

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

Cledivânia Silveira Rocha

Compostos Organoestânicos Derivados do Ácido 4-
fenilbutírico: Síntese, Elucidação Estrutural e Estudo da
Atividade Antifúngica

Belo Horizonte
2015

UFMG/ICEX/DQ 1.101^a
D. 602^a

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

Cledivânia Silveira Rocha

Compostos Organoestânicos Derivados do Ácido 4-
fenilbutírico: Síntese, Elucidação Estrutural e Estudo da
Atividade Antifúngica

Dissertação apresentada ao Departamento de Química
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Química – Química Inorgânica.

Belo Horizonte
2015

Rocha, Cleidivânia Silveira

Compostos organoestênicos derivados do ácido 4-fenilbutírico [manuscrito]: síntese, elucidação estrutural e estudo da atividade antifúngica / Cleidivânia Silveira Rocha. 2015.

[xxii], 113 f.: il.

Orientador: Claudio Luis Donnici.

Coorientador: Geraldo Magela de Lima.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Compostos organoestênicos - Teses 3. Atividade antifúngica - Teses 4. Fármacos - Teses 5. Antimicóticos - Teses I. Donnici, Claudio Luis, Orientador II. Lima, Geraldo Magela de, Coorientador III. Título.

CDU 043



"Compostos Organoestênicos Derivados do Ácido 4-fenilbutírico: Síntese,
Elucidação Estrutural e Estudo da Atividade Antifúngica"

Cledivânia Silveira Rocha

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Claudio Luis Donnici - Orientador
UFMG

Prof. Geraldo Magela de Lima - Coorientador
UFMG

Prof. Eucler Bento Paniago
UFV

Profa. Isolda Maria de Castro Mendes
UFMG

Belo Horizonte, 30 de julho de 2015.

Este trabalho foi realizado sob a orientação do Dr. Claudio Luis Donnici e co-orientação do Dr. Geraldo Magela de Lima.

*Ao meu sobrinho Caique e aos
meus irmãos Gercy, Wender e Isaac.*

*Aos meus pais por
todo amor e carinho.*

DEDICO

“A prisão não são as grades, e a liberdade
não é a rua; existem homens presos na rua
e livres na prisão. É uma questão de consciência.”
Mahatma Gandhi

“O saber a gente aprende com os mestres
e com os livros. A sabedoria se aprende
é com a vida e com os humildes”.
Cora Coralina

“Amor é quando um continua o outro.”
Moisés Esagüi

AGRADECIMENTOS

A Deus e meus protetores de luzes por sempre me ampararem.

Aos meus pais, Valdir José e Maria Aparecida por todo amor, carinho e dedicação.

Aos meus irmãos Gercy, Wender e Isaac por toda atenção e carinho.

Ao meu querido Paulo por sempre estar ao meu lado, mesmo a distância, pelo amor, carinho, paciência e compreensão.

Aos meus tios, em especial às minhas tias Vera e Ivandi.

Aos meus amigos do Departamento de Química, em que muitas vezes fez os dias mais divertidos, em especial à Letícia, Angel, Fabrício, Plínio, Isabela, Gilvan, Isabel, Bárbara, Ane, Ana, Lenka e Elisa.

Ao Wellerson pelos ensinamentos.

Agradeço especialmente à Bárbara por ter me dado apoio no início da minha jornada e ter me apresentado ao ácido na qual realizei o meu trabalho. Além de ideias e sugestões sempre disposta a ajudar.

Agradeço também em especial à Isabella por ter me auxiliado nos meus testes biológicos, nas construções das figuras de raios-X, pelas correções e sugestões no trabalho e pela sua atenção.

À professora Daniele Menezes pela acolhida na Iniciação Científica, conselhos, amizade, compreensão e carinho.

À Marina por ter me auxiliado e contribuído na realização dos testes biológicos.

Ao professor Geraldo Magela pelos conselhos, sugestões, ensinamentos e por ter me acolhido para a co-orientação.

Ao professor Claudio Donnici pelas sugestões, conselhos e compreensão.

Ao professor Bernardo Lages por todos os ensinamentos de cristalografia de raios-X, disponibilidade e paciência.

À professora Jacqueline Takahashi pela acolhida no Laboratório de Bioensaios e a todos os seus integrantes.

Ao professor José Domingos Ardisson (CDTN) pela disponibilização da realização dos espectros Mössbauer.

À Josy e Jéssica por sempre estarem dispostas a ouvir, conversar e pela compreensão.

Ao pessoal da iniciação científica Lucas, Ana e Rafael.

Ao “seu” Luís, por sempre nos transmitir seu bom humor e estar disposto a ajudar-nos.

À pós-graduação em Química e a todos os seus membros.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela concessão de bolsa de estudo durante o mestrado.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Química por dispor da infraestrutura adequada para a realização do trabalho.

COMPOSTOS ORGANOESTÂNICOS DERIVADOS DO ÁCIDO 4-FENILBUTÍRICO: SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

RESUMO

Neste trabalho foram preparados e caracterizados seis compostos organoestânicos inéditos derivados do ácido 4-fenilbutírico (HPBA) e os complexos obtidos tiveram a atividade antifúngica (contra *Candida spp.*) avaliada. Os complexos foram preparados a partir do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) e dos cloretos organoestânicos (R_3SnCl e R_2SnCl_2) em etanol sob refluxo. Os seguintes produtos foram obtidos: $\{(C_6H_5)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**1**), $\{(C_4H_9)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**2**), $\{(CH_3)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**3**), $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$ (**4**), $\{[(CH_3)_2Sn(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_2O\}_2$ (**5**) e $[(C_6H_5)Sn(O)(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_6$ (**6**). Os complexos foram caracterizados por técnicas físico-químicas de análise, tais como: temperatura de fusão, análise elementar de carbono e hidrogênio, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H , de ^{13}C e de ^{119}Sn em solução, espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn e cristalografia por difração de raios-X. Dentre os complexos, apenas o composto **6** foi somente caracterizado por difração de raios-X, e para o composto **2** não foi possível obter cristais apropriados com a mesma metodologia de cristalização. Através da análise dos resultados obtidos pelas técnicas de caracterização no estado sólido, foi possível sugerir as geometrias das estruturas moleculares dos compostos. Os compostos **1**, **2** e **3** apresentaram estruturas poliméricas no estado sólido com geometria bipiramidal trigonal distorcida. O composto **4** apresentou geometria *trans*-octaédrica distorcida no estado sólido, o composto **5** obteve estrutura diestanoxânica do tipo A e o composto **6** apresentou estrutura hexamérica do tipo tambor. A atividade antifúngica *in vitro* dos complexos **1-5** foi avaliada frente às seguintes espécies de leveduras: *Candida dubliniensis* (isolado clínico 28), *C. lusitanae* (CBS 6936), *C. albicans* (ATCC 18804), *C. tropicalis* (ATCC 750), *C. parapsilosis* (ATCC 22019) e *C. glabrata* (ATCC 90030). A atividade antifúngica dos precursores organoestânicos, do sal de sódio do ligante e seu respectivo ácido 4-fenilbutírico também foi avaliada. Para a comparação

da atividade antifúngica dos complexos **1-5** foram utilizados os fármacos de uso clínico nistatina e nitrato de miconazol e a atividade antifúngica foi expressa em termos dos valores das concentrações inibitórias IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$). O ligante e seu respectivo ácido não apresentaram atividade antifúngica significativa e entre os precursores, os cloretos organoestânicos Ph_3SnCl e Bu_3SnCl foram os mais ativos. Os complexos **1** e **2** foram os mais ativos frente a *Candida spp.*, em comparação com os demais complexos. Em resumo, através dos resultados obtidos, os complexos sintetizados são promissores para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.

Palavras chaves: compostos organoestânicos(IV), ácido 4-fenilbutírico, atividade antifúngica.

ORGANOTIN COMPOUNDS DERIVED FROM 4-PHENYLBUTYRIC ACID: SYNTHESIS, STRUCTURAL ELUCIDATION AND STUDY ANTIFUNGAL ACTIVITY

ABSTRACT

In this work six novel organotin compounds derivatives of 4-phenylbutyric acid were prepared and characterized and the synthesized complexes were tested as antifungal agents (against *Candida spp.*). The complexes were prepared from 4-phenylbutyrate sodium salt (PBANa) and the corresponding organotin chlorides (R_3SnCl and R_2SnCl_2) under ethanol in reflux. The following products were obtained: $\{(C_6H_5)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (1), $\{(C_4H_9)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (2), $\{(CH_3)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (3), $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$ (4), $\{[(CH_3)_2Sn(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_2O\}_2$ (5) and $[(C_6H_5)Sn(O)(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_6$ (6). The complexes were characterized by physicochemical and spectroscopy techniques, such as melting point, elemental analysis, infrared spectroscopy, 1H , ^{13}C and ^{119}Sn nuclear magnetic resonance spectroscopy in solution, ^{119}Sn Mössbauer spectroscopy and crystallography by X-ray diffraction. Among the complexes, just the compound 6 was characterized only by X-ray diffraction, and for compound 2 it was not possible to obtain suitable crystals with the same crystallization technique. Through the analysis of obtained results by characterization techniques in solid state, it was possible to confirm the geometries of the compounds, mainly due to crystallography diffraction X-rays. The compounds 1, 2 and 3 exhibited polymeric structures in solid state with distorted trigonal bipyramidal geometry. The compound 4 exhibited geometry distorted *trans*-octahedral, the compound 5 showed distannoxanic structure and the compound 6 presented hexameric drum-like structure. The antifungal *in vitro* activity of the complex 1-5 were evaluated against the following yeast species: *Candida dubliniensis* (clinical isolate 28), *C. lusitaniae* (CBS 6936), *C. albicans* (ATCC 18804), *C. tropicalis* (ATCC 750), *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. glabrata* (ATCC 90030). The antifungal activity of the organotin precursors, the ligand 4-phenylbutyric acid and the sodium salt of the ligand were also evaluated. In order to compare the

antifungal activity, usual standard clinical, such as nystatin and miconazole nitrate were also measured. The antifungal activity was expressed as the values of the inhibitory concentrations IC_{50} ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). The free ligand (PBANa) and its respective acid displayed no significant antifungal activity and among the organotin precursors, the more active were Ph_3SnCl and Bu_3SnCl . The complexes **1** and **2** were the most active against species of *Candida* in comparison with other complexes, and it is noteworthy that these synthesized complexes are quite promising for the development of new antifungal agents.

Keywords: organotin(IV) compounds, 4-phenylbutyric acid, antifungal activity.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1-** Modos de coordenação do grupo carboxilato (adaptado de Szorcsik et al.).7
- Figura 1.2-** Três estruturas comuns para compostos com fórmula $[R_3Sn(O_2CR')]$ (adaptado de Tiekink)12
- Figura 1.3-** Representação estrutural para compostos diorganoestânicos com fórmula $[R_2Sn(O_2CR')_2]$ (adaptado de Chandrasekhar et al.).....12
- Figura 1.4-** Representação estrutural para compostos diestanoxânico tipo A com fórmula $\{[R_2Sn(O_2CR')_2O]_2\}$ (adaptado de Chandrasekhar et al.).....13
- Figura 1.5-** Representação estrutural para compostos do tipo tambor com fórmula $\{[RSn(O)(O_2CR')]_6\}$ (adaptado de Homes).....14
- Figura 1.6-** Estrutura dos fármacos polienos e triazólicos. Fonte: Odds et al.....19
- Figura 3.1-** Preparação do 4-fenilbutirato de sódio28
- Figura 3.2-** Representação estrutural do ácido 4-fenilbutírico (HPBA) e do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) com a numeração dos átomos de hidrogênio e carbono.....30
- Figura 4.1-** Proposta de reação para os derivados triorganoestânicos, com R=Me, Ph ou Bu.....34
- Figura 4.2-** Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP para a unidade assimétrica do composto **1**. Os hidrogênios foram omitidos para obter melhor clareza nas imagens. As elipsoides foram desenhadas com probabilidade de 50%40
- Figura 4.3-** Diagrama Mercury do empacotamento da cadeia polimérica do complexo **1**. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza.....40
- Figura 4.4-** Diagrama do empacotamento do complexo **1** mostrando as interações intermoleculares aromático-aromático presentes, obtidas com o auxílio do programa Mercury.....43
- Figura 4.5-** Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP para a unidade assimétrica do composto **3**. Os hidrogênios foram omitidos para obter melhor clareza nas imagens. As elipsoides foram desenhadas com probabilidade de 50%.....43

Figura 4.6- Diagrama ORTEP do empacotamento da cadeia polimérica do complexo 3 . Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza. As elipsoides foram desenhadas com 50% de probabilidade.....	44
Figura 4.7- Diagrama do empacotamento do complexo 3 mostrando as interações intermoleculares presentes ao longo do eixo b, obtidas com o auxílio do programa Mercury.....	45
Figura 4.8- Representação estrutural dos compostos Ph ₃ SnPBA (1), Me ₃ SnPBA (2) e Bu ₃ SnPBA (3) com as respectivas numerações nos átomos de hidrogênio e carbono...48	48
Figura 4.9- Espectro de RMN de ¹³ C obtido para o composto 1 em CDCl ₃	52
Figura 4.10- Expansão na região entre 149-120 ppm do espectro de RMN de ¹³ C obtido para o composto 1	52
Figura 4.11- Espectro de RMN de ¹³ C obtido para o composto 2 em CD ₃ OD.....	53
Figura 4.12- Expansão na região entre 42-8 ppm do espectro de RMN de ¹³ C obtido para o composto 2	53
Figura 4.13- Espectro de DEPT-135 para o composto 2	54
Figura 4.14- Espectro de RMN de ¹³ C para o composto 3 em CD ₃ OD.....	54
Figura 4.15- Espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 1 em CD ₃ OD.....	57
Figura 4.16- Expansão na região de -106 a -124 ppm do espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 1	57
Figura 4.17- Espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 2 em CD ₃ OD.....	58
Figura 4.18- Expansão na região de 46 a -16 ppm do espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 2	59
Figura 4.19- Espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 3 em CDCl ₃	60
Figura 4.20- Expansão na região de 127 a 92 ppm do espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn obtido para o composto 3	61

Figura 5.1- Proposta de reação do derivado dibutílico: $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$	63
Figura 5.2- Proposta de reação do derivado dimetílico: $\{(CH_3)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2O\}$	64
Figura 5.3- Estrutura proposta para o complexo 6 : $[(C_6H_5)Sn(O)(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_6$	65
Figura 5.4- Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo 4 . Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	70
Figura 5.5- Empacotamento ao longo do eixo c, mostrando as interações intra e intermoleculares do composto 4 , obtidas com o auxílio do programa Mercury	72
Figura 5.6- Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo 5 . Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.....	73
Figura 5.7- Estrutura obtida com auxílio do programa Mercury da estrutura molecular do complexo 5	74
Figura 5.8- Empacotamento ao longo do eixo b, mostrando as interações intra e intermoleculares do composto 5	75
Figura 5.9- Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo 6 . Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza	76
Figura 5.10- Representação da estrutura molecular do complexo 6	76
Figura 5.11- Empacotamento cristalino do complexo 6 ao longo do eixo c, mostrando as interações inter e intramoleculares, obtidas com o auxílio do programa Mercury.....	78
Figura 5.12- Representação estrutural dos compostos Bu_2SnPBA (4) e Me_2SnPBA (5).....	82
Figura 5.13- Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 4 em $CDCl_3$	84
Figura 5.14- Expansão na região de 45 a 5 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 4	85
Figura 5.15- Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 5 em $CDCl_3$	86
Figura 5.16- Expansão na região entre 42 a -8 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 5	87

Figura 5.17- Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto 4 em CDCl_3	89
Figura 5.18- Expansão na região entre -125 a -240 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto 4	90
Figura 5.19- Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto 5 em CDCl_3	91
Figura 5.20- Expansão na região entre -168 a -196 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto 5	92
Figura 6.1- Estruturas dos compostos 1-5 testados frente à <i>Candida spp.</i>	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1- Propriedades físicas e resultado da análise elementar C e H para o HPBA e PBANa	29
Tabela 3.2- Principais frequências de vibração (cm^{-1}) presentes no ácido 4-fenilbutírico e seu respectivo sal de sódio	30
Tabela 3.3- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^1H para o ligante (PBANa) e seu precursor (HPBA) obtidos em água e clorofórmio deuterado, nesta ordem	31
Tabela 3.4- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e seu precursor (HPBA) obtidos em água e clorofórmio deuterado, nesta ordem	32
Tabela 4.1- Propriedades físicas e resultado da análise elementar C e H para os compostos preparados	35
Tabela 4.2- Principais frequências de vibração (cm^{-1}) presentes nos compostos triorganoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico	36
Tabela 4.3- Parâmetros hiperfinos, obtidos por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos 1-3 e seus precursores	38
Tabela 4.4- Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) com os respectivos desvios padrão para os complexos 1 e 3	46
Tabela 4.5- Principais dados obtidos no experimento de difração de Raios-X para os complexos 1 e 3	47
Tabela 4.6- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^1H para o ligante (PBANa) e os complexos triorganoestânicos.....	50
Tabela 4.7- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e os complexos triorganoestânicos.....	55
Tabela 4.8- Valores de deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN de ^{119}Sn	60
Tabela 4.9- Ângulos de ligação C-Sn-C calculados a partir de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$	60

Tabela 5.1- Propriedades físicas e resultado da análise elementar de C e H para os compostos preparados	65
Tabela 5.2- Principais frequências de vibração (cm^{-1}) presentes nos compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico	67
Tabela 5.3- Parâmetros hiperfinos, obtidos por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos 4 e 5 e seus precursores	69
Tabela 5.4- Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) com os respectivos desvios padrão para os complexos 4 , 5 e 6	79
Tabela 5.5- Principais dados obtidos no experimento de difração de raios-X para os complexos 4 , 5 e 6	81
Tabela 5.6- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^1H para o ligante (PBANa) e os complexos diorganoestânicos (4) e (5)	83
Tabela 5.7- Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e os complexos diorganoestânicos.....	87
Tabela 5.8- Valores de deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN de ^{119}Sn feitos em CDCl_3	92
Tabela 5.9- Ângulos de ligação C-Sn-C calculados a partir de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$	92
Tabela 6.1- Resultados da concentração inibitória (IC_{50} em $\mu\text{mol.L}^{-1}$) com os respectivos desvio padrão para os compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico 1-5 , o 4-fenilbutirado de sódio (PBANa) e seu ácido (HPBA), os precursores organoestânicos e os antifúngicos nistatina e nitrato de miconazol	96

LISTA DE ABREVIações

ATCC- American Type Culture Collection

Bu- Butila

Bu₂SnCl₂- Diclorodibutilestanho(IV)

Bu₃SnCl- Clorotributilestanho(IV)

d- duplete

DEPT- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DMSO- Dimetilsulfóxido

δ - Deslocamento químico

IC₅₀ - Concentração Inibitória correspondente a 50% da inibição

Ff- Faixa de fusão

HPBA- Ácido 4-fenilbutírico

Hz- Hertz

IV- Espectroscopia na região de infravermelho

m- multiplete

Me- Metila

Me₂SnCl₂- Diclorodimetilestanho(IV)

Me₃SnCl- Clorotrimetilestanho(IV)

MIC- Concentração Inibitória Mínima

PBANA- 4-fenilbutirato de sódio

Ph- Fenila

Ph₂SnCl₂- Diclorodifenilestanho(IV)

Ph₃SnCl- Clorotrifenilestanho(IV)

qt- quinteto

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

s- simpleto

t- tripleto

TMS- Tetrametilsilano

SUMÁRIO

Capítulo 1	1
Introdução	1
1.1 Compostos Organoestânicos e Seu Perfil Farmacológico	1
1.2 Compostos Organoestânicos Derivados de Ácidos Carboxílicos: Caracterização e Diversidade Estrutural	5
1.2.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	6
1.2.2 Espectroscopia de RMN de ^1H , de ^{13}C e de ^{119}Sn	8
1.2.3 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn	10
1.2.4 Difração de Raios-X em Monocristal	11
1.3 Ácido 4-fenilbutírico e suas Propriedades Biológicas	14
1.4 Doenças Infecciosas Causadas por Fungos Patogênicos	16
1.5 Objetivos Específicos	20
Capítulo 2	21
Parte Experimental	21
2.1 Materiais e Métodos	21
A. Reagentes	21
B. Solventes	21
C. Temperatura de Fusão	21
D. Análise Elementar	21
E. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	21
F. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	22
G. Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn	22
H. Difração de Raios-X	22
2.2 Ensaios Biológicos	23
2.2.1 Equipamentos Utilizados	23
2.2.2 Coleção de Cepas Fúngicas	23
2.2.3 Condições de Preparo das Culturas	24
2.2.4 Avaliação da Atividade Antimicrobiana	24
2.2.4.1 Triagem	24
A) Preparo das Soluções Estoque	24
B) Preparo das Soluções de Trabalho	24
C) Avaliação da Atividade dos Compostos	24

D) Controle dos Compostos	25
E) Controle de Crescimento dos Micro-Organismos.....	25
F) Controle do Meio de Cultura.....	25
G) Cálculo para a Percentagem de Inibição	25
2.2.4.2 Determinação do IC ₅₀	25
A) Preparo das Soluções Estoques dos Compostos	26
B) Preparo das Soluções de Trabalho.....	26
C) Avaliação da Atividade dos Compostos	26
D) Controle dos Compostos	26
E) Controle de Crescimento dos Micro-Organismos.....	26
F) Controle do Meio de Cultura.....	26
Capítulo 3	28
Preparação e Caracterização do 4-fenilbutirato de sódio.....	28
3.1 Preparação do 4-fenilbutirato de sódio Na[(O ₂ CC ₃ H ₆)(C ₆ H ₅)].....	28
3.2 Temperatura de Fusão e Análise elementar de C e H.....	29
3.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	29
3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C.....	30
Capítulo 4	33
Preparação e Caracterização dos Complexos Triorganoestânicos Derivados do Ácido 4-fenilbutírico	33
4.1 Preparação dos Derivados Triorganoestânicos.....	33
4.1.1 Obtenção do Derivado Trifenílico do Ácido 4-fenilbutírico: {(C ₆ H ₅) ₃ Sn[O ₂ CC ₃ H ₆ (C ₆ H ₅)]} _n (1)	33
4.1.2 Obtenção do Derivado Tributílico do Ácido 4-fenilbutírico: {(C ₄ H ₉) ₃ Sn[O ₂ CC ₃ H ₆ (C ₆ H ₅)]} _n (2)	33
4.1.3 Obtenção do Derivado Trimetílico do Ácido 4-fenilbutírico: {(CH ₃) ₃ Sn[O ₂ CC ₃ H ₆ (C ₆ H ₅)]} _n (3)	34
4.2 Temperatura de Fusão e a Análise elementar de C e H.....	34
4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	35
4.4 Espectroscopia Mössbauer de ¹¹⁹ Sn.....	38
4.5 Difração de Raios-X	39
4.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H, ¹³ C e ¹¹⁹ Sn	47
4.6.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H	48
4.6.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C	50
4.6.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹¹⁹ Sn	55

4.7 Conclusões Parciais	62
Capítulo 5	63
Preparação e Caracterização dos Complexos Diorganoestânicos Derivados do Ácido 4-fenilbutírico	63
5.1 Preparação dos Derivados Diorganoestânicos.....	63
5.1.1 Obtenção do Derivado Dibutílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$ (4).	63
5.1.2 Obtenção do Derivado Dimetílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{[(CH_3)_2Sn(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_2O\}_2$ (5).	64
5.1.3 Obtenção do Derivado Difenílico do Ácido 4-fenilbutírico: $[(C_6H_5)Sn(O)(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_6$ (6).	64
5.2 Temperatura de Fusão e Análise elementar de C e H.....	65
5.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	66
5.4 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn	68
5.5 Difração de Raios-X	70
5.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H , ^{13}C e ^{119}Sn	82
5.6.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de 1H	82
5.6.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C	84
5.6.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{119}Sn	88
5.7 Conclusões Parciais	92
Capítulo 6	94
Atividade Antifúngica	94
6.1 Triagem da Atividade Antifúngica	95
6.2 Determinação do IC_{50}	95
6.3 Conclusões Parciais	98
6.4 Conclusões Gerais	99
Anexo	100

Capítulo 1

Introdução

1.1 Compostos Organoestânicos e Seu Perfil Farmacológico

O estanho foi descoberto aproximadamente em 3500 a.C.¹, tornando-se um metal importante devido a liga forte formada entre o cobre, iniciando desde então a Idade do Bronze^{1, 2}. O primeiro composto organoestânico sintetizado foi o diodeto de dietilestanho(IV), em 1853, por Edward Frankland (1825-1899), e logo em seguida em 1859, o tetraetilestanho(IV)². Compostos organoestânicos são caracterizados pela presença de pelo menos uma ligação covalente Sn-C³. Os mesmos são representados pelas fórmulas RSnX₃, R₂SnX₂, R₃SnX e R₄Sn, na qual R é um grupo alquila ou arila e X uma espécie aniônica, tais como haletos, óxidos, hidróxidos, carboxilatos ou tiolatos⁴.

A partir da década de 1940, os compostos organoestânicos tornaram-se relevantes nas indústrias de plásticos para a fabricação de policloreto de vinila, como agentes estabilizantes^{5, 6}. Com os estudos dos compostos organoestânicos a partir da década de 1950, foram descobertas as propriedades biocidas, principalmente das espécies triorganoestânicas, e sua primeira aplicação como conservantes de madeiras, resultando em várias outras aplicações como repelentes, fungicidas, acaricidas, moluscicidas e ovidas². Além disso, pesquisas científicas demonstraram a ação desses compostos como agentes antibacterianos⁷, antifúngicos^{7, 8}, anti-oxidantes⁹, anti-

¹ A.G. Davies, Introduction and Overview, in: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink, Tin of Chemistry: Fundamentals, Frontiers and Applications, John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom, 2008, pp. 1-15.

² M. Hoch, Applied Geochemistry 16 (2001) 719-743.

³ L. Pellerito, L. Nagy, Coordination Chemistry Reviews 224 (2002) 111-150.

⁴ I. Omae, Organotin Chemistry, Journal of Organometallic Chemistry, vol. 21, Elsevier, Tokyo, 1989, pp. 29-40.

⁵ S.H.L. Thoonen, B.J. Deelman, G. van Koten, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004) 2145-2157.

⁶ A. Ross, Annals New York Academy of Sciences, 125 (1965) 107-123.

⁷ D.C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortés, M.P. Ferreira, M.A. Soares, A. Vilas Boas, Applied Organometallic Chemistry 22 (2008) 221-226.

⁸ F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.R. da S. Maia, N.L. Speziali, J.D. Ardisson, L. Rodrigues, A. Correa Junior, O.B. Romero, European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 883-889.

⁹ H.I. Beltrán, C. Damian-Zea, S. Hernández-Ortega, A. Nieto-Camacho, M.T. Ramírez-Apan, Journal of Inorganic Biochemistry 101 (2007) 1070-1085.

inflamatórios¹⁰, antimaláricos¹¹, antitumorais^{12, 13} e antileishmaniais¹⁴. Atualmente, a aplicação desses compostos na produção do PVC é responsável por 70% do uso dos compostos organoestânicos². Outra aplicação desses compostos, tais como óxidos de trifetil e tributilestano(IV), são aditivos de tintas de navios, utilizados como agentes anti-incrustantes e moluscidas¹⁵, sendo que 20% dos compostos organoestânicos são utilizados como agentes biocidas e aproximadamente 7% são utilizados para a produção de derivados organometálicos².

Os primeiros relatos da atividade biológica de compostos organoestânicos foram feitos por Frouin e Grégoire¹⁶ para óxidos, cloretos, e alguns sais a base de Sn(II) e Sn(IV), nas quais apresentaram atividade bacteriana frente a *Staphylococcus aureus*. O primeiro medicamento a base de estanho, “Stalinon”, foi comercializado em cápsulas, na França em 1954, contendo como princípio ativo o diiodeto de dietilestano(IV) para o tratamento de infecções cutâneas ocasionadas principalmente por *S. aureus*¹⁷. Porém, esse medicamento estava contaminado com o composto tóxico de iodeto de trietilestano(IV), o que ocasionou vários envenenamentos, nessa época¹⁶. Desde esse acontecimento, novos medicamentos contendo estanho têm sido seriamente reprimidos¹⁸.

Entretanto, nos últimos anos, vários compostos organoestânicos têm sido sintetizados e avaliados em relação a sua atividade biológica. Blower¹⁹ em um importante trabalho de revisão sobre a importância e aplicabilidade de compostos bioinorgânicos, descreveu trinta compostos com potenciais atividades farmacológicas, nos quais quatro são derivados organoestânicos. Os compostos organoestânicos também têm se tornado importante devido as suas características de indução de morte celular por apoptose, ocupando um cenário de relevância nas pesquisas para o

¹⁰ M. Nath, M. Vats, P. Roy, *Inorganica Chimica Acta Part B* 423 (2014) 70-82.

¹¹ M. Sirajuddin, S. Ali, A. Haider, N.A. Shah, A. Shah, M.R. Khan, *Polyhedron* 40 (2012) 19–31.

¹² F. Arjmand, S. Parveen, S. Tabassum, C. Pettinari, *Inorganica Chimica Acta* 423 (2014) 26–37.

¹³ M. Nath, M. Vats, P. Roy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 148 (2015) 88–100.

¹⁴ M. Sirajuddin, S. Ali, V. McKee, M. Sohail, H. Pasha, *European Journal of Medicinal Chemistry* 84 (2014) 343-363.

¹⁵ T.S.B. Baul, *Applied Organometallic Chemistry* 22 (2008) 195–204.

¹⁶ A. Frouin, *La Presse Médicale* 25 (1917) 402-403.

¹⁷ J.M. Barnes, H.B. Stoner, *Pharmacological Reviews* 11 (1959) 211-231.

¹⁸ J.M. Tsangaris, D.R. Williams, *Applied Organometallic Chemistry* 6 (1992) 3-18.

¹⁹ P.J. Blower, *Annual Reports on the Progress of Chemistry Section A: Inorganic Chemistry* 100 (2004) 633-658.

tratamento do câncer^{11, 13, 14, 20, 21}. Em 1972, foram investigadas as propriedades biológicas do acetato de trifenilestanho, na qual evidenciou que esse composto inibia o crescimento de células tumorais²². Desde então, houve um crescente número de publicações de sínteses de compostos de estanho e a investigação das suas propriedades biológicas *in vitro* e *in vivo*, sobretudo antitumorais e antimicrobianas^{8, 14, 23}.

Outro fármaco a base de estanho foi o “StannoxyI”, comercializado até o início de 1980 na Europa, contendo estanho em pó e óxido de Sn(II) no tratamento oral de acnes e outras desordens da pele¹⁸. Contudo, esses medicamentos foram substituídos e retirados do mercado com o advento dos antibióticos.

A atividade biológica de compostos de estanho está associada ao número e natureza dos grupos ligados diretamente ao centro metálico. Derivados tri-substituídos $[R_3Sn(IV)]^+$, com R igual a grupos arila ou alquila, possuem ação mais tóxica quando comparados aos derivados mono e di-substituídos^{24, 25}. Além disso, para compostos organoestânicos com grupos alquilas, a toxicidade diminui progressivamente de derivados tri-n-propil a tri-n-octil, na qual está diretamente relacionada com o aumento da cadeia carbônica²⁶.

Compostos triorganoestânicos $[R_3Sn(IV)]^+$ exibem maior atividade antifúngica comparados aos derivados diorganoestânicos⁸, além disso, os derivados dissubstituídos, $[R_2Sn(IV)]^{2+}$ apresentam pronunciada atividade antitumoral²⁷. A atividade biológica desses compostos está associada também com a estrutura que o mesmo apresenta, incluindo o impedimento estérico e o caráter lábil. A estabilidade das ligações Sn-O dos grupos carboxilatos e Sn-C dos grupos alquila e arila,

²⁰ O. Pellerito, C. Prinziavalli, E. Foresti, P. Sabatino, M. Abbate, G. Casella, T. Fiore, M. Scopelliti, C. Pellerito, M. Giuliano, G. Grasso, L. Pellerito, *Journal Inorganic Biochemistry* 125 (2013) 16-25.

²¹ C. Pellerito, P. D’Agati, T. Fiore, C. Mansueto, V. Mansueto, G. Stocco, L. Nagy, L. Pellerito, *Journal of Inorganic Biochemistry* 99 (2005) 1294-1305.

²² A. Alama, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore, *Drug Discovery Today* 14 (2009) 500-508.

²³ S.K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, *Coordination Chemistry Reviews* 253 (2009) 235-249.

²⁴ G. Eng, X. Song, *Organotins: Insecticidal/Larvicidal Activities and Quantitative Structure–Activity Relationships*, in: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink (Eds.), *Tin Chemistry, Fundamentals, Frontiers, and Applications*, JohnWiley & Sons, United Kingdom, 2008, pp. 430–431.

²⁵ V.S. Delgado Filho, P.F.I. Lopes, P.L. Podratz, J.B. Graceli, *Brasilian Journal of Medicinal and Biological Research* 44 (2011) 958-965.

²⁶ C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, A. Szorcscik, *Journal of Organometallic Chemistry* 691 (2006) 1733-1747.

²⁷ F. Caruso, M. Bol-Schoenmakerst, A.H. Penninks, *Journal of Medicinal Chemistry* 36 (1993) 1168-1174.

conformações adotadas pelo ligante no meio biológico, e o equilíbrio entre o caráter lipofílico e hidrofílico também são importantes para a atividade biológica desses compostos²⁸. Assim, a natureza lipofílica torna-se necessário para o composto atravessar a membrana plasmática, enquanto o caráter hidrofílico é essencial para o composto exibir sua ação no meio aquoso.

Todavia, o mecanismo de ação de compostos organoestânicos ainda não está evidente²⁹. Alguns autores sugerem que esses compostos podem reagir com fragmentos de fosfatos das biomoléculas nas membranas celulares, para formar ligações Sn-O-P^{30, 31}. Essas reações inibem a síntese dos fosfolipídios e seu transporte intracelular, nas quais podem ser responsáveis pela atividade antiproliferativa dos mesmos³². Outros estudos sugerem que os compostos organoestânicos influenciam o nível de concentração de Ca⁺² nas células, gerando espécies reativas de oxigênio, o que afeta a atividade mitocondrial e ocasiona às células tumorais ao estresse oxidativo e morte por indução de apoptose^{33, 34}. A apoptose é uma morte celular programada reconhecida pelo processo não inflamatório, em que ocorrem vários eventos bioquímicos específicos e geneticamente regulados, sendo essencial para a renovação celular em mamíferos^{35, 36}, e por isso é crescente o interesse em compostos organoestânicos que induzem ação biológica por esse processo de morte celular.

Estudos de mecanismos de ação dos compostos organoestânicos referente à atividade antimicrobiana, principalmente frente a fungos e bactérias, sugerem que a ação está relacionada ao caráter lipofílico apresentado por esses compostos, por

²⁸ C. Pettinari, F. Marchetti, Chemical and biotechnological developments in organotin cancer chemotherapy, in: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink (Eds.), Tin Chemistry, Fundamentals, Frontiers, and Applications, JohnWiley & Sons, United Kingdom, 2008, pp. 454–468.

²⁹ H. Beraldo, G.M. de Lima, Anti-Fungal Activity of Organotin Compounds, in: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink, Tin of Chemistry: Fundamentals, Frontiers and Applications, John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom, 2008, pp. 443-453.

³⁰ R. Barbieri, G. Ruisi, A. Silvestri, A.M. Giuliani, A. Barbieri, G. Spina, F. Pierallib, F. Del Giallob, Journal of the Chemical Society Dalton Transactions (1995) 467.

³¹ A. Silvestri, G. Ruisi, R. Barbieri, Hyperfine Interactions 126 (2000) 43-46.

³² C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, A. Szorcsik, Journal of Organometallic Chemistry 691 (2006) 1733–1747.

³³ H.G. Liu, Y. Wang, L. Lian, L.H. Xu, Environmental Toxicology 21 (2006) 166-171.

³⁴ H. Liu, Z. Guo, L. Xu, S. Hsu, Environmental Toxicology 23 (2008) 77-83.

³⁵ M. Ramsdale, Biochimica et Biophysica Acta 1783 (2008) 1369-1380.

³⁶ C. El-Hani, V.M. Borges, J.L.M. Wanderley, M.A. Barcinski, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2 (2012) 1-6.

atuarem principalmente na membrana celular³⁷. Estudos feitos por Bernat et al.³⁸ sobre a ação de agentes triorganoestânicos frente a cepas de fungos de *Cunninghamella elegans* mostraram que os compostos alteraram a composição dos lipídios de membrana, o que influencia o perfil dos fosfolipídios pela modificação dos ácidos graxos que são constituintes das membranas. Vieira et al.⁸ e Menezes et al.⁹ investigaram a ação antifúngica *in vitro* de compostos organoestânicos carboxilatos e ditiocarbamatos, respectivamente, frente a espécies de *Candida albicans*. O estudo mostrou que não houve mudanças na integridade do DNA ou na função mitocondrial. No entanto, todos os complexos investigados inibiam a biossíntese do ergosterol, componente mais abundante nas membranas dos fungos. Técnicas de investigação morfológica foram utilizadas e indicaram que os compostos atuam sobre a membrana celular, tendo em vista o vazamento citoplasmático e a deterioração da membrana celular.

Porém, um dos inconvenientes desses compostos está relacionado à elevada toxicidade e baixa solubilidade no meio biológico³⁹. Mas, este efeito pode ser diminuído com uma minuciosa escolha do ligante coordenado ao átomo de estanho, pois o mesmo pode modular a atividade do complexo, diminuindo sua toxicidade⁴⁰. Dessa forma, o presente trabalho objetivou sintetizar novos complexos de estanho(IV) cujo ácido 4-fenilbutírico, precursor do sal de sódio do ligante, é conhecido por sua atividade biológica, como será relatado a seguir no item 1.3, poderia diminuir os efeitos tóxicos ou secundários através da ação do metal.

1.2 Compostos Organoestânicos Derivados de Ácidos Carboxílicos: Caracterização e Diversidade Estrutural

Os carboxilatos organoestânicos compreendem uma classe de compostos com potencial farmacológico e biotecnológico devido as suas características biológicas de atividade antimicrobiana, antitumoral, aplicações industriais e por apresentar ampla

³⁷ J.S. White, J.M. Tobin, J.J. Cooney, Canadian Journal of Microbiology 45 (1999) 541-554.

³⁸ P. Bernat, E. Gajewska, R. Szewczyk, M. Słaba, J. Długoński, Environmental Science Pollution Research 21 (2014) 4228–4235.

³⁹ S. Tabassum, C. Pettinari, Journal of Organometallic Chemistry 691 (2006) 1761-1766.

⁴⁰ F.T. Vieira, D.C. Menezes, G.M. de Lima, J.L. Wardellb, M.E. Cortés, G.A.B. Silva, A. Vilas-Boas, J. R. da S. Maia, Applied Organometallic Chemistry 22 (2008) 433-439.

diversidade estrutural. Pode-se encontrar uma extensa revisão desses compostos na literatura, desde síntese a aplicações industriais e biológicas^{38, 41, 42, 43}.

A caracterização desses compostos é feita por técnicas espectroscópicas no estado sólido e em solução. As principais técnicas utilizadas de modo geral são: espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, de ¹³C e de ¹¹⁹Sn, Mössbauer de ¹¹⁹Sn e difração de raios-X em monocristal.

1.2.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma técnica muito importante para a caracterização de compostos carboxilatos, pois pela análise dos espectros, pode-se sugerir o modo de coordenação do carboxilato ao centro metálico⁴⁴.

Os compostos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos apresentam duas bandas características do grupo COO⁻, que são os $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ e $\nu_s(\text{COO}^-)$. A primeira banda de forte intensidade aparece na região entre 1650-1550 cm⁻¹ e a segunda banda de média intensidade é associada à região de 1440-1335 cm⁻¹. A partir da diferença entre os estiramentos $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ e $\nu_s(\text{COO}^-)$ [$\Delta\nu = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$] pode-se sugerir o modo de coordenação do grupo carboxilato⁴⁵. Assim, de acordo com Deacon e Phillips⁴⁶, de modo geral, se $\Delta\nu$ for menor que 200 cm⁻¹ o grupo carboxilato se coordena de modo bidentado, contudo se $\Delta\nu$ for maior que 200 cm⁻¹ o carboxilato coordena de modo monodentado. Outras correlações também podem ser feitas de acordo com o último autor, entre o valor de $\Delta\nu$ e o modo de coordenação do carboxilato. A Figura 1.1 mostra as diversas formas de coordenação do grupo carboxilato^{41, 47}.

⁴¹ M. Gielen, *Applied Organometallic Chemistry* 16 (2002) 481-494.

⁴² S. Shahzadi, S. Ali, *Journal of the Iranian Chemical Society* 5 (2008) 16-28.

⁴³ M. Gielen, M. Biesemans, R. Willem, *Applied Organometallic Chemistry* 19 (2005) 440-450.

⁴⁴ M. Hong, H.D. Yin, Y.W. Zhang, J. Jiang, C. Li, *Journal of Molecular Structure* 1036 (2013) 244-251.

⁴⁵ G. Matela, R. Aman, *Central European Journal of Chemistry* 10 (2012) 1-15.

⁴⁶ G.B. Deacon, R.J. Phillips, *Coordination Chemistry Reviews* 33 (1980) 227-250.

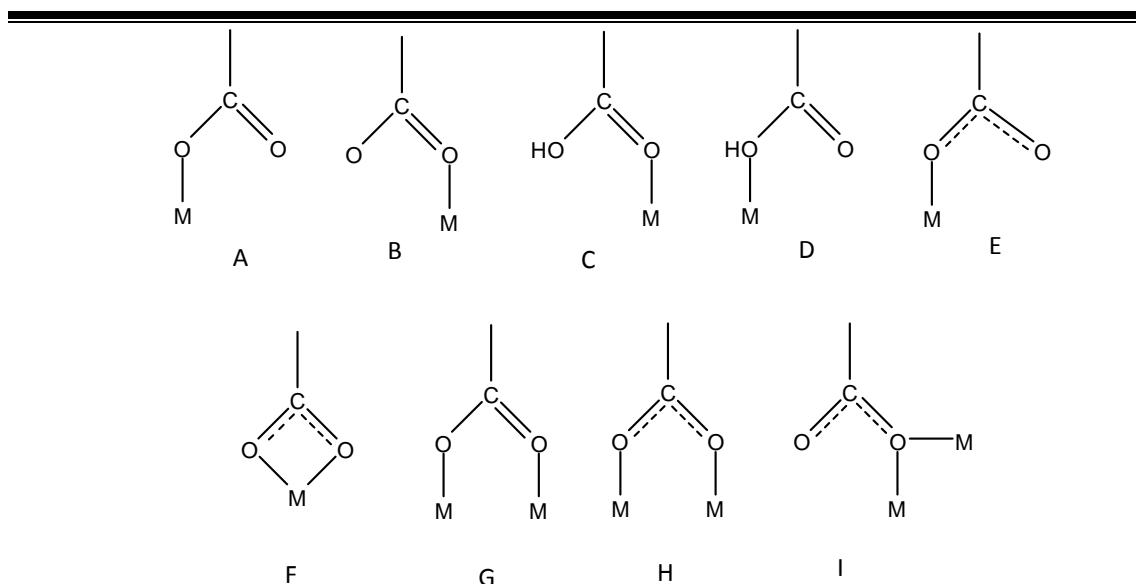


Figura 1.1: Modos de coordenação do grupo carboxilato (adaptado de Szorcsik et al.⁴⁷).

No espectro desses compostos na região do infravermelho pode-se observar bandas de média intensidade do $\nu(\text{Sn-C})$ localizada na região entre $600\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ e banda de média intensidade do $\nu(\text{Sn-O})$, situada na região entre $410\text{-}490\text{ cm}^{-1}$ ^{48, 49}. Além disso, a presença de duas bandas na região de $600\text{ a }500\text{ cm}^{-1}$ atribuídas aos $\nu(\text{Sn-C})$ indica que no estado sólido os grupos R ligados ao átomo de estanho encontram-se não lineares⁵⁰.

Além disso, quando o ligante for um ácido carboxílico, a ausência da banda alargada entre $3000\text{ a }2600\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento de ligação O-H, indica a desprotonação do ácido e a consequente complexação com o estanho⁵¹.

⁴⁷ A. Szorcsik, L. Nagy, J. Sletten, G. Szalontai, E. Kamu, T. Fiore, L. Pellerito, E. Kálmán, *Journal of Organometallic Chemistry* 689 (2004) 1145–1154.

⁴⁸ C. Vatsa, V.K. Jain, T.K. Das, E.R.T. Tiekink, *Journal of Organometallic Chemistry* 396 (1990) 9-18.

⁴⁹ F. Ahmad, S. Ali, M. Parvez, A. Munir, M. Mazhar, K. M. Khan, T.A. Shah, *Heteroatom Chemistry* 13 (2002) 638-649.

⁵⁰ A. Szorcsik, L. Nagy, A. Deák, M. Scopelliti, Z. A. Fekete, Á. Császár, C. Pellerito, L. Pellerito, *Journal of Organometallic Chemistry* 689 (2004) 2762-2769.

⁵¹ G. Matela, R. Aman, *Rasayan Journal Chemistry* 4 (2011) 594-598.

1.2.2 Espectroscopia de RMN de ^1H , de ^{13}C e de ^{119}Sn

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica importante para a caracterização de compostos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos em solução e no estado sólido.

O espectro de RMN de ^1H para esses compostos apresenta-se com ausência de sinal na região entre 10 a 13 ppm quando comparado ao espectro do ácido carboxílico, o que indica a desprotonação do grupo COOH e a complexação com o estanho(IV)⁵².

O estanho possui o total de dez isótopos naturais, sendo apenas três magneticamente ativos com spin nuclear igual $\frac{1}{2}$, (^{115}Sn , ^{117}Sn e ^{119}Sn), sendo dessa forma ativos no RMN. A maior abundância natural é do ^{119}Sn com 8,58%, seguida do ^{117}Sn e ^{115}Sn com 7,61% e 0,35%, respectivamente⁵³.

O valor do deslocamento químico no espectro de ^{119}Sn dependerá do número de coordenação do átomo de estanho, como também da temperatura, do solvente e da eletronegatividade dos substituintes⁵⁴. Os complexos tetraédricos apresentam em menores deslocamentos químicos em valor absoluto do que os complexos octaédricos, isso ocorre principalmente devido ao aumento do número de coordenação ao redor do átomo de estanho⁵⁵.

Holeček et al.⁵⁶ sugerem regiões de deslocamentos químicos dos compostos organoestânicos no espectro de RMN de ^{119}Sn de acordo com a sua geometria. Complexos tetraédricos apresentam-se valores de δ entre +200 a -60 ppm; complexos pentacoordenados apresentam δ na região entre -90 a -190 ppm e compostos hexacoordenados na região de δ entre -210 a -400 ppm.

Pode-se observar que há uma relação entre a RMN e as estruturas apresentadas pelos compostos organoestânicos através da constante de acoplamento, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^nJ(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$, na qual é significativamente dependente do número de coordenação do

⁵² M. Hanif, M. Hussain, S. Ali, M.H. Bhatti, M.S. Ahmed, B. Mirza, H.S. Evans, Turkish Journal of Chemistry 31 (2007) 349-361.

⁵³ B. Wrackmeyer, Fundamentals in Tin Chemistry: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink (Eds.), Tin Chemistry, Fundamentals, Frontiers, and Applications, JohnWiley & Sons, United Kingdom, 2008, pp. 454-468.

⁵⁴ R. Hani, R.A. Gbanangel, Coordination Chemistry Reviews 44 (1982) 229-246.

⁵⁵ H. Masood, S. Ali, M. Mazhar, S. Shahzadi, K. Shahid, Turkish Journal of Chemistry 28 (2004) 75-85.

⁵⁶ J. Holeček, M. Nádvorník, K. Handlíř, A. Lyčka, Journal of Organometallic Chemistry 315 (1986) 299-308.

estanho e da geometria da esfera de coordenação⁵⁷. Al-Allaf⁵⁸ reporta uma revisão dos acoplamentos $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ nos cloretos organoestânicos e em outros derivados.

Lockhart e Manders⁵⁹ propuseram fórmulas para o cálculo dos ângulos de ligação Me-Sn-Me. O cálculo do ângulo a partir dos valores de $^nJ(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ tem uma relação não linear com o ângulo e irá depender do solvente, de acordo com as equações 1 e 2 descritas abaixo:

$$\theta = 0,0161[^2J]^2 - 1,32[^2J] + 133,4, \text{ para solventes não-coordenantes } \mathbf{Eq. 1}$$

$$\theta = 0,0105[^2J]^2 - 0,799[^2J] + 122,4, \text{ para solventes coordenantes } \mathbf{Eq. 2}$$

O cálculo dos ângulos C-Sn-C também pode ser calculado a partir dos dados de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, através das equações 3, 4 e 5 com relação linear entre $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e os ângulos, como proposto por Lockhart et al.⁶⁰ e por Holeček et al.⁶¹.

$$|^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = 11.4(\theta) - 875 \text{ para derivados metílicos } \mathbf{Eq. 3}$$

$$|^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = [(15.56 \pm 0.84)(\theta) - (1160 \pm 101)] \text{ para derivados fenílicos } \mathbf{Eq. 4}$$

$$|^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = [(9.99 \pm 0.73)(\theta) - (746 \pm 100)] \text{ para derivados butílicos } \mathbf{Eq. 5}$$

Os compostos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos apresentarão deslocamentos químicos no espectro de RMN de acordo com as suas estruturas. Compostos triorganoestânicos com estruturas monoméricas terão sinal de δ do ^{119}Sn na região entre 12 a -121,9 ppm, típicas de estruturas tetracoordenadas. Contudo, estruturas poliméricas não se mantêm em solução, formando monômeros e apresentando os mesmos valores de deslocamentos químicos para compostos tetracoordenados. Chandrasekhar et al.⁶² faz uma extensa revisão da diversidade

⁵⁷ J. Holeček, M. Nádvorník, K. Handlíř, A. Lyčka, *Journal of Organometallic Chemistry* 241 (1983) 177-184.

⁵⁸ T.A.K. Al-Allaf, *Journal of Organometallic Chemistry* 306 (1986) 331-346.

⁵⁹ T.P. Lockhart, W.F. Manders, *Inorganic Chemistry* 25 (1986) 892-895.

⁶⁰ T. P. Lockhart, W. F. Manders, E. M. Holt, *Journal of the American Chemical Society* 108 (1986) 6611-6616.

⁶¹ J.Holeček, K. Handlíř, M. Nádvorník, A. Lyčka, *Zeitschrift für Chemie* 30 (1990) 265-266.

⁶² V. Chandrasekhar, S. Nagendran, V. Baskar, *Coordination Chemistry Reviews* 235 (2002) 1-52.

estrutural apresentada por esses compostos, e neste artigo pode-se encontrar os dados de deslocamentos químicos e correlações estruturais das mais variadas.

1.2.3 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn

A espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn é uma ferramenta utilizada para se investigar o estado de oxidação do Sn nos compostos organoestânicos, bem como os tipos de ligação química. Os dois principais parâmetros utilizados na investigação desses compostos são o deslocamento isomérico (δ) e desdobramento quadrupolar (Δ)⁵⁰.

O deslocamento isomérico está relacionado com a densidade eletrônica s do núcleo de ^{119}Sn , na qual varia com a polaridade da ligação estanho-ligante. Desta forma, o deslocamento isomérico reflete a natureza de ligação Sn-ligante, na qual depende inversamente da eletronegatividade dos ligantes⁶³. Com a diminuição da eletronegatividade dos ligantes espera-se ter maiores valores de δ , bem como o aumento no número de coordenação espera-se que o δ decresça. Os valores de δ variam de 0 a 2 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ para o Sn no estado de oxidação +4 e valores maiores que 2 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ indicam estanho no estado de oxidação +2⁶⁴.

O desdobramento quadrupolar reflete a assimetria apresentada pelo composto, devido ao afastamento da densidade em torno do núcleo⁶⁵. Uma espécie de simetria esférica apresentaria Δ igual a zero, contudo o aparecimento de uma distorção da nuvem eletrônica, causaria a remoção da simetria perfeita e teria Δ diferente de zero⁶⁴. Além disso, o Δ reflete o efeito retirador de elétrons do ligante, quanto maior a natureza retiradora de elétrons maior o valor do desdobramento quadrupolar⁶³.

Compostos triorganoestânicos apresentam valores de desdobramento quadrupolar de 2,3 a 3 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$, típicas de estruturas monoméricas no estado sólido. Entretanto, para complexos triorganoestânicos poliméricos esses valores são mais elevados e estão na faixa de 3,3 a 3,9 $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ⁶².

⁶³ I. Omae, *Organotin Chemistry*, Journal of Organometallic Chemistry, vol. 21, Elsevier, Tokyo, 1989, pp. 277-295.

⁶⁴ C.A.L. Filgueiras, *Química Nova* 21 (1998) 176-192.

⁶⁵ J.D. Fabris, J.M.D. Coey, *Espectroscopia Mössbauer do ^{57}Fe e Medidas Magnéticas na Análise de Geomateriais*, 2002.

Para os compostos diorganoestânicos, os valores do desdobramento quadrupolar irão depender do tipo de estrutura apresentada pelo composto. Compostos do tipo R_2SnL_2 irão apresentar valores de Δ elevados, indicando o maior número de coordenação. Contudo, para compostos com estrutura do tipo diestanoxânica, o valor de Δ irá depender da similaridade do ambiente de coordenação do estanho endo e exocíclico. Quando os dois tipos de estanho são diferentes, aparecem dois parâmetros de Δ , aparecendo apenas um parâmetro quando os estanhos são similares⁶².

1.2.4 Difração de Raios-X em Monocristal

Durante os últimos anos têm-se encontrado na literatura uma grande variedade de estruturas de raios-X dos compostos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos. Esses compostos podem assumir diversas estruturas do tipo tetrâmero, monômero, dímero, oligômero, estruturas hexaméricas do tipo tambor, macrocíclicas, entre outras^{66,67}.

As estruturas de raios-X para compostos triorganoestânicos com fórmula $[R_3Sn(O_2CR')]$ podem assumir estruturas monoméricas a poliméricas. Três tipos comuns assumidas são: estruturas do tipo A com o Sn tetracoordenado com o ligante coordenado monodentado, estruturas do tipo B com Sn pentacoordenado e o ligante bidentado ao átomo de Sn e estruturas do tipo C com ligante coordenado ao estanho de modo bidentado em ponte e pentacoordenado com geometria bipiramidal trigonal distorcida⁶⁶. As estruturas do tipo A e B são monoméricas e a estrutura do tipo C poliméricas. Chandrasekhar et al.⁶² reportam os principais tipos de estruturas que esses compostos podem assumir (Figura 1.2).

⁶⁶ E.R.T. Tiekink, Applied Organometallic Chemistry 5 (1991) 1-23.

⁶⁷ E.R.T. Tiekink, Trends in Organometallic Chemistry 1 (1994) 71-116

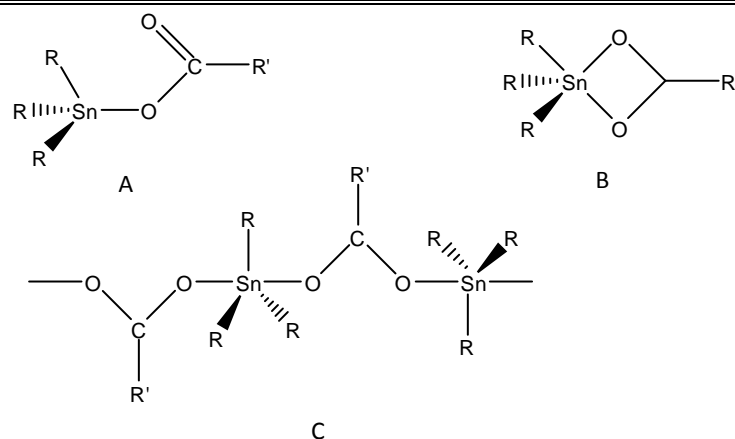


Figura 1.2: Três estruturas comuns para compostos com fórmula $[R_3Sn(O_2CR')]$ (adaptado de Tiekink⁶⁶).

Os compostos diorganoestânicos derivados de ácidos carboxílicos com fórmula $[R_2Sn(O_2CR')_2]$ apresentam estruturas do tipo monomérica com o átomo de estanho assumindo a geometria *trans* octaédrica distorcida ou bipiramidal trapezoidal distorcida, com os ligantes R ligados ao estanho nas posições axiais (Figura 1.3)⁶².

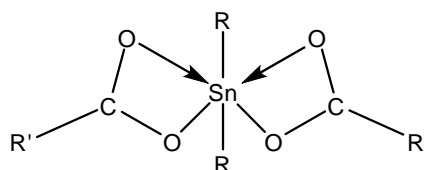


Figura 1.3: Representação estrutural para compostos diorganoestânicos com fórmula $[R_2Sn(O_2CR')_2]$ (adaptado de Chandrasekhar et al.⁶²).

Os compostos diorganoestânicos com a fórmula $\{[R_2Sn(O_2CR')_2]O\}_2$ assumem estruturas do tipo diestanoxânica, construída ao redor da unidade Sn_2O_2 . Existem vários tipos de estruturas: A, B, C e D, de acordo com Chandrasekhar et al.⁶² e estas irão variar de acordo com o modo de coordenação do ligante carboxilato.

A estrutura do tipo A (Figura 1.4) é a mais comum, com o grupo carboxilato coordenado de dois modos no composto. Um ligante carboxilato se coordena ao estanho exocíclico de modo monodentado e o outro ligante se coordena nos estanhos endo e exocíclico de modo bidentado em ponte. A geometria do átomo de estanho exocíclico assumida é bipiramidal trigonal distorcida, contudo o átomo de estanho

endocíclico pode assumir dois tipos de geometria. Quando for considerada a interação do átomo de oxigênio do grupo carboxilato ligado monodentado, a geometria será *trans* octaédrica distorcida. Se forem somente consideradas cinco ligações a geometria será bipiramidal trigonal distorcida, com os oxigênios ocupando as posições axiais^{68, 69}.

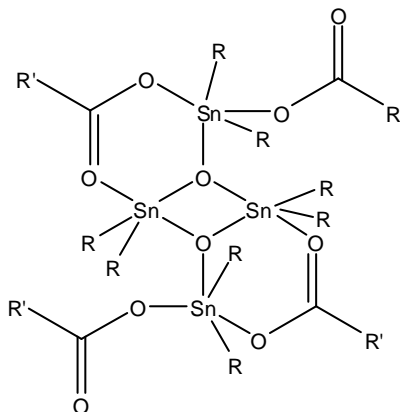


Figura 1.4: Representação estrutural para compostos diestanoxânico tipo A com fórmula $\{[R_2Sn(O_2CR')_2]O\}_2$ (adaptado de Chandrasekhar et al.⁶²).

Para os compostos monoorganoestânicos derivados de ácidos carboxílicos são encontrados dois tipos de compostos no estado sólido: as estruturas do tipo tambor com fórmula $[R_2Sn(O)(O_2CR')]_6$ e estruturas do tipo escada ou tambor aberto, com fórmula $\{[R_2Sn(O)(O_2CR')]_2[R_2Sn(O_2CR')]_3\}_2$ ^{70, 71}.

Os compostos hexaméricos do tipo tambor são definidos pela ocorrência de anéis hexagonais Sn_3O_3 , com alternância entre os átomos de Sn e O, sendo que esses anéis não são planos e estão na conformação em cadeira (Figura 1.5). Os ligantes coordenam ao estanho de modo bidentado em ponte entre os dois átomos de oxigênio diagonalmente opostos. Os seis átomos de estanho na estrutura possuem geometria octaédrica distorcida, com o grupo R ligado ao estanho ocupando uma das posições axiais^{66, 67, 72, 73}.

⁶⁸ D. Kovala-Demertzi, N. Kourkoumelis, A. Koutsodimou, A. Moukarika, E. Horn, E.R.T. Tiekink, *Journal of Organometallic Chemistry* 620 (2001) 194–201.

⁶⁹ M. Parvez, S. ur Rehman, K. Shahid, S. Ali, M. Mazhar, *Acta Crystallographica Section E60* (2004) m1465-m1467.

⁷⁰ V. Chandrasekhar, R.O. Day, R.R. Holmes, *Inorganic Chemistry* 24 (1985) 1970-1971.

⁷¹ R.R. Holmes, *Accounts of Chemical Research* 22 (1989) 190-197.

⁷² G. Prabusankar, R. Murugavel, *Organometallics* 23 (2004), 5644-5647.

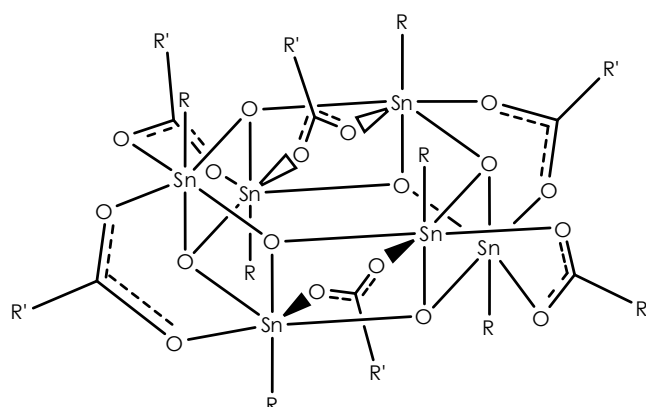


Figura 1.5: Representação estrutural para compostos do tipo tambor com fórmula $[RSn(O)(O_2CR')]_6$ (adaptado de Homes⁷¹).

A estrutura do tipo escada ou tambor aberto apresenta um anel estanoxânico Sn_2O_2 central. Os cinco ligantes carboxilatos presentes na estrutura são ligados em ponte ao estanho. Dois átomos de estanho presentes no composto possui geometria octaédrica distorcida e o terceiro átomo de estanho apresenta geometria bipiramidal pentagonal distorcida^{66, 67}.

1.3 Ácido 4-fenilbutírico e suas Propriedades Biológicas

O ácido 4-fenilbutírico (HPBA) é um ácido graxo de baixo peso molecular com substituinte aromático terminal⁷⁴, tem sua primeira ocorrência na literatura em 1904, quando Franz Knoop descreveu experimentos bioquímicos de ácidos graxos, em que o ácido 4-fenilbutírico estava presente⁷⁵. O seu primeiro relato da atividade biológica foi relatado em 1975 por Brossmer et al.⁷⁶ em que ácidos derivados alquil-fenil foram investigados sobre o efeito de inibição da agregação de plaquetas. Em 1980, descobriu-se que o HPBA era capaz de remover amônia em indivíduos com ciclo de desordens de ureia^{77, 78}.

⁷³ K.C.K. Swamy, C.G. Schmid, R.O. Day, R.R. Holmes, *Journal of the American Chemical Society* 110 (1988) 7067-1076.

⁷⁴ D. Perlmutter, *International Pediatric Research Foundation* 52 (2002) 832-836.

⁷⁵ F. Knoop. *Beitrage z Chemistry Physiology u Pathology* 6 (1904) 150-62.

⁷⁶ R. Brossmer, H. Patscheke, *Arzneimittelforschung* 25 (1975) 1697-702.

⁷⁷ G. Wright, L. Noiret, S.W.M.O. Damink, R. Jalan, *Liver International* 31 (2010) 163-175.

Atualmente, o sal de sódio do HPBA é utilizado na clínica para tratar o ciclo de desordens de ureia⁷⁹, e comercialmente conhecido como Buphenyl, é aprovado pelo órgão dos EUA FDA (Órgão Controlador de Alimentos e Gêneros Alimentícios)⁷⁷. A doença do ciclo de ureia é causada pelo defeito na eliminação da amônia no fígado ocasionando na hiperamonemia⁷⁸. Esse excesso de amônia pelo corpo causa sérios efeitos tóxicos no sistema nervoso central, podendo ser reversíveis ou irreversíveis, levando ao déficit de energia, estresse oxidativo, e morte celular⁸⁰.

Pode-se encontrar na literatura uma extensa quantidade de artigos e patentes sobre a atividade biológica do HPBA, principalmente nos últimos anos. São descritas que o HPBA apresenta potencial terapêutico contra a anemia falciforme⁸¹, doenças de Alzheimer e de Parkinson⁸², atividade anti-inflamatória^{83, 84}, atividade antimicrobiana⁸⁵, atividade anticâncer⁸⁶ e diabetes⁸⁷. Porém, alguns efeitos adversos são relatados, como disfunção menstrual ou amenorreia em 25% das mulheres pós-puberdade, gosto desagradável, diminuição do apetite, podendo causar odor corporal⁸⁸.

Kim et al.⁸¹ relata as principais atividades biológicas descritas atualmente para os ácidos graxos HPBA, ácido valpróico e ácido butírico, e Kolba et al.⁷⁸ também faz uma recente revisão sobre o montante de publicações na área biomédica nos últimos anos, acerca do potencial terapêutico *in vitro* e *in vivo* do HPBA, bem como seu mecanismo de ação. Contudo, o mecanismo de ação do HPBA ainda não está totalmente

⁷⁸ P.S. Kolba, E.A. Ayaub, W. Zhoua, V. Yum, J.G. Dickhout, K. Ask, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 61 (2015) 45–52.

⁷⁹ V. Walker, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11 (2009) 823–835.

⁸⁰ O. Braissant, *Molecular Genetics and Metabolism* 100 (2010) S3-S12.

⁸¹ S.W. Kim, J.M. Hooker, N. Otto, K. Win, L. Muench, C. Shea, P. Carter, P. King, A.E. Reid, N.D. Volkow, J.S. Fowler, *Nuclear Medicine and Biology* 40 (2013) 912-918.

⁸² K. Ono, M. Ikemoto, T. Kawarabayashi, M. Ikeda, T. Nishinakagawa, M. Hosokawa, M. Shoji, M. Takahashi, M. Nakashima, *Parkinsonism and Related Disorders* 15 (2009) 649–654.

⁸³ Y.L. Chung, N.N.M. Pui, *Journal of Dermatological Science* 64 (2011) 163-173.

⁸⁴ K. Ono, S. Nimura, T. Nishinakagawa, Y. Hideshima, M. Enjoji, K. Nabeshima, M. Nakashima, *Experimental and Therapeutic Medicine* 7 (2014) 573-578.

⁸⁵ Akthelia Pharmaceuticals (Estados Unidos, EUA), R. Raqib, B. Argerberth, G.H. Gudmundsson, R. Stromberg, *Therapeutic Compounds*. US n. 2014/0155358 A1, 5 jun. 2014.

⁸⁶ A. Marrazzo, J. Fiorito, L. Zappalà, O. Prezzavento, S. Ronsisvalle, L. Pasquinucci, G.M. Scoto, R. Bernardini, G. Ronsisvalle, *European Journal of Medicinal Chemistry* 46 (2011) 433-438.

⁸⁷ Z.F. Luo, B. Feng, J. Mu, W. Qi, W. Zeng, Y.H. Guo, Q. Pang, Z.L. Ye, L. Liu, F.H. Yuan, *Toxicology and Applied Pharmacology* 246 (2010) 49–57.

⁸⁸ J. Häberle, N. Boddaert, A. Burlina, A. Chakrapani, M. Dixon, M. Huemer, D. Karall, D. Martinelli, P.S. Crespo, R. Santer, A. Servais, V. Valayannopoulos, M. Lindner, V. Rubio, C. Dionisi-Vici, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7 (2012) 1-30.

elucidado, e pesquisas sugerem que o mecanismo de ação envolve a remoção de amônia no corpo, inibição das histonas desacetilase e inibição de estresse do retículo endoplasmático^{77, 89, 90}.

De acordo com os relatos encontrados na literatura e dispostos acima, o sal de sódio do HPBA torna-se uma molécula interessante para fins de complexação e investigação do perfil biológico com os derivados organoestânicos, tema do presente trabalho.

1.4 Doenças Infecciosas Causadas por Fungos Patogênicos

Doenças infecciosas emergentes é um problema de saúde pública mundial, sendo as infecções fúngicas oportunistas invasivas as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos^{91, 92, 93}. Mais de 600 fungos foram relatados como causadores de infecções fúngicas nos seres humanos, desde as infecções comuns a fatais⁹¹. De acordo com Brown et al.⁹², as infecções fúngicas não são amplamente reconhecidas pelas entidades públicas de saúde, tais como nos EUA pelo CCD (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) e pela OMS (Organização Mundial de Saúde), não possuindo nenhuma agência de programa de combate a essas infecções, e as mortes resultantes das mesmas são negligenciadas. Dentre as principais infecções fúngicas invasivas, a *Candida albicans* merece destaque, uma vez que é responsável por 46-75% das infecções fúngicas na população mundial.

As espécies do gênero *Candida*, fungos unicelulares leveduriformes, são encontradas em 40 a 60 % das bocas consideradas saudáveis, além de colonizarem várias regiões anatomicamente distintas do corpo, a exemplo da mucosa bucal,

⁸⁹ M. Koyama, M. Furuhashi, S. Ishimura, T. Mita, T. Fuseya, Y. Okazaki, H. Yoshida, K. Tsuchihashi, T. Miura, The American Journal of Physiological- Heart and Circulatory Physiology 306 (2014) H1314-H1323.

⁹⁰ S. Mimori, H. Ohtaka, Y. Koshikawa, K. Kawada, M. Kaneko, Y. Okuma, Y. Nomura, Y. Murakami, H. Hamana, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013) 6015–6018.

⁹¹ G.D. Brown, D.W. Denning, S. Levitz, Science 336 (2012) 647–647.

⁹² G.D. Brown, D.W. Denning, N.A.R. Gow, S.M. Levitz, M.G. Netea, T.C. White, Medical Mycology 4 (2012) 1-9.

⁹³ C.L. Donnici, L.J. Nogueira, M. H. Araujo, S. R. Oliveira, T. F. F. Magalhães, M. T. P. Lopes, A.C. Araújo e Silva, A.M. da C. Ferreira, C.V.B. Martins, M.A. de R. Stoianoff, Molecules 19 (2014) 5402-5420.

esôfago, trato gastrointestinal, vagina e sistema vascular^{94, 95}. Cabe destacar que *Candida albicans* é o principal agente etiológico oportunista causador da candidíase, que acomete, sobretudo, pacientes imunodeficientes⁹⁶. Além disso, mais de 17 espécies de *Candida* foram identificadas como agentes etiológicos responsáveis pelas infecções sanguíneas, as principais causadoras dessas infecções foram: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*^{97, 98}.

Merece destaque, ainda, as infecções fúngicas causadas pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, agente causador da infecção pulmonar paracoccidioidomicose⁹⁹. O Brasil é considerado o centro endêmico dessa doença na América Latina, que acomete principalmente a população da zona rural na faixa etária de 30 a 60 anos e que estão relacionados à atividade agrícola¹⁰⁰. A maioria dos casos graves ocorre em indivíduos imunocomprometidos, nos quais a doença pode evoluir para um quadro disseminado, que responde por metade das mortes causadas por micoses sistêmicas no Brasil¹⁰¹.

O surgimento de cepas fúngicas resistentes aos fármacos tem lançado desafios para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que a resistência tem elevado a morbidade e mortalidade na terapêutica²⁹. Dentre as causas desse problema estão o uso intensivo de largo espectro de antibióticos, os quais podem interferir na dinâmica das populações de bactérias não patogênicas que competem com os fungos²⁹. Além disso, as estruturas químicas e bioquímicas dos fungos, enquanto micro-organismos eucariotos, são bastante similares a dos seres humanos, dificultando a elaboração de fármacos seletivos para os mesmos¹⁰².

A anfotericina B (Figura 1.6) é considerada o principal fármaco para infecções fúngicas graves, bem como suas novas formulações desenvolvidas no final da década

⁹⁴ Y.L. Yang, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 36 (2003) 223-228.

⁹⁵ A.M.R. de C. Parahym, L.R.B. de Melo, V.L.L. de Moraes, R.P. Neves, *Brazilian Journal of Microbiology* 40 (2009) 321-324.

⁹⁶ W.P. da Silva-Rocha, V.L. de B. Lemos, T.I. E. Svidiziski, *BioMed Central* 14 (2014) 1-9.

⁹⁷ M.A. Pfaller, D.J. Diekema, *Journal of Clinical Microbiology* 42 (2004) 4419-4431.

⁹⁸ O. Brissaud, J. Guichoux, J. Harambat, O. Tandonnet, T. Zaoutis, *Annals of Intensive Care* 2 (2012) 1-8.

⁹⁹ M. Palmeiro, K. Cherubini, L.S. Yurgel, *Scientia Medica Porto Alegre: PUCRS* 15 (2005) 274-278.

¹⁰⁰ B. Wanke, M.A. Aidê, *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 35 (2009) 1245-1249.

¹⁰¹ L. R. Travassos, C.P. Taborda, *Human Vaccines e Immunotherapeutics* 8 (2012) 1450-1453.

¹⁰² G. Thomas, *Biological Membranes*, in: *Medicinal Chemistry an Introduction*, Jonh Wiley & Sons, Ltd, England, 2007, pp. 226-227.

de 1980 e início de 1990, que apresenta adição do grupo azole¹⁰³. Trata-se de um fármaco poliênico, utilizado para tratar diversas infecções fúngicas, bem como para o tratamento de leishmaniose. Entretanto, a anfotericina B pode causar sérios danos no aparelho renal¹⁰⁴, apresentando alta toxicidade a células de mamíferos, com relatos de resistência fúngica para espécies de *Candida*⁹⁴. O modo de ação da anfotericina B é através da membrana dos fungos, a qual exibe maior afinidade ao ergosterol que o colesterol, modificando a permeabilidade da membrana celular desses micro-organismos, de maneira seletiva²⁹.

A nistatina (Figura 1.6) foi o primeiro antifúngico poliênico, descoberto no início da década de 1950, é insolúvel em água e relativamente instável¹⁰⁵. Atualmente, é utilizado para tratar infecções ocasionadas por espécies de *Candida* na mucosa bucal, vagina, trato intestinal e pele. Contudo, esse fármaco causa alguns transtornos aos pacientes, a exemplos de náuseas e vômitos¹⁰⁶.

Os imidazoles e triazoles são a maior classe de agentes antifúngicos utilizados na clínica desde o final da década de 1960¹⁰⁷. O fluconazol, primeiro antifúngico da classe dos triazoles, é utilizado para o tratamento das diversas infecções causadas por espécies de *Candida*. Seu mecanismo de ação também envolve a modificação dos fosfolipídios de membrana¹⁰⁸. O itraconazol também é um antifúngico muito utilizado para infecções fúngicas acometidas por *Aspergillus* e *Sporotrix*, porém é muito hidrofóbico e tem relatos da resistência dos micro-organismos desde 1997^{93, 109}. Uma das características dessa classe de antifúngicos é a ausência de problemas como toxicidades graves, contudo, são reportados vários casos de resistências de fungos patogênicos a essa classe de antifúngicos^{110, 111, 112, 113}.

¹⁰³ M.M.Canuto, F.G. Rodero, The Lancet Infectious Diseases 2 (2002) 550-563.

¹⁰⁴ I.M. Hann, H.G. Prentice, International Journal of Antimicrobial Agents 17 (2001) 161-169.

¹⁰⁵ Z.M. M. Lavra, F. Sônego, R.M.F. da Silva, F.P.M. de Medeiros, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 44 (2008) 637-643.

¹⁰⁶ N.C. de Farias, M.M. Buffon, R. Cini, Visão Acadêmica, Curitiba, 4 (2003) 83-88.

¹⁰⁷ F.C. Odds, A.J.P. Brown, N.A.R. Gow, Trends in Microbiology 11 (2003) 272-279.

¹⁰⁸ O.A. Cornely, J. Maertens, D.J. Winston, J. Perfect, A.J. Ullmann, T.J. Walsh, D. Helfgott, J.Holowiecki, D. Stockelberg, Y.T. Goh, M. Petrini, C. Hardalo, R. Suresh, D. Angulo-Gonzalez, The New England Journal of Medicine 4 (2007) 348-359.

¹⁰⁹ M.E. da Silva Ferreira, J.L. Capellaro, E. dos R. Marques, I. Malavazi, D. Perlin, S. Park, J.B. Anderson, A.L. Colombo, B.A. Arthington-Skaggs, M.H.S. Goldman, G.H. Goldman, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48 (2004) 4405-4413.

¹¹⁰ S. Sundriyal, R.K. Sharma, R. Jain, Current Medicinal Chemistry 13 (2006) 1321-1335.

Os três antifúngicos mais novos da classe dos triazóis são os voriconazol, ravuconazol e o posaconazol¹⁰⁷ (Figura 1.6). Os dois primeiros tem estrutura relacionada ao fluconazol e o último, o posaconazol, tem estreita semelhança com o itraconazol. Essas poucas diferenças na estrutura dos fármacos ditam a sua ação antifúngica e seu largo espectro de ação¹⁰⁷. Contudo, apesar da ação antifúngica desses novos fármacos, são reportados resistência cruzada entre esses novos agentes triazólicos^{93, 107, 114}.

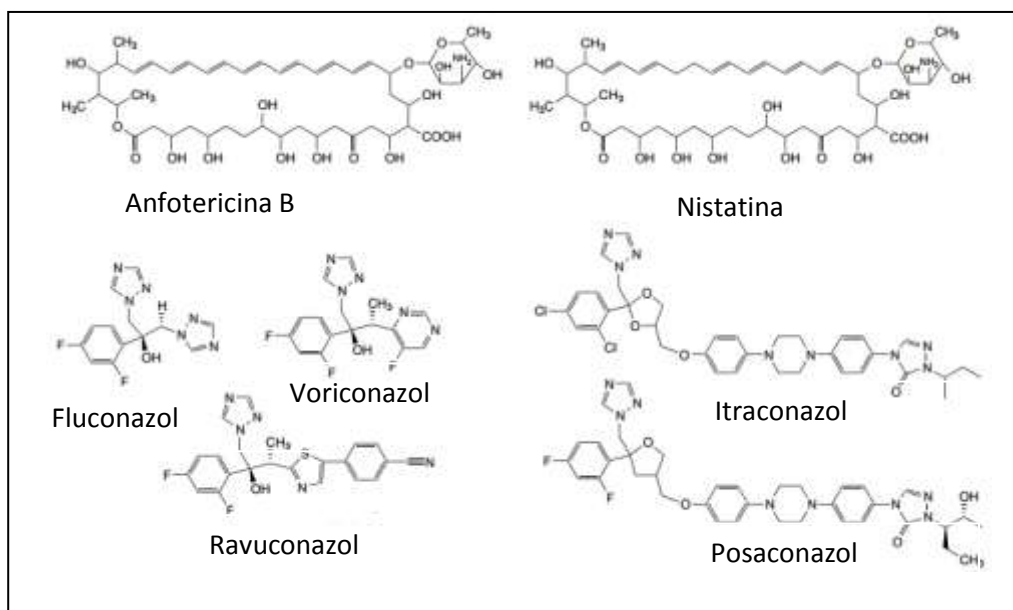


Figura 1.6: Estrutura dos fármacos polienos e triazólicos. Fonte: Odds et al.¹⁰⁷

De acordo com o exposto acima, tal como ocorre com todos os agentes antimicrobianos, o aparecimento de fungos resistentes aos antifúngicos é notória e preocupante. Desta forma, torna-se necessário investigar novos agentes antifúngicos mais ativos a esses agentes etiológicos e mais seletivos, de modo que sejam menos tóxicos aos seres humanos.

¹¹¹ M.A. Pfaller, L. Boyken, R.J. Hollis, S.A. Messer, S. Tendolkar, D.J. Diekema, *Journal of Clinical Microbiology* 43 (2005) 5425-5427.

¹¹² H. Quan, Y.Y. Cao, Z. Xu, J.X. Zhao, P.H. Gao, X.F. Qin, Y.Y. Jiang, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2006) 1096-1099.

¹¹³ J. Garnacho-Montero, A. Díaz-Martín, E. García-Cabrera, M.R. P. de Pipaón, C. Hernández-Caballero, J. Aznar-Martín, J.M. Cisneros, C. Ortiz-Leyba, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54 (2010) 3149-3154.

¹¹⁴ P. Vandeputte, S. Ferrari, A.T. Coste, *International Journal of Microbiology* 2012 (2012) 1-26.

1.5 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- i) Preparar e caracterizar novos complexos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico a partir dos precursores di e triorganoestânicos;
- ii) Caracterizar os compostos obtidos por análise elementar de C e H, espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn em solução, espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn e difração de raios-X em monocristal, quando possível.
- iii) Avaliar inicialmente a atividade biológica *in vitro* dos complexos frente a micro-organismos patogênicos de grande interesse, tais como: *Candida dubliniensis* (isolado clínico 28), *Candida lusitanae* (CBS 6936), *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Candida glabrata* (ATCC 90030).

Capítulo 2

Parte Experimental

2.1 Materiais e Métodos

A. Reagentes

Neste trabalho os precursores organoestânicos foram adquiridos das seguintes fontes comerciais: diclorodimetilestano(IV) (97%) e clorotrifenilestano(IV) (95%) são da Alfa Aesar, tributilcloroestano(IV) e dibutildicloroestano(IV) (97%) da Stream Chemical, diclorodifenilestano(IV) (96%) e clorotrimetilestano(IV) (97%) da Sigma Aldrich. O ácido 4-fenilbutírico (99%) foi adquirido da marca Sigma Aldrich e o NaHCO_3 (98%) foi de procedência Vetec.

B. Solventes

O etanol utilizado para as sínteses dos complexos foi de procedência Synth, sendo que os solventes para a cristalização foram das fontes comerciais Vetec, Merk e Quimex utilizados sem purificação.

C. Temperatura de Fusão

As faixas de temperatura de fusão foram determinadas a partir do aparelho da marca Microquímica, modelo MQAPF-302 Mettler FP%, com controlador digital de temperatura.

D. Análise Elementar

As análises de carbono e hidrogênio foram feitas em um aparelho Perkin Elmer, modelo CHN-2400 Elemental Analyser pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

E. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros de Infravermelho foram obtidos no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais. O espectrômetro utilizado foi o Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR System para obter os espectros que compreende a região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, em pastilhas de KBr.

F. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e de $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$ em solução foram obtidos no Laboratório Laremar- Laboratório de Ressonância do Departamento de Química- UFMG. O equipamento é da marca Bruker Advance DPX 200 (200 MHz). Os espectros foram obtidos nos solventes deuterados apropriados como clorofórmio, metanol e água, utilizando-se tubos de 5 mm. As referências internas utilizadas foram tetrametilsilano (TMS) para os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,28 MHz) e tetrametilestano $[\text{Sn}(\text{CH}_3)_4]$ para os espectros de RMN de $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$ (74,62 MHz).

G. Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn

Os espectros Mössbauer de ^{119}Sn foram obtidos no Centro de Desenvolvimento em Tecnologia Nuclear (CDTN/UFMG). As análises foram feitas a 77 K pelo Dr. José Domingos Ardisson. As análises de espectroscopia Mössbauer foram realizadas em um espectrômetro equipado com um transdutor (CMTE modelo MA250) e com um controlador de comando por função linear (CMTE modelo MR351) adquirido da Wissel Instruments. As medidas foram obtidas usando geometria de transmissão, aceleração constante, cuja fonte de ^{119}Sn foi mantida a 77 K. Os dados coletados foram ajustados por funções lorentzianas através de mínimos quadrados utilizando o programa NORMOS 90¹.

H. Difração de Raios-X

As estruturas cristalográficas de todos os compostos apresentados foram medidas a partir do difratômetro com programa Xcalibur, Atlas, Gemini $\text{K}\alpha/\text{Mo}$ ($\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$) pertencente ao Laboratório de Cristalografia do Departamento de Física da UFMG (LabCri). As medidas foram feitas pelo Professor Dr. Bernardo Lages Rodrigues. A coleta de dados e o aperfeiçoamento da célula foram realizados pelo CrysAli RED². As estruturas dos compostos foram resolvidas a partir do programa SHELXS-97³. Os refinamentos foram feitos utilizando o SHELXL⁴. Todos os átomos, com exceção do

¹ R.A. Brand, *Laboratorium für Angewandte Physik, Universität Duisburg, D-47048, Duisburg-Germany.*

² G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112-122.

³ G.M. Sheldrick, *SHELXL-97. Program for Crystal Structure Refinement, University of Göttingen, Germany, (1997).*

⁴ G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. C* 71 (2015) 3-8.

hidrogênio, foram refinados anisotropicamente. Os átomos de hidrogênio foram adicionados em posições geometricamente idealizadas e refinadas, usando o SHELXL como modelo rígido. Os programas ORTEP-3⁵ e Mercury⁶ foram utilizados na preparação das figuras.

2.2 Ensaios Biológicos

Os ensaios da atividade biológica foram realizados no Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob a supervisão da Professora Dra. Jacqueline Aparecida Takahashi e da Dra. Isabella Pires Ferreira.

2.2.1 Equipamentos Utilizados

Todos os experimentos de ensaios biológicos que envolveram cultivo e manipulação dos micro-organismos foram realizados em capela de fluxo laminar (Capela VECO Modelo CGC, série 46.255.972/0001-28).

Os materiais utilizados nos ensaios foram esterilizados em autoclave vertical Fanen, modelo 415/3, série J03610.

O espectrofotômetro modelo SP-22, marca BIOSPECTRO foi utilizado para a leitura das transmitâncias das soluções dos inóculos fúngicos.

As culturas fúngicas foram incubadas em estufa Quimis Q-316.12, série 807.131.

As leituras das absorvâncias dos ensaios biológicos realizados em microplacas foram conduzidas em leitura ELISA (Thermoplate, modelo: TR-READER).

2.2.2 Coleção de Cepas Fúngicas

Para a avaliação da atividade antifúngica dos complexos foram empregadas cepas da coleção ATCC (American Type Culture Collection (USA)), listados a seguir:

Fungos leveduriformes: *Candida dubliniensis* (isolado clínico 28), *Candida lusitanae* (CBS 6936), *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Candida glabrata* (ATCC 90030).

⁵ L.J. Farrugia, J. Appl. Crystallogr. 30 (1997) 565.

⁶ C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M.J. van De Streek, J. Appl. Crystallogr. 39 (2006) 453.

2.2.3 Condições de Preparo das Culturas

As culturas dos fungos leveduriformes foram incubadas a 37°C por 24 h em meio Sabouraud dextrosado líquido (SBD) constituído de 1% de peptona e 2% de dextrose (pH final: 5,6 ± 0,2). Antes do cultivo, o meio de cultura e os materiais utilizados foram previamente esterilizados em autoclave a 121°C durante 20 minutos. A turvação foi ajustada em 74-75% de transmitância em comprimento de onda fixo de 530 nm. A concentração final do inóculo fúngico no teste foi de 4,16 x 10³ células mL⁻¹.

2.2.4 Avaliação da Atividade Antimicrobiana

A determinação da atividade antimicrobiana, triagem e IC₅₀, de todos os compostos (complexos, precursores organoestânicos, 4-fenilbutirato de sódio e seu respectivo ácido, nistatina e nitrato de miconazol) foi feita em microplacas de 96 poços estéreis contendo meio de cultura SBD. A princípio, realizou-se uma triagem para todos os compostos listados anteriormente. Apenas os compostos que apresentaram no mínimo 50% de inibição na concentração de 250 µg.mL⁻¹ foram submetidos à determinação da concentração do IC₅₀. O parâmetro IC₅₀ é definido como a concentração inibitória de um agente antimicrobiano capaz de inibir 50% o crescimento de um determinado micro-organismo⁷.

2.2.4.1 Triagem

A) Preparo das Soluções Estoques

Foram preparadas previamente soluções estoques em vidros de penicilina com concentrações de 12,5 mg. mL⁻¹ dos compostos dissolvidos em DMSO.

B) Preparo das Soluções de Trabalho

As soluções de trabalho foram diluídas 40 µL da solução estoque em 960 µL do meio de cultura apropriado (SBD).

C) Avaliação da Atividade dos Compostos

Pipetaram-se 100 µL da solução de trabalho nos poços e, a seguir, adicionaram-se 100 µL do inóculo padronizado. O experimento foi realizado em triplicata para cada composto testado.

⁷ NCCLS. *Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para a Determinação da Sensibilidade a Terapia Antifúngica das Leveduras; Norma Aprovada-Segunda Edição*. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, Estados Unidos, 2002.

D) Controle dos Compostos

Pipetaram-se 100 µL da solução de trabalho nos poços e, a seguir, acrescentaram-se 100 µL de água destilada estéril.

E) Controle de Crescimento dos Micro-Organismos

Pipetaram-se 100 µL de meio de cultura (SBD) nos poços e posteriormente foram adicionados 100 µL do inóculo do micro-organismo apropriado.

F) Controle do Meio de Cultura

Pipetaram-se 100 µL do meio de cultura (SBD) nos poços e, a seguir, foram adicionados 100 µL de água destilada estéril.

Após o procedimento relatado acima, as placas foram cobertas com papel filme e incubadas a 37°C durante 24 horas. As leituras de absorvância foram feitas em leitora ELISA no comprimento de onda fixo de 490 nm.

G) Cálculo para a Percentagem de Inibição

A percentagem de inibição foi realizada pela seguinte relação:

$$\% \text{ Inibição do crescimento do micro-organismo} = 100 - \frac{((Ac - Aco) \times 100)}{Cf - Cm}$$

Na qual, **Ac**: absorvância dos complexos avaliados; **Aco**: absorvância do controle do composto; **Cf**: absorvância do controle de crescimento do micro-organismo e **Cm** é a absorvância do controle de meio de cultura.

2.2.4.2 Determinação do IC₅₀

A determinação do IC₅₀ foi realizada pelo método da microdiluição, na qual concentrações decrescentes dos compostos investigados foram dispostas em microplacas de 96 poços estéreis com meio de cultura apropriado. O objetivo desse teste foi investigar a concentração capaz de inibir 50% do crescimento dos fungos (IC₅₀). A atividade dos compostos foi avaliada na faixa de concentrações de 250 µg. mL⁻¹ a 0,12 µg.mL⁻¹, conforme o procedimento descrito por Zacchino e Gupta.⁸ A seguir está descrito a preparação das microplacas.

⁸ A.S. Zacchino, M.P. Gupta, Manual de técnicas in vitro para la detección de compuestos antifúngicos, Corpus Editorial y Distribuidora, Rosario, 2007.

A) Preparo das Soluções Estoques dos Compostos

Foram preparadas previamente soluções estoques em vidros de penicilina com concentrações de $12,5 \text{ mg. mL}^{-1}$ dos compostos dissolvidos em DMSO.

B) Preparo das Soluções de Trabalho

As soluções de trabalho foram diluídas $40 \mu\text{L}$ da solução estoque em $960 \mu\text{L}$ do meio de cultura apropriado (SBD).

C) Avaliação da Atividade dos Compostos

Colocaram-se $200 \mu\text{L}$ da solução de trabalho dos compostos nos poços da primeira coluna das placas. Em seguida pipetaram-se $100 \mu\text{L}$ de meio de cultura no restante de poços. Posteriormente, diluições sucessivas foram realizadas, homogeneizando diversas vezes, repassando $100 \mu\text{L}$ da solução da primeira coluna para a coluna seguinte, na última coluna os $100 \mu\text{L}$ a serem retirados são posteriormente descartados, obtendo dessa forma, soluções em diferentes concentrações. Finalmente, $100 \mu\text{L}$ da solução do inóculo padronizado são acrescentados. O experimento foi realizado em triplicata.

D) Controle dos Compostos

Pipetaram-se $200 \mu\text{L}$ da solução de trabalho na primeira coluna das placas, a seguir adicionaram $100 \mu\text{L}$ de meio de cultura no restante dos poços. Finalmente, foram feitas as diluições repassando $100 \mu\text{L}$ da solução da primeira coluna para a coluna seguinte, homogeneizando diversas vezes, na última coluna os $100 \mu\text{L}$ a serem retirados são posteriormente descartados, e em seguida, $100 \mu\text{L}$ de água destilada estéril são acrescentados, obtendo desta forma soluções em diferentes concentrações ($250 \mu\text{g. mL}^{-1}$ a $0,12 \mu\text{g. mL}^{-1}$).

E) Controle de Crescimento dos Micro-Organismos

Pipetaram-se $100 \mu\text{L}$ de meio de cultura (SBD) nos poços e posteriormente foram adicionados $100 \mu\text{L}$ do inóculo do micro-organismo apropriado.

F) Controle do Meio de Cultura

Pipetaram-se $100 \mu\text{L}$ do meio de cultura (SBD) nos poços e, a seguir, foram adicionados $100 \mu\text{L}$ de água destilada estéril.

Após o procedimento acima, todas as placas foram cobertas com papel filme e incubadas a 37°C durante 24 horas. As leituras de absorvância foram feitas em leitora ELISA no comprimento de onda fixo de 490 nm.

O cálculo de percentagem de inibição foi feito utilizando a relação mostrada no item 2.2.4.1 G.

Capítulo 3

Preparação e Caracterização do 4-fenilbutirato de sódio

3.1 Preparação do 4-fenilbutirato de Sódio Na[(O₂CC₃H₆)(C₆H₅)]:

A preparação foi feita de acordo como relatado na literatura, com algumas modificações¹. Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo etanol (100 mL) adicionaram-se 4,34 g (26,4 mmol) do ácido 4-fenilbutírico. Após a solubilização do ácido 4-fenilbutírico, adicionaram-se 2,22 g (26,4 mmol) de NaHCO₃, dissolvido numa quantidade mínima de água destilada. A reação permaneceu em aquecimento a 50 °C sob constante agitação durante 1 hora. A solução foi levada ao evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco que permaneceu no dessecador sob pressão reduzida. A reação apresentou rendimento de 96%. A Figura 3.1 representa a obtenção do ligante 4-fenilbutirado de sódio (PBANa).

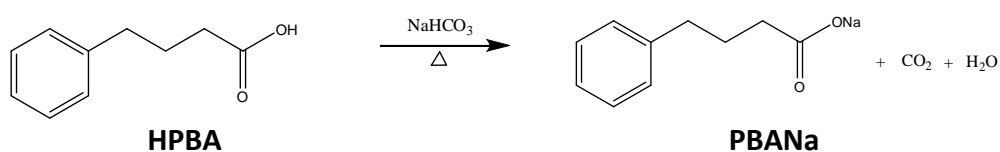


Figura 3.1: Preparação do 4-fenilbutirato de sódio.

3.2 Temperatura de Fusão e Análise elementar de C e H

O ligante, PBANa, foi sintetizado de acordo com a reação apresentada na Figura 3.1, com a desprotonação do ácido 4-fenilbutírico (HPBA) e liberação de gás carbônico.

O composto PBANa apresentou estreita faixa de fusão, diferente do precursor HPBA, conforme indicado na Tabela 3.1, confirmando-se a formação do 4-fenilbutirato de sódio.

¹ K. Ono, M. Ikemoto, T. Kawarabayashi, M. Ikeda, T. Nishinakagawa, M. Hosokawa, M. Shoji, M. Takahashi, M. Nakashima, Parkinsonism and Related Disorders 15 (2009) 649-654.

O sal de sódio (PBANa) foi solúvel em água e em solventes etanol e DMSO a quente. Os resultados das análises de carbono e hidrogênio estão coerentes com a fórmula molecular proposta. As propriedades físicas do HPBA e PBANa estão dispostas na Tabela 3.1 para comparação.

Tabela 3.1: Propriedades físicas e resultado da análise elementar de C e H para o HPBA e PBANa.

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar	Faixa de Fusão	Análise de C e H: % Experimental (calculada)	
				C	H
HPBA	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164,20 g/mol	49-51 °C	73,34 (73,15)	7,32 (7,37)
PBANa	C ₁₀ H ₁₁ NaO ₂	186,18 g/mol	212-215 °C	61,90 (64,51)	6,22 (5,96)

3.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

No espectro vibracional na região do infravermelho do HPBA encontram-se bandas características relativas ao grupo ácido carboxílico (COOH). Dessa forma, a banda referente ao estiramento O-H é encontrada na região entre 3300 a 2500 cm⁻¹, sendo a mesma bastante alargada. Ademais, para ácidos carboxílicos, a vibração da ligação C=O da carbonila é associada ao estiramento na região entre 1700 a 1680 cm⁻¹, exibindo absorção da deformação angular da ligação O-H, cuja intensidade é média e normalmente alargada, situada na região entre 955 a 875 cm⁻¹. Além disso, o estiramento da ligação C-O ocorre na região entre 1320 a 1210 cm⁻¹, apresentando duas bandas nesta região devido à formação de dímeros por meio das ligações de hidrogênio². Os espectros obtidos na região de infravermelho encontram-se no Anexo A.

Por conseguinte, a verificação da formação de compostos carboxilatos é feita de acordo com estiramentos assimétrico e simétrico associado ao grupo COO⁻, localizados na região de 1650-1550 cm⁻¹ e 1440-1335 cm⁻¹, respectivamente. Outra forma de verificar a formação desses compostos é comparar com seu respectivo ácido e verificar a ausência do estiramento da ligação O-H e C-O no espectro do carboxilato.

² L.C. de A. Barbosa, Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. Viçosa, Editora UFV, 2007, pp. 75-84.

Na Tabela 3.2 encontram-se as principais bandas do ácido 4-fenilbutírico e do 4-fenilbutirato de sódio. No espectro do PBANa, a ausência de sinais referentes aos modos vibracionais $\nu(\text{O-H})$, $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C-O})$ e $\gamma(\text{O-H})$ e a observação de bandas associadas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo COO^- confirmam a formação do sal de sódio do ácido 4-fenilbutírico em forma anidra e em alta pureza.

Tabela 3.2: Principais frequências de vibração (cm^{-1}) presentes no ácido 4-fenilbutírico e seu respectivo sal de sódio.

Composto*	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	$\nu(\text{C-O})$	$\gamma(\text{O-H})$
HPBA	3300-2500 (larga)	1692 F	NO	NO	1280m/ 1206m	914 m
PBANA	NO	NO	1564 F	1414 F	NO	NO

*As designações F, m e f referem-se às bandas de intensidade forte, média e fraca, respectivamente. A designação ν_{s} e ν_{as} indicam estiramentos simétrico e assimétrico, nesta ordem. A sigla NO indica bandas não observadas.

3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT-135 para o ligante 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) e seu respectivo precursor, ácido 4-fenilbutírico (HPBA), foram obtidos em água e clorofórmio deuterado, respectivamente. Os deslocamentos químicos referentes aos compostos são mostrados nas Tabelas 3.3 e 3.4. A Figura 3.2 mostra a numeração utilizada nos espectros de RMN para a atribuição dos carbonos e conseqüentemente dos hidrogênios ligados aos mesmos. Os respectivos espectros encontram-se no Anexo B.

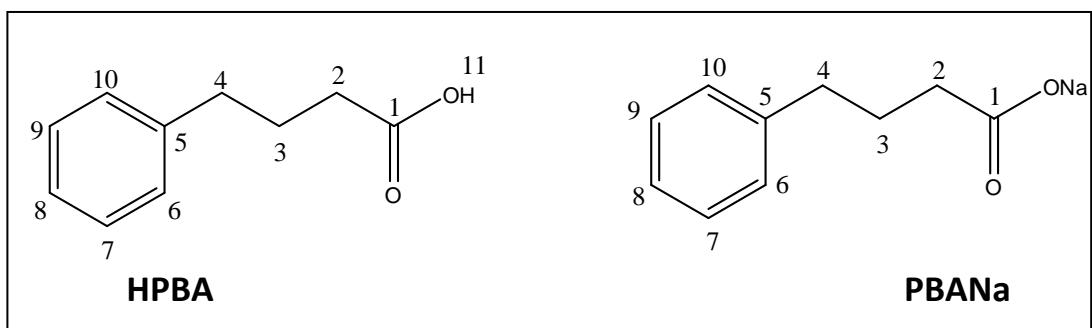


Figura 3.2: Representação estrutural do ácido 4-fenilbutírico (HPBA) e do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) com a numeração dos átomos de hidrogênio e carbono.

De acordo com a Tabela 3.3 pode-se confirmar a formação do 4-fenilbutirato de sódio devido à ausência do H(11), indicando a desprotonação do grupo COOH do ácido 4-fenilbutírico (HPBA), o que confirma a formação do 4-fenilbutirato de sódio (Tabela 3.3).

Tabela 3.3: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^1H para o ligante (PBANa) e seu precursor (HPBA) obtidos em água e clorofórmio deuterado, nesta ordem.

Atribuição*	HPBA	PBANa
H(2)	2,50-2,42 (t, 2H) [$^3J= 7,4$ Hz]	1,93-1,86 (t, 2H) [$^3J= 7,4$ Hz]
H(3)	2,13-1,98 (qt, 2H) [$^3J= 7,4$ Hz]	1,58-1,44 (qt, 2H) [$^3J= 7,3$ Hz]
H(4)	2,79-2,72 (t, 2H) [$^3J= 7,5$ Hz]	2,25-2,17 (t, 2H) [$^3J= 7,5$ Hz]
H(6)	7,41-7,25 (m, 5H)	6,86-6,74 (m, 5H)
H(7)	7,41-7,25 (m, 5H)	6,86-6,74 (m, 5H)
H(8)	7,41-7,25 (m, 5H)	6,86-6,74 (m, 5H)
H(9)	7,41-7,25 (m, 5H)	6,86-6,74 (m, 5H)
H(10)	7,41-7,25 (m, 5H)	6,86-6,74 (m, 5H)
H(11)	11,77 (s, 1H)	-

* Entre parênteses está descrito a multiplicidade do sinal e o valor de integração de cada sinal, na qual s, t, qt e m referem-se à simpleto, tripleto, quinteto e multipeto, respectivamente. O valor de 3J expressa a constante de acoplamento entre os metilenos H(2), H(3) e H(4).

Para confirmar as atribuições feitas no espectro de carbono do PBANa foi obtido o espectro de DEPT-135 (Anexo B). Carbonos não hidrogenados não são observados neste experimento, dessa forma, o C(1) atribuído ao grupo COO⁻ e o carbono C(5) do grupo fenila não aparece no espectro do 4-fenilbutirato de sódio. Além disso, os C(6), C(7), C(8), C(9) e C(10) aparecem com fase positiva podendo ser atribuídos aos CH da fenila e os C(2) C(3) e C(4) aparecem com fase negativa indicando que estes são carbonos CH₂.

Tabela 3.4: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e seu precursor (HPBA) obtidos em água e clorofórmio deuterado, nesta ordem.

Atribuição	HPBA	PBANa
C(1)	180,42	183,12
C(2)	35,14	37,18
C(3)	26,34	27,15
C(4)	33,53	34,98
C(5)	141,35	142,35
C(6)	128,61	128,39
C(7)	128,61	128,32
C(8)	126,21	125,69
C(9)	128,61	128,32
C(10)	128,61	128,39

Capítulo 4

Preparação e Caracterização dos Complexos Triorganoestânicos Derivados do Ácido 4-fenilbutírico

4.1 Preparação dos Derivados Triorganoestânicos

4.1.1 Obtenção do Derivado Trifenílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{(C_6H_5)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (1)

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo etanol (100 mL) adicionaram-se 1,50 g (8,06 mmol) do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) sobre agitação e aquecimento. Após a solubilização do PBANa, adicionaram-se 3,26 g (8,46 mmol) do clorotrifenilestanho(IV) (Ph_3SnCl), dissolvido em etanol. A reação foi colocada em refluxo sob constante agitação durante 5 horas. Após o término, a suspensão formada durante a reação foi levada ao evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco que permaneceu no dessecador sob pressão reduzida. O sólido branco foi lavado com água e em seguida o produto foi dissolvido em etanol a quente cristalizando-se a temperatura ambiente. Os cristais obtidos foram apropriados para a difração de raios-X. A Figura 4.1 representa a reação de obtenção do complexo $\{(C_6H_5)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$.

4.1.2 Obtenção do Derivado Tributílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{(C_4H_9)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (2)

O complexo **2** foi sintetizado conforme descrito no item 4.1.1. As quantidades utilizadas para as sínteses foram: 1,50 g (8,06 mmol) do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) e 2,62 g (8,06 mmol) do clorotributilestanho(IV) (Bu_3SnCl). Após o término da reação, o cloreto de sódio precipitado foi filtrado em papel de filtro quantitativo e a solução foi levada ao evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco cristalino que permaneceu no dessecador sob pressão reduzida. O produto foi cristalizado em metanol:heptano na proporção volumétrica de 3:1, respectivamente, a temperatura ambiente, porém os cristais formados não foram apropriados para difração de raios-X.

O produto apresentou rendimento de 87%. A Figura 4.1 representa a reação de obtenção do complexo $\{(C_4H_9)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$.

4.1.3 Obtenção do Derivado Trimetílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{(CH_3)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (3)

O complexo **3** foi sintetizado conforme o item 4.1.1. As quantidades dos reagentes utilizadas foram: 0,50 g (2,69 mmol) do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) e 0,55 g (2,77 mmol) do clorotrimetilestanho(IV) (Me_3SnCl). Após o término, o cloreto de sódio obtido foi filtrado em papel de filtro quantitativo e a solução foi levada ao evaporador rotatório, obtendo-se um sólido branco cristalino que permaneceu no dessecador sobre vácuo. O produto foi cristalizado em metanol:heptano na proporção volumétrica de 3:1, respectivamente, a temperatura ambiente, ocorrendo a formação de cristais apropriados para a difração de raios-X. A reação apresentou rendimento de 70%. A Figura 4.1 representa a reação de obtenção do complexo $\{(CH_3)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$.

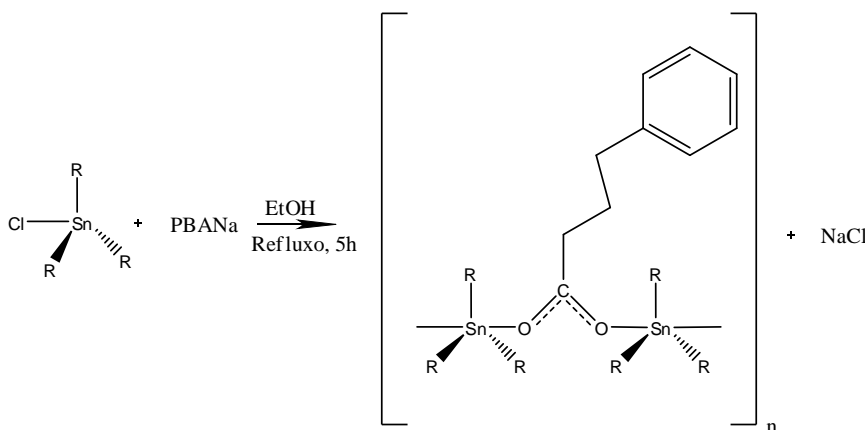


Figura 4.1: Proposta de reação para os derivados triorganoestânicos, com R=Me, Ph ou Bu.

4.2 Temperatura de Fusão e Análise elementar de C e H

A obtenção dos complexos sintetizados ocorre mediante a substituição dos ligantes cloro pelo respectivo 4-fenilbutirato de sódio em proporção estequiométrica, originando como subproduto cloreto de sódio, conforme indicado na Figura 4.1. Os

complexos foram solúveis em solventes como clorofórmio, DMSO e metanol e insolúveis em água.

Os resultados referentes à análise de carbono e hidrogênio apresentados na Tabela 4.1, sugerem as fórmulas moleculares propostas. Todos os compostos apresentaram uma estreita faixa de fusão, o que indica a pureza dos compostos sintetizados.

Tabela 4.1: Propriedades físicas e resultado da análise elementar de C e H para os compostos preparados.

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar	Faixa de Fusão	Análise de C e H: % Experimental (calculada)	
				C	H
Ph₃SnPBA_n (1)	C ₅₆ H ₄₇ O ₄ Sn ₂	1021,39 g/mol	103-105 °C	65,34 (65,53)	4,66 (5,10)
Bu₃SnPBA_n (2)	C ₂₂ H ₃₈ O ₂ Sn	453,25 g/mol	41-43 °C	57,58 (58,30)	8,32 (8,45)
Me₃SnPBA_n (3)	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ Sn	327,01 g/mol	109-111 °C	47,70 (47,75)	5,88 (6,16)

4.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma ferramenta muito importante para a caracterização de compostos carboxilatos, pois a mesma é capaz de sugerir o modo de coordenação do carboxilato ao centro metálico¹. Dessa forma, a espectroscopia vibracional no infravermelho pode auxiliar a inferir sobre a possível geometria do complexo no estado sólido.

A interpretação dos espectros na região do infravermelho dos compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico se deu através de comparações das principais bandas de vibração do ligante com às dos complexos. Os espectros na região do infravermelho obtidos encontram-se no Anexo A.

As principais frequências de vibração dos complexos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos são: $\nu_{as}(\text{COO}^-)$, banda de forte intensidade observada na região entre 1650-1550 cm^{-1} ; $\nu_s(\text{COO}^-)$, banda de média intensidade associada à região de 1440-1335 cm^{-1} ; $\nu(\text{Sn-C})$, banda de média intensidade localizada na região entre 600-

¹ M. Hong, H.D. Yin, Y.W. Zhang, J. Jiang, C. Li, Journal of Molecular Structure 1036 (2013) 244–251.

500 cm⁻¹ e $\nu(\text{Sn-O})$, banda de média intensidade situada na região entre 490-410 cm⁻¹^{2, 3}.

A natureza de ligação dos grupos carboxilatos ao átomo de estanho(IV) pode ser sugerida pela diferença entre os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo COO⁻ [$\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$] e por comparação com o sal do ácido, essa natureza de coordenação como já discutida pode ser monodentada ou bidentada^{4, 5, 6, 7}.

Na Tabela 4.2 são apresentadas as principais frequências de vibração obtidas nos espectros de infravermelho dos complexos **1**, **2** e **3** e as frequências vibracionais já descritas para o ligante (PBANa). Os espectros foram obtidos em pastilhas de KBr na região de 4000-400 cm⁻¹.

Tabela 4.2: Principais frequências de vibração (cm⁻¹) presentes nos compostos triorganoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico.

Composto	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})^*$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})^*$	$\Delta\nu^*$	$\nu(\text{Sn-C})^*$	$\nu(\text{Sn-O})^*$
PBANa	1564 F	1414 F	161	NO	NO
Ph ₃ SnPBAN _n (1)	1534 F	1430 m	106	662 f	456 m
Bu ₃ SnPBAN _n (2)	1565 F	1412 m	153	612 m	492 m
Me ₃ SnPBAN _n (3)	1551 F	1402 m	149	670 m	490 m

*As designações F, m e f referem-se às bandas de intensidade forte, média e fraca, respectivamente. As designações ν_{s} e ν_{as} indicam estiramento simétrico e assimétrico, nesta ordem. $\Delta\nu$ expressa a diferença entre os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo COO⁻. NO indica bandas não observadas.

De acordo com Deacon e colaboradores⁵, o carboxilato pode se coordenar ao centro metálico de modo monodentado ou bidentado assimétrico ou simétrico. Quando o valor de $\Delta\nu$ associado ao estiramento do grupo COO⁻ for maior para os complexos quando comparados ao sal de sódio, o carboxilato está ligado de modo monodentado ou bidentado assimétrico. Assim, quando os valores de $\Delta\nu$ nos

² C. Vatsa, V.K. Jain, T.K. Das, E.R.T. Tieking, *Journal of Organometallic Chemistry* 396 (1990) 9-18.

³ F. Ahmad, S. Ali, M. Parvez, A. Munir, M. Mazhar, K. M. Khan, T.A. Shah, *Heteroatom Chemistry* 13 (2002) 638-649.

⁴ G.B. Deacon, R.J. Phillips, *Coordination Chemistry Review* 33 (1980) 227-250.

⁵ M.Nath, S. Pokharia, R. Yadav, *Coordination Chemistry Review* 215 (2001) 99-149.

⁶ M. Nath, S. Pokharia, G. Eng, X. Song, A. Kumar, *Journal of Organometallic Chemistry* 669 (2003) 109-123.

⁷ G. Matela, R. Aman, *Central European Journal of Chemistry* 10 (2012) 1-15.

complexos forem menores do que o composto iônico o carboxilato está coordenado de modo bidentado simétrico. Quando tais valores forem similares ao composto iônico ou maiores que a forma bidentada é indicativa de grupos carboxilatos ligados entre dois centros metálicos.

Portanto, como mostrado na Tabela 4.2 o complexo Ph_3SnPBA (**1**) apresenta diferença entre as bandas ($\Delta\nu$) do carboxilato significativamente menor que o apresentado pelo carboxilato de sódio, sugerindo uma coordenação bidentada do grupo carboxilato, como poderá ser confirmado com base em outras técnicas de caracterização, principalmente a difração de raios-X de monocristal.

Para os compostos Bu_3SnPBA (**2**) e Me_3SnPBA (**3**) observa-se que os valores estão bastante próximos ao valor encontrado para o composto iônico, indicando coordenação bidentada em ponte para tais complexos.

Desta forma, pode-se sugerir a partir dos dados do infravermelho que os compostos **1-3** são bidentados no estado sólido, corroborando com os dados de raios-X de monocristal como será mostrado no item 4.6 .

Para todos os compostos foram observadas bandas de estiramentos referentes às ligações Sn-C atribuídas entre 612 a 670 cm^{-1} . Além disso, as bandas referentes ao estiramento da ligação Sn-O foram atribuídas entre 456 a 592 cm^{-1} .

Além disso, bandas características do anel aromático do ligante, como $\nu =\text{C-H}$, $\nu =\text{C}=\text{C}$, $\gamma =\text{C-H}$ foram observadas na região entre 3086 a 3002 cm^{-1} , 1618 a 1422 cm^{-1} , 772 a 670 cm^{-1} , respectivamente. Tais bandas de vibrações, encontram-se sobrepostas com as bandas de estiramentos referentes aos grupos fenila ligados ao estanho para o complexo **1**. Os modos de vibrações dos estiramentos simétrico e assimétrico de ligações C-H dos grupos CH_2 do ligante aparecem na região entre 2956 a 2856 cm^{-1} , em que também se encontram sobrepostas às bandas de vibrações da ligação C-H do grupo metileno para o composto **2**. Para o composto **3**, os modos de vibrações entre 3026-2858 cm^{-1} também se referem aos estiramentos da ligação C-H do ligante e dos grupos metila ligados ao estanho.

4.4 Espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn

A espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn é uma importante técnica para caracterização no estado sólido de compostos organoestânicos derivados de ácidos carboxílicos. É possível investigar a estereoquímica dos compostos, ou seja, a sua estrutura e simetria em torno do átomo de estanho. Os dois parâmetros mais importantes para esse trabalho são o desvio isomérico (δ) e o desdobramento quadrupolar (Δ)⁸.

A Tabela 4.3 apresenta os parâmetros hiperfinos obtidos por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos **1-3** e seus precursores.

Tabela 4.3: Parâmetros hiperfinos, obtidos por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos **1-3** e seus precursores.

Composto	δ (mm.s ⁻¹)*	Δ (mm.s ⁻¹)*	Composto	δ (mm.s ⁻¹) ⁹	Δ (mm.s ⁻¹) ¹⁰
Ph₃SnPBA_n (1)	1,28	3,44	Ph ₃ SnCl	1,34	2,46
Bu₃SnPBA_n (2)	1,44	3,57	Bu ₃ SnCl	1,53	3,40
Me₃SnPBA_n (3)	1,29	3,48	Me ₃ SnCl	1,47	3,41

* Os símbolos δ e Δ referem-se ao desvio isomérico e desdobramento quadrupolar, nesta ordem.

Os compostos **1-3** apresentaram valores de desdobramento quadrupolar de 3,44 a 3,57 mm.s⁻¹, conforme valores apresentados na literatura para estruturas do tipo polimérica¹¹. Estes compostos, como relatado na literatura, possuem ligantes carboxilatos ligados de forma bidentada em ponte, exibindo uma geometria de bipirâmide trigonal distorcida¹². Os desdobramentos quadrupolares dos complexos são ligeiramente maiores que seus precursores, indicando uma maior deformação da nuvem eletrônica em torno do átomo de estanho(IV) dos complexos. Para o complexo **1** este valor é significativamente maior do que o seu precursor, indicando a formação de estrutura polimérica mais distorcida. Além do mais, os valores de desvio isomérico, δ , dos compostos **1-3** são menores comparados aos seus precursores metálicos, o que

⁸ H. Masood, S. Ali, M. Mozhar, S. Shahzadi, K. Shahid, Turkish Journal of Chemistry 28 (2004) 75-85.

⁹ I. Omae, Organotin Chemistry, Journal of Organometallic Chemistry, vol. 21, Elsevier, Tokyo, 1989, pp. 277-294.

¹⁰ R.C. Poller, The Chemistry of Organotin Compounds, Logos Press Limited, London, 1970.

¹¹ L. Pellerito, L. Nagy, Coordination Chemistry Reviews 224 (2002) 111-150.

¹² C.L. Ma, Q.F. Wang, R. Zhang, J. Li, Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials 18 (2008) 229-235.

sugere uma diminuição da contribuição da densidade eletrônica dos orbitais s^{13} . Notam-se que os desvios isoméricos aumentaram no sentido de $\text{Ph}_3\text{C} < \text{Me}_3\text{C} < \text{Bu}_3$, o que reflete o caráter crescente eletrodoador dos grupos orgânicos ligados ao estanho.

4.5 Difração de Raios-X

Foram obtidos cristais adequados para difração de raios-X de monocristal apenas para os compostos **1** e **3**. Os comprimentos e ângulos de ligação encontram-se resumidos na Tabela 4.4. Alguns parâmetros de coleta de dados e os refinamentos obtidos para os monocristais dos mesmos compostos estão na Tabela 4.5.

O composto **1** cristalizou-se no sistema monoclinico, com grupo espacial $P2_1/c$. Os dados foram coletados com a radiação de molibdênio ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) a 150,5 K. A unidade assimétrica do complexo corresponde a duas moléculas do mesmo, ou seja, ao dobro da sua fórmula molecular. O complexo possui Z igual a 8, ou seja, a célula unitária possui oito fórmulas moleculares. A representação da unidade assimétrica para o complexo **1** é mostrado na Figura 4.2.

O tipo de estrutura adquirida pelo complexo **1** é pouco comum para compostos com R igual à fenila ou cicloexila que normalmente assumem estrutura do tipo monomérica. Isso é devido, principalmente, ao impedimento estérico destes grupos bem como a elevada eletronegatividade, o que torna comparável ao átomo de oxigênio¹⁴. No entanto, a formação de estruturas poliméricas depende também de outros fatores como pKa do ácido e as interações do empacotamento cristalino, nas quais o somatório destes fatores podem permitir uma maior estabilização do composto, formando assim cadeias^{12, 13, 15}. Esses dados podem ser confirmados a partir da difração de raios-X de monocristal conforme mostrado nas Figuras 4.2 e 4.3 .

¹³ B.P. de Moraes, G.M. de Lima, C.B. Pinheiro, R.A.S. San Gil, J.A. Takashi, D.C. Menezes, J.D. Ardisson, *Journal of Molecular Structure* 1094 (2015) 246-253.

¹⁴ E.R.Tiekink, *Applied Organometallic Chemistry*, 5 (1991) 1-23.

¹⁵ V. Chandrasekhar, S. Nagendran, V. Baskar, *Coordination Chemistry Reviews* 235 (2002) 1-52.

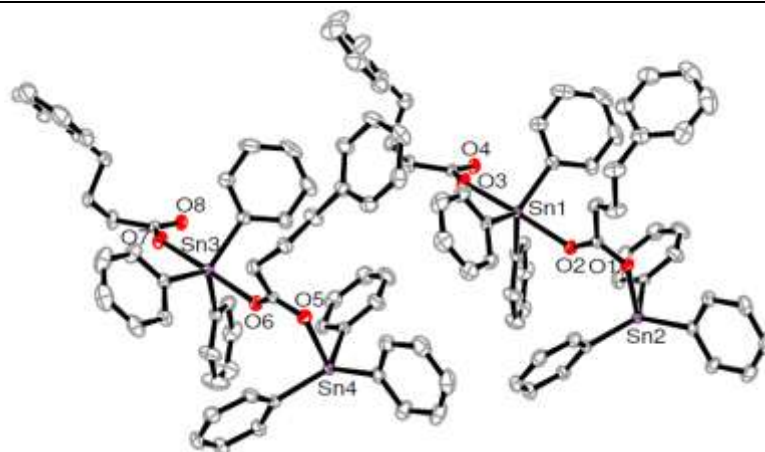


Figura 4.2: Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP para a unidade assimétrica do composto **1**. Os hidrogênios foram omitidos para obter melhor clareza nas imagens. As elipsoides foram desenhadas com probabilidade de 50%.

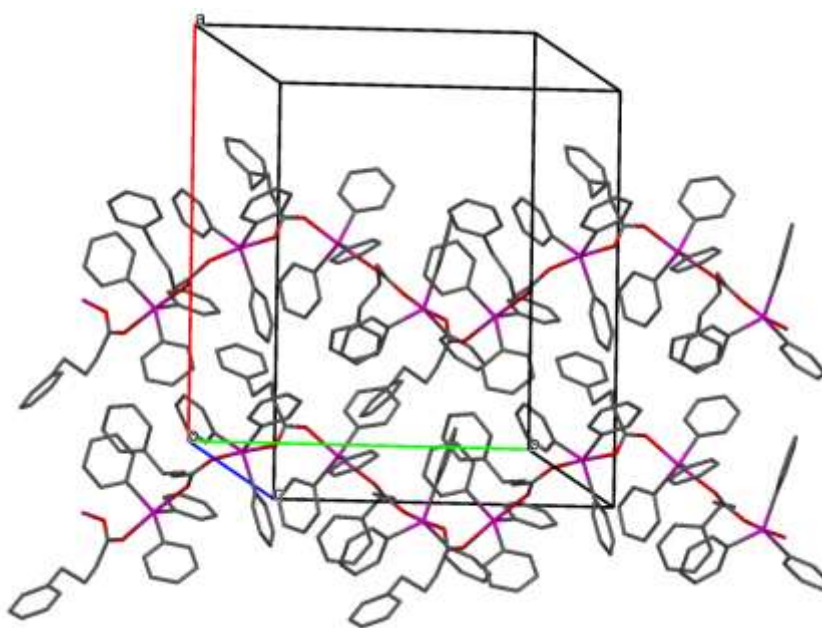


Figura 4.3: Diagrama Mercury do empacotamento da cadeia polimérica do complexo **1**. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza.

O átomo de estanho nestas estruturas apresenta geometria bipiramidal trigonal distorcida, com os átomos de oxigênio ocupando as posições axiais e os três

substituintes fenila definindo o plano trigonal, conforme verificado na literatura para compostos semelhantes^{16, 17}.

O ligante carboxilato coordena-se a dois átomos de estanho, apresentando ligações Sn-O com diferentes distâncias, sendo as ligações Sn-O ligeiramente maiores Sn(1)-O(2) e Sn(4)-O(8) na faixa de 2,317(2) a 2,305(2) Å e as ligações mais curtas Sn(1)-O(3), Sn(2)-O(1), Sn(3)-O(7) e Sn(4)-O(5) estão na faixa de 2,189(2) a 2,209(2) Å (Tabela 4.4). Entretanto, esses valores são significativamente menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de Sn e do O (3,68 Å)¹⁸, indicando um forte caráter covalente das mesmas. Assim, o ligante carboxilato se coordena de modo assimétrico ao redor do átomo de estanho(IV). Devido às essas variações de distâncias de ligações nos carboxilatos triorganoestânicos, o átomo de estanho é deslocado fora do plano equatorial aproximadamente 0,18-0,20 Å em direção à ligação com o oxigênio (ligação mais covalente), fator este verificado para complexos com estruturas semelhantes^{19, 20}.

Os ângulos *trans* O(1)-Sn(2)-O(4), O(3)-Sn(1)-O(2), O(5)-Sn(4)-O(8) e O(7)-Sn(3)-O(6) situam-se em torno de 174.76(9)° a 177.02(9)°, e os ângulos C-Sn-C estão na faixa 115.05(13)° a 129.59(13)° Å, próximos dos ângulos encontrados na RMN em solução de 116,2° (Tabela 4.9). No qual afasta-se ligeiramente de uma bipirâmide trigonal perfeita com ângulos de 180° para as ligações O-Sn-O e 120° para as ligações C-Sn-C. Esse fato explica a distorção apresentada para essas estruturas.

As distâncias intramoleculares de Sn(2)...O(2), Sn(1)...O(4), Sn(4)...O(6) e Sn(3)...O(8) encontram-se em torno de 3,229 a 3,653 Å, corroborando com os dados da literatura em que essas distâncias são ≥ 3 Å para estruturas semelhantes^{15, 25}. Outro dado interessante para estes tipos de estruturas é a constante repetição da distância entre as partes monoméricas, nas quais a média situa-se em torno de 5,2 Å, conforme

¹⁶ C. Ma, J. Sun, L. Qiu, J. Cui, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* 15 (2005) 341-347.

¹⁷ S.W. Ng, K.L. Chin, C. Wei, V.G. Kumar Das, T.C.W. Mak, *Journal Organometallic Chemistry*, 365 (1989) 207-214.

¹⁸ A. Bondi, *The Journal of Physical Chemistry*, 68 (1964) 441-451.

¹⁹ M. Parvez, S. Ahmed, S. Ali, M.H. Bhatti, M. Mazhar, *Acta Crystallographica Section E*, 60 (2004) m554-m556.

²⁰ Y.F. Xie, Y. Yu, Z.J. Fan, L. Ma, N. Mi, L.F. Tang, *Applied Organometallic Chemistry*, 24 (2010) 1-7.

verificado na literatura¹⁵. Tudela²¹ descreve essas distâncias para alguns compostos triorganoestânicos poliméricos.

É possível observar a existência de importantes interações intermoleculares não covalente aromático-aromático (π - π) presentes na molécula que mantém o empacotamento cristalino desse complexo, de acordo com a Figura 4.4. Nenhuma interação intramolecular aromático-aromático foi observada na estrutura, entretanto os quatro anéis aromáticos de cada molécula estão envolvidos em interações π - π , em que a geometria predominante corresponde à forma-T, vértice-face, com outras duas moléculas^{22, 23}. As interações são caracterizadas por C4-H4...H86-C86 = 2,321 Å, C69-H69... π (C5) = 2,802 Å e H19... π (C89) = 2,809 Å. Este tipo de interação é muito importante em sistemas biológicos, sendo muito observada em proteínas^{24, 25}. Apesar dessas interações de van der Waals serem de baixa magnitude, quando o meio permite a formação de várias interações deste tipo, o somatório dessas forças torna-se um fator importante para a manutenção da rede cristalina e, conseqüentemente estabilização do mesmo. É possível observar outras interações intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do tipo C55-H55...O4 = 3,209 Å e C95-H95...O8 = 3,071 Å.

²¹ D. Tudela, *Structural Chemistry*, 1 (1989) 437-439.

²² W.B. Jennings, B.M. Farrell, J.F. Malone, *Accounts of Chemical Research* 34 (2001) 885-894.

²³ M.I. Burguete, M. Bolte, J.C. Frías, E. García-España, S.V. Luis, J.F. Miravet, *Tetrahedron* 58 (2002) 4179-4183.

²⁴ S.K. Burley, G.A. Petsko, *Science* 229 (1985) 23-28.

²⁵ L. Serrano, M. Bycroft, A.R. Fersht, *Journal of Molecular Biology* 218 (1991) 465-475.

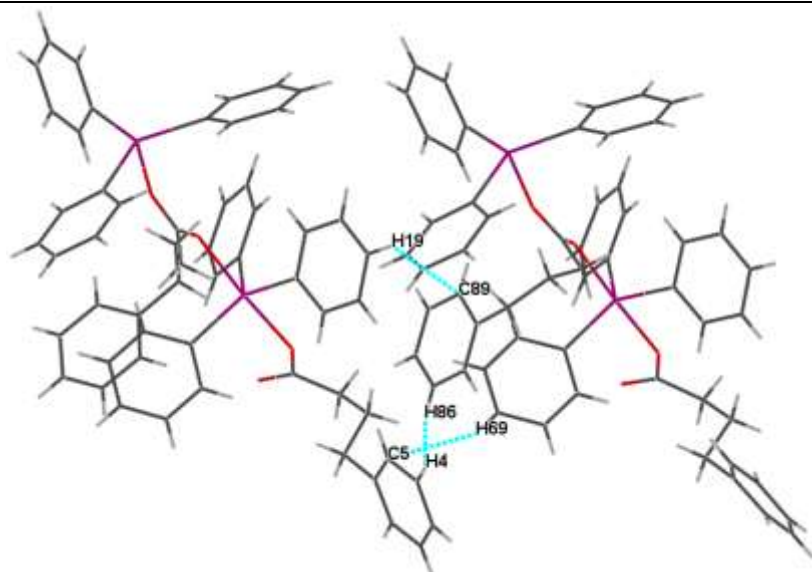


Figura 4.4: Diagrama do empacotamento do complexo **1** mostrando as interações intermoleculares aromático-aromático presentes, obtidas com o auxílio do programa Mercury.

O composto **3** cristalizou-se no sistema monoclinico, com grupo espacial C2/c. Os dados foram coletados com a radiação de molibdênio ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) a 250 K. A unidade assimétrica do composto corresponde a fórmula molecular do mesmo. O complexo possui Z igual a 8, ou seja, a célula unitária possui oito fórmulas moleculares. A representação da unidade assimétrica para o complexo **3** é mostrada na Figura 4.5.

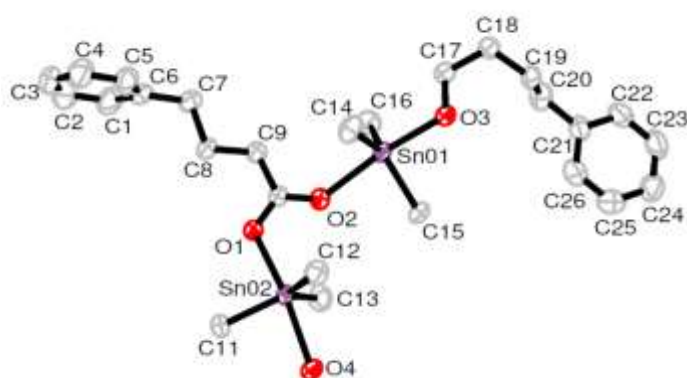


Figura 4.5: Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP para a unidade assimétrica do composto **3**. Os hidrogênios foram omitidos para obter melhor clareza nas imagens. As elipsoides foram desenhadas com probabilidade de 50%.

Desta forma, a unidade assimétrica é constituída de monômeros do complexo **3**, de acordo com a espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn que sugere estrutura polimérica no estado sólido. Estes dados podem ser confirmados a partir da difração de raios-X de monocristal conforme mostrado nas Figuras 4.6 e 4.7.

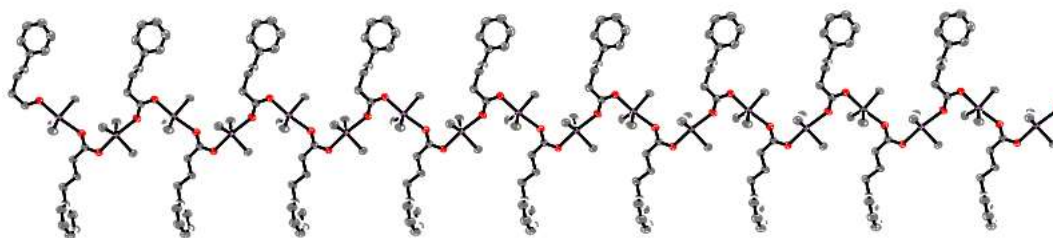


Figura 4.6: Diagrama ORTEP do empacotamento da cadeia polimérica do complexo **3**. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza. As elipsoides foram desenhadas com 50% de probabilidade.

O complexo **3** também apresenta geometria bipiramidal trigonal distorcida, com os átomos de oxigênio ocupando as posições axiais e as três metilas ocupando as posições equatoriais, conforme verificado para complexos semelhantes^{20, 26, 27}. O átomo de estanho também se coordena aos dois oxigênios de forma assimétrica. As distâncias de ligação Sn-O mais longas estão na faixa de 2.353(2)-2.359(19) Å e as distâncias Sn-O mais curtas encontram-se na faixa de 2.199(19)-2.198(2) Å. Os ângulos *trans* O-Sn-O estão na faixa de 172.53(7)°- 172.94(7)° e os ângulos C-Sn-C variam de 118.09(13)°- 122.42(13)°, próximos aos ângulos C-Sn-C encontrados na RMN em solução 111,8-113,3° (Tabela 4.9). A partir desses dados conclui-se que a estrutura possui geometria distorcida, afastando-se ligeiramente de uma geometria bipiramidal trigonal perfeita²⁸.

Podem-se notar importantes interações intermoleculares que mantêm o empacotamento cristalino, como mostrado na Figura 4.7. Essas interações também

²⁶ S. Rehman, S.R. Shouldice, S. Ali, A. Badshaha, M. Parvezc, Acta Crystallographica E60 (2004) m670-m672.

²⁷ M.S. Ahmad, M. Hussain, M. Hanif, S. Ali, M. Qayyum, B. Mirza, Chemical Biology & Drug Design 71 (2008) 568-576.

²⁸ M.A. Saeed, D.C. Craig, A. Badshah, S. Alia, M.K. Raufa, Acta Crystallographica E61 (2005) m2595-m2597.

são do tipo π - π , em que a geometria predominante corresponde à forma-T, vértice-face^{22, 23}. As interações são caracterizadas por C22-H22... π (C6) = 2.853 Å, de uma fenila de um ligante interagindo com outra fenila. Observa-se também que o polímero cresce no sentido do eixo b da célula em forma de *zig zag*. Outro dado importante são os ângulos de ligação na equatorial dos compostos **1** e **3**. Esses ângulos são levemente diferentes: o complexo **1** apresenta ângulos entre 115.05(13)° a 129.59(13)° e o complexo **3** ângulos entre 118.09(13)°- 122.42(13)°, o que corrobora com os dados obtidos pelo Mössbauer de ¹¹⁹Sn, em que o complexo **1** apresenta uma maior distorção na equatorial devido aos três grupos fenila ligadas ao estanho, em comparação com o complexo **3** que está ligado a três grupos metila.

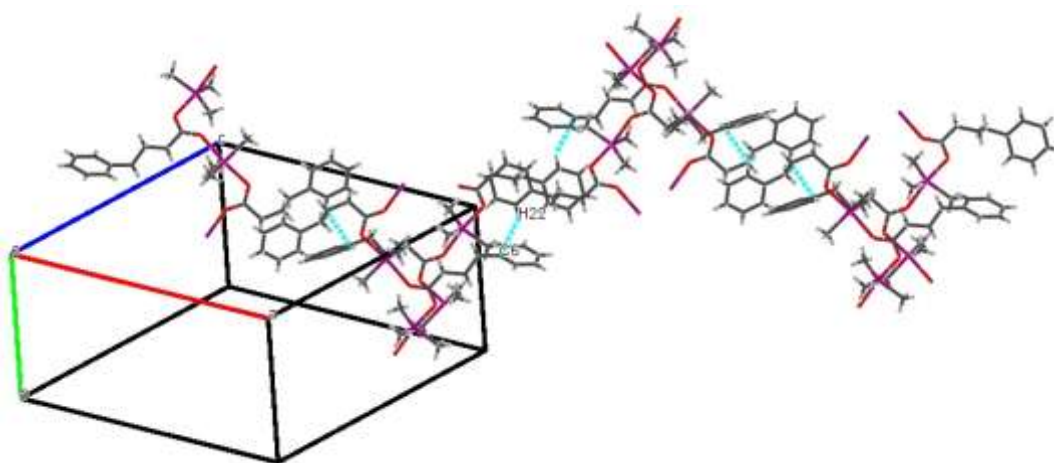


Figura 4.7: Diagrama do empacotamento do complexo **3** mostrando as interações intermoleculares presentes ao longo do eixo b, obtidas com o auxílio do programa Mercury.

Tabela 4.4: Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) com os respectivos desvios padrão para os complexos **1** e **3**.

Composto Ph ₃ SnPBA _n		Composto Me ₃ SnPBA _n	
Comprimentos de Ligação (Å)	Ângulos de ligação (°)	Comprimentos de Ligação (Å)	Ângulos de ligação (°)
C10-O4-1.253(4)	O3-Sn1-O2 175.56(9)	C10-O2 1.258(3)	C14-Sn01-C15 118.38(14)
C10-O3-1.271(4)	O1-Sn2-O4 177.02(9)	C10-O1 1.268(3)	C14-Sn01-C16 122.42(13)
C16-Sn1-2.115(4)	O7 Sn3 O6 176.27(9)	C11-Sn02 2.129(3)	C15-Sn01-C16 118.53(14)
C22-Sn1-2.125(3)	O5-Sn4-O8 174.76(9)	C12-Sn02 2.119(3)	O3-Sn01-O2 172.53(7)
C28-Sn1-2.103(4)	C28-Sn1-C16 119.30(14)	C13-Sn02 2.109(3)	C13-Sn02-C12 122.27(13)
C38-O2-1.252(4)	C28-Sn1-C22 119.19(14)	C14-Sn01 2.115(3)	C13-Sn02-C11 118.56(14)
C38-O1-1.270(4)	C16-Sn1-C22 121.08(14)	C15-Sn01 2.117(3)	C12-Sn02-C11 118.09(13)
C44-Sn2-2.128(3)	C44-Sn2-C56 115.36(13)	C16-Sn01 2.118(3)	O1-Sn02-O4 172.94(7)
C50-Sn2-2.126(3)	C84-Sn3-C72 122.57(14)	C17-O4 1.250(3)	
C56-Sn2-2.147(4)	C50-Sn2-C44 129.59(13)	C17-O3 1.269(3)	
C66-O8-1.252(4)	C50-Sn2-C56 115.05(13)	O1-Sn02 2.1990(19)	
C66-O7-1.268(4)	C84-Sn3-C78 118.10(14)	O2-Sn01 2.353(2)	
C72-Sn3-2.124(4)	C72-Sn3-C78 119.14(14)	O3-Sn01 2.198(2)	
C78-Sn3-2.129(4)	C106-Sn4-C100 128.31(14)	O4-C17 1.250(3)	
C84-Sn3-2.113(4)	C106-Sn4-C112 112.69(14)	O4-Sn02 2.3599(19)	
C94-O6-1.258(4)	C100-Sn4-C112 119.00(14)		
C94-O5-1.273(4)			
C100-Sn4-2.133(3)			
C106-Sn4-2.124(4)			
C112-Sn4-2.149(4)			
O1-Sn2-2.189(2)			
O2-Sn1-2.305(2)			
O3-Sn1-2.209(2)			
O4-Sn2-2.316(2)			
O5-Sn4-2.207(2)			
O6-Sn3-2.301(2)			
O7-Sn3-2.209(2)			
O8-Sn4-2.317(2)			
Sn2-O4-2.316(2)			
Sn4-O8-2.317(3)			

Tabela 4.5: Principais dados obtidos no experimento de difração de Raios-X para os complexos **1** e **3**.

Composto	(1)	(3)
Fórmula molecular	C ₅₆ H ₅₂ O ₄ Sn ₂	C ₂₆ H ₄₀ O ₄ Sn ₂
Peso molecular	1026.40	654.00
Temperatura, K	150.5(7)	250.00(14)
Comprimento de onda, Å	0.71073; K α Mo	0.71073; K α Mo
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c	C 2/c
Cor do cristal	Incolor	Incolor
Parâmetros da célula unitária		
a, Å	20.8930(4)	24.1745(8)
b, Å	17.3020(3)	9.8292(3)
c, Å	26.5130(5)	25.3176(9)
α , °	90.00	90.00
β , °	99.146(18)	103.791(4)
γ , °	90.00	90.00
Volume, Å ³	9462.4(3)	5842.4(3)
Z	8	8
Densidade Calculada, Mg/m ³	1.441	1.487
Coeficiente de absorção, mm ⁻¹	1.101	1.735
F(000)	4160	2624.0
Dimensão do cristal, mm	0.27 x 0.12 x 0.10	0.26 x 0.12 x 0.10
Intervalo de θ (°)	1.71-26.37	2.09-29.55
Intervalo de índices	-28 \leq h \leq 26 -23 \leq k \leq 21 -25 \leq l \leq 33	-29 \leq h \leq 33 -12 \leq k \leq 12 -34 \leq l \leq 32
Número de reflexões coletadas	23007 [R(int) = 0.0426]	7218 [R(int) = 0.0296]
Integralidade para θ	86.8 %	88.2 %
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan
S	1.109	1.078
R índices finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0414, wR2 = 0.0854	R1 = 0.0308, wR2 = 0.0629
R índices todos os dados	R1 = 0.0573, wR2 = 0.0915	R1 = 0.0485, wR2 = 0.0711

4.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e ¹¹⁹Sn

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) em solução é uma ferramenta muito importante para o estudo do comportamento dos compostos organoestânicos. Os valores de deslocamento químico de RMN de ¹¹⁹Sn e das constantes de acoplamento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ e $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ são sensíveis a pequenas variações estruturais existindo uma dependência entre esses valores e os parâmetros estruturais dos compostos organoestânicos. Assim, através desta técnica pode-se

inferir a geometria ao redor do átomo de estanho e conseqüentemente o modo de coordenação do ligante^{29, 30}.

4.6.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H

Os espectros de RMN de ¹H dos complexos **1-3** apresentaram a integração esperada entre o fragmento PBA e os grupos orgânicos ligados ao átomo central de estanho, o que confirma a formação desses complexos organoestânicos com a proporção ligante metal de 1:1, conforme as estruturas propostas na Figura 4.1. Os sinais obtidos nos espectros de RMN de ¹H e os valores correspondentes a integração desses sinais são apresentados na Tabela 4.6. A Figura 4.8 mostra a numeração utilizada para a atribuição dos hidrogênios e carbonos nos espectros de RMN.

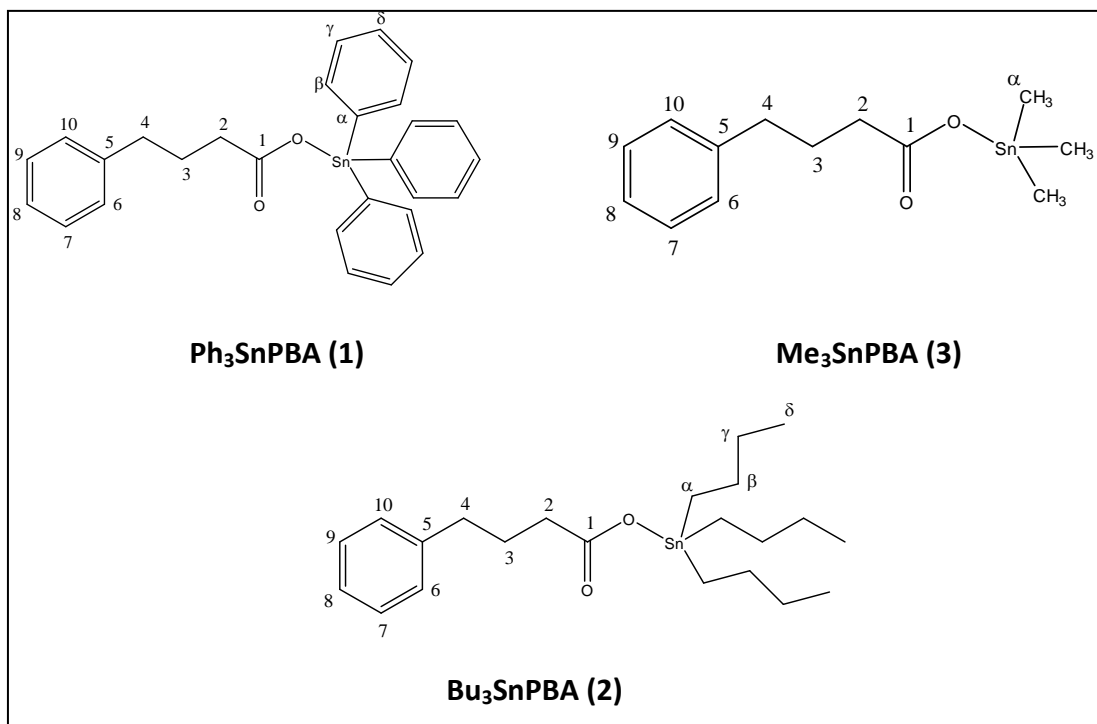


Figura 4.8: Representação estrutural dos compostos Ph₃SnPBA (**1**), Me₃SnPBA (**2**) e Bu₃SnPBA (**3**) com as respectivas numerações nos átomos de hidrogênio e carbono.

²⁹ R. Hani, R.A. Gbanangel, *Coordination Chemistry Reviews*, 44 (1982) 229-246.

³⁰ T.P. Lockhart, W.F. Manders, J.J. Zuckerman, *Journal of the American Chemical Society*, 107 (1985) 4546-4547.

Para os complexos Ph_3SnPBA (**1**) e Bu_3SnPBA (**2**) houve sobreposição de alguns sinais dos hidrogênios do ligante com os hidrogênios dos grupos orgânicos ligados ao estanho, o que não ocorreu para o derivado metílico. Além disso, para os compostos **1** e **3** houve sobreposição do sinal do hidrogênio do solvente (clorofórmio deuterado) com os hidrogênios do anel aromático do ligante. Porém, para o complexo **2** não houve sobreposição dos sinais do hidrogênio do solvente com o do ligante, pois o solvente localiza-se em regiões diferentes no espectro de RMN.

Nos espectros de RMN de ^1H dos complexos **1-3**, os deslocamentos químicos entre 7,39-7,15 ppm compreendem os sinais atribuídos aos hidrogênios do grupo aromático do ligante. Os sinais associados aos hidrogênios do grupo aromático ligado ao estanho no derivado **1** aparecem entre 8,03-7,54 ppm, Tabela 4.6. É possível notar que os prótons *orto* do grupo aromático ligado ao estanho possuem deslocamento químico entre 8,03-7,70 ppm e os prótons *meta* e *para* possuem δ entre 7,61-7,54 ppm. Na região entre 2,76-1,81 ppm encontram-se os sinais dos hidrogênios metilênicos do ligante dos complexos **1-3**. Contudo, para os prótons do grupo metila coordenado ao estanho(IV) no complexo **3** aparecem como um simpleto em 0,57 ppm. Para o composto **2**, os hidrogênios referentes à metila do grupo butila aparecem como um tripleto na região entre 0,96-0,88 ppm, e os multipletos encontrados na região entre 1,74-1,17 ppm foram atribuídos aos metilenos do grupo tributilestânico.

Tabela 4.6: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^1H para o ligante (PBANa) e os complexos triorganoestânicos.

Atribuição*	PBANA*	$\text{Ph}_3\text{SnPBA (1)}^*$	$\text{Bu}_3\text{SnPBA (2)}^*$	$\text{Me}_3\text{SnPBA (3)}^*$
H(2)	1,93-1,86 (t, 2H) [$^3J=7,4$ Hz]	2,59-2,51 (t, 2H) [$^3J=7,4$ Hz]	2,27-2,20 (t, 2H) [$^3J=7,1$ Hz]	2,37-2,29 (t, 2H) [$^3J=7,4$ Hz]
H(3)	1,58-1,44 (qui, 2H) [$^3J=7,3$ Hz]	2,17-2,02 (qt, 2H) [$^3J=7,5$ Hz]	1,96-1,81 (qt, 2H) [$^3J=7,5$ Hz]	2,04-1,89 (qt, 2H) [$^3J=7,5$ Hz]
H(4)	2,25-2,17 (t, 2H) [$^3J=7,5$ Hz]	2,76-2,69 (t, 2H) [$^3J=7,6$ Hz]	2,67-2,59 (t, 2H) [$^3J=7,6$ Hz]	2,71-2,63 (t, 2H) [$^3J=7,6$ Hz]
H(6), H(7), H(8), H(9), H(10)	6,86-6,74 (m, 5H)	7,39-7,21 (m, 5H)	7,28-7,15 (m, 5H)	7,30-7,20 (m, 5H)
H α	-	-	1,74-1,59 (m, 20H)	0,57 (s, 9H) [$^2J=59,4$ Hz]
H β	-	8,03-7,70 (m, 6H) [$^3J=66$ Hz]	1,28-1,17 (m, 20H)	-
H γ	-	7,61-7,54 (m, 9H)	1,46-1,28 (m, 20H)	-
H δ	-	7,61-7,54 (m, 9H)	0,96-0,88 (t, 9H)	-

* Entre parênteses está descrito a multiplicidade do sinal e o valor de integração de cada sinal, na qual s, t, qt e m referem-se à simpleto, tripleto, quinteto e multipleteo, respectivamente. O valor de 3J expressa a constante de acoplamento entre os metilenos H(2), H(3) e H(4). Os valor de 2J e 3J para os H α e H β expressam a constante de acoplamento entre o ^{119}Sn - H α , H β . Os espectros dos compostos (1) e (3) foram obtidos em clorofórmio deuterado e para o derivado (2) em metanol deuterado.

4.6.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C estão representados e discutidos a seguir. Na Tabela 4.7 os dados dos sinais de carbono estão sintetizados para os compostos **1-3**.

Como discutido no item 4.3, os dados de infravermelho indicam que todos os derivados triorganoestânicos obtidos neste trabalho são bidentado no estado sólido. Porém, a literatura relata que compostos triorganoestânicos poliméricos no estado sólido, não mantêm em solução¹⁵. Dessa forma, para tais compostos, os espectros de RMN obtidos em solução se comportam como monômeros, corroborando com os dados da literatura³¹. Por conseguinte, foi possível observar para todos os compostos os acoplamentos $^1J(^{119}\text{Sn}, ^{117}\text{Sn} - ^{13}\text{C})$, como mostrado na Tabela 4.7 e nos respectivos espectros.

³¹ M.K. Rauf, M.A. Saeed, Imtiaz-ud-Din, M. Bolte, A. Badshah, B. Mirza, Journal of Organometallic Chemistry 693 (2008) 3043-3048.

Nos espectros dos compostos **1**, **2**, e **3**, aparecem apenas dois sinais referentes aos carbonos C6, C7, C9 e C10, os carbonos C7 e C9 aparecem mais blindados que os carbonos C6 e C10. Deslocamento químico $\delta = 180,6$ ppm é atribuído ao carbono do grupo COO^- . Os deslocamentos químicos apresentados na região entre 35,4 e 27,5 ppm são associados aos carbonos dos metilenos do ligante. O espectro de RMN de ^{13}C do composto **1**, verificado na Figura 4.9, apresenta picos na região de 144,9 a 126,0 ppm referentes aos carbonos do grupo aromático ligado ao estanho e os carbonos da fenila do ligante. Nessa região aparece os satélites dos acoplamentos do ^{119}Sn e ^{117}Sn com o $\text{C}\alpha$ e acoplamentos do ^{119}Sn com $\text{C}\beta$ e $\text{C}\gamma$, do composto **1**, de acordo com os dados apresentado na Tabela 4.7.

Para o composto **2**, o espectro de RMN de ^{13}C , verificado nas Figuras 4.11 e 4.12, apresenta picos na região entre 36,6 a 14,1 ppm associados aos carbonos alifáticos dos grupos butila ligados ao estanho e aos metilenos do ligante. Nota-se que nessa região o deslocamento químico $\delta = 36,6$ ppm é referente a dois carbonos dos metilenos do ligante, C2 e C4. Isso pode ser verificado através do espectro de DEPT-135 (Figura 4.13), no qual apresenta dois sinais com deslocamentos químicos de 36,59 e 36,57 ppm levemente separados. Além disso, o deslocamento químico $\delta = 180,9$ ppm é referente ao carbono do grupo COO^- . Além do mais, foi possível observar os acoplamentos $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ com os carbonos $\text{C}\alpha$, $\text{C}\beta$ e $\text{C}\gamma$.

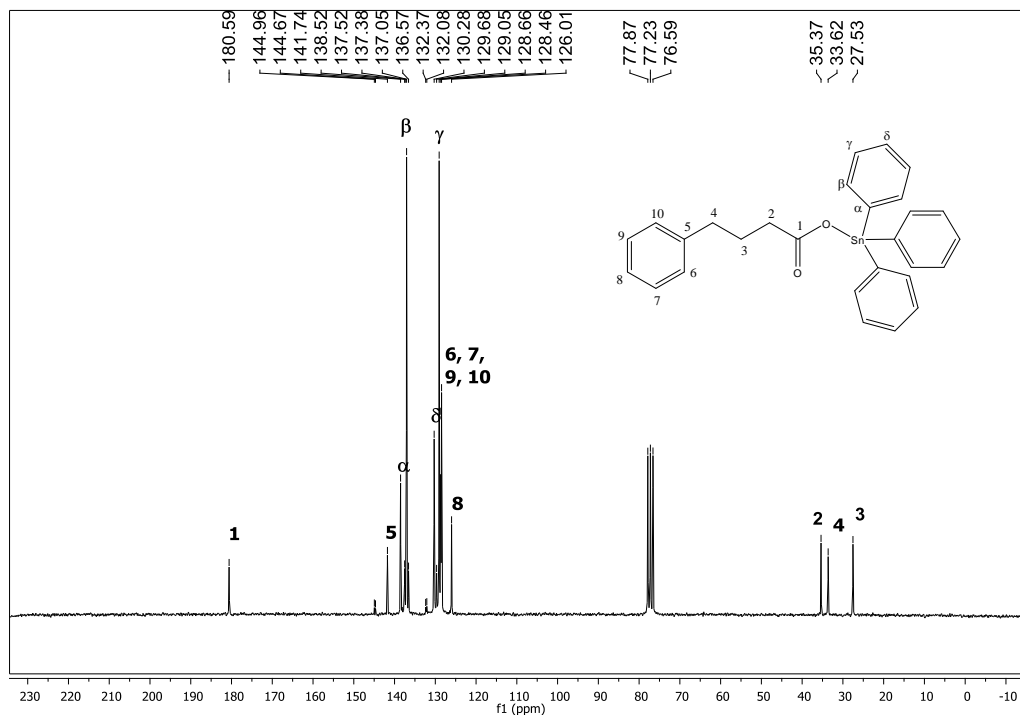


Figura 4.9: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **1** em CDCl_3 .

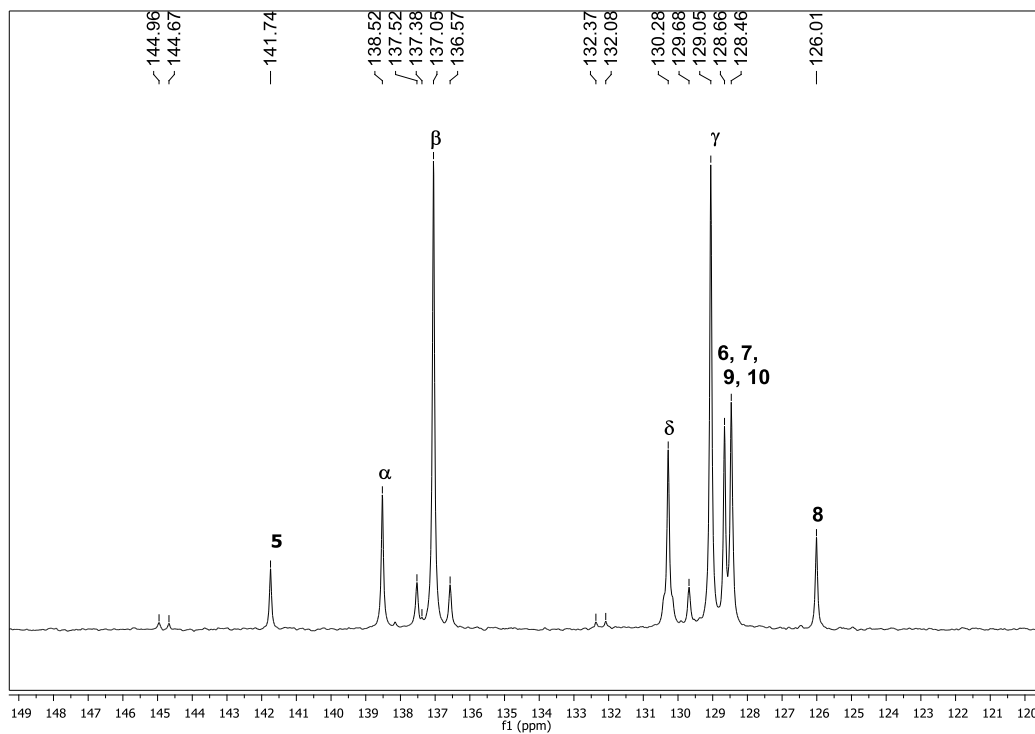


Figura 4.10: Expansão na região entre 149-120 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **1**.

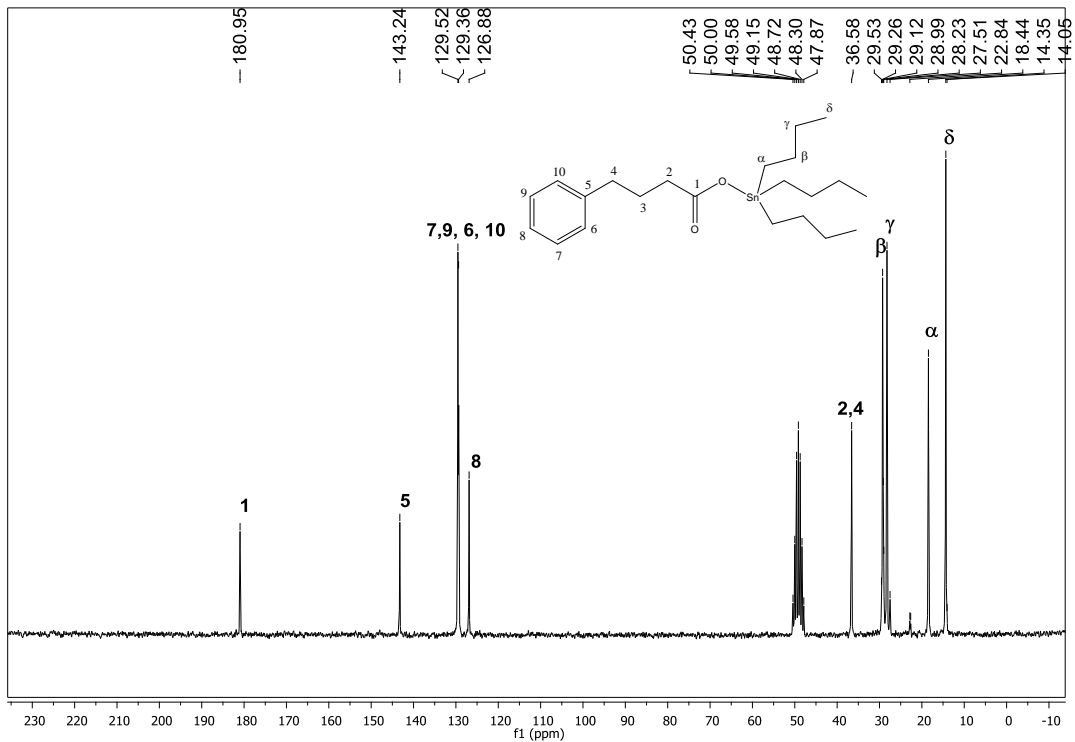


Figura 4.11: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **2** em CD_3OD .

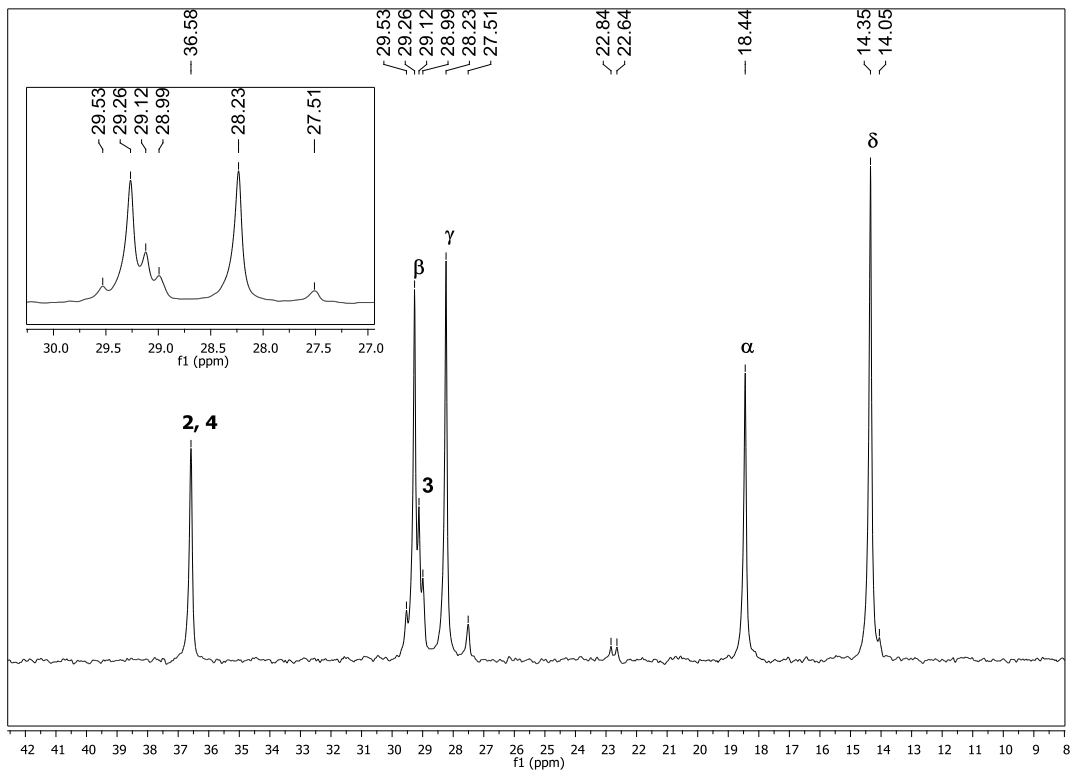


Figura 4.12: Expansão na região entre 42-8 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **2**.

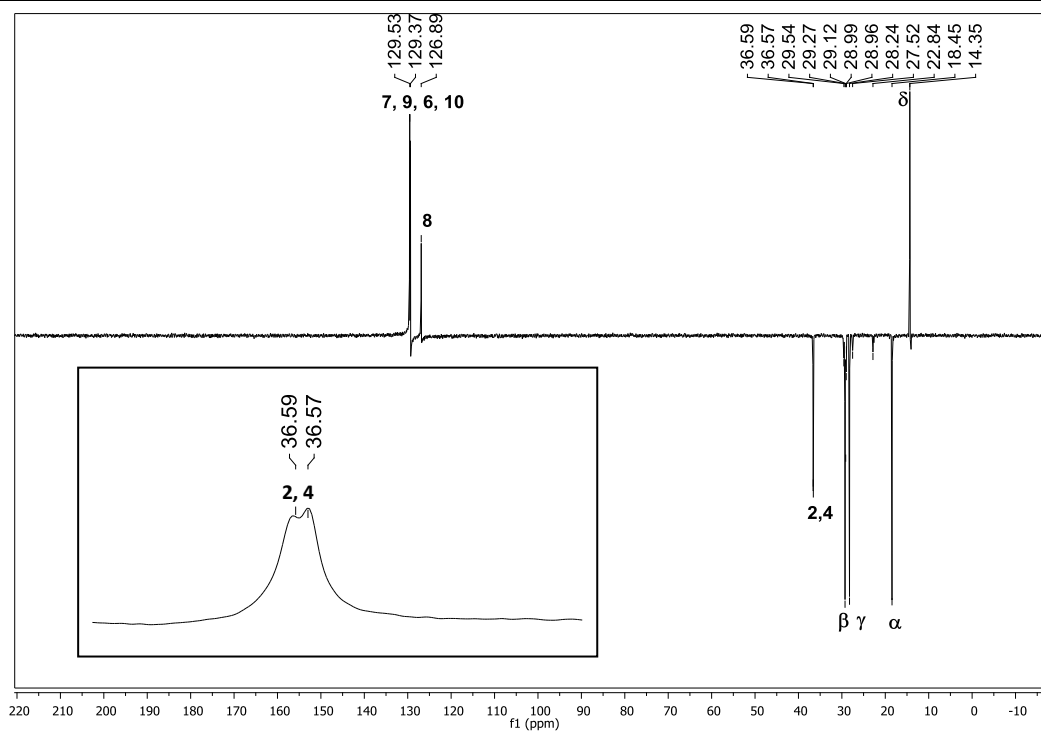


Figura 4.13: Espectro de DEPT-135 para o composto **2**.

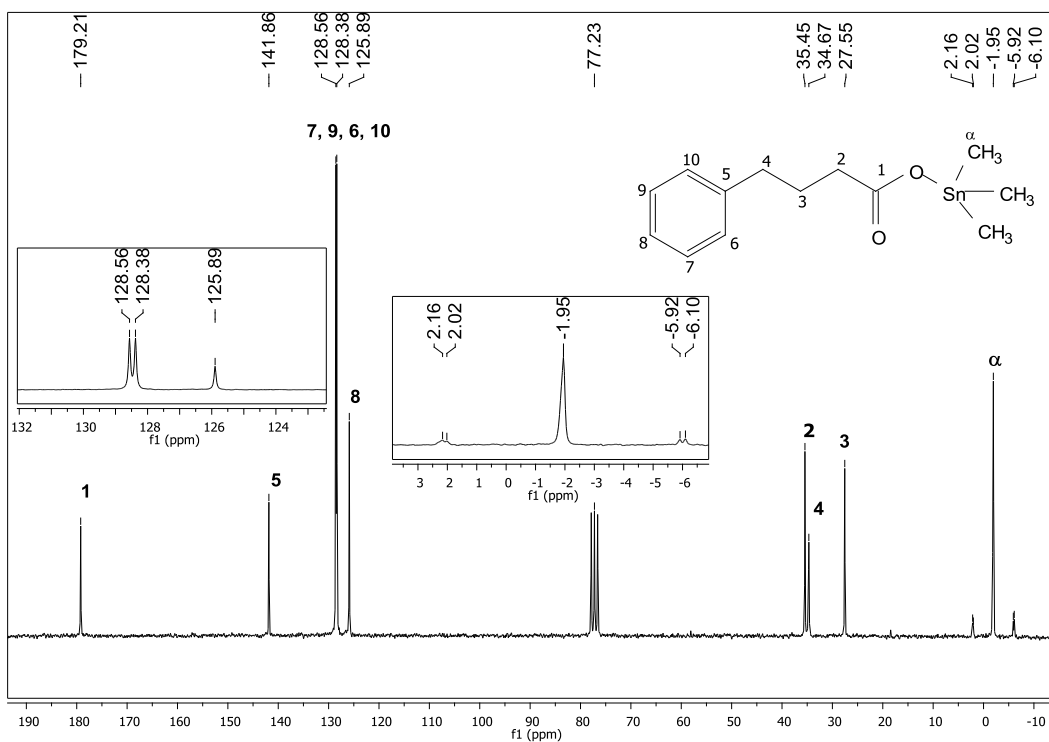


Figura 4.14: Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **3** em CDCl_3 .

Além do mais, para o composto **3**, nota-se no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 4.14), deslocamentos químicos na região de 141,0-125,9 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos do ligante. Nota-se também um pico em $\delta = 179,2$ ppm referente ao carbono do grupo carboxilato. Os deslocamentos químicos na faixa de 35,5-27,6 ppm são atribuídos aos metilenos do ligante. O carbono $\text{C}\alpha$ aparece em $\delta = -1,9$ ppm, e os acoplamentos do mesmo com ^{119}Sn e ^{117}Sn também são observados.

Tabela 4.7: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e os complexos triorganoestânicos.

Atribuição*	PBANa	$\text{Ph}_3\text{SnPBA (1)}^*$	$\text{Bu}_3\text{SnPBA (2)}^*$	$\text{Me}_3\text{SnPBA (3)}^*$
C(1)	183,1	180,6	180,9	179,2
C(2)	37,2	35,4	36,4	35,5
C(3)	27,8	27,5	29,0	27,6
C(4)	35,0	33,6	36,4	34,7
C(5)	142,4	141,7	143,1	141,9
C(6)	128,4	128,7	129,4	128,6
C(7)	128,3	128,5	129,2	128,4
C(8)	125,7	126,0	126,7	125,9
C(9)	128,3	128,5	129,2	128,4
C(10)	128,4	128,7	129,4	128,6
$\text{C}\alpha$	-	138,5 {648/619}	18,3 {442/423}	-1,9 {416/399}
$\text{C}\beta$	-	137 {48}	29,1 {27}	-
$\text{C}\gamma$	-	129 {63}	28,1 {73}	-
$\text{C}\delta$	-	130,3	14,2	-

* O valor representado entre chaves referem-se aos acoplamentos $^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, quando obtidos nos respectivos espectros. Os espectros dos compostos (1) e (3) foram obtidos em clorofórmio deuterado e para o derivado (2) em metanol deuterado.

4.6.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{119}Sn

Os espectros de RMN de ^{119}Sn obtidos são apresentados e discutidos a seguir.

Como já relatado, os compostos triorganoestânicos derivados de ácido carboxílico polimérico no estado sólido não se mantêm em solução, formando nestes casos estruturas monoméricas, apresentando deslocamentos químicos positivos nos espectros de ^{119}Sn entre 100,6 a 156,7 ppm, característicos de estruturas

tetracoordenadas, contudo esse valor pode variar de acordo com o grupo R ligado ao estanho(IV)¹⁵.

Para o composto **1** observa-se um sinal referente ao Sn(IV), com $\delta = -113,74$ ppm (Figura 4.15). Observa-se com a expansão do mesmo (Figura 4.16), a presença de outros 6 sinais menores (satélites) referentes aos acoplamentos de ¹¹⁹Sn com os C α , C β e C γ [¹J(648 Hz), ²J(41 Hz), ³J(58 Hz)] do grupo fenila ligado ao estanho(IV). Esses valores permitem calcular o ângulo de ligação C-Sn-C, a partir da média das constantes de acoplamento ⁿJ(¹¹⁹Sn-¹H) e ⁿJ(¹¹⁹Sn-¹³C) encontradas nos espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e de ¹¹⁹Sn, de acordo como mostrado no capítulo 1 item 1.2.2. As equações utilizadas para o cálculo estão descritas novamente a seguir (Equações 1, 2, 3 e 4)³². Para o composto **1** foi possível calcular o ângulo (116,2°) apenas pelo ¹J(¹¹⁹Sn-¹³C), Equação 3, apresentado nos espectros de RMN de ¹³C e ¹¹⁹Sn³³. Dessa forma, para o composto **1**, os valores das constantes de acoplamentos e o ângulo calculado sugerem uma geometria tetraédrica ao redor do átomo de estanho, como mostrado na literatura, o que indica a formação de monômeros em solução^{34, 35}. Cabe destacar que Ma et al.^{12, 36} reportaram compostos derivados triorganoestânicos derivados de ácidos tioglicólico e outros tipos de ligantes poliméricos no estado sólido, contudo em solução se despolimerizavam formando seus respectivos monômeros.

Cálculo do ângulo C-Sn-C a partir de ⁿJ(¹¹⁹Sn-¹H):

$$\theta = 0,0161[{}^2J]^2 - 1,32[{}^2J] + 133,4, \text{ para solventes não-coordenantes Eq. 1}$$

Cálculo do ângulo C-Sn-C a partir de ¹J(¹¹⁹Sn-¹³C):

$$|{}^1J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})| = 11.4(\theta) - 875 \text{ para derivados metálicos Eq. 2}$$

$$|{}^1J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})| = [(15.56 \pm 0.84)(\theta) - (1160 \pm 101)] \text{ para derivados fenílicos Eq. 3}$$

³² T. P. Lockhart, W. F. Manders, *Inorganic Chemistry* 25 (1986) 892-895.

³³ J. Holeček, M. Nádvorník, K. Handlíř, A. Lyčka, *Journal of Organometallic Chemistry* 241 (1983) 177-184.

³⁴ F. Marchetti, C. Pettinari, A. Cingolani, G. G. Lobbia, A. Cassetta, L. Barba, *Journal of Organometallic Chemistry* 517 (1996) 141-154.

³⁵ O. Pellerito, C. Prinzevalli, E. Foresti, P. Sabatino, M. Abbate, G. Casella, T. Fiore, M. Scopelliti, C. Pellerito, M. Giuliano, G. Grasso, L. Pellerito, *Journal of Inorganic Biochemistry* 125 (2013) 16-25.

³⁶ C. Ma, Q. Zhu, R. Zhang, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* 22 (2012) 1206-1212.

$|^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = [(9.99 \pm 0.73)(\theta) - (746 \pm 100)]$ para derivados butílicos **Eq. 4**

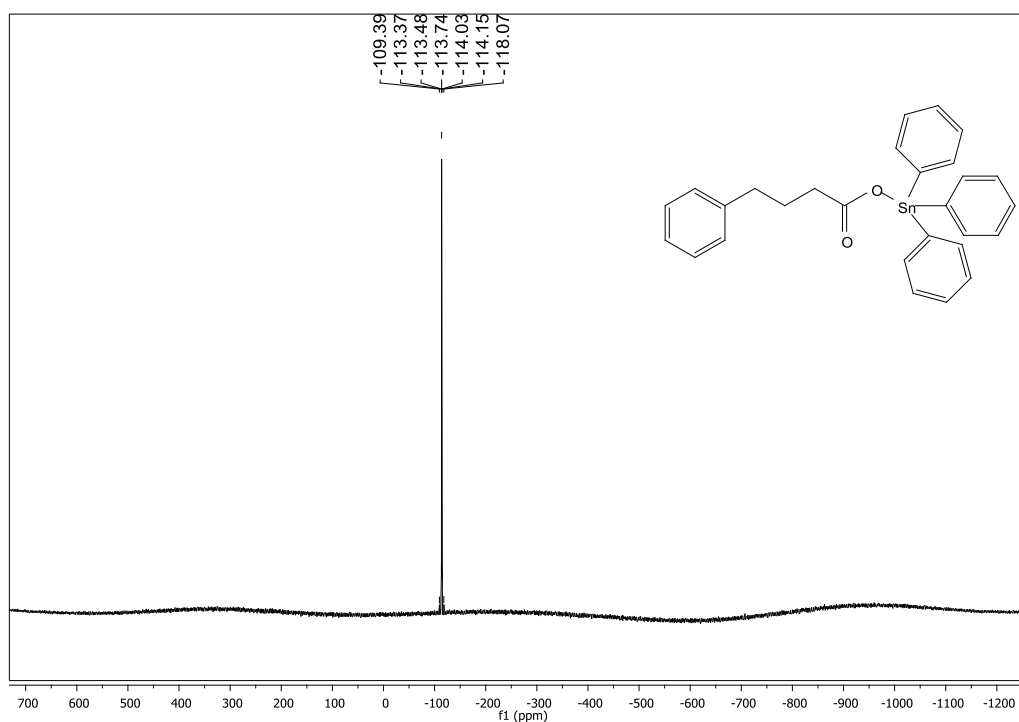


Figura 4.15: Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **1** em CDCl_3 .

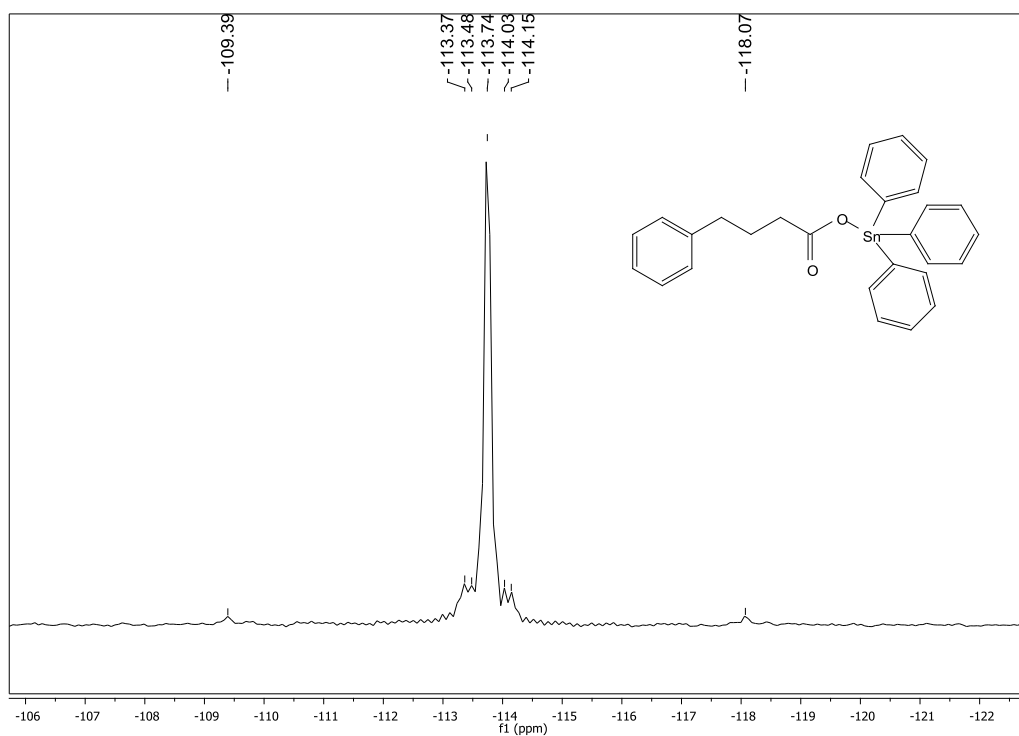


Figura 4.16: Expansão na região de -106 a -124 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **1**.

Para o composto **2**, pode-se observar a partir do espectro de RMN de ^{119}Sn (Figura 4.17) um sinal maior com $\delta = 20,3$ ppm referente ao Sn(IV) e outros dois sinais menores (acoplamentos entre o ^{119}Sn - ^{13}C), nos quais são mostrados no espectro em expansão (Figura 4.18). O valor do $^1J(^{119}\text{Sn}$ - $^{13}\text{C})$ apresentado no espectro de RMN de ^{119}Sn é 443 Hz. O cálculo do ângulo de ligação C-Sn-C (Equação 4) foi realizado a partir da média de 1J encontrado nos espectros de ^{119}Sn e de ^{13}C , na qual foi de $119,0^\circ$ ³⁷. Esses valores de acoplamento e ângulo sugerem que o estanho apresenta geometria tetraédrica em solução, o que se constata através dos valores semelhantes na literatura^{12, 36}.

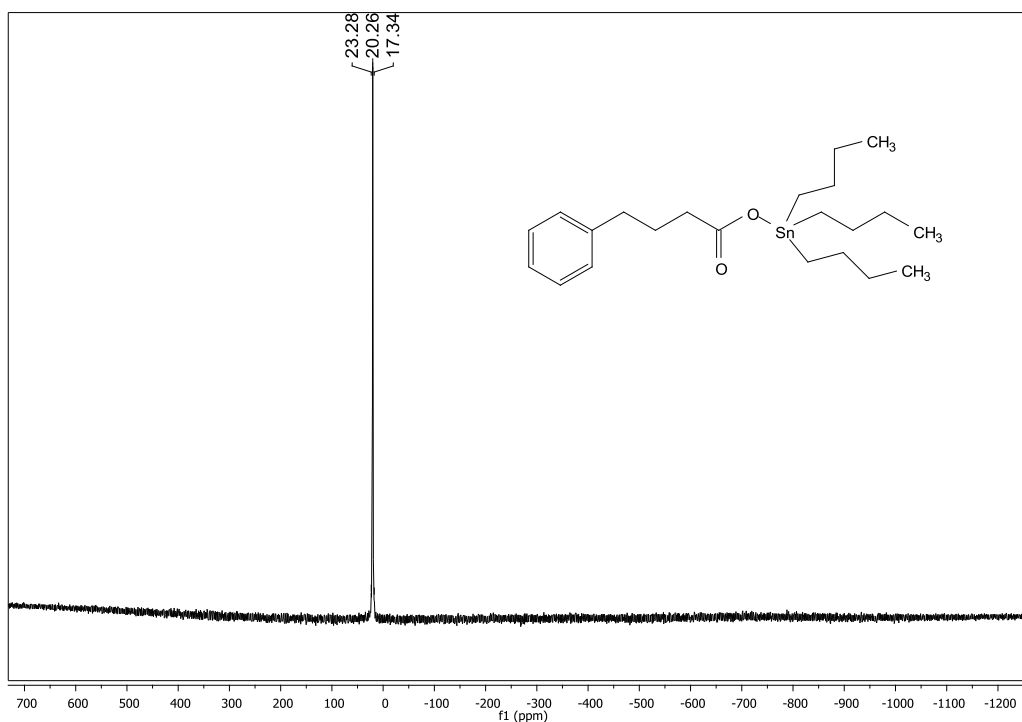


Figura 4.17: Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **2** em CD_3OD .

³⁷ J. Holeček, M. Nádvořník, K. Handlíř, *Journal of Organometallic Chemistry* 315 (1986) 299-308.

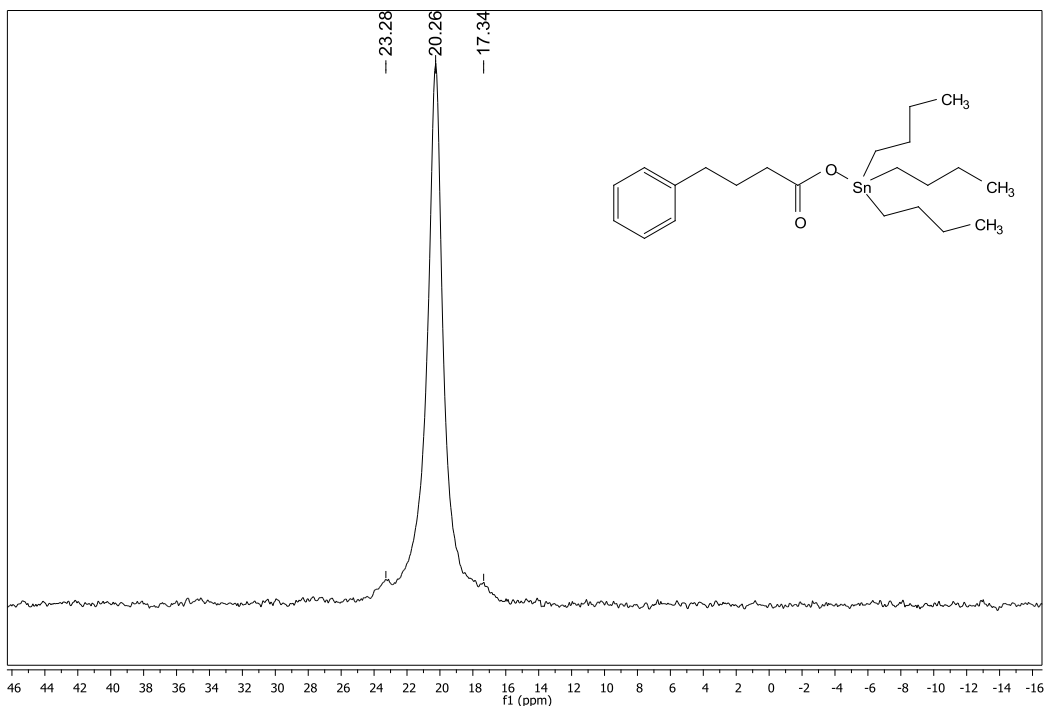


Figura 4.18: Expansão na região de 46 a -16 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **2**.

O composto **3** apresenta um sinal no espectro de RMN de ^{119}Sn com $\delta = 109,8$ ppm, atribuído ao estanho(IV) (Figura 4.19). Além disso, com a expansão do espectro (Figura 4.20) é possível notar a presença de dois sinais menores (satélites) referentes ao acoplamento de $^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$, com valor de $^1J = 418$ Hz. A partir das constantes de acoplamentos $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ verificadas nos espectros de RMN de ^{13}C e ^{119}Sn e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ presente no espectro de RMN de ^1H , foi possível calcular o ângulo de ligação C-Sn-C pelo valor de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$, a partir das equações 1 e 2. Os valores dos ângulos calculados foram de $113,3^\circ$ e $111,8^\circ$ pela constante de acoplamento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$, respectivamente. Esses valores sugerem uma geometria tetraédrica ao redor do átomo de estanho(IV), sugerindo a formação de monômeros em solução, de acordo com a literatura^{12, 13, 36}. Assim, para os três compostos (**1**, **2** e **3**), os deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos sugerem geometria tetraédrica ao redor do átomo de estanho e os mesmos se comportam como monômeros em solução, de acordo como verificado para compostos similares^{12, 13, 36}.

Os dados dos deslocamentos químicos verificados nos espectros de RMN de ^{119}Sn e o cálculo dos ângulos de ligação encontram-se resumidos nas Tabelas 4.8 e 4.9, nessa

ordem. Os cálculos dos ângulos foram feitos de acordo com as equações propostas por Lockhart et. al.³².

Tabela 4.8: Valores de deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN de ^{119}Sn .

Composto*	δ (ppm)	$^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ (Hz)
Ph_3SnPBA (1)	-113,7	$^1J(648), ^2J(41), ^3J(58)$
Bu_3SnPBA (2)	20,3	$^1J(443)$
Me_3SnPBA (3)	109,8	$^1J(418)$

*Os compostos 1 e 3 foram feitos em CDCl_3 e o composto 2 em CD_3OD .

Tabela 4.9: Ângulos de ligação C-Sn-C calculados a partir de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$.

Composto	$^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ (Hz)	θ (°)	$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ (Hz)	θ (°)
Ph_3SnPBA (1)	-	-	647,7	116,2
Bu_3SnPBA (2)	-	-	442,5	119,0
Me_3SnPBA (3)	59,4	111,8	416,9	113,3

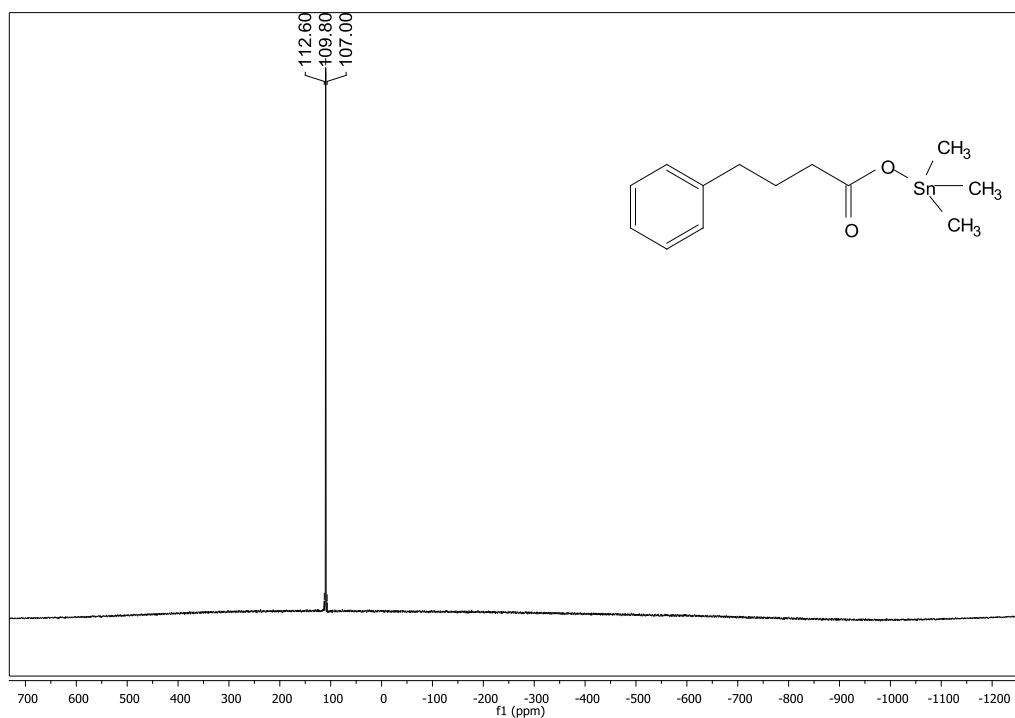


Figura 4.19: Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto 3 em CDCl_3 .

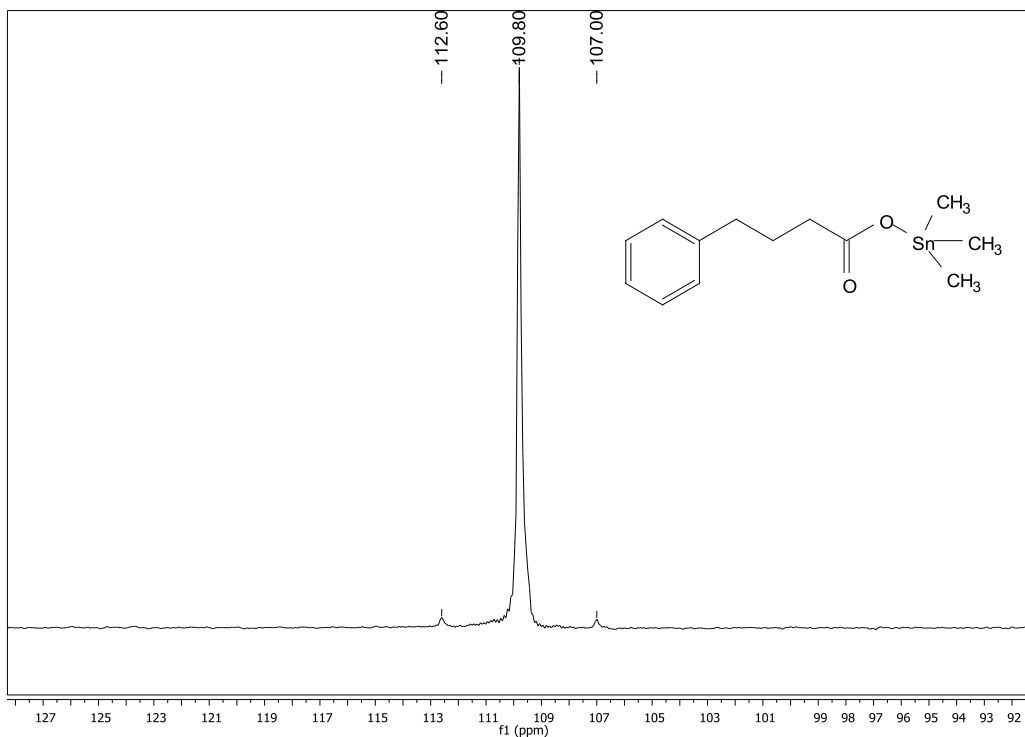


Figura 4.20: Expansão na região de 127 a 92 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **3**.

4.7 Conclusões Parciais

Neste capítulo foram descritos as metodologias de preparação e as análises espectroscópicas para caracterização de compostos triorganoestânicos inéditos derivados do ácido 4-fenilbutírico. Os compostos **1**, **2** e **3** foram caracterizados no estado sólido pelas técnicas de espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn , além da cristalografia de raios-X para os compostos **1** e **3**. Em solução, todos os compostos foram caracterizados pela Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , de ^{13}C e de ^{119}Sn .

A partir dos dados Mössbauer de ^{119}Sn é possível sugerir estruturas poliméricas no estado sólido para todos os compostos. Isso pode ser confirmado pelas estruturas cristalinas, elucidada pela técnica de raios-X de monocristal para os compostos **1** e **3**, indicando também que o composto **2** apresenta-se polimérico no estado sólido. Estes compostos apresentaram comportamento diferente em solução, pois os mesmos despolimerizam formando seus respectivos monômeros, tal como verificado pelos estudos de RMN em solução.

Através das análises de dados obtidos, confirmou-se para todos os compostos um ambiente pentacoordenado no estado sólido para o átomo de Sn(IV). A geometria apresentada pelos complexos foi bipiramidal trigonal distorcida, com os ligantes carboxilatos coordenando de modo bidentado em ponte formando as estruturas poliméricas, tal como confirmado pela cristalografia de raios-X.

Capítulo 5

Preparação e Caracterização dos Complexos Diorganoestânicos Derivados do Ácido 4-fenilbutírico

5.1 Preparação dos Derivados Diorganoestânicos

5.1.1 Obtenção do Derivado Dibutílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$ (4).

Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo etanol (100 mL) adicionaram-se 2,0 g (10,7 mmol) do 4-fenilbutirato de sódio (PBANa) sob agitação e aquecimento. Após a solubilização do PBANa, adicionaram-se 1,68 g (5,5 mmol) do diclorodibutilestanho(IV) (Bu_2SnCl_2), dissolvido em etanol. A reação foi colocada em refluxo sob constante agitação durante 5 horas. O cloreto de sódio precipitado foi filtrado em papel de filtro quantitativo. A solução foi levada ao evaporador rotatório e um óleo amarelo foi obtido e lavado com n-hexano, obtendo-se um sólido branco que foi cristalizado a temperatura ambiente em metanol:heptano na proporção volumétrica de 3:1, respectivamente. Houve a formação de cristais apropriados para a difração de raios-X. A reação apresentou rendimento de 35%. A Figura 5.1 representa a obtenção do complexo $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$.

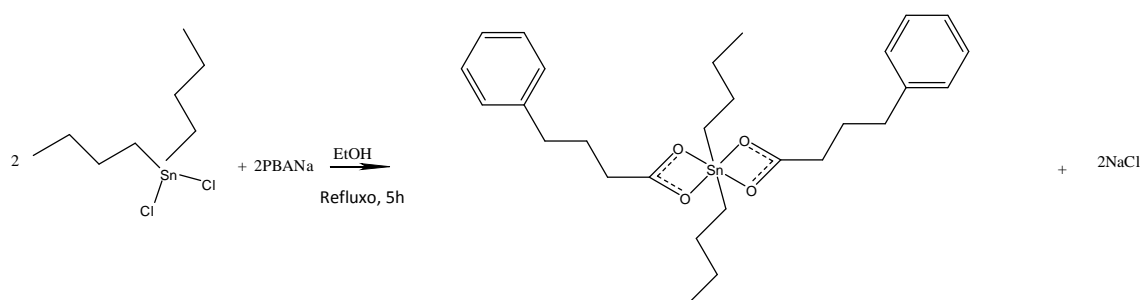


Figura 5.1: Proposta de reação do derivado dibutílico: $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$.

5.1.2 Obtenção do Derivado Dimetílico do Ácido 4-fenilbutírico: $\{[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_2\text{O}\}_2$ (5).

Preparado de maneira similar ao item anterior, reagindo 1,0 g (5,37 mmol) do ligante e 0,60 g (2,73 mmol) do reagente diclorodimetilestano(IV) (Me_2SnCl_2). O cloreto de sódio formado durante a reação foi filtrado em papel de filtro quantitativo e a solução foi levada ao evaporador rotatório, obtendo-se um sólido misturado com um óleo. O produto foi cristalizado em etanol a quente sob temperatura ambiente. Houve a formação de cristais apropriados para a difração de raios-X. A reação apresentou rendimento de 63%. A Figura 5.2 representa a obtenção do complexo $\{[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_2\text{O}\}_2$.

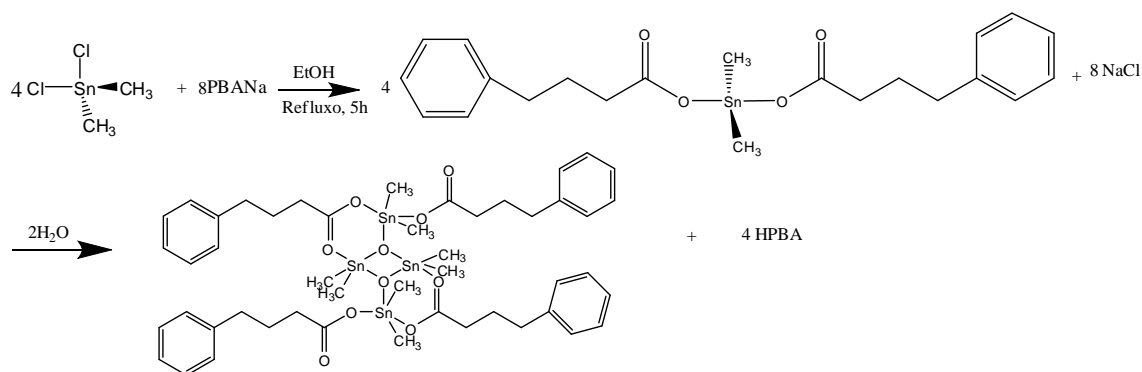
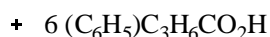
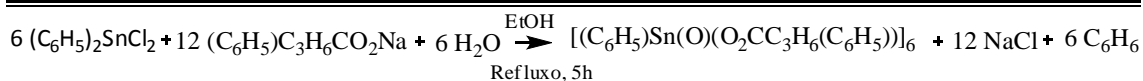


Figura 5.2: Proposta de reação do derivado dimetílico: $\{[(\text{CH}_3)_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_2\text{O}\}_2$.

5.1.3 Obtenção do Derivado Difenílico do Ácido 4-fenilbutírico: $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{O})(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_6$ (6).

Preparado de maneira similar ao item anterior, reagindo 1,0 g (5,37 mmol) do ligante e 0,96 g (2,79 mmol) do reagente diclorodifenilestano(IV) (Ph_2SnCl_2). Cristais apropriados para a difração de raios-X foram obtidos através da evaporação a temperatura ambiente de uma solução do complexo em etanol a quente e lavados com água destilada. Os cristais coletados somente foram suficientes para a caracterização por difração de raios-X. O esquema 5.1 representa a obtenção do complexo $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{O})(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_6$ e a Figura 5.3 mostra a estrutura tridimensional proposta para o composto.



Esquema 5.1: Proposta de reação para o complexo **6**: $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{O})(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_6$.

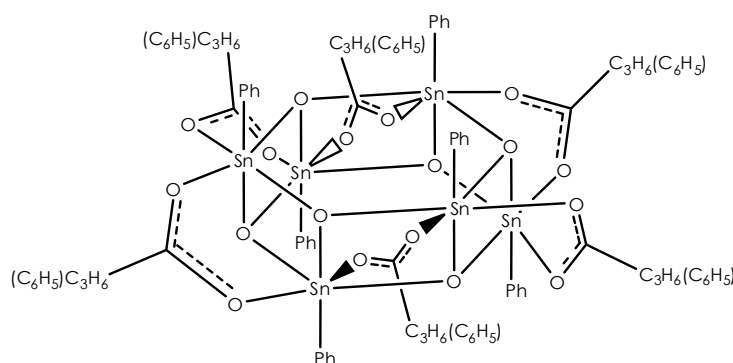


Figura 5.3: Estrutura proposta para o complexo **6**: $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{O})(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_6(\text{C}_6\text{H}_5))]_6$.

5.2 Temperatura de Fusão e Análise elementar de C e H

As faixas de fusão dos complexos e os resultados obtidos na análise elementar de carbono e hidrogênio estão dispostos na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Propriedades físicas e resultado da análise elementar C e H para os compostos preparados.

Composto	Fórmula Molecular	Massa Molar	Faixa de Fusão	Análise de C e H: % Experimental (calculada)	
				C	H
Bu₂SnPBA (4)	C ₂₈ H ₄₀ O ₄ Sn	559,32 g/mol	55-58	60,17 (60,13)	7,05 (7,21)
Me₂SnPBA (5)	C ₄₈ H ₆₈ O ₁₀ Sn ₄	1279,89 g/mol	105-107	45,16 (45,05)	5,23 (5,36)

A obtenção do complexo **4** ocorre mediante a substituição de dois ligantes cloros pelo respectivo 4-fenilbutato de sódio (PBANa), em proporção estequiométrica, originando como subproduto o cloreto de sódio, conforme demonstrado na Figura 5.1. O complexo **4** foi solúvel em solventes como clorofórmio, etanol, metanol e DMSO. Os complexos **5** e **6** foram obtidos a partir das reações em proporção estequiométrica de

2:1 ligante:precursor metálico, contudo foram obtidos produtos hidrolisados com estrutura diestanoxânica (**5**) e estrutura hexamérica (**6**). O composto **6** foi obtido em pequena quantidade apenas suficiente para a caracterização por difração de raios-X, dessa forma neste trabalho só serão discutidos esses dados. O composto **6** é formado a partir da hidrólise lenta do carboxilato diorganoestânico $[(C_6H_5)_2Sn(O_2CC_3H_6(C_6H_5))_2]$, perdendo uma molécula de benzeno e uma molécula do ligante¹. O mesmo foi insolúvel em solventes orgânicos e água. Além disso, o complexo **5** foi solúvel em solventes como clorofórmio, DMSO e etanol.

Os dados referentes à análise elementar de carbono e hidrogênio estão coerentes com as fórmulas moleculares propostas. Todos os compostos apresentaram uma estreita faixa de fusão, o que indica a pureza dos compostos sintetizados.

5.3 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Como discutido no capítulo 4, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) é uma técnica importante para determinar os modos de coordenação do ligante carboxilato ao centro metálico. Dessa forma, a seguir serão discutidos os principais dados obtidos da espectroscopia vibracional na região do infravermelho para os compostos **4** e **5**. Os espectros encontram-se no Anexo A.

Na Tabela 5.2 encontram-se resumidas as principais frequências de vibração dos complexos **4** e **5**, comparando com a do ligante PBANa. Os espectros foram obtidos em pastilhas de KBr na região de $4000-400\text{ cm}^{-1}$.

Bandas características de estiramentos C-H de ligações dos grupos CH_2 e CH_3 na região entre $2958-2856\text{ cm}^{-1}$ são observadas para todos os espectros. Além disso, estiramentos da ligação C-H dos carbonos aromáticos do ligante também são observados na faixa entre $3060-3004\text{ cm}^{-1}$ para os dois complexos.

¹ W.G. Klemperer, V.V. Mainz, R.C. Wang, W. Shum, *Inorganic Chemistry* 24 (1985) 1970-1971.

Tabela 5.2: Principais frequências de vibração (cm^{-1}) presentes nos compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico.

Composto	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})^*$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})^*$	$\Delta\nu^*$	$\nu(\text{Sn-C})^*$	$\nu(\text{O-Sn-O})^*$	$\nu(\text{Sn-O})^*$
PBANA	1575 F	1414 F	161	NO	NO	NO
Bu ₂ SnPBA (4)	1582 F	1412 F	170	630 m	NO	534 m
Me ₂ SnPBA (5)	1638 F 1564 F	1414 F 1380 F	224 184	578 m 624 m	640 F	508 F

*As designações F e m referem-se às bandas de intensidade forte e média, respectivamente. A designação ν_{s} e ν_{as} indicam estiramento simétrico e assimétrico, nesta ordem. A sigla NO significa não observado.

O complexo **4**, conforme os dados apresentados na Tabela 5.2, está coordenado de modo bidentado ao centro metálico, pois $\Delta\nu$ é igual a 170 cm^{-1} , valor menor que 200 cm^{-1} e maior em relação ao composto iônico². Além disso, o mesmo apresenta $\nu(\text{Sn-C})$ igual a 630 cm^{-1} e $\nu(\text{Sn-O})$ igual a 534 cm^{-1} . O composto apresenta apenas uma banda para os estiramentos assimétrico e simétrico relativos a COO^- , bem como não verifica banda característica de $\nu(\text{O-Sn-O})$ o que indica a formação do produto não hidrolisado no estado sólido. Essas informações poderão ser confirmadas a partir dos dados de cristalografia de raios-X e pelos dados de compostos semelhantes presentes na literatura³.

O composto **5** obtido pela reação estequiométrica 2:1 ligante: cloreto organoestânico foi formado o produto com estrutura diestanoxânica. Isso ocorreu devido a hidrólise do complexo inicial $\text{R}_2\text{Sn}(\text{PBA})_2$. O processo de hidrólise é bastante relatado na literatura para compostos diorganoestânicos e triorganoestânicos^{4, 5}. Esse processo requer a clivagem da ligação Sn-C, reações deste tipo para compostos organoestânicos derivados de ácido carboxílico foram revisados por Chandrasekhar et

² D. Kovala-Demertzi, N. Kourkoumelis, A. Koutsodimou, A. Moukarika, E. Horn, E.R.T. Tiekink, *Journal of Organometallic Chemistry* 620 (2001) 194–201.

³ W. Rehman, A. Badshah, F. Rahim, M. K. Baloch, H. Ullah, O.U.R. Abid, M. Nawaz, I. Tauseef, *Inorganica Chimica Acta* 423 (2014) 177–182.

⁴ L. Pellerito, L. Nagy, *Coordination Chemistry Reviews* 224 (2002) 111-150.

⁵ K. Jurkschat, *Tetraorganodistannoxanes: simple chemistry from a personal perspective*, in: A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Pannell, E.R.T. Tiekink (Eds.), *Tin Chemistry, Fundamentals, Frontiers, and Applications*, JohnWiley & Sons, United Kingdom, 2008, pp. 201-230.

al.⁶. No entanto, a quebra das ligações do tipo Sn-alquila são mais difíceis de ocorrer do que clivagens do tipo Sn-fenila e, o rompimento das ligações Sn-alquila somente ocorrem em condições extremas de reação. Ademais, muito poucos exemplos de clivagens Sn-butil são encontrados na literatura, sendo mais comum incisão Sn-metil⁶.

Compostos com estrutura do tipo diestanoxânica apresentam duas bandas características para cada estiramento simétrico e assimétrico do grupo COO⁻. Isso ocorre devido esses compostos apresentarem dois ligantes carboxilatos com modo de coordenação diferente. Além disso, apresentam banda característica de $\nu(\text{O-Sn-O})$ referente ao anel de quatro membros.

A partir do espectro vibracional na região do IV do composto **5**, observa-se duas bandas de forte intensidade em 1638 cm⁻¹ e 1564 cm⁻¹ associadas com o estiramento assimétrico do grupo carboxilato e duas bandas em 1414 cm⁻¹ e 1380 cm⁻¹ referentes ao estiramento simétrico do grupo COO⁻. Assim, pode-se concluir que o composto apresenta dois grupos carboxilatos coordenados de forma diferente ao centro metálico.

De acordo com os dados de $\Delta\nu$, [$\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}) - \nu_{\text{s}}(\text{COO})$] do composto **5**: 224 cm⁻¹ e 184 cm⁻¹ sugerem que o carboxilato está coordenado de modo monodentado e bidentado assimétrico, quando comparados com o valor obtido para o ligante (161 cm⁻¹). Foram observadas duas bandas de intensidade média referentes ao estiramento Sn-C em 578 cm⁻¹ e 624 cm⁻¹, o que indica a não-linearidade dos grupos metila na ligação Sn-C-Sn⁵. Banda característica da ligação Sn-O foi observada em 508 cm⁻¹ e referente ao estiramento O-Sn-O foi observada em 640 cm⁻¹. Esta última confirma a formação da estrutura diestanoxânica com anéis de quatro membros.

5.4 Espectroscopia Mössbauer de ¹¹⁹Sn

Os valores de desvios isoméricos (δ) estão relacionados com a densidade s no núcleo de estanho. Então, a partir da Tabela 5.3, observa-se que o desvio isomérico dos complexos **4** e **5** são menores que 2 mm.s⁻¹, o que indica que os mesmos apresentam o átomo de Sn no estado de oxidação +4. Além disso, os desvios

⁶ V. Chandrasekhar, K. Gopal, P. Sasikumar, R. Thirumoorthi, Coordination Chemistry Reviews 249 (2005) 1745–1765.

isoméricos dos complexos são menores que aqueles apresentados pelos seus precursores (Tabela 5.3), isso demonstra o fato da diminuição da contribuição dos elétrons dos orbitais s^7 . Os espectros Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos encontram-se no Anexo C.

O desdobramento quadrupolar (Δ) está relacionado à assimetria de distribuição dos elétrons ao redor do átomo de estanho. Uma simetria esférica apresenta Δ igual a zero⁸. Portanto, o alto valor do desdobramento quadrupolar do complexo **4**, sugere uma menor simetria em relação ao seu precursor. Porém, para o composto **5**, o menor valor de Δ refere-se à maior simetria em torno do átomo de estanho. Enquanto que para a maioria dos compostos diestanoxânicos apresentam dois valores para o parâmetro do desdobramento quadrupolar correspondendo aos estanhos endo e exo, embora, alguns compostos apresentam apenas um valor. Isso indica que o número de coordenação dos dois tipos de estanho presentes na estrutura do composto **5** são bastante próximos⁹.

Tabela 5.3: Parâmetros hiperfinos, obtidos por espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn para os compostos **4** e **5** e seus precursores.

Composto	δ (mm.s ⁻¹)*	Δ (mm.s ⁻¹)*	Composto	δ (mm.s ⁻¹)* ¹⁰	Δ (mm.s ⁻¹)* ²⁵
Bu ₂ SnPBA (4)	1,43	3,57	Bu ₂ SnCl ₂	1,63	3,45
Me ₂ SnPBA (5)	1,18	3,36	Me ₂ SnCl ₂	1,54	3,55

*Os símbolos δ e Δ se referem ao desvio isomérico e desdobramento quadrupolar, nesta ordem.

Desta forma, de acordo com as técnicas de caracterização no estado sólido, IV e Mössbauer de ^{119}Sn , pode sugerir para o composto **4** um maior número de coordenação que o composto diestanoxânico **5**, com os ligantes carboxilatos coordenado de modo bidentado para o composto **4** e para o composto **5** dois dos ligantes carboxilatos coordenam-se de modo bidentado e dois coordenam-se de forma monodentado. Os valores encontrados para o composto **5** estão coerentes com os dados encontrados para a RMN de ^{13}C e de ^{119}Sn em solução, pois os sinais encontram-se em regiões de alta coordenação, assim como será discutido no item 5.6.3. No

⁷ B.P. de Moraes, G.M. de Lima, C.B. Pinheiro, R.A.S. San Gil, J.A. Takashi, D.C. Menezes, J.D. Ardisson, *Journal of Molecular Structure* 1094 (2015) 246-253.

⁸ C.A.L. Filgueiras, *Química Nova* 21 (1998) 176-192.

⁹ V. Chandrasekhar, S. Nagendran, V. Baskar, *Coordination Chemistry Reviews* 235 (2002) 1-52.

¹⁰ I. Omae, *Organotin Chemistry, Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 21, Elsevier, Tokyo, 1989, pp. 277-295.

entanto, para o composto **4** não é possível prever a coordenação do estanho apenas com esses dados, isso somente poderá ser confirmado pelas estruturas cristalinas elucidadas através da cristalografia de raios-X.

5.5 Difração de Raios-X

Foram obtidos cristais adequados para difração de raios-X em monocristal para os compostos **4**, **5** e **6**. Os comprimentos e ângulos de ligação encontram-se resumidos na Tabela 5.4. Alguns parâmetros de coleta de dados e os refinamentos obtidos para os monocristais estão na Tabela 5.5.

O composto **4** cristalizou-se no sistema monoclinico, com grupo espacial $C2/c$. Os dados foram coletados com a radiação de molibdênio ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) a 250.0 K. A unidade assimétrica do complexo corresponde a metade da sua fórmula molecular. O complexo possui Z igual a 4, ou seja, a célula unitária possui quatro moléculas. A representação da estrutura molecular para o complexo **4** é mostrado na Figura 5.4.

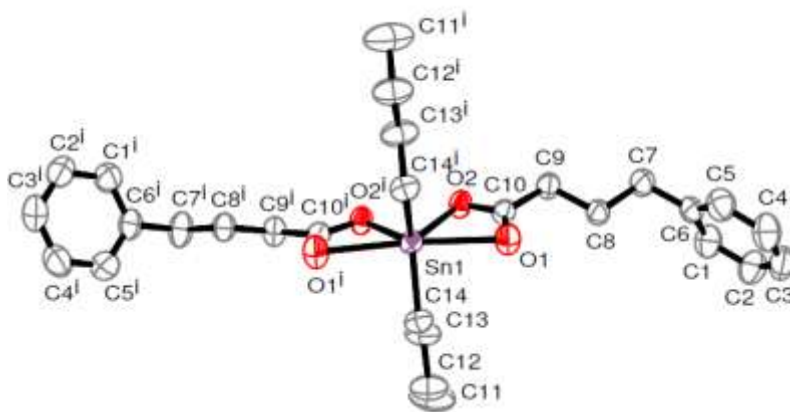


Figura 5.4: Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo **4**. Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

O composto **4** consiste em um monômero com o átomo de estanho hexacoordenado por duas cadeias butila em posições *trans* e quatro átomos de oxigênio no plano basal. A geometria do composto pode ser descrita como *trans*-

octaédrica distorcida ou como uma bipirâmide trapezoidal distorcida, com os grupos butila na posição axial com ângulos C-Sn-C na faixa de 130-150°, de acordo como já relatado na literatura para compostos semelhantes^{11, 12, 13}.

Os dois grupos carboxilatos coordenam-se de modo bidentado assimétrico ao centro metálico, com as distâncias Sn-O(1) 2.5193(14) Å maior que a ligação Sn-O(2) 2.1248(12) Å. Esses valores são menores do que a soma do raio de van der Waals dos átomos de Sn e O (3,68 Å)¹⁴ sugerindo um forte caráter covalente dessas ligações. As distâncias Sn-C são idênticas (2.1141(17) Å) e os ângulos C-Sn-C é de 139.0(10)°, próximos ao valor de 133° apresentado na RMN em solução (item 5.6.3), o que sugere que o composto apresenta hexacoordenado em solução. Os ângulos O(1)-Sn-O(1)ⁱ igual a 171.23(6)° e O2-Sn-O2ⁱ 78.86(6)° corroboram com os dados de compostos similares^{15, 16, 17}. Esses valores afastam-se de uma geometria octaédrica perfeita (ângulos C-Sn-C: 180° e O-Sn-O: 90°), explicando o fato desse composto ser altamente distorcido.

É possível observar interações intra e intermoleculares presentes na estrutura do composto **4** (Figura 5.5). Essas interações são caracterizadas por C8-H8B...O1 com distâncias entre 2.440 Å a 2.598 Å que permite a estabilização do empacotamento cristalino. Cabe destacar que não foi encontrada nenhuma interação do tipo aromático-aromático.

¹¹ E.R.T.Tiekink, Applied Organometallic Chemistry, 5 (1991) 1-23.

¹² C. Silvestru, I. Haiduc, F. Caruso, M. Rossi, B. Mahieu, M. Gielen, Journal of Organometallic Chemistry, 448 (1993) 75-82.

¹³ E.R.T.Tiekink, Trends in Organometallic Chemistry, 1 (1994) 71- 116.

¹⁴ A. Bondi, The Journal of Physical Chemistry, 68 (1964) 441-451.

¹⁵ S. Rehman, H.V. Ly, S. Ali, A. Badshaha, M. Parvezb, Acta Crystallographica E60 (2004) m1144- m1146.

¹⁶ M. Hussaina, M. Hanifa, S. Alia, S. Shahzadib, M.S. Ahmadc, B. Mirzac, H.S. Evansd, Journal of the Iranian Chemical Society 7 (2010) 155-163.

¹⁷ A.R. Ramirez, M. Parvez, V.U. Ahmad, J. Hussainb, H. Hussainb, Acta Crystallographica E58 (2002) m278-m280.

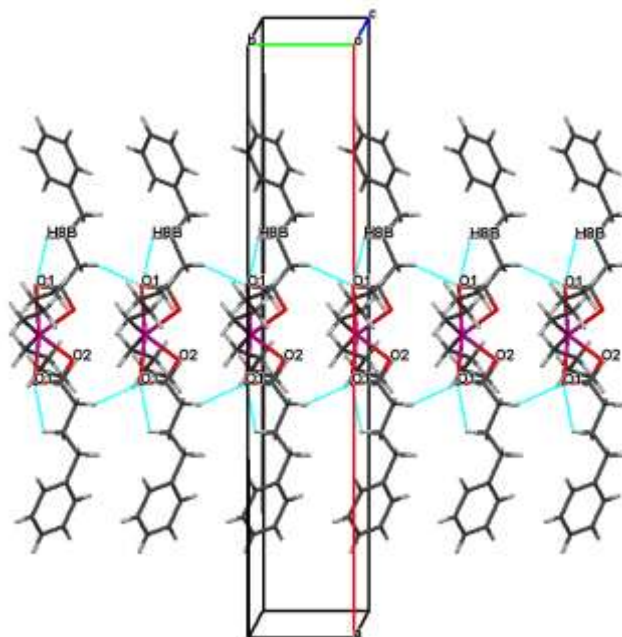


Figura 5.5: Empacotamento ao longo do eixo c, mostrando as interações intra e intermoleculares do composto **4**, obtidas com o auxílio do programa Mercury.

O composto **5** cristalizou-se no sistema monoclinico, com grupo espacial C 2/c. Os dados foram coletados com a radiação de molibdênio ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) a 219.9 K. A unidade assimétrica do complexo corresponde a metade da sua fórmula molecular. O complexo possui Z igual a 4, ou seja, a célula unitária possui quatro moléculas. Os grupos metílenos e o anel aromático de dois ligantes apresentam desordenados. A representação da estrutura molecular para o complexo **5** é mostrado na Figura 5.6.

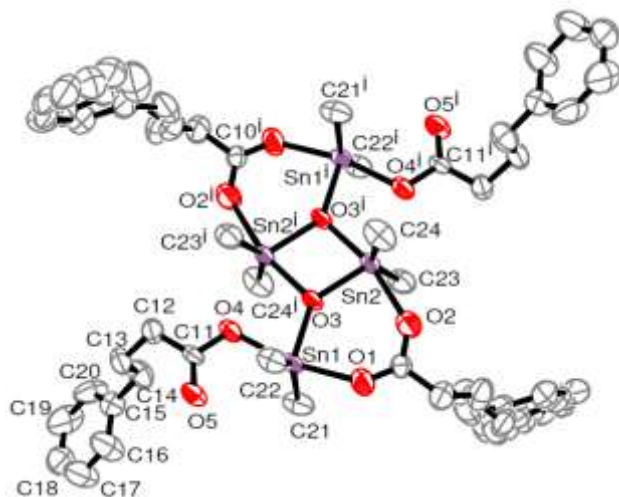


Figura 5.6: Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo **5**. Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

O complexo **5** tetranuclear é um dímero centrossimétrico construído ao redor de um anel de quatro membros definindo um plano Sn_2O_2 central por $\text{Sn}(2)\text{-O}(3)\text{-Sn}(2)^i\text{-O}(3)^i$. Nesse plano, as distâncias de ligações $\text{Sn}(2)\text{-O}(3)$ e $\text{Sn}(2)\text{-O}(3)^i$ são 2.042(2) Å e 2.123(3) Å, respectivamente e os ângulos $\text{O}(3)\text{-Sn}(2)\text{-O}(3)$ e $\text{Sn}(2)\text{-O}(3)\text{-Sn}(2)$ são 76.24(11)° 103.76(11)°, nessa ordem, valores esses de acordo com os encontrados em compostos semelhantes^{2, 18, 19}. A geometria ao redor dos átomos de estanho endo e exocíclico varia entre penta e hexacoordenado devido às interações presentes entre os átomos de $\text{Sn}(2)\dots\text{O}(4)$ ^{26, 30}. Os dois átomos de oxigênio da unidade Sn_2O_2 são tridentados, ligando dois átomos de Sn endocíclicos e um exocíclico. Há dois tipos de ligantes carboxilatos na estrutura: um ligante carboxilato bidentado se liga em ambos os Sn endocíclicos e exocíclicos, e outro ligante monodentado se coordena apenas ao Sn exocíclico. O ligante carboxilato bidentado se liga de modo assimétrico com distâncias de $\text{Sn}(2)\text{-O}(2)= 2.299(4)$ Å e $\text{Sn}(1)\text{-O}(1)= 2.199(3)$ Å. A geometria ao redor do átomo de Sn(1) exocíclico é melhor descrita como bipiramidal de base trigonal distorcida com os átomos de O dos carboxilatos em posição *trans*. Contudo, para o

¹⁸ M. Parvez, S. Rehman, K. Shahid, S. Ali, M. Mazhar, Acta Crystallographica E60 (2004) m1465-m1467.

¹⁹ M. Gielen, E.R.T. Tiekink, A. Bouhdid, D. de Vos, M. Biesemans, I. Verbruggen, R. Willemt, Applied Organometallic Chemistry 9(1995) 639-648.

átomo endocíclico Sn(2) a geometria pode ser descrita como octaédrica distorcida devido a sua interação Sn(2)...O(4)= 2.556 Å (menor do que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de Sn e O= 3,58 Å)¹⁴ com os oxigênios definindo o plano basal (Figura 5.7), similares aos encontrados na literatura²⁰.

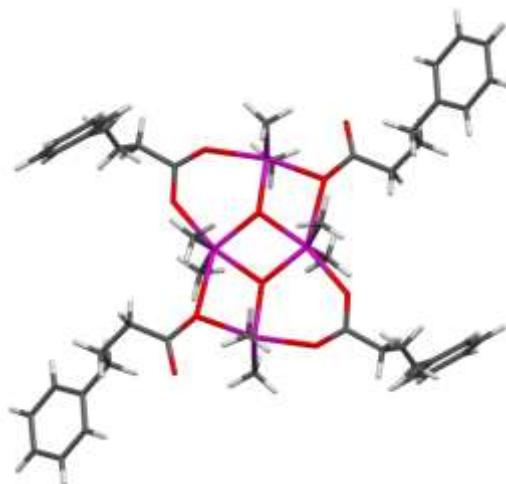


Figura 5.7: Estrutura obtida com auxílio do programa Mercury da estrutura molecular do complexo **5**.

Os ângulos O(4)-Sn(1)-O(1) e C(21)-Sn(1)-C(22) de 166.79(11)° e 145.31(18)°, respectivamente, distanciam-se de uma geometria bipiramidal de base trigonal (O-Sn-O 120° e C-Sn-C 180°), o que explica a distorção da estrutura. O ângulo C-Sn-C de 145.31(18)° para o Sn exocíclico, e de 145.3(2)° para o estanho endocíclico são semelhantes aos valores calculados através das constantes de acoplamento encontradas nos espectros de RMN em solução, 140,9 (²J), 147,1 (¹J) e 143,2 (¹J), como será verificado no item 5.6.3. Além disso, os ângulos O3-Sn2-O4ⁱ, 143.24(11)°, O3ⁱ-Sn2-O2 165.49(11)°, O3ⁱ-Sn2-O3, 76.24(11)°, O3-Sn2-C24, 107.21(17)° e C23-Sn2-C24 145.3(2)° elucidam a geometria octaédrica distorcida apresentada pelo estanho endocíclico no complexo **5**.

Pode-se notar interações intramoleculares de hidrogênio caracterizadas por C13-H13A...O5= 2.612 Å, H14A...π(C20)-H20= 2.389 Å, C8A-H8A2...O2= 2.614 Å e importantes interações π-π ou aromático-aromático intermoleculares, em que a

²⁰ R.G. Zarracino, H. Höpfl, M.G. Rodríguez, *Crystal Growth & Design*, 9 (2009) 1651-1654.

geometria predominante corresponde à forma-T, vértice-face, estabilizam a estrutura^{21, 22}. As interações aromático-aromático são caracterizadas por $\pi(\text{C2B})\text{-H2}\dots\pi(\text{C20})= 2.843 \text{ \AA}$ que mantém o empacotamento cristalino, conforme mostrado na Figura 5.8.

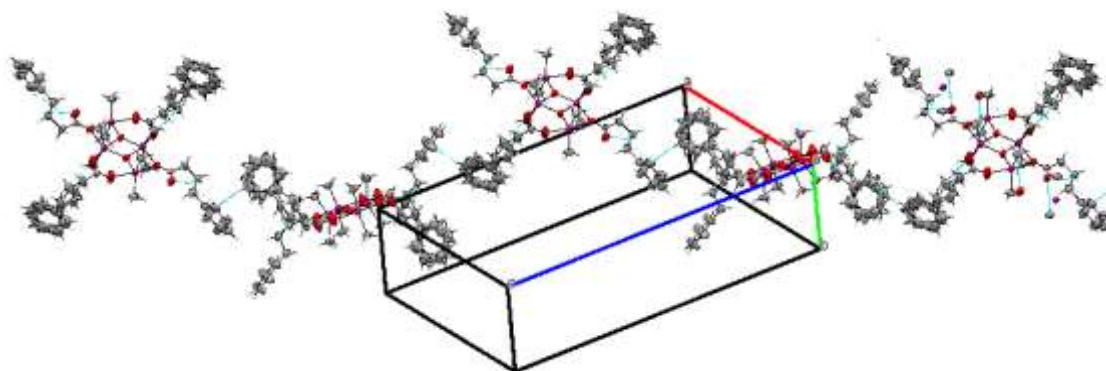


Figura 5.8: Empacotamento ao longo do eixo b, mostrando as interações intra e intermoleculares do composto 5.

O composto **6** cristalizou-se no sistema triclinico, com grupo espacial P -1. Os dados foram coletados com a radiação de molibdênio ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) a 200 K. A unidade assimétrica do complexo corresponde a metade da sua fórmula molecular. O complexo possui Z igual a 1, ou seja, a célula unitária possui uma molécula. A representação da estrutura molecular para o complexo **6** é mostrado na Figura 5.9.

²¹ W.B. Jennings, B.M. Farrell, J.F. Malone, Accounts of Chemical Research 34 (2001) 885-894.

²² M.I. Burguete, M. Bolte, J.C. Frías, E. García-España, S.V. Luis, J.F. Miravet, Tetrahedron 58 (2002) 4179-4183.

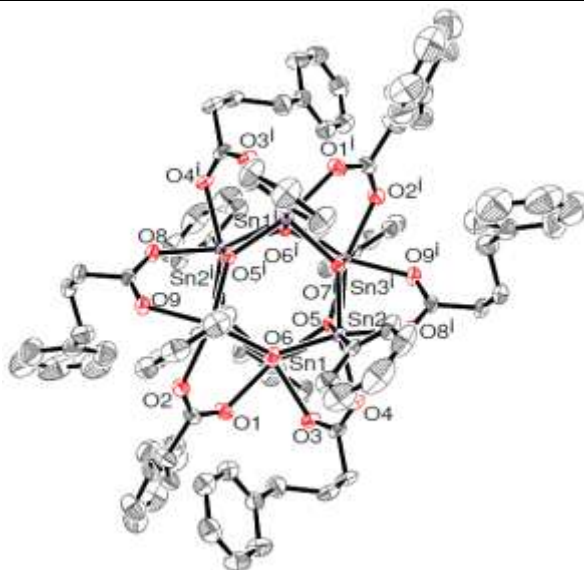


Figura 5.9: Estrutura cristalina obtida com auxílio do programa ORTEP da estrutura molecular do complexo **6**. Elipsoides com 50% de probabilidade. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

A representação do composto **6** como observado na Figura 5.9 é do tipo tambor, com as duas faces do tambor definidas pelos anéis estanoxânicos Sn_3O_3 hexagonais, alternando os átomos de Sn e O. Além disso, esses anéis não são planos adotando configuração do tipo cadeira¹¹. Nas seis faces laterais do tambor nota-se anéis de quatro membros distorcidos (Figura 5.10).

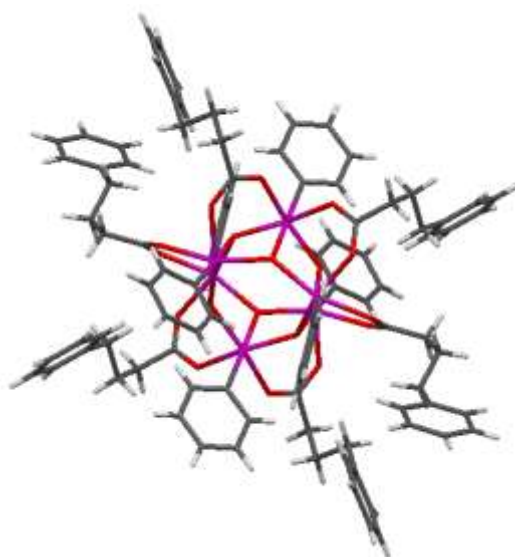


Figura 5.10: Representação da estrutura molecular do complexo **6**.

Os ligantes carboxilatos coordenam-se de modo bidentado, cada oxigênio do carboxilato se liga a um átomo de estanho do tambor. A estrutura apresenta três átomos de Sn(IV) cristalograficamente independentes, porém como observado em publicações deste tipo de composto, na RMN de ^{119}Sn é encontrado apenas um sinal para os átomos de estanho, indicando que os mesmos são quimicamente e magneticamente semelhantes²³. Dessa forma, cada átomo de Sn(IV) está ligado a dois ligantes carboxilatos, a três oxigênios em ponte, nas quais são trivalentes, e a um grupo fenila, de tal forma que o ambiente ao redor do átomo de Sn é hexacoordenado, apresentando geometria octaédrica distorcida, com o anel fenílico ligado ao estanho, ocupando a posição axial. A distorção pode ser explicada pelos ângulos de ligação apresentados na Tabela 5.4. Os ângulos C-Sn-O, nos quais o oxigênio está *trans* ao grupo fenila, encontram-se na faixa de 177.18(13)° a 179.98(16)°, distanciando do ângulo de 180° C-Sn-O encontrado para a geometria octaédrica perfeita. Para os átomos de oxigênio *cis* ao anel fenila, os ângulos C-Sn-O, para os oxigênios em ponte, estão na faixa de 102.14(14)° a 104.12(14)°, contudo os ângulos C-Sn-O, para os oxigênios do ligante carboxilato, estão na faixa de 88.45(14)° a 92.40(13)°^{24, 25}.

Os comprimentos de ligações Sn-C encontram-se entre 2.114(4) Å a 2.122(4) Å, além disso, as ligações Sn-O dos ligantes carboxilatos são simétricas apresentando valores entre 2.162(3) Å a 2.138(3) Å, maiores que àqueles referentes às ligações Sn-O (átomos de oxigênios em ponte) situados em torno de 2.076(3) Å a 2.108(3) Å, assim como verificado para compostos semelhantes²⁶.

Importantes interações intramoleculares estão presentes, sendo caracterizadas por C13-H13B... π (C20) = 2.863 Å, C13-H13A...O4 = 2.648 Å, π (C32)-H32...O2 = 2.600 Å. A interação intramolecular aromático-aromático π (C17)-H17... π (C33) = 2,887 Å apresenta geometria correspondente à forma-T, vértice-face, assim como verificado para os compostos **1**, **3**, e **5**. Interações intermoleculares do tipo C41-H41...O4 = 2.581 Å e C12-H12B...O9 = 2.607 Å estão presentes, mantendo o empacotamento cristalino,

²³ R.R. Holmes, Accounts of Chemical Research 22 (1989) 190-197.

²⁴ C. Ma, Yun Ren, Y. Wang, R. Zhang, Polyhedron 29 (2010) 881–885.

²⁵ R.O. Day, V. Chandrasekhar, K.C.K. Swamy, J.M. Holmes, S.D. Burton, R.R. Holmes, Inorganic Chemistry 27 (1988) 2887-2893.

²⁶ R. Zhang, J. Sun, C. Ma, Journal of Organometallic Chemistry 690 (2005) 4366–4372.

conforme verificado na Figura 5.11. Interações deste tipo também foram encontradas para compostos similares na literatura²⁷.

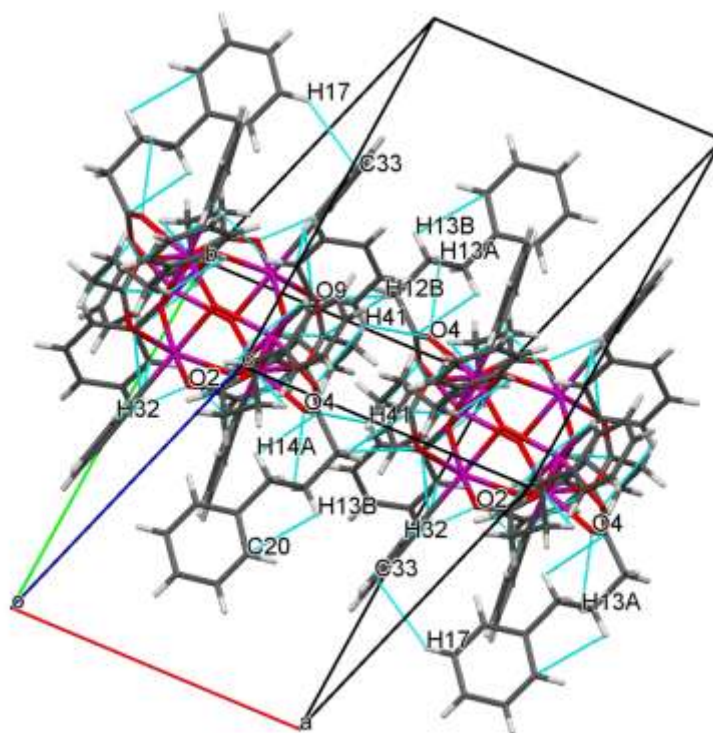


Figura 5.11: Empacotamento cristalino do complexo **6** ao longo do eixo *c*, mostrando as interações inter e intramoleculares, obtidas com o auxílio do programa Mercury.

²⁷ V. Chandrasekhar, K. Gopal, S. Nagendran, A. Steiner, S. Zacchini, *Crystal Growth & Design* 1 (2006) 267-273.

Tabela 5.4: Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) com os respectivos desvios padrão para os complexos 4, 5 e 6.

Composto	Bu ₂ SnPBA (4)	Composto Me ₂ SnPBA (5)	Composto PhSnPBA (6)
Comprimentos de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)	Comprimentos de Ligação (Å)	Ângulos de Ligação (°)
Sn1-C14 2.1141(17)	C14-Sn1-C14 139.0(10)	C10-O1 1.217(5)	O3-Sn1-C21 108.31(16)
Sn1-O2 2.1248(12)	C14-Sn1-O2 108.73(6)	C10-O2 1.256(5)	O3-Sn1-C22 106.38(15)
Sn1-O1 2.5193(14)	C14-Sn1-O2 ⁱ 102.70(6)	C11-O5 1.230(5)	C21-Sn1-C22 145.31(18)
O1-C10 1.2346(19)	O2-Sn1-O2 ⁱ 78.86(6)	C11-O4 1.325(4)	O3-Sn1-O4 76.22(10)
O2-C10 1.290(2)	O2-Sn1-O1 55.21(4)	C21-Sn1 2.089(4)	C21-Sn1-O4 94.32(19)
Sn1-C14 ⁱ 2.1141(17)	O2-Sn1-O1 ⁱ 133.53(4)	C22-Sn1 2.091(4)	C22-Sn1-O4 93.51(17)
Sn1-O2 ⁱ 2.1248(12)	C14-Sn1-O1 87.25(7)	C23-Sn2 2.101(4)	O3-Sn1-O1 90.70(12)
Sn1-O1 ⁱ 2.5193(14)	C14-Sn1-O1 ⁱ 89.68(7)	C24-Sn2 2.106(5)	C21-Sn1-O1 88.0(2)
	O1-Sn1-O1 ⁱ 171.23(6)	Sn1-O3 2.036(3)	C22-Sn1-O1 91.96(19)
		Sn1-O4 2.187(3)	O4-Sn1-O1 166.79(11)
		Sn1-O1 2.199(3)	O3-Sn2-C23 105.16(16)
		Sn2-O3 2.042(2)	O3-Sn2-C24 107.21(17)
		Sn2-O3 ⁱ 2.123(3)	C23-Sn2-C24 145.3(2)
		Sn2-O2 2.299(4)	O3-Sn2-O3 76.24(11)
		Sn2-O4 2.556(3)	C23-Sn2-O3 100.34(18)
			O3-Sn2-O2 89.39(12)
			O3-Sn2-O2 165.49(11)
			O3-Sn2-O4 143.24(11)
			O2-Sn2-O4 127.37(11)
			O3-Sn2-Sn2 38.99(8)
			Sn2-O3-Sn2 103.76(11)
			C10-O1 1.258(5)
			C10-O2 1.258(5)
			C11-O4 1.249(5)
			C11-O3 1.268(5)
			C30-O8 1.251(5)
			C30-O9 1.270(5)
			C31-Sn3 2.116(4)
			C42-Sn1 2.122(4)
			C48-Sn2 2.114(4)
			O1-Sn1 2.161(3)
			O2-Sn3 2.162(3)
			O3-Sn1 2.144(3)
			O4-Sn2 2.138(3)
			O5-Sn3 2.078(3)
			O5-Sn1 2.080(3)
			O5-Sn2 2.100(3)
			O6-Sn2 2.076(3)
			O6-Sn3 2.083(3)
			O6-Sn1 2.108(3)
			O7-Sn2 2.078(3)
			O7-Sn1 2.086(3)
			Sn3-O5-Sn1 136.59(13)
			Sn3-O5-Sn2 99.83(11)
			Sn1-O5-Sn2 99.92(11)
			Sn2-O6-Sn3 133.63(13)
			Sn2-O6-Sn1 99.78(11)
			Sn3-O6-Sn1 100.03(11)
			Sn2-O7-Sn1 132.26(13)
			Sn2-O7-Sn3 99.57(11)
			Sn1-O7-Sn3 99.94(11)
			C30-O8-Sn2 131.3(3)
			C30-O9-Sn3 129.1(3)
			O5-Sn1-O7 102.51(11)
			O5-Sn1-O6 77.71(10)
			O7-Sn1-O6 77.88(10)
			O5-Sn1-C42 102.29(13)
			O7-Sn1-C42 102.14(14)
			O6-Sn1-C42 179.98(16)
			O5-Sn1-O3 89.74(11)
			O7-Sn1-O3 158.36(11)
			O6-Sn1-O3 87.58(11)
			C42-Sn1-O3 92.40(13)

O7-Sn3 2.108(3)	O5-Sn1-O1 160.72(11)
O8-Sn2 2.138(3)	O7-Sn1-O1 86.41(11)
O9-Sn3 2.162(3)	O6-Sn1-O1 87.71(11)
Sn2-O7 2.078(3)	C42-Sn1-O1 92.29(13)
Sn2-O8 2.138(3)	O3-Sn1-O1 76.97(12)
Sn3-O5 2.078(3)	C31-Sn3-O2 90.05(13)
	C31-Sn3-O9 92.14(13)
	C48-Sn2-O4 88.45(14)
	C48-Sn2-O8 89.83(14)

Continuação: Tabela 5.4: Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos de ligação (°) com os respectivos desvios padrão para os complexos **4**, **5** e **6**.

Tabela 5.5: Principais dados obtidos no experimento de difração de raios-X para os complexos **4**, **5** e **6**.

Composto	(4)	(5)	(6)
Fórmula molecular	C ₂₈ H ₄₀ O ₄ Sn	C ₄₈ H ₆₈ O ₁₀ Sn ₄	C ₉₆ H ₉₆ O ₁₈ Sn ₆
Peso molecular	559.31	1279.86	2249.99
Temperatura, K	250.00(14)	219.9(3)	200.00(14)
Comprimento de onda, Å/ Radiação	0.71073; K α Mo	0.71073; K α Mo	0.71073; K α Mo
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	C 2/c	C 2/c	P -1
Cor do cristal	Incolor	Incolor	Incolor
Parâmetros da célula unitária			
a, Å	28.6361(6)	21.4749(6)	10.1485(3)
b, Å	5.0996(11)	7.5998(2)	14.9265(7)
c, Å	19.1889(5)	32.8447(12)	15.5415(7)
α , °	90.00	90.00	77.209(4)
β , °	93.044(2)	99.801(3)	73.190(3)
γ , °	90.00	90.00	86.438(3)
Volume, Å ³	2798.3(6)	5282.2(3)	2197.72(16)
Z	4	4	1
Densidade Calculada, Mg/m ³	1.328	1.609	1.700
Coefficiente de absorção, mm ⁻¹	0.942	1.920	1.748
F(000)	1160	2544.0	1116.0
Dimensão do cristal, mm	0.36 × 0.12 × 0.08	0.36 × 0.13 × 0.08	0.24 × 0.07 × 0.04
Intervalo de θ (°)	2.13-32.88	1.88-29.93	2.10-29.49
Intervalo de índices	-43 ≤ h ≤ 42 -7 ≤ k ≤ 7 -29 ≤ l ≤ 29	-28 ≤ h ≤ 26 -10 ≤ k ≤ 10 -45 ≤ l ≤ 45	-12 ≤ h ≤ 14 -20 ≤ k ≤ 20 -20 ≤ l ≤ 21
Número de reflexões coletadas	9804[R(int) = 0.0341]	6826[R(int) = 0.0448]	10449[R(int) = 0.0387]
Integralidade para θ	96.3%	99.9%	85.5%
Correção de absorção	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
S	0.740	1.28	0.999
R índices finais [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0340, wR2 = 0.0831	R1 = 0.0420, wR2 = 0.0726	R1 = 0.0425, wR2 = 0.1075
R índices todos os dados	R1 = 0.0451, wR2 = 0.0941	R1 = 0.0581, wR2 = 0.0792	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1196

5.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn

5.6.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de ^1H são mostrados no Anexo B, além disso, os sinais obtidos nos espectros de RMN de ^1H são sintetizados na Tabela 5.6. Observa-se a ausência do hidrogênio do grupo COOH para todos os complexos sintetizados, o que indica a coordenação pelo átomo de oxigênio.

A numeração utilizada para a atribuição dos hidrogênios e carbonos dos compostos está representada na Figura 5.12.

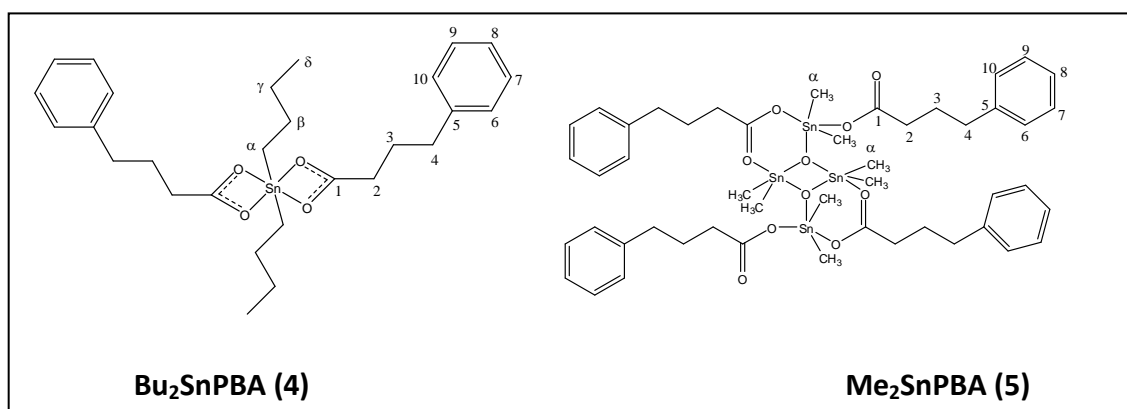


Figura 5.12: Representação estrutural dos compostos Bu₂SnPBA (4) e Me₂SnPBA (5).

Para o composto 4 e 5, observa-se a sobreposição do sinal do solvente CDCl₃ com os hidrogênios da fenila do ligante. Além disso, o complexo 4 apresenta sobreposição dos hidrogênios dos carbonos α, γ e β. O mesmo não ocorreu para o derivado metílico (5), apresentando sinais bastante distintos. Todos os complexos apresentaram integração e multiplicidade esperada para as estruturas propostas.

Como observado na Tabela 5.3, para os dois complexos e nos respectivos espectros de RMN de ^1H , os sinais multipletos na região entre 7,37 a 7,06 ppm compreendem os sinais atribuídos aos hidrogênios do grupo aromático do ligante. Na região entre 2,73-1,82 ppm encontram-se os sinais dos hidrogênios dos metilenos do ligante. Além disso, o deslocamento químico em 0,84 ppm compreende os sinais do grupo metila do composto 5, que aparece como um simpleto, apresentando $^2J=87,3$

Hz, semelhante aos compostos deste tipo de estrutura relatados na literatura¹. Para o complexo **4**, os hidrogênios dos carbonos α , γ e β apresentam como multipletos na região entre 1,58-1,25 ppm, em que os hidrogênios α e γ situam-se na mesma região do espectro com deslocamento químico de 1,58-1,56 ppm. Esta atribuição foi feita de acordo como apresentado na literatura^{2, 3}. Os hidrogênios (H δ) aparecem como um tripleto na região entre 0,85 a 0,78 ppm.

Tabela 5.6: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ¹H para o ligante (PBANa) e os complexos diorganoestânicos (**4**) e (**5**).

Atribuição*	PBANA*	Bu ₂ SnPBA (4)*	Me ₂ SnPBA (5)*
H(2)	1,93-1,86 (t, 2H) [³ J=7,4 Hz]	2,34-2,27 (t, 4H) [³ J=7,4 Hz]	2,30-2,23 (t, 8H) [³ J=7,3 Hz]
H(3)	1,58-1,44 (qui, 2H) [³ J=7,3 Hz]	1,96-1,82 (qt, 4H) [³ J=7,4 Hz]	2,02-1,88 (qt, 8H) [³ J=7,4 Hz]
H(4)	2,25-2,17 (t, 2H) [³ J=7,5 Hz]	2,61-2,54 (t, 4H) [³ J=7,5 Hz]	2,73-2,66 (t, 8H) [³ J=7,5 Hz]
H(6), H(7), H(8), H(9), H(10)	6,86-6,74 (m, 5H)	7,22-7,06 (m, 10H)	7,37-7,22(m, 20H)
H α	-	1,58-1,56 (m, 12H)	0,84 (s, 24H) [² J=87,3 Hz]
H β	-	1,38-1,25 (m, 12H)	-
H γ	-	1,58-1,56 (m, 12H)	-
H δ	-	0,85-0,78 (t, 6H)	-

* Entre parênteses está descrito a multiplicidade do sinal e o valor de integração de cada sinal, na qual s, t, qt e m referem-se à simpleto, tripleto, quinteto e multipletos, respectivamente. O valor de ³J expressa a constante de acoplamento entre os metilenos H(2), H(3) e H(4). O valor de ²J expressa a constante de acoplamento entre o ¹¹⁹Sn-H α . Os espectros dos compostos (**4**) e (**5**) foram obtidos em clorofórmio deuterado.

¹ C.S. Parulekar, V.K. Jain, T. Kesavadas, E.R.T. Tiekink, Journal of Organometallic Chemistry, 387 (1990) 163-173.

² M. Danish, S. Ali, A. Badshah, M. Mazhar, H. Masood, A. Malik, G. Kehr, Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry, 27(1997) 863-885.

³ A. Rehman, M. Hussain, Z. Rehman, S. Ali, A. Rauf, F. H. Nasim, M. Helliwell, Inorganica Chimica Acta 370 (2011) 27-35.

5.6.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C são apresentados e discutidos a seguir. Os deslocamentos químicos referentes aos complexos **4** e **5** e para o ligante PBANa são mostrados na Tabela 5.4.

Para o composto **4**, observou-se um sinal para cada átomo de carbono, o que está de acordo com a estrutura proposta. Pode-se observar na Figura 5.13 um deslocamento químico em 183,9 ppm atribuído ao carbono do grupo carboxilato. Além disso, os carbonos do grupo fenila do ligante apresentam deslocamentos químicos na região entre 141,5 a 126,1 ppm. Entretanto, os sinais observados em 35,4 a 27,2 ppm correspondem aos metilenos do ligante. Além disso, o deslocamento químico observado em 13,7 ppm é referente ao $\text{C}\delta$, pois o mesmo é o carbono mais blindado do composto. Sinais na região entre 26,8 a 26,4 ppm foram atribuídos aos carbonos β e γ do composto **4**, nesta ordem. O carbono α corresponde ao deslocamento químico em 25,1 ppm, apresentando acoplamentos $^1J(^{119}\text{Sn}, ^{117}\text{Sn} - ^{13}\text{C})$ igual a 583 e 557 Hz, respectivamente, como observado no espectro de RMN de ^{13}C expandido (Figura 5.14).

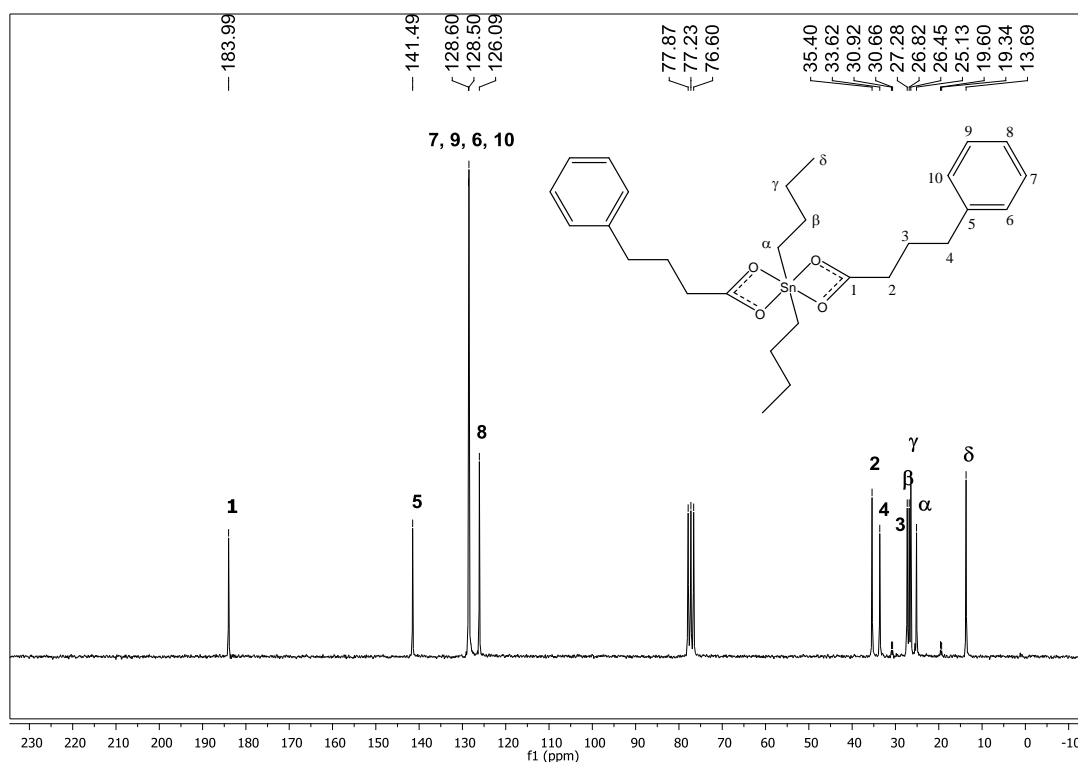


Figura 5.13: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **4** em CDCl_3 .

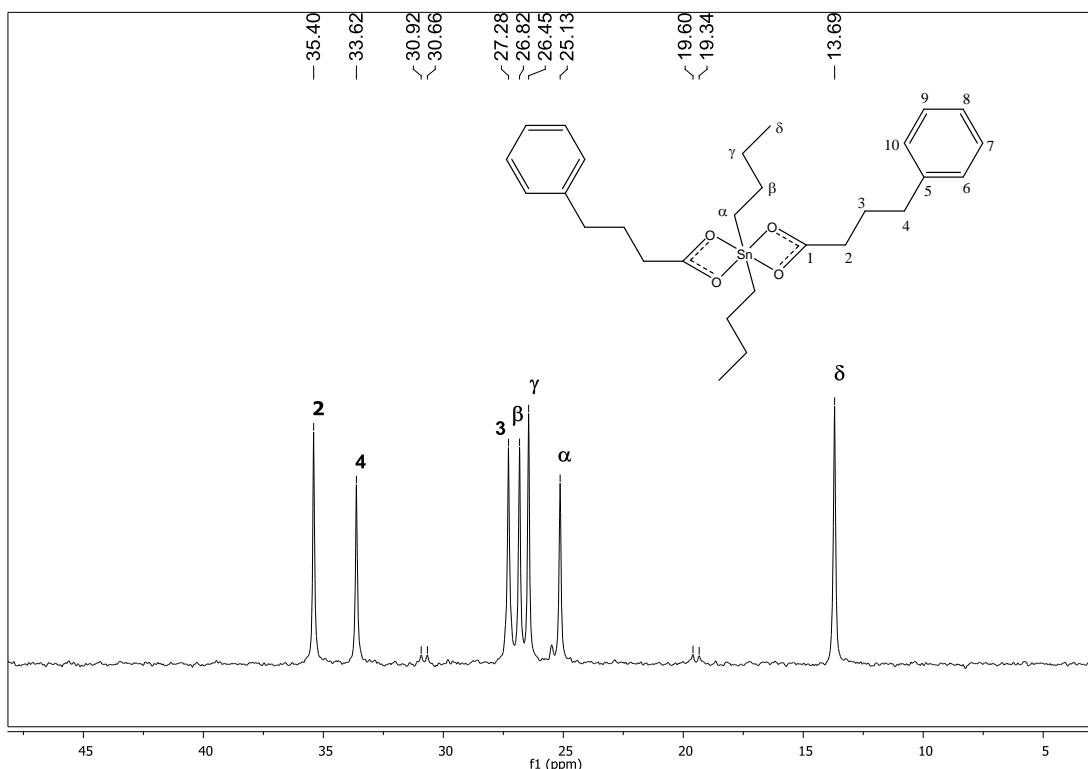


Figura 5.14: Expansão na região de 45 a 5 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **4**.

O composto **5** apresenta dois sinais para o carbono α com deslocamentos químicos em 9,1 e 6,6 ppm (Figura 5.15), o que sugere a presença de dois carbonos α diferentes na estrutura. Isso está de acordo com a estrutura diestanoxânica proposta para o derivado **5**, na qual apresenta dois centros de estanho diferentes, um endo e um exocíclico, de acordo como relatado na literatura para compostos semelhantes^{4, 5, 6}. Dessa forma, o composto apresenta um sinal para cada carbono α , observando para cada carbono acoplamentos $^1J(^{119}\text{Sn}, ^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ igual a 802-767 Hz e 758-722 Hz, como mostrado no espectro em expansão (Figura 5.16).

⁴ T.P. Lockhart, W.F. Manders, E.M. Holt, *Journal of the American Chemical Society*, 108 (1986) 6611-6616.

⁵ F. Benetollo, G.G. Lobbia, M. Mancini, M. Pellei, C. Santini, *Journal of Organometallic Chemistry* 690 (2005) 1994–2001.

⁶ S.P. Narula, S. Kaur, R. Shankar, S.K. Bharadwaj, R.K. Chadha, *Journal of Organometallic Chemistry* 506 (1996) 181-190.

O composto **5** apresenta um deslocamento químico em 179,9 ppm atribuído ao carbono do grupo carboxilato. Deslocamentos químicos entre 141,8 a 126,0 ppm referem-se aos carbonos do grupo aromático e sinais entre 35,7 a 27,4 ppm correspondem aos carbonos metilenos do ligante.

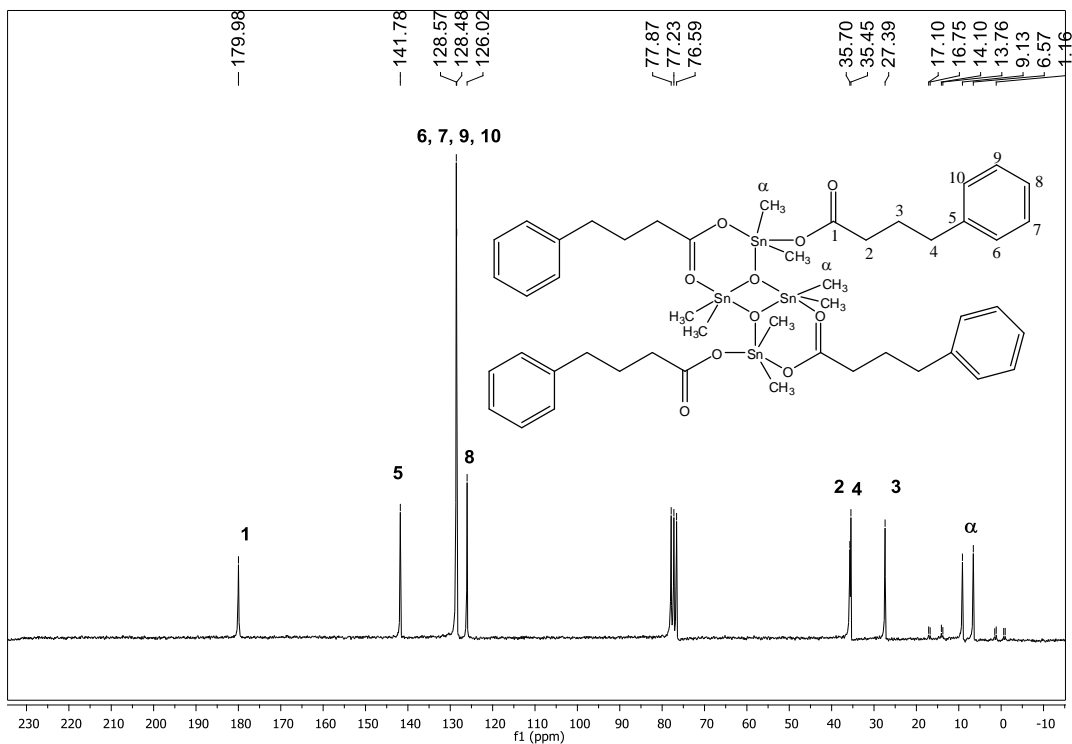


Figura 5.15: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **5** em CDCl_3 .

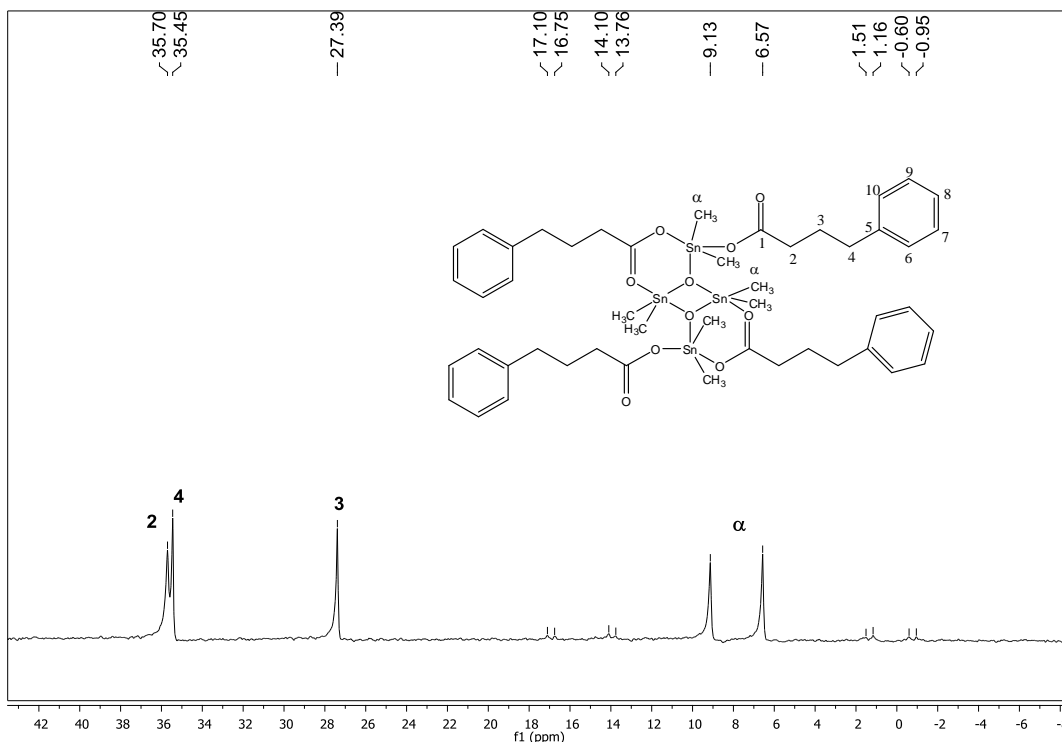


Figura 5.16: Expansão na região entre 42 a -8 ppm do espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 5.

Tabela 5.7: Valores de deslocamentos químicos (ppm) observados a partir dos espectros de RMN de ^{13}C para o ligante (PBANa) e os complexos diorganoestânicos.

Atribuição*	PBANa	Bu ₂ SnPBA (4)*	Me ₂ SnPBA (5)*
C(1)	183,1	183,9	179,9
C(2)	37,2	35,4	35,7
C(3)	27,8	27,2	27,4
C(4)	35,0	33,6	34,4
C(5)	142,4	141,5	141,8
C(6)	128,4	128,6	128,6
C(7)	128,3	128,5	128,5
C(8)	125,7	126,0	126,0
C(9)	128,3	128,5	128,5
C(10)	128,4	128,6	128,6
C α	-	25,1 {583/557}	9,1 {802/767} 6,6 {758/722}
C β	-	26,8	-
C γ	-	26,4	-
C δ	-	13,7	-

*Os valores representado entre chaves referem-se aos acoplamentos $^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ quando obtidos nos respectivos espectros. Os espectros dos compostos (4) e (5) foram obtidos em clorofórmio deuterado.

5.6.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{119}Sn

Para o composto **4**, pode-se observar a partir do espectro de RMN de ^{119}Sn (Figura 5.17) um sinal intenso atribuído ao Sn(IV) com deslocamento químico de -148,13 ppm, valor consistente com os deslocamentos encontrados para sistemas $\text{R}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}')_2$.⁷ É possível notar também a presença de mais três sinais menores com δ de -171, -205 e -217 ppm (Figura 5.18) que são relacionados a processos dinâmicos em solução com a formação da estrutura do tipo $[\{\text{R}_2\text{SnPBA}\}_2\text{O}]_2$. Os acoplamentos ${}^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ nos espectros de RMN de ^{13}C e de ^{119}Sn são importantes parâmetros para a avaliação estrutural de carboxilatos organoestânicos. Foi observado o acoplamento $^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$, ${}^1J = 584,6$ Hz no espectro em expansão (Figura 5.18), e com a média dos valores de 1J encontrados nos espectros de ^{13}C e ^{119}Sn foi possível calcular o ângulo de ligação C-Sn-C em solução, de acordo como mostrado na Tabela 5.6. O ângulo foi calculado usando a equação de Lockhart¹¹ e de Holeček⁸ (Equações 1, 2 e 4) e o ângulo encontrado para o composto **4** foi de 133,1°. Esses valores encontram-se de acordo com os dados encontrados na literatura para compostos pentacoordenados e hexacoordenados⁹, porém não é possível prever a geometria do composto **4** em solução, pois existem vários fatores que influenciam o deslocamento químico na RMN, como concentração, temperatura, solvente, eletronegatividade do ligante, número de coordenação do átomo de estanho, o que pode sugerir entre uma pentacoordenação e hexacoordenação do átomo de estanho em solução¹⁰.

Cálculo do ângulo C-Sn-C a partir de ${}^nJ(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$:

$$\theta = 0,0161[{}^2J]^2 - 1,32[{}^2J] + 133,4, \text{ para solventes não-coordenantes Eq. 1}$$

Cálculo do ângulo C-Sn-C a partir de ${}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$:

$$|{}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = 11,4(\theta) - 875 \text{ para derivados metílicos Eq. 2}$$

⁷ M. Gielen, A.E. Khloufi, M. Biesemans, R. Willem, *Polyhedron* 11 (1992) 1861-1868.

⁸ J. Holeček, M. Nádvorník, K. Handlíř, *Journal of Organometallic Chemistry* 315 (1986) 299-308.

⁹ S.G. Teoh, S.H. Ang, J.P. Declercq, *Polyhedron* 16 (1997) 3729-3733.

¹⁰ M. Hussain, M. Hanif, S. Ali, S. Shahzadi, M.S. Ahmad, B. Mirza, H.S. Evans, *Journal of Coordination Chemistry* 62 (2009) 2229-2238.

$|^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = [(9.99 \pm 0.73)(\theta) - (746 \pm 100)]$ para derivados butílicos **Eq. 4**

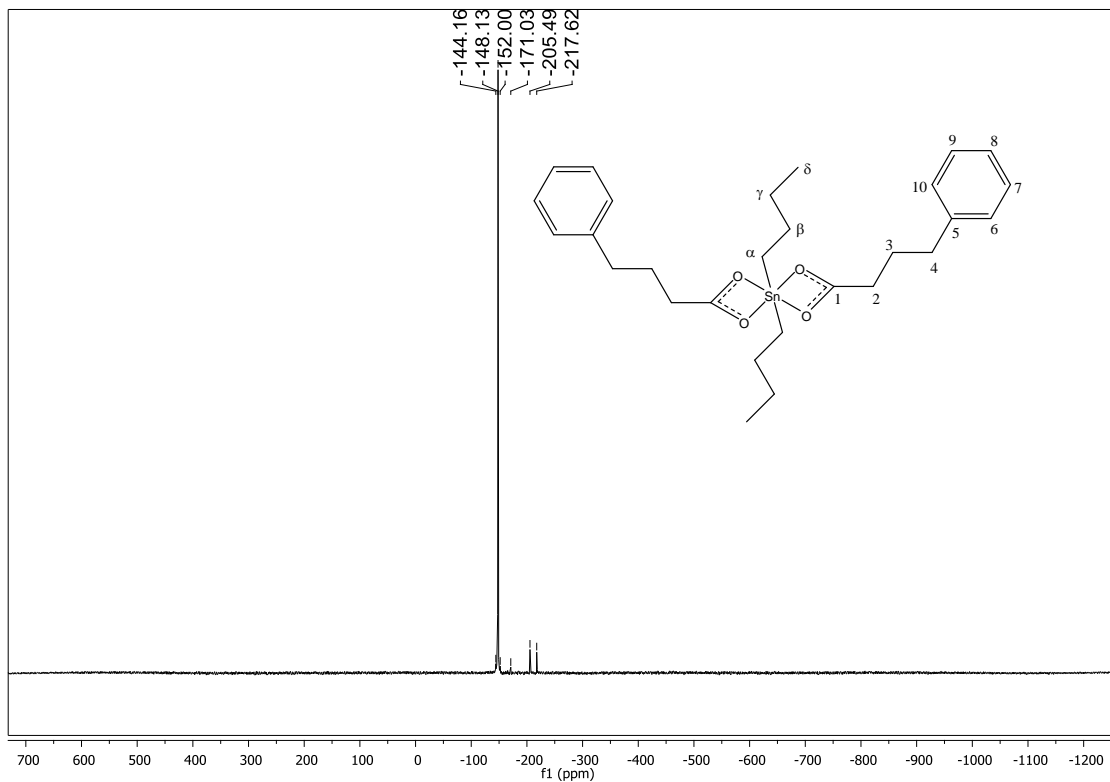


Figura 5.17: Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **4** em CDCl_3 .

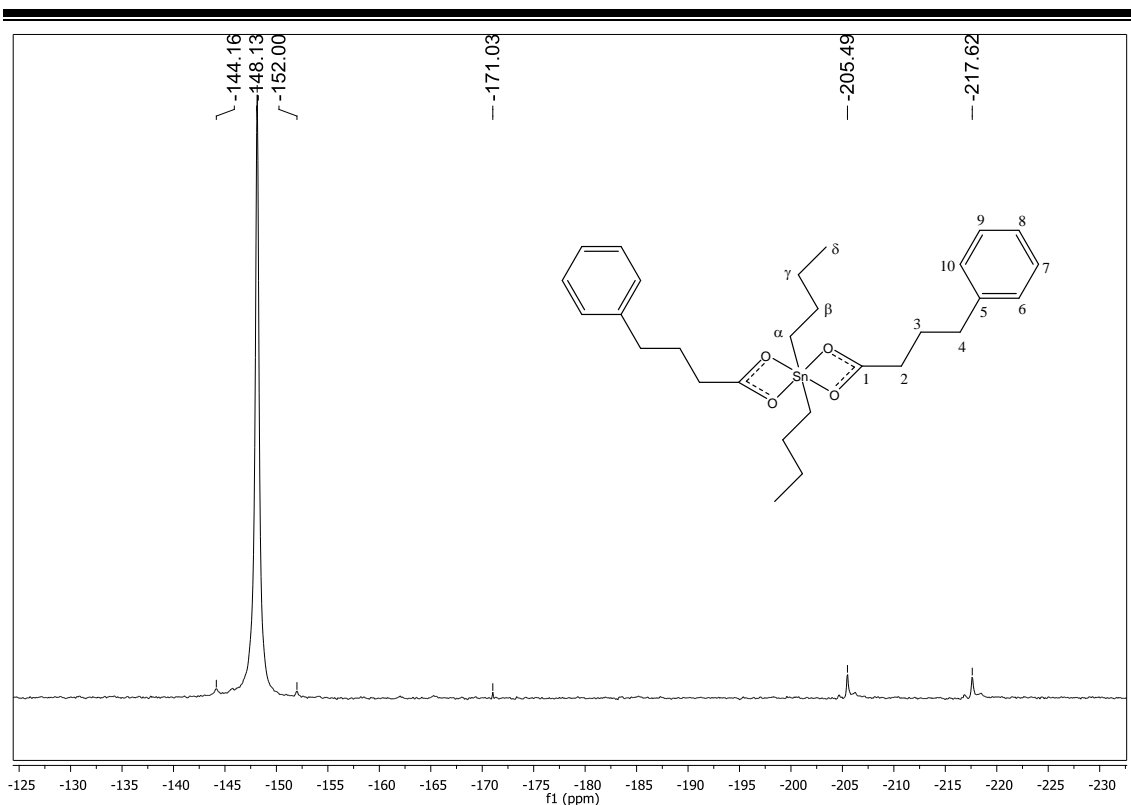


Figura 5.18: Expansão na região entre -125 a -240 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **4**.

Para o complexo **5**, nota-se dois sinais referentes ao Sn(IV) (Figura 5.19) com intensidades maiores com δ de -176,3 e -188,4 ppm e um sinal com δ = -118 ppm. O sinal em -118 ppm está relacionado a processo dinâmico em solução com a formação da estrutura do tipo $[\text{R}_2\text{Sn}(\text{PBA})_2]$. Os sinais de deslocamentos químicos referentes a -176,3 e -188,4 ppm sugerem a formação da estrutura diestanoxânica, apresentando dois átomos de Sn(IV) diferentes, um endo e outro exocíclico, porém a atribuição de quais sinais se referem aos estanhos endo e exocíclico somente é feita a partir de experimentos em 2D^{11, 12, 13}. Além disso, esses deslocamentos químicos são maiores em valor absoluto quando comparados ao deslocamento químico obtidos pelo composto **4**, devido a presença de três átomos de oxigênios ligados ao estanho no composto diestanoxânico. Observa-se que os sinais apresentados pelo composto **5** são

¹¹ F. Ribot, C. Sanchez, A. Meddour, M. Gielen, E.R.T. Tiekink, M. Biesemans, R. Willem, *Journal of Organometallic Chemistry* 552 (1998) 177–186.

¹² J.C. Martins, F. Kayser, P. Verheyden, M. Gielen, R. Willem, M. Biesemans, *Journal of Magnetic Resonance* 124 (1997) 218–222.

¹³ R. Willem, A. Bouhdid, F. Kayser, A. Delmotte, M. Gielen, J.C. Martins, M. Biesemans, B. Mahieu, E.R.T. Tiekink, *Organometallics* 15 (1996) 1920–1929.

bastante diferentes daqueles referente ao composto **4**. Isso se deve principalmente pelo fato do composto **5** apresentar no espectro de RMN de ^{119}Sn acoplamentos intensos relacionados aos acoplamentos ^{119}Sn - $^{119/117}\text{Sn}$ (102 e 97 Hz). Acoplamentos ^{119}Sn - ^{13}C não são observados no espectro de RMN de ^{119}Sn para o composto **5** (Figura 5.20). Esses dados estão de acordo com os valores reportados na literatura para compostos diestanoxânicos similares¹⁴. O ângulo da ligação C-Sn-C foi calculado para o complexo **5** a partir das constantes de acoplamentos 2J (^{119}Sn - ^1H) e 1J (^{119}Sn - ^{13}C), como mostrado na Tabela 5.6. O valor encontrado a partir de 2J foi de $140,9^\circ$, e a partir de 1J foi de $147,1^\circ$ e $143,2^\circ$ (calculado para os dois sinais de carbono α presentes no espectro de RMN de ^{13}C). Estes dados indicam a presença de ângulos C-Sn-C ligeiramente diferentes, sugerindo que existem ligações C-Sn-C distorcidas.

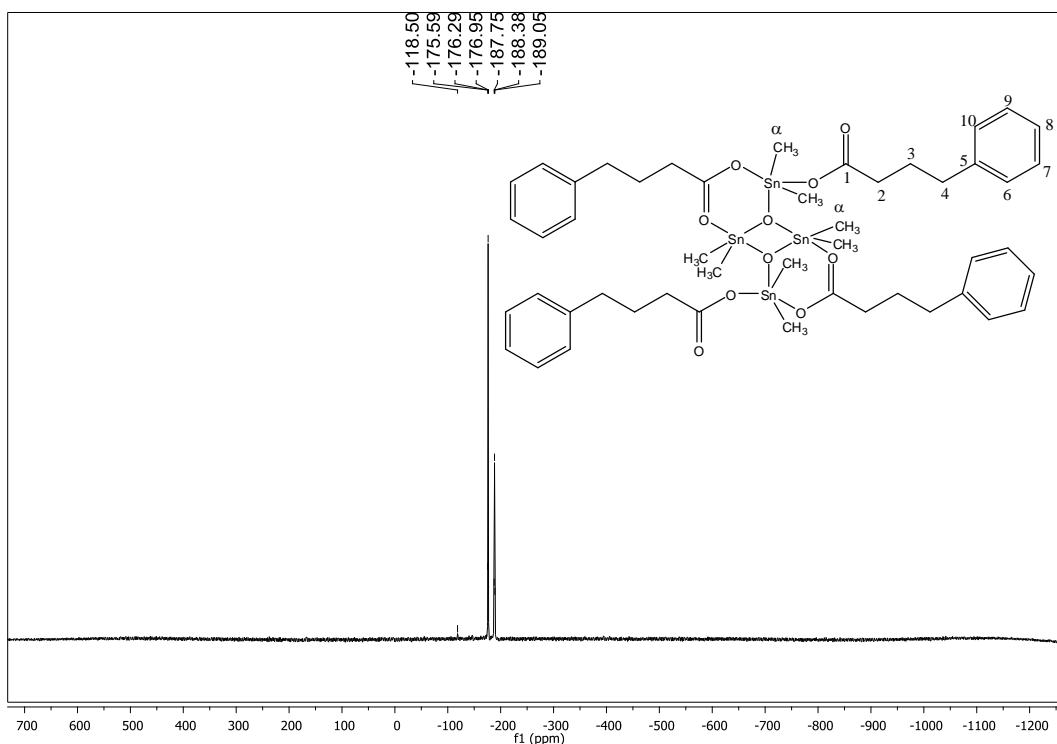


Figura 5.19: Espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **5** em CDCl_3 .

¹⁴ M. Hanif, M. Hussain, S. Ali, M.H. Bhatti, M.S. Ahmed, B. Mirza, H.S. Evans, Polyhedron 29 (2010) 613–619.

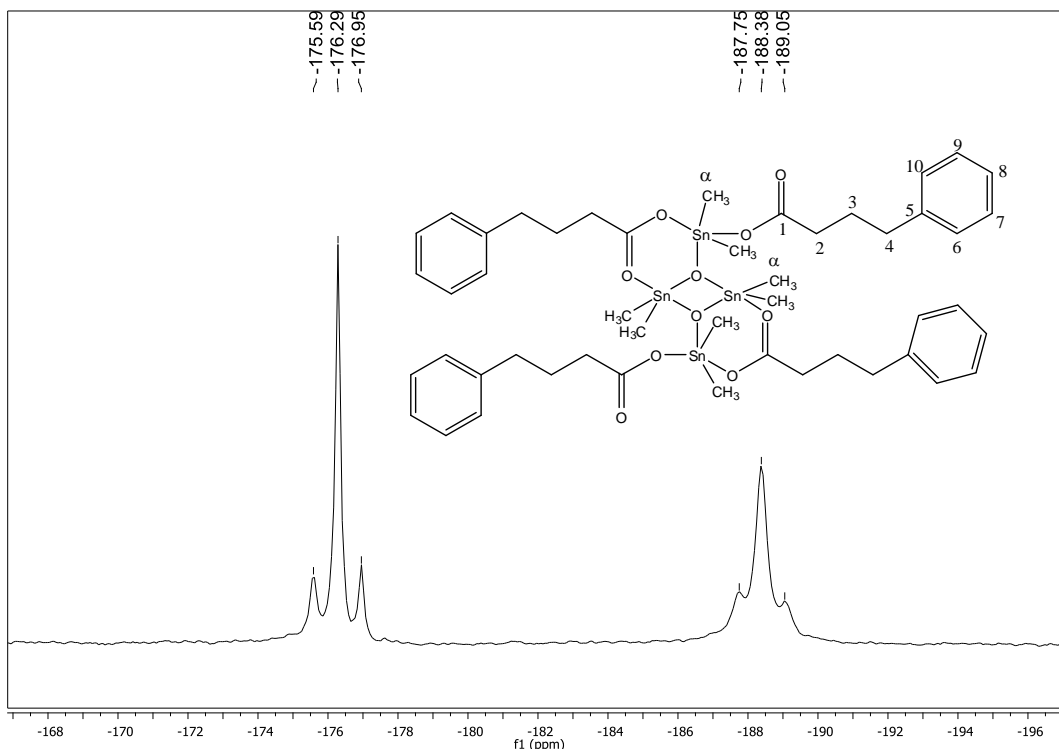


Figura 5.20: Expansão na região entre -168 a -196 ppm do espectro de RMN de ^{119}Sn obtido para o composto **5**.

Tabela 5.8: Valores de deslocamentos químicos obtidos nos espectros de RMN de ^{119}Sn feitos em CDCl_3 .

Composto	δ (ppm)	$^1J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ ou $^2J(^{119}\text{Sn}-^{119/117}\text{Sn})$ (Hz)
Bu_2SnPBA (4)	-148,1	584,6
Me_2SnPBA (5)	-176,3/ -188,4	102/ 97

Tabela 5.9: Ângulos de ligação C-Sn-C calculados a partir de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ e $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$.

Composto	$^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ (Hz)	θ (°)	$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ (Hz)	θ (°)
Bu_2SnPBA (4)	-	-	583,8	133,1
Me_2SnPBA (5)	87,3 Hz	140,9	802/758	147,1/ 143,2

5.7 Conclusões Parciais

Neste capítulo foram descritas as metodologias de preparação e as análises espectroscópicas para as caracterizações dos compostos organoestânicos **4**, **5** e **6** inéditos derivados do ácido 4-fenilbutírico. De acordo com as análises feitas, o composto **4** apresenta geometria octaédrica distorcida no estado sólido. Para o

composto **5** foi obtida estrutura do tipo diestanoxânica, formada a partir da hidrólise do complexo inicial no processo de recristalização, com geometria bipiramidal trigonal distorcida para o Sn exo e octaédrica distorcida para o Sn endocíclico, confirmada por difração de raios-X. Na síntese do composto **6**, também houve a formação de um composto hexamérico do tipo tambor, a partir da hidrólise do produto dissubstituído no processo reacional, apresentando Sn hexacoordenado com geometria octaédrica. Os compostos **4** e **5** foram caracterizados no estado sólido pela espectroscopia no infravermelho, espectroscopia Mössbauer de ^{119}Sn e cristalografia de raios-X. O composto **6** apenas foi caracterizado pela difração de raios-X. Em solução os compostos **4** e **5** foram caracterizados pela Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , de ^{13}C e de ^{119}Sn .

Pelos estudos dos dados de infravermelho e Mössbauer de ^{119}Sn pode-se sugerir que o ligante carboxilato se coordena de modo bidentado ao centro metálico. Além disso, verifica-se pelos valores Mössbauer de ^{119}Sn que o composto **4** apresenta número de coordenação maior que o composto **5**. Isso pode ser confirmado pelas estruturas cristalinas elucidadas pela cristalografia de raios-X, na qual verificou a geometria *trans* octaédrica distorcida para o composto 4. Além disso, através da RMN em solução, pode-se verificar que o composto **5** apresenta ângulos de ligação próximos do estado sólido, indicando nenhuma mudança estrutural em solução.

Capítulo 6

Atividade Antifúngica

Foram investigadas as atividades antifúngicas dos compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico, **1-5** (Figura 6.1), pelo método da microdiluição, frente às seguintes espécies de leveduras: *Candida dubliniensis* (isolado clínico 28), *C. lusitaniae* (CBS 6936), *C. albicans* (ATCC 18804), *C. tropicalis* (ATCC 750), *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. glabrata* (ATCC 90030). A atividade antifúngica dos precursores organoestânicos, do sal de sódio do ligante e seu respectivo ácido 4-fenilbutírico também foram avaliadas. Para a comparação da atividade antifúngica dos complexos **1-5** foram utilizados os fármacos de uso clínico nistatina e nitrato de miconazol.

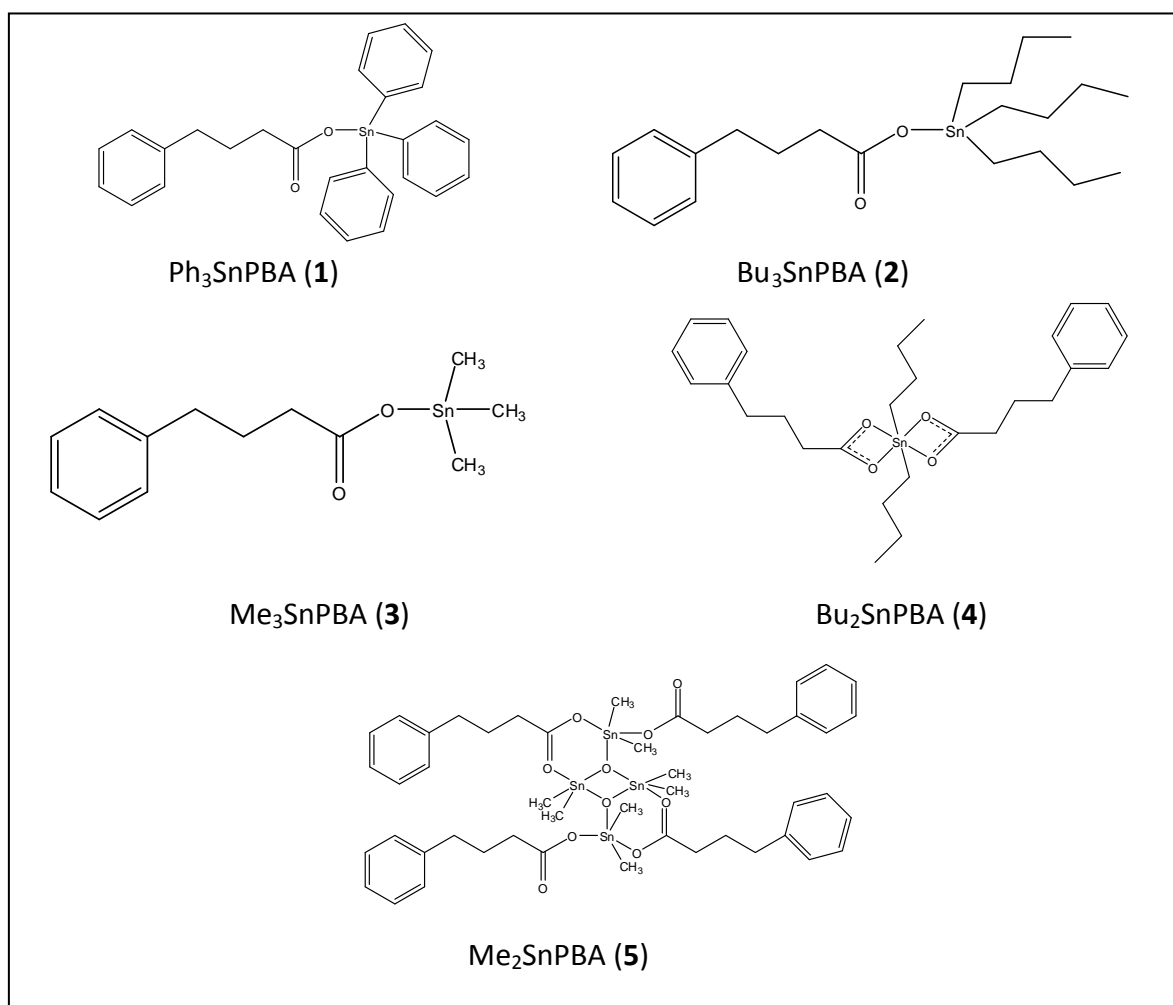


Figura 6.1: Estruturas dos compostos **1-5** testados frente à *Candida spp.*

Existem atualmente vários agentes antifúngicos presentes no mercado, contudo os mesmos não tem sido eficazes aos tratamentos, devido ao desenvolvimento de resistência de certas cepas frente aos mesmos¹. Além disso, têm-se aumentado os casos de infecções fúngicas provenientes de *Candida* não *albicans*². Esse fato está associado principalmente ao uso indiscriminado de antifúngicos, que seleciona cepas resistentes a determinados fármacos³. Nesse sentido, torna-se importante investigar a ação de novos agentes antifúngicos que possam ser mais seletivos aos seus alvos de ação e mais ativos do que os fármacos convencionais.

6.1 Triagem da Atividade Antifúngica

Apenas os compostos PBANa, Me₃SnCl, Me₂SnCl₂ e Bu₂SnCl₂ não apresentaram atividade antifúngica na concentração de 250 µg.mL⁻¹, para algumas espécies de *Candida*, assim como verificado na Tabela 6.1. Os compostos que apresentaram no mínimo 50% de inibição do crescimento dos micro-organismos na concentração de 250 µg. mL⁻¹ foram submetidos ao teste do IC₅₀, através do método da microdiluição.

6.2 Determinação do IC₅₀

Os complexos **1-5** foram testados na faixa de concentração de 250 µg mL⁻¹ a 0,12 µg.mL⁻¹ frente aos fungos leveduriformes, juntamente com os precursores organoestânicos, o sal de sódio do ligante e seu respectivo ácido e os fármacos nistatina e nitrato de miconazol.

Na Tabela 6.1, encontram-se os valores de IC₅₀ (µmol.L⁻¹), calculados através da equação 2.2.4.1G, para os complexos **1-5**, precursores, ligante, ácido-4-fenilbutírico e os fármacos empregados frente às seis espécies de *Candidas* testadas.

¹ M.A. Ghannoum, L.B. Rice, *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1999) 501–517.

² M.J. Linares, G. Charriel, F. Solís, M. Casal, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 21 (2003) 493-497.

³ M.M. Canuto, F.G. Rodero, *The Lancet Infectious Diseases* 2 (2002) 550-563.

Tabela 6.1: Resultados da concentração inibitória (IC₅₀ em µmol.L⁻¹) com os respectivos desvio padrão para os compostos organoestânicos derivados do ácido 4-fenilbutírico **1-5**, o 4-fenilbutirado de sódio (PBANa) e seu ácido (HPBA), os precursores organoestânicos e os antifúngicos nistatina e nitrato de miconazol.

Compostos	IC ₅₀ / µmol.L ⁻¹					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. lusitaniae</i>
Ph ₃ SnPBA (1)	0,624 ± 1,42	0,829 ± 0,286	4,020 ± 0,163	1,446 ± 0,324	0,343 ± 0,0083	0,200 ± 0,041
Bu ₃ SnPBA (2)	0,902 ± 6,49	1,115 ± 0,017	10,12 ± 0,566	7,24 ± 0,102	0,00873 ± 0,0012	0,109 ± 0,015
Me ₃ SnPBA (3)	>382,3 ± 1,43	<764,5 ± 1,42	<382,2 ± 1,75	>382,3 ± 1,21	>382,3 ± 1,34	<382,3 ± 1,38
Bu ₂ SnPBA (4)	15,79 ± 1,33	50,25 ± 3,80	64,22 ± 3,49	99,88 ± 15,9	35,45 ± 1,79	35,42 ± 2,09
Me ₂ SnPBA (5)	97,67 ± 1,05	>48,83 ± 0,869	>97,66 ± 0,278	>97,66 ± 1,05	>97,66 ± 1,02	>97,66 ± 1,10
PBANA* (7)	<671,4 ± 1,87	-	<1342,8 ± 0,811	<1342,8 ± 1,33	<335,7 ± 2,62	<671,4 ± 0,063
Ph ₃ SnCl (8)	2,079 ± 0,094	2,615 ± 0,033	18,524 ± 0,547	6,501 ± 0,247	1,052 ± 0,025	0,00514 ± 2,39
Me ₃ SnCl* (9)	-	-	<1254,6 ± 14,8	-	-	-
Bu ₃ SnCl (10)	0,115 ± 7,29	2,143 ± 0,074	3,907 ± 0,275	1,515 ± 0,188	0,038 ± 6,15	0,997 ± 0,019
Me ₂ SnCl ₂ * (11)	-	-	-	-	-	<1138,0 ± 3,62
Bu ₂ SnCl ₂ * (12)	70,13 ± 2,34	168,7 ± 35,4	14,49 ± 0,354	-	-	40,75 ± 3,16
HPBA (13)	<380,7 ± 1,18	>761,3 ± 0,913	<761,3 ± 1,12	<761,3 ± 2,38	<380,8 ± 1,64	>380,7 ± 2,45
Nistatina (14)	2,772 ± 0,201	2,735 ± 0,046	2,589 ± 0,126	0,556 ± 0,012	4,131 ± 0,075	2,926 ± 0,055
Nitrato de Miconazol (15)	7,701 ± 0,369	5,048 ± 0,426	0,00665 ± 0,0019	26,94 ± 1,43	2,744 ± 0,080	2,80 ± 0,134

*O símbolo - representa a inatividade antifúngica na concentração de 250 µg.mL⁻¹ para a respectiva espécie de *Candida*. Os símbolos < e > significa que o IC₅₀ é menor que o respectivo valor descrito e maior que o valor descrito, respectivamente.

Através dos valores do IC₅₀, observa-se que o ligante (PBANa) e o ácido 4-fenilbutírico (HPBA) não apresentam atividade significativa para todas as espécies de *Candida*. Os compostos mais ativos frente às leveduras foram os complexos Ph₃SnPBA (**1**) e o Bu₃SnPBA (**2**), obtendo valores de IC₅₀ comparáveis aos fármacos controle. Esse fato está corroborando com a literatura para compostos triorganoestânicos derivados de ácidos carboxílicos, os quais exibem maior atividade antimicrobiana⁴. O composto **1** também apresentou valores de inibição menores para todas as espécies de *Candida*, exceto para a *Candida lusitaniae*, quando comparado ao seu precursor organoestânico,

⁴ F.T. Vieira, G.M. de Lima, J.R. da S. Maia, N.L. Speziali, J.D. Ardisson, L. Rodrigues, A. Correa Junior, O.B. Romero, European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 883–889.

sugerindo que a coordenação do 4-fenilbutirato sódio com o fragmento organoestânico produz um sinergismo de maior ação antifúngica. O efeito da complexação também foi muito pronunciado para o composto **2** frente à *C. Dubliniensis*, valor de IC₅₀ na concentração nanomolar, menor que aqueles apresentados pelos fármacos. Deve ressaltar que a *C. Dubliniensis* é um isolado clínico resistente, indicando que o composto **2** seja um possível candidato a fármaco.

A atividade microbiana inibitória foi pouca pronunciada para os compostos **3** e **5**, sendo o composto **4** pouco mais ativo que estes últimos, o que corrobora com a atividade apresentada pelos precursores Me₃SnCl, Me₂SnCl₂ e o Bu₂SnCl₂, nas quais foram menos ativos. Ao avaliar-se o IC₅₀ dos fármacos, o nitrato de miconazol foi mais ativo contra a *C. parapsilosis* e a nistatina frente à *C. glabrata*. Os cloretos organoestânicos com maiores valores de IC₅₀ foram o Bu₃SnCl e o Ph₃SnCl, nesta ordem, contudo estes resultados devem ser cuidadosamente analisados, pois os mesmos apresentam alta toxicidade aos mamíferos e ao meio ambiente^{5, 6, 7}. Contudo, Pellerito et al.⁸, demonstraram por meio da técnica de citometria de fluxo, que após células do carcinoma hepatocelular HepG2 serem tratadas com o tributilestanho derivado do ácido valpróico, o efeito citotóxico foi associado a indução de morte celular por apoptose, sendo o ligante ineficaz contra as células. Mala et al.^{9, 10} também demonstraram que compostos de tributilestanho derivados de carboxilatos apresentaram indução de morte celular por apoptose em células MCF-7 (câncer de mama) por meio de ensaios de fragmentação do DNA e com alaranjado de acridina. Dessa forma, o efeito adverso da toxicidade pode ser diminuído com uma minuciosa escolha do ligante coordenado ao átomo de estanho, pois o mesmo pode modular a atividade do complexo, diminuindo sua toxicidade^{11, 12, 13}.

⁵ J.J. Cooney, S. Wuertz, *Journal of Industrial Microbiology*, 4 (1989) 375-402.

⁶ J.S. White, J.M. Tobin, J.J. Cooney, *Canadian Journal of Microbiology* 45 (1999) 541-554.

⁷ A. Pagliarani, S. Nesci, V. Ventrella, *Toxicology in Vitro* 27 (2013) 978-990.

⁸ O. Pellerito, C. Prinzivalli, E. Foresti, P. Sabatino, M. Abbate, G. Casella, T. Fiore, M. Scopelliti, C. Pellerito, M. Giuliano, G. Grasso, L. Pellerito, *Journal of Inorganic Biochemistry* 125 (2013) 16-25.

⁹ M. Nath, M. Vats, P. Roy, *Inorganica Chimica Acta Part B* 423 (2014) 70-82.

¹⁰ M. Nath, M. Vats, P. Roy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 148 (2015) 88-100.

¹¹ C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, A. Szorcsik, *Journal of Organometallic Chemistry* 691 (2006) 1733-1747.

¹² S. Ahmad, A. A. Isab, S. Ali, A. R. Al-Arfaj, *Polyhedron* 25 (2006) 1633-1645.

¹³ S.K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, *Coordination Chemistry Reviews* 253 (2009) 235-249.

6.3 Conclusões Parciais

Neste trabalho, os compostos **1-5** foram submetidos ao teste de IC_{50} , concentração capaz de inibir o crescimento de 50% do micro-organismo, em $\mu\text{mol.L}^{-1}$. O teste também foi feito para os precursores, o ligante e seu respectivo ácido e para os fármacos controle, nistatina e nitrato de miconazol. O IC_{50} teve como objetivo avaliar a atividade antifúngica dos complexos e compará-los aos fármacos e aos seus precursores. Esses dados são preliminares para a realização dos ensaios de toxicidade e seletividade *in vitro*.

A partir dos resultados de IC_{50} , notamos que os compostos **1** e **2** foram os mais ativos frente as espécies de *Candida*, muitas vezes com valores maiores que os próprios precursores e fármacos controle. O ligante não apresentou atividade pronunciada, indicando que houve aumento da atividade após a complexação. Desta forma, em muitos casos, o efeito da coordenação com o átomo de estanho(IV) reduziu a concentração mínima para ação antimicrobiana.

Os compostos Me_3SnPBA (**3**), Bu_2SnPBA (**4**) e Me_2SnPBA (**5**) não apresentaram atividade antifúngica significativa quando comparado aos compostos Ph_3SnPBA (**1**) e Bu_3SnPBA (**2**), corroborando com a atividade de compostos semelhantes aos mesmos.

Assim, foi possível eleger os principais compostos para as próximas etapas de investigação da atividade biológica, como os ensaios de toxicidade, seletividade e investigação dos mecanismos de ação. Esses ensaios serão realizados com o intuito de verificar a ação dos compostos e avaliar se os mesmos estão aptos a serem novos protótipos de fármacos antifúngicos.

6.4 Conclusões Gerais

Neste trabalho foram preparados e caracterizados seis compostos organoestânicos inéditos derivados do ácido 4-fenilbutírico (HPBA), a partir dos cloretos organoestânicos, com o objetivo de avaliar a atividade antifúngica contra *Candida spp.* Assim, os seguintes produtos foram obtidos: $\{(C_6H_5)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**1**), $\{(C_4H_9)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**2**), $\{(CH_3)_3Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]\}_n$ (**3**), $\{(C_4H_9)_2Sn[O_2CC_3H_6(C_6H_5)]_2\}$ (**4**), $\{[(CH_3)_2Sn(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_2O\}_2$ (**5**) e $[(C_6H_5)Sn(O)(O_2CC_3H_6(C_6H_5))]_6$ (**6**).

Todos os complexos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas. A cristalografia de raios-X foi essencial para confirmar as estruturas dos compostos no estado sólido. Os compostos **1**, **2** e **3** apresentaram estruturas poliméricas no estado sólido com geometria bipiramidal trigonal distorcida. O composto **4** apresentou geometria *trans*-octaédrica distorcida no estado sólido, o compostos **5** obteve estrutura diestanoxânica e o composto **6** apresentou estrutura hexamérica do tipo tambor.

A atividade antifúngica *in vitro* dos complexos **1-5** foi avaliada frente às seguintes espécies de leveduras: *Candida dubliniensis* (isolado clínico 28), *C. lusitanae* (CBS 6936), *C. albicans* (ATCC 18804), *C. tropicalis* (ATCC 750), *C. parapsilosis* (ATCC 22019) e *C. glabrata* (ATCC 90030). A atividade antifúngica dos precursores organoestânicos, do sal de sódio do ligante e seu respectivo ácido 4-fenilbutírico também foi avaliada. O ligante e seu respectivo ácido não apresentaram atividade antifúngica significativa. Os complexos **1** e **2** foram os mais ativos frente as espécies de *Candida*, em comparação com os demais complexos.

Como perspectivas futuras, através dos resultados obtidos, os complexos sintetizados serão submetidos para avaliação de seu possível mecanismo de ação, além da realização dos testes de seletividade e toxicidade *in vitro*.

Anexo A

Espectros vibracionais na região de infravermelho entre de 4000-400 cm^{-1} para o ligante e os complexos 1-5

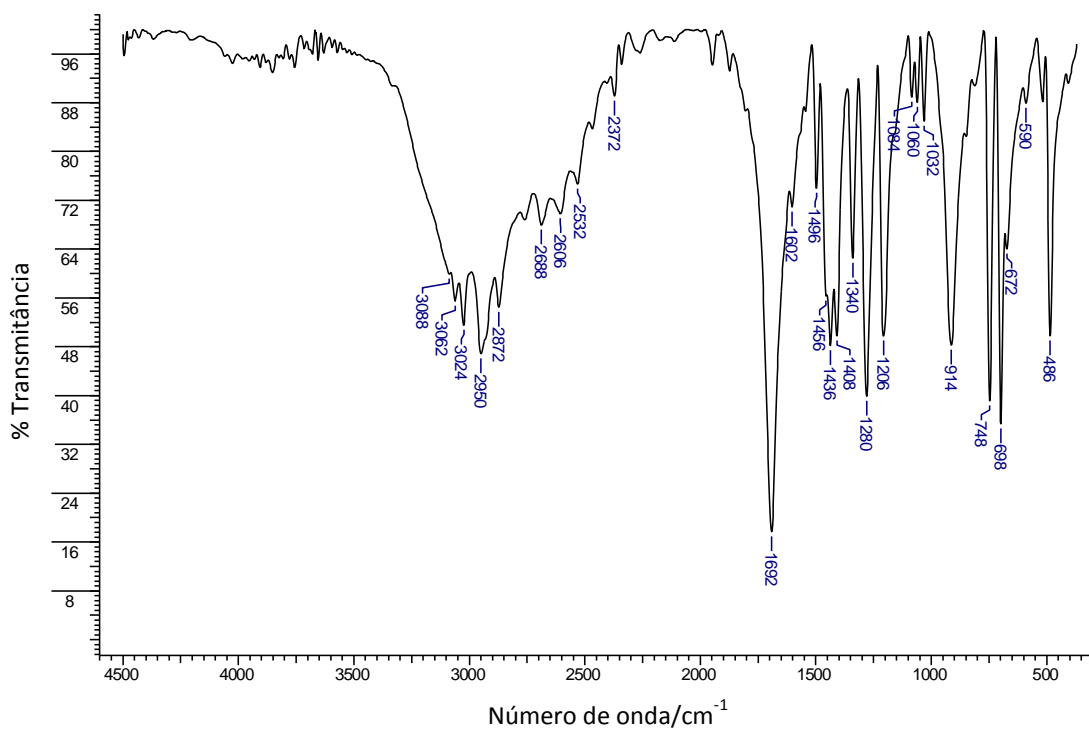


Figura A1a – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm^{-1} para o composto HPBA (ácido 4-fenilbutírico), em KBr.

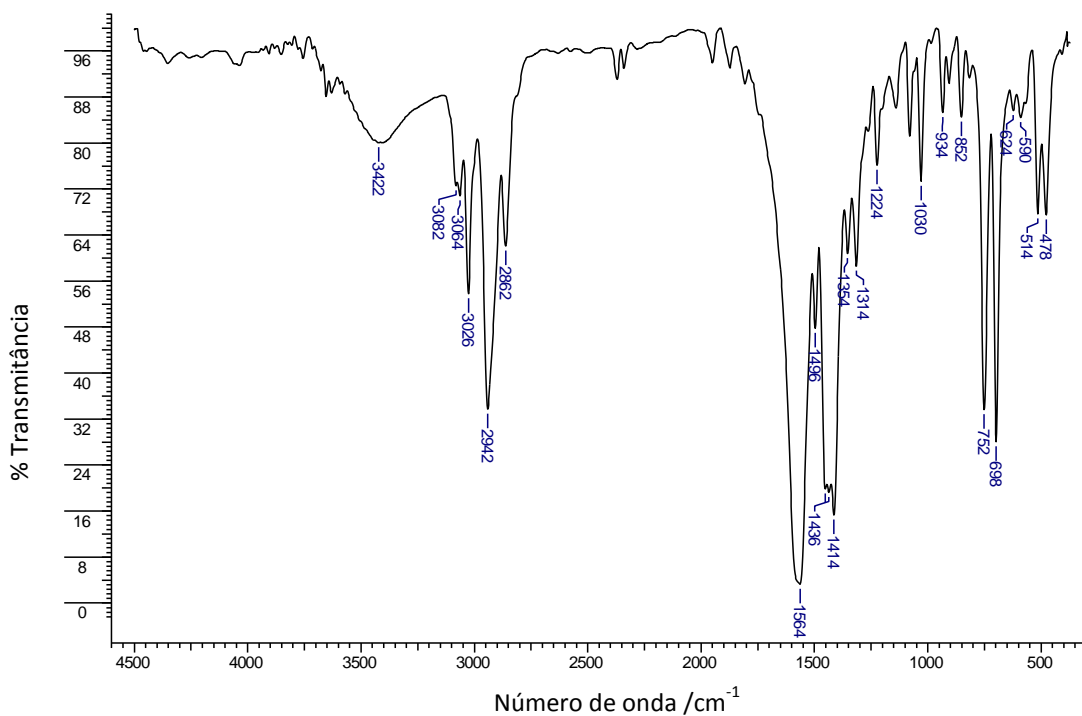


Figura A1b – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm^{-1} para o composto PBANa (4-fenilbutirato de sódio), em KBr.

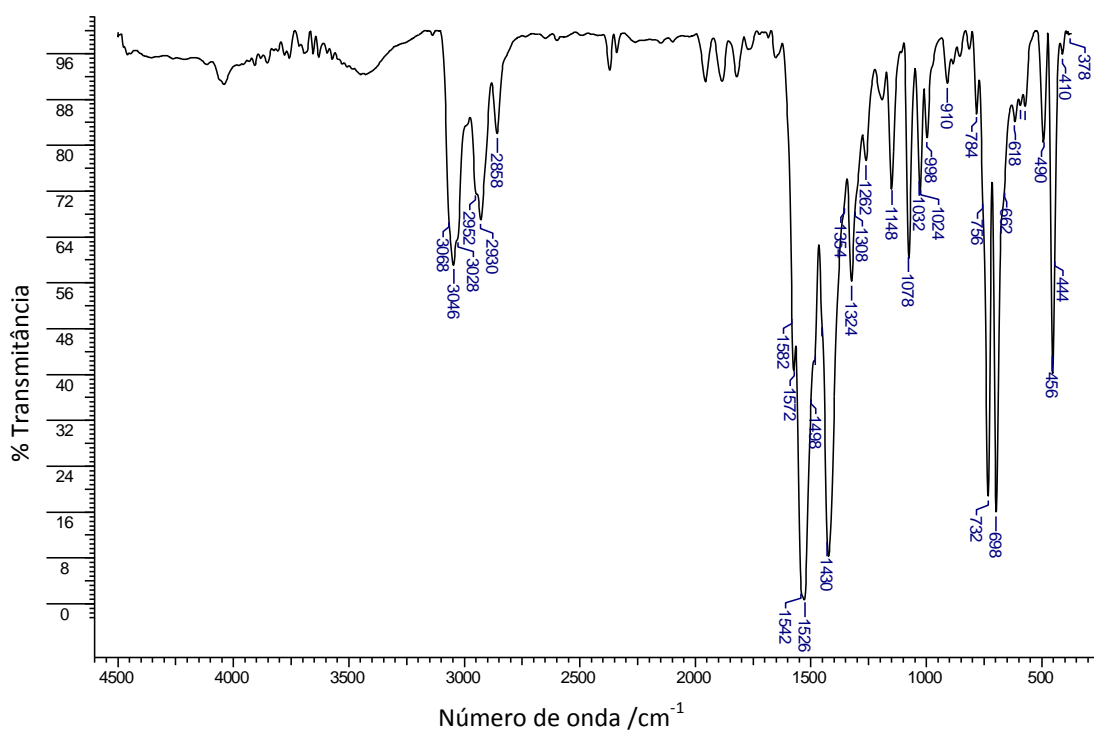


Figura A1c – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm^{-1} para o composto Ph₃SnPBA (**1**), em KBr.

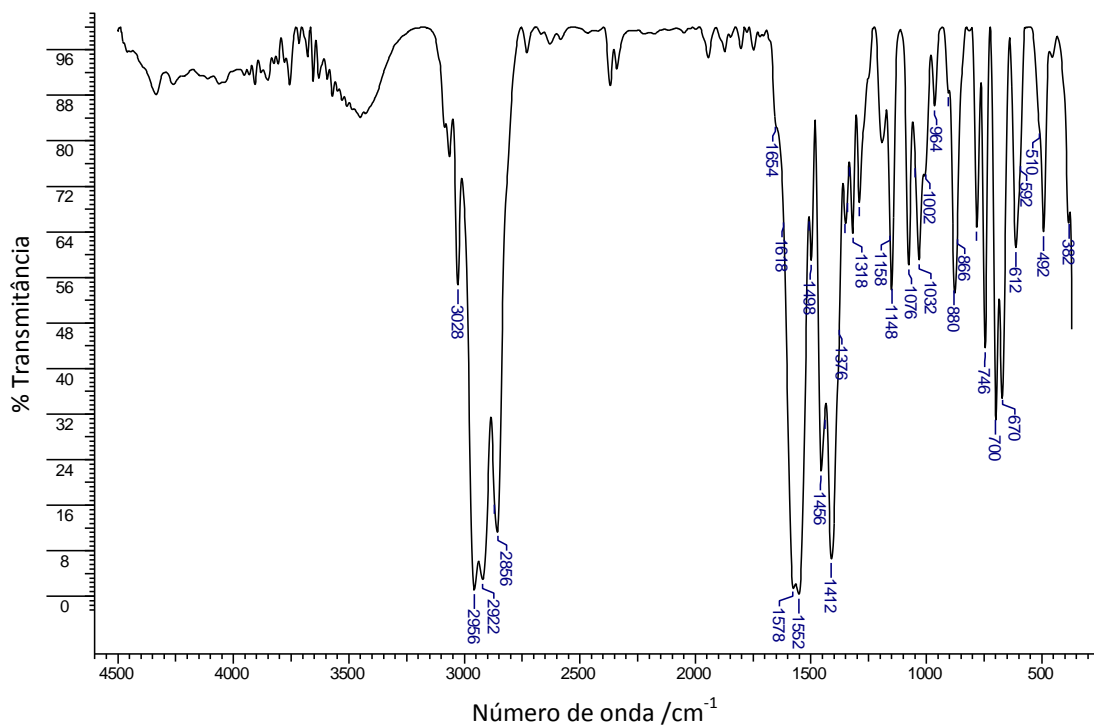


Figura A1d – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm^{-1} para o composto Bu₃SnPBA (**2**), em KBr.

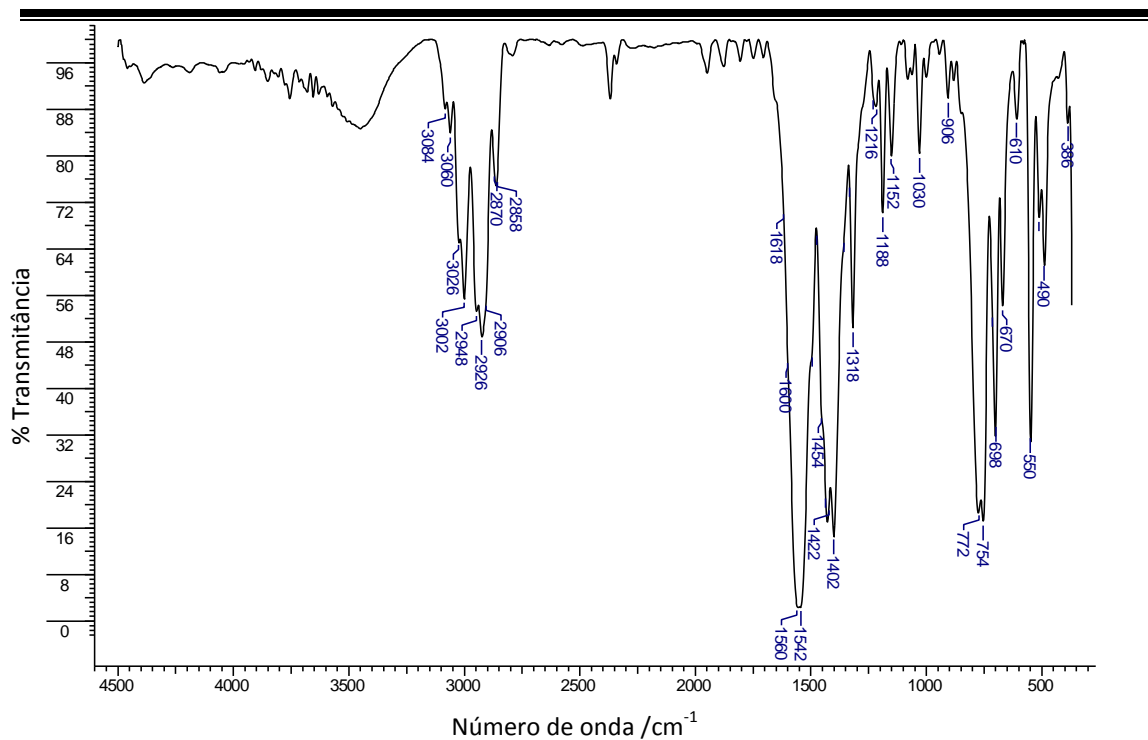


Figura A1e – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm⁻¹ para o composto Me₃SnPBA (**3**), em KBr.

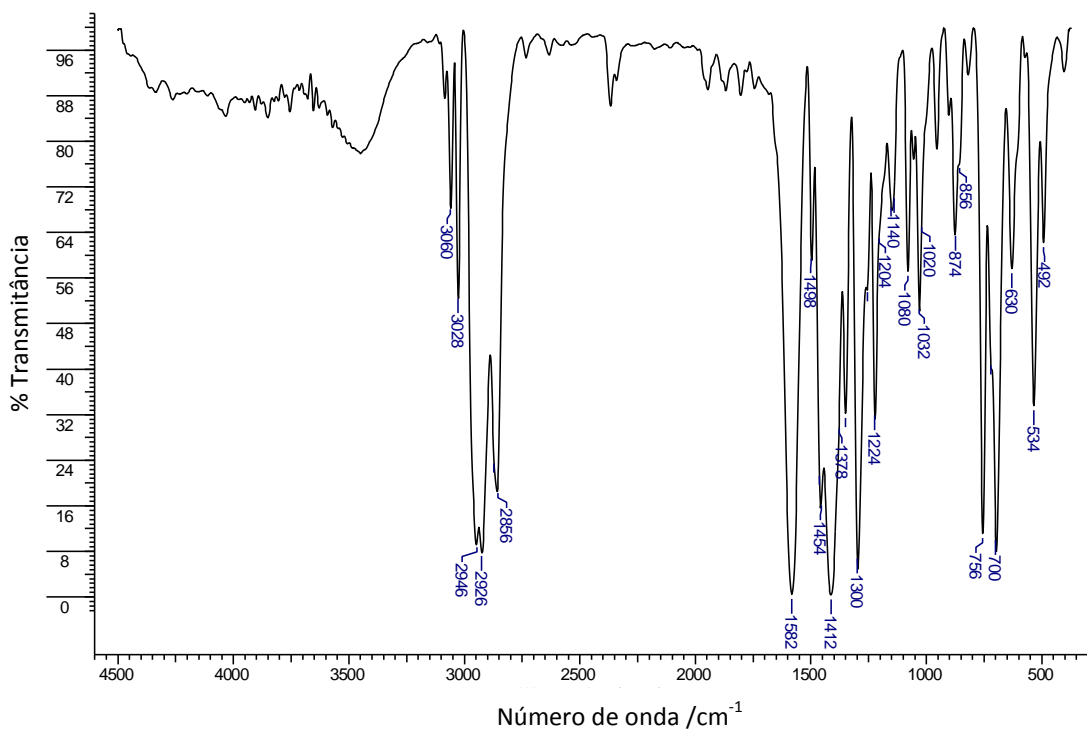


Figura A1f – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm⁻¹ para o composto Bu₂SnPBA (**4**), em KBr.

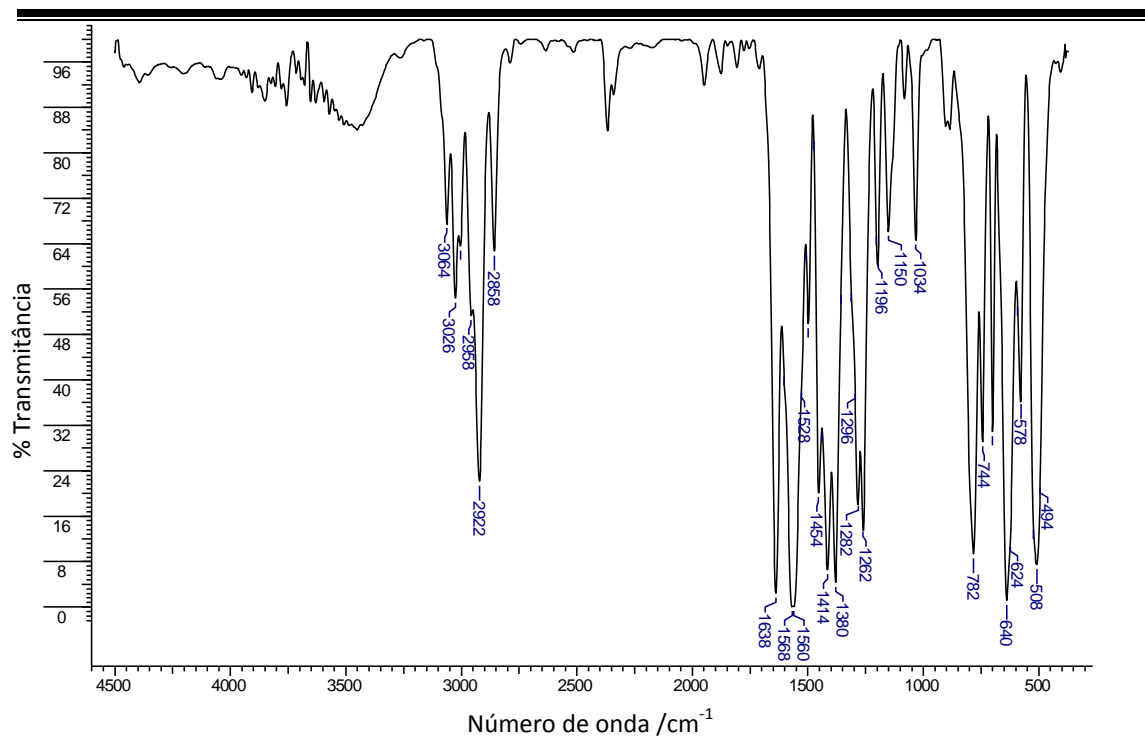


Figura A1g – Espectro vibracional na região de infravermelho entre 4000-400 cm⁻¹ para o composto Me₂SnPBA (**5**), em KBr.

Anexo B

Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H para o ligante e os complexos 1-5

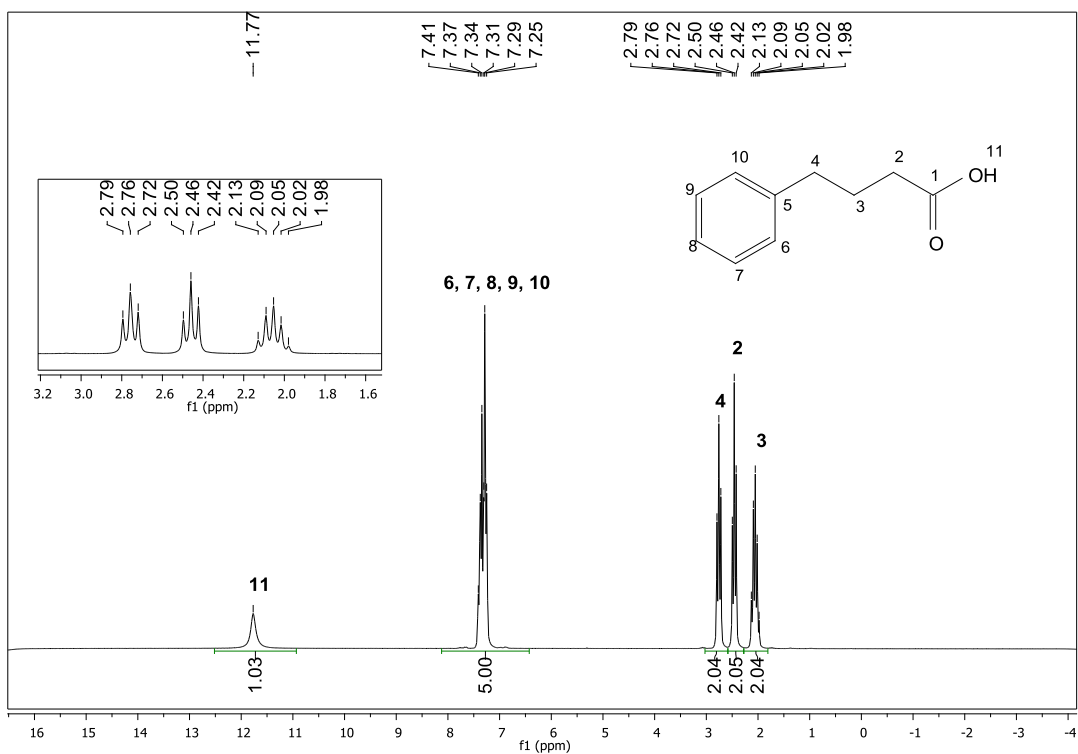


Figura B1a: Espectro de RMN de ^1H obtido para o ácido 4-fenilbutírico em CDCl_3 .

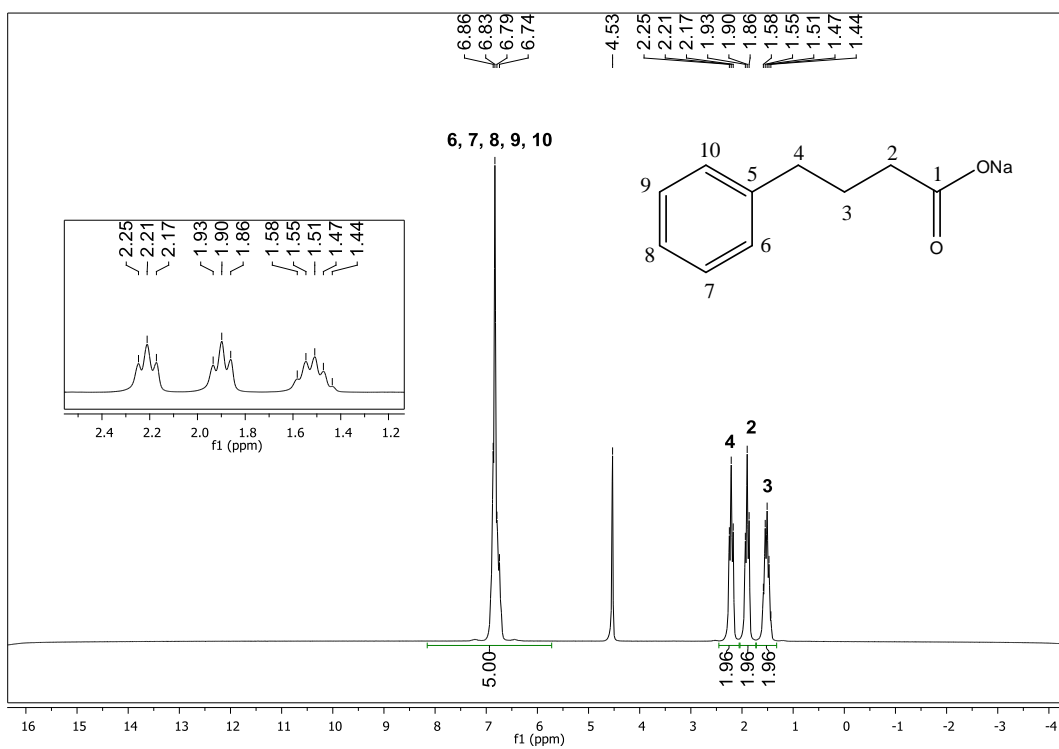


Figura B1b: Espectro de RMN de ^1H obtido para o 4-fenilbutato de sódio em D_2O .

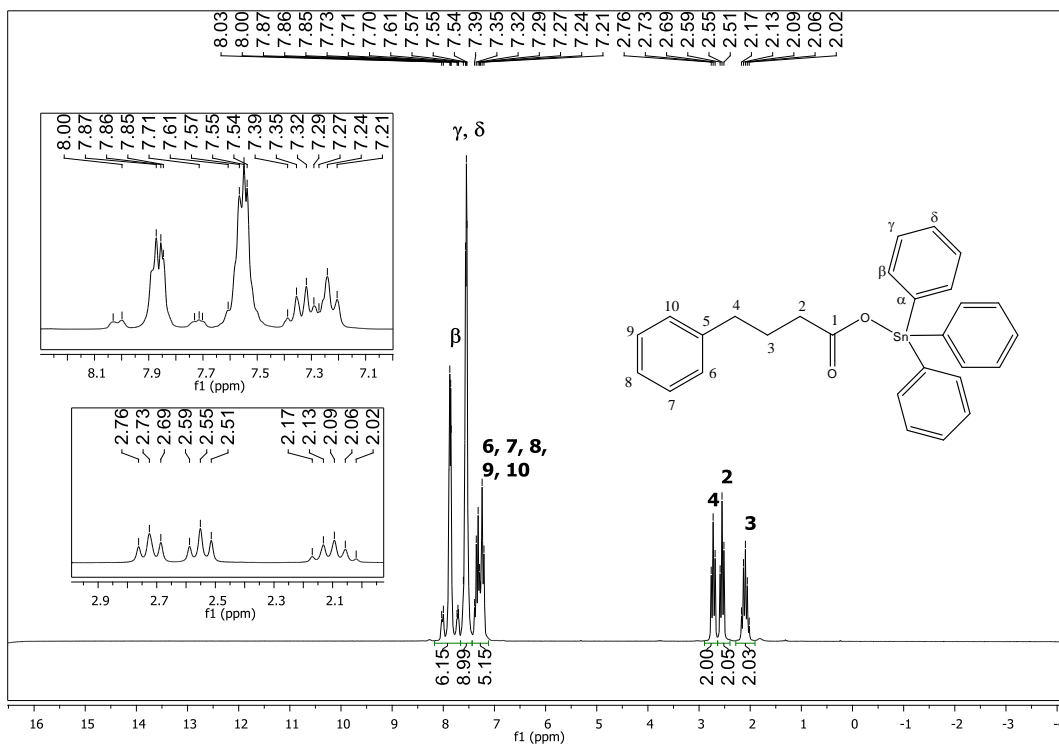


Figura B1c: Espectro de RMN de ^1H obtido para o Ph_3SnPBA (**1**) em CDCl_3 .

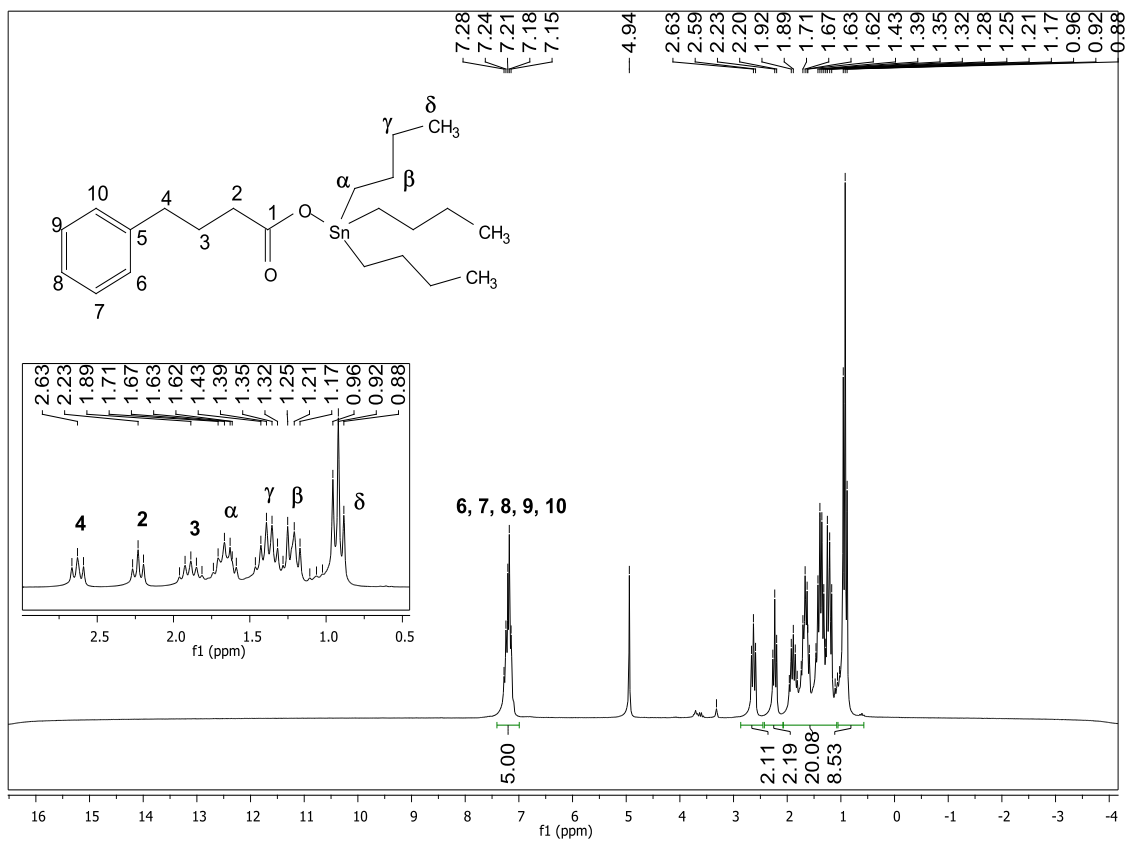


Figura B1d: Espectro de RMN de ^1H obtido para o Bu_3SnPBA (**2**) em CD_3OD .

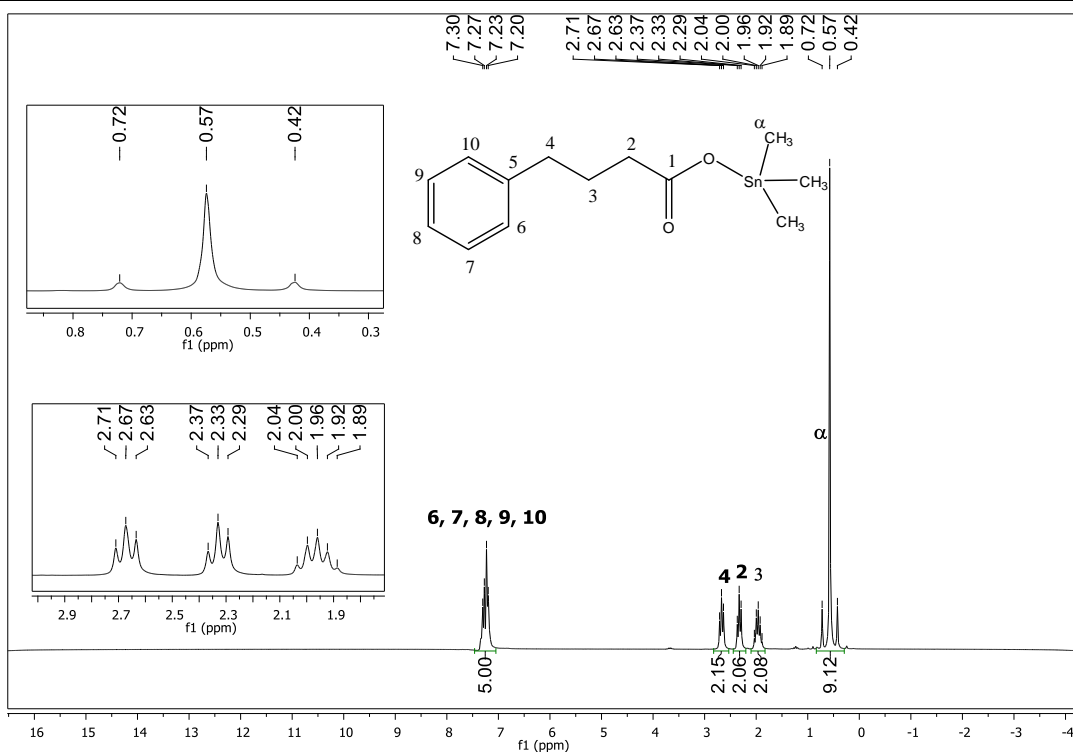


Figura B1e: Espectro de RMN de ¹H obtido para o Me₃SnPBA (**3**) em CDCl₃.

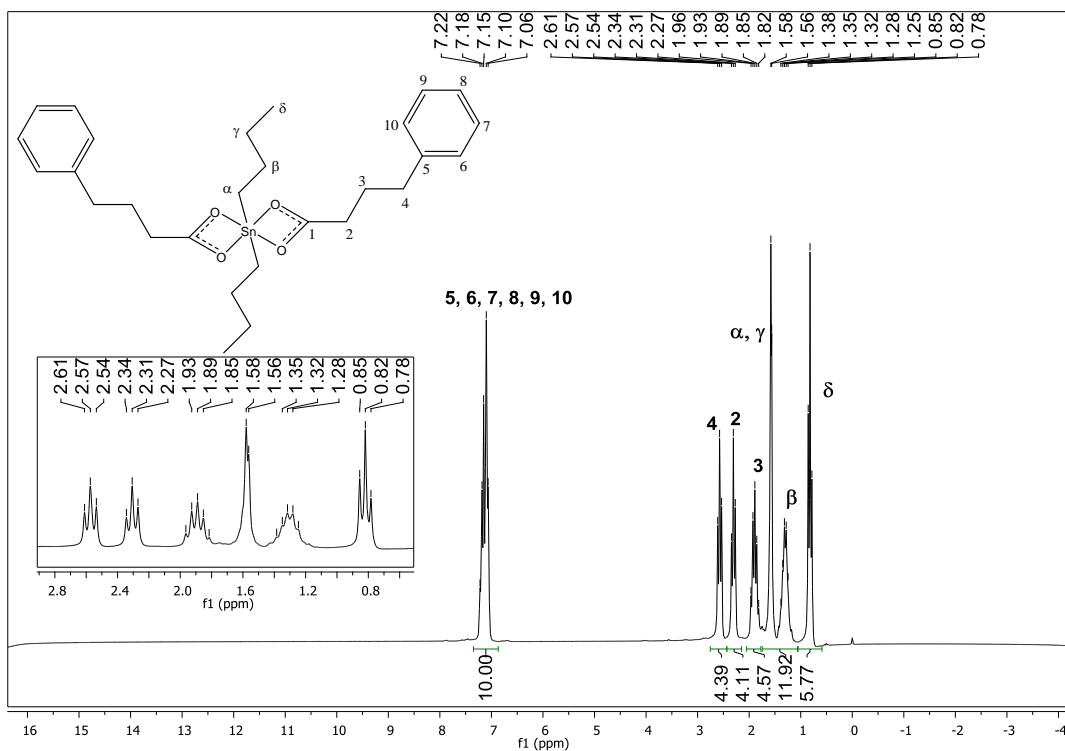


Figura B1f: Espectro de RMN de ¹H obtido para o Bu₂SnPBA (**4**) em CDCl₃.

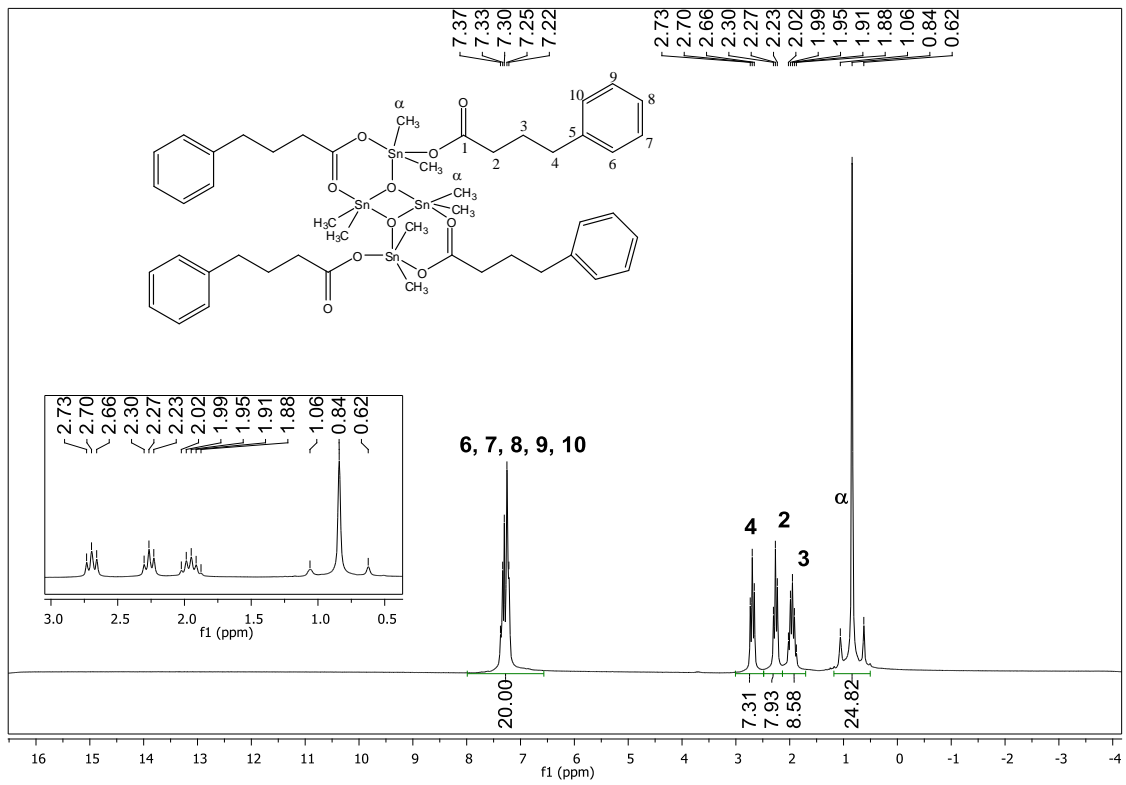


Figura B1e: Espectro de RMN de ^1H obtido para o Me_2SnPBA (**5**) em CDCl_3 .

Espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C e DEPT-135 para o ácido 4-fenilbutírico e o 4-fenilbutirato de sódio

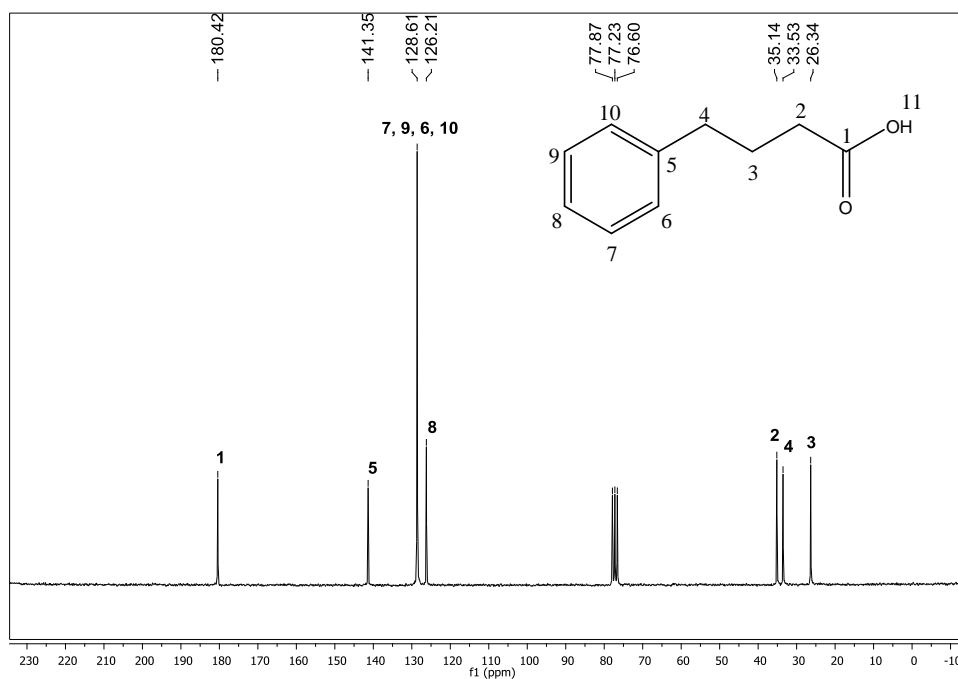


Figura B1f: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o HPBA (ácido 4-fenilbutírico) em CDCl_3 .

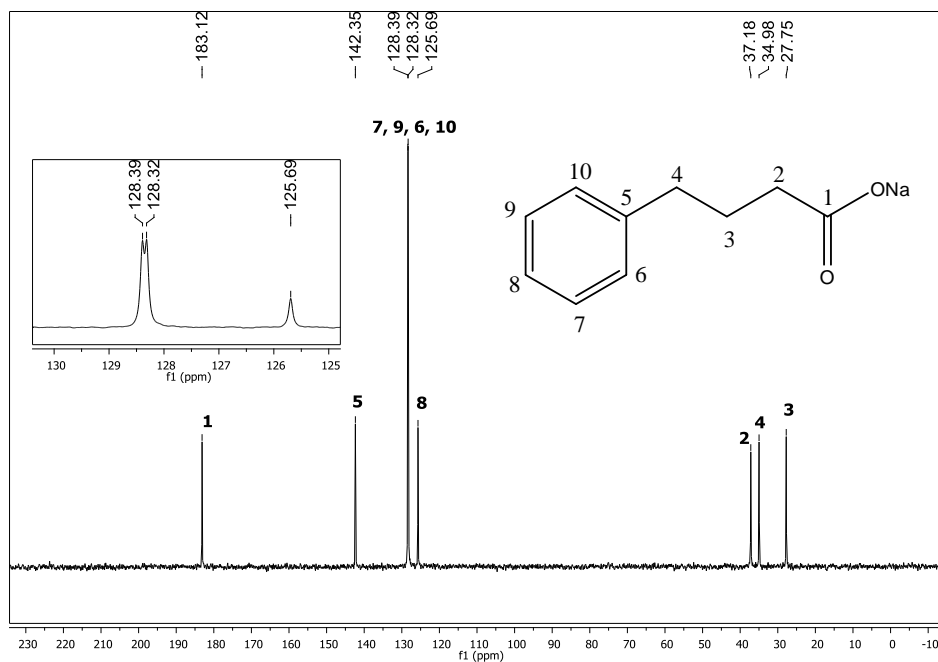


Figura B1g: Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o PBANa (4-fenilbutato de sódio) em D_2O .

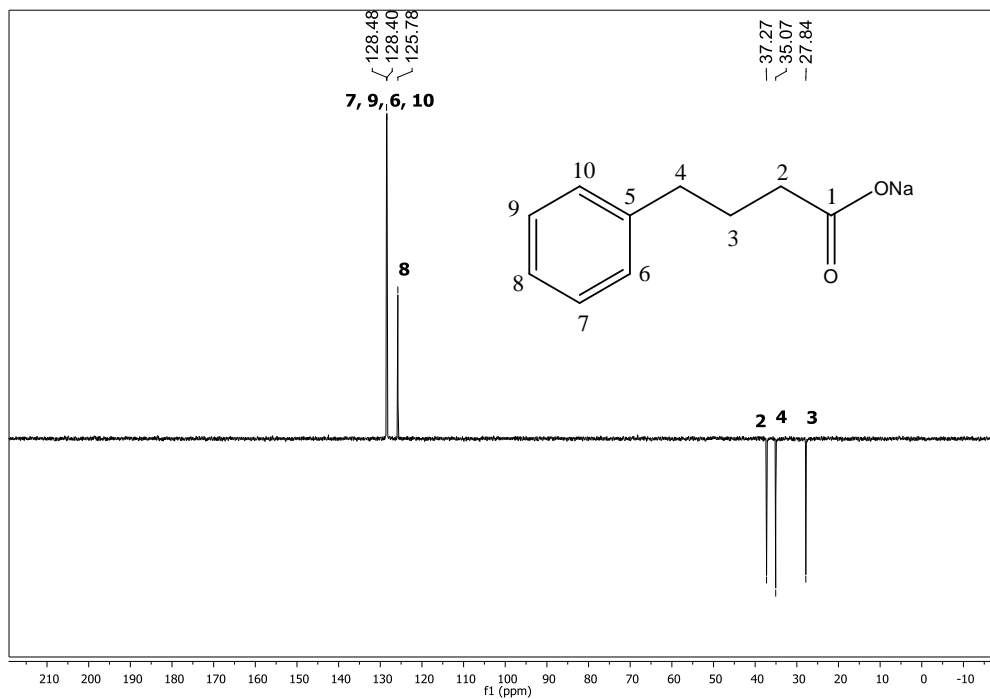


Figura B1h: Espectro de RMN de DEPT-135 obtido para o PBANa (4-fenilbutato de sódio) em D₂O.

Anexo C

Espectros Mössbauer de ^{119}Sn para os complexos 1-5

