

## 6 SÍNTESE

### 6.1.

#### Tentativas de síntese do complexo Gaa-cisplatina

##### 6.1.1.

#### Primeira tentativa: Síntese com solução de cisplatina adicionada à solução de Gaa

Em um bécher com aproximadamente 40 mL de água, solubilizou-se 1 mmol de ácido guanidoacético (0,117 g). Paralelamente, em outro bécher com o mesmo volume de água solubilizou-se 1 mmol de cisplatina (0,3 g). Os dois bécheres foram mantidos sob agitação e aquecimento a 40<sup>0</sup> C até total dissolução dos produtos. Em seguida, adicionou-se a solução de cisplatina na solução de Gaa, gota a gota, lentamente, sob agitação e aquecimento, mantendo-se a temperatura de 40<sup>0</sup> C. Se a temperatura exceder 47<sup>0</sup> C ocorre recristalização do Gaa<sup>6.0</sup>. Após 4 horas de reação, uma solução de KOH 1 mol/L foi adicionada gota a gota ajustando o pH em torno de 3.5. A síntese não deve exceder pH<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 3,5 para evitar recristalização do Gaa<sup>6.0</sup>. Em pH<sub>3</sub>O<sup>+</sup> muito alcalino ocorre decomposição com a saída do grupo guanidino<sup>6.0</sup>.

Após dois dias sob agitação e aquecimento o volume da solução foi reduzido a 1/3 e levado à geladeira. Obteve-se uma mistura de um precipitado castanho escuro misturado a cristais brancos de Gaa que não reagiu totalmente.

##### 6.1.2.

#### Segunda tentativa: Síntese com solução de Gaa adicionada à solução de cisplatina

Realizou-se procedimento análogo ao anterior com mesmo tempo reacional e as mesmas proporções de reagentes e solvente e ajustando o pH. O único diferencial foi durante a adição das soluções dos reagentes. Nesta síntese a solução de Gaa preparada nas mesmas condições que a anterior foi adicionada

lentamente à solução de cisplatina. Após dois dias sob agitação e aquecimento o volume da solução foi reduzido a 1/3 e levado à geladeira. Obteve-se um precipitado castanho misturado com cristais de amarelo escuro que foram caracterizados como sendo cisplatina que não havia reagido totalmente.

## 6.2.

### Síntese do complexo 1: Gaa-cisplatina

Em um bécher com aproximadamente 40 mL de água, adicionou-se 1 mmol de ácido guanidoacético (0,117 g), mantendo-se sob agitação à 40<sup>0</sup> C por 1 hora até total dissolução, monitorando para que o volume de água se mantivesse como o inicial. Se a temperatura exceder 47<sup>0</sup> C ocorre recristalização do Gaa<sup>6.0</sup>. Retirou-se o aquecimento deixando a solução esfriar até atingir a temperatura ambiente para verificar se o sistema havia atingido o equilíbrio permanecendo todo guanidoacético em solução. Aqueceu-se novamente o bécher, chegando até 45<sup>0</sup>C e adicionou-se lentamente durante o período de 5 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. Se a temperatura exceder 47<sup>0</sup> C ocorre recristalização do Gaa<sup>6.0</sup>. Em seguida, uma solução de KOH 1 mol/L foi adicionada gota a gota ajustando o pH em torno de 3.5. A síntese não deve exceder pH<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 3,5 para evitar recristalização do Gaa<sup>6.0</sup>. Em pH<sub>3</sub>O<sup>+</sup> muito alcalino ocorre decomposição com a saída do grupo guanidino<sup>6.0</sup>. Manteve-se a agitação e aquecimento por mais 1 hora e após aproximadamente 12 horas em repouso pH 3.2, constatou-se a formação de alguns cristais de cisplatina que não havia reagido. A solução foi novamente aquecida à 50<sup>0</sup>C e mantida sob agitação por mais dois dias com o mesmo volume inicial, sempre repondo a água perdida em função da evaporação. Em seguida após ser resfriada até temperatura ambiente constatou-se que não havia mais formação de cristais de cisplatina indicando complexação total, pH 3,0. O volume da solução foi reduzido a 1/3 e obteve-se um precipitado castanho claro (complexo 1) que foi lavado com etanol absoluto e éter etílico e após estar totalmente seco em estufa reservado em dessecador para posterior caracterização.

### 6.3.

#### Síntese do complexo 2: Gaa-cisplatina

Realizou-se procedimento análogo ao anterior utilizando a mesma quantidade de reagentes e solventes, obedecendo a mesma ordem de adição dos reagentes e controlando a temperatura, em torno de 45<sup>0</sup>C, como descrito anteriormente durante a solubilização do Gaa e adição da cisplatina. Também como descrito anteriormente, uma solução de KOH 1 mol/L foi adicionada gota a gota ajustando o pH em torno de 3.5. Em seguida, elevou-se a temperatura para 50<sup>0</sup>C, mantendo-se sob agitação por 5 horas. A temperatura foi novamente elevada até 60<sup>0</sup>C mantendo-se nestas condições durante uma semana, sempre completando o volume de água perdido por evaporação e matendo o próximo a pH 3.5. Após este período a solução (pH 3.2) foi concentrada a metade do volume e após total evaporação do solvente 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.

### 6.4.

#### Síntese do complexo 3: Arg-cisplatina

Em um bécher com aproximadamente 40 mL de água, solubilizou-se 1 mmol de arginina (0,174 g), sob agitação à temperatura ambiente. A solução foi então aquecida a 50<sup>0</sup> C e adicionou-se lentamente 1 mmol de cisplatina (0,3 g) sob a forma de pó. Durante o período de 4 horas tomou-se o cuidado de só acrescentar uma nova porção quando a anterior já estivesse totalmente dissolvida. Elevou-se a temperatura para 60<sup>0</sup> C e manteve-se sob agitação por dois dias com o mesmo volume inicial, repondo a água perdida por evaporação. Concentrou-se a solução até 1/3 de seu volume não havendo nenhum precipitado. O bécher contendo a solução concentrada foi mantido na estufa durante dois dias à temperatura de 50<sup>0</sup>C até total secura. Obteve-se um pó amarelo claro (complexo 3) que foi lavado várias vezes com etanol absoluto e éter etílico para se retirar totalmente a água e colocado na estufa 50<sup>0</sup>C por aproximadamente 6 horas e devidamente guardado em dessecador para posterior caracterização.

**6.5.****Síntese do complexo 4: Arg-cisplatina**

Utilizou-se procedimento análogo ao anterior utilizando as mesmas quantidades de reagentes e solvente, mantendo-se as mesmas condições de temperatura e tempo de adição dos reagentes. Em seguida elevou-se a temperatura lentamente durante o período de 4 horas até 70<sup>0</sup> C e manteve-se sob agitação por 4 dias com o mesmo volume inicial, repondo a água perdida por evaporação. Concentrou-se a solução até 1/3 de seu volume não havendo nenhum precipitado. O bécher contendo a solução concentrada foi mantido na estufa durante dois dias a temperatura de 50<sup>0</sup>C até total secura. Obteve-se um pó branco amarelado muito higroscópico que fora da estufa dava origem a um produto viscoso com características de um polímero aderido às paredes do bécher. O material foi então lavado várias vezes com etanol absoluto e éter etílico para se retirar totalmente a água e colocado na estufa até secura. O sólido obtido foi raspado do bécher e novamente lavado com éter etílico, sendo desta vez triturado com bastão de vidro enquanto lavado, dando origem a um pó mais fino branco levemente amarelado (complexo 4). O sólido permaneceu na estufa a 50<sup>0</sup>C por aproximadamente 6 horas e foi então armazenado em frasco de vidro contendo cloreto de cálcio. O material foi devidamente guardado em dessecador para posterior caracterização.