

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



Síntese de complexos de Cu(I) e Fe(II) com potencial aplicação anti-tumoral

Catarina Garcia Bravo

Mestrado em Química
Especialização em Química

Dissertação orientada por:
Doutora Tânia Morais
Professora Doutora Maria José Brito

“Good, better, best. Never let it rest. Until your good is better and your better is best.”

St. Jerome

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer às minhas orientadoras Professora Doutora Maria José Brito e Doutora Tânia Morais, obrigada por me terem recebido de braços abertos neste trabalho de uma forma tão entusiasta. Agradeço à Doutora Tânia Morais pela orientação, pelo apoio, pela disponibilidade, pela confiança e pelos desafios que me lançou acreditando em mim até ao fim, obrigada também por dedicares o teu tempo em algumas das estruturas de raios-X. Agradeço também à Professora Doutora Maria José Brito, pela orientação, pelas palavras motivadoras e pelos momentos a tentar perceber alguns quebra-cabeças por RMN neste trabalho. Muito obrigada às duas por tudo o que me ensinaram ao longo deste percurso académico.

Agradeço à Professora Doutora Helena Garcia por me receber no seu grupo de investigação e pelas palavras motivadoras e energia positiva que me transmitiu ao longo deste ano letivo.

À Professora Doutora Paula Robalo gostaria de agradecer toda a disponibilidade, ajuda e amabilidade dada na realização das experiências de voltametria cíclica.

À Professora Doutora Fátima da Piedade pela resolução das estruturas de raios-X, obrigada pelo seu empenho nas estruturas mais complexas que me ajudaram a desbravar o mistério de alguns compostos.

Ao Doutor Nuno Xavier, obrigada por me receber de forma tão calorosa no seu laboratório e pela sua ajuda e apoio no desenvolvimento do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito.

Agradeço à Doutora Fernanda Marques do C₂TN- IST-UL, pelas colaborações e pela realização dos ensaios biológicos em células cancerígenas. Agradeço também à Doutora Alexandra Fernandes da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa pelos ensaios biológicos realizados em fibroblastos.

Agradeço a todos os elementos que constituem o grupo de Química Organometálica da FCUL. Um obrigado à Mestre Leonor Côrte-Real por ser um exemplo a seguir, pela amizade, pela simpatia, pela partilha de conhecimento e ideias e pelos momentos de frustração e diversão partilhados. Agradeço também ao Mestre Ricardo Teixeira, pela amizade e pela compreensão, ajuda, diversão e pelos nossos momentos de epifanias e fritaço total. Obrigada ao Adhan, à Zenaida, ao João e à Inês, por todos os momentos divertidos e *random* que passámos. Agradeço também à Doutora Andreia Valente e à Doutora Ana Isabel Tomás pela partilha de conhecimentos, pelas críticas construtivas e pelo apoio que me foi dado.

Agradeço também aos elementos que constituem o grupo dos Glúcidos, pelos momentos divertidos partilhados no vosso laboratório e pela vossa ajuda no desenvolvimento do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfite.

Um obrigado muito especial aos meus bons, grandes e melhores amigos Andreia e Tiago. Obrigada do fundo do meu coração por acreditarem em mim, por toda a força e paixão, por todos os momentos fritos, por todos os momentos de rir até chorar e por todo o apoio nos momentos mais tristes ao longo de todo este percurso. Obrigada por me ouvirem e por me aconselharem. Para mim, vocês são meus irmãos, *you guys are awesome!* Obrigada por estarem ao meu lado nos melhores e piores momentos, sem vocês tudo seria diferente (para pior) e por vocês fica muito a agradecer.

João Pais, obrigada por todas as ideias e conselhos, pelo apoio e pela amizade, mesmo longe continuas perto.

Neta, mano, obrigada pela “cafézada” e pela animação infinita. Obrigada por todos os momentos em que me ouviste, aconselhaste e que ajudaste a descomprimir, e pela honestidade, sempre.

Aos meus bons amigos da margem sul, Filipa, Jorge, Pedro, Rita e Carol obrigada pela amizade incondicional, pela boa disposição e pela animação.

João Luís, obrigada por acreditares em mim, por me ouvires e por seres *amazing* até longe, longe mas perto.

Por fim agradeço à minha família. Os últimos são sempre os primeiros... Agradeço aos meus pais por todo o apoio, por sempre acreditarem em mim, e por todos os abanões na minha realidade. Sem vocês nada disto seria possível. Ao meu irmão por todos os nossos momentos *random*. E à minha avó, fica um obrigado especial... Obrigada pelo orgulho e pelo apoio, esta tese fica dedicada a ti.

Espero não me esquecer de ninguém, mas se me esqueci não foi por mal.

A todos,

MUITO OBRIGADA!

Catarina Bravo

Resumo

O cancro é a segunda maior causa de morte no mundo. Até o momento, a Cisplatina e seus análogos são os únicos metalofármacos aprovados para uso clínico e, embora sejam muito eficazes para uma variedade de cânceros, apresentam efeitos colaterais bastante nefastos. Estas limitações estimularam uma extensa pesquisa de complexos inorgânicos e organometálicos antitumorais com melhores propriedades farmacológicas. Os complexos de Cu(I) e de Fe(II) têm atraído muito interesse como potenciais fármacos quimioterapêuticos alternativos, uma vez que têm mostrado resultados promissores como agentes antitumorais.

No trabalho apresentado, foram sintetizados e caracterizados vinte e cinco novos complexos, divididos em três famílias principais de fórmulas gerais $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17), onde $x=1$ ou 2 , e $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18 e 19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23). Todos os complexos foram caracterizados por espectroscopia de RMN, de UV-Vis. e de FT-IR, sendo a estrutura fluxional do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ estudada por RMN a baixa temperatura (-40°C). Quando aplicável, a pureza dos complexos foi avaliada por análise elementar. A família de complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ foi também estudada por voltametria cíclica. Obtiveram-se cinco estruturas de difração raios-X correspondentes aos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8), $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4,4'\text{-bipy})_2][(\text{BF}_4)]_n$ (24) e $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25).

A estabilidade das famílias de complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9) e $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17) foi estudada em DMSO e em 2 ou 5% DMSO/DMEM (v/v) por espectroscopia de RMN e de UV-Vis. durante um período de 24h, mostrando de um modo geral que são estáveis.

A citotoxicidade da família de compostos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ foi avaliada *in vitro* nas células do adenocarcinoma humano da mama MDAMB231 e MCF7, sugerindo que estes são promissores. Para avaliar a seletividade dos mesmos, foram também testados em células saudáveis. Aguardam-se os resultados relativos à família de compostos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17).

Palavras-chave: cobre, ferro, dppf, complexos heteronucleares, citotoxicidade

Abstract

Cancer is the second major cause of death in the world. Up to date, Cisplatin and its analogues are the only metallodrugs approved for clinical use. Although they are highly effective for a variety of cancers, they present quite adverse side effects. These limitations stimulated an extensive search for other antitumor inorganic complexes with improved pharmacological properties. Cu(I) and Fe(II) complexes have attracted much interest as possible alternative chemotherapeutic drugs thus they've shown promising results as antitumor agents.

In this work, twenty-five new complexes were synthesized and characterized, which were divided into three main families of general formulas $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17), where $x=1$ or 2 , and $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18 and 19) and $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23). All complexes were characterized by NMR, UV-Vis. and FTIR spectroscopy, and the fluxional structure of the compound $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ was studied under low temperature NMR (-40°C). When applicable, the purity of the complexes was evaluated by elemental analysis. The family of complexes $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ was also studied by cyclic voltammetry. Five X-ray diffraction structures correspondent to the compounds $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8), $([\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4,4'\text{bipy})_2][(\text{BF}_4)]_n$ (24) and $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25) were obtained.

The stability of the compounds of general formula $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9) and $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17) was studied in DMSO and in 2 or 5% DMSO/DMEM (v/v) by UV-Vis. and NMR spectroscopy, during a period of 24 hours, exhibiting overall a stable behaviour.

The cytotoxicity of the family of compounds $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ was evaluated *in vitro* in breast adenocarcinoma MDAMB231 and MCF7 cell lines, suggesting promising results. To evaluate their selectivity, they were also tested in healthy cells (fibroblasts). The correspondent results for the family of compounds $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17) are still expected.

Keywords: copper, iron, dppf, heteronuclear complexes, cytotoxicity

Índice

Capítulo 1

1. Introdução.....	2
1.1 Cancro.....	2
1.2. Metalofármacos de platina usados no tratamento do cancro.....	3
1.3. Complexos de Cu(I) com atividade anticancerígena.....	3
1.4. Complexos de Fe(II) como agentes anticancerígenos.....	6
1.5. Complexos heteronucleares.....	7
1.6. Enquadramento do presente trabalho.....	9

Capítulo 2

2. Síntese e Caracterização dos Complexos Binucleares de Cu(I)-Fe(II).....	11
2.1. Síntese dos complexos de Cu(I)-Fe(II).....	11
2.2. Caracterização dos Complexos de Cu(I)-Fe(II).....	12
2.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	12
2.2.2. Espectroscopia eletrônica de Ultravioleta-Vísivel (UV-Vis.).....	16
2.2.3. Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR).....	16
2.2.4. Análises Elementares.....	17
2.2.5. Estudos Eletroquímicos por Voltametria Cíclica.....	17
2.2.6. Difração de Raios-X monocristal.....	19
2.3. Tentativas de síntese de complexos trinucleares.....	20
2.4. Conclusão.....	21

Capítulo 3

3. Síntese e Caracterização de Complexos de Cu(I)-glucofuranose-3,5,6-fosfito.....	24
3.1. Introdução.....	24
3.2. Síntese do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito.....	24
3.3. Complexos Cu(I) com fosfano e glucofuranose-3,5,6-fosfito.....	25
3.3.1. Síntese dos complexos.....	25
3.3.2. Caracterização dos Cu(I) com fosfano e Glucofuranose-3,5,6-fosfito.....	25

3.4. Complexos Cu(I) com glucofuranose-3,5,6-fosfito e ligandos N,N-heteroaromáticos.....	30
3.4.1. Síntese dos complexos.....	30
3.4.2. Caracterização dos complexos Cu(I)-glucofuranose-3,5,6-fosfito com ligandos N,N'-heteroaromáticos	30
3.5. Conclusões.....	35

Capítulo 4

4. Síntese e caracterização de complexos Mono- e Hetero- nucleares de Cu(I) e Fe(II) ..	37
4.1. Introdução.....	37
4.2. Síntese e caracterização de complexos de Cu(I) e Fe(II).....	37
4.2.1. Síntese dos complexos de Cu(I) e Fe(II)	37
4.2.2. Caracterização dos complexos obtidos:.....	42
4.3. Conclusões.....	44

Capítulo 5

5. Estudos Biológicos: Estabilidade e Viabilidade Celular	46
5.1. Introdução.....	46
5.2. Estudos de estabilidade	46
5.3. Estudos de viabilidade celular	48

Capítulo 6

6. Conclusões e Perspectivas Futuras	52
---	-----------

Capítulo 7

7. Parte Experimental	55
7.1. Considerações Gerais	55
7.2. Purificação de solventes	55
7.3. Métodos de caracterização	55
7.4. Síntese e caracterização dos compostos	58
7.4.1. Sínteses dos Ligandos:	58
7.4.2. Síntese dos Compostos de Partida:.....	59
7.4.3. Sínteses dos Complexos:.....	62

7.5. Estudos de estabilidade	77
7.6. Ensaio Biológicos.....	77

Capítulo 8

8. Bibliografia	78
-----------------------	----

Anexos	84
--------------	----

Anexos A. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	84
A.1. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1).....	84
A.2. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄] (2)	85
A.3. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄] (3)	87
A.4. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄] (4)	88
A.5. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄] (5)	89
A.6. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6)	91
A.7. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7)	92
A.8. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8).....	93
A.9. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9)	95
A.10. Sobreposição de espectros RMN do complexo 8 obtido pela reação B	96
A. 11. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10)	96
A.12. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (11).....	98
A.13. Espectros RMN do Complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (12).....	99
A.14. Espectros RMN do Precursor [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (NCCH ₃) ₂][BF ₄] (13)	100
A.15. Espectros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (pBI)][BF ₄] (14).....	102
A.16. Espectros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (pBI)][BF ₄] (15).....	103
A.17. Espectros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (2,2-bipy)][BF ₄] (16)	104
A.18. Espectros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF ₄] (17)	106
A.19. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppe)(4,4'-bipyet) ₂][BF ₄] (18)	107
A.20. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppe)(4,4'-bipy) ₂][BF ₄] (19)	108
A.21. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipyet) ₂ Cu(dppe)][(BF ₄) ₂] (20).....	110
A.22. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipy) ₂ Cu(dppe)][(BF ₄) ₂] (21).....	111
A.23. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(μ-4,4'-bipy) ₂ Cu(dppf)][(BF ₄) ₂] (22).....	112
A.24. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(μ-4,4'-bipyet) ₂ Cu(dppf)][(BF ₄) ₂] (23).....	114
Anexos B. Espectroscopia de UV-Vis.	116
Anexo C. Espectroscopia de FT-IR	119
Anexo D. Voltametria Cíclica.....	122
Anexo E. Parte Biológica	123

Índice de Figuras:

Capítulo 1

- Figura 1.1.** (1) Tumor; (2) Tumor começa a procurar uma fonte de nutrientes e oxigênio, iniciando-se o processo de angiogênese; (3) Tumor apresenta-se agora ligado à corrente sanguínea pela formação de novos vasos sanguíneos em seu redor; (4) Disseminação metastática. ^{Adaptado de 3} 2
- Figura 1.2.** Estrutura molecular da cisplatina (A), carboplatina (B) e oxaliplatina (C). 3
- Figura 1. 3. Estrutura de complexos de Cu(I) com potencial anticancerígeno. (A) $[Cu(dppp)_2][BF_4]$ onde $dppp=1,2$ -bis(difenilfosfino)etano;²⁴ (B) Complexo $[CuCl(PPh_3)(L)]$, onde PPh_3 =trifenilfosfina e $L=(4$ -carboxifenil)-bis-(3,5-dimetilpirazolil metano.²³ 4
- Figura 1. 4.** Estrutura complexos de fórmula geral $[Cu(PPh_3)_2(LL)][BF_4]$, onde $LL=pbt, dpk, 2,2'$ -bipy ou dpp , e onde PPh_3 =trifenilfosfina.²⁴ 5
- Figura 1.5.** Estrutura complexos de fórmula geral $[Cu(dppe)(NN)][BF_4]$, onde $NN=Me_2bpy, dpytz, 2,2'$ -bipy ou dpp , e $dppe= 1,2$ -bis(difenilfosfino)etano. ²⁵ 5
- Figura 1. 6.** Estrutura molecular do ferroceno (A), tamoxifeno (B) e hidroxiferrocifeno (C).^{33,35} 7
- Figura 1. 7.** Estrutura dos complexos $[Fe(\eta^5-C_5H_5)(dppe)(L)][CF_3SO_3]$, onde $L= 1$ -butilimidazol (1-BuIm), 1- benzilimidazol (1-BI), imidazol (imH) ou N-hidroximetilimidazol (1HmIm). ³⁶ 7
- Figura 1. 8.** Estrutura do complexo trimetálicos de Rutênio-Platina-Rutênio (AH-197)³⁹ (A) e de um complexo bimetálico de Titanoceno-Rutênio- areno (B). ⁴⁰ 8
- Figura 1.9.** Estrutura do complexo bimetálico de cobre-rutênio $[Cu(dppe(\mu-dpp)Ru(\eta^5-C_5H_5)(PPh_3)][CF_3SO_3][BF_4]$ ²⁵, onde $dppe= 1,2$ -bis(difenilfosfino)etano, PPh_3 =trifenilfosfina e $dpp=2,3$ -bis(2-piridil)pirazina. 8

Capítulo 2

- Figura 2. 1.** Sobreposição dos espectros de ¹H-NMR dos complexos $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ e $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1) e do ligando livre Me_2bpy em $CDCl_3$ 13
- Figura 2. 2.** Sobreposição dos espectros de ¹H-NMR do complexo $[Cu(dppf)(dpp)][BF_4]$ (5) à temperatura ambiente (cima) e a -40°C (baixo) em acetona-d₆. 14
- Figura 2. 3.** Sobreposição dos espectros de RMN de ³¹P da $dppf$ livre, dos complexos $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ e $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1) em $CDCl_3$ 14
- Figura 2. 4.** Espectro do UV-Vis. dos complexos: $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1) (—), $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ (---) e do ligando Me_2bpy livre (····) em diclorometano. 16
- Figura 2.5.** Voltamogramas cíclicos da $dppf$ livre apresentado a (---) e do complexo $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ apresentado a (-), em acetonitrilo à temperatura ambiente. 18

Figura 2. 6. Voltamograma cíclico do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1) em acetonitrilo, à temperatura ambiente, onde se observam os processos oxidativos e redutivos isolados a tracejado. ...	18
Figura 2. 7. Voltamogramas cíclicos dos processos redutivos isolados do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1) em acetonitrilo, à temperatura ambiente, a diferentes velocidades de varrimento (50-1000 mV/s).....	19
Figura 2. 8. Diagramas moleculares dos catiões dos compostos [Cu(dppf)(dpytz)] ⁺ (7)- a), [Cu(dppf)(pBI)] ⁺ ·CH ₂ Cl ₂ (6)-b) e [Cu(dppf)(aphen)] ⁺ (8)-c).	19

Capítulo 3

Figura 3. 1. Sobreposição dos espectros de ¹ H-RMN do [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10), do composto de partida [Cu(dppf)(NCCH ₃) ₂][BF ₄] e do glucofuranose-3,5,6-fosfito em CDCl ₃ .27	
Figura 3. 2. Sobreposição dos espectros de ³¹ P-RMN do [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10), do composto de partida [Cu(dppf)(NCCH ₃) ₂][BF ₄] e do glucofuranose-3,5,6-fosfito em CDCl ₃ .27	
Figura 3. 3. Sobreposição dos espectros de UV-Vis do composto de partida [Cu(dppf)(NCCH ₃) ₂][BF ₄] (— — —), complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10) (——) e do ligando Glucofuranose-3,5,6-fosfito livre (····) em diclorometano.	29
Figura 3. 4. Sobreposição dos espectros de ¹ H-RMN do precursor [Cu(Glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (NCCH ₃) ₂][BF ₄] (13), com o complexo [Cu(2,2'-bipy)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (16) e o ligando 2,2'-bipy livre em CO(CD ₃) ₂	32
Figura 3.5. Estrutura molecular proposta do produto secundário formando na reação do precursor [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (NCCH ₃) ₂][BF ₄] (13) com o ligando dpytz.....	32
Figura 3. 6. Sobreposição dos espectros de UV-Vis do complexo [Cu(2,2'-bipy)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (16) (——), do precursor [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (NCCH ₃) ₂][BF ₄] (13) (— — —) e do ligando 2,2'-bipy livre (····) em diclorometano.....	34

Capítulo 4

Figura 4. 1. Estrutura molecular do composto trimetálico de Cu(I) e Fe(II) a sintetizar.	37
Figura 4. 2. Estrutura proposta da unidade de repetição do polímero inorgânico ([Cu(PPh ₃)(4,4'-bipy) ₃][(BF ₄)] _n) (24).....	40
Figura 4. 3. Estrutura do complexo [Fe(η ⁵ -C ₅ H ₅)(dppe)(NCCH ₃)](CF ₃ SO ₃) (25) (A); Diagrama molecular do catião do composto (B).....	41

Capítulo 5

Figura 5. 1. Espectros de RMN de ¹ H e ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6), em DMSO-d ₆ , ao longo de 24h.....	47
---	----

Figura 5. 2. Estudo de estabilidade do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄] (5) em solução 43 μmol/L em 5%DMSO/DMEM por espectroscopia de UV-vis. ao longo to 24h. (A) sobreposição dos espectros de UV-Vis.;(B) variação da absorvância (%) (♦).....	48
Figura 5. 3. Comparação de valores de IC ₅₀ dos complexos em estudo com duas famílias de compostos análogos com PPh ₃ e dppe: (A) [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] a azul e [Cu(PPh ₃) ₂ (LL) ₂][BF ₄] a verde; (B) [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] a azul e [Cu(dppe)(LL)][BF ₄] a vermelho.	50

Anexos

Anexo A

Figura A. 1. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1)	84
Figura A. 2. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1) em clorofórmio-d....	84
Figura A. 3. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1) em clorofórmio-d....	84
Figura A. 4. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1) em clorofórmio-d..	85
Figura A. 5. Estrutura molecular numerada do complexo complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄](2).....	85
Figura A. 6. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄](2) em clorofórmio-d.....	85
Figura A. 7. Sobreposição do espectro RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄](2) em acetona-d ₆ e em clorofórmio-d.....	85
Figura A. 8. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄] (2) em clorofórmio-d.....	86
Figura A. 9. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄](2) em clorofórmio-d.....	86
Figura A. 10. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄](3).....	86
Figura A. 11. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄](3) em acetona-d ₆	86
Figura A. 12. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄](3) em acetona-d ₆	87
Figura A. 13. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄](3) em acetona-d ₆	87
Figura A. 14. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄](4).....	87
Figura A. 15. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄](4) em acetona-d ₆	88
Figura A. 16. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄](4) em acetona-d ₆	88
Figura A. 17. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄](4) em acetona-d ₆	88
Figura A. 18. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄](5).....	89
Figura A. 19 Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄](5), em acetona-d ₆ , a -40°C..	89
Figura A. 20. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄](5), em acetona-d ₆ , a -40°C.	89
Figura A. 21. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄](5), em acetona-d ₆ , a -40°C.	90

Figura A. 22. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6).....	90
Figura A. 23. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6) em acetona-d ₆	90
Figura A. 24. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6) em acetona-d ₆	91
Figura A. 25. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6) em acetona-d ₆	91
Figura A. 26. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7).....	91
Figura A. 27. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7) em acetona-d ₆	92
Figura A. 28. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7) em acetona-d ₆	92
Figura A. 29. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7) em acetona-d ₆	92
Figura A. 30. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8).....	93
Figura A. 31. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8) em acetona-d ₆	93
Figura A. 32. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8) em acetona-d ₆	93
Figura A. 33. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8) em acetona-d ₆	94
Figura A. 34. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9).....	94
Figura A. 35. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9) em clorofórmio-d.....	94
Figura A. 36. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9) em clorofórmio-d.....	95
Figura A. 37. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9) em clorofórmio-d.....	95
Figura A. 38. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹ H do complexo B (à temperatura ambiente e a -20°C) e do complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8) em acetona-d ₆	95
Figura A. 39. Estrutura Molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10)	96
Figura A. 40. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10) em clorofórmio-d.....	96
Figura A. 41. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10) em clorofórmio-d.....	96
Figura A.42. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (10) em clorofórmio-d.....	97
Figura A.43. Estrutura Molecular do complexo [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (11).....	97
Figura A. 44. Espectro de RMN de ¹ H do complexo [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (11) em clorofórmio-d	97
Figura A. 45. Espectro de RMN de ¹³ C do complexo [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (11) em clorofórmio-d.....	98
Figura A. 46. Espectro de RMN de ³¹ P do complexo [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (11) em clorofórmio-d	98
Figura A. 47. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂][BF ₄] (12)	98

Figura A. 48. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-d.....	99
Figura A. 49. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-d.....	99
Figura A. 50. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-d.....	99
Figura A. 51. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13).....	100
Figura A. 52. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-d.....	100
Figura A. 53. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-d.....	100
Figura A. 54. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-d.....	101
Figura A.55. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (14)	101
Figura A. 56. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (14) em clorofórmio-d.....	101
Figura A. 57. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (14) em clorofórmio-d.....	102
Figura A. 58. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (14) em clorofórmio-d.....	102
Figura A. 59. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15).	102
Figura A. 60. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona-d6.....	103
Figura A.61. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona-d6.....	103
Figura A. 62. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona-d6.....	103
Figura A. 63. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16)	104
Figura A. 64. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona-d6	104
Figura A. 65. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona-d6.....	104
Figura A. 66. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona-d6.....	105
Figura A. 67. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17)	105

Figura A. 68. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) em acetoneitrilo- d_3	105
Figura A. 69. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) em acetoneitrilo- d_3	106
Figura A. 70. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) em acetoneitrilo- d_3	106
Figura A. 71. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18).....	106
Figura A. 72. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetoneitrilo- d_3	107
Figura A. 73. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetoneitrilo- d_3	107
Figura A. 74. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetoneitrilo- d_3	107
Figura A. 75. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19).....	108
Figura A. 76. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetoneitrilo- d_3	108
Figura A. 77. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetoneitrilo- d_3	108
Figura A. 78. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetoneitrilo- d_3	109
Figura A. 79. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (20)	109
Figura A. 80. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (20) em acetoneitrilo- d_3	109
Figura A. 81. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (20) em acetoneitrilo- d_3	110
Figura A. 82. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (20) em acetoneitrilo- d_3	110
Figura A. 83. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21)	110
Figura A. 84. Espectro de RMN de ^1H do complexo complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetoneitrilo- d_3	111
Figura A. 85. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetoneitrilo- d_3	111
Figura A. 86. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetoneitrilo- d_3	111
Figura A. 87. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22)	112

Figura A. 88. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetoneitrilo- d_3	113
Figura A. 89. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetoneitrilo- d_3	113
Figura A. 90. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetoneitrilo- d_3	113
Figura A. 91. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (23)	114
Figura A. 92. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (23) em acetoneitrilo- d_3	114
Figura A. 93. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (23) em acetoneitrilo- d_3	114
Figura A. 94. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-4,4'-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (23) em acetoneitrilo- d_3	115

Anexo B

Figura B. 1. Estabilidade seguida por espectroscopia UV-Vis. do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18), em CNCH_3 , durante 24h.	118
Figura B. 2. Espectro de UV-Vis. traçado em CH_2Cl_2 com uma diferença de 10 segundos do complexo obtido da reação $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ com o ligando 4,4'-bipyet	119

Anexo D

Figura D. 1. Voltamograma cíclico do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{bopy})][\text{BF}_4]$ (3) em diclorometano, à temperatura ambiente. A preto: 1º Varrimento de corrente; A vermelho tracejado: 2º varrimento de corrente	123
---	-----

Índice de Esquemas:

Capítulo 2

Esquema 2.1. Esquema geral da síntese dos compostos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$, onde LL= 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (Me_2bpy)(1), 2-(2-piridil)benzotiofeno, pbt-(2); 2-benzóilpiridina, bopy-(3), di-2-piridilcetona, dpk-(4), 2,3-bis(2-piridil)pirazina, dpp-(5), 2-(2-piridil)benzimidazole, pBI-(6), 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina, dpytz-(7), 1,10-fenantrolina-5-amina, aphen-(8) ou 2-acetilpirazina, 2-apz-(9). A numeração apresentada é a utilizada para a caracterização RMN..... 11

Esquema 2.2. Esquema de síntese *in situ* do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) pela reação (A) e do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) pela reação (B), ao invés de complexos trimetálicos, partindo do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5) e adicionando o complexo $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{BF}_4]$ e o ligando pBI (A) ou aphen (B) 21

Capítulo 3

Esquema 3.1. Síntese do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito) partindo do 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (DAG).....25

Esquema 3.2. Síntese dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, PP= dppf (10), dppe (11) e 2PPh_3 (12) partindo dos respectivos compostos de partida $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$. Os compostos são apresentados com a numeração dos átomos de carbono para a caracterização RMN.....25

Esquema 3.3. Síntese do composto de partida $[\text{Cu}(\text{Glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) e dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{Glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde LL= pBI (14), Me_2bpy (15) ou 2,2'-bipy (16), e $[\text{Cu}(\text{dpytz})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})][\text{BF}_4]$ (17). A numeração dos átomos apresentada é a utilizada para a caracterização RMN.....30

Capítulo 4

Esquema 4.1. Reação dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf, dppe ou 2PPh_3 com os ligandos 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet..... 38

Esquema 4.2. Reação dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf, dppe ou 2PPh_3 com os ligandos 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet por adição lenta, onde se obtiveram os complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) e $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19). 39

Esquema 4.3. Síntese dos complexos bimetálicos $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), onde PP= dppf ou dppe e onde L=4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet, partindo dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf, dppe ou 2PPh_3 40

Esquema 4.4. Esquema reacional dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) ou $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) com os complexos $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{LL})\text{I}]$ onde LL=2CO ou dppe..... 40

Esquema 4.5. Tentativa sintética dos complexos $[\text{FeCp}(\text{LL})\text{N}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$, onde LL=2 CO ou dppe e sendo N=4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet. 42

Índice de Tabelas:

Capítulo 2

Tabela 2. 1. Dados de RMN de ^1H e ^{31}P do composto de partida, ligandos livres e complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), obtidos em a) clorofórmio-d ou b) acetona-d₆. 15

Tabela 2. 2. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados para os compostos 6, 7 e 8. 20

Capítulo 3

Tabela 3. 1. Dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10-12), correspondentes ao glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado e livre, obtidos em clorofórmio-d 28

Tabela 3. 2. Continuação dos dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10-12) e compostos de partida, obtidos em clorofórmio-d. 28

Tabela 3. 3. Dados de RMN de ^1H dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (13-17), correspondentes ao glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado e livre, obtidos em a) clorofórmio-d , b) acetona-d₆ ou c) acetonitrilo-d₃. 33

Tabela 3. 4. Continuação dos dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (13-17) e ligandos NN'-heteroaromáticos livres, obtidos em a) clorofórmio-d , b) acetona-d₆ ou c) acetonitrilo-d₃. 33

Capítulo 4

Tabela 4. 1. Dados de RMN de ^1H dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), precursores e ligandos livres, obtidos em acetonitrilo-d₃. 43

Capítulo 5

Tabela 5. 1. Percentagem de variação da absorvância ao $\lambda_{\text{máx}}$ indicado, dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ em soluções de 5% de DMSO em DMEM ao longo de 24 horas, com indicação da concentração das soluções. 47

Tabela 5. 2. Percentagem de variação da absorvância de soluções dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{glucofuranose 3,5,6-fosfito})_2(\text{LL})][\text{BF}_4]$ e em 2-5% de DMSO em DMEM ao longo de 24 horas. 48

Tabela 5. 3. Valores de IC_{50} dos complexos 1-8, do $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCMe})_2][\text{BF}_4]$ (precursor), da dppf e da cisplatina (referência) nas linhas celulares humanas do adenocarcinoma da mama MDAMB231 e MCF7 (24h, 37°C). 49

Tabela 5. 4. Valores de IC ₅₀ dos complexos de fórmula geral [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] (precursor, 1-5 e 7), [Cu(PPh ₃) ₂ (LL)][BF ₄] ²⁴ e [Cu(dppe)(LL)][BF ₄] ²⁵ na linha celular humana do adenocarcinoma da mama MCF7 (24h, 37°C).....	50
--	----

Capítulo 7

Tabela 7. 1. Detalhes da determinação da estrutura cristalina dos compostos 6, 7 e 8.	57
---	----

Anexo B

Tabela B. 1. Dados de UV-Vis. dos complexos [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] (1-9), dos seus respectivos ligandos livres e composto de partida em CH ₂ Cl ₂	116
Tabela B. 2. Dados de UV-Vis. dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (PP)][BF ₄] (10-12), glucofuranose-3,5,6-fosfito livre e compostos de partida em CH ₂ Cl ₂	116
Tabela B. 3. Dados de UV-Vis. dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) _x (PP)][BF ₄] (13-17), glucofuranose-3,5,6-fosfito livre e composto de partida em CH ₂ Cl ₂	117
Tabela B. 4. Dados de UV-Vis. dos complexos [Cu(dppe)(L) ₂][BF ₄] (18-19), dos complexos [Cu(PP)(μ-L) ₂ Cu(PP)][(BF ₄) ₂] (20-23) e dos ligandos livres em DMSO, CNCH ₃ ou CH ₂ Cl ₂	118

Anexo C

Tabela C. 1. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] (1-9), em pastilhas de KBr.....	119
Tabela C. 2. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (PP)][BF ₄] (10-12), em pastilhas de KBr	120
Tabela C. 3. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) _x (PP)][BF ₄] (13-17), em pastilhas de KBr	120
Tabela C. 4. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(dppe)(L) ₂][BF ₄] (18-19) e dos complexos [Cu(PP)(μ-L) ₂ Cu(PP)][(BF ₄) ₂] (20-23), em pastilhas de KBr.....	121

Anexo D

Tabela D. 1. Dados eletroquímicos para os complexos [Cu(dppf)(LL)][BF ₄] (1-9), ligandos livres, composto de partida e a dppf em CH ₃ CN à temperatura ambiente.	122
---	-----

Lista de símbolos e abreviaturas

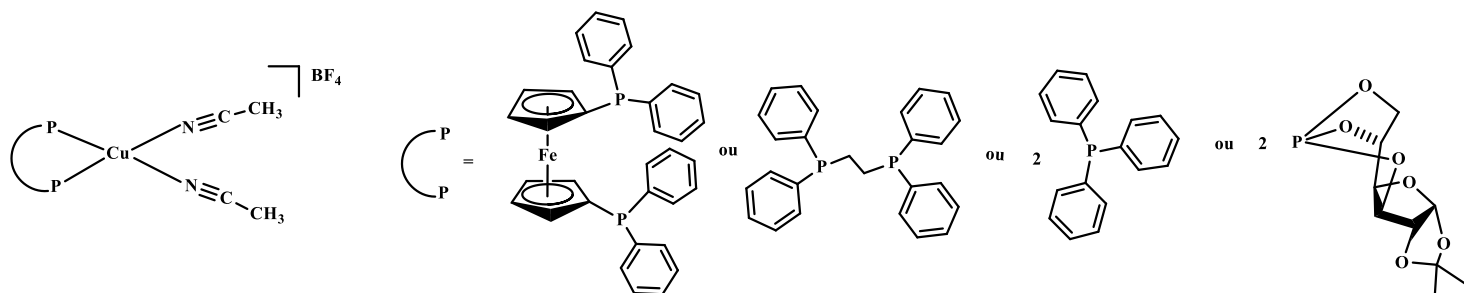
°C	Grau Celsius
Δ	Aquecimento
$\varepsilon/M^{-1}cm^{-1}$	Coefficiente de absorvidade molar (UV-Vis.)
$\lambda_{m\acute{a}x}$	Comprimento de onda máximo
λ	Comprimento de onda (UV-Vis.)
δ/ppm	Desvio químico em partes por milhão (RMN)
2-apz	2-acetilpirazina
2,2'-bipy	2,2'-bipiridina
4,4'-bipy	4,4'-bipiridina
4,4'-bipyet	<i>trans</i> -1,2-bis(4-piridil)etileno
AcOH	Ácido acético
aphen	1,10-fenantrolina-5-amina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
aq.	Solução aquosa
ARN	Ácido Ribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
bopy	2-benzoil piridina
C ₂ TN	Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares
COSY	Espetroscopia de correlação direta ¹ H- ¹ H (<i>Correlation Spectroscopy</i>)
Cp	Ciclopentadienilo
C _Q	Carbono Quaternário
d	Dupleto (RMN)
ddd	Dupletos de dupletos duplo (RMN)
DAG	1,2:5,6-Di-O- isopropilideno- α -D-glucofuranose
DMEM	Meio celular (<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido
dpk	di-2-piridilcetona
dpp	2,3-bis(2-piridil)pirazina
dppe	1,2-difenilfosfinoetano

dppf	1,1'-Bis(difenilfosfano)ferroceno
dpytz	3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
E _{pa}	Potencial do pico anódico
E _{pc}	Potencial do pico catódico
FBS	Soro fetal de bovino
FCUL	Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa
glucofuranose-3,5,6-fosfito	1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
FT-IR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
hCtr1	Proteína humana transportadora de cobre (<i>Human Copper Transport Protein 1</i>)
HMBC	Correlação heteronuclear de ligação múltipla - de 3 a 4 ligações $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ - (<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy</i>)
HSQC	Correlação heteronuclear direta $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy</i>)
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração mínima necessária para inibir a população celular em 50%
IST	Instituto Superior Técnico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MCF7	Linha celular tumoral humana do adenocarcinoma da mama dependente de estrogénio
MDA-MB-231	Linha celular tumoral humana do adenocarcinoma da mama independente de estrogénio
Me ₂ bpy	4,4'-dimetil-2,2'-dipiridilo
m	Multiplete
mHz	Megahertz
MLCT	Transferência de carga do metal para o ligando
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazólio)
NC	Número de coordenação
OH-TAM	Hidroxitamoxifeno
OMS	Organização Mundial de Saúde

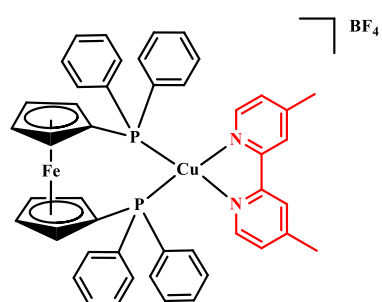
pBI	2-(2-piridil)benzimidazole
PBS	Tampão fosfato-salino (<i>Phosphate-buffered saline</i>)
pbt	2-(2-piridil)benzotiofeno
Ph	Fenilo
PPh ₃	Trifenilfosfano
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto (RMN)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹ H	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de Protão
RMN de ³¹ P	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de Fósforo
RMN de ¹³ C	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
ROS	Espécies reativas de oxigênio (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
s	Singleto (RMN)
SCE	Eletródo Saturado de Calomelanos
sh	Ombro (<i>shoulder</i>) - UV-Vis.
TA	Temperatura Ambiente
t	Tripleto (RMN)
TLC	Cromatografia de Camada Fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis.	Espectroscopia de ultravioleta e visível
VC	Voltametria Cíclica

Lista de Complexos

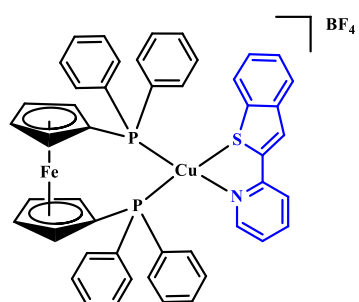
Precursores:



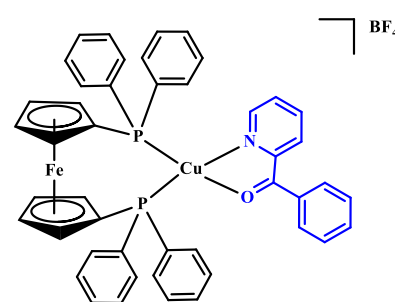
Complexos de Cu(I) - Fe(II):



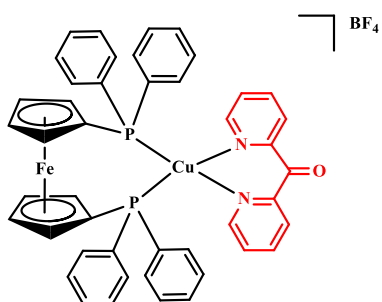
Complexo 1



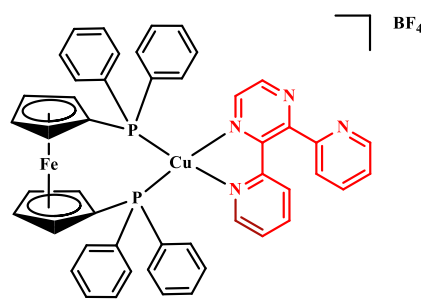
Complexo 2



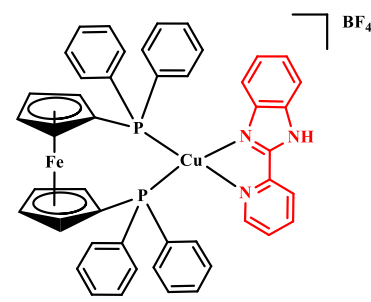
Complexo 3



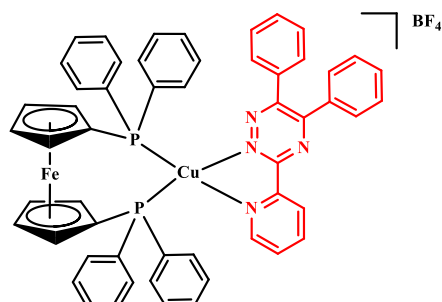
Complexo 4



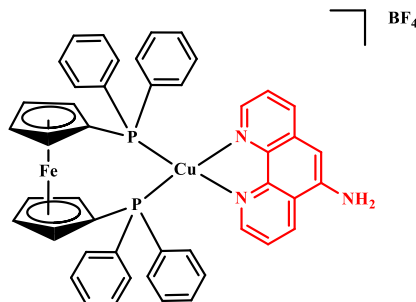
Complexo 5



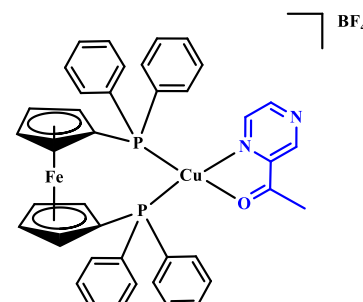
Complexo 6



Complexo 7

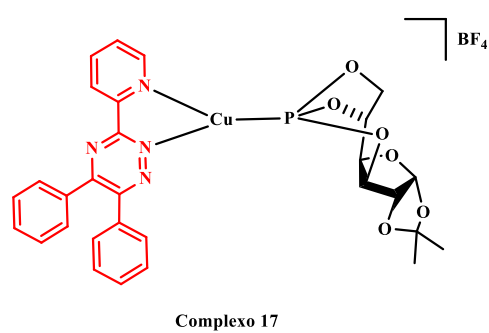
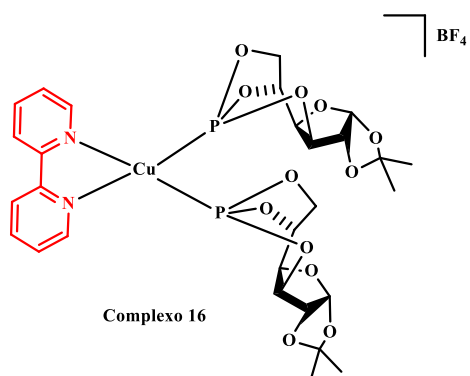
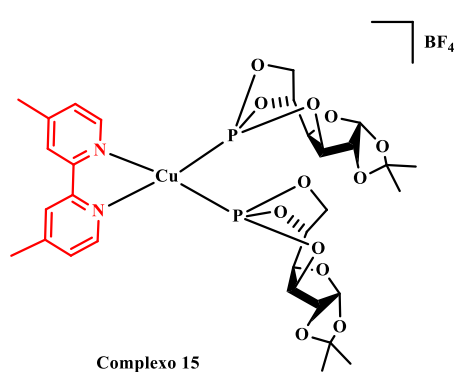
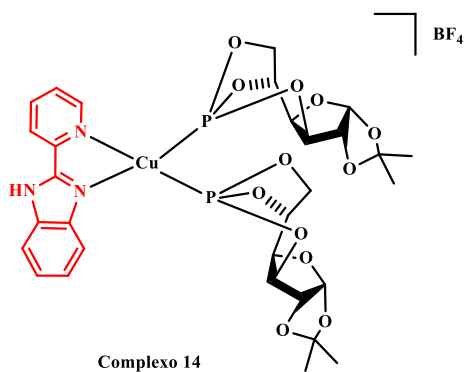
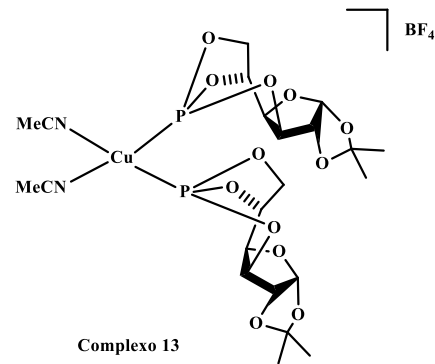
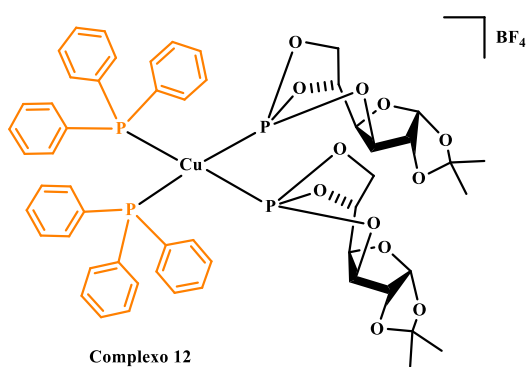
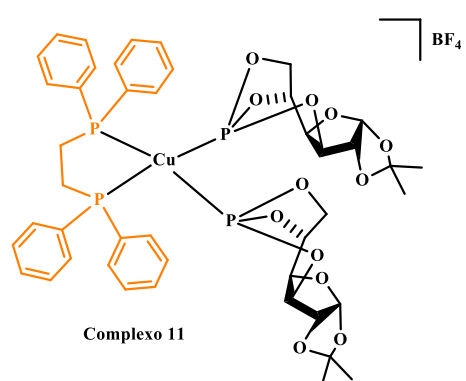
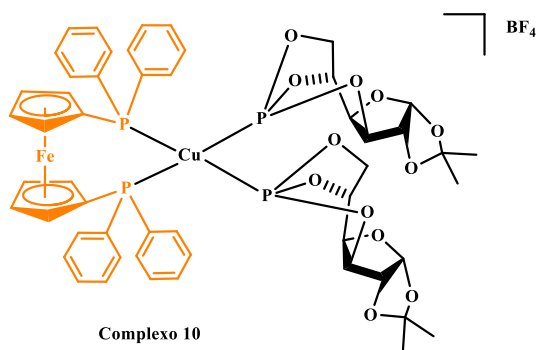


Complexo 8

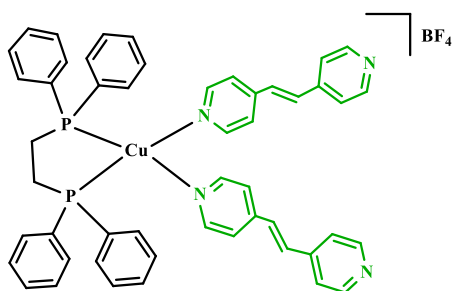


Complexo 9

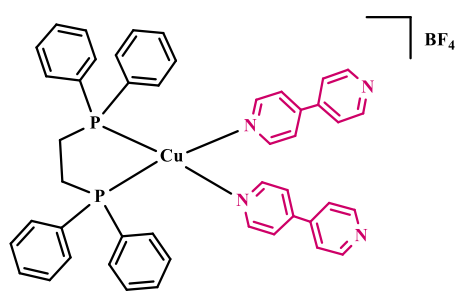
Complexos de Cu(I) - (glucofuranose-3,5,6-fosfito):



Complejos mononucleares de Cu(I):

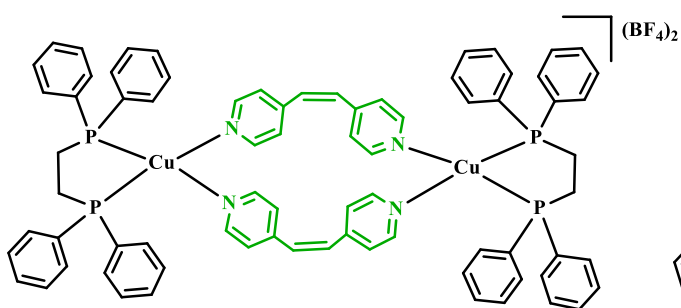


Complexo 18

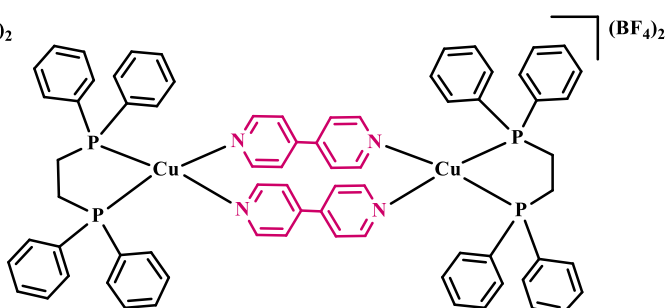


Complexo 19

Complejos binucleares de Cu(I):

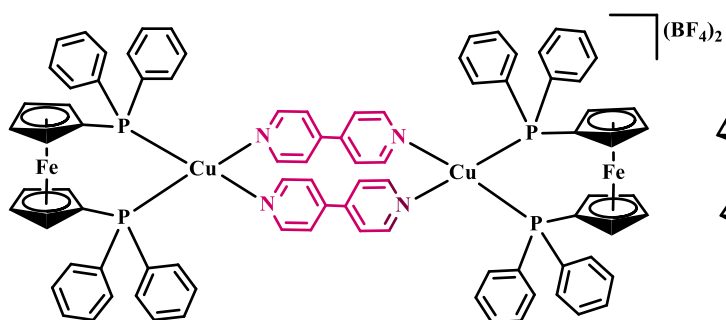


Complexo 20

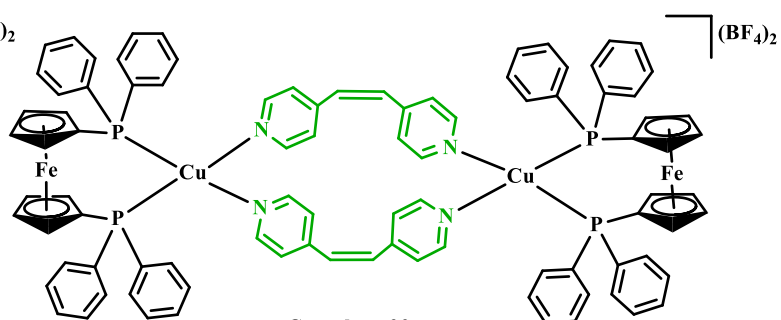


Complexo 21

Complejos heteronucleares de Cu(I)-Fe (II):

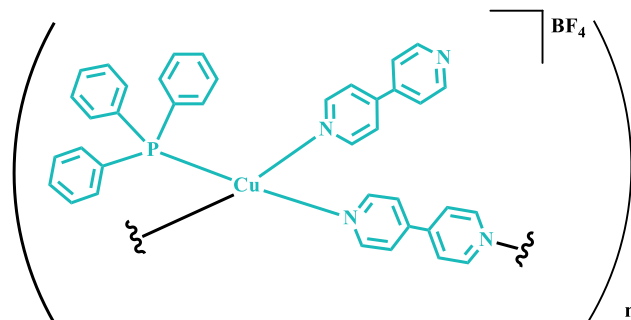


Complexo 22



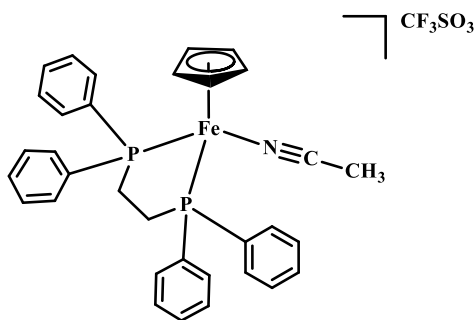
Complexo 23

**Estrutura proposta para a unidade de repetição do complexo polimérico
([Cu(PPh₃)(μ-4,4'-bipy)₂][BF₄])_n**



Complexo 24

Complexo [Fe(η⁵-C₅H₅)(dppe)(NCCH₃)][CF₃SO₃]:



Complexo 25

Capítulo 1

Introdução

1. Introdução

1.1 Cancro

O cancro é o nome genérico usado para um conjunto de doenças que podem afetar todo o organismo e é caracterizado por uma proliferação celular descontrolada. O corpo humano é constituído por triliões de células que estão em constante renovação, substituindo as células antigas ou danificadas por novas células saudáveis. Nas células cancerígenas, este processo de renovação não existe, levando à sobrevivência e divisão rápida de células danificadas, formando assim tumores. Estes, quando são malignos, podem adquirir a capacidade de metastizar, através da vascularização e entrada na circulação sanguínea, invadindo outros órgãos (**Figura 1.1.**).^{1,2}

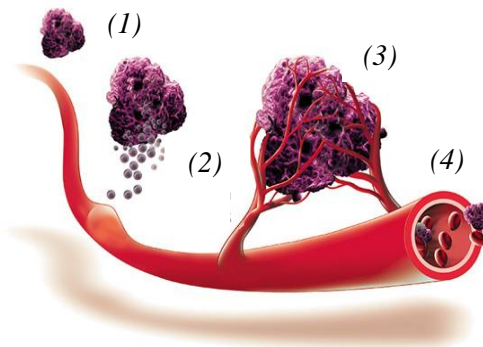


Figura 1.1. (1) Tumor; (2) Tumor começa a procurar uma fonte de nutrientes e oxigênio, iniciando-se o processo de angiogênese; (3) Tumor apresenta-se agora ligado à corrente sanguínea pela formação de novos vasos sanguíneos em seu redor; (4) Disseminação metastática. *Adaptado de* ³

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é a segunda principal causa de morte mundial e provocou 8,8 milhões de mortes em 2015, prevendo-se um aumento de 70% de novos casos nas próximas duas décadas.⁴

O tratamento do cancro faz-se sempre que possível com recurso a procedimentos cirúrgicos, complementando com terapias como a radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia, de forma a aumentar a taxa de sucesso. Assim, utilizam-se por exemplo, no caso da quimioterapia, inibidores do ciclo celular ou de recetores de fatores de crescimento de forma a impedir a proliferação celular do tumor. As terapias convencionais normalmente não são seletivas danificando igualmente células saudáveis e cancerígenas originando por isso vários efeitos secundários nefastos. Devido à falta de seletividade destes fármacos e aos efeitos secundários inerentes, a pesquisa de novos agentes citotóxicos seletivos tem sido cada vez mais vasta.²

1.2. Metalofármacos de platina usados no tratamento do cancro

A cisplatina (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], **Figura 1.2.(A)**), cujas propriedades antiproliferativas foram acidentalmente descobertas por Rosenberg em 1965⁵, foi o primeiro metalofármaco a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de vários tumores sólidos.⁶ Desde a descoberta deste metalofármaco, surgiram vários análogos do mesmo, dos quais se destacam a carboplatina e a oxaliplatina (**Figura 1.3. (A) e (B)**, respetivamente), também aprovados pela FDA.^{7,8}

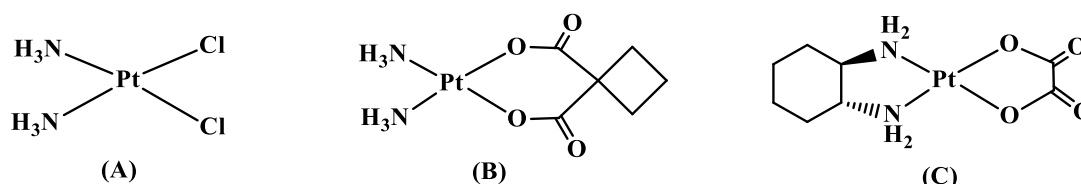


Figura 1.2. Estrutura molecular da cisplatina (A), carboplatina (B) e oxaliplatina (C).

Apesar do acrescido sucesso dos metalofármacos de platina no tratamento de alguns tipos de cancro, estes complexos continuam a ser pouco seletivos, apresentando efeitos secundários bastante nefastos.⁹ Por outro lado, alguns tipos de tumor são intrinsecamente resistentes a estes metalofármacos, enquanto outros podem desenvolver resistência aos mesmos.⁸ Assim, a procura de metalofármacos mais seletivos e eficientes para o tratamento do cancro de forma a contornar as desvantagens e resistência intrínseca ou adquirida aos fármacos derivados de platina é crucial. Entre estes, o desenvolvimento de complexos inorgânicos e organometálicos com centros metálicos endógenos, como o cobre e o ferro, tem demonstrado ser promissor.¹⁰

1.3. Complexos de Cu(I) com atividade anticancerígena

O cobre é um micronutriente essencial a todos os organismos vivos. Este metal existe no corpo humano no estado de oxidação de I e II, desempenhando funções biológicas fundamentais e servindo como co-fator de várias enzimas relacionados com o crescimento e desenvolvimento celular, bem como no metabolismo energético, respiração e síntese de ADN.^{11,12}

O cobre é um metal endógeno e essencial ao corpo humano, tornando-se possivelmente menos tóxico para células normais comparativamente a metais não endógenos, como a platina.^{6,13} Nas células tumorais, como é o caso do adenocarcinoma humano da mama, existe excesso de cobre uma vez que este metal é co-fator de algumas enzimas relacionados com o crescimento celular, apresentando uma captação celular mais elevada nas mesmas. Como tal, pressupondo a vantagem da fácil aproximação de complexos citotóxicos de cobre nestas células, o interesse no desenvolvimento deste tipo de compostos para o tratamento do cancro tem vindo a aumentar.^{14,15}

A formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) é um dos principais mecanismos propostos para explicar a toxicidade celular induzida pelo cobre nas células tumorais, onde o Cu(I) catalisa a

formação de radicais hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) e de aniões superóxido (O^{2-}) na presença de peróxido de hidrogénio (H_2O_2).¹⁶ Os radicais hidroxilo são considerados como os principais fatores causadores de danos no ADN nas células sob stress oxidativo.^{17,14}

Existe já um crescente interesse em complexos de Cu(II) como agentes anticancerígenos, que apresentam resultados promissores. Pensa-se que muitos destes complexos sejam ativos apenas após a sua redução no meio celular e que a sua forma ativa seja no estado de oxidação de Cu(I).^{18,19,15} Uma vez que a captação celular de moléculas de cobre é feita no seu estado de oxidação +1, através de proteínas transportadoras de cobre (hCtr1 ou Ctr1), o interesse pelo desenvolvimento de complexos de Cu(I) para aplicações antitumorais tem vindo a aumentar.^{17,15} Assim, compostos de Cu(I) poderão apresentar a vantagem de um sistema de absorção celular independente, permitindo-lhes que penetrem na superfície da célula sem se ligar a outros agentes.^{14,20}

O centro metálico de Cu(I) apresenta uma configuração eletrónica de d^{10} e coordena-se preferencialmente a ligandos com átomos dadores macios tais como P, S e aminas aromáticas. Estes complexos adotam uma geometria triangular quando o número de coordenação (NC) é 3 e tetraédrica quando o NC é 4.^{14,15} Embora exista uma dificuldade na estabilização de complexos de Cu(I), especialmente em meio aquoso, sabe-se que a formação de complexos de cobre com fosfinas possibilitam o impedimento da oxidação dos mesmos. Dos poucos estudos publicados de atividade anticancerígena de complexos de cobre(I), estes demonstram geralmente uma forte atividade citotóxica e apresentam mecanismos de ação diferentes dos fármacos de platina, superando muitas vezes a resistência intrínseca aos compostos de platina.^{15,21}

Um dos exemplos de complexos de cobre(I) com atividade antitumoral é um complexo de Cu(I)-difosfina apresentado na **figura 1.3. (A)**. Este complexo foi testado *in vivo* em ratos com leucemia P388 e mostrou ser bastante promissor, induzindo fragmentação na cadeia de ADN nas células tumorais e levando à morte celular.^{17,22} Outro exemplo que revelou ser promissor foi o complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{L})]$ (**Figura 1.3. (B)**), onde L é um ligando escorpionato derivado de bis(3,5-dimetilpirazolil). Este foi testado na linha celular do hepatocarcinoma humano HepG2 e mostrou ser mais ativo que a cisplatina, os estudos biológicos sugeriram também que este complexo danifica o ADN, impedindo a sua replicação e levando à apoptose.²³

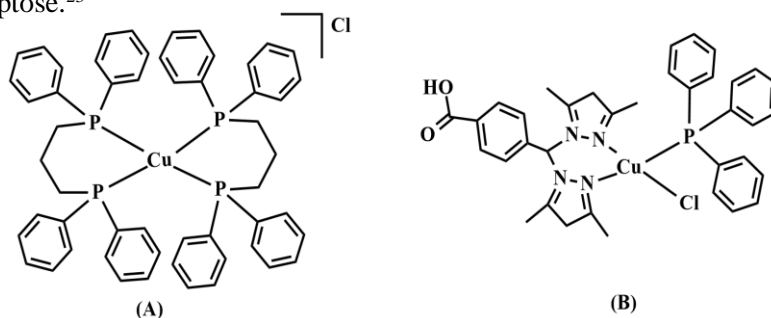


Figura 1.3. Estrutura de complexos de Cu(I) com potencialidades anticancerígenas. (A) $[\text{Cu}(\text{dppp})_2][\text{BF}_4]$ onde dppp =1,2-bis(difenilfosfino)etano;²² (B) Complexo $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{L})]$, onde PPh_3 =trifenilfosfina e L= (4-carboxifenil)-bis-(3,5-dimetilpirazolil metano).²³

Nos últimos anos, o grupo de Química Organometálica da FCUL, tem vindo a desenvolver complexos de Cu(I)-fosfina para potencial aplicação antitumoral.^{24,25} Uma destas famílias utiliza duas trifenilfosfinas, em complexos de fórmula geral $[Cu(PPh_3)_2(LL)][BF_4]$ (**Figura 1.4.**), onde LL são vários ligandos heteroaromáticos bidentados NN, NS e NO. Estes complexos foram testados na linha celular do adenocarcinoma humano da mama MCF7 e apresentaram uma citotoxicidade cerca de 3 a 9 vezes maior que o metalofármaco cisplatina. Os complexos com o ligando 2-(2-piridil)benzotiofeno (pbt) e di-2-piridilcetona (dpk) apresentados na **figura 1.4.** param o ciclo celular do tumor na fase G2/M, induzindo apoptose. No mesmo estudo observou-se também que o complexo $[Cu(PPh_3)_2(2,2'-bipy)][BF_4]$ desta família revelou ter um efeito citotóxico e citostático forte, parando o ciclo celular numa fase inicial (fase S).²⁴

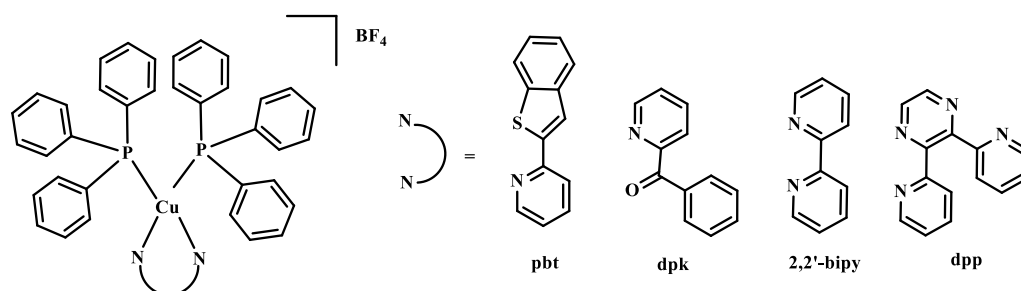


Figura 1. 4. Estrutura complexos de fórmula geral $[Cu(PPh_3)_2(LL)][BF_4]$, onde $LL=pbt, dpk, 2,2'-bipy$ ou dpp , e onde PPh_3 =trifenilfosfina.²⁴

Foi também desenvolvida uma família de complexos de Cu(I) com uma fosfina bidentada, de fórmula geral $[Cu(dppe)(NN)][BF_4]$ (**Figura 1.5.**), onde NN= ligandos NN-heteroaromáticos, e a sua citotoxicidade foi testada nas linhas celulares do carcinoma do ovário A2780 (sensível à cisplatina) e A2780cisR (resistente à cisplatina) e do adenocarcinoma humano da mama MCF7. Estes compostos revelaram ser bastante promissores apresentando valores de IC_{50} muito baixos e uma citotoxicidade de 14 a 58 vezes (A2780) e de 47-128 vezes (MCF7) superior à cisplatina. A atividade desta família na linha tumoral resistente à cisplatina A2780cisR mostrou que estes complexos têm provavelmente um mecanismo de ação diferente deste metalofármaco.²⁵

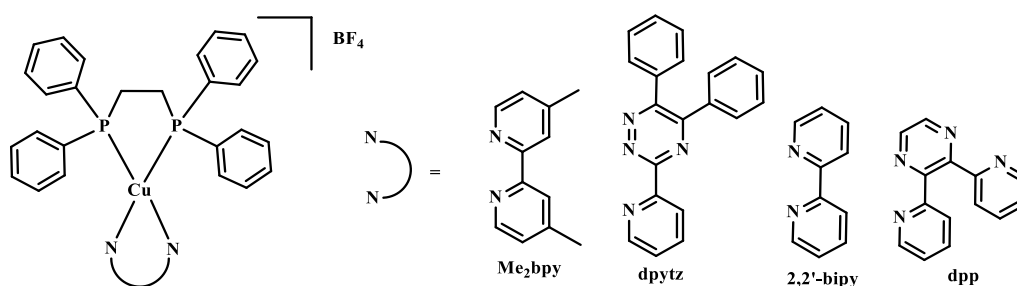


Figura 1.5. Estrutura complexos de formula geral $[Cu(dppe)(NN)][BF_4]$, onde $NN=Me_2bpy, dpytz, 2,2'-bipy$ ou dpp , e $dppe=1,2-bis(difenilfosfino)etano$.²⁵

Os estudos de complexos de Cu(I) mostraram que a utilização de diferentes fosfinas tem uma influência significativa na citotoxicidade do composto. No entanto, estes compostos não são seletivos nas linhas tumorais estudadas pelo que o desenvolvimento de compostos Cu(I) com outros derivados de fósforo ou de fosfina poderão fornecer uma alternativa mais eficiente.

1.4. Complexos de Fe(II) como agentes anticancerígenos

O ferro é um metal essencial ao nosso organismo. Com poucas exceções, quase todas as células usam o ferro como co-fator para atividades bioquímicas fundamentais como o transporte de oxigénio, metabolismo energético e síntese de ADN.²⁶ Este metal é mediador de diversos processos biológicos devido à sua flexibilidade de coordenação e à sua reatividade redox, existindo no corpo humano nos estados de oxidação II a IV, e permitindo a sua associação a enzimas.^{26,27}

O ferro, tal como o cobre, catalisa a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a geração de radicais altamente reativos em condições aeróbicas. A acumulação de ROS na membrana celular interfere com a sua permeabilidade e fluidez, podendo ser letal para a célula.^{28,29} Por outro lado, existe também excesso de ferro nas células cancerígenas e conseqüente elevada captação celular do metal nas mesmas, podendo ser usada como uma vantagem no tratamento do cancro utilizando complexos citotóxicos de ferro, sendo esta uma das razões do crescente interesse nestes compostos como potenciais agentes anticancerígenos.³⁰

O ferroceno (**Figura 1.6. (A)**), descoberto em 1951³¹, é um bloco de construção interessante para o *design* de moléculas biologicamente ativas devido à sua estrutura única, estabilidade em meio aquoso e aeróbico, apresentando propriedades redox bem estudadas e baixa toxicidade. O ferroceno por si não apresenta atividade anticancerígena mas grande parte dos seus derivados apresentam grande potencial antiviral, antifúngico e anticancerígeno.^{30,32,33}

Entre todos os derivados de ferroceno desenvolvidos para o tratamento do cancro, os ferrocifenos são os mais amplamente estudados, apresentando resultados promissores para vários tipos de cancro.³³ O tamoxifeno (TAM- **Figura 1.6. (B)**) é um fármaco modulador seletivo do recetor de estrogénio que bloqueia o estrogénio na mama, ajudando a retardar o crescimento e a divisão das células do cancro da mama. No entanto, este tratamento apresenta algumas desvantagens associadas ao seu uso em concentrações elevadas e durante longos períodos de tempo, como a resistência adquirida. Assim, o hidroxiferrocifeno (**Figura 1.6. (C)**) surge pela substituição de um grupo fenilo do hidroxitamoxifeno (OH-TAM, metabolito do tamoxifeno) pelo ferroceno com o objetivo de combinar o efeito de antiestrogenicidade do OH-TAM com a citotoxicidade do íão ferrocenilo numa só molécula.^{33,34} A citotoxicidade deste composto foi avaliada nas linhas celulares do adenocarcinoma humano da mama MCF-7 (expressa recetores de estrogénio) e MDA-MB-231 (não expressa recetores de estrogénio) e os seus resultados foram bastante promissores. O composto não só mostrou ser mais ativo na linha celular

MCF-7 que o tamoxifeno, como também mostrou ser ativo na linha celular MDA-MB-231 onde o tamoxifeno não era ativo e revelando que o processo de captação celular é aumentada na presença do metal.^{33,35}

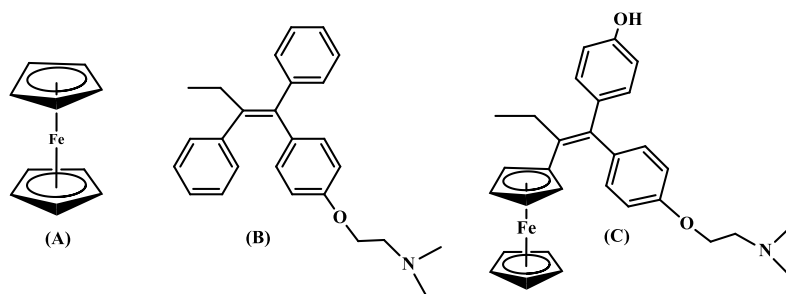


Figura 1. 6. Estrutura molecular do ferroceno (A), tamoxifeno (B) e hidroxiferrocifeno (C).^{33,35}

Embora os resultados obtidos para os ferrocifenos e derivados sejam bastante promissores, estes compostos sofrem muitas vezes de baixa solubilidade, impedindo-os frequentemente de entrar em ensaios clínicos. No grupo de Química Organometálica da FCUL, foram desenvolvidos complexos de Fe(II) com uma estrutura de banco de piano (FeCp), que não só são pouco explorados como agentes anticancerígenos como também podem constituir uma alternativa eficiente ao uso de ferrocifenos.^{36,37} Destas famílias de FeCp, os complexos $[Fe(\eta^5-C_5H_5)(dppe)(L)][CF_3SO_3]$ (onde L= derivados do imidazol) (**Figura 1.7.**) apresentaram resultados bastante promissores, revelando ser muito mais citotóxicos que a cisplatina nas linhas celulares do carcinoma do ovário A2780 e em particular nas linhas celulares do cancro cervical HeLa e do adenocarcinoma humano da mama MCF7, apresentando uma atividade 3 a 7 vezes superior à cisplatina.³⁶

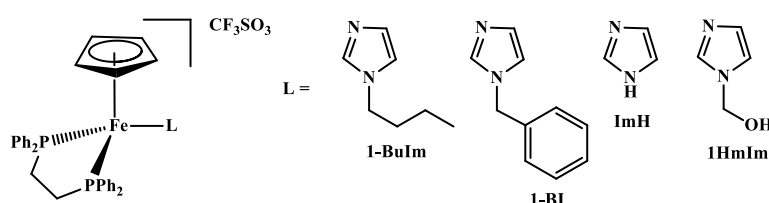


Figura 1. 7. Estrutura dos complexos $[Fe(\eta^5-C_5H_5)(dppe)(L)][CF_3SO_3]$, onde L= 1-butylimidazol (1-BulIm), 1-benzylimidazol (1-BI), imidazol (imH) ou N-hidroximetilimidazol (1HmIm).³⁶

1.5. Complexos heteronucleares

Nos últimos anos o interesse por complexos heteronucleares tem vindo a aumentar nesta área. O desenvolvimento deste tipo de complexos, com dois ou mais centros metálicos citotóxicos na mesma molécula, tem como objetivo melhorar a sua atividade antitumoral, devido à possibilidade de interação dos diferentes fragmentos com múltiplos alvos biológicos.³⁸

Na literatura, existem alguns exemplos de complexos heteronucleares ativos em várias linhas tumorais, que são mais promissores que os seus precursores monometálicos.

Um destes exemplos é o composto AH-197 (**Figura 1.8. (A)**), um complexo trimetálico de Ru-Pt-Ru que é mais citotóxico que seu precursor de rutênio e que a cisplatina na linha celular humana do cancro do cólon COLO 205.^{38,39} Um outro exemplo promissor foi a família de complexos de Titanoceno-Rutênio-areno desenvolvida por Picquet e Casini⁴⁰. Na **figura 1.8. (B)** está apresentado um exemplo destes compostos bimetálicos cuja citotoxicidade foi testada em duas linhas celulares do carcinoma de ovário A2780 e A2780cisR. Estes complexos são ativos na linha celular resistente à cisplatina ao contrário dos seus precursores.⁴⁰

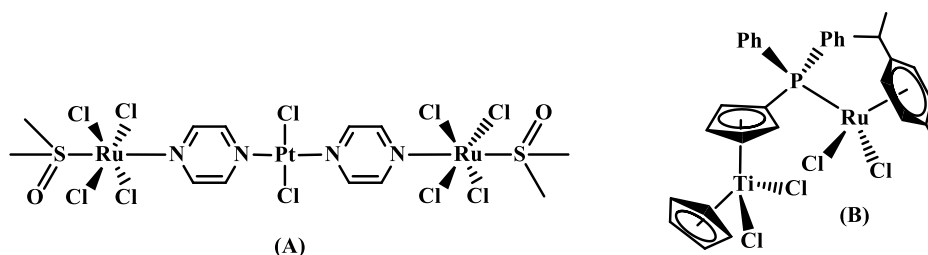


Figura 1. 8. Estrutura do complexo trimetálicos de Rutênio-Platina-Rutênio (AH-197)³⁹ (A) e de um complexo bimetálico de Titanoceno-Rutênio- areno (B).⁴⁰

No grupo de Química Organometálica da FCUL, já foram desenvolvidos vários compostos binucleares sendo um dos exemplos o complexo de cobre-rutênio apresentado na **figura 1.9.**²⁵ Este complexo mostrou ser ativo nas duas linhas celulares do carcinoma de ovário A2780 e A2780cisR testadas e na linha celular adenocarcinoma humano da mama MCF7, revelando ser muito mais citotóxico que o metalofármaco cisplatina, em particular na linha MCF7, onde se observou uma atividade cerca de 100 vezes superior à cisplatina. No entanto, este complexo não mostrou ser significativamente mais ativo que o seu precursor, nem seletivo para células cancerígenas, mas os seus resultados de citotoxicidade foram promissores revelando a importância no desenvolvimento de novos complexos com mais do que um centro metálico de forma a melhorar a atividade e seletividade dos mesmos.²⁵

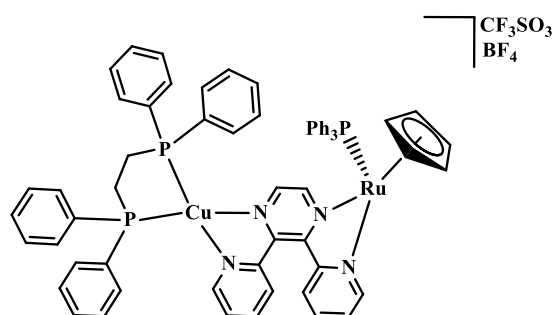


Figura 1. 9. Estrutura do complexo bimetálico de cobre-rutênio [Cu(dppe)(μ-dpp)Ru(η⁵-C₅H₅)(PPh₃)] [CF₃SO₃] [BF₄]²⁵, onde dppe= 1,2-bis(difenilfosfino)etano, PPh₃= trifenilfosfina e dpp=2,3-bis(2-piridil)pirazina.

1.6. Enquadramento do presente trabalho

O cancro continua a ser problema com impacto a nível mundial provocando milhões de mortes por ano. Embora o desenvolvimento científico tenha permitido alcançar novos patamares no seu tratamento, a inexistência de fármacos seletivos continua a ser um desafio.

Esta tese vem na sequência dos bons resultados que têm sido obtidos no grupo de Química Organometálica da FCUL utilizando complexos de Cu(I) e Fe(II) e surge com o intuito de desenvolver novas famílias com estes centros metálicos que possam melhorar a sua eficiência como potenciais agentes anticancerígenos. Com essa finalidade, neste trabalho foram desenvolvidas três famílias de complexos: Na primeira família, complexos bimetálicos de Cu(I)-Fe(II), utilizando uma fosfina que incorpora um ferroceno (a dppf) com a possibilidade de melhorar a citotoxicidade dos compostos de Cu(I); Na segunda família, complexos Cu(I) com ligandos derivados fósforo e de glucose, uma vez que estes ligandos podem melhorar a seletividade dos complexos de Cu(I) devido à sobreexpressão de recetores de glucose nas células cancerígenas; E por fim, na terceira família, complexos mono- e heteronucleares de Cu(I) e Fe(II) de forma a explorar os efeitos que estes poderão ter neste campo.

Capítulo 2

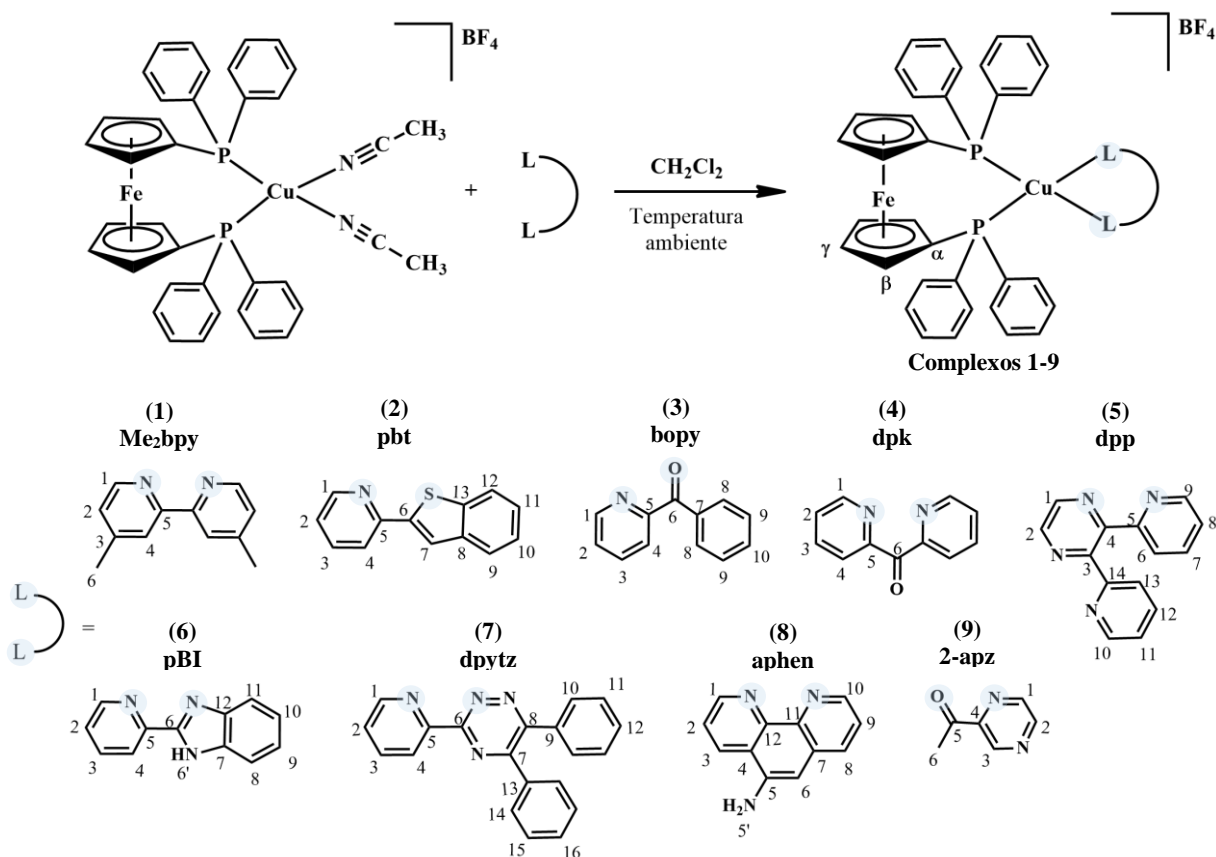
*Síntese e Caracterização dos Complexos
Binucleares de Cu(I)-Fe(II)*

2. Síntese e Caracterização dos Complexos Binucleares de Cu(I)-Fe(II)

O trabalho apresentado neste capítulo vem na sequência dos bons resultados já obtidos no grupo de Química Organometálica da FCUL onde se observou que a variação da fosfina em complexos de Cu(I) influencia a citotoxicidade (Capítulo 1).

Neste trabalho utilizou-se uma fosfina derivada de ferroceno, a dppf, em complexos de Cu(I), tomando partido dos derivados de ferroceno, que por si têm mostrado ser promissores como potenciais metalofármacos no tratamento do cancro. Assim, neste capítulo serão descritas as sínteses e a caracterização de uma nova família de nove complexos bimetálicos de Cu(I)-Fe(II), de fórmula geral $[Cu(dppf)(LL)][BF_4]$, onde LL= Me₂bpy (1), pbt (2), bopy (3), dpk (4), dpp (5), pBI (6), dpytz (7), aphen (8) ou 2-apz (9).

2.1. Síntese dos complexos de Cu(I)-Fe(II)



Esquema 2.1. Esquema geral da síntese dos compostos de fórmula geral $[Cu(dppf)(LL)][BF_4]$, onde LL= 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (Me₂bpy)(1), 2-(2-piridil)benzotiofeno, pbt-(2); 2-benzoilpiridina, bopy-(3), di-2-piridilcetona, dpk-(4), 2,3-bis(2-piridil)pirazina, dpp-(5), 2-(2-piridil)benzimidazole, pBI-(6), 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina, dpytz-(7), 1,10-fenantrolina-5-amina, aphen-(8) ou 2-acetilpirazina, 2-apz-(9). A numeração apresentada é a utilizada para a caracterização RMN.

Todos os complexos (1-9) foram preparados em diclorometano, à temperatura ambiente, por reações de substituição dos grupos acetonitrilo no composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ pelo respectivo ligando heteroaromático (**Esquema 2.1**).

2.2. Caracterização dos Complexos de Cu(I)-Fe(II)

A caracterização dos complexos foi efetuada pelas técnicas espectroscópicas de RMN, UV-Vis. e FT-IR e também por análises elementares, voltametria cíclica (VC) e sempre que possível por DRX de monocristal.

2.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os complexos foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{31}P e ^{13}C sendo a atribuição dos sinais de ressonância de ^1H e ^{13}C efetuada com recurso a experiências 2D (COSY, HSQC e HMBC). Na **tabela 2.1**. encontram-se os desvios químicos de ^1H e ^{31}P dos complexos, dos ligandos livres e do composto de partida e nas **figuras A.1 a A.35** dos **Anexos** encontram-se os respectivos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A atribuição dos espectros RMN segue a numeração dos átomos apresentada no **esquema 2.1**.

Os espectros de RMN de ^1H de todos os compostos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ apresentam os sinais dos prótons dos grupos fenilo da dppf na zona dos aromáticos (7,54-7,21 ppm) e as ressonâncias dos prótons dos anéis ciclopentadienilo (Cp) entre 4,63 e 4,25 ppm. Pelas correlações diretas ^1H - ^{13}C (HSQC) verifica-se que os desvios químicos dos prótons do Cp seguem uma variação contrária à dos sinais de ^{13}C . Embora os dados de NMR de ^1H e ^{13}C não permitam distinguir inequivocamente quais os sinais de H e C correspondentes às posições β e γ dos anéis Cp, a atribuição foi feita tendo em conta a variação das constantes de acoplamento $J(\text{CP})$ pela ordem $^1J_{\text{C-P}} > ^2J_{\text{C-P}} > ^3J_{\text{C-P}}$, já observada em várias fosfinas^{25,36}. E está também de acordo com a atribuição dos prótons da dppf publicada na literatura⁴¹. Assim, no espectro de ^1H (acetona- d_6) do complexo de partida, os prótons β estão mais blindados que os γ (a 4,30 ppm e a 5,52 ppm, respetivamente). Os sinais dos prótons β e γ nos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), apresentam variações entre 0,14 e 0,24 ppm e entre 0,07 e 0,15 ppm, respetivamente, para maiores frequências relativamente ao composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$.

De um modo geral, os sinais de RMN de ^1H dos prótons adjacentes aos átomos doadores dos ligandos livres (LL) são sempre os mais desblindados devido ao efeito de eletronegatividade dos átomos vizinhos e após a coordenação do ligando ao centro metálico de Cu(I), observa-se uma desblindagem destes sinais relativamente aos obtidos para os ligandos livres, como é o caso do próton H_1 ($\Delta\delta\text{H}_1 = 0,09$ - $0,61$ ppm), dos complexos 3-9, e também o caso do próton H_{10} ($\Delta\delta\text{H}_{10} = 0,11$ ppm) do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) e do próton H_9 ($\Delta\delta\text{H}_9 = 0,60$ ppm) do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5), como pode ser observado na **tabela 2.1**. Nos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) e $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$ (2), ao contrário dos restantes da família, os sinais dos prótons H_1 blindam

relativamente aos sinais dos ligandos livres ($\Delta\delta H_1 = -0,15$ ppm e $-0,30$ ppm, respetivamente). Na **figura 2.1.** encontra-se o espetro RMN de 1H do complexo $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1), sobreposto com o espetro do precursor $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ e do ligando Me_2bpy livre, onde se observa a blindagem do protão H_1 ($\Delta\delta H_1 = -0,31$ ppm). A blindagem de sinal do protão H_1 do ligando coordenado foi também observada num complexo análogo com a fosfina $dppe$ ²⁵ da literatura e deverá estar associada ao efeito induzido pelos grupos metilo no ligando. Na **figura 2.1.** observa-se também que os sinais dos protões H_4 e H_6 do ligando desblindam após coordenação ao fragmento $\{Cu(dppf)\}$ ($\Delta\delta H_4 = 0,20$ ppm e $\Delta\delta H_6 = 0,15$ ppm, respetivamente). No caso do sinal do protão H_2 desta família de complexos, que se encontra a 3 ligações do átomo doador dos ligandos coordenados, observa-se também na maioria uma desblindagem de sinal ($\Delta\delta H_2$ entre 0,12 ppm e 0,40 ppm) relativamente ao sinal H_2 do ligando livre, com exceção dos complexos $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1), $[Cu(dppf)(dpp)][BF_4]$ (5) e $[Cu(dppf)(pBI)][BF_4]$ (6) cujas variações de desvios químicos observadas não mostram ser significativas.

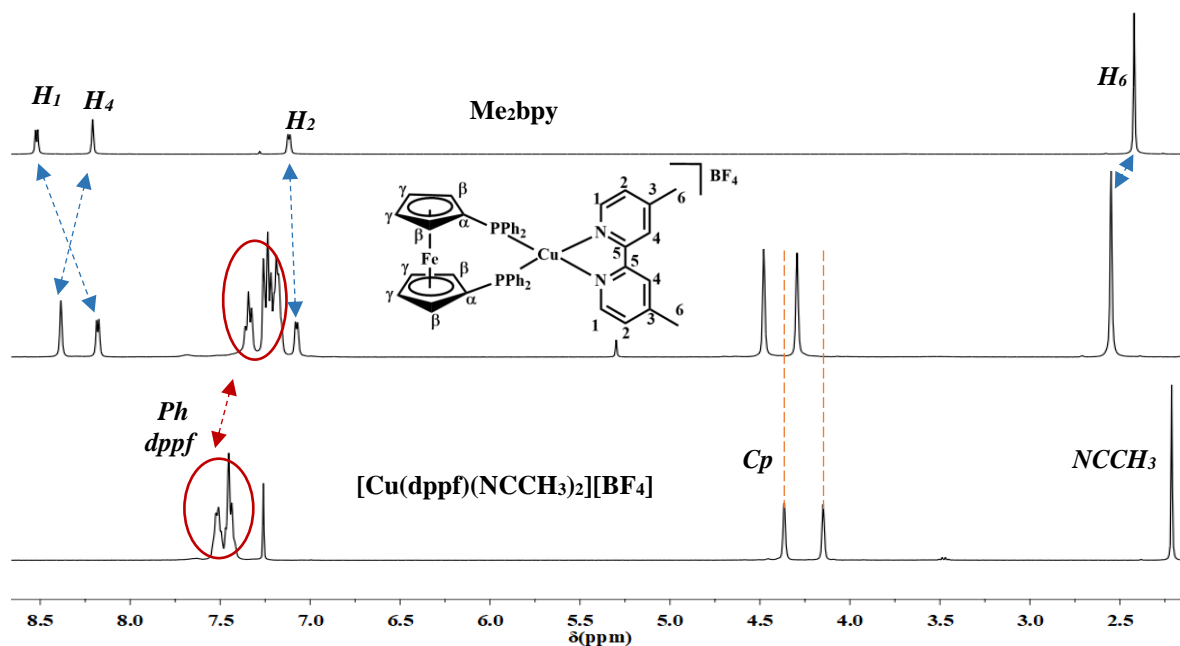


Figura 2. 1. Sobreposição dos espetros de 1H -NMR dos complexos $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ e $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$ (1) e do ligando livre Me_2bpy em $CDCl_3$.

O complexo $[Cu(dppf)(dpp)][BF_4]$ (5) é fluxional em solução e como tal para realizar a caracterização por RMN do mesmo recorreu-se a um estudo a baixa temperatura. Este efeito já tinha sido observado para os compostos análogos com as fosfinas $dppe$ ou $2PPh_3$ desenvolvidos no nosso grupo de investigação^{24,25} e está associada à coordenação do ligando dpp ao centro metálico de cobre. A **figura 2.2.** apresenta uma sobreposição dos espetros de RMN de 1H à temperatura ambiente e a $-40^\circ C$, onde se observa um aumento significativo da resolução do espetro, cujos sinais observados correspondem maioritariamente a um dos isómeros possíveis para o complexo, assim como observado nos análogos da literatura^{24,25}. A atribuição dos protões H_1 (9,06 ppm) e H_2 (8,66 ppm) e também dos

protões H₉ (8,92 ppm) e H₁₀ (8,43 ppm) do complexo foram feitas assumindo que tal como nos restantes compostos, e como o observado na literatura²⁷, o protão adjacente ao heteroátomo coordenado é o protão mais desblindado.

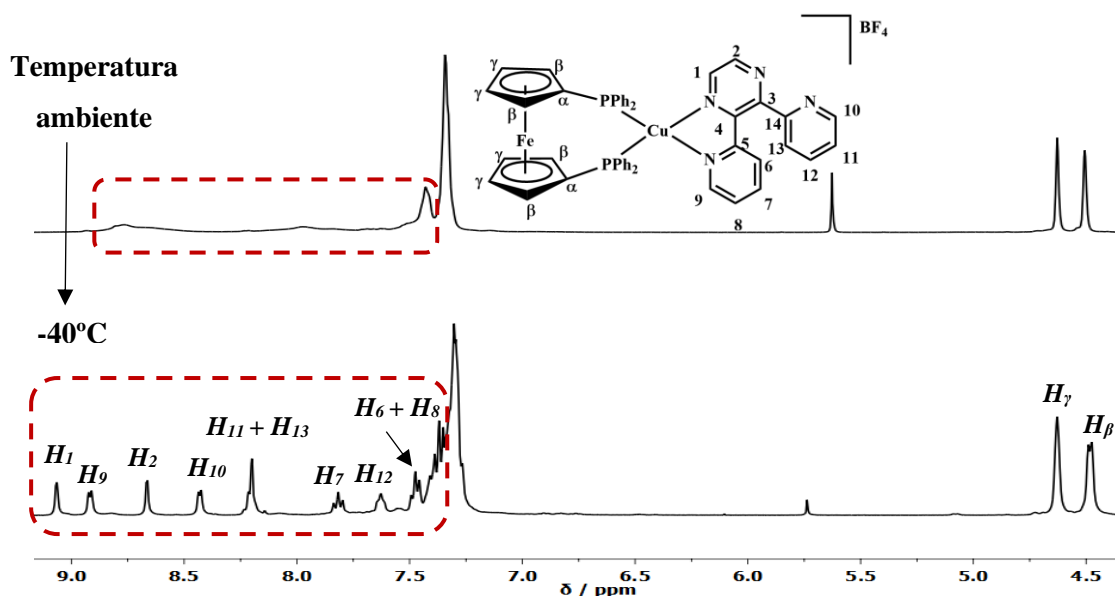


Figura 2. 2. Sobreposição dos espetros de RMN de ¹H do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (5) à temperatura ambiente (cima) e a -40°C (baixo) em acetona deuterada.

O espetro de protão do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄] (9) apresenta sinais alargados na zona do ligando e não se observam alguns dos sinais do ligando 2-apz no espetro de carbono, o que sugere que este composto poderá ter um comportamento fluxional e deverá recorrer-se a um estudo RMN a baixa temperatura.

Nos espetros de RMN de ³¹P desta família de compostos, observa-se uma ligeira desblindagem do sinal após a coordenação dos ligandos ($\Delta\delta P$ entre 2,01 a 6,66 ppm), devido à doação da fosfina dppf para o centro metálico. Por outro lado, o sinal de fósforo da dppf após coordenação ao Cu(I) tornou-se alargado (**figura 2.3.**), o que vai de acordo com o que é descrito para complexos análogos na literatura^{24,25}.

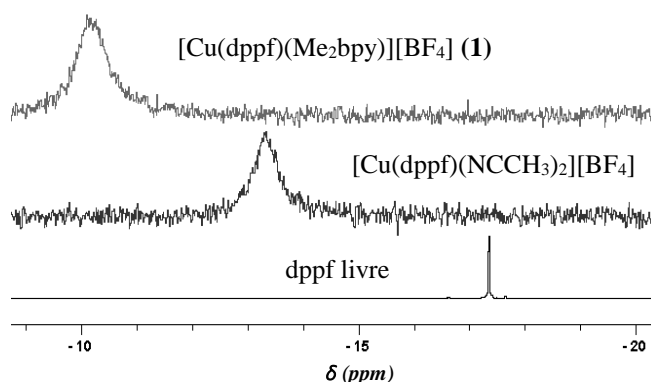


Figura 2. 3. Sobreposição dos espetros de RMN de ³¹P da dppf livre, dos complexos [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] e [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄] (1) em CDCl₃.

Tabela 2. 1. Dados de RMN de ¹H e ³¹P do composto de partida, ligandos livres e complexos [Cu(dppf)(LL)][BF₄] (1-9), obtidos em a) clorofórmio-d ou b) acetona-d₆.

Composto	¹ H RMN (δ / ppm)																³¹ P RMN (δ / ppm)	
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₂	H ₁₃	H ₁₄	H ₁₅	H ₁₆	H _β		H _γ
a) [Cu(dppf)(NCCH ₃) ₂][BF ₄]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,11	4,34	-13,36
b) [Cu(dppf)(NCCH ₃) ₂][BF ₄]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,30	4,52	-13,89
	Me ₂ bpy	8,52	7,12	-	8,21	2,42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
a) [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄] (1)		8,21	7,10	-	8,41	2,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,29	4,48	-10,13
	Δδ	-0,31	-0,02	-	0,20	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,18	0,14	3,23
	pbt	8,64	7,21	7,73	7,82	-	7,88	-	7,80	7,36	7,36	7,84	-	-	-	-	-	-
a) [Cu(dppf)pbt][BF ₄] (2)		8,49	7,47	8,09	7,47	-	7,89	-	7,62	7,89	7,47	8,09	-	-	-	4,25	4,48	-11,35
	Δδ	-0,15	0,23	0,36	-0,39	-	0,02	-	-0,18	0,56	0,11	0,25	-	-	-	0,14	0,14	2,01
	bopy	8,71	8,10	8,08	8,04	-	-	7,63	7,52	8,04	-	-	-	-	-	-	-	-
b) [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄] (3)		9,32	8,50	8,40	7,98	-	-	7,98	7,82	7,68	-	-	-	-	-	4,46	4,59	-11,19
	Δδ	0,61	0,40	0,32	-0,06	-	-	0,35	0,30	-0,36	-	-	-	-	-	0,16	0,07	2,70
	dpk	8,66	7,61	8,00	8,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b) [Cu(dppf)(dpk)][BF ₄] (4)		8,93	7,82	8,25	8,62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,47	4,62	-11,71
	Δδ	0,27	0,21	0,25	0,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,17	0,14	2,18
	dpp	8,72	8,72	-	-	7,94	7,89	7,28	8,23	8,23	7,28	7,89	7,94	-	-	-	-	-
	-40°C					7,41-	7,82	7,41-	8,92	8,43	8,20	7,63	8,20	-	-	-	-	-
b) [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄] (5)		9,06	8,66	-	-	7,27	7,82	7,27	8,92	8,43	8,20	7,63	8,20	-	-	4,48	4,63	-8,99
	Δδ	0,34	-0,06	-	-	SP	0,07	SP	0,69	0,20	0,92	-0,26	0,26	-	-	0,18	0,15	2,20
	pBI	8,67	7,47	7,98	8,41	-	-	7,69	7,24	7,24	7,69	-	-	-	-	-	-	-
b) * [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6)		8,86	7,51	8,21	8,53	-	-	7,54	7,46-	7,46-	7,76	-	-	-	-	4,50	4,62	-10,89
	Δδ	0,19	0,04	0,23	0,12	-	-	-0,15	SP	SP	0,10	-	-	-	-	0,20	0,10	3,00
	dpytz	8,86	7,61	8,07	8,64	-	-	-	-	7,72	7,47	-	-	7,67	7,47	7,47	-	-
b) [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7)		9,16	7,91	8,42	9,02	-	-	-	-	7,33	7,21	-	-	7,61	7,21	7,33	4,46	4,59
	Δδ	0,30	0,30	0,35	0,38	-	-	-	-	-0,16	-0,26	-	-	-0,06	-0,26	-0,14	0,16	0,07
	aphen	8,76	7,50	8,03	-	7,01	-	8,65	7,71	9,08	-	-	-	-	-	-	-	-
b) ** [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8)		8,85	7,62	8,33	-	7,22	-	8,96	7,85	9,19	-	-	-	-	-	4,50	4,61	-10,23
	Δδ	0,09	0,12	0,30	-	0,20	-	0,31	0,14	0,11	-	-	-	-	-	0,20	0,11	6,66
	2-apz	9,23	8,76	8,65	-	2,73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
a) [Cu(dppf)(2-apz)][BF ₄] (9)		9,49	9,09	8,92	-	2,71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,35	4,45	-9,66
	Δδ	0,26	0,33	0,27	-	-0,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,24	0,11	4,23

* δ(H₆) 13,07 ppm; ** δ(H₅) 6,16 ppm; Δδ= (δ_{final-ligando/precursor}), diferença de ressonâncias entre o complexo em estudo e o ligando livre/precursor; SP- sobreposição de sinais com as fosfinas

2.2.2. Espectroscopia eletrônica de Ultravioleta-Vísivel (UV-Vis.)

Os estudos de UV-Vis. dos compostos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$, onde LL= Me_2bpy (1), pbt (2), bopy (3), dpk (4), dpp (5), pBI (6), dpytz (7), aphen (8) ou 2-apz (9), foram realizados em soluções com concentrações entre 10^{-3} e 10^{-5} mol/L em diclorometano. O resumo dos dados retirados dos espectros eletrônicos para os complexos em estudo, composto de partida ($[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$) e ligandos livres são apresentados **tabela B.1.** dos **anexos.**

Nos espectros de UV-Vis. dos compostos observa-se a presença de bandas de intensidade elevada correspondentes às transições $\pi-\pi^*$ do ligando e dos anéis aromáticos presentes na dppf. De um modo geral, observam-se também bandas de transferência de carga do metal para o ligando (MLCT) na gama de comprimentos de onda de 350 a 550 nm para todos os complexos, com exceção do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$ (2).

A título de exemplo, na **figura 2.4.** apresentam-se os espectros eletrônicos do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1), do precursor $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ e do ligando livre (Me_2bpy), onde se observa o comportamento típico desta família de complexos.

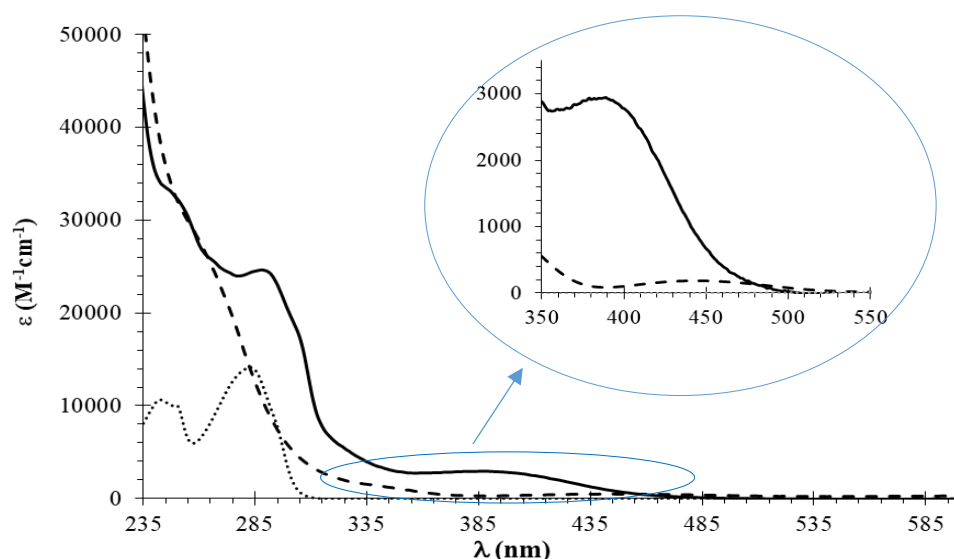


Figura 2. 4. Espectro do UV-Vis. dos complexos: $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) (—), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (---) e do ligando Me_2bpy livre (....) em diclorometano.

2.2.3. Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)

Com base na análise dos espectros de infravermelho, foi possível identificar as bandas vibracionais características de grupos funcionais presentes em cada composto. Na **tabela C.1.** dos **anexos** encontram-se os resultados das bandas vibracionais dos complexos organometálicos 1-9 de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$.

Nos espectros desta família de complexos observa-se uma banda vibracional intensa na zona 1047-1095 cm^{-1} e uma banda aguçada na zona 698-693 cm^{-1} atribuídas ao contra-íão BF_4^- . Observam-se também as bandas vibracionais características dos anéis aromáticos e Cp: $\nu(\text{C-H})$ entre 3057 - 3053 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$ entre 1597-1371 cm^{-1} e $\delta(\text{C-H})$ entre 822 - 696 cm^{-1} .

Observam-se bandas vibracionais dos grupos funcionais característicos de alguns ligandos, como a banda $\nu(\text{C=O})$ dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{bopy})][\text{BF}_4]$ (3), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4]$ (4) e $[\text{Cu}(\text{dppf})(2\text{-apz})][\text{BF}_4]$ (9) a 1624 cm^{-1} , 1632 cm^{-1} e 1666 cm^{-1} , respetivamente. Observou-se também a banda vibracional $\nu(\text{-N-H})$ do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) a 3265 cm^{-1} e as bandas vibracionais $\nu(\text{-NH}_2)$ do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) a 3377 cm^{-1} e a 3458 cm^{-1} .

2.2.4. Análises Elementares

Os valores experimentais obtidos para as análises elementares destes complexos, estão de acordo com as formulações propostas apesar da existência de alguma quantidade residual de diclorometano, em alguns casos, que não foi eliminado no processo de secagem.

2.2.5. Estudos Eletroquímicos por Voltametria Cíclica

Os estudos eletroquímicos por Voltametria Cíclica de complexos inorgânicos e organometálicos tem como objetivo avaliar os seus processos redox, fornecendo informação acerca das suas reatividades e do comportamento das suas espécies.

O comportamento eletroquímico dos complexos apresentados neste capítulo foi estudado por Voltametria Cíclica em acetonitrilo, à temperatura ambiente. Estes estudos foram realizados em colaboração com a Professora Doutora Paula Robalo, no Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa. Os potenciais redox foram medidos utilizando um elétrodo de trabalho de prata, um elétrodo de referência de prata (Ag/AgCl), um elétrodo auxiliar (contra-elétrodo) de fio de platina e o hexafluorofosfato de amónio como eletrólito de suporte. Os valores de potenciais obtidos foram corrigidos para SCE pela subtração do valor de potencial redox do ferroceno, nas mesmas condições, aos valores obtidos.

Os dados eletroquímicos obtidos para o composto de partida, os complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), onde $\text{LL} = \text{Me}_2\text{bpy}$ (1), pbt (2), bopy (3), dpk (4), dpp (5), pBI (6), dpytz (7), aphen (8) ou 2-apz (9), os ligandos livres e para a dppf livre em acetonitrilo são apresentados na **tabela D.1. dos anexos**.

No voltamograma cíclico da dppf livre, observa-se um processo oxidativo quase-reversível do centro metálico $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ a $E_{p1/2} = 0.88 \text{ V}$. No entanto, após a sua coordenação ao cobre, no composto

[Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄], a oxidação no centro de ferro torna-se mais fácil e mais reversível ($E_{p1/2} = 0,70$ V). A comparação destes processos oxidativos pode ser observado na **figura 2.5.**

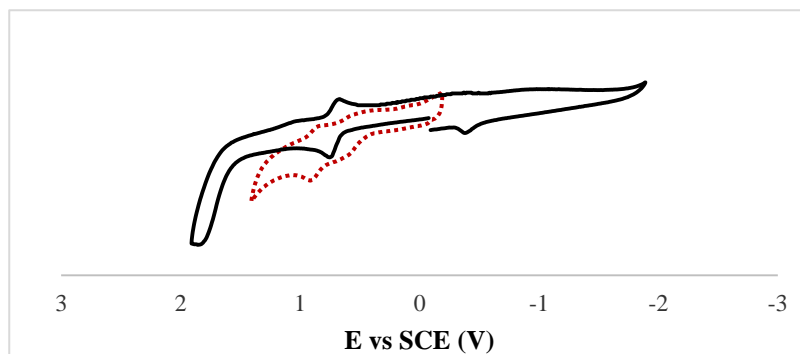


Figura 2.5. Voltamogramas cíclicos da dppf livre apresentado a (---) e do complexo [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] apresentado a (—), em acetonitrilo à temperatura ambiente.

O comportamento eletroquímico dos complexos de fórmula geral [Cu(dppf)(LL)][BF₄] (1-9) é semelhante, todos apresentam um processo quasi-reversível no intervalo de 0,67-0,80 V atribuído ao processo oxidativo do centro metálico Fe^{II}/Fe^{III}.

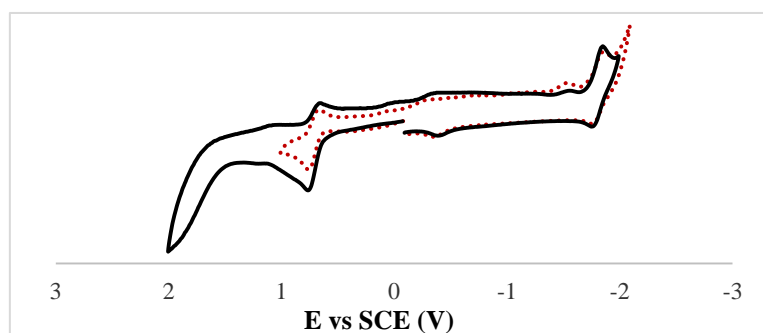


Figura 2. 6. Voltamograma cíclico do complexo [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄] (1) em acetonitrilo, à temperatura ambiente, onde se observam os processos oxidativos e redutivos isolados a tracejado.

No voltamograma cíclico do complexo [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄] (1) em acetonitrilo (**figura 2.6.**) observa-se um processo redox quasi-reversível a potenciais positivos correspondente ao centro metálico Fe^{II}/Fe^{III} a $E_{p1/2} = 0,71$ V ($I_{pc}/I_{pa} = 0,5$), e um processo redox quasi-reversível a potenciais negativos a $E_{p1/2} = -1,81$ V ($I_{pc}/I_{pa} = 0,5$) que deverá corresponder ao ligando Me₂bpy coordenado. Verificou-se que o aumento da velocidade de varrimento não aumentou a intensidade relativa da onda catódica para o processo a potenciais positivos. No entanto para o processo a potenciais negativos a onda torna-se mais reversível (aumenta a intensidade da onda anódica) com o aumento da velocidade de varrimento (**figura 2.7.**).

No estudo eletroquímico desta família de complexos em CH₃CN não foram atribuídos processos redox ao centro metálico de Cu(I). De forma a tentar observar outros processos redox, como os do cobre, seria necessário alargar a escala de varrimento utilizando diferentes solventes, como foi observado na literatura⁴² com estudos de VC em THF e CH₂Cl₂ de complexos análogos ([Cu(dppf)(LL)][BF₄]). No

entanto os compostos em estudo não são solúveis em THF e em CH_2Cl_2 sofrem decomposição após um único varrimento de corrente, como pode ser observado no exemplo apresentado do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{bopy})][\text{BF}_4]$ (3) na **figura D.1.** dos **anexos.**

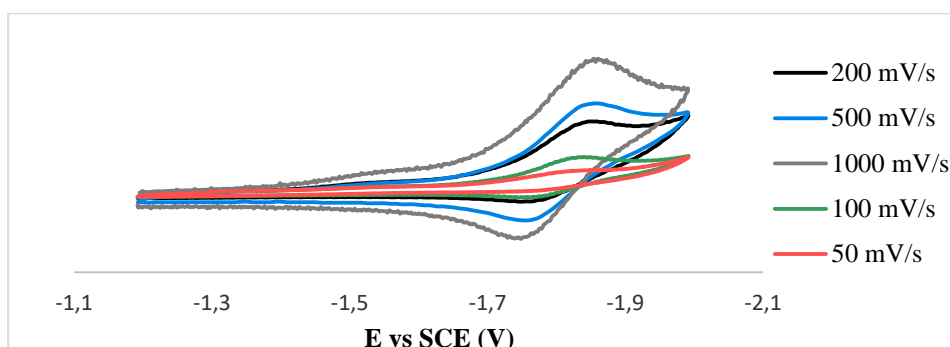


Figura 2. 7. Voltamogramas cíclicos dos processos redutivos isolados do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) em acetonitrilo, à temperatura ambiente, a diferentes velocidades de varrimento (50-1000 mV/s).

2.2.6. Difração de Raios-X monocristal

Os compostos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$, onde LL=pBI (6), dpytz (7) e aphen (8), foram recristalizados por difusão lenta de éter etílico numa solução de diclorometano originando cristais apropriados para o estudo de difração de raios-X. A resolução destas estruturas foi realizada pela Prof^a Doutora Maria Fátima Piedade e pela Doutora Tânia Morais, no Centro de Química Estrutural no Instituto Superior Técnico de Lisboa.

Os diagramas moleculares dos compostos são apresentados na **figura 2.8.**, e na **tabela 2.2.** encontram-se os comprimentos e ângulos de ligação selecionados para estes complexos. Os três complexos cristalizam no sistema cristalino monoclinico, nos grupos espaciais P21/n ($[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7) e $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8)) e P21/c ($[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6)), com uma molécula do catião do complexo e com o BF_4^- como contra-ião na unidade assimétrica. O complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) cristaliza com uma molécula de CH_2Cl_2 .

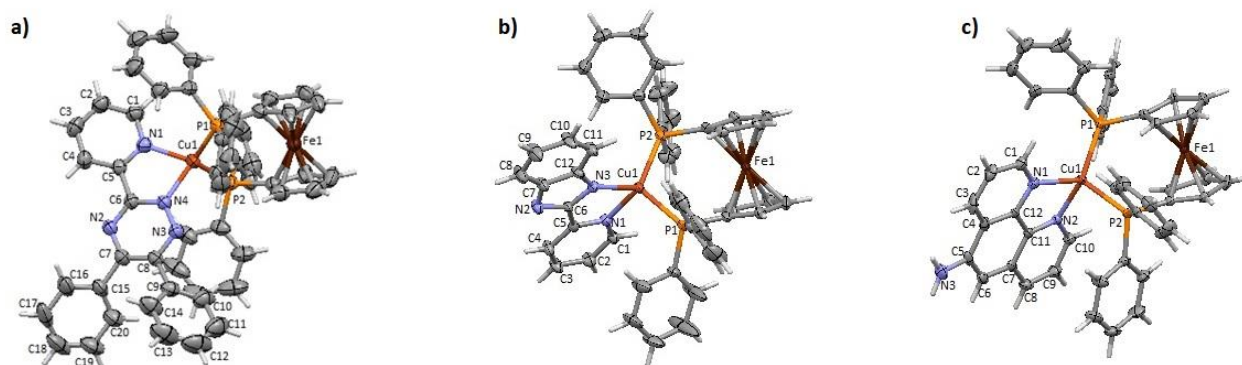


Figura 2. 8. Diagramas moleculares dos catiões dos compostos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})]^+$ (7)- **a)**, $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})]^+$ (6)-**b)** e $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})]^+$ (8)-**c).**

O íon Cu(I) está coordenado a dois átomos de fósforo da fosfina dppf e a um ligando bidentado N,N-heteroaromático e apresenta uma geometria tetraédrica distorcida. Esta distorção à volta do centro metálico é consequência da coordenação do ligando bidentado ao metal que causa restrições estereoquímicas à geometria do metal (N1-Cu-N4 79,51(10)° para o complexo [Cu(dppf)(dpytz)][BF₄] (7), N1-Cu-N3 80,53(9)° para o complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF₄] (6) e N1-Cu-N2 79,79(8)° para o complexo [Cu(dppf)(aphen)][BF₄] (8)), apresentando por isso valores muito menores que o ângulo de um tetraedro perfeito, correspondente a 109,4°. As distâncias Cu-P apresentam valores no intervalo de 2,24 a 2,30 Å (**Tabela 2.2.**) e estão em conformidade com os valores encontrados para este tipo de complexos contendo o fragmento {Cu(dppf)}⁺.⁴² As distâncias do cobre aos ligandos N,N-heteroaromáticos (Cu-N) variam entre 2,05 e 2,10 Å e estão próximas das determinadas para este tipo de compostos, de fórmula geral [Cu(PPh₃)₂(LL)]⁺.²⁴

Tabela 2. 2. Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados para os compostos 6, 7 e 8.

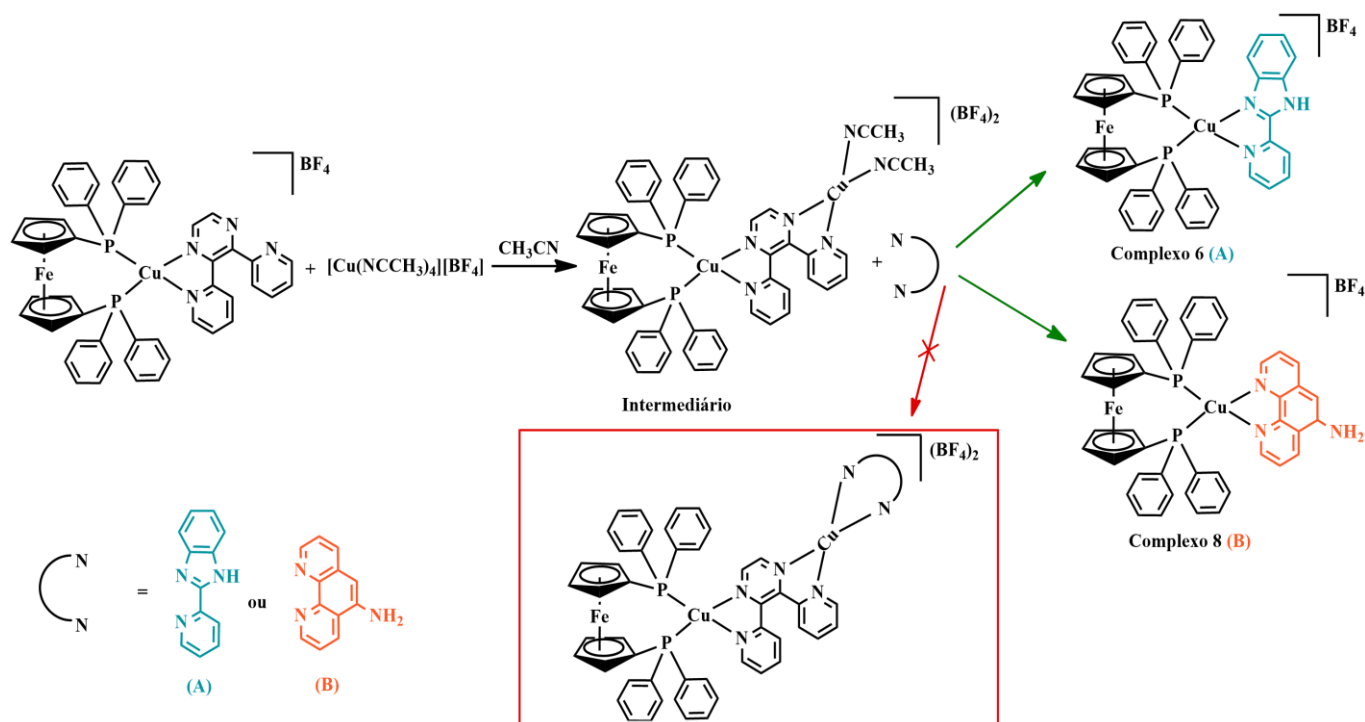
Composto	[Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6)	[Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7)	[Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8)
Comprimentos de ligação (Å)			
Cu(1)-N(1)	2,109(2)	2,080(3)	2,072(2)
Cu(1)-N(x)	2,077(2)	2,051(3)	2,094(2)
Cu(1)-P(1)	2,2711(8)	2,2405(8)	2,2444(7)
Cu(1)-P(2)	2,2388(8)	2,2447(9)	2,3041(7)
Ângulos de ligação (°)			
N(1)-Cu(1)-N(x)	80,53(9)	79,51(10)	79,79(8)
P(1)-Cu(1)-P(2)	112,31(3)	113,72(3)	111,53(3)
N(1)-Cu(1)-P(1)	104,04(7)	111,86(8)	115,30(6)
N(1)-Cu(1)-P(2)	122,26(7)	121,63(8)	115,56(6)
N(x)-Cu(1)-P(1)	116,38(7)	121,43(8)	133,51(6)
N(x)-Cu(1)-P(2)	117,51(7)	104,85(8)	97,90(6)

2.3. Tentativas de síntese de complexos trinucleares

Com vista a sintetizar complexos trimetálicos com mais um centro metálico de Cu(I), utilizou-se o complexo bimetálico [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (5) como precursor, uma vez que este apresenta dois átomos de azoto disponíveis.

De forma a simplificar a síntese de complexos trinucleares [Cu(dppf)(μ-dpp)Cu(L)][BF₄]₂, onde L= pBI ou aphen, optou-se por tentar sintetizar o complexo [Cu(NCCH₃)₂(pBI)][BF₄], que tem apenas um ligando heteroaromático bidentado coordenado, porém, este complexo era muito instável e degradou-se. Como tal, adotou-se uma nova abordagem de síntese, apresentada no **esquema 2.2.**, com uma reação *in situ* do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (5) com o complexo [Cu(NCCH₃)₄][BF₄] em diclorometano, à qual se adicionou um dos ligandos bidentados, pBI (A) ou aphen (B). A reação foi seguida por RMN de ¹H e ³¹P.

Dos produtos obtidos nas reações A e B, foi possível isolar dois complexos: da reação A isolou-se o complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) e da reação B isolou-se o complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8), ao invés dos intencionados compostos trimetálicos, mostrando que estas reações levaram à substituição do ligando dpp do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5) pelos ligandos adicionados. A estrutura dos compostos isolados destas sínteses foram confirmadas por difração de raios-X (no complexo 6 (A)) e por RMN a baixa temperatura (no complexo 8 (B), **figura A.38** dos **anexos**).



Esquema 2. 2. Esquema de síntese in situ do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) pela reação (A) e do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) pela reação (B), ao invés de complexo trimetálicos, partindo do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5) e adicionando o complexo $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{BF}_4]$ e o ligando pBI (A) ou aphen (B)

2.4. Conclusão

Neste capítulo foi discutida a síntese e caracterização de 9 novos complexos binucleares de Cu(I)-Fe(II) de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ com diferentes ligandos bidentados heteroaromáticos, (LL= Me_2bpy (1), pbt (2), bopy (3), dpk (4), dpp (5), pBI (6), dpytz (7), aphen (8) ou 2-apz (9)). Todos os compostos foram isolados com bons rendimentos (60 a 84%) e foram totalmente caracterizados por técnicas espectroscópicas (RMN, UV-Vis. e FT-IR), eletroquímicas (VC), análises elementares e por DRX de monocristal no caso dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7) e $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8).

Pela análise dos dados de RMN observa-se na maioria dos complexos uma desblindagem dos prótons adjacentes aos átomos doadores dos ligandos e dos sinais de fósforo da dppf.

A coordenação dos ligandos é também verificada por espectroscopia ultravioleta-visível onde se observam novas bandas entre 350-550 nm atribuídas a uma transferência de carga do metal para o ligando (MLCT). Por outro lado, por espectroscopia de infravermelho foi possível observar as bandas vibracionais características do complexo e dos ligandos.

O comportamento eletroquímico desta família de compostos foi também estudado por voltametria cíclica em NCCH_3 , onde se observou que todos os complexos demonstram ser eletroativos na gama de varrimento usada ($\pm 2,1$ V), apresentando um processo oxidativo quase-reversível no intervalo de 0,67- 0,80 V atribuído ao $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ da dppf. Observou-se também, no caso dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ onde $\text{LL} = \text{Me}_2\text{bpy}$ (1), bopy (3), dpk (4), dpytz (7) ou aphen (8), o aparecimento de processos quase-reversíveis a potenciais negativos atribuídos aos ligandos, verificando que a coordenação destes ligandos favorece o aparecimento de novos processos redox. Nesta família de complexos observaram-se também alguns processos irreversíveis a potenciais negativos, atribuídos também aos seus ligandos.

Capítulo 3

*Síntese e Caracterização de Complexos
de Cu(I)-glucofuranose-3,5,6-fosfito*

3. Síntese e Caracterização de Complexos de Cu(I)-glucofuranose-3,5,6-fosfito

3.1. Introdução

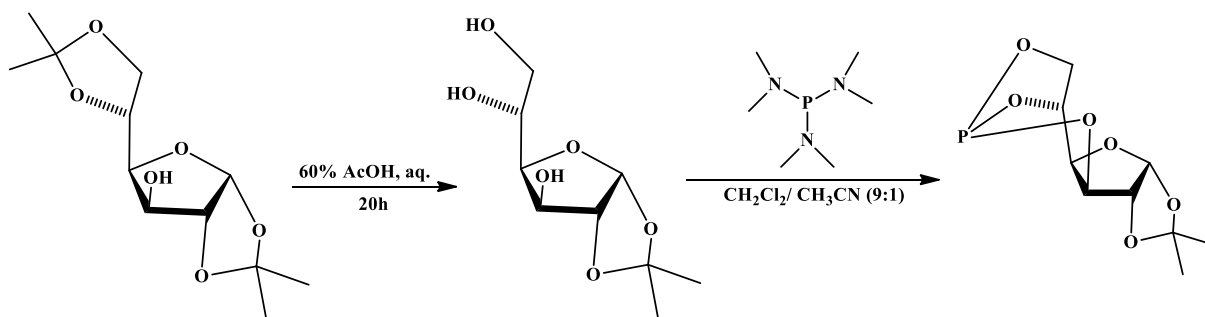
Os glúcidos são uma das principais classes de biomoléculas e são componentes essenciais do ADN e ARN, servindo de locais de reconhecimento nas membranas celulares e de componentes de transporte de ATP, apresentando a grande vantagem de serem facilmente derivatizáveis. A utilização de glúcidos e derivados, incorporados em complexos inorgânicos e organometálicos, tem vindo a despertar cada vez mais interesse no desenvolvimento de novos metalofármacos mais seletivos e citotóxicos para o tratamento do cancro. Uma das razões para o crescente interesse no uso de metalofármacos com ligandos derivados de glucose é devido à sobreexpressão dos receptores de glucose nas células cancerígenas, que resultam de uma adaptação energética de forma a obterem uma fonte mais eficiente de energia para sustentar as suas altas taxas proliferativas.^{43,44}

Uma vez que a coordenação de ligandos contendo fósforo tem um papel importante na estabilização dos complexos de Cu(I), então a utilização de um ligando derivado de fósforo e de glucose, como o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito, poderá favorecer a atividade antitumoral destes complexos, sendo uma alternativa ao uso de fosfinas. Neste capítulo será discutida a síntese e caracterização de uma nova família de 8 complexos de Cu(I) de fórmula geral $[Cu(LL)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][BF_4]$, onde LL= dppf (10), dppe (11), 2PPh₃ (12), 2NCMe (13), pBI (14), Me₂bpy (15) ou 2-bipy (16) e do complexo análogo de Cu(I) com apenas um glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado, $[Cu(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][BF_4]$ (17).

3.2. Síntese do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito

O ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito foi sintetizado conforme descrito na literatura⁴⁵ em colaboração com o Doutor Nuno Xavier com o grupo dos glúcidos da FCUL.

A síntese do glucofuranose-3,5,6-fosfito (**esquema 3.1.**) inicia-se pela desproteção do grupo isopropilideno nas posições 5 e 6 do composto 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (DAG) com ácido acético, obtendo o composto 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose. Partindo deste, sintetizou-se o glucofuranose-3,5,6-fosfito, utilizando o reagente tris(dietilamino)fosfina em diclorometano/acetonitrilo. Após uma cromatografia em coluna, este foi obtido puro com um rendimento de 44%.

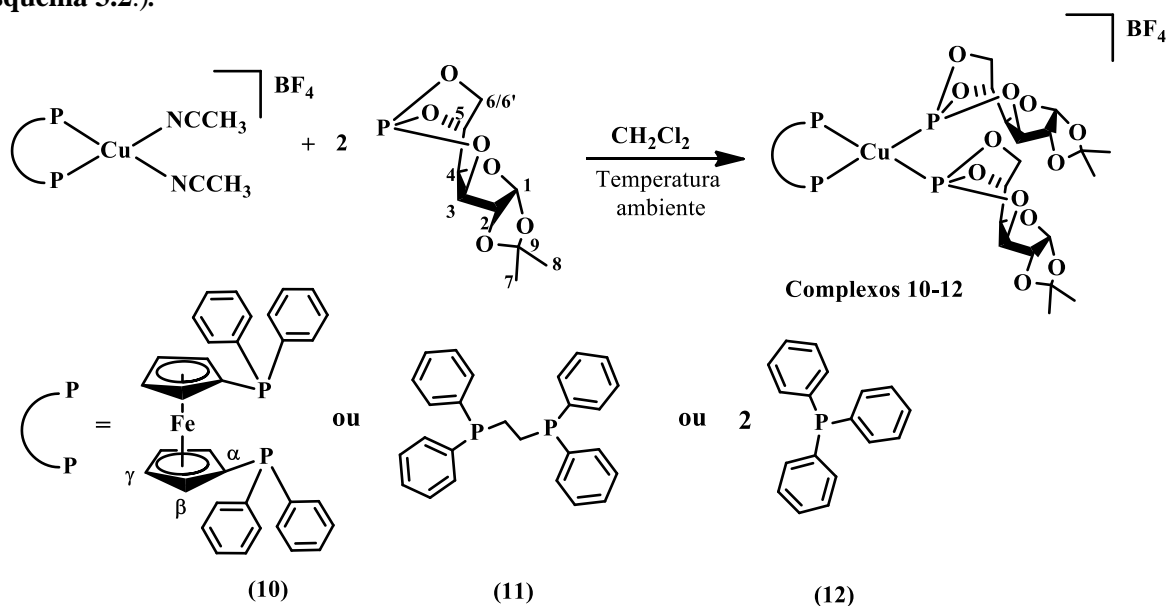


Esquema 3.1. Síntese do glucofuranose-3,5,6-fosfito (1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito) partindo do 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (DAG).

3.3. Complexos Cu(I) com fosfano e Glucofuranose-3,5,6-fosfito

3.3.1. Síntese dos complexos

As sínteses dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde $\text{PP} = \text{dppf}$ (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12), foram realizadas pela substituição dos dois grupos acetonitrilo por ligandos de glucofuranose-3,5,6-fosfito nos respectivos compostos de partida $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ onde $\text{PP} = \text{dppf}$, dppe ou 2PPh_3 , em diclorometano e à temperatura ambiente (**Esquema 3.2.**).



Esquema 3.2. Síntese dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, $\text{PP} = \text{dppf}$ (10), dppe (11) e 2PPh_3 (12) partindo dos respectivos compostos de partida $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$. Os compostos são apresentados com a numeração dos átomos de carbono para a caracterização RMN.

3.3.2. Caracterização dos Cu(I) com fosfano e glucofuranose-3,5,6-fosfito

A caracterização dos complexos foi efetuada pelas técnicas espectroscópicas de RMN, UV-Vis. e FT-IR.

3.3.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12), são apresentados nas **tabelas 3.1. e 3.2.**, juntamente com os dos ligandos livres e do composto de partida e nas **figuras A.37 a A.47** dos **Anexos** encontram-se os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . A caracterização dos complexos segue a numeração dos átomos apresentada no **esquema 3.2.**

Nos espectros de ^1H dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10-12) observam-se os sinais de próton característicos dos grupos fenilo das fosfinas na zona 7,46-7,14 ppm e dos prótons alifáticos do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (entre 5,73 e 1,24 ppm).

Alguns sinais dos prótons do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito apresentam acoplamentos múltiplos e após coordenação ao centro metálico de Cu(I) perdem resolução. Este efeito é observado por exemplo no sinal do próton H_5 , que acopla com os prótons H_4 e $\text{H}_{6/6'}$, e é um multiplete correspondente a um ddd parcialmente sobreposto. No entanto, após coordenação apresenta um sinal alargado. No próton H_4 também se observa um sinal alargado após coordenação e uma desblindagem do sinal entre 0,27 e 0,28 ppm relativamente ao sinal H_4 do ligando livre. O sinal de próton H_1 é o mais desblindado devido ao efeito dos dois oxigénios vizinhos e nos complexos (10-12) apresenta desvios entre -0,35 e -0,52 ppm, para menores frequências, relativamente ao ligando livre. Na atribuição dos sinais de próton desta família de complexos, considerou-se que o próton $\text{H}_{6'}$ é mais desblindado que o H_6 , de acordo com os dados da literatura para compostos análogos⁴⁵. Curiosamente, após a coordenação dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito ao centro de cobre observam-se desvios do próton H_6 entre -0,29 e -0,57 ppm para menores frequências e do próton $\text{H}_{6'}$ entre 0,13 e 0,17 ppm para maiores frequências relativamente ao ligando livre.

A título de exemplo, na **figura 3.1.** é apresentado o espectro de próton do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10), do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito livre e do precursor $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$. Nesta figura, observa-se que os sinais de próton do ligando se apresentam sobrepostos com os prótons do Cp da dppf no multiplete entre 4,46-4,37 ppm e que os prótons do Cp (H_β e H_γ) desblindam relativamente ao composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ ($\Delta\delta(\text{H}_{\beta/\gamma})=0,31/0,08$ ppm), que poderá ser justificada pela doação da dppf para o centro de cobre(I).

Os sinais de RMN de ^{13}C destes complexos apresentam um comportamento semelhante ao observado para os prótons após a coordenação dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito.

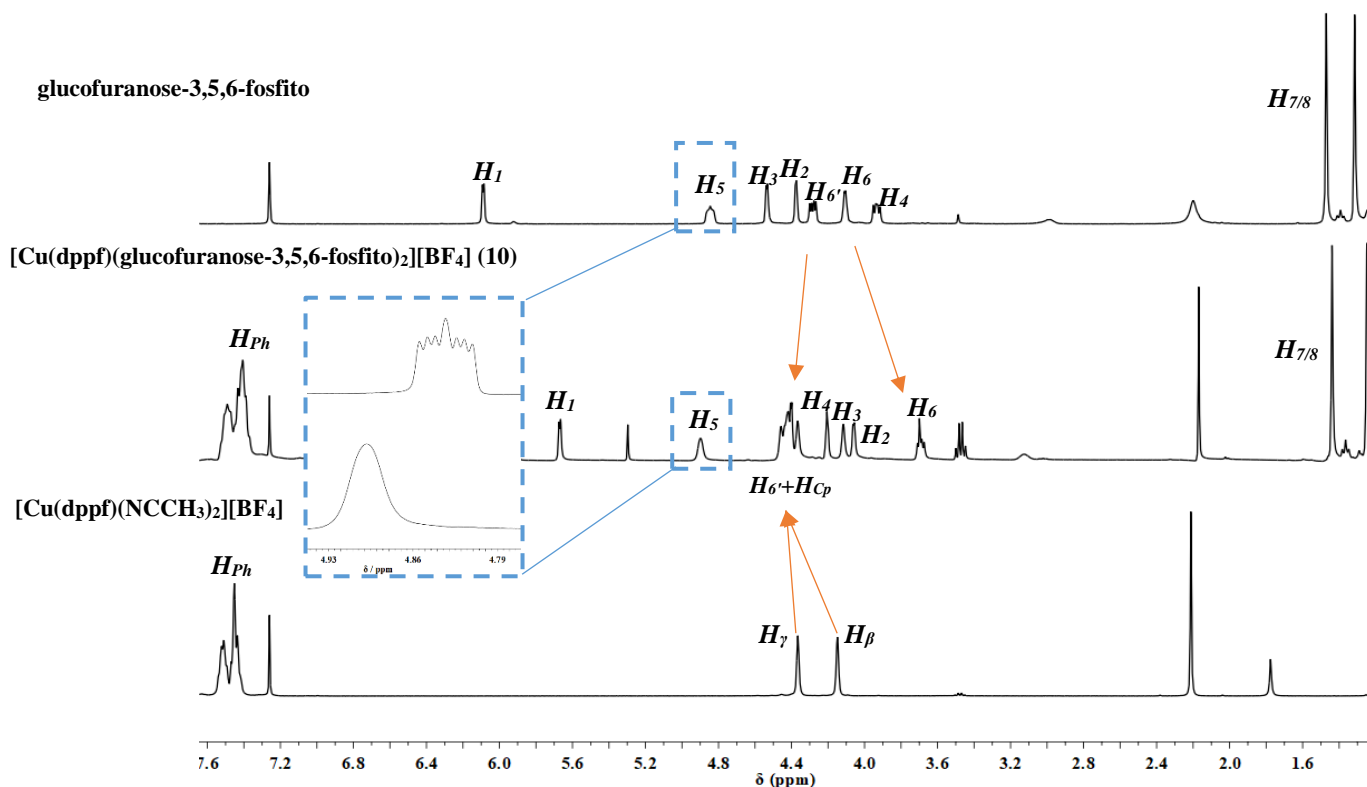


Figura 3. 1. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10), do composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ e do glucofuranose-3,5,6-fosfito em CDCl_3 .

Os espectros de RMN de ^{31}P dos complexos (10 a 12) mostram uma desblindagem do sinal de ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito entre 2,08 e 5,22 ppm relativamente ao ligando livre e uma desblindagem de sinal das fosfinas dos complexos (dppf, dppe ou PPh_3) entre 7,60 e 17,99 ppm relativamente ao repetivo composto de partida. Na figura 3.2. pode ser observado um exemplo deste comportamento com o complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10). Neste espectro observa-se também um alargamento do sinal de ^{31}P do glucofuranose-3,5,6-fosfito após coordenação ao fragmento $\{\text{Cu}(\text{PP})\}$.

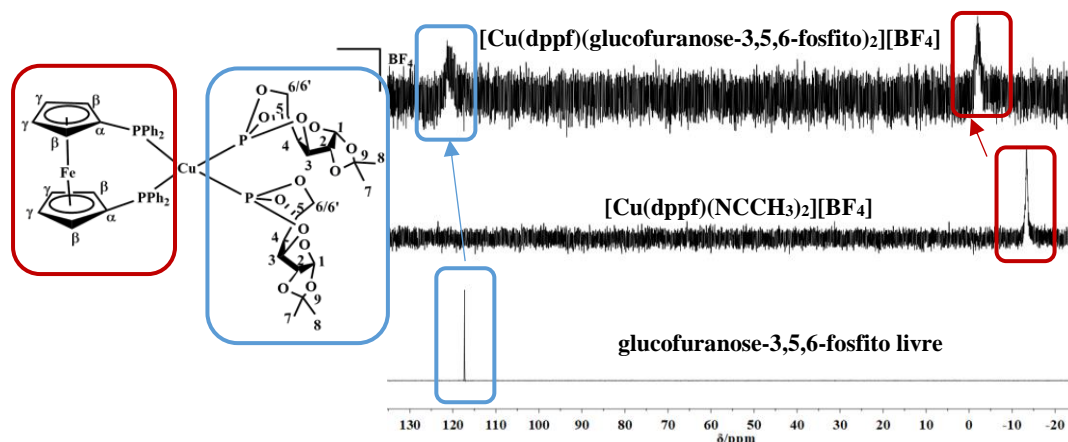


Figura 3. 2. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{31}P do $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10), do composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ e do glucofuranose-3,5,6-fosfito em CDCl_3 .

Tabela 3. 1. Dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10-12), correspondentes ao glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado e livre, obtidos em clorofórmio-d

Composto	RMN de ^1H (δ / ppm)								RMN de ^{31}P
	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6	$\text{H}_{6'}$	H_7/H_8	$\text{P}_{\text{fosfito}}$
glucofuranose-3,5,6-fosfito	6,08	4,37	4,52	3,92	4,83	4,10	4,27	1,46/1,31	117,24
$[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (10)	5,67	4,06	4,11	4,20	4,90	3,70	4,42	1,44/1,25	120,98
$\Delta\delta$	-0,41	-0,31	-0,41	0,28	0,07	-0,57	0,15	-0,02/-0,06	3,74
$[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (11)	5,73	4,25	4,35	4,19	4,94	3,81	4,40	1,44/1,28	122,46
$\Delta\delta$	-0,35	-0,12	-0,17	0,27	0,11	-0,29	0,13	-0,02/-0,03	5,22
$[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (12)	5,56	4,01	4,44	4,20	4,89	3,72	4,44	1,44/1,24	119,32
$\Delta\delta$	-0,52	-0,36	-0,08	0,28	0,06	-0,44	0,17	-0,02/-0,07	2,08

G = glucofuranose-3,5,6-fosfito; $\Delta\delta$ = ($\delta_{\text{final}}-\delta_{\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito}}$), diferença de ressonâncias entre o complexo em estudo e o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito

Tabela 3. 2. Continuação dos dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10-12) e compostos de partida, obtidos em clorofórmio-d.

Composto	RMN de ^1H (δ / ppm)					RMN de ^{31}P
	H_{Orto}	H_{meta}	H_{para}	$\text{H}_{\beta/\gamma}$ -Cp	H_{CH_2}	$\text{P}_{\text{fosfina}}$
$[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$		7,48		4,11/4,34	-	-13,36
$[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (10)		7,46		4,42	-	-1,98
$\Delta\delta$		-0,02		0,31/0,08	-	11,38
$[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$		7,40		-	2,64 / 2,54	-8,37
$[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (11)		7,32		-	2,52	9,62
$\Delta\delta$		-0,08		-	-0,12 / -0,02	17,99
$[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$	7,35	7,41	7,52	-	-	-0,85
$[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (12)	7,14	7,28	7,41	-	-	6,75
$\Delta\delta$	-0,21	-0,13	-0,11	-	-	7,60

G = glucofuranose-3,5,6-fosfito; $\Delta\delta$ = ($\delta_{\text{final}}-\delta_{\text{precursor}}$), diferença de ressonâncias entre o complexo em estudo e o seu precursor

3.3.2.2. Espectroscopia eletrônica de UV-Vis.

O estudo de UV-Vis. dos compostos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12), foi realizado em diclorometano em soluções com concentrações entre 10^{-3} e 10^{-5} mol/L. O resumo dos dados obtidos dos espectros eletrônicos para os complexos em estudo, para o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito livre e compostos de partida ($[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12)), estão apresentados na **tabela B.2.** dos **anexos.**

Nos espectros de UV-Vis. dos complexos em estudo é possível observar a presença de bandas de intensidade elevada correspondentes às transições $\pi-\pi^*$ dos grupos fenilo presentes em todas as fosfinas, que sofrem um pequeno desvio após a coordenação dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfitos.

Na **figura 3.3.** estão representados os espectros eletrônicos do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10), do seu precursor $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ e do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito livre. A cor amarela do precursor resultante da dppf dá origem a uma banda de transferência de carga na zona do visível a 433 nm ($4,74 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), que poderá estar sobreposta com uma banda de transição d-d do Fe(II). Após coordenação dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito observa-se que esta banda sofre um ligeiro desvio de comprimento de onda para 441 nm ($3,25 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Os complexos com a fosfina dppe (11) e PPh_3 (12) não apresentam bandas de transferência de carga na zona do visível.

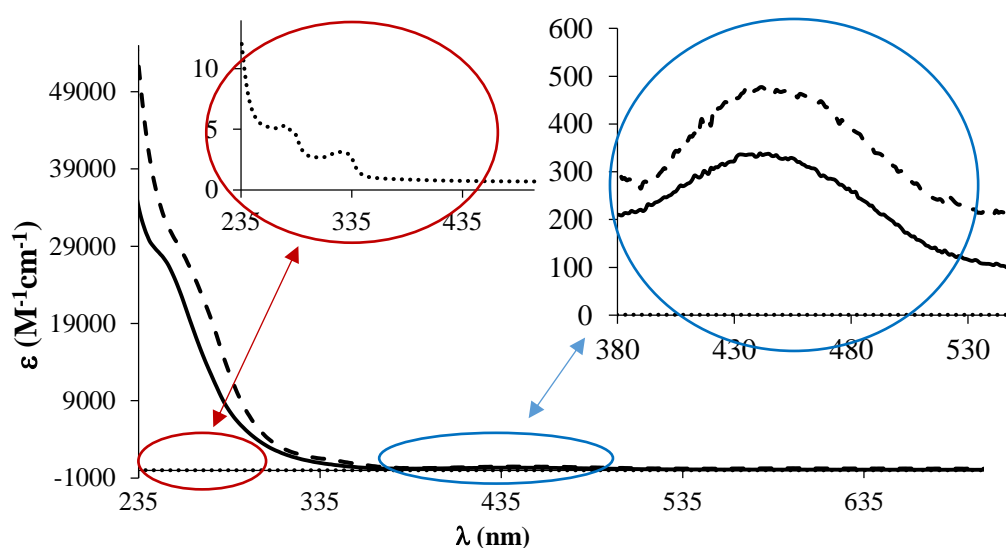


Figura 3. 3. Sobreposição dos espectros de UV-Vis. do composto de partida $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (---), complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10) (—) e do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito livre (....) em diclorometano.

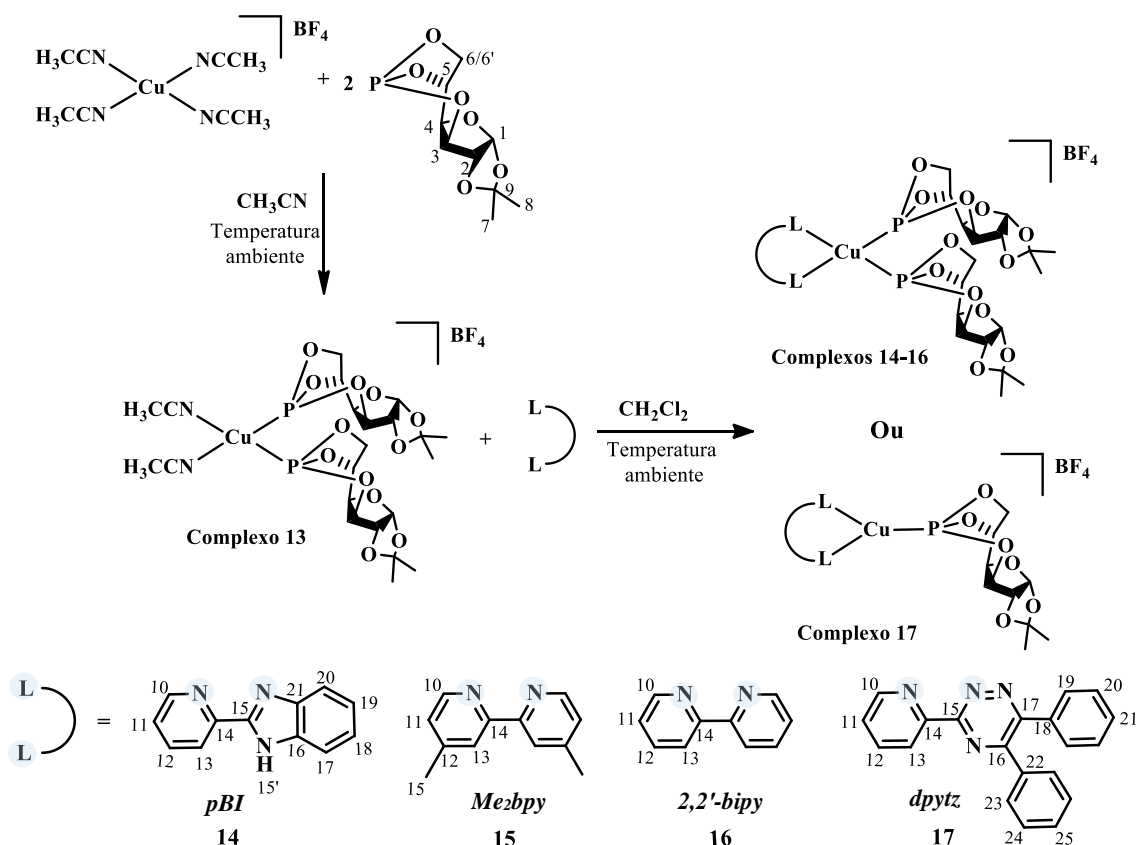
3.3.2.3. Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)

As atribuições das bandas vibracionais retiradas dos espectros de FT-IR dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde PP= dppf (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12), são apresentadas na **tabela C.2.** dos **anexos.** Nos espectros desta família de complexos observa-se uma banda intensa e alargada na zona $1084\text{-}1030 \text{ cm}^{-1}$ e uma banda aguçada na zona $696\text{-}694 \text{ cm}^{-1}$ atribuídas ao contra-íão BF_4^- . Observam-se algumas bandas características dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfitos, como a banda da $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$ entre $2986\text{-}2883 \text{ cm}^{-1}$, a banda da $\nu(\text{CH}_3)$ entre $1377\text{-}1375 \text{ cm}^{-1}$ e também a banda de $\nu(\text{C-O}_{\text{alifático}})$ na gama de frequências a 1165 cm^{-1} . Observam-se também as bandas vibracionais dos grupos aromáticos presentes nos fosfanos, nomeadamente as bandas $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$ a 3055 cm^{-1} e as bandas $\nu(\text{C=C})$ na gama de $1481\text{-}1437 \text{ cm}^{-1}$.

3.4. Complexos Cu(I) com glucofuranose-3,5,6-fosfito e ligandos N,N-heteroaromáticos

3.4.1. Síntese dos complexos

A síntese dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][\text{BF}_4]$, onde $\text{LL} = 2\text{NCMe}$ (13), *pBI* (14), *Me₂bpy* (15), 2-*bipy* (16) ou *dpytz* (17) e $x = 1$ ou 2, está apresentada no **esquema 3.3**. O precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) foi sintetizado por substituição de dois grupos acetonitrilo no complexo $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{BF}_4]$ ⁴⁶ por ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito, em acetonitrilo e à temperatura ambiente. Este composto serviu de precursor para complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][\text{BF}_4]$, $x = 1$ ou 2, por substituição de dois grupos acetonitrilo por um dos ligandos bidentados utilizados, em diclorometano.



Esquema 3.3. Síntese do composto de partida $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) e dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde $\text{LL} = \text{pBI}$ (14), *Me₂bpy* (15) ou 2,2'-*bipy* (16), e $[\text{Cu}(\text{dpytz})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})][\text{BF}_4]$ (17). A numeração dos átomos apresentada é a utilizada para a caracterização RMN.

3.4.2. Caracterização dos complexos Cu(I)-glucofuranose-3,5,6-fosfito com ligandos N,N'-heteroaromáticos

A caracterização dos complexos foi efetuada pelas técnicas espectroscópicas habituais (RMN, UV-Vis. e FT-IR) e por análises elementares.

3.4.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][\text{BF}_4]$, LL= 2NCMe (13), pBI (14), Me₂bpy (15), 2-bipy (16) ou dpytz (17) e x= 1 ou 2, encontram-se nas tabelas 3.3. e 3.4., juntamente com os dos ligandos livres, e nas figuras A.48 a A.67 dos Anexos encontram-se os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . A caracterização dos complexos segue a numeração dos átomos apresentada no esquema 3.3..

No espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) observam-se os sinais de próton dos dois acetonitrilos a 2,20 ppm e dos dois ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito entre 6,08 a 1,29 ppm. Após coordenação deste ligando ao centro de cobre observa-se um desvio dos sinais de próton do ligando entre 0,10 e 0,52 ppm para maiores frequências relativamente ao ligando livre, com exceção do próton H₁ que não apresenta um desvio significativo. No espectro deste complexo, observa-se mais uma vez a diminuição de resolução dos sinais de próton dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito comparativamente ao ligando livre. Por outro lado, no espectro de RMN de ^{31}P observa-se uma ligeira blindagem do sinal de fósforo do ligando ($\Delta\delta\text{P} = -5,74$ ppm), ao contrário do que se verificou nos complexos com fosfinas (10-12), sugerindo que poderá existir uma retrodoação π do centro metálico de cobre para os ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito, que possivelmente estará associado à presença de átomos eletronegativos de oxigénio ligados ao fósforo.

Após a coordenação dos ligandos NN-heteroaromáticos bidentados ao complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) não são observáveis variações significativas nos sinais dos prótons do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito nos espectros de RMN de ^1H dos complexos (14-16). Os sinais de próton correspondentes aos ligandos N,N'-heteroaromáticos desblindam ligeiramente após coordenação ao centro metálico de cobre, perdendo resolução, em particular o próton H₁₁ ($\Delta\delta\text{H}$ entre 0,18 e 0,43 ppm) que está a 3 ligações do azoto coordenado. A variação de desvio químico observada nestes complexos pode ser observada na figura 3.4., onde estão representados os espectros RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (16), do composto de partida $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) e do ligando 2,2'-bipy livre em acetona-d₆.

Nos espectros de RMN de ^{31}P , os complexos $[\text{Cu}(\text{NN})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (13-16) têm ressonâncias de 113 ppm. Nestes, não se observam variações significativas nos sinais de fósforo relativamente ao precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13).

Nos espectros de RMN de ^{13}C desta família os sinais de carbono apresentam um comportamento semelhante ao observado para o próton após coordenação dos ligandos.

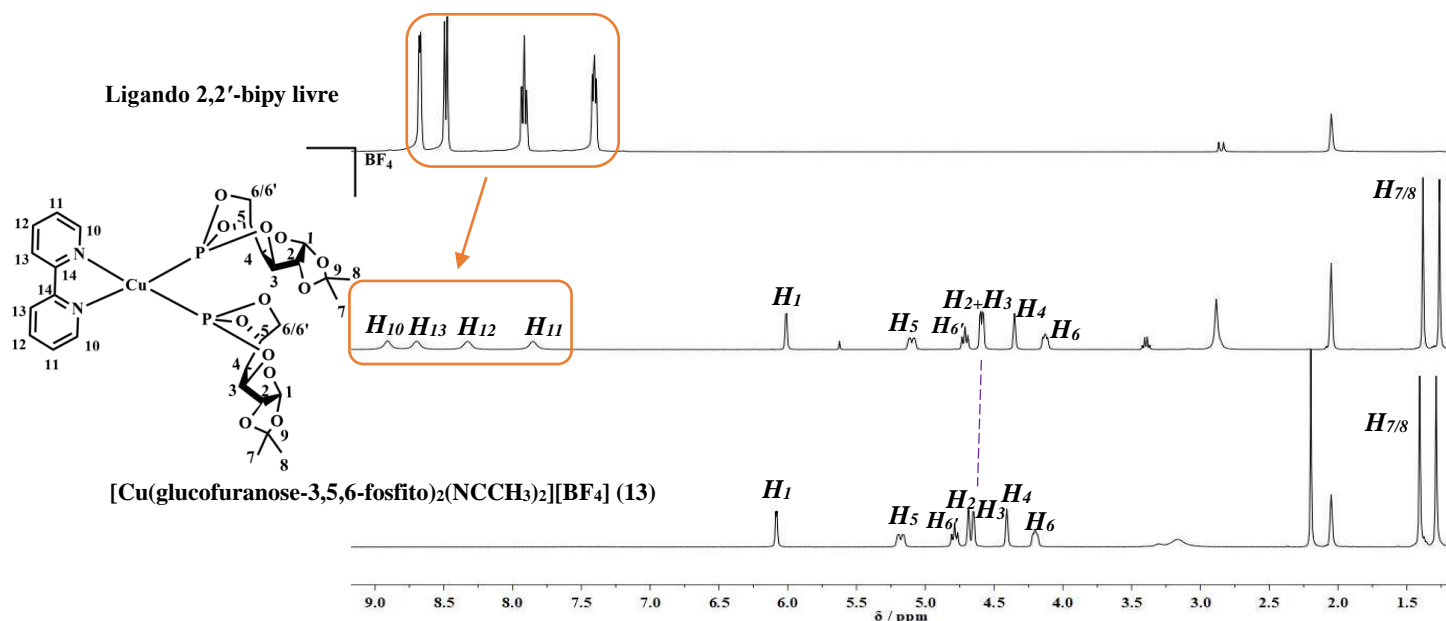


Figura 3. 4. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13), com o complexo $[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (16) e o ligando 2,2'-bipy livre em $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$.

Os complexos apresentados neste capítulo foram sintetizados de forma a incorporarem duas moléculas do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenadas. Porém, na síntese com o ligando dpytz (17) foi possível isolar dois compostos diferentes cujos espectros de RMN de ^1H não mostraram ser compatíveis com a formulação esperada. Um dos complexos obtidos foi o $[\text{Cu}(\text{dpytz})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})][\text{BF}_4]$ (17) que apresenta apenas um ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado, o que poderá estar associado ao acrescido volume do ligando N,N'-heteroaromático utilizado. O segundo composto isolado nesta reação apresenta uma integração RMN de ^1H correspondente à proporção de 5:1 glucofuranose-3,5,6-fosfito:dpytz coordenados. Uma vez que o ligando dpytz apresenta 4 possíveis átomos doadores N, então deverão existir várias formulações possíveis deste complexo, sendo que uma delas poderá ser de um complexo bimetálico de cobre, como o apresentado na **figura 3.5.**

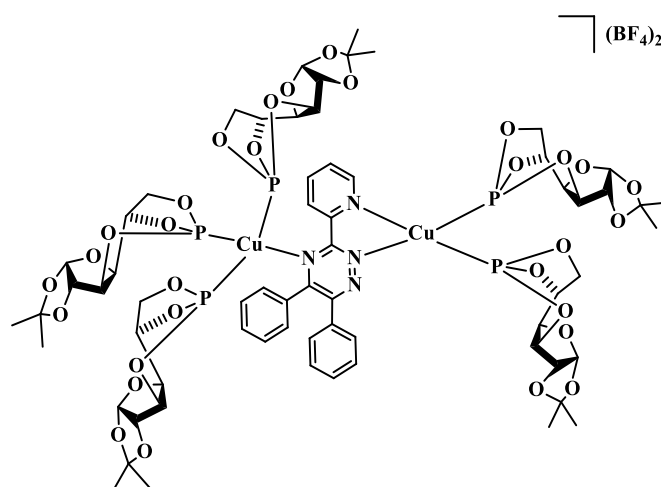


Figura 3.5. Estrutura molecular proposta do produto secundário formado na reação do precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) com o ligando dpytz.

Tabela 3. 3. Dados de RMN de ^1H dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (13-17), correspondentes ao glucofuranose-3,5,6-fosfito coordenado e livre, obtidos em a) clorofórmio-d, b) acetona-d6 ou c) acetonitrilo-d3.

Composto	^1H RMN (δ / ppm)								
	H_{CH_3}	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6	$\text{H}_{6'}$	$\text{H}_{7/8}$
a) glucofuranose-3,5,6-fosfito	-	6,08	4,37	4,52	3,92	4,83	4,10	4,27	1,46 / 1,31
b) $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_2(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (13)	2,20	6,08	4,65	4,68	4,41	5,18	4,21	4,79	1,41 / 1,29
a) $[\text{Cu}(\text{pBI})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (14)	-	6,03	4,50	4,19	4,50	5,01	4,13	4,42	1,46 / 1,30
b) $[\text{Cu}(\text{Me}_2\text{bpy})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (15)	-	6,01	4,58	4,58	4,34	5,09	4,10	4,70	1,38 / 1,27
b) $[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (16)	-	6,01	4,59	4,59	4,35	5,10	4,13	4,71	1,38 / 1,27
c) $[\text{Cu}(\text{dpytz})(\text{G})][\text{BF}_4]$ (17)	-	5,98	4,52	4,52	4,21	4,95	4,00	4,46	1,41 / 1,27

G= glucofuranose-3,5,6-fosfito

Tabela 3. 4. Continuação dos dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (13-17) e ligandos NN' -heteroaromáticos livres, obtidos em a) clorofórmio-d, b) acetona-d6 ou c) acetonitrilo-d3.

Composto	RMN de ^1H (δ / ppm)													RMN de ^{31}P (δ / ppm)
	H_{10}	H_{11}	H_{12}	H_{13}	$\text{H}_{15/15'}$	H_{17}	H_{18}	H_{19}	H_{20}	H_{21}	H_{23}	H_{24}	H_{25}	$\text{P}_{\text{fosfito}}$
a) $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_2(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	111,50
b) $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_2(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	112,92
a) pBI	8,61	7,36	7,86	8,48	-	7,61	7,27	7,27	7,61	-	-	-	-	-
$[\text{Cu}(\text{pBI})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (14)	8,66	7,54	8,06	8,56	12,30	7,65	7,38	7,38	7,89	-	-	-	-	113,07
$\Delta\delta$	0,05	0,18	0,20	0,08	-	0,04	0,11	0,11	0,28	-	-	-	-	1,57
b) Me ₂ bpy	8,50	7,22	-	8,30	2,43	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$[\text{Cu}(\text{Me}_2\text{bpy})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (15)	8,71	7,65	-	8,55	2,60	-	-	-	-	-	-	-	-	113,44
$\Delta\delta$	0,21	0,43	-	0,25	0,17	-	-	-	-	-	-	-	-	0,52
b) 2,2'-bipy	8,67	7,41	7,91	8,48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{G})_2][\text{BF}_4]$ (16)	8,91	7,85	8,33	8,69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	113,20
$\Delta\delta$	0,24	0,18	0,42	0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,28
c) dpytz	8,86	8,62	8,02	7,57	-	-	-	7,57	7,47	7,49	7,57	7,47	7,49	-
$[\text{Cu}(\text{dpytz})(\text{G})][\text{BF}_4]$ (17)	8,86	8,29	7,88	8,86	-	-	-	7,53	7,44	7,67	7,53	7,44	7,67	113,20
$\Delta\delta$	0,00	-0,33	-0,14	1,27	-	-	-	-0,04	0,03	0,18	-0,04	0,03	0,18	-

G= glucofuranose-3,5,6-fosfito; $\Delta\delta$ = ($\delta_{\text{final}}-\delta_{\text{ligando/precursor}}$), diferença de ressonâncias entre o complexo em estudo e o ligando livre/precursor.

3.4.2.2. Espectroscopia eletrônica de UV-Vis.

O estudo de UV-Vis. dos compostos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][\text{BF}_4]$, onde $\text{LL} = 2\text{NCMe}$ (13), pBI (14), Me_2bpy (15), 2-bipy (16) ou dpytz (17) e $x = 1$ ou 2, foi realizado em diclorometano, em soluções com concentrações entre os 10^{-3} e 10^{-5} mol/L. O resumo dos dados obtidos dos espectros eletrônicos para os complexos em estudo e para os seus correspondentes ligandos livres e precursor (13) estão apresentados na **tabela B.3.** dos **anexos.**

Nos espectros de UV-Vis. dos compostos em estudo (13-15) observa-se a presença de bandas de intensidade elevada correspondentes às transições $\pi-\pi^*$ dos ligandos N,N'-heteroaromáticos. Observam-se também bandas de transferência de carga do metal para o ligando (MLCT) na gama de comprimentos de onda entre os 420-550 nm dos complexos com ligandos N,N'-heteroaromáticos. A título de exemplo, na **figura 3.6.** estão representados os espectros eletrônicos do $[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (16), do seu ligando livre (2,2'-bipy) e do seu precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13).

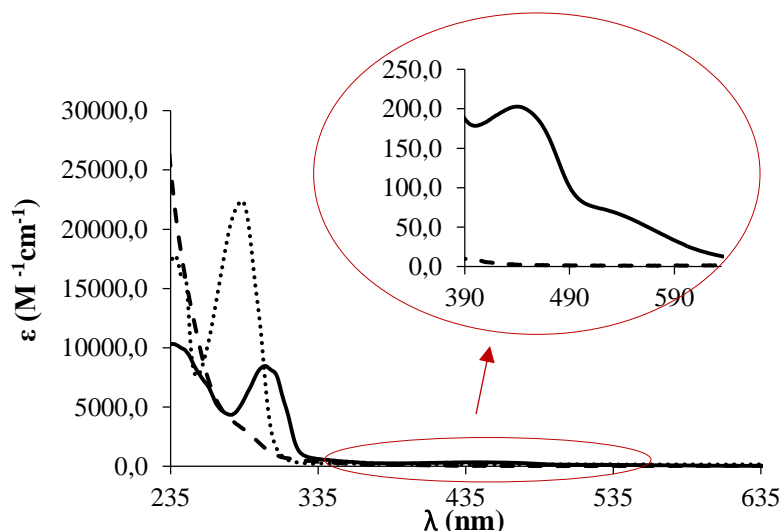


Figura 3.6. Sobreposição dos espectros de UV-Vis do complexo $[\text{Cu}(2,2'\text{-bipy})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (16) (—), do precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) (---) e do ligando 2,2'-bipy livre (....) em diclorometano.

3.4.2.3. Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

A atribuição das bandas vibracionais dos complexos 13-17 $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][\text{BF}_4]$ ($x = 1$ ou 2), são apresentadas na **tabela C.3.** dos **anexos.** Nos espectros de infravermelho destes complexos observam-se a $\nu(\text{B-F})$ do contra-íão BF_4^- , apresentando uma banda vibracional intensa na zona de $1086\text{-}1032\text{ cm}^{-1}$ e uma banda aguçada na zona de $673\text{-}669\text{ cm}^{-1}$. Observam-se também as bandas vibracionais do ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito características da $\nu(\text{CH}_3)$ entre $1377\text{-}1373\text{ cm}^{-1}$ e da $\nu(\text{C-O})$ alifática na zona de $1169\text{-}1165\text{ cm}^{-1}$. Observam-se as bandas vibracionais correspondentes à $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$ entre $1616\text{-}1518\text{ cm}^{-1}$ e entre

1555-1443 cm^{-1} , respectivamente. Observa-se também a $\nu(\text{N-H})$ do complexo $[\text{Cu}(\text{pBI})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (14) a 3273 cm^{-1} . No caso do precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13), verifica-se a presença da banda vibracional correspondente à $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ a 1223 cm^{-1} .

3.4.2.4. Análises elementares

Os valores experimentais obtidos para as análises elementares dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{Glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde LL= pBI (14), Me_2bpy (15) ou bipy (16), estão de acordo com a formulação proposta apesar da existência residual de éter dietílico ou diclorometano que provavelmente não foi eliminado no processo de secagem. No caso do composto de partida $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13) observa-se uma grande discrepância dos valores teóricos comparativamente aos experimentais na percentagem de azoto, que pode ser justificada pela labilidade dos acetonitrilos.

3.5. Conclusões

Neste capítulo foi apresentada a síntese de uma nova família de 8 complexos de Cu(I) de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$, onde LL = dppf (10), dppe (11) ou 2PPh_3 (12), 2NCMe (13), pBI (14), Me_2bpy (15) ou 2-bipy (16), e $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17). Os compostos foram isolados com rendimentos entre os 30 e os 82% e caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN, UV-Vis. e FT-IR e por análises elementares.

Os dados de RMN dos complexos desta família são compatíveis com as formulações propostas. Os espectros de RMN de ^{31}P mostram que o fósforo no ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito livre (δ 117 ppm) blinda após coordenação ao Cu(I) no precursor $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (δ 111 ppm), devido a uma possível retrodoação π do metal para o ligando, mas desblinda nos complexos 10 a 12 com fosfinas (δ 119-123 ppm). No caso dos complexos com ligandos N,N'-heteroaromáticos (14-17) observou-se uma desblindagem nos sinais dos prótons destes ligandos relativamente aos seus ligandos livres que está provavelmente associada a uma doação dos mesmos para o centro metálico de Cu(I). A coordenação dos ligandos glucofuranose-3,5,6-fosfito e dos ligandos N,N'-heteroaromáticos foi também verificada por espectroscopia UV-Vis. onde se observam transições $\pi \rightarrow \pi^*$ intra-ligando. No caso dos complexos com ligando N,N'-heteroaromáticos observa-se também a formação de uma nova banda de transferência de carga do metal para o ligando (MLCT) entre 420-550 nm. Por espectroscopia de Infravermelho, foi possível observar as bandas vibracionais características dos ligandos e do contra ião dos complexos.

Obtiveram-se cristais adequados a difração raios-X monocristal dos complexos $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{bipy})][\text{BF}_4]$ (16) e $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) cujas estruturas estão de momento a ser resolvidas.

Capítulo 4

Síntese e caracterização de complexos Mono- e Hetero-nucleares de Cu(I) e Fe(II)

4. Síntese e caracterização de complexos Mono- e Hetero- nucleares de Cu(I) e Fe(II)

4.1. Introdução

No capítulo 2 foi discutida a síntese e caracterização de complexos de Cu(I)-Fe(II) onde se utilizou a dppf. No entanto verificou-se que estes complexos apresentavam problemas de solubilidade em meio celular. Assim sendo, a incorporação de um outro complexo portador de Fe(II) a um complexo de Cu(I), como complexos de $\{\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{LL})\text{I}\}^+$, (referidos no capítulo 1) poderia constituir uma alternativa eficiente. Com esta ideia em mente, neste capítulo são descritas várias tentativas de síntese para obter complexos Cu(I)-Fe(II), utilizando ligandos heteroaromáticos em ponte entre o complexo inorgânico de cobre e o complexo organometálico de ferro (FeCp).

4.2. Síntese e caracterização de complexos de Cu(I) e Fe(II)

4.2.1. Síntese dos complexos de Cu(I) e Fe(II)

Com vista a sintetizar complexos trimetálicos de Cu(I) com dois complexos $\{\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{LL})\}^+$ (esquematizado na **figura 4.1.**), utilizaram-se os ligandos 4,4'-bipy e 4,4'-bipyet com o intuito de servirem de ponte de coordenação.

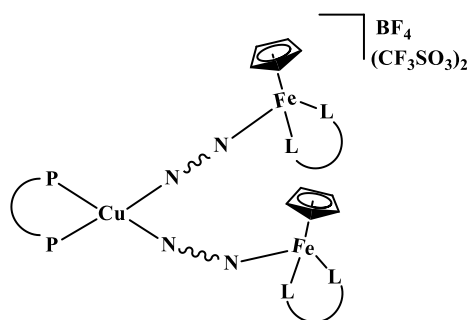
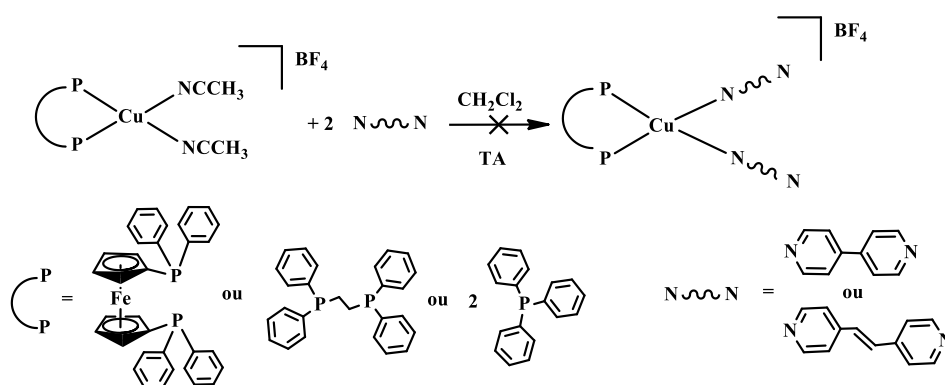


Figura 4. 1. Estrutura molecular do composto trimetálico de Cu(I) e Fe(II) a sintetizar.

Para sintetizar os complexos trimetálicos, prosseguiu-se primeiro à síntese de complexos de Cu(I), com os três fosfanos diferentes (dppf, dppe ou PPh₃) e com dois ligandos coordenados (4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet) por um dos seus heteroátomos doadores, para posterior coordenação dos complexos de $\{\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{LL})\text{I}\}^+$ ao restante heteroátomo N livre.

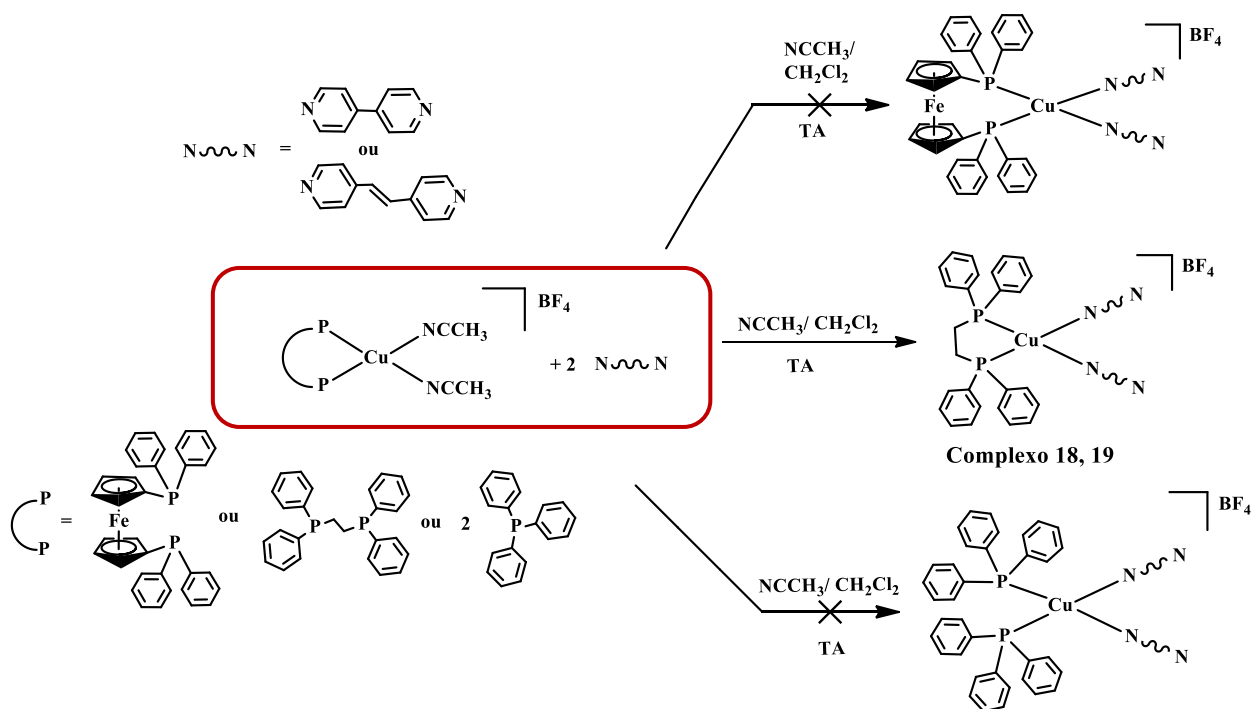
De forma a sintetizar os complexos $[\text{Cu}(\text{PP})\text{L}_2][\text{BF}_4]$ onde PP= dppf, dppe ou 2PPh₃ e onde L₂=4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet (**esquema 4.1.**), foram adicionados dois equivalentes de ligando (4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet) a uma solução do composto de partida $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$, em diclorometano.



Esquema 4. 1. Reação dos complexos $[Cu(PP)(NCCH_3)_2][BF_4]$, onde $PP = dppf, dppe$ ou $2PPh_3$ com os ligandos 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet.

Na análise dos espectros de RMN de 1H dos produtos isolados das reações com os fosfanos dppf e dppe, observou-se uma integração dos sinais de próton que sugeriram a obtenção de compostos bimetalícos. No entanto, após várias tentativas de purificação por recristalização lenta em vários sistemas de solventes, os complexos obtidos mostravam integrações de sinais diferentes comparativamente aos obtidos antes da purificação. Ainda assim, foi possível isolar e caracterizar o complexo bimetalíco $[Cu(dppf)(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2Cu(dppf)][BF_4]$ (22) obtido na reação com o complexo $[Cu(dppf)(NCCH_3)_2][BF_4]$ e o ligando 4,4'-bipy. No caso das reações com os complexos com os fosfanos PPh_3 , após uma análise dos espectros de RMN de 1H , observou-se que os complexos obtidos apresentavam proporções estequiométricas de ligando/fosfano inconclusivas para especular uma estrutura do complexo final.

De forma a evitar a formação de complexos com mais que um centro metálico, foi feita uma otimização da reação anterior, recorrendo-se a uma adição lenta da solução do composto de partida em acetonitrilo à solução do ligando em diclorometano, de forma a existir sempre ligando em excesso até ao fim da adição. Com esta via de síntese (**esquema 4.2.**) foi possível obter dois dos complexos desejados com o fosfano dppe, os complexos $[Cu(dppe)(4,4'\text{-bipyet})_2][BF_4]$ (18) e $[Cu(dppe)(4,4'\text{-bipy})_2][BF_4]$ (19). No caso das reações com a fosfina dppf, observou-se que a purificação necessária dos produtos obtidos induzia mudanças na estrutura dos compostos, evidenciada pelos dados obtidos nos espectros de RMN de 1H e ^{31}P , mostrando integrações e desvios químicos diferentes. Relativamente às reações com os trifetilfosfanos (PPh_3) observou-se mais uma vez proporções estequiométricas de ligando:fosfano inconclusivas para propor uma formulação do complexo final. No entanto, obtiveram-se cristais adequados a difração de raios-X do produto de uma destas reações, com o ligando 4,4'-bipy, e após a análise dos resultados foi possível perceber que se formou um polímero inorgânico de Cu(I) de fórmula $([Cu(PPh_3)(4,4'\text{-bipy})_3][BF_4])_n$ (24), cuja estrutura está representada da **figura 4.2.**



Esquema 4. 2. Reação dos complexos $[Cu(PP)(NCCH_3)_2][BF_4]$, onde $PP = dppf, dppe$ ou $2PPh_3$ com os ligandos 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet por adição lenta, onde se obtiveram os complexos $[Cu(dppe)(4,4'-bipyet)_2][BF_4]$ (18) e $[Cu(dppe)(4,4'-bipy)_2][BF_4]$ (19).

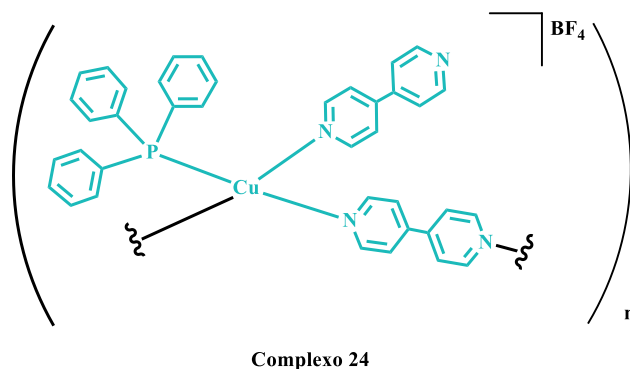
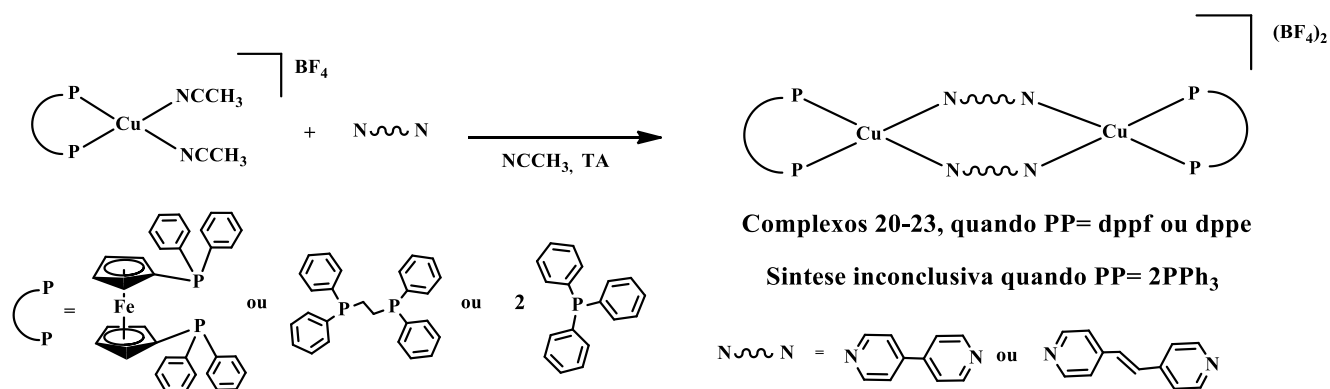


Figura 4.2. Estrutura proposta da unidade de repetição do polímero inorgânico $([Cu(PPh_3)(4,4'-bipy)_3])(BF_4)_n$ (24).

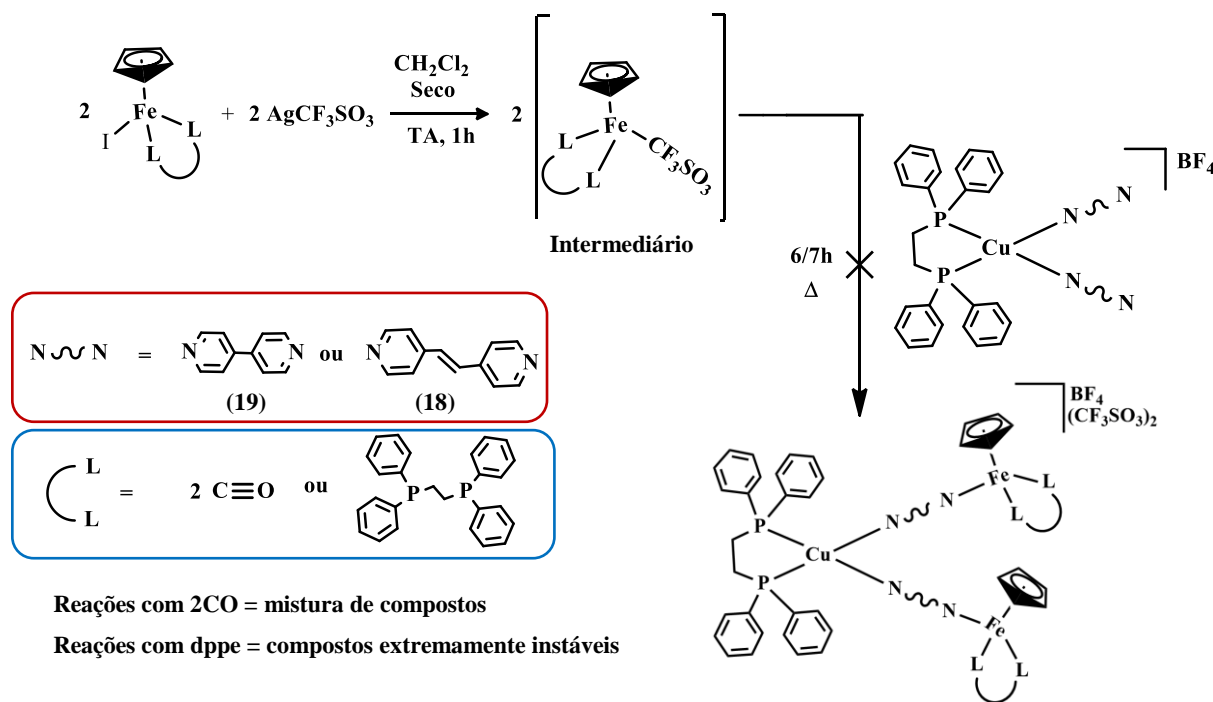
De forma a perceber se estas reações tendem para a formação de compostos bimetálicos ao invés de complexos monometálicos, efetuaram-se sínteses com uma estequiometria adequada à formação de complexos bimetálicos (1:1), utilizando os compostos de partida $[Cu(PP)(NCCH_3)_2][BF_4]$, onde $PP = dppf, dppe$ ou $2PPh_3$, e os ligandos 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet como ponte entre estes complexos. Estas reações foram realizadas em acetonitrilo e os resultados obtidos estão resumidos do esquema (**esquema 4.3.**).



Esquema 4. 3. Síntese dos complexos bimetalicos $[Cu(PP)(\mu-L)_2Cu(PP)][(BF_4)_2]$ (20-23), onde PP= dppf ou dppe e onde L=4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet, partindo dos complexos $[Cu(PP)(NCCH_3)_2][BF_4]$, onde PP= dppf, dppe ou 2PPh₃.

Com esta abordagem de síntese, foi possível obter e caracterizar os complexos bimetalicos 20 a 23 de Cu(I) $[Cu(PP)(\mu-L)_2Cu(PP)][(BF_4)_2]$, onde PP= dppe ou dppf e onde L= 4,4'-bipyet ou 4,4'-bipyet. No entanto, no caso das reações em que a fosfina utilizada era a PPh₃, não foi possível obter os compostos bimetalicos e os dados RMN eram inconclusivos.

De forma a tentar obter o composto trimetalico $[Cu(dppe)(\mu-4,4'bipyet)_2(Fe(\eta^5-C_5H_5)(LL))_2]$, a partir dos complexos $[Cu(dppe)(4,4'-bipyet)_2][BF_4]$ (18) e $[Cu(dppe)(4,4'-bipy)_2][BF_4]$ (19), utilizaram-se dois complexos de $\{Fe(\eta^5-C_5H_5)(LL)I\}^+$ diferentes, onde LL=2CO ou dppe, sintetizados de acordo com a bibliografia.^{36,47} O resumo destas reações encontra-se no **esquema 4.4**.



Esquema 4. 4. Esquema reacional dos complexos $[Cu(dppe)(4,4'-bipyet)_2][BF_4]$ (18) ou $[Cu(dppe)(4,4'-bipy)_2][BF_4]$ (19) com os complexos $[Fe(\eta^5-C_5H_5)(LL)I]$ onde LL=2CO ou dppe.

Nas sínteses realizadas com os complexos $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{I}]$ e $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{NN})_2][\text{BF}_4]$, onde $\text{NN}=4,4'\text{-bipy}$ ou $4,4'\text{-bipyet}$, obtiveram-se óleos, formando por uma mistura de complexos difícil de separar.

Nas sínteses realizadas com os complexos $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ e $[\text{Cu}(\text{PP})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$, onde $\text{PP}=\text{dppf}$ ou dppe , obtiveram-se produtos extremamente instáveis. Estes, após serem solubilizados em diclorometano ou acetona, mudavam rapidamente de cor, passando de solução roxa para uma solução amarela clara. Como tal, não foi possível obter espectros viáveis de RMN de ^1H uma vez que os compostos sofriam decomposição rapidamente e os espectros obtidos apresentavam ruído, observando-se sinais largos e mal definidos. No entanto, nos espectros de RMN de ^{31}P observa-se o sinal de fósforo correspondente à dppe indicativo que esta estava coordenada ao ferro.

Os complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) e $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) mostraram apresentar sinais de decomposição em diclorometano, passando de uma solução amarela translúcida para uma solução branca turva, o que poderá ter influenciado os resultados obtidos nas reações apresentadas. Como tal, mudar o solvente destas reações poderia favorecer a formação dos complexos desejados. Uma vez que os complexos são solúveis em acetonitrilo, de forma a garantir que estes mantinham a mesma formulação neste solvente ao longo do tempo da reação, a sua estabilidade foi estudada por espectroscopia UV-Vis. (**figura B.1.** nos **anexos**), onde se observou que estes eram estáveis.

Ao testar a solubilidade do complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ em acetonitrilo observou-se uma alteração de cor repentina (de cinzento para vermelho), e após isolar e analisar o espectro de RMN de ^1H do composto, os resultados sugeriram a obtenção do complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{I}]$, possivelmente pela substituição do iodo pelo acetonitrilo. Ainda assim, realizou-se uma reação com o composto obtido e o ligando $4,4'\text{-bipy}$ em diclorometano seco mas esta reação não foi bem-sucedida, verificando-se que o acetonitrilo, quando coordenado ao ferro, não é muito lábil. Obteve-se um cristal adequado a um estudo de difração de raio-X do produto isolado dessa reação que veio comprovar a estrutura do complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25) apresentada na **figura 4.3.**

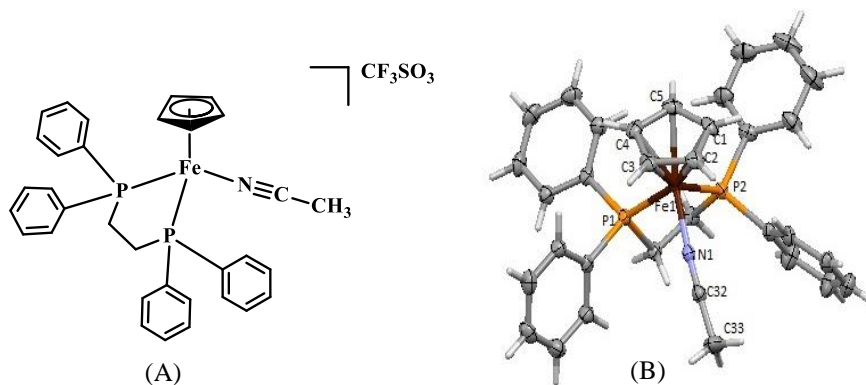
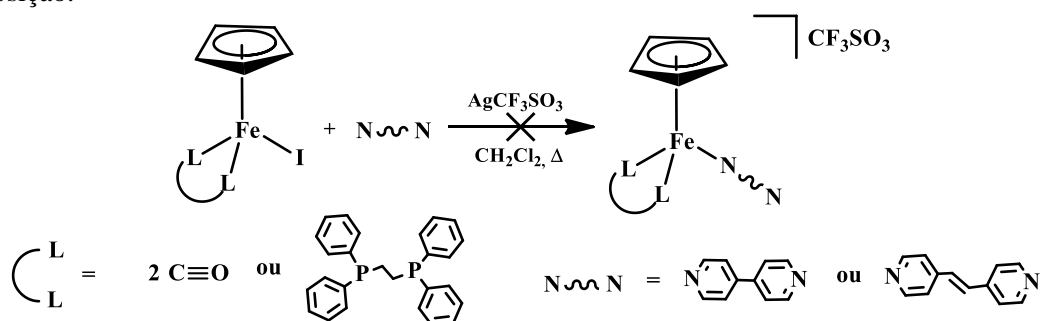


Figura 4.3. Estrutura do complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25) (A); Diagrama molecular do catião do composto (B)

Uma vez que os complexos trimetálicos não foram obtidos utilizando os complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{NN})_2][\text{BF}_4]$, testou-se outra abordagem de síntese, recorrendo à síntese de complexos de FeCp com um ligando heteroaromático. No entanto, a tentativa de síntese dos complexos de $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{L}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ ou $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{L}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$, onde $\text{L} = 4,4'\text{-bipy}$ ou $4,4'\text{-bipyet}$, apresentada no **esquema 4.5.**, não foi bem sucedida. Nas reações com o complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{I}]$ formou-se uma mistura de compostos difícil de separar e nas reações com o complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ formou-se um complexo muito instável e foi realizado um estudo por UV-Vis. em diclorometano, com os produtos isolados destas reações, onde ao fim de segundos se observa uma alteração brusca da banda observada na zona do visível (**figura B.2.** nos **anexos**), indicativo de decomposição.

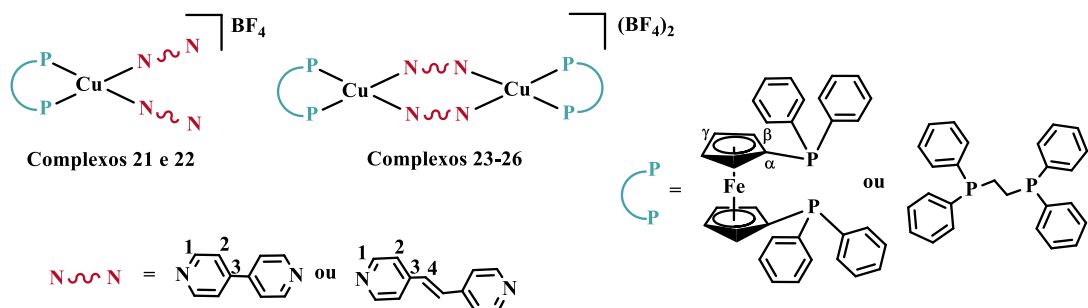


Esquema 4. 5. Tentativa sintética dos complexos $[\text{FeCp}(\text{LL})\text{N}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$, onde $\text{LL} = 2 \text{CO}$ ou dppe e sendo $\text{N} = 4,4'\text{-bipy}$ ou $4,4'\text{-bipyet}$.

4.2.2. Caracterização dos complexos obtidos:

Embora não tenha sido possível obter os complexos trimetálicos, foi possível sintetizar alguns complexos interessantes, mono, bi e hetero-metálicos (complexos 18 a 23) que foram caracterizados por RMN (^1H , ^{31}P , ^{13}C -APT, cosy, HSQC e HMBC), UV-Vis e FT-IR, com exceção dos complexos 24 e 25 que foram apenas caracterizados por difração raios-X monocristal.

4.2.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)



Esquema 4. 6. Numeração dos complexos $\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18), $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19), $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]$ (20), $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]$ (21), $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][\text{BF}_4]$ (22) e $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][\text{BF}_4]$ (23)

Os dados de RMN de ^1H e ^{31}P dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), onde PP= dppe ou dppf e L= 4,4'-bipy ou 4,4'-bipyet encontram-se na **tabela 4.1**, juntamente com os dos ligandos livres e nas **figuras A.68 a A.91** dos **Anexos** encontram-se os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{31}P . A caracterização dos complexos segue a numeração dos átomos apresentada no **esquema 4.6.**

Tabela 4. 1. Dados de RMN de ^1H dos complexos $[\text{Cu}(\text{PP})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), precursores e ligandos livres, obtidos em acetoneitrilo- d_3 .

Composto	^1H RMN (δ / ppm)							^{31}P RMN (δ / ppm)
	$\text{H}_{\text{Ph's}}$	H_β	H_γ	H_{CH_2}	H_1	H_2	H_4	P_{dppe}
$[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{NCCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$	7,39	-	-	2,37	-	-	-	-8,40
$[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$	7,45	4,11	4,31	-	-	-	-	-12,7
4,4'-bipyet	-	-	-	-	8,58	7,49	7,38	-
4,4'-bipy	-	-	-	-	8,70	7,67	-	-
$[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18)	7,32	-	-	2,44	8,54	7,51	7,32	-8,68
$\Delta\delta$	SP	-	-	0,07	-0,04	0,02	SP	-0,28
$[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19)	7,38	-	-	2,44	8,66	7,68	-	-8,70
$\Delta\delta$	-0,01	-	-	0,07	-0,04	0,01	-	-0,30
$[\text{Cu}_2(\text{dppe})_2\mu\text{-}(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (20)	7,38	-	-	2,43	8,51	7,59	7,38	-8,63
$\Delta\delta$	SP	-	-	0,06	-0,07	0,10	SP	-0,23
$[\text{Cu}_2(\text{dppe})_2\mu\text{-}(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (21)	7,39	-	-	2,42	8,65	7,68	-	-8,92
$\Delta\delta$	0,00	-	-	0,05	-0,05	0,01	-	-0,52
$[\text{Cu}_2(\text{dppf})_2\mu\text{-}(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (22)	7,50	4,22	4,46	-	8,71	7,70	-	-13,17
$\Delta\delta$	0,05	0,11	0,15	-	0,01	0,03	-	-0,47
$[\text{Cu}_2(\text{dppf})_2\mu\text{-}(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (23)	7,48	4,19	4,43	-	8,56	7,58	7,48	-13,17
$\Delta\delta$	SP	0,08	0,12	-	-0,02	0,09	SP	-0,47

SP= sobreposição com o sinal das fosfinas

Em todos os complexos caracterizados, mono- ou hetero-metálicos, verifica-se simetria de sinais, tanto pela parte dos ligandos coordenados, como pela parte do fosfano coordenado, facilitando assim a atribuição dos sinais de ^1H destes complexos. Observa-se que no caso do ligando 4,4'-bipyet, quando coordenado, sofre um alargamento e perda na definição dos sinais correspondentes ao próton H_1 e H_2 . Por outro lado, os sinais RMN de ^1H destes complexos, quando comparados aos seus compostos de partida ou ligandos livres, apresentam uma variação de desvios químicos pouco significativa (**tabela 4.1.**) e o mesmo se verifica nos desvios associados nos espectros de RMN de ^{31}P .

4.2.2.2. Espectroscopia de Infravermelho (FT-IR)

As atribuições FT-IR dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23) estão resumidas na **tabela C.4** dos **anexos**. Nos espectros de infravermelho obtidos para estes complexos, observam-se as bandas vibracionais características do contra ião de tetrafluoroborato (BF_4^-), apresentando uma banda intensa entre 1098-1032 cm^{-1} e uma banda aguçada na zona 694-629 cm^{-1} , e as bandas vibracionais características dos anéis aromáticos e Cp (dppf): $\nu(\text{C-H})$ entre 3053 - 3045 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ e $\nu(\text{C=N})$ entre 1632 - 1408 cm^{-1} e $\delta(\text{C-H})$ entre

870 - 698 cm^{-1} . Observa-se também um alargamento notável na banda vibracional do contra-íão nos complexos bimetálicos comparativamente aos monometálicos.

4.2.2.3. Espectroscopia eletrônica de UV-Vis.

O estudo de UV-Vis dos compostos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), foram realizados em DMSO, à exceção do complexo 18 que foi realizado em acetonitrilo, em soluções com concentrações entre os 10^{-3} e os 10^{-6} mol/L. Na **tabela B.4** dos **anexos** apresentam-se resumidos os dados dos espectros eletrônicos obtidos para os complexos e ligandos em estudo.

Os complexos com o ligando 4,4'-bipyet apresentam de uma forma geral 3 bandas correspondentes a transições $\pi\text{-}\pi^*$ intra-ligando. No caso dos complexos com o ligando 4,4'-bipy foram testados diferentes solventes (acetonitrilo no caso do complexo 18 e em diclorometano no complexo 22) de forma a conseguir identificar transições $\pi\text{-}\pi^*$ intra-ligando, uma vez que estas não se observam em DMSO. Nos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22 e 23) é possível observar bandas de transferência de carga do metal para o ligando (MLCT) a 444 nm no caso do complexo 22 e a 446 nm no complexo 23. Nos complexos com a dppe (18-21) não se observaram bandas de transferência de carga e não se observaram alterações significativas quando comparando os espectros dos complexos monometálicos aos bimetálicos.

4.3. Conclusões

Neste capítulo foi apresentada a síntese de 8 complexos de Cu(I) e Fe(II): os complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), onde $\text{L}=4,4'\text{-bipy}$ ou $4,4'\text{-bipyet}$ e onde $\text{PP}=\text{dppe}$ ou dppf , o complexo polimérico $([\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4,4'\text{bipy})_3][(\text{BF}_4)]_n$ (24) e o complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25). Os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN, UV-Vis. e FT-IR e os complexos 24 e 25 caracterizados por difração de raios-X monocristal.

Os dados de RMN da família de complexos $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18-19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23) são compatíveis com as formulações propostas. Os dados obtidos de espectroscopia ultravioleta-visível observam-se transições $\pi \rightarrow \pi^*$ intra-ligando e a formação de uma nova banda de transferência de carga do metal para o ligando (MLCT) entre 444-446 nm nos complexos com a fosfina dppf (22 e 23). Por espectroscopia de Infravermelho, foi possível observar as bandas vibracionais características dos ligandos heteroaromáticos e do contra íão dos complexos.

Capítulo 5

*Estudos Biológicos:
Estabilidade e Viabilidade Celular*

5. Estudos Biológicos:

Estabilidade e Viabilidade Celular

5.1. Introdução

A realização de estudos de viabilidade celular é essencial para a avaliação preliminar de propriedades biológicas de compostos que visam uma aplicação clínica.

Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* requerem a solubilização dos compostos num meio líquido com uma constituição química definida, contendo os nutrientes necessários para o crescimento das culturas de células a investigar. Além disso, é importante que as espécies em estudo se mantenham estáveis nesse meio de cultura durante o período dos ensaios, pelo que é conveniente a avaliação prévia da solubilidade e estabilidade dos compostos.

Assim, na primeira parte deste capítulo descrevem-se os estudos de estabilidade das famílias de compostos de fórmulas gerais $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9) e $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (10-12 e 14-16), com diferentes tipos de ligandos LL e do complexo análogo de Cu(I) com apenas um fosfito coordenado, $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17).

Em seguida são apresentados os resultados dos ensaios de viabilidade celular *in vitro* dos complexos 1-8 nas linhas celulares MDAMB231 e MCF7 do adenocarcinoma da mama humano. Para averiguar a seletividade dos complexos, foi também efetuado um estudo análogo em fibroblastos (células saudáveis pertencentes ao tecido conjuntivo). Estes estudos biológicos em células cancerígenas foram realizados pela Doutora Fernanda Marques no C₂TN-IST da Universidade de Lisboa e aguardam-se os resultados relativos aos restantes compostos. Os estudos em fibroblastos foram realizados pela Doutora Alexandra Fernandes da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

5.2. Estudos de estabilidade

A estabilidade dos complexos foi testada no meio utilizado para os ensaios de crescimento celular, DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*), ao longo de 24 horas. Uma vez que os complexos se revelaram insolúveis neste meio, foi necessário utilizar DMSO como co-solvente (2 a 5%, v/v). Assim, em primeiro lugar avaliou-se a estabilidade dos complexos em soluções de DMSO. Este estudo foi efetuado por espectroscopia de RMN de ¹H e ³¹P à temperatura ambiente, usando DMSO-d₆ como solvente.

Todos os complexos acima referidos (1-12 e 14-17) mostraram ser estáveis ao longo das 24h, uma vez que não se observou nenhuma alteração nos sinais de ressonância dos espectros de RMN de ¹H

e ^{31}P dos vários complexos em DMSO- d_6 durante este período. A título de exemplo, apresenta-se na **figura 5.1.** o resultado do estudo efetuado para o complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6).

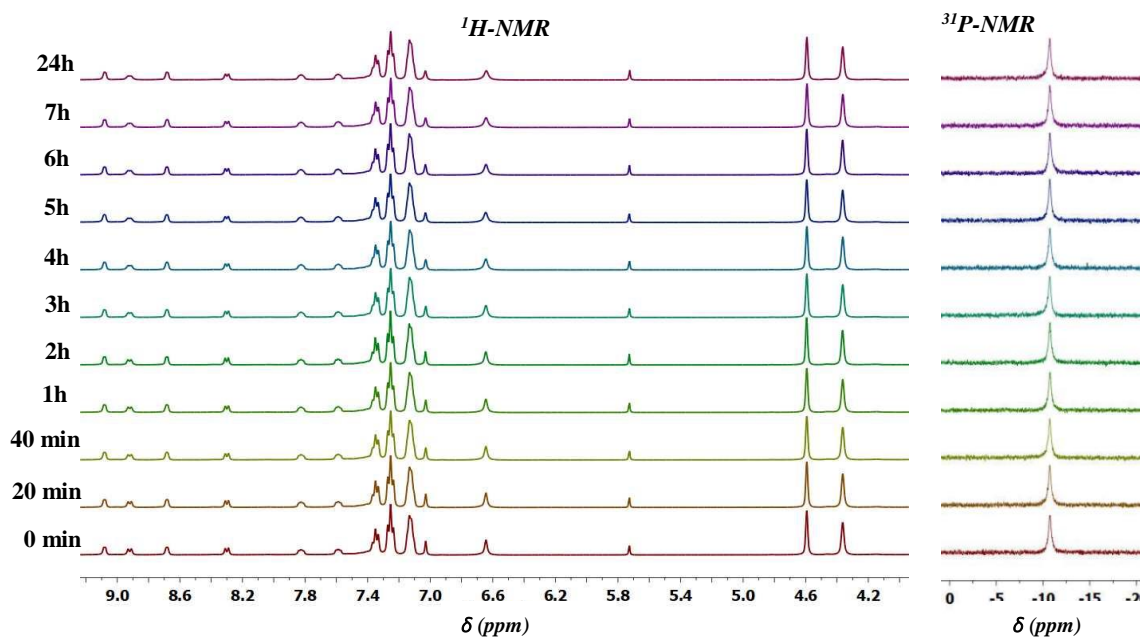


Figura 5. 1. Espectros de RMN de ^1H e ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6), em DMSO- d_6 , ao longo de 24h.

A estabilidade dos complexos foi também avaliada por espectroscopia de UV-Vis. em soluções com 2 a 5% (v/v) de DMSO em DMEM ao longo de 24 horas. Os resultados obtidos para as famílias de complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9) e $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (10-12 e 13-17) são apresentados nas **tabelas 5.1** e **5.2**, respetivamente, e os gráficos de variação da absorvância com o tempo apresentam-se nos anexos (**Figura E.1** e **E.2**).

Na **figura 5.2.** encontra-se uma sobreposição dos espectros eletrónicos do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5), em solução de 5% DMSO/DMEM, onde se pode observar que a banda de absorção intensa a 291 nm mantém a mesma forma. Apresenta-se também o gráfico de variação da absorvância com o tempo, que revela uma variação de apenas 4,2% ao longo de 24 horas, demonstrando uma estabilidade deste composto nesta solução.

Tabela 5. 1. Percentagem de variação da absorvância ao λ_{max} indicado, dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ em soluções de 5% de DMSO em DMEM ao longo de 24 horas, com indicação da concentração das soluções.

LL (complexo)	Concentração ($\mu\text{mol/L}$)	λ_{max} (nm)	Varição da Abs (%)
Mezbpv (1)	90	295	9,3
pbt (2)	29	312	4,9
bopy (3)	73	292	6,1
dpk (4)	430	294	1,5
dpp (5)	43	291	4,2
pBI (6)	68	307	4,8
dpytz (7)	65	298	18,5
aphen (8)	45	293	7,0
2-apz (9)	450	291	9,9

Tabela 5. 2. Percentagem de variação da absorvância de soluções dos complexos de fórmula geral $[Cu(\text{glucofuranose } 3,5,6\text{-fosfíto})_2(\text{LL})][\text{BF}_4]$ e em 2-5% de DMSO em DMEM ao longo de 24 horas.

LL (complexo)	% DMSO/DMEM (v/v)	Concentração ($\mu\text{mol/L}$)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Varição da Abs (%)
dppf (10)	5	35	292	8,0
dppe (11)	2	40	297	1,0
(PPh ₃) ₂ (12)	5	28	294	24,7
pBI (14)	5	24	309	0,4
Me ₂ bpy (15)	2	100	297	2,9
2-bipy (16)	2	130	289	2,2

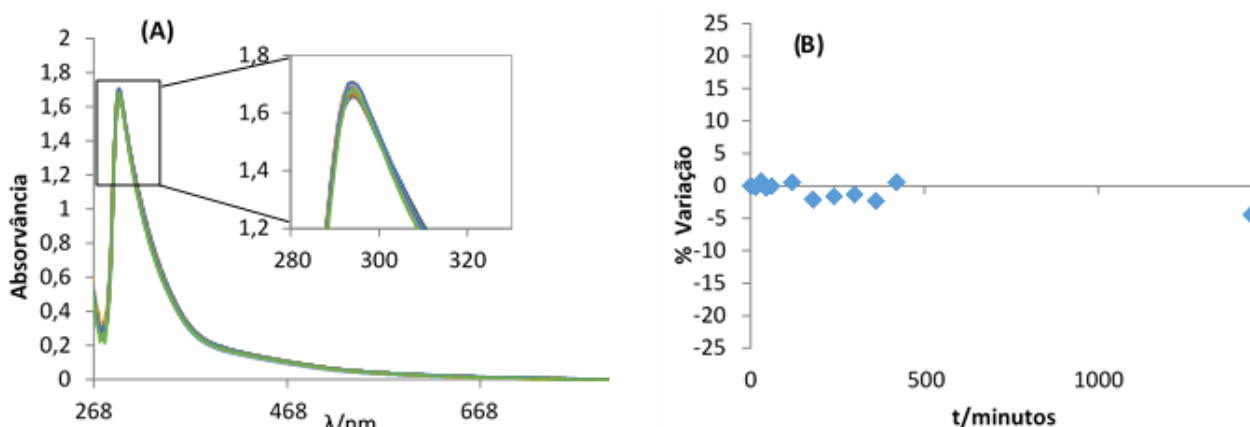


Figura 5. 2. Estudo de estabilidade do complexo $[Cu(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5) em solução $43 \mu\text{mol/L}$ em 5%DMSO/DMEM por espectroscopia de UV-Vis. ao longo to 24h. (A) sobreposição dos espectros de UV-Vis.;(B) variação da absorvância (%) (♦).

Os resultados dos estudos de estabilidade por espectroscopia de UV-Vis. mostram que apenas os complexos (7) e (12) apresentam percentagens de variação de absorvância superiores a 10% ao longo de 24 horas. O complexo $[Cu(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfíto})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) ($100 \mu\text{mol/L}$ em 5% DMSO/DMEM) apresenta uma variação de absorvância de 3,6 %, da banda a $\lambda_{\text{máx}} = 291 \text{ nm}$.

5.3. Estudos de viabilidade celular

Os estudos de viabilidade celular foram realizados pelo método MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazólio) em células do adenocarcinoma da mama humano MDAMB231 e MCF7, pela Doutora Fernanda Marques no C₂TN, como referido anteriormente. Os resultados são expressos em termos de IC₅₀ *in vitro* e foram calculados a partir das curvas de dose-resposta obtidas das **figuras E.3 e E.4** nos **Anexos**.

Os valores de IC₅₀ determinados para a nova família de complexos $[Cu(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-8), assim como para o precursor bimetálico, $[Cu(\text{dppf})(\text{NCMe})_2][\text{BF}_4]$, para a dppf e para a cisplatina (composto de referência) nas mesmas condições experimentais, são apresentados na **tabela 5.3**.

Tabela 5. 3. Valores de IC₅₀ dos complexos 1-8, do [Cu(dppf)(NCMe)₂][BF₄] (precursor), da dppf e da cisplatina (referência) nas linhas celulares humanas do adenocarcinoma da mama MDAMB231 e MCF7 (24h, 37°C).

Composto	IC ₅₀ (μmol/L)	
	MDAMB231	MCF7
cisplatina ²⁴	-	59 ± 12
dppf	>100	51,6 ± 10,5
[Cu(dppf)(NCMe) ₂][BF ₄]	34,1 ± 7,0	18,6 ± 4,1
(1) [Cu(dppf)(Me ₂ bpy)][BF ₄]	2,92 ± 1,5	1,39 ± 0,4
(2) [Cu(dppf)(pbt)][BF ₄]	35,5 ± 5,5	8,78 ± 1,5
(3) [Cu(dppf)(bopy)][BF ₄]	19,1 ± 4,6	7,53 ± 1,6
(4) [Cu(dppf)(dpg)][BF ₄]	14,3 ± 2,5	6,36 ± 1,4
(5) [Cu(dppf)(dpp)][BF ₄]	3,2 ± 1,4	1,80 ± 0,5
(6) [Cu(dppf)(pBI)][BF ₄]	2,61 ± 0,9	2,51 ± 0,9
(7) [Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄]	1,72 ± 0,4	1,48 ± 0,27
(8) [Cu(dppf)(aphen)][BF ₄]	1,21 ± 0,24	0,77 ± 0,13

Os valores de IC₅₀ obtidos mostram que os complexos bimetálicos 1-8 são mais ativos que o metalofármaco cisplatina. O composto de partida, [Cu(dppf)(NCMe)₂][BF₄], já apresenta alguma atividade em ambas as linhas celulares. Contudo, os valores de IC₅₀ consideravelmente inferiores dos complexos 1-8 (com exceção do complexo [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄] (2) na linha celular MDAMB231) indicam que a presença de ligandos heteroaromáticos (em substituição dos ligandos NCMe) na esfera de coordenação do Cu(I) contribui para reforçar a atividade citotóxica dos complexos.

Comparando os resultados de IC₅₀ obtidos para as duas linhas celulares, verifica-se esta família de compostos é mais ativa na linha MCF7. No entanto, é importante referir que o metalofármaco Cisplatina não é ativo nas células cancerígenas MDAMB231, extremamente agressivas e invasivas e com opções de tratamento limitadas. Os complexos 1 e 5-8 (com LL= Me₂bpy, dpp, pBI, dpytz e aphen, respetivamente) são os mais ativos, não se observando diferenças muito significativas na resposta de cada um destes complexos às duas linhas celulares.

Embora os resultados obtidos para a citotoxicidade dos complexos de fórmula geral [Cu(dppf)(LL)][BF₄] nas linhas celulares tumorais estudadas tenham sido promissores, os ensaios de citotoxicidade desta família de complexos em células saudáveis (fibroblastos) apresentaram valores de IC₅₀ da mesma ordem de grandeza que os das células tumorais estudadas, indicando que estes complexos não são seletivos para células tumorais. Por outro lado, os complexos desta família, à exceção do complexo [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄] (2), apresentam problemas de solubilidade em meio celular a concentrações iguais ou superiores a 100 μm/L.

Os valores de IC₅₀ dos complexos de fórmula geral [Cu(dppf)(LL)][BF₄] obtidos para a linha celular MCF7, podem ser comparados com os obtidos pelo nosso grupo para complexos análogos com outras fosfinas, [Cu(PPh₃)₂(LL)][BF₄] ²⁴ e [Cu(dppe)(LL)][BF₄] ²⁵ (tabela 5.4. e figura 5.3.). De forma geral, os complexos [Cu(dppf)(LL)][BF₄] apresentam valores de IC₅₀ na mesma ordem de grandeza que

os complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{LL})][\text{BF}_4]$, com exceção do composto com o ligando dpp (5), que mostra ser 10 vezes mais ativo ao seu análogo com a PPh_3 [Figura 5.3. (A)]. Por outro lado, quando comparamos o mesmo complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5) com o análogo com a fosfina dppe, observa-se que este é cerca de 2 vezes menos ativo, e que este padrão se verifica para os restantes análogos estudados [Figura 5.3. (B)], o que leva a concluir que a fosfina bidentada derivada do ferroceno (dppf) não melhora a atividade dos complexos.

Tabela 5. 4. Valores de IC_{50} dos complexos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (precursor, 1-5 e 7), $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{LL})][\text{BF}_4]^{24}$ e $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{LL})][\text{BF}_4]^{25}$ na linha celular humana do adenocarcinoma da mama MCF7 (24h, 37°C).

Complexo\ Ligando LL	$[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$	$[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{LL})][\text{BF}_4]^{24}$	$[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{LL})][\text{BF}_4]^{25}$
(NCMe) ₂	18,6 ± 4,1	13,4 ± 5,3	1,38 ± 0,71
Me ₂ bpy (1)	1,39 ± 0,4	-	0,46 ± 0,14
pbt (2)	8,78 ± 1,5	6,6 ± 2,2	-
bopy (3)	7,53 ± 1,6	11,6 ± 3,9	-
dpk (4)	6,36 ± 1,4	7,6 ± 3,2	-
dpp (5)	1,80 ± 0,5	17,7 ± 5,5	0,80 ± 0,34
dpytz (7)	1,48 ± 0,27	-	0,51 ± 0,08

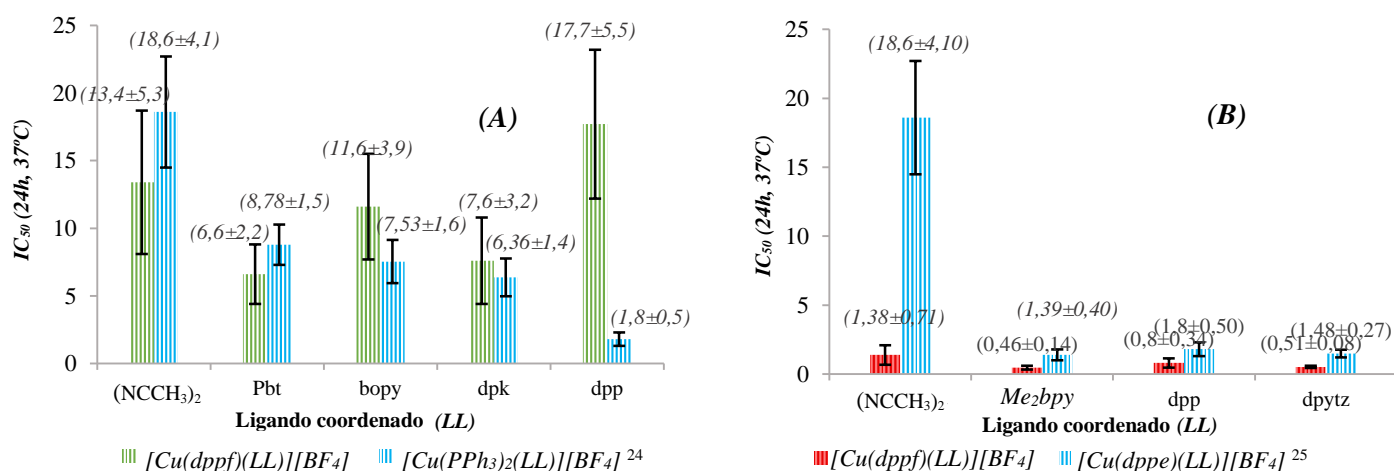


Figura 5. 3. Comparação de valores de IC_{50} dos complexos em estudo com duas famílias de compostos análogos com PPh_3 e dppe: (A) $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ a azul e $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{LL})][\text{BF}_4]^{24}$ a verde; (B) $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ a azul e $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{LL})][\text{BF}_4]^{25}$ a vermelho.

Capítulo 6

Conclusões e Perspectivas Futuras

6. Conclusões e Perspectivas Futuras

O cancro continua a ser uma das principais causas de morte em todo o mundo e a procura de fármacos mais seletivos e eficazes no tratamento do mesmo é crucial. Esta dissertação descreveu a síntese e caracterização de novos complexos de Cu(I) e Fe(II) e a avaliação das suas potencialidades enquanto agentes anticancerígenos e, de um modo geral, o objetivo proposto para este trabalho foi cumprido.

As vias sintéticas e otimizações permitiram dividir este trabalho em 3 famílias principais de complexos de fórmulas gerais $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), $[\text{Cu}(\text{LL})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x][\text{BF}_4]$ (10-17), onde $x=1$ ou 2 , e $[\text{Cu}(\text{dppe})(\text{L})_2][\text{BF}_4]$ (18 e 19) e $[\text{Cu}(\text{PP})(\mu\text{-L})_2\text{Cu}(\text{PP})][(\text{BF}_4)_2]$ (20-23), isolando com sucesso vinte e cinco novos complexos. Todos os complexos foram caracterizados utilizando técnicas de espectroscopia (RMN, UV-Vis, e FT-IR) e sempre que possível a sua pureza foi avaliada por análise elementar. Ao longo deste trabalho obtiveram-se no total seis estruturas de difração de raios-X monocristal. A família de complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9) foi também caracterizada por voltametria cíclica onde se observou em todos os complexos um processo oxidativo quase-reversível atribuído ao $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ da dppf. O complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$ (5), foi caracterizado por RMN a baixas temperaturas (entre 10°C e -40°C), onde se observaram os sinais de um dos isómeros possíveis do complexo. A citotoxicidade desta família foi também avaliada *in vitro* em células do adenocarcinoma humano da mama MDAMB231 e MCF7 e os resultados obtidos confirmam o potencial anticancerígeno destes compostos. No entanto os resultados mostraram que os compostos não são seletivos para as células tumorais estudadas e como tal, deverão explorar-se novas alternativas mais seletivas.

Os complexos de Cu(I) com ligandos com átomos doadores de fósforo na sua esfera de coordenação mostraram apresentar uma formulação estável e as tentativas de síntese dos complexos que incorporam apenas ligandos heteroaromáticos contendo átomos doadores N, S, e O não foram bem sucedidas, comprovando a importância das fosfinas e derivados para estabilidade destes compostos. A utilização de ligandos de glucofuranose-3,5,6-fosfito mostraram ser uma boa alternativa ao uso de fosfinas em complexos de Cu(I).

Foi possível isolar oito novos complexos mono- e hetero-metálicos de Cu(I) e Fe(II). Destes, os complexos 18 a 23 deverão ser purificados utilizando outras técnicas para além das testadas e a estabilidade da formulação dos mesmos deverá ser também estudada. Obteve-se um polímero de Cu(I) (25) com as fosfinas monodentadas PPh_3 embora o mesmo não tenha ocorrido com as fosfinas bidentadas usadas (dppe e dppf) como tal seria interessante perceber se a polimerização deste tipo de complexos também ocorre com outras fosfinas monodentadas. Este complexo deverá também ser caracterizado e estudado mais detalhadamente de forma a entender qual a sua extensão molecular e

número de unidades de repetição, utilizando por exemplo espectrometria de massa. A síntese dos complexos trimetálicos de Cu(I) com complexos de Fe(II)Cp não foi bem sucedida e deverão explorar-se novas alternativas de síntese, como a utilização de um ligando diferente servindo de ponte entre os complexos.

As tentativas de síntese dos complexos trimetálicos partindo do complexo [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (5) conduziram ao complexo 6 e 8. Para obter os complexos trimetálicos deverão explorar-se novas alternativas de síntese.

O composto secundário obtido na reação com o precursor [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (13) e o ligando dpytz, cuja possível formulação poderá ser [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₃(μ-dpytz)Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂][(BF₄)₂] deverá ser estudado mais detalhadamente, utilizando outras técnicas de elucidação estrutural. Deverá também recorrer-se a uma otimização desta reação, de forma a obter o complexo com dois ligandos de glucofuranose-3,5,6-fosfito, [Cu(dpytz)(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂][BF₄].

Capítulo 7

Parte Experimental

7. Parte Experimental

7.1. Considerações Gerais

As sínteses dos complexos foram realizadas em atmosfera inerte, utilizando linhas de vácuo/azoto e técnicas de *Schlenk*, de acordo com os procedimentos habituais neste tipo de trabalhos.⁴⁸

Quando necessário, o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina (TLC) em placas de sílica gel (Ref. 60 F254, Merck) com revelação promovida com detecção por luz UV ou por uma solução de ácido sulfúrico e metanol (10%) seguida de aquecimento com uma pistola de ar quente.

7.2. Purificação de solventes

Os solventes utilizados foram secos e destilados em atmosfera inerte de acordo com os métodos publicados na literatura⁴⁹ e apresentados na **tabela 7.1.**, excepto nos casos em que esse procedimento não se tornava necessário.

Tabela 7.1. Processos de secagem dos solventes utilizados

Solvente	Ponto de ebulição (°C)	Pré-secagem	Refluxo-destilação
Acetonitrilo	81,6	Fio de sódio	Fio de sódio/ benzofenona
Diclorometano	40,0	CaCl ₂	CaCl ₂
n-Hexano	68,7	CaCl ₂	Fio de sódio
Tetrahidrofurano	65,4	Fio de sódio	Fio de sódio/ benzofenona
Acetona	56,0	CaSO ₄	CaCl ₂
Clorofórmio	61,2	CaH ₂	CaCl ₂

7.3. Métodos de caracterização

Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e ³¹P foram obtidos num espectrómetro Bucker Avance 400 à temperatura ambiente exceto quando especificado em contrário. Os solventes deuterados, acetona-*d*₆ (99,9%), clorofórmio-*d* (99,8%), acetonitrilo-*d*₃ (99,8%) e dimetilsulfóxido-*d*₆ (99,9%) foram adquiridos à *Sigma-Aldrich* ou *Acros Organics* e usados sem qualquer tipo de purificação. Os desvios químicos (δ/ppm), nos espectros de ¹H e ¹³C são relativos ao TMS, usando como referência o desvio químico dos solventes relativamente a este padrão (δ=0 ppm)⁵⁰ e nos espectros de ³¹P são relativos a uma referência externa de H₃PO₄ 85%. A multiplicidade dos sinais é indicada de acordo com as seguintes abreviaturas: s = singuleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto,

m = multipletto, br = sinal alargado (*broad*). As constantes de acoplamento nJ são referidas em Hz. As atribuições dos sinais de 1H e ^{13}C foram feitas com a ajuda de correlações 2D 1H - 1H (COSY) e 1H - ^{13}C (HSQC e HMBC) e seguem a numeração indicada nas figuras (em subscrito). Os espectros RMN obtidos foram tratados utilizando os programas *Top Spin 3.5* e *MestreNova 6.0*.

Espetroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho (FT-IR) dos compostos foram obtidos em pastilhas de KBr, num espectrofotômetro Shimadzu IRAffinity-1.

Espetroscopia de Ultravioleta e Visível (UV-vis.)

Os espectros eletrônicos foram traçados ao ar, num espectrofotômetro de feixe duplo Jasco V-660, usando células de quartzo com soluções de concentrações entre 10^{-3} a 10^{-6} mol/L em diclorometano, acetonitrilo ou dimetilsulfóxido.

Análise Elementar C, H, N, S

As análises elementares (C, H, N e S) foram realizadas no Laboratório de Análises do Instituto Superior Técnico, num equipamento *Fisons Instruments*, modelo *EA1108*. A aquisição, integração e tratamento de dados foi efetuada num computador com o *software* EAGER-200 (*Carlo Erba Instruments*).

Voltametria Cíclica

As experiências eletroquímicas por voltametria cíclica foram realizadas num Potenciostato/Galvanostato da *EG & G Princeton Applied Research* Modelo 273A equipado com o *software* *Electrochemical Powersuite v2.51* da *Princeton Applied Research*.

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em acetonitrilo ou diclorometano secos utilizando hexafluorofosfato de tetrabutílamónio (0,1 ou 0,2 mol/L respetivamente) como eletrólito suporte. Utilizou-se uma célula eletroquímica composta por um elétrodo de trabalho de prata, um elétrodo de referência de prata (Ag/AgCl), um elétrodo auxiliar (contra-elétrodo) de fio de platina.

Todas as experiências foram realizadas sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente. Os potenciais redox dos compostos foram determinados usando como padrão o par redox ferroceno / ferricínio ($E_{p1/2} = 0,46$ ou $0,40$ V versus SCE para diclorometano ou acetonitrilo, respectivamente), medido nas mesmas condições que os compostos utilizados. O eletrólito de suporte foi adquirido à *Sigma-Aldrich*.

Difração Raios-X:

Os estudos de difração de raios-X de mono-cristal foram realizados pela Prof^a Doutora Maria Fátima Piedade e pela Doutora Tânia Morais. Os cristais obtidos por recristalização por difusão lenta de de éter etílico numa solução de diclorometano e foram montados num anel com óleo protector *Fomblin*®. Os dados de difração de raios-x foram obtidos num difractorómetro *Bruker AXS-KAPPA APEX II* com radiação de grafite monocromada (Mo K α , $\lambda = 0.71073$ Å) a 150 K ou a 298 K, no Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa. O gerador de raios-X foi operado a 50 kV e 30 mA, e a recolha de dados de raios-X foi monitorizada pelo programa *APEX2*⁵¹.

Os dados foram reduzidos e corrigidos empiricamente relativamente à absorção usando os programas *SABADS*⁵², *SMART* e *SAINT*⁵³. Todas as estruturas foram resolvidas através de métodos diretos com o programa *SHELXS*⁵⁴, e refinadas com o programa *SHELXL*⁵⁵, e ambos os programas estão incluídos no pacote de programas *WINGX-Version 2014.1*⁵⁶. Todos os átomos de hidrogénio foram inseridos em posições fixas e refinados sobre o átomo de carbono correspondente, os restantes átomos foram refinados anisotropicamente. Tanto as ligações de hidrogénio como as interações intermoleculares foram calculadas utilizando o programa *PLATON*⁵⁷. Todas as representações gráficas foram realizadas utilizando o programa *Mercury 3.8*⁵⁸. Os parâmetros de aquisição e refinamento dos compostos em estudo são resumidos na **Tabela 7.2**.

Tabela 7. 2. Detalhes da determinação da estrutura cristalina dos compostos 6, 7 e 8.

Composto	[Cu(dppf)(pBI)][BF ₄] (6)	[Cu(dppf)(dpytz)][BF ₄] (7)	[Cu(dppf)(aphen)][BF ₄] (8)
Fórmula empírica	C ₄₇ H ₃₈ BCl ₂ CuF ₄ FeN ₃ P ₂	C ₅₄ H ₄₂ BCuF ₄ FeN ₄ P ₂	C ₄₆ H ₃₇ BCuF ₄ FeN ₃ P ₂
Massa Molar (g mol⁻¹)	983,84	1015,05	899,92
Temperatura (K)	150 (2)	298 (2)	150 (2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/c	P 21/n	P 21/n
Comprimento de Onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Limites de θ	$2,341 \leq \theta \leq 26,055$	$2,213 \leq \theta \leq 26,066$	$2,435 \leq \theta \leq 26,11$
Z	4	4	4
Refleções Observadas	35806	70708	31102
Refleções Únicas	8696	9770	7691
Métodos de Refinamento	Mínimos quadrados	Mínimos quadrados	Mínimos quadrados
Qualidade do Ajuste	0,957	1,076	0,968
Índices R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0411; wR2 = 0,1096	R1 = 0,0600; wR2 = 0,1538	R1 = 0,0364; wR2 = 0,0962
Índice R (todos os dados)	R1 = 0,0667; wR2 = 0,1247	R1 = 0,0780; wR2 = 0,1752	R1 = 0,0516; wR2 = 0,1047

7.4. Síntese e caracterização dos compostos

Todos os ligandos orgânicos, com exceção do glucofuranose-3,5,6-fosfito e da dppf, bem como os sais utilizados para a introdução de contra-íons, foram adquiridos, na sua maioria, à *Sigma-Aldrich* e utilizados sem purificação prévia.

7.4.1. Sínteses dos ligandos:

Síntese do metaloligando 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf)

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na bibliografia⁵⁹.

A uma solução de 3,01 g (16 mmol) de ferroceno sublimado em n-hexano seco, adicionaram-se, com uma seringa sob atmosfera inerte, 14 mL (35 mmol) de n-butil lítio e 6 mL (40 mmol) de N,N,N',N'-Tetrametiletilenodiamina (TMEDA). Observou-se que a mistura mudou de amarelo para amarelo avermelhado. A mistura reacional ficou sob agitação durante a noite, à temperatura ambiente, sob fluxo de azoto.

De seguida, foram adicionados à mistura 6,1 mL (33 mmol) de clorodifenilfosfina. A mistura reacional ficou em agitação mais 2 h sob corrente de azoto, à temperatura ambiente.

Foi utilizado etanol para fazer precipitar o produto da mistura reacional. O produto obtido foi lavado com hexano e seco sob vácuo. O composto foi purificado através de uma filtração a quente em 1,4-dioxano evaporando de seguida o solvente até à secura. Obtiveram-se 3,63 g, $\eta=41\%$.

¹H NMR [(CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,31 (s, 20, H_{orto, meta, para-} dppf); 4,28 (s, 4, H _{β -Cp}); 4,02 (s, 4, H _{γ -Cp}).

³¹P NMR [(CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: -17,37 (s, P_{dppf}).

Síntese do ligando 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito

a) Síntese do composto 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose

Num balão dissolveram-se 8,00 g (30,70 mmol) de 1,2:5,6-Di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (DAG) em 25 mL de água, seguidamente adicionou-se à solução 35 mL de ácido acético (60%). A mistura reacional ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante cerca de 20 h.

A reação foi seguida por TLC, utilizando como eluente uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1 (v/v) e uma solução de DAG em metanol como referência. Seguidamente o solvente foi evaporado num evaporador rotativo. De forma a facilitar o processo, co-evaporou-se a água utilizando o tolueno, formando assim uma mistura azeotrópica.

O composto foi lavado com éter dietílico e foi filtrado sob vácuo, utilizando um funil de Buchner. Obtiveram-se 6,26 g, $\eta = 92\%$.

b) Síntese do composto 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito

A síntese deste composto foi realizada de acordo com a bibliografia⁴⁵: A uma solução de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (3,38 g, 12,90 mmol) em diclorometano (60 mL) foram adicionados 3,38 mL (12,30 mmol) de tris(dietilamino)fosfina. A mistura ficou em agitação durante 1h, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. A evolução da reação foi seguida por TLC utilizando como eluente uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1 (v/v) e uma solução de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose em metanol como referência.

O solvente foi evaporado num evaporador rotativo e o composto foi purificado por coluna com uma fase estacionária constituída por sílica gel 60 (0,040-0,063 mm, Ref. Merck 9385), utilizando como eluente acetato de etilo/ éter de petróleo 1:5 (v/v). Foi possível obter um composto puro branco cristalino. Obtiveram-se 0,5 g, $\eta = 14\%$.

Sendo que o rendimento desta reação era muito baixo e o composto apresentava algumas impurezas, esta síntese foi otimizada da seguinte forma:

A uma mistura de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (1,00 g, 4,54 mmol) em 45 mL de diclorometano e 5 mL de acetonitrilo adicionou-se 1,7 mL (6,19 mmol) de tris(dietilamino)fosfina. A mistura reacional ficou em agitação durante 2h, à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto. A reação foi seguida por TLC, utilizando como eluente uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1 (v/v) e uma solução de 1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose em metanol como referência.

O solvente foi evaporado num evaporador rotativo obtendo-se um óleo amarelado que foi purificado por coluna com uma fase estacionária constituída por sílica gel, utilizando como eluente acetato de etilo/ éter de petróleo 1:5 (v/v). Foi possível obter um composto puro branco cristalino. Obtiveram-se 0,49 g, $\eta = 44\%$.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 6,08 (d, J=3,7, 1, H₁); 4,85-4,81 (m, 1, H₅); 4,52 (d, J=3,5, 1, H₃); 4,37 (d, J=2,8, 1, H₂); 4,27 (dd, J=9,2, 1, H_{6'}); 4,10 (q, J=3,2, 1, H₆); 3,94-3,90 (m, 1, H₄); 1,46 (s, 3, H₈ ou H₇); 1,31 (s, 3, H₈ ou H₇).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: 117,24 (s, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, $\lambda_{\text{máx}}$ /nm, ($\epsilon \times 10^3$ /M⁻¹cm⁻¹): 275 (0,05) 284 (sh), 323 (0,03).

7.4.2. Síntese dos Compostos de Partida:

Síntese do composto [Cu(NCCH₃)₄][BF₄]:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura⁴⁶.

A uma suspensão de 2,00 g de Cu₂O em 100 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente 20 mL da solução de HBF₄ 50%, sob agitação, obtendo-se uma solução amarelada que ficou em agitação cerca de 10 minutos. De seguida, filtrou-se a solução através de uma placa porosa e colocou-se o filtrado num banho de gelo, observando-se a formação de cristais brancos. Os cristais formados foram secos a vácuo e lavados 2 vezes com éter dietílico. A solução foi colocada no congelador, onde ficou *overnight* a cristalizar.

¹H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 1,96 (s, 12, H_{CH₃-NCCH₃}).

Síntese do complexo [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄]:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura.⁶⁰

A uma solução de [Cu(NCCH₃)₄][BF₄] (0,32 g, 1 mmol) em acetonitrilo adicionou-se o ligando dppf (0,56 g, 1 mmol). A mistura reacional ficou em agitação sob atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 4h30. Observou-se a formação de um precipitado, a solução foi filtrada, e o solvente evaporado até à secura. O precipitado foi lavado duas vezes com éter dietílico (15 mL). O composto desejado encontrava-se na solução e no precipitado. Obtiveram-se 0,76 g, η= 97%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,63-7,59 (m, 8, H_{orto, meta, para-dppf}); 7,56-7,48 (m, 12, H_{orto, meta, para-dppf}); 4,52 (s, 4H, H_{β-Cp}); 4,30 (s, 4, H_{γ-Cp}); 2,18 (s, 6, H_{CH₃-NCCH₃}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -13,89 (br, P_{dppf}).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 266 (sh), 443 (0,5).

Síntese do complexo [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄]:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura²⁵:

A uma solução de [Cu(NCCH₃)₄][BF₄] (0,32 g, 1 mmol) em 20 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente uma solução de 20 mL de 1,2-difenilfosfinoetano (0,40 g, 1 mmol) em THF. A suspensão esbranquiçada e ficou em agitação em atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 5 h. O solvente foi de seguida evaporado até à secura e o produto branco obtido foi lavado 3 vezes com éter dietílico. Obtiveram-se 0,56 g, η= 89%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,60 (br, 4, H_{C₆H₆}); 7,53-7,47 (m, 6, H_{orto ou meta-dppe}); 7,40-7,37 (m, 6, H_{orto ou meta-dppe}); 7,26 (t, J=7,5, 4, H_{para-dppe}); 2,64 (t, J=6,5, 2, H_{CH₂-dppe}); 2,56 (br, 2, H_{CH₂-dppe}); 2,19 (s, 6, H_{CH₃-NCCH₃}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,37 (br, P_{dppe}).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 266 (18,3).

Síntese do complexo [Cu(PPh₃)₂(NCCH₃)₂][BF₄]:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura²⁴: A uma solução de [Cu(NCCH₃)₂][BF₄] (0,31 g, 1 mmol) em acetonitrilo, foi adicionada trifenilfosfina (PPh₃) (0,52 g; 2 mmol). A mistura reacional incolor ficou em agitação, sob atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 5 h 30 min. O solvente foi de seguida evaporado até à secura. O produto branco obtido foi lavado 3 vezes com éter dietílico. Obtiveram-se 0,68 g, η= 89%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm]: 7,52 (t, J=7,3, 6, H_{para}-PPh₃); 7,41 (t, J=7,6, 12, H_{orto+meta}-PPh₃); 7,36-7,34 (m, 12, H_{orto+meta}-PPh₃); 2,14 (s, 6, H_{CH₃-NCCH₃}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -0,85 (br, P_{PPh₃}).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 259 (sh), 273 (sh).

Síntese do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (13):

A uma solução de [Cu(NCCH₃)₂][BF₄] (0,16 g, 0,5 mmol), em acetonitrilo, adicionou-se o ligando 1,2-O-isopropilideno-α-D-glucofuranose-3,5,6-fosfito (glucofuranose-3,5,6-fosfito) (0,25 g, 1 mmol). A mistura reacional arrosada ficou em agitação, em atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 6 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi lavado 3 vezes com éter dietílico e recristalizado em diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,29 g de um produto branco, η= 80%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm]: 6,08 (d, J=3,2, 2, H₁); 5,19-5,16 (m, 2, H₅); 4,79 (t, J=8,7, 2, H₆); 4,68 (br, 2, H₃); 4,65 (d, J=3,0, 2, H₂); 4,41 (br, 2, H₄); 4,22-4,19 (m, 2, H₆); 2,20 (s, 6, H_{CH₃-NCCH₃}); 1,41 (s, 6, H₈ ou H₇); 1,29 (s, 6, H₈ ou H₇).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm]: 118,73 (C_{Q-NCCH₃}); 112,79 (C₉); 106,55 (C₁); 84,67 (d, ³J_{CP}=4,0, C₂); 77,84 (d, ³J_{CP}=5,1, C₄); 77,19 (d, ²J_{CP}=5,8, C₃); 74,14 (d, ²J_{CP}=5,0, C₅); 68,99 (d, ²J_{CP}=7,9, C_{6+6'}); 27,04 (C₈ ou C₇); 26,45 (C₈ ou C₇); 1,43 (C_{CH₃-NCCH₃}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: 113,07 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}).

Análise Elementar (%) experimental C 34,9; H 4,4; N 2,3; calculado para CuP₂O₁₂N₂C₂₂H₃₂BF₄•0,3 CH₂Cl₂: C 35,2; H 4,3; N 3,7.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 2989 (ν_{C-H}, Glucofuranose-3,5,6-fosfito), 1373 (ν_{CH₃}, Glucofuranose-3,5,6-fosfito), 1223 (ν_{C=N}, NCCH₃) 1165 (ν_{C-O}, Glucofuranose-3,5,6-fosfito), 1084-1047 (ν_{B-F}, BF₄⁻), 945-775 (δ_{C-H}, Glucofuranose-3,5,6-fosfito), 673 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 288 (sh).

Síntese do composto [Fe(η⁵-C₅H₅)(CO)₂I]:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura⁴⁷: A uma solução de [(η⁵-C₅H₅)₂Fe(CO)₄] (1,5 g; 4,25 mmol) em clorofórmio seco, adicionaram-se 1,5 g

de iodo metálico (5,90 mmol). A mistura reacional ficou a refluxar, sob azoto e durante 40 min. Após a solução arrefecer à temperatura ambiente, foi feita uma extração líquido-líquido com uma solução de 100mL de tiosulfato de sódio (1,3 M), extraindo-se a fase orgânica. O solvente foi depois evaporado e o produto obtido foi lavado 4 vezes com n-hexano seco e recristalizado de $\text{CHCl}_3/\text{n-heptano}$. Obtiveram-se 0,77 g de cristais pretos, $\eta=60\%$.

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3 , 400,13 MHz], δ /ppm: 5,28 (s, 5, $\text{H}_{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)}$).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3050 ($\nu_{\text{C-H aromáticos}}$, ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)), 2034-1995 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1421 ($\nu_{\text{C=C}}$, ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)), 840 ($\delta_{\text{C-H aromáticos}}$, ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)).

Síntese do composto $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$:

A síntese deste composto foi realizada de acordo com o procedimento descrito na literatura⁶¹:

A uma solução de $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{I}]$ (0,31 g; 1 mmol) em acetona seca adicionaram-se 0,4 g de 1,2-difenilfosfinoetano (1 mmol). A mistura reacional foi irradiada com radiação UV durante cerca de 4 h, sob azoto e agitação. A reação foi seguida por TLC com uma solução de diclorometano/metanol 2,0:0,1 (v/v). A solução foi filtrada e o solvente evaporado. O produto preto obtido foi lavado 4 vezes com n-hexano seco e seco sob vácuo. Obtiveram-se 0,56 g, $\eta=86\%$.

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3 , 400,13 MHz], δ /ppm: 7,99 (d, $J=5,8$, 4, $\text{H}_{\text{para-dppe}}$); 7,43-7,19 (m, 12, $\text{H}_{\text{orto+meta-dppe}}$); 7,10 (d, $J=7,1$, 4, $\text{H}_{\text{orto+meta-dppe}}$); 5,28 (s, 5, $\text{H}_{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)}$); 2,74 (br, 2, $\text{H}_{\text{CH}_2\text{-dppe}}$); 2,54 (br, 2, $\text{H}_{\text{CH}_2\text{-dppe}}$).

$^{31}\text{P NMR}$ [CDCl_3 , 161,97 MHz], δ /ppm: 92,23 (s, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3051-2918 ($\nu_{\text{C-H aromáticos}}$, ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)), 1570-1432 ($\nu_{\text{C=C}}$, dppe e ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)), 811-696 ($\delta_{\text{C-H aromáticos}}$, dppe, ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$)).

7.4.3. Sínteses dos complexos:

7.4.3.1. Síntese dos complexos de formula geral $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{L})][\text{BF}_4]$ (1-9)

Complexo 1) $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$:

A uma solução de $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (0,40 g; 0,5 mmol) em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,09 g do ligando 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (0,095 g; 0,5 mmol). A mistura reacional de cor avermelhada ficou sob agitação, em atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 2h.

O solvente foi evaporado até 1/6 do seu volume e o composto foi precipitado com hexano. O composto foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico tendo-se obtido 0,36 g de cristais vermelhos, $\eta=78\%$.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,21 (d, J=5,0, 2, H₁), 8,41 (s, 2, H₄), 7,43 (t, J=7,1, 5, H_{orto+meta+para-dppf}), 7,24-7,16 (m, 15, H_{orto+meta+para-dppf}), 7,10 (d, J=4,8, 2, H₂), 4,48 (s, 4, H_{γ-Cp}), 4,29 (s, 4, H_{β-Cp}), 2,57 (s, 6, H₆).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 152,06 (C₃), 151,16 (C₅), 149,01 (C₁), 133,47 (t, ¹J_{CP}=16,0, C_{Q-dppf}), 133,09 (t, ²J_{CP}=8,3, C_{orto-dppf}), 130,01 (C_{para-dppf}), 128,85 (t, ³J_{CP}=4,7, C_{meta-dppf}), 126,6 (C₂), 124,03 (C₄), 74,86 (t, ¹J_{CP}=20,7, C_{α-Cp}), 74,49 (t, ²J_{CP}=5,5, C_{β-Cp}), 72,77 (t, ³J_{CP}=2,6, C_{γ-Cp}), 21,49 (C₆).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ / ppm: -10,13 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: C 61,5; H 4,4; N 3,1; calculado para CuFeP₂N₂C₄₆H₄₀BF₄: C 61,2; H 4,5; N 3,1.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3053 (ν_{C-H_{aromáticos}}, dppf e Me₂bpy); 1612-1435 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, Me₂bpy); 1047 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 821-741 (δ_{C-H_{aromáticos}}, dppf e Me₂bpy); 698 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 389 (2,9); 305 (sh); 288 (24,7); 251 (sh).

Complexo 2) [Cu(dppf)(pbt)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,23 g; 0,29 mmol) em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,065 g do ligando 2-(2-piridil)benzotiofeno (0,29 mmol). A mistura reacional amarela ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 2 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,20 g de um produto amarelo, η= 75%.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,49 (d, J=2,4, 1, H₁); 8,09 (s, 2, H₃ + H₁₂); 7,88-7,90 (m, 2, H₇+ H₁₀); 7,62 (d, J=7,3, 1, H₉); 7,50-7,43 (m, 4, H₂ + H₄ +H₁₁); 7,38 (s, 5, H_{orto+meta+para-dppf}); 7,21 (s, 15, H_{orto+meta+para-dppf}), 4,48 (s, 4, H_{γ-Cp}); 4,25 (s, 4, H_{β-Cp}).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,32 (C₅), 150,99 (C₆); 149,58 (C₁); 140,33 (C₃); 138,46 (C₈); 133,04 (t, ²J_{CP}=7,9, C_{orto-dppf}); 131,70 (t, ¹J_{CP}=18,1, C_{Q-dppf}); 130,90 (C_{para-dppf}); 129,14 (C_{meta-dppf}); 126,99 (C₂ ou C₄); 126,41 (C₁₁); 125,86 (C₇ ou C₁₀); 125,42 (C₇ ou C₁₀); 125,13 (C₂ ou C₄); 123,36 (C₁₂); 74,36 (C_{β-Cp}); 73,97 (C_{α-Cp}); 72,98 (C_{γ-Cp}).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: -11,35 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: C 60,5; H 4,1; N 1,4; S 3,0; calculado para CuFeP₂NSC₄₇H₃₇BF₄•0,4CH₂Cl₂: C 59,9; H 4,0; N 1,5; S 3,4.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3051 (ν_{C-H_{aromáticos}}, dppf e pbt), 1600-1435 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, pbt), 1058 (ν_{B-F}, BF₄⁻), 820-744 (δ_{C-H_{aromáticos}}, dppf e pbt), 698 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 447(sh); 332 (sh); 314 (26,3); 256 (47,5).

Complexo 3) [Cu(dppf)(bopy)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,41 g; 0,5 mmol), em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,09 g do ligando 2-benzoil piridina (0,5 mmol). A mistura reacional laranja amarelada ficou sob agitação, em atmosfera inerte, à temperatura ambiente, durante 4h10min. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,38 g de um produto vermelho, η=84%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 9,32 (br, 1, H₁), 8,50 (br, 1, H₂), 8,40 (t, J=7,1, 1, H₃), 8,00-7,96 (m, 3, H₄+H₈), 7,82 (t, J=7,5, 1, H₁₀), 7,68 (t, J=7,4, 2, H₉), 7,51-7,44 (m, 12, H_{orto+meta+para-dppf}), 7,40-7,36 (m, 8, H_{orto+meta+para-dppf}), 4,59 (s, 4, H_{γ-Cp}), 4,46 (s, 4, H_{β-Cp}).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 196,65 (C₆), 152,40 (C₁), 149,47 (C₅), 140,05 (C₃), 136,12 (C₇), 134,84 (C₁₀), 134,21 (t, ²J_{CP}=8,4, C_{orto-dppf}), 133,78 (t, ¹J_{CP}=17,2, C_{Q-dppf}), 131,70 (C₂); 131,39 (C_{para-dppf}), 131,29 (C₄, C₈); 129,86-129,77 (C₉, C_{meta-dppf}), 75,56 (t, ¹J_{CP}=22,2, C_{α-Cp}), 75,20 (t, ²J_{CP}=5,8, C_{β-Cp}), 73,68 (t, ³J_{CP}=2,7, C_{γ-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -11,19 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: C 60,7; H 4,2; N 1,4; calculado para CuFeP₂NOC₄₆H₃₇BF₄•0,2 CH₂Cl₂: C 61,3; H 4,1; N 1,5.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3055 (ν_{C-H_{aromáticos}}, dppf e bopy); 1624 (ν_{C=O}, bopy); 1589-1435 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, bopy); 1062 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 821-750 (δ_{C-H_{aromáticos}}, dppf e bopy), 696 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹)]: 457 (3,86); 273 (35).

Complexo 4) [Cu(dppf)(dpk)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,39 g; 0,5 mmol) em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,094 g do ligando di-2-piridil cetona (0,5 mmol). A mistura reacional vermelha ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 2h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,34 g de um produto vermelho, η=76%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,93 (br, 2, H₁); 8,62 (br, 2, H₄); 8,25 (t, J=7,6, 2, H₃); 7,82 (br, 2, H₂); 7,46-7,41 (m, 12, H_{orto+meta+para-dppf}); 7,38 - 7,34 (m, 8, H_{orto+meta+para-dppf}); 4,62 (s, 4, H_{γ-Cp}); 4,47 (s, 4, H_{β-Cp}).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,96 (C₅); 150,18 (C₁), 138,72 (C₃); 133,06 (t, ²J_{CP}=8,2, C_{orto-dppf}); 132,68 (t, ¹J_{CP}=17,2, C_{Q-dppf}); 130,32 (C_{para-dppf}); 128,93 (C₂); 128,83 (t, ³J_{CP}=4,8, C_{meta-dppf}); 128,56 (C₄); 74,91 (t, ¹J_{CP}=21,7, C_{α-Cp}); 74,16 (t, ²J_{CP}=5,6, C_{β-Cp}); 72,63 (t, ³J_{CP}=5,2, C_{γ-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -11,71 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: **C** 58,7; **H** 4,0; **N** 3,0; calculado para $\text{CuFeP}_2\text{N}_2\text{OC}_4\text{H}_5\text{BF}_4 \cdot 0,4\text{CH}_2\text{Cl}_2$: **C** 59,1; **H** 4,0; **N** 3,0.

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3057 ($\nu_{\text{C-H aromáticos}}$, dppf e dpk); 1632 ($\nu_{\text{C=O}}$, dpk); 1583-1435 ($\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C=C}}$, dpk); 1060 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 821-750 ($\delta_{\text{C-H aromáticos}}$, dppf e dpk); 698 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 468 (1,93); 264 (22,7).

Complexo 5) [Cu(dppf)(dpp)][BF₄]:

A uma solução de $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (0,39 g; 0,5 mmol) em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,12 g do ligando 2,3-bis(2-piridil)pirazina (0,5 mmol). A mistura reacional de cor canstanha ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 4h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,41 g de um composto amarelo, $\eta=84\%$.

¹H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, -40°C , 400,13 MHz], δ /ppm: 9,06 (br, 1, H₁); 8,92 (d, J=4,8, 1, H₉); 8,66 (d, J=1,6, 1, H₂); 8,43 (d, J=4,3, 1, H₁₀); 8,21-8,19 (m, 2, H₁₃, H₁₁); 7,82 (t, J=7,8, 1, H₇); 7,64-7,61 (m, 1, H₁₂); 7,49-7,27 (m, 22, H₆, H₈, H_{orto+meta+para-dppf}); 4,63 (s, 4, H _{γ -Cp}); 4,48 (d, J=5,6, 4, H _{β -Cp}).

¹³C NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, -40°C , 100,62 MHz], δ /ppm: 156,67 (C₃); 154,92 (C₁₄); 152,29 (C₅); 151,51 (C₉); 138,78 (C₁₃); 147,15 (C₄); 144, 92 (C₂); 143,02 (C₁); 149,88 (C₁₀); 137,47 (C₇); 134,17-134,01 (C_{orto+meta+para-dppf}); 133,71 (C_{Q-dppf}); 131,07 + 130,83 (C_{orto+meta+para-dppf}); 129,62-129,53 (C_{orto+meta+para-dppf}); 128,21 (C_{dpp}); 126,29 (C_{dpp}); 125,86 (C₁₂); 125,26 (C₁₁); 75,14 (C _{β -Cp}); 74,67 (t, ³J_{CP}=22,4, C _{α -Cp}); 73,55 (C _{γ -Cp}).

³¹P NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,99 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: **C** 60,3; **H** 3,8; **N** 5,9; calculado para $\text{CuFeP}_2\text{N}_4\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{BF}_4 \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: **C** 60,6; **H** 4,0; **N** 5,9.

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3051 ($\nu_{\text{C-H aromáticos}}$, dppf e dpp); 1474-1396 ($\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C=C}}$, dpp); 1063 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 790-745 ($\delta_{\text{C-H aromáticos}}$, dppf e dpp); 698 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 419 (3,78); 321 (Sh); 261 (35,8).

Complexo 6) [Cu(dppf)(pBI)][BF₄]:

A uma solução de $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (0,40 g; 0,5 mmol), em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,10 g do ligando 2-(2-piridil)benzimidazole (0,5 mmol). A mistura reacional amarelada ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 4h. O solvente foi evaporado até à secura e o composto foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,36 g de cristais cor-de-laranja, adequados para difração raios-X, $\eta=81\%$.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 13,07 (s, 1, H₆); 8,86 (d, J=4,7, 1, H₁); 8,53 (d, J=7,8, 1, H₄); 8,21 (t, J=7,8, 1, H₃); 7,76 (d, J=8,0, 1, H₁₁); 7,55-7,53 (m, 1, H₈); 7,52-7,50 (m, 1, H₂); 7,46-7,20 (m, 22, H_{orto+meta+para-dppf} + H₉+ H₁₀); 4,62 (s, 4, H_{γ-Cp}); 4,50 (s, 4, H_{β-Cp}).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 152,14 (C₁); 150,09 (C₆); 146,06 (C₅); 141,67 (C₁₂); 139,71 (C₃); 136,01 (C₇); 134,46-129,47 (C_{orto+meta+para-dppf}); 127,18 (C₂); 125,88 (C₁₀); 124,62 (C₉); 123,13 (C₄); 119,48 (C₈); 113,79 (C₁₁); 76;03 (C_{α-Cp}); 73,52 (C_{γ-Cp}); 75,26 (C_{β-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -10,89 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: **C** 57,4; **H** 3,7; **N** 4,2; calculado para CuFeP₂N₃C₄₆H₃₇BF₄•0,9CH₂Cl₂: **C** 57,7; **H** 3,9; **N** 4,3.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3265,49 (ν_{N-H}, pBI); 3053 (ν_{C-Haromáticos}, dppf e pBI); 1601-1439 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, pBI); 1095-1032 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 819-745 (δ_{C-Haromáticos}, dppf e pBI); 696 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 395 (sh); 325 (sh); 310 (21); 296 (sh); 249 (sh).

Complexo 7) [Cu(dppf)(dpytz)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,40 g; 0,5 mmol), em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,16 g do ligando 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina (0,5 mmol). A mistura reacional amarelada ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 4 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,38 g de cristais vermelhos alaranjados, adequados para difração raios-X, η=75%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 9,16 (d, J=4,8, 1, H₁); 9,02 (d, J=7,9, 1, H₄); 8,42 (t, J=7,8, 1, H₃); 7,91 (t, J=6,3, 1, H₂); 7,74 (d, J=7,8, 2, H₁₀); 7,64-7,58 (m, 2, H₁₄); 7,56-7,39 (m, 20, H_{orto+meta+para-dppf}); 7,33 (t, J=7,2, 2, H₁₂+H₁₆); 7,21 (t, J=7,2, 4, H₁₁+H₁₅); 4,59 (s, 4, H_{γ-Cp}); 4,46 (s, 4, H_{β-Cp}).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,20 (C₁); 149,68 (C₅); 139,37 (C₃); 133,72-132,72 (C_{orto+meta+para-dppf}); 130,38 (C₁₂+C₁₆); 129,97 (C₁₀); 129,41 (C₂); 128,61 (C₁₁+C₁₅); 128,86-128,29 (C_{orto+meta+para-dppf}); 125,00 (C₄); 74,64 e 74,29 (C_{β-Cp}); 74,17 (t, ¹J_{Cp}=22,0, C_{α-Cp}); 72,73 (C_{γ-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,41 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: **C** 63,3; **H** 4,0; **N** 5,4; calculado para CuFeP₂N₄C₅₄H₄₂BF₄•0,1CH₂Cl₂: **C** 63,9; **H** 4,2; **N** 5,5.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3053 (ν_{C-Haromáticos}, dppf e dpytz); 1597-1510 (ν_{C=N=C}, dpytz); 1479-1371 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, dpytz); 1067-1026 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 771- 748 (δ_{C-Haromáticos}, dppf e dpytz); 698 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 502 (Sh); 418 (6,55); 340 (Sh); 288 (39,3); 243 (Sh).

Complexo 8) [Cu(dppf)(aphen)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,39 g; 0,5 mmol), em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,10 g do ligando 1,10-fenantrolina-5-amina (0,5 mmol). A mistura reacional amarelada ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 4 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,35 g de cristais amarelos alaranjados, adequados para difração raios-X, $\eta = 79\%$.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 9,19 (d, J=4,4, 1, H₁₀); 8,96 (d, J=8,4, 1, H₈); 8,82 (d, J=4,3, 1, H₁); 8,33 (d, J=8,2, 1, H₃); 7,86-7,83 (m, 2, H₉), 7,64-7,58 (m, 1, H₂); 7,40-7,37 (m, 4, H_{para-dppf}); 7,29-7,28 (m, 16, H_{orto+meta-dppf}); 7,22 (s, 1, H₆); 6,16 (s, 2, H₅); 4,61 (s, 4, H _{γ -Cp}); 4,50 (s, 4, H _{β -Cp}).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,55 (C₁₀); 147,14 (C₁); 144,48 (C₁₂); 144,85 (C₁₁); 138,92 (C₄); 135,12 (C₃); 134,35 (t, ¹J_{CP}=15,9, C_{Q-dppf}); 134,01 (t, ²J_{CP}=8,2, C_{orto-dppf}); 133,14 (C₈); 132,87 (C₅); 130,95 (C_{para-dppf}); 129,54 (t, ³J_{CP}=7,7, C_{meta-dppf}); 124,71 (C₉); 125,81 (C₂); 123,99 (C₇); 103,55 (C₆); 76,18 (t, ¹J_{CP}=20,9, C _{α -Cp}); 75,33 (t, ²J_{CP}=5,6, C _{β -Cp}); 73,51 (t, ³J_{CP}=2,4, C _{γ -Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -10,23 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: C 59,9; H 4,2; N 4,5; calculado para CuFeP₂N₃C₄₆H₃₇BF₄: C 61,4; H 4,1; N 4,7.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3458-3377 (ν_{N-H} , aphen); 3049 ($\nu_{C-H_{aromáticos}}$, dppf e aphen); 1637-1433 ($\nu_{C=N}$, $\nu_{C=C}$, aphen); 1074-1033 (ν_{B-F} , BF₄⁻); 843- 732 ($\delta_{C-H_{aromáticos}}$, dppf e aphen); 698 (ν_{B-F} , BF₄⁻).

UV-Vis [CH₂Cl₂, $\lambda_{máx}/nm$, ($\epsilon \times 10^3/M^{-1}cm^{-1}$): 413 (52,5); 341 (11,0); 290 (35,7); 262 (41,8).

Complexo 9) [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,39 g; 0,5 mmol), em diclorometano (40 mL), adicionaram-se 0,06 g do ligando 2-acetilpirazina (0,5 mmol). A mistura reacional avermelhada ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 3h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de THF/n-hexano e de diclorometano/éter dietílico. Obtiram-se 0,24 g de um composto vermelho escuro, $\eta = 60\%$.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 9,49 (s, 1, H₁); 9,09 (s, 1, H₂); 8,92 (s, 1, H₃); 7,39 (s, 20, H_{orto+meta+para-dppf}); 4,45 (s, 4, H _{γ -Cp}); 4,35 (s, 4, H _{β -Cp}); 2,71 (s, 3, H₆).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 148,03 (C₁ ou C₂); 133,34 (t, ²J_{CP}=8,8, C_{orto-dppf}); 133,92 (t, ¹J_{CP}=17,1, C_{Q-dppf}); 130,84 (C_{para-dppf}); 129,33 (C_{meta-dppf}); 74,93 (t, ¹J_{CP}=23,6, C _{α -Cp}); 74,44 (t, ²J_{CP}=5,6, C _{β -Cp}); 72,71 (C _{γ -Cp}); 133,14 (C₆).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: -9,66 (br, P_{dppf}).

Análise Elementar (%) experimental: C 56,6; H 3,9; N 2,7; calculado para CuFeP₂N₂C₄₀H₃₄BF₄•0,5 CH₂Cl₂: C 56,1; H 4,0; N 3,2.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3053 (ν_{C-H_{aromáticos}}, dppf e 2-apz); 1666 (ν_{C=O}, 2-apz); 1469-1365 (ν_{C=N}, ν_{C=C}, 2-apz); 1083-1033 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 823- 748 (δ_{C-H_{aromáticos}}, dppf e 2-apz); 693 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹)]: 260 (23,3); 465 (2,29).

7.4.3.2. Síntese do complexo A e B:

Complexo A) [Cu(dppf)(pBI)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (0,42 g; 0,45 mmol), em acetonitrilo (40 mL), adicionou-se 0,14 g do composto [Cu(NCCH₃)₄][BF₄] (0,45 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 2 h e foi seguida por RMN. De seguida, adicionou-se à solução o ligando 2-(2-piridil)benzimidazole (0,09 g; 0,45 mmol) e a mistura reacional ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 2 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,22 g (η=48%) de cristais castanhos, adequados a difração raios-X, que confirmaram a estrutura do composto, [Cu(dppf)(pBI)][BF₄].

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 13,09 (s, 1, H_{6'}); 8,95 (br, 1, H₁); 8,86 (br, 1, H₄); 8,25-8,19 (m, 1, H₃); 7,74 (d, J=7,9, 1, H₁₁); 7,56-7,54 (m, 1, H₈); 7,52-7,49 (m, 1, H₂); 7,43-7,20 (m, 2, H_{orto+meta+para-dppf} + H₉+H₁₀); 4,62 (br, 4, H_{γ-Cp}); 4,50 (br, 4, H_{β-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -7,56; -10,96 (br, P_{dppf}).

Complexo B) [Cu(dppf)(aphen)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(dppf)(dpp)][BF₄] (0,42 g; 0,45 mmol), em acetonitrilo (40 mL), adicionou-se 0,14 g do composto [Cu(NCCH₃)₄][BF₄] (0,45 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação, à temperatura ambiente, durante 2h e foi seguida por RMN. De seguida, adicionou-se à solução o ligando 1,10-fenantrolina-5-amina (0,09 g; 0,45 mmol) e a mistura reacional ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 3h. O solvente foi de seguida evaporado até à secura e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. A análise do seu espetro de ¹H RMN a -20°C confirmou a estrutura do complexo, [Cu(dppf)(aphen)][BF₄]. Obtiveram-se 0,09 g, η=22%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, -20°C, 400,13 MHz], δ /ppm: 9,19 (d, J=4,1, 1, H₁₀); 8,95 (d, J=9,0, 1, H₈); 8,83 (br, 1, H₁); 8,34 (d, J=4,5, 1, H₃); 7,87-7,83 (m, 2, H₉); 7,64-7,61 (m, 1, H₂); 7,44-7,30 (m, 20, H_{orto+meta+para-dppf}); 7,21 (s, 1, H₆); 6,17 (s, 2, H₅); 4,63 (s, 4, H_{γ-Cp}); 4,50 (s, 4, H_{β-Cp}).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: -7,51 (br, P_{dppf}).

7.4.3.3. Síntese dos complexos de fórmula geral [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(PP)][BF₄] (10-12):

Complexo 10) [Cu(dppf)(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(dppf)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,24 g, 0,3 mmol) em 40 mL de diclorometano, adicionou-se o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (0,15 g; 0,6 mmol). A mistura reacional amarelada ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 4h. O solvente foi evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,27 g de um composto amarelo-torrado, η = 75%.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,53-7,38 (m, 20, H_{orto+meta+para-dppf}); 5,67 (d, J=3,0, 2, H₁); 4,90 (br, 2, H₅); 4,46-4,37 (m, 10, H_γ+H_β-Cp + H_{6'}); 4,20 (br, 2, H₄); 4,11 (s, 2, H₃); 4,06 (d, J=1,9, 2, H₂); 3,72-3,68 (m, 2, H₆); 1,44 (s, 6, H₇ ou H₈); 1,25 (s, 6, H₇ ou H₈).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 133,92-128,87 (C_{orto+meta+para-dppf}); 112,72 (C₉); 105,58 (C₁); 83,65 (C₂); 76,92 (C₄); 76,15; 74,93 (C_{Cp}); 74,47 (C₃); 73,26 (C₅); 73,04; 72,18 (C_{Cp}); 68,49 (C_{6+6'}); 26,91 (C₇ ou C₈); 26,48 (C₇ ou C₈).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: 120,98 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}); -1,99 (br, P_{dppf}).

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3055 (ν_{C-Haromáticos}, dppf); 2983 (ν_{C-Halifáticos}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1481-1437 (ν_{C=C}, dppf); 1375, (ν_{CH₃}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1165 (ν_{C-O}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1030 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 943-793 (δ_{C-Haromáticos}, dppf); 696 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 251 (27,4); 441 (0,33).

Complexo 11) [Cu(dppe)(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,19 g; 0,3 mmol) em 40 mL de diclorometano, adicionou-se o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (0,14 g; 0,6 mmol). A suspensão ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 3h. O solvente foi evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,26 g de um composto branco, η = 82%.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,23-7,45 (m, 16, H_{orto+meta-dppe}); 7,18-7,17 (m, 16, H_{para-dppe}); 5,73 (br, 2, H₁); 4,94 (br, 2, H₅); 4,40 (s, 2, H₆); 4,35 (s, 2, H₃); 4,25 (s, 2, H₂); 4,19 (s, 2, H₄); 3,81 (dd, J=8,4, 2, H₆); 2,52 (s, 4, H_{CH₂-dppe}); 1,44 (s, 2, H₇ ou H₈); 1,28 (s, 2, H₇ ou H₈).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 132,55 + 132,24 + 131,12+ 129,28 (C_{orto+meta+para-dppe}); 112,75 (C₉); 105,59 (C₁); 83,60 (C₂); 76,92 (C₄); 76,21 (C₃); 73,28 (C₅); 68,45 (C_{6+6'}); 26,89 (C₇ ou C₈); 26,42 (C₇ ou C₈); 25,75 (C_{CH₂-dppe}).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: 122,46 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}); 9,62 (br, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3055 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, dppe); 2986 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{alifáticos}}}$, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1437 ($\nu_{\text{C=C}}$, dppe); 1375 (ν_{CH_3} , glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1165 ($\nu_{\text{C-O}}$, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1047 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 943-744 ($\delta_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, dppe); 696 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 261 (1,99).

Complexo 12) [Cu(PPh₃)₂(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(PPh₃)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (0,15 g; 0,2 mmol) em 40 mL diclorometano, adicionou-se o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (0,11 g; 0,4 mmol). A mistura reacional incolor ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 3h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/n-hexano. O composto foi dissolvido em THF e filtrado, evaporando-se de seguida o solvente. Obtiveram-se 0,08 g de um produto branco, $\eta=34\%$.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 7,43-7,39 (m, 6, H_{para-PPh₃}); 7,29-7,26 (m, 12, H_{meta-PPh₃}); 7,14 (s, 12, H_{orto-PPh₃}); 5,56 (br, 2, H₁); 4,89 (br, 2, H₅); 4,44 (s, 4, H_{6'} + H₃); 4,20 (s, 2, H₄); 4,01 (s, 2, H₂); 3,74-3,69 (m, 2, H₆); 1,44 (s, 2, H₇ ou H₈); 1,24 (s, 2, H₇ ou H₈).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 133,60 (C_{orto-PPh₃}); 131,65 (C_{Q-PPh₃}); 130,66 (C_{para-PPh₃}); 128,89 (C_{meta-PPh₃}); 112,74 (C₉); 105,57 (C₁); 83,64 (C₂); 76,95 (C₄); 75,86 (C₃); 73,16 (C₅); 68,38 (C_{6+6'}); 26,92 (C₈ ou C₇); 26,46 (C₈ ou C₇).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: 119,32 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}); 6,76 (br, P_{PPh₃}).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3055 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, PPh₃); 2986 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{alifáticos}}}$, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1481-1437 ($\nu_{\text{C=C}}$, PPh₃); 1377 (ν_{CH_3} , glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1165 ($\nu_{\text{C-O}}$, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1051 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 943-746 ($\delta_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, PPh₃); 694 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 254 (sh); 264 (sh); 272 (sh).

7.4.3.4. Síntese dos complexos de fórmula geral

[Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)_x(LL)][BF₄] (x=1 ou 2)(14-17):

Complexo 14) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(pBI)][BF₄]:

A uma solução de [Cu(NCCH₃)₂][BF₄] (0,09 g; 0,3 mmol), em acetonitrilo, adicionou-se o ligando glucofuranose-3,5,6-fosfito (0,15 g; 0,6 mmol). A mistura reacional rosada ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 3h30. De seguida, adicionou-se o ligando ligando 2-(2-piridil)benzimidazole (0,06 g; 0,3 mmol), observando-se uma mudança de cor para amarelo claro. A mistura reacional manteve-se em agitação e à temperatura ambiente durante mais 4 h. O solvente foi de seguida evaporado e o produto obtido foi recristalizado de clorofórmio/éter dietílico e de acetona/éter dietílico. Obtiveram-se 0,18 g de um composto amarelado, $\eta= 67\%$.

¹H NMR [CDCl₃, 400,13 MHz], δ /ppm: 12,30 (s, 1, H_{15'}); 8,66 (d, J=4,1, 1, H₁₀); 8,56 (d, J=6,7, 1, H₁₃); 8,06 (t, J=7,3, 1, H₁₂); 7,89 (d, J=7,2, 1, H₂₀); 7,65 (d, J=7,3, 1, H₁₇); 7,54 (t, J=6,3, 1, H₁₁); 7,41-7,34 (m, 2, H₁₈ + H₁₉); 6,03 (d, J=3,0, 2, H₁); 5,01 (d, J=8,3, 2, H₅); 4,51-4,48 (m, 4, H₂ + H₄); 4,42 (t, J=7,0, 2, H₆); 4,19 (br, 2, H₃); 4,13 (dd, J=4,7, 2, H₆); 1,46 (s, 6, H₈ ou H₇); 1,30 (s, 6, H₈ ou H₇).

¹³C NMR [CDCl₃, 100,62 MHz], δ /ppm: 150,73 (C₁₀); 148,99 (C₁₃); 145,60 (C₁₄); 140,43 (C₁₆); 140,06 (C₁₂); 135,20 (C₂₁); 126,25 (C₁₁); 125,68 (C₁₈ ou C₁₉); 124,41 (C₁₈ ou C₁₉); 123,04 (C₁₃); 118,18 (C₁₇); 114,43 (C₂₀); 112,59 (C₉); 105,75 (C₁); 83,63 (C₂); 77,07 (C₃); 75,78 (C₄); 72,75 (C₅); 67,89 (C_{6+6'}); 26,86 (C₈ ou C₇); 26,26 (C₈ ou C₇).

³¹P NMR [CDCl₃, 161,97 MHz], δ /ppm: 112,87 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}).

Análise Elementar (%) experimental: C 42,6; H 4,0; N 4,8; calculado para CuP₂O₁₂N₃C₃₀H₃₅BF₄: C 42,9; H 4,2; N 5,0.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3273 (ν_{N-H}, pBI); 2989 (ν_{C-H}, pBI, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1603 (ν_{N=C}, pBI); 1483-1443 (ν_{C=C}, pBI); 1375 (ν_{CH₃}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1169 (ν_{C-O}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1086-1032 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 943-791 (δ_{C-H_{aromáticos}}, pBI); 669 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹)]: 240 (sh); 327 (22,9).

Complexo 15) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(Me₂bpy)][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (0,22 g; 0,3 mmol) em diclorometano (40 mL), adicionou-se o ligando 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (0,06 g; 0,3 mmol). A mistura reacional acastanhada ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5h. O solvente foi evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/n-hexano. Obtiveram-se 0,18 g de cristais castanhos do produto, η= 71%.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,71 (d, J=3,1, 2, H₁₀); 8,55 (s, 2, H₁₃); 7,65 (br, 2, H₁₁); 6,01 (d, J=3,5, 2, H₁); 5,11-5,06 (m, 2, H₅); 4,70 (t, J=8,5, 2, H₆); 4,59-4,57 (m, 4, H₂ + H₃); 4,34 (br, 2, H₄); 4,14-4,09 (m, 2, H₆); 2,60 (s, 6, H₁₅); 1,38 (s, 6, H₈ ou H₇); 1,27 (s, 6, H₈ ou H₇).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 152,99 (C₁₂); 152,71 (C₁₄); 150,86 (C₁₀); 124,23 (C₁₃); 128,22 (C₁₁); 112,90 (C₉); 106,53 (C₁); 84,73 (d, ³J_{CP}=3,4, C₂); 77,88 (d, J_{CP}=5,0, C₄); 76,66 (d, ²J_{CP}=4,9, C₃); 73,78 (d, ²J_{CP}=4,9, C₅); 68,67 (d, ²J_{CP}=7,6, C_{6+6'}); 27,05 (C₈ ou C₇); 26,49 (C₈ ou C₇); 21,38 (C₁₅).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: 113,44 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}).

Análise Elementar (%) experimental: C 39,6; H 3,9; N 3,1; calculado para CuP₂O₁₂N₂C₂₈H₃₄BF₄•0,8 CH₂Cl₂: C 39,8; H 3,9; N 3,2.

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 2988 (ν_{C-H}, Me₂bpy, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1616 (ν_{N=C}, Me₂bpy), 1555-1454 (ν_{C=C}, Me₂bpy); 1377 (ν_{CH₃}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1165 (ν_{C-O}, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1053 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 945-771 (δ_{C-H_{aromáticos}}, Me₂bpy); 669 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 247 (sh); 259 (sh); 298 (12,0); 306 (sh); 423 (0,1); 545 (sh).

Complexo 16) [Cu(glucufuranose-3,5,6-fosfito)₂(2,2'-bipy)][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(glucufuranose-3,5,6-fosfito)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (0,22 g; 0,3 mmol) em 40 mL de diclorometano, adicionou-se o ligando 2,2'-bipiridina (0,05 g; 0,3 mmol). A mistura reacional avermelhada ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5h. O solvente foi evaporado e o produto obtido foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,19 g de cristais castanhos do produto, $\eta=78\%$.

¹H NMR [(CD₃)₂CO, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,91 (br, 2, H₁₀); 8,69 (d, J=6,2 2, H₁₃); 8,33 (br, 2, H₁₂); 7,85 (br, 2, H₁₁); 6,01 (d, J=3,4, 2, H₁); 5,12-5,08 (m, 2, H₅); 4,71 (t, J=8,5, 2, H₆); 4,60-4,58 (m, 4, H₂ + H₃); 4,35 (br, 2, H₄); 4,14-4,11 (m, 2, H₆); 1,38 (s, 6, H₈ ou H₇); 1,27 (s, 6, H₈ ou H₇).

¹³C NMR [(CD₃)₂CO, 100,62 MHz], δ /ppm: 152,74 (C₁₄); 151,44 (C₁₀); 140,85 (C₁₃); 127,67 (C₁₂); 123,67 (C₁₁); 112,66 (C₉); 106,51 (C₁); 84,69 (d, ³J_{CP}=3,6, C₂); 77,86 (d, ³J_{CP}=5,0, C₄); 76,77 (d, ²J_{CP}=5,4, C₃); 73,85 (d, ²J_{CP}=4,9, C₅); 68,74 (d, ²J_{CP}=7,7, C_{6+6'}); 26,99 (C₈ ou C₇); 26,53 (C₈ ou C₇).

³¹P NMR [(CD₃)₂CO, 161,97 MHz], δ /ppm: 113,20 (br, P_{Glucufuranose-3,5,6-fosfito}).

Análise Elementar (%) experimental: C 43,6; H 4,7; N 3,3; calculado para CuP₂O₁₂N₂C₃₀H₃₈BF₄•0,2 Et₂O: C 43,7; H 4,8; N 3,3.

FT-IR [KBr, cm⁻¹): 2988 ($\nu_{\text{C-H}}$, 2,2'-bipy, glucufuranose-3,5,6-fosfito); 1661 ($\nu_{\text{N=C}}$, 2,2'-bipy); 1474-1443 ($\nu_{\text{C=C}}$, 2,2'-bipy); 1377 (ν_{CH_3} , glucufuranose-3,5,6-fosfito); 1165 ($\nu_{\text{C-O}}$, glucufuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1053 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF₄⁻); 945-770 ($\delta_{\text{C-H aromáticos}}$, 2,2'-bipy); 671 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 244 (sh); 266 (sh); 299 (13,2); 305 (13,1); 440 (0,2); 544 (sh).

Complexo 17) [Cu(glucufuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF₄]:

A uma solução do composto [Cu(Glucufuranose-3,5,6-fosfito)₂(NCCH₃)₂][BF₄] (0,21 g; 0,3 mmol) em 40 mL de diclorometano, adicionou-se o ligando 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina (0,09 g; 0,3 mmol). A mistura reacional avermelhada ficou em agitação, em à temperatura ambiente, durante 5h. O solvente foi evaporado e o composto foi recristalizado de diclorometano/n-hexano. Obtiveram-se 0,08 g de cristais vermelhos do produto, $\eta= 38\%$.

¹H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,86 (br, 2, H₁₀+H₁₃); 8,29 (br, 1, H₁₁); 7,88 (br, 1, H₁₂); 7,67 (br, 2, H₂₁+ H₂₅); 7,57-7,52 (m, 4, H₁₉+ H₂₃); 7,48-7,40 (m, 4, H₂₀+ H₂₄); 5,98 (d, J=3,4, 1, H₁); 4,96-4,93 (m, 1, H₅); 4,53-4,51 (m, 2, H₂ +H₃); 4,46 (t, J=8,6, 1, H₆); 4,21 (br, 1, H₄); 1,41 (s, 3, H₈ ou H₇); 1,27 (s, 3, H₈ ou H₇).

¹³C NMR [CD₃CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 158,78 (dpytz); 151,44 (C₁₀+C₁₃); 140,91 (C₁₁); 135,57 (dpytz); 132,58-129,68 (C₁₉+C₂₀+C₂₁+C₂₃+C₂₄+C₂₅); 125,63 (C₁₀+C₁₃); 112,97 (C₉); 106,58 (C₁); 84,71

(d, $^3J_{CP}=3,7$, C₂); 77,78 (d, $^3J_{CP}=5,1$, C₄); 76,43 (d, $^2J_{CP}=4,4$, C₃); 73,50 (d, $^2J_{CP}=4,9$, C₅); 68,53 (d, $^2J_{CP}=7,6$, C_{6+6'}); 26,97 (C₈ ou C₇); 26,50 (C₈ ou C₇).

^{31}P NMR [CD₃CN, 161,97 MHz], δ /ppm: 110,60 (br, P_{Glucofuranose-3,5,6-fosfito}).

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 2986 (ν_{C-H} , dpytz, glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1518 ($\nu_{N=C}$, dpytz); 1446 ($\nu_{C=C}$, dpytz); 1377 (ν_{CH_3} , glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1165 (ν_{C-O} , glucofuranose-3,5,6-fosfito); 1084-1049 (ν_{B-F} , BF₄⁻); 945-773 ($\delta_{C-H_{aromáticos}}$, dpytz); 673 (ν_{B-F} , BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₂Cl₂, $\lambda_{máx}/nm$, ($\epsilon \times 10^3/M^{-1}cm^{-1}$): 294 (19,1); 357 (sh); 455 (sh).

7.4.3.5. Síntese dos complexos de formula geral [Cu(dppe)(L)₂][BF₄] (18 e 19):

Complexo 18) [Cu(dppe)(4,4'-bipyet)₂][BF₄]:

A uma solução de *trans*-1,2-bis(4-piridil)etileno (0,18 g; 1 mmol) em 10 mL de diclorometano adicionou-se lentamente uma solução de [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,32 g; 0,5 mmol) em 20 mL de acetonitrilo. A mistura reacional amarela ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5 h. Observou-se a formação de um precipitado cor-de laranja. A solução foi filtrada e evaporada. Obtiveram-se 0,33 g de um produto cor-de-laranja, $\eta=86\%$.

^1H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,54 (br, 8, H₁); 7,51 (br, 8, H₂); 7,43-7,21 (m, 24, H₄+H_{orto+meta+para-dppe}); 2,44 (br, 4, H_{CH₂-dppe}).

^{13}C NMR [CD₃CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,37(C₁); 144,90 (C₃); 133,77; 133,62 (C_{Q-dppe}); 133,62-133,29 (C_{orto-dppe}); 131,61 (C₄); 131,36 (C_{para-dppe}); 130,16-129,98 (C_{meta-dppe}); 27,43 + 25,80 (C_{CH₂-dppe}).

^{31}P NMR [CD₃CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,68 (br, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3049 ($\nu_{C-H_{aromáticos}}$, 4,4'-bipyet, dppe); 1604 ($\nu_{N=C}$, 4,4'-bipyet); 1560-1420 ($\nu_{C=C}$, 4,4'-bipyet, dppe); 1055 (ν_{B-F} , BF₄⁻); 826-743 ($\delta_{C-H_{aromáticos}}$, 4,4'-bipyet, dppe); 694 (ν_{B-F} , BF₄⁻).

UV-Vis. [DMSO, $\lambda_{máx}/nm$, ($\epsilon \times 10^3/M^{-1}cm^{-1}$): 291 (64,2); 301 (61,6); 317 (sh); 408 (sh).

Complexo 19) [Cu(dppe)(4,4'-bipy)₂][BF₄]:

A uma solução de 4,4'-bipiridina (0,12 g; 0,76 mmol) em 15 mL de diclorometano adicionou-se lentamente uma solução de [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,24 g; 0,38 mmol) em 15 mL de acetonitrilo. A mistura reacional amarela ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5 h. Observou-se a formação de um precipitado amarelo. A solução foi filtrada e evaporada. Obtiveram-se 0,22 g de um produto amarelo, $\eta=79\%$.

^1H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,66 (br, 8, H₁); 7,67 (br, 8, H₂); 7,50-7,26 (m, 20, H_{orto+meta+para-dppe}), 2,44 (br, 4, H_{CH₂-dppe}).

¹³C NMR [CD₃CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,66 (C₁); 146,16 (C₃); 133,29 (C_{orto-dppe}); 122,73 (C₂); 131,35 (C_{para-dppe}); 130,07 (C_{meta-dppe}); 27,23 (C_{CH₂-dppe}); 25,60 (C_{CH₂-dppe}).

³¹P NMR [CD₃CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,70 (br, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3051 (ν_{C-H_{aromáticos}}, 4,4'-bipy, dppe); 1593 (ν_{N=C}, 4,4'-bipy); 1531-1408 (ν_{C=C}, 4,4'-bipy, dppe); 1055 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 808-742 (δ_{C-H_{aromáticos}}, 4,4'-bipy, dppe); 694 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [CH₃CN, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 240 (sh); 327 (22,9).

7.4.3.6. Síntese dos complexos de formula geral [Cu₂(PP)₂(L)₂][(BF₄)₂] (20-23):

Complexo 20) [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipyet)₂Cu(dppe)][BF₄]₂:

A uma solução de *trans*-1,2-bis(4-piridil)etileno (0,09 g; 0,5 mmol) em 15 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente uma solução de [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,32 g; 0,5 mmol) em 15 mL de acetonitrilo. A mistura reacional amarela ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5 h. O solvente foi evaporado e obtiveram-se 0,30 g de um composto cor-de-laranja, η= 93%.

¹H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,51 (br, 8, H₁); 7,59 (br, 8, H₂); 7,53-7,23 (m, 44, H₄+H_{orto+meta+para-dppe}); 2,43 (br, 4, H_{CH₂-dppe}).

¹³C NMR [CD₃CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,40 (C₁); 145,10 (C₃); 133,76; 133,58 (C_{Q-dppe}); 133,46-133,19 (C_{orto-dppe}); 131,72 (C₄); 131,38-131,29 (C_{para-dppe}); 130,11-129,99 (C_{meta-dppe}); 25,58 (C_{CH₂-dppe}).

³¹P NMR [CD₃CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,63 (br, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm⁻¹]: 3051 (ν_{C-H_{aromáticos}}, 4,4'-bipyet, dppe); 1605 (ν_{N=C}, 4,4'-bipyet); 1557-1422 (ν_{C=C}, 4,4'-bipyet, dppe); 1094-1057 (ν_{B-F}, BF₄⁻); 870-743 (δ_{C-H_{aromáticos}}, 4,4'-bipyet, dppe); 694 (ν_{B-F}, BF₄⁻).

UV-Vis. [DMSO, λ_{máx}/nm, (εx10³/M⁻¹cm⁻¹): 291 (154); 324 (sh); 413 (sh).

Complexo 21) [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipy)₂Cu(dppe)][BF₄]₂:

A uma solução de 4,4'-bipiridina (0,08 g; 0,5 mmol) em 15 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente uma solução de [Cu(dppe)(NCCH₃)₂][BF₄] (0,31 g; 0,5 mmol) em 15 mL de acetonitrilo. A mistura reacional amarela ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante a noite. O solvente foi evaporado e obtiveram-se 0,24 g de um composto amarelo, η= 69%.

¹H NMR [CD₃CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,65 (d, J=5,5, 8, H₁); 7,68 (d, J=6,1, 8, H₂); 7,52-7,26 (m, 40, H_{orto+meta+para-dppe}); 2,42 (br, 4, H_{CH₂-dppe}).

¹³C NMR [CD₃CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,68 (C₁); 146,22 (C₃); 133,32 + 131,22 + 130,07 (C_{orto+meta+para-dppe}); 25,73 (C_{CH₂-dppe}).

³¹P NMR [CD₃CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -8,92 (br, P_{dppe}).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3051 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipy, dppe); 1603 ($\nu_{\text{N=C}}$, 4,4'-bipy); 1531-1412 ($\nu_{\text{C=C}}$, 4,4'-bipy, dppe); 1098-1057 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 870-744 ($\delta_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipy, dppe); 694 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).
UV-Vis. [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 273 (sh).

Complexo 22) [Cu(dppf)(μ -4,4'-bipy) $_2$ Cu(dppf)][BF $_4$] $_2$:

Dissolveram-se 0,39 g (0,5 mmol) do composto [Cu(dppf)(NCCH $_3$) $_2$][BF $_4$] em 40 mL de diclorometano e a esta solução adicionaram-se 0,16 g (1 mmol) de 4,4'-bipiridina. A mistura reacional amarela ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 4 h. Observou-se a formação de um precipitado. A solução foi filtrada e evaporada. O produto obtido da solução foi recristalizado de diclorometano/éter dietílico. Obtiveram-se 0,06 g de um produto amarelo, $\eta=15\%$.

^1H NMR [CD $_3$ CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,71 (d, $J=5,0$, 8, H $_1$); 7,70 (d, $J=5,3$, 8, H $_2$); 7,55-7,45 (m, 40, H $_{\text{orto+meta+para-dppe}}$); 4,46 (s, 4, H $_{\gamma\text{-Cp}}$); 4,22 (s, 4, H $_{\beta\text{-Cp}}$).

^{13}C NMR [CD $_3$ CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 151,61 (C $_1$); 146,18 (C $_3$); 134,61; 134,47 (C $_{\text{Q-dppf}}$); 134,35 (t, $^2J_{\text{CP}}=8,1$, C $_{\text{orto-dppf}}$); 131,29 (C $_{\text{para-dppf}}$); 129,83 (t, $^3J_{\text{CP}}=4,7$, C $_{\text{meta-dppf}}$); 122,56 (C $_2$); 75,70 (t, $^1J_{\text{CP}}=20,4$, C $_{\alpha\text{-Cp}}$); 75,10 (t, $^2J_{\text{CP}}=5,6$, C $_{\beta\text{-Cp}}$); 73,47 (t, $^3J_{\text{CP}}=2,5$, C $_{\gamma\text{-Cp}}$).

^{31}P NMR [CD $_3$ CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -13,17 (br, P $_{\text{dppf}}$).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3051 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipy, dppf); 1605 ($\nu_{\text{N=C}}$, 4,4'-bipy); 1533-1432 ($\nu_{\text{C=C}}$, 4,4'-bipy, dppf); 1082-1032 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 810-698 ($\delta_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipy, dppf); 629 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 444 (0,22).

UV-Vis. [CH $_2$ Cl $_2$, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 294 (19,1); 357 (sh); 455 (sh).

Complexo 23) [Cu(dppf)(μ -4,4'-bipyet) $_2$ Cu(dppf)][BF $_4$] $_2$:

A uma solução de *trans*-1,2-bis(4-piridil)etileno (0,06 g; 0,35 mmol) em 15 mL de acetonitrilo adicionou-se lentamente uma solução de [Cu(dppf)(NCCH $_3$) $_2$][BF $_4$] (0,28 g; 0,35 mmol) em 15 mL de acetonitrilo. A mistura reacional amarelo-torrada ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 5h. O solvente foi evaporado e obtiveram-se 0,29 g de um composto amarelo-torrado, $\eta= 66\%$.

^1H NMR [CD $_3$ CN, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,56 (br, 8, H $_1$); 7,58 (br, 8, H $_2$); 7,51-7,45 (m, 44, H $_4$ +H $_{\text{orto+meta+para-dppe}}$); 4,43 (s, 4, H $_{\gamma\text{-Cp}}$); 4,19 (s, 4, H $_{\beta\text{-Cp}}$).

^{13}C NMR [CD $_3$ CN, 100,62 MHz], δ /ppm: 150,68 (C $_1$); 145,67 (C $_3$); 134,59+134,43 (C $_{\text{Q-dppf}}$); 134,29 (t, $^2J_{\text{CP}}=8,2$, C $_{\text{orto-dppf}}$); 131,98 (C $_4$); 131,23 (C $_{\text{para-dppf}}$); 129,77 (t, $^3J_{\text{CP}}=4,7$, C $_{\text{meta-dppf}}$); 122,94 (C $_2$); 75,63 (t, $^1J_{\text{CP}}=20,4$, C $_{\alpha\text{-Cp}}$); 75,05 (t, $^2J_{\text{CP}}=5,6$, C $_{\beta\text{-Cp}}$); 73,42 (t, $^3J_{\text{CP}}=2,5$, C $_{\gamma\text{-Cp}}$).

^{31}P NMR [CD $_3$ CN, 161,97 MHz], δ /ppm: -13,17 (br, P $_{\text{dppf}}$).

FT-IR [KBr, cm^{-1}]: 3053 ($\nu_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipyet, dppf); 1632-1607 ($\nu_{\text{N=C}}$, 4,4'-bipyet); 1504-1435 ($\nu_{\text{C=C}}$, 4,4'-bipyet, dppf); 1084-1032 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-); 829-746 ($\delta_{\text{C-H}_{\text{aromáticos}}}$, 4,4'-bipyet, dppf); 696 ($\nu_{\text{B-F}}$, BF_4^-).

UV-Vis. [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$, ($\epsilon \times 10^3/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 291 (327); 304 (sh); 319 (sh); 446 (sh).

7.4.3.7. Síntese do Polímero de $[(\text{Cu}(\text{PPh}_3)(4,4'\text{-bipy})_2)][\text{BF}_4]_n$ (Complexo 24)

A uma solução do composto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NCCH}_3]_2[\text{BF}_4]$ (0,15 g; 0,5 mmol) em 40 mL de diclorometano adicionou-se o ligando 4,4'-bipiridina (0,16 g; 1 mmol). A mistura reacional ficou em agitação, à temperatura ambiente, durante 3h. De seguida, o solvente foi evaporado e obteve-se um produto amarelo. Foi possível obter um cristal adequado para difração raios-X em acetona, que confirmou a existência de um polímero inorgânico com a unidade de repetição $[(\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2)][\text{BF}_4]_n$.

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400,13 MHz], δ /ppm: 8,71 (br, 10, H_1); 7,81 (d, $J=6,0$, 10, H_2); 7,51-7,47 (m, 6, $\text{H}_{\text{para-PPh}_3}$); 7,39-7,35 (m, 12, $\text{H}_{\text{orto ou meta-PPh}_3}$); 7,30-7,26 (m, 12, $\text{H}_{\text{orto ou meta-PPh}_3}$).

$^{31}\text{P NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 161,97 MHz], δ /ppm: -1,41 (br, P_{PPh_3}).

7.4.3.8. Síntese do complexo $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ (25)

O composto $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ assim que dissolvido em acetonitrilo seco e mudou de cor de preto para vermelho. Após evaporar o solvente, comprovou-se por $^1\text{H-RMN}$ que se obteve o composto $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)][\text{I}]$.

A uma solução de $[[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{NCCH}_3)]\text{I}]$ (0,33 g; 0,5 mmol) em 40 mL de diclorometano seco, adicionou-se o ligando 4,4'-bipiridina (0,08 g; 0,5 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo, sob agitação durante 8 h e seguida por TLC, utilizando como eluente uma solução de diclorometano: metanol 2:0,1 (v/v). De seguida adicionou-se à reação 0,13 g (0,5 mmol) de sulfonato de trifluorometano de prata e a mistura reacional foi refluxada, sob agitação, durante mais 3 h e seguida por TLC utilizando o mesmo eluente usado anteriormente. A solução foi filtrada e evaporada e o produto recristalizado de diclorometano/n-hexano. Obtiveram-se cristais vermelhos cuja estrutura foi determinada por difração raios-X.

$^1\text{H NMR}$ [CDCl_3 , 400,13 MHz], δ /ppm: 7,84 (br, 4, $\text{H}_{\text{para-dppe}}$); 7,58-7,43 (m, 8, $\text{H}_{\text{orto ou meta-dppe}}$); 7,29 (br, 4, $\text{H}_{\text{orto ou meta-dppe}}$); 4,39 (s, 5, $\text{H}_{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)}$); 2,53 (s, 2, $\text{H}_{\text{CH}_2\text{-dppe}}$); 2,49 (s, 2, $\text{H}_{\text{CH}_2\text{-dppe}}$); 1,61 (s, 2, $\text{H}_{\text{CH}_3, \text{NCCH}_3}$).

$^{31}\text{P NMR}$ [CDCl_3 , 161,97 MHz], δ /ppm: -97,98 (s, P_{dppe}).

7.5. Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade em DMSO foram efectuados por NMR de ^1H e ^{31}P à temperatura ambiente durante 24 horas. Os compostos em estudo foram dissolvidos em dmsO-d_6 e foram traçados espectros com intervalos de 15 ou 20 minutos durante a primeira hora, desde o tempo zero, seguidos de intervalos de 1 hora durante as 6 horas seguintes, com uma última medição ao fim de 24 h.

Os ensaios de estabilidade dos complexos no meio celular DMEM foram realizados por espectroscopia de UV-vis, utilizando soluções de concentrações entre 10^{-5} e 10^{-7} mol/L com 2 a 5% de DMSO (v/v) em DMEM. O meio celular DMEM foi preparado numa câmara de fluxo laminar, utilizando DMEM sem vermelho de fenol, 10% de soro bovino fetal (FBS) e 1% de antibióticos. Os compostos estudados foram primeiro solubilizados em DMSO (10^{-3} e 10^{-4} mol/L) e depois diluídos no meio DMEM de forma a obter as concentrações finais no intervalo acima referido. Os espectros de UV-Vis. foram obtidos com intervalos de 15 minutos durante a primeira hora, seguidos de intervalos de 1 hora durante as 6 horas seguintes e o último traçado ao fim de 24 h. Com base nos valores do máximo de absorvância dos vários espectros, calculou-se a sua percentagem de variação em função do tempo.

7.6. Ensaios Biológicos

Os estudos de viabilidade celular em células cancerígenas foram realizados no C₂TN- IST da Universidade de Lisboa pela Doutora Fernanda Marques. Os estudos de viabilidade celular em células saudáveis de fibroblastos foram realizados na FCT da Universidade Nova de Lisboa pela Doutora Alexandra Fernandes.

As linhas celulares tumorais humanas MCF7 e MDA-MB-231 foram cultivadas em frascos de cultura de 25 cm², em meio de cultura completo DMEM + GlutaMAX I, contendo 10% de FBS inativado pelo calor e 1% de antibióticos. As culturas celulares foram mantidas a 37°C numa atmosfera humidificada, com 5% CO₂, utilizando uma incubadora de CO₂ (*Heraeus*, Alemanha). Os meios celulares e suplementos, solução salina tamponada com fosfato (PBS) e tripsina-EDTA, foram obtidos na *Gibco, Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, USA)*.

A citotoxicidade dos complexos foi avaliada pelo ensaio MTT. As células foram cultivadas até aproximadamente 80% de confluência em frascos de cultura e foram separadas por tripsina. De seguida, foram colocadas 20 000 células por poço, em placas de 96 poços com meio de cultura, e incubadas por 24 h. Os compostos testados foram primeiro solubilizados em DMSO (5 mM) e depois em meio, através de diluições em série de 50 µM a 0,01 µM. Após o tratamento com os compostos, o meio celular foi substituído por 200 µL (0,5 mg / ml) de uma solução de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazólio) em PBS, sendo ainda incubado durante 3 h a 37 °C. O produto cromatogénico artificial *formazan* resultante foi solubilizado em DMSO e os valores IC₅₀ foram calculados a partir das curvas de dose-resposta usando o software *GraphPad Prism* (vs. 5.0).

Capítulo 8

Bibliografía

8. Bibliografia

- (1) Cooper, G. M.; Hausman, R. E. *The Cell: A Molecular Approach*, 4th edition; Sinauer Associates, Washington D.C., **2007**.
- (2) Hesketh, R. *Introduction to Cancer Biology*, 2nd edition; Cambridge University Press, New York, **2012**.
- (3) Phase Holographic Imaging - No blood, no tumor <https://www.phiab.se/commentary/no-blood-no-tumor/> (Consultado a 2 de Julho de **2018**).
- (4) WHO | Cancer <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Consultado a 18 de Junho de **2018**).
- (5) Rosenberg B., Vancamp L., K. T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, 205, 698–699.
- (6) Ndagi, U.; Mhlongo, N. S. M. Metal Complexes in Cancer Therapy – an Update from Drug Design Perspective. *Drug Des Devel Ther.* **2017**, 11, 599–616.
- (7) Shaili, E. Platinum Anticancer Drugs and Photochemotherapeutic Agents : Recent Advances and Future Developments. *Sci Prog.* **2014**, 97, 20–40.
- (8) Mcquitty, R. J. Metal-Based Drugs. *Sci Prog.* **2014**, 97, 1–19.
- (9) Monneret, C. Platinum Anticancer Drugs . From Serendipity to Rational Design. *Ann. Pharm. Fr.* **2011**, 69 (6), 286–295.
- (10) Jia, P.; Ouyang, R.; Cao, P.; Tong, X.; Zhou, X.; Lei, T. Review : Recent Advances and Future Development of Metal Complexes as Anticancer Agents. *J. Coord. Chem.* **2017**, 8972, 1–27.
- (11) Denoyer, D.; Masaldan, S.; Fontaine, L.; Cater, M. A. Targeting Copper in Cancer Therapy : “ Copper That Cancer .” *Metallomics* **2015**, 7 (11), 1459–1476.
- (12) Gupte, A.; Mumper, R. J. Elevated Copper and Oxidative Stress in Cancer Cells as a Target for Cancer Treatment. *Cancer Treat. Rev.* **2009**, 35 (1), 32–46.
- (13) Wang, T.; Guo, Z. Copper in Medicine : Homeostasis , Chelation Therapy and Antitumor Drug Design. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13 (I), 525–537.
- (14) Marzano, C.; Pellei, M.; Tisato, F.; Santini, C. Copper Complexes as Anticancer Agents. *Anticancer Agents Med Chem* **2009**, 9, 185–211.
- (15) Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C.; Sez, T.; Camerino, U.; Agostino, S.; Padova, U. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Chem. Rev.* **2013**, 114 (1), 815–862.
- (16) Letelier, M.; Lepe, A.; Faúndez, M.; Salazar, J. Possible Mechanisms Underlying Copper-Induced Damage in Biological Membranes Leading to Cellular Toxicity. *Chem. Biol. Interact.* **2005**, 151, 71–82.
- (17) Plotek, M.; Dudek, K.; Kyziol, A. Selected Copper (I) Complexes as Potential Anticancer Agent. *Chemik* **2013**, No. 12, 2–6.
- (18) Xiao, Y. A. N.; Chen, D. I.; Zhang, X. I. A.; Cui, Q.; Fan, Y.; Bi, C.; Dou, Q. P. Molecular Study on Copper-Mediated Tumor Proteasome Inhibition and Cell Death. *Int. J. Oncol* **2010**, 37, 81–87.
- (19) Dallavalle, F.; Gaccioli, F.; Franchi-gazzola, R.; Lanfranchi, M.; Angela, M.; Tegoni, M.;

- Marchio, L. Synthesis , Molecular Structure , Solution Equilibrium , and Antiproliferative Activity of Thioxotriazoline and Thioxotriazole Complexes of Copper (II) and Palladium (II). *J. Inorg. Biochem.* **2002**, 92, 95–104.
- (20) Puig, S.; Thiele, D. J. Molecular Mechanisms of Copper Uptake and Distribution. *Curr Opin Chem Biol* **2002**, 6, 171–180.
- (21) Gandin, V.; Ceresa, C.; Esposito, G.; Indraccolo, S.; Porchia, M.; Tisato, F.; Santini, C.; Pellei, M.; Marzano, C. Therapeutic Potential of the Phosphino Cu (I) Complex (HydroCuP) in the Treatment of Solid Tumors. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 1–12.
- (22) Berners-price, S. J.; Johnson, R. K.; Mirabelli, C. K.; Faucette, I. L.; McCabe, F. L.; Sadler, P. J. Copper(I) Complexes with Bidentate Tertiary Phosphine Ligands: Solution Chemistry and Antitumor Activity. *Inorg. Chem.* **1987**, 20, 3383–3387.
- (23) Khan, R. A.; Usman, M.; Dhivya, R.; Balaji, P. Heteroleptic Copper (I) Complexes of “ Scorpionate ” Bis-Pyrazolyl Carboxylate Ligand with Auxiliary Phosphine as Potential Anticancer Agents : An Insight into Cytotoxic Mode. *Nat. Publ. Gr.* **2017**, 7, 1–17.
- (24) Morais, T. S.; Jousseume, Y.; Villa de Brito, M. J.; Garcia, M. H. Important Cytotoxic and Cytostatic Effects of New copper(I)–phosphane Compounds with N,N, N,O and N,S Bidentate Ligands. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (23), 7819–7829.
- (25) Lopes, J.; Alves, D.; Morais, T. S.; Villa de Brito, M. J.; Garcia, M. H. New Copper (I) and Heteronuclear Copper (I) – Ruthenium (II) Complexes : Synthesis , Structural Characterization and Cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem* **2017**, 169, 68–78.
- (26) Wang, J.; Pantopoulos, K. Regulation of Cellular Iron Metabolism. *Biochem. J.* **2011**, 381, 365–381.
- (27) Torti, S. V.; Torti, F. M. Iron and Cancer : More Ore to Be Mined. *Nat Rev Cancer* **2013**, 13 (5), 342–355.
- (28) Toyokuni, S. Role of Iron in Carcinogenesis : Cancer as a Ferrototoxic Disease. *Cancer Sci* **2009**, 100 (1), 9–16.
- (29) Manz, D. H.; Blanchette, N. L.; Paul, B. T.; Torti, F. M.; Torti, S. V. Iron and Cancer : Recent Insights. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2016**, 1368, 149–161.
- (30) A. Wani, Waseem; Baig, Umair; Shreaz, S. Recent Advances in Iron Complexes as Potential Anticancer Agents. *New J. Chem.* **2016**, 40 (2), 1063–1090.
- (31) Kealy, T. J.; Pauson, P. L. A New Type of Organo-Iron Compound. *Nature* **1951**, 168 (4285), 1039–1040.
- (32) Mojžišová, G.; Mojžiš, J.; Vašková, J. Organometallic Iron Complexes as Potential Cancer Therapeutics. *Acta Biochim Pol* **2014**, 61 (4), 651–654.
- (33) Ornelas, C. Application of Ferrocene and Its Derivatives in Cancer Research. *New J. Chem.* **2011**, No. 35, 1973–1985.
- (34) Top, Siden; J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provot, G. J. Ferrocenyl Hydroxytamoxifen: A Prototype for a New Range of Oestradiol Receptor Site-Directed Cytotoxics. *Chem. Commun.* **1996**, 955–956.
- (35) Hillard, E.; Vessi, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. Ferrocene-Mediated Proton-Coupled Electron Transfer in a Series of Ferrocifen-Type Breast Cancer Drug Candidates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 285–290.
- (36) Cristina, A.; Morais, T. S.; Robalo, M. P.; Marques, F.; Avecilla, F.; Matos, C. P.; Santos, I.;

- Isabel, A.; Garcia, M. H. Important Cytotoxicity of Novel Iron (II) Cyclopentadienyl Complexes with Imidazole Based Ligands. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, 129, 1–8.
- (37) Pilon, A.; Gírio, P.; Nogueira, G.; Avecilla, F.; Adams, H.; Lorenzo, J.; Garcia, M. H.; Valente, A. New Iron Cyclopentadienyl Complexes Bearing Different Phosphane Co-Ligands : Structural Factors vs . Cytotoxicity. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 852, 34–42.
- (38) Wenzel, M.; Bigaeva, E.; Richard, P.; Le, P.; Picquet, M.; Casini, A.; Bodio, E. New Heteronuclear Gold (I) – Platinum (II) Complexes with Cytotoxic Properties : Are Two Metals Better than One ? *J. Inorg. Biochem.* **2014**, 141, 10–16.
- (39) Herman, A.; Tanski, J. M.; Tibbetts, M. F.; Anderson, C. M.; Chemistry, D.; College, B.; Box, P. O.; York, N.; College, V.; York, N. Synthesis , Characterization , and in Vitro Evaluation of a Potentially Selective Anticancer , Mixed-Metal [Ruthenium (III) – Platinum (II)] Trinuclear Complex. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (1), 274–280.
- (40) Pelletier, F.; Comte, V. .; Massard, A.; Wenzel, M.; Richard, P.; Picquet, M.; Gendre, P. L.; Zava, O.; Edafe, F.; Casini, A.; Dyson, P. J. Development of Bimetallic Titanocene - Ruthenium - Arene Complexes As Anticancer Agents : Relationships between Structural and Biological Properties. *J. Med. Chem.* **2010**, No. 53, 6923–6933.
- (41) Gholivand, M B; Babakhanian, A; Joshaghani, M. Zirconium Ion Selective Electrode Based on Bis (Diphenylphosphino) Ferrocene Incorporated in a Poly (Vinyl Chloride) Matrix. *Anal Chim Acta* **2007**, 584, 302–307.
- (42) Schweinfurth, D.; Büttner, D.; Hohloch, S; Deibel, N.; Klein, J. .; SarkarSarkar, B. Heterobimetallic Cu – dppf (dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene) Complexes with “ Click ” Derived Ligands: A Combined Structural, Electrochemical, Spectroelectrochemical, and Theoretical Study. *Organometallics* **2013**, 32, 5834–5842.
- (43) Granchi, C.; Minutolo, F. Anticancer Agents That Counteract Tumor Glycolysis. *ChemMedChem* **2012**, 7 (8), 1318–1350.
- (44) Pettenuzzo, A.; Pigot, R.; Ronconi, L. Metal-Based Glycoconjugates and Their Potential in Targeted Anticancer Chemotherapy. *Met.*; **2015**, 1, 36–61.
- (45) Kochetkov, N.K.; Nifant'ev, E.E.; Koroteev, M. P. Synthesis and Stereochemistry of 6-Deoxy-6-Halogeno-D-Glucofuranose Cyclic Phosphates. *Carbohydr. Res.* **1976**, 47, 221–231.
- (46) Trans, D.; Bull, G.; Kristallogr, Z.; Trans, D.; Crvst, A.; Bull, G.; Co, A.; Structures, C. Tetrakis(acetonitrile-N)copper(I) Tetrafluoroborate. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1998**, 6819 (14), 108–110.
- (47) Piper, T. S.; Wilkinson, G. Cyclopentadienyl-Nitric Oxide Compounds of Chromium and Manganese. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1956**, 2 (1954), 38–45.
- (48) Schriver, D. F.; Drezdon, M. A. The Manipulation of Air-Sensitive Compounds, 2nd edition; John Wiley and Sons, New York, **1986**.
- (49) Perrin, D. D.; Armarego, W. Purification of Laboratory Chemicals, 4th edition; Pergamon Press, New York, **1980**.
- (50) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I.; Gan, R.; Apiezon, H. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities : Common Laboratory Solvents , Organics , and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, 29 (3), 2176–2179.
- (51) APEX2 v2009.3-0, Bruker AXS: Madison, WI, **2009**.
- (52) SABADS: Program for Empirical Absorption Correction, University of Göttingen: Göttingen,

- Germany, **1996**.
- (53) SAINT, Area-Detector Integration Software (Version 6.28A), Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2001**.
- (54) Sheldrick, S. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr. Sec. A* **2008**, 64, 112–122.
- (55) SHELXL-97: Program for the Refinement of Crystal Structure, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- (56) Farrugia, L. WinGX Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837–838.
- (57) Spek, A. Structure Validation in Chemical Crystallography. *Acta Crystallogr. sec D* **2009**, 65, 148–155.
- (58) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E. .; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler M.; Van de Streek, J. Synthesis, Crystal Structure and Infrared Characterization of Bis(4-Dimethylamino-Pyridinium) Tetrachlorocuprate. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39, 453–457.
- (59) Woollins, J. D. Inorganic Experiments, 3rd edition; Wiley-VCH, New York, **2010**.
- (60) Díeaz, J.; Pilar Gamasa, M.; Gimeno, J.; Angel, A.; García-Granda, S. Novel Copper(I) Complexes Containing 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) as a Chelate and Bridging Ligand: Synthesis of Tetrabridged Dicopper(I) Complexes $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^1\text{-C:R})_2(\mu\text{-dppf})_2]$ and X-Ray Crystal Structure of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^1\text{-C:CC}_6\text{H}_4\text{CH}_{3-4})_2(\mu\text{-dppf})_2]$. *Organometallics* **1999**, 18, 662–669.
- (61) Garcia, M.H.; Robalo, M.P.; Dias, A.R.; Piedade, M.F.M.; Galvão, A.; Wenseleers, W. .; Goovaerts, E. Organometallic Complexes for Second-Order Non-inear Optics: Synthesis and Molecular Quadratic Hyperpolarizabilities of η^5 -monocyclopentadienyliron(II) Nitrile Derivatives with Different Phosphines. X-Ray Crystal Structure of $[\text{FeCp}(\text{dppe})(\text{p-CC}_6\text{H}_4\text{NO}_2)][\text{PF}_6]$. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 619, 252–264.

Anexos

Anexos

Anexos A. Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A.1. Espetros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1)

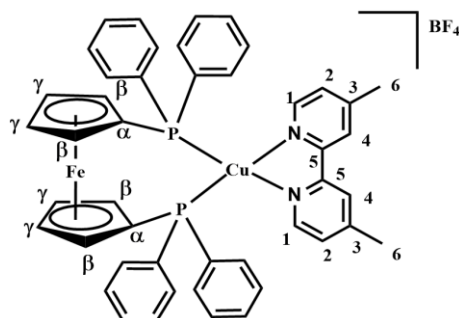


Figura A. 2. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1)

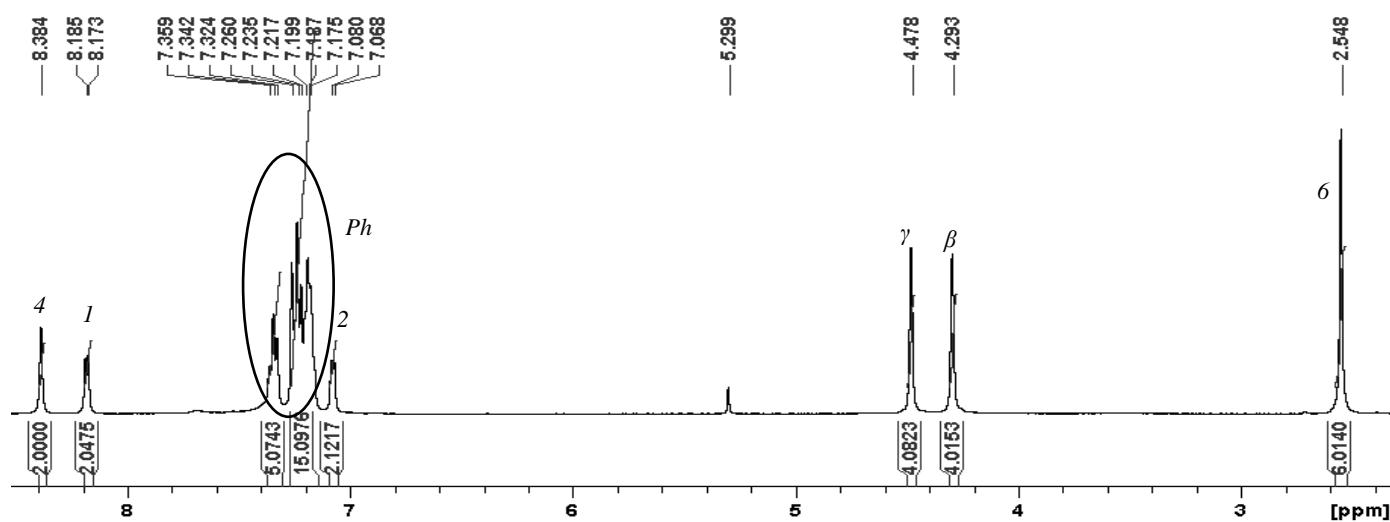


Figura A. 2. Espetro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) em clorofórmio-d

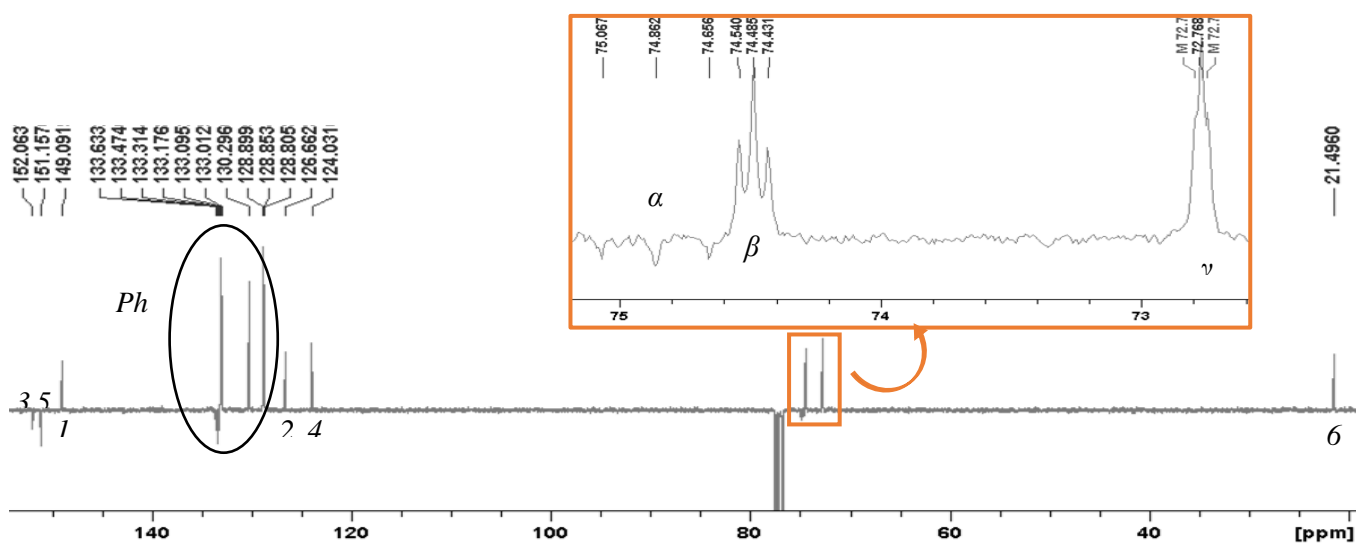


Figura A. 3. Espetro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) em clorofórmio-d

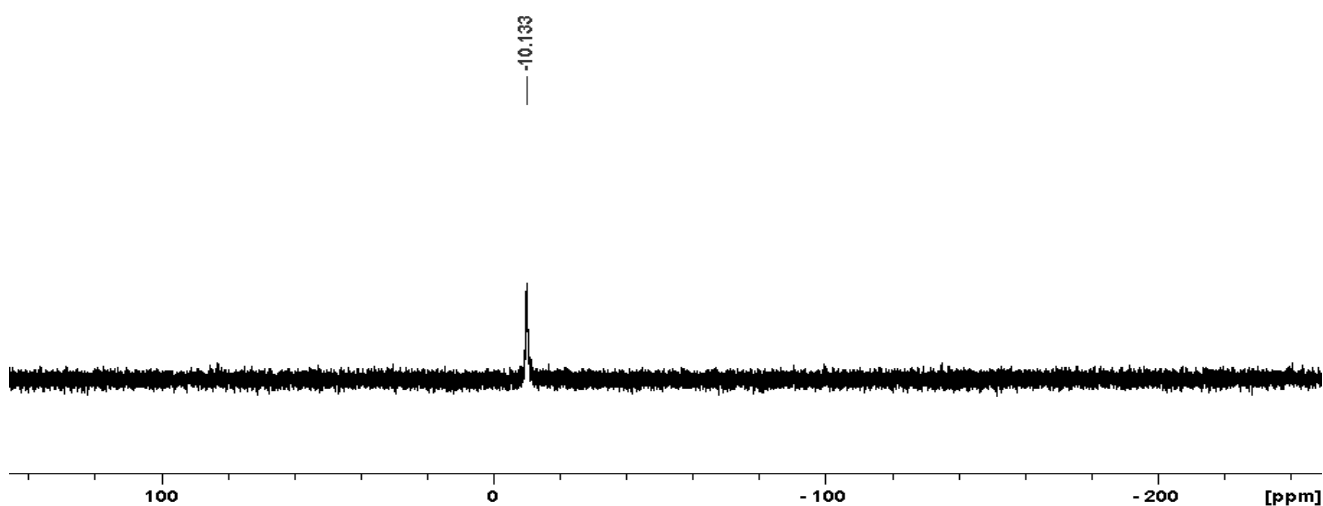


Figura A. 4. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (1) em clorofórmio-*d*

A.2. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$ (2)

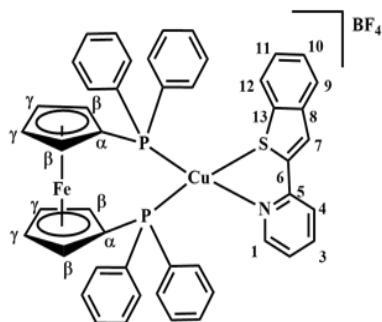


Figura A. 5. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$ (2)

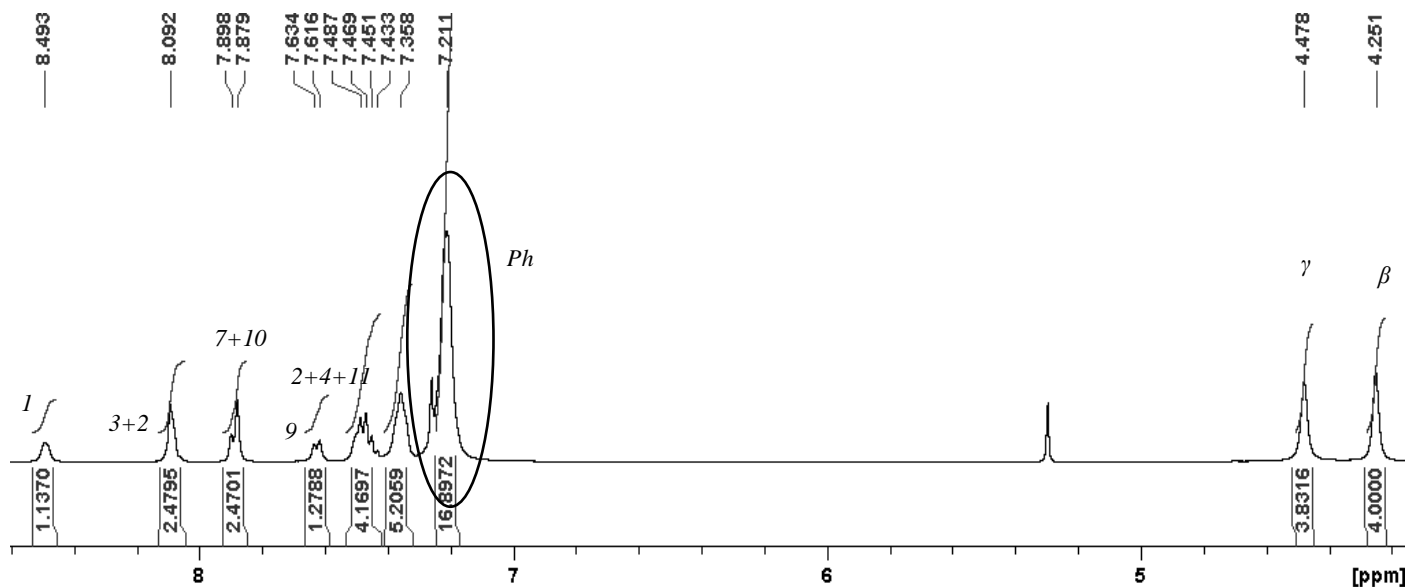


Figura A. 6. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$ (2) em clorofórmio-*d*

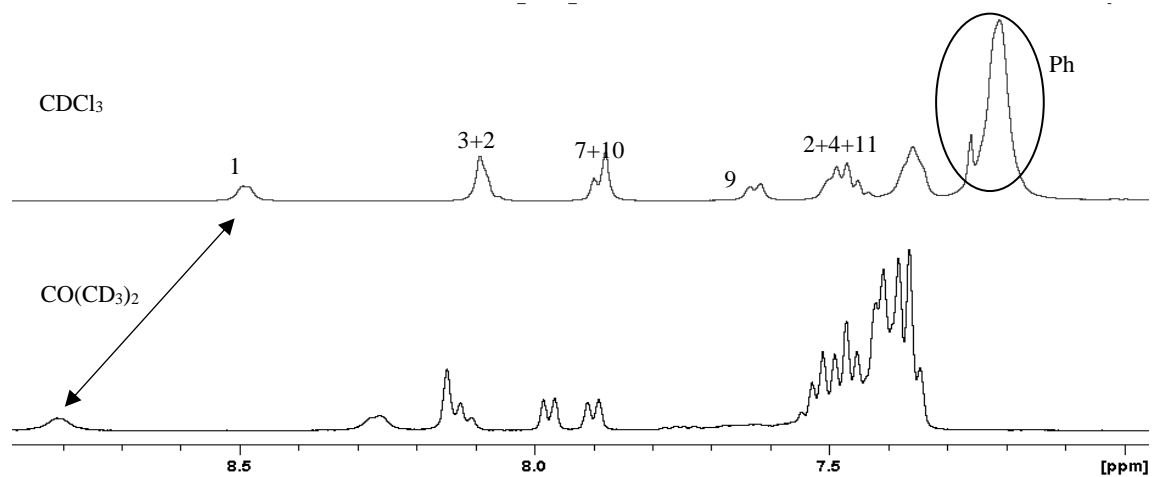


Figura A. 7. Sobreposição do espectro RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4](2)$ em acetona- d_6 e em clorofórmio- d

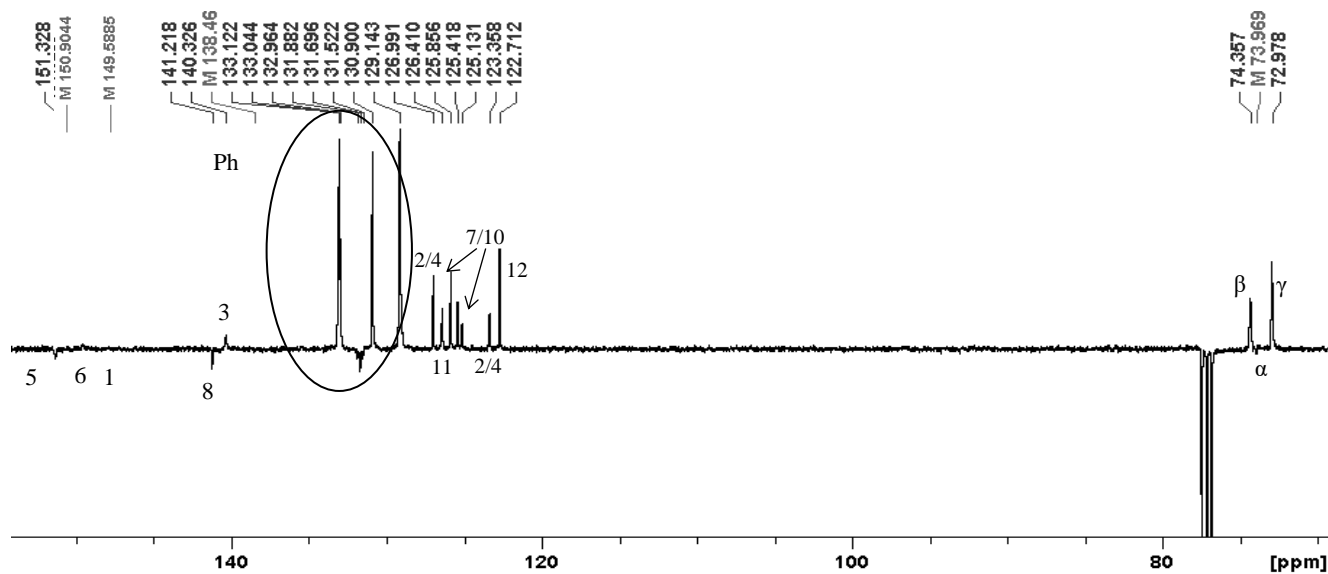


Figura A. 8. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4](2)$ em clorofórmio- d

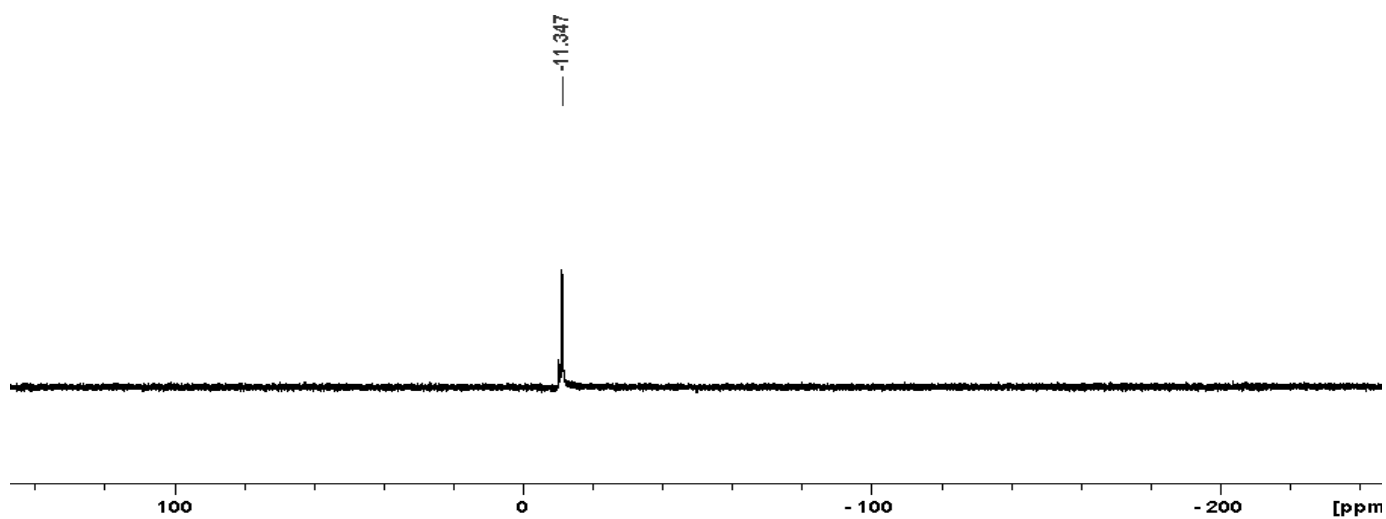


Figura A. 9. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4](2)$ em clorofórmio- d

A.3. Espectros RMN do Complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF₄] (3)

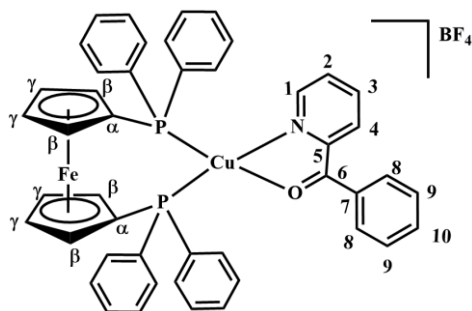


Figura A. 10. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF₄](3)

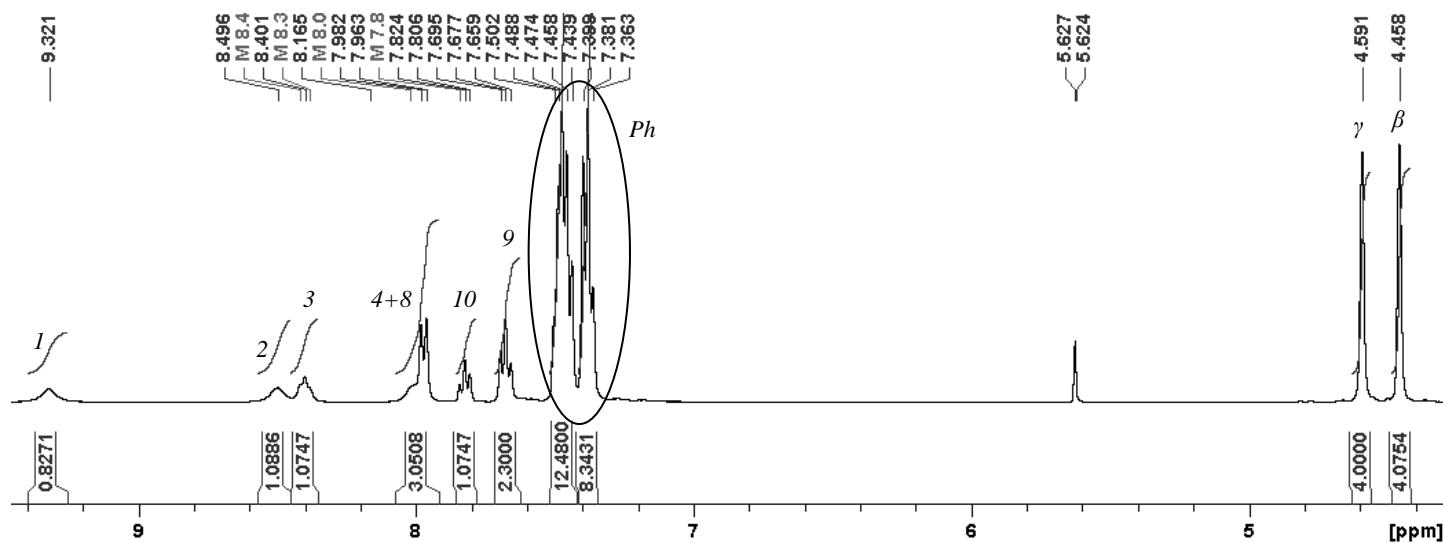


Figura A. 11.. Espectro de RMN de ¹H do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF₄](3) em acetona-d₆

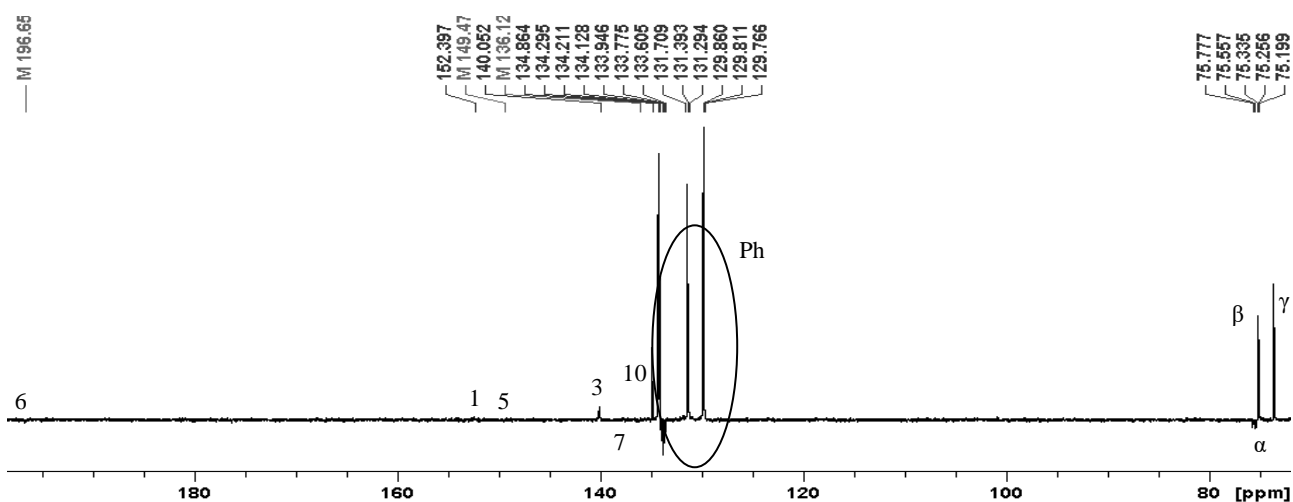


Figura A. 12. Espectro de RMN de ¹³C do complexo [Cu(dppf)(bopy)][BF₄](3) em acetona-d₆

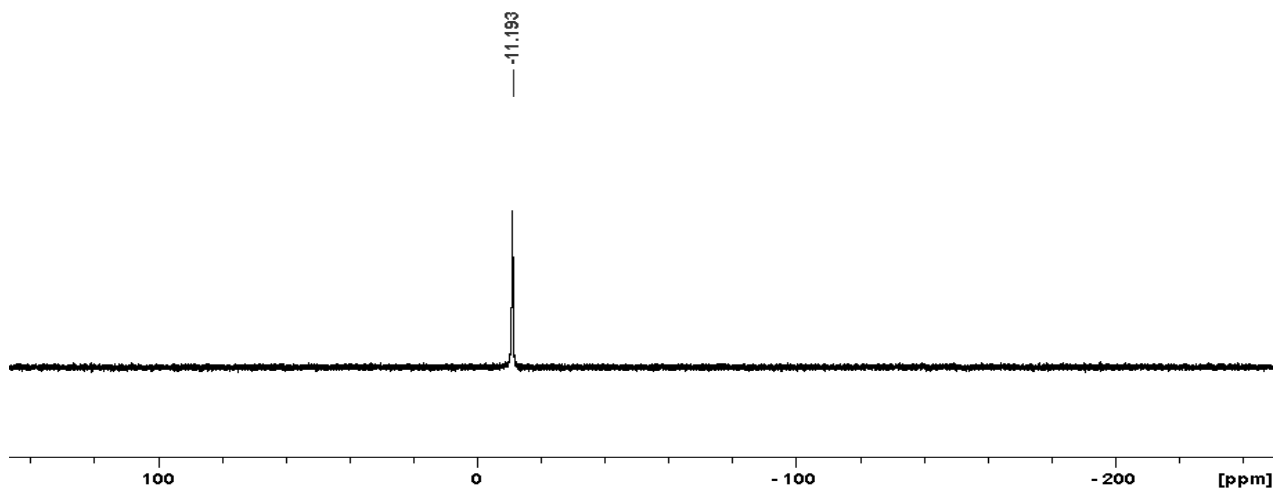


Figura A. 13. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{bopy})][\text{BF}_4](3)$ em acetona- d_6

A.4. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4](4)$

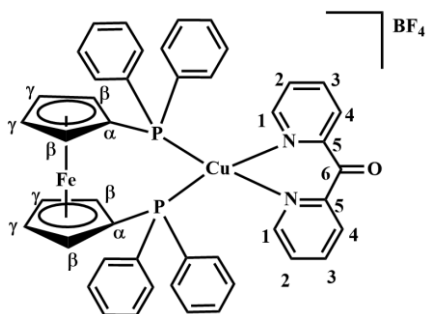


Figura A. 14. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4](4)$

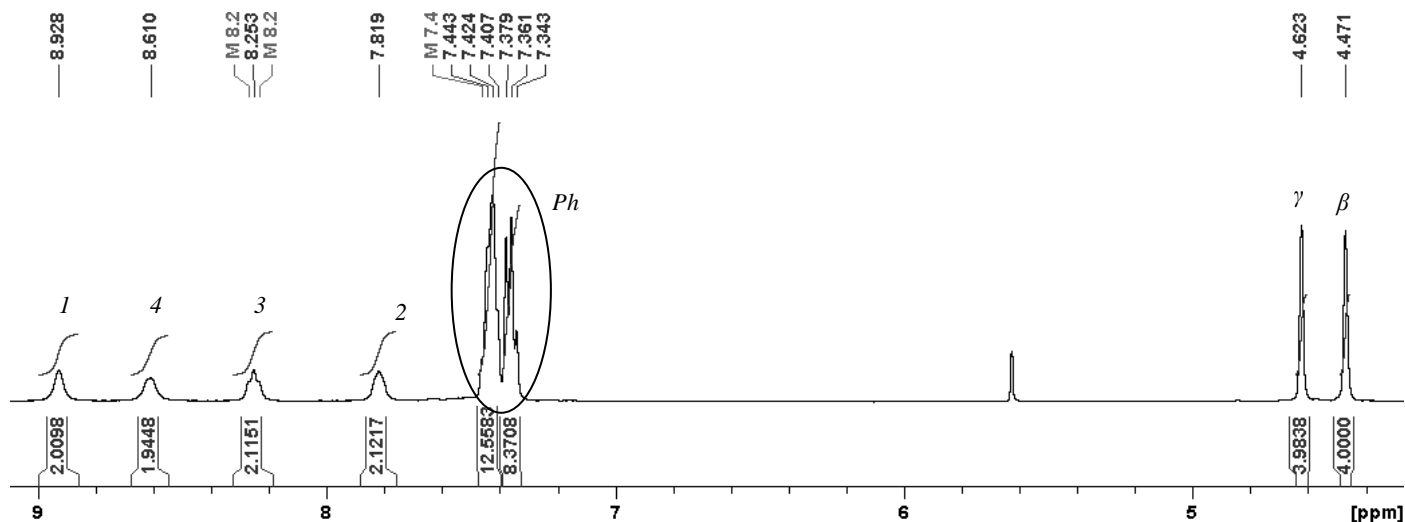


Figura A. 15. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4](4)$ em acetona- d_6

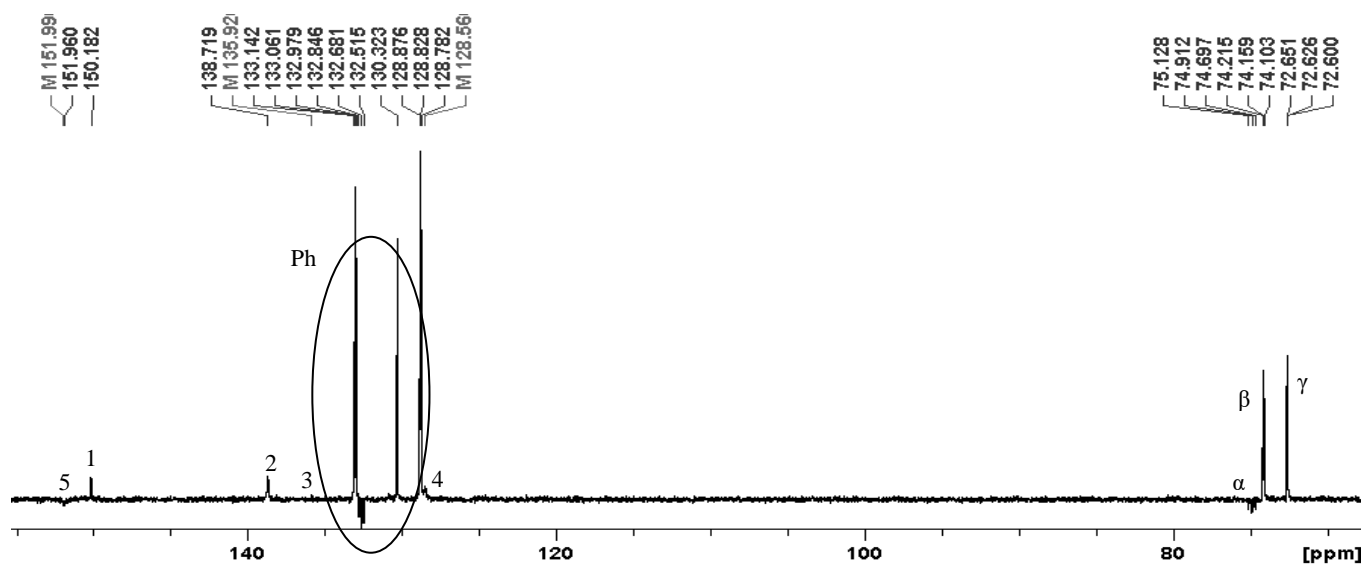


Figura A. 16. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4](4)$ em acetona- d_6

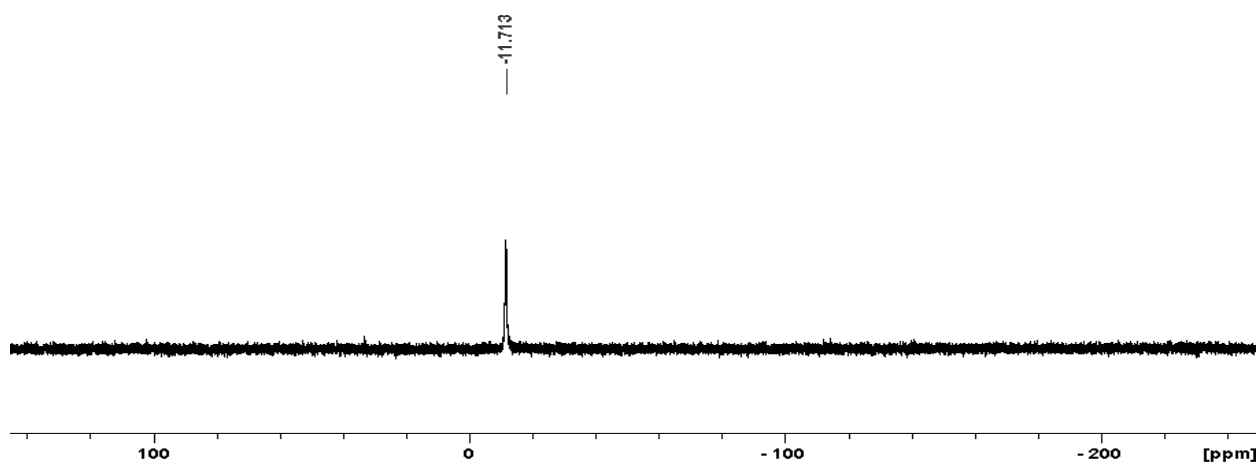


Figura A. 17. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4](4)$ em acetona- d_6

A.5. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4](5)$

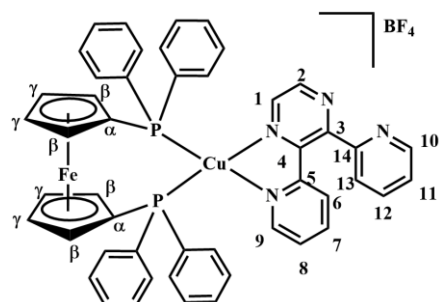


Figura A. 18. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4](5)$

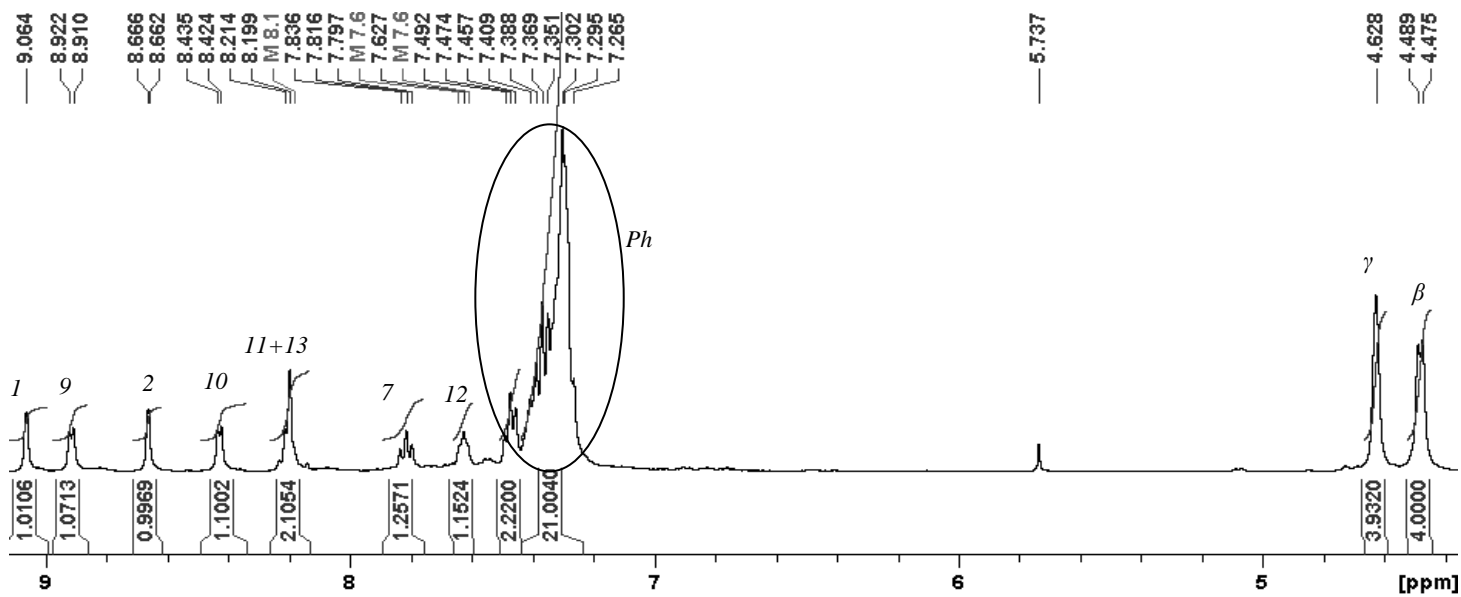


Figura A. 19. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4](5)$, em acetona- d_6 , a -40°C .

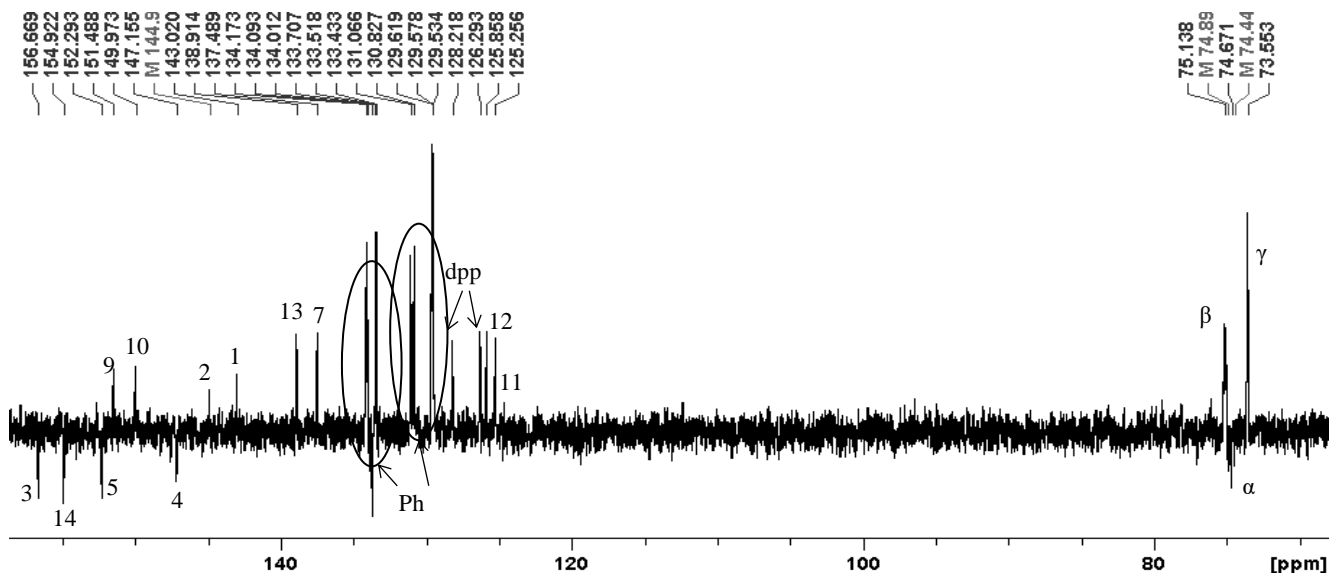


Figura A. 20. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4](5)$, em acetona- d_6 , a -40°C .

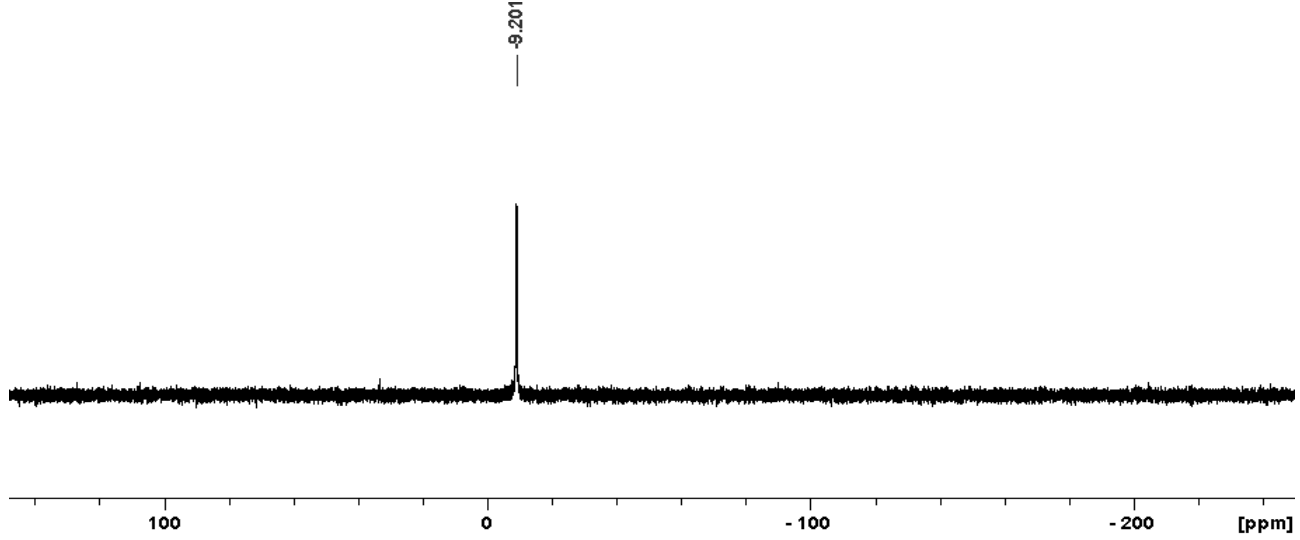


Figura A. 21. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4](5)$, em acetona- d_6 , a -40°C .

A.6. Espetros RMN do Complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF₄] (6)

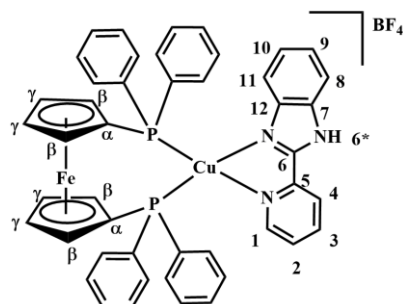


Figura A. 22. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF₄] (6).

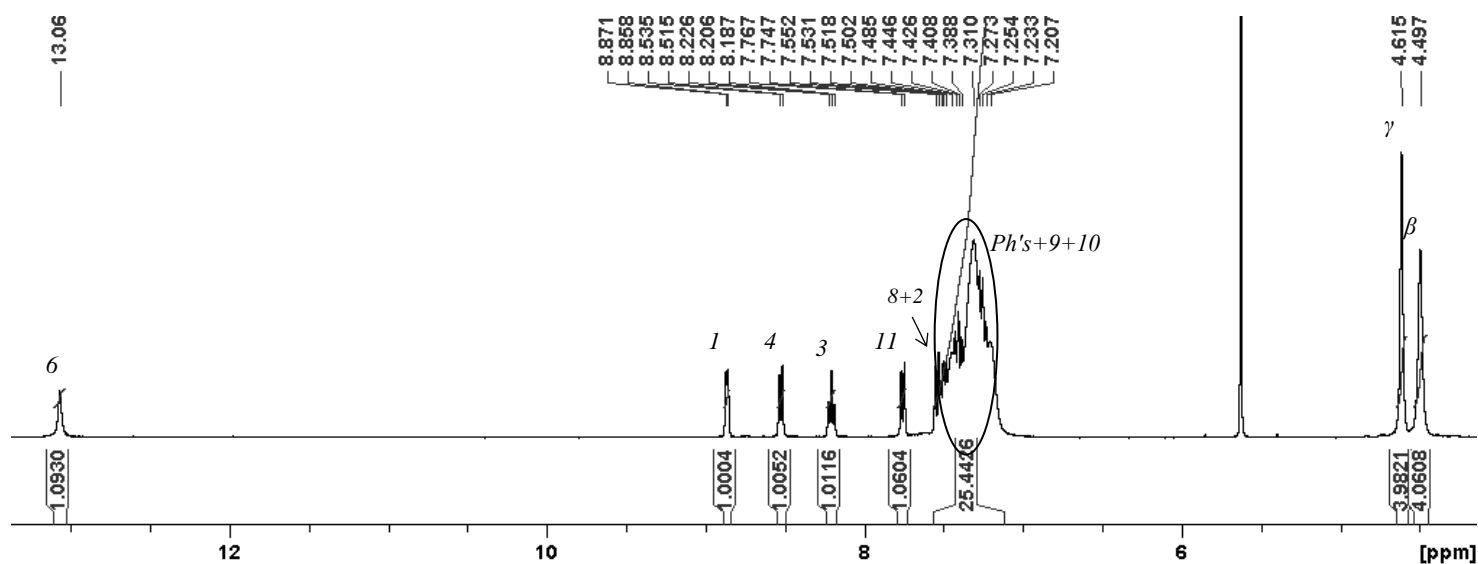


Figura A. 23. Espectro de RMN de ¹H do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF₄] (6) em acetona-d₆

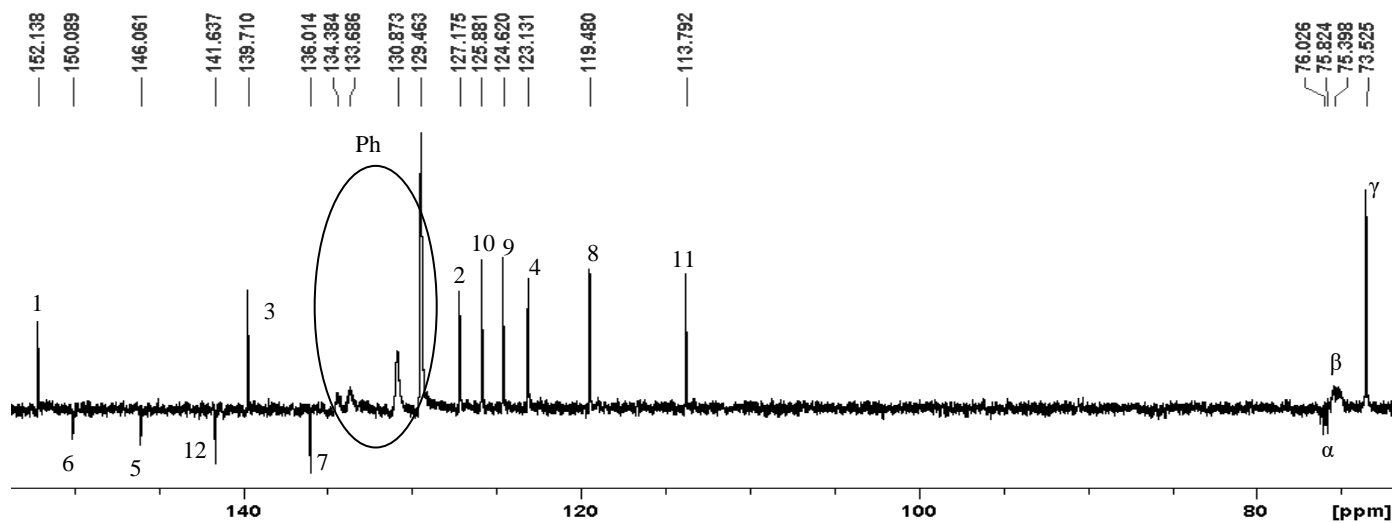


Figura A. 24. Espectro de RMN de ¹³C do complexo [Cu(dppf)(pBI)][BF₄] (6) em acetona-d₆

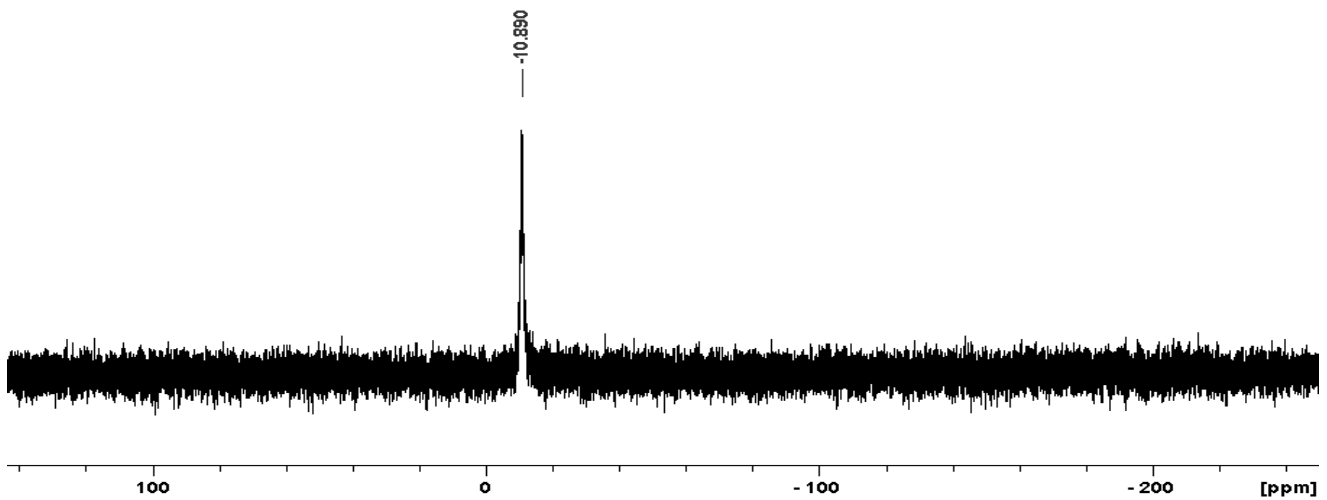


Figura A. 25. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (6) em acetona- d_6

A.7. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7)

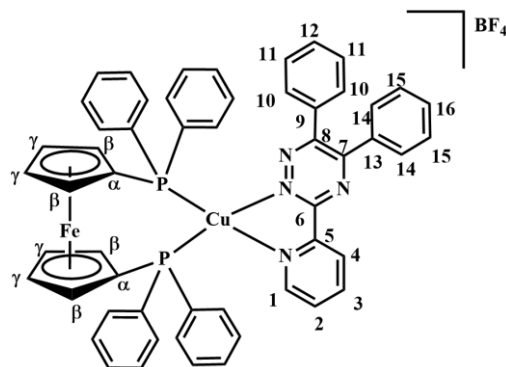


Figura A. 26. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7).

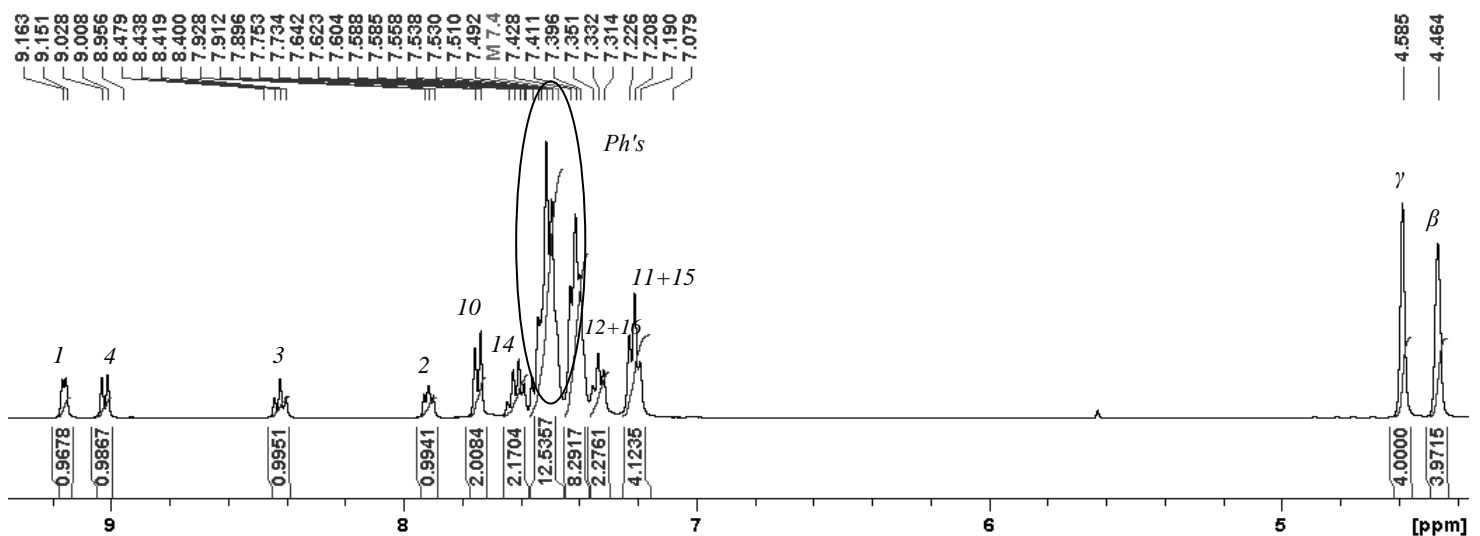


Figura A. 27. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7) em acetona- d_6

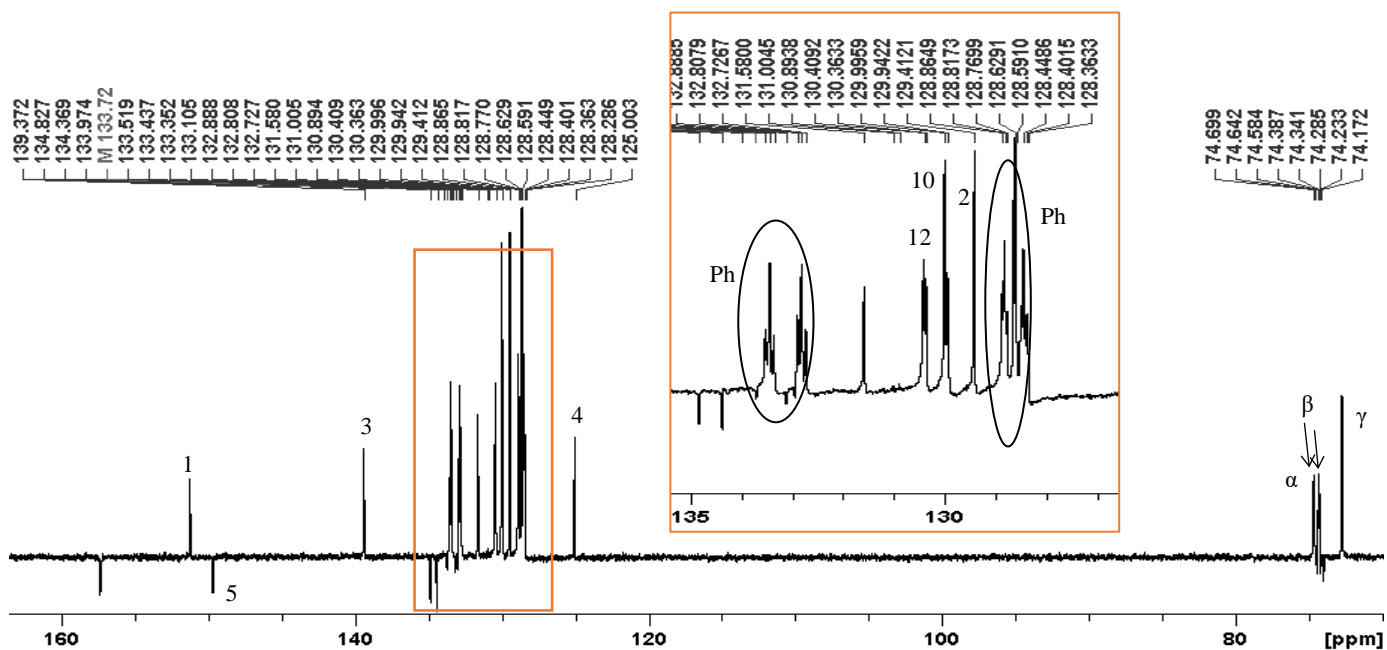


Figura A. 28. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7) em acetona- d_6

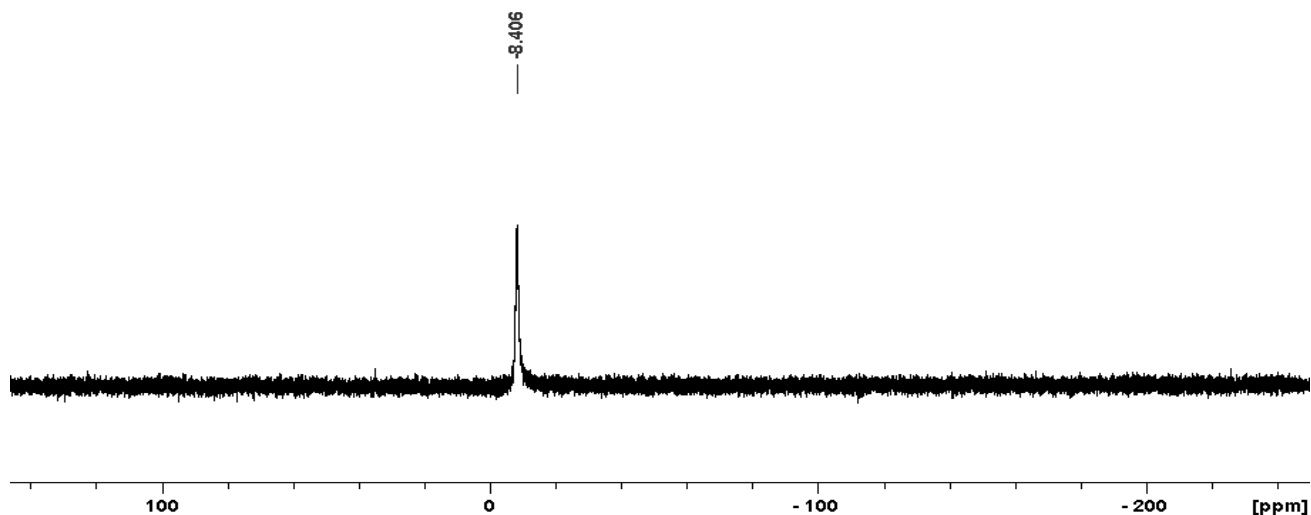


Figura A. 29. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (7) em acetona- d_6

A.8. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8)

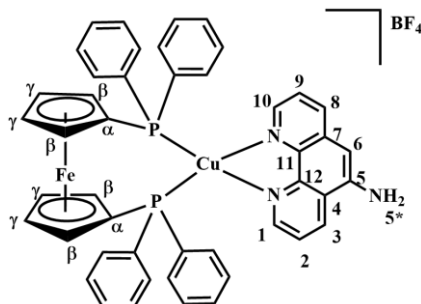


Figura A. 30. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8).

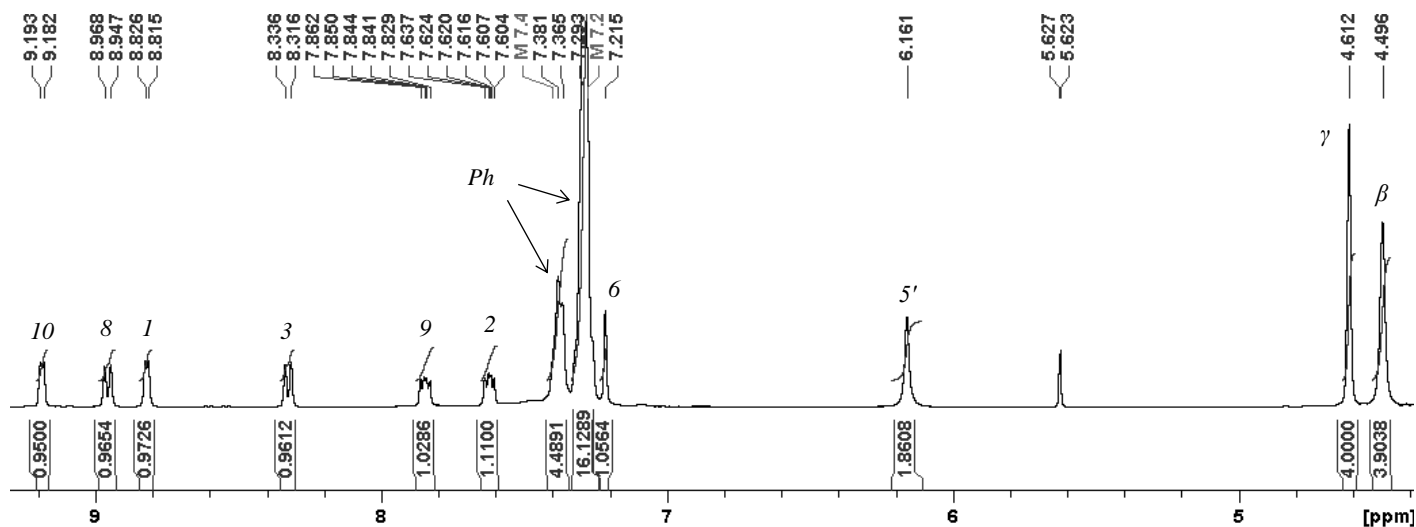


Figura A. 31. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) em acetona- d_6

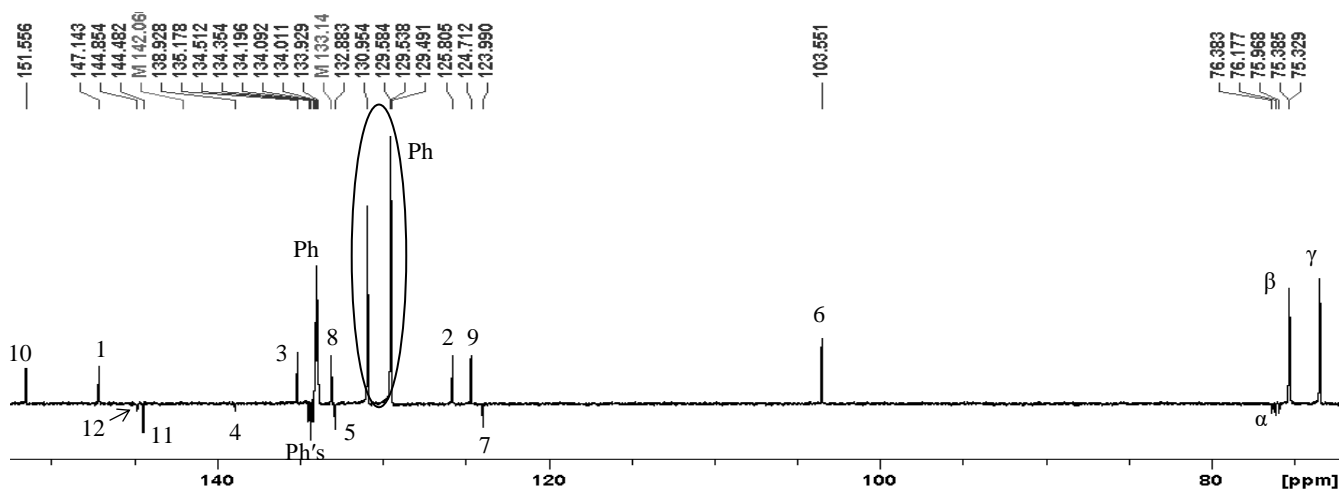


Figura A. 32. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) em acetona- d_6

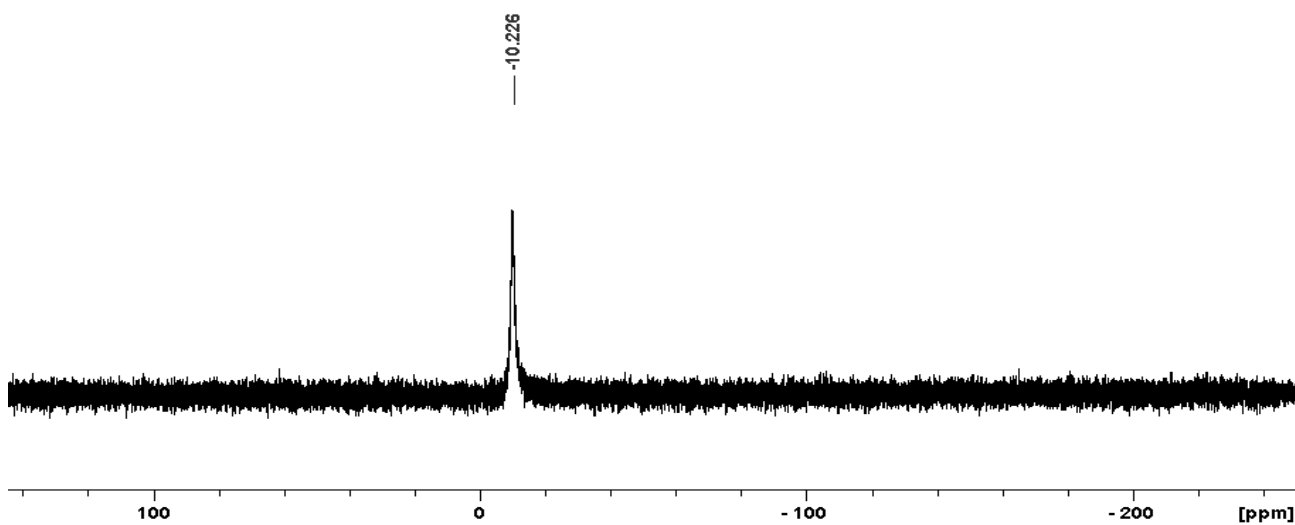


Figura A. 33. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) em acetona- d_6

A.9. Espetros RMN do Complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄] (9)

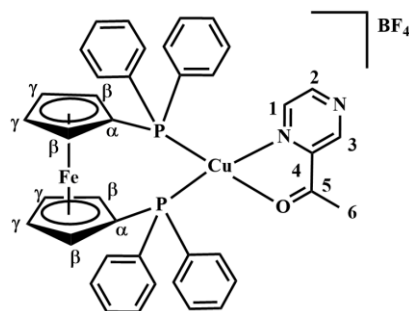


Figura A. 34. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄] (9).

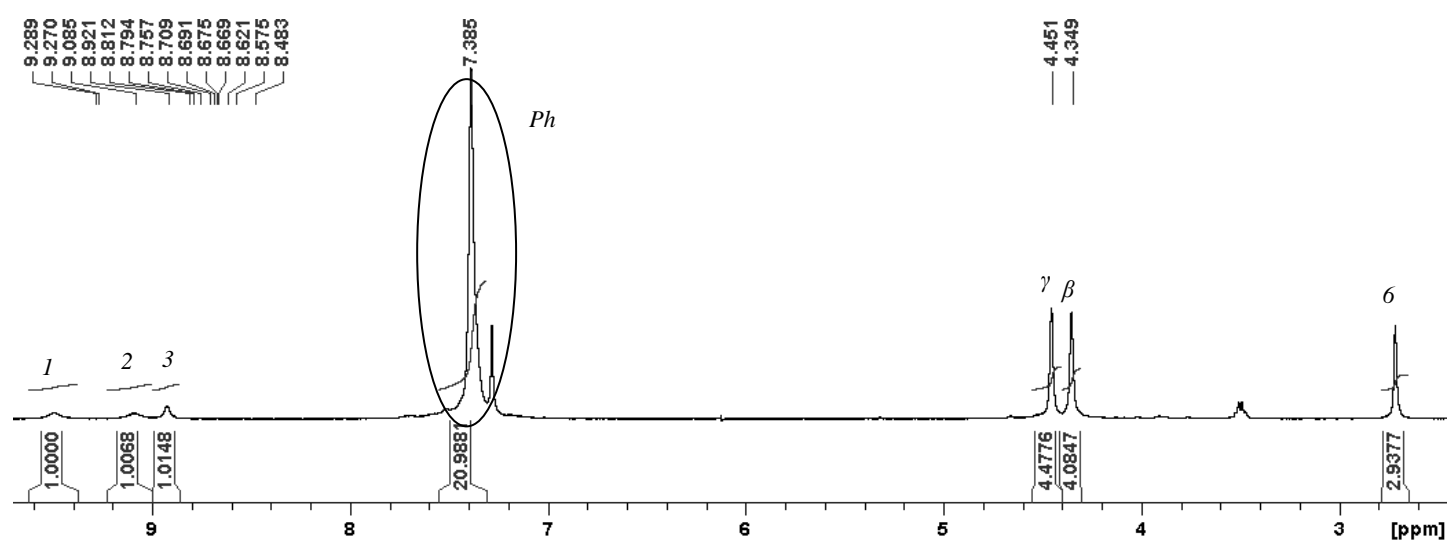


Figura A. 35. Espectro de RMN de ¹H do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄] (9) em clorofórmio-d

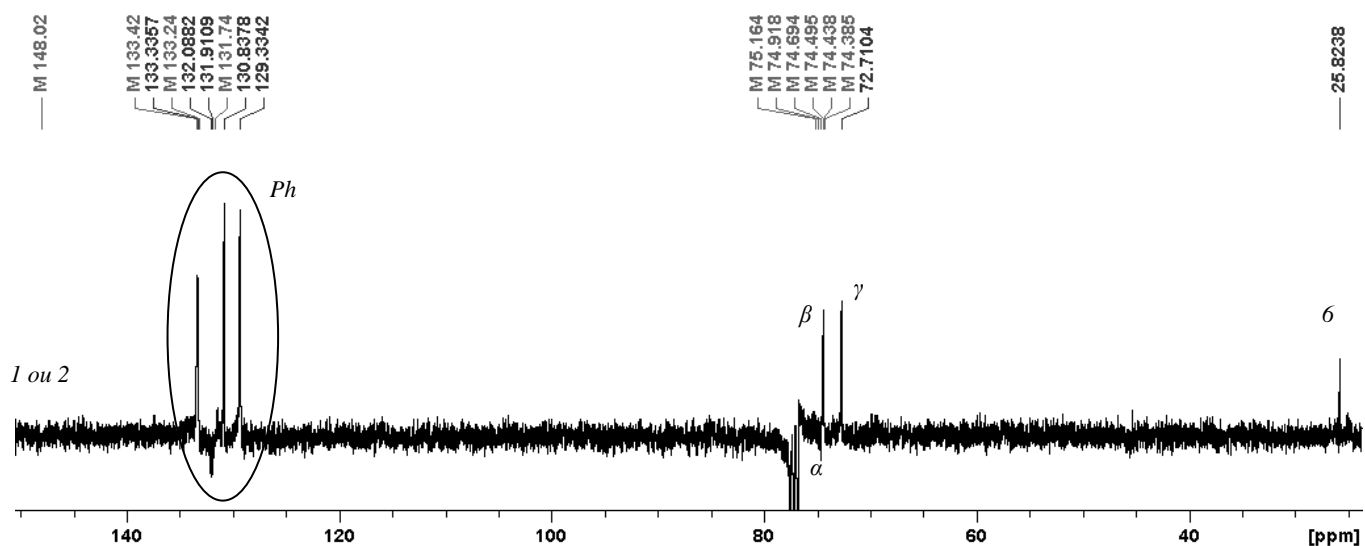


Figura A. 36. Espectro de RMN de ¹³C do complexo [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄] (9) em clorofórmio-d

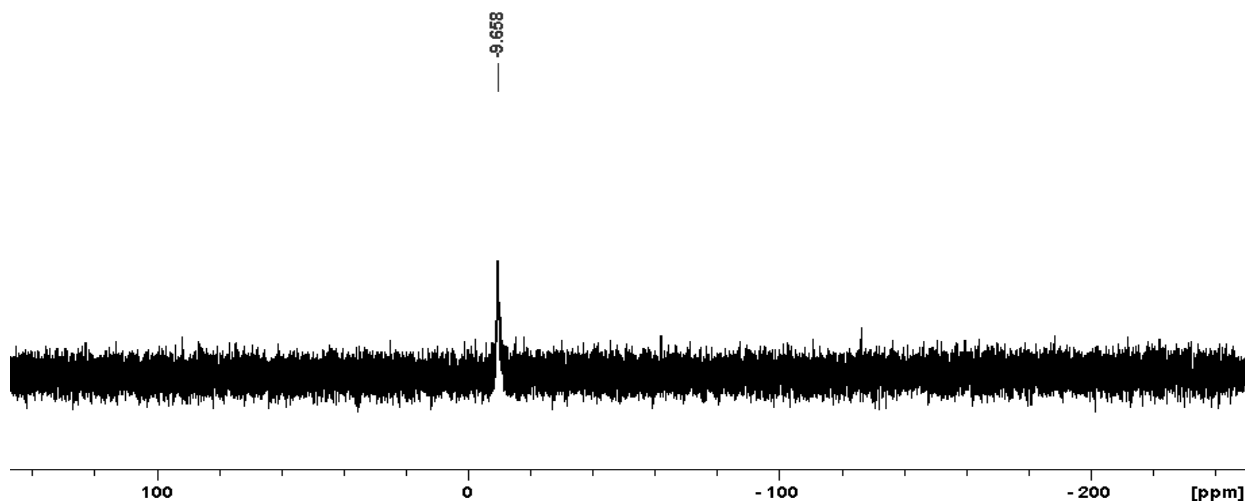


Figura A. 37. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(2\text{-apz})][\text{BF}_4]$ (9) em clorofórmio-*d*

A.10. Sobreposição de espectros RMN do complexo 8 obtido pela reação B

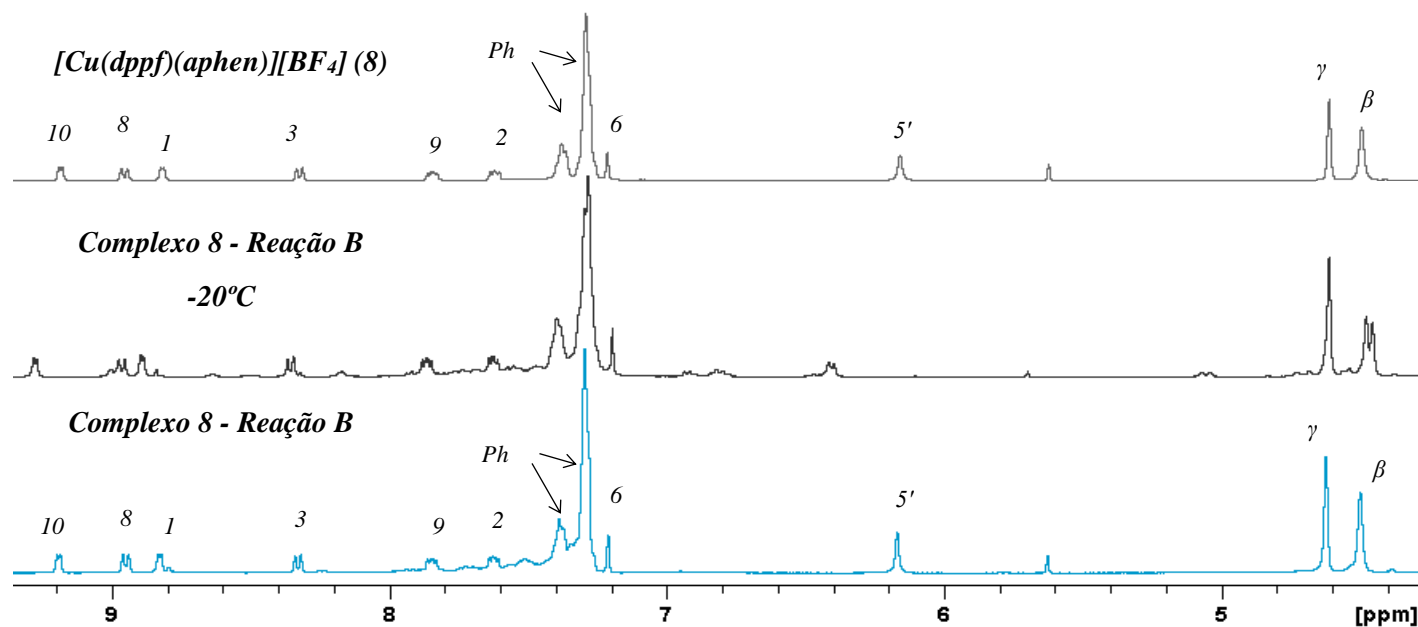


Figura A. 38. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H do complexo B (à temperatura ambiente e a -20°C) e do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$ (8) em acetona- d_6 .

A. 11. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$

(10)

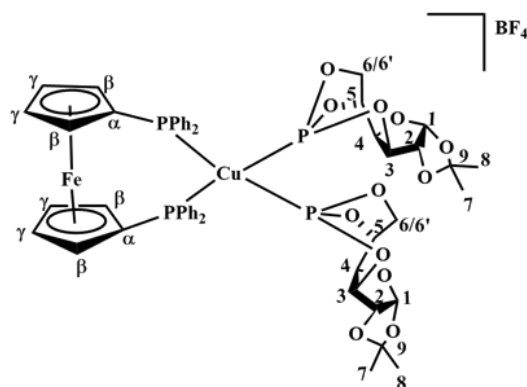


Figura A. 39. Estrutura Molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10)

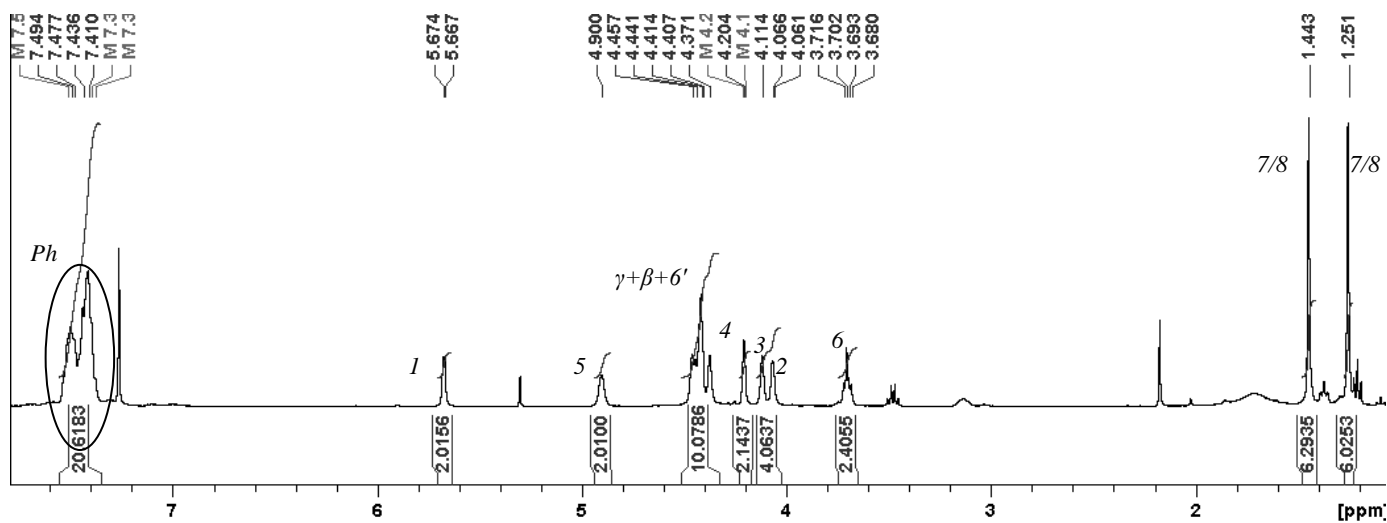


Figura A. 40. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10) em clorofórmio-d

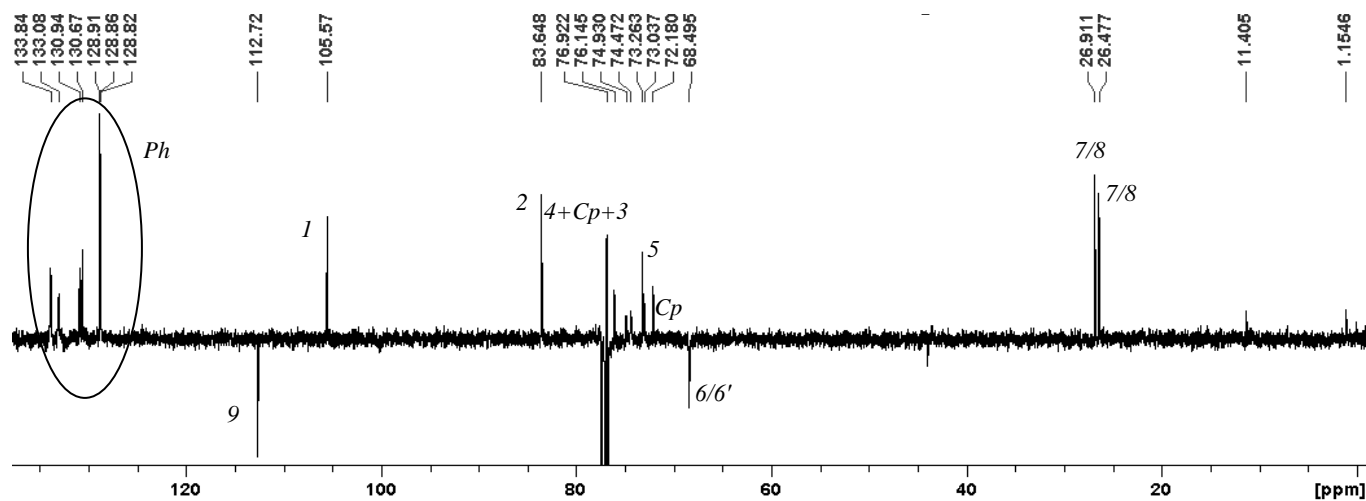


Figura A. 41. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10) em clorofórmio-d

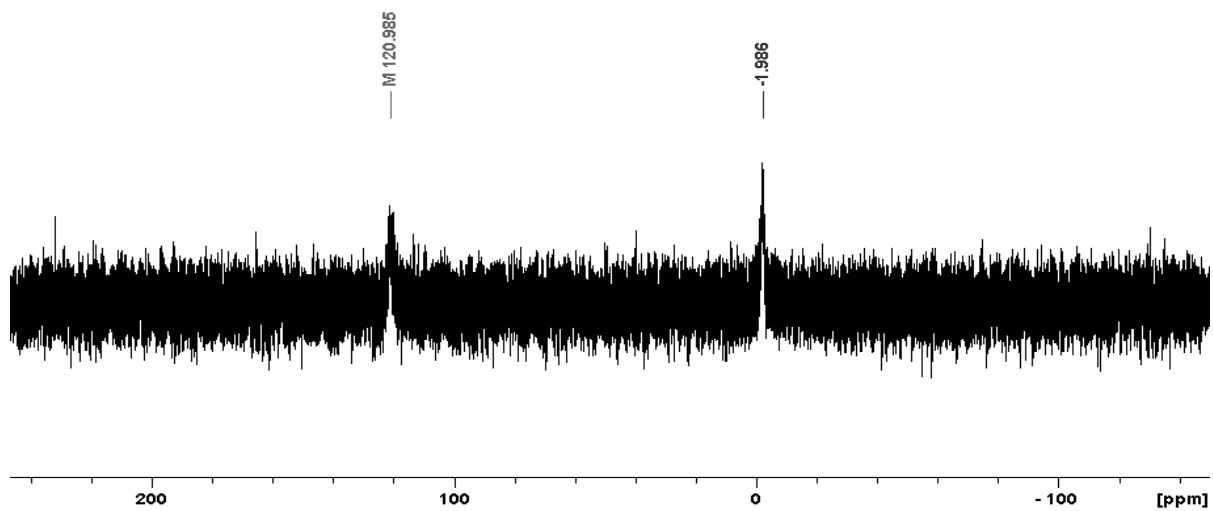


Figura A.42. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (10) em clorofórmio-d

A.12. Espectros RMN do Complexo $[Cu(dppe)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][BF_4]$

(11)

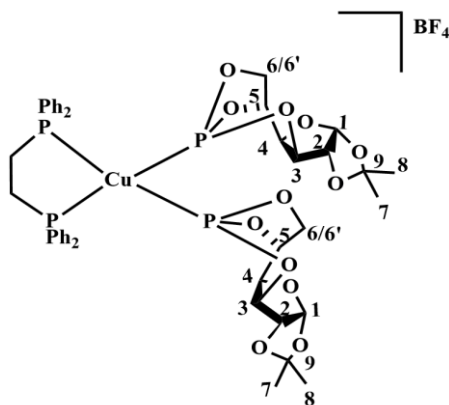


Figura A.43. Estrutura Molecular do complexo $[Cu(dppe)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][BF_4]$ (11)

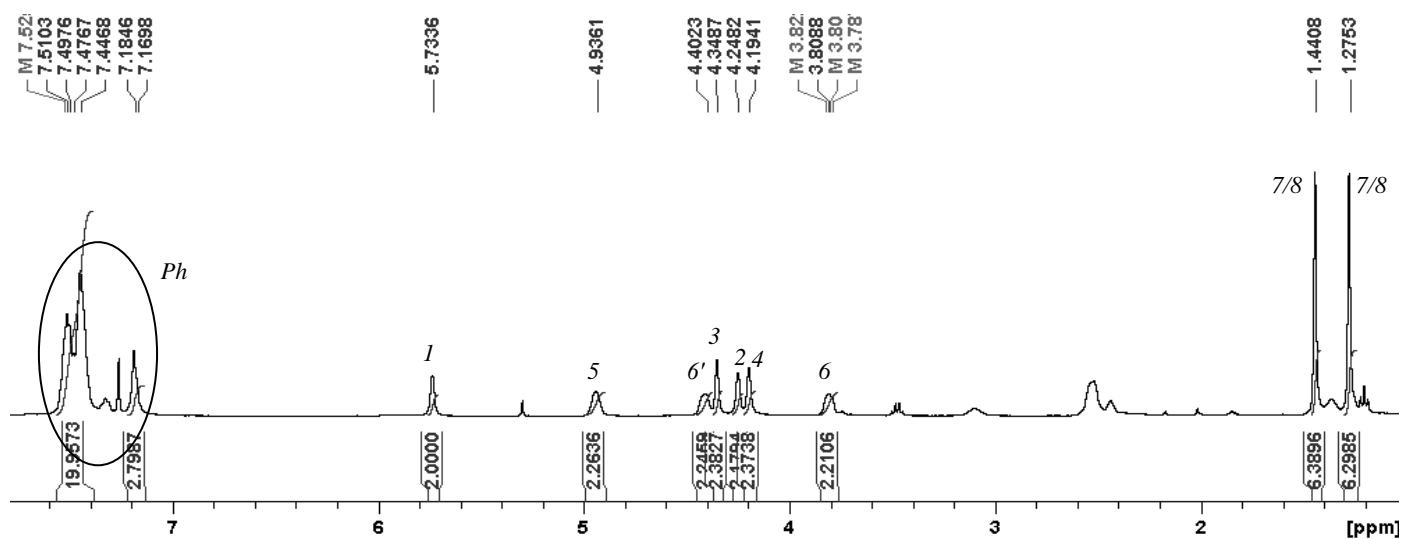


Figura A.44. Espectro de RMN de 1H do complexo $[Cu(dppe)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][BF_4]$ (11) em clorofórmio-d

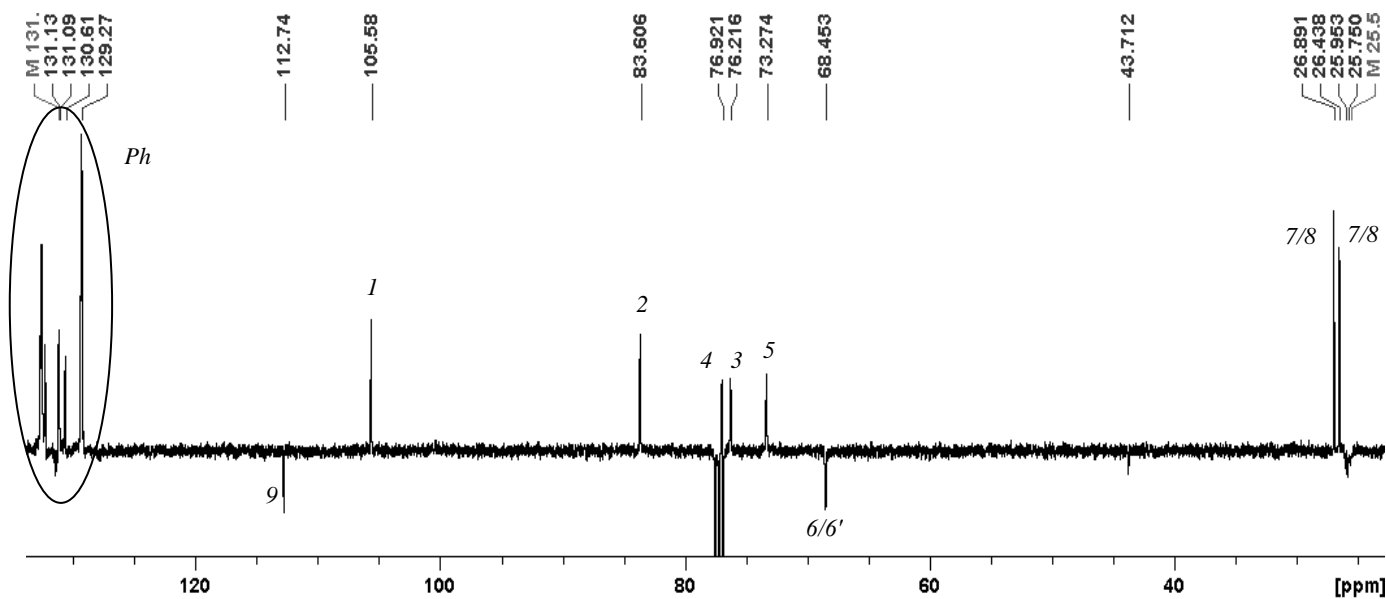


Figura A.45. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[Cu(dppe)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][BF_4]$ (11) em clorofórmio-d

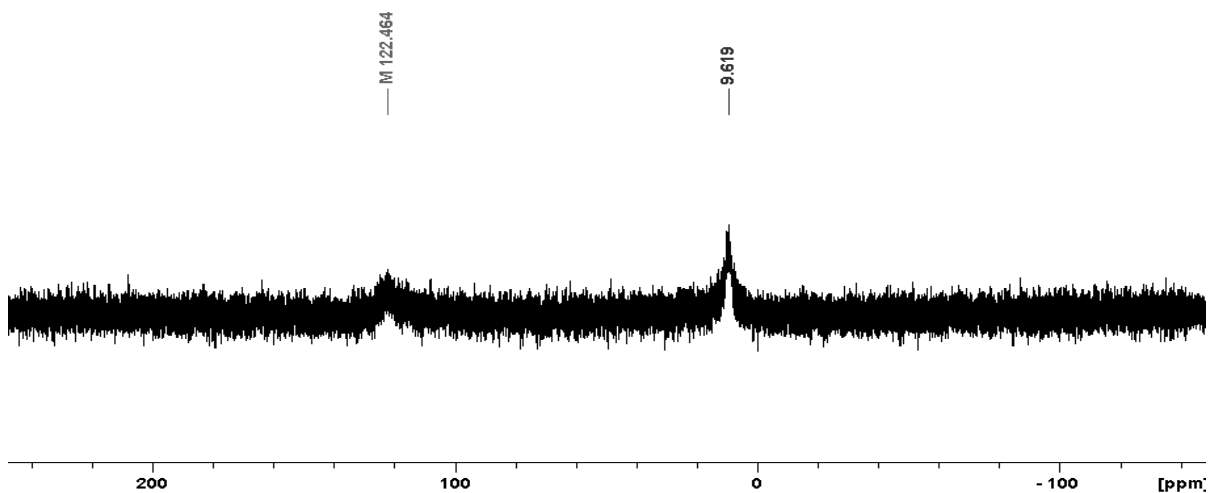


Figura A. 46. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dpe})(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (11) em clorofórmio-*d*

A.13. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12)

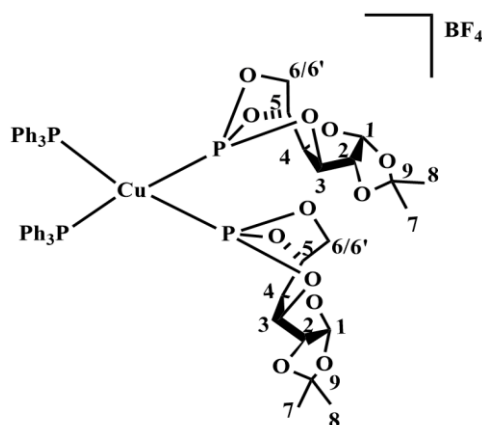


Figura A. 47. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12)

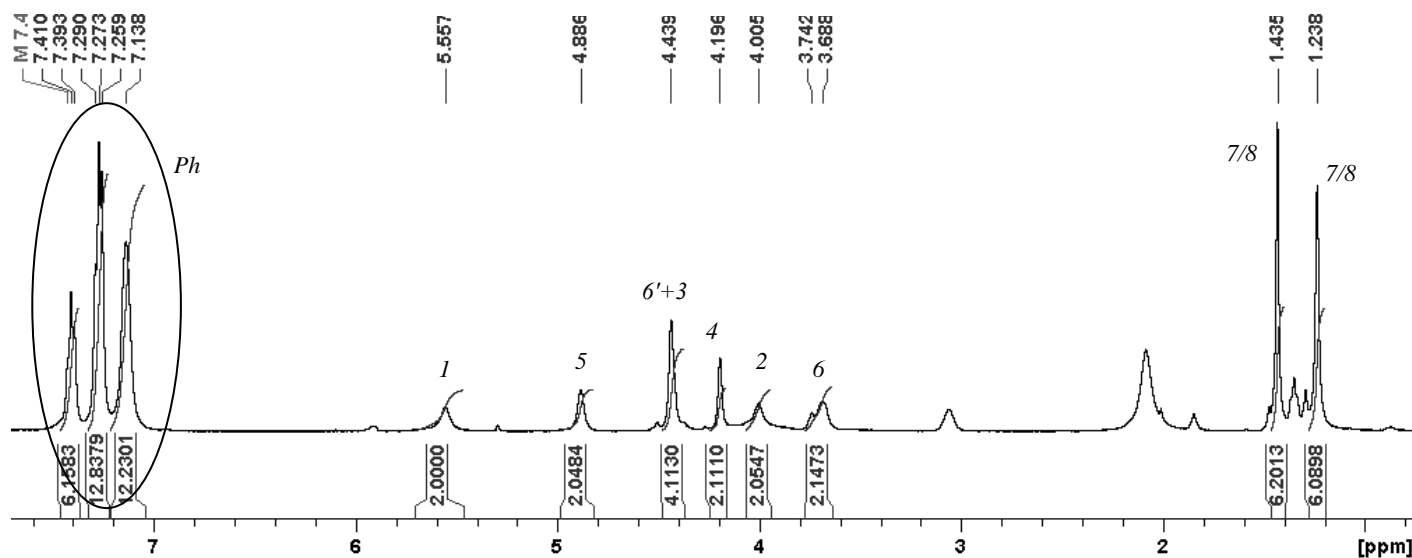


Figura A. 48. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-*d*

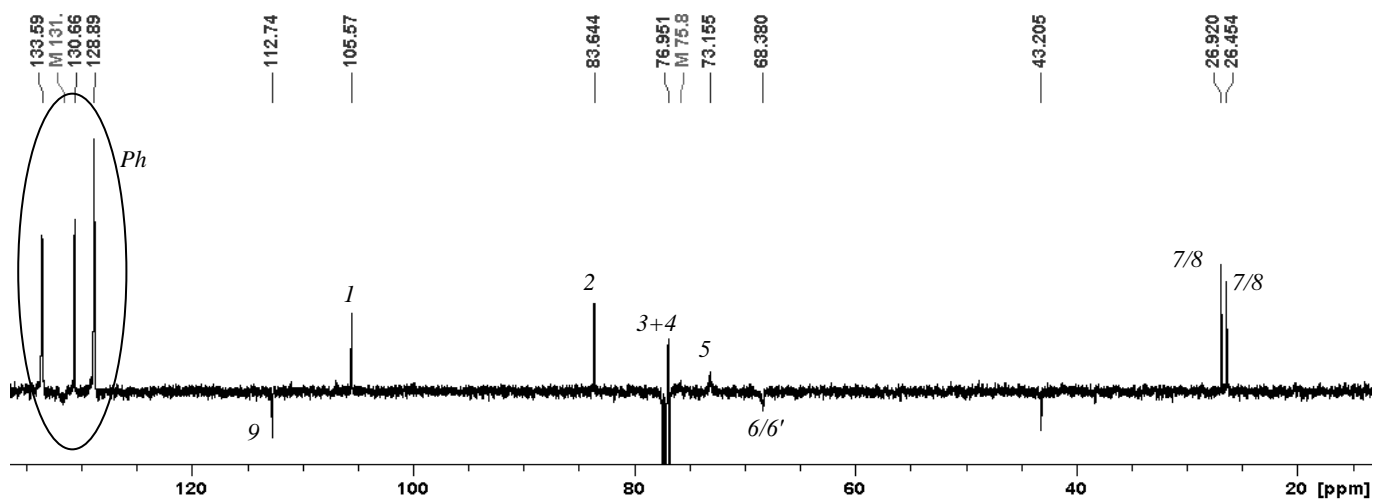


Figura A. 49. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-*d*

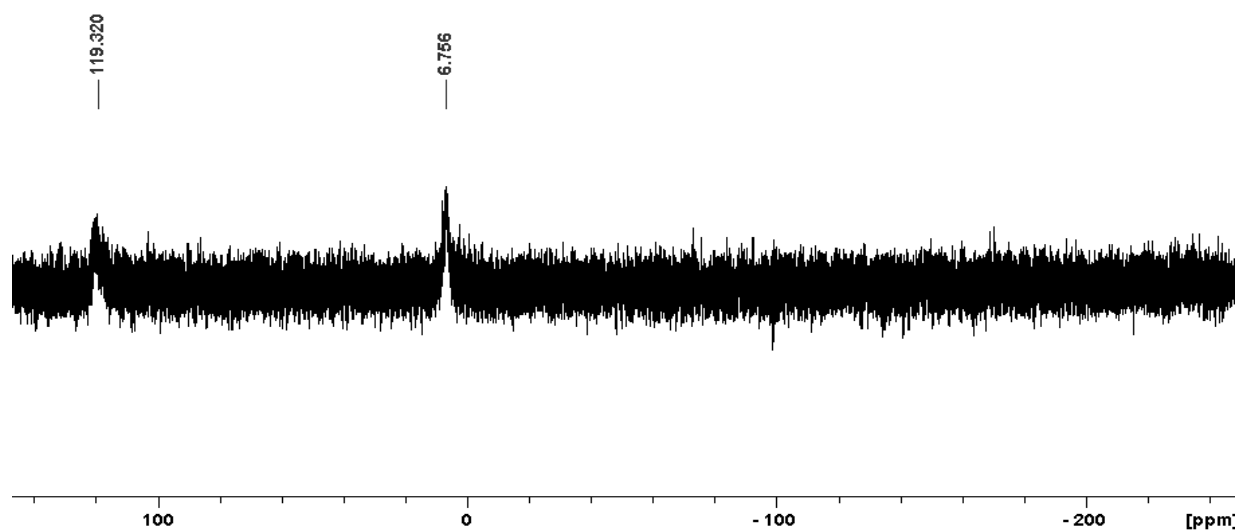


Figura A. 50. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2][\text{BF}_4]$ (12) em clorofórmio-*d*

A.14. Espectros RMN do composto de Partida

$[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13)

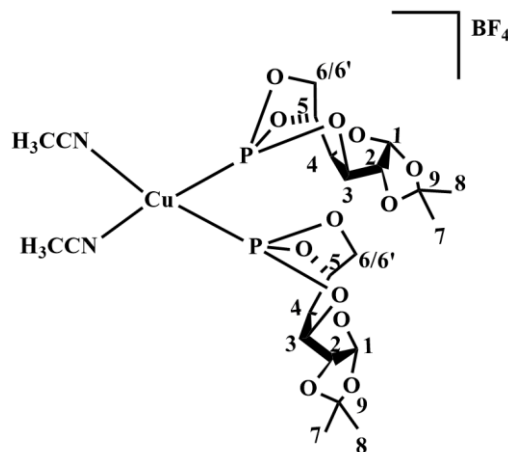


Figura A. 51. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ (13)

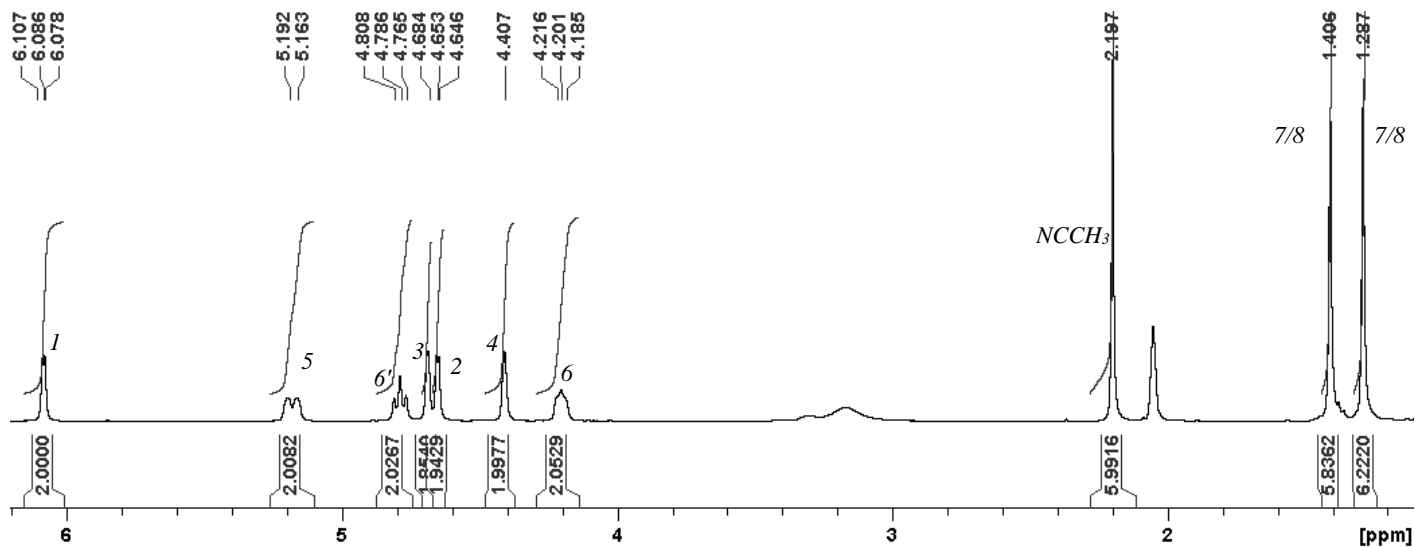


Figura A. 52. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucosfuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-*d*

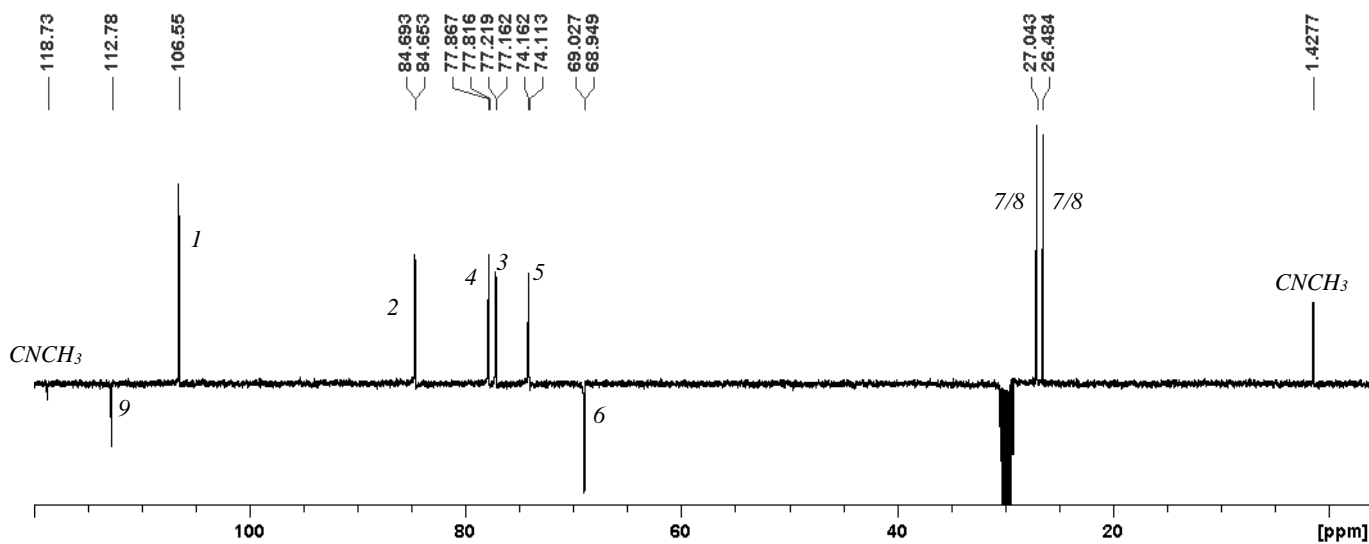


Figura A. 53. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucosfuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-*d*

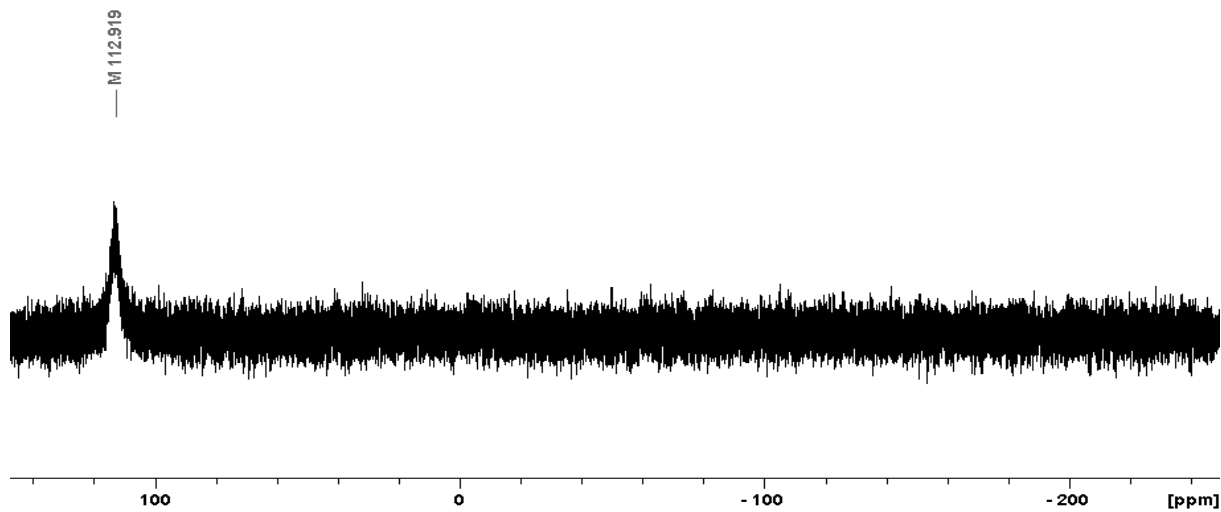


Figura A. 54. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucosfuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{NCCH}_3)_2][\text{BF}_4]$ em clorofórmio-*d*

A.15. Espetros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(pBI)][BF₄] (14)

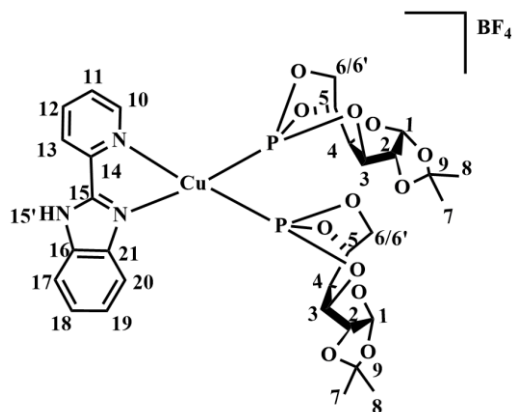


Figura A.55. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(pBI)][BF₄] (14)

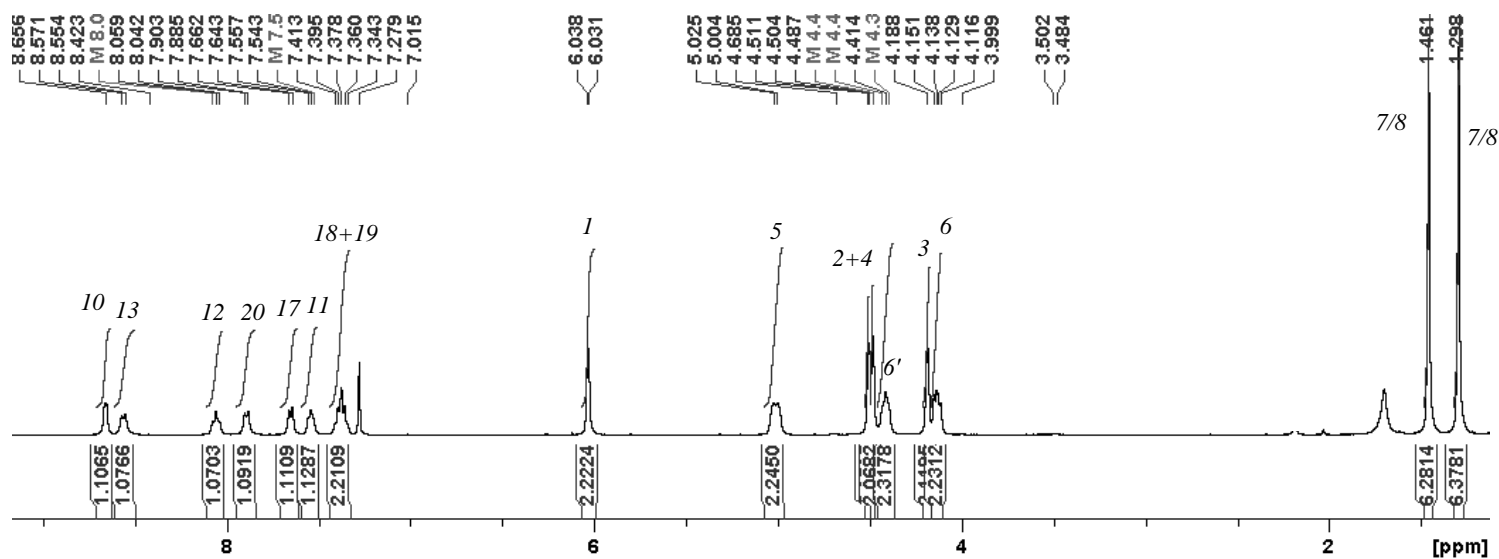


Figura A. 56. Espetro de RMN de ¹H do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(pBI)][BF₄] (14) em clorofórmio-d

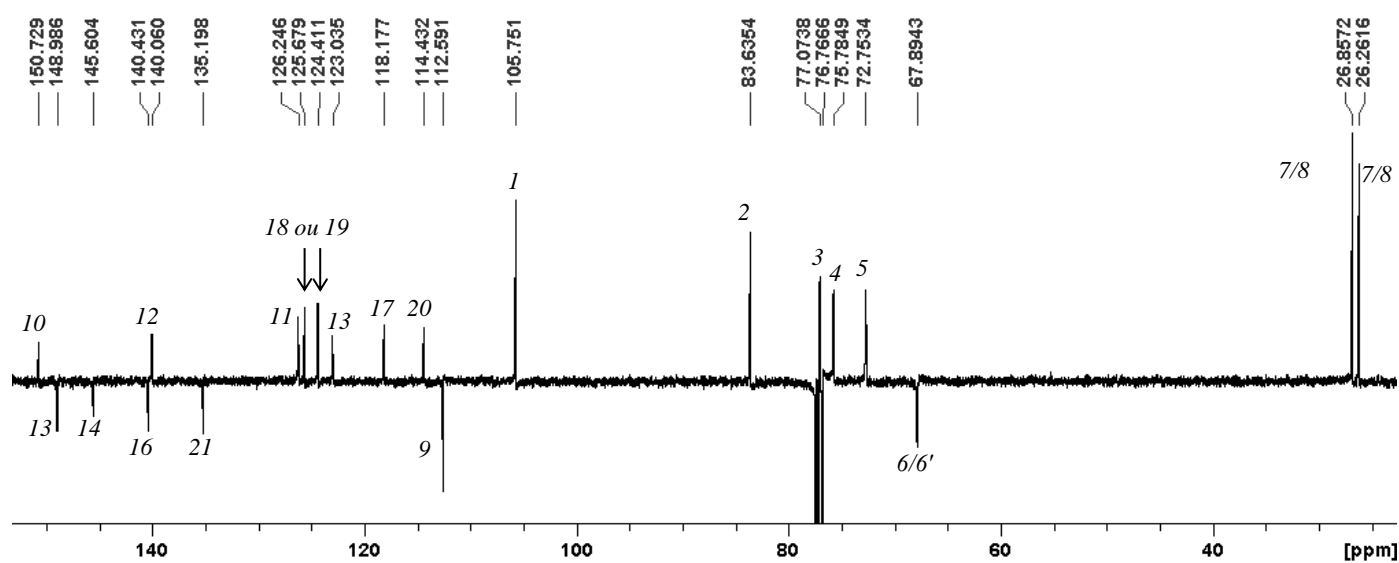


Figura A. 57. Espetro de RMN de ¹³C do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(pBI)][BF₄] (14) em clorofórmio-d

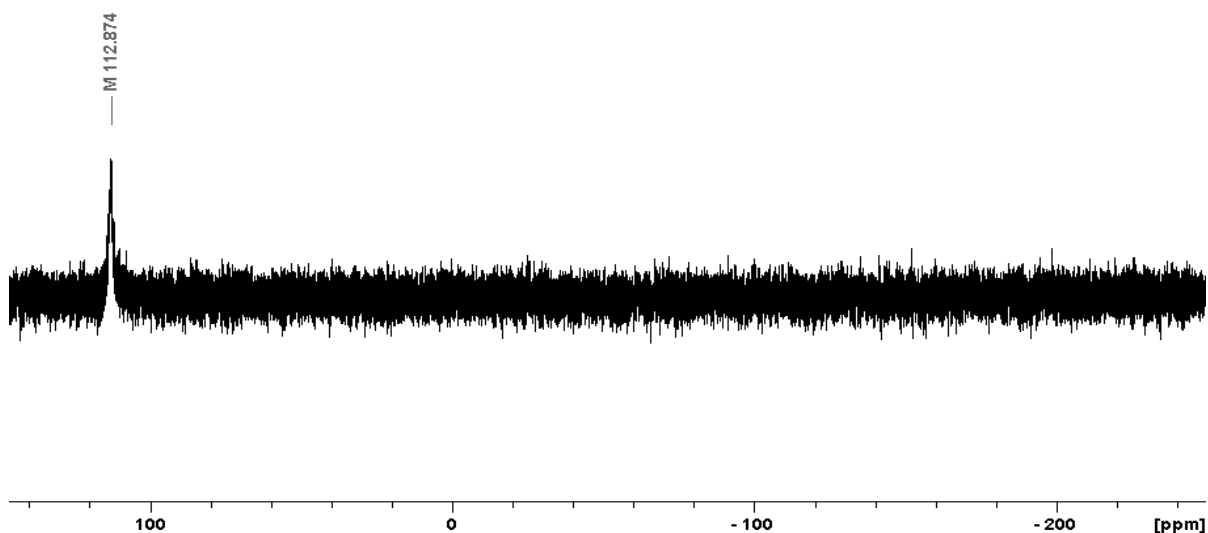


Figura A. 58. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (14) em clorofórmio-*d*

A.16. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{pBI})][\text{BF}_4]$ (15)

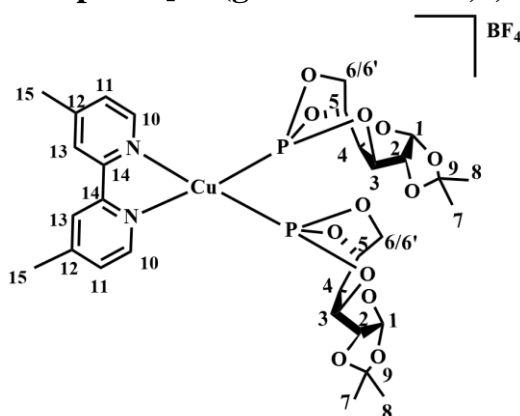


Figura A. 59. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Mezppy})][\text{BF}_4]$ (15).

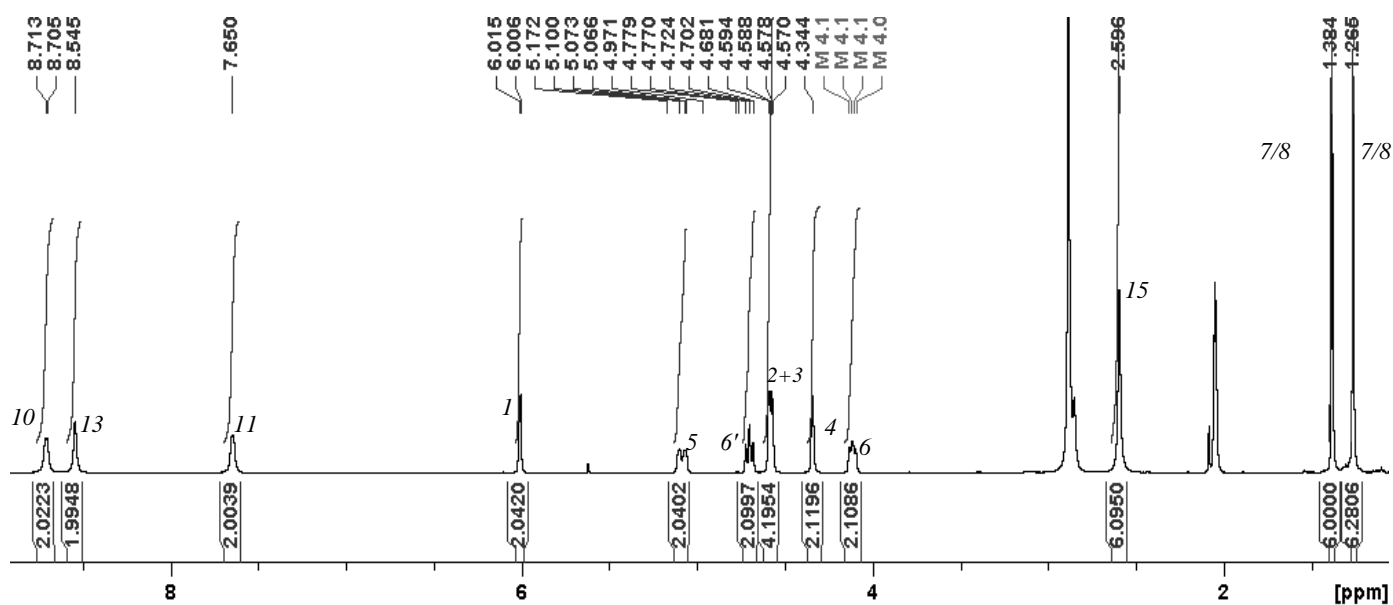


Figura A. 60. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Mezppy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona-*d*6

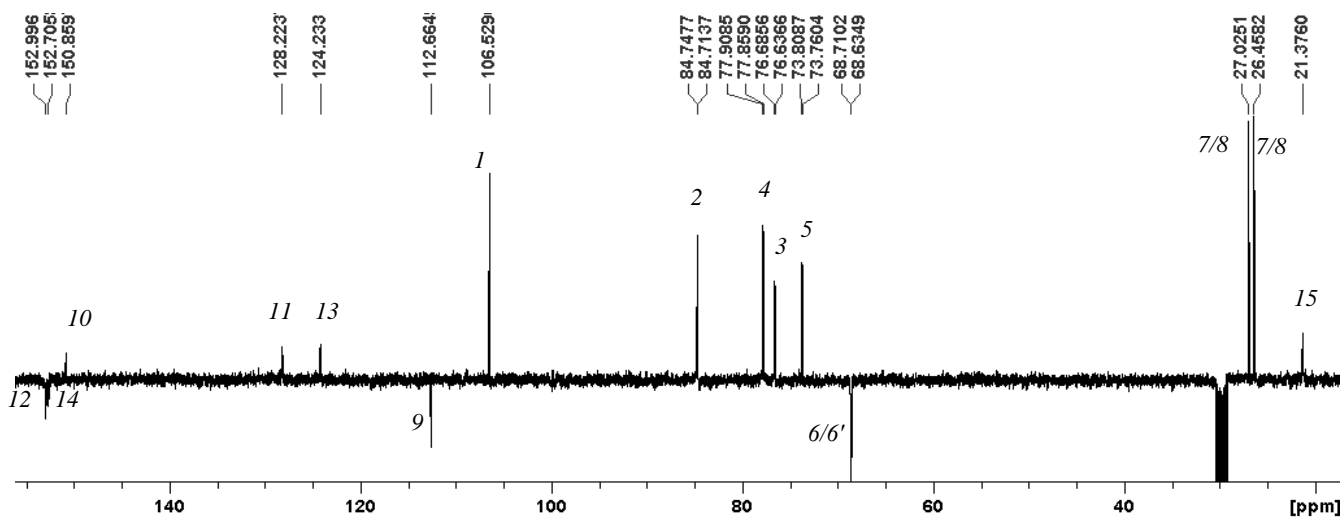


Figura A.61. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona- d_6

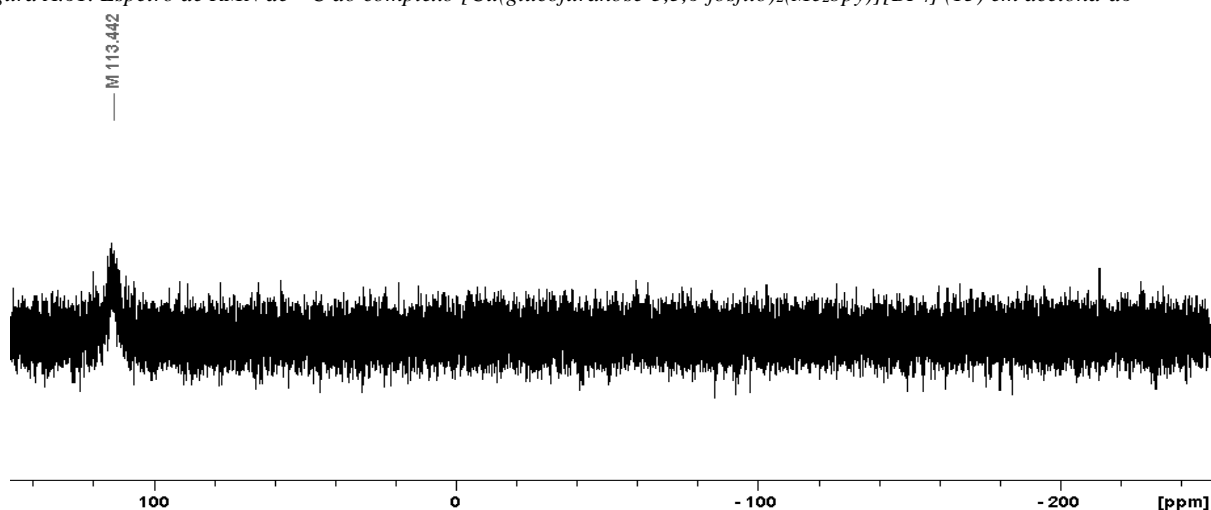


Figura A. 62. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$ (15) em acetona- d_6

A.17. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16)

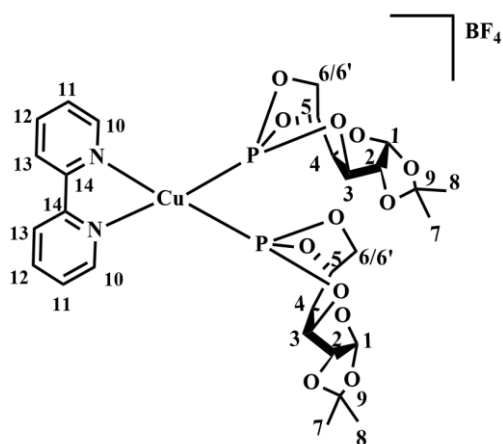


Figura A. 63. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16)

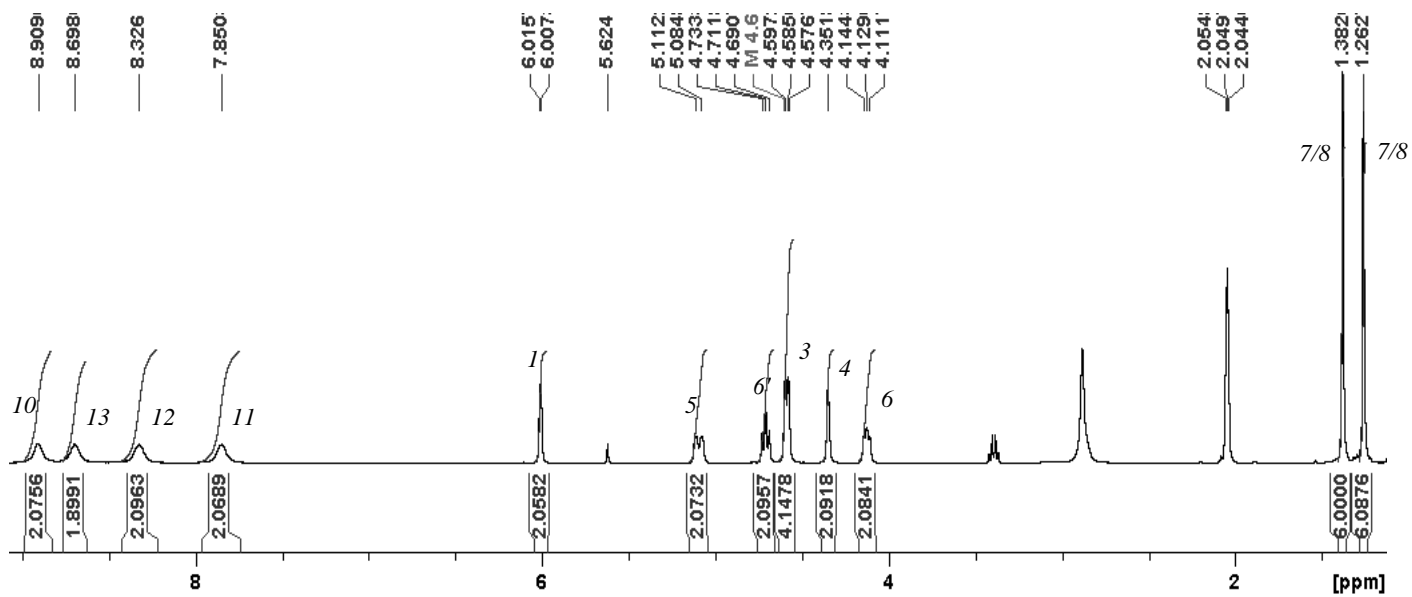


Figura A. 64. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona- d_6

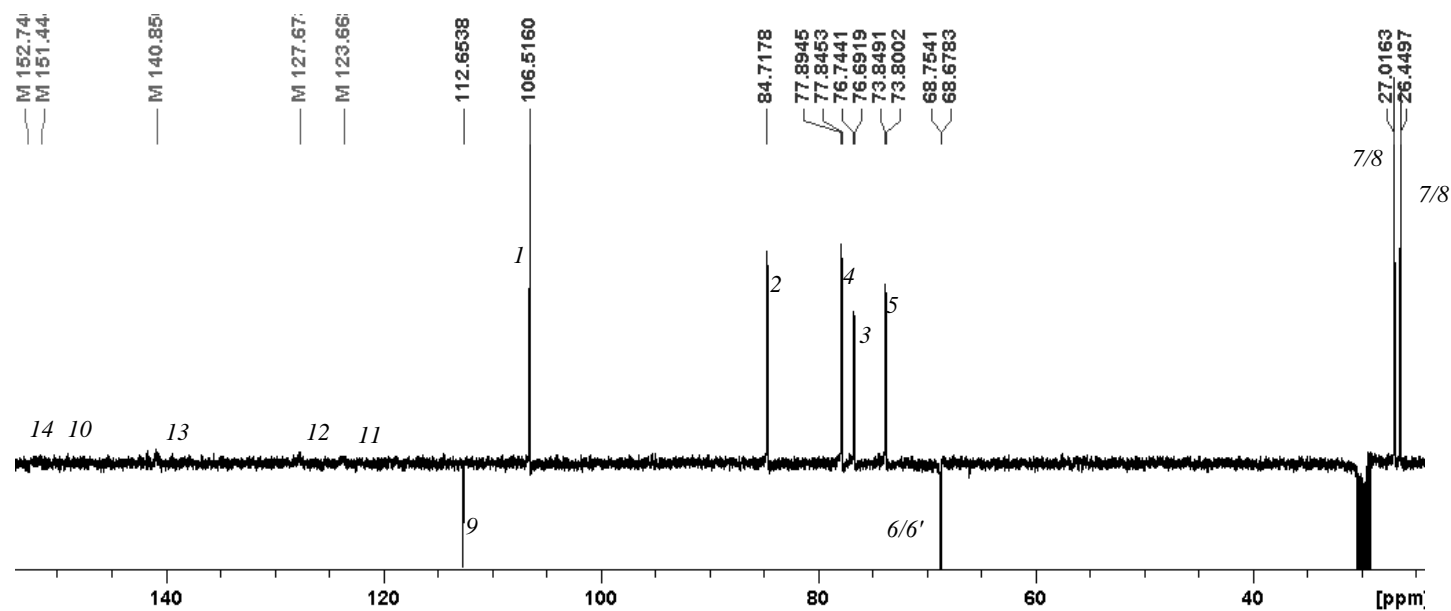


Figura A. 65. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona- d_6

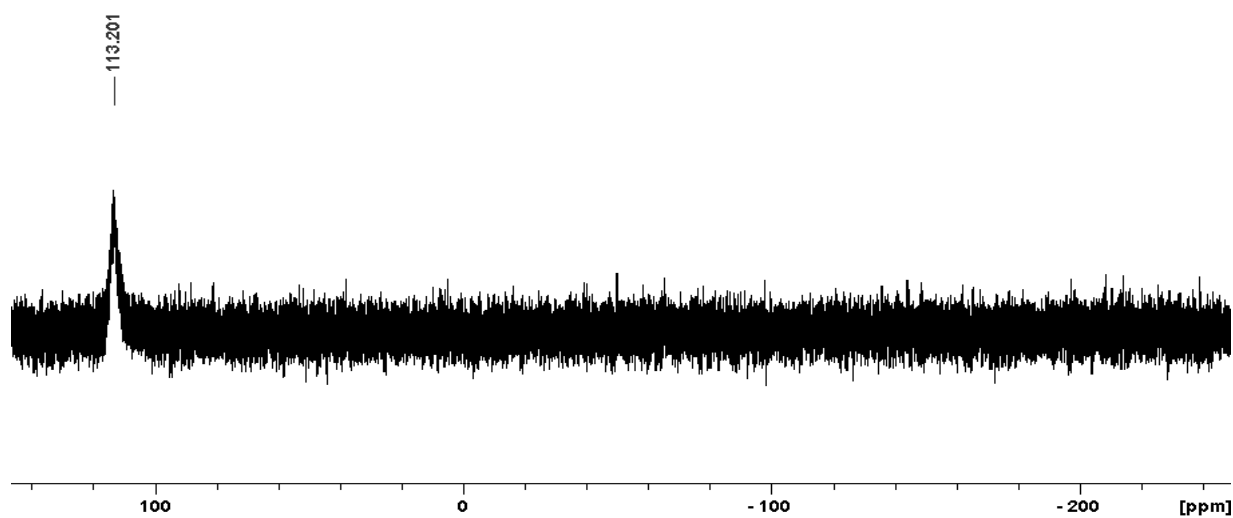


Figura A. 66. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(2,2'\text{-bipy})][\text{BF}_4]$ (16) em acetona- d_6

A.18. Espectros RMN do Complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF₄] (17)

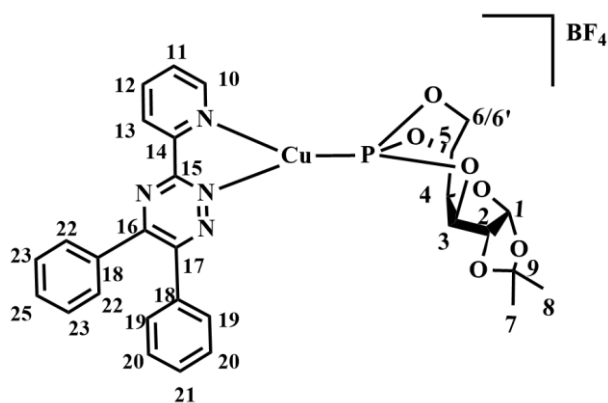


Figura A. 67. Estrutura molecular numerada do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF₄] (17)

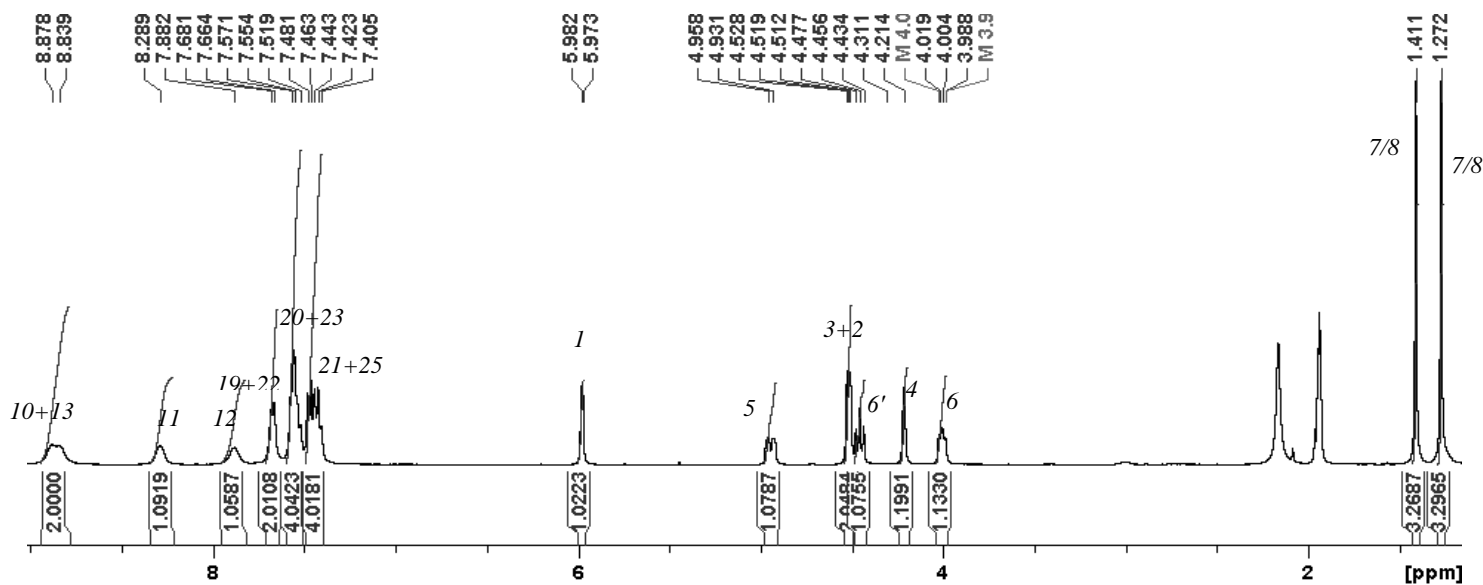


Figura A. 68. Espectro de RMN de ¹H do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF₄] (17) em acetonitrilo-d₃

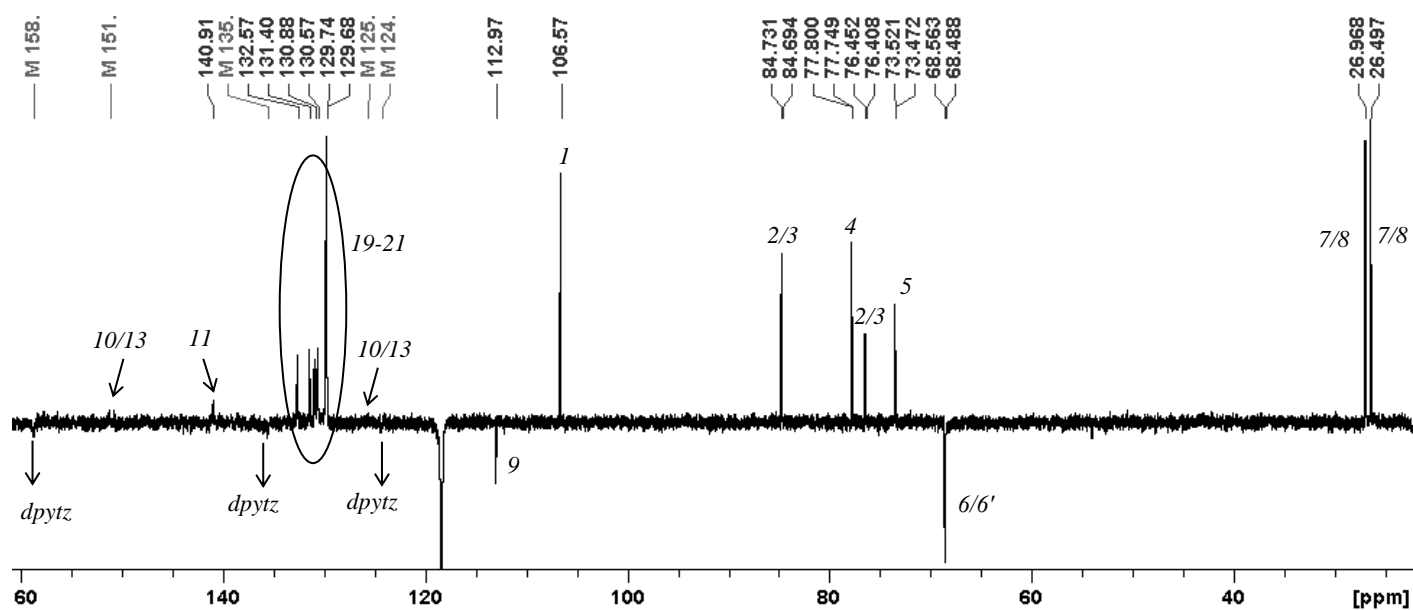


Figura A. 69. Espectro de RMN de ¹³C do complexo [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)(dpytz)][BF₄] (17) em acetonitrilo-d₃

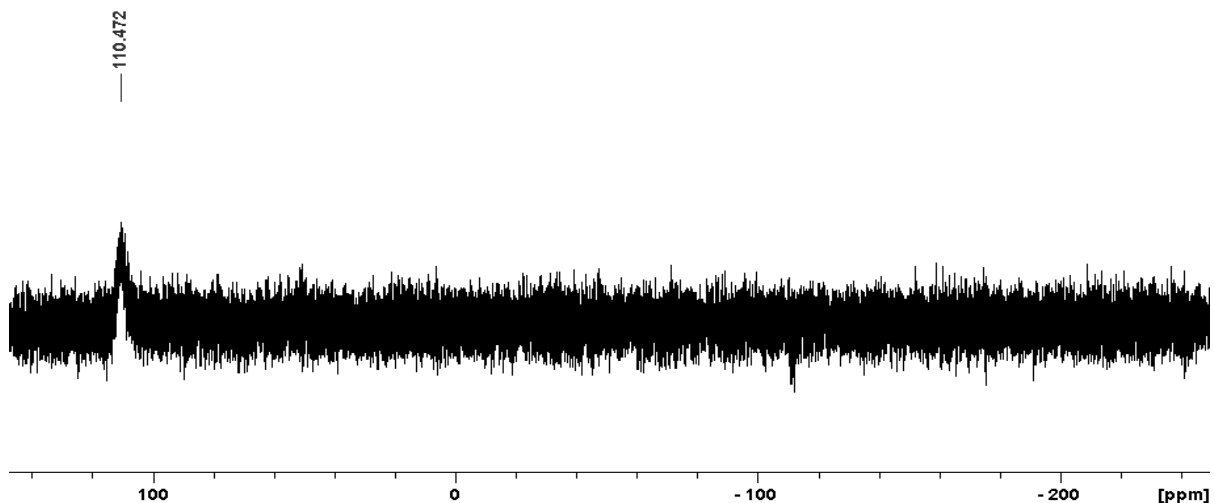


Figura A. 70. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$ (17) em acetonitrilo- d_3

A.19. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18)

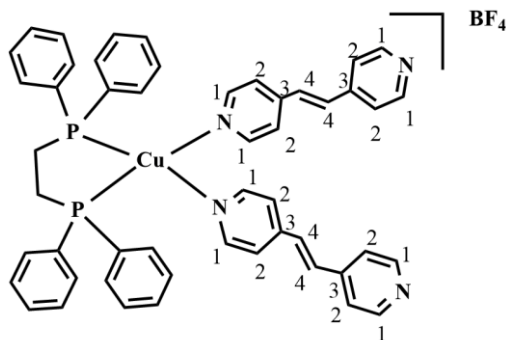


Figura A. 71. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18)

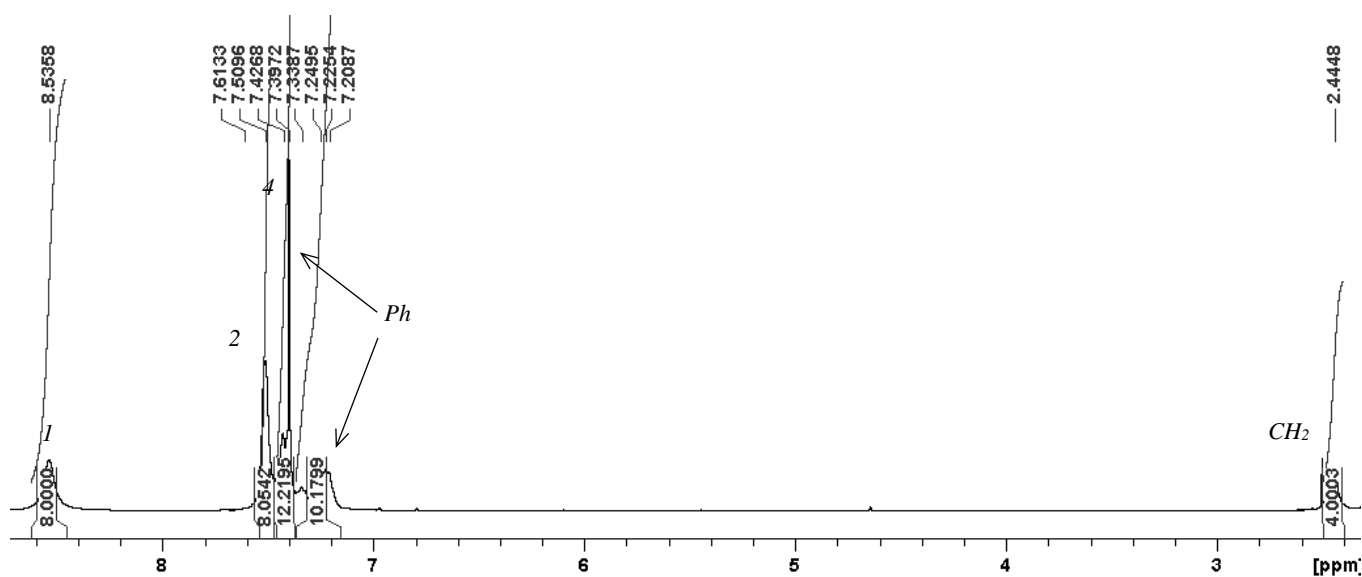


Figura A. 72739. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetonitrilo- d_3

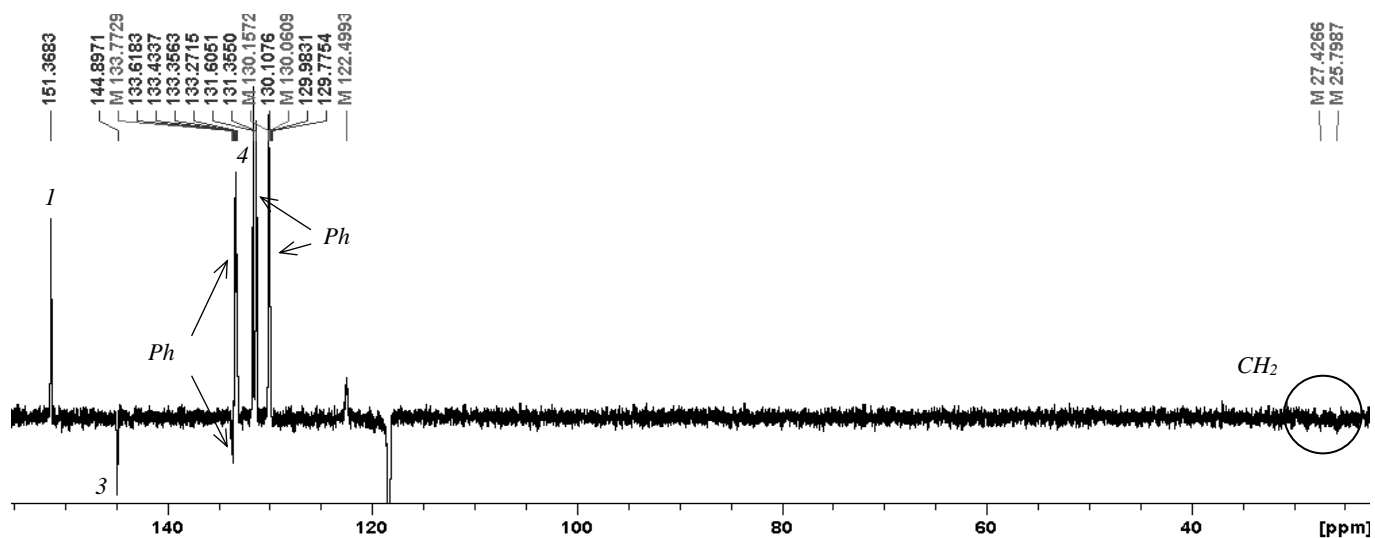


Figura A. 73753. Espetro de ^{13}C -RMN do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetonitrilo- d_3

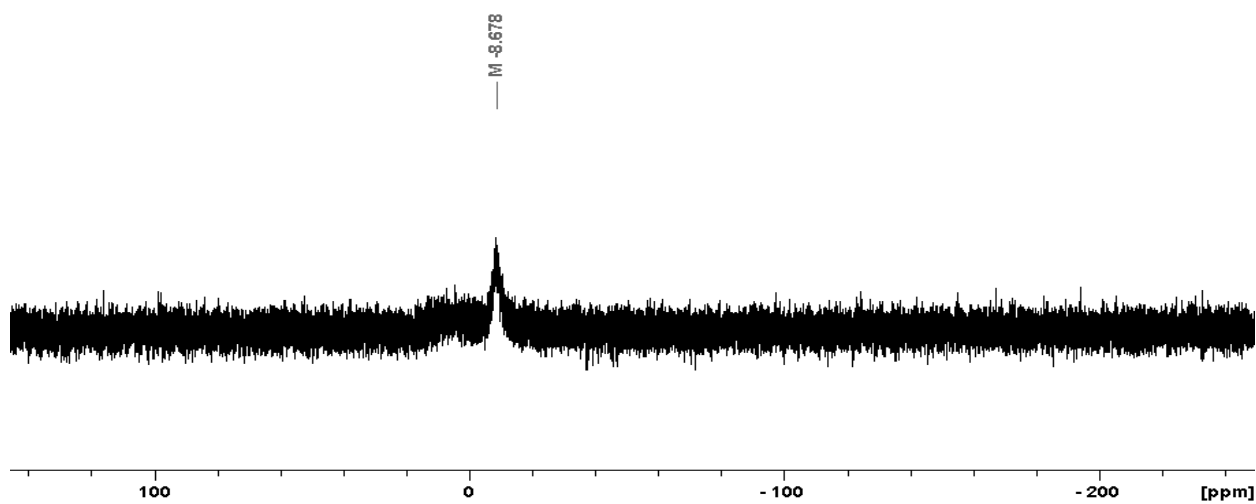


Figura A. 74. Espetro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipyet})_2][\text{BF}_4]$ (18) em acetonitrilo- d_3

A.20. Espetros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19)

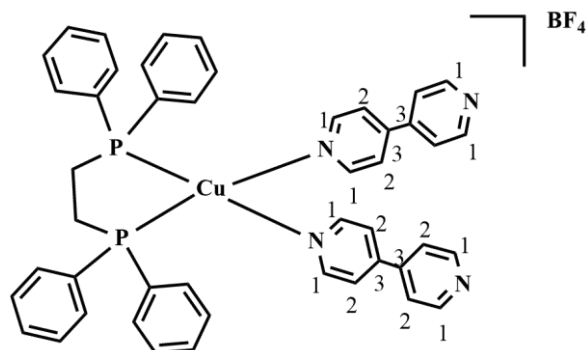


Figura A. 75. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19)

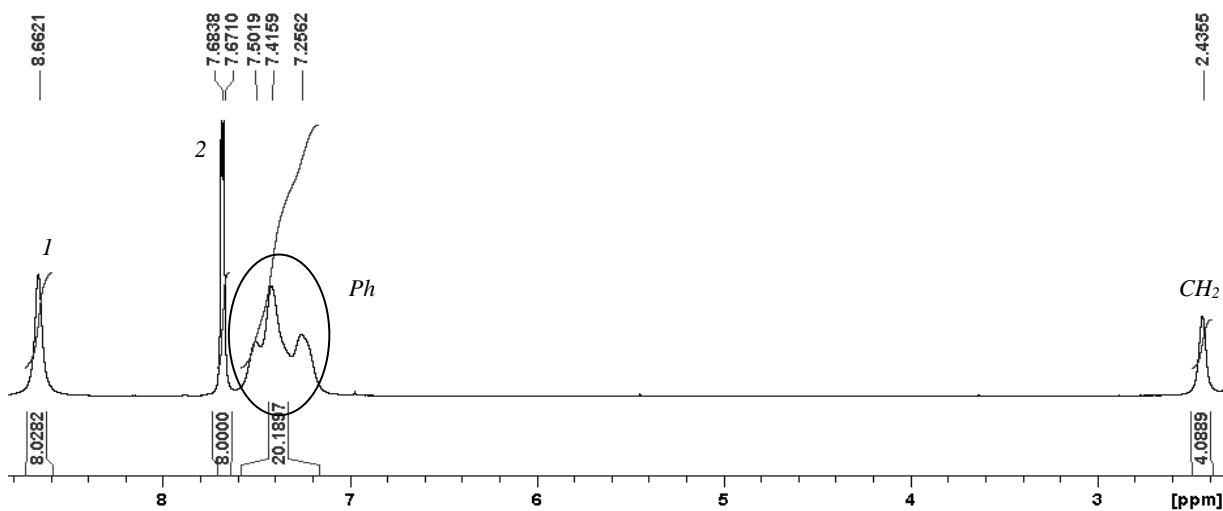


Figura A. 76. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetonitrilo- d_3

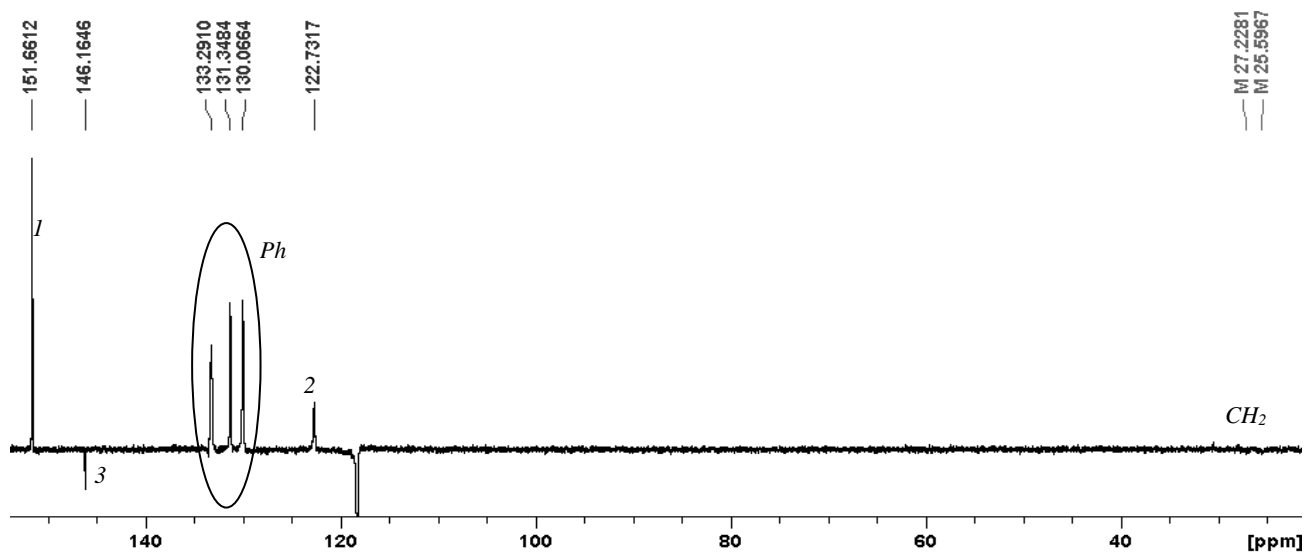


Figura A. 77800. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetonitrilo- d_3

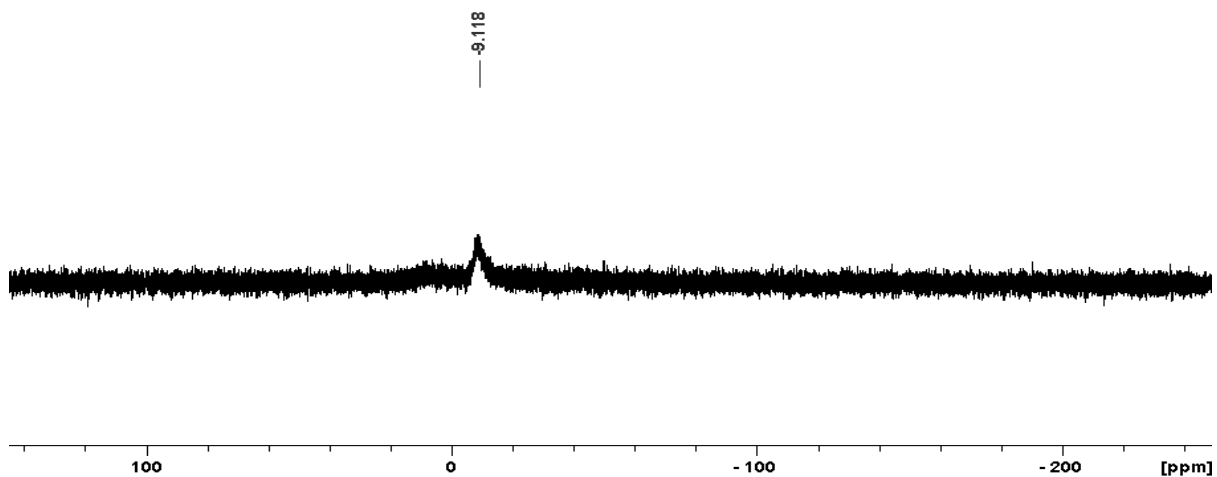


Figura A. 78814. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ (19) em acetonitrilo- d_3

A.21. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-4,4'{-bipyet})}_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]_2$ (20)

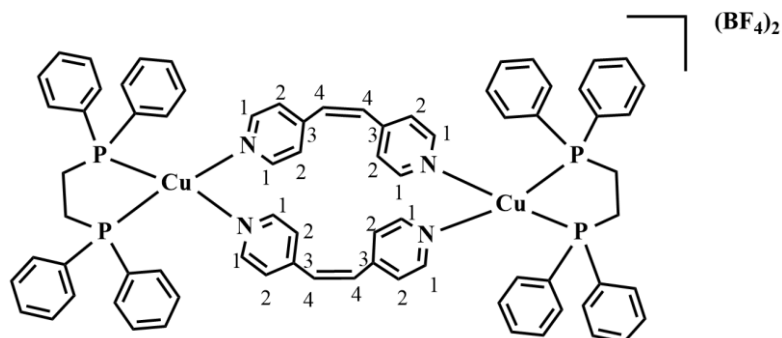


Figura A. 79. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-4,4'{-bipyet})}_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]_2$ (20)

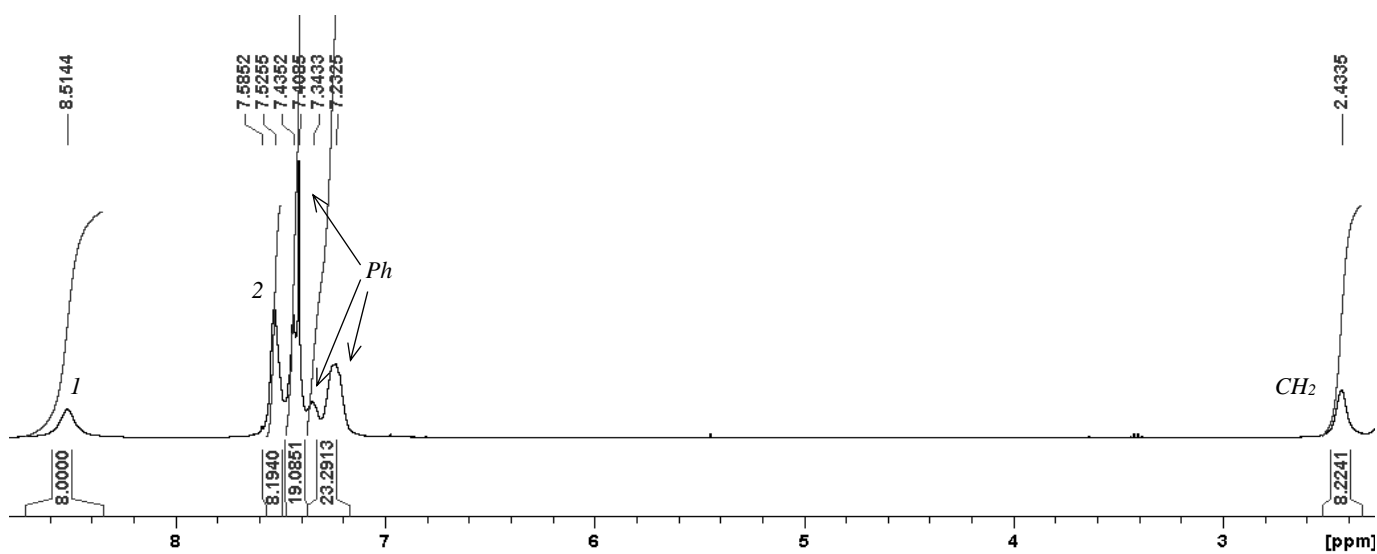


Figura A. 80837. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-4,4'{-bipyet})}_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]_2$ (20) em acetonitrilo- d_3

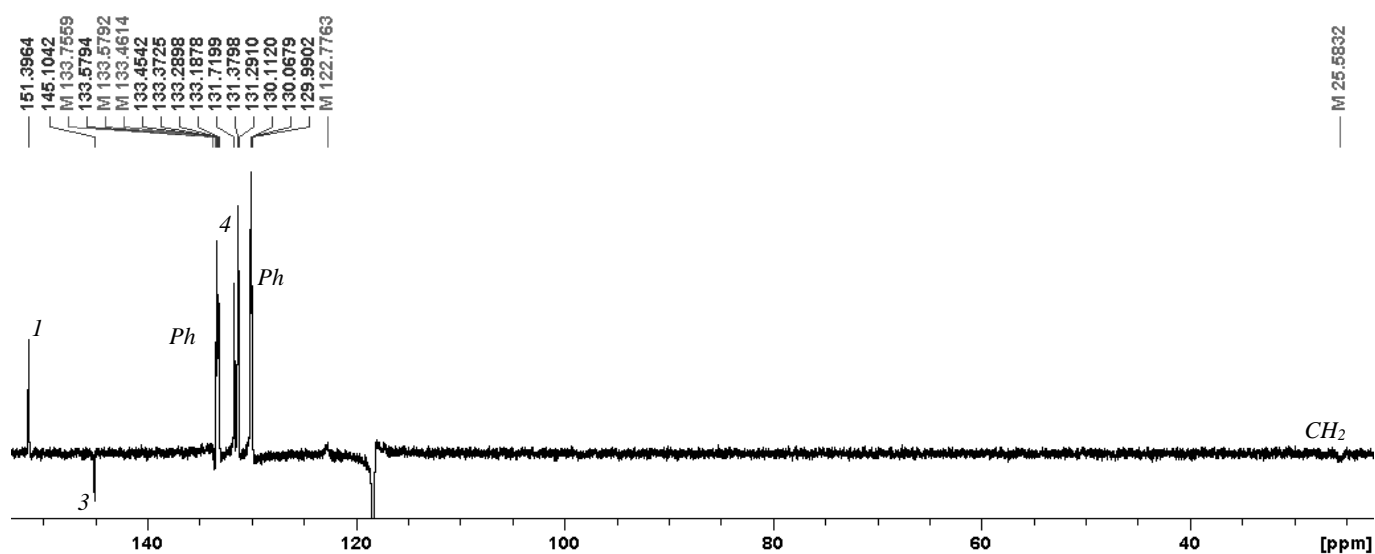


Figura A. 81. Espectro de RMN ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-4,4'{-bipyet})}_2\text{Cu}(\text{dppe})][\text{BF}_4]_2$ (20) em acetonitrilo- d_3

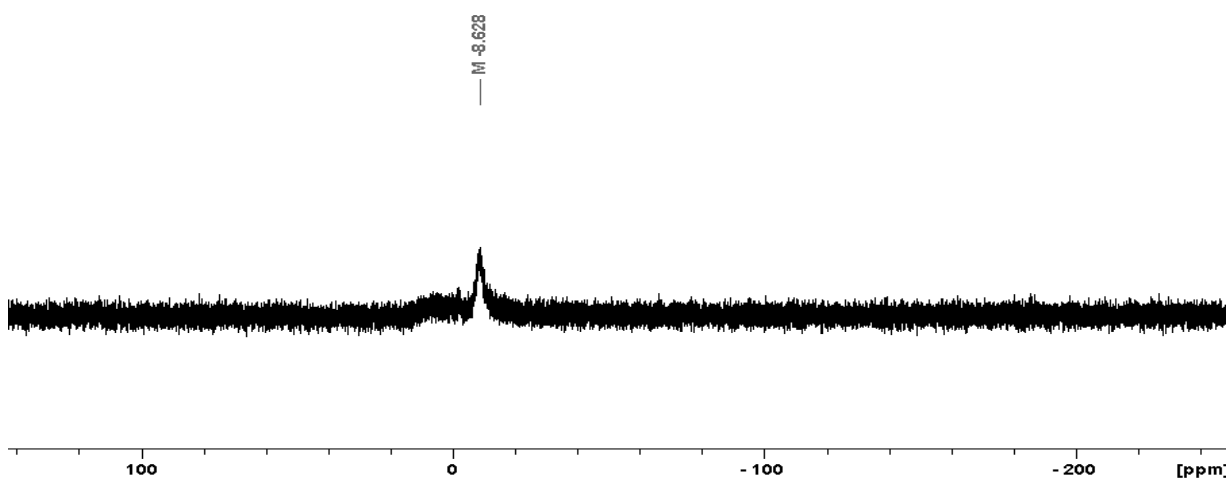


Figura A. 82. Espetro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (20) em acetonitrilo- d_3

A.22. Espetros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21)

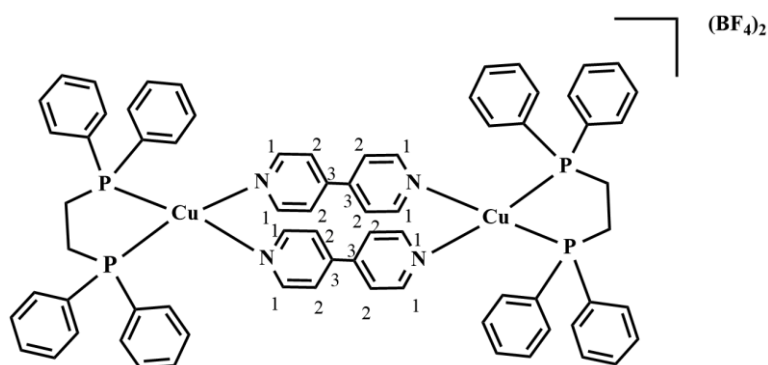


Figura A. 8713. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21)

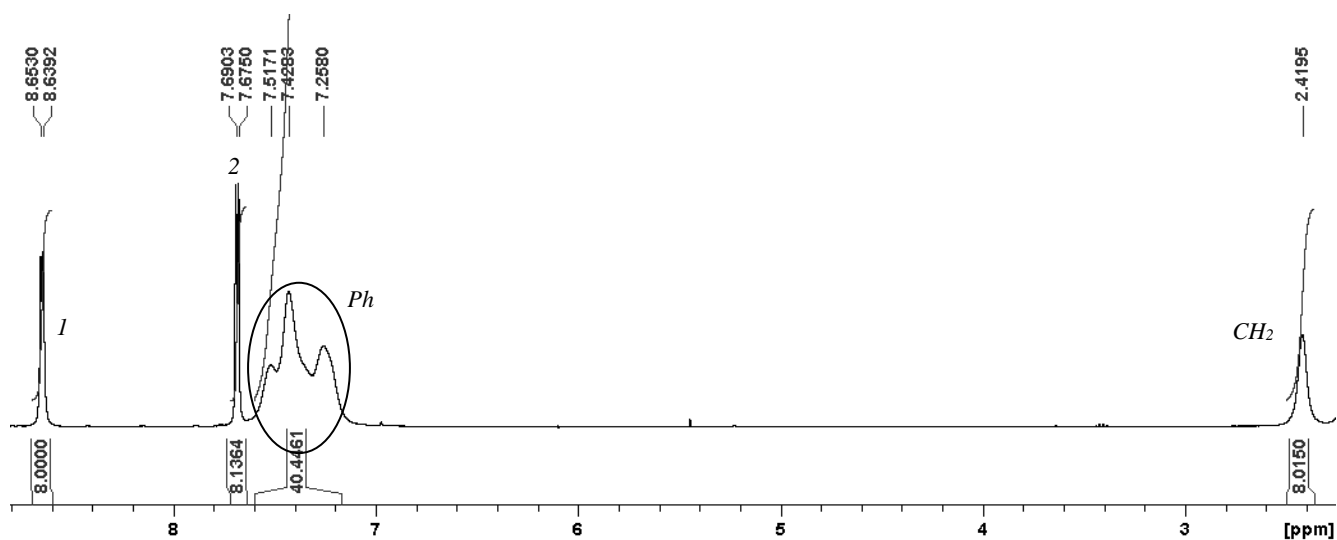


Figura A. 84. Espetro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetonitrilo- d_3

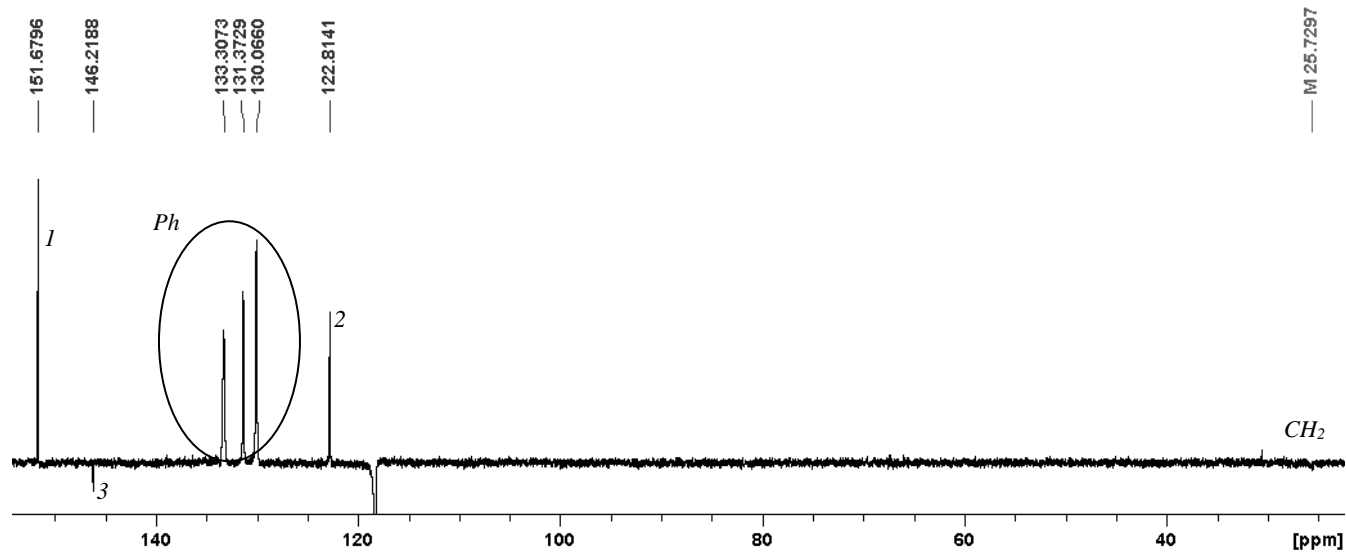


Figura A. 85. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetonitrilo- d_3

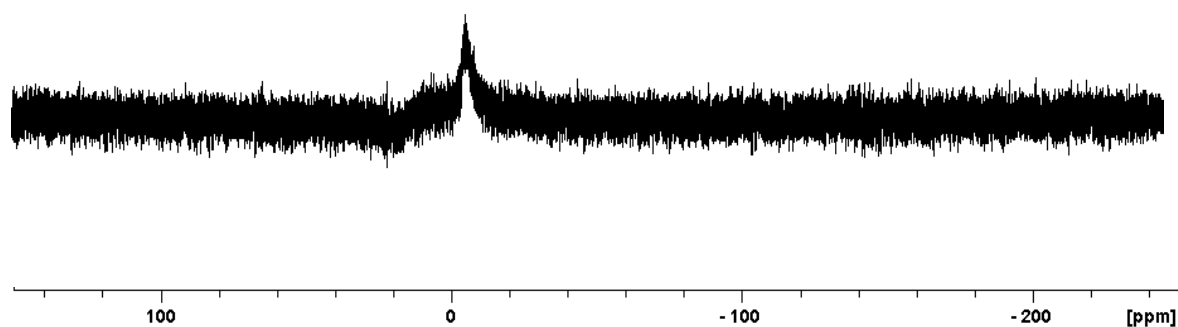


Figura A. 86. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo complexo $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppe})][(\text{BF}_4)_2]$ (21) em acetonitrilo-

A.23. Espectros RMN do Complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][\text{BF}_4]_2$ (22)

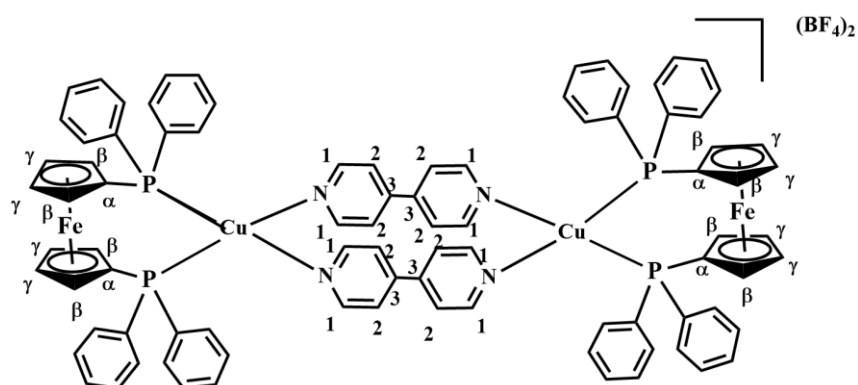


Figura A. 87. Estrutura molecular numerada do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22)

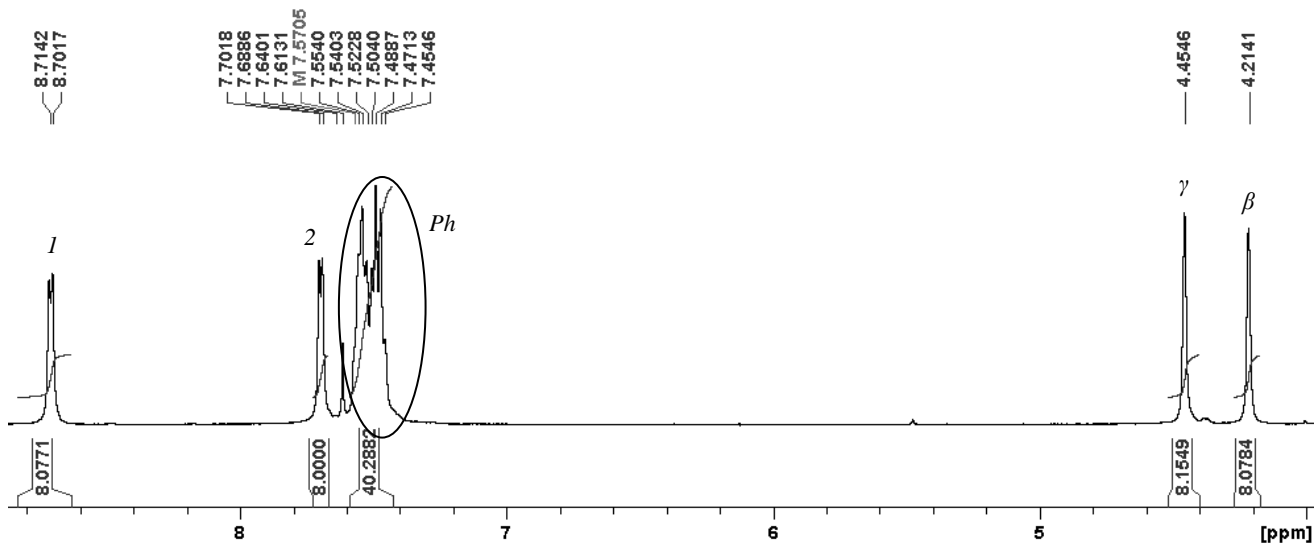


Figura A. 88. Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetonitrilo- d_3

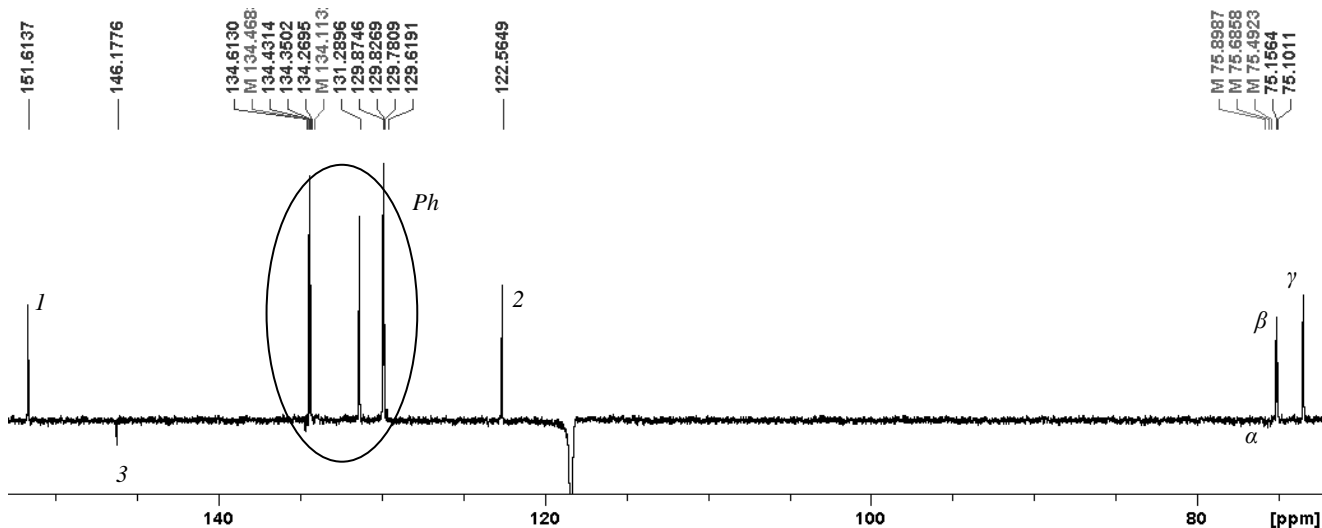


Figura A.89. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetonitrilo- d_3

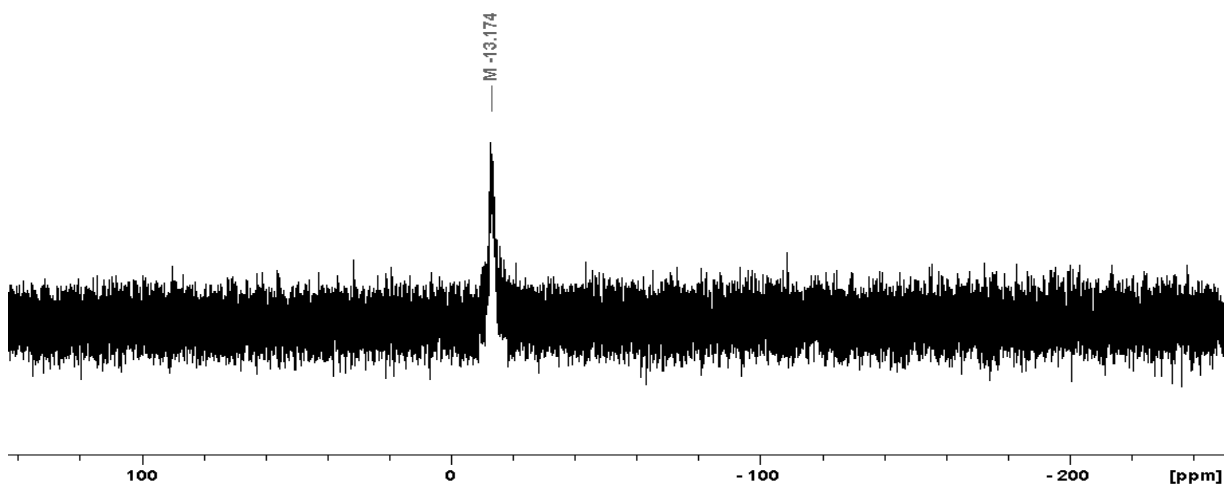


Figura A. 90. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipy})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (22) em acetonitrilo- d_3

A.24. Espectros RMN do Complexo $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$ (23)

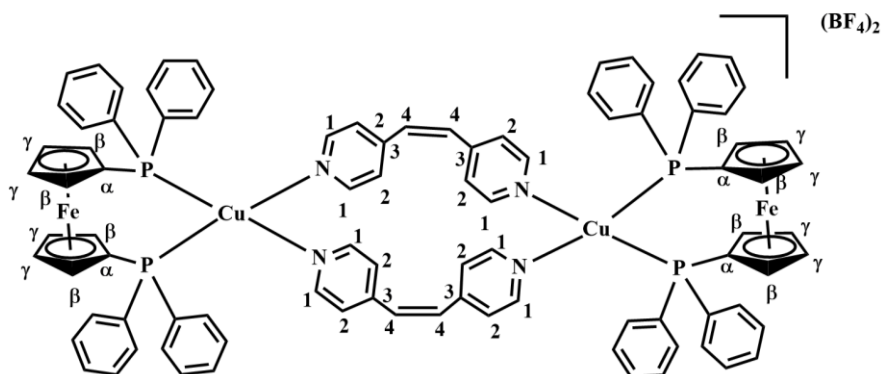


Figura A. 91. Estrutura molecular numerada do complexo $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$ (23)

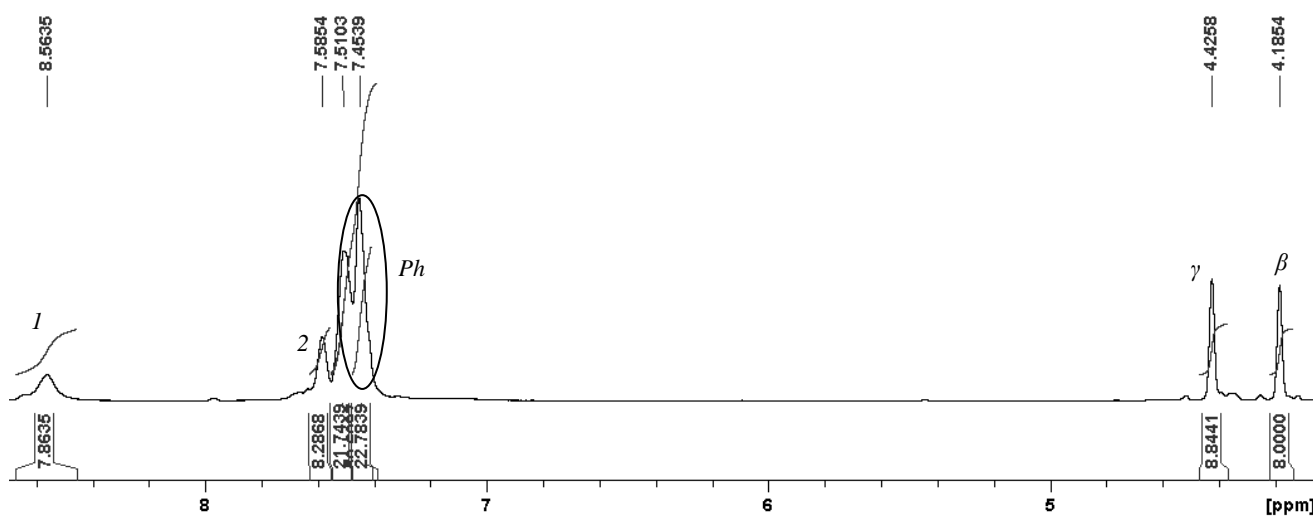


Figura A. 92. Espectro de RMN de 1H do complexo $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$ (23) em acetonitrilo- d_3

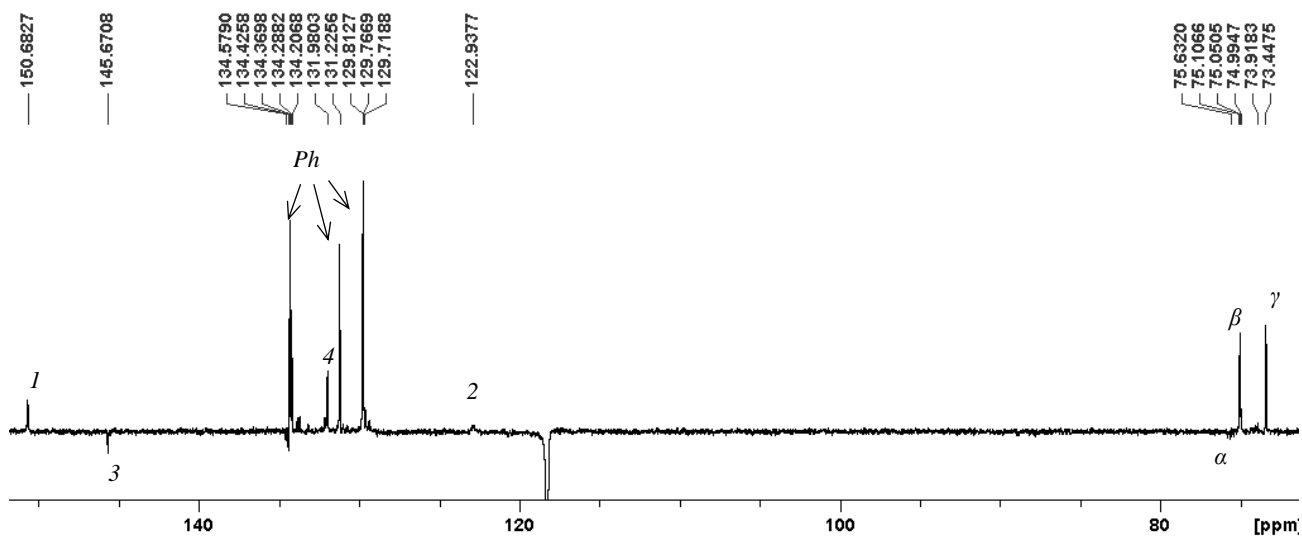


Figura A. 93. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$ (23) em acetonitrilo- d_3

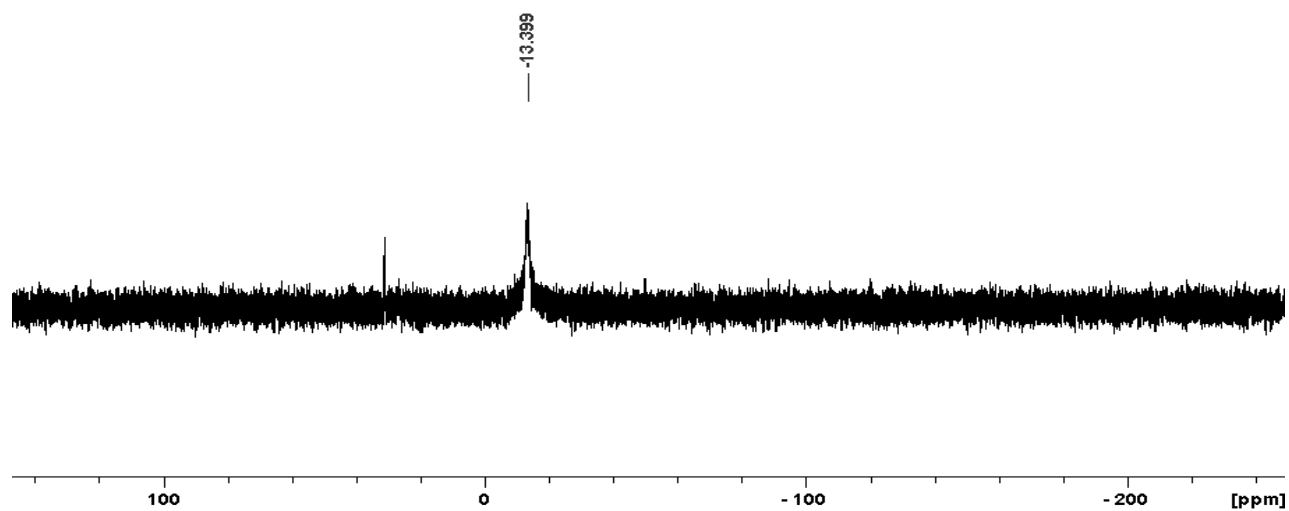


Figura A. 94. Espectro de RMN de ^{31}P do complexo $[\text{Cu}(\text{dppf})(\mu\text{-}4,4'\text{-bipyet})_2\text{Cu}(\text{dppf})][(\text{BF}_4)_2]$ (23) em acetonitrilo- d_3

Anexos B. Espectroscopia de UV-Vis.

Tabela B. 1. Dados de UV-Vis. dos complexos $[Cu(dppf)(LL)][BF_4]$ (1-9) os seus respectivos ligandos livres e composto de partida em CH_2Cl_2

Complexo	λ_{max}/ nm ($\epsilon \times 10^3/ M^{-1}cm^{-1}$)	Ligando livre	λ_{max}/ nm ($\epsilon \times 10^3/ M^{-1}cm^{-1}$)
$[Cu(dppf)(NCMe)_2]BF_4$	266 (sh), 443 (0,47)	-	-
(1) $[Cu(dppf)(Me_2bpy)][BF_4]$	251 (sh), 288 (24,7), 305 (sh), 389 (2,95)	Me ₂ bpy	243 (10,7), 250 (10,0), 283 (14,2), 295 (sh)
(2) $[Cu(dppf)(pbt)][BF_4]$	256 (47,5), 332 (sh), 314 (26,3), 447 (sh)	pbt	256 (15,1), 265 (sh), 313 (36,5), 329 (sh)
(3) $[Cu(dppf)(bopy)][BF_4]$	273 (35), 457 (3,86)	bopy	264 (11,6)
(4) $[Cu(dppf)(dpk)][BF_4]$	264 (22,7), 468 (1,93)	dpk	239 (9,5), 273 (8,9)
(5) $[Cu(dppf)(dpp)][BF_4]$	261 (35,8), 321 (sh), 419 (3,78)	dpp	248 (12,2), 286 (15,8), 320 (sh)
(6) $[Cu(dppf)(pBI)][BF_4]$	249 (sh), 296 (sh), 310 (21), 325(sh), 395(sh)	pBI	249 (sh), 299 (sh), 311 (18,9), 325(sh)
(7) $[Cu(dppf)(dpytz)][BF_4]$	243 (sh), 288 (39,3), 340 (sh), 418 (6,55), 502 (sh)	dpytz	241 (19,5), 283 (22,1), 319 (sh), 391 (0,67)
(8) $[Cu(dppf)(aphen)][BF_4]$	262 (41,8), 290 (35,7), 341 (11,0), 413 (52,5)	aphen	235 (43,4), 254 (25), 281 (37,5), 327 (10,4)
(9) $[Cu(dppf)(2-apz)][BF_4]$	260 (23,3), 465 (2,29)	2-apz	270 (10,6), 306 (0,7), 356 (0,2)

Tabela B. 2. Dados de UV-Vis. dos complexos $[Cu(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2(PP)][BF_4]$ (10-12), glucofuranose-3,5,6-fosfito livre e compostos de partida em CH_2Cl_2

Composto	$\lambda_{max} (nm)$ ($\epsilon M^{-1}cm^{-1}$)	Composto	$\lambda_{max} (nm)$ ($\epsilon M^{-1}cm^{-1}$)
1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito	275 (5,31) 284 (sh) 323	-	-
$[Cu(dppf)(NCMe)_2]BF_4$	266 (sh) 443 (4,74x10 ³)	(10) $[Cu(dppf)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2]BF_4$	251 (2,74x10 ⁴) 441 (3,25x10 ³)
$[Cu(dppe)(NCMe)_2]BF_4$	-	(11) $[Cu(dppe)(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2]BF_4$	261 (1,99x10 ³)
$[Cu(PPh_3)_2(NCMe)_2]BF_4$	259 (sh) 273 (sh)	(12) $[Cu(PPh_3)_2(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_2]BF_4$	254 (sh) 264 (sh) 272 (sh)

Tabela B. 3. Dados de UV-Vis. dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)_x(PP)][BF₄] (13-16), fosfito livre e composto de partida em CH₂Cl₂

Complexo	λ_{\max} (nm) (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	Ligando (L)	λ_{\max} (nm) (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)
-	-	1,2-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3,5,6-fosfito	275 (5,31) 284 (sh) 323
(13) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (NCMe) ₂][BF ₄]	288 (sh)	-	-
(14) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (pBI)][BF ₄]	240 (sh) 327 (2,29x10 ⁴)	pBI 2-(2-piridil)benzimidazole	249 (sh) 299 (sh) 311 (1,89x10 ⁴) 325 (sh)
(15) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (Me ₂ bpy)][BF ₄]	247 (sh) 259 (sh) 298 (1,20 x10 ⁴) 306 (sh) 423 (9,90 x10) 545 (sh)	Me ₂ bpy 4,4'-dimetil-2,2'-dipiridilo	243 (1,07x10 ⁴) 250 (1,00x10 ⁴) 283 (1,42x10 ⁴) 295 (sh) -
(16) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (2,2'-bipy)][BF ₄]	244 (sh) 266 (sh) 299 (1,32 x10 ⁴) 305 (1,31 x10 ⁴) 440 (2,03 x10 ²) 544 (sh)	2, 2'-bipy 2,2'-bipiridina	238 (1,78 x10 ⁴) 245 (1,60 x10 ⁴) 283 (2,24 x10 ⁴)
(17) [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito) ₂ (dpytz)][BF ₄]	294 (1,91x10 ⁴) 357 (sh) 455 (sh)	dpytz 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazina	241 (1,95x10 ⁴) 283 (2,21x10 ⁴) 319 (sh) 391 (6,73x10 ²)

Tabela B. 4. Dados de UV-Vis. dos complexos $[Cu(dppe)(L)_2][BF_4]$ (18-19), dos complexos $[Cu(PP)(\mu-L)_2Cu(PP)][(BF_4)_2]$ (20-23) e dos ligandos livres em DMSO, $CNCH_3$ ou CH_2Cl_2 .

Solvente	Complexo	λ_{max} (nm) ($\epsilon M^{-1}cm^{-1}$)	Ligando (L)	λ_{max} (nm) ($\epsilon M^{-1}cm^{-1}$)
DMSO	18 $[Cu(dppe)(4,4'-bipyet)_2][BF_4]$	291 ($6,42 \times 10^4$)	4,4'-bipyet	292 ($4,04 \times 10^4$)
		301 ($6,16 \times 10^4$)		301 ($4,03 \times 10^4$)
		317 (<i>sh</i>)		317 (<i>sh</i>)
		408 (<i>sh</i>)		
CH_3CN	19 $[Cu(dppe)(4,4'-bipy)_2][BF_4]$	327 ($2,29 \times 10^4$)	4,4'-bipy	238 ($2,60 \times 10^3$)
		240 (<i>sh</i>)		277 (<i>sh</i>)
DMSO	20 $[Cu(dppe)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppe)][(BF_4)_2]$	291 ($1,54 \times 10^5$)	4,4'-bipyet	292 ($4,04 \times 10^4$)
		324 (<i>sh</i>)		301 ($4,03 \times 10^4$)
		413 (<i>sh</i>)		317 (<i>sh</i>)
DMSO	21 $[Cu(dppe)(\mu-4,4'-bipy)_2Cu(dppe)][(BF_4)_2]$	273 (<i>sh</i>)	4,4'-bipy	276 (<i>sh</i>)
CH_2Cl_2	22 $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipy)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$	294 ($1,91 \times 10^4$)	4,4'-bipy	241 ($1,95 \times 10^4$)
		357 (<i>sh</i>)		283 ($2,21 \times 10^4$)
		455 (<i>sh</i>)		319 (<i>sh</i>)
				391 ($6,73 \times 10_2$)
DMSO	22 $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipy)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$	444 ($2,17 \times 10^2$)	4,4'-bipy	276 (<i>sh</i>)
DMSO	23 $[Cu(dppf)(\mu-4,4'-bipyet)_2Cu(dppf)][(BF_4)_2]$	291 ($3,27 \times 10^5$)	4,4'-bipyet	292 ($4,04 \times 10^4$)
		304 (<i>sh</i>)		301 ($4,03 \times 10^4$)
		319 (<i>sh</i>)		317 (<i>sh</i>)
		446 (<i>sh</i>)		

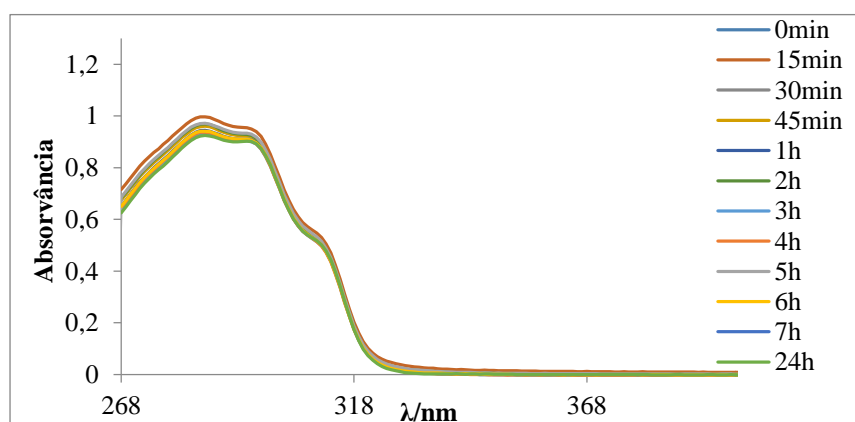


Figura B. 1. Estabilidade seguida por espectroscopia UV-Vis. do complexo $[Cu(dppe)(4,4'-bipyet)_2][BF_4]$ (18), em $NCCl_3$, durante 24h.

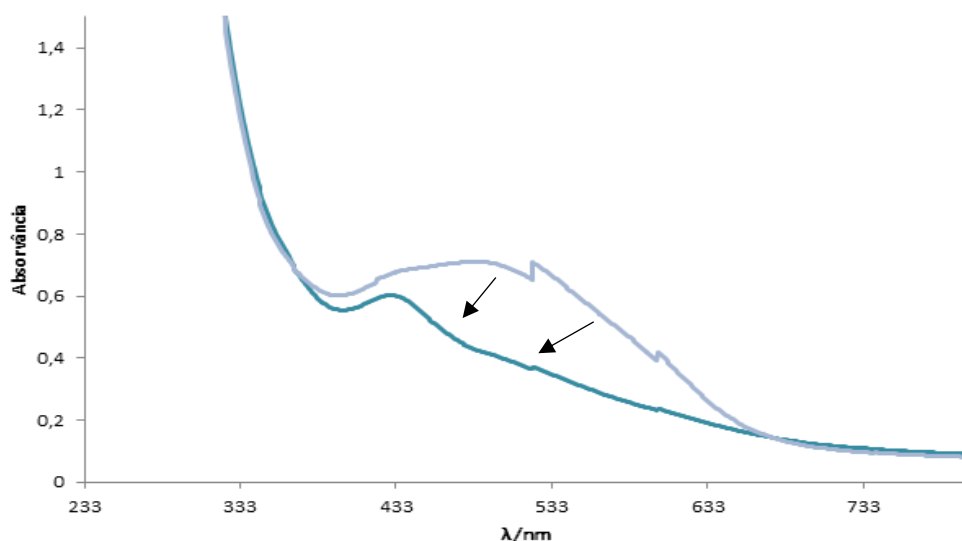


Figura B. 2. Espectro de UV-Vis. traçado em CH_2Cl_2 com uma diferença de 10 segundos do complexo obtido da reação $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{dppe})\text{I}]$ com o ligando 4,4'-bipyet

Anexo C. Espectroscopia de FT-IR

Tabela C. 1. Dados de FT-IR dos complexos $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{LL})][\text{BF}_4]$ (1-9), em pastilhas de KBr

Complexo	FT-IR (cm^{-1})						
	ν (N-H)	ν (C-H) aromático	ν (C=O)	ν (N=C=N)	ν (C=N) e ν (C=C)	ν (B-F)	δ (C-H) aromático
1 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{Me}_2\text{bpy})][\text{BF}_4]$	-	3053	-	-	1612-1435	1047, 698	821-741
2 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pbt})][\text{BF}_4]$	-	3051	-	-	1600-1435	1058, 698	820-744
3 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{bopy})][\text{BF}_4]$	-	3055	1624	-	1589-1435	1062, 696	822-750
4 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpk})][\text{BF}_4]$	-	3057	1632	-	1583-1435	1060, 698	821-750
5 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpp})][\text{BF}_4]$	-	3051	-	-	1474-1396	1063, 698	790-745
6 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{pBI})][\text{BF}_4]$	3265	3053	-	-	1601-1439	1095-1032, 696	819-745
7 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{dpytz})][\text{BF}_4]$	-	3053	-	1597-1510	1479-1371	1067-1026, 698	771- 748
8 $[\text{Cu}(\text{dppf})(\text{aphen})][\text{BF}_4]$	3377-3458	3049	-	-	1637-1433	1074-1033 698	843- 732
9 $[\text{Cu}(\text{dppf})(2\text{-apz})][\text{BF}_4]$	-	3053	1666	-	1469-1365	1083-1033, 693	823-748

Tabela C. 2. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)₂(PP)][BF₄] (10-12), em pastilhas de KBr

Complexo	FT-IR (cm ⁻¹)							δ (C-H) Aromático
	ν (C-H) Aromático	ν (C-H) Alifático	ν (C=C)	ν (CH ₃)	ν (C-O)	ν (B-F)		
(10) [Cu(dppf)(G) ₂][BF ₄]	3055	2983	1481- 1437	1375	1165	1084-1030 + 696	943-793	
(11) [Cu(dppe)(G) ₂][BF ₄]	3055	2986	1437	1375	1165	1084-1047 + 694	943-744	
(12) [Cu(PPh ₃) ₂ (G) ₂][BF ₄]	3055	2986	1481- 1437	1377	1165	1084-1051 + 694	943-746	

G= glucofuranose-3,5,6-fosfito

Tabela C. 3. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(glucofuranose-3,5,6-fosfito)_x(PP)][BF₄] (13-17), em pastilhas de KBr

Complexo	FT-IR (cm ⁻¹)								
	ν (N-H)	ν (C-H)	ν (N=C)	ν (C=C)	ν (CH ₃)	ν (C≡N)	ν (C-O)	ν (B-F)	δ (C-H)
(13) [Cu(NCCH ₃) ₂ (G) ₂][BF ₄]	-	2991	-	-	1373	1223	1165	1084-1047 673	945-775
(14) [Cu(pBI)(G) ₂][BF ₄]	3273	2989	1603	1483- 1443	1375	-	1169	1086-1032 669	943-791
(15) [Cu(Me ₂ bpy)(G) ₂][BF ₄]	-	2988	1616	1555- 1454	1377	-	1165	1084-1053 669	945-771
(16) [Cu(2,2'-bipy)(G) ₂][BF ₄]	-	2988	1061	1474- 1443	1377	-	1165	1084-1053 671	945-770
(17) [Cu(dpytz)(G)][BF ₄]	-	2986	1518	1446	1377	-	1165	1084-1049 673	945-773

G= glucofuranose-3,5,6-fosfito

Tabela C. 4. Dados de FT-IR dos complexos [Cu(dppe)(L)₂][BF₄] (18-19) e dos complexos [Cu(PP)(μ-L)₂Cu(PP)][(BF₄)₂] (20-23), em pastilhas de KBr

Complexo	FT-IR (cm ⁻¹)				
	ν (C-H) aromático	ν (C=N)	ν (C=C)	ν (B-F)	δ (C-H) aromático
18 [Cu(dppe)(4,4'-bipyet) ₂][BF ₄]	3049	1604	1560-1420	1055 694	826-743
19 [Cu(dppe)(4,4'-bipy) ₂][BF ₄]	3051	1593	1531-1408	1055 694	808-742
20 [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipyet) ₂ Cu(dppe)][(BF ₄) ₂]	3051	1605	1557-1422	1094-1057 694	870-743
21 [Cu(dppe)(μ-4,4'-bipy) ₂ Cu(dppe)][(BF ₄) ₂]	3051	1603	1531-1412	1098-1057 694	870-744
22 [Cu(dppf)(μ-4,4'-bipy) ₂ Cu(dppf)][(BF ₄) ₂]	3051	1605	1533-1410	1082-1032 629	810-698
23 [Cu(dppf)(μ-4,4'-bipyet) ₂ Cu(dppf)][(BF ₄) ₂]	3053	1632-1607	1504-1435	1084-1032 696	829-746

Anexo D. Voltametria Cíclica

Tabela D. 1. Dados eletroquímicos para os complexos [Cu(dppf)(LL)][BF₄] (1-9), ligandos livres, composto de partida e a dppf em CH₃CN à temperatura ambiente.

Composto	E _{pa} (V)	E _{pc} (V)	E _{p1/2} (V)	E _{pa} – E _{pc} (mV)	I _{pc} /I _{pa}
dppf	0,59	-	-	-	-
	0,92	0,84	0,88	80	0,7
[Cu(dppf)(NCMe)₂][BF₄]	1,80	-	-	-	-
	0,77	0,70	0,73	70	1,0
	-	-1,37	-	-	-
	-	-1,55	-	-	-
	-0,15	-	-	-	-
Me₂bpy	-	-	-	-	-
(1) [Cu(dppf)(Me₂bpy)][BF₄]	1,82	-	-	-	-
	0,76	0,67	0,71	90	0,5
	-1,76	-1,86	-1,81	100	0,5
pbt	1,62	-	-	-	-
(2) [Cu(dppf)(pbt)][BF₄]	2,08	-	-	-	-
	1,88	-	-	-	-
	1,59	-	-	-	-
	0,78	0,68	0,73	100	0,8
bopy	-	-	-	-	-
(3) [Cu(dppf)(bopy)][BF₄]	1,88	-	-	-	-
	0,79	0,70	0,75	90	0,9
	-1,14	-	-	-	-
	-1,58	-1,65	-1,61	70	0,6 ^a
	-1,76	-1,85	-1,81	90	1,0
Dpk	-	-	-	-	-
(4) [Cu(dppf)(dpk)][BF₄]	1,90	-	-	-	-
	0,77	0,71	0,74	60	1,0
	-	-0,88	-	-	-
	-1,00	-1,10	-	-	-
	-	-1,27	-	-	-
	-1,48	-1,57	-1,53	90	0,4 ^a
	-1,63	-1,73	-1,68	100	0,4 ^a
Dpp	-	-	-	-	-
(5) [Cu(dppf)(dpp)][BF₄]	1,89	-	-	-	-
	0,80	0,71	0,76	90	0,8
	-	-1,36	-	-	-
	-	-1,63	-	-	-
pBI	1,65	-	-	-	-
(6) [Cu(dppf)(pBI)][BF₄]	1,79	-	-	-	-
	0,80	0,70	0,75	100	1,0
dpytz	-1,48	-1,58	-1,53	100	-
(7) [Cu(dppf)(dpytz)][BF₄]	1,87	-	-	-	-
	0,78	0,69	0,74	90	0,9
	-1,10	-1,18	-1,14	80	1,0
aphen	0,92	-	-	-	-
(8) [Cu(dppf)(aphen)][BF₄]	1,42	-	-	-	-
	0,80	0,71	0,76	90	0,8
	-1,62	-1,71	-1,66	90	1,0
2- apz	-	-1,55	-	-	-
(9) [Cu(dppf)(2-apz)][BF₄]	1,92	-	-	-	-
	0,78	0,70	0,74	80	0,8
	-	-0,23	-	-	-
	-1,57	-	-	-	-

^a I_a/I_c

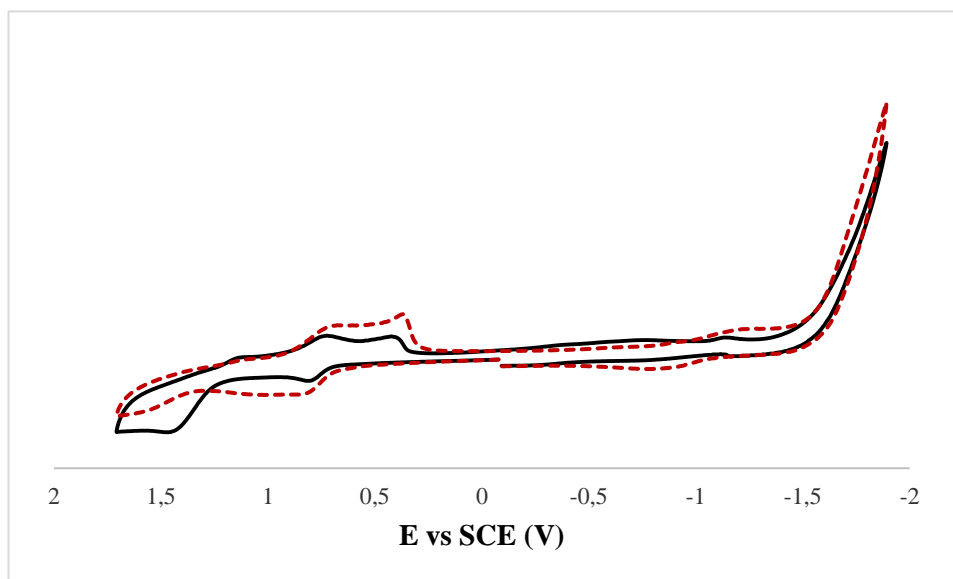


Figura D. 1. Voltamograma cíclico do complexo $[Cu(dppf)(bopy)][BF_4]$ (3) em diclorometano, à temperatura ambiente. A preto: 1º varrimento de corrente; A vermelho tracejado: 2º varrimento de corrente.

Anexo E. Parte Biológica

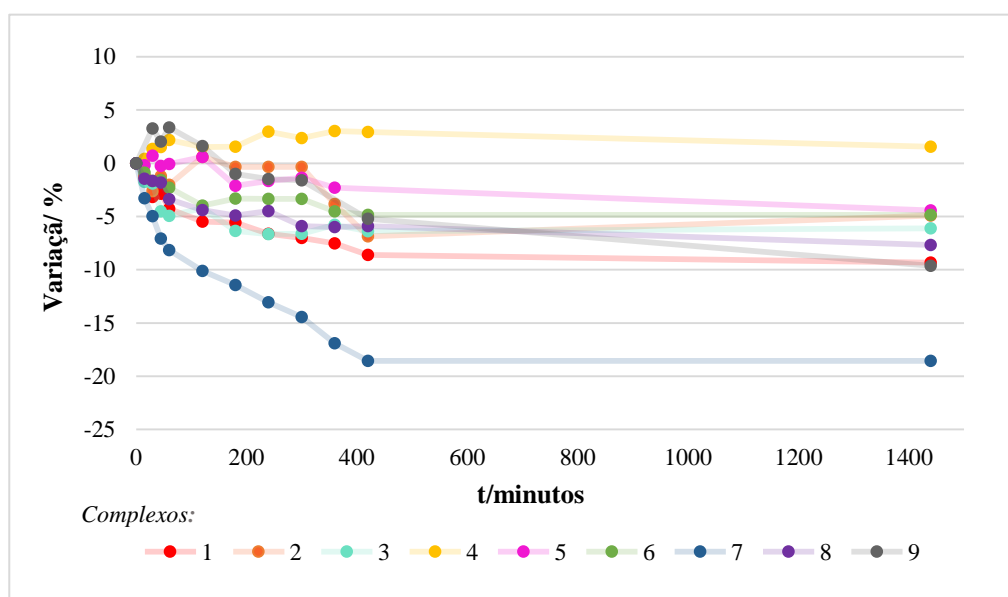


Figura E. 1. Percentagem de variação em função do tempo (dos 0 aos 1440 minutos) da estabilidade dos complexos $[Cu(dppf)(LL)][BF_4]$ (1-9) em 5%(v/v)DMSO/DMEM

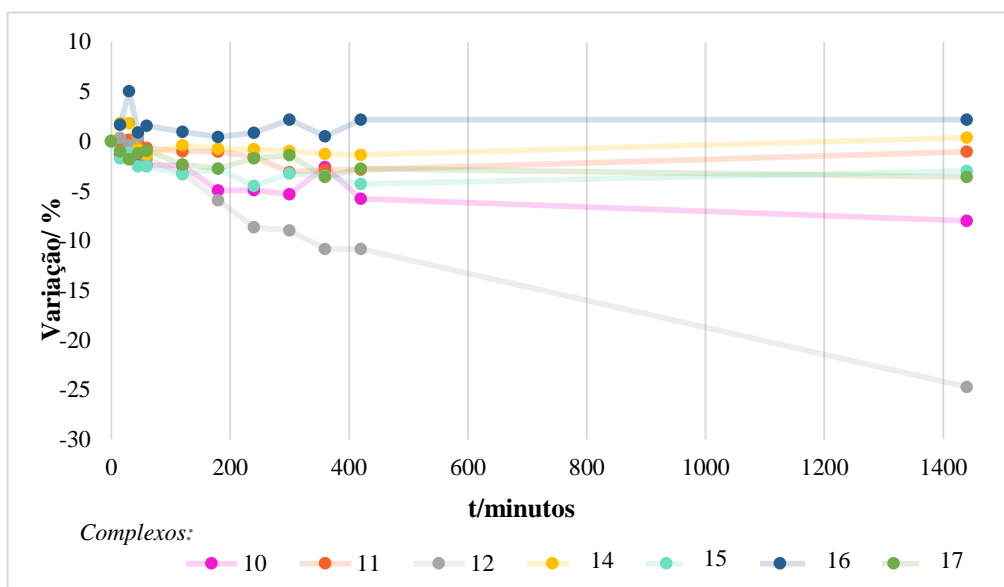


Figura E. 2. Percentagem de variação em função do tempo (dos 0 aos 1440 minutos) da estabilidade dos complexos $[Cu(\text{glucofuranose-3,5,6-fosfito})_x(\text{LL})][BF_4]$ (10-12 e 14-17) em 5%(v/v)DMSO/DMEM ou 2%(v/v)DMSO/DMEM

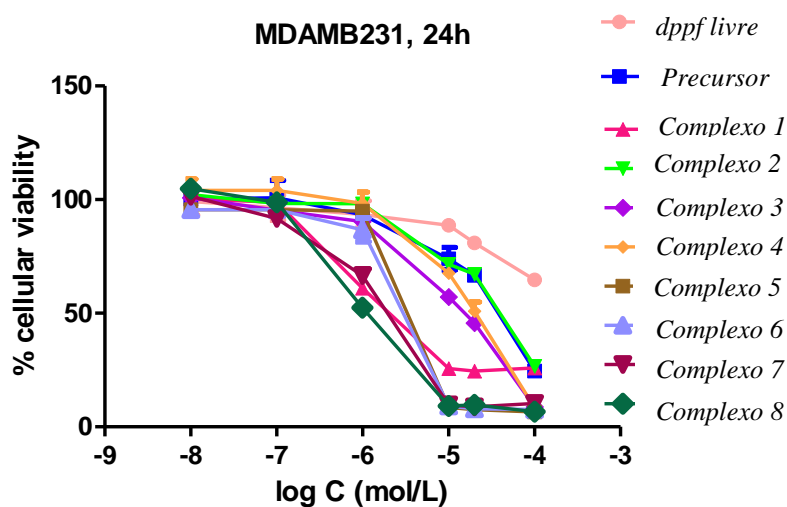


Figura E. 3. Curva dose-resposta obtida no rastreio *in vitro* dos complexos $[Cu(\text{dppf})(\text{LL})][BF_4]$ (1-8), *dppf* livre e precursor na linha celular MDAMB231 após 24 h de incubação

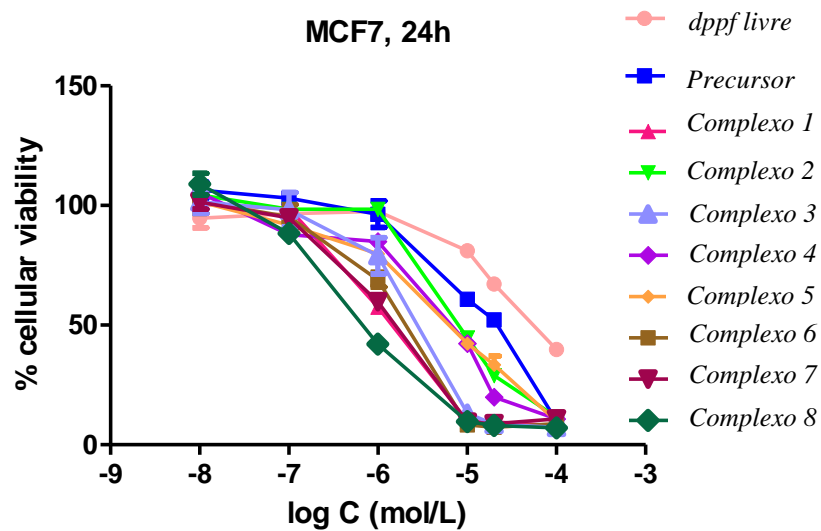


Figura E. 4. Curva dose-resposta obtida no rastreamento *in vitro* dos complexos $[Cu(dppf)(LL)][BF_4]$ (1-8), *dppf* livre e precursor na linha celular MCF7 após 24 h de incubação