

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E PROPOSTAS DAS ESTRUTURAS DAS 6-AMINOPURINAS E DOS COMPLEXOS

Este trabalho teve como principal finalidade desenvolver uma metodologia para sintetizar análogos da cisplatina com ligantes derivados de aminopurinas. Com objetivo de obter um produto com potencial antileishmaniose, mas que apresente menor toxicidade frente a cisplatina e outros fármacos usados contra a leishmaniose.

Visando a uma melhor exposição dos resultados, este tópico foi dividido em três partes. A primeira consiste na síntese e na caracterização^{6.0} dos compostos orgânicos, a segunda parte na síntese e na caracterização dos complexos e a terceira na proposta das estruturas das 6-aminopurinas e dos complexos.

6.1.

Síntese dos Compostos Orgânicos

6.1.1.

Síntese da 6-metilsulfonilpurina

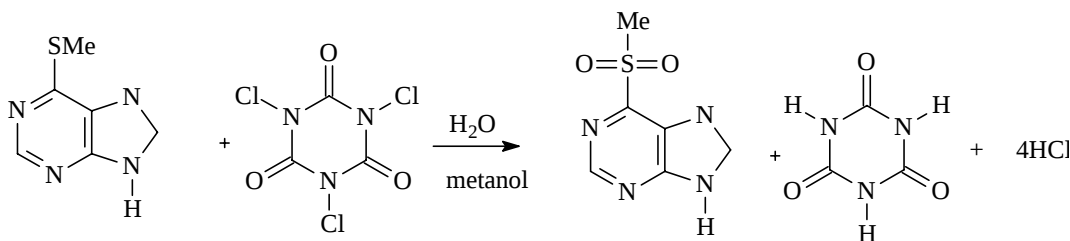
A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.1), utilizando-se como agente oxidante 0,93 g (4,0 mmols) de ácido tricloroisocianúrico. Após 1 hora e 30 minutos, por CCF, pode se notar o consumo total da 6-metilmercaptapurina. O material inicial não foi totalmente dissolvido, mas ao longo da reação foi observada a formação de um produto de textura diferente da matéria prima. A mistura foi agitada por mais 1 hora e, ao final da reação, foi obtido o composto 2 em forma de cristais e coloração branca, com rendimento de 54,6 %. A caracterização do composto 2 foi feita pelas técnicas de CCF usando como solvente metanol, Ponto de fusão (PF), CHN, TGA, IV e RMN ¹H e RMN ¹³C. Os dados de CHN, TGA, IV e RMN ¹H e RMN ¹³C encontram na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados da caracterização do metilsulfonilpurina

Rendimento (%)	54,6
PF (°C)	208
IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3447, 3017, 759, 638, 1387, 1676-1565
RMN - ^1H (300MHz), DMSO- d_6 δ (mult.)ppm	8,8(s); 9,1(s); 11(s)
RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 δ ppm	40,3; 139,3; 153,0; 150;

A inclusão de certos grupamentos na posição do anel purínico é realizada através da substituição nucleofílica de grupos, tais como, cloreto ou metilmercapto. Por ser lenta e difícil a substituição do grupo metilmercapto e, a substituição do grupo cloreto já bastante discutida na literatura, optou-se por estudar a introdução do grupo amino no anel purínico através da substituição do grupo metilsulfonil, pois este deve ser um bom grupo de saída. Esta característica deve-se ao fato de o grupamento metilsulfonato ser estabilizado por ressonância e, como consequência, formar um produto mais estável que o formado pelo grupamento metilmercapto ao ser desprendido do anel purínico.

Para alcançar este objetivo, foi escolhido inicialmente o procedimento de Noell e colaboradores, modificado por Figueroa - Villar e Mota ^{6.1}, onde utilizou como agente oxidante, isto é fonte de cloro, o ácido tricloroisocianúrico ^{6.2} em condições estequiométricas como base no esquema da reação representada na Figura 24, onde pode-se observar que há necessidade de dois equivalentes de cloro para oxidar um equivalente de grupamento metimercaptopurina a metilsulfonilpurina.

**Figura 24** - Reação de obtenção da 6-metilsulfonilpurina ^{6.2}.

Como pode ser observado na Figura 25, o mecanismo propõe que um par de elétrons do enxofre do 6-metilmercaptapurina reaja com o cloro fornecendo o intermediário I. Este sofre ataque da água e eliminação de HCl para produzir o intermediário II, o qual se transforma na 6-metilsulfóxido-purina (3a).

O composto (3a), que ainda possui um par eletrônico no enxofre, vai novamente reagir com cloro e com a água para levar à formação do 6-metilsulfonilpurina (2a).

A reação ocorreu completamente com ácido tricloroisocianúrico em torno de duas horas de reação fornecendo o composto (20). Foi obtido na forma de cristais brancos, com um rendimento de 54,6 %. mostrando que há necessidade de otimização do método de purificação deste composto.

Apesar de o ponto de fusão encontrado na prática 212°C não ser o que aparece na literatura (208°C), através das técnicas de IV e RMN confirma-se que o produto sintetizado foi realmente o 6-metilsulfonilpurina.

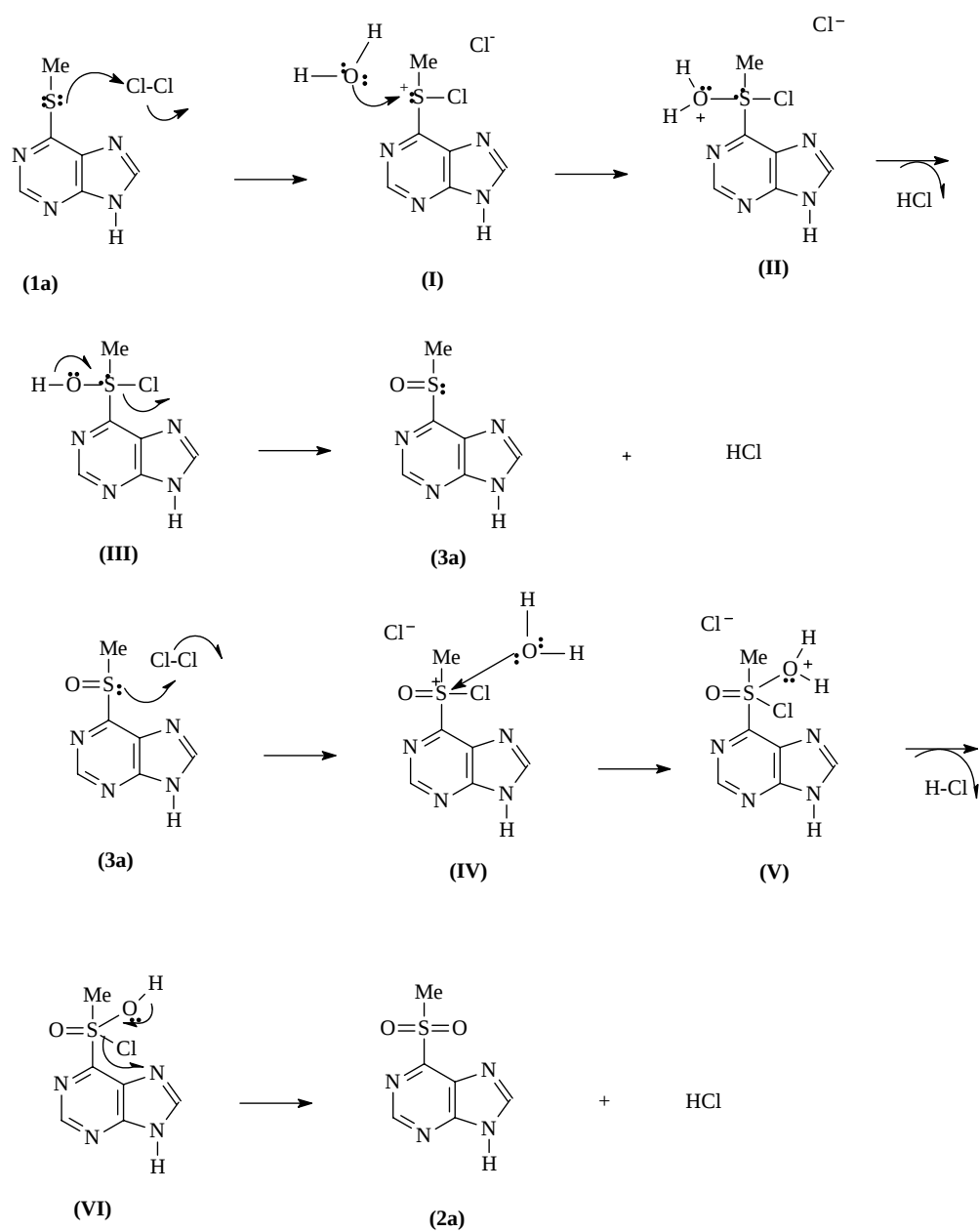


Figura 25 – Mecanismo proposto de reação para obter a 6-metilsulfonilpurina.

Através da técnica de IV, pode-se notar o surgimento de bandas intensas em 1320 e 1130 cm^{-1} , que são características do grupamento $\text{O}=\text{S}=\text{O}$. As bandas características do 6-metilsulfonilpurina estão listadas na Tabela 3.

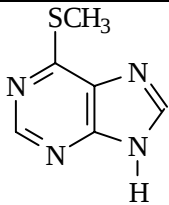
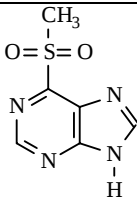
Tabela 3- Dados do espectro de IV da 6-metilsulfonilpurina.

Bandas características (cm^{-1})	Ligações correspondentes
3017, 759, 638	C-H aromático
3447	N-H aromático
1676-1565	C =N, C =C conjugados
1387	C-N insaturado

A 6-metilsulfonilpurina foi submetido à análise por espectrometria de massas utilizando a técnica de dessorção induzida por laser (LDI), onde não foi possível identificar os fragmentos do pico de íon molecular ($m/z = 198$) e do pico base ($m/z = 119$) descritos na literatura, neste caso utilizando a técnica de impacto de elétrons (EI).

A Tabela 4 apresenta os dados espectrais de RMN^{-1}H do material de partida (6-metilmercaptapurina) e do produto obtido (6-metilsulfonilpurina), para melhor avaliação da conversão. A análise dos dados dos espectros de RMN^{-1}H da 6-metilmercaptapurina e da 6-metilsulfonilpurina (Páginas 128 e 130) confirma a obtenção do 6-metilsulfonilpurina.

Tabela 4- Dados dos espectros de RMN^{-1}H dos compostos 1a e 2a, em DMSO, d_6 .

Composto	Hidrogênio	δ (ppm)	Mult (integração)
	CH3	2,7	s-3H
	H-2	8,4	s-1H
	H-8	8,7	s-1H
	H-9	--	s.1-1H
	CH3	--	s-3H
	H-2	8,8	s-1H
	H-8	9,1	s-1H
	H-9	11	s.1-1H

A 6-metilmercaptapurina apresenta o sinal característico dos hidrogênios da metila em 2,7 ppm. Quando ocorre a transformação do grupamento metilmercapto para metilsulfonil, há um aumento na densidade eletrônica próxima à metila, fazendo com que seus hidrogênios sofram uma desblindagem, porém no espectro da 6-metilsulfonilpurina não foi observado o sinal de próton do CH₃.

Os deslocamentos químicos dos três hidrogênios do anel purínico do composto (6-metilsulfonilpurina) são de 8,8; 9,1 e 11 ppm. O sinal em 11 ppm é referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio. Os sinais em 9,1 e 8,8 ppm são referentes aos hidrogênios nos carbonos C-2 e C-8 do anel purínico. O alto deslocamento químico destes dois hidrogênios deve-se ao fato de estarem adjacentes a dois nitrogênios, além de também sofrerem efeito de desblindagem do grupamento O=S=O, por possuírem um deslocamento químico maior que os respectivos hidrogênios do composto (6-metilmercaptapurina). Apesar destes hidrogênios estarem em ambientes químicos muito similares, seus prováveis assinalamentos foram possíveis pelos dados do composto (6-metilmercaptapurina) já existentes na literatura, que assinalaram os hidrogênios H-2 e H-8 com deslocamentos de 8,6 e 8,4, respectivamente..

Após os assinalamentos dos hidrogênios por RMN-¹H, foram feitos os assinalamentos dos carbonos da 6-metilmercaptapurina por RMN-¹³C, através de uma comparação dos dados experimentais com os calculados pelo programa ACD/ CNMR, versão 1.0 e dados da literatura. Os resultados se encontram na Tabela 5.

Tabela 5 - Deslocamento Químico de RMN-¹³C da 6-metilmercaptapurina.

6-metilmercaptapurina	¹³ C dados da literatura(ppm)	¹³ C dados da calculado(ppm)	¹³ C experimental (ppm) em DMSO, d ₆
C(metila)	11,2	11,4	11,2
C-2	151,0	151,6 ± 1,8	151,0
C-4	150,1	150,2	---
C-5	129,3	129,4	----
C-6	158,5	129,4	--
C-8	143,2	144,8	143,0

Após a análise por RMN- ^{13}C do material de partida, partiu-se para a análise da 6-metilsulfonilpurina, cujo assinalamento dos dados experimentais foi feito em comparação com os calculados, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Deslocamento Químico de RMN- ^{13}C da 6-metilsulfonilpurina.

6-metilsulfonilpurina	^{13}C dados da calculado(ppm)	C^{13} Experimental (ppm) em DMSO, d_6 .
C(metila)	$40,6 \pm 2,0$	40,3
C-2	$150,6 \pm 1,9$	153,0
C-4	$149,3 \pm 6,3$	150
C-5	$127,7 \pm 1,5$	**
C-6	$156,4 \pm 10,6$	**
C-8	$144,8 \pm 1,8$	139,3*

** sinal não observado; * sinal pequeno e largo

Os picos dos carbonos C-4 e C-5 sofrem um alargamento do sinal pela troca tautomérica do hidrogênio entre posições N-7 e N-9. No entanto, quando a análise por RMN é feita à temperatura de 58°C , os sinais correspondentes aos carbonos C-4 e C-5 apresentam-se mais finos pela troca rápida do hidrogênio entre as posições N-7 e N-9.

Com a impossibilidade de se trabalhar, ao mesmo tempo, com temperatura mais alta e longos períodos de aquisição, o espectro de RMN- ^{13}C da 6-metilsulfonilpurina foi obtido à temperatura ambiente, pois se fez necessário um período de 10h para se obter um espectro razoável. Conseqüentemente, pode-se considerar que o não aparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos C-4 e C-5 se deve, provavelmente, à troca tautométrica de hidrogênio entre as posições N-7 e N-9. Além disso, pelo fato de serem carbonos quaternários, demandariam um tempo maior de aquisição (intervalo de relaxação) para que pudessem aparecer com mais intensidade.

Apesar de a literatura não comentar o efeito de troca de hidrogênio nas posições N-7 e N-9 sobre o sinal do C-8, este carbono na 6-metilsulfonilpurina (C-8 = 139,3 ppm) deve sofrer influência deste efeito, levando o carbono C-8 a aparecer alargado e com pouca intensidade.

Os deslocamentos químicos entre os carbonos C-2 e C-4 podem estar trocados, com base no limite de confiança existente nos dados calculados. No entanto, cabe salientar que o sinal do carbono C-6 tende a ter maior intensidade que o do carbono C-4, por estar ligado a um hidrogênio (efeito de

Overhauser nuclear) e por não sofrer efeito de alargamento pela troca tautométrica do hidrogênio entre as posições N-7 e N-9.

O sinal em 139,3 ppm foi considerado proveniente do carbono C-8, e não do carbono C-4 ou do carbono C-5, porque este não muda de ambiente com a troca do hidrogênio entre as posições N-7 e N-9.

Através dos dados calculados e experimentais encontrados na Tabela 6, pode-se fazer uma melhor análise do 6-metilsulfonilpurina. O carbono da metila é bastante desblindado em relação ao deslocamento de metilas comuns. Este fato ocorre, provavelmente, porque a metila da 6-metilsulfonilpurina sofre desblindagem pela proximidade do grupo sufonil. Os carbonos do anel purínico são bastante desblindados pois fazem parte de um anel aromático e, conseqüentemente, sofrem deslocalização de carga.

6.1.2.

Síntese das 6-aminopurinas

A segunda etapa deste trabalho consistiu na obtenção das 6-aminopurinas a partir de reação da 6-metilsulfonilpurina com diferentes aminas aromáticas. Para a realização da síntese com a 6-metilsulfonilpurina foram escolhidas seis aminas com nucleofilicidade distintas: 3-cloroanilina, 1-naftilamina, 4-hidroxianilina, 3-trifluometilanilina, 2-nitroanilina e 2-iodoanilina.

As reações de aminólise foram testadas em atmosfera inerte para evitar a decomposição das aminas. As condições reacionais testadas para estas foram basicamente três: utilização de etanol como solvente, porém quando necessário usou-se uma mistura de etanol e água, à temperatura ambiente e de refluxo. O esquema de reação proposto para a reação de aminólise da 6-metilsulfonilpurina está representado na Figura 26.

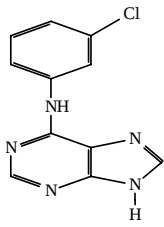
6.1.2.1.

Síntese da 6-(2-cloro-anilino)-purina

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de n-etanol, como solvente, e 0,5 g (2,02 mmols) de 2-cloroanilina. A mistura reacional. Já estava totalmente dissolvida ao chegar à temperatura de refluxo. A reação ocorreu em 4 horas e 30 minutos. Após recristalização em etanol, foi obtido o composto **1** na forma de cristais, de

coloração branca. Os dados referentes à caracterização do composto 1 se encontram na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados da caracterização do composto 1

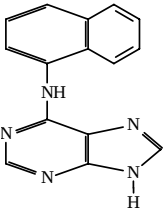
	Rendimento (%)	56
	PF (°C)	279
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3300;3124;1643;1226; 850
	RMN - ^1H (300MHz), DMSO- d_6 δ (mult.)ppm	10,7(s); 8,5(s) 8,2(s); 7,8(s); 7,3(s); 7,1(s)
	RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 δ ppm	150,4; 150,5; 143; 141,9;133,3; 130,0 119,9; 119; 116; 141,9

6.1.2.2.

Síntese da 6-(naftilamina)-purina

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de etanol, como solvente, e 0,052 g (2,02 mols) de n-naftilamina. A mistura reacional. Já estava totalmente dissolvida ao chegar à temperatura de refluxo. A reação ocorreu em 5 horas. Após recristalização em etanol, foi obtido o composto **2** de na forma de cristais, de coloração rosa. Os dados referentes à caracterização do composto 2 se encontram na Tabela 8.

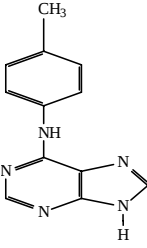
Tabela 8 - Dados da caracterização do composto 2

	Rendimento (%)	40,8
	PF (°C)	336
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3401; 3054; 1660
	RMN - ^1H (300MHz), DMSO- d_6 δ (mult.)ppm	8,8 (s); 8,0 (s); 7,7 (d) 7,1(t); 7,05 (d); 6,6 (d)
	RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 δ ppm	151,1; 149,9; 144,7; 144,6;134, 127,8; 126,7; 123,6; 122,3; 107,4

6.1.2.3.**Síntese da 6-(3-metil-anilino)-purina**

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de etanol , como solvente, e 0,046 g (2,02 mmols) de 3-amino-tolueno. A mistura reacional. Já estava totalmente dissolvida ao chegar à temperatura de refluxo. A reação ocorreu em 2 horas. Após recristalização em metanol, foi obtido o composto **3** na forma de cristais , de coloração marrom escuro. Os dados referentes à caracterização do composto 3 se encontram na Tabela 9.

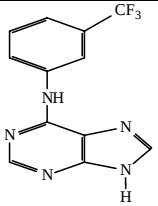
Tabela 9 - Dados da caracterização do composto 3

	Rendimento (%)	61,6
	PF (°C)	287
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3206; 3097;1612; 1510
	RMN - ^1H (300MHz), DMSO- d_6 δ (mult.)ppm	8,3(s); 7,8(d); 7,3(s); 7,1(d)
	RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO – d_6 δ ppm	152,0; 151,9;141; 132,4;123,5; 123,1; 120,5

6.1.2.4.**Síntese da 6-(3-trifluorometilamino)-purina**

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de n-etanol , como solvente, e 0,6 g (2,02 mmols) de 3-trifluorometileno-anilina. A mistura reacional não estava totalmente dissolvida ao chegar à temperatura de refluxo, então usou como solvente uma solução de 1:3 butanol/etanol, neste caso a mistura foi tota 6 horas. Após recristalização em metanol, foi obtido o composto **4** na forma de cristais, de coloração branca. Os dados referentes à caracterização do composto 4 se encontram na Tabela 10.

Tabela 10 - Dados da caracterização do composto 4

	Rendimento (%)	25,6
	PF (°C)	290
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}$ (cm ⁻¹)	4113; 3026; 1612; 1355; 1510
	RMN - ¹ H (300MHz), DMSO-d ₆ δ (mult.)ppm	11,2(s); 8,5(s); 7,6(d); 7,4(t); 7,1(m)
	RMN- ¹³ C (75 MHz, DMSO – d ₆ δ ppm	150; 145; 142,8; 142; 125,2; 129,3; 120,2; 117,7; 117,6, 117,3

6.1.2.5.**Síntese da 6-(2-nitro-anilino)-purina**

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de n-etanol, como solvente, e 0,72 g (2,02 mmols) de 2-nitro-anilina. A mistura reacional não foi totalmente dissolvida mesmo com a mudança de solvente ao final de 7 horas e 30 minutos foi observado, por CCF, que a reação não havia ocorrido. Pela técnica de IV, foi confirmado que o material de partida 6-metilsulfonilpurina foi recuperado. É importante relatar que nesta tentativa de síntese houve uma pesquisa sobre o solvente adequado para dissolver a mistura, usando para isto solventes puros ou mistura de solvente. Os solventes utilizados foram etanol, butanol e metanol e as misturas foram 1:3 butanol/etanol, 1:2 metanol/etanol.

6.1.2.6.**Síntese da 6-(2-iodo-anilino)-purina**

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.3.3), utilizando-se 5 mL de uma solução de 1:3 de n-etanol/butanol, como solvente, e 0,70 g (2,02 mmols) de 2-iodo-anilina. A mistura reacional foi totalmente dissolvida, e ao final de 8 horas foi observado, por CCF, que a reação não havia ocorrido. Pela técnica de IV, foi confirmado que o material de partida (6-metilsulfonilpurina) foi recuperado.

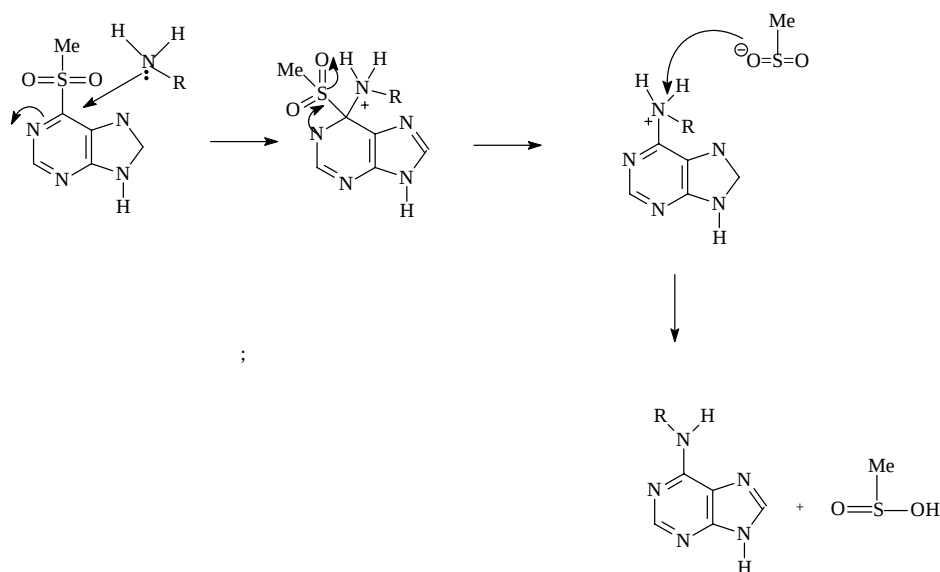
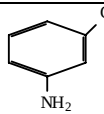
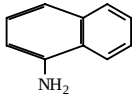
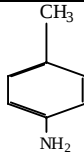
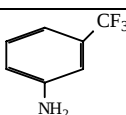
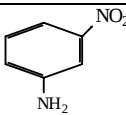
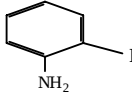


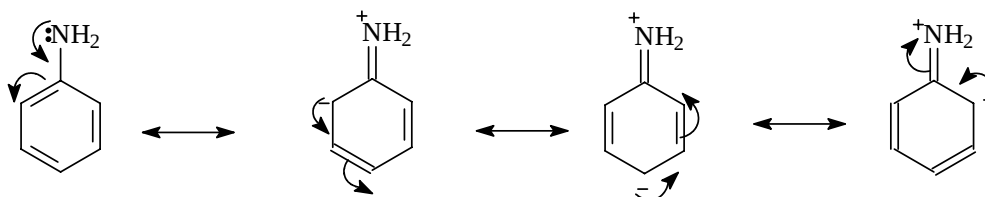
Figura 26 - Mecanismo de reação proposto para a reação de aminólise do composto (6-metilsulfonilpurina).

Neste mecanismo (Figura 26) , pode-se observar que o nucleófilo (amina correspondente) ataca o carbono do anel purínico ligado ao enxofre, para formar o intermediário II, que imediatamente perder o grupo metilsulfonil para formar a 6-aminopurina. O uso de 2:1 de amina/6-metilsulfonilpurina é necessário para que a reação se complete. Pode-se observar que a reação é uma substituição nucleofílica no substrato. Neste trabalho, foram utilizados 2 mols de aminas para 1 mol de 6-metilsulfonilpurina, onde os resultados obtidos foram apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Resultados das reações de aminólise da 6-metilsulfonilpurina.

Amina	Temperatura De Reação (°C)	Tempo de Reação	PF (°C)	Rendimento (%)
	refluxo	4 h e 30 min	279	56
	refluxo	5 h	336	40,8
	refluxo	2 h	287	61,8
	refluxo	6 h	290	25,6
	refluxo	7h e 30 min	-	—
	Refluxo	8 horas	-	—

A reação de aminólise da 6-metilsulfonilpurina com as aminas aromáticas foi mais lenta quando comparadas com a aminólise usando aminas alifáticas, isto deve-se o fato da diminuição da basicidade das aminas devido a contribuição dos híbridos de ressonância (Figura 27).

**Figura 27** – Estrutura de ressonância da anilina.

Como a reação de aminólise representada na Figura 27 mostra que quanto maior for a basicidade da anilina mais reativa será a amina, logo obtem-se mais facilmente o produto desejado.

A reação de aminólise não ocorreu quando as aminas usadas foram a 2-iodoanilina e 2-nitroanilina. Isto pode ser explicado pelo fato que o substituinte desativante ($-\text{NO}_2$) diminuiu a densidade eletrônica e simultaneamente tornando a amina muito pouco nucleofílica e os substituintes ($-\text{I}$ e $-\text{NO}_2$) na posição orto e meta consecutivamente do anel acarretam um impedimento estérico.

A 3-cloroanilina e 3-trifluormetilenoanilina também apresentam na sua estrutura, substituintes desativantes que abaixam o caráter nucleofílico da amina, porém estes substituintes não acarretam impedimento estérico, pois se encontram na posição 3, que é visto nos substituintes iodo e nitro, discutido no parágrafo acima. Apesar do composto I e composto IV possuírem rendimentos próximos, o tempo de reação para obtenção do composto IV foi três vezes maior que para obtenção do composto I, isto é devido ao maior caráter desativante do substituinte $-\text{CF}_3$ comparado ao substituinte $-\text{Cl}$, tornando o par de elétrons do grupo amino menos disponível diminuindo a nucleofilicidade da 3-trifluormetilenoanilina.

A naftilamina e 4-metil-anilina são aminas que possuem um substituinte ativador do anel aromático, sendo assim há um aumento do caráter nucleofílico das aminas, porém a naftilamina apresenta um tempo de reação maior do que a 4-metil-anilina. Este fato ocorre, possivelmente, porque a naftilamina possui um volume bem maior que a 3-metil-anilina, como consequência, apresenta um maior impedimento estérico.

6.2.

Caracterização e Proposta das Estruturas das 6-aminopurinas

As 6-aminopurinas foram caracterizadas através das seguintes técnicas: CHN, TGA, IV, Massas, RMN-¹H e RMN-¹³C.

6.2.1.

Análise Elementar

A Tabela 7 Mostra os resultados da análise elementar para carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) das 6-aminopurinas.

Tabela 12 - Análise Elementar dos compostos I, II, III e IV.

COMPOSTO	% encontrado (calculado)			
	C	H	N	Cl
Composto I	56(53,7)	3,6(3,3)	26,4(28,5)	14(14,5)-Cl
Composto II	68,4(69)	4,6(4,2)	27(26,8)	_____
Composto III	63,6(64)	5,2(4,9)	30,9(31,1)	_____
Composto IV	50,8(51,6)	3,1(2,9)	26,3(25)	19,8(20,5)-F

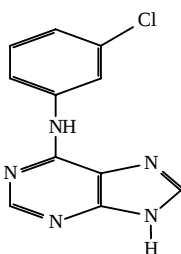
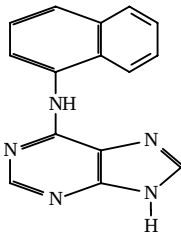
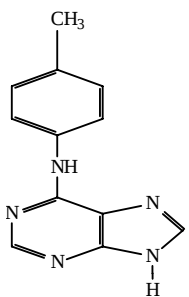
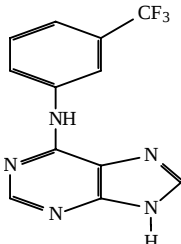
Os resultados encontrados obtidos pela análise elementar (CHN) são coerentes com os calculados . Os percentuais mostrados relativos ao cloro e ao flúor, presentes respectivamente nos compostos I e IV foram calculados por diferença.

6.2.2.

Análise Termogravimétrica

A Tabela 13 mostra os valores obtidos para a curva de decomposição térmica dos compostos I, II, III e IV.

Tabela 13 - Valores obtidos na curva de decomposição térmico dos compostos I, II, III e IV.

Composto	Faixa de Temperatura (°C)	Perda de massa (%)	Massa molar (g/mol)	Provável Fragmento perdido
	20 - 94	20,88	49,6	C ₄ H ₂ Cl
	94 - 332	69,767	171,3	C ₅ H ₃ N ₄ , HN,
	332 - 900	10,524	25,8	C ₂ H ₂
	900	10,039	24,6	C ₂ H ₂
	20 - 250	10,504	27	C ₂ H ₂
	250 - 426	33,402	87	C ₈ H ₅
	426 - 899	12,938	33,76	C ₂ H
	899	43,134	112	C ₅ H ₃ N ₄ ,
	20 - 197	20,743	46,67	C ₂ H ₂ , NH
	197 - 371	51,549	115	C ₅ H ₃ N ₄
	371 - 900	13,600	30,6	C ₂ H ₂
	900	27,746	62,43	C ₂ H ₂
	20 - 363	82,811	216	C ₅ H ₃ N ₄ , NH, CF ₃
	363 - 900	9,782	27,3	C ₂ H ₂ ,
	900	17,193	48	C ₃ H ₃ ,

Os valores calculados para as massas a partir de cada fragmento perdido são coerentes com as quebras propostas teoricamente para cada uma das prováveis estruturas, pois a massa perdida relativa ao fragmento característico de anel aromático é o etino, e do anel purínico é o $C_5H_3N_4$. O composto IV apresentou o provável fragmento CF_3 , enquanto que o composto I apresentou o provável fragmento Cl. Os resultados da análise termogravimétrica forneceu uma indicação das possíveis massas de fragmentos dos composto, mas é necessário a utilização de outras técnicas para caracterizar as ligações dos possíveis fragmentos.

6.2.3. Infravermelho

Através da técnica de IV observar que estes compostos apresentam espectros de bandas características do anel purínico, similares às citadas na Tabela 2. Através da Tabela 14 pode-se verificar algumas bandas características dos grupos amino introduzidos no anel purínico ^{9.3}.

Tabela 14 - Principais bandas de infravermelho para os compostos I, II, III e IV.

Composto	Amina	Ligação Característica	Bandas Características(cm^{-1})
Composto I	2-cloro-anilina	N-H; C-H; C=N; C-Cl	3300; 3124; 1643; 1226; 850
Composto II	1-naftilamina	N-H; C-H; C=N	3401; 3054; 1660
Composto III	3-metil-anilina	N-H; C-H; C=N	3206; 3097; 1612; 1510
Composto IV	3-trifluormetilamina-anilina	N-H; C-N; C=N; CF_3	4113; 3026; 1612; 1355; 1510

É importante citar que em todos espectros de IV discutidos até agora, encontra-se uma banda larga (3000 a $2500cm^{-1}$), característica de ponte intermolecular.

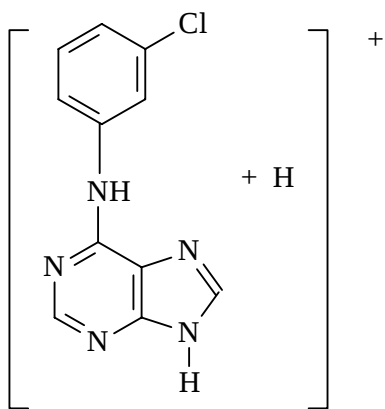
6.2.3.1. Espectrometria de Massa

6.2.3.1.1. Espectrometria de massa do composto I

Tabela 15 - Dados de espectrometria de massa do composto I.

Composto I	
Picos Importantes	m/z
$(C_{11}H_8N_5Cl + H)^+$	246

O provável fragmento do composto I referente ao pico descrito na Tabela 15 são representados na Figura 28.



(m/z = 246)

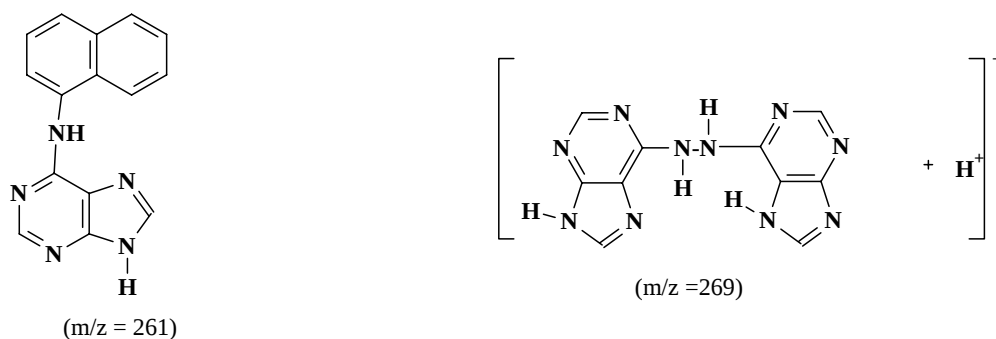
Figura 28 – Provável estrutura do fragmento (m/z =246) do composto I.

6.2.3.1.2.

Espectrometria de massa do composto II**Tabela 16** - Dados de espectrometria de massa do composto II.

Composto II	
Picos Importantes	m/z
$(C_{15}H_{10}N_5)^+$	261
$(2C_{10}H_{10}N_5 + H^+)^+$	269

Os prováveis fragmentos do composto II referentes aos picos descrito na Tabela 16 são representados na Figura 29.

**Figura 29** - Prováveis estruturas dos fragmentos (m/z =261, m/z=269) do composto I.

6.2.3.1.3.

Espectrometria de massa do Composto III**Tabela 17** - Dados de espectrometria de massa do composto III

Composto III	
Picos Importantes	m/z
$C_{12}H_{11}N_5$	225

O provável fragmento do composto III referente ao pico descrito na Tabela 17 está representado na Figura 30.

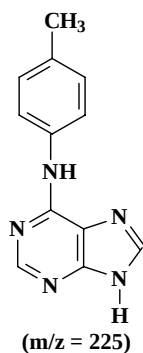


Figura 30 - Provável estrutura do fragmento (m/z =225) do composto III.

6.2.3.1.4.

Espectrometria de massa do composto IV

Tabela 18 - Dados de espectrometria de massa do composto IV.

Composto IV	
Picos Importantes	m/z
$(C_{12}H_8N_5F_3 + H^+)^+$	280

O provável fragmento do composto IV referente ao pico descrito na Tabela 18 são representado na Figura 31.

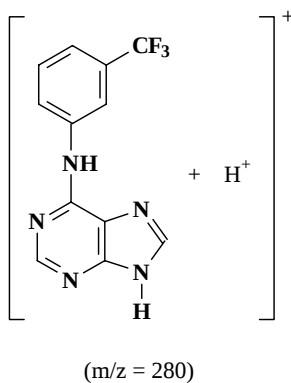


Figura 31 - Provável estrutura do fragmento (m/z =280) do composto IV.

6.2.3.2.

RMN-¹H

O sucesso das reações foi determinado através do estudo por RMN dos compostos obtidos. No caso da conversão da 6-metilsulfonilpurina nas 6-aminopurinas, através do RMN-¹H pode se observar o desaparecimento do sinal dos hidrogênios da metila da 6-metilsulfonilpurina e o surgimento dos sinais característicos das amins aromáticas introduzidas no anel purínico, como mostram as Tabelas 19, 20, 21, 22.

Antes de iniciar a discussões dos resultados de RMN-¹H, deve-se comentar que os compostos foram numerados segundo a regra IUPAC. O anel purínico foi numerado segundo a Figura 32.

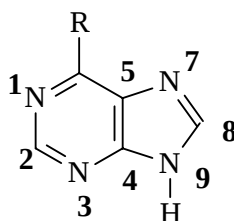
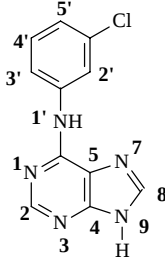


Figura 32 - Anel purínico numerado segundo a IUPAC.

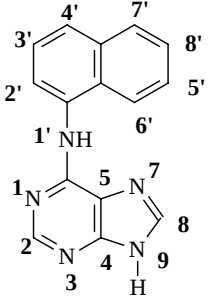
Os hidrogênios do anel benzênico e do anel purínico foram identificados através da multiplicidade e deslocamento químicos dos sinais, e também comparando os deslocamento medidos experimentalmente com os dados calculados pelo programa ACD/HNMR, versão 1.0.

Tabela 19 - Dados dos espectros de RMN-¹H dos compostos I em DMSO, d₆.

Composto I 	Hidrogênios	J _{HH} /Hz	Deslocamento químico ¹ H experimental (ppm)/(¹ H calculado em ppm)
	1'	--	10,7(s -1H) / (11,4 ± 1,54)
	2'	2,09	8,2(s - 1H) / (7,79 ± 0,45)
	3'	9,06	7,8(d - 1H) / (7,3 ± 0,33)
	4'	7,81	7,1(t -1H) / (6,8 ± 0,14)
	5'	7,81	7,4(d -1H) / (7,31 ± 0,02)
	2	--	8,5(s - 2H) / (8,6 ± 0,3)
	8	--	_____
	9	--	_____

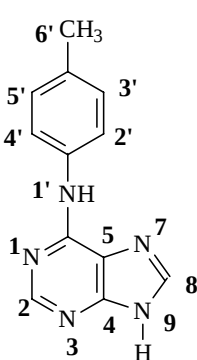
Os hidrogênio H-3' e H-5' do composto I analisados no espectro de RMN¹H (Página 132) foram identificados como os dupletos situados em 7,8 ppm e 7,1 ppm respectivamente, pois ambos se acoplam com o hidrogênio H-4'. O maior descolamento químico do H-3' em relação ao H-5', está relacionado ao fato do primeiro sofrer maior desblindagem pela proximidade do átomo nitrogênio do grupamento NH. O hidrogênio H-4' acopla com os hidrogênios H-3' e H-5', dando como sinal um tripeto. Já o hidrogênio H-2' não acopla com nenhum hidrogênio produzindo um singlete.

Tabela 20 - Dados dos espectros de RMN-¹H dos compostos II, DMSO, d₆.

Composto II 	Hidrogênio	J _{HH} /Hz	Deslocamento químico ¹ H experimental (ppm)/ ¹ H calculado em ppm)
	1'		9,1(s-1H)
	2'	11,87	7,3(d - 1H) / (7,7 ± 1,18)
	3'	7,81	6,6 (d-1H) / (7,22 ± 0,12)
	4'	7,81	7,05 (d-1H) / (7,2 ± 0,08)
	5'	6,95/4,11	7,1 (t -1H) / (7,4 ± 0,26)
	6'	4,09	7,7 (d - 1H) / (7,6 ± 0,51)
	7'	8,4	7,05 (d-1H) / (7,2 ± 0,08)
	8'	6,95/8,4	6,6 (t-1H) / (7,22 ± 0,12)
	2	---	8,8 (s-1H) / (8,6 ± 0,3)
	8	-----	8,0 (s-1H) / (8,3 ± 0,34)
	9	-----	---

A partir do espectro do composto II (Página 134), pode-se observar que os hidrogênios H-4' e H-7' (7.05 ppm) foram identificados como dupletos, pois H-4' e H-7' acoplam apenas com os hidrogênios H-3' e H-8' respectivamente. Enquanto que os hidrogênios H-3', H-8' e H-5' são identificados como tripletos, pois cada um acopla com dois hidrogênios. Já os hidrogênio H-6' e o H-2' acopla com H-5' e H-3' respectivamente produzindo um duplete.

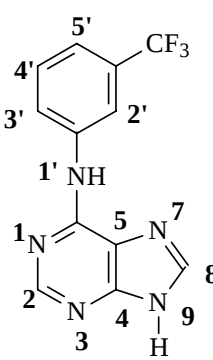
Tabela 21 - Dados dos espectros de RMN-¹H dos compostos III, DMSO, d₆.

Composto III 	Hidrogênio	J _{HH} /Hz	Deslocamento químico ¹ H experimental (ppm)/(¹ H calculado em ppm)
	1'	—	*(s -1H) / (11,2 ± 1,54)
	2'	8,26	7,8 (d-1H) / (7,6 ± 0,20)
	3'	8,64	7,1 (d -1H) / (7,1 ± 0,91)
	4'	9,01	7,8 (d-1H) / (7,6 ± 0,20)
	5'	8,98	7,1 (d -1H) / (7,1 ± 0,91)
	6'	—	7,3(s-3H)/ (7,2 ± 0,5)
	2	—	8,3 (s- 2H) / (8,3 ± 0,39)
	8	—	—
	9	—	—

Obs: (*) baixa intensidade relativa aos outros hidrogênios.

O espectro do composto III (Página 136) nos indica que a dupla de hidrogênios H-2', H-4' (7,8 ppm) e H-3' e H-5' (7,1 ppm) apresentam o mesmo tipo de acoplamento, pois são identificados como dupletos, porém os hidrogênios H-4' e H-2' são mais desblindados do que o H-5' e H-3', devido a maior proximidade do átomo de nitrogênio.

Tabela 22 - Dados dos espectros de RMN-¹H dos compostos IV, DMSO, d₆.

Composto IV 	Hidrogênio	J _{HH} /Hz	Deslocamento químico ¹ H experimental (ppm)/ (¹ H calculado em ppm)
	1'	--	11,2(s -1H) / (11,2 ± 1,54)
	2'	15,51	8,1 (s-1H) / (7,7 ± 0,19)
	3'	8,4/7,75	7,6 (d -1H) / (7,5 ± 0,17)
	4'	8,4/7,75	7,4 (t-1H) / (7,5 ± 0,19)
	5'	7,75	7,1(m -1H) / (7,1 ± 0,17)
	2	---	8,5 (s – 2H) / (8,6 ± 0,3)
	8	---	-----
	9	---	*

Obs: (*) baixa intensidade relativa aos outros hidrogênios.

Tal como esperado, o espectro do composto IV (Página 138) apresenta o hidrogênio H-4' (7,4 ppm) acoplando com dois hidrogênios H-5' (7,1 ppm) e H-3' (8,1 ppm) dando um tripleto, o hidrogênio H-5' acopla com o hidrogênio H-4' (7,4 ppm) produzindo um duplete. O H-2' (7,6 ppm) não acopla com nenhum hidrogênio gerando um sinpleto. O hidrogênio H-3' acopla com o hidrogênio H-4' formando um duplete. Enquanto que o hidrogênio H-4' (7,4 ppm) acopla com os hidrogênios H-5 e H-3' formando um tripleto.

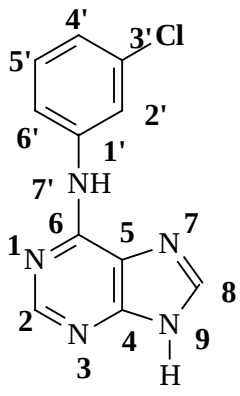
A análise dos espectros dos compostos I, II, III e IV indica que os hidrogênios H-2 e H-8 por serem vizinhos, e o hidrogênio H-9, por estar ligado ao átomo de nitrogênio, apresentam os sinais destes hidrogênios do anel purínico bastante desblindados, conforme os compostos citados nas Tabelas . Os espectros dos compostos I, II, III e IV não apresentam o sinal equivalente ao H-9. Este desaparecimento se deve, possivelmente, ao alargamento do sinal.

6.2.3.3.

RMN¹³C

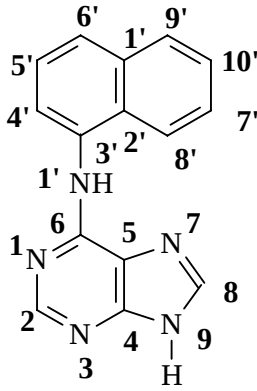
Análise dos compostos I, II, III e IV por RMN¹³C apresentam os resultados nas Tabelas 23, 24, 25 e 26. Como foi citado anteriormente, os dados experimentais foram assinalados com base nos dados calculados pelo programa ACD/CNMR, versão 1.0.

Tabela 23 - Dados dos espectros de RMN¹³C do composto I.

Composto I	Carbono	Deslocamento químico ¹³ C experimental / (¹³ C calculado em ppm)
	1'	141,9 / (143,6 ± 3,5)
	2'	116 / (115,23 ± 0,3)
	3'	133,0 / (131,2 ± 1,5)
	4'	122,9 / (120,5 ± 2)
	5'	130,3 / (127,9 ± 2,3)
	6'	119,9 / (116,9 ± 2)
	5	119 / (115,6 ± 4,1)
	4	143 / (148,6 ± 2,1)
	2	150,5 / (155 ± 9,3)
	6	150,4 / (149,1 ± 0,6)
	8	140,5 / (139,4 ± 5,4)

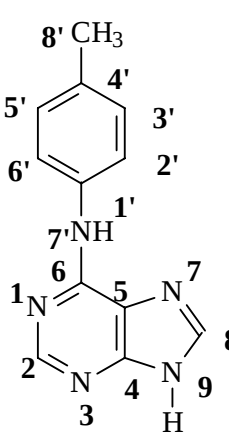
O espectro do composto I (Página 133) o carbono C-1' (141,9 ppm) do anel aromático apresenta bastante desblindados, isto se deve o carbono C-1' estar ligado ao nitrogênio, no carbono C-3' (133,0 ppm) do anel aromático por estar ligado ao cloreto também apresenta bastante desblindado em relação ao outros carbonos do anel aromático.

Tabela 24 - Dados dos espectros de RMN¹³C do composto II.

Composto II	Carbono	Deslocamento químico ¹³ C
		experimental/ (¹³ C calculado em ppm)
	1'	134,2 / (138,2 ± 2)
	2'	127,8 / (129,8 ± 2)
	3'	144,7 / (141,8 ± 0,7)
	4'	107,4 / (112,8 ± 2)
	5'	126,7 / (125,8 ± 2)
	6'	115,3 / (118,1 ± 2)
	7'	125,4 / (123 ± 2)
	8'	112,3 / (121,6 ± 2,6)
	9'	122,3 / (122,5 ± 2)
	10'	123,6 / (122,42 ± 2)
	5	* / (114 ± 5,3)
	4	* / (148,4 ± 2,3)
	2	151,1 / (150 ± 2)
	6	144, 6 / (147,5 ± 2)
	8	149,9 / (139,4 ± 5,4)

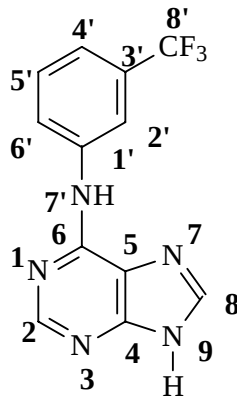
O espectro do composto II (Página 134) o carbono C-1' apresentou um sinal com baixa intensidade em relação aos outros carbonos do anel naftaleno, isto está relacionado ao fato deste carbono ser quartenário, porém no carbono quartenário C-2' a intensidade do sinal é mais intenso devido a proximidade do nitrogênio do grupamento NH.

Tabela 25 - Dados dos espectros de RMN¹³C do composto III.

Composto III 	Carbono	Deslocamento químico ¹³ C experimental/ (¹³ C calculado em ppm)
	1'	141 / (139,5 ± 2)
	2'	120,5 / (124 ± 7,2)
	3'	123,1 / (124,7 ± 2)
	4'	132,4 / (134,6 ± 2)
	5'	123,5 / (124,7 ± 2)
	6'	121,5 / (124 ± 7,2)
	8'	21,4 / (21,2 ± 0,3)
	8	151,9 / (148,6 ± 2,1)
	9	152,0 / (155,03 ± 9,3)

Na análise do espectro do composto III (Página 137) conclui-se que os carbonos C-1' e C4' em relação aos outros carbonos do anel aromático são mais desblindados, pois os grupamento ativantes -NH e -CH₃ estão ligados consecutivamente nesses carbonos.

Tabela 26 - Dados dos espectros de RMN¹³C do composto IV.

Composto IV 	Carbono	Deslocamento químico ¹³ C experimental/ (¹³ C calculado em ppm)
	1'	142,8 / (144,3 ± 4,8)
	2'	125,2 / (125,4 ± 6,1)
	3'	117,3 / (116 ± 2)
	4'	117,6 / (121,92 ± 4,8)
	5'	120,3 / (122,63 ± 2)
	6'	120 / (125,4 ± 6,1)
	8'	120,2 / (124,2 ± 1,1)
	5	117,7 / (111,18 ± 4,3)
	4	-----
	2	150 / 155,03 ± 9,3)
	6	145 / (148,43 ± 2,1)
	8	142 / (139 ± 5,4)

O espectro do composto IV (Página 138) apresentou o carbono C-3' do composto IV está bastante blindado em relação aos outros carbonos do anel aromático, isto ocorre devido o C-1' está ligado a um grupamento desativante como CF₃.

Os carbonos das aminas ligadas ao anel purínico foram facilmente assinaladas com base nos dados calculados em todos os espectros dos compostos I, II, III e IV.

É importante citar que os espectros de RMN-¹³C dos compostos I, II, III e IV foram realizados à temperatura ambiente, por um tempo em torno de 8 horas. Os dados experimentais de deslocamento químico dos carbonos nos compostos estão coerente com as estruturas propostas para as 6-aminopurinas.

Tal como os espectros de RMN –¹³C dos compostos II, III e IV, os carbonos C-4, C-5 e C-8 das 6-aminopurinas sofrem uma grande influência da troca do hidrogênio tautomérico entre as posições N-7 e N-9. Este fenômeno faz com que estes carbonos apresentem baixa intensidade em relação aos outros sinais, e muitas vezes, que não sejam observados. Além disto, a baixa intensidade deve também estar relacionada ao fato destes carbonos serem

quartenário e, conseqüentemente, necessitariam de um tempo maior de relaxamento.

6.3.

Síntese dos Complexos

Apesar de se tratar da síntese de complexos no estado sólido, este trabalho teve como foco o entendimento de interações entre um medicamento quimioterápico (cisplatina) e ligantes de importância biológica (6-aminopurinas) através da investigação da coordenação entre a platina(II) e as 6-aminopurinas. Portanto, procurou-se trabalhar *in vitro* com condições próximas ao meio biológico quando possível.

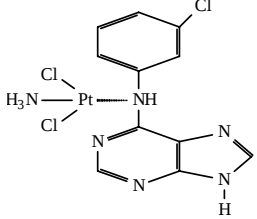
6.3.1.

Síntese do complexo: 6-(2-cloro-anilino)purina e cisplatina

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.4.1). Em um bécher com aproximadamente 40 mL uma solução de 1:3 de uma solução de acetona/ água, adicionou-se 1 mmol de 6-(2-cloro-anilino) purina (0,246 g), mantendo-se sob agitação à 30^o C por 3 hora até total dissolução, monitorando para que o volume da solução se mantivesse como o inicial. Retirou-se o aquecimento deixando a solução pH = 2,7 esfriar até atingir a temperatura ambiente para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo 6-(2-cloro-anilino)-purina em solução. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 45^oC e adicionou-se lentamente durante o período de 2 horas e 30 min, 1 mmol de cisplatina (0,3 g sob a forma de pó. Tomou-se cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estava totalmente dissolvida. A solução foi mantida sob agitação nesta mesma temperatura por mais quatro horas, sempre sob monitoramento do volume. Manteve-se a agitação e sem aquecimento por mais 1 hora e após aproximadamente 24 horas em repouso, constatou-se a formação de alguns cristais de cisplatina que não havia reagido. A solução foi novamente aquecida à 50^oC e mantida sob agitação por mais um dia com o mesmo volume inicial, sempre repondo a água perdida em função da evaporação. Em seguida após ser resfriada até a temperatura ambiente constatou-se que não havia mais formação de cristais de cisplatina indicando complexação total, pH 2,1. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se

um precipitado amarelo escuro (Complexo 1) que foi lavado com etanol absoluto e éter etílico e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador para posterior caracterização. Os dados referentes à caracterização do complexo 1 se encontram na Tabela 27.

Tabela 27 - Dados da caracterização do complexo 1

	Rendimento (%)	57
	PF (°C)	321
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3193; 3122; 3098; 566; 552; 535; 320; 179

6.3.2.

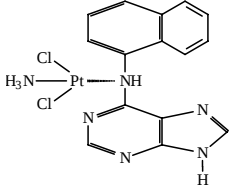
Síntese do complexo: 6-(naftilamino)-purina e cisplatina

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.4.1). Em um bécher com aproximadamente 40 mL uma solução de 1:4 de uma solução de acetona/água, adicionou-se 1 mmol de 6-(naftilamino)-purina (0,227 g), mantendo-se sob agitação à 30^o C por 1 hora até total dissolução, monitorando para que o volume da solução se mantivesse como o inicial. Retirou-se o aquecimento deixando a solução esfriar pH= 3,2 até atingir a temperatura ambiente para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo 6-(naftilamino)-purina em solução. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 45^oC e adicionou-se lentamente durante o período de 3 horas, 1 mmol de cisplatina (0,3 g) sob a forma de pó. Tomou-se cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estava totalmente dissolvida.

A solução foi mantida sob agitação nesta mesma temperatura por mais uma hora, sempre sob monitoramento do volume. Manteve-se a agitação e sem aquecimento por mais 1 hora e após aproximadamente 24 horas em repouso, constatou-se a formação de alguns de cristais de cisplatina indicando complexação total, pH 3,8. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se um precipitado amarelo claro (complexo 2) que foi lavado com etanol absoluto e éter etílico e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador

para posterior caracterização. Os dados referentes à caracterização do complexo 2 se encontram na Tabela 28.

Tabela 28 - Dados da caracterização do complexo 2

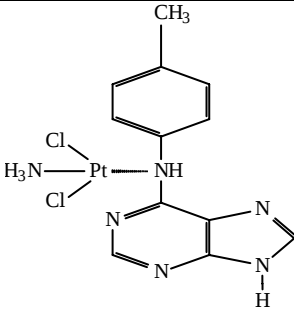
	Rendimento (%)	57,3
	PF (°C)	370
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3101; 3050; 551; 539; 517; 505; 324; 177; 173

6.3.3.

Síntese do complexo: 6-(3-hidroxi-anilino)-purina e cisplatina

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.4.1). Em um bécher com aproximadamente 40 mL de água deionizada, adicionou-se 1 mmol de (3-hidroxi-anilino) purina (0,227 g), mantendo-se sob agitação à 40°C por 1 hora até total dissolução, pH 2,9 monitorando para que o volume de solução se mantivesse como o inicial. Retirou-se o aquecimento deixando a solução esfriar até atingir a temperatura ambiente para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo 6-(3-metilanilino)-purina em solução. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 45°C e adicionou-se lentamente durante o período de 3 horas, 1 mmol de cisplatina (0,3 g) sob a forma de pó. Tomou-se cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estava totalmente dissolvida. A solução foi mantida sob agitação nesta mesma temperatura por mais uma hora, sempre sob monitoramento do volume. Manteve-se a agitação e sem aquecimento por mais 1 hora e após aproximadamente 24 horas em repouso. Em seguida constatou-se que não havia mais formação de cristais de cisplatina indicando complexação total, pH 3,8. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se um precipitado castanho escuro (complexo 3) que foi lavado com etanol absoluto e éter etílico e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador para posterior caracterização. Os dados referentes à caracterização do complexo 3 se encontram na Tabela 29.

Tabela 29 - Dados da caracterização do complexo 3

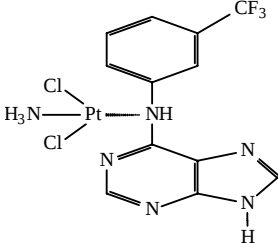
	Rendimento (%)	47,8
	PF (°C)	306
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	3383; 3101; 3050; 551; 539; 517; 505; 324; 173

6.3.4.**Síntese do complexo: 6-(3-trifluorometilamino)-purina e cisplatina**

A reação foi realizada segundo o procedimento geral (item 5.1.4.1). Em um bécher com aproximadamente 40 mL uma solução de 1:3 de uma solução de acetona e água, adicionou-se 1 mmol de 6-(3-trifluorometileno-anilino) purina (0,295g), mantendo-se sob agitação à 60° C por 5 hora e 20 minutos até total dissolução, monitorando para que o volume da solução se mantivesse como o inicial. Retirou-se o aquecimento deixando a solução esfriar até atingir a temperatura ambiente para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo 6-(3-trifluorometileno-anilino)-purina em solução, pH 4,1. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 60°C e adicionou-se lentamente durante o período de 6 horas, 1 mmol de cisplatina (0,3 g sob a forma de pó. Tomou-se cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estava totalmente dissolvida. A solução foi mantida sob agitação nesta mesma temperatura por mais uma hora, sempre sob monitoramento do volume, constatou –se a formação de alguns cristais de cisplatina que não havia reagido. A solução foi novamente aquecida à 50°C e mantida sob agitação por mais três dias com o mesmo volume inicial, sempre repondo a água perdida em função da evaporação. Em seguida após ser resfriada até a temperatura ambiente constatou-se que não havia mais formação de cristais de cisplatina indicando complexação total, pH 2,8. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se um precipitado amarelo escuro (complexo 4) que foi lavado com etanol absoluto e éter etílico e após estar totalmente seco em

estufa reservado em dessecador para posterior caracterização. Os dados referentes à caracterização do complexo 4 se encontram na Tabela 29.

Tabela 30 – Dados da caracterização do complexo 4

	Rendimento (%)	40,8
	PF (°C)	327
	IV (past. KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$	4113; 3284; 3207; 3026; 1612; 1355; 1510; 322; 200

Devido à solubilidade moderada em água tanto da cisplatina como das 6-aminopurinas, nas primeiras tentativas de síntese obtivemos junto com o complexo formado, uma mistura de cristais de 6-aminopurinas e de cisplatina. Realizou-se então diferentes procedimentos de síntese variando a forma de adição dos reagentes, solventes e condições reacionais como temperatura e tempo sob agitação bem como aquecimento, visando obter a complexação total dos materiais de partida.

Em função dos ligantes apresentarem estruturas bastante similares, obtivemos produtos com estruturas semelhantes como resultado da reação das 6-aminopurinas com a cisplatina, que foram chamados de complexo 1, complexo 2, complexo 3, complexo 4 e que foram sintetizados conforme descrito no capítulo 6 item 6.3.1; 6.3.2, 6.3.3 e 6.3.4.

6.4.

Caracterização e proposta da estrutura dos complexos

6.4.1.

Análise de CHN e Absorção Atômica

Todas as análises foram realizadas nas mesmas condições de calibração e com a mesma coluna de CHN. Após a etapa de secagem verificou-se que a troca de coluna e a análise de grupos de amostras diferentes produziam pequenas variações nos resultados da ordem de 2 %. Após 2 semanas todas as amostras foram analisadas novamente e optou-se pela média aritmética dos resultados que não apresentavam uma flutuação superior a 2 % . A Tabela 31

sumariza os resultados obtidos de CHN e absorção atômica para todos os complexos sintetizados.

Tabela 31 - Dados da análise elementar (CHN) e absorção atômica

Complexo	% encontrado (calculado)				
	C	H	N	Cl	Metal(Pt)
Complexo 1	24,94 (24,98)	2,11 (2,08)	15,97 (15,84)	19,90 (20,15)	37,00 (36,90)
Complexo 2	33,01 (33,09)	2,63 (2,57)	15,32 (15,44)	13,11 (13,05)	35,93 (35,85)
Complexo 3	28,95 (28,35)	2,67 (2,76)	19,83 (16,54)	14,01 (13,98)	39,63 (38,39)
Complexo 4	25,39 (25,90)	2,01 (1,98)	14,67 (15,11)	12,4 (12,77)	34,32 (35,07)

Obs A amostra do composto 4 contém 11,21% (9,17%) de F.

Para os quatro complexos os valores teóricos calculados, para todos os elementos, estão coerentes com os resultados obtidos na análise elementar e por absorção atômica de cada um deles. A massa molecular e fórmula empírica proposta para cada complexo se encontra na Tabela 32.

Tabela 32 - Massa molecular e fórmula empírica para os complexos 1, 2, 3 e 4.

Composto	Massa molar(g/mol)	Fórmula empírica
Complexo 1	528,5	Pt C ₁₁ H ₁₁ N ₆ Cl ₃
Complexo 2	544	Pt C ₁₅ H ₁₄ N ₆ Cl ₂
Complexo 3	508	Pt C ₁₂ H ₁₄ N ₆ Cl ₂
Complexo 4	556	PtC ₁₂ H ₁₁ N ₆ Cl ₂ F ₃

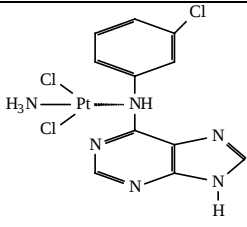
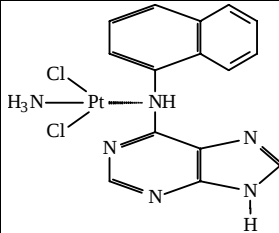
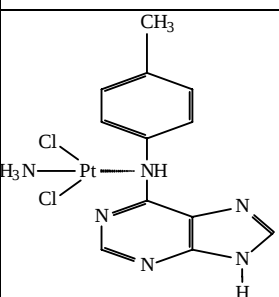
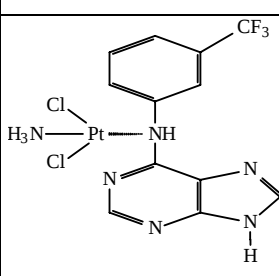
Obs: o Flúor e o Cloro foram calculados por diferença.

6.4.2. Análise Termogravimétrica

A Tabela 33 mostra os valores obtidos para a curva de decomposição térmica dos complexos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 33 - Valores obtidos na curva de decomposição dos complexos 1, 2, 3 e

4.

Complexo	Faixa de Temperatura (°C)	Perda De massa (%)	Experimental (g/mL) (calculado)	Provável fragmento perdido
	20-184	4,86	25.6(26)	C ₂ H ₂
	184-259	16.00	84.5(85.5)	C ₄ H ₂ Cl
	259-366	26,43	139(134)	C ₅ H ₃ N ₄ , NH
	366-591	16,76	8.57(88)	NH ₃ , 2Cl
	591-900	35,95	189(195)	Pt
	20-184	5.00	27,3(26)	C ₂ H ₂
	184-259	18.54	101(102)	C ₈ H ₆
	259-366	24.81	135(134)	C ₅ H ₃ N ₄ , NH
	366-591	16.05	87.3(88)	NH ₃ , 2Cl
	591-900	35.63	194(195)	Pt
	151-202	3.53	17(17,9)	CH ₃
	202-350	16.13	78(81,9)	C ₆ H ₄
	350-538	7.07	34 (35,9)	Cl
	538-899	27.78	135(141)	C ₅ H ₃ N ₄ , NH
	900	45,49	213,7(247)	Pt, NH ₃ , Cl
	99-355	33.27	187(188)	CF ₃ , C ₅ H ₃ N ₄
	355-890	16.00	90(91)	C ₆ H ₄ , NH
	890	50.20	282(283)	Pt, NH ₃ , 2Cl

Pode-se notar que nos complexos 1, 2, 3 e 4 a ligação C – N é rompida na faixa de 350°C, enquanto que no composto 3 esta fragmentação se dá em temperatura mais altas (acima de 500°C). Isto se dá provavelmente devido a presença do grupamento -CH₃ (doador de elétrons) no anel aromático, tornando a ligação do NH mais resistente termicamente.

6.4.3. Infravermelho

A Tabela 34 mostra as principais bandas de infravermelho características da cisplatina que foram analisadas consultando a literatura. As bandas características dos ligantes já foram descritas na Tabela 14. Encontrase também na Tabela 34 as atribuições referentes às bandas mais importantes para caracterização dos complexos obtidos, nas regiões do infravermelho médio e afastado ($4000\text{-}300\text{cm}^{-1}$ e $700\text{-}30\text{ cm}^{-1}$, respectivamente).

Tabela 34 - Principais bandas de infravermelho para os complexos 1, 2, 3 e 4.

Bandas	Cisplatina	Complexo 1	Complexo 2	Complexo 3	Complexo 4
ν NH (NH₃ da Cisplatina)	3285	3193	3383	-----	-----
ν NH (NH₃ da Cisplatina)	3207	----	--	3179	3284
ν NH do ligante	—	3122 3098	3101 3050	3113 3027	3207
ν Pt-N	540 510	552 535	--	539 507	527 555
ν Pt-Cl	320	320	324	321	322
ν Cl-Pt-Cl	197-172	179	177	175	200

Após todas as caracterizações propusemos que nos complexo 1, 2, 3 e 4 as 6-aminopurinas se comportam como um ligante monodentado se coordenando com a cisplatina pelo nitrogênio do grupamento NH da amina.

No que diz respeito ao infravermelho essa proposta justificaria a existência de bandas bem parecidas para os quatros complexos, apenas com intensidades diferentes. A banda Cl-Pt-Cl apareceu nos espectros dos complexos 1, 2, 3 e 4, indicando que nestes quatro complexos o grupamento NH₃ que foi substituído da cisplatina. Esta idéia foi também reforçada com os resultados obtidos pela análise de Espectrometria de Massas, que mostrou

fragmentos Cl-Pt-Cl, indicando a presença dessa estrutura nos complexos 1, 2 e 4.

Para os complexos 1, 2, 3 e 4, após as devidas caracterizações terem levado a fórmula molecular demonstrada na Tabela 33 termogravimetria permitiu, através das quebras obtidas, propor uma estrutura, que está coerente com os dados observados no espectro de infravermelho do composto. Este resultado sugere a existência do fragmento Cl-Pt-Cl e da ligação Pt-N, mostrando que as 6-aminopurinas se coordenando monodentadamente com a platina pelo nitrogênio do grupamento NH da amina.

6.4.4. Espectrometria de Massas

Os complexos foram submetidos à análise de espectrometria de massas, onde foi possível identificar alguns fragmentos referentes aos picos importantes, apresentados nas seguintes Tabelas 35, 36, 37 e 38 representados nas Figuras 33, 34, 35 e 36 respectivamente.

Vale ressaltar que a interação entre o laser e a amostra é complexa, a incidência do laser sobre a amostra provoca a dessorção de uma pluma densa do material com espécies neutras e ionizadas positiva e negativamente, intactas ou fragmentadas. Portanto, é comum que apareçam picos correspondentes a massas de íons aductos como por exemplo $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$, $[M + K]^+$ nos espectros de íons positivos e como $[M + Cl]^-$ nos de íons negativos. A formação de agregados (clusters) também é observada, como dímeros, trímeros e outras espécies combinadas.

O estudo dos fragmentos relativos ao picos mais importante dos complexos indica a formação dos complexos 1, 2, 3 e 4. A análise dos Espectros desses complexo de platina indica a contribuição isotópica da Pt (194-(32,9%), 195 (33,8), 196 (25,3) e 198 (7,2%).

6.4.4.1.

Análise por espectrometria de massas do complexo 1.

Tabela 35 - Dados de espectrometria de massas do complexo 1.

Complexo 1	
Picos Importantes	M/z
$(C_{11}H_8N_5Cl + H)^+$	246.5
$(C_{11}H_8N_5Cl + Na)^+$	268.5
$(C_{11}H_8N_5Cl + K)^+$	284.5
$Pt\ C_6H_8\ N_2Cl_3$	409.5
Pt_2ClNH_3	442
$Pt_2Cl_2NH_3$	478
$Pt\ C_{11}H_8\ N_5Cl_3$	510.5

Os prováveis fragmentos do complexo 1 referentes aos picos descrito na Tabela 35 são representados na Figura 33.

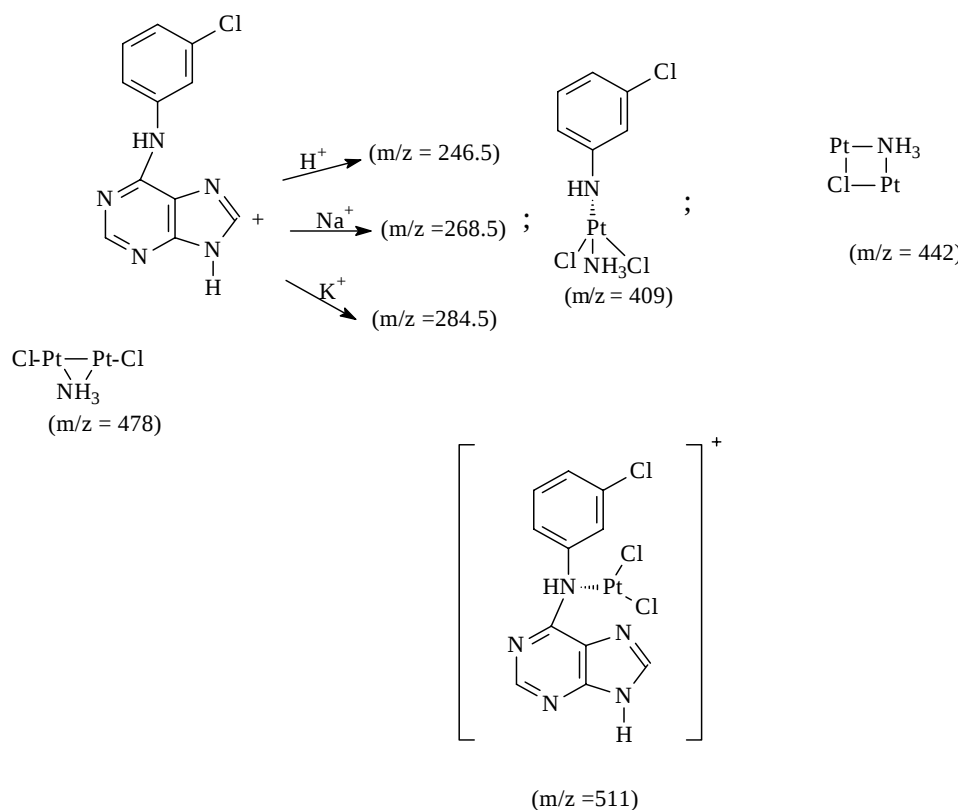


Figura 33 - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 1.

6.4.4.2.

Análise por espectrometria de massas do complexo 2.

Tabela 36 - Dados de espectrometria de massas do complexo 2.

Complexo 2	
Picos Importantes	M/z
$(C_{10}H_8N)^+$	142
$(C_{15}H_{11}N_5 + H)^+$	262
$(Pt C_{15}H_{11} N_5Cl_2)^+$	527

Os prováveis fragmentos do complexo 2 referentes aos picos descrito na Tabela 36 são representados na Figura 34.

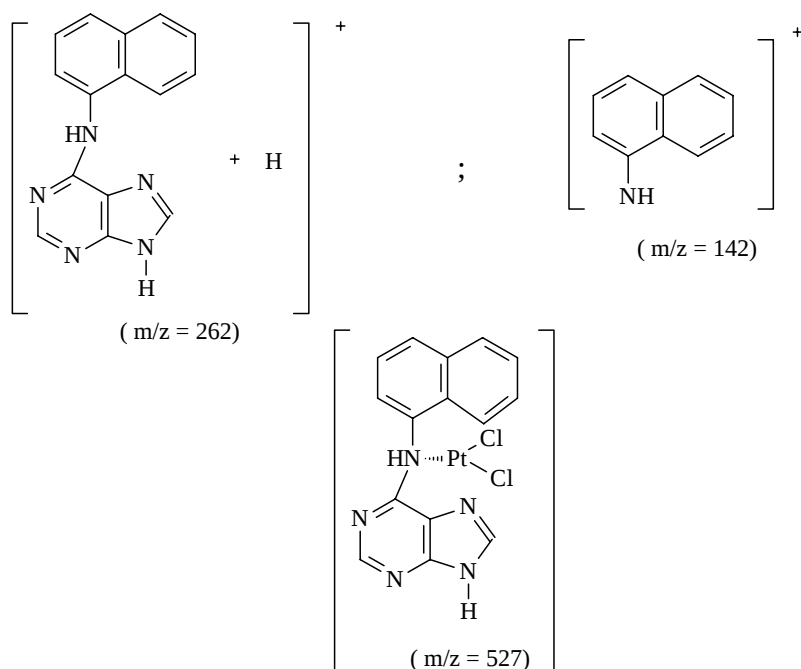


Figura 34 - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 2.

6.4.4.3.

Análise por espectrometria de massas do complexo 3

Tabela 37 - Dados de espectrometria de massas do complexo 3.

Complexo 3	
Picos Importantes	M/z
$(C_{12}H_{10}N_5)$	225
$(C_{10}H_8N_{10} - H)^+$	267
$(Pt\ C_{12}H_9N_5Cl)$	452
$(Pt\ C_{12}H_9N_5Cl)^+$	453
$(Pt\ C_{12}H_9N_5Cl)^+$	454

Os prováveis fragmentos do complexo 3 referentes aos picos descrito na Tabela 37 são representados na Figura 35.

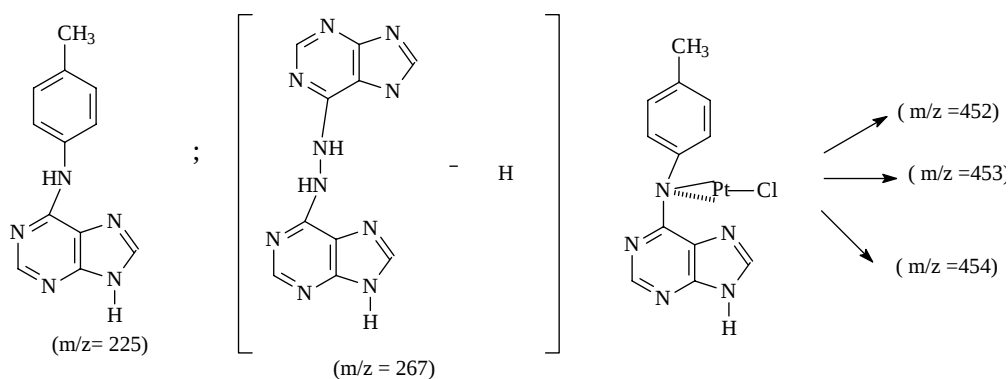


Figura 35 - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 3.

6.4.4.4.

Análise por espectrometria de massas do complexo 4

Tabela 38 - Dados de espectrometria de massas do complexo 4.

Complexo 4	
Picos Importantes	M/z
$(C_{12}H_8N_5F_3 - Cl)^-$	243
$(C_{10}H_8N_{10} - 2H)^-$	266
$C_{14}H_8F_6$	290
$(PtCH_3Cl_2F_3N - NH_2)^-$	336
$Pt C_{14}H_{13}N_3Cl_2F_6$	603

Os prováveis fragmentos do complexo 4 referentes aos picos descrito na Tabela 38 são representados na Figura 36.

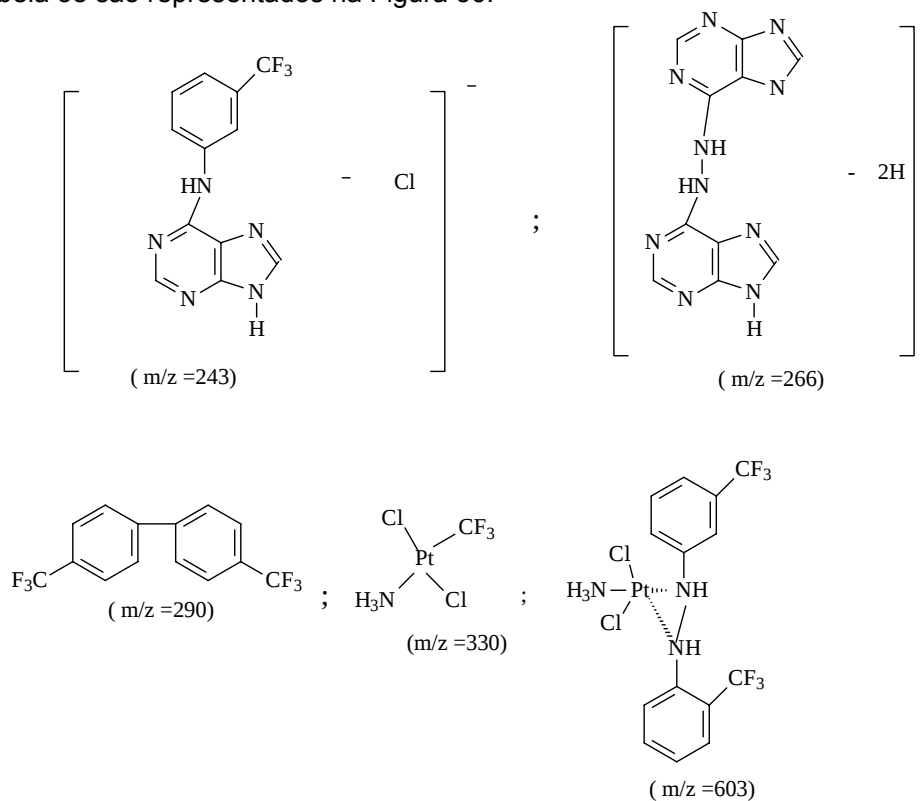


Figura 36 - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo IV.

6.5 Propostas de Estruturas

6.5.1. Estrutura proposta para o complexo 1

A Figura 37 mostra a provável estrutura para o complexo 1, obtido da reação de 6-(3-cloroanilino)-purina e cisplatina como descrito em 7.2.1 estrutura foi proposta após os resultados de análise elementar, absorção atômica, espectrometria de massas, análise termogravimétrica e infravermelho. Os dados obtidos com as caracterizações permitiram propor que a cisplatina perdeu um NH_3 e que o 6-(3-cloroanilino)-purina se coordenou monodentadamente pelo átomo de nitrogênio do grupo NH.

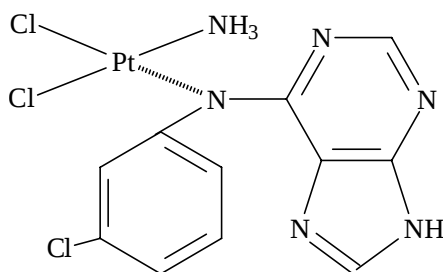


Figura 37 - Estrutura proposta para o complexo 1.

6.5.2. Estrutura proposta para o complexo 2

A Figura 38 mostra a provável estrutura para o complexo 2, obtido da reação de 6-(naftilamina)-purina e cisplatina como descrito em 7.2.2. A estrutura foi proposta após os resultados de análise elementar, absorção atômica, análise espectrometria de massas, análise termogravimétrica e infravermelho. Os dados obtidos com as caracterizações permitiram propor que a cisplatina perdeu um NH_3 e que o 6-(naftilamina)-purina se coordenou monodentadamente pelo átomo de nitrogênio do grupo NH.

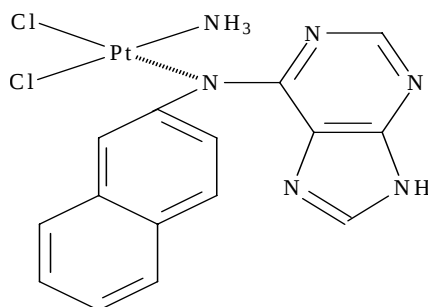


Figura 38 - Estrutura proposta para o complexo 2

6.5.3. Estrutura proposta para o complexo 3

A Figura 39 mostra a provável estrutura para o complexo 2, obtido da reação de 6-(4-metilanilino)-purina e cisplatina como descrito em 7.2.3. A estrutura foi proposta após os resultados de análise elementar, absorção atômica, análise espectrometria de massas, análise termogravimétrica e infravermelho. Os dados obtidos com as caracterizações permitiram propor que a cisplatina perdeu um Cloro que o 6-(4-metilanilino)-purina se coordenou monodentadamente pelo átomo de nitrogênio do grupo NH.

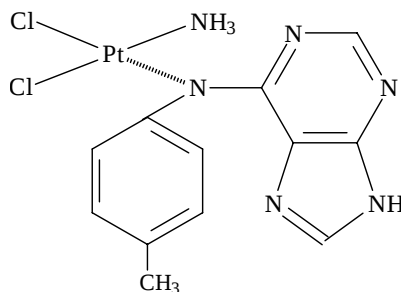


Figura 39 - Estrutura proposta para o complexo 3.

6.5.4. Estrutura proposta para o complexo 4

A Figura 40 mostra a provável estrutura para o complexo 4, obtido da reação de 6-(3-trifluormetilenoanilino)-purina e cisplatina como descrito em 7.2.4. A estrutura foi proposta após os resultados de análise elementar, absorção atômica, análise espectrometria de massas, análise termogravimétrica e infravermelho. Os dados obtidos com as caracterizações permitiram propor que a cisplatina perdeu um NH_3 e que o 6-(3-trifluormetilenoanilino)-purina se coordenou monodentadamente pelo átomo de nitrogênio do grupo NH.

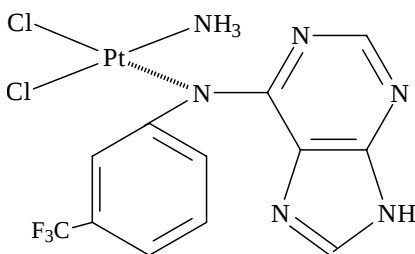


Figura 40 - Estrutura proposta para o complexo 4.