



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão
Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**"Estudo da condensação Claisen-Schmidt aplicada à
compostos organometálicos e atividade tripanocida de
novas chalconas metaladas com elementos de transição".**

MÁRCIA MAÍSA DE FREITAS AFONSO

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como
parte das exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2002



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão
Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**"Estudo da condensação Claisen-Schmidt aplicada à
compostos organometálicos e atividade tripanocida de
novas chalconas metaladas com elementos de transição".**

MÁRCIA MAÍSA DE FREITAS AFONSO

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como
parte das exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: **Química**

Orientador : Prof. Dr. Alberto Federman Neto

RIBEIRÃO PRETO -SP

2002

A pessoa mais importante de minha vida. Alguém que me ensinou a dar os primeiros passos e que através dos mesmos continuo seguindo em frente, "minha mamãe", que não se encontra mais aqui, mas que acredito estar ao meu lado em todos os momentos de minha vida. Obrigada por tudo. Te amo.

Aos meus irmãos: **Marta, Marcos ("in memorian") e
Márcio, que sempre estiveram ao meu lado.**

**Aos meus sobrinhos: Leonardo, Roberto ("in
memorian"), Renata, Diego, Nayla, Caio e Tatiana, pelos
bons momentos de alegria.**

Ao professor, orientador e amigo **Alberto pela paciência e
apoio nas horas mais difíceis.**

**Aos amigos do laboratório da FCFRP-USP, que de uma
forma ou outra sempre me ajudaram.**

Aos amigos da UNAERP, pelo apoio, carinho e amizade.

Adoro vocês!

À Deus pela vida e realizações.

ÍNDICE

RESUMO.....	i
ABSTRACT.....	ii
A. INTRODUÇÃO.....	1
B. OBJETIVOS.....	37
C. SUGESTÃO DE NOMENCLATURA SIMPLIFICADA PARA CHALCONAS.....	39
D. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	43
E. CONCLUSÃO.....	68
F. PARTE EXPERIMENTAL.....	70
G. ESPECTROS.....	104
H. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	156

RESUMO

A Condensação Claisen-Schmidt (condensação aldólica seguida de desidratação espontânea) foi estudada para ser aplicada a substratos (aldeídos e cetonas) organometálicos de caráter aromático.

Um protocolo simples para a reação foi desenvolvido, substituindo o catalisador clássico da Claisen-Schmidt orgânica (hidróxido de sódio) por hidróxido de potássio.

A reação permite alta funcionalização dos substratos organometalados, formando cetonas alfa-beta insaturadas contendo pelo menos uma das unidades aromáticas. Essas cetonas são chamadas de chalconas.

Como outras chalconas orgânicas de origem natural ou sintéticas, as chalconas organometálicas obtidas demonstraram possuir de moderado a muito alto grau de atividade tripanomicida, portanto potencialmente anti-chagásica, medida através da inibição da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase de *Trypanossoma cruzi*.

Foram preparadas e testadas, uma chalcona organometálica conhecida e vários outros compostos novos.

Uma nova nomenclatura simplificada foi proposta para chalconas organometálicas.

SUMMARY

The Claisen-Schmidt reaction (aldol condensation with spontaneous splitting of water) was studied and applied to organometallic aromatic substrates (aldehydes and ketones).

A simplified protocol for the reaction was developed, substituting the sodium hydroxide (the classical catalyst) by potassium hydroxide.

The reaction is a manner to introduce high functionalization into organometallic aromatic substrates, forming α,β unsaturated ketones in which at least one of the moieties is aromatic. These kind of ketone is called chalcone.

As well as other natural or synthetic organic chalcones, the organometallic chalcones that were obtained, have moderate to high degree of tripanocidal activity against *Trypanosoma cruzi*, and therefore may be used as potential new anti-chagasic drugs.

A. INTRODUÇÃO

A.1) Metalocenos

Compostos organometálicos são definidos como substâncias que possuem ligações polares ou apolares diretas entre metal e carbono.

Os compostos organometálicos são bastante úteis em síntese orgânica, ora sendo usados como reagentes específicos, ora como catalisadores muito particulares e seletivos para determinadas reações. Dentre estes destacam-se os metalocenos de metais de transição.

Metalocenos (bis-ciclopentadienil metais) são um importante tipo de organometálico e objeto de inúmeros estudos correntes, tanto experimentais como teóricos^{1-5,12-15,24-26,42,62-66,68-76}.

Alguns metalocenos (Fe, Ru, Os, Co⁺, Rh⁺) são estáveis ao ar, mais a maioria é decomponível por oxidação, o que dificulta sua preparação exigindo aparelhagens e técnicas especiais de manipulação em atmosfera de gás inerte. Algumas dessas técnicas foram simplificadas por nosso grupo de pesquisa⁵.

Metalocenos são conhecidos desde os anos 50. Tem destaque os trabalhos pioneiros de Pauson, Cotton, Fischer, Hafner e Wilkinson^{6-11,23,201}, revisados por nosso grupo de pesquisa^{5,12-15,25,26,42,58,66,68,70} e vários outros autores^{18-20,52-57,60,61,75,76,83,127,152,202,203}.

Dentre os métodos modernos de preparação de metalocenos, destacamos:

A técnica desenvolvida por Jolly¹⁹ utilizando hidróxido de potássio como base para desprotonar ciclopentadieno, formando ciclopentadieneto de potássio (sal de Thiele), instável ao ar mas formado quantitativamente por ser

termodinamicamente estável⁷⁰. Este reage in situ com cloreto de níquel formando niqueloceno^{5,19}.

Nosso grupo de pesquisa modificou um outro método, que utiliza ciclopentadieniltálio^{5,13}. A preparação de metilciclopentadieniltálio e ciclopentadieniltálio foi otimizada pelo uso de ultra-som. A reação entre sulfato, cloreto, brometo e iodeto de tálio e ciclopentadieno ou metilciclopentadieno em presença de hidróxido de potássio em água fornece o ciclopentadieniltálio correspondente com rendimento quantitativo. Subsequente reação (sob ultra-som) com haletos ou complexos de metais de transição, fornece o metaloceno com rendimentos altos a quantitativos.

Estes métodos são bastante úteis para obtenção laboratorial de metalocenos instáveis ao ar e de metais raros ou caros. Ex. metalocenos de lantanídeos, rutenoceno, osmioceno, cobaltoceno, niqueloceno, etc..., mas para ferroceno, o metaloceno mais estudado, os métodos são anti-econômicos. Ferroceno é obtido industrialmente por métodos baseados na reação entre ciclopentadieno e ferro metálico ou sais de ferro em presença de monóxido de carbono. Forma-se ferro pentacarbonilo como intermediário.

A.2) Histórico

No estudo de uma nova síntese de fulvaleno (fig. 1), Kealy e Pauson⁶ (1951) se utilizaram de reações de sais de ferro com reagentes de Grignard e, descobriram acidentalmente a formação de um novo composto, denominado por

eles de dicitlopentadienilferro (resultante da reação entre brometo de ciclopentadienil magnésio e cloreto férrico anidro), cuja fórmula estrutural provável seria I ou II (fig. 2).

Na mesma época Miller, Tebboth e Tremaine⁷ tentando preparar aminas a partir de olefinas e nitrogênio, com catalisadores contendo ferro, também descreveram a formação deste novo composto.



FIGURA 1 - Fórmula estrutural do fulvaleno

No ano seguinte, Wilkinson e colaboradores⁸, baseados nos dados de espectroscopia na região do infravermelho e ultravioleta do composto dicitlopentadienilferro, propõe outras duas fórmulas estruturais possíveis (III e IV da fig 2) para dicitlopentadienilferro e, ainda, descobrem que o composto é diamagnético^{8,18} com momento dipolar de 0,5 Debye (praticamente apolar), passível de oxidação à cátion monovalente de cor azul (ferricínio), sendo o cátion redutível⁶⁸ com cloreto estanoso¹⁹, zinco em pó¹⁸, ácido ascórbico^{18,20,68} ou solução de sulfato de titânio²⁰.

Alguns meses depois, Woodward, Rosenblum e Whiting⁹ que foram colaboradores de Wilkinson, confirmaram as fórmulas estruturais III e IV da figura 2 como sendo as que mais representavam dicitlopentadienilferro em função dos dados obtidos em suas pesquisas. Descobriram que o novo composto era

aromático, demonstrando isso através de algumas reações típicas de compostos aromáticos tais como acilação de Friedel & Crafts e propuseram um nome alternativo para o novo composto, por analogia a benzeno, passando de dicitlopentadienilferro para ferroceno, devido a seu caráter aromático. Ainda na época, alguns autores se referiam ao ferroceno pelo nome "benzeno inorgânico".

No mesmo ano Pepinsky²² e Fischer²³ em seus estudos sobre raio -X de ferroceno, confirmam a estrutura III da figura 2 como sendo a mais correta, portanto uma molécula "sanduiche". Essa descoberta foi reiterada por Dunitz e Orgel (1953)⁷⁷⁻⁷⁹

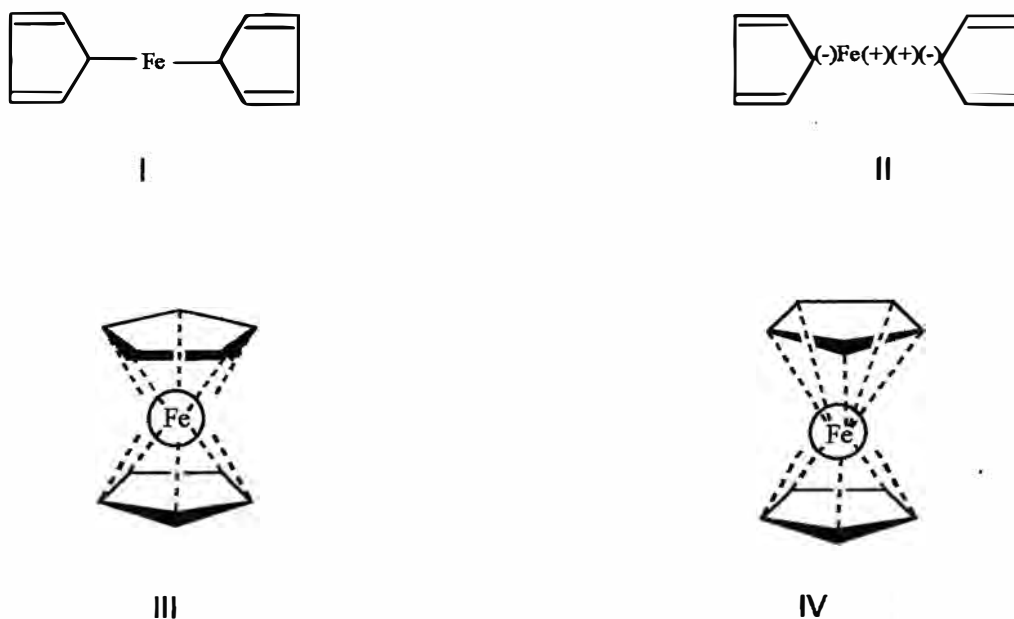


FIGURA 2 - Fórmulas estruturais possíveis para dicitlopentadienilferro ou ferroceno

Os trabalhos destes pesquisadores demonstraram que o ferroceno possui um cátion de ferro(II) recebendo de cada anel ciclopentadienílico 6 elétrons, em ligação de coordenação octahédrica distorcida. A configuração de cada ligante ciclopentadienil (com seis elétrons) confere ao composto suas propriedades aromáticas.

A partir daí, vários pesquisadores, com o propósito de funcionalizar o ferroceno, realizaram estudos sobre as possíveis reações que poderia sofrer, baseados naquelas reações já estudadas em outros compostos orgânicos aromáticos. A partir do final da década de 50, vários autores^{52-58,60,61}, valendo-se das propriedades aromáticas do ferroceno, descreveram métodos de acilação, alquilação, sulfonação, metalação e arilação, obtendo derivados ferrocênicos, dentre os quais são de nosso interesse para estudar as condensações, as ferrocenil cetonas e os ferrocenais²⁴⁻²⁶.

As ferrocenil cetonas são comumente preparadas por método clássico ou métodos modificados da acilação de Friedel & Crafts, principalmente no que tange ao uso de diferentes agentes acilantes, diferentes catalisadores e diferentes solventes.

A primeira acilação do ferroceno foi realizada por Woodward, Rosenblum e Whiting⁹ (1952), onde cloreto de acetila e cloreto de alumínio anidro foram usados como acilante e catalisador, respectivamente. Esses pesquisadores relatam a obtenção do composto 1,1' diacilado. Rosenblum^{61,80} em sua tese de Ph.D., fez a reação de acilação de ferroceno com cloreto de benzoila como acilante e cloreto de alumínio obtendo os compostos mono e 1,1' diacilados.

Broadhead, Osgerby e Pauson²⁰, relataram que ferroceno monoacilado foi obtido quando usa-se quantidades equimolares de ferroceno e complexo de cloreto de alumínio-cloreto de acetila ou benzoíla (complexo de Perrier) e que apenas traços do composto 1,1' diacilado foi obtido, ao passo que, se houver excesso de cloreto de alumínio anidro ou de cloreto de acila (acetila ou benzoíla), o produto diacilado é formado como produto principal da reação. Na prática, com os processos de acilação antigos, misturas de ferroceno mono e poliacilados são obtidos, com quantidades substanciais de ferroceno sem substituinte que não reage^{42,55,58,61,68}.

A.3) Química Geral dos Compostos

Ciclopentadienílicos Estáveis

A maior parte dos derivados metálicos dos ligantes ciclopentadienílicos (níqueloceno, cobaltoceno, manganoceno, cromoceno, ciclopentadienil cromo dicarbonilo, ciclopentadienil ferro dicarbonilo) são demasiado instáveis ou não reativos para serem funcionalizados diretamente por substituição eletrofílica aromática, mas possuem rica química de adição nucleofílica, desde que o metal seja adequado para conferir um baixo grau de retrodoação. Assim, ferroceno, rutenoceno, osmioceno reagem com eletrófilos e cobaltoceno, níqueloceno, cromoceno, vanadoceno reagem com nucleófilos¹⁶².

Alguns metais formam derivados mono ciclopentadienílicos estáveis (ciclopentadienil manganês tricarbonilo¹³, ciclopentadienil cobalto dicarbonilo⁸¹,

funcionalizáveis por substituição eletrofílica aromática, à semelhança dos substratos benzênicos orgânicos, porém sua dificuldade de obtenção fez com que permanecessem pouco estudados.

Certos metallocenos possuem a esfera de coordenação catiônica (sais de ferricínio, cobalticínio, rodicínio), e embora aromáticos, repelem o eletrófilo e não podem ser funcionalizados diretamente.

Por outro lado, por sua relativamente mais fácil preparação, estabilidade química e nível de reatividade frente a eletrófilos, os metallocenos mais estudados são o ferroceno e seus análogos de rutênio e ósmio.

A.4) Ferroceno, Síntese e Funcionalização

Nos dias atuais, ferroceno pode ser obtido por processos laboratoriais mais modernos, que diferem do original basicamente pela natureza da base empregada para desprotonar o ciclopentadieno. Por ser constituído de um cátion de ferro(II) neutralizado por dois ligantes ciclopentadienil, cada um deles com 6 elétrons, o ferroceno é um substrato aromático^{71,72,76}, e como tal, pode ser funcionalizado por substituição eletrofílica⁶¹, sofrendo reações de: acilação Friedel/Crafts, alquilação, sulfonação, formilação Vilsmeier-Haack, mercuração^{13,14,42,43,68} etc... Os hidrogênios dos ligantes são relativamente ácidos o que permite reações de Manich^{85,86} e metalação por substituição de hidrogênio por alquil lítio, sódio ou potássio⁸⁷

A partir do derivado inicialmente funcionalizado podem ser obtidos outros derivados (ácidos carboxílicos, amidas, sais, nitrilas, aminas, nitro derivados, azidas, cloretos de acila, haletos de alquila, haloferrocenos, etc...) ⁷⁵

Além das reações típicas dos sistemas de caráter aromático, por ser organometálico, ferroceno pode sofrer reações especiais. As principais são: oxidação do átomo central de ferro a ferro(III), formando um cátion ferricínio paramagnético⁹, e ruptura de um dos grupos ciclopentadienil por arenos, catalisada por cloreto de alumínio ("troca de ligantes") dando um cátion (areno)(ciclopentadienil)ferro(II), diamagnético e isoeletrônico do próprio ferroceno ^{68,82-84}.

Enquanto as cetonas ferrocênicas são preparadas por acilação tipo Friedel & Crafts direta, os aldeídos são acessíveis por formilação Vilsmeier-Haack como rota principal, por ser o método mais prático⁶¹.

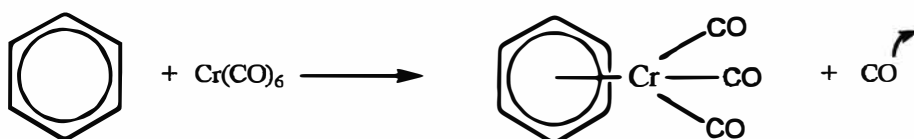
Ferroceno é tratado com uma mistura de oxicloreto de fósforo^{20,55,61,95,105} e DMF ou, com melhores resultados, N-metilformanilida. Outros métodos menos práticos incluem reação Sommelet com ferrocenil aminas, oxidação de álcool ferrocênico por MnO₂ etc⁶¹... e caíram em desuso.

Em anos recentes, tem ganhado importância o método baseado em tratar ferroceno litiado com DMF ou Trietilortoformiato^{71,72,106-108}. Contudo, este método é mais vantajoso para fazer ferrocenais polissubstituídos. Mais recentemente, um método de formilação de ferroceno com trietilortoformiato em presença de cloreto de alumínio foi descrito¹¹⁰.

A.5) Química do Sistema Organometálico (Areno)

Cromo Tricarbonilo e Compostos Relacionados

O primeiro complexo de areno cromo tricarbonilo foi reportado por Nicholls e Whiting em 1959 por reação entre cromo hexacarbonilo e benzeno em autoclave⁵⁹.



ESQUEMA I

Até os dias de hoje, esta reação entre arenos e cromo hexacarbonilo é o método principal, embora com inconvenientes. Outros métodos, menos usados, incluem uso de outras fontes da unidade de cromo tricarbonilo⁸⁸⁻⁹⁰, como $\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{NH}_3)_3$ ⁶¹, $\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_3$ etc... Estes processos são menos usados pela difícil obtenção do precursor $\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{NH}_3)_3$ ou pela possibilidade da ocorrência de competição entre os ligantes e o solvente (complexos de acetonitrila, acetona, etc...)

O maior inconveniente contudo, é a sublimação do material de partida (cromo hexacarbonilo), saindo do meio antes de reagir. Na técnica original isto era

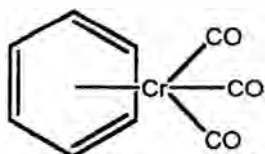
contornado pelo uso de autoclave⁵⁹ (um sistema fechado), ou pelo uso de uma vidraria especial de construção complexa, que automaticamente retornava o cromo hexacarbonilo sublimado chamada "Aparelho de Strohmeir"⁹⁰⁻⁹⁴ .Pela sua pouca praticidade , essas técnicas foram abandonadas e hoje são obsoletas. Outro problema é o baixo nível de reatividade do cromo hexacarbonilo e baixa mobilidade dos ligantes de monóxido de carbono.

No entanto, talvez devido à necessidade da preparação prévia do precursor, essas técnicas não são muito difundidas, por isso o precursor cromo hexacarbonilo ainda é mais usado.

Para arenos líquidos, este pode ser usado como solvente, o que era prática corrente nas técnicas antigas de Nicholls ou de Strohmeier. Quando o areno era sólido, usava-se solvente apolar inerte (hexano, ciclohexano, querosene purificado). No entanto, devido ao problema da baixa mobilidade dos ligantes CO, solventes coordenantes, ou capazes de remover grupamentos CO começaram a serem usados: acetonitrila, acetona, tetrahidrofurano puro, dioxano, éter etílico, etc...⁸⁸⁻⁹⁰

Estes solventes coordenantes removem três moléculas de CO, facilitando a reação (esquema II). Entretanto, muitos têm baixo ponto de ebulição (exigindo autoclave) e problemas adicionais surgem: a) o baixo nível de reatividade do cromo hexacarbonilo, torna a reação lenta; b) o uso de autoclave necessita de abertura periódica do sistema para saída do CO, pois é conhecido que a reação é um equilíbrio reversível⁹² e o CO reage regenerando o cromo hexacarbonilo; c) Toma e colaboradores⁸⁸⁻⁹⁰ verificaram que sob refluxo prolongado (necessário pela reação ser lenta) o (areno) cromo tricarbonilo desejado sofre decomposição e

esta é auto-catalisada pela impureza de cromo inorgânico formada, diminuindo muito o rendimento final.



ESQUEMA II

Pesquisas procurando contornar os inconvenientes expostos acima, resultaram nos métodos modernos de síntese de (areno)cromo tricarbonilo que atualmente são os mais utilizados.

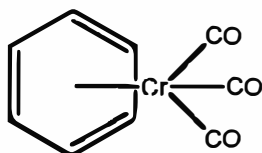
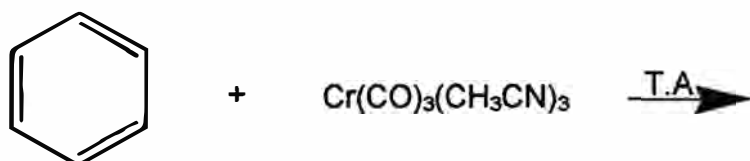
A técnica de Mahaffy e Pauson⁹³ consiste em usar solvente misto: éter dibutílico, fracamente coordenante, mas de alto ponto de ebulição, misturado a tetrahidrofurano que é melhor coordenante, para melhorar a mobilidade do ligante em um sistema de refluxo aberto, para saída de CO.

Este permaneceu como principal método até os estudos de Toma e colaboradores⁸⁸⁻⁹⁰, cujos métodos basearam-se: no uso de um condensador de refluxo mantido a 50°C (por circulação de água aquecida) para evitar a condensação do cromo hexacarbonilo sublimado e no uso de solventes mistos: decalina/acetato de butila, éter dibutílico/acetato de butila ou dependendo das características do areno, os autores reportaram o uso de solventes puros:

decalina, acetato de butila puro, ou formiato de etila como dando melhores resultados.

Apesar de todos esse estudos, a obtenção de complexos de (areno) cromo tricarbonilo, principalmente de substratos pouco reativos, permanece difícil e os problemas tanto da sublimação quanto ao nível de reatividade, quanto da decomposição do produto permanecem sem terem sido completamente contomados.

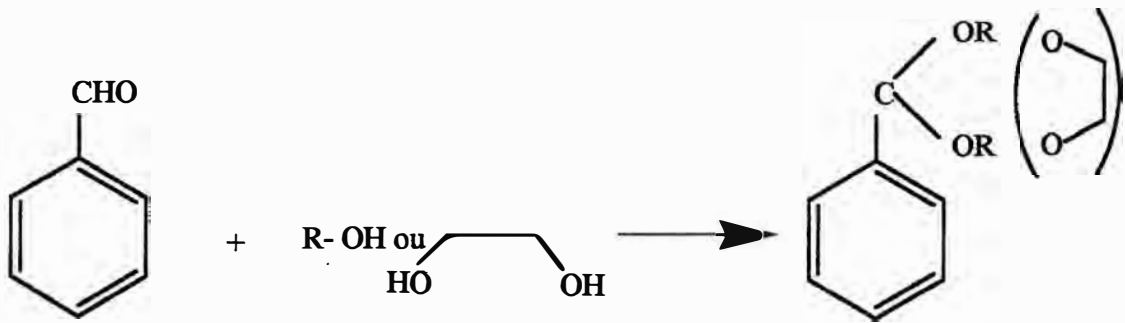
Recentemente⁹⁶, tem sido novamente utilizado o deslocamento do ligante acetonitrila por arenos (esquema III), com a vantagem do uso de temperatura ambiente. Porém, o rendimento não é alto devido a competição do solvente acetonitrila como ligante¹⁶⁶.



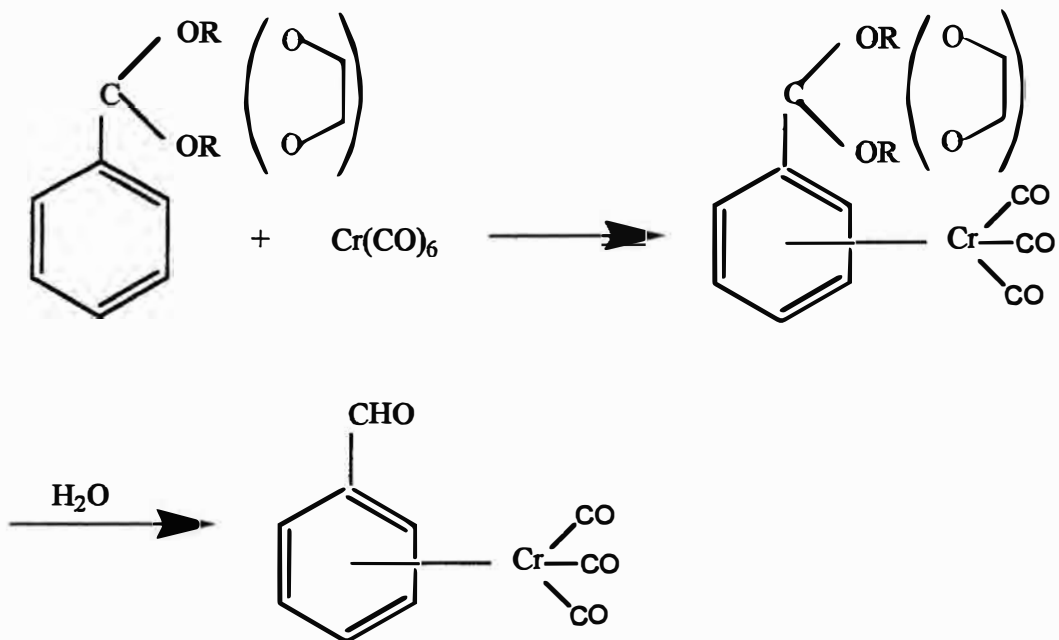
ESQUEMA III

As cetonas derivadas dos arenos como tricarbonilos só podem ser obtidas por reação entre a cetona e cromo hexacarbonilo^{88-91,93}, porém o rendimento tende a ser bastante baixo, devido ao caráter aceptor do grupo substituinte. De acordo com Toma⁹⁵, ácido acético é um bom catalisador especificamente para a complexação de acetofenonas com cromo, no entanto pode ser nocivo à complexação de outros arenos.

Para obter os aldeídos funcionalizados com grupos cromo tricarbonilo, um derivado do benzaldeído é protegido e tem sua reatividade aumentada por formação de um cetal, e depois é complexado por reação com cromo hexacarbonilo⁹⁶⁻¹⁰⁰ (esquema IV).



R= alquil



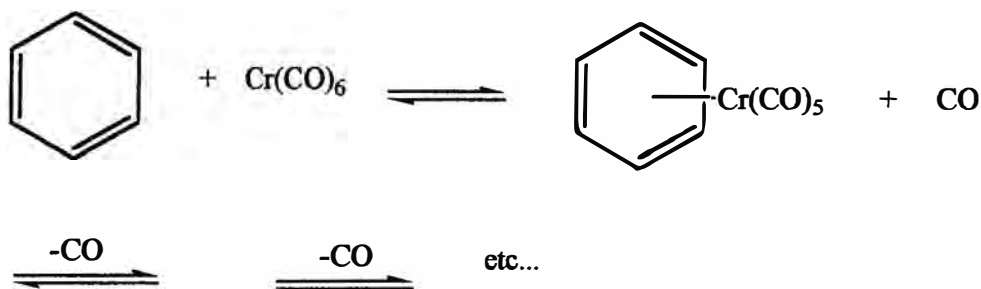
ESQUEMA IV

Como os derivados de ferroceno 1,2 dissustituídos, os areno cromo tricarbonilos com dois substituintes possuem quiralidade planar, que pode ser

empregada em catálise assimétrica⁹⁷⁻¹⁰¹. Os enântiômeros puros do organocromo podem ser obtidos por: litição do areno cromo tricarbonilo assimétrica e mediada por aspartoína^{99,102} resolução cinética do racemato⁹⁸, reação do racemato com aminas quirais¹⁰³, orto mercuração de benzaldeído cromo tricarbonilo¹⁶⁷.

A.6) Mecanismo de Formação de (Areno) Cromo Tricarbonilo

A reação ocorre por mecanismo chamado dissociativo¹⁰⁹, onde o cromo hexacarbonilo (18 e⁻) se dissocia passo a passo, sem mudança de tipo de ligação ou mudança de valência formal, "via" complexos π intermediários, também com 18 elétrons de valência. Monóxido de carbono vai sendo deslocado pouco a pouco (esquema V)



ESQUEMA V

A reação é reversível, portanto CO pode reagir com o produto ou intermediários regenerando cromo hexacarbonilo. Não há até agora, evidências ou observação de possível mecanismo associativo (que implicaria em estados de transição com mudança de estado de oxidação), pois intermediários reativos de $19 e^-$ ou $17 e^-$ nunca foram isolados ou detectados nestas reações⁹², e nem a presença de CO_2 (também indicaria mecanismo associativo).

A.7) Síntese de Compostos Ciclopentadienílicos De Manganês

Existem 2 tipos de complexos ciclopentadienílicos de manganês:

1) Bis(ciclopentadienil)manganês(II) ou Manganoceno.

Um metalloceno de estrutura clássica, possuindo alto grau de caráter iônico²⁰², sensível ao ar e instantaneamente decomposto por água, e relativamente pouco estudado.

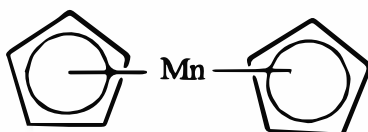


FIGURA 3: Fórmula Estrutural do Bis(ciclopentadienil)manganês(II)

Ele é preparado pelo método geral, pela reação entre ciclopentadieneto de sódio e cloreto de manganês(II) anidro ou brometo de manganês(II) anidro, gerado de bromo e pó de manganês²⁰¹. Pelo seu alto caráter iônico, alguns autores²⁰² preferem denominá-lo bis(ciclopentadieneto) de manganês(II).

2) Compostos Organometálicos Contendo Somente um Ligante Ciclopentadienílico e Ligantes auxiliares.

Pertencem à classe dos compostos chamados "semi-sandwiches"²⁰³. Por ser estável ao ar, isoeletrônico do ferroceno, e portanto, funcionalizável por substituição eletrofílica, o mais representativo, estudado e mais importante desses compostos é o (ciclopentadienil)manganês tricarbonilo.

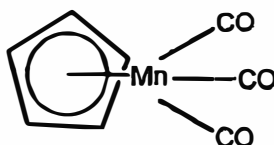


FIGURA 4: Fórmula Estrutural do (Ciclopentadienil)manganês tricarbonilo

Este composto foi obtido pela primeira vez por Fischer e Jira²⁰⁴, em 1954, pela difícil reação entre manganoceno e monóxido de carbono. Posteriormente, o composto ganhou importância industrial como substituto do tetraetilchumbo como anti-detonante para gasolina e novos métodos foram estudados para a sua preparação, baseados geralmente na reação entre haletos ou acetatos de manganês(II) e monóxido de carbono em presença de dicitopentadieno e metais (Zn, Al, Mg) ou reagentes de Grignard como redutores/bases conjugadas.

No entanto, mesmo tais métodos são difíceis ou caros²⁰². O melhor protocolo é o processo, algo sofisticado, de Cordes/Neubauer²⁰⁵, usando a reação entre cloreto de bis(piridina)manganês(II) e ciclopentadieno (previamente craqueado por destilação, e não na forma dimérica) em presença de magnésio metálico, sob 300-400 atm de CO, por 12 horas.

Embora o rendimento seja alto (70%) a reação é difícil de conduzir e de controlar, a pressão necessária elevada e o isolamento é trabalhoso.

Obtido o (ciclopentadienil)manganês tricarbonilo, este pode ser funcionalizado⁶¹ por acilação, alquilação Friedel & Crafts, etc..., de maneira similar ao ferroceno, porém com menores rendimentos, oriundos do facilitado ataque do eletrófilo ao átomo de manganês.

As cetonas do $CpFe(CO)_3$ são assim disponíveis por acilação Friedel & Crafts²⁰⁶, já o aldeído do mesmo sistema metaloorgânico:

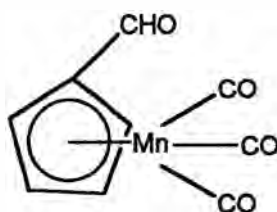
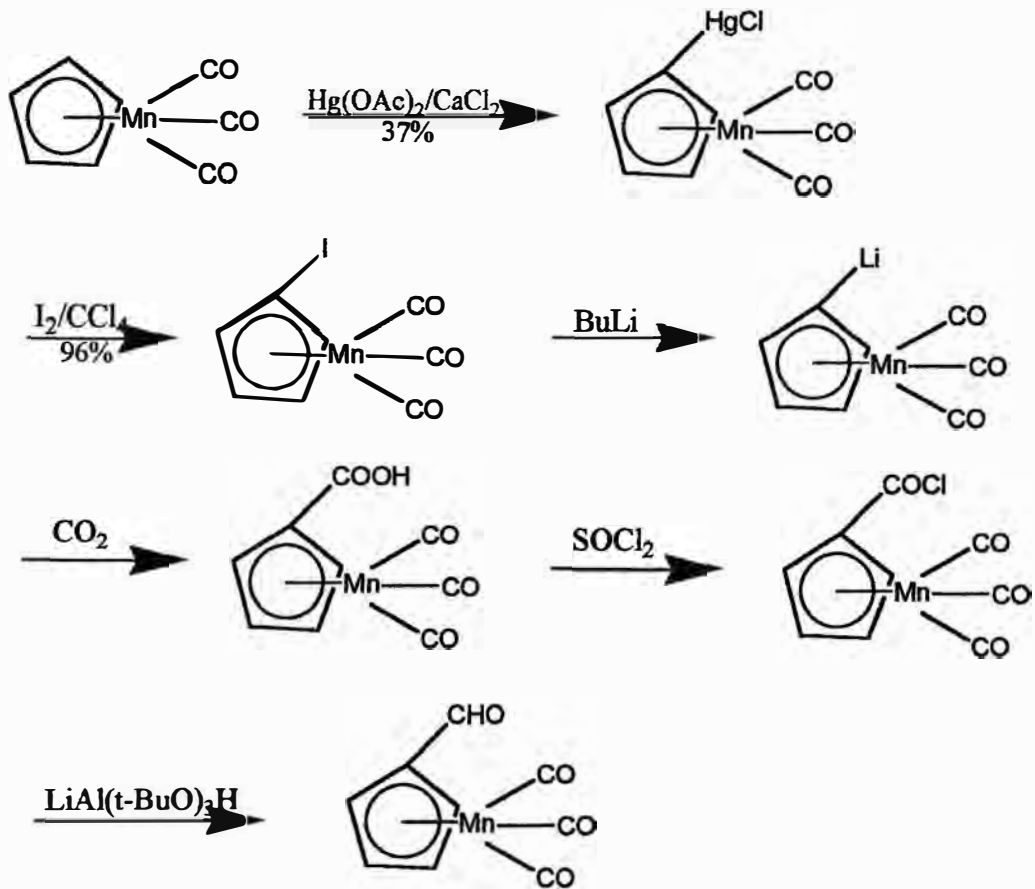


FIGURA 5: Fórmula estrutural do ciclopentadienil manganês tricarbonilo carboxialdeido

foi obtido somente pela sequência de reações⁶¹ abaixo:

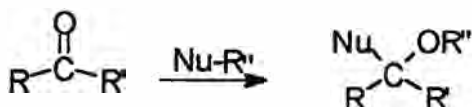


ESQUEMA VI

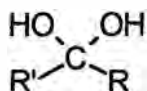
As desvantagens dessa sequência são óbvias. Por essas várias desvantagens, a química do sistema ciclopentadienil manganês tricarbonilo é muito menos estudada do que a do ferroceno.

A.8) Condensação Aldólica

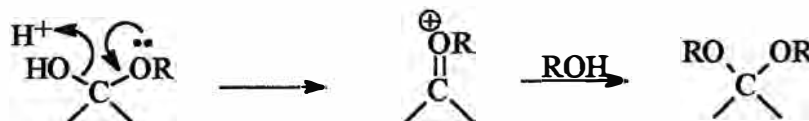
Classificam-se como Condensações aldólicas^{24,27-30,51} todas as reações orgânicas caracterizadas por uma etapa inicial, adição de um nucleófilo (alcool, hidróxido, aminas, hidroxilaminas, etc...) a um derivado carbonílico (aldeído ou cetona)



e são chamadas aldólicas porque o produto inicial da adição de um íon hidróxido a um aldeído é chamado aldol (bem como, às vezes, os hidroxi aldeídos).



Após a adição, pode ocorrer a eliminação da hidroxila e adição de outra molécula de nucleófilo

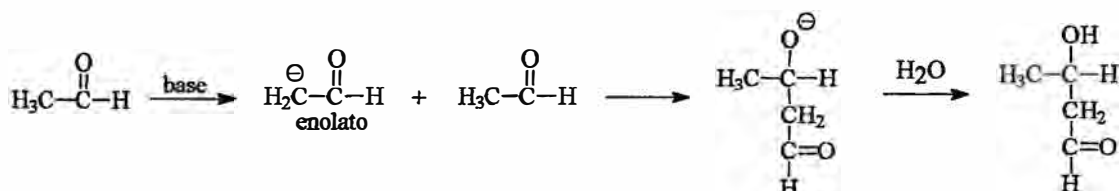


ou a formação de uma hidroxi cetona ou aldeído ou de uma dupla ligação, etc.

Entre as diversas reações aldólicas destacam-se:

A.8.1) Condensação aldólica propriamente dita

Adição de um enolato de composto carbonílico a outro composto carbonílico:



A formação de um β-hidroxi aldeído (aldol) caracteriza a condensação aldólica propriamente dita.

A.8.2) Condensação aldólica cruzada

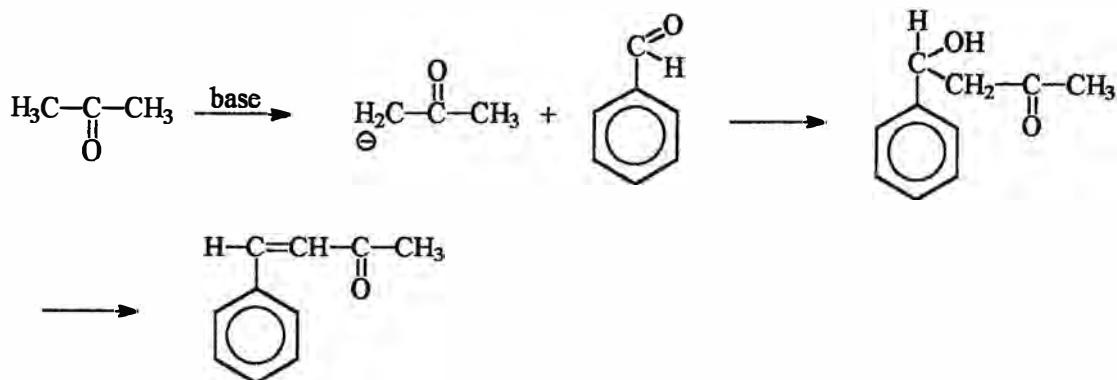
Entre 2 aldeídos ou cetonas ambos com hidrogênio α. Forma-se misturas de produtos., em geral de pouco valor em Síntese Orgânica.

A.8.3) Condensação Claisen-Schmidt^{27,28,31-33}.

Esta reação deve seu nome por ter sido descoberta independentemente por Schmidt¹¹⁷ e por Claisen¹¹⁶ em 1881. A primeira etapa é uma condensação

aldólica. O produto inicial da condensação aldólica sofre desidratação espontânea:

(esquema VII)



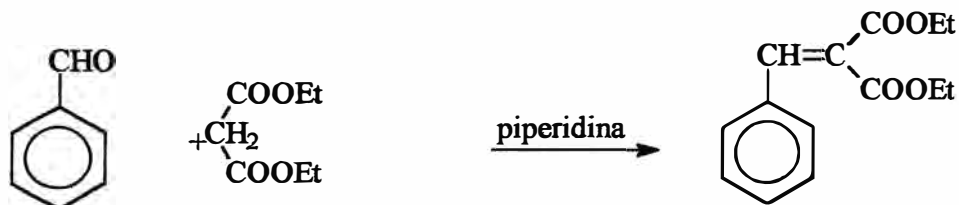
ESQUEMA VII

O componente aldeído é um aldeído sem hidrogênio α , não enolisável e o enolato pode ser enolato de cetona (Claisen Aldol ou Claisen-Schmidt de cetona Claisen Schmidt clássica), de éster (Claisen-Schmidt de éster). Eventualmente, iminas são usadas, ao invés de aldeídos³⁴.

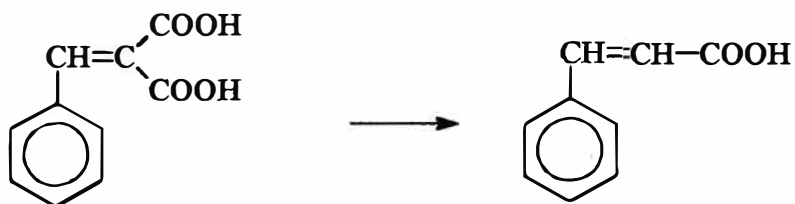
A reação clássica é catalisada por hidróxido de sódio mas pode se usar hidróxido de magnésio ou de níquel³⁵, hidróxido adsorvido em sílica¹⁶, sílica gel básica pura³¹, zeólitas, hidroxicalcitas^{32,111}, nitrato e fosfato de sódio¹¹², argilas¹¹³, fosfatos naturais¹¹⁴, KF/fosfato¹¹⁵, resina fluorada Nafion¹⁶⁸

A.8.4) Condensação Knoevenagel

Entre um metileno ativo (malonato, ácido malônico, malononitrila, etc...) na forma de carbânion e um aldeído ou cetona. O carbânion é formado usando uma base fraca (piperidina, piridina, acetato, etc...)



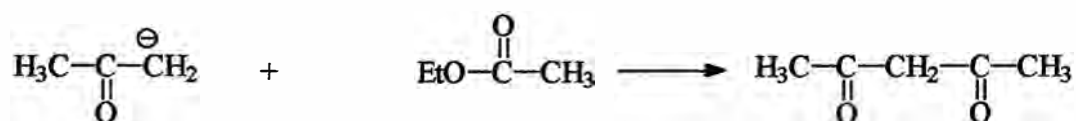
Quando o metileno ativo é ácido malônico, o produto geralmente descarboxila-se para gerar um derivado do ácido cinâmico



A Condensação Knoevenagel de ácido malônico, especificamente catalisada pela mistura de piridina/piperidina, é chamada Condensação de Döbner.

A.8.5) Condensação de Claisen

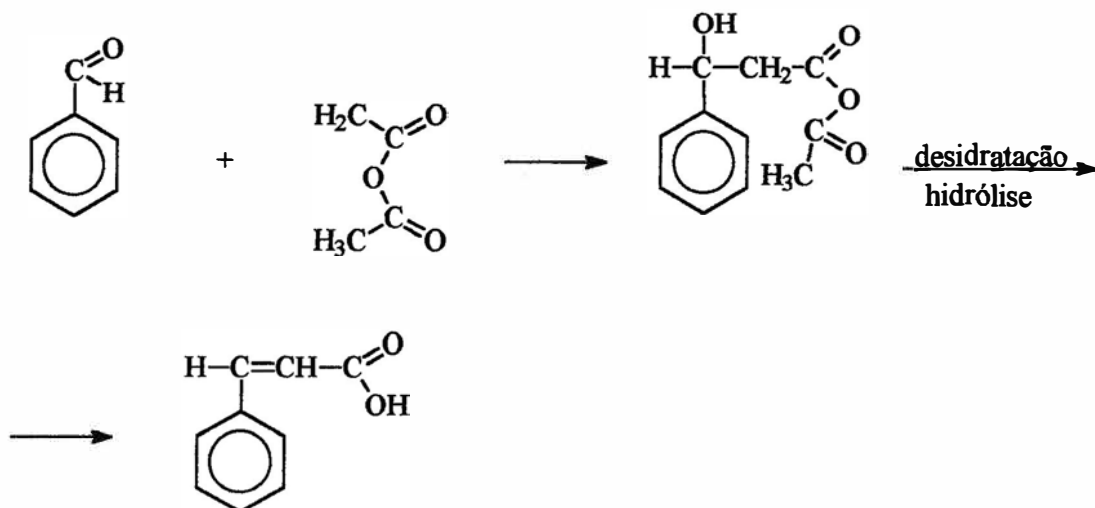
Condensação de um enolato de cetona e um éster, em presença de bases forte como alcóxidos, sódio, sodamida etc³³. Correlata a Claisen-Schmidt de cetona²⁸, da qual difere pelas bases usadas e pelo componente carbonílico e é o principal método para obter 1-3 dicetonas, ligantes importantes para organometálicos e complexos inorgânicos de metais de transição (acetilacetatos).



Também chama-se condensação de Claisen a adição de um enolato de éster a outra molécula de éster.

A.8.6) Condensação de Perkin^{27,28,36,37}

Reação entre um aldeído e um enolato de anidrido, gerado usando acetato alcalino como base (esquema VIII)



ESQUEMA VIII

Como o enolato de um anidrido é difícil de gerar, pelo caráter eletrofílico do anidrido²⁶, a condensação de Perkin ocorre a altas temperaturas e por isso, nos dias atuais, foi largamente substituída pelas reações de Knoevenagel ou de Döbner.

As reações orgânicas correlatas à condensação aldólica são hoje clássicas e tem alta aplicação em síntese orgânica e química industrial pela sua versatilidade e capacidade de indução de alta funcionalização¹¹⁸⁻¹²⁰.

A.9) Condensação Aldólica e Organometálicos

A despeito de sua enorme importância em Química Orgânica^{24,27,28,51,118-120}, somente alguns escassos exemplos existem de aplicação de reações correlatas à condensação aldólica em Química Metalorgânica.

Toma e colaboradores estudaram as reações Claisen-Schmidt entre aldeídos organometálicos (ferrocenil, rutenocenil, ciclopentadienil manganês tricarbonilo) e cetonas orgânicas (acetofenona)^{24,38} catalisadas por NaOH e entre cetonas organometálicas (cátion 1,1'-diacetilcobalticínio) e aldeídos orgânicos (benzaldeído)^{24,38,39}.

Além dessas, somente uma aplicação de reação de Knoevenagel a ferrocenil^{24,40} foi descrita, bem como algumas dicetonas ferrocênicas por Condensação de Claisen³³.

Apesar de pouco estudadas, observa-se que as reações aldólicas são uma maneira de introduzir alta funcionalização (olefina e carbonila) a substratos organometálicos, pois aldeído¹²¹ e cetona^{26,42} organometálicos são agora, recentemente facilmente acessíveis e os produtos oriundos das condensações tipo aldol (metalocenil análogos das chalconas e dos ácidos cinâmicos) são difíceis de obter por outras rotas sintéticas: Acilação Friede & Crafts de metalocenos com cloretos de ácido cinâmico^{41,42} (desvantagens: reações laterais, baixo rendimento e oxidação) e reações de Wittig e Homer-Ammons em transferência de fase^{43,44} (desvantagens: somente a ponta aldeídica pode ser organometálica). Por essa alta funcionalização em poucas etapas, pode-se auferir

grande importância ao estudo das reações tipo aldol em sistemas metalo-orgânicos.

A.10) Chalconas

As chalconas podem ser definidas como cetonas α,β insaturadas, onde pelo menos a carbonila, ou a porção olefínica, ou ambas, estão ligadas a grupamentos aromáticos.

Chalconas orgânicas, tanto naturais^{45-47,163-165} quanto sintéticas¹⁷ são pouco tóxicas¹²⁴ e possuem muitas atividades biológicas¹²³: anti-inflamatória^{48,49}, anti-malária⁵⁰, tripanocida (Chagas e Leishmaniose)¹⁷. Deste modo, chalconas organometálicas obtidas por condensação Claisen-Schmidt são potenciais alvos para estudos de atividade biológica.

Sistemas ferrocênicos em geral também são bons alvos para atividade biológica, por vários motivos: a) ferroceno é muito pouco tóxico, praticamente atóxico^{21,62}; b) alguns derivados de ferroceno (ferricínio) tem alta atividade antitumoral^{42,62,127}; c) por ser aromático e por ser isóstero do grupo fenil, alguns fármacos contendo ferroceno ao invés de fenila, tem sido descritos em literatura, como os análogos ferrocênicos da Cloroquina⁶³, Primaquina⁷⁴, Mefloquina^{73,74}, Tamoxifeno⁶⁴, Antibióticos¹²⁹ etc...; d) unidades ferrocênicas são acceptoras de elétrons^{42,58,62,66,68}, e como tal, devem aumentar a atividade biológica dos derivados que as contém⁶⁵, assim como ocorre, de maneira geral, com clorofenil e

seu isómero, fluorofenil em relação à fenil, em fármacos orgânicos de uso terapêutico¹⁶⁹.

A.11) Atividade Biológica de Compostos Organo-Metálicos e Inorgânicos

A maior parte dos fármacos são de origem sintética ou extraídos de fontes do reino vegetal¹⁶⁹. A grande maioria são heterocíclicos orgânicos. Em contraste, fármacos de estrutura ou natureza inorgânica ou metalo-orgânica são muito menos comuns.

O emprego terapêutico de metais e sais inorgânicos tem origem secular. Paracelso¹³⁰ (por volta de 1700), preconizava¹³¹ o uso de minerais e sais de ferro, cádmio, mercúrio, arsênio, ouro estanho e antimônio como medicamentos (“Iatroquímica”) em oposição à hipótese vitalista (“Força Vital”) corrente à época, (e defendida ardorosamente por grandes especialistas como o médico holandês Van Helmont) de que medicamentos deveriam se originar da Vida ou de fontes vivas. Assim, paradoxalmente, Paracelso desprezava todos os medicamentos orgânicos e foi chamado “Pai da Metaloterapia” e “Pai da Toxicologia”.

O uso “racional” de metais, semi-metais e seus compostos em terapêutica inicia-se com Lissauer em 1865 ao injetar diretamente no tumor, um antisséptico tópico (e preservante para madeira!), uma formulação arsenical chamada “Licor de Fowler”, em seus pacientes!⁶⁶ Compostos de alta toxicidade eram então usados: Lewin, em 1913 utilizava dicianoaurato de sódio como medicamento

antileucêmico!¹³². O uso de compostos contendo metais em terapia se desenvolve a partir daí. Por exemplo, uso de cacodilatos e óxido de cacodilo (alquil arseniatos) e injeções de arsênico, prata, ouro e antimônio coloidais em Quimioterapia oncológica, e sífilis até a década de 30¹³³.

Entre 1907 e 1910, Ehrlich, com a descoberta do *Atoxyl*¹³⁴ e de seu derivado “menos tóxico” o *Salvarsan*^{®135,138}, inaugura a era da moderna Quimioterapia^{136,139}. Ehrlich foi ajudado por assistentes muito menos conhecidos, mas não menos brilhantes, como o médico japonês Hata Sahachira¹³⁷ e o químico alemão Berthein¹³⁸.

Inicialmente testados contra tuberculose, com pouco sucesso, foram no entanto, os primeiros medicamentos razoavelmente eficientes contra a sífilis¹⁴⁰, usados até o advento das sulfas e das penicilinas¹²².

No entanto, devido a potencial toxicidade¹⁴², todas as terapias empregando metais e seus compostos foram aos poucos sendo abandonadas. Até os anos 50, *Mersaly*[®] (um mercurial) ainda era usado como diurético!. Destes fármacos mercuriais, permaneceu somente o anti-séptico tópico *Timerosal*^{®169}, cujo uso foi abandonado, até no Brasil, muito recentemente. Inclusive, há reportos¹⁴¹ de que alguns dos sintomas que foram atribuídos, na década de 40, à sífilis, eram, em verdade, sintomas de intoxicação por Salvarsan!

Relegadas a segundo plano, as pesquisas de novas drogas metálicas praticamente pararam, até que Rosenberg em 1969^{143,144} descobriu as propriedades bactericidas, citostáticas e antineoplásicas do complexo cis(diamino)cis(dicloro) platina(II) (*Cisplatina*[®]), um anti-tumoral de uso terapêutico corrente^{62,145}

A.12) Atividades Biológicas

Outras atividades biológicas, que não a anti-neoplástica, são bastante menos conhecidas em organometálicos. Alguns resultados podem ser, no entanto, destacados. Uma droga hematínica russa a *Ferrocirona*® (ácido o-carboxi-benzoil-ferrocênico)¹⁴⁶, os análogos ferrocênicos da benzil penicilina e das cefalosporinas (mais ativas que os análogos benzênicos usados em terapêutica)¹²⁹, alguns derivados ferrocênicos das prostaglandinas¹²⁹ o análogo ferrocênico do Tamoxifeno⁶⁴ (anti-inflamatório e anti-estrogênio não esteroide, com atividade anti-neoplástica) e os análogos ferrocênicos dos anti-maláricos^{63,73,74} Cloroquina, Mefloquina e Primaquina.

A.13) Doença De Chagas e Medicamentos Anti-Chagásicos

A infecção chagásica tem se apresentado, desde a sua descoberta em 1909¹⁴⁷, como uma doença difícil de ser combatida¹⁷², devido à multiplicidade de suas características. A Doença de Chagas ainda afeta quase toda a América Latina, sendo apontada como uma das principais causas de morbidade entre as populações carentes da América do Sul, onde mais de 18 milhões de indivíduos já foram infectados, causando a morte de aproximadamente 400.000 pessoas/ano. É observada sua ocorrência na América do Norte¹⁷⁴.

Trypanosoma cruzi, agente etiológico da doença, mostra uma patogenia especialmente determinada por características próprias do hospedeiro e da população infectante. Assim, o curso da infecção nos vertebrados suscetíveis é influenciado por fatores como a temperatura ambiental, sexo, constituição genética do hospedeiro, características genéticas e morfológicas da cepa infectante e fatores externos, como por exemplo agentes físicos e químicos¹⁴⁸.

Uma das principais causas relacionadas à dificuldade de encontrar uma substância capaz de combater o parasitismo, está diretamente ligada às características morfológicas da cepa, principalmente às diferentes subpopulações existentes, que podem apresentar um tropismo tecidual diferenciado. Existem cepas que apresentam predominância de formas delgadas, que por sua vez apresentam tropismo diferenciado para células do sistema fagocitário mononuclear, parasitando com maior frequência esplenócitos, células do fígado e medula óssea. Como sintoma, apresentam altos e precoces picos parasitêmicos. Apesar de serem mais sensíveis à ação dos anticorpos circulantes, determinam na fase aguda da infecção uma elevada taxa de mortalidade na grande maioria dos animais infectados experimentalmente. Entretanto existem cepas que apresentam característica morfológica larga, marcante tropismo para células musculares (musculatura lisa, esquelética e cardíaca) e tecido granular. Esse tipo de conformação morfológica confere a esta cepa uma maior resistência aos anticorpos circulantes. Como consequência, permanecem por mais tempo na corrente circulatória determinando picos parasitêmicos tardios e infecções de duração prolongada.

A grande problemática da transmissão, atualmente, está relacionada principalmente ao controle do inseto vetor, em zonas endêmicas e pelo controle da transfusão do sangue infectado, sendo este último considerado como um dos principais meios de transmissão da doença ocorridos na zona urbana.

O interesse pela pesquisa de substâncias com atividade biológica sobre *T. cruzi* vem sendo desenvolvido com relativa intensidade, com o intuito de se obter compostos capazes de atuarem sobre o parasita, porém desprovidos dos graves efeitos colaterais¹⁷⁶. Atualmente em bancos de sangue, a única substância profilática efetiva contra formas tripomastigotas presentes nas amostras a serem transfundidas é o violeta de genciana^{149,150}. Apesar de sua alta eficácia, encontra-se restrições à sua utilização. No momento, a única droga eficiente para tratar Chagas, disponível no mercado, é o Benzonidazol, comercialmente conhecido como *Rochagan*[®]. Apesar de apresentar inúmeros efeitos colaterais, esta droga tem sido utilizada com controle clínico permanente. Mesmo assim, a eficácia do tratamento por essa substância, na fase aguda da doença é discutível e indivíduos na fase crônica não contam ainda com uma substância eficaz.

A.14) Avaliação de Atividade e Pesquisa de Novos Fármacos Anti-chagásicos

A busca de novas substâncias com ação anti-chagásica¹⁷⁶ tem dois objetivos principais correlatos. Obtidos os compostos com atividade tripanocida "*in vitro*" e "*in vivo*", pode-se potencialmente utilizados como:

- a) profiláticos^{163-165,173}, substitutos menos tóxicos do relativamente pouco eficiente^{170,171} Violeta de Genciana (cujo uso foi introduzido por Zothner e col.¹⁴⁹ em 1966), a serem misturados a sangue transfusional para entrar contaminação;
- b) como novos medicamentos para tratamento da Doença de Chagas em sua fase aguda, mas principalmente em sua fase crônica, refratária às terapias existentes¹⁷⁶.

A atividade pode ser avaliada *in vitro* de maneira clássica^{196,197}, como são avaliadas outras atividades biológicas^{177,178}: antimicrobiana^{167,168}, anti-virótica, anti-câncer, etc... colocando-se a substância, diluída em água, ou (quando não solúvel) em presença de um co-solvente, DMSO ou éter de polietilenoglicol ("Tween"), em presença do microorganismo ou trypanossoma cultivado e usa-se o solvente em ensaio branco (controle negativo) e um padrão, de reconhecida atividade, como controle positivo.

No caso de pesquisa de substância destinada ao uso profilático, usa-se violeta de genciana como padrão e benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazolilcetamida, *Rochagan*®) como controle positivo, no caso de avaliação de compostos destinados à serem novos medicamentos anti-chagásicos¹⁸⁰⁻¹⁸².

Para o caso específico da Doença de Chagas, pode-se usar nos ensaios¹⁸⁰⁻¹⁸² as formas^{194,195} normal (Amastigota) encontrada nos tecidos, ou infectante (Tripomastigota), sanguínea do parasita, cultivadas "*in vitro*", ou ainda colher o sangue de animais de laboratório infectados^{163-165,177} e usá-lo como fonte do parasita.

O segundo método é mais comumente feito, pois como no caso da malária (*Plasmodium*) é difícil cultivar "*in vitro*" protozoários de hematopatias em meios de cultura normais. Mesmo que estes contenham sangue em sua composição, o cultivo é difícil.

Em anos recentes, um novo tipo de ensaio^{163-165,186} foi desenvolvido baseado, na medida da inibição¹⁸⁷ de enzimas específicas do parasita, ou inespecíficas, mas mais inibidas pelos compostos testados, do que a correspondente enzima humana.

Usa-se para *Trypanosoma cruzi*: tripanothiona ciclase¹⁸³, dihidrofolato redutase¹⁸⁴, cisteína proteínase¹⁸⁵, e principalmente a gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase^{163-165,186}, em virtude de ter sido bem estudada por modelagem molecular¹⁷³⁻¹⁷⁵ e isto serviu de subsídio para estudos de QSAR (relação estrutura-atividade) abrindo caminho para planejamento racional dos inibidores adequados.

A enzima não existe somente no *Trypanosoma cruzi*, mas é universalmente encontrada em muitos outros organismos¹⁸⁸, como plantas, fígado de rato¹⁸⁸, leveduras¹⁸⁹, bactérias¹⁹⁰, é uma das enzimas do famoso "Ciclo de Krebs"^{191,192}, descoberto na década de 30 usando tecido de fígado de pombo¹⁹³.

No caso do ensaio para a determinação da atividade anti-chagásica, a enzima do *Trypanosoma cruzi* é inibida mais fortemente que a humana¹⁸². Deste

modo, a substância ativa teóricamente atuará mais sobre o trypanossoma do que sobre o organismo humano.

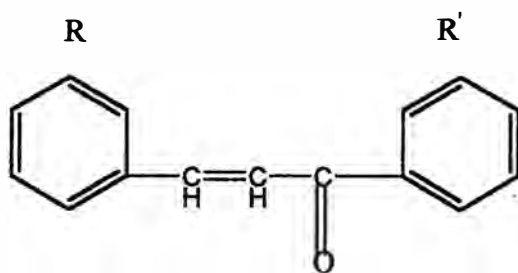
B. OBJETIVO

Estudar a síntese de cetonas α,β insaturadas organometálicas (tipo chalcona) através da aplicação da condensação Claisen-Schmidt entre aldeídos e cetonas (com hidrogênio ácido).

Estudar sua reatividade e transformações de grupos funcionais, com o intuito de obter derivados com aplicação tecnológica, como os alquil ferrocenos de cadeia média ou longa.

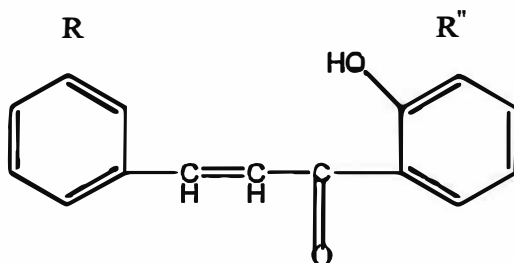
Testar possíveis atividades biológicas das chalconas organo-metaladas, pois tais atividades são previstas por analogia com chalconas orgânicas naturais e sintéticas.

C. SUGESTÃO DE NOMENCLATURA SIMPLIFICADA PARA CHALCONAS



(benzil)(fenil)chalcona

Ex2. Uma das chalconas naturais mais importantes, a 2-hidroxi chalcona, presente nas canelas da China e Ceilão²⁰⁰, poderá ser denominada:



(benzil)(2- hidroxifenil)chalcona

De maneira análoga, podemos denominar nossas chalconas organometaladas sintetizadas:

(FERROCENIL)(FERROCENO) CHALCONA, **(IV)**

(BENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, **(V)**

(FERROCENIL)(FENIL) CHALCONA, **(VI)**

(2-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, **(VII)**

(4-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, **(VIII)**

2,4-(DICLOROBENZIL)FERROCENO CHALCONA, **(IX)**

(3-NITROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (X)

(4-DIMETILAMINOBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XI)

(2-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XII)

(4-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XIII)

(2,5-DIFLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XIV)

(3,4-METILENODIOXI)(FERROCENO) CHALCONA, (XV)

(3-METOXIBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XVI)

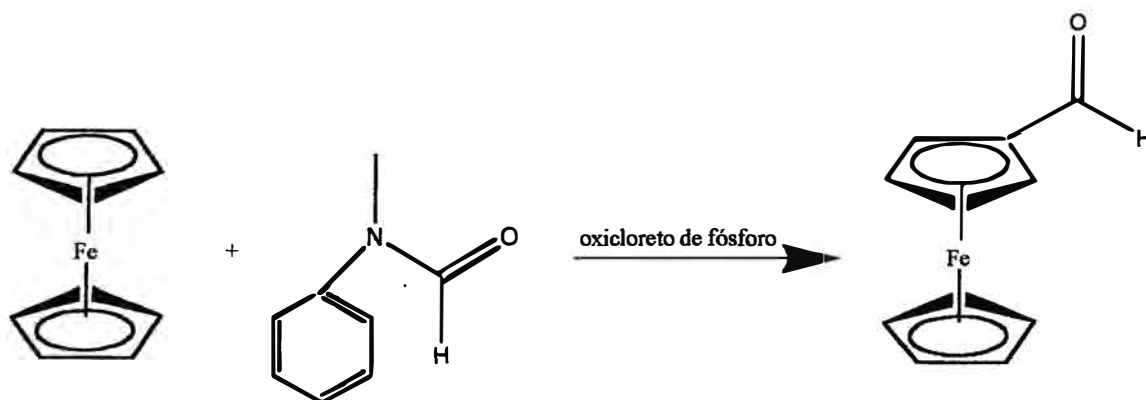
(3-METOXI-2-HIDROXIBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XVII)

(FERROCENIL)(TRICARBONILCROMOFENIL) CHALCONA, (XVIII)

c) afim de adequar a nomenclatura sugerida, substituímos os nomes usuais do aldeído ferrocênico (ferrocenilaldeído ou ferrocenocarboxialdeído) por nome elaborado usando regras gerais de nomenclatura em Química Orgânica. Assim, o ferrocenilaldeído, neste trabalho, passa a ser denominado ferrocenal, reservando-se o prefixo ferrocenil para a nomenclatura das chalconas. Deste modo ferrocenil passa a ser o prefixo designativo de Fc-CH₂, equivalente ferrocênico de benzil.

D. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

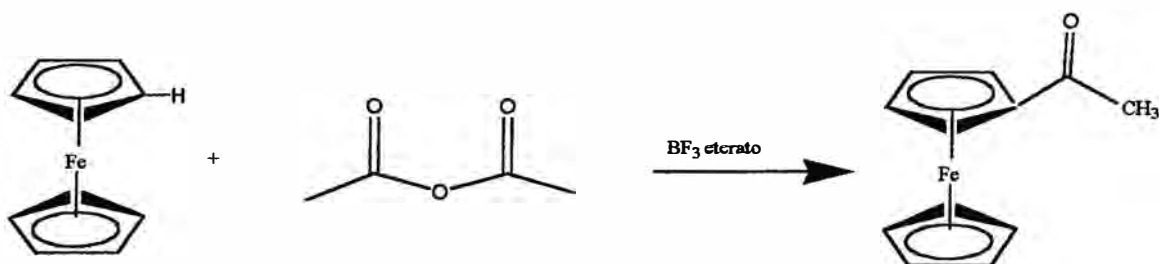
D.1) Obtenção de Ferrocenol



Ferrocenol (um dos nossos intermediários-chave) pode ser obtido por reação entre ferrocenillítio ou Grignard (gerados de bromoferroceno ou de cloromercurioferroceno)^{61,68,121} e dimetilformamida ou ortoformiato de etila, mas é mais facilmente preparado por formilação Vilsmeier-Haack de ferroceno por oxicloreto de fósforo e N-metilformanilida. A reação é conduzida geralmente à quente⁶¹, mas descobrimos que é mais fácil controlá-la operando a temperatura ambiente. Modificamos também o isolamento, substituindo o bissulfito (usado para formar o composto bissulfítico) de sódio por metabissulfito de sódio, e substituindo na etapa de hidrólise, o hidróxido de sódio por carbonato de sódio, a temperatura ambiente. Deste modo as condições mais suaves de hidrólise do aduto bissulfítico eliminam uma extração com solvente, pois o aldeído se separa sólido e puro, com rendimento de até 92 %, em contraste com os 86 % do método de literatura⁶¹. Detalhes experimentais extensos e a conversão do aldeído em outros intermediários-chave ferrocênicos (ácido ferrocenocarboxílico, ferrocenoatos

inorgânicos, cetais e amidas ferrocênicas) foram recentemente publicados¹²¹, durante a elaboração desta Tese.

D. 2) Obtenção de Acetil Ferroceno



A maioria dos métodos de acilação de ferroceno⁶¹ faz uso de anidridos⁵²⁻⁵⁵ ou cloretos de ácido^{8,56,57,58} como acilantes e cloreto de alumínio^{25,42,151,152}, cloreto de zinco⁶⁸, HF anidro⁶¹, trifluoreto de boro gasoso⁶¹, carbonil molibdênio⁵⁸ ácido fosfórico⁵⁵ como catalisadores. O método mais usado e acilação de ferroceno diluído em excesso de anidrido acético, catalisada por ácido fosfórico ("método de Graham")⁵⁵. Cloreto de alumínio como catalisador em excesso de anidrido acético, também pode ser usado¹⁵².

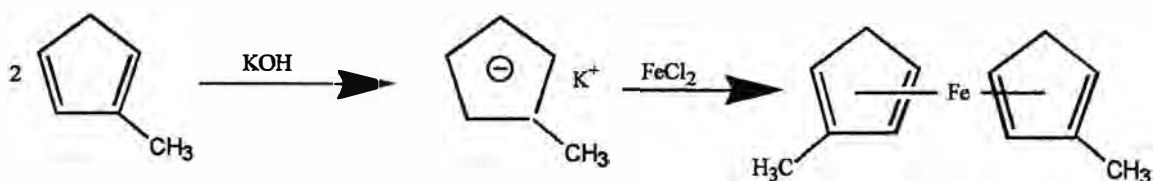
Todos esses métodos têm algumas desvantagens, pois formam como produto de reação não somente ferroceno monoacilado como também ferroceno 1,1' diacilado e boa parte do ferroceno é oxidado ao seu cátion ferricínio ou não reage^{8,58,61}. Essas desvantagens e reações laterais foram estudadas sistematicamente por A. Federman Neto, em 1986⁶⁸, e foram confirmadas rotineiramente por nosso grupo de pesquisa.

Novos métodos de acilação são menos práticos, pois são mais difíceis de serem executados ou usam precursores pouco disponíveis: acilação de ferroceno por ácido carboxílico/ $\text{POCl}_3/\text{AlCl}_3$ ¹⁵³, acilação eletroquímica de ferroceno¹⁵⁴, acilação por ácido carboxílico/anidrido trifluoroacético/ alumina¹⁵⁵, acilação^{3,156} de ferroceno em líquidos iônicos¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Há muitos anos^{58,68} nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método de exclusiva monoacilação com rendimentos moderados à altos, usando a reação entre o “complexo de Perrier” AlCl_3 /haletos de acila e ferroceno, em presença de pó de magnésio para reduzir o ferricínio formado, mas o isolamento e manipulações não são fáceis.

Em nosso novo método²⁶, publicado durante a elaboração desta Tese, optamos por testar as acilações com eterato de trifluoreto de boro como catalisador (não havia sido anteriormente utilizado em química organometálica, embora seja comum seu uso em síntese orgânica) por ser mais brando, menos reativo, e mais cômodo de manipular. Obtivemos produto exclusivamente monoacilado (acetilferroceno, outro de nossos intermediários-chave) com isolamento mais fácil, uma vez que a hidrólise e neutralização no final da reação, leva os ácidos inorgânicos e o anidrido em excesso para a forma de sais solúveis em água, sem presença de sais insolúveis de alumínio. Rendimento sempre próximo ao quantitativo, 96-100 %, de monoacetilferroceno praticamente puro. O método é hoje usado rotineiramente em nosso laboratório²⁰⁶, tendo sido testado e utilizado também em laboratórios no exterior, inclusive o de Graham Solomons²⁰⁸.

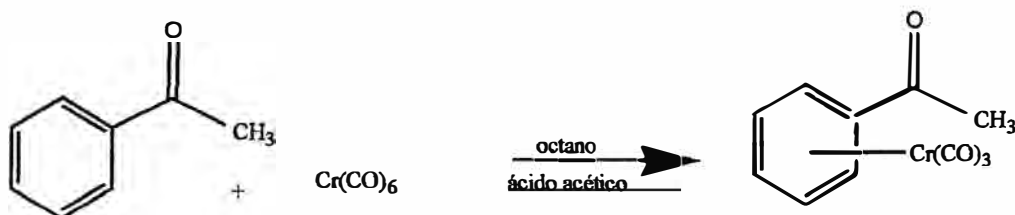
D. 3) Obtenção de Dimetil Ferroceno



Dimetilferroceno (um precursor para um novo aldeído ferrocênico) pode ser preparado por alquilação direta tipo Friedel & Crafts do ferroceno, sendo este facilmente alquilado por haletos de alquila em presença de cloreto de alumínio⁶¹. Contudo, o caráter ativante do grupo alquila que entra, juntamente com a grande reatividade do anel, dificultam o controle da reação⁶¹. Em geral mistura de vários poli-alkil ferrocenos, de difícil separação são obtidos e a reação toma-se de pequeno valor preparativo.

Usamos então, uma variante do método de Jolly¹⁹, modificada por nosso grupo de pesquisa^{5,13,70}, e reagimos metilciclopentadieno com cloreto de ferro(II) em presença de excesso de hidróxido de potássio sólido como base, deste modo obtendo 1,1'-dimetilferroceno com rendimento moderado. Contudo, posteriormente não conseguimos formila-lo em condições de Vilsmeier-Haack, não obtendo o aldeído correspondente.

D. 4) Obtenção de (Acetofenona)cromotricarbonilo



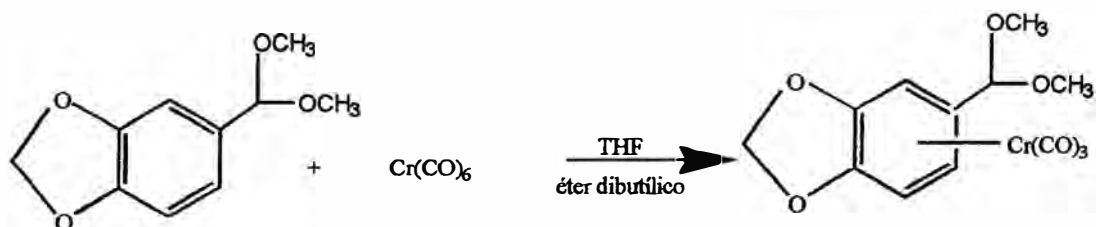
Com o intuito de testar o uso de uma cetona enolisável contendo cromo, em condensações Claisen-Schmidt, formando as primeiras chalconas bis-metálicas, objetivamos preparar (acetofenona)cromo tricarbonilo. O composto é comumente obtido por reação entre hexacarbonilcromo e acetofenona, em condições standard de Nicholls/ Whitting⁵⁹

Indução de reações orgânicas e organometálicas por irradiação por microondas, demonstrou-se eficiente, recentemente, e está em investigação em nosso grupo de pesquisa⁶⁶. Portanto, tentamos reagir cromohexacarbonilo com acetofenona em éter dibutílico em forno de microondas, sem resultado, ocorrendo total decomposição, devido à maior sensibilidade ao ar dos organo-cromo, quando comparados aos organo-ferro. Então, combinamos as técnicas: otimizada de catálise ácida específica para cetonas benzênicas, desenvolvida por Toma⁶⁷ com o método geral de Mahaffy/Pauson⁹³ (éter dibutílico/THF como solvente), recentemente modificado por nosso grupo de pesquisa^{65,66} (para síntese de anisol cromo tricarbonilo) e trocamos o éter dibutílico puro (nosso método) ou a decalina (Toma)⁸⁸⁻⁹⁰ por octano e ainda colocamos 1 gota de ácido acético como

catalisador, e obtivemos bons resultados. Reportamos então, que ao menos para acetofenona como substrato, o uso de solvente apolar, octano em substituição aos éteres, como preconizado por Steffen e col.⁸⁷ é vantajoso. As observações de Toma^{67,88-90} de que as condições ideais de reação para obtenção de compostos areno cromo tricarbonilo, é grandemente dependente da natureza dos substituintes e do nível de reatividade do areno foram confirmadas por nós.

As reações de arenos com cromo carbonilo são muito sensíveis, tanto ao ar quanto a luz, e na maioria das vezes ocorre formação de cromo inorgânico⁶⁵⁻⁶⁸, provocando total decomposição auto-catalisada do restante do organo-cromo⁸⁸⁻⁹⁰ como ocorreu no nosso caso, nos testes preliminares. Verificamos que isto é minimizado pelo uso de octano como solvente, por isso ele foi utilizado.

D.5) Tentativa de preparação de piperonal cromo tricarbonilo



O cetal de partida foi feito por transcetalização de piperonal com ortoformiato de etila. O método é conhecido em Química Orgânica a muito tempo, e foi desenvolvido por Claisen²⁰⁹. Cetalização direta com alcoois em meio ácido

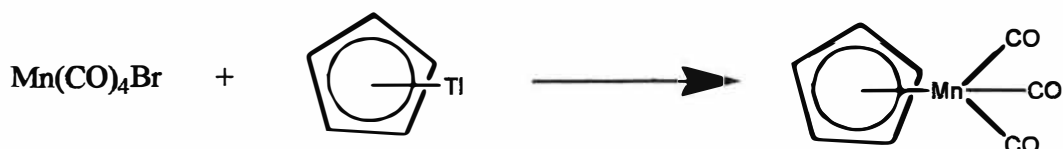
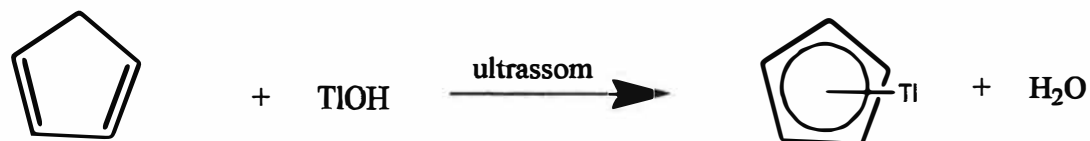
costuma ser mais eficiente para formar cetais cíclicos do etileno glicol, e não para etanol. Recentemente, transcetalização foi por nós¹²¹ aplicada ao ferrocenol.

Efetuamos a reação entre cetal de piperonal e cromo hexacarbonilo em seja em octano como em THF/éter dibutílico, visando obter o cetal coordenado que após a hidrólise formaria o piperonal cromo tricarbonilo, porém somente obtivemos o cetal com com rendimento baixo (veja Experimental) .

D.6) Tentativa de Obtenção de Aldeído do Sistema Ciclopentadienil Manganês tricarbonilo

Desenvolvemos um novo processo para síntese alternativa do aldeído do (ciclopentadienil) manganês tricarbonilo (Esquema IX)

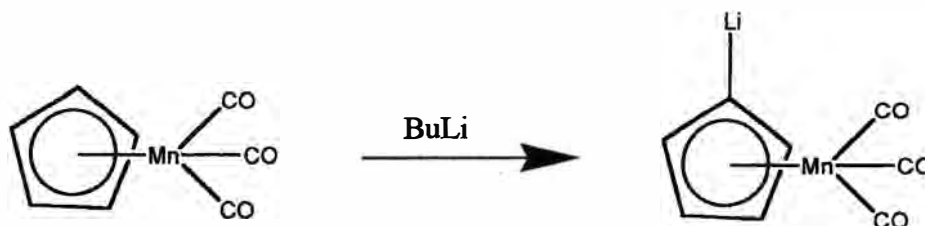
Tentamos obter esta substância difícil de ser preparada (veja Introdução), por um novo método, em várias etapas. A etapa chave é a reação entre bromopentacarbonilmanganês e ciclopentadienil tálio desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa¹³.



ESQUEMA IX

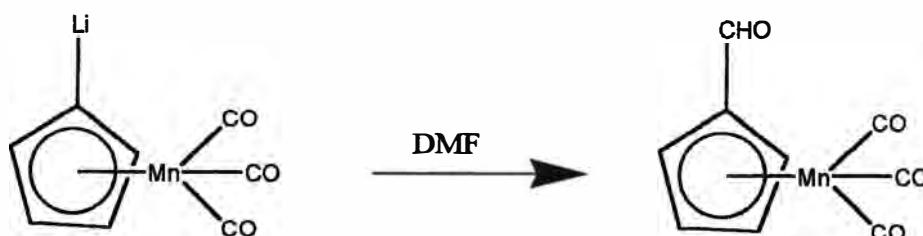
Todas as etapas foram planejadas ou otimizadas por nosso grupo de pesquisa. Por ex: fomos os primeiros a usar ultrassom para fazer ciclopentadieniltálio¹³ e os primeiros a descobrir que benzeno é o melhor solvente para bromar carbonil manganês¹⁶⁷.

Obtido o precursor, utilizamos uma nova rota alternativa aos processos conhecidos (veja introdução). O precursor poderia ser metalado por litiação,



pelo excelente procedimento otimizado de Orlova e col.²⁰⁷ Esta litiação é conhecida praa o mesmo composto, como etapa para sintese de compostos

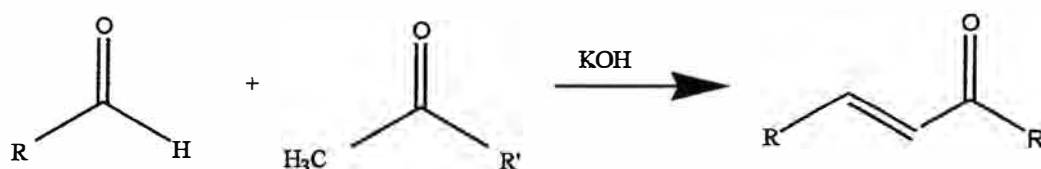
orgânico de manganês halogenados. O derivado litiado, por sua vez, reagiria com DMF ou trietilortoformiato, de maneira análoga aos derivados orgânicos ou ferrocênicos, produzindo facilmente o aldeído desejado.



Entretanto, após a reação do derivado de lítio com DMF, uma mistura complexa de produtos foi obtida, aonde predomina o álcool secundário proveniente da adição de butil lítio à carbonila do aldeído, não se obtendo o aldeído. Esta metodologia, contudo, pela sua praticidade, continuará a ser investigada em nosso laboratório.

D.7) Condensações Claisen-Schmidt Organometálicas.

Procedimento Geral:

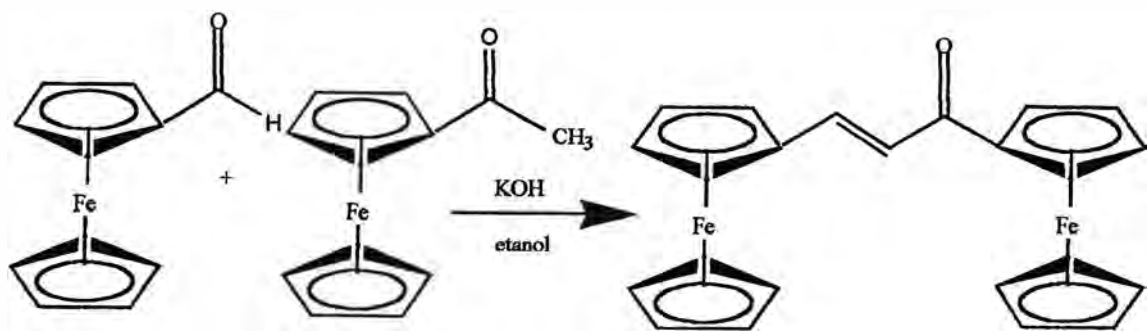


R e R' : grupos orgânicos ou organometálicos e aromáticos.

A base utilizada nas condensações foi o KOH devido a resultados ruins que o NaOH (catalisador clássico das Claisen-Schmidt orgânicas e utilizado por Toma) e a alumina básica apresentaram em testes preliminares. Se o tempo de reação for muito prolongado, formam-se quantidades substanciais de hidróxido de ferro(III), proveniente do ataque do átomo de ferro pelo íon hidróxido, seguido de descomplexação e posterior oxidação do ferro(II) mediada por luz. Essa reação lateral, nunca estudada em detalhes, foi no entanto observada por nós e por muitos outros pesquisadores, em Química organometálica^{42,58,61,66,68}. Recentemente, a reportamos em um artigo¹²¹. Essa descomplexação pode ocorrer pelo ataque do íon hidróxido ao átomo de ferro, formando hidróxido ferroso que se oxida a férrico. Essa possibilidade aumenta pela capacidade dos íons de ferro, de gerarem radicais hidroxil. Assim, ferricínio cátion pode ser reduzido a ferroceno ou descomplexado por hidróxido de sódio, por via radicalar¹⁶¹.

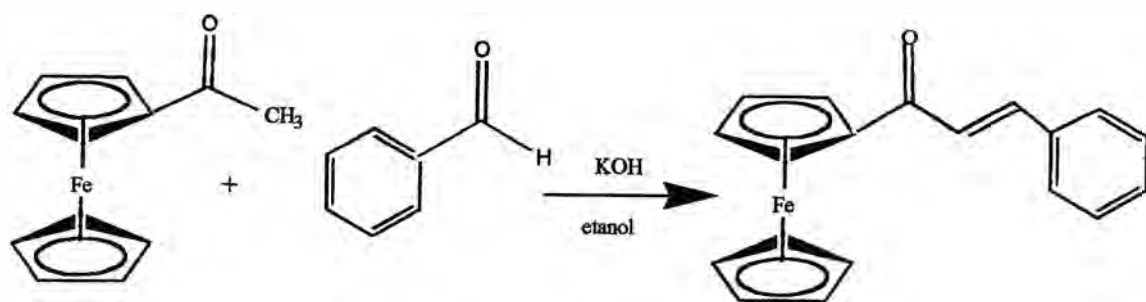
Pela reação entre aldeídos e cetonas orgânicas e organometálicas, em um protocolo de Claisen-Schmidt modificado pelo uso de hidróxido de potássio, obtivemos (Esquemas X-XXIII) então uma série de cetonas α,β -insaturadas aromáticas (chalconas) organometálicas novas (**IV-XVII**) e uma bis-metálica contendo cromo e ferro (**XVIII**) (Esquema XXIV), preparada a partir de acetofenona cromo tricarbonilo (veja acima)

Para auferir os números dos compostos, veja Parte Experimental.



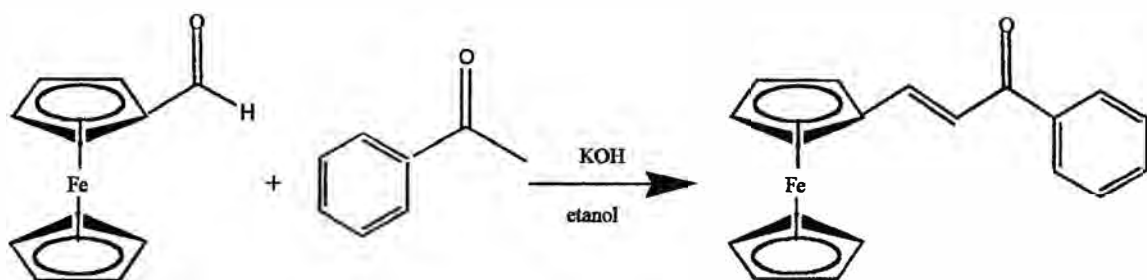
(IV)

ESQUEMA X



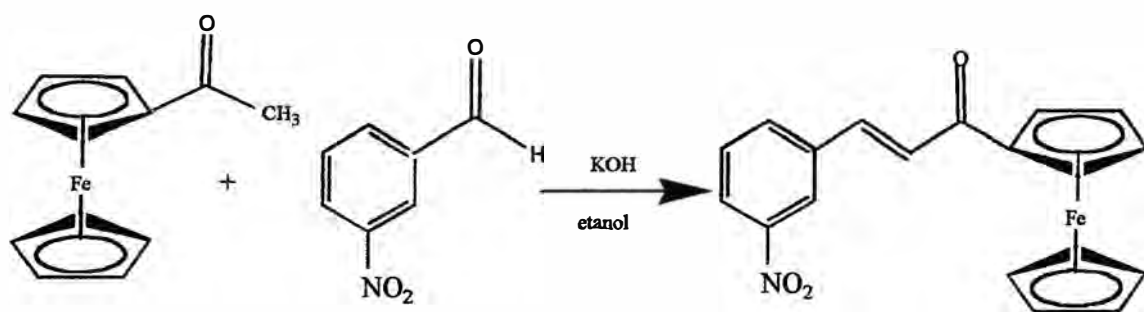
(V)

ESQUEMA XI



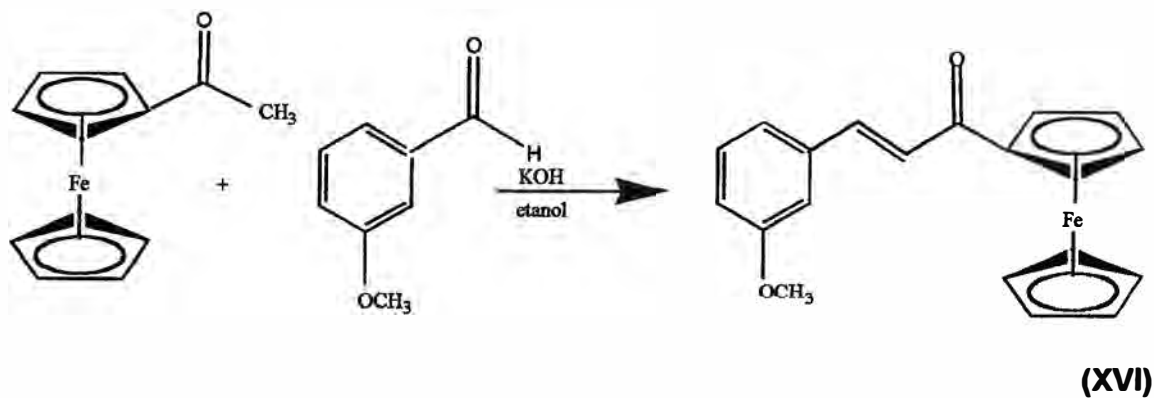
(VI)

ESQUEMA XII

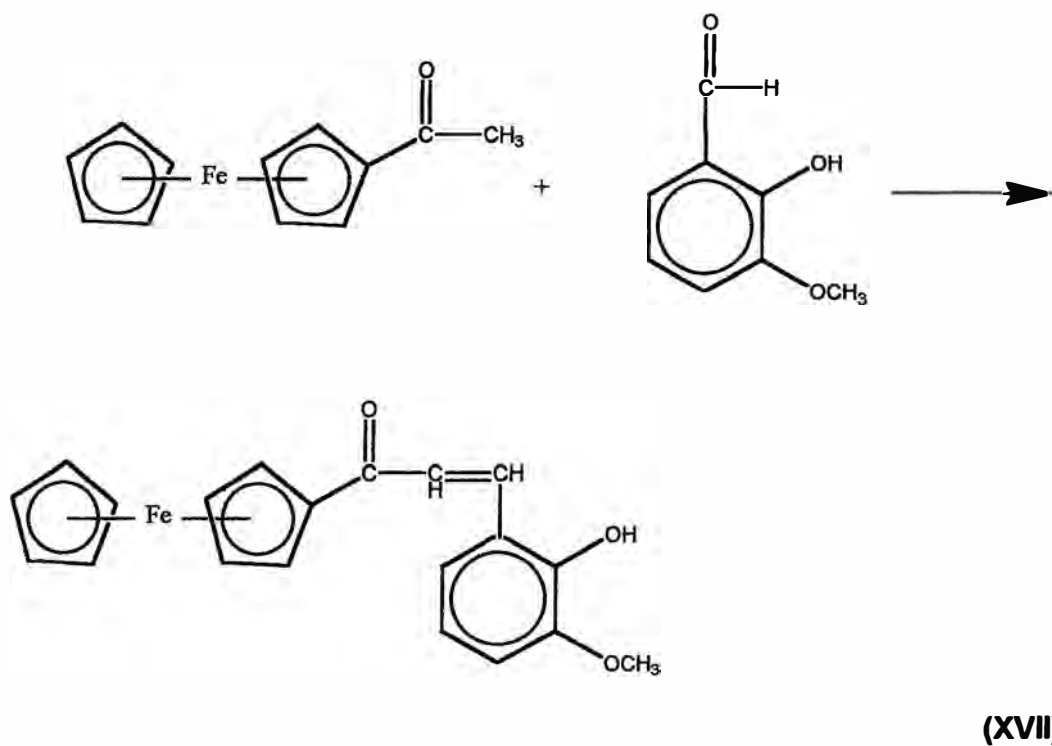


(X)

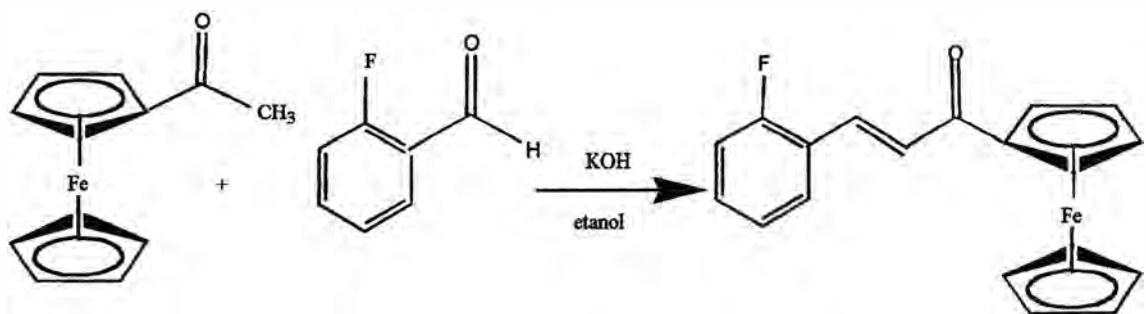
ESQUEMA XIII



ESQUEMA XIV

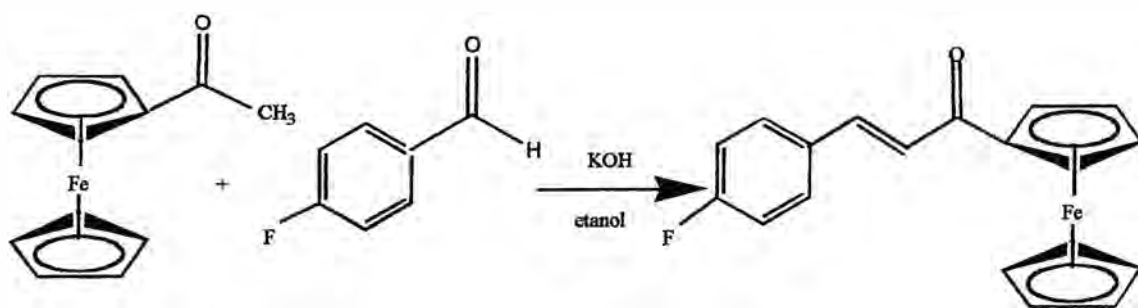


ESQUEMA XV



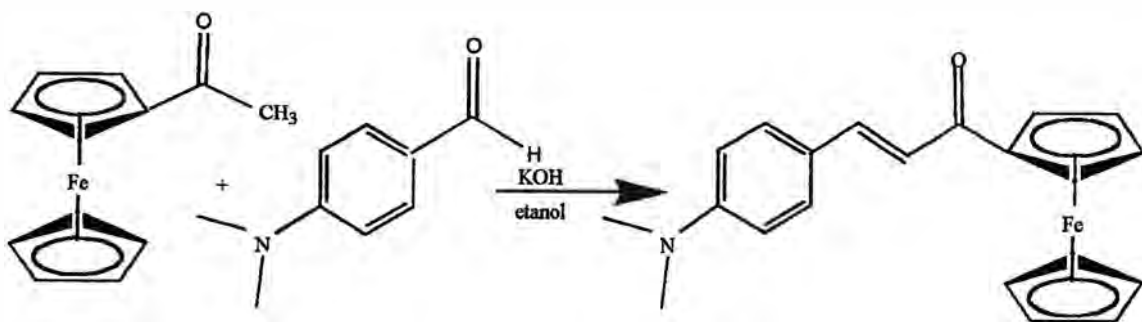
(XII)

ESQUEMA XVI



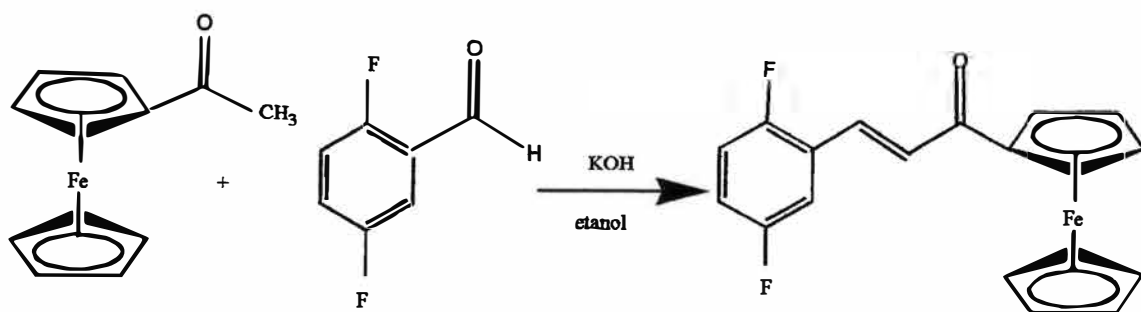
(XIII)

ESQUEMA XVII



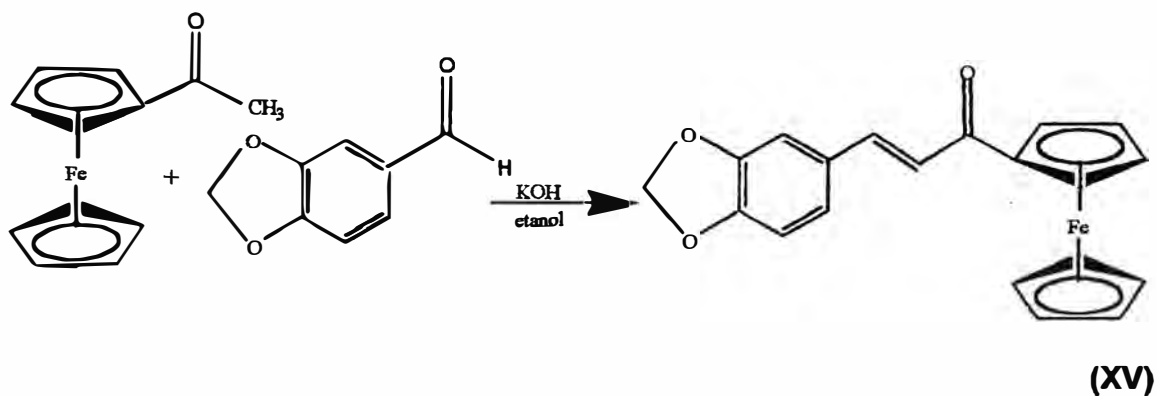
(XI)

ESQUEMA XVIII

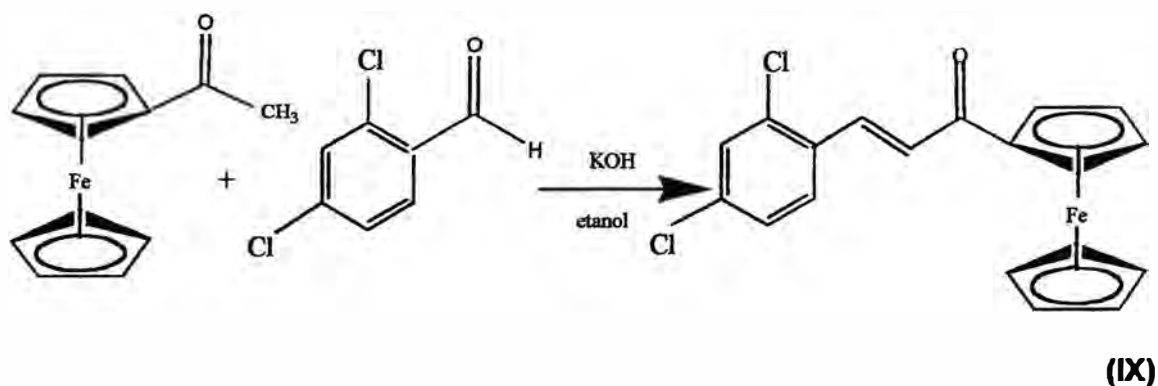


(XIV)

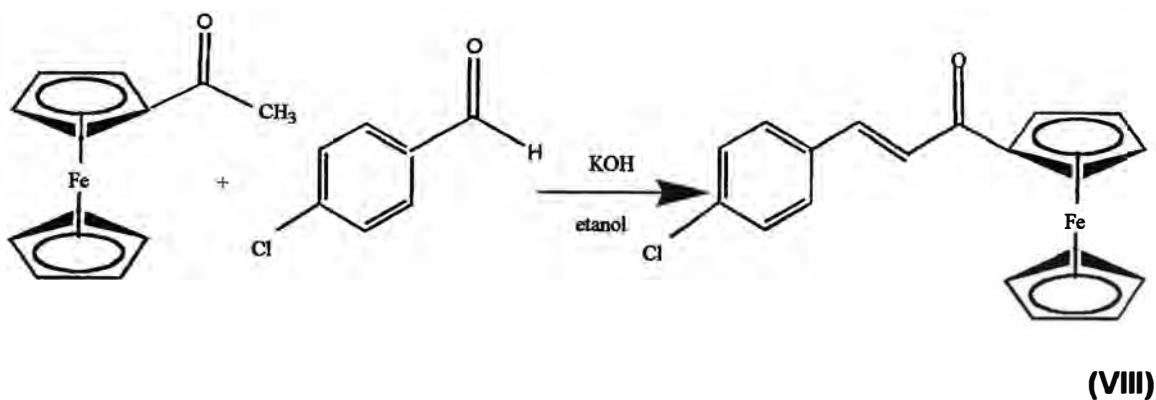
ESQUEMA XIX



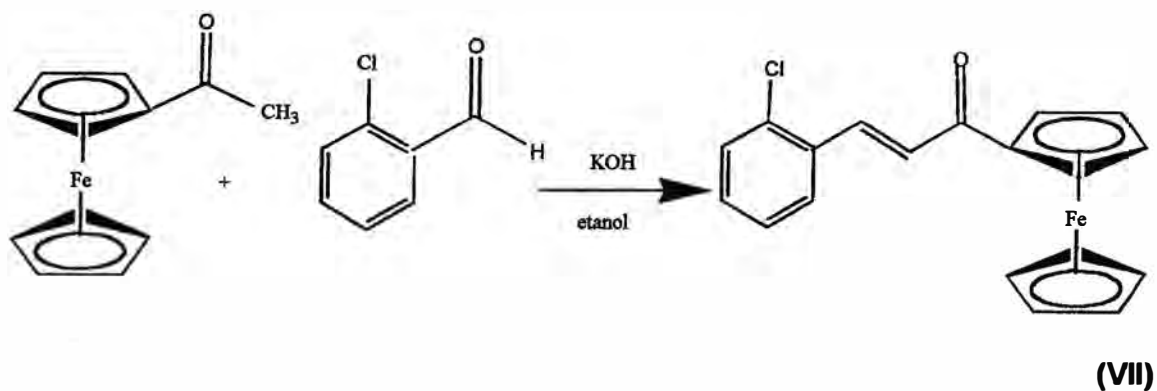
ESQUEMA XX



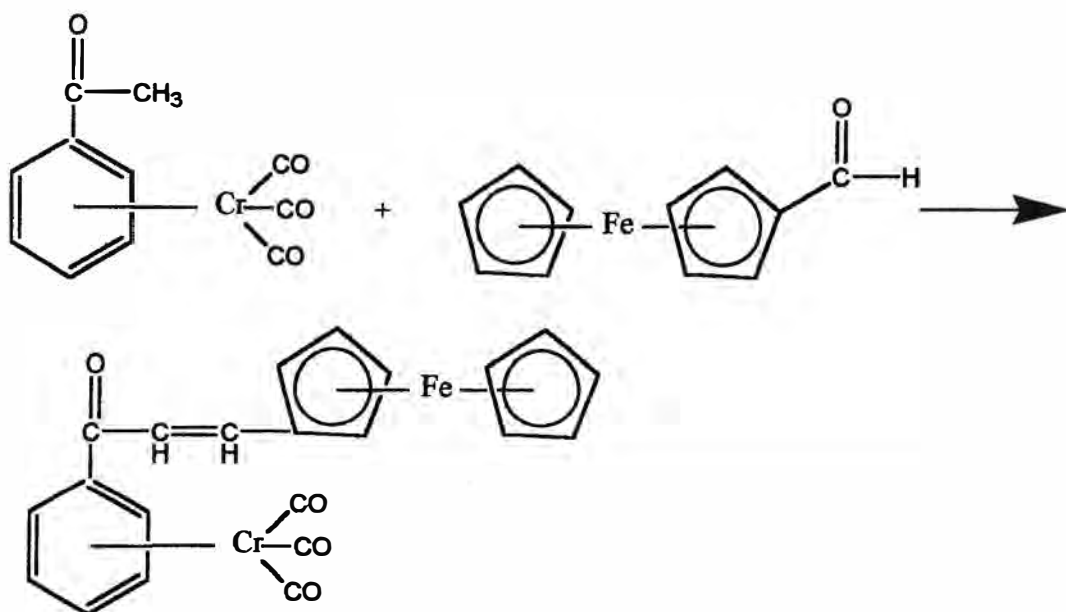
ESQUEMA XXI



ESQUEMA XXII



ESQUEMA XXIII

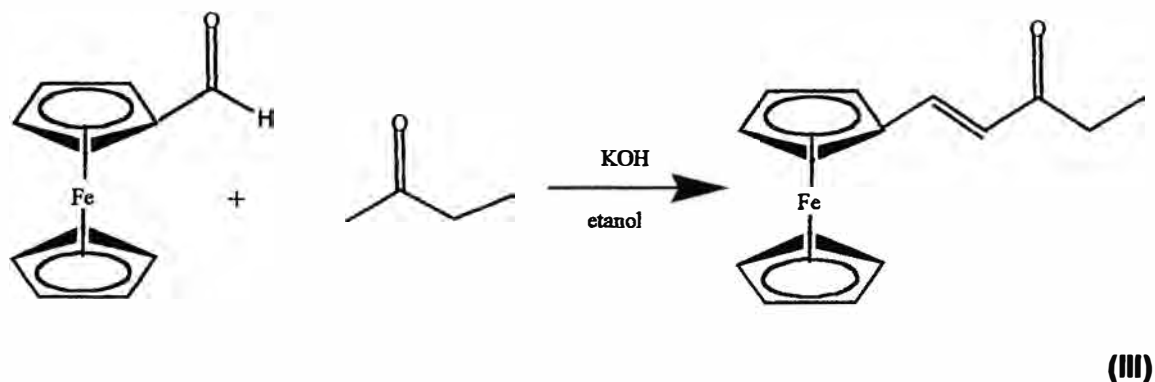


(XVIII)

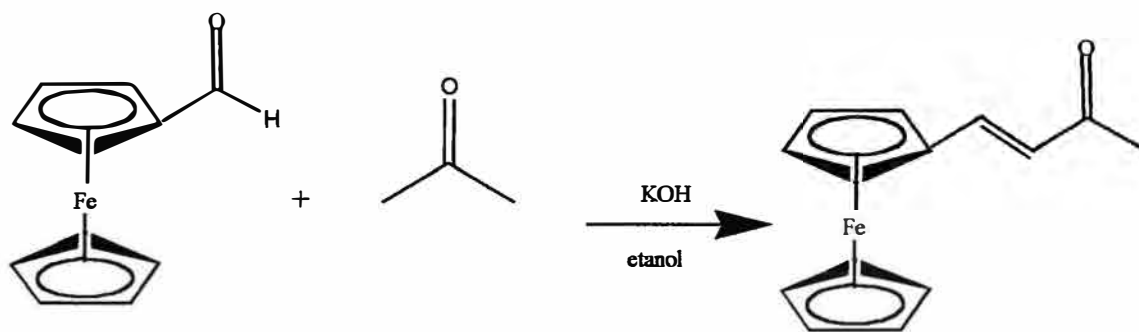
ESQUEMA XXIV

As reações usando substratos clorados (Esquemas XX-XXIII) são favorecidas, mas devemos sempre tomar cuidado com o tempo de reação, pois os produtos de decomposição se formarão em algumas horas, depositando material sólido, paramagnético. Seu ponto de interrupção adequado é evidenciado pela formação de cristais vermelho-escuros da cetona α,β insaturada. De fato é conhecido que derivados de ferroceno são decompostos por solventes clorados ou em presença de compostos contendo cloro, com formação de ferricínio^{26,42,58,68,121}. Além disso se a reação for prolongada, o hidróxido descomplexa o ferro e hidróxido de ferro(III) é formado (veja observação anterior).

As reações onde usávamos cetonas alifáticas (Esquemas XXV e XXVI) como substratos, não apresentaram resultados positivos, ocorrendo muita decomposição e formação de ferro inorgânico e vários outros produtos, a partir da formação inicial do produto de condensação. Aparentemente, os compostos desejados são instáveis, inclusive o análogo ferrocênico da benzalacetona⁶⁹, (I) (Esquema XXVI). Em uma variante também usando acetona como substrato (veja Parte Experimental), utilizamos também, dois equivalentes de ferrocenol, por mol de acetona, tentando obter os novos análogos ferrocênicos da classicamente conhecida dibenzalacetona⁶⁹ (II). Todos os derivados oriundos das cetonas alquílicas, inclusive o derivado da butanona-2 (III) não se formaram ou se decompõe rapidamente antes de serem isolados.



ESQUEMA XXV

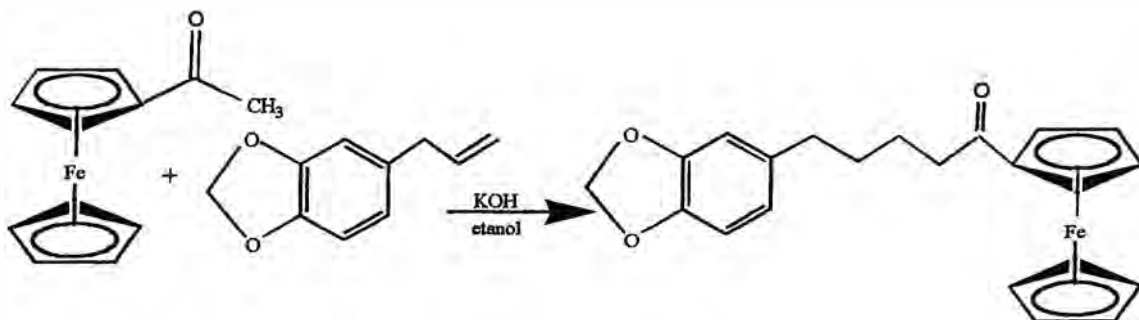


(I)

ESQUEMA XXVI

D.8) Outras reações complementares

Tentamos ainda, efetuar a adição do carbânion de acetiferroceno a um estireno natural, o safrol, sem resultados positivos.

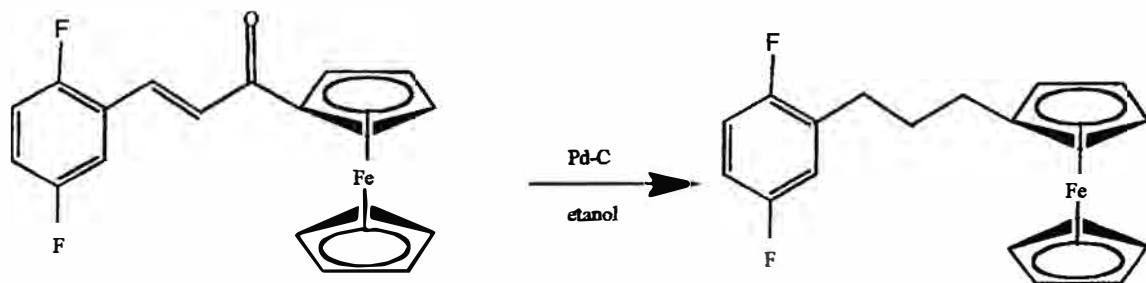


ESQUEMA XXVII

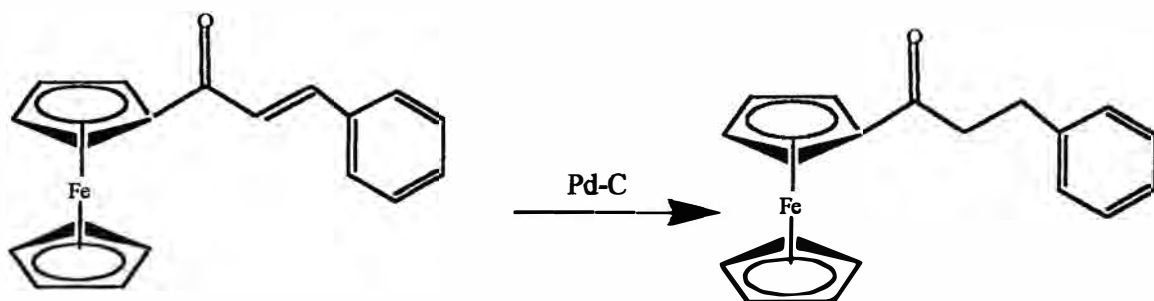
Outra reação bem conhecida em Química Orgânica é a redução da ligação dupla. Para substratos conjugados, essa redução pode ser total, e em nosso caso formaria um alquil ferroceno, difícil de obter por outros modos (veja

dimetilferroceno). Alquiferrocenos de cadeia média ou longa são úteis como aditivos para plásticos, como anti-detonantes para gasolina, como interruptores redox etc...

A redução catalítica sobre carvão paladiado da chalcona difluorada (**XIV**) (Esquema XXVIII) não foi efetiva, porém conseguimos reduzir a chalcona (**V**), no entanto, a carbonila se mantém e somente a dupla ligação foi reduzida (Esquema XXIX). O composto obtido (β -fenilpropionil)ferroceno, foi descrito pela primeira vez, preparado por outra rota sintética por Darin e Federman Neto^{26,42}.

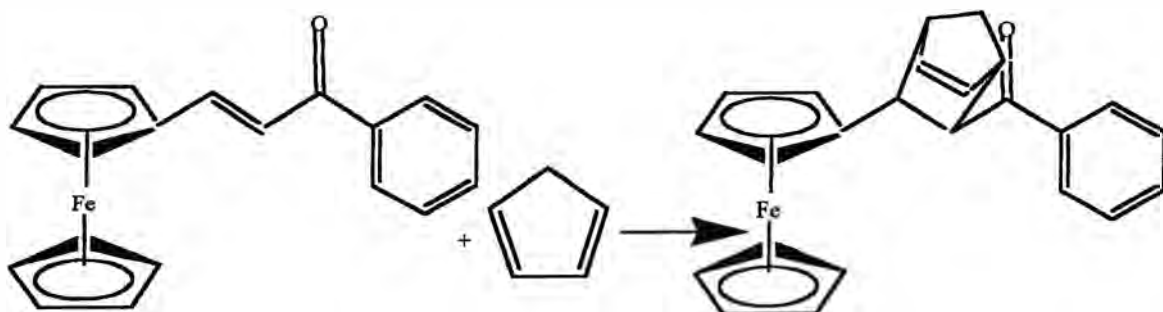


ESQUEMA XXVIII



ESQUEMA XXIX

Estudamos ainda, a possibilidade de efetuar uma Diels-Alder fotoquímica entre uma chalcona organometálica e ciclopentadieno (Esquema XXX) Diels-Alder térmica não seria útil, pois os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio de nossos compostos indicam que a conformação da dupla ligação é totalmente *trans*. Seria necessária uma foto-isomerização prévia de *trans* para *cis*, o que não ocorreu e somente recuperamos material de partida e dicitclopentadieno, o dímero Diels-Alder do próprio ciclopentadieno.



(VI)

ESQUEMA XXX

D.9) Resultados de atividade biológica dos compostos

Os ensaios foram elaborados e realizados tal como delineado na Parte Experimental.

A tabela abaixo sumariza os compostos testados, as concentrações em micrograma por ml e micromolar, bem como a porcentagem de inibição da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase de *Trypanossoma cruzi*.

Composto	[] µg/ml	% inibição	[µM]
V	50,0	67,8	158,2
V	20,0	72,5	63,3
V	5,0	52,3	15,8
IX	60,0	48,3	155,8
IX	24,0	50,0	62,3
IX	6,0	45,5	15,6
XI	50,0	60,4	139,2
XI	20,0	70,5	55,7
XI	5,0	51,2	13,9
VII	50,0	45,7	142,6
VII	20,0	66,2	57,1
VII	5,0	44,4	14,3
XVI	45,0	57,4	130,1
XVI	18,0	65,2	52,0
XVI	4,5	50,7	13,0
XII	50,0	55,5	149,7
XII	20,0	71,4	59,9
XII	5,0	50,0	15,0

XIII	55,0	85,2	164,7
XIII	22,0	81,0	65,9
XIII	5,5	53,3	16,5
XIV	4,5	41,7	12,8
XV	5,5	42,0	15,3
XVII	50,0	80,7	138,1
XVII	20,0	89,0	55,2
XVII	5,0	94,7	13,8
XVII	2,0	41,6	5,5

Com relação à tabela anterior, os resultados mostram a grande atividade anti-chagásica que os compostos apresentam, podendo ainda dizer, que os compostos **XI**, **XVI** e **XVII** são os mais ativos.

Estudos correlatos em andamento no nosso laboratório, demonstram que essas chalconas organometálicas são muito mais ativas do que as chalconas orgânicas naturais ou sintéticas, testadas até agora.

De acordo com o grupo de pesquisa de Doença de Chagas de Albuquerque e col., alguns sistemas metabólicos de *Trypanossoma cruzi* são ferro dependentes e isto explicaria a maior atividade das metalil chalconas, quando comparadas às orgânicas.

E. CONCLUSÃO

Conclui-se que pode-se preparar várias chalconas organometálicas sintéticas novas, de maneira correlata à síntese de chalconas orgânicas por condensação Claisen-Schmidt, a partir de aldeídos e cetonas organometálicas facilmente acessíveis, deste modo introduzindo alta funcionalização em esqueletos baseados em ferroceno, formando produtos úteis para estudo de transformação de grupos funcionais e atividade biológica.

Estudamos e otimizamos a síntese de alguns dos precursores metalo-orgânicos, tais como: ferrocenol, acetil ferroceno e acetofenona cromo tricarbonyl.

As chalconas organometálicas obtidas são altamente tripanocidas, inibindo a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase do parasita.

F) PARTE EXPERIMENTAL

F.1) Materiais de partida principais

FERROCENO : Obtido comercialmente (Aldrich, 97%) e purificado por recristalização à partir de etanol, como solvente.

Aldeídos e cetonas orgânicas e demais reagentes e solventes, (inclusive inorgânicos) obtidos comercialmente de diversas fontes e graus de pureza e utilizados tal como adquiridos, ao menos que explicitamente indicados.

F.2) Métodos

As medidas de absorção nos espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta visível foram realizadas, utilizando-se cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1,00 cm, espectrofotômetro Hitachi, modelo U-3501.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro FT-IR Nicolet modelo Protegé 560, ou Perkin-Elmer 4700 em pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN, forma obtidos através de um espectrômetro BRUCKER DPX-300R e aparelhos de menor resolução de 200, 100 e 60 MHz, em solventes deuterados, usando TMS como referência interna, e estão expressos em δ ppm.

As análises elementares foram feitas em um aparelho de marca CE Instruments, modelo EA 1110. As amostras para as análises foram purificadas por CCDP(cromatografia em camada delgada preparativa) usando como eluente

hexano/acetato de etila 8:2.

Os pontos de fusão das amostras foram medidos em aparelho GIBIMEC, BTC-9090, e, capilares de vidro, com termômetro aferido com ácido benzóico como padrão. Pontos de fusão não corrigidos.

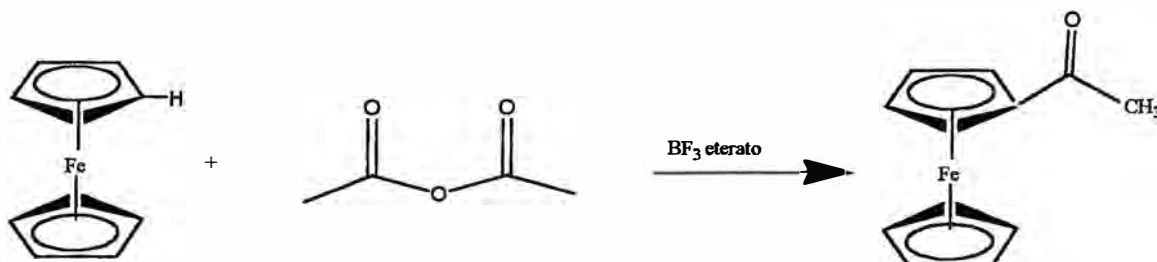
As cromatografias de camada delgada analíticas comparativas (CCDC) foram feitas em placas de gel de sílica sôbre vidro, usando como eluente hexano/acetato de etila 8:2. As preparativas, CCDP, em placas prontas para uso, fomecidas pelo grupo de Química de Produtos Naturais da FCFRP, usando o mesmo eluente.

F.3) Precusores e intermediários-chave

CLORETO DE FERRO(II) DIHIDRATADO - $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Preparado por redução de cloreto férrico por ferro metálico em água, por método desenvolvido por Federman Neto⁷⁰. Este método é vantajoso quando comparado ao método clássico de reação entre ferro e ácido clorídrico, pois forma um produto isento de impurezas ácidas.

SÍNTESE DO ACETIL FERROCENO



Método Antigo: Em um balão de fundo redondo de 50 ml, pesou-se 9,3 g (50 mmols) de ferroceno, 6,0 g de ácido ascórbico comercial (50 mmols). Adicionou-se 10 ml de diclorometano e fez-se uma suspensão.

Mantendo-se a mistura sob agitação, adicionou-se 6,15 ml (50 mmols) de anidrido acético e 6,15 ml (50 mmols) de eterato de trifluoreto de boro, adaptou-se um condensador de refluxo e iniciou-se o aquecimento.

Após 6 horas, a mistura reacional foi vertida sobre gelo-água, neutralizada com carbonato de sódio, até pH 6, elevou-se o pH com hidróxido de sódio para 12 e deixou-se agitar até o consumo total do gelo.

Com a mistura ainda gelada, a cetona foi extraída com 4 a 5 porções de 30 ml de éter etílico, reuniu-se os extratos, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo até secura. O material obtido foi recristalizado de hexano, e obteve-se 78,8% de rendimento de produto com ponto de fusão 84-86 °C (lit. 82-83 °C)⁶¹

Método novo: Posteriormente, um método melhor de monoacilação de ferroceno foi desenvolvido e publicado²⁶.

A uma suspensão de ferroceno (9,3 g; 50,0 mmol) em anidrido acético (35,0mL) (sob agitação magnética, atmosfera de N₂, e a temperatura ambiente), foi adicionado, em pequenas porções, trifluoreto de boro eterato (7,1g; 6,2mL; 50,0mmol). Após cinco minutos, a reação foi interrompida por não haver mais material de partida (verificado por CCDC).

A mistura foi então vertida sobre gelo, neutralizada com carbonato de sódio sólido, até pH 10. O produto foi coletado por filtração, lavado com água e secado

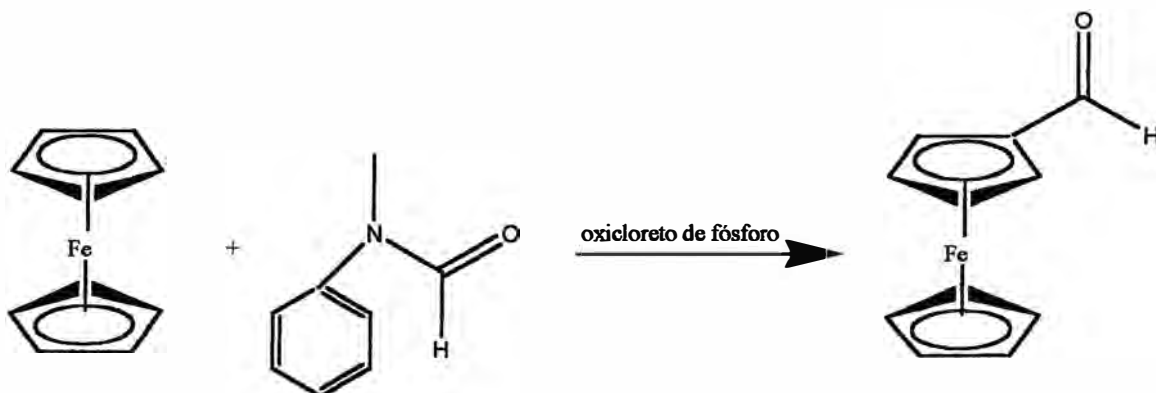
ao ar. Obtido praticamente puro, recristalização não necessária. P.f 85-86 °C.

Rendimento: 94-100%.

RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 4,8 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,5 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído); 2,4 (s, 3H, metílico).

Os espectros estão em acordo com o esperado para a estrutura e com a literatura. As características espectroscópicas deste composto foram observadas e a literatura revisada por nosso grupo de pesquisa^{26,58,121}.

SÍNTESE DO FERROCENAL



11,16g (60 mmol) de ferroceno foram adicionados, em pequenas porções durante 15 minutos com agitação, sobre uma mistura contendo 21,6g (160 mmol) de N-metilformanilida e 15,3g (100 mmol) de oxiclreto de fósforo. A suspensão púrpura foi deixada em repouso por 72-96 horas com agitação ocasional.

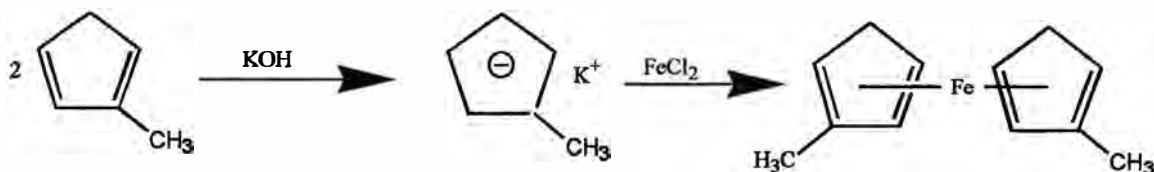
Esfriou-a em gelo, e em seguida a hidrólise foi realizada com 50g de acetato de sódio trihidratado dissolvido em 300ml de água saturada com NaCl, fez-se a extração com éter comum. Lavou-se o extrato etéreo com HCl 1N

saturado com NaCl, bicarbonato de sódio saturado com NaCl, e concentrou-se. O composto bissulfítico foi precipitado por adição de 30g de metabissulfito de sódio em 100ml de água, filtrou-se e lavou-se o precipitado com metabissulfito saturado em água, éter. O precipitado foi então vertido sobre uma solução fria de carbonato de sódio 25% saturado com NaCl. O ferrocenol se separa sólido, na forma de cristais alaranjados, sendo obtido com rendimento de 92%, e ponto de fusão 122-126 °C (lit. 120-122 °C)^{20,61}

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 9,95 (s, 1H aldeídico); 4,8 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,3 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

Composto conhecido, características espectroscópicas conforme esperado¹²¹.

SÍNTESE DO 1,1' -DIMETILFERROCENO



O DME usado foi purificado através de uma destilação simples, ficando antes da destilação em repouso para secar sobre com carbonato de potássio anidro por 1 dia.

Em um kitassato acoplado com entrada de nitrogênio (adaptado do "método do Erlemeyer'de Federman neto e col.⁵) colocou-se 120 ml de 1,2 dimetoxietano (DME) e 50g de KOH sólido triturado.

Adicionou-se 11ml (134 mmol) de metil ciclopentadieno, deixou-se em agitação sob atmosfera inerte (solução 1).

Em outro recipiente preparou-se uma solução de 13g (65 mmol) de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em 50 ml de dimetilsulfóxido que foi adicionada lentamente durante 45 minutos, sobre a solução 1.

Após o término da adição deixou-se sob agitação por 30 minutos com fluxo contínuo de nitrogênio, e adicionou-se a mistura sobre 180 ml de HCl 6M e 200g de gelo. Agitou-se mais 15 minutos e o precipitado foi filtrado e lavado com porções de 25 ml de água. Esta reação teve rendimento de 50%, formando o 1,1'-dimetilferroceno na forma de um sólido laranja avermelhado à frio, e óleo vermelho alaranjado a temperatura ambiente. As propriedades organolépticas correspondem ao composto, conhecido e preparado por Federman Neto, por outro método²⁵

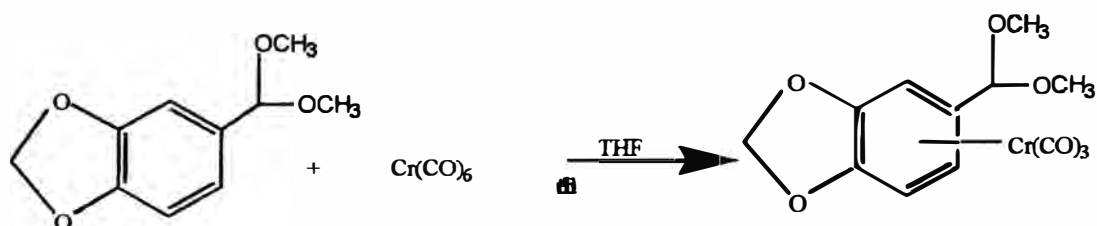
SÍNTESE DO ACETAL DO PIPERONAL

Em um balão de fundo redondo de 100 ml, colocou-se 5,27 g (2,2 mmol) de piperonal, 12,0 ml de metanol, 13,5 ml de trimetilortoformiato e 2 gotas de ácido sulfúrico. Mantendo-se a mistura sob agitação, adaptou-se um condensador de refluxo e iniciou-se o aquecimento.

Após 5 horas, evaporou-se o solvente parcialmente em rotaevaporador. Verteu-se a mistura reacional sobre 40g de gelo, neutralizou-se com bicarbonato de sódio em banho de gelo. Separou-se a camada aquosa que foi lavada e

reunidas as camada orgânica e etérea. Secou-se com sulfato de sódio e filtrou-se. Rotaevaporou-se o éter e em seguida destilou-se (p. e. 120-122 °C) o composto a pressão reduzida de aproximadamente 30 mm/Hg. Líquido incolor, de cheiro agradável característico. Composto conhecido. Rendimento: 74 %

SÍNTESE DE (PIPERONALDIMETILACETAL)TRICARBONIL CROMO

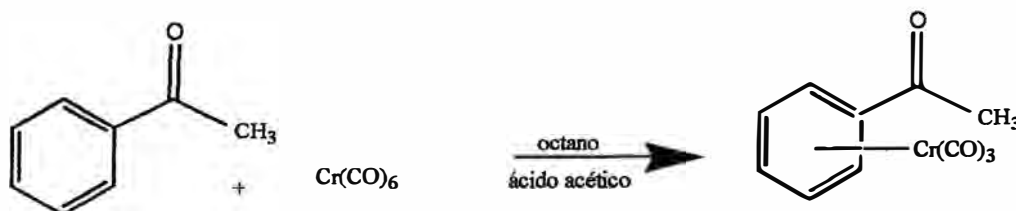


Em um balão de 50 ml, colocou-se 0,98 g do acetal, 1g do cromo carbonilo, 5 ml de éter dibutílico e 0,5 ml de THF, sendo que os solventes foram anteriormente destilados, adaptou-se um condensador reto e a mistura permaneceu por 180 minutos sob refluxo em atmosfera inerte . O solvente foi removido em rota-evaporador e o composto obtido com baixo rendimento. Resultados similares, também com rendimento muito baixo quando octano foi usado como solvente.

TENTATIVA DE OBTENÇÃO DE (ACETOFENONA)CROMO TRICARBONILO, INDUZIDA POR MICROONDAS

Em um béquer colocou-se 0,2 g (0,9 mmol) de hexacarbonilcromo, 0,118 g (1 mmol) de acetofenona e 3 ml de éter butílico. Sobre o béquer foi colocado um vidro de relógio com gelo seco, e levado ao forno de microondas, com aquecimento médio e pouca potência, durante 30 minutos. A reação formou o composto, muito impuro e acompanhado de muitos sub-produtos e teve como rendimento bruto 32%. Verificamos que indução por microondas, útil para síntese de outros organometálicos de ferro⁶⁶, não o é para organo-cromo, devido à alta sensibilidade ao ar.

SÍNTESE DE (ACETOFENONA)CROMO TRICARBONILO



Em um balão colocou-se 1,0 g (4,6 mmol) de hexacarbonil cromo, 0,59 g (5 mmol) de acetofenona, 5 ml de octano e uma gota de ácido acético. A reação permaneceu sob refluxo por 3 horas. Em seguida o precipitado formado foi purificado CDDP (cromatografia em camada delgada preparativa), utilizando hexano/acetato de etila 20% como eluente. Após a purificação da amostra, formaram-se cristais de cor vermelha, com 35,2% de rendimento. Composto conhecido⁶⁷.

SÍNTESE DE CICLOPENTADIENIL MANGANÊS TRICARBONILO

Em um balão de 50 ml, colocou-se 1,0 g (2,3 mmol) de ciclopentadienil tálio, 1g (3,6 mmol) de bromopentacarbonilmanganês, 20 ml de benzeno/THF 4:1, sendo que o THF foi anteriormente destilado, adaptou-se um condensador reto e a mistura permaneceu sob refluxo em atmosfera inerte, por uma hora. O brometo de tálio formado foi filtrado e o solvente removido em rota-evaporador. O composto foi obtido como um sólido amarelo, de ponto de fusão não definido (decompõe sem fundir)¹³. Composto conhecido, estudado por Federman Neto¹³.

TENTATIVA DE SÍNTESE DO ALDEÍDO DO CICLOPENTADIENIL MANGANÊS TRICARBONILO

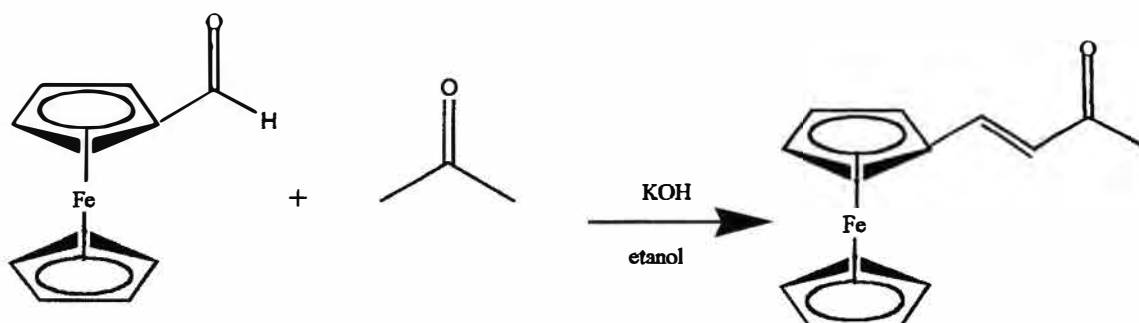
Agitou-se 0,4g (2 mmol) de ciclopentadienil manganês tricarbonilo com 15 ml de THF anidro, à -63°C em atmosfera inerte. Adicionou-se 1 equivalente de BuLi e deixou-se reagir por 1 hora. Em seguida adicionou-se 0,5 ml (6 mmol) de dimetilformamida e deixou-se sob agitação à -20°C durante 2 horas.

Tratou-se a mistura reacional com com 10 ml de cloreto de amônio saturado e evaporou-se o THF em rotaevaporador O produto foi isolado por extração com éter, secagem do extrato com sulfato de sódio anidro e evaporação. Obteve-se uma mistura complexa de produtos, aonde o produto bruto principal, pelo espectro de RMN, é o álcool proveniente da adição de butil lítio à carbonila do

aldeído.

F.4) Produtos de condensação Claisen-Schmidt organometálicos - síntese de chalconas organometálicas

TENTATIVA DE SÍNTESE DE (FERROCENIL)(METIL) CHALCONA - FERROCENALACETONA - (ANÁLOGO DA ORGÂNICA BENZALACETONA) - (I)

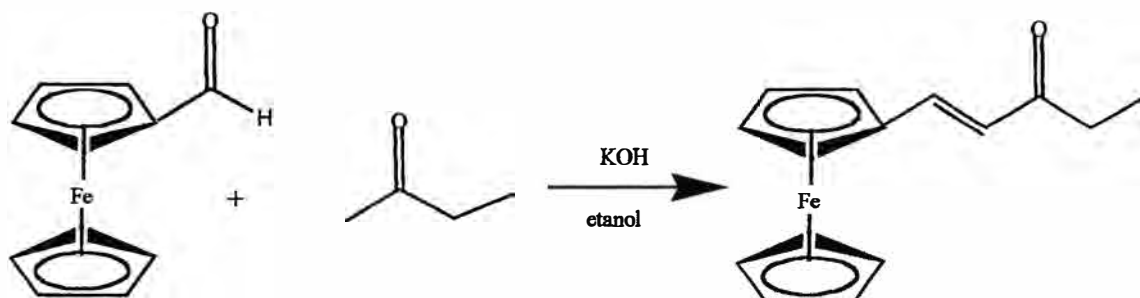


Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,2g (0,9 mmol) de ferrocenial e 6 ml (85 mmol) de acetona, 2 pastilha de KOH. A mistura reacional foi agitada de 24 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o tempo reacional, como não obteve-se modificações na CCDC com relação ao material de partida, basificou-se mais o meio e deixou-se por mais 3 horas, sem ocorrência de reação.

TENTATIVA DE SÍNTESE DE DI-(FERROCENIL) CHALCONA - DIFERROCENALACETONA - (ANÁLOGO DA ORGÂNICA DIBENZALACETONA) - (II)

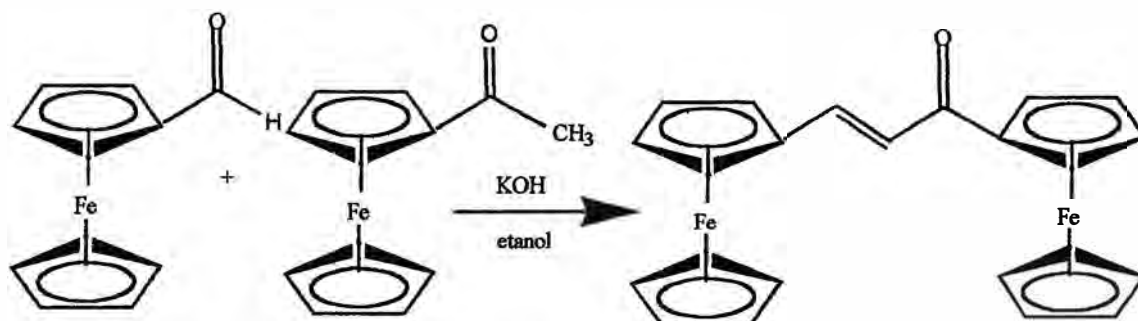
A reação anterior foi repetida, mudando somente a concentração molar do aldeído que foi dobrada. O produto não foi obtido. Ocorre vigorosa decomposição com precipitação de óxido de ferro (III). Produto aparentemente instável.

TENTATIVA DE SÍNTESE DE (FERROCENIL)(ETIL) CHALCONA) - CHALCONA DERIVADA DE BUTANONA-2 - (III)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,1g (0,5 mmol) de ferrocenil, 6 ml (67 mmol) de etil metil cetona, 0,2 g de KOH. A mistura reacional foi agitada de 4 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio, e após seu término, fez-se uma CCDC, verificando a formação de muitos produtos., com decomposição.

SÍNTESE DA (FERROCENIL)(FERROCENO) CHALCONA - (IV)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,1g (0,5 mmol) de ferrocenal e 0,1065g (0,5 mmol) de acetil ferroceno, 0,2 g de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 4 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes com água para eliminar o hidróxido e secado, obtendo-se cristais vermelhos de ponto de fusão $> 300^{\circ}\text{C}$ e rendimento 77%.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,7 (d, 1H olefínico β-carbonílico); 6,7 (d, 1H olefínico α-carbonílico); 4,17 (s, 5H, anel Cp não-substituído Fc ligado à olefina); 4,19 (s, 5H, anel Cp não-substituído Fc ligado à carbonila); 4,86 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,52 (t, 2H α-anel Cp substituído, ligado a olefina); 4,42 (t, 2H β-anel Cp substituído, ligado a olefina).

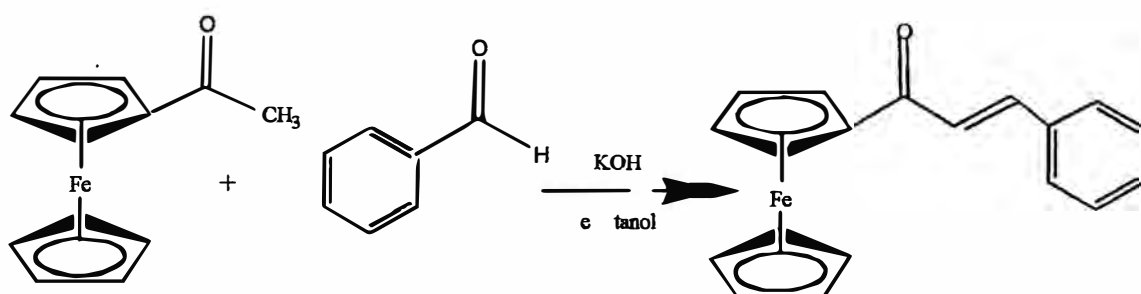
UV/VIS (ETANOL) (nm) : 670 (d-d transição interna); 656 (cromóforo CO, CH=CH); 464 (CH=CH π-π^{*}); 336 (anel ferrocênicos π-π^{*}); 268 (Cp Fe LMCT); 226 (MLCT).

Esta chalcona, como as outras preparadas apresenta as características espectroscópicas esperadas para derivados ferrocênicos, isto é, um singlete na região próxima a 4 δ para a ciclopentadienila (hidrogênios) sem substituinte e dois duplos dubletos, que aparecem hora como dubletos, mas geralmente como tripletes, e as vezes justapostos. Esses são os sinais dos hidrogênios alfa e beta.

Os espectros de RMN de ferrocenos foram extensivamente estudados por nosso grupo de pesquisa^{5,12,13-15,24-26,58,65,68,70,121}.

Os espectros de UV-VIS mostram as bandas características dos cromóforos orgânicos e inorgânicos, mais bandas de transição d-d, responsável por cor, e bandas de transferência de carga.

SÍNTESE DE (BENZIL)(FERROCENO)CHALCONA - (V)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,1g (0,4 mmol) de acetil ferroceno, 0,046g (0,4 mmol) de benzaldeído, 0,2 g de KOH e 2 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada por 4 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado e secado ao ar, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 80,6% e ponto de fusão de 140°C.

RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 7,8 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,1(d, 1H olefínico α -carbonílico); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído); 7,4 (m, 4H, fenil, orto e meta); 7.65 (m, 1H, fenil, para).

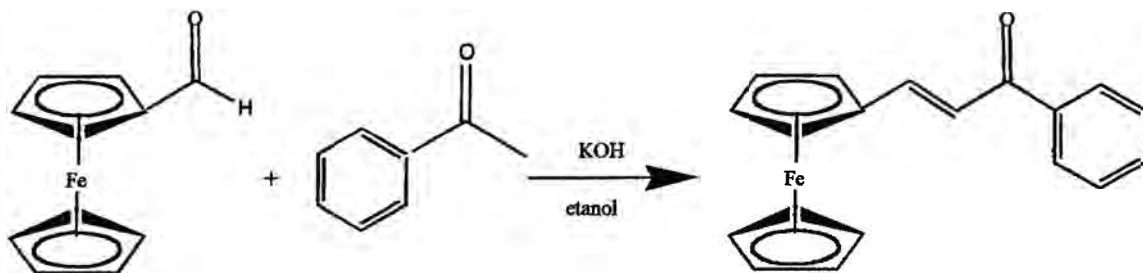
UVVIS (ETANOL) (nm) : 670 (Fe d-d interno); 600-450 (cetona α,β insaturada); 502 (CH=CH $\pi-\pi^*$); 386 (anel benzênico $\pi-\pi^*$); 306 (Cp Fe LMCT); 230 (cromóforo fluor-fenil); 220 (Cp Fe – MLCT).

Análise elementar (%) Obtida: C = 72,01; H = 5,22; Calculada: C = 72,20; H = 5,10.

IV (KBr, cm^{-1}) : 3080-2920 (CH fenila e Fc); 1650 (carbonilla conjugada com olefina); 1590 (carbonila, C=C estiramento do anel fenila substituído); 1450 (C-C, aromático e Cp); 990,1100 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 820 (aromático, Cp, fenila).

O espectro de infra-vermelho deste composto e demais chalconas está em acordo ao esperado para a estrutura, inclusive as bandas próximas a 1000 e 1100 cm^{-1} , que são muito características dos sistemas ciclopentadienílicos monossustituídos ("Regra de Roseblum"), como estudado por nosso grupo de pesquisa^{5,12,13-15,24-26,58,65,68,70,121}.

SÍNTESE DE (FERROCENIL)(FENIL)CHALCONA - (VI)



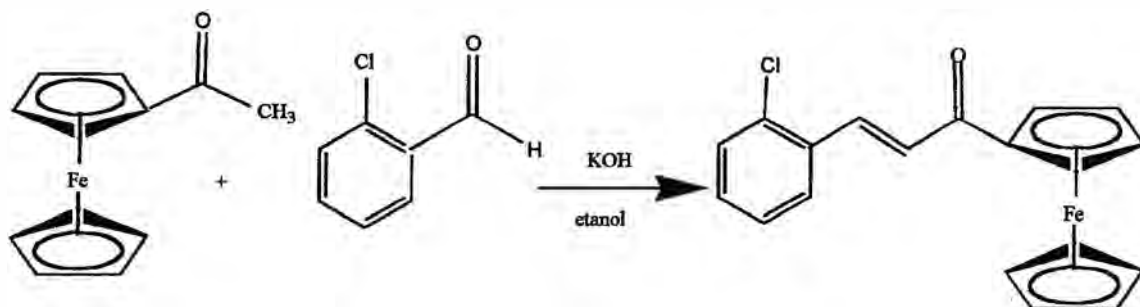
Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,15g (0,7 mmol) de ferrocenial, 0,08 ml (0,7) mmol de acetofenona, 0,2 g de KOH e 5 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 4 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes

e secado, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 90,0 % e ponto de fusão de 140°C.

RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 8,0 (d, 2H fenílicos orto-carbonílico); 7,75 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,55 (t, 1H fenílico para-carbonílico); 7,45 (t, 2H fenílicos meta-carbonílico); 7,1 (d, 1H olefínico α -carbonílico); 4,6 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,5 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

SÍNTESE DE (2-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA -

(VII)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,25 ml (2,2 mmol) de 2 clorobenzaldeído, 0,5g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais de cor vinho, tendo como rendimento 47,2% e ponto de fusão de 118°C.

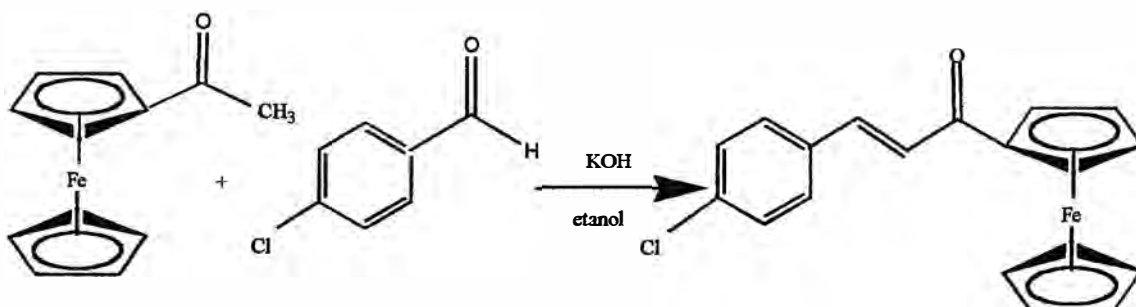
RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 8,2 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,7 (d, 1H orto-olefínico); 7,4 (d, 1H para-olefínico); 7,3 (m, 2H meta-olefínico); 7,1(d, 1H olefínico α -

carbonílico); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 710 (transferência de carga metal-ligante); 686 (Fe d-d interno); 662 (cromóforo CO, CH=CH); 506 (CH=CH π - π^*); 300 (Cp Fe-LMCT); 210-228 (MLCT).

SÍNTESE DE (4-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA -

(VIII)

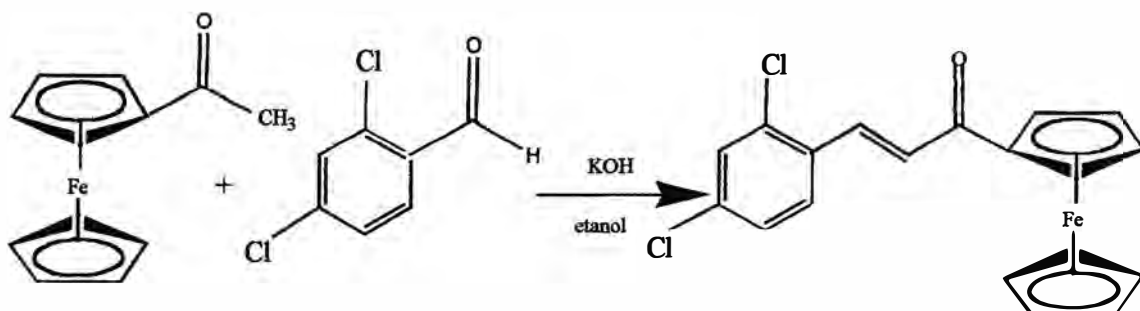


Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,31g (2,2 mmol) de 4-clorobenzaldeído, 0,5g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 0,2 g de KOH e 6 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 40 minutos em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais de cor laranja, tendo como rendimento 81,1% e ponto de fusão de 158⁰C.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,75 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,6 (d, 2H orto-olefínico); 7,4 (d, 2H meta-olefínico); 7,1(d, 1H olefínico α -carbonílico); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).
UV/VIS (ETANOL) (nm) : 756 (transferência de carga metal-ligante); 682 (Fe d-d interno); 662 (cromóforo CO, CH=CH); 504 (CH=CH π - π^*); 392 (anel benzênico e Cp); 312 (Cp Fe).

SÍNTESE DE 2,4(DICLOROBENZIL)FERROCENO CHALCONA

- (IX)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,077g (0,4 mmol) de 2,4 diclorobenzaldeído, 0,1g (0,4 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais de cor violeta, tendo como rendimento 83,3% e ponto de fusão de 123^oC.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 8,1 (d, 1H olefínico β-carbonílico); 7,7 (d, 1H meta-cloro); 7,5 (1H orto-cloro); 7,3 (d, 1H para-cloro); 7,1 (d, 1H olefínico α-carbonílico); 4,9 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

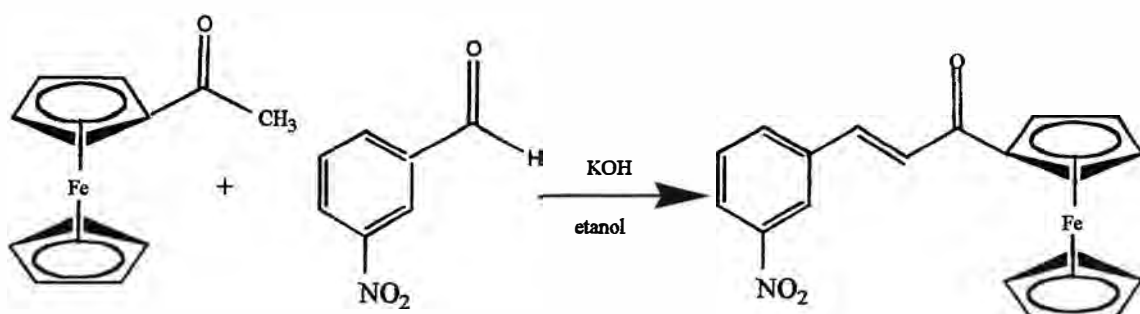
UV/VIS (ETANOL) (nm) : 670 (Fe d-d interno); 600-450 (cetona α,β insaturada); 512 (CH=CH π-π^{*}); 394 (anel benzênico π-π^{*}); 304 (Cp Fe LMCT); 232 (cromóforo cloro-fenil); 220 (Cp Fe - MLCT).

Análise elementar (%) : Obtida: C = 58,00 ; H = 3,04; Calculada: C = 59,20; H = 3.60.

IV (KBr, cm⁻¹) : 3098 (CH fenila e Fc); 2925 (CH olefínico); 1660 (carbonila conjugada com olefina); 1600 (carbonila, C=C estiramento do anel fenila substituído cloro); 1450,1470 (C=C, fenila e Cp) 1100,1000 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 810, 820, 840 (aromático, Cp, fenila e estiramento C-Cl).

SÍNTESE DE (3-NITROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA -

(X)



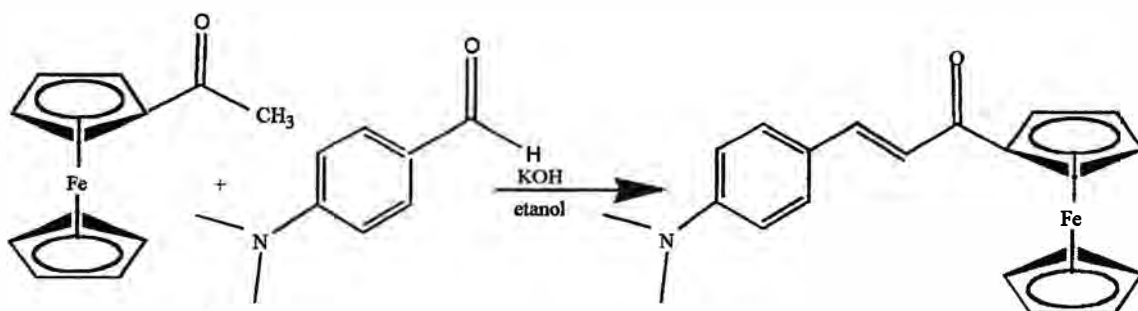
Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,11g (0,5 mmol) de acetil ferroceno, 0,072 g (0,5 mmol) de m-nitro benzaldeído, 0,2 g de KOH e como solvente 4 ml de etanol. A mistura reacional foi agitada por 3 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, o precipitado foi lavado várias vezes com água e em seguida secado, obtido como cristais de cor vermelha, tendo como rendimento 90,9% e ponto de fusão de 172-174^oC.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 8,5 (d, 1H olefínico β-carbonílico); 7,8 (d, 1H olefínico α-carbonílico); 5,1 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,7 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,3 (s, 5H, anel Cp não-substituído), 7,0-8,5 (4H fenílicos encobertos).

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 726 (Fe d-d interno); 600-450 (cetona α,β insaturada); 512 (CH=CH π-π^{*}); 394 (anel benzênico π-π^{*}); 350-270 (Cp Fe LMCT); 220 (Cp Fe - MLCT).

SÍNTESE DE (4-DIMETILAMINOENZIL)(FERROCENO)

CHALCONA - (XI)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,5g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 0,34 g (2,2 mmol) de p-dimetil amino benzaldeído, 0,2 g de KOH e como solvente 4 ml de etanol. A mistura reacional foi agitada por 3 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, o precipitado foi lavado várias vezes com água, e em seguida foi feito CCDC (cromatografia em camada delgada comparativa) onde verificou-se a presença de uma faixa roxa. Os cristais formados são de cor vermelha, tendo como rendimento 26,4% e ponto de fusão de 95-110°C.

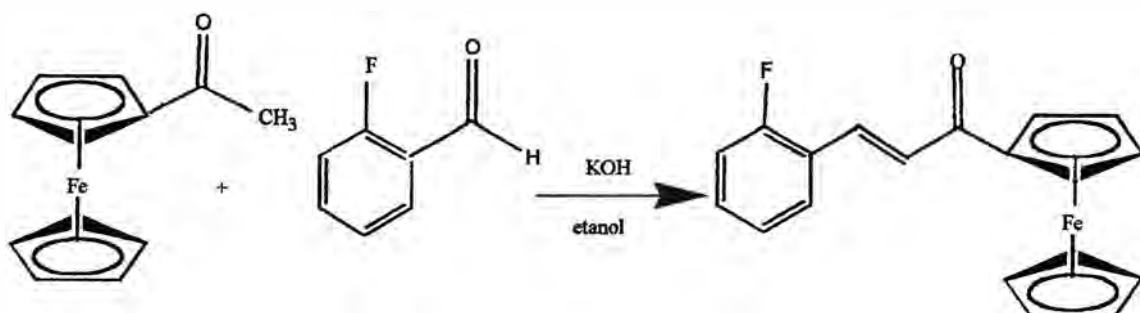
RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,7 (d, 1H olefínico β-carbonílico); 7,5 (d, 2H meta-olefínico); 6,9 (d, 1H olefínico α-carbonílico); 6,7 (d, 2H orto-olefínico); 4,8 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,5 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,1 (s, 5H, anel Cp não-substituído); 3,0 (s, 6H, metílicos).

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 684 (Fe d-d interno); 634 (cromóforo CO, CH=CH); 458 (CH=CH π-π*); 342 (anel benzênico e Cp π-π*); 268 (Cp Fe – MLCT).

IV (KBr, cm⁻¹) : 3500 (NH, amina, prov. Pequena protonação); 3080 (CH fenila e Fc); 2900 (CH e CH₃); 1640 (carbonila conjugada com olefina); 1580 (carbonila, C=C estiramento do anel fenila substituído); 1365 (C-C fenila); 1000-1100 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 820 (aromático, Cp, fenila).

SÍNTESE DE (2-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA -

(XII)



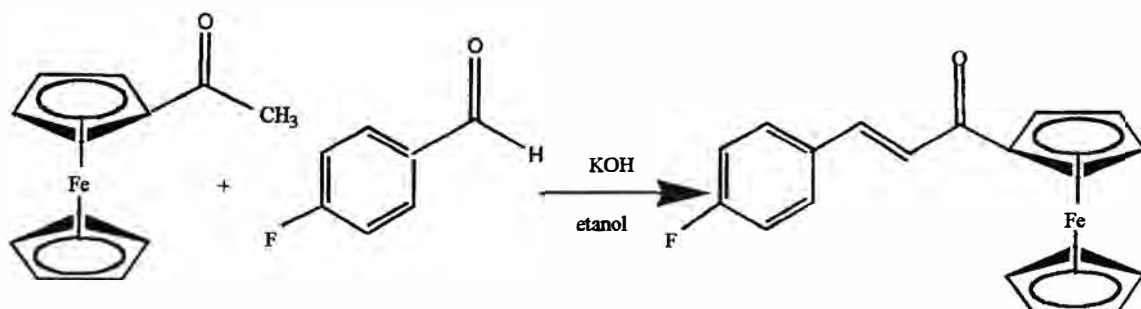
Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,18 ml (2,2 mmol) de 2-fluor benzaldeído, 0,5 g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 66,3% e ponto de fusão de 82-84^oC.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,8 (d, 1H olefínico β-carbonílico); 7,0-7,8 (m, 4H fenílicos); 4,9 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído); próton olefínico α-carbonílico está encoberto pelo multipeto.

IV (KBr, cm⁻¹) : 3090-2850 (CH fenila e Fc); 1650 (carbonila conjugada com olefina); 1590 (carbonila, C=C estiramento do anel fenila substituído); 1030-1180 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte, estiramento C-F); 830 (aromático, Cp, fenila).

SÍNTESE DE (4-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA -

(XIII)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,24 ml (2,2 mmol) de 4 fluor benzaldeído, 0,5 g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 50 minutos em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 81,9% e ponto de fusão de 150°C.

RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,5 (d, 2H orto-olefínico); 7,0 (d, 2H meta-olefínico); 5,1 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,7 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído); os prótons olefínicos estão encobertos, pelos prótons fenílicos.

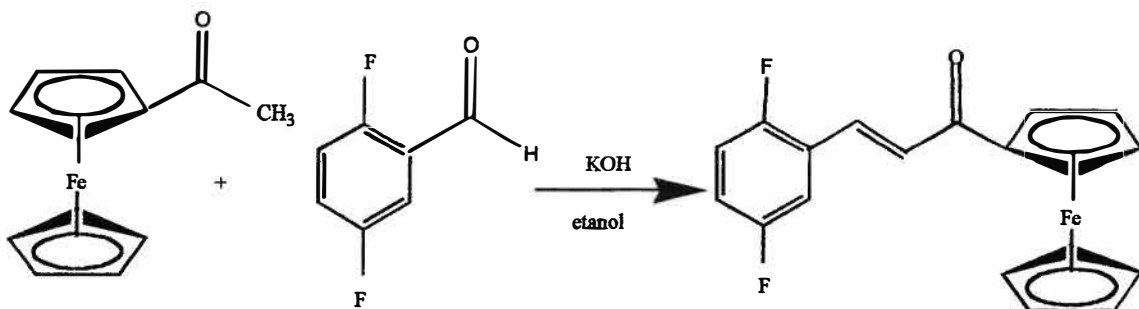
UV/VIS (ETANOL) (nm) : 662 (Fe d-d interno); 498 (CH=CH π-π*); 296-308 (Cp Fe LMCT); 222-210 (Cp Fe - MLCT).

Análise elementar (%) : Obtida: C = 68,09; H = 4,49; Calculada: C = 68,30; H = 4,49.

IV (KBr, cm⁻¹) : 3090 (CH fenila e Fc); 2910, 2880 (CH fenila e Fc); 1630 (carbonila conjugada com olefina); 1560-1580 (carbonila, C=C estiramento do anel fenila substituído); 1000-1100 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 830 (aromático, Cp, fenila).

SÍNTESE DE (2,5-DIFLUORBENZIL)(FERROCENO)

CHALCONA - (XIV)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,24 ml (2,2 mmol) de 2,5 difluorbenzaldeído, 0,5g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 1 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 97,6% e ponto de fusão de 115-120°C.

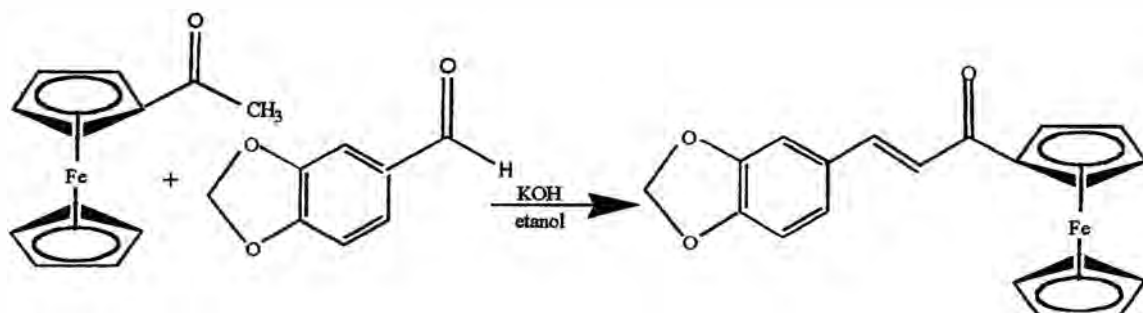
RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 7,8 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,1 (d, 1H olefínico α -carbonílico incoberto); 7,2-7,4 (prótons fenílicos encobertos pelo clorofórmio); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 662 (Fe d-d interno); 456 ($\text{CH}=\text{CH}$ π - π^*); 268 (Cp Fe LMCT); 224 (Cp Fe - MLCT).

IV (KBr , cm^{-1}) : 3090-2918 (CH fenila e Fc); 1656 (carbonila conjugada com olefina); 1491 ($\text{C}=\text{C}$ estiramento do anel fenila substituído, Cp e nitro); 1002-1107 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 821 (aromático, Cp, fenila).

SÍNTESE DE (3,4-METILENOXIBENZIL)(FERROCENO)

CHALCONA - (XV)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,33g (2,2 mmol) de piperonal, 0,5g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais de cor laranja, tendo como rendimento 46,4% e ponto de fusão de 165-167°C.

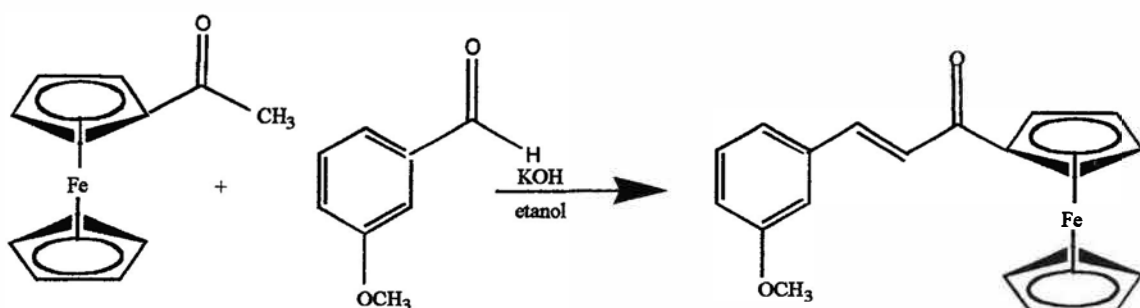
RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 7,7 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 6,9 (d, 1H olefínico α -carbonílico); 6,8-7,2 (m, 3H fenílicos); 6,0 (s, 2H do CH_2); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,6 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 716 (Fe d-d interno); 662 (cromóforo CO, CH=CH); 498 (CH=CH π - π^*); 350 (anel benzênico e Cp); 300 (Cp-Fe LMCT); 254 (MLCT).

Análise elementar (%) : Obtida: C = 65,10; H = 4,50; Calculada: C = 66,70; H = 4,41.

SÍNTESE DE (3-METOXIBENZIL)(FERROCENO)CHALCONA -

(XVI)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,27 ml (2,2 mmol) de anisaldeído, 0,5 g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais vermelhos, tendo como rendimento 74,7% e ponto de fusão de 129-132^oC.

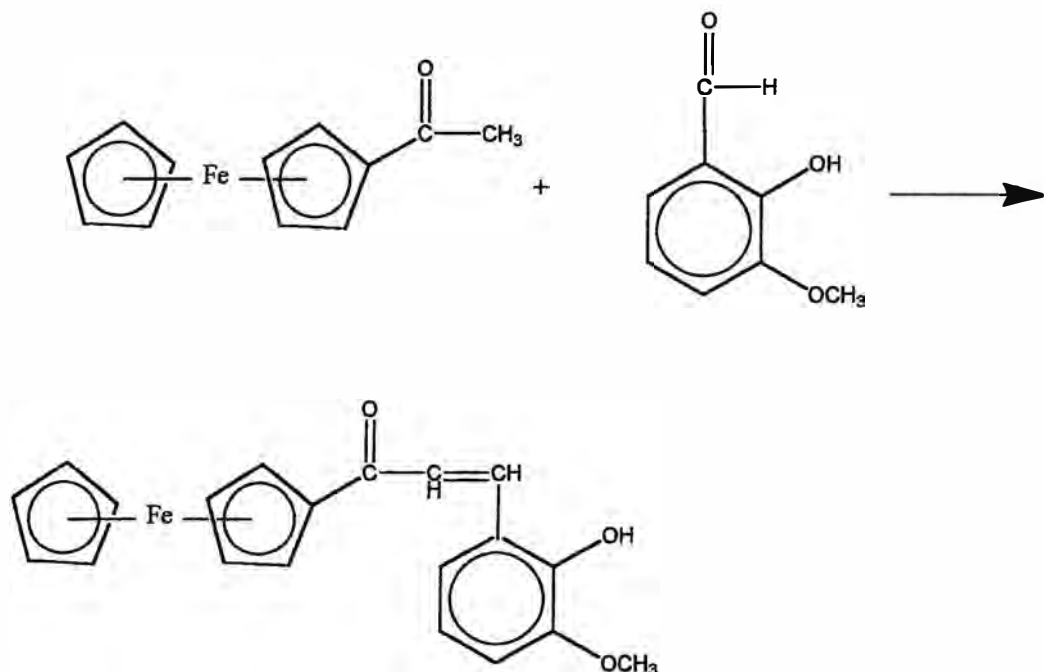
RMN - ¹H (CDCl₃) δ : 7,6 (d, 2H orto e para-olefínico); 6,8 (m, 2H orto e meta-olefínico); 5,1 (t, 2H α-anel Cp substituído); 4,7 (t, 2H β-anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído); prótons olefínicos encobertos pelos fenílicos.

UV/VIS (ETANOL) (nm) : 710 (transferência de carga metal-ligante); 686 (Fe d-d interno); 656 (cromóforo CO, CH=CH); 500 (CH=CH π-π^{*}); 336 (anel benzênico π-π^{*}); 292 (Cp Fe LMCT); 234 (MLCT).

Análise elementar (%): Obtida: C = 69,19; H = 5,37; Calculada: C = 69,40; H = 5,20.

SÍNTESE DE (3-METOXI-2-HIDROXIBENZIL)(FERROCENO)

CHALCONA - (XVII)

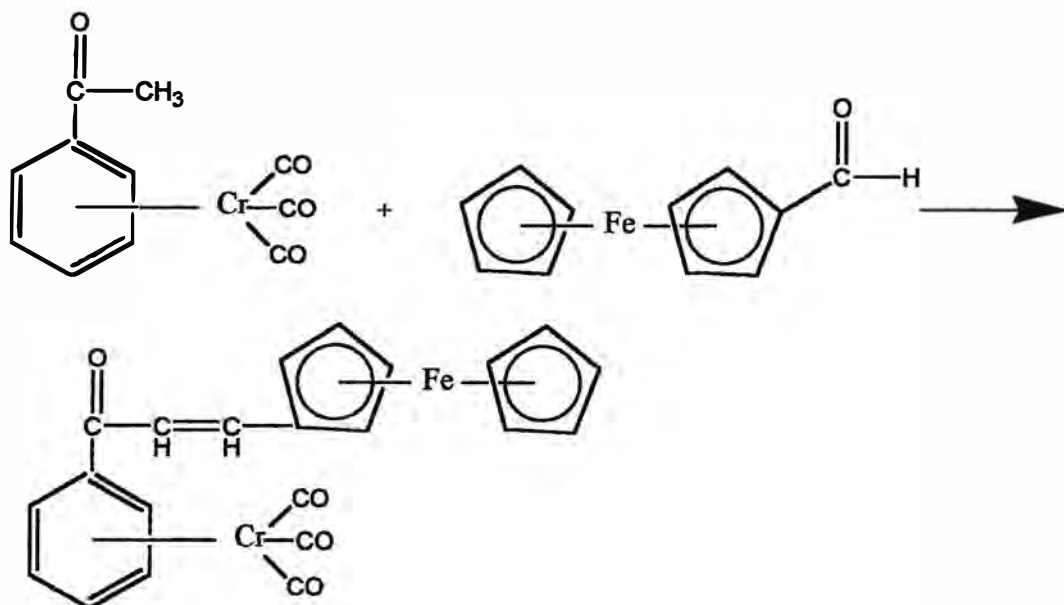


Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,33 g (2,2 mmol) de vanilina (3-metoxi-2-hidroxi-benzaldeído), 0,5 g (2,2 mmol) de acetil ferroceno, 2 pastilha de KOH e 4 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 2 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, obtido como cristais de cor amarela, tendo como rendimento 43,2% e ponto de fusão de 79-80°C.

RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 6,2-6,4 (m, 3H, prótons fenílicos); 5,1 (m, 2H olefínico); 4,9 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,4 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,2 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

IV (KBr , cm^{-1}) : 3030-3520 (OH); 2980-3110 (CH, fenila e Cp); 1665 (carbonila conjugada com olefina); 1455 (C=C estiramento do anel fenila substituído, Cp); 1280 (C-O, éter); 1020,1120 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 821 (aromático, Cp, fenila).

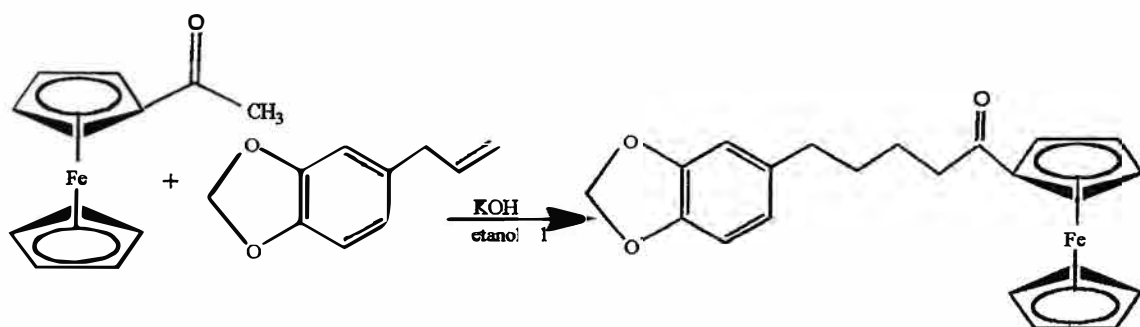
SÍNTESE DE (FERROCENIL)(TRICARBONILCROMOFENIL)
 CHALCONA - PRIMEIRA CHALCONA BIS-METÁLICA (XVIII)



Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 5 mg da acetofenona cromo tricarbonilo, 4,2 mg de ferrocenol, 2 pastilha de KOH e 6 ml de etanol como solvente. A mistura reacional foi agitada de 120 minutos em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação o precipitado foi filtrado, lavado várias vezes e secado, apresentando cristais de cor vermelha, ponto de fusão de $213\text{ }^{\circ}\text{C}$ e como rendimento 52,1%.

RMN - ^1H (CDCl_3) δ : 8,0 (d, 2H fenílicos orto-carbonílico); 7,7-7,8 (d, 1H olefínico β -carbonílico); 7,5 (t, 2H fenílicos meta-carbonílico); 7,4 (t, 1H fenílico para-carbonílico); 7,1-7,2 (d, 1H olefínico α -carbonílico); 4,6 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,5 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,1 (s, 5H, anel Cp não-substituído).

TENTATIVA DE REAÇÃO DE ADIÇÃO 1,4 ENTRE SAFROL E ACETIL FERROCENO

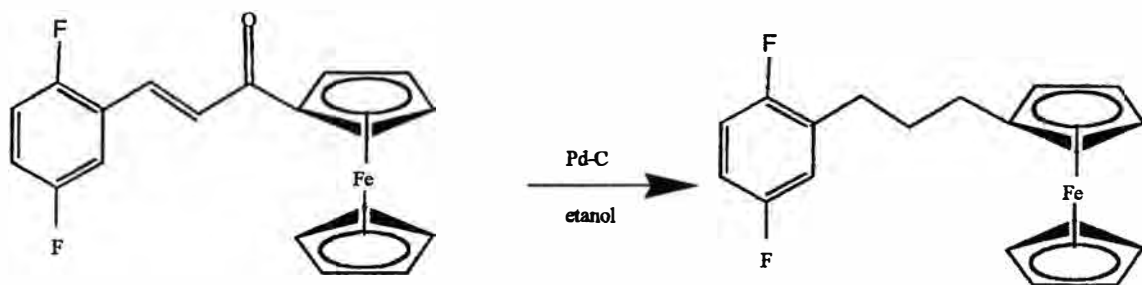


Em erlenmeyer de 25 ml, colocou-se 0,25g (1,1 mmol) de acetil ferroceno, 0,178 g (1,1 mmol) de safrol, 0,2 g de KOH e como solvente 4 ml de etanol. A mistura reacional foi agitada por 3 horas em agitador magnético sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, o precipitado foi lavado várias vezes com água, secado e em seguida foi feito CCDC (cromatografia em camada delgada comparativa) onde verificou-se a presença de uma faixa roxa, obtido como cristais de cor laranja, e ponto de fusão de 83-85^oC. Identificado como material de partida, acetil ferroceno. Reação não efetiva.

F.5) Reações das chalconas como cetonas α,β

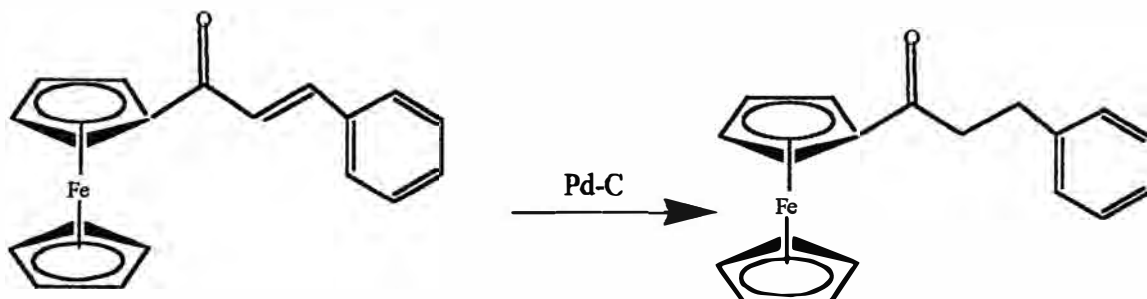
insaturadas

TENTATIVA DE HIDROGENAÇÃO DE (XIV),
(2,5-DIFLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA



Em um frasco de Parr dissolveu-se 0,22 g da chalcona correspondente em 18 ml etanol e 0,012 g de paládio sobre carvão (10% Pd), e a mistura hidrogenada por 4 horas. A solução foi então filtrada e rotaevaporada, para eliminar o etanol. Reação não efetiva, apenas material de partida.

HIDROGENAÇÃO DE (V), (BENZIL)(FERROCENO) CHALCONA

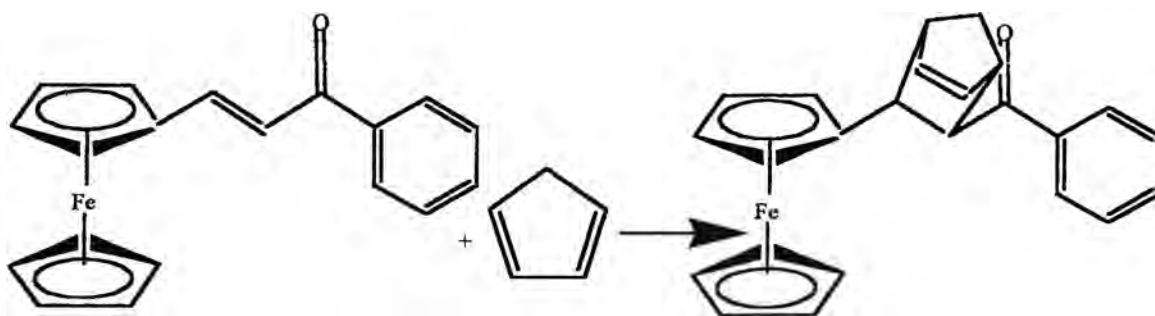


Em um frasco de Parr dissolveu-se 0,115 g da chalcona correspondente em 20 ml etanol e 0,0095 g de paládio sobre carvão (10% Pd), e a mistura hidrogenada por 4 horas. A solução foi então filtrada e rotaevaporada, para eliminar o etanol. O composto foi obtido como um sólido cristalino marrom, de $pf=80-80,5^{\circ}C$. Rendimento: 81 %. A interpretação dos espectros do composto sugere que a carbonila não foi reduzida

RMN - 1H ($CDCl_3$) δ : 7,2-7,4 (m, 5H fenílicos); 4,8 (t, 2H α -anel Cp substituído); 4,5 (t, 2H β -anel Cp substituído); 4,1 (s, 5H, anel Cp não-substituído); 3,0 (m, 4H, α,β - carbonílicos).

IV (KBr, cm^{-1}) : 3120-3020, 2940-2900 (CH, fenila e Cp); 2830 (CH alquil); 1675 (carbonila); 1450 (C=C, Cp); 1130,1000 (bandas do ferroceno, Cp sem substituinte); 1095,1080 (CH alquil); 825 (aromático, Cp, fenila).

(FERROCENIL)(FENIL) CHALCONA, (VI) +
CICLOPENTADIENO - TENTATIVA DE EFETUAR REAÇÃO TIPO
DIELS-ALDER



OBS: Antes de iniciar a reação o dímero dicitropentadieno foi destilado a pressão atmosférica em aparelho com coluna Vigreux, para liberar o monômero ciclopentadieno⁵ (retro Diels-Alder).

Em um fotolisador colocou-se 0,1 g de (ferrocenil)(fenil)chalcona, 0,02 ml de ciclopentadieno e 35 ml de etanol.

A mistura reacional foi irradiada por 4 horas, após rotaevaporou-se o solvente fez-se cromatografia em camada delgada comparativa do produto evaporado. A reação não ocorreu, recuperando-se apenas material de partida.

F.6) Atividade biológica - atividade tripanocida de metalil-chalconas

GLICERALDEÍDO-3-FOSFATO DESIDROGENASE (TCG-APDH) DE *Trypanossoma cruzi*

A enzima TcGAPDH usada nos ensaios é uma enzima recombinante obtida em um sistema de expressão de *Escherichia coli*. A preparação e a purificação da enzima são feitas rotineiramente de acordo com os procedimentos estabelecidos por Souza e col.¹⁷³ no Laboratório de Cristalografia de Proteínas e Biologia Estrutural do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, que gentilmente, nos forneceu a enzima.

ENSAIO DE ATIVIDADE DA GAPDH

Os ensaios de atividade foram feitos de acordo com uma modificação de um procedimento previamente descrito¹⁶⁴, pela medida espectrofotométrica de NADH formado em 30 s à 340 nm. As misturas reacionais contém (volume final de 1ml):

- 785 µl de tampão Tris-HCl em pH=8,6, com 1 mM de EDTA e 1 mM de beta-mercaptoetanol;
- 30 µl de arseniato de sódio
- 100 µl de DMSO

- 50 µl de NAD⁺

As reações enzimáticas foram iniciadas pela adição do substrato por último.

ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA

Para testar a inibição da enzima foram preparadas soluções das substâncias puras a serem testadas (chalconas organometálicas) em DMSO (concentração de 1 mg/ml), que foram adicionadas ao meio reacional enzimático, fornecendo as concentrações desejadas do material testado. A concentração final do DMSO usado foi de 10%, que não interfere com a atividade da enzima. Ensaio controle foram feitos na ausência das substâncias, mas com adição de igual volume de DMSO. Todas as medidas foram feitas em triplicatas e considerou-se o valor da média.

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

O resultado da reação enzimática, acompanhada espectrofotometricamente à 340 nm, foi obtido pela diferença de absorbância entre os tempos $t = 30s$ e $t = 0s$. Com o valor desta diferença de absorbância, pode-se calcular a atividade específica da enzima pela fórmula:

$$U/mg = \frac{(\Delta \text{Abs} / \Delta t \text{ min.}) \times \text{volume da cubeta}}{6,22 \times \text{volume da enzima} \times [\text{enzima}]}$$

onde: $\Delta t = 0,5$ min.; volume da cubeta = 1,0 ml; volume da enzima = 0,005 ml; [enzima] = concentração da enzima em mg/ml; ϵ NAD⁺ = 6,22 mM⁻¹ cm⁻¹.

Com os valores de atividade específica da enzima para os controles (com adição apenas de solvente orgânico) e para as medidas obtidas com adição das substâncias, pode-se calcular a porcentagem de inibição da atividade enzimática frente aos inibidores, segundo a fórmula abaixo:

$$\% \text{ inib.} = \frac{\text{U/mg do controle} - \text{U/mg da amostra}}{\text{U/mg do controle}} \times 100$$

G. ESPECTROS

ACETIL FERROCENO

Current Data Parameters

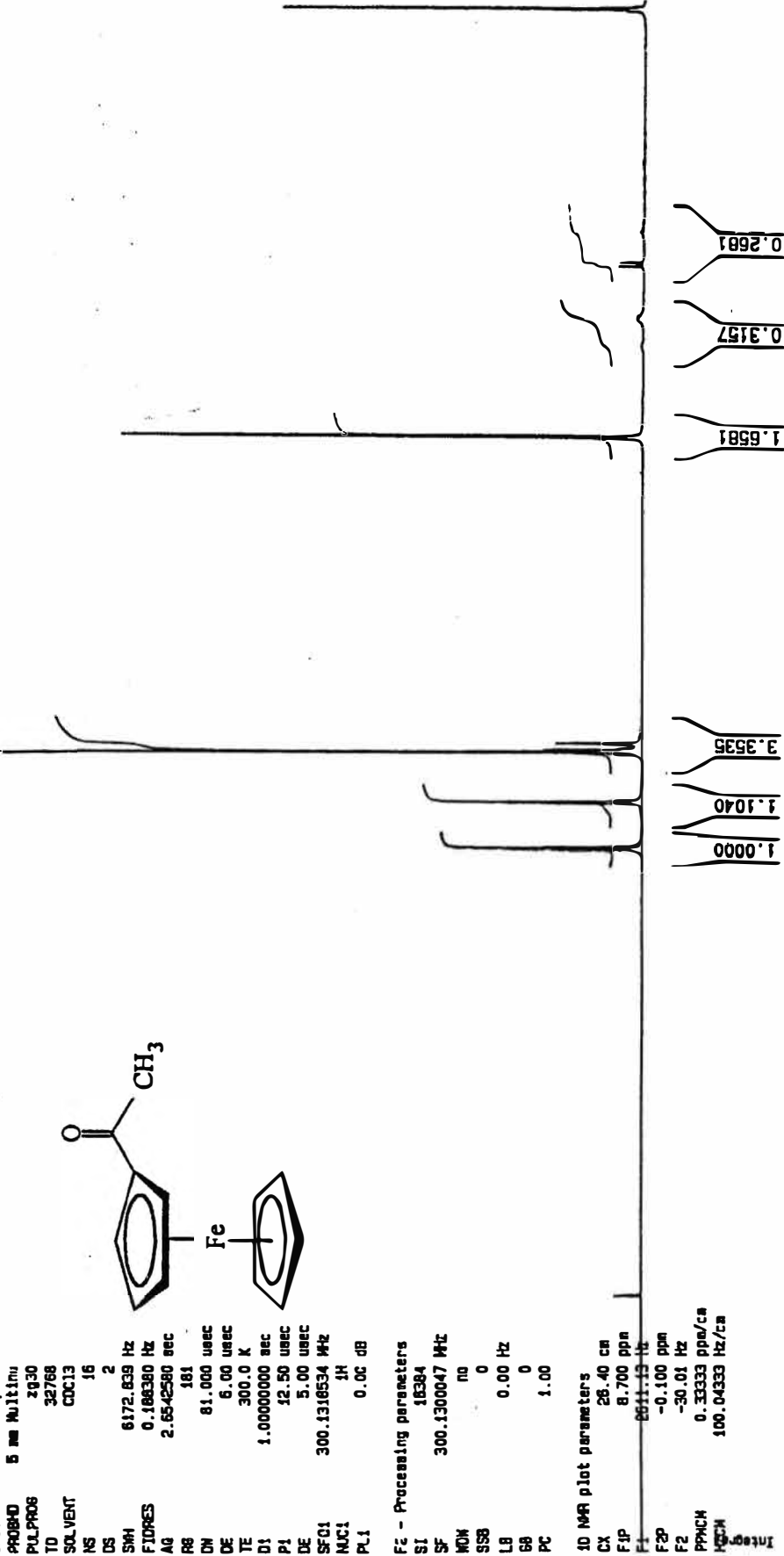
NAME vadof
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 PR 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 960623
 Time 9.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinu
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6172.839 Hz
 FIDRES 0.168380 Hz
 AQ 2.6542580 sec
 RB 181
 DN 81.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 P1 12.50 usec
 DE 5.00 usec
 SF01 300.1318534 MHz
 NUC1 1H
 PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 18384
 SF 300.1300047 MHz
 MDK no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 26.40 cm
 F1P 8.700 ppm
 F1 8611.13 Hz
 F2P -0.100 ppm
 F2 -30.01 Hz
 PPGNH 0.33333 ppm/cm
 FWH 100.04333 Hz/cm

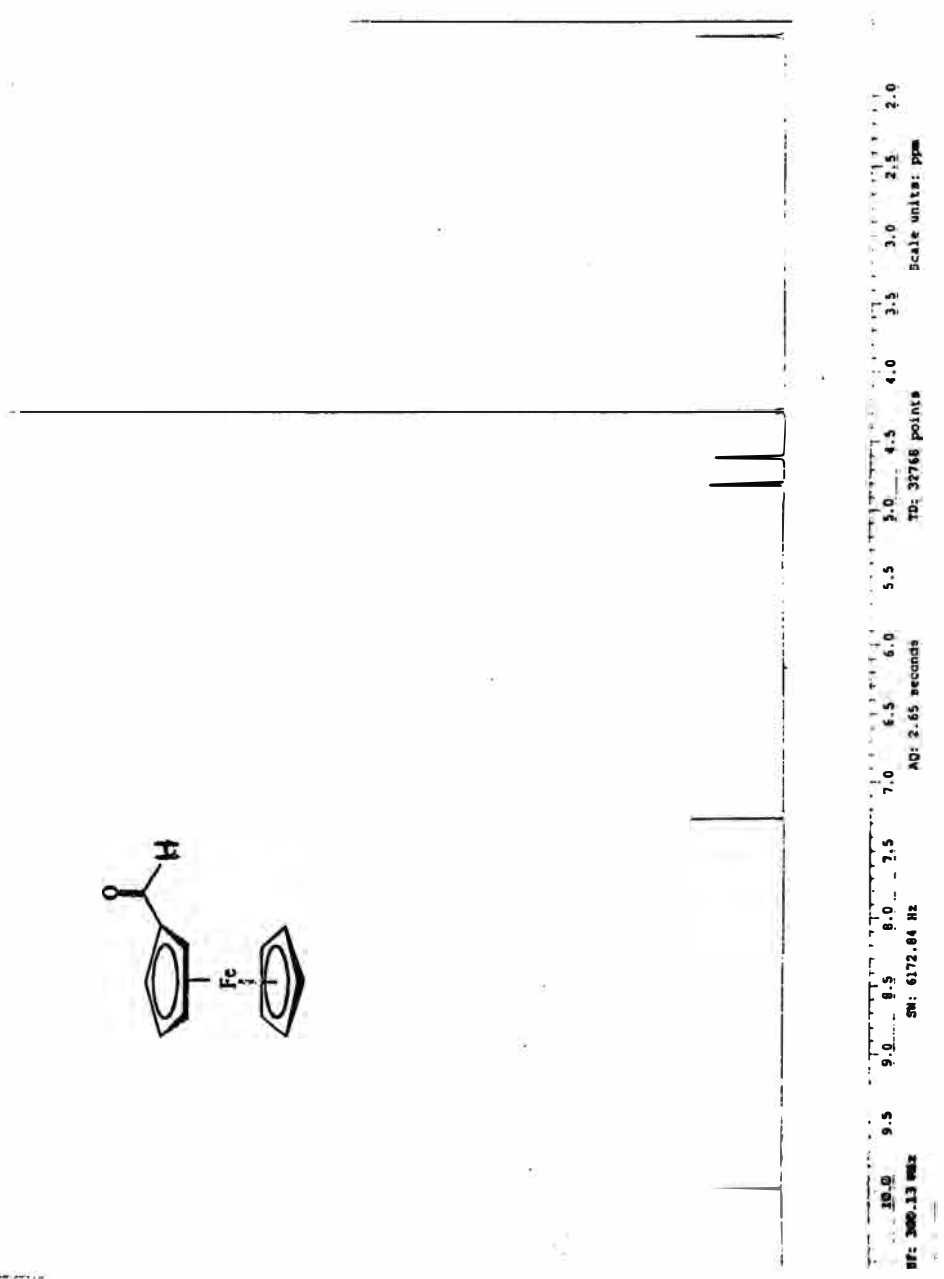
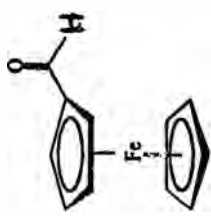


7.2843
 6.1596
 5.0674
 5.0620
 4.7755
 4.7692
 4.7628
 4.5992
 4.5429
 4.5386
 4.5044
 4.4981
 4.4917
 4.2012
 4.1885
 4.1741
 4.1638
 4.1580
 4.1246
 4.1151
 4.1095
 4.0938
 3.9111
 3.9052
 3.8995
 2.6028
 2.6028
 2.3926
 2.3424
 2.3167
 2.1790
 1.8879
 1.8462
 1.7325
 1.4803
 1.4290
 1.2625
 1.2544
 1.2396
 1.2184
 0.8830
 0.8748
 0.8523
 0.8318
 0.1954
 0.0105
 0.0000
 0.0110

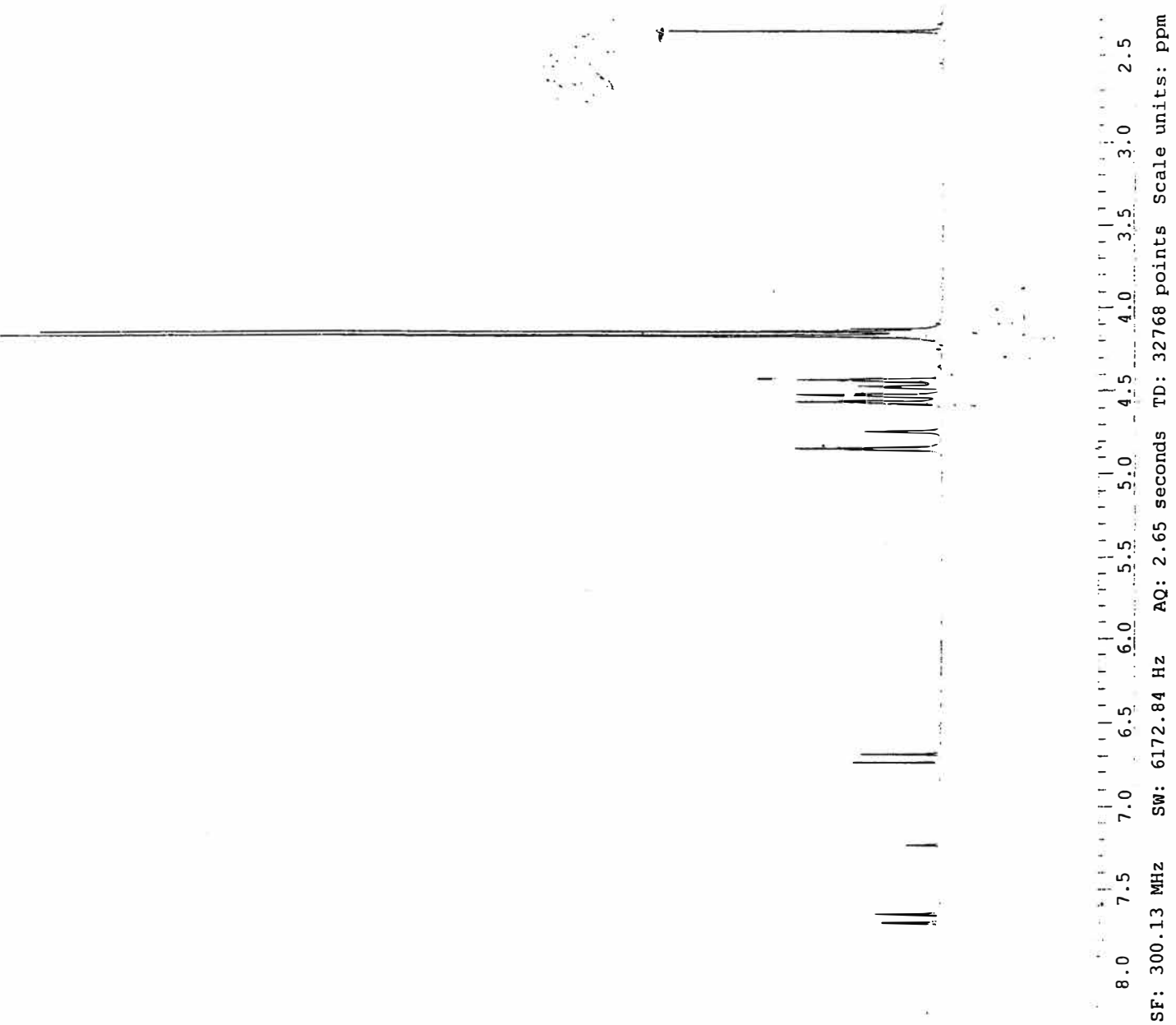


PPM 8 7 6 5 4 3 2 1

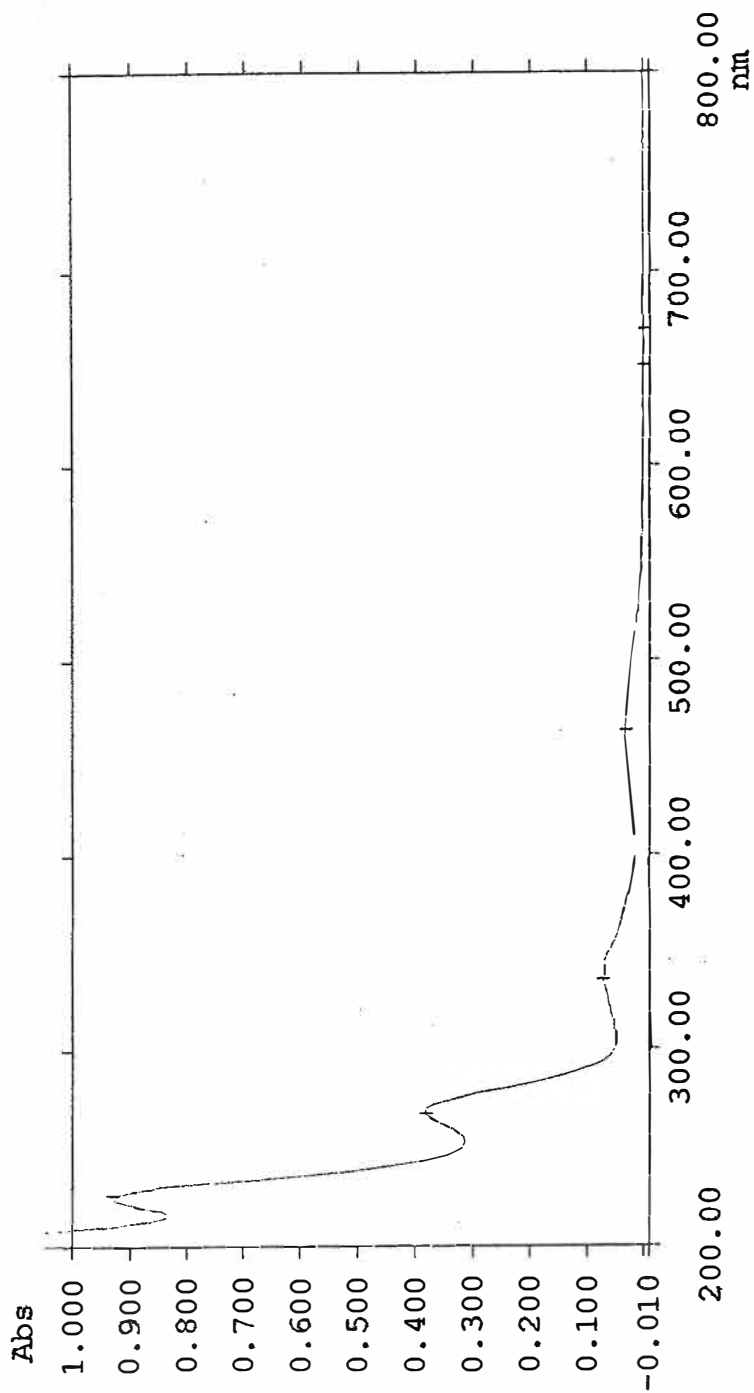
FERROCENAL



(FERROCENIL)(FERROCENO) CHALCONA, (IV)



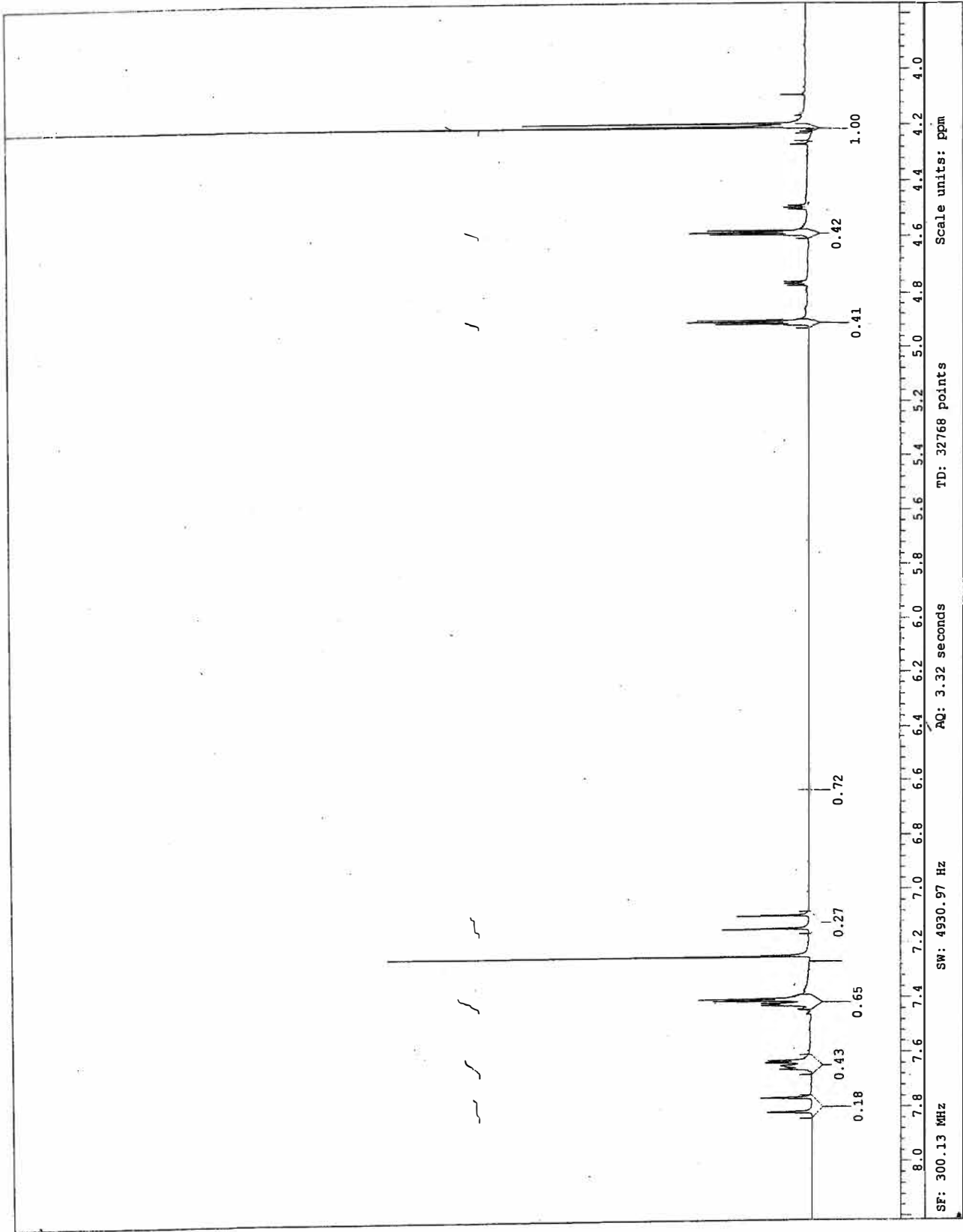
SF: 300.13 MHz SW: 6172.84 Hz AQ: 2.65 seconds TD: 32768 points Scale units: ppm

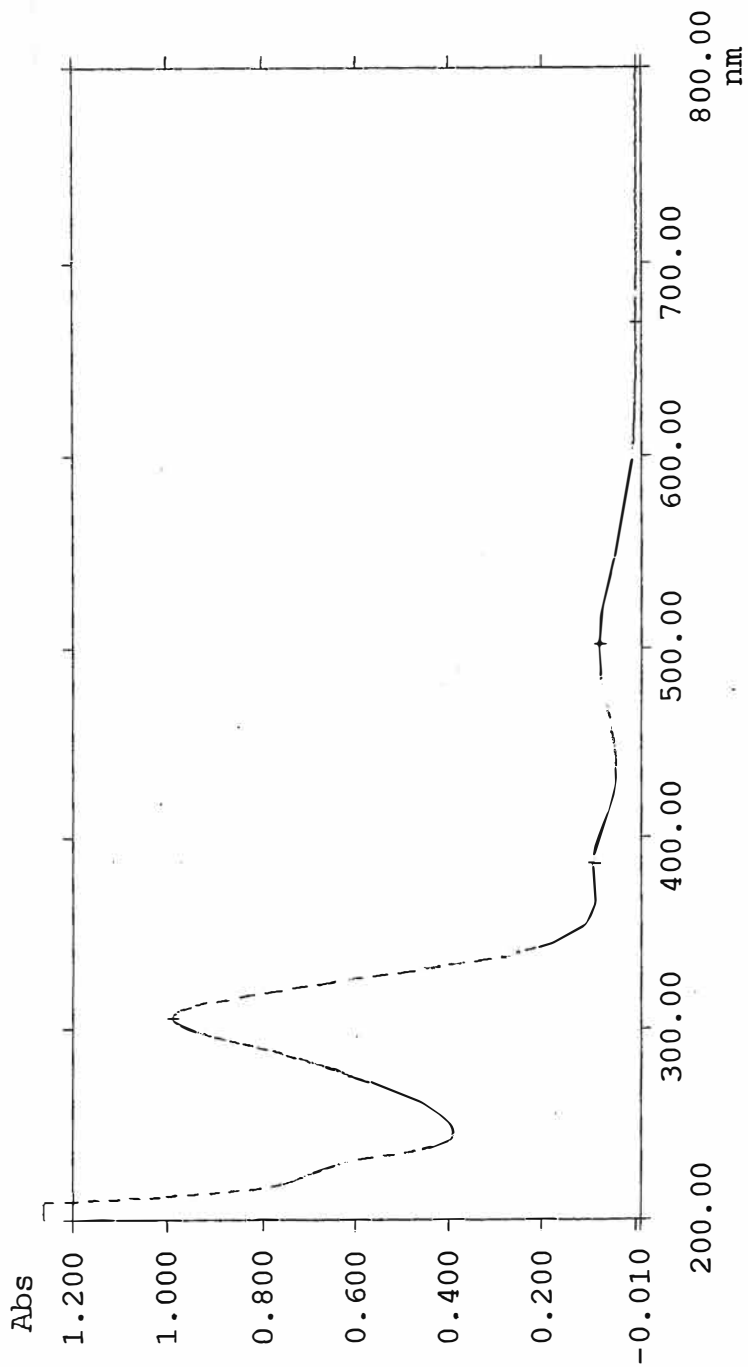


Sample : R1
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200 (3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PBS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	670.00	0.0018
2	652.00	0.0016
3	464.00	0.0319
4	336.00	0.0712
5	268.00	0.3848
6	226.00	0.9298

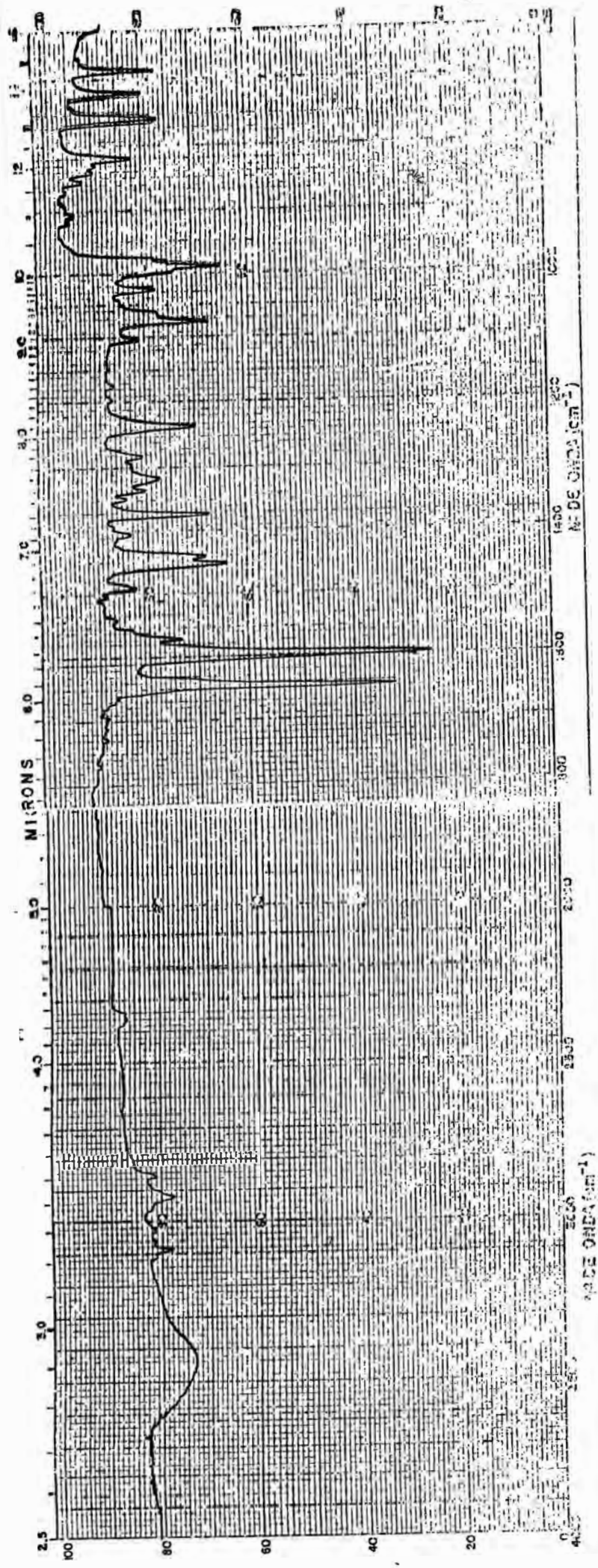
(BENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (V)





Sample : R4
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200 (3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PBS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	670.00	0.0028
2	502.00	0.0781
3	386.00	0.0906
4	306.00	0.9886



(FERROCENIL)(FENIL) CHALCONA, (VI)

PROTON CDC13 u afrn 6

Current Data Parameters
 NAME mm007
 EXPNO 1
 PROCNO 1

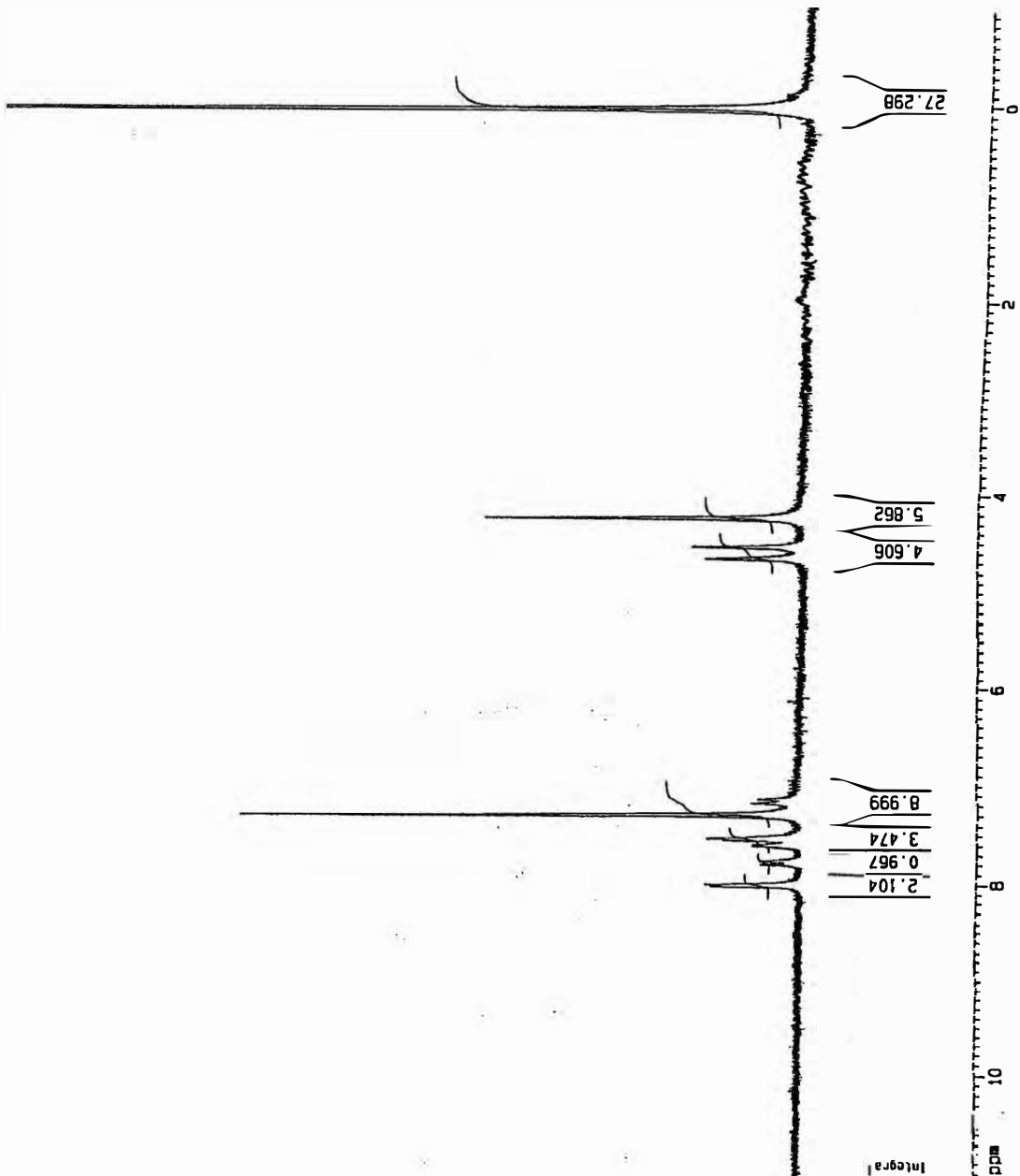
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20020704
 Time 8.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TO 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9E-3-243 sec
 RG 1290.2
 DM 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
 SF 400.1300090 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07800 Hz/cm



(2-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (VII)

PROTON CDC13 u afr 7

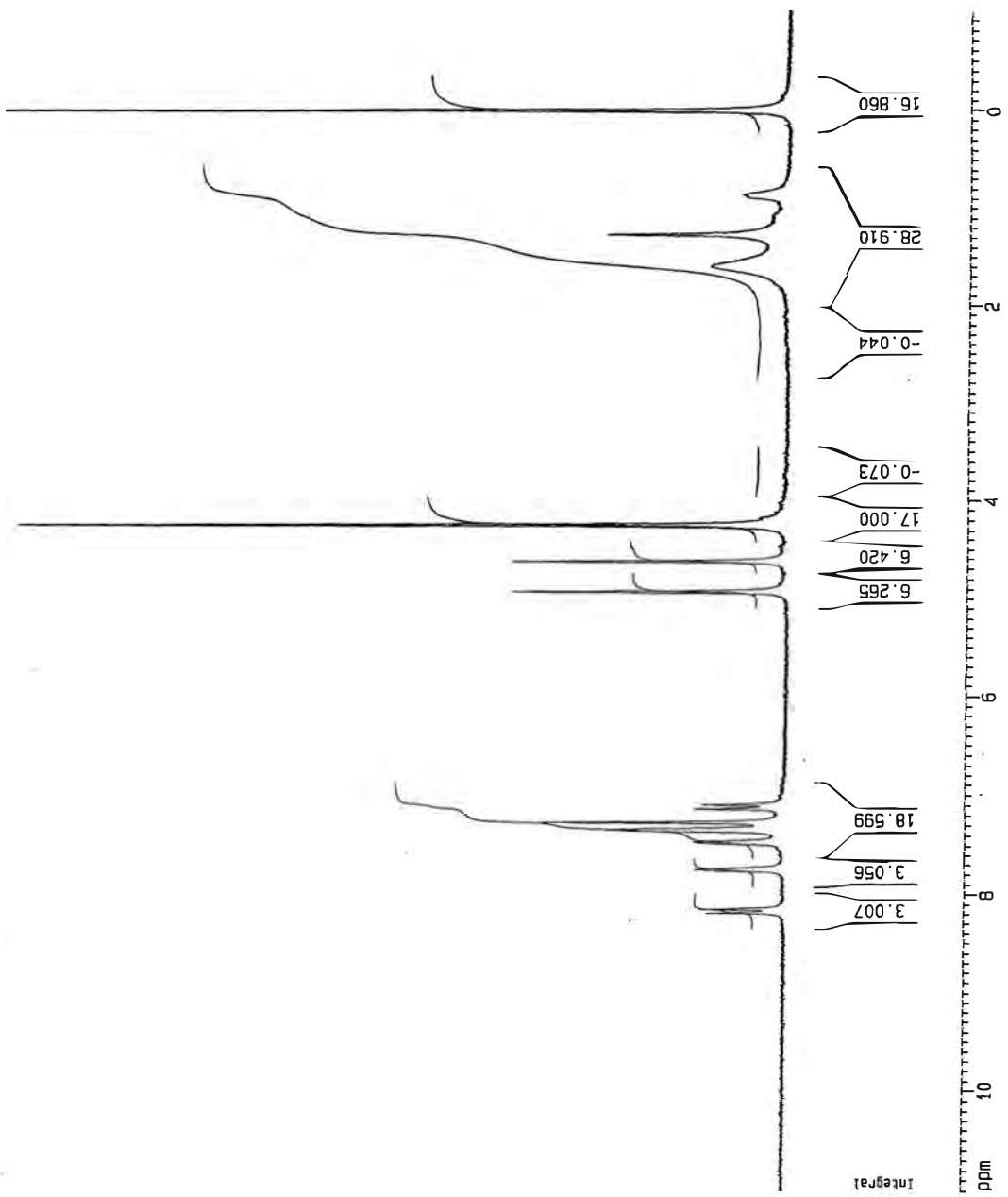
Current Data Parameters
 NAME mm0017-
 EXPNO 1
 PROCNO 1

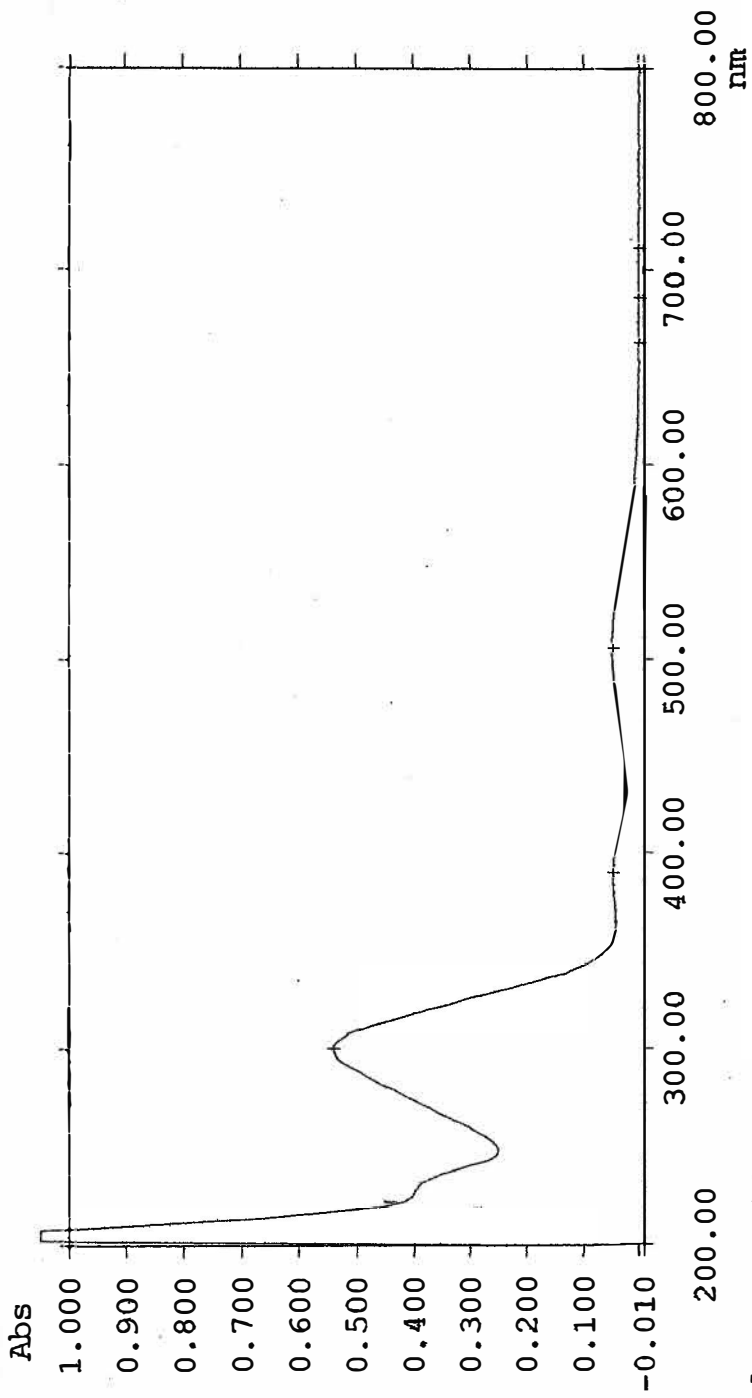
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020704
 Time 9.09
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TO 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 812.7
 DM 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 O1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300092 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07800 Hz/cm





Sample : 17R
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit(UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit(NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain Pbs Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	710.00	-0.0006
2	686.00	-0.0008
3	662.00	0.0000
4	506.00	0.0478
5	390.00	0.0461
6	300.00	0.5398

(4-CLOROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (VIII)

PROTON CDC13 u afn 9

Current Data Parameters
 NAME mm001br
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

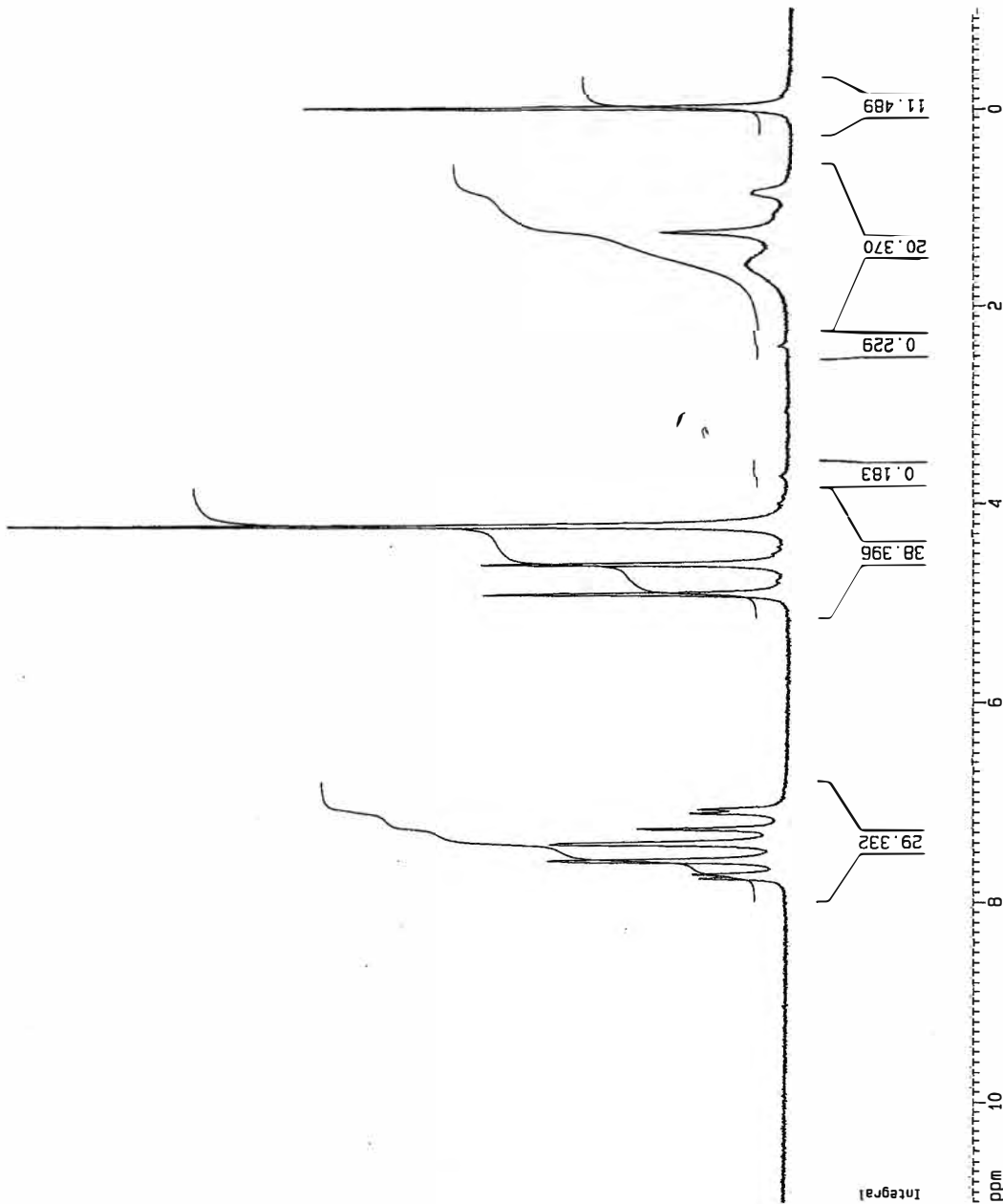
Date_ 20020704
 Time 9.39
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm OUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TO 66536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8276.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 645.1
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

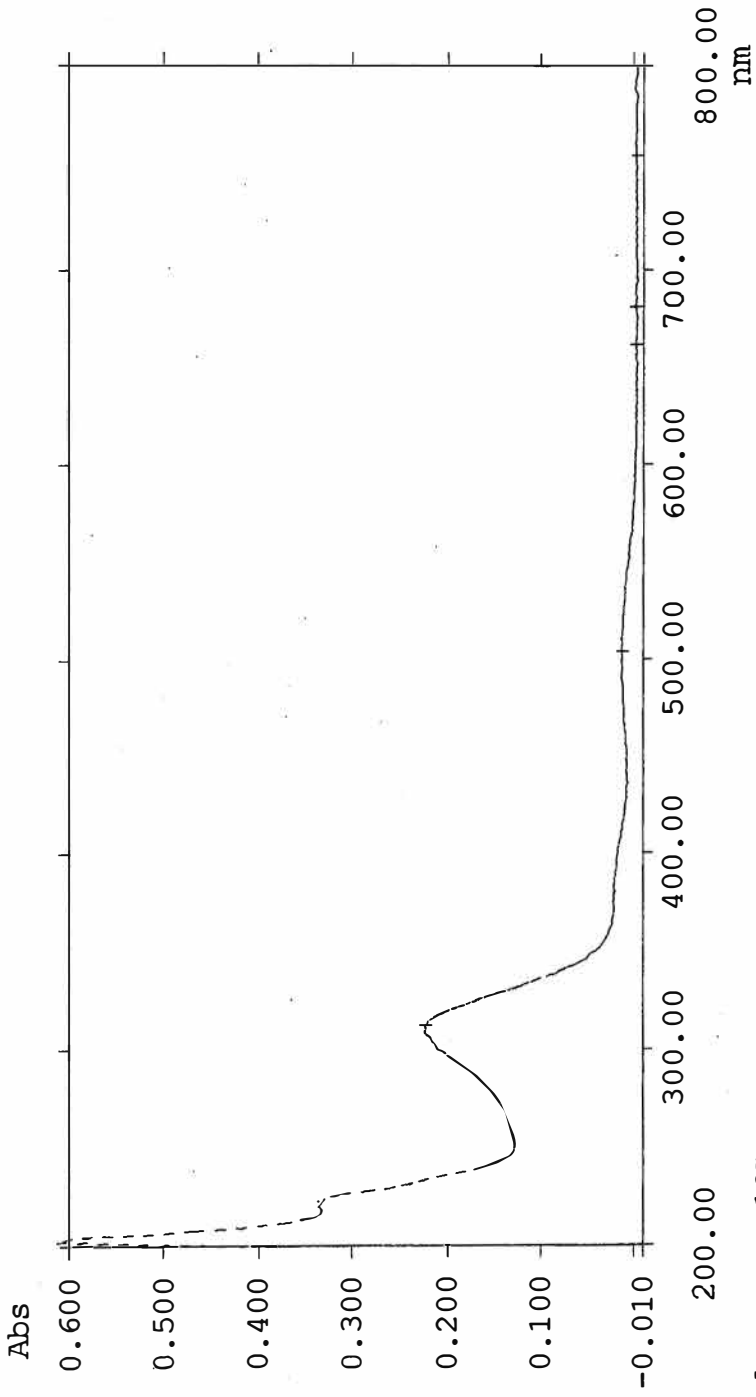
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing Parameters

SI 32768
 SF 400.1300094 MHz
 NDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 FIP 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2 -1.000 ppm
 FZ -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07800 Hz/cm

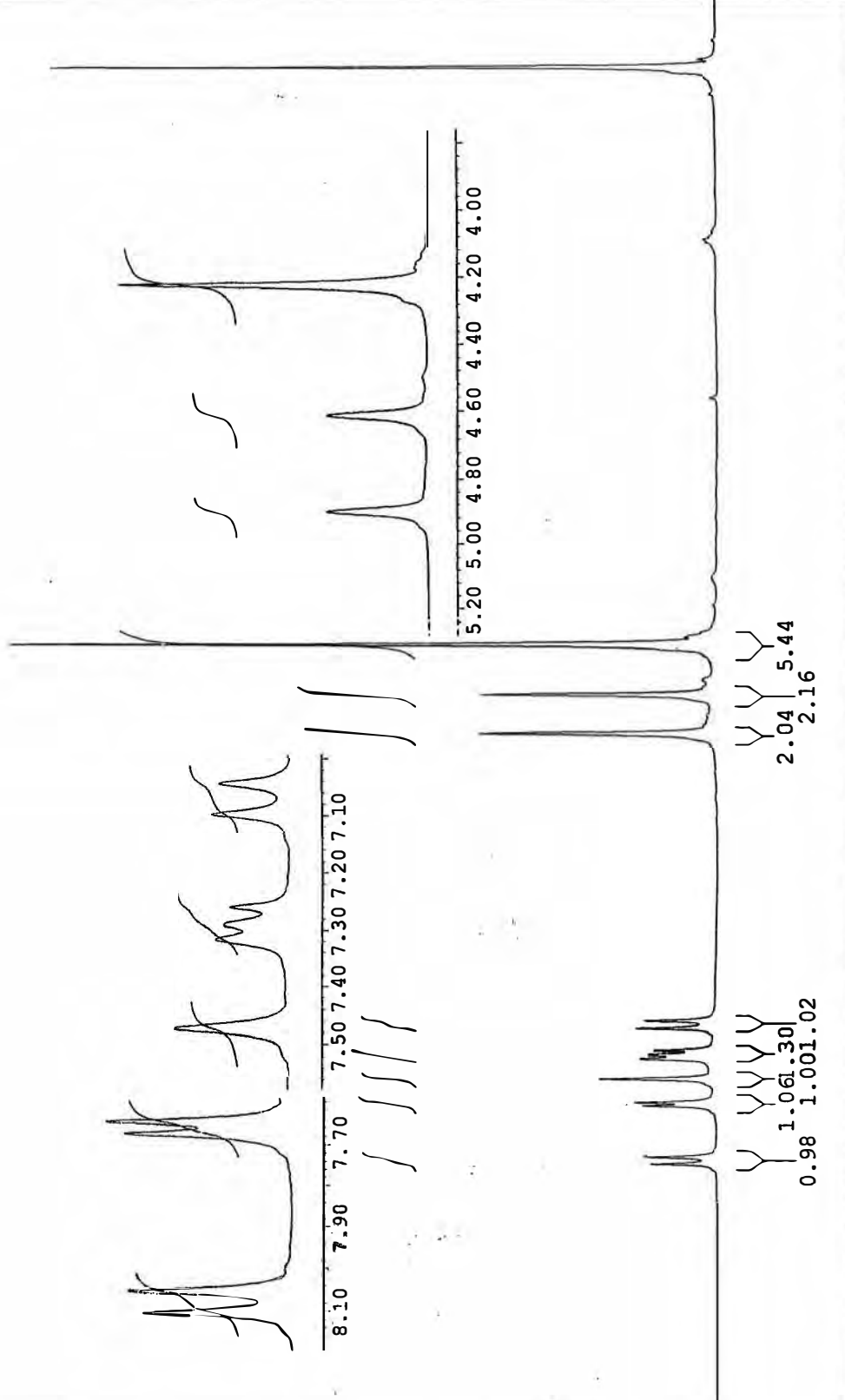




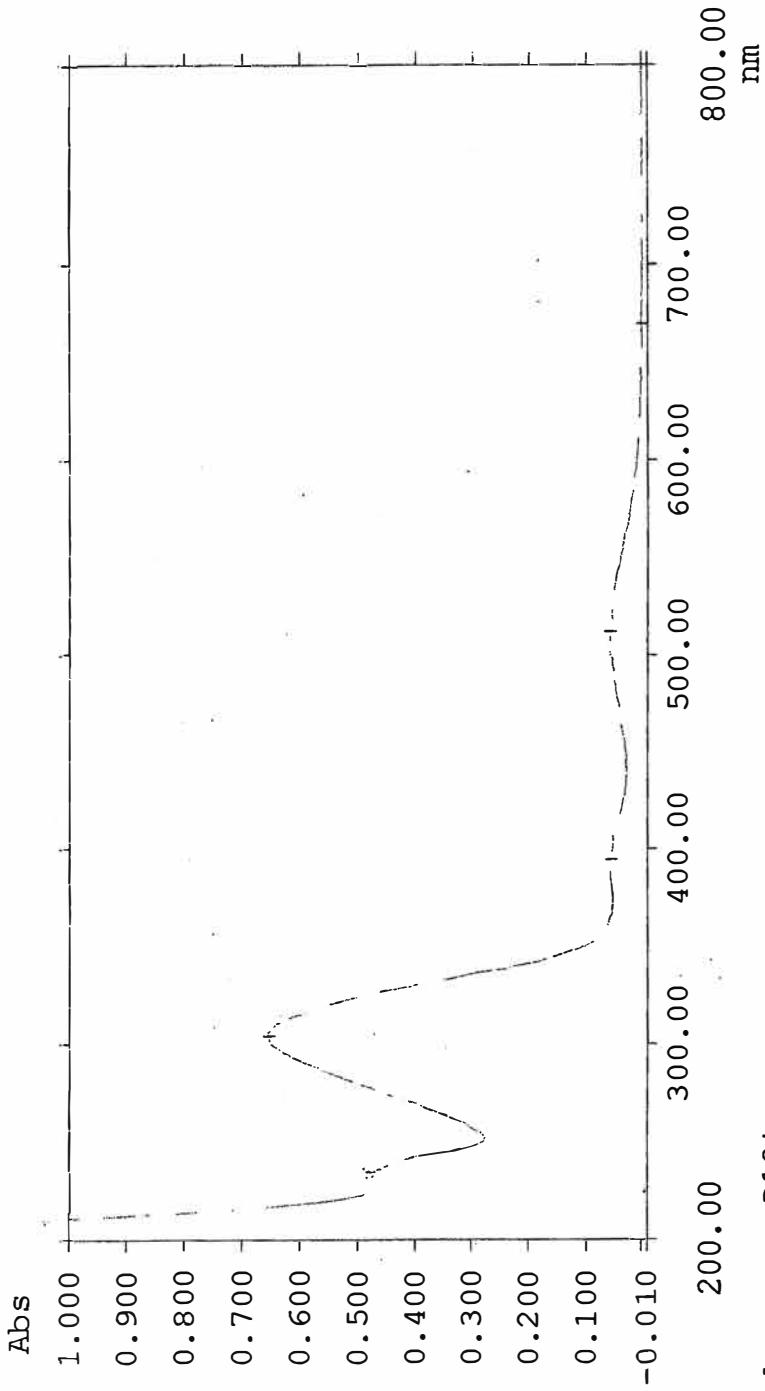
Sample : 18R
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200 (3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PbS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	756.00	-0.0024
2	682.00	-0.0022
3	662.00	-0.0019
4	504.00	0.0128
5	312.00	0.2230

2,4-(DICLOROBENZIL)FERROCENO CHALCONA, (IX)

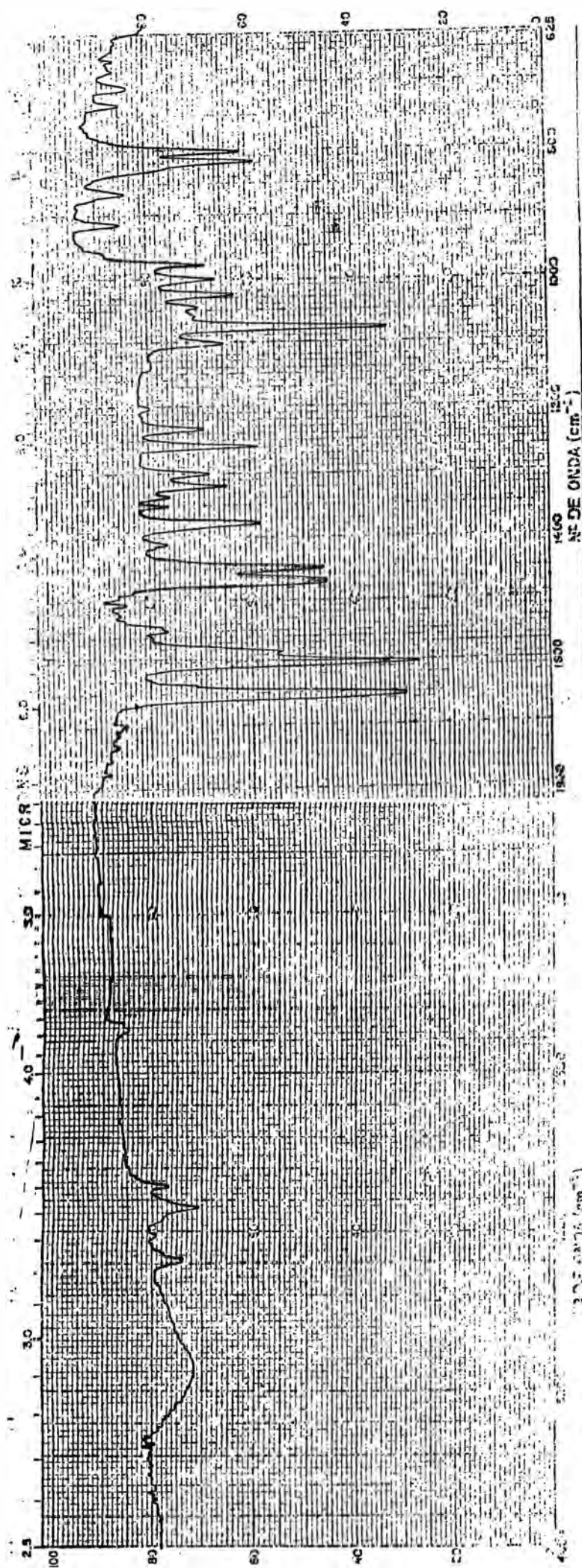


SF: 300.13 MHz SW: 4708.10 Hz AQ: 3.48 seconds TD: 32768 points Scale units: ppm

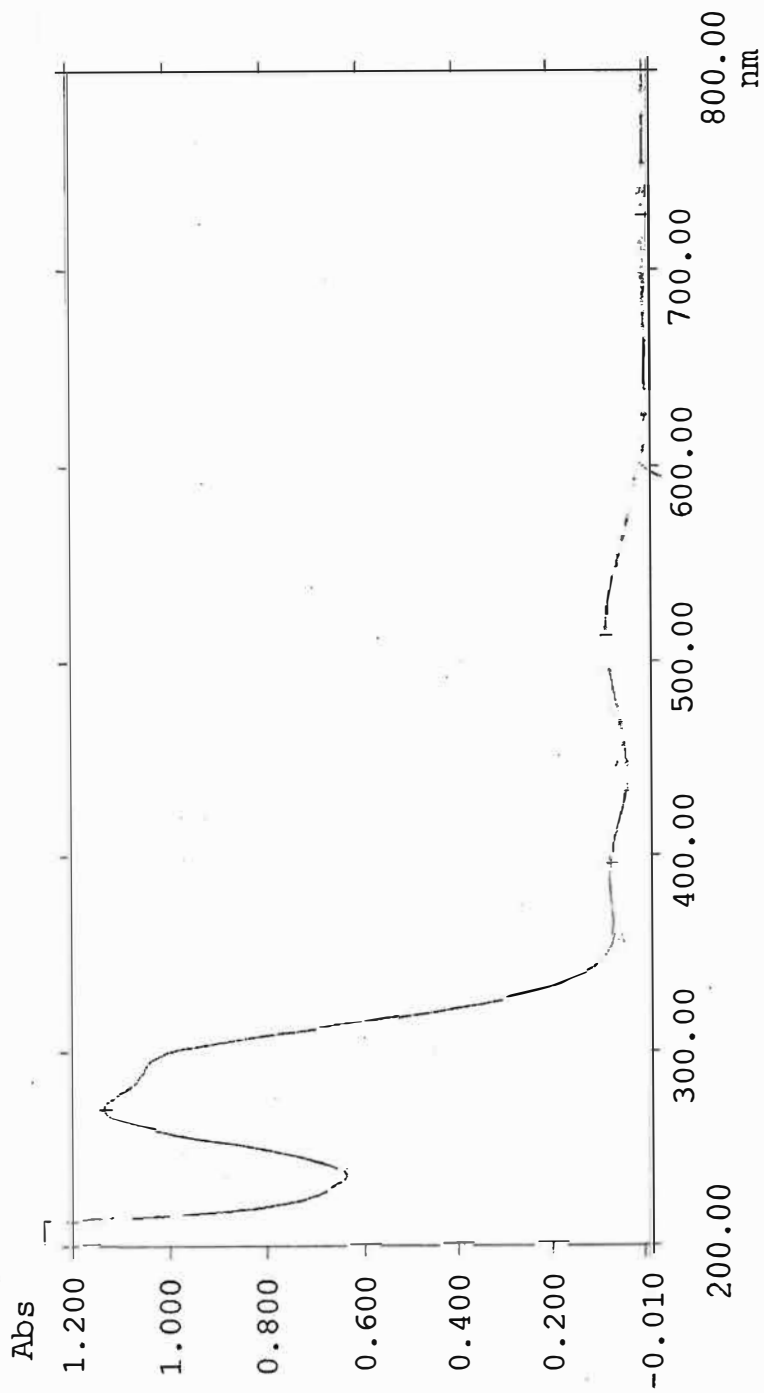


Sample : R12*
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit(UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit(NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PBS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	670.00	0.0016
2	512.00	0.0580
3	394.00	0.0558
4	304.00	0.6550



(3-NITROBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (X)



Sample : R11
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PbS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	726.00	0.0007
2	512.00	0.0862
3	394.00	0.0756
4	270.00	1.1358

(4-DIMETILAMINOBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XI)

PROTON CDC13 u afn 42

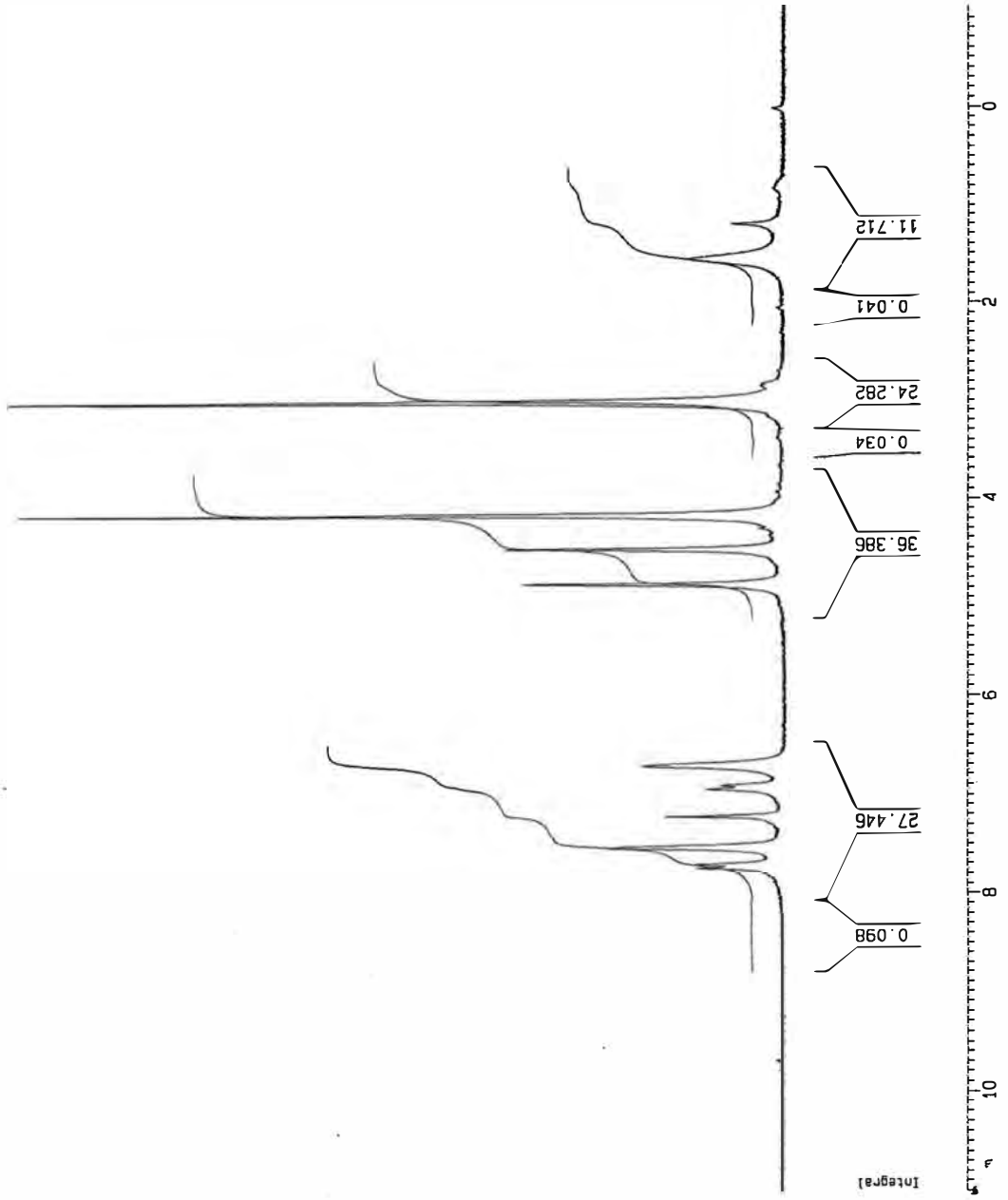
Current Data Parameters
 NAME mm0015r
 EXPNO 1
 PROCNO 1

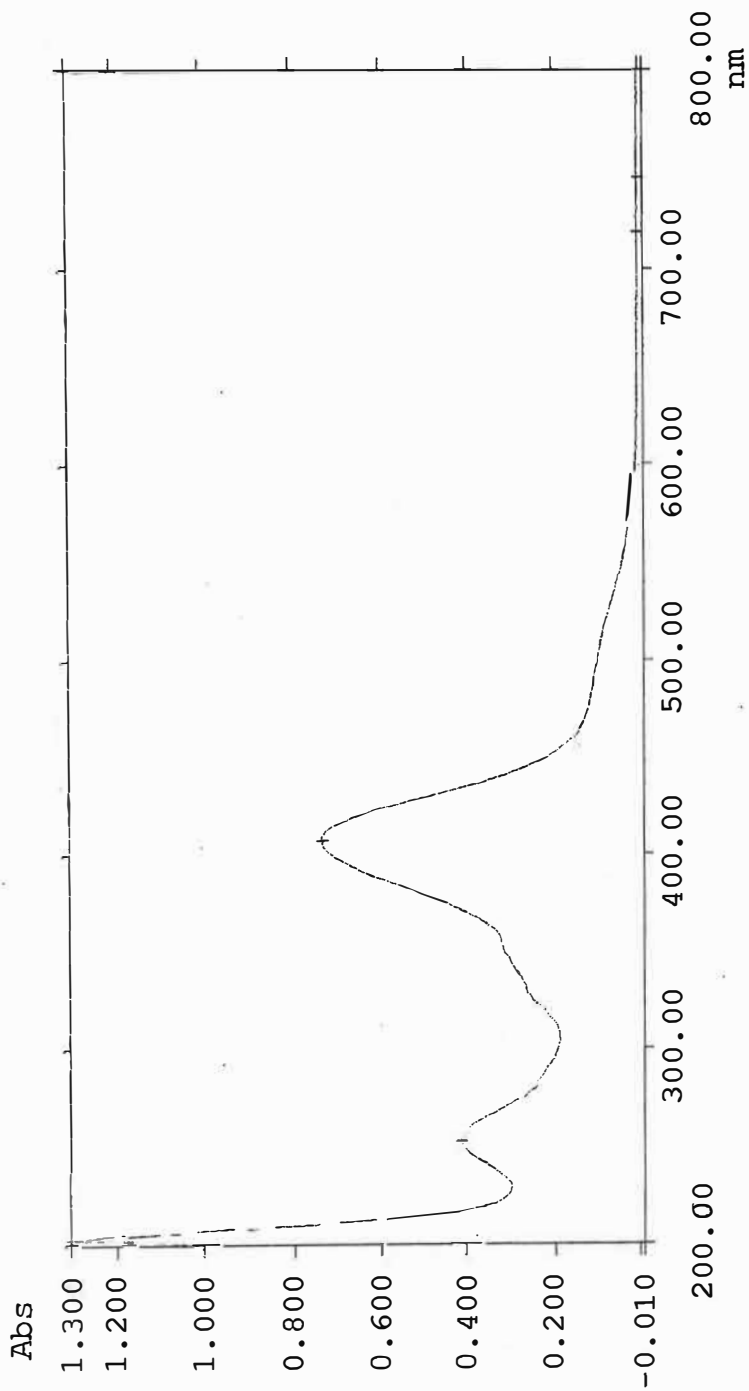
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020702
 Time 14.08
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 645.1
 DM 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 O1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300367 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

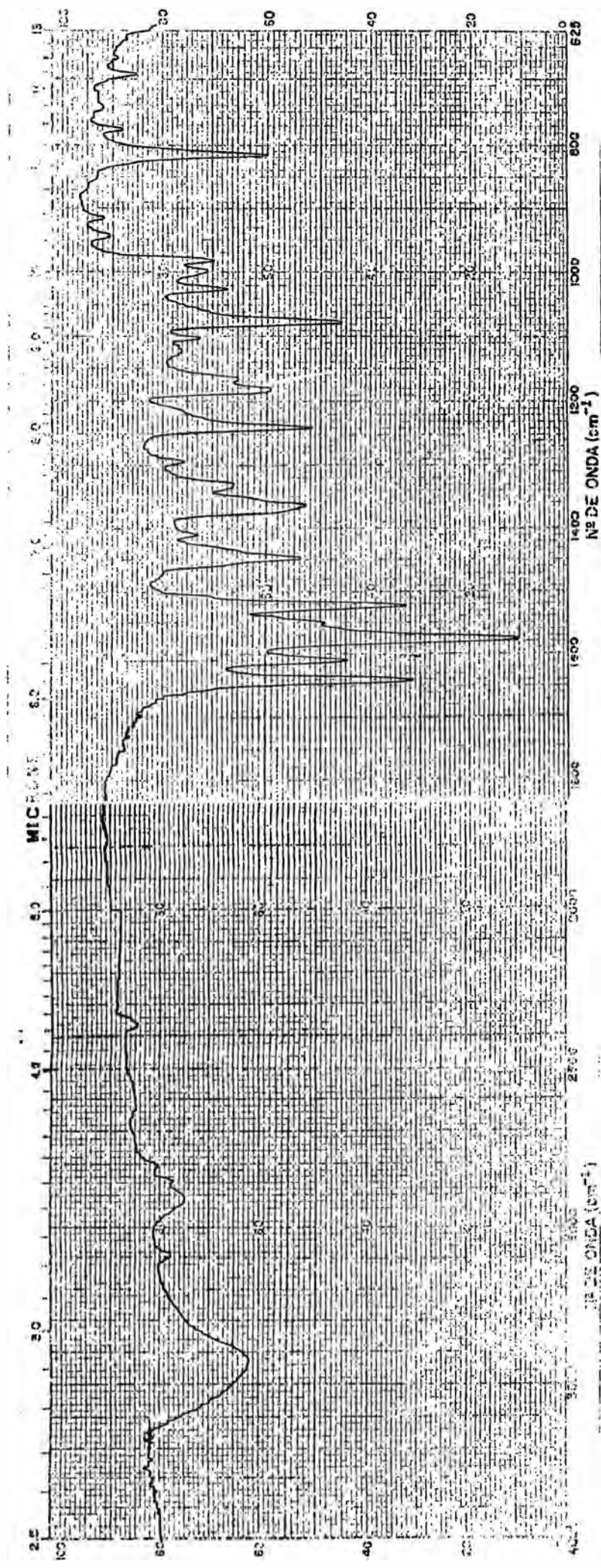
10 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07802 Hz/cm





Sample : R15'
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200 (3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain Pbs Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	746.00	0.0031
2	718.00	0.0035
3	406.00	0.7326
4	252.00	0.4143



(2-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XII)

PROTON COC13 u afn 44

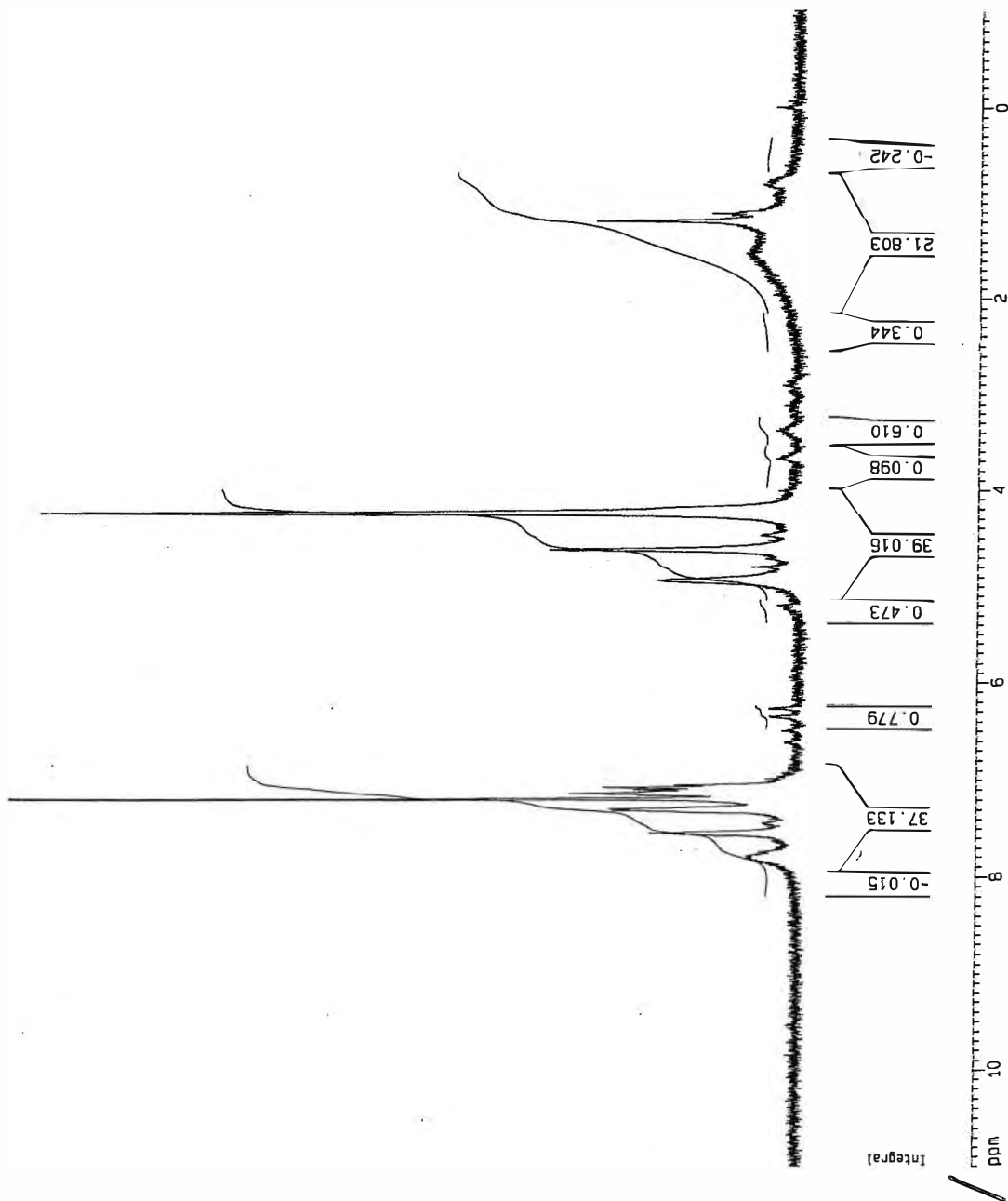
Current Data Parameters
 NAME mm0021r
 EXPNO 1
 PROCNO 1

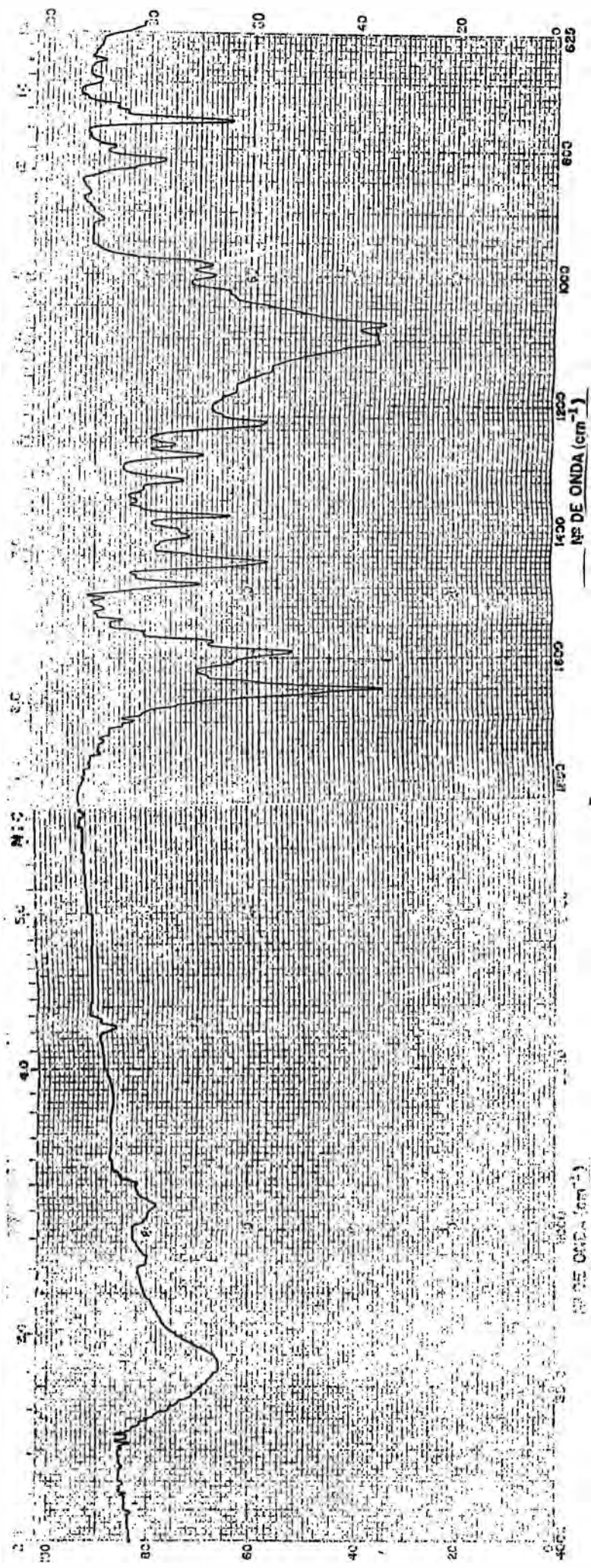
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020702
 Time 14.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 13C-1
 PULPROG zg30
 TO 65536
 SOLVENT COC13
 NS 16
 DS 2
 SMH 8278.146 Hz
 F1F0ES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 1149.4
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 O1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

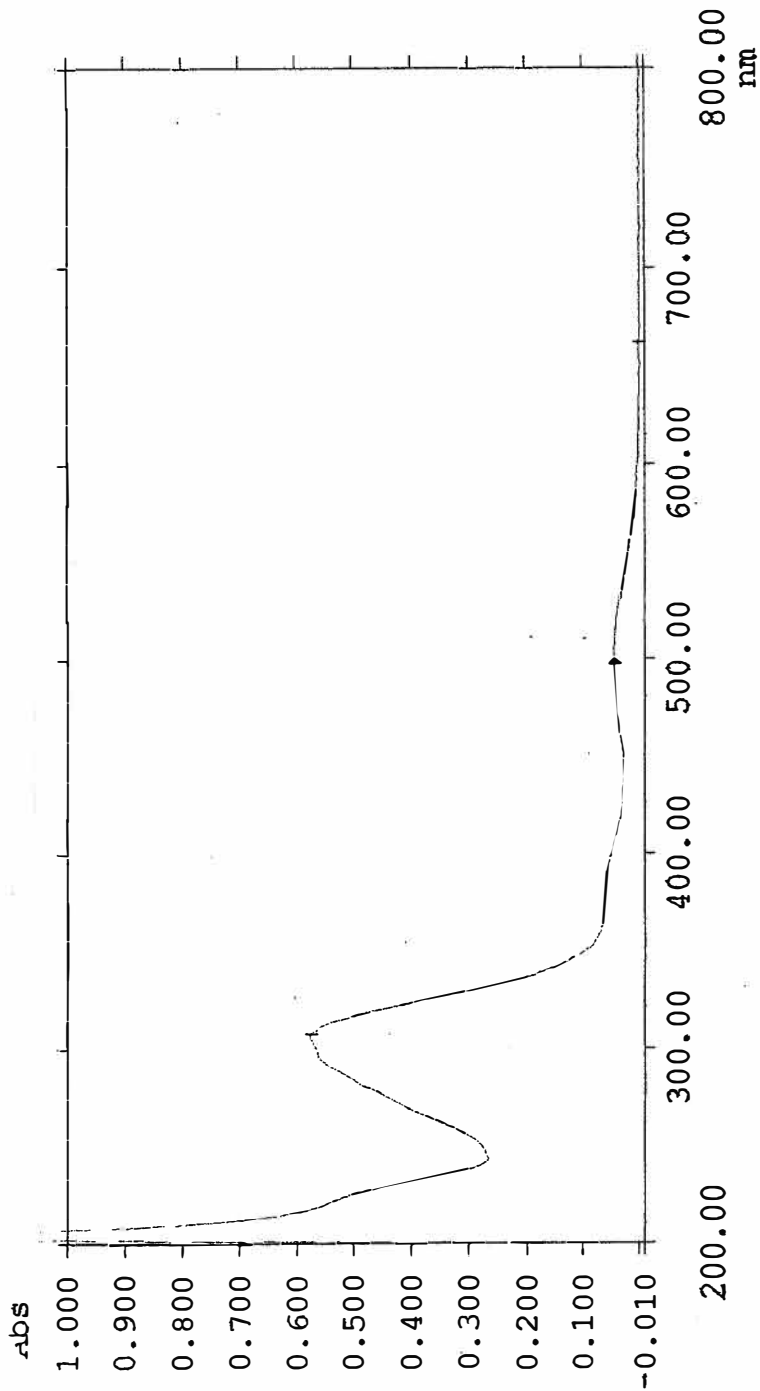
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300369 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07802 Hz/cm





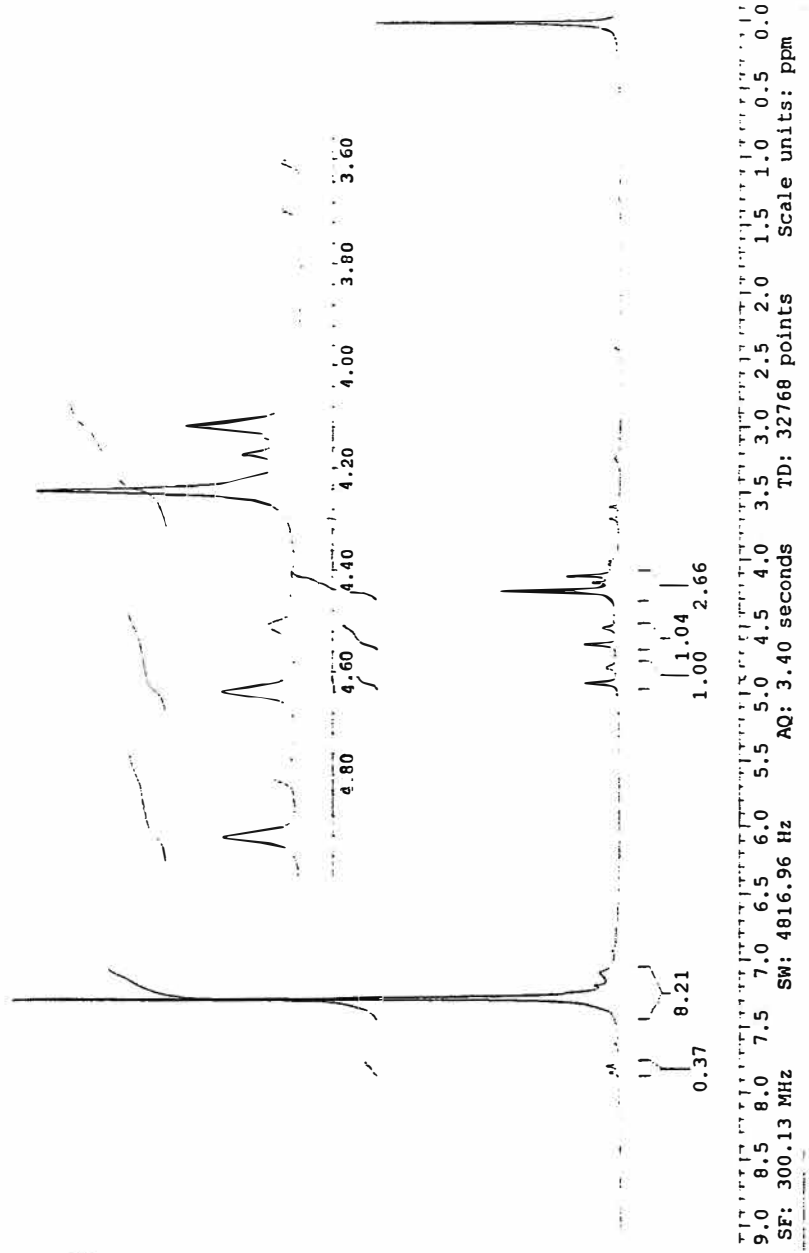
(4-FLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XIII)

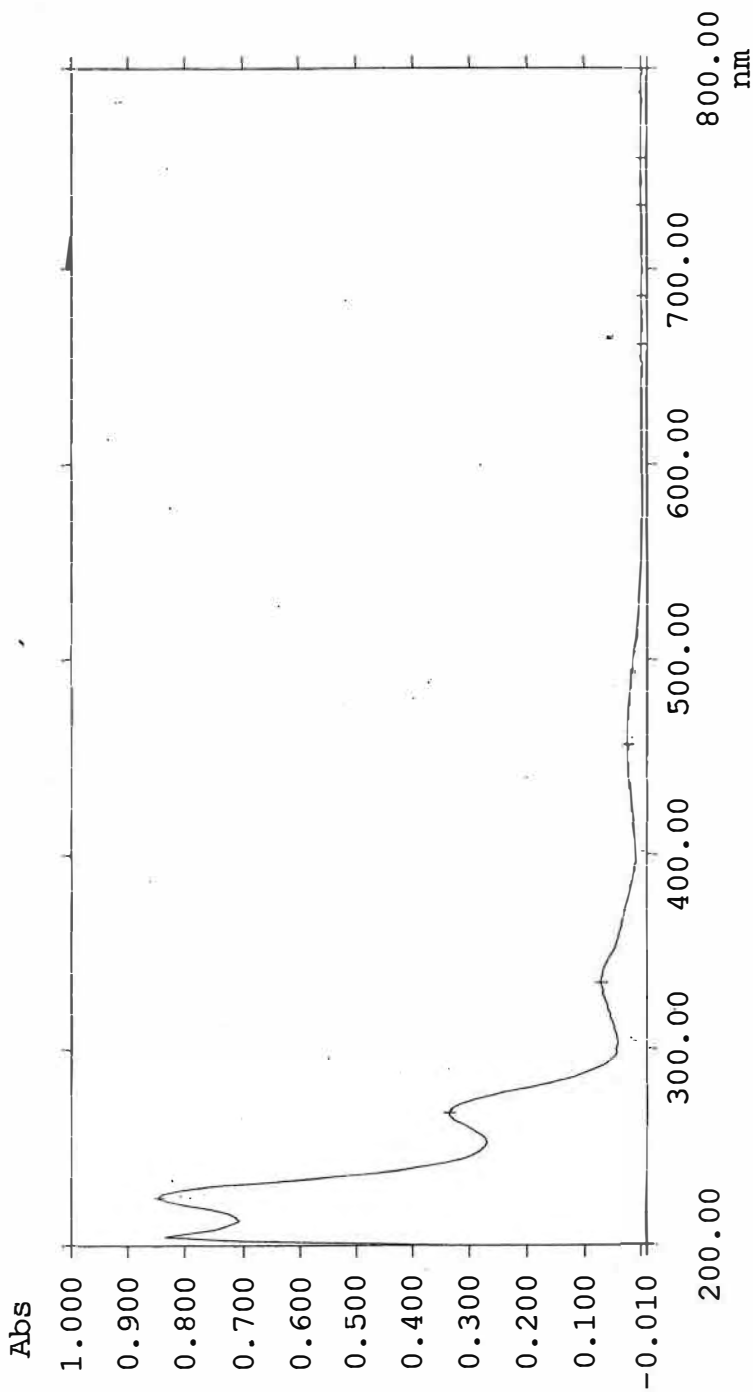


Sample : 22R
 Comment : ethanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit(UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit(NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PbS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	662.00	0.0006
2	498.00	0.0438
3	308.00	0.5746

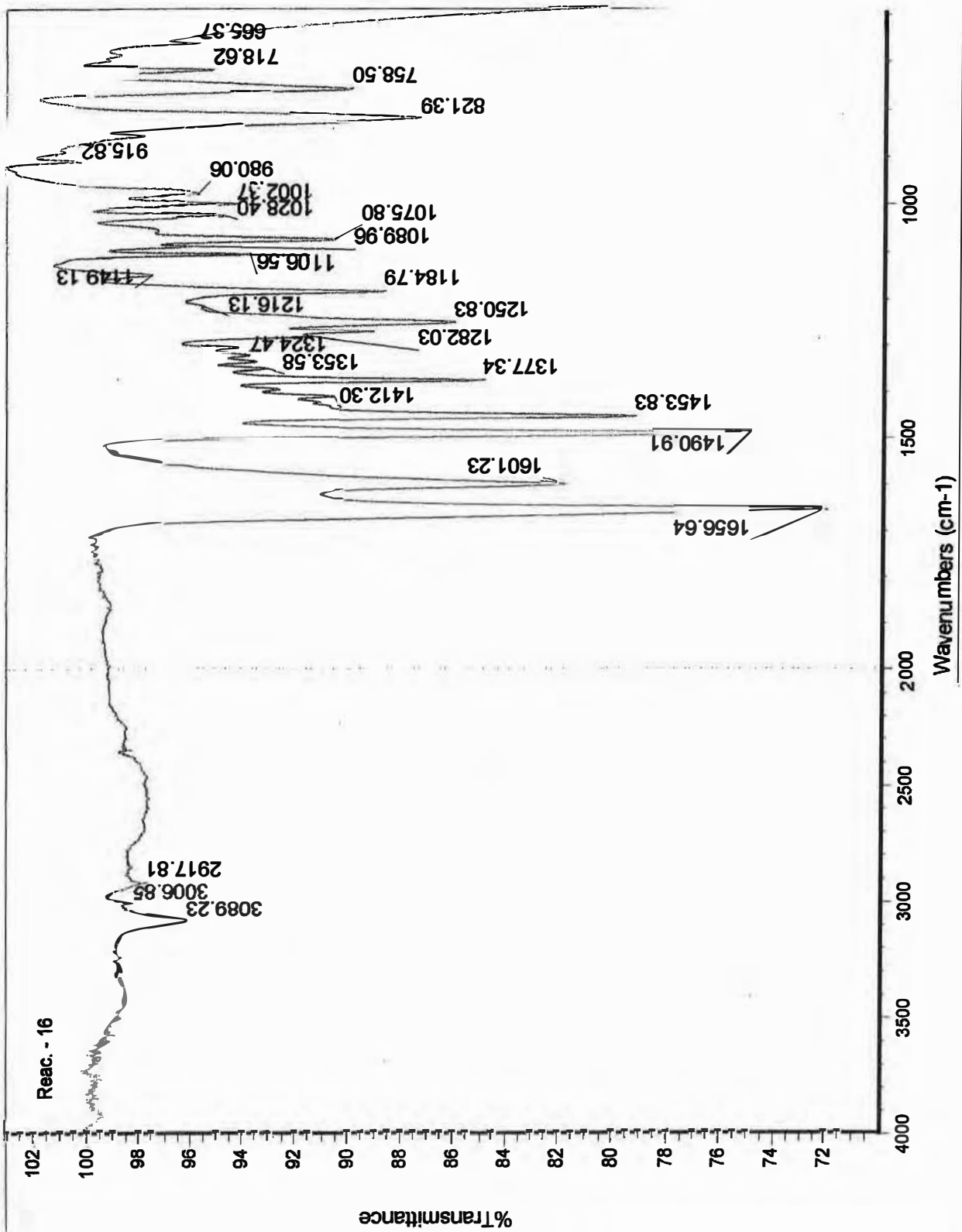
(2,5-DIFLUORBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XIV)





Sample : 16R
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit(UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit(NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PbS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	756.00	0.0006
2	732.00	0.0003
3	686.00	0.0000
4	662.00	0.0007
5	456.00	0.0253
6	334.00	0.0716
7	268.00	0.3364
8	224.00	0.8481



PROTON CDC13 u afr 8

```

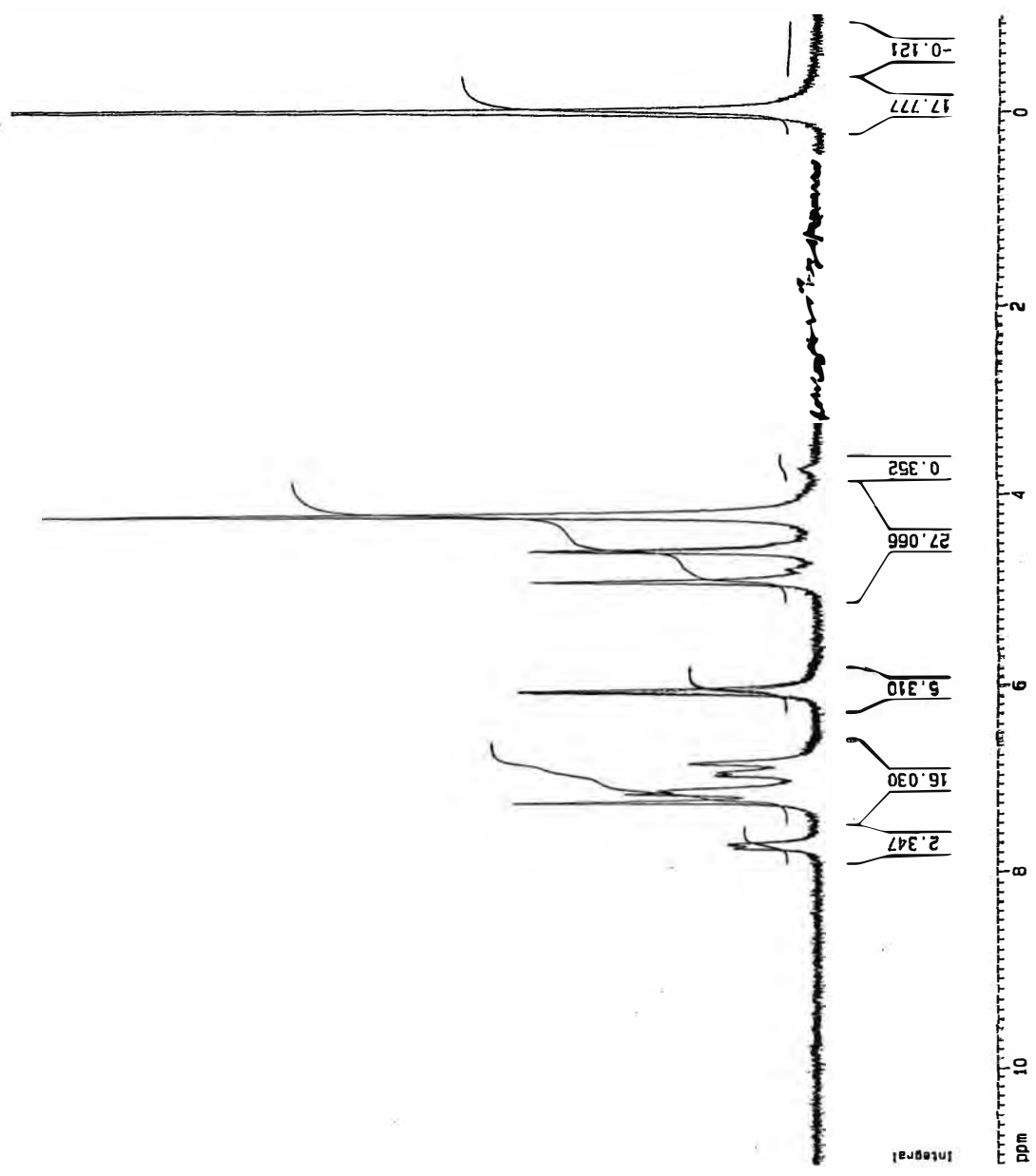
Current Data Parameters
NAME      mm0019r
EXPNO     1
PROCNO    1

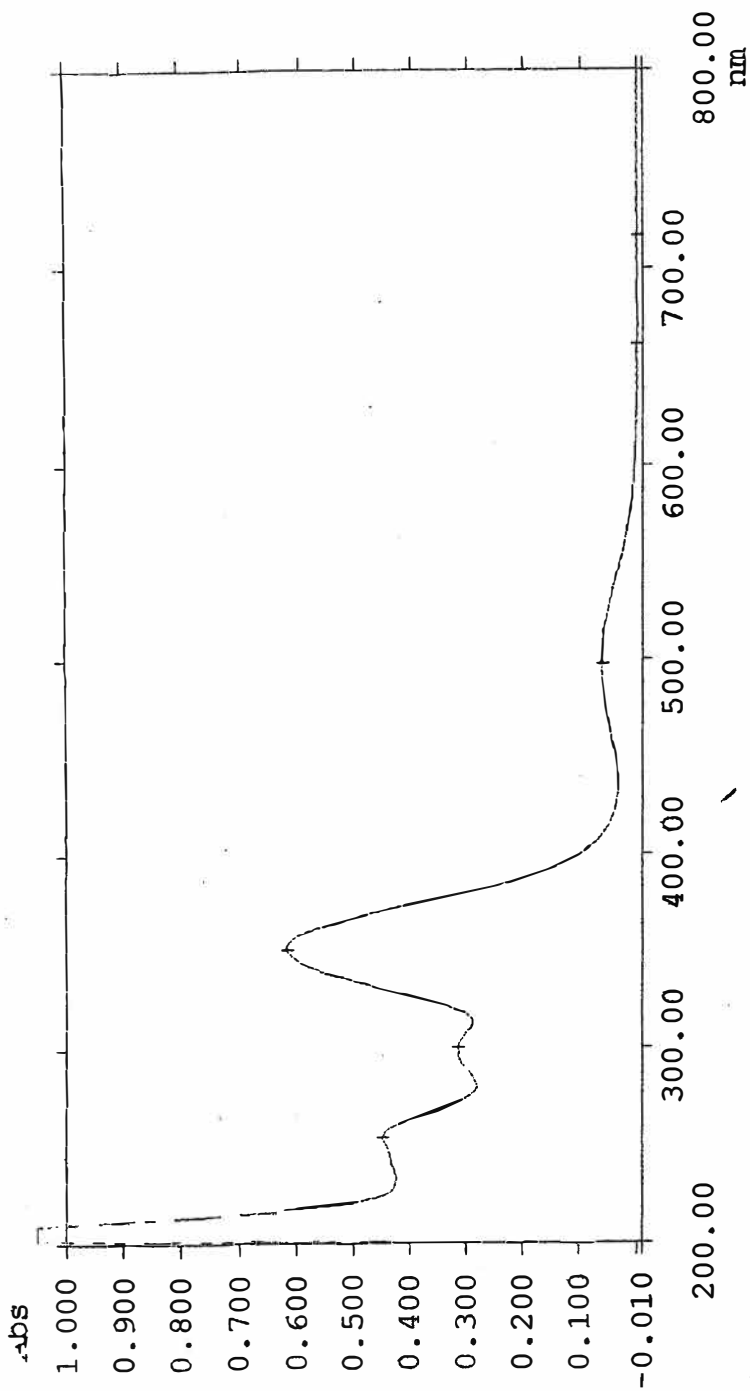
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20020704
Time      9.18
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm DUL 13C-1
PULPROG   zg30
TO        65536
SOLVENT   CDC13
NS         16
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         912.3
DM         60.400 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
OI         1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        14.00 usec
PL1       -3.00 dB
SFO1      400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1300094 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

10 NMR plot parameters
CX         20.00 cm
CY         12.50 cm
F1P        11.000 ppm
F1         4401.43 Hz
F2P        -1.000 ppm
F2         -400.13 Hz
PPHMCN     0.60000 ppm/cm
HZCM       240.07800 Hz/cm
    
```





Sample : 19R
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200(3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PbS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	716.00	0.0009
2	662.00	0.0016
3	498.00	0.0613
4	350.00	0.6190
5	300.00	0.3154
6	254.00	0.4493

(3-METOXIBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA, (XVI)

PROTON C0C13 u afn 43

```

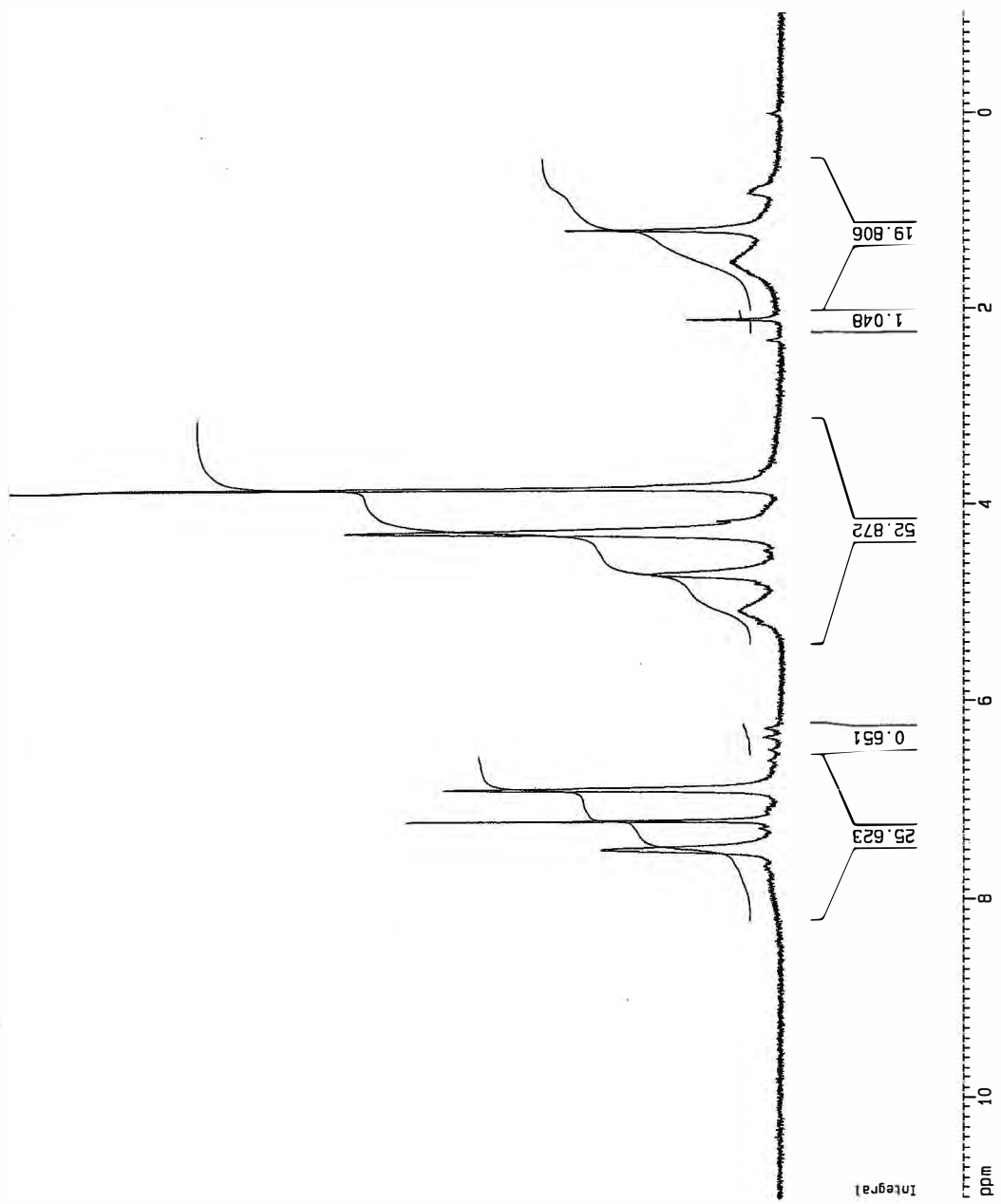
Current Data Parameters
NAME          mm0020r
EXPNO         1
PROCNO        1

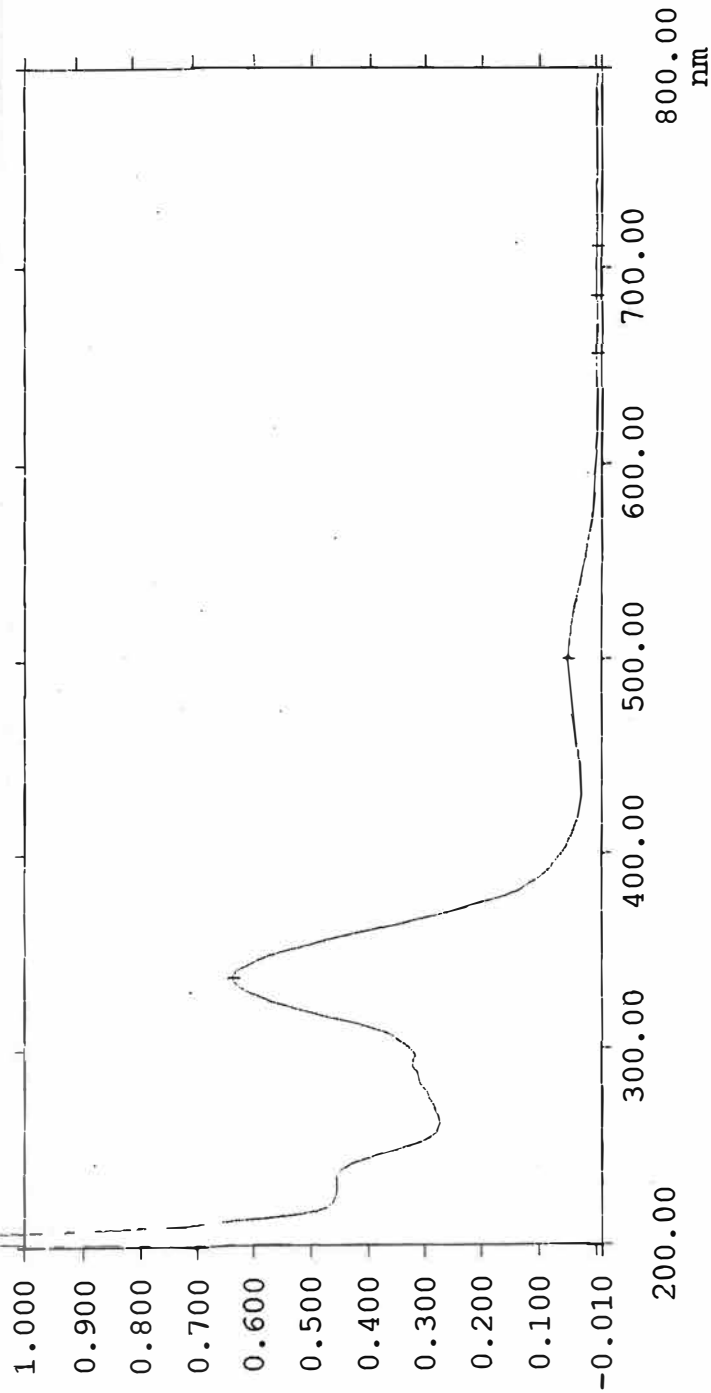
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20020702
Time          11.41
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       C0C13
NS            16
DS            2
SWH           8278.146 Hz
FIDRES        0.126314 Hz
AQ            3.9584243 sec
RG            812.7
DM            60.400 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            14.00 usec
PL1           -3.00 dB
SF01          400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF           400.1300367 MHz
MDM           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

1D NMR plot parameters
CX            20.00 cm
CY            12.50 cm
FIP           11.000 ppm
F1            4401.43 Hz
F2P           -1.000 ppm
F2            -400.13 Hz
PPMCM         0.60000 ppm/cm
HZCM          240.07802 Hz/cm
    
```



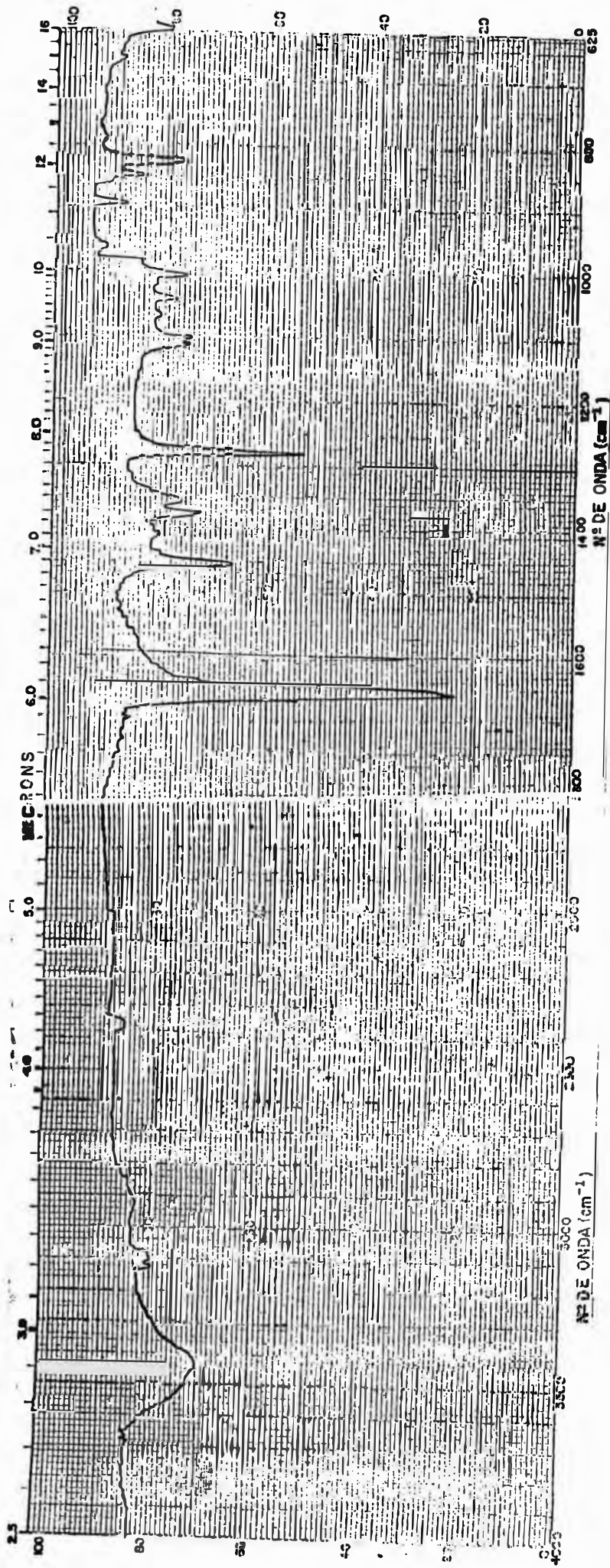


Sample : 20R
 Comment : etanol
 Scan Speed : 1200 (3000) nm/min Slit (UV/Vis) : Fixed 0.50 nm
 Slit (NIR) : Servo PMT Voltage : Auto Gain PBS Gain : 2
 Baseline Mode : User 1 Sampling Interval : Auto

No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	710.00	-0.0019
2	686.00	-0.0017
3	656.00	-0.0010
4	500.00	0.0498
5	336.00	0.6353

(3-METOXI-2-HIDROXIBENZIL)(FERROCENO) CHALCONA,

(XVII)



(FERROCENIL)(TRICARBONILCROMOFENIL) CHALCONA, (XVIII)

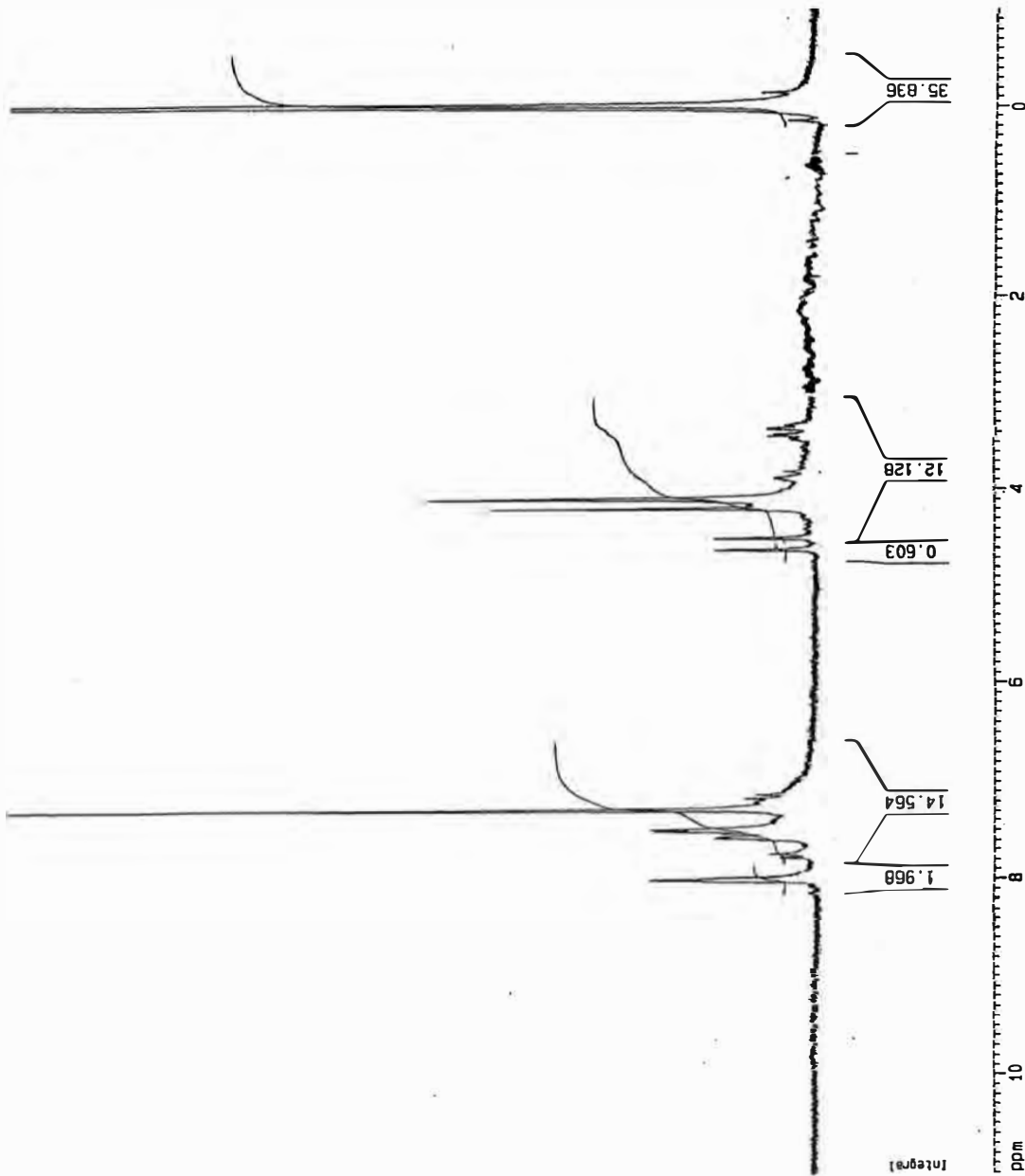
Current Data Parameters
 NAME mm003jr
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020701
 Time 10.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TO 65536
 SOLVENT C0C13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 645.1
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 400.1300090 MHz
 M0W EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D-NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPNCH 0.60000 ppm/cm
 HZCN 240.07800 Hz/cm



(β -FENILPROPIONIL)FERROCENO

PROTON CDC13 u afn 2

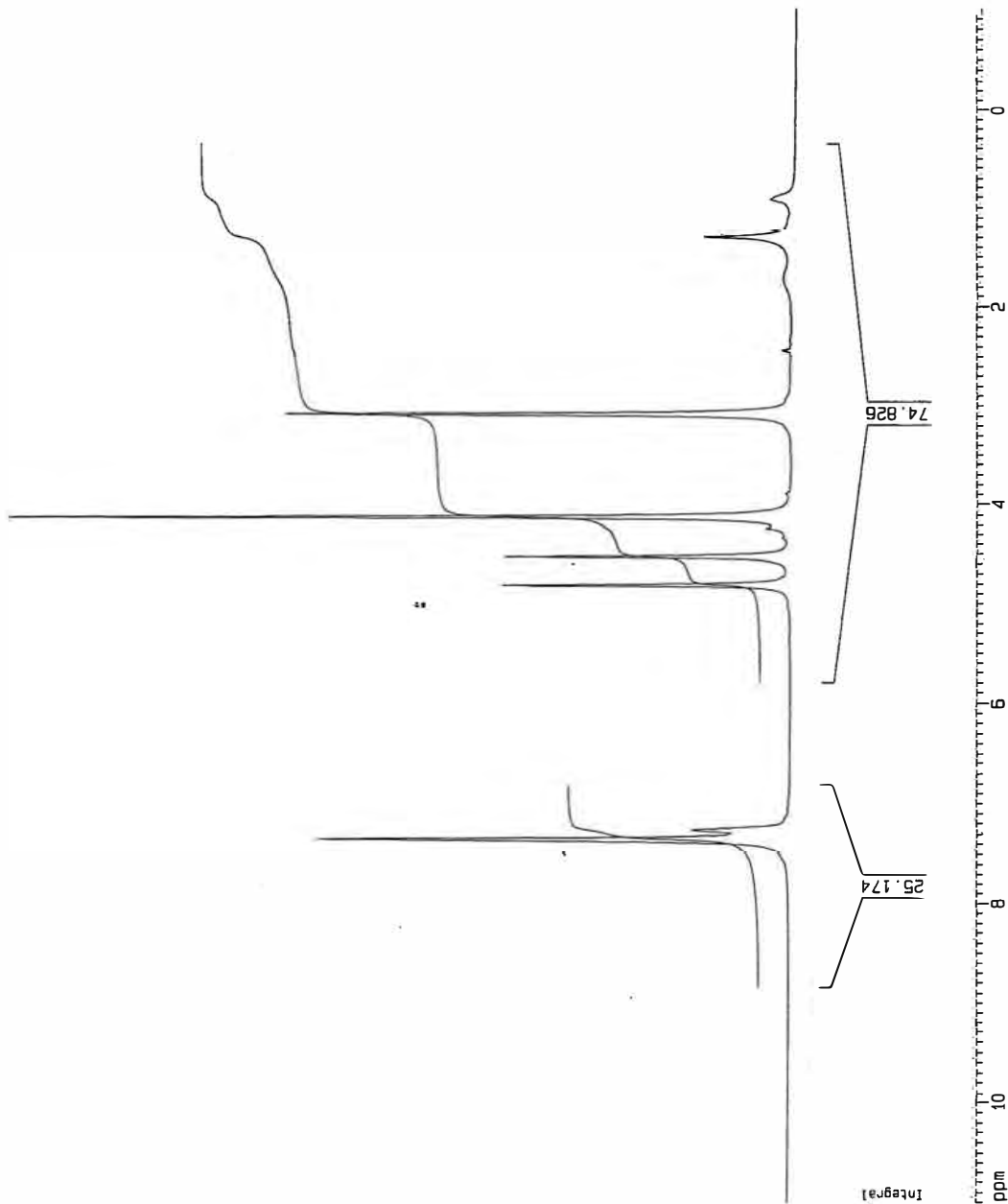
Current Data Parameters
 NAME mm003sr
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020626
 Time 14.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SNH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 114
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 14.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

10 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1 11.000 ppm
 F2 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.60000 ppm/cm
 HZCM 240.07800 Hz/cm



H. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) MACGILLIVRAY, L. R.; SPINNEY, H. A.; REID, J. L. ;
RIPMEESTER, J. A. *J. Chem. Cryst.* , 29, 865, 1999.
- 2) KOSMULSKI, M.; OSTERYOUNG, R. A. e CIZKOWSKA, M.
J. Electrochem. Soc., 147, 1454, 2000.
- 3) REBEIRO, G. L. e KHADILKAR, B. M. *Synth. Comm.*, 30,
1605, 2000.
- 4) TANJ, J.; LIU, X. F.; ZHANG, L. Y.; XU, X. L. e ZHANG, P. R. *Synth.*
Comm., 30, 1657, 2000.
- 5) FEDERMAN NETO, A. ; LANCHOTE, A. D. *Quím. Nova*, 21, 214, 1998.
- 6) KEALY, T. J.; PAUSON, P. L. *Nature*, 168, 1039, 1951.
- 7) MILLER, S. A; TEBBOTH, J. A; TREMAINE, J. F. *J. Chem. Soc.*, 632,
1952.
- 8) WILKINSON, G.; ROSEMBLUM, M.; WHITING, M.C.; WOODWARD,
R. B. *J. Am. Chem. Soc.* , 74, 2125, 1952.
- 9) ROSEMBLUM, M.; WHITING, M.C.; WOODWARD, R. B. *J.*
Am. Chem. Soc., 74, 3458, 1952.
- 10) FISCHER, E. O.; HAFNER, W. *Z. Naturforsch.*, 10b, 665, 1955.
- 11) FISCHER, E. O.; HAFNER, W. *Z. Zeit. Anorg. Allg. Chem.*, 286 ,146,
1956.
- 12) FEDERMAN NETO, A. F.; BORGES, A. D. L.; CAMPOS, I. P. A.; MILLER,
J. Synth. and React. Inorg. Met.-Org. Chem., 27, 1543, 1997.
- 13) FEDERMAN NETO, A. F.; BORGES, A. D. L.; DARIN, V. A.; MILLER,
J. Synth. and React. Inorg. Met.-Org. Chem., 27 ,1299, 1997.

- 14) FEDERMAN NETO, A. F.; BORGES, A. D. L.; CAMPOS, I. P. A.; MILLER, J. *Synth. and React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 27, 1373, 1997.
- 15) GOMES, P. C. B.; VICHI, E. J. S.; FEDERMAN NETO, A. F.; MAROSO, M. L.; MILLER, J. *Organometallics*, 15, 3198, 1996.
- 16) TICHT, D.; FAJULA, F. *Stud. Surf. Sci. Cat.*, 125, 329, 1999.
- 17) SANTOS, L.; LUNARDI, F.; GUZELA, M.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A. R. S.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J., "Atividade Tripanocida e Leishmanicida, in Vitro, de Chalconas Sintéticas." Livro de Resumos da 22ª Reunião Anual da SBQ.; vol.1, MD-043, 1999.
- 18) RAUSCH, M.; VOGEL, M.; ROSENBERG, H. *J. Chem. Educ.*, 34, 268, 1957.
- 19) JOLLY, W. L.; CAREY, N. A. D.; CLARK, H. C. *Inorg. Synth.* 11, 120, 1968.
- 20) BROADHEAD, G. D.; OSGERBY, J. M.; PAUSON, P. L. *J. Chem. Soc.*, 650, 1958.
- 21) NIKULA, K. J. *Fund. App. Toxicol.*, 21, 127, 1993.
- 22) EILAND, P. F.; PEPINSKY, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4971, 1952.
- 23) FISCHER, E. O.; PFAB, W. *Zeit. Naturforsch.*, 7b, 377, 1952.
- 24) AFONSO, M. M. F.; SILVA, M. L. A.; FEDERMAN NETO, A. F., TOMA, S.; MILLER, J. "Studies on Organometallic Claisen-Schmidt Condensation" apresentado no 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis", São Pedro, SP, Brasil, 1998
- 25) DARIN, V. A.; FEDERMAN NETO, A. F.; BORGES, A. D. L.; MILLER, J. *Main Group Met. Chem.*, 22, 505, 1999.

- 26) DARIN, V. A.; FEDERMAN NETO, A. F. ; BORGES, A. D. L. e MILLER, J. AFONSO, M. M. F. ; FONSATTI, H. C. *J. Prakt. Chem.*, 341, 588, 1999.
- 27) MOORE, J. A.; DALRYMPLE, D .L; RODIG, O.R . "*Experimental Methods in Organic Chemistry.*", *Saunders College*, Japan, 3rd, 249, 1982.
- 28) HENDRICKSON, J. B. ; CRAM, D. J.; HAMOND, G.S. "Organic Chemistry", *McGraw Hill-Kogakusha*, Japan, 3rd, 471, 1970.
- 29) LEMOIRE, S. A.; VOGEL, P. *J. Org. Chem.*, 3346, 2000.
- 30) BUONORA, P. T.; ROSAUER, K. G.; DAL, C. J. *Tet. Lett.*, 36, 4009, 1995.
- 31) MAGILAH, K.; RAO, R. B. *Indian J. Chem.*, 38, 869, 1999.
- 32) CLEMENT, M. J.; CORM, A.; IBONA, S.; PRIMO, J. *J. Cat.*, 151, 60, 1995.
- 33) DUPLEISS, W. C. ; VOSLOO, T. G.; SWARTS, J. S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 15, 2507, 1998.
- 34) LOSCOVA, M.; GASPAROVA, R.; LOOS, D.; LIPTOY, T. C.; PIANOVA, N. *Molecules*, 167, 2000.
- 35) PRINETTO, F. ; TICHT, P.; TEISSIER, R. *Cat. Today*, 55, 103, 2000.
- 36) FELFOLDI, K.; SUTYNSKZY, M. ; NAGY, N.; PALINKO, I. *Synth. Comm.*, 30, 1543, 2000.
- 37) BUCKLES, R. E.; BREMER, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1487, 1953.
- 38) FEDERIC, J.; TOMA, S. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 52, 174, 1987.
- 39) TOMA, S.; SALISOVA, M.; GOGHOVA, M. *Acta Facult. Rer. Natur. Comen. Chimia*, 34, 151, 1987. Separata fornecida por Stefan Toma, Universidade Comenius, Faculdade de Ciências Naturais, Depto. De Química Orgânica, Bratislava , Eslováquia, 2000
- 40) COOKE, G., PALMER, H.M.; SCHULZ, O., *Synthesis*, 1415, 1995.

- 41) RAUSCH, M.D.; COLEMAN Jr., L.E. *J. Org. Chem.* 23, 107, 1957.
- 42) DARIN, V. A. "Síntese, Estrutura e Reatividade de Carbinóis Ferrocênicos e Compostos Correlatos", *Dissertação de Mestrado*, FFCLRP-USP, 1998.
- 43) BOEV, V.I.; DOMBROWSKI, A. V. *Zhurnal Obsch. Khim.* 50, 121, 1980.
- 44) TOMA, S.; GAPLOVSKY, A.; ELECKO, P. *Chem. Papers*, 39, 115, 1985.
- 45) BRAZ FILHO, R. ; SILVA , M. S. ;GOTTLIEB, O. R. *Phytochem.*, 19, 1195, 1980.
- 46) VIEIRA, P. C.; GOTTLIEB, O. R.; GOTTLIEB, H. E. *Phytochem.*, 22, 2281, 1983.
- 47) GARZON, N. L.; LUCAS, L. E.; MARTINEZ, J. C.; YOSHIDA, M.; GOTTLIEB, O. R. *Phytochem.*, 26, 2835, 1987.
- 48) HSICH, H. K.; LEE, T. H. ; PHANG, J.; WOAY, J. J.; LEE, C. N. *Pharm. Res.*, 15, 39, 1998.
- 49) HSICH, H. K.; TSAO, L. T. *J. Pharm. Pharmacol.* 52, 163, 2000.
- 50) LI, R. S.; KENYAN, G. L.; COHEN, F.; CHEN, X. W.; GONG, B. O.; DOMINGUEZ, J. N.; DARDSON, E.; KURZBAN, G.; MILLER, R. E. ; NUZUM, E. O. ; ROSENTHAL, P. J.; MCKERROW, J. H. *J. Med. Chem.*, 38, 5031, 1995.
- 51) MARCH. J. "Advanced Organic Chemistry", *McGraw Hill*, New York, 3rd ed. 1989.
- 52) WEINMAYR, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3009, 1955.
- 53) PAUSON, P. L. *Quart. Rev.* , 9, 391, 1953.
- 54) HAUSER, C. R.; LINDSAY, J. K. *J. Org. Chem.*, 22, 482, 1957.

- 55) GRAHAM, P. J.; LINDSEY, R. V.; PARSHALL, G. W.; PETERSON, M. L.; WHITMAN, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3416, 1957.
- 56) WELIKY, N.; GOULD, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2749, 1957.
- 57) RAUSCH, M. ; VOGEL, M.; ROSENBERG, H. *J. Org. Chem.*, 22, 903, 1957.
- 58) FEDERMAN NETO, A.; LOPES, L.; LEVATTI, D.C.; MILLER, J. ; KIYAN, N. Z.; MIYATA, Y. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 61, 413, 1989.
- 59) NICHOLLS, B.; WHITING, M.C. *J. Chem. Soc.* , 551, 1959.
- 60) RAUSCH, M.; VOGEL, M.; ROSENBERG, H. *J. Chem. Educ.*, 34, 268, 1957.
- 61) BUBLITZ, D. E. ; RINEHART Jr.; K. L. *Org. React.*, 17,1, 1969.
- 62) FEDERMAN NETO, A.; SILVA, M.L.A.; MILLER, J. "Medical Uses of Transition Metal Componds". *manuscrito em preparação*, 2002.
- 63) TOP, S. e col., *J. Organomet. Chem.*, 44, 355, 1997.
- 64) TOP, S e col. *J. Med. Chem.*, 40, 3715, 1997.
- 65) SILVA, M. L. A.; FEDERMAN NETO, A.; MILLER, J.; *Metal Based Drugs*, 6, 25, 1999.
- 66) SILVA, M. L. A. "Síntese e Atividade Biológica de Compostos Organometálicos do Cromo e do Ferro." *Tese de Doutorado*, FFCLRP-USP, 1999 e artigos submetidos, *Quím. Nova e Metall Based Drugs*, 2002.
- 67) HRNCIAR, P.; TOMA, S. *J. Organomet. Chem.*, 413, 161, 1991.
- 68) FEDERMAN NETO, A. " Síntese e Reatividade de Complexos de Ferro com Ligantes Homocíclicos de Caráter Aromático." *Tese de Doutorado*, IQ-USP, 1986.

- 69) MANO, E. B.; SEABRA, A. P. *Práticas de Química Orgânica, Edart, São Paulo, 2^a ed., 202, 1976.*
- 70) FEDERMAN NETO, A., "Ciclopentadieneto de Potássio como Carreador de Ligante Ciclopentadienil em Química Organometálica.", Trabalho Completo publicado nos Anais do "1^o Encontro de Iniciação Científica e 1^o Encontro de Professores Pesquisadores." Universidade de Franca, Franca, SP, 252, 1998..
- 71) LASKOSKI, M.; SMITH, M. D.; MORTON, J. G. M.; BUNZ, U. H. F. *J. Org. Chem.* 66, 5174, 2001.
- 72) LASKOSKI, M.; STEFFEN, W.; SMITH, W. M. D.; BUNZ, U. H. F. *J. Chem. Soc.*, 691, 2001.
- 73) PRADINES, B.; TALL, A.; ROGIER, C.; SPIEGEL, A.; MOSNIER, J.; MARRAMA, L. ; FUSAI, T. ; MILLET, P. ; PANCONI, E. ; TRAPE, J. F.; PARZY, D. *Trop. Med. Int. Health*, 7 , 265, 2002.
- 74) BIOT, C.; DELHAES, L.; MACIEJEWSKI, L. A.; MORTUAIRE, M.; CAMUS, D.; DIVE, D.; BROCARD, J. S. *J. Med. Chem.* 35, 707, 2000.
- 75) COLACOT, I.J. *Plat. Metal Rev.* 45, 22, 2001.
- 76) ASPERGER, I. *Croat. Chem. Acta*, 70, 883, 1997.
- 77) DUNITZ, J.D.; ORGEL, L.E. ; *J. Chem.Soc.*, 2594, 1953.
- 78) DUNITZ, J.D.; ORGEL, L.E.; *J. Chem.Phys.*, 23, 954, 1955.
- 79) DUNITZ, J.D. ; ORGEL, L.E. ; RICH, A. *Acta Cryst.I.*, 9, 373, 1956
- 80) RINEHART Jr., K. L.; BUBLITZ, D.E.; GUSTAFSON, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 85, 97, 1963.
- 81) MABROUK, S. T.; HART, W. P.; RAUSCH, M. D. *J. Organomet. Chem.*, 527, 43, 1997.

- 82) PIKE, R. D.; SWEINGART, D. A. *Coord. Chem. Rev.* 187, 183, 1999.
- 83) ABD-EL-AZIZ, A. S.; BERNARDIN, S. *Coord. Chem. Rev.* 203, 219, 2000.
- 84) BALAS, I.; JHRURRY, D.; LATAXAGUE, L.; GRELIER, S.; MOREL, V.; HANDANI, M.; ARDOIN, N.; ASTRUC, D. *Bull. Soc. Chem. France* 127, 401, 1990.
- 85) GLIDEWELL, C. ROYLES, B. J. L. ; SMITH, D.M. *J. Organomet. Chem.* 527, 259, 1997.
- 86) REDDY, W.D.; ELIAS, A.J.; VY, A. *J. Organomet. Chem.* 580, 41, 1999.
- 87) STEFFEN, W.; LASKOVSKY, M.; COLLINS, G.; BUNZ, U. H. F. *J. Organomet. Chem.* 630, 132, 2001.
- 88) HUDECEK, M.; TOMA, S. *J. Organomet. Chem.* 393, 115, 1990.
- 89) HUDECEK, M.; TOMA, S. *J. Organomet. Chem.* 406, 147, 1991
- 90) PROKESOVA, M.; PROKES, I.; HUDECEK, M.; TOMA, S. *Monat. Chem.* 125, 901, 1994.
- 91) STROHMEIER, W. *Chem. Ber.* 94, 2490, 1961.
- 92) MAGOMEDOV, G. K. I. *J. Organomet. Chem.* 385, 113, 1989.
- 93) MAHAFFY, C. A. L.; PAUSON, P. L.; RAUSCH, M. D.; LEE, W. *Inorg. Syn.* 19, 154, 1979.
- 94) STROMEIER, W. ; HARTMANN, P. *Z. Naturforsch. Teil. B.* 18, 506, 1963.
- 95) SCHLOGL, K. *Monat. Chem.* 88, 601, 1957.
- 96) MERLIC, C. A.; WALSH, J. C. *J. Org. Chem.*, 66, 2265, 2001.
- 97) TANAKA, Y.; TANIGUCHI, N.; UEMURA, M. . *Org. Lett.* 4, 835, 2002.
- 98) BROMLEY, L. A.; DAVIES, S. G.; GOODFELLOW, C. L. *Tet. Assymm.* 2, 139, 1991.

- 99) ROSE-MUNCH, F. ; ROSE, E. *Curr. Org. Chem.* 3, 445, 1999.
- 100) BERGER, A.; DJUKIC, J. P.; NICHON, C. *Coord. Chem. Rev.* 225, 215, 2002.
- 101) KUNDIG, E. D.; RATNI, H.; CROUSSE, B. *J. Org. Chem.* 66, 1852, 2001.
- 102) TAN, Y. L.; WHITE, A. J. P.; WIDDWSON, P.A. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 24, 3269, 2001
- 103) VASEN, D.; SALZER, A.; GERHARDS, F. *Organometallics*, 19, 539, 2000.
- 104) BERGER, A.; CIAN, D. E.; DJUKIC, J. P.; FISCHER, J.; PFEFFER, M. *Organometallics*, 20, 3230, 2001.
- 105) SATO, M.; KONO, H.; SHIGA, M.; MOTOYAMA, I.; HATA, K. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41, 252, 1968.
- 106) DONG, I.; LAI, L. *J. Organomet. Chem.* 509, 131, 1996.
- 107) BRUNNER, A.; TAUDIEN, S.; RIAANT, O.; KAGAN, H. B. *Chirality*, 9, 478, 1997.
- 108) ENDERS, D.; LOCHTMAN, R. *Eur. J. Org. Chem.*, 689, 1998.
- 109) ATWOOD, J. D. *J. Organomet. Chem.*, 383, 59, 1990.
- 110) TANG, J.; LUI, X. F.; ZHANG, L. Y.; XU, X. L.; ZHANG, P.R. *Syn. Comm.* 30, 1657, 2000.
- 111) SELS, B. F.; DE VOS, P. E.; JACOBS, P. A. *Cat. Rev.* 43, 443, 2001.
- 112) SEBTI, S.; SALHY, A.; TAHIR, R.; BOULOOJAJ, S.; MAYORAL, J. A.; FRAILLE, J. R.; KOSSIR, A.; OUMIMOUN, H. *Tet. Lett.* 42, 7953, 2001.

- 113) BALLINI, R.; BOSICA, G.; MAGGI, R.; RICIUTELLI, M.; RIGUI, P.; SARTORI, G.; SARTORIO, A. R. *Green Chem.* 3, 178, 2001.
- 114) SEBTI, S.; SABER, A.; RHIHIL, A.; NAZIH, R.; TAHIR, R. *App. Cat.. A Gen.* 206, 217, 2001.
- 115) MACQUANIE, D. J.; NAZIH, R.; SEBTI, S. *Green Chem.*, 4, 56, 2002.
- 116) CLAISEN, L.; DLAPAREDE, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14, 2460, 1881.
- 117) SCHMIDT, J. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14, 1459, 1881.
- 118) BOGDANON, B.; ZDRAIKOVSKI, Z.; HRISTOVSKI, K. Institute of Chemistry, Sbpje, Macedonia, Internet:
www.pml.ukim.edu.mk/PMF/Chemistry/reactions/index.htm
- 119) University of Connecticut. Internet:
orgchem.chem.uconn.edu/nameract/named.html
- 120) Audio Way Scientific Publishing Group. Internet:
www.monomerdem.com/display4.html
- 121) FEDERMAN NETO, A.; MILLER, J.; ANDRADE, V. F.; FUJIMOTO, S. Y.; AFONSO, M. M. F. ; ARCHANJO, F. C.; DARIN, V. A.; SILVA, M. L. A. ; BORGES A. D. L., DEL PONTE, G. *Zeit. Anorg Allg. Chem.*, 628, 209, 2002.
- 122) MELENTYEVA, G; ANTONOVA, L. *Pharmaceutical Chemistry.*, *Mir*, Moscou, 1988.
- 123) DIMMROCK, J. R.; EBAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. *Curr. Med. Chem.* 6, 1125, 1999.
- 124) LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D. MCGOWN, A. T.; DUCKI, S. GUL, L.A.; HODFIELD, J. A.; KHAN, N. *J. Comb.Chem.* 3, 421, 2001.
- 125) HARDING, M. M.; MOKDSI, G. *Curr. Med.Chem.* 7, 1289, 2000.

- 126) MOKDSI, G.; HARDING, M. M. *J. Inorg. Biochem.* 83, 205, 2001.
- 127) KOPF-MAIER, P.; KOPF, H. *Chem. Rev.* 87, 1137, 1987.
- 128) OSELLA, D.; FERRALI, M.; ZANELLO, P.; LOSCHE, F.; FONTANI, M.; NERVI, C.; ROVIGIOLIO, G. *Inorg. Chem. Acta*, 306, 42, 2000.
- 129) SCUTARU, D.; TATARU, L.; MAZILU, I.; VATA, M.; LIXANDRU, T.; SIMIONESCU, E. *App. Organomet. Chem.*, 7, 225, 1993.
- 130) STELLA, V.J. *J. Pharm. Scienc.*, 90, 969, 2001.
- 131) MORAM, B.R. *Bull. Hist. Med.* 75, 125, 2001.
- 132) LEWIN, C. *Berlin Klin. Woch.* 50, 541, 1913 – *Chem. Abst.* 7, 252, 1913.
- 133) LESURE, A. "Preparation of Sterilization des Liquides Injectables." *E. Le Français Editeurs*, Paris, 4^a ed., 1923.
- 134) EHRLICH, P. *Berlin Klin. Woch.* 44, 280, 1907.
- 135) EHRLICH, P. *Am. J. Urology*, 6, 503, 1910.
- 136) KOSTEN, F.H. *Biotech. Histochem.* 71, 2, 1996.
- 137) HOLUBAK, K. *Wien Klin. Woch.* 100, 747, 1988.
- 138) EHRLICH, P.; BERTHEIN, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 43, 917, 1910.
- 139) Who Named It, Paul Erlich. Internet:
www.whonanedit.com/doctor.chm/83.html
- 140) SETTON, A.M. *J. App. Microbiol.* 91, 592, 2001.
- 141) WEISMANN, K. *Sex Transm. Dis.* 22, 137, 1995.
- 142) MURATA, K.; IWAZAWA, T.; TABAYAMA, T.; YAMASHITA, K.; OKAGAWA, K. *Surg. Today Japan J. Surg.* 24, 1115, 1994.
- 143) ROSEMBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. *Nature*. 205, 698, 1965.
- 144) ROSEMBERG, B. *Nature*, 222, 385, 1969.

- 145) DIAS, G.H.M. *Quim. Nova.* 12, 57, 1989.
- 146) NESMEYANOV, A. N.; BOGOMOLOV, L. G.; ANDRIANOV, I.G.; VILDENSKI, V. D.; KOCHETKO, N. S. *Khim. Farm. Zhur.* 6, 61, 1972.
- 147) CHAGAS, C. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz,* 1, 159, 1909.
- 148) SILVA, L. H. P.; NUSSENZWEIG, V. *Fol. Clin. Biol.* 20, 191, 1953.
- 149) VILASECA, G. C.; CERISOLA, J. A., OLARTE, J. A.; ZOTHNER, A. *Vox Sanguinis,* 11, 711, 1966.
- 150) SOUZA, H. M.; BORDIN, J. O. *Transf. Med. Rev.* 10, 161, 1996.
- 151) ARIMOTO, F. S. ; HAVEN Jr., A. C. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6295, 1955.
- 152) GOKEL, G.; UGI, I. *J. Chem. Educ.* 49, 294, 1972.
- 153) VUKICEVIK, R. D.; VUKICEVIK, M.; RATKOVIC, Z.; KONSTANTINOVIC, S. *Synlett.*, 12, 1329, 1998.
- 154) VUKICEVIK, R. D.; VUKICEVIK, M.; RATKOVIC, Z.; KONSTANTINOVIC, S. *Tet. Lett.*. 39, 5837, 1998.
- 155) RANU, B. C.; JANA, U.; MOJEE, A. *Green Chem.* 1, 33, 1999.
- 156) STARK, A.; MACLEAN, B. L.; SINGER, R. D. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 63, 1999.
- 157) DYSON, P.J.; GROSSELL, M. C.; SRINIVASAN, N.; VINE, T.; WELTON, T.; WILLIAMS, D. J.; WHITE, A. J. P.; ZIGRAS, T. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 3465, 1997.
- 158) DYSON, P. J. *Trans. Metal. Chem.* 27, 353, 2002.
- 159) DUPONT, J.; CONSORTI, C. S.; SPENCER, J. *J. Braz. Chem. Soc.*, 11, 337, 2000.

- 160) CONSART, C. S.; SOUZA, R. F.; DUPONT, J.; SUAREZ, P. A. S. *Quim. Nova*, 24, 830, 2001.
- 161) LELIEVRE, J.; LE FEUVRE, C.; GABORIAUD, R. *Compt. Rend. Acad. Scienc. France, Serie C*, 275, 1455, 1972.
- 162) ELSCHENBROICH, C.; SALZER, A. "Organometallics, A Concise Introduction.", *VCH, Weinheim, Alemanha*, 2^a ed., 1992.
- 163) TOMAZELA, D. M.; PUPO, M. T.; PASSADOR, E. A. P.; SILVA, M. F. G. F.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; FO, E. R.; OLIVA, G.; PIRANI, J. R. *Phytochem.* 55, 643, 2000.
- 164) VIEIRA, P. C.; MAFEZOLI, J.; PUPO, M. T.; SILVA, M. F. G. F.; FERNANDES, J. B.; OLIVA, G.; PAVÃO, F. *Pure App. Chem.* 73, 613, 2001.
- 165) PAVÃO, F.; CASTILHO, M. S.; PUPO, M. T.; DIAS, R. L. A.; CORREA, A. G.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; MAFEZOLI, J.; VIEIRA, P. C. *FEBS Lett.*, submetido, 2002.
- 166) NETZ, A.; MULLER, T. J. *J. Organometallics*, 19, 1452, 2000.
- 167) OLIVEIRA, W. J. S.; FEDERMAN NETO, A. "Synthesis, Chemical Identification and Spectroscopy of Bromopentacarbonylmanganese." manuscrito em preparação, 2002.
- 168) KUMARESWARON, R.; REDDY, B. G.; VANKAR, Y. D. *Tet. Lett.* 42, 7493, 2001.
- 169) LIMA, D. R. "Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicologia." Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, Brasil, 1995.
- 170) CARVALHO, M. E.; LATORRE, M. R. D. O.; FERREIRA, C. S.; MELLO, C. S.; BARATA, J. M. S. *Rev. Saúde Pub.*, 34, 34, 2000.

- 171) BONAMETTI, A. M.; CASTELO FILHO, A.; RAMOS, L. R.; BOLDY, J. L. S.; MATSUO, T. *Rev. Saúde Publ.* 32, 566, 1998.
- 172) MARSDEN, P. D. *Rev. Saúde Publ.* 30, 521, 1997.
- 173) SOUZA, D. H. F.; GARRATT, R. C.; ARAUJO, A. P. U.; GUIMARÃES, B. G.; JESUS, W. P. D.; MICHELS, P. A. M.; HANNAERT, V.; OLIVA, G. *FEBS Lett.*, 424, 131, 1998.
- 174) KIRCHHOFF, F. *New. Eng. J. Med.*, 329, 639, 1993.
- 175) ARONOV, A. M.; SURESH, S.; BUCKNER, F. S.; VAN VOORKIS, W. C.; VERLINDE, C. L. M. J. ; OPPERDOES, F. R.; HOL, W. G. J.; GELB, M. H. *Proc. Natl. Acad. Scienc.*, 96, 4273, 1999.
- 176) SEED, J. R. *Int. J. Parasitol.*, 31, 434, 2001.
- 177) BRENNER, Z. *Rev. Int. Med. Trop.*, 4, 389, 1962.
- 178) MEAGER, A. *J. Imm. Meth.*, 261, 21, 2002.
- 179) SAMUELSEN, A. B. *J. Ethnopharmacol.* 71, 1, 2000.
- 180) FAIRLAMB, A. H. *Medicina*, 59, 179, 1999.
- 181) DOCAMPO, R. *Curr. Pharm. Design*, 7, 1157, 2001.
- 182) TEIXEIRA, A. R. L.; SIMÕES, A. B.; FAUDRY, E.; LAZZI, S. P.; ARGANORAZ, E. R.; D'SOUZA-AULT, M.; SANTANA, J. M. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 95, 123, 2000.
- 183) SILVA, C.; DAUNES, S. *Exp. Op. Inv. Drug.*, 11, 217, 2002.
- 184) ZUCOTTO, F.; ZVELEBIL, M.; BRUN, R.; CHOWDHURY, S. F.; DILUICREZIA, R.; LEAL, I.; MAES, L.; GIBERT, I.; RUIZ-PEREZ, L. M.; POCANOWSKA, D. G. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 395, 2001.

- 185) CAZZULO, J. J.; STOKA, V.; TURB, V. *Curr. Pharm. Design*, 7, 1143, 2001.
- 186) BASTOS, J. K.; ALBUQUERQUE, S.; SILVA, M. L. A. *Planta Médica*, 65, 541, 1999.
- 187) JOB, D. ; COCHET, C.; DHEN, A. ; CHAMBAZ, E. M. *Analytical Biochem.* 84, 68, 1978.
- 188) ROSS, C. R.; CURRY, S. SCHWARTZ, A. W.; FONDY, T. P. *Arch. Biochem. Biophys.* , 145, 591, 1971.
- 189) KREBS, E. G. *J. Biol. Chem.*, 200, 471, 1953.
- 190) BALDWIN, J. E.; KREBS, H. A. *Nature*, 291; 381; 1981.
- 191) BAUGHN, A. D.; MALAMY, M. H. *Proc. Natl. Acad. Scienc.*, 99, 4662, 2002.
- 192) KREBS, H. A. *Biochem. J.*, 54, 78, 1953.
- 193) KREBS, H. A. *Biochem. J.*, 34, 1041, 1940.
- 194) SILVA, P. P. L.; TAKAMI, R.; NUNES, E. V.; GUILHERME, C. S.; CRUZ OLIVEIRA FILHO, O.; GAMA-RODRIGUES, J.; OKUMURA, M. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.* 54, 141, 1999.
- 195) MORTORA, R. A.; PROCÓPIO, D. O.; BARROS, H. C.; VERBISCK, A.; ANDREOLI, W. K.; SILVA, R. B. S.; SILVA, S. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94, 135, 1999.
- 196) DUARTE, M. A. H.; WECKWERTH, P. H.; MORAES, I. G. *Rev. Odont. Univ. São Paulo*, 11, 299, 1997.
- 197) ALBUQUERQUE, R.; ITO, M. M. K.; MIYAKI, C. I. BRAZ, J. *Vet. Res. Anim. Scienc.* , 37, 2000.

- 198) AIST-American Institute of Standards; NIST-National Institute of Advanced Industrial Science and Technology; SDBS-Intergrated Spectral Data Base System for Organic Compounds. internet:
www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/memi-e.html; espect. n° 33678.
- 199) CESARIN SOBRINHO, D.; NETTO-FERRREIRA, J. C.; BRAZ FILHO, R. *Quím Nova*, 24, 604, 2001.
- 200) MAKITA, H.; TANAKA, T. ; FUJITSUKA, H.; TOTEMATSU, N.; SATOH, K.; HARA, A.; MON, H. *Cancer Res.*, 56, 4904, 1996.
- 201) WILKINSON, G.; COTTON, F. A.; BIRMINGHAM, J. M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* , 2, 95, 1956..
- 202) KING, R. B. "Organometallic Synthesis, Part 1, Transition Metal Compounds.", *Academic Press*, New York, 1965.
- 203) CURTIS, N. J.; DE PLOOY, K. E.; PICKL, W. *Coord. Chem. Rev.*, 116, 1, 1992.
- 204) FISCHER, E. O.; JIRA, R. *Zeit. Naturforsch.* , 9B, 1954.
- 205) CORDS, J. F. ; NEWBAUER, D. *Zeit. Naturforsch.*, 17b, 791, 1962.
- 206) ARCHANJO, F. C. Tese de Doutorado, FFCLRP-USP, em elaboração, 2002.
- 207) LYAKHOVETSKY, V. I.; MINGALYOV, P. G.; ORLOVA, P. Y.; YAKUSHIN, S. O.; NEKRASOV, Y. S. *Russ. Chem. Bull.*, 43, 1935, 1994.
- 208) SOLOMONS, G. T. W. Faculdade de Artes e Ciências, Depto de Química, Universidade do Sul da Flórida, Tampa Bay, Flórida, comunicação pessoal, 2000.

209) CLAISEN, L.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 40, 3903, 1907.