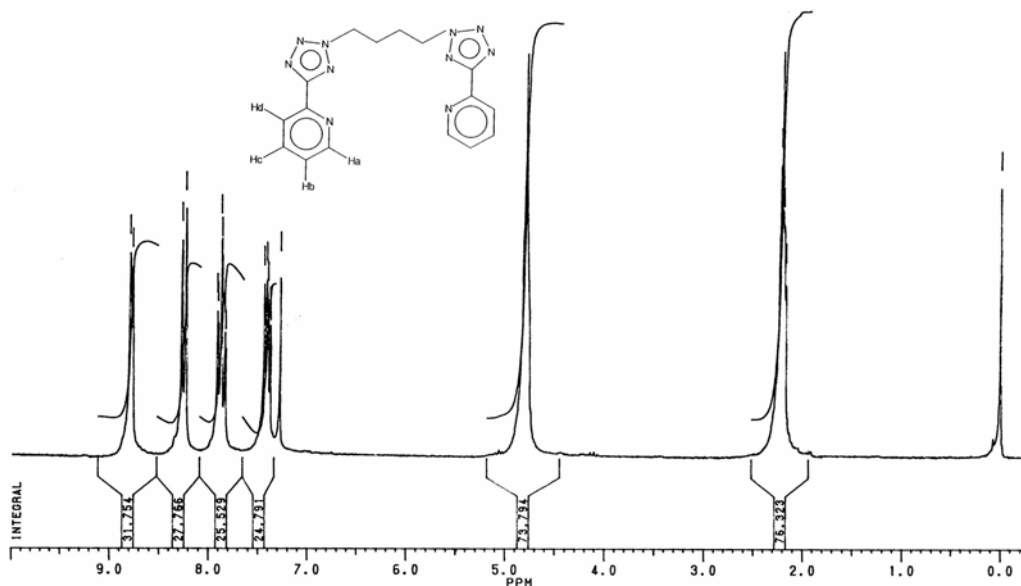


Figura 17: Espectro de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

A Tabela 09 sumariza os sinais do espectro de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'- BPTB.

Tabela 09: Dados espectroscópicos de RMN – ^1H do ligante 2N,2N'- BPTB.

	<i>Ha</i>	<i>Hb</i>	<i>Hc</i>	<i>Hd</i>	$2x\text{CH}_2\alpha$	$2x\text{CH}_2\beta$
(ppm)	8,78	7,40	7,86	8,25	4,79	2,20
<i>J</i> (Hz)	4,6	-	7,7	7,8	-	-
			1,60			
Multiplicidade	d	m	dt	d	Largo	Largo
Integração	2	2	2	2	4	4

Os hidrogênios *Hc* do ligante 2N,2N'- BPTB acoplam com os hidrogênios *Hb* e *Hd* com uma constante de acoplamento $J = 7,7\text{Hz}$ e com os *Ha* com $J = 1,6\text{Hz}$. Os acoplamentos do sinal correspondente aos hidrogênios *Hb* não puderam ser avaliados com precisão, pois este se apresenta como um multipletto de difícil interpretação (Figura 17).

Para o regioisômero 2N,2N'- BPTB, o sinal referente ao carbono 5 do anel tetrazol (Figura 18) apresenta um deslocamento químico de 165,17 ppm. Os demais carbonos do anel aromático piridina apresentam sinais entre 120 e 155 ppm.

No espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTB pode-se observar sinais comuns aos dois outros regioisômeros com cadeia alifática de quatro carbonos (Figura 19).

Os hidrogênios Ha/He e Hd/Hi são observados como dubletos, cada um integrando para um hidrogênio, com constantes de acoplamento correspondentes ao regioisômeros anteriormente analisados.

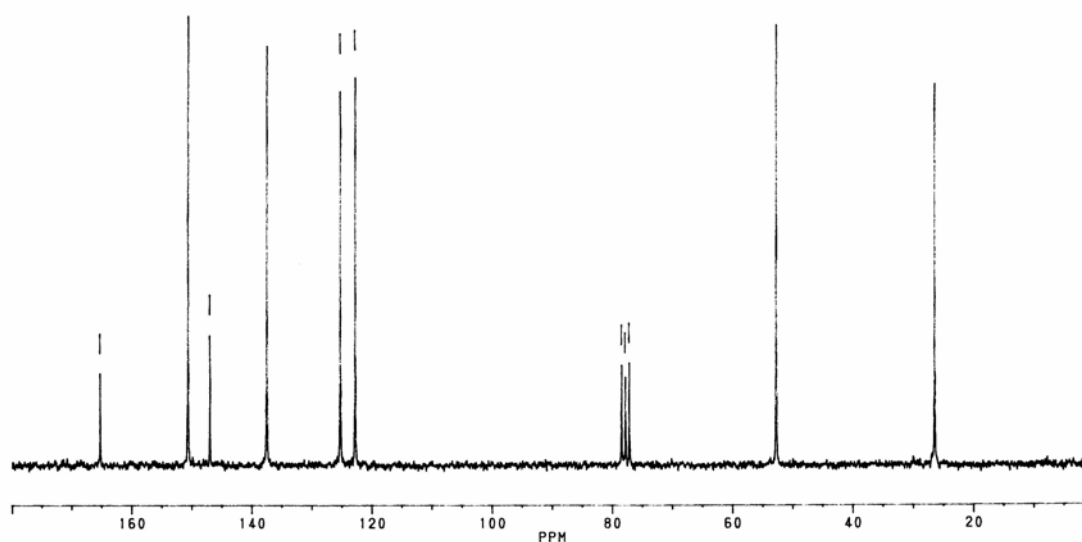


Figura 18: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 2N,2N'- BPTB em CDCl_3 – 50MHz.

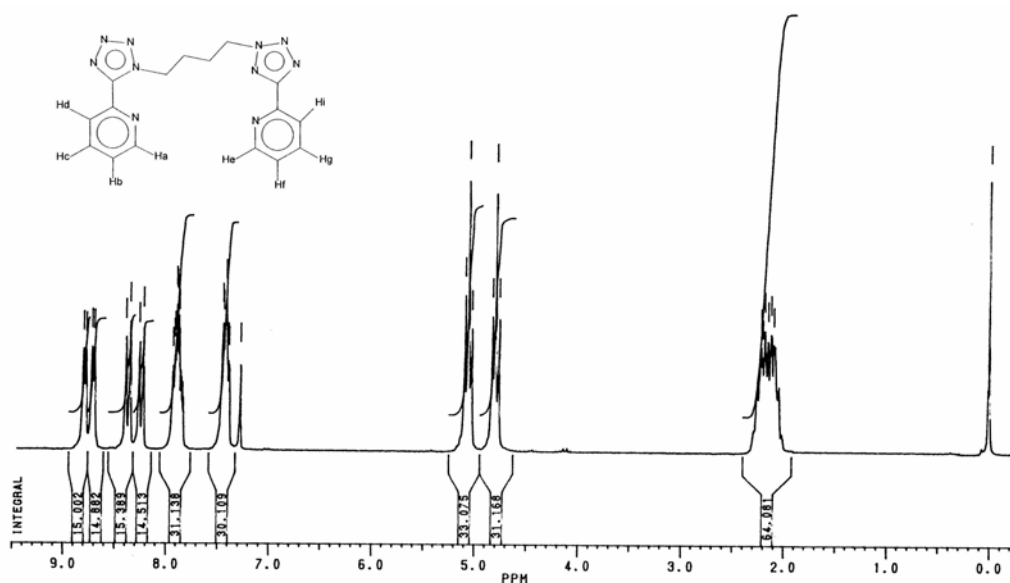


Figura 19: Espectro de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTB em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTB pode ser observado detalhadamente na Tabela 10:

Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN – ^1H do ligante 1N,2N'- BPTB.

	<i>Ha</i>	<i>Hb/Hf</i>	<i>Hc/Hg</i>	<i>Hd</i>	<i>He</i>	<i>Hi</i>	$\alpha\text{CH}^2\text{N1}$	$\alpha\text{CH}^2\text{N2}$	$2x\beta\text{CH}_2$
ppm	8,71	7,89	7,41	8,36	8,79	8,24	5,06	4,80	2,16
<i>J</i> (Hz)	4,6	-	-	7,9	4,6	7,9	-	-	-
Multiplicidade	d	m	m	d	d	d	t	t	m
Integração	1	2	2	1	1	1	2	2	4

O espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'- BPTB revela um regioisômero alquilado em ambas as posições N1 e N2 do anel tetrazol, com deslocamentos químicos de 164,54 ppm referente ao carbono 5 do anel substituído no N1 e 151,43 ppm correspondente ao carbono 5 do anel substituído no N2 do heteroaromático tetrazol (Figura 20).

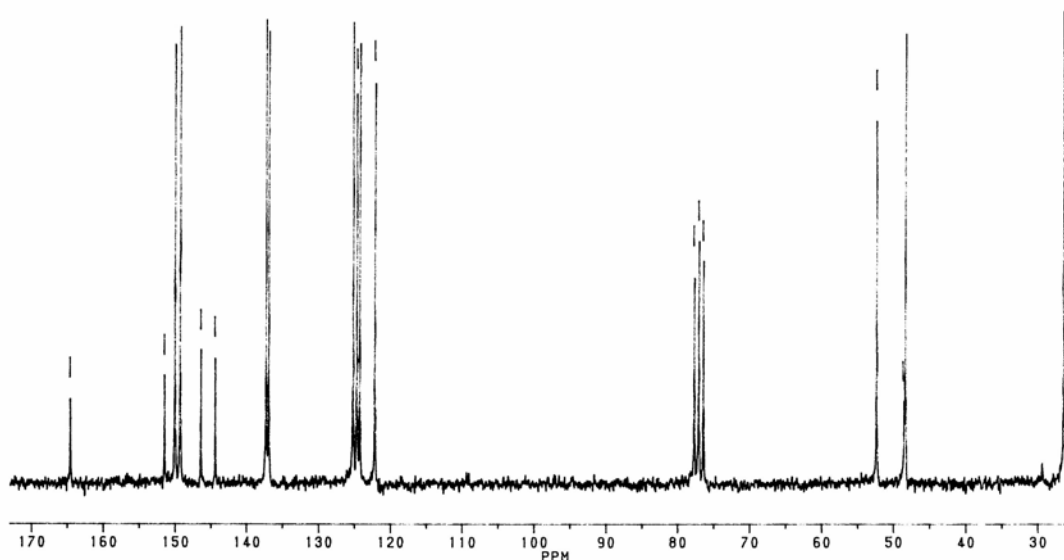


Figura 20: Espectro de RMN – ^{13}C do ligante 1N,2N'-BPTB em CDCl_3 – 50MHz.

Outra metodologia foi testada com o objetivo de se obter maior regioseletividade nas reações de alquilação.

Com rendimento superior a 70%, a alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina via reação de transferência de fase mostrou-se mais regioseletiva do que a alquilação feita em butanona, formando o regioisômero 2N,2N'-BPTP numa razão de 2:1:1.

A reação de transferência de fase consiste num importante meio de reagir espécies presentes em duas ou mais fases¹⁴, em condições brandas de reação⁴¹. A reação ocorre na interface das fases aquosa e orgânica. Para a reação de alquilação via transferência de fase é utilizado um sal de amônio quaternário, brometo de tetrabutilamônio (TBAB) ou brometo de benziltetraetilamônio (BTEAB).

A reação de alquilação foi realizada mediante a solubilização do tetrazol em uma solução aquosa de hidróxido de sódio, com concentração capaz de gerar o ânion tetrazolato.

Nessa reação, o responsável pela regioseletividade é o sal de amônio quaternário, que tem o papel importante de complexar com o ânion tetrazolato presente na fase aquosa, devido seu caráter catiônico, e transportá-lo à interface

das fases aquosa/orgânica, de modo que esse possa realizar um ataque nucleofílico sobre o haleto de alquila presente na fase orgânica.

Devido ao sal de amônio quaternário ser volumoso, este colabora para um maior efeito estérico por parte do nucleófilo, tornando preferencial o ataque do nitrogênio N2 ao carbono eletrofílico do haleto de alquila. Ressalta-se a importância de uma agitação forte, para que maior seja a interação do ânion tetrazolato com o sal de amônio e com o haleto de alquila.

Essa reação foi estudada mediante algumas variações como:

- Solvente orgânico, diclorometano ou tolueno;
- Temperatura da reação, temperatura ambiente ou sob refluxo suave;
- Sal de amônio quaternário, TBAB ou BTEAB.

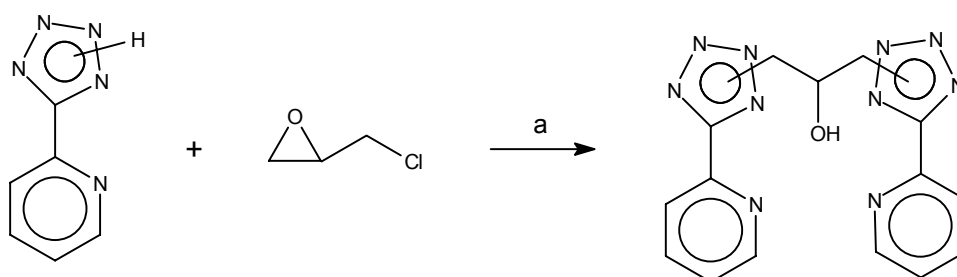
A substituição do diclorometano por tolueno permitiu elevar a temperatura do sistema reacional, porém com esse solvente o rendimento total das reações não passou de 10%.

Os melhores resultados foram obtidos quando diclorometano e TBAB foram utilizados, em refluxo suave, com um rendimento total de 70% da mistura dos três regioisômeros possíveis. Após separação por coluna cromatográfica obteve-se o produto 2,2- dissustituído em uma razão superior aos outros regioisômeros.

Os isômeros foram separados por coluna cromatográfica e caracterizados por ressonância nuclear magnética de hidrogênio e carbono 13, que apresentaram dados espectroscópicos na mesma região dos obtidos com a metodologia usada anteriormente.

Outra metodologia foi empregada com o objetivo de se obter um novo ligante bispíridiltetrazol, visando maior regioseletividade na reação de alquilação, usando a epicloridrina como agente alquilante.

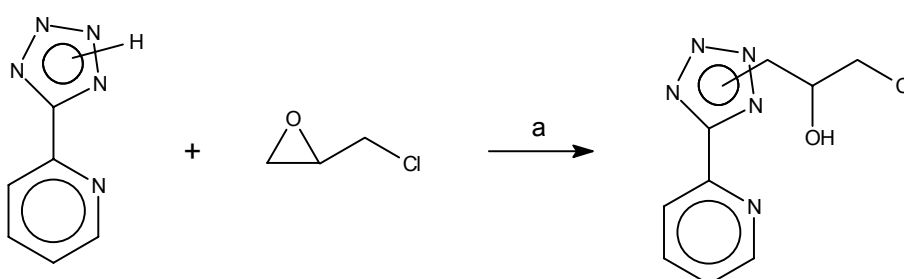
O ataque nucleofílico do nitrogênio do anel tetrazol sobre a epicloridrina, com abertura do epóxido e posterior substituição nucleofílica do cloreto por outra molécula de píridiltetrazol poderia formar o bispíridiltetrazol com um grupo hidroxila no espaçador da molécula, conforme Esquema 06:



a) butanona, refluxo

Esquema 06: Rota sintética proposta para os ligantes bispíridiltetrazóis derivados da epícloridrina.

A reação foi levada a refluxo, e após 12 horas a cromatografia de camada delgada mostrou a presença de dois produtos, que foram separados por cromatografia em coluna de sílica-gel com um rendimento de 80%, em uma razão 1:1, e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Os produtos obtidos não foram os esperados, os bispíridiltetrazóis dialquilados, mas sim os regioisômeros monoalquilados, como mostra o Esquema 07.



a) butanona, refluxo.

Esquema 07: Produto obtido na reação de píridiltetrazol com epícloridrina.

A reação de alquilação com a epícloridrina foi novamente estudada, mantendo as condições anteriores, mas com a adição de iodeto de potássio, KI,

com o objetivo de se obter o bispiridiltetrazol dialquilado. O iodo é um melhor grupo de saída que o cloro, pois possui raio iônico maior, podendo facilitar a reação de substituição do cloro por piridiltetrazol. Entretanto, os produtos obtidos foram idênticos aos anteriormente citados, ou seja, os regioisômeros monoalquilados 2-[(1N-3-cloro-butan-2-ol)-tetrazol-5il]piridina e 2-[(2N-3-cloro-butan-2-ol)-tetrazol-5il]piridina, 1N-CBTP e 2N-CBTP respectivamente, em razão de 1:1.

Embora os produtos formados não tenham sido os esperados, estes podem contribuir de forma significativa para o estudo de coordenação do sistema piridiltetrazol com metais de transição, em especial Cu(II).

Com o sistema piridiltetrazol alquilado, pode-se obter as mais variadas formas de coordenação, onde o grupo hidroxila também atua como centro de coordenação.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos dois regioisômeros obtidos são apresentados a seguir.

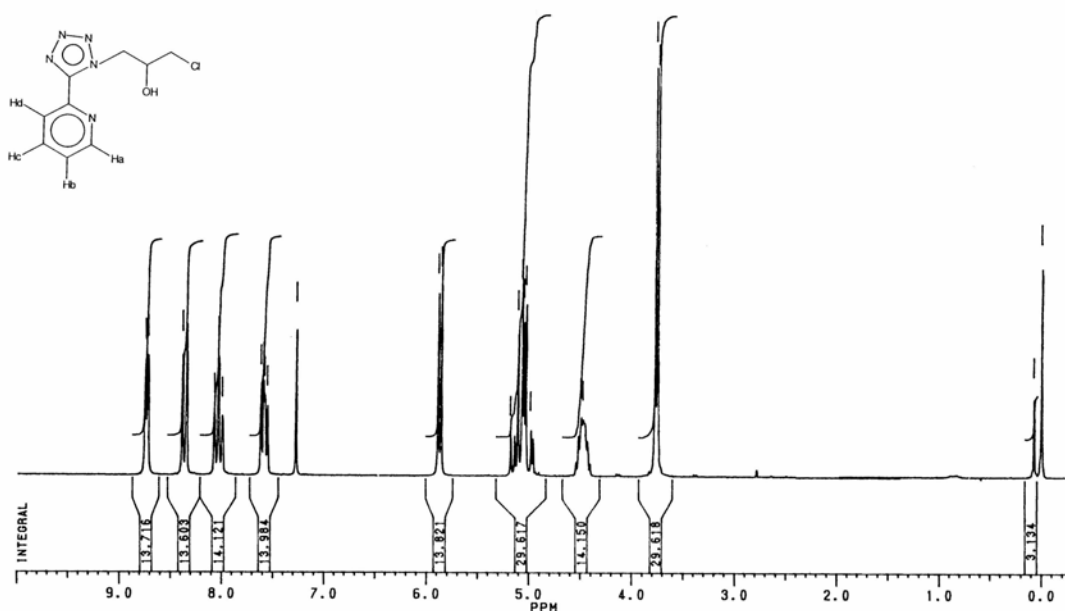


Figura 21: Espectro de RMN – ¹H do ligante 1N-CBTP em CDCl₃ com referência interna TMS – 200MHz

Para o ligante 1N-CBTP (Figura 21), observa-se no espectro de RMN – ^1H em uma região mais desblindada, dois dubletos em 8,73 ppm ($J = 4,8\text{Hz}$) e 8,35 ppm ($J = 7,9\text{Hz}$), correspondentes aos hidrogênios Ha e Hd respectivamente. Os hidrogênios Hc aparecem com um deslocamento químico de 8,02 ppm, desdobrado em um tripleto, com $J = 7,9\text{Hz}$, evidenciando seu acoplamento com os hidrogênios Hb e Hd. Em 7,58 ppm um duplo dubleto caracteriza os hidrogênios Hb, onde observa-se um acoplamento $J = 4,9\text{Hz}$ com os hidrogênios Ha e outro $J = 7,5\text{Hz}$ referente ao seu acoplamento com Hc. Os hidrogênios Hb e Hc não acoplam com seus respectivos hidrogênios em posição *meta*.

Na região do espectro que mostra a cadeia alifática da molécula, observa-se em 5,86 ppm um dubleto referente ao grupo hidroxila –OH, em 5,06 ppm um multipletto correspondente ao metileno ligado ao nitrogênio N1 do anel tetrazol, em 4,47 ppm um sinal largo do grupo CH ligado a hidroxila e em 3,76 ppm ao metileno ligado ao cloro.

O piridiltetrazol monosubstituído 2N-CBTP mostra um espectro (Figura 22) semelhante ao seu regioisômero visto anteriormente. Os hidrogênios Ha apresentam um dubleto em 8,76 ppm, com um $J = 4,5\text{Hz}$. Para os hidrogênios Hd observa-se um sinal desdobrado em dois dubletos em 8,30 ppm, cada um apresenta um $J = 7,8\text{Hz}$, porém os dois não estão acoplados entre si. Em 7,87 ppm observa-se um multipletto referente aos hidrogênios Hc. Os hidrogênios Hb em 7,40 ppm desdobram-se em duplo dubleto, em acoplamento com os hidrogênios Ha ($J = 5,1\text{Hz}$) e Hc ($J = 7,1\text{Hz}$). No espectro pode-se verificar ainda em campo mais alto dois dubletos em 4,96 ppm e 3,73 ppm correspondente ao metileno substituído ao N2 do tetrazol e ao metileno ligado ao cloro, respectivamente. Em 4,68 ppm, obteve-se um quinteto integrando para um hidrogênio caracteriza o grupo metino CH ligado a hidroxila.

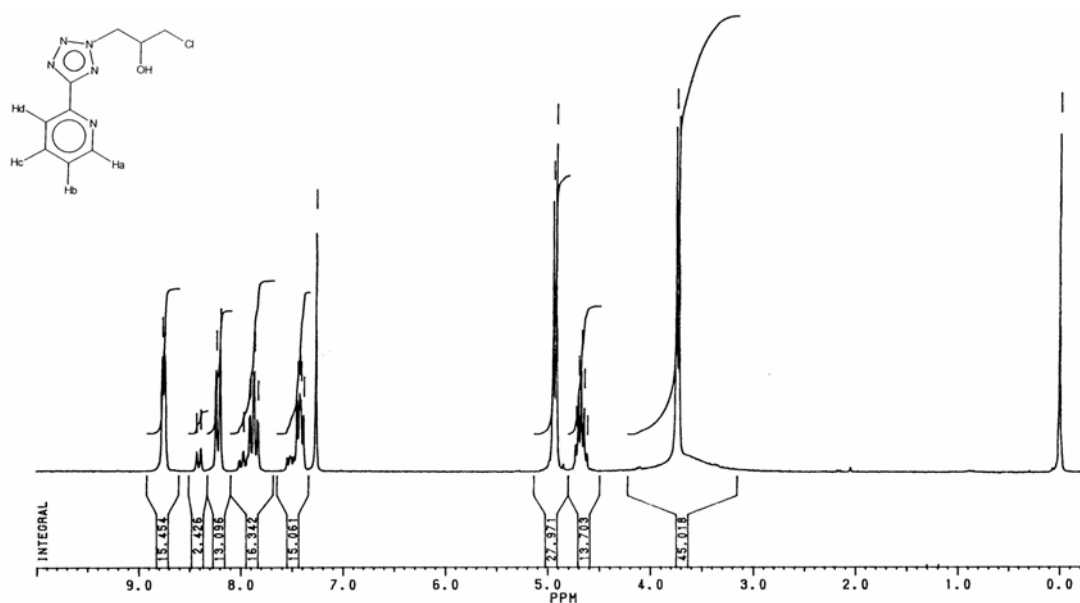


Figura 21: Espectro de RMN – ^1H do ligante 2N-CBTP em CDCl_3 com referência interna TMS – 200MHz.

3.2 - Síntese e caracterização dos Complexos

O complexo aqui apresentado foi preparado a partir de dois equivalentes do sal de cobre dihidratado, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, e um equivalente do ligante 2N,2N'-BPTP em metanol. Um sólido verde foi obtido e recristalizado em uma mistura água/etanol, fornecendo monocristais verdes apropriados para análise por difratometria de raios X.

Algumas análises foram realizadas para caracterização do complexo, como:

- Difratometria de Raios X;
- espectroscopia UV-VIS;
- ressonância paramagnética eletrônica;
- eletroquímica – voltametria cíclica;
- titulação potenciométrica.

Para facilitar a discussão, as análises serão mostradas a seguir separadamente.

3.2.1 – Difractometria de raios X

Os monocristais pertencem ao sistema cristalino triclinico, grupo espacial P-1.

Os principais ângulos e comprimentos de ligação e os dados cristalográficos são apresentados nas Tabelas 11, 12 e 13 respectivamente. Um ZORTEP⁴² do complexo é apresentado na Figura 22:

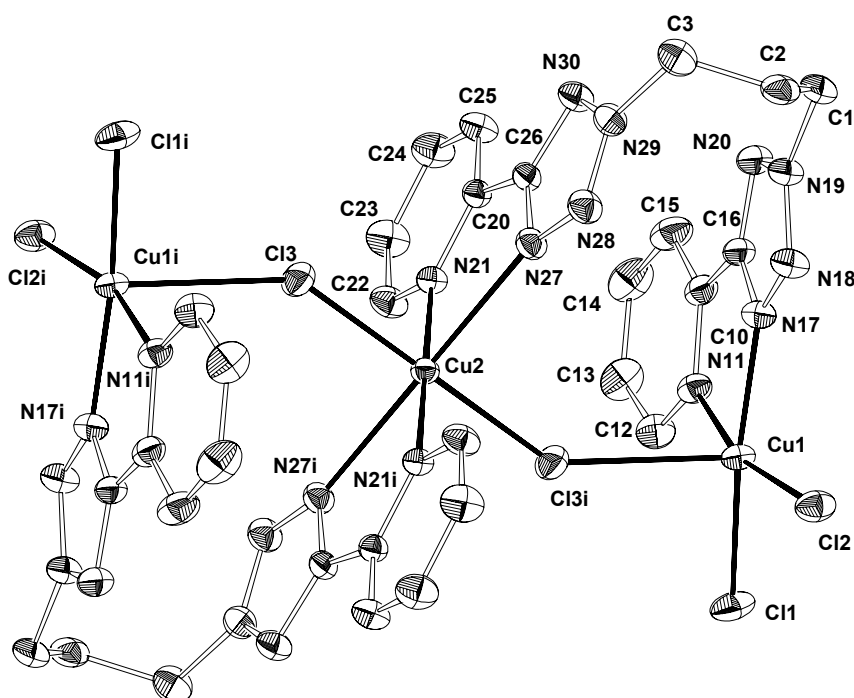


Figura 22: ZORTEP⁴² do complexo de Cu^{II} de 2N,2N'-BTP.

A estrutura evidencia um complexo simétrico trinuclear de Cu^{II}, onde o Cu2 apresenta geometria octaédrica distorcida, e está coordenado a duas moléculas diferentes do ligante 2N-2N'-BTP, e completando a esfera de coordenação estão nas posições axiais pontes μ -Cl, que une o Cu2 aos demais átomos Cu1 e Cu1i. Os átomos de cobre laterais (Cu1 e Cu1i) apresentam geometria piramidal de base quadrada, onde, nas posições equatoriais, estão coordenados a uma

unidade piridiltetrazol do ligante e a dois cloretos numa configuração *cis* e na posição axial estão coordenados as respectivas pontes μ -Cl.

Os ligantes estão fazendo pontes entre os metais Cu^{II} em forma de U, e, conforme as distâncias de ligações entre os nitrogênios N19 e N29 de 3,08Å, e entre os C16 e C26 de 3,56Å do anel tetrazol, há uma interação $\pi - \pi$ entre os dois anéis aromáticos, chamada de interação “ $\pi - \pi$ stacking”⁴³. Essas interações não-covalentes contribuem para a auto-organização ou para um processo de reconhecimento molecular em estruturas formadas por blocos em sistemas aromáticos. Interações do tipo $\pi - \pi$ são encontradas em sistemas biológicos como em ácidos nucleicos e proteínas, com a função de manter a conformação entre grupos de sistemas aromáticos como o benzeno⁴⁴.

Tabela 11: Principais comprimentos de ligação em Å para o complexo

Cu(1)-N(17)	2.034(2)
Cu(1)-N(11)	2.076(2)
Cu(1)-Cl(2)	2.2295(7)
Cu(1)-Cl(1)	2.2389(7)
Cu(1)-Cl(3) _i	2.6775(8)
Cu(2)-N(21) ⁱ	2.015(2)
Cu(2)-N(21)	2.015(2)
Cu(2)-Cl(3) ⁱ	2.3099(7)
Cu(2)-Cl(3)	2.3099(7)
Cu(2)-N(27)	2.410(2)
Cu(2)-N(27) ⁱ	2.410(2)
Cl(3)-Cu(1) ⁱ	2.6775(8)

Tabela 12: Principais ângulos de ligação para o complexo

N(17)-Cu(1)-N(11)	78.81(9)	N(21) ⁱ -Cu(2)-Cl(3)	91.64(6)
N(17)-Cu(1)-Cl(2)	91.51(7)	N(21)-Cu(2)-Cl(3)	88.36(6)
N(11)-Cu(1)-Cl(2)	165.99(7)	Cl(3) ⁱ -Cu(2)-Cl(3)	180.0
N(17)-Cu(1)-Cl(1)	168.29(7)	N(21) ⁱ -Cu(2)-N(27)	103.19(8)
N(11)-Cu(1)-Cl(1)	93.58(6)	N(21)-Cu(2)-N(27)	76.81(8)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(1)	94.27(3)	Cl(3) ⁱ -Cu(2)-N(27)	92.00(6)
N(17)-Cu(1)-Cl(3) ⁱ	96.02(7)	Cl(3)-Cu(2)-N(27)	88.00(6)
N(11)-Cu(1)-Cl(3) ⁱ	86.57(6)	N(21) ⁱ -Cu(2)-N(27) ⁱ	76.81(8)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(3) ⁱ	104.67(3)	N(21)-Cu(2)-N(27) ⁱ	103.19(8)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(3) ⁱ	92.35(3)	Cl(3) ⁱ -Cu(2)-N(27) ⁱ	88.00(6)
N(21) ⁱ -Cu(2)-N(21)	180.0	Cl(3)-Cu(2)-N(27) ⁱ	92.00(6)
N(21) ⁱ -Cu(2)-Cl(3) ⁱ	88.36(6)	N(27)-Cu(2)-N(27) ⁱ	180.0
N(21)-Cu(2)-Cl(3) ⁱ	91.64(6)	Cu(2)-Cl(3)-Cu(1) ⁱ	144.17(3)

Tabela 13: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do complexo.

Fórmula empírica	C ₃₀ H ₂₈ Cl ₆ Cu ₃ N ₂₀	
Massa molar	1072.04	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino/grupo espacial	Triclinico, P-1	
Dimensões da cela unitária	a = 9.266(1) Å	α = 103.728(9) ^o
	b = 9.692(1) Å	β = 103.349(7) ^o
	c = 11.648(1) Å	γ = 90.254(8) ^o
Volume	986.78(17) Å ³	
Z, Densidade calculada	1, 1.804 g/cm ³	
Coefficiente de Absorção	2.064 mm ⁻¹	
F(000)	537	
Tamanho do cristal	0.40 x 0.36 x 0.13 mm	
Intervalo de θ	2.26 to 25.07 ^o	
Intervalo de índice	-11 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflexões coletadas/únicas	3909 / 3494 [R _{int} = 0.0141]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. de transmissão	0.980 and 0.787	
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²	
Dados/restrições/parâmetros	3494 / 0 / 269	
Goodness-of-fit on F ²	1.090	
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	R = 0.0245, wR ₂ = 0.0669	
Índices R (todos os dados)	R = 0.0363, wR ₂ = 0.0715	
Coefficiente de extinção	0.0024(5)	
Largest diff. peak and hole	0.343 and -0.396 e.Å ⁻³	

A estrutura cristalina do complexo trinuclear de Cu^{II} demonstra a grande potencialidade do ligante aqui citado em formar complexos com metais de transição. Algumas variações podem ser empregadas de forma a obter dados relevantes na forma de coordenação deste ligante, como variação na estequiometria da reação, para obtenção de espécies mono ou binucleares, e o uso de outro sal de cobre, com a finalidade de substituir os cloretos por outros ligantes.

O uso dos outros regioisômeros obtidos também corrobora no estudo de coordenação do sistema bispiridiltetrazol, restringindo a forma de coordenação com metais de transição, conforme a posição em que a cadeia alifática do ligante encontra-se substituída ao anel tetrazólico.

3.2.2 - Espectroscopia UV-Vis:

Com o espectro eletrônico deseja-se compreender processos de transferências de carga (TC) e transições eletrônicas que ocorram no metal. As transferências de carga envolvem a doação de elétrons ou por parte do metal (TCML) ou por parte do ligante (TCLM). Processos TCLM envolvem ligantes oxidáveis e metais redutíveis. Transições d-d envolvem transferência de elétrons dentro dos próprios orbitais d do metal.

A origem dos processos espectrais é avaliada pelo valor do coeficiente de extinção molar, ϵ , descrito pela equação:

$$A = \epsilon \times b \times c$$

onde:

A = absorvância;

b = caminho óptico (geralmente 1 cm);

c = concentração.

Processos de transferência de carga permitidos por spin e Laporte apresentam ϵ elevado, com valores acima de $1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, ao passo que processos d-d por serem transições proibidas por Laporte e spin apresentam ϵ entre 10 e $1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ²¹.

O espectro de UV-Vis do complexo foi obtido em solução aquosa e apresenta uma banda em 764 nm com $\epsilon = 80 \text{ mol}^{-1}\text{Lcm}^{-1}$ referente a uma transição de d-d e pode ser observado na Figura 23.

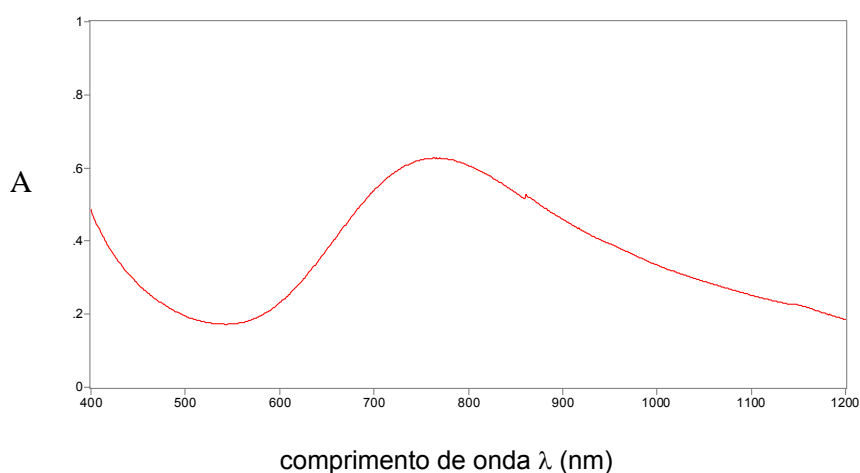


Figura 23: Espectro UV-Vis do complexo de cobre^{II} obtido em água.

Nenhuma outra banda foi observada com ϵ maior que $1000 \text{ mol}^{-1}\text{L}^{-1}\text{cm}^{-1}$, mostrando que o complexo não apresenta nenhuma transição do tipo transferência de carga ligante-metal ou metal-ligante.

3.2.3 - Ressonância Paramagnética Eletrônica – RPE

A espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica é importante para o estudo de moléculas e íons que contenham elétrons desemparelhados, como radicais livres, complexos metálicos e mesmo espécies diamagnéticas em estado tripleto, sendo seu alvo a modificação do momento angular de spin (m_s) frente a um campo magnético²¹ (H_0).

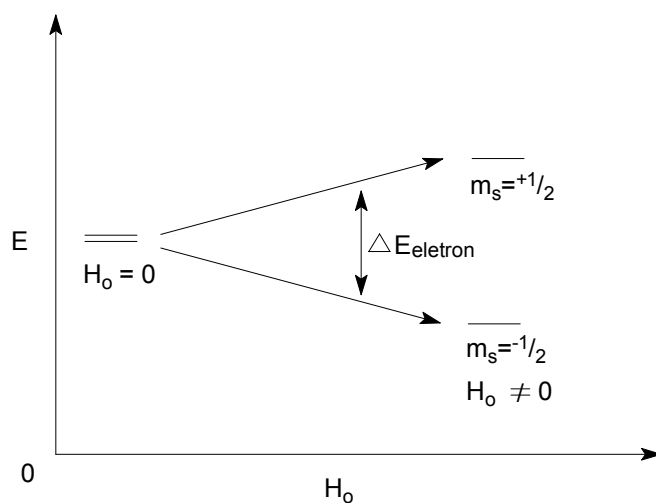


Figura 24: Modificação do momento angular de spin (m_s) frente a um campo magnético (H_0).

Uma transição ocorre entre os dois estados de spin, quando a frequência (ν) da radiação de microondas satisfaz a equação:

$$\Delta E = h \nu = g \beta H_0$$

sendo:

h = constante de Planck;

β = magneton de Bohr;

H_0 = força do campo magnético aplicado;

g = fator de espalhamento de Landé (para um elétron livre vale 2,0023).

A espectroscopia de RPE tem sido uma ferramenta bastante útil na investigação da geometria adotada pelos complexos em solução, além de fornecer informações a respeito do estado de oxidação e do tipo de ligantes presente na esfera de coordenação do metal. Os principais parâmetros fornecidos por essa técnica são o fator g , que caracteriza o ambiente de coordenação em que o centro metálico está inserido; e a constante de interação hiperfina A , que é uma interação de natureza dipolar magnética entre o spin do elétron e o spin do núcleo a que esse elétron pertence fornecendo uma medida da grandeza dessa interação (covalência da ligação)⁴⁴.

Para o íon Cu^{II} , onde o spin nuclear é $3/2$, o espectro de RPE em solução é caracterizado por apresentar quatro linhas largas. Para os casos de Cu^{II} com distorção Jahn-Teller, as geometrias octaédrica alongada, quadrada, piramidal de base quadrada e bipiramidal trigonal geralmente apresentam um espectro denominado axial, com dois componentes g coincidentes ($g_x=g_y=g_{\perp}$), perpendiculares ao eixo do campo magnético e um componente g diferente ($g_z=g_{\parallel}$) paralelo ao campo magnético⁴⁴. As geometrias octaédrica alongada, quadrada e piramidal de base quadrada apresentam configuração d^9 (estado fundamental $d_{x^2-y^2}$) e seus espectros de RPE são caracterizados por um padrão axial, com $g_{\parallel} > g_{\perp}$ e $A_{\parallel} > A_{\perp}$, de modo que a interação do elétron desemparelhado do cobre é significativamente maior na direção axial do que em componentes perpendiculares ao campo magnético^{44, 45}.

Para os complexos de Cu^{II} pentacoordenados sabe-se, por exemplo, que podem adotar as geometrias piramidal de base quadrada (estado fundamental $d_{x^2-y^2}$) e bipiramidal trigonal (estado fundamental d_z^2) que, por possuírem o elétron desemparelhado em estados fundamentais diferentes apresentarão espectros de RPE também diferentes. Complexos com coordenação bipiramidal trigonal possuem tipicamente em espectro denominado como um “axial reverso” e caracterizado por $g_{\perp} > g_{\parallel} \approx 2,0$ e $A_{\parallel} = (60-100) \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$. Sendo assim, a geometria de coordenação ao redor do íon metálico em complexos de Cu^{II} , em geral, podem ser deduzidos com auxílio da espectroscopia RPE⁴⁶.

O espectro de ressonância paramagnética eletrônica foi obtido a 77K, e é apresentado na Figura 25.

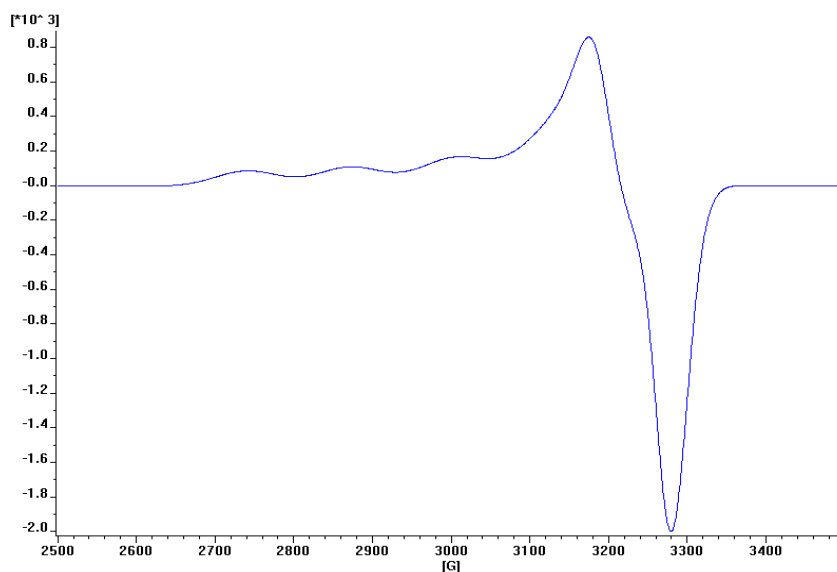


Figura 25: Espectro de ressonância paramagnética eletrônica.

De acordo com a Figura 26, o espectro obtido pode ser considerado um espectro axial, com os valores de $g_{//} = 2,30$ e $A_{//} = 140 \times 10^{-4}$ enquanto $g_{\perp} = 2,09$ e $A_{\perp} = 20 \times 10^{-4}$, mostrando que $g_{//} > g_{\perp}$ e $A_{//} > A_{\perp}$, característico de complexos com estado fundamental $d_{x^2-y^2}$, configuração d^9 , com geometrias octaédrica alongada e piramidal de base quadrada, coerente com ZORTEP⁴² obtido. Os valores elevados de g indicam uma grande interação entre o ligante e o íon metálico e o valor elevado do $A_{//}$ sugere que, em solução aquosa na temperatura em que o espectro foi obtido, o complexo apresenta uma configuração piramidal quadrada em seus átomos de Cu^{II} laterais.

3.2.4 - Eletroquímica – Voltametria cíclica

Técnicas eletroquímicas têm sido amplamente utilizadas no estudo sistemático de complexos, íon metálicos, drogas ou outras substâncias que sofram processos de redução ou oxidação. A mais difundida tem sido a voltametria cíclica, que é empregada neste trabalho.

Os voltamogramas registram corrente vs potencial em uma varredura contínua e cíclica do potencial aplicado. Essa varredura geralmente se dá em células compostas de três eletrodos imersos na solução a ser analisada. O eletrodo de trabalho abriga em sua superfície a reação de interesse, sendo usualmente composto de platina, ouro ou grafite. O eletrodo de referência proporciona um potencial estável ao qual compara-se o potencial do eletrodo de trabalho. São amplamente difundidos os eletrodos saturado de calomelano (Saturated Calomel Electrode - SCE) e Prata/Cloreto de Prata (Ag/AgCl_2). O último dos três eletrodos chama-se auxiliar e é constituído de um material inerte, ainda que condutor, como a platina ou grafite²¹.

Esses processos voltamétricos são agrupados em três categorias distintas: reversíveis, *quasi*-reversíveis e irreversíveis. Referindo-se ao cobre é usual incluí-lo em processos quase reversíveis ou mais comumente em processos irreversíveis, relacionados com uma baixa velocidade de transferência dos elétrons ou com modificações estruturais decorrentes de geometrias preferenciais características para a espécie Cu^{I} (tetraédrico) e Cu^{II} (piramidal quadrado, bipiramidal trigonal, quadrado planar)²¹.

As propriedades redox do complexo foram investigadas em N,N-dimetilformamida e em solução aquosa pela técnica da voltametria cíclica. O espectro em DMF foi registrado a 100 mV/s usando como padrão interno Fc^+/Fc e apresentou um processo *quasi*-reversível com $E_{1/2}$ em 440 mV vs NHE, conforme figura 26.

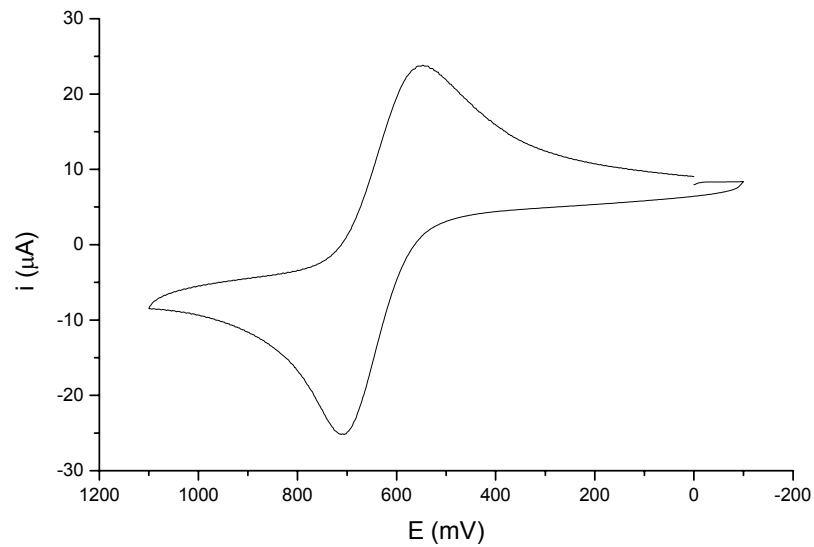


Figura 26: Voltamograma cíclico do complexo em DMF; eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência Ag/AgCl; eletrólito suporte: TBAPF₆ (0,1 mol.L⁻¹); velocidade de varredura: 100 mV.s⁻¹

Esse processo provavelmente está associado à reação redox $\text{Cu}^{\text{II}} \leftrightarrow \text{Cu}^{\text{I}}$. Porém, para se atribuir corretamente esse processo, deveria se saber quantos elétrons são transferidos, através de coulometria exaustiva.

O estudo do comportamento eletroquímico do complexo também foi realizado em solução aquosa, variando-se o pH da solução, que pode ser observado na Figura 27.

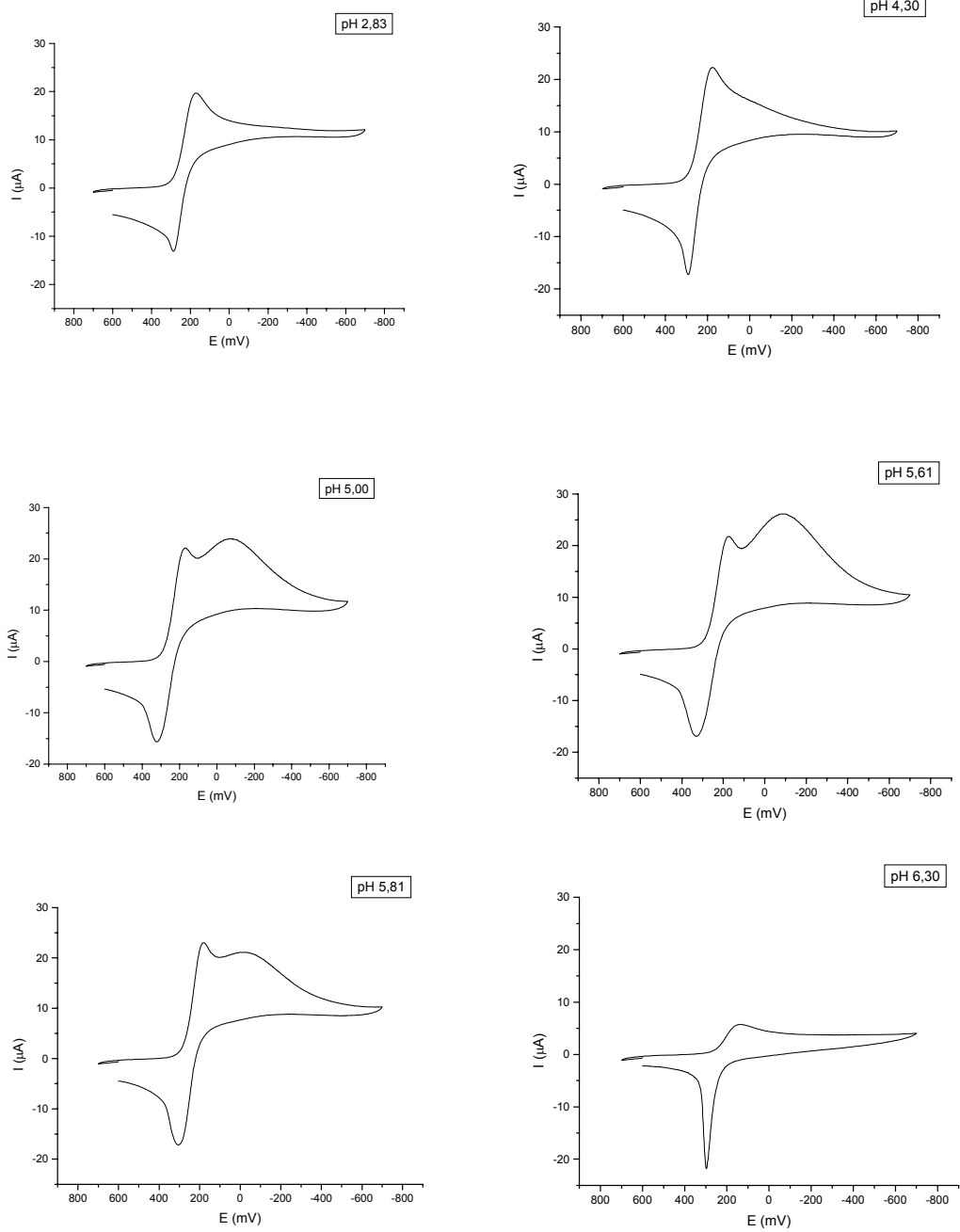


Figura 27: Voltametria cíclica do complexo em solução aquosa variando-se o pH. Eletrodo de trabalho: carbono vítreo; eletrodo auxiliar: platina; eletrodo de referência Ag/AgCl; eletrólito suporte: KCl ($0,1\text{mol.L}^{-1}$), velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} .

No voltamograma registrado em pH 2,83 observa-se um processo *quasi*-reversível em $E_{1/2}$ 411 mV vs NHE. Conforme o pH é aumentado, um novo processo irreversível é observado devido à formação de uma nova espécie, em 121 mV, que tem seu início em pH 5,0 e atinge seu máximo em pH 5,50. Esse processo perde a intensidade por volta de pH 6,0, sendo que a partir de pH 6,30 os processos não são mais observados. A voltametria sugere que em pH abaixo de 4,00 a estrutura do complexo é mantida, embora os ligantes cloretos possam ser substituídos por moléculas de água. Conforme um novo processo irreversível é observado, novas espécies são formadas em solução, mono ou binucleares, referente a degradação do complexo, até que em pH 6,30 nenhum processo é observado.

3.2.5 - Titulação potenciométrica

Em virtude da conhecida labilidade dos ânions cloreto em solução, o estudo de equilíbrio químico foi realizado em água via titulação potenciométrica. A curva de titulação revelou um consumo de seis mols de base para um mol do complexo, numa ampla faixa de tampão, indicando a presença de seis prótons tituláveis.

A curva de titulação de pH vs volume de base adicionada é mostrada na Figura 28:

Cálculos usando o programa Best7⁴⁷ forneceram os seguintes valores de pKa's: $pK_{a_1} = 5,90$; $pK_{a_2} = 6,71$; $pK_{a_3} = 6,75$; $pK_{a_4} = 6,76$; $pK_{a_5} = 6,77$; $pK_{a_6} = 7,58$.

Esses valores são muito próximos, sendo difícil a distinção e a atribuição de cada um deles.

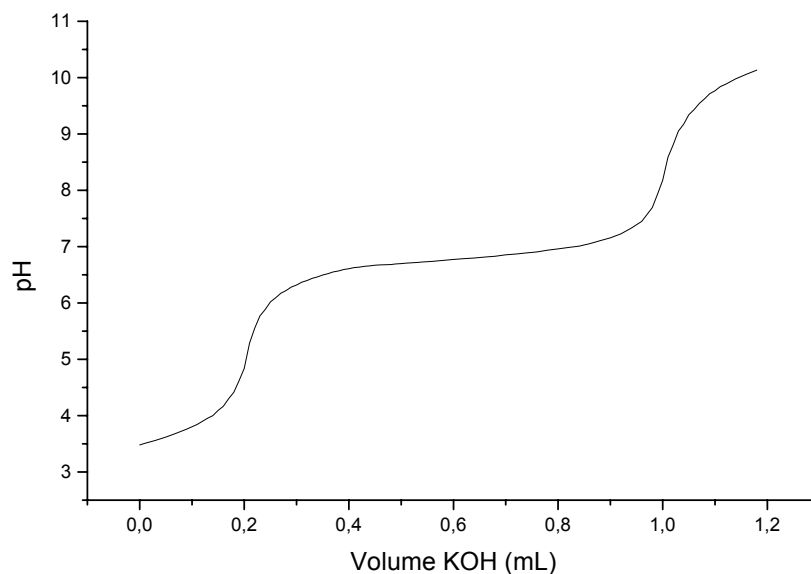


Figura 28: Curva de titulação potenciométrica para o complexo em água; base KOH ($0,0949\text{mol.L}^{-1}$); ácido HCl ($0,981\text{mol.L}^{-1}$).

Comparando-se os valores da voltametria cíclica e da titulação potenciométrica, observa-se uma intensa variação nas características do complexo no intervalo de pH entre 4,5 e 7,0, onde um processo irreversível é observado na eletroquímica e uma ampla faixa de tampão é observada na curva de titulação. Isso se deve provavelmente à quebra do complexo, formando novas espécies mononucleares ou binucleares em solução. Para esse fato, colabora a informação de que quando a titulação potenciométrica foi realizada mantendo-se constante a força iônica através de uma solução $0,1\text{mol.L}^{-1}$ de KCl, houve precipitação quando a solução atingiu pH entre 5,9 e 6,4, demonstrando que excesso de cloreto em solução, por efeito do íon comum precipita alguma espécie não solúvel em água.

4.0 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4.1 – Conclusões

Novos ligantes derivados do tetrazol foram sintetizados e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13;

Os ligantes obtidos apresentaram características adequadas para estudos de coordenação com metais de transição, apresentando átomos N-doadores dos grupos heterocíclicos tetrazol e piridina;

Um novo complexo simétrico trinuclear de Cu^{II} foi obtido e teve sua estrutura cristalina resolvida por difratometria de Raios-X;

O ligante submetido a estudo de coordenação apresentou características multinucleantes, demonstrando sua grande potencialidade em formar complexos com metais de transição, e formou um complexo com cloreto em configuração *cis*, adequado para estudos de complexação com platina(II) como possível modelo para bisplatina;

Estudos do comportamento do complexo em solução foram realizados mostrando que em pH abaixo de 4,00 a estrutura do complexo se mantém, embora os ligantes cloreto possam ser trocados por moléculas de solvente, e em pH acima de 4,5 o complexo trinuclear começa a formar espécies mono e/ou binucleares.

4.2 – Perspectivas

O desenvolvimento de compostos químicos com possíveis aplicações na área da bioquímica, como modelo para bisplatina não é uma tarefa elementar, e muitas vezes demanda tempo maior daquele disponível para um curso de pós-graduação.

Vários ligantes foram desenhados e sintetizados, todos apresentando características adequadas para estudo de coordenação com metais de transição como Pt(II), porém somente um deles foi estudado em complexos de Cu^{II} .

É de interesse a continuidade dos estudos dos outros modos de coordenação do sistema tetrazol através dos ligantes já sintetizados e de modelos que se mostrarem adequados no decorrer das investigações.

Com os ligantes sintetizados, uma grande variedade de modificações nas sínteses dos complexos pode ser empregada de forma a obter maiores informações a respeito deste sistema pouco explorado na literatura. A variação do sal utilizado, onde se pode substituir os íons cloreto por outros ligantes lábeis, o uso de outros metais e a variação na estequiometria da reação podem fornecer dados relevantes para o processo de aprendizagem do comportamento deste sistema quando submetido a complexação.

Portanto, a continuidade das investigações tem como alvo o desenvolvimento de complexos binucleares de platina(II), e posteriores testes biológicos em DNA para avaliar a reatividade dos mesmos na tentativa de se elucidar cada vez mais os mecanismos de ação dessas poderosas drogas antitumorais.

5.0 – PARTE EXPERIMENTAL

5.1 - Materiais

Os reagentes e solventes usados foram comprados das companhias Aldrich Chemical, Merck, Reagen, Vetec, Nuclear, Quimex e Grupo Química e utilizados sem prévia purificação.

Solventes de grau espectroscópico, secos com peneira molecular foram utilizados na caracterização dos compostos. Argônio ultra-puro foi utilizado na obtenção de atmosfera inerte.

5.2 - Métodos e Instrumentação

5.2.1 - Espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho foram efetuados em um espectrofotômetro FT- IR Perkin Elmer 16PC, com leituras na região de 4000 a 400 cm^{-1} , na Central de Análises do Departamento de Química – UFSC. As amostras sólidas foram analisadas em pastilhas de brometo de potássio, grau espectroscópico.

5.2.2 - Espectroscopia eletrônica

O espectro eletrônico na região do infravermelho próximo, visível e ultravioleta foi obtido em um espectrofotômetro L-19 da Perkin Elmer acoplado a um microcomputador IBM/AT – 386 e impressora.

As leituras em solução foram efetuadas em cubetas de quartzo de caminho óptico de 1 cm. Utilizou-se solventes de grau espectroscópico e apropriados para cada amostra, em soluções de concentrações adequadas para obtenção de leituras com absorvância entre 0,2 e 1,0.

5.2.3 – Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono foram obtidos com um espectrômetro Bruker AC-200F (^1H : 200MHz e ^{13}C : 50MHz) da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os deslocamentos químicos são dados em parte por milhão (ppm), usando como padrão interno tetrametilsilano (TMS).

5.2.4 - Eletroquímica

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato/galvanostato, modelo 273 da Princeton Applied Research (PAR) acoplado a um microcomputador IBM/AT-386 .

Os experimentos de voltametria cíclica foram realizados em solução aquosa, sob atmosfera de argônio ultra-puro. Cloreto de Sódio (NaCl) – $0,1 \text{ molL}^{-1}$, foi utilizado como eletrólito suporte. Nestes experimentos foi utilizada uma célula eletrolítica com sistema de 3 eletrodos, sendo : 1) eletrodo de trabalho : eletrodo planar de carbono vítreo; 2) eletrodo auxiliar: fio de platina; 3) eletrodo de referência : eletrodo saturado de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl). Para monitorar o eletrodo de referência foi utilizado hexacianeto de ferro(III) como referência interna.

5.2.5 - Titulação potenciométrica

Para o sistema de medidas do pH utilizou-se um pHmetro da marca Corning modelo 350 equipado com um eletrodo de referência do tipo Ag/AgCl (marca Thomas, modelo Co-Phila 1092 – F15), e um eletrodo de vidro (marca Thomas, modelo AHT CO, 4090 - J).

Como agente titulante foi utilizada solução padrão de KOH com concentração de $0,0949\text{M}$. A força iônica não foi controlada devido à precipitação

do complexo. A temperatura foi mantida constante a 25°C através de um banho termostático (Microquímica Equipamentos Ltda).

A precisão do pHmetro é de 3 casas decimais. O agente titulante foi adicionado em alíquotas variando de 0,01 à 0,02mL, utilizando uma bureta automática tipo pistão, de marca Schott Gerate.

5.2.6 – Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão dos compostos foram obtidas utilizando-se um microscópio de luz polarizada Leitz Ortholux acoplado a uma placa de aquecimento controlado Mettler FP 82.

5.2.6 – Difractometria de Raios-X de Monocristais

As análises cristalográficas foram realizadas na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC em colaboração com o Prof. Dr. Adailton Bortoluzzi. Os dados foram coletados em um difratômetro CAD-4 Enraf Nonius, à temperatura ambiente e as estruturas foram resolvidas utilizando o programa SHELXS, e refinadas com o programa SHELXL. As figuras foram geradas com o programa ZORTEP.

5.2.7 – Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica – RPE

O espectro de RPE, em banda X, foi obtido em solução congelada, à temperatura de 77K (nitrogênio líquido). Os dados foram obtidos em um espectrômetro Bruker 300E, no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, em colaboração com o Prof. Dr. Antonio Sálvio Mangrich.

5.3 – Síntese dos ligantes

5.3.1 - Síntese do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina

Em um balão de 250mL sob agitação magnética adaptado a um condensador de refluxo foi transferido 2-cianopiridina (0,048mol; 5,0g), azida de sódio (0,144mol; 9,33g), cloreto de amônio (0,144mol; 7,70g) e N,N-dimetilformamida (100mL). A mistura reacional foi aquecida e permaneceu sob agitação a refluxo suave por 12 horas. Durante esse tempo, formou-se um sólido na parede interna do balão, o qual foi removido com um bastão de vidro. Após resfriamento verteu-se a mistura em um béquer contendo uma mistura de água/gelo, e acidificou-se até pH 3. O sólido levemente marrom foi filtrado e recristalizado em água para fornecer 5,6g (80%) do produto desejado. p.f. 215°C. **IV** (KBr, cm^{-1}) ν_{max} : 3090, 2592, 1638, 1602, 1558, 1484, 1450, 1376, 828.

5.3.2 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com 1,3-dibromopropano

Em um balão de 100mL adaptado a um condensador de refluxo e sob agitação magnética foi adicionado piridiltetrazol (0,02mmol; 3,0g), 1,3-dibromopropano (0,01mmol; 1,02mL), carbonato de potássio (0,04mmol; 4,0g) e 50mL de ciclohexanona. Acompanhou-se a reação por cromatografia de camada delgada eluído com hexano/acetato de etila 1:1, mostrando a formação de 3 produtos. Refluxou-se por 24 horas. Após resfriamento o solvente foi concentrado em evaporador rotatório. A mistura de produtos obtidos foi separada por coluna cromatográfica em sílica-gel eluindo-se inicialmente com mistura de hexano/acetato de etila 30% de hexano, e gradativamente aumentando até 70% acetato, onde elui-se o primeiro produto. O segundo produto foi obtido com acetato de etila, e o terceiro produto quando eluiu-se a coluna cromatográfica com etanol. Os compostos foram obtidos em uma razão de 1:1:1, com um rendimento total de 60%.

1N,1N'-BPTP:

RMN - ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,76 (m, 2H, CH₂); 5,13 (t, 4H 2 x CH₂); 7,38 (dt, 2H, J = 5,0Hz, Ar); 7,86 (td, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,31 (d, 2H, J = 7,95Hz, Ar); 8,52 (d, 2H, J = 4,9Hz, Ar).

RMN - ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 147,80 (-CN₄-); 145,50; 140,57; 133,52; 121,48; 120,44; 42,66 (-NCH₂-); 26,09 (-CH₂-CH₂-CH₂-)

p.f. 155 – 158°C

1N,2N'-BPTP:

RMN - ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,88 (m, 2H, CH₂); 4,87 (t, 2H, CH₂); 5,16 (t, 2H, CH₂); 7,40 (m, 2H, Ar); 7,89 (m, 2H, Ar); 8,24 (d, H, J = 7,8Hz, Ar); 8,37 (d, H, J = 7,9Hz, Ar); 8,55 (d, H, J = 3,5Hz, Ar); 8,79 (d, H, J = 4,7Hz, Ar).

RMN - ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 164,99 (-CN₄-); 151,99 (-CN₄-); 150,47; 149,69; 146,72; 144,55; 137,79; 137,42; 125,71; 125,19; 124,64; 122,62; 50,71(-NCH₂-); 46,89 (-NCH₂-); 29,48 (-CH₂-CH₂-CH₂-).

p.f. 115 – 117°C

2N,2N'-BPTP:

RMN - ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,94 (m, 2H, CH₂); 4,90 (t, 4H, 2 x CH₂); 7,40 (td, 2H, J = 4,9Hz, Ar); 7,87 (td, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,25 (d, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,78 (d, 2H, J = 4,8Hz, Ar).

RMN - ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 165,50 (-CN₄-); 150,74; 146,91; 137,63; 125,44; 122,97; 50,76 (-NCH₂-); 29,05 (-CH₂-CH₂-CH₂-).

p.f. 118 – 120°C

5.3.3 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com 1,4-dibromobutano

Em um balão de 100mL adaptado a um condensador de refluxo e sob agitação magnética foi adicionado piridiltetrazol (0,02mmol; 3,0g), 1,4-dibromobutano (0,01mmol; 1,02mL), carbonato de potássio (0,04mmol; 4,0g) e

50mL de ciclohexanona. Acompanhou-se a reação por cromatografia de camada delgada, observando a formação de 3 produtos. A mistura foi refluxada por 24 horas e após resfriamento o solvente foi concentrado em rotaevaporador. A mistura de produtos obtidos foi separada por coluna cromatográfica em sílica-gel eluindo-se inicialmente com mistura de hexanos/acetato de etila 30% de hexano, e gradativamente aumentando até 70% acetato de etila, onde eluiu-se o primeiro produto. O segundo produto foi obtido com acetato de etila, e o terceiro produto quando eluiu-se a coluna cromatográfica com etanol. Os compostos foram obtidos em uma razão de 1:1:1, com um rendimento total de 60%.

1N,1N'-BPTB:

RMN – ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,10 (m, 4H, 2 x CH₂); 5,05 (t, 4H, 2 x CH₂); 7,45 (td, 2H, J = 4,8 e 7,8Hz, Ar); 7,91 (td, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,36 (d, 2H, J = 7,9Hz, Ar); 8,68 (d, 2H, J = 4,8Hz, Ar).

RMN – ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 152,38 (-CN₄-); 150,17; 145,40; 138,20; 131,55; 126,10; 125,22; 49,43 (-NCH₂-); 27,19 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-).

p.f. 175,2 – 178°C

1N,2N'-BPTB:

RMN – ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,16 (m, 4H, 2 x CH₂); 4,79 (t, 2H, CH₂); 5,06 (t, 2H, CH₂); 7,41 (m, 2H, Ar); 7,89 (m, 2H, Ar); 8,24 (d, H, J = 7,9Hz, Ar); 8,36 (d, H, J = 7,9Hz, Ar); 8,71 (d, H, J = 4,6Hz, Ar); 8,79 (d, H, Ar).

RMN – ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 164,54 (-CN₄-); 151,43 (-CN₄-); 149,99; 149,26; 146,35; 144,34; 137,24; 136,87; 125,14; 124,62; 124,21; 122,10; 52,29 (-NCH₂-); 48,29 (-NCH₂-); 26,31 (-CH₂-CH₂-2xCH₂-); 25,72 (-2xCH₂-CH₂-CH₂-).

p.f 123,4 – 125,5°C

2N,2N'-BPTB:

RMN – ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,19 (m, 4H, 2 x CH₂); 4,79 (largo, 4H, 2 x CH₂); 7,40 (m, 2H, Ar); 7,86 (dt, 2H, J = 7,7Hz, Ar); 8,25 (d, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,78 (d, 2H, J = 4,6Hz, Ar).

RMN – ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 165,17 ($-\text{CN}_4-$); 150,55; 146,90; 137,41; 125,17; 122,69; 52,67 ($-\text{NCH}_2-$); 26,37 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).
p.f. 140 – 142,1°C

5.3.4 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina com epicloridrina

A um balão de 150mL sob agitação magnética foi adicionado o piridiltetrazol (13,6mmol; 2,0g), epicloridrina (6,8mmol; 0,53mL); K_2CO_3 (27,2mmol; 3,76g) e 60mL de ciclohexanona. Após 5 horas de refluxo adicionou-se quantidade catalítica de KI à mistura reacional, que foi refluxada por mais 12 horas. Após resfriamento, filtrou-se e o solvente foi concentrado em rotaevaporador. A mistura de produtos foi separada por coluna cromatográfica eluindo-se com mistura de hexanos/acetato de etila, com gradiente de polaridade até acetato de etila puro, e depois com etanol. O rendimento da reação foi de 80%.

1N-CBTP:

RMN – ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 3,75 (d, 2H, CH_2); 4,47 (m, H, CH); 5,07 (m, 2H, CH_2); 5,86 (d, H, OH); 7,58 (dd, 2H, J = 4,9 e 7,5Hz, Ar); 8,02 (t, 2H, J = 7,9Hz, Ar); 8,35 (d, 2H, J = 7,9Hz, Ar); 8,73 (d, 2H, J = 4,8Hz, Ar).

2N-CBTP:

RMN – ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 3,73 (d, 2H, CH_2); 4,67 (quinteto, H, CH); 4,93 (d, 2H, CH_2); 7,40 (dd, 2H, J = 5,1 e 7,1Hz, Ar); 7,87 (m, 2H, Ar); 8,30 (dd, 2H, J = 7,8Hz, Ar); 8,76 (d, 2H, J = 4,5Hz, Ar).

p.f. 95 – 96°C.

5.3.5 - Aquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina por transferência de fase (TBAB)

Em um balão de 250mL sob agitação magnética foi adicionado o piridiltetrazol (14,3mmol; 2,1g), 80mL de diclorometano, 1,3-dibromopropano (6,8mmol; 0,69mL) e TBAB (1,43mmol; 0,46g). Preparou-se uma solução de

hidróxido de sódio (14,9mmol; 0,6g) em 10mL de água, a qual foi transferida para o balão. Agitou-se fortemente a temperatura ambiente por 24 horas, e a cromatografia de camada delgada mostrou formação de 3 produtos. A mistura reacional foi levada a refluxo suave por mais 20 horas. Separou-se as fases e a fase aquosa foi acidificada até pH 3, recuperando-se 0,70g do piridiltetrazol de partida. A fase orgânica foi lavada com 20 mL de água, seca sob sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. A mistura de produtos foi separada por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo-se inicialmente com uma mistura 1:1 de hexano/acetato de etila, separando os compostos em 70% acetato, acetato de etila puro e etanol, aumentando-se gradativamente a polaridade. O rendimento total de reação foi de 70%, e os produtos foram obtidos numa razão de 1:1:2, de acordo com a ordem de eluição da coluna cromatográfica.

5.3.6 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina por transferência de fase em DCM (BTEAB)

Em um balão de 250mL sob agitação magnética transferiu-se o piridiltetrazol (10 mmol; 1,5g), 1,3-dibromopropano (4,8mmol; 0,49mL), BTEAB (1,0 mmol; 0,3g) e 50 mL de diclorometano. Foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (11 mmol; 0,45g) em 6 mL de água. Agitou-se fortemente a temperatura ambiente por 24 horas, e cromatografia de camada delgada não mostrou formação de produtos. Aqueceu-se a 40°C por mais 24 horas havendo a formação de 3 produtos. Separou-se as fases, e a fase aquosa foi acidificada até pH 3 precipitando 1,0g do piridiltetrazol de partida. A fase orgânica foi lavada com água (10 mL), seca sob Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em rotavapor. O rendimento total foi de 15%.

5.3.7 - Alquilação do 2-(2H-tetrazol-5-il)piridina transferência de fase em tolueno (BTEAB)

Em um balão de 250mL sob agitação magnética transferiu-se o piridiltetrazol (10 mmol; 1,5g), 1,3-dibromopropano (4,8mmol; 0,49mL), BTEAB (1,0 mmol; 0,3g) e 50 mL de tolueno. Foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (11 mmol; 0,45g) em 6 mL de água. Refluxou-se a mistura reacional e agitou-se fortemente por 48 horas, e cromatografia de camada delgada não mostrou formação de produtos. Separou-se as fases e a fase aquosa foi acidificada até pH 3 precipitando 1,4g do piridiltetrazol de partida.

5.4 – Síntese do complexo

Em um balão de 50 mL foi adicionado o ligante 2N,2N'-BPTP (0,59mmol; 0,2g) e 20mL de metanol. A mistura foi aquecida até completa solubilização. Uma solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,2mmol; 0,2g) em 15mL de metanol foi adicionada, havendo a formação instantânea de um precipitado verde. Após resfriamento, o sólido foi filtrado, lavado com hexano, acetato de etila, acetona, éter etílico, etanol e água. Foi obtido 300mg do sólido. Cristais foram obtidos após recristalização em uma mistura de água e etanol.

6.0 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAIM, W., SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: inorganic elements in the chemistry of life**. New York, Wiley, 1994, p. 1 – 36.
2. LIPPARD, S. J., BERG, J. M. **Principles of Bioinorganic Chemistry.**, New York, 1994, p. 1 – 3.
3. COTTON, F., WILKINSON. G. **Advanced inorganic Chemistry**. New York, Wiley, 1980, p. 35 – 38.
4. WONG, E., GIANDOMENICO, C. M. **Chem. Rev.**, v. 99, p. 2451 – 2466, 1999.
5. ROSENBERG, B., van CAMP, I., TROTSKO, J. E., MANSOUR, H. V. **Nature**, v. 222, p. 385, 1969.
6. HIGBY, D. J., WALLACE, H. G., HOLLAND, J.F., **Cancer Chemoter. Rep.** 1973, v. 57, p. 459.
7. WALLACE, H. J., HIGBY, D. J. **Recent Results in Cancer Research: Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy**. Connors. New York, 1974, p. 167.
8. WALLACE, H. J., HIGBY, D. J., **Recent Results in Cancer Research: Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy**. Connors., New York, 1974, p. 178.
9. CVITKOVIC, E., SPAULDING, J., BETHUNE, V., MARTIN, J., WHITMORE, W. F., **Cancer.**, 1977, v. 39, p. 1357.

10. HOWELL, B. **Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy**, Ed. Plenum Press, New York, 1991.
11. BARNARD, C. J. F., CLEARE, M. J., HYDES, P. C. **Chem Brit**, v. 22, p. 1001, 1986.
12. BARNARD, C. J. F. **Platinum Metals Rev**, v. 33, p. 162, 1989.
13. BELLON, S. F., LIPPARD, S. J. **Biophys. Chem**, v. 35, p. 179, 1990.
14. FONTES, A. P. S., ALMEIDA, S. G. **Química Nova**, v. 20, p. 398 – 406, 1997.
15. CLEARE, M. J., **Coordination Chem. Revs**, v. 12, p. 349, 1974.
16. FARRELL, N., de ALMEIDA, S. G., SKOV, K. A. , **J. Am. Chem. Soc**, v. 110, p. 5018, 1988.
17. FARRELL. N., QU, Y., FENG, L., HOUTEN, B., **Biochem**, v. 29, p. 9522, 1990.
18. GRAVINA, A., PASINI, A., PINCCIROLI, F., MICHELONI, A., ZUNINO, F., **Inorg. Chim. Acta**, v. 157, p. 165, 1989.
19. COTTON, F., WILKINSON. G. **Advanced inorganic Chemistry**. New York, Wiley, 1980, p. 798 – 821.
20. JAHN, H., TELLER, E. **Proc. Royal Soc. A**, v. 161, p. 220, 1937.
21. VERANI, C. N. **Síntese e Caracterização de Análogos Sintéticos para Enzimas de Cobre**. Florianópolis: UFSC, 1996. p. 18. Dissertação Mestrado.

22. COTTON, F., WILKINSON. G. **Advanced inorganic Chemistry**. New York, Wiley, 1980, p. 756.
23. ALKORTA I. ROZAS I. and ELGUERO J. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2**, p. 2671 – 2675, 1998.
24. GILCHRIST T. L., **Heterocyclic Chemistry**, 2 ed, 1992, New York.
25. JOULE J. A., MILLS K. and SMITH G. F., **Heterocyclic Chemistry**, 3 ed, 1995, London.
26. BUTLER R. N., MCEVOY T. M., SCOTT F. C., and TOBIN J. C. **Can. J. Chem.** v. 55, p.1564, 1977.
27. SADLEJ-SOSNOWSKA N. **J. Org. Chem.** v. 66, p. 8737 – 8743, 2001.
28. BUTLER, R. N., Tetrazoles. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. Oxford, K. T. Potts, Pergamon Press, 1984, p. 791 – 838.
29. BUTLER R. N., Recent Advances in Tetrazole Chemistry. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, London, v. 21, 324 – 425, 1977.
30. MEYER, E. **Metalomesógenos: Síntese e comportamento**. Florianópolis, UFSC, 1996, Dissertação mestrado.
31. HOLLAND G. F., and PEREIRA J. N. **J. Med. Chem.** v. 10, p. 149 – 154, 1967.
32. FINNEGAN W. G., HENRY R. A., and LOFQUIST R. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 80, p. 3908 – 3911, 1958.

33. MADLUNG A. **Journal of Chemical Education**, v. 84, p. 347 – 348, 1996.
34. DEMKO Z. P. and SHARPLESS B. K. **J. Org. Chem.** v. 66, p. 7945 – 7950, 2001.
35. RAAP R. and HOWARD J. **Canadian Journal of Chemistry**. v. 47, p. 813 – 819, 1968.
36. BUTLER, R. N. and GARVIN, V. C. **J. Chem. Soc. Perkin Trans I**, p. 390 – 393, 1981.
37. van KONINGSBRUGGEN, P. J., GARCIA, Y., BRAVIC, G., CHAUSSEAU, D., KAHN, O. **Inorganica Chimica Acta**. v. 326, p. 101 – 105, 2001.
38. BRONISZ, R. **Inorganica Chimica Acta**. v. 340, p. 215 – 220, 2002.
39. PNEUMATIKAKIS, G. **Inorganica Chimica Acta**. v. 46, p. 243 – 247, 1980.
40. GALLARDO, H., BEGNINI, I. M., NEVES, A., VENCATO, I. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 11, p. 274 – 280, 2000.
41. RABINOVITZ, M., COHEN, Y. and HALPERN, M. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** v. 25, p. 960 – 970, 1986.
42. ZSOLNAI, L. **ZORTEP: An interactive ORTEP Program**. University of Heidelberg, Germany, 1997.
43. CHRISTOPH, J. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, p. 3885 – 3896, 2000.

44. HATHAWAY, B. J., BILLING, D. E. **Coord. Chem. Rev.** v. 5, p. 3655 – 3663, 1970.
45. DUGGAN, M., RAY, N., HATHAWAY, B. *Et al.* **J. Chem. Soc., Dalton Trans.** p. 1342 – 1348, 1980.
46. SCARPELLINI, M. **Síntese, caracterização e reatividade de novos de ferro e cobre com ligantes imidazólicos de relevância bioinorgânica.** Florianópolis, UFSC, 2001. Tese de doutorado.
47. MARTELL, A. E., MOTOKAITIS, R. J. **Determination and Use of Stability Constants**, 2^o Ed, VHC Publishers, Inc., 1992.

APÊNDICE

Tabelas cristalográficas suplementares do complexo Trinuclear de Cu^{II}

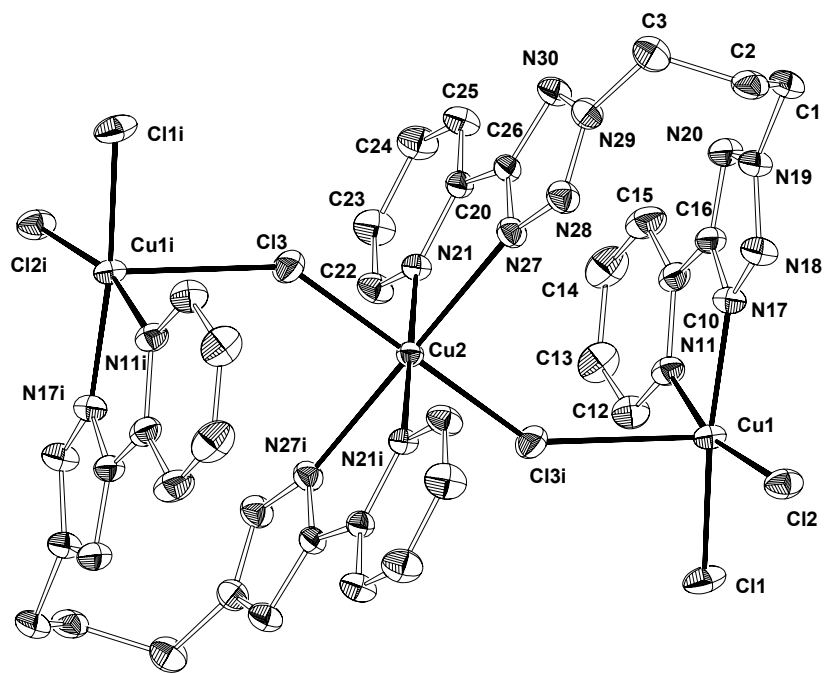


Tabela 14: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo de Cu^{II} . $U(\text{eq})$ é definido como 1/3 do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	10613(1)	806(1)	7119(1)	31(1)
Cu(2)	10000	5000	10000	27(1)
Cl(1)	12026(1)	-619(1)	8105(1)	49(1)
Cl(2)	12387(1)	1404(1)	6287(1)	43(1)
Cl(3)	9132(1)	7147(1)	10834(1)	45(1)
C(1)	7020(4)	3524(4)	3974(3)	53(1)
C(2)	7792(3)	4973(4)	4238(3)	46(1)
C(3)	7363(4)	6119(3)	5202(3)	49(1)
C(10)	7395(3)	524(3)	6849(3)	36(1)
N(11)	8670(2)	95(2)	7455(2)	35(1)
C(12)	8575(3)	-658(3)	8260(3)	43(1)
C(13)	7242(3)	-994(3)	8493(3)	53(1)
C(14)	5955(4)	-572(4)	7854(4)	59(1)
C(15)	6021(3)	201(3)	7008(3)	51(1)
C(16)	7657(3)	1413(3)	6058(2)	36(1)
N(17)	9059(2)	1732(2)	6053(2)	36(1)
N(18)	9019(3)	2562(3)	5297(2)	42(1)
N(19)	7585(3)	2720(3)	4898(2)	43(1)
N(20)	6685(3)	2030(3)	5340(2)	44(1)
C(20)	6900(3)	4261(3)	8639(2)	29(1)
N(21)	7918(2)	4121(2)	9626(2)	29(1)
C(22)	7494(3)	3434(3)	10373(3)	39(1)
C(23)	6054(3)	2894(3)	10174(3)	48(1)
C(24)	5014(3)	3045(3)	9171(3)	47(1)
C(25)	5449(3)	3736(3)	8384(3)	41(1)
C(26)	7462(3)	4956(3)	7825(2)	29(1)
N(27)	8898(2)	5370(2)	8018(2)	34(1)
N(28)	9024(3)	5885(2)	7092(2)	39(1)
N(29)	7672(3)	5765(2)	6389(2)	37(1)
N(30)	6648(2)	5195(2)	6799(2)	

Tabela 15: Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o complexo de Cu^{II} .

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5967	3633	3914	64
H(1B)	7130	2974	3190	64
H(2A)	7600	5286	3488	55
H(2B)	8854	4881	4482	55
H(3A)	7908	7007	5279	58
H(3B)	6311	6257	4951	58
H(12)	9442	-968	8680	52
H(13)	7214	-1500	9074	63
H(14)	5043	-803	7989	71
H(15)	5162	492	6561	61
H(22)	8195	3317	11051	47
H(23)	5791	2430	10717	57
H(24)	4037	2690	9023	57
H(25)	4769	3845	7692	49

Tabela 16: Parâmetros térmicos de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o complexo de Cu^{II} . O fator exponencial do deslocamento anisotrópico tem a forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	24(1)	34(1)	39(1)	15(1)	7(1)	6(1)
Cu(2)	23(1)	30(1)	27(1)	8(1)	5(1)	2(1)
Cl(1)	40(1)	52(1)	68(1)	35(1)	19(1)	22(1)
Cl(2)	32(1)	55(1)	52(1)	27(1)	14(1)	8(1)
Cl(3)	42(1)	37(1)	48(1)	-1(1)	7(1)	10(1)
C(1)	56(2)	61(2)	35(2)	14(2)	-5(1)	24(2)
C(2)	40(2)	71(2)	39(2)	33(2)	12(1)	17(2)
C(3)	63(2)	52(2)	40(2)	29(1)	12(1)	11(2)
C(10)	28(1)	32(1)	44(2)	2(1)	6(1)	3(1)
N(11)	26(1)	33(1)	44(1)	9(1)	7(1)	2(1)
C(12)	39(2)	42(2)	51(2)	17(1)	10(1)	2(1)
C(13)	48(2)	50(2)	68(2)	20(2)	24(2)	-1(1)
C(14)	39(2)	59(2)	84(2)	14(2)	28(2)	-4(2)
C(15)	30(2)	51(2)	69(2)	11(2)	10(1)	6(1)
C(16)	28(1)	38(1)	37(1)	4(1)	1(1)	7(1)
N(17)	29(1)	39(1)	38(1)	12(1)	2(1)	4(1)
N(18)	36(1)	49(1)	42(1)	19(1)	1(1)	6(1)
N(19)	39(1)	47(1)	38(1)	12(1)	-2(1)	14(1)
N(20)	33(1)	47(1)	45(1)	8(1)	2(1)	11(1)
C(20)	29(1)	29(1)	28(1)	8(1)	4(1)	4(1)
N(21)	26(1)	32(1)	31(1)	11(1)	5(1)	3(1)
C(22)	36(2)	49(2)	37(2)	23(1)	6(1)	1(1)
C(23)	42(2)	56(2)	55(2)	31(2)	13(1)	-4(1)
C(24)	29(1)	56(2)	57(2)	19(2)	6(1)	-7(1)
C(25)	32(1)	49(2)	40(2)	17(1)	-1(1)	0(1)
C(26)	31(1)	31(1)	25(1)	8(1)	4(1)	3(1)
N(27)	35(1)	40(1)	29(1)	11(1)	7(1)	2(1)
N(28)	41(1)	45(1)	34(1)	17(1)	9(1)	3(1)
N(29)	44(1)	40(1)	31(1)	17(1)	9(1)	7(1)
N(30)	38(1)	43(1)	33(1)	18(1)	3(1)	5(1)