

UFMG-ICEx/DQ. 680^a

T. 281^a

VALÉRIA CRISTINA DA COSTA

**SÍNTESE DE COMPOSTOS COM POTENCIAIS
ATIVIDADES BIOLÓGICAS OU MAGNÉTICAS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências-Química.

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2008

O trabalho descrito nesta tese foi realizado sob a orientação da professora Maria Helena Araujo e co-orientação do professor José Danilo Ayala.

*O homem nasceu para aprender, aprender
tanto quanto a vida permita.*

Guimarães Rosa

Dedico este trabalho a meus pais, Paulo e Célia, e às minhas irmãs, Meire e Elaine, por tudo que me ensinaram e pelo apoio que sempre me deram, inclusive na realização desse curso.

Agradecimentos

Agradeço à professora Maria Helena Araujo, por ter aceitado me orientar no meu Doutorado. Agradeço também por ter me recebido de forma tão carinhosa em seu grupo de trabalho, pela convivência sempre tão agradável e pela confiança que, durante todo o tempo, depositou em mim. Obrigada pelos ensinamentos de química que me transmitiu, sempre de uma maneira muito didática, e pelo esforço que fez para me ensinar a escrever textos mais detalhados, já que os meus sempre foram tão diretos e concisos! Saiba que também sou grata pelos muitos incentivos que me deu para que eu fizesse um Doutorado Sanduíche.

Agradeço ao meu co-orientador, professor José Danilo Ayala, pela amizade, pelo apoio e pelos muitos e muitos conhecimentos de química que me transmitiu. Agradeço também pelas inúmeras vezes em que me auxiliou, me transmitindo outro tipo de conhecimento que possui bastante (e os meus eram limitados ainda!): os relacionados à informática.

Ao professor Claudio Donnici (UFMG), por ter me permitido trabalhar em seu laboratório durante quase dois anos e por estar sempre disposto a esclarecer minhas dúvidas sobre a química do enxofre.

Às professoras Jacqueline Takahashi (DQ-UFMG), Maria Aparecida Resende (ICB-UFMG) e Maria Vaz (UFF), pelas muitas contribuições dadas a esse trabalho.

Ao professor Humberto Stumpf (DQ-UFMG), pela colaboração nesse trabalho e pela oportunidade que me concedeu de ir à Paris, para a realização de uma parte desse Doutorado, o que me proporcionou uma experiência da qual jamais me esquecerei e um grande crescimento pessoal e profissional.

A todas as pessoas com as quais tive oportunidade de trabalhar nos laboratórios dos professores Claudio Donnici, Jacqueline Takahashi e Maria Aparecida Resende, pela disposição que tiveram em me ajudar e pela boa convivência. Agradeço, em especial, Marcos Vinícius Ribeiro, pelo auxílio na realização das reações com enxofre, Luciano José Nogueira, Bruno Luiz Trindade, Láuris Lúcia da Silva, Beatriz Cristina da Silva e Thays Silva Oliveira, por terem me ajudado com os testes biológicos.

Ao CNPq e à CAPES, pela concessão de bolsas de estudo.

Às secretárias Paulete Gerken, Liliam Brescia e Kátia Fajardo, por toda a disposição em me ajudar com os aspectos burocráticos do curso.

Aos professores Márcia Martinelli (UFRGS), Walclée Melo (UFLA), Emerson Pedroso (CEFET), Sandra Carvalho, Grácia Silva e Ynara Idemori (UFMG), membros da banca, e Vito de Bellis (UFMG), membro da pré-banca, por terem aceitado o convite e por todas as sugestões dadas no sentido de melhorar essa tese.

A Deus, por ter me sustentado com seu braço forte durante toda a minha vida e por ter me conduzido da melhor maneira possível na realização desse curso. Ele é mesmo “a minha rocha e a minha fortaleza, guia-me e encaminha-me (Sl 31, 3).”

A meus pais, Paulo e Célia, e às minhas irmãs, Meire e Elaine, por desejarem sempre o melhor pra mim, mesmo quando isso significa sofrimento para eles, como as saudades e as inquietudes que sentiram no tempo em que estive em Paris. Sei então que realmente me amam porque somente o amor “tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta (I Co 13, 7).” Agradeço também o apoio recebido dos demais membros de minha família.

Às amigas Flaviana Vieira, Ana Paula Urzedo, Adriana Araújo e Flávia Urzedo, por terem sido a minha família aqui em Belo Horizonte, pelo muito que nos divertimos juntas nesse período, pelo esforço feito para que a alegria e a serenidade sempre reinasse em nossa casa, mesmo nos momentos mais difíceis vividos durante esse período, pelo apoio, etc. Mesmo que estejamos distantes, jamais me esquecerei de vocês.

Aos amigos do GRUTAm, Marcelo Rosmaninho, Flávia Moura, Rochel Lago, Fabiano Magalhães, Lívia Ribeiro, Cristina Neres, Gilmara Ferreira, Otávia Martins, Guilherme Gomes, Luis Claudio Costa, Sue Ellen Bottrel, Carla Leite, Érica Jardim, Juliana Tristão, Jamerson Matos, Miguel Medeiros, João André Silva, Manuela Gontijo, Maurício de Castro, Regina Carvalho, Mariana Garcia e Charles Torchia, por todo apoio, companherismo, amizade e, sobretudo, pelos bons momentos passados juntos, momentos que ficarão para sempre em minha memória.

Aos amigos Daniela Séfora, Simone Fernandes, Alexandre Santos, Rita Aguiar, Rodrigo Lavall, Mercês Coelho, Lucília Linhares, Mônica Silva, Ana Dalva Oliveira, Vanda Silva (*sempre presente*), Michelle Souza, Italo Quintão, Mauro Leite Júnior, Thalita Miranda, Vanessa Assis, Augusto Araújo, seu Antônio Araújo e dona Marina

Araújo, Alessandra e Douglas, pelo apoio, porque estiveram sempre próximos de mim, mesmo que não fosse fisicamente, me incentivando na realização deste trabalho.

Maintenant, je voudrais remercier les gens que m'ont aidée à Paris. Tout d'abord, je remercie le professeur Yves Journaux, pour m'avoir permis de travailler dans son laboratoire, pour m'avoir très bien reçue et pour toutes les fois où, au départ, il a demandé aux gens de parler plus lentement avec moi!

Je remercie aussi le professeur Rodrigue Lescouëzec, pour toutes les choses qu'il m'a apprises sur la chimie et sur la langue et la culture française, pour toute la patience qu'il a eu avec mon français un peu pauvre au début et pour être resté toujours à côté de moi, même quand je faisais des bêtises. Merci d'avoir été un très très bon chef!

Aux collaborateurs Emilio Pardo et Rafael García (Université de Valence, Espagne), pour toutes les choses qu'ils m'ont apprises sur les oxamates, pour l'amitié et les bons moments qu'on a passés ensemble.

À Yasmine Filali, Lucie Norel, Vicente, Nicoleta Joo, Carmen Paraschiv et Marguerite Kalisz et à tous les gens que travaillent au laboratoire de Chimie Inorganique et Matériaux Moléculaires, pour leur amitié, leur grande disponibilité, leur aide et leur partage de l'espace dans le laboratoire avec moi.

À Ruxandra Gheorghe, pour l'amitié, pour les bons moments que nous avons passés ensemble, pour les molécules dont elle a fait le dessin en prenant une glace, etc, etc, etc...

À la directrice de la Maison du Brésil, Madame Inez Machado Salim, pour m'avoir très bien reçue dans cette Maison et pour sa grande disponibilité et son aide toutes les fois où j'ai eu besoin d'elle.

À toutes les personnes que j'ai connues dans la Maison du Brésil, Danielle Cangussu, Renata Simões, Bachir Aoun, Isabela Wastowski, Daniela Fialho, Biagio Avena, André e Tina, Patricia Reinheimer, Gisela Cardoso, Valéria Ernestânia, Cynthia Leodido e Leonardo Leodido, Giusy, Piero, Karina Toledo, Eva Rolin, Marina Sartore, Priscila Martinhon e Carlos Martinhon, Aya Umezawa, Marina Hitomi, Delia Bosshard, Maria Luisa Pires, Nathalia Selta, Paula Tavares et Marcelo et Maria Clara, Telma Mariasch et, celles aussi, que j'ai connues à Paris, Marina Daouya, Fabiana Dottori et

Marcelo Dottori, pour les bons moments qu'on a passés ensemble. Grâce à vous, ma vie a été encore plus agréable à Paris. Vous serez des amis pour toujours!!!

Pour finir, il faut dire qu'apprendre une nouvelle langue n'est pas facile, mais j'ai eu de la chance et j'ai réussi à apprendre beaucoup de choses, grâce à deux excellentes professeurs que j'ai trouvés: Junia Haddad, à Belo Horizonte, et Madame Pauline Thomas, à Paris. Je vous remercie beaucoup parce que vous savez expliquer les choses d'une manière claire, vous savez aussi très bien motiver l'étudiant et vous êtes contentes quand il fait des progrès.

Sumário

Sumário de Figuras	xi
Sumário de Tabelas	xv
Lista de Símbolos e Abreviaturas	xvi
Apresentação	1
Resumo	3
Abstract	4
<i>Capítulo I</i> – Compostos com potenciais atividades biológicas	5
1. Introdução	6
2. Objetivos	17
3. Materiais e Métodos	18
3.1. Reagentes e solventes	18
3.2. Equipamentos	18
3.2.1. Ponto de fusão	18
3.2.2. Análise elementar	18
3.2.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	18
3.2.4. Espectroscopia de absorção na região do UV-visível	19
3.2.5. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	19
3.2.6. Estufa para cultura de microorganismos	19
3.2.7. Autoclave	19
3.2.8. Capela de fluxo laminar	19
3.3. Síntese dos ácidos ditiacarboxílicos	20
3.3.1. Preparação do ácido 3,6-ditiooctanodióico (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (1)	20
Procedimento 1	20
Procedimento 2	21
3.3.2. Preparação do ácido 3,7-ditianonanodióico CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (2)	22
3.3.3. Preparação do ácido 4,8-ditiaundecanodióico CH ₂ (CH ₂ S(CH ₂) ₂ COOH) ₂ (3)	23
3.4. Preparação dos complexos de Pt(II), Co(II), Cu(II) ou Ni(II) com derivados dos ácidos ditiacarboxílicos	24
3.4.1. Preparação do composto inédito [Pt{CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂ }] (4)	24

3.4.2. Complexos obtidos a partir das reações entre os ligantes 1, 2 e 3 com os sais de MSO_4 [M = Co(II) ou Cu(II)] e de $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ [M = Co(II), Cu(II) ou Ni(II)]	24
3.4.3. Preparação dos compostos ML a partir de MSO_4 , onde M = Co(II) ou Cu(II); L = ligantes $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (1) ou $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (2)	25
3.4.4. Preparação dos compostos ML a partir de $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, onde M = Co(II), Cu(II) ou Ni(II); L = $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (1), $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (2) ou $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (3).	26
3.5. Testes biológicos	30
3.5.1. Avaliação biológica dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonanodióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3)	30
Testes de microdiluição seriada	30
Testes de difusão em meio sólido	34
4. Resultados e Discussão	36
4.1. Ácidos ditiacarboxílicos	36
4.1.1. Caracterização dos ácidos ditiacarboxílicos	36
4.2. Complexos de Pt(II), Co(II), Cu(II) ou Ni(II) com derivados dos ácidos ditiacarboxílicos	42
Complexo obtido a partir de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$	42
4.2.1. Caracterização do composto $[\text{Pt}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (4)	42
Complexos obtidos a partir das reações entre os ligantes 1, 2 ou 3 com os sais de MSO_4 [M = Co(II) ou Cu(II)] e de $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ [M = Co(II), Cu(II) ou Ni(II)]	44
4.2.2. Caracterização do composto $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (6)	44
4.3. Testes biológicos	49
4.3.1. Avaliação biológica dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonanodióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3)	49
Resultados dos testes de microdiluição seriada	49
Resultados dos testes de difusão em meio sólido	51
5. Conclusões	52
6. Perspectivas Futuras	53
 <i>Capítulo II</i> – Compostos com potenciais atividades magnéticas	 54
1. Introdução	55

2. Objetivos	65
3. Materiais e Métodos	66
3.1. Reagentes e solventes	66
3.2. Vidraria e equipamentos	66
3.2.1. Análise elementar	66
3.2.2. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	66
3.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	67
3.2.4. Difração de raios-X	67
3.3. Técnicas de cristalização	67
3.3.1. Evaporação lenta	67
3.3.2. Difusão lenta	68
3.4. Sínteses e caracterizações	69
3.4.1. Obtenção de hidrotris(pirazolil)borato de potássio, $K(C_9H_{10}N_6B)$, KTp , (14)	69
3.4.2. Síntese de $[Fe^{(II)}(Tp)_2] - [Fe(C_{18}H_{20}N_{12}B_2)]$ (15)	70
3.4.3. Produção de $K_2[Fe^{(II)}Tp(CN)_3] - K_2[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3]$ (16)	71
3.4.4. Síntese de $PPh_4[Fe^{(III)}Tp(CN)_3].H_2O - PPh_4[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3].H_2O$ (17)	71
3.4.5. Preparação do composto $Li[Fe^{(III)}Tp(CN)_3] - Li[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3]$ (18)	72
3.4.6. Preparação da cadeia bimetálica $[Ni(dipta)][Fe^{(III)}Tp(CN)_3]_2 - [Ni(C_6H_{17}N_3)][Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3]_2.3H_2O$ (19)	73
Procedimento 1	73
Procedimento 2	73
3.4.7. Tentativas de obtenção de outras cadeias do tipo $ML-[Fe^{(III)}Tp(CN)_3]_2$	74
4. Resultados e Discussão	75
5. Conclusões	88
6. Perspectivas Futuras	89
7. Referências	90
8. Anexos	99

Sumário de Figuras

Figura 1. Mecanismo proposto para a ação da cisplatina	7
Figura 2. Interações entre a cisplatina e as bases púricas guanina e adenina	8
Figura 3. Compostos permitidos para tratamento de câncer: (a) nedaplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina	8
Figura 4. Estrutura do peptídeo glutathione	9
Figura 5. Exemplo de complexo de platina com ligantes volumosos na posição <i>trans</i>	10
Figura 6. Estrutura do complexo JM216	11
Figura 7. Estrutura do complexo trinuclear de Platina BBR3464	11
Figura 8. Estruturas de complexos bimetálicos mistos que interagiram com o DNA	12
Figura 9. Estrutura dos complexos de Co(II) investigados por Ott e colaboradores ⁶³ ...	13
Figura 10. Estrutura de complexos ativos contra alguns tipos de câncer	14
Figura 11. Compostos de Pt(II) sintetizados por Kushev e colaboradores ⁷⁷	14
Figura 12. Estruturas dos complexos de Ni(II) e Cu(II) obtidos por Criado e colaboradores ⁷⁹	15
Figura 13. Estrutura dos complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II) obtidos por Chandra e Sangeetika ⁸¹	15
Figura 14. Estrutura dos complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II) obtidos por Chandra e Gupta ⁸⁴ (X = Cl ⁻ , NO ₃ ⁻ e SO ₄ ²⁻)	16
Figura 15. Estrutura dos complexos de Cu(II) obtidos por Ramadan ⁸³ [M = Cu(II)]	16
Figura 16. Estrutura do composto (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (1)	21
Figura 17. Estrutura do composto CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (2)	22
Figura 18. Estrutura do composto CH ₂ (CH ₂ S(CH ₂) ₂ COOH) ₂ (3)	23
Figura 19. Representação de uma placa de Elisa; C- = controle negativo (somente meio de cultura) e C+ = controle positivo (meio de cultura + fungo)	31
Figura 20. Estrutura do antifúngico Anfotericina B	32

Figura 21. Estrutura do Cloranfenicol	35
Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto 1 (200 MHz, D_2O)	37
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1 (50 MHz, D_2O).....	38
Figura 24. Experimento de DEPT 135 do composto 1 (50 MHz, D_2O)	38
Figura 25. Estrutura do composto 2	39
Figura 26. Estrutura do composto 3	40
Figura 27. Estruturas dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonadióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3) (...continua...)	40
Figura 27. Estruturas dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonadióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3) (continuação).	41
Figura 28. Estrutura do composto $[\text{Pt}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (4)	42
Figura 29. Espectros de absorção na região do infravermelho dos compostos 2 (em vermelho) e $[\text{Pt}(\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2)]$ (4) (em preto) (KBr)	43
Figura 30. Estrutura do complexo $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (6)	44
Figura 31. Espectros de absorção na região infravermelho dos compostos 2 (em vermelho) e $[\text{Co}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (6) (em preto) (KBr)	45
Figura 32. Expansão dos espectros de infravermelho dos compostos 2 (em vermelho) e $[\text{Co}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (6) (em preto) na região entre 1900 e 400 cm^{-1} (KBr)	45
Figura 33. Estruturas propostas para os complexos de $\text{M} = \text{Co}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ ou $\text{Ni}(\text{II})$ com os ligantes 1, 2 ou 3 (...continua...)	48
Figura 33. Estruturas propostas para os complexos de $\text{M} = \text{Co}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$ ou $\text{Ni}(\text{II})$ com os ligantes 1, 2 ou 3 (continuação)	49
Figura 34. Curva de magnetização versus temperatura, T_c – temperatura crítica, M_s – magnetização de saturação	56
Figura 35. Resposta dos momentos magnéticos de uma fase paramagnética submetida a um campo	57
Figura 36. Resposta dos momentos magnéticos de uma fase diamagnética submetida a um campo	58
Figura 37. Momentos magnéticos de um material ferromagnético	58
Figura 38. Ciclo de histerese	59
Figura 39. Momentos magnéticos de um material antiferromagnético	60

Figura 40. Momentos magnéticos de um material ferrimagnético	60
Figura 41. Bactéria <i>Candidatus magnetoglobus multicellularis</i>	61
Figura 42. Exemplos de blocos construtores para complexos polinucleares	62
Figura 43. Mecanismo de eletropolimerização de monômeros para o polipirrol	63
Figura 44. Estruturas de alguns dos polímeros condutores mais estudados atualmente	64
Figura 45. Sistema de cristalização por evaporação lenta	68
Figura 46. Sistema de cristalização por difusão lenta	69
Figura 47. Estruturas dos ligantes bloqueadores utilizados nas tentativas de obtenção de outras cadeias do tipo ML-[Fe ^(III) Tp(CN) ₃]	74
Figura 48. Disposição dos átomos doadores de elétrons num ligante homoescorpionato	75
Figura 49. Estrutura do composto hidrotris(pirazolil)borato – Tp (14)	76
Figura 50. Produtos da reação entre KBH ₄ e pirazol em diferentes temperaturas	76
Figura 51. Estrutura do composto [Fe ^(II) (Tp) ₂](15)	77
Figura 52. Estrutura do composto K ₂ [Fe ^(II) Tp(CN) ₃] (16)	77
Figura 53. Estrutura do composto Li[Fe ^(III) Tp(CN) ₃] (18)	78
Figura 54. Estrutura do composto [Nidipta][Fe ^(III) Tp(CN) ₃] ₂ (19), dipta = 3,3'-diaminopropilamina (C ₆ H ₁₇ N ₃)	78
Figura 55. Estrutura cristalina do composto [Nidipta][Fe ^(III) Tp(CN) ₃] ₂ (19)	80
Figura 56. Fragmento da cadeia [Nidipta][Fe ^(III) Tp(CN) ₃] ₂ (19), mostrando os átomos ligados Fe1, Fe2 e Ni	81
Figura 57. Topologias de cadeias neutras de 2Fe ^(III) -Ni	83
Figura 58. Topologia da cadeia neutra de [Nidipta][Fe ^(III) Tp(CN) ₃] ₂ (19) em zig-zag	84
Figura 59. Curva da dependência do produto $\chi_M T$ com a temperatura para [Nidipta][Fe ^(III) Tp(CN) ₃] ₂ (19)	86

Figura 60. Curva da dependência da magnetização com a temperatura para $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (19) em diferentes valores de campos aplicados 87

Sumário de Tabelas

Tabela 1. Dados referentes à caracterização do composto $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (1)	21
Tabela 2. Dados referentes à caracterização do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (2)	22
Tabela 3. Dados referentes à caracterização do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (3)	23
Tabela 4. Dados referentes ao composto $[\text{Pt}(\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2)]$ (4)	24
Tabela 5. Quantidades de reagentes usadas nas sínteses dos compostos 5, 6, 8 e 9	26
Tabela 6. Quantidades de reagentes utilizadas na obtenção dos compostos 5 a 13 e dados referentes à caracterização dos mesmos	28
Tabela 7. Dados referentes à caracterização por espectroscopia de absorção no infravermelho dos compostos 5, 6 e 7 e dos ligantes 1, 2 e 3	29
Tabela 8. Compostos e solventes utilizados para os testes de microdiluição seriada	30
Tabela 9. Concentrações finais da Anfotericina B e dos compostos utilizados nos testes de microdiluição seriada	33
Tabela 10. Concentrações dos compostos submetidos aos testes biológicos em mmol/L	34
Tabela 11. Atribuições feitas às bandas observadas nos espectros de infravermelho dos compostos 2 e 6	47
Tabela 12. Resultados dos testes de microdiluição seriada com o composto 2 protonado	51
Tabela 13. Resultados dos testes de difusão em meio sólido com os compostos 1 e 2 em relação à bactéria <i>Streptococcus pyogenes</i>	51
Tabela 14. Alguns comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) da cadeia $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (19), com desvio padrão estimado entre parêntesis	82
Tabela 15. Dados cristalográficos de $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (19)	85

Lista de Símbolos e Abreviaturas

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono desacoplado de Hidrogênio

DEPT 135 – intensificação sem distorção por transferência de polarização

δ – deslocamento químico expresso em ppm (RMN)

s –singleto (RMN)

d – dubleto (RMN)

dd – duplo dubleto (RMN)

t – tripleto (RMN)

q – quinteto (RMN)

m – multipleteo (RMN)

ccd – cromatografia de camada delgada

CHN – análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

IV – espectroscopia de absorção na região do infravermelho

ν – estiramento (IV)

mF – banda muito forte no espectro de IV

F – banda forte no espectro de IV

m – banda média no espectro de IV

f – banda fraca no espectro de IV

PF – ponto de fusão

MIC – concentração inibitória mínima

DMSO – dimetilsulfóxido

DMF – dimetilformamida

CH_3OH – metanol

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ – etanol

CH_3CN – acetonitrila

Tp – ligante hidrotris(pirazolil)borato de potássio

PPh_4Cl – cloreto de tetrafenilfosfônio

dipta – 3,3'-diaminopropilamina

dien – dietilenotriamina

pmedien – pentametildietilenotriamina

Apresentação

Reproduzir em laboratório aquilo que a natureza produz ou criar aquilo que não existe é sintetizar. Até aproximadamente 1800, acreditava-se que os compostos minerais podiam ser sintetizados diretamente a partir de seus elementos constituintes, enquanto os compostos orgânicos requeriam uma planta ou um animal para sua produção, sendo o químico capaz de apenas executar pequenas modificações em sua natureza. Um fato que começou a mudar esse pensamento da época foi a síntese da uréia, um composto orgânico obtido a partir de um sal. Desde então, os químicos começaram a procurar explicações para essa reação e, paralelamente, a sintetizar, sintetizar e sintetizar... O progresso nessa área veio rápido e, em 1897, a empresa Bayer desenvolveu a aspirina®, medicamento mais conhecido e consumido em todo o mundo e considerada como a primeira criação da indústria farmacêutica. Atualmente, vários grupos de pesquisa no mundo fazem sínteses orgânicas e inorgânicas, com o intuito de prepararem compostos com as mais diversas propriedades como, por exemplo, farmacêuticas, óticas, eletroquímicas, magnéticas, luminescentes, etc.

Sínteses orgânicas e inorgânicas... foi isso o que eu também fiz durante meu Doutorado e, por meio desse texto, são apresentados os resultados obtidos durante quatro anos de trabalho.

Esta tese está dividida em duas partes. Na primeira, tem-se uma introdução sobre complexos que apresentam propriedades biológicas e estão descritos os objetivos almejados neste trabalho, bem como a descrição e discussão das sínteses realizadas para obtenção de compostos de coordenação com os íons Cu(II), Co(II), Ni(II) e Pt(II), que apresentam potencial atividade biocida (estruturas mostradas nos anexos). Estão apresentados também alguns testes biológicos realizados e os principais obstáculos encontrados para a realização dos mesmos. Para finalizar, são expostas as conclusões e as perspectivas futuras dessa parte do trabalho, enumerando as estratégias a serem testadas, com o intuito de vencer as dificuldades encontradas.

Na busca por outros ligantes que pudessem originar compostos de coordenação mais solúveis e com potencial atividade biológica, nos deparamos com a possibilidade de sintetizar complexos que apresentavam uma possível atividade magnética. Preparar

esses compostos representou um grande desafio, mas acreditávamos que esse desafio poderia contribuir muito na minha formação na área de síntese. Então, na segunda parte, é feita uma introdução sobre o magnetismo, são descritos os objetivos, apresentadas e discutidas as sínteses feitas para obtenção de compostos de coordenação com potencial atividade magnética (estruturas mostradas nos anexos). Para finalizar a tese, são enumeradas as conclusões e as perspectivas futuras dessa parte do trabalho.

Resumo

Esta tese está dividida em duas partes. Na primeira, relata-se a síntese dos ácidos ditiocarboxílicos 3,6-ditiooctanodióico, $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**), 3,7-ditianonadióico, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) e 4,8-ditiaundecanodióico, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**) e a caracterização desses ácidos com as técnicas espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C . Com esses ligantes, foram preparados os compostos de coordenação com os íons Pt(II), Cu(II), Co(II) ou Ni(II), caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e análise elementar. Esses complexos foram preparados com o objetivo de serem submetidos a testes biológicos com fungos, bactérias e células cancerosas. Os testes, no entanto, não puderam ser realizados, uma vez que esses compostos são insolúveis, tanto em solventes orgânicos quanto em água. Os ligantes, por outro lado, foram avaliados e constatou-se que o **1** e o **2** são ativos em relação à bactéria *Streptococcus pyogenes*, sendo que o **2** também é ativo contra os fungos *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*.

Na segunda parte do trabalho, estão descritas as reações feitas com o objetivo de se preparar cadeias bimetalicas do tipo $[\text{ML}][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$, sendo $\text{M} = \text{Ni}(\text{II}), \text{Co}(\text{II}), \text{Cu}(\text{II})$ ou $\text{Mn}(\text{II})$; $\text{L} = 3,3'$ -diaminopropilamina (dipta), dietilenotriamina (dien) ou pentametildietilenotriamina (pmediem) e $\text{Tp} =$ íon hidrottris(pirazolil)borato. Essas cadeias foram planejadas por apresentarem potenciais propriedades magnéticas. A cadeia $[\text{Ni}(\text{dipta})][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) foi obtida na forma cristalina e caracterizada por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar e difração de raios-X de monocristal. O composto **19** é uma cadeia em zigzag com alternância da unidade $[\text{Fe}(\text{1})\text{Tp}(\text{CN})_3]^{2-}$ bis-monodentada e de cátions $[\text{Ni}(\text{dipta})]^{2+}$. O níquel encontra-se hexacoordenado através de outro grupo $[\text{Fe}(\text{2})\text{Tp}(\text{CN})_3]^{2-}$, que está atuando como um ligante bis-monodentado. Suas propriedades magnéticas foram estudadas e determinou-se que, à temperatura ambiente, o produto χ_{MT} é $2,60 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$. Ficou estabelecido também que essa cadeia apresenta interações ferromagnéticas, a 1000 G, que ocorrem, nesse caso, entre o Ni(II) e o Fe(III). Essa cadeia, no entanto, tem um comportamento metamagnético quando ocorre variação no campo, ou seja, há uma transição do estado antiferromagnético, que ocorre em campos $\leq 600 \text{ G}$, para o ferromagnético, quando o valor do campo magnético é $\geq 800 \text{ G}$. Os demais produtos foram obtidos na forma de pó e em pequena quantidade, o que impossibilitou a caracterização química e magnética dos mesmos.

Abstract

This thesis is divided in two parts and presents the results of our studies on the synthesis and the study of biological or magnetic proprieties of a series of ligands and their transition metal complexes.

Firstly we prepared a series of dithiacarboxylic acids and their metal complexes to investigate the biological activity of these compounds against fungi, bacteria and cancerous cells. 3,6-dithiaoctanedioic acid, $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**), 3,7-dithia nenanodioic acid $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) and 4,8-dithiaundecanedioic acid $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**) were prepared and characterized by analytical data, infrared and NMR spectroscopies (^1H and ^{13}C). Metal complexes of these ligands with Pt(II), Cu(II), Co(II) and Ni(II) were prepared and their structures, proposed on the basis of analytical and infrared spectroscopy. Compounds **1** and **2** are active against *Streptococcus pyogenes* bacterium and **2** is also active against the *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungi. Unfortunately the activity of the metal complexes could not be investigated because they are completely insoluble in water and in a variety of organic solvents.

In the second part we describe the preparation of a series of bimetallic chains of the type $[\text{ML}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ were $\text{M} = \text{Ni(II)}, \text{Co(II)}, \text{Cu(II)}$ or Mn(II) ; $\text{L} = 3,3',3,3'$ -diaminodipropylamine (dipta), diethylenetriamine (dien) or pentamethyldiethylenetriamine (pmedien) and $\text{Tp} =$ ion hydrotris(1-pyrazolyl)borate. The crystalline chain $[\text{Ni}(\text{dipta})][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) was characterized by elemental analysis and infrared spectroscopy. The molecular structure of **19** was determined by X-ray diffraction on single crystals. Compound **19** is a zigzag chain with regular alternating bis-monodentate $[\text{Fe(1)Tp}(\text{CN})_3]^{2-}$ units and $[\text{Ni}(\text{dipta})]^{2+}$ cations, the six coordination around the nickel atom being achieved by the coordination of another $[\text{Fe(2)Tp}(\text{CN})_3]^{2-}$ group acting as a monodentate end-cap ligand. Magnetic properties have been investigated in the temperature range 1.9-300 K. χ_{MT} at 300 K is $2.60 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, a value which is as expected for a spin triplet from the octahedral nickel(II) ion and two spin doublets from two low-spin iron(III) centers with an important orbital contribution which are magnetically isolated. The magnetic susceptibility of **19** becomes field dependent for $T < 8.0 \text{ K}$. The presence of a maximum of susceptibility, which occurs at 3.8 K under an applied magnetic field of 800 G, is indicative of a weak antiferromagnetic interaction between the ferromagnetic chains of **19**. This maximum disappears for $H \geq 700 \text{ G}$ suggesting a field induced transition from an antiferromagnetic to a ferromagnetic state, that is, a metamagnetic behavior that may be understood as a result of weak dipolar interactions between the ferromagnetic chains of **19**.

CAPÍTULO I: Compostos com potenciais atividades biológicas

1. Obtenção dos ácidos ditiacarboxílicos 3,6-ditiaoctanodióico ($\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$)₂ (**1**), 3,7-ditianonanodióico $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) e 4,8-ditiaundecanodióico $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**);
2. Uso dos ácidos **1**, **2** e **3** na preparação de complexos com Pt(II), Cu(II), Co(II) ou Ni(II);
3. Emprego dos ácidos **1**, **2** e **3** em testes biológicos com os fungos *Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei* e as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e *Streptococcus pyogenes*.

1. Introdução

Um número cada vez maior de compostos inorgânicos vem sendo utilizado na medicina, dentre as suas muitas aplicações pode-se destacar o tratamento de doenças como a artrite, diabetes, hipertensão arterial e distúrbios psiquiátricos.¹ Estes compostos também estão sendo muito usados como agentes antifúngicos e antibacterianos. Outra aplicação medicinal de compostos inorgânicos que merece destaque é o uso dos mesmos no tratamento do câncer, que é uma doença provocada por alterações no DNA, caracterizada pelo crescimento rápido e desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos e podem espalhar-se para outras regiões do corpo, formando tumores ou neoplasias malignas.^{1,2}

Inicialmente a maioria das drogas antitumorais usadas eram compostos orgânicos ou naturais que atuavam como agentes alquilantes, antibióticos ou alcalóides. Os compostos inorgânicos não eram testados em células cancerosas pois se sabia que os metais, em alguns casos, apresentavam potencial carcinogênico.³ Um fato que estimulou a busca de novos agentes antitumorais que apresentassem metais em sua composição ocorreu em 1969, quando B. Rosenberg observou que o composto *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], conhecido atualmente como cisplatina, inibia o crescimento de tumores.⁴ Na verdade, Rosenberg estava estudando os efeitos do campo elétrico no crescimento de bactérias utilizando fios de platina como eletrodos e observou que as células das bactérias paravam de se dividir, o que o levou a sugerir que alguns compostos de platina estavam sendo produzidos e que estes poderiam então ser utilizados para inibir divisões celulares descontroladas, responsáveis pelo surgimento do câncer. Esta proposta foi confirmada quando Rosenberg testou o complexo *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] em ratos.⁴ Em 1971 a cisplatina começou a ser utilizada em triagem clínica humana e em 1978 os EUA aprovaram o seu uso no tratamento de câncer de ovário, testículo e bexiga.⁵

A cisplatina é administrada através de injeções intravenosas e é transportada passivamente, já que no plasma sanguíneo há uma alta concentração de íons cloreto. O complexo é hidrolisado quando se encontra no interior da célula, uma vez que a concentração de íons cloreto diminui nessa região. Após a hidrólise, a cisplatina se encontra em condições de reagir com agentes nucleofílicos como as bases púricas do

DNA (**Figura 1**) e ligações covalentes são formadas entre a platina e o DNA.⁶ Essas ligações podem ser interfilamentares, quando as bases envolvidas na ligação pertencem a filamentos diferentes, ou intrafilamentares, quando a ligação ocorre com bases do mesmo filamento.⁷

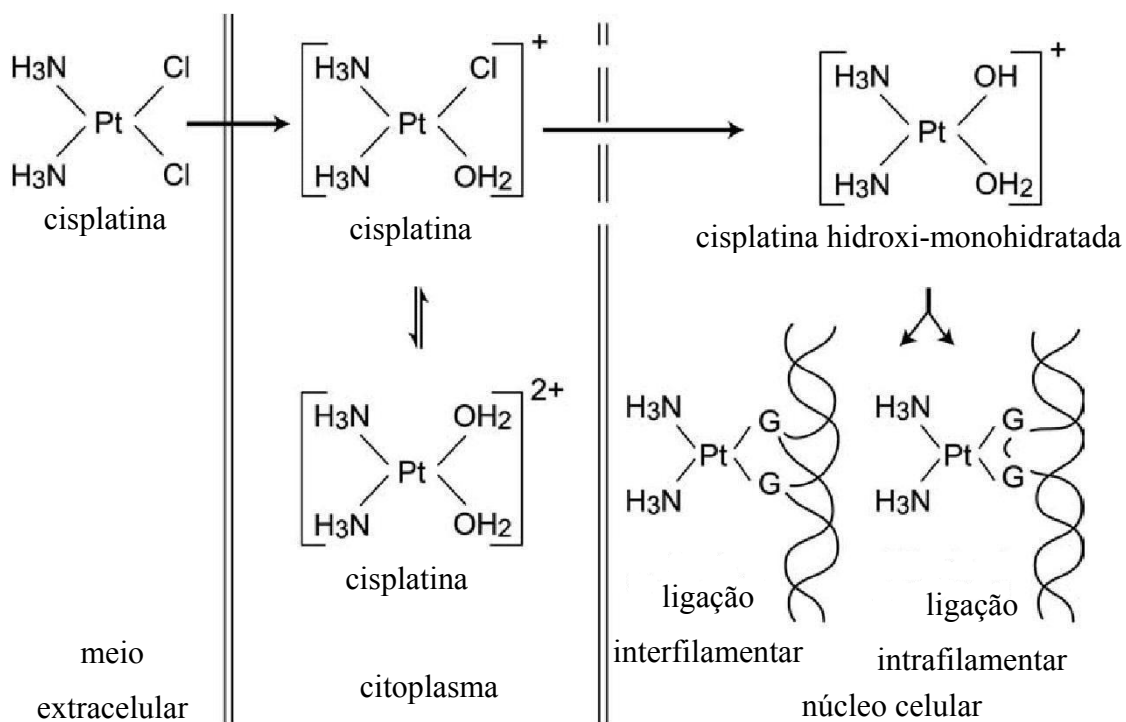


Figura 1. Mecanismo proposto para a ação da cisplatina.

A platina liga-se preferencialmente à guanina (posição $N7$, **Figura 2**), pois ela é mais básica que a adenina e por isso apresenta um sítio nucleofílico mais reativo. Além disso, quando essa ligação ocorre, o oxigênio $O6$ da guanina oferece uma estabilização adicional ao aduto formado, pois ele interage com o hidrogênio do grupo NH_3 da cisplatina. Já na ligação entre platina e adenina existe uma repulsão entre o grupo NH_3 da cisplatina e o grupo NH_2 da adenina (**Figura 2**).⁸

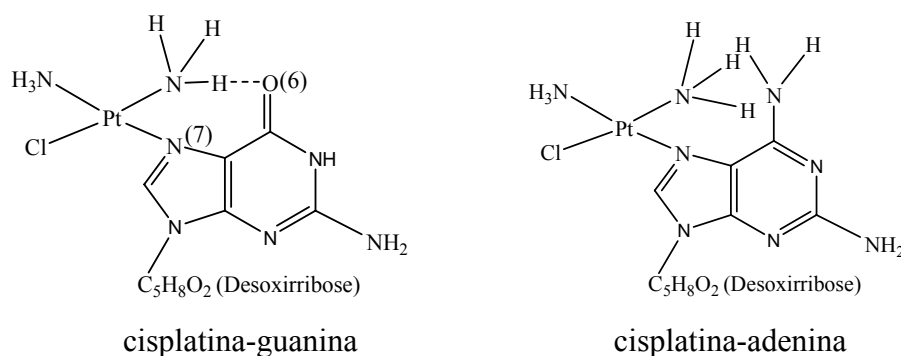


Figura 2. Interações entre a cisplatina e as bases púricas guanina e adenina.

A ligação entre a cisplatina e a guanina causa significativas distorções nas hélices do DNA, o que inibe seus processos de transcrição e replicação,^{1,9,10,11,12} pois as distorções interferem na ação das endonucleases,^{13,14} da exonuclease *III*^{15,16} e da DNA polimerase.¹⁷

Atualmente, além da cisplatina, estão registrados para o uso clínico os compostos nedaplatina, carboplatina e oxaliplatina (**Figuras 3a-3c**).^{18,19,20}

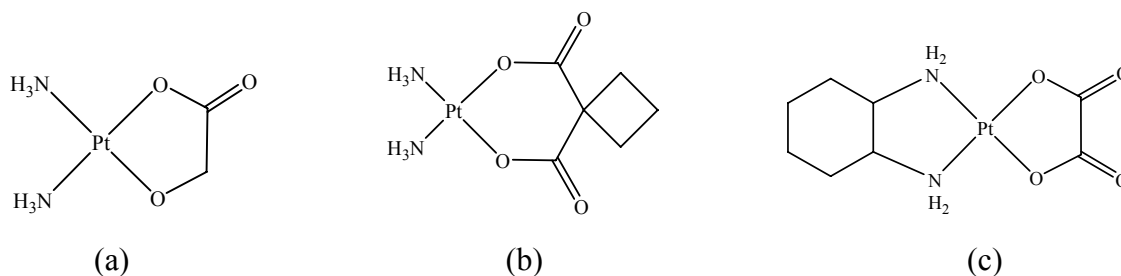


Figura 3. Compostos permitidos para tratamento de câncer: (a) nedaplatina, (b) carboplatina e (c) oxaliplatina.

Como o espectro de atividade antitumoral da cisplatina é limitado e o seu uso geralmente causa nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, náuseas e vômitos, pesquisas com análogos dela têm sido realizadas na tentativa de se identificar uma droga que seja menos tóxica e mais efetiva que a cisplatina e que seja razoavelmente solúvel em água.^{21,22,23,24} Os efeitos tóxicos da cisplatina limitam a dose que pode ser dada aos pacientes, geralmente aplica-se 100 mg do composto por dia, no máximo por 5 dias consecutivos, realizando-se hidratação intravenosa para aliviar a nefrotoxicidade.

Esforços também têm sido direcionados para a obtenção de compostos com características específicas que possam ser administrados oralmente e que apresentem um mecanismo que não induza a resistência, outro fator que limita muito o uso da cisplatina.¹⁸ Essa resistência pode ocorrer por, pelo menos, três razões diferentes. A primeira é que o transporte da cisplatina através da parede celular é reduzido, ou seja, com o uso continuado desse medicamento, a quantidade que atinge o núcleo das células se torna cada vez menor. O segundo motivo é que as lesões causadas pela cisplatina ao DNA passam a ser reparadas por enzimas. A terceira causa é que se tornam comuns ligações fortes entre a cisplatina e os átomos de enxofre nucleofílicos presentes em vários componentes do corpo humano. Tais ligações podem ser formadas, por exemplo, entre a cisplatina e as glutations (Figura 4). As glutations são peptídeos encontrados em altas concentrações no meio extracelular (ca. 8 mmol) e esses peptídeos são responsáveis pela primeira defesa do organismo contra toxinas.¹⁸

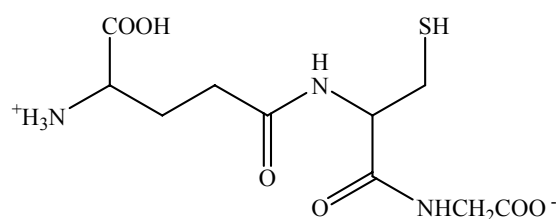


Figura 4. Estrutura do peptídeo glutationa.

Diversos antineoplásicos de platina foram estudados e as seguintes generalizações, que relacionam a estrutura com a atividade dos complexos, foram feitas por Rosenberg, Cleare e Hoeschele:²⁵

- i.* Compostos de geometria *trans* são inativos;
- ii.* Complexos iônicos são inativos;
- iii.* Compostos contendo apenas um grupo abandonador são inativos;
- iv.* Somente complexos com dois grupos amino, cada grupo contendo pelo menos um hidrogênio são ativos.

Estas generalizações, no entanto, estão sendo contestadas com vários trabalhos descritos na literatura, como por exemplo, os compostos de platina com geometria *trans* (Figura 5) que têm apresentado atividade *in vitro* e *in vivo*.^{26,27,28,29,30} Estes resultados

foram obtidos quando os ligantes amino foram substituídos por ligantes mais volumosos, retardando assim a reação de substituição dos íons cloretos, reduzindo as reações indesejáveis entre a platina e outros componentes celulares, facilitando a interação com o DNA e, desta forma, aumentando sua atividade.²⁹

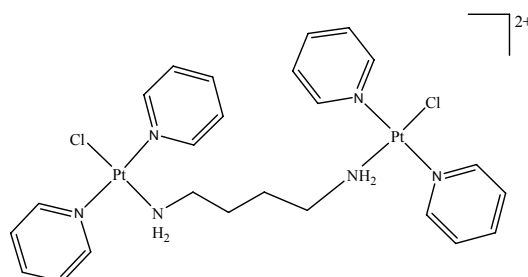
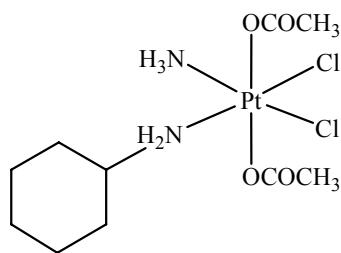


Figura 5. Exemplo de complexo de platina com ligantes volumosos na posição *trans*.

Nos últimos dez anos, um grande número de compostos de Pt(II) com ligantes contendo átomos de nitrogênio, oxigênio, enxofre ou cloro foram sintetizados e submetidos a testes de atividade antitumoral.^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} Complexos de Pt(II) com ligantes polidentados como as porfirinas também têm sido bastante testados.^{43,44,45}

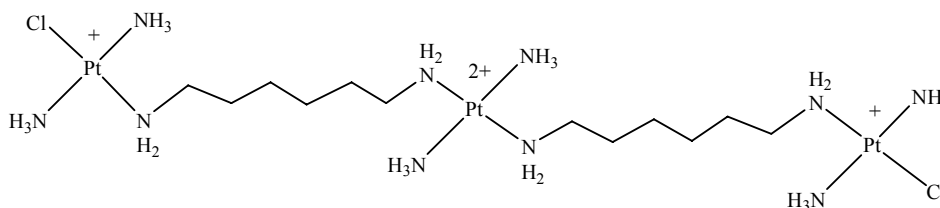
O desejo de se desenvolver complexos de platina ativos e que possam ser administrados oralmente também despertaram o interesse por compostos de platina(IV).^{46,47,48,49,50,51,52,53} Dentre eles, pode-se destacar o aminodiacetatodicloro(ciclohexilamino)platina(IV), JM216, que já se encontra em triagem clínica, **Figura 6**. Os testes realizados com o composto, JM216, administrado oralmente em ratos, mostraram que 71% da dose aplicada foi absorvida pelas células cancerosas, um resultado promissor se comparado aos obtidos por outros compostos como a carboplatina e a cisplatina, 22% e 37%, respectivamente.^{4,18,19}



JM216

Figura 6. Estrutura do complexo JM216.

Complexos de platina dinucleares ou polinucleares catiônicos também estão sendo bastante estudados e representam uma promissora classe de antitumorais.^{54,55,56,57,58,59,60,61} Muitos desses compostos demonstraram ter atividade superior à da cisplatina e alguns deles já estão em testes clínicos, como é o caso do tetranitrato de [trans-diamino-bis{trans-clorodiamino- μ -(1,6-hexanodiamino)platina (II)}, BBR3464, (**Figura 7**).⁵⁴

**Figura 7.** Estrutura do complexo trinuclear de Platina BBR3464.

O complexo BBR3464, por ser catiônico, apresenta alta afinidade pelo DNA, que é aniônico, e não tem afinidade por substâncias presentes no corpo humano, como, por exemplo, as proteínas. Como escrito anteriormente, esse é um dos problemas no uso da cisplatina, que é desativada quando se liga a tais substâncias.⁵⁴

Complexos bimetalicos constituídos por metais diferentes da platina também têm apresentado atividade biológica. A **Figura 8** apresenta dois exemplos de complexos mistos que interagiram com o DNA.⁶²

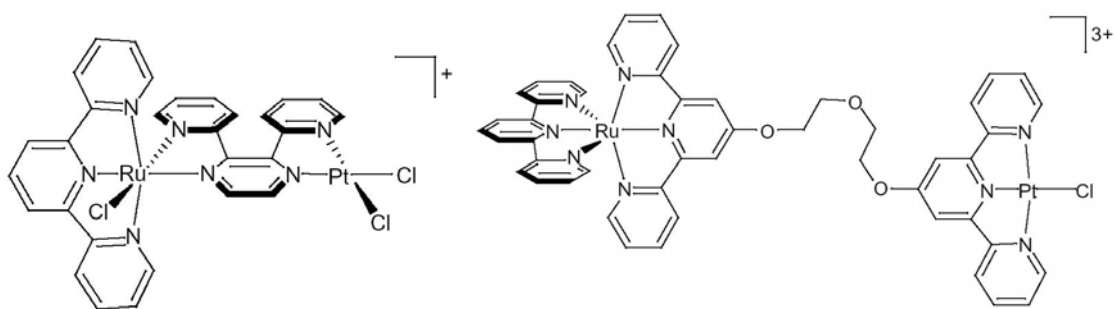


Figura 8. Estruturas de complexos bimetálicos mistos que interagiram com o DNA.

Embora os complexos de platina sejam os mais intensamente investigados, pesquisas estão sendo realizadas com praticamente todos os metais.

Num estudo realizado por Ott *et al.*,⁶³ por exemplo, compostos de cobalto (**Figura 9**) foram avaliados em relação a células cancerosas de mama humana do tipo MCF-7 e MDA-MB 231. Todos os compostos exibiram atividade, sendo que o complexo Co-ASS foi mais ativo que a cisplatina em relação às células cancerosas de mama humana (MCF-7 e MDA-MB 231).⁶³

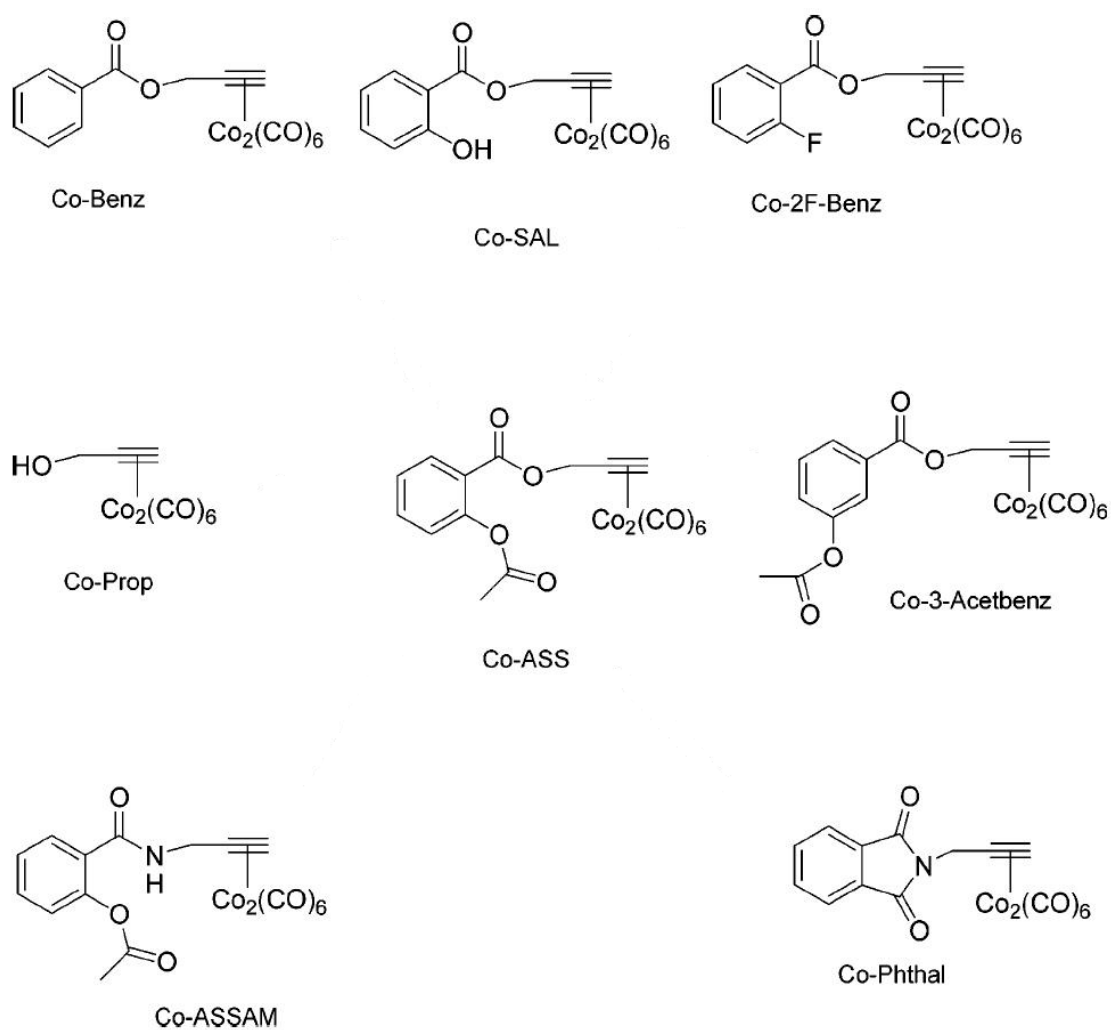


Figura 9. Estrutura dos complexos de Co(II) investigados por Ott e colaboradores.⁶³

Na literatura, podem ser encontrados muitos outros estudos com complexos diferentes da platina que apresentaram atividade antitumoral.^{64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76}

Na **Figura 10** estão apresentados alguns exemplos.

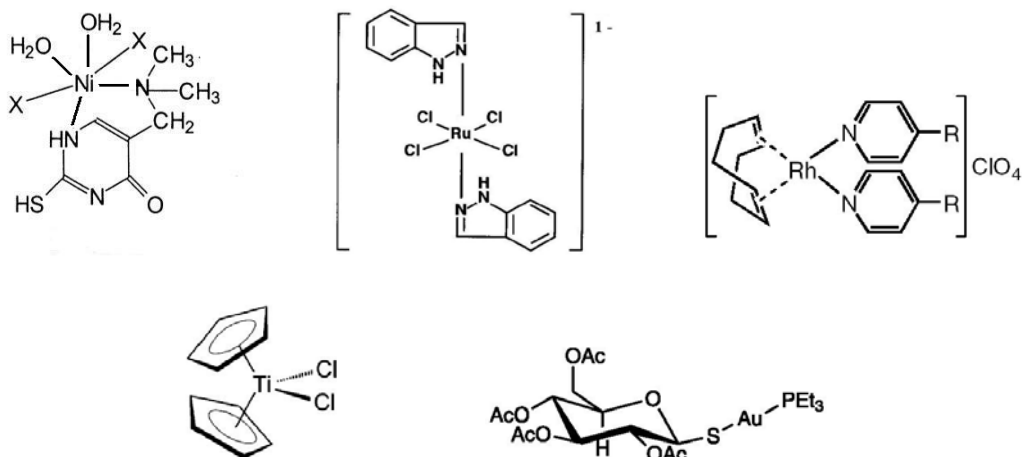


Figura 10. Estrutura de complexos ativos contra alguns tipos de câncer.

Vários trabalhos em que os complexos de platina estão sendo estudados como antibacterianos e antifúngicos podem ser também encontrados na literatura.^{77,78,79} Kushev *et al.*,⁷⁷ por exemplo, sintetizaram dois complexos de Pt(II), [Pt(achsh)₂Cl₂] e [Pt(NH₃)(achsh)Cl₂], sendo achsh o ligante 3-aminociclohexanoespiro-5-hidantoina, (**Figura 11**), e testaram os mesmos em culturas de fungos e bactérias, dentre eles *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Candida albicans*. Esses pesquisadores compararam o efeito de tais compostos nas culturas de microorganismos com o efeito causado pela cisplatina. Na maioria dos casos, a atividade dos complexos [Pt(achsh)₂Cl₂] e [Pt(NH₃)(achsh)Cl₂] foi similar à da cisplatina, exceto em relação à *Proteus mirabilis*, cuja atividade foi maior do que a observada para a cisplatina.⁷⁷

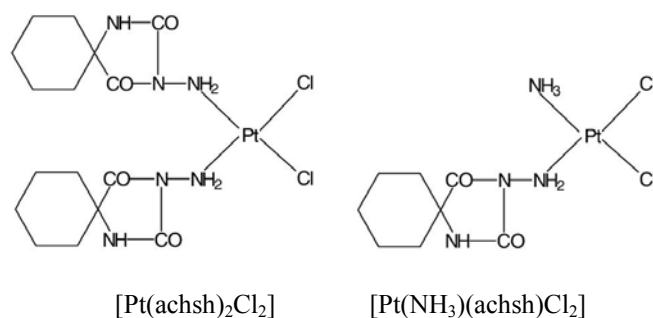


Figura 11. Compostos de Pt(II) sintetizados por Kushev e colaboradores.⁷⁷

Complexos de outros metais de transição também estão sendo estudados como antifúngicos e/ou antibacterianos.^{79,80,81,82,83,84} Dentre eles pode-se destacar o trabalho realizado por Criado *et al.*,⁷⁹ que comprovaram que os complexos de Ni(II) e Cu(II), (**Figura 12**), são mais ativos como antifúngicos e/ou antibacterianos que os de Pt(II), coordenados aos mesmos ligantes.⁷⁹

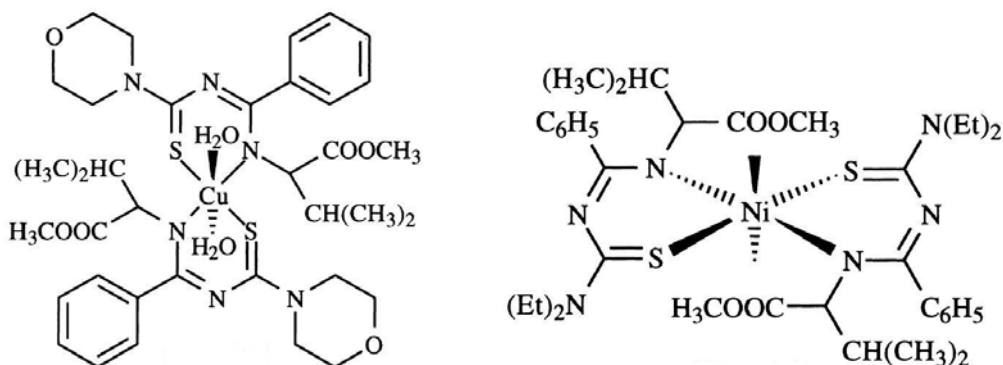


Figura 12. Estruturas dos complexos de Ni(II) e Cu(II) obtidos por Criado e colaboradores.⁷⁹

Pode ser destacado também o trabalho realizado por Chandra e Sangeetika.⁸¹ Esses pesquisadores sintetizaram complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II), utilizando-se um ligante macrocíclico (**Figura 13**). Esses compostos foram ativos em relação às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*.

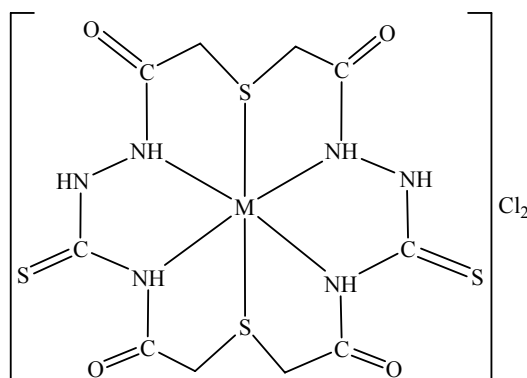


Figura 13. Estrutura dos complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II) obtidos por Chandra e Sangeetika.⁸¹

Outro trabalho interessante utilizando-se macrocíclico foi o realizado por Chandra e Gupta.⁸⁴ Nesse trabalho, os compostos (**Figura 14**) foram ativos em relação às culturas das bactérias *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* e *Escherichia coli* e aos fungos *Agaricus fulviceps*, *Ustilago hordei*, *Aspergillus niger* e *Paziza catinus*.

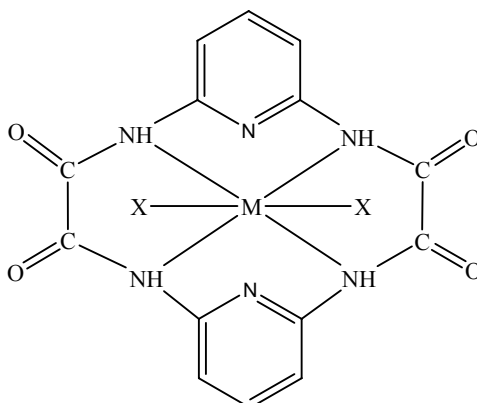


Figura 14. Estrutura dos complexos de Co(II), Ni(II) e Cu(II) obtidos por Chandra e Gupta⁸⁴ ($X = \text{Cl}^-$, NO_3^- e SO_4^{2-}).

Noutro trabalho encontrado na literatura, foram preparados complexos de Cu(II) com o uso do ligante 3-amino-2-metil-4-quinazolinona, (**Figura 15**), variando-se os contra-íons dos complexos (Cl^- , Br^- , ClO^- , NO_3^- , SCN^- e SO_4^{2-}).⁸³ Esses complexos foram ativos em relação às bactérias *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e aos fungos *Candida albicans*, *Aspergillus niger* e *Saccharomyces cerevisiae*.

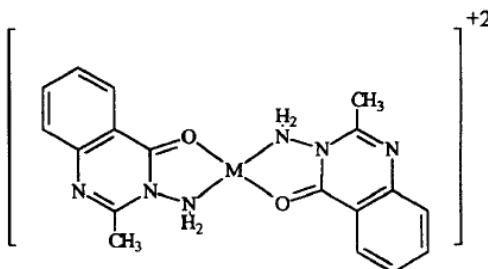


Figura 15. Estrutura dos complexos de Cu(II) obtidos por Ramadan⁸³ [$M = \text{Cu(II)}$].

2. Objetivos

Os objetivos almejados são os seguintes:

1. Síntese de ligantes do tipo tia-(S), monooxatia-(S=O) e dioxatia-(SO₂) dicarboxílicos;
2. Preparação de complexos de platina(II), cobalto(II), cobre(II) e níquel(II) utilizando-se os ligantes citados no item anterior;
3. Caracterização de todos os compostos obtidos (ligantes e complexos) com o uso de técnicas como análise elementar de CHN, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN multinuclear (1D e 2D) e raios-X (monocristal);
4. Avaliação da atividade antitumoral dos complexos de platina(II), usando-se linhagens de células cancerosas do tipo MCF-7 (carcinoma de mama humano) e A549 (carcinoma de pulmão humano);
5. Avaliação das atividades antifúngica e antibacteriana dos complexos de cobre(II), cobalto(II) e níquel(II), utilizando-se culturas de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Salmonella typhimurium*.

3. Materiais e Métodos

3.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes comerciais empregados na realização desse trabalho foram obtidos das empresas Sigma-Aldrich, Vetec, Merck, Carlo Erba, QM, CPQ, Synth, Acros, Quimex, Schering-Plough e Ecibra. Eles foram utilizados sem purificação prévia.

3.2. Equipamentos

Todos os equipamentos citados pertencem ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

3.2.1. Ponto de fusão

Os pontos de fusão apresentados neste trabalho foram determinados num aparelho Fisher-Johns melting point apparatus.

3.2.2. Análise elementar

As análises elementares foram realizadas num aparelho Perkin Elmer 2400 CHN Elemental Analyser.

3.2.3. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de infravermelho foram registrados por um espectrômetro Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System. As amostras foram analisadas na região de 4000-400 cm^{-1} , em pastilhas de brometo de potássio (KBr). A interpretação dos espectros foi feita com o uso dos livros *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*⁸⁵ e *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*.⁸⁶

3.2.4. Espectroscopia de absorção na região do UV-visível

As análises foram feitas com o uso de um espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 1000.

3.2.5. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e experimentos de DEPT 135, em solução, foram obtidos com o uso de equipamentos Bruker Advance DRX 400 e DPX 200. Como padrão interno, foi utilizado TMS (^1H , 400,12 e 200,13 MHz, ^{13}C , 100 e 50,29 MHz, $\delta=0$)

3.2.6. Estufa para cultura de microorganismos

Para o crescimento dos microorganismos, foi utilizada uma estufa Quimis, modelo 316.12, à temperatura de 37°C.

3.2.7. Autoclave

Os materiais e soluções empregados nos testes biológicos foram esterilizados a 120°C, com o uso de uma autoclave vertical FANEM, modelo 415.

3.2.8. Capela de fluxo laminar

Para a realização dos testes biológicos, foi utilizada uma capela de fluxo laminar vertical classe II A, modelo Q216F2-R.

3.3. Síntese dos ácidos ditiacarboxílicos

A síntese dos ligantes descritos nessa parte do trabalho foi feita com a colaboração do professor Claudio Donnici (DQ – UFMG).

3.3.1. Preparação do ácido 3,6-ditiaoctanodióico ($\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$)₂ (**1**)⁸⁷

Procedimento 1

Essa reação foi realizada adaptando-se um procedimento descrito na literatura.⁸⁵ Num balão de 100 mL, foram colocados inicialmente 2,0 mL (24 mmol) de 1,2-etanoditiol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{S}_2$) e 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 18% (m/v). A solução foi mantida sob agitação mecânica durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Em seguida, 4,5 g (24 mmol) de ácido cloroacético (ClCH_2COOH) foram solubilizados, também em 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 18% (m/v), e adicionados diretamente ao balão. O meio reacional foi mantido sob agitação constante e à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (ccd) (eluente: acetato de etila, revelador: iodo) e se completou em aproximadamente 20 h. Ao final da reação, o meio se apresentava básico. Ele foi então acidificado com ácido sulfúrico (H_2SO_4) até pH = 1. Em seguida, o produto foi extraído com três porções de 100 mL de diclorometano e três porções de 100 mL de éter etílico, com o uso de um funil de separação. Adicionou-se, à fase orgânica em que o produto se encontrava, sulfato de sódio anidro, para se retirar o excesso de água. Posteriormente, realizou-se uma filtração a vácuo e o solvente foi removido, com o uso do rotaevaporador. O composto **1** (**Figura 16**) foi obtido com 90% de rendimento e caracterizado por determinação do ponto de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e experimento de DEPT 135 (**Tabela 1**).

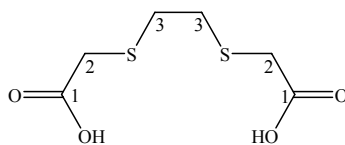


Figura 16. Estrutura do composto $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**).

Tabela 1. Dados referentes à caracterização do composto $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**)

Estado físico do composto	sólido	
Cor	branco	
Rendimento (%)	90	
Ponto de fusão (°C)	103-105	
Solubilidade:	solúvel em H ₂ O e DMSO parcialmente solúvel em CH ₃ OH, CH ₃ CN e DMF.	
Análise elementar (%) experimental (calculado)	C 34,12 (34,27)	H 4,75 (4,79)
IV (cm ⁻¹) F = forte m = média	νOH 3292-2745 (m) ν _{as} C=O 1712 (F) ν _s C=O 1679 (F) νCO 1263 (F)	
RMN (δ em ppm) Solvente: D ₂ O	¹ H 2,91 (s, 4H dos C3); 3,43 (s, 4H dos C2) ¹³ C{ ¹ H} 31,28 (C3); 33,31 (C2); 174,78 (C1) DEPT 135 31,75 (C3); 33,78 (C2)	

Procedimento 2

Realizou-se a síntese do composto **1** nas mesmas condições descritas anteriormente, com exceção da temperatura da reação, que foi mantida a 60°C. Essa reação se completou em 6 h, mas o rendimento foi de 47%.

Em outra reação, em que se utilizaram as mesmas condições relatadas no *Procedimento 1*, foi feita uma tentativa de se obter 20 g de produto. O rendimento dessa reação, no entanto, foi de 40%.

3.3.2. Preparação do ácido 3,7-ditianonadióico $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**)

O ácido 3,7-ditianonadióico $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**), foi obtido de acordo com o *Procedimento 1* descrito no item **3.3.1**, utilizando-se 2,24 mL (22 mmol) de 1,3-propanoditiol ($\text{C}_3\text{H}_8\text{S}_2$) e 4,22 g (22 mmol) de ácido cloroacético (ClCH_2COOH). O composto **2** obtido (**Figura 17**) foi caracterizado por ponto de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia de absorção no infravermelho, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e experimento de DEPT 135 (**Tabela 2**). O rendimento dessa reação foi 73%. Utilizando-se as mesmas condições de reação descritas e aumentando-se a massa dos reagentes (para produzir 20 g do composto **2**), obteve-se um rendimento de apenas 30%. Na reação realizada a 60°C por 6 h, o rendimento foi de 51%.

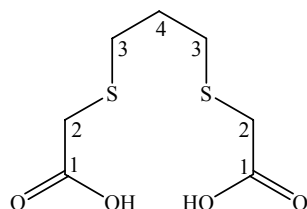


Figura 17. Estrutura do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**).

Tabela 2. Dados referentes à caracterização do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**)

Estado físico do composto	sólido	
Cor	branco	
Rendimento (%)	73	
Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$)	58-60	
Solubilidade:	solúvel em CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, DMSO e H_2O	
Análise elementar (%) experimental (calculado)	C 37,20 (37,48)	H 5,33 (5,39)
IV (cm^{-1}) F = forte m = média	νOH 3292-2753 (m) $\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ 1705 (F) $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ 1408 (F) νCO 1200 (F)	
RMN (δ em ppm) Solvente: D_2O	^1H 1,91 (q, 2H do C4); 2,74 (t, 4H dos C3); 3,39 (s, 4H dos C2) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 27,53 (C4); 30,55 (C3); 33,29 (C2); 174,87 (C1) DEPT 135 27,99 (C4); 31,02 (C3); 33,76 (C2)	

3.3.3. Preparação do ácido 4,8-ditiaundecanodióico $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**)

Seguindo-se o *Procedimento 1* descrito no item **3.3.1**, fez-se a síntese do ácido 4,8-ditiaundecanodióico (**3**) ($\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$, composto inédito, a partir de 2,0 mL (20 mmol) de 1,3-propanoditiol e 4,31 g (20 mmol) de ácido cloropropiônico ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). O composto **3** foi caracterizado por ponto de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e experimento de DEPT 135 (**Tabela 3**). Na **Figura 18** está apresentada a estrutura proposta para esse composto.

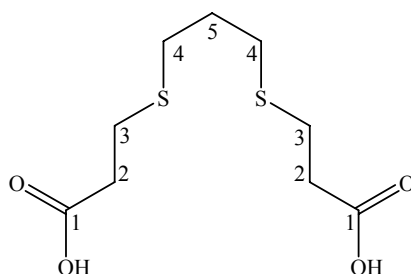


Figura 18. Estrutura do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**).

Tabela 3. Dados referentes à caracterização do composto $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**)

Estado físico do composto	Sólido	
Cor	Branco	
Rendimento (%)	79	
Ponto de fusão (°C)	108-110	
Solubilidade:	solúvel em DMSO parcialmente solúvel em H ₂ O e DMF	
Análise elementar (%) experimental (calculado)	C 40,57 (42,86)	H 6,22 (6,35)
IV (cm ⁻¹) F = forte m = média	νOH 3188-2797 (m) ν _{as} C=O 1724 (F) ν _s C=O 1690 (F) νCO 1203 (F)	
RMN (δ em ppm) Solvente: DMSO-d ₆	¹H 2,91 (s, 4H dos C3); 3,43 (s, 4H dos C2) ¹³C{¹H} 26,64 (C4); 29,37 (C5); 30,17 (C3); 34,84 (C2); 174,78 (C1) DEPT 135 26,66 (C4); 29,37 (C5); 30,17 (C3); 34,86 (C2)	

3.4. Preparação dos complexos de Pt(II), Co(II), Cu(II) ou Ni(II) com derivados dos ácidos ditiacarboxílicos

3.4.1. Preparação do composto inédito [Pt{CH₂(CH₂SCH₂COO)₂}] (4)*

A uma solução de K₂[PtCl₄] (0,2 g; 0,48 mmol) em água (10 mL), foi adicionada lentamente 20 mL de uma solução aquosa do composto **2** (0,1 g, 0,24 mmol). Esse sistema permaneceu sob agitação constante por 24 h, à temperatura ambiente. Houve a formação de um precipitado amarelo. O sobrenadante foi então retirado do balão, com uma pipeta Pasteur. O precipitado amarelo foi lavado três vezes com 10 mL de água cada, secado em linha de vácuo, caracterizado por ponto de fusão, análise elementar de CHN e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (**Tabela 4**). O rendimento dessa reação foi de 40%.

Tabela 4. Dados referentes ao composto [Pt{CH₂(CH₂SCH₂COO)₂}] (4)

Estado físico do composto	Sólido	
Cor	Amarelo	
Análise elementar (%) experimental (calculado)	C 20,05 (20,14)	H 2,24 (2,40)
IV (cm ⁻¹) F – forte m – média	νOH 3587-3328 (m) νCOO 1610 (F) νCOO 1379 (F)	

3.4.2. Complexos obtidos a partir das reações entre os ligantes **1**, **2** e **3** com os sais de MSO₄ [M = Co(II) ou Cu(II)] e de M(CH₃COO)₂ [M = Co(II), Cu(II) ou Ni(II)]

Na literatura já estão descritas as sínteses dos complexos [Cu(CH₂SCH₂COO)₂] e [Cu(CH₂(CH₂SCH₂COO)₂)] a partir do sal de Cu(ClO₄)₂.⁸⁸ Como este sal não estava disponível no laboratório, foram escolhidos os sais CuSO₄ e Cu(CH₃COO)₂, que são menos perigosos que os sais de perclorato.

* Foram feitas tentativas de obtenção de complexos de Pt(II) com o uso dos ligantes **1** e **3**, utilizando-se a metodologia descrita à seguir, mas não foi possível purificar os produtos obtidos.

Na síntese dos complexos, utilizou-se inicialmente MSO_4 [$\text{M} = \text{Co(II)}$ e Cu(II)] e NaHCO_3 , para desprotonar os ligantes **1**, **2** e **3**. No entanto, na tentativa de simplificar mais essa reação, investigou-se a reatividade dos ligantes **1**, **2** e **3** frente aos sais $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, [$\text{M} = \text{Co(II)}$, Cu(II) e Ni(II)], que apresentam maior caráter básico do que os sulfatos correspondentes e, desta forma, pretendia-se eliminar o uso de NaHCO_3 .

3.4.3. Preparação dos compostos ML a partir de MSO_4 , onde $\text{M} = \text{Co(II)}$ ou Cu(II) ; $\text{L} = \text{ligantes } (\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**) ou $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**)

O procedimento dessas reações será descrito de uma forma generalizada e as quantidades de reagentes utilizadas em cada reação estão apresentadas na **Tabela 5**.

Num balão de 250 mL, foram colocados 1 mmol de ligante e 20 mL de água. Essa solução permaneceu sob agitação magnética durante 1 h, à temperatura ambiente. Para desprotonar o ligante, acrescentou-se 2,5 mmol de bicarbonato de sódio diretamente ao balão contendo o ligante. Passados 30 min, foi adicionada também a este balão, 10 mL de uma solução aquosa contendo MSO_4 (**Tabela 6**), com o uso de um funil de adição. O meio reacional permaneceu sob agitação constante durante 24 h, à temperatura ambiente. Houve a formação de precipitados de cor rosa [para $\text{M} = \text{Co(II)}$] e azul [para $\text{M} = \text{Cu(II)}$]. O sobrenadante foi retirado com uma pipeta Pasteur. O precipitado foi lavado 3 vezes, com 10 mL de água cada, e secado em linha de vácuo. Os compostos $[\text{Cu}\{(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**), $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**6**), $[\text{Co}\{(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**8**) e $[\text{Co}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**9**) foram caracterizados por determinação do ponto de fusão, análise elementar de CHN e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (**Tabela 6**).

Tabela 5. Quantidades de reagentes usadas nas sínteses dos compostos **5**, **6**, **8** e **9**

Complexo	Ligante 1	Ligante 2	CuSO ₄	CoSO ₄	NaHCO ₃
[Cu{(CH ₂ SCH ₂ COO) ₂ }(H ₂ O) ₂] (5)	0,210 g 1 mmol		0,250 g 1 mmol		0,210 g 2,5 mmol
[Cu{CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂ }(H ₂ O) ₂] (6)		0,224 g 1 mmol	0,250 g 1 mmol		0,210 g 2,5 mmol
[Co{(CH ₂ SCH ₂ COO) ₂ }(H ₂ O) ₂] (8) inédito	0,210 g 1 mmol			0,281 g 1 mmol	0,210 g 2,5 mmol
[Co{CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂ }(H ₂ O) ₂] (9) inédito		0,224 g 1 mmol		0,281 g 1 mmol	0,210 g 2,5 mmol

3.4.4. Preparação dos compostos ML a partir de M(CH₃COO)₂, onde M = Co(II), Cu(II) ou Ni(II); L = (CH₂SCH₂COOH)₂ (1), CH₂(CH₂SCH₂COOH)₂ (2) ou CH₂(CH₂S(CH₂)₂COOH)₂ (3).

Utilizando-se os ligantes **1**, **2** e **3**, foram obtidos 9 complexos: [Cu{(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**5**), [Cu{CH₂(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**6**), [Cu{CH₂(CH₂S(CH₂)₂COO)₂}(H₂O)₂] (**7**), [Co{(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**8**), [Co{CH₂(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**9**), [Co{CH₂(CH₂S(CH₂)₂COO)₂}(H₂O)₂] (**10**), [Ni{(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**11**), [Ni{CH₂(CH₂SCH₂COO)₂}(H₂O)₂] (**12**) e [Ni{CH₂(CH₂S(CH₂)₂COO)₂}(H₂O)₂] (**13**), sendo que os complexos **7**, **8**, **9**, **10** e **13** são inéditos.

Essas reações foram investigadas na relação de 1:1 e 2:1 (ligante:metal), tanto em água quanto em dimetilsulfóxido, usando-se os acetatos de Cu(II), Co(II) e Ni(II). Tanto as reações de 1:1 quanto de 2:1 (ligante:metal), em água ou em dimetilsulfóxido, originaram os compostos **5** a **13**, com estequiometria 1:1 (ligante:metal).

O procedimento destas reações será descrito a seguir, de uma forma generalizada. Na **Tabela 6**, são apresentadas as quantidades utilizadas de reagentes na obtenção dos compostos **5** a **13** e também dados referentes à caracterização dos mesmos.

Num balão de 100 mL, foram colocados 0,1 g de ligante e 20 mL de solvente (água ou dimetilsulfóxido). Esse sistema ficou sob agitação durante 1h, à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada lentamente a este balão, 5 mL de uma solução aquosa de $M(\text{CH}_3\text{COO})_2$, com o uso de um funil de adição. A reação permaneceu sob agitação constante durante 24h, à temperatura ambiente. Houve a formação de precipitado e o meio ficou em repouso, para que o sobrenadante pudesse ser retirado com uma pipeta Pasteur. Os sólidos foram lavados 3 vezes, com 20 mL de água cada. Posteriormente, foram secados completamente em linha de vácuo e submetidos à determinação do ponto de fusão e análise elementar de CHN (**Tabela 6**).

Tabela 6. Quantidades de reagentes utilizadas na obtenção dos compostos **5** a **13** e dados referentes à caracterização dos mesmos

Complexo	ligante (1)	ligante (2)	ligante (3)	acetato de Cu(II)	acetato de Co(II)	acetato de Ni(II)	rendimento (%)	ponto de fusão (°C)	análise elemental experimental (calculado)	
									C	H
[Cu(CH ₂ SCH ₂ COO) ₂](H ₂ O) ₂ (5)	0,1 g 0,48 mmol			0,096 g 0,48 mmol			35	168-170	23,45 (23,41)	3,17 (3,93)
[Cu(CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂)(H ₂ O) ₂] (6)		0,1 g 0,45 mmol		0,090 g 0,45 mmol			42	173-175	26,21 (26,12)	4,34 (4,38)
[Cu(CH ₂ (CH ₂ S(CH ₂) ₂ COO) ₂)(H ₂ O) ₂] (7) , inédito			0,1 g 0,40 mmol	0,080 g 0,40 mmol			38	180-182	31,37 (30,89)	4,45 (5,18)
[Co(CH ₂ SCH ₂ COO) ₂](H ₂ O) ₂ (8) , inédito	0,1 g 0,48 mmol				0,120 g 0,48 mmol		31	166-168	24,10 (23,77)	4,31 (3,53)
[Co(CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂)(H ₂ O) ₂] (9) , inédito		0,1 g 0,45 mmol			0,112 g 0,45 mmol		37	172-174	26,69 (26,50)	4,30 (4,45)
[Co(CH ₂ (CH ₂ S(CH ₂) ₂ COO) ₂)(H ₂ O) ₂] (10) , inédito			0,1 g 0,40 mmol		0,100 g 0,40 mmol		33	178-180	31,97 (31,31)	5,75 (5,25)
[Ni(CH ₂ SCH ₂ COO) ₂](H ₂ O) ₂ (11)	0,1 g 0,48 mmol					0,120 g 0,48 mmol	40	168-170	24,21 (23,79)	4,18 (3,99)
[Ni(CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COO) ₂)(H ₂ O) ₂] (12)		0,1 g 0,45 mmol				0,112 g 0,45 mmol	34	172-174	26,72 (26,52)	4,52 (4,45)
[Ni{CH ₂ (CH ₂ S(CH ₂) ₂ COO) ₂ }(H ₂ O) ₂] (13) , inédito			0,1 g 0,40 mmol			0,100 g 0,40 mmol	32	179-181	31,55 (31,33)	5,08 (5,26)

Na **Tabela 7** estão mostrados os dados referentes à caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho dos ligantes **1**, **2** e **3** e dos compostos **5**, **6** e **7**. Os dados relacionados aos compostos de **8** a **13** não serão apresentados por serem muito semelhantes aos obtidos para os complexos de Cu(II) (**5** a **7**).

Tabela 7. Dados referentes à caracterização por espectroscopia de absorção no infravermelho dos compostos **5**, **6** e **7** e dos ligantes **1**, **2** e **3**

Estiramentos	(5)	(6)	(7)
vOH	3343 (F)	3349 (F)	3346 (F)
vOH	3196 (F)	3200 (F)	3193 (F)
vCOO	1602 (F)	1600 (F)	1598 (F)
vCOO	1371 (F)	1363 (F)	1371 (F)
vCO + vCC	1395 (ombro)	1396 (ombro)	1390 (ombro)
$\nu_s\text{CO} + \delta\text{OC}=\text{O}$	1251 (f)	1248 (f)	1245 (f)
vMO + vCC	563 (f)	571 (f)	561 (f)
	(1)	(2)	(3)
vOH	3292-2745 (m)	3292-2753 (m)	3188-2797 (m)
$\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$	1712 (F)	1705 (F)	1724 (F)
$\nu_s\text{C}=\text{O}$	1679 (F)	1408 (F)	1690 (F)
vCO	1263 (F)	1200 (F)	1203 (F)

3.5. Testes biológicos

Esses testes foram feitos com a colaboração das professoras Jacqueline Takahashi (DQ – UFMG) e Maria Aparecida de Resende (ICB – UFMG).

3.5.1. Avaliação biológica dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonandióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3)

• Testes de microdiluição seriada

Todos os procedimentos foram realizados em capela de fluxo laminar, com a utilização de materiais esterilizados em autoclave por 15 minutos a 120°C.

Os microorganismos utilizados para os testes de microdiluição seriada foram os fungos *Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Foi investigada a atividade biológica dos compostos **1**, **2** e **3** e de seus ânions $[(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2]^{2-}$ (**1a**), $[\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2]^{2-}$ (**2a**) e $[\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COO})_2]^{2-}$ (**3a**), obtidos a partir da adição de bicarbonato de sódio (**Tabela 8**).

Tabela 8. Compostos e solventes utilizados para os testes de microdiluição seriada

Compostos	Solventes
1	Água
1a	Água
2	Água
2a	Água
3	Dimetilsulfóxido
3a	Dimetilsulfóxido

O experimento foi realizado em placas de Elisa estéreis (**Figura 16**). Essas placas são descartáveis, feitas de plástico e contêm 96 poços. Os compostos foram testados em triplicata.

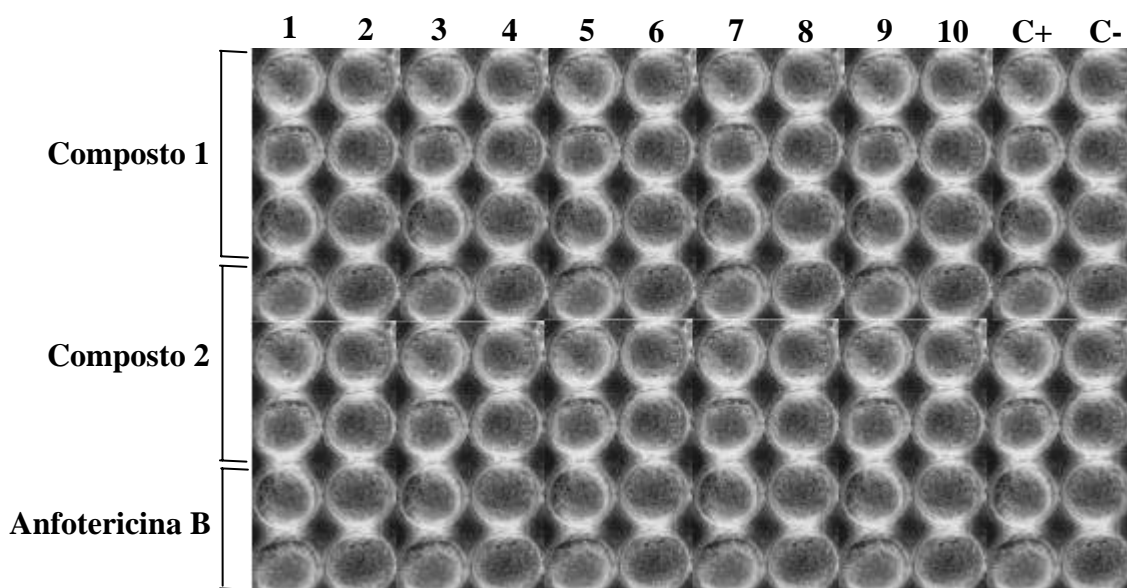


Figura 19. Representação de uma placa de Elisa adaptada da literatura.⁸⁹

C- = controle negativo (somente meio de cultura) e

C+ = controle positivo (meio de cultura + fungo).

Na montagem desse experimento, adiciona-se, a cada poço, 0,1 mL da solução do composto que está sendo testado, 0,1 mL da solução contendo o microorganismo e 0,1 mL do meio de cultura RPMI, que é uma mistura de sais enriquecidos com aminoácidos, vitaminas e outros componentes essenciais para o crescimento celular.⁹⁰

Utilizou-se, como referência, a Anfotericina B (**Figura 20**), um antifúngico muito empregado no tratamento das doenças causadas pelas diferentes espécies de candida. Essa substância é sensível à luz, por isso todos os procedimentos relacionados ao seu preparo para os testes foram feitos na ausência de luz.

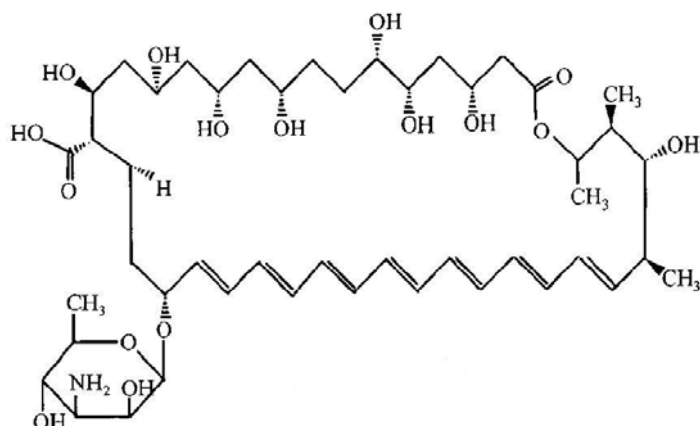


Figura 20. Estrutura do antifúngico Anfotericina B.

A solução de Anfotericina B foi preparada dissolvendo-se 1 mg em 4 mL de água destilada. Foram preparados também 10 tubos contendo, cada um, 2 mL de meio de cultura RPMI. Em seguida, transferiram-se 2 mL da solução de Anfotericina B para o primeiro tubo. O conteúdo desse tubo foi homogeneizado e transferiram-se 2 mL dessa solução, para o tubo 2. Esse procedimento foi repetido até o tubo 10 (volume final de 4 mL). Quando se adicionou 0,1 mL das soluções contidas nos tubos à placa de Elisa, a concentração das mesmas foi novamente dividida ao meio, uma vez que cada poço já continha 0,1 mL de RPMI. As concentrações finais dessas soluções estão apresentadas na **Tabela 9**.

Em relação à preparação dos compostos testados, inicialmente, arranjaram-se 10 tubos com meio de cultura RPMI, sendo que em 9 deles foram colocados 1 mL desse meio e, no outro, 1,8 mL. Em seguida, transferiu-se 0,2 mL de uma solução contendo 5 mg do composto testado e 1 mL de solvente (água ou dimetilsulfóxido) para o tubo que continha 1,8 mL. O conteúdo desse tubo foi homogeneizado e transferiu-se 1 mL da solução para o tubo 2. Novamente, o conteúdo do tubo 2 foi homogeneizado e transferiu-se 1 mL dessa solução para o tubo 3. Esse procedimento foi repetido até o tubo 10 (volume final de 2 mL). Quando se adicionou 0,1 mL das soluções contidas nos tubos à placa de Elisa, a concentração das mesmas foi novamente dividida ao meio, uma vez que cada poço já continha 0,1 mL de RPMI. As concentrações finais dessas soluções estão também descritas na **Tabela 9**.

Tabela 9. Concentrações finais da Anfotericina B e dos compostos utilizados nos testes de microdiluição seriada

Poços	Composto testado (mg/mL)	Anfotericina B (mg/mL)
1	$2,50 \times 10^{-1}$	$6,25 \times 10^{-2}$
2	$1,25 \times 10^{-1}$	$3,13 \times 10^{-2}$
3	$6,25 \times 10^{-2}$	$1,56 \times 10^{-2}$
4	$3,13 \times 10^{-2}$	$7,80 \times 10^{-3}$
5	$1,56 \times 10^{-2}$	$3,90 \times 10^{-2}$
6	$7,80 \times 10^{-3}$	$1,95 \times 10^{-3}$
7	$3,90 \times 10^{-3}$	$9,75 \times 10^{-4}$
8	$1,95 \times 10^{-3}$	$4,88 \times 10^{-4}$
9	$9,75 \times 10^{-4}$	$2,44 \times 10^{-4}$
10	$4,88 \times 10^{-4}$	$1,22 \times 10^{-4}$

Para a preparação do inóculo, retirou-se certa quantidade do fungo, numa cultura de, no máximo 48 horas, com o uso de uma alça de platina, e transferiu-se para um tubo contendo 5 mL de solução salina (45mg de NaCl; 2,5 mg de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ e água). Para verificar se a concentração da suspensão estava adequada à montagem do experimento, transferiu-se cerca de 1 mL dessa suspensão para um tubo de ensaio, que foi colocado à frente de um cartão de Wickinham. Esse cartão é constituído de linhas e, se não for possível enxergá-las através da suspensão, provavelmente a mesma já pode ser utilizada. O próximo passo é confirmar a informação visual obtida com o cartão de Wickinham. Para isso, mede-se a absorbância da suspensão a 520 nm, com o uso de um espectrômetro UV-Visível, que deve estar na faixa de 0,8 a 1 de absorbância. Preparada a suspensão, transferiu-se, para um tubo, 0,3 mL da mesma e 14,7 mL de meio RPMI. Dessa solução, retirou-se 0,1 mL para cada poço da placa de Elisa.

A placa de Elisa, contendo o meio RPMI, o composto em estudo e o fungo, foi tampada, envolvida por papel alumínio e colocada na estufa a $35^\circ C$, durante 24 horas. Depois desse período, fez-se a primeira leitura, que é visual, verificando-se qual foi a concentração inibitória mínima (MIC) do composto testado. Os controles, positivo e negativo, foram as referências. O meio de cultura dos poços em que o fungo se

desenvolveu ficou turvo, enquanto o meio dos poços em que o fungo foi inibido pelos compostos tinha aspecto límpido. A leitura foi confirmada com 48 horas de incubação.

Na **Tabela 10** estão apresentadas as concentrações usadas nesse experimento, em mmol/L, para os ácidos 3,6-ditiooctanodióico (**1**), 3,7-ditianonodióico (**2**) e 4,8-ditiaundecanodióico (**3**).

Tabela 10. Concentrações dos compostos submetidos aos testes biológicos em mmol/L

Poços	1 (mmol/L)	2 (mmol/L)	3 (mmol/L)
1	1,19	1,12	0,99
2	0,60	0,56	0,50
3	0,30	0,28	0,25
4	0,15	0,14	0,13
5	0,075	0,07	0,065
6	0,038	0,035	0,033
7	0,019	0,018	0,017
8	$9,50 \times 10^{-3}$	9×10^{-3}	$8,5 \times 10^{-3}$
9	$4,75 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-3}$	$4,25 \times 10^{-3}$
10	$2,38 \times 10^{-3}$	$2,25 \times 10^{-3}$	$2,13 \times 10^{-3}$

• Testes de difusão em meio sólido

Os testes de difusão em meio sólido foram feitos em triplicata com os ácidos 3,6-ditiooctanodióico (**1**) e 3,7-ditianonodióico (**2**). Os microorganismos utilizados foram as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Salmonella typhimurium*.

Inicialmente, transferiram-se 4,5 mL de solução salina (45 mg de NaCl; 2,5 mg de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ e água) para um tubo de ensaio. A esse tubo, acrescentou-se 0,5 mL do inóculo bacteriano, retirado de uma cultura de no máximo 24 h de incubação. Em seguida, essa solução salina foi adicionada a 10 mL de meio antibiótico nº 1. O meio foi transferido para uma placa de Petri e, após a solidificação do mesmo, discos impregnados com 0,05 mL de soluções, contendo 0,1 mg das substâncias estudadas,

foram colocados nas extremidades da placa (no máximo 5). No centro da placa, colocou-se um disco contendo cloranfenicol 0,03 mg, um dos agentes antibacterianos utilizados como controle positivo (**Figura 21**). Como controle negativo, usou-se um disco contendo o solvente empregado para solubilizar o composto em estudo (água). Depois que os discos foram dispostos nas placas, elas ficaram em repouso por 5 horas e, em seguida, foram colocadas na estufa a 36 °C, por 24 horas. Passado esse período, fez-se a primeira leitura do experimento, verificando-se a ausência ou presença de halos de inibição do microorganismo. Os halos foram medidos com o uso de uma régua graduada em mm. Depois de 48 horas, foi feita uma segunda leitura para confirmar os valores obtidos.

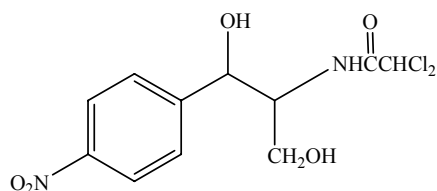


Figura 21. Estrutura do Cloranfenicol.

4. Resultados e Discussão

4.1. Ácidos ditiacarboxílicos

As sínteses dos ligantes $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**), $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) e $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**) foram feitas à temperatura ambiente, utilizando-se 1,2-etanoditiol, 1,3-propanoditiol e os ácidos cloroacético ($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) e cloropropiônico ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), nas razões de 1:2 (composto de enxofre: ácido correspondente).

Os compostos **1**, **2** e **3** foram obtidos com rendimentos de 90, 78 e 79%, respectivamente.

As rotas de síntese dos compostos **1** e **2** já estão descritas na literatura.⁸⁵ Nesse trabalho, no entanto, foram feitas adaptações das reações descritas. De acordo com a literatura, as reações foram realizadas utilizando-se 1,3-dicloropropano ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) e os ácidos 2-mercaptoacético (HSCH_2COOH) e 3-mercaptopropiônico ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), sob aquecimento. No entanto, os reagentes utilizados apresentam custo mais elevado do que os empregados aqui e os rendimentos obtidos são inferiores, motivos pelos quais foram feitas adaptações.

4.1.1. Caracterização dos ácidos ditiacarboxílicos

Os compostos **1**, **2** e **3** foram caracterizados por determinação do ponto de fusão, análise elementar de CHN, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e experimentos de DEPT 135. Os dados relacionados à caracterização estão apresentados nas **Tabelas 1, 2 e 3** (Materiais e Métodos).

O espectro de RMN de ^1H do composto **1** apresenta dois singletos, um em δ 3,43, atribuído aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C2, e outro em δ 2,91, correspondente aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C3, sendo esses mais protegidos ou blindados, pois não sofrem a influência do oxigênio ligado ao C1, que é um bom retirador de elétrons (**Figura 22**).

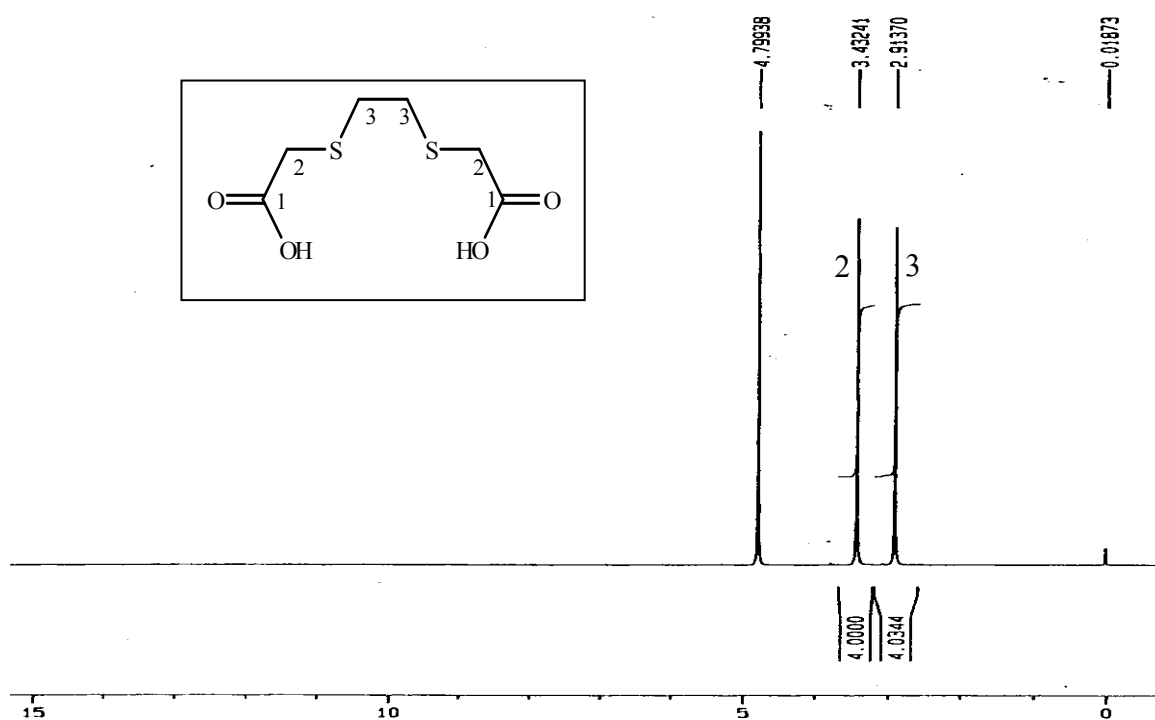


Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto **1** (200 MHz, D_2O).

Já no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, observa-se um sinal característico do grupo carbonila em δ 174,78, além de dois sinais, um em δ 33,31, correspondente aos átomos de carbono C2, e o outro em δ 31,28, que foi atribuído aos átomos de C3. Os átomos de carbono C2 são mais desprotegidos ou desblindados do que os átomos de carbono C3, pois se encontram próximos ao átomo de oxigênio (**Figura 23**). No experimento DEPT 135, dois sinais são observados e atribuídos aos grupos CH_2 da molécula (**Figura 24**).

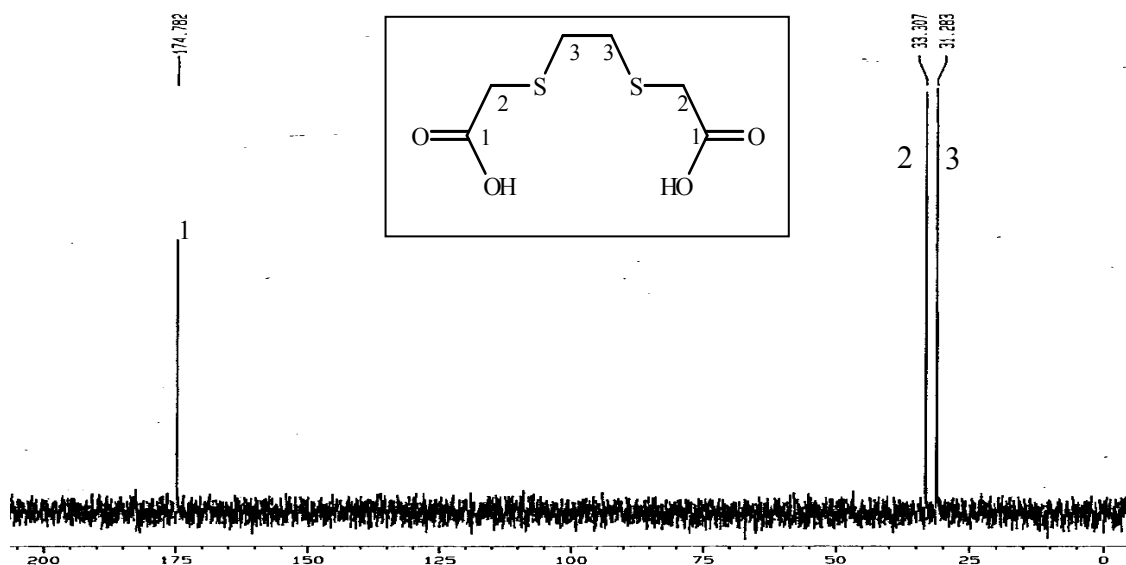


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1** (50 MHz, D_2O).

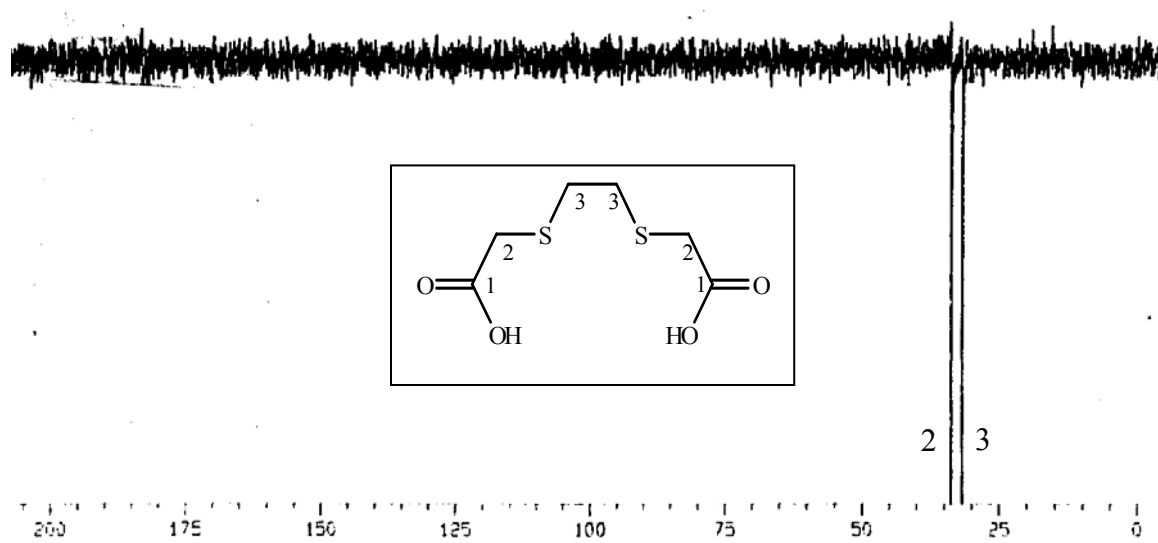


Figura 24. Experimento de DEPT 135 do composto **1** (50 MHz, D_2O).

O espectro de RMN de ^1H do composto **2** apresenta um quinteto em δ 1,91, relativo aos hidrogênios metilênicos do carbono C4, um tripleto em δ 2,74, correspondente aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C3 e um singlete em δ 3,39, relacionado aos hidrogênios metilênicos dos átomos de carbono C2 (**Figura 25**).

Observa-se, no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, um sinal com δ 30,55, atribuído aos átomos de carbono C3, enquanto que, para os átomos de carbono C2, foi atribuído o

sinal com δ 33,29. Nesse espectro há ainda um sinal em δ 174,87, característico dos átomos de carbono dos grupos carbonilas (C1), que são os mais desprotegidos ou desblindados, pois o oxigênio é um bom retirador de elétrons. O carbono C4, por outro lado, com δ 27,53, é o mais protegido ou blindado, já que não há nenhum grupo retirador de elétrons em sua vizinhança. No experimento DEPT 135, dois sinais são observados e atribuídos aos grupos CH_2 na molécula.

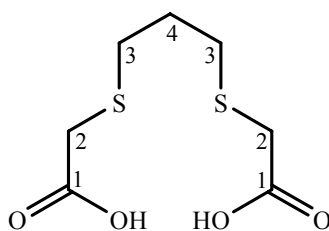


Figura 25. Estrutura do composto **2**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **3** apresenta um quinteto em δ 1,75, correspondente aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C5, e um multipletto em δ 2,45, referente aos hidrogênios metilênicos dos carbonos C2, C3 e C4 (**Figura 26**).

Observa-se no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ um sinal em δ 30,17, atribuído aos átomos de carbono C3, um sinal em δ 34,84 relativo aos carbonos C2. O sinal em δ 26,64 foi atribuído aos átomos de carbono C4 e o sinal em δ 29,37 atribuído aos átomos de carbono C5, sendo que esse sinal tem uma intensidade relativa que é quase a metade das intensidades dos demais sinais. Embora a intensidade relativa dos sinais nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ deva ser analisada com cuidado, essas deram uma boa indicação para a atribuição dos sinais referentes aos carbonos C4 e C5. Observa-se ainda o sinal característico de grupo carbonila em δ 173,29. No experimento DEPT 135, quatro sinais são observados e atribuídos aos grupos CH_2 na molécula.

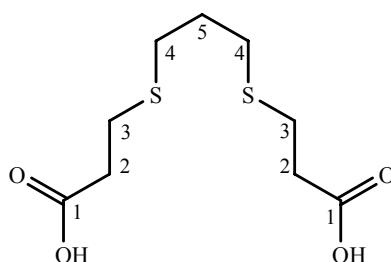
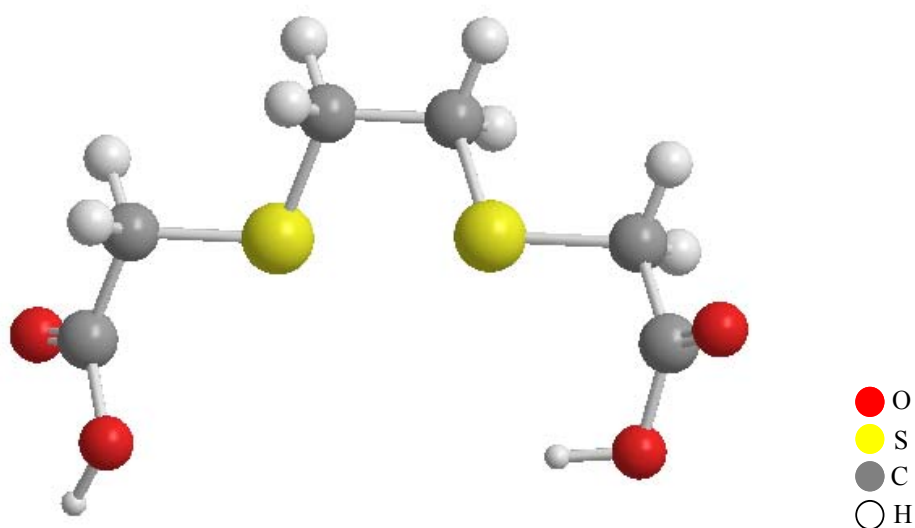


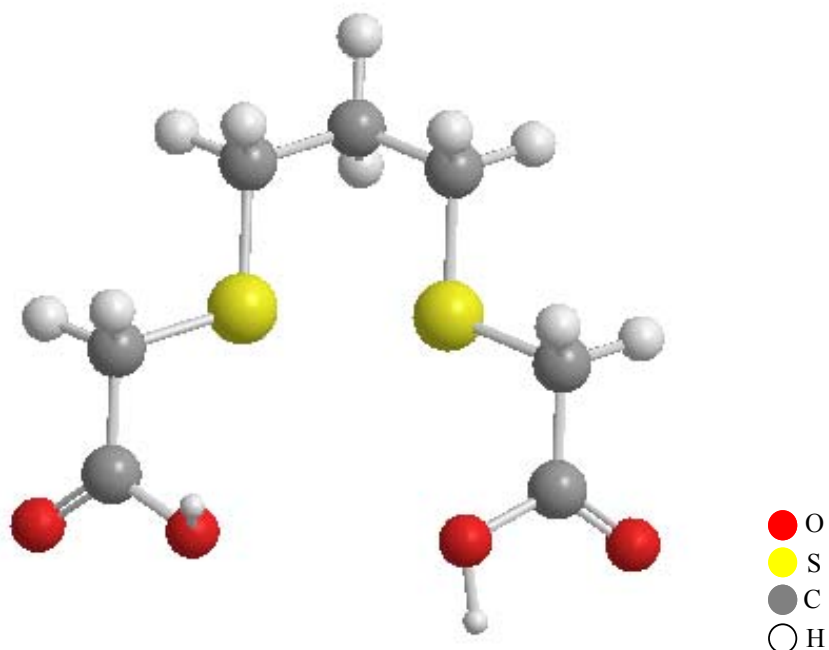
Figura 26. Estrutura do composto **3**.

Considerando-se as informações descritas anteriormente sobre a caracterização dos compostos **1**, **2** e **3** e as análises elementares desses compostos, em que as percentagens de carbono e hidrogênio experimentais foram coerentes com as percentagens calculadas, foi possível propor as estruturas mostradas na **Figura 27**.

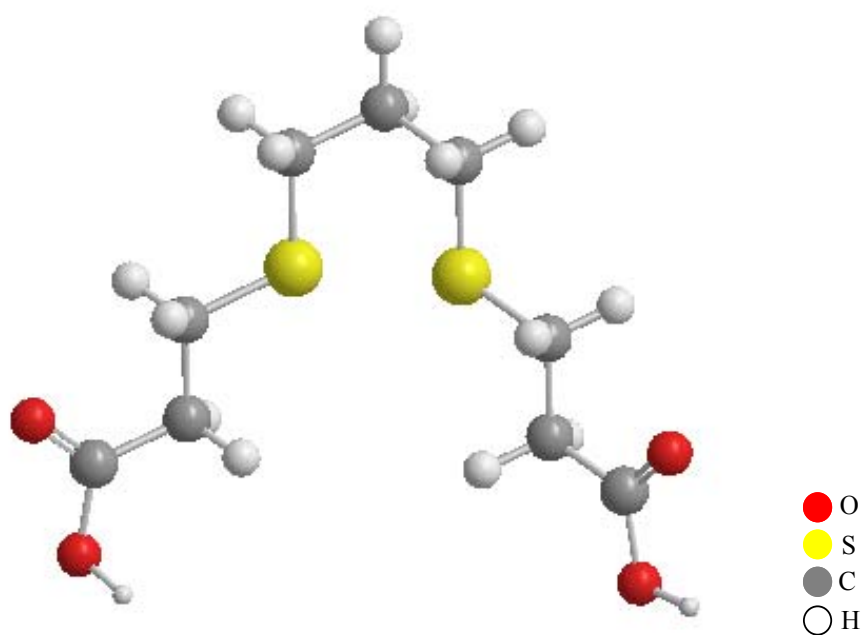


Ácido 3,6-ditiaoctanodióico (1)

Figura 27. Estruturas dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (**1**), 3,7-ditianonadióico (**2**) e 4,8-ditiaundecanodióico (**3**) (... continua...).



Ácido 3,7-ditianonodióico (2)



Ácido 4,8-ditiaundecanodióico (3)

Figura 27. Estruturas dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (1), 3,7-ditianonodióico (2) e 4,8-ditiaundecanodióico (3) (continuação).

4.2. Complexos de Pt(II), Co(II), Cu(II) ou Ni(II) derivados dos ácidos ditiocarboxílicos

Nesse item serão apresentados e discutidos os resultados da caracterização dos compostos de Pt(II), Co(II), Cu(II) e Ni(II) sintetizados nesse trabalho. Uma característica destes complexos é a insolubilidade em água e em solventes orgânicos. Tal característica impediu que fossem utilizados em testes biológicos.

• Complexo obtido a partir de $K_2[PtCl_4]$

4.2.1. Caracterização do composto $[Pt\{CH_2(CH_2SCH_2COO)_2\}]$ (4)

O composto **4** foi preparado a partir da reação entre $K_2[PtCl_4]$ e $C_7H_{12}O_4S_2$ (**2**) (1:1), à temperatura ambiente e em meio aquoso. Esse composto foi caracterizado por determinação do ponto de fusão, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e análise elementar de CHN. A **Figura 28** mostra a estrutura proposta para o composto **4**, de acordo com a caracterização realizada.

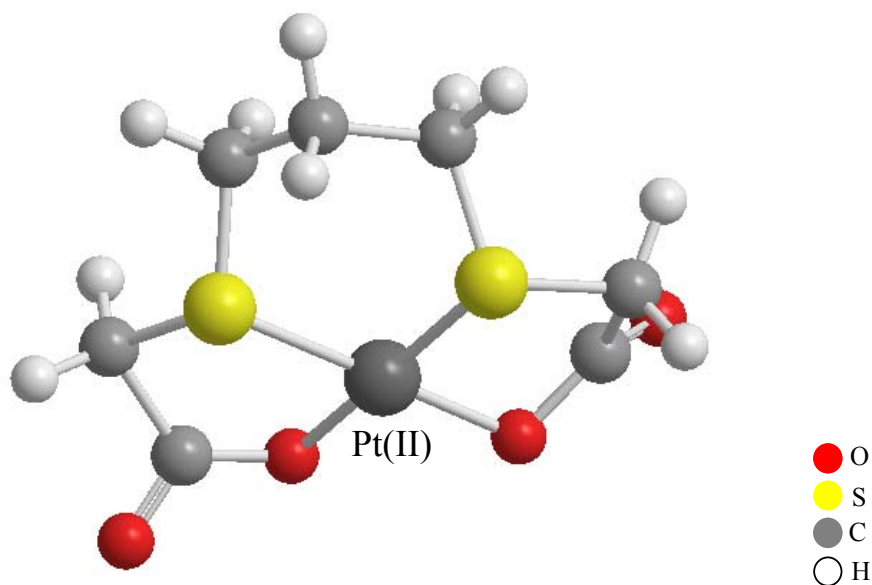


Figura 28. Estrutura do composto $[Pt\{CH_2(CH_2SCH_2COO)_2\}]$ (**4**).

Essa estrutura é compatível com os resultados da análise elementar de CHN, já que as percentagens experimentais (20,05% C e 2,24% H) foram muito próximas das calculadas (20,14% C e 2,40% H).

No espectro de absorção na região do infravermelho do complexo **4** (**Figura 29**), não se observa a banda relativa ao estiramento da ligação OH (ν_{OH} 3269-2753 cm^{-1}) do ácido ditiacarboxílico. Constatou-se também que as bandas referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico da ligação C=O ($\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ 1642 cm^{-1} e $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ 1288 cm^{-1}) no complexo estão deslocadas para menores frequências, em relação ao ligante livre $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$ (**2**), ($\nu_{\text{as}}\text{C}=\text{O}$ 1705 cm^{-1} e $\nu_{\text{s}}\text{C}=\text{O}$ 1408 cm^{-1}). Essas alterações podem indicar a formação do complexo $[\text{Pt}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (**4**) proposto anteriormente (**Figura 29**).

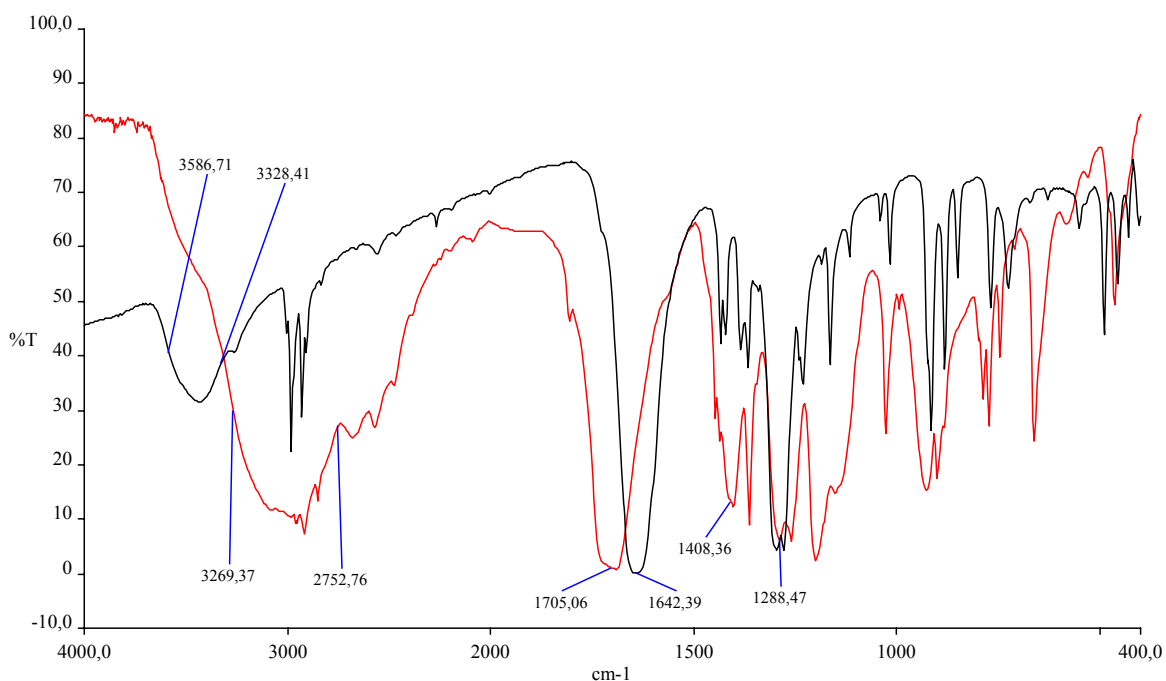


Figura 29. Espectros de absorção na região do infravermelho do ligante **2** livre (em vermelho) e $[\text{Pt}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (**4**) (em preto) (KBr).

Foram feitas tentativas de obtenção de complexos de Pt(II) com o uso dos ligantes **1** e **3**, com a mesma metodologia utilizada para o composto **4**, mas os produtos dessas

sínteses foram obtidos na forma de óleo e não foi possível purificá-los. Outras metodologias serão empregadas posteriormente na tentativa de se obter tais complexos.

- *Complexos obtidos a partir das reações entre os ligantes 1, 2 ou 3 com os sais de MSO_4 [$M = Co(II)$ ou $Cu(II)$] e de $M(CH_3COO)_2$ [$M = Co(II)$, $Cu(II)$ ou $Ni(II)$]*

4.2.2. Caracterização do composto $[Cu\{CH_2(CH_2SCH_2COO)_2\}(H_2O)_2]$ (6)

Os complexos de cobre com o ácido 3,7-ditianonadióico, (2), na relação de 1:1 foram preparados, com $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ e $NaHCO_3$, e nas relações de 1:1 e 2:1, nas reações com $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$. As reações com $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ foram realizadas tanto em água quanto em dimetilsulfóxido, à temperatura ambiente. No entanto, de acordo com os dados referentes à caracterização destes compostos, constatou-se que todas as reações deram origem ao produto 1:1 (metal:ligante), mostrado na **Figura 30**.

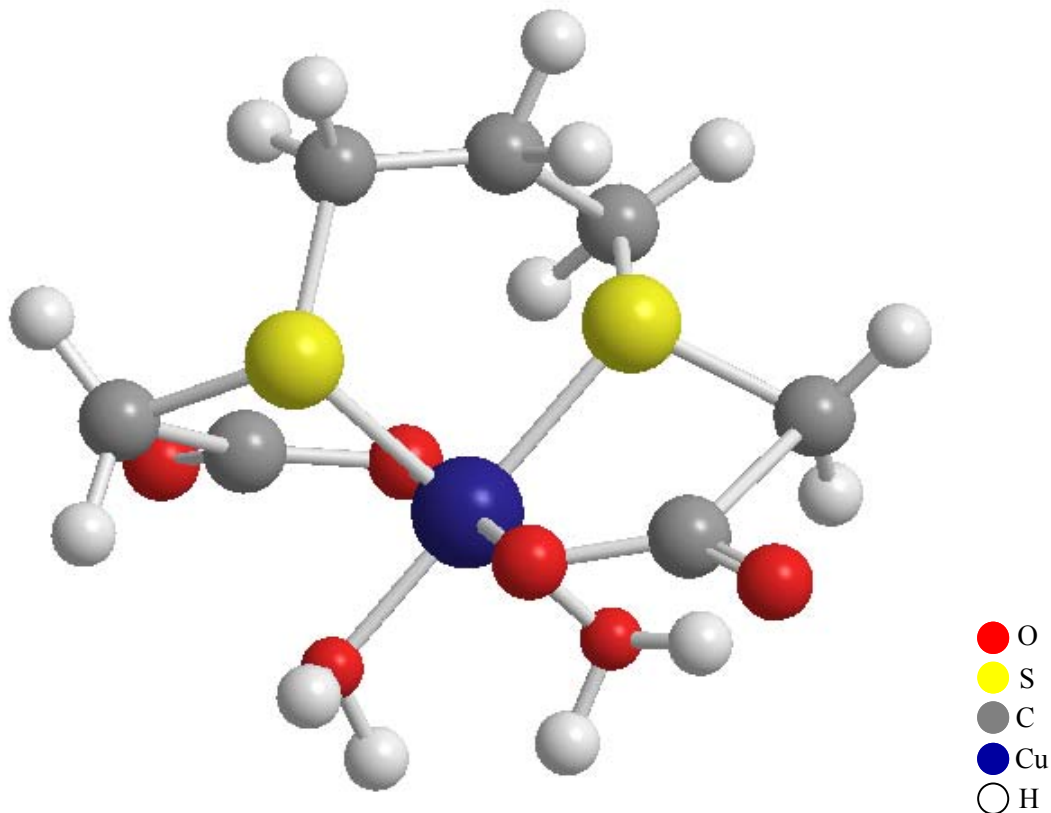


Figura 30. Estrutura do complexo $[Cu\{CH_2(CH_2SCH_2COO)_2\}(H_2O)_2]$ (6).

A **Figura 31** apresenta os espectros de absorção na região do infravermelho para os compostos **2** e $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**6**) e a **Figura 32** exibe a expansão desses espectros na região entre 1900 e 400 cm^{-1} .

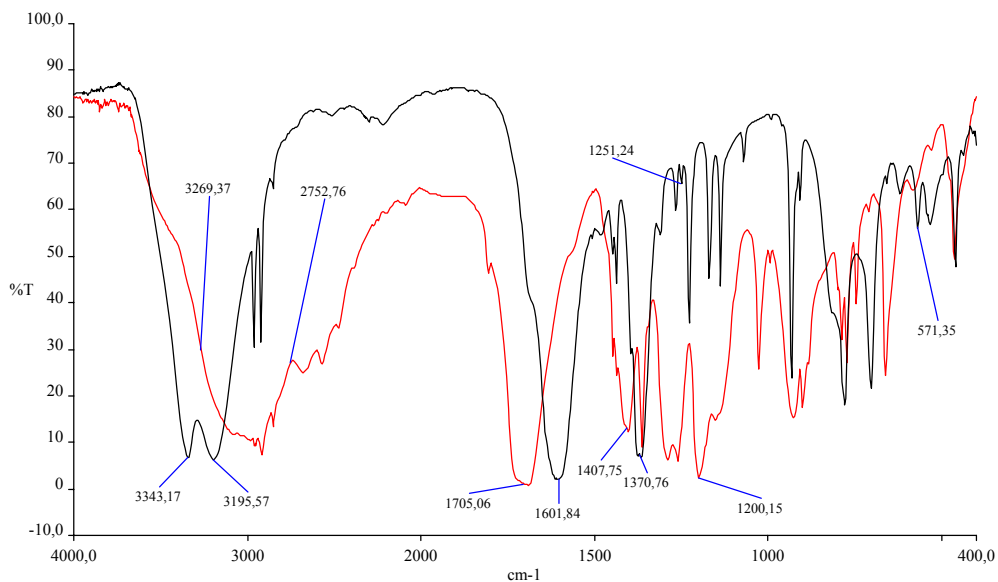


Figura 31. Espectros de absorção na região infravermelho do ligante **2** livre (em vermelho) e $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**6**) (em preto) (KBr).

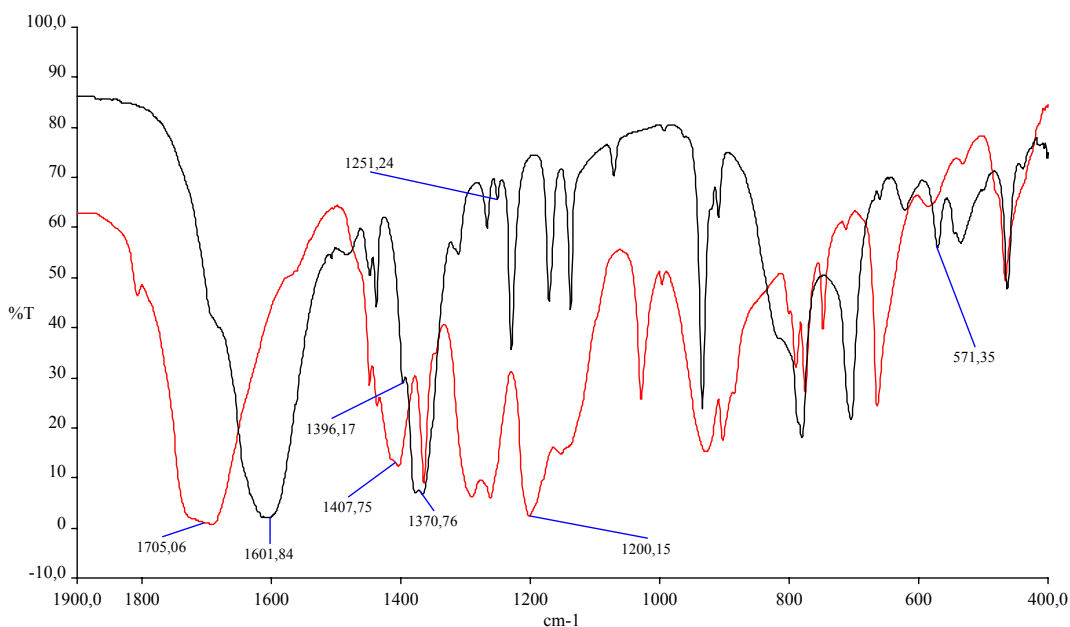


Figura 32. Expansão dos espectros de infravermelho do ligante **2** livre (em vermelho) e $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**6**) (em preto) na região entre 1900 e 400 cm^{-1} (KBr).

O composto **2** apresenta uma banda entre $3269\text{-}2753\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento da ligação OH, que é larga e intensa, característica de ligações de hidrogênio intermoleculares. No composto de cobre(II), essa banda não é observada. No espectro do complexo, por outro lado, têm-se duas bandas definidas em 3343 e 3196 cm^{-1} , que podem estar relacionadas à presença de moléculas de água coordenadas ao metal.

As bandas atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico de C=O do ligante (1705 e 1408 cm^{-1} , respectivamente) se encontram deslocadas, no complexo de cobre(II), para menores frequências (1602 e 1371 cm^{-1}).

O perfil das bandas na região entre 1400 e 1000 cm^{-1} (características de estiramentos de C-O) estão mais estreitas no complexo **6** do que no composto **2**, o que pode estar relacionado com a ausência de ligações de hidrogênio intramoleculares e também com a menor flexibilidade molecular vibracional das ligações químicas, devido à formação da ligação metal-ligante.

Considerando-se a análise descrita, as variações entre o espectro do ácido ditiocarboxílico e do complexo de cobre(II) pode-se propor a formação do complexo **6**. Além disso, outras bandas características de complexos de cobre(II) foram observadas no espectro desse composto e estão apresentadas na **Tabela 11**.

Tabela 11. Atribuições feitas às bandas observadas nos espectros de infravermelho dos compostos **2** e **6**

Compostos	IV (cm ⁻¹)	Atribuição
$\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (2)	3269-2753 (m)	vOH (ácido carboxílico)
	1705 (F)	v _{as} C=O
	1408 (F)	v _s C=O
	1200 (F)	vCO
$[\text{Cu}(\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2)(\text{H}_2\text{O})_2]$ (6)	3343 (F)	vOH (água de coordenação)
	3196 (F)	vOH (água de coordenação)
	1602 (F)	vCOO
	1371 (F)	vCOO
	1396 (ombro)	vCO + vCC
	1251 (f)	v _s CO + δ OC=O
	571 (f)	vMO + vCC

Os espectros de absorção na região do infravermelho, juntamente com os resultados da análise elementar de CHN, permitiram propor estruturas gerais para os complexos obtidos a partir dos ligantes **1**, **2** e **3** e M = Cu(II), Co(II) e Ni(II), (**Figura 33**).

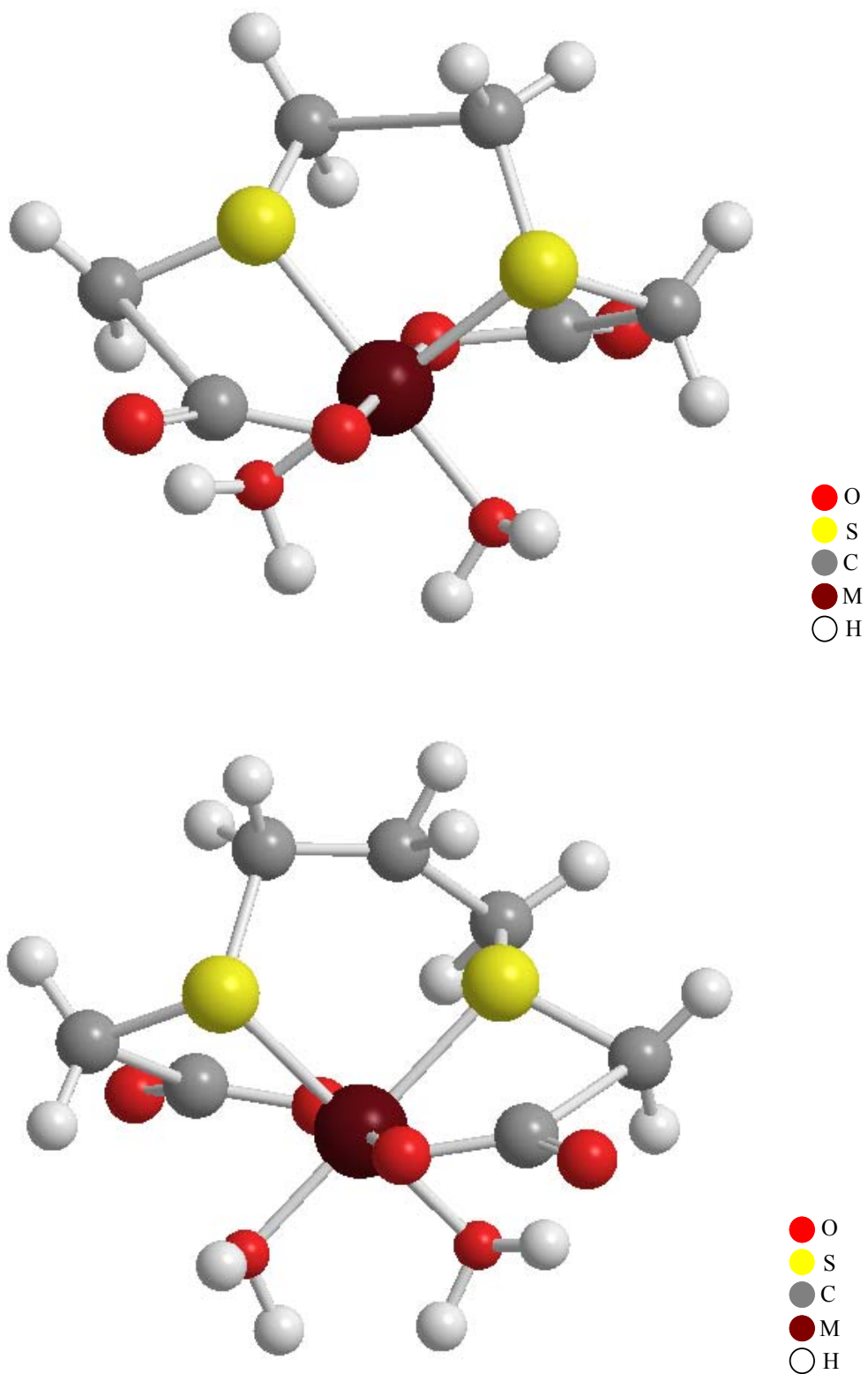


Figura 33. Estruturas propostas para os complexos de $M = \text{Co(II)}$, Cu(II) ou Ni(II) com os ligantes **1**, **2** ou **3**.) (... continua....).

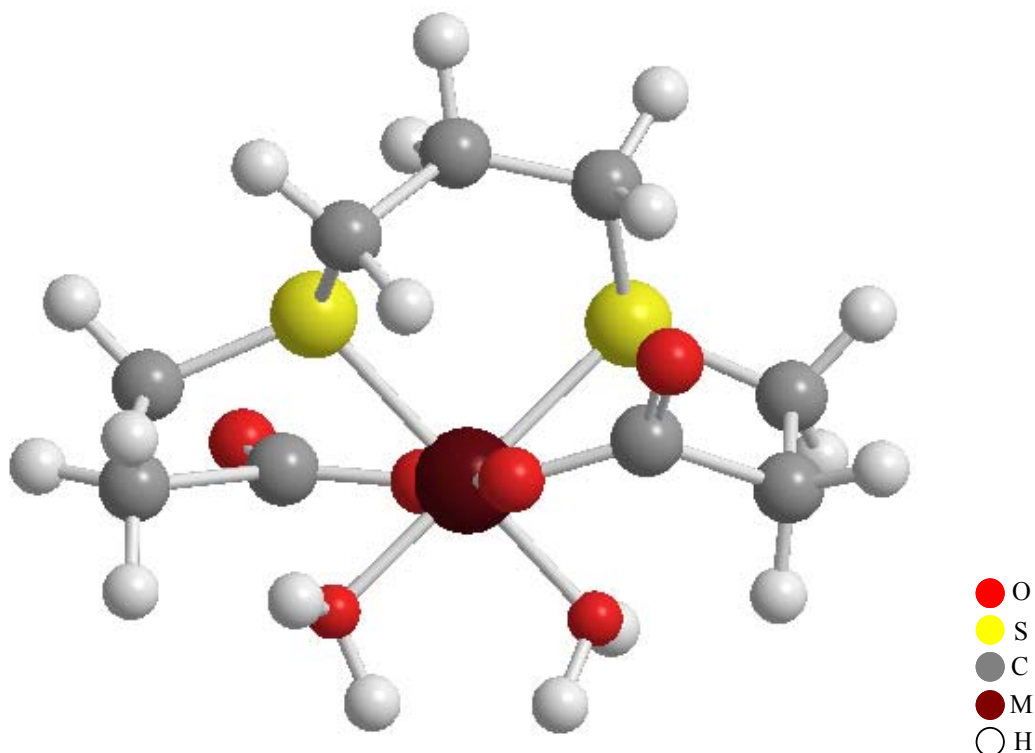


Figura 33. Estruturas propostas para os complexos de $M = \text{Co(II)}$, Cu(II) ou Ni(II) com os ligantes **1**, **2** ou **3**.) (continuação).

4.3. Testes biológicos

4.3.1. Avaliação biológica dos ácidos 3,6-ditiaoctanodióico (**1**), 3,7-ditianonandióico (**2**) e 4,8-ditiaundecanodióico (**3**).

Os compostos **1**, **2** e **3** foram submetidos a ensaios biológicos, utilizando-se culturas dos fungos *Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei* (testes de microdiluição seriada) e das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e *Streptococcus pyogenes* (testes de difusão em meio sólido).

• Resultados dos testes de microdiluição seriada

Os testes de microdiluição seriada só podem ser feitos quando os compostos são solúveis num solvente que não interfere no desenvolvimento do microorganismo,

porque neste teste não é possível descontar o efeito do solvente, já que a medida não é quantitativa, ou seja, quando se observa que o microorganismo não se desenvolveu num poço da placa de Elisa, não é possível determinar quanto da atividade biológica está relacionada ao composto testado e quanto se refere ao solvente. Os testes de diluição em meio sólido, por outro lado, podem ser feitos com compostos solubilizados em qualquer solvente, porque é possível descontar o efeito do mesmo, ou seja, a atividade real do composto será igual à atividade do composto (medida em mm) menos a atividade do solvente (também medida em mm).

Embora qualquer solvente possa ser utilizado neste tipo de teste, é preferível utilizar os que evaporem mais rápido pois, para impregnar o disco, coloca-se 0,01 mL de solução por vez e espera-se que o solvente evapore e aí então se adiciona mais 0,01 mL. Este processo é repetido até que se tenha colocado 0,05 mL de solução no disco. Alguns solventes como o dimetilsulfóxido, por exemplo, demoram mais para evaporar, entre uma aplicação e outra, e não é possível colocar 0,05 mL no disco, mas somente 0,02 mL.

Testes preliminares foram feitos com dimetilsulfóxido e constatou-se que o mesmo não inibia o desenvolvimento dos fungos *Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Esse solvente já foi empregado por outros pesquisadores.^{91,92}

Em relação aos testes de microdiluição seriada realizados nesse trabalho, os compostos foram utilizados tanto na forma protonada quanto desprotonada, uma vez que algumas moléculas desprotonadas podem ser mais lipofílicas e, por esse motivo, apresentarem melhor atividade biológica. Esse fato, no entanto, não ocorreu nos testes realizados, uma vez que os compostos desprotonados não inibiram o desenvolvimento dos fungos.

Considerando-se os compostos protonados, constatou-se que o $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**) e o $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**) não apresentaram atividade biológica, enquanto o $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) inibiu os três organismos em estudo (*Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*) (**Tabela 12**). O fungo *Candida albicans* foi o mais sensível ao composto **2**. A Anfotericina B foi ativa em todas as concentrações testadas ($6,25 \times 10^{-2}$ a $1,22 \times 10^{-4}$ mg/mL).

Tabela 12. Resultados dos testes de microdiluição seriada com o composto 2 protonado

Fungos avaliados	CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (2) (concentrações ativas)		CH ₂ (CH ₂ SCH ₂ COOH) ₂ (2) (concentrações testadas nos 3 fungos)	
	mg/mL	mmol/L	mg/mL	mmol/L
<i>Candida albicans</i>	2,50x10 ⁻¹	1,12	2,50x10 ⁻¹	1,12
	1,25x10 ⁻¹	0,56	1,25 x10 ⁻¹	0,56
	6,25x10 ⁻²	0,28	6,25 x10 ⁻²	0,28
	3,13x10 ⁻²	0,14	3,13 x10 ⁻²	0,14
	1,56x10 ⁻²	0,070	1,56 x10 ⁻²	0,070
<i>Candida glabrata</i>	2,50x10 ⁻¹	1,12	7,80 x10 ⁻³	0,035
	1,25 x10 ⁻¹	0,56	3,90 x10 ⁻³	0,018
	6,25x10 ⁻²	0,28	1,95 x10 ⁻³	9,00 x10 ⁻³
<i>Candida krusei</i>	2,50x10 ⁻¹	1,12	9,75 x10 ⁻⁴	4,50 x10 ⁻³
	1,25 x10 ⁻¹	0,56	4,88x10 ⁻⁴	2,25 x10 ⁻³
	6,25x10 ⁻²	0,28		

• **Resultados dos testes de difusão em meio sólido**

De acordo com esses resultados, os compostos 1 e 2 não inibiram as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium* na concentração testada (2 mg/mL). Esses compostos, no entanto, foram ativos em relação à bactéria *Streptococcus pyogenes*. Os valores das zonas de inibição estão apresentados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Resultados dos testes de difusão em meio sólido com os compostos 1 e 2 em relação à bactéria *Streptococcus pyogenes*

Placas	Zonas de inibição (mm)		
	composto 1	composto 2	Cloranfenicol
1	14	17	30
2	16	19	28
3	16	19	30

5. Conclusões

Ao longo desse trabalho, foram sintetizados e caracterizados três ligantes, $(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**1**), $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH})_2$ (**2**) e $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COOH})_2$ (**3**), sendo o composto **3** inédito, com rotas de síntese mais eficientes e com custos menos elevados do que as descritas na literatura.

Quanto à síntese dos complexos, foram obtidos e caracterizados por análise elementar de CHN e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, dez complexos, $[\text{Pt}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}]$ (**4**), $[\text{Cu}\{(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**), $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**6**), $[\text{Cu}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**7**), $[\text{Co}\{(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**8**), $[\text{Co}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**9**), $[\text{Co}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**10**), $[\text{Ni}\{(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**11**), $[\text{Ni}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**12**) e $[\text{Ni}\{\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{COO})_2\}(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**13**), sendo seis deles inéditos (**4**, **7**, **8**, **9**, **10** e **13**).

Com os compostos **1**, **2** e **3** foram realizados ensaios antifúngicos e antibacterianos preliminares. Constatou-se que os compostos **1** e **2** inibiram o desenvolvimento da bactéria *Streptococcus pyogenes*, enquanto o composto **2** foi ativo como antifúngico, impedindo o crescimento normal dos três fungos estudados (*Candida albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*). Como os compostos de coordenação **4** a **13** não foram solúveis em solventes orgânicos nem em água, não foi possível investigar a atividade biológica destes compostos.

6. *Perspectivas Futuras*

Um dos objetivos, no início das reações entre o precursor de platina(II), $K_2[PtCl_4]$, e os ligantes **1**, **2** ou **3**, era o de se obter os compostos monossubstituídos do tipo $[PtLCl_2]$ (L= **1**, **2** ou **3**). Com as rotas investigadas, no entanto, não foi possível obter estes complexos. Algumas alterações serão realizadas nas futuras tentativas de preparação desses compostos:

- ✓ as reações serão feitas em meio ácido (solução de HCl 1:1)
- ✓ serão realizadas variações no tempo das reações, já que os compostos descritos na literatura e obtidos a partir de $K_2[PtCl_4]$ são sensíveis ao tempo de reação.^{93,94,95,96,97,98,99,100}
- ✓ As reações serão monitoradas por cromatografia em camada delgada que, apesar de ser um procedimento pouco comum na síntese de complexos de platina, já foram realizadas com êxito em alguns casos.¹⁰¹

Uma vez obtidos e caracterizados os compostos $[PtLCl_2]$ (L= **1**, **2** ou **3**), e se estes forem solúveis, eles serão empregados em testes antitumorais.

Em relação aos complexos de Cu(II), Co(II) e Ni(II) com os ligantes **1**, **2** e **3**, eles também serão preparados em meio ácido, na tentativa de se obter complexos em que o hidrogênio da hidroxila permaneça ligado à molécula, o que possivelmente aumentará sua solubilidade em água ou em solventes orgânicos mais voláteis, condição muito importante para que os testes antifúngicos e antibacterianos sejam realizados.

Uma vez obtidos e caracterizados tais compostos, e se estes forem solúveis, os mesmos serão empregados em testes antifúngicos e antibacterianos.

CAPÍTULO II: Compostos com potenciais atividades magnéticas

1. Síntese do ligante hidrotris(pirazolil)borato de potássio (**14**) e da cadeia $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**19**), em que dipta é 3,3'-diaminopropilamina.
2. Caracterização química e magnética da cadeia **19**.

1. Introdução

O magnetismo é uma ciência que estuda o spin eletrônico e nuclear e suas interações, ou seja, que estuda substâncias capazes de atrair ou repelir outras. O primeiro relato conhecido sobre um composto magnético é o de Tales de Mileto. Segundo ele, os habitantes de Magnésia, uma região da Grécia, conheciam um material, ao qual deram o nome de magnetita, que possuía tal propriedade.

Uma aplicação prática inicial do magnetismo foi a bússola, criada pelos chineses na Antiguidade (aproximadamente 200 d.C.). Esse instrumento é capaz de indicar os pólos norte e sul, graças a uma agulha magnetizada que se orienta de acordo com o centro magnético da Terra. A bússola foi extremamente importante para os navegadores no período designado como *Era dos Descobrimentos* (entre os séculos XV e XVII).¹⁰²

Os fenômenos magnéticos se tornaram mais importantes a partir do século XIX, com a descoberta de que eles estavam correlacionados à eletricidade. Em 1820, o dinamarquês Hans Christian Oersted descobriu que uma corrente elétrica também produzia um efeito magnético numa bússola, mudando a orientação de sua agulha. Partindo-se das experiências feitas por Oersted, o francês André-Marie Ampère soube estruturar e criar a teoria que relaciona campo elétrico e campo magnético, o que possibilitou a construção de um grande número de instrumentos como, por exemplo, o motor e o gerador elétrico. A distribuição de energia elétrica tornou corriqueira a iluminação com lâmpadas elétricas e possibilitou que os motores revolucionassem a indústria. Ainda no final do século XIX, Pierre Curie realizou medidas de magnetização em função da temperatura, determinando a curva mostrada na **Figura 34**.¹⁰³

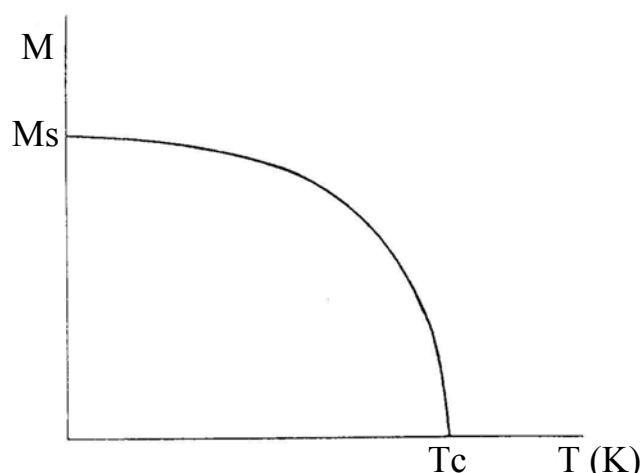


Figura 34. Curva de magnetização versus temperatura, T_c – temperatura crítica, M_s – magnetização de saturação.

Quando a interação magnética é forte o suficiente para se sobrepor à agitação térmica, os momentos magnéticos tendem a ficar alinhados coletivamente resultando numa magnetização. Por outro lado, se a temperatura é aumentada, a desordem térmica aumenta e a magnetização diminui, tendendo bruscamente a zero numa temperatura de transição T_c , conforme mostrado na **Figura 34**. De forma mais clara, qualquer material magnético perde sua magnetização quando a temperatura do sistema se torna igual ou maior que a T_c , ocorrendo então uma transição para a fase paramagnética.⁹⁹ Nessa fase paramagnética, os momentos magnéticos dos materiais tendem se alinhar ao acaso. Com a aplicação de um campo magnético, uma pequena parcela dos spins se alinham na direção do campo aplicado (**Figura 35**).¹⁰⁴

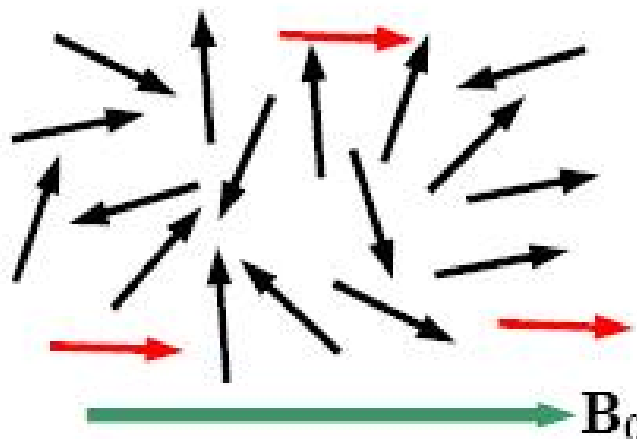


Figura 35. Resposta dos momentos magnéticos de uma fase paramagnética submetida a um campo.

A intensidade dessa resposta é muito pequena e, para que ela seja detectada, é necessário utilizar temperaturas muito baixas e aplicar campos muito intensos. Podem ser citados, como exemplos de materiais paramagnéticos, o alumínio e o sódio.¹⁰⁰

O paramagnetismo não é a única resposta magnética existente. Existem outras como o diamagnetismo, o ferromagnetismo, o antiferromagnetismo e o ferrimagnetismo.

O diamagnetismo é caracterizado pela fraca magnetização do material numa direção contrária ao campo magnético aplicado, o que gera uma repulsão do material em relação ao campo (**Figura 36**). Em geral, os materiais diamagnéticos são aqueles que não possuem dipolos magnéticos permanentes, ou seja, cujos átomos ou íons têm níveis eletrônicos completos. Esse é o caso dos gases nobres, por exemplo.¹⁰⁰

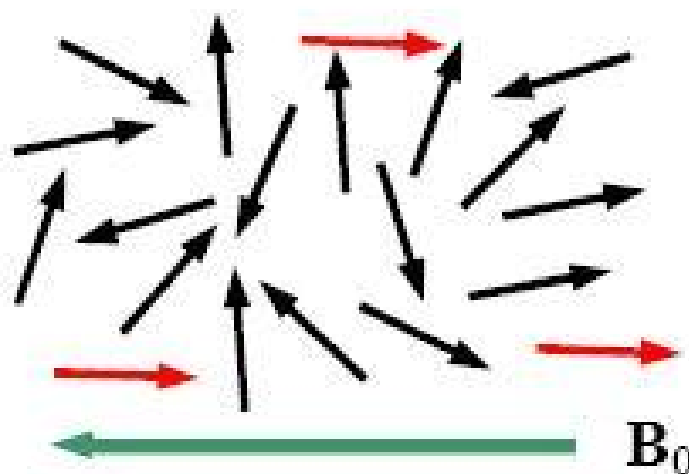


Figura 36. Resposta dos momentos magnéticos de uma fase diamagnética submetida a um campo.

Já os materiais ferromagnéticos possuem uma característica marcante que é conhecida como magnetização espontânea, ou seja, eles apresentam uma magnetização não nula, ou seja, os spins estão todos orientados na mesma direção, mesmo na ausência de campo externo aplicado (**Figura 37**).¹⁰⁰



Figura 37. Momentos magnéticos de um material ferromagnético.

Eles podem ser classificados em dois grupos: materiais ferromagnéticos duros (ímãs) e materiais ferromagnéticos moles ou doces.¹⁰⁵ Uma das propriedades utilizadas para distinguí-los é a coercividade, que é igual ao campo necessário para fazer com que a magnetização retorne ao valor nulo. Materiais que possuem uma coercividade alta são duros, como os ímãs de geladeira, por exemplo, que, mesmo quando o campo magnético aplicado sobre eles é praticamente nulo, permanecem com magnetização elevada, gerando um campo magnético apreciável em torno deles. Já aqueles materiais com baixa coercividade são classificados como moles ou doces. Eles se desmagnetizam facilmente.

A coercividade pode ser melhor explicada com o uso de uma curva chamada de ciclo de histerese, obtida experimentalmente quando a suscetibilidade magnética é medida (**Figura 38**).¹⁰⁶

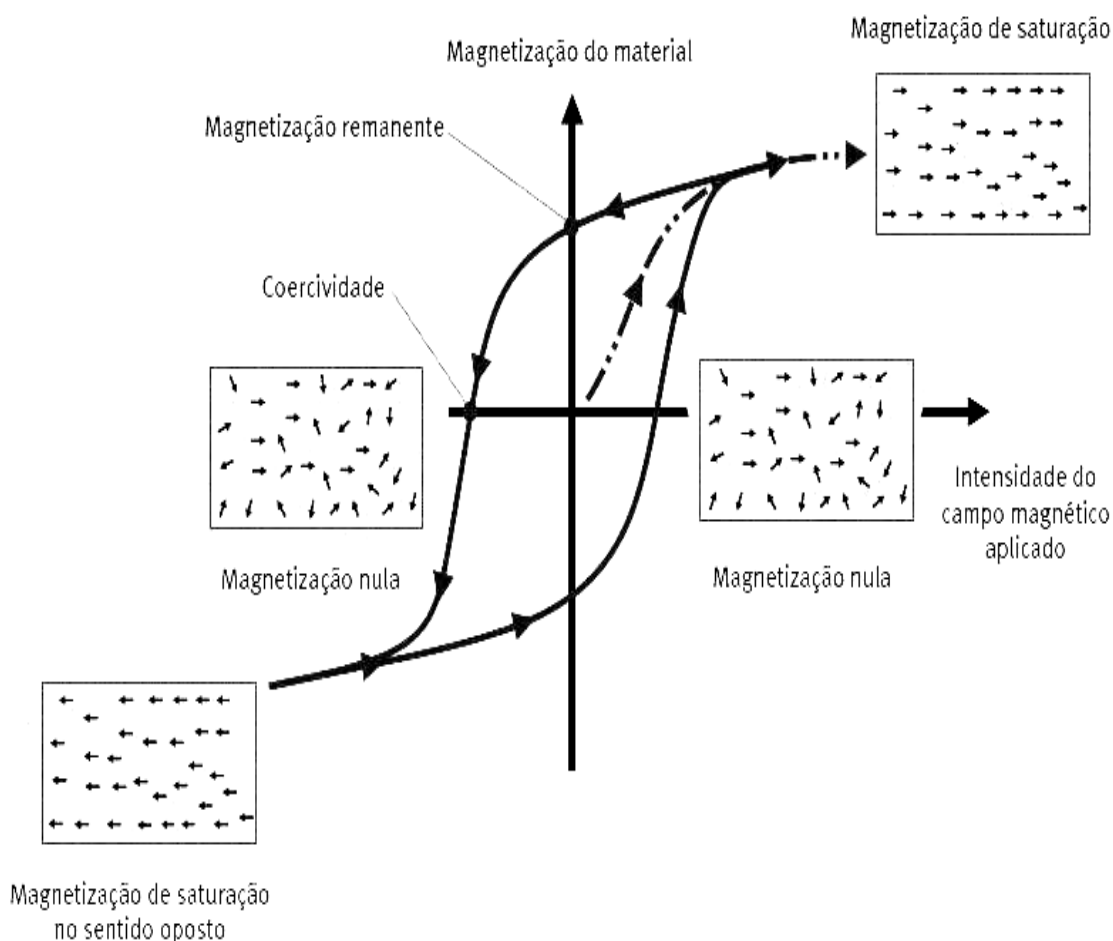


Figura 38. Ciclo de histerese.

Como se pode observar na **Figura 38**, o campo magnético inicialmente é nulo e vai aumentando gradativamente (linha tracejada) até o material não mudar mais sua magnetização, mesmo que o campo continue a ser aplicado (magnetização de saturação). Em seguida, o campo é reduzido até atingir o valor nulo novamente. Entretanto, o valor dessa magnetização no campo zero é diferente daquele obtido inicialmente e por isso ela é chamada de magnetização remanente (MR). Continuando-se a modificar o campo, o valor nulo de magnetização, conhecido como campo de

coercividade, e já citado anteriormente, é alcançado. Com a permanência da variação do campo, atinge-se o valor de saturação no sentido inverso e o ciclo é finalizado.¹⁰²

Outra categoria de compostos que apresentam magnetização espontânea são os antiferromagnéticos. Eles, ao contrário dos ferromagnéticos, apresentam momentos magnéticos antiparalelos (**Figura 39**).¹⁰⁰

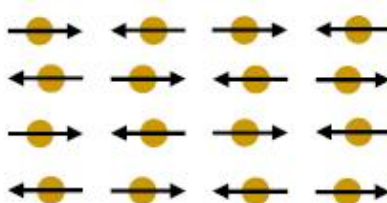


Figura 39. Momentos magnéticos de um material antiferromagnético.

Já os compostos ferrimagnéticos apresentam átomos vizinhos distintos, de forma que seus momentos magnéticos são diferentes (**Figura 40**). Como consequência desse fato, a magnetização total pode, em muitos casos, ser mais intensa que nos materiais antiferromagnéticos. A magnetita (Fe_3O_4) é um exemplo de composto dessa categoria conhecido desde a antiguidade.¹⁰⁰

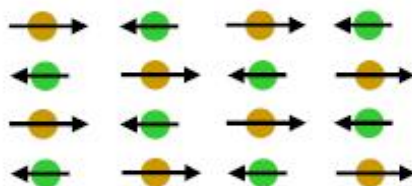


Figura 40. Momentos magnéticos de um material ferrimagnético.

Um fato curioso relacionado ao magnetismo ocorreu em 1975: o pesquisador Blakemore identificou bactérias que respondiam diretamente ao campo geomagnético, movimentando-se na direção das linhas desse campo. Tal fenômeno recebeu o nome de magnetotatismo. Essas bactérias são capazes de produzir cristais magnéticos no interior do citoplasma. A soma dos diversos momentos magnéticos desses cristais fornece um momento magnético resultante que é bastante alinhado com o campo geomagnético.¹⁰⁷ A partir de então, microorganismos magnetotáticos têm sido alvos de diversos estudos

como, por exemplo, a nova bactéria multicelular magnetotática descoberta na lagoa de Araruama, no litoral do estado do Rio de Janeiro, que foi denominada *Candidatus magnetoglobus multicellularis*¹⁰⁶ (**Figura 41**). Essa bactéria apresenta uma característica jamais observada, ela não responde ao campo magnético quando as células se separam do microorganismo, ou seja, sua motilidade está vinculada ao conjunto e não às células individuais e ela não tem uma etapa unicelular no seu ciclo de vida.¹⁰⁸

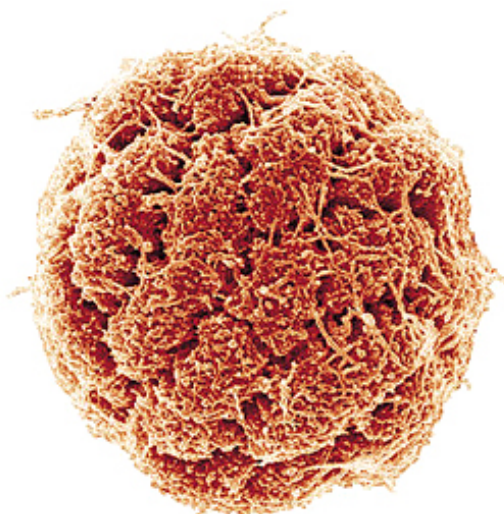


Figura 41. Bactéria *Candidatus magnetoglobus multicellularis*.

Devido à grande importância dos compostos que apresentam propriedades magnéticas interessantes, muitas pesquisas têm sido realizadas com o intuito de se preparar novos materiais que tenham tais propriedades. Uma categoria de compostos muito investigada atualmente são os complexos polinucleares. Estes complexos podem ser obtidos a partir de outros compostos de coordenação que são chamados de blocos construtores. A principal característica de tais blocos é que eles devem possuir outro sítio de ligação como, por exemplo, os compostos de Cu(II) com ligantes do tipo oxamato, $(C_2O_3NH)^{2-}$, tanto mono- quanto binucleares, (**Figura 42**), que já foram bastante empregados na obtenção de complexos homo- ou heteropolinucleares.^{109,110}

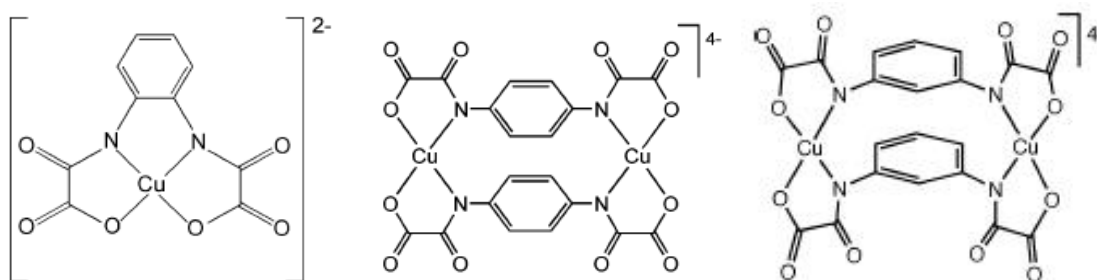


Figura 42. Exemplos de blocos construtores para complexos polinucleares.

Além dos complexos polinucleares formados a partir de compostos metálicos contendo ligantes do tipo oxamato, os ligantes oxalato (C_2O_4)²⁻ e oxamidato ($C_2O_2(NH)_2$)²⁻ também têm se destacado muito pelas propriedades magnéticas interessantes apresentadas.^{111,112} A importância destes compostos só pode ser comparada com a importância dos complexos polinucleares constituídos por ligantes ciano.^{113,114}

Uma nova categoria de compostos que também têm despertado muito o interesse dos pesquisadores nessa área de magnetismo são os polímeros condutores, porque são capazes de aliar propriedades magnéticas e condutoras.¹¹⁵ Eles foram relatados pela primeira vez em 1977 por Shirakawa e colaboradores,¹¹⁶ que observaram um drástico aumento na condutividade do poliacetileno quando tratado com iodo.

Os polímeros condutores são sistemas que apresentam duplas ligações conjugadas cujos elétrons π podem ser facilmente removidos ou inseridos, tanto por *via* química quanto eletroquímica, sendo esta última a mais relatada.¹¹⁷ O processo que faz com que um polímero comum, isolante ou semicondutor, se transforme num polímero condutor é conhecido como dopagem, que ocorre por meio de transferência de carga, no qual um elétron pode ser transferido do polímero para o dopante (oxidação) ou do dopante para o polímero (redução). Quando a preparação do polímero condutor é a química, pode-se empregar agentes oxidantes como, por exemplo, $FeCl_3$, $AlCl_3$, O_2 , etc., e, como agentes redutores, metais alcalinos como o lítio ou o sódio. Já na preparação eletroquímica ocorre a oxi-redução do sistema de elétrons π , da cadeia polimérica e os polímeros condutores são depositados na forma de filme sobre eletrodos metálicos.¹¹³

O mecanismo mais aceito para a eletropolimerização de monômeros heterocíclicos aromáticos é o radicalar. Genies e colaboradores¹¹⁸ foram os primeiros a proporem tal mecanismo para o polipirrol (**Figura 43**).

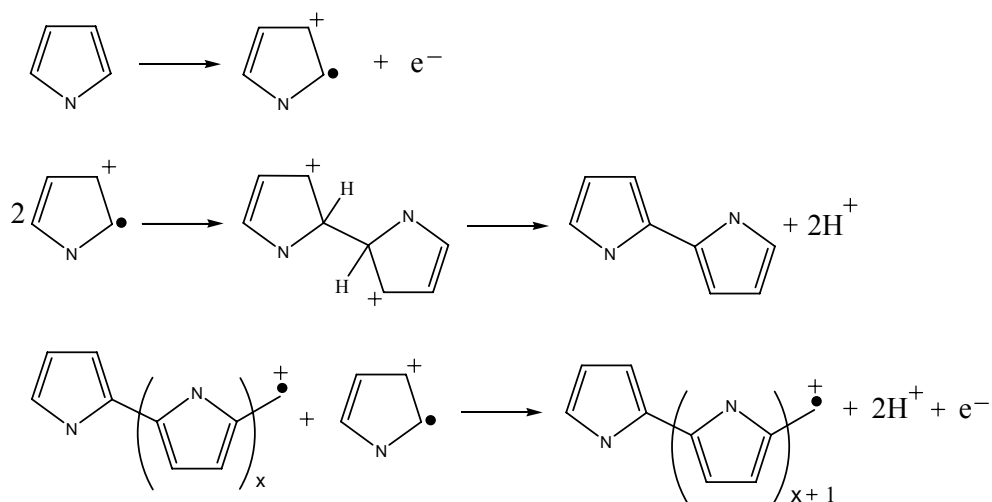
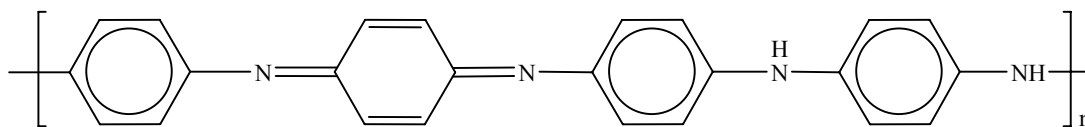


Figura 43. Mecanismo de eletropolimerização de monômeros para o polipirrol.

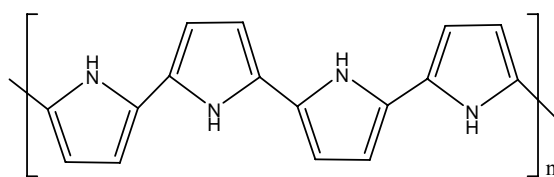
O poliacetileno foi um dos polímeros mais estudados. Hoje em dia, no entanto, vários outros polímeros estão sendo investigados, dentre eles a polianilina, o polipirrol, o politiofeno, o poli(*p*-fenileno) e o poli(*p*-fenileno)vinileno), com o objetivo de se obter polímeros que sejam, por exemplo, mais solúveis. Uma estratégia que tem sido bastante utilizada na tentativa de melhorar as propriedades dos polímeros é a introdução de grupos funcionais polares. Esta estratégia tem sido aplicada com êxito, por exemplo, para polímeros derivados do tiofeno e polianilinas.^{119,120,121,122,123} Estão apresentadas, na **Figura 44**, as estruturas de alguns dos polímeros condutores mais estudados atualmente.¹²⁴



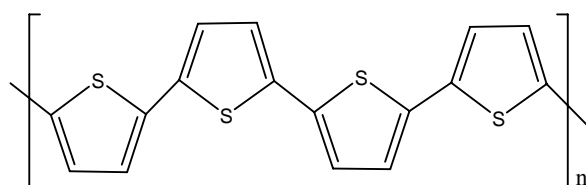
Poliacetileno



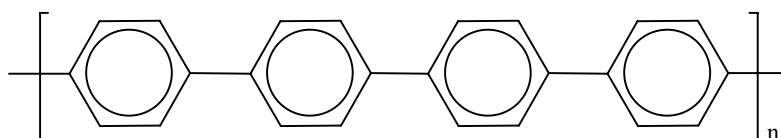
Polianilina



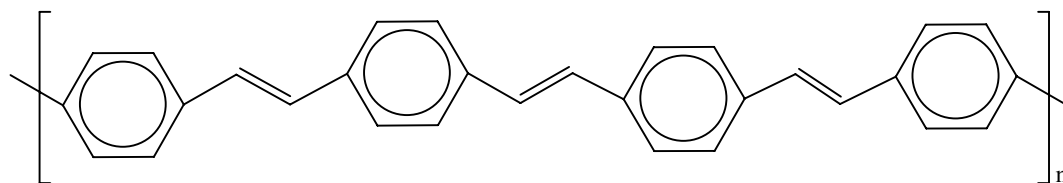
Polipirrol



Politiofeno



Poli(*p*-fenileno)



Poli(*p*-fenileno vinileno)

Figura 44. Estruturas de alguns dos polímeros condutores mais estudados atualmente.

2.Objetivos

1 – Preparação de cadeias Fe(III)-ML [M = Ni(II), Co(II), Cu(II) ou Mn(II); L = 3,3'-diaminopropilamina (dipta), dietilenotriamina (dien) ou pentametildietilenotriamina (pmedien)] contendo grupamentos ciano;

2 – Caracterização química e magnética dos complexos obtidos.

3. Materiais e Métodos

3.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes comerciais empregados foram obtidos das empresas Sigma-Aldrich, Vetec, Merck, Carlo Erba, QM, CPQ, Synth, Acros, Quimex, Schering-Plough e Ecibra. Eles foram utilizados sem purificação prévia.

Os sais de perclorato são potencialmente explosivos, no entanto, não há problemas desde que estes sais e os compostos obtidos a partir deles sejam utilizados em pequenas quantidades. Eles também não devem ser friccionados sobre a superfície de filtros de placa porosa nem aquecidos.

As soluções contendo cianetos foram tratadas com hipoclorito de sódio, procedimento que leva à formação de cianatos.

3.2. Vidraria e equipamentos

Todos as vidrarias e equipamentos citados pertencem à Université Pierre et Marie Curie, Paris, França.

3.2.1. Análise elementar

As análises elementares foram realizadas num aparelho Perkin Elmer 2400 CHN Elemental Analyser.

3.2.2. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros de infravermelho foram registrados num espectrômetro Perkin Elmer 1000. As amostras foram analisadas na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$, em pastilhas de brometo de potássio (KBr).

3.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em solução foram obtidos com o uso do equipamento Bruker ARX 9.4 Tesla, operando em 300,35 MHz (^1H) e 75,10 MHz (^{13}C). Como padrão interno, foi utilizado TMS ($\delta = 0$).

3.2.4. Difração de raios-X

Os dados de difração de raios-X foram coletados a 250 K por um difratômetro Bruker Kappa-CCD, com monocromador de grafite com radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) e técnicas de varredura ω - φ .

3.3. Técnicas de cristalização

Para se conseguir um cristal, é preciso que as moléculas, ou um conjunto específico de algumas, se associem e empacotem exatamente da mesma maneira num arranjo tridimensional. A obtenção de monocristais que apresentem tamanho e constituição ideais para a realização de medidas magnéticas e análises de difração de raios-X é algo extremamente trabalhoso. Esse processo exige muito tempo e grande esforço do pesquisador no sentido de buscar as condições ideais de crescimento dos cristais. Nessa busca, é preciso variar um extenso número de parâmetros como temperatura, pressão, concentração dos reagentes, solventes, precursores, tipos e dimensões do recipiente utilizado na cristalização, etc.

Nesse trabalho, foram utilizadas as técnicas de evaporação e difusão lentas e difusão de vapor, na tentativa de se obter monocristais dos compostos sintetizados.

3.3.1. Evaporação lenta

Na evaporação lenta, o sólido a ser recristalizado é dissolvido num solvente, ou numa mistura de solventes, que apresente a característica de se evaporar lentamente, permitindo o aparecimento dos germes de cristalização, que são pequenos cristais e

servem como núcleos iniciais neste processo. Como estratégia para retardar a evaporação, o recipiente pode ser mantido semi-aberto (**Figura 45**).



Figura 45. Sistema de cristalização por evaporação lenta.

3.3.2. Difusão lenta

A difusão lenta, outra técnica empregada, é caracterizada pela utilização de um tubo em H (**Figura 46**). Nesse caso, os dois reagentes empregados são solubilizados na menor quantidade possível de solvente e colocados cada um de um lado do tubo, preenchendo assim as duas extremidades fechadas desse tubo. Em seguida, completa-se o tubo com o solvente desejado. Isso deve ser feito com o uso de uma pipeta Pasteur e de maneira cuidadosa, para que haja uma separação entre as fases solvente e solvente + reagente. O tubo é então tampado com Parafilm®. Os reagentes se difundem lentamente, um em direção ao outro, e a cristalização do produto de reação se realiza no ponto onde eles se encontram (**Figura 46**).



Figura 46. Sistema de cristalização por difusão lenta.

3.4. Sínteses e caracterizações

Essa parte do trabalho foi feita no laboratório do Prof. Yves Journaux (Université Pierre et Marie Curie – Paris, França) com sua colaboração e também com o auxílio dos professores Rodrigue Lescouëzec (Université Pierre et Marie Curie – Paris, França) e Humberto Osório Stumpf (DQ – UFMG).

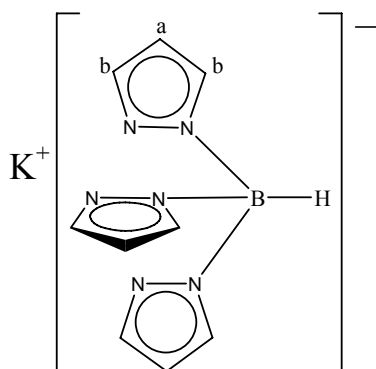
3.4.1. Obtenção de hidrotris(pirazolil)borato de potássio, $K(C_9H_{10}N_6B)$, **KTp**, **(14)**¹²⁵

Num balão de 100 mL, foram colocados 5,4 g (100 mmol) de boroidreto de potássio (KBH_4) e 23,8 g (350 mmol) de pirazol ($C_3H_4N_2$). Este balão foi introduzido num recipiente com areia e acoplado a um condensador. O sistema foi aquecido gradualmente até alcançar $180^\circ C$. Atingida essa temperatura, o meio reacional foi

mantido sob aquecimento por 24 h. Posteriormente, o aquecimento foi interrompido e, quando o sistema estava a 150°C, foram adicionados 200 mL de tolueno quente (*ca.* 100°C), o que deu origem a uma suspensão que, em seguida, foi filtrada a vácuo e obteve-se um produto de cor branca, que foi lavado com tolueno quente. O rendimento dessa reação foi de 76%.

RMN ^1H (CD_3) $_2\text{SO}$ (δ em ppm): 6,00 (t, 1H, a), 7,32 (dd, 2H, b).

IV (KBr): ν_{BH} - 2477 cm^{-1} .

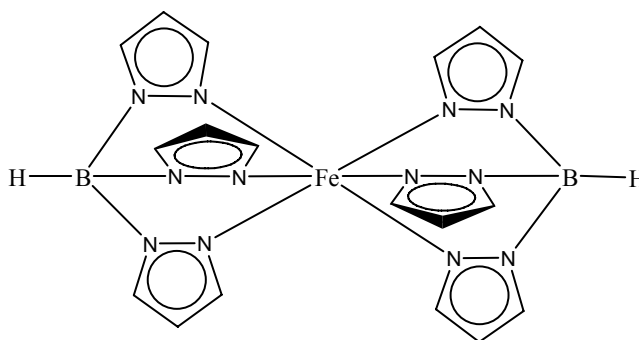


3.4.2. Síntese de $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Tp})_2] - [\text{Fe}(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_{12}\text{B}_2)]$ (**15**)¹²⁶

Num béquer contendo 50 mL de água a 100°C, foi adicionado sulfato de ferro(II).7H₂O (2,75 g; 9,9 mmol). Esta solução foi adicionada a um outro béquer contendo 5 g (19,8 mmol) de KTP (**14**) dissolvidos em 50 mL de água. A reação permaneceu sob agitação magnética por 30 minutos. O meio foi filtrado a vácuo e o precipitado violeta foi lavado com etanol e éter etílico e recristalizado com diclorometano. O produto foi obtido com 85% de rendimento.

Análise elementar (%): calculado para $[\text{Fe}(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_{12}\text{B}_2)] - \text{C}$ 44,86; H 4,18; N 34,88

experimental - C 45,06; H 4,26; N 35,00

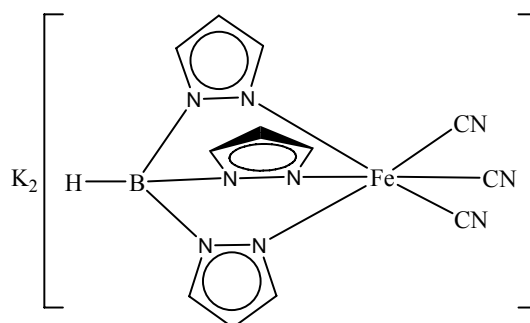


3.4.3. Produção de $K_2[Fe^{(II)}Tp(CN)_3] - K_2[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3]$ (**16**)¹²⁶

Num balão de 250 mL, foram colocados 2,5 g (6 mmol) de $Fe^{(II)}(Tp)_2$ (**15**), 1,2 g (18 mmol) de cianeto de potássio (KCN) finamente dividido e 100 mL de metanol. O sistema foi mantido sob refluxo durante 48 h, a 70°C. Obteve-se um precipitado de cor marrom, que foi lavado com metanol. A reação apresentou um rendimento de 77%.

Análise elementar (%): calculado para $K_2[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3] - C$ 33,90; H 2,37; N 29,65

Experimental – C 34,19; H 2,66; N 30,02



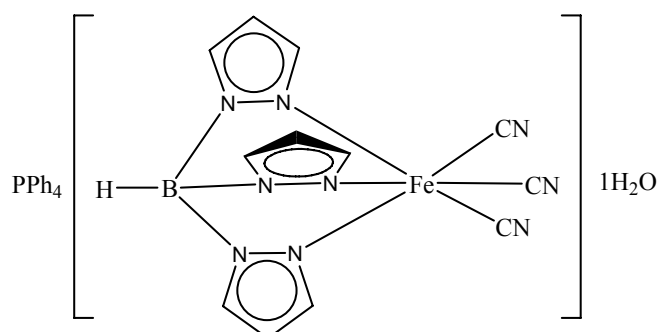
3.4.4. Síntese de $PPh_4[Fe^{(III)}Tp(CN)_3].H_2O - PPh_4[Fe(C_9H_{10}N_6B)(CN)_3].H_2O$ (**17**)¹²⁷

Num béquer, foram colocados 2,48 g (6,8 mmol) de $K_2[Fe^{(II)}Tp(CN)_3]$ (**16**) e 200 mL de água. Esta solução foi mantida sob agitação a 60°C por 30 minutos. Passado esse tempo, foram adicionados 200 mL de água e o meio permaneceu em agitação até que a temperatura ambiente fosse atingida. Em seguida, foi adicionada uma solução aquosa (50 mL) de cloreto de tetrafenilfosfônio $[(C_{24}H_{20}P)Cl]$ (2,55 g; 6,8 mmol). O

béquer onde estava sendo realizada a reação foi protegido da luz com papel alumínio e foram adicionados 20 mL de água oxigenada 30%. Após 2 h, mais 20 mL de água oxigenada 30% foram colocados no béquer e ele foi mantido sob agitação por mais 2 h. Houve a formação de um precipitado amarelo, que foi filtrado e recristalizado em acetonitrila. O rendimento dessa reação foi de 75%.

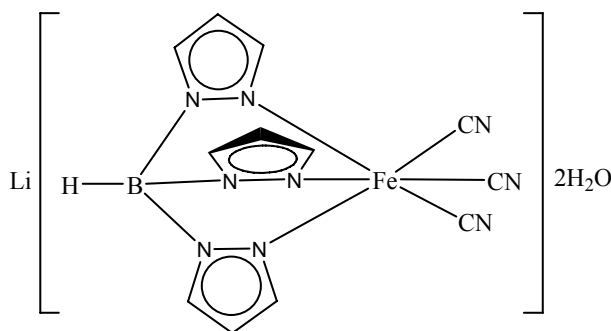
Análise elementar (%): calculado para $\text{PPh}_4[\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ – C 61,39; H 4,58; N 17,90

Experimental – C 61,34; H 4,49; N 17,84



3.4.5. Preparação do composto $\text{Li}[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3] - \text{Li}[\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (18)

Num béquer, foi colocado 0,704 g (1 mmol) de $\text{PPh}_4[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17) e 40 mL de acetonitrila. O sistema foi protegido da luz com papel alumínio e mantido sob agitação até que uma solução fosse obtida, aproximadamente 30 minutos. Em seguida, 0,107 g (1 mmol) de perclorato de lítio foi adicionado à solução. Após 30 minutos, o meio reacional foi filtrado e o sólido vermelho foi lavado com acetonitrila. O rendimento dessa reação foi de 78%.



3.4.6. Preparação da cadeia bimetalica $[\text{Ni}(\text{dipta})][\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ - $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_3)][\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**19**)

Procedimento 1

Num béquer, foram colocados 0,14 g (0,2 mmol) de $\text{PPh}_4[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Tp})(\text{CN})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**17**) e 15 mL de uma mistura metanol/água (1:1). Em seguida, 10 mL de uma solução aquosa de $[\text{Ni}(\text{dipta})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{ClO}_4)_2$ (0,1 mmol) foram adicionados ao meio reacional, que permaneceu sob agitação por 30 minutos. Houve a formação de um precipitado branco de PPh_4ClO_4 , que foi removido por meio de uma filtração a vácuo. Com a retirada do solvente, por evaporação lenta, houve a formação de cristais alaranjados, que apresentavam baixa qualidade e não puderam ser analisados por difração de raios-X. O produto foi obtido com 50% de rendimento.

dipta = 3,3'-diaminopropilamina ($\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_3$)

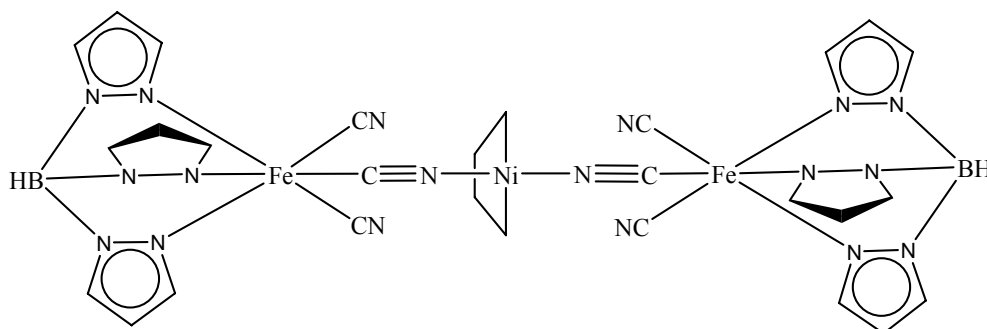
Procedimento 2

Cristais de $[\text{Ni}(\text{dipta})][\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) foram obtidos por difusão lenta feita num tubo em H. Num dos lados do tubo, foi colocada uma solução contendo 35 mg (0,05 mmol) de $\text{Li}[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Tp})(\text{CN})_3]$ (**18**) e 1 mL de água. No outro lado, introduziu-se 1 mL de uma solução 0,05 mmol de $[\text{Ni}(\text{dipta})(\text{H}_2\text{O})_3](\text{ClO}_4)_2$. O tubo foi completado com água.

IV: ν BH – 2490 cm^{-1} (m), ν CN ponte – 2157 cm^{-1} (m), ν CN terminal – 2123 cm^{-1} (f).

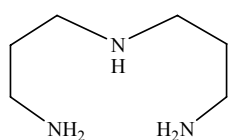
Análise elementar (%): calculado para $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_3)][\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – C 39,17; H 4,49; N 31,98

Experimental – C 39,45; H 4,00; N 31,78



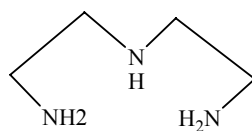
3.4.7. Tentativas de obtenção de outras cadeias do tipo $ML-[Fe^{(III)}Tp(CN)_3]_2$

Com o objetivo de se obter novas cadeias do tipo $ML-[Fe^{(III)}Tp(CN)_3]$, sendo $M = Ni(II), Co(II), Cu(II)$ e $Mn(II)$ e $L =$ dipta, dien e pmedien (**Figura 47**), foram realizadas reações entre os precursores $[ML](X)_2$, sendo $X = ClO_4^-$ ou NO_3^- e $Y[Fe^{(III)}Tp(CN)_3]$ ($Y = PPh_4^+$ ou Li^+). As reações com o sal de tetrafenilfosfônio foram feitas em metanol, enquanto com o lítio, foram realizadas em meio aquoso. Não foi possível, no entanto, obter cristais nessas reações e os precipitados foram descartados, já que foram obtidos em quantidades insuficientes para a caracterização.



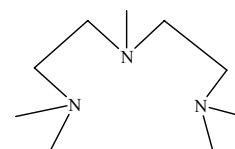
3,3'-diaminopropilamina

dipta



dietilenotriamina

dien



pentametildietilenotriamina

pmedien

Figura 47. Estruturas dos ligantes bloqueadores utilizados nas tentativas de obtenção de outras cadeias do tipo $ML-[Fe^{(III)}Tp(CN)_3]$.

4. Resultados e Discussão

Os primeiros artigos com o uso do hidrottris(pirazolil)borato – **Tp** na química de coordenação foram publicados no final da década de 60. A partir de então, vários outros trabalhos foram feitos com ligantes desse tipo.^{127,128,129} O **Tp** é tridentado e os átomos que se coordenam ao metal estão na face de um octaedro. Ele é chamado de escorpionato porque, para se coordenar, dois dos três átomos doadores fazem uma pinça, como o escorpião, e o terceiro se aproxima pelo alto, semelhante à cauda do aracnídeo (**Figura 48**)¹³⁰. Os escorpionatos se dividem ainda em duas categorias, os homoescorpionatos e os heteroescorpionatos. Nos homoescorpionatos, os três grupamentos doadores de elétrons são iguais. Em relação aos heteroescorpionatos, um desses grupamentos é diferente.

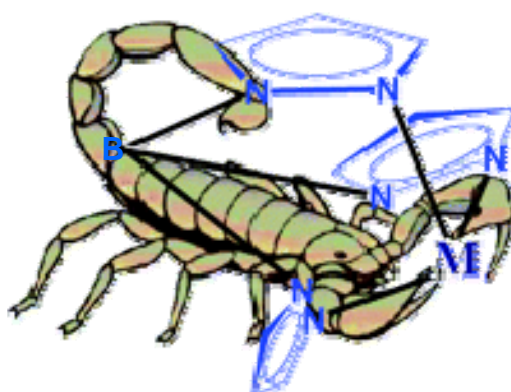


Figura 48. Disposição dos átomos doadores de elétrons num ligante homoescorpionato.

O composto hidrottris(pirazolil)borato – **Tp (14) (Figura 49)** foi preparado e analisado por RMN ^1H e IV. No RMN ^1H , o hidrogênio *a*, que é mais blindado por estar mais distante do nitrogênio, é um tripleto a 6,00 ppm. Os hidrogênios *b* são um duplo dubleto, atribuído ao sinal 7,32 ppm. O hidrogênio ligado ao boro não pode ser detectado no RMN ^1H , como acontece também com outros boratos descritos na literatura.¹³¹ A técnica de IV complementa essa caracterização porque se pode perceber a presença de uma banda em 2477 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação BH (ν BH).

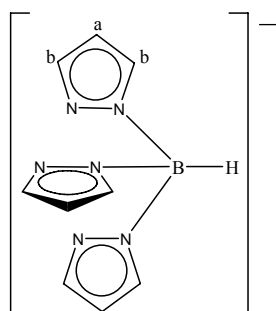


Figura 49. Estrutura do composto hidrottris(pirazolil)borato – **Tp (14)**.

Uma característica interessante dessa reação é que, dependendo da temperatura em que ela é feita, o número de grupamentos pirazolil ligados ao boro variam. Acima de 220°C, os quatro hidrogênios do boro são substituídos por pirazolil (**Figura 50**).¹²⁶

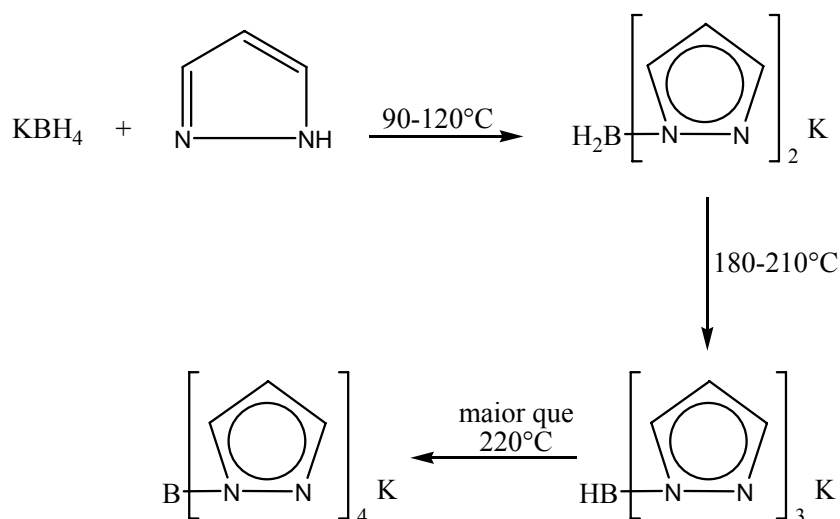


Figura 50. Produtos da reação entre KBH_4 e pirazol em diferentes temperaturas.

A partir de **Tp** e sulfato de ferro(II) foi sintetizado o composto $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{Tp})_2]$ (**15**) mostrado na **Figura 51**, com rendimento de 85%.

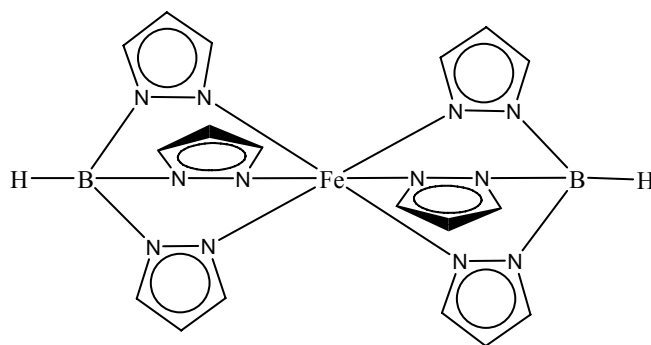


Figura 51. Estrutura do composto $[\text{Fe}^{\text{(II)}}(\text{Tp})_2]$ (**15**).

A reação entre o composto **15** e cianeto de potássio deu origem ao composto $\text{K}_2[\text{Fe}^{\text{(II)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**16**) exibido na **Figura 52**.

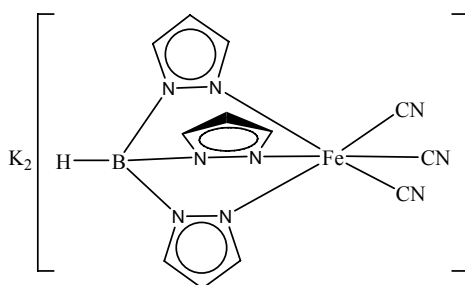


Figura 52. Estrutura do composto $\text{K}_2[\text{Fe}^{\text{(II)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**16**).

O ligante CN^- é uma base mole, de acordo com o conceito de Pearson.¹³² Sendo assim, ele pode substituir outras bases num complexo, desde que elas sejam mais fracas, mesmo que esse fato viole o princípio de Pearson (bases moles interagem com ácidos moles e bases duras interagem com ácidos duros). Isso aconteceu nesse complexo, o ligante CN^- substituiu um dos ligantes **Tp**.

A partir de $\text{K}_2[\text{Fe}^{\text{(II)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**16**) foi obtido o composto $\text{PPh}_4[\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**17**), que foi empregado na síntese de $\text{Li}[\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**18**) (**Figura 53**).

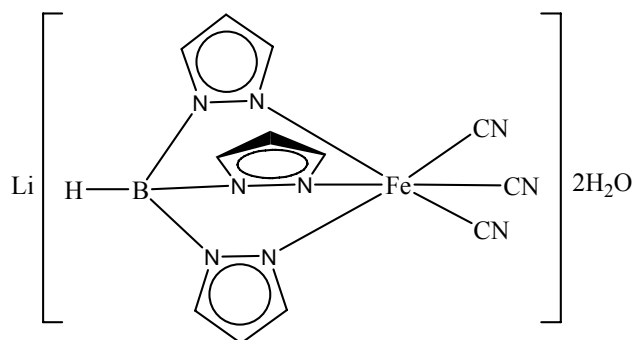


Figura 53. Estrutura do composto $\text{Li}[\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**18**).

O composto $\text{Li}[\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]$ (**18**) foi utilizado para a preparação de uma nova cadeia $2\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{-Ni}$ mostrada na **Figura 54**.

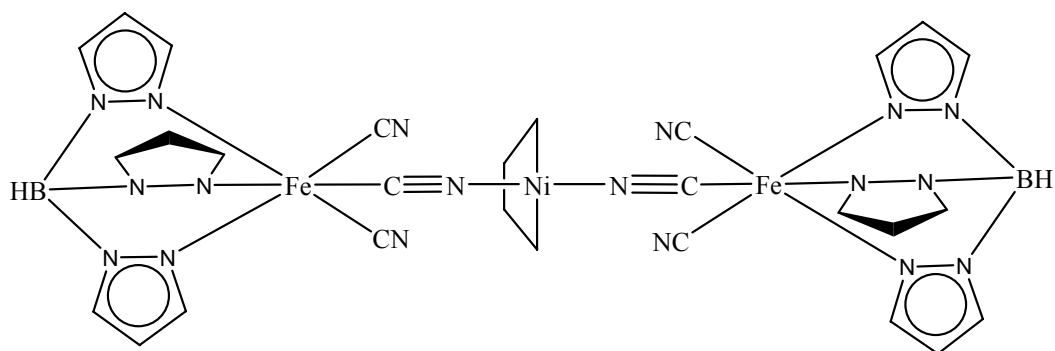


Figura 54. Estrutura do composto $[\text{Ni}(\text{dipta})][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**), dipta = 3,3'-diaminopropilamina ($\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_3$).

Considerando-se o espectro de infravermelho deste composto, percebe-se uma banda de absorção em 2157 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao estiramento de CN, quando ele está ligado em ponte. Existe também uma banda em 2123 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao estiramento de CN terminal. Estas bandas já foram observadas em outras cadeias contendo ligantes ciano.^{133,134,135,136,137}

São descritas na literatura outras cadeias com Ni(II), tanto hidratado quanto ligado a grupos bloqueadores, que bloqueiam seus sítios de coordenação. Os ligantes dipta, dien e pmedien usados nesse trabalho, por exemplo, atuam como ligantes bloqueadores. Algumas dessas cadeias são trinucleares,^{138,139} tetranucleares,¹⁴⁰ hexanucleares.¹⁴¹ O grupo ciano, por outro lado, pode ser monodentado e terminal,^{146,147,149} bidentado^{148,149}

ou ainda atuar como contra-íon.¹⁴⁸ Estes exemplos ilustram o fato de que a topologia das cadeias está fortemente relacionada à natureza, conformação e número de sítios de coordenação do ligante bloqueador.

A estrutura cristalina do composto [Nidipta][Fe^(III)Tp(CN)₃]₂ (**19**) foi determinada por uma análise de difração de raios-X de monocristal. A matriz de orientação e os parâmetros de rede foram obtidos pelo refinamento de mínimos quadrados com 101 reflexões entre $3^\circ < \theta < 20^\circ$. Os dados foram coletados na faixa $-21 \leq h \leq 19$, $-14 \leq k \leq 14$, $-35 \leq l \leq 36$. 5613 reflexões independentes com $F_o^2 \geq 3\sigma F_o^2$ foram coletadas na faixa de $2^\circ \leq \theta \leq 30^\circ$. Todas as medidas de reflexões independentes foram usadas na análise. A estrutura foi resolvida pelo método direto, usando SHELXS86¹⁴² e refinada com a técnica da matriz de mínimos quadrados sobre F, usando o software CRYSTALS.¹⁴³ A posição dos átomos não hidrogenóides foram refinados anisotropicamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram encontradas ou suas posições calculadas e refinadas isotropicamente com um fator de temperatura de 0,126. Os valores dos índices de discrepância R/Rw para todos os dados foi 0,0902/0,0754. O fator número de reflexões/número de parâmetros variáveis foi 10,5 e o melhor ajuste foi 1,00. O desenho da estrutura foi obtido com o uso do software CRYSTALMAKER.¹⁴⁴ A estrutura desse composto, [Nidipta][Fe^(III)Tp(CN)₃]₂ (**19**), está apresentada nas **Figuras 55 e 56**.

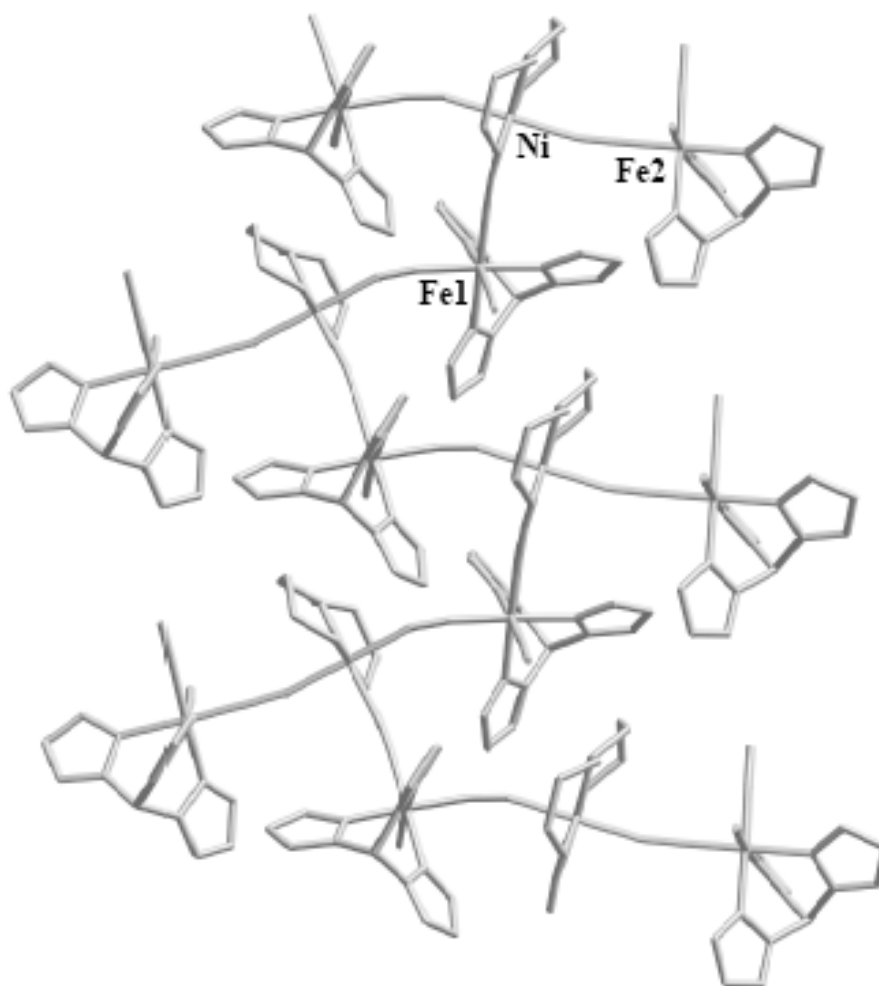


Figura 55. Estrutura cristalina do composto $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{(\text{III})}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**).

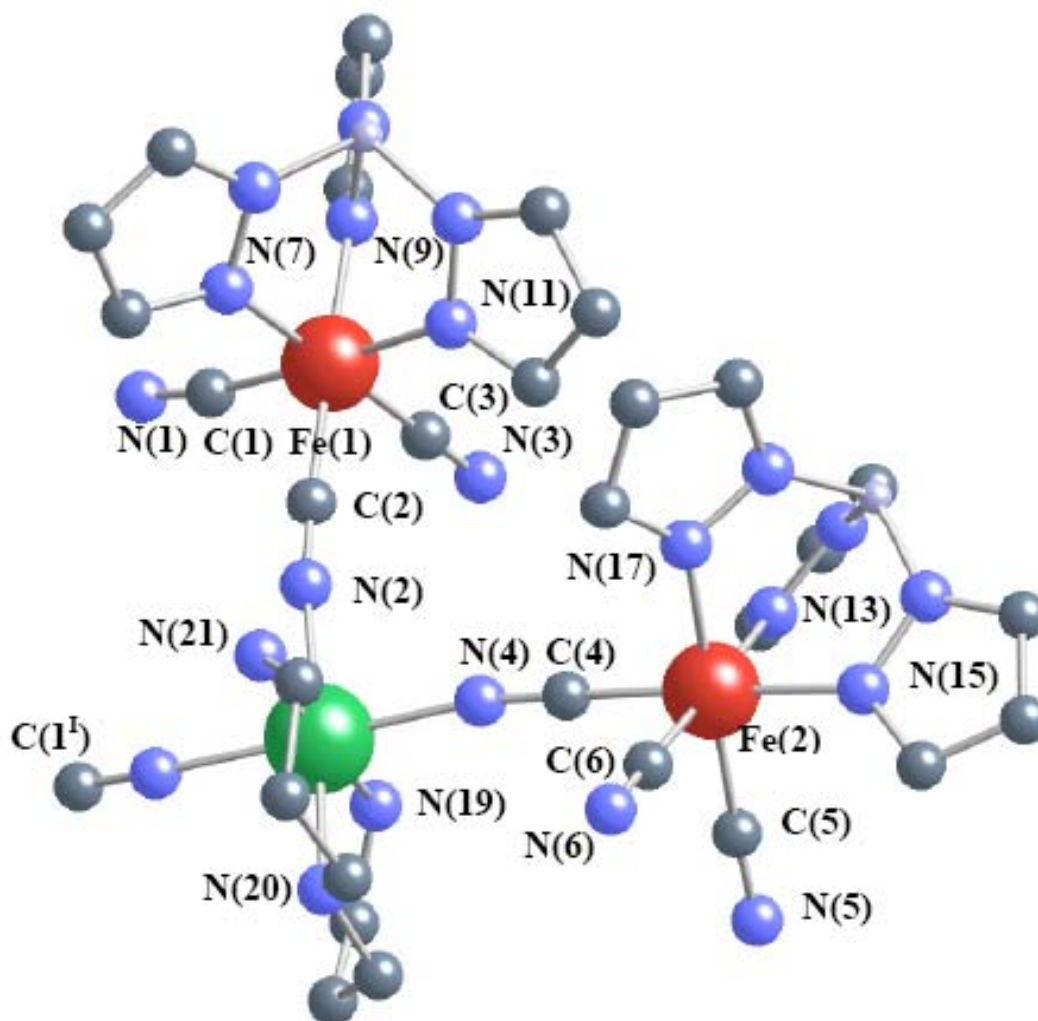


Figura 56. Fragmento da cadeia $[\text{Ni(dipta)}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**), mostrando os átomos ligados a Fe1, Fe2 e Ni.

Na **Tabela 14** são apresentados alguns comprimentos e ângulos de ligação selecionados para o composto $[\text{Ni(dipta)}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**). O íon Ni(II) tem uma geometria octaédrica e está coordenado a três grupamentos ciano e a três nitrogênios do ligante dipta. As moléculas de água estão ligadas aos átomos de nitrogênio periféricos por ligações de hidrogênio.

Tabela 14. Alguns comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) da cadeia [Nidipta][Fe^(III)Tp(CN)₃]₂ (**19**), com desvio padrão estimado entre parêntesis

<i>Comprimentos de ligação</i>			
Fe(1) - C(1)	1,931(3)	Fe(2) - C(4)	1,937(3)
Fe(1) - C(2)	1,929(3)	Fe(2) - C(5)	1,932(4)
Fe(1) - C(3)	1,938(4)	Fe(2) - C(6)	1,948(4)
Fe(1) - N(7)	1,978(3)	Fe(2) - N(13)	1,979(3)
Fe(1) - N(9)	1,999(3)	Fe(2) - N(15)	2,010(3)
Fe(1) - N(11)	1,992(3)	Fe(2) - N(17)	2,008(3)
Ni(1) - N(1)	2,117(2)	C(1) - N(1)	1,160(4)
Ni(1) - N(2')	2,116(3)	C(2) - N(2)	1,161(5)
Ni(1) - N(4)	2,099(3)	C(3) - N(3)	1,154(5)
Ni(1) - N(19)	2,117(3)	C(4) - N(4)	1,153(4)
Ni(1) - N(20)	2,109(3)	C(5) - N(5)	1,165(5)
Ni(1) - N(21)	2,118(3)	C(6) - N(6)	1,148(5)
<i>Ângulos de ligação</i>			
Ni(1) - N(1) - C(1)	159,5(2)		
Ni(1'') - N(2) - C(2)	172,5(3)		
Ni(1) - N(4) - C(4)	168,3(3)		
<i>Ligações de hidrogênio</i>			
O(2')...N(3)	2,933(9)		
O(2''')...N(5)	3,014(10)		
O(1''')...N(6)	3,050(7)		
O(1''')...O(2)	2,972(14)		
O(1)...O(3)	2,576(16)		
O(3')...N(3)	2,851(11)		
O(3''')...N(5)	3,032(14)		

De acordo com a análise de raios-X, essa cadeia é neutra e é do tipo zig-zag.

Uma cadeia neutra 2Fe^(III)-Ni geralmente apresenta uma das topologias mostradas na

Figura 57.

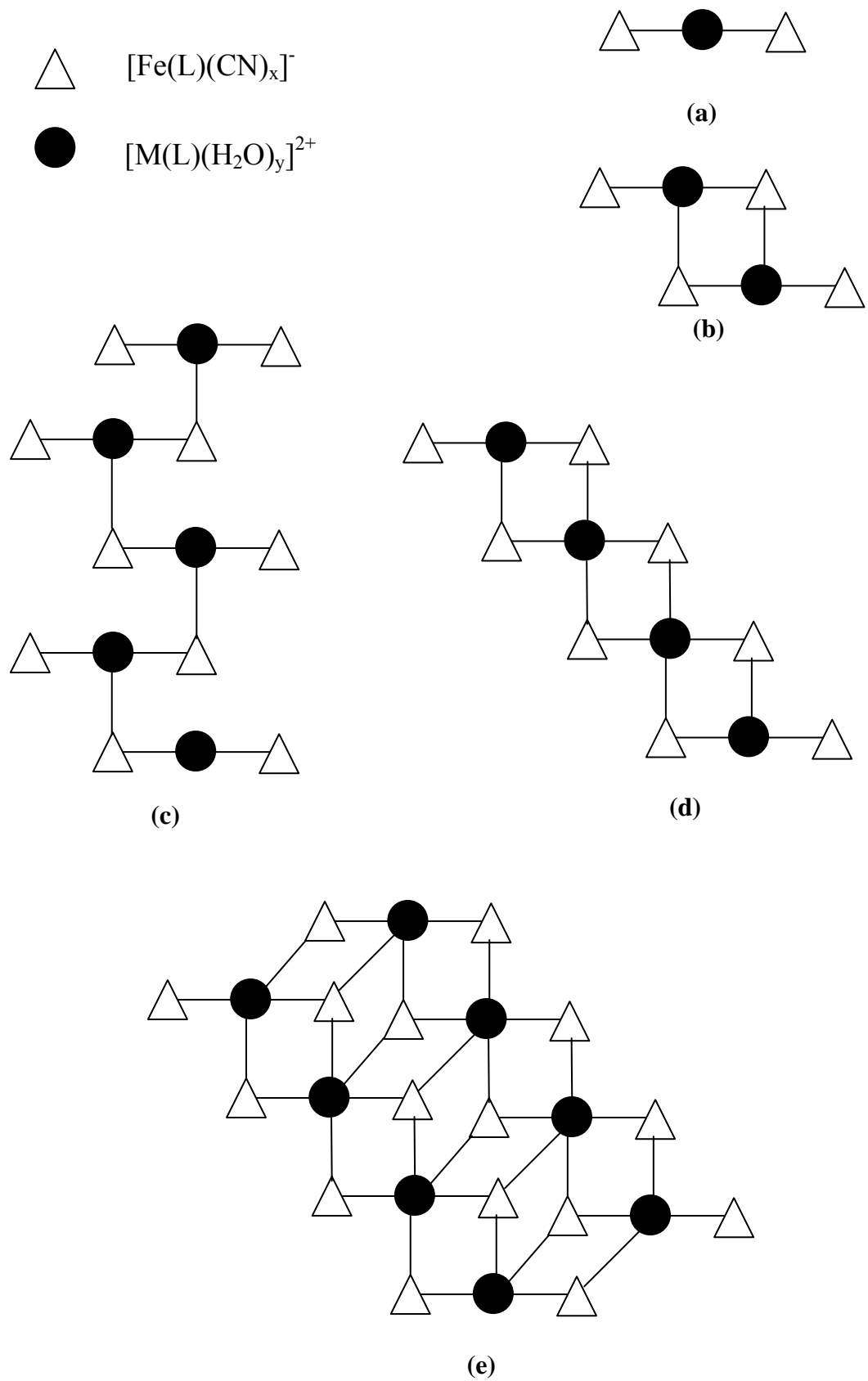


Figura 57. Topologias de cadeias neutras de $2\text{Fe}^{(\text{III})}\text{-Ni}$.

A cadeia $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) apresenta a topologia exibida na **Figura 57 c** e apresentada na **Figura 58**.

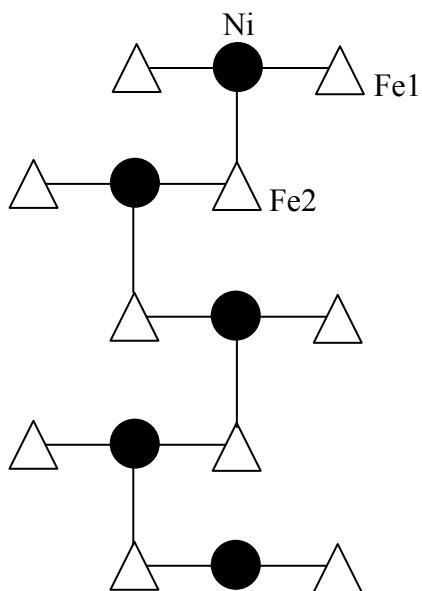


Figura 58. Topologia da cadeia neutra de $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{III}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) em zig-zag.

Os demais dados cristalográficos relevantes estão mostrados na **Tabela 15**.

Tabela 15 Dados cristalográficos de [Nidipta][Fe^(III)Tp(CN)₃]₂ (**19**)

Fórmula	C ₃₀ H ₃₆ B ₂ Fe ₂ N ₂₁ NiO ₂
Massa molar	914,78
Sistema cristalino	monoclínico
a (Å)	15,771 (2)
b (Å)	10,5732 (8)
c (Å)	25,698 (3)
α (°)	90
β (°)	92,001 (8)
γ (°)	90
V (Å ³)	4286,6 (8)
Z	2
Grupo espacial	P 2 ₁ /n
Coefficiente de absorção linear μ (cm ⁻¹)	11,59
Densidade ρ(g cm ³)	1,42
R interno	0,0412
$R = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$	0,0363
$Rw^* = [\frac{\sum w(F_o - F_c)^2}{\sum wF_o^2}]^{1/2}$	0,0425
Melhor ajuste	1,000
Número de reflexões independentes**	5613

* Esquema de peso ponderado da forma $w=w'[1-(\frac{||F_o| - |F_c||}{6\sigma(F_o)})^2]^2$ com $w'=1/\Sigma_r$

$A_r T_r(X)$ com coeficientes 1.64, 0.282, 1.27 e 0.0526 para a série de Chebyshev, na qual

$X=F_c/F_c(\text{máx})$

** $F_o^2 \geq 3\sigma F_o^2$

Nas **Figuras 59** e **60** estão ilustradas duas características dessa cadeia em relação ao magnetismo. Como se pode observar na **Figura 59**, a 300 K, o produto $\chi_M T$ é 2,60 cm³mol⁻¹K, característico de interações ferromagnéticas que ocorrem, nesse caso, entre o níquel e o ferro.

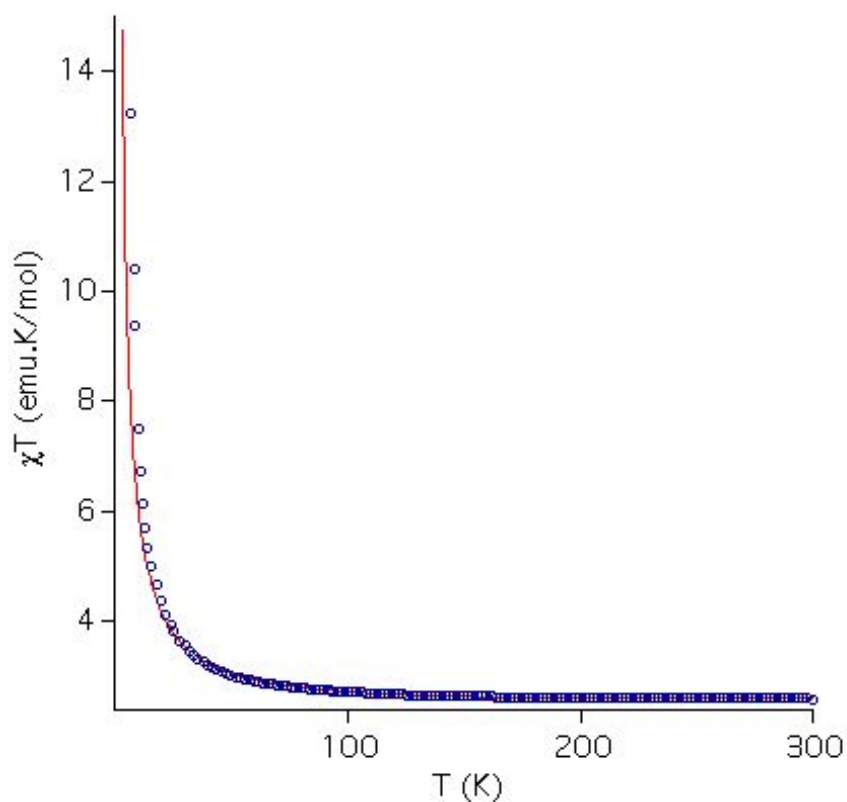


Figura 59. Curva da dependência do produto $\chi_M T$ com a temperatura para $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**).

Na **Figura 60** está apresentada a curva da dependência da magnetização com a temperatura para $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) em diferentes valores de campos aplicados.

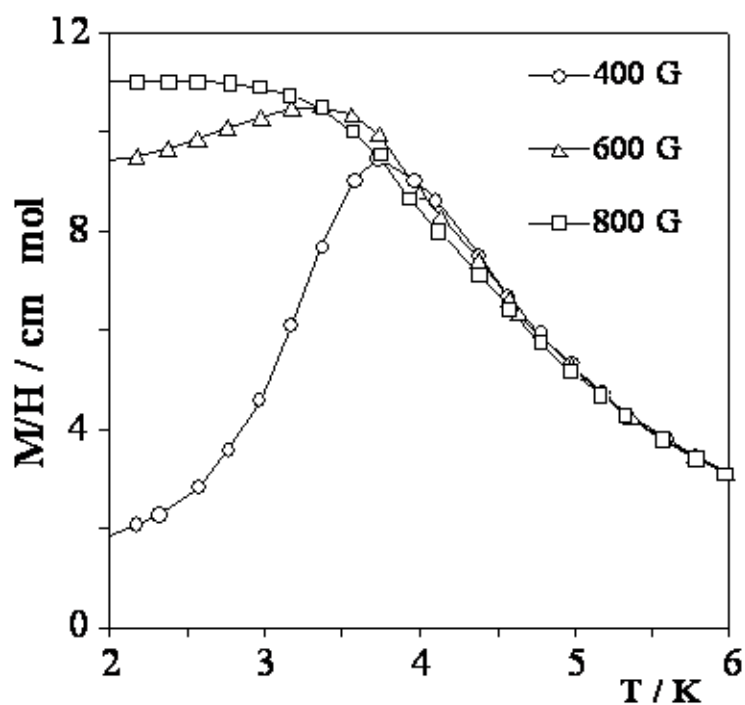


Figura 60. Curva da dependência da magnetização com a temperatura para $[\text{Nidipta}][\text{Fe}^{\text{(III)}}\text{Tp}(\text{CN})_3]_2$ (**19**) em diferentes valores de campos aplicados.

Nessa curva, tem-se um máximo de magnetização a 3,8 K, para campos magnéticos ≤ 600 , o que indica uma interação antiferromagnética fraca entre o ferro e o níquel. Essa cadeia tem um comportamento metamagnético, ou seja, há uma transição do estado antiferromagnético, que ocorre em campos ≤ 600 G, para o ferromagnético, quando o valor do campo magnético é ≥ 800 G.

5. Conclusões

A cadeia bimetalica $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{H}_{17}\text{N}_3)][\text{Fe}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{B})(\text{CN})_3]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**19**), que é inédita, foi obtida na forma cristalina e devidamente caracterizada do ponto de vista químico;

Essa cadeia apresenta interações ferromagnéticas entre o Fe(III) e o Ni(II).

6. Perspectivas Futuras

Os resultados descritos neste capítulo permitem propor, como perspectiva futura, a realização de tentativas de síntese de cadeias de Fe(III)-ML [M = Ni(II), Co(II), Cu(II) ou Mn(II)] com outros ligantes bloqueadores como, por exemplo, o 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, C₈H₂₀N₄.

7. Referências

1. Backtiar, R.; Ochiai, E. *General Pharm.*, **1999**, 32, 525.
2. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 (visitado em 21-01-2008, às 17 h).
3. Haiduc, I.; Silvestru, C. *Coord. Chem. Rev.*, **1990**, 99, 253.
4. Rosenberg, B.; van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature*, **1969**, 222, 385.
5. Farrel, N. *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1989**.
6. van Ruijven, M. W. M.; de Groot, J. C. M. J.; Hendriksen, F.; Smoorenburg, G. F. *Hearing Research*, **2005**, 203, 112.
7. Hahn, W. C.; Weinberg, R. A.; *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2, 331.
8. César, E. L. *Síntese e caracterização de complexos de platina(II) com ligantes diaminaados, potenciais agentes antineoplásicos*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2001 (Tese de Doutorado).
9. Sherman, S. E.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 1153.
10. Mansy, S.; Chu, G. Y. H.; Duncan, R. E.; Tobias, R. S. *J. Am. Soc.*, **1978**, 100, 607.
11. Bonnacorsi, R.; Pullman, A.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Theor. Chim. Acta*, **1972**, 24, 51.
12. Bonnacorsi, R.; Scrocco, E.; Tomasi, J.; Pullman, A. *Theor. Chim. Acta*, **1975**, 36, 339.
13. Ushay, H. M.; Tullius, T. D.; Lippard, S. J. *Biochem.*, **1981**, 20, 3744.
14. Cohen, G. L.; Ledner, J. A.; Bauer, W. R.; Ushay, H. M.; Caravana, C.; Lippard, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2487.
15. Tullius, T. D.; Lippard, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4620.
16. Royer-Pokora, B.; Gordon, L. K.; Haseltine, W. A. *Nucleic Acids Res.*, **1981**, 9, 4595.
17. Pinto, A. L.; Lippard, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1985**, 82, 4616.
18. Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2451.
19. Lebwahl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer*, **1998**, 34, 1522.

-
20. Van Hennik, M. B.; van der Vijgh, W. J. F.; Vermoken, J. B.; Pinedo, H. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1989**, 23, 126.
 21. Weiss, R. B.; Poster, D. S. *Cancer Treatment Rev.*, **1982**, 9, 37.
 22. Mukhopadhyay, U. Truston, J. Whitmire, K. H.; Sidik, Z. H.; Khokhar, A. R., *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 94, 179.
 23. Krakoff, I. H, in Nicolini, M. (ed.), *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy: Clinical Applications of Platinum Complexes*. Martinus Nijhoff, Boston, **1988**.
 24. Calvert, A. H.; Harland, S. J.; Newell, D. R.; Siddik, Z. H.; Harrap, K. R. *Cancer Treat. Rev.*, **1985**, 12, 51.
 25. Natile, G.; Coluccia M., *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 216–217, 383.
 26. Kelland, L. R.; Barnard, C. F. J., Mellish, K. J.; Goddard, P. M.; Valenti, M. B. A.; Murrer, B. A.; Harrap, K. R., *Cancer Res.*, **1994**, 54, 5618.
 27. Collucia, M.; Nassi. A.; Loseto, F.; Boccareli, A.; Mariggio, M. A.; Giordano, D.; Intini, F. P.; Caputo, P.; Natile, G. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 510.
 28. Bierbach, U.; Farrel, N. *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 3657.
 29. Bose, R. N.; Weaver, E. L. *J. Chem. Soc.*, **1997**, 1797.
 30. Pantoja, E.; Álvarez-Valdés, A.; Pérez, J. M.; Navarro-Ranninger, C.; Reedijk, J., *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, 339, 525.
 31. Bakalova, A.; Buyukliev, R.; Momekov, G.; Ivanov, D.; Todorov, D.; Konstantinov, S.; Karaivanova, M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 590.
 32. Conrad, M. L.; Enman, J. E.; Scales, S. J.; Zhang, H.; Vogels, C. M.; Saleh, M. T.; Decken, A.; Westcott, S. A. *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 63.
 33. Bekhit, A. A.; El-Sayed, O. A.; Al-Allaf, T. A. K.; Aboul-Enein, H. Y.; Kunhi, M.; Pulicat, S. M.; Al-Hussain, K.; Al-Khodairy, F.; Arif, J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 499.
 34. Tu, C.; Wu, X.; Liu, Q.; Wang, X.; Xu, Q.; Guo, Z. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 95.
 35. Bernhardt, G.; Brunner, H.; Gruber, N.; Lottner, C.; Pushpan, S. K.; Tsuno, T.; Zabel, M. *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 4452.

-
36. Łakomska, I.; Szłyk, E.; Sitkowski, J.; Kozerski, L.; Wietrzyk, J.; Pelczynska, M.; Nasulewicz, A.; Opolski, A. *Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 167.
37. Warnecke, A.; Fichtner, I.; Garmann, D.; Jaehde, U.; Kratz, F., *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 1349.
38. Romerosa, A.; Bergamini, P.; Bertolasi, V.; Canella, A.; Cattabriga, M.; Gavioli, R.; Mañas, S.; Mantovani, N.; Pellacani, L. *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 905.
39. Zhang, J.; Wang, X.; Tu, C.; Lin, J.; Ding, J.; Lin, L.; Wang, Z.; He, C.; Yan, C.; You, X.; Guo, Z. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3502.
40. Marzano, C.; Fregona, D.; Baccichetti, F.; Trevisan, A.; Giovagnini, L.; Bordin, F., *Chem. Biol. Interact.*, **2002**, 140, 215.
41. Holmes, R. J.; McKeage, M. J.; Murray, V.; Denny, W. A.; McFadyen, W. D., *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 85, 209.
42. Pérez, J. M.; López-Solera, I.; Montero, E. I.; Braña, M. F.; Alonso, C.; Robinson, S. P.; Navarro-Ranninger, C. J., *Med. Chem.*, **1999**, 42, 5482.
43. Brunner, H.; Arndt, M. R.; Treitinger, B., *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 1649.
44. Brunner, H.; Schellerer, K-M., *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 350, 39.
45. Brunner, H.; Schellerer, K.-M.; Treitinger, B., *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 264, 67.
46. Ali, M. S.; Khan, S. R. A.; Ojima, H.; Guzman, I. Y.; Whitmire, K. H.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 795.
47. Bierbach, U.; Hambley, T. W.; Roberts, J. D.; Farrell, N. *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 4865.
48. Kwon, Y-E.; Whang, K-J.; Park, Y-J.; Kim, K. H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1669.
49. Perez, J. M.; Camazón, M.; Alvarez-Valdes, A.; Quiroga, A. G.; Kelland, L. R.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, M. C., *Chem. Biol. Interact.*, **1999**, 117, 99.
50. Song, R.; Park, S. Y.; Kim, Y-S.; Kim, Y.; Kim, S-J.; Ahn, B. T.; Sohn, Y. S., *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 96, 339.
51. Shamsuddin, S.; Takahashi, I.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R., *J. Inorg. Biochem.* **1996**, 61, 291.
52. Cai, L.; Lim, K.; Ren, S.; Cadena, R. S.; Beck, W. T., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2959.

-
53. Kozubík, A.; Horváth, V.; Švihálková-Šindlerová, L.; Souček, K.; Hofmanová, J.; Sova, P.; Kroutil, A.; Zák, F.; Mistr, A.; Turánek, J., *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, *69*, 373.
54. Jodrell, D. I.; Evans, T. R. J.; Steward, W.; Cameron, D.; Prendiville, J.; Aschele, C.; Noberasco, C.; Lind, M.; Carmichael, J.; Dobbs, N.; Camboni, G.; Gatti, B.; De Braud, F., *Eur. J. Cancer*, **2004**, *40*, 1872.
55. Dohta, Y.; Browning, C. S.; Rekonen, P.; Kodaka, M.; Okada, T.; Okamoto, K.; Natale, R.; Yip, C.; Farrar, D. H.; Okuno, H., *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, *263*, 69.
56. Komeda, S.; Kalayda, G. V.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Yamanaka, Y.; Sato, T.; Chikuma, M.; Reedijk, J., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1210.
57. Cesar, E. T.; Almeida, M. V.; Fontes, A. P. S.; Maia, E. C. P.; Garnier-Suillerot, A.; Couri, M. R. C.; Felício, E. C. A., *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, *95*, 297.
58. Komeda, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Chikuma, M.; Reedijk, J., *Inorg. Chem.*, **2000**, *39*, 4230.
59. Kalayda, G. V.; Zhang, G.; Abraham, T.; Tanke, H. J.; Reedijk, J., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 5191.
60. Wheate, N. J.; Collins, J. G. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *241*, 133.
61. Cervantes, G.; Marchal, S.; Prieto, M. J.; Perez, J. M.; Gonzalez, V. M.; Alonso, C.; Moreno, V., *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *77*, 197.
62. Boerner, L. J. K.; Zaleski, J. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, *9*, 1.
63. Ott, I.; Schmidt, K.; Kircher, B.; Schumacher, P.; Wiglenda, T.; Gust, R., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 622.
64. Jiao, K.; Wang, Q. X.; Sun, W.; Jian, F. F., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, *99*, 1369.
65. Kamalakannan, P.; Venkappayya D., *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, *90*, 27.
66. Waern, J. B.; Dillon, C. T.; Harding, M. M., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2093.
67. Rajput, J.; Moss, J. R.; Hutton, A. T.; Hendricks, D. T.; Arendse, C. E.; Imrie, C., *J. Organom. Chem.* **2004**, *689*, 1553.
68. Casas, J. S.; Castaño, M. V.; Cifuentes, M. C.; J. C.; García-Monteagudo, Sánchez, A.; Sordo, J.; Abram, U., *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *98*, 1009.
69. Scales, S. J.; Zhang, H.; Chapman, P. A.; McRory, C. P.; Derrah, E. J.; Vogels, C. M.; Saleh, M. T.; Decken, A.; Westcott, S. A., *Polyhedron*, **2004**, *23*, 2169.

-
70. Chifotides, H. T.; Koomen, J. M.; Kang, M.; Tichy, S. E.; Dunbar, K. R.; Russell, D. H., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 6177.
71. Depenbrock, H.; Schmelcher, S.; Peter, R.; Kepller, B. K.; Weirich, G.; Block, T.; Rastetter, J.; Hanauske, A. R., *Eur. J. Canc.*, **1997**, 33, 2404.
72. Oliveira, R. B.; Alves, R. J. *Quim. Nova*, **2002**, 25, 976.
73. Jakupec, M. A.; Reisner, E.; Eichinger, A.; Pongratz, M.; Arion, V. B.; Galanski, M.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2831.
74. Mura, P.; Piccioli, F.; Gabbiani, C.; Camalli, M.; Messori, L., *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 4897.
75. Jakupec, M. A.; Reisner, E.; Eichinger, A.; Pongratz, M.; Arion, V. B.; Galanski, M.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2831.
76. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurency, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4161.
77. Kushev, D.; Gorneva, G.; Enchev, V.; Naydenova, E.; Popova, J.; Taxirov, S.; Maneva, L.; Grancharov, K.; Spassovska, N., *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, 89, 203
78. Watabe, M.; Kobayashi, T.; Kawahashi, T.; Hino, A.; Watanabe, T.; Mikami, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, M., *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 73, 1.
79. Criado, J. J.; Rodríguez-Fernández, E.; García, E.; Hermosa, M. R.; Monte, E., *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 69, 113.
80. Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. A. B. C.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C., *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 1001.
81. Chandra, S.; Sangeetika, *Spectrochim. Acta, Part A*, **2004**, 60, 2153.
82. Carcelli, M.; Mazza, P.; Pelizzi, C.; Pelizzi, G.; Zani, F., *J. Inorg. Biochem.*, **1995**, 57, 43.
83. Ramadan, A. M., *J. Inorg. Biochem.*, **1997**, 65, 183.
84. Chandra, S.; Gupta, L. K., *Spectrochim. Acta, Part A*, **2004**, 60, 1563.
85. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação espectral de compostos orgânicos*, LTC, Rio de Janeiro, **2000**.
86. Nakamoto, K. *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds*, Wiley, New York, **1997**.
87. Riesen, P.; Kaden, T. A., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 1325.

-
88. Saini, G.; Ostacoli, G.; Campi, E.; Cibrario, N., *Gaz. Chim. Ital.*, **1961**, 91, 349.
89. Chan, M. M. Y., *Biochem. Pharmacol.*, **2002**, 63, 99.
90. <http://www.cultilab.com.br/paginas/cultivocelular1.3.html> (visitado em 21-01-2008, às 15:15 h).
91. Ramalingan, C.; Balasubramanian, S.; Kabilan, S.; Vasudevan, M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 527.
92. Lass-Flörl, C.; Speth, C.; Kofler, G.; Dierch, M. P.; Gunsilius, E.; Würzner, R., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2003**, 21, 229.
93. Munk, V. P.; Diakos, C. I.; Ellis, L. T.; Fenton R. R.; Messerle, B. A.; Hambley T. W., *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 3582.
94. Messori, L.; Shaw J.; Camalli M.; Mura P.; Marcon G., *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 6166.
95. Cai, L.; Lim K.; Ren, S.; Cadena, R. S.; Beck, W. T., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2959.
96. Khazanov, E.; Barenholz, Gibson, Y. D.; Najajreh, Y., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5196.
97. Zhang, J.; Wang, X.; Tu, C.; Lin, J.; Ding, J.; Lin, L.; Wang, Z.; He, C.; Yan, C.; You, X.; Guo, Z., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3502.
98. Friebolin, W.; Schilling, G.; Zoller, M.; Amtmann, E., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2256.
99. Teixeira, L. J.; Seabra, M.; Reis, E.; Cruz, M. T. G.; Lima, M. C. P.; Pereira, E.; Miranda, M. A.; Marques, M. P. M., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2917.
100. Egan, T. J.; Koch, K. R.; Swan, P. L.; Clarkson, C.; Van Schalkwyk, D. A.; Smith, P. J., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2926.
101. Guerra, W.; Fontes, A. P.; Almeida, M. V.; Silva, H. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 809.
102. Lee, E. W., *Magnetism: an introduction survey*, Dover Publications, Nova York, **1970**
103. Cullity, B.D., *Introduction to Magnetic Materials*, Addison-Wesley Publishing Company, Philippines, **1972**.

-
104. <http://www.fi.uba.ar/materias/6208/download/4-Materiales%20Magneticos.pdf>
(visitado em 21-01-2008, às 18:45 h).
105. Sinnecker, J. P., *Rev. Bras. de Ens. de Fis.*, **2000**, 22, 396.
106. Knobel, M., *Ciencia Hoje*, **2005**, 36, 18.
107. Blakemore, R. P., *Science*, **1975**, 190, 79.
108. <http://www.revistapesquisa.fapesp.br/?art=3296&bd=1&pg=1&lg=> (visitado em
21-01-2008, às 19:00 h).
109. Pardo, E.; Ruiz-Garcia, R.; Lloret, F.; Julve, M.; Cano, J.; Pasan, J.; Ruiz-Perez, C.; Filali, Y.; Chamoreau, L. M.; Journaux, Y., *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 4504.
110. Pereira, C.L.M.; Pedroso, E.F.; Novak, M.A.; Brandl, A.L.; Knobel, M.; Stumpf, H.O., *Polyhedron*, **2003**, 22, 2387.
111. Decurtins, S.; Pellaux, R.; Antorrena, G.; Palacio, F., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190, 841.
112. Ruiz, R.; Faus, J.; Lloret, F.; Julve, M.; Journaux, M., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 193, 1069.
113. Verdaguer, M.; Bleuzen, A. Marvaud, V.; Vaissermann, J.; Seuleiman, M.; Desplanches, C.; Sculler, A.; Train, C.; Garde, R.; Gelly, G.; Lomenech, C.; Rosenman, I.; Veillet, P.; Cartier, C.; Villain, F., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 190, 1023.
114. Lescouezec, R.; Toma, L. M.; Vaissermann, J.; Verdaguer, M.; Delgado, F. S.; Ruiz-Perez, C.; Lloret, F.; Julve, M., *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 2691.
115. Nakazaki, J.; Chung, I.; Matsushita, M. M.; Sugawara, T.; Watanabe, R.; Izuokab A.; Kawadab, Y., *J. Mater. Chem.*, **2003**, 13, 1011.
116. Chiang, C. K.; Fincher, C. R.; Park, Y. W.; Heeger, A. J.; Shirakaya, H.; Louis, E. J.; Gau, S. C.; Mac Dinard, A. G., *Phys. Rev. Lett.*, **1977**, 39, 1098.
117. Skotheim, T. A., *Handbook of Conducting Polymers*, Marcel Dekker, New York, **1986**.
118. Genies, E. M.; Bidan, G.; Diaz, F. A., *J. Electroanal. Chem.*, **1983**, 149, 101.
119. Volkov, A.; Tourillon, G.; Lacaze, P. C.; Dubois, J. E.; *J. Electroanal. Chem.*, **1980**, 115, 279.

-
120. Cattarin, S.; Doubova, L.; Mengoli, G.; Zotti, G. *Electrochim. Acta*, **1988**, 33, 1077.
121. Wei, Y.; Focke, W. W.; Wnek, G. E.; Ray, A.; Macdiarmid, A. G., *J. Phys. Chem.*, **1989**, 93, 495.
122. Hochfeld, A.; Kessel, R.; Schultze, J. W.; Thyssen, A.; *Phys. Chem.* **1988**, 92, 1406.
123. Focke, W. W.; Wnek, G. E.; Wei, Y., *J. Phys. Chem.*, **1987**, 91, 5813.
124. Maia, D. J.; De Paoli, M. A.; Alves, O. L., *Quim. Nova*, **2000**, 23, 204.
125. Trofimenko, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3170.
126. Lescouezec, R.; Vaissermann, J.; Lloret, F.; Julve, M.; Verdaguer, M., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 5943.
127. Marques, N.; Sella, A.; Takats, J., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 2137.
128. Guo, S. L.; Peters, F.; Biani, F. F.; Bats, J. W.; Herdtweck, E.; Zanello, P.; Wagner M., *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 4928.
129. Claramunt, R. M.; Maria, M. D. S.; Elguero, J.; Trofimenko, S., *Polyhedron*, **2004**, 23, 2985.
130. Bari, H.; Zimmer M., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 3344.
131. Ryschkewitsch, G. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3145.
132. Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L., *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity*, Harper Collins College Publishers, New York, **1993**.
133. Lescouezec, R.; Lloret, F.; Julve, M.; Vaissermann, J.; Verdaguer, M., *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 818.
134. Lescouezec, R.; Lloret, F.; Julve, M.; Vaissermann, J.; Verdaguer, M.; Llusar, R.; Uriel, S., *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 2065.
135. Toma, L.; Lescouezec, R.; Vaissermann, J.; Herson, P.; Marvaud, V.; Lloret, F.; Julve, M., *New J. Chem.*, **2005**, 29, 210.
136. Toma, L. M.; Lescouezec, R.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Vaissermann, J.; Cano, J.; Carrasco, R.; Wernsdorfer, W.; Lloret, F.; Julve, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4842.
137. Lescouezec, R.; Vaissermann, J.; Toma, L. M.; Carrasco, R.; Lloret, F.; Julve, M., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 2234.

-
138. Wang, S.; Zuo, J. L.; Zhou, H. C.; Song, Y.; Gao, S.; You, X. Z.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 3681.
139. Wang, S.; Zuo, J. L.; Zhou, H. C.; Song, Y.; You, X. Z., *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 2101.
140. Liu, W.; Wang, C. F.; Li, Y. Z.; Zuo, J. L.; You, X. Z., *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 10058.
141. Kim, J.; Han, S.; Pokhdnya, K.I.; Migliori, J.M.; Miller, J.S., *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 6983.
142. Sheldrick, G. M., SHELXS-86, Computer program for structure solution, University of Göttingen, **1986**.
143. Carruthers, J. R.; Betteidge, P. W.; Cooper, R. I., CRYSTALS 11, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, **2001**.
144. CRYSTALMAKER, 4.2.1, Crystalmaker Software, Bicester, Oxfordshire X26 3TA, UK, **1996**.