

FLAVIANA TAVARES VIEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2003**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

V658s
2003

Vieira, Flaviana Tavares, 1975-
Síntese, caracterização e avaliação da atividade
biológica de compostos organoestânicos / Flaviana Tavares
Vieira.
– Viçosa : UFV, 2003
110p. : il.

Orientador: José Roberto da Silveira Maia
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Viçosa

1. Compostos orgânicos de estanho - Síntese. 2. Com-
postos orgânicos de estanho - Ensaio biológico. 3. Com-
postos orgânicos de estanho - Caracterização. 4. Compos-
tos organometálicos. I. Universidade Federal de Viçosa.
II. Título.

CDD 19.ed. 547.05686

CDD 20.ed. 547.05686

FLAVIANA TAVARES VIEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

APROVADA: 25 de Fevereiro de 2003.

Prof. Geraldo Magela de Lima
(Conselheiro)

Prof^ª Tânia Toledo de Oliveira
(Conselheira)

Prof. Marcelo José Vilela

Prof. Marcelo Henrique dos Santos

Prof. José Roberto da Silveira Maia
(Orientador)

Dedico este trabalho a Lurdinha,
Silmário e Alexandre.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor Dr. José Roberto da Silveira Maia,

Agradeço por dedicar seu tempo e compartilhar experiência, para que minha formação fosse também um aprendizado de vida.

Agradeço por saber ser um verdadeiro mestre e, também um grande amigo, a você minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todos aqueles que entraram na minha história e ensinaram-me a crescer, agradeço por tudo que fui, que sou e ainda que serei, agradeço principalmente, por nunca me ter deixado nos momentos difíceis e por me ter permitido chegar até aqui.

A realização desta tese deve-se á ajuda valiosa de muitas pessoas, entre as quais meus familiares e amigos.

Expresso aqui minha gratidão a todos, principalmente aos professores:

- Dr. Geraldo Magela de Lima e Dr^a. Tânia Toledo de Oliveira, meus conselheiros;
- Dr. Marcelo Henrique dos Santos por fornecer o ligante 7-epiclusianona;
- Dr. Marcelo José Vilela pelo aprendizado no Laboratório do Câncer;
- Dr. Efraim Reis, Dr. César Reis e Dr. Paulo Gontijo por se mostrarem sempre amigos;
- Dr. José Domingos Ardisson (CDTN / UFMG) pela espectroscopia Mössbauer;
- Dr. Mauro (Departamento de Medicina Veterinária - UFV) e Dr. Eldo (Departamento de Biologia Vegetal - UFV) pelo auxílio com equipamento fotográfico;
- Aos técnicos de laboratório, Márcio (IV), Lucinha (RMN), José Luiz (Laboratório de Analítica), ao Dr. Eduardo de Sá Mendonça e ao técnico Geraldo (Departamento de Solos - UFV) pelas análises elementares;
- Às estagiárias, do Laboratório do Câncer, Mariana, Núbia, Carla e Ana Paula, pela contribuição na realização dos bioensaios;
- Agradeço a amizade de todas as pessoas que ao longo destes dois anos se fizeram presente, entre elas estão Kelany, Marise, Elenice, Reinaldo, Lucimar, Renata e Zarinha. Agradeço em especial a amizade de Roqueline, Lucinha, e Cal (Maria do Carmo);
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pelo apoio financeiro;
- Á Lurdinha, minha mãe, e a Silmário, meu esposo, pelo amor e apoio incondicionais.

Foi com a colaboração destes amigos que consegui desenvolver este trabalho, a todos o meu muito obrigada.

B I O G R A F I A

FLAVIANA TAVARES VIEIRA, filha de Lourdes Tavares Vieira e Eduardo Caetano Vieira, nasceu em Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, em nove de novembro de 1975.

Cursou o ensino fundamental e médio em escola pública.

Em 1996 iniciou o curso de Ciências Naturais na Fundação de Ensino Superior de São João del-Rei - MG, onde desenvolveu projeto de iniciação científica na área de Zoologia e participou de projetos de extensão universitária como o Alfabetização Solidária e o Universidade Solidária, neste último, atuou no município de Uauá no estado da Bahia, terminando o curso em 1998.

Em 1999 iniciou nesta mesma instituição o curso de Licenciatura em Química, onde desenvolveu projeto de iniciação científica em físico-química, na área de polímeros, recebendo por este trabalho o diploma de Honra ao Mérito, conferido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Neste período também participou dos projetos de extensão universitária anteriormente citados, através do projeto Universidade Solidária atuou no município de São Gabriel da Cachoeira no estado do Amazonas. Finalizou este curso no ano 2000.

Em 2001 iniciou o curso de mestrado em Agroquímica, na Universidade Federal de Viçosa - MG, durante este curso, um de seus trabalhos foi selecionado para participação no XI BMIC - Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, Joint Brazilian / Italian Inorganic Chemistry Meeting.

Durante toda sua vida acadêmica participou ativamente de projetos de iniciação científica, monitorias, vários seminários, encontros, congressos estaduais, nacionais e internacionais com apresentação de trabalhos nas áreas de Zoologia, Ensino e Extensão, Ensino de Química, Físico-Química e Química Inorgânica.

ÍNDICE

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
INTRODUÇÃO GERAL.....	1
<i>CAPÍTULO UM</i>	
<i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</i>	
A. Introdução	2
B. A Química do Estanho	3
1. Propriedades Físicas e Químicas	3
2. Estrutura Atômica e Características Gerais	4
3. Aplicações do Estanho	4
C. Compostos Organoestânicos e suas Aplicações	5
1. Características Biocidas	7
2. Aplicações na Indústria	8
3. Aplicações Farmacológicas.....	9
4. Atividades Antitumorais	9
5. Mecanismo de Ação	11
6. Interações dos Organoestânicos com DNA	11
D. Métodos Físicos de Análise	12
1. Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn	12
2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	14
3. Análise Elementar - CHN.....	14
4. Método de Difração de Raios-X	15
E. Ligantes usados neste estudo	15
1. 7-Epiclusianona ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$)	15
2. Bicarbonato de Aminoguanidina ($\text{CH}_6\text{N}_4.\text{H}_2\text{CO}_3$)	17
Referências Bibliográficas	20

*CAPÍTULO DOIS**SÍNTESE DOS ORGANOESTÂNICOS COM 7-EPICLUSIANONA*

A. Introdução	25
B. Procedimento Experimental	26
1. Material e Métodos	26
2. Síntese de Organoestânicos com a 7-Epiclusianona (Hepi)	26
2.1 Reação entre SnCl_2Ph_2 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$	26
2.2 Reação entre SnClPh_3 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$	27
2.3 Reação entre SnCl_4 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$	27
2.4 Reação entre $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$	27
C. Resultados e Discussão	28
1. Temperatura de Fusão e Análise de CHN	28
2. Espectroscopia no Infravermelho	29
3. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn	35
4. Espectroscopia Mössbauer	40
D. Conclusões	44
Referências Bibliográficas	45

*CAPÍTULO TRÊS**SÍNTESE DOS ORGANOESTÂNICOS COM BICARBONATO DE AMINOGUANIDINA*

A. Introdução	49
B. Procedimento Experimental	50
1. Material e Métodos	50
2. Síntese de Organoestânicos com Bicarbonato de Aminoguanidina (Hbag)	50
2.1 Reação entre SnCl_2Ph_2 e $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$	50
2.2 Reação entre SnClPh_3 e $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$	50
2.3 Reação entre SnCl_4 e $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$	51
2.4 Reação entre $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e $\text{CH}_6\text{N}_4\text{O} \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$	51
C. Resultados e Discussão	52
1. Temperatura de Fusão e Análise de CHN	52
2. Espectroscopia no Infravermelho	53
3. Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn	58
4. Espectroscopia Mössbauer	61
D. Conclusões	64
Referências Bibliográficas	65

CAPÍTULO QUATRO

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO COMPOSTO [SnClPh₃(Hepi)] EM CÉLULAS DAS LINHAGENS MDCK E HN-5

4.1. Introdução	66
4.2. Material e Métodos	67
4.2.1. Linhagens Celulares	67
4.2.2. Cultura das linhagens celulares	67
4.2.3. Plaqueamento das células	68
4.2.4. Tratamento com o composto [SnClPh ₃ (Hepi)]	69
4.2.5. Tripsinização	69
4.3. Resultado e Discussão	70
4.3.1. Medidas de Crescimento	70
4.3.2. Contagem de Células	70
4.3.3. Curvas de Crescimento	71
4.3.4. Morfologia das Células	74
4.3.5. Conclusão	76
Referências Bibliográficas	77
Apêndices	78
Apêndice A: Reagentes Utilizados	79
Apêndice B: Equipamentos e Condições Analíticas	80
Apêndice C: Tentativas de Síntese (Capítulo 2)	81
Apêndice D: Solubilidade dos Compostos Sintetizados	82
Apêndice E: Tentativas de Síntese (Capítulo 3)	83
Apêndice F: Equipamentos utilizados durante a avaliação da atividade biológica do composto [SnClPh ₃ (Hepi)] em células em cultura ...	84
Apêndice G: Soluções usadas em culturas de células durante o ensaio biológico	85
Apêndice H: Espectros de Infravermelho	86
Apêndice I: Espectros de RMN de ¹¹⁹ Sn	97
Apêndice J: Espectros de RMN de ¹ H	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Cassiterita (SnO ₂)	3
Figura 2	Representação da estrutura de raios-X de monocristal da 7-epiclusianona determinada por cristalografia de raios-X	16
Figura 3	Equilíbrio tautomérico entre as formas A e B da 7-epiclusianona em solução	16
Figura 4	Estrutura do bicarbonato de aminoguanidina	19
Figura 5	Estruturas propostas para a interação entre metal e etileno. (a) Metalociclopropano; (b) Ligação centrada “centrally bonding”	32
Figura 6	Esquemas ilustrativos da interação Pt(II)-etileno. (a) Formação da ligação σ ; (b) Formação da ligação π	32
Figura 7	Subespectro de RMN de ¹ H da 7-epiclusianona a temperatura ambiente (A), do complexo 3 a temperatura ambiente (B) e à temperatura de -10°C (C), a 300MHz, entre 11,8 e 11,1 ppm, em álcool metílico deuterado	36
Figura 8	Proposta de estrutura para o composto 1 , em solução	38
Figura 9	Proposta de estrutura e, equilíbrio tautomérico para os compostos 2 e 3 , em solução (X=Cl ou Ph)	39
Figura 10	Proposta de estrutura e, equilíbrio tautomérico para o composto derivado de SnCl ₄ de fórmula 4 ou 5 , em solução	40
Figura 11	Proposta de estrutura para o composto 3 , no estado sólido	41
Figura 12	Proposta de estrutura para o composto 1 e 2 , onde R=Hepi, no estado sólido	42
Figura 13	Proposta de estrutura para o composto 4 e 5 , no estado sólido	42
Figura 14	Espectros de Mössbauer para os complexos sintetizados neste trabalho	43
Figura 15	Estruturas de ressonância da uréia	54
Figura 16	Proposta de mecanismo de ataque da água na formação da aminouréia (Hamu)	54
Figura 17	Prováveis estruturas para o composto 9	55
Figura 18	Modos de coordenação do íon carbonato	57
Figura 19	Modos de coordenação do íon carbonato nos compostos (a) [(NH ₃) ₃ Co(μ -OH) ₂ (μ -CO ₃)Co(NH ₃) ₃]SO ₄ .5H ₂ O e (b) [(teed)CuCl(CO ₃)CuCl(teed)]	57
Figura 20	Propostas de estrutura para o composto 6 , em solução	59
Figura 21	Espectros de Mössbauer dos compostos sintetizados a partir do Hbag..	60
Figura 22	Proposta de estrutura para o composto 7	61
Figura 23	Proposta de estrutura para o composto 6 , no estado sólido	62
Figura 24	Proposta de estrutura para o composto 8	62
Figura 25	Retículo do hemocitômetro de Neubauer, (A) Câmara de contagem; (B) Ampliação de um dos quadrados maiores contidos na câmara do hemocitômetro, onde os círculos cortados representam as células que não são consideradas na contagem	68
Figura 26	Curvas de crescimento das linhagens-controle: HN-5 e MDCK em álcool etílico	71
Figura 27	Curvas de crescimento sobrepostas da linhagem celular MDCK em álcool etílico e em meio contendo o composto [SnClPh ₃ (Hepi)]	72

Figura 28	Curvas de crescimento sobrepostas da linhagem celular HN-5 em álcool etílico e em meio contendo o composto [SnClPh ₃ (Hepi)]	73
Figura 29	Curvas de crescimento sobrepostas das linhagens celulares HN-5 e MDCK em meio contendo o composto [SnClPh ₃ (Hepi)]	74
Figura 30	Cultura de células MDCK em meio contendo o composto [SnClPh ₃ (Hepi)]	75
Figura 31	Cultura de células MDCK em meio contendo álcool etílico	75
Figura 32	Cultura de células HN-5 em meio contendo álcool etílico	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais aplicações de organoestânicos, $R_{4-n}SnX_n$ (n=0 - 3).....	7
Tabela 2	Parâmetros de espectroscopia Mössbauer RMN ^{119}Sn medidos à temperatura ambiente e nitrogênio líquido	13
Tabela 3	Dados analíticos de CHN e de temperatura de fusão dos compostos sintetizados.....	28
Tabela 4	Principais bandas vibracionais da 7-epiclusianona e seus compostos com reagentes de estanho	34
Tabela 5	Dados de RMN de ^{119}Sn dos compostos de 7-epiclusianona com organoestânicos	37
Tabela 6	Dados de Mössbauer para os complexos de 7-epiclusianona e os reagentes de estanho	41
Tabela 7	Dados analíticos de CHN e de temperatura de fusão dos compostos sintetizados.....	51
Tabela 8	Frequências relevantes dos espectros de infravermelho dos compostos organoestânicos com o bicarbonato de aminoguanidina ν (cm^{-1})	52
Tabela 9	Dados espectrais de RMN de ^{119}Sn dos compostos de bicarbonato de aminoguanidina, reagentes de estanho e derivados	58
Tabela 10	Dados de Mössbauer para os complexos com bicarbonato de aminoguanidina e os reagentes de estanho	61
Tabela 11	Número de células nos diferentes tratamentos	70
Tabela 12	Relação dos solventes e reagentes de partida utilizados nas sínteses dos compostos organoestânicos com a 7-epiclusianona e o bicarbonato de aminoguanidina	79
Tabela 13	Solubilidade dos compostos sintetizados no capítulo 2	82
Tabela 14	Solubilidade dos compostos sintetizados no capítulo 3	82

LISTA DE ABREVIATURAS

Hepi	7-Epiclusianona
Hbag	Bicarbonato de aminoguanidina
Hamu	Aminouréia
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
IV	Espectroscopia no Infravermelho
CHN	Microanálise de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
P.A.	Puro para análise
Hdpt	Di-2-piridilcetona 2-tenoilhidrazona
DACH	1,2-diaminociclohexano
Ph	Fenila
Bu	Butila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
T.f.	Temperatura de fusão
g	Gramas
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MDCK	“Madin-Darby canine kidney cell” - célula de rim de cão transformada
HN-5	Linhagem estabelecida de carcinoma escamoso humano de língua, moderadamente diferenciado
PBS	Tampão fosfato
EDTA	Ácido etileno diamino tetracético
rpm	Rotações por minuto
ppm	Parte por milhão

RESUMO

VIEIRA, Flaviana Tavares, M.S., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2003.
Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de compostos organoestânicos. Orientador: José Roberto da Silveira Maia. Conselheiros: Tânia Toledo de Oliveira e Geraldo Magela de Lima.

Este trabalho envolveu a síntese e caracterização de compostos organoestânicos SnCl_2Ph_2 , SnClPh_3 , SnCl_4 e SnClBu_3 aos ligantes 7-epiclusianona ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$) e bicarbonato de aminoguanidina ($\text{CH}_6\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{CO}_3$). Os compostos inéditos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, microanálise de CHN, ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn , temperatura de fusão e espectroscopia Mössbauer. A complexação do ligante 7-epiclusianona (Hepi) com SnCl_2Ph_2 e SnCl_4 originou os compostos *Trans*- $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$, *Cis*- $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$, $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$, nos quais o átomo de estanho se apresenta hexacoordenado tanto no estado sólido como em solução, bem como no composto $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ onde o estanho se apresenta pentacoordenado no estado sólido. Não houve reação com o SnClBu_3 . Os dados espectroscópicos para estes compostos sugerem uma ligação Sn-etileno fraca, exceto para o composto $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$. Já os complexos derivados do ligante bicarbonato de aminoguanidina (Hbag) com os organoestânicos originou os compostos $[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, $[(\text{SnClPh}_3)_3(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$, exceto o composto $[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, no qual o estanho é pentacoordenado tanto em solução quanto no estado sólido, os demais compostos apresentaram o átomo de estanho hexacoordenado em ambos os estados. O íon HCO_3^- é uma base macia, este fato pode justificar a preferência na coordenação do mesmo aos reagentes SnClPh_3 e SnCl_2Ph_2 , que são de baixa acidez em relação ao SnCl_4 . Os resultados dos testes biológicos para o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ sugerem que este reduz a multiplicação celular das células cancerosas (HN-5). Entretanto, este resultado não permite concluir sobre a atividade antitumoral do composto de maneira que novos testes em diferentes concentrações bem como uma nova amostragem de células cancerosas são necessários para atingir este objetivo.

ABSTRACT

VIEIRA, Flaviana Tavares, M.S., Universidade Federal de Viçosa, February, 2003.
Synthesis, characterization and avaluation of biological activity of organotin compounds. Adviser: José Roberto da Silveira Maia. Committee members: Tânia Toledo de Oliveira and Geraldo Magela de Lima.

This work involved the synthesis and characterization of the organotin compounds SnCl_2Ph_2 , SnClPh_3 , SnCl_4 SnCl_4 and SnClBu_3 to 7-epiclusianone ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$) and aminoguanidine bicarbonate ($\text{CH}_6\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{CO}_3$). The new compounds were characterized by infrared spectroscopy, microanalysis, nuclear magnetic resonance of ^1H , ^{13}C and ^{119}Sn , melting point and Mössbauer spectroscopy. The formation of complexes of ligand 7-epiclusianone (Hepi) with organotin originated the compounds *Trans*- $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$, *Cis*- $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$, $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ and $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$, in which the tin atom is hexacoordinated in solution as in the solid state. There was no reaction with SnClBu_3 . The overall spectroscopic data of those suggest a weak bond Sn-ethylene, except for the compound $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$. For the complexes derivatives of the aminoguanidine bicarbonate (Hbag) with organotin originated the compounds $[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, $[(\text{SnClPh}_3)_3(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$, except the compound $[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$, in which the tin is pentacoordinated in solution as in the solid state. Tehe rest of the compounds have shown the tin atom hexacoordinated in both states. The ion HCO_3^- is a soft base and, this fact can justify its preferable coordination to the reagents SnClPh_3 and SnCl_2Ph_2 , which the tin is pentacoordiantion in solution as in the solid state. The rest of the compounds have shown the tin atom hexacoordianted in both states. The ion HCO_3^- is a soft base and, this fact can justify its preferable coordiantion to the reagents SnClPh_3 and SnCl_2Ph_2 , with have low acidity, instead of bonding a higher acid one, SnCl_4 . The results of biological tests for the compound $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ suggest that this reduce the cellular multiplication of the cancerous cells (HN-5). However, this result does not allow to conclusions the antitumoral activity of the compound. New tests in different concentrations as well as with new type of cancerous cells are necessary to reach this goal.

INTRODUÇÃO GERAL

O objetivo deste trabalho foi complexar os ligantes 7-epiclusianona ($C_{33}H_{42}O_4$) e bicarbonato de aminoguanidina ($CH_6N_4.H_2CO_3$) aos reagentes de estanho $SnCl_4$, $SnClPh_3$, $SnCl_2Ph_2$ e $SnClBu_3$, caracterizando-os e avaliando seu potencial biológico por meio de testes *in vitro* utilizando células normais e cancerosas.

Os ligantes 7-epiclusianona e bicarbonato de aminoguanidina são bastante interessantes do ponto de vista de Química de Coordenação, em razão das várias possibilidades de modos de coordenação dos mesmos frente a metais de transição. A geometria dos complexos resultantes bem como os modos de coordenação dos ligantes aos metais podem ser de grande utilidade na elucidação dos efeitos farmacológicos que estes compostos venham a ter.

Este estudo é constituído de quatro capítulos. No Capítulo um é apresentado um levantamento da literatura sobre o estanho, compostos organoestânicos e suas atividades, apresenta ainda os ligantes juntamente às suas atividades biológicas. O Capítulo dois envolve sínteses de organoestânicos com o ligante 7-epiclusianona, bem como a caracterização dos respectivos compostos. O Capítulo três apresenta sínteses e caracterizações

dos compostos de estanho com o ligante bicarbonato de aminoguanidina e, o Capítulo quatro, mostra a realização e os resultados do bioensaio *in vitro* para a avaliação da possível atividade antitumoral de um dos compostos sintetizados a partir do cloreto de trifenilestanho com o ligante 7-epiclusianona.

CAPÍTULO UM

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo apresenta-se uma revisão sobre o elemento químico estanho, o surgimento do primeiro composto organoestânico produzido em laboratório, relata-se uma série de estudos correlacionados a compostos organoestânicos incluindo suas atividades biológicas. Descreve-se, também, os dois ligantes: a 7-epiclusianona (Hepi) e o bicarbonato de aminoguanidina (Hbag), que foram usados nas sínteses realizadas neste trabalho.

1.2. A QUÍMICA DO ESTANHO

1.2.1. PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

O estanho, símbolo Sn, é um elemento metálico usado pelos homens desde a antiguidade. Ele ocupa o grupo 14 ou IVA da tabela periódica, possui peso atômico 118,71 g e número atômico 50, isto o coloca na família dos metais representativos. Sua configuração eletrônica é $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$.

Entre os elementos químicos, o estanho é o elemento que possui o maior número de isótopos estáveis naturais, sendo um total de dez. São eles (entre parênteses estão as percentagens de abundância relativas): $\text{Sn}^{112}(0,95)$, $\text{Sn}^{114}(0,65)$, $\text{Sn}^{115}(0,34)$, $\text{Sn}^{116}(14,24)$, $\text{Sn}^{117}(7,57)$, $\text{Sn}^{118}(24,0)$, $\text{Sn}^{119}(8,58)$, $\text{Sn}^{120}(32,97)$, $\text{Sn}^{122}(4,71)$, $\text{Sn}^{124}(5,98)$ (FILGUEIRAS, 1998).

A cassiterita ou dióxido de estanho, de fórmula SnO_2 , é o principal minério de estanho (Figura 1). Ela forma cristais tetragonais e tem dureza de 6 a 7, com densidade relativa de 7. Normalmente este minério tem coloração marrom escura ou negra, além de ser opaco. Ocorre em veios submetidos a altas temperaturas, ou associado a pegmatitas, um tipo de rocha ígnea. Também ocorre na forma de pequenos seixos em depósitos aluviais, fluviais ou marinhos. A cassiterita é o único mineral de estanho de importância econômica. É encontrado na Inglaterra, Alemanha, Malásia, Bolívia, como também no Brasil, Austrália, Indonésia, Nigéria, República do Congo e no Alaska. O estanho é o 49º metal mais abundante na crosta terrestre. Seu ponto de fusão e ebulição são 232°C e 2270°C , respectivamente, com uma densidade relativa de 7,28. Sua resistividade a 20°C é de $11,5 \times 10^{-8} \Omega\cdot\text{m}$. (BITTENCOURT et al, 2002).

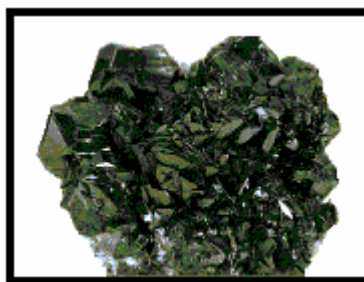


Figura 1 - Cassiterita (SnO_2).

1.2.2. ESTRUTURA ATÔMICA E CARACTERÍSTICAS GERAIS

O estanho é altamente dúctil, de aparência branco-prateada e maleável a temperatura de 100°C. Ele apresenta três variedades alotrópicas sólidas, sendo estas o estanho α ou estanho cinzento, que é um pó amorfo, de cor cinza, não-metálico, estável abaixo de 13°C e com densidade relativa 5,75. Nessa variedade o estanho forma ligações covalentes no retículo semelhante ao diamante. O estanho β ou estanho branco, é estável entre 13 e 161°C, é o estanho comum, com retículo cristalino tetragonal e, ainda o estanho γ ou estanho rômbo, que é estável a temperaturas acima de 161°C até a fusão (232°C), essa variedade alotrópica forma retículos ortorrômnicos e é extremamente quebradiça. A transição da variedade β para α é lenta. A temperatura de transição entre as fases β e α é 13,2°C (FILGUEIRAS, 1998). Ao ocorrer em tubos antigos de órgãos nas catedrais das regiões frias da Europa, essa transição provocava manchas cinzentas nos tubos, sendo chamada de "peste do estanho". Estes tubos possuíam ligas de estanho em sua constituição e, as manchas cinzentas eram devidas a presença do estanho α . Este acontecimento foi considerado obra do demônio (BITTENCOURT et al, 2002).

1.2.3. APLICAÇÕES DO ESTANHO

O estanho é um metal muito utilizado em uma grande variedade de processos industriais. Pode-se citar sua aplicação na galvanoplastia, na formação de ligas como as soldas (ligas de estanho contendo chumbo, antimônio, prata, zinco ou índio) e o bronze (ligas de estanho e cobre). É usado na fabricação das folhas-de-flandres, que são lâminas de aço ou ferro recobertas com estanho. Serve ainda como cobertura protetora para dutos de cobre e para manufatura de latas. O estanho protege o aço contra corrosão e age como lubrificante quando o aço passa entre superfícies durante a fabricação de latas. As folhas-de-flandres podem ser usadas para recobrir fios de cobre e para confecção de contatos elétricos. O sulfeto de estanho, também conhecido como ouro mosaico, é usado na forma de pó para acabamento de bronze

em artigos de plástico ou madeira. O estanho também é usado na composição de alguns inseticidas, bem como em peças decorativas (usando-se 90-95% de estanho com 1-8% de bismuto e 0,5-3% de cobre), em uso doméstico, em amálgamas (ligas de Ag-Sn-Hg), em pastas de dentes (fluoreto de estanho (II) - SnF_2), em pigmentos e como opacificador em cerâmicas (óxido de estanho (IV) - SnO_2), na deposição de filmes de SnO_2 sobre superfícies vítreas tornando o vidro mais resistente a choques mecânicos, (tetracloroeto de estanho (IV) - SnCl_4) e ainda são usados como materiais de partida para organoestânicos (BULTEN et al, 1991).

1.3. COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS E SUAS APLICAÇÕES

Compostos organometálicos de estanho ou organoestânicos são caracterizados pela presença de no mínimo uma ligação covalente entre os átomos estanho e carbono (Sn-C) (PELLERITO e NAGY, 2002; BULTEN et al., 1991; SNOEIJ et al., 1987).

O estanho pode existir nos estados de oxidação Sn^{2+} e Sn^{4+} , quase todos os organoestânicos têm estrutura tetravalente (SNOEIJ et al., 1987).

As aplicações dos compostos organoestânicos são mais recentes que as dos compostos inorgânicos de estanho. Entretanto, sua utilização vem aumentando rapidamente. O primeiro composto organoestânico produzido em laboratório foi o diiodeto de dietilestanho, obtido por Frankland em 1849, a partir de seu trabalho com os compostos de etilzinco. Passado-se um século da descoberta original de Frankland, foi que com o surgimento de aplicações industriais para os organometálicos de estanho despertou-se o interesse pela pesquisa neste campo. As aplicações dos compostos organoestânicos são de natureza variada, e as características destas aplicações derivam basicamente de duas características fundamentais dos organoestânicos, as quais são a grande afinidade do estanho por um doador de Lewis, como um átomo de oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre e as propriedades biocidas dos organoestânicos contra microorganismos e pequenos animais (FILGUEIRAS, 1998).

A versatilidade dos compostos organoestânicos em suas propriedades físicas, químicas e biológicas é refletida no seu grau divergente de aplicações práticas. A maioria dos compostos organoestânicos importantes em aplicações práticas contém

estanho tetravalente fazendo parte das quatro classes seguintes: SnR_4 , SnXR_3 , SnX_2R_2 , SnX_3R , onde o R representa um grupo aril ou alquil e X um grupo aniônico ligado ao estanho via um átomo eletronegativo, tal como um halogênio, -OH, -OR', -SH, -SR', -OOCR', -OSnR₃, -NR'₃, etc (BULTEN, 1991). A natureza e o número de grupos orgânicos R ligados ao estanho são de importância decisiva na determinação das propriedades físicas, químicas e biológicas dos organoestânicos. As principais aplicações dos compostos organoestânicos estão resumidas na Tabela 1 (PENG e SU, 1994; BULTEN, 1991).

A toxicidade dos compostos organoestânicos é determinada pela natureza e pelo número dos grupos orgânicos ligados ao estanho. A toxicidade aguda mamífera decresce na seguinte ordem: $\text{SnXR}_3 > \text{SnX}_2\text{R}_2 > \text{SnX}_3\text{R}$. No entanto, na série alquil, derivados etil são os mais tóxicos, de modo que a toxicidade decresce rapidamente com o aumento do comprimento da cadeia do grupo alquil (BULTEN, 1991).

Os compostos originados de organoestânicos contendo o Sn(IV) estão em maior quantidade que os compostos contendo o Sn(II). Este fato está relacionado à sensibilidade de compostos de Sn(II) em presença de ar e umidade, isto está intimamente ligado à facilidade do Sn(II) em ser oxidado a Sn(IV) pela ação do oxigênio ou hidrolisado em presença de umidade (LIMA, 1999).

O estanho possui como característica especial a facilidade de expandir seu número de coordenação. Nos compostos organoestânicos, seu número de coordenação pode variar de 2 a 7 (FILGUEIRAS, 1998).

As propriedades químicas, estruturais e mais recentemente, biológicas de compostos organoestânicos, têm constituído-se em objeto de estudos em laboratórios (Bonardi et al, 1991 e Mazza et al, 1992, citados por CARCELLI et al, 1995).

O estanho gera uma vasta variedade de atividades biológicas derivadas de seu caráter químico (ARAKAWA, 1997). A atividade biológica é essencialmente determinada pelo número e natureza dos grupos orgânicos ligados ao átomo de estanho central, de maneira que a segunda, se de natureza aniônica, faz-se de importância secundária (PELLERITO e NAGY, 2002).

Tabela 1 - Principais aplicações de organoestânicos, $R_{4-n}SnX_n$ (n=0-3)

Composto	Aplicações
SnR_4	Muito estável, assemelha-se a parafinas, não possui atividade biocida, relativamente não tóxico.
R = butila, octila, fenila.	Materiais de partida
R = butila.	Co-catalisadores Ziegler-Natta
R = fenila.	Estabilizadores de óleos
$SnXR_3$	Alguns compostos são fungicidas e bactericidas poderosos, dependendo da natureza do grupo R.
R = butila.	Biocidas industriais (pinturas antiaderentes, preservativos de madeira, desinfetantes, moluscidas)
R = fenila.	Fungicidas agrícolas, pinturas antiaderentes
SnX_2R_2	Sem atividade antifúngica, baixa atividade tóxica e antibacterial, exceto para derivados de difenil.
R = metila, butila, octila, CH_2CH_2COOR'	Estabilizadores em PVC, formação de poliuretana.
SnX_3R	Sem atividade biocida, muito pouca toxicidade aos mamíferos.
R = metila, butila, octila, CH_2CH_2COOR'	Estabilizadores em PVC

X = ânion

1.3.1. CARACTERÍSTICAS BIOCIDAS

A atividade biocida de compostos triorganoestânicos foi primeiramente reconhecida por Van der Kerk e Luijten em 1954. Tripropilestanho, tributilestanho e compostos trifenilestanho demonstram efetivas propriedades bactericidas e fungicidas. Óxidos de tributilestanho são usados na preservação de madeira, como

antiaderentes marinhos em embarcações e também no controle do “lodo” em fábricas de papel. A atividade dos compostos tributilestanho e trifenilestanho contra moluscos foi sugerida em razão dos resultados positivos obtidos no combate do parasita que causa a esquitossomose no homem (SNOEIJ et al., 1987).

Compostos triorganoestânicos tais como trifenil-, tripropil- e tribultilestanho possuem alto grau de atividade fungicida e bactericida, os quais foram mais efetivos contra as bactérias gram-positivas (NOVELLI et al., 1999).

A alta atividade antimicrobica do composto $[\text{SnPh}_3\text{Cl}(\text{OH})_2]\text{Hdpt}$ e a falta de genotoxicidade fez dele um atrativo para uso prático e seguro. Outros dois compostos organoestânicos, o $[\text{SnCl}_2\text{Ph}(\text{dpt})]$ e $[\text{SnPh}_3\text{Cl}(\text{OH})_2\text{Hdpt}]$, tiveram sua atividade antibactericida avaliada em presença de bactérias gram-positivas (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, ATCC6051, ATCC9799, ATCC9858, *B. brevis* BGSC 26A1, *B. cereus* ATCC11778, ATCC11966, *B. circulans* BGSC 16A1, *B. megaterium* BGSC 7A2, *B. natto* BGSC 27A1; *B. pumilus* BGSC 8E2 e vários *B. thuringiensis* strains), bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*) e, avaliou-se também a genotoxicidade (usando o *Bacillus subtilis*, a *Salmonella-typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100 e TA102) e a atividade antifúngica em presença dos microorganismos *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus niger* bem como fungos patogênicos tais como *Botrytis cinerea*, *Fusarium* spp., *Pythium irregulare*, *Sclerotinia minor* e *Stemphylium vesicarium*). Este resultado sugere que, em geral, os organoestânicos mostraram uma alta atividade antimicrobianas quando comparados com os complexos correspondentes (CARCELLI et al., 1995).

1.3.2. APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA

Compostos organoestânicos são utilizados como catalisadores na produção de espuma de poliuretano e no tratamento de borrachas de silicone (SNOEIJ et al. 1987). São também utilizados como estabilizadores para polímeros PVC e como catalisadores industriais em uma variedade de reações químicas (BULTEN et al., 1991). Outra aplicação industrial dos organoestânicos está nas sínteses orgânicas (Pereyre et al., 1987, citado por MARTINS et al, 1999).

1.3.3. APLICAÇÕES NA FARMACOLOGIA

Compostos organoestânicos têm várias aplicações, entre elas o uso de haletos de organoestânicos(IV) como agente anti-inflamatório em diferentes tipos de edemas em ratos. Compostos tais como $[\text{SnCl}_2\text{Bu}_2]$ ou $[\text{SnClPh}_3]$, podem inibir o edema tão eficientemente como hidrocortisonas. Complexos organoestânicos com bases de Schiff são de uso potencial como agentes amebocidas. Entre outras aplicações estão as quimioterapias de leishmaniose e de helmintíase, infecções parasíticas da pele (PELLERITO e NAGY, 2002).

1.3.4. ATIVIDADES ANTITUMORAIS

O primeiro composto organoestânico teve sua atividade antitumoral testada em 1929, sem nenhum estudo sistemático. Em 1973, Atsushi relatou a grande afinidade do estanho por tumores (considerada a maior entre os elementos do grupo 14). Em 1975, Ozaki patenteou alguns derivados 2',3'-O-dialquilestanil de 5-fluorouridina como agente anticarcinogênico, por apresentar redução de tumor sólido quando injetado diretamente (SAXENA e HUBER, 1989).

Desde o primeiro relato sobre a atividade antitumoral de diorganoestânicos em 1980, um crescente número de compostos de estanho têm sido estudados. Mais de 2000 compostos de estanho foram testados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) fazendo do estanho o metal com mais alto número de compostos com atividade antitumoral (CARUSO et al., 1996). A maioria deles (aproximadamente 29%, principalmente diorganoestânicos) demonstraram atividade em células leucêmicas P388 (NOVELLI et al, 1999). Embora a atividade dos organoestânicos seja mais reduzida que da cisplatina, os efeitos tóxicos apresentados pelos compostos de platina não são observados (Gielen, 1990 e Crowe, 1987, citados por NOVELLI, 1999).

A pesquisa neste campo tem crescido bastante, por exemplo, com compostos esteróides. Estes compostos são conhecidos por possuírem atividade carcinogênica e serem usados na terapia endócrina do câncer. A estratégia usada pelos pesquisadores foi a de desenvolver uma série de compostos organoestânicos contendo o esteróide como ligante comparando-se a atividade antitumoral destes com a dos esteróides

livres, não coordenados (BONIRE e FRICKER, 2001). Outro trabalho interessante envolve os compostos triorganoestânicos, pois estes têm demonstrado propriedades citotóxicas para várias linhagens de células cancerosas. O composto hidrocloreto de trietilestanho(IV) lupinilsulfeto (IST-FS 29) foi sintetizado e exibiu um efeito antiproliferativo sobre o teratocarcinoma de ovário (PA-1), carcinoma do cólon (HCT-8) e o glioblastoma (A-172) (BARBIERI et al., 2001). Compostos iônicos, por exemplo, tetraetilamonio de diorganoestânicos tiosalicilatos são mais ativos *in vitro* que os diorganoestânicos tiosalicilatos, em presença de linhagens MCF-7, derivada de um tumor mamário e WiDr, e de um carcinoma do cólon (WITTEM et al., 1992).

Há, também aqueles trabalhos que estudaram compostos com nenhuma ou quase nenhuma atividade antitumoral. A troca do centro metálico de um composto de platina, com boa atividade antitumoral, pelo estanho, sugere que este último pode apresentar semelhantes atividades em comparação ao precursor de platina. Uma série de compostos de estanho contendo o ligante DACH foi sintetizada, incluindo o análogo da tetraplatina, o $[\text{SnCl}_4(\text{DACH})]$. Estes compostos tiveram seu potencial antitumoral avaliados em presença de uma série de células humanas cancerosas. Os resultados mostraram que o análogo da tetraplatina, o $[\text{SnCl}_4(\text{DACH})]$, apresentou pouco potencial de atividade antitumoral em oposição a tetraplatina $[\text{PtCl}_4(\text{DACH})]$, que é mais ativo que a cisplatina (BONIRE e FRICKER, 2001). A cisplatina é uma das três drogas anticancerígenas mais extensivamente usadas no mundo. Em combinação com bleomicina e vinblastina, ela dá a oportunidade de cura de mais de 80% dos pacientes com câncer testicular e, em combinação com paclitaxel ela melhora a sobrevivência em pacientes com câncer ovariano avançado (NATILE e COLUCCIA, 2001). A cisplatina é infelizmente muito nefrotóxica, mas é efetiva contra carcinomas testiculares, o qual tem causado muitas mortes antes de sua descoberta. Entretanto, cisplatina não mostra nenhum, ou muito pouco efeito sobre tumores mais comuns tais como tumores no pulmão, tumores glandulares e tumores gastrointestinais. Sua excelente atividade em carcinomas testiculares mostra que pode ser possível encontrar novas drogas baseadas em metais capazes de curar tipos específicos de tumores. Químicos inorgânicos e organometálicos têm despertado para a pesquisa por novos compostos com atividades promissoras, preferencialmente em presença de tipos de tumores que são responsáveis pela alta mortalidade na sociedade atual (GIELEN, 1996).

1.3.5. MECANISMO DE AÇÃO

Uma investigação intensa dos organoestânicos tem levado à descoberta de novos compostos com excelente atividade antitumoral *in vitro*, mas, em muitos casos, com baixa atividade e/ou alta toxicidade *in vivo* (PELLERITO e NAGY, 2002).

Aparentemente, R_2Sn^{2+} e R_3Sn^+ são as espécies ativas em atividade biológica. Isto sugere um mecanismo de ação diferente do aceito para compostos de platina, onde se acredita que as ligações Pt-N são conservadas após interação com DNA (CARUSO et al., 1996).

O local de ação dos organoestânicos pode ser tanto a membrana citoplasmática como o nível intracelular (WHITE et al., 1999).

A relação entre a estrutura e a atividade dos compostos organoestânicos é intrínseca ao grupo orgânico R, que determina a atividade biológica e a eletronegatividade do halogênio, pode afetar a atividade antitumoral (PENG e SU, 1994).

1.3.6. INTERAÇÕES DOS ORGANOESTÂNICOS COM DNA

Muitos compostos organometálicos exibem interessantes atividades antitumorais em presença de várias linhagens de células cancerosas humanas, conforme já foi dito.

O complexo mais bem conhecido é a cisplatina, $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, que é um dos agentes quimioterápicos mais ativos avaliado pelo tratamento de uma variedade de malignancias, especialmente carcinoma ovariano e testicular. Este complexo é usado clinicamente na quimioterapia do câncer, provou-se que interage com os átomos de nitrogênio (N-7), de duas guaninas adjacentes na mesma fita de DNA (SALVAJOLI et al, 1999; PELLERITO e NAGY, 2002). Contrastando com os compostos de platina, muito pouco é conhecido sobre a origem da atividade antitumoral de compostos organoestânicos, embora a similaridade estrutural à cisplatina sugira que o DNA possa ser o alvo (PELLERITO e NAGY, 2002). Entretanto, a utilidade clínica é restrita por ambas considerações toxicológicas e especialmente resistência do tumor (KELLAND, 1999). Entretanto seus efeitos colaterais severos, a

neurotoxicidade, a nefrotoxicidade e o desenvolvimento da aquisição de resistência do tumor, induziram a pesquisa por novas drogas com ambos perfis: decréscimo nos efeitos colaterais e efeitos terapêuticos mais amplos (BONIRE e FRICKER, 2001).

Compostos de estanho, especialmente compostos organoestânicos, agem principalmente sobre o sistema imune celular e o mecanismo parece ser devido a sua distribuição intracelular, sua hidrofobicidade dependente e sua ação sobre o metabolismo fosfolipídico (ARAKAWA, 1997).

1.4. MÉTODOS FÍSICOS DE ANÁLISE

Entre os vários métodos físicos que são rotineiramente usados no estudo de compostos organoestânicos estão o ponto de fusão, a espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn , a ressonância magnética nuclear dos núcleos ^{119}Sn , ^1H e ^{13}C , a difração de raios-X, a espectroscopia no infravermelho e a análise elementar.

1.4.1. ESPECTROSCOPIA MÖSSBAUER DE ^{119}Sn

A espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn baseia-se na excitação de um núcleo no estado fundamental a um estado excitado, pela energia de um fóton y emitido por uma fonte radioativa daquele núcleo. Dirigindo-se a fonte com relação à amostra, a energia do fóton poderá atingir o valor quanticamente necessário para promover a absorção no núcleo da amostra. Devido a isso os resultados são dados em intensidades versus velocidade (em mms^{-1}). Os dois parâmetros mais importantes, para os químicos, na espectroscopia Mössbauer são o desvio isomérico, δ , e o desdobramento quadrupolar, Δ . Os valores de δ caem na faixa de 0 a $4,0 \text{ mms}^{-1}$ em relação a SnO_2 , tomado como valor 0 (zero), e dependem da densidade eletrônica s no núcleo de estanho. Um valor de $\delta > 0$ significa um aumento na densidade eletrônica s em relação à referência. Valores de δ variando de 0 a aproximadamente $2,0 \text{ mms}^{-1}$ relacionam-se a espécies de Sn(IV) e, valores de δ maiores que $2,0 \text{ mms}^{-1}$ correspondem a Sn(II). A polaridade da ligação Sn-ligante será inversamente dependente do caráter s da ligação, como consequência, δ também depende inversamente da eletronegatividade dos ligantes. O desdobramento quadrupolar, Δ ,

relaciona-se à assimetria na distribuição eletrônica no átomo de Sn. Uma espécie de distribuição eletrônica esférica como SnCl_4 , tem $\Delta=0$, logo o aparecimento de um quadrupolo nuclear, que pode ser causado pelos arranjos espaciais dos grupos ligados ao Sn, gera um desdobramento Δ diferente de zero (Davies et al, citado por FILGUEIRAS, 1998).

A informação extraída da espectroscopia Mössbauer ^{119}Sn dos compostos organoestânicos é essencialmente o estado de valência no derivado organoestânico, a dinâmica do núcleo de estanho, a estrutura e ligação no metal. Este método possui como vantagens o fácil procedimento experimental, a instrumentação relativamente simples e de custo não muito elevado e ainda, a possibilidade de obtenção de informações sobre as propriedades do metal em sistemas de alto peso molecular, e como desvantagens possui o longo tempo necessário para coleta de um espectro, a impossibilidade da análise quantitativa de estanho e a necessidade de a amostra conter estanho ao nível de miligramas (aproximadamente $0,5 \text{ mg Sn}^{119} \text{ cm}^{-2}$) (PELLERITO e NAGY, 2002).

A Tabela 2 mostra os parâmetros da espectroscopia Mössbauer para alguns compostos de estanho.

Tabela 2 - Parâmetros da espectroscopia Mössbauer RMN ^{119}Sn medidos á temperatura ambiente e nitrogênio líquido

Composto	δ (mms ⁻¹)	Δ (mms ⁻¹)	Referência
SnCl_4	0,82	0,00	FILGUEIRAS, 1997
SnClPh_3	1,25 1,25-1,29 1,37	2,54 2,85-3,08 2,74	LIMA, 1994 PELLERITO, 2002 ABRAS, 1983
SnCl_2Ph_2	1,13 1,05 1,07	3,23 2,96 2,83	PELLERITO, 2002
SnCl_3Ph	1,16	1,76	LIMA, 1994

1.4.2. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A espectrometria de ressonância magnética nuclear é uma das formas de espectroscopia de absorção. Uma amostra, quando submetida a um campo magnético, sob condições apropriadas, pode absorver radiação eletromagnética na região de radiofrequências em uma frequência regida pelas características estruturais da amostra (SILVERSTEIN, 1998). A ressonância magnética nuclear é uma das técnicas espectroscópicas mais poderosas no estudo de aspectos estruturais de moléculas orgânicas em solução e no estado sólido (KAISER, 1999).

A técnica mais conveniente usada para o estudo de derivados de organoestânicos em solução e no estado sólido é a espectroscopia de ressonância magnética nuclear do núcleo de estanho, RMN de ^{119}Sn . O núcleo ^{119}Sn tem spin $\frac{1}{2}$ e uma abundância natural de 8,7%, ele é aproximadamente 25,5 vezes mais sensível que o ^{13}C , esta quantidade faz dele o isótopo mais abundante (PELLERITO e NAGY, 2002). O sinal observado em RMN de ^{119}Sn é geralmente simples, não apresenta efeitos de solvente a não ser que este se coordene ao estanho, e os deslocamentos químicos são grandes. Pequenas variações na densidade eletrônica em torno do estanho podem provocar grandes variações no deslocamento químico. Um aumento no número de coordenação do estanho ou a presença de ligações Sn-Sn tendem a deslocar δ para maiores valores absolutos. Os deslocamentos químicos são medidos usando-se Me_4Sn como referência interna, para o qual $\delta=0$ (FILGUEIRAS, 1998).

RMN é a principal escolha para a determinação da estrutura em solução. Mais especificamente o RMN de ^{119}Sn , que fornece características dos compostos organoestânicos, por exemplo o número de coordenação, a influência do solvente e substituições no estanho (MARTINS et al., 2000).

1.4.3. ANÁLISE ELEMENTAR – CHN (Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio)

O analisador elementar que é um instrumento dedicado à determinação simultânea de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes em uma ampla gama de substâncias nos estados líquido, sólido e gasoso. O princípio da operação é baseado em três etapas seqüenciais: primeiramente a amostra é pesada, em seguida é energicamente oxidada em uma chama de gás, logo após os vapores (CO , CO_2 , NO ,

NO₂, H₂O) liberados são detectados e quantificados. Esta técnica é muito utilizada na caracterização estrutural de compostos, ela torna possível a determinação da fórmula mínima a partir da porcentagem dos átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio presente na amostra em análise.

1.4.4. MÉTODO DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A difração de raios-X oferece a informação mais acurada no que diz respeito ao estado cristalino (MARTINS et al., 2000).

Raio-X cristalográfico de compostos contendo um ligante e um metal em proporções estequiométricas não constitui evidência de formação de complexo em solução. A estrutura cristalina bem definida indica que no estado sólido o íon metálico, o ligante e o ânion ocupam um espaço em uma “embalagem” regular, usualmente chegando juntos pela coordenação e pela atração eletrostática e ligação de hidrogênio (PELLERITO e NAGY, 2002).

1.5. LIGANTES USADOS NESTE ESTUDO

1.5.1. 7-EPICLUSIANONA (C₃₃H₄₂O₄)

(3-benzoil-4-hidroxi-6-6-dimetil-1,5,7-tri(3-metil-2-butenil)biciclo[3.3.1]non-3-eno-2,9-diona), também conhecido por 7-epiclusianona, é um composto obtido dos frutos do espécime *Rheedia gardneriana*, conhecido popularmente por “bacoparé”, “bacupari” e também como “bacupari miúdo”. Da casca de seus frutos, coletados no Horto Botânico do Campus da Universidade Federal de Viçosa - UFV, extraiu-se uma forma isomérica do composto C₃₃H₄₂O₄, o qual possui temperatura de fusão entre 92-93°C. Sua estrutura foi identificada, entre outros métodos, por difração de raios-X (Figura 2), que mostrou ser esta, uma nova forma isomérica da clusianona, apresentando a diferença na configuração do átomo de carbono sete (C-7). Este arranjo molecular mostrou três carbonilas, uma hidroxila e grupos etilenos não conjugados disponíveis para a formação de ligação entre o átomo de estanho e o

ligante. A análise por espectroscopia de RMN de ^{13}C e de ^1H evidenciou a existência de equilíbrio tautomérico para este composto (Figura 3) (SANTOS, et al, 1998).

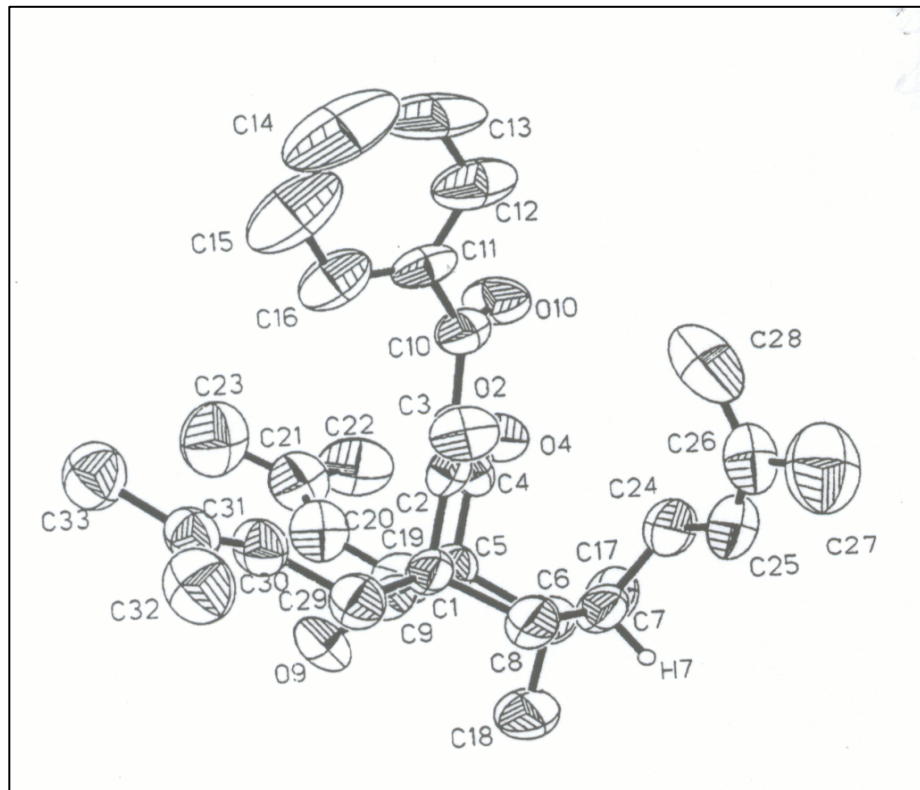


Figura 2 - Representação da estrutura de raios-X de monocristal da 7-epiclusianona determinada por cristalografia de raios-X.

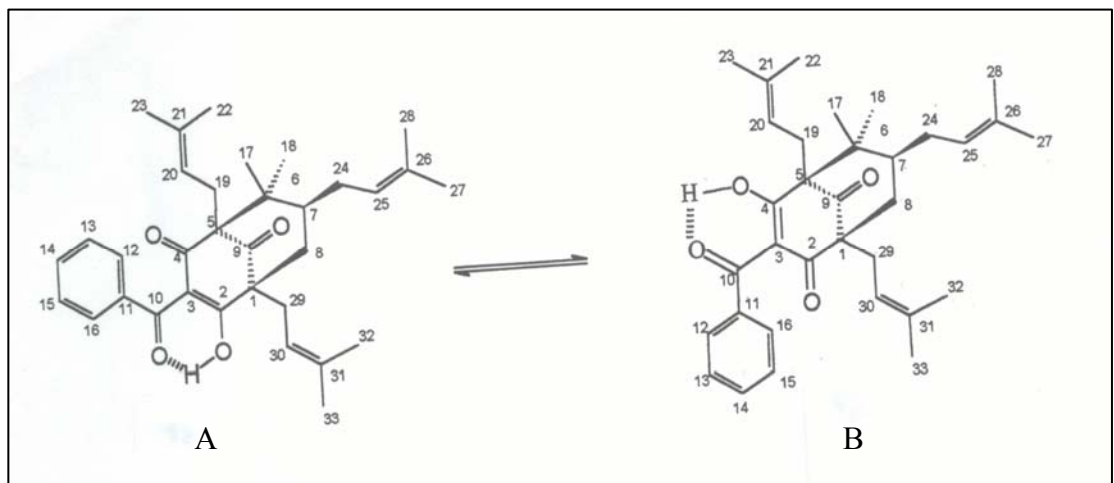


Figura 3 - Equilíbrio tautomérico entre as formas A e B da 7-epiclusianona, em solução.

A 7-epiclusianona possui atividade biológica em presença de fitobactéria *Clavibacter michiganense*, da enterobactéria *Listeria monocytogenes*, do *Staphylococcus aureus*, é ativa *in vitro* em presença da forma trypomastigota do

Trypanosoma cruzi (causador da doença de Chagas) mas, inativa *in vivo* em ratos experimentalmente infectados. Apresentou atividade quando testada contra organismos não patogênicos como a *Artemia salina*, mas foi inativa contra o fungo *Cladosporium shaerospermum* e o caracol *Biomphalaria glabrata*, ambos não patogênicos (ALVES et al, 1999).

Considera-se esta substância como um material interessante para a complexação com os compostos de estanho e posteriores estudos estruturais por apresentar átomos de oxigênio que podem doar elétrons para o átomo metálico de estanho, o qual possui grande afinidade por um doador de Lewis.

1.5.2. BICARBONATO DE AMINO Guanidina (CH₆N₄.H₂CO₃)

Aminoguanidina é uma droga conhecida por mais de um século. Ela foi primeiramente preparada em 1892 pela redução da nitroguanidina. Seu primeiro efeito biológico significativo foi descrito em 1952. Atualmente tem atraído a atenção de pesquisadores devido a descoberta de algumas de suas propriedades farmacológicas (REZENDE et al.,2000).

O bicarbonato de aminoguanidina, também conhecido como bicarbonato guanilhidrazina, possui como ação bioquímica e fisiológica a capacidade de inibir a síntese de óxido nítrico (NO), o qual é uma molécula importante em diversos mecanismos fisiológicos vasculares, neurológicos e imunitários. É a menor molécula com atividade biológica conhecida até o momento, possui atividade broncodilatadora, mas seus efeitos atuam de modo desfavorável na asma, com ação vasodilatadora favorecendo o aumento do edema da mucosa brônquica e lesão epitelial. Ela tem sido estudada como agente terapêutico na síndrome de angústia respiratória em adultos (SARA), na hipertensão pulmonar de recém-nascidos e na asma brônquica. Estudos sobre a infecção por *Bordetella pertussis* em animais mostram que o NO ou seus derivados são os principais causadores da destruição de células do epitélio nas vias aéreas superiores. Essa citotoxicidade foi quase totalmente bloqueada pela aminoguanidina (COSTA et al, 1998).

Aminoguanidina é considerada um composto promissor para o tratamento de complicações diabéticas (TAGUCHI et al., 1998). O tratamento com aminoguanidina previne o desenvolvimento de algumas complicações renais e

retinais em ratos diabéticos. As ações farmacológicas incluem a inibição da formação de produtos finais da glicosilação avançada e síntese do óxido nítrico (CAMERON e COTTER, 1996). Glicosilação é o nome dado à reação de grupos amino primários de aminoácidos, peptídeos e proteínas com o grupo carbonila dos açúcares redutores. Através de ensaios *in vitro*, identificou-se alguns produtos finais da glicosilação com estrutura imidazólica, pirrólica e outros como furanos, iminas e piridinas (FLECHA et al, 2000).

Em pessoas diabéticas a concentração de glicose no sangue é maior que a de pessoas normais. A falta de insulina ou a falta de sensibilidade dos receptores celulares para este hormônio faz com que as células musculares e as do tecido adiposo, que são normalmente os principais consumidores de glicose, não possam utilizar este açúcar. Todas as outras células do organismo que não precisam de insulina para que a glicose entre no interior celular encontram-se, então, com uma alta concentração de glicose intracelular, uma situação desta natureza favorece a glicosilação de um grande número de proteínas intra e extracelulares (FLECHA et al, 2000). Aminoguanidina pode diminuir a glicosilação avançada de proteínas a qual pode ser benéfica na prevenção de complicações diabéticas crônicas (COURDEROT-MASUYER et al., 1999).

Aminoguanidina possui efeito antioxidante (COURDEROT-MASUYER et al., 1999) e ações anti-envelhecimento, isto foi demonstrado em estudo realizado utilizando cultura de fibroblastos. Os mecanismos de sua ação anti-envelhecimento ainda são incertos, mas, alguns pesquisadores consideram que as atividades antioxidante dão a mais provável explicação (HIPKISS, 2001).

Numerosos trabalhos confirmam os efeitos da aminoguanidina sobre a inibição de complicações diabéticas. Um tratamento preventivo com aminoguanidina, a qual é inibidora da produção de produtos finais da glicosilação, contribui para inibir o desenvolvimento da retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética (KEDZIORA-KORNATOWSKA et al., 1998).

Estão em curso ensaios clínicos para avaliação da farmacocinética, eficácia terapêutica e toxicidade dos inibidores farmacológicos da formação dos produtos finais da glicosilação - aminoguanidina e análogos - que permitam definir qual o papel destes fármacos na prevenção e tratamento da retinopatia, nefropatia e aterosclerose diabéticas (FLECHA et al, 2000).

Os efeitos benéficos da aminoguanidina em vários modelos experimentais de inflamação também têm sido divulgados (MANSOUR et al., 2002).

Foram realizados ensaios biológicos usando o bicarbonato de aminoguanidina em ratos que foram induzidos a desenvolverem fibrose pulmonar, tal doença é caracterizada pela proliferação descontrolada de fibroblastos, o que está associado a vários processos inflamatórios. Os resultados sugeriram que esta droga é um agente terapêutico potente para o tratamento e prevenção da fibrose pulmonar (REZENDE et al., 2000). Também foi realizado um estudo prévio de drogas contendo a aminoguanidina em sua composição e, demonstrou-se que um de seus derivados melhorou o controle da glicose em macacos insulino-resistentes (VAILLANCOURT et al., 2001).

“Aminoguanidina está presente em uma grande variedade de drogas tendo muitas atividades diferenciadas. Entre grupos terapêuticos derivados de aminoguanidina aparecem antihipertensivos (guanabenz, guanoxabenz, idralfidine), antiinflamatórios e analgésicos (praxadine, apozone), antibactericidas (ambazone, chloroazodine), drogas antiparasíticas (robenidine), compostos anticancerígenos (bisantreno, mitoguazone), antihistamínico, antivirais, imunossuppressores, etc” (MELERO et al., 2000).

Aminoguanidina possui um caráter fortemente básico (KOLARZ et al., 1998) e a habilidade para deslocalizar a posição da carga de derivados protonados sobre os três átomos de nitrogênio guanidínicos (MELERO et al., 2000). A estrutura do bicarbonato de aminoguanidina está representada na Figura 4.

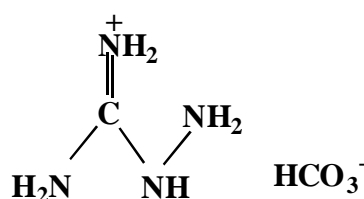


Figura 4 - Estrutura do bicarbonato de aminoguanidina

Considera-se o bicarbonato de aminoguanidina um bom material para complexação com os compostos de estanho pela presença de átomos de nitrogênio em sua composição, os quais podem ser doadores de elétrons para o átomo de estanho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAS, A.; BERRY, F.J.; HOLDEN, J.G.; FILGUEIRAS, C.A. A tin-119 Mössbauer study of some disulphoside complexes of triphenyltin(IV) chloride. **Inorganica Chimica Acta**, v.74, p. 135-137, 1983.
- ALVES, T.M.A.; ALVES, R.O.; ROMANHA, A.J.; SANTOS, M.H.; NAGEM, T.; ZANI, C.L. Biological activities of 7-epiclusianone. **J. Nat. Prod.**, v. 62, p. 369-371, 1999.
- ARAKAWA, Y. Biological activity of tin and immunity. **Journal of Occupational Health**, v.39, p. 1-20, 1997.
- BARBIERI, F.; SPARATORE, F.; CAGNOLI, M.; BRUZZO, C.; NOVELLI, F.; ALAMA, A. Antit proliferative activity and interactions with cell-cycle related proteins of the organotin compound triethyltin(IV)lupinylsulfide hydrochloride. **Chemico-Biological Interactions**, v. 134, p. 27-39, 2001.
- BITTENCOURT, A.; CRUZ, A.F.; PORTNOI, M.; ROSSI, N.; SANTANA e N. Prata, bronze, estanho: características e aplicações na engenharia elétrica. Disponível em:<<http://www.locksmith.orcishweb.com/academic-files/estanho-prata-bronze.html>>. Acesso em: 17 setembro 2002.
- BONIRE, J.J.; FRICKER, S.P. The in vitro antitumour profile of some 1,2-diaminocyclohexane organotin complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.83, p. 217-221, 2001.
- BULTEN, E.J. and MEINEMA, H.A. **Tin. Metals and their compounds in the environmental occurrence, analysis, and biological relevance.** Part II Metals and metalloids, and their ions and compounds. Edited by Ernest Meriam, VHC, New York, p.1243-1259, 1991.

- CAMERON, N.E.; COTTER, M.A. Rapid reversal by aminoguanidine of the neurovascular effects of diabetes in rats: modulation by nitric oxide synthase inhibition. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 45, p. 1147-1152, 1996.
- CARCELLI, M.; PELIZZI, C.; PELIZZI, G.; MAZZA, P.; ZANI, F. The different behaviour of the di-2-thenoylhydrazone in two organotin compounds. Synthesis, X-ray structure and biological activity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 428, p. 55-61, 1995.
- CARUSO, F.; GIOMINI, M.; GIULIANI, A.M.; RIVAROLA, E. Synthesis, spectroscopic (Mössbauer, IR and NMR) and X-ray structural studies of diorganotin complexes of 2,2'-bipyrimidine and further NMR studies of diorganotin-pyrazine and -2,2'-azopyridine complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.506, p. 67-76, 1996.
- COSTA, E.; FRANÇA, A.T.; SILVA, J.R.L. Óxido nítrico e asma brônquica – revisão. **Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.**, v.22, n.3, p. 83-93, 1999.
- COURDEROT-MASUYER, C.; DALLOZ, F.; MAUPOIL, V.; ROCHETTE, L. Antioxidant properties of aminoguanidine. **Fundam. Clin. Pharmacol.** v.13, p. 535-540, 1999.
- FILGUEIRAS, C.A.L. A nova química do estanho. **Química Nova**, v. 21, n.2, p. 176-192, 1998.
- FLECHA, F.L.G.; CASTELLO, P.R.;GAGLIARDINO, J.J.; ROSSI, J.P.F.C. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. **Ciencia al día internacional**, V.3, n.2, p. 1-10, 2000.
- GIELEN, M. Tin-based antitumour drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 151, p. 41-51, 1996.

HIPKISS, A.R. On the anti-aging activities of aminoguanidine and *N*-t-butylhydroxylamine. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 122, p. 169-171, 2001.

KAISER, 1999

KEDZIORA-KORNATOWSKA, K.Z.; LUCIAK, M.; BLASZCZYK, J.; PAWLAK, W. Effect of aminoguanidine on the generation of superoxide anion and nitric oxide by peripheral blood granulocytes of rats with streptozotocin-induced diabetes. **Clinical Chimica Acta**, v. 278, p. 45-53, 1998.

KELLAND, L.R.; SHARP, S.Y.; O'NEILL, C.F.; RAYNAUD, F.I.; BEALE, P.; JUDSON, I.R. Mini-review: discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.77, p.111-115, 1999.

KOLARZ, B.N.; BARTKOWIAK, D.; TROCHIMCZUK, A.W.; APOSTOLUK, W.; PAWLÓW, B. New selective resins with guanidyl groups. **Reactive & Functional Polymer**, v.36, p. 185-195, 1998.

LIMA, G.M. Síntese e caracterização de compostos organometálicos de estanho (IV). **Química Nova**, v. 22, n. 2, p.178-181, 1999.

MANSOUR, M.A.; MOSTAFA, A.M.; NAGI, M.N.; KHATTAB, M.M.; AL-SHABANAH, O.A. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. **Comparative Biochemistry and Physiology**, p. 1-6, 2002.

MARTINS, J.C.; BIESEMANS, M.; WILLEM, R. Tin NMR based methodologies and their use in structural tin chemistry. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 36, p. 271-322, 2000.

- MELERO, C.P.; MEDARDE, M.; SAN FELICIANO, A. A short review on cardiotonic steroids and their aminoguanidine analogues. **Molecules**, v.5, p.51-81, 2000.
- NATILE, G. and COLUCCIA, M. Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, 216-217, p. 383-410, 2001.
- NOVELLI, F.; RECINE, M.; SPARATORE, F.; JULIANO, C. Triorganotin compounds as antimicrobial agents. **IL Farmaco**, v. 54, p. 237-241, 1999.
- PELLERITO, L. and NAGY, L. Organotin(IV)ⁿ⁺ complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 224, p. 111-150, 2002.
- PENG, J.; SU, H.D. Studies on the antitumor activity of organotin compounds. **Acta Pharmaceutica Sinica**, v.29, p. 406-411, 1994.
- REZENDE, M.C.; MARTINEZ, J.A.B.; CAPELOZZI, V.L.; SIMÕES, M.J.; BEPPU, O.S. Protective effect of aminoguanidine in a murine model of pulmonary fibrosis induced by bleomycin. **Fundam. Clin. Pharmacol.** V.14, p. 561-567, 2000.
- SALVAZOLI, 1999
- SANTOS, M.H.; SPEAZIALI, N.L.; NAGEM, T.; OLIVEIRA, T.T. Epi-clusianone: a new natural product derivative of bicyclo[3.3.1]-nonane-2,4,7-trione. **Rev. Acta Crystallogr.** C54, p. 1990-1992, 1998.
- SAXENA, A.K. and HUBER, F. Organotin compounds and cancer chemotherapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 95, p. 109-123, 1989.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** Tradução de Aguiar, P.F.; Alencastro, R.B. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC, 1998.

SNOEIJ, N.J.; PENNINKS, A.H. and SEINEN, W. Biological activity of organotin compounds - An overview. **Environmental Research.**, v. 44, p. 335-353, 1987.

TAGUCHI, T.; SUGIURA, M.; HAMADA, Y.; MIWA, I. In vivo formation of a Schiff base os aminoguanidine with pyridoxal phosphate. **Biochem. Pharmacol.**, v. 56, n. 5, p. 664, 1998.

WHITE, J.S.; TOBIN. J.M. and COONEY, J.J. Organotin compounds and their interactions with microorganisms. **Canadian Journal of Microbiology**, v.45, p. 541-554, 1999.

VAILLANCOURT, V.A.; LARSEN, S.D.; TANIS, S.P.; BURR, J.E.; CONNELL, M.A.; CUDAHY, M.M.; EVANS, B.R.; FISHER, P.V.; MAY, P.D.; MEGLASSON, M.D.; ROBINSON, D.D.; STEVENS, F.C.; TUCKER, J.A.; VIDIMAR, T.J.; YU, J.H. Synthesis and biological activity of aminoguanidine and diamminoguanidine analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid. **J. Med. Chem.**, v.44, p. 1231-1248, 2001.

CAPÍTULO DOIS

SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS COM 7-EPICLUSIANONA

2.1. INTRODUÇÃO

Este capítulo relata o preparo de uma série de compostos entre os reagentes de estanho (SnCl_4 , SnClPh_3 , SnCl_2Ph_2 e SnClBu_3), com o ligante 7-epiclusianona ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$). Apresenta a caracterização dos compostos sintetizados envolvendo várias técnicas de análise seguida da discussão dos resultados e de sugestões de estruturas para os novos compostos obtidos.

2.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.2.1. MATERIAL E MÉTODOS

Os reagentes utilizados nas sínteses foram usados sem prévia purificação (Apêndice A: Reagentes Utilizados). Todas as sínteses foram realizadas em linha de vácuo, utilizando atmosfera inerte de nitrogênio.

As especificações dos equipamentos utilizados na pesagem, na leitura da temperatura de fusão, análise elementar (CHN), infravermelho, RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn e Mössbauer das amostras estão contidas no Apêndice B: Equipamentos e Condições Analíticas.

2.2.2. SINTESE DE ORGANOESTÂNICOS COM A 7-EPICLUSIANONA (Hepi)

2.2.2.1. Reação entre SnCl_2Ph_2 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

Dissolveram-se 0,337g (0,98 mmol) de SnCl_2Ph_2 em 40 mL de n-hexano, em um tubo de Schlenk a temperatura ambiente sob atmosfera inerte e agitação constante. Elevou-se a temperatura a 40°C e acrescentou-se 0,501 g (0,99 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$. Decorridos 90 minutos, à temperatura de aproximadamente 50°C , acrescentou-se 10 mL de álcool metílico mantendo-se o sistema em atmosfera inerte. Após três horas sob estas condições, o aquecimento foi interrompido, permitindo-se que a solução atingisse a temperatura ambiente antes de filtrar o material em funil G4. O filtrado foi exposto ao ar para evaporação do solvente. O sólido foi lavado com 15 mL de clorofórmio, filtrado e novamente exposto ao ar para evaporação do solvente. Um produto de cor amarela com rendimento de 0,432 g (51,55%) foi obtido.

Outra reação análoga foi realizada. Utilizando-se 0,338 g (0,99 mmol) de SnCl_2Ph_2 e 0,47 g (0,93 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ em 30 mL de álcool metílico à temperatura ambiente. Obteve-se um produto de coloração amarelo claro com um rendimento de 0,328 g (40,6%).

2.2.2.2. Reação entre SnClPh_3 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

A 30 mL de álcool etílico foram adicionados 0,375 g (0,97 mmol) de SnClPh_3 e 0,50 g (0,99 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ em um tubo de Schlenk sob atmosfera inerte. O sistema foi mantido a temperatura de aproximadamente 50°C em agitação constante durante 240 minutos. A remoção do solvente foi realizada através da linha de vácuo, obtendo-se um produto de coloração branco-amarelado com rendimento de 0,705 g (80,59%).

2.2.2.3. Reação entre SnCl_4 e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

Dissolveu-se 0,5 g (0,99 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ em 20 mL de clorofórmio à temperatura ambiente, sob agitação constante, em atmosfera inerte. Acrescentou-se a esta solução 0,11 mL (0,96 mmol) de SnCl_4 . O sistema permaneceu sob estas condições durante trinta minutos. Retirou-se o solvente sob vácuo. Após a adição de 20 mL de éter etílico ao produto, mantido sob atmosfera inerte, seguiu-se a retirada do solvente através da linha de vácuo, obtendo-se um produto de cor alaranjada, com rendimento de 93,3%.

Outra tentativa de reação foi realizada nas mesmas condições em álcool metílico, sem sucesso (ver Apêndice C).

2.2.2.4. Reação entre $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

Várias tentativas de obtenção de um produto de reação entre o $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ foram realizadas em álcool metílico e clorofórmio, sem sucesso, mesmo com um leve aquecimento (ver Apêndice C).

Observação: Os compostos sintetizados foram submetidos a testes de solubilidade em vários solventes, os resultados constam no Apêndice D: Solubilidade dos Compostos Sintetizados.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos de coordenação de estanho(IV) com o ligante 7-epiclusianona foram caracterizados por infravermelho, análise elementar (CHN), temperatura de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn e espectroscopia Mössbauer.

A interpretação dos resultados quanto à coordenação do ligante 7-epiclusianona aos reagentes de estanho foi inferida tendo como base a análise comparativa entre os dados referentes ao ligante livre e aos reagentes de estanho com os dados dos compostos sintetizados.

2.3.1. TEMPERATURA DE FUSÃO E ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

A Tabela 3 apresenta os valores fornecidos através da análise de CHN e a temperatura de fusão dos compostos sintetizados.

Tabela 3 - Dados analíticos de CHN e de temperatura de fusão dos compostos sintetizados

Número	Composto	T.f.(°C)	Análise: observado (calculado)	
			C (%)	H (%)
-	(Hepi) [*]	90,0-92,2	78,01 (78,85)	8,86 (8,42)
1	<i>Trans</i> -[(SnCl ₂ Ph ₂) ₂ (Hepi)]	68,7-70,8	58,01 (57,51)	7,77 (5,25)
2	<i>Cis</i> -[SnCl ₂ Ph ₂ (Hepi)]	102,9-104,1	63,02 (63,87)	6,63 (6,15)
3	[SnClPh ₃ (Hepi)]	74,5-75,4	68,57 (68,97)	6,30 (6,47)
-	[SnClBu ₃ (Hepi)] [#]	91,6-93,7	78,17 (65,30)	8,42 (8,34)
-	[SnCl ₄ (Hepi)] [†]	91,0	77,89 (51,96)	8,36 (5,51)
4	[(SnCl ₄) ₂ (Hepi)] ou	112,0 ^d	41,71 (38,71)	6,75 (4,13)
5	[(SnCl ₄) ₂ (Hepi)]2L ^Δ		(42,02)	(5,33)

^{*} C₃₃H₄₂O₄ ; L^Δ = (CH₃CH₂)₂^o ; ^d Ponto de decomposição

[†] Não houve reação em álcool metílico

[#] Não houve reação em álcool metílico ou clorofórmio

Dos resultados da análise elementar entre o ligante 7-epiclusianona e os reagentes de estanho SnClPh_3 e SnCl_2Ph_2 , ambos sintetizados em álcool metílico, obteve-se uma relação estequiométrica para os compostos obtidos de 1:1, (compostos **2 e 3**).

Para os compostos formados a partir da 7-epiclusianona e SnCl_2Ph_2 na mistura de 4:1 de n-hexano e álcool metílico, os dados de CHN indicam uma relação estequiométrica de 2:1, sendo duas moléculas do reagente de partida SnCl_2Ph_2 e uma molécula do ligante, (composto **1**).

Tanto o reagente de partida $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3\text{SnCl}$ como SnCl_4 foram colocados em álcool metílico juntamente ao ligante em tubo de Shlenk, mas os resultados da análise de CHN foram semelhantes aos do ligante livre, indicando a não coordenação do metal ao ligante. Entretanto, o produto obtido da reação entre o reagente de partida SnCl_4 e o ligante 7-epiclusianona em clorofórmio resultou em valores de CHN diferentes do ligante, podendo ser inferidas as estequiometrias de 2:1, sendo duas moléculas do reagente de partida SnCl_4 e uma molécula do ligante. Outra possibilidade de composição engloba duas moléculas do reagente de partida SnCl_4 e uma molécula do ligante com duas moléculas de éter etílico na rede cristalina.

A inexistência de reatividade entre o SnCl_4 e a 7-epiclusianona em álcool metílico, sugere que este último interferiu na reação, provavelmente coordenando-se ao estanho ou interagindo com o ligante via ligações de hidrogênio, o que não ocorreu quando a mesma reação foi processada em clorofórmio. Assim, duas composições possíveis para os complexos de SnCl_4 são propostas uma vez que o valor experimental de CHN está entre os valores calculados para as duas composições (compostos **4 e 5**).

No entanto, para o SnClBu_3 , a inexistência de reatividade pode estar relacionada com o efeito doador dos grupos butila para o estanho, reduzindo a sua acidez, ou ainda, devido ao efeito estérico que estes grupos podem provocar com a aproximação do ligante.

2.3.2. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica analítica bastante poderosa para ambas análises, quantitativa e qualitativa. Entretanto, ela não é usada isoladamente, outros métodos de análise são de grande importância no fornecimento

de informações complementares e/ou confirmativas, a respeito da amostra (SOCRATES, 1997).

A caracterização do ligante 7-epiclusianona foi realizada anteriormente por outros pesquisadores (SANTOS et al., 1999).

Nas interpretações dos espectros fez-se uma correlação pico a pico entre ligante, reagentes de partida e complexos sintetizados a fim de conhecer as absorções do complexo. Pequenas variações decorrentes do equipamento utilizado são bastante comuns. Cita-se as absorções em 1725 e 1670 cm^{-1} atribuídas a $\nu(\text{C}=\text{O})$ não conjugado e conjugado respectivamente e ainda, em 1600 cm^{-1} atribuída a $\nu(\text{C}=\text{C})$ de anel aromático do espectro da 7-epiclusianona (SANTOS et al., 1999). O mesmo ligante foi submetido a nova análise espectroscópica por infravermelho sendo as absorções atribuídas a $\nu(\text{C}=\text{O})$ não conjugado e conjugado em 1728 e 1672 cm^{-1} respectivamente e a absorção referente a $\nu(\text{C}=\text{C})$ de anel aromático em 1598 cm^{-1} .

A faixa do espectro eletromagnético de maior utilidade na identificação de compostos orgânicos está situada entre 4000 e 400 cm^{-1} (SILVERSTEIN et al., 2000). Entretanto, para a identificação de compostos que possuam átomos de metais em sua constituição faz-se necessário ampliar a faixa de frequência, já que observações na faixa de infravermelho distante (700 a 200 cm^{-1}) são de grande utilidade na determinação estrutural dos compostos de coordenação. Esta região de baixa frequência é muito importante também para o estudo dos compostos de coordenação, na determinação de isômeros, já que nesta região pode-se determinar desdobramentos de bandas vibracionais. A posição das bandas no espectro pode ser influenciada por propriedades químicas do ligante (basicidade do sítio coordenante, carga, posição *trans* a elemento eletronegativo) e da mesma forma por fatores externos (efeito de solvente e condições experimentais). Basicamente, na região de baixa frequência as vibrações são função da massa reduzida da ligação em questão bem como de força da ligação metal-ligante (MAIA, 1990).

Compostos do tipo $[(\text{Me}_2\text{SnCl}_2)_2\text{bipym}]$, $[(\text{Et}_2\text{SnCl}_2)_2\text{bipym}]$, $[(\text{Et}_2\text{SnCl}_2)\text{bipym}]$ e $[(\text{Et}_2\text{SnCl})\text{bipym.bipym}]$, onde bipym = 2,2'-bipirimidina, apresentam absorções atribuídas a ligação Sn-C na faixa de 533 a 577 cm^{-1} e Sn-Cl em 268 cm^{-1} . Para o composto $[(\text{Me}_2\text{SnCl}_2)_2\text{bipym}]$, os estiramentos $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ e $\nu(\text{Sn}-\text{Cl})$ foram atribuídos em 533 e 245 cm^{-1} , respectivamente (CARUSO et al., 1996). No entanto, duas bandas em 573 e 524 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ para o composto de fórmula $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2]_2$ pyz, onde pyz = pirazina (RIVAROLA

et al.,1987). A literatura sugere absorções entre 444-432 e 318-302 cm^{-1} à ligação Sn-O de compostos derivados de di-*n*-butilhidroxiestanho(IV) e 1,3-dicetona malonato e, em 1734 e 1736 cm^{-1} ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ (NIETO-ALVAREZ et al., 2002). Outros trabalhos sobre compostos organoestânicos fornecem informações sobre a ocorrência da coordenação do átomo de estanho por átomos de oxigênio, $\nu(\text{Sn-O})$, em decorrência da presença de absorções em 454 e 420 cm^{-1} , de intensidades média e fraca respectivamente para o complexo organoestânico com o ligante D-cicloserinato e, 464 cm^{-1} de intensidade média com o ligante cloranfenicolato (PELLERITO et al.,1998). Entretanto, vibrações entre 400-500 cm^{-1} foram atribuídas a $\nu(\text{Sn-C})$ de compostos organoestânicos com aminoácidos e peptídeos (NATH et al., 2001). À ligação Sn-C também é atribuída as absorções em 511 e 510 cm^{-1} de compostos obtidos a partir de reagentes de estanho e do ligante clorafenicolato e, ainda, as absorções em 540 e 525 cm^{-1} com o ligante cicloserinato (PELLERITO et al., 1998). A frequência da ligação $\nu(\text{Sn-Cl})$, geralmente ocorre na região de 550-200 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997). A presença de bandas fortes na região de 280-240 cm^{-1} para os compostos $[\text{SnMeCl}_3(\text{Hmimt})]_2$, $[\text{SnBuCl}_3(\text{Hmimt})]_2$, $[\text{SnCl}_2(\text{Hmimt})]$, $[\text{SnMeCl}_3(\text{Himt})]_2$ e $[\text{SnCl}_2(\text{Himt})]$ são atribuídas a $\nu(\text{Sn-Cl})$, onde Hmimt = 1-metil-imidazoline-2(3H)-tione e Himt = imidazoline-2(1,3H)-tione (KOVALA-DEMERTZI et al., 1995).

A 7-epiclusianona é um ligante ambidentado cujos sítios de coordenação podem ser tanto os átomos de oxigênio quanto as ligações duplas de etileno conjugado ou não conjugado.

A literatura descreve alguns trabalhos de caracterização de complexos nos quais tem o etileno como ligante. O primeiro complexo descrito foi $[\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]$ e logo após seus análogos $[\text{Pt}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]$ e $[\text{Pd}(\text{C}_2\text{H}_4)_3]$. A banda em 146 cm^{-1} no espectro de infravermelho foi atribuída a ligação metal- L_3 , onde $\text{L}_3=(\text{C}_2\text{H}_4)_3$. O tipo de ligação metal-etileno pode ser uma forma de considerar a justaposição da frequência de estiramento devido ao forte acoplamento entre C=C e CH_2 . De acordo com os autores, quando a frequência de ligação é alta, a estrutura metalociclopropano é a dominante, mas quando o modo de estiramento é mais alto, a ligação centrada “centrally bonding” é a mais apropriada, como é mostrado na Figura 5, a e b. (MINK et al., 1986).

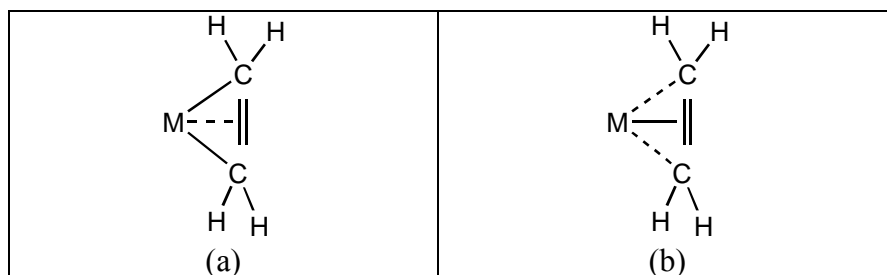


Figura 5 - Estruturas propostas para a interação entre metal e etileno.
(a) Metalociclopropano; (b) Ligação centrada “centrally bonding”.

Os etilenos formam complexos π com metais de transição. Um exemplo é o complexo sal de Zeise $K[Pt(C_2H_4)Cl_3]H_2O$, no qual a molécula de etileno substituiu um dos átomos de cloro no íon quadrático plano $[PtCl_4]^{2-}$ com os eixos $C=C$ perpendiculares ao plano $PtCl_4$. A interação entre $Pt(II)$ e etileno é descrita em termos de dois esquemas de ligação. O primeiro tipo corresponde à ligação σ , formada pela doação de elétrons do orbital completo $2p\pi$ para o orbital dsp^2 do metal. O segundo tipo corresponde à ligação π , formada pela retrodoação de elétrons do orbital híbrido preenchido, dp , do metal para o orbital antiligante $2p\pi^*$ da olefina, Figura 6, a e b. (NAKAMOTO, 1997)

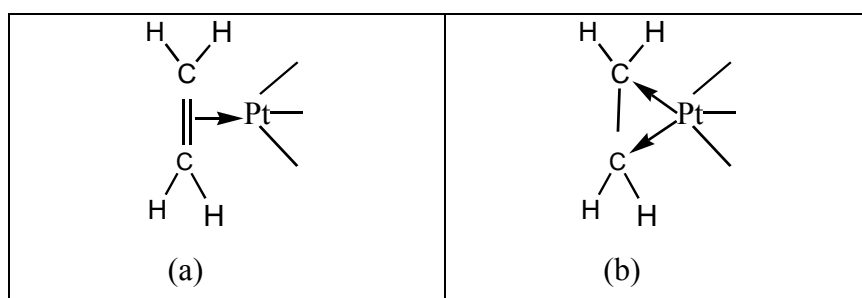


Figura 6 - Esquemas ilustrativos da interação $Pt(II)$ -etileno. (a) Formação da ligação σ ; (b) Formação da ligação π .

Outros compostos que possuem o etileno como ligante são o $[Pt(C_2H_4)(PPh_3)_2]$ (CRAYSTON e DAVIDSON, 1986) e o $[Cu[9]aneS_3(C_2H_4)]^+$ (HIRSCH et al., 2001).

Estiramentos característicos da ligação entre os átomos de estanho e cloro podem ser atribuídos em todos os espectros dos complexos sintetizados neste trabalho na faixa de 350 a 240 cm^{-1} . Tanto o ligante livre, como os reagentes de estanho e os compostos sintetizados foram submetidos a análise por infravermelho na faixa entre 4000 - 220 cm^{-1} , em pastilhas de iodeto de cério (CsI). Os complexos sintetizados apresentaram absorções semelhantes às citadas, como pode ser observado na Tabela 4.

Os complexos podem apresentar configuração *cis* ou *trans*. Em geral, o isômero *cis* exibe duas bandas para cada vibração metal-cloro (SÓCRATES, 1997).

Observou-se que a ligação Sn-Cl se apresenta desdobrada em duas bandas em 304 e 312 cm^{-1} no espectro do composto $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$. Desdobramentos desta natureza são característicos de isomeria *cis*, onde, neste caso, os átomos de cloro estão em posição *cis* ao átomo de estanho. Já o composto $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$, apresenta um pico único de absorção referente à ligação Sn-Cl, sem aparente desdobramento, sugerindo para este composto a isomeria *trans* (Tabela 4).

Ambos os espectros dos compostos **3** e **2** apresentaram absorções referentes a $\nu(\text{OH})$ e $\nu(\text{C}=\text{O})$ conjugado e $\nu(\text{C}=\text{O})$ não conjugado semelhantes às do ligante livre, descartando-se a possibilidade de complexação via átomo de oxigênio para estes compostos. Por outro lado, exibiram bandas atribuídas a $\nu(\text{Sn-Ph})$ e $\nu(\text{Sn-Cl})$ na mesma faixa dos reagentes de estanho. Já os espectros dos materiais derivados dos reagentes SnCl_4 e do SnClBu_3 são semelhantes ao do ligante não coordenado, esta análise juntamente às informações conferidas pela análise de CHN e temperatura de fusão confirma a não coordenação do ligante aos reagentes de estanho em ambas as reações realizadas em álcool metílico.

A literatura também cita a faixa de 750 - 400 cm^{-1} como sendo aquela na qual as frequências de vibração da ligação Sn-O ocorrem, enquanto as ligações Sn-Cl ocorrem na região de mais baixa frequência (SCHÖNHERR et al., 1993). Alguns pesquisadores citam a ocorrência da frequência $\nu(\text{Sn-O})$ na faixa de 780 - 580 cm^{-1} , enquanto a ligação Sn-Cl é encontrada na região 375 - 235 cm^{-1} (SÓCRATES et al. 1997). Para o composto SnClPh_3 , um dos reagentes de partida usados neste trabalho, o estiramento da ligação Sn-Cl ocorre em 339 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997).

O composto **4** ou **5** exibiu absorção fraca em 666 cm^{-1} atribuída à ligação Sn-O. As atribuições para os estiramentos $\nu(\text{Sn-Cl})$, $\nu(\text{Sn-C})$, entre outros, para este e os demais compostos são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Principais bandas vibracionais da 7-epiclusianona e seus compostos com reagentes de estanho

N ^o	Composto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$ não conjugado	$\nu(\text{C}=\text{O})$ conjugado	$\nu(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{Sn}-\text{Cl})$
	(Hepi)	3443 F	1728 F	1672 F	-	-
	SnCl_2Ph_2	-	-	-	270 m	352 m
	SnClPh_3	-	-	-	274 F	335 F
1	<i>Trans</i> - $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$	3452 F	1728 F	1672 F	247 f	312 f
2	<i>Cis</i> - $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$	3441 m	1729 F	1671 F	248 f	304 f e 312 f
3	$[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$	3435 m	1727 m	1673 F	275 m	333 m
4	$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ ou	3445 m	1723 f	1668 f	-	334 F
5	$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]2\text{L}^{\text{A}}$					

F = forte, m = média, f = fraca

$\text{L}^{\text{A}} = (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$

A ligação do átomo de estanho em um dos dois sítios de coordenação da 7-epiclusianona, C=C ou C=O, com absorções em 1600 para C=C e 1672 e 1728 para C=O conjugado e não conjugado, respectivamente, não é claramente perceptível através do espectro de infravermelho para os complexos **1**, **2** e **3**, pois não foi observado um deslocamento da frequência $\nu(\text{CO})$, após a coordenação ao centro metálico. Além disso, nesta região há uma superposição de bandas vibracionais o que dificulta a análise do espectro de infravermelho.

O espectro do composto derivado do SnCl_4 (composto **4** ou **5**), entretanto, apresenta uma banda em 1668 cm^{-1} , o que sugere um deslocamento da frequência de vibração da ligação C=O e, portanto, neste caso o estanho forma uma ligação Sn-O. Para os complexos **1**, **2** e **3**, esta técnica não foi suficiente para caracterizar o sítio de coordenação do estanho.

2.2.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H , ^{13}C E ^{119}Sn

O ligante 7-epiclusianona é uma mistura de dois componentes tautoméricos. O equilíbrio tautomérico da 7-epiclusianona pôde ser detectado pela presença de um duplete no RMN de ^1H em 17,77 ppm decorrente de uma ligação de hidrogênio intramolecular. A estereoquímica no átomo de carbono quiral C-7 da 7-epiclusianona fez com que este ligante pudesse ser representado por um híbrido de ressonância das estruturas A e B (Figura 3, Capítulo 1). Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **1**, **2** e **3**, apresentam um duplete em aproximadamente 18 ppm, sugerindo que o estanho não deve estar formando a ligação via os oxigênios das carbonilas nestes compostos. O mesmo não é observado no espectro de RMN de ^1H do complexo **4** ou **5**, ou seja, este sinal desaparece sugerindo que a ligação de estanho(IV) ocorreu via as carbonilas da 7-epiclusianona com a destruição da ligação de hidrogênio intramolecular.

Poder-se ia confirmar a hipótese da interação entre estanho e grupamentos etilênicos do ligante através da análise por raios-X, pois esta forneceria valores dos comprimentos das ligações entre os átomos e assim poderia ser feita a comparação com os valores do ligante livre. O comprimento da ligação entre os carbonos etilênicos C-25 a C-26 no ligante livre é de 1.299 Å (SANTOS et al., 1999). Dados de raios-X mostram que a ligação C=C é mais longa em complexos com etileno que no ligante livre (CRAYSTON e DAVIDSON, 1986). Entretanto, não foi possível ainda a obtenção de um monocristal dos compostos sintetizados para um estudo por difração de raios-X.

A Figura 7 mostra o espectro de RMN de ^1H do ligante a temperatura ambiente e do complexo **3**, a temperatura ambiente e a temperatura de -10°C . O pequeno efeito observado nos sinais dos grupos etilênicos da 7-epiclusianona coordenada a temperatura ambiente e á temperatura de -10°C sugere, novamente, que a coordenação do estanho ocorreu via estes grupos. A figura mostra uma coalescência de sinais em relação ao ligante livre, principalmente a -10°C . Observe-se, ainda, no espectro (C) da Figura 7 que um sinal largo começa a surgir em 5,43 ppm, o que em comparação com os sinais da 7-epiclusianona livre (espectro (A)) em 5,23; 5,12 e 4,86 ppm corresponde a um pequeno deslocamento. O mesmo pode estar acontecendo com os compostos **1** e **2**, apesar deste experimento não ter sido feito para estes últimos.

Devido ao fato do efeito de coalescência não ter sido bem abrangente, este experimento será repetido posteriormente em mais baixa temperatura para a confirmação do mesmo.

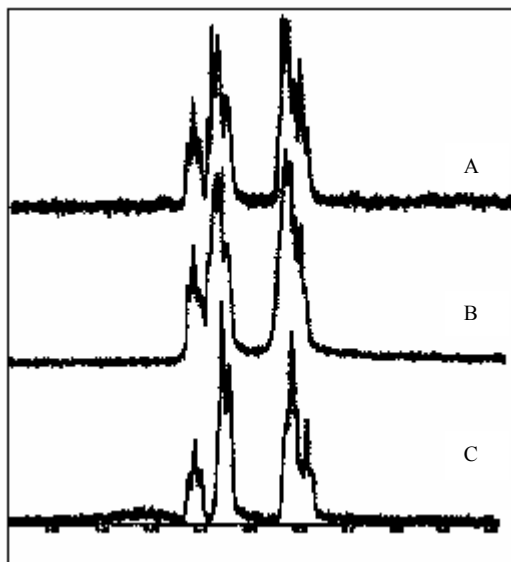


Figura 7 - Subespectro de RMN de ^1H da 7-epiclusianona a temperatura ambiente (A), do complexo **3** a temperatura ambiente (B) e à temperatura de -10°C (C), a 300MHz, entre 11,8 e 11,1 ppm, em álcool metílico deuterado.

A literatura sugere que a não observação da ligação etileno em solução no espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H à temperatura ambiente indica uma fraca interação entre o metal e etileno (HIRSCH et al., 2001). Este deslocamento sugere que nos compostos **1**, **2** e **3** a ligação entre o átomo de estanho com a epiclusianona seja fraca através de um dos grupos de etileno do ligante.

Todos os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados se mostraram semelhantes aos do ligante livre apresentando todos os picos correspondentes aos carbonos do reagente de partida e do ligante com suaves deslocamentos.

Os espectros de RMN de ^{13}C mostraram alguns deslocamentos negligíveis aos carbonos 20, 25 e 30 de 119,83; 124,16; 120,27 ppm, respectivamente, da epiclusianona livre para variações entre 119,84 e 122,63 ppm para o C-20; entre 124,16 e 124,81 ppm para o C-25; entre 120,27 e 122,63 ppm para o C-30, nos compostos **1**, **2** e **3**. O composto **4** ou **5** apresentou o deslocamento dos carbonos etilênicos na mesma faixa que a 7-epiclusianona livre.

O equilíbrio tautomérico existente no ligante livre (Figura 3) foi conservado nos compostos **1**, **2** e **3** em razão da presença do sinal próximo a 18 ppm para o

átomo de hidrogênio, dessa forma, os dados sugerem que estes compostos existem em equilíbrio tautomérico semelhante ao da 7-epiclusianona livre.

Os resultados da espectroscopia de RMN de ^{119}Sn em álcool metílico dos compostos sintetizados neste trabalho, bem como dos reagentes de partida coletados na literatura são apresentados na Tabela 5. Todos os reagentes organoestânicos demonstram, através dos sinais obtidos, uma forte interação com o solvente, álcool metílico. O deslocamento químico observado nos complexos, em relação aos reagentes de partida é superior a 250 ppm, sugerindo assim uma forte interação com o ligante ou, com o ligante e o solvente simultaneamente, este último coordenado ao estanho.

Tabela 5 - Dados de RMN de ^{119}Sn dos compostos de 7-epiclusianona com organoestânicos*

Nº	Compostos	δ (ppm)	Referência
	Ph_2SnCl_2	-235,64	Espectro obtido neste trabalho
1	<i>Trans</i> - $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$	-507,00 -302,00	Sintetizado neste trabalho
2	<i>Cis</i> - $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$	-516,00	Sintetizado neste trabalho
	Ph_3SnCl	-176,07	Espectro obtido neste trabalho
3	$[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$	-549,00	Sintetizado neste trabalho
	SnCl_4^\dagger	-150,00	WRACKMEYER, 1985
4	$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$	-507,00	Sintetizado neste trabalho
	ou	-596,00	
5	$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]2\text{L}^\Delta$		

* CH_3OH $^\dagger\text{CDCl}_3$
 $\text{L}^\Delta = (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$

De acordo com os dados da Tabela 6, a análise dos espectros de RMN de ^{119}Sn , em relação ao deslocamento químico observado, sugere que todos os complexos preparados neste trabalho tem o estanho(IV) hexacoordenado, provavelmente em uma geometria octaédrica em solução.

A estrutura proposta para o composto **1** é mostrada na Figura 8. A ilustração fundamenta-se na análise de difração de raios-X da estrutura cristalina do ligante

para uma melhor compreensão dos sítios onde o estanho se coordenou. Este composto existe em equilíbrio tautomérico com outra estrutura, tal como o ligante livre, Figura 3.

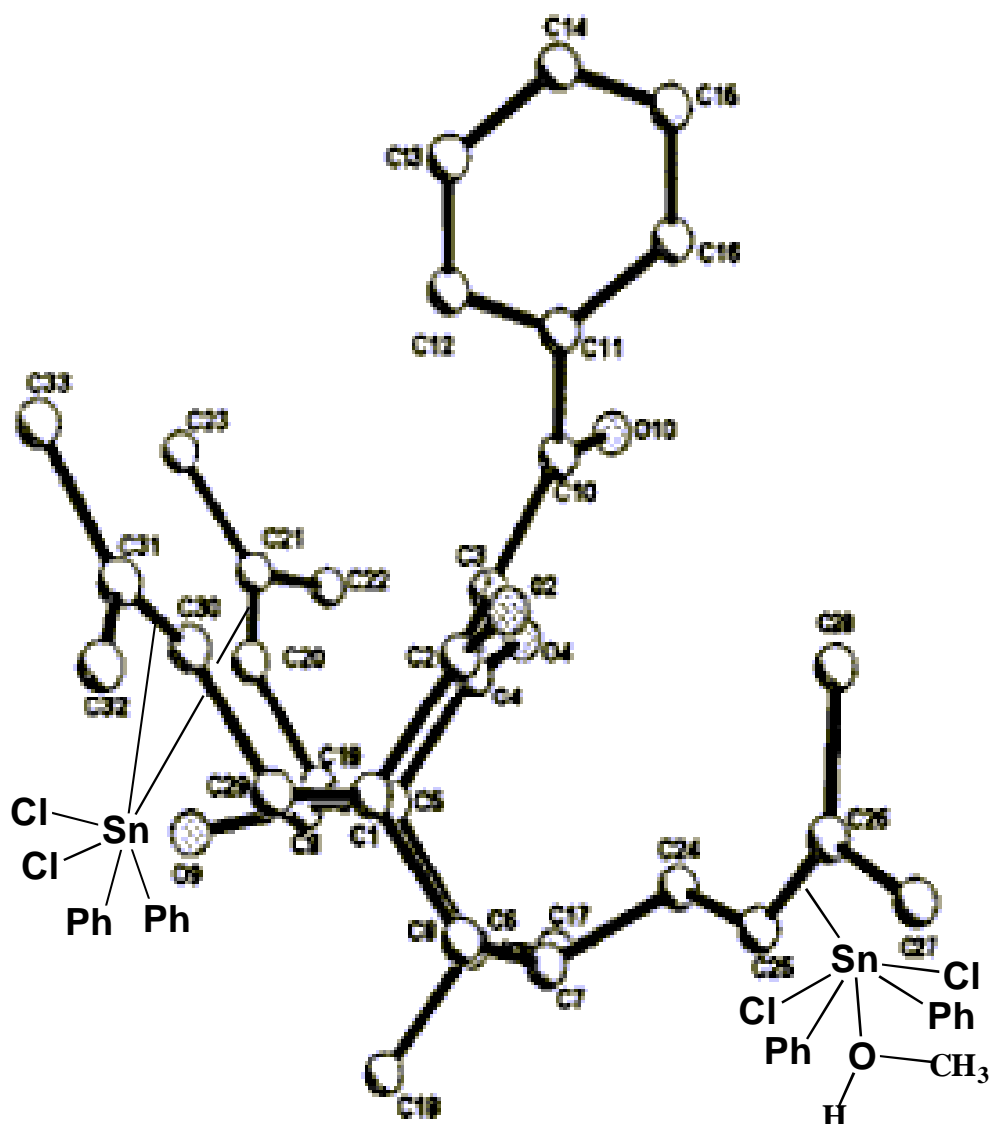


Figura 8 - Proposta de estrutura para o composto **1**, em solução.

Para o composto **3** é esperado uma estrutura monomérica, uma vez que um único sinal no RMN de ^{119}Sn foi observado, o que é compatível com a formulação proposta $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$, bem como para o composto **2**, cuja formulação proposta é $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$. O equilíbrio tautomérico mostrado na Figura 9 confirma o resultado obtido via RMN de ^1H , bem como vislumbra a possibilidade de um equilíbrio envolvendo o deslocamento do Sn(IV) pelas ligações duplas dos grupos etilênicos da 7-epiclusianona.

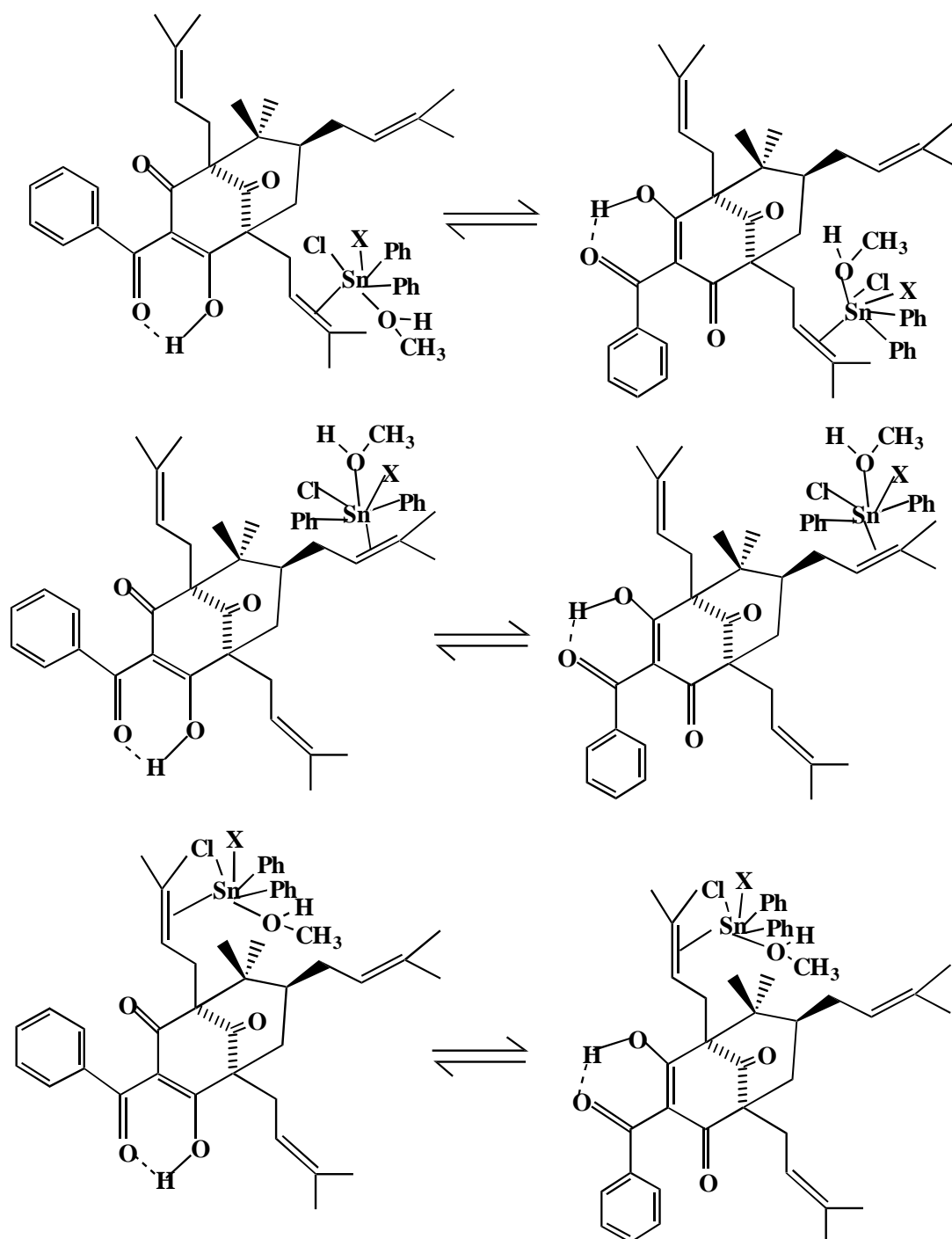


Figura 9 - Proposta de estrutura e, equilíbrio tautomérico para os compostos **2** e **3**, em solução (X=Cl ou Ph).

O espectro do composto **4** ou **5** apresentou dois deslocamentos químicos para o ^{119}Sn evidenciando a presença de dois átomos de estanho em sua estrutura, ou um efeito de solvente coordenado. A literatura cita compostos cuja caracterização apresenta moléculas de solvente interagindo com o centro metálico, um exemplo é o $[\text{Ca}\{\text{Sn}(\mu\text{-OSiMe}_2\text{Bu}^t)_3\}_2]$ (LIMA e DUNCALF, 2000).

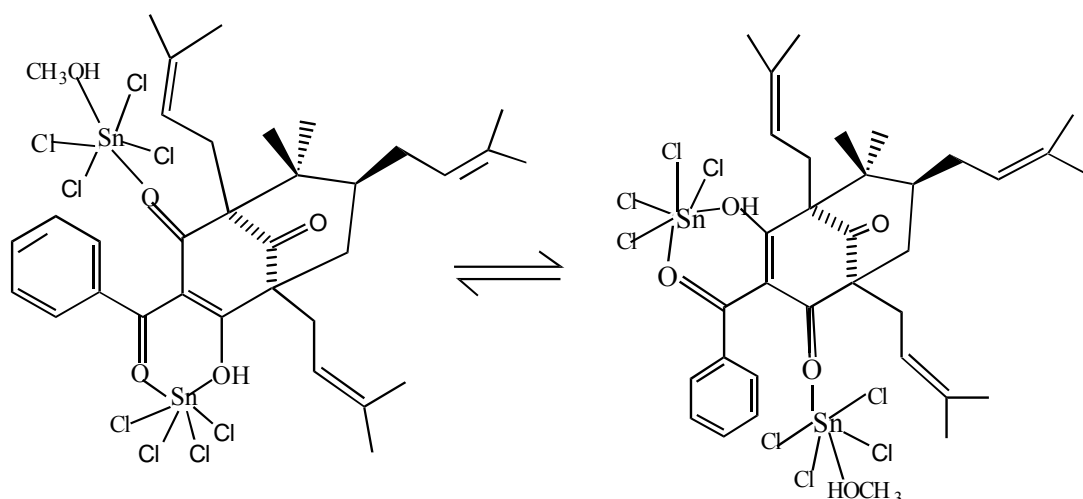


Figura 10 - Proposta de estrutura e, equilíbrio tautomérico para o composto derivado de SnCl_4 de fórmula **4** ou **5**, em solução.

Efeito de solvente coordenado é também conhecido para os compostos $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{N-Bz-DL-Ala})]$ e $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{N-Bz-DL-Ala-Gly})]$. Os sinais dos deslocamentos químicos de estanho em $\text{DMSO-}d_6$ para estes compostos ocorreram em $-269,0$ e $-263,0$ ppm respectivamente, estando o átomo de estanho pentacoordenado nestes compostos (NATH et al., 2001).

2.3.4. ESPECTROSCOPIA MÖSSBAUER

A análise por espectroscopia Mössbauer foi realizada com amostras no estado sólido. Os dados de espectroscopia Mössbauer foram coletados à temperatura de 70K em equipamento movendo uma fonte de CaSnO_3 em aceleração constante à temperatura ambiente. Todos os espectros foram tratados matematicamente mediante tratamento Lorentziano. Os dados espectroscópicos são mostrados na Tabela 6.

O aumento do número de coordenação do centro metálico é evidenciado pelo abaixamento no deslocamento isomérico observado no espectro Mössbauer dos compostos (ABRAS et al., 1983). Os parâmetros de Mössbauer do composto **3** são bastante próximos àqueles do SnClPh_3 . Este resultado sugere que no complexo **3** o estanho encontra-se coordenado com o mesmo padrão geométrico do reagente de partida, ou seja, no centro de uma geometria trigonal bipiramidal.

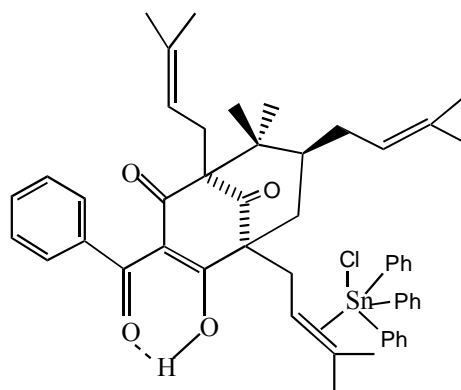


Figura 11 - Proposta de estrutura para o composto **3**, no estado sólido.

Os espectros dos compostos, **1** e **2** apresentam deslocamento isomérico característico de hexacoordenação, bem como o composto de fórmula **4** ou **5**.

Tabela 6 - Dados de Mössbauer para os complexos de 7-epiclusianona e os reagentes de estanho

N ^o	Composto	δ (mm s ⁻¹)	Δ (mm s ⁻¹)	Referência
	Ph ₂ SnCl ₂	1,41	2,83	ABRAS et al., 1983
1	<i>Trans</i> -[(SnCl ₂ Ph ₂) ₂ (Hepi)]	0,06	0,43	Sintetizado neste trabalho
2	<i>Cis</i> -[SnCl ₂ Ph ₂ (Hepi)]	0,80	1,57	Sintetizado neste trabalho
	Ph ₃ SnCl	1,33	2,54	ABRAS et al., 1983
3	[SnClPh ₃ (Hepi)]	1,34	2,53	Sintetizado neste trabalho
	SnCl ₄	0,82	0,00	ABRAS et al., 1983
4	[(SnCl ₄) ₂ (Hepi)]	0,33	0,43	Sintetizado neste trabalho
5	[(SnCl ₄) ₂ (Hepi)]2L ^A			

L^A = (CH₃CH₂)₂°

Os valores do desvio isomérico para os compostos sintetizados são bastante baixos o que sugere uma possível oligomerização no estado sólido. Uma estrutura possível para os compostos **1** e **2** pode ser vislumbrada na Figura 12.

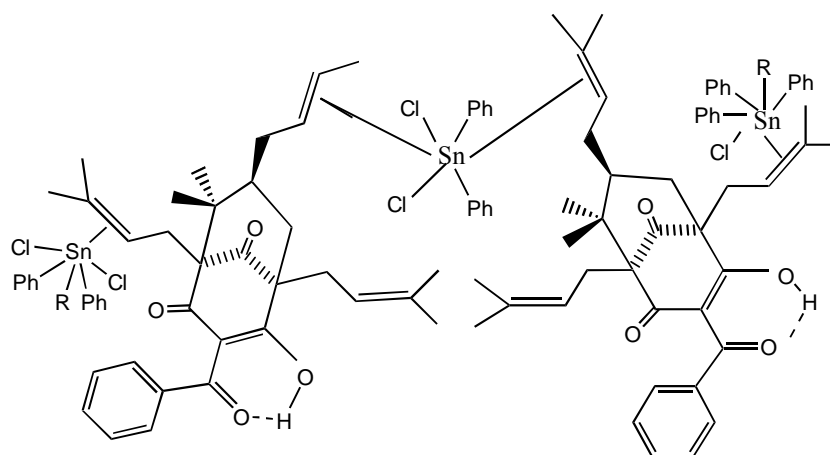


Figura 12 - Proposta de estrutura para o composto **1** e **2**, onde R=Hepi, no estado sólido.

O mesmo ocorre para o composto **4** ou **5** onde o desvio isomérico é de 0,33 mm/s. Uma possível estrutura para este material pode ser vislumbrada na Figura 13. Os espectros de Mössbauer para todos os compostos preparados são apresentados na Figura 14, onde é perceptível um ombro no espectro do composto **2**. Este ombro pode ser decorrente de uma impureza no material ou a formação de um outro complexo não identificado. Os parâmetros relativos ao ombro são $\delta=0,03$ mm/s e $\Delta=0,52$ mm/s.

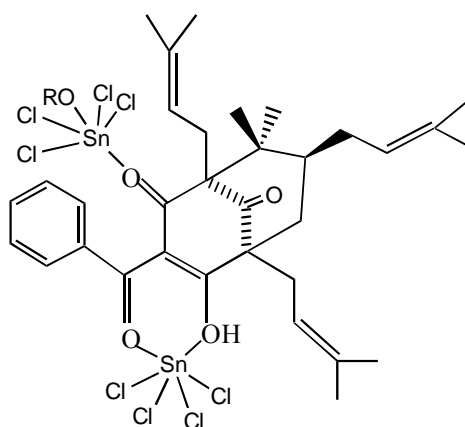


Figura 13 - Proposta de estrutura para o composto **4** e **5**, no estado sólido, onde R=Hepi.

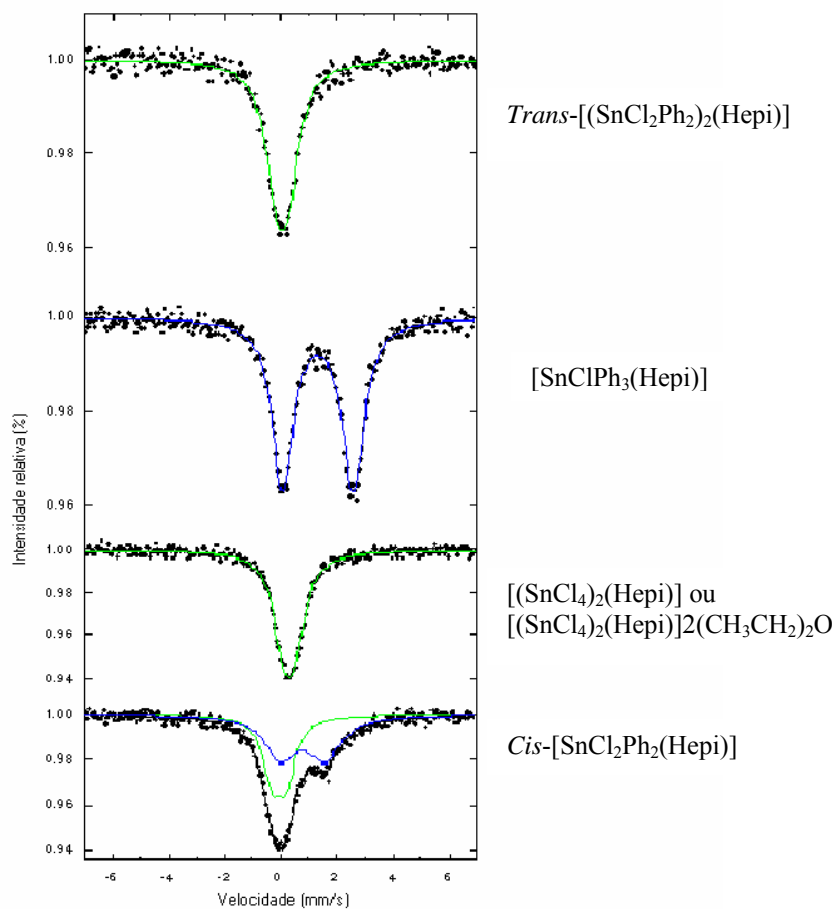


Figura 14 - Espectros de Mössbauer para os complexos sintetizados neste trabalho.

2.4. CONCLUSÕES

- Os resultados sugerem que os organoestânicos SnCl_2Ph_2 , SnClPh_3 não se ligaram via os átomos de oxigênio da epiclusianona em razão da sua baixa acidez, preferindo se ligar aos etilenos da 7-epiclusianona, que são os sítios mais macios na estrutura deste ligante;
- O SnCl_4 , por ser um ácido duro, preferiu se ligar a bases duras, como o oxigênio da 7-epiclusianona, além do fato de não possuir grupos volumosos como o fenila, o qual deve exercer algum efeito estérico na aproximação do ligante;
- O RMN de ^1H , bem como de ^{13}C sugerem que a ligação Sn-C (C dos grupos etilenos da 7-epiclusianona) é fraca, uma vez que o deslocamento dos sinais dos prótons e carbonos etilênicos foi negligível a temperatura ambiente. Isto sugere que o Sn(IV) não influencia o ambiente magnético dos prótons e carbonos etilênicos o suficiente para garantir uma ligação Sn-C forte;
- A presença do sinal no espectro de RMN de ^1H em torno de 18 ppm sugere, fortemente, para os compostos *Trans*- $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$ (**1**), *Cis*- $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$ (**2**) e $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ (**3**), que o estanho(IV) não se liga via os átomos de oxigênio;
- Os compostos *Trans*- $[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$ (**1**), *Cis*- $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{Hepi})]$ (**2**), e o composto $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ (**4**), com ou sem a presença de duas moléculas de solvente em sua rede cristalina, possuem o átomo de Sn(IV) hexacoordenado em solução bem como no estado sólido, exceto o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ (**3**) segundo os parâmetros de Mössbauer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAS, A.; BERRY, F.J.; HOLDEN, J.G.; FILGUEIRAS, C.A. A tin-119 Mössbauer study of some disulphoside complexes of triphenyltin(IV) chloride. **Inorganica Chimica Acta**, v.74, p. 135-137, 1983.
- CARUSO, F.; GIOMINI, M.; GIULIANI, A.M.; RIVAROLA, E. Synthesis, spectroscopic (Mössbauer, IR and NMR) and X-ray structural studies of diorganotin complexes of 2,2'-bipyrimidine and further NMR studies of diorganotin-pyrazine and -2,2'-azopyridine complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.506, p. 67-76, 1996.
- CRAYSTON, J.A.; DAVIDSON, G. Vibrational spectroscopy of platinum(0) complexes. II Infrared and Raman spectra of Pt(alkene)(PPh₃)₂ complexes. **Spectrochimica Acta**, v. 42A, n. 12, p. 1385-1391, 1986.
- HIRSCH, J.; GEORGE, S.D.; SOLOMON, D.I.; HEDMAN, B.; HODGSON, K.O.; BURSTYN, J.N. Raman and extended X-ray absorption fine structure characterization of a sulfur-ligated Cu(I) ethylene complex: modeling the proposed ethylene binding site of *Arabidopsis thaliana* ETR1. **Inorg. Chem.**, v.40, p. 2439-2441, 2001.
- KOVALA-DEMERTZI, D.; TAURIDOU, P.; RUSSO, U.; GIELEN, M. Adducts of organotin(IV), tin(IV) and tin(II) halides with 1-methyl-imidazoline-2(3H)-thione (Hmimt) and imidazoline-2(1,3H)-thione(Himt). Synthesis, spectroscopic (IR, Mössbauer and ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn NMR) studies and in vitro antitumour activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 239, p. 177-183, 1995.
- LIMA, G.M.; DUNCALF, D.J. Synthesis, characterization and molecular structure of a calcium stannyl derivative [Ca{Sn(μ-OSiMe₂Bu^t)₃}₂]. **Main Group Metal Chemistry**, v. 23, n.8, p. 395-400, 2000.

MAIA, J.R.S. **A dessulfuração de N-sulfinilarilaminas catalisada por sais de metais de transição.** Belo Horizonte, UFMG, 1990. (TESE DE MESTRADO)

MINK, J.; GAL, M.; GOGGIN, P.L.; SPENCER, J.L. FT-IR, FT-IR and computerized RAMAN studies of the vibrational spectra and structure of ethylene complexes. **Journal of Molecular Structure**, v.142, p. 467-472, 1986.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B: Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry.** 5.ed. John Wiley & Sons, 1997.

NATH, M.; POKHARIA, S.; YADAV, R. Organotin(IV) complexes of amino acids and peptides. **Coordination Chemistry Reviews**, v.215, p.99-149, 2001.

NIETO-ALVAREZ, D.A.; JIMÉNEZ-CRUZ, F.; MANCILLA, T. Synthesis and characterization of new di-n-butylhydroxytin(IV) derived compounds from 1,3-diketone malonates. **Polyhedron**, v.21, p.417-420, 2002.

PELLERITO, A, FIORE, T., PELLERITO, C.; FONTANA, A.; DI STEFANO, R.; PELLERITO, L.; CAMBRIA, M.T.; MANSUETO, C. Organometallic complexes with biological molecules. XI- Solid state – and invivo investigations of some diorganotin(IV)-chloramphenicol and cycloserine derivatives. **Journal Inorganic Biochemistry**, v.72, p.115-125, 1998.

PELLERITO, L. NAGY, L. Organotin(IV)ⁿ⁺ complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 224, p. 111-150, 2002.

RIVAROLA, E.; CAMALLI, M.; CARUSO, F. Synthesis, spectroscopic studies (Mössbauer and infrared), and the crystal and molecular structure of the organotin(IV)-pyrazine adducts $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2]_2\text{pyz}$ and $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Br}_2\text{pyz}]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 126, p. 1-6, 1987.

SANTOS, M.H.; NAGEM, T.J.; OLIVEIRA, T.T.; BRAZ-FILHO, R. 7-Epiclusianone, the new tetraprenylated benzophenone and others chemical constituents from the fruits of *Rheedia Gardneriana*. **Química Nova**, v.22, n.5, 1999.

SCHÖNHERR, T.; ROSELLEN, U.; SCHMIDTKE, H.H. Normal vibrations of $[M(acac)Cl_4]$, M=Sn(IV), Sb(V). **Spectrochimica Acta**, v. 49A, n. 3, p. 357-371, 1993.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Tradução de Aguiar, P.F.; Alencastro, R.B. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SOCRATES, G. **Infrared characteristics group frequencies. Tables and charts**. 2. ed. John Wiley & Sons, New York, 1997.

WRACKMEYER, B. ^{119}Sn -NMR Parameters. **Annual Reports on NMR Spectroscopy**, v.16, p.119, 1985.

CAPÍTULO TRÊS

SÍNTESE DOS COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS COM BICARBONATO DE AMINO Guanidina

3.1. INTRODUÇÃO

Este capítulo relata o preparo de uma série de compostos entre os reagentes de estanho (SnCl_4 , Ph_3SnCl , Ph_2SnCl_2 e $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3\text{SnCl}$, com o ligante bicarbonato de aminoguanidina ($\text{CH}_6\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$). Apresenta a caracterização dos compostos sintetizados envolvendo várias técnicas de análise seguida da discussão dos resultados e propostas de estruturas para os novos compostos obtidos.

3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.2.1. MATERIAL E MÉTODOS

Os reagentes foram utilizados nas sínteses sem prévia purificação, a relação destes encontra-se listada no Apêndice A: Reagentes Utilizados. Todas as sínteses foram realizadas em linha de vácuo, utilizando atmosfera inerte de nitrogênio.

As especificações dos equipamentos utilizados na pesagem, na leitura da temperatura de fusão, análise elementar (CHN), infravermelho, RMN ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn e Mössbauer das amostras estão contidas no Apêndice B: Equipamentos e Condições Analíticas.

O bicarbonato de aminoguanidina foi purificado mediante a dissolução em água destilada, sob aquecimento de aproximadamente 55°C e filtração a vácuo em funil G4.

3.2.2. SÍNTESE DE ORGANOESTÂNICOS COM BICARBONATO DE AMINOQUANIDINA (Hbag)

3.2.2.1. Reação entre SnCl_2Ph_2 e Hbag

1,24 g (3,60 mmol) de SnCl_2Ph_2 e 0,5 g (3,67 mmol) de Hbag foram adicionados a 30 mL de álcool metílico em tubo de Schlenk, a temperatura ambiente e agitação constante durante 180 minutos. Em seguida, a solução foi filtrada em funil G4 e o filtrado foi colocado a temperatura ambiente para evaporação do solvente obtendo-se um produto de coloração branca. O rendimento foi de 1,08 g (62,27%).

3.2.2.2. Reação entre SnClPh_3 e Hbag

0,5 g (3,67 mmol) de Hbag e 1,38 g (3,58 mmol) de SnClPh_3 foram dissolvidos em 30 mL de álcool metílico em tubo de Shlenk, a temperatura ambiente, sob agitação constante, em atmosfera de nitrogênio, durante 180 minutos. Após este período a solução foi filtrada em funil G4 e o filtrando foi colocado à temperatura

ambiente para evaporação do solvente, havendo a formação de um produto de coloração branca, com o rendimento de 1,53 g (81,06%).

Outra reação utilizando as mesmas quantidades e os mesmos reagentes foi realizada com aquecimento de aproximadamente 55°C durante 180 minutos. Obteve-se um produto de mesma coloração com rendimento de 1,28 g (68,32%).

3.2.2.3. Reação entre SnCl₄ e Hbag

Esta reação foi realizada em temperatura ambiente, sob agitação constante, em 30 mL de álcool metílico, sob atmosfera de nitrogênio gasoso, utilizando-se de 0,94 g (6,9 mmol) de Hbag e 0,79 mL (6,7 mmol) de SnCl₄. Após 240 minutos sob estas condições, o solvente foi retirado sob vácuo e, obteve-se um produto de coloração branca com o rendimento de 1,97 g (73,08%).

3.2.2.4. Reação entre SnCl[CH₃(CH₂)₃]₃ e Hbag

Tentou-se obter um produto de reação entre o SnCl[CH₃(CH₂)₃]₃ e Hbag, em álcool metílico, mas a tentativa não teve êxito (ver Apêndice C).

Observação: Os compostos sintetizados foram submetidos a testes de solubilidade em vários solventes, os resultados constam no Apêndice D: Solubilidade dos Compostos Sintetizados.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos de coordenação de estanho(IV) com o ligante bicarbonato de aminoguanidina foram caracterizados pelos mesmos métodos usados no capítulo anterior, os quais são a espectroscopia no infravermelho, análise elementar (CHN), temperatura de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn e espectroscopia Mössbauer.

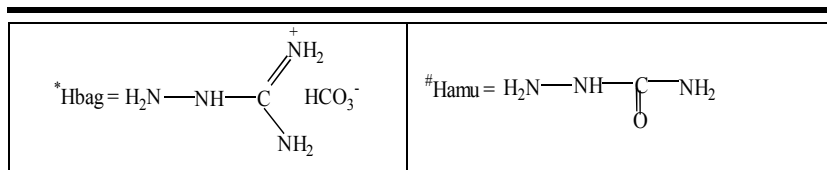
A interpretação da ocorrência da coordenação do ligante bicarbonato de aminoguanidina aos reagentes de estanho foram inferidas tendo como base a análise comparativa entre os dados referentes ao ligante livre e aos reagentes de estanho(IV) de partida com os dados dos compostos sintetizados.

3.3.1. TEMPERATURA DE FUSÃO E ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

Estão reunidos na Tabela 7 os dados referentes a análise de CHN e à temperatura de fusão dos compostos sintetizados com o ligante bicarbonato de aminoguanidina.

Tabela 7 - Dados analíticos de CHN e de temperatura de fusão dos compostos sintetizados

Número	Composto	T.f.(°C)	Análise: observado (calculado) (%)		
			C	H	N
-	(Hbag)*	160,0-162,2	17,83 (17,64)	5,84 (5,92)	41,90 (41,17)
6	[SnCl ₂ Ph ₂ (HCO ₃)]NH ₄ .H ₂ O	156,0-158,1	35,41 (34,75)	3,89 (3,33)	3,18 (2,89)
7	[(SnClPh ₃) ₂ (HCO ₃)]NH ₄	89,5-91,3	54,30 (52,5)	3,91 (3,69)	1,88 (1,65)
8	[(SnClPh ₃) ₃ (HCO ₃)]NH ₄	90,7-92,4	56,04 (53,47)	4,25 (4,08)	1,45 (1,13)
9	[SnCl ₄ (Hamu) ₂]H ₂ O [#]	127 ^d	4,44 (5,60)	2,51 (2,82)	19,54 (19,60)



d = Ponto de decomposição

A análise de CHN possibilitou a determinação da fórmula mínima dos complexos sintetizados. Todos os compostos sintetizados possuem uma boa faixa de temperatura de fusão o que indica a pureza dos materiais.

3.3.2. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A espectroscopia no infravermelho é um método bastante utilizado na caracterização de compostos, já que os modos vibracionais das moléculas são relacionados aos seus aspectos estruturais.

As frequências relevantes dos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados a partir dos reagentes de estanho e do bicarbonato de aminoguanidina, compreendendo a faixa entre 4000 e 220 cm^{-1} , estão reunidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Frequências relevantes dos espectros de infravermelho dos compostos organoestânicos com o bicarbonato de aminoguanidina ν (cm^{-1})

Nº	Composto	C=O	Sn-Ph	HCO ₃ ⁻	Sn-O	Sn-N	Sn-Cl
	(Hbag)	1686 F	-	1353 F 1262 m	-	-	-
6	[SnCl ₂ Ph ₂ (HCO ₃)]NH ₄ .H ₂ O	1660 m	1073 m	1332 f 1304 f	572m	-	279 f
7	[(SnClPh ₃) ₂ (HCO ₃)]NH ₄	1693 F	1081 F	1332 f 1301 f	537m	-	273 f
8	[(SnClPh ₃) ₃ (HCO ₃)]NH ₄	1660 f	1078 m	1330 f 1301 f	722 F	-	228 f
9	[SnCl ₄ (Hamu) ₂].H ₂ O	1666 F	-	-	-	492 f	304 F

F= forte, m= média, f= fraca

A literatura atribuiu as absorções na faixa de 1609 a 1548 cm^{-1} ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ para o composto [Co(tmg)₄](ClO₄)₂, onde tmg = HNC{N(CH₃)₂}₂ (BAILEY e PACE, 2001). Em outro trabalho, realizado com derivados de drogas sulfa, o estiramento correspondente a $\nu(\text{C}=\text{N})$ foi atribuído a absorção forte em 1620 cm^{-1} (SINGH et al., 2000).

O espectro de infravermelho do bicarbonato de aminoguanidina, usado neste trabalho, apresentou forte absorção em 1632 cm^{-1} , a qual foi atribuída ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$. O íon bicarbonato (HCO₃⁻) apresenta absorção forte na faixa entre 1290 e 1370 cm^{-1} , enquanto o íon carbonato (CO₃⁻) absorve fortemente entre 1410 e

1450 cm^{-1} (SOCRATES, 1997). Baseado nestas informações, atribuiu-se ao íon HCO_3^- a forte absorção em 1353 cm^{-1} . Os espectros de infravermelho dos compostos **6**, **7** e **8** apresentaram absorções correspondentes a esse estiramento, conforme propostas formuladas tendo a presença do íon HCO_3^- em suas composições.

A literatura atribui aos estiramentos $\nu(\text{Sn-O})$, $\nu(\text{Sn-N})$ e $\nu(\text{Sn-C})$ as absorções em 522, 410 e na faixa de 590-520 cm^{-1} respectivamente (SINGH et al., 2000). O estiramento $\nu(\text{Sn-N})$ do composto $[\text{Sn}(\text{CH}_3)\text{NH}_3]^+$ foi observado em 503 cm^{-1} , enquanto para o compostos $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2(\text{bipy})\text{Cl}_2]$, o mesmo estiramento foi observado em 427 e 346 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997). Outro autor aponta as bandas na região entre 540 e 275 cm^{-1} de intensidade fraca a média como atribuídas ao estiramento entre o átomo de metal e o átomo de nitrogênio (SOCRATES, 1997).

O espectro de infravermelho do composto **9** exibiu absorção em 492 cm^{-1} de intensidade, a qual foi atribuída ao estiramento $\nu(\text{Sn-N})$.

A literatura apresenta, a partir da análise de absorções no infravermelho de compostos de fórmula geral $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sn}(\text{Q}')_2]$, onde $\text{QH} = 1\text{R}'\text{-3-metil-4-R}''(\text{C}=\text{O})\text{-pirazol-5ona}$ e $\text{R}'=\text{R}''=\text{C}_6\text{H}_5$, bandas na região de 500 a 400 cm^{-1} atribuídas à ligação Sn-O (CARUSO et al., 1996). Apresenta também compostos de-*n*-butilidroxiestanho(IV) derivados de compostos de 1,3-dicetona malonato com estiramento $\nu(\text{Sn-O})$ entre 444-432 e 318-302 cm^{-1} (NIETO-ALVAREZ et al., 2002) mas, há também autores que atribuem ao estiramento $\nu(\text{Sn-O})$ absorções entre 780 e 580 cm^{-1} (SOCRATES, 1997). E é justamente nesta faixa que os compostos **6**, **7** e **8**, sintetizados neste trabalho, apresentam absorção.

Absorções em 1073, 1081 e 1078 cm^{-1} dos compostos **6**, **7** e **8** respectivamente, foram atribuídas ao estiramento $\nu(\text{Sn-Ph})$ presente no reagente de estanho de partida. A faixa no espectro de infravermelho correspondente a $\nu(\text{Sn-Ph})$ vai de 1080 a 1050 cm^{-1} (SOCRATES, 1997).

Os espectros de infravermelho dos compostos $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2]_2\text{pyz}$ e $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Br}_2\text{pyz}]$, onde $\text{pyz} = \text{pirazina}$, mostram bandas em 330 e 286 cm^{-1} , as quais foram atribuídas ao estiramento $\nu(\text{Sn-Cl})$ (RIVAROLA, 1987). A ligação entre cloro e metal é geralmente observada na região de 300 – 200 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997). Para os compostos **6**, **7**, **8** e **9**, sintetizados neste trabalho, as absorções referentes ao estiramento $\nu(\text{Sn-Cl})$ foram atribuídas a 279, 273, 228 e 304 cm^{-1} respectivamente.

A coordenação da molécula de uréia ao metal pode ocorrer através de átomos de oxigênio ou nitrogênio. A estrutura eletrônica da uréia pode ser considerada como um híbrido de três estruturas de ressonância:

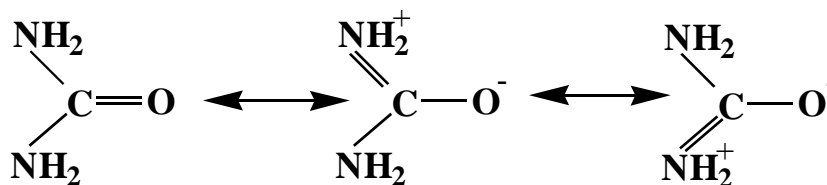


Figura 15 - Estruturas de ressonância da uréia.

A coordenação ocorrendo via o átomo de oxigênio tende a decrescer a frequência do estiramento CO. Em uréias livres, as bandas em CO são observadas em 1685 cm^{-1} (SOCRATES, 1997). Esta observação pôde ser feita nos espectros do compostos **6**, **8** e **9**, já que o estiramento atribuído a $\nu(\text{C}=\text{O})$ do ligante livre foi em 1686 cm^{-1} , o C=O complexado foi em 1660 , 1660 e 1666 cm^{-1} respectivamente.

O estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ de 1686 cm^{-1} no ligante livre, subiu para 1693 cm^{-1} no composto **7**, isto pode ser explicado pela presença da carbonila livre neste composto.

Partindo dessas informações, da análise de CHN e da observação da banda em 1666 cm^{-1} do composto **9**, sugere-se três possibilidades de estrutura as quais possuem como ligante a aminouréia, pois o bicarbonato de aminoguanidina pode estar contaminado pela aminouréia. O esquema a seguir mostra um provável mecanismo envolvendo o ataque da água, provavelmente oriunda do solvente ou do ambiente, ao bicarbonato de aminoguanidina, que pode estar coordenada ou não.

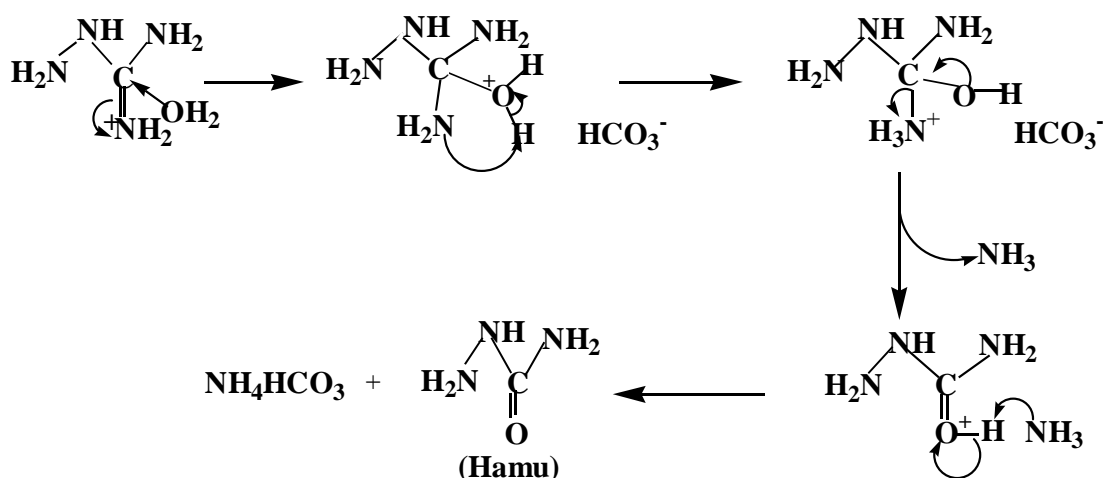
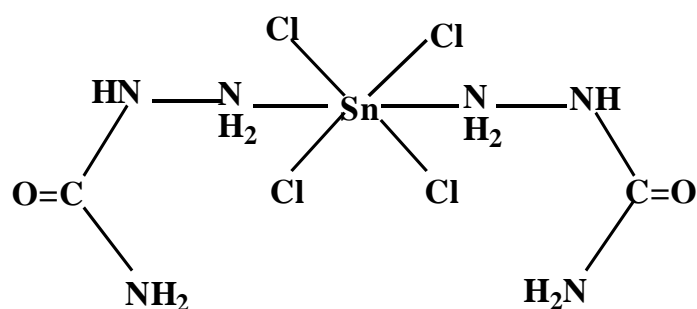
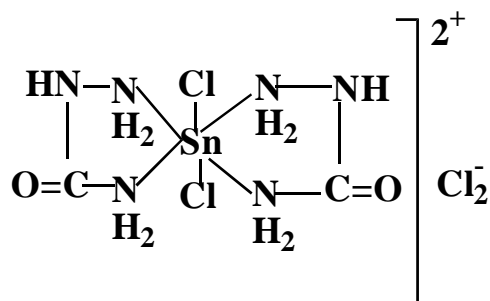


Figura 16 - Proposta de mecanismo de ataque da água na formação da aminouréia (Hamu).

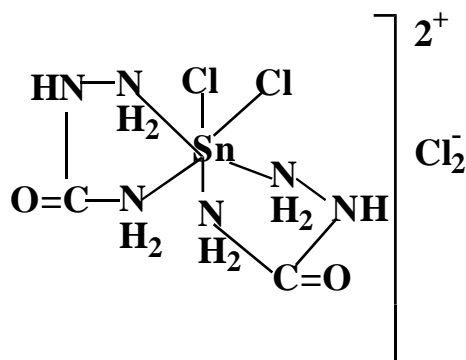
Considerando o mecanismo anterior, três possíveis estruturas para o composto **9** são mostradas na Figura 17.



(I)



(II)



(III)

Figura 17- Prováveis estruturas para o composto **9**.

Com relação à Figura 17, as estruturas I e II são mais prováveis em decorrência de único estiramento $\nu(\text{Sn-Cl})$ observado em 304 cm^{-1} , que compreende a cloretos em posição *trans*.

O estiramento do íon NH_4^+ absorve fortemente na região entre 1430 a 1390 cm^{-1} (SOCRATES, 1997). Os espectros dos compostos **6**, **7** e **8**, apresentaram

absorções em 1431, 1429 e 1428 cm^{-1} respectivamente, todas de intensidade média, estas foram atribuídas ao íon NH_4^+ .

De acordo com a literatura, a coordenação do íon carbonato geralmente ocorre de modo mono ou bidentado, como mostra a Figura 18.

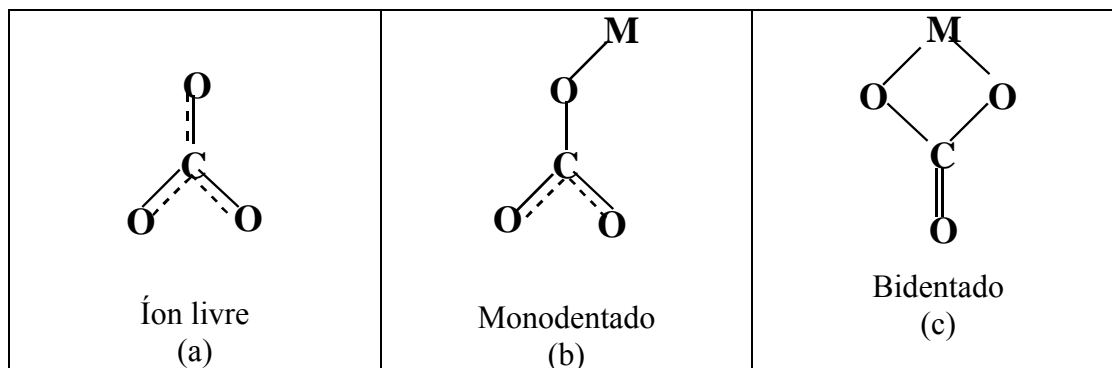


Figura 18 - Modos de coordenação do íon carbonato.

A literatura propõe para os compostos $[(\text{NH}_3)_3\text{Co}(\mu\text{-OH})_2(\mu\text{-CO}_3)\text{Co}(\text{NH}_3)_3]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e $[(\text{teed})\text{CuCl}(\text{CO}_3)\text{CuCl}(\text{teed})]$, (com teed = N,N,N',N'-tetraetil-etilenodiamina) estruturas em ponte, bidentada e tridentada, respectivamente, as quais foram confirmadas por análise de raios-X (NAKAMOTO, 1997).

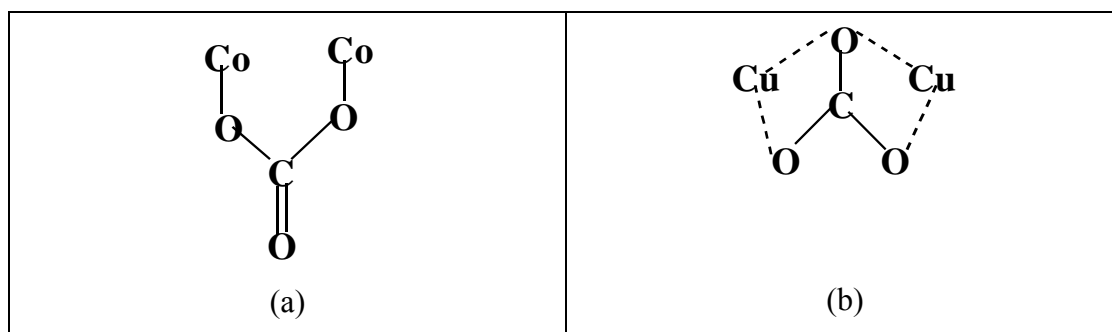


Figura 19 - Modos de coordenação do íon carbonato nos compostos (a) $[(\text{NH}_3)_3\text{Co}(\mu\text{-OH})_2(\mu\text{-CO}_3)\text{Co}(\text{NH}_3)_3]\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e (b) $[(\text{teed})\text{CuCl}(\text{CO}_3)\text{CuCl}(\text{teed})]$.

Como exemplo, cita-se o composto $\text{Na}_2[\text{Cu}(\text{CO}_3)_2]$ contendo um ligante carbonato bidentado em dois modos distintos como mostra a Figura 19. As bandas em 1610 e 1328 cm^{-1} foram atribuídas ao CO_3 bidentado em ponte (a), enquanto as bandas em 1525 e 1380 cm^{-1} ao carbonato em ponte (b) (NAKAMOTO, 1997).

Os compostos **6**, **7** e **8** apresentaram banda fraca em torno de 1332 cm^{-1} atribuída ao íon HCO_3^- , esta informação sugere uma estrutura onde o bicarbonato está coordenado de forma bidentada. Portanto a melhor estrutura para o composto **6** é a letra (c) e para o composto **7** é a letra (a) da Figura 18. Já no composto **8**, o íon

bicarbonato se apresenta tridentado, onde cada átomo de oxigênio forma uma ligação Sn-O.

O espectro de infravermelho do composto **6** apresentou uma banda fraca em 3520 cm^{-1} , a qual foi atribuída à presença de água na estrutura, provavelmente oriunda do solvente. Uma banda larga em 1660 cm^{-1} de intensidade média foi atribuída ao estiramento $\nu(\text{CO})$. Em geral, água de cristalização absorve na região entre 3550 e 3200 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997).

A literatura cita os valores atribuídos ao estiramento (NH_2) coordenado, no estudo sobre a complexação entre organoestânicos e 1,2-diaminociclohexano, em 3200 , 3279 , 3190 , 3255 , 3250 , 3260 cm^{-1} , todos de intensidade forte (BONIRE e FRICKER, 2001). Todos os compostos sintetizados neste trabalho apresentaram, nos seus respectivos espectros de infravermelho, absorções referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$, com uma feição espectral típica do grupo NH_4^+ .

3.3.3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H , ^{13}C E ^{119}Sn

O espectro de RMN de ^1H do bicarbonato de aminoguanidina foi feito em clorofórmio deuterado (CDCl_3), onde foram encontrados vários picos. Submeteu-se este ligante a outra análise, usando como solvente a água deuterada (D_2O), o novo espectro apresentou apenas um sinal em $2,18\text{ ppm}$, o qual foi atribuído ao íon HCO_3^- deste ligante. Este mesmo sinal surgiu nos espectros dos compostos **6**, **7** e **8**, evidenciando a presença deste íon em suas composições.

Os sinais surgidos na faixa entre $7,07$ e $7,77\text{ ppm}$ dos compostos **6**, **7** e **8** foram identificados como prótons dos anéis aromáticos provenientes dos reagentes de estanho usado durante a síntese.

Os sinais em $3,49\text{ ppm}$ mostrados nos espectros dos complexos **6** e **9** foram atribuídos ao próton de hidroxila proveniente de água de cristalização. Este sinal, referente ao hidrogênio do grupo OH não foi observado nos espectros de RMN de ^1H dos demais compostos. Para o composto **9** sinais na faixa de $0,88$ a $0,86$ e $1,26\text{ ppm}$ foram atribuídos a NH da aminouréia.

Os prótons de NH das aminas alifáticas absorvem aproximadamente entre $3,0$ e $0,5\text{ ppm}$, enquanto as aminas aromáticas absorvem na faixa de $5,0 - 3,0\text{ ppm}$. Algumas vezes, as absorções largas devidas a NH^+ , NH_2^+ ou NH_3^+ aparecem como três “corcundas” no RMN de ^1H (SILVESTEIN, 2000).

A análise por RMN ^{13}C do bicarbonato de aminoguanidina em CDCl_3 apresentou em seu espectro, apenas o sinal referente ao solvente utilizado, pois, sabe-se que átomos de carbono quaternários são de difícil observação. O espectro do composto **6** apresentou sinais de absorção em 136,15; 130,2 e 128,60 ppm, os quais foram identificados como provenientes do reagente de estanho SnCl_2Ph_2 , pois o espectro deste apresenta os mesmos sinais em 135,18; 131,6 e 12,84 ppm.

Os espectros dos compostos **7** e **8** apresentaram sinais na faixa de 136 e 128 ppm, os quais foram atribuídos aos anéis aromáticos originados do reagente de estanho SnClPh_3 .

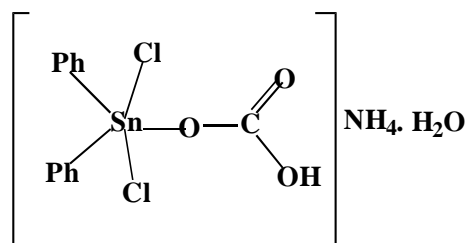
As análises de RMN de ^{119}Sn foram realizadas em álcool metílico. Os dados coletados nos espectros de RMN de ^{119}Sn , bem como os dados dos reagentes de partida coletados na literatura, estão reunidos na Tabela 9.

Tabela 9 - Dados espectrais de RMN de ^{119}Sn dos compostos de bicarbonato de aminoguanidina, reagentes de estanho e derivados

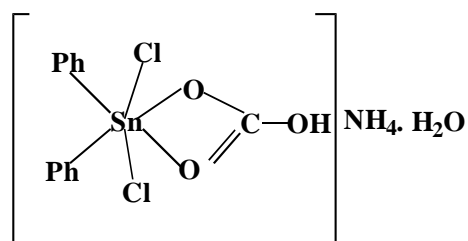
N ^o	Composto	δ (ppm)	Referência
	SnCl_2Ph_2	-235,64	Analisado neste trabalho
6	$[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	-175,64 -228,64	Sintetizado neste trabalho
	SnClPh_3	-176,07	Analisado neste trabalho
7	$[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$	-178,97 -164,31	Sintetizado neste trabalho
8	$[(\text{SnClPh}_3)_3(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$	-164,30	Sintetizado neste trabalho
	SnCl_4	-150,00	WRACKMEYER, 1985
9	$[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$	-602,37 -623,22	Sintetizado neste trabalho

O espectro do composto **6** apresentou deslocamento químico no RMN de ^{119}Sn em -175,64 e -228,64 ppm o que sugere a presença de um centro metálico pentacoordenado e outro hexacoordenado. O sinal em -175,64 ppm é característico de átomo de estanho pentacoordenado. O valor do deslocamento químico, -228,64

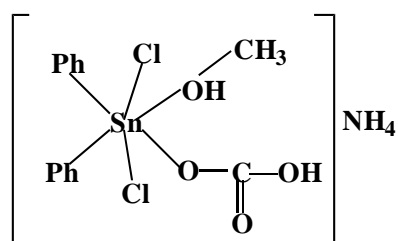
ppm, pode ser decorrente de uma possível interferência do solvente na estrutura ou ainda, o centro metálico está hexacoordenado com o grupo HCO_3^- bidentado em uma geometria octaédrica. As possibilidades de estrutura para o composto **6** estão representadas na Figura 20.



(I)



(II)



(III)

Figura 20 - Propostas de estrutura para o composto **6**, em solução.

Os espectros de RMN de ^{119}Sn dos compostos **7** e **8** sugerem uma pentacoordenação do átomo de estanho em suas estruturas. Já o composto **9** apresentou deslocamento químico característico de moléculas hexacoordenadas, onde os dois sinais podem estar relacionados ao efeito de solvente ou, são decorrentes das estruturas I e II da Figura 17.

3.3.4. ESPECTROSCOPIA MÖSSBAUER

Os espectros Mössbauer ^{119}Sn dos complexos sintetizados estão contidos na Figura 21 e os respectivos dados na Tabela 10, incluindo os parâmetros dos reagentes de estanho livre para comparação dos deslocamentos.

O deslocamento isomérico de todos os compostos sintetizados foi menor que o de seus respectivos reagentes precursores. Geralmente, os valores dos deslocamentos isoméricos diminuem após a complexação, isso é resultado da reibridização do átomo de estanho no complexo com um grande envolvimento dos orbitais do Sn(IV), reduzindo o caráter *s* global de hibridização do átomo de estanho (SOUZA et al., 2001).

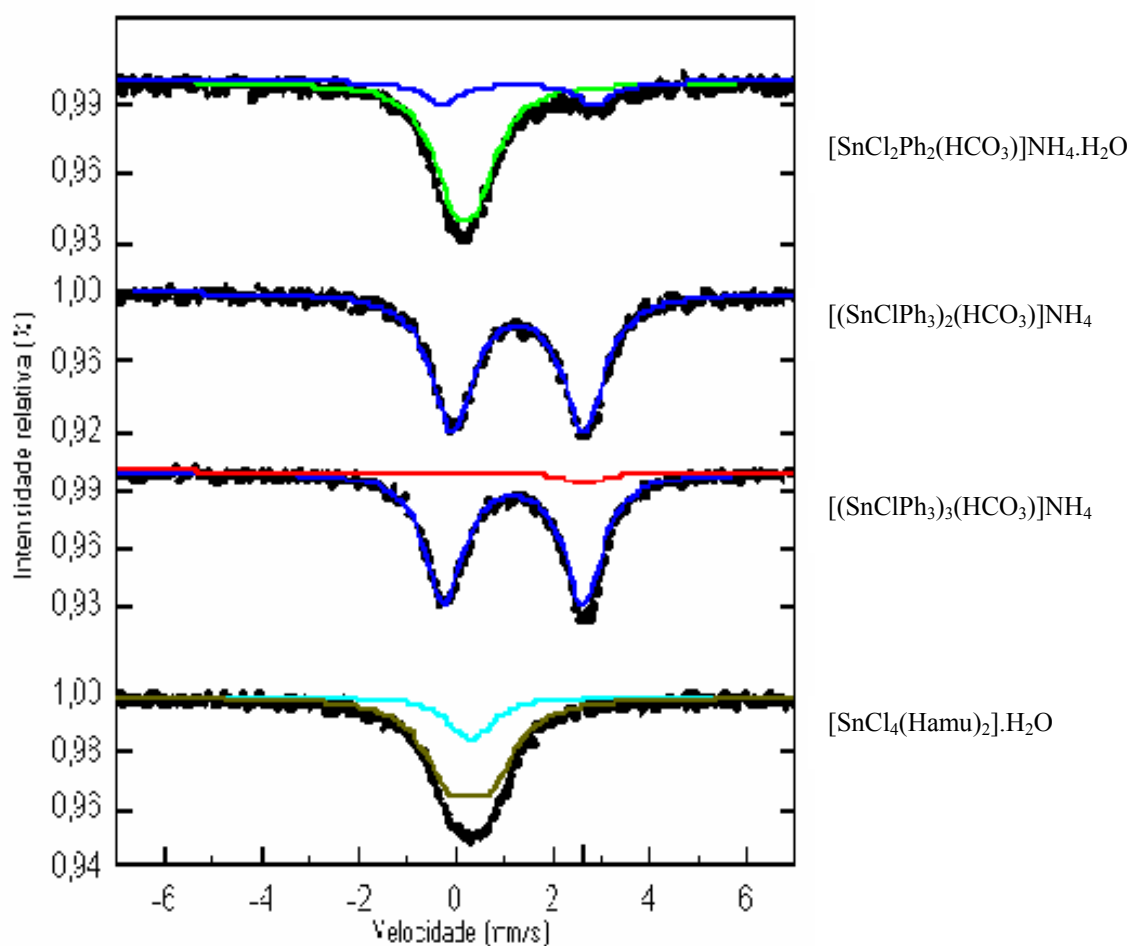
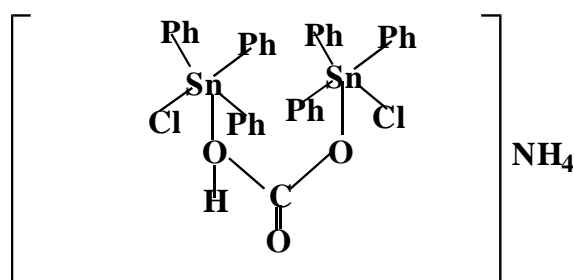


Figura 21 - Espectros de Mössbauer dos compostos sintetizados a partir do Hbag.

Tabela 10 - Dados de Mössbauer para os complexos com bicarbonato de aminoguanidina e os reagentes de estanho

N ^o	Composto	δ (mm s ⁻¹)	Δ (mm s ⁻¹)	Referência
	Ph ₂ SnCl ₂	1,41	2,83	ABRAS et al., 1983
6	[SnCl ₂ Ph ₂ (HCO ₃)]NH ₄ .H ₂ O	0,18 1,14	0,46 (21%) 2,85 (19%)	Sintetizado neste trabalho
	Ph ₃ SnCl	1,33	2,54	ABRAS et al., 1983
7	[(SnClPh ₃) ₂ (HCO ₃)]NH ₄	1,27	2,69	Sintetizado neste trabalho
8	[(SnClPh ₃) ₃ (HCO ₃)]NH ₄	1,18	2,86	Sintetizado neste trabalho
	SnCl ₄	0,82	0,00	ABRAS et al., 1983
9	[SnCl ₄ (Hamu) ₂].H ₂ O	0,28 0,30	0,82 (79%) 0,19 (21%)	Sintetizado neste trabalho

A análise pela espectroscopia Mössbauer foi realizada nos compostos no estado sólido. O aumento do número de coordenação do centro metálico é evidenciado pelo abaixamento no deslocamento isomérico observado no espectro Mössbauer dos compostos. Os parâmetros de Mössbauer do composto **7** são bastante próximos de Ph₃SnCl, o qual é conhecido como centro de estanho(IV) pentacoordenado, com os íons cloro ocupando a posição axial de uma geometria trigonal bipiramidal (ABRAS et al., 1983). Os dados coletados para o composto **7** sugerem que este possua o mesmo padrão geométrico de seu reagente de partida, Ph₃SnCl. A proposta de estrutura para este composto no estado sólido coincide com a proposta de estrutura para o mesmo composto em solução (Figura 22), onde o íon carbonato atua como um ligante bidentado e em ponte como já citado na Figura 19.

Figura 22 - Proposta de estrutura para o composto **7**.

Das estruturas propostas para o composto **6**, Figura 20, aquela que está de acordo com os dados da análise de espectroscopia Mössbauer é a estrutura II, a qual apresenta-se com uma molécula do íon bicarbonato coordenada ao átomo de estanho via modo bidentado. Uma outra proposta para este composto é mostrada na Figura 23 onde uma molécula de água pode estar coordenada ao estanho, levando à formação de uma geometria octaédrica. Esta proposta estrutural, provavelmente, corresponde ao sinal de Mössbauer de 19% de intensidade, ou este é devido a uma impureza na amostra.

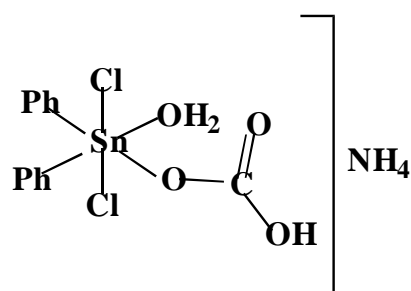


Figura 23 - Proposta de estrutura para o composto **6**, no estado sólido.

A interpretação dos dados de espectroscopia Mössbauer do composto **8** indica que o átomo de estanho está hexacoordenado no estado sólido, com provável formação de pseudo-haleta, como mostra a Figura 24.

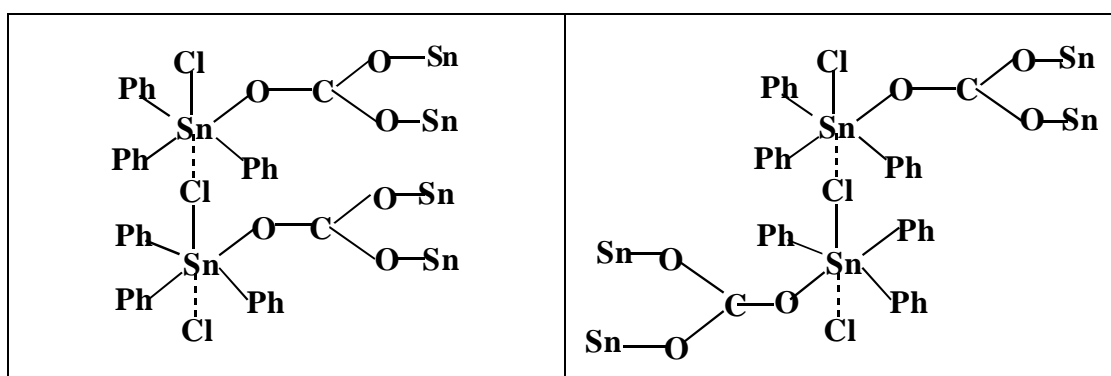


Figura 24 - Propostas de estrutura para o composto **8**.

O composto **9** apresentou-se hexacoordenado na espectroscopia Mössbauer logo, sugere-se a proposta I e II da Figura 17 como as estruturas mais prováveis. Neste caso, uma análise condutimétrica definiria a forma do material. Esta análise será feita posteriormente.

3.4. CONCLUSÕES

- Os compostos obtidos e caracterizados neste capítulo, em geral, apresentam uma hexacoordenação do estanho em solução e no estado sólido, exceto o composto $[(\text{SnClPh}_3)_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4$ (**7**), no qual o estanho(IV) é pentacoordenado em solução e no estado sólido;
- Os dados espectroscópicos para o composto $[\text{SnCl}_2\text{Ph}_2(\text{HCO}_3)]\text{NH}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**6**) sugere uma mistura de complexos, tanto em solução quanto no estado sólido;
- Os dados espectroscópicos para o composto $[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$ (**9**) sugerem duas prováveis estruturas com o átomo de estanho hexacoordenado, coerentes com a formação de uma geometria octaédrica;
- O íon HCO_3^- , em comparação com o $\text{H}_2\text{NNH}(\text{C}=\text{NH}_2^+)\text{NH}_2$, é uma base macia, o que justifica a sua preferência de coordenar-se aos reagentes SnClPh_3 e SnCl_2Ph_2 , de baixa acidez. A formação do composto $[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$ (**9**), no entanto, teve o ataque da aminouréia ao SnCl_4 em razão da dureza de ambos, uma vez que a acidez de SnCl_4 é maior do que os organoestânicos fenilados. No momento, não há como afirmar que a aminouréia seja um contaminante do bicarbonato de aminoguanidina em razão da falta de evidências mas, parece mais óbvio, que o ataque da água para a formação do composto $[\text{SnCl}_4(\text{Hamu})_2]\text{H}_2\text{O}$ (**9**) tenha ocorrido após a coordenação da aminoguanidina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAS, A.; BERRY, F.J.; HOLDEN, J.G.; FILGUEIRAS, C.A. A tin-119 Mössbauer study of some disulphoside complexes of triphenyltin(IV) chloride. **Inorganica Chimica Acta**, v.74, p. 135-137, 1983.
- BAILEY, P.J.; PACE, S. The coordination chemistry of guanidines and guanidines. **Coordination Chemistry Reviews**, v.214, p.91-141, 2001.
- BONIRE, J.J.; FRICKER, S.P. The in vitro antitumour profile of some 1,2-diaminocyclohexane organotin complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.83, p. 217-221, 2001.
- CARUSO, F.; GIOMINI, M.; GIULIANI, A.M.; RIVAROLA, E. Synthesis, spectroscopic (Mössbauer, IR and NMR) and X-ray structural studies of diorganotin complexes of 2,2'-bipyrimidine and further NMR studies of diorganotin-pyrazine and -2,2'-azopyridine complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.506, p. 67-76, 1996.
- NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B: Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry.** 5.ed. John Wiley & Sons, 1997.
- NIETO-ALVAREZ, D.A.; JIMÉNEZ-CRUZ, F.; MANCILLA, T. Synthesis and characterization of new di-n-butylhydroxytin(IV) derived compounds from 1,3-diketone malonates. **Polyhedron**, v.21, p.417-420, 2002.
- RIVAROLA, E.; CAMALLI, M.; CARUSO, F. Synthesis, spectroscopic studies (Mössbauer and infrared), and the crystal and molecular structure of the organotin(IV)-pyrazine adducts $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2]_2\text{pyz}$ and $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_2\text{Br}_2\text{pyz}]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 126, p. 1-6, 1987.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** Tradução de Aguiar, P.F.; Alencastro, R.B. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SINGH, H.L.; VARSHNEY, S.; VARSHNEY, A.K. Synthesis and spectroscopic studies of organotin(IV) complexes of biologically active Schiff bases derived from sulpha drugs. **Applied Organometallic Chemistry**, v.14, p. 212-217, 2000.

SOCRATES, G. **Infrared characteristics group frequencies. Tables and charts.** 2. ed. John Wiley & Sons, New York, 1997.

SOUZA, G.F.; DEFLON, V.M.; NIQUET, E.; ABRAS, A. Synthesis and characterization of heptacoordinated tin(IV) complexes. X-ray crystal structure of [ⁿBu₂Sn(dappt)].(Me₂CO)_{0,5} [H₂dappt = 2,6-diacetylpyridine bis(4-phenylthiosemicarbazone)]. **J. Braz. Chem. Soc.** v.12, n.4, p.493-498, 2001.

WRACKMEYER, B. ¹¹⁹Sn-NMR Parameters. **Annual Reports on NMR Spectroscopy**, v.16, p.119, 1985.

CAPÍTULO QUATRO

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO COMPOSTO [SNCLPH₃(HEPD)] EM CÉLULAS DAS LINHAGENS MDCK E HN-5

4.1. INTRODUÇÃO

Este capítulo relata a realização de ensaio biológico objetivando o estudo da ação do composto [SnClPh₃(Hepi)] sobre células normais e cancerosas.

Este estudo foi conduzido no Laboratório do Câncer do Departamento de Biologia Animal da Universidade Federal de Viçosa, sob a responsabilidade do professor Marcelo José Vilela.

4.2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia para a cultura das linhagens celulares foi seguida conforme rotina de trabalho do Laboratório do Câncer do Departamento de Biologia Animal da Universidade Federal de Viçosa, enquanto a avaliação da atividade do composto [SnClPh₃(Hepi)] baseou-se no procedimento descrito por SKEHAN e seus colaboradores (1990), com ligeiras modificações.

Os equipamentos e materiais utilizados durante a avaliação da atividade do composto [SnClPh₃(Hepi)] encontram-se descritos no Apêndice F, bem como as soluções usadas, no Apêndice G.

4.2.1. Linhagens Celulares

Para verificação da atividade do composto [SnClPh₃(Hepi)] utilizou-se duas linhagens celulares de origem epitelial. Uma delas derivada de células normais dos rins de cão, MDCK (foram descritas inicialmente por MADIN e DARBY em 1958), e outra derivada de carcinoma escamoso de língua humana, HN-5 (estabelecida por EASTY et al., 1981 e COWLEY et al., 1986).

4.2.2. Cultura das linhagens celulares

O cultivo celular iniciou-se pelo descongelamento de dois criotubos contendo as linhagens de células MDCK e HN-5, as quais são mantidas rotineiramente em nitrogênio líquido à temperatura de -196°C. Os criotubos foram mantidos durante cinco minutos em banho-Maria a temperatura de 37°C. Após isto, as células foram colocadas em frascos de cultura (de 25 cm²) e receberam 5 mL de meio de cultura completo, acrescido de suplementos. Logo após, foram centrifugadas à temperatura ambiente durante 5 minutos a 250 rpm, havendo formação de sedimento celular. O meio de cultura sobrenadante nos tubos de centrífuga foi descartado e, adicionou-se 5 mL de meio de cultura completo a estes tubos de centrífuga fazendo-se a ressuspensão das células no meio, que foram colocadas em dois frascos de cultura de 25 cm² (um frasco para cada linhagem). Estes frascos de cultura permaneceram durante 24 horas à

temperatura de 37°C em estufa incubadora sob atmosfera de CO₂ a 5% e 80% de umidade, para crescimento. Após esse período, o meio de cultura foi descartado, as células lavadas três vezes com PBS (pH 7,6) e removidas por meio de tratamento com tripsina durante 4 minutos, à temperatura de 37°C. As células foram ressuspensas via sucessivas pipetagens do meio de cultura sob o fundo dos frascos, o que separa as células. Após este procedimento, seguiu-se o plaqueamento.

4.2.3. Plaqueamento das células

As contagens de células viáveis foram efetuadas em hemocitômetro (câmara de Neubauer) após carregamento de ambas as câmaras com a suspensão celular (Figura 25). Uma quantidade de suspensão contendo $2,5 \times 10^4$ células foi então colocada em cada um dos poços de uma placa de cultura de 6 poços, tendo cada poço o diâmetro de 3 cm. Usou-se um total de quatro placas de cultura, feitas de poliestireno, duas contendo a linhagem MDCK e as outras duas contendo a linhagem HN-5. Estas placas foram mantidas em estufa incubadora durante cinco horas para adesão das células. Após este período, os frascos de cultura foram observados sob microscópio de luz invertida e tendo sido detectado a adesão das células ao fundo dos frascos, prosseguiu-se o experimento.

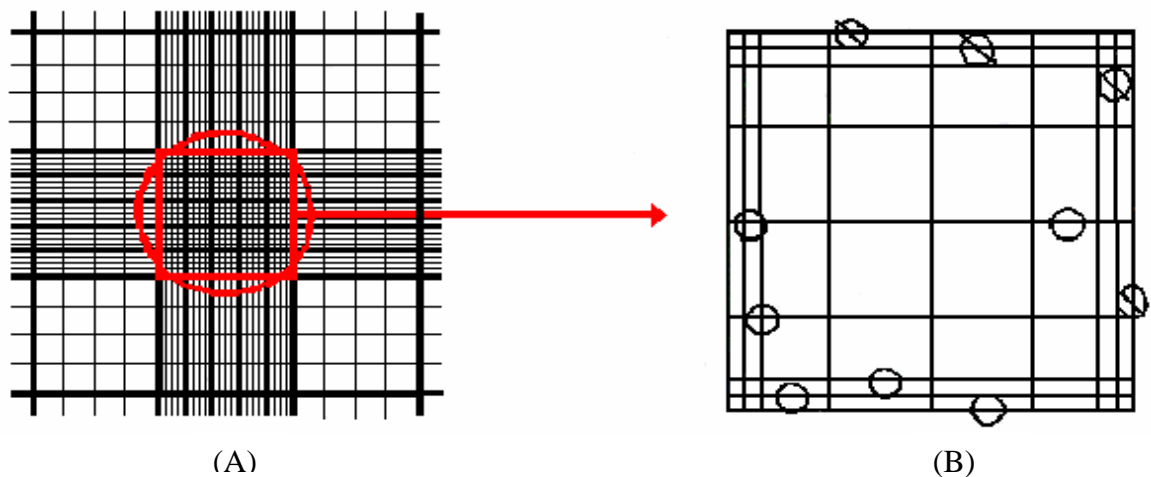


Figura 25 - Retículo do hemocitômetro de Neubauer, (A) Câmara de contagem; (B) Ampliação de um dos quadrados maiores contidos na câmera do hemocitômetro, onde os círculos cortados representam as células que não são consideradas na contagem.

4.2.4. Tratamento das células com o composto [SnClPh₃(Hepi)]

Para a realização deste bioensaio, foi realizado um experimento piloto onde usou-se uma solução com a concentração de 150×10^{-9} g/mL de [SnClPh₃(Hepi)] em álcool etílico. Mas, esta solução foi colocada junto ao meio de cultura sob as células plaqueadas. As células não aderiram e morreram. Repetiu-se o experimento usando solução na concentração de $28,25 \times 10^{-12}$ g/mL do composto. Novamente, as células não aderiram ao fundo dos frascos e morreram. Então, em um outro experimento, colocou-se o meio de cultura sob as células plaqueadas e após um período de cinco horas elas se encontraram aderidas, trocou-se o meio de cultura em que estavam pelo meio com a solução contendo o composto [SnClPh₃(Hepi)] na concentração de $28,25 \times 10^{-12}$ g/mL. Foram adicionados 3 mL de meio a cada poço de uma das placas contendo as linhagens MDCK e HN-5.

Para controle do crescimento das linhagens celulares usou-se outras duas placas as quais foram submetidas a procedimentos semelhantes aos que foram submetidas as placas contendo a solução com o composto [SnClPh₃(Hepi)] porém, estas placas não continham o composto [SnClPh₃(Hepi)], estando presente apenas o solvente usado para solubilizar o composto, ou seja, o álcool etílico P.A. Desta forma, cada poço destas placas recebeu em seus 3 mL de meio 2,77% de álcool etílico.

As placas de cultura foram mantidas em estufa incubadora durante 24 horas. Após este período um dos poços de cada uma das placas era escolhido, observado sob microscópio de luz invertida e passava pelo processo de tripsinização.

4.2.5. Tripsinização

Decorridas 24 horas, o meio de cultura de um dos poços de cada placa de cultura das linhagens celulares foi descartado e as células foram lavadas três vezes com 2,5 mL de solução tampão fosfato (PBS) e, incubadas durante cinco minutos à temperatura de 37°C em estufa com 1,0 mL de solução de tripsina a 0,25 %, objetivando a retirada das células aderidas ao substrato. A reação de tripsinização foi interrompida pela adição de 3 mL de meio de cultura completo aos frascos. Após isso foi realizada a ressuspensão celular e a transferência de uma alíquota para um “ependorf”. Logo em seguida, agitou-se a suspensão celular, seguida da contagem das células viáveis sob microscópio óptico.

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1. MEDIDAS DE CRESCIMENTO

Existem quatro categorias de métodos usados para medida de crescimento de células em cultura (CRUZ e VILELA, 1996): a contagem ao microscópio óptico, os métodos químicos (como por exemplo dosagem de DNA) a contagem automática por sistemas eletrônicos e a combinação dos métodos anteriores citados.

Neste experimento utilizou-se o método de contagem ao microscópio, o qual consiste na contagem de células em hemocitômetro de Neubauer.

4.3.2. CONTAGEM DE CÉLULAS

A contagem de células viáveis foi efetuada após o carregamento de ambas as câmaras do hemocitômetro com uma alíquota da suspensão celular. Posicionando-se o hemocitômetro de Neubauer sob o microscópio óptico, contou-se as células viáveis em ambas as câmaras. Foram consideradas na contagem somente as células que se encontravam na parte central da câmara de Neubauer (Figura 25), sendo que aquelas células que esbarravam na linha superior e na linha lateral direita desta área foram desconsideradas.

A contagem das células foi feita em intervalos de 24 horas durante sete dias consecutivos, dando origem à Tabela 11 a seguir.

Tabela 11 - Número de células nos diferentes tratamentos

Tempo (horas)	MDCK + etanol	MDCK + [SnClPh ₃ (Hepi)]	HN-5 + etanol	HN-5 + [SnClPh ₃ (Hepi)]
0	2,5 x 10 ⁴	2,5 x 10 ⁴	2,5 x 10 ⁴	2,5 x 10 ⁴
24	2 x 10 ⁴	5 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴	1 x 10 ⁴
48	2 x 10 ⁴	3 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴
72	4 x 10 ⁴	1 x 10 ⁴	3 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴
96	5 x 10 ⁴	8 x 10 ⁴	2 x 10 ⁴	1 x 10 ⁴
120	10 x 10 ⁴	5 x 10 ⁴	1 x 10 ⁴	1 x 10 ⁴
144	8 x 10 ⁴	3 x 10 ⁴	0	0

4.3.3. CURVAS DE CRESCIMENTO

Para descrever uma possível atividade do composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ sobre células das linhagens MDCK e HN-5, construiu-se curvas de crescimento a partir dos dados obtidos (Tabela 12).

A partir dessas curvas, pôde-se fazer o acompanhamento do crescimento das células durante as 144 horas de ensaio biológico.

As curvas de crescimento mostraram que as diferentes linhagens se multiplicam em um mesmo meio de forma diferenciada (Figura 26). As células da linhagem MDCK, na placa-controle, ou seja, células MDCK em meio de cultura completo contendo álcool etílico, apresentaram uma fase de crescimento celular, na sua maior parte, ascendente até 120 horas depois do plaqueamento, após esse período observou-se um decaimento. Já a curva de crescimento correspondente à linhagem HN-5, sob as mesmas condições, teve sua multiplicação crescente até 72 horas depois do plaqueamento, após este período houve um decréscimo constante em sua multiplicação, chegando às 144 horas após o plaqueamento sem nenhuma célula viável detectável.

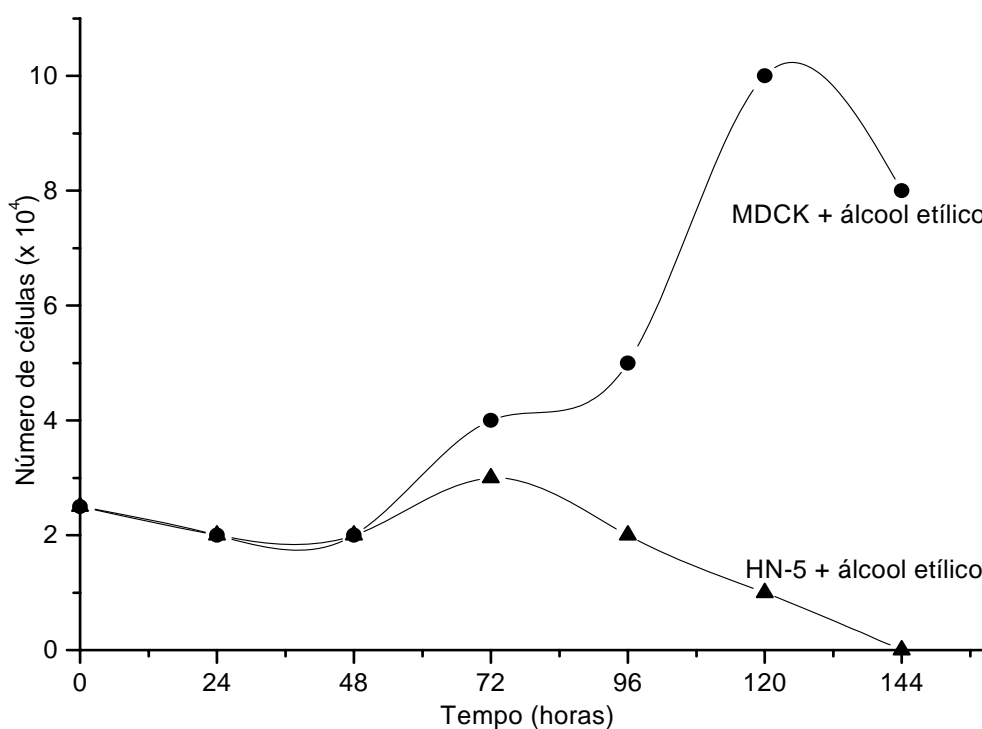


Figura 26 - Curvas de crescimento dos controles: HN-5 e MDCK em álcool etílico.

Comparando-se as curvas de crescimento da linhagem de células normais, MDCK, em meio contendo álcool etílico e em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ (Figura 27), observou-se que a cultura contendo o composto apresentou comportamento oscilatório, chegando ao final do experimento com, aproximadamente, o mesmo número de células que foram plaqueadas (Tabela 11).

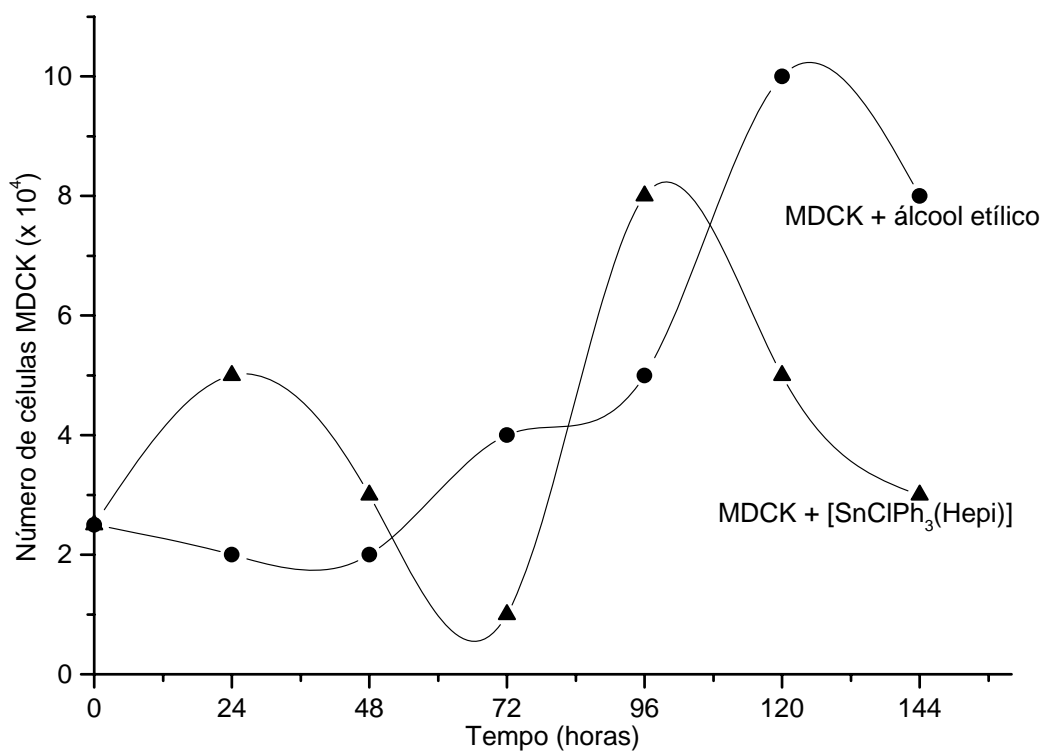


Figura 27 - Curvas de crescimento da linhagem celular MDCK em álcool etílico e em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$.

As curvas de crescimento da cultura de células cancerosas, HN-5, (Figura 28) apresentaram comportamento semelhante. Porém, a curva de crescimento referente à cultura de células com o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$, de modo geral, apresentou um menor número de células, sugerindo a ação deste composto na multiplicação destas células.

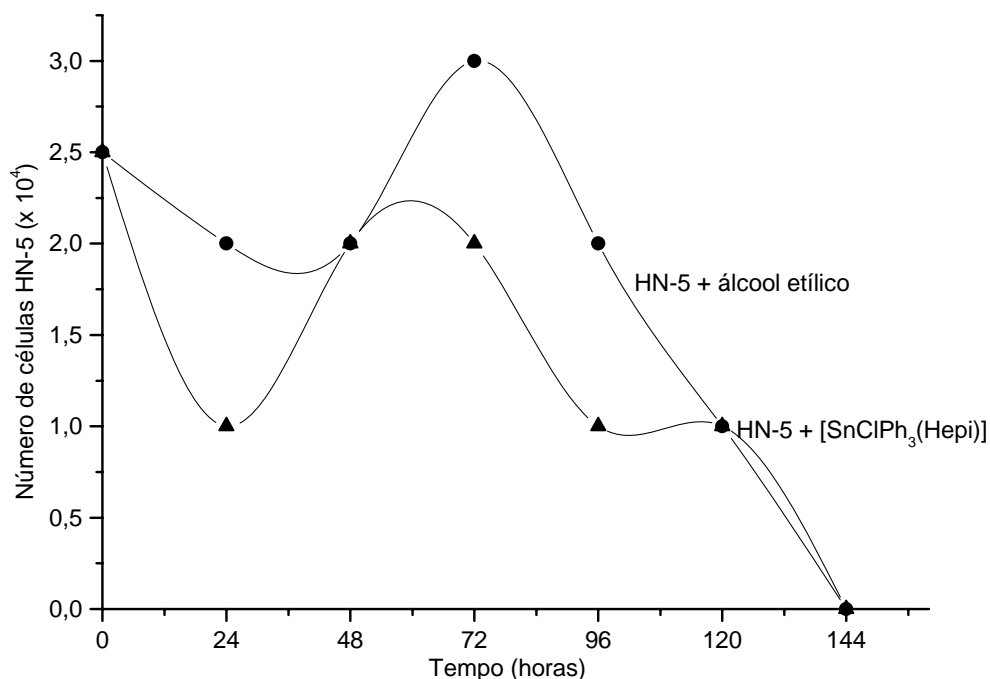


Figura 28 - Curvas de crescimento sobrepostas da linhagem celular HN-5 em álcool etílico e em meio contendo o composto [SnClPh₃(Hepi)].

O composto [SnClPh₃(Hepi)] agiu sobre as células normais, MDCK, fazendo sua quantidade variar ao longo do tempo de experimento, chegando ao final deste com aproximadamente o mesmo número de células que foram inicialmente plaqueadas. Já as células cancerosas (HN-5) foram todas destruídas.

O fato de nenhuma célula viável da linhagem HN-5, tanto no meio contendo álcool etílico quanto no meio contendo o composto [SnClPh₃(Hepi)], ter conseguido chegar ao final das 144 horas de experimento, pode ser devido à redução na concentração de nutrientes no meio de cultura, outra alternativa a ser considerada é que esta linhagem pode não ter uma boa multiplicação em meio contendo álcool etílico, ou ainda, este resultado pode sugerir a possibilidade de o composto [SnClPh₃(Hepi)] ter um efeito ativo sobre células em cultura.

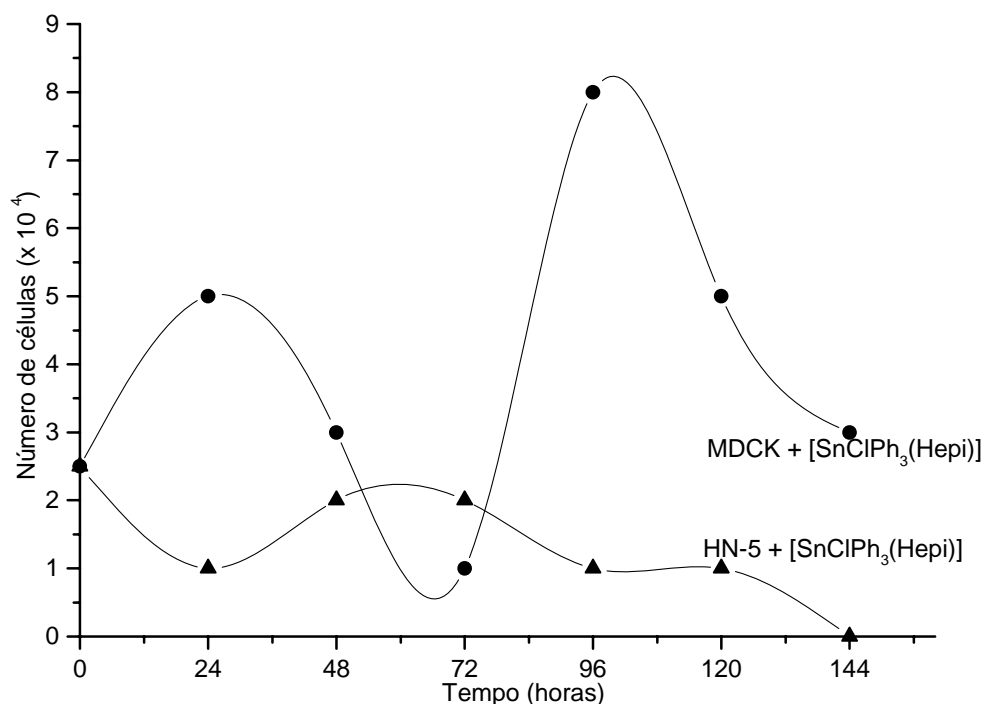


Figura 29 - Curvas de crescimento sobrepostas das linhagens celulares HN-5 e MDCK em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$.

4.3.4. MORFOLOGIA DAS CÉLULAS

De uma maneira geral e qualitativa, observou-se a tendência à formação de agregados celulares das culturas submetidas à presença do composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$. Estas apresentaram maior número de tipos celulares, ou seja, células grandes, pequenas, binucleares ou multinucleares, quando comparada às culturas em meio contendo álcool etílico. Os agregados pareciam menores e as células menos agrupadas nas culturas em meio contendo apenas o álcool etílico, as imagens digitalizadas das células em cultura, foram feitas após 96 horas de cultivo, sob o aumento de 20 vezes (Figuras 30 e 31) e sob o aumento de 10 vezes (Figura 32). Não foi possível a obtenção da imagem correspondente à cultura de células HN-5 em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$, mas, tais células apresentaram aspectos semelhantes à cultura em meio contendo apenas o álcool etílico.

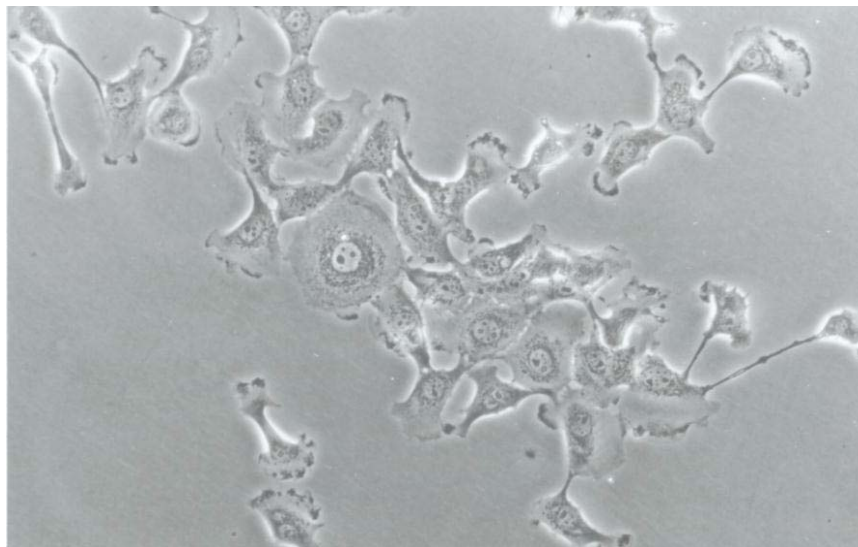


Figura 30 - Cultura de células MDCK em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$, sob o aumento de 20 vezes.

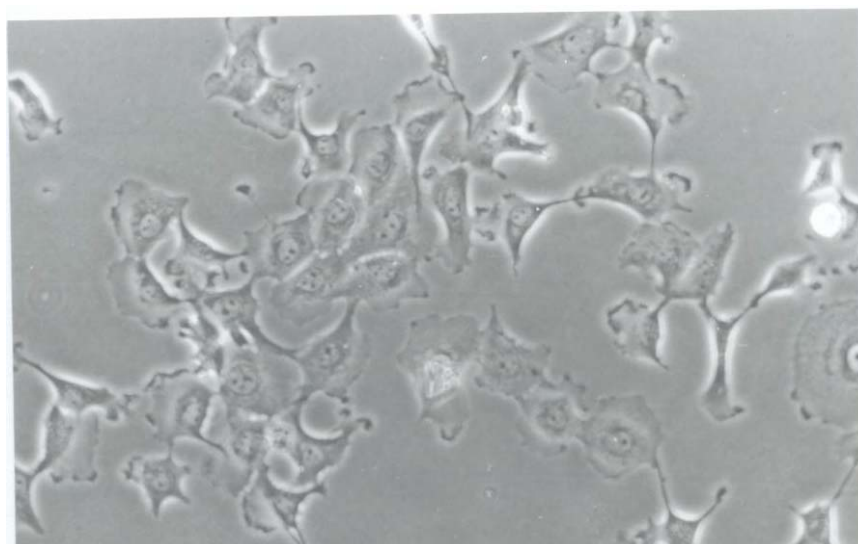


Figura 31 - Cultura de células MDCK em meio contendo álcool etílico, sob o aumento de 20 vezes.

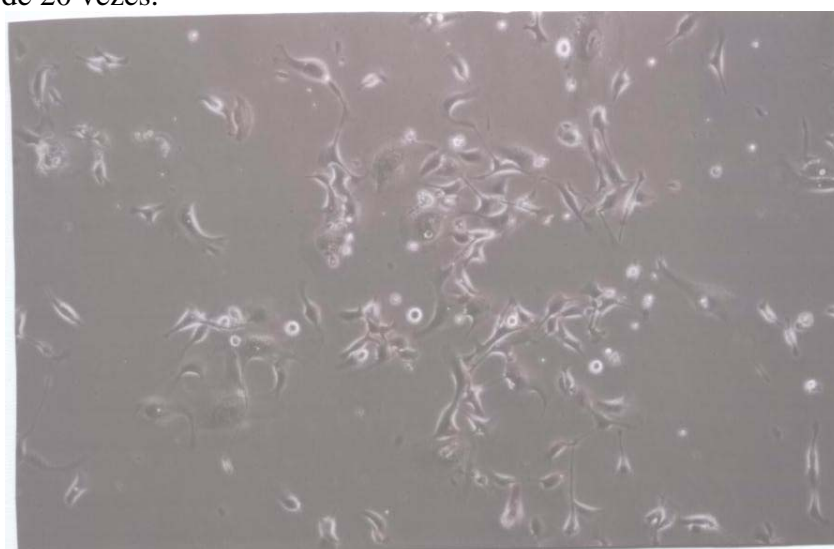


Figura 32 - Cultura de células HN-5 em meio contendo álcool etílico, sob o aumento de 10 vezes.

4.3.5. CONCLUSÃO

Este experimento consistiu um projeto piloto para novas e interessantes questões que emergiram deste estudo, como a necessidade de se testar diferentes concentrações do composto, usar diferentes tipos celulares e fundamentalmente, testar o composto em animais de experimentação para verificar as propriedades sob o crescimento de tumores malignos.

Com relação à redução do número de células cancerosas, HN-5 (Figura 28), este resultado sugere que o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ tenha atividade sobre a multiplicação destas células. Entretanto, esta atividade pode também estar relacionada ao composto $[\text{SnClPh}_3]$, que foi o reagente de partida na síntese do $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$.

Este experimento para avaliação da atividade do composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$ nas culturas das linhagens celulares MDCK e HN-5 possui limitações, como o número de repetições insuficiente.

É necessário ressaltar que, do ponto de vista experimental, esses resultados são evidências muito superficiais da avaliação da atividade antitumoral do composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$. Novos experimentos envolvendo o composto $[\text{SnClPh}_3]$ deverão ser executados para investigar esta questão. Desse modo, poderia se obter um número confiável de dados o que deve permitir descrever com maior precisão o comportamento das células em meio contendo o composto $[\text{SnClPh}_3(\text{Hepi})]$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COWLEY, G.P.; SMITH, J.A.; GUSTERSON, B.A.; Increased EGF receptor on human squamous carcinoma cell lines. **Br. J. Cancer**, v.53, p.223-229, 1986.

EASTY, D.M.; EASTY, G.C.; CARTER, R.L.; MONAFUAN, P.; BUTLER, L.J. Ten human carcinoma cell: lines derived from squamous carcinomas of the head and neck. **Br. J. Cancer**, v.43, p. 772-775, 1981.

SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; McMAHON, J.; VISTICA, D. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screenif. **J. Natl. Câncer**, v. 82, p. 1107-1112, 1990.

VILELA, M. J.; MARTINS, M. L.; BRAGA, J. L. Câncer: biologia, fractais e inteligência artificial. **Ciência Hoje**, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A: REAGENTES UTILIZADOS

Todos os solventes foram de grau P.A., foram usados como recebidos, ou seja, sem prévios tratamentos. A relação dos solventes e dos reagentes de partida utilizados neste trabalho consta na Tabela 14.

Tabela 14 - Relação dos solventes e reagentes de partida utilizados nas sínteses dos compostos organoestânicos com a 7-epiclusianona e o bicarbonato de aminoguanidina.

Solventes e reagentes	Origem
Álcool metílico	ISO FAR - Ind. e Com. de produtos químicos Ltda
Álcool etílico	ISO FAR - Ind. e Com. de produtos químicos Ltda
Cloreto de metileno	VETEC Química Fina Ltda
Éter etílico	Reagente Analítico QUIMEX
Clorofórmio	VETEC Química Fina Ltda
N-hexano	Reagentes Analíticos Dinâmica
THF	VETEC Química Fina Ltda
H ₂ O	Destilada
Dicloro difenil estanho(IV)	Aldrich Chemical Company
Tetracloro de estanho(IV)	Aldrich Chemical Company
Cloreto de tributilestanho(IV)	Aldrich Chemical Company
Cloreto de trifenilestanho(IV)	Aldrich Chemical Company
7-Epiclusianona	Extraída da planta <i>Rheedia gardneriana</i>
Bicarbonato de aminoguanidina	SIGMA

APÊNDICE B: EQUIPAMENTOS E CONDIÇÕES ANALÍTICAS

1. Pesagem das amostras

As amostras foram pesadas em balança semi-analítica Mettler Toledo da Micronal, modelo AB204.

2. Temperatura de Fusão

A determinação das temperaturas de fusão dos compostos sintetizados foi feita no Aparelho de Ponto de Fusão MQAPF da Microquímica Indústria e Comércio Ltda, modelo 301. Foram feitos em triplicata, registrando-se a média dos valores encontrados. A taxa de aquecimento usada foi de 1°C por minuto.

3. Microanálises CHN

As microanálises de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foram processadas no laboratório do Departamento de Solos da UFV, no Analisador de Elementos CHNS/O, da Perkin-Elmer, modelo 2400.

4. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram realizados no Espectrofotômetro de Infravermelho FT-IR 1000, da Perkin-Elmer. A região analisada foi de 4000-220 cm⁻¹, usando-se suspensão de nujol entre janelas de cloreto de sódio (NaCl) e em pastilhas de iodeto de céσιο (CsI).

5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹³C e ¹H foram registrados em Espectrofotômetro VARIAN MERCURY 300 MHz. Foram utilizados água e clorofórmio deuterados como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0,0$ ppm).

6. Espectroscopia Mössbauer

Os espectros de Mössbauer foram obtidos no Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN) na UFMG, através do Dr. José Domingos Ardisson.

APÊNDICE C: TENTATIVAS DE SÍNTESE (Capítulo 2)

1. Reação entre $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

A 30 mL de álcool metílico foram adicionados 0,26 mL (0,99 mmol) de $\text{SnCl}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_3$ e 0,50 g (0,99 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ em agitação constante e temperatura de aproximadamente 50°C. Colocou-se a solução à temperatura ambiente para evaporação do solvente, havendo formação de um aglomerado de cristais, redissolveu os cristais formados em 5 mL de N-hexano e submeteu-os ao abaixamento de temperatura. Não obtendo sucesso colocou-os à temperatura ambiente e assim houve a formação de cristais de coloração amarelo-palha, bastante semelhante a coloração do ligante. O rendimento desta reação foi de 41,96%.

2. Reação entre $[\text{SnCl}_4]$ e $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$

Esta tentativa de reação foi realizada à temperatura ambiente e sob agitação constante, partindo de 0,5 g (0,99 mmol) de $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4$ e 0,11 mL (0,96 mmol) de SnCl_4 dissolvidos em 30 mL de álcool metílico. A solução permaneceu sob estas condições durante 4 horas. Após este período foi colocada à temperatura ambiente para evaporação do solvente. O rendimento desta reação foi de 45,98%.

Observação: Em ambos os procedimentos, o material isolado foi identificado como o ligante livre, 7-epiclusianona.

APÊNDICE D: SOLUBILIDADE DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Tabela 15 - Solubilidade dos compostos sintetizados no capítulo 2.

Compostos	H ₂ O	CHCl ₃	CH ₃ OH	N-hexano	THF	CH ₂ CH ₂ OH
<i>Trans</i> -[(SnCl ₂ Ph ₂) ₂ (Hepi)]	Não	Sim	Sim	-	Sim	-
<i>Cis</i> -[SnCl ₂ Ph ₂ (Hepi)]	Não	- [#]	Sim	PS [*]	-	-
[SnClPh ₃ (Hepic)]	Não	Sim	Sim	-	-	Sim
[(SnCl ₄) ₂ (Hepi)] ou [(SnCl ₄) ₂ (Hepi)] ₂ (CH ₃ CH ₂) ₂ O	Não	Sim	Sim	-	-	-

-[#] = O teste não foi realizado

PS^{*} = Parcialmente solúvel

Tabela 16 - Solubilidade dos compostos sintetizados no capítulo 3.

Compostos	H ₂ O	CHCl ₃	CH ₃ OH	Acetona, benzeno, acetonitrila, éter de petróleo
[SnCl ₄ (Hamu) ₂].H ₂ O	Sim	Não	Sim	-
[(SnClPh ₃) ₂ (HCO ₃)]NH ₄	Não	Não	Não	Não
[SnCl ₂ Ph ₂ (HCO ₃)]NH ₄ .H ₂ O	PS [*]	Não	Não	Não

PS^{*} = parcialmente solúvel

-[#] = o teste não foi realizado

APÊNDICE E: TENTATIVA DE SÍNTESE (Capítulo 3)**Reação entre $[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_3\text{SnCl}$ e $\text{CH}_6\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{CO}_3$**

30 mL de álcool metílico foram adicionados a 0,5 g (3,67 mmol) de $\text{CH}_6\text{N}_4\cdot\text{H}_2\text{CO}_3$ juntamente a 10,0 mL (36,8 mmol) de $[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_3\text{SnCl}$, em tubo de Shlenk e atmosfera inerte, sob agitação constante e em temperatura ambiente, por um período de 180 minutos. O produto obtido teve um rendimento de 1,20 g (71,63%) e coloração salmão clara.

APÊNDICE F: EQUIPAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO COMPOSTO [SnClPh₃(Hepic)]

Os equipamentos utilizados durante os ensaios biológicos no Laboratório do Câncer foram:

- Fluxo Laminar
- Aparelho de Banho Maria, modelo 100, FANEM.
- Centrífuga Excelsa Baby II - modelo 206-R, FANEM
- Estufa de CO₂: CO₂ Incubator - Shell Lab Modelo IR2424
- Microscópio Carlzeiss, JENA e Microscópio Leica, LEITZ DMIL
- Pipetador PIPET-AID da Drummond Scientific Co., Broomall, PA. 19008
- Frascos e placas de cultura de poliestireno da Nunclon
- Hemocitômetro ou câmara de Newbauer

APÊNDICE G: SOLUÇÕES USADAS DURANTE O ENSAIO BIOLÓGICO

1. Meio de cultura completo

Para a composição do meio de cultura completo, a cada 88,0 mL do meio de cultura incompleto (o qual é constituído de 13,5 g de Meio de Eagle modificado por Dulbecco, 3,7 g de bicarbonato de sódio e 1,0 L de água destilada deionizada) eram adicionados 1,0 mL de solução de antibióticos, 1 mL de glutamina e 10,0 mL de soro fetal bovino, colocados antes do uso, sendo todo este procedimento realizado dentro do fluxo laminar. A concentração final de antibióticos no meio completo foi de 100 U/mL de penicilina; 0,1 mg/mL de estreptomicina e 0,25 µg/mL de anfotericina B.

2. Solução tampão fosfato (PBS)

4,0 g de cloreto de sódio; 1,0 g de cloreto de potássio; 1,0 g de fosfato diácido de potássio; 7,75 g de fosfato monobásico de sódio e 5,0 L de água destilada. O pH do PBS foi 7,6.

3. Solução de tripsina

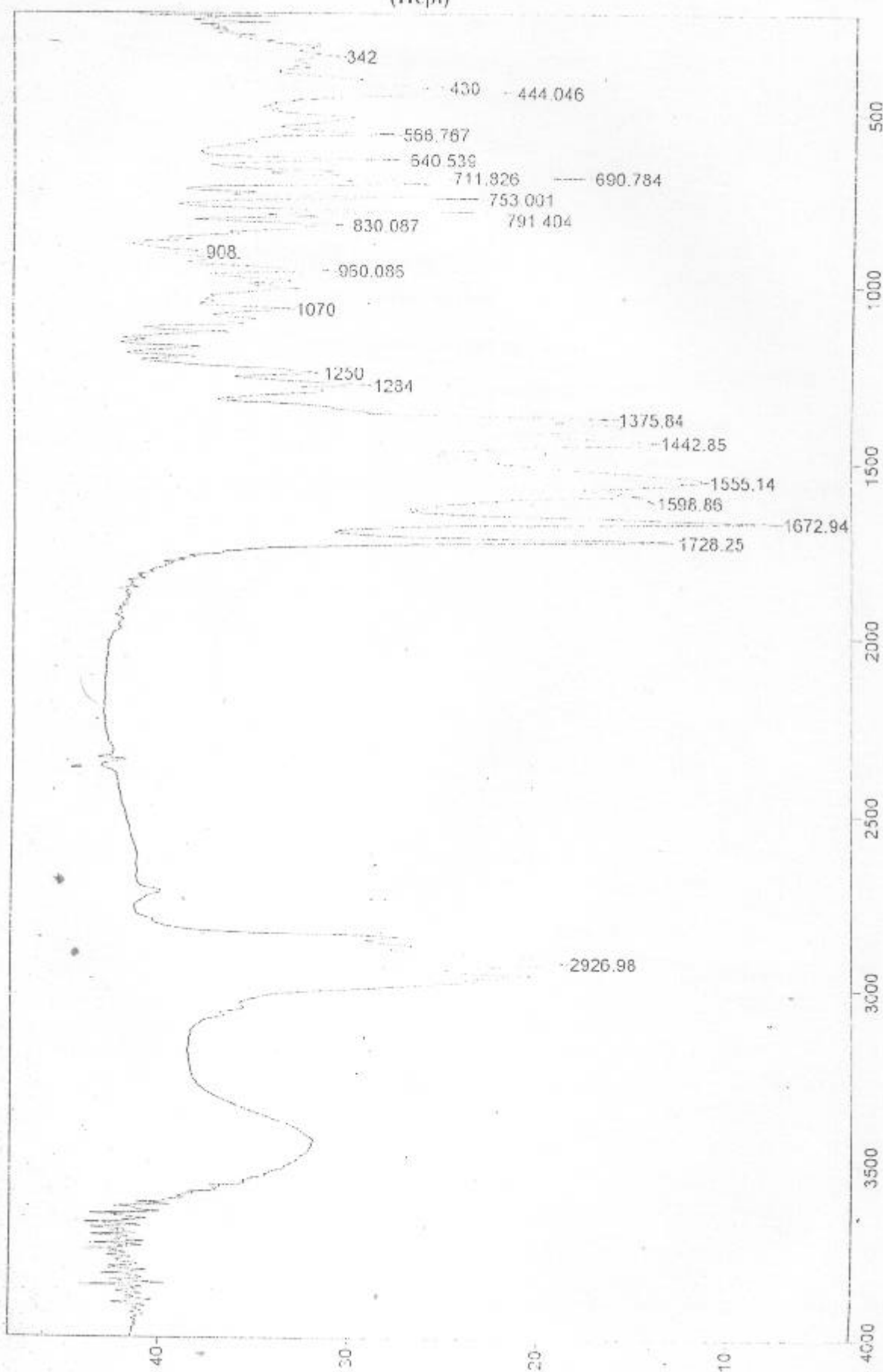
0,25 g de tripsina; 0,71 g de fosfato de sódio; 0,90 g de cloreto de sódio; 0,05 g de EDTA; 100 mL de água destilada deionizada.

4. Preparo da solução contendo o composto [SnClPh₃(Hepi)]

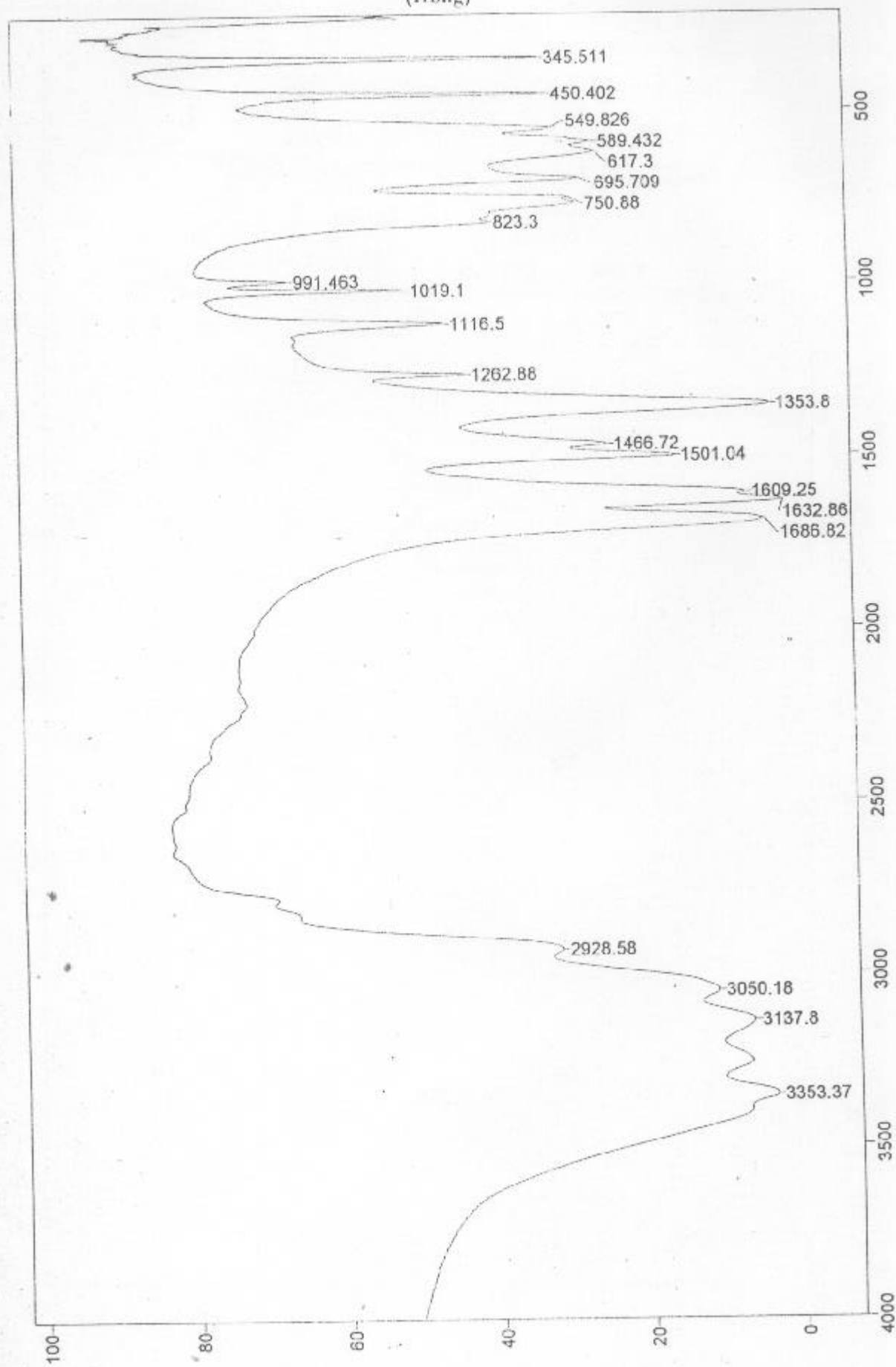
Pesou-se 0,0010 g do composto [SnClPh₃(Hepi)] e o dissolveu em 100 mL de álcool etílico P.A., resultando em uma concentração de $1,13 \times 10^{-5}$ M. Partindo desta solução fez-se outras dissoluções até chegar à concentração de $11,3 \times 10^{-10}$ M, então retirou-se uma alíquota de 1 mL desta última solução e adicionou a 40 mL de meio de cultura completo, resultando na concentração usada no bioensaio, $28,25 \times 10^{-12}$ M.

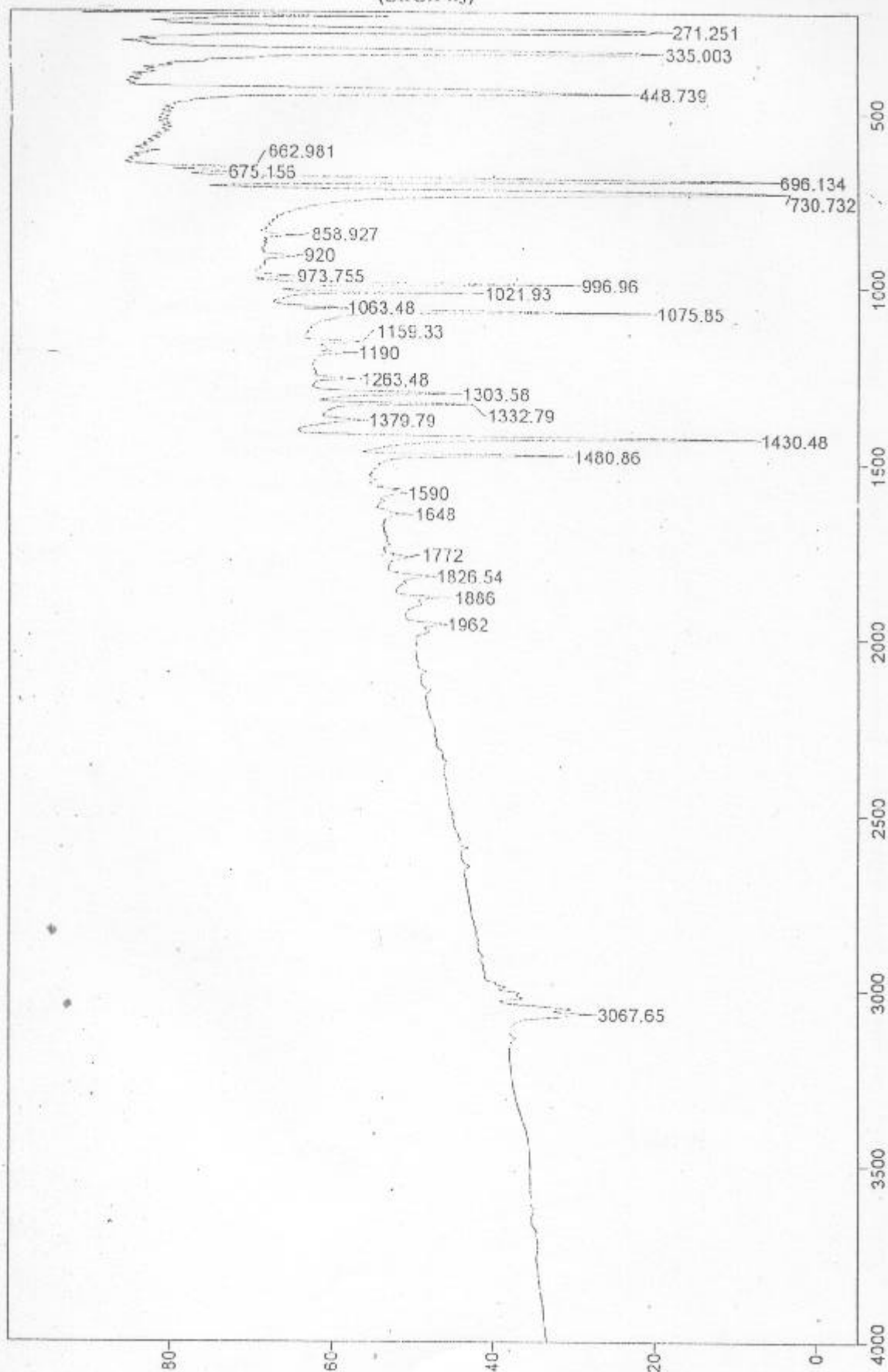
APÊNDICE H: ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

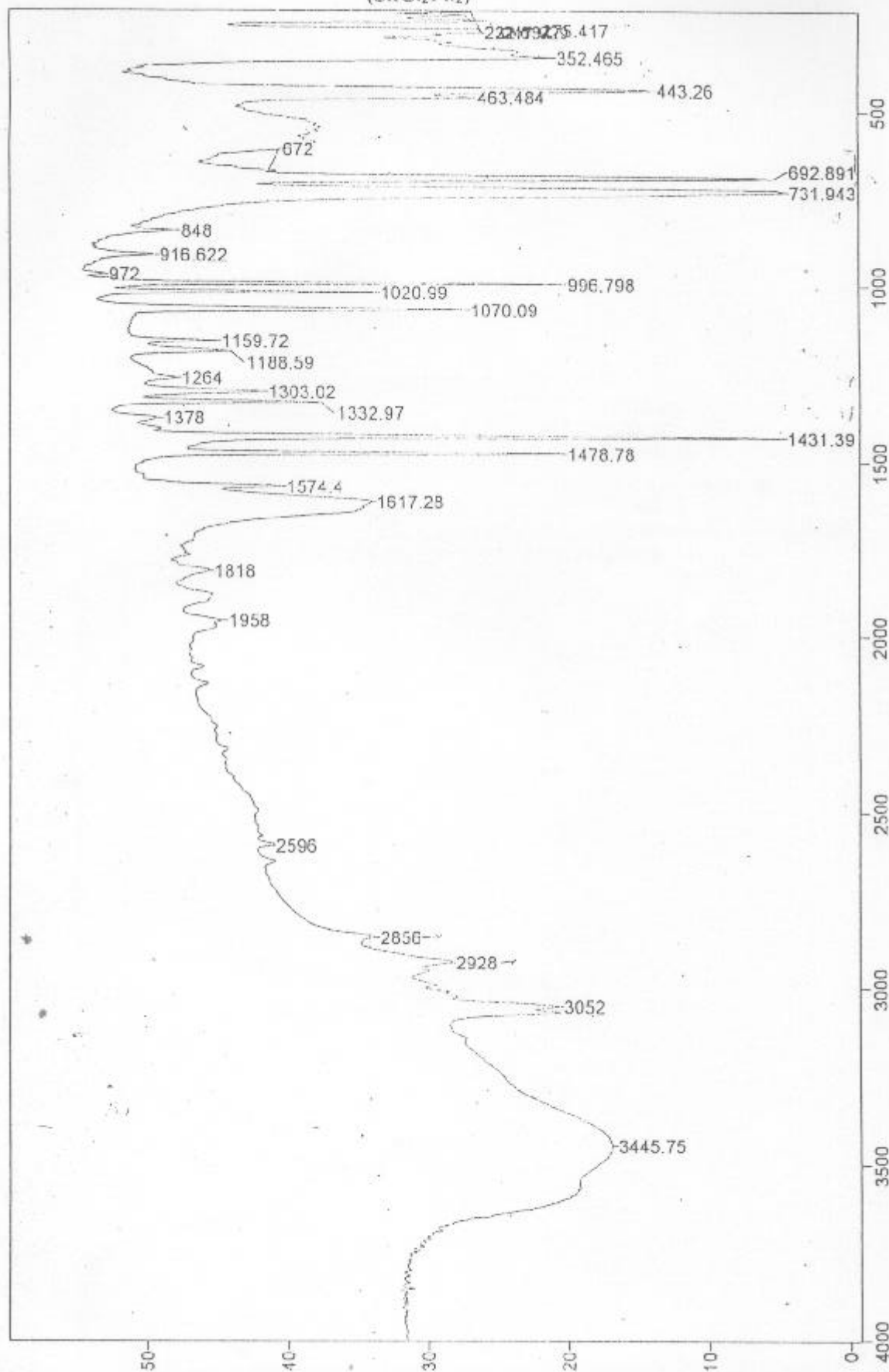
(Hepi)

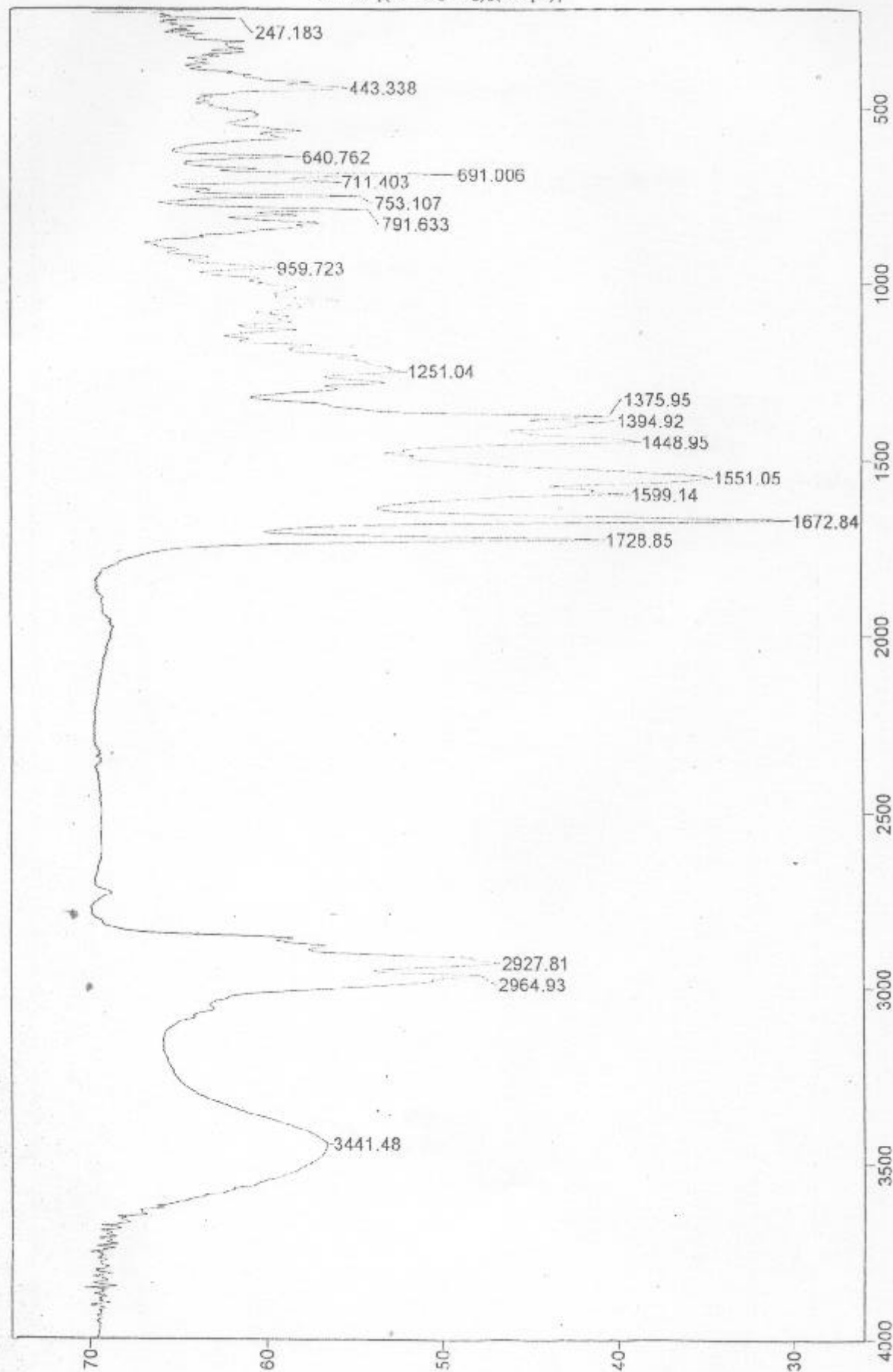


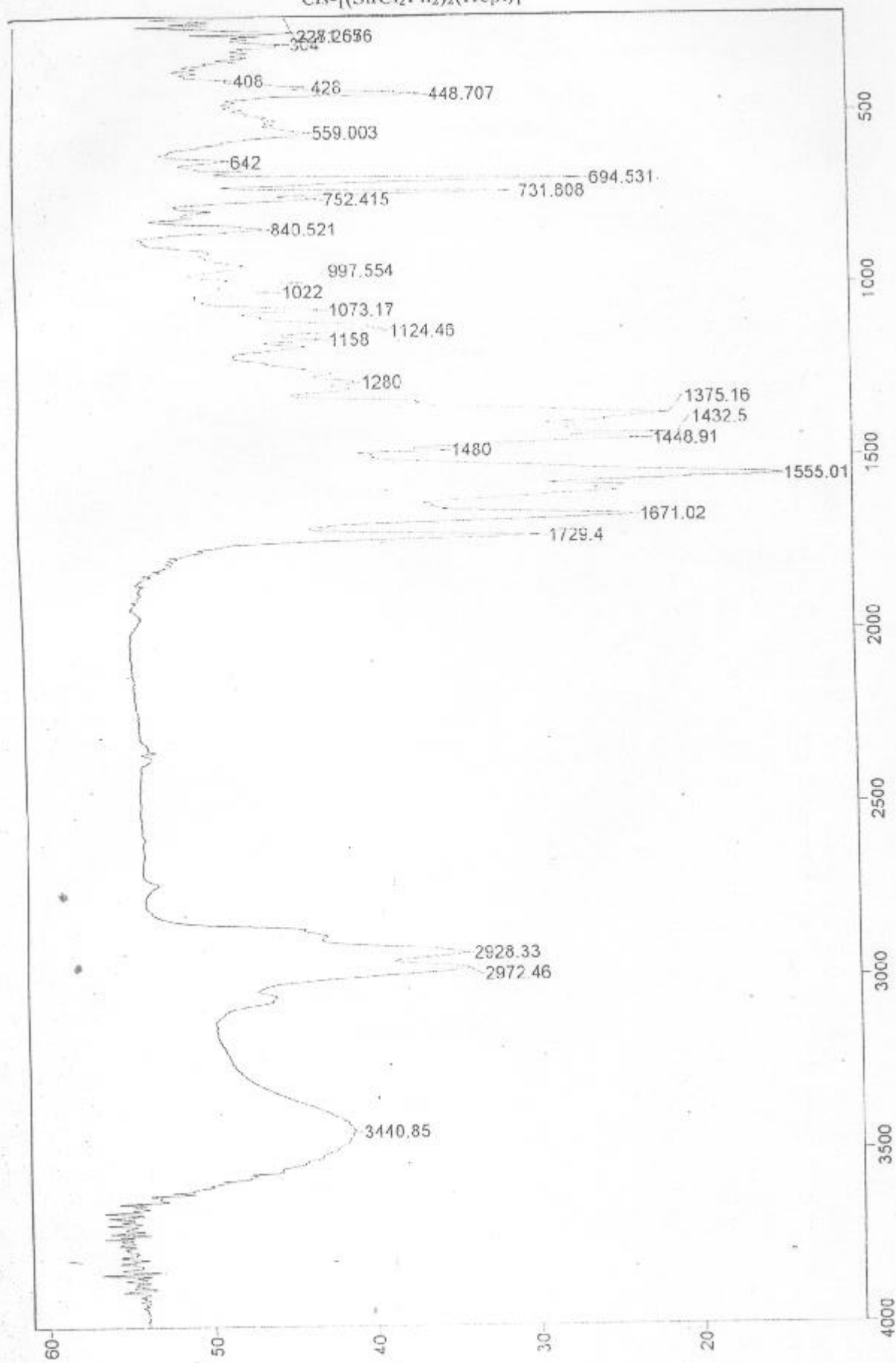
(Hbag)

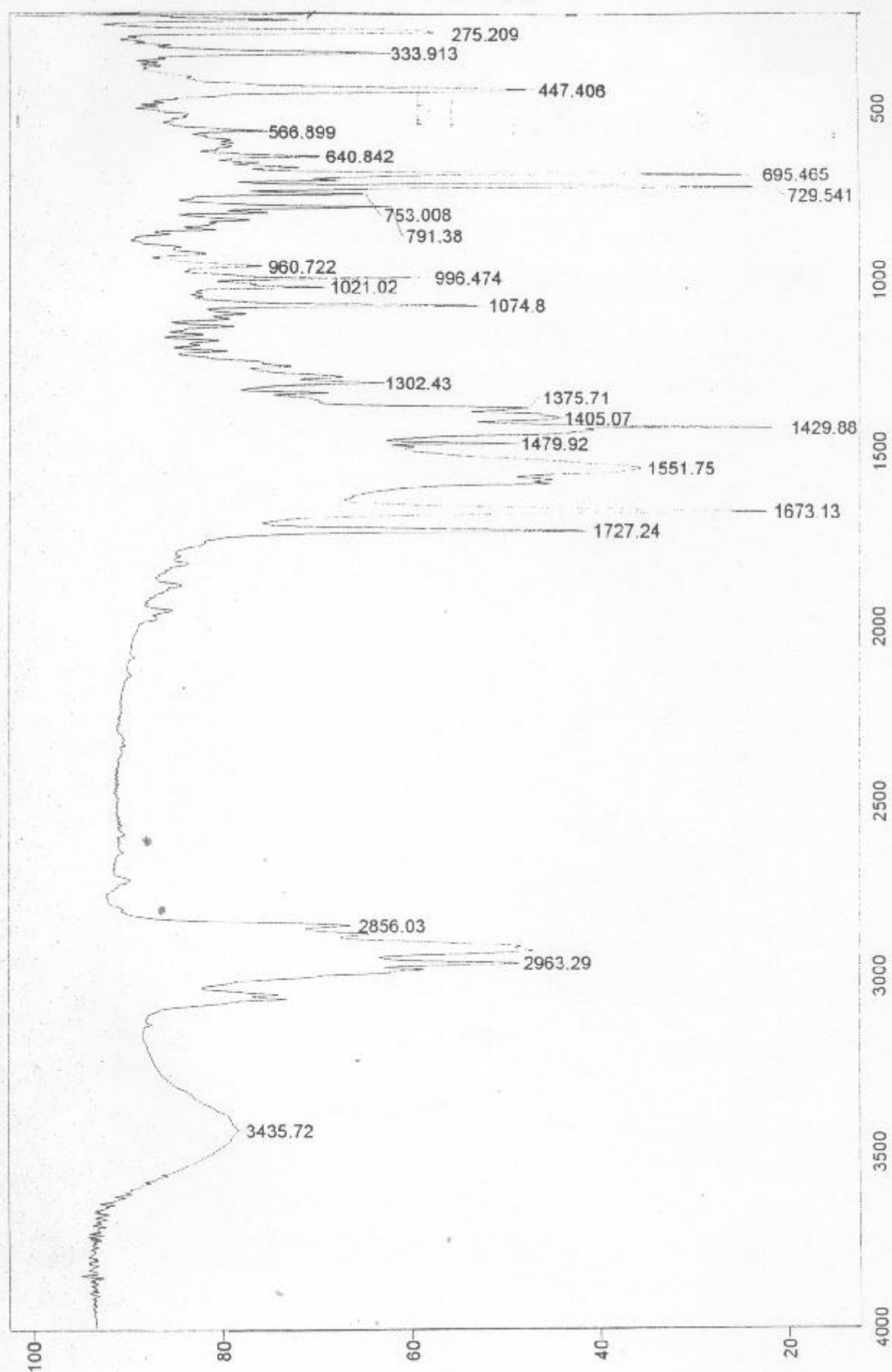


(SnClPh_3) 

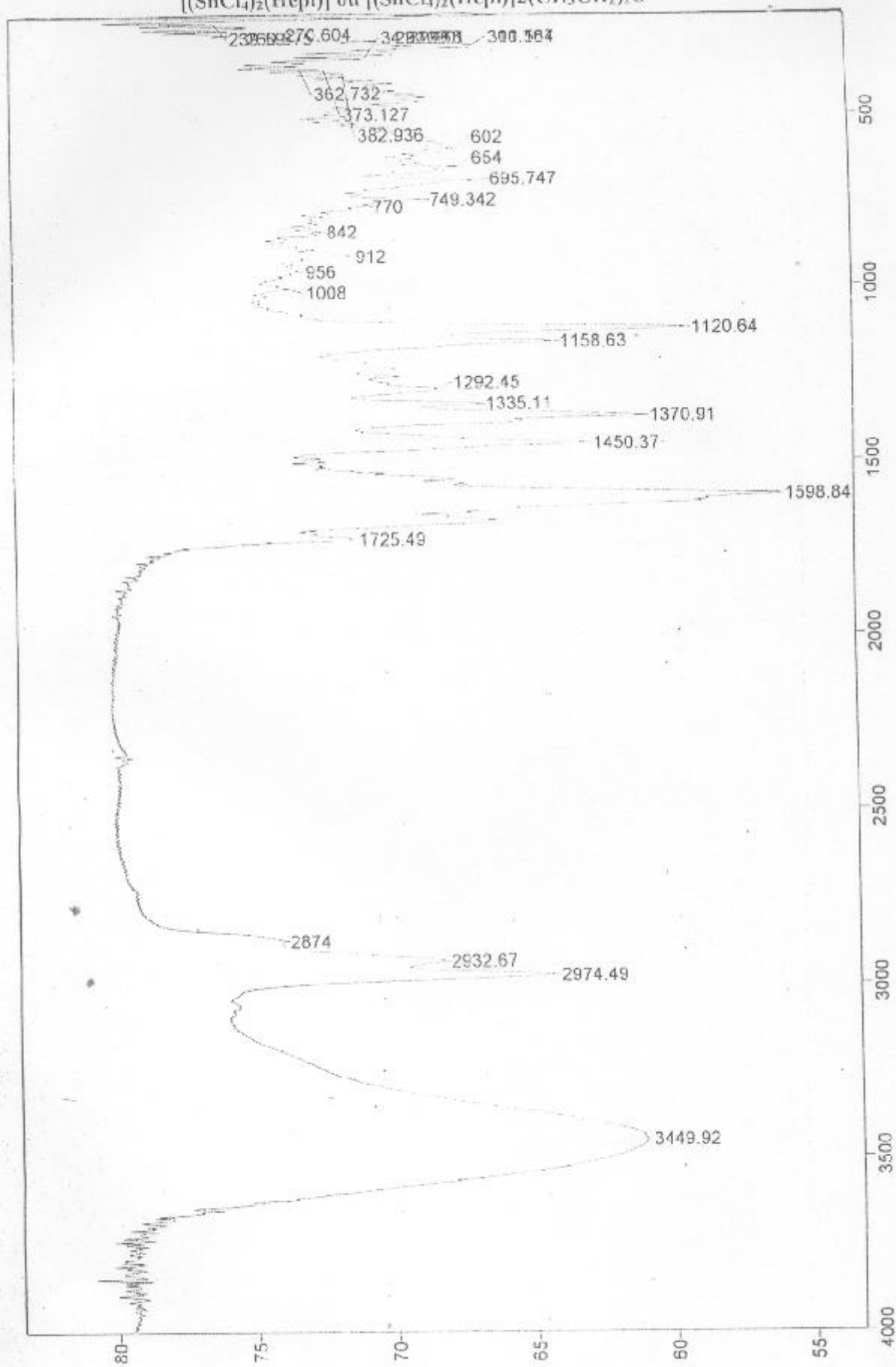


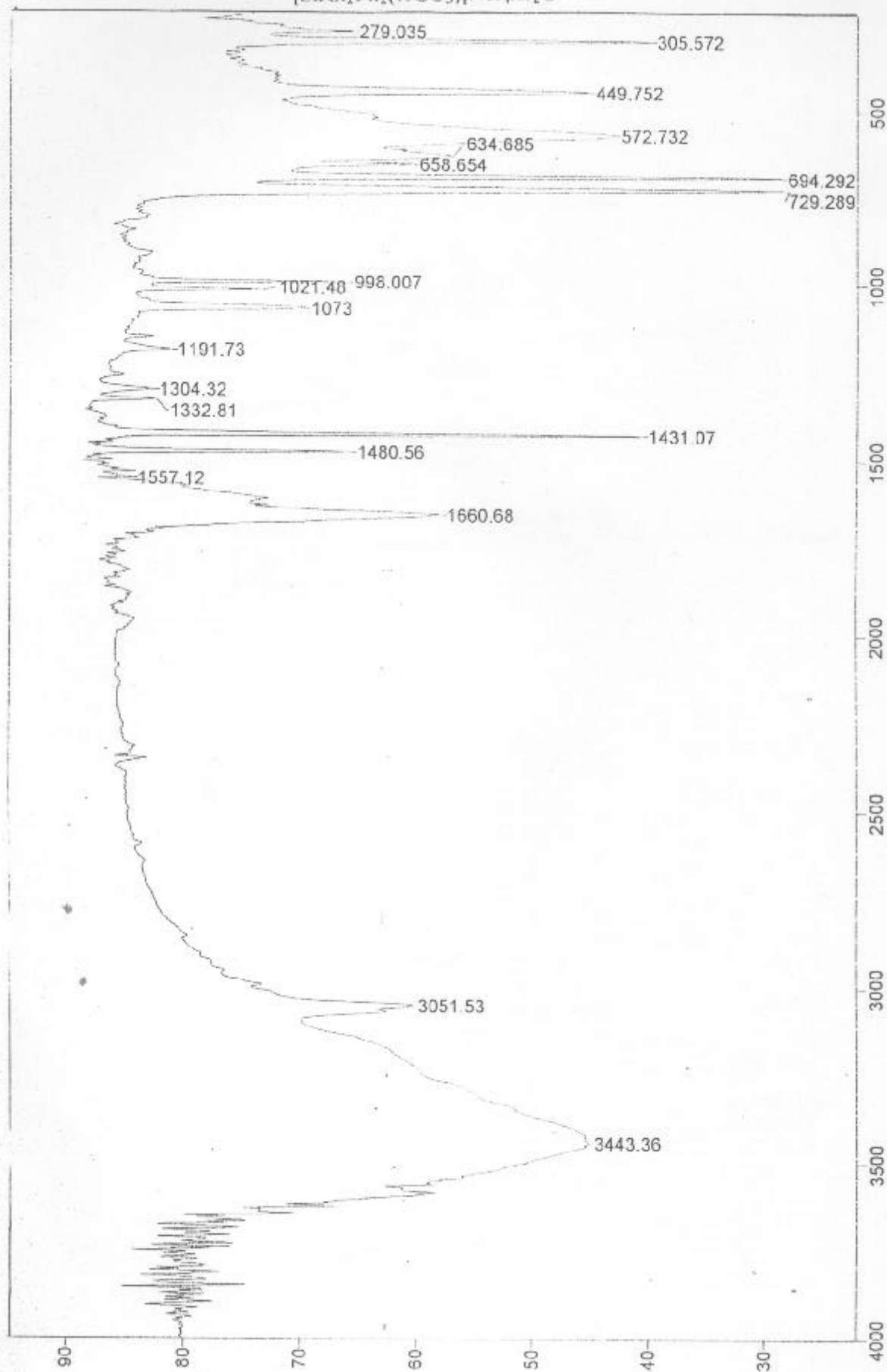
Trans-[(SnCl₂Ph₂)₂(Hepi)]

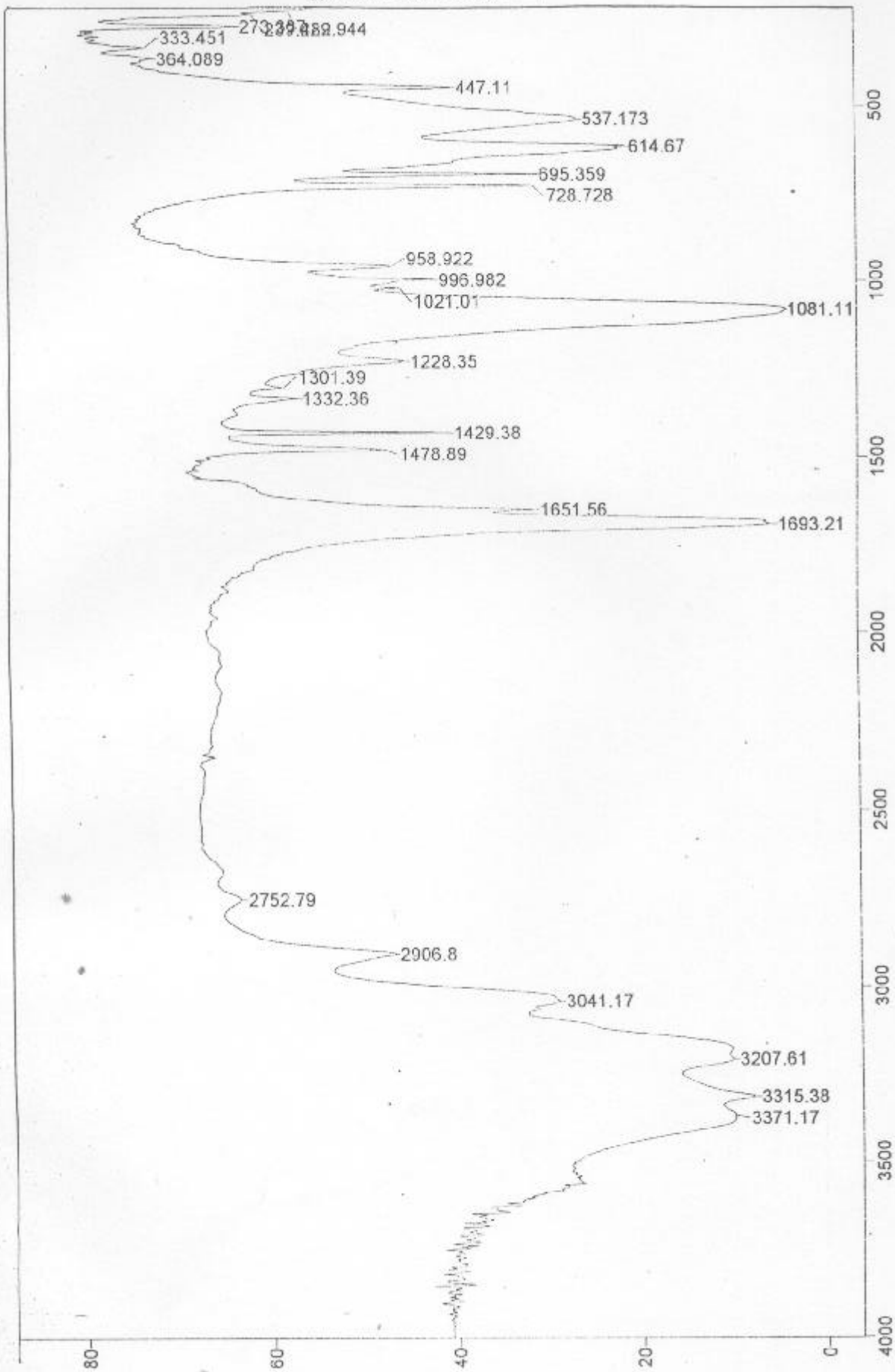
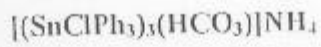
Cis-[(SnCl₂Ph₂)₂(Hepi)]

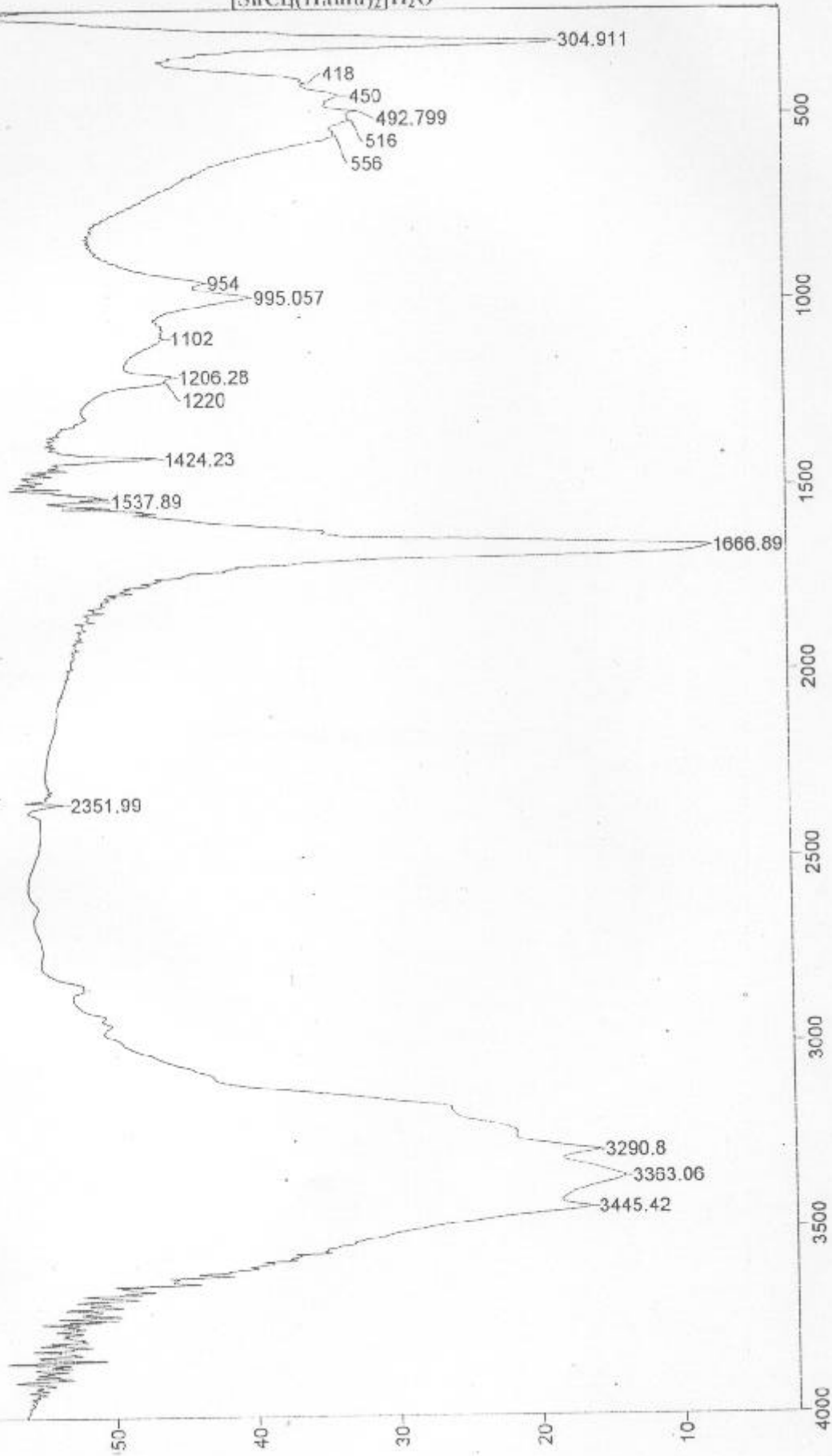
$[\text{SnClPh}_3] (\text{Hepi})$ 

$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ ou $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$

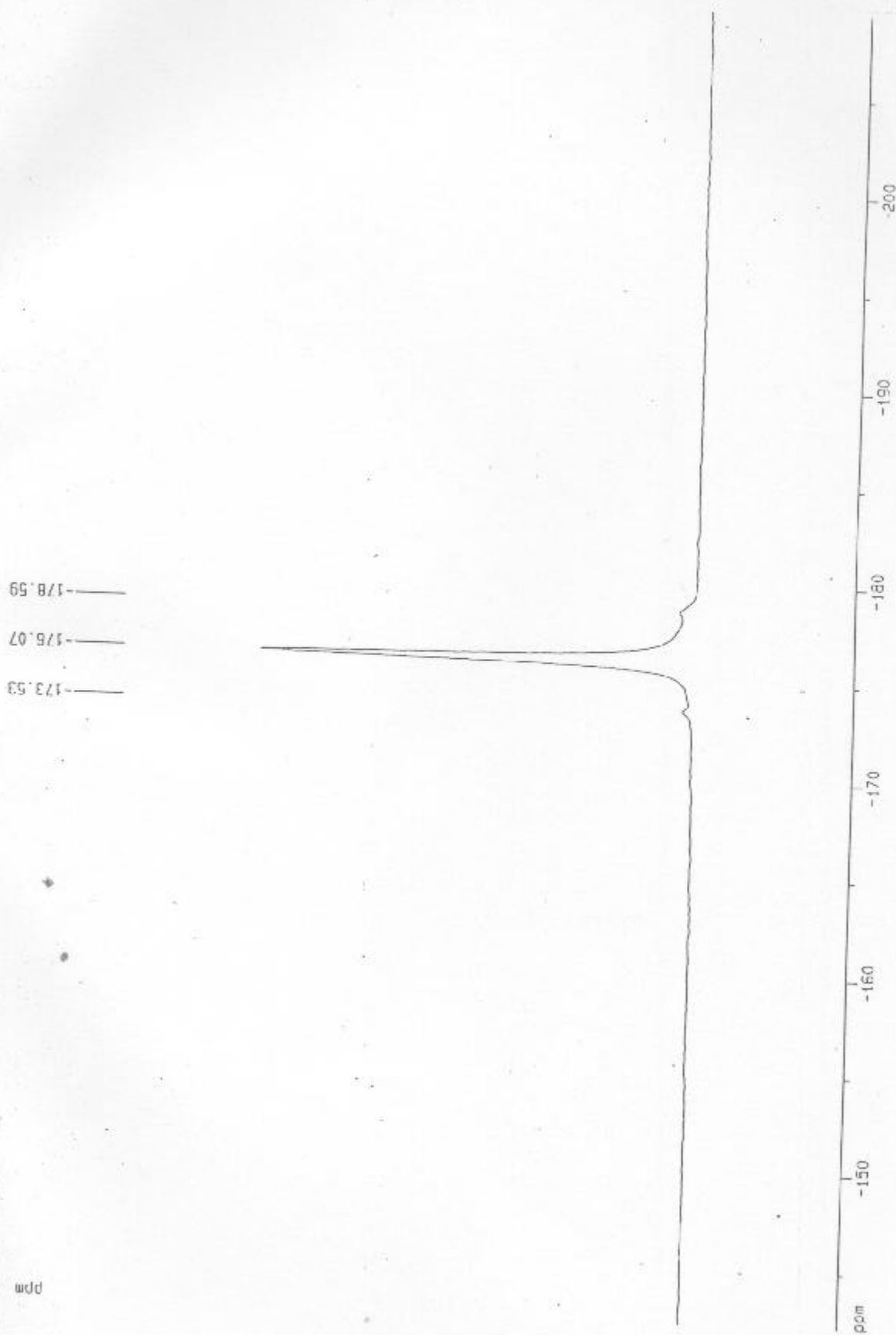








APÊNDICE I: ESPECTROS DE RMN DE ^{119}Sn
(SnClPh_3)

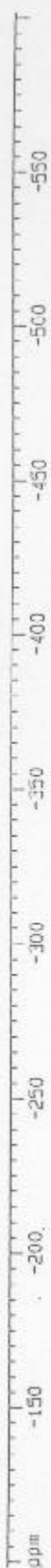


$(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)$

-479.05

-235.64

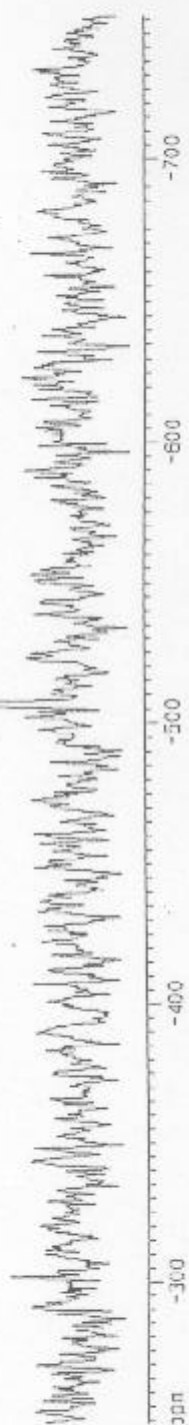
ppm

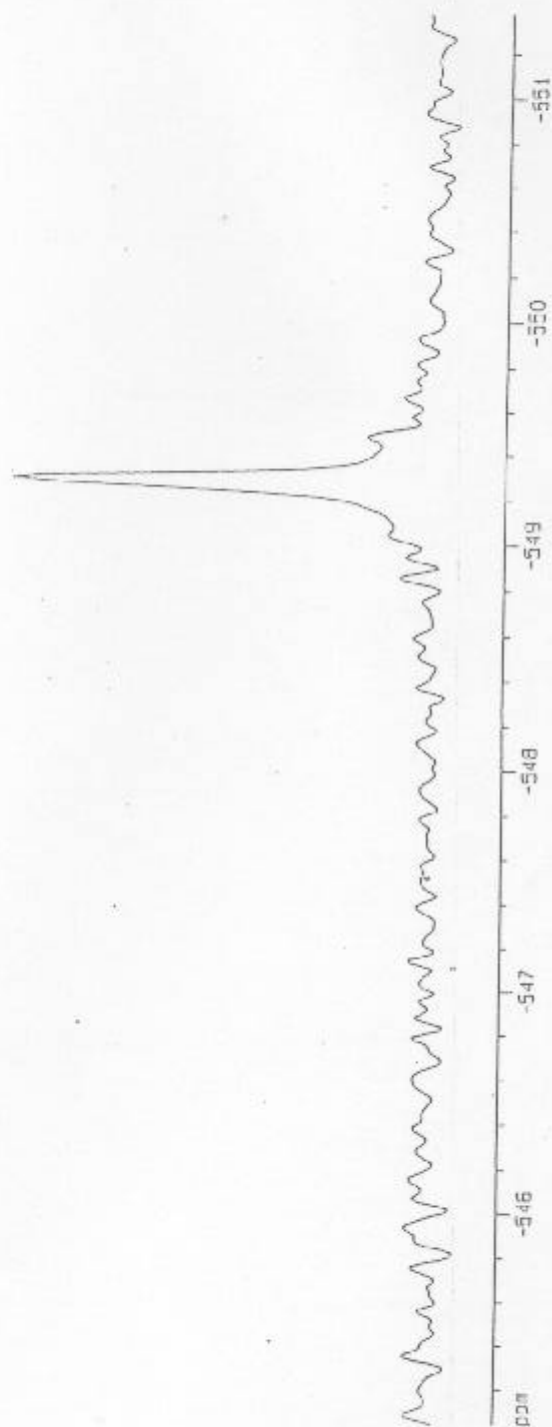
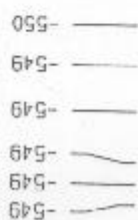
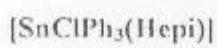


Trans-[(SnCl₂Ph₂)₂(Hepi)] e *Cis*-[(SnCl₂Ph₂)₂(Hepi)]

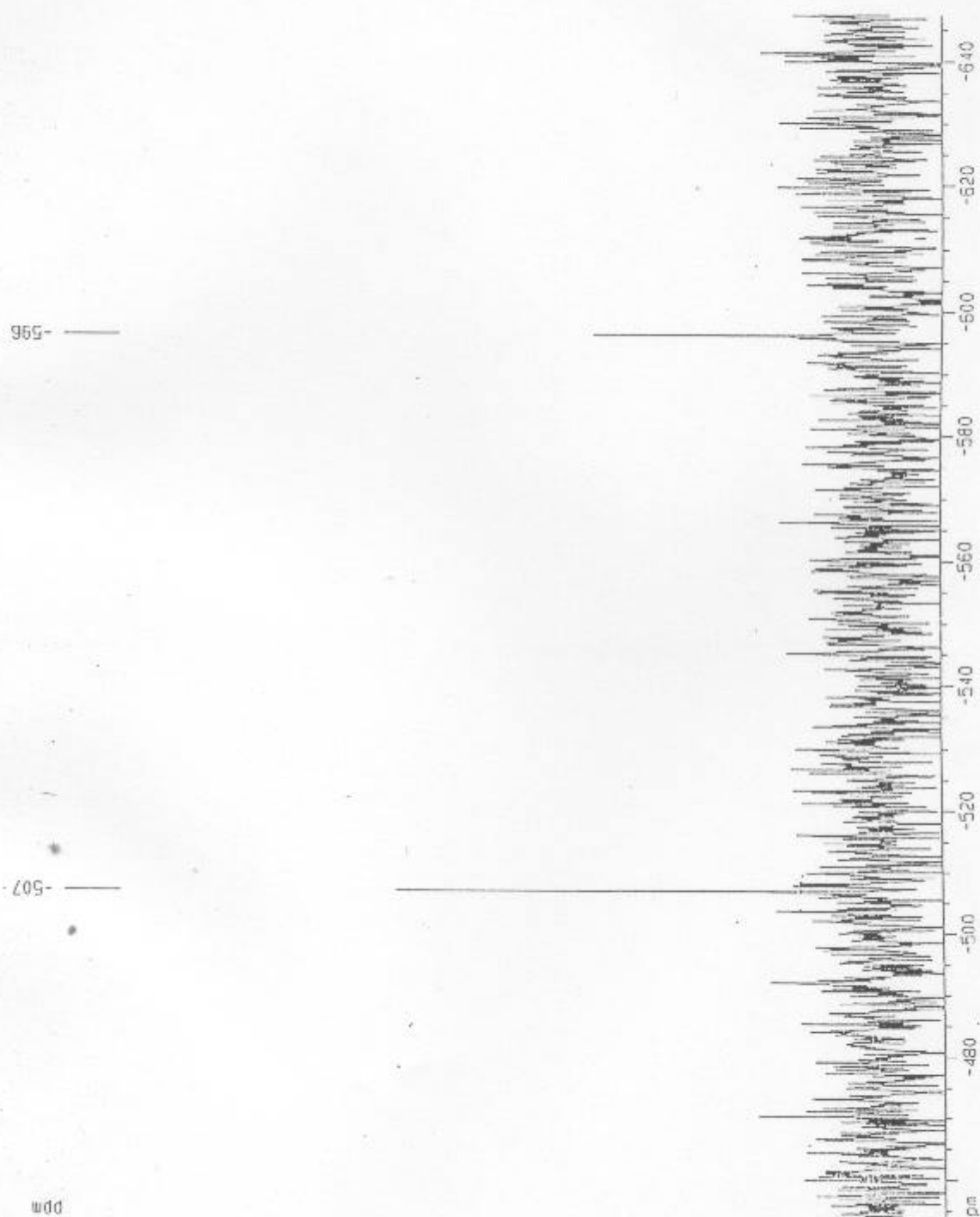
205-

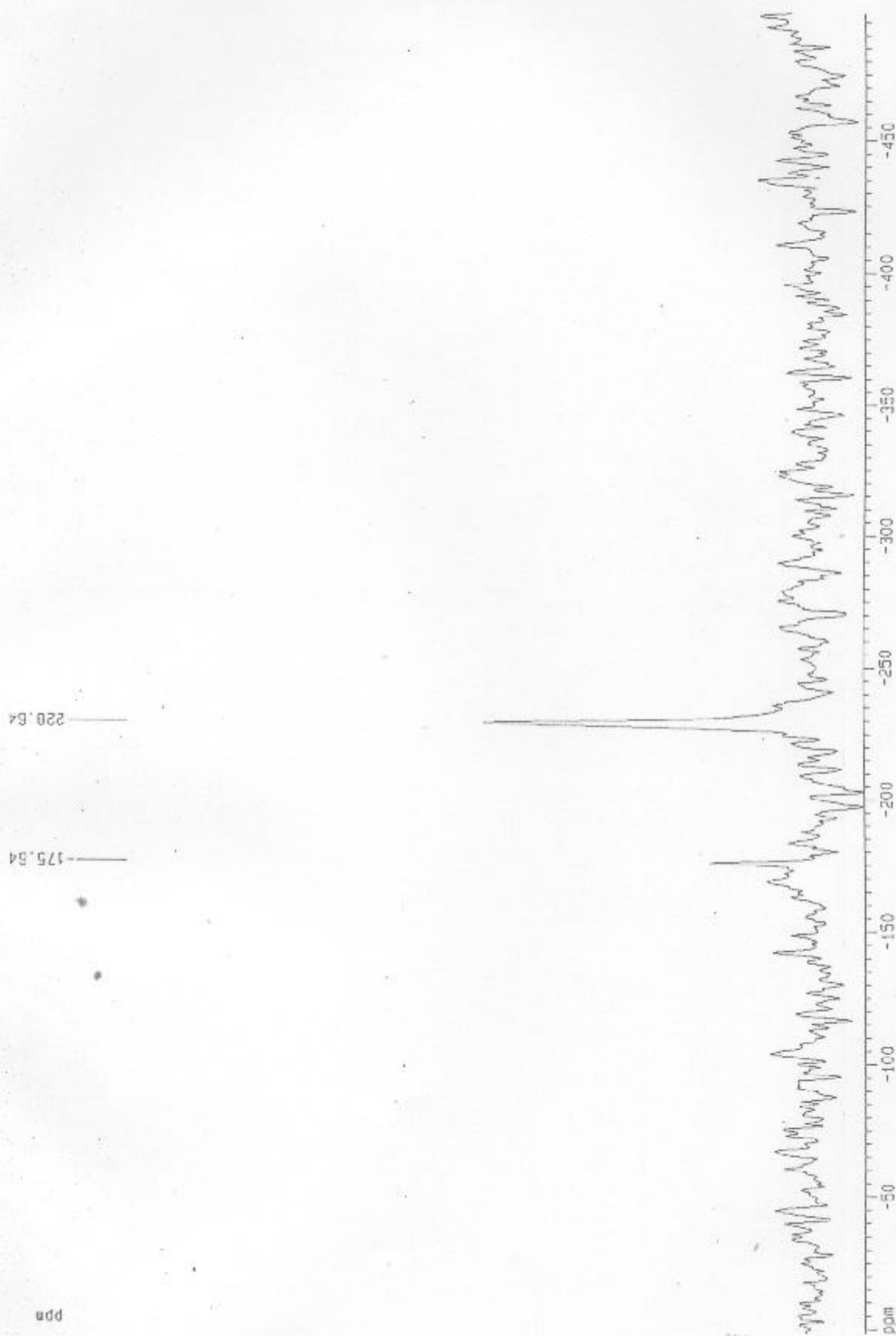
udd

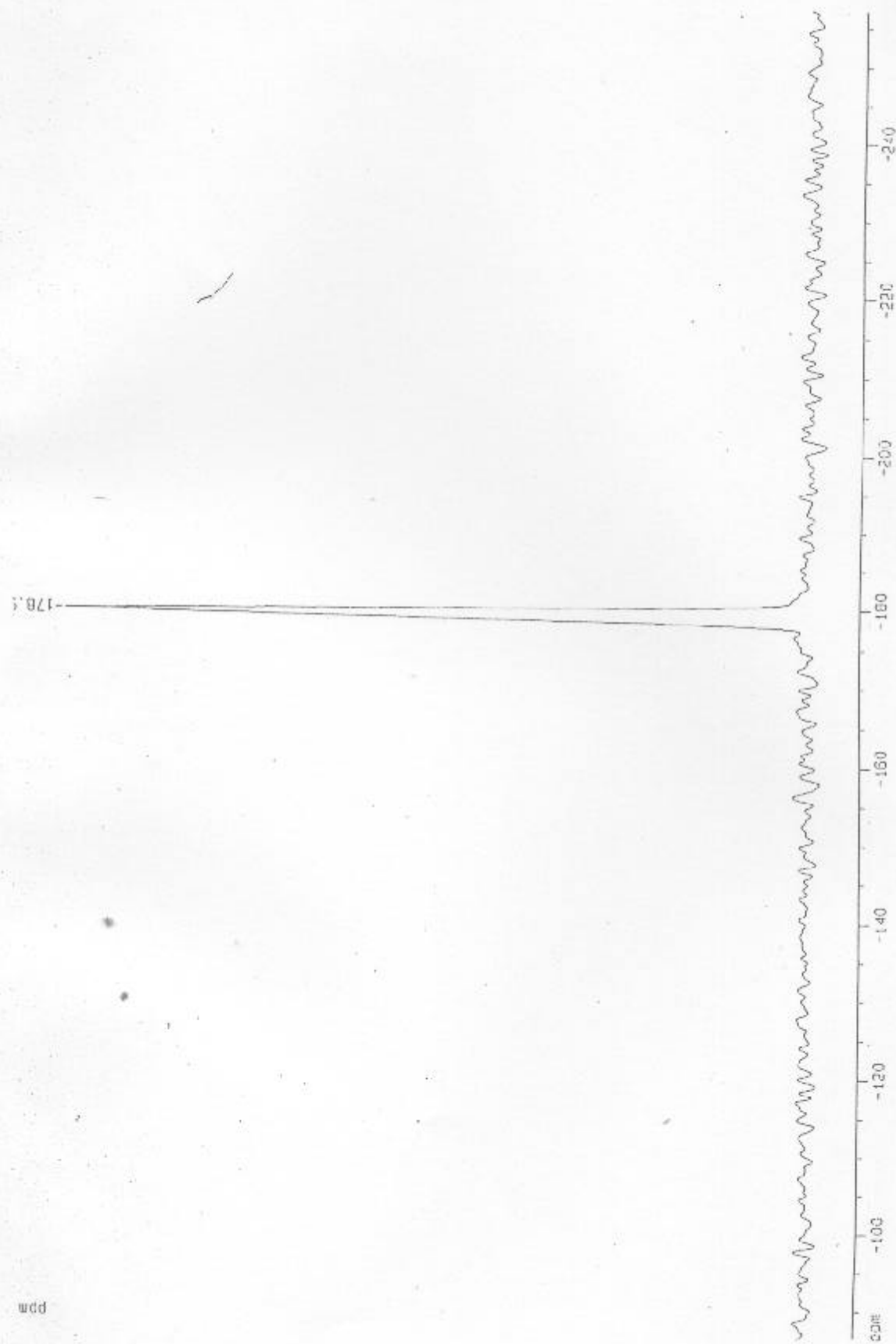
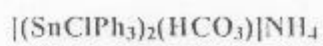


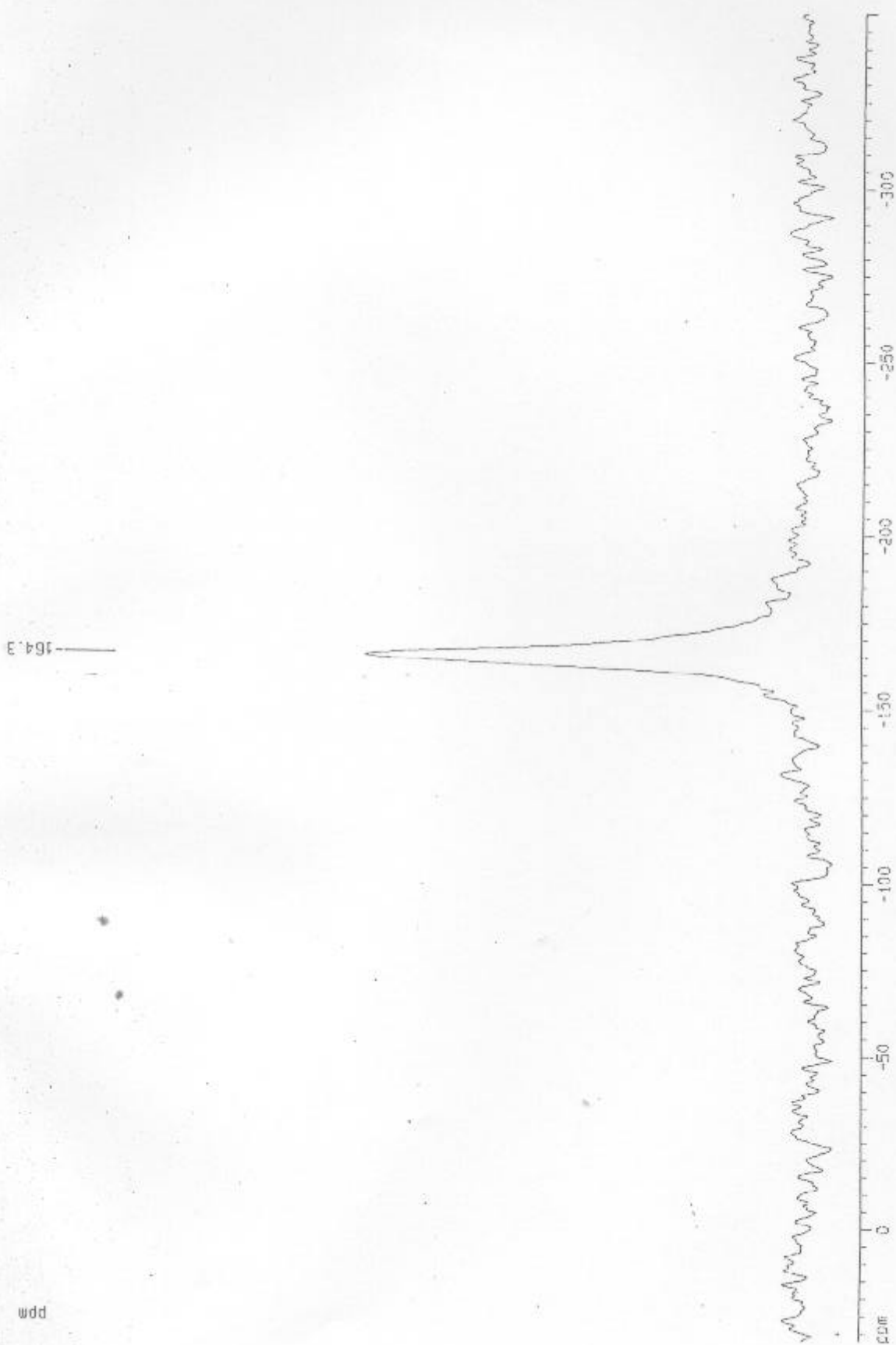
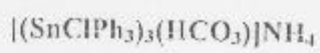


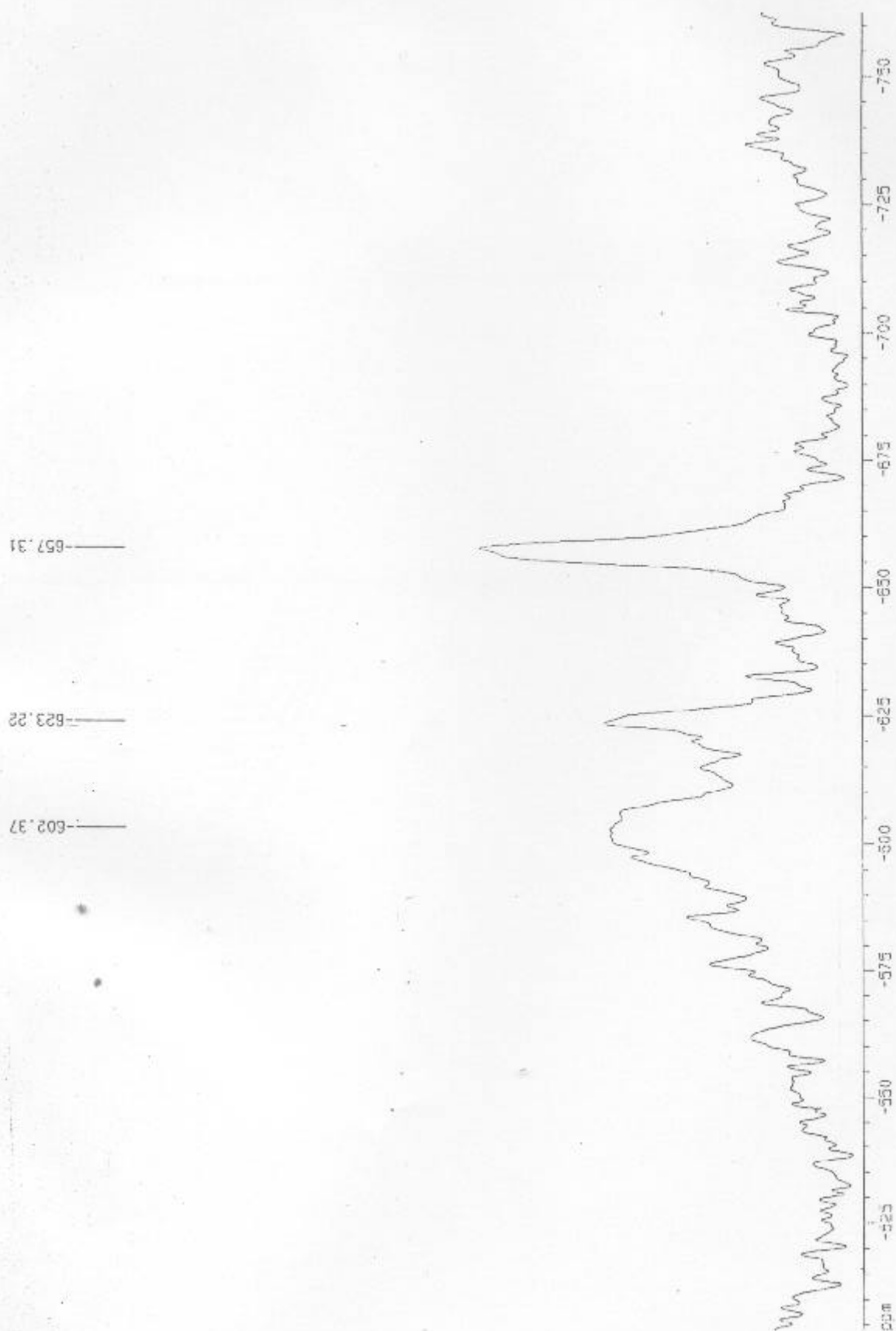
$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ on $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]_2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$





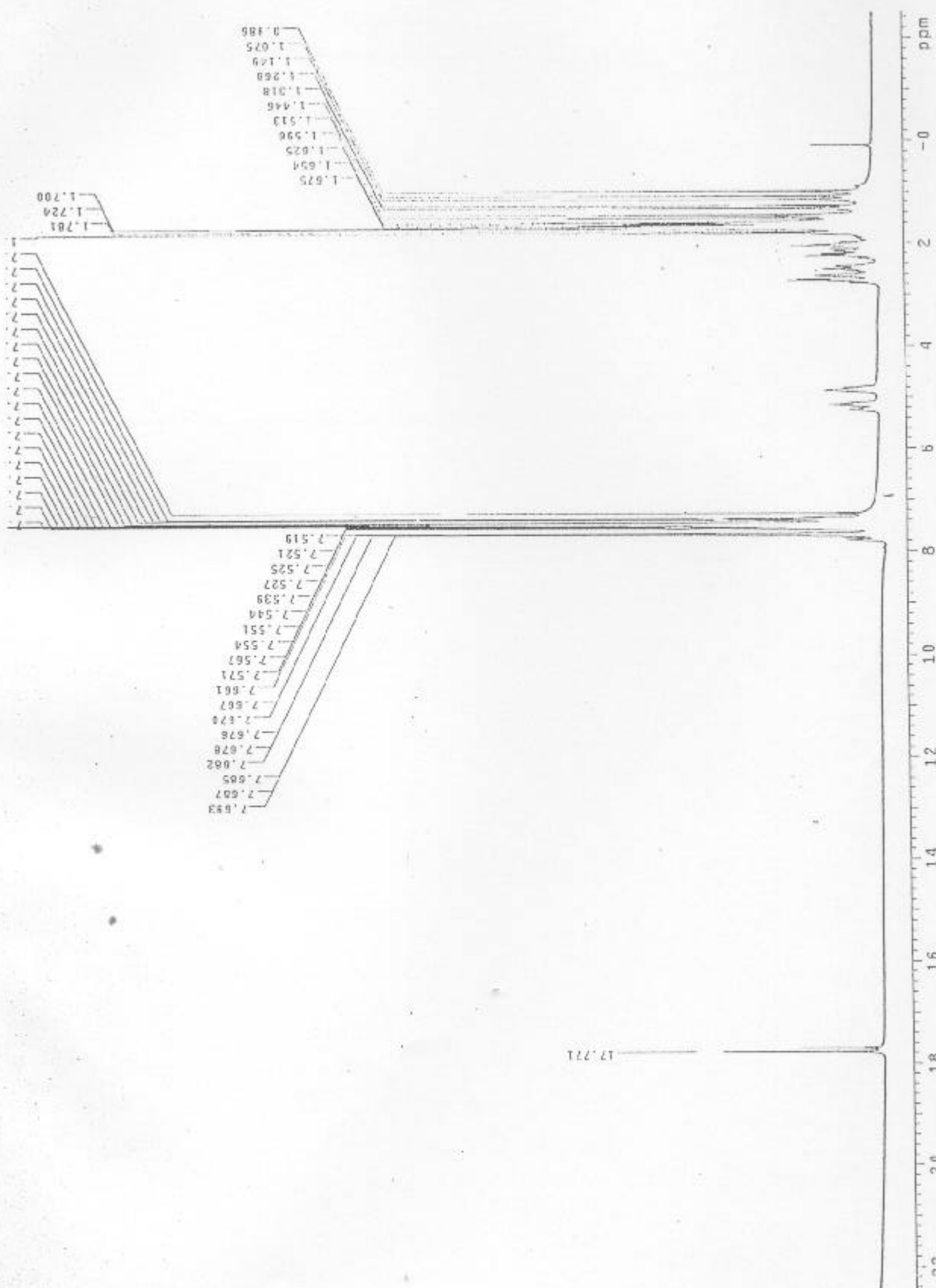




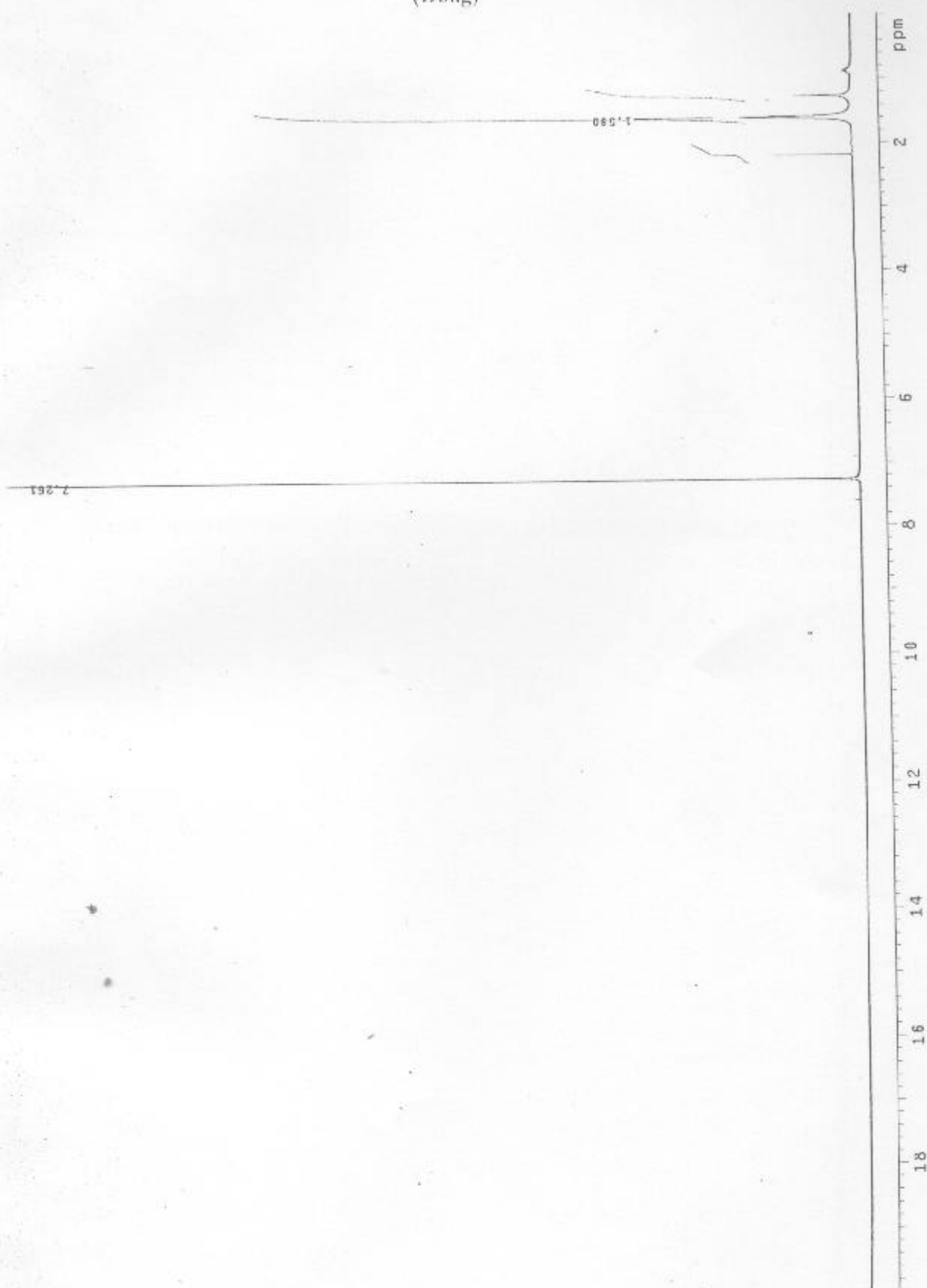


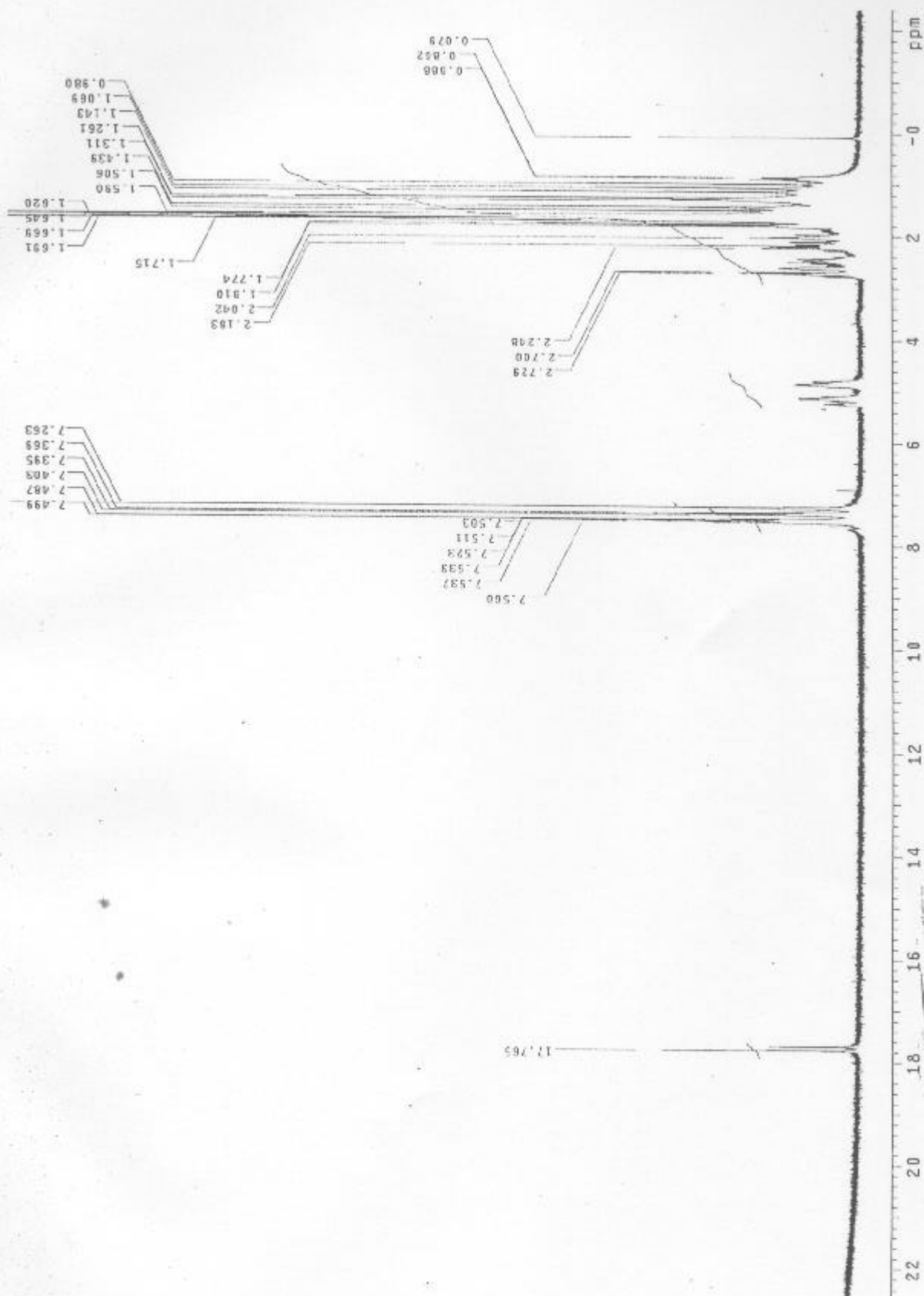
APÊNDICE J: ESPECTROS DE RMN DE ^1H

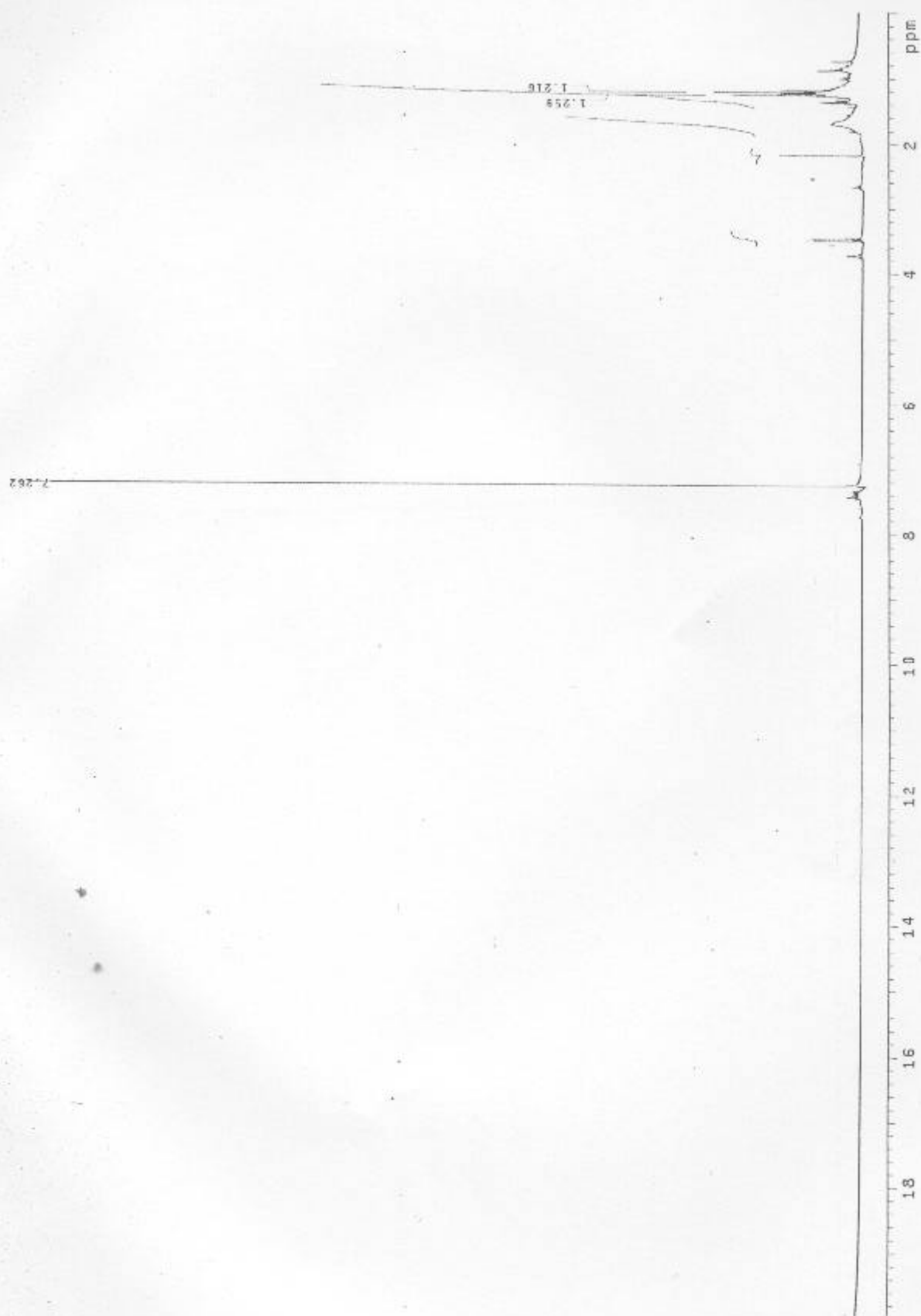
(Hepi)

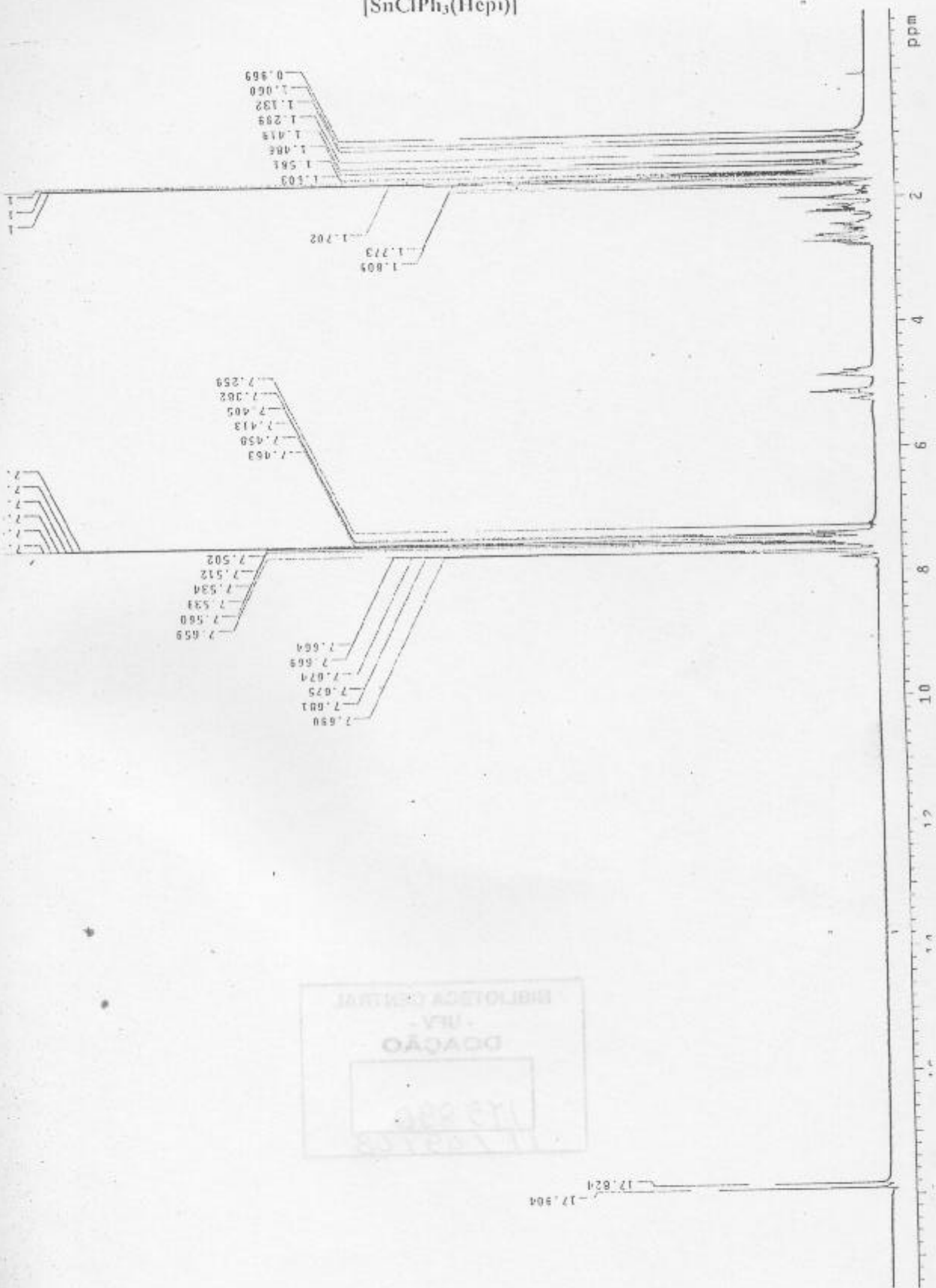
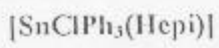


(Hbag)



$\text{Trans-}[(\text{SnCl}_2\text{Ph}_2)_2(\text{Hepi})]$


$[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]$ ou $[(\text{SnCl}_4)_2(\text{Hepi})]_2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ 



BIBLIOTECA CENTRAL
 - UNV -
 DOAÇÃO
 17.824
 17.904