

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

**SÍNTESE DE DIAMINAS VICINAIS VIA ACOPLAMENTO  
INTERMOLECULAR DE IMINAS**

**MÁRCIA GILMARA MARIAN VIEIRA**

Florianópolis, julho de 2008.

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

**SÍNTESE DE DIAMINAS VICINAIS VIA ACOPLAMENTO  
INTERMOLECULAR DE IMINAS**

**MÁRCIA GILMARA MARIAN VIEIRA**

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Catarina, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química.

ORIENTADOR: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS JOUSSEF

Florianópolis, julho de 2008.

## ASSINATURAS

“A você Pai (*in memoriam*) por ter sido um exemplo na minha vida de amor,  
trabalho e vitórias... te amarei eternamente”.

e

“A minha Mãe pelo amor, dedicação, companheirismo, amizade e luta junto a toda a  
nossa família”.

“Ao Elber, pelo amor,  
carinho e compreensão dedicados durante todas  
as etapas dessa caminhada”.

“Ao meu filho Pedro, pelo grandioso amor que sinto por você”.

“Ao meu orientador professor Dr. Antonio Carlos Joussef quero dedicar esta tese,  
pois se consegui  
chegar ao final deste trabalho com toda a certeza foi porque tive um Mestre,  
Orientador, Amigo e um exemplo de vida...”  
“A você professor o meu muito obrigado.”

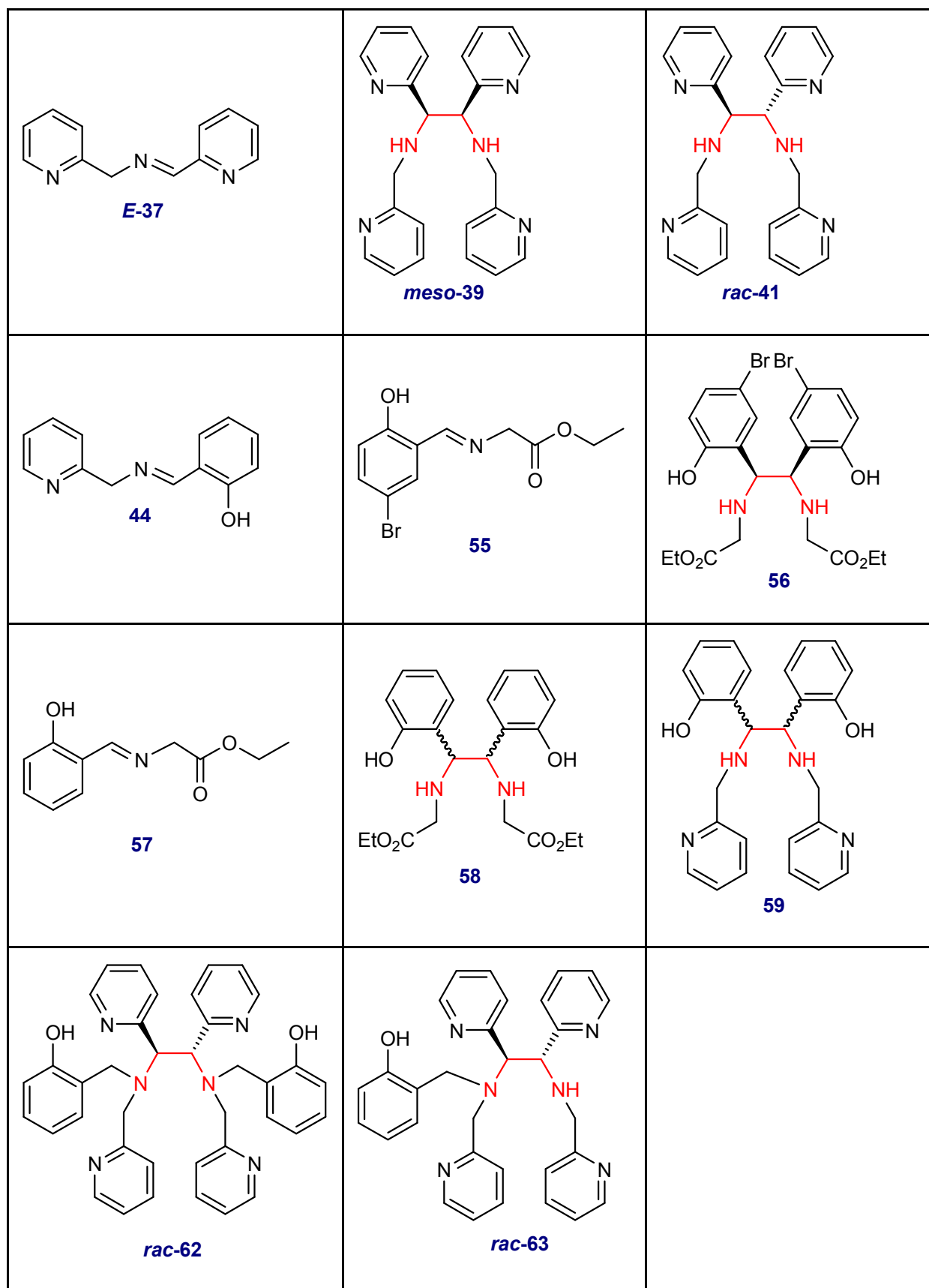
## AGRADECIMENTOS

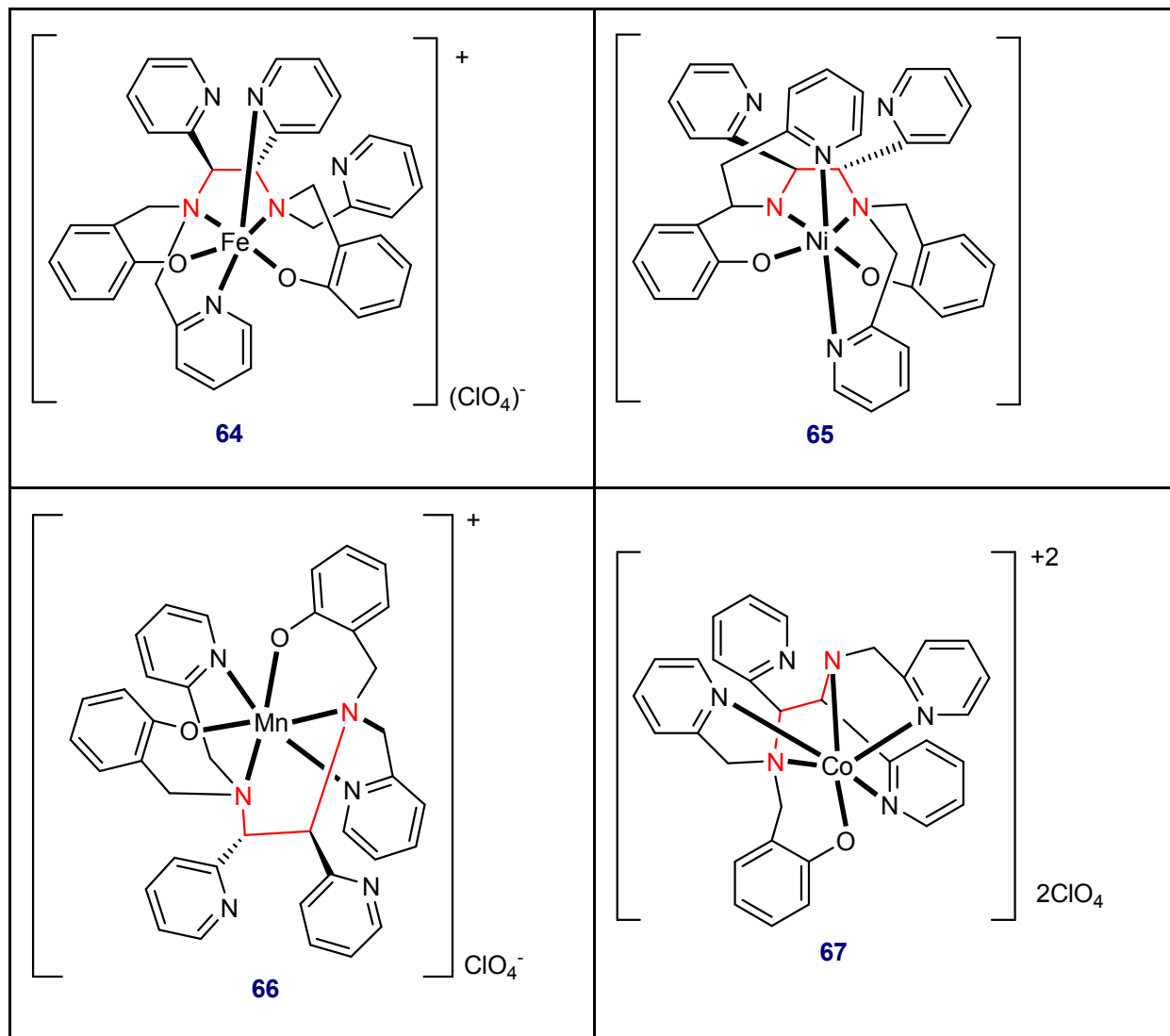
- A Deus, que esteve junto comigo nos momentos mais difíceis deste percurso.
- Aos meus pais Amaury (*in memoriam*) e Cleusa meus irmãos e irmãs, em especial a você Adriana, que sempre colaboraram em todos os momentos da minha vida.
- À minha amada sobrinha Marília (*in memoriam*) que esteve sempre me iluminando e continuará brilhando, porque és a minha estrela... TE AMO!!!
- Ao professor e amigo Dr. Valdir Rosa Correia pela amizade e incentivo no desenvolvimento desse trabalho.
- A minha “amiga Andreia” que sempre me incentivou no término desse trabalho, obrigada pela amizade, companheirismo, dedicação e pelas sugestões valiosas em todos os momentos.
- A todos os amigos da Univali, prof. Pessatti, Kátia, Daniel, Silvia... que me incentivaram a terminar e torceram por mim.
- A todos os meus alunos, alunas, amigos e amigas... Rafa, Muriel, Caca, Francine, Larissa, Mauricio... da Univali, Ricardo (Vavatur) que me incentivaram e apoiaram a terminar esse trabalho.
- A todos os amigos que colaboraram e torceram por mim... Adriana, Lídia, Nara, Marceli, Roner, Dilmar, Didi, enfim todos...
- A minha sogra, meu sogro e a todos os meus cunhados, cunhadas, sobrinho e sobrinhas.
- Aos professores Dr. Ademir Neves, Dr. Augusto S. Ceccato e Dr. Marcos Aires de Britto, pelas sugestões e colaborações.
- Aos professores Dr. Miguel S. B. Caro e Dr. Ricardo José Nunes (um grande amigo), pelas sugestões e colaborações durante a minha formação.
- Aos demais professores que contribuíram para a minha formação.
- Aos colegas do laboratório de Bioinorgânica, pela amizade e colaboração nos trabalhos executados, em especial à minha amiga Suzana.

- A todos os colegas do laboratório de Química Orgânica, Luca, Luciano (Gaúcho), Sandro, Luciano Silva, Tula, Lidiane, Misael, Gustavo pela acolhida, amizade e colaboração nos trabalhos desenvolvidos nessa fase final.
- Ao prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi, pela resolução das estruturas de Raios-X e pela colaboração nos demais trabalhos.
- Aos funcionários da central de análises, secretaria de pós-graduação em química, departamento de química e biblioteca, pelos serviços prestados.
- À Capes pela concessão da bolsa de estudo e demais recursos financeiros que viabilizaram este trabalho.



## ESTRUTURAS PERTINENTES DOS COMPOSTOS DESTA TESE





## RESUMO

Este trabalho apresenta uma nova metodologia de preparação das diaminas vicinais **39** e **41** com 92% de rendimento e 50% de excesso diastereoisomérico do *meso*-**39**. Um estudo sistemático da formação dessas diaminas revelou se tratar de um processo do tipo ene imino intermolecular, no qual a imina **E-37** atua como eno e enófilo simultaneamente. Esta metodologia é limitada para sistemas imínicos que apresentem carbonos aza alílicos do tipo benzílico e para iminas derivadas de aldeídos contendo a função fenol protegida na forma de metil éter. Dessa forma as diaminas vicinais **56**, **58** e **59**, ainda inéditas na literatura, foram preparadas em baixo rendimento (20-25%), pelo método de acoplamento redutivo intermolecular, mediado por zinco, a partir das iminas **55**, **57** e **44**, respectivamente. As diaminas vicinais **39**, **41**, **56**, **58** e **59** mostraram baixa capacidade de coordenação frente aos diferentes cátions dos metais de transição do “bloco d”. A incorporação de grupos fenólicos aos nitrogênios amínicos da diamina **41**, via reação de alquilação, aumentou a capacidade de coordenação das diaminas vicinais **62** e **63**. Por fim, os complexos de ferro **64**, níquel **65**, manganês **66** e cobalto **67** foram preparados em altos rendimentos (82-92%) e a resolução de suas estruturas cristalinas foram obtidas por difração de raios-X.

## ABSTRACT

This thesis describes the development of a new methodology involving intermolecular imino ene coupling reaction of imine **E-37** for the synthesis of vicinal diamines **39** and **41** in an excellent yield (92%) and with a diastereomeric excess of 50% of *meso*-**39**. Although this methodology proved to be a good method for coupling of imine **E-37**, it was found that it is limited to *N*-benzyl imines derived from aromatic aldehydes and also from aromatic aldehydes containing protected hydroxyl group. By knowing the limiting features of this intermolecular imino ene coupling reaction, the new symmetrical vicinal diamines **56**, **58** and **59** were prepared in low yields (20-25%) using the well known intermolecular reductive coupling mediated by zinc from imines **55**, **57** and **44**, respectively. The coordination ability of vicinal diamines **39**, **41**, **56**, **58** and **59** was investigated with d-transition metal ions such as Fe(III), Mn(III), Co(II), Ni(II) and Zn(II), and the expected complexes could not be isolated probably due to their lack of stability once ring completion might be difficult geometrically. On the other hand, incorporation of 2-hydroxybenzyl to the amino group of diamine **41**, via alkylation with 2-(bromomethyl)phenyl acetate, leading to vicinal diamines **62** and **63** drastically enhances their ability to coordinate. Thus, the complexes of iron **64**, nickel **65**, manganese **66** and cobalt **67** were prepared in high yields (82-92%) and their structures were determined by X-ray diffraction.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>ESQUEMA 1:</b> Reação de um aldeído racêmico com a diamina vicinal enantiomericamente pura.....	<b>30</b>
<b>ESQUEMA 2:</b> Redução assimétrica de cetonas proquirais.....	<b>32</b>
<b>ESQUEMA 3:</b> Reação de adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos .....	<b>33</b>
<b>ESQUEMA 4:</b> Reação aldólica assimétrica de silil enol éter aquiral com aldeído aquiral.....	<b>33</b>
<b>ESQUEMA 5:</b> Reação de Diels-Alder entre 5-benziloximetil-1,3-ciclopentadieno e acrililoxazolidinona .....	<b>34</b>
<b>ESQUEMA 6:</b> Reação de di-hidroxilação de alcenos com tetróxido de ósmio.....	<b>35</b>
<b>ESQUEMA 7:</b> Reação de olefinação assimétrica.....	<b>36</b>
<b>ESQUEMA 8:</b> Reação de alquilação de enolatos de amidas.....	<b>36</b>
<b>ESQUEMA 9:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais aromáticas a partir de olefinas na presença de sais de tálio.....	<b>37</b>
<b>ESQUEMA 10:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais na presença de compostos de paládio e excesso de aminas secundárias alifáticas.....	<b>38</b>
<b>ESQUEMA 11:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir de 1,2-dióis ...	<b>39</b>
<b>ESQUEMA 12:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir bis-mesilatos vicinais enantiopuros .....	<b>39</b>
<b>ESQUEMA 13:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir da alquilação de bis-iminas .....	<b>40</b>
<b>ESQUEMA 14:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais pela redução de $\alpha$ -amino amida .....	<b>41</b>
<b>ESQUEMA 15:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de diferentes iminas.....	<b>41</b>
<b>ESQUEMA 16:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de iminas .....	<b>42</b>
<b>ESQUEMA 17:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir fotoredução de aril <i>N</i> -alquilimina .....	<b>42</b>
<b>ESQUEMA 18:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento de aldiminas induzido por metais alcalinos .....	<b>43</b>

<b>ESQUEMA 19:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de aril <i>N</i> -alquiliminios.....	<b>44</b>
<b>ESQUEMA 20:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo intramolecular de diiminas aromáticas.....	<b>45</b>
<b>ESQUEMA 21:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo intermolecular do imino éster opticamente ativo.....	<b>46</b>
<b>ESQUEMA 22:</b> Reação de redução da imina <b>E-37</b> por hidrogenação catalítica .....	<b>50</b>
<b>ESQUEMA 23:</b> Processo ene imino intermolecular a partir da imina <b>E-37</b> na formação das diaminas vicinais <b>eritro-42</b> e <b>treo-43</b> .....	<b>62</b>
<b>ESQUEMA 24:</b> Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do benzaldeído com amônia líquida .....	<b>63</b>
<b>ESQUEMA 25:</b> Reação de preparação das diaminas vicinais <b>39</b> e <b>41</b> .....	<b>64</b>
<b>ESQUEMA 26:</b> Reação de preparação da amina <b>45</b> pela condensação da 2-aminometilpiridina com salicilaldeído seguida da redução catalítica .....	<b>65</b>
<b>ESQUEMA 27:</b> Reação de preparação das diaminas vicinais <b>49</b> e <b>50</b> a partir da imina <b>46</b> .....	<b>68</b>
<b>ESQUEMA 28:</b> Reação de preparação da diamina vicinal <b>56</b> a partir da imina <b>55</b> ..	<b>70</b>
<b>ESQUEMA 29:</b> Reação de preparação da diamina vicinal <b>58</b> a partir da imina <b>57</b> ..	<b>70</b>
<b>ESQUEMA 30:</b> Reação de preparação da diamina vicinal <b>59</b> a partir da imina <b>44</b> ..	<b>70</b>
<b>ESQUEMA 31:</b> Reação de preparação das diaminas vicinais <b>62</b> e <b>63</b> .....	<b>74</b>
<b>ESQUEMA 32:</b> Reação de preparação do complexo de ferro (III) ( <b>64</b> ).....	<b>76</b>
<b>ESQUEMA 33:</b> Reação de preparação do complexo de níquel (II) ( <b>65</b> ) .....	<b>76</b>
<b>ESQUEMA 34:</b> Reação de preparação do complexo de manganês (III) ( <b>66</b> ) .....	<b>76</b>
<b>ESQUEMA 35:</b> Reação de preparação do complexo de cobalto (III) ( <b>67</b> ) .....	<b>77</b>
<b>ESQUEMA 36:</b> Reação de preparação da diamina vicinal <b>68</b> a partir da diamina <b>39</b> .....	<b>78</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura de alguns compostos derivados da 1,2-diamina platina .....	<b>27</b>
<b>Figura 2:</b> Mistura de análogos da BLM que diferem na parte amino terminal.....	<b>28</b>
<b>Figura 3:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do ( <i>E</i> )-(Piridin-2-il)- <i>N</i> -((piridin-2-il)metileno)metanamina ( <b>37</b> ).....	<b>51</b>
<b>Figura 4:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) Bis((piridin-2-il)metil)amina ( <b>38</b> )	<b>52</b>
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) <i>meso</i> -1,2-Bis(2-piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ( <b>39</b> ).....	<b>55</b>
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) <i>rac</i> -1,2-Bis(2-piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ( <b>41</b> ).....	<b>55</b>
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ampliado na região 3,00 a 5,20 da mistura <i>E</i> e <b>Z-37</b> , <i>eritro-42</i> e <i>treo-43</i> .....	<b>56</b>
<b>Figura 8:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il)metanamina ( <b>46</b> ).....	<b>66</b>
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da região 4,40 – 5,60 ppm da mistura reacional <b>47</b> e <b>48</b> .....	<b>67</b>
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do <i>meso-N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina ( <b>56</b> ).....	<b>71</b>
<b>Figura 11:</b> Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>meso-N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina ( <b>56</b> ) .....	<b>72</b>
<b>Figura 12:</b> Estrutura molecular (ORTEP) para o Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) ( <b>60</b> ) .....	<b>73</b>
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do <i>rac-N,N'</i> -Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ( <b>62</b> ) .....	<b>75</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Efeito dos metais alcalinos em diferentes solventes no acoplamento de aldiminas .....	<b>43</b>
<b>Tabela 2:</b> Efeito de temperatura em função do tempo na composição percentual da reação da imina <b>E-37</b> .....	<b>58</b>
<b>Tabela 3:</b> Efeito do solvente na composição percentual da reação da imina <b>E-37</b> ..	<b>59</b>
<b>Tabela 4:</b> Efeito do ácido em função do tempo na reação da imina <b>E-37</b> .....	<b>60</b>



## LISTA DE SIGLAS

- ✓ Aq. – Aquoso
- ✓ Ar – Aromático
- ✓ BLM – Bleomicina
- ✓ BMFA – Acetato de bromometilfenila
- ✓ BuLi – Butil lítio
- ✓ CCD – Cromatografia de camada delgada
- ✓ CG – Cromatografia gasosa
- ✓ CHNS – Análise elementar
- ✓ m-CPBA – Ácido m-cloroperbenzóico
- ✓  $\delta$  – Deslocamento químico
- ✓ d – Dubleto
- ✓ DME – 1,2-Dimetoxietano
- ✓ DMF – Dimetilformamida
- ✓ DMSO – Dimetil sulfóxido
- ✓ DNA – Ácido desoxirribonucleico
- ✓ EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético
- ✓ eq. – Equivalente
- ✓ Et<sub>2</sub>O – Éter etílico
- ✓ HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- ✓ CLAE – Cromatografia líquida de alta resolução
- ✓ IV – Infravermelho
- ✓ J – Constante de acoplamento
- ✓ m – Multiplete
- ✓ Me<sub>3</sub>SiCl – Cloreto de trimetilsilano
- ✓ MeOH – Metanol
- ✓ MsOH – Ácido metanossulfônico
- ✓ ppm – Parte por milhão
- ✓ PhOH – Fenol
- ✓ Py – Piridina
- ✓ RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono
- ✓ RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

- ✓ SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- ✓ t – tripleto
- ✓ t.a. – Temperatura ambiente
- ✓ THF – Tetraidrofurano
- ✓ TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina

## SIGLAS DE RAIOS-X

ORTEP – Oak Ridge Thermal Elipsoid Programm

Å – angstrôn

$\mu$  – coeficiente de absorção

$\alpha$  – alfa

$\beta$  – beta

$\gamma$  – gama

V – volume

Z – número de unidades na cela unitária

T – temperatura

$\lambda$  – comprimento de onda dos raios-X

$\rho$  – densidade calculada

$\text{mm}^{-1}$  – unidade de medida do  $\mu$

nm – nanômetros

Da – Dalton

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>24</b>
1.1 DIAMINAS VICINAIS.....	25
1.1.1 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS .....	25
1.1.2 APLICAÇÕES NA QUÍMICA MEDICINAL .....	26
1.1.3 USO DAS DIAMINAS VICINAIS EM SÍNTESE ORGÂNICA .....	29
1.1.3.1 Resolução de racematos e determinação do excesso enantiomérico.....	30
1.1.3.2 Diaminas vicinais e seus derivados como auxiliares quirais ou ligantes quirais.....	31
1.1.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE DIAMINAS VICINAIS .....	36
1.1.4.1 Diaminas vicinais a partir de alcenos .....	37
1.1.4.2 Diaminas vicinais a partir de 1,2-dióis .....	38
1.1.4.3 Diaminas vicinais a partir da alquilação de bis-iminas.....	40
1.1.4.4 Diaminas vicinais pela redução de $\alpha$ -amino amida.....	41
1.1.4.5 Diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de iminas .....	41
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	47
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	47
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>79</b>
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>81</b>
5.1 INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES .....	81
5.2 PROCEDIMENTO .....	82
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>117</b>
<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> (200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) do (<i>E</i>)-(Piridin-2-il)-<i>N</i>-((piridin-2-il)metileno)metanamina (37) .....</b>	<b>119</b>
<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38)..</b>	<b>120</b>
<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}</math>) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38) .....</b>	<b>120</b>
<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38).</b>	<b>121</b>
<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> (200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) da mistura (<i>E</i>) e (<i>Z</i>)-(Piridin-2-il)-<i>N</i>-((piridin-2-il)metileno) metanamina (37) e <i>eritro</i> e <i>treo</i>-1,2-Bis(Piridin-2-il)-<i>N</i>-(piridin-2-il-metil)-<i>N'</i>-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (37, 42 e 43) ....</b>	<b>122</b>

Espectro de RMN $^1\text{H}$ da região 3,00 - 5,00 ppm ampliado (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura ( <i>E</i> ) e ( <i>Z</i> )-(Piridin-2-il)- <i>N</i> -((piridin-2-il)metileno) metanamina (37) e <i>eritro</i> e <i>treo</i> -1,2-Bis(Piridin-2-il)- <i>N</i> -(piridin-2-il-metil)- <i>N'</i> -(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (37, 42 e 43).....	123
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ( <i>E</i> )- 2-((Piridin-2-il)metilimino)metil)fenol (44) .....	124
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2-(((Piridin-2-il)metilamino)metil) fenol (45) .....	125
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il) metanamina (46) .....	126
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (2-Metoxifenil)- <i>N</i> -((piridin-2-il)metil) metanamina (51) .....	127
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, DMSO) (2-Metoxifenil)- <i>N</i> -((piridin-2-il)metil) metanamina (51) .....	128
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ( <i>E</i> )-2-((Piridin-2-il)metilenoamino)acetato de etila (52).....	129
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2-((Piridin-2-il)metilamino)acetato de etila (54).....	130
Espectro de IV ( $\text{KBr}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) ( <i>E</i> )-2-(5-Bromo-2-hidroxibenzilidenoamino) acetato de etila (55).....	131
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ( <i>E</i> )-2-(5-Bromo-2-hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila (55) .....	132
Espectro de IV ( $\text{KBr}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) <i>meso</i> - <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56) .....	133
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>meso</i> - <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56) .....	134
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>meso</i> - <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56) .....	134
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) ( <i>E</i> )-2-(2-Hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila (57).....	135

Espectro de IV (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58) .....	136
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58) .....	137
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58) .....	138
Espectro de IV (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59) .....	139
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59) .....	140
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59) .....	141
Espectro de IV (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do <i>rac-N,N'</i> -Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62) .....	142
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do <i>rac-N,N'</i> -Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62) .....	143
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do <i>rac-N,N'</i> -Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62) .....	144
Espectro de IV (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) do <i>meso-N,N'</i> -Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68) .....	145
Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>meso-N,N'</i> -Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68) .....	146
Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <i>meso-N,N'</i> -Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68) .....	147
ANEXO 2 .....	148
Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>meso-N,N'</i> -Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56) .....	150
Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>meso-N,N'</i> -Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)- <i>N,N'</i> -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68) .....	153

<b>ANEXO 3</b> .....	<b>156</b>
<b>Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)</b> .....	<b>158</b>
<b>Estrutura molecular (ORTEP) para o Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)</b> .....	<b>159</b>
<b>Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) <i>rac</i>-Perclorato de <i>N,N'</i>-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)</b> .....	<b>162</b>
<b>Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>rac</i>-Perclorato de <i>N,N'</i>-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)</b> .....	<b>163</b>
<b>Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) <i>rac-N,N'</i>-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)</b> .....	<b>166</b>
<b>Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>rac-N,N'</i>-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)</b> ....	<b>167</b>
<b>Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) <i>rac</i>-Perclorato de <i>N,N'</i>-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)</b> .....	<b>170</b>
<b>Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>rac</i>-Perclorato de <i>N,N'</i>-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)</b> .....	<b>171</b>
<b>Espectro de IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) <i>rac</i>-Perclorato de <i>N</i>-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)</b> .	<b>174</b>
<b>Estrutura molecular (ORTEP) para o <i>rac</i>-Perclorato de <i>N</i>-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-<i>N,N'</i>-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)</b> .....	<b>175</b>



## 1. INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo dos íons metálicos relacionados aos sistemas vivos surgiu após a descoberta de que vários metais dese

mpenham papéis essenciais à vida. Um exemplo clássico é a presença de ferro na hemoglobina conhecido desde o século 18 e considerado como um elemento bioessencial. Outros metais como cobalto, cobre, manganês e zinco, os quais aparecem nos sistemas naturais, em pequenas quantidades, foram reconhecidos como bioessenciais a pouco mais de meio século, com os avanços das técnicas analíticas. Entretanto, apesar de muitos elementos serem considerados essenciais ou benéficos à vida, a função molecular destes elementos somente agora começa a ser desvendada com o auxílio da química bioinorgânica.<sup>1-3</sup>

Nas últimas décadas, o surgimento da química bioinorgânica propiciou o desenvolvimento de uma área multidisciplinar, cujo objetivo principal é a busca constante por compostos de baixo peso molecular, que sejam capazes de modelar características estruturais e/ou funcionais de inúmeros sistemas biológicos. Na verdade, o maior desafio da química bioinorgânica moderna é a compreensão do modo de ação dos metais nos sistemas vivos e de suas interações a níveis moleculares, com a finalidade de aplicar estes conhecimentos na medicina, biologia, ciências ambientais, catálise e tecnologia.<sup>1</sup>

Inicia-se um processo de projeção e desenvolvimento de compostos orgânicos (ligantes), com funções químicas semelhantes aos resíduos de aminoácidos presentes no sítio catalítico da enzima, sendo que os grupos doadores mais utilizados têm sido fenóis, piridinas, imidazóis, tióis e carboxilatos. Uma vez obtidos e caracterizados os ligantes de interesse, parte-se para a obtenção, caracterização e reatividade dos compostos de coordenação. A comparação das propriedades físico-químicas, estruturais e catalíticas dos compostos de coordenação sintéticos com as da metaloenzima de interesse permite considerá-lo (ou não) um bom modelo sintético para tal enzima.<sup>4</sup>

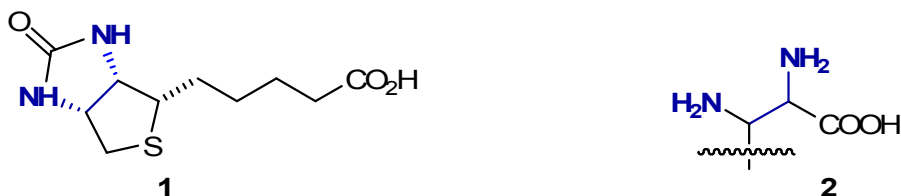


## 1.1 DIAMINAS VICINAIS

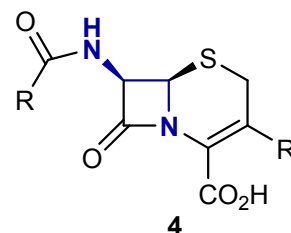
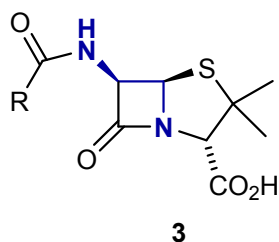
Muitos produtos naturais que apresentam propriedades biológicas importantes possuem a funcionalidade 1,2-diamino (ver estruturas **1** - **6**). Recentemente, vários derivados sintéticos provenientes de diaminas vicinais estão sendo empregados como agentes medicinais, em particular na quimioterapia. Sua utilização na síntese orgânica vem crescendo consideravelmente, em especial, na área de síntese assimétrica catalítica. Diaminas vicinais opticamente ativas são utilizadas como auxiliares quirais em síntese assimétrica e também como reagentes analíticos. Elas permitem a resolução e determinação da composição enantiomérica de aldeídos pela formação de amina diastereoisoméricos. O grande interesse nestes compostos tem levado a numerosos estudos objetivando a síntese de eficientes rotas diastereo e enantiosseletivas.<sup>5-22</sup>

### 1.1.1 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

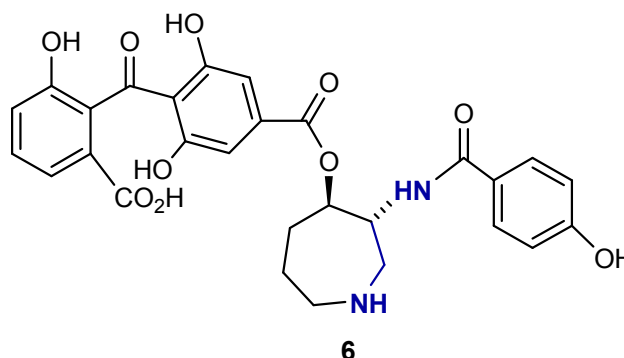
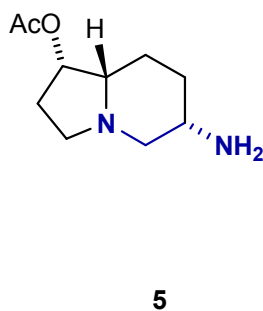
Existe um número bastante grande de produtos naturais, que contém a unidade derivada de diaminas vicinais que apresentam propriedades biológicas interessantes.<sup>23,24</sup> Dentre eles podem-se apresentar como exemplos, a Biotina **1** (ou vitamina H) que é um cofator para as reações catalisadas por carboxilases,<sup>25</sup> o ácido diaminopropanóico **2**, que faz parte da estrutura de um grupo de antibióticos peptídeos tais como derivados edeines e tuberactinomicina.<sup>26,27</sup>



A penicilina **3** e a cefalosporina **4** são potentes antibióticos de ocorrência natural que contém a unidade diamino em suas estruturas.<sup>5,24</sup>

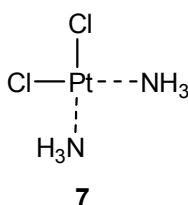


Em outros produtos naturais, um dos átomos de nitrogênio faz parte do sistema heterocíclico, dois exemplos significantes são os alcalóides indolizidina slaframina **5** e o balanol **6**, que apresentam atividade para inibir quinase C, uma proteína envolvida em eventos de transdução de sinais, respondendo a estímulos específicos hormonais, neuronais e de fatores de crescimento.<sup>28,29</sup>

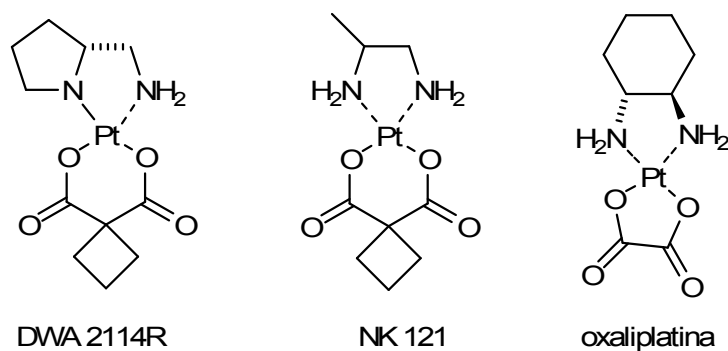


### 1.1.2 APLICAÇÕES NA QUÍMICA MEDICINAL

Em 1989 Michalson e Szmuszkowicz<sup>30</sup> reexaminaram vários agentes medicinais contendo a unidade 1,2-diamina que apresentavam propriedades anti-ritmia, antidepressiva, anti-hipertensiva, antipsicótica, analgésica, ansiolítica, antiparasítica e anticancerígena.<sup>24,31</sup> Dessas, as propriedades antitumorais da cisplatina **7**, cis-diamino dicloro platina II, representa um exemplo bem significante.

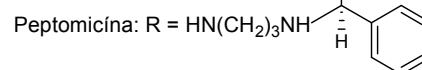
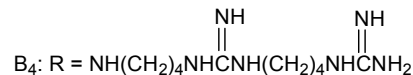
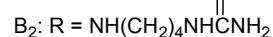
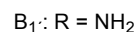
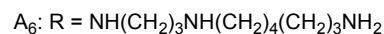
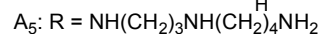
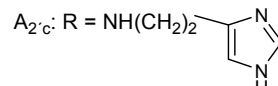
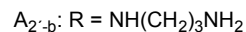
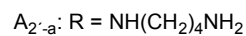
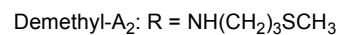
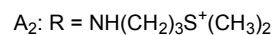
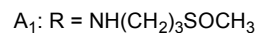
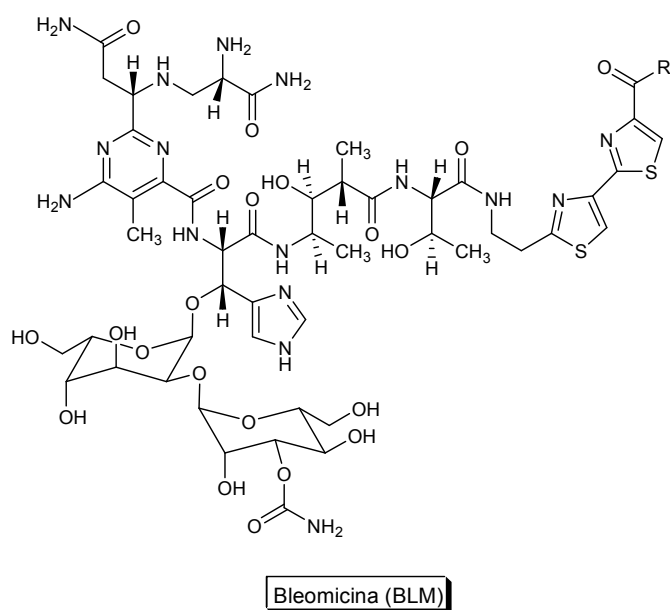


Elas foram estudadas por Rosenberg<sup>32</sup> na década de 60 e seu sucesso na quimioterapia influenciou a síntese de muitos complexos diamino-platina II, com o intuito de selecionar drogas com maior atividade anti-tumoral, baixa toxicidade e também para prevenir a resistência a drogas que certos tumores desenvolvem durante o tratamento.<sup>5,15</sup> Dentre eles, alguns já foram utilizados clinicamente ou estão em estágio avançados de testes.<sup>5,33-34</sup> (**Figura 1**)



**Figura 1:** Estrutura de alguns compostos derivados da 1,2-diamina platina

A Bleomicina (BLM) constitui uma família de antibióticos glicopeptídeos antitumorais, descoberta por Umezawa *et al.*<sup>35</sup> em culturas do *Streptomyces verticillus*. Similar a muitas outras substâncias encontradas na natureza, a BLM é isolada como uma mistura de diversos análogos (11 moléculas), que diferem na parte amino terminal, sendo a BLM A<sub>2</sub> e B<sub>2</sub> as mais abundantes.<sup>36,37</sup> (**Figura 2**)

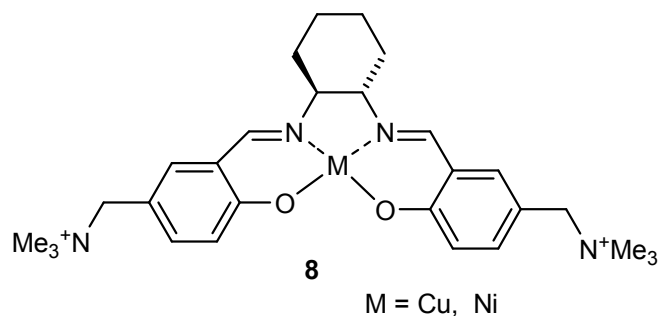


**Figura 2:** Mistura de análogos da BLM que diferem na parte amino terminal

A BLM foi o primeiro agente antitumoral a mostrar especificidade na distribuição e metabolismo tecido/órgão, tendo um efeito terapêutico principal único, no câncer.<sup>38</sup> Associadas com outros quimioterápicos as BLMs são clinicamente utilizadas no tratamento de linfomas de Hodgkin's, carcinomas de pele, cabeça e pescoço, tumores de testículos e ovários.<sup>35,36,39-41</sup> As BLMs apresentam também propriedades antivirais, inibindo a replicação do HIV-1, e em combinação com outros agentes antivirais são utilizadas no tratamento da AIDS.<sup>42,43</sup>

Além do mais, é conhecido que a BLM- $A_2$ DM é acumulada nas células de alguns tumores cancerígenos e o acoplamento do complexo de  $\text{Co}^{\text{III}}$  deste antibiótico com complexos de  $^{\text{III}}\text{In}$  com derivados de EDTA mostraram que estes adutos são uma ferramenta útil para diagnosticar o tamanho e a localização de tumores em pacientes com câncer.<sup>44,45</sup>

Outra propriedade importante relatada na literatura<sup>46-50</sup> das diaminas vicinais é a capacidade de seus complexos metálicos derivados do salicilaldeído, estrutura **8**, ligar-se seletivamente ao DNA, possibilitando a sua clivagem.



Diante desses fatos, muitos estudos estão sendo feitos na tentativa de se desenvolver novos agentes anti-tumorais.

### 1.1.3 USO DAS DIAMINAS VICINAIS EM SÍNTESE ORGÂNICA

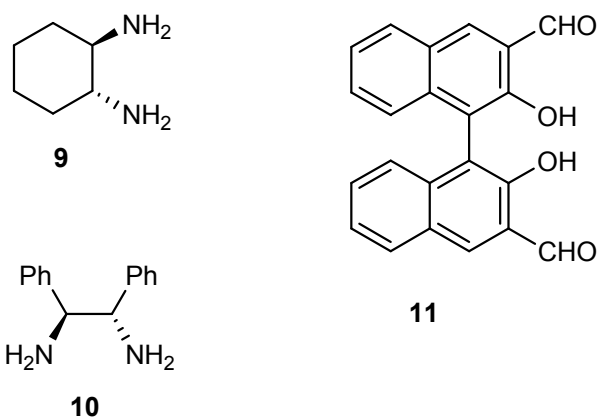
As diaminas vicinais são de grande interesse devido as suas aplicações na síntese assimétrica,<sup>51</sup> estando presentes como intermediários na preparação de compostos heterocíclicos.<sup>5</sup>

Diaminas como o TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina) é utilizado como aditivos na estabilização de reagentes organometálicos e sais inorgânicos e também, na química de criptantes, são interessantes blocos construtores para a preparação de macrociclos contendo nitrogênio, por exemplo, os análogos dos éteres de coroa diaza, além do mais são bastante explorados na química supramolecular.<sup>52-54</sup>

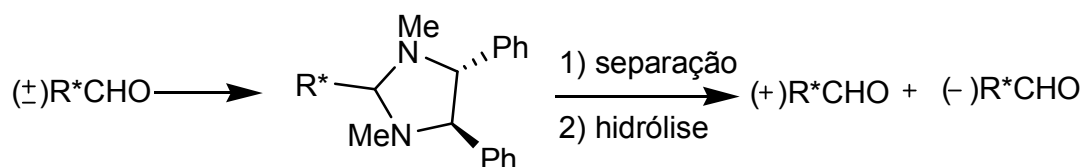
Nestes últimos vinte anos, as diaminas vicinais opticamente ativas e seus derivados têm mostrado ser uma ferramenta muito importante como auxiliares quirais ou ligantes na síntese estereosseletiva.<sup>55,56</sup> Alguns exemplos da aplicação dessas diaminas vicinais serão abordados nos itens 1.1.3.1 e 1.1.3.2.

### 1.1.3.1 Resolução de racematos e determinação do excesso enantiomérico

Diaminas vicinais simétricas são também muito utilizadas na resolução de racematos, como por exemplo os compostos (R,R)-1,2-diaminocicloexano **9** e (R,R)-1,2-difeniletlenodiamina **10** que foram empregados na resolução do binaftol atropisomérico **11**.<sup>52</sup>

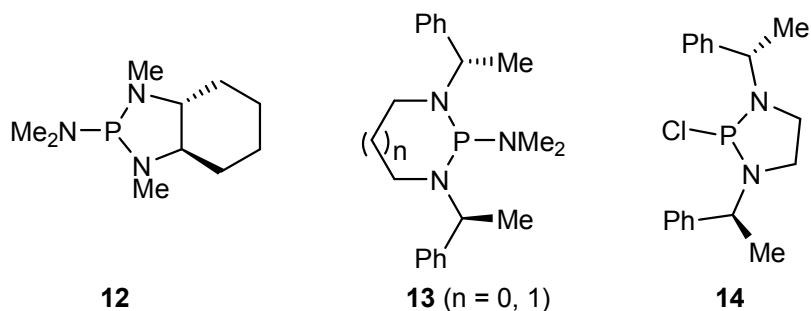


A reação de um aldeído racêmico com a diamina vicinal enantiomericamente pura forma uma mistura de imidazolidinas diastereoisoméricas que podem ser separadas por apresentarem propriedades físicas diferentes. Após a separação, os diastereoisômeros são hidrolisados para obter os aldeídos enantiomericamente puros. Dessa maneira, Mangeney *et al.*<sup>13</sup> empregaram, eficientemente, derivados de diaminas vicinais simétricos opticamente ativos na resolução de aldeídos quirais,<sup>57</sup> como mostrado no esquema 1.



**ESQUEMA 1:** Reação de um aldeído racêmico com a diamina vicinal enantiomericamente pura

Aminais diastereoisoméricos também permitem a determinação da composição enantiomérica de aldeídos e cicloalcanonas quirais, por espectroscopia de RMN ou por técnicas cromatográficas (HPLC ou CG) desenvolvidas por Cuvinot *et al.*<sup>14</sup> Além do mais, esta metodologia foi estendida na determinação da composição enantiomérica de álcoois, tióis e aminas utilizando as diaminas fosforiladas quirais **12**, **13** e **14** por espectroscopia de RMN de <sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F.<sup>58-60</sup>



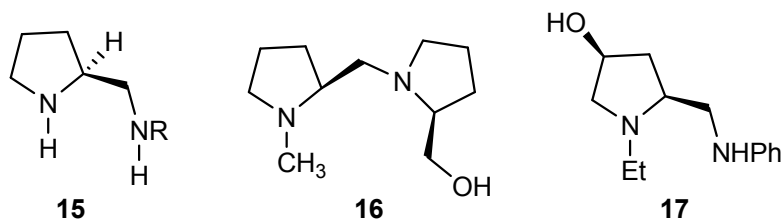
### 1.1.3.2 *Diaminas vicinais e seus derivados como auxiliares quirais ou ligantes quirais*

Nas últimas décadas, houve um desenvolvimento expressivo na área da síntese assimétrica e, em particular, o processo diastereosseletivo se tornou uma ferramenta útil na síntese de uma variedade de compostos opticamente ativos. Esse desenvolvimento foi alcançando devido a um melhor entendimento sobre os fatores estéricos e estereoeletrônicos que controlam uma indução assimétrica intramolecular.<sup>61</sup>

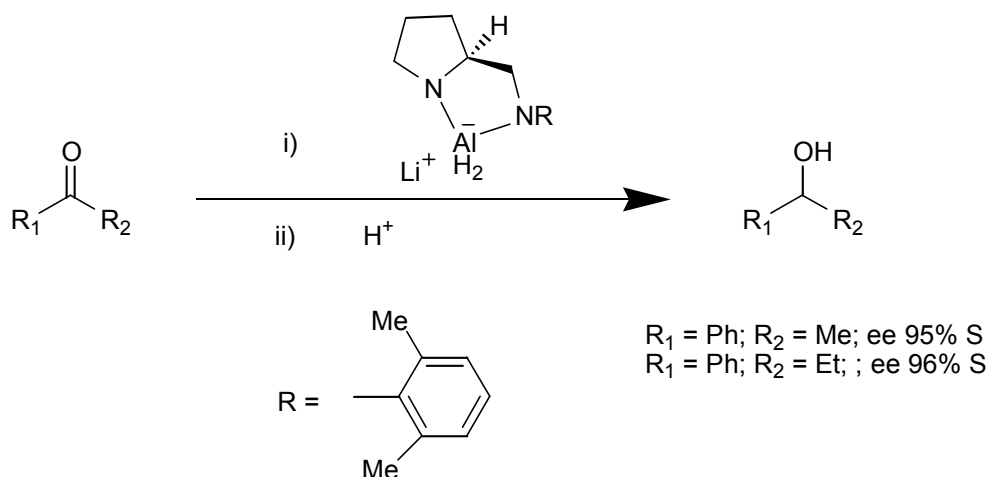
Contrariamente, poucos processos eficientes foram desenvolvidos durante a década de 80 para indução assimétrica intermolecular. Porém, a partir da década de 90, houve um avanço significativo para esse tipo de indução utilizando auxiliares quirais em processos enantiosseletivos.<sup>62-69</sup>

Dentre os auxiliares quirais utilizados, os derivados de diaminas vicinais opticamente puros vêm sendo empregados com sucesso tanto na sua forma livre ou como complexos metálicos em reações estereosseletivas. Os derivados quirais **15**, **16** e **17** são frequentemente utilizados nos processos enantiosseletivos devido

serem preparados a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis, a (S)-prolina e a (L)-hidroxiprolina.<sup>70</sup>



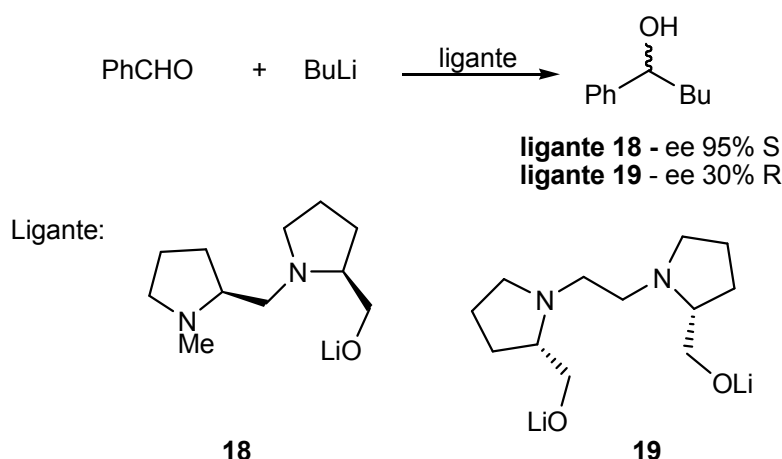
A redução assimétrica de cetonas proquirais utilizando esses derivados é um dos métodos explorados em processos de indução estereosseletiva intermolecular em reações de adição de diferenciação enantiofacial.<sup>70</sup> (Esquema 2)



## ESQUEMA 2: Redução assimétrica de cetonas proquirais

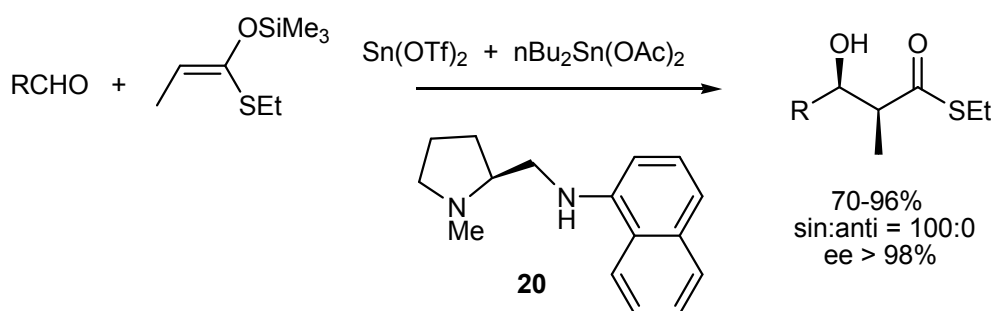
Um outro processo importante para formação de ligação carbono-carbono com concomitante controle estereosseletivo é a reação de adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos.<sup>71</sup> O grande sucesso desse processo está na capacidade destas diaminas de quelar os reagentes organometálicos propiciando dessa forma uma diferenciação enantiofacial da reação de adição à carbonila. As diaminas vicinais **18** e **19** foram utilizadas nas reações de adição de butil lítio ao benzaldeído formando dessa maneira as misturas de álcoois com controle do centro estereogênico, esquema 3.<sup>61</sup>





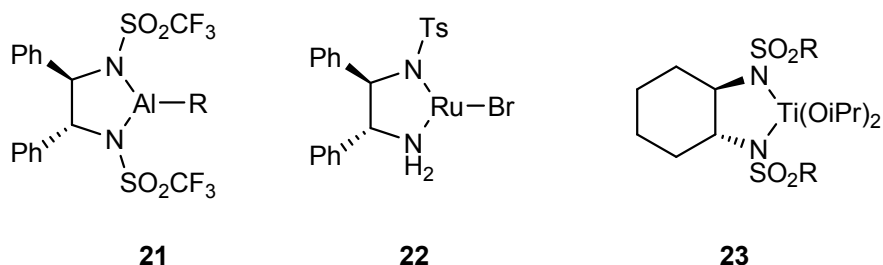
**ESQUEMA 3:** Reação de adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos

Outro método de indução assimétrica muito importante em síntese orgânica foi muito bem documentado por Kobayashi *et al.*<sup>72</sup> sobre reações aldólicas assimétricas de silil enol éteres aquirais com aldeídos aquirais. Elas podem ser executadas com excelente controle estereoquímico pelo uso de triflatos de estanho (II) e diacetato de dibutil estanho na presença da diamina vicinal quiral **20**, formando o produto sin-aldol exclusivamente, esquema 4.

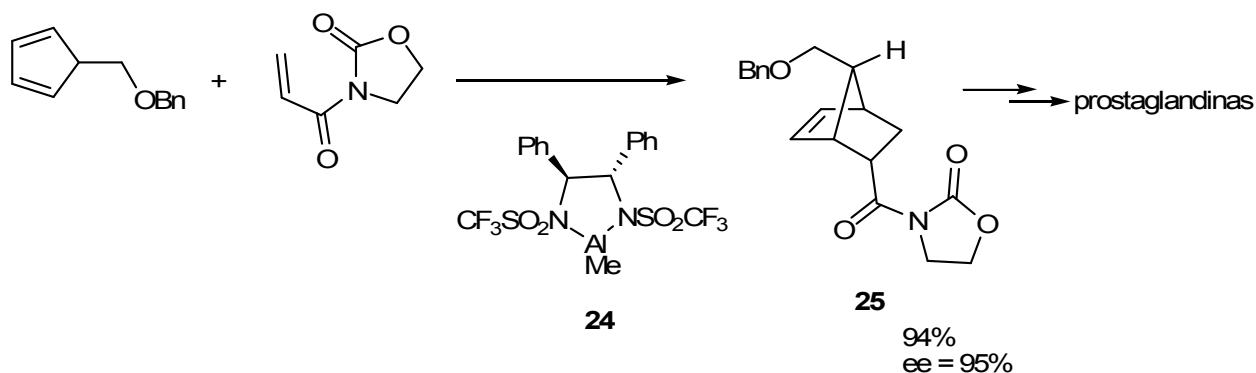


**ESQUEMA 4:** Reação aldólica assimétrica de silil enol éter aquiral com aldeído aquiral

É importante também ressaltar a ampla utilização de ligantes quirais derivados de diaminas vicinais opticamente ativos na síntese assimétrica,<sup>73</sup> como os derivados de ácidos de Lewis **21**, **22** e **23**.<sup>61,74-76</sup>

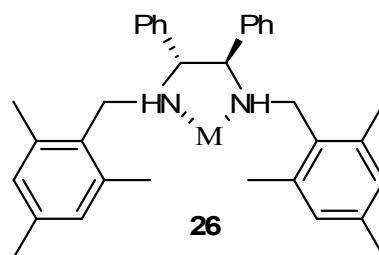


Esses sistemas contendo ácidos de Lewis coordenados com diaminas vicinais foram explorados por Corey<sup>74</sup> como catalisadores, principalmente de boro e alumínio, nas reações de Diels-Alder entre 5-benziloximetil-1,3-ciclopentadieno e acrililoxazolidinona e se mostraram altamente eficientes como indutores enantiosseletivos na formação do produto de cicloadição **25**, que posteriormente foi empregado como intermediário na síntese de prostaglandinas. O esquema 5 ilustra a reação de cicloadição [4 + 2] catalisada pelo complexo de alumínio quiral (*S,S*)-**24** com excelente excesso enantiomérico do produto **25**.

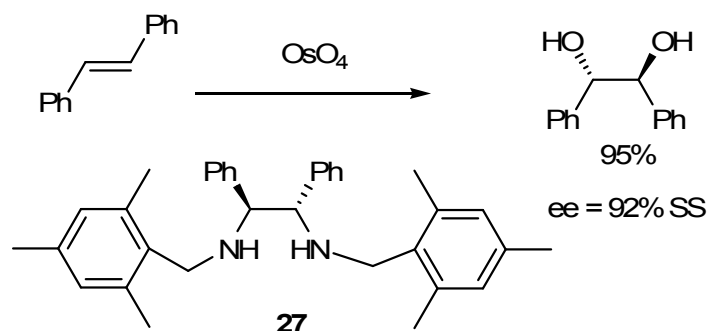


**ESQUEMA 5:** Reação de Diels-Alder entre 5-benziloximetil-1,3-ciclopentadieno e acrililoxazolidinona

Corey<sup>76</sup> e Kim<sup>77</sup> utilizando sistemas como **26** que possuem a capacidade de quelar metais, empregou o (*S,S*)-1,2-difenil-1,2-bis[2,4,6-trimetilbenzilamino] etano

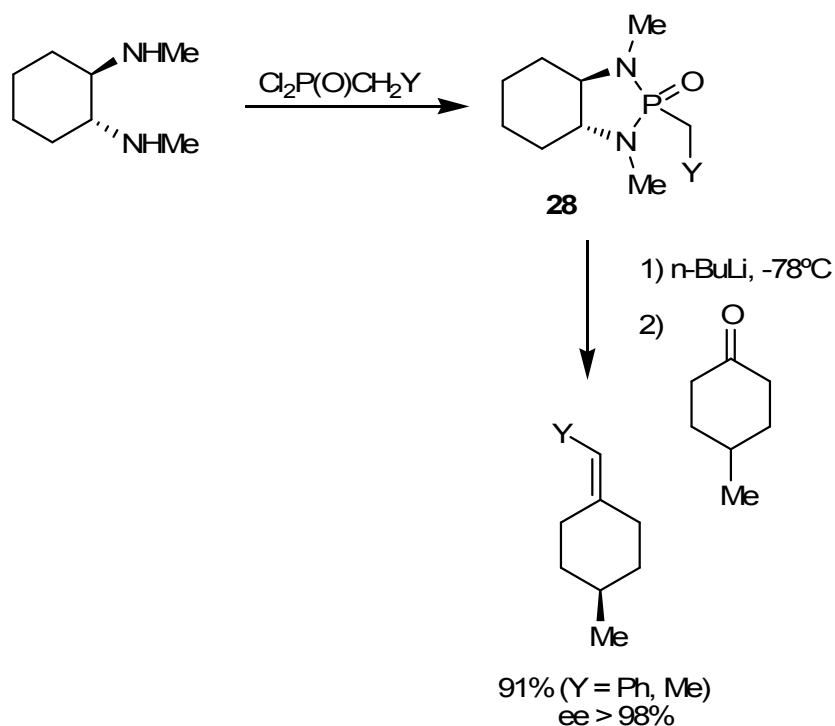


**27**, um composto enantiomericamente puro, nas reações de di-hidroxilação de alcenos com tetróxido de ósmio. Foi observado que a diamina vicinal quiral empregada tem dupla função nestas reações tanto de promover a formação de 1,2-dióis com alta enantiosseletividade quanto de acelerar o processo de oxidação, esquema 6.



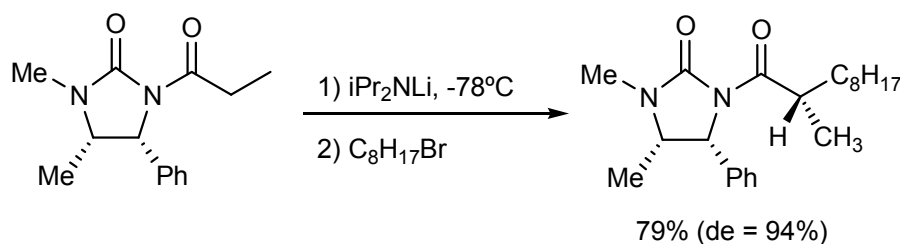
**ESQUEMA 6:** Reação de di-hidroxilação de alcenos com tetróxido de ósmio

De maneira similar, Hanessian *et al.*<sup>78-81</sup> exploraram com sucesso esses sistemas diamínicos vicinais nas reações de olefinação assimétrica, via reação de Wittig, empregando as fosfonamidas bicíclicas opticamente ativas **28**, esquema 7.

**ESQUEMA 7:** Reação de olefinação assimétrica

Finalmente, o uso dessas diaminas na forma de imidazolidinonas como auxiliares quirais são de grande utilidade nas reações de alquilações de enolatos de amidas por fornecerem excessos diastereoisoméricos acima de 90%, esquema 8.<sup>82-</sup>

84

**ESQUEMA 8:** Reação de alquilação de enolatos de amidas

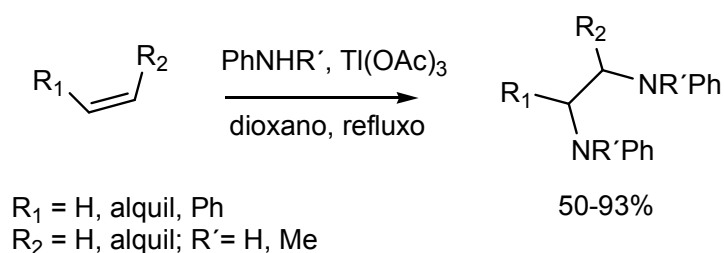
#### 1.1.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE DIAMINAS VICINAIS

O procedimento mais simples utilizado na preparação de diaminas vicinais é a reação de aminólise do correspondente di-haleto vicinal. Entretanto, esse método fornece, principalmente, produtos de eliminação. Isso levou ao desenvolvimento de outros métodos que minimizassem o processo de eliminação tais como: a introdução

direta de dois átomos de nitrogênio a alcenos, a conversão de 1,2-dióis ou 1,2-dihaleto, a alquilação de bisiminas, a redução de  $\alpha$ -amino amidas ou o acoplamento redutivo de iminas dentre outros.<sup>85-127</sup> Embora as diaminas vicinais enantiopuras sejam frequentemente obtidas por resolução, muitos métodos de síntese diastereo e enantiosseletivos desses sistemas estão em franco desenvolvimento. Dessa forma, serão abordados a seguir alguns métodos de preparação estereosseletivas.

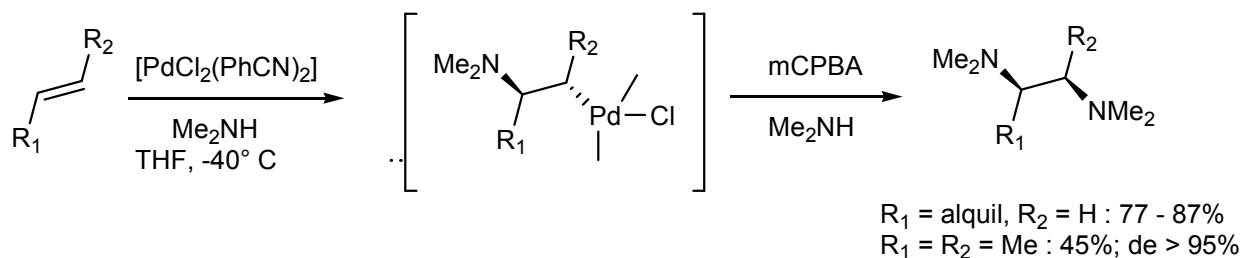
#### 1.1.4.1 *Diaminas vicinais a partir de alcenos*

A preparação de diaminas vicinais aromáticas pode ser efetuada a partir de olefinas na presença de sais de tálio, como apresentado no esquema 9.<sup>128</sup>



**ESQUEMA 9:** Reação de preparação de diaminas vicinais aromáticas a partir de olefinas na presença de sais de tálio

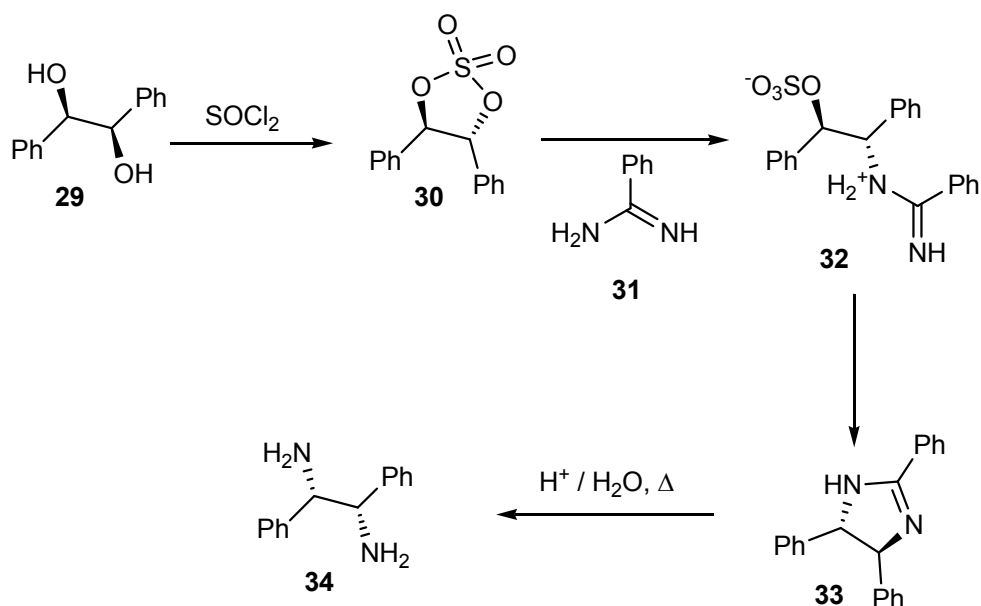
Analogamente, essas também podem ser preparadas, com elevada diastereosseletividade, na presença de compostos de paládio e excesso de aminas secundárias alifáticas, seguida pela oxidação com ácido *m*-cloroperbenzóico, conforme esquema 10.<sup>79</sup>



**ESQUEMA 10:** Reação de preparação de diaminas vicinais na presença de compostos de paládio e excesso de aminas secundárias alifáticas

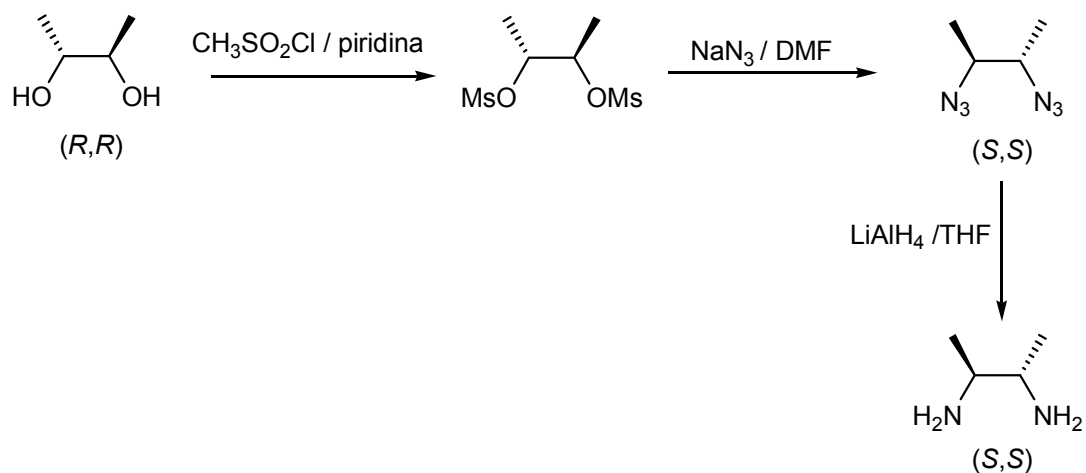
#### 1.1.4.2 *Diaminas vicinais a partir de 1,2-dióis*

Os 1,2-dióis opticamente puros são importantes intermediários em síntese orgânica e suas metodologias de preparação estão bem estabelecidas. Diante disso, Sharpless empregou esses intermediários na preparação de diaminas vicinais opticamente ativas via sulfatos cíclicos que podem ser obtidos a partir de 1,2-dióis na presença de cloreto de tionila. Assim, o 1,2-diol quiral **29** foi convertido no seu derivado cíclico **30** que, por sua vez, é atacado nucleofílicamente pela amidina **31** formando o intermediário **32**. Um segundo ataque nucleofílico intramolecular leva a imidazolina **33** que mediante condições de hidrólise produz a diamina vicinal **34** com configuração absoluta oposta a do 1,2-diol empregado, como representado no esquema 11.<sup>87</sup>



**ESQUEMA 11:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir de 1,2-dióis

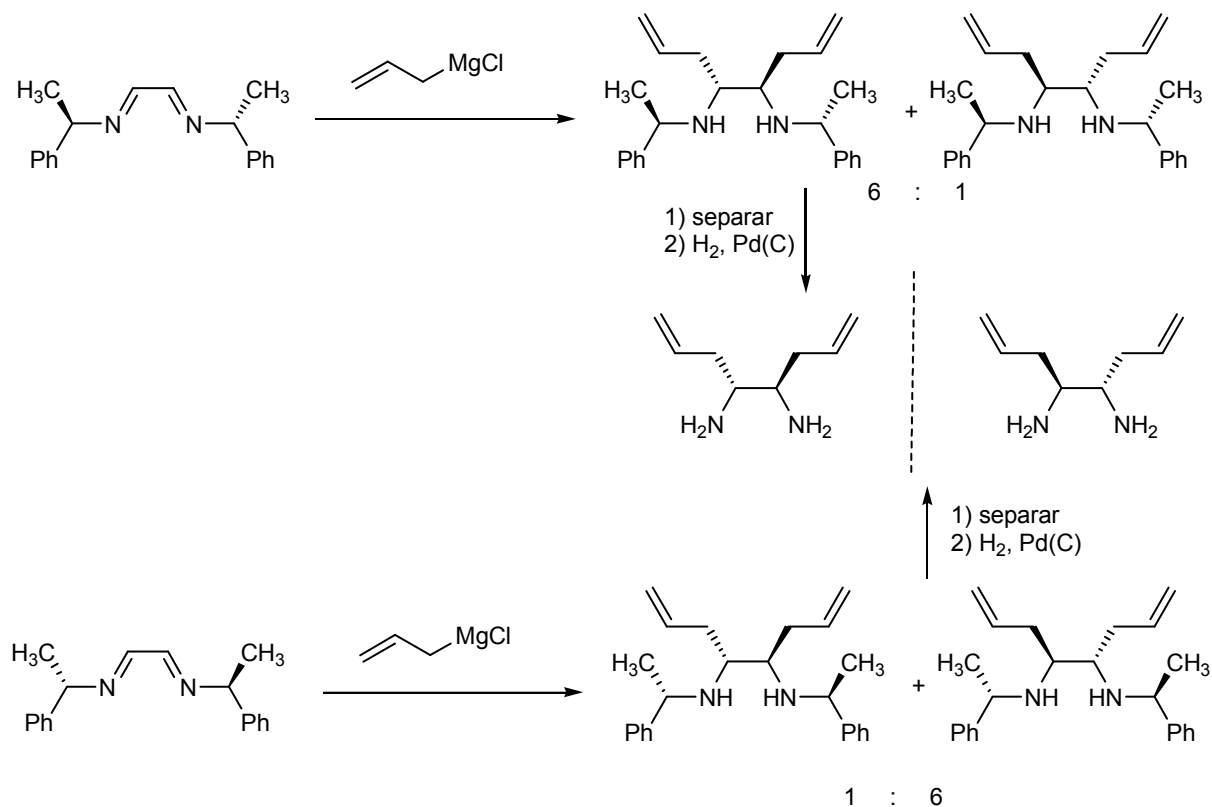
Um método bastante interessante e muito empregado, utiliza bis-mesilatos vicinais enantiopuros em reações de substituição nucleofílica do tipo  $S_N2$  com azidas e como consequência as diazidas vicinais formadas apresentarão configurações absolutas opostas a dos bis-mesilatos utilizados. Essa metodologia diferentemente daquela empregada nas reações de aminólise de di-halotos vicinais, previne a reação de eliminação devido a azida possuir um baixo caráter básico. A diazida vicinal formada é, então, reduzida a correspondente diamina vicinal opticamente pura com retenção de configuração, esquema 12.<sup>88</sup>



**ESQUEMA 12:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir bis-mesilatos vicinais enantiopuros

### 1.1.4.3 Diaminas vicinais a partir da alquilação de bis-iminas

Em 1991 Neumann *et al.*<sup>89</sup> desenvolveu um método conveniente para síntese estereosseletiva de diaminas vicinais funcionalizadas nas formas racêmica ou enantiomericamente pura. Sua metodologia consiste, basicamente, em converter o glicoxal em derivados bis-imínicos utilizando aminas primárias contendo grupos protetores quirais ou não. Esses grupos protetores quirais são responsáveis pela indução assimétrica nas reações de adição nucleofílica de reagentes de Grignard, alílico ou aromático, à bis-imina. A mistura diastereoisomérica das diaminas vicinais formadas é separada e finalmente os enantiômeros são obtidos após a remoção dos grupos protetores, via hidrogenólise, como no esquema 13.

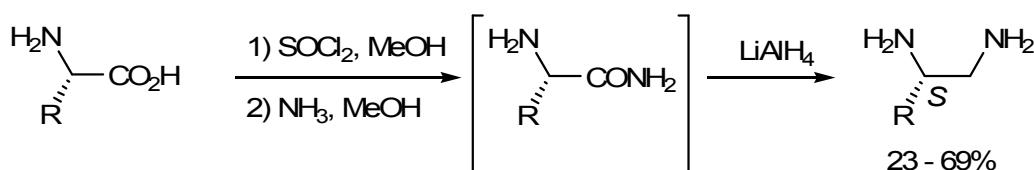


**ESQUEMA 13:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir da alquilação de bis-iminas



#### 1.1.4.4 Diaminas vicinais pela redução de $\alpha$ -amino amida

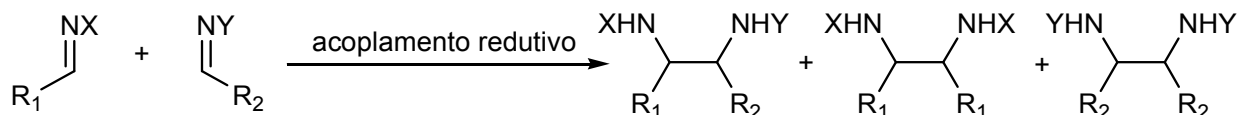
A redução de amidas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos naturais e/ou  $\alpha$ -amino nitrilas é convenientemente utilizada na obtenção de diaminas vicinais monosubstituídas com retenção do centro estereogênico. De maneira geral, a  $\alpha$ -amino amida é preparada pela conversão do  $\alpha$ -aminoácido em seu correspondente metil éster e posterior aminólise, como mostrado no esquema 14.<sup>90</sup>



**ESQUEMA 14:** Reação de preparação de diaminas vicinais pela redução de  $\alpha$ -amino amida

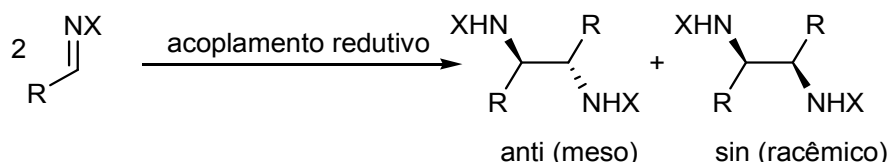
#### 1.1.4.5 Diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de iminas

O acoplamento redutivo de iminas, na presença de metais,<sup>92-100</sup> complexos metálicos,<sup>101,102</sup> induzido por fotoredução ou por eletrólise,<sup>91</sup> é um dos métodos mais utilizados na preparação de diaminas vicinais. Porém, este método é limitado à síntese de diaminas simétricas, uma vez que o acoplamento de diferentes iminas resultaria numa mistura de diaminas,<sup>5</sup> conforme esquema 15.



**ESQUEMA 15:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de diferentes iminas

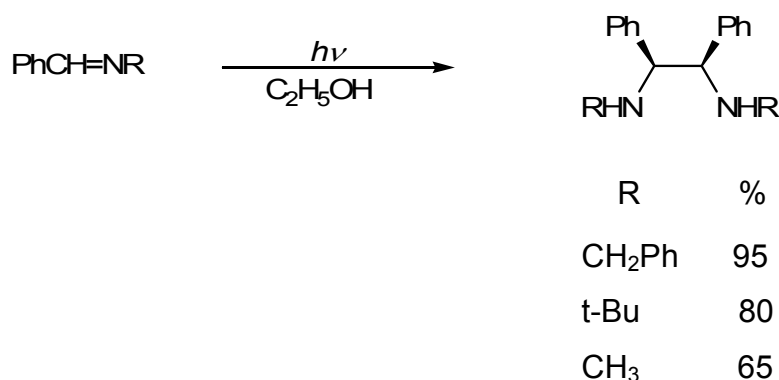
Esse método levaria, como esperado, a uma mistura estereoisomérica de diaminas vicinais simétricas: os diastereoisômeros *anti* e *sin*. As proporções desses diastereoisômeros são dependentes das condições de reações empregadas, esquema 16.



**ESQUEMA 16:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de iminas

Das várias condições utilizadas para o acoplamento redutivo de iminas serão mencionados alguns exemplos mais relevantes da literatura.

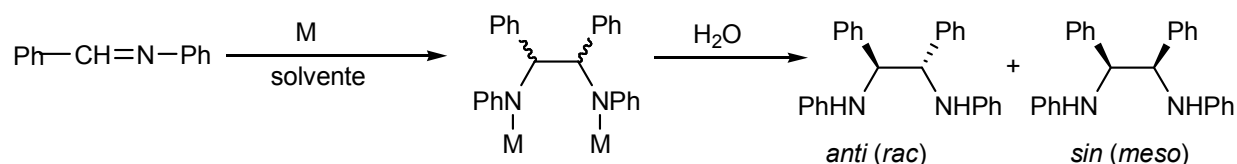
A fotoredução de aril *N*-alquilimina fornece diaminas vicinais em bons rendimentos e com excesso diastereoisomérico em favor do isômero *sin* (*meso*), esquema 17.<sup>91</sup>



**ESQUEMA 17:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir fotoredução de aril *N*-alquilimina

Já, o acoplamento de aldiminas induzido por metais alcalinos em diferentes solventes foi investigado por Smith<sup>95,96</sup> e Eisch<sup>98</sup> que observaram uma baixa seletividade *anti/sin* em solventes pouco polares como éter e benzeno

independentemente do metal utilizado (M = Li, Na e K), tabela 1. Essa seletividade, utilizando Na e K, é bruscamente afetada na presença de solventes mais polares como THF, DME ou dioxano em favor do isômero anti, conforme esquema 18.



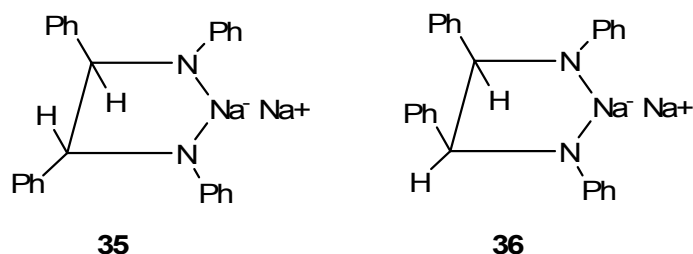
**ESQUEMA 18:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento de aldíminas induzido por metais alcalinos

**Tabela 1:** Efeito dos metais alcalinos em diferentes solventes no acoplamento de aldíminas<sup>95,96,98</sup>

Metal	Solvente	% sin	% anti
Li	Éter	59	41
Na	Éter	46	54
K	Éter	-	-
Li	THF	53	47
Na	THF	7	93
K	THF	0	100
Na	Benzeno	51	49
Na	Dioxano	12	88
Na	DME	4	96

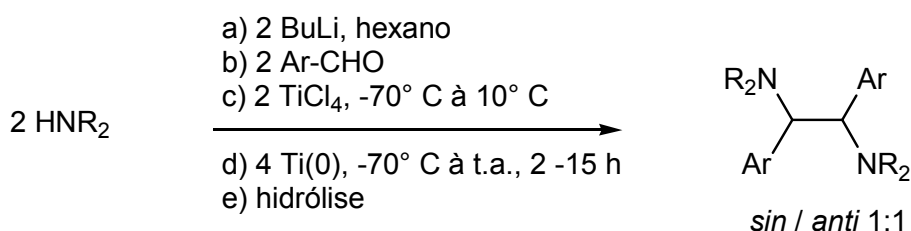
Uma explicação plausível para essa seletividade reside no fato de que esses metais (Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>) além de serem coordenados mais fracamente pelo dianion formado em relação ao Li<sup>+</sup>, propiciam um deslocamento do equilíbrio entre as formas

isoméricas **35** e **36**, via formação reversa do anion-radical seguido de seu reacoplamento, na direção do isômero mais estável **35** (o isômero *anti* é o produto termodinâmico, os grupos fenilas estão em *trans*), em função da capacidade de solvatação desses cátions por solventes polares apróticos.<sup>95</sup>



Dessa forma, outros sistemas foram explorados em reações de acoplamento redutivo de aldiminas, com alta seletividade em favor do isômero *anti*, utilizando metais ou complexos metálicos tais como: Al ou Bi na presença de KOH em metanol<sup>79</sup>, HgCl<sub>2</sub>/Mg/TiCl<sub>4</sub><sup>75</sup> e NbCl<sub>4</sub>(THF)<sub>2</sub><sup>101</sup>.

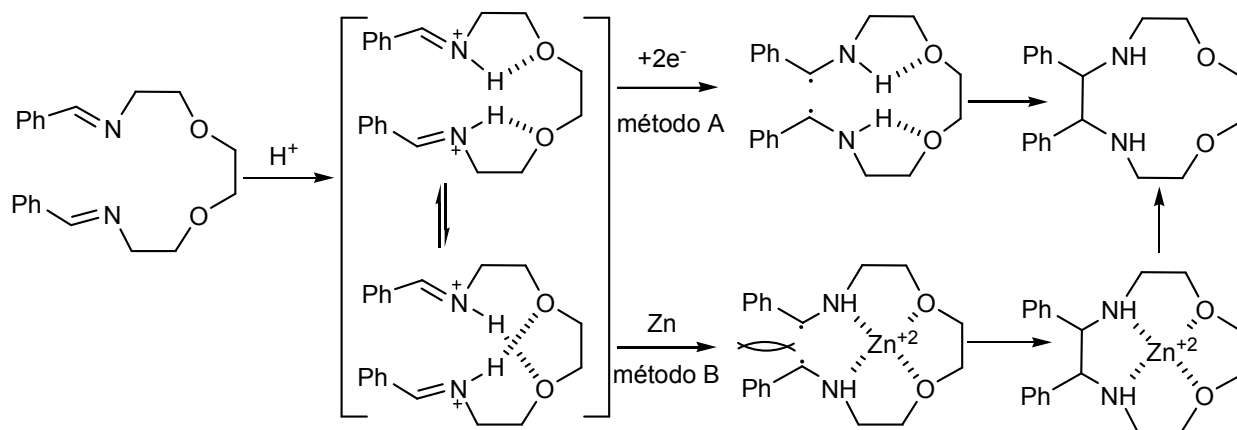
Por outro lado, Seebach *et al.*,<sup>92,93</sup> empregando reagentes de titânio de baixa valência, TiCl<sub>4</sub>/K ou preferencialmente Mg, no acoplamento redutivo de aril *N*-alquiliminios oriundos da condensação de aldeídos aromáticos e aminas secundárias, observou baixa diastereosseletividade nas misturas dos produtos formados, as *N,N,N',N'*-tetraalquil-1,2-diariletilenodiaminas, esquema 19.



**ESQUEMA 19:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo de aril *N*-alquiliminios

Uma extensão desta metodologia de preparação de diaminas vicinais é o acoplamento redutivo intramolecular de diiminias aromáticas na síntese de uma variedade de macrociclos contendo nitrogênio. Esses compostos são de interesse, especialmente, na química de coordenação. Dentre eles, os éteres de coroa 1,4-

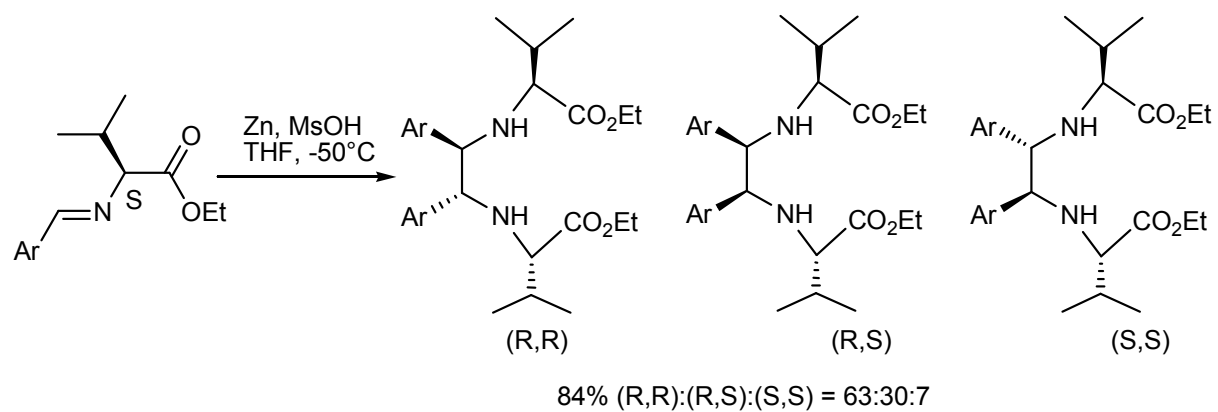
diaza foram sintetizados pelo acoplamento intramolecular de bis(imino éteres) pela eletroredução (método A, baixa seletividade) ou redução promovida por zinco (método B, alta seletividade *anti*) na presença de ácido metanossulfônico. O método B foi o mais eficiente na formação de éter-1,4-diaza-12-coroa devido ao efeito templatado com o  $Zn^{2+}$ , conforme esquema 20.<sup>103,105</sup>



**ESQUEMA 20:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo intramolecular de diiminas aromáticas

Os melhores resultados (90%) foram obtidos quando a redução do sal do diimínio foi efetuada a partir do método B a  $-50^\circ C$  em DMF-THF (1:1). Outros metais como Mg, Sn e Pb, foram também utilizados, porém com baixos rendimentos. A presença de um ácido prótico forte é essencial para promover o acoplamento intramolecular. O ácido trifluoracético é tão efetivo quanto o ácido metanossulfônico e outros ácidos como o ácido acético e ácidos de Lewis ( $AlBr_3$  e  $BF_3 \cdot Et_2O$ ) não são eficientes.<sup>103</sup>

Essa metodologia foi utilizada na obtenção de diaminas vicinais quirais no acoplamento intermolecular do imino éster opticamente ativo, entretanto observou-se uma baixa diastereosseletividade, esquema 21.<sup>104,105</sup>

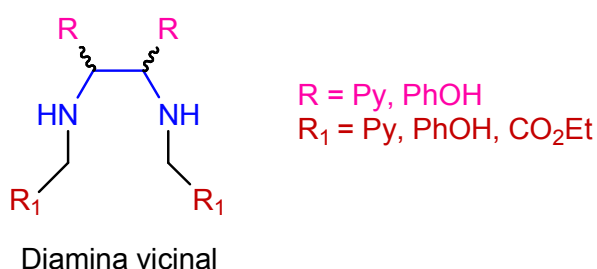


**ESQUEMA 21:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo intermolecular do imino éster opticamente ativo

## 2 OBJETIVOS

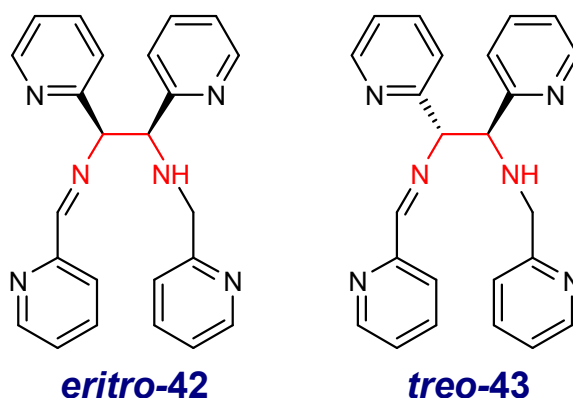
### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma nova metodologia de reações para a preparação de derivados de diaminas vicinais, contendo grupos doadores do tipo fenólicos, piridínicos e carboxílicos, na busca de compostos orgânicos que possam ser utilizados em várias áreas como: catalisadores quirais em síntese assimétrica, na resolução de racematos, na determinação de excesso enantiomérico e também como ligante na química de coordenação de complexos metálicos.



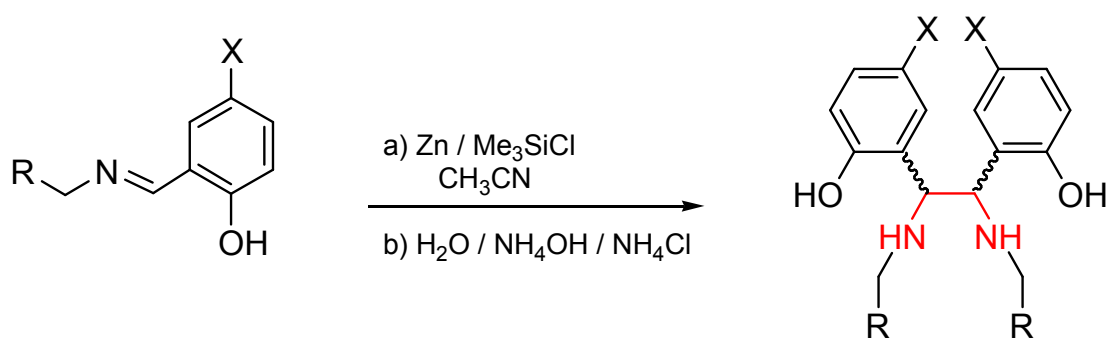
### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudar o mecanismo da reação de formação dos compostos *eritro* e *treo*-1,2-Bis(piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-*N'*-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (**42** e **43**).



## CAPITULO II – OBJETIVOS DA TESE

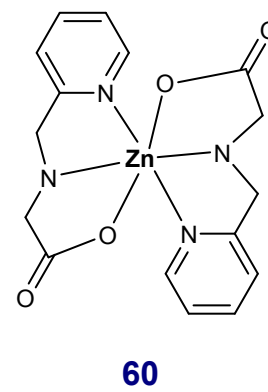
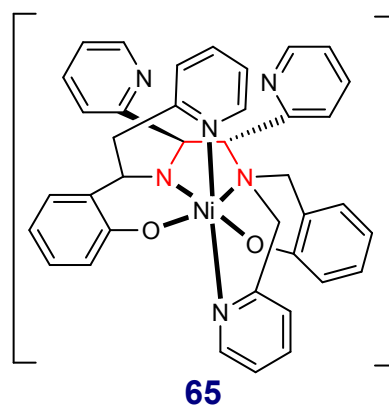
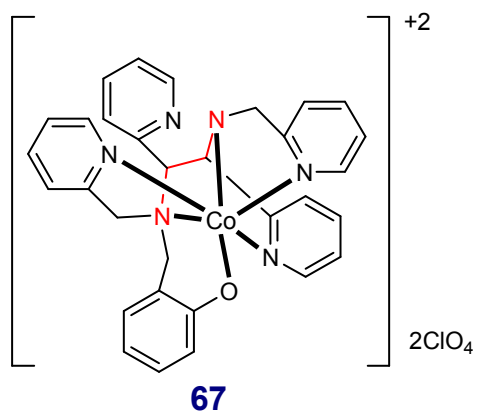
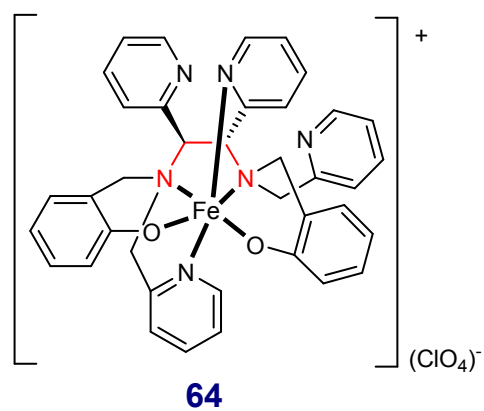
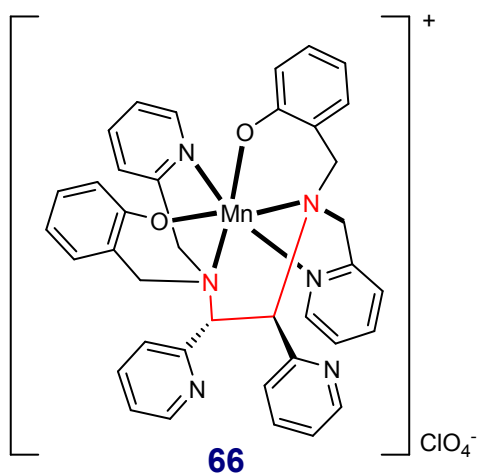
Sintetizar novos derivados de diaminas vicinais a partir do acoplamento redutivo intermolecular de iminas mediado por zinco.



R = Py; CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

X = H; Br

Preparar complexos de Mn(III), Fe(III), Co(III), Ni(II) e Zn(II).





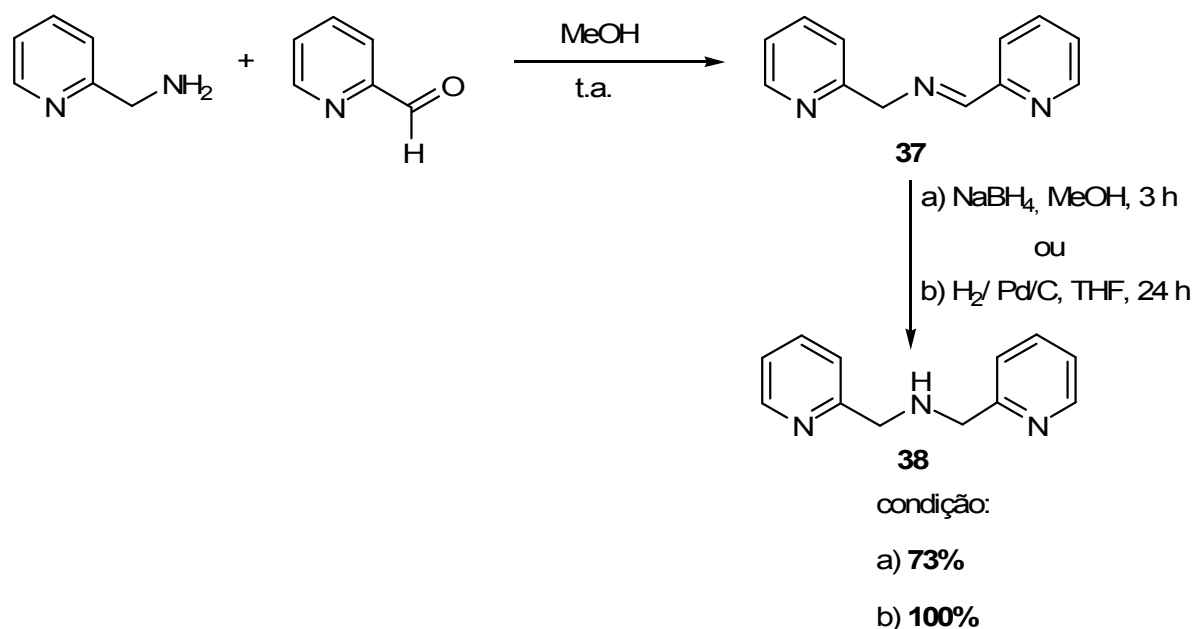
## CAPITULO II – OBJETIVOS DA TESE

Caracterizar os ligantes e compostos de coordenação sintetizados, através de análise elementar, técnicas espectrométricas de infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e difratometria de raios-X.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proposta inicial para o desenvolvimento deste trabalho estava centrada na preparação de derivados de 2-aminometilpiridina como blocos construtores de ligantes polidentados de interesse bioinorgânico. Esses derivados são, geralmente, preparados pela reação de condensação da 2-aminometilpiridina e aldeídos funcionalizados, seguida da redução da imina formada utilizando  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{LiAlH}_4$ . Porém, essas reduções, de maneira geral, exigem muito trabalho para o isolamento do produto e conseqüentemente isso afeta os rendimentos.

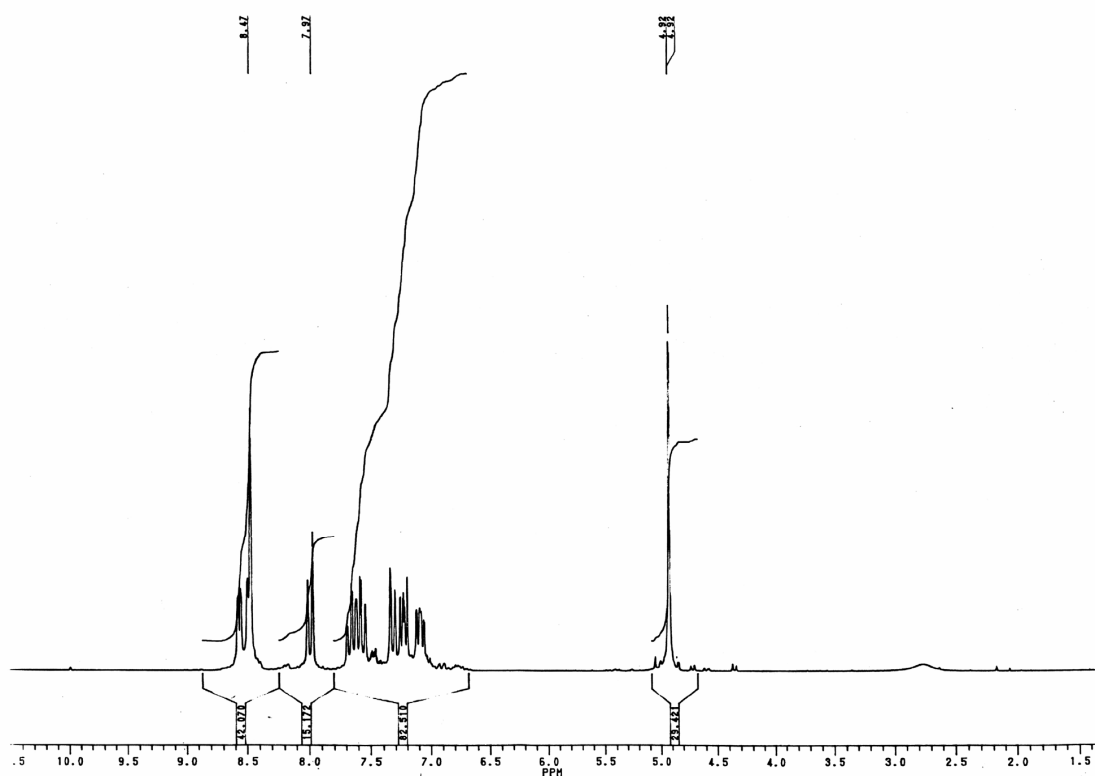
Por esse motivo, decidiu-se modificar a metodologia de preparação desses derivados utilizando a reação de hidrogenação catalítica da imina **E-37** formada *in situ*, por se tratar de um processo catalítico heterogêneo, facilitando sobremaneira o isolamento do produto desejado. Assim, a imina **E-37** foi submetida às condições de redução por hidrogenação catalítica e a correspondente amina **38** foi isolada quantitativamente como um óleo viscoso. O esquema 22 mostra a superioridade da redução catalítica frente à redução utilizando boro hidreto de sódio.<sup>129-131</sup>



**ESQUEMA 22:** Reação de redução da imina **E-37** por hidrogenação catalítica

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

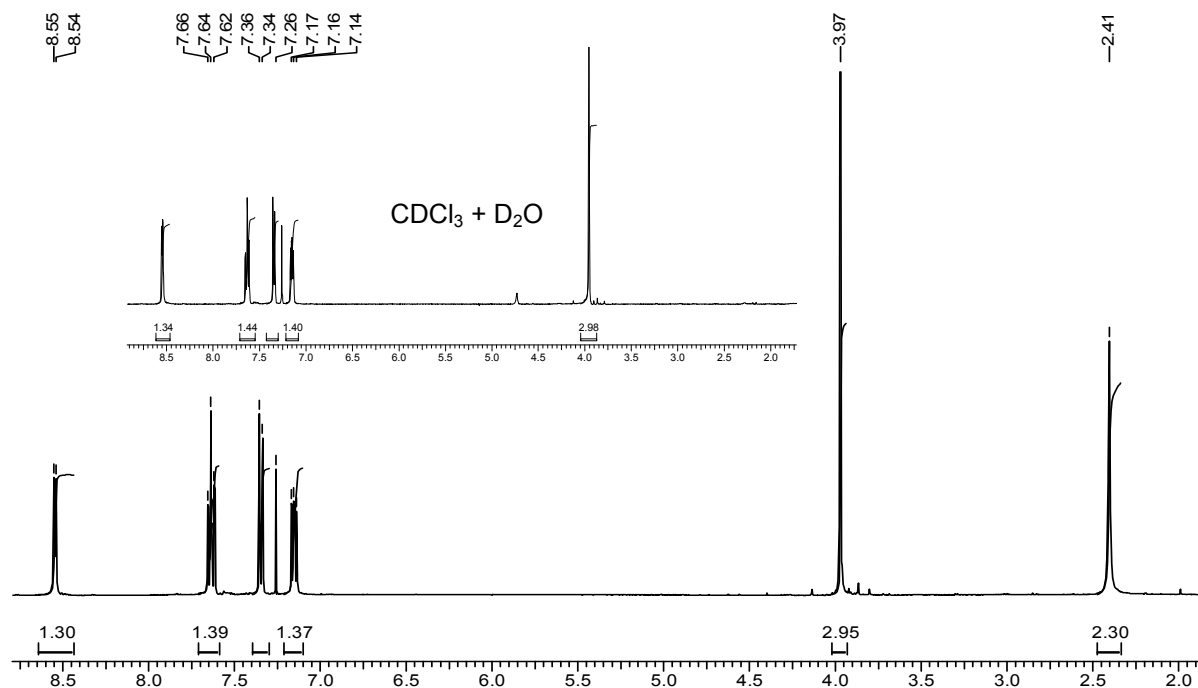
O espectro de RMN  $^1\text{H}$ , **figura 3**, da imina **E-37** apresentou dois singletos em 4,92 e 8,47 ppm referentes aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  e ao hidrogênio CH da imina, respectivamente (**Parte Experimental 5.2.1, Anexo 1**). A geometria **E** da imina **37** foi atribuída baseada no experimento de gNOESY, o qual forneceu uma correlação  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  onde observou-se o acoplamento espacial do hidrogênio imínico ( $\delta_{\text{H}}$  8,47 ppm) com os hidrogênios metilênicos ( $\delta_{\text{H}}$  4,92 ppm). Essa observação está condizente com aquela relatada na literatura<sup>132</sup>, a qual é indicativa para a configuração **E**. Além do mais, pode ser observado dois sinais em 8,47 e 8,48 ppm referentes ao equilíbrio de seus dois confômeros e sendo um deles (8,47 ppm) a conformação preferida em solução. Isso foi muito bem abordado no trabalho desenvolvido por Orrell e seu grupo<sup>132</sup>, que sugerem que o confômero preferencial possui provavelmente uma relação *trans/trans* entre os três átomos de nitrogênio (vide conformação em **E-37**, esquema 22).



**Figura 3:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (**E**)-(Piridin-2-il)-*N*-((piridin-2-il)metileno)metanamina (**37**)

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por outro lado, a amina **38** mostra no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , **figura 4**, um singlete em 2,40 ppm referente ao grupo N-H da amina secundária (desaparece na presença de  $\text{D}_2\text{O}$ ) e outro singlete em 3,97 ppm correspondente aos 4 hidrogênios metilênicos ( $\text{CH}_2$ ) (**Parte Experimental 5.2.2, Anexo 1**).

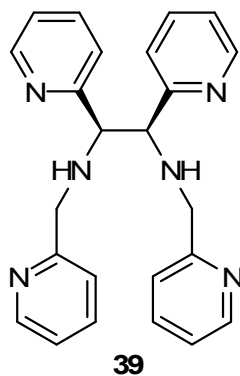


**Figura 4:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Bis((piridin-2-il)metil)amina (**38**)

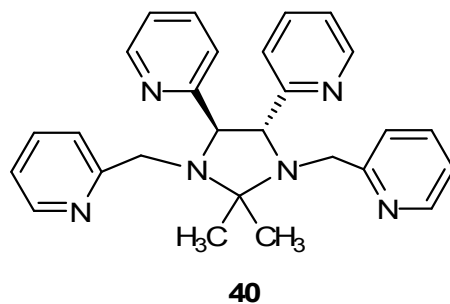
Devido o grande interesse na utilização da amina **38**, como bloco construtor de ligantes, buscou-se otimizar o tempo de reação de hidrogenação catalítica da imina **E-37**. É conhecido que essas reações são aceleradas pela adição de ácidos fracos e sendo assim, foi adicionado ácido acético na solução da imina gerada *in situ*. Após 2 horas, a mistura reacional foi reduzida sob as mesmas condições (esquema 22). Porém, o produto bruto isolado apresentou-se na forma sólida diferentemente do produto esperado o qual é um óleo viscoso.<sup>133</sup> Esse fato conduziu a uma série de análises espectrométricas e surpreendentemente não correspondiam àquelas do produto esperado. Uma análise mais detalhada desses dados indicou tratar-se de uma estrutura dimérica da amina **38** que estariam interligadas pelos seus carbonos metilênicos vicinais aos grupos amínicos. Após inúmeras tentativas de recristalização desse produto, a acetona foi o solvente mais apropriado na obtenção de um monocristal adequado para análise de difração de raios-X que

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

corroborou com a estrutura proposta, a diamina **39**.<sup>133</sup> Essa diamina apresentou um ponto de fusão de 135-136°C.

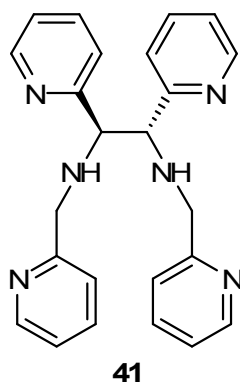


A segunda fração da cristalização obtida da água-mãe foi coletada e análise de seu ponto de fusão (175-176°C) indicou se tratar de outro produto. Este foi submetido à análise de raios-X e revelou se tratar do derivado imidazolidínico **40** proveniente da reação da acetona com outro diastereoisômero da diamina vicinal formada no processo de hidrogenação catalítica.<sup>133</sup>



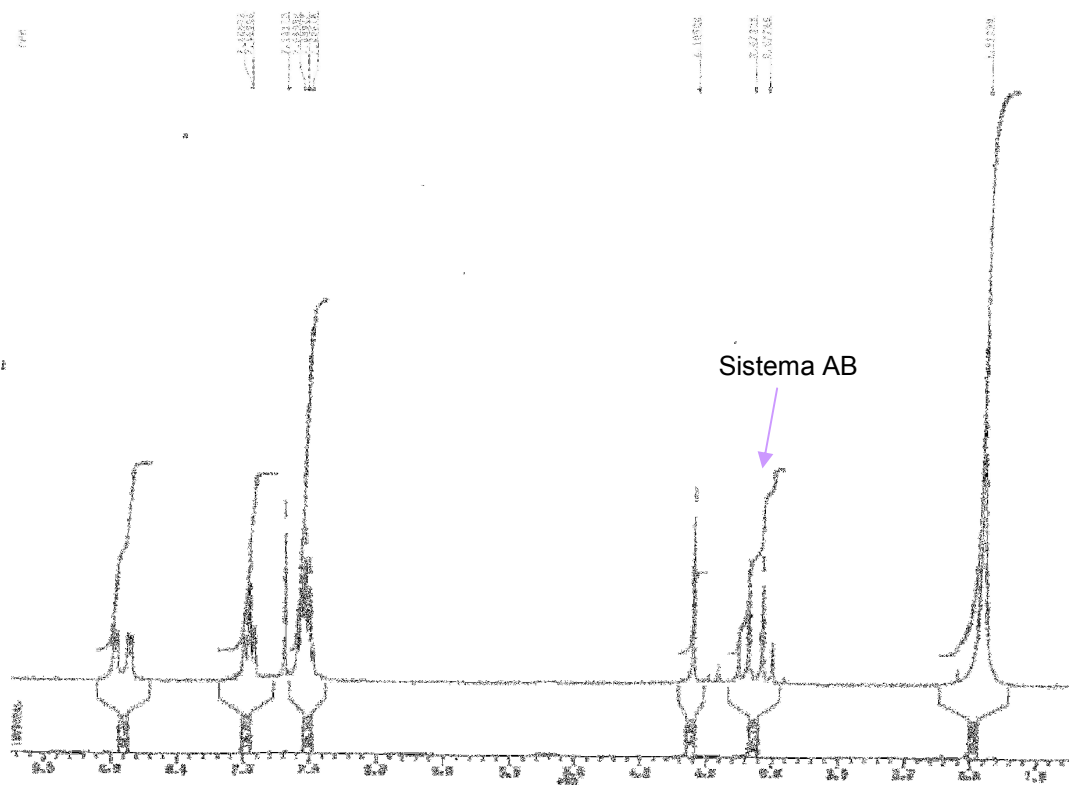
O amina **40**, por sua vez, foi convertido na diamina vicinal **41** via hidrólise ácida.<sup>133</sup>

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

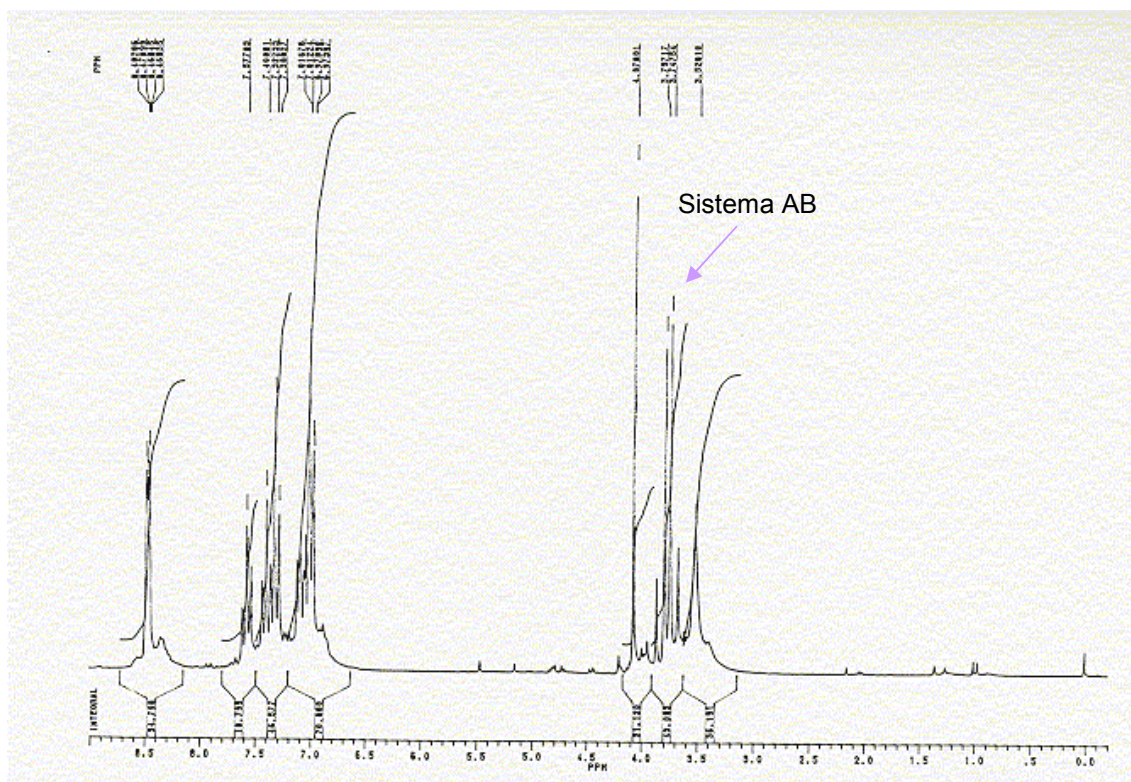


Assim, a quantificação dessas diaminas vicinais isoladas indicou certa preferência na formação do isômero *meso-39* (de=50%)<sup>133</sup> demonstrando existir uma indução estereosseletiva no processo utilizado. Diante desses resultados, esta metodologia propicia de maneira relevante um acesso à síntese de diaminas vicinais. Este é o primeiro exemplo de “acoplamento redutivo” sob estas condições, as quais são completamente diferentes daquelas extensivamente utilizadas no acoplamento redutivo de iminas promovidas por eletroredução<sup>91</sup> ou por metais.<sup>92-100</sup>

Esta anormalidade, encontrada na reação de aminação redutiva catalisada por paládio na preparação de diaminas vicinais, conduziu a uma investigação detalhada do processo. Assim, decidiu-se investigar um mecanismo plausível para a formação dessas diaminas vicinais, *meso-39* e *rac-41*. Em uma das reações de preparação da imina *E-37* observou-se no seu espectro de RMN <sup>1</sup>H o aparecimento de sinais de baixa intensidade na região de 3,90 a 4,90 ppm que eram similares aqueles observados nas diaminas vicinais **39** e **41**. O espectro de RMN <sup>1</sup>H das diaminas vicinais, **39** e **41**, ilustram essas características (sistema AB) na região mencionada (**figuras 5 e 6**).



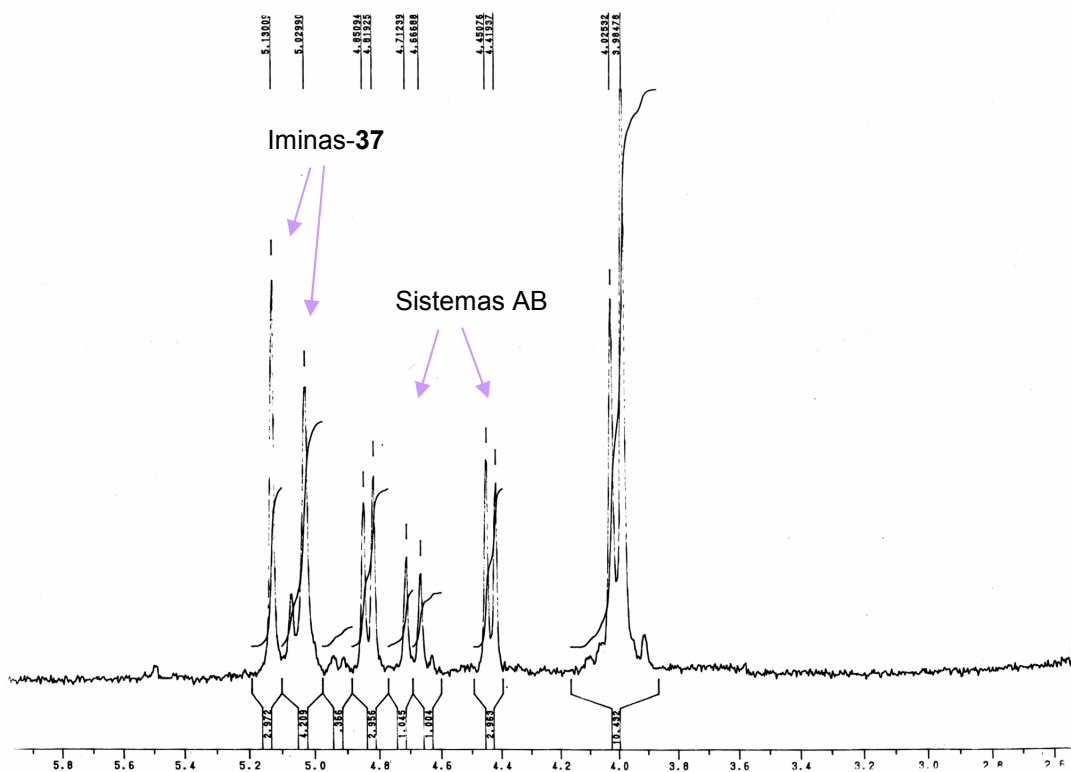
**Figura 5:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *meso*-1,2-Bis(2-piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (**39**)



**Figura 6:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *rac*-1,2-Bis(2-piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (**41**)

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como essas reações eram efetuadas a temperatura ambiente, optou-se por realizá-las em diferentes temperaturas, numa faixa de  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $0^{\circ}\text{C}$ , e observou-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  apenas os sinais referentes à imina **E-37**. Sendo assim, a imina **E-37** foi submetida ao aquecimento em diferentes temperaturas e constatou-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região de 3,90 a 4,90 ppm um aumento na intensidade desses sinais, **figura 7**.

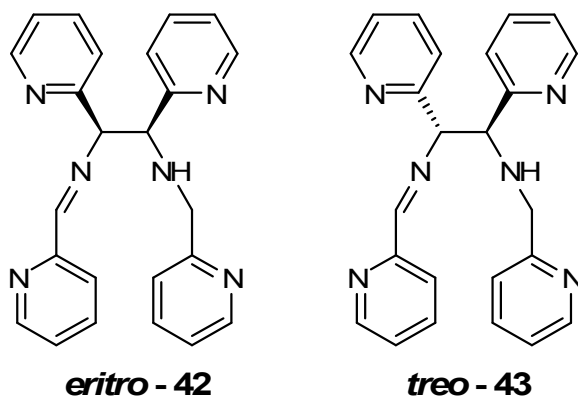


**Figura 7:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ampliado na região 3,00 a 5,20 da mistura **E** e **Z-37**, **eritro-42** e **treo-43**

As estruturas **eritro-42** e **treo-43** foram sugeridas em função do mesmo padrão de sinais de RMN  $^1\text{H}$  (sistemas AB) observados para as diaminas vicinais, **39** e **41**, obtidas a partir da redução catalítica da mistura reacional.



### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO



As composições percentuais do ***eritro-42*** e ***treo-43*** na mistura reacional, apresentadas na tabela 2, foram estimadas em função das áreas dos sinais, em 5,02 e 5,13 ppm, referentes aos deslocamentos químicos dos hidrogênios aza-alílicos das iminas ***E*** e ***Z-37***, respectivamente (**figura 7**). A formação do isômero ***Z-37*** na mistura reacional provavelmente origina-se da reação retro ene imino proveniente das diaminas ***eritro-42*** e ***treo-43*** e não pela isomerização da ***E-37***. Isso se deve ao fato do isômero ***Z-37*** estar presente em ambas as condições utilizadas, aquecimento e catálise ácida. Pode-se observar que a composição da mistura reacional não se altera após um determinado tempo nas diferentes temperaturas utilizadas, indicando que o equilíbrio químico foi atingido.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Tabela 2:** Efeito de temperatura em função do tempo na composição percentual da reação da imina *E-37*<sup>a</sup>

Temperatura (°C)	Tempo (h)	Diamina vicinal (%) <sup>b</sup>		Imina (%) <sup>b</sup>	
		<i>eritro-42</i>	<i>treo-43</i>	<i>E-37</i>	<i>Z-37</i>
60	4	31	20	34	15
	6	33	23	27	17
	8	35	25	24	16
	10	40	20	21	19
	24	40	25	14	21
90	4	39	26	15	20
	6	40	26	14	20
	8	40	26	14	20
	10	41	25	14	20
100	1	37	25	20	18
	2	40	27	14	19
	3	43	24	13	20
	4	40	25	21	14
	7	43	23	14	20
	10	43	23	14	20

CONDIÇÕES: a) ausência de solvente; b) estimado por RMN <sup>1</sup>H.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Posteriormente, investigou-se a influência de solventes com pontos de ebulição acima de 100°C na reação da imina **E-37** e nas condições de refluxo observou-se que a composição da mistura reacional é semelhante, porém necessita de um tempo maior de reação para atingir o equilíbrio. Esses resultados mostram claramente que quando o equilíbrio é atingido, a composição da mistura **eritro-42** e **treo-43** é de aproximadamente 65%, como mostrado na tabela 3.

**Tabela 3:** Efeito do solvente na composição percentual da reação da imina **E-37**

Solvente	tempo (h)	Diamina vicinal (%) <sup>a</sup>		Imina (%) <sup>a</sup>	
		<i>eritro-42</i>	<i>treo-43</i>	<b>E-37</b>	<b>Z-37</b>
Tolueno	2	11	7	71	11
	4	15	9	66	10
	6	15	8	66	11
	10	50	11	14	25
	12	58	3	10	29
	24	57	9	3	31
Xileno	1	10	5	45	40
	2	18	10	64	8
	3	20	10	58	12
	4	30	14	42	14
	5	32	12	40	16
	6	32	10	44	14
	12	51	15	14	20

CONDIÇÕES: a) estimado por RMN <sup>1</sup>H.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da mesma forma, investigou-se o papel do ácido na reação, pois, como relatado anteriormente, a imina **E-37** permanecia por 2 horas em THF na presença de ácido acético antes de submetê-la a hidrogenação catalítica. Podendo então, estar ocorrendo a formação da mistura das diaminas **eritro-42** e **treo-43** antes da redução e assim, o ácido acético estaria induzindo esta reação. A tabela 4 mostra que a composição dos produtos no equilíbrio atinge um valor máximo em 2 horas e logo depois ocorre um decréscimo reestabelecendo o equilíbrio após 4 dias.

A melhor condição encontrada para essa reação foi utilizando uma relação de ácido acético:imina (1,8:1,0).<sup>133</sup> Outros ácidos como HCl e BF<sub>3</sub> também foram estudados em várias concentrações porém mostraram-se bem menos eficientes que o ácido acético.<sup>133</sup>

**Tabela 4:** Efeito do ácido em função do tempo na reação da imina **E-37**<sup>a, b</sup>

Ácido	Tempo (h)	Diamina vicinal (%) <sup>d</sup>		Imina (%) <sup>d</sup>	
		<i>eritro-42</i>	<i>treo-43</i>	<i>E-37</i>	<i>Z-37</i>
CH <sub>3</sub> COOH <sup>c</sup>	2	38	28	21	16
	4	18	17	56	9
	6	25	24	38	13
	8	27	25	31	17
	24	31	30	22	17
	96	38	28	21	16

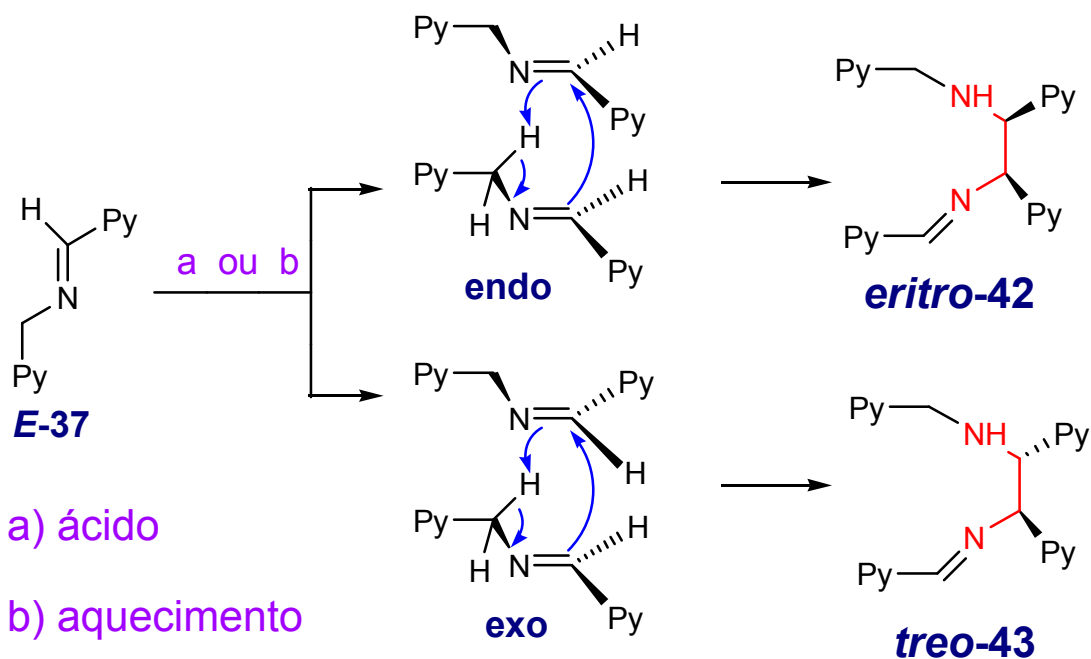
CONDIÇÃO: a) temperatura ambiente; b) em solução de THF; c) 105mmol CH<sub>3</sub>COOH; d) estimado por RMN <sup>1</sup>H.

Embora nessas condições, ácido acético:imina (1,8:1,0), a composição da mistura **eritro-42** e **treo-43** no equilíbrio ser de aproximadamente 65%, um rendimento de 92% foi obtido para as diaminas vicinais **meso-39** e **rac-41**, após a

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

hidrogenação catalítica. Esses resultados, evidenciam que o processo de redução das diaminas vicinais **eritro-42** e **treo-43** é mais rápido que a redução das iminas **E** e **Z-37** e sendo assim o equilíbrio é deslocado no consumo das iminas **E** e **Z-37** para a formação das diaminas vicinais **eritro-42** e **treo-43**.

Essas evidências obtidas na preparação das diaminas vicinais **39** e **41** mostraram claramente que um processo pericíclico do tipo ene imino está ocorrendo na formação de seus precursores **eritro-42** e **treo-43**. É sabido que as reações ene são processos permitidos por simetria de orbitais e podem ocorrer termicamente por uma interação suprafacial entre o HOMO do eno e o LUMO do enófilo e nessa situação a aproximação entre eles podem ocorrer de uma maneira *endo* ou *exo* (esquema 23). Desde que a reação ene envolve uma energia de ativação mais alta que a sua correspondente reação de Diels-Alder, temperaturas mais elevadas são necessárias para promovê-la.<sup>134,135</sup> Por outro lado, a utilização da catálise ácida<sup>135</sup> no processo pericíclico ene proporciona o uso de condições mais brandas e também num aumento na velocidade da reação. Como mencionado anteriormente, estas condições, temperatura e catálise ácida, foram empregadas na reação da imina **37** e observou-se que houve um aumento considerável na velocidade de formação dos precursores **eritro-42** e **treo-43** (comparar tabelas 2, 3 e 4), indicando tratar-se de um processo pericíclico ene imino intermolecular. Dessa forma, um mecanismo plausível para a formação dos diastereoisômeros **42** e **43** é mostrado no esquema 23.

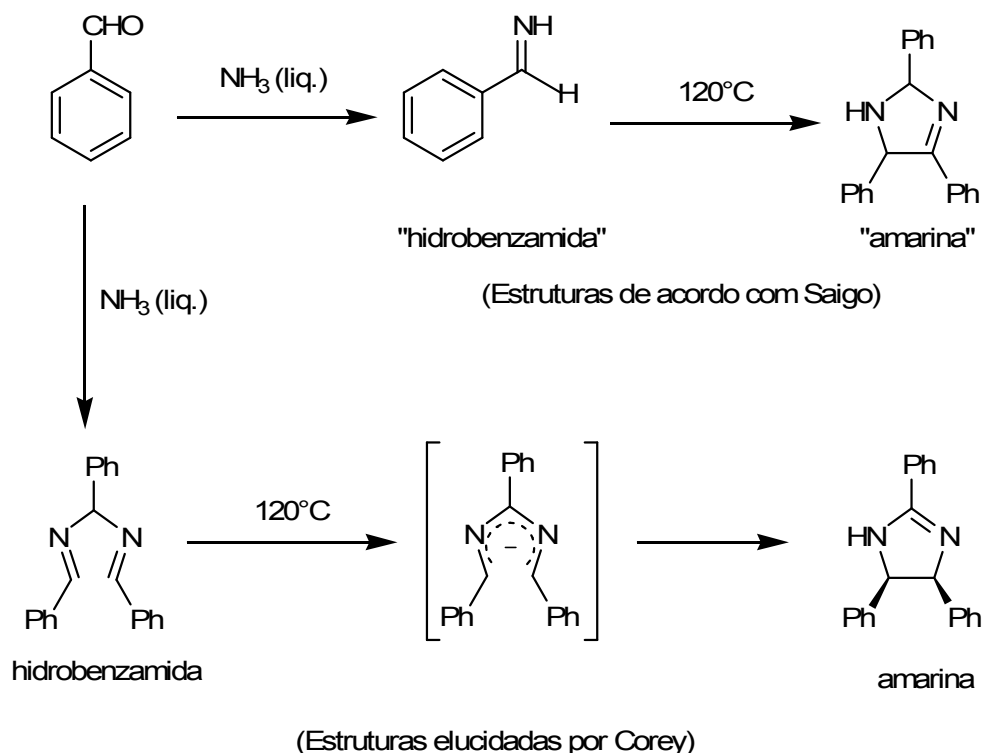


**ESQUEMA 23:** Processo ene imino intermolecular a partir da imina **E-37** na formação das diaminas vicinais **eritro-42** e **treo-43**

As reações ene imino intramoleculares são bem conhecidas, sendo as mais utilizadas em síntese orgânica, por ocorrerem com maior facilidade devido serem favorecidas entropicamente. Já as reações ene imino intermoleculares são relativamente raras e não foram exploradas a respeito de suas potencialidades em síntese. As reações ene imino intermoleculares mais conhecidas utilizam a imina como enófilo e um alceno (substituído por um grupo alquila; CH<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub>) como um eno.<sup>134,135</sup> Porém, em nosso caso trata-se de uma reação ene imino intermolecular entre duas moléculas da imina **E-37**; uma atuando como enófilo e a outra como eno. Não existe nenhuma menção na literatura para esse tipo de reação ene imino intermolecular, sendo esse o primeiro exemplo. Um caso bem similar envolvendo o acoplamento de iminas na formação de diaminas vicinais, a partir do aquecimento da imina formada pela reação do benzaldeído com amônia líquida, foi relatado por Saigo.<sup>136</sup> Ele equivocadamente propôs as estruturas da “hidrobenzamida” e da “amarina” como intermediários da reação. Mais tarde, Corey<sup>137</sup> utilizando o mesmo procedimento de Saigo na síntese do 1,2-difenil-1,2-diaminoetano na sua forma enantiomericamente pura, além de elucidar as estruturas da hidrobenzamida e amarina, por difração de raios-X, sugeriu que a formação estereoespecífica da

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

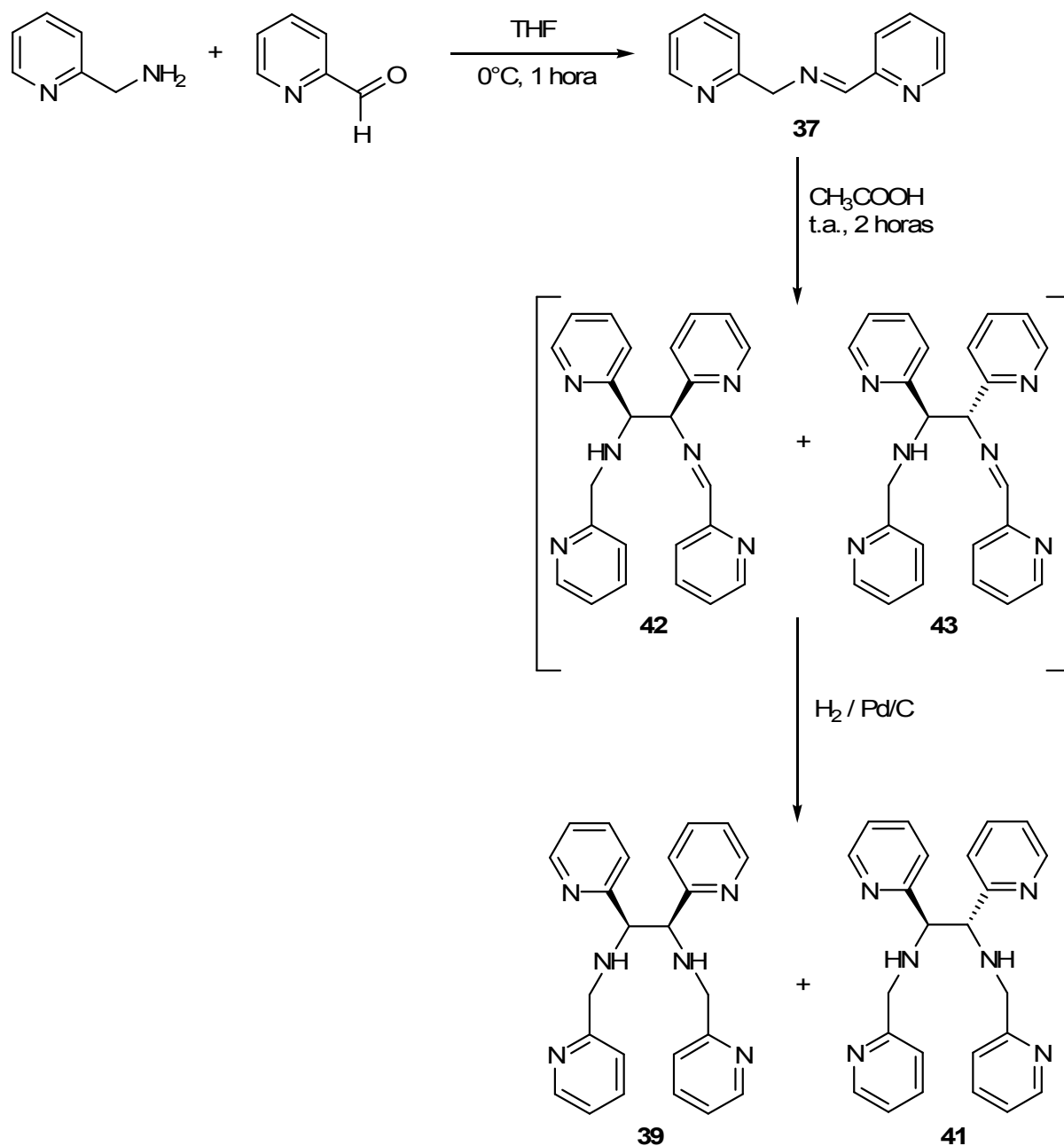
amarina (relação estereoquímica *cis* entre as duas fenilas) era proveniente de um processo eletrocíclico, disrotatório, envolvendo o ânion diazapentadienila como intermediário, conforme esquema 24.



**ESQUEMA 24:** Reação de preparação de diaminas vicinais a partir do benzaldeído com amônia líquida

Diante desses resultados, a reação de formação das diaminas vicinais **39** e **41** a partir da imina **E-37** ocorre em duas etapas: uma reação ene imino intermolecular, catalisada por ácido, levando aos intermediários *eritro-42* e *treo-43* (**Parte Experimental 5.2.3, Anexo 1**) que posteriormente são reduzidos sob condições de hidrogenação catalítica, esquema 25.

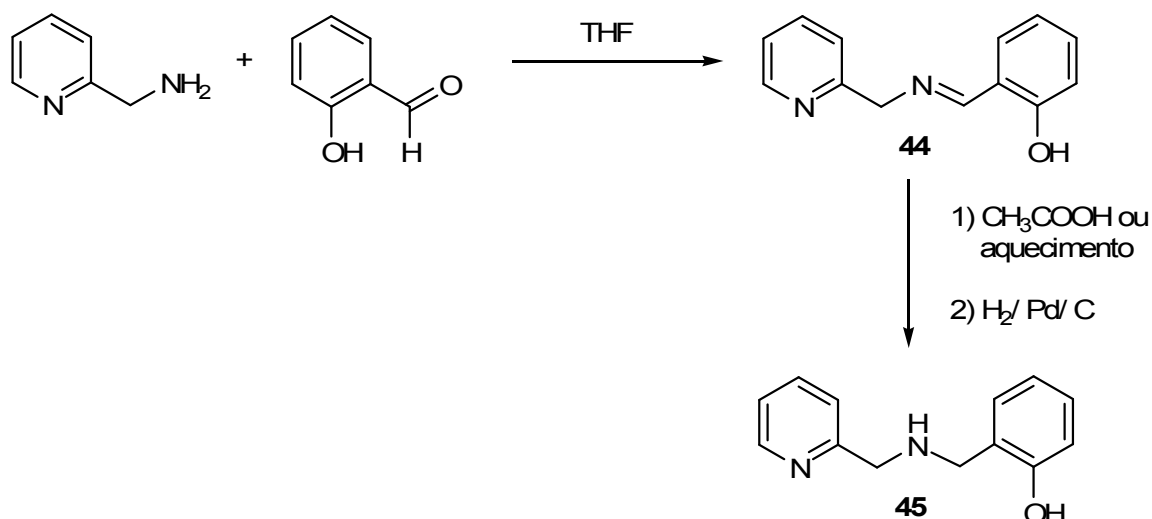
### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO



**ESQUEMA 25:** Reação de preparação das diaminas vicinais **39** e **41**

Paralelamente, esta metodologia foi investigada em outros sistemas contendo outras funcionalidades com o intuito de verificar sua abrangência. Como primeiro exemplo, a imina **44**<sup>138</sup>, preparada pela condensação da 2-aminometilpiridina com salicilaldeído, foi submetida às mesmas condições de redução (esquema 25), levando a formação da amina **45**<sup>139</sup>, esquema 26. Além do mais, a imina **44** mostrou-se bastante estável quando submetida a temperaturas acima de 100°C.

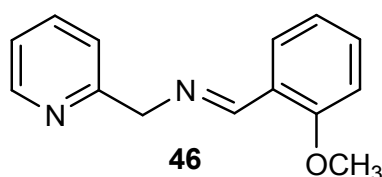


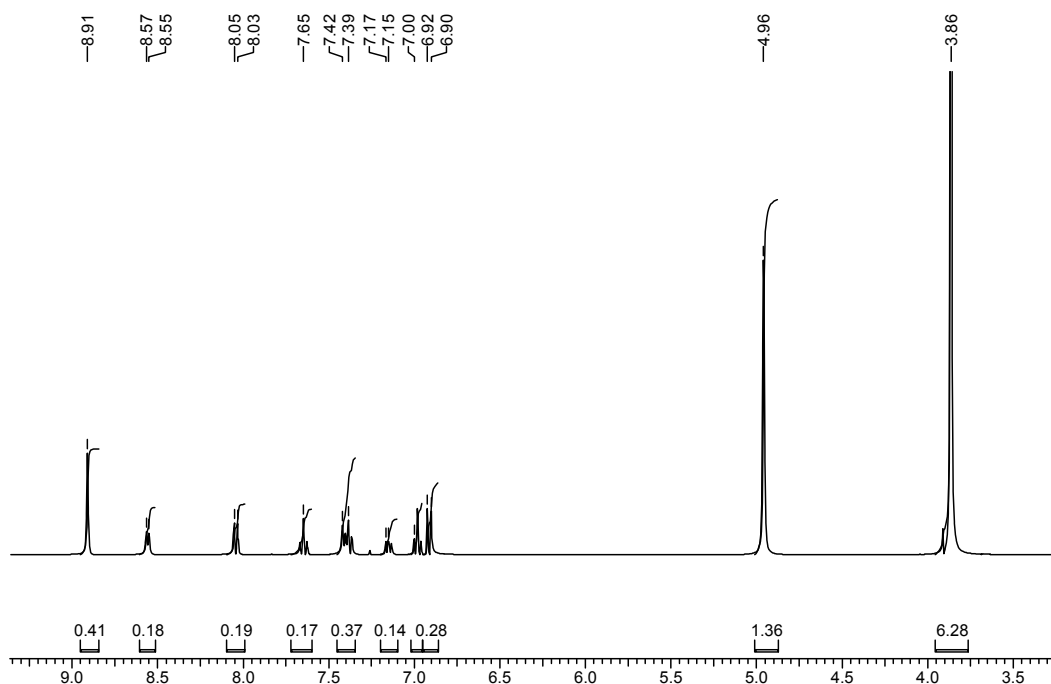


**ESQUEMA 26:** Reação de preparação da amina **45** pela condensação da 2-aminometilpiridina com salicilaldeído seguida da redução catalítica

A imina **44** foi caracterizada por RMN  $^1\text{H}$  apresentando dois singletos típicos em 4,89 e 8,46 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  da imina, respectivamente. Já o seu produto reduzido, a amina **45**, mostrou dois singletos em 3,93 e 4,01 ppm correspondentes aos dois grupos  $\text{CH}_2$  e um singlete em 13,60 ppm relativo ao hidrogênio fenólico, como relatado na literatura<sup>140</sup> (**Parte Experimental 5.2.5, Anexo 1**).

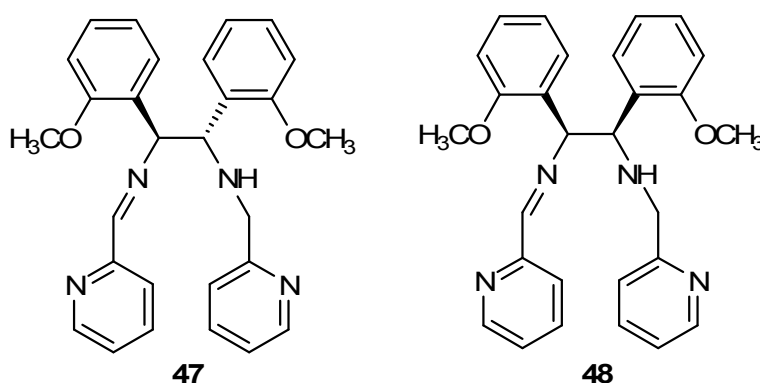
Nesse estágio, decidiu-se preparar a imina **46**, um derivado da imina **44** protegido na forma de metil éter, pois acreditava-se que a função fenólica estaria interferindo no processo ene imino. Essa imina foi preparada a partir da reação de condensação do 2-metoxibenzaldeído com 2-(aminometil)piridina e seu espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou dois singletos em 4,96 e 8,91 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  da imina, **figura 8**.



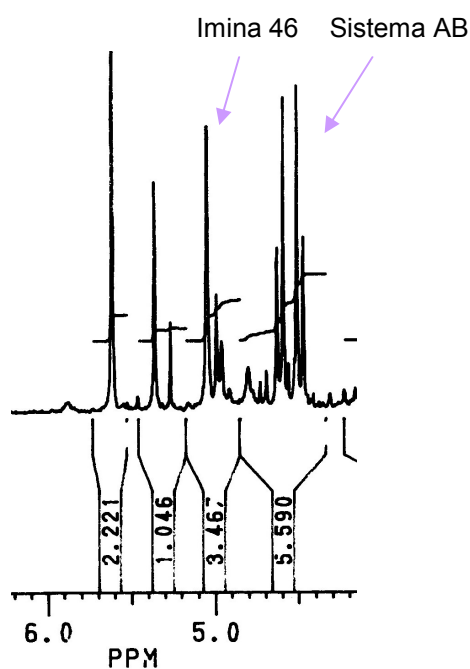


**Figura 8:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (*E*)-*N*-(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il)metanamina (**46**)

A interferência do grupo fenólico na reação ene imino pôde ser confirmada quando a imina **46** foi submetida nas condições de aquecimento e/ou catálise ácida e observou-se no espectro RMN  $^1\text{H}$  da mistura reacional na região de 4,40 - 5,60 ppm os sinais típicos de sistemas AB (**figura 9**), os quais são característicos para os intermediários esperados **47** e **48**.



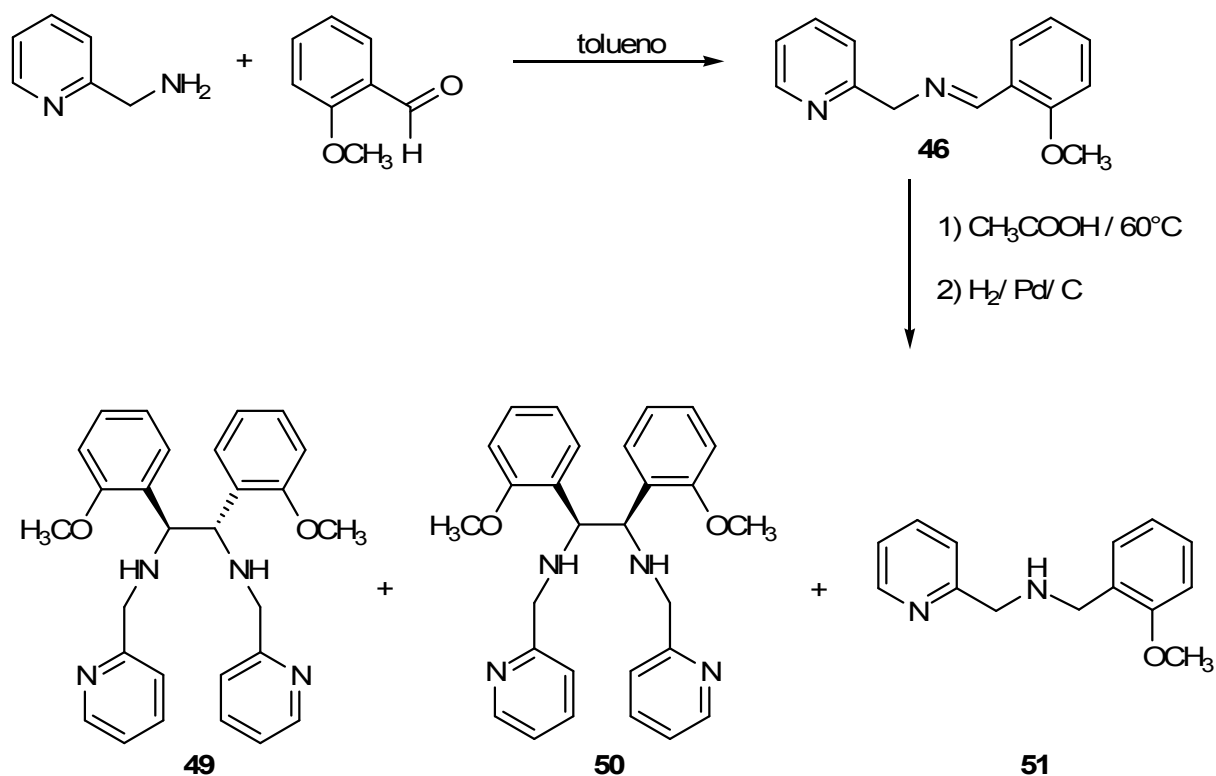
### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO



**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da região 4,40 – 5,60 ppm da mistura reacional **47** e **48**

Após a hidrogenação catalítica da mistura reacional, contendo a imina **46** e os intermediários **47** e **48**, as diaminas vicinais **49** e **50** não puderam ser caracterizadas e quantificadas devido à interferência causada pela amina **51**, formada no meio reacional, dificultando dessa forma seus isolamentos, esquema 27.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

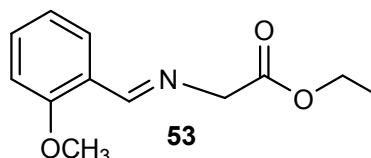
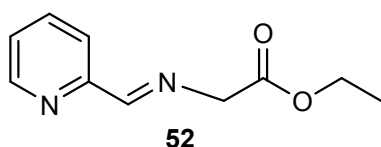


**ESQUEMA 27:** Reação de preparação das diaminas vicinais **49** e **50** a partir da imina **46**

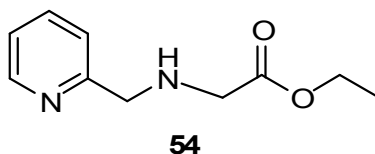
Paralelamente, a amina **51** foi preparada a partir da redução da imina **46** utilizando boro hidreto de sódio, com o intuito de analisar sua presença na composição da mistura reacional obtida (esquema 27). Ela apresenta no espectro de RMN  $^1\text{H}$  três singletos em  $\delta$  3,76, 3,95 e 4,06 ppm relativos aos hidrogênios dos grupos metoxila e  $\text{CH}_2$  benzílicos, respectivamente (**Parte Experimental 5.2.7, Anexo 1**).

Na tentativa de expandir o escopo da reação ene imino intermolecular, decidiu-se submeter às iminas **52** e **53**, preparadas pela reação de condensação da piridina 2-carboxialdeído e do 2-metoxibenzaldeído com o glicinato de etila, respectivamente, sob condições de aquecimento e verificou-se que esses sistemas são inertes, recuperando as iminas de partida.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO



Vale ressaltar que a imina **53** não foi isolada devido a presença do 2-metoxibenzaldeído impedir sua purificação e dessa forma, ela foi gerada *in situ* e submetida as condições já empregadas para a reação ene imino. A falta de reatividade dessas iminas pode estar relacionada com a natureza do hidrogênio aza alílico presente em **52** e **53**, pois nos exemplos até então empregados, com relativo sucesso, os mesmos apresentavam CH<sub>2</sub> do tipo benzílico. Isso também foi constatado quando a imina **52** foi submetida na presença de ácido acético por 2 horas e em seguida reduzida cataliticamente, isolando-se a amina **54** quantitativamente (**Parte Experimental 5.2.9, Anexo 1**).

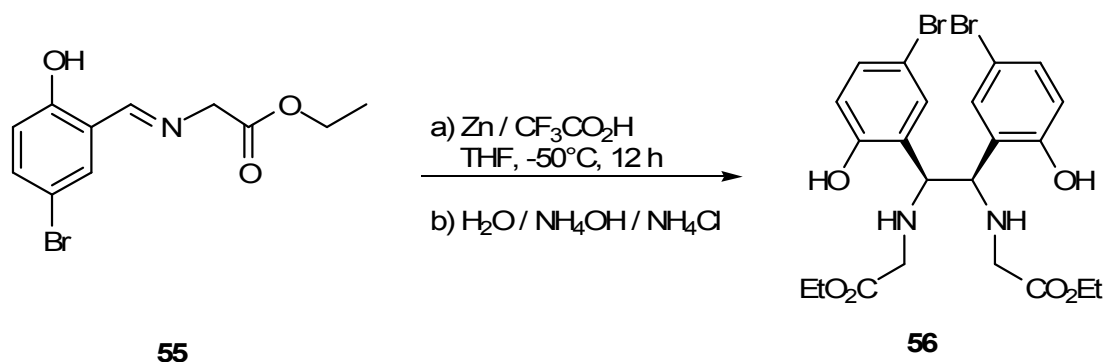


O espectro de RMN <sup>1</sup>H da amina **54**<sup>141</sup> apresentou dois singletos em 3,47 e 3,95 ppm referentes aos grupamentos CH<sub>2</sub> e um singlete arredondado em 2,30 ppm característico do grupo NH da amina (desaparece na presença de D<sub>2</sub>O).

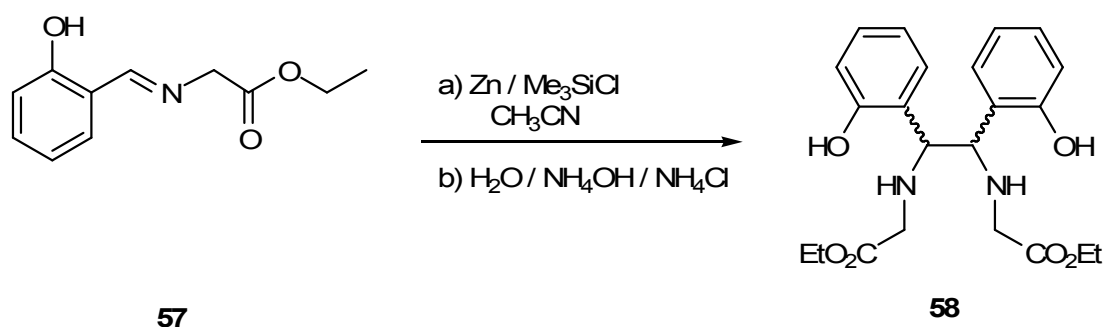
Diante da limitação desta metodologia, investigou-se uma outra que fosse eficiente na preparação de diaminas vicinais oriundas de iminas contendo grupos fenólicos não protegidos. Dentre as metodologias conhecidas, optou-se pelo método de acoplamento redutivo promovido por metais. As iminas **55** e **57**<sup>142</sup> foram preparadas pela reação de condensação do 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído e do 2-hidroxibenzaldeído com o glicinato de etila, respectivamente e em altos rendimentos (>95%). Os esquemas 28, 29 e 30 ilustram as reações de acoplamento dessas iminas, **55**, **57**<sup>142</sup> e **44**, utilizando zinco como redutor e em diferentes condições reacionais para a formação das diaminas vicinais **56**, **58** e **59**. Os rendimentos obtidos dessas diaminas vicinais (20 - 25%) foram bem abaixo daqueles relatados

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

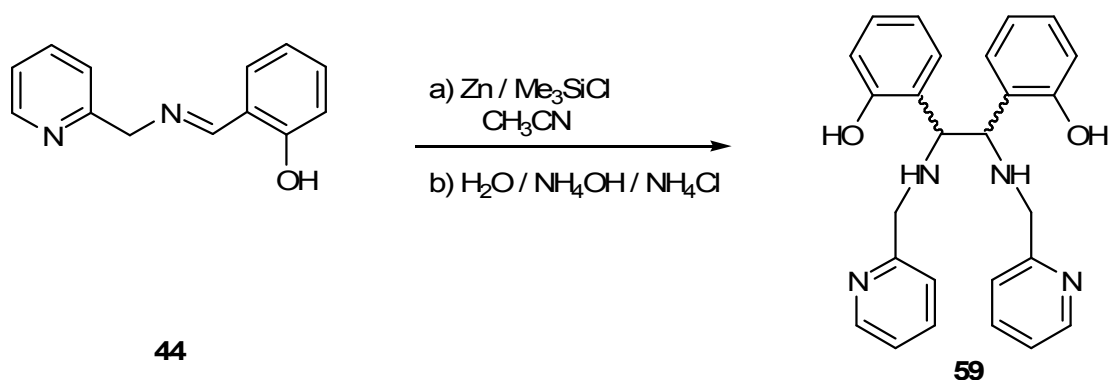
para o acoplamento de iminas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos com aldeídos aromáticos.<sup>105</sup>



**ESQUEMA 28:** Reação de preparação da diamina vicinal **56** a partir da imina **55**



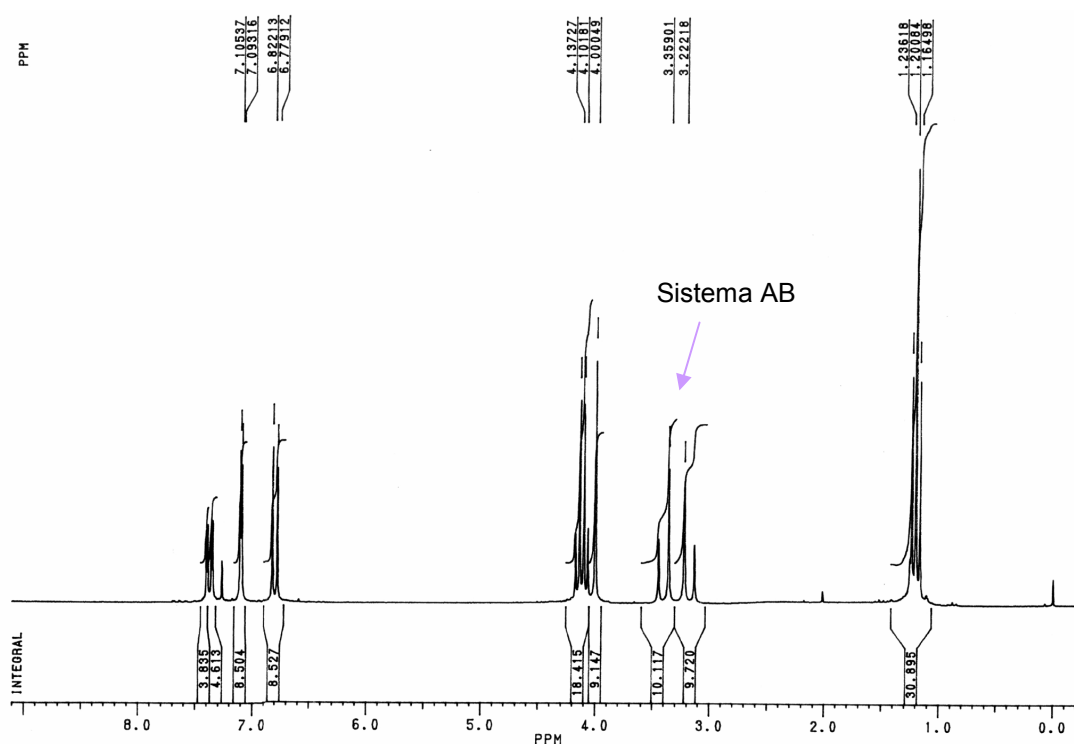
**ESQUEMA 29:** Reação de preparação da diamina vicinal **58** a partir da imina **57**



**ESQUEMA 30:** Reação de preparação da diamina vicinal **59** a partir da imina **44**

As iminas **55** e **57**<sup>142</sup> foram caracterizadas (**Parte Experimental 5.2.8** e **5.2.10**) e sinais típicos dessas iminas nos espectros de RMN <sup>1</sup>H aparecem como dois singletos em 4,39 e 8,30 ppm (**55**) e 4,36 e 8,35 ppm (**57**) e são referentes aos hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub> e CH das iminas, respectivamente (**Parte Experimental 5.2.10** e **5.2.12, Anexo 1**).

De uma maneira geral, os produtos provenientes dos acoplamentos redutivos das iminas **55**, **57** e **44** apresentaram no espectro RMN <sup>1</sup>H (**Anexo 1**) um conjunto de sinais nas regiões de 3,00 – 3,80 ppm (sistema AB referente aos grupos CH<sub>2</sub>) e em 3,80 – 4,10 ppm (singlete referente aos grupos CH) os quais são característicos das diaminas vicinais obtidas pelas reações de acoplamento. O espectro de RMN <sup>1</sup>H de **56** ilustra essas características observadas nas diaminas vicinais, figura 10.



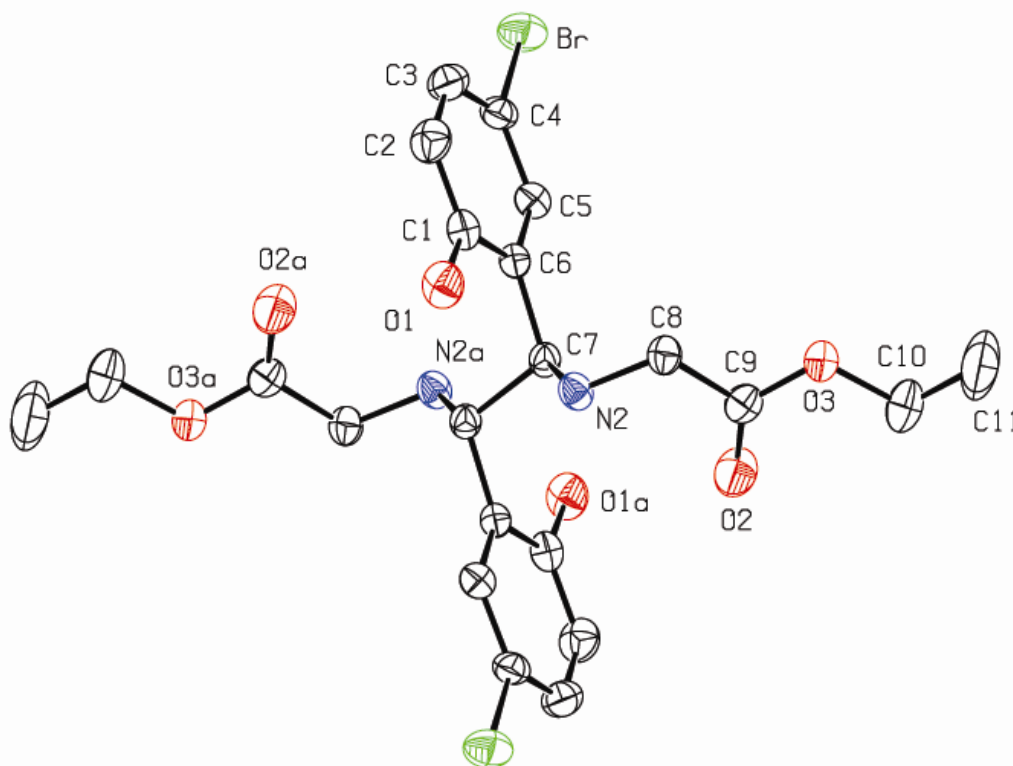
**Figura 10:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *meso*-N,N'-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (**56**)

As diaminas vicinais **56**, **57** e **59** foram caracterizadas por análises de IV, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e CHN (**Parte Experimental 5.2.11; 5.2.13 e 5.2.14**, respectivamente, **Anexo 1**).

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os espectros de IV dessas diaminas vicinais apresentaram bandas finas de intensidade média relativas ao estiramento da ligação N-H na região de 3270 – 3316  $\text{cm}^{-1}$ , como observado nas diaminas vicinais **39** e **41**.

Com respeito a estereoquímica relativa dos grupos ligados aos carbonos metínicos das diaminas vicinais isoladas, apenas a diamina **56** foi designada como *meso*, pela determinação de sua estrutura por difração de raios-X. Na **figura 11** é apresentado o ORTEP para o composto *meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (**56**) e a tabela dos dados cristalográficos, ângulos e comprimentos de ligações estão apresentados no **Anexo 2**.

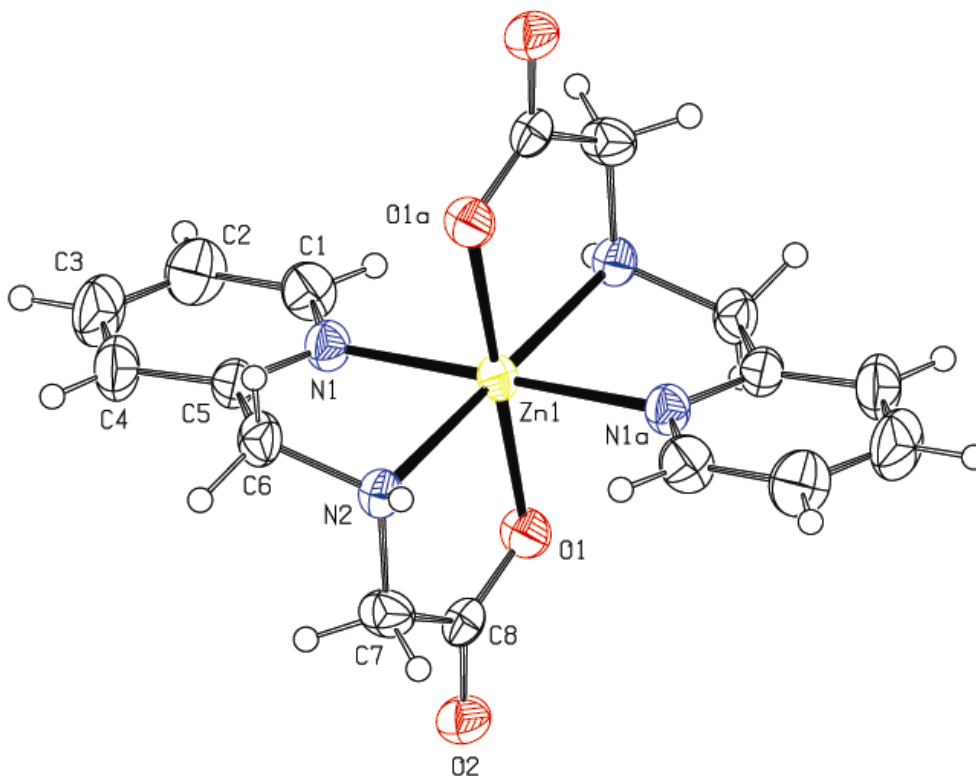


**Figura 11:** Estrutura molecular (ORTEP) para o *meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (**56**)

Finalmente, a imina **52** foi submetida às mesmas condições de acoplamento redutivo utilizados para a imina **55** e o produto obtido foi recristalizado (50% acetato



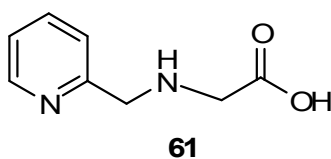
de etila/metanol) e sua determinação estrutural por difração de raios-X revelou tratar-se do complexo mononuclear de zinco **60**, figura 12.



**Figura 12:** Estrutura molecular (ORTEP) para o Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (**60**)

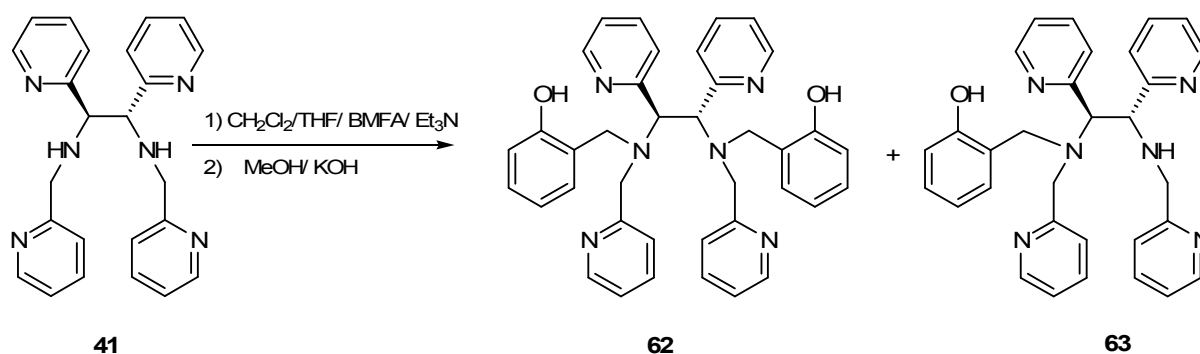
Aparentemente, a redução da imina **52** ocorre mais rapidamente do que o acoplamento redutivo mediado pelo zinco, levando a amina etil éster **54** que, por sua vez, é hidrolisada no meio e conseqüentemente coordenando-se ao cátion zinco.

Paralelamente, o complexo de zinco **60** foi preparado a partir da reação da amina **61** com acetato de zinco em metanol numa relação 2:1.<sup>143</sup>



### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

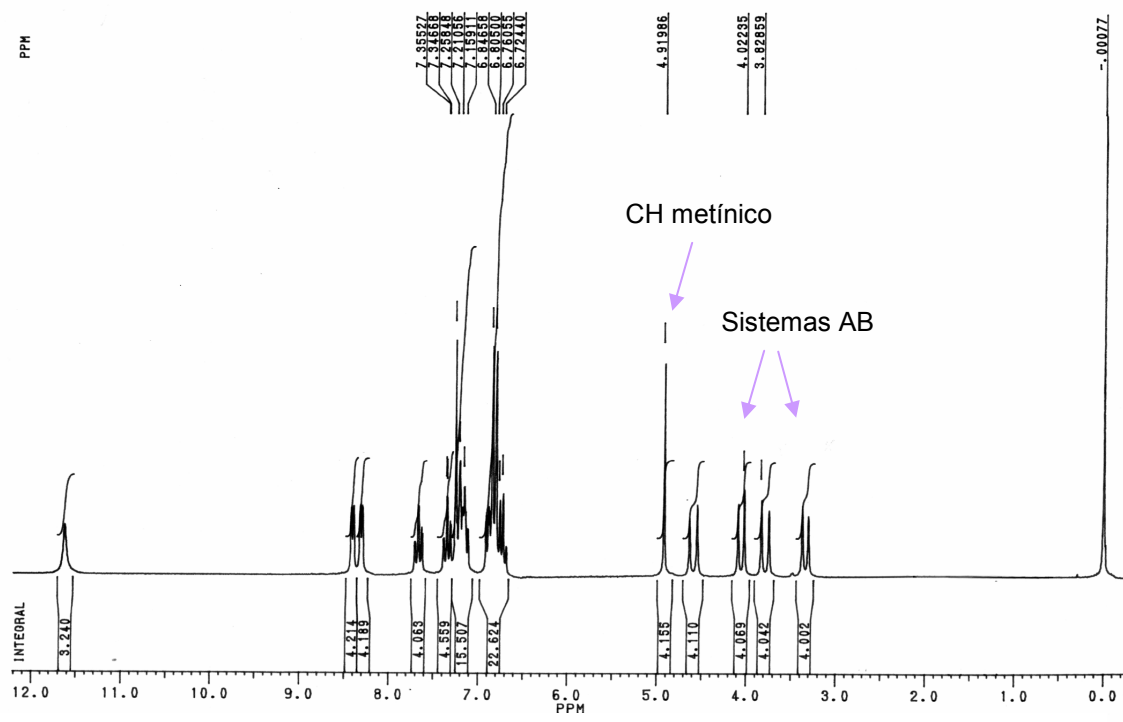
Como enfatizado anteriormente, um dos objetivos deste trabalho está direcionado na síntese de ligantes que apresentam a unidade 1,2-diamino contendo grupos do tipo fenolato, piridínicos e carboxilatos ligados aos nitrogênios amínicos. Esses ligantes poderiam, em tese, mimetizar estruturas e/ou funções químicas semelhantes aos resíduos de aminoácidos tais como: tirosina, histidina e aspartato, respectivamente, no sítio ativo de metaloenzimas de ferro, cobalto, mangânes, níquel e zinco. Diante disso, as diaminas vicinais **39**, **41**, **56**, **58** e **59** foram testadas como ligantes na preparação de compostos de coordenação com vários metais do “bloco d” e observou-se que essas diaminas possuíam baixa capacidade de complexação. Isso, possivelmente, pode estar relacionado com os grupos fenólicos ou piridínicos ligados aos carbonos metínicos que limitam, dessa forma, seus graus de liberdade. Por esse motivo, buscou-se incorporar grupos funcionais aos nitrogênios amínicos do sistema diamínico **41**, conferindo um grau de liberdade maior e podendo, agora, em tese, aumentar seu poder de coordenação. Assim, a diamina **41** foi submetida à reação de *N*-alquilação com acetato de (2-bromometil)fenila seguida da hidrólise básica, esquema 31, fornecendo uma mistura dos produtos **62** e **63**. A composição desta mistura é dependente das condições utilizadas na reação de *N*-alquilação. O produto dialquilado é obtido quase que exclusivamente quando a reação de alquilação é mantida sob refluxo por 24 horas.



**ESQUEMA 31:** Reação de preparação das diaminas vicinais **62** e **63**

O composto **62** foi caracterizado por análise de IV, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e CHN (**Parte Experimental 5.2.17, Anexo 1**). Apresentou no espectro RMN  $^1\text{H}$  em 3,35 e 4,05 ppm, um sistema AB com  $J=14\text{Hz}$ , e em 3,78 e 4,58 ppm outro sistema AB com  $J=16,8\text{ Hz}$ , ambos referentes aos grupos  $\text{CH}_2$ , em 4,92 ppm um singleto referente ao

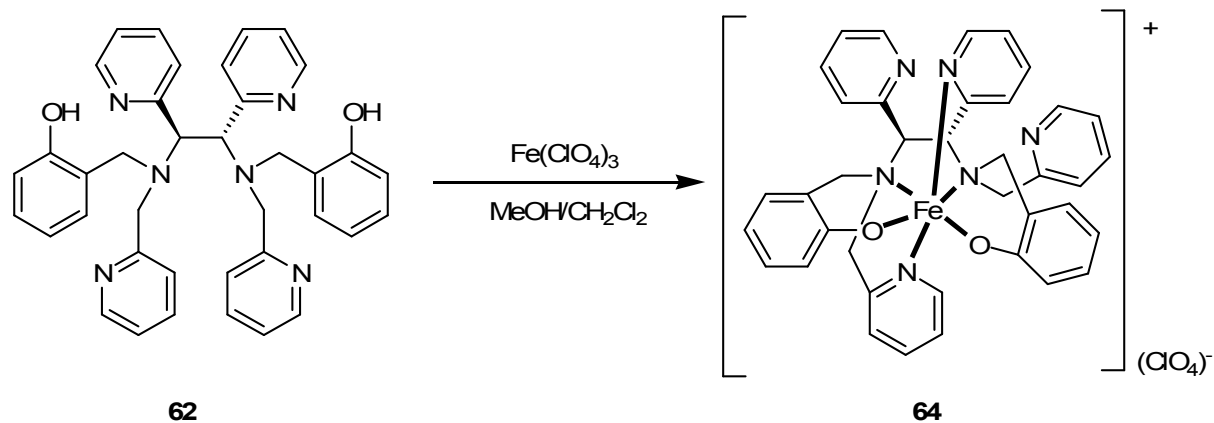
grupo CH e em 11,65 ppm um singlete correspondente ao grupo OH do fenol, **figura 13**.



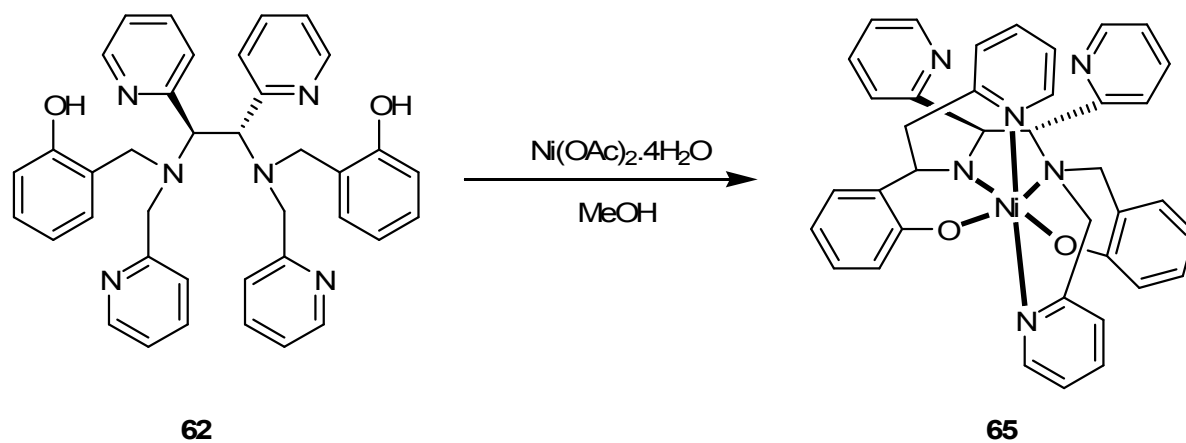
**Figura 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do *rac-N,N'*-Bis(2-hidroxfenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (**62**)

Como esperado, a incorporação da unidade 2-hidroxfenimetil no nitrogênio amínico da diamina **41** favoreceu de maneira substancial a sua capacidade de coordenação. Desta maneira, os complexos de ferro, níquel e manganês foram obtidos utilizando o ligante **62**, como mostrado nos esquemas **32**, **33** e **34** (**Parte Experimental 5.2.18**, **5.2.19** e **5.2.20**). A resolução de suas estruturas cristalinas por difração de raios-X mostrou se tratar dos complexos mononucleares **64**, **65** e **66** (**Anexo 3**).

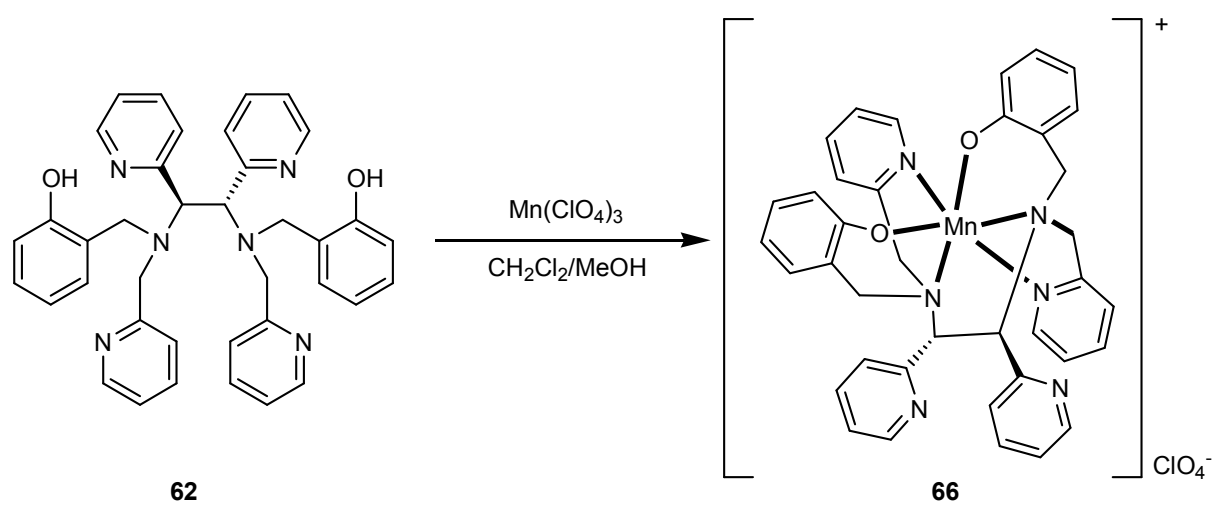
### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO



**ESQUEMA 32:** Reação de preparação do complexo de ferro (III) (**64**)



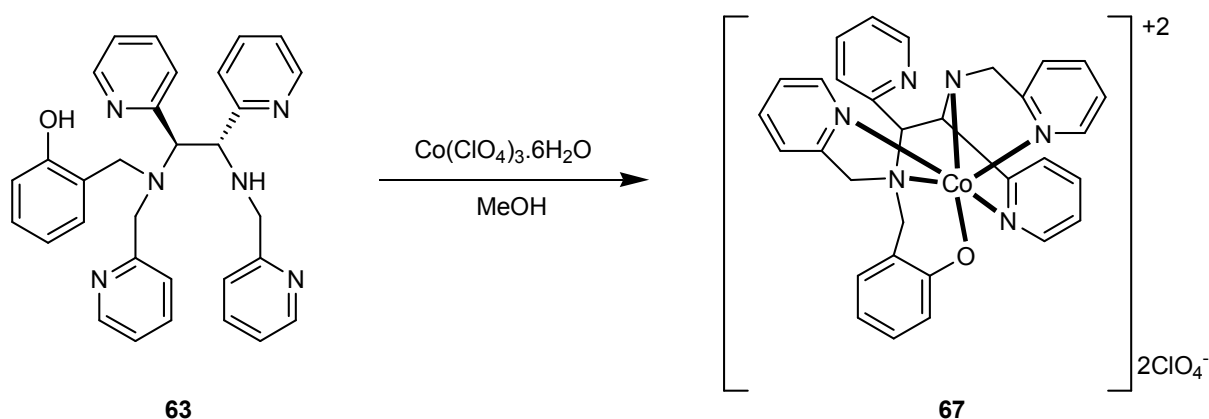
**ESQUEMA 33:** Reação de preparação do complexo de níquel (II) (**65**)



**ESQUEMA 34:** Reação de preparação do complexo de manganês (III) (**66**)

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um fato inesperado ocorreu quando decidiu-se testar a capacidade de complexação da diamina **62** com outros metais. Na reação de preparação dessa diamina adicionou-se, inadvertidamente, uma quantidade menor de reagente alquilante, o acetato de (2-bromometil)fenila, em relação a diamina **41**. O produto bruto obtido nesta reação, o qual acreditou-se ser a diamina **62**, foi adicionado a uma solução metanólica de perclorato de cobalto III (esquema 35) e após 2 dias isolou-se um precipitado marrom escuro. Este foi recristalizado em acetonitrila/metanol (1:1) fornecendo monocristais adequados para difratometria de raios-X que mostrou tratar-se do complexo **67** (Parte Experimental 5.2.21, Anexo 3). Esse complexo de cobalto apresentou em sua esfera de coordenação apenas o ligante **63** revelando que a reação de dialquilação da diamina **41** foi incompleta, formando uma mistura das diaminas **62** e **63** (esquema 31) em uma proporção de 60:40 estimada por RMN  $^1\text{H}$ .

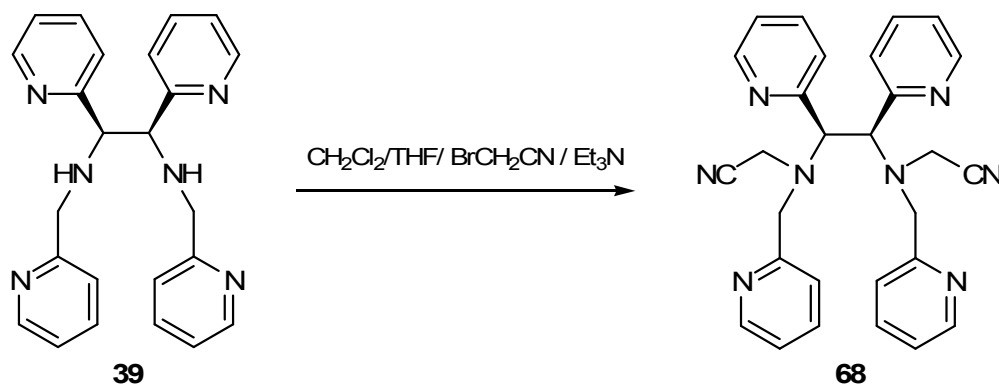


**ESQUEMA 35:** Reação de preparação do complexo de cobalto (III) (**67**)

Os complexos obtidos neste trabalho podem apresentar propriedades interessantes por possuírem em suas estruturas funcionalidades similares aquelas encontradas nas transferrinas de ferro ou nas transferrinas modificadas que poderiam ser utilizadas como modelos miméticos dessas metaloenzimas. Porém, o estudo das propriedades físico-química e catalítica desses complexos não será abordado nesse trabalho, sendo matéria para futura investigação.

### CAPITULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Outro agente alquilante, a bromo acetonitrila, foi também utilizado na reação com a diamina vicinal **39** com o intuito de incorporar grupamentos amínicos via redução da função ciano do produto obtido **68** (esquema 36).



**ESQUEMA 36:** Reação de preparação da diamina vicinal **68** a partir da diamina **39**

Esse composto foi caracterizado por análise de IV, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e CHN (**Parte Experimental 5.2.22, Anexo 1**). A incorporação da unidade cianometil é observada no espectro RMN <sup>1</sup>H que mostra em 3,44 e 4,12 ppm como um sistema AB, J=14 Hz e em 3,52 e 3,70 ppm outro sistema AB, J=18 Hz referentes aos grupamentos CH<sub>2</sub> ligados a piridina e ao ciano. Já no espectro de RMN <sup>13</sup>C o sinal do carbono da função ciano é observado em 113,10 ppm e esta função é confirmada no espectro de IV onde se observa uma banda em 2260 cm<sup>-1</sup>. Além do mais, o composto **68** teve a sua estrutura cristalina resolvida por difração de raios-X (**Anexo 2**). Como mencionado anteriormente, a incorporação dessa porção amínica poderia aumentar a capacidade de coordenação como foi observado na introdução do grupo metilfenol à diamina **41**.

Dessa forma, o composto **68** foi submetido à redução utilizando vários agentes redutores, como hidrogenação catalítica, borohidreto de sódio e hidreto de lítio e alumínio. Porém foram ineficientes, pois levaram a formação de misturas complexas de difícil separação. Como esperado, os métodos conhecidos na literatura<sup>144</sup> para a redução de nitrilas, na sua maioria, levam a formação de amins secundárias e podendo inclusive formar amins terciárias. Apesar de não ter sido possível encontrar as condições apropriadas para a redução da diamina **68**, outras condições ou agentes redutores poderão ser testados em trabalhos futuros.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método de redução catalítica de iminas empregado na preparação de blocos construtores de ligantes polidentados pode levar a formação de diferentes produtos dependendo das condições e do tipo de imina utilizadas. Isto pode ser observado quando a imina **37** foi submetida à redução sob condições distintas:

- 1) na ausência de ácido ou adição de ácido e rapidamente submetida à hidrogenação catalítica, produz exclusivamente a amina **38**;
- 2) na presença de ácido durante 2 horas e posterior hidrogenação catalítica, formou-se quase que exclusivamente uma mistura de diaminas vicinais, **39** e **41**.

Uma investigação minuciosa sobre a formação das diaminas **39** e **41** revelou que elas provinham da redução catalítica dos intermediários **42** e **43**, os quais eram formados por um processo pericíclico do tipo ene imino intermolecular catalisado por ácido. Esse mecanismo foi confirmado quando a imina **37** foi submetida às condições de aquecimento e o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura reacional, contendo os intermediários **42** e **43**, foi idêntico daquele observado no processo ene imino catalisado por ácido. Vale ressaltar que esse é o primeiro exemplo de um processo ene imino intermolecular entre duas moléculas da mesma imina levando a formação de diaminas vicinais.

A amplitude dessa nova metodologia de preparação de diaminas vicinais foi explorada para as iminas **44**, **52** e **53** e constatou-se que não formavam o produto de acoplamento. Isso mostrou, claramente, que alguns requisitos são necessários para que ocorra o processo ene imino intermolecular; a função fenólica deve estar protegida e também o carbono aza alílico deve ser benzílico. Dessa forma, quando submeteu-se a imina **46**, fenol protegido na forma de metil éter, observou-se no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**figura 9**, p. 41) os sinais referentes aos produtos de acoplamento **47** e **48**, os quais foram reduzidos as respectivas diaminas **49** e **50** porém não foram isoladas devido a interferência da amina **51** formada durante o processo.

Diante dessa limitação, utilizou-se o método de acoplamento redutivo de iminas mediado por zinco. Assim, as iminas **44**, **55** e **57** foram submetidas a esse

## CAPITULO IV – CONSIDERAÇÕES FINAIS

método formando as diaminas vicinais **56**, **58** e **59**, respectivamente, em rendimentos na faixa de 20-25%.

As diaminas vicinais obtidas, tanto pelo processo ene imino intermolecular quanto pelo acoplamento redutivo, não apresentaram capacidade de coordenação com diferentes metais de transição do “bloco d” conferindo um baixo grau de liberdade dessas diaminas. Essa limitação foi superada incorporando a unidade 2-metilfenol aos nitrogênios amínicos da diamina vicinal **41** via reação de alquilação, o que resultou em um maior grau de liberdade. A diamina vicinal dialquilada **62** e a monoalquilada **63** mostraram ser excelentes ligantes na formação dos complexos de ferro **64**, níquel **65**, manganês **66** e cobalto **67**.

Diante dos resultados apresentados nesse trabalho, fica evidente que alguns pontos importantes devem ser estudados com o intuito de aprimorar o processo ene imino intermolecular tornando-o mais abrangente. Dentre esses pontos, alguns podem ser citados: a escolha apropriada do catalisador ácido na presença de solvente, a temperatura adequada com ou não catalisador ácido e na ausência ou na presença de solvente. Além do mais, outros sistemas imínicos contendo o carbono aza alílico do tipo benzílico poderiam ser testados na formação de diaminas vicinais visando aplica-las em síntese orgânica assimétrica conforme apresentado nas páginas 7, 11, 12 e 13.



### 5 PARTE EXPERIMENTAL

#### 5.1 INSTRUMENTAÇÃO E REAGENTES

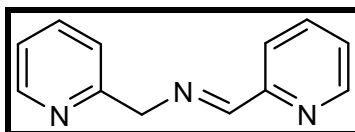
A determinação do ponto de fusão das substâncias sólidas foi realizada em um aparelho Microquímica MQPF301. As reduções catalíticas foram realizadas no Aparelho de Hidrogenação Parr. Os espectros de Infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr ou filme, na região de 4.000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , em um espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 16PC. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em aparelhos de ressonância magnética nuclear Bruker AW-200F (200 MHz e 50,3 MHz) e Varian AS-400 (400 MHz e 100 MHz) e os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais  $\delta$  (ppm) em relação ao padrão interno tetrametilsilano (TMS). As análises elementares foram efetuadas em um equipamento Carlo Erba CHNS-O EA-1110 (CE Instruments).

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

Os reagentes 2-(aminometil)piridina, piridina 2-carboxaldeído, 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc e os compostos glicinato de etila e acetato de 2-(bromometil)fenila foram preparados pelos métodos descritos na literatura.<sup>145,146</sup> Os demais reagentes e solventes foram adquiridos das seguintes empresas: Aldrich, Merck, Reagen, Vetec-Química, Quimex, Nuclear e Grupo Química.

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

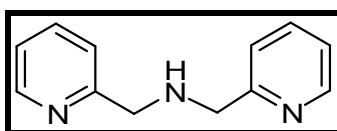
## 5.2 PROCEDIMENTO

5.2.1 (*E*)-(Piridin-2-il)-*N*-((piridin-2-il)metileno)metanamina (**37**)<sup>129,130</sup>

A uma solução em agitação de 2-(aminometil)piridina (6,294g; 58 mmol) em 50 mL de MeOH anidro adicionou-se piridina 2-carboxialdeído (6,2g; 58 mmol). A mistura reacional permaneceu por 1 hora sob agitação a temperatura de  $-5$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório a temperatura ambiente e então o óleo foi seco sob pressão reduzida na bomba de alto vácuo, obtendo-se um óleo amarelo claro **E-37**.

--Rendimento quantitativo.

--RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  4,92 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,26 a 8,07 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8,47 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ); 8,64 (d, 2H,  $J=4,0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

5.2.2 Bis((piridin-2-il)metil)amina (**38**)<sup>129,131</sup>

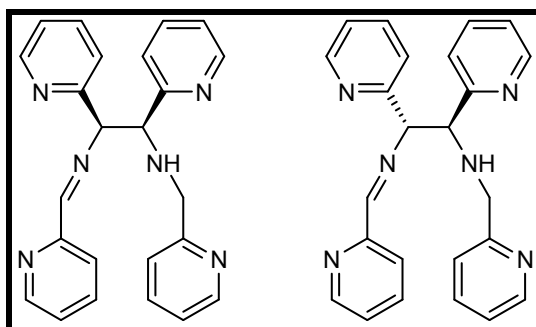
Uma suspensão da imina **E-37** (11,44 g; 58 mmol), 10% Pd/C (0,5 g) em 50 mL de MeOH foi submetida à hidrogenação catalítica (50 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. Após a hidrogenação, a suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e lavada com 50 mL MeOH. O solvente foi evaporado fornecendo um óleo amarelo viscoso **38**.

--Rendimento quantitativo.

--RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2,40 (s, 1H, NH); 3,97 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,16 (t, 2H,  $J=4,0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,35 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,64 (t, 2H,  $J=8,0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8,55 (d, 2H,  $J=4,0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).

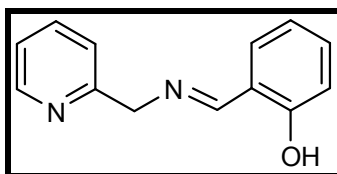
--RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  54,89; 122,25; 122,58; 136,77; 149,51 e 159,68.

### 5.2.3 *eritro* e *treo*-1,2-Bis(piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-*N'*-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (**42** e **43**)



A uma solução em agitação da imina **E-37** (11,44 g; 58 mmol) em 50 mL de THF, adicionou-se ácido acético (6,294 g; 105 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, ao concentrado foi adicionado 100 mL de solução brine e ajustou-se o pH  $\approx 8,5$  com  $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (1M). A solução aquosa foi extraída com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos em  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e evaporado. O resíduo oleoso obtido continha 66% da mistura de diastereoisômeros **eritro-42** e **treo-43** e 34% da mistura dos isômeros **E** e **Z** da imina **37** (porcentagens estimadas por RMN  $^1\text{H}$ ).

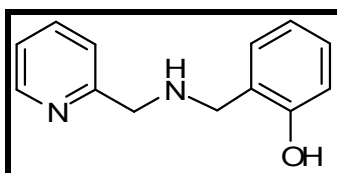
--RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2,03 (s, 2H, NH **eritro-42** e **treo-43**); 3,98 (s, 2H, CH-*eritro*); 4,02 (s, 2H, CH-*treo*); 4,43 e 4,82 (sistema AB, 2H,  $J=6,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ -*eritro*); 4,69 e 5,04 (sistema AB, 2H,  $J=9,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ -*treo*); 5,02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  **E-37**); 5,13 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  **Z-37**); 6,90 a 7,65 (m, 36H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ); 8,13 (m, 12H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ); 8,70 (s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$ ).

5.2.4 (E)- 2-((Piridin-2-il)metilimino)metil)fenol (**44**)<sup>138</sup>

A uma solução em agitação de 2-(aminometil)piridina (3,16 g; 28,8 mmol) em 50 mL de THF adicionou-se 2-hidroxibenzaldeído (3,52 g; 28,8 mmol), a mistura reacional permaneceu por 1 hora, sob agitação, a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado e o óleo resultante foi seco sob pressão reduzida na bomba de alto vácuo, obtendo-se um óleo amarelo claro **44**.

--Rendimento Quantitativo.

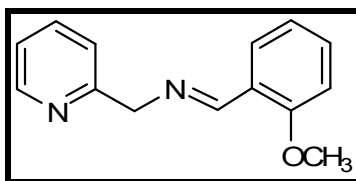
--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 4,92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,88 - 7,75 (m, 7H, CH<sub>Ar</sub>); 8,51 (s, 1H, CH=N); 8,55 (d, 1H, J=4,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 13,20 (s, 1H, OH).

5.2.5 2-(((Piridin-2-il)metilamino)metil)fenol (**45**)<sup>139,140</sup>

A uma solução da imina **44** (10,61 g; 50 mmol) em 50 mL de THF adicionou-se ácido acético (6,294 g; 105 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se na mistura reacional 10% Pd/C (0,5 g) e submeteu-se à hidrogenação catalítica (50 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. Após a hidrogenação, a suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e lavada com 50 mL de MeOH. O solvente foi evaporado fornecendo um sólido branco **45**.

-- Rendimento quantitativo.

--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3,93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,88 - 7,65 (m, 7H, CH<sub>Ar</sub>); 8,60 (d, 1H, J=4,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 13,60 (s, 1H, OH).

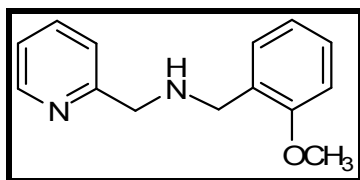
5.2.6 (*E*)-*N*-(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il)metanamina (46)

A uma solução resfriada (0 - 2°C) em agitação de 2-metoxibenzaldeído (1,36 g; 10 mmol) em 20 mL de tolueno adicionou-se 2-(aminometil)piridina (1,19 g; 10,5 mmol) e após 1 hora o banho foi retirado e a mistura reacional permaneceu por 2 horas sob agitação a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado a temperatura ambiente e então o óleo resultante foi seco sob pressão reduzida na bomba de alto vácuo, obtendo-se o produto **46** como um óleo amarelo claro.

--**Rendimento: 95%** (porcentagem estimada por RMN <sup>1</sup>H).

--**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,91 (d, 1H, J=8,4 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 6,98 (t, 1H, J=7,2 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,15 (t, 1H, J=6,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,36-7,41 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>); 7,65 (t, 1H, J=7,6 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 8,04 (d, 1H, J=7,6 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 8,55 (d, 1H, J=4,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 8,91 (s, 1H, CH=N).

--**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 55,73; 67,35; 111,25; 120,98; 122,12; 122,42; 124,75; 127,64; 132,37; 136,84; 149,40; 159,14; 159,44 e 159,92.

5.2.7 (2-Metoxifenil)-*N*-((piridin-2-il)metil)metanamina (51)

A uma solução resfriada (0 - 2°C) em agitação de **46** (2,26 g; 10 mmol) em 25 mL de MeOH foi adicionado (0,95 g; 25 mmol) NaBH<sub>4</sub> e mantida durante 3 horas até a temperatura ambiente (reação acompanhada por CCD em alumina, 70/30, hexano/acetato de etila). O solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi suspenso

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

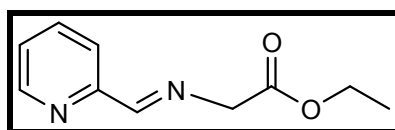
em água (20 mL) e neutralizado com HCl<sub>aq.</sub> (3M). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 x 30 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado formando um precipitado amarelado resinoso higroscópico. O bruto foi lavado com hexano fornecendo um sólido branco resinoso **51**.

-- **Rendimento: 70%**

--**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO, 400 MHz): δ 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,93 (dt, 1H, J=1,4 e 7,4 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,00 (dd, 1H, J=1,4 e 8,4 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,29-7,37 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>); 7,46 (d, 1H, J=7,8 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,80 (tt, 1H, J=1,9 e 7,8 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 8,56 (d, 1H, J=4,9 Hz, CH<sub>Ar</sub>);

--**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO, 100 MHz): δ 46,60; 52,14; 56,07; 111,49; 120,95; 123,50; 123,67; 130,42; 131,11; 137,71; 149,59; 155,72 e 158,06.

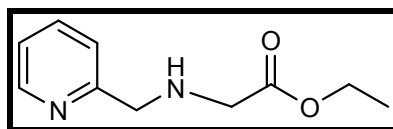
### 5.2.8 (E)-2-((Piridin-2-il)metilenoamino)acetato de etila (52)



A uma solução de hidrocloreto do glicinato de etila<sup>144</sup> (4,0 g; 28,8 mmol) em 100 mL de H<sub>2</sub>O, adicionou-se carbonato de sódio (3,04 g; 28,8 mmol) seguida da adição de piridina 2-carboxialdeído (3,08 g; 28,8 mmol) e a reação foi deixada sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL) e a fase orgânica seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada obtendo-se um precipitado amarelo **52**.

-- **Rendimento Quantitativo.**

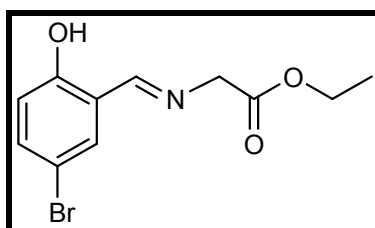
--**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,21 (t, 3H, J=7,2 Hz, CH<sub>3</sub>); 4,14-4,38 (q, 2H, J=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>O); 4,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,35 - 8,10 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>); 8,32 (s, 1H, CH=N); 8,65 (d, 1H, J=4,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>).

5.2.9 2-((Piridin-2-il)metilamino)acetato de etila (**54**)<sup>141</sup>

A uma solução da imina **52** (9,61 g; 50 mmol) em 50 mL de THF adicionou-se ácido acético (6,294 g; 105 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se na mistura reacional 10% Pd/C (0,5 g) e submeteu-se à hidrogenação catalítica (50 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. Após a hidrogenação, a suspensão foi filtrada sobre uma cama de celite e lavada com 50 mL de MeOH. O solvente foi evaporado fornecendo um óleo amarelo claro **54**.

--Rendimento Quantitativo.

--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,27 (t, 3H, J=7,2 Hz, CH<sub>3</sub>); 2,30 (s, 1H, NH); 3,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,22 (q, 2H, J=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>O); 7,13 - 7,69 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>); 8,55 (d, 1H, J=4,6 Hz, CH<sub>Ar</sub>).

5.2.10 (*E*)-2-(5-Bromo-2-hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila (**55**)

A uma solução de hidrocloreto do glicinato de etila<sup>144</sup> (10 g; 72 mmol) em 100 mL de H<sub>2</sub>O, adicionou-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,6 g; 72 mmol) e então 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído (13 g; 65 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, efetuou-se a extração da solução aquosa com clorofórmio (5 x 50 mL) e a fase orgânica seca em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido amarelo **55**.

--Rendimento Quantitativo.

--PF = 92-93 °C.

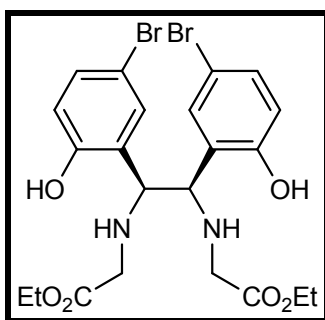
--CHN C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Br (%): Teor. = C(46,32) H(4,24) N(4,91)

Exp. = C(46,02) H(4,19) N(4,87)

--IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3480, 3060, 2984, 1756, 1644, 1564, 1476, 1360.

--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1,30 (t, 3H, J=7,0 Hz, CH<sub>3</sub>); 4,25 (q, 2H, J=7,0 Hz, CH<sub>2</sub>O); 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,88 (d, 1H, J=9,5 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 7,38 - 7,42 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 8,30 (s, 1H, CH=N), 13,00 (s, 1H, OH).

**5.2.11 meso-N,N'-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil)etano 1,2-diamina (56)**



(Preparada de acordo com o método da literatura<sup>105</sup> utilizando ácido trifluoracético no lugar do ácido metanossulfônico). A uma solução em agitação da imina **55** (1,4 g; 4,9 mmol) em 70 mL de THF seco, sob argônio a -50°C foi adicionado ácido trifluoracético (5,6 g; 49 mmol) e zinco em pó (3,1 g; 49 mmol). A mistura reacional permaneceu sob as mesmas condições por 12 horas e então foi filtrada. A solução obtida foi colocada em 100 mL de brine, ajustou-se o pH ≈ 7,0 - 8,0 com NaHCO<sub>3(aq.)</sub> e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado formando um óleo amarelo claro. O óleo foi dissolvido em 30 mL acetona e após 3 dias obteve-se um precipitado branco **meso-56** o qual foi separado por filtração.

-- **Rendimento: 21%**

--PF = 174-175 °C.



## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--CHN  $C_{22}H_{26}N_2O_6Br_2$  (%): Teor. = C(46,15) H(4,58) N(4,91)

Exp. = C(45,98) H(4,62) N(4,88)

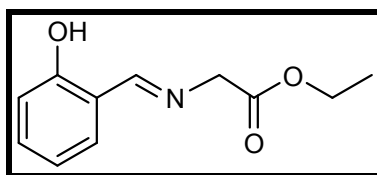
--IV (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3440, 3314, 2978, 2978, 2872, 2798, 2680, 1730, 1476, 1580, 1648, 1374, 1258.

--RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1,20 (t, 6H,  $J=7,2$  Hz,  $CH_3$ ); 3,17 e 3,41 (sistema AB, 4H,  $J=6,0$  Hz,  $CH_2$ ); 4,00 (s, 2H, CH); 4,12 (q, 4H,  $J=7,2$  Hz,  $CH_2O$ ); 6,78 a 7,45 (m, 6H,  $CH_{Ar}$ ); 10,7 (s, 1H, OH).

--RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50,3 MHz):  $\delta$  14,02; 47,46; 61,41; 65,14; 111,44; 119,60; 121,95; 132,64; 133,09; 157,02; 170,31.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização do **meso-56** em  $CH_2Cl_2$ /acetona/ $CH_3CN$  (1:1:1).

### 5.2.12 (*E*)-2-(2-Hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila (**57**)<sup>142</sup>



A uma solução de hidrocloreto do glicinato de etila<sup>144</sup> (4,0 g; 28,8 mmol) em 150 mL de  $H_2O$ , em agitação a temperatura ambiente, adicionou-se carbonato de sódio (3,04 g; 28,8 mmol) e em seguida 2-hidroxibenzaldeído (3,52 g; 28,8 mmol). Após 2 horas, sob as mesmas condições, efetuou-se a extração com  $CHCl_3$  (3 x 50 mL), a fase orgânica foi combinada, seca em  $MgSO_4$  anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido amarelo **57**.

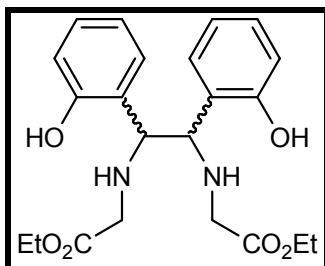
--Rendimento 95%.

--PF = 53°C (Lit.<sup>142</sup> 53°C)

--IV (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3478, 3060, 2984, 2872, 1756, 1644, 1564, 1476, 1276.

--RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1,30 (t, 3H,  $J=7,0$  Hz,  $CH_3$ ); 4,23 (q, 2H,  $J=7,0$  Hz,  $CH_2O$ ); 4,36 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,87 - 7,32 (m, 4H,  $CH_{Ar}$ ); 8,35 (s, 1H,  $CH=N$ ); 12,95 (s, 1H, OH).

5.2.13 *N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58)



(Preparada de acordo com o método da literatura<sup>6a),b)</sup>). A uma suspensão em agitação de zinco em pó (0,92 g; 14 mmol) e 100 mL de CH<sub>3</sub>CN seca, sob argônio, foi adicionado 1,2-dibromoetano (0,11 mL; 1,4 mmol) e a mistura foi refluxada por 1 minuto e em seguida resfriada a temperatura ambiente. Então, uma pequena quantidade de cloreto de trimetilsilano foi adicionado e a mistura agitada por 45 minutos, seguida da adição da imina **57** (2,9 g; 14 mmol). Logo após, cloreto de trimetilsilano (2,27 g; 21 mmol) foi adicionado lentamente por 2 horas mantendo a temperatura interna abaixo de 30°C. A mistura resultante foi resfriada a 0°C e a hidrólise foi efetuada pela adição cautelosa de uma solução de NH<sub>4</sub>OH (4,2 mL) saturada com NH<sub>4</sub>Cl (9,8 mL) e mantida por 24 horas. Essa suspensão foi filtrada e então adicionou 100 mL de brine, ajustou o pH ≈ 8,0 com NaHCO<sub>3</sub> e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporados. O óleo obtido foi purificado em uma cama de sílica, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etila (2:1), fornecendo um óleo que em acetonitrila precipitou um sólido amarelo claro **58**.

-- **Rendimento 25%**.

--**PF** = 114-115 °C.

--**CHN** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (%): Teor. = C(63,45) H(6,78) N(6,73)

Exp. = C(63,78) H(6,81) N(6,95)

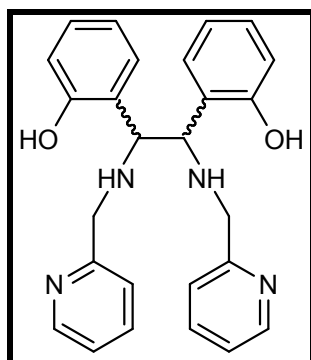
--**IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3446, 3316, 3040, 2978, 1736, 1584, 1488.

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1,58 (t, 6H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,40 (s, 2H, NH); 3,12 e 3,32 (sistema AB, 4H,  $J=18,0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 4,02 (s, 2H, CH); 4,08 (q, 4H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 6,89 - 7,35 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 10,80 (s, 2H, OH).

--RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50,3 MHz):  $\delta$  13,95; 47,74; 61,11; 65,22; 117,66; 119,67; 120,34; 130,18; 130,42; 157,65; 170,36.

### 5.2.14 1,2-Bis(2-hidroxifenil)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59)



(Preparada de acordo com o método da literatura<sup>6a),b)</sup>). A uma suspensão em agitação de zinco em pó (1,0 g; 15,5 mmol) e 100 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  seca, sob argônio foi adicionado 1,2-dibromoetano (0,12 mL 1,55 mmol) e a mistura foi refluxada por 1 minuto e em seguida resfriada a temperatura ambiente. Então, uma pequena quantidade de cloreto de trimetilsilano foi adicionado e a mistura agitada por 45 minutos, seguida da adição da imina **44** (3,0 g; 15,5 mmol). Logo após, cloreto de trimetilsilano (2,48 g; 23 mmol) foi adicionado lentamente por 2 horas mantendo a temperatura interna abaixo de  $30^\circ\text{C}$ . A mistura resultante foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e a hidrólise foi efetuada pela adição cautelosa de uma solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4,2 mL) saturada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (9,8 mL) e mantida por 24 horas (reação acompanhada por CCD em sílica, 60/40, hexano/acetato de etila). Essa suspensão foi filtrada e então adicionou 100 mL de brine, ajustou o pH  $\approx 8,0$  com  $\text{NaHCO}_3$  e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos em  $\text{MgSO}_4$  anidro e evaporados. O óleo obtido foi tratado com 2-propanol/acetonitrila (1:1), posterior lavagem com metanol obteve-se um sólido amarelo claro **59**.

--Rendimento 24%.

--PF= 164-165 °C.

--CHN = C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>OH (%): Teor. = C(70,69) H(5,94) N(12,94)

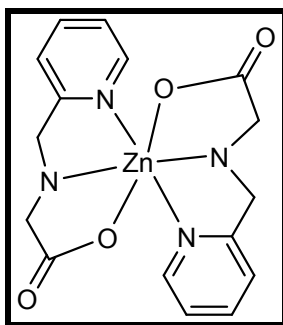
Exp. = C(70,70) H(6,60) N(12,22)

--IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3444, 3270, 3002, 2836, 1590, 1484, 1334.

--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3,52 e 3,74 (sistema AB, 4H, J=14,2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3,87 (s, 2H, CH); 6,81 - 7,45 (m, 14H, CH<sub>Ar</sub>); 8,26 (d, 2H, J=4,0 Hz, CH<sub>Ar</sub>); 11,35 (s, 2H, OH).

--RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz): 51,47; 64,75; 117,36; 119,31; 121,19; 122,08; 129,68; 130,37; 136,31; 149,34; 157,09; 158,07.

#### 5.2.15 Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)



A uma solução da imina **52** (2,0 g; 10,4 mmol) em 100 mL de THF seco, sob argônio, a -78 °C adicionou-se ácido trifluoracético (15 g; 104 mmol) e zinco em pó (6,7 g; 104 mmol) e a mistura reacional permaneceu, sob agitação, por 12 horas nas mesmas condições. A mistura foi filtrada, concentrada e ao óleo obtido foi adicionado 100 mL de brine e o pH foi ajustado até 8,0 com NaHCO<sub>3</sub>. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram combinados, secos em MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporados fornecendo um óleo amarelo claro que foi tratado com 30 mL acetona que após alguns dias resultou um sólido branco **60**.

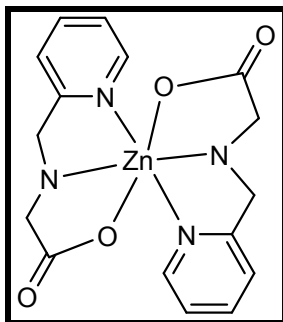
--Rendimento 19%.

--IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3418, 3240, 3078, 2922, 1684, 1596, 1474, 1148.

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização de **60** em acetato de etila/metanol (1:1).

### 5.2.16 Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (**60**)<sup>143</sup>



A uma solução em agitação de glicina (1,27 g; 17 mmol) em 50 mL de metanol, previamente neutralizada com LiOH (1,42 g; 17 mmol), adicionou-se piridina 2-carboxialdeído (1,82 g; 17 mmol). A mistura reacional permaneceu por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e 50 mL de água foi adicionado. Ajustou-se o pH  $\approx$  7,0 com HCl<sub>aq.</sub> (1M). A solução aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 50 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos em MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e evaporado. O resíduo oleoso foi dissolvido em MeOH e submeteu-se à hidrogenação catalítica (Pd/C 5%) a temperatura ambiente durante 24 horas. Após a hidrogenação a suspensão foi filtrada e o solvente foi evaporado, fornecendo um óleo amarelo claro **61**.<sup>143</sup>

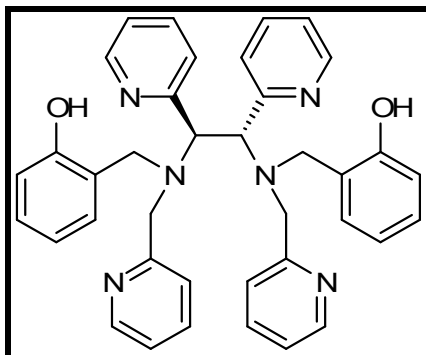
O complexo de zinco foi obtido pela adição de 1 mol de acetato de zinco monohidratado a uma solução metanólica contendo 2 mols da amina **61**, resultando na formação de uma solução incolor. Após a evaporação lenta do solvente, monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos de **60**.

--Rendimento 19%.

--IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3418, 3240, 3078, 2922, 1684, 1596, 1474, 1148.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização de **60** em acetato de etila/metanol (1:1).

**5.2.17 *rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62)**



Uma solução em agitação de ***rac*-41**<sup>133</sup> (6,5 g; 16,4 mmol) em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 100 mL de THF, sob argônio, foi adicionado acetato de (2-bromometil)fenila<sup>145</sup> (8,3 g; 34 mmol) e então foi adicionado lentamente trietilamina (7 mL; 50 mmol) durante 5 horas. Após adição, a mistura foi refluxada por 24 horas (reação acompanhada por CCD em alumina, 60/40, hexano/acetato de etila), resfriada e o brometo de trietilamônio foi separado por filtração. O solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi suspenso em 100 mL de H<sub>2</sub>O e extraído com CHCl<sub>3</sub> (5 x 50 mL), a fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada fornecendo um óleo amarelo. O óleo obtido (9,8 g) foi suspenso em 100 mL de uma solução metanólica de KOH (1,56 g; 28 mmol) e a mistura foi agitada por 12 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo sólido obtido foi dissolvido em 70 mL de H<sub>2</sub>O e a solução tratada com HCl<sub>aq.</sub> (3M) até pH ≈ 8 e extraída com CHCl<sub>3</sub> (4 x 30 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, evaporada e o resíduo oleoso obtido foi tratado com 50 mL de acetona levando a formação de um sólido branco **62**.

-- **Rendimento: 92%**

-- **PF:** 200 - 201 °C.

--**CHN** C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (%): Teor. = C(74,98) H(5,96) N(13,81)

Exp. = C(74,64) H(5,87) N(13,78)

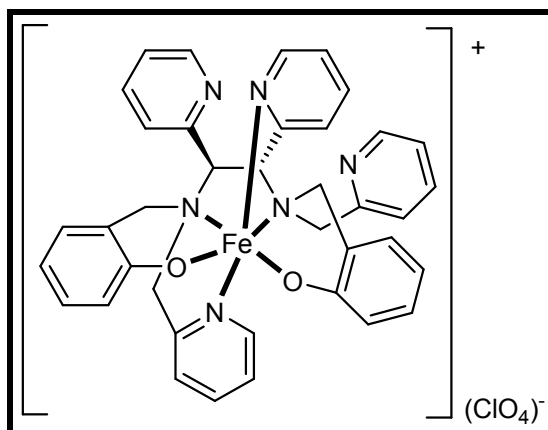
--**IV** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3440, 3042, 2930, 2820, 1600, 1580, 1488; 1244, 1366.

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3,35 e 4,05 (sistema AB, 4H,  $J=14\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3,78 e 4,58 (sistema AB, 4H,  $J=16,8\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4,92 (s, 2H,  $\text{NCH}$ ); 6,68 – 6,91 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,16 – 7,25 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,35 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7,65 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8,30 (d, 2H,  $J=4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 8,40 (d, 2H,  $J=4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 11,65 (s, 2H, OH).

--RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50,3 MHz):  $\delta$  53,04; 53,17; 61,71; 116,22; 116,95; 118,29; 121,52; 121,76; 123,26; 125,761; 128,87; 130,87; 135,35; 136,78; 147,46; 148,00; 157,63; 157,90; 158,97.

### 5.2.18 *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (**64**)



A uma solução da diamina **62** (1,27 g; 2 mmol) em 100 mL metanol/diclorometano (1:1), sob agitação, a  $60^\circ\text{C}$ , adicionou-se lentamente perclorato de ferro III (0,724 g; 2 mmol). Em seguida, acrescentou-se trietilamina (0,404g; 4 mmol) e a mistura permaneceu em agitação por 30 min observando-se a formação do complexo de ferro pelo aparecimento da cor azul escuro, que após 2 dias resultou na formação de um precipitado azul escuro **64**, o qual foi coletado por filtração.

--Rendimento de 82%.

--CHN  $\text{C}_{41}\text{N}_6\text{O}_7\text{H}_{42}\text{FeCl}$  (%): Teor. = C(59,90) H(5,15) N(10,22)

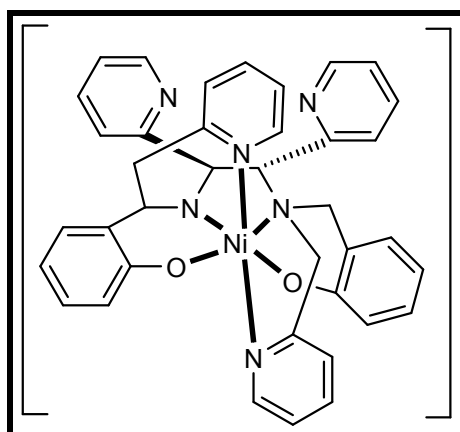
Exp. = C(59,66) H(5,12) N(10,18)

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058, 2916, 2842, 2786, 1590, 1478, 1270, 1156, 1092.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização de **64** em acetonitrila/isopropanol (1:1).

### 5.2.19 *rac*-*N,N'*-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (**65**)



A uma solução em agitação da diamina **62** (1,27 g; 2 mmol) em 100 mL de MeOH a 40°C, adicionou-se lentamente  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,49 g; 2 mmol). Em seguida, a mistura permaneceu sob agitação por 30 min resultando na formação de um precipitado azul claro **65**, o qual foi coletado por filtração.

--Rendimento 85%.

--CHN  $\text{C}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{H}_{36}\text{Ni}$  (%): Teor. = C(66,78) H(5,31) N(12,30)

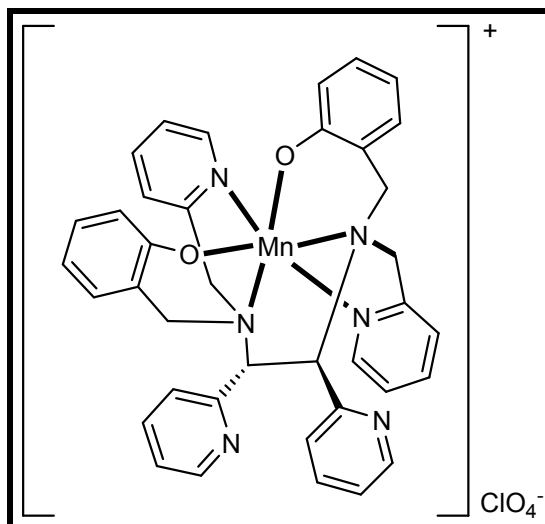
Exp. = C(66,05) H(5,51) N(11,99)

--IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3042, 2930, 1662, 1476, 1256.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização de **65** em MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (1:1:1).



5.2.20 *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (**66**)



A uma solução da diamina **62** (0,608 g; 1 mmol) em 100 mL de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), sob agitação, a 60°C adicionou-se lentamente perclorato de manganês III (0,27g; 1 mmol). A mistura permaneceu em agitação por 30 min e observou-se a formação do complexo pelo aparecimento de uma cor marrom escura. A solução ficou em repouso por um período de 7 dias resultando em um precipitado marrom escuro **66**, o qual foi coletado por filtração.

--Rendimento 92%.

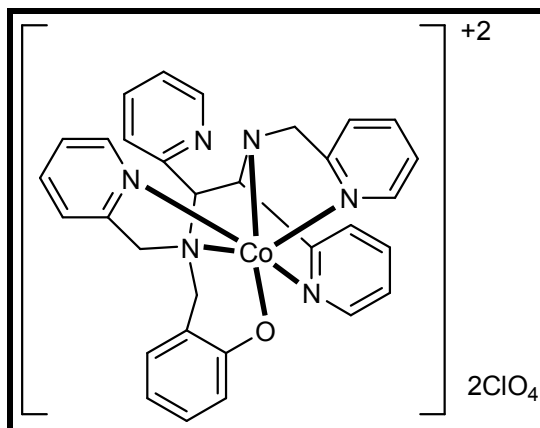
--CHN C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>MnCl (%): Teor. = C(58,58) H(4,66) N(10,79)

Exp. = C(57,91) H(4,70) N(10,83)

-- IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3062, 2966, 1594, 1570, 1478, 1260, 842.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização de **66** em acetona/propanol-2 (1:1).

5.2.21 *rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (**67**)



A uma solução de perclorato de cobalto III hexahidratado (0,365 g; 1mmol) em 100 mL MeOH, sob agitação, a 60°C adicionou-se lentamente uma mistura contendo 60% da diamina **62** e 40% da diamina monoalquilada **63** (estimada por RMN  $^1\text{H}$ ) (0,608 g). Em seguida, adicionou-se trietilamina (0,202 g; 2 mmol) sob agitação durante 30 min e observou-se a formação do complexo pelo aparecimento da cor marrom escura. A solução permaneceu em repouso por 2 dias resultando em um precipitado marrom escuro **67**, o qual foi coletado por filtração.

--Rendimento 85%.

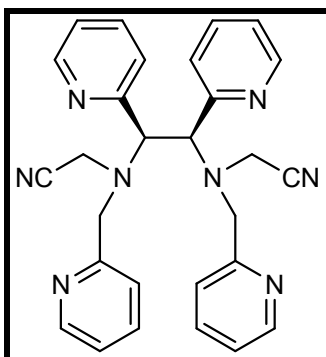
--CHN  $\text{CoC}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_9\text{Cl}_2$  (%): Teor. = C(49,07) H(3,86) N(11,08)

Exp. = C(49,05) H(3,81) N(10,99)

--IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 2922, 1478, 1290, 1156, 1090.

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização do **67** em acetonitrila/metanol (1:1).

**5.2.22** *meso-N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (**68**)



A uma solução em agitação de *meso-39*<sup>133</sup> (6,5 g; 16,4 mmol) em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 100 mL de THF, sob argônio, foi adicionado brometo de acetonitrila (4,04 g; 34 mmol) e em seguida gotejou-se trietilamina (7 mL; 50 mmol) durante 3 horas. Após a adição, a mistura foi refluxada por 12 horas (reação acompanhada por CCD em alumina, 70/30, hexano/acetato de etila), resfriada e o brometo de trietilamônio foi separado por filtração. O solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi suspenso em 100 mL de H<sub>2</sub>O e extraído com CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido branco **68**.

--Rendimento: 26%

--PF = 170 - 171 °C.

--CHN C<sub>28</sub>N<sub>8</sub>H<sub>26</sub> (%): Teor. = C(70,87) H(5,52) N(23,61)

Exp. = C(70,64) H(5,67) N(23,63)

--IV (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3062, 2937, 2260, 1600, 1580, 1476.

--RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3,44 e 4,12 (sistema AB, 4H, J=14Hz, CH<sub>2</sub>); 3,52 e 3,70 (sistema AB, 4H, J=18Hz, CH<sub>2</sub>); 4,89 (s, 2H, CH); 6,37 – 7,73 (m, 12H, CH<sub>Ar</sub>); 8,43 (d, 2H, J=2Hz, CH<sub>Ar</sub>); 8,65 (d, 2H, J=2Hz, CH<sub>Ar</sub>).

--RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz): δ 36,22; 54,04; 63,81; 113,10; 119,01; 119,09; 119,73; 122,12; 133,21; 145,71; 146,31; 152,61; 154,62.

## CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

--Monocristais adequados para difratometria de raios-X foram obtidos pela recristalização do **meso-68** em CH<sub>3</sub>CN.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REEDIJK, J. Introduction to bioinorganic chemistry. Bioinorganic Catalysis. New York: Marcel Dekker, Inc., **1993**, p. 1-11.
2. KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life – An Introduction and Guide. Chichester: John Wiley & Sons, Inc. **1994**, p. 1-36.
3. LIPPARD, S. J.; BERG, J. M. Principles of Bioinorganic Chemistry, Mill Valley: University Science Books, **1994**, p. 1-20.
4. SORRELL, T. N. Synthetic models for binuclear copper proteins. *Tetrahedron* **1989**, v. 45, p. 3-68.
5. LUCET, D.; LE GALL, T.; MIOSKOWSKI, C. The Chemistry of Vicinal Diamines. *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, v. 37, p. 2580-2627.
6. a) ALEXAKIS, A.; AUJARD, I.; KANGER, T.; MANGENEY, P. (R,R) and (S,S)-N,N'-Dimethyl-1,2-Diphenylethylene-1,2-diamine. *Organic Syntheses* **1999**, v. 76, p. 23-36. b) ALEXAKIS, A.; AUJARD, I.; KANGER, T.; MANGENEY, P. (R,R) and (S,S)-N,N'-Dimethyl-1,2-Diphenylethylene-1,2-diamine. *Organic Syntheses, Coll. Vol.* **2004**, v. 10, p. 312.
7. BAMBRIDGE, K.; BEGLEY, M. J.; SIMPKINS, N. S. Simple Synthesis of a C<sub>2</sub> Symmetric Vicinal Diamine: Highly Diastereoselective Grignard Addition to a Chiral Bis-Imine. *Tetrahedron Letters* **1994**, v. 35, p. 3391-3394.
8. PANSARE, S. V.; MALUSARE, M. G. Intramolecular Imine Cross-Coupling in Dibenzylidene Sulfamides: Synthesis of Unsymmetrical 1,2-Diaryl Ethanediamines. *Tetrahedron Letters* **1996**, v. 37, p. 2859-2862.
9. RICHARDSON, P. F.; NELSON, L. T. J.; SHARPLESS, B. Synthesis of vicinal Diamines from Cyclic Sulfates. *Tetrahedron Letters* **1995**, v. 36, p. 9241-9244.
10. SHIMIZU, M.; KAMEI, M.; FUJISAWA, T. Stereocontrol in the Reduction of 1,2-Diimine with na Oxazaborolidine Catalyst. Highly Stereoselective Preparation of (R,R)-1,2-Diphenylethylenediamine. *Tetrahedron Letters* **1995**, v. 36, p. 8607-8610.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

11. ALEXAKIS, A.; KANGER, T.; MANGENEY, P.; MUNCH, F. R.; PERROTEY, A.; ROSE, E. Enantioselective ortho-Lithiation of Aminals of Benzaldehyde Chromiumtricarbonyl Complex. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, v. 6, p. 47-50.
12. ALEXAKIS, A.; KANGER, T.; MANGENEY, P.; MUNCH, F. R.; PERROTEY, A.; ROSE, E. Enantioselective ortho-Lithiation of Benzaldehyde Chromiumtricarbonyl Complex. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, v. 6, p. 2135-2138.
13. MANGENEY, P.; ALEXAKIS, A.; NORMANT, J. F. Resolution and Determination of Enantiomeric Excesses of Chiral Aldehydes via Chiral Imidazolidines. *Tetrahedron Letters* **1998**, v. 29, p. 2677-2680.
14. CUVINOT, D.; MANGENEY, P.; ALEXAKIS, A.; NORMANT, J. F. Chiral Trifluoro diamines as Convenient Reagents for Determining the Enantiomeric Purity of aldehydes by Use of <sup>19</sup>F NMR Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **1989**, v. 54, p. 2420-2425.
15. PASINI, A.; ZUNINO, F. New Cisplatin Analogues – On the Way to Better Antitumor Agents. *Angew Chem. Int. Ed.* **1987**, v. 26, p. 615-624.
16. ANGERER, E. V.; EGGINGER, G.; KRANZFELDER, G.; BERNHAUER, H.; SCHÖNENBERGER, H. N,N'-Dialkyl-1,2-bis(hydroxyphenyl) ethylenediamines and N,N'-dialkyl-4,5-bis(4-hydroxyphenyl)imidazolidines: Synthesis and Evaluation of Their Mammary Tumor Inhibiting Activity. *J. Med. Chem.* **1982**, v. 25, p. 832-837.
17. CAPPANNINI, L.; CIMARELLI, C.; GIULI, S.; PALMIERI, G.; PETRINI, M. Stereoselective synthesis of vicinal aminodiols, diamines and diaminoalcohols by the use of enantiopure aldehydes in the three-component aromatic Mannich-type reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, v. 18, p. 1022-1029.
18. BRADDOCK, D. C.; HERMITAGE, S. A.; REDMOND, J. M.; WHITE, A. J. P. Fractional crystallization of (±)-iso-amarine with mandelic acid: convenient access to (R,R)- and (S,S)-1,2-diamino-1,2-diphenylethanes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, v. 17, p. 2935-2937.
19. QIANG, G. R.; WU, X. M.; WANG, Q.; PEI, W. Ultrasonic wave-assisted tandem-reaction for synthesis of symmetrical vicinal diamines. *Chinese Chemical Letters* **2007**, v. 18, p. 1469-1470.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

20. JIANG, H. F.; HUANG, X. Z.; Synthesis of vicinal diamines via Zn-H<sub>2</sub>O-CO<sub>2</sub>-induced reduction of aromatic imines in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids* **2007**, v.43, p. 291-294.
21. ARAO, T.; KONDO, K.; AOYAMA, T. Development of an N-heterocyclic carbene ligand based on concept of chiral mimetic. *Tetrahedron Letters* **2006**, v. 47, p. 1417-1420.
22. HOANG, C. T.; ALEZRA, V.; GUILLOT, R.; KOUKLOVSKY, C. A Stereoselective Entry into Functionalized 1,2-Diamines by Zinc-Mediated Homologation of  $\alpha$ -Aminoacids. *Organic Letters* **2007**, v. 9, n. 13, p. 2521-2524.
23. KÖHN, U.; SCHRAMM, A.; KLOß, F.; GÖRLS, H.; ARNOLD, E.; ANDERS, E. Synthesis and characterization of chiral 1,2-diamines from 5-oxo-pyrrolidine-(S)-2-carboxylic acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, v.18, p. 1735-1741.
24. KOTTI, S. R. S. S.; TIMMONS, C.; LI, G. Vicinal Diamino Functionalities as Privileged Structural Elements in Biologically Active Compounds and Exploitation of their Synthetic Chemistry. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2006**, v. 67, p. 101-114.
25. MARQUET, A. Biotin biosynthesis. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, v. 65, p. 1249-1252.
26. HETTINGER, T. P.; CRAIG, L. C. Edeine. IV. Structures of the Antibiotic Peptides Edeines A<sub>1</sub> and B<sub>1</sub>. *Biochemistry* **1970**, v. 9, p. 1224-1232.
27. YOSHIOKA, H.; AOKI, T.; GOKO, H.; NAKATSU. Chemical Studies on Tuberactinomycin. II. The structure of Tuberactinomycin O. *Tetrahedron Letters* **1971**, n. 23, p. 2043-2046.
28. GARDINER, R. A.; RINEHART Jr. K. L.; SNYDER, J. J.; BROQUIST, H. P.; Slaframine. Absolute Stereochemistry and a Revised Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, v. 90, p. 5639-5640.
29. KULANTHAIVEL, P.; HALLOCK, Y. F.; BOROS, C.; HAMILTON, S. M.; JANZEN, W. P.; BALLAS L. M.; LOOMIS, C. R.; JIANG, J. B.; KATZ, B.; STEINER, J. R.; CLARDY, J. Balanol: A Novel and Potent Inhibitor of Protein Kinase C from the Fungus *Verticillium balanoides*. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, v. 115, p. 6452-6453.
30. MICHALSON, E. T.; SZMUSZKOWICZ. Medicinal Agents incorporating the 1,2-diamine functionality. *Prog. Drug. Res.* **1989**, v. 33, p. 135-149.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

31. VERGNE, F.; AITKEN, D. J.; HUSSON, H. P. Synthesis of 1-Amino-1-(aminomethyl)cyclopropane and its Monobenzamides. *J. Org. Chem.* **1992**, v. 57, p. 6071-6075.
32. ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, v. 222, p. 385-386.
33. MILLER, B.; ALTMAN, J.; BECK, W. Platinum(IV) complexes of vicinal-1,2-diamines and bis(vicinal-1,2-diamines) with an acylamino function. Evidence for a platinum hydroperoxide intermediate upon oxidation. *Inorganica Chimica Acta* **1997**, v. 264, p. 101-108.
34. BÜNING, H.; ALTMAN, J.; ZORBAS; BECK, W. Bis [platinum (II) and bis [platinum (IV)] complexes with optically active bis (vicinal-1,2-diamines) and their interaction with DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1999**, v. 75, p. 269-279.
35. UMEZAWA, H.; MAEDA, K.; TAKEUCHI, T.; OKAMI, Y. New antibiotics. Bleomycin A and B. *J. Antibiot.* **1996**, 19A, p. 200-209.
36. MING, L.; Structure and Function of Metalloantibiotics. *Medicinal Research Reviews* **2003**, v. 23, n. 6, p. 697-762.
37. MIR, L.M.; TOUNEKTI, O.; ORLOWSKI, S. Bleomycin: Revival of an Old Drug. *Gen. Pharmac.* **1996**, v. 27, n. 5, p. 745-748.
38. LIM, V.K.E.; NABER, K.G.; SIDWELL, R.W. The history of antibiotics: The Japanese story. *Newsletter of The international Society of ChemoTherapy. Antibiotics Chemotherapy ISC* **2002**, v. 6, n. 3, p. 4-5.
39. KUROSAKI, H.; ISHIKAWA, Y., HAYASHI, K.; SUMI, M.; TANAKA, Y.; GOTO, M.; INADA, K.; TANIGUCHI, I.; SHIONOYA, M.; MATSUO, H.; SUGIYAMA, M.; KIMURA, E. Synthesis, spectroscopic, redox properties, and DNA cleavage activity of low-spin iron(III) complexes of bleomycin analogues. *Inorganica Chimica Acta* **1999**, v. 294, p. 56–61.
40. XUA, Z.; WANGA, M.; XIAO, S.; ZHANGA, Y.; YANG, M. Novel Bleomycin Analogues: Synthesis, Antitumor Activity, and Interaction with DNA. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, v. 87, p. 2834-2841.



## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

41. CHEN, J.; STUBBE, J. Bleomycins: new methods will allow reinvestigation of old issues. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, v. 8, p. 175-181.
42. GEORGIU, N.; VAN DER BRUGGEN, T.; HEALY, D. M. C.; VAN TIENEN, C.; BIE, P.; OUDSHOORN, M.; MARXA, J. J. M.; VAN ASBECK, B. S. Bleomycin has antiviral properties against drug-resistant HIV strains and sensitises virus to currently used antiviral agents. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2006**, v. 27, p. 63-68.
43. GEORGIU, N.; VAN DER BRUGGEN, T.; OUDSHOORN, M.; BIE, P.; JANSEN, C.; NOTTET, H. S. L. M.; MARXA, J. J. M.; VAN ASBECK, B. S. Mechanism of Inhibition of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 by the Oxygen Radical Generating Agent Bleomycin. *Antiviral Research* **2004**, v. 63, p. 97-106.
44. STUBBE, J.; KOZARICH, J. W. Mechanisms of Bleomycin – Induced DNA Degradation. *Chem. Rev.* **1987**, v. 87, p. 1107-1136.
45. OTSUKA, M.; MASUDA, T.; HAUPT, A.; OHNO, M.; SHIRAKI, T.; SUGIURA, Y.; MAEDA, K. Man – Designed Bleomycin with Altered Sequence Specificity in DNA Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, v. 112, p. 838-845.
46. ROUTIER, S.; BERNIER, J. L.; WARING, M. J.; COLSON, P.; HOUSIER, C.; BAILLY, C. Synthesis of a Functionalized Salen-Copper Complex and Its Interaction with DNA. *J. Org. Chem.* **1996**, v. 61, p. 2326-2331.
47. BHATTACHARYA, S.; MANDAL, S. S. Ambiente Oxygen Activating Water soluble Cobalt-Salen Complex for DNA cleavage. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, p. 2489-2490.
48. GRAVERT, D. J.; GRIFFIN, J. H. Steric and Electronic Effects, Enantiospecificity, and Reactive Orientation in DNA Binding/Cleaving by Substituted Derivates of [SalenMn<sup>III</sup>]<sup>+</sup>. *Inorg. Chem.* **1996**, v. 35, p. 4837-4847.
49. SATO, K.; CHIKIRA, M.; FUJII, Y.; KOMATSU, A. Stereospecific Binding of Chemically Modified Salen-type Schiff Base Complexes of Copper(II) with DNA [salen = bis(salicyclidene) ethylenediamine]. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, p. 625-626.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

50. SHEARER, J. M.; ROKITA, S. E. Diamine preparation for synthesis of a water soluble Ni(II) salen complex. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, v. 9, p. 501-504.
51. WHITESELL, J. K. C<sub>2</sub> Symmetry and Assymmetric Induction. *Chem. Rev.* **1989**, v. 89, p. 1581-1590.
52. BRUNNER, H.; SCHIESSLING, H. Dialdehyde + Diamine – Polymer or Macrocycle?. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, v. 33, p. 125-126.
53. TORNEIRO, M.; STILL, W. C. Simple Synthetic Receptors that Bind Peptides in Water. *Tetrahedron* **1997**, v. 53, p. 8739-8750.
54. YONN, S. S.; STILL, W. C. An Exceptional Synthetic Receptor for Peptides. *J. Am. Chem Soc.* **1993**, v. 115, p. 823-824.
55. BARRETTA, G. U.; BALZANO, F.; MARTINELLI, J.; BERNI, M. G.; VILLANI, C.; GASPARRINI, F. NMR enantiodiscrimination by cyclic tetraamidic chiral solvating agents. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, v. 163, p. 3746-3751.
56. KHEDKAR, V.; TILLACK, A.; BENISCH, C.; MELDER, J. P.; BELLER, M. Base-catalyzed hydroamination of ethylene with diethylamine. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, v. 241, p. 175-183.
57. ALEXAKIS, A.; MANGENEY, P.; MAREK, I.; MUNCH, F. R.; ROSE, E.; SEMRA, A.; ROBERT, F. Resolution and Asymmetric Synthesis of Ortho-Substituted (Benzaldehyde) tricarbonylchromium complexes. *J. Am Chem Soc.* **1992**, v. 114, p. 8288-8290.
58. DEVITT, P. G.; MITCHELL, M. C.; WEETMAN, J. M.; TAYLOR, R. J.; KEE, T. P., Acurate In Situ <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} Assay of Enantiopurity in  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate Esters using a Diazaphospholidine Derivatizing Agent. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, v. 6, p. 2039-2044.
59. ALEXAKIS, A.; MUTTI, S.; MANGENEY, P. A New Reagent for the Determination of the Optical Purity of Primary, Secondary, and Tertiary Chiral Alcohols and of Thiols. *J. Org. Chem.* **1992**, v. 57, p. 1224-1237.
60. ALEXAKIS, A.; FRUTOS, J. C.; MUTTI, S.; MANGENEY, P. Chiral Diamines for a New Protocol to Determine the Enantiomeric Composition of alcohols, Thiols, and Amines by <sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>19</sup>F NMR. *J. Org. Chem.* **1994**, v. 59, p. 3326-3334.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

61. TOMIOKA, K. Asymmetric Synthesis Utilizing External Chiral Ligands. *Synthesis* **1990**, p. 541-549.
62. DENMARK, S. E.; PHAM, S. M.; STAVENGER, R. A.; SU, X.; WONG, K. T.; NISHIGAICHI, Y. Chiral Phosphoramidate-catalyzed Aldol additions of ketone trichlorosilyl enolates. Mechanistic Aspects. *J. Org. Chem.* **2006**, v. 71, p. 3904-3922.
63. PERRON, Q.; ALEXAKIS, A. Synthesis and application of a new pseudo C<sub>2</sub>-symmetric tertiary diamine for the enantioselective addition of MeLi to aromatic imines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, v. 18, p. 2503-2506.
64. MEYER, N.; ZULYS, A.; ROESKY, P. W. A chiral-bridged aminotroponimate complex of Lutetium as catalyst for the asymmetric hydroamination. *Organometallics* **2006**, v. 25, p. 4179-4182.
65. LIU, W.; CUI, X.; CUN, L.; ZHU, J.; DENG, J. Tunable dendritic ligands of chiral 1,2-diamine and their application in asymmetric transfer hydrogenation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, v. 16, p. 2525-2530.
66. MARTÍNEZ, A. G.; VILAR, E. T.; FRAILE, A. G.; RUIZ, P. M. Enantioselective synthesis of both enantiomers of vicinal norbornanediamines through the Leuckart reaction of 2-norbornanones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, v. 12, p. 2153-2158.
67. XIA, Y. Q.; TANG, Y. Y.; LIANG, Z. M.; YU, C. B.; ZHOU, X. G.; LI, R. X.; LI, X. J. Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by Ru-achiral phosphine-enantiopure diamine complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, v. 240, p. 132-138.
68. BIAGGI, C.; BENAGLIA, M.; ROSSI, S.; PROTO, S.; ANNUNZIATA, R. Synthesis of new chiral cyclic 1,2-diamines and their evaluation as catalysts for enantioselective Diels-alder reactions. *Tetrahedron Letters* **2007**, v. 48, p. 8521-8525.
69. AMEDJKOUH, M.; AHLBERG, P. Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin-4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, v. 13, p. 2229-2234.
70. MUKAIYAMA, T. Asymmetric Synthesis based on Chiral diamines Having Pyrrolidine Ring. *Tetrahedron* **1981**, v. 37, p. 4111-4119.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

71. PERRON, Q.; ALEXAKIS, A. Synthesis and application of a new pseudo C<sub>2</sub>-symmetric tertiary diamine for the enantioselective addition of MeLi to aromatic imines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, v. 18, p. 2503-2506.
72. KOBAYASHI, S.; UCHIRO, H.; FUJUSHITA, Y.; SHIINA, I.; MUKAIYAMA, T. Asymmetric Aldol Reaction between Achiral Silyl Enol Ethers and Achiral aldehydes by Use of a Chiral Promoter system. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, v. 113, p. 4247-4252.
73. TAKAHASHI, M.; HARAGUCHI, N.; ITSUNO, S. Preparation of a polymer-supported chiral 1,2-diamine and its application to the asymmetric hydrogenation of aromatic ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, v. 19, p. 60-66.
74. COREY, E. J. New enantioselective routes to biologically interesting compounds. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, v. 62, p. 1209-1216.
75. COREY, E. J.; LEE, D. H. Highly enantioselective and diastereoselective Ireland-Claisen Rearrangement of Achiral Allylic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, v. 113, p. 4026-4028.
76. COREY, E. J.; LEE, D. H. A.; SARSHAR, S. Convenient Routes to Symmetrical Benzils and Chiral 1,2-Diaryl-1,2-diaminoethanes, Useful Controllers and Probes for Enantioselective Synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, v. 6, p. 3-6.
77. KIM, S. S.; LEE, S. H.; KWAK, J. M. Enantioselective cyanosilylation of ketones catalyzed by Mn(salen)/Ph<sub>3</sub>PO. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, v. 17, p. 1165-1169.
78. HANESSIAN, S.; BEAUDOIN, S. Studies in Asymmetric Olefinations – The synthesis of Enantiomerically Pure allylidene, alkylidene, and Benzylidene Cyclohexanes. *Tetrahedron Letters* **1992**, v. 33, p. 7655-7658.
79. HANESSIAN, S.; BENNANI, Y. L.; DELORME, D. The Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -chloro  $\alpha$ -alkyl and  $\alpha$ -methyl  $\alpha$ -alkyl phosphonic acids of high enantiomeric purity. *Tetrahedron Letters* **1990**, v. 31, p. 6461-6464.
80. HANESSIAN, S.; BENNANI, Y. L. A Versatile Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino  $\alpha$ -alkyl-phosphonic acids of high enantiomeric purity. *Tetrahedron Letters* **1990**, v. 31, p. 6465-6468.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

81. BENNANI, Y. L.; HANESSIAN, S. The Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -substituted  $\alpha$ -methyl and  $\alpha$ -phenyl phosphonic acids: Design, Carbanion Geometry, Reactivity and Preparative aspects of Chiral alkyl Bicyclic Phosphoramides. *Tetrahedron* **1996**, v. 52, p. 13837-13866.
82. CARDILLO, G.; D'AMICO, A.; ORENA, M.; SANDRI, S. Diatereoselective Alkylation of 3-Acylimidazolidin-2-ones: Synthesis of (R)- and (S)-Lavandulol. *J. Org. Chem.* **1988**, v. 53, p. 2354-2356.
83. AMOROSO, R.; CARDILLO, G.; SABATINO, P.; TOMASINI, C.; TRERE, A. Lewis Acid-Promoted 1,4-Addition to Chiral Imide Derivates in the synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. *J. Org. Chem.* **1993**, v. 58, p. 5615-5619.
84. CARDILLO, G.; GENTILUCCI, L.; TOLOMELLI, A.; TOMASINI, C. Ring Expansion of N-Acyl Aziridine-2-imides to Oxazolin-4-imides, Useful Precursors of Pure  $\beta$ -Hydroxy  $\alpha$ -Aminoacids. *Tetrahedron Letters* **1997**, v. 38, p. 6953-6956.
85. BARLUENGA, J.; AZNAR, F.; MATTOS, M. C. S.; KOVER, W. B.; GRANDA, S. G.; CARRENO, E. P. Unexpected Behavior of Limonene in the Oxidative Aminomercuration Reaction with HgO/HBF<sub>4</sub> and Aromatic Amines: Stereospecific synthesis of 1,2-Diamines. *J. Org. Chem.* **1991**, v. 56, p. 2930-2932.
86. BÄCKVALL, J. E. Stereospecific Palladium-promoted Vicinal Diamination of Olefins. *Tetrahedron Letters* **1978**, p. 163-166.
87. OI, R.; SHARPLESS, K. B. Stereospecific conversion of chiral 1,2-cyclic sulfates to chiral imidazolines. *Tetrahedron Letters* **1991**, v. 32, p. 999-1002.
88. SCAROS, M. G.; YONAN, P. K.; LANEMAN, S. A.; FERNANDO, P. N. Preparation of racemic 2,3-diaminobutane and the resolution of its (2S,3S) enantiomer. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, v. 8, p. 1501-1506.
89. NEUMANN, W. L.; ROGIC, M. M.; DUNN, T. J. The Stereoselective synthesis of Funcionalized Vicinal Diamine Systems by the Double Allylation Reactions of  $\Delta^{\text{Protected}}$  1,2-Bis-imines precursors. *Tetrahedron Letters* **1991**, v. 32, p. 5865-5868.
90. ROSSITER, B. E.; EGUCHI, M.; HERNÁNDEZ, A. E.; VICKERS, D.; FLUCKIGER, E.; PETTERSON, R. G.; REDDY, K. V. Enantioselective Conjugate Addition to Cyclic Enones with Scalemic Lithium Organo(amido)cuprates, Part IV.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Relationship Between Ligand Structure and Enantioselectivity. *Tetrahedron* 1993, v. 49, p. 965-986.
91. PADWA, A.; BERGMARK, W.; PASHAYAN, D. On the Mechanism of the Photoreduction of Aryl N-alkylimines. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, v. 91, p. 2653-2660.
92. BETSCHART, C.; SEEBACH, D. Aminierende reduktive kupplung aldehyde mit niedervalenten Titan-Reagenzien zu 1,2-Diarylethylendiaminen. *Helvetica Chimica Acta* 1987, v. 70, p. 2215-2231.
93. BETSCHART, C.; SCHMIDT, B.; SEEBACH, D. Anwendungsbreite der reduktiven kupplung aromatischer aldimin-derivate niedervalenten Titan-Reagenzien zu 1,2-Diarylethylendiaminen. *Helvetica Chimica Acta* 1988, v. 71, p. 1999-2021.
94. MANGENEY, P.; TEJERO, T.; ALEXAKIS, A.; GROSJEAN, F.; NORMANT, J. Titanium Induced Coupling of Imines to Symmetrical Vicinal (R\*,R\*)-Diamines. *Synth. Comm.* 1988, p. 255-257.
95. SMITH, J. G.; VEACH, C. D. The Reductive Dimerization of N-Benzylidene Aniline. *Can. J. Chem.* 1966, v. 44, p. 2497-2502.
96. SMITH, J. G.; HO, I. The Reductive Dimerization of Schiff Bases by Alkali Metals. Isomerization of the Dimeric Dianions. *J. Org. Chem.* 1972, v.37, n. 4, p. 653-656.
97. BARUAH, B.; PRAJAPATI, D.; SANDHU, J. S. Novel Reductive Coupling of Aldimines to Vicinal Diamines. *Tetrahedron Lett.* 1995, v. 36, n. 37, p. 6747-6750.
98. EISCH, J. J.; KASKA, D. D.; PETERSON, C. J. Stereochemistry of the Bimolecular Metal Reduction of Benzalaniline. *J. Org. Chem.* 1966, v. 31, p. 453-456.
99. KALYANAM, N.; VENKATESWARA, R. Novel Reductive Coupling of Aldimines by Indium Under Aqueous Conditions. *Tetrahedron Lett.* 1993, v. 34, n.10, p.1647-1648.
100. TANAKA, H.; DHIMANE, H. ; FUJITA, H.; IKEMOTO, Y.; TORII, S. Reductive Dimerization of Imines in a Pb/Al Bimetal Redox System. *Tetrahedron Lett.* 1988, v.29, n.31, p. 3811-3814.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

101. ROSKAMP, E. J.; PEDERSEN, S. F. Convenient Routes to Diamines. Coupling of Nitriles or N-(Trimethylsilyl)imines Promoted by NbCl<sub>4</sub>(THF)<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, v. 109, p. 3152-3154.
102. ENHOLM, E. J.; FORBES, D. C.; HOLUB, D. P. A route to vicinal diamines from the Samarium (II) Iodide-Mediated Coupling of Aldimines. *Synth. Comm.* **1990**, v. 20, n.7, p. 981-987.
103. SHONO, T.; KISE, N.; OKAZAKI, E. Novel Synthesis of 1,4-Diazacrown Ethers by Reductive Coupling of Aromatic Diimines. *Tetrahedron Lett.* **1992**, v. 33, p. 3347- 3350.
104. SHONO, T.; KISE, N.; OIKE, H.; YOSHIMOTO, M.; OKAZAKI, E. A Novel Method for Stereoselective Synthesis of (1R,2R)-Diarylethylenediamines by Reductive Intramolecular Coupling of Aromatic Diimines. *Tetrahedron Lett.* **1992**, v. 33, p. 5559-5562.
105. KISE, N.; OIKE, H.; OKAZAKI, E.; YOSHIMOTO, M.; SHONO, T. Synthesis of Nitrogen-Containing Macrocycles with Reductive Intramolecular Coupling of Aromatic Diimines. *J. Org. Chem.* **1995**, v. 60, p. 3980-3992.
106. ZHONG, Y. W.; XU, M. H.; LIN, G. Q. Samarium Diiodide-Induced Asymmetric Synthesis of optically Pure Unsymmetrical Vicinal Diamines by Reductive Cross-Coupling of Nitrones with N-tert-Butanesulfinyl Imines. *Organic Letters* **2004**, v. 6, p. 3953-3956.
107. ZHONG, Y. W.; IZUMI, K.; XU, M. H.; LIN, G. Q. Highly Diastereoselective Synthesis of Enantiopure C<sub>2</sub>-Symmetrical Vicinal Diamines by Reductive Homocoupling of Chiral N-tert-Butanesulfinyl Imines. *Organic Letters* **2004**, v. 6, p. 4747-4750.
108. CAMPOS, P. J.; ARRANZ, J.; RODRÍGUEZ, M. A. Photoreductive Coupling of aldimines. Synthesis of C<sub>2</sub> Symmetrical Diamines. *Tetrahedron* **2000**, v. 56, p. 7285-7289.
109. SIU, T.; LI, W.; YUDIN, A. K. Parallel Electrosynthesis of 1,2-Diamines. *J. Comb. Chem.* **2001**, v. 3, p. 554-558.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

110. TSUKINOKI, T.; NAGASHIMA, S.; MITOMA, Y.; TASHIRO, M. Organic reaction in water. Part 4. New synthesis of vicinal diamines using zinc powder-promoted carbon-carbon bond formation. *Green Chemistry* **2000**, v. 2, p. 117-119.
111. TANIGUCHI, N.; UEMURA, M. Synthesis of Enantiomerically Pure 1,2-Diamines by Reductive Coupling of Tricarbonyl(benzaldimine)chromium Complexes. *Synlett* **1997**, p. 51-53.
112. ARUMUGASAMY, J.; LING, Y. C.Indium-mediated tandem dimerization and cyclization of nitrones and aldimines to 3-arylaminodihydrobenzofurns under aqueous conditions. *Tetrahedron Letters* **2001**, v. 42, p. 4361-4362.
113. MACHROUHI, F.; NAMY, J. L. Samarium diiodide/Nickel diiodide an efficient system for homo and heterocoupling reactions of imines. *Tetrahedron Letters* **1999**, v. 40, p. 1315-1318.
114. REETZ, M. T.; SCHMITZ, A. Stereoselective Redutive Amination of chiral N,N-Dibenzylamino Ketones. *Tetrahedron Letters* **1999**, v. 40, p. 2741-2742.
115. KITAGAWA, O.; YOTSUMOTO, K.; KOHRIYAMA, M.; DOBASHI, Y.; TAGUCHI, T. Catalytic Asymmetric synthesis of vicinal diamines derivatives through enantioselective N-allylation using chiral  $\pi$ -allyl Pd-catalyst. *Organic Letters* **2004**, v. 6, p. 3605-3607.
116. SHIMIZU, M.; IIDA, T.; FUJISAWA, T. Highly Enantioselective Imino Pinacol Coupling Leading to the Synthesis of 1,2-Diphenylethylenediamine Derivates. *Chemistry Letters* **1995**, p. 609-610.
117. AKESTER, J.; CUI, J.; FRAENKEL, G. Efficient Synthesis of diastereomerically Pure Vicinal Diamines: meso-2,3-Bis(methylamino)butane and cis-1,2-Bis(methylamino)cycloalkanes. *J. Org. Chem.* **1997**, v. 62, p. 431-434.
118. ADAMS, H.; ANDERSON, J. C.; PEACE, S.; PENNELL, A. M. K. The nitro-Mannich Reaction and Its Application to to the Stereoselective Synthesis of 1,2-diamines. *J. Org. Chem.* **1998**, v. 63, p. 9932-9934.
119. RIEKE, R. D.; KIM, S. H. New Reagent for Reductive coupling of Carbonyl and Imine Compounds: Highly Reactive Manganese-Mediated Pinacol Coupling of Aryl Aldehydes, Aryl Ketones, and Aldimines. *J. Org. Chem.* **1998**, v. 63, p. 5235-5239.



## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 120.KISE, N.; UEDA, N. Reductive coupling of aromatic oxims and azines to 1,2-diamines using Zn-MsOH or Zn-TiCl<sub>4</sub>. *Tetrahedron Letters* **2001**, v. 42, p. 2365-2368.
- 121.KIM, M.; KNETTLE, B. W.; DAHLEN, A.; HILMERSSON, G.; FLOWERS, R. A. Reduction and reductive coupling of imines by Sm(II)-based reagents. *Tetrahedron* **2003**, v. 59, p. 10397-10402.
- 122.JIANG, H. F.; HUANG, X. Z. Synthesis of vicinal diamines via Zn-H<sub>2</sub>O-CO<sub>2</sub>-induced reduction of aromatic imines in supercritical carbon dioxide. *J. of Supercritical Fluids* **2007**, v. 43, p. 291-294.
- 123.BENGOA, E. G.; LINDEN, A.; LO'PEZ, R.; MENDIOLA, I. M.; OIARBIDE, M.; PALOMO, C. Asymmetric Aza-Henry Reaction Under Phase Transfer Catalysis: An Experimental and Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, v. 130, p. 7955-7966.
- 124.SHI, F.; XU, X.; ZHENG, L.; DANG, Q. BAI, X. Method Development for a Pyridobenzodiazepine Library with Multiple Diversification Points. *J. Comb. Chem.* **2008**, v.10, p. 158-161.
- 125.LIU, R. H.; FANG, K.; WANG, B.; XU, M. H.; LIN, G. Q. Concise Asymmetric Synthesis of (+)-CP-99,994 and (+)-L-733,060 via Efficient Construction of Homochiral *syn*-1,2-Diamines and *syn*-1,2-Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2008**, v. 73, p. 3307-3310.
- 126.ANDERSON, J. C.; CHAPMAN, H. A. Regiochemical switching of Mitsunobu cyclisation mode of vicinal diamines with pendant hydroxyl group. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, v. 5, p. 2413-2422.
- 127.DU, H.; YUAN, W.; ZHAO, B.; SHI, Y. Palladium-Catalyzed Diamination of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, v. 129, p. 7496-7497.
- 128.ARANDA, G. V.; BARLUENGA, J.; AZNAR, F. Addition of aromatic amines to alkenes in the presence of thallium (III) acetate. *Synthesis* **1974**, v. 7, p. 504-505.
- 129.INCARVITO, C.; LAM, M.; RHATIGAN, B.; RHEINGOLD, A. L.; QIN, C. J.; GAVRILOVA, A. L.; BOSNICH, B. Bimetallic reactivity. Preparations, properties and structures of complexes formed by unsymmetrical binucleating ligands

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- bearing 4- and 6-coordinate sites supported by alkoxide bridges. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2001**, v. 23, p. 3478-3488.
130. CREBER, M. L.; OSBORNE, A. G.; SIK, V.; COLES, S. J.; HIBBS, D. E.; HURSTHOUSE, M. B. Coordination properties of unsymmetrical Schiff base ligands containing N<sub>3</sub> donor sets when restricted to bidentate chelate bonding modes. Crystal structures of fac-[PtI Me<sub>3</sub>(PMAMP)](PMAMP=2-{(2'-pyridylmethylene)aminomethyl}pyridine) and fac-[PtI Me<sub>3</sub>(PMAQ)](PMAQ=8-{(2'-pyridylmethylene)amino}quinoline). *Inorganica Chimica Acta* **2000**, v. 299, p. 209-220.
131. CARVALHO, N. M. F.; HORN, A. Jr.; BORTOLUZZI, A. J.; DRAGO, V.; ANTUNES, O. A. C. Synthesis and characterization of three mononuclear Fe(III) complexes containing bipodal and tripodal ligands: X-ray molecular structure of the dichloro-[N-propanamide-N,N-bis-(2-pyridylmethyl)amine]iron (III) perchlorate. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, v. 359, p. 90-98.
132. ORREL, K. G.; CREBER, M. L.; OSBORNE, A. G.; SIK, V.; COLES, S. J.; HIBBS, D. E.; HURSTHOUSE, M. B. Coordination properties of unsymmetrical Schiff base ligands containing N<sub>3</sub> donor sets when restricted to bidentate chelate bonding modes. Crystal structures of fac-[PtI Me<sub>3</sub>(PMAMP)](PMAMP=2-{(2'-pyridylmethylene)aminomethyl}pyridine) and fac-[PtI Me<sub>3</sub>(PMAQ)](PMAQ=9-{(2'-pyridylmethylene)amino}quinoline). *Inorganica Chimica Acta* **2000**, v. 299, p. 209-220.
133. MARIAN, M. G.; Síntese e caracterização de novos ligantes polidentados derivados da etilenodiamina e imidazolidinas de interesse Bioinorgânico. *Dissertação (Mestrado em Química)*, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, **1997**.
134. WEINREB, S. M. Synthetic applications of a novel pericyclic imino ene reaction of allenyl silanes. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1996**, v. 33, p. 1429-436.
135. BORZILLERI, R. M.; WEINREB, S. M. Imino ene reactions in organic synthesis. *Synthesis* **1995**, v. 4, p. 347-360.
136. SAIGO, K.; KUBOTA, N.; TAKEBAYASHI, S.; HASEGAWA, M. Improved optical resolution of (+/-)-1,2-diphenylethylenediamine. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1986**, v. 59, p. 931-932.

## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

137. COREY, E. J.; KUHNLE, F. N. M. A simplified synthesis of 1,2-diphenyl-1,2-diaminoethane from benzaldehyde and ammonia. Revision of the structures of the long-known intermediates hydrobenzamide and amarine. *Tetrahedron Letters* **1997**, v. 38, p. 8631-8634.
138. IMBERT, C.; HRATCHIAN, H. P.; HRANT, P.; LANZMASTER, M.; HEEG, M. J.; HRYHORCZUK, L. M.; MCGARVEY, B. R.; SCHLEGEL, H. B.; VERANI, C. N. Influence of ligands rigidity and ring substitution on the structural and electronic behavior of trivalent iron and gallium complexes with asymmetric tridentate ligands. *Inorganic Chemistry* **2005**, v. 44, p. 7414-7422.
139. NEVES, A.; VERANI, C. N.; BRITO, M. A. de; VENCATO, I.; MANGRICH, A.; OLIVA, G.; SOUZA, D. D. H. F.; BATISTA, A. A. Copper(II) complexes with (2-hydroxybenzyl-2-pyridylmethyl)amine – Hbpa: synthesis, characterization and crystal structures of the ligand and {Cu(II)(Hbpa)<sub>2</sub>}(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. *Inorganica Chimica Acta* **1999**, v. 290, p. 207-212.
140. JOHANSSON, A.; ABRAHAMSSON, M.; MAGNUSON, A.; HUANG, P.; MAARTENSSON, J.; STYRING, S.; HAMMARSTROEM, L.; SUN, L.; AAKERMARK, B. Synthesis and Photophysics of one Mononuclear Mn(III) and one Dinuclear Mn(III,II) Complex covalently Linked to a Ruthenium(II) Tris(bipyridyl) Complex. *Inorganic Chemistry* **2003**, v. 42, p. 7502-7511.
141. TZANOPOULOU, S.; PIRMETTIS, I. C.; PATSIS, G.; PARAVATOU, P. M.; LIVANIOU, E.; PAPADOPOULOS, M.; PELECANOU, M. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of M(I)(CO)<sub>3</sub>(NNO) Complexes (M=Re, <sup>99m</sup>Tc) Conjugated 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2006**, v. 49, p. 5408-5410.
142. Rajyalakshmi, K.; Srinivasan, V. R. A facile synthesis of 3-hydroxycoumarin. *Indian Journal of Chemistry* **1978**, v. 16B, p. 156.
143. CORREIA, V. R.; BORTOLUZZI, A. J.; NEVES, A.; JOUSSEF, A. C.; VIEIRA, M. G. M.; BATISTA, S. C. Bis[N-(2-pyridylmethyl)glycinato] zinc (II) dihydrate. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online* **2003**, E59(7), p.m464-m466.
144. HUDLICKY, M. Reduction in Organic Chemistry; Ellis Horwood Limited, England. **1984**. p. 173.

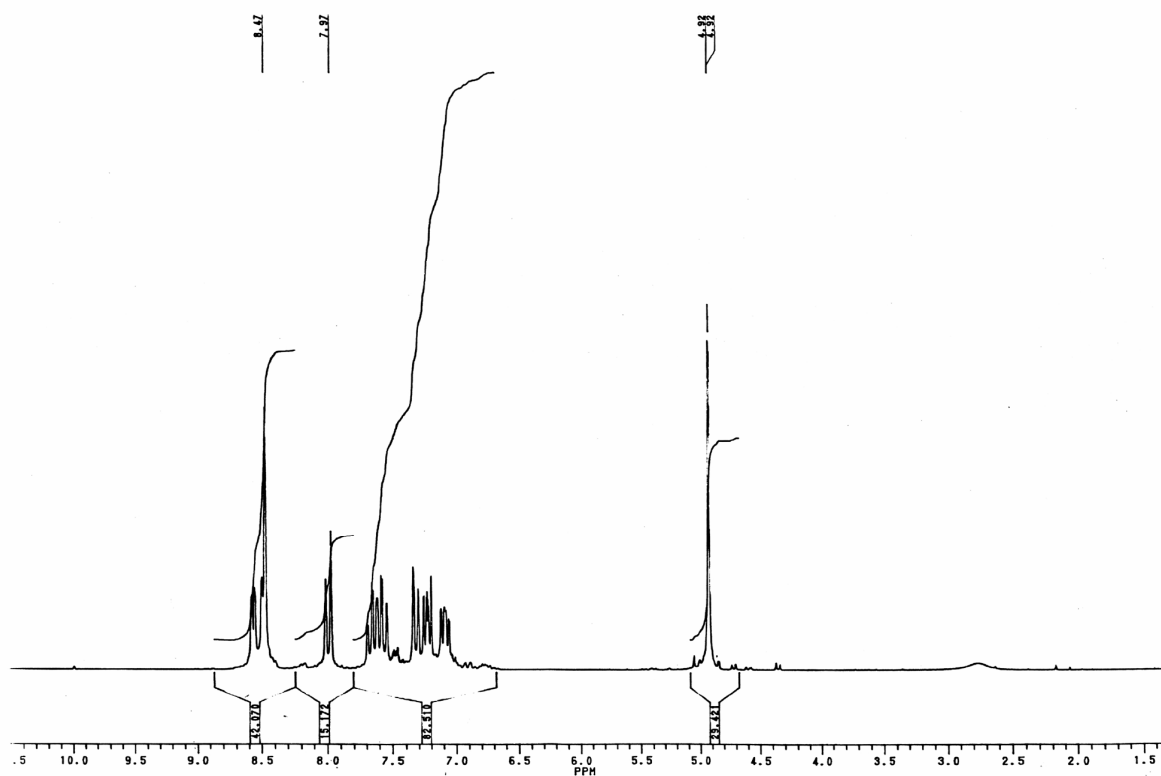
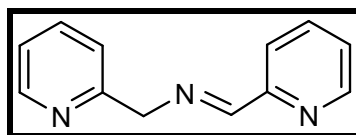
## CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 145.VOGEL, A. I. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry; 5<sup>a</sup> ed., British Library Cataloguing in Publication Data. **1989**. p. 762.
- 146.LEDOUSSAL, B.; GORGUES, A.; LE COQ, A. Reduction of o-(acyloxy)benzyl bromides by chromous salts with rearrangement of the acyl group. Access to o-hydroxybenzyl ketones and a new preparation of benzo[b]furans substituted in the 2-position. *Tetrahedron* **1987**, v. 43, p. 5841-5852.

## **ANEXO 1**

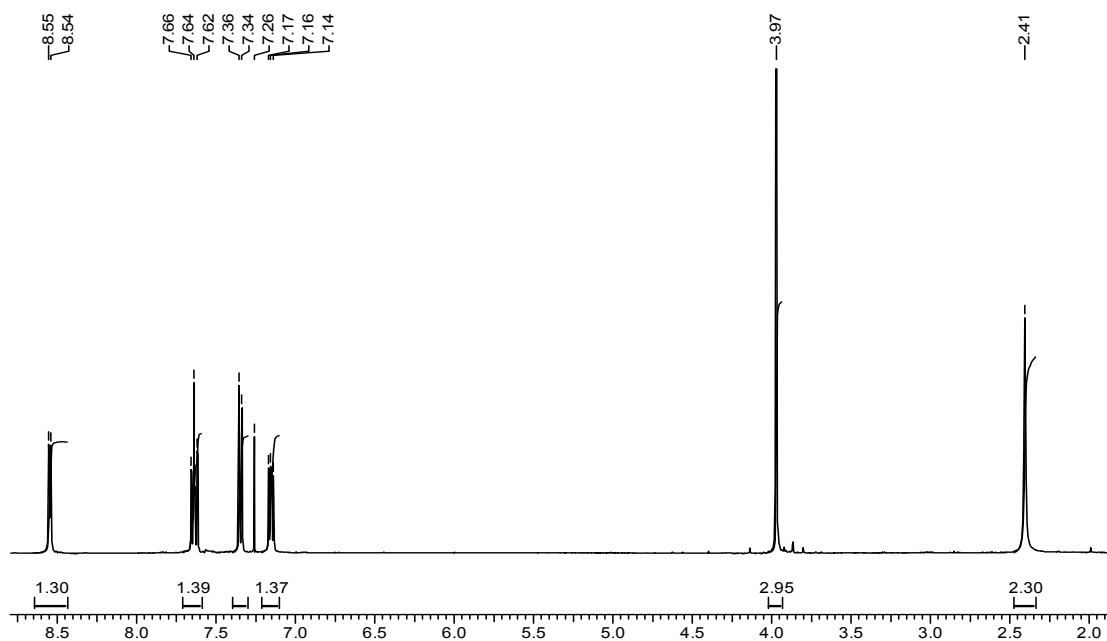
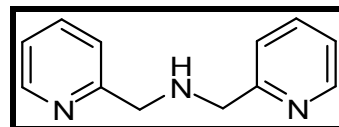
## ESPECTROS DE IV, RMN $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

**(E)-(Piridin-2-il)-N-((piridin-2-il)metileno)  
metanamina (37)**

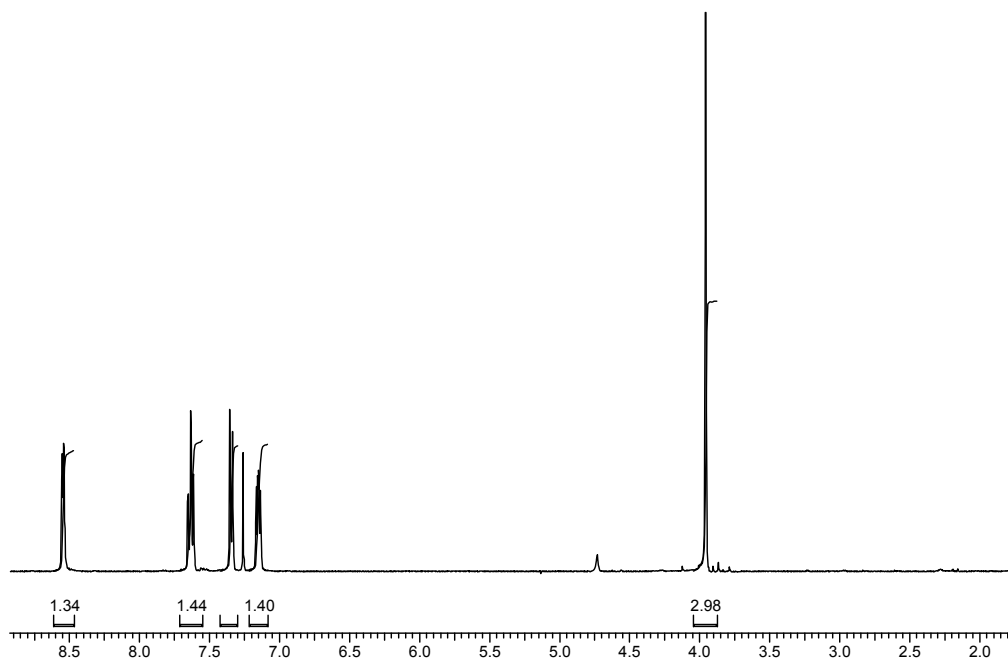


**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (E)-(Piridin-2-il)-N-((piridin-2-il)metileno)metanamina (37)**

**Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38)**

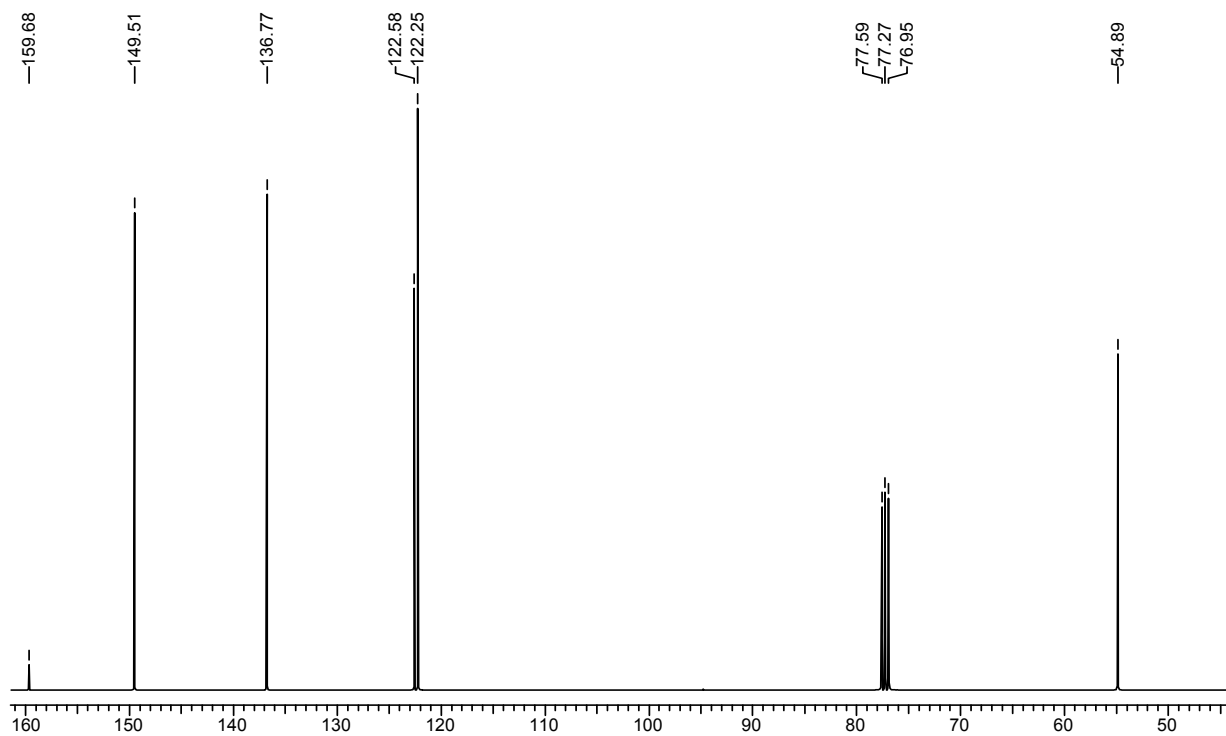


**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38)**



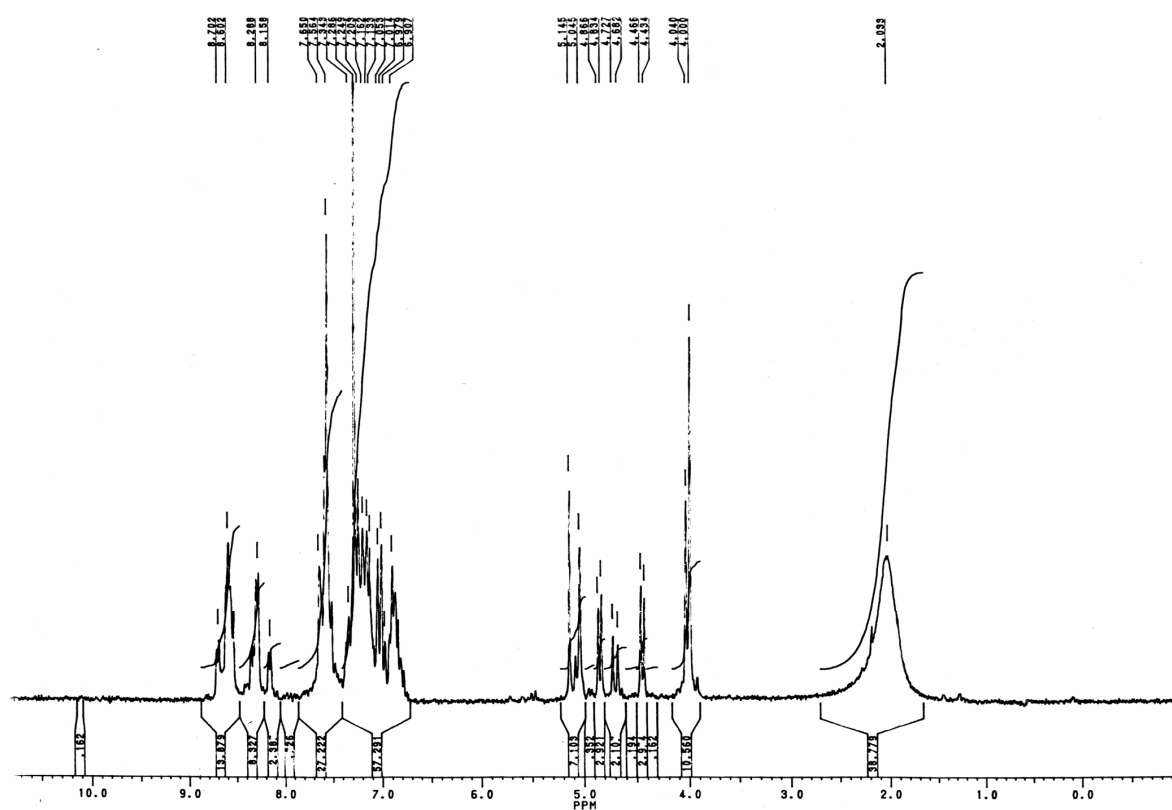
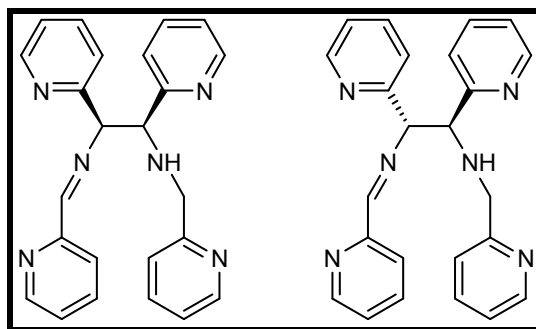
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38)**



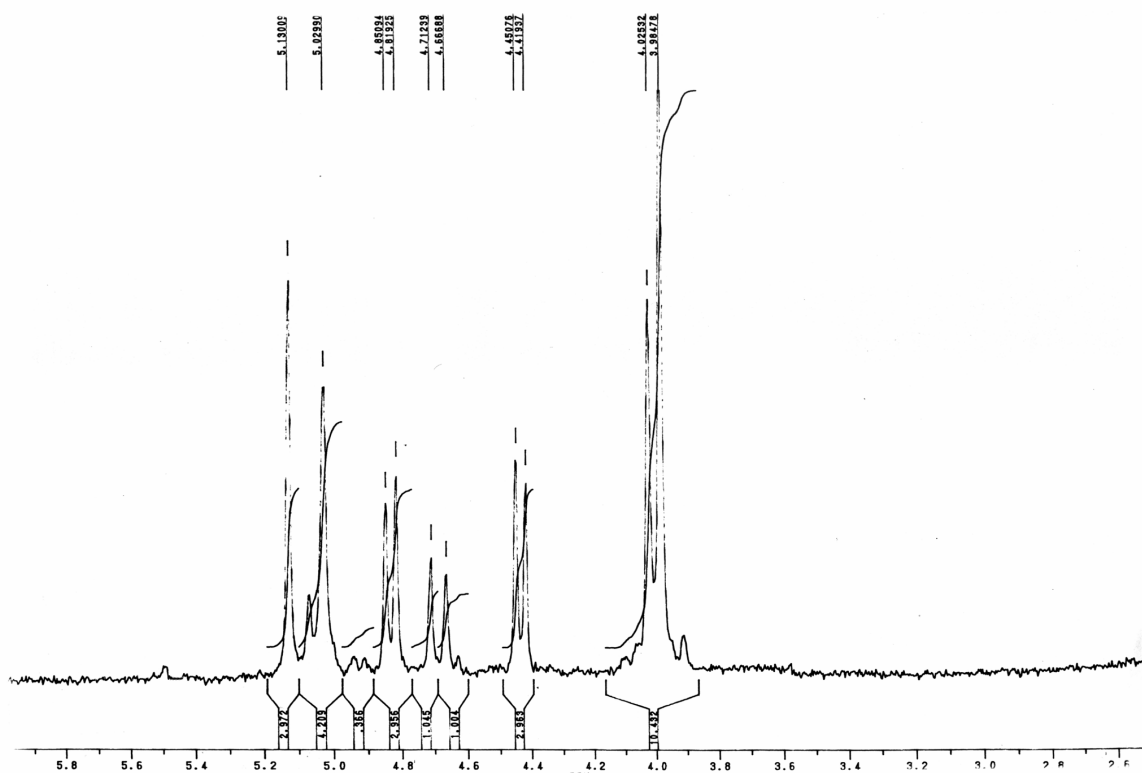


**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Bis-((Piridin-2-il)metil)amina (38)**

Mistura (*E*) e (*Z*)-(Piridin-2-il)-*N*-((piridin-2-il)metileno) metanamina (37) e *eritro* e *treo*-1,2-Bis(Piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-*N'*-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (37, 42 e 43)

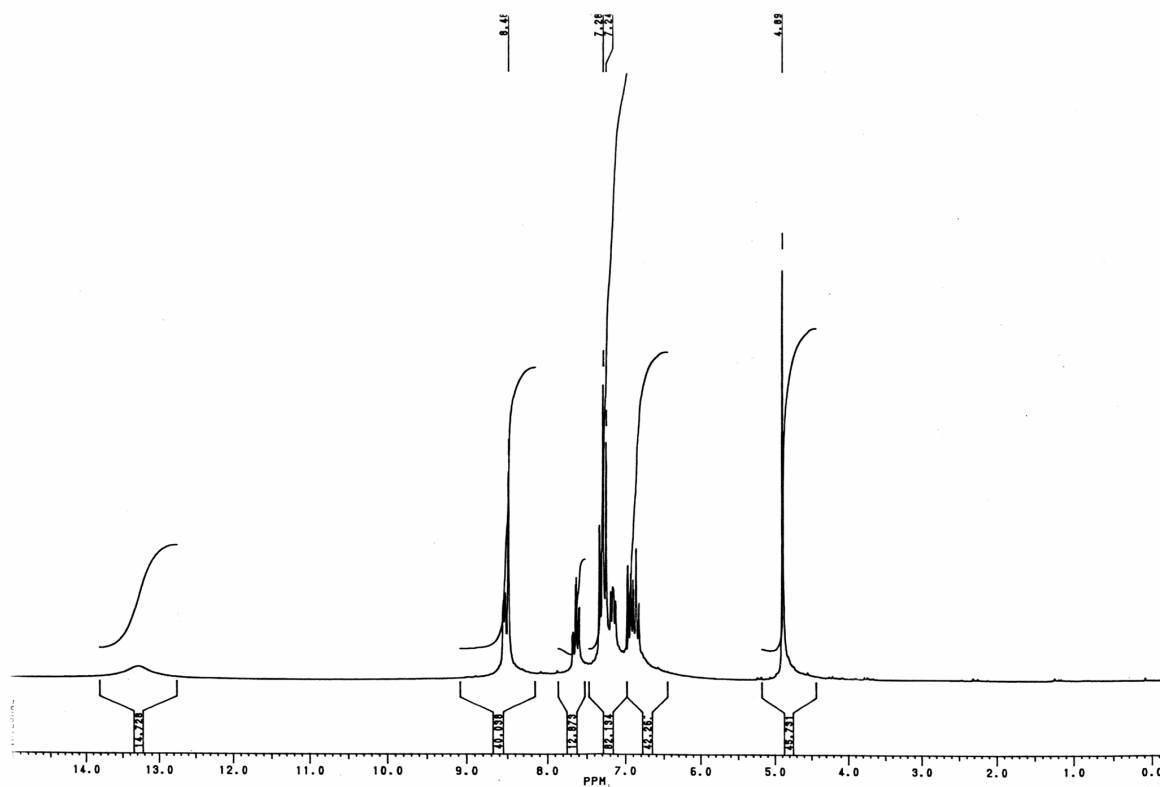
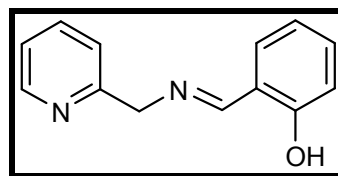


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura (*E*) e (*Z*)-(Piridin-2-il)-*N*-((piridin-2-il)metileno) metanamina (37) e *eritro* e *treo*-1,2-Bis(Piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-*N'*-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (37, 42 e 43)



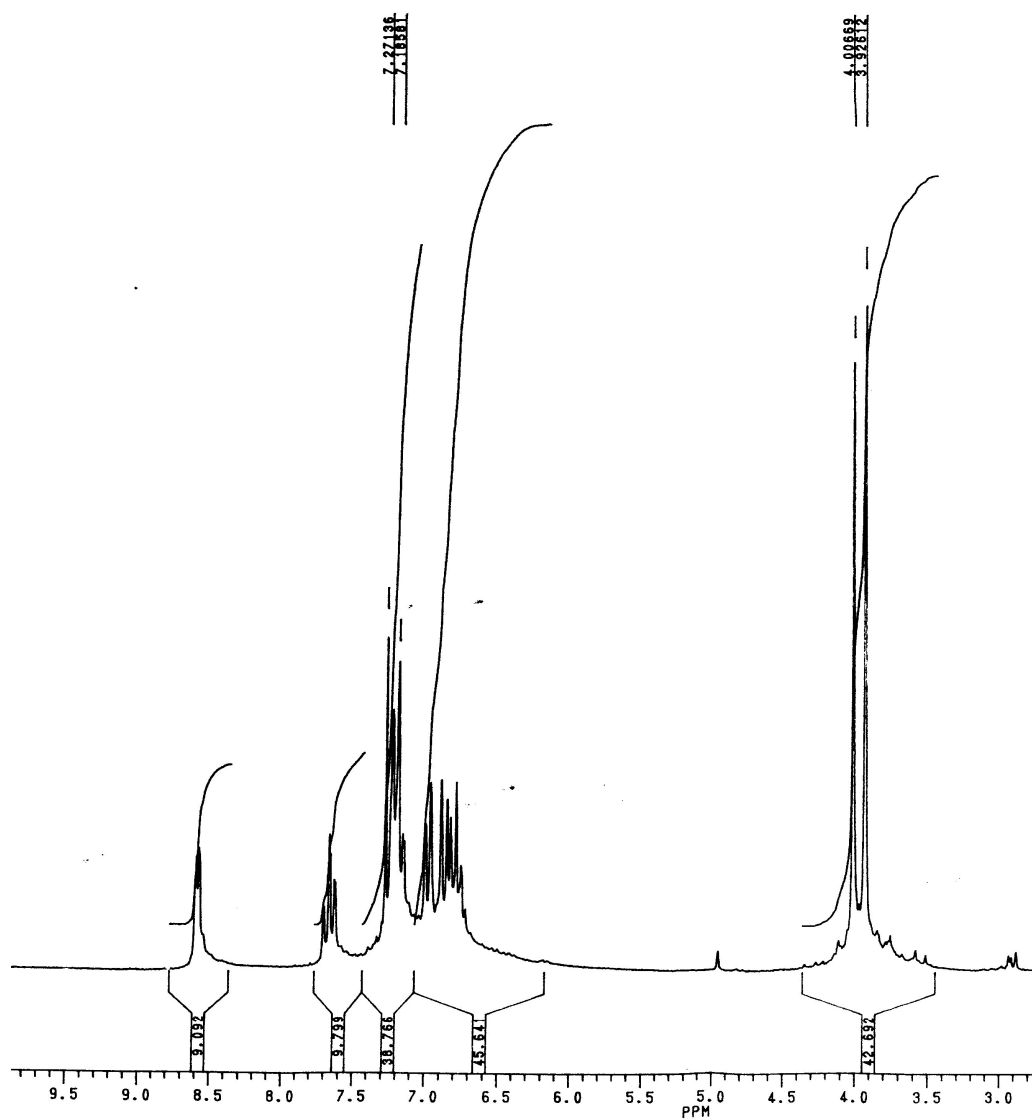
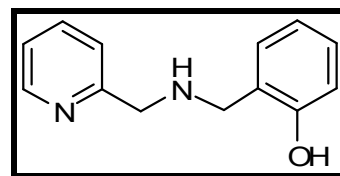
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H da região 3,00 - 5,00 ppm ampliado (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura (*E*) e (*Z*)-(Piridin-2-il)-*N*-((piridin-2-il)metileno) metanamina (37) e *eritro* e *treo*-1,2-Bis(Piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-il-metil)-*N'*-(piridin-2-il-metileno)etano-1,2-diamina (37, 42 e 43)**

**(E)- 2-((Piridin-2-il)metilimino)metilfenol (44)**



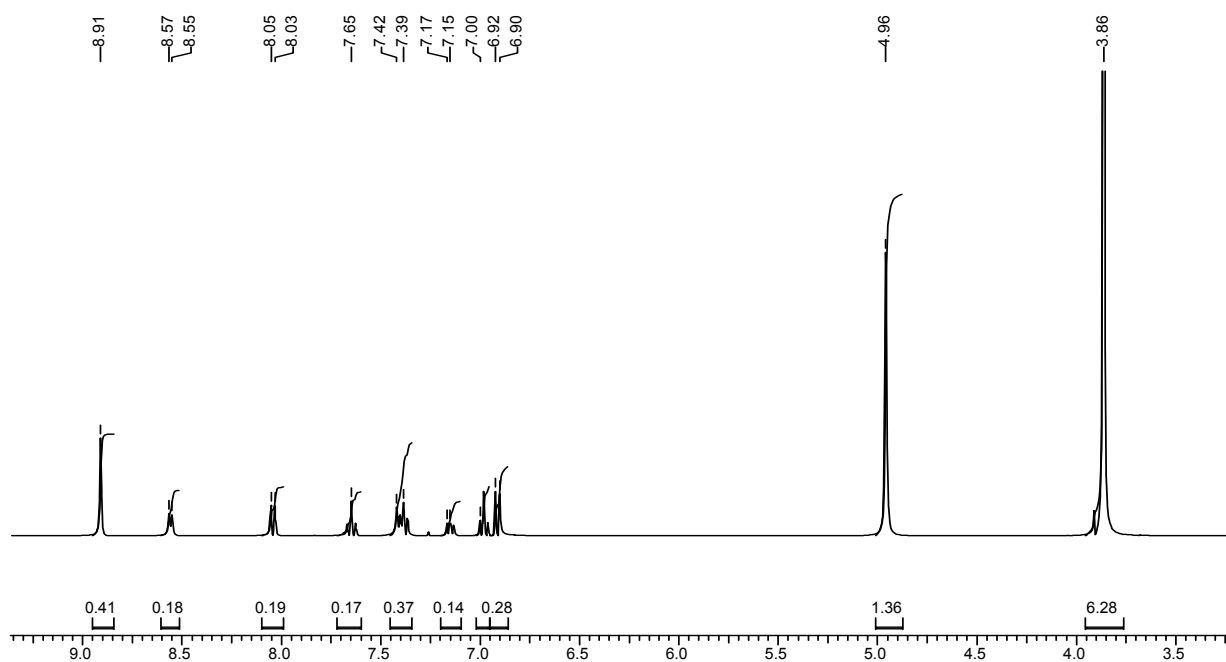
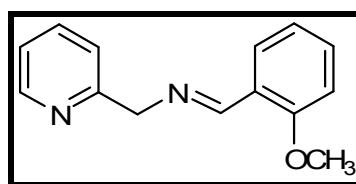
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E)- 2-((Piridin-2-il)metilimino)metilfenol (44)**

2-(((Piridin-2-il)metilamino)metil)fenol (45)



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2-(((Piridin-2-il)metilamino)metil) fenol (45)

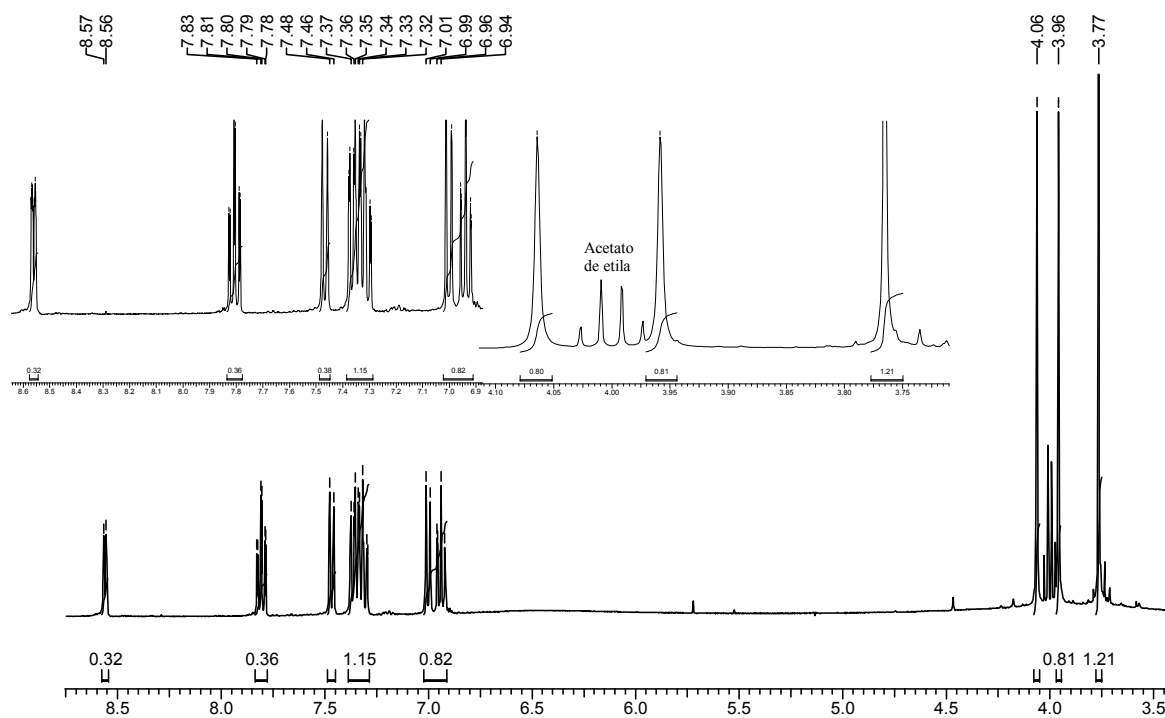
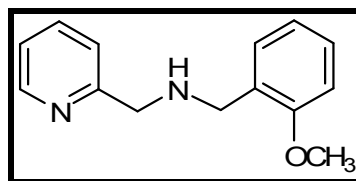
**(E)-N-(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il)  
metanamina (46)**



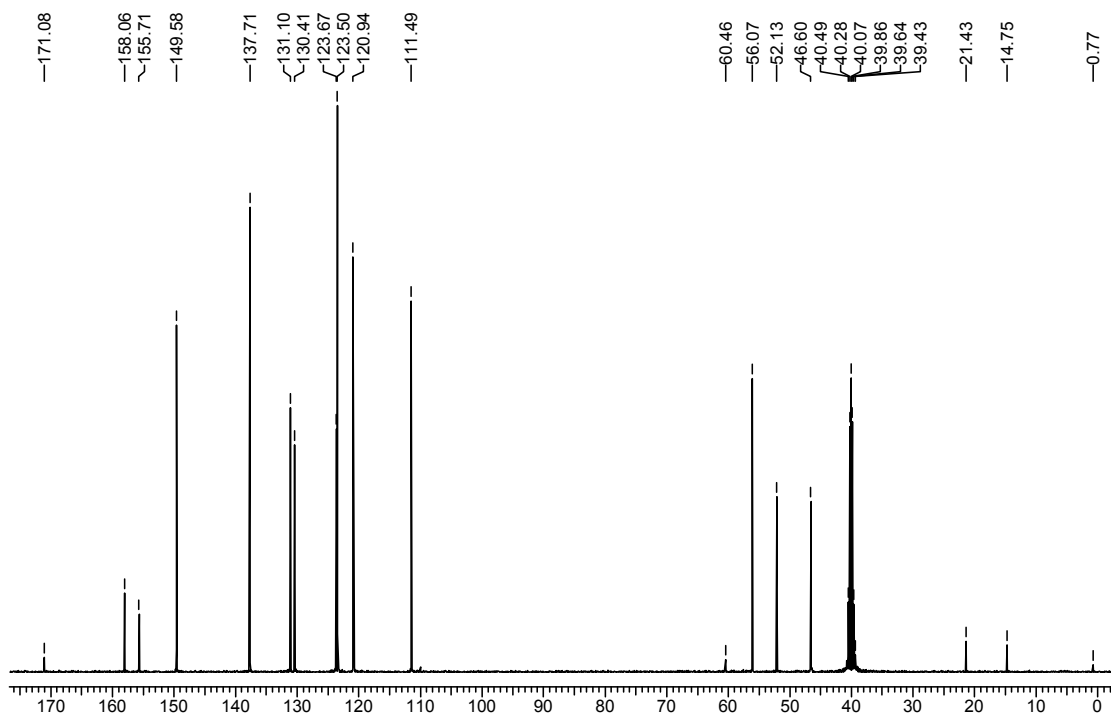
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E)-N-(2-Metoxibenzilideno)(piridin-2-il)  
metanamina (46)**

**(2-Metoxifenil)-N-((piridin-2-il)metil)metanamina**

**(51)**



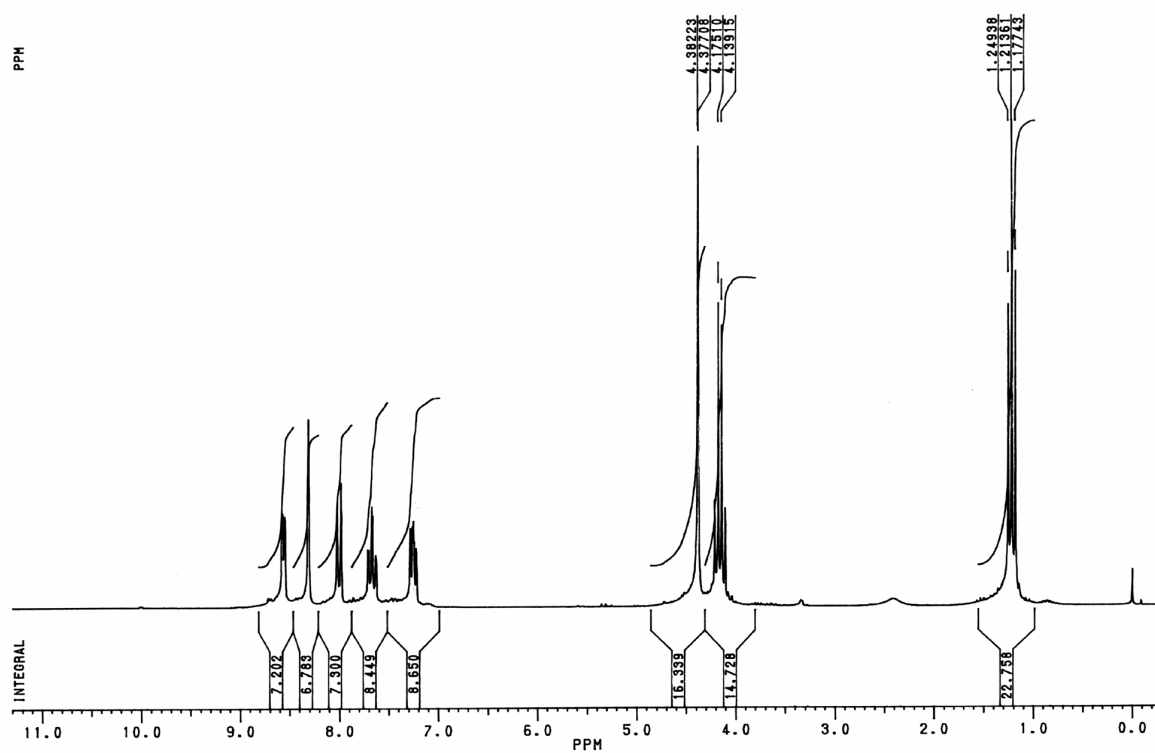
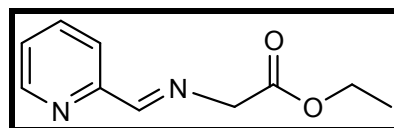
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (2-Metoxifenil)-N-((piridin-2-il)metil)metanamina (51)**



**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO) (2-Metoxifenil)-N-((piridin-2-il)metil) metanamina (51)**



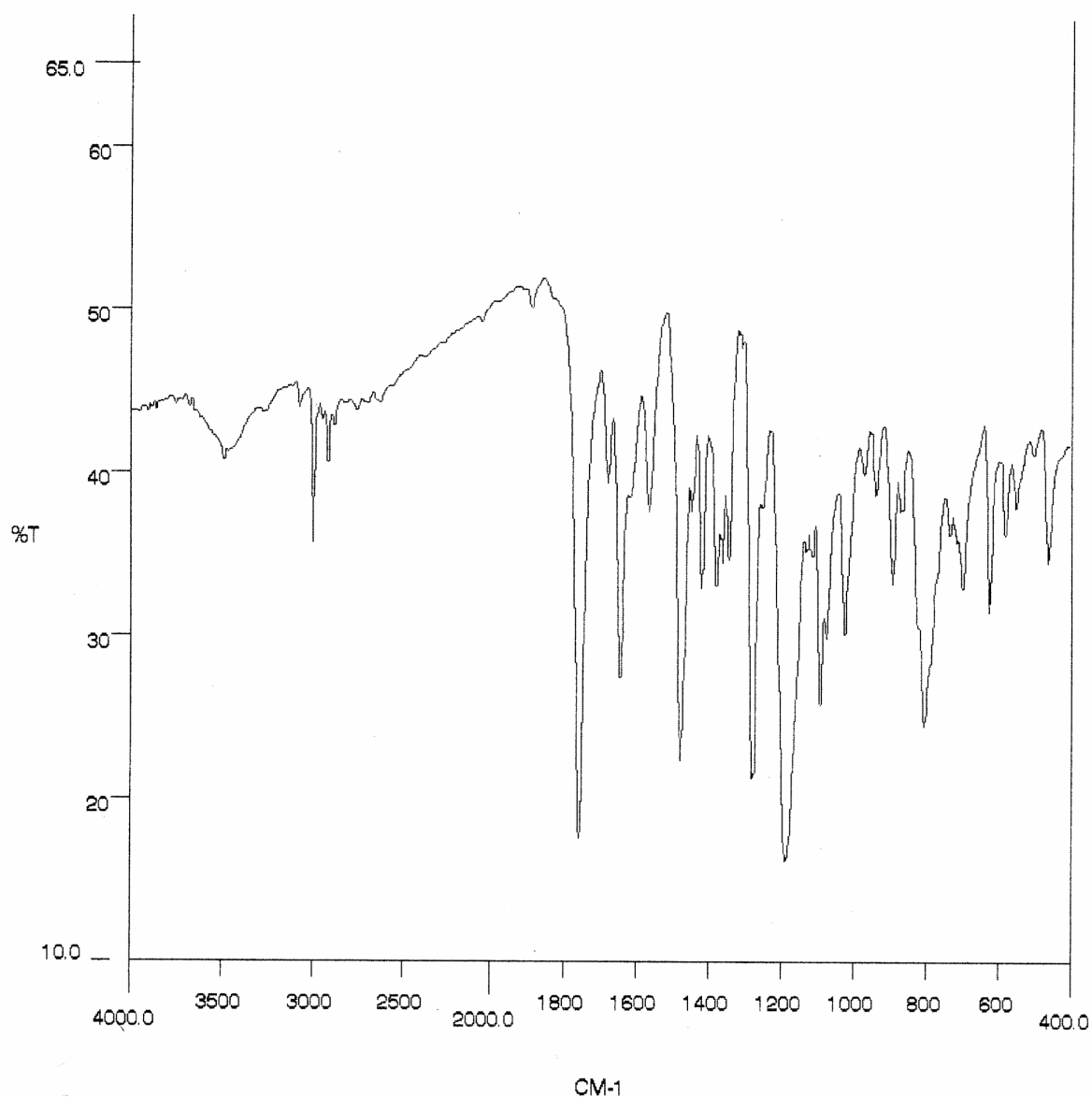
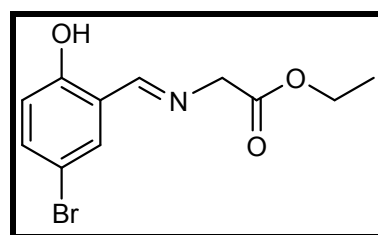
(E)-2-((Piridin-2-il)metilenoamino)acetato de etila (52)



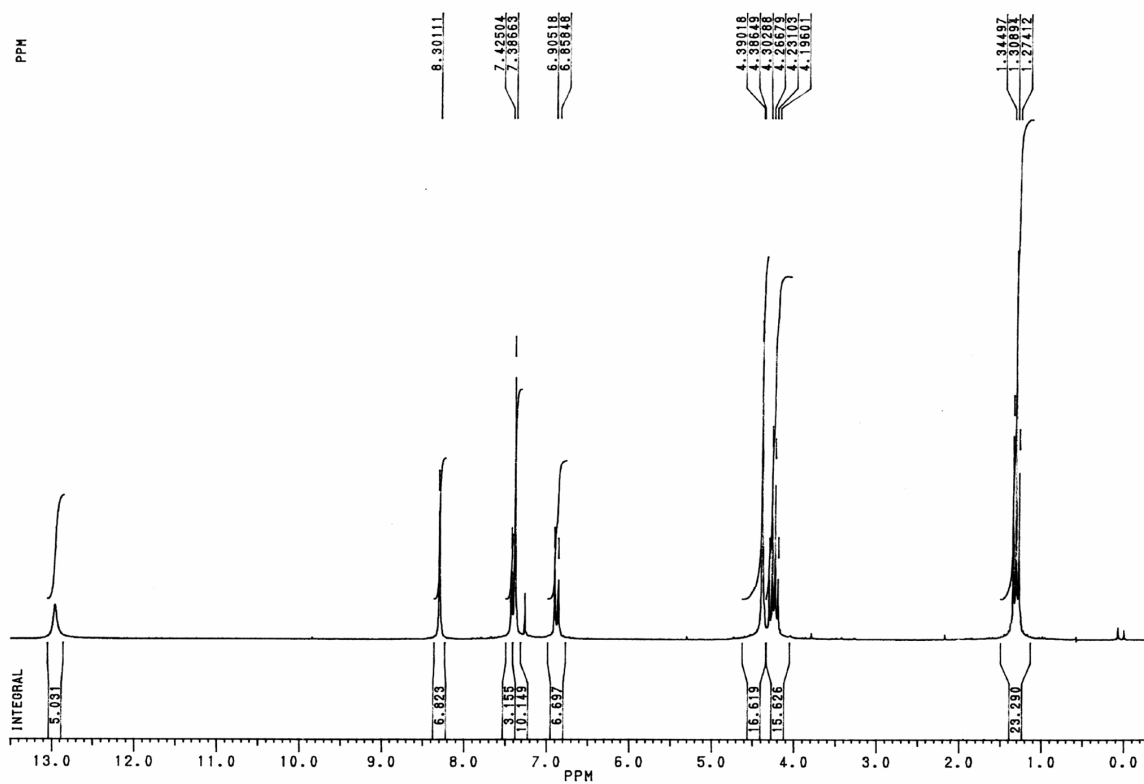
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (E)-2-((Piridin-2-il)metilenoamino)acetato de etila (52)



**(E)-2-(5-Bromo-2-hidroxibenzilidenoamino)  
acetato de etila (55)**

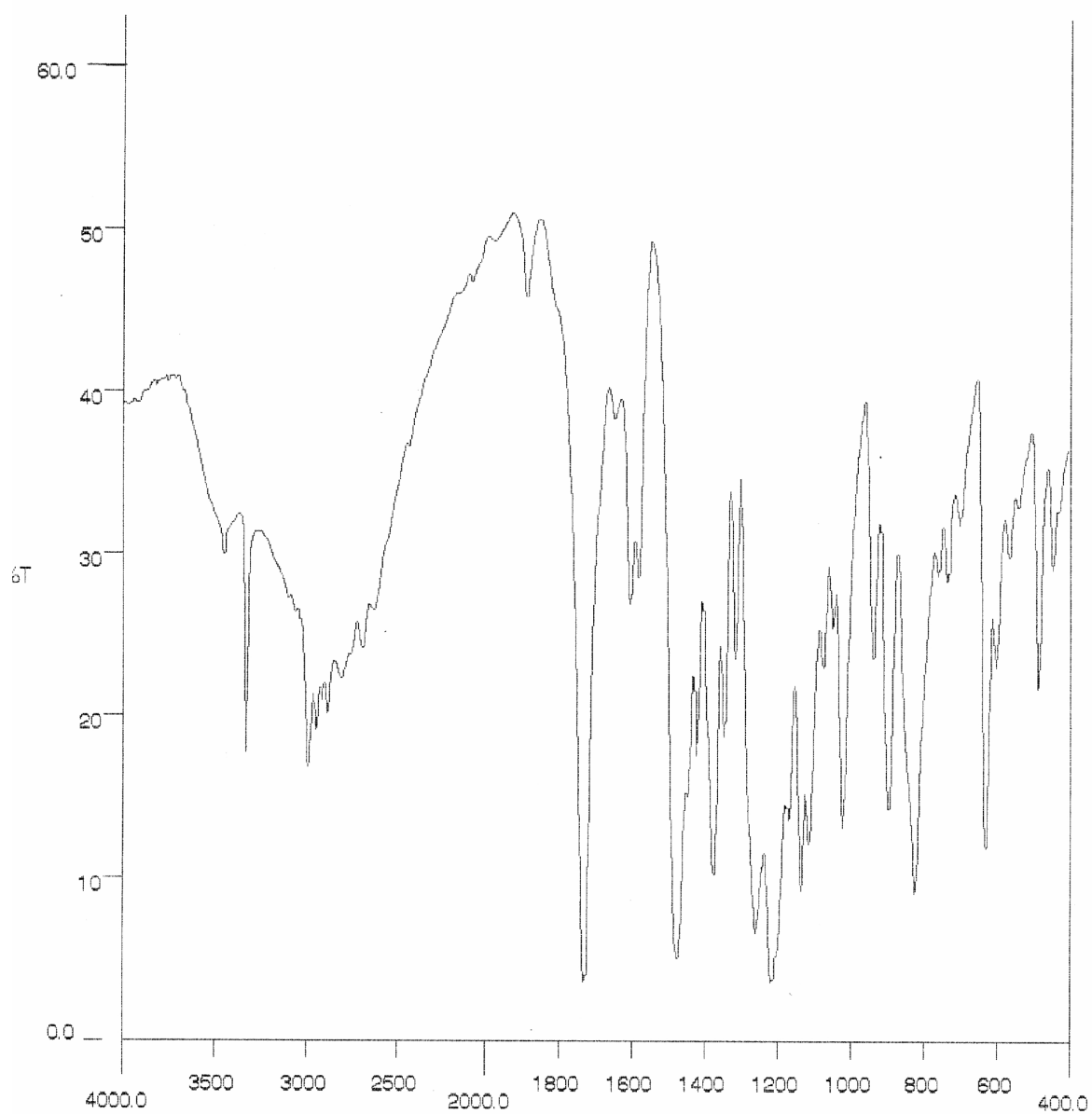
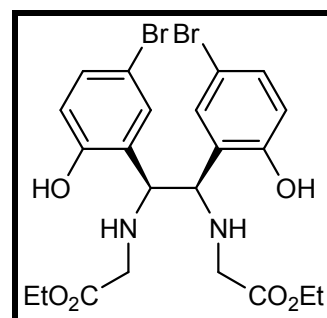


**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) (E)-2-(5-Bromo-2-hidroxibenzilidenoamino) acetato de etila (55)**

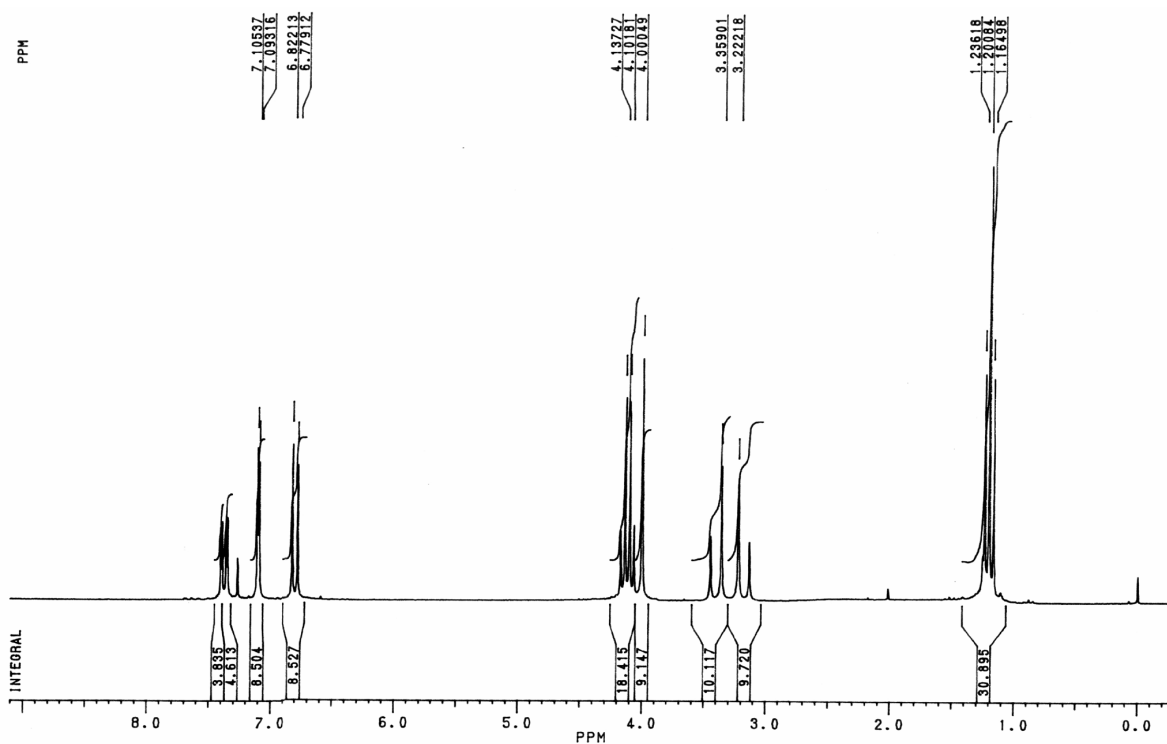


**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E)-2-(5-Bromo-2-hidroxi-benzilidenoamino)acetato de etila (55)**

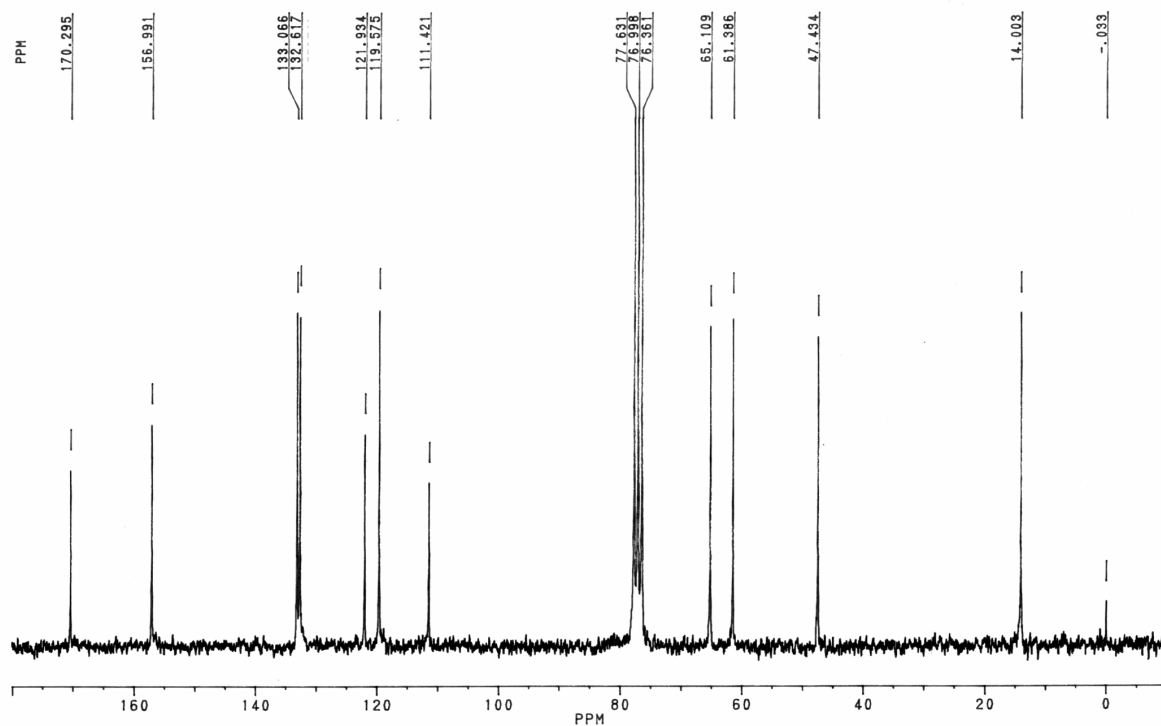
***meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**

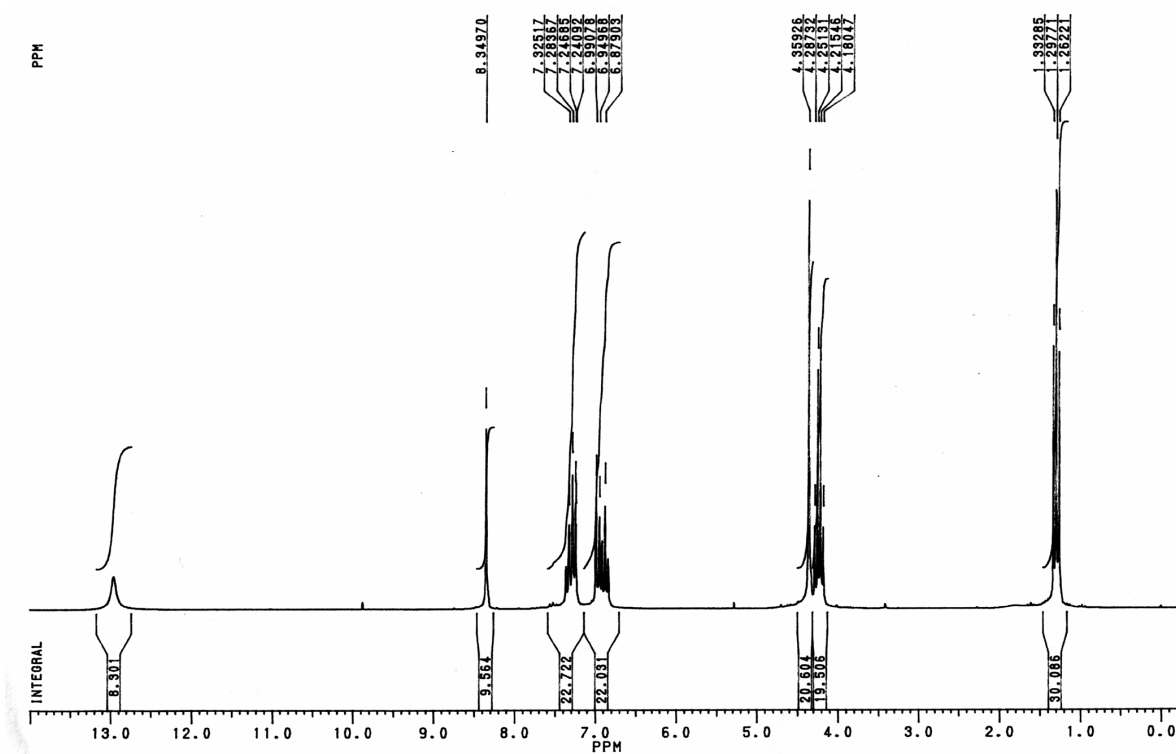
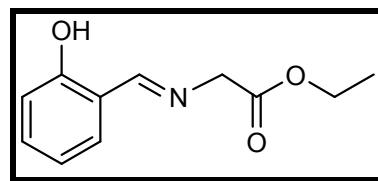


**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *meso*-N,N'-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**



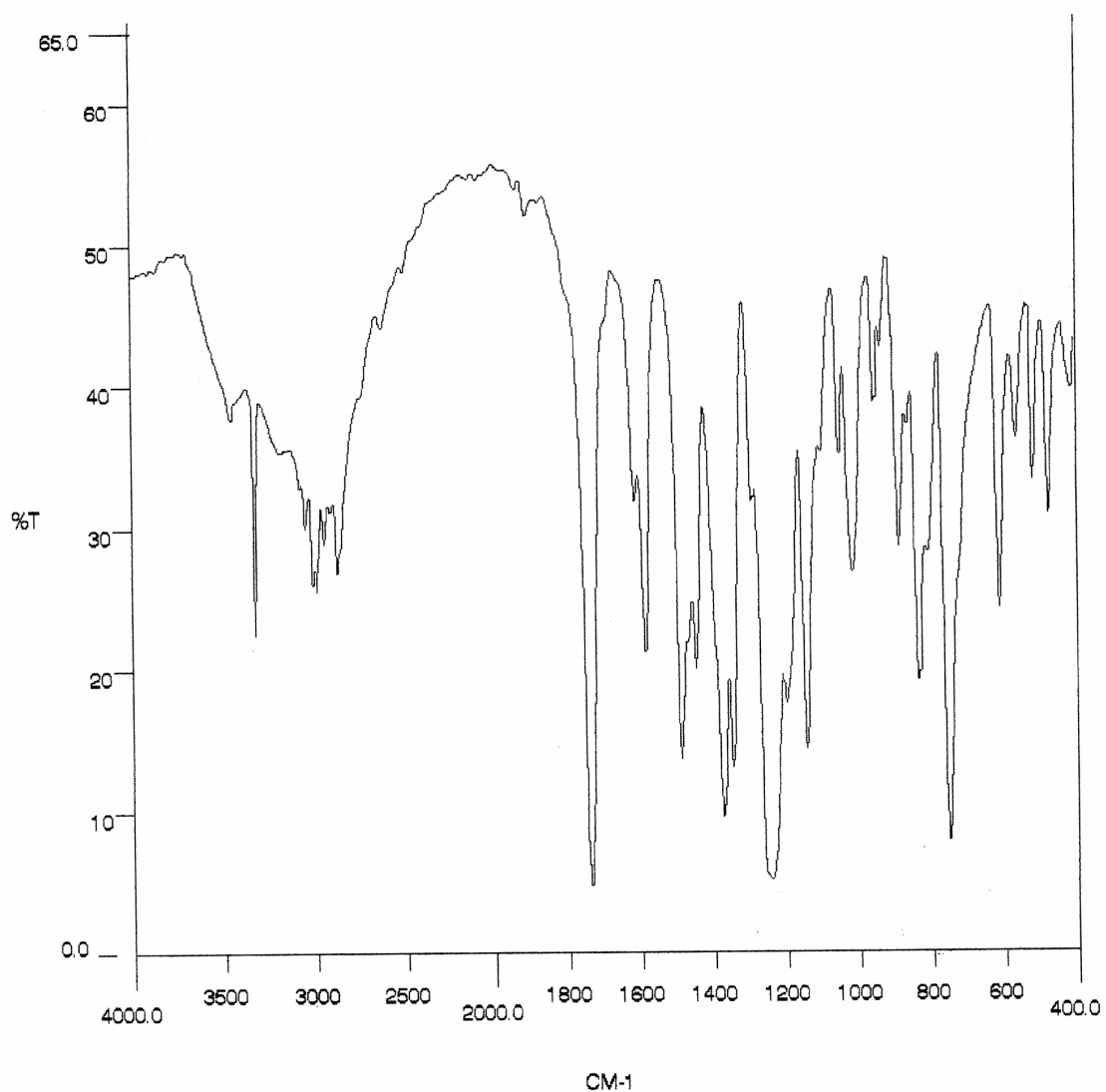
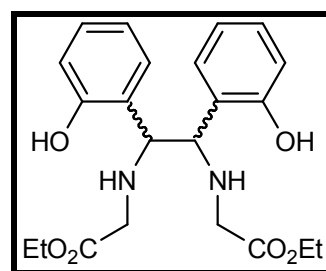
**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *meso*-N,N'-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**

**(E)-2-(2-Hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila**  
**(57)**



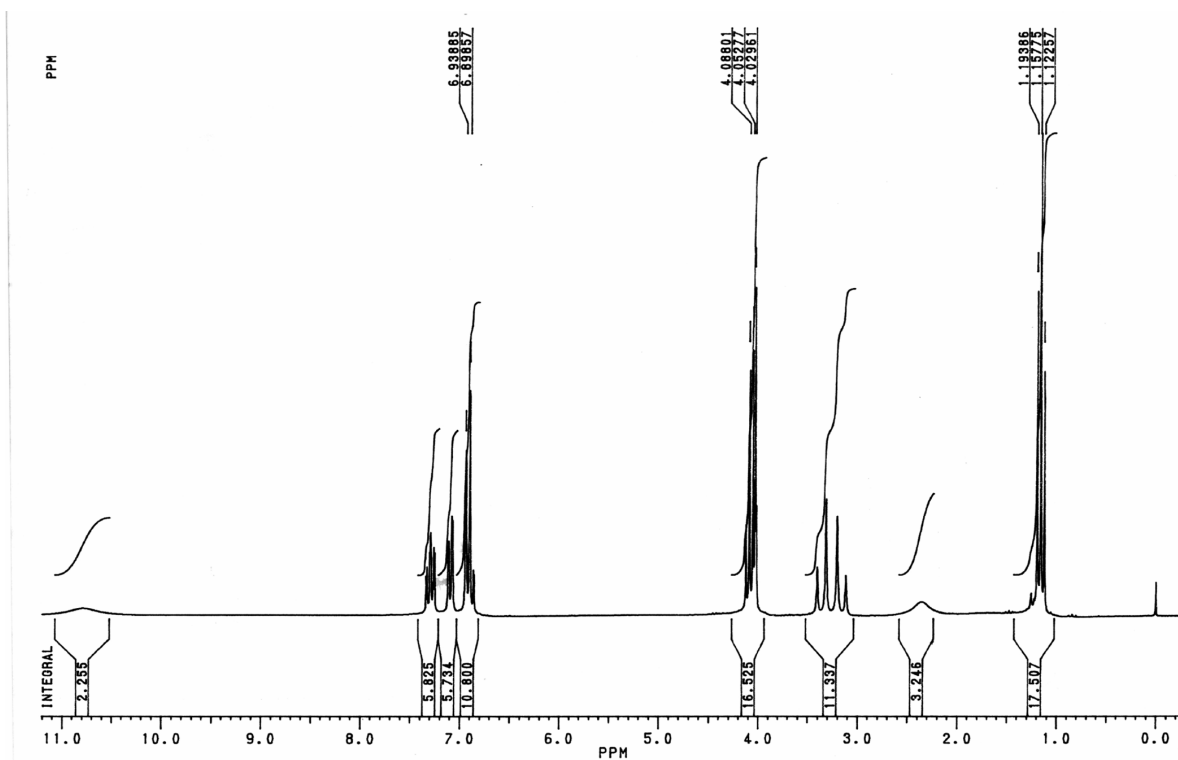
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (E)-2-(2-Hidroxibenzilidenoamino)acetato de etila (57)**

***N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxi fenil)etano-1,2-diamina (58)**

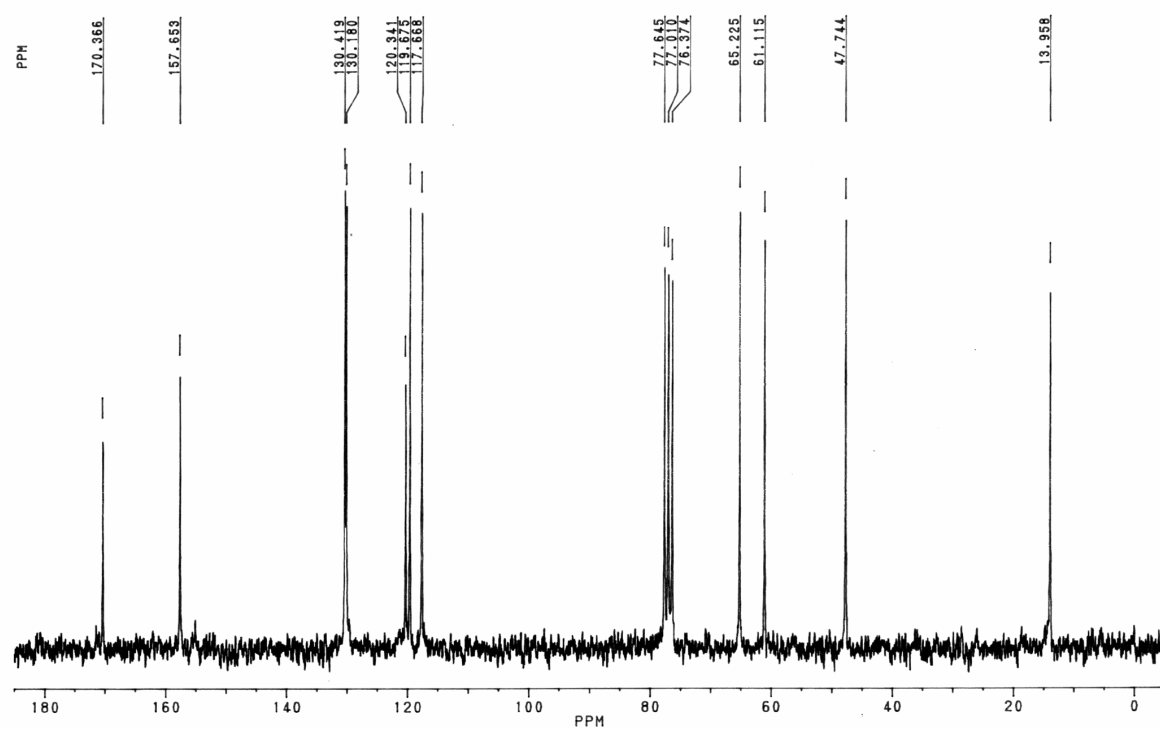


**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxi fenil)etano-1,2-diamina (58)**



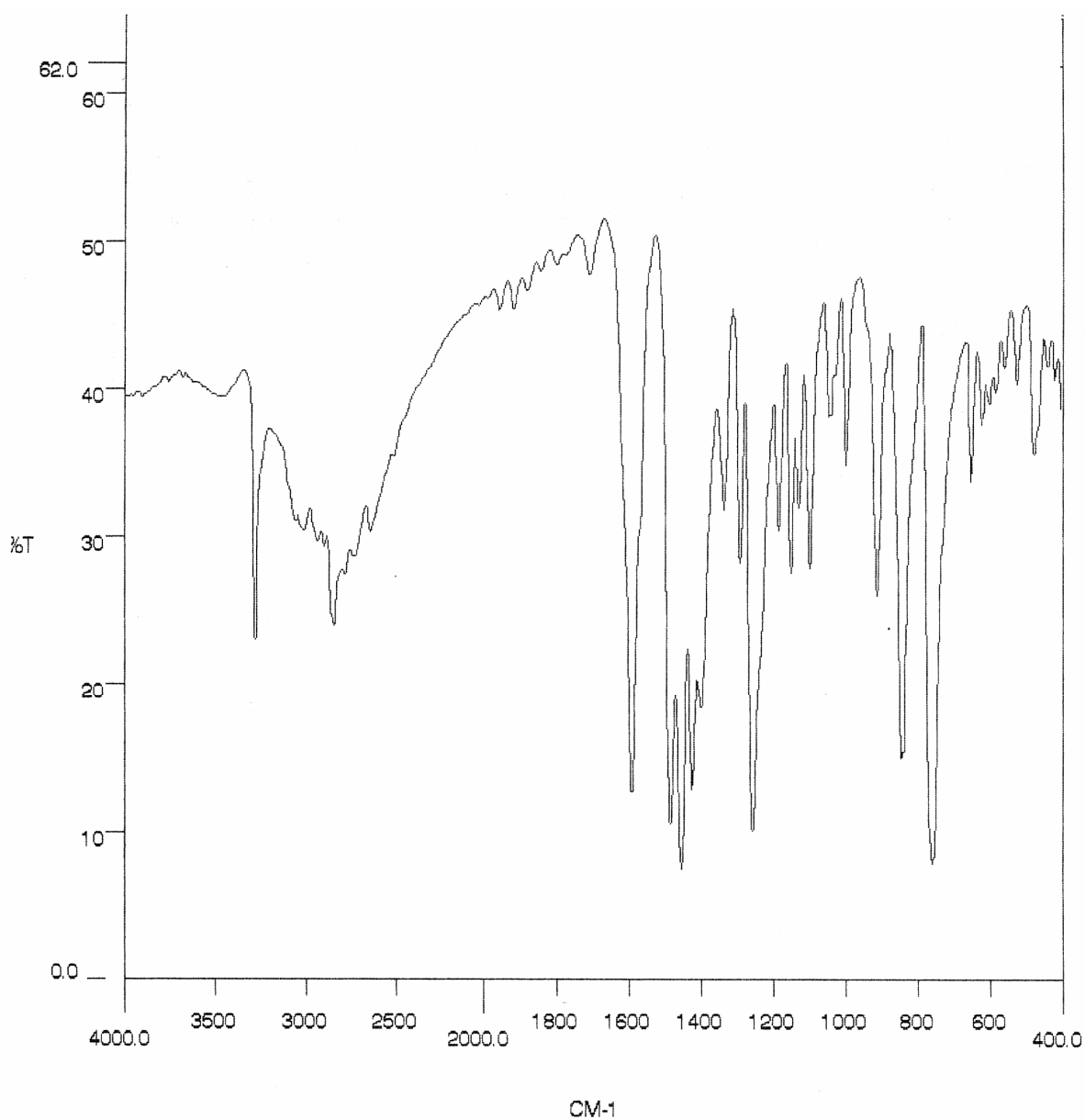
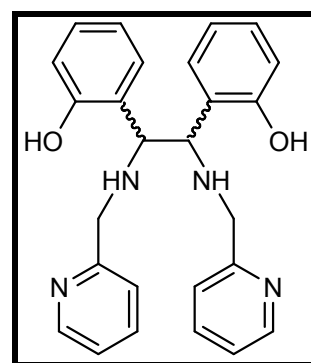


**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58)**

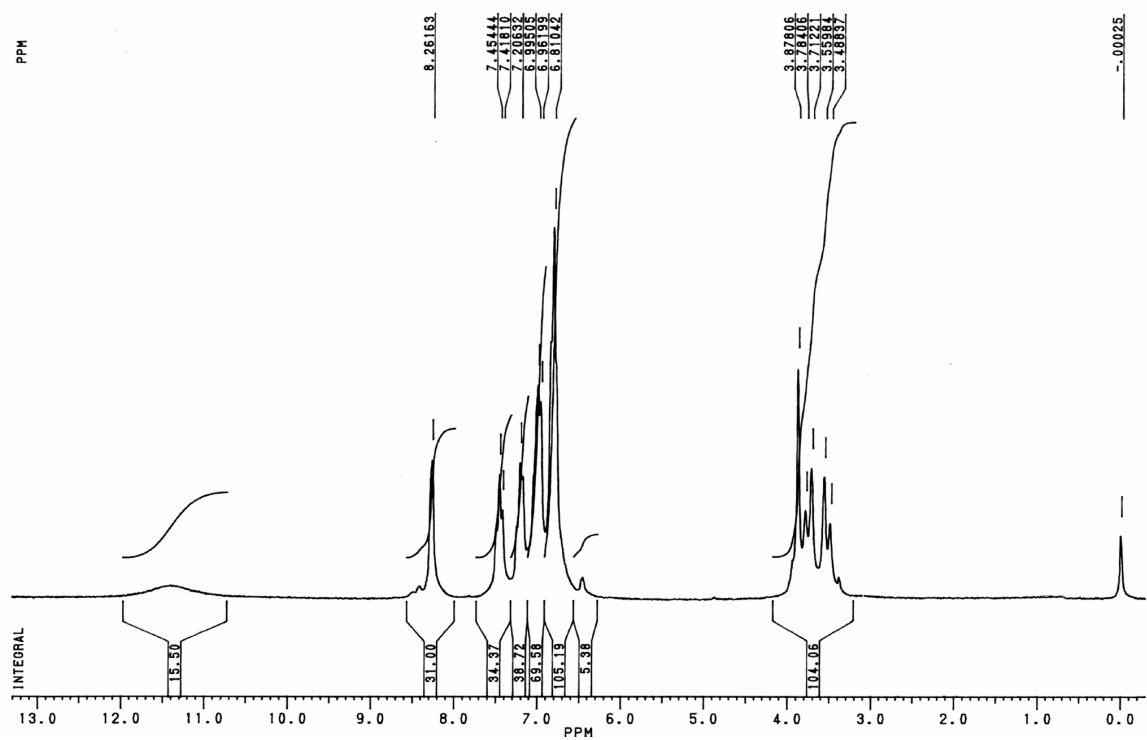


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(2-hidroxifenil)etano-1,2-diamina (58)

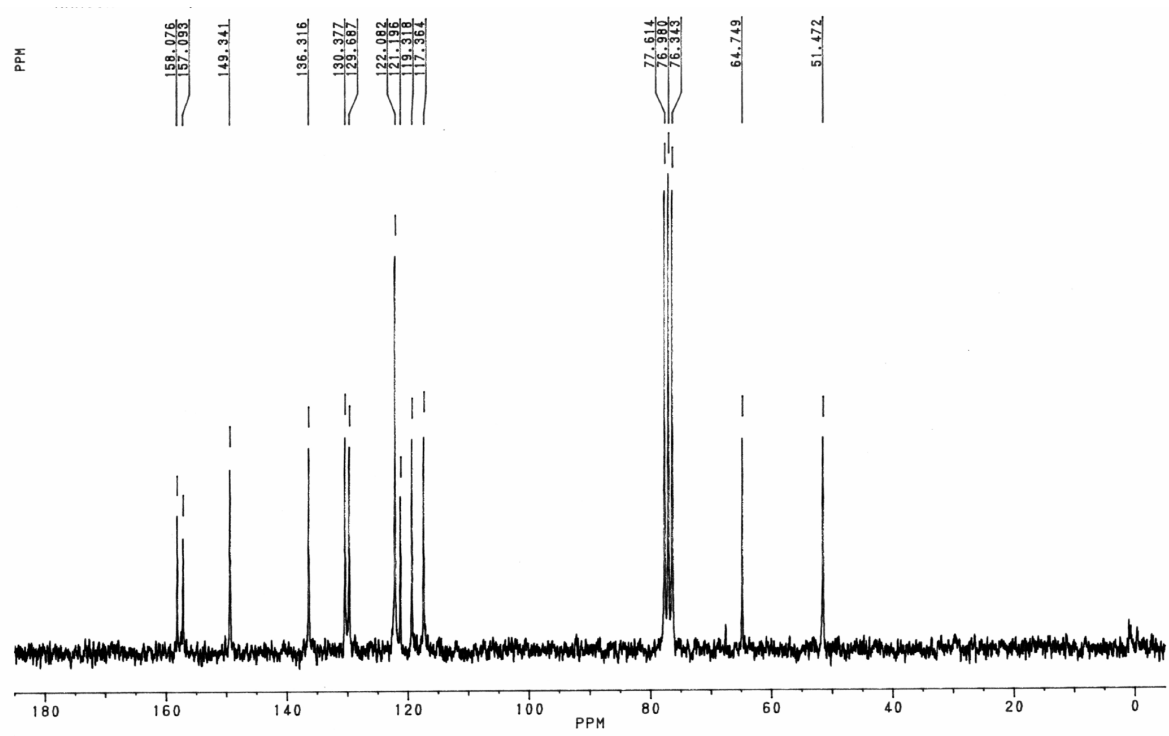
**1,2-Bis(2-hidroxifenil)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)  
etano-1,2-diamina (59)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59)**

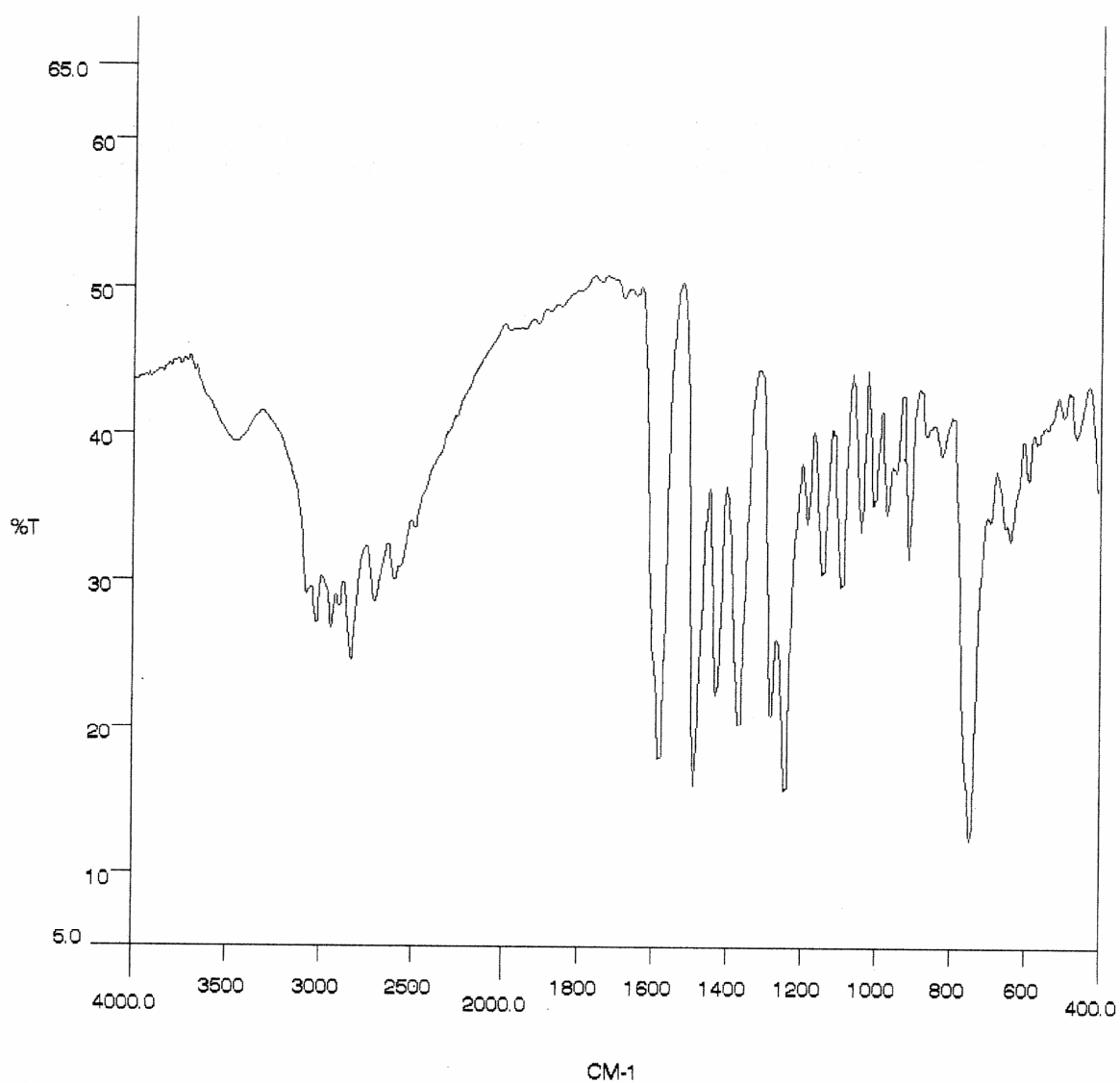
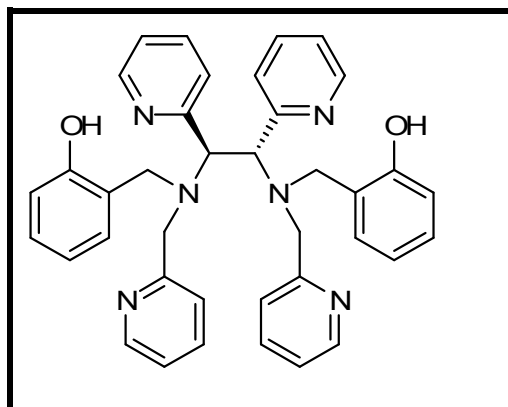


**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)- $N,N'$ -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59)**

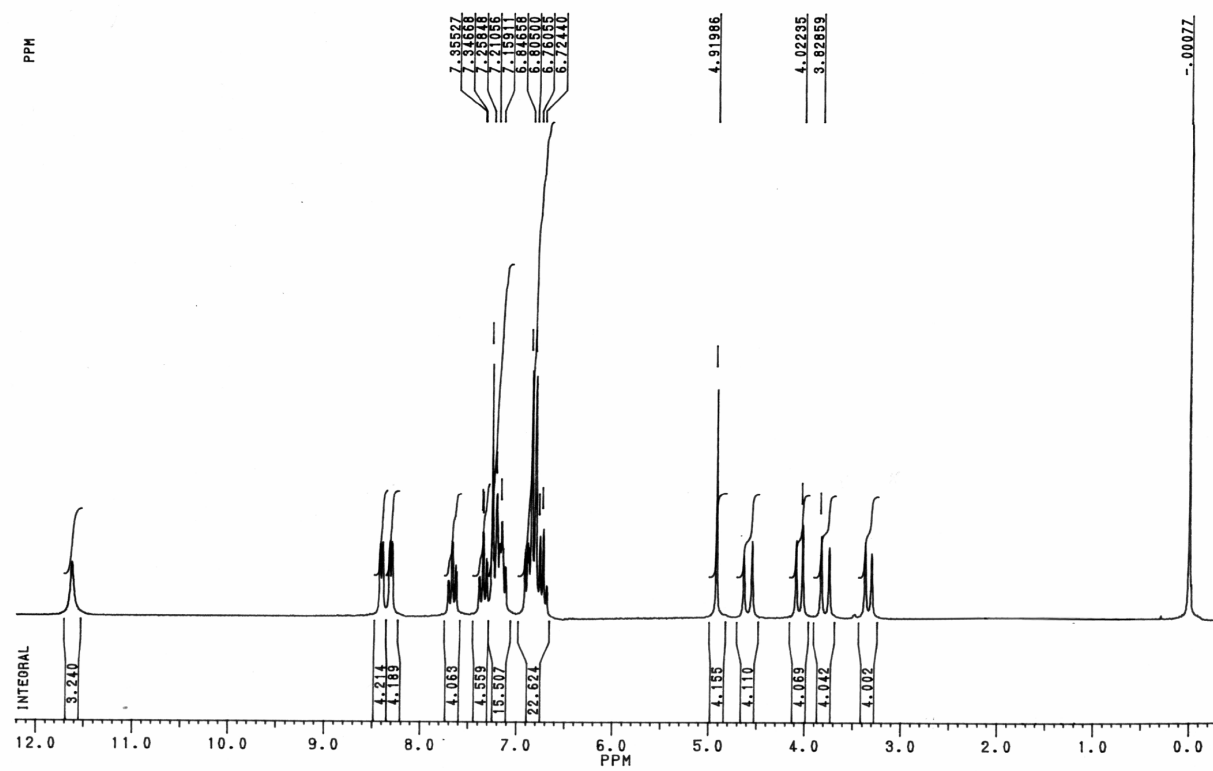


**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,2-Bis(2-hidroxifenil)- $N,N'$ -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (59)**

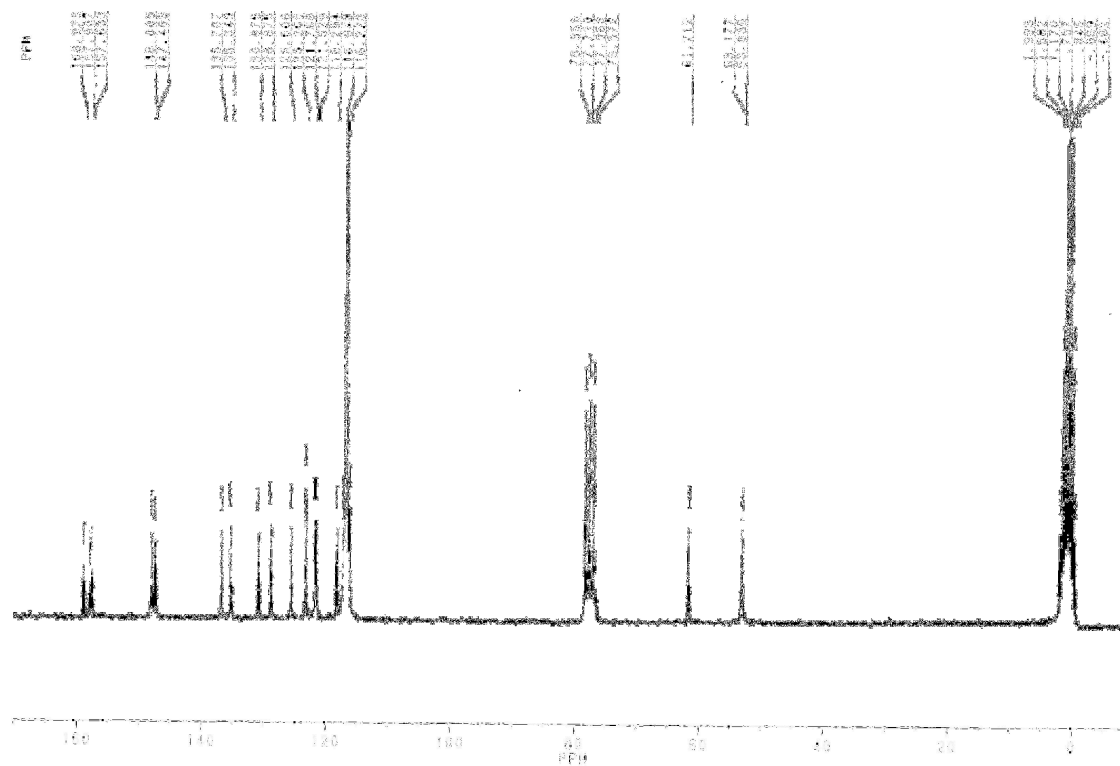
***rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do *rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62)**



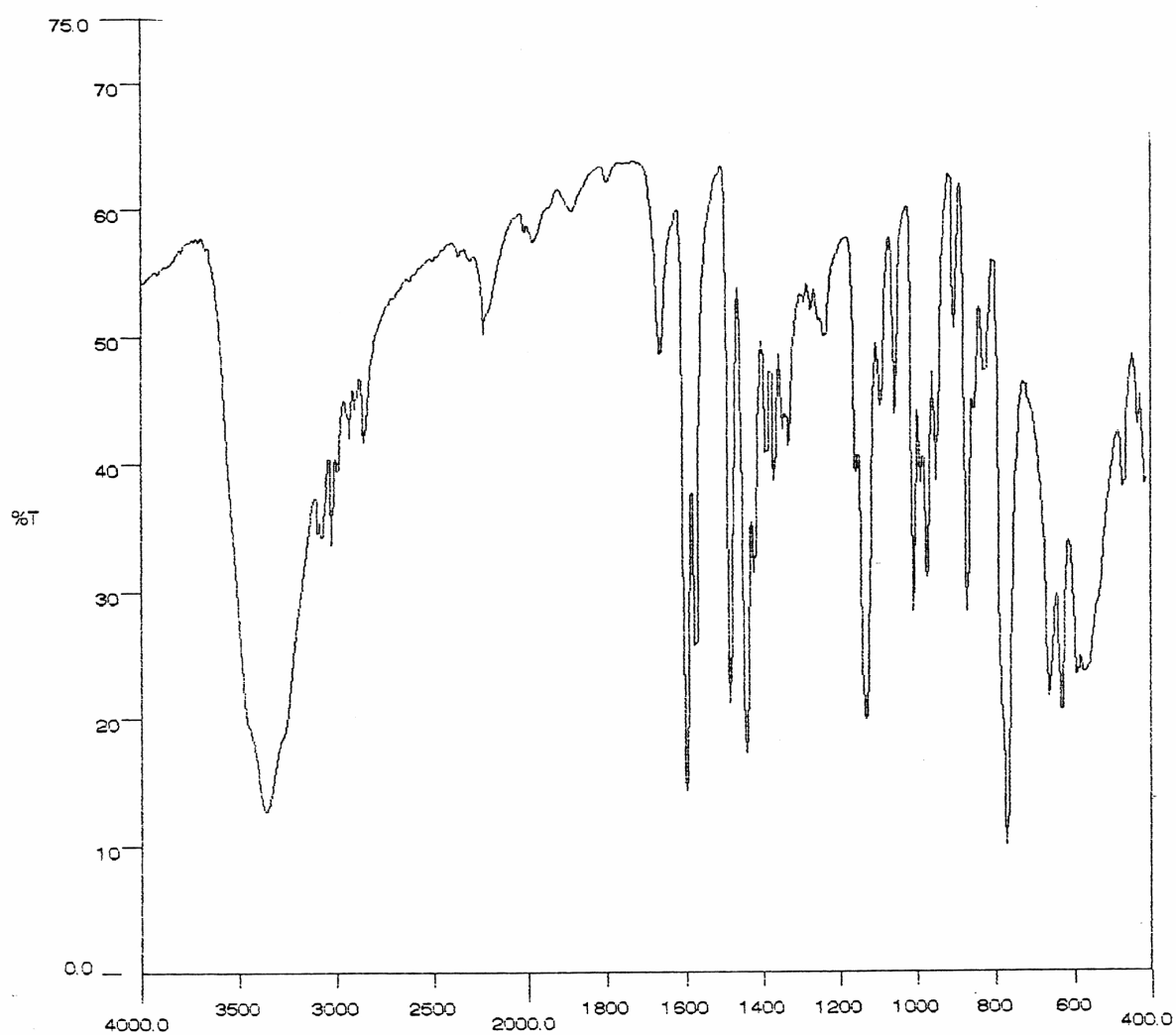
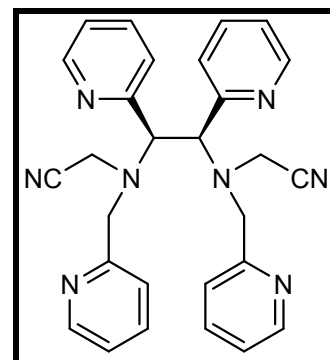
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do *rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62)**



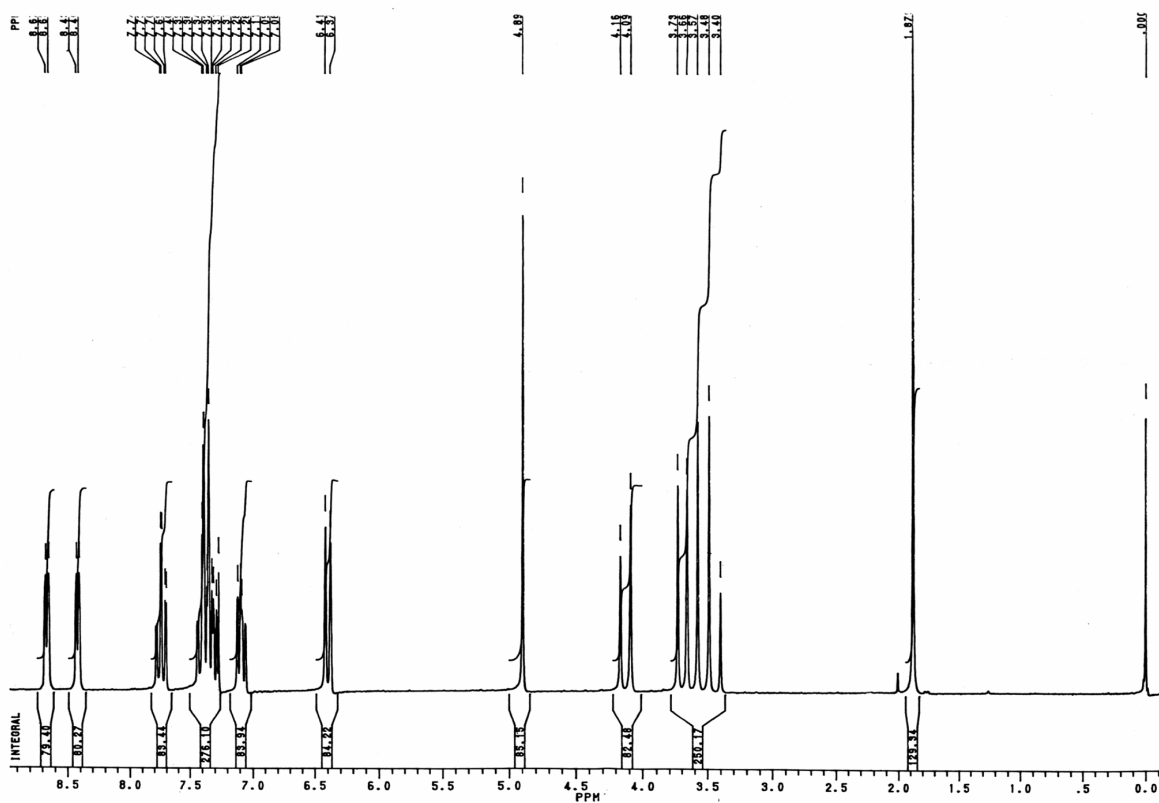
**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do *rac*- $N,N'$ -Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)- $N,N'$ -bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (62)**



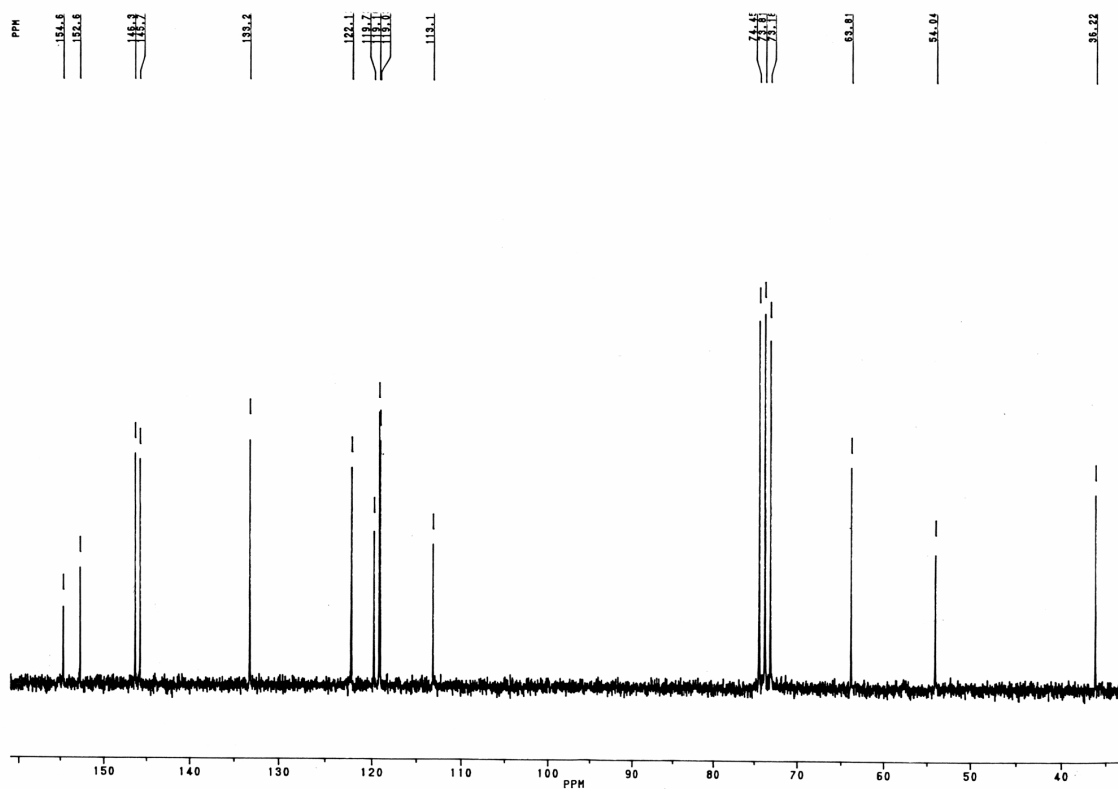
***meso*-*N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-  
*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) do *meso*-*N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-  
*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**



**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *meso*-N,N'-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**

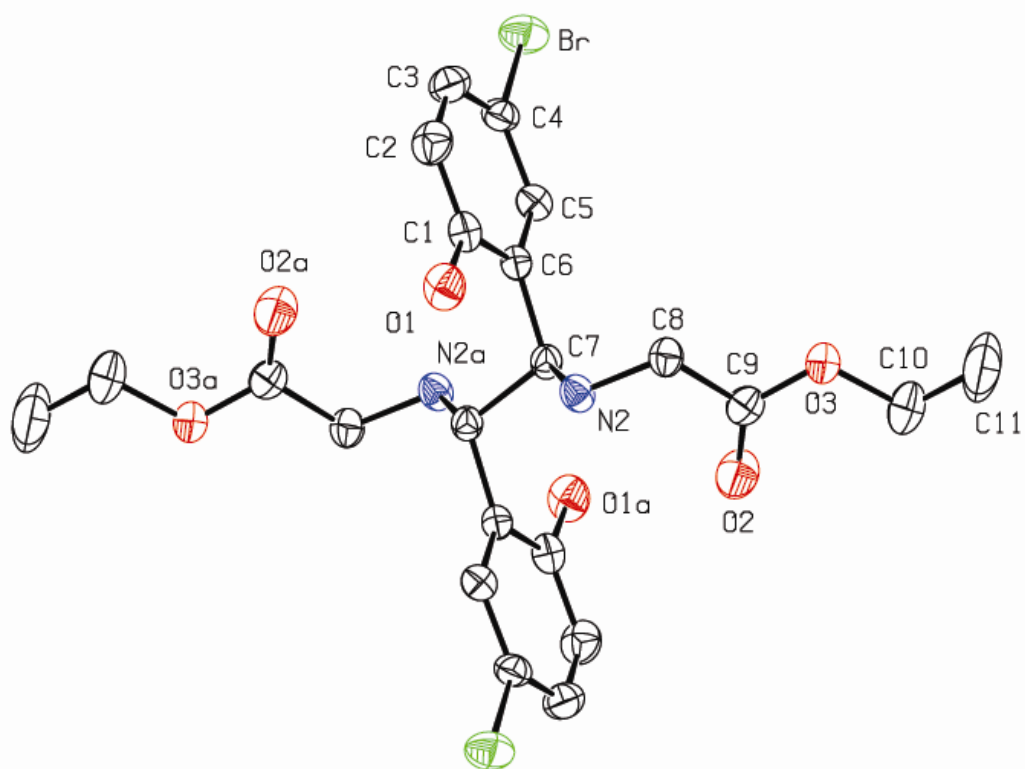
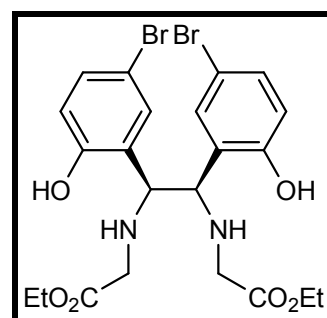


**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *meso-N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**

## **ANEXO 2**

## **DADOS CRISTALOGRÁFICOS 56 e 68**

***meso*-*N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *meso*-*N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**

**Tabela 1. Dados cristalográficos do composto *meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**

Fórmula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	
Massa molecular (g/mol)	574.27	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0.71073Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensões da célula	a = 9,149(1) Å	α = 90°.
	b = 12,292(1) Å	β = 99,98(1)°.
	c = 10,794(2) Å	γ = 90°.
Volume	1195,5(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,595 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	3,430 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	580	
Dimensões do cristal	0.50 x 0.50 x 0.20 mm	
Intervalo de coleta (θ)	2,26 para 25,97°.	
Faixa de hkl medidos	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 0, -13 ≤ l ≤ 0	
Reflexões coletada	2468	
Reflexões independentes	2338 [R(int) = 0.0189]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. transmissão	0,546 e 0,279	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/ restrições/ parâmetros	2338 / 0 / 152	
GOOF	1,134	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0434, wR2 = 0.1067	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0798, wR2 = 0.1411	
Densidade eletrônica residual	0.848 e -0.699 e.Å <sup>-3</sup>	
Coeficiente de extinção	0,015(2)	

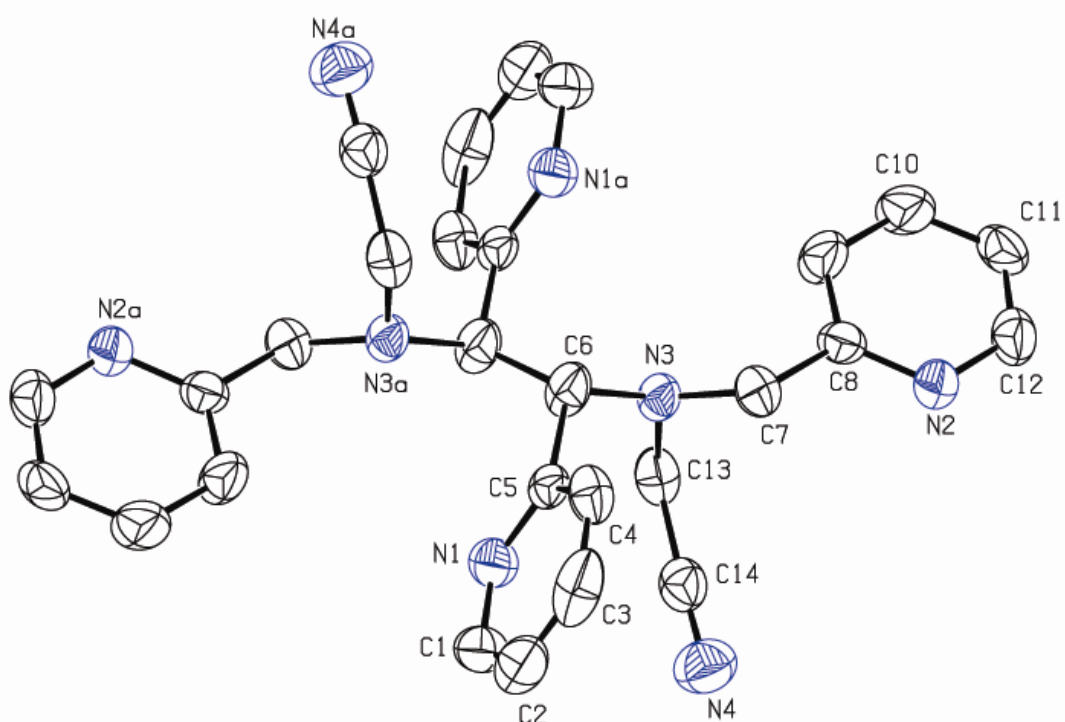
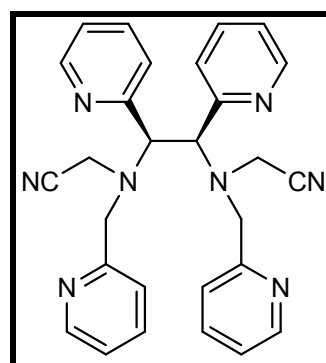
**Tabela 2. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto *meso-N,N'*-Bis((etoxicarbonil)metil)-1,2-bis(5-bromo-2-hidroxifenil) etano-1,2-diamina (56)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Br-C(4)	1.898(4)	O(1)-C(1)-C(2)	117.7(4)
O(1)-C(1)	1.362(5)	O(1)-C(1)-C(6)	121.9(4)
C(1)-C(2)	1.389(7)	C(2)-C(1)-C(6)	120.3(4)
C(1)-C(6)	1.404(6)	C(3)-C(2)-C(1)	120.4(4)
C(2)-C(3)	1.380(7)	C(2)-C(3)-C(4)	119.1(4)
C(3)-C(4)	1.381(7)	C(5)-C(4)-C(3)	121.3(4)
C(4)-C(5)	1.377(6)	C(5)-C(4)-Br	119.7(3)
C(5)-C(6)	1.389(6)	C(3)-C(4)-Br	119.0(3)
C(6)-C(7)	1.519(5)	C(4)-C(5)-C(6)	120.4(4)
C(7)-N(2)	1.480(5)	C(5)-C(6)-C(1)	118.4(4)
C(7)-C(7)#1	1.545(8)	C(5)-C(6)-C(7)	120.8(4)
C(8)-N(2)	1.459(5)	C(1)-C(6)-C(7)	120.7(4)
C(8)-C(9)	1.519(6)	N(2)-C(7)-C(6)	109.8(3)
C(9)-O(2)	1.195(6)	N(2)-C(7)-C(7)#1	108.6(4)
C(9)-O(3)	1.324(6)	C(6)-C(7)-C(7)#1	111.0(4)
O(3)-C(10)	1.453(6)	N(2)-C(8)-C(9)	113.1(4)
C(10)-C(11)	1.446(8)	O(2)-C(9)-O(3)	125.5(4)
		O(2)-C(9)-C(8)	123.8(4)
		O(3)-C(9)-C(8)	110.6(4)
		C(8)-N(2)-C(7)	113.8(3)
		C(9)-O(3)-C(10)	117.3(4)
		C(11)-C(10)-O(3)	108.6(5)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes



***meso*-*N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *meso*-*N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68)**

**Tabela 3. Dados cristalográficos do composto *meso-N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68).**

Fórmula empírica	$C_{28}H_{30}N_8O_2$	
Massa molecular (g/mol)	510,60	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C 2/c	
Dimensões da célula	$a = 21,532(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 9,047(2) \text{ \AA}$	$\beta = 115.71(3)^\circ$ .
	$c = 15.188(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	$2665,7(9) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidade (calculada)	$1,272 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorção	$0,084 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1080	
Dimensões do cristal	0,33 x 0,33 x 0,20 mm	
Intervalo de coleta ( $\theta$ )	2,98 to 23,94°.	
Faixa de hkl medidos	$0 \leq h \leq 24, -10 \leq k \leq 0, -17 \leq l \leq 15$	
Reflexões coletada	2142	
Reflexões independentes	2082 [R(int) = 0.0348]	
Correção de absorção	None	
Max. e min. transmissão	0,97589 e 0,81725	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em $F^2$	
Dados/ restrições/ parâmetros	2082 / 0 / 178	
GOOF	1,065	
Índice R final [ $ I > 2\sigma(I) $ ]	R1 = 0.0587, wR2 = 0.1160	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.1478, wR2 = 0.1652	
Densidade eletrônica residual	0.432 e -0.297 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabela 4. Comprimento [Å] e angulos [°] para o composto *meso-N,N'*-Bis(cianometil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina (68).**

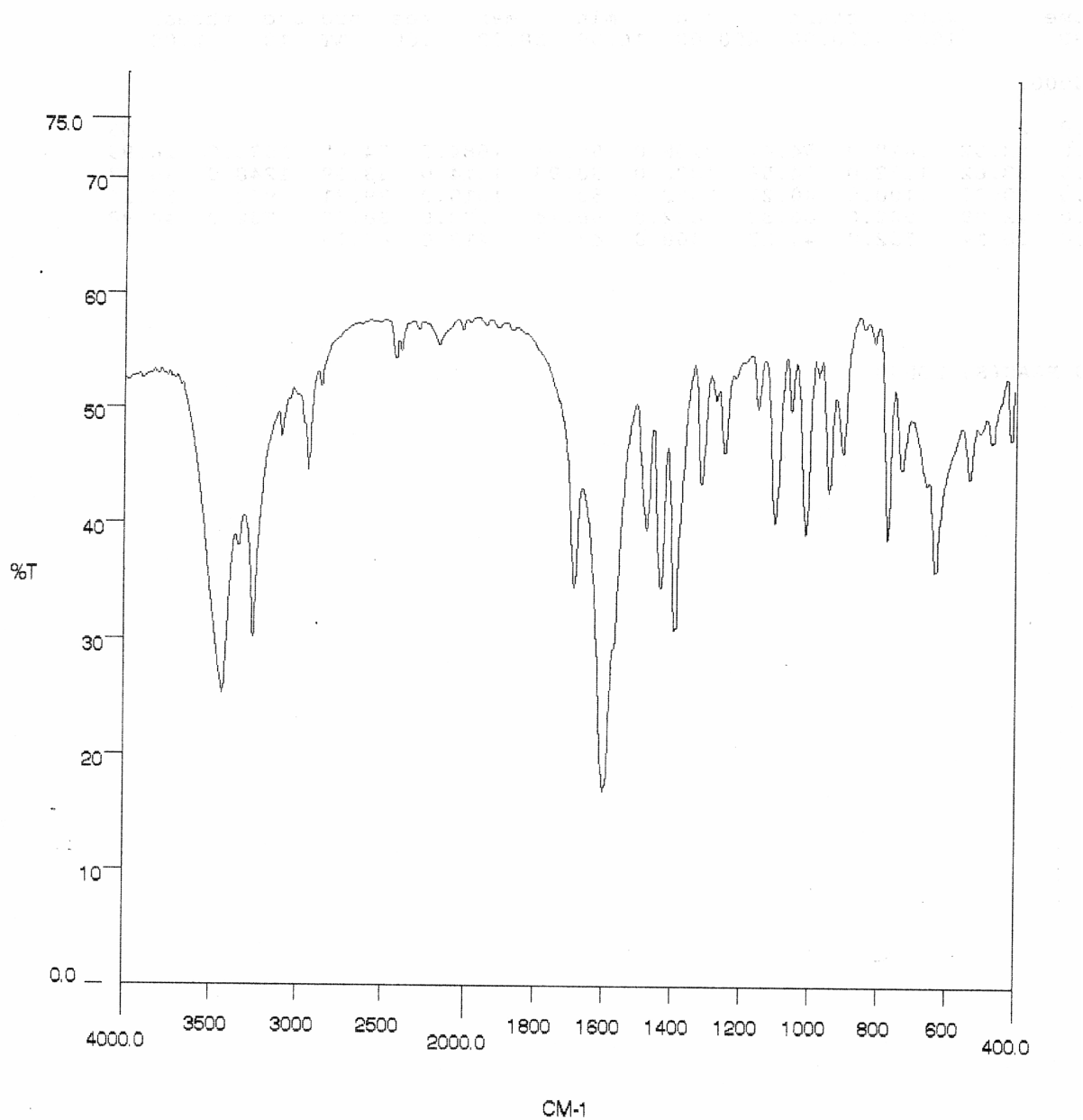
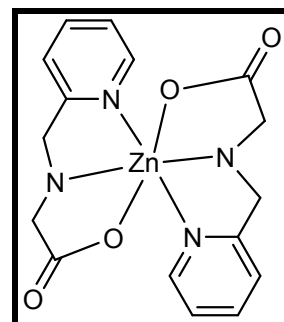
Comprimento [Å]		Angulos [°]	
N(1)-C(1)	1.321(6)	C(1)-N(1)-C(5)	117.8(4)
N(1)-C(5)	1.329(5)	C(8)-N(2)-C(12)	117.5(4)
N(2)-C(8)	1.328(5)	C(7)-N(3)-C(13)	112.6(3)
N(2)-C(12)	1.335(5)	C(7)-N(3)-C(6)	113.7(3)
N(3)-C(7)	1.443(5)	C(13)-N(3)-C(6)	118.4(3)
N(3)-C(13)	1.453(5)	N(1)-C(1)-C(2)	123.9(6)
N(3)-C(6)	1.486(5)	C(1)-C(2)-C(3)	118.8(6)
N(4)-C(14)	1.128(6)	C(2)-C(3)-C(4)	118.9(5)
C(1)-C(2)	1.352(8)	C(5)-C(4)-C(3)	118.3(5)
C(2)-C(3)	1.359(8)	N(1)-C(5)-C(4)	122.2(4)
C(3)-C(4)	1.387(7)	N(1)-C(5)-C(6)	118.7(4)
C(4)-C(5)	1.377(6)	C(4)-C(5)-C(6)	119.1(4)
C(5)-C(6)	1.505(5)	C(6)#1-C(6)-N(3)	111.1(4)
C(6)-C(6)#1	1.458(8)	C(6)#1-C(6)-C(5)	116.1(4)
C(7)-C(8)	1.509(5)	N(3)-C(6)-C(5)	113.6(3)
C(8)-C(9)	1.366(6)	N(3)-C(7)-C(8)	112.8(4)
C(9)-C(10)	1.380(6)	N(2)-C(8)-C(9)	122.0(4)
C(10)-C(11)	1.355(6)	N(2)-C(8)-C(7)	116.1(4)
C(11)-C(12)	1.352(6)	C(9)-C(8)-C(7)	121.8(4)
C(13)-C(14)	1.497(7)	C(8)-C(9)-C(10)	119.0(5)
		C(11)-C(10)-C(9)	119.4(5)
		C(12)-C(11)-C(10)	118.1(4)
		N(2)-C(12)-C(11)	124.1(4)
		N(3)-C(13)-C(14)	116.2(4)
		N(4)-C(14)-C(13)	177.9(5)

Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes

## **ANEXO 3**

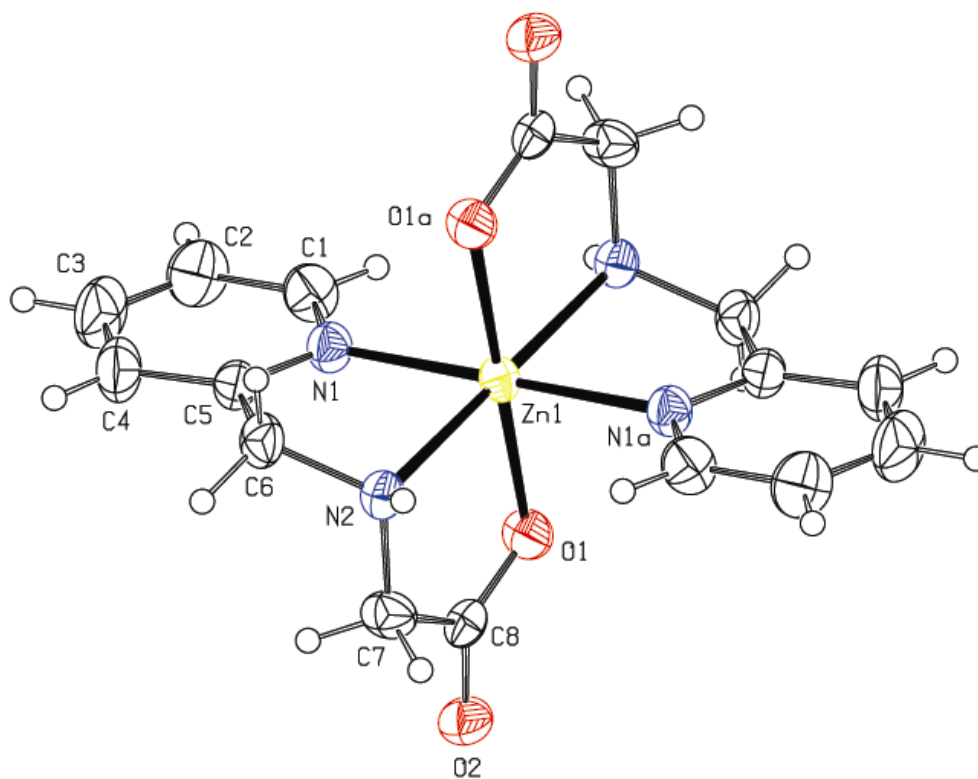
**ESPECTROS DE IV E DADOS  
CRISTALOGRÁFICOS DOS COMPLEXOS**

**Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinc (II)  
(60)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinc (II)  
(60)**

**Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)**

**Tabela 5. Dados cristalográficos do composto Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)**

Fórmula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Zn	
Massa molecular (g/mol)	431,75	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensões da célula	a = 9,081(2) Å	α = 90°.
	b = 9,480(2) Å	β = 91,99(3)°.
	c = 10,834(2) Å	γ = 90°.
Volume	932,1(3) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,538 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	1,358 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	448	
Dimensões do cristal	0,30 x 0,23 x 0,17 mm	
Intervalo de coleta (θ)	2,24 para 25,99°.	
Faixa de hkl medidos	-11<=h<=11, -11<=k<=0, -13<=l<=0	
Reflexões coletada	1930	
Reflexões independentes	1827 [R(int) = 0.0147]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. transmissão	0,794 e 0,702	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/ restrições/ parâmetros	1827 / 0 / 137	
GOOF	1,034	
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0251, wR2 = 0,0653	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0451, wR2 = 0,0714	
Coeficiente de extinção	0,0109(13)	
Densidade eletrônica residual	0,256 e -0,303 e.Å <sup>-3</sup>	

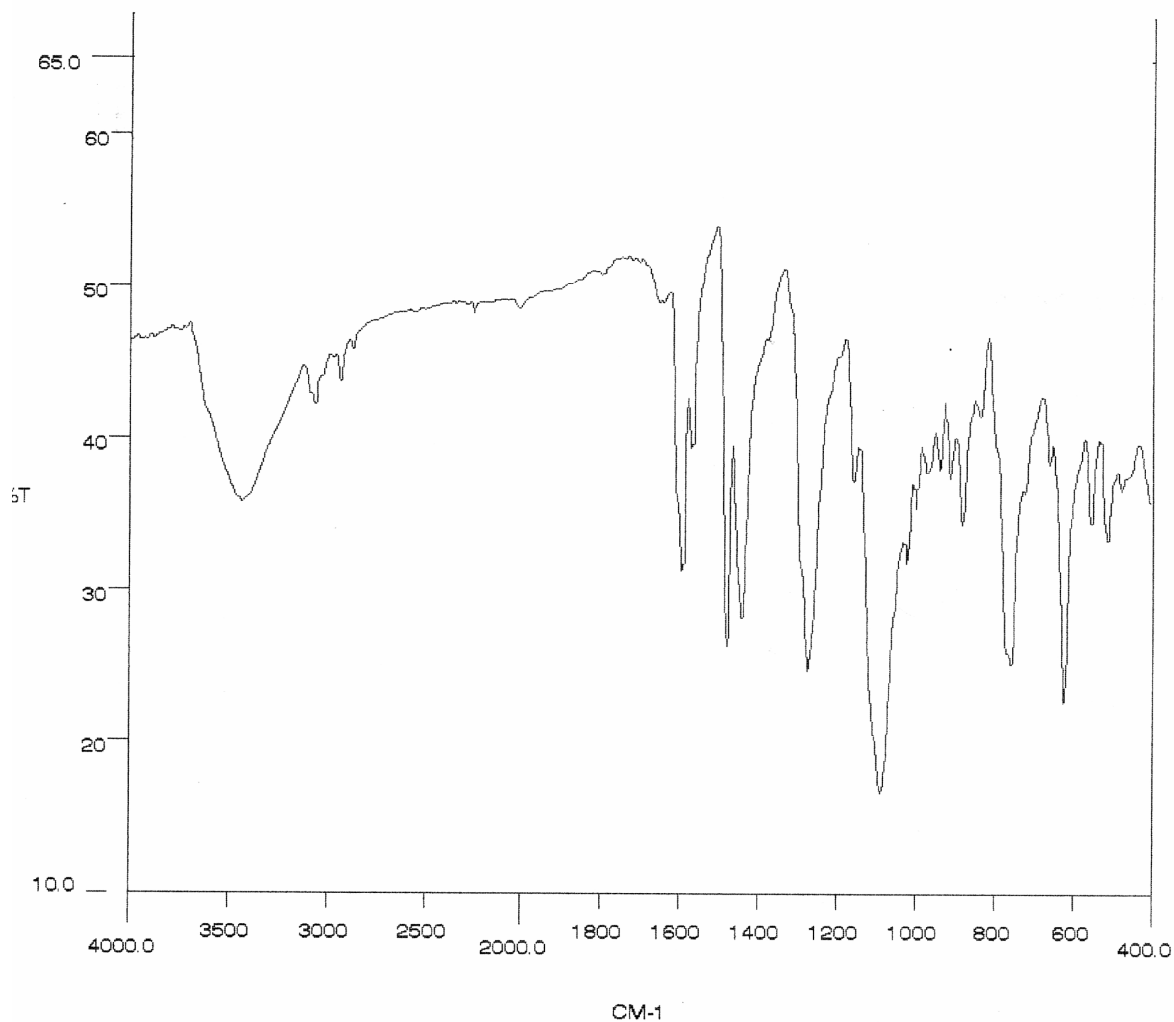
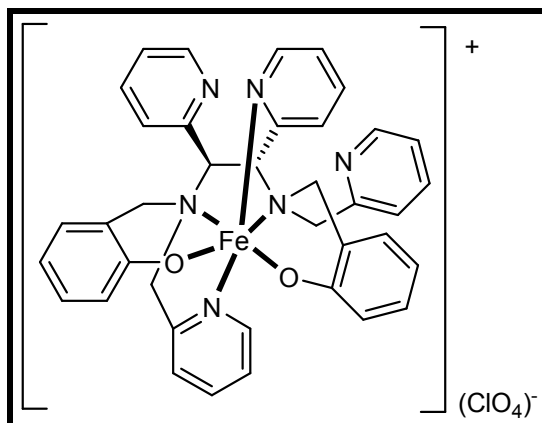


**Tabela 6. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto Bis(2-((piridin-2-il)metilamino))acetato de zinco (II) (60)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Zn(1)-O(1)	2.0964(15)	O(1)-Zn(1)-N(2)#1	98.01(6)
Zn(1)-O(1)#1	2.0964(15)	O(1)#1-Zn(1)-N(2)#1	81.99(6)
Zn(1)-N(2)#1	2.1210(17)	O(1)-Zn(1)-N(2)	81.99(6)
Zn(1)-N(2)	2.1210(17)	O(1)#1-Zn(1)-N(2)	98.01(6)
Zn(1)-N(1)#1	2.1864(17)	O(1)-Zn(1)-N(1)#1	89.67(7)
Zn(1)-N(1)	2.1864(17)	O(1)#1-Zn(1)-N(1)#1	90.33(7)
		N(2)#1-Zn(1)-N(1)#1	78.54(7)
		N(2)-Zn(1)-N(1)#1	101.46(7)
		O(1)-Zn(1)-N(1)	90.33(7)
		O(1)#1-Zn(1)-N(1)	89.67(7)
		N(2)#1-Zn(1)-N(1)	101.46(7)
		N(2)-Zn(1)-N(1)	78.54(7)

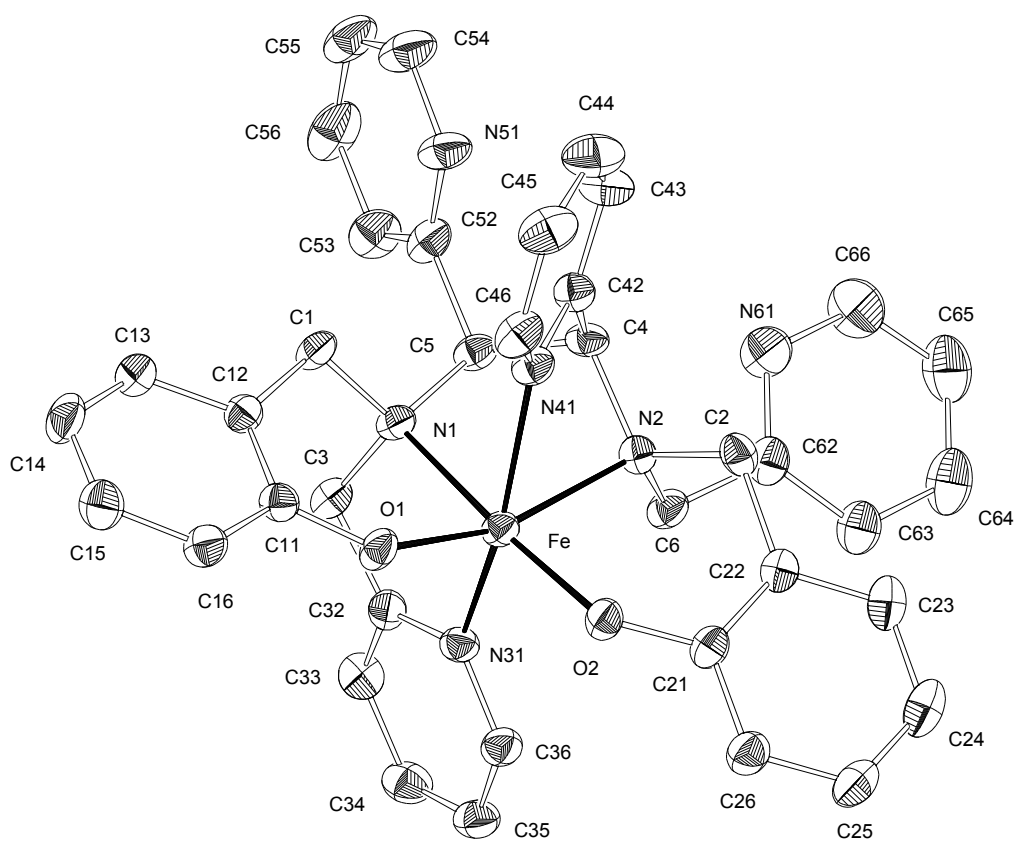
Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes

***rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxfenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxfenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**

***rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**

**Tabela 7. Dados cristalográficos do composto *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**

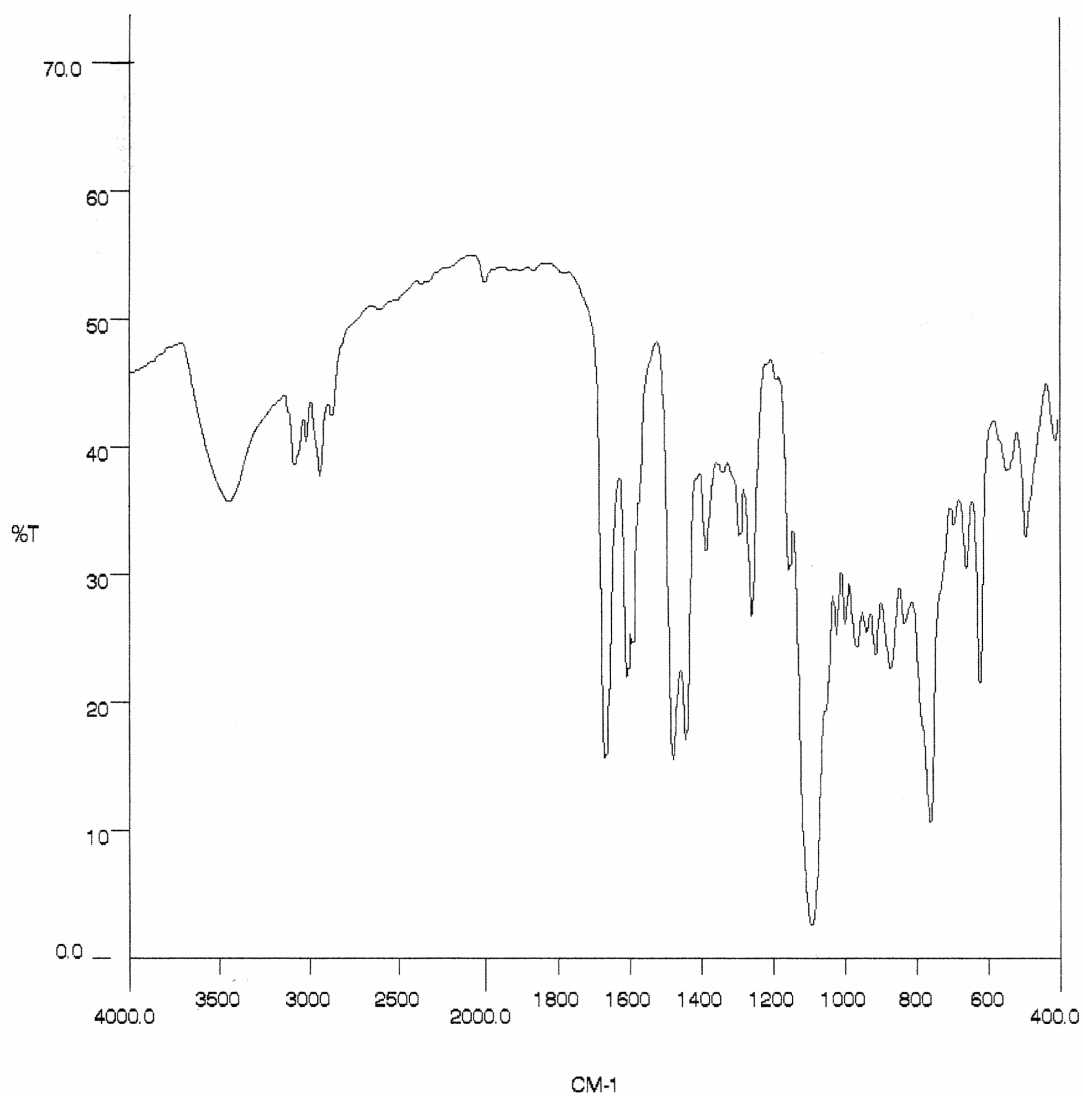
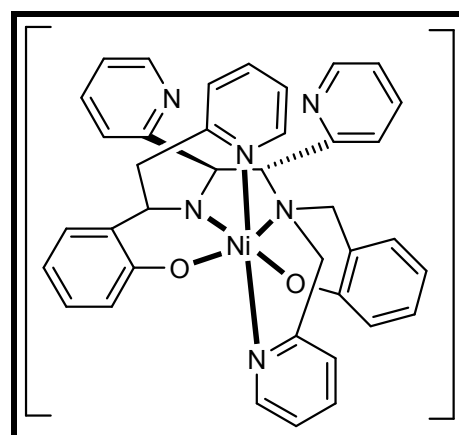
Fórmula empírica	C <sub>39.50</sub> H <sub>38</sub> ClFeN <sub>6</sub> O <sub>6.50</sub>	
Massa molecular (g/mol)	792.06	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensões da célula	a = 10,243(2)Å b = 12,943(3)Å c = 15,342(3)Å	α = 95,72(3)°. β = 96,40(3)°. γ = 107,72(3)°.
Volume	1906,1(7)Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,380 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	0,522 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	824	
Dimensões do cristal	0,50 x 0,23 x 0,13	
Intervalo de coleta (θ)	0,522 mm <sup>-1</sup>	
Faixa de hkl medidos	-12<=h<=0, -14<=k<=15, -18<=l<=18	
Reflexões coletada	7083	
Reflexões independentes	6677 [R(int) = 0,0275]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. transmissão	0,96693 e 0,85936	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/ restrições/ parâmetros	6677 / 63 / 505	
GOOF	1,076	
Índice R final [I>2σ(I)]	R1 = 0,0647, wR2 = 0,1829	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,1336, wR2 = 0,2184	
Coeficiente de extinção	0,0009(16)	
Densidade eletrônica residual	0.891 e -0.680 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabela 8. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina ferro (III) (64)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Fe-O(2)	1.852(3)	O(2)-Fe-O(1)	100.97(17)
Fe-O(1)	1.863(3)	O(2)-Fe-N(31)	96.60(19)
Fe-N(31)	2.134(4)	O(1)-Fe-N(31)	99.5(2)
Fe-N(41)	2.149(5)	O(2)-Fe-N(41)	102.9(2)
Fe-N(1)	2.264(4)	O(1)-Fe-N(41)	91.85(17)
Fe-N(2)	2.286(4)	N(31)-Fe-N(41)	155.08(16)
		O(2)-Fe-N(1)	168.50(15)
		O(1)-Fe-N(1)	89.61(15)
		N(31)-Fe-N(1)	77.49(16)
		N(41)-Fe-N(1)	80.49(16)
		O(2)-Fe-N(2)	89.24(15)
		O(1)-Fe-N(2)	164.71(15)
		N(31)-Fe-N(2)	90.31(15)
		N(41)-Fe-N(2)	74.76(16)
		N(1)-Fe-N(2)	81.03(15)
		C(11)-O(1)-Fe	134.8(3)
		C(21)-O(2)-Fe	133.2(3)

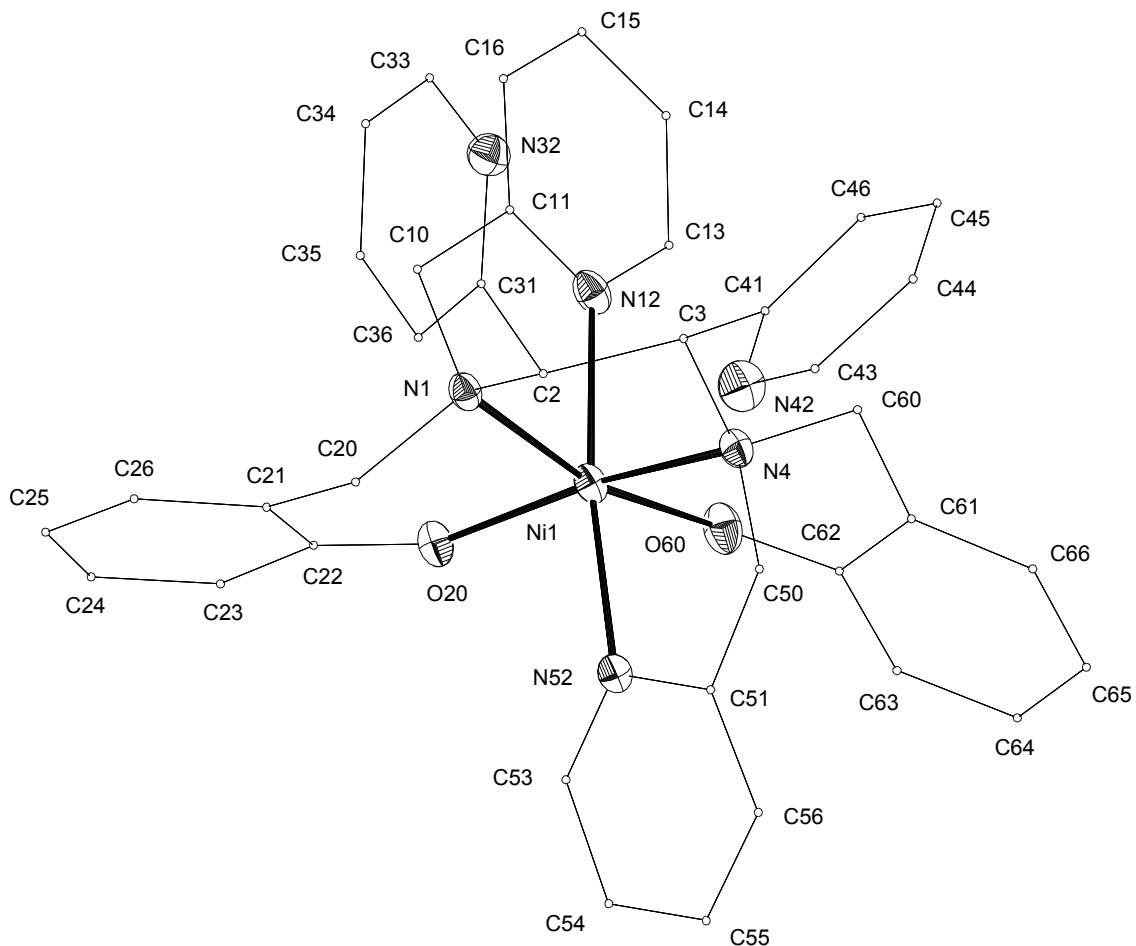
Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

***rac-N,N'*-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *rac-N,N'*-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**

***rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *rac*-N,N'-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-N,N'-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**

**Tabela 9. Dados cristalográficos do composto *rac-N,N'*-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**

Fórmula empírica	$C_{38}H_{36}N_6NiO_3$	
Massa molecular (g/mol)	683.44	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensões da célula	$a = 11,7860(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 95,288(9)^\circ$ .
	$b = 12,3090(10) \text{ \AA}$	$\beta = 111,730(8)^\circ$ .
	$c = 12,8320(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 100,714(8)^\circ$ .
Volume	$1672.5(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,357 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	0,627 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	716	
Dimensões do cristal	0.50 x 0.30 x 0.26 mm	
Intervalo de coleta ( $\theta$ )	2.21 para 25.07°.	
Faixa de hkl medidos	-13 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 0, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflexões coletada	6227	
Reflexões independentes	5927 [R(int) = 0,0137]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. transmissão	0.95428 e 0.91832	
Método de refinamento	Mínimos - quadrados/Matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/ restrições/ parâmetros	5927 / 0 / 440	
GOOF	1,026	
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0327, wR2 = 0,0801	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0597, wR2 = 0,0888	
Coeficiente de extinção	0,0017(5)	
Densidade eletrônica residual	0,249 e -0,205 e.Å <sup>-3</sup>	

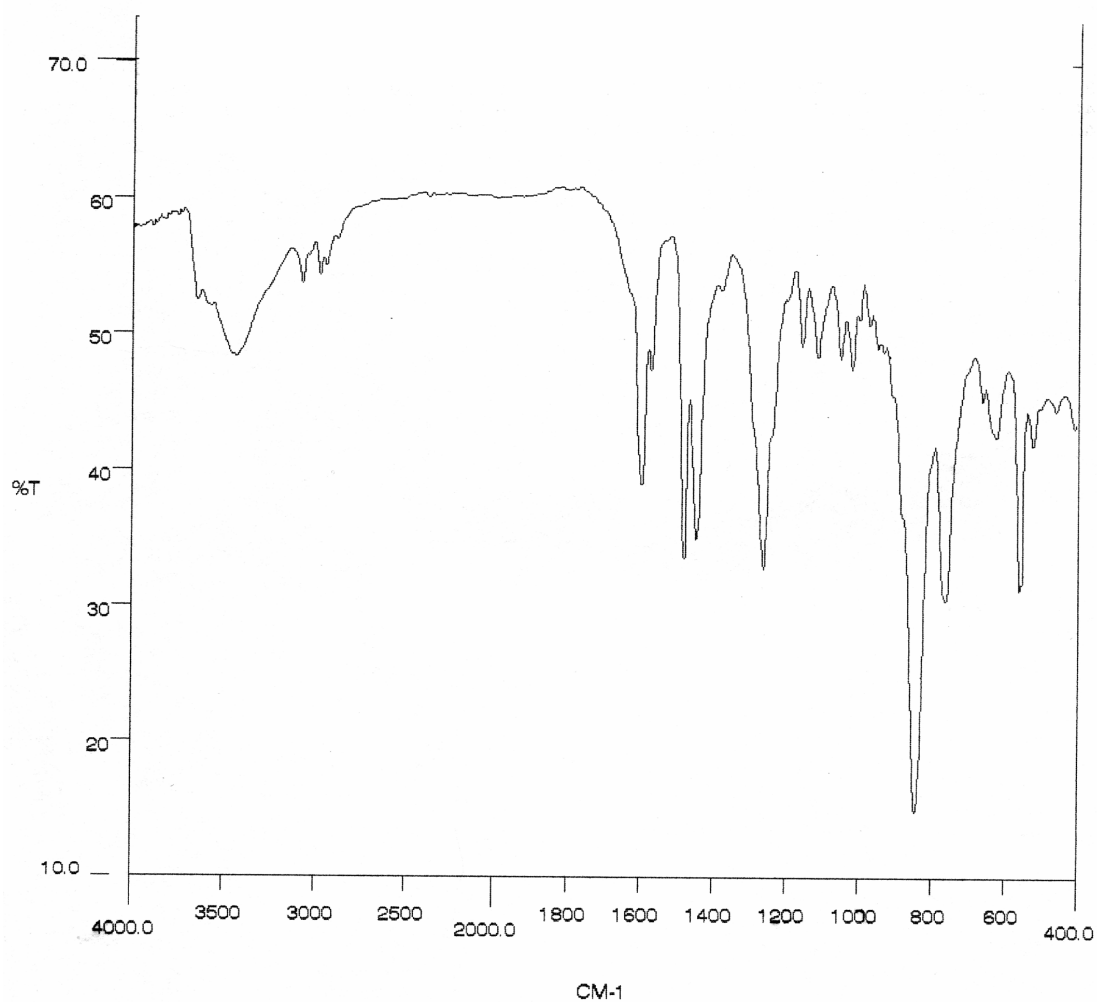
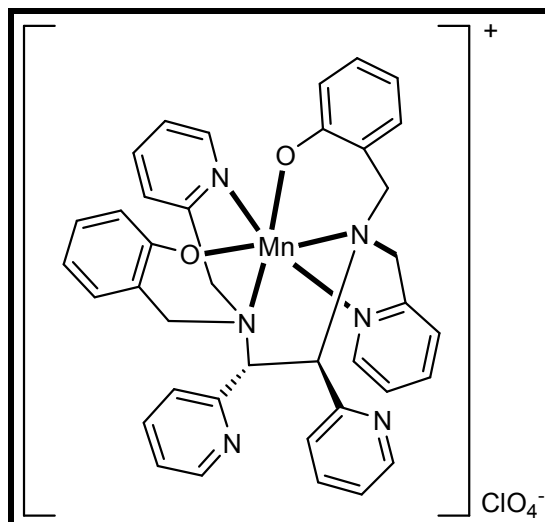


**Tabela 10. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto *rac-N,N'*-Bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina níquel (II) (65)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Ni(1)-O(20)	2.0164(15)	O(20)-Ni(1)-O(60)	96.05(6)
Ni(1)-O(60)	2.0242(16)	O(20)-Ni(1)-N(52)	89.77(7)
Ni(1)-N(52)	2.0942(18)	O(60)-Ni(1)-N(52)	87.43(7)
Ni(1)-N(12)	2.0973(19)	O(20)-Ni(1)-N(12)	96.05(7)
Ni(1)-N(1)	2.1471(17)	O(60)-Ni(1)-N(12)	87.70(7)
Ni(1)-N(4)	2.1608(17)	N(52)-Ni(1)-N(12)	172.77(7)
		O(20)-Ni(1)-N(1)	89.87(6)
		O(60)-Ni(1)-N(1)	167.10(7)
		N(52)-Ni(1)-N(1)	104.09(7)
		N(12)-Ni(1)-N(1)	80.27(7)
		O(20)-Ni(1)-N(4)	165.95(6)
		O(60)-Ni(1)-N(4)	93.05(6)
		N(52)-Ni(1)-N(4)	79.95(7)
		N(12)-Ni(1)-N(4)	94.99(7)
		N(1)-Ni(1)-N(4)	83.45(6)
		C(22)-O(20)-Ni(1)	130.05(14)
		C(62)-O(60)-Ni(1)	122.30(14)

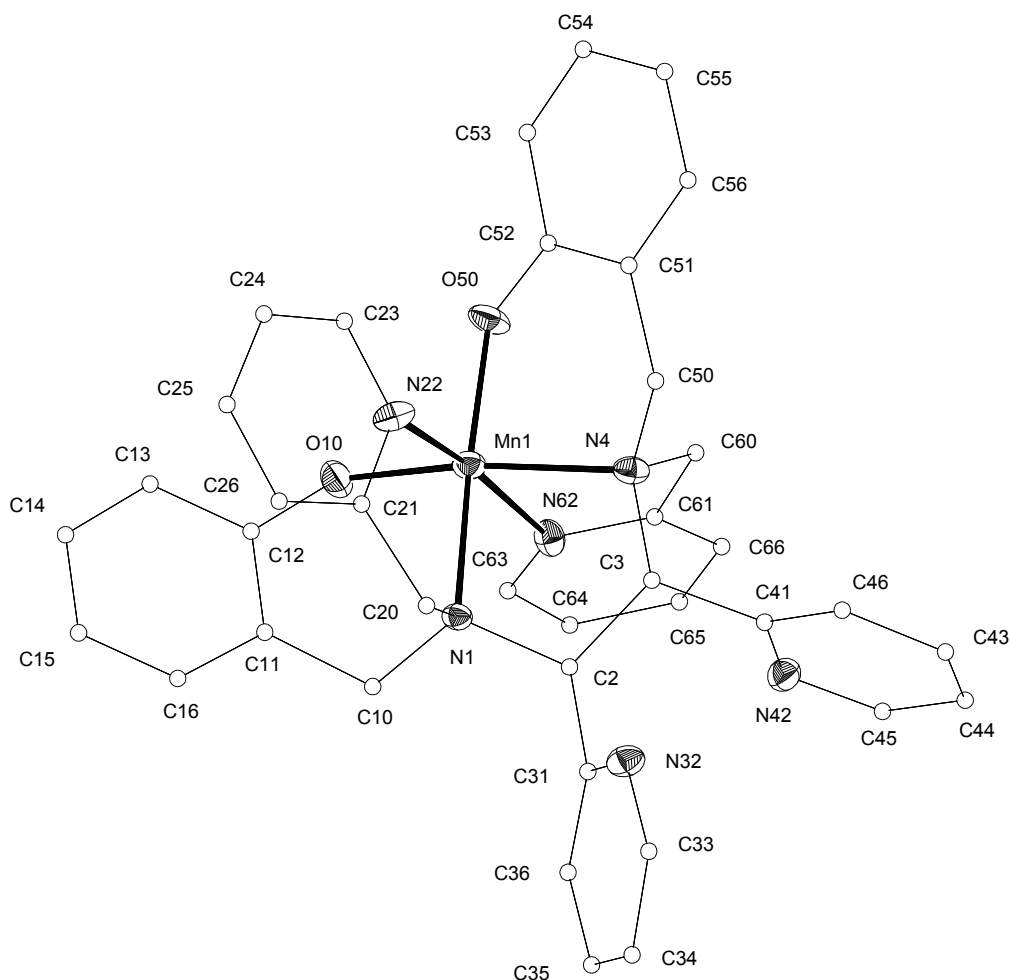
Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes:

***rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**

***rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**

**Tabela 11. Dados cristalográficos do composto *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**

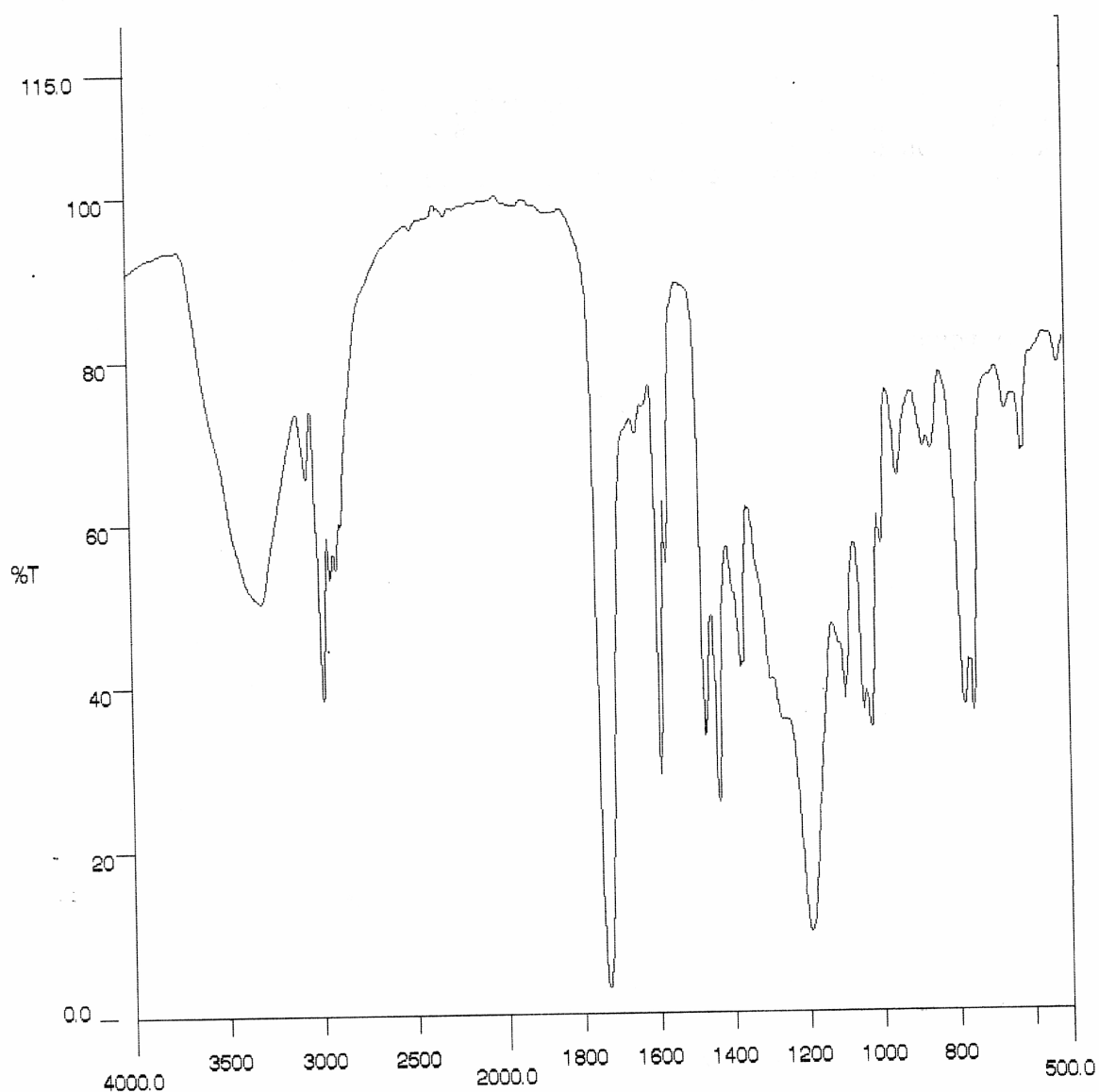
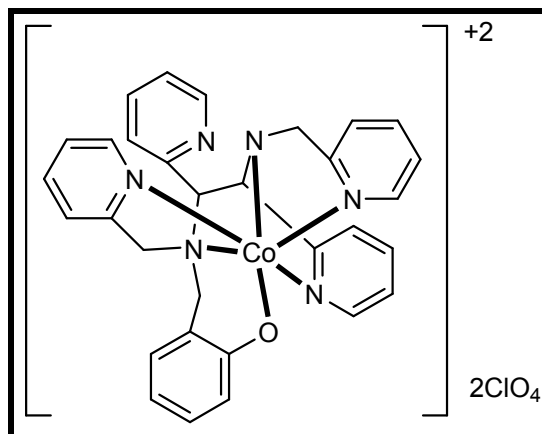
Fórmula empírica	$C_{38}H_{36}ClMnN_6O_7$
Massa molecular (g/mol)	779.12
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda (Å)	0.71073Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Dimensões da célula	$a = 33,858(7) \text{ \AA}$ $b = 11,467(2) \text{ \AA}$ $c = 21,090(4) \text{ \AA}$ $\beta = 116,21(3)^\circ$ .
Volume	$7346(2) \text{ \AA}^3$
Z	$8 \text{ g/cm}^3$
Densidade (calculada)	$1,409 \text{ Mg/m}^3$
Coeficiente de absorção	$0,490 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	3232
Dimensões do cristal	0,50 x 0,36 x 0,16 mm
Intervalo de coleta ( $\theta$ )	2,64 para $25,07^\circ$ .
Faixa de hkl medidos	$-40 \leq h \leq 36, -13 \leq k \leq 0, 0 \leq l \leq 25$
Reflexões coletada	6722
Reflexões independentes	6521 [ $R_{\text{int}} = 0,0669$ ]
Correção de absorção	Psi-scan
Max. e min. transmissão	0,956 e 0,797
Método de refinamento	Mínimos - quadrados/Matriz completa em $F^2$
Dados/ restrições/ parâmetros	6521 / 64 / 474
GOOF	1.009
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0759, wR2 = 0,2022$
Índice R (todos os dados)	$R1 = 0,2257, wR2 = 0,2842$
Coeficiente de extinção	$0,899 \text{ e } -0,689 \text{ e. \AA}^{-3}$
Densidade eletrônica residual	$7346(2) \text{ \AA}^3$

**Tabela 12. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto *rac*-Perclorato de *N,N'*-bis(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina manganês (III) (66)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Mn(1)-O(10)	1.859(5)	O(10)-Mn(1)-O(50)	94.3(2)
Mn(1)-O(50)	1.883(5)	O(10)-Mn(1)-N(4)	166.5(3)
Mn(1)-N(4)	2.088(6)	O(50)-Mn(1)-N(4)	88.7(2)
Mn(1)-N(1)	2.125(5)	O(10)-Mn(1)-N(1)	94.1(2)
Mn(1)-N(22)	2.281(7)	O(50)-Mn(1)-N(1)	168.2(2)
Mn(1)-N(62)	2.288(6)	N(4)-Mn(1)-N(1)	85.1(2)
		O(10)-Mn(1)-N(22)	93.4(3)
		O(50)-Mn(1)-N(22)	93.8(3)
		N(4)-Mn(1)-N(22)	99.6(3)
		N(1)-Mn(1)-N(22)	77.5(2)
		O(10)-Mn(1)-N(62)	89.5(3)
		O(50)-Mn(1)-N(62)	94.0(2)
		N(4)-Mn(1)-N(62)	77.1(2)
		N(1)-Mn(1)-N(62)	94.3(2)
		N(22)-Mn(1)-N(62)	171.4(2)
		C(12)-O(10)-Mn(1)	123.2(5)
		C(52)-O(50)-Mn(1)	127.2(5)

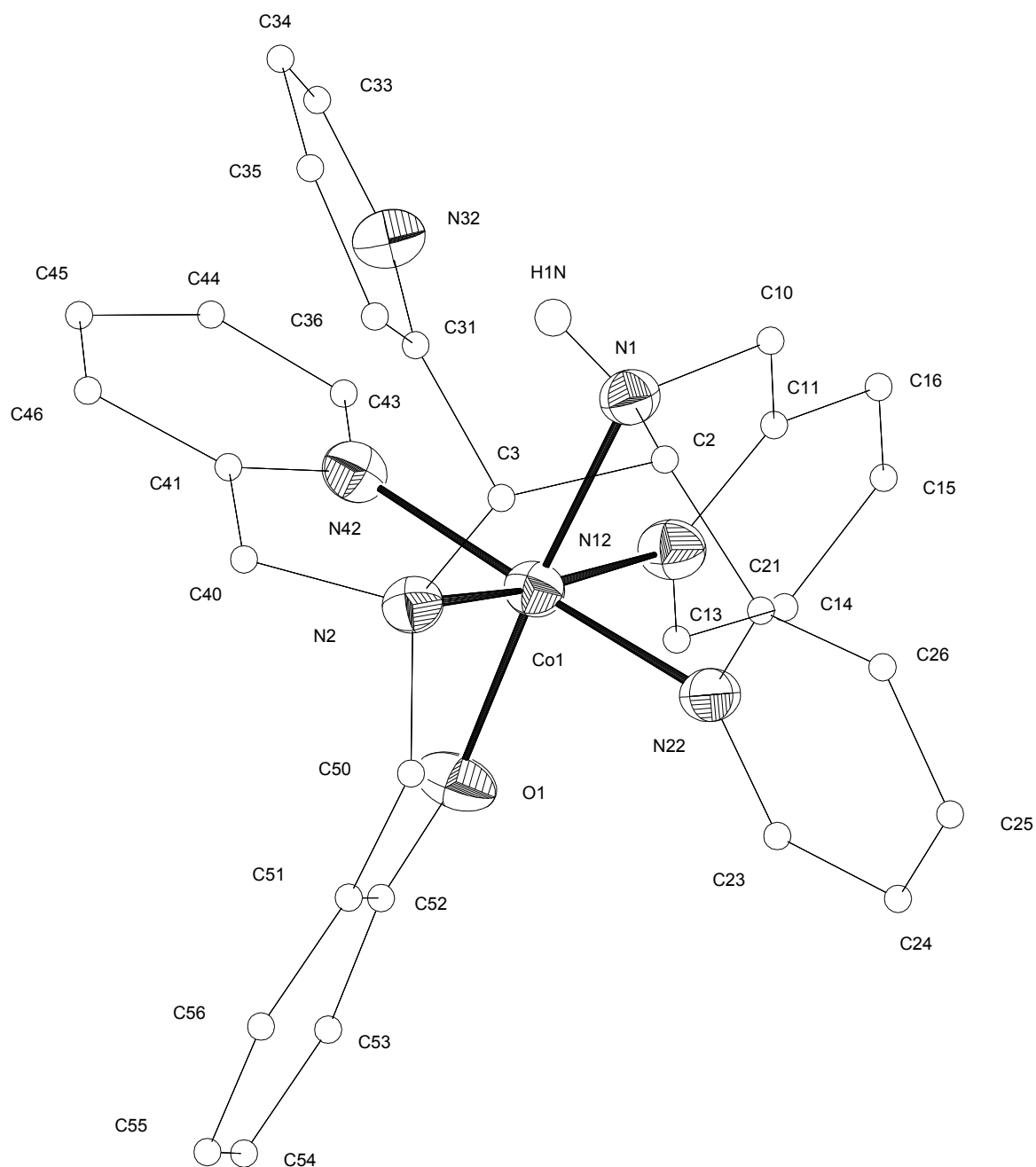
Transformações simétricas usadas para geração de átomos equivalentes

***rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenil metil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis (piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**



**Espectro de IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) *rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**

***rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**



**Estrutura molecular (ORTEP) para o *rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**

**Tabela 13. Dados cristalográficos do composto *rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil)etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**

Fórmula empírica	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> CoN <sub>6</sub> O <sub>9</sub>	
Massa molecular (g/mol)	759,43	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda (Å)	0,71073Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensões da célula	a = 9,2286(18) Å	α = 92,81(3) °.
	b = 9,902(2) Å	β = 102,51(3) °.
	c = 17,907(4) Å	γ = 100,02(3) °.
Volume	1566,8(5) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidade (calculada)	1,610 Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorção	0,785 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	780	
Dimensões do cristal	0,43 x 0,40 x 0,16 mm	
Intervalo de coleta (θ)	2,81 para 25,02°.	
Faixa de hkl medidos	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 0, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflexões coletada	5867	
Reflexões independentes	5519 [R(int) = 0,0314]	
Correção de absorção	Psi-scan	
Max. e min. transmissão	0,97589 e 0,81725	
Método de refinamento	Mínimos – quadrados/Matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/ restrições/ parâmetros	5519 / 196 / 481	
GOOF	1,066	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0625, wR2 = 0,1678	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,1342, wR2 = 0,1869	
Densidade eletrônica residual	0,895 e -0,675 e.Å <sup>-3</sup>	



**Tabela 14. Comprimento [Å] e ângulos [°] para o composto *rac*-Perclorato de *N*-(2-hidroxifenilmetil)-1,2-bis(piridin-2-il)-*N,N'*-bis(piridin-2-il-metil) etano-1,2-diamina cobalto (III) (67)**

Comprimento [Å]		Ângulos [°]	
Co(1)-O(1)	1.877(4)	O(1)-Co(1)-N(22)	93.17(19)
Co(1)-N(22)	1.916(5)	O(1)-Co(1)-N(42)	90.63(19)
Co(1)-N(42)	1.927(5)	N(22)-Co(1)-N(42)	174.6(2)
Co(1)-N(1)	1.930(5)	O(1)-Co(1)-N(1)	176.0(2)
Co(1)-N(12)	1.931(4)	N(22)-Co(1)-N(1)	83.51(19)
Co(1)-N(2)	1.975(4)	N(42)-Co(1)-N(1)	92.8(2)
		O(1)-Co(1)-N(12)	92.65(18)
		N(22)-Co(1)-N(12)	87.77(19)
		N(42)-Co(1)-N(12)	95.9(2)
		N(1)-Co(1)-N(12)	84.95(19)
		O(1)-Co(1)-N(2)	95.61(17)
		N(22)-Co(1)-N(2)	89.63(18)
		N(42)-Co(1)-N(2)	86.15(19)
		N(1)-Co(1)-N(2)	86.68(19)
		N(12)-Co(1)-N(2)	171.47(19)
		C(52)-O(1)-Co(1)	126.7(4)
		C(2)-N(1)-C(10)	115.8(4)
		C(2)-N(1)-Co(1)	98.6(3)
		C(10)-N(1)-Co(1)	112.6(4)

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

## Bis[*N*-(2-pyridylmethyl)glycinato]zinc(II) dihydrate

Valdir R. Correia, Adailton J. Bortoluzzi, Ademir Neves, Antônio C. Joussef, Marcia G. M. Vieira and Suzana C. Batista

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site provided that this cover page is retained. Reproduction of this article or its storage in electronic databases or the like is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

Bis[*N*-(2-pyridylmethyl)glycinato]zinc(II)  
dihydrateValdir R. Correia,\* Adailton J.  
Bortoluzzi, Ademir Neves,  
Antônio C. Joussef, Marcia G. M.  
Vieira and Suzana C. BatistaDepto. Química-UFSC, 88040-900  
Florianópolis, SC, BrazilCorrespondence e-mail: [adajb@qmc.ufsc.br](mailto:adajb@qmc.ufsc.br)

## Key indicators

Single-crystal X-ray study  
T = 293 K  
Mean  $\sigma(\text{C}-\text{O}) = 0.004 \text{ \AA}$   
R factor = 0.025  
wR factor = 0.071  
Data-to-parameter ratio = 13.3For details of how these key indicators were  
automatically derived from the article, see  
<http://journals.iucr.org/e>.

In the mononuclear title complex,  $[\text{Zn}(\text{PMG})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  or  $[\text{Zn}(\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , the  $\text{Zn}^{\text{II}}$  center is surrounded by two *N*-(2-pyridylmethyl)glycinate (PMG) ligands, which impose a distorted octahedral environment on the metal. Two deprotonated molecules of the new tridentate *N,N',O*-donor ligand HPMG are facially coordinated to the  $\text{Zn}^{\text{II}}$  center in such a way that the atoms of the same kind are mutually *trans* to each other, generating a centrosymmetric structure.

Received 28 May 2003  
Accepted 4 June 2003  
Online 17 June 2003

## Comment

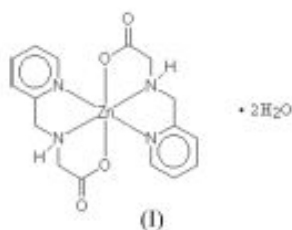
Zinc complexes are of great interest in organic synthesis and in bioinorganic chemistry. In the former, zinc complexes are used in stereospecific organic reactions (Lebel *et al.*, 2003; Abufarag & Vahrenkamp, 1995a). In bioinorganic chemistry, it is well known that zinc plays an important role in many biological processes (Kimura, 1994; Vallee & Auld, 1993; Uhlenbrock *et al.*, 1996), so that  $\text{Zn}^{\text{II}}$  coordinated by a strategic ligand can lead to a structural and/or functional model for zinc metalloenzymes.

Modeling the metal binding site of zinc metalloenzymes is a goal that has been pursued by bioinorganic chemists over the past few years. Studies on the coordination chemistry of  $\text{Zn}^{\text{II}}$  with carboxylate ligands have aroused a growing interest during the last decade in view of the biological modeling applications (Chen & Tong, 1994; Sun *et al.*, 2001; Vaira *et al.*, 1998; Abufarag & Vahrenkamp, 1995b). Several zinc model complexes have been developed (Barbarin *et al.*, 1994; Vaira *et al.*, 1998; Abufarag & Vahrenkamp, 1995a). However, one of the difficulties of the model approach is the synthesis of complexes with biologically relevant ligands. Thus, synthetic strategies employing pyridine and carboxylate groups to design new ligands have been focused on mimicking the histidine and aspartate amino acids, which are present in a large number of metalloenzymes (Chen & Tong, 1994; Neves *et al.*, 1997; Riesen *et al.*, 1991).

Some carboxylate derivatives, which have two N atoms of pyridine or amine moieties and one O atom of a carboxylate group, have been previously reported, e.g. *N,N*-bis(2-picolyl)- $\beta$ -alanine (Hazell *et al.*, 1993), *N,N*-bis(2-aminoethyl)glycine (Mao *et al.*, 1992) and *N,N*-bis(2-picolyl)glycine (BPG; Cox *et al.*, 1988). In attempts to model zinc enzymes, the octahedral complex  $[\text{Zn}(\text{BPG})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  may be considered a structural model for the reactive center of the glyoxalase I enzyme, which, according to spectroscopic data, contains a hexacoordinate zinc ion bonded to an *N,O*-donor set (Abufarag & Vahrenkamp, 1995b).

In this report, we present the synthesis of the new ligand *N*-(2-pyridylmethyl)glycine (HPMG) and the first crystal structure of its  $\text{Zn}^{\text{II}}$  mononuclear complex,

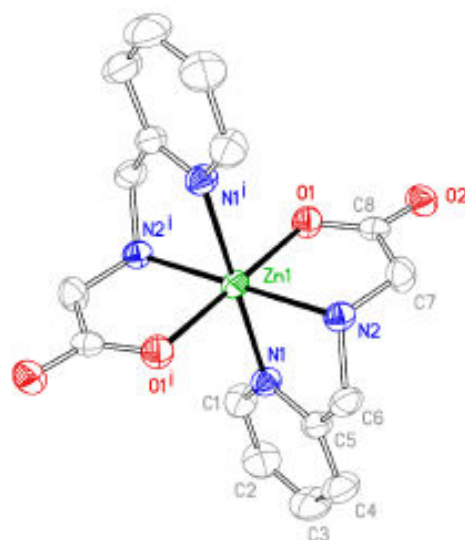
[Zn(PMG)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, (I), as a further interesting model for mononuclear zinc-containing enzymes.



The molecular structure of the title complex consists of a neutral Zn(PMG)<sub>2</sub> unit and two water molecules of crystallization. In the crystal structure of (I), the Zn atom is located on a special position, lying at a center of symmetry, so that the two PMG<sup>-</sup> ligands in the coordination sphere of the metal ion are related by symmetry. The deprotonated PMG<sup>-</sup> ligands are facially coordinated to the Zn<sup>II</sup> ion through the two N- (amine and pyridine) and one O-atom (carboxylate) donors (Fig. 1). Since the molecule of Zn(PMG)<sub>2</sub> is centrosymmetric, atoms of the same kind (two N<sub>amine</sub>, two N<sub>pyridine</sub> and two O<sub>carboxylate</sub>) are coordinated in *trans* positions with respect to each other. The *cis* angles O1–Zn1–N2 [81.99 (6)°] and N2–Zn1–N1 [78.54 (7)°] are significantly smaller than the ideal octahedral angle of 90° (Table 1). These angles reflect the restriction imposed by formation of the five-membered chelate rings and also reflect the distortion in the octahedral environment around the metal center.

The bond length Zn–N<sub>pyridine</sub> [2.1864 (17) Å] is the longest in the coordination sphere in Zn(PMG)<sub>2</sub> and is similar to those observed in other octahedral zinc complexes: [Zn<sup>II</sup>(BPA)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, average 2.163 Å (Neves *et al.*, 1997), where BPA is bis[(2-hydroxybenzyl)(2-methylpyridyl)amine]; [Zn(BPG)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, average 2.120 Å (Abufarag & Vahrenkamp, 1995b); Zn(TETAH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, average 2.181 Å (Riesen *et al.*, 1991), where TETAH<sub>2</sub> is 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid; [ZnL]<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, average 2.077 Å (Vaira *et al.*, 1998), where L is 1,4-bis-(1-methylimidazol-2-ylmethyl)-7-carboxymethyl-1,4,7-triazacyclononane; and [Zn(bipyridine)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, average 2.157 Å (Chen *et al.*, 1995), in which the Zn<sup>II</sup> is attached to the pyridine groups. The Zn–N<sub>amine</sub> distance of 2.1210 (17) Å in the title compound is somewhat shorter but also comparable to the corresponding bonds in the following hexacoordinated Zn<sup>II</sup> complexes: [Zn(BPA)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, Zn1–N<sub>amine</sub> = 2.148 (8) Å and Zn2–N<sub>amine</sub> = 2.186 (7) Å (Neves *et al.*, 1997); and [Zn(BPG)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, average 2.198 Å (Abufarag & Vahrenkamp, 1995b). The unique Zn–O<sub>carboxylate</sub> bond length in Zn(PMG)<sub>2</sub> is 2.0964 (15) Å, which is shorter than those generally found in other octahedral complexes, such as 2.135 (2) Å (Abufarag & Vahrenkamp, 1995b) and 2.127 Å (Riesen *et al.*, 1991).

An extensive hydrogen-bond network is observed in the three-dimensional packing of (I). The water molecules and



**Figure 1**  
A view of the structure of (I) with the atom-labeling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level. H atoms have been omitted. [Symmetry code: (i) 1 – x, –y, –z.]

amine groups are hydrogen bonded to neighboring molecules, forming infinite two-dimensional aggregations that are parallel to the (100) plane. In this intricate arrangement the protonated groups (water and amine) only act as proton donors, while the O atoms from carboxylate moieties are the proton acceptors. Geometric parameters of the hydrogen-bond network are listed in Table 2.

In summary, we have synthesized and structurally characterized a new mononuclear Zn<sup>II</sup> complex containing *N,O*-donor groups which are able to mimic bonded histidine and aspartate/glutamate amino acids in zinc metalloenzymes.

## Experimental

The HPMG ligand was prepared in high yield by a condensation reaction between a methanolic solution of glycine (1.27 g, 17 mmol), previously neutralized with LiOH (1.42 g, 17 mmol), and 2-pyridinecarboxaldehyde (1.82 g, 17 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at 273 K. The solvent was evaporated and water (50 ml) was added. The pH was adjusted to 7.0 with 1 M HCl, and the aqueous phase was extracted with three 50 ml portions of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the extracts were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered off and evaporated. The oily residue was dissolved in methanol and then reduced by catalytic hydrogenation (Pd/C 5%) for 24 h. The catalyst was filtered off and the resulting solution was evaporated under reduced pressure, yielding a clear oil that was used without further purification (yield 2.82 g, 100%). Spectroscopic analysis: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O, δ, p.p.m): 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.14–7.69 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>), 8.55 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>). The zinc complex was obtained by addition of one equivalent of [Zn(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O to a methanolic solution containing two equivalents of HPMG, affording a colorless solution. Crystals of Zn(PMG)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation of the solvent.

Crystal data

Zn(C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O  
*M<sub>r</sub>* = 431.75  
 Monoclinic, *P*2<sub>1</sub>/*c*  
*a* = 9.081 (2) Å  
*b* = 9.480 (2) Å  
*c* = 10.834 (2) Å  
 $\beta$  = 91.99 (3)°  
*V* = 932.1 (3) Å<sup>3</sup>  
*Z* = 2

*D<sub>x</sub>* = 1.538 Mg m<sup>-3</sup>  
 Mo *K*α radiation  
 Cell parameters from 25 reflections  
 $\theta$  = 8.3–38.2°  
 $\mu$  = 1.36 mm<sup>-1</sup>  
*T* = 298 (2) K  
 Irregular block, colorless  
 0.30 × 0.23 × 0.17 mm

Data collection

Enraf-Nonius CAD4 diffractometer  
 $\omega$ -2 $\theta$  scans  
 Absorption correction:  $\psi$  scan (PLATON; Spek, 1990)  
*T<sub>min</sub>* = 0.702, *T<sub>max</sub>* = 0.794  
 1930 measured reflections  
 1827 independent reflections  
 1448 reflections with *I* > 2 $\sigma$ (*I*)

*R<sub>int</sub>* = 0.015  
 $\theta_{max}$  = 26.0°  
*h* = -11 → 11  
*k* = -11 → 0  
*l* = -13 → 0  
 3 standard reflections every 200 reflections  
 intensity decay: 1%

Refinement

Refinement on *F*<sup>2</sup>  
*R*[*F*<sup>2</sup> > 2 $\sigma$ (*F*<sup>2</sup>)] = 0.025  
*wR*(*F*<sup>2</sup>) = 0.071  
*S* = 1.03  
 1827 reflections  
 137 parameters  
 H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0342P)^2 + 0.3276P]$   
 where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta\sigma)_{max} = 0.002$   
 $\Delta\rho_{max} = 0.26 \text{ e \AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{min} = -0.30 \text{ e \AA}^{-3}$   
 Extinction correction: SHELXL97  
 Extinction coefficient: 0.0109 (13)

Table 1

Selected geometric parameters (Å, °).

Zn1—O1	2.0964 (15)	Zn1—N1	2.1864 (17)
Zn1—N2	2.1210 (17)		
O1—Zn1—N2 <sup>i</sup>	98.01 (6)	N2—Zn1—N1 <sup>i</sup>	101.46 (7)
O1—Zn1—N1	81.99 (6)	O1—Zn1—N1	90.33 (7)
O1—Zn1—N1 <sup>i</sup>	89.67 (7)	N2—Zn1—N1	78.54 (7)

Symmetry code: (i) 1 - x, -y, -z.

Table 2

Hydrogen-bonding geometry (Å, °).

D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
N2—H2N...O2 <sup>ii</sup>	0.83 (2)	2.20 (2)	2.998 (2)	162 (2)
O1W—H1W...O2 <sup>iii</sup>	0.78 (3)	2.07 (3)	2.820 (3)	163 (3)
O1W—H2W...O1 <sup>iv</sup>	0.86 (4)	2.02 (4)	2.876 (3)	174 (3)

Symmetry codes: (i) 1 - x,  $\frac{1}{2}$  + y, - $\frac{1}{2}$  - z; (ii) x,  $\frac{1}{2}$  - y,  $\frac{1}{2}$  + z; (iii) x, 1 + y, z.

H atoms bonded to C atoms were placed in calculated positions, with C—H distances ranging from 0.93 to 0.97 Å, and included in the refinement in riding-motion approximation with *U*<sub>iso</sub> = 1.2*U*<sub>eq</sub> of the carrier atom. H atoms bonded to N and O atoms were refined independently with isotropic displacement parameters.

Data collection: CAD-4 EXPRESS (Enraf-Nonius, 1994); cell refinement: SET4 in CAD-4 EXPRESS; data reduction: HELENA (Spek, 1996); program(s) used to solve structure: SHELXS97 (Sheldrick, 1997); program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 1997); molecular graphics: ZORTEP (Zsolnai *et al.*, 1996); software used to prepare material for publication: SHELXL97.

This work was supported by grants from CNPq, PADCT, PRONEX and FINEP.

References

Abufarag, A. & Vahrenkamp, H. (1995a). *Inorg. Chem.* **34**, 3279–3284.  
 Abufarag, A. & Vahrenkamp, H. (1995b). *Inorg. Chem.* **34**, 2207–2216.  
 Barham, C. O. R., Bailey, N. A., Fenton, D. E. & He, Q. (1994). *Inorg. Chim. Acta*, **219**, 205–208.  
 Chen, X. M. & Tong, Y. X. (1994). *Inorg. Chem.* **33**, 4586–4588.  
 Chen, X. M., Wang, R. Q. & Yu, X. L. (1995). *Acta Cryst. C* **51**, 1545–1547.  
 Cox, D. D., Benkovic, S. J., Bloom, L. M., Bradley, F. C., Nelson, M. I., Que, L. Jr & Wallick, D. E. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 2026–2032.  
 Enraf-Nonius (1994). CAD-4 EXPRESS. Version 5.1/1.2. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.  
 Hazell, A., Jensen, K. B., McKenzie, C. J. & Toftlund, H. (1993). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 3249–3257.  
 Kimura, E. (1994). *Inorg. Chem.* **41**, 443–491.  
 Lebel, H., Marcoux, J., Molinaro, C. & Charette, A. B. (2003) *Chem. Rev.* **103**, 977–1050.  
 Mao, Z. W., Chen, D., Tang, W. X., Yu, K. B. & Liu, L. (1992). *Polyhedron*, **11**, 191–196.  
 Neves, A., Vencato, I. & Verani, C. N. (1997). *J. Braz. Chem. Soc.* **8**, 265–270.  
 Riesen, A., Zehnder, M. & Kaden, T. A. (1991). *Acta Cryst. C* **47**, 531–533.  
 Sheldrick, G. M. (1997). SHELXS97 and SHELXL97. University of Göttingen, Germany.  
 Spek, A. L. (1990). *Acta Cryst. A* **36**, C-34.  
 Spek, A. L. (1996). HELENA. University of Utrecht, The Netherlands.  
 Sun, B. W., Wang, Z. M. & Gao, S. (2001). *Inorg. Chem. Commun.* **4**, 79–81.  
 Uhlenbrock, S., Wegner, R. & Krebs, B. (1996). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 3731–3736.  
 Vaira, M. D., Mani, F. & Stoppioni, P. (1998). *Inorg. Chim. Acta*, **273**, 151–159.  
 Vallee, B. L. & Auld, D. S. (1993). *Acc. Chem. Res.* **26**, 543–551.  
 Zsolnai, L., Prizkow, H. & Hunter, G. (1996). ZORTEP. University of Heidelberg, Germany.