Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Letícia Costa Dias

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE ESTANHO E ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA E ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS NITROAROMÁTICOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

Belo Horizonte
2015

UFMG/ ICEx/ DQ 1055ª

T. 480ª

Letícia Costa Dias

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE ESTANHO E ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA E ANTIMICROBIANA DE COMPOSTOS NITROAROMÁTICOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Belo Horizonte

2015

D541s
2015
T

Dias, Letícia Costa
Síntese de complexos de estanho e estudo da atividade antiparasitária e antimicrobiana de compostos nitroaromáticos derivados de bases de schiff [manuscrito] / Letícia Costa Dias. 2015.
[xxiii], 173 f. : il.

Orientador: Geraldo Magela de Lima.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica – Teses 2. Compostos organometálicos – Síntese – Teses 3. Agentes antibacterianos – Teses 4. Atividade antifúngica – Teses 5. Leishmaniose – Teses I. Lima, Geraldo Magela de, Orientador II. Título.

CDU 043

UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@.qui.ufmg.br

"Síntese de Complexos de Estanho e Estudo da Atividade Antiparasitária e Antimicrobiana de Compostos Nitroaromáticos Derivados de Bases de Schiff"

Letícia Costa Dias

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Geraldo Magela de Lima - Orientador
UFMG

Profa. Flaviana Tavares Vieira
UFVJM

Prof. Eucler Bento Paniago
UFV

Profa. Isolda Maria de Castro Mendes
UFMG

Prof. Gilson de Freitas Silva
UFMG

Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2015.

O trabalho descrito nesta tese foi
realizado sob orientação do
Dr. Geraldo Magela de Lima.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Antônio Dias de Arruda e Célia Costa Dias, pelo carinho, amor, compreensão e apoio. Nos dias mais difícies foram vocês que trouxeram conforto ao meu cansaço.

AGRADECIMENTOS

"Agradecer é admitir que houve um momento em que se precisou de alguém; é reconhecer que o homem jamais poderá lograr para si o dom de ser autossuficiente. Ninguém, nada cresce sozinho..."

Autor desconhecido

A DEUS POR TODAS AS CONQUISTAS DA MINHA VIDA!

Sou eternamente grata aos professores e orientadores que eu tive até hoje, pois estes foram responsáveis pela construção do meu conhecimento e motivação. Entre estes, agradeço imensamente meus pais, Antônio e Célia, que foram e sempre serão meus melhores professores. Além da educação, sempre me apoiaram e não mediram esforços para essa minha conquista.

Aos meus queridos irmãos, Vinícius e Laura pela preocupação, amor, carinho e confiança. Ao meu cunhado Marcus, meu sobrinho Miguel e aos meus familiares por trazerem alegria e me compreenderem nos momentos de ausência.

À Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, pela contribuição na minha formação profissional, sobretudo aos Departamentos de Química, Física e Biologia.

Ao professor Dr. Geraldo M. de Lima pela oportunidade concedida para trabalhar em seu grupo de pesquisa, apoiando e me orientando no desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Dr. Claudio L. Donnicci pela orientação, sugestões e troca de ideias.

À professora Dra. Jacqueline A. Takahashi pela colaboração, convivência e sugestões nos ensaios biológicos, possibilitando a realização dos testes em seu laboratório.

Ao Dr. José Domingos Ardisson (CDTN) por sempre me acolher tão bem e pela disponibilidade de realização dos espectros de Mössbauer.

Aos professores Dr. Bernardo L. Rodrigues e Dr. Carlos B. Pinheiro pela paciência e ajuda na interpretação das estruturas cristalográficas.

Aos professores Dr. Ricardo T. Fujiwara e Dra. Daniella C. Bartholomeu (ICB) pela colaboração nos testes biológicos. Assim também como os pesquisadores Dra. Ronize A. Ferreira, MSc. Sebastião R. Ferreira e MSc. Tiago A. O. Mendes pela realização dos testes e troca de informações.

À professora Dra. Alessandra Giani (ICB) por ter cedido às algas para realização dos testes biológicos.

À Isabella P. Ferreira pelo incentivo, amizade, colaboração e disponibilidade na troca de ideias.

Aos professores Dr. Vito M. de Bellis e Eucler B. Paniago pelas sugestões dadas a este trabalho.

Às secretárias do Programa de Pós-graduação em Química da UFMG, Paulete, Lilian, Tatiane e Marane pela disponibilidade, atenção e presteza sempre que necessário.

Aos meus amigos, alguns embora distantes, que estiveram presentes e contribuíram de alguma forma, tornando a vida mais leve.

Às amigas Elaine e Lívia pelo carinho, paciência e longas conversas durante esses anos.

Aos amigos e colegas de trabalho do laboratório 291: Wellerson, Plínio, Fabrício, Márcio, Rogério, Gilvan, Cleidivânia, Ane Francielly, Isabel, Bárbara e Elisa. Aos amigos e colegas do laboratório 290: Angel, Jeferson, Gabrieli, Camila, Alexandre, Luciana. Aos amigos e colegas de outros laboratórios do departamento de química: Edgar, Ivana, Simoni, Elizangêla, Vinícius, Lucas, Débora, Sheila. Além dos conselhos, ensinamentos e troca de ideias, vocês fizeram parte das risadas e não me deixaram desanimar.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Aprendi com o "Mestre dos Mestres" que a arte de pensar é o tesouro dos sábios. Aprendi um pouco mais a pensar antes de reagir, a expor - e não impor - minhas ideias e a entender que cada pessoa é um ser único no palco da existência.

Aprendi com o "Mestre da Sensibilidade" a navegar nas águas da emoção, a não ter medo da dor, a procurar um profundo significado para a vida e a perceber que nas coisas mais simples e anônimas se escondem os segredos da felicidade.

Aprendi com o "Mestre da Vida" que viver é uma experiência única, belíssima, mas brevíssima. E, por saber que a vida passa tão rápido, sinto necessidade de compreender minhas limitações e aproveitar cada lágrima, sorriso, sucesso e fracasso como uma oportunidade preciosa de crescer.

Aprendi com o "Mestre do Amor" que a vida sem amor é um livro sem letras, uma primavera sem flores, uma pintura sem cores. Aprendi que o amor acalma a emoção, tranquiliza o pensamento, incendeia a motivação, rompe obstáculos intransponíveis e faz da vida uma agradável aventura, sem tédio, angústia ou solidão.

Aprendi com o "Mestre do Inesquecível" que os fracos julgam e desistem, enquanto os fortes compreendem e têm esperança.

Não somos perfeitos. Decepções, frustrações e perdas sempre acontecerão. Mas Deus é o artesão do espírito e da alma humana. Não tenha medo. Depois da mais longa noite surgirá o mais belo amanhecer.

Espere-o.

"Augusto Cury"

RESUMO

Neste trabalho descreve-se a síntese e caracterização de novos ligantes e de alguns complexos organoestânicos correspondentes; dois novos ácidos carboxílicos (**1a**) e (**1b**) e seus correspondentes sais de sódio (**2a**) e (**2b**); duas semicarbazonas (**SCa**) e (**SCb**) derivadas de 6-nitropiperonal (**a**) e 5-(2-nitrofenil)furfural (**b**); quatro tiossemicarbazonas derivadas de 5-(2-nitrofenil)furfural com diferentes grupos NH(12)-R substituídos por metil (**TSMe**), etil (**TSEt**), fenil (**TSPh**) e hidrogênio (**TSH**). Esses compostos foram caracterizados por técnicas físico-químicas de análise tais como: temperatura de fusão, análise dos elementos de carbono, hidrogênio e nitrogênio, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear; os compostos (**1a**), (**1b**), (**SCb**), (**TSEt**) e (**TSPh**) tiveram a estrutura determinada por cristalografia de raios X.

Os novos complexos organoestânicos (**3a**), (**4a**), (**3b**), (**4b**), (**5a**), (**6a**), (**5b**), (**6b**), (**7a**) e (**7b**) foram caracterizados por temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia na região de infravermelho, de ressonância magnética nuclear (^{1}H, ^{13}C e ^{119}Sn) e Mössbauer de ^{119}Sn.

A atividade leishmanicida dos ácidos carboxílicos (**1a**) e (**1b**) e semicarbazonas (**SCa**) e (**SCb**) foi avaliada *in vitro* contra *Leishmania infantum*. A atividade biológica dos compostos foi determinada em termos de Cl_{50}. Todos os compostos foram ativos contra *L. infantum* e a melhor atividade foi apresentada pelo composto (**SCa**). A comparação do potencial redox dos compostos e atividade leishmanicida indicou que a presença do grupo nitro é importante para a atividade biológica. A atividade de inibição do composto (**SCa**) foi comparável ao fármaco de referência, $SbCl_3$. Considerando-se os efeitos colaterais importantes e a baixa eficiência de $SbCl_3$ no caso de resistência, o composto (**SCa**) merece mais atenção como um fármaco leishmanicida promissor para uso veterinário.

A atividade antimicrobiana *in vitro* dos ácidos carboxílicos, sais de sódio desses ácidos, seus complexos de estanho e semicarbazonas foi avaliada contra vários tipos de microorganismos: (fungos filamentosos): *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* e *Penicillium citrinum*; (fungos leveduriformes): *Candida dubliniensis*, *Candida lusitaniae*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*; (bactérias Gram positivas): *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis* e (bactérias Gram negativas): *Escherichia coli*, *Citrobacter frendii*, *Salmonella typhimurium* e *Pseudomonas aeruginosa*.

A atividade biológica dos compostos foi representada em termos de CI_{50}. Os complexos contendo os grupos butila foram mais ativos em relação ao que contêm o grupo metila. Um ensaio com XTT foi realizado a fim de avaliar a viabilidade celular após a exposição dos micro-organismos ao complexo (**4b**). Observou-se ainda que o XTT foi transformado em formazan, para as colônias de *A. parasiticus, C. dubliniensis, C. albicans, L. monocytogenes e C. frendii*, cultivadas na presença de complexo (**4b**) em doses correspondentes à concentração mínima inibitória. O complexo (**4b**) apresentou uma atividade fungicida, na presença de *A. parasiticus*, em concentrações na faixa de 400-6,25 μmol L^{-1} e para *C. albicans* no intervalo de concentração de 400 a 100 μmol L^{-1}. Nas outras concentrações mostrou atividade fungistática, bem como para *C. dubliniensis*. A atividade bactericida foi observada para *C. frendii* na concentração de 400 μmol L^{-1} e nas outras concentrações mostrou-se atividade bacteriostática, bem como para *L. monocytogenes.* Finalmente, os efeitos tóxicos dos ácidos carboxílicos, seus sais de sódio e de complexos (**1a**)-(**6a**) e (**1b**)-(**6b**) foram avaliados usando-se a alga *Chlorella vulgaris*. Observou-se que a presença de grupos butila aumentou a lipofilicidade de complexos (**4b**) e (**6b**), aumentando a capacidade de atravessar a membrana celular microbiana.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos nitroaromáticos, organoestânicos(IV), antifúngico, antibacteriana, antileishmania.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of new ligands and some corresponding organotin complexes. Two new carboxylic acids (**1a**) and (**1b**) and their corresponding sodium salts (**2a**) and (**2b**); two semicarbazones (**SCa**) and (**SCb**) derived of 6-nitropiperonal (**a**) and 5-(2-nitrophenyl)furfural (**b**); four novel thiosemicarbazones derivative of 5-(2-nitrophenyl)furfural with different groups NH(12)-R: methyl (**TSMe**), ethyl (**TSEt**), phenyl (**TSPh**) and hydrogen (**TSH**). These compounds were characterized by techniques such as: melting point, carbon, hydrogen and nitrogen analyses, infrared and multinuclear magnetic resonance spectroscopy; the compounds (**1a**), (**1b**), (**SCb**), (**TSEt**) e (**TSPh**) have the structure authenticated by X-ray crystallography.

The new organotin (**3a**), (**4a**), (**3b**), (**4b**), (**5a**), (**6a**), (**5b**), (**6b**), (**7a**) and (**7b**) were characterized by melting point, elemental analysis, infrared, multinuclear magnetic resonance (^{1}H, ^{13}C and ^{119}Sn) and ^{119}Sn Mössbauer spectroscopies.

The *in vitro* leishmanicidal activity of a series of carboxylic acids (**1a**) and (**1b**) and semicarbazones (**SCa**) and (**SCb**) were evaluated against *Leishmania infantum*. The biological activity of the compounds was represented in terms of the IC_{50}. All compounds were active against *L. infantum* and the best activity was displayed by compound **SCa**. Comparisons of the redox potential of the compounds and leishmanicidal activity indicate that the presence of the electroactive nitro group is important for the biological activity. The inhibiting activity of compound (**SCa**) was comparable to that of the reference drug, $SbCl_3$. Considering the important side effects and the low efficiency of $SbCl_3$ in the case of resistance, compound (**SCa**) deserves further attention as a promising leishmanicidal drug for veterinary use.

The *in vitro* antimicrobial activity of all ligands and organotin complexes has been evaluated against various type of microbes (Filamentous fungi): *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* and *Penicillium citrinum;* (Yeast): *Candida dubliniensis*, *Candida lusitaniae*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata*; (Gram positive bactéria): *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis* and (Gram negative bacteria): *Escherichia coli*, *Citrobacter frendii*, *Salmonella typhimurium* e *Pseudomonas aeruginosa*.

The biological activity of the compounds was displayed in terms of the IC_{50}. The complexes with butyl groups were more active than methyl ones among most of the

studied species. XTT tests were performed in order to evaluate the cell viability after exposure of the microorganisms to complex (**4b**). It was observed that XTT was still transformed into formazan, for colonies of *A. parasiticus, C. dubliniensis*, *C. albicans*, *L. monocytogenes* and *C. frendii*, cultivated in the presence of complex (**4b**) in doses corresponding to the minimum inhibitory concentrations. The complex **(4b)** displayed a fungicide activity, in the presence of *A. parasiticus*, in concentrations varying from 400 to 6,25 μmol L^{-1}, or towards *C. albicans* in the range of concentration of 400 to 100 μmol L^{-1}. The other concentrations showed fungistatic activity, as well as for C. *dubliniensis.* The bactericidal activity was observed for *C. frendii* in the concentration of 400 μmol $L^{-1}$and others concentrations showed bacteriostatic activity, as well as for *L. monocytogenes.* Finally, the toxic effects of the carboxylic acids, their sodium salts and of complexes (**1a**)-(**6a**) and (**1b**)-(**6b**) were performed using *Chlorella vulgaris*. It was observed that the presence of butyl groups has enhanced the lipophilicity of complexes (**4b**) and (**6b**), increasing their ability to cross the microbe cell membrane.

KEYWORDS: nitroaromatic compounds, organotin(IV), antifungal, antibacterial, anti-leishmanial

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1: Estruturas de alguns complexos estudados pelo nosso grupo de pesquisa e que apresentaram melhor atividade antimibrobiana.[23-28] 4

Figura 2: Dependência da atividade de compostos organoestânicos em relação à natureza do grupo alquila para diferentes espécies.[31] 5

Figura 3: Principais hibridações e geometrias do estanho di- e tetravalente. 6

Figura 4: Estrutura geral da base de Schiff. 6

Figura 5: Diferentes formas de coordenação dos carboxilatos diorganoestânicos.[43] 8

Figura 6: Diferentes formas de coordenação dos carboxilatos triorganoestânicos.[43] 8

Figura 7: Estrutura geral da semicarbazona, **X** = O e tiossemicarbazona, **X** = S. 9

Figura 8: Aldeídos utilizados neste trabalho: (**a**) 6-nitropiperonal, (**b**) 5-(2-nitrofenil)furfural. 10

Figura 9: Total de casos de Leishmania visceral reportado em todo mundo, adaptada.[67] 11

Figura 10: Ciclo de transmissão de parasitos do gênero Leishmania, adaptada.[72] 13

Figura 11: Estrutura química de drogas poliênicas: (a) anfotericina B, (b) nistatina e (c) natamicina. 16

Figura 12: Mecanismo de ação da Anfotericina B. 16

Figura 13: Mecanismo de ação dos derivados azólicos. 18

Figura 14: Esquema de reação para obtenção dos ácidos carboxílicos. 29

Figura 15: Estrutura proposta e numerações para os compostos **1a** e **1b**. 30

Figura 16: Esquema de reação para obtenção dos carboxilatos de sódio. 31

Figura 17: Estrutura proposta e numerações para os compostos **2a** e **2b**. 32

Figura 18: Esquema de reação para obtenção das semicarbazonas. 33

Figura 19: Estrutura proposta e numerações para os compostos **SCa** e **SCb**. 34

Figura 20: Esquema de reação para obtenção das tiossemicarbazonas. 35

Figura 21: Estrutura proposta e numerações para os compostos **TSMe**, **TSEt**, **TSPh** e **TSH**. 37

Figura 22: Esquema de reação para obtenção dos carboxilatos de estanho. 37

Figura 23: Estrutura proposta e numerações para os compostos **3a**-**6a** e **3b**-**6b**. 42

Figura 24: Esquema de síntese dos complexos dimetilorganoestânicos. 43

Figura 25: Estrutura proposta e numerações para os compostos **7a** e **7b**. 44

Figura 26: Exemplo de microplaca usada para determinar a CI na faixa de concentração de 250 a 0,12 μg mL^{-1}. 54

Figura 27: Estrutura molecular dos ácidos carboxílicos (**1a** e **1b**) com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade. 62

Figura 28: Visão do empacotamento do ácido carboxílico **1a**. 63

Figura 29: Visão do empacotamento do ácido carboxílico **1b**. 63

Figura 30: Proposta mecanística para formação do grupo imino. 65

Figura 31: Espectro de infravermelho do ácido carboxílico **1a** (pastilha de KBr). 69

Figura 32: Espectro no infravermelho do sal do carboxilato de sódio **2a** (pastilha de KBr). 70

Figura 33: Espectro de infravermelho do complexo de estanho **3a** (pastilha de KBr). 72

Figura 34: Espectros de Mössbauer de ^{119}Sn dos complexos **3a** a **6a** e **3b** a **6b** a 80K. 74

Figura 35: Espectro de RMN de ^{1}H do ácido carboxílico **1b** em DMSO-d_6. 78

Figura 36: Espectro de RMN de ^{1}H do carboxilato de sódio **2b** em DMSO-d_6. 79

Figura 37: Espectro de RMN de ^{1}H do carboxilato de sódio **2b** em $CDCl_3$. 79

Figura 38: Espectro de RMN de ^{1}H do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6. 80

Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do carboxilato **1b** em DMSO-d_6. 84

Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6. 85

Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **3a** em DMSO-d_6. 86

Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **4a** em DMSO-d_6. 86

Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **6a** em DMSO-d_6. 87

Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6. 87

Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **4b** em DMSO-d_6. 88

Figura 46: Estrutura molecular determinada por difração de raios X do composto $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$.[33] 91

Figura 47: Espectro no infravermelho do complexo **7a** (pastilha de KBr). 93

Figura 48: Espectro de RMN de ^{1}H do complexo **7b** em DCM-d_2. 95

Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **7b** em DCM-d_2. 95

Figura 50: Espectro de RMN de ^{119}Sn do complexo **7b** em DCM-d_6. 96

Figura 51: Estrutura molecular da semicarbazona **SCb** com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade. 98

Figura 52: Visão do empacotamento da semicarbazona **SCb**. 100

Figura 53: Estrutura molecular das tiossemicarbazonas **TSPh** e **TSEt** com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade. 101

Figura 54: Visão do empacotamento da tiossemicarbazona **TSPh**. 102

Figura 55: Visão do empacotamento da tiossemicarbazona **TSEt**. 103

Figura 56: Espectro no infravermelho da semicarbazona **SCa** (pastilha de KBr). 106

Figura 57: Espectro no infravermelho da semicarbazona **TSH** (pastilha de KBr). 107

Figura 58: Esquema de redução do sal MTT a MTT-formazan. 110

Figura 59: Representação gráfica dos valores da CI_{50} contra *L. infantum*. 110

Figura 60: Representação gráfica dos valores da DL_{50} contra *L. infantum*. 111

Figura 61: Esquema reacional de biorredução de nitrocompostos. 112

Figura 62: Voltametria cíclica dos ácidos carboxílicos e semicarbazonas na concentração de 1,0 mmol L^{-1} (DMF + $[(Bu_4N)BF_4]$ 0,1 mol L^{-1}), ν = 50 mV s^{-1}. 113

Figura 63: Esquema de redução do sal XTT a XTT-formazan.[65] 122

Figura 64: Atividade metabólica (%) versus concentração do complexo **4b**, onde 1 = 400 µmol L^{-1}e 12 = 0,19 µmol L^{-1}. Ilustração em triplicata de poços contendo XTT na presença de *C. frendii*. 123

Figura 65: Atividade metabólica (%) versus concentração do complexo **4b**, onde 1 = 400 µmol L^{-1}e 24 = 0,000046 µmol L^{-1}. 124

Figura 66: Concentração inibitória de 50% do crescimento da *C. vulgaris* na presença do precursor, ligante **1a**, sal do ligante **2a** e complexos **3a**-**6a** após diferentes tempos de exposição. 126

Figura 67: Concentração inibitória de 50% do crescimento da *C. vulgaris* na presença do precursor, ligante **1b**, sal do ligante **2b** e complexos **3b**-**6b** após diferentes tempos de exposição. 126

Figura 68: Concentração inibitória de 50% da *C. vulgaris* para o complexo **4b** comparando com outros micro-organismos estudados no teste de viabilidade celular após 48 horas de exposição. 127

Figura 69: Curvas de calibração dos complexos em *n*-octanol saturado com água. 128

Figura 70: Curvas de calibração dos complexos em água saturado com *n*-octanol. 128

Figura 71: Representação gráfica dos coeficientes de partição dos complexos (calculados experimentalmente) e dos coeficientes de partição do ligante e fármacos (calculados por ALOGPS 2.1). Os valores representam as médias ± desvio padrão. 130

Tabelas

Tabela 1: Soluções estoques empregadas no preparo do meio de cultivo Bold's Basal Medium (BBM)[7,8]..... 51

Tabela 2: Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X para os ácidos carboxílicos **1a** e **1b** 61

Tabela 3: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para os ácidos carboxílicos **1a** e **1b**.... 62

Tabela 4: Dados referentes às características físicas dos compostos sintetizados (**1a**-**6a**) e (**1b**-**6b**)..... 67

Tabela 5: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros no infravermelho dos ácidos carboxílicos (**1**), carboxilatos de sódio (**2**) e complexos (**3**-**6**) em pastilhas de CsI..... 68

Tabela 6: Parâmetros espectroscópicos de Mössbauer de ^{119}Sn dos precursores de estanho e complexos..... 73

Tabela 7: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos (**1a** a **6a**) em DMSO-d_6..... 76

Tabela 8: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos (**1b** a **6b**) em DMSO-d_6 77

Tabela 9: Valores das constantes de acoplamento ^{2}J (^{119}Sn, ^{1}H) e ângulos de ligação Me-Sn-Me para complexos tri- e diorganoestânicos 81

Tabela 10: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm) e DEPT 135 dos compostos (**1a** a **6a**) em DMSO-d_6 82

Tabela 11: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm) e DEPT 135 dos compostos (**1b** a **6b**) em DMSO-d_6 83

Tabela 12: Valores das constantes de acoplamento $^{n}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ em Hz e ângulos de ligação Me-Sn-Me dos complexos tri- e diorganoestânicos 88

Tabela 13: Dados de deslocamento químico (δ) e o número de coordenação (NC) para os complexos de estanho. Os experimentos foram realizados em $CDCl_3$ como solvente 90

Tabela 14: Dados referentes às características físicas dos complexos sintetizados pela nova metodologia 92

Tabela 15: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros no infravermelho dos complexos **7a** e **7b**, comparando com os complexos **5a** e **5b** em pastilhas de CsI 93

Tabela 16: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos **7b** em DCM-d_2 e **5b** em DMSO-d_6 94

Tabela 17: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm)dos compostos **7b** em DCM-d_2 e **5b** em DMSO-d_6 96

Tabela 18: Dados comparativos de deslocamento químico (δ) para os complexos de estanho **7b**, **5b** e $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$. 97

Tabela 19: Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X para as semicarbazonas e tiossemicarbazonas 99

Tabela 20: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para a semicarbazona **SCb** 100

Tabela 21: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para a tiossemicarbazona **TSEt** 102

Tabela 22: Dados referentes às características físicas das semicarbazonas e tiossemicarbazonas 105

Tabela 23: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros de infravermelho das semicarbazonas e tiossemicarbazonas em pastilhas de KBr 106

Tabela 24: Dados de alguns sinais de RMN de ^{1}H, ^{13}C e DEPT (δ em ppm, multiplicidade e integração) das semicarbazonas em DMSO-d_6 108

Tabela 25: Dados de alguns sinais de RMN de ^{1}H, ^{13}C e DEPT (δ em ppm, *J*, multiplicidade e integração)das tiossemicarbazonas em DMSO-d_6 108

Tabela 26: Atividade leishmanicida *in vitro* de ácidos carboxílicos e semicarbazonas contra a forma amastigota intracelular de *L. infantum* 111

Tabela 27: Dose letal mínima de 50% e índice de seletividade para **SCa** em macrófagos caninos, células do baço e células de hepatócitos humanos 112

Tabela 28: Comparação entre a concentração inibitória 50% (CI_{50}) contra *Leishmania infantum* e o potencial de redução (Epc) do grupo nitro 114

Tabela 29: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **1a-6a** e os fármacos de referência 116

Tabela 30: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **1b-6b** e os fármacos de referência 116

Tabela 31: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **3a-6a** e os fármacos de referência 119

Tabela 32: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **3b-6b** e os fármacos de referência 119

Tabela 33: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antibacteriana para os compostos **3a-6a** e os fármacos de referência 121

Tabela 34: Valores da concentração inibitória mínima em μmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antibacteriana para os compostos 3b-6b e os fármacos de referência 121

Tabela 35: Valores de concentração inibitória (μmol L^{-1}) dos precursores, ligantes, sal dos ligantes e complexos organoestânicos frente a *C. vulgaris* em diferentes tempos de exposição 125

Tabela 36: Valores máximos de absorbância em *n*-octanol e água para os complexos. Valores obtidos em duplicata para cada razão *n*-octanol/tampão 129

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

g – grama

µg – micrograma

mL – mililitro

mmol – milimol

µmol – micromol

nmol – nanomol

FM – fórmula molecular

MM – massa molar

(d) – decompõe

T.f. – temperatura de fusão

º C – grau Celsius

Exp. – experimental

Calc. - calculado

IV – infravermelho

UV – vis – ultravioleta visível

RMN ^{1}H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

DEPT – *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

↑ - Convenção no DEPT 135 para CH e CH_3

↓ - Convenção no DEPT 135 para CH_2

HMQC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

COSY – *Correlation Spectroscopy*

J – Constante de acoplamento

δ – deslocamento químico

Hz – Hertz

MHz – MegaHertz

m – multipleto

s – simpleto

d – dupleto

t – tripleto

q – quarteto

DCM – diclorometano

DMSO – dimetilsulfóxido

$CDCl_3$ – clorofórmio

d_6 – deuterado

δ – desvio isomérico

Δ - desdobramento quadrupolar

Γ - largaura da banda à meia altura

Bu – butila

Me – metila

OD – densidade óptica

V – volt

mV s^{-1} – milivolts por segundo

CI_{50} – concentração inibitória necessária para inibir 50% do crescimento do micro-organismo

DL_{50} – dose letal necessária para matar 50% de uma população em um teste

IS – índice de seletividade

R^2 – coeficiente de linearidade

CCT – Coleção de Culturas Tropical

NRRL – ARS Culture Collection

CBS – *College of Biological Sciences*

ATCC – *American Type Culture Collection*

BHI - *Brain Heart Infusion*

BDA – *Batata dextrose agar*

BBM – *Bold's Basal Medium*

Men – Menadiona

XTT - hidróxido de 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-(fenilamino)carbonil-2H-tetrazólio

MTT - brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio

nm – nanômetros

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA vi
AGRADECIMENTOS vii
RESUMO x
ABSTRACT xii
LISTAS DE ILUSTRAÇÕES xiv

Figuras xiv
Tabelas xvii

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS xx
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO 1
1 Introdução geral 2

1.1 A Química dos Organoestânicos 2

1.1.1 Um Breve Histórico e Aplicações 2
1.1.2 Toxicidade 4
1.1.3 Geometria de coordenação dos organoestânicos 5

1.2 As Bases de Schiff 6

1.2.1 Os carboxilatos 7
1.2.2 As semicarbazonas e tiossemicarbazonas 8
1.2.3 Os compostos Nitroaromáticos 9

1.3 Doenças Infecciosas Causadas por Protozoários 11

1.3.1 Leishmaniose 11
1.3.2 Ciclo de vida da Leishmaniose 12
1.3.3 Quimioterapia para a Leishmaniose 13

1.4 Doenças Infecciosas Causadas por Fungos e Bactérias 14

1.4.1 Mecanismos de Ação 15

1.5 Objetivos 18
1.6 Referências Bibliográficas 19

CAPÍTULO 2 – PARTE QUÍMICA EXPERIMENTAL 25
2 Síntese e caracterização dos compostos 26

2.1 Reagentes e Solventes 26

2.2 Aparelhos e Equipamentos....26

2.2.1 Temperatura de fusão....26
2.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho....26
2.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear....27
2.2.4 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn....27
2.2.5 Análise Elementar....27
2.2.6 Espectroscopia Eletrônica....27
2.2.7 Voltametria Cíclica....28
2.2.8 Difração de Raios X em Monocristais....28

2.3 Síntese dos ligantes....29

2.3.1 Ácidos Carboxílicos....29
2.3.2 Sal dos carboxilatos....31
2.3.3 Semicarbazonas....32
2.3.4 Tiossemicarbazonas....34

2.4 Síntese dos complexos....37

2.4.1 Complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos....37
2.4.2 Novos complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos utilizando uma nova metodologia. 42

2.5 Referências Bibliográficas....44

CAPÍTULO 3 – PARTE BIOLÓGICA EXPERIMENTAL....46
3 Ensaios Biológicos *in vitro*....47

3.1 Avaliação *in vitro* da atividade Antileishmania....47

3.1.1 Avaliação da atividade *in vitro* sobre amastigota intracelular de *Leishmania infantum*....47
3.1.2 Ensaio de viabilidade metabólica....48
3.1.3 Cálculos da porcentagem inibitória....49

3.2 Avaliação *in vitro* da atividade Antimicrobiana....49

3.2.1 Culturas celulares....49
3.2.2 Meio de Cultivo....50
3.2.3 Preparação dos Inóculos....51
3.2.4 Montagem dos Ensaios Biológicos....52

3.3 Ensaio de viabilidade celular....55

3.3.1 Montagem do teste....55

3.4 Ensaio da ecotoxicidade com algas....56
3.5 Estabilidade dos compostos....56
3.6 Determinação do coeficiente de partição n-octanol/água....56
3.7 Referências Bibliográficas....57

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES....59
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES....60

4.1 Difração de Raios X dos Ácidos Carboxílicos....60
4.2 Complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos....64

4.2.1 Rendimento, Temperatura de Fusão e Análise Elementar....64
4.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho....68
4.2.3 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn....72
4.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear....75

4.3 Novos complexos de Sn derivados de ácidos carboxílicos utilizando uma nova metodologia....90

4.3.1 Rendimento, Temperatura de fusão e Análise Elementar....91
4.3.2 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho....92
4.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear....94

4.4 As semicarbazonas e tiossemicarbazonas....98

4.4.1 Difração de Raios X das semicarbazonas e tiossemicarbazonas....98
4.4.2 Rendimento, Temperatura de fusão e Análise Elementar....103
4.4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)....105
4.4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear....107

4.5 Ácidos carboxílicos e semicarbazonas: avaliação da atividade leishmanicida....109

4.5.1 Atividade leishmanicida *in vitro*....109
4.5.2 Influência do grupo nitro na atividade leishmanicida....112

4.6 Complexos de Sn derivados de ácidos caraboxílicos: avaliação da atividade antimicrobiana....115

4.6.1 Triagem da atividade antimicrobiana....115
4.6.2 Determinação da atividade antimicrobiana....115
4.6.3 Ensaio de Viabilidade Celular....122
4.6.4 Ensaio de Ecotoxicidade com Algas....124
4.6.5 Determinação do coeficiente de partição: *n*-octanol/água....127

4.7 Referências Bibliográficas....131

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES 136
5 CONCLUSÕES 137

5.1 Síntese e Caracterização dos Compostos 137
5.2 Ensaios Biológicos 138

ANEXO A – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear 139
ANEXO B – Dados cristalográficos 159
ANEXO C - Artigos 171
ANEXO D – Possível estrutura dos compostos 172

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

"O começo é a metade do todo."

Platão

1 INTRODUÇÃO GERAL

1.1 A Química dos Organoestânicos

1.1.1 Um Breve Histórico e Aplicações

À medida que o estudo da Química de Coordenação, teoria desenvolvida por Alfred Werner, foi se aprofundando, descobriu-se que alguns compostos de coordenação apresentam algumas propriedades interessantes, como aplicações industriais, atividade biocida e até mesmo o uso destes como medicamentos.

Desde então, grandes progressos ocorreram envolvendo a química dos organometálicos permitindo que esta área fosse se solidificando e abrindo possibilidades até então não investigadas na ciência. Dentre estes grandes avanços, alguns de grande relevância são dados às descobertas dos organoestânicos.

Um dos primeiros compostos organometálico sintetizado foi o sal de Zeise ($K[PtCl_3(C_2H_4)].H_2O$), descoberto por William Christopher Zeise, em 1827, preparado a partir do K_2PtCl_4 e do etileno.[1] O termo organometálico foi criado pelo inglês Sir Edward Frankland (1825-1899), um dos cientistas que muito contribuiu para o desenvolvimento da química organometálica. Em 1853 sintetizou o di-iodeto de dietilestanho, partindo do iodeto de etila e estanho metálico.[2,3]

Durante muitos anos, os compostos organoestânicos apresentaram apenas interesse acadêmico já que não revelavam nenhum potencial comercial. Em 1925, surgiu a primeira aplicação prática dos compostos sintetizados por Frankland, com o registro de uma patente, na qual eram denominados de "agentes antitraças", embora nunca tenham sido utilizados para tal finalidade.[4,5]

As aplicações são de natureza variada, mas resultam principalmente de duas características fundamentais dos organoestânicos. Em primeiro lugar, a grande afinidade do estanho por átomos doadores de elétrons, tais como oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre. Em segundo, as propriedades biocidas dos organoestânicos frente a bactérias, fungos, insetos, moluscos e pequenos animais.[6]

Uma aplicação importante dos compostos organoestânicos começou a se destacar por volta de 1940, quando a indústria de plásticos iniciou sua expansão e a importância do cloreto de polivinila (PVC) passou a ser conhecida.[7,8] Este polímero, sob efeito do calor ou

da luz, é degradado com consequente descoloramento. Uma pesquisa, feita com compostos que pudessem inibir essa degradação, revelou a ação estabilizante de alguns derivados dos compostos organoestânicos. [7-9]

A partir de 1950, pesquisas científicas apresentaram a ação dos compostos organoestânicos em fungos, bactérias, moluscos, insetos, vermes parasitas, entre outros,[4,10,11] resultando em aplicações que incluem fungicidas, acaricidas, moluscidas, ovicida, repelente, conservantes de madeira e tintas anti-incrustantes, principalmente contendo tributil, trifenil e tricicloexilestanho como aditivos tóxicos.[7]

Diversas pesquisas de compostos organoestânicos descritas na literatura com potentes aplicações biológicas incluem atividades anti-oxidante, anti-inflamatória, antiparasitária, antimalárica e antimicrobiana.[12-17]

Os primeiros estudos *in vitro* de atividade citotóxica de compostos organoestânicos foram realizados por M. Gielen,[12] os quais mostraram que alguns desses compostos eram ativos contra várias linhagens de tumores.

Nos últimos anos, muitos compostos organoestânicos foram sintetizados e testados quanto à sua atividade antitumoral e têm apresentado serem tão eficazes quanto ou até melhores do que os fármacos anticancer tradicionais.[13,18-20]

Apesar do grande número de trabalhos já publicados relatando as atividades biológicas dos compostos organoestânicos, pouco se sabe a respeito do mecanismo de ação. A maior preocupação em relação a esses compostos é a sua toxicidade. No entanto, a dicotomia essencial versus tóxico vem sendo substituída pelo princípio dose-resposta, já que as drogas comerciais podem também causar efeitos deletérios, quando em altas doses.[21] Para obter os resultados de dose-resposta e o local de ação é necessário um estudo mais aprofundado para fornecer melhores informações a respeito da ação dos compostos organoestânicos.

Em trabalhos recentes, elaborados pelo grupo de pesquisa, a atividade antifúngica e antibacteriana de ditiocarbamatos e carboxilatos organoestânicos apresentaram inibição de crescimento de colônias resistentes dos fungos *Candida albicans*,[22-25] *Candida tropicalis*,[25] *Criptococcus neoformans*,[23] *Aspergillus flavus* e *Penicillium citrinum*,[26,27] *Aspergillus niger* e *Aspergillus parasiticus*,[26,27] *Colletotrichum gloesporioides*[28] bem como eficazes agentes frente a bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.[26] As estruturas dos compostos mais ativos são apresentadas na Figura 1, ilustradas conforme o artigo original.

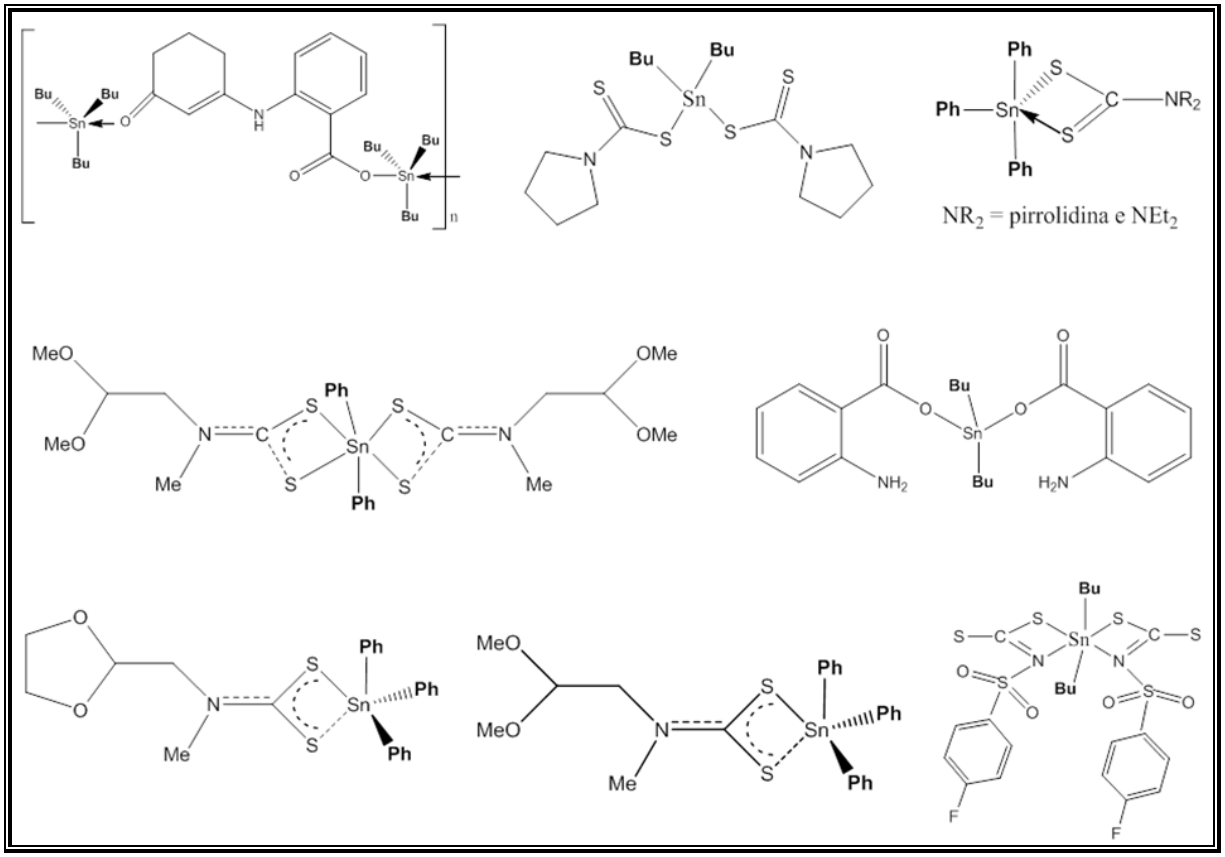


Figura 1: Estruturas de alguns complexos estudados pelo nosso grupo de pesquisa e que apresentaram melhor atividade antimibrobiana.[23-28]

1.1.2 Toxicidade

A toxicidade dos organoestânicos está relacionada com o número e a natureza dos grupos orgânicos ligados ao centro metálico, geralmente, diminui na ordem tri-(R_3SnX) > di-(R_2SnX_2) > mono-($RSnX_3$) substituídos, enquanto os tetraorganoestânicos R_4Sn apresentam baixa toxicidade. [4,15]

A ação tóxica para animais aquáticos e micro-organismos com compostos da série R_3SnX correlaciona-se com uma maior superfície molecular e, portanto, n-propila, n-butílico, n-pentila, fenila e compostos de estanho-cicloexila substituídos geralmente são mais tóxicos do que etila e metila.[29]

A toxicidade de compostos R_2SnX_2 e R_3SnX em mamíferos decresce com o aumento no comprimento da cadeia alquila, enquanto os grupos inorgânicos comuns, "X", têm pouco efeito sobre a toxicidade de compostos organoestânicos de fórmula geral R_nSnX_{4-n}.[30]

Omae (2006)[31] ilustra no gráfico (Figura 2) que a dependência da atividade biológica de compostos organoestânicos em relação à natureza do grupo alquila é a mesma em fungos e bactérias e diferem-se comparadas a insetos e mamíferos.

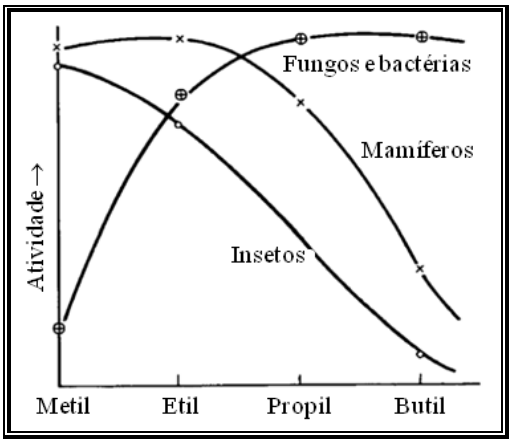


Figura 2: Dependência da atividade de compostos organoestânicos em relação à natureza do grupo alquila para diferentes espécies.[31]

1.1.3 Geometria de coordenação dos organoestânicos

Os compostos organoestânicos incluem um grupo de substâncias organometálicas caracterizadas pela presença de um átomo de estanho ligado covalentemente a pelo menos um átomo de carbono.[14] Quimicamente, estes compostos são apresentados pela fórmula R_nSnX_{4-n} (R = alquilas ou arilas e X = espécie aniônica como haleto, óxido, hidróxido ou outro grupo funcional) e podem ser classificados como mono-, di-, tri- e tetrassubstituídos.[32]

Os compostos organoestânicos se apresentam com uma variedade de números de coordenação (NC) e de geometrias, podendo o NC variar de 2 a 7. As possibilidades estruturais desses compostos são muito variadas e existem boas revisões na literatura.[6,33-35]

Números de coordenação do estanho mais elevados são possíveis devido aos orbitais vazios 5d que podem estar envolvidos na hibridação do estanho divalente e tetravalente (Figura 3). As reações de cloreto de alquilestanho com nucleófilos podem gerar alcóxidos, amidas, tioalcóxidos e carboxilatos apropriados. A presença destes grupos eletronegativos ao redor do átomo de estanho torna-o mais suscetível para se coordenar as bases de Lewis.[36]

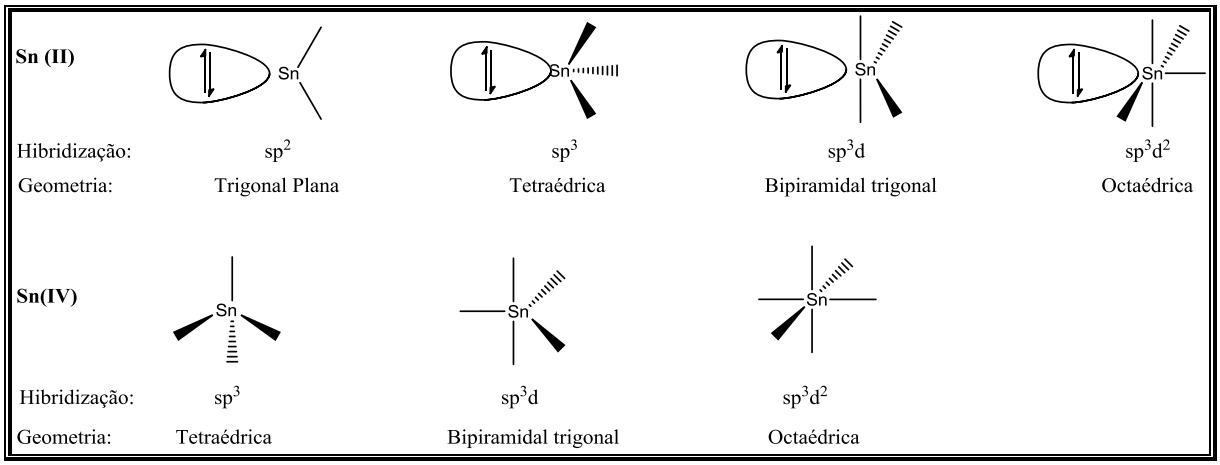


Figura 3: Principais hibridações e geometrias do estanho di- e tetravalente.

1.2 As Bases de Schiff

Compostos contendo um grupo de azometina ou imina (Figura 4) são conhecidos como bases de Schiff. As bases de Schiff foram nomeadas por Hugo Schiff e são formadas quando uma amina primária reage com um aldeído ou cetona sob condições específicas.[37]

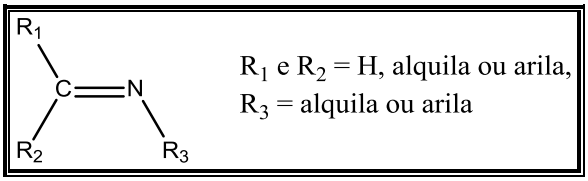


Figura 4: Estrutura geral da base de Schiff.

Essa classe de compostos químicos contém um átomo de nitrogênio ligado a um átomo de carbono através de uma ligação dupla ($R_1R_2C{=}N{-}R_3$) apresentando estrutura trigonal plana.

A primeira preparação de iminas foi relatado no século XIX por Schiff (1864). Desde então, uma variedade de métodos para a síntese de iminas foram descritas na literatura.[38]

A síntese clássica proposta por Schiff envolve a condensação de um grupo carbonila (C=O) com uma amina sob destilação azeotrópica utilizando um aparato Dean-Stark.[38] Peneiras moleculares também são utilizadas para remover completamente a água formada no sistema. Em 2004, Chakraborti e colaboradores[39] demonstraram que a eficácia destes métodos depende da utilização de um composto carbonílico altamente eletrofílico e uma amina fortemente nucleofílica. Nos últimos 12 anos uma série de inovações e novas técnicas têm sido relatadas. Entre as inovações, a irradiação de micro-ondas tem sido

extensamente usada devido à sua simplicidade operacional, apresentando melhores rendimentos e menor tempo de reação.[40]

As bases de Schiff são uma importante classe de ligantes na química de coordenação e possuem aplicações em diversos campos. A química dos complexos derivados das bases de Schiff continua atraindo os pesquisadores devido às suas várias aplicações na indústria alimentícia, química analítica, catálise, química inorgânica, indústria de corantes.[41] Compostos organoestânicos derivados de bases de Schiff tem encontrado também uma ampla gama de aplicações na química medicinal, como por exemplo, agentes antitumorais, antiviral, propriedades antipiréticas, antifúngica, antibacteriana, antimalárica e anti-inflamatória.[42]

1.2.1 Os carboxilatos

Os carboxilatos organoestânicos compreendem uma subclasse dos compostos organoestânicos contendo um átomo de estanho ligado ao átomo de oxigênio e este último formado por um grupo carboxilato ($-COO^-$). Entre os carboxilatos organoestânicos, os di- e triorganoestânicos têm amplas aplicações na indústria, agricultura e produtos farmacêuticos.[18] As investigações biológicas de carboxilatos organoestânicos têm atraído considerável atenção devido ao seu efeito citotóxico significativo e atividade antitumoral relativamente alta.[18,19]

Um aspecto de grande interesse dos carboxilatos organoestânicos é a sua rica diversidade química estrutural, como por exemplo ilustrado para os ésteres diorganoestânicos (Figura 5) e triorganoestânicos (Figura 6).[43-46] Estes compostos exibem uma série de características estruturais interessantes, podendo os ligantes apresentar padrões de coordenação bidentada, havendo formação de um anel quelato; também podem apresentar coordenação bidentada com ligações Sn-O assimétricas, chamado de anisobidentado e além da coordenação monodentada os ligantes também podem coordenar-se a mais de um centro metálico de diferentes maneiras: cada átomo de oxigênio do fragmento carboxilato coordenado a um íon metálico ou formando pontes entre dois metais .[33,46] Portanto, carboxilatos organoestânicos têm sido estudados, sendo de grande interesse nas pesquisas.

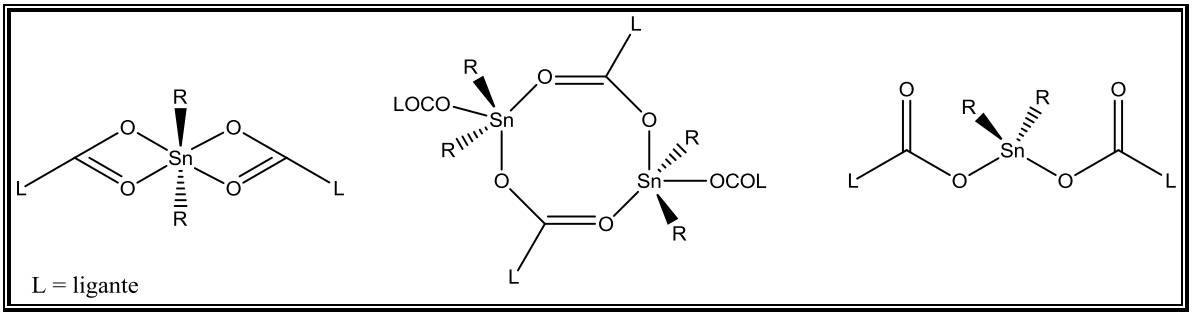


Figura 5: Diferentes formas de coordenação dos carboxilatos diorganoestânicos.[43]

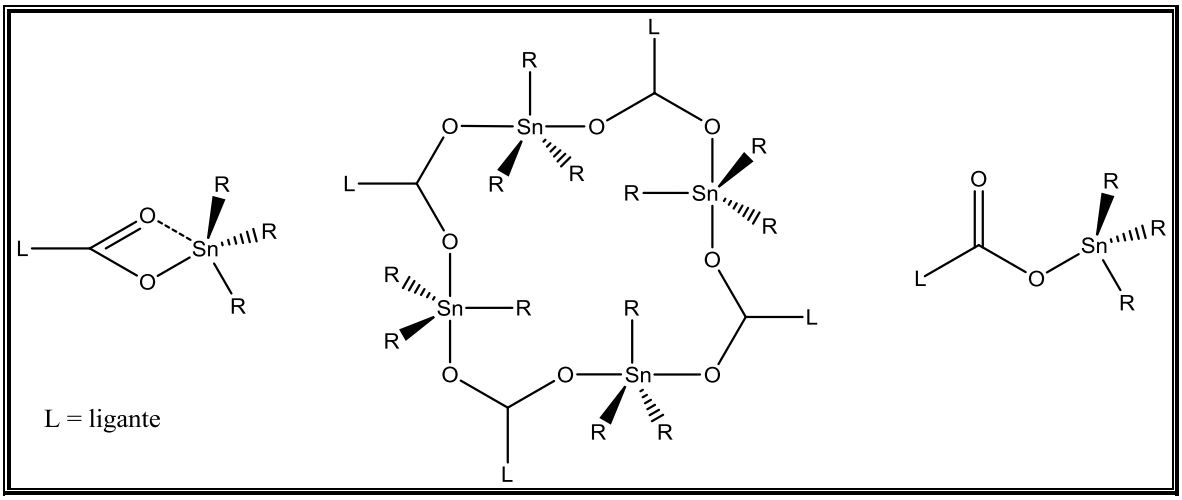


Figura 6: Diferentes formas de coordenação dos carboxilatos triorganoestânicos.[43]

A característica geométrica dos organoestânicos têm um papel importante na sua atividade biológica, sugerindo que a atividade *in vitro* antifúngica e antibacteriana de organoestânicos aumenta com o aumento do número de grupos orgânicos.[43]

Quando são utilizados ligantes oxigenados não monodentados que permitem a formação da ligação O–Sn---O, ou seja, com centro de Sn não simétrico, esta ligação facilmente constrói espécies di-, tri- e polinucleares baseadas em um anel central plano Sn_2O_2 de quatro membros, com os átomos de oxigênio provenientes do próprio ligante.[46,48-50] Na utilização de óxidos alquilestânicos como material de partida, o átomo de oxigênio deste composto organometálico também pode participar da formação do anel Sn_2O_2.[46,51,52]

1.2.2 As semicarbazonas e tiossemicarbazonas

As semicarbazonas e tiossemicarbazonas (Figura 7) apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe de compostos cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas, particularmente, na Química Medicinal Inorgânica, em

razão de sua capacidade quelante e do papel da coordenação no seu mecanismo bioquímico de ação.[21,53]

Essas moléculas são classificadas como bases de Schiff, uma vez que possuem grupos imina (C=N) e obrigatoriamente fórmula mínima $R_1C=NR'$ onde $R' \neq H$.[54]

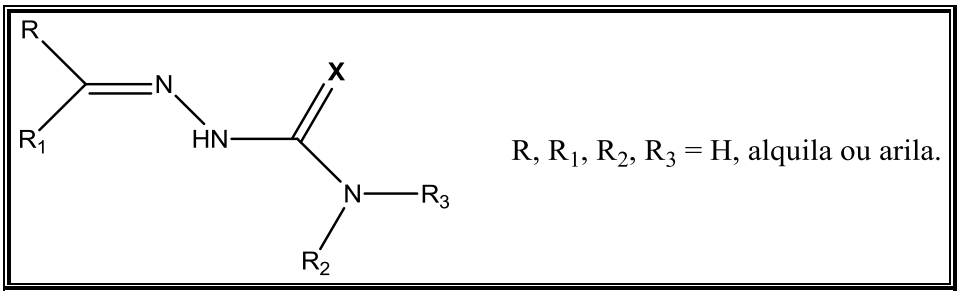


Figura 7: Estrutura geral da semicarbazona, **X** = O e tiossemicarbazona, **X** = S.

As tiossemicarbazonas e semicarbazonas são sistemas deslocalizados, especialmente quando substituintes aromáticos estão ligados ao átomo de carbono azometílico. O comprimento da ligação C=O é igual à média para amidas e o comprimento da ligação C=S está próximo à média de tioureas. Quando o oxigênio é substituído por enxofre quase não são alterados os comprimentos das ligações N-N e azometílico, mas os comprimentos das ligações no esqueleto $-NH-CX-NH_2$ são significativamente alterados, pois a menor eletronegatividade do átomo de enxofre aumenta o envolvimento das duas ligações C-N na deslocalização do sistema π.[55]

As tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico, atuando como agentes antitumorais, antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antimaláricos, antiparasitária dentre outros.[56-58] Em relação às semicarbazonas, já são conhecidas as propriedades anti-inflamatória, antichagásica e antiparasitária.[58-60]

As diferentes estruturas conduzem a atividades biológicas distintas. Assim, por exemplo, variações no grupo R_1, ligado ao carbono azometílico, R_2 ou R_3 alteram a atividade biológica.

1.2.3 Os compostos Nitroaromáticos

Alguns nitrocompostos, candidatos potenciais a agentes terapêuticos, destacam-se como antibacterianos, antifúngicos, antiparasitários, anti-inflamatório e como antineoplásicos, o que ressalta a importância desta classe de compostos.[61]

Maior atenção foi dada aos nitrocompostos a partir da década de 40 com sua introdução e emprego em terapêutica, período em que milhares de compostos desta classe foram sintetizados e testados frente a diversas doenças.[62] Nas décadas de 50 e 60, a observação da incidência de efeitos tóxicos desses compostos aliados ao surgimento de novos agentes antibacterianos resultou em queda, em alguns países, do emprego de nitrocompostos em farmacoterapia. Apesar disso, o uso desses compostos nunca foi descontinuado, visto que alguns desses fármacos continuaram sendo utilizados no combate a alguns tipos de infecções em humanos e, mais amplamente, em medicina veterinária.[61,62]Como exemplo das propriedades físico-químicas do grupo nitro para o desencadeamento da atividade biológica citam-se entre muitos, alguns nitrocompostos que são amplamente utilizados como fármacos: cloranfenicol, metronidazol e nitrofural (antimicrobianos), benzonidazol e metronodazol (antiparasitários), a ranitidina (inibidor da secreção gástrica), nimesulida (anti-inflamatório), entre outros.[61,63]

A atividade biológica pode está relacionada com o potencial de redução do grupo nitro, resultante de seu caráter fortemente aceptor de elétrons, bem como pelo efeito de ressonância entre o nitrogênio e os dois átomos de oxigênio de sua estrutura. No entanto, o mecanismo de ação, em nível molecular, ainda não está totalmente estabelecido, uma vez que pode variar de acordo com diferenças estruturais dos compostos. A passagem transmembrana destas moléculas ocorre por difusão passiva e aumenta à medida que os radicais livres, provenientes do processo de biorredução, desestabilizam a membrana celular. Assim, devido ao aumento da concentração intracelular de nitrocompostos, maior quantidade de radicais livres é gerada e, conseqüentemente, maior é o dano causado pelo estresse oxidativo.[61,64,65]

Diante da importância dessa classe de compostos, buscou-se investigar alguns aspectos estruturais, características espectrais e propriedades farmacológicas. Os nitrocompostos utilizados neste trabalho são derivados do aldeído 6-nitropiperonal (**a**) e 5-(2-nitrofenil)furfural (**b**), Figura 8.

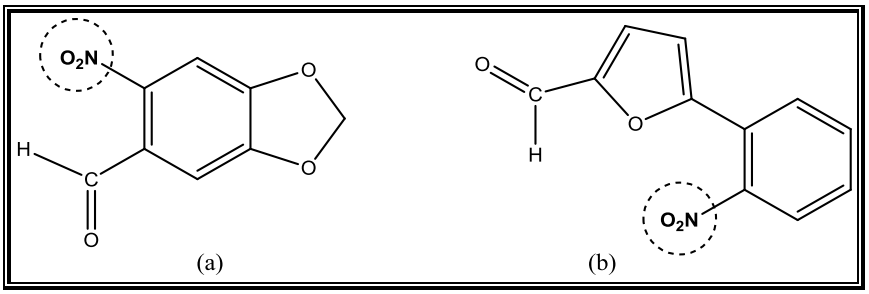


Figura 8: Aldeídos utilizados neste trabalho: (**a**) 6-nitropiperonal, (**b**) 5-(2-nitrofenil)furfural.

1.3 Doenças Infecciosas Causadas por Protozoários

1.3.1 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença negligenciada causada por diferentes espécies de parasitas protozoários. O impacto negativo dessa doença na saude pública é evidente quando se considera uma expansão de zonas endêmicas nos últimos anos.[66]

Essa doença geralmente caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações clínicas dependente da espécie de *Leishmania* envolvida e são agrupadas em três principais formas clínicas em humanos: (*i*) visceral, a mais grave causando risco à vida; (*ii*) cutânea, originários com nódulos e úlceras que podem persistir por anos; e (*iii*) mucocutânea, causando lesões permanentes na boca, nariz ou mucosa genital.[66]

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),[67] pesquisas recentes mostram que mais de 98 países são endêmicos para leishmaniose. Estima-se 0,2 a 0,4 milhões de novos casos de leishmaniose visceral e 0,7 a 1,2 milhões de forma cutânea da doença, sendo que são registradas 20 a 30 mil mortes anualmente. Do total de casos de leishmaniose visceral relatados, 90% ocorrem em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (Figura 9), enquanto que do total das ocorrências de leishmaniose cutânea, 90 % são registrados no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria.[67]

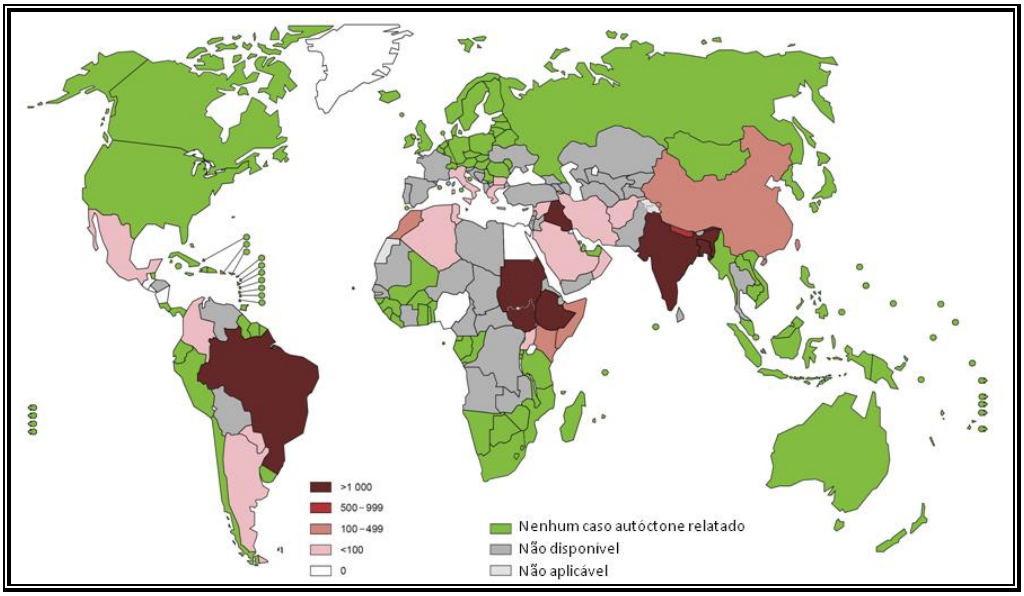


Figura 9: Total de casos de Leishmania visceral reportado em todo mundo, adaptada.[67]

No Brasil, a leishmaniose visceral é uma zoonose em crescente expansão, podendo ser causada pela *Leishmania infantum*, tendo o cão como principal reservatório de infecção.[68-69] Dos canídeos silvestres, somente a raposa (*Cerdocyon thous*) é considerada reservatório natural da leishmaniose visceral. Todavia, diversas espécies já foram relatadas com infecção, como lobo Guará (*Chysocyon brachyurus*), raposa-do-campo (*Lycalopex vetulus*) e cachorro-vinagre (*Spheotos venaticus*), entre outros.[68]

Diversos mamíferos podem se infectar por *Leishmania,* entretanto, não são usualmente responsáveis pela transmissão ao homem.[70]

1.3.2 Ciclo de vida da Leishmaniose

A leishmania apresenta ciclo de vida heteroxênico, alternando-se entre um invertebrado e um vertebrado. De acordo com a fase do ciclo de vida, o parasita pode apresentar duas formas estruturais: amastigota, quando estão infectando o homem, e na forma promastigota, quando estão infectando o inseto vetor.[66,71]

O inseto vetor flebotomíneos se reproduz em áreas de florestas, cavernas, ou em tocas de pequenos roedores e é conhecido popularmente como mosquito-palha ou birigui. A fêmea deste mosquito precisa de sangue para complementar sua dieta e tem os animais como fonte de alimentação e dentre os principais estão os roedores, cachorros e raposas, os quais atuam como reservatórios do parasita.[67]

A transmissão da doença para o homem está ilustrada na Figura 10 e têm início quando o flebotomíneo - fêmea promove seu repasto sangüíneo (enquanto o inseto vetor suga o sangue do hospedeiro vertebrado, ele transfere promastigotas metacíclicos); estas formas tendem a infectar células do sistema fagocítico mononuclear do homem (principalmente macrófagos) e quando se encontram no interior do macrófago, os promastigotas se transformam em amastigotas, que se multiplicam, levando ao rompimento desta célula hospedeira. A lise leva à liberação de grande quantidade de parasitas, que infectam outros macrófagos. A infecção gera lesões, sendo a forma visceral a mais grave e fatal desta protozoose.[71]

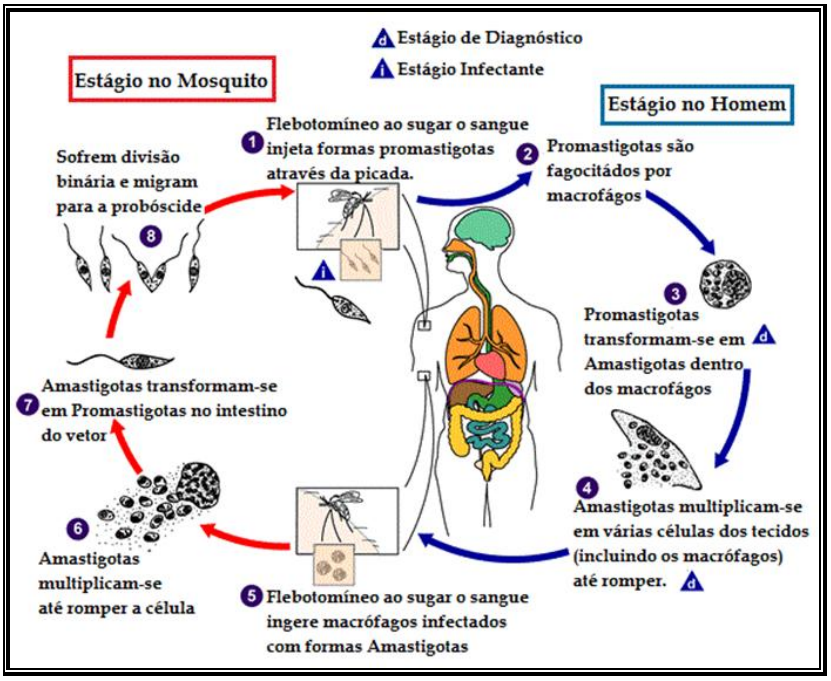


Figura 10: Ciclo de transmissão de parasitos do gênero Leishmania, adaptada.[72]

1.3.3 Quimioterapia para a Leishmaniose

O controle das leishmanioses está baseado em medidas profiláticas de combate ao vetor e no extermínio de cães infectados, que são reservatórios de parasitas em áreas peri-domiciliares, bem como no tratamento dos indivíduos infectados com fármacos disponíveis no mercado mundial.[71]

Os primeiros fármacos utilizados na quimioterapia da leishmaniose foram investigados pela primeira vez pelo médico brasileiro Gaspar Vianna, em 1912, empregando antimônio trivalente, o chamado tártaro emético (tartarato de potássio e antimônio), obtendo algum sucesso.[71]

A quimioterapia da leishmaniose consiste principalmente de dois antimoniais pentavalentes: antimoniato de metilglucamina (Glucantime®) e Gluconato de antimônio (V) de sódio (Pentostan®), os quais representam os fármacos de primeira escolha na maioria dos países, incluindo o Brasil. Além disso, os fármacos de segunda escolha pentamidina, e diversas formulações contendo anfotericina B são utilizados em pacientes hipersensíveis ao antimônio ou que apresentam resistência aos antimoniais, ou seja, aos fármacos de primeira escolha.[73-75]

Entretanto, além da resistência do parasita, efeitos colaterais como disfunção gastrointestinal, dores musculares, arritmias e pancreatite vêm limitando a utilização e eficácia do tratamento tanto com fármacos de primeira escolha quanto com fármacos de segunda escolha.[76-77]

Diante destas limitações, pesquisas por novos fármacos para o tratamento da leishmaniose é de extrema relevância, buscando melhores índices terapêuticos, menor toxicidade e menor custo.

O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes continua pouco compreendido, mas parece ser um evento que envolve diversos aspectos do metabolismo do parasita. A forma pentavalente apresenta pouca toxicidade, é possível que esta forma seja um pró-fármaco, que se converte na forma mais tóxica, trivalente, próxima de seu local de ação, ou seja, no interior dos macrófagos ou próximo destas células. Esta conversão foi sugerida há mais de 50 anos e tem sido confirmada pela evidência em soro de pacientes tratados com Glucantime®, que apresenta 15 a 25% de compostos com antimônio trivalente. Compostos de antimônio trivalente são extremamente ativos para promastigotas de diferentes espécies de *Leishmania*, enquanto a forma pentavalente é menos ativa.[74]

1.4 Doenças Infecciosas Causadas por Fungos e Bactérias

Infecções bacterianas e fúngicas se tornaram grandes responsáveis pela mortalidade e morbidade de pacientes imunocomprometidos, principalmente por tuberculose, câncer, SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida) e pacientes recem-transplantados.[78,79]

O pesquisador Paul Ehrlich, conhecido como o pai da quimioterapia, foi responsável pelos conceitos primários de que uma substância química poderia interferir com a proliferação de micro-organismos, em concentrações toleráveis pelo hospedeiro.[80]

O grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A atividade da penicilina era superior à das sulfas e a demonstração que fungos produziam substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana motivou uma nova frente de pesquisas na busca de antibióticos: a prospecção em culturas de micro-organismos, especialmente fungos e actinobactérias.[80]

Embora um grande número de antimicrobianos já tenha sido desenvolvido, nos últimos 30 anos observou-se um aumento notável da resistência dos micro-organismos,

principalmente em áreas de atenção a pacientes graves. Essa resistência aos fármacos existentes deve-se também ao uso indiscriminado de medicamentos.[81-82]

A incidência de infecções fúngicas sanguíneas aumentou de 2% na década de 80 para até 17% no final dos anos 90.[83] No Brasil, três espécies predominantes foram isoladas de urina em pacientes hospitalizados como: *Candida albicans* (35 a 70%), *Candida tropicalis* (5 a 52%) e *Candida glabrata* (7 a 9%).[84,85] Um fator importante a ser levado em consideração é a atenção que se deve ter ao aumento da resistência a antifúngicos que alerta para a necessidade do desenvolvimento de estratégias que evitem a sua disseminação entre os fungos, como observado em bactérias.[83]

Com a finalidade de melhorar a compreensão deste sério problema de saúde pública, é necessário o entendimento dos mecanismos de ação dos fármacos utilizados.

Estudos realizados na última década pelo grupo de pesquisa avaliaram a atividade antifúngica e antibacteriana de ditiocarbamatos e carboxilatos organoestânicos potentes na inibição do crescimento de colônias resistentes aos fungos C*andida albicans*, *Criptococcus neoformans*, *Colletotrichum gloeosporioides, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus parasiticus* e *Penicillium citrinum* bem como eficazes frente às bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli.*[22-28]

Alguns mecanismos sobre a atividade antimicrobiana, especialmente frente a fungos e bactérias, de compostos organometálicos de estanho têm sido propostos na literatura sendo a membrana plasmática apontada como o principal alvo de ação. Estudos preliminares indicaram que o modo de ação dos organoestânicos é semelhante aos de derivados azólicos, tais como fluconazol e cetoconazol, havendo uma possível redução na biossíntese do ergosterol.[23,25]

1.4.1 Mecanismos de Ação

Mais de 200 moléculas pertencentes à classe dos polienos apresentam atividade antifúngica. No entanto, apenas três se destacam no uso clínico: anfotericina B, nistatina e natamicina (Figura 11). Devido à alta toxicidade, apenas a anfotericina B é utilizada sistematicamente, enquanto que a nistatina e natamicina são utilizadas localmente, através do uso de cremes.[86]

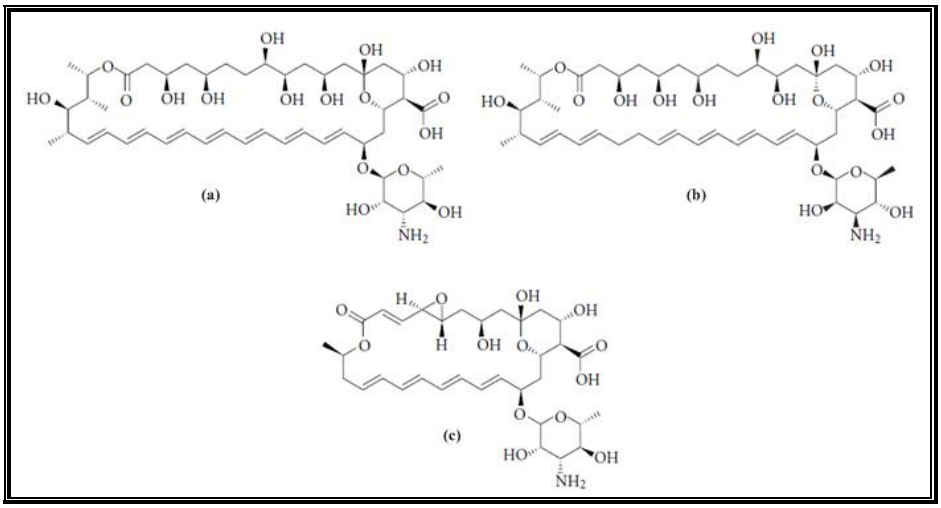


Figura 11: Estrutura química de drogas poliênicas: (a) anfotericina B, (b) nistatina e (c) natamicina.

A membrana celular do fungo tem como função atuar como uma barreira, no entanto, a seletividade da anfotericina se deve à interação com o ergosterol, presente na membrana dos fungos. A interação deste fármaco com a membrana leva à perda de pequenos íons, principalmente potássio, ocasionando eventualmente a morte celular (Figura 12). A resistência a anfotericina B tem sido observada, particularmente, em espécies de *Candida*, entre elas: *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. lusitaniae*.[87] Assim como a anfotericina B, o mecanismo de ação da nistatina ocorre através da ligação aos esteroides existentes na membrana celular dos fungos susceptíveis.[86]

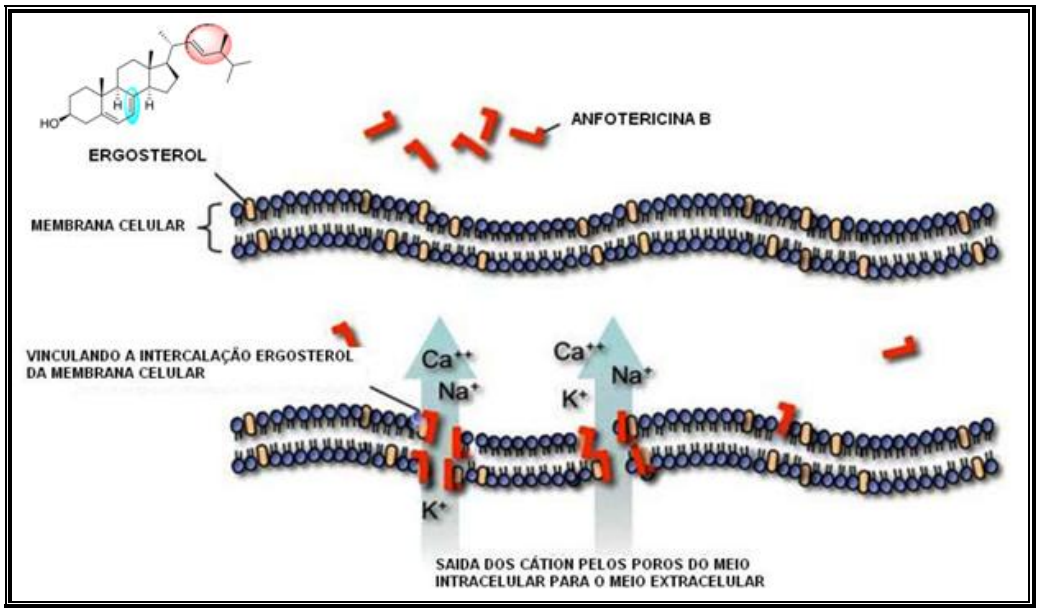


Figura 12: Mecanismo de ação da Anfotericina B.

A anfotericina é seletiva, ligando-se mais facilmente à membrana celular dos fungos e protozoários e menos facilmente à membrana celular dos mamíferos. Não se liga à membrana celular das bactérias. A especificidade seletiva para os fungos pode ser causada pela maior facilidade de a droga se ligar ao ergosterol (da membrana dos fungos) do que ao colesterol, o esterol da membrana plasmática dos animais.[87,88]

O efeito indesejado mais comum e mais grave da anfotericina B é a toxicidade renal. A droga provoca algum grau de redução da função renal em mais de 80% dos pacientes que recebem o medicamento e, embora isto geralmente seja revertido após a interrupção do tratamento, permanece sempre alguma deficiência.[87]

Devido à alta incidência de efeitos colaterais, a anfotericina endovenosa pode ser associada, de forma eficaz, a outras drogas como a 5-flucitosina ou ao fluconazol,[86,89] pertencentes à classe dos azólicos.

Os azois inibidores da biossíntese dos esteróis são ativos por via oral, com amplo espectro de atividade antifúngica e baixa toxicidade.[90]

O primeiro azol sintetizado em 1944 por Woolley[91] foi o Benzimidazol, porém, foi somente a partir de 1958 que a comunidade científica começou a considerar os azois como potenciais antifúngicos.[86] Nos anos 60, clotrimazol, econazol e miconazol começaram a ser avaliados para tratamento, mas o uso destes ficou restrito a tratamento externo devido à alta toxicidade quando administrados oralmente.[86]

Os derivados azólicos apresentam mecanismo de ação relacionado à inibição da enzima esterol 14α-desmetilase, pertencente à superfamília do citocromo P450 em uma etapa da biossíntese do ergosterol (Figura 13). Os azois interagem por coordenação de um dos nitrogênios do anel azol com o átomo de ferro do grupamento heme da enzima. Desta maneira, bloqueiam a produção de ergosterol e acumulam na célula fúngica um intermediário do esterol que é muito tóxico.[90]

A diferença na ação dos azois, imidazol ou tetrazol, está na espécie de fungo onde cada fármaco atua e na diferença entre a entrada e saída de cada agente antifúngico naquela espécie. Uma vez conhecido o mecanismo de ação dos azois, torna-se importante o conhecimento dos fatores que levam à resistência a tais agentes antifúngicos.

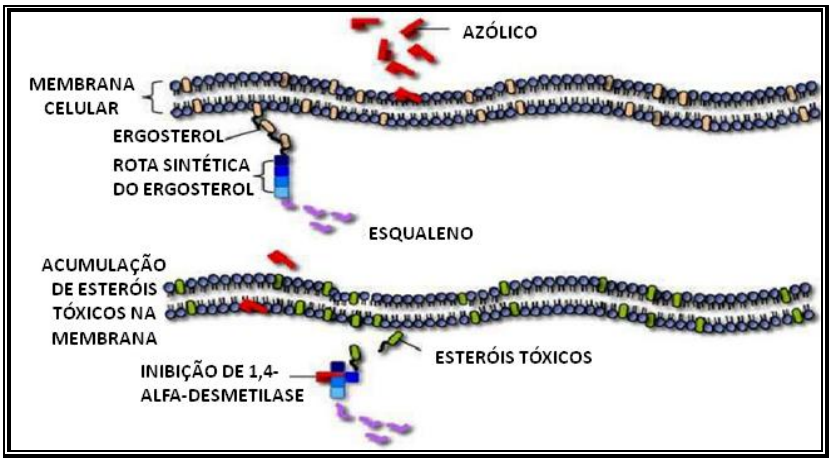


Figura 13: Mecanismo de ação dos derivados azólicos.

1.5 Objetivos

O presente trabalho teve como objetivos:

i) Sintetizar novos ácidos carboxílicos, semicarbazonas e tiossemicarbazonas derivadas de bases de Schiff;

ii) Sintetizar novos complexos de estanho derivados de ácidos carboxílicos por metodologias diferentes;

iii) Caracterizar os compostos obtidos por temperatura de fusão, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar dos elementos (C, H, e N), espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{1}H, ^{13}C, dept, COSY, HMQC, ^{119}Sn (para os complexos), e quando possível, por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn. Determinar as estruturas dos compostos obtidos por difração de raios X em monocristal, quando possível.

iv) Avaliar a atividade leishmanicida, *in vitro*, dos ácidos carboxílicos e semicarbazonas sintetizados neste trabalho.

v) Investigar a atividade antimicrobiana, *in vitro*, de ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e dos complexos de estanho derivado dos ácidos carboxílicos frente a diversos

micro-organismos patogênicos humanos e fitopatogênicos, de grande interesse, tais como:

a. **Fungos filamentosos**: *Aspergillus niger, Penicillium citrinum, Aspergillus parasiticus, Aspergillus flavus*;

b. **Fungos leveduriformes**: *Candida dubliniensis, Candida lusitaniae, Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata*;

c. **Bactérias Gram-positivas**: *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus sanguinis*;

d. **Bactérias Gram-negativas**: *Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonela typhimurium, Pseudomonas aeruginosa*.

vii) Realizar ensaios da ecotoxicidade frente à alga *Chlorella vulgaris* dos ácidos carboxílicos, sais de sódio dos carboxilatos e dos complexos de estanho derivado dos ácidos carboxílicos;

viii) E por fim, avaliar a viabilidade celular e estudar a lipofilicidade do complexo de estanho derivado do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2(metileno)amino)benzoico (**4b**).

1.6 Referências Bibliográficas

[1] L.B. Hunt, *Platinum Metals Review*, 28 **(1984)** 76.

[2] J.W. Nicholson, *Journal of the Chemical Education*, 66 **(1989)** 621.

[3] E.G. Rochow, *Journal Chemical Education*, 43 **(1966)** 58.

[4] A.F.L. Godoi, S. Silva, R. Favoreto, *Química Nova*, 26 **(2003)** 708.

[5] J.G.A. Luijten, Applications and biological effects of organotin compounds. In: A. Samyer, *Organotin Compounds*. New York: M. Dekker, v.3, p.921, **1972**.

[6] C.A.L. Filgueiras, *Química Nova*, 22 **(1998)** 176.

[7] M. Hoch, Organotin compounds in the environment-an overview. *Applied Chemistry*, Oxford, v. 16, n. 7/8, p. 719, **2001**.

[8] A.Jr. Rodolfo, L.H.I. Mei, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 17 **(2007)** 263.

[9] E. Yousif, *Journal of Taibah University for Science,* 7 **(2013)** 79.

[10] I. Omae, *Organotin chemistry*, Amterdam; New York: Elsevier, p. 355,**1989.**

[11] Aziz-ur-Rehman, M. Hussain, Zia-ur-Rehman, A. Rauf, F.U.H. Nasim, A.A. Tahir, S. Ali, *Journal of Organometallic Chemsitry*, 65 **(2010)** 1526.

[12] M. Gielen, *Coordination Chemistry Reviews*, 151 **(1996)** 41.

[13] M.Gielen, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 14 **(2003)** 870.

[14] C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, A. Szorcsik, *Journal of Organometallic Chemistry*, 691 **(2006)** 1733.

[15] T.S.S. Baul, *Applied Organometallic Chemistry*, 22 **(2008)** 195.

[16] M. Nath, R. Jairath, Eng, X. Song, A. Kumar, *Journal of Organometallic Chemistry*, 690 **(2005)** 134.

[17] M. Nath, P. K. Saini, *Dalton Transactions*, 40 **(2011)** 7077.

[18] M.Gielen, M. Biesemans, D. de-Vos, R. Willen, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 79 **(2000)** 139.

[19] M. Gielen, M. Biesemans, D. de-Vos, R. Willen, *Applied Organometallic Chemistry*, 19 **(2005)** 440.

[20] M. Nath, M. Vats, P. Roy, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59 **(2013)** 310.

[21] H. Beraldo, *Química Nova*, 27 **(2004)** 461.

[22] F.T. Vieira, D.C. Menezes, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortes, G.A.B. Silva, A. Vilas-Boas, J.R. da S. Maia, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 433.

[23] F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.R. da S. Maia, N.L. Speziali, J.D. Ardisson, L. Rodrigues, A.C. Junior, O.B. Romero, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 45 **(2010)** 883.

[24] D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, A.O. Porto, M.E. Cortes, J.D. Ardisson, T.E. Albrecht-Schmitt, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 40 **(2005)** 1277.

[25] D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortes, M.P. Ferreira, M.A. Soares, A.V. Boas, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 221.

[26] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro, J.D. Ardisson, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 58 (**2012**) 493.

[27] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro, J.D. Ardisson, Polyhedron, 79 **(2014)** 161.

[28] L.C. Dias, M.M.M. Rubinger, J.P. Barolli, J.D. Ardisson, I.C. Mendes, G.M. de Lima, L. Zambolim, M.R.L. Oliveira, *Polyhedron,* 47 **(2012)** 30.

[29] J.S. White, J.M. Tobin, J.J. Cooney, *Canadian Journal Microbiology*, 45 **(1999)** 541.

[30] W.P. Newmman, *The organic chemistry of tin*. London: Intersience, **1970.**

[31] I. Omae, *Chemsitry and fate organotin antifoulig biocides in the environment*. The Handbook Environmetal Chemistry, Heidelberg, v.50, p.17-50, **2006.**

[32] L. Pellerito, L. Nagy, *Coordination Chemistry Reviews*, 224 **(2002)** 111.

[33]E.R.T. Tiekink, *Applied Organometallic Chemistry,* 5 **(1991)** 1.

[34] E.R.T. Tiekink, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 533.

[35] S. Shahzadi, S. Ali, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 5 **(2008)** 16.

[36] S. Shujah, Synthesis, Structural Elucidation, Biocidal and Preliminary DNA Interaction Studies of Organotin(IV) Complexes with [O,O] and [O,N,O] Donor Ligands. 2009. Tese (Doutorado em Química), Quaid-i-Azam University Islamabad, Pakistan, **2009.**

[37] F.A. Carey, *Organic Chemistry* **(2000)**, 4ª Edição, Ed. McGraw Hill, 881-882.

[38] G.Y. Zheng, K. Ma, H. Li, J. Li, J. He, X. Sun, *Catallysis Letteres*, 128 **(2009)** 465.

[39] A.K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudraw, Tetrahedron Letters, 45 **(2004)** 7641.

[40] C.M. Silva, D.L. Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. Resende, C.V.B. Martins, A. Fátima, *Journal of Advanced Research*, 2 **(2011)** 1.

[41] S.G. Shirodkar, P.S. Mane, T.K. Chondhekar, *Indian Journal of Chemistry*, 40A **(2001)** 1114.

[42] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl, *Current Organic Chemistry,* 13 **(2009)** 124.

[43] G. Matela, R. Aman, *Central European Journal Chemistry,* 10 **(2012)** 1.

[44] M.I. Khan, M.K. Baloch, M. Ashfaq, S. Gul, *Journal Brazililian Chemical Society,* 20 **(2009)** 341.

[45] L.C.M. Costa, J.R.S. Maia, G.M. de Lima, J.D. Ardisson, *Solid State Communications*, 137 **(2006)** 376.

[46] V. Candrasekhar, S. Nagendran, V. Baskar, *Coordination Chemistry Reviews,* 235 **(2002)** 1.

[47] J.C. Martins, M. Biesemans, R. Willem, *Progress Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 36 **(2000)** 271.

[48] N. Farfan, T. Mancilla, R. Santillan, A. Gutierrez, L.S. Rivera, H. Beltran, *Journal of Organometallic Chemistry*, 689 **(2004)** 3481.

[49] M. Hanif, M. Hussain, S. Ali, M.H. Bhatti, M.S. Ahmed, B. Mirza, H.S. Evans, *Polyhedron*, 29 **(2010)** 613.

[50] C. Ma, Y. Han, R. Zhang, *Journal of Organometallic Chemistry*, 689 **(2004)** 1675.

[51] H.D. Yin, Q.B. Wang, S.C. Xue, *Journal of Organometallic Chemistry,* 690 **(2005)** 435.

[52] Y. Zhou, T. Jiang, T. Ang, S. Ren, J. Yu, Z. Xia, *Journal of Organometallic Chemistry*, 690 **(2005)** 2186.

[53] D.C. Ilies, E. Pahontu, S. Shova, A. Gulea, T. Rosu, *Polyhedron*, 51 **(2013)** 307.

[54] União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC. Compendium of Chemical Terminology-*The Gold Book*. Disponível em < http://goldbook.iupac.org/S05498.html, acessado outubro de **2014**.

[55] J.S. Casas, M.S. García-Tasende, J. Sordo, *Coordination Chemistry Reviews*, 209 **(2000)** 197.

[56] H. Beraldo, D. Gambino, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4 **(2004)** 159.

[57] B. Prathima, Y.S. Rao, S.A. Reddy, Y.P. Reddy, A.V. Reddy, *Spectrochimica Acta Part A*, 77 **(2010)** 248.

[58] R.O.A. Soares, A.Echevarria, M.S.S. Bellieny, R.T. Pinho, R.M.M. de Leo, W.S. Seguins, G. M. Machado, M. M. Canto-Cavalheiro, L.L. Leon, *Experimental Parasitology* ,129 **(2011)** 381.

[59] R.P. Vieira, L.T.S. Rocha, L.R. Teixeira, R.D. Sinisterra, M.M. Coelho, H. Beraldo, *Revista Virtual de Química*, 2 **(2010)** 2.

[60] R.P. Vieira, J.A. Lessa, W.C. Ferreira, F.B. Costa, L.F.S. Bastos, W.R. Rocha, M.M. Coelho, H. Beraldo, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 50 **(2012)** 140.

[61] F.R. Paula, S.H.P. Serrano, L.C. Tavares, *Química Nova,* 32 **(2009)** 1013.

[62] S.M. Horrocks, Y.S. Jung, J.K. Huwe, R.B. Harvey, S.C. Ricke, G.E. Carstens, T.R. Callaway, R.C. Anderson, N. Ramlachan, D.J. Nisbet, *Journal of Food Science*, 72 **(2007)** M50.

[63] P.L. Bosquesi, A.E. Almeida, L. Blau, R.F. Menegon, J.L. Santos, M.C. Chung, *Revista de Ciências farmacênticas Básica e Aplicada*, 29 **(2008)** 231.

[64] D.I. Edwards, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 31 **(1993)** 9.

[65] Y.G de Paiva, A.A. de Souza, C.G. Lima-Junior, F.P.L. Silva, E.B.A. Filho, C.C de Vasconcelos, F.C. de Abreu, M.O.F. Goulart, M.A.A. Vasconcelos, *Journal of the Brazilian Chemical Society,* 23 **(2012)** 894.

[66] M. Sánchez-Moreno, F. Gómez-Contreras, P. Navarro, C. Marín, I. Ramírez-Macías, F. Olmo, A.M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M.J.R. Yunta, *Journal of Antimicrobial Chemotherrapy*, 67 **(2012)** 387.

[67] WHO, Leishmaniasis control programme: World: Endemicity of visceral leishmaniasis. Annual country reports (2014). http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/ acessado outubro de **2014**.

[68] N.P. Souza, A.B.P.F. de Almeida, T.P.T. de Freitas, R.C.R. da Paz, V. Dutra, L. Nakazato, V.R.F. Sousa, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43 **(2010)** 333.

[69] L. Solano-Gallego, G. Miró, A. Koutinas, L. Cardoso, M.G. Pennisi, L. Ferrero, P. Bourdeau, G. Oliva, G. Baneth, *Parasite Vector*, 4 **(2011)** 1.

[70] M.E.B. Santiago, L.S. Neto, E.C. Alexandre, D.P. Munari, M.M.C. Andrade, M.A. Somenzari, P.C. Ciarlini, V.M.F. de Lima, *Acta Tropica* 127 **(2013)** 174.

[71] R.J. Soares-Bezerra, L. Leon, M. Genestra, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40 **(2004)** 139.

[72] CDC, Centers for Disease Control and Prevention, (DPDx - Parasitic Diseases of Public Health Concern, http://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html, acessado outubro de **2014**.

[73] A. Tahghighi, *Journal of Organometallic Chemistry*, 770 **(2014)** 51.

[74] W.L. Roberts, J.D. Berman, P.M. Rainey, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39 **(1995)** 1234.

[75] M.I. Ali, M.K. Rauf, A. Badshah, I. Kumar, C.M. Forsyth, P.C. Junk, L. Kedzierski, P.C. Andrews, *Dalton Transactions*, 42 **(2013)** 16733.

[76] P. Saha, D. Mukhopadhyay, M. Chatterjee, *International Immunopharmacology,* 11 **(2011)** 1668.

[77] C. Marín, M.P. Clares, I. Ramírez-Macías, S. Blasco, F. Olmo, C. Soriano, B. Verdejo, M.J. Rosales, D. Gomez-Herrera, E. García-España, M. Sánchez-Moreno, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62 **(2013)** 466.

[78] K.E. Jones, N.G. Patel, M.A. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J.L. Gittleman, P. Daszak, *Nature*, 451 **(2008)** 990.

[79] K. Benedict, B.J. Park, *Emerging Infectious Diseases*, 20 **(2014)** 3.

[80] D.O. Guimarães, L.S. Momesso, M.T. Pupo, *Química Nova,* 33 **(2010)** 667.

[81] Y. Kaneko, M. Thoendel, O. Olakanmi, B.E. Britigan, P.K. Singh, *Journal of Clinical Investigation*, 117 **(2007)** 877.

[82] M.E. Brandt, B.J. Park, *Emerging Infectious Diseases*, 19 **(2013)** 1688.

[83] M.M. Canuto, F. Gutierrez, *Lancet Infectious Diseases*, 2 **(2002)** 550.

[84] E.A. Menezes, L. G. Mendes, F.A. Cunha, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42 **(2009)** 354.

[85] X.S. Passos, W.S. Sales, P.J. Maciel, C.R. Costa, K.C. Miranda, A.J. de Lemos, A.M. de Batista, R.M. do Silva, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100 **(2005)** 925.

[86] P. Vandeputte, S. Ferrari, A.T. Coste, *International Journal of Microbiology*, 713687 **(2012)** 1.

[87] L.E. Cowen, W.J. Steinbach, *Eukaryotic Cell*, 7 **(2008)** 747.

[88] A.M. Bergold, S. Georgiadis, *Visão Acadêmica*, 5 **(2004)** 159.

[89] A. Ahmad, L. Khan, N. Manzoor, *Medicinal Chemistry Research*, 20 **(2011)** 1141.

[90] R.R.F. França, A.S. Carvalho, F.S.C. Branco, A.C. Pinto, N. Boechat, *Revista Virtual de Quimica,* **(2014)** no prelo.

[91] D.W. Woolley, *Science*, 100 **(1944)** 579.

CAPÍTULO 2 – PARTE QUÍMICA EXPERIMENTAL

"Não fiz o melhor, mas fiz tudo para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas não sou o que era antes."

Martin Luther King

2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

2.1 Reagentes e Solventes

Para a síntese dos compostos foram utilizados os seguintes reagentes *(fornecedor)*: ácido 2-aminobenzoico, *(Johnson Matthey Catalog Company)*; 6-nitropiperonal, 98% *(Acros Organics)*; 5-(2-nitrofenil)furfural, 99% *(Aldrich);* bicarbonato de sódio *(Vetec)*; tert-butóxido de potássio (*Acrōs Organics*); cloreto de trimetilestanho, (*Aldrich*); cloreto de tributilestanho, 96%, (*Stream Chemicals*); dicloreto de dimetilestanho, 99% *(Alfa Aesar)*; dicloreto de dibutilestanho, 96% *(Stream Chemicals)*; hidrocloreto de semicarbazida (*Fisher*); acetato de sódio (*Synth*); 4-metil-3-tiossemicarbazida, 97% (*Aldrich*); 4-etil-3-tiossemicarbazida, 97% (*Aldrich*); 4-fenil-3-tiossemicarbazida, 99% (*Aldrich*); tiossemicarbazida, 99% (*Aldrich*).

Os solventes utilizados foram acetato de etila, acetonitrila, acetona, cicloexano, clorofórmio, diclorometano, dimetilsulfóxido, etanol, éter dietílico, metanol, heptano, hexano, pentano, tolueno, benzeno adquiridos da Merck, Synth e ou Vetec.

2.2 Aparelhos e Equipamentos

2.2.1 Temperatura de fusão

A temperatura de fusão dos compostos foi determinada no aparelho Mettler FP90, com célula de aquecimento FP82HT e controlador digital de temperatura, juntamente com Microscópio Olympus CH-2, localizados no laboratório 291 do Departamento de Química (DQ) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram realizados no DQ da UFMG. Utilizou-se um espectrômetro Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR System para obter os espectros que compreendem a região de 4000-400 cm^{-1}, em pastilhas de KBr e espectrômetro Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System para obter os espectros que compreendem a região de 600-200 cm^{-1}, em pastilhas de CsI. As amostras foram preparadas utilizando-se

aproximadamente 2 mg do composto a ser analisado.

2.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos no LAREMAR (Laboratório de Ressonância Magnética), do DQ da UFMG utilizando o equipamento Bruker Advance DPX 200 (200 MHz) e Bruker Advance DRX 400 (400 MHz) com tratamento de dados por meio de transformada de Fourier. Para obtenção dos espectros de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$ foram dissolvidos 20 a 30 mg de cada composto em solvente deuterado e para a obtenção dos espectros de ^{119}Sn foram dissolvidos 50 a 100 mg de cada composto em solvente deuterado. As referências internas utilizadas foram TMS, para os espectros de RMN de ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$, DEPT 135 e $SnMe_4$ (74,62 MHz) para os espectros de RMN de $^{119}Sn\{^{1}H\}$.

2.2.4 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn

A análise por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn foi realizada no espectrômetro Mössbauer CMTE modelo MA250 acoplado a um Criostato Ótico modelo SVT-400 com amostras no estado sólido. Os dados de espectroscopia Mössbauer foram coletados à temperatura de 80 K em um espectrômetro de aceleração constante convencional com uma fonte de $CaSnO_3$ mantido à temperatura ambiente. Todos os valores do deslocamento isomérico relatados neste trabalho são dados em relação a esta fonte. A calibração da velocidade do instrumento foi feita a temperatura ambiente com folha enriquecida de ^{57}Fe. Os espectros de Mössbauer de ^{119}Sn foram obtidos no Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear (CDTN) em Belo Horizonte pelo Prof. Dr. José Domingos Ardisson.

2.2.5 Análise Elementar

As análises elementares de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (CHN) foram realizadas no aparelho Perkin Elmer, modelo CHN-2400 Elemental Analyser no DQ da UFMG.

2.2.6 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros de absorção eletrônica foram obtidos no UV-1006 M29 por meio de um espectrofotômetro CARY100 Bio-VARIAN (*Agilent Technologies*), utilizando-se uma cubeta de quartzo com 1 cm de caminho ótico. Essas medidas foram realizadas no DQ da UFMG.

2.2.7 Voltametria Cíclica

Estudos eletroquímicos foram realizados sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente em um potenciostato Palsens acoplado a um microcomputador que registra e armazena os dados obtidos, utilizando o software de controle GPES 4.9. Após os experimentos e aquisição dos dados utilizou-se o programa OriginPro 8.0[1] para plotar os gráficos e tratá-los. Foram preparadas soluções dos compostos (1,0 x 10^{-3} mol L^{-1}) em dimetilformamida contendo o eletrólito suporte tetrafluorborato de tetrabutilamônio ($[Bu_4N(BF_4)]$, 0,1 mol L^{-1}). A célula eletroquímica foi composta dos três eletrodos: eletrodo de platina (eletrodo de trabalho), eletrodo de platina (contra eletrodo) e quase referência de prata (eletrodo de referência). Voltamogramas cíclicos foram obtidos iniciando-se em +0,5 V, indo até -1,5 V, retornando até +1,0 V e, por fim, voltando até +0,5 V, com velocidade de 50 mV s^{-1}. Essas medidas foram realizadas no DQ da UFMG pelo Prof. Dr. Marcos Roberto de Abreu Alves.

2.2.8 Difração de Raios X em Monocristais

Os experimentos de difração de raios X, para a determinação das estruturas, foram coletados no Departamento de Física da UFMG (LabCri) com a orientação dos professores Dr. Carlos Basílio Pinheiro e Dr. Bernardo Lages Rodrigues. Utilizou-se o difratômetro Xcalibur, Atlas, Gemini, com radiação Kα/Cu (λ = 1,54184 Å) e radiação Kα/Mo (λ = 0,71073 Å). Integração de dados e escalonamento das reflexões dos compostos foram realizados com o programa CrysAlis.[2] As estruturas dos compostos foram resolvidas utilizando os programa SHELXS.[3] Os refinamentos foram realizados utilizando o programa SHELXL-97.[4] Os programas ORTEP,[5] Mercury[6] e Platon[7] foram utilizados na preparação das figuras.

2.3 Síntese dos ligantes

Para um melhor acompanhamento na leitura deste trabalho, as estruturas propostas de todos os compostos sintetizados com os respectivos códigos estão apresentadas no ANEXO D, ao final desta tese.

2.3.1 Ácidos Carboxílicos

A síntese da base de Schiff derivada do ácido 2-aminobenzoico e do aldeído apropriado foi realizada usando procedimentos já relatados na literatura[8-10] para compostos semelhantes, como indicado na Figura 14.

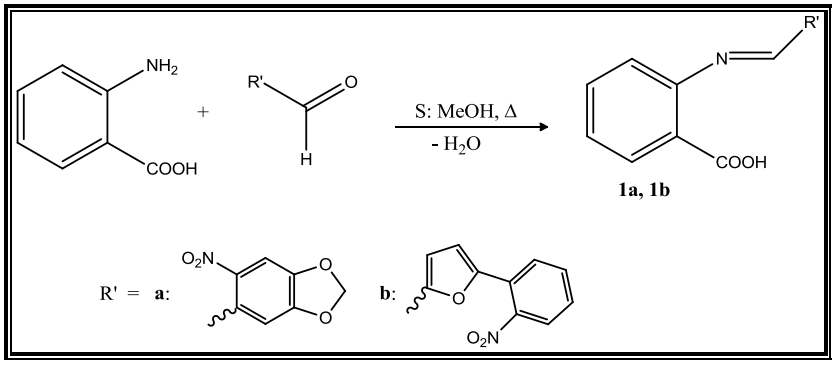


Figura 14: Esquema de reação para obtenção dos ácidos carboxílicos.

A um balão de fundo redondo contendo uma solução de 10,0 mmol (1,37 g) do ácido 2-aminobenzoico em 20 mL de metanol adicionaram-se 10,0 mmol do aldeído apropriado, este previamente solubilizado em 50 mL de metanol a quente. A solução resultante foi deixada sob aquecimento e agitação constante até atingir a temperatura de refluxo. Após 5 horas de refluxo deixou-se esfriar e o precipitado formado para os compostos **1a** e **1b** foram filtrados e lavados com éter etílico. Os sólidos amarelos obtidos foram deixados em dessecador sob pressão reduzida até massa constante. Os rendimentos obtidos para os compostos **1a** e **1b**, Figura 15, foram 84 e 73%, respectivamente.

A caracterização dos ácidos carboxílicos inéditos foi realizada por meio de suas temperaturas de fusão, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear, UV-vis, voltametria cíclica e difração de raios X. Foram feitas diversas tentativas de cristalização em acetona/água, clorofórmio/tolueno, acetona a quente/água

em diversas proporções. Os cristais dos compostos **1a** e **1b** foram obtidos usando-se a mistura clorofórmio/tolueno (4:1) como solvente.

a) Características do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5-(metileno)amino)benzoico (**1a**)
Proporções: ácido 2-aminobenzoico (2,06 g, 15,0 mmol) e 6-nitropiperonal (2,99 g, 15,0 mmol). **Rendimento:** 84 %. **MM:** 314,25 g moL^{-1}. **Tf. sólido amorfo:** 204,3-206,7 °C. **Tf. cristal:** 204,6-205,2 °C. **Análise elementar para $C_{15}H_{10}O_6N_2$:** Calculado = C: 57,32; H: 3,21; N: 8,92%. Experimental = C: 57,49; H: 3,17; N: 8,92%. **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1710 ν_{as}(COO), 1486 ν_s(COO), 1622 ν(C=N), 1526 $\nu_{as}(NO_2)$, 1332 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (200 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 1H, H8), 8,7 (s, 1H, H1), 7,9-7,4 (m, 2H, H10, H14), 7,3-7,2 (m, 2H, H3, H5), 6,9-6,4 (m, 2H, H6, H4), 6,3 (s, 2H, H12). **RMN de ^{13}C (50 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 188,2 (C8), 169,6 (C1), 151,9 (C7), 151,5 (C11), 151,3 (C13), 145,7 (C15), 133,7 (C5), 131,2 (C3), 127,5 (C9), 116,3 (C6), 114,6 (C4), 109,6 (C2), 107,0 (C10), 105,0 (C14), 104,4 (C12).

*b) Características do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoico (***1b***)*
Proporções: ácido 2-aminobenzoico (2,06 g, 15,0 mmol) e 5-(2-nitrofenilfurfural) (3,29 g, 15,0 mmol). **Rendimento:** 73 %. **MM:** 336,29 g moL^{-1}. **Tf. sólido amorfo:** 219,2-221,8 °C. **Tf. cristal:** 219,6-220,9 °C. **Análise elementar para $C_{18}H_{12}O_5N_2$:** Calculado = C: 64,28; H: 3,59; N: 8,33. Experimental = C: 64,05; H: 3,53; N: 8,32%. **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1700 ν_{as}(COO), 1468 ν_s(COO), 1620 ν(C=N), 1530 $\nu_{as}(NO_2)$, 1364 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (200 MHz) em DMSO-d_6 δ:** δ 9,6 (s, 1H, H8), 8,7 (s, 1H, H1), 8,0-7,7 (m, 7H, H3, H5, H11-H17), 7,2 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H10), 6,7 (m, 1H, H6), 6,5 (m, 1H, H4). **RMN de ^{13}C (50 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,3 (C8), 169,6 (C1), 153,3 (C12), 152,7 (C9), 151,5 (C7), 147,4 (C18), 133,7 (C16), 133,1 (C11), 131,2 (C5), 130,4 (C3), 129,9 (C15), 125,3 (C14), 124,5 (C17), 121,9 (C2), 116,3 (C6), 114,5 (C13), 112,4 (C4), 109,6 (C10).

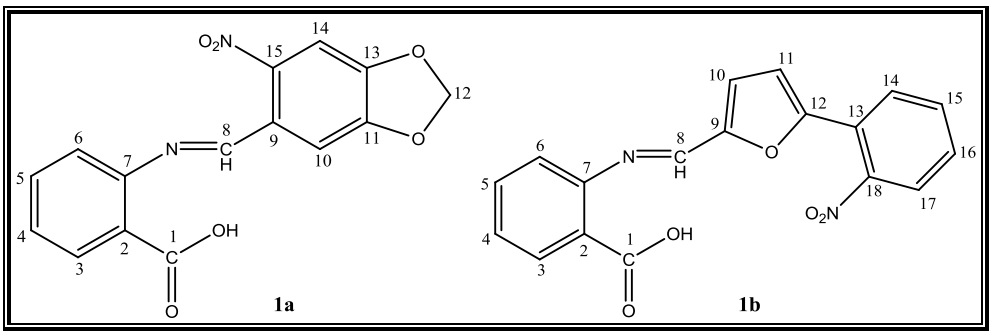


Figura 15: Estrutura proposta e numerações para os compostos **1a** e **1b**.

2.3.2 Sal dos carboxilatos

Os carboxilatos de sódio foram sintetizados seguindo procedimentos descritos na literatura[11,12] para compostos semelhantes, como apresentado na Figura 16.

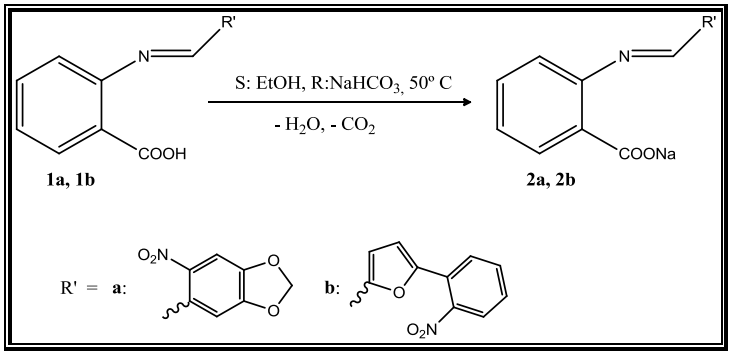


Figura 16: Esquema de reação para obtenção dos carboxilatos de sódio.

A um balão de fundo redondo contendo 10,0 mmol do ácido carboxílico apropriado adicionaram-se 50 mL de etanol. Deixou-se sob agitação e aquecimento a 50 ºC em banho maria havendo formação de uma suspensão. Em seguida, adicionaram-se gota a gota 10,0 mmol (0,84 g) do bicarbonato de sódio previamente dissolvido em quantidade mínima de água destilada. Após 1 hora de reação a solução límpida foi deixada em repouso e posteriormente evaporada em evaporador rotatório levado a secura do produto.

Os carboxilatos de sódio inéditos foram obtidos como sólidos amarelos e deixados em dessecador sob pressão reduzida até massa constante para em seguida serem caracterizados. Os rendimentos dos sais de carboxilatos de sódio **2a** e **2b**, Figura 17, foram 97 e 98%, respectivamente.

c) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de sódio (**2a**)

Proporções: ácido carboxílico **1a** (3,14 g, 10,0 mmol) e bicarbonato de sódio (0,84 g, 10,0 mmol). **Rendimento:** 97%. **MM:** 336,24 g mol^{-1}. **Tf. sólido amorfo:** decomposição a partir de 215 ºC. **Análise elementar para $C_{15}H_9O_6N_2Na$:** Calculado = C: 53,58; H: 2,69; N: 8,33%. Experimental = C: 51,99; H: 2,63; N: 8,74%. **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1682 ν_{as}(COO), 1488 ν_s(COO), 1610 ν (C=N), 1522 $\nu_{as}(NO_2)$, 1336 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (200 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 1H, H8), 7,8-7,4 (m, 2H, H10, H14), 7,3-7,2 (m, 2H, H3, H5), 6,9-6,4 (m,

2H, H6, H4), 6,3 (s, 2H, H12). **RMN de ^{13}C (50 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 188,3 (C8), 173,4 (C1), 152,1 (C7), 151,4 (C11), 150,2 (C13), 145,7 (C15), 132,1 (C5), 130,2 (C3), 127,6 (C9), 120,0 (C6), 115,4 (C4), 114,0 (C2), 107,2 (C10), 105,1 (C14), 104,6 (C12).

d) Características do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de sódio (**2b**) **Proporções:** ácido carboxílico **1b** (3,36 g, 10,0 mmol) e bicarbonato de sódio (0,84 g, 10,0 mmol). **Rendimento:** 98%. **MM:** 358,29 g mol^{-1}. **Tf. sólido amorfo:** decomposição a partir de 240 °C. **Análise elementar para $C_{18}H_{11}O_5N_2Na$:** Calculado = C: 60,34; H: 3,09; N: 7,82%. Experimental = C: 59,69; H: 3,14 ; N: 8,16%. **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1684 ν_{as}(COO), 1474 ν_s(COO), 1610 ν (C=N), 1522 $\nu_{as}(NO_2)$, 1360 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (200 MHz) em $CDCl_3$ δ:** 9,7 (s, 1H, H8), 7,9-7,5 (m, 8H, H3, H5, H10-H17), 7,3 (m, 1H, H6), 6,8 (m, 1H, H4). **RMN de ^{1}H (200 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 9,6 (s, 1H, H8), 7,9-7,6 (m, 6H, H3, H11-H17), 7,1 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H10), 6,9 (m, 1H, H5), 6,5 (m, 1H, H6), 6,4 (m, 1H, H4). **RMN de ^{13}C (50 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,7 (C8), 173,2 (C1), 153,8 (C12), 152,9 (C9), 150,3 (C7), 147,7 (C18), 133,5 (C16), 132,1 (C11), 131,5 (C5), 130,7 (C3), 130,5 (C15), 125,2 (C14), 124,8 (C17), 122,2 (C2), 120,4 (C6), 115,8 (C13), 114,5 (C4), 112,6 (C10).

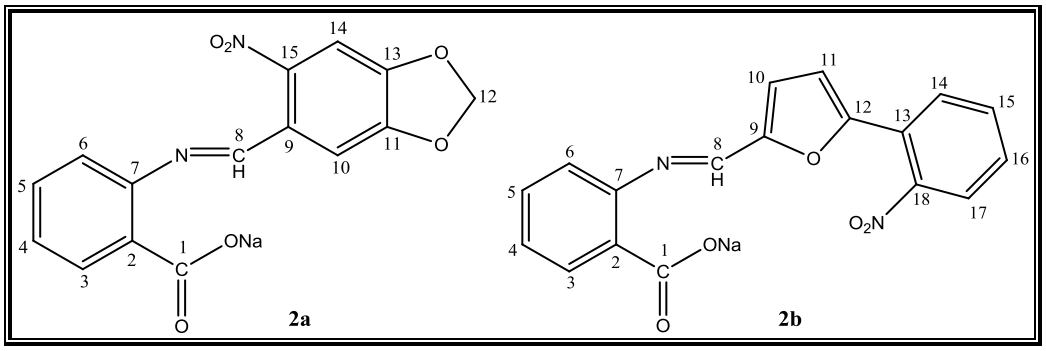


Figura 17: Estrutura proposta e numerações para os compostos **2a** e **2b**.

2.3.3 Semicarbazonas

Algumas preparações de semicarbazonas usam a semicarbazida e aldeído, outras usam o diacetato do aldeído em solução ácida. A semicarbazida é usada como tal ou na forma de seu cloridrato e o tempo de aquecimento também varia de autor para autor.[14] A síntese das semicarbazonas foi realizada de acordo com procedimentos semelhantes da literatura[13,14] com algumas modificações, de acordo com a Figura 18.

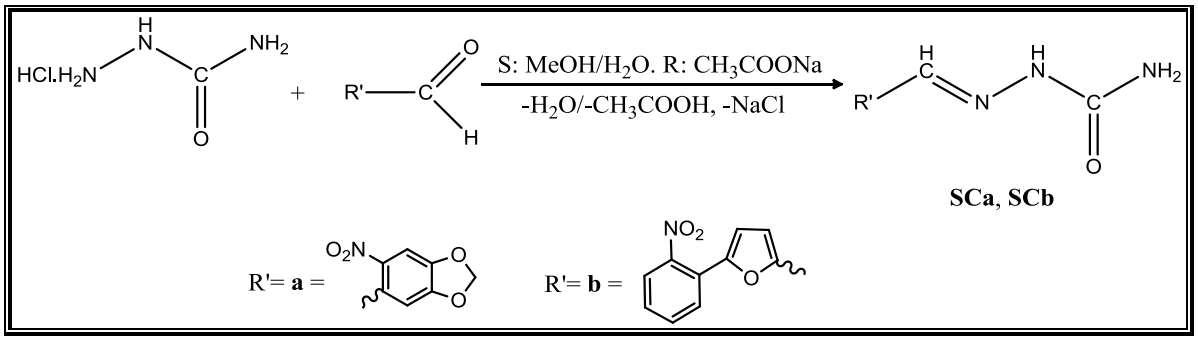


Figura 18: Esquema de reação para obtenção das semicarbazonas.

A uma solução de 4,50 mmol (0,50 g) de cloridrato de semicarbazida e 4,50 mmol (0,61 g) de acetato de sódio em água e metanol (20 mL), adicionou-se sob agitação magnética 4,50 mmol do aldeído apropriado. A mistura reacional foi agitada a uma temperatura de 5 °C durante 1 hora e observou-se a formação de um sólido levemente amarelado que foi filtrado e lavado com éter etílico. As semicarbazonas foram deixadas em dessecador sob pressão reduzida até massa constante. Os rendimentos obtidos para os compostos **SCa** e **SCb**, Figura 19, foram 91 e 74%, respectivamente.

A caracterização das semicarbazonas inéditas foi realizada por meio de suas temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear, voltametria cíclica e difração de raios X. Os monocristais dos compostos **SCa** e **SCb** foram obtidos usando-se uma mistura dimetilformamida/etanol (3:1) como solvente.

e) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)semicarbazona (**SCa**)

Proporções: cloridrato de semicarbazida (0,50 g, 4,50 mmol) acetato de sódio (0,61g, 4,50 mmol) e 6-nitropiperonal (0,90 g, 4,50 mmol). **Rendimento:** 91%. **MM:** 252,17 g mol^{-1}. **Tf. cristal:** 274,3-276,0 °C. **Análise elementar para $C_9H_8O_5N_4$:** Calculado = C: 42,86; H: 3,20; N: 22,22%. Experimental = C: 43,51; H: 3,22; N: 22,87%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 3448 ν_{as}(NH), 3172 ν_s(NH), 1698 ν (C=O), 1584 ν (C=N), 1518 $\nu_{as}(NO_2)$, 1338 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,5 (s, 1H, H12), 8,2 (s, 1H, H10), 7,9 (s, 1H, H2), 7,6 (s, 1H, H8), 6,6 (s, 2H, H14), 6,2 (s, 2H, H5). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 156,4 (C13), 151,6 (C3), 147,8 (C7), 142,3 (C9), 134,1 (C10), 126,2 (C1), 105,4 (C2), 104,4 (C8), 103,3 (C5).

f) Características do 2-{[5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)semicarbazona (**SCb**)

Proporções: cloridrato de semicarbazida (0,50 g, 4,50 mmol), acetato de sódio (0,61 g, 4,50 mmol) e 5-(2-nitrofenilfurfural) (0,99 g, 4,50 mmol). **Rendimento:** 74%. **MM:** 274,22 g mol^{-1}. **Tf. cristal:** 187,3-189,0 °C. **Análise elementar para $C_{12}H_{10}O_4N_4$:** Calculado = C: 52,56; H: 3,68; N: 20,43%. Experimental: C: 53,62; H: 3,61; N: 21,06%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 3472 ν_{as}(NH), 3166 ν_s(NH), 1702 ν (C=O), 1578 ν (C=N), 1520 $\nu_{as}(NO_2)$, 1356 $\nu_s(NO_2)$. **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-*d*$_6$ δ:** 10,4 (s, 1H, N-H), 7,9 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H2), 7,9 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H5), 7,7 (m, 1H, H3), 7,7 (s, 1H, H12), 7,6 (m, 1H, H4), 7,0 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, H8), 6,9 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, H9), 6,4 (s, 2H, NH_2). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-*d*$_6$ δ:** 156,5 (C13), 151,4 (C7), 148,4 (C11), 147,0 (C1), 132,5 (C3) 129,5 (C8), 128,8 (C4), 128,7 (C12), 124,0 (C5), 122,2 (C2), 112,4 (C6), 112,0 (C9).

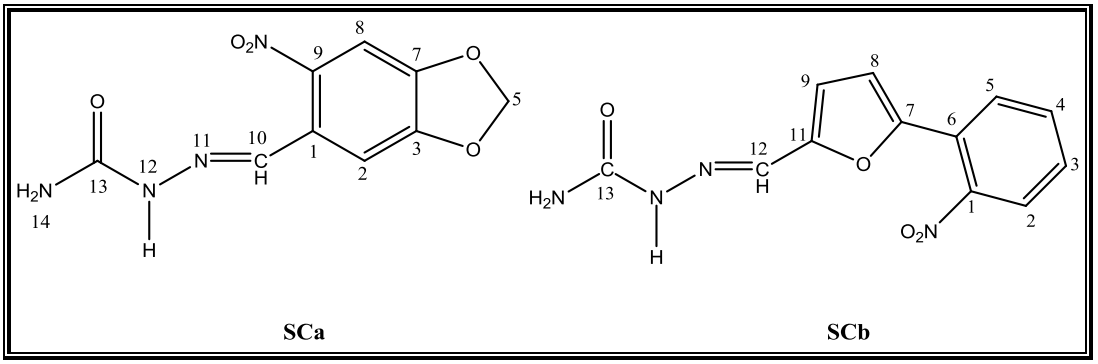


Figura 19: Estrutura proposta e numerações para os compostos **SCa** e **SCb**.

2.3.4 Tiossemicarbazonas

Duas estratégias podem ser empregadas na prepararação das tiossemicarbazonas: obtenção direta, Figura 20, pela reação quimiosseletiva de aldeídos e/ou cetonas com as tiossemicarbazidas, e obtenção indireta, através da preparação prévia das tiossemicarbazidas, utilizando-se hidrazina (NH_2-NH_2) e diferentes reagentes, seguida de condensação com o derivado carbonilado específico.[15]

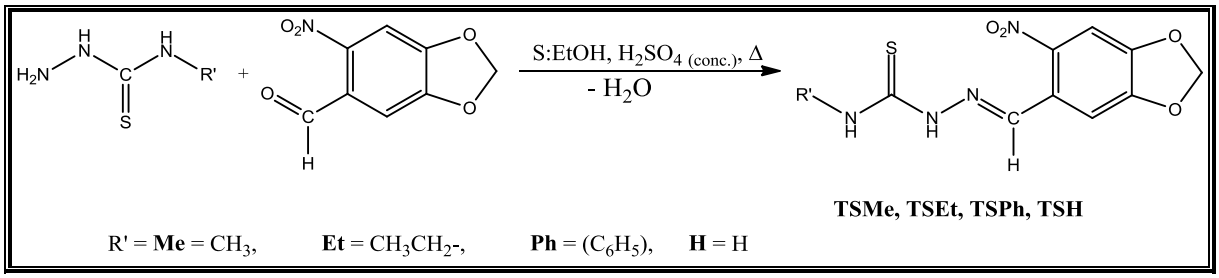


Figura 20: Esquema de reação para obtenção das tiossemicarbazonas.

As tiossemicarbazidas foram adquiridas comercialmente. As tiossemicarbazonas foram obtidas pela condensação equimolar de um derivado de 6-nitropiperonal (0,96 g, 5,0 mmol) com tiossemicarbazidas (5,0 mmol) em meio alcoólico (20 mL) sob refluxo e gotas de ácido sulfúrico. Deixou-se a reação em agitação magnética e refluxo por 4 horas. O sólido amarelo formado foi lavado com etanol e éter etílico e secado sob pressão reduzida até massa constante. Os rendimentos obtidos para os compostos **TSMe, TSEt** e **TSPh, TSH**, Figura 21, variaram de 68 a 93%.

A caracterização das tiossemicarbazidas inéditas foi realizada por meio de temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear e difração de raios X. Os cristais dos compostos **TSEt** e **TSPh** foram obtidos usando-se uma mistura dimetilformamida/etanol (3:1) como solvente.

g) Características do metil-2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)}tiossemicarbazona (**TSMe**)

Proporções: tiossemicarbazida (0,54 g, 5,0 mmol) e 6-nitropiperonal (0,96 g, 5,0 mmol). **Rendimento:** 68%. **MM:** 282,28 g mol^{-1}. **Tf.** decomposição em torno de 246 °C. **Análise elementar para $C_{10}H_{10}O_4N_4S_1$:** Calculado = C: 42,54; H: 3,58; N: 19,84%. Experimental = C: 43,22; H: 3,69; N: 20,59%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx}$./cm^{-1}):** 3342 ν(NH), 3136 ν(NH-N), 1612 ν (C=N), 1548 $\nu_{as}(NO_2)$, 1328 $\nu_s(NO_2)$, 822 ν(C=S). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 11,7 (s, 1H, H10), 8,7 (s, 1H, H12), 8,5 (s, 1H, H8), 8,0 (s, 1H, H6), 7,6 (s, 1H, H2), 6,3 (s, 2H, H4), 3,0 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H, H13). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 177,5 (C11), 151,4 (C5), 148,2 (C3), 142,8 (C1), 136,5 (C8), 125,5 (C7), 105,3 (C6), 104,5 (C2), 103,3 (C4), 30,6 (C13).

h) Características do etil-2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)}tiossemicarbazona (**TSEt**)

Proporções: tiossemicarbazida (0,61 g, 5,0 mmol) e 6-nitropiperonal (0,96 g, 5,0 mmol). **Rendimento:** 88%. **MM:** 296,31 g mol^{-1}. **Tf.** 257-259 °C. **Análise elementar para**

$C_{11}H_{12}O_4N_4S_1$: Calculado = C: 44,58; H: 4,09; N: 18,90%. Experimental = C: 43,43; H: 4,14; N: 19,28%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 3344 ν(NH), 3128 ν(NH-N), 1612 ν (C=N), 1532 $\nu_{as}(NO_2)$, 1324 $\nu_s(NO_2)$, 815 ν(C=S). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 11,6 (s, 1H, H10), 8,7 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H12), 8,5 (s, 1H, H8), 8,0 (s, 1H, H6), 7,6 (s, 1H, H2), 6,3 (s, 2H, H4), 3,6 (m, *J* = 8,0 Hz, 2H, H13), 1,2 (t, *J* = 8 Hz, 3H, H14). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 177,3 (C11), 152,2 (C5), 149,0 (C3), 143,6 (C1), 137,4 (C8), 126,2 (C7), 106,2 (C6), 105,3 (C2), 104,1 (C4), 38,8 (C13), 15,0 (C15).

i) Características do fenil-2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)}tiossemicarbazona (**TSPh**)

Proporções: tiossemicarbazida (0,84 g, 5,0 mmol) e 6-nitropiperonal (0,96 g, 5,0 mmol). **Rendimento:** 92%. **MM:** 344,35 g mol^{-1}. **Tf.** 250-251 °C. **Análise elementar para $C_{15}H_{12}O_4N_4S_1$:** Calculado = C: 52,32; H: 3,52; N: 16,26%. Experimental = C: 53,50; H: 3,53; N: 16,28%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 3282 ν(NH), 3102 ν(NH-N), 1612 ν (C=N), 1546 $\nu_{as}(NO_2)$, 1326 $\nu_s(NO_2)$, 816 ν(C=S). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 12,0 (s, 1H, H10), 10,2 (s, 1H, H12), 8,6 (s, 1H, H8), 8,2 (s, 1H, H6), 7,6 (s, 1H, H2), 7,5 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H14 e H18), 7,4 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H15 e H17), 7,2 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H16), 6,3 (s, 2H, H4). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 176,4 (C11), 151,8 (C5), 148,7 (C3), 143,4 (C1), 139,0 (C13), 138,1 (C8), 128,1 (C15 e C17), 125,6 (C14 e C18), 126,4 (C7), 125,6 (C16), 106,2 (C6), 104,8 (C2), 103,7 (C4).

j) Características do 2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)}tiossemicarbazona (**TSH**)

Proporções: tiossemicarbazida (0,46 g, 5,0 mmol) e 6-nitropiperonal (0,96 g, 5,0 mmol). **Rendimento:** 93%. **MM:** 269,19 g mol^{-1}. **Tf.** decomposição em torno de 230 °C. **Análise elementar para $C_9H_9O_4N_4S_1$:** Calculado = C: 40,15; H: 3,38; N: 20,80%. Experimental = C: 41,43; H: 3,40; N: 21,01%. **Infravermelho (KBr, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 3234 ν(NH), 3104 ν(NH-N), 1602 ν (C=N), 1538 $\nu_{as}(NO_2)$, 1326 $\nu_s(NO_2)$, 836 ν(C=S). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 11,6 (s, 1H, H10), 8,5 (s, 1H, H8), 8,2 (d, *J* = 24,0 Hz, 2H, H12), 8,0 (s, 1H, H6), 7,6 (s, 1H, H2), 6,2 (s, 2H, H4). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,8 (C11), 152,2 (C5), 149,0 (C3), 143,7 (C1), 137,9 (C8), 126,1 (C7), 106,3 (C6), 105,2 (C2), 104,1 (C4).

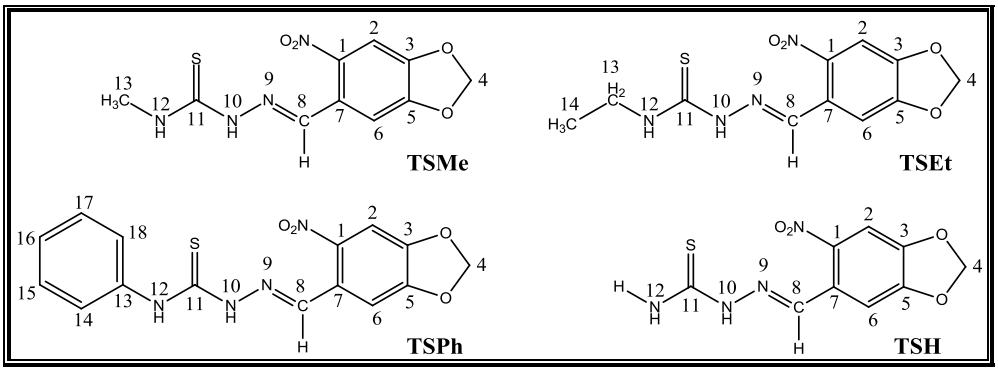


Figura 21: Estrutura proposta e numerações para os compostos **TSMe**, **TSEt**, **TSPh** e **TSH**.

2.4 Síntese dos complexos

2.4.1 Complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos

Os complexos de estanho foram sintetizados seguindo procedimentos semelhantes aos descritos na literatura, de acordo com a Figura 22.[11,16]

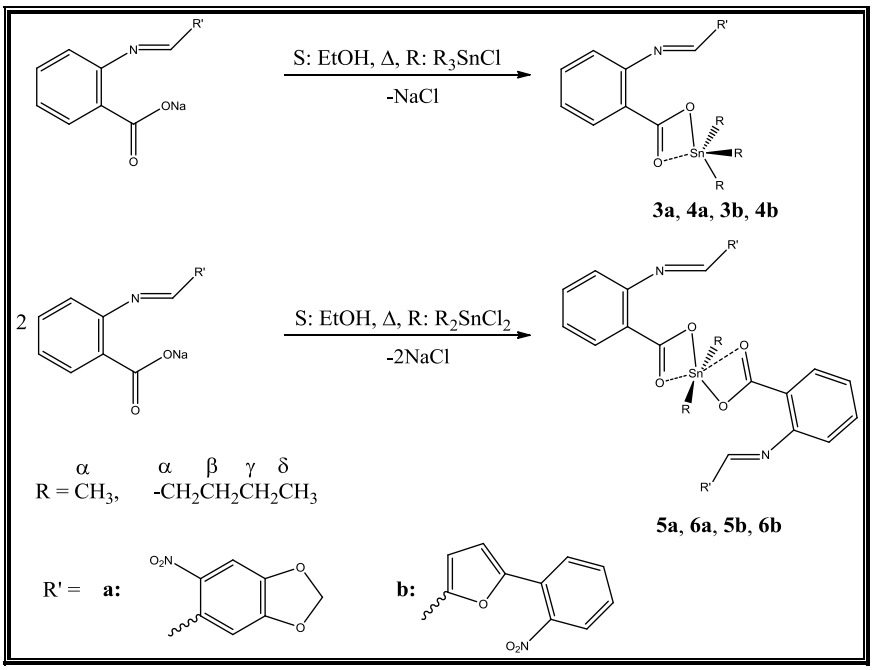


Figura 22: Esquema de reação para obtenção dos carboxilatos de estanho.

A um balão de fundo redondo contendo o carboxilato de sódio apropriado adicionaram-se 50,0 mL de etanol e deixou-se sob agitação e aquecimento em banho maria. A seguir adicionou-se gota a gota uma quantidade equivalente do sal de estanho

apropriado dissolvido em etanol. Na síntese dos complexos triorganoestânicos foram adicionados 3,0 mmol do carboxilato de sódio em solução etanólica e 3,0 mmol do cloreto de estanho apropriado. Para os complexos diorganoestânicos foram adicionados 3,0 mmol do carboxilato de sódio em solução etanólica com 1,5 mmol do dicloreto de estanho correspondente. Montou-se o sistema de refluxo e deixou-se aquecendo e agitando constantemente até atingir a temperatura de refluxo. Após 5 horas de refluxo, deixou-se esfriar até a temperatura ambiente e filtrou-se para separar o cloreto de sódio formado. Concentrou-se o filtrado no rota evaporador e lavou-se o produto com água destilada para retirar o cloreto de sódio ainda presente. Os complexos foram deixados em dessecador sob pressão reduzida até obtenção de massa constante.

Os rendimentos para os complexos **3a, 4a, 5a** e **6a** variaram de 76 a 86%. Os rendimentos para os complexos **3b, 4b, 5b** e **6b** ficaram na faixa de 63 a 81%. As estruturas propostas dos compostos **3a-6a** e **3b-6b** são apresentadas na Figura 23.

A caracterização dos complexos inéditos foi realizada por meio de temperatura de fusão, análise elementar, espectroscopia de infravermelho, UV-vis, ressonância magnética nuclear de ^{1}H, ^{13}C, dept, COSY, HMQC, ^{119}Sn e Mossbauer de ^{119}Sn.

a) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de trimetilestanho (**3a**)

Proporções: carboxilato de sódio **2a** (1,01 g, 3,0 mmol), cloreto de trimetilestanho (0,60 g, 3,0 mmol). **Rendimento:** 80%. **MM:** 505,05 g mol^{-1}. **Tf.** 199,7-201,3 °C. **Análise elementar para $C_{18}H_{18}O_6N_4Sn$ (%):** Exp.(calc.): C, 43,81 (42,80); H, 3,40 (3,60); N, 11,33 (11,09). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1684 ν_{as}(COO), 1482 ν_{s}(COO), 202 $\Delta\nu$(COO), 1618 ν(C=N), 1522 $\nu_{as}(NO_2)$, 1330 $\nu_{s}(NO_2)$, 442 ν(Sn-O), 540 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 1H, H8), 7,8-7,2 (m, 4H, H10, H14, H3, H5), 6,5-6,4 (m, 2H, H6, H4), 6,3 (s, 2H, H12), 0,4 (s, ^{2}J ^{119}Sn-^{1}H) = 36,0 Hz, 9H, Hα). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 187,9 (C8), 170,9 (C1), 151,7 (C7), 151,2 (C11), 149,50 (C13), 144,0 (C15), 132,2 (C5), 131,8 (C3), 127,0 (C9), 115,8 (C6), 114,2 (C4), 119,3 (C2), 106,9 (C10), 104,9 (C14), 104,3 (C12), 0,15 [^{1}J ($^{119/117}Sn$-^{13}C) = 263,5/251,9 Hz, Cα]. **RMN de $^{119}Sn\{^{1}H\}$ em $CDCl_3$ δ:** 130,83 **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}32$; $\Delta = 3{,}54$; $\Gamma = 0{,}87$.

b) Características do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de trimetilestanho (**3b**)

Proporções: carboxilato de sódio **2b** (1,07 g, 3,0 mmol), cloreto de trimetilestanho (0,60 g, 3,0 mmol). **Rendimento:** 72%. **MM:** 499,08 g mol^{-1}. **Tf.** 115,0-117,1 °C. **Análise elementar para $C_{21}H_{20}O_5N_2Sn$ (%):** Exp.(calc.): C, 49,39(50,53); H, 4,11(4,05); N, 5,60(5,61). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1676 ν_{as}(COO), 1458 ν_s(COO), 218 $\Delta\nu$(COO), 1618 ν(C=N), 1528 $\nu_{as}(NO_2)$, 1354 $\nu_s(NO_2)$, 442 ν(Sn-O), 548 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 9,6 (s, 1H, H8), 8,0 (m, 1H, H17), 7,9 (m, 1H, H14), 7,8 (m, 1H, H16), 7,7 (m, 1H, H15), 7,7 (m, 1H, H3), 7,7 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H11), 7,2 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H10), 7,0 (m, 1H, H5), 6,6 (m, 1H, H6), 6,4 (m, 1H, H4), 0,5 [s, ^2J (^{119}Sn-^{1}H)] = 36,0 Hz, 9H, Hα). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,1 (C8), 171,5 (C1), 153,2 (C12), 152,6 (C9), 150,3 (C7), 147,3 (C18), 132,9 (C16), 132,6 (C11), 131,7 (C5), 131,4 (C3), 131,0 (C15), 130,2 (C14), 124,3 (C17), 121,8 (C2), 115,6 (C6), 115,4 (C13), 113,9 (C4), 112,2 (C10), 1,54 [^1J ($^{119/117}$Sn-^{13}C) = 272,8/259,9 Hz, Cα]. **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** 129,2. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** δ = 1,31, Δ = 3,33, Γ = 0,89.

c) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de tributilestanho (**4a**)

Proporções: carboxilato de sódio **2a** (1,01 g, 3,0 mmol), cloreto de tributilestanho (0,85 mL, 3,0 mmol). **Rendimento:** 76%. **MM:** 603,27 g mol^{-1}. **Tf.** 112,7-113,6 °C. **Análise elementar para $C_{27}H_{36}O_6N_2Sn$ (%):** Exp.(calc.): C, 51,99(53,75); H, 5,94(6,03); N, 4,44(4,64). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1680 ν_{as}(COO), 1464 ν_s(COO), 216 $\Delta\nu$(COO), 1616 ν(C=N), 1522 $\nu_{as}(NO_2)$, 1336 $\nu_s(NO_2)$, 442 ν(Sn-O), 530 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 1H, H8), 7,9-7,6 (m, 2H, H10, H14), 7,3-7,1 (m, 2H, H3, H5), 6,6-6,4 (m, 2H, H6, H4), 6,3 (s, 2H, H12), 1,6 [t, ^2J(^{119}Sn-^{1}H) = 40,0 Hz, 6H, Hα], 1,5 (m, 6H, Hγ), 1,3-1,0 (m, 6H, Hβ), 0,8 (t, J = 16,0 Hz, 9H, Hδ). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 187,9 (C8), 171,6 (C1), 151,8 (C7), 151,2 (C11), 150,3 (C13), 145,6 (C15), 131,7 (C5), 131,3 (C3), 127,4 (C9), 115,6 (C6), 113,9 (C4), 119,3 (C2), 106,9 (C10), 104,9 (C14), 104,3 (C12), 27,7 [^2J (^{119}Sn-^{13}C) = 14,0 Hz, Cβ], 26,3 [^3J (^{119}Sn-^{13}C) = 38 Hz, Cγ], 20,8 [^1J ($^{119/117}$Sn-^{13}C) = 246,6/236,5 Hz, Cα], 13,5 (Cδ). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** 106,66. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** δ = 1,44, Δ = 3,12, Γ = 0,89.

d) Características do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de tributilestanho (**4b**)

Proporções: carboxilato de sódio **2b** (1,07 g, 3,0 mmol), cloreto de tributilestanho (0,85 mL, 3,0 mmol) **Rendimento:** 81%. **MM:** 625,32 g mol^{-1}. **Tf.** 89,6-91,9 °C. **Análise elementar para $C_{30}H_{38}O_5N_2Sn$ (%):** Exp.(calc.): C, 56,85(57,61); H, 6,11(6,14); N, 4,42(4,48).

Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}): 1666 ν_{as}(COO), 1464 ν_{s}(COO), 202 $\Delta\nu$(COO), 1618 ν(C=N), 1530 ν_{as}(NO_2), 1354 ν_{s}(NO_2), 442 ν(Sn-O), 530 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 9,6 (s, 1H, H8), 8,0 (m, 1H, H17), 7,9 (m, 1H, H14), 7,8 (m, 1H, H16), 7,7 (m, 1H, H15), 7,7 (m, 1H, H3), 7,7 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H11), 7,2 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H10), 7,1 (m, 1H, H5), 6,6 (m, 1H, H6), 6,4 (m, 1H, H4), 1,6 [t, ^2J (^{119}Sn-^{1}H) = 39,0 Hz, 6H, Hα], 1,3 (m, 6H, Hγ), 1,1 (m, 6H, Hβ), 0,8 (t, *J* = 8,0 Hz, 9H, Hδ). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,1 (C8), 171,4 (C1), 153,2 (C12), 152,6 (C9), 150,4 (C7), 147,3 (C18), 132,9 (C16), 132,5 (C11), 131,6 (C5), 131,0 (C3), 130,2 (C15), 129,2 (C14), 124,3 (C17), 121,8 (C2), 115,6 (C6), 114,9 (C13), 114,0 (C4), 112,2 (C10), 27,6 [^2J (^{119}Sn-^{13}C) = 14,0 Hz, Cβ], 26,3 [^3J (^{119}Sn-^{13}C) = 38,0 Hz, Cγ], 19,8 [^1J ($^{119/117}$Sn-^{13}C) = 243,2/232,9 Hz, Cα], 13,5 (Cδ). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** 105,7. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}44$, $\Delta = 3{,}10$, $\Gamma = 0{,}90$.

e) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de dimetilestanho (**5a**)

Proporções: carboxilato de sódio **2a** (1,01 g, 3,0 mmol), dicloreto de dimetilestanho (0,34 g, 1,5 mmol). **Rendimento:** 78%. **MM:** 775,24 g mol^{-1}. **Tf.** 116,5-118,3 °C. **Análise elementar para $C_{32}H_{24}O_{12}N_4Sn$(%):** Exp.(calc): C, 49,96(49,57); H, 3,10(3,13); N, 7,17(7,23). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1690 ν_{as}(COO), 1484 ν_{s}(COO), 206 $\Delta\nu$(COO), 1618 ν(C=N), 1526 ν_{as}(NO_2), 1332 ν_{s}(NO_2), 419 ν(Sn-O), 532 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 2H, H8), 7,7-6,6 (m, 12H, H3-H6, H10, H14), 6,3 (s, 4H, H12), 0,8 (s, ^2J ^{119}Sn-^{1}H) = 50,0 Hz, 6H, Hα). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 187,9 (C8), 174,5 (C1), 151,8 (C7), 151,2 (C11), 150,8 (C13), 145,6 (C15), 132,7 (C5), 131,8 (C3), 127,4 (C9), 115,9 (C6), 114,3 (C4), 112,2 (C2), 106,9 (C10), 104,9 (C14), 104,3 (C12), 13,5 (Cα). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** -118,09. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}27$, $\Delta = 3{,}36$, $\Gamma = 0{,}88$.

f) Características do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de dimetilestanho (**5b**)

Proporções: carboxilato de sódio **2b** (1,07 g, 3,0 mmol), dicloreto de dimetilestanho (0,34 g, 1,5 mmol). **Rendimento:** 63%. **MM:** 819,27 g mol^{-1}. **Tf.** 162,5-164,0 °C. **Análise elementar para $C_{38}H_{28}O_{10}N_4Sn$(%):** Exp.(calc): C, 54,23(55,70); H, 3,39(3,45); N, 6,69(6,84). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1700 ν_{as}(COO), 1464 ν_{s}(COO), 236 $\Delta\nu$(COO), 1620 ν(C=N), 1530 ν_{as}(NO_2), 1364 ν_{s}(NO_2), 418 ν(Sn-O), 532 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 9,6 (s, 2H, H8), 8,0 (m, 2H, H17), 7,9 (m, 2H, H14), 7,8 (m, 2H, H16), 7,8-7,7 (m, 4H, H15, H3),

7,7 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H11), 7,2 (m, 4H, H10, H5), 6,7 (m, 2H, H6), 6,5 (m, 2H, H4), 0,84 [s, ^{2}J (^{119}Sn-^{1}H)] = 52,0 Hz, 6H, Hα). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,1 (C8), 175,3 (C1), 153,2 (C12), 152,6 (C9), 150,9 (C7), 147,3 (C18), 133,2 (C16), 132,9 (C11), 132,7 (C5), 131,7 (C3), 131,0 (C15), 130,2 (C14), 124,3 (C17), 121,8 (C2), 116,0 (C6), 114,4 (C13), 112,2 (C4), 111,3 (C10), 14,9 (Cα). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** -120,8. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}20$, $\Delta = 3{,}24$, $\Gamma = 0{,}92$.

g) Características do 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de dibutilestanho (**6a**)

Proporções: carboxilato de sódio **2a** (1,01 g, 3,0 mmol), dicloreto de dibutilestanho (0,47 g, 1,5 mmol). **Rendimento:** 86%. **MM:** 859,39 g mol^{-1}. **Tf.** 82,7-84,3 °C. **Análise elementar para $C_{38}H_{36}O_{12}N_4Sn$ (%):** Exp(calc.): C, 50,89(53,10); H, 4,12(4,23); N, 6,80(6,52). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1700 ν_{as}(COO), 1482 ν_{s}(COO), 218 Δν(COO), 1618 ν(C=N), 1528 $\nu_{as}(NO_2)$, 1364 $\nu_{s}(NO_2)$, 418 ν(Sn-O), 532 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 10,1 (s, 2H, H8), 7,7 (m, 4H, H10, H14), 7,3-7,1 (m, 4H, H3, H5), 6,7-6,4 (m, 4H, , H6), 6,3 (s, 4H, H12), 1,6-1,5 (m, 4H, Hα], 1,5-1,4 (m, 4H, Hγ), 1,3 (m, 4H, Hβ), 0,8 (t, *J* = 8,0 Hz, 6H, Hδ). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 187,9 (C8), 171,6 (C1), 151,8 (C7), 151,2 (C11), 150,3 (C13), 145,6 (C15), 131,7 (C5), 131,3 (C3), 127,4 (C9), 115,6 (C6), 113,9 (C4), 111,1 (C2), 106,9 (C10), 104,9 (C14), 104,3 (C12), 27,7 [^{2}J (^{119}Sn-^{13}C) = 14 Hz, Cβ], 26,3 [^{3}J (^{119}Sn-^{13}C) = 38 Hz, Cγ], 20,8 [^{1}J ($^{119/117}$Sn-^{13}C) = 247,3/237,8 Hz, Cα], 13,5 (Cδ). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** -149,12. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}34$, $\Delta = 3{,}31$, $\Gamma = 0{,}86$.

h) Características do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de dibutilestanho (**6b**)

Proporções: carboxilato de sódio **2b** (1,07 g, 3,0 mmol), dicloreto de dibutilestanho (0,47 g, 1,5 mmol). **Rendimento** 75%. **MM:** 903,42 g mol^{-1}. **Tf.** 160,5-162,3 °C. **Análise elementar para $C_{44}H_{40}O_{10}N_4Sn$ (%):** Exp(calc.): C, 56,95(58,48); H, 4,45(4,47); N, 6,08(6,20). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1698 ν_{as}(COO), 1464 ν_{s}(COO), 234 Δν(COO), 1622 ν(C=N), 1530 $\nu_{as}(NO_2)$, 1366 $\nu_{s}(NO_2)$, 418 ν(Sn-O), 532 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 9,6 (s, 2H, H8), 8,0 (m, 2H, H17), 7,9 (m, Hz, 2H, H14), 7,8 (m, 2H, H16), 7,8-7,7 (m, 4H, H15, H3), 7,7 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H, H11), 7,2 (m, 4H, H10, H5), 6,7 (m, 2H, H6), 6,5 (m, 2H, H4), 1,5 (m, 8H, Hα, Hγ), 1,2 (m, 4H, Hβ), 0,8 (m, 6H, Hδ). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO-d_6 δ:** 178,1 (C8), 176,5 (C1), 153,8 (C12), 153,2 (C9), 151,5 (C7), 147,9 (C18), 133,9 (C16), 133,5 (C11), 132,4 (C5), 131,6 (C3), 130,8 (C15), 129,9 (C14), 124,9 (C17), 122,4 (C2), 116,6 (C6), 115,0

(C13), 112,8 (C4), 111,7 (C10), 30,7 (Cβ), 27,3 (Cγ), 26,0 (Cα), 13,9 (Cδ). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em $CDCl_3$ δ:** -150,5. **Mössbauer de ^{119}Sn (mm s^{-1}):** $\delta = 1{,}29$, $\Delta = 3{,}26$, $\Gamma = 0{,}90$.

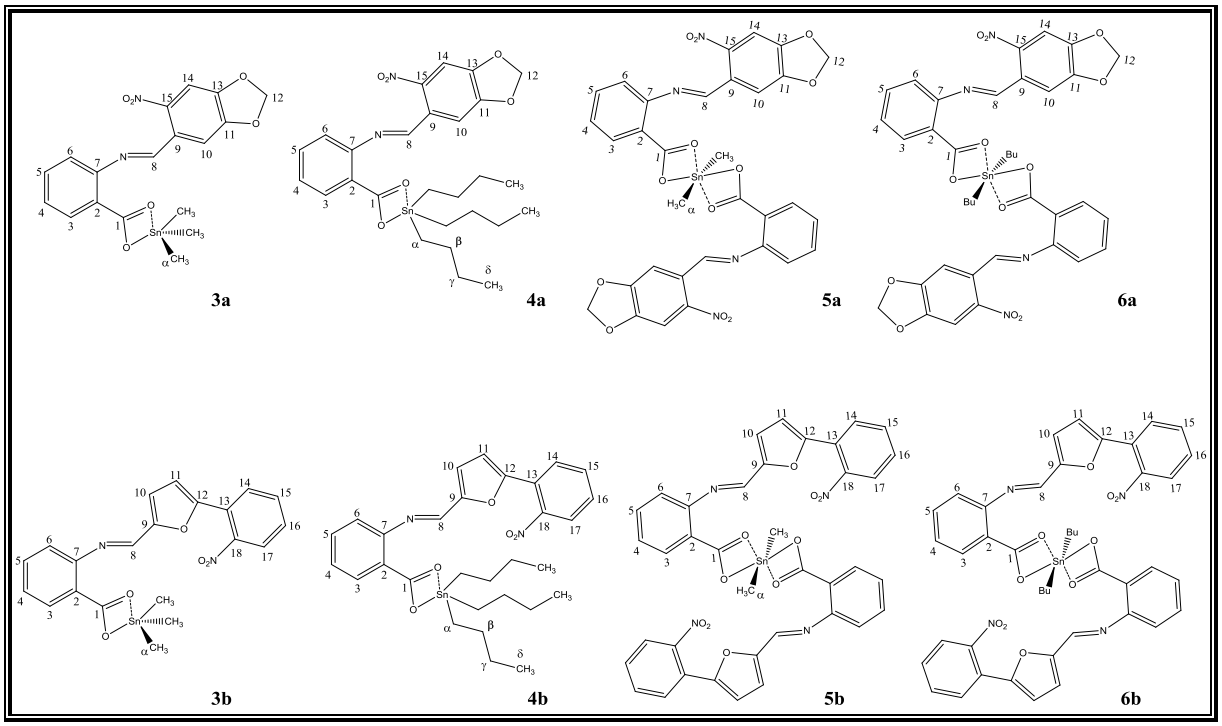


Figura 23: Estrutura proposta e numerações para os compostos **3a-6a** e **3b-6b**.

2.4.2 Novos complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos utilizando uma nova metodologia

Uma nova proposta de síntese para obtenção de carboxilatos organoestânicos inéditos foi realizada iniciando-se com o ácido 2-aminobenzoico e o sal organoestânico. A síntese para esse complexo já é relatada na literatura.[8,9]

Em um balão de fundo redondo, solubilizaram-se 3,00 g (21,87 mmol) de ácido 2-aminobenzoico em 50 mL de etanol. Em seguida, adicionaram-se 2,44 g (21,87 mmol) de tert-butóxido de potássio solubilizados em 70 mL de etanol. Montou-se o sistema de refluxo e deixou-se aquecendo e agitando constantemente. Ao atingir a temperatura de refluxo adicionaram-se 2,42 g (10,90 mmol) do dicloreto dimetilestanho. As suspensões resultantes permaneceram sob agitação constante e refluxo por 4 horas. Decorrido esse tempo, deixou-se atingir a temperatura ambiente e filtrou-se para retirada do cloreto de potássio formado. O volume foi reduzido em evaporador rotatório a aproximadamente ¼ do volume inicial e posteriormente precipitado em ultrassom com água destilada. Os

produtos foram lavados e filtrados. O derivado dimetílico foi cristalizado na mistura de solvente etanol/ água (9:1), originando monocristais.

A partir da obtenção do complexo *{Me$_2$Sn[OOC(C$_6$H$_4$)NH$_2$]$_2$}$_2$Sn$_2$O$_2$Me$_4$*, já relatado na literatura, foi realizada a síntese de complexos inéditos com a adição de aldeídos 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenilfurfural), conforme a Figura 24. Esta síntese envolve a condensação de um grupo carbonil (C=O) com uma amina sob destilação azeotrópica utilizando um aparato Dean-Stark.

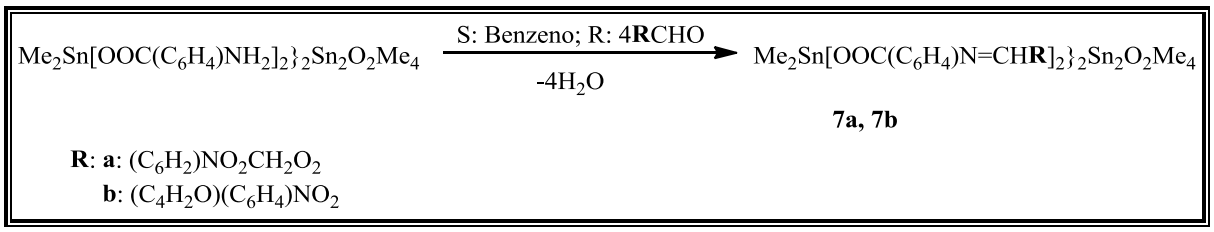


Figura 24: Esquema de síntese dos complexos dimetilorganoestânicos.

Em um balão de 200 mL adicionaram-se 1,17 g (1,00 mmol) do complexo *{Me$_2$Sn[OOC(C$_6$H$_4$)NH$_2$]$_2$}$_2$Sn$_2$O$_2$Me$_4$* solubilizado em aproximadamente 30 mL de benzeno. Deixou-se agitando vigorosamente e adicionaram-se 4,0 mmol dos respectivos aldeídos: 0,80 g do 6-nitropiperonal ou 0,88 g do 5-(2-nitrofenilfurfural). Montou-se o sistema de refluxo com o aparato Dean-Stark e a solução foi agitada durante 7 horas. Depois de cessada a agitação e aquecimento, ao atingir a temperatura ambiente, filtraram-se e lavaram-se os produtos formados, **7a** e **7b**, Figura 25, e deixou-se em dessecador até obtenção de massa constante para então serem caracterizados.

*i) Características do {Me$_2$Sn[OOC(C$_6$H$_4$)N=CH**a**]$_2$}$_2$Sn$_2$O$_2$Me$_4$* (**7a**)

Proporções: {Me$_2$Sn[OOC(C$_6$H$_4$)NH$_2$]$_2$}$_2$Sn$_2$O$_2$Me$_4$ (1,17 g, 1,0 mmol), 6-nitropiperonal (0,80 g, 4,0 mmol). **Rendimento:** 80%. **MM:** 1881,73 g mol^{-1}. **Tf.** 187,1-188,8 °C. **Análise elementar para C$_{68}$H$_{60}$N$_8$O$_{26}$Sn$_4$ (%):** Exp(calc.): C, 41,89 (43,40); H, 3,32 (3,21); N, 5,79 (5,95). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1690 ν_{as}(COO), 1484 ν_s(COO), 206 $\Delta\nu$(COO), 1618 ν(C=N), 1526 ν_{as}(NO$_2$), 1332 ν_s(NO$_2$), 420 ν(Sn-O), 530 ν(Sn-C). **RMN** = não foi possível obter o RMN para este complexo devido à baixa solubilidade deste em solventes deuterados.

*j) Características do {Me$_2$Sn[OOC(C$_6$H$_4$)N=CH**b**]$_2$}$_2$Sn$_2$O$_2$Me$_4$* (**7b**)

Proporções: $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$ (1,17 g, 1,0 mmol), 5-(2-nitrofenilfurfural) (0,88 g, 4,0 mmol). **Rendimento:** 82%. **MM:** 1968,18 g mol^{-1}. **Tf.** 194,6-195,9 °C. **Análise elementar para $C_{80}H_{68}N_8O_{22}Sn_4$ (%):** Exp(calc.): C, 48,81 (48,81); H, 3,40 (3,48); N, 5,44 (5,69). **Infravermelho (CsI, $\nu_{máx.}$/cm^{-1}):** 1682 ν_{as}(COO), 1464 ν_s(COO), 218 $\Delta\nu$(COO), 1614 ν(C=N), 1532 $\nu_{as}(NO_2)$, 1372 $\nu_s(NO_2)$, 426 ν(Sn-O), 528 ν(Sn-C). **RMN de ^{1}H (400 MHz) em DCM-d_6 δ:** 9,7 (s, 4H, H8), 7,9-7,6 (m, 20H, H17, H14, H16, H15, H3), 7,4-7,3 (m, 8H, H11, H10), 6,9-6,7 (m, 4H, H5, H6), 5,8 (m, 4H, H4), 1,0 (d, $^2J(^{119}Sn\text{-}^1H$ = 24,0 Hz, 24H, Sn-C$\underline{H}_3$). **RMN de ^{13}C (100 MHz) em DCM-d_6 δ:** 178,8 (C8), 176,3 (C1), 154,9 (C12), 154,3 (C9), 151,9 (C7), 149,3 (C18), 134,8 (C16), 133,8 (C11), 133,4 (C5), 131,7 (C3), 131,4 (C15), 129,6 (C14), 125,6 (C17), 123,4 (C2), 117,8 (C6), 117,2 (C13), 114,8 (C4), 113,1 (C10), 11,2 (Sn-O-Sn-$\underline{C}H_3$), 8,1 (C1-O-Sn-$\underline{C}H_3$). **RMN de ^{119}Sn{^{1}H} em DCM-d_6 δ:** -190,62; -173,52.

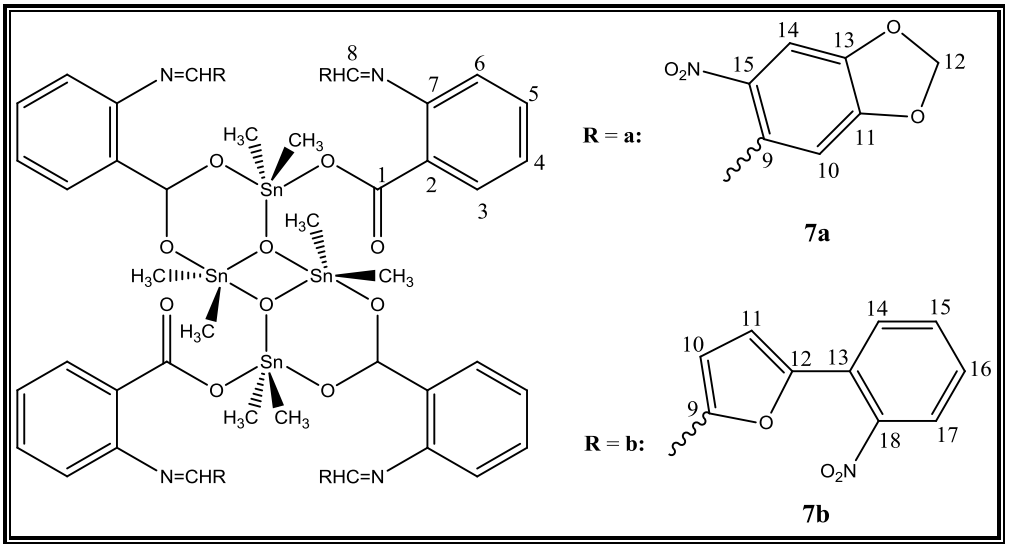


Figura 25: Estrutura proposta e numerações para os compostos **7a** e **7b**.

2.5 Referências Bibliográficas

[1] OriginPRO 8 SRO Version 8. 0724 (B724) http:// www.OriginLab.com

[2] CrysAlis PRO Software system, Oxford Diffraction, Xcalibur/Super Nova CCD System, Agilent Technologies UK Ltd., Version 1.171.36.21.

[3] O.D.L. Absorption correction: multi-scan CrysAlis PRO, Version 1.171.33.49a. Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.

[4] G.M. Sheldrick, SHELXL-97. Program for Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, **1997.**

[5] L.J. Farrugia, *Journal of Applied Crystallography*, 30 **(1997)** 565.

[6] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van De Streek, *Journal of Applied Crystallography*, 39 **(2006)** 453.

[7] A.L. Spek, *Journal of Applied Crystallography*, 36 **(2003)** 7.

[8] F.T. Vieira, Compostos organoestânicos em ação farmacológica, 2008. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2008.**

[9] F.T. Vieira, D.C. Menezes, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortes, G.A.B. Silva, A. Vilas-Boas, J.R. da S. Maia, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 433.

[10] F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.R. da S. Maia, N.L. Speziali, J.D. Ardisson, L. Rodrigues, A.C. Junior, O.B. Romero, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 45 **(2010)** 883.

[11] M. Hanif, M. Hussain, S. Ali, M.H. Bhatti, M.S. Ahmed, B. Mirza, H.S. Evans, *Polyhedron*, 29 **(2010)** 613.

[12] M.S. Ahmad, M. Hussain, M. Hanif, S. Ali, M. Mirza, *Molecules*, 12 **(2007)** 2348.

[13] V.M.F. Nakasone, Semicarbazonas de aldeídos aromáticos heterocíclicos, 1988. Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, São Paulo, **1988.**

[14] P.L. Bosquesi, Avaliação da presença do grupo nitro na atividade antichagásica e mutagênica do candidato a fármaco hidroximetilnitrofural, 2009. Dissertação (Mestraddo em Química), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, **2009.**

[15] A.J.S. Goés, R.P. Tenório, G.M. de Lima, A.R. de Faria, A.J. Alves, T.M. de Aquino, *Química Nova*, 28 **(2005)** 1030.

[16] H. Yin, H. Lui, M. Hong, *Journal of Organometallic Chemistry*, 713 **(2012)** 11.

CAPÍTULO 3 – PARTE BIOLÓGICA EXPERIMENTAL

"Enquanto todo mundo espera a cura do mal
E a loucura finge que isso tudo é normal
Eu finjo ter paciência
E o mundo vai girando cada vez mais veloz
A gente espera do mundo e o mundo espera de nós..."

Paciência- Lenine (Músico e Eng. Químico)

3 ENSAIOS BIOLÓGICOS *IN VITRO*

3.1 Avaliação *in vitro* da atividade Antileishmania

Os testes de atividade antileishmania foram realizados em colaboração com os professores Ricardo Toshio Fujiwara e Daniella Castanheira Bartholomeu do Departamento de Parasitologia da UFMG. Os testes foram realizados pelos alunos MSc. Tiago Antônio de Oliveira Mendes, MSc. Sebastião Rodrigo Ferreira e Dra. Ronize Andréia Ferreira.

3.1.1 Avaliação da atividade *in vitro* sobre amastigota intracelular de *Leishmania infantum*

A atividade *in vitro* dos compostos inéditos de ácidos carboxílicos **1a** e **1b** e semicarbazonas **SCa** e **SCb**, sintetizados neste trabalho, contra *Leishmania infantum* (cepa BH46) foi realizada utilizando macrófagos caninos (DH82).

Essas células foram plaqueadas (5 x 10^4 macrófagos/poço) em placas de ELISA (Corning Cell Wells, Polyestirene, Corning glass Works) e posteriormente os macrófagos foram incubados a 37 ºC em atmosfera de 5% de CO_2.[1,2] Após 24 h, os macrófagos aderentes foram infectados por promastigotas de *L. infantum* na proporção 50:1 de parasita por célula hospedeira.

Após 4 horas de infecção, a cultura foi lavada três vezes com PBS (solução tampão de fosfato) para remover os parasitas extracelulares e os compostos **1a** ,**1b**, **SCa** e **SCb** foram diluídos em DMSO nas concentrações de 0,01 a 1000 µM. Quadruplicatas foram utilizadas para cada concentração de cada composto. Após 48 horas foram realizados experimentos em placas de ELISA diretamente sobre as culturas. As placas foram fixadas com metanol frio durante 15 minutos e cada placa foi lavada 3 vezes com 100 µL de PBS contendo 5% de BSA (albumina sérica bovina) para bloquear ligações não específicas e incubadas por 1 hora a 37 ºC. Após esse período as placas foram lavadas quatro vezes com uma solução de PBS-Tween-20 (pH 7,6) e incubadas com soro infectado de cão (1:300) durante 1 hora a 37 ºC. Posteriormente, as placas foram lavadas quatro vezes e adicionaram-se 100 µL em cada poço do conjugado anti-IgG de cão com HPR diluído 1:2000. Procedeu-se nova incubação durante 1 hora a 37º C. Lavou-se novamente e então foram adicionados 100 µL de uma solução reveladora (10 mL de tampão citrato, 10 mg de OPD, orto-fenil diaminobenzidina,

e 2 µL peróxido de hidrogênio) em cada poço. A reação foi interrompida após 20 minutos com a adição de 100 µL de H_2SO_4 4 $mol.L^{-1}$.

A densidade óptica do sobrenadante foi medida a 492 nm numa leitora ELISA (Molecular Devices, USA). O sal de antimônio (III) foi usado como controle positivo nas concentrações de 0,01 a 1000 µM. E os valores da concentração inibitória (CI_{50}) foram calculados para cada composto.

3.1.2 Ensaio de viabilidade metabólica

O ensaio de viabilidade celular foi realizado baseado no protocolo descrito na literatura por Ferreira *et al.* e Hansen com algumas adaptações.[2,3] A viabilidade metabólica das células foi monitorada microscopicamente por ensaio colorimétrico usando o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). Este protocolo baseia-se na capacidade das células viáveis intactas de reduzirem o sal de tetrazólio por ação de enzimas mitocondriais ou citoplasmáticas.

Células epiteliais do baço (BGM), células de hepatócitos humanos (HepG2) e células de macrófagos caninos (DH82) foram cultivadas em meio RPMI (Meio de cultura "Roswell Park Memorial Institute" - Sigma) contendo 100 U/mL de penicilina; 100 µg/mL de estreptomicina e 10% de SBF (Soro Bovino Fetal) inativado pelo calor.

BGM e HepG2 foram plaqueadas a 10^4 células por poço e DH82 foram plaqueadas a 5 x 10^4 células por poço. Seis poços sem células foram utilizados como controle do branco. O ensaio de citotoxicidade de células BGM e HepG2 foram testados apenas para o composto **SCa**, enquanto que as células de macrófagos caninos (DH82) foram testadas para todos os compostos.

Em seguida, 100 µL dos compostos, (**1a** e **1b, SCa** e **SCb**) foram adicionados a cada poço e incubadas durante 48 h a 37 °C em 5% de CO_2. Todos os compostos foram testados em concentrações variando de 0,01 a 1000 µM. Depois do período de incubação, 10 µL de MTT (5 mg/mL) de solução foram adicionados a cada poço e incubados durante mais 4 horas. Após esse tempo, o sobrenadante foi removido e os cristais de formazan, produto metabólico do MTT, foi ressuspenso em 20 mL de DMSO, e a intensidade da cor foi medida por densidade óptica (OD) a 560 nm em uma leitora de ELISA. O branco e os poços não-tratados foram usados como controles negativos. Os valores de dose letal (DL_{50}) foram calculados para cada composto.

3.1.3 Cálculos da porcentagem inibitória

Inicialmente foi descontado o valor de OD (Densidade óptica em 492 nm) do macrófago não infectado (controle negativo) dos outros poços da placa para eliminar sinais inespecíficos (não relacionado à ligação de anticorpos a amastigotas de *Leishmania*) gerando um valor de OD corrigido. Os resultados *in vitro* da atividade foram expressos com o índice de inibição de crescimento em relação aos controles não tratados de macrófagos infectados com amastigotas, de acordo com a equação:[4]

% Inibição = (OD_{492nm} experimental de cada poço/OD_{492nm} controle não tratado) x 100.

Após determinar a atividade do composto, os dados foram plotados no gráfico calculando a curva por regressão não linear dose resposta (4 Parameter Logistic ou 4PL)[5] e a CI_{50} foi determinada com a concentração do composto que reduz a taxa de crescimento do índice de 50%.[6]

Todos os resultados foram expressos com a média ± desvio padrão (SD) das quatro repetições. Estes dados foram analisados usando o software GraphPad Prism 6.0. Valores de CI_{50} e DL_{50} foram obtidos a partir da análise de regressão não linear das curvas de dose-resposta. O índice de seletividade (IS) foi calculado pela relação entre DL_{50} e CI_{50} para cada composto.

3.2 Avaliação *in vitro* da atividade Antimicrobiana

Os testes de atividade antimicrobiana foram realizados no Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com a supervisão da Profa. Dra. Jacqueline Aparecida Takahashi e auxílio da Dra. Isabella Pires Ferreira.

3.2.1 Culturas celulares

O ácido 2-aminobenzoico, os aldeídos 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenil)furfural, os ligantes **1a**,**1b**, **SCa**, **SCb**, sal dos ligantes **2a** e **2b**, complexos de estanho **3a**, **4a**, **5a**, **6a**, **7a** e **3b**, **4b**, **5b**, **6b**, **7b** foram submetidos a atividade antimicrobiana *in vitro*.

i) Espécies fúngicas e bacterianas

Para avaliar a atividade antifúngica e antibacteriana de alguns compostos sintetizados neste trabalho foram usadas cepas da coleção do CCT (Coleção de Culturas Tropical-Brasil), NRRL (ARS Culture Collection-USA), CBS (College of Biological Sciences-USA) e ATCC (American Type Culture Collection-USA), são elas:

Fungos filamentosos: *Aspergillus niger* (NRRL3), *Penicillium citrinum* (ATCC756), *Aspergillus parasiticus* (ATCC15517), *Aspergillus flavus* (CCT4952);

Fungos leveduriformes: *Candida dubliniensis* (clinical isolate 28), *Candida lusitaniae* (CBS6936), *Candida albicans* (ATCC18804), *Candida tropicalis* (ATCC750), *Candida parapsilosis* (ATCC22019), *Candida glabrata* (ATCC90030);

Bactéria Gram-positiva: *Staphylococcus aureus* (ATCC29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC15313), *Bacillus cereus* (ATCC11778), *Streptococcus sanguinis* (ATCC49456);

Bactéria Gram-negativa: *Escherichia coli* (ATCC25922), *Citrobacter freundii* (ATCC8090), *Salmonela typhimurium* (ATCC13311), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853).

ii) Alga

A cepa de *Chlorella vulgaris* utilizada no ensaio de citotoxicidade foi cedida pela Profa. Dra. Alessandra Giani do ICB da UFMG.

3.2.2 Meio de Cultivo

Para o crescimento dos fungos filamentosos o meio de cultura utilizado foi o BDA (Batata, Dextrose, Ágar) da Difco. Este foi preparado pela dissolução de 39,0 gramas de BDA por litro de água destilada.

Para o crescimento dos fungos leveduriformes o meio de cultura utilizado foi o SBD (Caldo de Dextrose Sabouraud) da Isofar. Este foi preparado dissolvendo 30,0 gramas de SBD por litro de água destilada.

O crescimento de bactérias foi realizado no meio de cultura BHI (Infuso de Cérebro e Coração) da Biobrás diagnósticos. Este foi preparado dissolvendo 37,0 gramas de BHI por litro de água destilada.

Após esse processo, os meios de cultura foram autoclavados em vapor úmido, a 121°C e pressão de 1,2 $kgf.cm^{-2}$ durante 20 minutos. Os meios de cultura assim preparados foram armazenados em local adequado.

Para o crescimento da cultura de algas *Chlorella vulgaris* o meio de cultura utilizado foi o BBM (Bold's Basal Medium). Este meio de cultivo é composto principalmente por sais inorgânicos e é preparado em solução aquosa a partir de soluções estoques preparadas separadamente, conforme indicado na Tabela 1.

Tabela 1: Soluções estoques empregadas no preparo do meio de cultivo Bold's Basal Medium (BBM)[7,8]

Solução estoque	Composto	Quantidade (g)	Água destilada (mL)
1	K_2HPO_4	1,875	250
2	KH_2PO_4	4,375	250
3	$MgSO_4.7H_2O$	1,875	250
4	$NaNO_3$	6,250	250
5	$CaCl_2.2H_2O$	0,625	250
6	NaCl	0,625	250
7	EDTA-Na_4	5,000	100
	KOH	3,100	
8	$FeSO_4.7H_2O$	0,498	100
	H_2SO_4	0,1 mL	
9	H_3BO_3	1,142	100
10	$ZnSO_4.7H_2O$	0,353	25
11	$MnCl_2.4H_2O$	0,058	25
12	$CuSO_4.5H_2O$	0,063	25
13	$Co(NO_3)_3.6H_2O$	0,020	25
14	$Na_2MoO_4.2H_2O$	0,048	25

Das soluções estoques preparadas foram utilizadas 10 mL de cada solução estoque 1-6, 1 mL de cada solução 7-9 e 0,1mL de cada solução 10-14. O volume foi completado para 1litro de água destilada e posteriormente levado a sonda por 30 min e medido o pH da solução. O valor de pH do meio de cultivo BBM deve estar na faixa de 6,7 ± 0,3.[7,8] O meio preparado foi autoclavado nas mesmas condições que os outros meios de cultura e armazenado em local adequado.

3.2.3 Preparação dos Inóculos

A preparação da suspensão de esporos dos fungos filamentosos (*A. niger, P. citrinum, A. parasiticus e A. flavus*) foi incubada por sete dias a 28 ºC em ágar batata. Com auxílio de uma alça estéril retirou-se o micélio fúngico que foi transferido para um erlenmeyer de 125 mL contendo água esterilizada. Os esporos fúngicos foram contados na Câmara de

Neubauer e realizou-se a diluição adequada para que a concentração final fosse de 5,0 x 10^3 esporos mL^{-1}.

Os fungos leveduriformes (*C. dubliniensis, C. lusitaniae, C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata*) foram crescidos em SBD a 37 °C por 24 h e armazenados a 4 °C. E preparações dos inóculos bacterianos foram incubadas por 24 h a 37 °C em meio BHI. A turvação foi ajustada em 75-76% de transmitância em um comprimento de onda fixo de 530 nm. A concentração final do inóculo bacteriano no teste foi de 1- 2 x10^8 ufc mL^{-1} (determinado pela escala de McFarland, ufc = unidades de formação de colônias) pelo método espectrofotométrico.

A cultura da *Chlorella vulgaris* foi mantida em tubos de ensaio na proporção de 9:1 (BBM: cultura da alga) durante 6 dias a 25°C com iluminação contínua de 8000 lumens proveniente de lâmpadas fluorescentes. Posteriorme, foi transferida de forma asséptica para frascos de Erlenmeyer de 250 mL contendo 40 mL de meio BBM e incubada por mais 6 dias nas mesmas condições anteriores. Após este período, a cultura foi utilizada como inóculo no teste de toxicidade, depois da contagem das células na Câmara de Neubauer e subsequente diluição em BBM para que a concentração final do inóculo no experimento fosse de 1 x 10^6 células mL^{-1}.

3.2.4 Montagem dos Ensaios Biológicos

a) Triagem

A princípio, para estudo da atividade antimicrobiana, foi realizada uma triagem de alguns compostos sintetizados neste trabalho, conforme o procedimento descrito abaixo. Apenas os compostos que inibiram o crescimento dos micro-organismos na concentração de 250 µg mL^{-1} foram submetidos à determinação da Concentração Inibitória necessária para inibir 50% do crescimento do micro-organismo (CI_{50}).

Preparação das Microplacas

- **Solução estoque:** Foi preparado uma solução estoque, em DMSO, com concentração de 12,5 mg mL^{-1} dos compostos a serem realizados os testes.
- **Preparo da solução de trabalho:** A solução de trabalho foi preparada com 40 µL da solução estoque diluindo em 960 µL de meio de cultura BHI (para os testes com fungos filamentosos e bactérias) ou SBD (para fungos leveduriformes), com concetração de 500 µg mL^{-1}.

- **Avaliação da atividade dos compostos:** Pipetou-se 100 µL da solução de trabalho nos poços e, a seguir, adicionou-se 100 µL da solução do inóculo padronizado. Realizou-se o experimento em triplicata para cada composto a ser testado.
- **Controle dos compostos:** Pipetou-se 100 µL da solução de trabalho nos poços e, a seguir, acrescentou-se 100 µL de água destilada estéril.
- **Controle do crescimento dos micro-organismos:** Pipetou-se 100 µL do meio de cultura BHI ou SBD, conforme o micro-organismo, nos poços e, a seguir, foram adicionados 100 µL do inóculo do micro-organismo ou da suspensão de esporos.
- **Controle do meio de cultura:** Pipetaram-se 100 µL do meio de cultura BHI ou SBD, conforme o micro-organismo, nos poços e, a seguir, foram adicionados 100 µL de água destilada estéril. Este controle foi realizado a fim de verificar a esterilidade do meio de cultura usado nos cálculos.

Após o preparo das microplacas, estas foram incubadas a 37 °C durante 48 horas. Realizaram-se leituras em uma leitora ELISA no comprimento de onda fixo de 492 nm com 24 h e 48 h para os testes antibacterianos e fungos leveduriformes e 48 horas para os testes com fungos filamentosos.

Cálculo da Porcentagem de Inibição

As porcentagens de inibição foram calculadas de acordo com a seguinte equação: **%Inibição = 100-[(AC – Ac)] x 100/ (CH – AM)**, onde AC é a absorbância dos compostos avaliados, Ac é a absorbância do controle do composto, CH é a absorbância do controle do crescimento do fungo e AM é a absorbância do meio de cultura.

b) Determinação da atividade antimicrobiana

A determinação da Concentração Inibitória (CI_{50}) foi realizada pelo método da microdiluição,[9] empregando placas de 96 poços com o meio líquido BHI ou SBD, de acordo com o micro-organismo. A CI_{50} é a menor concentração do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento do micro-organismo em tubos ou placas de microdiluição.[10] A atividade dos compostos foi avaliada na faixa de concentração de 250 a 0,12 µg mL^{-1}, e para o composto que apresentou CI_{50} abaixo de 0,12 µg mL^{-1} foi submetido o teste realizada na faixa de 250 a 0,000029 µg mL^{-1}. Além da realização do teste para alguns dos compostos sintetizados neste trabalho, também foram submetidos à CI_{50} de algumas drogas comercias, como: antifúngicos (Nistatina e Nitrato de Miconazol) e antibióticos (Cloranfenicol e Ampicilina).

Preparação das Microplacas

- **Solução estoque:** Foi preparado uma solução estoque, em DMSO, com concentração de 12,5 mg mL^{-1} dos compostos a serem realizados os testes.
- **Preparo da solução de trabalho:** A solução de trabalho foi preparada com 40 µL da solução estoque, diluindo em 960 µL de meio de cultura BHI (para os testes com fungos filamentosos e bactérias) ou SBD (para fungos leveduriformes) ou BBM (para testes com a microalga), com concetração de 500 µg mL^{-1}.
- **Avaliação da atividade dos compostos:** Pipetou-se 100 µL da solução de trabalho nos poços da primeira coluna. Nos próximos poços, foram realizadas diluições sucessivas repassando 100 µL da solução dos poços da primeira coluna para a seguinte coluna já contendo 100 µL do meio de cultura previamente pipetado obtendo-se, assim, as diferentes concentrações testadas, conforme a Figura 26. Finalmente, adicionaram-se 100 µL da solução do inóculo padronizado. Realizou-se o experimento em triplicata para cada composto a ser testado.

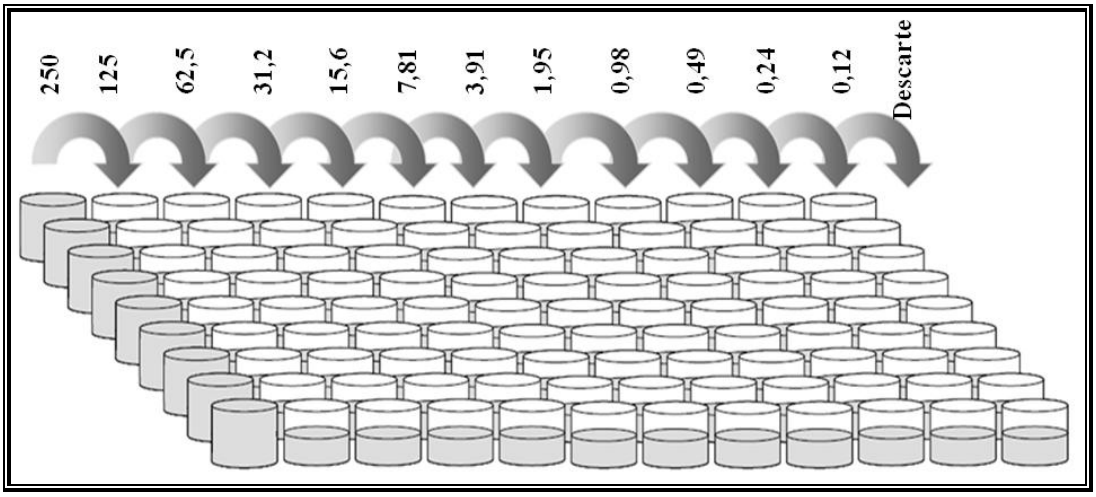


Figura 26: Exemplo de microplaca usada para determinar a CI na faixa de concentração de 250 a 0,12 µg mL^{-1}.

- **Controle dos compostos:** Pipetou-se 100 µL da solução de trabalho nos poços e, a seguir, acrescentou-se 100µL de água destilada estéril.
- **Controle do crescimento dos micro-organismos:** Pipetou-se 100 µL do meio de cultura BHI ou SBD, conforme o micro-organismo, nos poços e, a seguir, foram adicionados 100 µL do inóculo do micro-organismo ou da suspensão de esporos.
- **Controle do meio de cultura:** Pipetou-se 100 µL do meio de cultura BHI ou SBD, conforme o micro-organismo, nos poços e, a seguir, foram adicionados 100 µL de água

destilada estéril. Este controle foi realizado a fim de verificar a esterilidade do meio de cultura utilizado nos cálculos.

Após o preparo das placas, estas foram incubadas a 37 °C durante 48 horas. Realizaram-se leituras em uma leitora ELISA no comprimento de onda fixo de 492 nm com 24 h e 48 h para os testes antibacterianos e fungos leveduriformes e 48 horas para os testes com fungos filamentosos. Os cálculos para determinar a porcentagem de inibição segue a equação: ***%Inibição = 100-[(AC – Ac)] x 100/ (CH – AM),*** já mencionada ao realizar os cálculos dos compostos submetidos na triagem.

3.3 Ensaio de viabilidade celular

O ensaio de viabilidade celular foi realizado pelo método de microdiluição, baseado no procedimento descrito por Meletiadis e colaboradores.[11] Esse ensaio foi realizado apenas para o complexo de estanho derivado do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2 (metileno)amino)benzoico (**4b**). Os micro-organismos utilizados para o ensaio de viabilidade celular foram *A. parasiticus, C. dubliniensis*, *C. albicans*, *L. monocytogenes* e *C. frendii*.

3.3.1 Montagem do teste

Preparo das soluções estoques e reagentes

- **Sal de tetrazólio XTT:** Dissolveu-se o sal de tetrazólio XTT em uma solução de cloreto de sódio 0,9% obtendo-se uma solução com a concentração de 1 mg mL^{-1} de XTT.
- **Menadiona (MEN):** Dissolveu-se a menadiona em solução tampão fosfato (PBS) 0,005 mol L^{-1} (pH 7,4) obtendo-se uma solução com a concentração de 10 mmol L^{-1} de MEN.

Após o preparo das soluções 1 mL da solução estoque de MEN (10 mmol L^{-1}) foi adicionada a 9 mL da solução estoque de XTT obtendo-se uma solução estoque de 1 mmol L^{-1} de XTT/MEN.

Preparo das Microplacas

Inicialmente as microplacas foram preparadas de acordo com o procedimento empregado na determinação da CI, na mesma faixa de concentração dos compostos e do

inóculo, e incubadas a 37 ºC durante 24 h e 48 h para os testes antibacterianos e fungos leveduriformes e 48 horas para os testes com fungos filamentosos. Após o período de incubação, 50 µL da solução de XTT/MEN foram adicionados a cada poço obtendo uma concentração final de 200 µg mL^{-1} de XTT e 0,2 mmol L^{-1} de menadiona. As microplacas foram incubadas durante um período de 3 h a 37 ºC. Em seguida, as microplacas foram colocadas num agitador durante 10 minutos para a homogeneização do produto de XTT-formazano. As absorvâncias foram determinadas em leitora ELISA no comprimento de onda fixo de 450 nm. Calculou-se a atividade metabólica para cada concentração dos compostos testados em relação aos micro-organismos que cresceram na ausência de compostos. Os experimentos foram realizados em triplicata.

3.4 Ensaio da ecotoxicidade com algas

A inibição do crescimento da *C. vulgaris* foi realizado com os precursores 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenil)furfural, os ligantes **1a** e **1b**, sal dos ligantes **2a** e **2b**, complexos de estanho **3a**, **4a**, **5a**, **6a,** e **3b**, **4b**, **5b**, **6b** sendo avaliada nas concentrações de 250 a 0,12 µg mL^{-1} em placas de microdiluição com 96 poços baseado no ensaio realizado por Zurita e colaboradores.[12] O teste foi realizado de modo semelhante à determinação da CI_{50}, sendo o BBM o meio de cultura utilizado para o teste. A cultura foi mantida à temperatura ambiente durante 96 h com iluminação contínua proveniente de uma fonte de luz fria 8000 lumens. Após o período de incubação, a absorvância foi lida a 450 nm, nos períodos de 24, 48, 72 e 96 horas. A inibição do crescimento de *C. vulgaris* foi calculada em relação ao controle do crescimento da alga na ausência de compostos.

3.5 Estabilidade dos compostos

A estabilidade dos ligantes **1a** e **1b** e dos complexos **3a-6a** e **3b-6b** foi investigada por espectroscopia de absorção na região UV-vis, nas mesmas condições experimentais de concentração do teste biológico. As leituras foram realizadas em diferentes intervalos de tempo até 48 horas.

3.6 Determinação do coeficiente de partição n-octanol/água

Os coeficientes de partição dos complexos **3b**, **4b**, **5b** e **6b** foram determinados em sistema *n*-octanol(saturado de água)/água(saturado de *n*-octanol) mediante o método do *Shake-flask*.[13]

Para obter as soluções de *n*-octanol saturado com água e de água saturado com *n*-octanol, as fases foram mutuamente saturadas, em volumes iguais, por agitação mecânica (200 r.p.m.) durante 24 horas. As fases saturadas foram obtidas após repouso de 2 horas e separação, utilizando-se um funil de separação. Os complexos foram solubilizados em *n*-octanol saturado com água, obtendo-se uma solução 20,0 μmol L^{-1}. Os experimentos foram conduzidos em duplicata, utilizando as fases orgânica e aquosa nas proporções volumétricas de 1:1, 1:2 e 2:1 em tubos falcon. Os tubos foram agitados numa velocidade de 5 r.p.m. durante 10 minutos, permitindo que as fases entrassem em contato. Após a agitação, os tubos foram submetidos à centrifugação durante 20 minutos, a 2000 r.p.m. Alíquotas de cada fase foram coletadas com auxílio de uma seringa, de forma a minimizar as perturbações no equilíbrio das fases. Os espectros eletrônicos das soluções foram registrados e os máximos de absorbância em *n*-octanol e água foram utilizados na determinação das concentrações em cada fase a partir das curvas de calibração, obtidas em *n*-octanol e água mutuamente saturados nas concentrações 1,0 a 40,0 μmol L^{-1} para os complexos de estanho avaliados.

Os valores dos coeficientes de partição óleo/água ($P_{oct/água}$) foram determinados por $P_{oct/água} = C_{n\text{-octanol}}/C_{água}$, onde $C_{n\text{-octanol}}$ e $C_{água}$ representam as concentrações dos complexos obtidos experimentalmente nas fases hidrofóbica e hidrofílica, respectivamente. Os resultados considerados satisfatórios apresentaram variações no valor do logP inferiores a ± 0,3 unidades entre as replicatas. O erro relatado corresponde ao desvio padrão das 6 medidas obtidas no protocolo. Também foram obtidos os dados teóricos através do programa online ALOGPS 2.1 no *Virtual Computational Chemistry Laboratory*[14] para o ligante correspondente aos complexos e as drogas comerciais, como, nistatina, nitrato de miconazol, cloranfenicol e ampicilina.

3.7 Referências Bibliográficas

[1] C. Maia, N. Rolão, M. Nunes, L. Gonçalves, L. Campino, *Acta Tropica*, 103 **(2007)** 150.

[2] R.A. Ferreira, A.B. Oliveira, S.A. Gualberto, R.T. Fujiwara, J.M.M. Corral, P.H.G. Guimarães, R.W.A. Vitor, *Experimental Parasitology*, 132 **(2012)** 450.

[3] J. Hansen, P. Bross, *Methods in Molecular Biology*, 648 **(2010)** 303.

[4] R.A. Martínez Díaz, J.A. Escario, J.J. Nogal Ruiz, A. Gómez Barrio, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25 **(2000)** 43.

[5] N. Nilubol, L. Zhang, M. Shen, Y.Q. Zhang, M. He, C.P. Austin, E. Kebebew, *Journal of Translation Medicine*, 10 **(2012)** 1.

[6] N. Aulner, A. Danckaert, E. Rouault-Hardoin, J. Desrivot, O. Helynck, P.H. Commere, H. Munier-Lehmann, G.F. Späth, S.L. Shorte, G. Milon, E. Prina, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7 **(2013)** 2154.

[7] Culturing of *Chlorella vulgaris* - Standard Operating Procedure - http: www.biosci.rdg.ac.uk/research/eb/daphnia.htm, acessado em janeiro de **2013**

[8] M.F. Blair, B. Kokabian, V.G. Gude, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2 **(2014)** 665.

[9] A.S. Zacchino, M.P. Grupta, *Manual de técnicas in vitro para la detección de compuestos antifúngicos*, Corpus Editorial y Distribuidora, Rosario, **2007**.

[10] N.C.F.C.L. Standards in: *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*, 5th ed., v. 20, p. M7-A5, **2000**.

[11] J. Meletiadis, J.W. Mouton, J. Meis, B.A. Bouman, J.P. Donnely, P.E. Verweij, E. Network, *Journal of Clinical Microbiology*, 39 **(2001)** 3402.

[12] J.L. Zurita, A. Jos, A. Del Peso, M. Salguero, M. Lopez-Artigues, G. Repetto. *Aquatic Toxicology*, 75 **(2005)** 97.

[13] OECD, Organisation for Economic Cooperation and Development: *Guideline for the Testing of Chemicals 107* – Partition Coefficient (*n*-Octanol/Water): Shake Flask Method, Paris, **1995**.

[14] VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory. http://www.vcclab.org [acessado março de **2014**].

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

"A descoberta consiste em ver o que todo mundo viu
e pensar o que ninguém pensou."

Jonathan Swift, em As Viagens de Gulliver

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para um melhor acompanhamento na leitura deste trabalho, as estruturas propostas de todos os compostos sintetizados com os respectivos códigos estão apresentadas no ANEXO D, ao final desta tese.

4.1 Difração de Raios X dos Ácidos Carboxílicos

A estrutura dos ácidos carboxílicos **1a** e **1b** foi determinada por difração de raios X ao obter os cristais usando-se uma mistura de solventes (clorofórmio: tolueno, 4:1) seguida de evaporação lenta. Os dados cristalográficos e de refinamento destas estruturas estão apresentados na Tabela 2.

A estrutura molecular do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5-(metileno)amino) benzoico (**1a**) é quase plana, Figura 27. O ângulo diedro entre o anel benzênico e o grupo nitrobenzo[1,3]dioxol é 4,4 (5)º. O grupo hidroxila apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular com o átomo de nitrogênio do grupo imina, O2–H2···N1 (2,63 Å), e ligação de hidrogênio intermolecular não clássica, C4–H4···O5^{i} (3,23 Å) e C14–H14···O3^{ii} (3,19 Å), (operadores de simetria *i* = *x*, -*y*-1/2, *z*-1/2; *ii* = *x*, -*y*+1/2, *z*+1/2),[1] como mostrado na Tabela 3.

A estrutura molecular do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino) benzoico (**1b**) é apresentada na Figura 27. O ângulo diedro entre o anel benzênico e o grupo furano é 7,4(1)°. O grupo furano está unido a outro fragmento benzênico contendo o grupo nitro com ângulo de 19,19 (9)º, sendo, portanto, a molécula considerada quase plana. Como indicado na Tabela 3 esta molécula apresenta uma ligação de hidrogênio fazendo uma interação intramolecular com o átomo de nitrogênio do grupo imina, O2–H2A···N1 (2,53 Å) e ligações de hidrogênio intermoleculares não clássicas, C10–H10···O2^{i} (3,45 Å) e C8–H8···O1^{i} (3,18 Å) (operadores de simetria *i* = *x*-1, *y*+1, *z*).[2]

Tabela 2: Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X para os ácidos carboxílicos **1a** e **1b**

Composto	**1a**	**1b**
Fórmula Molecular	$C_{15}H_{10}N_2O_6$	$C_{18}H_{12}N_2O_5$
Massa molar (g mol^{-1})	314,25	336,30
Temperatura, K	120(2)	150(2)
Comprimento de onda, Å/Radiação	0,71073/ Kα, Mo	1,54184/ Kα, Cu
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P 1 21/c 1	P -1
Parâmetros de célula unitária	a = 7,1876(2) Å	a = 7,5007(8) Å
	b = 16,4187(5) Å	b = 7,9094(9) Å
	c = 11,0134(3) Å	c = 14,6585(19) Å
	α = 90°	α = 77,302(10)°
	β = 93,799(3)°	β = 87,029(10)°
	γ = 90°	γ = 63,004(11)°
Volume, $Å^3$	1296,85(6)	754,77(15)
Z	4	2
Densidade calculada, Mg m^{-3}	1,610	1,480
Coeficiente de absorção, mm^{-1}	0,096	0,925
F(000)	648	348
Dimensões do cristal, mm^3	0,24 x 0,11 x 0,10	0,30 x 0,13 x 0,03
Intervalo de θ (°)	1,8495-29,3524	3,10-65,97
Intervalo de índices	-9<=h<=9,	-8<=h<=8,
	-22<=k<=22,	-9<=k<=9,
	-15<=l<=14	-17<=l<=17
Reflexões coletadas	15979	6064
Reflexões independents	2637	2580
	[R(int) = 0,0306]	[R(int) = 0,0416]
Integralidade dos dados	100,0 % (θ = 26,37°)	97,8 % (θ = 65,97°)
Correção de absorção	Semi-empiríca	Semi-empírica
S	1,089	1,058
R índices finais [I>2σ(I)]	R_1 = 0,0433	R_1 = 0,0492
	wR_2 = 0,1158	wR_2 = 0,1123
R índices todos os dados	R_1 = 0,0513	R_1 = 0,0796
	wR_2 = 0,1216	wR_2 = 0,1291

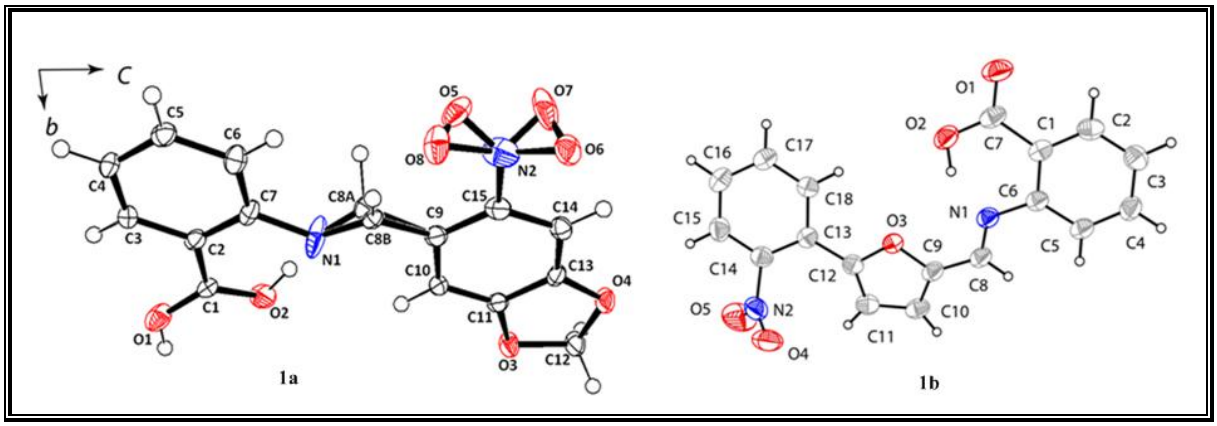


Figura 27: Estrutura molecular dos ácidos carboxílicos (**1a** e **1b**) com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade.

Tabela 3: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para os ácidos carboxílicos **1a** e **1b**

Compostos	Doador-H (D-H…A)	Operadores de Simetria	d(D-H)	d(H…A)	d(D…A)	D-H..A
	O2-H2…N1		1,01	1,66	2,63(2)	157,3
1a	C4-H4…O5	x,-1/2-y, -1/2+z	0,93	2,58	3,23(3)	127,1
	C14-H14…O3	x, 1/2-y, 1/2+z	0,93	2,56	3,19(19)	126,0
	C10-H10…O2	x-1, y+1, z	0,95	2,51	3,45(3)	168,5
1b	C8-H8…O1	x-1, y+1, z	0,95	2,30	3,18(3)	155,5
	O2-H2A…N1		0,97	1,64	2,53(2)	151,0

Os ácidos carboxílicos **1a** e **1b** apresentam Z igual a 4 e 2, ou seja, possuem quatro e duas moléculas por célula unitária, respectivamente. A Figura 28 e Figura 29 mostram a visão do empacotamento cristalino dos ácidos carboxílicos **1a** e **1b**, respectivamente. Na estrutura molécular do ligante **1a** observa-se um empacotamento unidimensional com interações fracas envolvendo átomos de oxigênios enquanto que a estrutura molecular **1b** apresenta um empacotamento bidimensional com interações do tipo C3-H3---O5 (2,69 Å) e C4-H4---O4 (2,62 Å). As interações observadas para esses ligantes podem ser caracterizadas como sendo interações fracas do tipo dipolo.

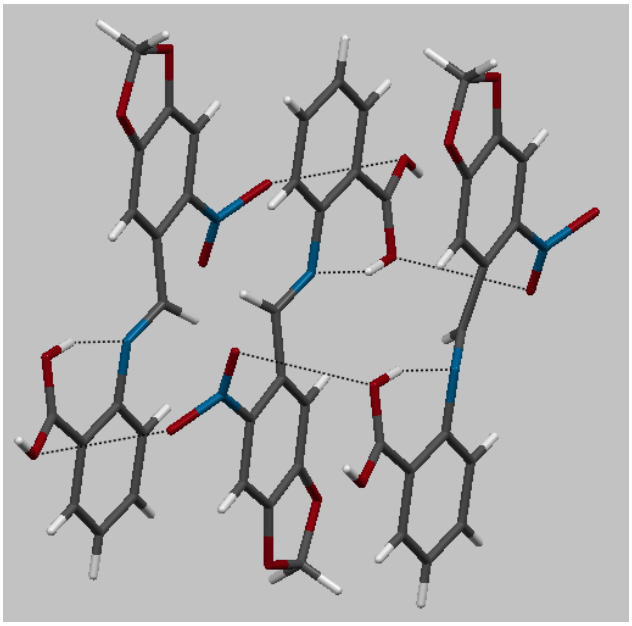


Figura 28: Visão do empacotamento do ácido carboxílico **1a**.

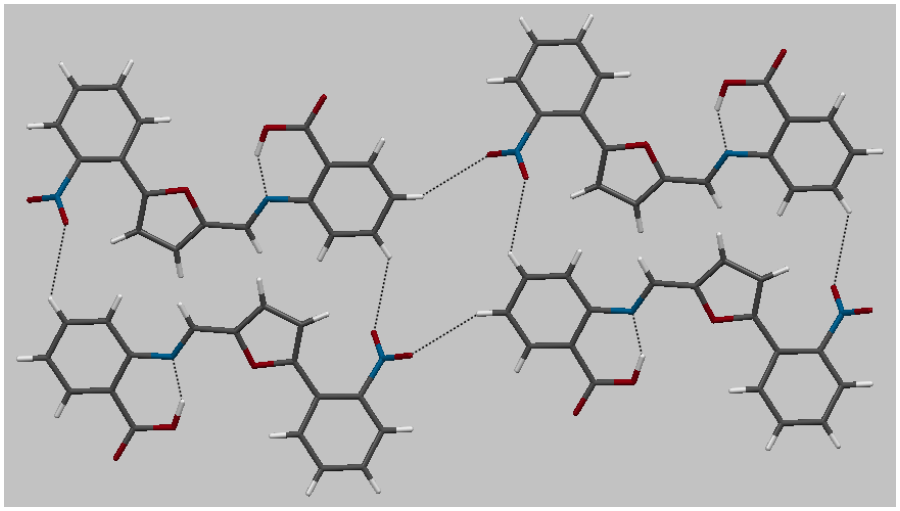


Figura 29: Visão do empacotamento do ácido carboxílico **1b**.

O composto **1a** apresenta desordem nos grupos –COOH, -N=CH e $–NO_2$, mesmo com os experimentos sendo realizados a baixa temperatura, 120 K. A partir do mapa da diferença de Fourier foram observadas algumas incertezas na localização de alguns átomos. Por exemplo, a identificação das ligações do grupo C-O-H ou C=O do ácido carboxílico ficou dificultada devido a pequena diferença de comprimento de ligação observada entre C(1)-O(1) e C(1)-O(2) 1,271 Å e 1,264 Å, respectivamente e entre O(1)-H(1) e O(2)-H(2) 0,918 Å e 1,016 Å, respectivamente. Essa identificação foi dificultada, pois de

acordo com o mapa de Fourier o hidrogênio da hidroxila pode estar tanto ligado ao O(2) quanto ligado ao O(1), já que as distâncias O-H estão próximas de 1,00 Å, sendo assim dificulta a escolha da hidroxila. No entanto, não é aceitável as duas hidroxilas, pois o Final R indices finais [I>2σ(I)] se torna alto. Para este dado melhorar é aceitável C(1)=O(2) e C(1)-O(1)-H. Vibrações foram observadas na presença do grupo nitro onde o átomo de oxigênio exibe um movimento desordenado. Em se tratando do grupo azometina, dois modelos de refinamento foram considerados para o átomo C8. No Modelo 1 apenas uma posição foi considerada: os picos residuais para este átomo foram encontrados nos mapas de diferença de Fourier em 1,7 e.$Å^{-3}$, em relação ao deslocamento isotrópico C8 (modelo 1a). Por outro lado, se considerar o deslocamento anisotrópico (modelo 1b) os picos residuais situam em 0,4 e.A^{-3}. Neste último caso, R_{obs} = 0,056 e wR (F^2) = 0,159 para 2295 dados (I> 2 (σ (I)). No modelo 2, a desordem no átomo C8 foi considerada anisotrópica. Os parâmetros estatísticos foram muito melhores do que os obtidos através da utilização do modelo 1, R_{obs} = 0,043, wR (F^2) = 0,122.

4.2 Complexos de Sn derivado de ácidos carboxílicos

4.2.1 Rendimento, Temperatura de Fusão e Análise Elementar

A síntese dos ácidos carboxílicos **1a** e **1b** foi realizada em metanol a partir de um mol do ácido 2-aminobenzoico e um mol do aldeído correspondente. A proposta mecanística que ocorre em equilíbrio mostra que enquanto a amina age como um nucleófilo, o grupo carbonila do aldeído age como eletrófilo. A amina ataca o carbono da carbonila formando um intermediário dipolar tetraédrico. Ocorre a transferência do próton, intermolecular, do nitrogênio para o oxigênio, produzindo um aminoálcool. A protonação do oxigênio produz um bom grupo retirante e a perda de uma molécula de água leva ao íon imínio seguida de uma transferência de um próton para a água, regenerando o íon hidrônio catalítico e produzindo a imina. A Figura 30 apresenta uma proposta de mecanismo para essas reações.

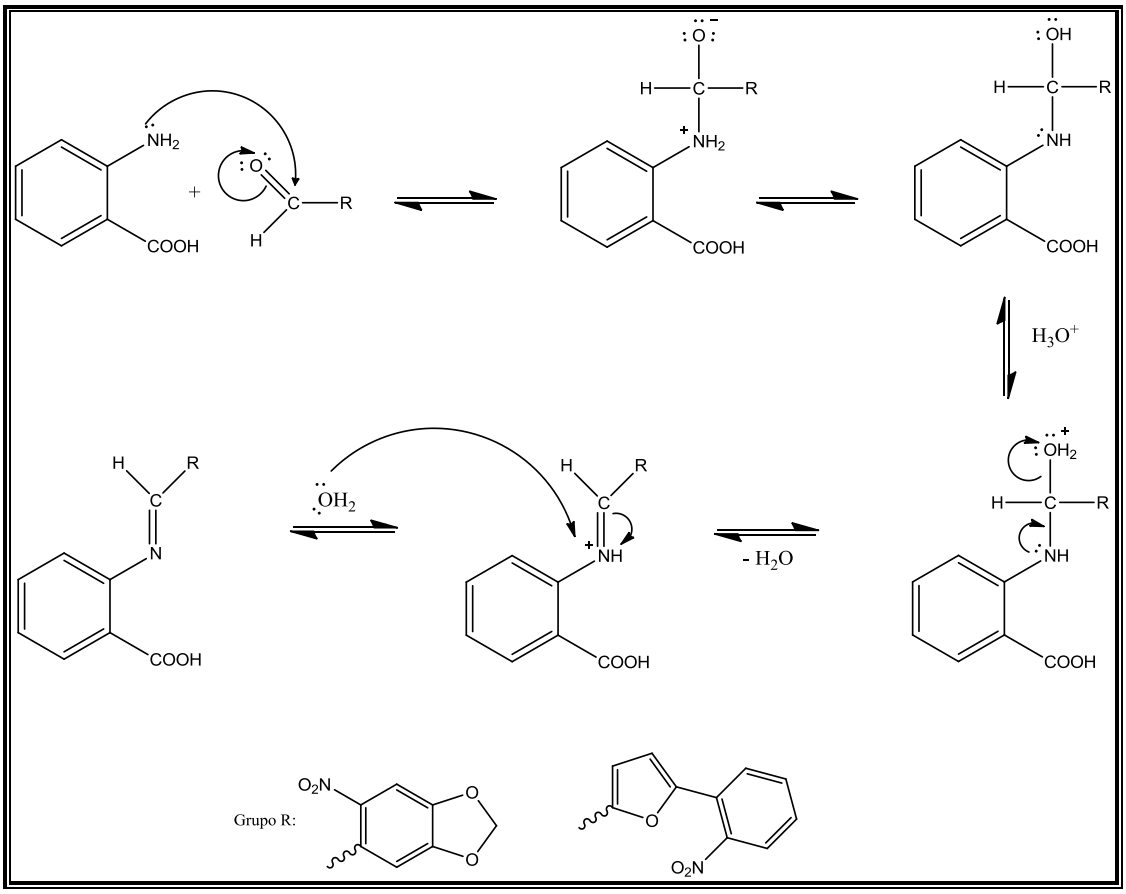


Figura 30: Proposta mecanística para formação do grupo imino.

A Tabela 4 apresenta a fórmula molecular, massa molar, temperatura de fusão, rendimento e análise elementar dos compostos sintetizados.

Os ácidos carboxílicos sintetizados são inéditos e foram obtidos como sólidos amarelos. Os rendimentos para esses compostos apresentaram valores razoáveis entre 73 e 84%. A pureza dos ácidos carboxílicos pode ser verificada pela estreita faixa de fusão, variando de 0,6 a 1,3 °C. Ademais, as análises de composição percentual de carbono, hidrogênio e nitrogênio apresentaram-se de acordo com as fórmulas propostas.

Os carboxilatos de sódio **2a** e **2b** foram preparados reagindo-se um mol de uma suspensão etanólica do ácido carboxílico e um mol do bicarbonato de sódio. Os produtos formados apresentaram-se como sólidos amarelos e foram deixados em dessecador até a obtenção da massa constante para dar sequência às caracterizações e sínteses posteriores. Os carboxilatos de sódio foram obtidos com ótimos rendimentos. A pureza desses compostos não pode ser constatada pela temperatura de fusão, pois estes se decompõem. As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio estão condizentes com as fórmulas propostas.

As sínteses dos complexos triorganoestânicos **3a**, **3b**, **4a** e **4b** foram ralizadas por meio da reação de um mol do carboxilato de sódio em solução etanólica com um mol do cloreto de estanho apropriado. Os complexos diorganoestânicos **5a**, **5b**, **6a** e **6b** foram sintetizados a partir de dois mols dos carboxilatos de sódio em solução etanólica com um mol do dicloreto de estanho correspondente. Os compostos formados apresentaram um aspecto sólido sendo que os complexos derivados do 6-nitropiperonal (simbolizados pela letra **a**) apresentaram uma coloração mais escura, marrom e os complexos derivados do 5-(2-nitrofenilfurfural) (simbolizados pela letra **b**) proporcionaram uma coloração amarelada. Todos os complexos são inéditos e os rendimentos dos complexos variaram de 63 a 86%. A pureza dos complexos pode ser verificada pela pequena faixa de intervalo de temperatura de fusão, variando de 1,5 a 2,1 ^{o}C. As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio estão, em geral, condizentes com as fórmulas propostas.

Tabela 4: Dados referentes às características físicas dos compostos sintetizados (**1a-6a**) e (**1b-6b**)

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar (g mol^{-1})	Aspecto	Temperatura de Fusão (ºC)	Rendimento (%)	Análise Elementar % Calculado (Experimental)		
						C	H	N
1a	$C_{15}H_{10}O_6N_2$	314,25	amarelo	204,6-205,2	84	57,32 (57,49)	3,21 (3,17)	8,92 (8,92)
1b	$C_{18}H_{12}O_5N_2$	336,29	amarelo	219,6-220,9	73	64,28 (64,05)	3,59 (3,53)	8,33 (8,32)
2a	$C_{15}H_9O_6N_2Na$	336,24	amarelo	215 (d)	97	53,58 (51,99)	2,69 (2,63)	8,33 (8,74)
2b	$C_{18}H_{11}O_5N_2Na$	358,29	amarelo	240 (d)	98	60,34 (59,69)	3,09 (3,14)	7,82 (8,16)
3a	$C_{18}H_{18}O_6N_4Sn$	505,05	marrom	199,7-201,3	80	42,80 (43,81)	3,60 (3,40)	11,09 (11,33)
3b	$C_{21}H_{20}O_5N_2Sn$	499,08	amarelo	115,0-117,1	72	50,53 (49,39)	4,05 (4,11)	5,61(5,60)
4a	$C_{27}H_{36}O_6N_2Sn$	603,27	marrom	112,7-113,6	76	53,75 (51,99)	6,03 (5,94)	4,64 (4,44)
4b	$C_{30}H_{38}O_5N_2Sn$	625,32	amarelo	89,6-91,9	81	57,61(56,85)	6,14 (6,11)	4,48 (4,42)
5a	$C_{32}H_{24}O_{12}N_4Sn$	775,24	marrom	116,5-118,3	78	49,57 (49,96)	3,13 (3,10)	7,23 (7,17)
5b	$C_{38}H_{28}O_{10}N_4Sn$	819,27	amarelo	162,5-164,0	63	55,70 (54,23)	3,45 (3,39)	6,84 (6,69)
6a	$C_{38}H_{36}O_{12}N_4Sn$	859,39	marrom	82,7-84,3	86	53,10 (50,89)	4,23 (4,12)	6,52 (6,80)
6b	$C_{44}H_{40}O_{10}N_4Sn$	903,42	amarelo	160,5-162,3	75	58,48 (56,95)	4,47 (4,45)	6,20 (6,08)

(d) = decomposição

4.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

As principais bandas dos espectros vibracionais dos ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e dos complexos de estanho derivados desses ácidos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros no infravermelho dos ácidos carboxílicos (**1**), carboxilatos de sódio (**2**) e complexos (**3**-**6**) em pastilhas de CsI

Composto	ν_{as}(COO)	ν_{s}(COO)	$\Delta\nu$(COO)	ν(C=N)	$\nu_{as}(NO_2)$	$\nu_{s}(NO_2)$	ν(Sn-O)	ν(Sn-C)
1a	1710	1486	224	1622	1526	1332	-	-
1b	1700	1468	232	1620	1530	1364	-	-
2a	1682	1488	194	1610	1522	1336	-	-
2b	1684	1474	210	1610	1522	1360	-	-
3a	1684	1482	202	1618	1522	1330	442	540
3b	1676	1458	218	1618	1528	1354	442	548
4a	1680	1464	216	1616	1522	1336	442	530
4b	1666	1464	202	1618	1530	1354	442	530
5a	1690	1484	206	1618	1526	1332	419	532
5b	1700	1464	236	1620	1530	1364	418	532
6a	1700	1482	218	1618	1528	1364	418	532
6b	1698	1464	234	1622	1530	1366	418	532

Os ácidos carboxílicos geralmente se encontram fortemente associados por meio de ligações de hidrogênio. Por causa dessa associação, a banda referente ao estiramento da ligação O-H é sempre muito larga, cobrindo a região de 3300 a 2500 cm^{-1},[3] conforme pode ser observado no espectro do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5(metileno) amino)benzoico (**1a**), na Figura 31. Ademais, como essa banda é muito larga, ela aparece sobreposta às bandas de estiramento de ligações C-H, envolvendo os carbonos sp^2 associados ao anel aromático.

De acordo com a literatura, as vibrações de estiramento assimétrico da ligação COO de ácidos carboxílicos aromáticos ocorre em 1730-1700 cm^{-1}.[4] No espectro dos ácidos carboxílicos **1a** e **1b** essa absorção variou de 1710 a 1700 cm^{-1}, respectivamente.

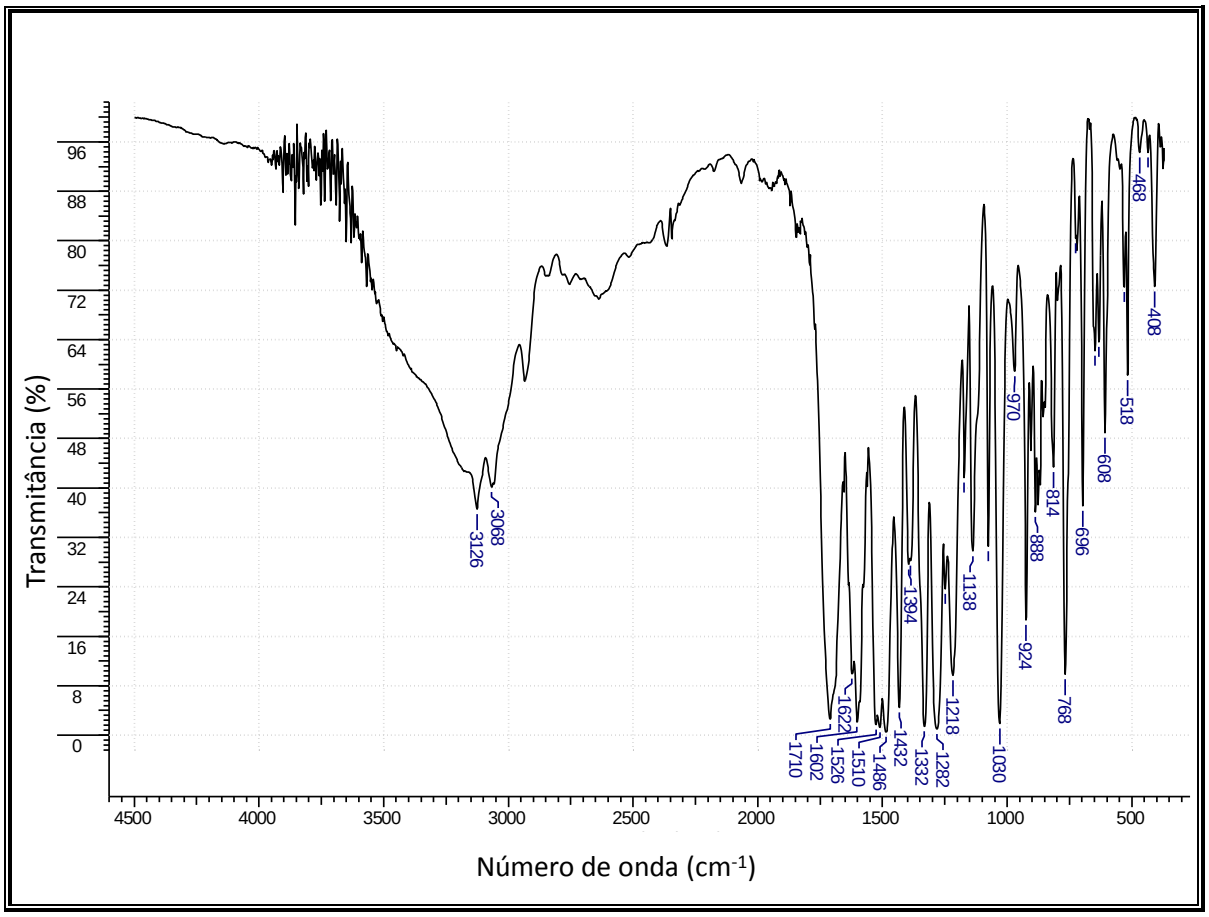


Figura 31: Espectro de infravermelho do ácido carboxílico **1a** (pastilha de KBr).

Uma importante comprovação da reação de conversão dos ácidos carboxílicos em carboxilatos de sódio são os deslocamentos das bandas atribuídas ao estiramento assimétrico das ligações COO. Nos espectros dos sais dos carboxilatos de sódio observa-se um deslocamento para menores números de onda das bandas de estiramento assimétrico do grupo COO em relação ao ácido carboxílico, variando de 1682 a 1684 cm^{-1}, conforme pode ser ilustrada pela Figura 32, referente ao composto 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5(metileno) amino)benzoato de sódio (**2a**).

De acordo com Pavia (2001),[4] nos espectros dos carboxilatos de sódio o estiramento assimétrico da ligação COO ocorre próximo de 1600 cm^{-1}, enquanto o estiramento simétrico ocorre próximo a 1400 cm^{-1}. De acordo com Barbosa (2007),[3] o estiramento assimétrico para os carboxilatos resulta em uma banda de absorção forte em 1650-1550 cm^{-1}, enquanto o estiramento simétrico ocorre na faixa de 1400-1335 cm^{-1}. Uma característica da banda de estiramento simétrico é que esta costuma resultar em duas a três bandas na região indicada[3], conforme pode ser verificado nos espectros.

De acordo com a literatura os complexos de estanho derivados de ácidos carboxílicos apresentam banda de estiramento assimétrico da ligação COO variando de 1630-1590 cm^{-1}, 1640-1615 cm^{-1}, 1684-1622 cm^{-1}, 1658-1583 cm^{-1} e banda de estiramento simétrico da ligação COO variando de 1492-1360 $cm^{-1,}$ 1465-1439 cm^{-1}, 1427-1412 cm^{-1}, 1465-1345 cm^{-1}.[5-8] Esses valores estão condizentes com os dados obtidos, variando de 1700-1666 cm^{-1} para a banda de estiramento assimétrico da ligação COO e 1484-1464 cm^{-1} para a banda de estiramento simétrico da ligação COO.

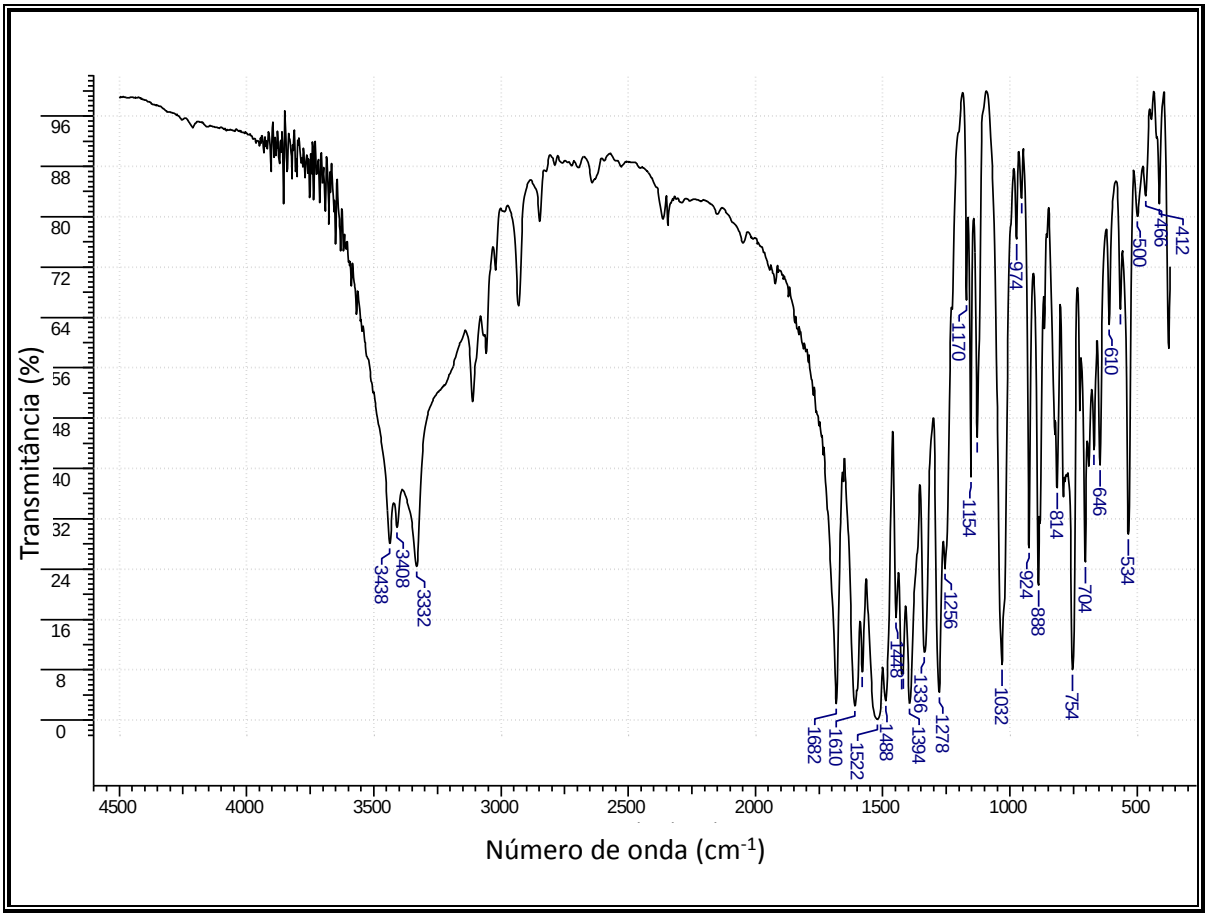


Figura 32: Espectro no infravermelho do sal do carboxilato de sódio **2a** (pastilha de KBr).

O modo de coordenação do grupo carboxílico ao átomo de estanho pode ser determinado através das bandas de estiramento assimétrico e simétrico do grupo carboxílico (COO). No espectro de infravermelho dos ligantes e nos complexos de estanho as bandas vibracionais ν_{as}(COO) e ν_{s}(COO) determinam o modo de coordenação. A variação da geometria de coordenação ao redor do átomo de estanho pode ser observada pela diferença entre ν_{as}(COO) e ν_{s}(COO), sendo que os valores da diferença de estiramento ($\Delta\nu$) são divididos em três grupos:[9]

i) Δν (COO) > 350 cm^{-1}, o grupo carboxilato se coordena de modo monodentado. No entanto, outras interações fracas intra e intermoleculares não podem ser excluídas;

ii) Δν (COO) < 200 cm^{-1}, o grupo carboxilato se coordena de modo bidentado;

iii) 200 cm^{-1} < Δν (COO) < 350 cm^{-1}, o grupo carboxilato se coordena de forma anisobidentado, ou seja, apresenta coordenação bidentada com ligações M-O assimétricas. Essa assimetria sugere uma coordenação intermediária entre monodentada e bidentada. Também tem sido sugerido que o valor Δν (COO) no modo quelante é menor que o valor Δν (COO) em ponte.

Os valores de Δν foram observados na faixa entre 202-236 cm^{-1}, indicando coordenação anisobidentada SnO_2C-R.

Nos espectros dos ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e complexos aparece bandas de intensidade forte compreendidas no intervalo de 1616-1622 cm^{-1} que são atribuídas ao estiramento da ligação C=N. O fato dessas bandas estarem próximas para as três diferentes classes de compostos (ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e complexos) implica a não coordenação do átomo de nitrogênio ao átomo de estanho. De acordo com a literatura, compostos semelhantes, apresentaram o estiramento da ligação C=N em torno de 1600 cm^{-1}.[10]

Segundo Pavia (2001),[4] o estiramento assimétrico referente ao grupo NO_2 aromático apresenta uma banda de intensidade forte entre 1490 a 1550 cm^{-1} e um estiramento simétrico de intensidade forte entre 1315 a 1355 cm^{-1}. Esses valores estão condizentes com o encontrado para os compostos, sendo o estiramento assimétrico variando de 1522 a 1530 cm^{-1} e o estiramento simétrico num intervalo de 1330-1366 cm^{-1}. Bandas relacionadas ao grupo nitro do ligante livre são encontradas aproximadamente na mesma frequência dos complexos, indicando, portanto que o grupo nitro não está coordenado ao átomo de estanho.

No espectro dos complexos aparecem bandas de intensidade média/fraca compreendidas no intervalo de 418-442 cm^{-1} que são caracterizadas pelo estiramento da ligação Sn-O, indicando a coordenação do grupo carboxilato com o íon metálico de estanho.[11] Na Figura 33 pode ser observado o espectro do complexo 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)amino)benzoato de trimetilestanho (**3a**).

A presença de apenas uma banda de absorção no espectro dos complexos referente a ligacão Sn-C na região 600-500 cm^{-1}, indica uma configuração linear para C-Sn-C.[12] No entanto, como há várias bandas nessa região dos espectros dos ácidos carboxílicos e dos

carboxilatos de sódio, as atribuições de ser uma ou duas bandas referentes a ligação Sn-C ficou dificultada.

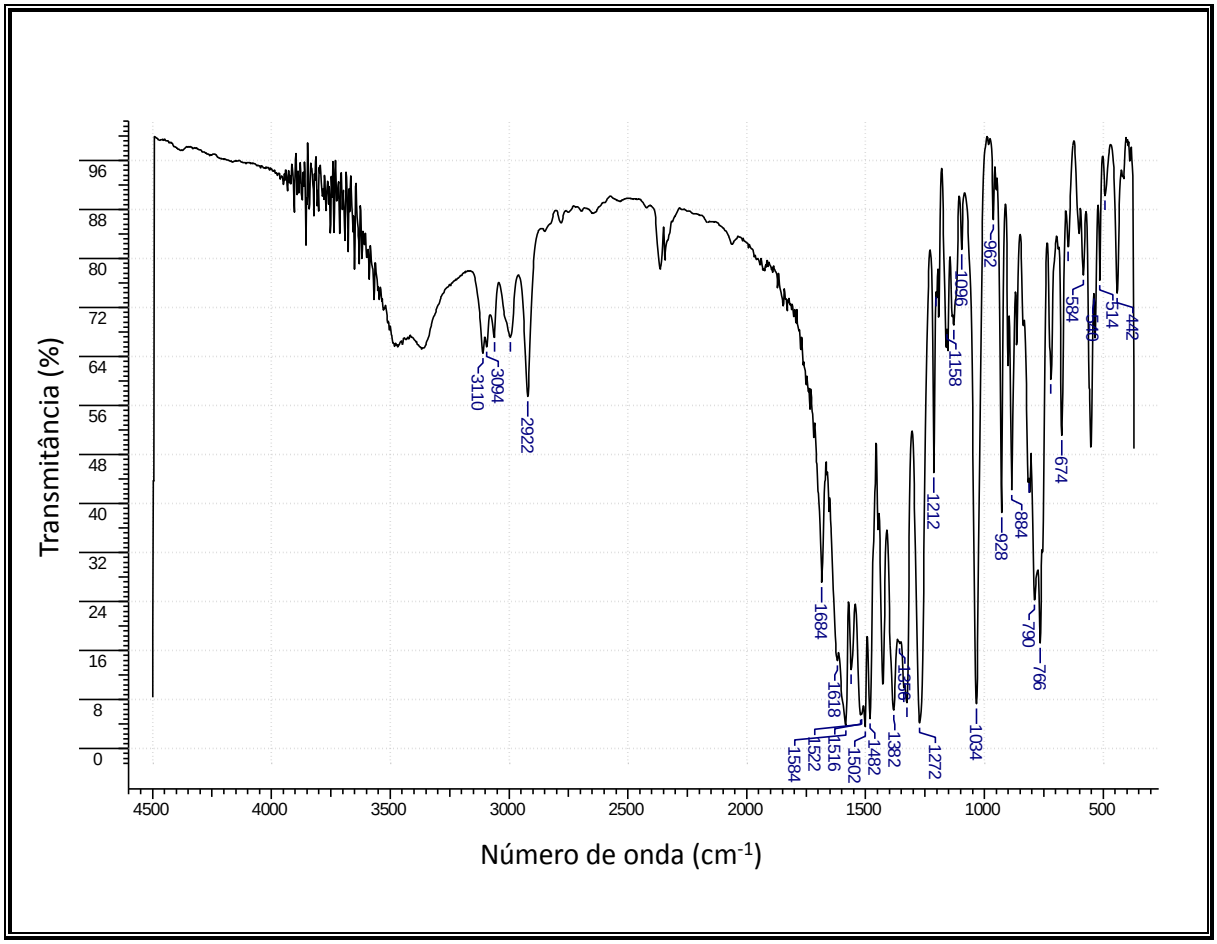


Figura 33: Espectro de infravermelho do complexo de estanho **3a** (pastilha de KBr).

4.2.3 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn

Uma técnica para o estudo das propriedades magnéticas na vizinhança do íon estanho é o efeito Mössbauer.

Um dos parâmetros importantes na espectroscopia Mössbauer é o desvio químico (δ), também conhecido como deslocamento isomérico. Este depende da densidade de elétrons *s* no núcleo de ^{119}Sn e caem na faixa de -0,50 a 3,84 mms^{-1} em relação ao SnO_2, tomado como referência (valor 0). Assim, um valor de $\delta > 0$ significa um aumento na densidade eletrônica *s* em relação à referência. Valores δ variando de -0,50 a 2,70 mm s^{-1} estão relacionados a espécies de Sn(IV), ao passo que valores variando de 3,28 a 3,84mm s^{-1}

correspondem a Sn(II).[13] Assim sendo, os resultados obtidos tanto para os complexos derivado do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5-(metileno)amino) benzoico (**1a**) quanto para os complexos derivado do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino) benzoico (**1b**) condizem com o estado de oxidação Sn(IV), como pode ser visualizado na Tabela 6, variando de 1,20 a 1,44 $mm.s^{-1}$.

A diminuição do deslocamento isomérico é uma forte evidência para a redução do caracter *s* no orbital híbrido do centro metálico, aumentando consequentemente o número de coordenação.[14] Sendo assim, os dados obtidos para os complexos sintetizados estão condizentes com a literatura, sendo o aumento do número da coordenação seguindo uma ordem dos tri- para os diorganoestânicos.

Tabela 6: Parâmetros espectroscópicos de Mössbauer de ^{119}Sn dos precursores de estanho e complexos

Compostos	δ ($mm.s^{-1}$) (± 0,05 mm s^{-1})	Δ ($mm.s^{-1}$) (± 0,05 mm s^{-1})	Γ ($mm.s^{-1}$) (± 0,05 mm s^{-1})	Área (± 1,0 mm s^{-1})
Me_3SnCl [a]	1,41	3,41		
Bu_3SnCl [a]	1,58	3,40		
Me_2SnCl_2 [a]	1,55	3,55		
Bu_2SnCl_2 [a]	1,75	3,50		
3a	1,32	3,54	0,87	100
3b	1,31	3,33	0,89	100
4a	1,44	3,12	0,89	100
4b	1,44	3,10	0,90	100
5a	1,27	3,36	0,88	100
5b	1,20	3,24	0,92	100
6a	1,34	3,31	0,86	100
6b	1,29	3,26	0,90	100

a 15

Na Figura 34 podem ser observados dupletos bem resolvidos com 100% de área, sugerindo a presença de apenas um centro metálico e exibindo a largura da banda a meia altura com média de 0,90 $mm.s^{-1}$ a 80 K. A largura da banda à meia altura (Γ) é o parâmetro utilizado para controlar a qualidade do ajuste matemático e está relacionada à meia vida do estado nuclear excitado que para o estanho deve se situar na faixa 0,80-1,20 $mm.s^{-1}$.

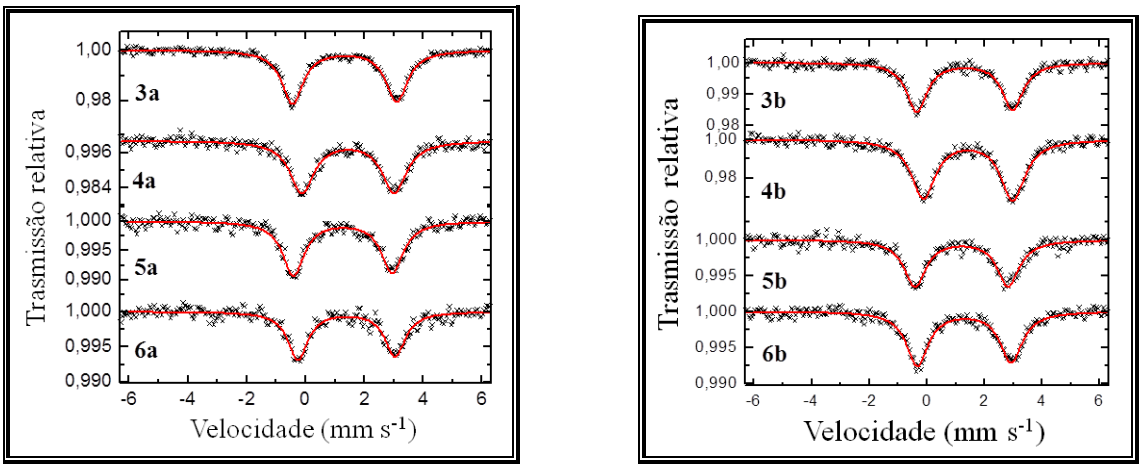


Figura 34: Espectros de Mössbauer de ^{119}Sn dos complexos **3a** a **6a** e **3b** a **6b** a 80K.

Outro parâmetro importante da espectroscopia Mössbauer é o desdobramento quadrupolar (*Δ*), relacionado à assimetria na distribuição eletrônica em torno do átomo de estanho. Para compostos com distribuição perfeitamente simétrica, como o $SnCl_4$, o valor de *Δ* é igual a 0. Porém, à medida que a assimetria em torno do estanho aumenta, também cresce o valor do desdobramento quadrupolar. Ademais, a formação de um aduto do tipo $[SnCl_4L]$, por exemplo, faz aparecer um desdobramento quadrupolar, que será devido à remoção da distribuição eletrônica perfeitamente esférica do $SnCl_4$. O desdobramento quadrupolar variou de 3,10 a 3,54 mm s^{-1}, conforme é mostrado na Tabela 6. Estes valores sugerem uma assimetria em torno do núcleo de estanho.

Também pode ser observado que os valores do desdobramento quadrupolar para os complexos diorganoestânicos e os complexos triorganoestânicos são menores do que os dos seus precursores, que apresentam geometria bipiramidal trigonal, com exceção do complexo **3a**, indicando assim uma maior simetria eletrônica em torno dos sítios de Sn(IV) quando comparada com aquela encontrada para os precursores que lhes deram origem.

A Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn proporciona informação útil sobre a geometria em torno do átomo de estanho no estado sólido. A divisão dos valores do desdobramento quadrupolar (*Δ*) geralmente permite a discriminação entre tetra e hipercoordenação de centros de Sn(IV) e cada um deles sendo identificado por uma gama de valores característicos (tetraédrica: 2,01-2,5 mm.s^{-1}, bipiramidal trigonal: 3,0-4,0 mm.s^{-1}, cis-octaédrica: 1,7-2,2 mm.s^{-1}, trans-octaédrica: 3,0-4,5 mm.s^{-1}).[16]

Carboxilatos triorganoestânicos, R_3SnO_2CR', são geralmente poliméricos no estado sólido, devido à coordenação de ponte anisobidentada dos ligantes carboxilatos com o átomo de estanho em uma geometria pseudo-bipiramidal trigonal.[17] Em contraste, os

carboxilatos diorganoestânicos, $R_2Sn(O_2CR')_2$, em estado sólido, são monoméricos com o centro de estanho hexa-coordenado tendo uma geometria bipiramidal trapezoidal distorcida resultante da coordenação anisobidentada dos dois ligantes dicarboxilatos.[18,19]

Considerando as generalizações sobre as estruturas e o desdobramento quadrupolar, pode-se concluir que os carboxilatos triorganoestânicos (**3a**, **3b**, **4a** e **4b**) têm geometria bipiramidal trigonal e os carboxilatos de diorganoestânicos (**5a**, **5b**, **6a** e **6b**) possuem geometria trans-octaédrica, no estado sólido.

4.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear é uma técnica importante para a análise estrutural de compostos organoestânicos em que os valores de ^nJ (^1H -^{119}Sn), ^nJ (^{13}C -^{119}Sn) e δ (^{119}Sn) são especialmente importantes para a elucidação da geometria de coordenação ao redor do átomo de estanho.[20]

a) Espectroscopia de RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H dos ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e complexos de estanho foram registrados em DMSO-d_6. Embora os complexos de estanho tenham uma boa solubilidade em $CDCl_3$, estes foram realizados em DMSO para uma comparação de deslocamentos químicos com os ácidos carboxílicos, já que estes apresentam uma melhor solubilidade em DMSO. Os sinais são analisados quanto aos deslocamentos químicos (δ), multiplicidade, integração e para alguns compostos pode se observar as constantes de acoplamento (*J*) e satélites.

Os dados espectroscópicos dos sinais dos ligantes livres, sal dos ligantes e dos complexos de estanho precursores do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5-(metileno)amino)benzoico (**1a**) são apresentados na Tabela 7 e os precursores do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno) amino)benzoico (**1b**) são apresentados na Tabela 8.

Tabela 7: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos (**1a** a **6a**) em DMSO-d_6

Atribuições	Compostos					
	1a	**2a**	**3a**	**4a**	**5a**	**6a**
H8	10,1 (s, 1H)	10,1(s, 1H)	10,1(s, 1H)	10,1(s, 1H)	10,1(s, 2H)	10,1(s, 2H)
H1	8,7 (s, 1H)	-	-	-	-	-
H10	7,9-7,4	7,8-7,4		7,9-7,6		7,7
H14	(m, 2H)	(m, 2H)	7,8-7,2 (m, 4H)	(m, 2H)		(m, 4H)
H3	7,3-7,2	7,3-7,2		7,3-7,1	7,7-6,6	7,3-7,1
H5	(m, 2H)	(m, 2H)		(m, 2H)	(m, 12H)	(m, 4H)
H6	6,9-6,4	6,9-6,4	6,5-6,4 (m, 2H)	6,6-6,4		6,7-6,4
H4	(m, 2H)	(m, 2H)		(m, 2H)		(m, 4H)
H12	6,3 (s, 2H)	6,3 (s, 2H)	6,3 (s, 2H)	6,3 (s, 2H)	6,3(m, 4H)	6,3 (s, 4H)
Hα	-	-	0,4(s, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 36 Hz, 9H)	1,6 (t, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 40 Hz, 6H)	0,8 (s, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 50 Hz, 6H)	1,6-1,5 (m, 4H)
Hβ	-	-	-	1,3-1,0 (m, 6H)	-	1,3 (m, 4H)
Hγ	-	-	-	1,5 (m, 6H)	-	1,5-1,4 (m, 4H)
Hδ	-	-	-	0,8 (t, *J* = 16 Hz, 9H)	-	0,8 (t, *J* = 8 Hz, 6H)

- : ausência de sinal

Tabela 8: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos (**1b** a **6b**) em DMSO-d_6

Atribuições	Compostos					
	1b	**2b**	**3b**	**4b**	**5b**	**6b**
H8	9,6 (s, 1H)	9,6 (s, 1H)	9,6 (s, 1H)	9,6 (s, 1H)	9,6 (s, 2H)	9,6 (s, 2H)
H1	8,7 (s, 1H)	-	-	-	-	-
H17	8,0-7,7 (m, 6H)	7,9-7,5 (m, 8H)	8,0 (m, 1H)	8,0 (m, 1H)	8,0 (m, 2H)	8,0 (m, 2H)
H14			7,9 (m, 1H)	7,9 (m, 1H)	7,9 (m, 2H)	7,9 (m, 2H)
H16			7,8 (m, 1H)	7,8 (m, 1H)	7,8 (m, 2H)	7,8 (m, 2H)
H15			7,7 (m, 1H)	7,7 (m, 1H)	7,8-7,7 (m, 4H)	7,8-7,7 (m, 4H)
H3			7,7 (m, 1H)	7,7 (m, 1H)		
H11			7,7 (d, *J* = 4 Hz, 1H)	7,7 (d, *J* = 4 Hz, 1H)	7,7 (d, *J* = 4 Hz, 2H)	7,7 (d, *J* = 4 Hz, 2H)
H10	7,2 (d, *J* = 4 Hz, 1H)		7,2 (d, *J* = 4 Hz, 1H)	7,2 (d, *J* = 4 Hz, 1H)	7,2 (m, 4H)	7,2 (m, 4H)
H5	8,0-7,7 (m, 6H)		7,0 (m, 1H)	7,1 (m, 1H)		
H6	6,7 (m, 1H)	7,3 (m, 1H)	6,6 (m, 1H)	6,6 (m, 1H)	6,7 (m, 2H)	6,7 (m, 2H)
H4	6,5 (m, 1H)	6,8 (m, 1H)	6,4 (m, 1H)	6,4 (m, 1H)	6,5 (m, 2H)	6,5 (m, 2H)
Hα	-	-	0,5 (s, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 36 Hz, 9H)	1,6 (t, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 39 Hz, 6H)	0,8 (s, $^{2}J^{119}$Sn-^{1}H = 52 Hz, 6H)	1,5 (m, 8H)
Hβ	-	-	-	1,1 (m, 6H)	-	1,2 (m, 4H)
Hγ	-	-	-	1,3 (m, 6H)	-	1,5 (m, 8H)
Hδ	-	-	-	0,8	-	0,8 (m, 6H)

- : ausência de sinal

Nos espectros de RMN de ^{1}H dos compostos **1**-**6** as curvas de intergração estão consistentes com o esperado. Para os complexos triorganoestânicos (**3** e **4**) as integrações estão de acordo com a proporção de 1:1 (grupo orgânico / derivado organoestânico). Nos complexos diorganoestânicos (**5** e **6**) as integrações estão na proporção de 2:1 (grupo orgânico / derivado organoestânico).

Na Figura 35, Figura 36 e Figura 38 apresentam o espectro de RMN de ^{1}H em DMSO do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno) amino)benzoico (**1b**), 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de sódio (**2b**), 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino) benzoato de trimetilestanho (**3b**), respectivamente. A Figura 37 ilustra o espectro do 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de sódio (**2b)** em solução clorofórmica. Os demais espectros estão ilustrados no ANEXO A.

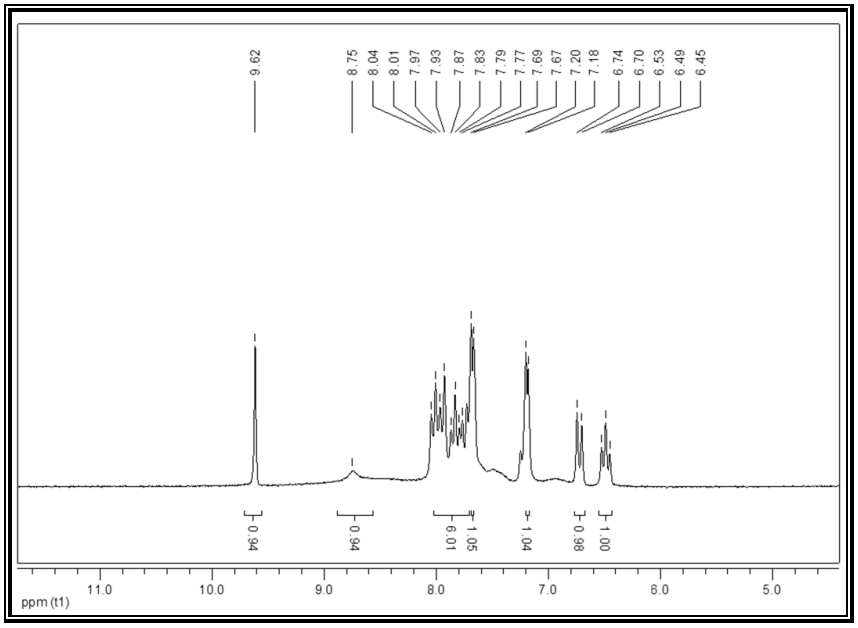


Figura 35: Espectro de RMN de ^{1}H do ácido carboxílico **1b** em DMSO-$d_{6.}$

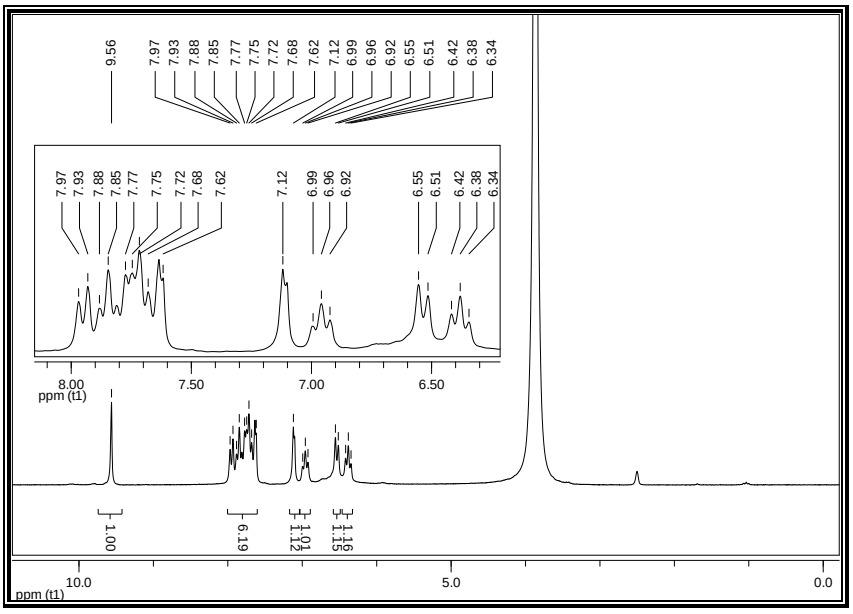


Figura 36: Espectro de RMN de ^{1}H do carboxilato de sódio **2b** em DMSO-$d_{6.}$

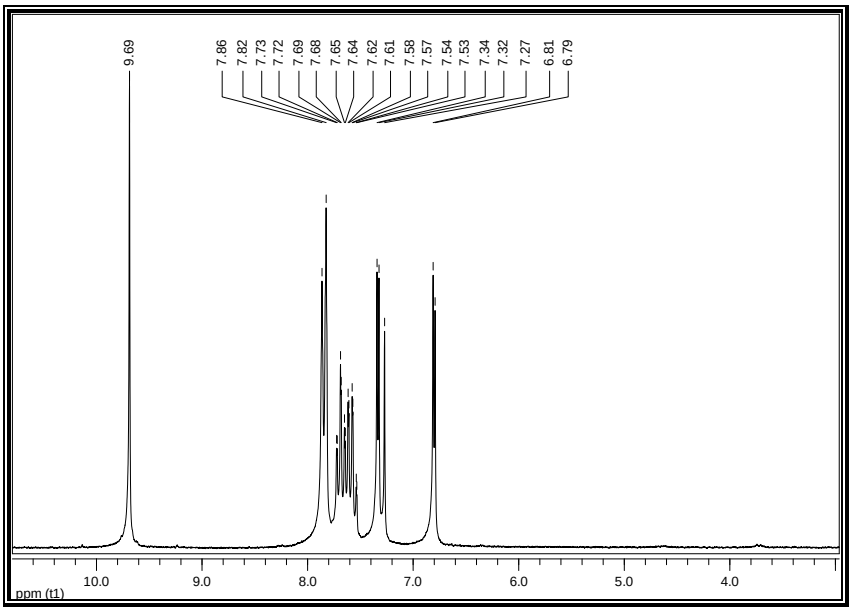


Figura 37: Espectro de RMN de ^{1}H do carboxilato de sódio **2b** em $CDCl_3$.

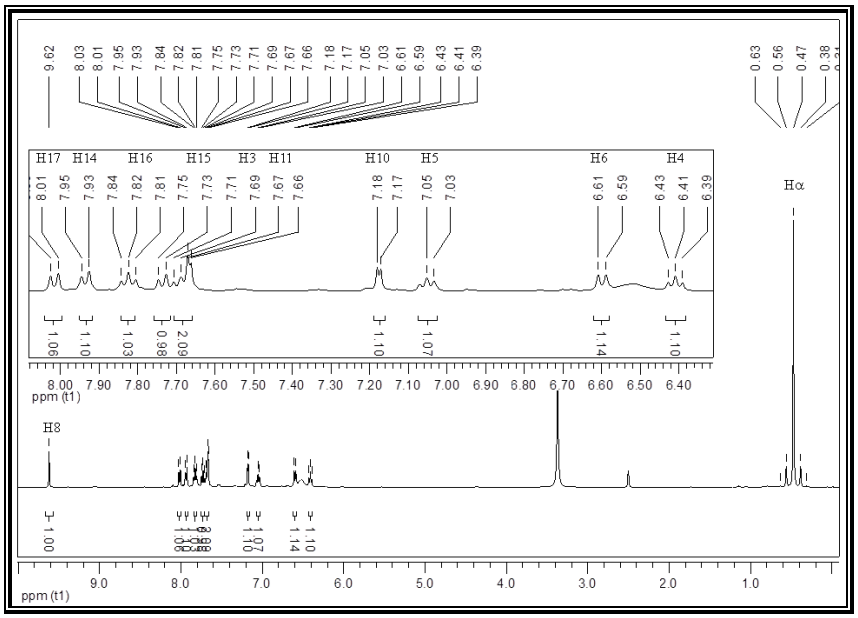


Figura 38: Espectro de RMN de ^{1}H do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6.

O simpleto na região de 10,0 ppm, referente ao próton azometínico (C<u>H</u>=N) é observado para todos os compostos, o que sugere fortemente que o nitrogênio referente ao grupo azometina não está envolvido na ligação com o átomo de estanho, pois não há mudança de deslocamento químico do próton do grupo azometina dos ácidos carboxílicos em relação aos complexos.

Nos espectros de RMN de ^{1}H dos ácidos carboxílicos (**1**) é observado um único sinal (**H1**) em cerca de 8,7 ppm, que não está presente nos espectros dos carboxilatos de sódio (**2**) e complexos (**3-6**), indicando a substituição do próton do ácido carboxílico por um átomo de sódio (no caso do sal dos carboxilatos) e um grupo alquilestanho (no caso dos complexos).[11] Esse fato pode ser evidenciado claramente também no espectro da Figura 37 para o sal do carboxilato (**2b**) que foi realizado em solução clorofórmica, indicando a ausência de sinal em torno de 8,7 ppm.

Observa-se que para os complexos obtidos a partir dos dois diferentes tipos de ligantes os prótons do grupo metila dos compostos triorganoestânicos apresentam mais protegidos em relação aos prótons do grupo metila dos compostos diorganoestânicos.

A estimativa do ângulo de ligação Me-Sn-Me, derivados do trimetil e dimetilestanho, podem ser determinados pela Equação 1, de acordo com os valores das constantes de acoplamento ^{2}J (^{119}Sn, ^{1}H),[21-24] como pode ser observado os sátélites na Figura 38 do complexo trimetilorganoestânico **3b**.

$$\theta(\text{deg}) = (0{,}0161)\,|^2J|^2 - 1{,}32\,|^2J| + 133{,}4 \qquad \text{Equação 1}$$

De acordo com Lockhart e Manders (1986),[21] para os compostos tetracoordenados (θ ≤ 112º), logo ^2J deve ser inferior a 60 Hz; os compostos pentacoordenados (θ entre 115º e 130º), os valores de ^2J caem na faixa de 65-80 Hz e, por fim, os compostos de estanho hexacoordenados (θ ≥ 135º), ^2J, geralmente, são maiores do que 83 Hz.

As constantes de acoplamento ^2J (^{119}Sn, ^{1}H) e os ângulos calculados Me-Sn-Me (θ) dos complexos são apresentados na Tabela 9. Os dados sugerem, que em solução, os compostos triorganoestânicos e diorganoestânicos apresentam uma geometria pseudo-tetraédrica em torno do átomo de estanho.

Tabela 9: Valores das constantes de acoplamento ^2J (^{119}Sn, ^{1}H) e ângulos de ligação Me-Sn-Me para complexos tri- e diorganoestânicos

Compostos	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a	6b
^2J (^{119}Sn, ^{1}H) (Hz)	36	36	40	39	50	52	-	-
Ângulo (º)	106,7	106,7	106,4	106,4	107,6	108,3	-	-

- Para os compostos **6a** e **6b** não foi possível obter 2*J* (119Sn, 1H).

Para uma melhor atribuição dos sinais de hidrogênio foi realizada espectros de COSY (*Correlation spectroscopy* ^1H-^1H) e HMQC (*Heteronuclear multiple quantum coherence* ^{13}C-^1H).

No espectro dos complexos derivados do ácido carboxílico **1b** observa-se que o sinal do próton H4 e H16 apresentam-se como um tripleto. O sinal do próton H4 é desdobrado em um dupleto pelo próton H3 e cada pico do dupleto é desdobrado em outro dupleto pelo próton H5, formando um duplo dupleto em H4. Porém, observamos os sinais sobrepostos. O mesmo é observado para H16, o sinal deste próton é desdobrado tanto pelo próton H15 quanto pelo próton H17. A razão de não se observar um duplo dupleto para alguns hidrogênios é que alguns deles se sobrepõem, atribuindo-os como multipletos.

Para os complexos derivados de ácido carboxílico **1a**, alguns dos sinais de hidrogênios encontram-se sobrepostos, sendo identificados como multipletos.

b) Espectroscopia de RMN de ^{13}C e DEPT 135

Os espectros de RMN de ^{13}C dos ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e os respectivos complexos tri- e diorganoestânicos foram realizados em solução de dimetilsulfóxido. Os sinais de ^{13}C referentes aos ácidos carboxílicos, sal dos carboxilatos e complexos **1a-6a** são apresentados na Tabela 10 e os sinais de ^{13}C referentes aos ácidos carboxílicos, sal dos carboxilatos e complexos **1b-6b** são registrados na Tabela 11. Nas tabelas também são apresentados os carbonos hidrogenados e não hidrogenados, de acordo com a análise dos espectros de DEPT 135 (*Distortinless Enhancement by Polarization Transfer*).

Tabela 10: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm) e DEPT 135 dos compostos (**1a** a **6a**) em DMSO-d_6

Atribuições	Compostos						DEPT 135
	1a	2a	3a	4a	5a	6a	
C8	188,2	188,4	187,9	187,9	187,9	187,9	↑
C1	169,6	173,4	170,9	171,6	174,5	171,6	-
C7	151,9	152,1	151,7	151,8	151,8	151,8	-
C11	151,5	151,4	151,2	151,2	151,2	151,2	-
C13	151,3	150,2	149,5	150,3	150,8	150,3	-
C15	145,7	145,7	144,0	145,6	145,6	145,6	-
C5	133,7	132,1	132,2	131,7	132,7	131,7	↑
C3	131,2	130,2	131,8	131,3	131,8	131,3	↑
C9	127,5	127,6	127,0	127,4	127,4	127,4	-
C6	116,3	120,0	115,8	115,6	115,9	115,6	↑
C4	114,6	115,4	114,2	113,9	114,3	113,9	↑
C2	109,6	114,0	119,3	119,3	112,2	111,1	-
C10	107,0	107,2	106,9	106,9	106,9	106,9	↑
C14	105,0	105,1	104,9	104,9	104,9	104,9	↑
C12	104,4	104,6	104,3	104,3	104,3	104,3	↓
Cα	-	-	0,15	20,8	13,5	20,8	↑ (com grupo metila) ↓ (com grupo butila)
Cβ	-	-	-	27,7	-	27,7	↓
Cγ	-	-	-	26,3	-	26,3	↓
Cδ	-	-	-	13,5	-	13,5	↑

- : ausência de sinal

Tabela 11: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm) e DEPT 135 dos compostos (**1b** a **6b**) em DMSO-d_6

Atribuições	Compostos						DEPT 135
	1b	2b	3b	4b	5b	6b	
C8	178,3	178,7	178,1	178,1	178,1	178,1	↑
C1	169,6	173,2	171,5	171,4	175,3	176,5	-
C12	153,3	153,8	153,2	153,2	153,2	153,8	-
C9	152,7	152,9	152,6	152,6	152,6	153,2	-
C7	151,5	150,3	150,3	150,4	150,9	151,5	-
C18	147,4	147,7	147,3	147,3	147,3	147,9	-
C16	133,7	133,5	132,9	132,9	133,2	133,9	↑
C11	133,1	132,1	132,6	132,5	132,9	133,5	↑
C5	131,2	131,5	131,7	131,6	132,7	132,4	↑
C3	130,4	130,7	131,4	131,0	131,7	131,6	↑
C15	129,9	130,5	131,0	130,2	131,0	130,8	↑
C14	125,3	125,2	130,2	129,2	130,2	129,9	↑
C17	124,5	124,8	124,3	124,3	124,3	124,9	↑
C2	121,9	122,2	121,8	121,8	121,8	122,4	-
C6	116,3	120,4	115,6	115,6	116,0	116,6	↑
C13	114,5	115,8	115,4	114,9	114,4	115,0	-
C4	112,4	114,5	113,9	114,0	112,2	112,8	↑
C10	109,6	112,6	112,2	112,2	111,3	111,7	↑
Cα	-	-	1,54	19,8	14,9	26,0	↑ (com grupo metila) ↓ (com grupo butila)
Cβ	-	-	-	27,6	-	30,7	↓
Cγ	-	-	-	26,3	-	27,3	↓
Cδ	-	-	-	13,5	-	13,9	↑

- : ausência de sinal

O sinal de ressonância atribuído ao átomo de carbono **C1**, referente ao grupo do carbono carboxílico (R**C**OO), foi observado em torno de 169 ppm nos espectros dos ácidos carboxílicos, conforme pode ser ilustrado pelo espectro do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno) amino)benzoico (**1b**) na Figura 39. O deslocamento químico para esse mesmo átomo de carbono no espectro dos complexos ocorre num intervalo de 171-176 ppm, como pode ser observado na Figura 40, referente ao espectro 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino)benzoato de trimetilestanho - **3b**. Os demais espectros estão ilustrados no ANEXO A.

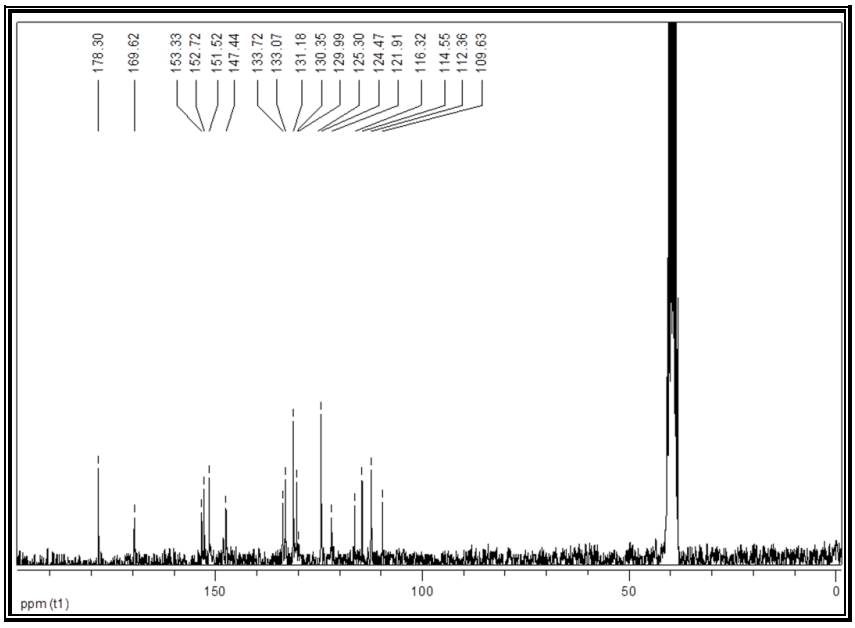


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C do carboxilato **1b** em DMSO-d_6.

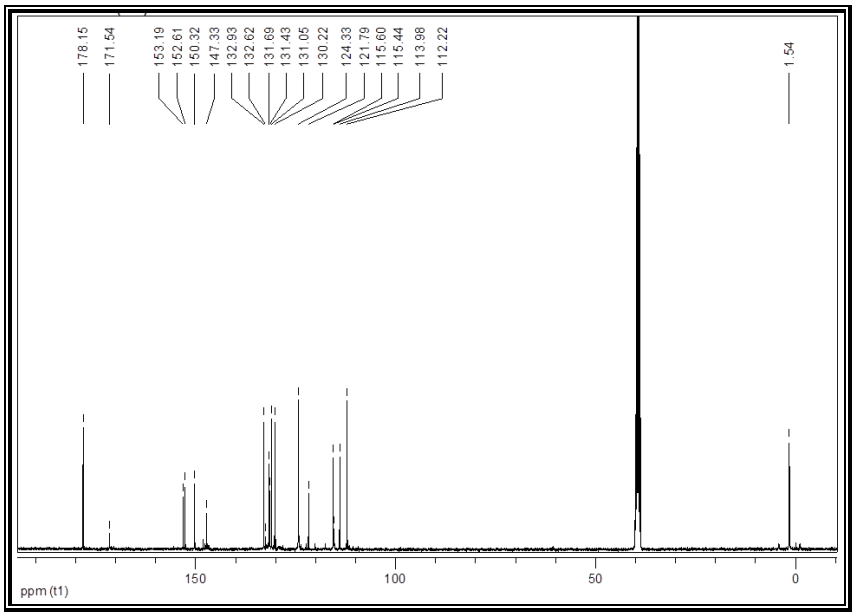


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6.

O deslocamento do sinal do carbono carboxílico **C1** para um campo magnético efetivo maior indica que houve uma diminuição da densidade eletrônica em torno do átomo de carbono provocado pela complexação. Esse aumento da frequência também é evidenciado na literatura com complexos tri- e diorganoestânicos em relação aos ácidos carboxílicos.[10, 25,26]

Comparando-se com os ligantes, o sinal do átomo de carbono **C1** dos carboxilatos diorganoestânicos apresenta uma maior mudança de deslocamento do campo magnético em relação aos carboxilatos triorganoestânicos, pois estes últimos apresentam três grupos doadores de elétrons.

O sinal de ressonância referente ao grupo imina (CH=N), atribuído como carbono **C8** foi observado em torno de 188 ppm no espectro dos ácidos carboxílicos, carboxilatos de sódio e complexos de estanho derivados do 6-nitropiperonal e em torno de 178 ppm nos espectros dos compostos derivados do 5-(2-nitrofenilfurfural). O fato desse sinal não deslocar no espectro dos complexos, em relação a este mesmo sinal nos espectros dos ácidos carboxílicos e dos carboxilatos de sódio, comprova mais uma vez, como já foi observado no sinal de ressonância do próton que o átomo de nitrogênio referente ao grupo imina não está ligado ao átomo de estanho.

O ângulo de ligação Me–Sn–Me pode ser determinado pela Equação 2, estabelecida por Lockhart e os valores das constantes de acoplamento $^1J(^{119/117}Sn, ^{13}C)$ para os complexos puderam ser observadas e calculadas de acordo com os satélites, ilustrados na Figura 41,

Figura 42 e Figura 43 correspondente a expansão dos espectros **3a**, **4a** e **6a**, respectivamente. Os satélites dos complexos **3b** e **4b** são apresentados nos espectros expandidos na Figura 44 e Figura 45 respectivamente, sendo possível observar as constantes de acoplamento.

$$|^{1}J[^{119}Sn, ^{13}C]| = 11{,}4\ (\theta) - 875 \qquad \text{Equação 2}$$

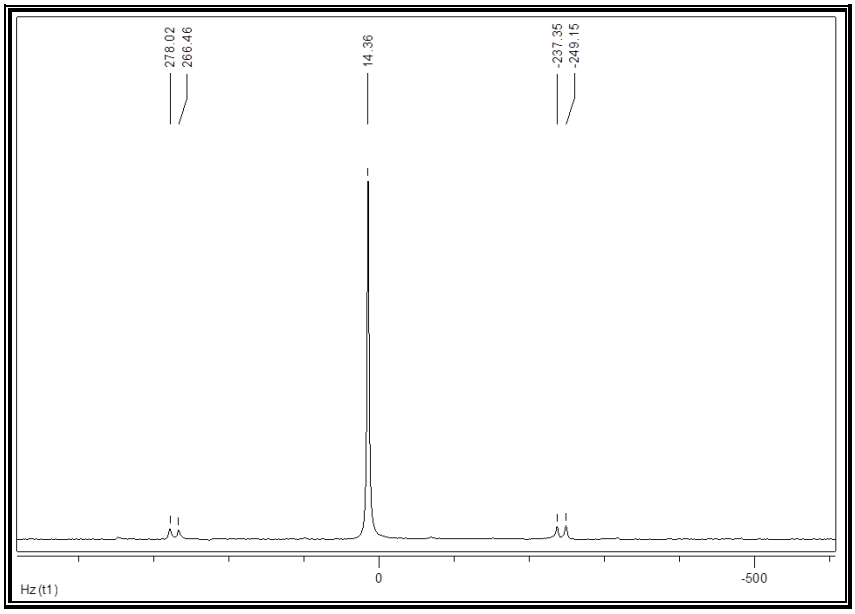


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **3a** em DMSO-d_6.

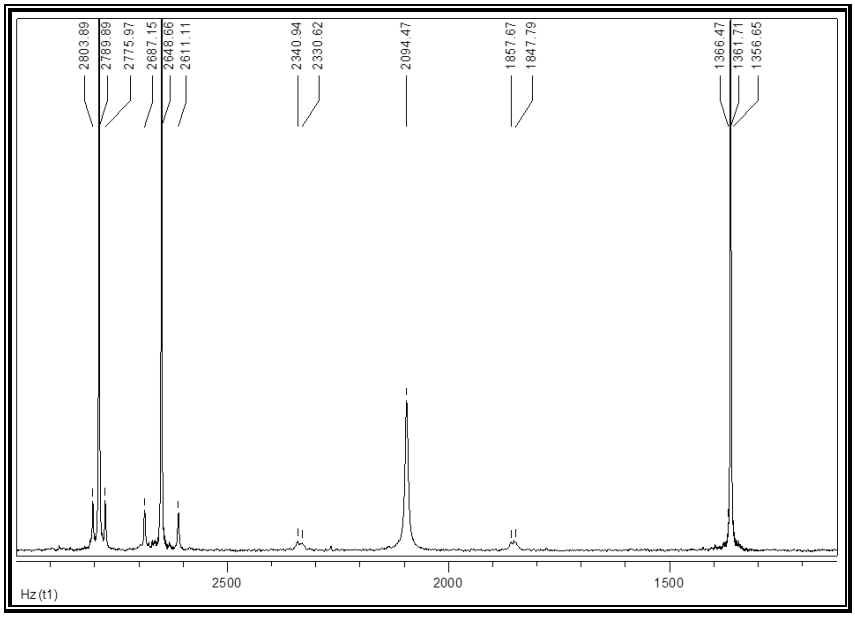


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **4a** em DMSO-d_6.

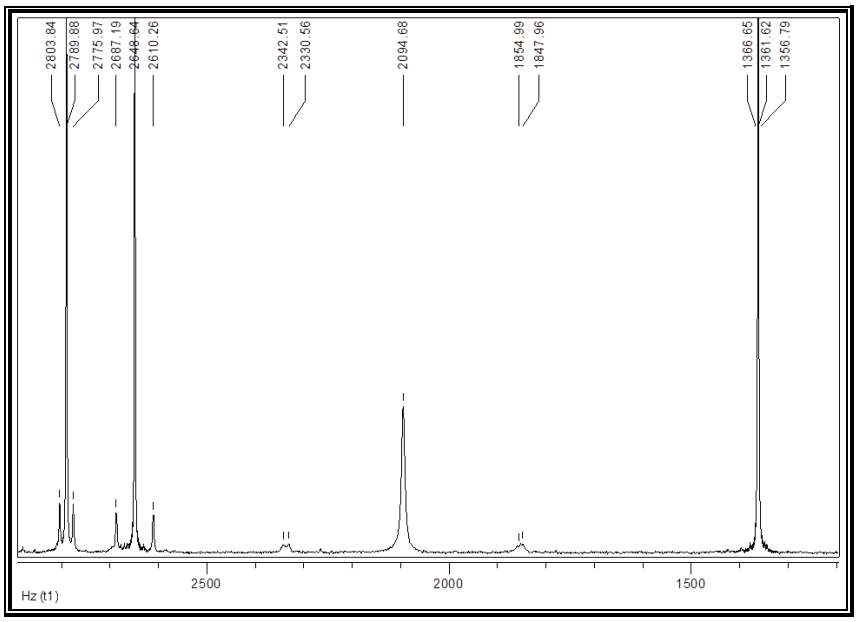


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **6a** em DMSO-d_6.

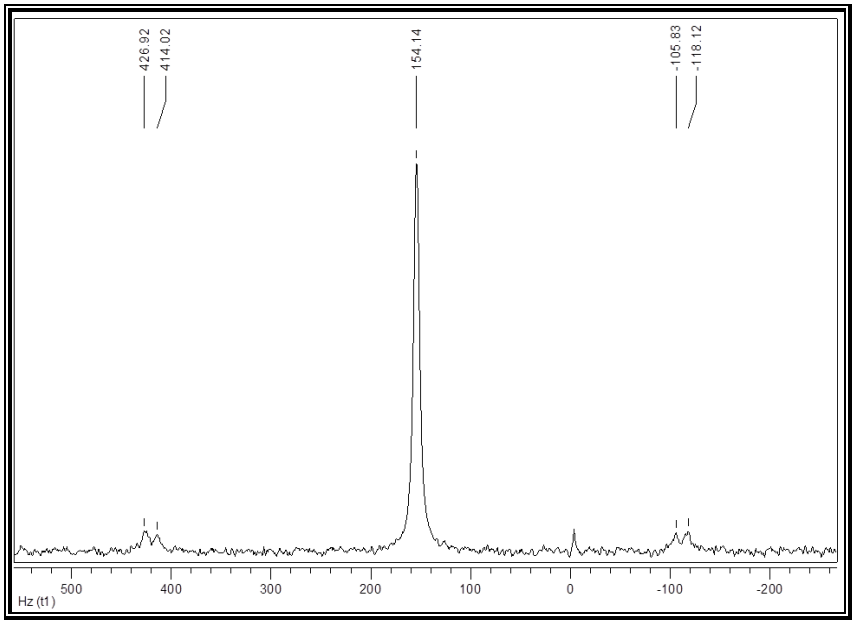


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **3b** em DMSO-d_6.

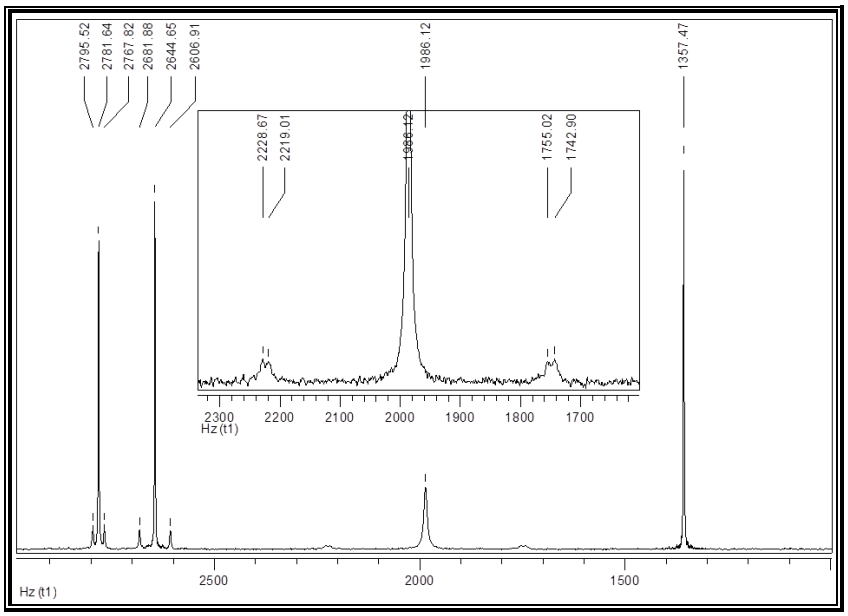


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C expandido do complexo de estanho **4b** em DMSO-d_6.

Para os compostos tetracoordenados (θ ≤ 112º), a ^{1}J apresenta valores inferiores a 400 Hz; os compostos pentacoordenados (θ entre 115º e 130º), os valores da ^{1}J estão num intervalo de 450-670 Hz e, finalmente, os compostos de estanho hexacoordenados (θ ≥ 135º), ^{1}J, geralmente, são superiores a 670 Hz.[22]

Os valores das constantes de acoplamento $^{1}J(^{119}Sn, ^{13}C)$, $^{1}J(^{117}Sn, ^{13}C)$, $^{2}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ e $^{3}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ dos complexos organoestânicos são mostrados na Tabela 12. Estas podem ser usadas para a caracterização estrutural dos compostos organoestânicos em solução.[16] De acordo com o ângulo de ligação podemos sugerir uma geometria pseudo-tetraédrica em solução.

Tabela 12: Valores das constantes de acoplamento $^{n}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ em Hz e ângulos de ligação Me-Sn-Me dos complexos tri- e diorganoestânicos

Compostos	Cα $^{1}J(^{119/117}Sn\text{-}^{13}C)$ (Hz)	Cβ $^{2}J(^{119}Sn\text{-}^{13}C)$ (Hz)	Cγ $^{3}J(^{119}Sn\text{-}^{13}C)$ (Hz)	Cδ $^{4}J(^{119}Sn\text{-}^{13}C)$ (Hz)	Ângulo (º)	Δ
3a	263,5/251,9	*	*	*	99,9	1,046
3b	272,8/259,9	*	*	*	100,7	1,049
4a	246,6/236,5	14	38	-	98,4	1,042
4b	243,2/232,9	14	38	-	98,1	1,044
5a	-	*	*	*	-	-
5b	-	*	*	*	-	-
6a	247,3/237,8	14	38	-	98,4	1,039
6b	-	-	-	-	-	-

_ Para os compostos **5a**, **5b** e **6b** não foi possível obter 1J(119/117Sn-13C) ou Δ. Δ Relação entre1J[119Sn, 13C] / 1J[117Sn, 13C]

* não há constante de acoplamento.

Os dados espectrais de RMN de ^{13}C para os grupos R ligados ao átomo de estanho, em que R = Me e *n*-Bu foram determinados por comparação com compostos análogos, e os valores de $^{1}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ e $^{1}J(^{117}Sn, ^{13}C)$, são semelhantes aos valores encontrados na literatura.[25,26,27]

Para se ter certeza dos satélites observados, já que estes dependem de um equipamento de boa resolução, um fato interessante que se deve levar em consideração é a relação (Δ) entre as constantes de acoplamento $^{1}J(^{119}Sn, ^{13}C)$ / $^{1}J(^{117}Sn, ^{13}C)$ que é igual a 1,046.[28] Para os compostos em estudo, a classe dos compostos triorganoestânicos e um complexo diorganoestânico pôde ser calculada, apresentando valores de acordo ao da literatura, tendo, portanto um erro mínimo nas constantes de acoplamento.

c) Espectroscopia de RMN de ^{119}Sn

A mudança de δ (^{119}Sn) geralmente ocorre para frequências menores com o aumento do número de coordenação, ou seja, o átomo de estanho torna-se mais protegido e o valor de δ move-se para um campo magnético efetivo menor. Entretanto, as faixas de deslocamento são dependentes da natureza dos substituintes, X em R_nSnX_{4-n}, ao redor do átomo de estanho.[21]

A literatura reporta faixas com δ maiores que -150 compreendendo os compostos tetracoordenados, δ de -150 a -250 relacionam-se aos compostos pentacoordenados e δ de -300 a -550 envolvem os compostos hexacoordenados.[29] No entanto, os valores são fortemente dependentes da natureza e orientação do grupos orgânicos ligados ao átomo de estanho, assim também como a temperatura e a concentração do analito utilizada nos experimentos. Em vista desses fatores, entende-se a pequena diferença estabelecida por Holeček e colaboradores (1986)[23,24] e Omae (1989)[13] em que para os compostos tetracoordenados o δ (^{119}Sn) apresentam valores entre -60 a 200 ppm, para os compostos pentacoordenados o δ varia de -90 a -190 e para os hexacoordenados estes valores estão na faixa de -210 a -400 ppm.

Os valores de δ (^{119}Sn) dos complexos de estanho estudados neste trabalho estão listados na Tabela 13 e os espectros de RMN de ^{119}Sn são ilustrados no ANEXO A.

Tabela 13: Dados de deslocamento químico (δ) e o número de coordenação (NC) para os complexos de estanho. Os experimentos foram realizados em $CDCl_3$ como solvente

Composto	δ ^{119}Sn, (NC)	Composto	δ ^{119}Sn, (NC)
3a	130,8 (4)	**3b**	129,2 (4)
4a	106,7 (4)	**4b**	105,7 (4)
5a	-118,1 (4 ou 5)	**5b**	-120,8 (4 ou 5)
6a	-149,1 (4 ou 5)	**6b**	-150,5 (4 ou 5)
Me_3SnCl [a]	+ 164,2 (4)	Me_2SnCl_2 [a]	+ 140,0 (4)
Bu_3SnCl	-	Bu_2SnCl_2 [a]	+ 126,3 (4)

a 13

As diferenças observadas nos valores de δ podem ser explicadas quantitativamente em termos do aumento da densidade de elétrons ao redor do átomo de estanho, juntamente com o aumento do número de coordenação. Observa-se que a substituição do grupo metila por grupo butila provoca uma blindagem dos sítios metálicos de Sn(IV).

Os sinais de RMN de ^{119}Sn observados, em solução, para os complexos triorganoestânicos **3a**, **3b**, **4a** e **4b** estão na faixa entre 105,7 a 130,8 ppm, ou seja, na região que compreende os compostos tetracoordenados. Juntamente, com base nas constantes de acoplamento $^{1}J(^{119/117}Sn, ^{13}C)$ e $^{2}J(^{119}Sn, ^{1}H)$ podemos sugerir que esses carboxilatos organoestânicos apresentam uma geometria pseudo-tetraédrica em solução, o que é consistente com dados da literatura de compostos similares.[30]

Os sinais de RMN de ^{119}Sn observados, em solução, para os complexos diorganoestânicos **5a**, **5b**, **6a** e **6b** estão na faixa compreendida entre -118,1 a -150,5 ppm, não permitindo uma distinção clara entre as espécies tetra ou pentacoordenado em solução. A interação secundária mais fraca na coordenação anisobidentada entre o metal e o oxigênio dos carboxilatos é considerada altamente provável em estado sólido, entretanto, em solução esta interação pode ser perdida quando dissociada.

4.3 Novos complexos de Sn derivados de ácidos carboxílicos utilizando uma nova metodologia

A síntese dos dois novos complexos de estanho foi realizada adicionando-se o aldeído 6-nitropiperonal ou 5-(2-nitrofenilfurfural) ao complexo $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$, já descrito na literatura[33], Figura 46 sob destilação

azeotrópica utilizando um aparato Dean-Stark[31] para a remoção de água durante a reação. O complexo $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$, apresenta quatro átomos de nitrogênio com aminas disponíveis para atacar o carbono da carbonila do aldeído, tendo portanto a proporção de 4:1 do aldeído: $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$.

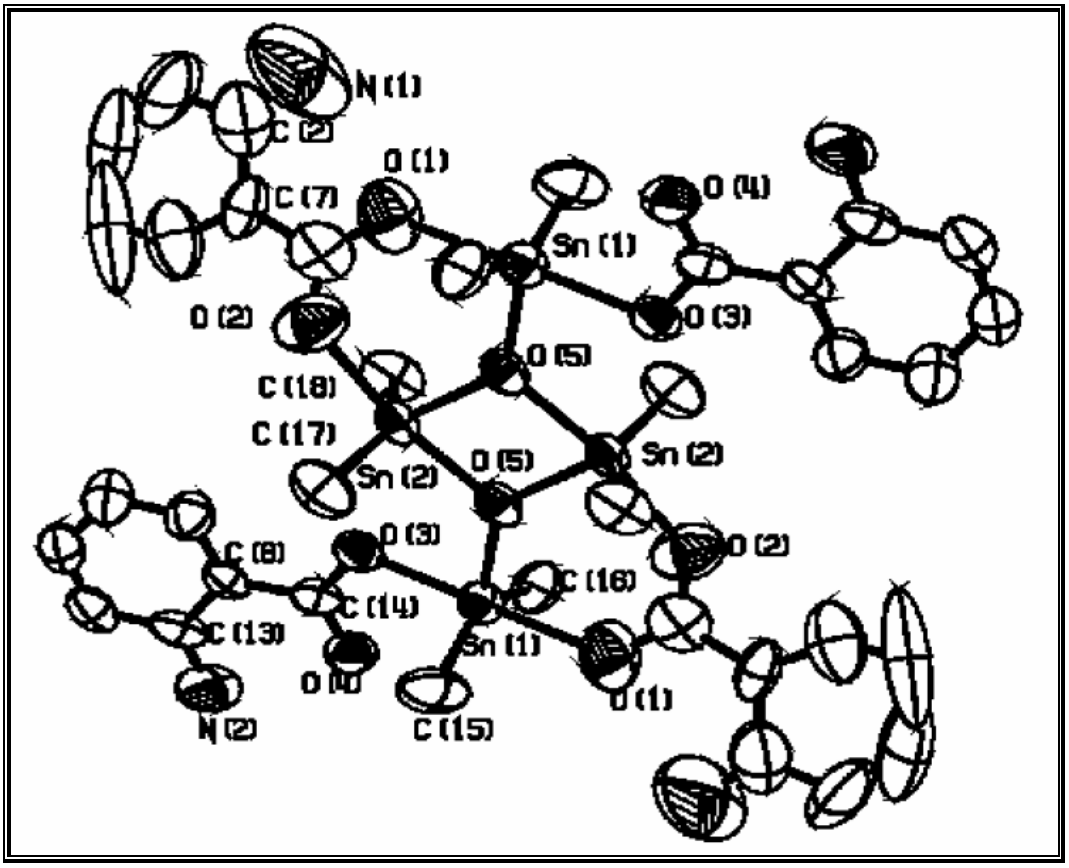


Figura 46: Estrutura molecular determinada por difração de raios X do composto $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$.[33]

4.3.1 Rendimento, Temperatura de fusão e Análise Elementar

A Tabela 14 apresenta a fórmula molecular, massa molar, temperatura de fusão, rendimento e análise elementar dos novos complexos sintetizados **7a** e **7b**, comparados com os complexos **5a** e **5b**.

Tabela 14: Dados referentes às características físicas dos complexos sintetizados pela nova metodologia

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar ($g\ mol^{-1}$)	Temperatura de Fusão (ºC)	Rendimento (%)	Análise Elementar % Calculado (Experimental)		
					C	H	N
7a	$C_{68}H_{60}O_{26}N_8Sn_4$	1881,73	187,1-188,8	90	43,40 (41,89)	3,21 (3,32)	5,95 (5,79)
7b	$C_{80}H_{68}O_{22}N_8Sn_4$	1968,18	194,6-195,9	97	48,81 (48,81)	3,48 (3,40)	5,69 (5,44)
5a	$C_{32}H_{24}O_{12}N_4Sn$	775,24	116,5-118,3	78	49,57 (49,96)	3,13 (3,10)	7,23 (7,17)
5b	$C_{38}H_{28}O_{10}N_4Sn$	819,27	162,5-164,0	63	55,70 (54,23)	3,45 (3,39)	6,84 (6,69)

Fazendo uma comparação entre os carboxilatos dimetilorganoestânicos **5a** e **5b**, observa-se que os complexos sintetizados pela nova metodologia, **7a** e **7b**, apresentaram rendimentos mais satisfatórios, acima de 90%, esse fato pode ser característica do uso do aparato Dean-Stark.[32] Em se tratando da temperatura de fusão, observa-se uma maior temperatura para os complexos **7a** e **7b** podendo estar associado a uma maior massa molar quando se comparado aos complexos **5a** e **5b**, respectivamente.

4.3.2 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros de infravermelho dos complexos **7a**, (Figura 47) e **7b**, apresentaram semelhanças com os complexos **5a** e **5b**, podendo comparar as principais bandas por meio da Tabela 15. As bandas caracterísiticas do anel de quatro membros Sn_2O_2 não puderam ser identificadasem função da sobreposição com outras bandas do complexo. Na literatura é relatada uma banda referente à ligação Sn-O-Sn-O em torno de 686 cm^{-1} para um complexo dicarboxilato tetraorganodiestanoxano.[7]

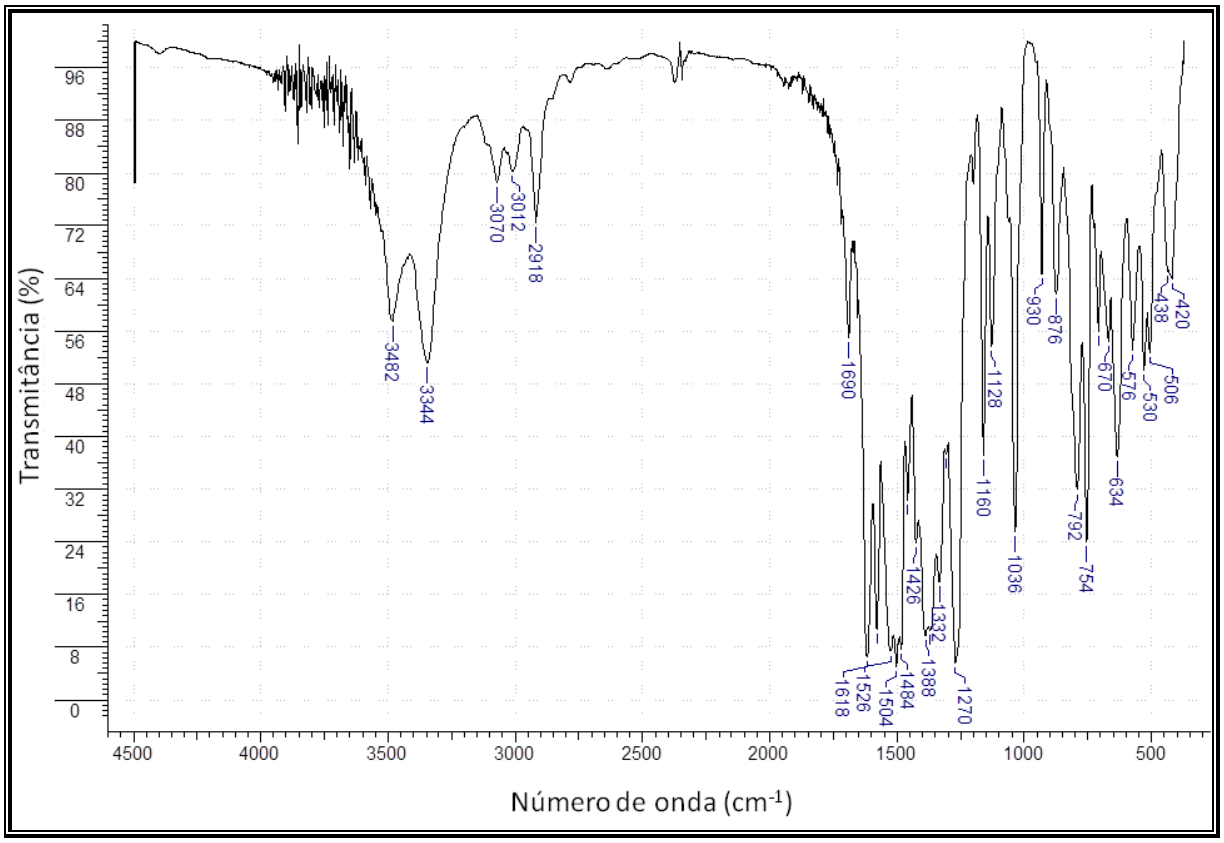


Figura 47: Espectro no infravermelho do complexo **7a** (pastilha de KBr).

Tabela 15: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros no infravermelho dos complexos **7a** e **7b**, comparando com os complexos **5a** e **5b** em pastilhas de CsI.

Composto	ν_{as}(COO)	ν_s(COO)	$\Delta\nu$(COO)	ν(C=N)	$\nu_{as}(NO_2)$	$\nu_s(NO_2)$	ν(Sn-O)	ν(Sn-C)
7a	1690	1484	206	1618	1526	1332	420	530
7b	1682	1464	218	1614	1532	1372	426	528
5a	1690	1484	206	1618	1526	1332	419	532
5b	1700	1464	236	1620	1530	1364	418	532

As bandas atribuídas ao estiramento da ligação C=N e NO_2 para os complexos **7a** e **7b** continuam semelhantes ao comparar com essas mesmas bandas dos ligantes, podendo indicar que o átomo de estanho não se coordena pelo átomo de nitrogênio do grupo azometina e nem pelo grupo nitro, conforme também já foi observado pelos complexos **5a** e **5b**.

Assim como os complexos **5a** e **5b**, observou-se um deslocamento das bandas de estiramento COO dos complexos **7a** e **7b** em relação aos ligantes. Os valores de $\Delta\nu$ foram observados na faixa entre 206-218 cm^{-1}, estando de acordo com coordenação anisobidentada.

4.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN para o complexo **7a** não foi possível ser obtido devido à baixa solubilidade. Entretanto, os espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C e ^{119}Sn para o complexo **7b** foram realizados em DCM-d_2 e comparados aos dados de RMN de ^{1}H com o complexo **5b**, apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Dados de RMN de ^{1}H (δ em ppm, multiplicidade, *J* e integração)dos compostos **7b** em DCM-d_2 e **5b** em DMSO-d_6

Atribuições	H8	H17-H14, H3	H11	H10	H5	H6	H4	Hα
7b	9,7 (s, 4H)	7,9-7,6 (m, 20H)	7,4-7,3 (m, 8H)			6,9-6,7 (m, 8H)	5,8 (m, 4H)	1,0 (24H, d, $^{2}J(^{119}Sn\text{-}^{1}H)$ = 24Hz)
5b	9,6 (s, 2H)	8,0-7,7 (m, 10H)	7,7 (d, *J* = 4 Hz, 2H)	7,2 (m, 4H)		6,7 (m, 2H)	6,5 (m, 4H)	0,84 (6H, s, $^{2}J(^{119}Sn\text{-}^{1}H)$ = 52 Hz)

O espectro de RMN de ^{1}H do complexo **7b** apresenta semelhanças em relação ao do complexo **5b**. Observa-se um simpleto em 9,6 ppm referente ao hidrogênio do grupo imina e este está integrado para quatro hidrogênios, tendo os outros sinais as curvas de integração consistentes com o esperado. Os sinais em 1,03 e 0,97 ppm são atribuídos as metilas ligada ao estanho, totalizando em oito metilas e 24 hidrogênios, de acordo com a curva de integração, que podem ser visualizadas na Figura 48.

No espectro do complexo **7b** observa-se que o sinal do próton H4 apresenta-se como um simpleto. O sinal de próton H4 é desdobrado em um dupleto pelo próton H3 e cada pico do dupleto é desdobrado em outro dupleto pelo próton H5, formando um duplo dupleto em H4, assim como também foi observado pelo complexo **5b**. Entretanto, os sinais do próton H4 podem estar sobrepostos e o fato de não se observar um duplo dupleto para alguns hidrogênios é que alguns deles se sobrepõem, atribuindo-os com multipletos.

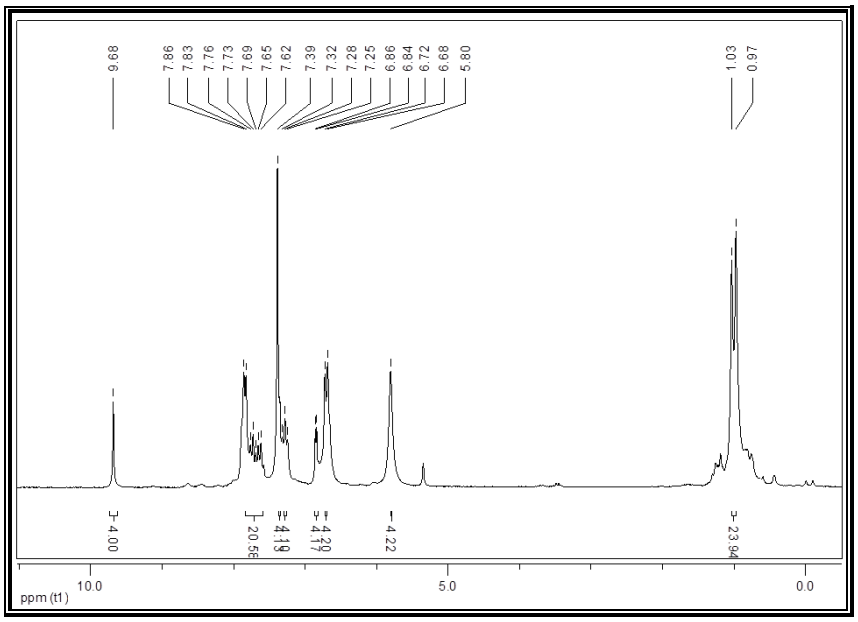


Figura 48: Espectro de RMN de ^{1}H do complexo **7b** em DCM-d_2.

No espectro de RMN de ^{13}C para o complexo **7b** os deslocamentos químicos são semelhantes ao complexo **5b**, no entanto observam-se dois sinais diferentes para os grupos metilas, Figura 49. Os dados espectroscópicos dos sinais de RMN de ^{13}C para os complexos **5b** e **7b** são apresentados na Tabela 17. O sinal de menor frequência (8,10 ppm) está relacionado a metila com a seguinte ligação: Me-Sn-O-C; e a metila com a maior frequência (11,17 ppm) está associada com a ligação Me-Sn-O-Sn.

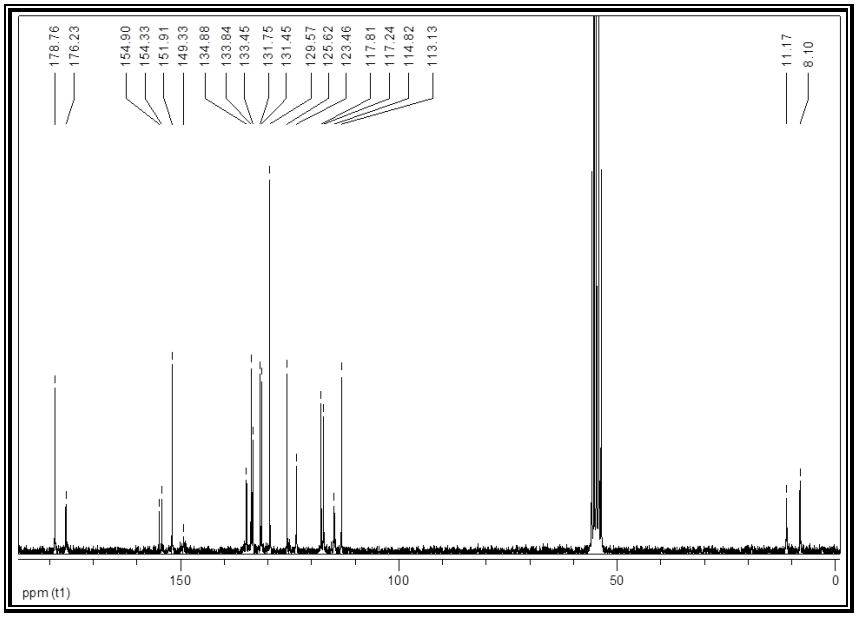


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **7b** em DCM-d_2.

Tabela 17: Dados de RMN de ^{13}C (δ em ppm)dos compostos **7b** em DCM-d_2 e **5b** em DMSO-d_6

Atribuições	C8	C1	C12	C9	C7	C18	C16
7b	178,8	176,3	154,9	154,3	151,9	149,3	134,8
5b	178,1	175,3	153,2	152,6	150,9	147,3	133,2
Atribuições	**C11**	**C5**	**C3**	**C15**	**C14**	**C17**	**C2**
7b	133,8	133,4	131,7	131,4	129,6	125,6	123,4
5b	132,9	132,7	131,7	131,0	130,2	124,3	121,8
Atribuições	**C6**	**C13**	**C4**	**C10**	**Cα**		
7b	117,8	114,2	114,8	113,1	11,2 e 8,1		
5b	116,0	114,4	112,2	111,3	14,9		

Assim como o precursor,[33] $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$, o sinal de RMN de ^{119}Sn apresenta dois sinais com frequências de -173,52 e -191,06 ppm, Figura 50, não havendo deslocamento em relação aos sinais do precursor. Os dados comparativos de RMN de ^{119}Sn do complexo $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$, **7b** e **5b** são apresentados na Tabela 18.

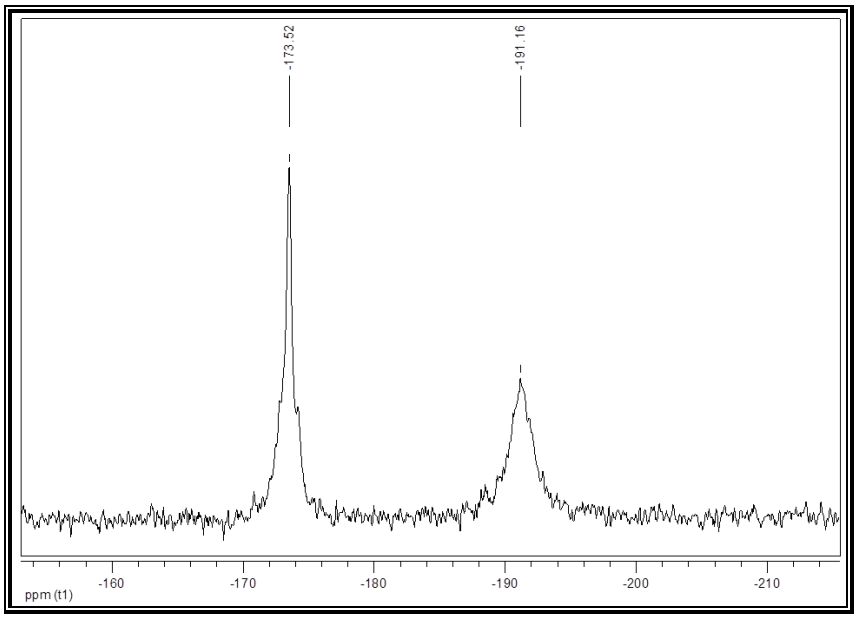


Figura 50: Espectro de RMN de ^{119}Sn do complexo **7b** em DCM-d_6.

Tabela 18: Dados comparativos de deslocamento químico (δ) para os complexos de estanho **7b**, **5b** e $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$.

Composto	$\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$	7b	5b
δ ^{119}Sn	-190,5; -172,9	-191,2; -173,5	-120,8

De acordo com a estrutura cristalina do complexo $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$, descrito na literatura, observou-se que a estrutura molecular deste complexo é formada por um anel de quatro membros Sn_2O_2, onde cada átomo de estanho se encontra pentacoordenado em uma geometria bipiramdal trigonal distorcida, com dois grupos metilas e três átomos de oxigênio coordenados assimetricamente; as posições equatoriais são ocupadas por dois grupos metilas e um átomo de oxigênio, dando origem a uma estrutura estanoxânica por célula unitária.[34] O complexo cristaliza-se no sistema triclínico P-1, com duas moléculas por célula unitária, Z=2. Algumas distâncias de ligação associada ao metal são: Sn1-O5 (2,00 Å), Sn1-O3 (2,17 Å); Sn1-O1 (2,32 Å); Sn2-O5 (2,13 Å); Sn2-O2 (2,26 Å); Sn2-Sn2 (3,29 Å).[33,34]

Observou-se que para o complexo **7b**, não houve alteração na estrutura central do composto ao se comparar com o complexo $\{Me_2Sn[OOC(C_6H_4)NH_2]_2\}_2Sn_2O_2Me_4$. Sugere-se que a estrutura continua com a formação de um anel de quatro membros Sn_2O_2 com dois grupos metilas e três átomos de oxigênios coordenados assimetricamente, apresentando uma geometria bipiramdal trigonal distorcida.

Diferentemente, o complexo **5b**, além de apresentar apenas um único sinal de RMN de ^{119}Sn em -120,8 ppm, apresenta também um único sinal de RMN de ^{13}C referente a metila ligada ao estanho, indicando a não formação da estrutura estanoxânica.

Uma vantagem de se preparar os complexos pela metodologia utilizando o Dean-Stark é o menor número de etapas para se obter o produto e rendimentos mais satisfatórios. Entretanto, o complexo **7a** não apresentou uma boa solubilidade, afetando a caracterização em solução.

Foi possível conseguir cristais para o complexo **7b** com formatos definidos e brilhantes, entretanto não foi possível determinar a estrutura cristalográfica por não obter as células unitárias.

Testes antimicrobianos frente a fungos e bactérias estudadas neste trabalho foram realizados para estes compostos em DMSO, no entanto não apresentaram atividade inibitória. Para realização do teste, na concentração testada, 250 μg L^{-1}, o composto **7a** foi solúvel.

4.4 As semicarbazonas e tiossemicarbazonas

4.4.1 Difração de Raios X das semicarbazonas e tiossemicarbazonas

Foram determinadas estruturas cristalográficas da semicarbazona **SCb** e as tiossemicarbazonas **TSEt** e **TSPh**. Os cristais foram obtidos pela difusão lenta em uma solução de dimetilformamida/etanol. Os dados cristalográficos e de refinamento para as semicarbazonas e tiossemicarbazonas estão apresentados na Tabela 19.

A estrutura molecular do 2-{[5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)semicarbazona (**SCb**) é apresentada na Figura 51. O ângulo diedro entre o anel benzênico e o grupo furano é 52,6 (4)º. A Tabela 20 apresenta as ligações de hidrogênio intermoleculares N2–H2···O2^{i} (2,83 Å) e N3–H3A···O2^{ii} (2,87 Å) (operadores de simetria *i* = -*x*+2, -*y*, -*z*; *ii* = -*x*+2, -*y*+1, -*z*).

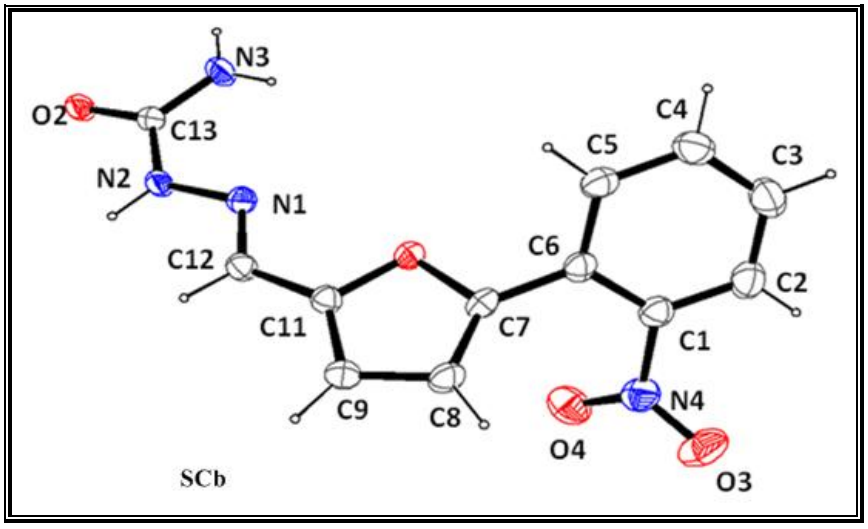


Figura 51: Estrutura molecular da semicarbazona **SCb** com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade.

Dados cristalográficos indicam a existência da forma ceto no estado sólido, o que é evidenciado pela distância do C(13)-O(2) de 1,247(1) Å, muito próximo do comprimento de uma dupla ligação C=O [1,21 Å].[35] As distâncias de ligação entre N(1)-N(2) [1,373(1) Å] e N(2)-C(13) [1,353(2) Å] apresentam valores intermediários entre ligação simples [N-N; 1,45 Å e N-C; 1,47 Å][47] e ligação dupla [N=N; 1,25 Å e C=N; 1,28 Å].[35] Esse fato é devido à deslocalização π ao longo da cadeia de semicarbazona.

Tabela 19: Principais dados obtidos no experimento de difração de raios X para as semicarbazonas e tiossemicarbazonas

Composto	**SCb**	**TSEt**	**TSPh**
Fórmula Molecular	$C_{12}H_{10}N_4O_4$	$C_{11}H_{12}N_4O_4S$	$C_{15}H_{12}N_4O_4S$
Massa molar (g mol^{-1})	274,24	296,31	344,35
Temperatura, K	150(2)	293(2)	293(2)
Comprimento de onda, Å/Radiação	0,7107/ Kα, Mo	0,7107/ Kα, Mo	0,7107/ Kα, Mo
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1
Parâmetros de célula unitária	a = 4,2818 (10) Å	a = 7,7761(6) Å	a = 9,2531(5) Å
	b = 7,0648 (3) Å	b = 13,218(12) Å	b = 9,7479(6) Å
	c = 20,3333 (3) Å	c = 13,483(12) Å	c = 10,217(6) Å
	α = 89,977 (3)°	α = 106,413(8)°	α = 64,979(6)°
	β = 88,398 (3)°	β = 94,187(7)°	β = 66,390(5)°
	γ = 83,933 (3)°	γ = 99,245(7)°	γ = 84,234(5)°
Volume, $Å^3$	611,40 (4)	1301,96(19)	762,54(8)
Z	2	4	2
Densidade calculada, Mg m^{-3}	1,490	1,512	1,500
Coeficiente de absorção, mm^{-1}	0,115	0,269	0,241
F(000)	284	616	356
Dimensões do cristal, mm^3	0,67x0,18x0,13	0,34x0,06x0,05	0,24x0,18x0,10
Intervalo de θ (°)	2,00-26,37	1,91-26,37	2,31-26,37
Intervalo de índices	-5<=h<=5,	-9<=h<=9,	-11<=h<=11,
	-8<=k<=8,	-16<=k<=13,	-12<=k<=12,
	-25<=l<=25	-11<=l<=16	-12<=l<=12
Reflexões coletadas	14957	9000	11455
Reflexões independents	2505	5321	2580
	[R(int) = 0,0299]	[R(int) = 0,0393]	[R(int) = 0,0354]
Integralidade dos dados	100 %	99,9 %	100,0 %
	(θ = 26,37°)	(θ = 26,37°)	(θ = 26,37°)
Correção de absorção	semi-empiríca	semi-empiríca	semi-empiríca
S	1,038	1,013	0,925
R índices finais [I>2σ(I)]	R_1 = 0,0355	R_1 = 0,0596	R_1 = 0,0441
	wR_2 = 0,0897	wR_2 = 0,1219	wR_2 = 0,1085
R índices todos os dados	R_1 = 0,0412	R_1 = 0,1109	R_1 = 0,0662
	wR_2 = 0,0943	wR_2 = 0,1463	wR_2 = 0,1273

Tabela 20: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para a semicarbazona **SCb**

Composto	Doador-H (D-H…A)	Operadores de Simetria	d(D-H)	d(H…A)	d(D…A)	D-H..A
SCb	N2-H2…O2	-x+2, -y, -z	0,88	1,98	2,83(3)	161,6
	N3-H3A…O2	-x+2, -y+1, -z	0,88	2,01	2,87(14)	165,3
	O3-H3B…N1		0,88	2,33	2,68(15)	103,5

A semicarbazona **SCb** cristaliza-se no sistema triclínico com o grupo de espaço P-1. Apresenta Z igual a 2, ou seja, possui duas moléculas por célula unitária. De acordo com o empacotamento cristalino bidimensional do ligante **SCb**, observa-se ligações de hidrogênio entre moléculas adjacentes envolvendo N2-H2---O2 [1,98 Å] e N3-H3A---O2 [2,01 Å] Figura 52.

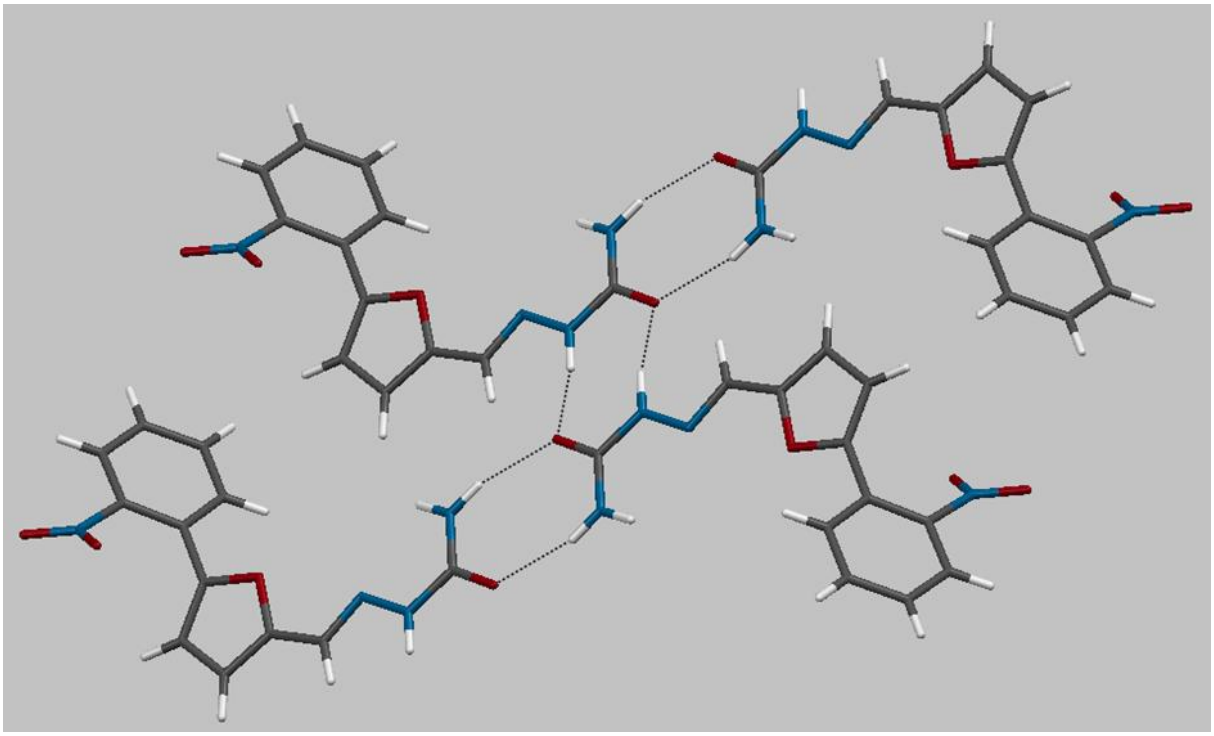


Figura 52: Visão do empacotamento da semicarbazona **SCb**.

A estrutura molecular do etil-2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)} tiossemicarbazona (**TSEt**) e fenil-2-{6-nitrobenzo[1,3]dioxolil-5-(metileno)} tiossemicarbazona (**TSPh**) são apresentadas na Figura 53.

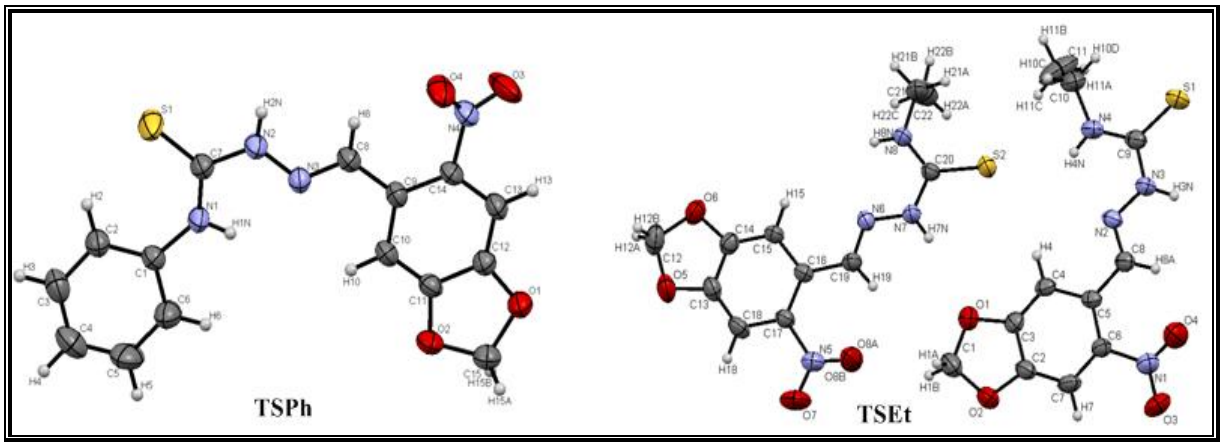


Figura 53: Estrutura molecular das tiossemicarbazonas **TSPh** e **TSEt** com elipsóides de deslocamentos térmicos desenhados ao nível de 50% de probabilidade.

O ângulo associado entre as ligações C13-N2-N1-C12 para a semicarbazona e C7-N2-N3-C8 referente à **TSPh** e C9-N3-N2-C8 referente à **TSEt** é próximo a 120º. Esse sistema indica um arranjo trigonal plana entre os átomos de carbono, conforme moléculas semelhantes já estudadas.[36-38]

As tiossemicarbazonas **TSEt** e **TSPh** apresentam as distâncias de ligação de C=S, 1,676(3) Å e 1,659(2) Å, respectivamente, e está de acordo com uma ligação dupla.[35]

Assim como as semicarbazonas, a distância de ligação das tiossemicarbazonas para N(3)-N(2) [1,365(1) Å] e N(2)-C(7) [1,363(2) Å] (**TSPh**) e N(2)-N(3) [1,365(1) Å] e N(3)-C(9) [1,357(2) Å] (**TSEt**) apresentam valores intermediários entre ligação simples [N-N; 1,45 Å e N-C; 1,47 Å][35] e ligação dupla [N=N; 1,25 Å e C=N; 1,28 Å][35] confirmando à deslocalização π ao longo da cadeia de tiossemicarbazona.

As tiossemicarbazonas **TSPh** e **TSEt** também cristalizam-se no sistema triclínico com grupo espacial P-1. Para esses ligantes não foram observadas ligações de hidrogênio intramoleculares, entretanto para o ligante **TSPh** é possível observar a existência de interações intermoleculares fracas do tipo C-H---O e C-H---S que mantêm o empacotamanto cristalino bidimensional desse ligante, visualizado na Figura 54.

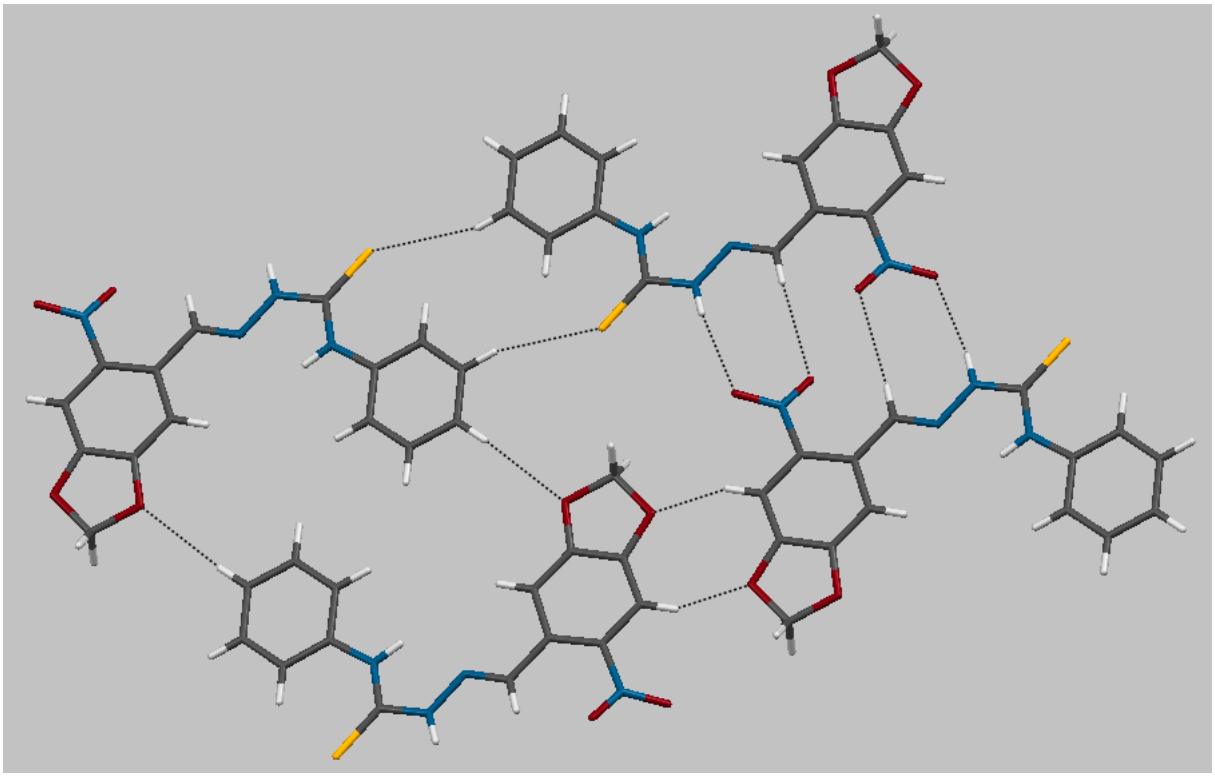


Figura 54: Visão do empacotamento da tiossemicarbazona **TSPh**.

Na Tabela 21 são observadas ligações de hidrogênio intermoleculares fracas do tipo N-H---S e N-H---O para a tiossemicarbazona **TSEt**.

No empacotamento cristalino desse ligante, representado pela Figura 55, é possível observar a existência de interações intermoleculares fracas do tipo C-H---S, C-H---O, N-H---S e N-H---O, sendo caracterizadas como ligações não clássicas.

Tabela 21: Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio (Å, º) para a tiossemicarbazona **TSEt**

Composto	Doador-H (D-H…A)	Operadores de Simetria	d(D-H)	d(H…A)	d(D…A)	D-H..A
TSEt	N7-H7N…O1		0,86	2,65	3,392	144,5
	N7-H7N…S2	-x+1, -y+1, -z	0,86	2,87	3,506	132,4
	N8-H8N…O3	x, y, z-1	0,86	2,56	3,333	150,2
	N4-H4N…S2		0,84	2,93	3,555	133,0
	N3-H3N…S1	-x+1, -y+2, -z+1	0,87	2,56	3,417	168,0

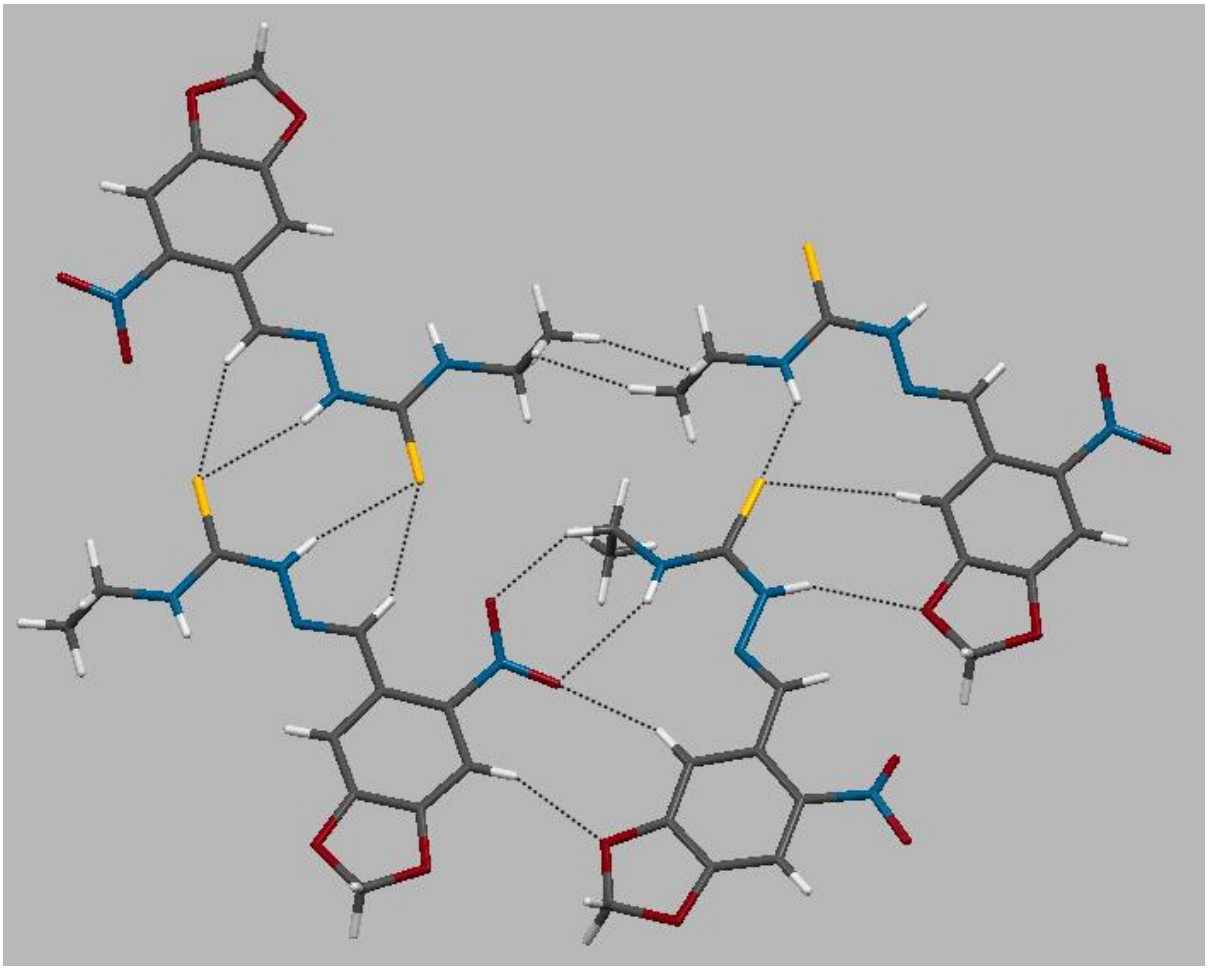


Figura 55: Visão do empacotamento da tiossemicarbazona **TSEt**.

Para a tiossemicarbazona **TSEt** foi observada uma desordem, para a qual foi possível melhorar os parâmetros estatísticos. Ao realizar o refinamento encontra-se os seguintes parâmetros R_{obs} = 0,0629 e $wR(F^2)$ = 0,1582 para 3190 dados (I> 2 (σ (I)). Ao realizar o refinamento seguindo de uma desordem esses parâmetros são melhorados R_{obs} = 0,0596 e $wR (F^2)$ = 0,1463 para 3190 dados (I> 2 (σ (I)). Essa desordem implica na presença do átomo O8B associado ao grupo nitro. A desordem do grupo nitro também foi observada para o composto **1a**, o qual apresenta uma pequena semelhança.

4.4.2 Rendimento, Temperatura de fusão e Análise Elementar

Semicarbazonas e tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe de compostos cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal.[39] Apesar da ampla versatilidade

farmacológica desses compostos como uma classe, especificidades estruturais podem levar à manifestação de atividades específicas.[39]

O mecanismo reacional das semicarbazonas e tiossemicarbazonas é semelhante ao de formação de iminas. A síntese é realizada pela condensação equimolar de um derivado carbonilado, aldeídos em estudo, com semicarbazona ou tiossemicarbazona em meio alcoólico.

As semicarbazonas foram formadas a partir da condensação do cloridrato de semicarbazida com os aldeídos em estudo na proporção molar de 1:1, adicionando, ao meio reacional, o acetato de sódio. As tiossemicarbazonas foram obtidas a partir da condensação equimolar de um derivado carbonilado, aldeído em estudo, com as diferentes tiossemicarbazidas em meio alcoólico sob refluxo e quantidades catalíticas de ácido sulfúrico.

A formação de imina geralmente ocorre mais rapidamente entre pH 4 e 5, e é lenta em pH muito baixo ou muito alto.[40,41] Em valores de pH menores que 4, há possibilidade de ocorrer protonação do nitrogênio e, consequentemente, a velocidade de condensação será mais lenta. Por outro lado, em pH > 5, a velocidade de reação também diminui, visto que a carbonila se encontrará menos protonada.[42]

A Tabela 22 apresenta a fórmula molecular, massa molar, temperatura de fusão, rendimento e análise elementar dos compostos sintetizados.

Todas as semicarbazonas e tiossemicarbazonas sintetizadas neste trabalho são inéditas e todas foram obtidas como sólidos amarelos sendo possível a cristalização. Entretanto apenas para os compostos **SCb**, **TSEt** e **TSPh** foi possível obter monocristais sendo possível determinar a estrutura cristalográfica. A caracterização desses compostos está de acordo com a fórmula proposta e o grau de pureza.

Tabela 22: Dados referentes às características físicas das semicarbazonas e tiossemicarbazonas

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar (g mol^{-1})	Temperatura de Fusão (°C)	Rendimento (%)	Análise Elementar % Calculado (Experimental)		
					C	H	N
SCa	$C_9H_8O_5N_4$	252,17	274,3-276,0	91	42,86 (43,51)	3,20 (3,22)	22,22 (22,87)
SCb	$C_{12}H_{10}O_4N_4$	274,22	187,3-189,0	74	52,56 (53,62)	3,68 (3,61)	20,43 (21,06)
TSMe	$C_{10}H_{10}O_4N_4S_1$	282,28	246 (d)	68	42,54 (43,22)	3,58 (3,69)	19,84 (20,59)
TSEt	$C_{11}H_{12}O_4N_4S_1$	296,31	257,0-259,0	88	44,58 (43,43)	4,09 (4,14)	18,90 (19,28)
TSPh	$C_{15}H_{12}O_4N_4S_1$	344,35	250,0-251,0	92	52,32 (53,50)	3,52 (3,53)	16,26 (16,28)
TSH	$C_9H_9O_4N_4S_1$	269,19	230 (d)	93	40,15 (41,43)	3,38 (3,40)	20,80 (21,01)

(d) decomposição

4.4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho apresentam duas bandas relevantes, uma entre 3472-3282 cm^{-1}e outra entre 3224-3102 cm^{-1}. A primeira banda fina e intensa corresponde ao estiramento ν(RN-H), a segunda banda média e mal definida é atribuída ao estiramento ν(N-N-H) das semicarbazonas e tiossemicarbazonas.[43-45] Absorções na região de 1702-1698 cm^{-1} são atribuídas ao ν(C=O) das semicarbazonas, enquanto que bandas em 836-815 cm^{-1} são atribuídas ao ν(C=S) presente nas tiossemicarbazonas. A banda de absorção da ligação (C=N) aparece entre 1612-1578 cm^{-1}. Essas bandas estão de acordo com compostos semelhantes da literatura.[45-48]

Observa-se que a frequência do grupo carbonila em semicarbazonas é normalmente encontrada na região de 1700 cm^{-1},[49] sendo maior em comparação com os de uréia e amidas.[1] Essa mudança pode ser explicada pelo efeito indutivo do átomo de nitrogênio do grupo imina contribuindo para uma maior frequência do grupo carbonila.

Em todos os compostos observa-se uma banda entre 1548-1518 cm^{-1}, correspondente ao estiramento assimétrico $\nu(NO_2)$ e outra banda entre 1356-1324 cm^{-1} atribuída ao estiramento simétrico $\nu(NO_2)$.[50]

Na Tabela 23 estão presentes as principais bandas observadas nos espectros de infravermelho das semicarbazonas e tiossemicarbazonas, bem como suas atribuições.

Tabela 23: Principais bandas (cm^{-1}) dos espectros de infravermelho das semicarbazonas e tiossemicarbazonas em pastilhas de KBr

Compostos	ν(NH)	ν(C=O)	ν(C=S)	ν(C=N)	$\nu_{as}(NO_2)$	$\nu_{s}(NO_2)$
SCa	3448, 3172	1698	-	1584	1518	1338
SCb	3472, 3166	1702	-	1578	1520	1356
TSMe	3342, 3136	-	822	1612	1538	1328
TSEt	3344, 3128	-	815	1612	1532	1324
TSPh	3282, 3102	-	816	1612	1536	1326
TSH	3416, 3234	-	836	1602	1538	1326

- ausência de banda para determinado composto.

Como exemplo, na Figura 56 e Figura 57, são apresentados os espectros de IV de **SCa** e **TSH,** respectivamente.

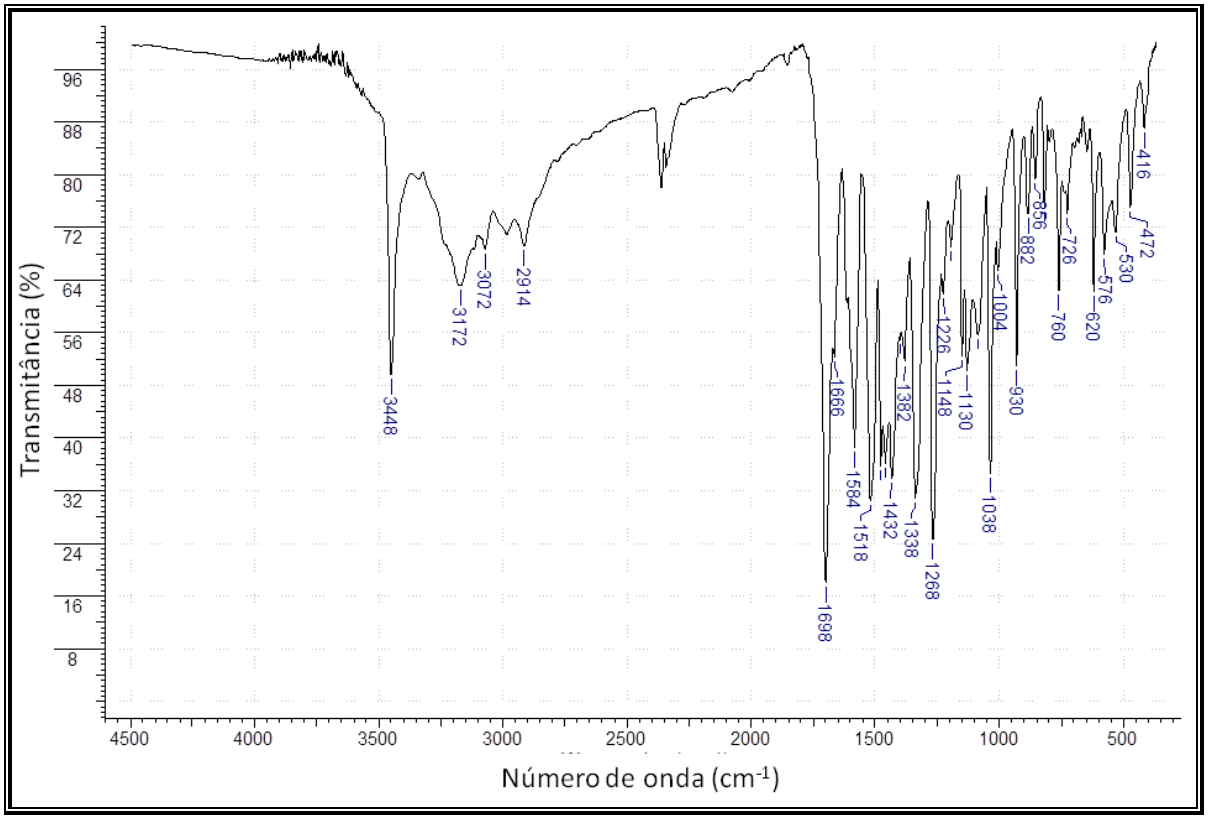


Figura 56: Espectro no infravermelho da semicarbazona **SCa** (pastilha de KBr).

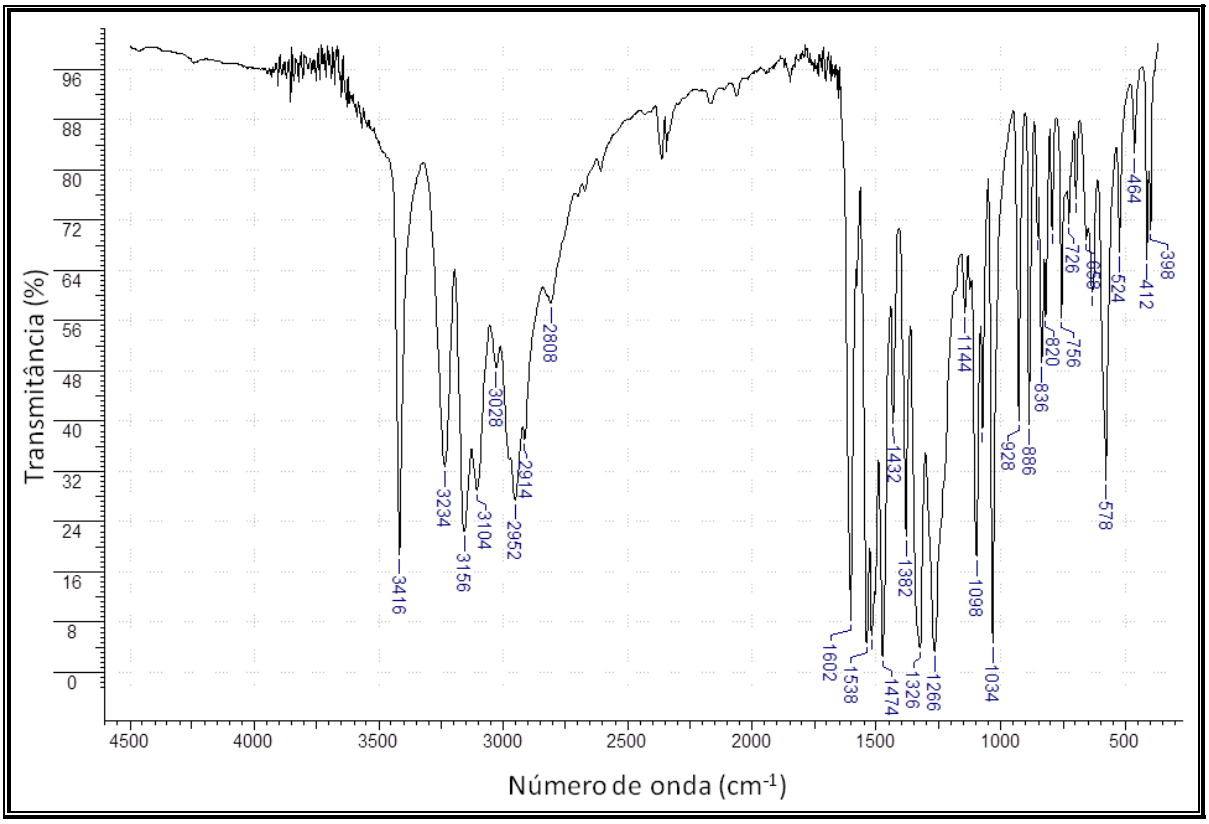


Figura 57: Espectro no infravermelho da semicarbazona **TSH** (pastilha de KBr).

4.4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros das semicarbazonas e das tiossemicarbazonas foram adquiridos em DMSO-d_6. Foram obtidos espectros de ^{1}H, ^{13}C e DEPT 135. Os espectros de RMN encontram-se no ANEXO A e a Tabela 24 apresenta os valores dos deslocamentos químicos mais relevantes para as semicarbazonas .

Nos espectros de RMN de ^{1}H as curvas de integração estão de acordo com o esperado. Para as semicarbazonas **SCa** e **SCb** é observado um singleto em 10,5 e 10,4 ppm, respectivamemte, atribuído ao próton ligado ao nitrogênio N<u>H</u>-N. Um singleto largo é observado em 6,6 e 6,4 ppm, para **SCa** e **SCb**, respectivamente, associados aos prótons ligados ao nitrogênio da amida.

O sinal de RMN de ^{13}C atribuído ao <u>C</u>=O, referente à carbonila do grupo amida, é observado em torno de 156 ppm, tendo um alto valor devido ao efeito conjugativo –N–N–C(O)–N– das semicarbazonas.

Os valores dos deslocamentos químicos mais significativos para as tiossemicarbazonas são apresentados na Tabela 25.

Tabela 24: Dados de alguns sinais de RMN de ^{1}H, ^{13}C e DEPT (δ em ppm, multiplicidade e integração) das semicarbazonas em DMSO-d_6

Atribuições	SCa			SCb		
	^{1}H	^{13}C	DEPT	^{1}H	^{13}C	DEPT
O=C-NH_2	6,63 (s, 2H)	156,4	-	6,41 (s, 2H)	156,5	-
CH=N	8,21 (s, 1H)	134,1	↑	7,73 (s, 1H)	128,7	↑
C-NO_2	-	142,3	-	-	147,0	-
O-CH_2-O	6,22 (s, 2H)	103,3	↓	-	-	-
NH-N	10,5 (s, 1H)	-	-	10,4 (s, 1H)	-	-

-: ausência de sinal

Tabela 25: Dados de alguns sinais de RMN de ^{1}H, ^{13}C e DEPT (δ em ppm, *J*, multiplicidade e integração)das tiossemicarbazonas em DMSO-d_6

Atribuições	^{1}H				^{13}C				DEPT
	TSMe	TSEt	TSPh	TSH	TSMe	TSEt	TSPh	TSH	
S=C-NHR	8,67 (s, 1H)	8,71 (t, *J* = 8 Hz, 1H)	10,2 (s, 1H)	8,25 (d, *J* = 24 Hz, 2H)	177,5	177,3	176,4	178,8	-
CH=N	8,47 (s, 1H)	8,47 (s, 1H)	8,59 (s, 1H)	8,46 (s, 1H)	136,5	137,4	138,11	137,9	↑
C-NO_2	-	-	-	-	142,8	143,6	143,4	143,7	-
O-CH_2-O	6,26 (s, 2H)	6,26 (s, 2H)	6,27 (s, 2H)	6,25 (s, 2H)	103,3	104,1	103,7	104,1	↓
NH-N	11,7 (s, 1H)	11,6 (s, 1H)	12,0 (s, 1H)	11,6 (s, 1H)	-	-	-	-	-

-: ausência de sinal

No espectro de RMN de ^{13}C das tiossemicarbazonas, os deslocamentos químicos do sinal atribuídos ao C=S está próximo a 177 ppm. Esse sinal apresenta em um campo magnético efetivo maior em relação ao C=O das semicarbazonas, que apresenta deslocamento químico em torno de 156 ppm, devido a menor eletronegatividade do enxofre em relação ao oxigênio, deixando-o mais desblindado.

Nas tiossemicarbazonas o sinal do próton e carbono ligado ao nitrogênio associado com os diferentes grupos substituintes R aparecem em diferentes deslocamentos químicos, podendo observar-se uma forte influência do grupo R substituído. A posição do sinal C=S depende do grupo substituído em S=C-NH-R em que o aumento do deslocamento químico para sinal do carbono ligado ao nitrogênio ocorre da seguinte forma: **TSPh** (δ 176,4) < **TSEt** (δ 177,3) < **TSMe** (δ 177,5) < **TSH** (δ 178,8). Uma possível explicação para tal fato seria o efeito indutivo eletrodoador dos substituintes H < Me < Et < Ph. De modo contrário, o aumento do deslocamento químico para sinal do próton ligado ao nitrogênio S=C-NH-R ocorre na seguinte ordem: **TSH** (δ 8,25) < **TSMe** (δ 8,67) < **TSEt** (δ 8,71) < **TSPh** (δ 10,2). Essa sequência indica uma diminuição da densidade eletrônica tornando os prótons mais desblindados.

No espectro de RMN de ^{13}C das semicarbazonas e tiossemicarbazonas os carbonos hidrogenados e não hidrogenados foram atribuídos pela análise dos espectros de DEPT 135.

4.5 Ácidos carboxílicos e semicarbazonas: avaliação da atividade leishmanicida

4.5.1 Atividade leishmanicida *in vitro*

Ácidos carboxílicos e semicarbazonas são importantes classes de compostos e a literatura relata várias atividades biológicas, incluindo efeitos sobre parasitas patogênicos.[51-53] Assim, têm sido extensivamente estudados em química medicinal. A atividade *in vitro* dos ácidos carboxílicos **1a** e **1b** e semicarbazonas **SCa** e **SCb** foram avaliada contra amastigotas intracelulares de *Leishmania infantum* BH46. Os testes foram realizados de acordo com o procedimento descrito na seção 3.1.

No ensaio colorimétrico, a viabilidade celular foi avaliada por meio de uma reação biológica catalisada por desidrogenase mitocondrial. Em células viáveis, essas enzimas estão ativas e tem a capacidade de reduzir o sal de tetrazólio a formazan, um produto colorido de coloração roxa (Figura 58). A absorbância do produto formazan, medida espectrofotometricamente, é diretamente correlacionada com o número de células ativas metabolicamente. Sendo assim, valores de absorbância altos indicam uma elevada produção de formazan, o que significa, em outras palavras, uma alta atividade enzimática e, portanto, presença de um grande número de células viáveis.[54]

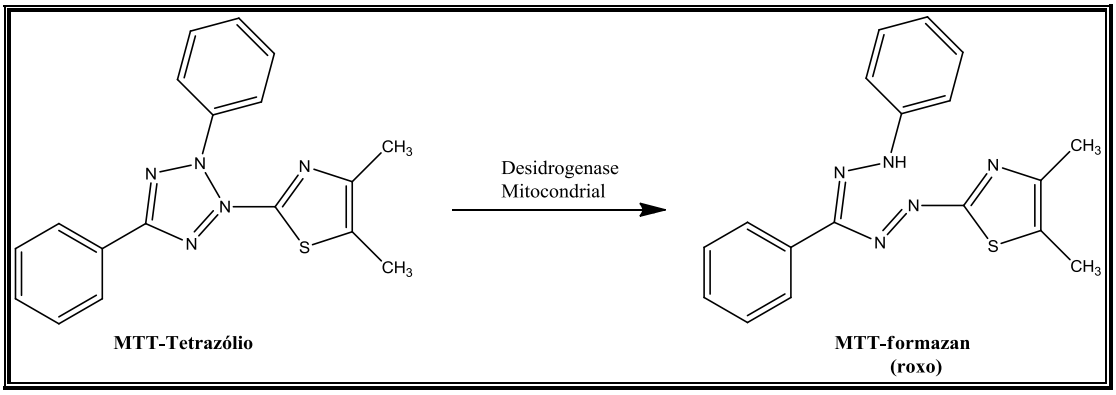


Figura 58: Esquema de redução do sal MTT a MTT-formazan.

Os resultados dos valores da CI_{50} para cada um dos compostos são apresentados na Figura 59 e a DL_{50} são apresentados na Figura 60. O índice de seletividade (IS) foi determinado e é apresentado na Tabela 26.

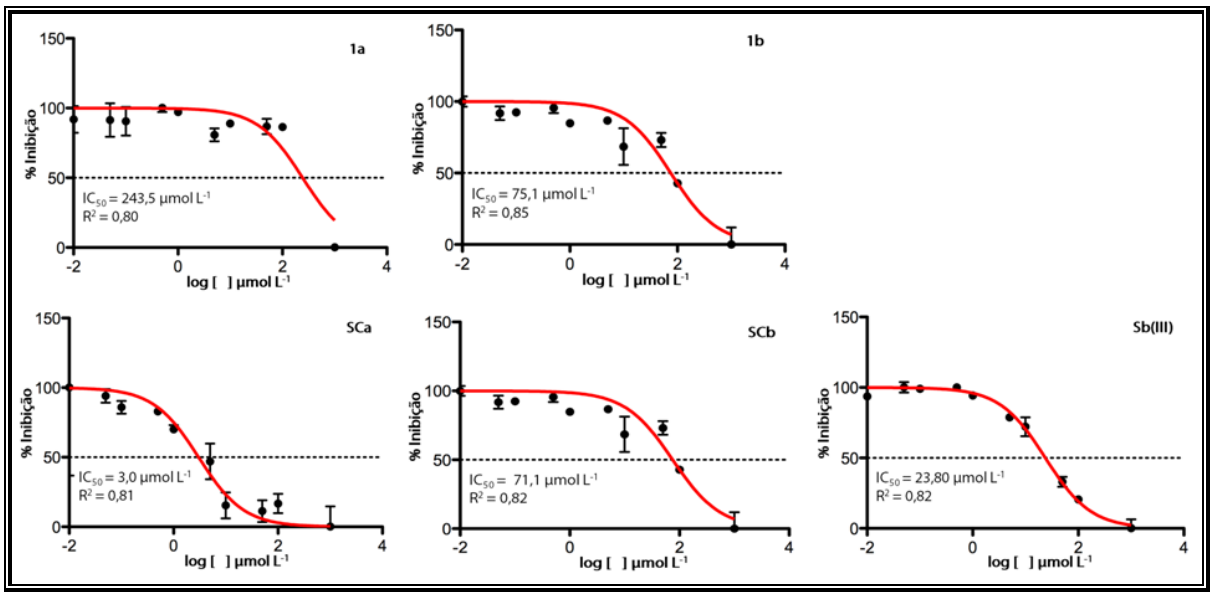


Figura 59: Representação gráfica dos valores da CI_{50} contra *L. infantum*.

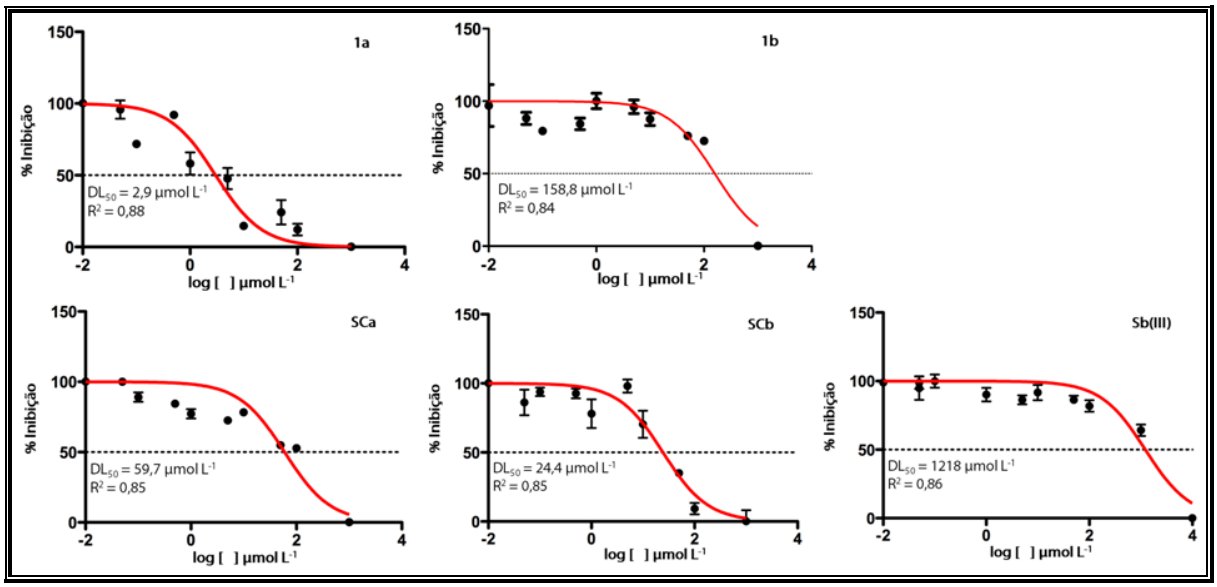


Figura 60: Representação gráfica dos valores da DL_{50} contra *L. infantum*.

Tabela 26: Atividade leishmanicida *in vitro* de ácidos carboxílicos e semicarbazonas contra a forma amastigota intracelular de *L. infantum*

Composto	CI_{50} (µmol L^{-1})	Toxicidade DH82 macrófagos DL_{50} (µmol L^{-1})	IS
			Formas amastigotas intracelulares
1a	243,5	2,9	0,01
1b	75,1	158,8	2,11
SCa	3,0	59,7	19,9
SCb	71,1	24,4	0,34
Sb^{3+}	23,8	1218	51,18

Entre os compostos investigados, a semicarbazona **SCa**, 2-(6-nitrobenzo[1,3] dioxolil-5-(metileno)semicarbazona, apresentaram melhor atividade inibidora com o melhor valor da CI_{50} (3,0 µmol L^{-1}), mesmo se comparado com o $SbCl_3$ (CI_{50} = 23,8 µmol L^{-1}). Apesar da menor citotoxicidade do sal de antimônio, 1218 µmol L^{-1}, em comparação com **SCa**, a CI_{50} é muito menor do que a DL_{50}, 59,7 µmol L^{-1}. No entanto, o composto **SCa** é menos seletivo (IS ≅20) do que $SbCl_3$.

Além da citotoxicidade de células de macrófagos caninos, a citotoxicidade de **SCa** também foi avaliada em células do baço e células de hepatócitos humanos (Tabela 27).

Tabela 27: Dose letal mínima de 50% e índice de seletividade para **SCa** em macrófagos caninos, células do baço e células de hepatócitos humanos

Citotoxicidade	DL_{50} (µmol L^{-1}) para **SCa** CI_{50} = 3,0 µmol L^{-1}	IS
Macrófagos caninos (DH82)	59,7	19,9
Células do baço (BGM)	24,0	8,0
Células de hepatócitos humanos (HepG2)	4,0	1,3

A concentração utilizada em **SCa** para inibir o crescimento *in vitro* de *L. infantum*, 3,0 µmol L^{-1}, é menor do que a dose letal para as células de macrófagos caninos. Os resultados revelaram uma baixa seletividade para as células de hepatócitos humanos, 1,3. No entanto, para os macrófagos caninos e células do baço os valores de IS são 8,0 e 19,9 podendo ser considerado um valor médio e alto, respectivamente, de acordo com a literatura.[55]

Em vista do que se pode concluir, o composto **SCa** pode ser mais eficaz como um agente antileishmania de uso veterinário. No entanto, mais estudos são necessários.

4.5.2 Influência do grupo nitro na atividade leishmanicida

De acordo com a literatura, a atividade leishmanicida de compostos nitro aromáticos depende do potencial de redução do grupo ntiro.[51] A maioria dos nitrocompostos com ação antineoplásica, antiparasitária e antimicrobiana apresentam o processo de biorredução enzimática do grupo nitro como provável mecanismo de ação.[56] A redução completa destes compostos, Figura 61, envolve 6 elétrons até o derivado amino, embora o intermediário hidroxilamina, envolvendo 4 elétrons, seja o produto final da biorredução de alguns nitrocompostos.[56]

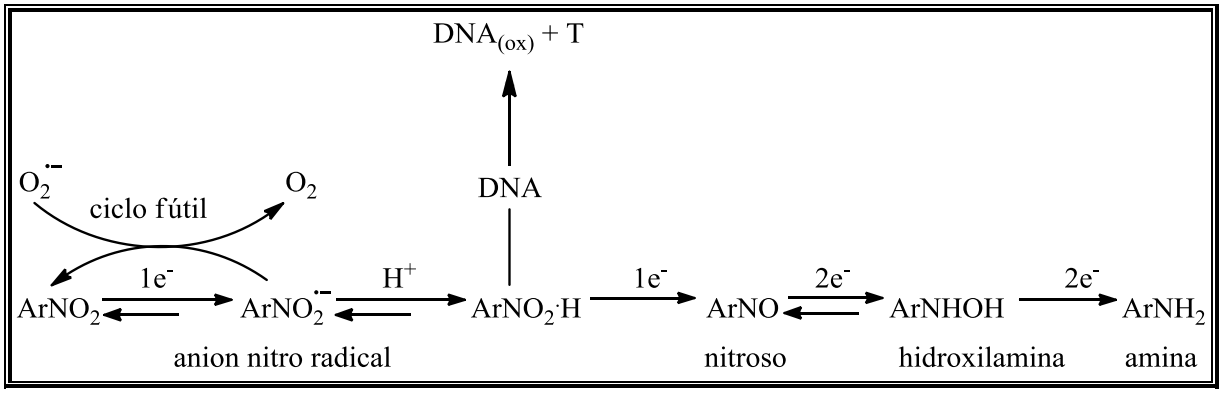


Figura 61: Esquema reacional de biorredução de nitrocompostos.

A capacidade de redução de certos sistemas enzimáticos em micro-organismos aeróbios alcança valores de até no máximo -0,35 V, diferentemente dos anaeróbios que conseguem reduzir nitrocompostos em valores próximos a -0,50 V. Esta diferença de potencial de redução entre os diversos nitrocompostos resulta em base importante para o entendimento da toxicidade seletiva para os micro-organismos.[56,57]

O potencial de redução para os ácidos carboxílicos **1a** e **1b** e semicarbazonas **SCa** e **SCb** são -1,12, -1,11, -1,07 e -1,09 V, respectivamente, ilustrados na Figura 62. Os voltamogramas cíclicos foram obtidos iniciando-se em +0,5 V, indo até -1,5 V, retornando até +1,0 V e, por fim, voltando até +0,5 V, com velocidade de 50 mV s^{-1} e utilizando referência de prata como eletrodo de referência. Estes valores podem estar associados com a recepção de um elétron a partir do primeiro passo de redução do grupo nitro, demonstrado pelo par Ar-NO_2/Ar-$NO_2^{\bullet-}$, e posteriormente formação de Ar-NHOH (Figura 61), sendo a primeira etapa a principal responsável pela ação biológica da maioria dos nitrocompostos.[56]

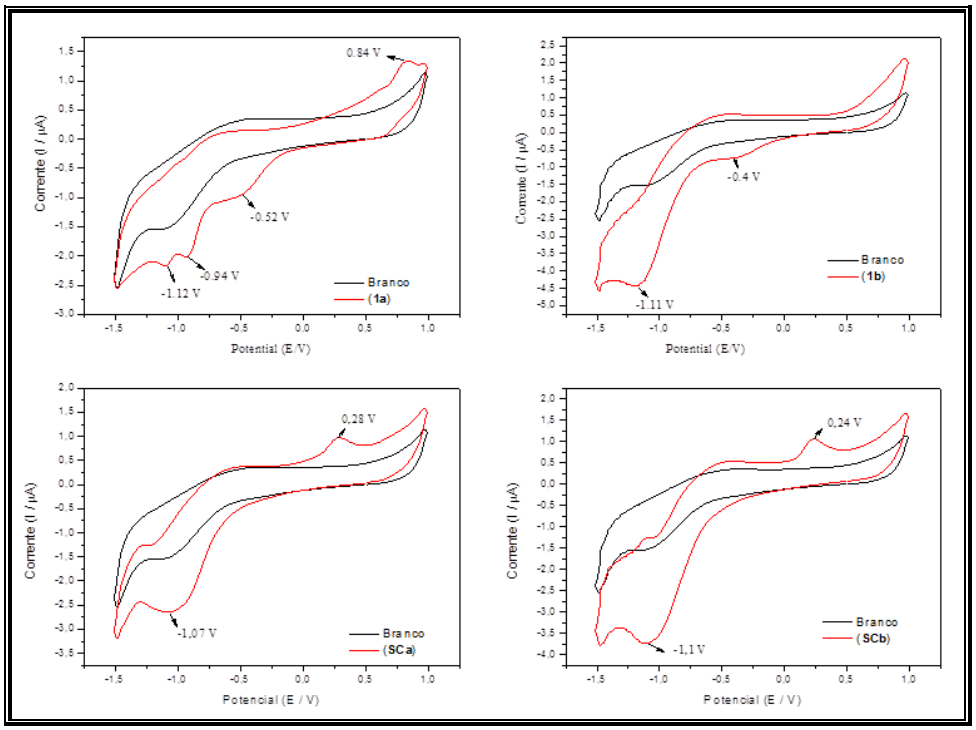


Figura 62: Voltametria cíclica dos ácidos carboxílicos e semicarbazonas na concentração de 1,0 mmol L^{-1} (DMF + [$(Bu_4N)BF_4$] 0,1 mol L^{-1}), ν = 50 mV s^{-1}.

Para o composto **1a** são observados dois pequenos picos separados, -0,94 V e -1,12 V. No entanto, os picos estão tão próximos que para os compostos **1b**, **SCa** e **SCb** observa-se

um pico largo em torno de -1,10 V, mesmo após repetições experimentais. Mesmo assim, o composto **1a** apresenta o potencial de redução mais negativo. Os compostos **1a** e **1b** apresentaram potencial de redução em -0,52 V e -0,40 V, o qual pode estar associado com a redução do grupo –COOH.[52] Esses picos não são observados para os compostos **SCa** e **SCb**, estando ausentes nas semicarbazonas. Por outro lado, os picos observados em 0,28 e 0,24 V podem estar associados com a oxidação do fragmento $–(C=O)-NH_2$ das semicarbazonas.

Apesar do mecanismo de ação que envolve a atividade biológica de compostos nitro ainda seja uma questão em debate, não há dúvidas de que os radicais livres estão envolvidos na atividade biológica de compostos semelhantes.[58]

Há uma correlação discreta entre a atividade biológica e o potencial de redução, desde que pode-se observar a seguinte ordem no valor de CI_{50} para os compostos **(SCa)** 3,0 µM > **(SCb)** 71 µM > **(1b)** 75 µM > **(1a)** 243 µM que é proporcional aos valores de potencial catódico **(SCa)** -1,07 V > **(SCb)** -1,09 V > **(1b)** -1,11 V> **(1a)** -1,12 V. É digno de nota, que o composto com potencial de redução menos negativo é o mais potente e isto já foi observado por outros autores para nitroaromáticos.[51,56,59] Como exemplo, a literatura traz uma discreta relação entre CI_{50} contra *Leishmania*: (Ia) 20,52 > (Ic) 53,03 > (Ib) 64,57 µM e o potencial catódico: (Ia) -1,01 V > (Ic) -1,06 V > (Ib) -1,07 V µM.[51]

Contudo, sabe-se que e a atividade biológica não depende exclusivamente da redução de grupo nitro, mas das propriedades físico-químicas globais dadas pela estrutura molecular dos compostos estudados e do mecanismo de ação envolvido.

Acredita-se que não seja coincidência que (**SCa**), o composto com potencial de redução menos negativo, apresenta a menor CI_{50}. Existem estudos de relações estrutura-atividade (SAR) realizados com diferentes derivados nitroaromáticos mostrando um bom ajuste entre o potencial de redução e a citotoxicidade, quanto mais positivo o potencial de redução do fármaco, maior é a citotoxicidade.[57,59]

Tabela 28: Comparação entre a concentração inibitória 50% (CI_{50}) contra *Leishmania infantum* e o potencial de redução (Epc) do grupo nitro

Composto	CI_{50} (µmol L^{-1})	Epc (V)
1a	243,5	-1,12
1b	75,1	-1,11
SCa	3,0	-1,07
SCb	71,1	-1,09

4.6 Complexos de Sn derivados de ácidos caraboxílicos: avaliação da atividade antimicrobiana

4.6.1 Triagem da atividade antimicrobiana

A triagem foi realizada para os seguintes compostos: ácido 2-aminobenzoico, os aldeídos 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenil)furfural, os ligantes **1a**,**1b**, **SCa**, **SCb**, sal dos ligantes **2a** e **2b**, complexos de estanho **3a**, **4a**, **5a**, **6a**, **7a** e **3b**, **4b**, **5b**, **6b**, **7b** sendo submetidos a testes preliminares para avaliar o potencial antimicrobiano. Os compostos tiveram a sua atividade biológica testada na concentração de 250 μg mL^{-1}, preparados em solução de DMSO previamente ao teste. O teste foi realizado em triplicata para cada composto com os diferentes micro-organismos. A CI_{50} foi realizada apenas para os compostos que apresentaram 100% de inibição do crescimento dos micro-organismos.

O ácido 2-aminobenzoico, os aldeídos 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenil)furfural, as semicarbazonas, **SCa** e **SCb**, não apresentaram atividade antimicrobiana na concentração de 250 μg mL^{-1}, assim como os compostos **7a** e **7b**.

4.6.2 Determinação da atividade antimicrobiana

a) CI_{50} frente a fungos filamentosos

A CI_{50} realizada pelo método de microdiluição foi realizada para fungos filamentosos como *A. niger*, *P. citrinum*, *A. parasiticus e A. flavus*. Os valores de CI_{50} para os compostos testados estão apresentados na Tabela 29 e Tabela 30. Os antifúngicos utilizados como controles positivos foram a nistatina e o nitrato de miconazol.

O nitrato de miconazol foi mais ativo do que a nistatina frente aos fungos estudados, com exceção do *A. flavus* que não se pode ter certeza qual antifúngico apresenta uma melhor CI_{50}. Apesar desses fármacos serem bastante ativos, algumas cepas de fungos filamentosos podem desenvolver resistência a estes medicamentos.[60] Sendo assim, é importante estudar novos agentes antifúngicos que sejam mais seletivos e menos tóxicos para o hospedeiro e o meio ambiente.

O ligante **1a** e sal do ligante **2a** não apresentaram atividade antifúngica na concentração de 250 μg mL^{-1}, entretanto, a partir da complexação essa atividade foi

observada. Os complexos de estanho que apresentam o grupo butila (**4a** e **6a**) foram os mais ativos, sendo o complexo **4a** mais seletivo, tendo uma maior atividade inibitória frente aos fungos *A. niger* com valor da CI_{50} de 6,2 nmol L^{-1} e *A. flavus* com valor da CI_{50} de 1,2 nmol L^{-1}, em relação aos fungos *P. citrinum* e *A. parasiticus*, que não apresentaram atividade inibitória na concentração de 250 µg mL^{-1}. De acordo com a literatura, complexos diorganoestânicos contendo o grupo butila são mais ativos, ou seja, apresentam um menor valor da CI_{50}, em relação ao complexo semelhante contendo o grupo metila, frente ao fungo *A. niger*.[61]

Tabela 29: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **1a**-**6a** e os fármacos de referência

Composto	*A. niger*	*P. citrinum*	*A. parasiticus*	*A. flavus*
1a	n.a	n.a	n.a	n.a
2a	n.a	n.a	n.a	n.a
3a	17,2 ± 1,6	16,1 ± 0,4	8,31 ± 0,3	259,4 ± 0,7
4a	0,0062 ± 0,001	n.a	n.a	1,17 ± 0,2
5a	108,2 ± 0,3	n.a	n.a	> 859
6a	10,4 ± 0,1	13,1 ± 0,2	14,6 ± 0,2	9,82 ± 0,1
Nistatina	14,6 ± 0,4	67,3 ±1,3	31,5 ± 0,5	< 0,132
Nitrato de miconazol	< 0,293	27,4 ± 0,2	< 0,293	< 0,293

n.a: não ativo

Tabela 30: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **1b**-**6b** e os fármacos de referência

Composto	*A. niger*	*P. citrinum*	*A. parasiticus*	*A. flavus*
1b	610,4 ± 3,7	n.a	350,3 ± 1,1	n.a
2b	n.a	n.a	n.a	n.a
3b	24,6 ± 0,4	20,5 ± 0,3	8,2 ± 0,1	82,5 ± 0,3
4b	n.a	1,9 ± 0,2	1,2 ± 0,1	n.a
5b	253,9 ± 3,8	n.a	n.a	n.a
6b	8,2 ± 0,1	2,8 ± 0,1	14,4 ± 0,1	246,7 ± 1,4
Nistatina	14,6 ± 0,4	67,3 ±1,3	31,5 ± 0,5	< 0,132
Nitrato de miconazol	< 0,293	27,4 ± 0,2	< 0,293	< 0,293

n.a: não ativo

O ligante **1b** foi ativo apenas frente *A. niger* e *A. parasiticus,* apresentando alto valores da CI_{50}. O sal do ligante **2b** não apresentou atividade antifúngica na concentração de 250 µg mL^{-1} para os fungos em estudo. Os complexos **4b** e **6b**, contendo o grupo butil, exibiram os melhores valores de CI_{50}, sendo o complexo **4b** mais seletivo, tendo uma maior atividade inibitória frente ao fungo *A. parasiticus* com valor da CI_{50} de 1,2 µmol L^{-1} e frente ao fungo *P. citrinum* com valor da CI_{50} de 1,9 µmol L^{-1} quando se comparado aos fungos *A. niger* e *A. flavus* que não apresentaram atividade na concentração de 250 µg mL^{-1}.

Um fato interessante observado foi que além da melhor atividade observada para os complexos triorganoestânicos em relação aos diorganoestânicos, os complexos **4a** e **4b**, contendo os grupos tributilestanho com os diferentes ligantes, apresentaram a maior seletividade para o complexo **4a**, apresentando maior atividade inibitória frente aos fungos *A. niger* e *A. flavus* enquanto que o complexo **4b** foi mais seletivo frente aos fungos *P. citrinum* e *A. parasiticus.*

Os complexos **6a** e **6b** apresentaram valores de CI_{50} frente ao *A. niger*, *P. citrinum* e *A. parasiticus* consideravelmente menores do que os mostrados pelo fármaco nistatina.

b) CI_{50} frente a fungos leveduriformes

A partir dos resultados da triagem realizados para os ácidos carboxílicos, sal dos carboxilatos e seus respectivos complexos procedeu-se à determinação das concentrações inibitórias mínimas pelo método da microdiluição frente aos fungos leveduriformes. A Tabela 31 e Tabela 32 trazem os valores referentes a este parâmetro para os complexos em questão.

Os ligantes, sais dos ligantes e os carboxilatos dimetilestânicos, **5a** e **5b**, não apresentaram atividade biológica na concentração de 250 µg mL^{-1} frente às seis espécies de fungos leveduriformes estudadas.

A natureza dos grupos R, em complexos organoestânicos tem um papel importante na atividade fungicida.[62] Neste caso, observamos que os derivados butílicos também apresentam uma melhor atividade antifúngica em relação aos derivados metílicos. Os complexos **4a** e **4b** foram os mais ativos que o controle positivo, nistatina, frente às seis leveduras estudadas. Ademais, os complexos **4a** e **4b** apresentaram uma menor CI_{50} frente a *C. albicans* em relação aos fármacos nistatina e nitrato de miconazol com valores de 2,00 e 6,56 nmol L^{-1}, respectivamente. Esses resultados estão de acordo com dados da literatura, que relatam maior atividade para carboxilatos dibutilestânicos comparados aos

dimetilestânicos frente a *C. albicans*.[33] Além disso, estudos apontam que o mecanismo de ação de complexos organoestânicos é semelhante aos de azois (como fluconazol e o cetoconazol)[30] amplamente usados em clínica médica.[63]

O complexo **6a** mostrou-se mais seletivo, apresentando atividade inibitória frente a *C.dubliniensis*, *C. lusitaniae* e *C. tropicalis* enquanto o complexo **6b** apresentou-se mais seletivo frente a *C.dubliniensis* e *C. albicans*.

Tabela 31: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **3a-6a** e os fármacos de referência

Compostos	*C. dubliniensis*	*C. lusitaniae*	*C. albicans*	*C. tropicalis*	*C. parapsilosis*	*C. glabrata*
1a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
3a	187,4 ± 1,3	203,0 ± 1,1	n.a	n.a	n.a	n.a
4a	0,057 ± 0,009	0,308 ± 0,01	0,0020 ± 0,0001	0,559 ± 0,01	3,0 ± 0,3	3,3 ± 0,2
5a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
6a	181,3 ± 0,2	54,9 ± 0,7	n.a	132 ± 0,9	n.a	n.a
Nistatina	1,4 ± 0,1	22,8 ± 0,1	18,9 ±0,2	28,1 ± 0,5	n.a	17,9 ± 0,6
Nitrato de miconazol	1,2 ± 0,1	0,00091 ± 0,00006	1,34 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,00089 ± 0,00014	6,3 ± 0,1

n.a: não ativo

Tabela 32: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antifúngica para os compostos **3b-6b** e os fármacos de referência

Compostos	*C. dubliniensis*	*C. lusitaniae*	*C. albicans*	*C. tropicalis*	*C. parapsilosis*	*C. glabrata*
1b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
3b	426,0 ± 3,2	417,3 ± 0,4	n.a	147,8 ± 1,1	457,1 ± 1,5	n.a
4b	0,11 ± 0,05	2,3 ± 0,1	0,00656 ± 0,00012	2,9 ± 0,1	5,3 ± 0,1	6,3 ± 0,1
5b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
6b	6,8 ± 0,1	n.a	12,6 ± 0,1	n.a	n.a	n.a
Nistatina	1,4 ± 0,2	22,8 ± 0,1	18,9 ±0,2	28,1 ± 0,5	n.a	17,9 ± 0,6
Nitrato de miconazol	1,2 ± 0,1	0,00091 ± 0,00006	1,34 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,00089 ± 0,00014	6,3 ± 0,1

n.a: não ativo

c) CI_{50} frente a bactérias

Os complexos de estanho **3a**-**6a** e **3b**-**6b** e os fármacos de referência (cloranfenicol e ampicilina) foram submetidos ao teste de atividade antibacteriana pelo método de microdiluição. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 33 e Tabela 34.

Os ligantes, sais dos ligantes, complexos trimetilestânicos **3a** e **3b** e os complexos dimetilestânicos **5a** e **5b** não apresentaram atividade biológica na concentração de 250 µg mL^{-1} frente às seis espécies de bactérias estudadas, entretanto a complexação com butilestânicos mostrou-se uma atividade inibitória para a maioria das bactérias em estudo.

Os complexos com os derivados butílicos **4a**, **6a**, **4b** e **6b** apresentaram uma atividade significativa frente às seis espécies de bactérias, entretanto observa-se uma seletividade para o complexo **4a**, não tendo atividade inibitória frente a *S. aureus* e *E. coli.* O composto **6a** não apresentou atividade inibitória frente a *P. aeruginosa* e o composto **4b** não foi ativo frente a *E. coli.*

Para a maioria dos micro-organismos a atividade antibacteriana para os compostos **4a** e **4b** foram mais ativos em relação aos fármacos de referência.

Os compostos **4a** (0,190 µmol L^{-1}) e **4b** (0,494 µmol L^{-1}) foram os mais ativos frente às bactérias *C. frendii* e *L. monocytogenes,* respectivamente.

Tabela 33: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antibacteriana para os compostos **3a-6a** e os fármacos de referência

Compostos	*S. aureus*	*L. monocytogenes*	*B. cereus*	*S. sanguinis*	*E. coli*	*C. frendii*	*S. typhinunium*	*P. aeruginosa*
1a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
3a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
4a	n.a	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,3	0,95 ± 0,1	n.a	0,19 ± 0,02	0,92 ± 0,1	2,4 ± 0,2
5a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
6a	11,5 ± 0,2	33,4 ± 0,2	15,0 ± 0,1	54,5 ± 0,2	20,7 ± 0,2	2,29 ± 0,05	4,7 ± 0,1	n.a
Cloranfenicol	11,4 ± 0,2	19,6 ± 2,2	23,9 ± 0,5	10,4 ± 0,5	6,4 ± 0,1	<0,370	3,7 ± 0,3	42,7 ± 3,5
Ampicilina	3,5 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,03 ± 0,04	6,4 ± 0,1	<0,343	3,0 ±0,2	4,2 ± 0,3

n.a: não ativo

Tabela 34: Valores da concentração inibitória mínima em µmol L^{-1} (± desvio padrão) da atividade antibacteriana para os compostos 3b-6b e os fármacos de referência

Compostos	*S. aureus*	*L. monocytogenes*	*B. cereus*	*S. sanguinis*	*E. coli*	*C. frendii*	*S. typhinunium*	*P. aeruginosa*
1b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
2b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
3b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
4b	1,81 ± 0,04	0,5 ± 0,1	5,0 ± 0,1	1,4 ± 0,1	n.a	0,58 ± 0,1	0,57 ± 0,02	2,3 ± 0,2
5b	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
6b	32,0 ± 0,3	8,5 ± 1,2	17,9 ± 0,7	7,8 ± 0,4	14,34 ± 0,02	0,57 ± 0,02	1,0 ± 0,1	19,7 ± 1,1
Cloranfenicol	11,4 ± 0,2	19,6 ± 2,2	23,9 ± 0,5	10,4 ± 0,5	6,4 ± 0,1	<0,370	3,7 ± 0,3	42,7 ± 3,5
Ampicilina	3,5 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,03 ± 0,04	6,4 ± 0,1	<0,343	3,0 ±0,2	4,2 ± 0,3

n.a: não ativo

4.6.3 Ensaio de Viabilidade Celular

A viabilidade celular foi determinada por ensaio colorimétrico utilizando o sal XTT, hidróxido de 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-(fenilamino)carbonil-2H-tetrazólio. Neste teste, o XTT sofre redução pela atividade da desidrogenase mitocondrial das células vivas e é convertido em sal formazan de cor laranja, Figura 63.[64] A determinação do produto "formazan" formado a partir do XTT é proporcional ao número de células vivas que é quantificado por um método simples através da intensidade da coloração em espectrofotômetro, medindo a absorbância no comprimento de onda de 450 nm. O tempo de incubação também influencia a intensidade da resposta,[60] sendo necessário um tempo de incubação entre 2 a 4 horas para haver redução do XTT a formazan.[65]

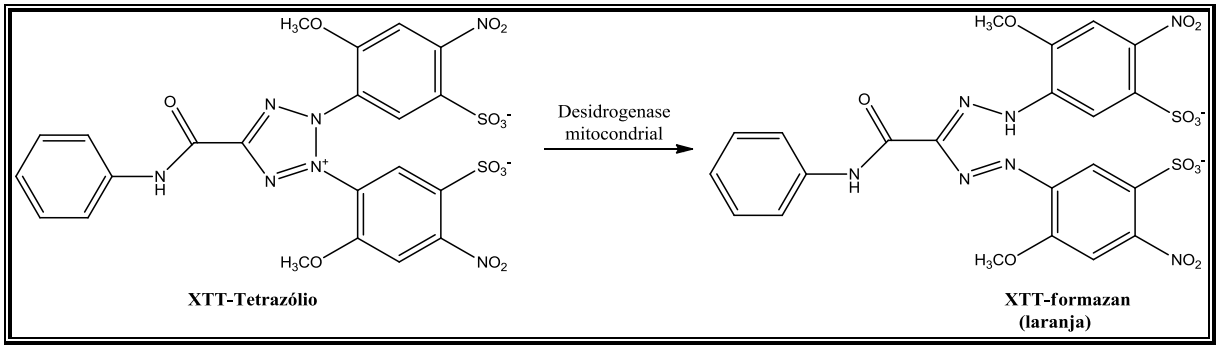


Figura 63: Esquema de redução do sal XTT a XTT-formazan.[65]

O ensaio do XTT foi realizado a fim de avaliar a viabilidade celular após a exposição dos micro-organismos *A. parasiticus*, *C. dubliniensis*, *C. albicans*, *L. monocytogenes* e *C. frendii* cultivadas na presença do complexo **4b**, Figura 64. Foi feito a escolha do complexo **4b**, pois este complexo foi um dos compostos que apresentou melhor atividade biológica frente a maioria dos micro-organismos estudados.

Embora todos os complexos tenham mostrado estáveis, nas condições realizadas para o teste biológico, foi feito a escolha de apenas um complexo para dar sequência aos estudos. A escolha do complexo **4b** foi devido a maior atividade deste composto frente à maioria dos micro-organismos estudados. O teste também não foi realizado para todos os micro-organismos, escolheu-se um fungo filamentoso em que o composto **4b** apresentou se mais satisfatório: *A. parasiticus;* dois fungos levedurifomes: *C. albicans e* um fungo isolado clínico *C. dubliniensis;* e duas bactérias em que o composto **4b** mostrou uma maior atividade inibitória: *L. monocytogenes* (Gram-positiva) e *C. frendii* (Gram-negativa).

Na concentração de 400 a 6,25 µmol L^{-1} não foi observado atividade metabólica do *A. parasiticus* na presença do carboxilato organoestânico **4b**, sugerindo a atividade fungicida desse complexo nessas concentrações. Nas concentrações de 3,12 a 0,19 µmol L^{-1} indica uma atividade fungistática.

A atividade fungicida do complexo **4b** foi observada para *C. albicans* nas concentrações de 400 a 100 µmol L^{-1} e a atividade fungistática foi determinada de 50 a 0,000046 µmol L^{-1}, Figura 65.

A atividade metabólica para o isolado clínico *C. dubliniensis* na presença do complexo **4b** demonstrou atividade fungistática na faixa de concentração de 400 a 0,19 µmol L^{-1}.

A atividade bactericida do complexo **4b** pode ser identificada na concentração em que não se observou atividade metabólica, 400 µmol L^{-1}, para *C. frendii.* A partir dessa concentração até 0,19 µmol L^{-1} sugere-se uma atividade bacteriostática. Frente a *L. monocytogenes* o complexo **4b** apresentou comportamento bacteriostático nas concentrações de 400 a 0,19 µmol L^{-1}.

A literatura relata alguns ensaios de viabilidade celular para cinco complexos triorganoestânicos derivados de ditiocarbamatos frente a colônias do *A. flavus* demonstrando uma atividade fungicida apenas na concentração de 250 µg mL^{-1}.[66,67]

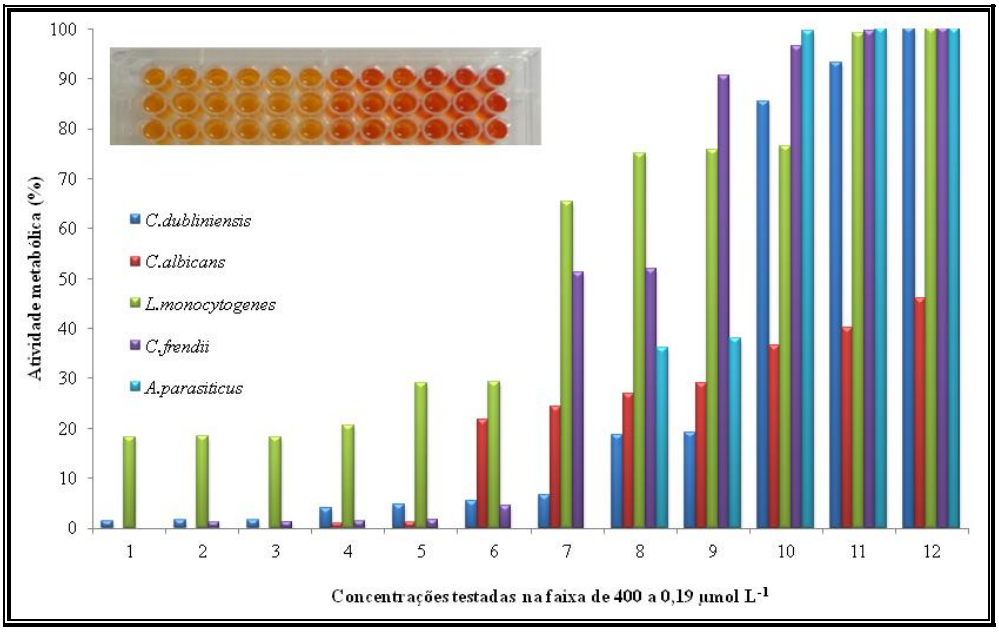


Figura 64: Atividade metabólica (%) versus concentração do complexo **4b**, onde 1 = 400 µmol L^{-1} e 12 = 0,19 µmol L^{-1}. Ilustração em triplicata de poços contendo XTT na presença de *C. frendii.*

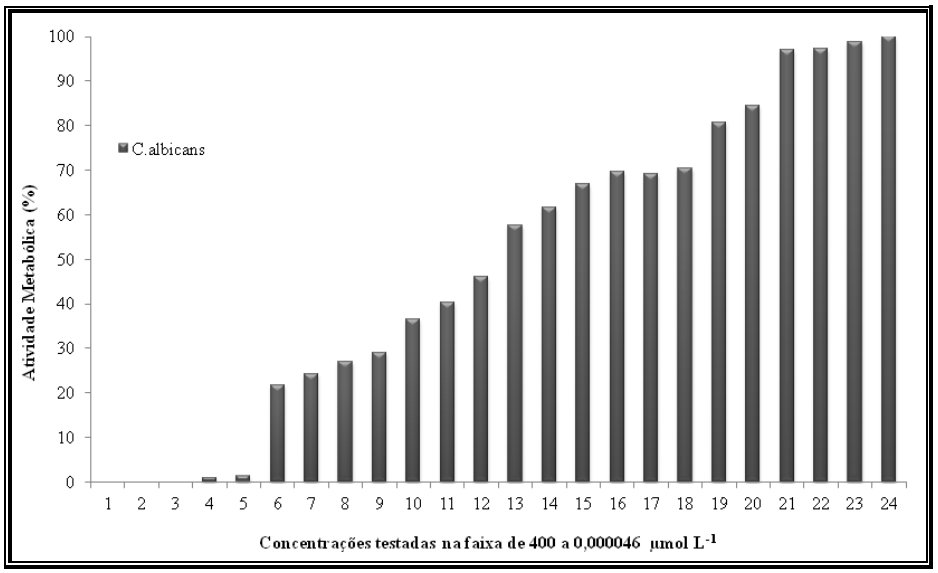


Figura 65: Atividade metabólica (%) versus concentração do complexo **4b**, onde 1 = 400 µmol L^{-1}e 24 = 0,000046 µmol L^{-1}.

4.6.4 Ensaio de Ecotoxicidade com Algas

As algas são organismos ecologicamente importantes na cadeia alimentar e são frequentemente utilizados em estudos ambientais para avaliar a toxicidade aquática de vários produtos químicos.[68,69]

A alga verde unicelular, *Chorella vulgaris,* é normalmente escolhida como um organismo de teste devido a vários fatores: *(i)* pertence ao primeiro nível da cadeia trófica, portanto, qualquer perturbação nas suas dinâmicas podem afetar os níveis mais elevados de ecossistema; *(ii)* é também muito sensível às mudanças no meio ambiente e, como uma vantagem que tem um ciclo de vida curto, o que permite a avaliação dos efeitos tóxicos ao longo de várias gerações; *(iii)* os testes com organismos unicelulares mostram ser mais reprodutíveis, confiáveis e robustos do que aqueles com organismos multicelulares.[70]

O teste foi realizado para os seguintes compostos: os precursores 6-nitropiperonal e 5-(2-nitrofenil)furfural, os ligantes **1a** e **1b**, sal dos ligantes **2a** e **2b**, complexos de estanho **3a**, **4a**, **5a**, **6a,** e **3b**, **4b**, **5b**, **6b.** Os compostos foram preparados em solução de DMSO na concentração de 250 µg mL^{-1}.

Os valores da CI_{50} para os precursores e compostos **1a**-**6a** e **1b**-**6b** frente à alga *C. vulgaris* encontram-se na Tabela 35. Os dados da CI_{50} são apresentados nos períodos de exposição da alga com os compostos nos tempos de 24, 48, 72 e 96 horas.

Tabela 35: Valores de concentração inibitória (μmol L^{-1}) dos precursores, ligantes, sal dos ligantes e complexos organoestânicos frente a *C. vulgaris* em diferentes tempos de exposição

Compostos	24h	48h	72h	96h	Compostos	24h	48h	72h	96h
Precursor	2,96	4,53	3,80	3,58	**Precursor**	146	401	115	84,6
1a	16,3	11,9	11,9	11,7	**1b**	377	> 795	331	265
2a	127	128	128	128	**2b**	> 698	> 698	593	350
3a	56,8	> 495	426	201	**3b**	> 500	> 500	> 500	> 500
4a	4,04	10,6	10,3	10,0	**4b**	1,40	2,49	1,07	0,890
5a	104	152	144	109	**5b**	302	> 305	215	209
6a	46,1	87,6	31,8	11,9	**6b**	12,2	28,1	9,25	9,22

Observa-se que houve um crescimento da *C. vulgaris* durante o período de exposição de 24 para 48 horas na presença dos diferentes compostos. Após esse período de exposição a CI_{50} diminui.

Os complexos **3-6** que apresentaram a CI_{50} frente aos fungos estudados nesse trabalho mostraram-se mais tóxicos para os fungos do que para *C. vulgaris*, considerando o tempo de exposição de 48 horas. Essa consideração só não é aceitável para o composto **6b** (247 μmol L^{-1}) frente *A. flavus*, que se mostrou ser tóxico, pois a CI_{50} frente ao fungo é maior do que a CI_{50} da *C. vulgaris*.

Uma comparação entre os dados obtidos com os fungos leveduriformes e a *C. vulgaris* mostrou que a maioria dos complexos **3-6** são mais tóxicos para os fungos do que para a alga durante o tempo de exposição de 48 horas. Algumas exceções foram observadas, como: o complexo **6a** apresentou-se mais tóxico frente ao fungo *C. tropicalis* em relação à alga; o complexo **4b** foi mais tóxico frente aos fungos *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*; e o composto **6b** mostrou-se mais tóxico frente ao *A. flavus.*

Os complexos **3-6** que apresentaram a CI_{50} frente às bactérias estudadas neste trabalho mostraram ser mais tóxico para as bactérias do que para *C. vulgaris* com exceção do complexo **4b** e **6b** que apresentram-se uma maior toxicidade frente às bactérias *B. cereus* e *S. aureus,* respectivamente, em relação à alga.

A Figura 66 representa os compostos estudados derivados do ácido 2-(6-nitrobenzo[1,3]dioxol-5-(metileno)amino)benzoico versus concentração inibitória de crescimento da *C. vulgaris* e a Figura 67 apresenta estes dados referente aos compostos derivado do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino) benzoico.

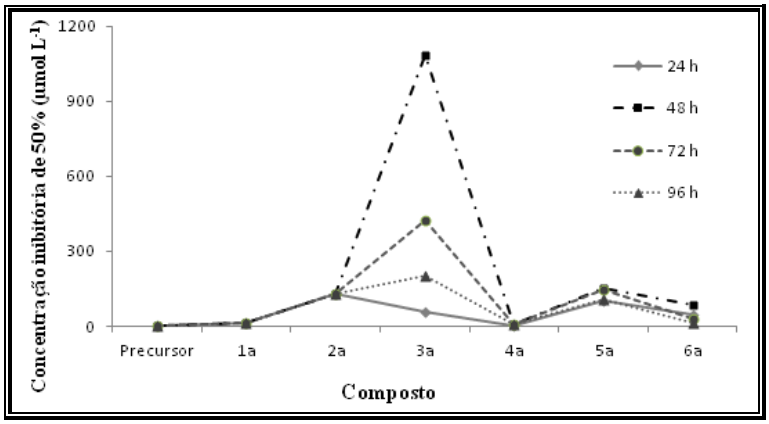


Figura 66: Concentração inibitória de 50% do crescimento da *C. vulgaris* na presença do precursor, ligante **1a**, sal do ligante **2a** e complexos **3a**-**6a** após diferentes tempos de exposição.

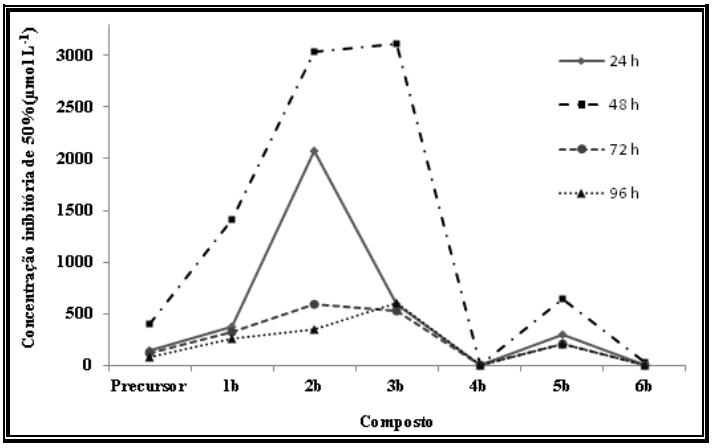


Figura 67: Concentração inibitória de 50% do crescimento da *C. vulgaris* na presença do precursor, ligante **1b**, sal do ligante **2b** e complexos **3b**-**6b** após diferentes tempos de exposição.

Através dos gráficos nota-se uma maior CI_{50} da *C. vulgaris* no período de 48 horas. Não foi observado um aumento significativo na toxicidade do complexo **4a** quando o período de exposição desses compostos na presença da *C. vulgaris* foi aumentado de 48 para 96 horas, exibindo, portanto a ausência de toxicidade crônica.

Uma comparação do complexo **4b** com os micro-organismos estudados no teste de viabilidade celular indicou que a CI_{50} para a *C. vulgaris* é mais elevada do que para os outros micro-organismos (*A. parasiticus*, *C. dubliniensis*, *C. albicans*, *L. monocytogenes* e *C. frendii*) na presença do composto que se mostrou mais ativo (**4b**), Figura 68. Esse fato também é observado para *C. albicans* que apresentou uma CI_{50} de 6,56 nmol L^{-1}, ou seja, bem abaixo da CI_{50} da *C. vulgaris* (2,49 µmol L^{-1}). Entretanto, houve um aumento

significativo na toxicidade do complexo **4b**, quando aumentou-se o tempo de exposição de 48 para 96 horas.

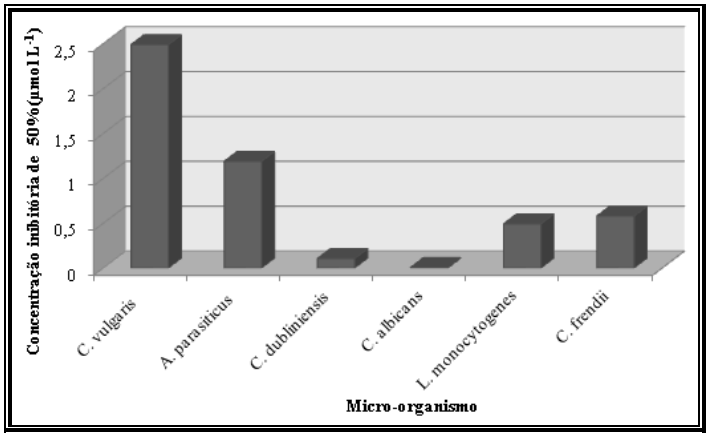


Figura 68: Concentração inibitória de 50% da *C. vulgaris* para o complexo **4b** comparando com outros micro-organismos estudados no teste de viabilidade celular após 48 horas de exposição.

4.6.5 Determinação do coeficiente de partição: *n*-octanol/água

Uma importante característica física que afeta a biodisponibilidade de um composto é a sua lipofilia. Portanto, uma lipofilia relativamente ideal, com capacidade de atravessar a membrana celular microbiana deve ser fundamental para um bom candidato a fármaco.[71]

A atividade biológica de um complexo depende de uma série de propriedades tais como comportamento lipofílico/hidrofílico, o transporte do composto através das membranas das células, a estabilidade dentro de um sistema biológico, a afinidade para o local alvo.[67]

A determinação do coeficiente de partição foi realizado apenas para os complexos **3b-6b**, derivado do ácido 2-(5-(2-nitrofenil)furanil-2-(metileno)amino) benzoico devido a escolha do teste de viabilidade celular com o complexo **4b**, buscando mais informações a respeito dos complexos derivado desse ligante.

Para quantificar a lipofilia dos complexos organoestânicos **3b-6b**, coeficientes de partição (log P) foram medidos utilizando o método do *Shake-flask*.[72]

Foram feitas as curvas de calibração de **3b**, **4b**, **5b** e **6b** em octanol e água. A Figura 69 mostra as curvas de calibração dos complexos em n-octanol saturado com água e a Figura 70 mostra as curvas de calibração dos complexos em água saturado com n-octanol.

Todas as curvas apresentaram linearidade aceitável, como verificado por meio dos valores dos coeficientes de linearidade (R^2).

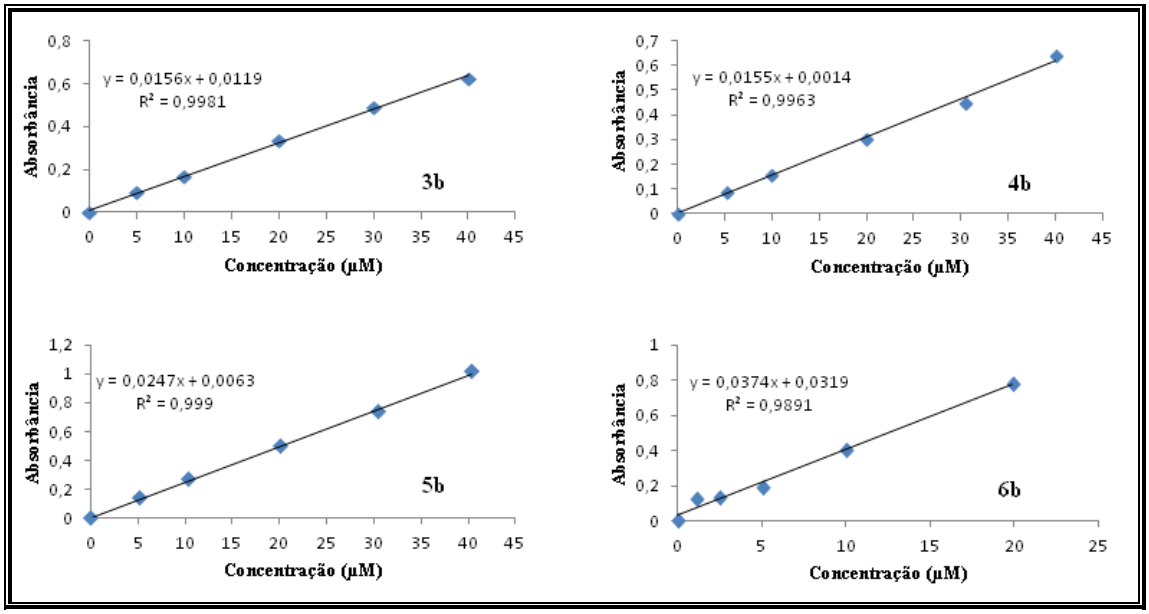


Figura 69: Curvas de calibração dos complexos em *n*-octanol saturado com água.

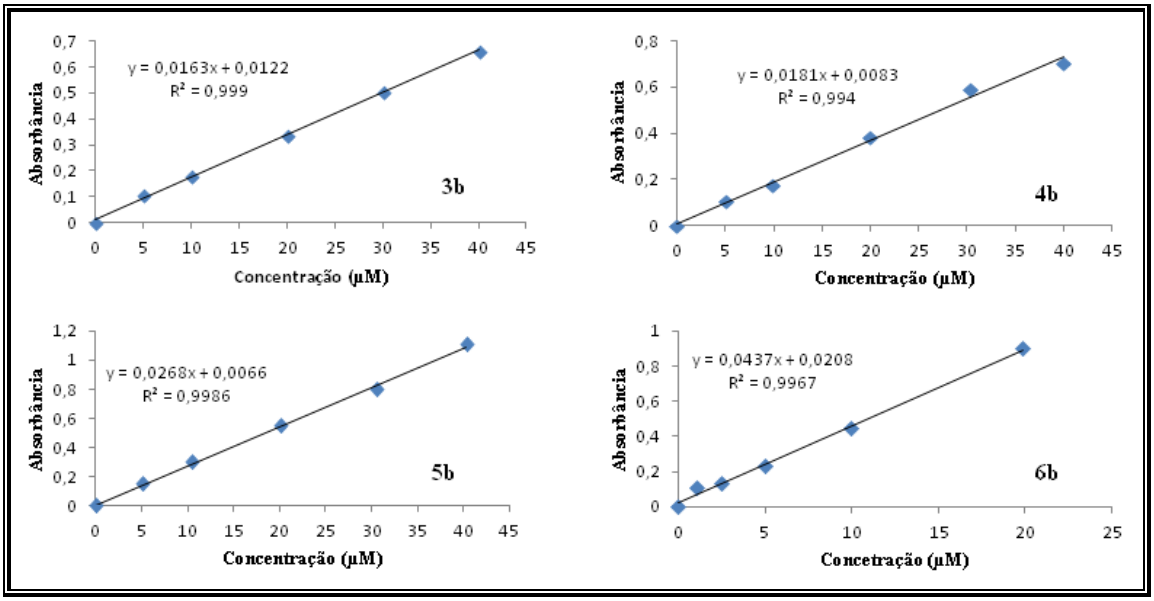


Figura 70: Curvas de calibração dos complexos em água saturado com *n*-octanol.

A Tabela 36 apresenta os valores máximos de absorvância dos complexos obtidos através dos seus espectros eletrônicos em *n*-octanol e água mutuamente saturados. Para cada composto, os valores médios dos coeficientes de partição foram calculados utilizando

as seis medidas realizadas (três duplicatas) e, por conseguinte, foram obtidos os valores de log *P* experimental, apresentados na Figura 71 em conjunto com os resultados teóricos, calculados por meio do programa ALOGPS 2.1 para o respectivo ligante e fármacos.

Tabela 36: Valores máximos de absorbância em *n*-octanol e água para os complexos. Valores obtidos em duplicata para cada razão *n*-octanol/tampão

Composto	Razão octanol/água	Medidas de absorbância nas replicatas	
		n-octanol	água
	1:2	0,57812	0,04774
Composto 3b		0,58027	0,05306
(300 nm) octanol	1:1	0,57853	0,09885
(308 nm) água		0,59199	0,15142
	2:1	0,5849	0,28378
		0,59765	0,24213
	1:2	0,564267	0,06688
Composto 4b		0,60811	0,0324
(300 nm) octanol	1:1	0,56952	0,08699
(308 nm) água		0,68584	0,16545
	2:1	0,57658	0,09873
		0,58867	0,21312
	1:2	0,97285	0,11598
Composto 5b		0,97471	0,08722
(300 nm) octanol	1:1	0,98622	0,16368
(308 nm) água		0,98477	0,20264
	2:1	1,0329	0,16334
		0,99772	0,13935
	1:2	0,743633	0,06459
Composto 6b		0,79614	0,05469
(300 nm) octanol	1:1	0,76472	0,1419
(308 nm) água		0,79331	0,07343
	2:1	0,75592	0,1413
		0,79673	0,10177

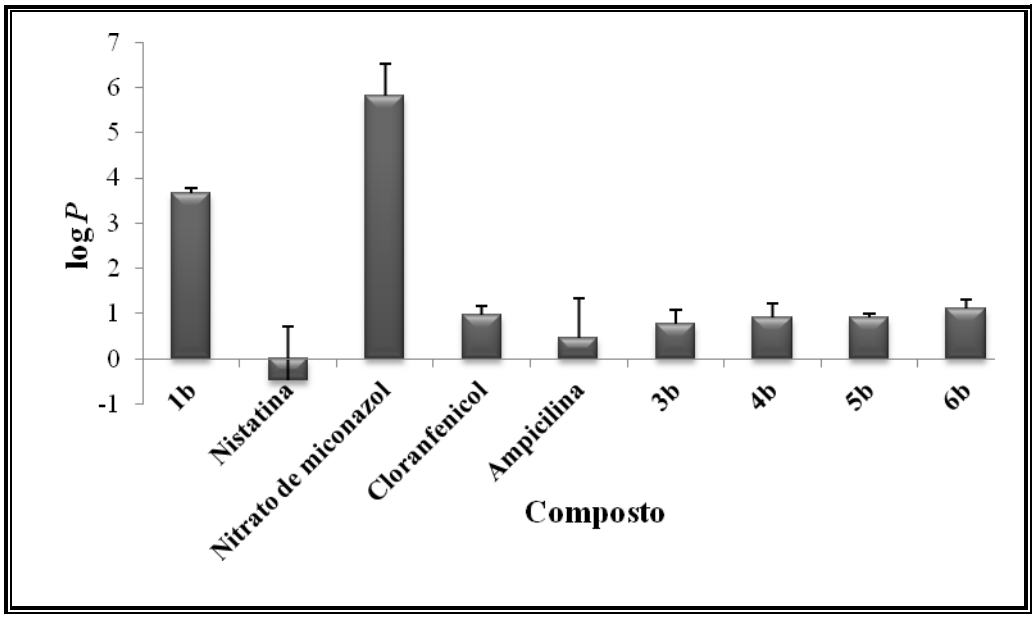


Figura 71: Representação gráfica dos coeficientes de partição dos complexos (calculados experimentalmente) e dos coeficientes de partição do ligante e fármacos (calculados por ALOGPS 2.1). Os valores representam as médias ± desvio padrão.

Dentre os complexos analisados, o composto **6b** foi o mais lipofília com log P de 1,11. A ordem de lipofilicidade dos complexos segue **6b**> **4b**>**5b**>**3b**. Os compostos contendo o grupo butila, **4b** e **6b,** apresentam uma melhor lipofilicidade em comparação com os análogos apresentando o grupo metila, **3b** e **5b**, aumentando assim a sua capacidade para atravessar a membrana celular microbiana. Os coeficientes de partição para o ligante **1b** e os fármacos de referência (nistatina, nitrato de miconazol, cloranfenicol e ampicilina) foram calculados pelo programa ALOGPS 2.1.

A lipossolubilidade dos complexos organoestânicos pode resultar em fracas interações com aminoácidos, proteínas, nucleosídeos, enzimas, carboidratos e esteroides, carboxilatos aniônicos, grupos hidoxila e fosfato presentes na membrana celular. A influência dos parâmetros estéreos pode sugerir uma complexa interação enzima-complexo organoestânico indicando a inibição da biossíntese de ergosterol como possível modo de ação dos complexos organoestânicos.[33,73]

Em relação à nistatina e nitrato de miconazol, o fármaco mais lipofílico é o nitrato de miconazol, sendo também o mais ativo frente aos fungos testados, sugerindo que a lipofilia pode estar associada com a atividade biológica.

4.7 Referências Bibliográficas

[1] U.L. Kala, S. Suma, M.R.P. Kurup, S. Krishnan, R.P. John, *Polyhedron*, 26, **(2007)** 1427.

[2] G.R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology*. New York: Oxford University Press, **1999**.

[3] L.C.A. Barbosa, Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. 6ª ed. Editora: UFV, **2007**. 189 p.

[4] Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S., Introduction to Spectroscopic-A Guide for students of organic chemistry, 3. ed. Brooks/Cole, **2001**. 680p.

[5] F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.R. da S. Maia, N.L. Speziali, J.D. Ardisson, L. Rodrigues, A.C. Junior, O.B. Romero, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 45 **(2010)** 883.

[6] M. Nath, M. Vats, P. Roy, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 59 **(2013)** 310.

[7] M. Hanif, M. Hussain, S. Ali, M.H. Bhatti, M.S. Ahmed, B. Mirza, H.S. Evans, *Polyhedron*, 29 **(2010)** 613.

[8] X. Xiao, X. Han, Z. Mei, D. Zhu, K. Shao, J. Liang, *Journal of Organometallic Chemistry*, 729 **(2013)** 28.

[9] H. Massod, S. Ali, M. Mazhar, S. Shahzadi, K. Shahid, *Turk Journal Chemistry*, 28 **(2004)** 75.

[10] H. Yin, H. Lui, M. Hong, *Journal of Organometallic Chemistry*, 713 **(2012)** 11.

[11] G. Matela, R. Aman, *Central European Journal of Chemistry*, 10 **(2012)** 1.

[12] G.K. Sandhu, R. Gupta, S.S. Sandhu, *Journal of Organometallic Chemistry*, 279 **(1985)** 373.

[13] I. Omae, *Organotin chemistry*, Amterdam; New York: Elsevier, **1989**. 355p.

[14] L.C.M. Costa, J.R.S. Maia, G.M. de Lima, J.D. Ardisson, *Solid State Communications*, 137 **(2006)** 376.

[15] T.P. Lockhart, W.F. Manders, E.M. Holt, *Journal of American Chemical Society,* 108 **(1986)** 6611.

[16] M.I. Khan, M.K. Baloch, M. Ashfaq, S. Gul, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 20 **(2009)** 341.

[17] V. Chandrasekhar, S. Nagendran, V. Baskar, *Coordination Chemistry Reviews*, 235 **(2002)** 1.

[18] E.R.T. Tiekink, *Applied Organometallic Chemistry,* 5 **(1991)** 1.

[19] P.J. Smith, *Mössbauer Parameters of Organotin Compounds; Organometallic Chemistry Reviews A.*, Elsevier Sequoia S.A., Lausanne, **1970**.

[20] Z. Rappoport, *The chemistry of organic germanium, tin and lead compounds*; John Wiley & Sons: Ltd: New York, **2002**.

[21] J. Holeček, A. Lycka, K. Handlir, M. Nadvornik, *Collection* of Czechoslovak Chemical *Communications*, 55 **(1990)** 1193.

[22] T.P. Lockhart, W.F. Manders, *Inorganic Chemistry*, 25 **(1986)** 892.

[23] J. Holeček, M. Nodvornik, K. Handlir, A. Lyčka, *Journal of Organometallic Chemistry,* 315 **(1986)** 299.

[24] J. Holeček, A. Lyčka*, Inorganica Chimica Acta*, I18 **(1986)** LlS.

[25] M.S. Ahmad, M. Hussain, M. Hanif, S. Ali, M. Mirza, *Molecules*, 12 **(2007)** 2348.

[26] S. Shujah, Synthesis, Structural Elucidation, Biocidal and Preliminary DNA Interaction Studies of Organotin(IV) Complexes with [O,O] and [O,N,O] Donor Ligands. 2009. Tese (Doutorado em Química), Quaid-i-Azam University Islamabad, Pakistan, **2009**.

[27] S. Mahmood, S. Ali, M.H. Bhatti, M. Mazhar, K. Shahid, *Turkish Journal of Chemistry*, 28 **(2004)** 17.

[28] T.A.K. Al-Allaf, *Journal of Organometallic Chemistry*, 306 **(1986)** 331.

[29] D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, A.O. Porto, M.E. Cortes, J.D. Ardisson, T.E. Albrecht-Schmitt, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 40 **(2005)** 1277.

[30] S. Shazadi, S. Ali, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 5 **(2008)** 16.

[31] E.W. Dean, D.D. Stark, *Industrial and Engineering Chemistry,* 12 **(1920)** 486.

[32] C.M. Silva, D.L. Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. Resende, C.V.B. Martins, A. Fátima, *Journal of Advanced Research*, 2 **(2011)** 1.

[33] F.T. Vieira, D.C. Menezes, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortes, G.A.B. Silva, A. Vilas-Boas, J.R. da S. Maia, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 433.

[34] F.T. Vieira, Compostos organoestânicos em ação farmacológica, 2008. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2008**.

[35] F.H. Allen, O. kennard, D.G. Watson, L.Brammer, G. Orpen, R. Taylor, *Journal of Chemical Society*, Perkin Transactions II **(1987)** S1.

[36] G.M. de Lima, J.L. Neto, H. Beraldo, H.G.L. Siebald, D.J. Duncalf, *Journal of Molecular Structure*, 604 **(2002)** 287.

[37] K.S.O. Ferraz, F.S. Silva, J.G. da Silva, N.L. Speziali, I.C. Mendes, H. Beraldo, *Journal of Molecular Structure*, 1008 **(2012)** 102.

[38] G.P. Parrilha, R.P. Vieira, A.P. Rebolledo, I.C. Mendes, L.M. Lima, E.J. Barreiro, O.E. Piro, E.E. Castellano, H. Beraldo, *Polyhedron*, 30 **(2011)** 1891.

[39] H. Beraldo, *Química Nova*, 27 **(2004)** 461.

[40] P. Costa, R. Pilli, S. Pinheiro, M. Vasconcellos, *Substâncias carboniladas*, 1ª ed., Bookman: Porto Alegre/MG, **2003**.

[41] G. Solomons, C. Fryhle, *Química Orgânica*, 7ª ed., LTC – Livros técnicos científicos Ed. S. A: Rio de Janeiro/RJ, vol.2, **2002**.

[42] A.J.S. Goés, R.P. Tenório, J.G. de Lima, A.R. de Faria, A.J. Alves, T.M. de Aquino, *Química Nova*, 28 **(2005)** 1030.

[43] H. Beraldo, S.B. Kaisner, J.D. Turner, I.S. Billeh, J.S. Ives, D.X. West, *Transition Metal Chemistry*, 22 **(1997)** 459.

[44] H. Beraldo, L.P. Boyd, D.X. West, *Transition Metal Chemistry*, 23 **(1998)** 67.

[45] W. Guerra, A.P.S. Fontes, M.V.de Almeida, H. Silva, *Química nova*, 28 **(2005)** 809.

[46] A. Pérez-Rebolledo, I.C. Mendes, N.L. Speziali, P. Bertani, J.M. Resende, A.F.C. Alcântara, H. Beraldo, *Polyhedron*, 26 **(2007)** 1449.

[47] K.S.O. Ferraz, J.G. da Silva, F.M. Costa, B.M. Mendes, B.L. Rodrigues, R.G. dos Santos, H. Beraldo, *Biometals*, 26 **(2013)** 677.

[48] P.L. Bosquesi, Avaliação da presença do grupo nitro na atividade antichagásica e mutagênica do candidato a fármaco hidroximetilnitrofural, 2009. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, **2009**.

[49] T.A. Reena Spectral studies and crystal structures of some transition metal complexes of N4-substituted semicarbazones, 2011. Tese (Doutorado em Química), Department of Applied Chemistry- Cochin University of Science and Technology, **2011**.

[50] R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morril, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., **1994**.

[51] Y.G. de Paiva, A.A. de Souza, C.G. Lima-Junior, F.P.L. Silva, E.B.A. Filho, C.C. de Vasconcelos, F.C. de Abreu, M.O.F. Goulart, M.A.A. Vasconcellos, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23 **(2012)** 894.

[52] F.S. de Paula, A.G. Cioletti, J.F. da Silva Filho, A.E.G. Santana, A.F. dos Santos, M.O.F. Goulart, M. Vallaro, R. Fruttero, *Journal of Electroanalytical Chemystry*, 544 **(2003)** 25.

[53] R.O.A. Soares, A. Echevarria, M.S.S. Bellieny, R.T. Pinho, R.M.M. de Leo, W.S. Seguins, G.M. Machado, M.M. Canto-Cavalheiro, L.L. Leon, *Expeximental Parasitology*, 129 **(2011)** 381.

[54] M.V. Berridge, A.S. Tan, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 303 **(1993)** 474.

[55] M.S. Lopes, R.C.C.S. Pietra, T.F. Borgati, C.F.D. Romeiro, P.A.S. Júnior, A.J. Romanha, R.J. Alves, E.M. Souza-Fagundes, A.P.S.M. Fernandes, R.B. de Oliveira, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 **(2011)** 5443.

[56] F.R. Paula, S.H.P. Serrano, L.C. Tavares, *Química Nova*, 32 **(2009)** 1013.

[57] D.I. Edwards, *Comprehensive medicinal chemistry*; eds: Hansch, C.; Sammes, P.G.; Pergamon Press: Oxford, 1990, v. 2, p. 725, **1990**.

[58] A. Pérez-Rebolledo, L.R. Teixeira, A.A. Batista, A.S. Mangrich, G. Aguirre, H. Cerecetto, M. Gonzaléz, P. Hernández, A.M. Ferreira, N.L. Speziali, H. Beraldo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 **(2008)** 939.

[59] J.H. Tocher, *General Pharmacology*, 28 **(1997)** 485.

[60] J. Meletiadis, J.W. Mouton, J. Meis, B.A. Bouman, J.P. Donnelly, P.E. Verweij, E. Network, *Journal of Clinical Microbiology*, 39 **(2001)** 3402.

[61] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro, J.D. Ardisson, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 58 **(2012)** 493.

[62] M.S. Sarma, A. Saha, A. Roy*, Applied Organometallic Chemistry*, 22 **(2008)** 369.

[63] P. Vandeputte, S. Ferrari, A.T. Coste. *International Journal of Microbiology*, 713687 **(2012)** 1.

[64] N.L. Marshall, C.J. Goodwin, S.J. Holt, *Growth Regulation*, 5 **(1999)** 69.

[65] Cell Profiretation Assay XTT- http://www.applichem.com/en/literature/applications/no-12-cell-proliferation-assay-xtt/- acessado em setembro de **2014**.

[66] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro, J.D. Ardisson, *Polyhedron*, 79 **(2014)** 161.

[67] I.P. Ferreira, Elucidação estrutural, espectroscópica e perfil farmacológico de novos complexos de ditiocarbamatos derivados de organoestânicos, de outros metais representativos e de alguns cátions de metais de transição. 2013. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, **2013**.

[68] Z. Zhang, B. Xiong, L. Chen, K. Lina, X. Cuic, H. Bic, M. Guod, W. Wang, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36 **(2013)** 51.

[69] H.F. Qian, J.J. Li, X.J. Pan, Z.Q. Sun, C.B. Ye, G.Q. Jin, Z.W. Fu, *Environmental Toxicology*, 27 **(2012)** 229.

[70] A. Silva, S.A. Figueiredo, M.G. Sales, C. Delerue-Matos, *Journal of Hazardous Materials*, 167 **(2009)** 179.

[71] E.H. Lizaro-Jaimes, R.L. Monte-Neto, P.G. Reis, N.G. Fernandes, N.L. Speziali, M.N. Melo, F. Frézard, C. Demicheli, *Molecules,* 17 **(2012)** 12622.

[72] OECD, Organisation for Economic Cooperation and Development: **1995**, Guideline for the Testing of Chemicals 107 – Partition Coefficient (*n*-Octanol/Water): Shake Flask Method, Paris.
[73] D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortes, M.P. Ferreira, M.A. Soares, A.V. Boas, *Applied Organometallic Chemistry,* 22 **(2008)** 221.

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES

"Duas estradas se bifurcaram no meio da minha vida,
Ouvi um sábio dizer.
Peguei a estrada menos usada.
E isso fez toda a diferença cada noite e cada dia."

Larry Norman

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram realizadas as sínteses de diversos compostos derivados de bases de Schiff com diferentes metodologias e potenciais aplicações farmacológicas, entre essas, antimicrobiana e antileishmania. Dentre as sínteses dos compostos, incluem-se as preparações de compostos de estanho juntamente com suas caracterizações químicas.

5.1 Síntese e Caracterização dos Compostos

Foram preparados dois ácidos carboxílicos, dois carboxilatos de sódio, 10 complexos de estanho, duas semicarbazonas e quatro tiossemicarbazonas e posteriormente caracterizados por diferentes técnicas experimentais, tais como: temperatura de fusão, IV, RMN, UV-vis, CHN e quando possível espectroscopia Mössbauer e difração de raios X.

Os ligantes **1b**, **Scb**, **TSPh e TSEt** cristalizaram-se no sistema cristalino triclínico, enquanto o ligante **1a** cristalizou-se no sistema cristalino monoclínico.

Em estado sólido, a espectroscopia de IV sugeriu uma coordenação anisobidentada para os complexos e a espectroscopia Mössbauer complementou a técnica sugerindo uma geometria bipiramidal trigonal para os complexos triorganoestânicos e uma geometria trans-octaédrica para os carboxilatos diorganoestânicos.

Em solução, a espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C sugeriu uma geometria pseudo-tetraédrica para com complexos **3-6**. A espectroscopia de RMN de ^{119}Sn confirmou a geometria pseudo-tetraédrica para os complexos triorganoestânicos.

Para o complexo **7b** é sugerido uma geometria bipiramidal trigonal distorcida, em solução.

As metodologias realizadas para a síntese dos complexos de estanho derivadas de ácidos carboxílicos são bem diferenciadas: a primeira (síntese dos complexos **3-6**) apesar de apresentar menores rendimentos e mais etapas de síntese para obter o produto final, utiliza-se equipamentos mais comuns e solventes mais favoráveis, não sendo prejudiciais a saúde; a segunda metodologia (síntese dos complexos **7a** e **7b**) embora apresente rendimentos melhores e menos etapas para obter o produto final deixa a desejar quanto ao equipamento, por ser um equipamento não tão comum, e também ao tipo de solvente, devido a toxicidade do benzeno.

5.2 Ensaios Biológicos

No presente trabalho foi avaliada a atividade leishmanicida da série de compostos ácidos carboxílicos (**1a** e **1b**) e semicarbazonas (**SCa** e **SCb**) em amastigotas intracelulares de *Leishmania infant*um utilizando macrófagos caninos.

Dos compostos estudados a semicarbazona **Sca** apresentou uma melhor atividade leishmanicida*, in vitro,* merecendo a atenção, sendo eficaz como um agente leishmanicida para uso veterinário. Observou-se uma relação entre a atividade biológica e o potencial de redução em que uma maior atividade biocida está associada ao potencial redox menos negativo.

Foi estudada a atividade antimicrobiana dos ácidos carboxílicos (**1a** e **1b**), carboxilatos de sódio (**2a** e **2b**), complexos de estanho (**3a**-**7a** e **3b**-**7b**), semicarbazonas (**SCa** e **SCb**). A atividade antifúngica foi testada frente aos fungos *A. niger*, *A. flavus*, *A. parasiticus* e *P. citrinum*; *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata.* A atividade antibacteriana foi estudada frente às bactérias *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *S. sanguinis*, *E. coli*, *C. frendii*, *S. typhimurium* e *P. aeruginosa*. A metodologia aplicada para realização dos testes antimicrobianos já são conhecidas e de fácil execução, embora seja trabalhosa.

Os ácidos carboxílicos **1a** e **1b**, carboxilatos de sódio **2a** e **2b**, as semicarbazonas **SCa** e **SCb** e os complexos de estanho **7a** e **7b** não apresentaram inibição do crescimento do micro-organismo em estudo na concentração de 250 $\mu g\ L^{-1}$. Os complexos di- e tributilestânicos foram os compostos que apresentaram uma melhor atividade biológica e o teste de citotoxicidade com algas indicou que os complexos em estudo são mais tóxicos para os micro-organismos do que para a alga *C. vulgaris*.

O ensaio de viabilidade celular foi realizado para os micro-organismos *A. parasiticus*, *C. dubliniensis*, *C. albicans*, *L. monocytogenes* e *C. frendii* cultivadas na presença do complexo **4b**. Este ensaio foi possível identificar a ação do complexo **4b** em fungicida, fungistático, bactericida ou bacteriostático.

A determinação do coeficiente de partição mostrou uma maior lipofilia para os complexos contendo o grupo butila **4b** e **6b**, permitindo-se assim, uma maior possibilidade de atravessar a membrana celular microbiana.

Espectros dos ácidos carboxílicos

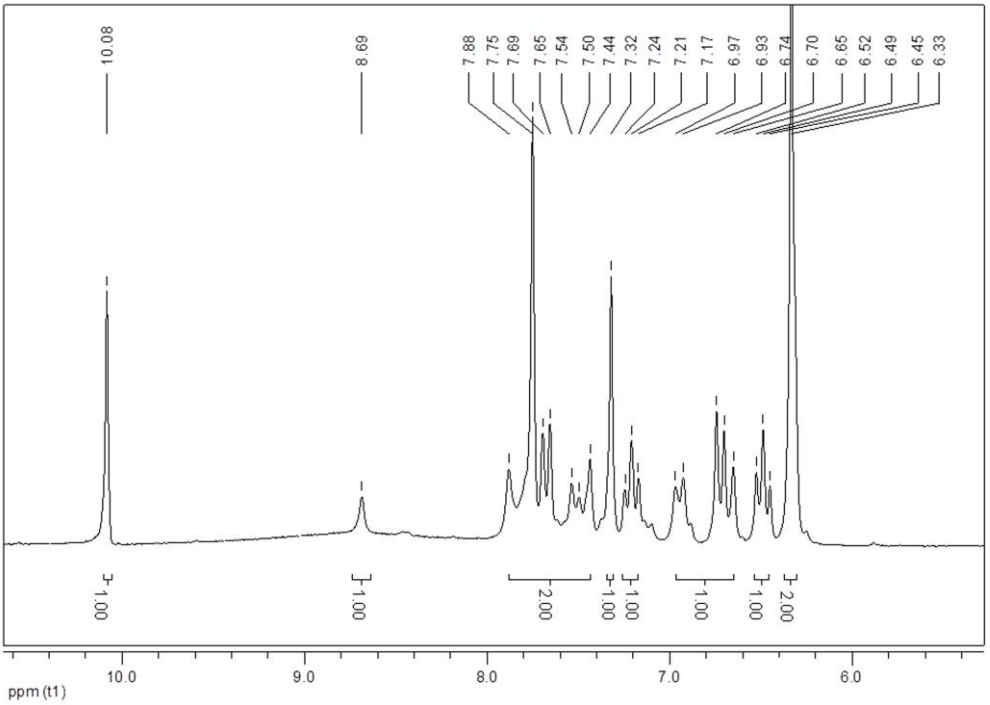


Figura A1: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1a** em DMSO-d_6.

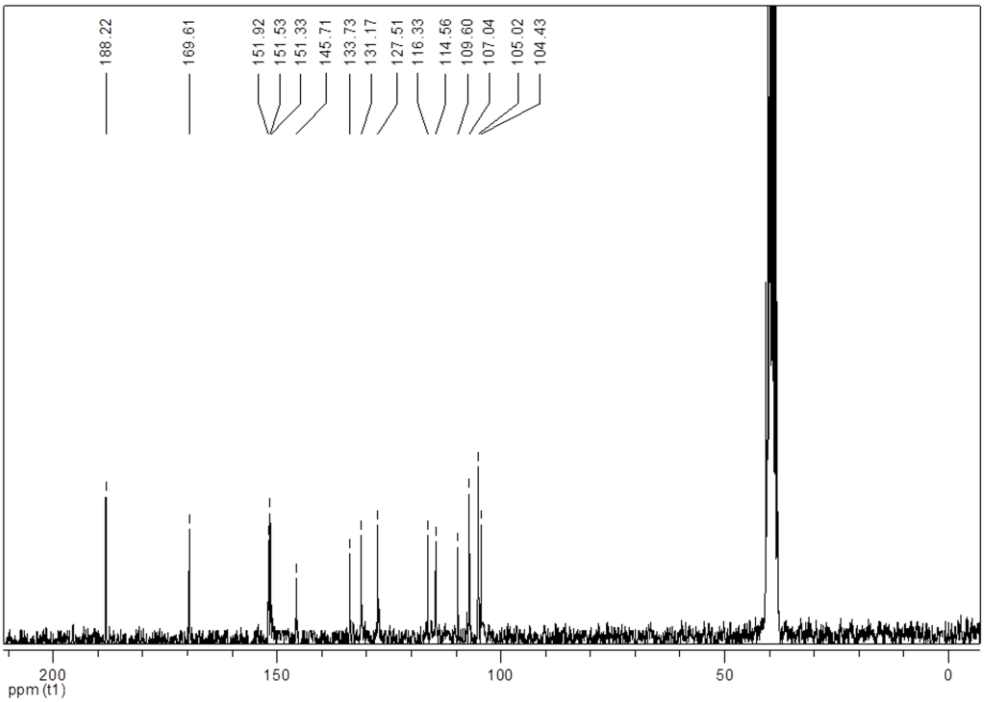


Figura A2: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** em DMSO-d_6.

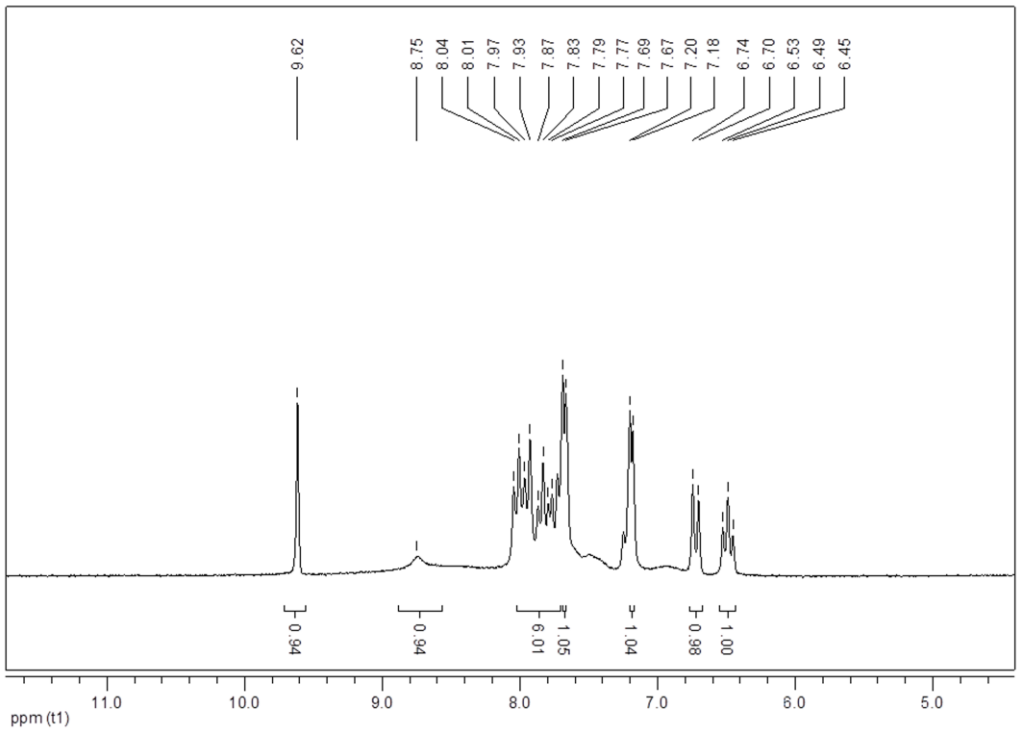


Figura A3: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1b** em DMSO-d_6.

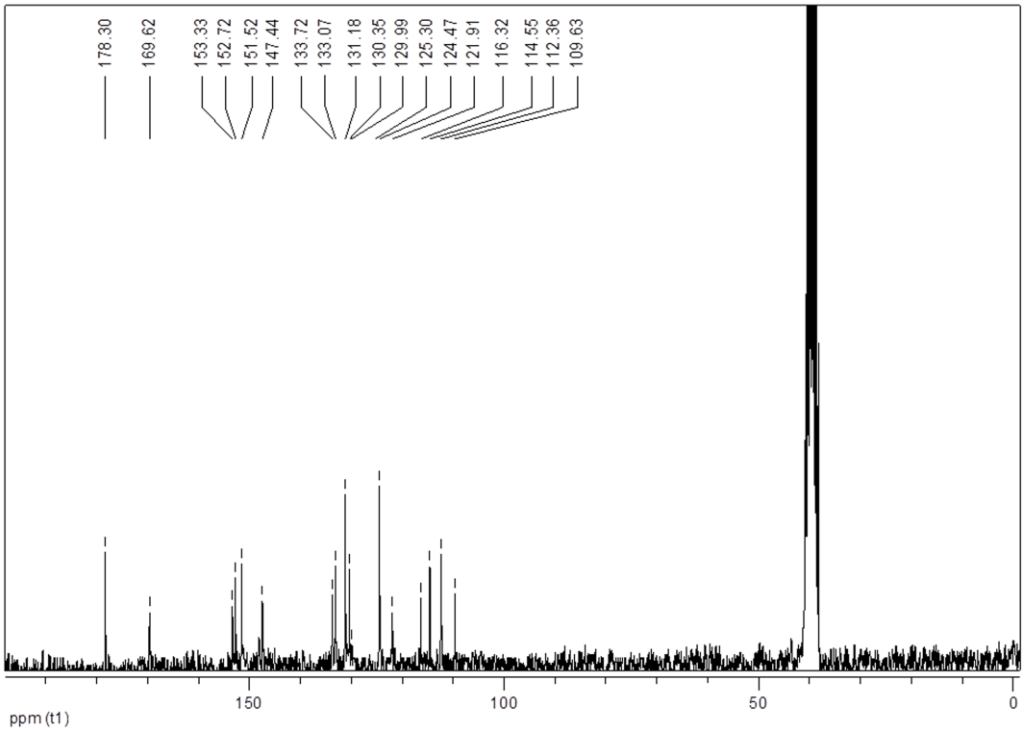


Figura A4: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** em DMSO-d_6.

Espectros das semicarbazonas

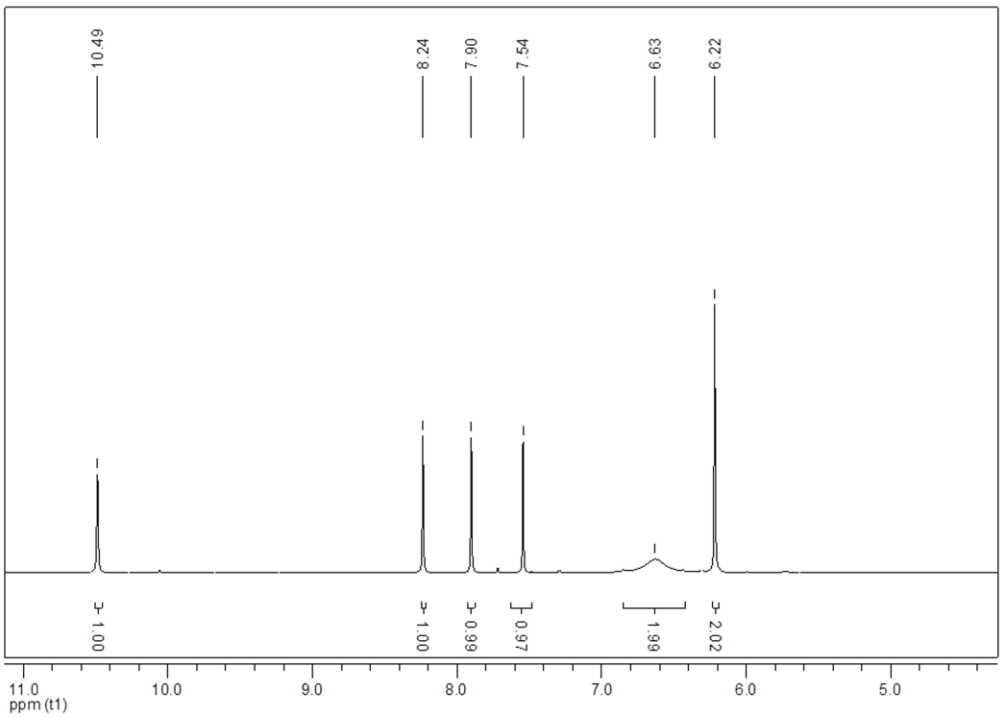


Figura A5: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **SCa** em DMSO-d_6.

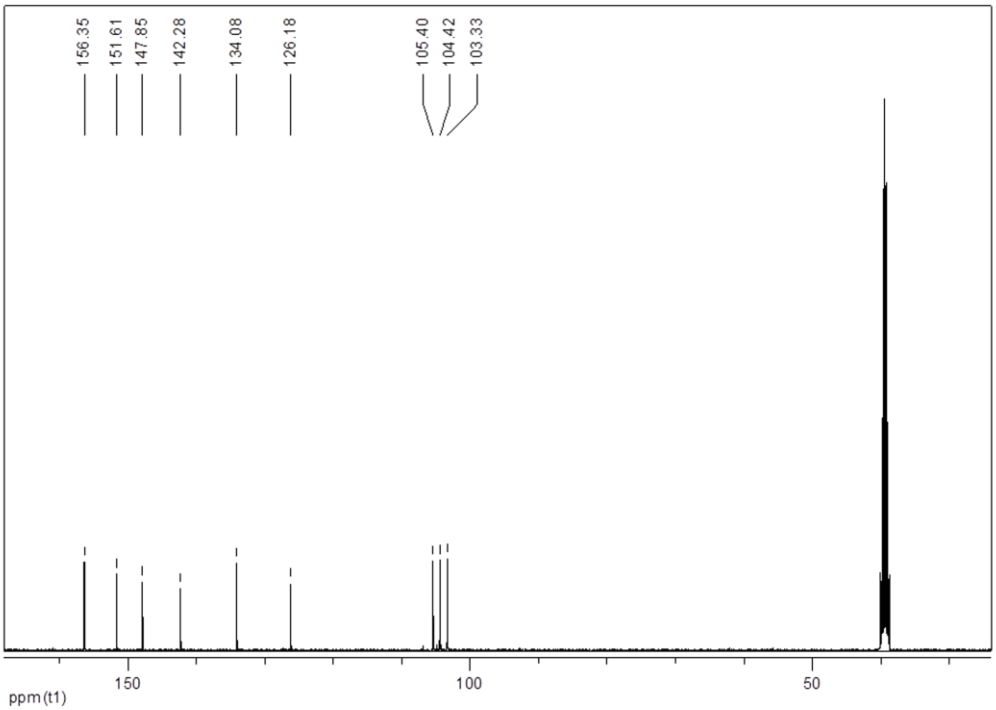


Figura A6: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **SCa** em DMSO-d_6.

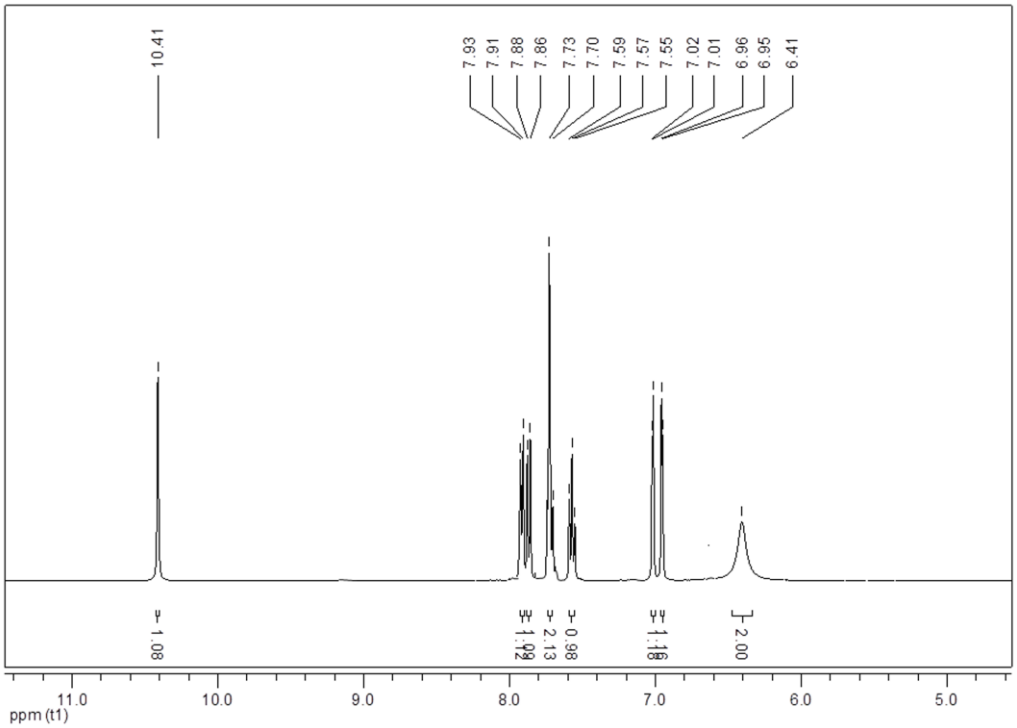


Figura A7: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **SCb** em DMSO-d_6.

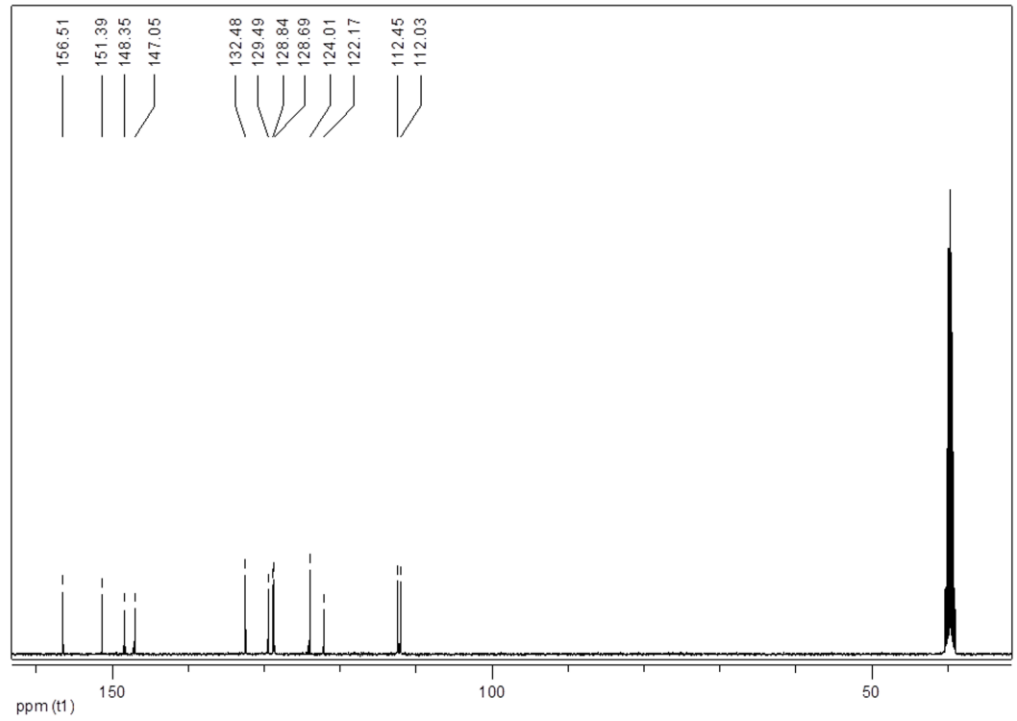


Figura A8: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **SCb** em DMSO-d_6.

Espectros das tiossemicarbazonas

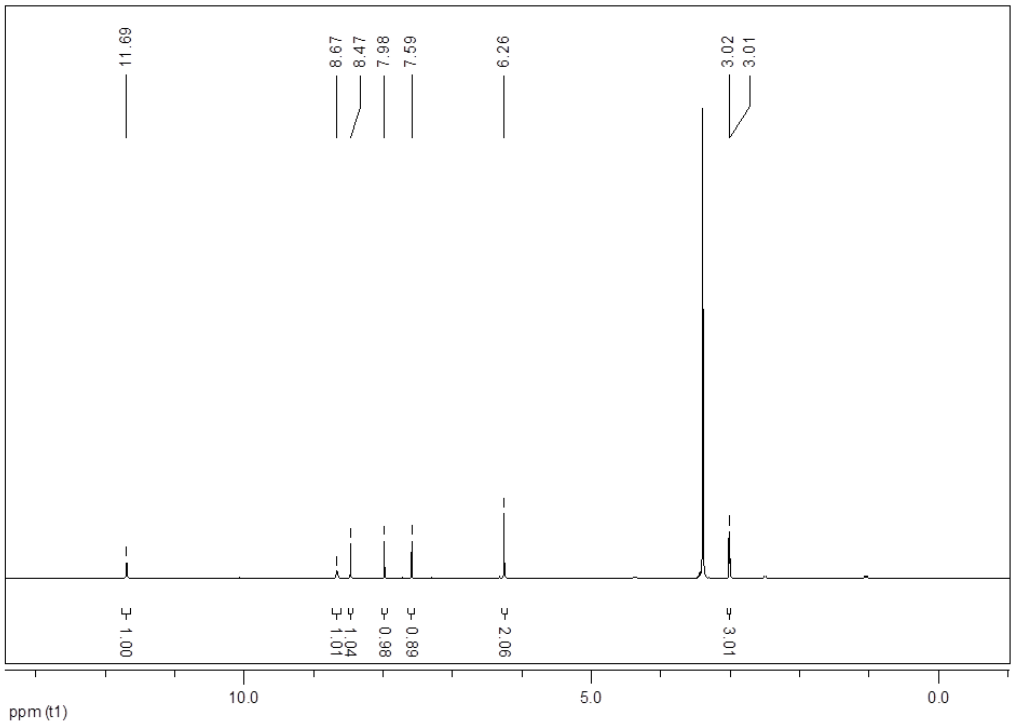


Figura A9: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **TSMe** em DMSO-d_6.

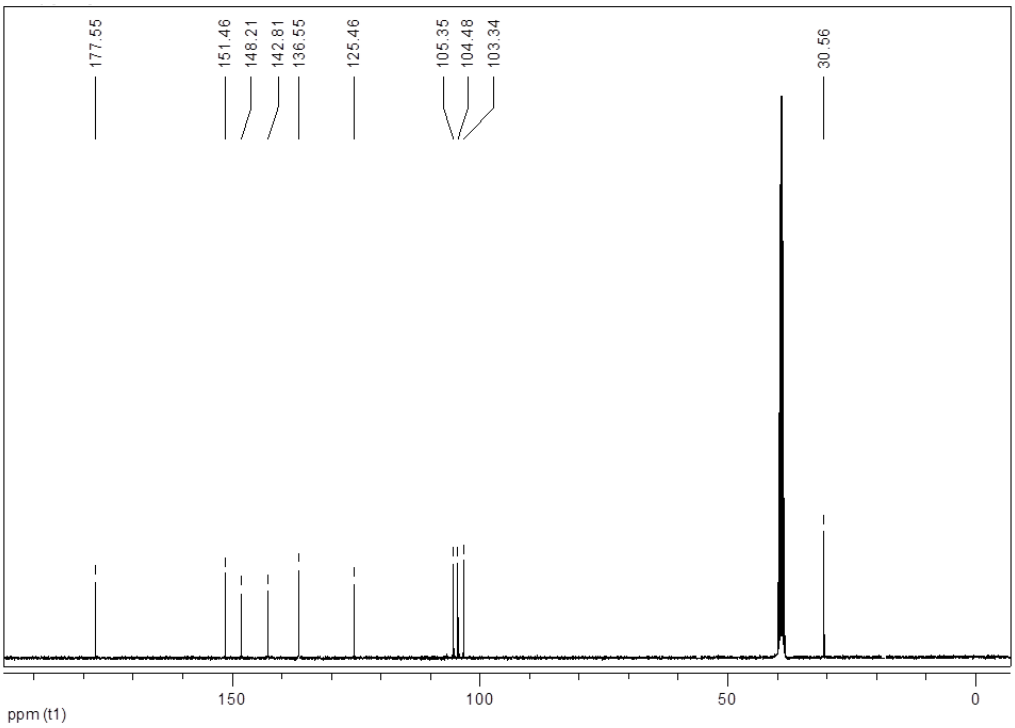


Figura A10: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TSMe** em DMSO-d_6.

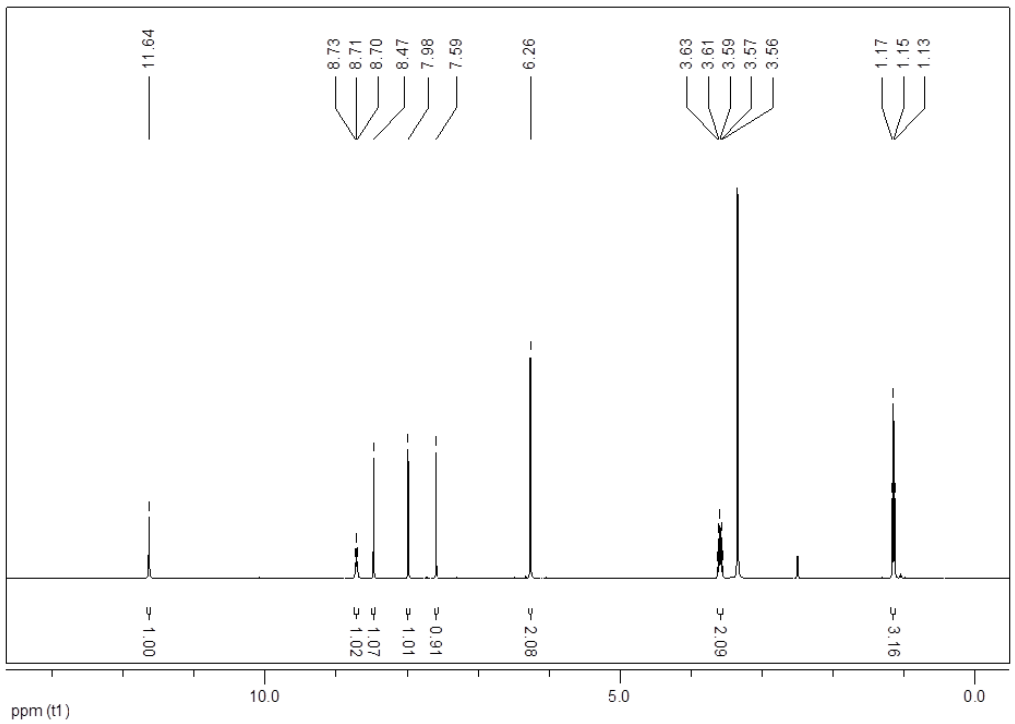


Figura A11: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **TSEt** em DMSO-d_6.

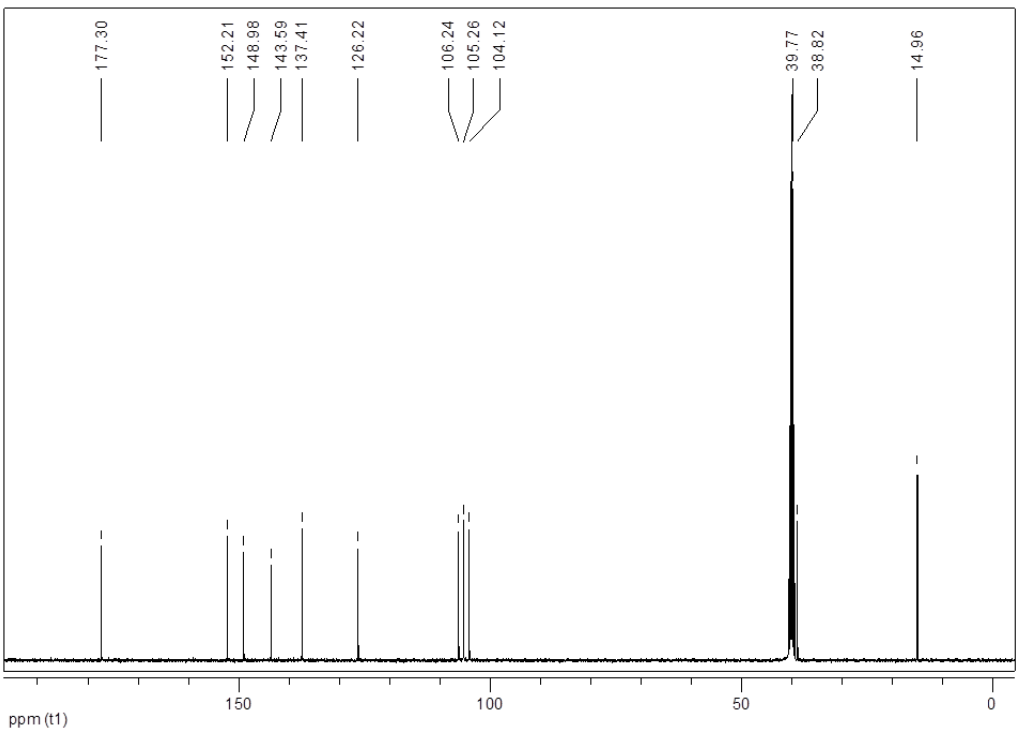


Figura A12: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TSEt** em DMSO-d_6.

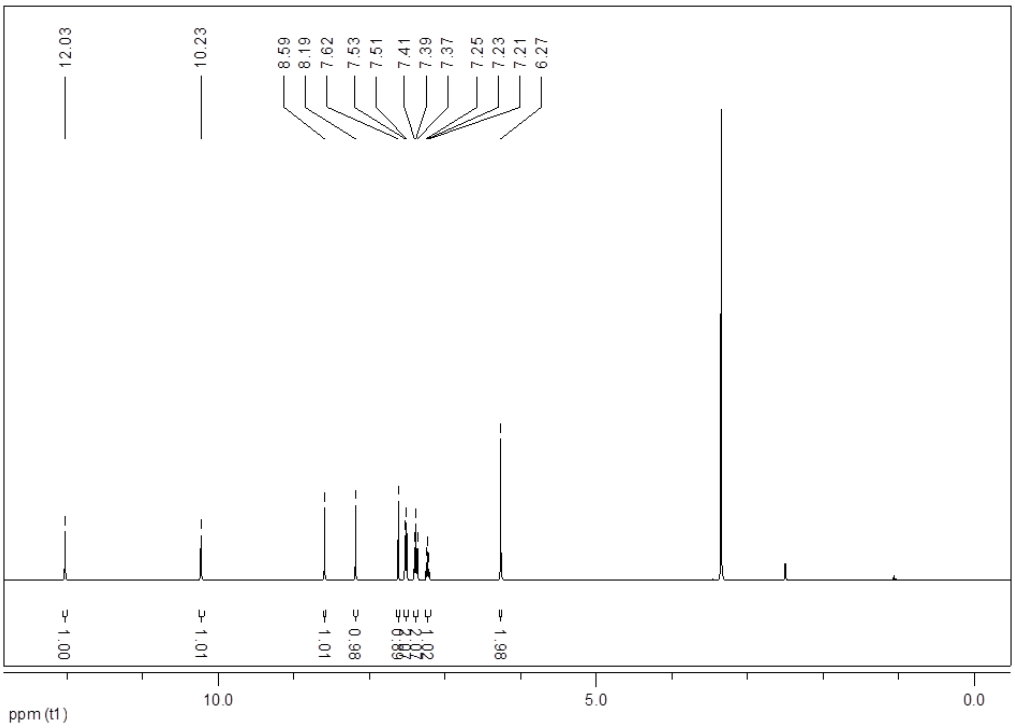


Figura A13: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **TSPh** em DMSO-d_6.

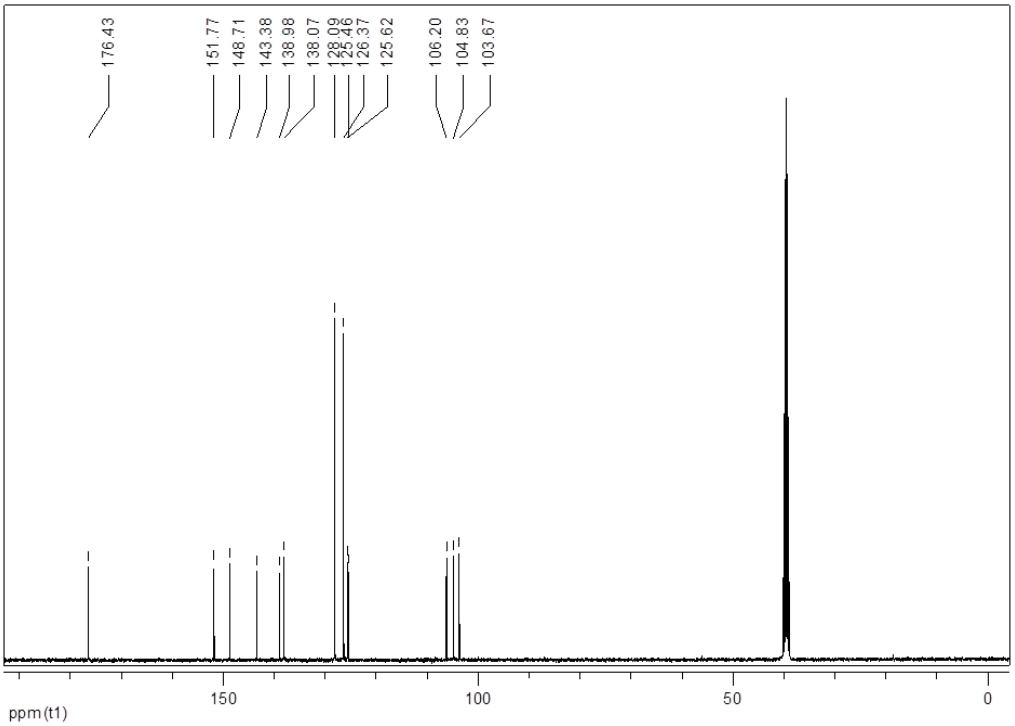


Figura A14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TSPh** em DMSO-d_6.

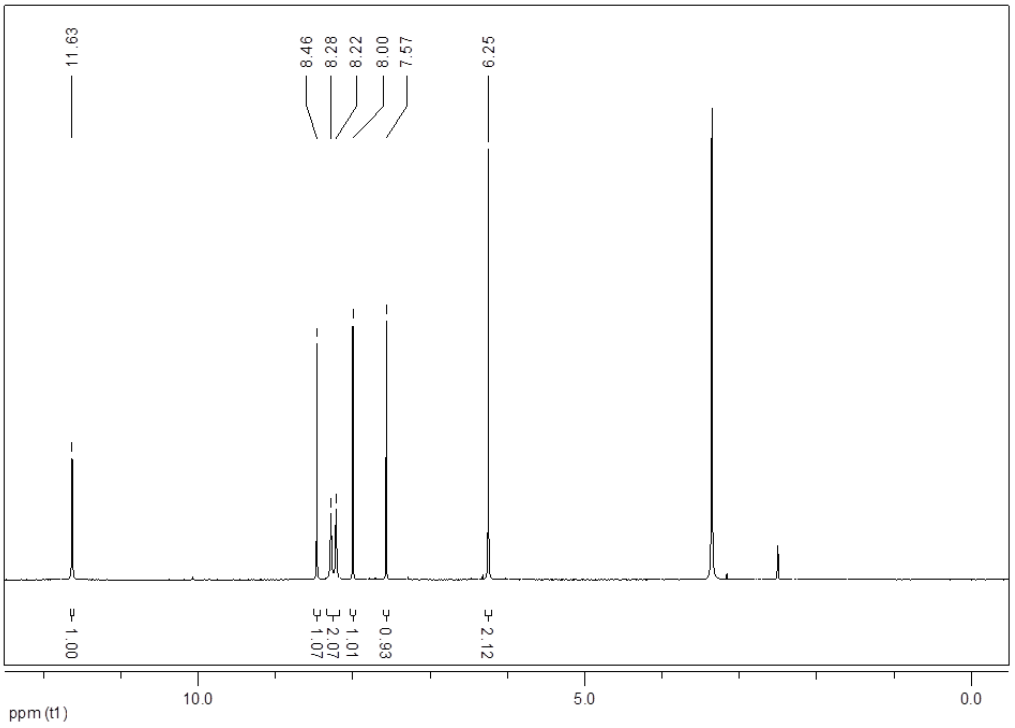


Figura A15: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **TSH** em DMSO-d_6.

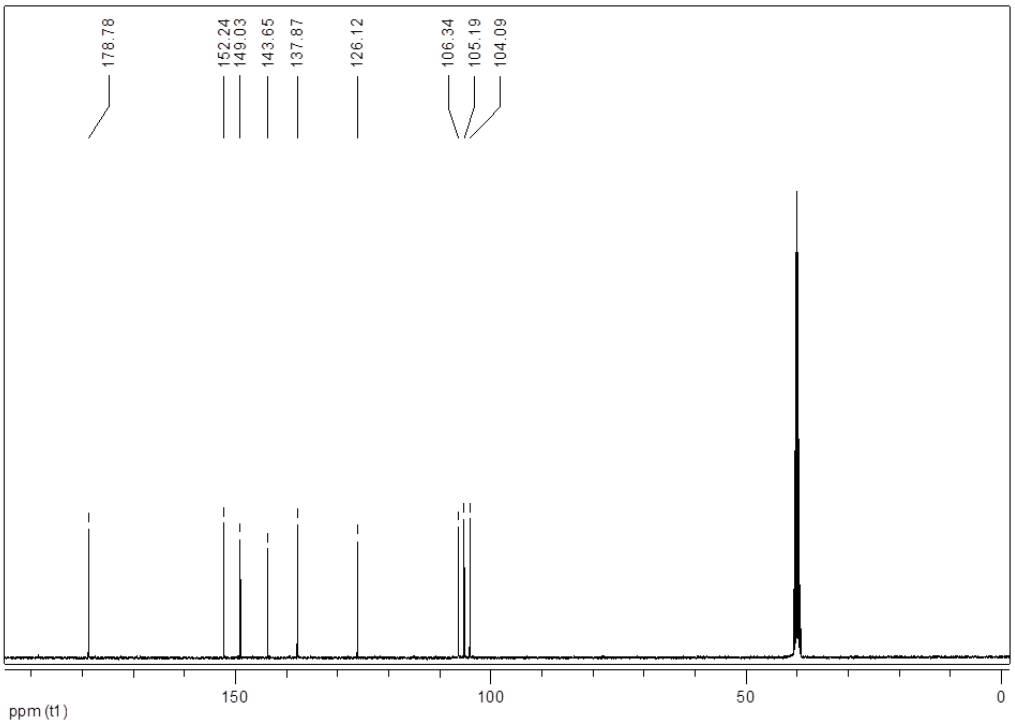


Figura A16: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **TSH** em DMSO-d_6.

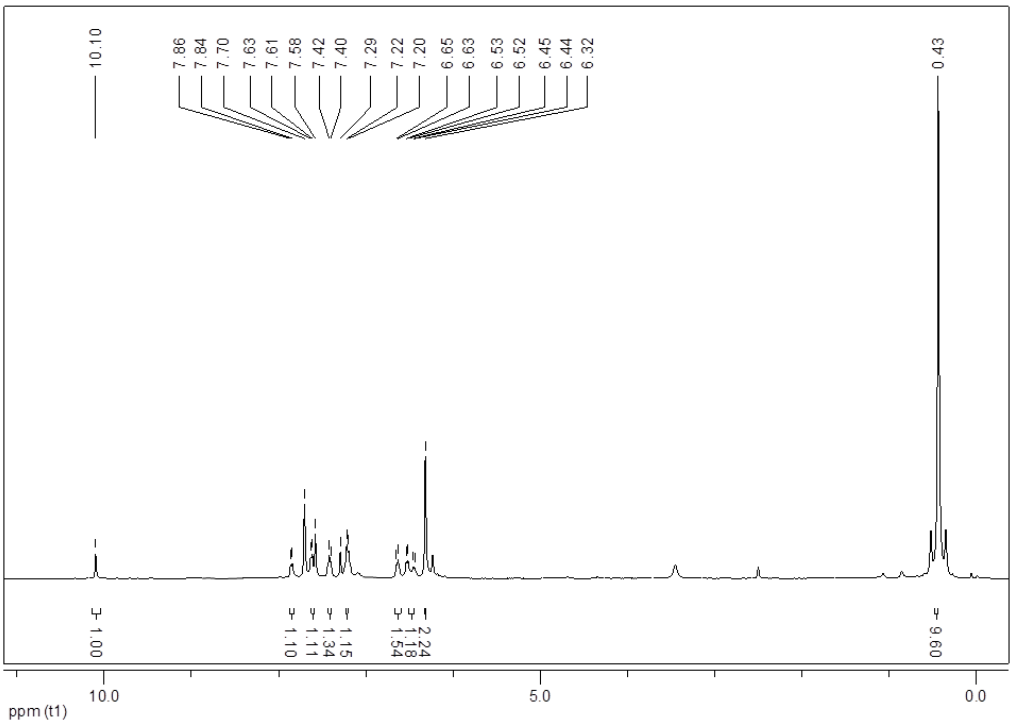


Figura A17: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3a** em DMSO-d_6.

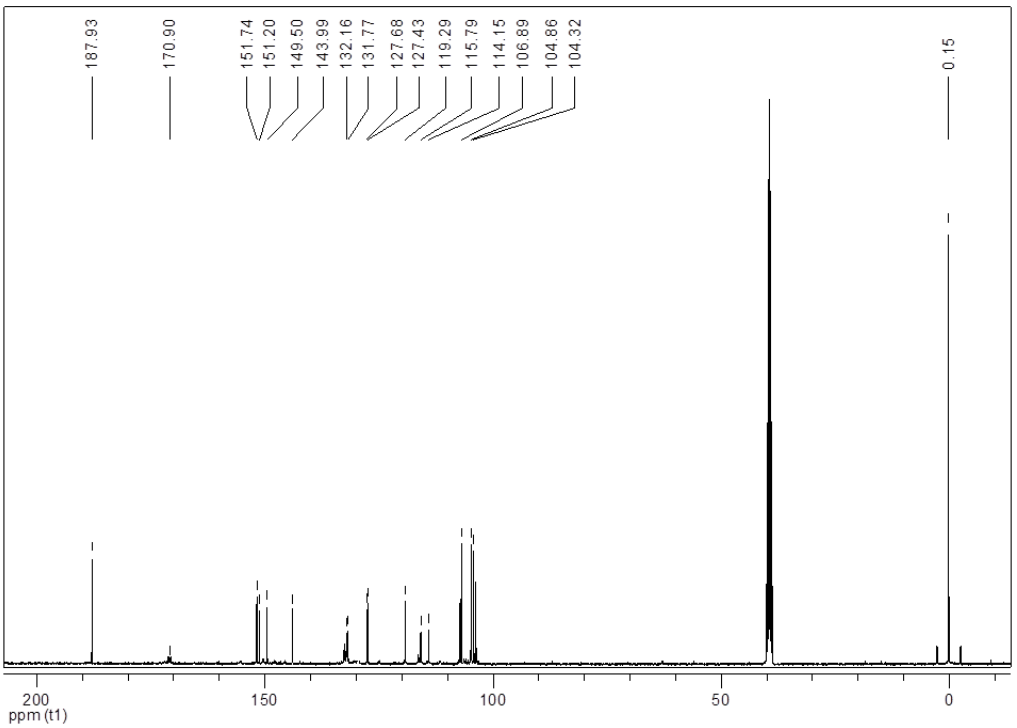


Figura A18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** em DMSO-d_6.

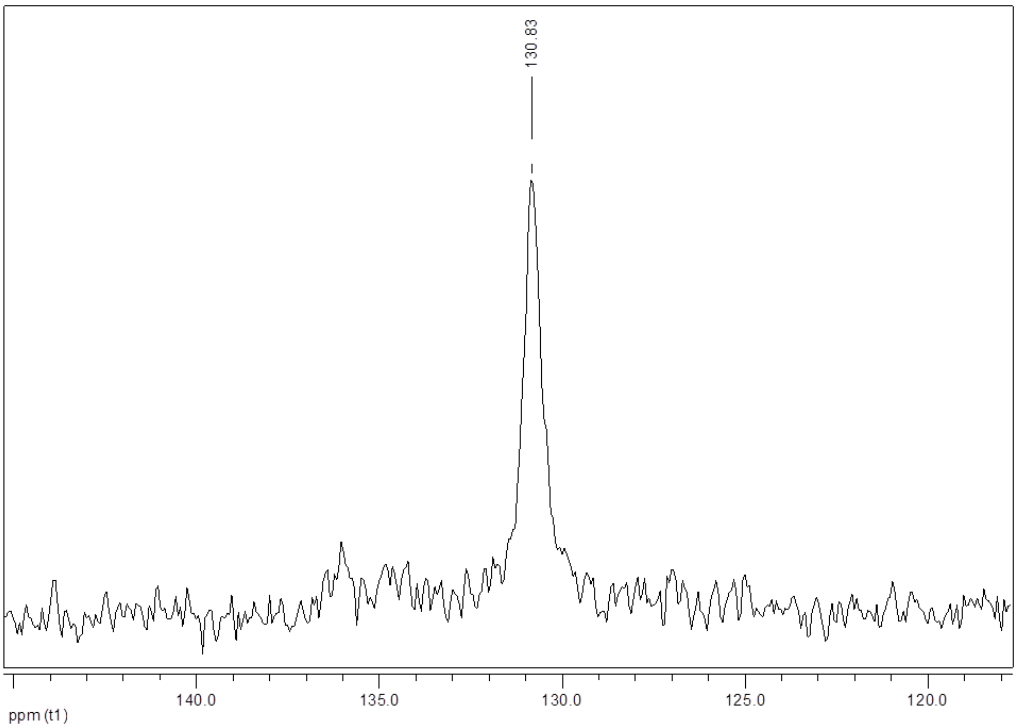


Figura A19: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **3a** em DMSO-d_6.

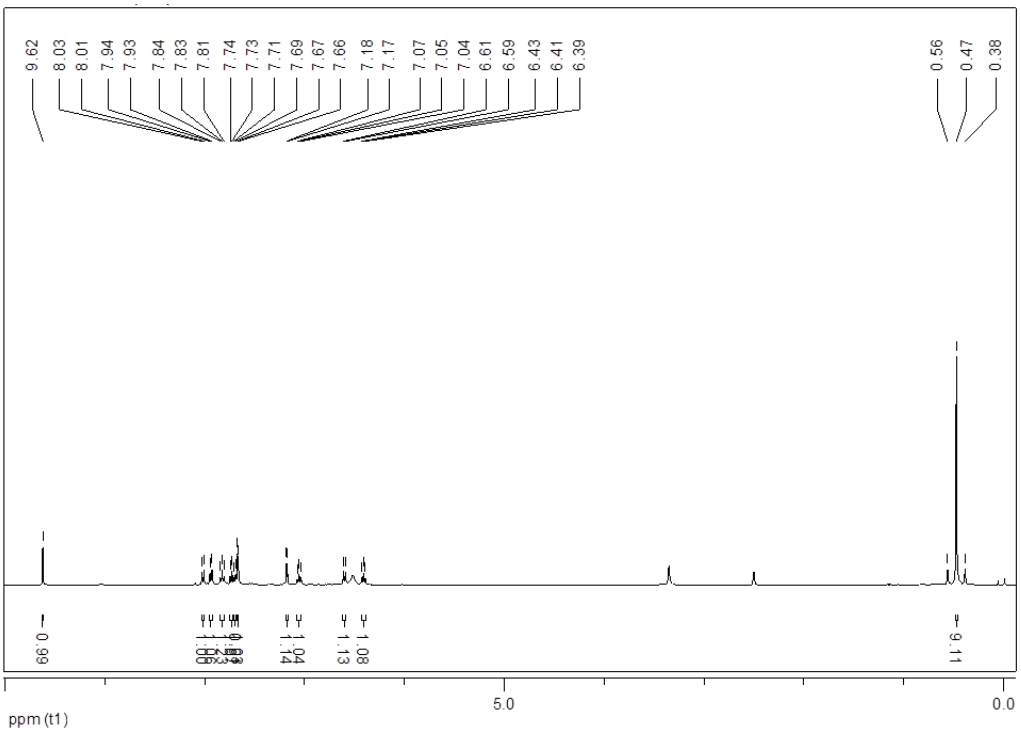


Figura A20: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3b** em DMSO-d_6.

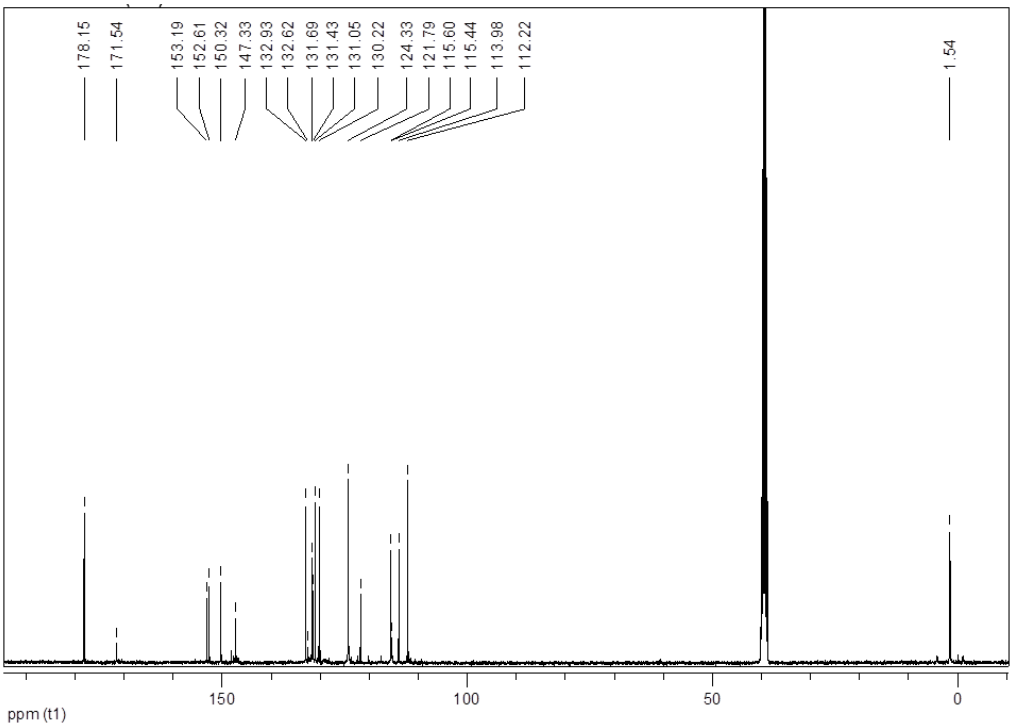


Figura A21: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** em DMSO-d_6.

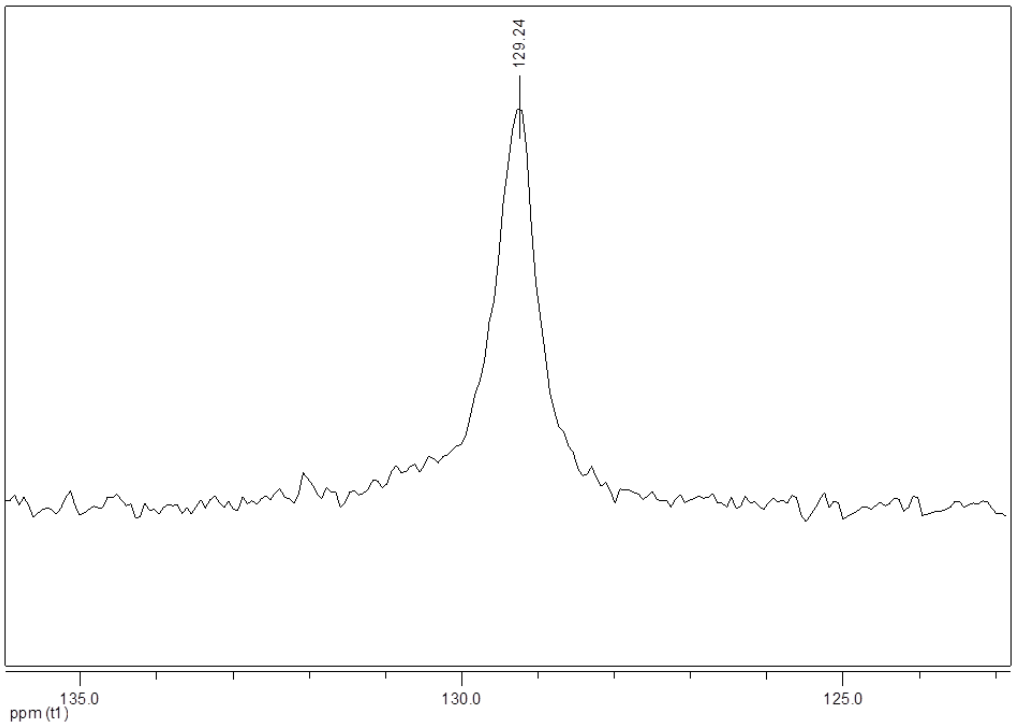


Figura A22: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **3b** em DMSO-d_6.

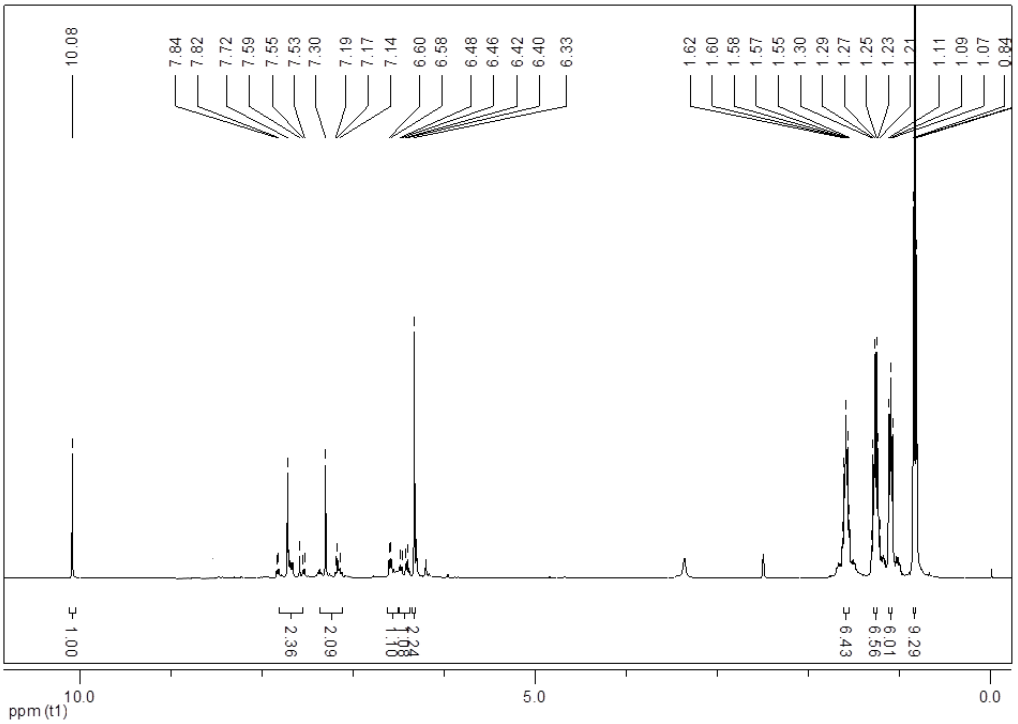


Figura A23: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **4a** em DMSO-d_6.

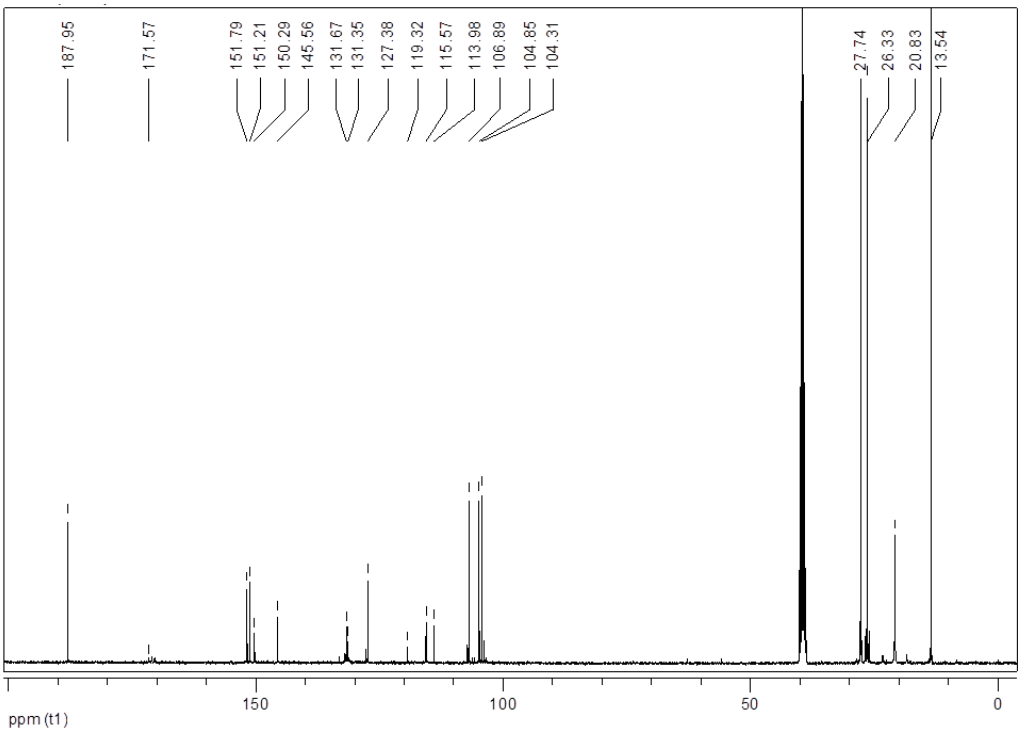


Figura A24: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** em DMSO-d_6.

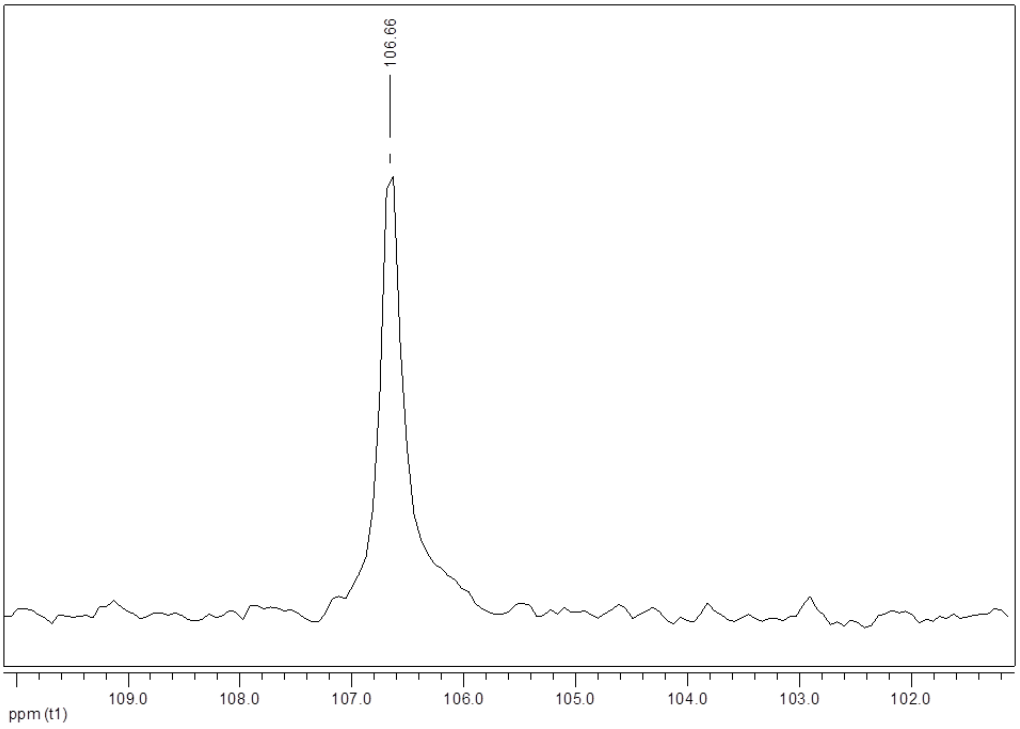


Figura A25: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **4a** em DMSO-d_6.

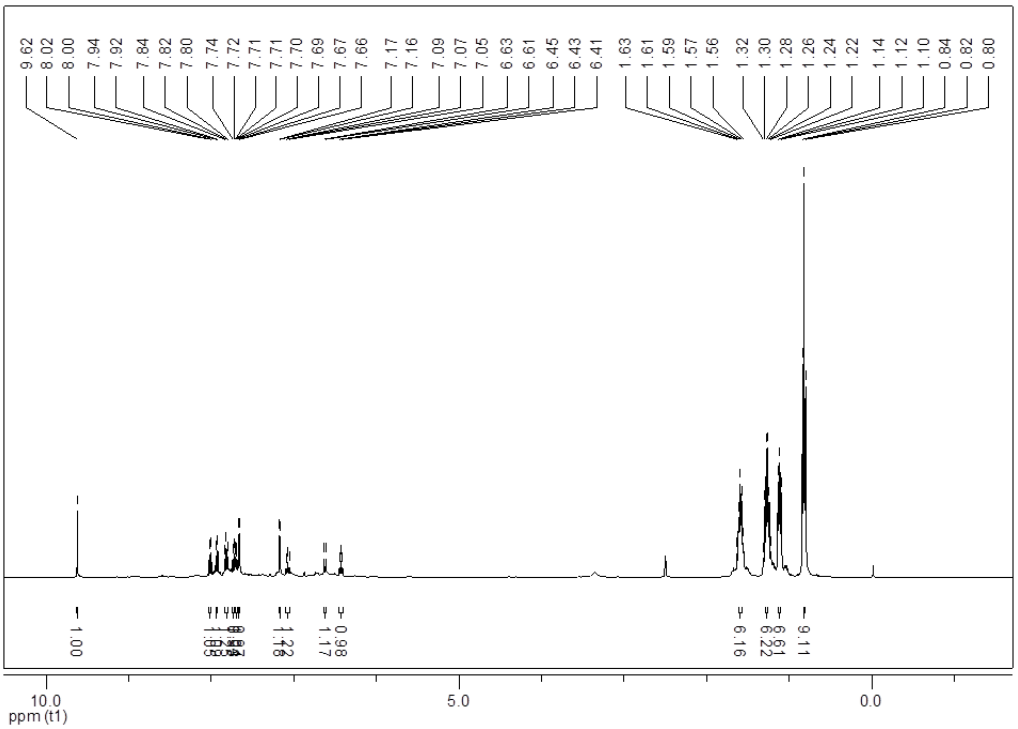


Figura A26: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **4b** em DMSO-d_6.

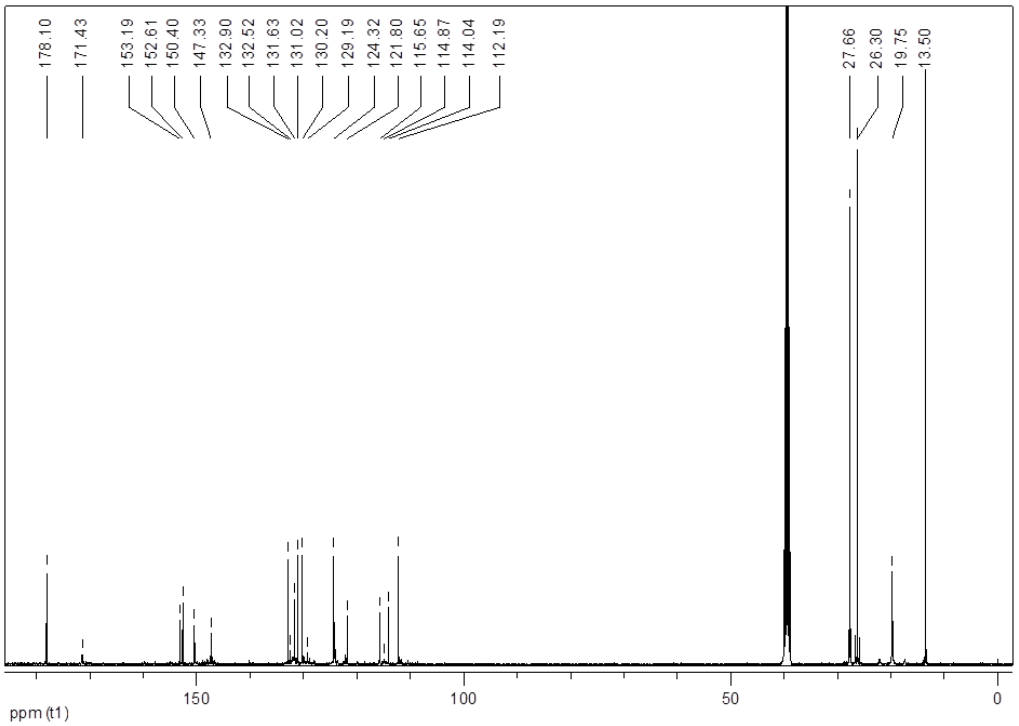


Figura A27: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** em DMSO-d_6.

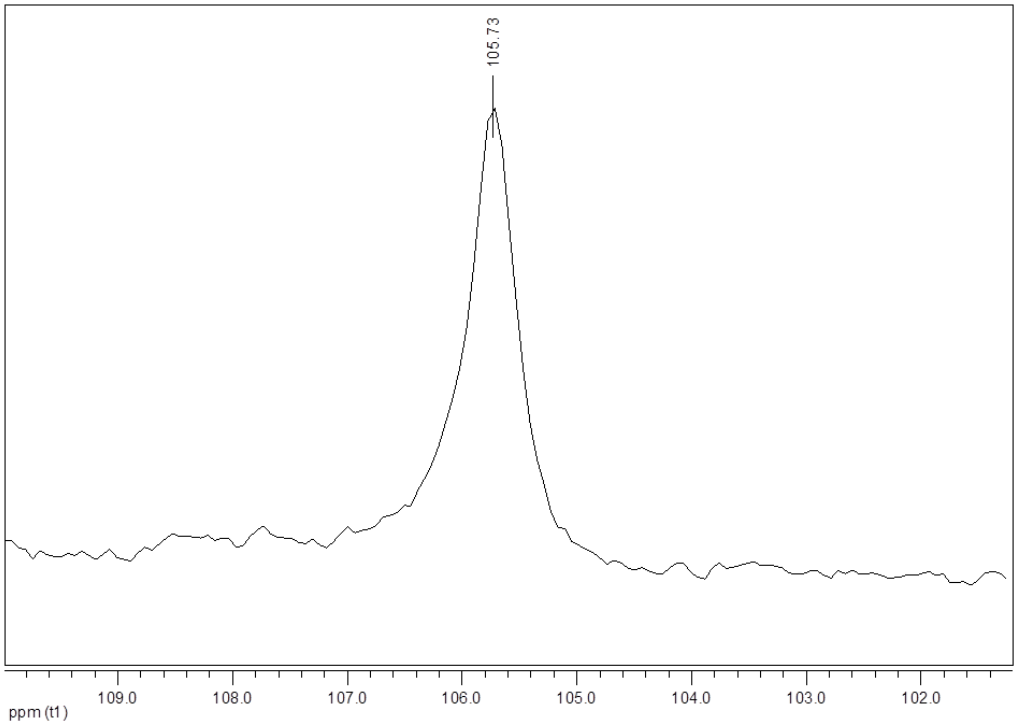


Figura A28: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **4b** em DMSO-d_6.

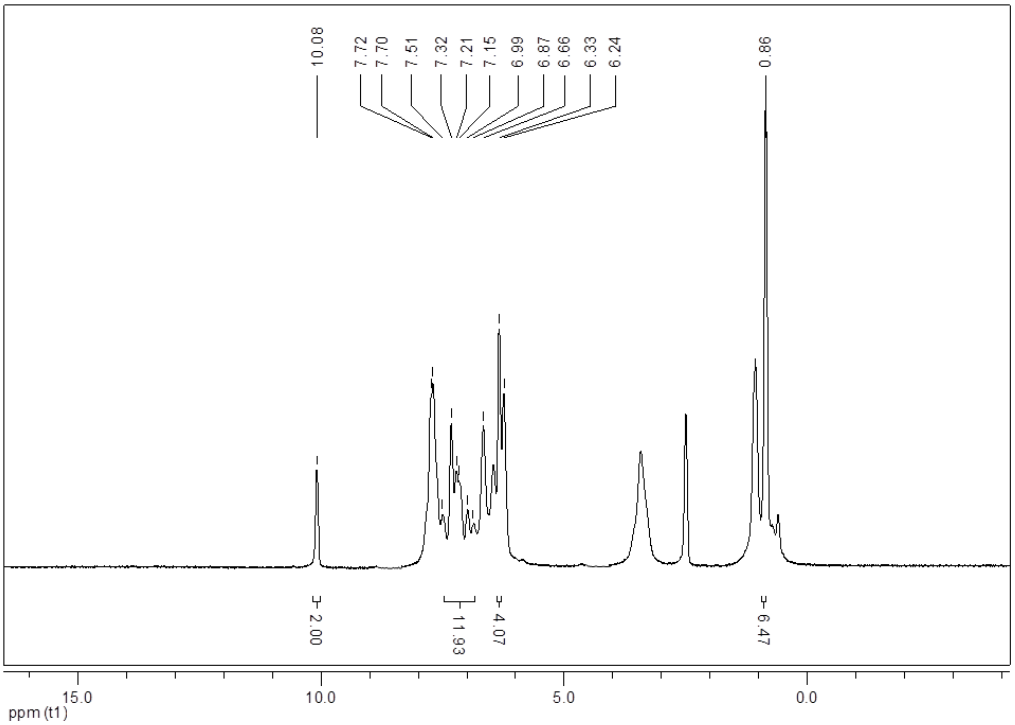


Figura A29: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **5a** em DMSO-d_6.

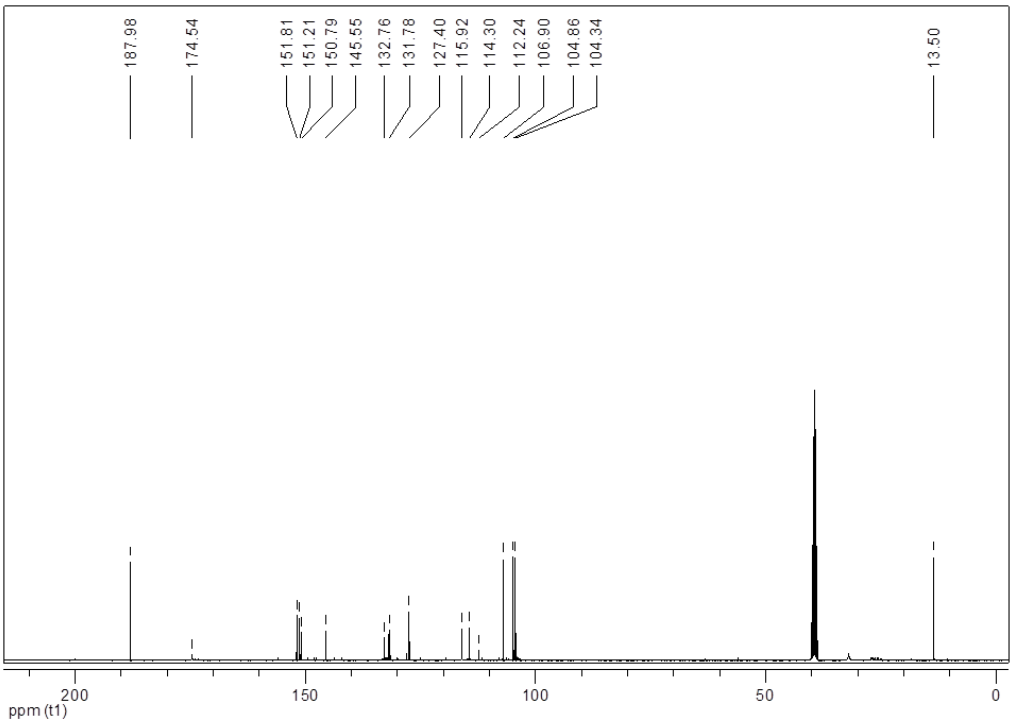


Figura A30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** em DMSO-d_6.

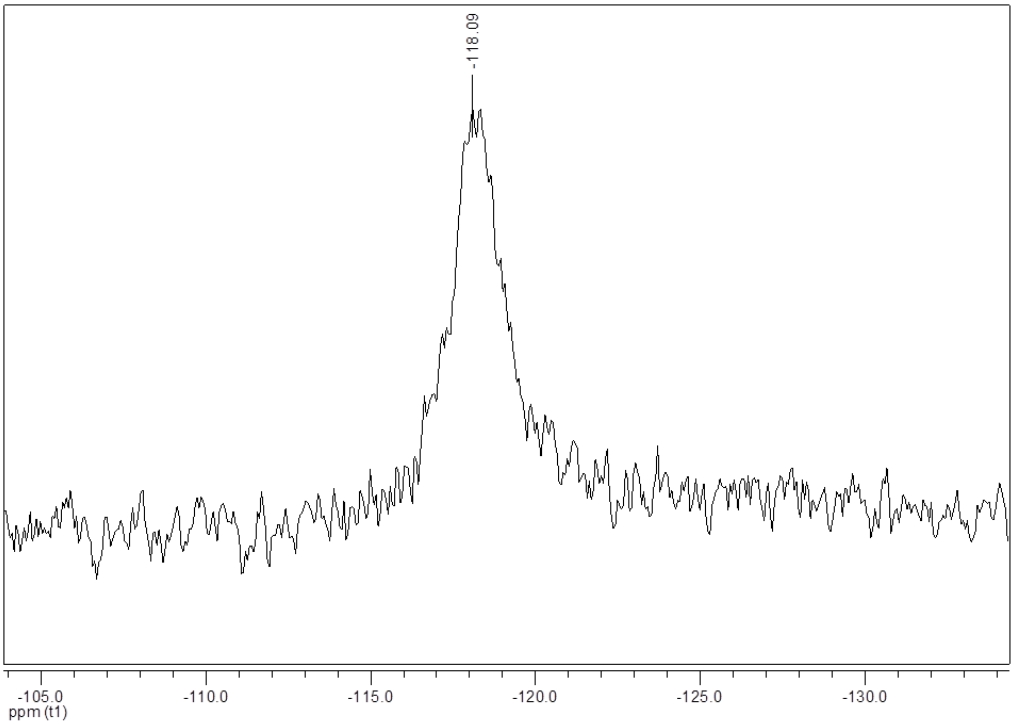


Figura A31: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **5a** em DMSO-d_6.

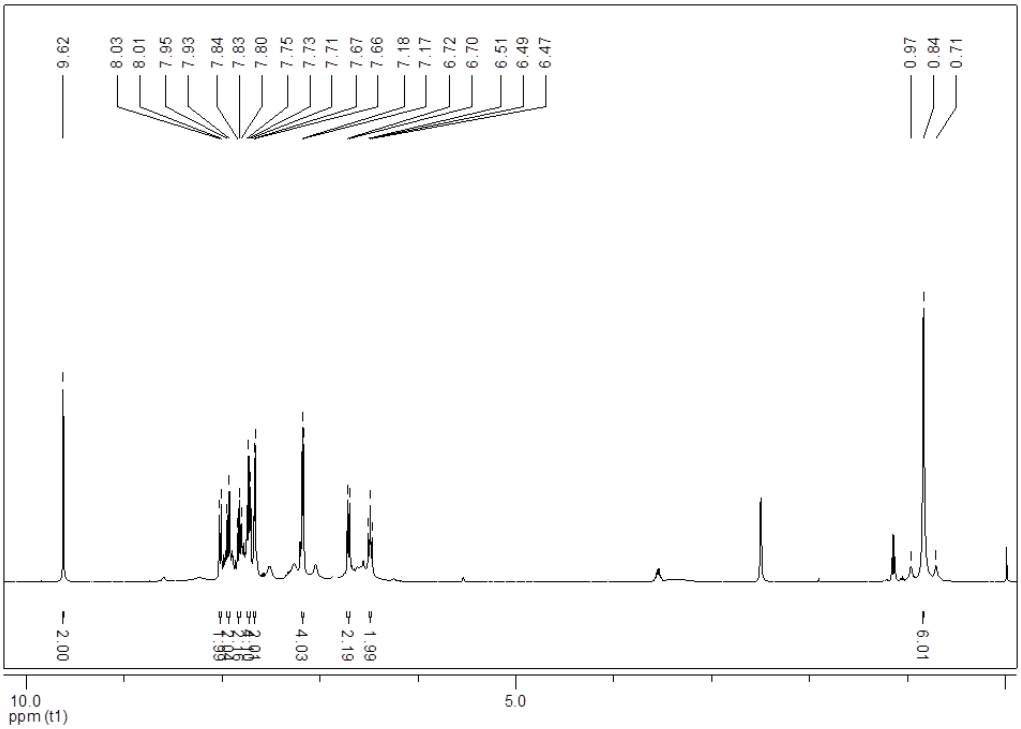


Figura A32: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **5b** em DMSO-d_6.

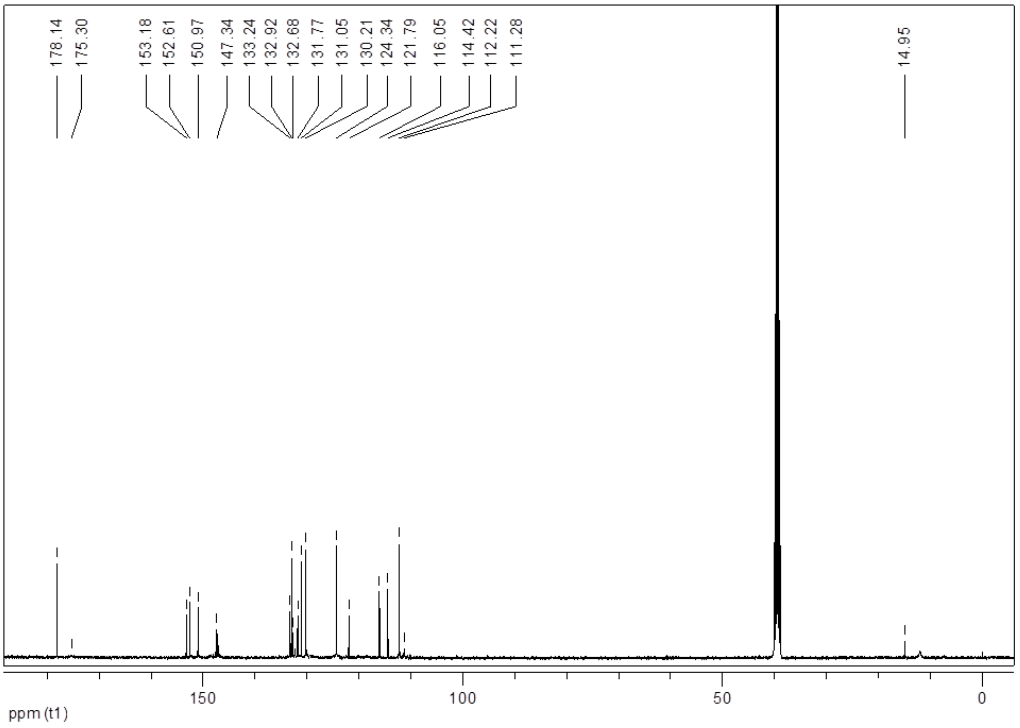


Figura A33: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** em DMSO-d_6.

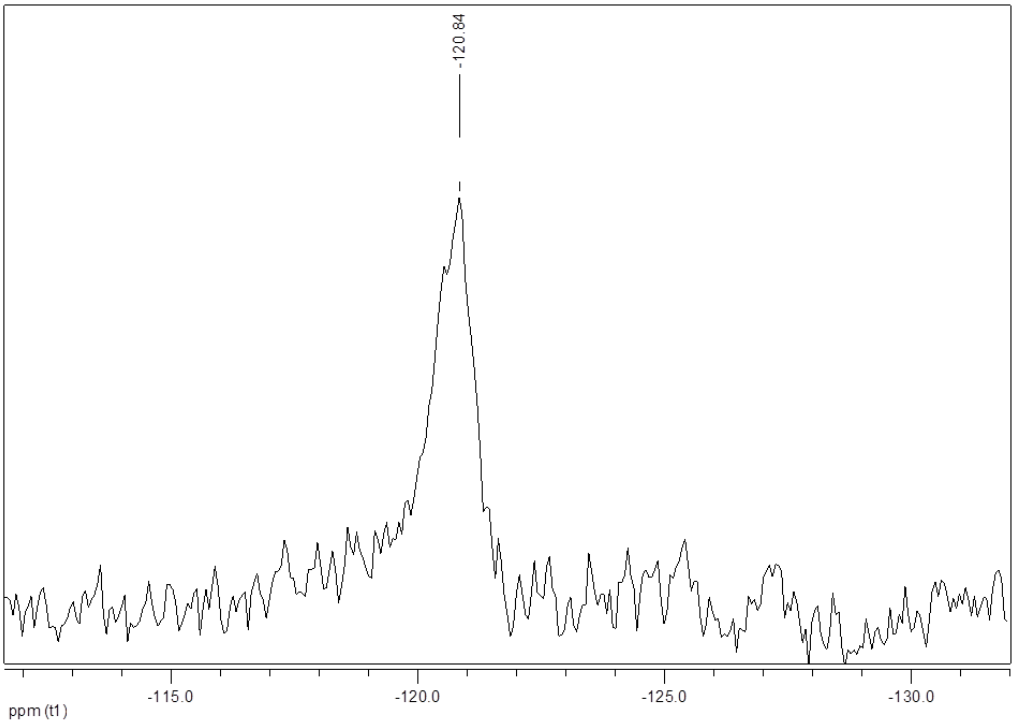


Figura A34: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **5b** em DMSO-d_6.

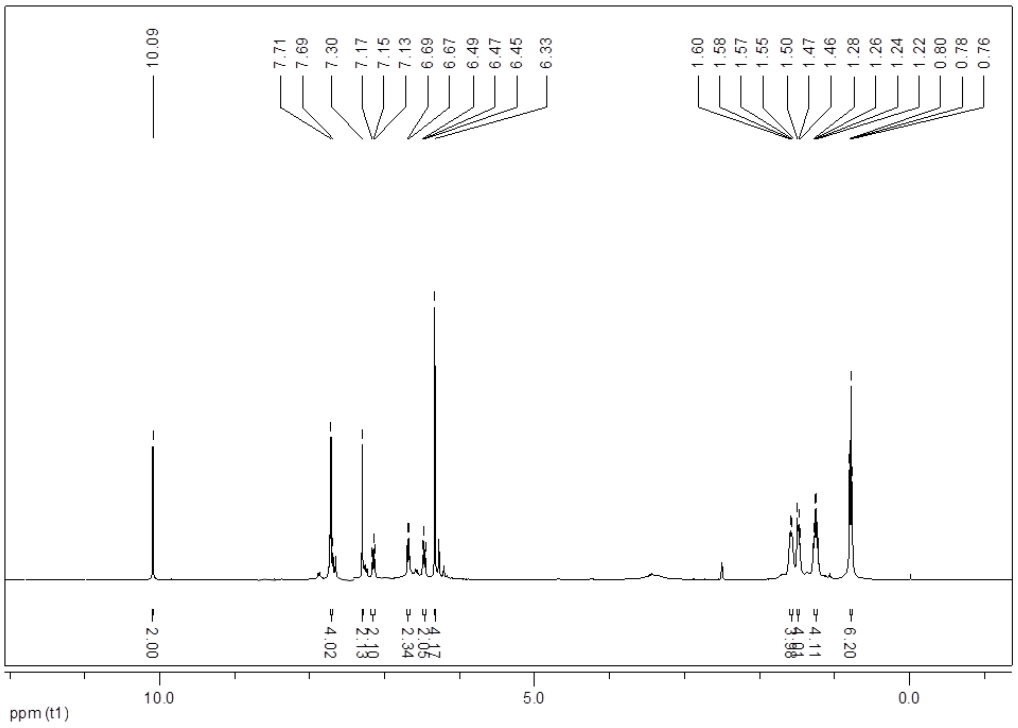


Figura A35: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **6a** em DMSO-d_6.

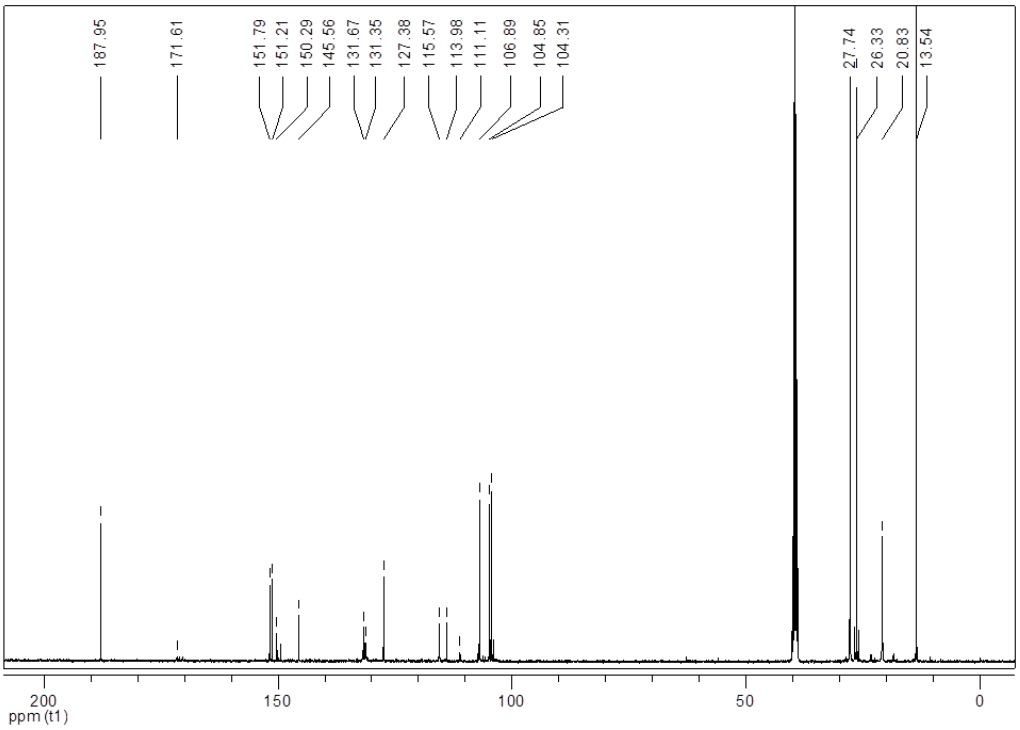


Figura A36: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6a** em DMSO-d_6.

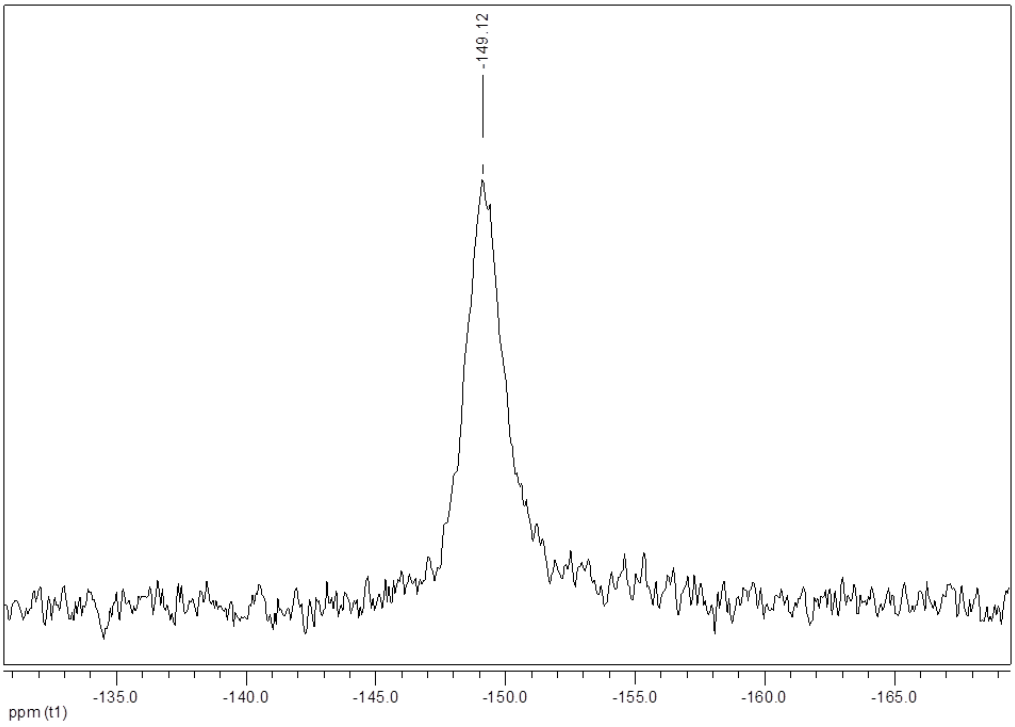


Figura A37: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **6a** em DMSO-d_6.

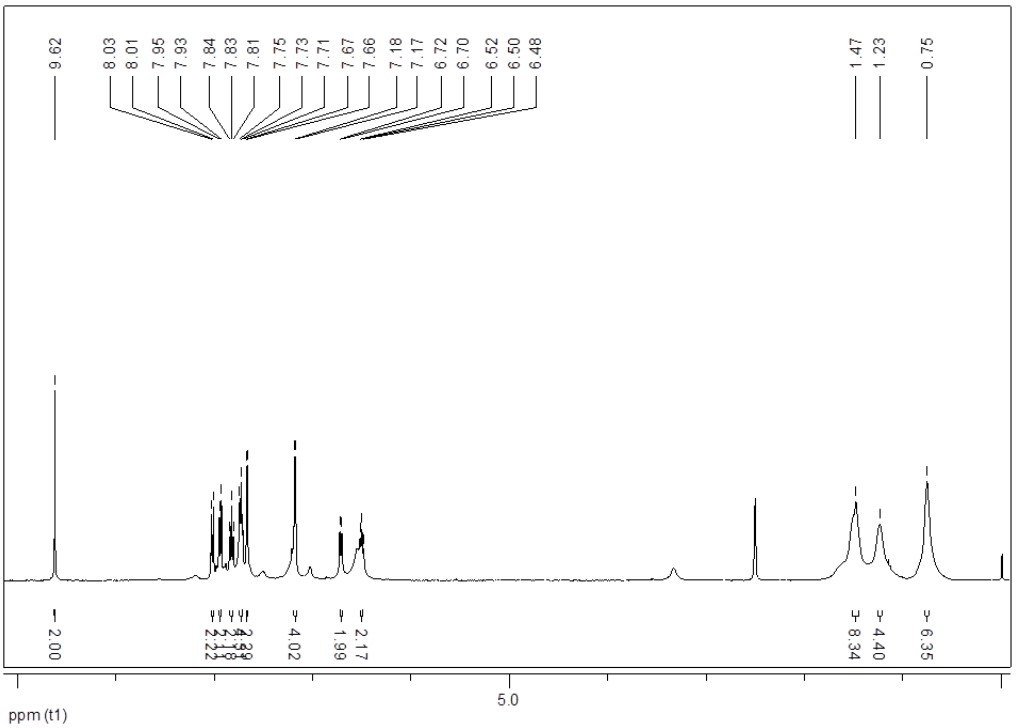


Figura A38: Espectro de RMN de ^{1}H do composto **6b** em DMSO-d_6.

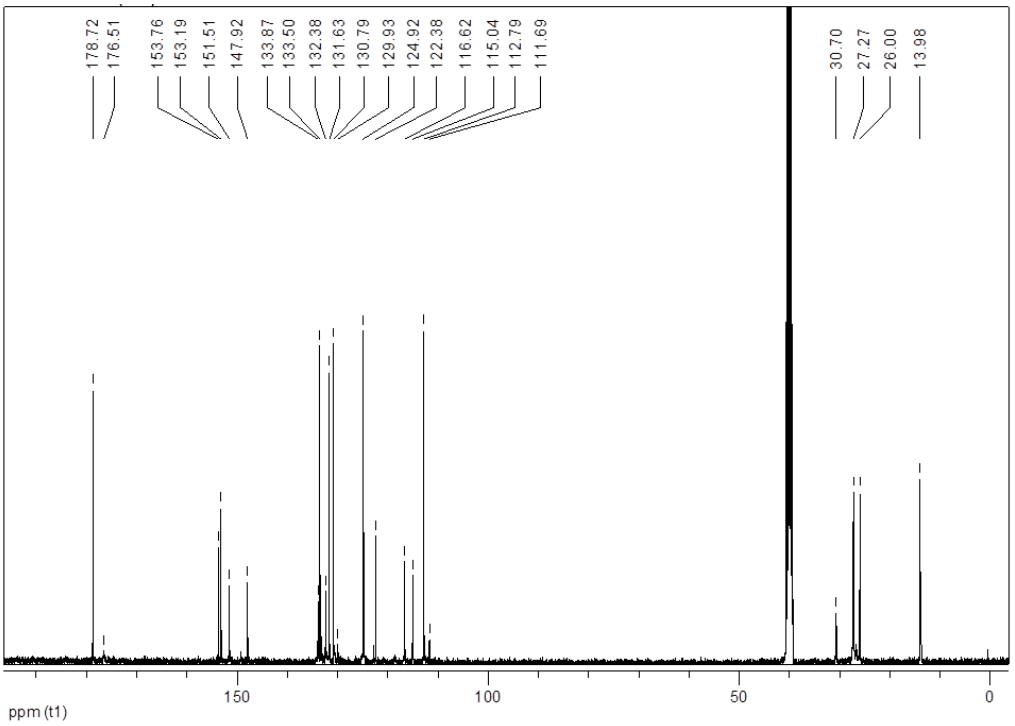


Figura A39: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b** em DMSO-d_6.

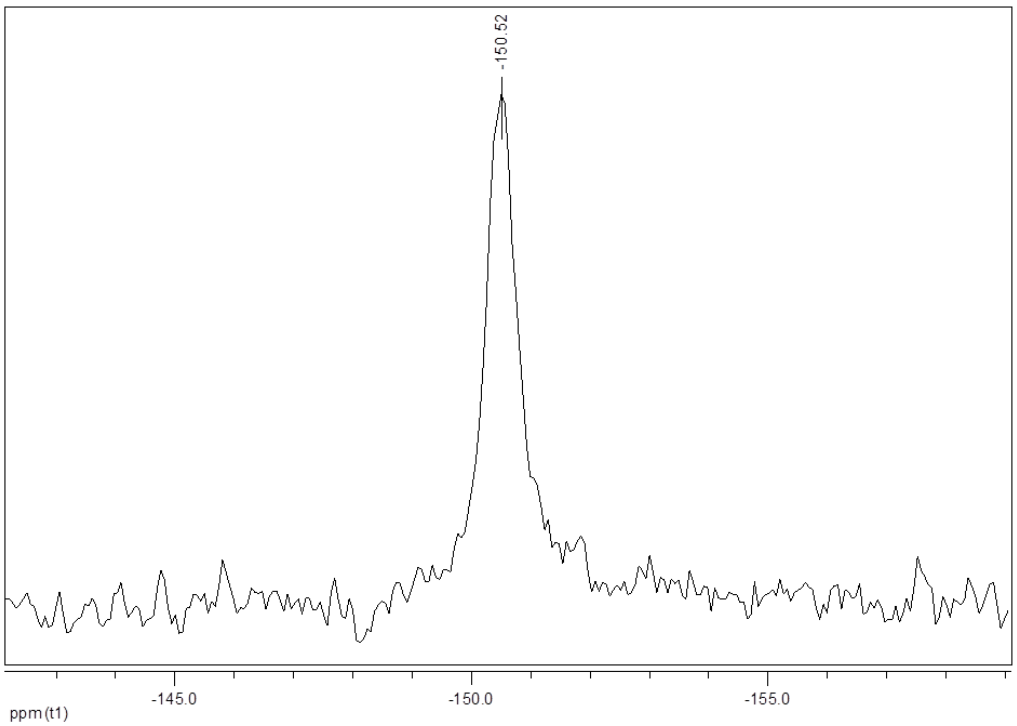


Figura A40: Espectro de RMN de ^{119}Sn do composto **6b** em DMSO-d_6.

Tabela B1: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação para o composto **1a** ($C_{15}H_{10}N_2O_6$)

O(1)-C(1)	1.271(2)	C(1)-O(1)-H(1)	119.86(15)
O(1)-H(1)	0.9179(13)	C(1)-O(2)-H(2)	98.87(13)
O(2)-C(1)	1.264(2)	C(11)-O(3)-C(12)	106.37(13)
O(2)-H(2)	1.0158(15)	C(13)-O(4)-C(12)	106.12(13)
O(3)-C(11)	1.357(2)	O(2)-C(1)-O(1)	122.14(16)
O(3)-C(12	1.442(2)	O(2)-C(1)-C(2)	120.87(16)
O(4)-C(13)	1.355(2)	O(1)-C(1)-C(2)	116.99(15)
O(4)-C(12)	1.438(2)	C(3)-C(2)-C(7)	119.07(15)
O(5)-O(8)	0.776(4)	C(3)-C(2)-C(1)	118.51(16)
O(5)-N(2)	1.122(3)	C(7)-C(2)-C(1)	122.41(14)
O(5)-O(7)	1.649(5)	C(4)-C(3)-C(2)	121.04(17)
O(6)-O(7)	1.114(4)	C(4)-C(3)-H(3)	119.5
O(6)-N(2)	1.384(3)	C(2)-C(3)-H(3)	119.5
O(7)-N(2)	1.131(4)	C(5)-C(4)-C(3)	119.86(16)
O(8)-N(2)	1.320(4)	C(5)-C(4)-H(4)	120.1
C(1)-C(2)	1.495(2)	C(3)-C(4)-H(4)	120.1
C(2)-C(3)	1.396(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.17(16)
C(2)-C(7)	1.401(2)	C(4)-C(5)-H(5)	119.9
C(3)-C(4)	1.383(2)	C(6)-C(5)-H(5)	120.51(16)
C(3)-H(3)	0.9300	C(5)-C(6)-C(7)	119.7
C(4)-C(5)	1.381(3)	C(5)-C(6)-H(6)	119.7
C(4)-H(4)	0.9300	C(7)-C(6)-H(6)	119.36(15)
C(5)-C(6)	1.386(2)	C(6)-C(7)-C(2)	121.84(16)
C(5)-H(5)	0.9300	C(6)-C(7)-N(1)#1	118.79(15)
C(6)-C(7)	1.400(2)	C(2)-C(7)-N(1)#1	121.84(16)
C(6)-H(6)	0.9300	C(6)-C(7)-N(1)	118.79(15)
C(7)-N(1)#1	1.409(2)	N(1)#1-C(7)-N(1)	0.0(2)
C(7)-N(1)	1.409(2)	N(1)#1-C(8A)-N(1)	0.00(15)
C(8)-C(8B)	0.624(4)	C(8B)-C(8A)-C(9)	84.0(9)
C(8A)-N(1)#1	1.312(10)	N(1)#1-C(8A)-C(9)	116.8(7)

C(8A)-N(1)	1.312(10)	N(1)-C(8A)-C(9)	116.8(7)
C(8A)-C(9)	1.464(5)	C(8B)-C(8A)-H(8A)	132.3(10)
C(8A)-H(8A)	0.963(11)	N(1)#1-C(8A)-H(8A)	121.0(4)
C(8A)-H(8B)	1.390(11)	N(1)-C(8A)-H(8A)	121.0(4)
C(8B)-N(1)#1	1.107(5)	C(9)-C(8A)-H(8A)	122.0(8)
C(8B)-N(1)	1.107(5)	C(8A)-C(8B)-N(1)#1	94.4(11)
C(8B)-C(9)	1.531(6)	C(8A)-C(8B)-N(1)	94.4(11)
C(8B)-H(8A)	1.457(12)	N(1)#1-C(8B)-N(1)	0.0(3)
C(8B)-H(8B)	1.042(7)	C(8A)-C(8B)-C(9)	72.1(8)
C(9)-C(15)	1.394(3)	N(1)#1-C(8B)-C(9)	126.8(5)
C(9)-C(10)	1.403(2)	N(1)-C(8B)-C(9)	126.8(5)
C(10)-C(11)	1.367(2)	C(8A)-C(8B)-H(8B)	110.6(10)
C(10)-H(10)	0.9300	N(1)#1-C(8B)-H(8B)	117.1(6)
C(11)-C(13)	1.387(2)	N(1)-C(8B)-H(8B)	117.1(6)
C(12)-H(12A)	0.9700	C(9)-C(8B)-H(8B)	115.9(3)
C(12)-H(12B)	0.9700	H(8A)-C(8B)-H(8B)	82.5(5)
C(13)-C(14)	1.362(2)	C(15)-C(9)-C(10)	118.40(15)
C(14)-C(15)	1.397(2)	C(15)-C(9)-C(8A)	116.8(4)
C(14)-H(14)	0.9300	C(10)-C(9)-C(8A)	123.5(3)
C(15)-N(2)	1.463(2)	C(15)-C(9)-C(8B)	127.3(2)
N(1)-N(1)#1	0.000(4)	C(10)-C(9)-C(8B)	113.2(3)
		O(4)-C(13)-C(14)	127.68(16)
C(8A)-C(9)-C(8B)	23.90(16)	O(4)-C(13)-C(11)	110.47(15)
C(11)-C(10)-C(9)	117.50(16)	C(14)-C(13)-C(11)	121.84(15)
C(11)-C(10)-H(10)	121.3	C(13)-C(14)-C(15)	115.51(16)
C(9)-C(10)-H(10)	121.3	C(13)-C(14)-H(14)	122.2
O(3)-C(11)-C(10)	127.56(16)	C(15)-C(14)-H(14)	122.2
O(3)-C(11)-C(13)	109.76(14)	C(9)-C(15)-C(14)	124.02(16)
C(10)-C(11)-C(13)	122.68(16)	C(9)-C(15)-N(2)	120.49(16)
O(4)-C(12)-O(3)	107.26(13)	C(14)-C(15)-N(2)	115.48(16)
O(4)-C(12)-H(12A)	110.3	N(1)#1-N(1)-C(8B)	0(10)
O(3)-C(12)-H(12A)	110.3	N(1)#1-N(1)-C(8A)	0(10)
O(4)-C(12)-H(12B)	110.3	C(8B)-N(1)-C(8A)	28.3(3)

O(3)-C(12)-H(12B)	110.3	N(1)#1-N(1)-C(7)	0(10)
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.5	C(8B)-N(1)-C(7)	125.9(3)
O(7)-N(2)-O(8)	124.8(3)	C(8A)-N(1)-C(7)	124.0(3)
O(5)-N(2)-O(6)	118.4(2)	O(8)-N(2)-C(15)	111.9(2)
O(5)-N(2)-C(15)	127.8(3)	O(6)-N(2)-C(15)	113.85(18)
O(7)-N(2)-C(15)	120.4(2)		

Tabela B2: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação para o composto **1b** ($C_{18}H_{12}N_2O_5$)

O(3)-C(12)	1.372(3)	C(12)-O(3)-C(9)	107.31(18)
O(3)-C(9)	1.375(3)	O(5)-N(2)-O(4)	124.2(2)
O(5)-N(2)	1.216(3)	O(5)-N(2)-C(14)	117.7(2)
N(2)-O(4)	1.217(3)	O(4)-N(2)-C(14)	118.0(2)
N(2)-C(14)	1.473(3)	C(17)-C(18)-C(13)	121.4(2)
C(18)-C(17)	1.379(3)	C(17)-C(18)-H(18)	119.3
C(18)-C(13)	1.400(3)	C(13)-C(18)-H(18)	119.3
C(18)-H(18)	0.9500	C(11)-C(12)-O(3)	109.3(2)
C(12)-C(11)	1.370(3)	C(11)-C(12)-C(13)	135.5(2)
C(12)-C(13)	1.457(3)	O(3)-C(12)-C(13)	114.9(2)
C(13)-C(14)	1.401(3)	C(18)-C(13)-C(14)	115.9(2)
C(10)-C(9)	1.364(4)	C(18)-C(13)-C(12)	120.0(2)
C(10)-C(11)	1.414(4)	C(12)-O(3)-C(9)	107.31(18)
C(10)-H(10)	0.9500	O(5)-N(2)-O(4)	124.2(2)
C(9)-C(8)	1.424(4)	O(5)-N(2)-C(14)	117.7(2)
C(11)-H(11)	0.9500	O(4)-N(2)-C(14)	118.0(2)
C(14)-C(15)	1.383(4)	C(17)-C(18)-C(13)	121.4(2)
C(17)-C(16)	1.383(4)	C(17)-C(18)-H(18)	119.3
C(17)-H(17)	0.9500	C(13)-C(18)-H(18)	119.3
C(16)-C(15)	1.380(4)	C(11)-C(12)-O(3)	109.3(2)
C(16)-H(16)	0.9500	C(11)-C(12)-C(13)	135.5(2)
C(15)-H(15)	0.9500	O(3)-C(12)-C(13)	114.9(2)
N(1)-C(8)	1.290(3)	C(14)-C(13)-C(12)	124.0(2)
N(1)-C(6)	1.417(3)	C(9)-C(10)-C(11)	107.1(2)
C(8)-H(8)	0.9500	C(9)-C(10)-H(10)	126.5
O(2)-C(7)	1.319(3)	C(11)-C(10)-H(10)	126.5
O(2)-H(2A)	0.97(3)	C(10)-C(9)-O(3)	109.4(2)
C(1)-C(2)	1.388(4)	C(10)-C(9)-C(8)	131.8(2)
C(1)-C(6)	1.414(3)	O(3)-C(9)-C(8)	118.8(2)
C(1)-C(7)	1.508(3)	C(12)-C(11)-C(10)	106.9(2)
C(7)-O(1)	1.219(3)	C(12)-C(11)-H(11)	126.6
C(6)-C(5)	1.397(3)	C(10)-C(11)-H(11)	126.6
C(5)-C(4)	1.385(4)	C(15)-C(14)-C(13)	122.9(2)
C(5)-H(5)	0.9500	C(15)-C(14)-N(2)	115.5(2)
C(3)-C(2)	1.381(4)	C(13)-C(14)-N(2)	121.5(2)
C(3)-C(4)	1.389(4)	C(18)-C(17)-C(16)	121.2(2)

C(3)-H(3)	0.9500	C(18)-C(17)-H(17)	119.4
C(2)-H(2)	0.9500	C(16)-C(17)-H(17)	119.4
C(4)-H(4)	0.9500	C(15)-C(16)-C(17)	118.9(2)
		C(15)-C(16)-H(16)	120.5
C(17)-C(16)-H(16)	120.5	C(5)-C(6)-C(1)	119.3(2)
C(16)-C(15)-C(14)	119.6(3)	C(5)-C(6)-N(1)	124.5(2)
C(16)-C(15)-H(15)	120.2	C(1)-C(6)-N(1)	116.2(2)
C(14)-C(15)-H(15)	120.2	C(4)-C(5)-C(6)	120.2(2)
C(8)-N(1)-C(6)	123.0(2)	C(4)-C(5)-H(5)	119.9
N(1)-C(8)-C(9)	120.6(2)	C(6)-C(5)-H(5)	119.9
N(1)-C(8)-H(8)	119.7	C(2)-C(3)-C(4)	119.6(3)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7	C(2)-C(3)-H(3)	120.2
C(7)-O(2)-H(2A)	109(2)	C(4)-C(3)-H(3)	120.2
C(2)-C(1)-C(6)	119.2(2)	C(3)-C(2)-C(1)	121.2(2)
C(2)-C(1)-C(7)	117.7(2)	C(3)-C(2)-H(2)	119.4
C(6)-C(1)-C(7)	123.1(2)	C(1)-C(2)-H(2)	119.4
O(1)-C(7)-O(2)	120.8(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.5(2)
O(1)-C(7)-C(1)	120.3(3)	C(5)-C(4)-H(4)	119.7
O(2)-C(7)-C(1)	118.9(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.7

Tabela B3: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação para o composto **SCb** ($C_{12}H_{10}N_4O_4$)

O(1)-C(11)	1.3657(14)	C(11)-O(1)-C(7)	106.34(9)
O(1)-C(7)	1.3719(14)	C(2)-C(1)-C(6)	122.98(13)
O(2)-C(13)	1.2469(14)	C(2)-C(1)-N(4)	116.82(12)
O(3)-N(4)	1.2243(16)	C(6)-C(1)-N(4)	120.20(11)
O(4)-N(4)	1.2226(15)	C(1)-C(2)-C(3)	118.73(13)
C(1)-C(2)	1.3805(19)	C(1)-C(2)-H(2A)	120.6
C(1)-C(6)	1.3941(18)	C(3)-C(2)-H(2A)	120.6
C(1)-N(4)	1.4723(18)	C(4)-C(3)-C(2)	119.95(13)
C(2)-C(3)	1.382(2)	C(4)-C(3)-H(3)	120.0
C(2)-H(2A)	0.9500	C(2)-C(3)-H(3)	120.0
C(3)-C(4)	1.381(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.59(13)
C(3)-H(3)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.7
C(4)-C(5)	1.384(2)	C(5)-C(4)-H(4)	119.7
C(4)-H(4)	0.9500	C(4)-C(5)-C(6)	120.93(13)
C(5)-C(6)	1.3947(19)	C(4)-C(5)-H(5)	119.5
C(5)-H(5)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5)	119.5
C(6)-C(7)	1.4649(17)	C(1)-C(6)-C(5)	116.80(12)
C(7)-C(8)	1.3516(18)	C(1)-C(6)-C(7)	123.45(12)
C(8)-C(9)	1.4184(18)	C(5)-C(6)-C(7)	119.59(11)
C(8)-H(8)	0.9500	C(8)-C(7)-O(1)	110.28(11)
C(9)-C(11)	1.3596(18)	C(8)-C(7)-C(6)	133.70(11)
C(9)-H(9)	0.9500	O(1)-C(7)-C(6)	115.97(10)
C(11)-C(12)	1.4334(17)	C(7)-C(8)-C(9)	106.69(11)
C(12)-N(1)	1.2821(16)	C(7)-C(8)-H(8)	126.7
C(12)-H(12)	0.9500	C(9)-C(8)-H(8)	126.7
C(13)-N(3)	1.3333(16)	C(11)-C(9)-C(8)	106.43(11)
C(13)-N(2)	1.3531(16)	C(11)-C(9)-H(9)	126.8
N(1)-N(2)	1.3735(14)	C(8)-C(9)-H(9)	126.8
N(2)-H(2)	0.8800	C(9)-C(11)-O(1)	110.25(10)
N(3)-H(3A)	0.8800	C(9)-C(11)-C(12)	130.76(12)
N(3)-H(3B)	0.8800	O(1)-C(11)-C(12)	118.93(10)
		N(1)-C(12)-C(11)	122.71(11)
		N(1)-C(12)-H(12)	118.6
C(11)-C(12)-H(12)	118.6	N(1)-N(2)-H(2)	119.7
O(2)-C(13)-N(3)	123.05(11)	C(13)-N(3)-H(3A)	120.0
O(2)-C(13)-N(2)	119.04(11)	C(13)-N(3)-H(3B)	120.0

N(3)-C(13)-N(2)	117.91(11)	H(3A)-N(3)-H(3B)	120.0
C(12)-N(1)-N(2)	114.18(10)	O(4)-N(4)-O(3)	123.98(13)
C(13)-N(2)-N(1)	120.67(10)	O(4)-N(4)-C(1)	118.45(11)
C(13)-N(2)-H(2)	119.7	O(3)-N(4)-C(1)	117.56(12)

Tabela B4: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação para o composto **TSEt** ($C_{11}H_{12}N_4O_4S$)

O(1)-C(3)	1.370(4)	C(3)-O(1)-C(1)	105.2(3)
O(1)-C(1)	1.439(4)	C(2)-O(2)-C(1)	105.3(3)
O(2)-C(2)	1.366(4)	C(9)-N(3)-N(2)	120.4(3)
O(7)- N(5)	1.188(4)	C(9)-N(3)-H(3N)	120(2)
N(3) -C(9)	1.356(4)	N(2)-N(3)-H(3N)	120(2)
N(3) -N(2)	1.365(3)	C(20)-N(7)-N(6)	121.3(3)
N(3)- H(3N)	0.87(3)	C(20)-N(7)-H(7N)	119.3
N(7)-C(20)	1.350(4)	N(6)-N(7)-H(7N)	119.3
N(7)-N(6)	1.366(3)	C(19)-N(6)-N(7)	115.8(3)
N(7)- H(7N)	0.8600	N(8)-C(20)-N(7)	116.6(3)
N(6)-C(19)	1.268(4)	N(8)-C(20)-S(2)	124.8(2)
C(20) N(8)	1.322(4)	N(7)-C(20)-S(2)	118.6(2)
C(20)- S(2)	1.678(3)	C(9)-N(4)-C(10)	126.1(3)
N(4)-C(9)	1.319(4)	C(9)-N(4)-H(4N)	118(3)
N(4)-C(10)	1.455(5)	C(10)-N(4)-H(4N)	116(3)
N(4)- H(4N)	0.84(4)	O(7)-N(5)-O(8A)	115.6(6)
N(5)-O(8A)	1.267(11)	O(7)-N(5)-O(8B)	118.3(4)
N(5)-O(8B)	1.203(5)	O(8A)-N(5)-O(8B)	46.6(6)
N(5)-C(17)	1.464(4)	O(7)-N(5)-C(17)	119.0(3)
N(2)-C(8)	1.277(4)	O(8A)-N(5)-C(17)	114.8(8)
C(13)-C(18)	1.353(4)	O(8B)-N(5)-C(17)	120.8(4)
C(13)-O(5)	1.366(4)	C(8)-N(2)-N(3)	116.3(3)
C(13)-C(14)	1.373(4)	C(18)-C(13)-O(5)	127.4(3)
C(19) C(16)	1.463(4)	C(18)-C(13)-C(14)	122.2(3)
C(19)-H(19)	0.93(3)	O(5)-C(13)-C(14)	110.3(3)
C(3)-C(4)	1.356(4)	N(6)-C(19)-C(16)	120.1(3)
C(3)-C(2)	1.374(4)	N(6)-C(19)-H(19)	120(2)
C(5)-C(6)	1.399(4)	C(16)-C(19)-H(19)	120(2)
C(5)-C(4)	1.409(4)	C(4)-C(3)-O(1)	127.5(3)
C(5)-C(8)	1.454(4)	C(4)-C(3)-C(2)	123.0(3)
C(8)-(8A)	0.9300	O(1)-C(3)-C(2)	109.5(3)
C(15)-C(14)	1.353(4)	C(6)-C(5)-C(4)	117.0(3)

C(15)-C(16)	1.404(4)	C(6)-C(5)-C(8)	124.6(3)
C(15) H(15)	0.9300	C(4)-C(5)-C(8)	118.2(3)
C(17)-C(18)	1.392(4)	N(2)-C(8)-C(5)	120.1(3)
C(17)-C(16)	1.394(4)	N(2)-C(8)-H(8A	120.0
C(18)-H(18)	0.9300	C(5)-C(8)-H(8A	120.0
C(2)-C(7)	1.358(4)	C(14)-C(15)-C(16)	118.2(3)
C(4)-H(4)	0.9300	C(14)-C(15)-H(15)	120.9
C(1)-H(1A)	0.9700	C(16)-C(15)-H(15)	120.9
C(1)-H(1B)	0.9700	C(18)-C(17)-C(16)	123.6(3)
C(6)-C(7)	1.391(4)	C(18)-C(17)-N(5)	114.2(3)
C(6)-N(1)	1.450(4)	C(16)-C(17)-N(5)	122.2(3)
C(7)-H(7)	0.9300	C(17)-C(16)-C(15)	117.7(3)
S(1)-C(9)	1.677(3)	C(17)-C(16)-C(19)	125.0(3)
O(3)-N(1)	1.201(4)	C(15)-C(16)-C(19)	117.3(3)
O(4)-N(1)	1.232(4)	C(13)-C(18)-C(17)	115.8(3)
N(8)-C(21)	1.454(4)	C(13)-C(18)-H(18)	122.1
N(8)-(8N)	0.8600	C(17)-C(18)-H(18)	122.1
O(6)-C(14)	1.360(4)	C(7)-C(2)-O(2)	127.9(3)
O(6) C(12)	1.427(4)	C(7)-C(2)-C(3)	121.5(3)
O(5) C(12)	1.417(5)	O(2)-C(2)-C(3)	110.7(3)
C(12) H(12B)	0.9700	C(3)-C(4)-C(5)	118.3(3)
C(12) H(12A)	0.9700	C(3)-C(4)-H(4)	120.9
C(21) C(22)	1.495(5)	C(5)-C(4)-H(4)	120.9
C(21) H(21A)	0.9700	O(2)-C(1)-O(1)	108.0(3)
C(21) H(21B)	0.9700	O(2)-C(1)-H(1A)	110.1
C(10) C(11)	1.454(5)	O(1)-C(1)-H(1A)	110.1
C(10) H(10C)	0.9700	O(2)-C(1)-H(1B)	110.1
C(10) H(10D)	0.9700	O(1)-C(1)-H(1B)	110.1
C(22) H(22A)	0.9600	H(1A)-C(1)-H(1B)	108.4
C(22) H(22B)	0.9600	C(7)-C(6)-C(5)	124.2(3)
C(22) H(22C)	0.9600	C(7)-C(6)-N(1)	114.6(3)
C(11) H(11A)	0.9600	C(5)-C(6)-N(1)	121.2(3)
C(11) H(11B)	0.9600	C(2)-C(7)-C(6)	116.0(3)

C(11) H(11C)	0.9600	C(2)-C(7)-H(7)	122.0
		N(8)-C(21)-H(21A)	109.3
C(6)-C(7)-H(7)	122.0	C(22)-C(21)-H(21A)	109.3
O(3)-N(1)-O(4)	121.4(3)	N(8)-C(21)-H(21B)	109.3
O(3)-N(1)-C(6)	119.6(3)	C(22)-C(21)-H(21B)	109.3
O(4)-N(1)-C(6)	118.9(3)	H(21A)-C(21)-H(21B)	107.9
N(4)-C(9)-N(3)	116.1(3)	C(11)-C(10)-N(4)	114.5(3)
N(4)-C(9)-S(1)	124.5(3)	C(11)-C(10)-H(10C)	108.6
N(3)-C(9)-S(1)	119.5(3)	N(4)-C(10)-H(10C)	108.6
C(20)-N(8)-C(21)	124.3(3)	C(11)-C(10)-H(10D)	108.6
C(20)-N(8)-H(8N)	117.9	N(4)-C(10)-H(10D)	108.6
C(21)-N(8)-H(8N)	117.9	H(10C)-C(10)-H(10D)	107.6
C(14)-O(6)-C(12)	105.6(3)	C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
C(13)-O(5)-C(12)	105.3(3)	C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
C(15)-C(14)-O(6)	127.7(3)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
C(15)-C(14)-C(13)	122.4(3)	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
O(6)-C(14)-C(13)	109.8(3)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
O(5)-C(12)-O(6)	108.5(3)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
O(5)-C(12)-H(12B)	110.0	C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
O(6)-C(12)-H(12B)	110.0	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
O(5)-C(12)-H(12A)	110.0	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
O(6)-C(12)-H(12A)	110.0	C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12A)	108.4	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
N(8)-C(21)-C(22)	111.7(3)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5

Tabela B5: Comprimentos (Å) e ângulos (º) de ligação para o composto **TSPh** ($C_{15}H_{12}N_4O_4S$)

S(1)-C(7)	1.659(2)	O(3)-N(4)-C(14)	118.04(19)
N(1)-C(7)	1.338(3)	O(4)-N(4)-C(14)	119.74(18
N(1)-C(1)	1.405(3)	C(12)-O(1)-C(15)	105.85(16)
N(1)-H(1N)	0.83(2)	C(11)-O(2)-C(15)	106.33(15)
N(2)-C(7)	1.362(3)	C(2)-C(1)-C(6)	118.98(19)
N(2)-N(3)	1.365(2)	C(2)-C(1)-N(1)	125.41(18)
N(2)-H(2N)	0.87(2)	C(6)-C(1)-N(1)	115.61(19)
N(3)-C(8)	1.274(3)	C(1)-C(2)-C(3)	119.6(2)
N(4)-O(3)	1.217(2)	C(1)-C(2)-H(2)	120.2
N(4)-O(4)	1.221(2)	C(3)-C(2)-H(2)	120.2
N(4)-C(14)	1.461(2)	C(4)-C(3)-C(2)	121.4(2)
O(1)-C(12)	1.362(2)	C(4)-C(3)-H(3)	119.3
O(1)-C(15)	1.432(2)	C(2)-C(3)-H(3)	119.3
O(2)-C(11)	1.356(2)	C(3)-C(4)-C(5)	118.9(2)
O(2)-C(15)	1.431(3)	C(3)-C(4)-H(4)	120.6
C(1)-C(2)	1.382(3)	C(5)-C(4)-H(4)	120.6
C(1)-C(6)	1.382(3)	C(4)-C(5)-C(6)	120.7(2)
C(2)-C(3)	1.378(3)	C(4)-C(5)-H(5)	119.7
C(2)-H(2)	0.9300	C(6)-C(5)-H(5)	119.7
C(3)-C(4)	1.367(4)	C(5)-C(6)-C(1)	120.3(2)
C(3)-H(3)	0.9300	C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(4)-C(5)	1.370(4)	C(1)-C(6)-H(6)	119.8
C(4)-H(4)	0.9300	N(1)-C(7)-N(2)	113.38(18)
C(5)-C(6)	1.378(3)	N(1)-C(7)-S(1)	128.39(16)
C(5)-H(5)	0.9300	N(2)-C(7)-S(1)	118.22(15)
C(6)-H(6)	0.9300	N(3)-C(8)-C(9)	118.69(18)
C(8)-C(9)	1.459(3)	N(3)-C(8)-H(8	120.7
C(8)-H(8)	0.9300	C(9)-C(8)-H(8)	120.7
C(9)-C(14)	1.400(3)	C(14)-C(9)-C(10)	116.99(18)
C(9)-C(10)	1.413(3)	C(14)-C(9)-C(8)	124.79(17)
C(10)-C(11)	1.358(3)	C(10)-C(9)-C(8)	118.14(17)
C(10)-H(10)	0.9300	C(11)-C(10)-C(9)	118.69(18)

C(11)-C(12)	1.382(3)	C(11)-C(10)-H(10)	120.7
C(12)-C(13)	1.360(3)	C(9)-C(10)-H(10)	120.7
C(13)-C(14)	1.396(3)	O(2)-C(11)-C(10)	127.72(18)
C(13)-H(13)	0.9300	O(2)-C(11)-C(12)	109.80(18)
C(15)-H(15A)	0.9700	C(10)-C(11)-C(12)	122.48(18)
C(15)-H(15B)	0.9700	C(13)-C(12)-O(1)	128.20(18)
		C(13)-C(12)-C(11)	121.68(19)
C(7)-N(1)-C(1)	132.98(18)	O(1)-C(12)-C(11)	110.12(17)
C(7)-N(1)-H(1N)	111.4(16)	C(12)-C(13)-C(14)	116.08(18)
C(1)-N(1)-H(1N)	115.3(16)	C(12)-C(13)-H(13)	122.0
C(7)-N(2)-N(3)	120.41(17)	C(14)-C(13)-H(13)	122.0
C(7)-N(2)-H(2N)	118.5(15)	C(9)-C(14)-C(13)	124.08(17)
N(3)-N(2)-H(2N)	121.0(15)	C(9)-C(14)-N(4)	121.35(18)
C(8)-N(3)-N(2)	117.27(17)	C(13)-C(14)-N(4)	114.57(17)
O(3)-N(4)-O(4)	122.19(18)	O(1)-C(15)-O(2)	107.59(16)
O(1)-C(15)-H(15A)	110.2	O(2)-C(15)-H(15B)	110.2
O(2)-C(15)-H(15A)	110.2	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.5
O(1)-C(15)-H(15B)	110.2		

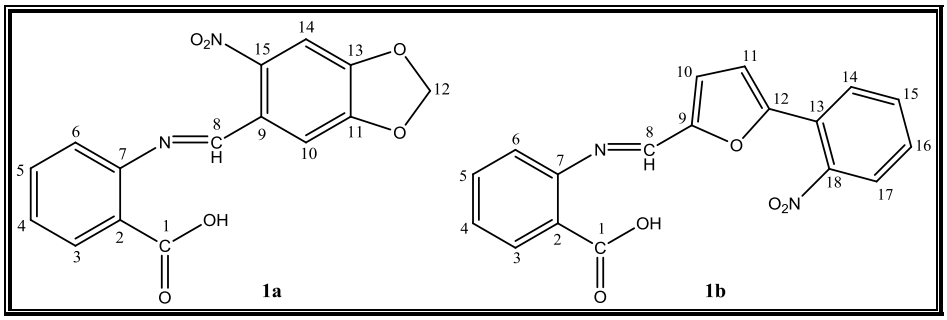
ANEXO C – ARTIGOS

- L.C. Dias, G.M. de Lima, C.B. Pinheiro, B.L. Rodrigues, C.L. Donnici, R.T. Fujiwara, D.C. Bartholomeu, R.A. Ferreira, S.R. Ferreira, T.A.O. Mendes, J.G. da Silva, M.R.A. Alves, **Design, structural and spectroscopic elucidation of new nitroaromatic carboxylic acids and semicarbazones for the in vitro screening of anti-leishmanial activity**, Journal of Molecular Structre 1079 (2015) 298–306.

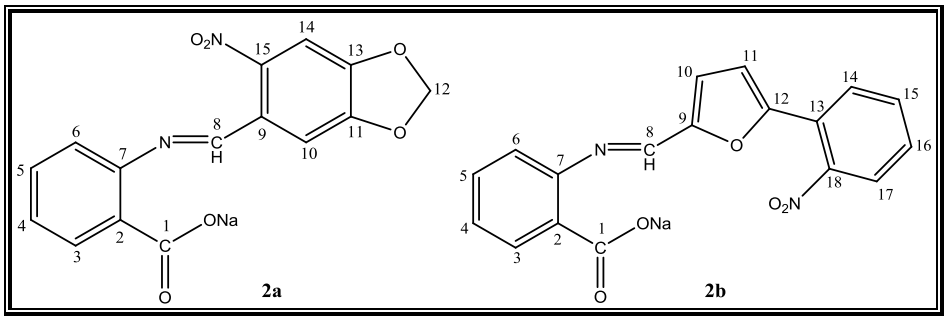
- Letícia C. Dias, Geraldo M. de Lima, Jacqueline A. Takahashia, José D. Ardisson, **New di- and triorganotin(IV) carboxylates derived from a Schiff base: synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activities,** Applied Organometallic Chemistry (2015).

ANEXO D – POSSÍVEL ESTRUTURA DOS COMPOSTOS

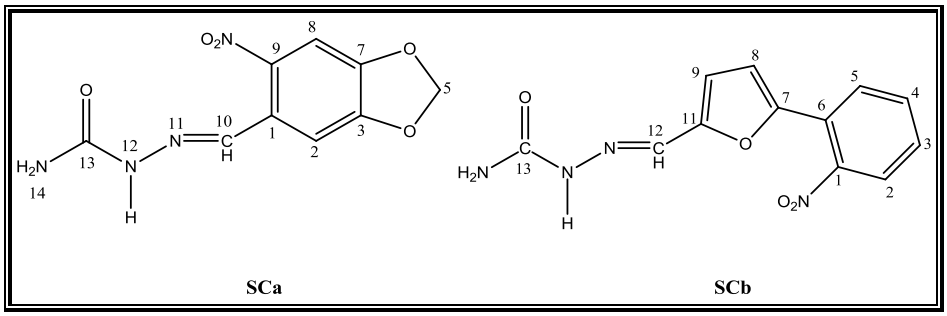
ÁCIDOS CARBOXÍLICOS



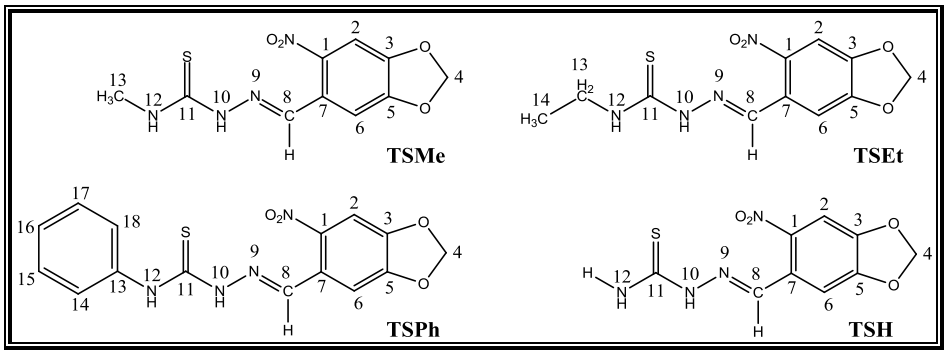
SAL DOS CARBOXILATOS



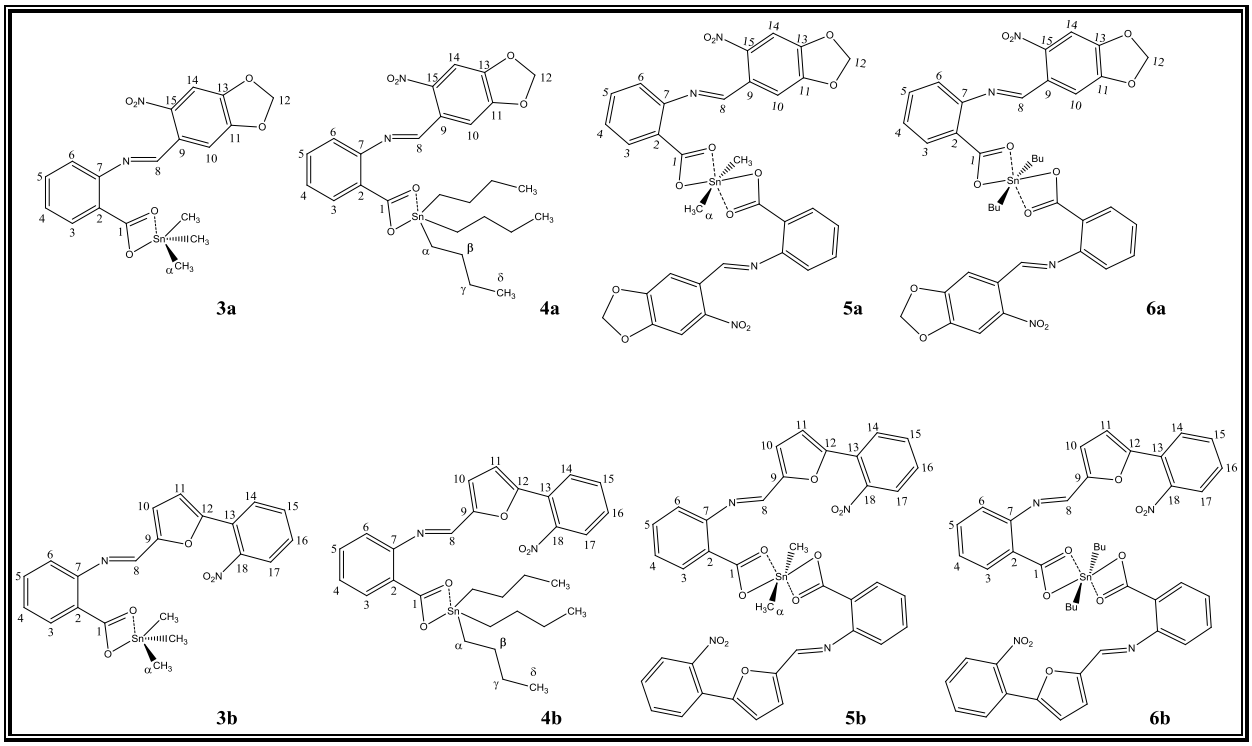
SEMICARBAZONAS



TIOSSEMICARBAZONAS



COMPLEXOS DE ESTANHO DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS



COMPLEXOS DE ESTANHO DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS UTILIZANDO UMA NOVA METDOLOGIA

