

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais

ALICE PRUDENTE BORGES

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES LEISHMANICIDAS BASEADOS EM
COMPLEXOS DE METAIS DE CUNHAGEM COM LIGANTES HÍBRIDOS
SULFONAMIDAS/TIOUREIAS

Uberaba

2023

ALICE PRUDENTE BORGES

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES LEISHMANICIDAS BASEADOS EM
COMPLEXOS DE METAIS DE CUNHAGEM COM LIGANTES HÍBRIDOS
SULFONAMIDAS/TIOUREIAS

Tese apresentada à disciplina Tese de
Doutorado do Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais da
Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia

Uberaba

2023

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

B73d	<p>Borges, Alice Prudente</p> <p>Desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas baseados em complexos de metais de cunhagem com ligantes híbridos sulfonamidas/tioureias / Alice Prudente Borges. -- 2023. 234 f. : il., graf., tab.</p> <p>Tese (Doutorado Multicêntrico em Química de Minas Gerais) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2023 Orientador: Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia</p> <p>1. Compostos complexos. 2. Cobre. 3. Prata. 4. Ouro. 5. Estrutura molecular. 6. Leishmaniose. 7. Sulfonamidas. I. Maia, Pedro Ivo da Silva. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.</p> <p>CDU 54-386:616.993.161</p>
------	---

Leila Aparecida Anastácio - CRB-6/2513



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais
Uberaba - MG

ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

Programa de Pós-Graduação:	PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS				
Evento:	DEFESA DE TESE DE DOUTORADO				
Data:	27/01/2023	Início em:	13h30	Término em:	18h45
Número de matrícula aluno:	2018.2067.2				
Nome do aluno:	Alice Prudente Borges				
Título do trabalho:	DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES LEISHMANICIDAS BASEADOS EM COMPLEXOS DE METAIS DE CUNHAGEM COM LIGANTES HÍBRIDOS SULFONAMIDAS/TIOUREIAS.				
Área de concentração:	Química				
Linha de Pesquisa:	Química Inorgânica				

Reuniu-se de forma remota, utilizando-se a plataforma GoogleMeet (meet.google.com/eoq-ceby-hjo) em conformidade com as recomendações do Ofício Circular n.º 03F/2020/PROPPG/UFTM, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS, assim composta dos Professores Doutores: **Ana Paula Segantin Gaspari Giovanini (Instituto Federal do Paraná)**; **Vânia Denise Schwade (Universidade Federal de Santa Maria)**; **Antônio Otávio de Toledo Patrocínio (Universidade Federal de Uberlândia)**, **Prof. Dr. Luiz Antônio Sodrê Costa (Universidade Federal de Juiz de Fora)** e o **Prof. Dr. Pedro Ivo da Silva Maia**, orientador da candidata. Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, **Dr. Pedro Ivo da Silva Maia**, apresentou a Comissão Examinadora e o candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente,

aos examinadores, que passaram a arguir a candidata. Concluída a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca se reuniu e atribuiu o resultado final, considerando a candidata: **APROVADA**.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFTM.

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada, dela sendo lavrada a presente ata, que foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO IVO DA SILVA MAIA, Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais**, em 31/01/2023, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANA PAULA SEGANTIN GASPARI GIOVANINI, Usuário Externo**, em 31/01/2023, às 15:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vânia Denise Schwade, Usuário Externo**, em 31/01/2023, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Otavio de Toledo Patrocinio, Usuário Externo**, em 31/01/2023, às 18:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Antônio Sodr  Costa, Usuário Externo**, em 01/02/2023, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no   3  do art. 4  do [Decreto n  10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM n  87, de 17 de agosto de 2021](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0918650** e o código CRC **BF65CFEB**.

*A Deus pela vida, dedico essa dissertação à minha amada mãe
por ter sido o meu alicerce nessa caminhada.*

AGRADECIMENTOS

- Esta tese de doutorado não poderia chegar ao final sem o importante apoio de várias pessoas;
 - Primeiramente agradeço à DEUS, que todos os dias de minha vida me deu forças para nunca desistir;
 - À minha mãe, Virgínia, minha base, por tanto amor, por tudo o que sou, pelas orações e apesar das inúmeras dificuldades, por sempre me estimular a continuar;
 - Aos meus avós Hermes e Zilah (*in memorian*) por serem o meu exemplo de vida e minha fortaleza nos momentos de angústia;
 - Aos meus tios, tias, primos e primas, que sempre me incentivaram e apoiaram nessa jornada;
 - Ao meu orientador, Professor Dr. Pedro Ivo da Silva Maia, por seu apoio e amizade, além de sua dedicação, competência, paciência e confiança a mim para que este trabalho alcançasse bons frutos;
 - A todos os professores desde o ensino básico até a pós-graduação, que de alguma forma contribuíram para minha formação;
 - Ao Prof. Dr. Júlio Cesar Borges do Instituto de Química de São Carlos/USP por ter me recebido para a realização do doutorado sanduíche;
 - À Dra. Silvia Helena Libardi do Instituto de Química de São Carlos/USP pela amizade e gratificante colaboração durante a realização do doutorado sanduíche e dos testes enzimáticos;
 - Ao Prof. Dr. Marcos Vinícius da Silva e sua aluna de doutorado Malu Mateus dos Santos Obata da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelos testes biológicos *in vitro*;
 - Ao Prof. Dr. Antonio Otávio de Toledo Patrocínio e aos doutorandos Fernando Siqueira Prado e Marcos Gomes do Carmo, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, pelas análises de emissão e medidas de voltametria cíclica;
 - Ao Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa da Universidade Federal de Juiz de Fora pelos cálculos teóricos por DFT e pela importante contribuição para esta pesquisa;
 - Ao Prof. Dr. Francis Barbosa Ferreira da Faculdades Associadas de Uberaba pelos cálculos de docking molecular;
 - Ao Prof. Dr. Ulrich Abram da Universidade Livre de Berlim, pelos dados de espectrometria de massas e Difração de raios X;
-

-
- Ao Professor Dr. Victor Marcelo Deflon do Instituto de Química de São Carlos/USP, pelos dados de Difração de raios X;
 - À Profa. Dra. Ana Paula Segantin Gaspari pela amizade, apoio e incentivo à pesquisa;
 - Aos alunos de pós-graduação do Instituto de Química da UFU que sempre me receberam de braços abertos, pela amizade e por todas as contribuições gratificantes para este trabalho;
 - Ao Instituto de Química da UFU pelas análises elementares, espectros de infravermelho e RMN;
 - Aos técnicos de laboratório da UFTM, Diógenes e Arthur por toda atenção;
 - Agradeço a todos os meus colegas que fizeram e fazem parte do Grupo de Química Inorgânica Medicinal da UFTM, Jackelline, Rafael, Cidney, Jean, Alexandre, Andressa, Monique, Marcela, Karine, Thaís e, em especial, à Ana Cristina Resende Gonçalves pelo apoio fundamental às etapas iniciais do mestrado;
 - Aos demais colegas da UFTM, Éder, Danilo, Rayla, Adriana, Gáveni, Kátia e outros, pelo companheirismo que tiveram comigo desde o início dessa jornada;
 - Aos meus eternos companheiros da Licenciatura em Química do Instituto Federal do Triângulo Mineiro que sempre me incentivaram e me motivaram a seguir esta área;
 - Aos membros da banca, pelas contribuições dadas a esse trabalho;
 - Ao Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, pelo apoio institucional;
 - As secretárias Mayla e Rejane pela amizade, eficiência e atenção em todos os momentos;
 - Ao Grupo de Pesquisa em Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT);
 - À Rede Mineira de Química e à FAPEMIG pelo suporte financeiro;
 - À CAPES pelo apoio ao programa;
 - Ao CPNQ pela bolsa de doutorado sanduíche concedida e pelo apoio financeiro para este trabalho.
-

RESUMO

As leishmanioses são um grupo de doenças parasitárias com potencial para infectar mais de 1 bilhão de pessoas que vivem em áreas endêmicas. Entretanto, ainda estão entre as doenças mais negligenciadas do mundo, apresentando um tratamento antigo e inadequado. Visando a melhora deste panorama, este trabalho consiste na síntese e caracterização de complexos derivados de metais de cunhagem (Cu^{I} , Ag^{I} e Au^{I}) com tiossemicarbazidas derivadas da *p*-toluenosulfonohidrazida para obtenção de potenciais agentes leishmanicidas. As tiossemicarbazidas (HL1^{Ch} , HL2^{Ph} , HL3^{FPh} , HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa}) foram obtidas através de reações envolvendo soluções equimolares da *p*-toluenosulfonohidrazida com o *R*-isotiocianato (R = ciclohexil, fenil, *p*-fluorofenil, *p*-clorofenil, *p*-nitrofenil, alil e benzenossulfonato de sódio) de interesse, de modo a obter moléculas híbridas contendo duas classes biologicamente ativas: as sulfonamidas e as tioureias. Os ligantes HL1-HL6 foram usados em reações de complexação com diferentes precursores metálicos formando complexos de composição $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{R}})]$, $[\{\text{Cu}(\text{HL}^{\text{R}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{R}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$, $[\{\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{R}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ e $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$. Os compostos obtidos foram analisados por diversas técnicas, tais como: espectroscopia de absorção na região do infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear (^1H , ^{31}P e ^{19}F), ultravioleta-visível, espectroscopia de emissão, espectrometria de massas e voltametria cíclica. Adicionalmente, os complexos foram estudados por difração de raios X em monocristal, revelando estruturas lineares e tetraédricas para os centros de Au^{I} e Cu^{I} , respectivamente. Também foram realizados cálculos teóricos por Teoria do Funcional da Densidade para compreender a natureza dos orbitais envolvidos nas transições do estado excitado dos complexos. Além disso, os estudos de docking molecular mostraram quais complexos são energeticamente mais favoráveis à interação com a enzima Old Yellow da *Leishmania braziliensis* (LbOYE). Nesse sentido, testes biológicos *in vitro* mostraram que os complexos $[\text{Ag}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{NO}_3$ e $[\text{Ag}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ apresentam alta atividade frente às cepas da *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*, quando comparados ao fármaco padrão Glucantime. Por fim, estudos experimentais de interação com a LbOYE revelaram que esta pode ser um dos alvos dos compostos de Ag^{I} e Au^{I} .

Palavras-chave: Tiossemicarbazidas; sulfonamidas; complexos de cobre(I); complexos de prata(I); complexos de ouro(I); Leishmaniose; Docking Molecular; DFT.

ABSTRACT

Leishmaniasis are a group of parasitic diseases with the potential to infect more than 1 billion people living in endemic areas. However, they are still among the most neglected diseases in the world, with an old and inadequate treatment. In order to the improvement of this panorama, this work consists in the synthesis and characterization of complexes derived from coinage metals ions (Cu^{I} , Ag^{I} and Au^{I}) with thiosemicarbazides derived of the *p*-toluenesulfohydrazide aiming to obtain potential leishmanicidal agents. The thiosemicarbazides (HL1^{Ch} , HL2^{Ph} , HL3^{FPh} , HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} and HL7^{SfNa}) were obtained through reactions involving equimolar solutions of the *p*-toluenesulfohydrazide with the R-isothiocyanates (R = cyclohexyl, phenyl, *p*-fluorophenyl, *p*-chlorophenyl, *p*-nitrophenyl, allyl and sodium benzenesulfonate) of interest, in order to obtain hybrid molecules containing two biologically active classes: sulfonamides and thioureas. The ligands HL1-6 were used in complexation reactions with different metal precursors forming complexes of composition $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{R}})]$, $[\{\text{Cu}(\text{HL}^{\text{R}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{R}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{CF}_3\text{SO}_3$, $[\{\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{R}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ and $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$. The compounds obtained were analyzed by several techniques, such as: absorption spectroscopy in the infrared region, Nuclear Magnetic Resonance (^1H , ^{31}P and ^{19}F), ultraviolet-visible, emission spectroscopy, high resolution mass spectrometry and cyclic voltammetry. Additionally, the complexes were studied by single crystal X-ray diffraction, revealing linear and tetrahedral structures for the Au^{I} and Cu^{I} centers, respectively. Density Functional Theory calculations were also performed to understand the nature of the orbitals involved in the excited state transitions of the complexes. Furthermore, molecular docking studies showed which complexes are energetically more favorable to interact with the Old Yellow enzyme of the *Leishmania braziliensis* (LbOYE). In this sense, *in vitro* biological tests showed that the complexes $[\text{Ag}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{NO}_3$ and $[\text{Ag}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ show high activity against the strains of the *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis*, when compared to the standard drug Glucantime. Finally, experimental studies of interaction with LbOYE revealed that this could be one of the targets of the Ag^{I} and Au^{I} compounds.

Keywords: Thiosemicarbazides; sulfonamides; copper(I) complexes; silver(I) complexes; gold(I) complexes; Leishmaniasis; Molecular Docking; DFT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Distribuição dos novos casos de Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose visceral (LV) no mundo em 2020.....	3
Figura 1.2 - Vetor responsável pela transmissão da Leishmaniose.....	4
Figura 1.3 - Ciclo de contaminação de Leishmaniose.....	4
Figura 1.4 – Fórmula estrutural dos antimoniais pentavalentes: antimoniato de meglumina (a) e estibogluconato de sódio (b).....	6
Figura 1.5 – Fórmula estrutural da Anfotericina B (a) e do Etionato de pentamidina (b).	7
Figura 1.6 – Fórmula estrutural dos complexos ((4'-cloro-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (a), ((4'-(4-bromofenil)-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (b) e ((4-toluil-terpiridina)platina(II)picolina tetrafluoroborato) (c).	8
Figura 1.7 – Fórmula estrutural dos complexos (<i>trans</i> -[PtCl ₂ (NBA)(pz1)]) (a) e (<i>trans</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(4-Pippip)]) (b).....	8
Figura 1.8 – Fórmula estrutural dos complexos [RuCl ₂ (7HtpO) ₂].2H ₂ O (a) e [Ru ^{II} (NO)(NH ₃) ₄ (imN)](BF ₄) ₃ (b).	9
Figura 1.9 - Fórmula estrutural (a) e estrutura molecular (b) da Auranofina.....	11
Figura 1.10 - Fórmula estrutural simplificada (a) e polimérica (b) da sulfadiazina de prata. .	11
Figura 1.11 - Fórmula estrutural dos complexos [Cu(dppz)(NO ₃)]NO ₃ (a) e [Cu(dppz) ₂](BF ₄) ₂ (b).	12
Figura 1.12 - Estrutura molecular dos complexos [Ag ₂ (dntp) ₃] ₂ [Ag ₂ (dntp) ₂](BF ₄) ₆ .(H ₂ O) (a) e o [Ag ₂ (dntp) ₂ (ClO ₄) ₂] [Ag ₂ (dntp) ₂ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₂ (b).	13
Figura 1.13 - Fórmula estrutural dos complexos [Au(Dppz) ₂]Cl ₃ (a) e [Au ^I ₂ (mpo) ₂ (PPh ₃) ₂] (b).	14
Figura 1.14 - Estrutura geral das sulfonamidas (a) e tioureias (b); R = H, alquil ou aril.	15
Figura 1.15 - Estrutura geral das tiosemicarbazonas (a) e tiosemicarbazidas (b).	15
Figura 1.16 – Fórmula estrutural do ligante 6-IPTSC.....	16
Figura 1.17 - Interação do ligante 6-IPTSC com o HSA por docking molecular (a) e simulação de dinâmica molecular (b).	16
Figura 1.18 - Compostos promissores para doenças parasitárias derivados do clorotiofenosulfonamida.	17
Figura 1.19 - Estrutura molecular do complexo [AuPEt ₃ (K ₃ TSC)]......	18

Figura 1.20 - Complexos de Cu(I) com Tioureias (Tu ¹⁻¹²).....	19
Figura 1.21 - Estrutura molecular dos complexos de cobre derivados dos ligantes Tu ¹ , Tu ² e Tu ¹²	20
Figura 1.22 - Estrutura molecular do complexo [{Ag(bpy)(1-tu)} ₂](NO ₃) ₂	21
Figura 1.23 - Complexos de Au(I) com derivados de Oxadiazolina-Tionas.....	22
Figura 1.24 - Estrutura molecular do ligante HL ^{Ch}	23
Figura 1.25 - Complexos de prata com a fórmula [Ag(HL ^R) ₂](NO ₃) (a) e estrutura molecular do complexo [Ag(HL ^{Ch}) ₂](NO ₃) (b).....	24
Figura 1.26 - Complexos de cobre com a fórmula [CuCl(PPh ₃) ₂ (HL ^R)] (a) e estrutura molecular dos complexos [CuCl(PPh ₃) ₂ (HL ^{Ch})] (b) e [CuCl(PPh ₃) ₂ (HL ^{Ph})] (c).....	24
Figura 4.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto HL7 ^{SfNa} em ATR (cm ⁻¹).	48
Figura 4.2 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ligante HL3 ^{FPh} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	49
Figura 4.3 - Espectro de RMN de ¹⁹ F (377 MHz) do ligante HL3 ^{FPh} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	50
Figura 4.4 – Estruturas moleculares dos ligantes livres HL3 ^{FPh} (a), HL4 ^{CIPh} (b), HL5 ^{NO2Ph} (c) e HL6 ^{Al} (d) obtidas por difração de raios X em monocristal.....	51
Figura 4.5 – Unidade assimétrica no composto HL7 ^{SfNa} (composta pela parte orgânica ligada a um íon Na ⁺ contendo também molécula de água coordenada).	52
Figura 4.6 – Poliedro de coordenação do tipo prisma trigonal formado pela coordenação em torno do íon Na ⁺	52
Figura 4.7 – Rede cristalina do composto HL7 ^{SfNa}	53
Figura 4.8 – Uma visão das redes de polímero ao longo do eixo <i>b</i> e contatos curtos na estrutura cristalina de HL7 ^{SfNa}	54
Figura 4.9 – Espectro de absorção experimental na região de 210 à 500 nm dos ligantes livres HL3 ^{FPh} (linha verde), HL4 ^{CIPh} (linha laranja), HL5 ^{NO2Ph} (linha vermelha) e HL6 ^{Al} (linha roxa) em solução de CH ₃ OH 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ . Absortividade molar (ε) versus comprimento de onda (λ/nm).	55
Figura 4.10 – Espectro de absorção experimental na região de 200 à 400 nm do ligante livre HL7 ^{SfNa} (linha preta) em solução de H ₂ O 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ . Absortividade molar (ε) versus comprimento de onda (λ/nm).	56

Figura 4.11 - Espectro de emissão do composto HL7 ^{SfNa} à (a) 298 K em H ₂ O e (b) 77 K em EtOH/MeOH; $\lambda_{exc} = 274$ nm.....	56
Figura 4.12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L1 ^{Ch})] (1a) em ATR (cm ⁻¹).....	58
Figura 4.13 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo 1b em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	60
Figura 4.14 - Estrutura molecular do complexo 1a obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio das fosfinas foram omitidos para maior clareza.	61
Figura 4.15 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 1a: [N(2)···O(1)' = 2,927(4) Å, N(2)-H(2)···O(1)' = 154,0 °], [N(3)···O(1)' = 2,935(4) Å, N(3)-H(3)···O(1)' = 155,1°]. Operação de simetria usada: (') -x+1,-y+1,-z+2. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.....	62
Figura 4.16 - Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} (162 MHz) do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L1 ^{Ch})] (1a) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆ recém-preparada (acima) e após 24h (abaixo).....	63
Figura 4.17 - Espectro de absorção na região do infravermelho do sólido verde obtido a partir da oxidação do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L1 ^{Ch})] (1a) em ATR (cm ⁻¹).	64
Figura 4.18 - Estrutura molecular do complexo trigonal [Cu ^I (L1 ^{Ch})(PPh ₃)] obtida por difração de raios X em monocristal.	65
Figura 4.19 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo [Cu ^I (L1 ^{Ch})(PPh ₃): [N(2)···O(1) = 2,897(3) Å, N(2)-H(2)···O(1) = 151,8 °], [N(3)···O(1) = 2,888(3) Å, N(3)-H(3)···O(1) = 152,4°]. Operação de simetria usada: (') -x+2,-y,-z+1. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.	66
Figura 4.20 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos 1a (linha azul) e 1b (linha rosa) em solução de CH ₃ CN 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ . Absorbância <i>versus</i> comprimento de onda (λ /nm).	67
Figura 4.21 - Espectros de emissão dos complexos 1a (linha azul) e 1b (linha rosa) em CH ₃ CN a 298 K; $\lambda_{exc} = 254$ nm para 1a e 264 nm para 1b.....	68
Figura 4.22 - Espectros de emissão experimentais dos complexos 1a (linha azul, à esquerda) e 1b (linha rosa, à direita) em EtOH/MetOH (4:1) a 77 K (linha tracejada) e CH ₃ CN a 298 K (linha cheia); $\lambda_{exc} = 254$ nm para 1a e 264 nm para 1b.	68

Figura 4.23 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL1}^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1c) em ATR (cm^{-1}).....	70
Figura 4.24 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL1}^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL}^{\text{Ch}})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1c) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	72
Figura 4.25 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL2}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1d) em solução de MeCN.	73
Figura 4.26 - Estrutura molecular do complexo 1c obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio bem como os contra-íons $(\text{CF}_3\text{SO}_3)^-$ e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidos para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, -y, 2-z.....	74
Figura 4.27 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 1c . Ligações de hidrogênio intramoleculares: $[\text{N}(11)\cdots\text{O}(3) = 2,847(3) \text{ \AA}, \text{N}(11)\text{-H}(11)\cdots\text{O}(3) = 111,1^\circ]$, $[\text{N}(21)\cdots\text{O}(1) = 2,804(4) \text{ \AA}, \text{N}(21)\text{-H}(21)\cdots\text{O}(1) = 112,0^\circ]$. Ligações de hidrogênio intermoleculares: $[\text{N}(23)\cdots\text{N}(1\text{S}) = 3,168(5) \text{ \AA}, \text{N}(23)\text{-H}(23\text{A})\cdots\text{N}(1\text{S}) = 157,1^\circ]$, $[\text{N}(13)\cdots\text{O}(12\text{a}) = 2,989(4) \text{ \AA}, \text{N}(13)\text{-H}(13)\cdots\text{O}(12\text{a}) = 152,05^\circ]$. Operações de simetria usadas (a) -x, -y, 2-z, (b) -x, 1-y, 1-z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.	76
Figura 4.28 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos 1c (linha azul) e 1d (linha rosa) em solução de $\text{CH}_3\text{CN } 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. Absorbância <i>versus</i> comprimento de onda (λ/nm).	77
Figura 4.29 - Voltamogramas cíclicos dos complexos $[\{\text{Cu}(\text{HL1}^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1c) (linha azul) e $[\{\text{Cu}(\text{HL2}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1d) (linha rosa) e ligantes livres HL1^{Ch} (linha preta) e HL2^{Ph} (linha vermelha). Canal anódico (a); Canal catódico (b); concentração de $10,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em solução eletrolítica $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de TBAPF_6 em acetonitrila anidra saturada de argônio.	78
Figura 4.30 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (2a) em ATR (cm^{-1}).....	81
Figura 4.31 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (2a) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	82
Figura 4.32 - Espectro de RMN de ^{19}F (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$	83

Figura 4.33 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Ag(HL3 ^{FPh}) ₂]NO ₃ (2a) em solução de MeOH.	84
Figura 4.34 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos 2a (linha verde), 2b (linha laranja), 2c (linha vermelha) e 2d (linha roxa) em solução de CH ₃ CN 10 ⁻⁶ mol L ⁻¹ . Absorbância <i>versus</i> comprimento de onda (λ/nm).	85
Figura 4.35 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ag(HL1 ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃) (2e) em ATR (cm ⁻¹).	87
Figura 4.36 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Ag(HL1 ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃) (2e) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	89
Figura 4.37 - Espectro de RMN de ¹⁹ F (400 MHz) dos complexos [Ag(HL1 ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃) (2e) e [{Ag(HL2 ^{Ph}) ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (2f) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	90
Figura 4.38 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Ag(HL1 ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃) (2e).	91
Figura 4.39 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [{Ag(HL2 ^{Ph}) ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (2f) em MeCN.	92
Figura 4.40 - Estrutura molecular do complexo 2e obtida por difração de raios X em monocristal.	93
Figura 4.41 - Estrutura molecular do complexo 2f obtida por difração de raios X em monocristal. Os contra-íons CF ₃ SO ₃ ⁻ e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidas para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, 1-y, 1-z.	94
Figura 4.42 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 2e . Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(23)···O(12) = 3.057(8) Å, N(23)-H(23)···O(12) = 160,1°] e [N(13)···O(22) = 3.058(8) Å, N(13)-H(13)···O(22) = 157,9°] e [N(22)···N(2S) = 3.000(10) Å, N(22)-H(22)···N(2S) = 156,4°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(11)···O(2Aa) = 2.91(4) Å, N(11)-H(11)···O(2Aa) = 118,8°] e [N(11)···O(2Bb) = 2.598(18) Å, N(11)-H(11)···O(2Bb) = 120,1°]. Operações de simetria usadas (') -1+x, +y, +z; (‘’) 1+x, +y, +z; (‘‘’) -x, -y, 1-z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.	95
Figura 4.43 - Espectro de absorção na região do IV do complexo [Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl (3a) em ATR (cm ⁻¹).	97
Figura 4.44 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Au(HL3 ^{FPh}) ₂]Cl (3c) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	98

Figura 4.45 - Espectro de RMN de ^{19}F (377 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (3c) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	99
Figura 4.46 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (3a).....	100
Figura 4.47 - Estrutura molecular do complexo 3a ·MeOH obtida por difração de raios X em monocristal.	101
Figura 4.48 - Estrutura molecular do complexo 3b ·MeOH obtida por difração de raios X em monocristal. Os grupos NH-Ph e a molécula de MeOH estão desornados em duas posições.	101
Figura 4.49 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo 3a . $[\text{N}(13)\cdots\text{O}(10) = 3.096(6) \text{ \AA}$, $\text{N}(13)\text{-H}(13)\cdots\text{O}(10) = 157,4^\circ]$ e $[\text{O}(1\text{W})\cdots\text{N}(12) = 2.889(6) \text{ \AA}$, $\text{O}(1\text{W})\text{-H}(1\text{W})\cdots\text{N}(12) = 144,3^\circ]$. $[\text{N}(11)\cdots\text{Cl}(1) = 3.213(4) \text{ \AA}$, $\text{N}(11)\text{-H}(11)\cdots\text{Cl}(1) = 113,4^\circ]$ e $[\text{N}(12)\cdots\text{O}(1\text{W}) = 2.889(6) \text{ \AA}$, $\text{N}(12)\text{-H}(12)\cdots\text{O}(1\text{W}) = 136,8^\circ]$. Operações de simetria usadas (') -x, y, -z+1; (") -x+1, y, -z+1; (""') x, -y, z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.....	102
Figura 4.50 – Interação $\text{Au}\cdots\text{Au}$ na estrutura cristalina do complexo 3a ·MeOH.....	103
Figura 4.51 – Interação $\text{Au}\cdots\text{Au}$ na estrutura cristalina do complexo 3b ·MeOH.	104
Figura 4.52 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos 3a (linha azul), 3b (linha rosa), 3c (linha verde), 3d (linha laranja), 3e (linha vermelha) e 3f (linha roxa) em solução de CH_3OH para 3a , 3b , 3c , 3f e de CH_3CN para 3d e 3e , concentração de $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$. Absorbância <i>versus</i> comprimento de onda (λ/nm).....	105
Figura 4.53 – (a) Espectros de emissão dos complexos 3a (linha azul) e 3b (linha rosa) em CH_3OH a 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 255 \text{ nm}$ para 3a e 270 nm para 3b ; (b) Espectro de emissão do CH_3OH puro à 298 K; $\lambda_{\text{exc}} = 250 \text{ nm}$	106
Figura 4.54 - Espectros de emissão dos complexos 3a (linha azul tracejada) e 3b (linha rosa tracejada) em MeOH a 77 K; $\lambda_{\text{exc}} = 255 \text{ nm}$ para 3a e 270 nm para 3b	106
Figura 4.55 - Estruturas otimizadas dos complexos monoméricos de prata.	108
Figura 4.56 - Estruturas otimizadas dos complexos de ouro.....	109
Figura 4.57 - Orbitais HOMO e LUMO participantes dos complexos de prata.	111
Figura 4.58 - Orbitais HOMO e LUMO participantes dos complexos de ouro.	112
Figura 4.59 - Estrutura do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]^+$ com as cargas obtidas para os dados de AIM.	113

Figura 4.60 - Gráficos dos ensaios de citotoxicidade versus concentrações (μM) dos compostos HL1^{Ch} , [Ag(HL6^{Al})₂]NO₃ (2d) e [Au(HL2^{Ph})₂]Cl (3b)	116
Figura 4.61 - Atividade Leishmanicida frente a forma promastigota do parasita <i>Leishmania infantum</i> pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.	117
Figura 4.62 - Atividade Leishmanicida frente a forma promastigota do parasita <i>Leishmania braziliensis</i> pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.	118
Figura 4.63 - Índice de infecção dos compostos selecionados em comparação com a Glucantime.	121
Figura 4.64 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL5^{NO2Ph} . (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.	123
Figura 4.65 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do complexo [Au(HL1^{Ch})₂]Cl . (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.....	124
Figura 4.66 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do complexo [Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ . (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.....	125
Figura 4.67 - Velocidades iniciais (V_0) para a reação entre $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ de LbOYE e $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NADPH na presença de DMSO (controle) ou $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos testados.	

Utilizando-se (A) 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de NEM na presença de O_2 e (B) ausência de NEM na presença de O_2 . Experimentos realizados em tampão fosfato 25 mmol L^{-1} pH 7.0, NaCl 100 mmol L^{-1}	126
Figura 4.68 – Figura representativa do ligante HL2 ^{Ph} no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	128
Figura 4.69 – Figura representativa do complexo [Ag(HL6 ^{Al}) ₂]NO ₃ no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	129
Figura 4.70 - Figura representativa do complexo [Au(HL6 ^{Al}) ₂]Cl no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	129
Figura A1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL3 ^{FPh} em ATR (cm^{-1}).	144
Figura A2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL4 ^{CIPh} em ATR (cm^{-1}).	144
Figura A3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL5 ^{NO₂Ph} em ATR (cm^{-1}).	145
Figura A4 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL6 ^{Al} em ATR (cm^{-1}).	145
Figura A5 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L2 ^{Ph})] (1b) em ATR (cm^{-1}).	146
Figura A6 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [{"Cu(HL2 ^{Ph})(CH ₃ CN)} ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (1d) em ATR (cm^{-1}).	146
Figura A7 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ag(HL4 ^{CIPh}) ₂]NO ₃ (2b) em ATR (cm^{-1}).	147
Figura A8 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ag(HL5 ^{NO₂Ph}) ₂]NO ₃ (2c) em ATR (cm^{-1}).	147
Figura A9 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Ag(HL6 ^{Al}) ₂]NO ₃ (2d) em ATR (cm^{-1}).	148
Figura A10 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [{"Ag(HL2 ^{Ph})} ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (2f) em ATR (cm^{-1}).	148
Figura A11 - Espectro de absorção na região do infravermelho do precursor Ag(CF ₃ SO ₃) em ATR (cm^{-1}).	149

Figura A12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Au(HL2 ^{Ph}) ₂]Cl (3b) em ATR (cm ⁻¹).....	149
Figura A13 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Au(HL3 ^{FPh}) ₂]Cl (3c) em ATR (cm ⁻¹).....	150
Figura A14 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Au(HL4 ^{CIPh}) ₂]Cl (3d) em ATR (cm ⁻¹).....	150
Figura A15 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Au(HL5 ^{NO2Ph}) ₂]Cl (3e) em ATR (cm ⁻¹).....	151
Figura A16 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo [Au(HL6 ^{Al}) ₂]Cl (3f) em ATR (cm ⁻¹).....	151
Figura B1 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ligante HL4 ^{CIPh} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	152
Figura B2 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ligante HL5 ^{NO2Ph} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	153
Figura B3 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ligante HL6 ^{Al} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	154
Figura B4 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do ligante livre HL7 ^{SfNa} em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	155
Figura B5 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L1 ^{Ch})] (1a) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	156
Figura B6 - Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} (162 MHz) do complexo [Cu(PPh ₃) ₂ (L2 ^{Ph})] (1b) em solução recém-preparada (à esquerda) e após 72h (à direita) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	157
Figura B7 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [{Cu(HL2 ^{Ph})(CH ₃ CN)} ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (1d) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	158
Figura B8 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Ag(HL4 ^{CIPh}) ₂]NO ₃ (2b) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	159
Figura B9 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Ag(HL5 ^{NO2Ph}) ₂]NO ₃ (2c) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	160
Figura B10 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [Ag(HL6 ^{Al}) ₂]NO ₃ (2d) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	161
Figura B11 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) do complexo [{Ag(HL2 ^{Ph})} ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (2f) em solução de DMSO- <i>d</i> ₆	162

Figura B12 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (3a) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	163
Figura B13 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (3b) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	164
Figura B14 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ (3d) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	165
Figura B15 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (3e) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	166
Figura B16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (3f) em solução de $\text{DMSO-}d_6$	167
Figura C1 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL2}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (1d).....	168
Figura C2 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (2f).....	169
Figura C3 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (3b).....	170
Figura C4 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (3c).....	171
Figura C5 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ (3d).....	172
Figura C6 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (3f).....	173
Figura D1 - Reta de regressão linear para os complexos 1a (linha azul) e 1b (linha rosa)...	174
Figura D2 - Reta de regressão linear para os complexos 1c (linha azul) e 1d (linha rosa)...	174
Figura D3 - Reta de regressão linear para os complexos 2a (linha verde), 2b (linha laranja), 2c (linha vermelha) e 2d (linha roxa).....	175
Figura D4 - Reta de regressão linear para os complexos 3a (linha azul), 3b (linha rosa), 3c (linha verde), 3d (linha laranja), 3e (linha vermelha) e 3f (linha roxa).....	176
Figura E1 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante HL3^{FPh} . Ligações de hidrogênio intermoleculares: $[\text{N}(1)\cdots\text{O}(1) = 2,910(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(1)\text{-H}(1)\cdots\text{O}(1) = 115,4^\circ$], $[\text{N}(2)\cdots\text{S}(1) = 3,311(2) \text{ \AA}$, $\text{N}(2)\text{-H}(2)\cdots\text{S}(1) = 160,8^\circ$], $[\text{N}(1)\cdots\text{O}(2) = 3,420(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(1)\text{-H}(1)\cdots\text{O}(2) = 98,1^\circ$], $[\text{N}(3)\cdots\text{O}(2) = 2,959(2) \text{ \AA}$, $\text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{O}(2) = 147,7^\circ$]. Ligação de hidrogênio intramolecular: $[\text{N}(3)\cdots\text{N}(1) = 2,659(3) \text{ \AA}$, $\text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{N}(1) = 110,3^\circ$]. Operações de simetria usadas (') $x-1,y,z$, (") $-x,-y+1,-z+1$ e (""') $-x,-y+2,-z+1$. Linhas pontilhadas em vermelho (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.	178

Figura E2 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **HL5^{NO2Ph}**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)···O(1') = 2,887(4) Å, N(1)-H(1)···O(1') = 117,4°], [N(2)···S(1'') = 3,347(3) Å, N(2)-H(2)···S(1'') = 165,2°], [N(3)···O(2''') = 3,040(4) Å, N(3)-H(3)···O(2''') = 151,8°]. Operações de simetria usadas (') x-1,y,z, (') -x, -y+1, -z+1 e (') -x,-y,-z+1. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio..... 178

Figura E3 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **HL6^{Al}**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(3)···O(2) = 3,024(3) Å, N(3)-H(3)···O(2) = 129,0°], [N(2)···S(1) = 3,3475(18) Å, N(2)-H(2)···S(1) = 159,0°], [N(1)···S(1) = 3,356(2) Å, N(1)-H(1)···S(1) = 118,4°]. Operações de simetria usadas (') -x,-y,-z+1, (') -x+1,-y+1,-z+1 e (') x-1,y,z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio..... 179

Figura E4 - Estrutura molecular do complexo **1d** obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio bem como os contra-íons (CF₃CO₃)⁻ e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidos para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, -y, 2-z..... 179

Figura E5 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **1d**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(13)···O(21) = 2,930(2) Å, N(13)-H(13)···O(21) = 156,3 °], [N(23)···O(11) = 2,950(2) Å, N(23)-H(23)···O(11) = 150,7 °]. Ligações de hidrogênio intramoleculares: [N(11)···O(1) = 2,838(2) Å, N(11)-H(11)···O(1) = 111,6 °], [N(11)···S(1A) = 3,511(2) Å, N(11)-H(11)···S(1A) = 131,8 °], [N(11)···O(2A) = 3,159(3) Å, N(11)-H(11)···O(2A) = 131,4 °], [N(11)···F(1B) = 3,368(11) Å, N(11)-H(11)···F(1B) = 162,4 °], [N(12)···S(21) = 3,3707(17) Å, N(12)-H(12)···S(21) = 161,4 °], [N(21)···O(3A) = 2,788(8) Å, N(21)-H(21)···O(3A) = 120,0 °], [N(21)···O(3B) = 2,87(2) Å, N(21)-H(21)···O(3B) = 113,4 °]. Operações de simetria usadas (') -x,-y,-z, (') x-1/2,-y+1/2,z-1/2 e (') x+1/2,-y+1/2,z+1/2. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio..... 180

Figura E6 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **2f**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(23)···O(21) = 3,200(4) Å, N(23)-H(23)···O(21) = 156,6°] e [N(11)···O(3) = 2,893(4) Å, N(11)-H(11)···O(3) = 128,5°]. Ligações de hidrogênio intramolecular: [N(12)···N(1Aa) = 2,923(8) Å, N(12)-H(12)···N(1Aa) = 144,9 °], [N(12)···N(1Bb) = 2,84(3) Å, N(12)-H(12)···N(1Bb) = 152,6 °], [N(23)···N(21) = 2,645(4) Å,

N(23)-H(23)···N(21)= 111,7 °] e [N(22)···O(2) = 2,857(4) Å, N(22)-H(22)···O(2)= 137,2 °]. Operações de simetria usadas (') -x+1,-y+1,-z+1; (") -x+1,-y,-z; (""') x-1,y,z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.

..... 180

Figura E7 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **3b**.

Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)···Cl(1) = 3,173(4) Å, N(1)-H(1)···Cl(1)= 113,8°], [O(1S)···Cl(1) = 3,135(5) Å, O(1S)-H(1S)···Cl(1) = 152,4°], [N(3A)···O(1) = 2,775(14) Å, N(3A)-H(3A)···O(1) = 146,1°], [N(3B)···O(1) = 3,149(14) Å, N(3B)-H(3B)···O(1) = 136,9°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(2)···O(1S) = 2,905(5) Å, N(2)-H(2)···O(1S)= 135,6 °]. Operações de simetria usadas (') -x,+y,-z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio..... 181

Figura F1 - Gráfico da citotoxicidade pelas concentrações (µM) dos compostos. 185

Figura F2 - Atividade Leishmanicida frente ao parasita *Leishmania infantum* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto. 187

Figura F3 - Atividade Leishmanicida frente ao parasita *Leishmania braziliensis* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto. 190

Figura F4 - (a) porcentagem da quantidade de infectados em 200 macrófagos por *leishmania infantum*; (b) porcentagem de leishmanias que infectam 100 células/macrófagos; (c) porcentagem da média de leishmanias que infectam 200 células/macrófagos; dos compostos selecionados..... 193

Figura F5 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295$ nm) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL1^{Ch}. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333$ nm) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de 25 °C e 37 °C. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO. 196

Figura F6 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295$ nm) da proteína LbOYE a concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL3^{FPh}. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333$ nm) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios

ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de 25 °C e 37 °C. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L⁻¹ de NaCl e 2,5% de DMSO. 197

Figura F7 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295$ nm) da proteína LbOYE na concentração de 1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL7^{SfNa}. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333$ nm) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de 25 °C e 37 °C. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L⁻¹ de NaCl e 2,5% de DMSO. 198

Figura G1 - Figura representativa do ligante HL1^{Ch} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 199

Figura G2 - Figura representativa do ligante HL3^{FPh} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 199

Figura G3 - Figura representativa do ligante HL4^{CPh} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 200

Figura G4 - Figura representativa do ligante HL5^{NO₂Ph} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 200

Figura G5 - Figura representativa do ligante HL6^{Al} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 201

Figura G6 - Figura representativa do complexo [Ag(HL1^{Ch})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 201

Figura G7 - Figura representativa do complexo [Ag(HL2^{Ph})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 202

Figura G8 - Figura representativa do complexo [Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 202

Figura G9 - Figura representativa do complexo [Ag(HL4^{CPh})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 203

Figura G10 - Figura representativa do complexo [Ag(HL5^{NO₂Ph})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 203

Figura G11 - Figura representativa do complexo [Au(HL1^{Ch})₂]Cl no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 204

Figura G12 - Figura representativa do complexo [Au(HL2^{Ph})₂]Cl no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*. 204

Figura G13 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	205
Figura G14 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	205
Figura G15 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da <i>Leishmania braziliensis</i>	206

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Distribuição geográfica da incidência de Leishmaniose cutânea (LC) e visceral (LV).....	2
Tabela 4.1 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos ligantes HL3 ^{FPh} , HL5 ^{NO2Ph} e HL6 ^{Al}	51
Tabela 4.2 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do ligante HL7 ^{SfNa}	54
Tabela 4.3 - Bandas de absorção na região do infravermelho selecionadas para os ligantes livres, HL1 ^{Ch} e HL2 ^{Ph} , e para os complexos 1a e 1b em ATR (cm ⁻¹).....	59
Tabela 4.4 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo 1a	61
Tabela 4.5 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo [Cu ^I (L1 ^{Ch})(PPh ₃)].....	66
Tabela 4.6 - Bandas de absorção na região do infravermelho selecionadas para os ligantes livres, HL1 ^{Ch} e HL2 ^{Ph} , e seus respectivos complexos 1c e 1d em ATR (cm ⁻¹).	71
Tabela 4.7 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos complexos 1c e 1d	75
Tabela 4.8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos 2a-2d em ATR.....	81
Tabela 4.9 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos 2e e 2f em ATR.	87
Tabela 4.10 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo 2e	94
Tabela 4.11 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo 2f	94
Tabela 4.12 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos 3a-f	98
Tabela 4.13 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos complexos 3a e 3b	102
Tabela 4.14 - Modos vibracionais e suas atribuições teóricas na região da ligação C=S.	107
Tabela 4.15 - Principais dados estruturais teóricos dos complexos de prata.....	108

Tabela 4.16 - Principais dados estruturais dos complexos de ouro(I).....	109
Tabela 4.17 – O <i>gap</i> de energia dos complexos de Ag ^I e Au ^I	110
Tabela 4.18 - Propriedades eletrônicas dos complexos de ouro(I). Os valores estão mostrados, respectivamente para cada ligação, na ordem que elas aparecem.	114
Tabela 4.19 – Valores de CC ₅₀ (μM) frente às células Vero, IC ₅₀ (μM) frente à forma promastigota da cepa <i>Leishmania infantum</i> e <i>braziliensis</i> , e IS obtidos para os ligantes livres e seus complexos.....	119
Tabela 4.20 - Constante de dissociação (<i>K_d</i>), número de sítios ligantes (<i>n</i>), constante de associação (<i>K_b</i>), constante de Stern-Volmer (<i>K_{sv}</i>) para a interação da enzima LbOYE com os ligantes HL1 ^{Ch} , HL3 ^{FPh} , HL5 ^{NO2Ph} e HL7 ^{SfNa} , e os seus complexos [Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl e [Ag(HL3 ^{FPh}) ₂]NO ₃	125
Tabela 4.21 - Scoring dos ligantes livres e complexos de prata(I) e ouro(I).....	130
Tabela D1 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 1a e 1b ..	174
Tabela D2 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 1c e 1d ..	174
Tabela D3 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 2a e 2b ..	175
Tabela D4 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 2c e 2d ..	175
Tabela D5 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 3a e 3b ..	177
Tabela D6 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 3c e 3d ..	177
Tabela D7 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 3e e 3f ..	177
Tabela E1 – Dados de refinamento para os ligantes livres HL3 ^{FPh} , HL5 ^{NO2Ph} , HL6 ^{Al} e HL7 ^{SfNa}	182
Tabela E2 – Dados de refinamento para os compostos [Cu(PPh ₃) ₂ (L1 ^{Ch})]·CH ₂ Cl ₂ (1a), [Cu(PPh ₃)(L1 ^{Ch})], [{"Cu(HL1 ^{Ch})(CH ₃ CN)} ₂ μ-(HL ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (1c) e [{"Cu(HL2 ^{Ph})(CH ₃ CN)} ₂ μ-(HL ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ (1d).....	183
Tabela E3 – Dados de refinamento para os compostos [Ag(HL1 ^{Ch}) ₂](CF ₃ SO ₃)·(CH ₃ CN) ₂ (2e), [{"Ag(HL2 ^{Ph})} ₂ μ-(HL2 ^{Ph}) ₂](CF ₃ SO ₃) ₂ ·(CH ₃ CN) (2f), [Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl·CH ₃ OH (3a) e [Au(HL2 ^{Ph}) ₂]Cl·1/2(CH ₃ OH) (3b).	184

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 4.1 – Reações de síntese dos agentes complexantes.....	47
Esquema 4.2 - Reações de síntese dos complexos de cobre(I) do tipo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{R}})]$	57
Esquema 4.3 - Reação de síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{L}^{\text{Ch}})]$	64
Esquema 4.4 - Reações de síntese dos complexos de cobre(I) do tipo $[\{\text{Cu}(\text{HL}^{\text{R}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{R}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$	69
Esquema 4.5 - Reações de síntese dos complexos de prata(I) do tipo $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{NO}_3$	79
Esquema 4.6 - Reações de síntese dos complexos de prata(I) $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (2e) e $[\{\text{Ag}(\text{HL}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (2f).	86
Esquema 4.7 - Reações de síntese dos complexos de ouro(I) do tipo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$	96

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	do inglês, <i>Atoms in Molecules</i>
ATR	Reflexão total atenuada (do inglês, <i>Attenuated total reflectance</i>)
CPCM	do inglês, <i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i>
DFT	Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i>)
DKH	do inglês, <i>Douglas-Kroll-Hess</i>
DMS	Dimetilsulfeto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DTN	Doenças tropicais negligenciadas
DRX	Difração de raios X
ESI-TOF	do inglês, <i>Electrospray Ionization Time-of-Flight</i>
FMN	Flavina mononucleotídeo
GA	Algoritmo genético (do inglês, <i>Genetic Algorithms</i>)
HSA	Albumina sérica humana (do inglês, <i>Human Serum Albumin</i>)
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia (do inglês, <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>).
ID	Índice de Deslocalização
IS	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
K_b	Constante de ligação
K_d	Constante de dissociação
Lb	<i>Leishmania braziliensis</i>
LC	Leishmaniose cutânea
LUMO	Orbital molecular não ocupado mais baixo (do inglês, <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>).
LV	Leishmaniose visceral
NEM	N-Etilmaleimida
OYE	(do inglês, <i>Old Yellow Enzyme</i>)
PFA	Paraformaldeído
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

RPMI	do inglês, <i>Roswell Parl Memorial Institute</i>
SBV	Antimoniais Pentavalentes (do inglês, <i>Pentavalent Antimonials</i>)
SFB	Soro Fetal Bovino
TBA	Tetrabutilamônio
TCML	Transferência de carga do metal para o ligante
TSC	Tiossemicarbazona
UV-Vis	Ultravioleta-visível

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 LEISHMANIOSE.....	1
1.1.1 Transmissão e Manifestações Clínicas	3
1.1.2 Diagnóstico e Tratamento.....	6
1.2 COMPLEXOS METÁLICOS COMO AGENTES ANTI-LEISHMANIA	7
1.2.1 Metais de Cunhagem (Cu ^I , Ag ^I e Au ^I).....	10
1.2.2 Ligantes híbridos contendo sulfonamidas/tioureas	14
1.2.3 Complexos de Cu ^I , Ag ^I e Au ^I com Tioureas.....	17
1.3 JUSTIFICATIVA	23
2. OBJETIVOS	26
3. PARTE EXPERIMENTAL	27
3.1 MATERIAIS	27
3.2 INSTRUMENTOS	27
3.2.1 Ponto de fusão	27
3.2.2 Condutimetria	27
3.2.3 Análise Elementar.....	27
3.2.4 Espectros de absorção na região do infravermelho	28
3.2.5 Espectros de absorção na região do Ultravioleta-visível.....	28
3.2.6 Ressonância Magnética Nuclear.....	28
3.2.7 Análise estrutural.....	29
3.2.8 Estudos de luminescência.....	29
3.2.9 Espectrometria de massas.....	30
3.2.10 Voltametria Cíclica.....	30
3.2.11 Cálculos teóricos	30
3.3 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	31
3.3.1 Síntese dos agentes complexantes HL ^R	31
3.3.2 Síntese dos complexos de cobre(I)	33
3.3.3 Síntese dos complexos de prata(I).....	36
3.3.4 Síntese dos complexos de ouro(I).....	39
3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS	41
3.4.1 Cultivo de <i>Leishmania infantum</i> e <i>Leishmania braziliensis</i>	41

3.4.2	Ensaio de citotoxicidade (Cultivo de células Vero).....	42
3.4.3	Teste de infectividade.....	42
3.5	ESTUDOS ENZIMÁTICOS.....	43
3.5.1	Expressão e purificação da LbOYE.....	43
3.5.2	Supressão da fluorescência intrínseca do triptofano.....	43
3.5.3	Cinética enzimática.....	45
4.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	46
4.1	AGENTES COMPLEXANTES.....	47
4.2	COMPLEXOS DE COBRE(I).....	57
4.2.1	Complexos de Cu ^I do tipo [Cu(PPh ₃) ₂ (L ^R)].....	57
4.2.2	Complexos de Cu ^I do tipo [{Cu(HL ^R)(CH ₃ CN)} ₂ μ-(HL ^R)](CF ₃ SO ₃) ₂	69
4.3	COMPLEXOS DE PRATA (I).....	79
4.3.1	Complexos do tipo [Ag(HL ^R) ₂]NO ₃	79
4.3.2	Complexos derivados do precursor Ag(CF ₃ SO ₃).....	86
4.4	COMPLEXOS DE OURO (I).....	96
4.4.1	Complexos do tipo [Au(HL ^R) ₂]Cl.....	96
4.5	ESTUDOS TEÓRICOS POR DFT.....	107
4.6	ESTUDOS BIOLÓGICOS.....	115
4.6.1	Citotoxicidade em células Vero.....	115
4.6.2	Testes contra parasitas da <i>Leishmania infantum</i> e <i>Leishmania braziliensis</i>	116
4.7	ESTUDOS ENZIMÁTICOS.....	122
4.7.1	Estudos de Interação entre a LbOYE com os ligantes.....	122
4.7.2	Estudos de interação entre a LbOYE com os complexos [Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl e [Ag(HL3 ^{FPh}) ₂]NO ₃	123
4.7.3	Testes Enzimáticos.....	126
4.8	ESTUDOS TEÓRICOS POR DOCKING MOLECULAR.....	127
5.	CONCLUSÕES.....	131
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	133
	APÊNDICE A – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO.....	144
	APÊNDICE B - ESPECTROS DE RMN.....	152
	APÊNDICE C - ESPECTROS DE MASSAS.....	168
	APÊNDICE D – DADOS DOS ESPECTROS ELETRÔNICOS.....	174
	APÊNDICE E – DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	178

APÊNDICE F – DADOS BIOLÓGICOS E ENZIMÁTICOS	185
APÊNDICE G - DOCKING MOLECULAR.....	199

1. INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE

A Leishmaniose é considerada uma das doenças parasitárias tropicais e subtropicais mais negligenciadas e um problema de saúde pública em mais de 88 países [1,2]. Mundialmente, estima-se 12 milhões de infectados e 50 mil mortes por ano [1,3,4]. Entre as doenças parasitárias conhecidas, esse número é superado apenas pela Malária [1,5]. A incidência da Leishmaniose é atribuída principalmente à própria ação humana, uma vez que os fatores de propagação da doença são geralmente ambientais e ecológicos, como mudanças climáticas e o desmatamento [1]. Associadas ao clima, áreas de vegetação são as principais regiões para a manifestação da epidemia [1,6]. Por isso, a comunidade rural, carente de recursos, costuma ser a mais afetada e normalmente os casos acontecem em épocas de plantio [1,7]. Além disso, devido os trabalhadores rurais serem, na maioria, homens, estes apresentam incidência maior de casos em relação às mulheres [1,8].

A Leishmaniose é uma doença parasitária e para cada parasita são encontradas múltiplas espécies de protozoários [9]. Tais espécies residem no ambiente ácido de macrófagos dentro dos fagócitos mononucleares de mamíferos na forma intracelular amastigota, a qual se adapta à temperatura corporal do mamífero [9]. Assim, a Leishmaniose é dividida em dois gêneros parasitários: a *Viannia*, que é relativa à protozoários que se desenvolvem no intestino grosso, intestino médio e intestino posterior do mamífero, e a *Leishmania*, relativa a protozoários que se desenvolvem no intestino grosso e no intestino médio do mamífero. Para ambos os gêneros, existem mais de 20 tipos diferentes de protozoários, os quais são diferenciados entre Velho Mundo, mais concentrados no Oriente Médio e África, e Novo Mundo, os quais são mais encontrados na América do Sul, conforme mostra a **Tabela 1.1** [10,11].

A Leishmaniose é dividida por três tipos principais da doença, sendo elas: a Leishmaniose visceral, cutânea e a mucocutânea [9, 12-14]. Uma única espécie de protozoário pode ser a causadora de mais de um tipo da doença [9]. Além disso, algumas espécies são mais comuns que outras [11]. Os relatos mostram que a Leishmaniose cutânea (LC) é a mais comum, enquanto a Leishmaniose visceral (LV) é a mais grave [12,13,15]. Para a Leishmaniose cutânea, há uma ampla variedade de espécies conhecidas. As mais comuns são a *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica* e *Leishmania major*, no Velho Mundo, e *Leishmania mexicana*,

Leishmania amazonensis, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis* e *Leishmania guyanensis*, no Novo Mundo [9,16]. Enquanto isso, três protozoários são responsáveis pela Leishmaniose visceral, sendo eles: *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, no Velho Mundo, e *Leishmania chagasi*, no Novo Mundo [13]. As referências indicam que *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi* são a mesma espécie [13,17,18].

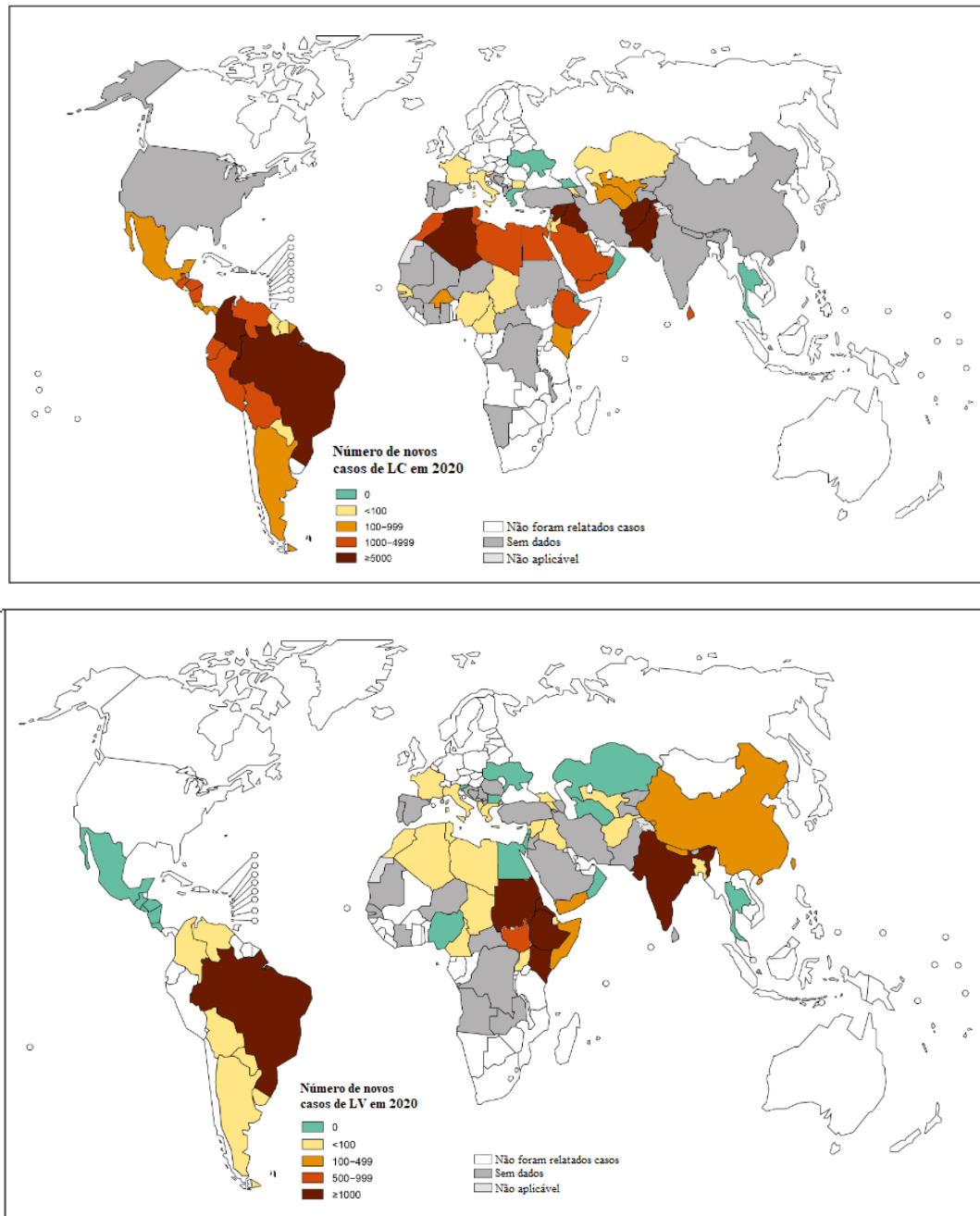
A incidência das espécies de protozoários varia amplamente de acordo com suas localizações geográficas, conforme observado na **Figura 1.1** e apresentado na **Tabela 1.1** [11]. No Brasil podem ser encontradas algumas espécies, tais como: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania lainsoni*, *Leishmania amozanensis* e *Leishmania pifanoi* que transmitem a Leishmaniose cutânea, e *Leishmania chagasi* que transmite a Leishmaniose visceral [19,20]. Para que a transmissão da doença ocorra e os sintomas apareçam é necessário que um desses protozoários chegue ao ser humano através de um receptor hospedeiro.

Tabela 1.1 - Distribuição geográfica da incidência de Leishmaniose cutânea (LC) e visceral (LV).

	Patologia	Distribuição Geográfica
Novo Mundo		
<i>L (Viannia) braziliensis</i>	LC	América do Sul, partes da América Central
<i>L (Viannia) panamensis</i>	LC	Norte da América do Sul, Sul da América Central
<i>L (Viannia) peruviana</i>	LC	Peru
<i>L (Viannia) guyanensis</i>	LC	América do Sul
<i>L (Viannia) lainsoni</i>	LC	América do Sul
<i>L (Viannia) colombiensis</i>	LC	Norte da América do Sul
<i>L (Leishmania) amazonensis</i>	LC	América do Sul
<i>L (Leishmania) mexicana</i>	LC	América Central, México, USA
<i>L (Leishmania) pifanoi</i>	LC	América do Sul
<i>L (Leishmania) venezuelensis</i>	LC	Norte da América do Sul
<i>L (Leishmania) garnhami</i>	LC	América do Sul
<i>L (Leishmania) chagasi</i>	LC, LV	América do Sul
Velho Mundo		
<i>L (Leishmania) aethiopica</i>	LC	Etiópia, Quênia
<i>L (Leishmania) killicki</i>	LC	Norte da África
<i>L (Leishmania) major</i>	LC	Ásia Central, Norte da África, Oriente Médio, África Oriental
<i>L (Leishmania) tropica</i>	LC	Ásia Central, Oriente Médio, partes do norte da África,
<i>L (Leishmania) donovani</i>	LC, LV	África, Ásia Central, Sudeste Asiático
<i>L (Leishmania) infantum</i>	LC, LV	Europa, Norte da África, América Central, América do Sul

Fonte: [19,20].

Figura 1.1 - Distribuição dos novos casos de Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose visceral (LV) no mundo em 2020.



Fonte: [21].

1.1.1 Transmissão e Manifestações Clínicas

A transmissão da Leishmaniose ocorre principalmente em áreas endêmicas [22] onde os protozoários são disseminados através da picada de insetos flebotomíneos fêmea em animais infectados [12,15]. O vetor responsável pela transmissão da Leishmaniose é o “mosquito-palha” (Figura 1.2), um flebotomíneo conhecido por seu nome em inglês ‘*Sandflies*’ [9].

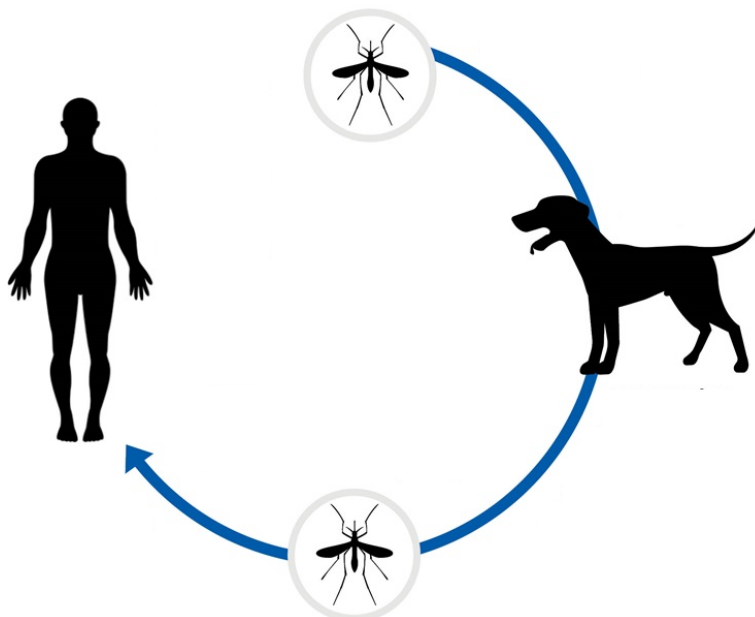
Figura 1.2 - Vetor responsável pela transmissão da Leishmaniose.



Fonte: [23].

Entre os hospedeiros desses parasitas, os animais domésticos, principalmente cães, são a principal fonte de infecção para pessoas, as quais estão em contato próximo a estes [12,24,25]. A transmissão acontece quando o mosquito contaminado pica um animal, em especial o cachorro, e este recebe o parasita. O cachorro é apenas o reservatório para o parasita, por isso ele não é capaz de transmitir a infecção para outros animais ou seres humanos. Para que animais ou seres humanos também sejam contaminados, é necessário que o cachorro infectado seja picado por outro mosquito, para que este então transmita o parasita a outros seres vivos, conforme representado pelo ciclo de contaminação da Leishmaniose (**Figura 1.3**) [9]. Após o cachorro ou ser humano serem contaminados pelo parasita causador da doença, os sintomas começam a aparecer. Os sintomas da Leishmaniose dependem da resposta imune do hospedeiro infectado pelos protozoários.

Figura 1.3 - Ciclo de contaminação de Leishmaniose.



Fonte: [26].

Para a Leishmaniose visceral, a maioria dos casos pode não apresentar sintomas ou apresentar sintomas leves que podem ser curados de forma natural através de respostas imunes protetoras [9,27]. Em seres humanos foram constatadas, nos últimos anos, ocorrências de Leishmaniose visceral em 76 países, sendo que na América Latina, o Brasil corresponde à 96% dos casos [13,28]. O ciclo da LV pode durar de 10 dias até 34 meses. No início do ciclo, os sintomas podem enganar e sugerir outro tipo de infecção, como a Malária. Dentre os sintomas estão a febre, mal-estar, perda de peso, hepatomegalia e esplenomegalia [9]. Já no final do ciclo, os infectados podem desenvolver outros tipos de sintomas, como sangramento gengival e edemas, e até mesmo novas doenças, como sarampo e tuberculose, o que pode contribuir para uma piora clínica e até mesmo levar a morte do paciente [9].

Para a Leishmaniose cutânea, o ciclo da doença pode durar meses ou até anos. Neste gênero, os sintomas mais comuns são lesões ulcerativas crônicas únicas ou até mesmo tumores nodulares e não ulcerativos. Essas lesões vão depender da espécie que infectou o indivíduo. Além disso, uma única espécie pode desenvolver mais de um tipo de lesão. A lesão cresce vagarosamente no lugar onde a pessoa foi picada pelo mosquito-palha. A depender do aumento da lesão, pode se desenvolver um nódulo e, posteriormente, ulcera. Em alguns casos, a lesão pode indicar até mesmo um câncer de pele [9].

Assim como em humanos, os animais, em especial os cães, podem apresentar uma cura natural como também podem apresentar sinais clínicos graves que levam à sua morte [29]. Dos cães infectados, metade não apresenta sintomas [29,30]. A Leishmaniose em cães pode atingir qualquer órgão do animal [29,31]. Quase 100% dos cães apresentam lesões dermatológicas [29,32]. Além de lesões, outros sintomas podem surgir, como: anorexia, enterite crônica e perda de peso, esplenomegalia e hepatomegalia, oftalmopatia e hipotrofia muscular, manifestações neurológicas e manifestações renais [31,33-37]. Devido os cães serem os maiores responsáveis pelo aumento de casos de Leishmaniose em humanos [13,38], avanços na compreensão da resposta imune têm sido amplamente desejados [13]. Uma vez que a prevenção em cães pode diminuir a doença em humanos [22], o desenvolvimento de novos medicamentos para Leishmaniose canina se mostra como uma linha de ação promissora [22].

Além de cães, são relatadas manifestações clínicas da Leishmaniose cutânea em equídeos, ratos e gambás [12,39-41]. Apesar da doença ser benigna para os equídeos, estes também estão em contato próximo com seres humanos, o que torna um risco para a população [12]. A agilidade do diagnóstico parasitológico, que depende de um suporte laboratorial e a

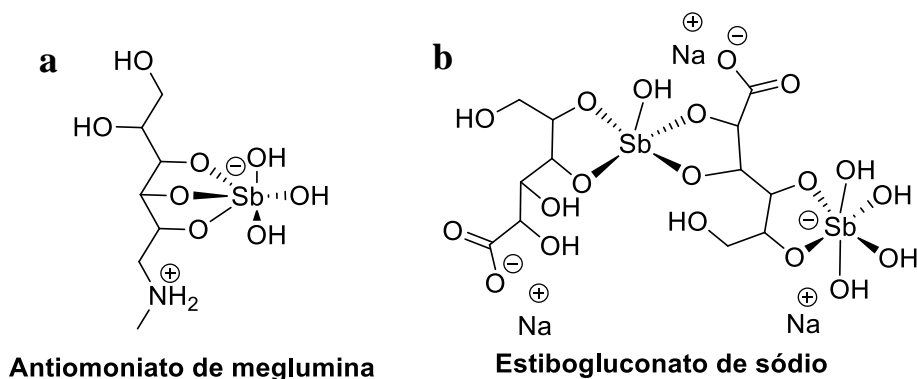
prescrição de um prognóstico ao animal, é fundamental, uma vez que diminui as chances de eutanásia e a transmissão da infecção a humanos próximos a animais infectados [29,42].

1.1.2 Diagnóstico e Tratamento

A confirmação da Leishmaniose pode ser feita mediante o reconhecimento de formas amastigotas do parasita em tecido ou através do aumento de formas promastigotas em cultura [9,43,44]. A identificação da espécie causadora da infecção parasitária pode ocorrer através de três métodos, sendo elas: análise isoenzimática, anticorpos monoclonais específicos do protozoário ou sondas de DNA [9,45,46].

A prescrição mais comum feita para o tratamento da Leishmaniose é de medicamentos contendo antimoniais pentavalentes (SBV), Glucantime e o Pentostam, que possuem em sua composição, o antimoniato de meglumina (**Figura 1.4a**) e o estibogluconato de sódio (**Figura 1.4b**), respectivamente [9,47-49]. A recomendação é ingerir 20 mg/Kg por dia e, de acordo com a proporção da infecção, em um período de 20 a 28 dias [9]. Entretanto, cada vez mais essa não é uma boa alternativa, uma vez que esses fármacos apresentam muitos efeitos colaterais, tais como: artralgias, mialgias, náusea, vômito, alterações enzimáticas no fígado e dor no local da injeção quando o medicamento é administrado por via intramuscular [9,47,48]. Além disso, o uso desses medicamentos pode desenvolver subssintomas como pancreatite [50] e, em alguns casos, pode levar à morte súbita [9].

Figura 1.4 – Fórmula estrutural dos antimoniais pentavalentes: antimoniato de meglumina (a) e estibogluconato de sódio (b).

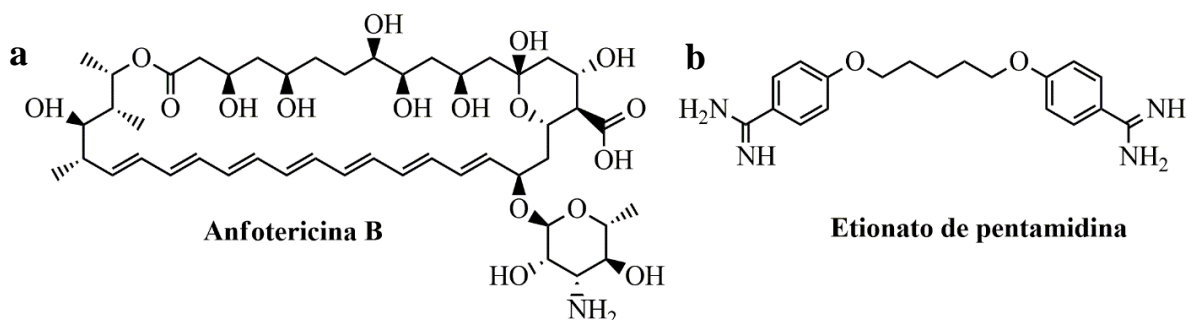


Fonte: [49].

Um caminho alternativo para os casos em que os SBV falharam é a utilização dos medicamentos Anfotericina B (**Figura 1.5a**) e o Etionato de pentamidina (**Figura 1.5b**) [9,51].

Ainda assim, esses fármacos também não estão livres de efeitos colaterais. Os efeitos adversos que podem ser observados com a Anfotericina B são: febre, náusea, vômito, mal-estar, anemia e toxicidade renal. Já para o Etionato de pentamidina, entre os possíveis efeitos colaterais estão: hipoglicemia seguida de diabetes mellitus, desequilíbrio da pressão arterial, presença de vômitos e dor de cabeça [9].

Figura 1.5 – Fórmula estrutural da Anfotericina B (a) e do Etionato de pentamidina (b).



Fonte: [49].

O conhecimento de alvos moleculares relacionados a vários processos parasitários vem contribuindo significativamente para o desenvolvimento de novos fármacos. Enzimas-chave estão entre os alvos preferidos para este objetivo uma vez que elas estão envolvidas na invasão, diferenciação e proliferação dos parasitas em células dos hospedeiros. Neste sentido, a utilização de compostos de coordenação como agentes antiparasitários se mostra como uma estratégia atraente, visto que os íons metálicos presentes em tais moléculas apresentam afinidade por enzimas essenciais aos parasitas.

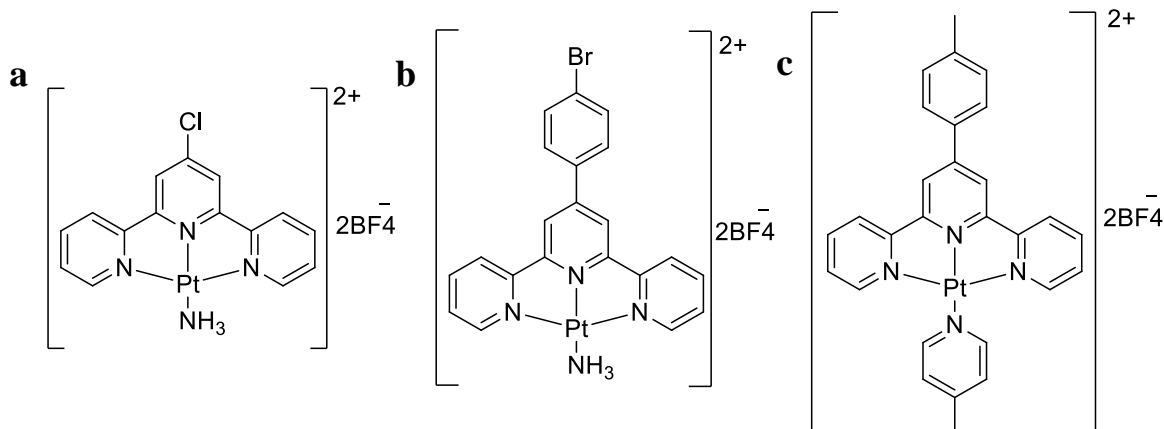
1.2 COMPLEXOS METÁLICOS COMO AGENTES ANTI-LEISHMANIA

O uso de compostos de coordenação para o tratamento de doenças parasitárias não é ocasional, uma vez que estes são conhecidos por sua atividade citotóxica desde o descobrimento acidental das propriedades da cisplatina, $cis\text{-}[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, na década de 1960 [13]. Esta descoberta foi mais tarde relacionada ao fato de que células tumorais e tripanosomas apresentam metabolismos semelhantes, especialmente, no que se refere aos altos níveis de divisão celular e consumo de glicose geradas pela atividade mitocondrial ineficaz [52,53]. Baseado nisso, a atividade antiparasitária da cisplatina e outros derivados foi investigada *in*

vitro [54], apresentando efeitos em tripanosomas semelhantes aos apresentados em células tumorais.

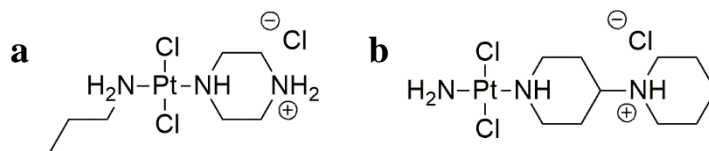
Neste contexto, outros compostos antitumorais contendo platina, como (terpiridina)platina(II) e seus derivados foram testados, apresentando uma inibição significativa no crescimento das formas amastigotas intracelulares de *Leishmania donovani* [55]. A uma concentração de 1 μM , três complexos descritos como ((4'-cloro-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (**Figura 1.6a**), ((4'-(4-bromofenil)-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (**Figura 1.6b**) e (4-toluil-terpiridina)platina(II)picolina tetrafluoroborato) (**Figura 1.6c**) inibiram o protozoário em 100, 99 e 96,9%, respectivamente [55]. Em outro trabalho, complexos do tipo *trans*-platina(II) foram testados frente a *Leishmania infantum*. Os compostos *trans*-[PtCl₂(NBA)(pzi)] (pzi = propilpiperazina) (**Figura 1.7a**) e *trans*-[PtCl₂(NH₃)(4-Pippip)] (Pippip = Piperidino-piperidina) (**Figura 1.7b**) apresentaram uma considerável atividade antileishmania com uma concentração inibitória de 60 e 95 μM , respectivamente [55].

Figura 1.6 – Fórmula estrutural dos complexos ((4'-cloro-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (a), ((4'-(4-bromofenil)-terpiridina)platina(II)amina tetrafluoroborato) (b) e ((4-toluil-terpiridina)platina(II)picolina tetrafluoroborato) (c).



Fonte: [55].

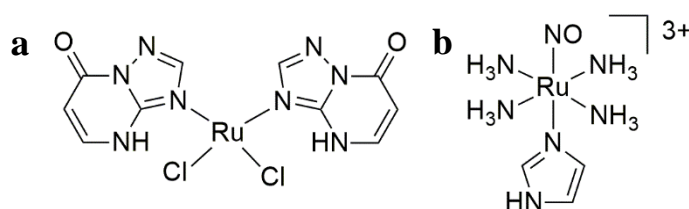
Figura 1.7 – Fórmula estrutural dos complexos (*trans*-[PtCl₂(NBA)(pzi)]) (a) e (*trans*-[PtCl₂(NH₃)(4-Pippip)]) (b).



Fonte: [55].

Um outro metal bastante estudado na medicina é o rutênio, que é conhecido por sua baixa toxicidade, uma vez que este, de forma semelhante ao ferro, se liga a biomoléculas tais como transferrina e albumina. São encontrados complexos de rutênio para vários fins biológicos, como antimaláricos, antitumorais e imunossuppressores [55]. Baseado nisso, o rutênio tem propriedades particulares que o torna interessante para o desenvolvimento de novos complexos contra a Leishmaniose [55,56]. Por exemplo, o complexo de rutênio(III), $[\text{RuCl}_2(7\text{HtpO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7HtpO = 4,7-dihidro-7-oxo-[1,2,4]-triazolo-[1,5- α]pirimidina) (**Figura 1.8a**), foi testado *in vitro* a uma concentração de 100 μM contra a forma promastigota da *Leishmania donovani*. O complexo apresentou uma inibição de 59% do crescimento das promastigotas após um período de 72 horas [55,57]. Esse complexo também foi testado quanto a sua citotoxicidade frente a macrófagos da linha J774.2, não apresentando toxicidade nem mesmo em concentrações maiores (100 mM). Outro complexo de rutênio investigado e descrito nesse trabalho é o complexo *trans*- $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO})(\text{NH}_3)_4(\text{imN})](\text{BF}_4)_3$ (**Figura 1.8b**). O composto foi avaliado e apresentou uma inibição de 47% contra a forma amastigota a uma concentração de 100 μM e com uma concentração inibitória de 225 μM em macrófagos. Os dados indicam que o responsável pela atividade contra a *Leishmania Major* desse complexo é o NO liberado no meio biológico [55].

Figura 1.8 – Fórmula estrutural dos complexos $[\text{RuCl}_2(7\text{HtpO})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (a) e $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO})(\text{NH}_3)_4(\text{imN})](\text{BF}_4)_3$ (b).



Fonte: [55].

Além dos complexos de platina e rutênio, são encontrados complexos anti-leishmania com outros íons metálicos como antimônio(V), estanho(II) e paládio(II) [55]. Isso mostra que os metais têm apresentado um papel importante no desenvolvimento de novos compostos antiparasitários. Uma série interessante de bons candidatos para doenças parasitárias como a Leishmaniose são os derivados de cobre, prata e ouro, especialmente quando estão no estado de oxidação 1+ [55].

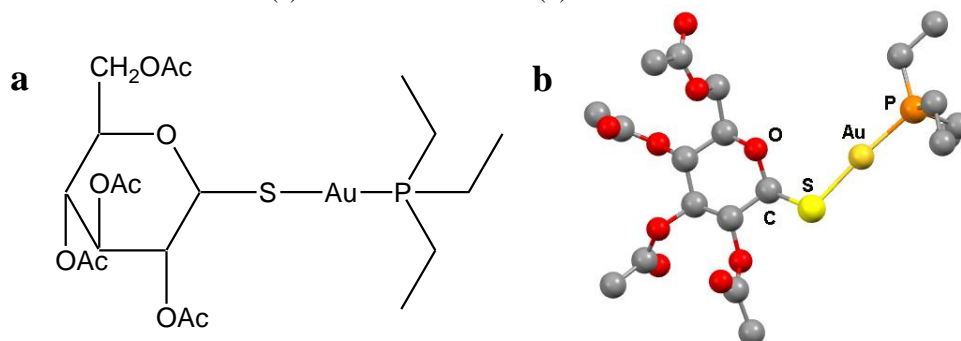
1.2.1 Metais de Cunhagem (Cu^{I} , Ag^{I} e Au^{I})

Os membros da tríade do bloco *d*, cobre (Cu), prata (Ag) e ouro (Au) pertencem ao grupo 11 da tabela periódica, mas também são conhecidos juntos como “metais de cunhagem”. Essa expressão vem do uso generalizado desses metais para fins monetários. Os metais e suas ligas foram empregados em uma ampla variedade de aplicações porque exibem uma série de propriedades úteis, como ductilidade, maleabilidade, força, resistência à corrosão, combinadas com uma aparência atraente. Eles não são suscetíveis à oxidação pelo H^+ em condições padrão, e esse caráter nobre é responsável pelo seu uso, juntamente com a platina, em joias, ornamentos e moedas [58].

As aplicações biológicas dos metais de cunhagem são conhecidas desde os tempos antigos [59]. O cobre foi usado pela primeira vez para livrar a água potável de micróbios durante a Idade do Bronze Egípcia [59], enquanto o caráter de cura pela prata é conhecido desde Hipócrates de Kos (ca. 460-370 aC) [59,60]. No entanto, a evolução do método empírico para o método científico da Química Medicinal começou em 1890, quando Robert Koch descobriu a atividade antituberculose do dicianoaurato de potássio (conhecido popularmente como cianeto de ouro), $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ [59]. Isso levou ao uso de compostos de ouro para terapia de tuberculose na década de 1920. A terapia com ouro foi estendida ao tratamento de outras doenças, como a artrite reumatoide, com a crença equivocada de que se tratava de uma infecção bacteriana. O complexo de ouro 2,3,4,6-tetra-*o*-acetil-1- β -1-tio- β -D-piranosato-S-(trietilfosfina)ouro(I) (conhecido popularmente como Auranofina) (**Figura 1.9**) tem sido usado há muito tempo para esse fim. Os usos da prata na medicina moderna baseiam-se em suas ações antibacterianas e antifúngicas efetivas, incluindo a aplicação tópica de sulfadiazina de prata (**Figura 1.10**) para queimaduras e revestimentos antimicrobianos para cateteres que reduzem a frequência de infecções [61]. Por último, mas não menos importante, o cobre é um elemento essencial nutricionalmente, estando entre os metais mais abundantes no corpo humano, embora seja tóxico para os seres humanos em grandes quantidades. A função do cobre em animais e humanos está relacionada ao metabolismo de enzimas que catalisam importantes reações fisiológicas, como a fosforilação oxidativa, a inativação de radicais livres, a biossíntese de colágeno e elastina, a formação de melanina, a coagulação sanguínea, o metabolismo do ferro e a síntese de catecolaminas [62]. Uma vez que qualquer metal essencial que desvia de suas vias metabólicas normais pode ser muito tóxico para o organismo (por exemplo, cobre na

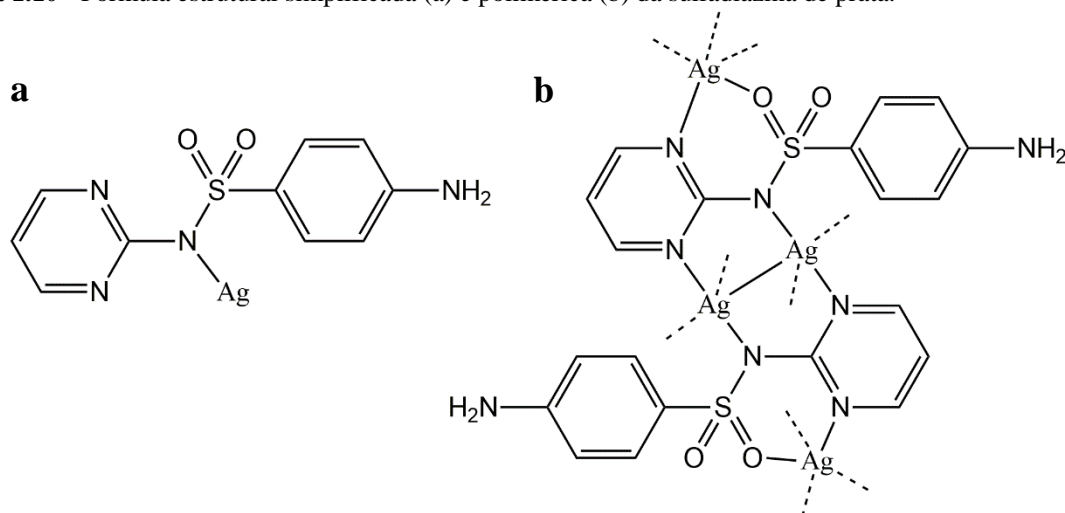
doença de Wilson), complexos desses metais podem servir como agentes citotóxicos eficazes [63].

Figura 1.9 - Fórmula estrutural (a) e estrutura molecular (b) da Auranofina.



Fonte: Adaptada da referência [59].

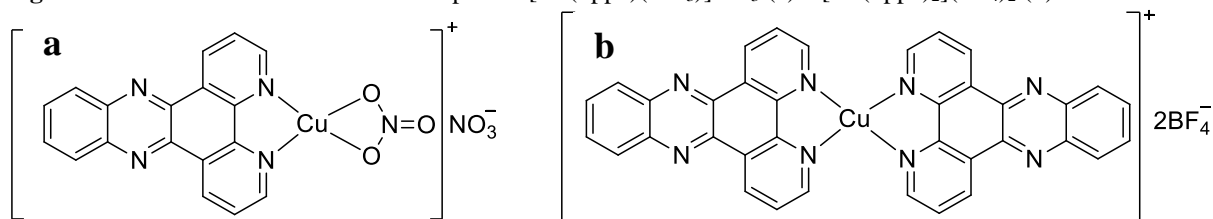
Figura 1.10 - Fórmula estrutural simplificada (a) e polimérica (b) da sulfadiazina de prata.



Fonte: Adaptada da referência [61].

Para complexos de cobre como agentes antileishmania são encontradas algumas pesquisas envolvendo diferentes tipos de ligantes [55,64-66]. Em um estudo com os íons metálicos cobre (I) e (II), através de reações do ligante dppz (dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina) com os precursores de cobre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ foram obtidos os complexos $[\text{Cu}(\text{dppz})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ (**Figura 1.11a**) e $[\text{Cu}(\text{dppz})_2]\text{BF}_4$ (**Figura 1.11b**), respectivamente. O complexo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{dppz})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ apresentou maior atividade leishmanicida em formas promastigotas da *Leishmania braziliensis* e também interação com o DNA como intercalador [55,67]. Por outro lado, o complexo $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{dppz})_2]\text{BF}_4$ mostrou um efeito antiproliferativo em formas promastigotas da *Leishmania mexicana*, além da capacidade de realizar clivagem do DNA, uma vez que há interação com o DNA por intercalação do ligante dppz [55,68].

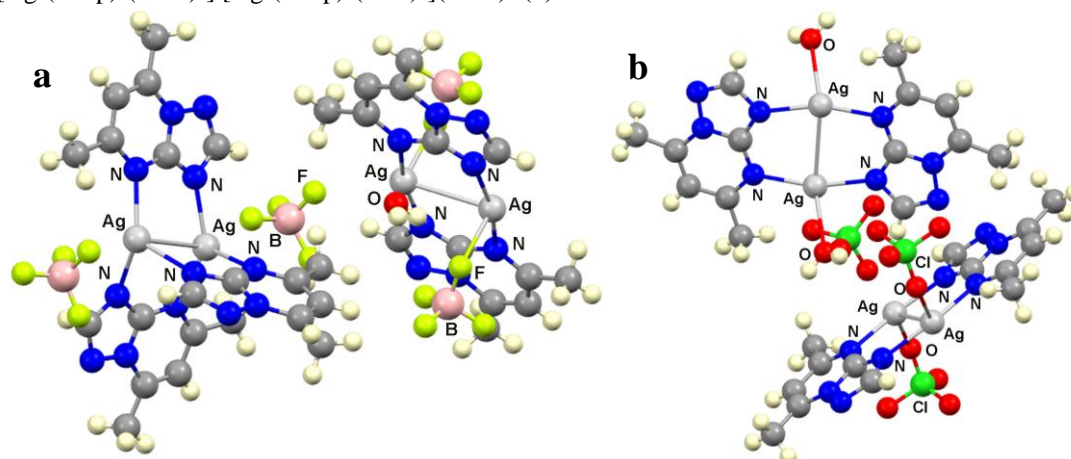
Figura 1.11 - Fórmula estrutural dos complexos [Cu(dppz)(NO₃)]NO₃ (a) e [Cu(dppz)₂](BF₄)₂ (b).



Fonte: Adaptada da referência [55].

Estudos envolvendo complexos de prata(I) como agentes anti-*Leishmania* são mais escassos do que os de cobre [69-72]. Porém, há trabalhos interessantes, como o descrito por Esteban-Parra e seus colaboradores [72], os quais sintetizaram dois complexos dinucleares de prata(I), [Ag₂(dntp)₃]₂[Ag₂(dntp)₂](BF₄)₆·(H₂O) (**Figura 1.12a**) e [Ag₂(dntp)₂(ClO₄)₂][Ag₂(dntp)₂(H₂O)₂](ClO₄)₂ (**Figura 1.12b**), através de reações equimolares entre o ligante dntp (5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina) com os precursores AgBF₄ e AgClO₄, respectivamente. Os novos complexos, em conjunto com um complexo análogo, o [Ag₂(dntp)₂(NO₃)₂], foram avaliados *in vitro* frente à forma promastigota de três espécies de *Leishmania* (*infantum*, *braziliensis* e *donovani*) e frente à forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi*, parasita responsável pela doença de Chagas. Todos os complexos apresentaram considerável atividade antiparasitária com valores de IC₅₀ abaixo de 1 μM, o suficiente para inibir 50% do crescimento de qualquer um dos quatro parasitas. Além disso, a citotoxicidade dos complexos também foi avaliada, sendo constatado que o complexo [Ag₂(dntp)₂(ClO₄)₂][Ag₂(dntp)₂(H₂O)₂](ClO₄)₂ não foi tóxico para macrófagos mesmo em concentrações mais elevadas. Diante disso, foi observado que os índices de seletividade dos complexos são de uma ordem de magnitude maior do que o do ligante livre e duas vezes maior em relação aos fármacos padrões, Antimoniato de meglumina e Benzonidazol. Para o complexo [Ag₂(dntp)₂(ClO₄)₂][Ag₂(dntp)₂(H₂O)₂](ClO₄)₂, estes índices chegam a ser três ordens de magnitude maior em relação aos medicamentos de referência, o que torna este complexo um bom candidato para estudos *in vivo*. Os complexos de prata também apresentaram melhores índices de seletividade para o parasita *T. cruzi* quando comparados com outros complexos com o mesmo ligante, mas com íons metálicos diferentes (Ni(II), Cu(I), La(III) e Eu(III)) [72].

Figura 1.12 - Estrutura molecular dos complexos $[\text{Ag}_2(\text{dmtmp})_3]_2[\text{Ag}_2(\text{dmtmp})_2](\text{BF}_4)_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})$ (a) e o $[\text{Ag}_2(\text{dmtmp})_2(\text{ClO}_4)_2][\text{Ag}_2(\text{dmtmp})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (b).

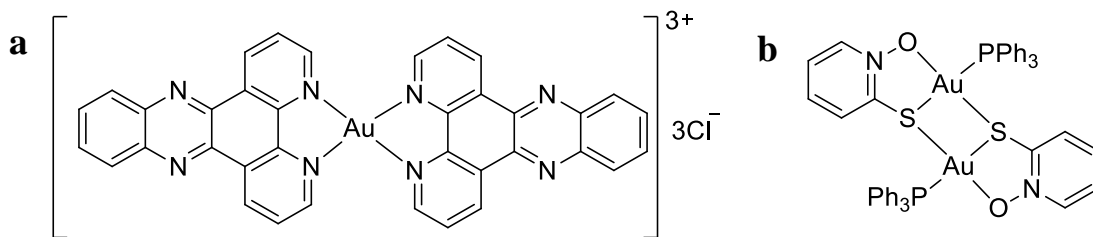


Fonte: Adaptada da referência [72].

Por fim, complexos de ouro também têm se mostrado muito atraentes para o estudo contra parasitas [73-77]. Assim como visto para os complexos de cobre com o ligante dppz, o mesmo quando coordenado a íons $\text{Au}(\text{III})$ apresentou uma considerável atividade biológica [55,78]. Dentre os complexos avaliados biologicamente com este ligante contra a forma promastigota dos protozoários *Leishmania braziliensis* e *Leishmania mexicana*, destaca-se o complexo de Au^{III} $[\text{Au}(\text{dppz})_2]\text{Cl}_3$ (**Figura 1.13a**), obtido através de uma reação entre o precursor $\text{H}[\text{AuCl}_4]$ com o ligante dppz em excesso sob refluxo no solvente etanol. Este complexo foi o mais ativo contra a *Leishmania mexicana* quando comparado à série de complexos avaliados, apresentando um IC_{50} de $3,4 \mu\text{M}$ em 48 horas. Esta potência biológica *in vitro* pode ser explicada pela interação do complexo com o DNA do parasita [55,78].

Em outro estudo, o complexo dinuclear de Au^{I} $[\text{Au}^{\text{I}}_2(\text{mpo})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (**Figura 1.13b**), obtido através de uma reação em quantidades equimolares entre o precursor $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ e o ligante bioativo 'mpo' (mpo = piridina-2-tiol N-óxido) sob refluxo no solvente metanol, foi também avaliado contra a forma promastigota dos protozoários *Leishmania mexicana* e *Leishmania braziliensis* [55,79,80]. O teste *in vitro* realizado a uma concentração de $1 \mu\text{M}$ do complexo apresentou uma alta atividade leishmanicida contra a *Leishmania mexicana* após 30 min, enquanto que para a *Leishmania braziliensis* foi observada atividade somente após 48 horas de tratamento. Além disso, o complexo foi avaliado quanto à citotoxicidade e não demonstrou ser tóxico em células de mamíferos (macrófagos J774) mesmo em altas doses [55,79,80].

Figura 1.13 - Fórmula estrutural dos complexos $[\text{Au}(\text{Dppz})_2]\text{Cl}_3$ (a) e $[\text{Au}^{\text{I}}_2(\text{mpo})_2(\text{PPh}_3)_2]$ (b).



Fonte: Adaptada da referência [55].

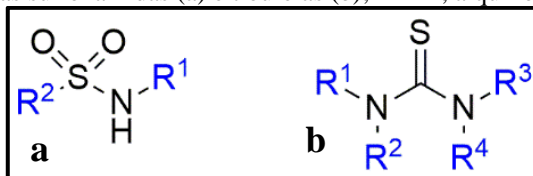
A química de coordenação dos metais de cunhagem tornou-se uma área de pesquisa frutífera no desenvolvimento de novas moléculas com potencial farmacológico. Além disso, a aplicação de tais metais em terapias ou diagnósticos tem atraído a atenção da comunidade científica [81,82] e tem sido utilizada como estratégia inovadora no design de novos medicamentos. Os complexos metálicos exibem um perfil versátil, pois podem ser ativos contra uma ampla linha de câncer e patógenos [83]. É fato que os íons metálicos podem ser biologicamente ativos e a complexação deles com ligantes também dotados de potencial terapêutico é capaz de potencializar sua atividade. Ligantes como sulfonamidas e tioureias se enquadram nesse perfil e atraíram a atenção de pesquisadores nas últimas décadas [54]. Essas classes de ligantes apresentam alta versatilidade estrutural, apresentando vários modos de coordenação e formando complexos estáveis com vários íons de metais de transição [84].

1.2.2 Ligantes híbridos contendo sulfonamidas/tioureias

As sulfonamidas (**Figura 1.14a**), por definição, são ligantes caracterizados pela presença do grupo SO₂ ligado a um átomo de nitrogênio, cujas variações dos grupos R produzem compostos com diferentes propriedades físico-químicas [53]. Elas foram os primeiros antibióticos de origem sintética utilizados na medicina para combater infecções [85]. O espectro de atuação das sulfonamidas contra bactérias contribuiu para a utilização desta classe de compostos em várias aplicações farmacológicas. Dentre as atividades exibidas por compostos contendo sulfonamidas, destacam-se: a antibacteriana, antitumoral, antiparasitária, antiviral e anticonvulsivante [53,85]. Da mesma forma, as tioureias (**Figura 1.14b**) representam uma classe de compostos com várias propriedades farmacológicas, dentre as quais se encontram as atividades antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária [54]. A junção destas classes de compostos em uma única molécula por uma ligação covalente permite, portanto, a obtenção de moléculas híbridas. Além de potencializar a atividade, estas moléculas híbridas podem levar a

um efeito sinérgico entre duas classes em um mesmo composto e a um mecanismo de ação em múltiplos alvos.

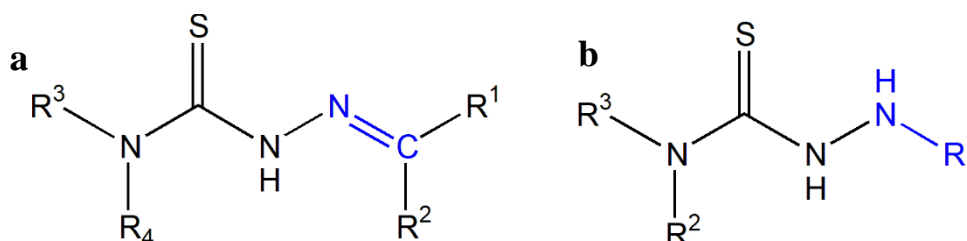
Figura 1.14 - Estrutura geral das sulfonamidas (a) e tioureias (b); R = H, alquil ou aril.



Fonte: O autor.

Dentre as tioureias encontradas na literatura com atividade biológica conhecida estão as Tiossemicarbazidas e Tiossemicarbazonas (**Figura 1.15**). Suas diferenças se concentram basicamente no comprimento da ligação C-N do fragmento destacado em azul, sendo uma tiossemicarbazona a forma contendo uma ligação dupla C=N, enquanto a tiossemicarbazida apresenta uma ligação de caráter simples C–N.

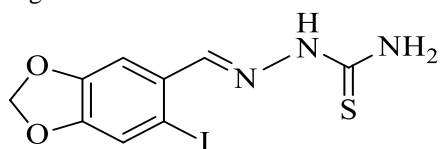
Figura 1.15 - Estrutura geral das tiossemicarbazonas (a) e tiossemicarbazidas (b).



Fonte: O autor.

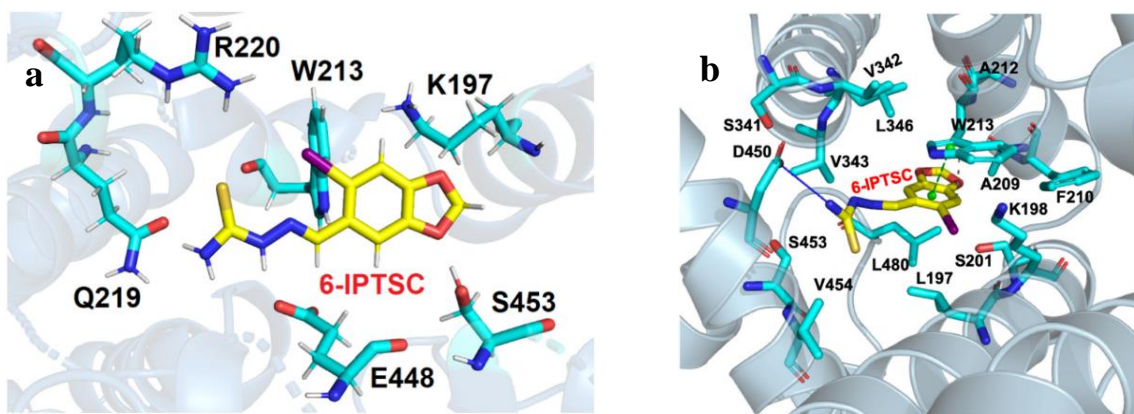
Para avaliar o potencial uso de um composto como fármaco para a Leishmaniose, é importante investigar o grau de interação deste composto com a HSA (albumina sérica humana), a qual pode ser responsável pela solubilidade do composto, sua distribuição no ambiente biológico, e em sua meia-vida no organismo [59]. Nesse sentido, em um trabalho recente um composto da classe das tiossemicarbazonas [86], o 6-IPTSC (3,4-metilenodioxido-6-iodo-benzaldeído-tiossemicarbazona) (**Figura 1.16**), o qual já havia sido descrito anteriormente como um potencial fármaco contra as formas promastigotas e amastigotas do *Leishmania amazonensis* [87], foi analisado quanto à sua interação com a HSA. O estudo foi realizado através de técnicas espectroscópicas associadas à cálculos teóricos, como o docking molecular (**Figura 1.17a**) e a simulação de dinâmica molecular (**Figura 1.17b**).

Figura 1.16 – Fórmula estrutural do ligante 6-IPTSC.



Fonte: [86].

Figura 1.17 - Interação do ligante 6-IPTSC com o HSA por docking molecular (a) e simulação de dinâmica molecular (b).



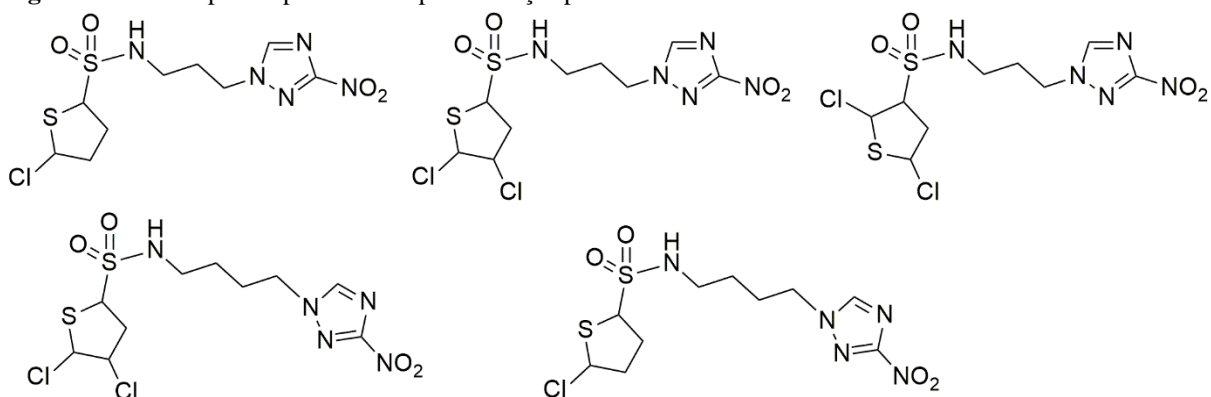
Fonte: [86].

O docking molecular tem como objetivo analisar as interações do composto dentro do sítio da proteína. Foi observado que a 6-IPTSC interage com o sítio da enzima através de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas sob vários resíduos de aminoácidos [86]. A interação ocorre preferencialmente próximo ao resíduo Trp-213, o qual foi estabelecido como um local de ligação de ancoragem à HSA através do referido cálculo teórico. Para melhor compreensão dessa interação, foram obtidas as simulações de dinâmica molecular. Tais simulações são uma forma de complementar as análises obtidas pelo docking molecular. Diante disso, foi observado que os resíduos (Gln(Q)-219, Arg(R)-220, e Glu(E)-448) não são os únicos aminoácidos responsáveis pela interação entre a proteína HSA e o 6-IPTSC [86].

Para os derivados de sulfonamidas é encontrado um número bem maior de estudos envolvendo avaliações biológicas contra a Leishmaniose, chegando próximo de 200 relatos. Em uma pesquisa de 2020, Scarim e seus colaboradores identificaram inúmeros compostos derivados das sulfonamidas caracterizados nos últimos cinco anos com atividades antiparasitárias, focando especialmente em três: *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* e *Leishmania ssp* [88]. O estudo mostrou que os derivados não possuem o mesmo comportamento contra cada um dos três parasitas. Dentre os 39 compostos avaliados, foram destacados como os mais promissores cinco, os quais são derivados da clorotiofeno-sulfonamida (**Figura 1.18**).

Para o *Trypanosoma cruzi*, os valores de IC₅₀ foram entre 0,15 e 0,55 μM com um índice de seletividade entre 216 e 639. Para o parasita *Trypanosoma brucei*, foram encontrados valores de IC₅₀ entre 0,21 e 1,59 μM e índices de seletividade entre 75 e 447. Enquanto que para o parasita *Leishmania donovani* na forma amastigota, esses compostos foram menos interessantes, apresentando um IC₅₀ entre 10,6 e 33 μM e um índice de seletividade abaixo do esperado (≤ 9) [88].

Figura 1.18 - Compostos promissores para doenças parasitárias derivados do clorotiofeno-sulfonamida.



Fonte: [88].

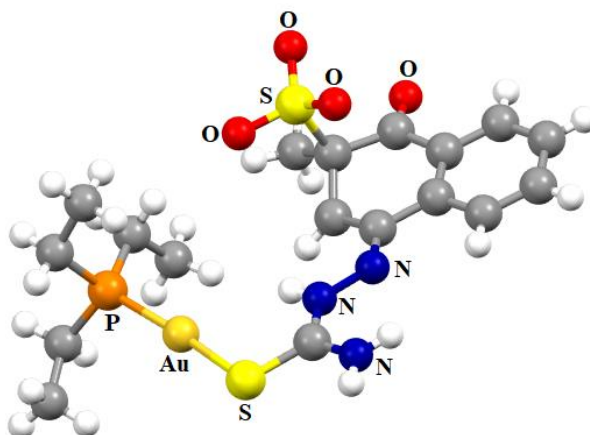
A literatura descreve que a complexação destes compostos orgânicos a íons metálicos, como Cu^I, Ag^I e Au^I, pode ainda aumentar a sua atividade biológica [83].

1.2.3 Complexos de Cu^I, Ag^I e Au^I com Tioureias

Muitos complexos de Cu(I), Ag(I) e Au(I) são encontrados com ligantes do tipo tioureia/tiossemicarbazida/tiossemicarbazona. Esses ligantes são versáteis e podem se coordenar a um íon metálico em diversos modos de coordenação, levando a várias possibilidades de estruturas para os complexos metálicos. A tioureia pode apresentar, por exemplo, comportamento monodentado com os íons metálicos Cu(I), Ag(I) e Au(I) e vários outros íons metálicos [89]. Para os referidos íons metálicos de interesse deste trabalho no estado de oxidação 1+, essas classes de ligantes, na estrutura destes complexos, podem estar acompanhadas pelos co-ligantes fosfinas, uma vez que devido à sua propriedade redutora e nucleofílica, pode ser significativamente utilizado no desenvolvimento de novos complexos, principalmente para a configuração eletrônica 'd¹⁰' do centro metálico [89,90].

Um exemplo deste tipo de estrutura com o íon metálico de ouro(I) é encontrado no relato de Casas e seus colaboradores [91], no qual foi obtido o complexo $[\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{K}_3\text{TSC})]$ a partir da reação de uma tiossemicarbazona (TSC) derivada da vitamina K_3 (NaK_3TSC), com o precursor $[\text{AuCl}(\text{PEt}_3)]$, em proporção equimolar. A estrutura do referido complexo foi determinada por difração de raios X (**Figura 1.19**) e consiste na coordenação linear ao íon metálico de Au(I) através do átomo de fósforo da trietilfosfina e do átomo de enxofre do ligante TSC. Este foi o primeiro complexo de ouro(I) descrito com um ligante TSC. Haja vista que alguns complexos com TSC e o precursor de ouro com fosfina possuem atividade antitumoral [92,93], o objetivo da formação deste complexo foi avaliar a sua melhora na atividade antitumoral. Os resultados preliminares deste estudo mostraram que o ligante K_3TSC possui baixo efeito antitumoral, enquanto o complexo $[\text{Au}(\text{PEt}_3)(\text{K}_3\text{TSC})]$ apresentou uma atividade significativamente elevada ($\text{IC}_{50} = 0,45 \pm 0,08 \mu\text{M}$) quando comparado ao composto padrão Cisplatina ($\text{IC}_{50} = 0,51 \pm 0,09 \mu\text{M}$).

Figura 1.19 - Estrutura molecular do complexo $[\text{AuPEt}_3(\text{K}_3\text{TSC})]$.

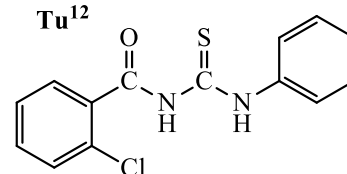
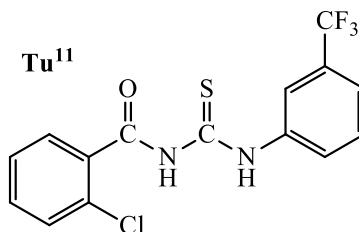
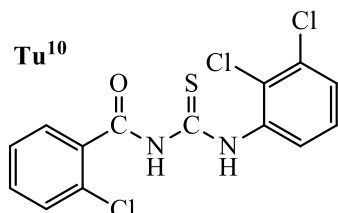
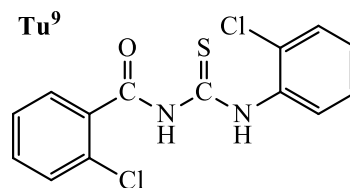
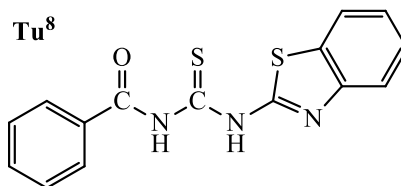
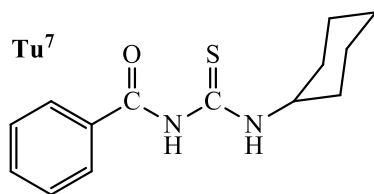
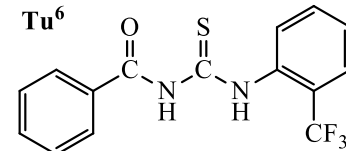
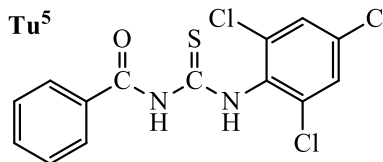
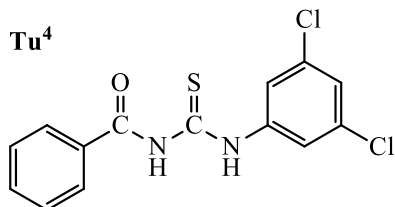
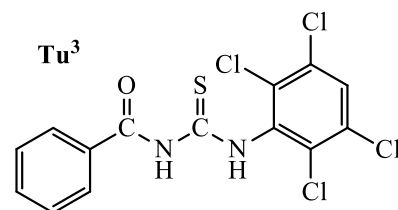
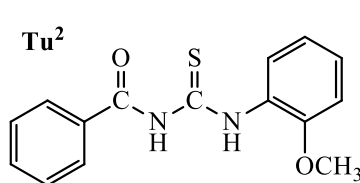
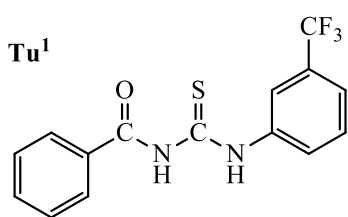
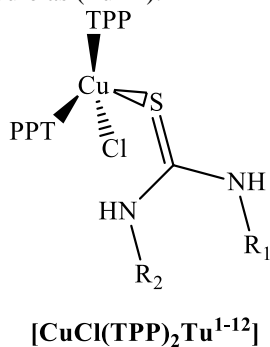


Fonte: Adaptada da referência [91].

Como agentes biológicos, complexos de cobre(I) com esta classe de compostos são bastante estudados. Entretanto, estudos voltados para a Leishmaniose ainda são poucos. O primeiro estudo a ser aqui discutido foi publicado por Khan e seus colaboradores [89], no qual foi realizada a síntese de doze complexos de fórmula geral $[\text{CuCl}(\text{TPP})_2\text{Tu}^{1-12}]$ (Tu = tioureia), através de reações em quantidades equimolares entre o precursor $[\text{CuCl}(\text{TPP})_3]$ (TPP = trifetilfosfina) e várias tioureias dissubstituídas (**Figura 1.20**). Os compostos foram caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas, tais como infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{31}P e ^{19}F . Os complexos de cobre com os ligantes Tu^1 , Tu^2 e Tu^{12}

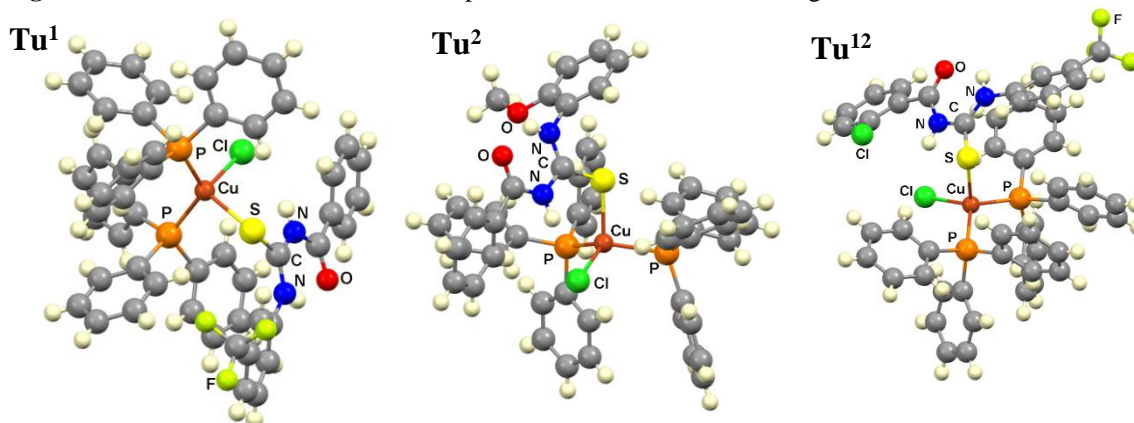
foram determinados estruturalmente por difração de raios X (**Figura 1.21**). As estruturas determinadas descrevem complexos com geometria tetraédrica distorcida na qual o íon metálico está coordenado por dois ligantes TPP, um ligante cloro e uma tioureia em modo monodentado através do átomo de enxofre.

Figura 1.20 - Complexos de Cu(I) com Tioureas (Tu¹⁻¹²).



Fonte: Adaptada da referência [89].

Figura 1.21 - Estrutura molecular dos complexos de cobre derivados dos ligantes Tu¹, Tu² e Tu¹².

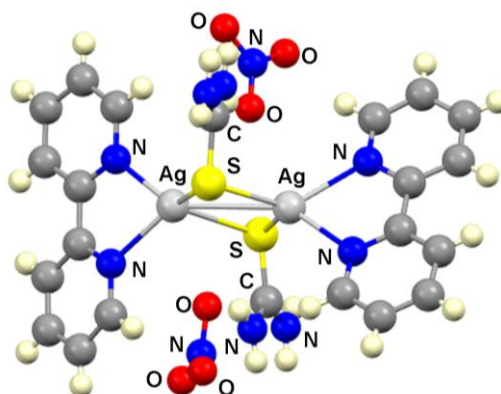


Fonte: Adaptada da referência [89].

Os doze novos complexos da referida pesquisa [89] foram avaliados biologicamente contra bactérias, fungos e parasitas, bem como por suas citotoxicidades e atividade antioxidante. A atividade leishmanicida dos compostos *in vitro* contra a forma promastigota da cepa *Leishmania tropica* khw23 foi investigada nas concentrações de 500, 250, 125 e 31,25 µg/mL em placas que foram cultivadas e incubadas a 24 °C em um período de 72 horas. O fármaco padrão utilizado como comparativo foi a Anfotericina B. Os complexos apresentaram uma potencial atividade biológica em relação aos seus ligantes livres. O complexo de cobre com o ligante Tu² apresentou uma atividade significativa (IC₅₀ = 21,25 µM) em relação à Anfotericina B. Os complexos com os ligantes Tu¹ e Tu⁸ foram moderadamente ativos, enquanto que o complexo com o ligante Tu⁵ apresentou baixa atividade [89].

Em outro trabalho, Segura e seus colaboradores relataram três novos complexos ternários de prata(I): $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](NO_3)_2$, $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](CF_3SO_3)_2$ e o $[\{Ag(bpy)(l-tu)\}_2](NO_3)_2$, onde phen = 1,10-fenantrolina, bpy = 2,2-bipiridina e tu = tioureia [96]. Os referidos complexos foram obtidos através de uma reação entre os sais prata, o AgNO₃ ou AgCF₃SO₃, com o ligante (phen ou bpy) e uma tioureia, na proporção de 1:1:2 metal:phen/bpy:tioureia. Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas, sendo o complexo $[\{Ag(bpy)(l-tu)\}_2](NO_3)_2$ elucidado estruturalmente foi difração de raios X (**Figura 1.22**). A análise estrutural revelou um complexo dimérico em que há a coordenação de dois ligantes bpy através dos átomos de nitrogênio e dois ligantes tioureias coordenados via átomo de enxofre ao centro metálico, sendo que o átomo de enxofre é o responsável pela ponte entre os dois íons metálicos de prata. Além disso, dois nitratos atuam como contra-íon.

Figura 1.22 - Estrutura molecular do complexo $[\{Ag(bpy)(l-tu)\}_2](NO_3)_2$.



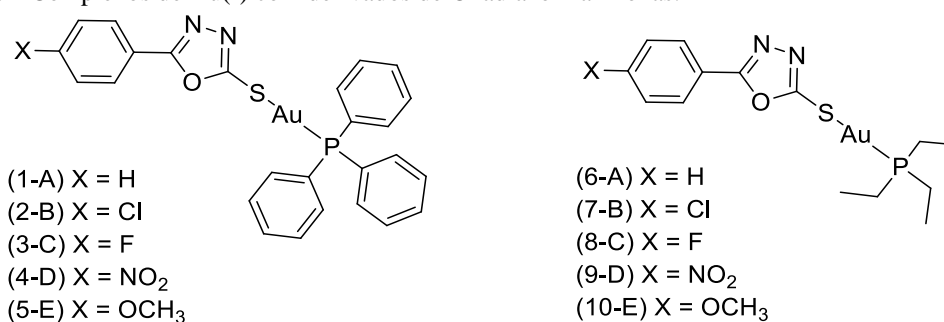
Fonte: Adaptada da referência [96].

Os três complexos da referida pesquisa foram avaliados contra bactérias e parasitas [96]. A investigação antiparasitária teve como foco a atividade leishmanicida para o protozoário *Leishmania amazonensis*. Foi utilizado como fármaco padrão para o teste de atividade *in vitro* contra ambas as formas do parasita, a Anfotericina B. O complexo $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](CF_3SO_3)_2$ apresentou melhor atividade contra a forma amastigota intracelular da *Leishmania amazonensis*, apresentando um IC_{50} igual a $6,04 \pm 0,58 \mu M$ quando comparado a Anfotericina B que apresenta um IC_{50} igual a $4,77 \pm 0,33 \mu M$. A atividade do complexo pode estar relacionada com a coordenação do ligante quelante e, em menor significância, pelo grupo oxianiónico presente na estrutura. Também foi avaliada a citotoxicidade desses compostos frente a células de macrófagos peritoneais. Os complexos $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](NO_3)_2$ e $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](CF_3SO_3)_2$ foram menos tóxicos do que o fármaco de referência. Com estes dados, foi possível obter o índice de seletividade dos compostos. Enquanto a Anfotericina B apresenta um índice de seletividade entre 5,50-5,83, o complexo $[\{Ag(phen)(l-tu)\}_2](CF_3SO_3)_2$ desta pesquisa apresentou um índice de seletividade entre 13,8-15,5, o tornando um candidato promissor ao tratamento da Leishmaniose [96].

Para complexos de Au(I) não são encontrados estudos envolvendo a Leishmaniose com ligantes Tioureias/Tiossemicarbazidas/Tiossemicarbazonas. Complexos de ouro(I) e ouro(III) com esses ligantes vêm sendo estudados no desenvolvimento de fármacos antiparasitários para Malária e Chagas [90,97-99]. Porém, como agentes anti-*Leishmania*, são encontrados complexos de Au(I) com tionas, compostos semelhantes aos referidos ligantes. Na pesquisa de Chaves e seus colaboradores [100], uma série de complexos de Au(I) foi obtida através da reação dos precursores $[AuCl(PPh_3)]$ e $[AuCl(PEt_3)]$ com derivados de oxadiazolina-tionas

(Figura 1.23). A diferença entre os ligantes está apenas nos grupos periféricos, o que pode efetivamente influenciar na química e atividade biológica do complexo. Os ligantes livres e os complexos foram avaliados biologicamente contra as formas intracelular amastigota e promastigota de *Leishmania spp.* Os compostos apresentaram valores de IC₅₀ entre 0,9 e 10,6 μM. Apenas o ligante D foi ativo para a *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis* com valor de IC₅₀ igual a 30 μM. Para a forma amastigota, os melhores resultados foram para os complexos 6-A, 7-B e 9-D com valores de IC₅₀ próximo a 1 μM. O complexo 6-A, que antes já tinha apresentado atividade anticâncer, também foi ativo para a forma amastigota da *Leishmania infantum*. Além disso, os resultados deste estudo mostraram que os complexos com o precursor [Au(PEt₃)Cl] apresentaram maior efeito antileishmania quando comparado aos complexos com o precursor [Au(PPh₃)Cl], entretanto foram mais tóxicos [100].

Figura 1.23 - Complexos de Au(I) com derivados de Oxadiazolina-Tionas.



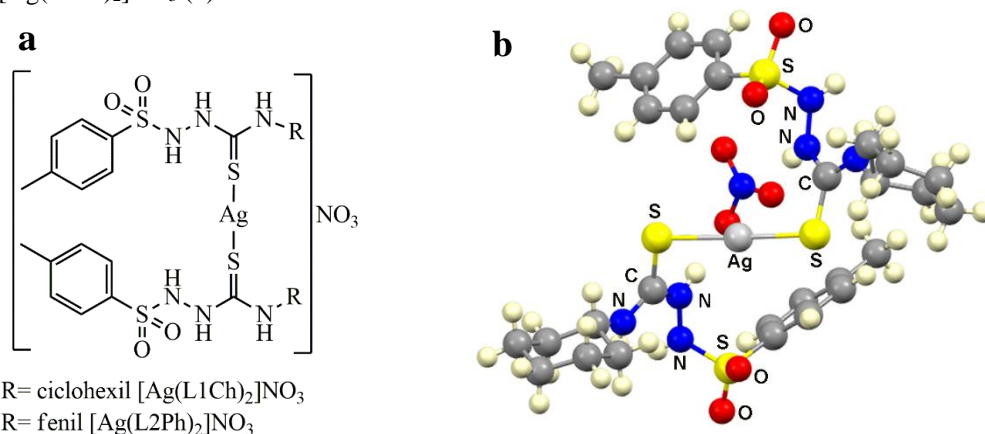
Fonte: Adaptada da referência [100].

Diante da potencialidade química e biológica das classes das Tioureias/Sulfonamidas e dos íons metálicos Cu^I, Ag^I e Au^I, bem como dos poucos relatos com estes complexos para o estudo da Leishmaniose, nosso interesse está no desenvolvimento de novos complexos com estas características, a fim de encontrar um novo candidato promissor para o tratamento desta doença parasitária.

Através de reações entre os ligantes HL^R e o precursor $AgNO_3$, na razão molar de 2:1 ligante:metal, foram obtidos complexos com a fórmula $[Ag(HL^R)_2]NO_3$ (**Figura 1.25a**). Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas, mas somente o complexo de prata(I) com o ligante HL^{Ch} foi determinado estruturalmente por difração de raios X (**Figura 1.25b**). Os complexos possuem uma geometria linear, em que há dois ligantes coordenados via átomo de enxofre em modo monodentado [105].

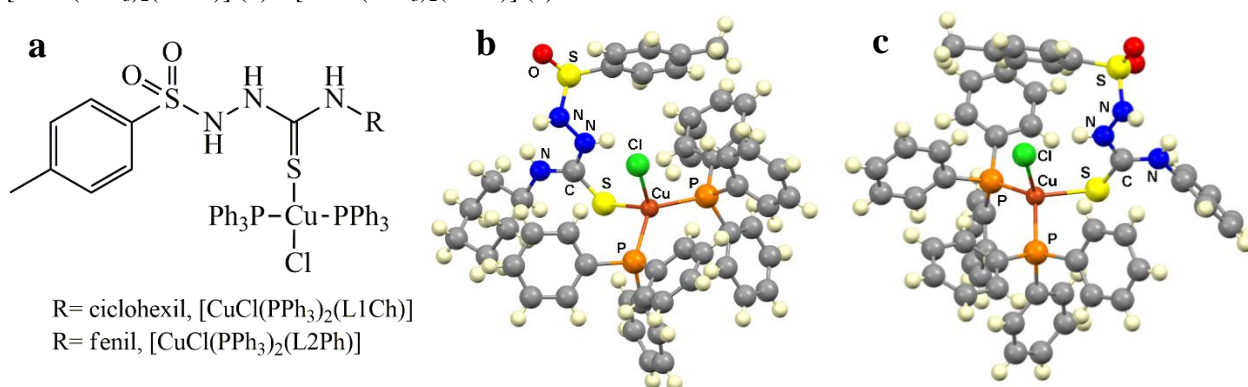
Além dos complexos de prata, complexos de cobre de fórmula $[CuCl(PPh_3)_2(HL^R)]$ também foram obtidos através de reações em quantidades equimolares entre os ligantes HL^R e o precursor $[CuCl(PPh_3)_3]$ [83]. Os complexos tiveram suas estruturas determinadas por difração de raios X (**Figura 1.26**) e apresentaram uma geometria tetraédrica, onde as coordenações ocorrem através do átomo de enxofre do ligante tioureia em modo monodentado, dos átomos de fósforo dos ligantes trifenilfosfanos e um ligante clorido.

Figura 1.25 - Complexos de prata com a fórmula $[Ag(HL^R)_2]NO_3$ (a) e estrutura molecular do complexo $[Ag(HL^{Ch})_2]NO_3$ (b).



Fonte: Adaptada da referência [105].

Figura 1.26 - Complexos de cobre com a fórmula $[CuCl(PPh_3)_2(HL^R)]$ (a) e estrutura molecular dos complexos $[CuCl(PPh_3)_2(HL^{Ch})]$ (b) e $[CuCl(PPh_3)_2(HL^{Ph})]$ (c).



Fonte: Adaptada da referência [83].

Os ligantes HL^{Ch} e HL^{Ph} e seus complexos de Cu^I também foram avaliados biologicamente contra a forma amastigota da cepa Tulahuen LacZ do *Trypanosoma cruzi* [105,111], sendo observado que a coordenação potencializa significativamente a atividade contra o parasita. Quando comparados com o medicamento de referência, o Benzonidazol (IC₅₀ = 11,3 μM), o complexo [CuCl(PPh₃)₂(HL^{Ph})] apresentou uma potencial atividade tripanocida com um IC₅₀ igual a 9,69 μM. Além disso, a citotoxicidade dos compostos foi avaliada frente a células LLC-MK₂, mostrando que a complexação não eleva a toxicidade, apresentando altos índices de seletividade. Desta forma, foi avaliado que os complexos de cobre estudados são candidatos promissores para o desenvolvimento de um novo fármaco eficaz para o tratamento da doença de Chagas.

Os resultados promissores obtidos anteriormente nos trouxeram interesse na continuidade desse trabalho buscando verificar a influência de alterações tanto na estrutura periférica da molécula orgânica quanto no centro metálico na atividade antiparasitária. Deste modo, novos ligantes foram preparados e coordenados aos íons Cu^I, Ag^I e Au^I. A caracterização dos compostos, bem como os estudos teóricos e biológicos são apresentados neste trabalho.

2. OBJETIVOS

❖ Objetivo geral:

Este trabalho teve como meta obter complexos contendo íons de metais cunhagem em configuração d^{10} e derivados de ligantes híbridos funcionalizados com sulfonamidas/tioureias visando obter novos agentes antiparasitários ativos contra Leishmanioses bem como estudar seus prováveis mecanismos de ação.

❖ Objetivos específicos:

- 1) Sintetizar e caracterizar ligantes híbridos contendo sulfonamidas/tioureias com diferentes grupos periféricos;
- 2) Sintetizar complexos contendo os íons metálicos Cu^I , Ag^I e Au^I a partir dos ligantes de interesse;
- 3) Caracterizar estruturalmente os complexos preparados tanto no estado sólido quanto em solução;
- 4) Estudar as propriedades eletrônicas e fotofísicas dos compostos;
- 5) Realizar cálculos por DFT para analisar as transições envolvidas de modo a compreender a participação nos orbitais do íon metálico central e dos ligantes;
- 6) Avaliar a atividade anti-leishmania (IC_{50}) e citotoxicidade (CC_{50}) *in vitro* dos compostos sintetizados;
- 7) Investigar a interação dos complexos frente à enzima 'OLD YELLOW' do protozoário *Leishmania braziliensis*;
- 8) Determinar os prováveis modos de interação dos compostos com a enzima Old Yellow do *Leishmania braziliensis* através de estudos de *docking* molecular.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS

Os solventes (etanol, metanol, diclorometano, clorofórmio, acetonitrila, hexano e DMSO - PA) foram obtidos comercialmente (Labsynth) e utilizados sem tratamento prévio. Os reagentes *p*-toluenosulfohidrazida, ciclohexil isotiocianato, fenil isotiocianato, 4-fluorofenil isotiocianato, 4-clorofenil isotiocianato, 4-nitrofenil isotiocianato, alil isotiocianato, 4-sulfofenil isotiocianato de sódio monohidratado, trifetilfosfina, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4]\text{CF}_3\text{SO}_3$, AgNO_3 , AgCF_3SO_3 e $[\text{AuCl}(\text{DMS})]$ foram obtidos comercialmente (Dinâmica ou Sigma-Aldrich). Os precursores $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$ e $[\{\text{CuN}_3(\text{PPh}_3)_2\}_2]$ foram sintetizados de acordo com procedimentos da literatura [112,113].

3.2 INSTRUMENTOS

3.2.1 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho PF1500 FARMA-GEHAKA do Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB) da UFTM.

3.2.2 Condutimetria

As condutividades dos complexos foram medidas com um condutivímetro CG1800-GEHAKA em concentrações da ordem de 10^{-3} M do Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB) da UFTM.

3.2.3 Análise Elementar

As análises elementares de C, H, N e S foram determinadas usando um analisador elementar Heraeus vario EL do Instituto de Biologia, Química e Farmácia da Freie Universität Berlin.

3.2.4 Espectros de absorção na região do infravermelho

Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho dos ligantes livres e dos complexos **1a-1d**, **2a-2d**, **3a-3f** foram medidos em modo ATR entre 200 e 4000 cm^{-1} em um espectrofotômetro do tipo PerkinElmer do Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do IQ-UFU.

Os espectros de infravermelho dos complexos **2e** e **2f** foram medidos em um espectrômetro Thermo Scientific Nicolet iS10 entre 500 e 4000 cm^{-1} do Instituto de Biologia, Química e Farmácia da Freie Universität Berlin.

3.2.5 Espectros de absorção na região do Ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram medidos em um espectrofotômetro UV-1800 Shimadzu do Laboratório de Síntese Inorgânica e Bioinorgânica (LASIB) da UFTM. Foram empregadas cubetas retangulares de quartzo de caminho óptico igual a 1,00 cm.

3.2.6 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos ligantes livres e dos complexos **1a-1d**, **2a-2d**, **3a-3f** foram obtidos utilizando um espectrômetro Ascend 400 com Avance III HD de 9,4 T (Bruker), no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). Os espectros foram operados à 400 e 162 MHz para ^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, respectivamente. As amostras foram dissolvidas em DMSO- d_6 e os picos característicos do solvente foram utilizados como padrões internos.

Os espectros de RMN de ^1H e $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do ligante HL3^{FPh} e dos complexos **2a**, **2e**, **2f** e **3c** foram obtidos utilizando um espectrômetro multinuclear JEOL 400 MHz, operando à 400 e 377 MHz para ^1H e ^{19}F , respectivamente, do Instituto de Biologia, Química e Farmácia da Freie Universität Berlin.

Para fins de análise foram utilizadas as seguintes abreviações: **s** - simpleto, **sa** - simpleto alargado, **d** – duplete, **t** – tripleto, **q** – quarteto, **m** – multiplete.

Para o tratamento dos espectros de RMN foram utilizados os programas Mestre nova x64 e ACD/NMR Processor Academic Edition: Processor Window.

3.2.7 Análise estrutural

A coleta de dados por difração de raios X dos ligantes livres e dos complexos **1a** e [Cu(PPh₃)(L1^{Ch})] foi realizada em um difratômetro BRUKER APEX II Duo, equipado com sistema OXFORD de baixa temperatura. Foi utilizada radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$), com monocromador de grafite. Procedimentos padronizados foram aplicados para a redução dos dados e correção de absorção. As soluções e refinamentos das estruturas foram realizados utilizando os programas SHELXS97 e SHELXL2016 [114, 115], respectivamente. As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas em posições idealizadas e tratadas com a opção “riding model” do programa SHELXL2016 [115]. A aquisição dos dados foi realizada na Central de Análises do Instituto de Química de São Carlos.

Os dados difração de raios X dos complexos **1c**, **1d**, **2e**, **2f**, **3a** e **3b** foram coletados em STOE IPDS-2T com radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). As correções de absorção foram realizadas por X-RED32 [116]. As soluções das estruturas foram realizadas com através dos programas SHELXS-97 [117] ou SHELXT [118] e refinadas com SHELXL 2016/4 [119] incluídos nos pacotes de programas WinGX e Olex 2 [120, 121]. A aquisição dos dados foi realizada no Instituto de Biologia, Química e Farmácia da Freie Universität Berlin.

As representações das estruturas moleculares foram feitas usando o programa DIAMOND 4 [122] e os gráficos na forma de elipsóides térmicos anisotrópicos foram preparados com Mercury 4.3.1 [123].

3.2.8 Estudos de luminescência

As medidas de emissão dos compostos HL7^{SfNa}, **1a**, **1b**, **3a** e **3b**, em solução à temperatura ambiente, com borbulhamento de argônio, foram adquiridas por um espectrofluorímetro FluoroMax-4 do LAFOT-CM (Instituto de Química da UFU). As fendas de excitação e emissão foram fixadas em 6 nm no monocromador.

As medidas em meio vítreo a 77 K foram realizadas em um frasco de Dewar com N₂ líquido, utilizando a mistura etanol/metanol 4:1 (mL:mL) como solvente. As fendas de excitação e emissão foram fixadas em 3 nm.

3.2.9 Espectrometria de massas

Os espectros de massas ESI-TOF foram obtidos por meio de um equipamento Agilent 6210 ESI-TOF, Agilent Technologies (Santa Clara, CA, EUA) do Instituto de Biologia, Química e Farmácia da Freie Universität Berlin. A taxa de fluxo de solvente foi ajustada para 4 $\mu\text{L}/\text{min}$, voltagem de pulverização ajustada para 4 kV. A taxa de fluxo do gás de secagem foi ajustada para 15 psi (1 bar). Todos os outros parâmetros foram ajustados para uma abundância máxima dos picos de íons moleculares relativos. Todas as medidas foram realizadas no modo positivo.

3.2.10 Voltametria Cíclica

Os voltamogramas cíclicos foram realizados utilizando um potenciostato modelo PGSTAT204 (Metrohm Autolab) do LAFOT-CM (Instituto de Química da UFU). Nos experimentos, foi utilizada uma cela eletroquímica contendo três eletrodos: eletrodo de trabalho (carbono vítreo), contra eletrodo (fio de platina) e eletrodo de referência (Ag/AgCl (3 M KCl)). O solvente utilizado foi acetonitrila anidra (CH_3CN) contendo hexafluorofosfato de tetrabutilamônio [TBA(PF_6)] 0,1 M como eletrólito suporte. O sistema foi mantido em atmosfera de argônio durante toda a análise. Para o tratamento dos dados foi utilizado o programa OriginPro 9.1 64Bit.

3.2.11 Cálculos teóricos

3.2.11.1 DFT

Cálculos de otimização de geometria e frequências harmônicas foram conduzidos usando Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [124]; foi aplicado o funcional de Becke B3LYP [125]. Para os complexos de prata foi inserida a correção D3-BJ para efeitos de dispersão [126].

Para os complexos de ouro foi utilizada a metodologia que inclui cálculos relativísticos de Douglas-Kroll-Hess (DKH) [127]. Todos os cálculos foram conduzidos em meio contínuo considerando a constante dielétrica do solvente ($\epsilon = 36.6$, acetonitrila) no modelo CPCM [128]. Os cálculos foram feitos no software ORCA versão 4.2.1 [129].

Para os complexos de prata foi utilizado o conjunto de funções de base de Ahlrichs [130] def2-SVP para todos os átomos, exceto enxofre e prata, para os quais foi usado um conjunto def2-TZVP. Todos os cálculos foram conduzidos em meio contínuo considerando a constante dielétrica do solvente ($\epsilon = 36.6$, acetonitrila) no modelo CPCM [128]. Os cálculos foram feitos no software ORCA versão 5.0.2 [131].

3.2.11.2 *Docking Molecular*

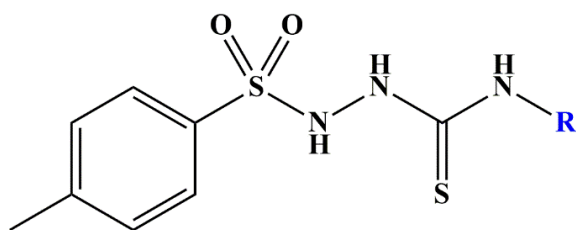
As simulações de docking foram realizadas com o GOLD (Otimização genética para acoplamento de ligantes) versão 5.5 no sítio ativo da enzima. Todas as moléculas de água e heteroátomos foram removidos da enzima e o grupo prostético flavina mononucleotídeo (FMN) foi mantida no sítio catalítico da estrutura enzimática. Apenas resíduos dentro de 10,0 Å em torno do resíduo His186 foram usados como sítio da cavidade do ligante. O programa Hermes foi usado para visualização pré e pós-docking com o método de algoritmo genético (GA) para executar os cálculos [132]. Flexibilidade total foi permitida ao ligante. As corridas de GA foram realizadas neste documento com um máximo de 100.000 operações de GA em uma população de 100 indivíduos. Diversas soluções foram geradas, cantos do anel foram autorizados a virar, foram exploradas as conformações, e nenhuma restrição foi aplicada à proteína ou aos ligantes. Simulações de redocking do grupo protético FMN foram executadas no sítio ativo da enzima com as funções de pontuação GOLD disponíveis e a melhor pontuação (menor rmsd para a conformação de raios-X) foi encontrado com a função de fitness GoldScore [132]. A enzima utilizada foi baseada na proteína OLD Yellow do protozoário *Trypanosoma cruzi* encontrada na base de dados registrada sob o código PDB 4E2D [133].

3.3 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.3.1 Síntese dos agentes complexantes HL^R

Os novos ligantes HL3^{FPh}, HL4^{ClPh}, HL5^{NO2Ph}, HL6^{Al} e HL7^{SfNa}, apresentados na figura abaixo, foram obtidos através de reações envolvendo soluções equimolares da *p*-toluenosulfonohidrazida e do R-isotiocianato de interesse em etanol, conforme descrito anteriormente para os ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} [105]. Sucintamente, foram adicionados 3,80 mmol do R-isotiocianato desejado a uma solução contendo 1 equivalente da *p*-

toluenosulfohidrazida 708 mg (3,80 mmol), dissolvidos em 10 mL de etanol. A mistura reacional foi deixada sob agitação e aquecimento à 60 °C por 3 horas até se observar a formação de um precipitado branco. Após manter a mistura reacional no congelador por 3 dias, o sólido branco foi filtrado, lavado com *n*-hexano e seco sob vácuo. O sólido foi recristalizado em mistura de diclorometano:etanol na proporção 2:1 (v/v). Cristais foram obtidos após a evaporação lenta da solução resultante para todos os compostos.



R = ciclohexil (HL1^{Ch})

R = fenil (HL2^{Ph})

R = fluorofenil (HL3^{FPh})

R = clorofenil (HL4^{ClPh})

R = nitrofenil (HL5^{NO2Ph})

R = alil (HL6^{Al})

R = benzenossulfonato de sódio (HL7^{SfNa})

N-(4-fluorofenil)-2-tosilhidrazinocarbotioamida **HL3^{FPh}** – Cor: Branco. Rendimento 85% (1,09 g). P.F.: 185-186 °C. Análise Elementar calculada para C₁₄H₁₄FN₃O₂S₂ (339,41 g mol⁻¹): C: 49,54; H: 4,16; N: 12,38; S: 18,89%. Encontrado: C: 49,58; H: 4,17; N: 12,43; S: 18,57%. IV (ATR/cm⁻¹): 3320, 3240, 3133 v(N-H), 1596 v(C=N), 1543 v(C=C), 1333 v(S=O), 1156 v(S=O) e 814 v(C=S). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,40 (s, 3H, CH₃), 7,10-7,14 (m, 2H, CH-FPh), 7,28-7,31 (m, 2H, CH-FPh), 7,42 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 7,76 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 9,66 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, NH) e 9,94 (s, 1H, NH). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): -118,43 (s). UV-Vis (solução de CH₃OH concentração 10⁻⁵ mol L⁻¹, [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 227 nm (69185) e 265 nm (29711).

N-(4-clorofenil)-2-tosilhidrazinocarbotioamida **HL4^{ClPh}** – Cor: Branco. Rendimento 87% (1,17 g). P.F.: 183-184 °C. Análise Elementar calculada para C₁₄H₁₄ClN₃O₂S₂ (355,86 g mol⁻¹): C: 47,25; H: 3,97; N: 11,81; S: 18,02%. Encontrado: C: 47,24; H: 3,96; N: 11,91; S: 17,71%. IV (ATR/cm⁻¹): 3306, 3290, 3145 v(N-H), 1600, 1584 v(C=N), 1532, 1510 v(C=C), 1341 v(S=O), 1161 v(S=O) e 806 v(C=S). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,39 (s, 3H, CH₃), 7,31-7,39 (m, 4H, CH-ClPh), 7,41 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 7,75 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 9,72 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, NH) e 9,96 (s, 1H, NH). UV-Vis, solução de CH₃OH concentração 10⁻⁵ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 228 nm (65744) e 273 nm (26616).

N-(4-nitrofenil)-2-tosilhidrazinocarbotioamida **HL5^{NO2Ph}** – Cor: Branco. Rendimento 80% (1,11 g). P.F.: 181-183 °C. Análise Elementar calculada para C₁₄H₁₄N₄O₄S₂ (366,41 g mol⁻¹): C: 45,89; H: 3,85; N: 15,29; S: 17,50%. Encontrado: C: 45,89; H: 3,87; N: 15,64; S: 17,63%. IV (ATR/cm⁻¹): 3308, 3240, 3136 v(N-H), 1615, 1597 v(C=N), 1548 v(C=C), 1424 v(N-O),

1331 $\nu(\text{S}=\text{O})$, 1158 $\nu(\text{S}=\text{O})$ e 807 $\nu(\text{C}=\text{S})$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,35 (s, 3H, CH_3), 7,39 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,75 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,80 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH-NO}_2\text{Ph}$), 8,17 (d, $^3J = 12$ Hz, 2H, $\text{CH-NO}_2\text{Ph}$), 10,06 (s, 1H, NH), 10,10 (s, 1H, NH) e 10,17 (s, 1H, NH). UV-Vis, solução de CH_3OH concentração 10^{-5} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$)]: 227 nm (46030), 270 nm (19579) e 331 nm (13099).

N-alil-2-tosilhidrazinocarbotioamida **HL6^{Al}** – Cor: Branco. Rendimento 69% (0,74 g). P.F.: 166-167 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (285,38 g mol $^{-1}$): C: 46,29; H: 5,30; N: 14,72; S: 22,47%. Encontrado: C: 46,15; H: 5,35; N: 14,85; S: 22,51%. IV (ATR/cm $^{-1}$): 3358, 3160 $\nu(\text{N-H})$, 1600 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1557 $\nu(\text{C}=\text{C})$, 1348 $\nu(\text{S}=\text{O})$, 1170 $\nu(\text{S}=\text{O})$ e 809 $\nu(\text{C}=\text{S})$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,41 (s, 3H, CH_3), 4,06 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 5,00-5,11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5,69-5,79 (m, 1H, CH-CH_2), 7,41 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,70 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 8,18 (t, 1H, NH-CH_2), 9,35 (s, 1H, NH) e 9,82 (s, 1H, NH). UV-Vis, solução de CH_3OH concentração 10^{-5} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$)]: 228 nm (53510) e 246 nm (41523).

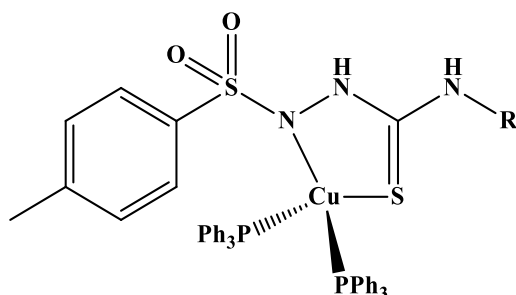
N-benzenossulfonato de sódio monohidrato-2-tosilhidrazinocarbotioamida **HL7^{StNa}** – Cor: Branco. Rendimento 70% (1,13 g). P.F.: > 260 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}_3$ (423,46 g mol $^{-1}$): C: 39,71; H: 3,33; N: 9,92; S: 22,72%. Não determinado. IV (ATR/cm $^{-1}$): 3578, 3523 $\nu(\text{O-H})$, 3386, 3255, 3160 $\nu(\text{N-H})$, 1650 $\delta(\text{O-H})$, 1596 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1543 $\nu(\text{C}=\text{C})$, 1342, 1306 $\nu(\text{S}=\text{O})$, 1185, 1176 $\nu(\text{S}=\text{O})$ e 817 $\nu(\text{C}=\text{S})$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,39 (s, 3H, CH_3), 7,25 (d, $^3J = 8$ Hz, 1H, NH), 7,40-7,57 (m, 8H, CH-Ar), 7,68 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, H-O-H), 7,76 (d, $^3J = 8$ Hz, 1H, NH), 9,91 (s, 1H, NH). UV-Vis, solução de H_2O concentração 10^{-6} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$)]: 224 nm (47052) e 274 nm (32646).

3.3.2 Síntese dos complexos de cobre(I)

3.3.2.1 Síntese dos complexos do tipo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^R)]$

O ligante desejado (0,10 mmol; 33 mg para **HL1^{Ch}** ou 32 mg para **HL2^{Ph}**) foi adicionado a uma solução contendo 1 equivalente do precursor $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3]$ (0,10 mmol, 89 mg) dissolvido em mistura de diclorometano:etanol na proporção 1:2 (6 mL). Após acrescentar 4 gotas de trietilamina (Et_3N), a mistura reacional foi mantida sob agitação constante e refluxo

por 3 horas. Em seguida, a solução foi mantida sob evaporação lenta para formação de cristais. Os cristais foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos sob vácuo.



[Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})] (**1a**)

[Cu(PPh₃)₂(L2^{Ph})] (**1b**)

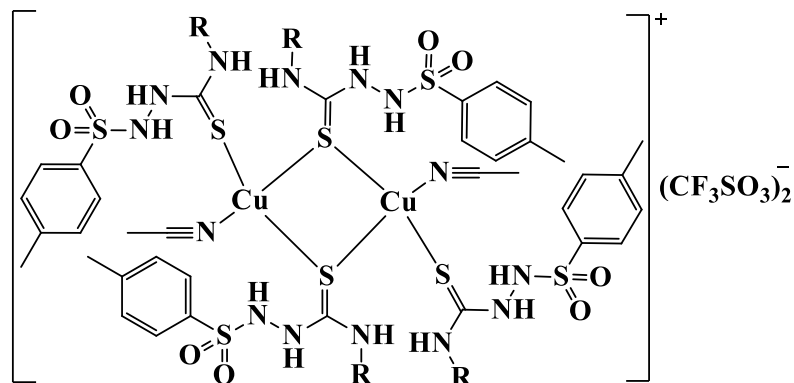
[Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})] (**1a**): Cor: Incolor. Rendimento: 51% (47 mg). P.F.: 135-137 °C. Análise Elemental calculada para C₅₀H₅₀CuN₃O₂P₂S₂ (914,57 g mol⁻¹): C: 65,66; H: 5,51; N: 4,59; S: 7,01%. Encontrado: C: 65,46; H: 5,33; N: 4,49; S: 6,87%. IV (ATR/cm⁻¹): 3308, 3265 ν(N-H), 1566, 1531 ν(C=C), 1325 ν(S=O), 1120 ν(S=O), 1085 ν(P-C), 799 ν(C=S) e 691 (β anel, Ph). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,12-1,82 (m, 10H, CH₂, ciclohexil), 2,28 (s, 3H, CH₃), 3,81-4,01 (m, 1H, CH, ciclohexil), 7,03 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 7,33-7,46 (m, 32H, CH-PPh₃ + CH-*p*-tolueno), 7,48 (s, 1H, NH) e 7,51 (d, 1H, ³J = 8 Hz, NH). ³¹P{¹H} RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,23 ppm. UV-Vis, solução de CH₃CN concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 230 nm (78425) e 254 nm (63974).

[Cu(PPh₃)₂(L2^{Ph})] (**1b**): Cor: Incolor. Rendimento: 88% (80 mg). P.F.: 124-126 °C. Análise Elemental calculada para C₅₀H₄₄CuN₃O₂P₂S₂ (908,53 g mol⁻¹): C: 66,10; H: 4,88; N: 4,63; S: 7,06%. Encontrado: C: 65,49; H: 4,67; N: 4,52; S: 6,89%. IV (ATR/cm⁻¹): 3293, 3254 ν(NH), 1599 ν(C=N), 1564, 1527 ν(C=C), 1310 ν(S=O), 1118 ν(S=O), 1073 ν(P-C), 797 ν(C=S) e 693 ν(β anel, Ph). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,28 (s, 3H, CH₃), 7,07 (d, ³J = 8 Hz, 2H, CH-*p*-tolueno), 7,29-7,45 (m, 37H, CH-fenil + CH-*p*-tolueno + CH-PPh₃), 7,46 (s, 1H, NH) e 9,63 (s, 1H, NH). ³¹P{¹H} RMN (162 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0,87 ppm. UV-Vis, solução de CH₃CN concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 229 nm (70579) e 264 nm (61452).

3.3.2.2 Síntese dos complexos do tipo [{Cu(HL^R)(CH₃CN)}₂μ-(HL^R)₂](CF₃SO₃)₂

O ligante desejado (0,20 mmol; 65 mg para HL1^{Ch} e 64 mg para HL2^{Ph}) foi adicionado a uma solução contendo o precursor [Cu(NCCH₃)₄]CF₃SO₃ (0,10 mmol; 38 mg) dissolvido em acetonitrila (4 mL). A mistura reacional foi então deixada sob agitação por 24 horas. Após remoção completa do solvente sob vácuo, o produto obtido foi dissolvido em diclorometano (4

mL) e, em seguida, foram adicionados 2 mL de *n*-hexano. A solução foi mantida à -15° C por 24 horas, sendo obtidos cristais incolores que foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos sob vácuo.



$[\{\text{Cu}(\text{HL1}^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1c**): Cor: Incolor. Rendimento: 66% (60 mg). P.F.: 112-114 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{86}\text{Cu}_2\text{F}_6\text{N}_{14}\text{O}_{14}\text{S}_{10}$ (1789,14 g mol⁻¹): C: 40,28; H: 4,84; N: 10,96; S: 17,92%. Encontrado: C: 41,01; H: 2,41; N: 11,03; S: 18,18%. IV (ATR/cm⁻¹): 3283, 3188 v(N-H), 1590 v(C=N), 1560 v(C=C), 1344 v(S=O), 1159 v(S=O) e 785 v(C=S). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,02-1,69 (m, 40H, CH₂, ciclohexil), 2,07 (s, 6H, CH₃CN), 2,39 (s, 12H, CH₃), 3,81-4,01 (m, 4H, CH, ciclohexil), 7,41 (d, ³J = 8 Hz, 8H, CH-*p*-tolueno), 7,73 (d, ³J = 8 Hz, 8H, CH-*p*-tolueno), 8,00 (s, 4H, NH), 9,49 (s, 4H, NH) e 9,98 (s, 4H, NH). UV-Vis, solução de CH₃CN concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 211 nm (76698), 226 nm (60073) e 251 nm (38654). Condutividade Molar: (10⁻³ M, CH₃CN): 208 μS cm⁻¹ mol⁻¹.

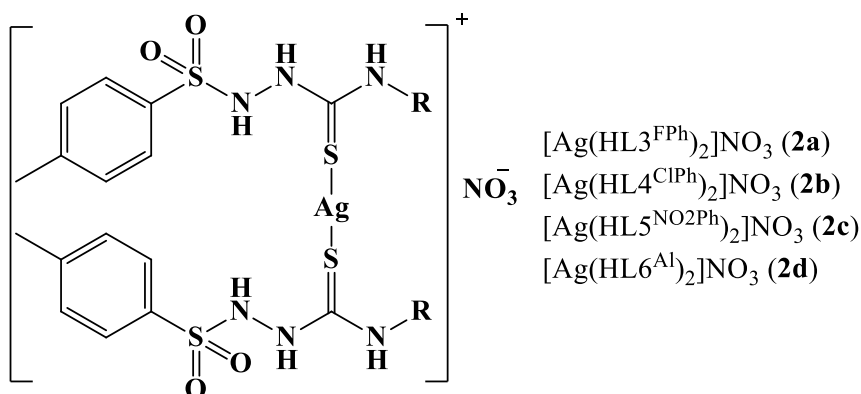
$[\{\text{Cu}(\text{HL2}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1d**): Cor: Incolor. Rendimento: 80% (72 mg). P.F.: 152-154 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{62}\text{Cu}_2\text{F}_6\text{N}_{14}\text{O}_{14}\text{S}_{10}$ (1764,95 g mol⁻¹): C: 40,83; H: 3,54; N: 11,11; S: 18,17%. Encontrado: C: 41,15; H: 2,35; N: 11,16; S: 18,24%. IV (ATR/cm⁻¹): 3248, 3119 v(NH), 1593 v(C=N), 1568 v(C=C), 1341 v(S=O), 1167 v(S=O) e 778 v(C=S). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,07 (s, 6H, CH₃CN), 2,38 (s, 12H, CH₃), 7,11-7,44 (m, 28H, CH-fenil + CH-*p*-tolueno), 7,76 (d, ³J = 8 Hz, 8H, CH-*p*-tolueno), 9,89 (s, 4H, NH), 10,15 (s, 4H, NH) e 10,24 (s, 4H, NH). ESI/MS (*m/z*): [M]⁺ calculada para $\text{C}_{60}\text{H}_{66}\text{Cu}_2\text{N}_{14}\text{O}_8\text{S}_8$: 1492,1546, encontrado: 1493,0273; [M - MeCN + H₂O]⁺ calculada para $[\text{C}_{58}\text{H}_{63}\text{Cu}_2\text{N}_{13}\text{O}_8\text{S}_8+\text{H}_2\text{O}]^+$: 1469,1386; encontrado: 1470,0440. UV-Vis, solução de CH₃CN

concentração 10^{-6} mol L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 213 nm (79543), 226 nm (75381) e 269 nm (26787)]. Condutividade Molar: (10^{-3} M, CH₃CN): 213 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

3.3.3 Síntese dos complexos de prata(I)

3.3.3.1 Síntese dos complexos do tipo [Ag(HL^R)₂]NO₃

O ligante desejado (0,20 mmol; 68 mg para HL^{3FPh}; 71 mg para HL^{4ClPh}; 73 mg para HL^{5NO₂Ph}; 57 mg para HL^{6Al}) foi adicionado a uma solução contendo o precursor AgNO₃ (0,10 mmol, 17 mg) dissolvido em etanol (4 mL). A solução foi deixada sob agitação por 24 horas, formando precipitados brancos. Os sólidos foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos à vácuo.



[Ag(HL^{3FPh})₂]NO₃ (**2a**): Cor: Branco. Rendimento: 59% (50 mg). P.F.: 159-160 °C. Análise Elemental calculada para C₂₈H₂₈AgF₂N₇O₇S₄ (848,69 g mol⁻¹): C: 39,63; H: 3,33; N: 11,55; S: 15,11%. Encontrado: C: 39,73; H: 3,34; N: 11,58; S: 15,19%. IV (ATR/cm⁻¹): 3233, 3183, 3156 ν (N-H), 1609 ν (C=N), 1559 ν (C=C), 1416 ν (N-O), 1332 ν (S=O), 1160 ν (S=O) e 786 ν (C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,38 (s, 6H, CH₃), 7,13 (d, *J* = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 7,22-7,41 (m, 12H, CH-FPh), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 10,44 (s, 4H, NH), 10,35 (s, 4H, NH) e 10,29 (s, 4H, NH). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): -115,15 (s). ESI/MS (*m/z*): [M]⁺ calculada para C₂₈H₂₈AgF₂N₆O₄S₄: 785,0074, encontrado 785,0040. UV-Vis, solução de CH₃CN concentração 10^{-6} mol L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 228 nm (22532) e 265 nm (9229)]. Condutividade Molar: (10^{-3} M, DMSO): 4,48 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

[Ag(HL^{4ClPh})₂]NO₃ (**2b**): Cor: Branco. Rendimento: 76% (67 mg). P.F.: 162-164 °C. Análise Elemental calculada para C₂₈H₂₈AgCl₂N₇O₇S₄ (881,60 g mol⁻¹): C: 38,15; H: 3,20; N: 11,12; S: 14,55%. Encontrado: C: 40,67; H: 3,30; N: 10,54 S: 15,75%. IV (ATR/cm⁻¹): 3228, 3184,

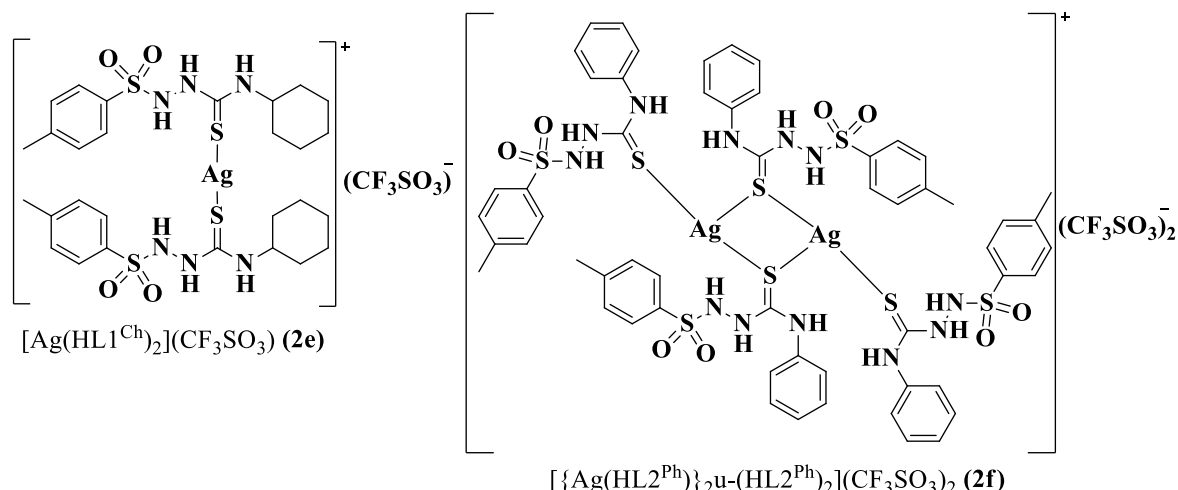
3166 $\nu(\text{N-H})$, 1593 $\nu(\text{C=N})$, 1550 $\nu(\text{C=C})$, 1409 $\nu(\text{N-O})$, 1332 $\nu(\text{S=O})$, 1160 $\nu(\text{S=O})$ e 784 $\nu(\text{C=S})$. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,37 (s, 6H, CH_3), 7,04 - 7,47 (m, 12H, CH-ClPh + $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 8,32 (s, 1H, NH), 8,93 (s, 1H, NH) e 10,14 (s, 4H, NH). UV-Vis, solução de CH_3CN concentração 10^{-6} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 228 nm (26078) e 278 nm (9379). Condutividade Molar: (10^{-3} M, DMSO): $4,25 \mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

[$\text{Ag}(\text{HL}5^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2$] NO_3 (**2c**): Cor: Branco. Rendimento: 79% (71 mg). P.F.: 158-160 °C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{AgN}_9\text{O}_{11}\text{S}_4$ (902,70 g mol^{-1}): C: 37,25; H: 3,13; N: 13,96; S: 14,21%. Encontrado: C: 36,95; H: 3,00; N: 13,62; S: 13,84%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3385, 3306, 3217, 3155 $\nu(\text{N-H})$, 1619, 1596 $\nu(\text{C=N})$, 1570 $\nu(\text{C=C})$, 1418, 1400 $\nu(\text{N-O})$, 1318 $\nu(\text{S=O})$, 1154 $\nu(\text{S=O})$ e 760 $\nu(\text{C=S})$. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,37 (s, 6H, CH_3), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,71 - 8,30 (m, 8H, $\text{CH-NO}_2\text{Ph}$), 9,16 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, NH) e 10,26 - 10,82 (m, 4H, NH). UV-Vis, solução de CH_3CN concentração 10^{-6} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 227 nm (37436), 280 nm (16203) e 332 nm (15907). Condutividade Molar: (10^{-3} M, DMSO): $20,4 \mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

[$\text{Ag}(\text{HL}6^{\text{Al}})_2$] NO_3 (**2d**): Cor: Branco. Rendimento: 54% (50 mg). P.F.: 183-187°C. Análise Elementar calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{AgN}_7\text{O}_7\text{S}_4$ (740,64 g mol^{-1}): C: 35,68; H: 4,08; N: 13,24; S: 17,32%. Encontrado: C: 35,92; H: 4,21; N:13,26; S:17,33%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3265, 3225 $\nu(\text{N-H})$, 1646 $\nu(\text{C=N})$, 1568 $\nu(\text{C=C})$, 1418 $\nu(\text{N-O})$, 1327 $\nu(\text{S=O})$, 1134 $\nu(\text{S=O})$ e 781 $\nu(\text{C=S})$. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,38 (s, 6H, CH_3), 4,05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 4,94-5,22 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 5,61-5,90 (m, 2H, CH-CH_2), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,68 (d, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 8,31 (s, 2H, NH) e 9,48 (s, 2H, NH). UV-Vis, solução de CH_3CN concentração 10^{-6} mol L^{-1} [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 228 nm (72213) e 251 nm (56659). Condutividade Molar: (10^{-3} M, DMSO): $6,60 \mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$.

3.3.3.2 Síntese dos complexos derivados de AgCF_3SO_3

O ligante desejado (0,10 mmol; 33 mg para $\text{HL}1^{\text{Ch}}$ e 32 mg para $\text{HL}2^{\text{Ph}}$) foi adicionado a uma solução contendo o precursor AgCF_3SO_3 (0,05 mmol, 13 mg) dissolvido em acetonitrila (3 mL). A reação foi deixada sob agitação por 2 horas. Uma solução límpida foi obtida e, após evaporação lenta da mesma, foram obtidos cristais incolores. Os cristais foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos sob vácuo.



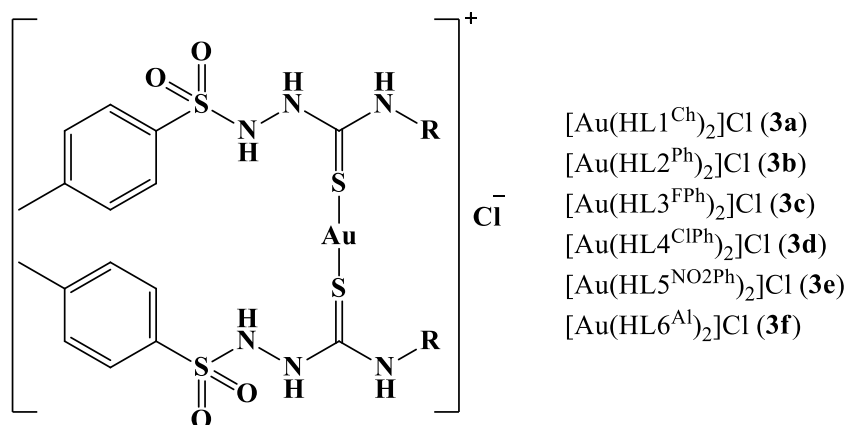
$[Ag(HL1^{Ch})_2](CF_3SO_3)$ (**2e**): Cor: Incolor. Rendimento: 48% (44 mg). Análise Elemental calculada para $C_{29}H_{42}AgF_3N_6O_7S_5$ ($911,89 \text{ g mol}^{-1}$): C: 38,20; H: 4,64; N: 9,22; S: 17,58%. Encontrado: C: 38,28; H: 4,66; N: 9,36; S: 17,59%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3304, 3277, 3215 $\nu(N-H)$, 1511 $\nu(C=C)$, 1341 $\nu(S=O)$, 1160 $\nu(S=O)$ e 787 $\nu(C=S)$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 1,05-1,70 (m, 20H, CH_2 , ciclohexil), 2,39 (s, 6H, CH_3), 3,90-4,05 (m, 2H, CH, ciclohexil), 7,43 (d, 2H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, CH-*p*-tolueno), 7,74 (d, 2H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, CH-*p*-tolueno), 8,38 (d, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, NH), 9,89 (s, 1H, NH) e 10,04 (s, 1H, NH). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): -77,73 (s, CF_3SO_3). ESI/MS (m/z): $[M]^+$ calculada para $C_{28}H_{42}AgN_6O_4S_4$: 761,120, encontrado: 761,120; $[M-L]^+$ calculada para $[C_{14}H_{21}AgN_3O_2S_2]^+$: 434,013, encontrado: 434,011; $[M+L]^+$ calculada para $[C_{42}H_{63}Ag_2N_9O_6S_6]^+$: 1195,133, encontrado: 1196,120.

$[{Ag(HL2^{Ph})}_2\mu-(HL2^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**2f**): Cor: Incolor. Rendimento: 88% (80 mg). Análise Elemental calculada para $C_{58}H_{60}Ag_2F_6N_{12}O_{14}S_{10}$ ($1799,55 \text{ g mol}^{-1}$): C: 38,71; H: 3,36; N: 9,34; S: 17,82%. Encontrado: C: 39,78; H: 3,19; N: 9,49; S: 18,41%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3304, 3263, 3149 $\nu(N-H)$, 1596 $\nu(C=N)$, 1548 $\nu(C=C)$, 1359 $\nu(S=O)$, 1159 $\nu(S=O)$ e 773 $\nu(C=S)$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,38 (s, 12H, CH_3), 7,08 (d, 8H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, CH-*p*-tolueno), 7,26-7,42 (m, 20H, CH-fenil), 7,76 (d, 8H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, CH-*p*-tolueno), 10,32 (s, 4H, NH), 10,39 (s, 4H, NH) e 10,55 (s, 4H, NH). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): -77,73 (s, CF_3SO_3). ESI/MS (m/z): $[M/2 - CS]^+$ calculada para $C_{27}H_{30}AgN_6O_4S_3$: 705,0542, encontrado: 705,0455; $[M - AgL + H_2O]^+$ calculada para $C_{42}H_{47}AgN_9O_7S_6$ 1090,1372 ($m/z_{média}$), encontrado: 1090,0208.

3.3.4 Síntese dos complexos de ouro(I)

3.3.4.1 Síntese dos complexos do tipo $[Au(HL^R)_2]Cl$

Para a obtenção destes complexos, 0,20 mmol do ligante desejado (66 mg para o ligante HL1^{Ch}; 64 mg para o ligante HL2^{Ph}; 68 mg para o ligante HL3^{FPh}; 71 mg para o ligante HL4^{ClPh}; 73 mg para o ligante HL5^{NO2Ph}; 57 mg para o ligante HL6^{Al}) foi adicionado a uma solução contendo 0,10 mmol (30 mg) do precursor $[AuCl(DMS)]$ dissolvidos em acetonitrila (4 mL). A reação foi deixada sob agitação por 24 horas. Os precipitados brancos formados foram filtrados, lavados com *n*-hexano e secos à vácuo. Em seguida, os sólidos foram recristalizados em mistura diclorometano:acetonitrila na proporção 2:1 (mL:mL). Através da evaporação lenta das soluções na ausência de luz foram obtidos cristais incolores.



$[Au(HL1^{Ch})_2]Cl$ (**3a**): Cor: Branco. Rendimento: 76% (65 mg). P.F.: 183-187 °C. Análise Elementar calculada para $C_{28}H_{42}AuN_6O_4S_4$ ($851,90 \text{ g mol}^{-1}$): C: 39,48; H: 4,97; N: 9,87; S: 15,06%. Encontrado: C: 37,90; H: 4,86; N: 9,48; S: 14,61%. IV (ATR/ cm^{-1}): 3307, 3286, 3193 $\nu(\text{N-H})$, 1600 $\nu(\text{C=N})$, 1575 $\nu(\text{C=C})$, 1330 $\nu(\text{S=O})$, 1164 $\nu(\text{S=O})$ e 789 $\nu(\text{C=S})$. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 1,09-1,68 (m, 20 H, CH_2), 2,40 (s, 6H, CH_3), 3,91-3,99 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2$), 7,43 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 7,73 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 4H, $\text{CH-}p\text{-tolueno}$), 8,26 (s, 1H, NH) e 9,96 (s, 3H, NH). ESI/MS (m/z): $[M]^+$ calculada para $C_{28}H_{42}AuN_6O_4S_4$: 851,1816, encontrado: 851,1810; $[M]^+$ calculada para $[C_{42}H_{62}Au_2N_9O_6S_6]^+$: 1374,2479, encontrado: 1374,2460. UV-Vis, solução de MeOH concentração $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 227 nm (78234) e 255 nm (40522). Condutividade Molar: (10^{-3} M , CH_3OH): $65,1 \mu\text{S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.

$[Au(HL2^{Ph})_2]Cl$ (**3b**): Cor: Incolor. Rendimento: 86% (78 mg). P.F.: 171-173 °C. Análise Elementar calculada para $C_{28}H_{30}AuN_6O_4S_4$ ($839,80 \text{ g mol}^{-1}$): C: 40,05; H: 3,60; N: 10,01; S:

15,27%. Encontrado: C: 38,69; H: 3,55; N: 9,64; S: 14,68%. IV (ATR/cm⁻¹): 3233, 3161, 3131 v(N-H), 1597 v(C=N), 1563 v(C=C), 1352 v(S=O), 1162 v(S=O) e 798 v(C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,40 (s, 6H, CH₃), 7,12-7,40 (m, 10H, CH-fenil), 7,43 (d, ³J = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 7,78 (d, ³J = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno) e 10,23 (s_a, 5H, NH). ESI/MS (*m/z*): [M]⁺ calculada para C₂₈H₃₀AuN₆O₄S₄: 839,0877, encontrado: 839,0767; [M]⁺ calculada para [C₄₂H₄₅Au₂N₉O₆S₆]⁺: 1356,1070; encontrado: 1356,0880. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 227 nm (91320) e 270 nm (53975). Condutividade Molar: (10⁻³ M, CH₃OH): 74,9 μS cm⁻¹ mol⁻¹.

[Au(HL3^{FPh})₂]Cl (**3c**): Cor: Incolor. Rendimento: 81% (74 mg). P.F.: 192-193 °C. Análise Elementar calculada para C₂₈H₂₈AuClF₂N₆O₄S₄ (911,24 g mol⁻¹): C: 36,91; H: 3,10; N: 9,22; S: 14,08%. Encontrado: C: 36,98; H: 3,18; N: 9,24; S: 14,07%. IV (ATR/cm⁻¹): 3235, 3202, 3160 v(N-H), 1613, 1598 v(C=N), 1571 v(C=C), 1324 v(S=O), 1156 v(S=O), 773 v(C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,41 (s, 6H, CH₃), 7,10 - 7,28 (m, 8H, CH-FPh), 7,44 (d, ³J = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 7,78 (d, ³J = 8 Hz, 4H, CH-*p*-tolueno) e 10,26 (s_a, 6H, NH). ESI/MS (*m/z*): [M]⁺ calculada para C₂₈H₂₈AuN₆O₄S₄: 875,0688, encontrado: 875,0760; [M]⁺ calculada para C₄₂H₄₁Au₂F₃N₉O₆S₆: 1410,0788, encontrado: 1410,0908. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 227 nm (32697) e 264 nm (14506). Condutividade Molar: (10⁻³ M, CH₃OH): 84,3 μS cm⁻¹ mol⁻¹.

[Au(HL4^{CIPh})₂]Cl (**3d**): Cor: Incolor. Rendimento: 87% (82 mg). P.F.: 194-195 °C. Análise Elementar calculada para C₂₈H₂₈AuCl₃N₆O₄S₄ (944,14 g mol⁻¹): C: 35,62; H: 2,99; N: 8,90; S: 13,58%. Encontrado: C: 35,67; H: 2,99; N: 8,95; S: 13,58%. IV (ATR/cm⁻¹): 3222, 3158, 3119 v(N-H), 1591 v(C=N), 1552 v(C=C), 1351 v(S=O), 1160 v(S=O) e 798 v(C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,40 (s, 6H, CH₃), 7,13-7,51 (m, 12H, CH-CIPh + CH-*p*-tolueno), 7,77 (d, 2H, ³J = 8 Hz, CH-*p*-tolueno) e 10,26 (s_a, 6H, NH). ESI/MS (*m/z*): [M]⁺ calculada para C₂₈H₂₈AuCl₂N₆O₄S₄: 907,0097, encontrado: 907,0080. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10⁻⁶ mol L⁻¹ [λ_{máx}/ε (L mol⁻¹ cm⁻¹): 225 nm (33535) e 270 nm (13702). Condutividade Molar: (10⁻³ M, DMSO): 5,98 μS cm⁻¹ mol⁻¹.

[Au(HL5^{NO2Ph})₂]Cl (**3e**): Cor: Incolor. Rendimento: 86% (83 mg). P.F.: 192-193 °C. Análise Elementar calculada para C₂₈H₂₈AuClN₈O₈S₄ (965,25 g mol⁻¹): C: 34,84; H: 2,92; N: 11,61; S: 13,29%. Encontrado: C: 34,52; H: 2,89; N: 11,80; S: 13,54%. IV (ATR/cm⁻¹): 3222, 3194, 3156 v(N-H), 1618, 1596 v(C=N), 1570 v(C=C), 1426 v(N-O), 1341 v(S=O), 1158 v(S=O) e 773 v(C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ/ppm): 2,37 (s, 6H, CH₃), 7,25 - 7,73 (m, 8H, CH-NO₂Ph + CH-

p-tolueno), 7,77 (d, $^3J = 8$ Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 7,93-8,31 (m, 4H, CH-fenil) e 10,26 (s_a, 4H, NH). UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-6} mol L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 223 nm (29670), 268 (17210) e 364 nm (7623). Condutividade Molar: (10^{-3} M, DMSO): 30,4 $\mu\text{S cm}^{-1}$ mol⁻¹.

[Au(HL6^{Al})₂]Cl (**3f**): Cor: Incolor. Rendimento: 83% (67 mg). P.F.: 197-198 °C. Análise Elemental calculada para C₂₂H₃₀AuClN₆O₄S₄ (803,19 g mol⁻¹): C: 32,90; H: 3,76; N: 10,46; S: 15,97%. Encontrado: C: 32,97; H: 3,79; N: 10,46; S: 15,97%. IV (ATR/cm⁻¹): 3261, 3192 ν (N-H), 1541 ν (C=N), 1584 ν (C=C), 1350 ν (S=O), 1160 ν (S=O) e 795 ν (C=S). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,41 (s, 6H, CH₃), 4,09 (t, 4H, CH₂-NH), 5,06-5,16 (m, 4H, CH₂-CH), 5,70-5,82 (m, 2H, CH-CH₂), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 4H, CH-*p*-tolueno), 8,98 (s_a, 2H, NH) e 10,06 (s_a, 4H, NH). ESI/MS (m/z): [M]⁺ calculada para C₂₂H₃₀AuN₆O₄S₄: 767,0877, encontrado: 767,0784; [M + AuL6^{Al}]⁺ calculada para [C₃₃H₄₄Au₂N₉O₆S₆]⁺: 1248,1070; encontrado: 1248,0891. UV-Vis, solução de MeOH concentração 10^{-6} mol L⁻¹ [$\lambda_{\text{máx}}/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹): 225 nm (30364) e 255 nm (10471). Condutividade Molar: (10^{-3} M, CH₃OH): 84,6 $\mu\text{S cm}^{-1}$ mol⁻¹.

3.4 ESTUDOS BIOLÓGICOS

3.4.1 Cultivo de *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*

Foram utilizadas cepas de *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis* mantidas em meio Schneider suplementado com 20% de SFB (Schneider 20%), cultivadas em garrafas de 25 mm³ e armazenadas a 28 °C em estufa BOD [134]. Para a experimentação, utilizou-se os parasitos na fase estacionária de crescimento – para *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*, 5 dias. As formas promastigotas metacíclicas de *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis* foram primeiramente filtradas com uma seringa de insulina para desfazer rosetas e, logo após, foram isoladas da cultura em fase estacionária por centrifugação de 400 g por 4 minutos, à temperatura de 4 °C [134]. O sobrenadante foi submetido a uma nova centrifugação, mais pesada, de 2000 g por 30 minutos, também a 4 °C. O sobrenadante foi descartado e o pallet de células formado dessa centrifugação foi ressuspensionado em 10 mL de meio Schneider 10%. O processo garantiu a retirada de debris celulares e parasitos mortos, bem como possíveis cristais do meio de cultura, para que a qualidade do experimento fosse garantida. Em seguida, as promastigotas foram diluídas 1:10 em paraformaldeído (PFA) para a

contagem em Câmara de Neubauer, com as concentrações ajustadas para cada experimento. Foi utilizado a quantidade de 1×10^7 parasitos por poço. Os mesmos foram plaqueados em placas de 96 poços. Em seguida foi adicionado o composto em triplicata, iniciando na concentração de 500 μM , sendo feito diluição seriada até a concentração de 3,9 μM [134]. O tratamento foi feito por 24 h, e após adicionado 5 μL de resazurina e lido a fluorescência no espectrofluorímetro modelo Enspire.

3.4.2 Ensaios de citotoxicidade (Cultivo de células Vero)

Para a experimentação, foram utilizadas células Vero 76 (ATCC CRL - 1587), em meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) com 10% de soro fetal bovino (SFB) (RPMI 10%) e 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Gentamicina [135]. Eles foram cultivados em garrafas de cultivo de 25 mm^3 e mantidos na estufa a 37 $^\circ\text{C}$ com 5% de dióxido de carbono (CO_2). Ao serem repicadas ou utilizadas no dia do experimento, as células foram desprendidas da parede das garrafas com salina e tripsina/EDTA 1X. Para conhecimento de quantas células havia na garrafa, diluiu-se em líquido Turkey e, em seguida, prosseguiu-se com a contagem na Câmara de Neubauer para o cálculo das concentrações desejadas [135]. As células Vero foram plaqueadas na quantidade de 5×10^5 células por poço, em placas de 96 poços, foram mantidas em estufa de CO_2 por 24h. Em seguida, foi adicionado o composto em triplicata, iniciando na concentração de 500 μM , sendo feito diluição seriada até a concentração de 3,9 μM [135]. O tratamento foi feito por 24h, e após adicionado 5 μL de resazurina e lido a fluorescência no espectrofluorímetro modelo Enspire.

3.4.3 Teste de infectividade

Para a infecção dos macrófagos RAW aderidos nas placas, utilizou-se parasitas na forma promastigota de *Leishmania infantum*, na fase estacionária, em uma proporção de 10:1 (promastigotas/macrófagos) [136]. Os macrófagos foram plaqueados na quantidade de 5×10^4 células por poço, em placas de 96 poços, as quais foram mantidas em estufa de CO_2 por 24h [136]. Os parasitos foram plaqueados na concentração de 10:1. As placas foram mantidas em estufa de CO_2 por 12h até que os parasitos infectam as células. Em seguida, foi feito um ciclo

de 3 lavagens para retirar os parasitos que não infectaram, foi feito o tratamento com os compostos por 24h. As placas foram fixadas com paraformol para posterior avaliação.

As placas foram avaliadas por meio da contagem de parasitos dentro de 200 células no microscópio EVOS através da marcação com iodeto de propídeo [136].

3.5 ESTUDOS ENZIMÁTICOS

3.5.1 Expressão e purificação da LbOYE

A proteína recombinante LbOYE foi produzida empregando-se a metodologia descrita por Walbert Veloso-Silva et al [137]. Sucintamente, a proteína foi expressa em cepas de bactérias *Escherichia coli* BL21(DE3) por meio da indução por IPTG empregando-se o vetor pET28a:LbOYE. A enzima foi purificada por meio de uma etapa de captura por afinidade ao níquel, pois o vetor pET28a permite a expressão de um peptídeo de fusão de poli-histidina, localizado na extremidade N-terminal da proteína. Após a purificação por afinidade, a cauda de poli-histidina foi excisada pela incubação com trombina “overnight” sendo realizada a segunda etapa de purificação por cromatografia de exclusão molecular preparativa. A purificação foi avaliada por SDS-PAGE e a concentração estimada por espectrofotometria conforme descrito em Walbert Veloso-Silva et al [137].

3.5.2 Supressão da fluorescência intrínseca do triptofano

Os espectros de emissão de fluorescência intrínseca do triptofano foram registrados utilizando-se um espectrofluorímetro Shimadzu F-4500 no intervalo entre 310-420 nm com abertura de fendas de excitação e emissão em 5.0 nm e $\lambda_{ex} = 295$ nm. As análises de interação entre a LbOYE e os ligantes foram realizadas no $\lambda_{m\acute{a}x} = 333$ nm.

Os compostos, com exceção do HL7^{SfNa}, foram solubilizados em DMSO e posteriormente foram feitas diluições sucessivas em tampão Tris-HCl 25 mmol L⁻¹, pH 8,0, contendo 100 mmol L⁻¹ de NaCl. Para todos os experimentos, a concentração final de DMSO foi mantida constante e igual a 2,5%. Soluções com concentrações crescentes de ligante e concentração constante de LbOYE (1 μ mol L⁻¹) foram preparadas, sendo estas mantidas à 25 °C pelo período de 1h antes da aquisição dos espectros de emissão de fluorescência.

As Figuras 4.64-4.66 e F5-F7 (Apêndice F) reportam os resultados obtidos dos espectros de emissão de fluorescência da sonda intrínseca triptofano (Figuras 4.64A-4.66A e F5A-F7A) na presença dos compostos HL1^{Ch} (Figura F5, Apêndice F), HL3^{FPh} (Figura F6, Apêndice F), HL5^{NO2Ph} (Figura 4.64), HL7^{SfNa} (Figura F7, Apêndice F), [Au(HL1^{Ch})₂]Cl (Figura 4.65) e [Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ (Figura 4.66).

Os parâmetros de ligação foram determinados pelo gráfico de Hill, obtendo-se a constante de dissociação (K_d) por meio do ajuste não linear da curva de saturação aos dados experimentais (Figuras 4.64B-4.66B e F5B-F7B, Equação 1). O gráfico duplo-log (Figuras 4.64C-4.66C e F5C-F7C, Equação 2) foi usado para determinar a constante de ligação e o número de locais de ligação (n). Também permite o cálculo da constante de ligação (K_b) e K_d a partir de $1/K_b$. O gráfico de Stern-Volmer (Figuras 4.64D-4.66D e F5D-F7D, Equação 3) em diferentes temperaturas demonstra a natureza estática da têmpera devido ao aumento da têmpera com o aumento da temperatura.

Equação 1 - Equação de Hill.

$$\frac{F_0 - F}{F_0} = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$

Fonte: [108].

Equação 2 - Duplo-log.

$$\log\left(\frac{F_0 - F}{F}\right) = n \log K_b - n \log\left(\frac{1}{[L] - (F_0 - F)[P_0] / F}\right)$$

Fonte: [138].

Equação 3 - Equação de Stern-Volmer.

$$\frac{F_0}{F} = K_{sv} + [L]$$

Fonte: [139].

Onde, F_0 é a fluorescência na ausência de qualquer supressor; $[L]$ é a concentração do ligante e $[P_0]$ é a concentração da proteína.

A metodologia utilizada para a determinação dos valores de K_d pressupõe a formação do complexo proteína-ligante que tem como resultado a supressão da fluorescência quando comparado à proteína na ausência do supressor. O estudo da supressão de fluorescência pode ser afetado quando o ligante possui bandas de absorção que coincidam com comprimentos de onda de excitação e emissão de fluorescência [140]. Esta interferência é denominada de efeito

de filtro interno, o qual pode ser minimizado utilizando-se o procedimento descrito pela Equação 4 [140,141]. F_{obs} e F_{cor} são as intensidades de fluorescência em 333 nm medida e corrigida, respectivamente, l representa o passo óptico onde ocorre a absorção e emissão da luz e C_0 é a concentração do ligante. Para a correção do efeito de filtro interno foram utilizados os valores de coeficiente de absorvidade molar no comprimento de excitação (295 nm) e emissão (333 nm), $[\lambda/\epsilon$ (L mol⁻¹ cm⁻¹)]; HL1^{Ch} ($\epsilon_{ex} = 373$ e $\epsilon_{em} = 117$), HL3^{FPh} ($\epsilon_{ex} = 1191$ e $\epsilon_{em} = 57$), HL5^{NO2Ph} ($\epsilon_{ex} = 6162$ e $\epsilon_{em} = 9124$), HL7^{SfNa} ($\epsilon_{ex} = 8211$ e $\epsilon_{em} = 632$), [Au(HL1^{Ch})₂]Cl ($\epsilon_{ex} = 7045$ e $\epsilon_{em} = 4008$) e [Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ ($\epsilon_{ex} = 9431$ e $\epsilon_{em} = 3281$).

Equação 4 - Procedimento para minimizar o efeito de filtro interno.

$$F_{cor} = F_{obs} e^{-2.303(\epsilon_{ex} + \epsilon_{em})lC_0}$$

Fonte: [140,141].

3.5.3 Cinética enzimática

As velocidades iniciais foram obtidas através do decaimento da banda em 340 nm referente ao máximo de absorção do redutor NADPH. As soluções contendo 1 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de LbOYE, DMSO ou 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos testados de solução estoque na concentração de 5 mmol L⁻¹ em DMSO foram preparadas na presença e ausência do substrato N-Etilmaleimida (NEM). Estas soluções foram deixadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Após 30 minutos o redutor NADPH (Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) foi adicionado na concentração final de 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

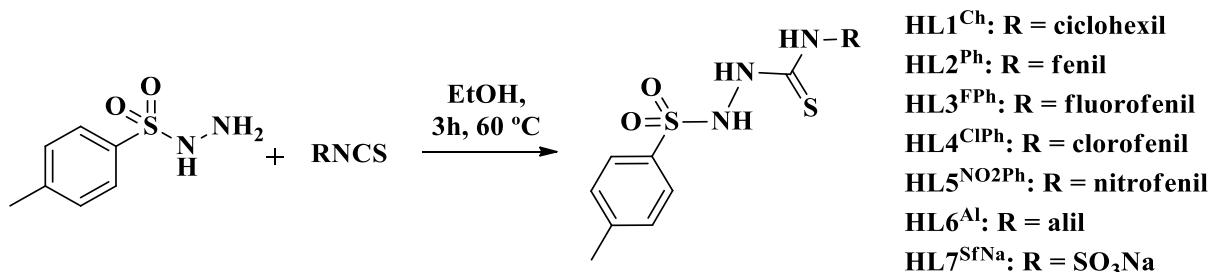
Nesta seção serão apresentados os resultados experimentais obtidos para os compostos seguindo a seguinte ordem: agentes complexantes, complexos de cobre(I), complexos de prata(I) e complexos de ouro(I). Os dados de caracterização, bem como dos ensaios biológicos não apresentados ao longo do texto podem ser encontrados nos apêndices, conforme discriminado abaixo:

- Apêndice A: espectroscopia de absorção na região do infravermelho,
- Apêndice B: ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{19}F e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$,
- Apêndice C: espectrometria de massas,
- Apêndice D: espectroscopia de absorção na região do UV-visível,
- Apêndice E: dados de difração de raios X em monocristal,
- Apêndice F: estudos biológicos (atividade leishmanicida e ensaios enzimáticos com a LbOYE),
- Apêndice G: estudos teóricos (Docking Molecular).

4.1 AGENTES COMPLEXANTES

Os compostos HL^R foram preparados visando a obtenção de moléculas híbridas contendo os grupos farmacofóricos das sulfonamidas e tioureias. O método de síntese já foi descrito por nosso grupo de pesquisa anteriormente para HL1^{Ch} e HL2^{Ph} [105]. Através da reação da *p*-toluenosulfonohidrazida com o aril-isotiocianato desejado (RNCS) sob agitação e aquecimento brando em etanol por algumas horas (**Esquema 4.1**), foi possível obter 5 novos ligantes com diferentes grupos periféricos. As sínteses apresentaram bom rendimento, em torno de 70%. Interessante observar que o ligante HL7^{SfNa} foi solúvel apenas em água, enquanto os demais são solúveis em acetonitrila, acetona e metanol, e pouco solúveis em diclorometano.

Esquema 4.1 – Reações de síntese dos agentes complexantes.

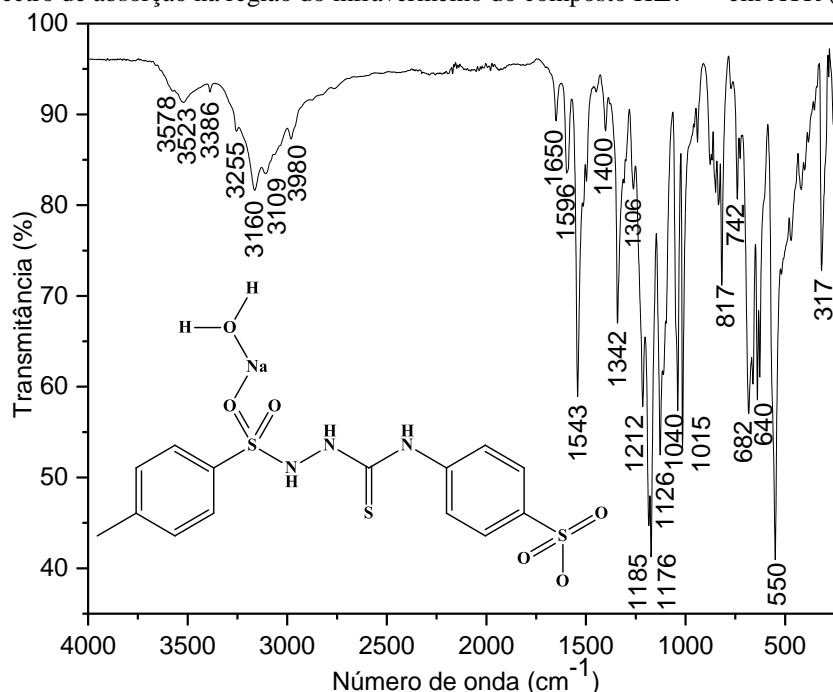


Fonte: A autora.

Os ligantes HL3^{FPh}, HL4^{ClPh}, HL5^{NO2Ph}, HL6^{Al} e HL7^{SfNa} foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho. O espectro do ligante HL7^{SfNa} é apresentado na **Figura 4.1**, enquanto os demais podem ser encontrados no Apêndice A (**Figura A1-A4**). Os espectros foram bastante semelhantes e apresentaram bandas características das estruturas esperadas. Foram observadas três bandas referentes às vibrações de estiramento $\nu(\text{N-H})$ na faixa de 3386-3133 cm⁻¹ para os ligantes HL3^{FPh}, HL4^{ClPh}, HL5^{NO2Ph} e HL7^{SfNa}, enquanto que para o ligante HL6^{Al} foram observadas apenas duas bandas, uma em 3358 cm⁻¹, e outra em 3160 cm⁻¹. Foi observada uma banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$ em torno de 1600 cm⁻¹ para os cinco ligantes, o que sugere um caráter intermediário entre ligação simples e dupla devido a deslocalização eletrônica π presente no fragmento N-C-N. Para o ligante HL5^{NO2Ph} foi observado uma segunda banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$ na região de 1600 cm⁻¹, caracterizando a ligação de carbono do anel aromático ao átomo de nitrogênio do grupo periférico NO₂. Foi observada para o ligante HL5^{NO2Ph} uma banda de estiramento $\nu(\text{N-O})$ referente ao grupo NO₂ do substituinte periférico nitrofenil em 1424 cm⁻¹. As bandas referentes às vibrações de estiramento que caracterizam o grupo SO₂ podem ser encontradas em duas regiões diferentes

[142]. As absorções atribuídas ao estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{S}=\text{O})$ são observadas em torno de 1340 cm^{-1} , enquanto que as absorções referentes ao estiramento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{S}=\text{O})$ são observadas na faixa entre 1185 e 1156 cm^{-1} . Para o ligante HL7^{SfNa} , a indicação da presença da molécula de água na estrutura foi observada pelas bandas correspondentes aos estiramentos $\nu_{\text{ass}}(\text{O}-\text{H})$ acima de 3500 cm^{-1} [143]. A vibração de estiramento característica do grupo sulfonato SO_3 do ligante HL7^{SfNa} pode ser observado na região de 1300 - 1000 cm^{-1} do espectro [143]. Destaca-se também para todos os ligantes a banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, sendo encontrada na faixa de 806 - 814 cm^{-1} .

Figura 4.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do composto HL7^{SfNa} em ATR (cm^{-1}).



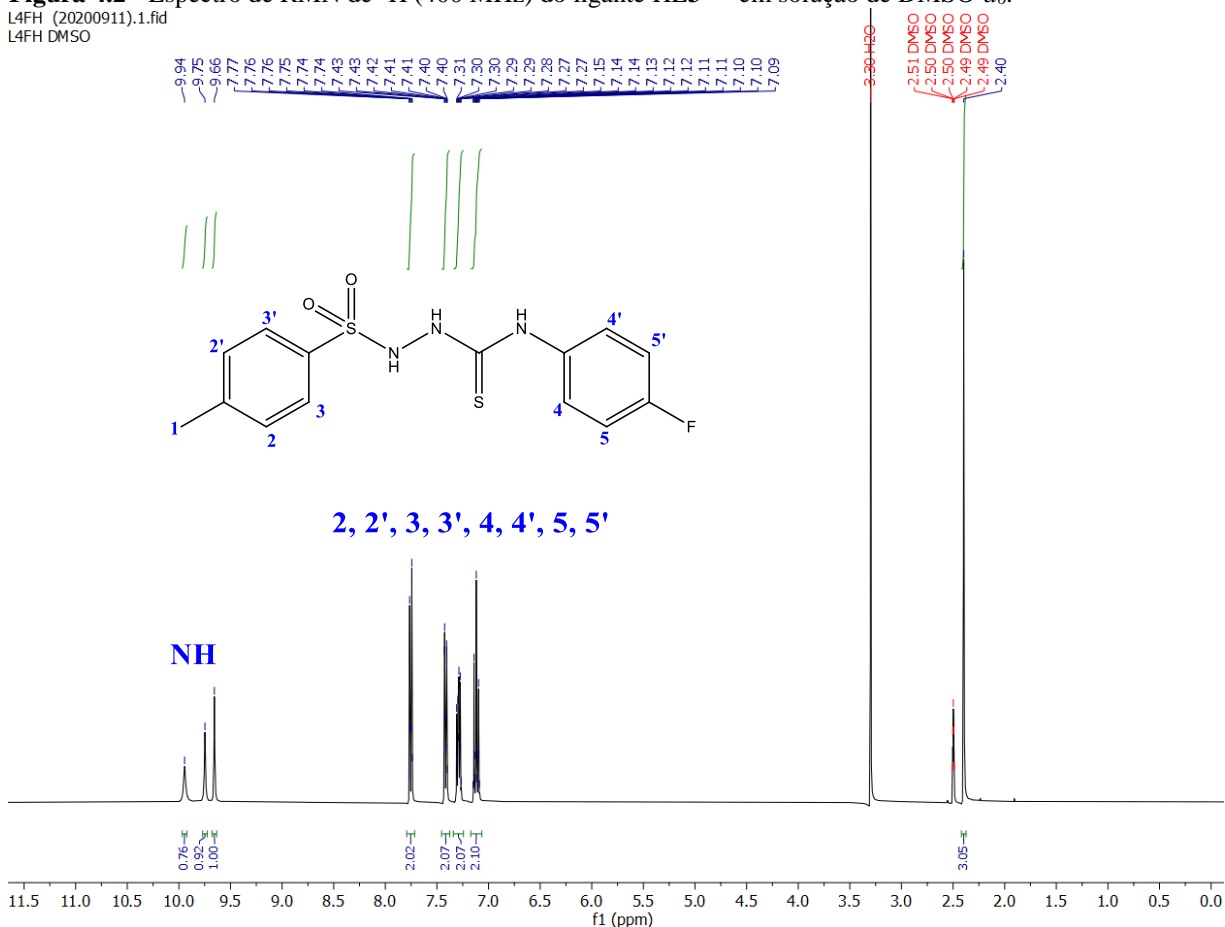
Fonte: Dados da pesquisa.

A caracterização dos ligantes HL3^{FPh} , HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa} também foi realizada em solução por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H . Nos espectros dos ligantes livres HL3^{FPh} (Figura 4.2), HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa} , (Figuras B1-B4, Apêndice B) foram observados todos os sinais esperados. Os sinais nos espectros de RMN de ^1H de cada molécula híbrida são discutidas em duas partes. A primeira parte se refere ao grupo *p*-tolueno, o qual foi caracterizado para todos os ligantes, pela presença de sinais dupletos referentes aos hidrogênios do grupo aromático na região entre 7 e 8 ppm e pela presença de um sinal simpleto referente ao grupo CH_3 em 2,40 ppm. A segunda parte se refere aos sinais de hidrogênio observados para os diferentes grupos periféricos que completam a estrutura híbrida. No espectro

dos compostos **HL3^{FPh}**, **HL4^{CIPh}** e **HL5^{NO2Ph}**, há também os sinais de hidrogênio do grupo fenil substituído, os quais são encontrados na região de aromáticos. Enquanto no espectro do composto **HL6^{Al}**, o grupo alil é caracterizado por um sinal triplete referente ao hidrogênio do CH₂ que está próximo ao nitrogênio, por um sinal multipletto referente ao CH₂ periférico e por outro sinal multipletto referente ao CH que está ligado aos dois grupos CH₂. No espectro do composto **HL7^{SfNa}**, o fragmento do benzenosulfonato é caracterizado pelos sinais referentes aos hidrogênios do grupo aromático fenil entre 7 e 8 ppm. Por fim, os sinais referentes aos hidrogênios dos grupos NH foram observados, sendo três sinais simpletos para **HL3^{FPh}**, **HL4^{CIPh}**, **HL5^{NO2Ph}** e **HL7^{SfNa}**, e um triplete e dois simpletos para o **HL6^{Al}**.

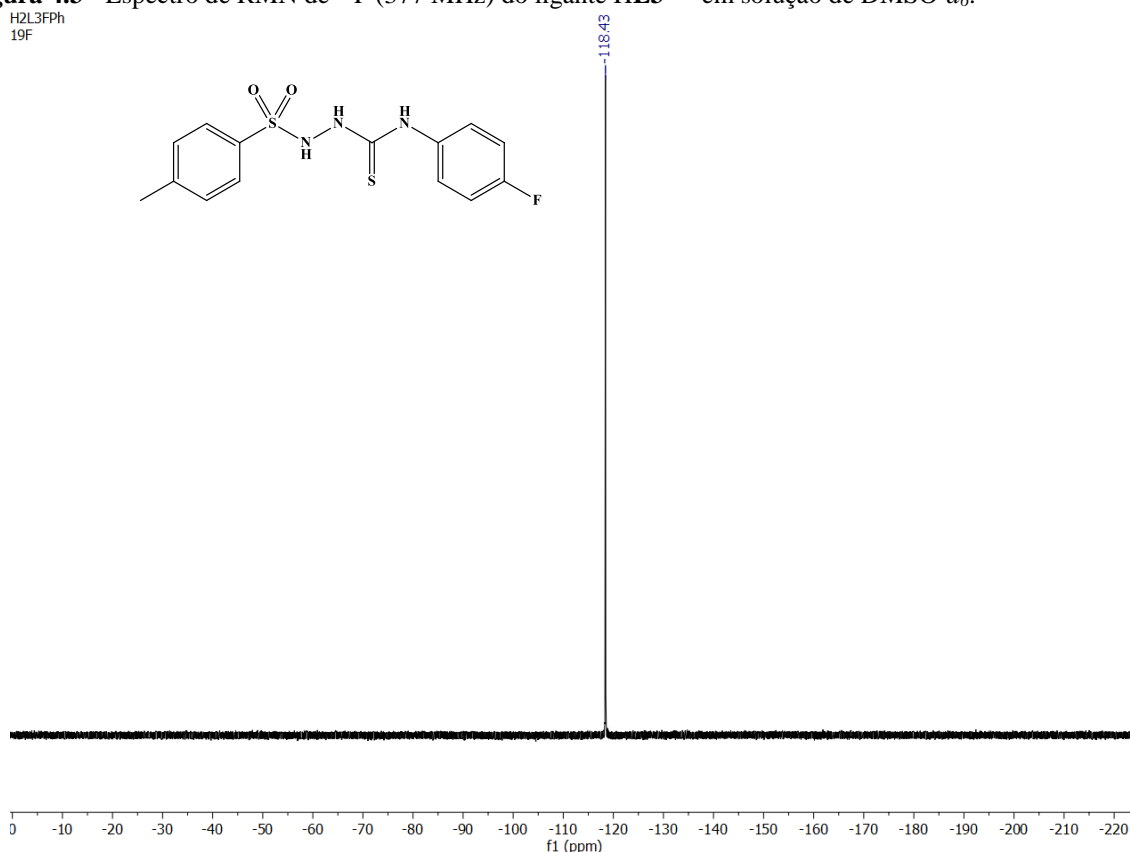
O composto **HL3^{FPh}** também foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹⁹F{¹H}. O espectro do referido ligante (**Figura 4.3**) exibiu um sinal simpleto em -118,43 ppm. A observação deste sinal confirmou a presença do grupo periférico fluorofenil do ligante.

Figura 4.2 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do ligante **HL3^{FPh}** em solução de DMSO-*d*₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

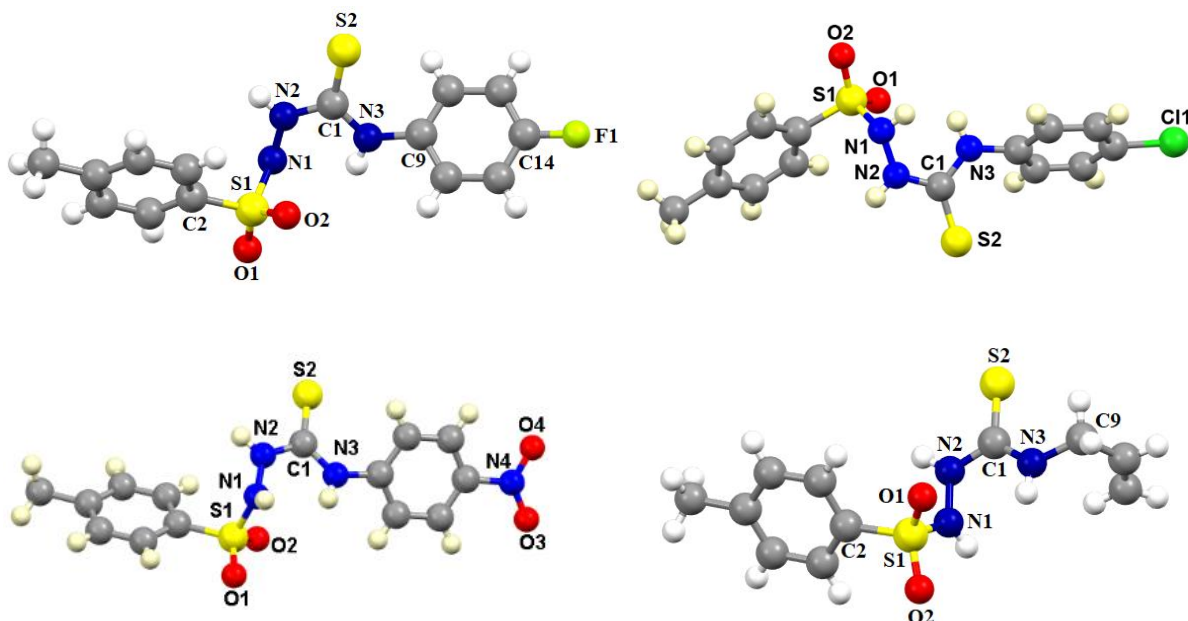
Figura 4.3 - Espectro de RMN de ^{19}F (377 MHz) do ligante HL3^{FPh} em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os ligantes HL3^{FPh} , HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa} foram estudados por difração de raios X em monocristal. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela E1 (Apêndice E)**, com exceção do HL4^{ClPh} cujos dados não ficaram adequados. As estruturas moleculares dos ligantes HL3^{FPh} , HL4^{ClPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa} podem ser observadas nas **Figuras 4.4 e 4.5**. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir das estruturas dos ligantes HL3^{FPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ e HL6^{Al} podem ser observados na **Tabela 4.1**, e para o ligante HL7^{SfNa} , na **Tabela 4.2**. Os ligantes HL3^{FPh} , $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ e HL6^{Al} cristalizaram em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$. Já o ligante HL7^{SfNa} cristalizou em sistema cristalino Monoclínico e grupo espacial $P2_1/c$. Foi observado que as ligações $\text{C}(1)-\text{N}(2)$ e $\text{C}(1)-\text{N}(3)$ apresentam um menor comprimento (em torno de $1,35 \text{ \AA}$), quando comparado a ligação $\text{C}(9)-\text{N}(3)$ (em torno de $1,43 \text{ \AA}$), configurando um caráter intermediário entre ligação simples e dupla entre os átomos $\text{N}(2)-\text{C}(1)-\text{N}(3)$. Foi observado também que o comprimento da ligação $\text{S}(2)-\text{C}(1)$ foi condizente com um caráter de ligação dupla (em torno de $1,67 \text{ \AA}$), semelhante ao encontrado para os ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} [105].

Figura 4.4 – Estruturas moleculares dos ligantes livres HL3^{FPh} (a), HL4^{ClPh} (b), HL5^{NO₂Ph} (c) e HL6^{Al} (d) obtidas por difração de raios X em monocristal.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.1 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos ligantes HL3^{FPh}, HL5^{NO₂Ph} e HL6^{Al}.

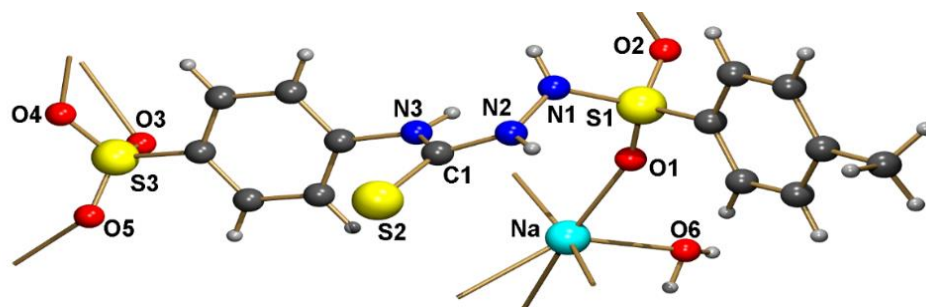
	HL3 ^{FPh}	HL5 ^{NO₂Ph}	HL6 ^{Al}
Comprimentos de ligação (Å)			
S(1)-O(1)	1,4257(18)	1,427(3)	1,414(2)
S(1)-O(2)	1,4250(17)	1,427(3)	1,423(2)
S(1)-N(1)	1,650(2)	1,661(3)	1,654(2)
S(1)-C(2)	1,754(2)	1,746(4)	1,751(3)
S(2)-C(1)	1,667(2)	1,653(4)	1,692(2)
N(1)-N(2)	1,396(2)	1,386(4)	1,393(3)
N(2)-C(1)	1,359(3)	1,362(5)	1,353(3)
N(3)-C(1)	1,340(3)	1,349(5)	1,320(3)
N(3)-C(9)	1,421(3)	1,410(4)	1,454(3)
Ângulos de ligação (°)			
O(1)-S(1)-O(2)	120,19(12)	119,80(17)	121,77(16)
O(1)-S(1)-N(1)	104,29(11)	104,58(17)	106,58(13)
O(2)-S(1)-N(1)	105,94(11)	105,54(16)	102,74(14)
O(1)-S(1)-C(2)	108,49(11)	108,68(17)	108,19(15)
O(2)-S(1)-C(2)	108,17(12)	108,14(18)	109,18(13)
N(1)-S(1)-C(2)	109,35(11)	109,77(17)	107,48(11)
N(2)-N(1)-S(1)	116,70(16)	117,4(3)	116,64(17)
C(1)-N(2)-N(1)	121,05(19)	122,0(3)	119,84(17)
C(1)-N(3)-C(9)	127,74(19)	128,6(3)	125,3(2)

Fonte: Dados da pesquisa.

Contudo, o maior destaque entre as estruturas moleculares determinadas por DRX em monocristal dos ligantes livres é a estrutura do ligante HL7^{SfNa}, em especial, devido ao íon sódio presente na mesma. Este íon possui uma boa afinidade por átomos de oxigênio, entretanto,

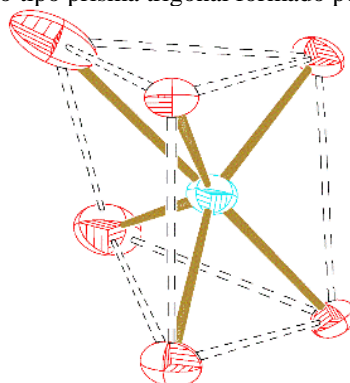
o centro metálico do sódio tende a ter uma estereoquímica bastante regular sendo o mesmo pouco influenciado pelos ligantes coordenados [144]. A presença da molécula de água ligada diretamente ao átomo de sódio leva a uma expansão do poliedro de coordenação, assim como já encontrado em relatos das estruturas do tartarato de sódio monohidratado [145] e do *o*-fenilenodioxidiacetato de sódio hidratado [146]. Este fenômeno pode ser explicado uma vez que a molécula de água atua como um componente estrutural espacial onde o sódio se comporta como um contra-íon [144]. Neste sentido, como já verificado em estruturas semelhantes, o átomo de sódio presente no ligante HL7^{SfNa} possui um número de coordenação igual a 6, no qual há 6 átomos de oxigênio coordenados ao íon de sódio (**Figura 4.6**). Foi observado que os comprimentos de ligação entre os átomos de oxigênio, oriundos das moléculas de água e HL7^{SfNa}, e o íon sódio variam entre 2,3 e 2,6 Å, enquanto os ângulos de ligação variam entre 53,5 a 99,8°. Desta forma, a estrutura molecular em torno do íon sódio pode ser caracterizada como uma geometria prismática trigonal distorcida.

Figura 4.5 – Unidade assimétrica no composto HL7^{SfNa} (composta pela parte orgânica ligada a um íon Na⁺ contendo também molécula de água coordenada).



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.6 – Poliedro de coordenação do tipo prisma trigonal formado pela coordenação em torno do íon Na⁺.



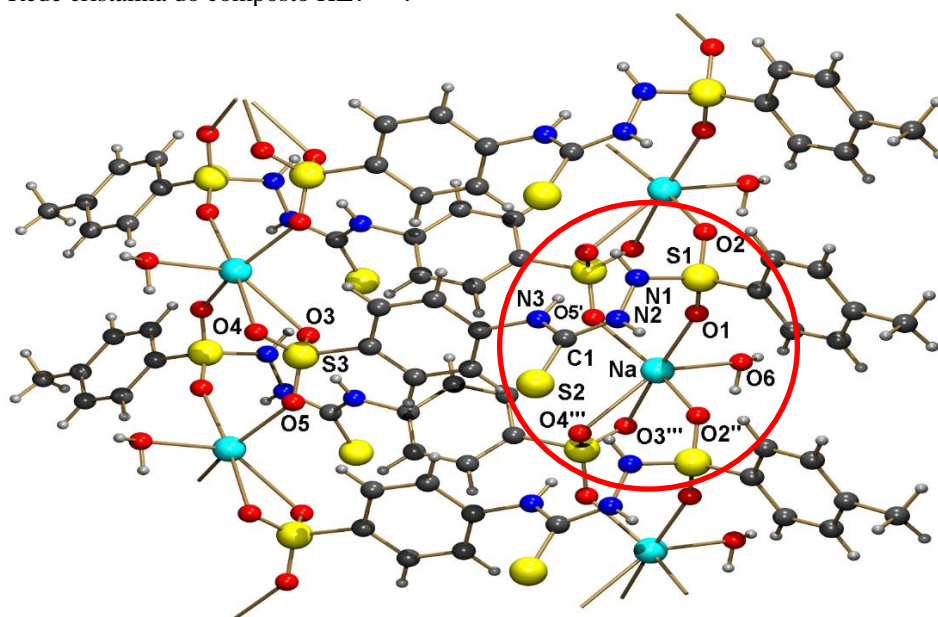
Fonte: Dados da pesquisa.

Na rede cristalina dos ligantes HL3^{FPh}, HL5^{NO2Ph} e HL6^{Al} (**Figuras E1-E3, Apêndice**

E), foram observadas ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo N–H···N e intermoleculares do tipo N–H···O e N–H···S. Para os ligantes HL3^{FPh} e HL5^{NO2Ph}, a interação intramolecular envolve o átomo de nitrogênio N(3) como átomo doador de hidrogênio para o átomo N(1). Já nas interações intermoleculares, para ambos os compostos HL3^{FPh}, HL5^{NO2Ph} e HL6^{Al}, o átomo de nitrogênio N(3) atua como átomo doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(2) de uma primeira unidade vizinha, e o átomo de nitrogênio N(2) faz ligação de hidrogênio com o átomo de enxofre S(1) de uma segunda unidade vizinha. Para os compostos HL3^{FPh} e HL5^{NO2Ph} foi encontrada uma interação intermolecular entre o átomo N(1) e o átomo de oxigênio O(2) de uma terceira unidade vizinha. Além dessas interações, para o HL3^{FPh} é encontrada uma interação intermolecular entre o átomo N(1) e o átomo de oxigênio O(1) da primeira unidade vizinha. Enquanto que para o ligante HL6^{Al} é encontrado uma interação intramolecular entre o átomo de nitrogênio N(1) com o átomo de enxofre S(1) da terceira unidade vizinha.

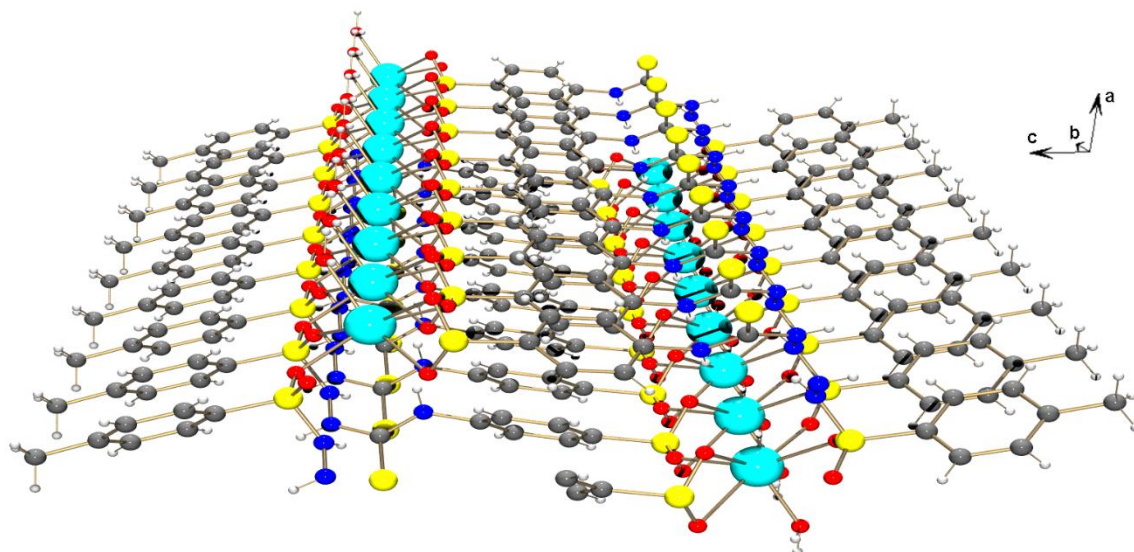
Para o ligante livre HL7^{SfNa}, as seis ligações com os átomos de oxigênio em torno do Na⁺ podem ser observadas através da rede cristalina do polímero que se propaga ao longo do eixo *b* (Figuras 4.7 e 4.8). Foi observado que o íon sódio é coordenado: pela molécula de água e pelo átomo de oxigênio O(1) do grupo SO₂ da unidade assimétrica, pelo átomo O2'' do grupo SO₂ de uma unidade vizinha, pelos átomos O3''' e O4''' do grupo SO₃ de uma segunda unidade vizinha e, por fim, pelo átomo O5' do grupo SO₃ de uma terceira molécula.

Figura 4.7 – Rede cristalina do composto HL7^{SfNa}.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.8 – Uma visão das redes de polímero ao longo do eixo *b* e contatos curtos na estrutura cristalina de **HL7^{SfNa}**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.2 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do ligante **HL7^{SfNa}**.

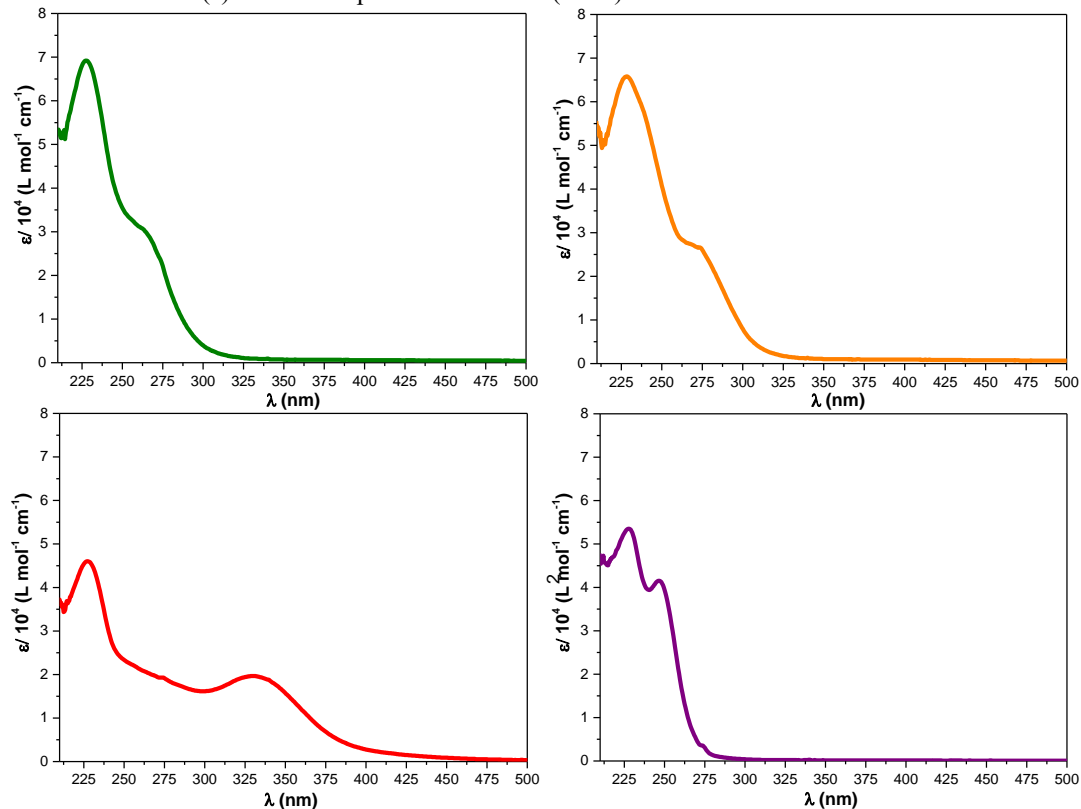
Comprimentos de ligação (Å)			
S(1)-O(1)	1,424(2)	Na-O(6)	2,319(4)
S(1)-O(2)	1,432(2)	Na-O(5)	2,390(3)
S(1)-N(1)	1,634(3)	Na-O(1)	2,402(3)
S(1)-C(2)	1,755(3)	Na-O(2)	2,442(3)
S(2)-C(1)	1,688(3)	Na-O(3)	2,597(3)
N(1)-N(2)	1,392(4)	Na-O(4)	2,685(4)
N(2)-C(1)	1,355(4)		
N(3)-C(1)	1,332(4)		
N(3)-C(9)	1,437(4)		
Ângulos de ligação (°)			
O(1)-S(1)-O(2)	120,65(15)	O(2)-Na-O(3)	77,70(8)
O(1)-S(1)-N(1)	108,39(15)	O(3)-Na-O(4)	53,51(8)
O(2)-S(1)-N(1)	103,41(15)	O(5)-Na-O(4)	88,10(9)
O(1)-S(1)-C(2)	108,22(15)	O(5)-Na-O(1)	89,71(9)
O(2)-S(1)-C(2)	109,11(14)	O(6)-Na-O(1)	87,41(13)
N(1)-S(1)-C(2)	106,15(15)	O(6)-Na-O(2)	99,88(12)
N(2)-N(1)-S(1)	119,00(2)		
C(1)-N(2)-N(1)	120,20(3)		
C(1)-N(3)-C(9)	125,20(3)		

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros eletrônicos dos ligantes livres **HL3^{FPh}**, **HL4^{CIPh}**, **HL5^{NO2Ph}**, **HL6^{Al}** foram obtidos em solução de metanol. Os ligantes **HL3^{FPh}**, **HL4^{CIPh}** e **HL6^{Al}** exibiram duas bandas de absorção no intervalo da varredura, enquanto que o ligante **HL5^{NO2Ph}** apresentou três bandas de absorção. Experimentalmente, os espectros dos ligantes (**Figura 4.9**) apresentaram máximos de absorção com absortividades molares de: 227 e 265 nm (69185 e 29711 L.mol⁻¹.cm⁻¹) para

HL3^{FPh}, 228 e 273 nm (65744 e 26616 L.mol⁻¹.cm⁻¹) para HL4^{CIPh}, 227, 270 e 331 nm (46030, 19579 e 13099 L.mol⁻¹.cm⁻¹) para HL5^{NO₂Ph} e 228 e 246 nm (53510 e 41523 L.mol⁻¹.cm⁻¹) para HL6^{Al}, respectivamente. Os máximos de absorção observados para os ligantes livres podem ser atribuídos a transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ [105].

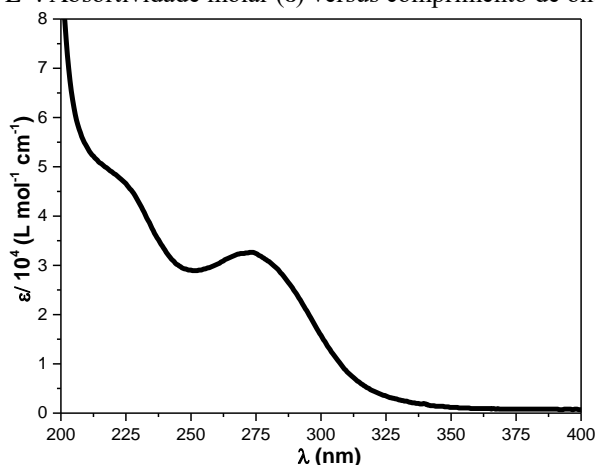
Figura 4.9 – Espectro de absorção experimental na região de 210 à 500 nm dos ligantes livres HL3^{FPh} (linha verde), HL4^{CIPh} (linha laranja), HL5^{NO₂Ph} (linha vermelha) e HL6^{Al} (linha roxa) em solução de CH₃OH 10⁻⁶ mol L⁻¹. Absortividade molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ /nm).



Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro eletrônico experimental do ligante livre HL7^{SfNa} (**Figura 4.10**) foi obtido em solução aquosa e exibiu bandas de absorção no intervalo da varredura. Experimentalmente, o espectro do ligante HL7^{SfNa} apresentou máximos de absorção em 224 e 274 nm com absortividades molares de 47052 e 32646 L.mol⁻¹.cm⁻¹, respectivamente. As duas bandas de absorção observadas para o ligante apresentam uma absortividade molar relativamente alta, coerente com transições de carga, o que indica transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel aromático.

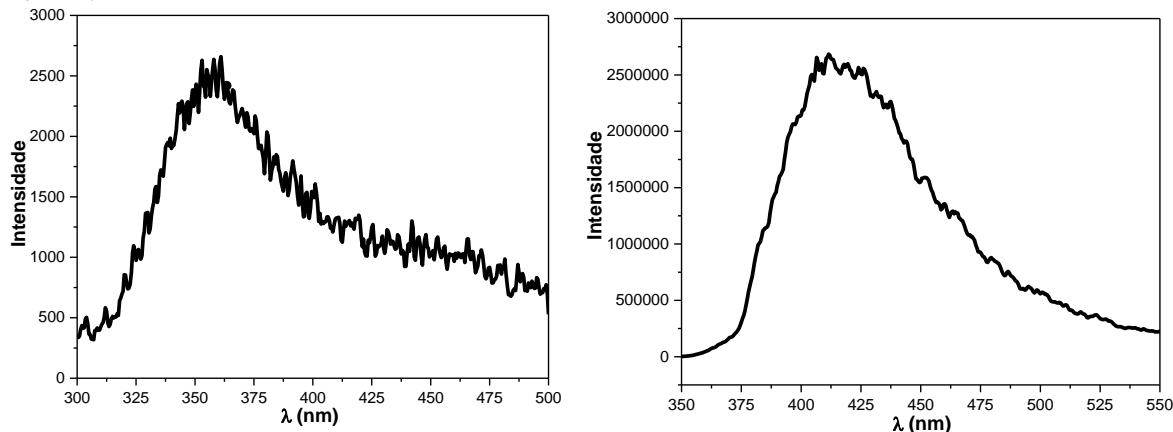
Figura 4.10 – Espectro de absorção experimental na região de 200 à 400 nm do ligante livre HL7^{SfNa} (linha preta) em solução de H₂O 10⁻⁶ mol L⁻¹. Absortividade molar (ϵ) versus comprimento de onda (λ /nm).



Fonte: Dados da pesquisa.

Com a finalidade de observar a luminescência do ligante livre, ou seja, o comportamento do estado excitado, os espectros de emissão do ligante livre HL7^{SfNa} foram obtidos à 298 K (**Figura 4.11a**) em solução aquosa e 77 K (**Figura 4.11b**) em mistura EtOH/MeOH. A excitação foi feita no comprimento de 274 nm baseando-se nos máximos de absorção experimentais observados. No espectro de emissão à 298 K foi identificada uma banda com baixa intensidade, mas bastante nítida em 357 nm. O desvio de Stokes observado entre o máximo de emissão e o máximo de absorção foi de 83 nm. Além disso, no espectro de emissão à 77 K foi observado um deslocamento batocrômico do máximo de emissão à 415 nm. Este efeito mostra que há a mudança de um estado singlete para um estado tripleto durante a transição do estado excitado de menor energia para o estado fundamental, sugerindo um fenômeno de fosforescência [147-149].

Figura 4.11 - Espectro de emissão do composto HL7^{SfNa} à (a) 298 K em H₂O e (b) 77 K em EtOH/MeOH; $\lambda_{exc} = 274$ nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

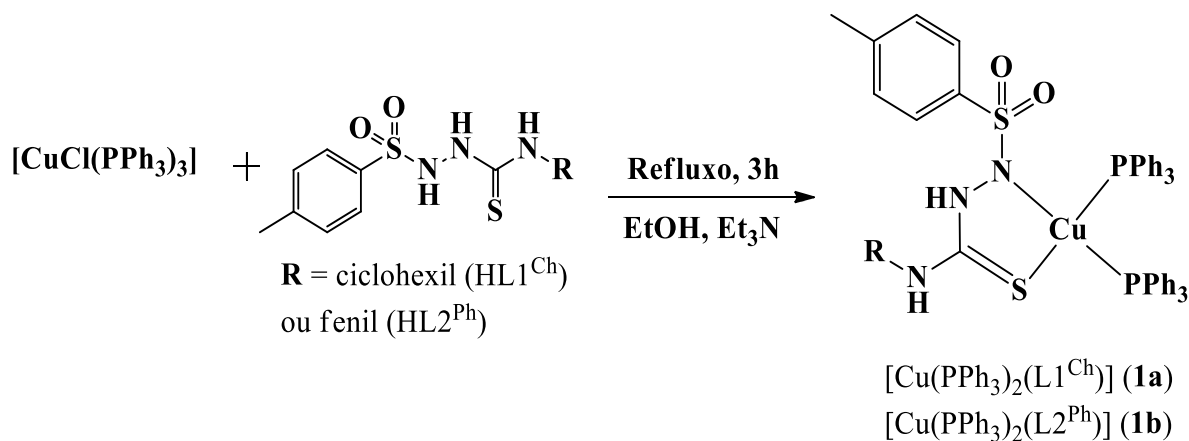
4.2 COMPLEXOS DE COBRE(I)

4.2.1 Complexos de Cu^I do tipo [Cu(PPh₃)₂(L^R)]

4.2.1.1 Síntese e caracterização estrutural

Dois novos complexos de Cu^I, [Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})] (**1a**) e [Cu(PPh₃)₂(L2^{Ph})] (**1b**), foram obtidos através de reações dos ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} com o precursor [CuCl(PPh₃)₃] (**Esquema 4.2**). A reação ocorre em proporção de 1:1 metal:ligante em diclorometano:etanol na proporção 1:2 (v/v), na presença de uma base suporte (triethylamina), sob refluxo. Os rendimentos das reações observados são de 47% para o complexo **1a** e 88% para o complexo **1b**. Os complexos **1a** e **1b** apresentaram pontos de fusão nas faixas de temperatura entre 135-137 °C e 124-126 °C, respectivamente. Os sólidos incolores cristalinos são solúveis em acetonitrila e DMSO. As análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos complexos **1a** e **1b**.

Esquema 4.2 - Reações de síntese dos complexos de cobre(I) do tipo [Cu^I(PPh₃)₂(L^R)].

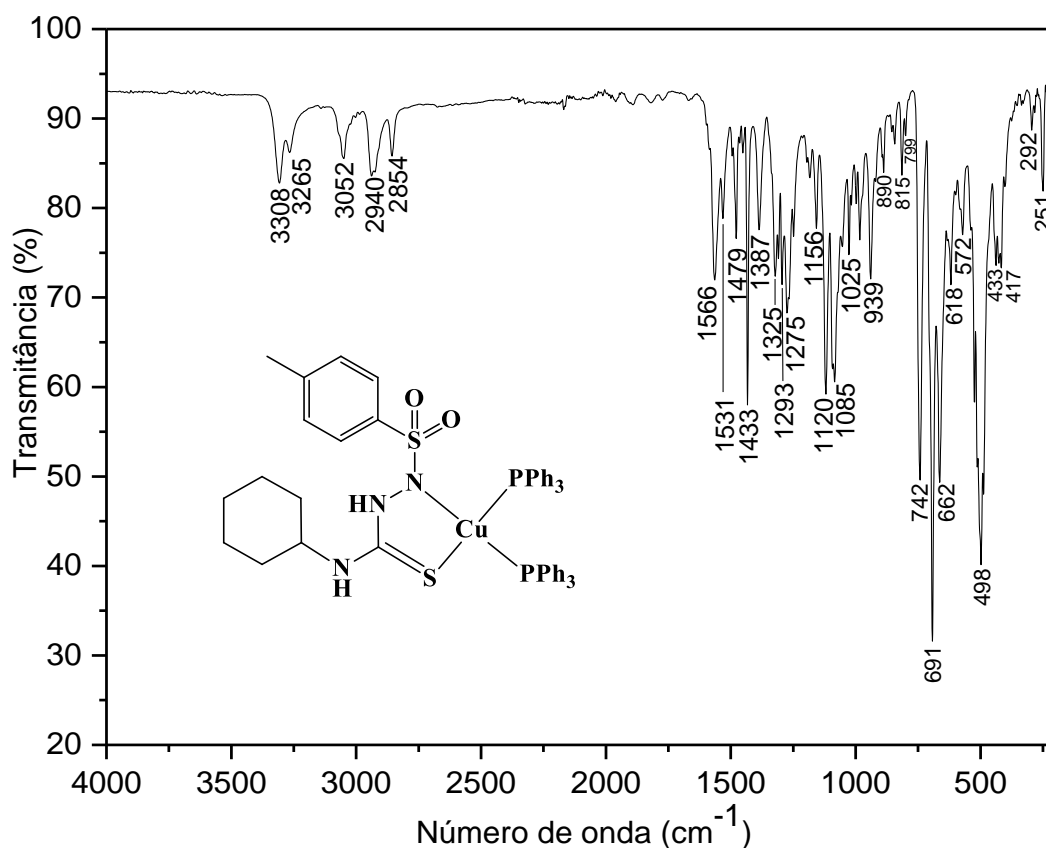


Fonte: a autora.

A caracterização por espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho dos complexos [Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})] (**1a**) e [Cu(PPh₃)₂(L2^{Ph})] (**1b**) mostrou mudanças em relação aos espectros dos ligantes livres HL1^{Ch} e HL2^{Ph}. Nos espectros de infravermelho dos complexos **1a** (**Figura 4.12**) e **1b** (**Figura A5, Apêndice A**) foi observada a presença de apenas duas bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$, as quais são encontradas em 3308 e 3265 cm⁻¹ para o complexo **1a** e em 3293 e 3254 cm⁻¹ para o complexo **1b**, enquanto nos espectros dos

respectivos ligantes são observadas três bandas. O desaparecimento da terceira banda referente ao grupo N-H indica que houve a desprotonação do ligante. A presença do ligante trifenilfosfano para ambos os complexos pode ser caracterizada pela banda referente ao estiramento $\nu(\text{P-C})$ encontradas na região entre $1080\text{-}1090\text{ cm}^{-1}$ e pela banda atribuída à deformação β do anel aromático observadas em torno de 693 cm^{-1} [83]. Além disso, é esperado um deslocamento da banda de estiramento $\nu(\text{C=S})$ para regiões de menor frequência após a complexação, entretanto, não é possível definir precisamente o valor por se tratar de uma banda de baixa intensidade que pode ser sobreposta por outras na mesma região [83]. Sendo assim, os espectros de infravermelho dos referidos complexos indicam que o ligante tiossemicarbazida se encontra coordenado ao centro metálico em modo bidentado monoaniônico pelos átomos de nitrogênio e enxofre. As demais bandas condizentes com a estrutura dos complexos foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na **Tabela 4.3**.

Figura 4.12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.3 - Bandas de absorção na região do infravermelho selecionadas para os ligantes livres, HL1^{Ch} e HL2^{Ph}, e para os complexos **1a** e **1b** em ATR (cm⁻¹).

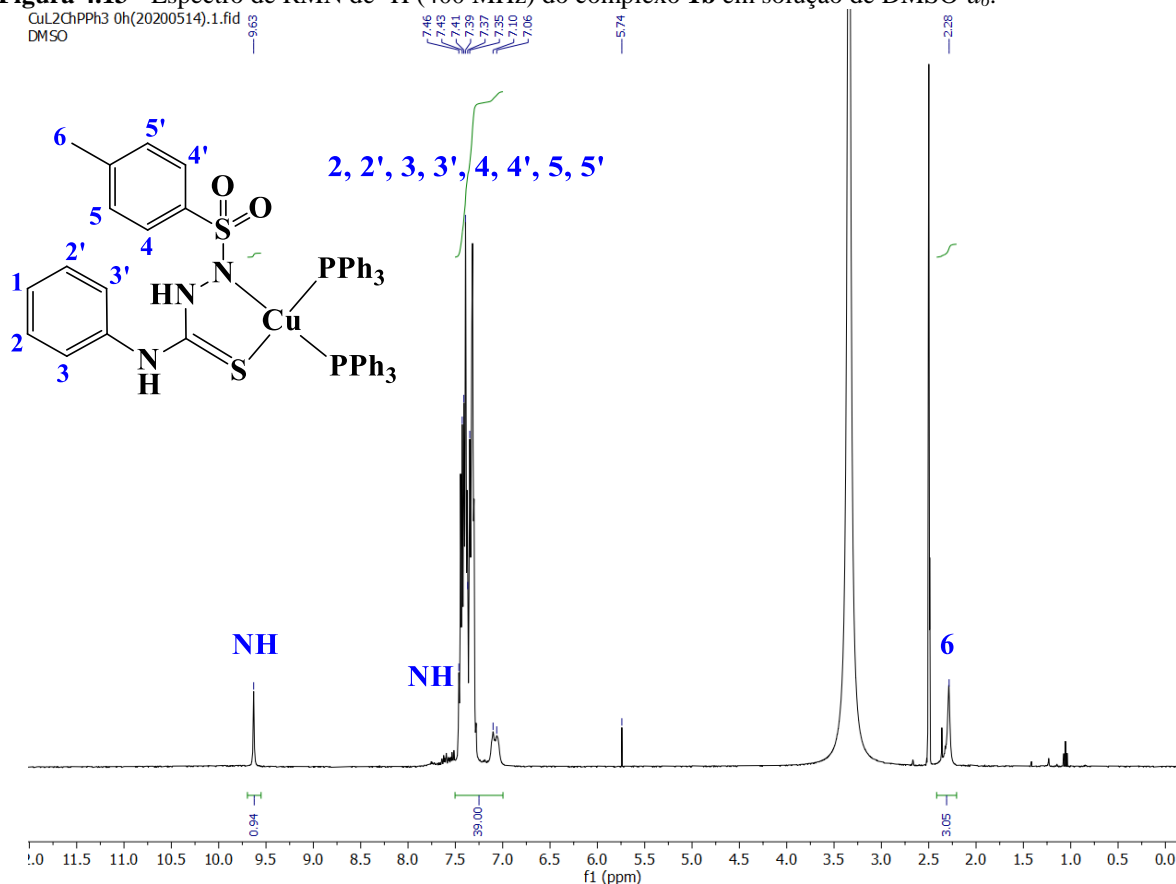
Composto	Principais bandas/ cm ⁻¹					
	v (N-H)	v _{ass} (S=O)	v _s (S=O)	v(P-C)	v(C=S)	β(anel,Ph)
HL1 ^{Ch}	3371/3228/3167	1352/1330	1166	-	808	-
HL2 ^{Ph}	3329/3228/3136	1342/1328	1165	-	806	-
1a	3308/3265	1325	1120	1085	799	691
1b	3293/3254	1310	1118	1073	797	693

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos **1a** (Figura B5, Apêndice B) e **1b** (Figura 4.13) foram analisados em comparação com seus ligantes livres. Os sinais esperados foram observados com as atribuições condizentes para a estrutura dos dois complexos de cobre. No espectro de RMN de ¹H do complexo **1a**, o grupo ciclohexil foi caracterizado pela presença dos sinais multipletos referentes aos hidrogênios dos metilenos (10 hidrogênios) na região entre 1,12 e 1,82 ppm, e do sinal multipletto atribuído ao hidrogênio (4) entre 3,68 e 3,75 ppm. No espectro de RMN de ¹H do complexo **1b**, o grupo fenil foi caracterizado pela presença dos sinais multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromático (5 hidrogênios) na região aromática entre 7,29 e 7,45 ppm. A presença da fosfina para os dois complexos foi observada através dos sinais multipletos na região aromática entre 7 e 8 ppm que perfazem a integral de 30 hidrogênios para dois grupos trifenilfosfanos. A caracterização do grupo *p*-tolueno para os dois complexos se manifesta através dos sinais correspondentes aos hidrogênios das metilas terminais, observados em 2,28 ppm para **1a** e **1b**. Além disso, foi observado nos espectros dos complexos **1a** e **1b** que o sinal dupletto referente aos hidrogênios (6 e 6') está sobreposto aos sinais referentes aos hidrogênios do grupo das fosfinas, uma vez que apenas o sinal dupletto referente aos hidrogênios (5 e 5') foi observado em 7,03 e 7,07 ppm para **1a** e **1b**, respectivamente.

A principal mudança em relação aos ligantes livres observada para os complexos **1a** e **1b** foi a presença de apenas dois sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo NH. Isso indica a desprotonação de apenas um dos grupos NH do ligante e, conseqüentemente, que este átomo de nitrogênio possa estar coordenado ao centro metálico, como já observado pelo espectro vibracional dos compostos. Além disso, foi observado um leve deslocamento químico dos sinais de hidrogênio dos grupos NH para regiões menos blindadas quando comparado aos ligantes livres.

Figura 4.13 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo **1b** em solução de $\text{DMSO-}d_6$.

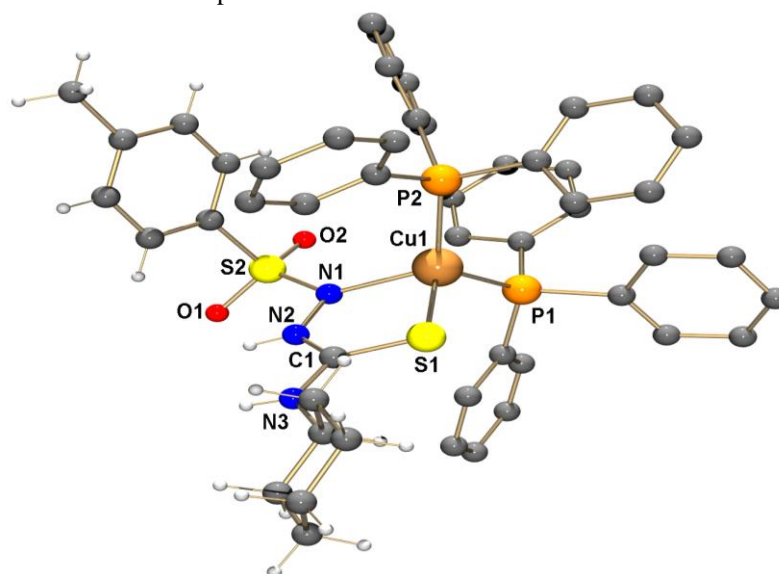


Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) foi estudado através da análise de difração de raios X em monocristal. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na (Tabela E2, Apêndice E). Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir da estrutura do complexo **1a** são apresentados na Tabela 4.4. A estrutura molecular do complexo **1a** pode ser observada na Figura 4.14. O complexo **1a** cristaliza em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$. O centro metálico de Cu^{I} está coordenado por dois átomos de fósforo de dois ligantes trifenilfosfanos, e pelos átomos de enxofre e nitrogênio dos fragmentos tiourea e sulfonamida do ligante híbrido, respectivamente. Logo, o ligante atua em modo bidentado monoaniônico, conforme indicado por IV e RMN. A geometria em torno do íon de Cu^{I} é tetraédrica para o complexo **1a**. A ligação $\text{S}(1)\text{-Cu}(1)$, com comprimento de 2,35 Å, foi conzidente com dados da literatura para complexos semelhantes (em torno de 2,39 Å) [83,150]. Além disso, a ligação $\text{S}(1)\text{-C}(1)$ continua com o caráter de ligação dupla mesmo após a coordenação, visto que há uma variação pequena do seu valor quando comparado com o ligante livre: 1,70 Å para **1a** e 1,67 Å para HL1^{Ch} [105]. Foi verificado também que o ângulo de ligação

P(2)-Cu(1)-P(1) apresentou um valor de 121°, mostrando um aumento significativo em comparação com o ângulo de 109 ° esperado para uma estrutura tetraédrica, o que é explicado pelo efeito estérico que as fosfinas causam [150]. Por outro lado, foi observado que o ângulo de ligação N(1)-Cu(1)-S(1) foi expressivamente mais agudo que o esperado, apresentando um ângulo de ligação igual a 85 ° [151].

Figura 4.14 - Estrutura molecular do complexo **1a** obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio das fosfinas foram omitidos para maior clareza.



Fonte: Dados da pesquisa.

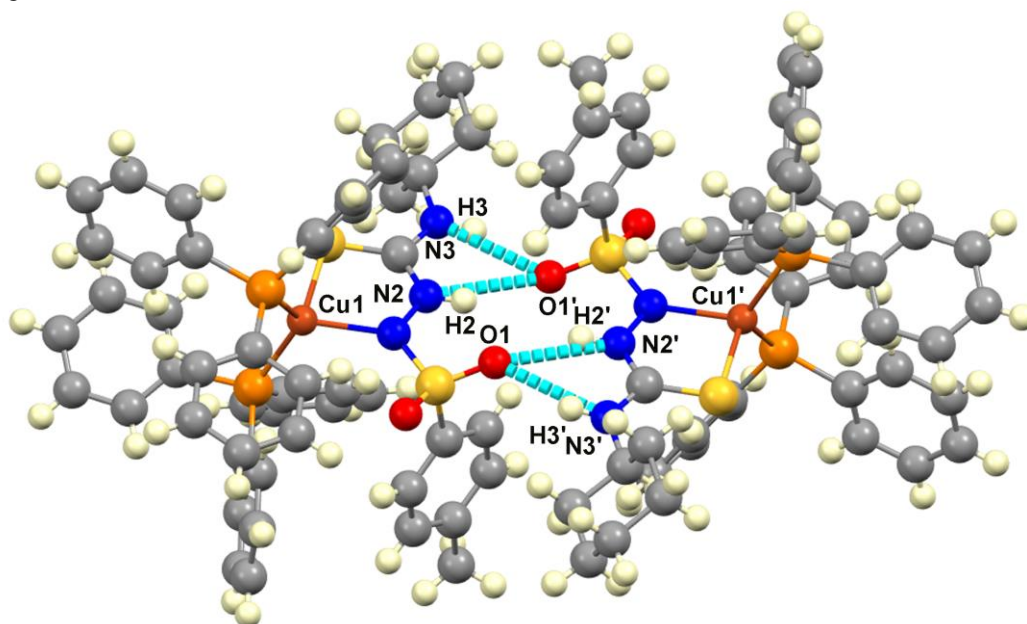
Tabela 4.4 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo **1a**.

Comprimentos de ligação (Å)	
Cu(1)-N(1)	2,098(3)
Cu(1)-P(1)	2,2990(10)
Cu(1)-P(2)	2,2926(10)
Cu(1)-S(1)	2,3551(10)
S(1)-C(1)	1,695(4)
Ângulos de ligação (°)	
N(1)-Cu(1)-P(1)	110,65(9)
N(1)-Cu(1)-P(2)	114,44(9)
P(2)-Cu(1)-P(1)	121,91(4)
N(1)-Cu(1)-S(1)	85,03(8)
P(2)-Cu(1)-S(1)	104,04(4)
P(1)-Cu(1)-S(1)	114,64(4)
C(1)-S(1)-Cu(1)	97,10(13)
S(2)-N(1)-Cu(1)	134,85(17)

Fonte: Dados da pesquisa.

A rede cristalina do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) (**Figura 4.15**) é construída por ligações de hidrogênio intermoleculares. As interações para o complexo **1a** ocorrem entre os grupos N(2)-H e N(3)-H com o O(1) do grupo SO_2 de uma molécula gerada por simetria.

Figura 4.15 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **1a**: $[\text{N}(2)\cdots\text{O}(1)'] = 2,927(4)$ Å, $[\text{N}(2)\text{-H}(2)\cdots\text{O}(1)'] = 154,0^\circ$, $[\text{N}(3)\cdots\text{O}(1)'] = 2,935(4)$ Å, $[\text{N}(3)\text{-H}(3)\cdots\text{O}(1)'] = 155,1^\circ$. Operação de simetria usada: $(\cdot) -x+1, -y+1, -z+2$. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.

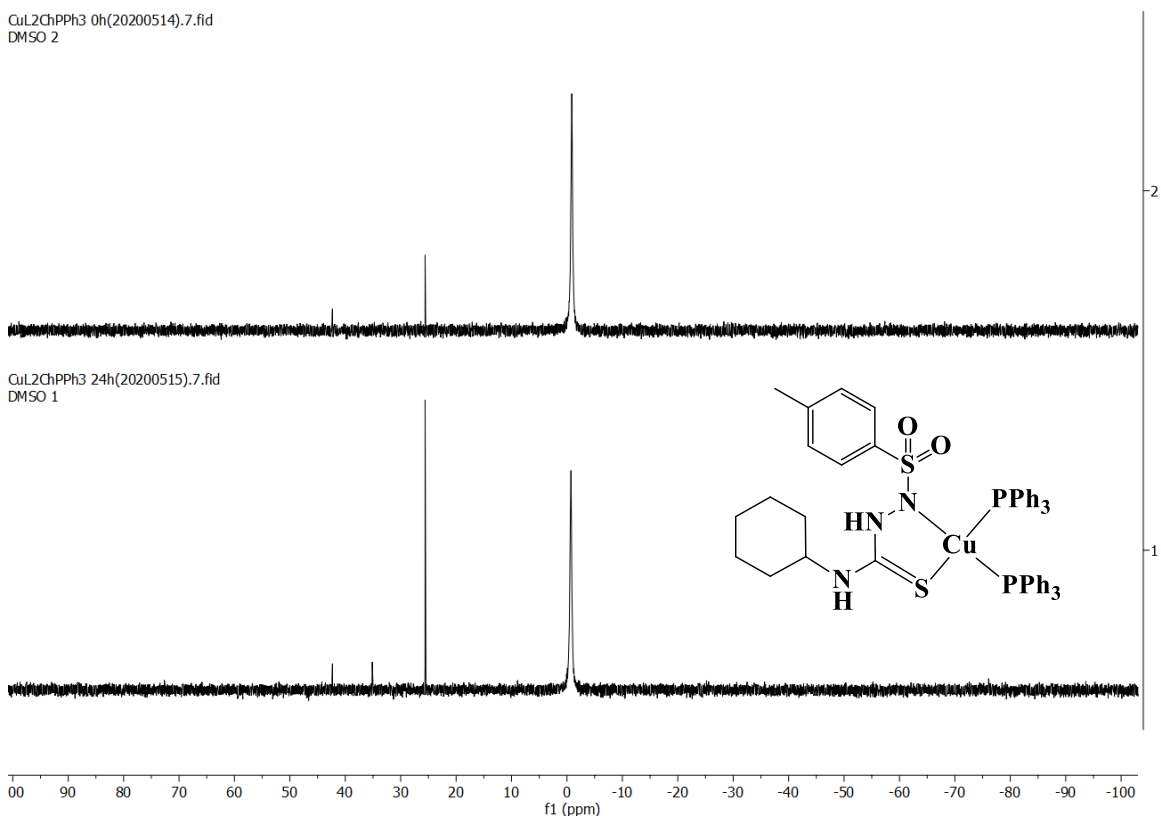


Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) e $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L2}^{\text{Ph}})]$ (**1b**) também foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Os espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos **1a** (**Figura 4.16**) e **1b** (**Figura B6, Apêndice B**) foram obtidos em dois períodos distintos para comparação. Uma medida foi realizada no momento que a solução foi preparada e a outra foi realizada com a mesma solução após o tempo de 24h. Nos espectros em solução recém-preparada, os complexos **1a** e **1b** apresentaram um sinal simples em 0,23 e 0,87 ppm, respectivamente. Isso indica os átomos de fósforo das duas trifenilfosfinas são magneticamente e quimicamente equivalentes. A diferença entre os deslocamentos químicos para os complexos pode ser explicada através dos grupos periféricos, ciclohexil e fenil, em que este último se trata de um grupo retirador de elétrons, levando o átomo de fósforo a ter menor densidade eletrônica e, conseqüentemente, menor blindagem em comparação ao complexo com o grupo ciclohexil [83]. Além disso, os espectros após 24h indicam que os sinais que correspondem à espécie inicial dos complexos diminuem a intensidade e um outro sinal por

volta de 25 ppm se intensifica, o que sugere que os complexos não mantêm sua identidade em solução de DMSO- d_6 .

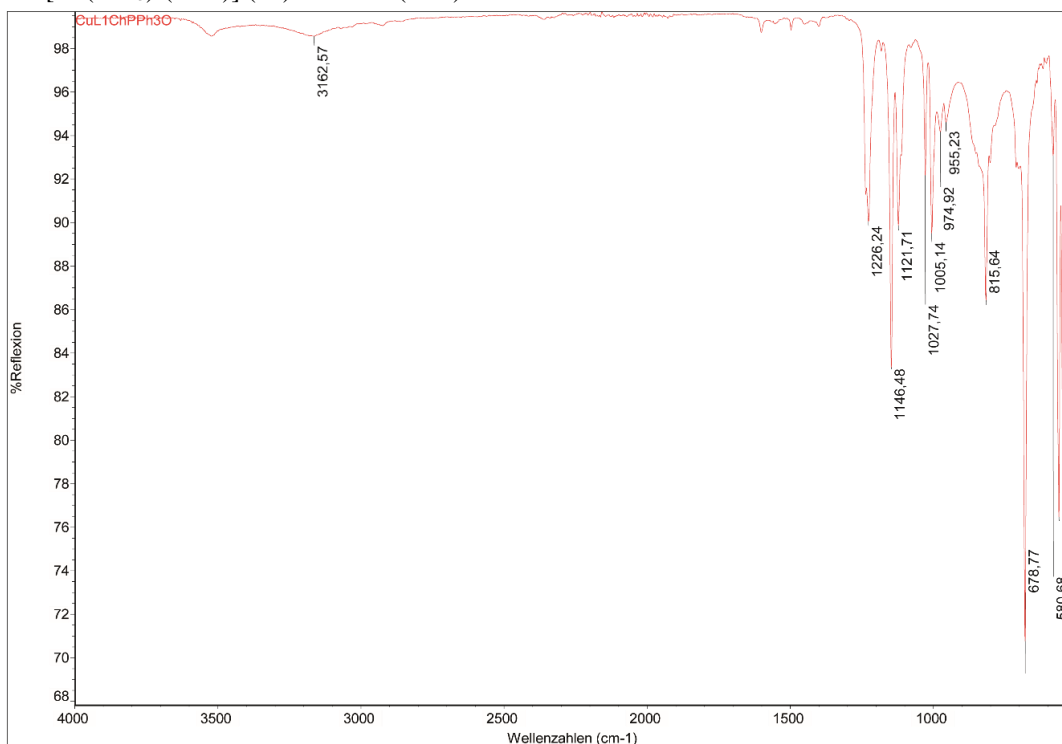
Figura 4.16 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz) do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) em solução de DMSO- d_6 recém-preparada (acima) e após 24h (abaixo).



Fonte: Dados da pesquisa.

A falta de estabilidade foi comprovada pela alteração da cor da solução para verde e precipitação de um sólido verde (supostamente de Cu^{II}) após manter o complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ durante um período de 3 dias em solução de metanol. O sólido obtido, entretanto, não foi solúvel em solventes orgânicos, água ou DMSO, sendo possível apenas a caracterização no estado sólido. A **Figura 4.17** mostra o espectro de infravermelho do produto obtido. Foi possível verificar que o espectro do produto oxidado não apresenta bandas características do ligante HL1^{Ch} , indicando que a oxidação leva à perda parcial ou completa do ligante tiossemicarbazida e certamente de um dos ligantes trifenilfosfanos. A ausência dos dados de caracterização adequados para o produto dificulta a determinação da espécie obtida, sendo qualquer proposta feita aqui uma mera suposição.

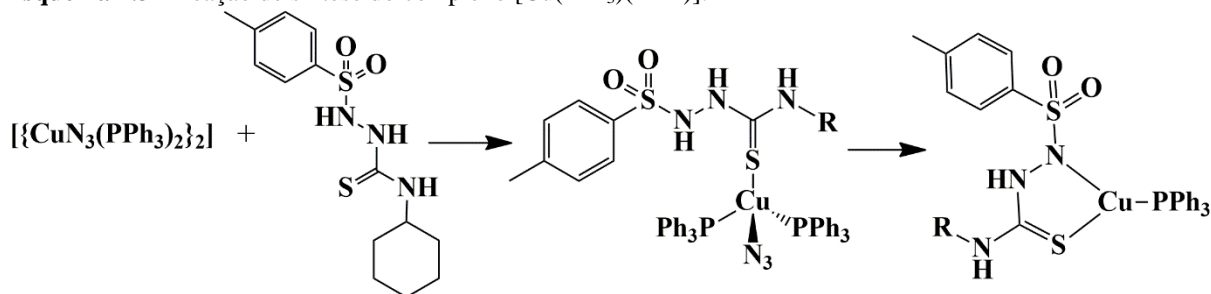
Figura 4.17 - Espectro de absorção na região do infravermelho do sólido verde obtido a partir da oxidação do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Uma dica sobre como a oxidação do cobre poderia ocorrer foi encontrada a partir de reações do ligante HL1^{Ch} com o precursor $[\{\text{CuN}_3(\text{PPh}_3)_2\}_2]$. A proposta inicial era a obtenção de complexos do tipo $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{N}_3(\text{PPh}_3)_2(\text{HL}^{\text{R}})]$, entretanto, a partir dessa reação foram obtidos cristais do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**Esquema 4.3**). A síntese desses complexos não foi detalhada na parte experimental devido a formação de mistura dos dois produtos, não sendo possível a obtenção do complexo na forma pura. Contudo, foi possível observar a alteração da cor da solução para verde após deixar a solução sob evaporação lenta um longo tempo. Deste modo, é possível concluir que o complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ pode ser um intermediário da reação de oxidação do cobre.

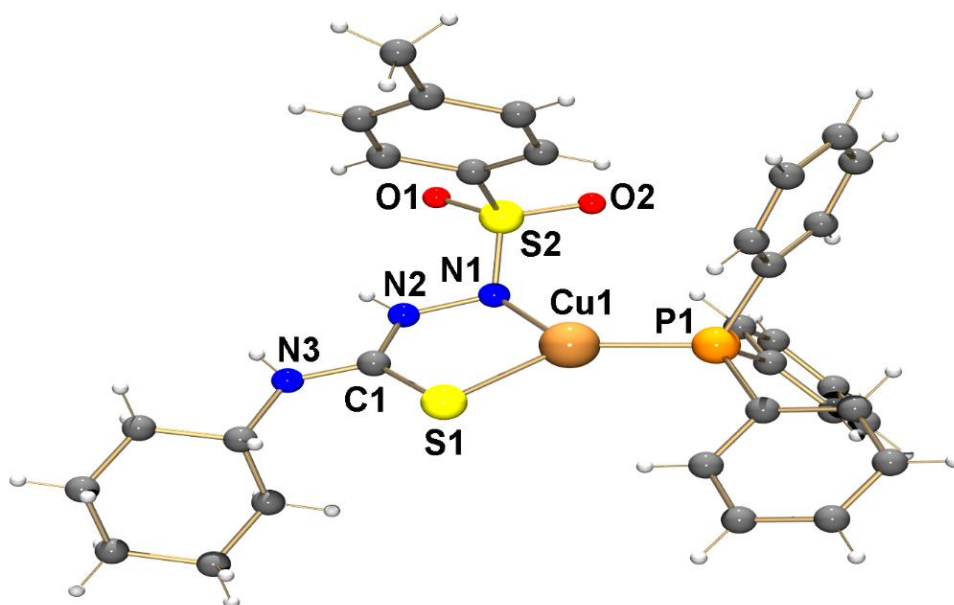
Esquema 4.3 - Reação de síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{L1}^{\text{Ch}})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

A análise por difração de raios X em monocristal do complexo $[\text{Cu}(\text{L1}^{\text{Ch}})(\text{PPh}_3)]$ revelou uma estrutura simples, porém, interessante. Os detalhes a respeito do refinamento da estrutura podem ser encontrados na **Tabela E2 (Apêndice E)**. A estrutura molecular do complexo pode ser observada na **Figura 4.18**. Comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir da estrutura do complexo $[\text{Cu}(\text{L1}^{\text{Ch}})(\text{PPh}_3)]$ podem ser observados na **Tabela 4.5**. O complexo cristaliza em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$. O ligante HL1^{Ch} se coordena ao íon metálico em modo bidentado monoaiônico através dos átomos de enxofre e nitrogênio com as distâncias de ligação $\text{Cu-S}(2)$ e $\text{Cu-N}(1)$ de 2,2518(10) e 1,984(3) Å, respectivamente. Um ligante PPh_3 completa a esfera de coordenação, formando uma geometria planar trigonal em torno do centro metálico de Cu^{I} . Pelo nosso conhecimento, não há complexos de cobre com tiossemicarbazidas com essa geometria descritos na literatura. Ao se comparar os comprimentos de ligação deste complexo com o complexo tetraédrico $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**), observa-se que o complexo trigonal planar apresenta comprimentos de ligação mais curtos. Por exemplo, as ligações $\text{Cu}(1)\text{-S}(1)$ e $\text{Cu}(1)\text{-P}(1)$ possuem respectivos comprimentos em torno de 2,25 e 2,17 Å para $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)(\text{L1}^{\text{Ch}})]$, enquanto para $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) estão na ordem de 2,35 e 2,29 Å. Em relação aos ângulos de ligação para a estrutura trigonal, foi observada uma distorção significativa, estando os ângulos $\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-P}(1)$ e $\text{P}(1)\text{-Cu}(1)\text{-S}(1)$ em torno de 130 ° e o ângulo $\text{N}(1)\text{-Cu}(1)\text{-S}(1)$ em torno de 90 °.

Figura 4.18 - Estrutura molecular do complexo trigonal $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{L1}^{\text{Ch}})(\text{PPh}_3)]$ obtida por difração de raios X em monocristal.



Fonte: Dados da pesquisa.

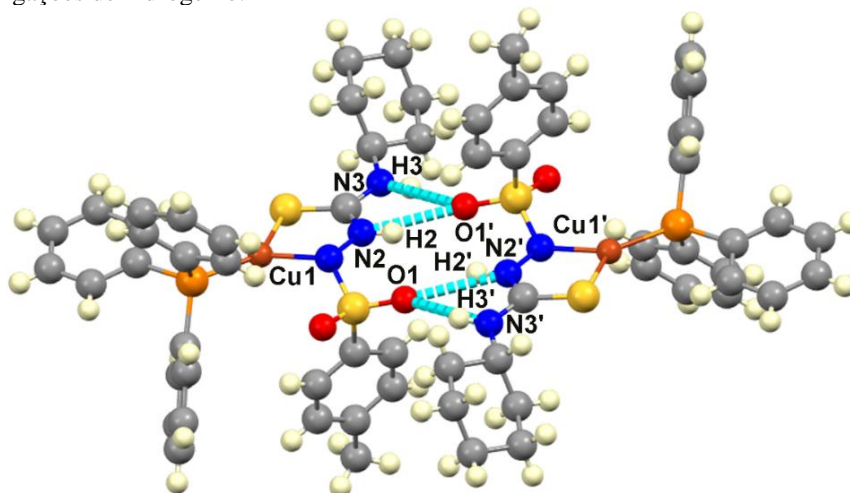
Tabela 4.5 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo [Cu^I(L1^{Ch})(PPh₃)].

Comprimentos de ligação (Å)	
Cu(1)-N(1)	1,984(3)
Cu(1)-P(1)	2,1691(9)
Cu(1)-S(1)	2,2518(10)
S(1)-C(1)	1,704(3)
Ângulos de ligação (°)	
N(1)-Cu(1)-P(1)	131,52(8)
N(1)-Cu(1)-S(1)	89,16(8)
P(1)-Cu(1)-S(1)	139,11(4)
C(1)-S(1)-Cu(1)	95,58(11)

Fonte: Dados da pesquisa.

Na rede cristalina do complexo [Cu(L1^{Ch})(PPh₃)] (**Figura 4.19**) foi observada a presença de ligações de hidrogênio intermoleculares entre os grupos N(2)-H e N(3)-H que servem de doadores de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(1) do grupo SO₂ do ligante tiossemicarbazida semelhante ao observado para o complexo **1a**.

Figura 4.19 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo [Cu^I(L1^{Ch})(PPh₃)]: [N(2)⋯O(1) = 2,897(3) Å, N(2)-H(2)⋯O(1) = 151,8 °], [N(3)⋯O(1) = 2,888(3) Å, N(3)-H(3)⋯O(1) = 152,4°]. Operação de simetria usada: (') -x+2,-y,-z+1. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



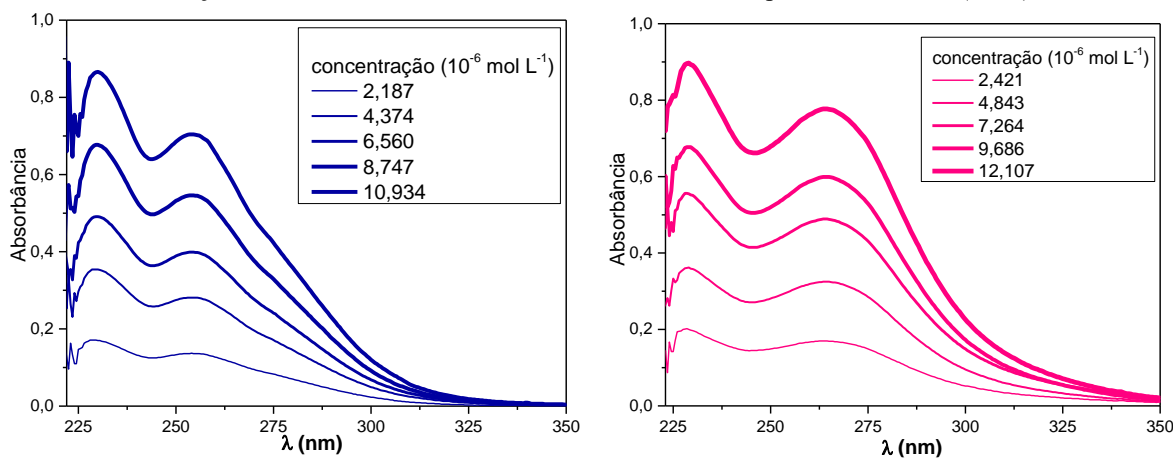
Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.1.2 Estudo das propriedades eletrônicas dos complexos do tipo [Cu(PPh₃)₂(L^R)]

Os espectros de UV-Vis experimentais dos complexos **1a** e **1b** foram obtidos em solução de acetonitrila, recém-preparadas, e exibiram duas bandas de absorção. Nos espectros experimentais, para o complexo **1a** foram observados máximos de absorção em 230 e 254 nm,

enquanto que para o complexo **1b** foram observados máximos de absorção em 229 e 264 nm. A fim de obter com melhor precisão os valores das absorvidades molares, foram obtidos os espectros eletrônicos de absorção para os complexos **1a** e **1b** com a diluição de uma solução estoque em 5 concentrações diferentes (**Figura 4.20**). Os valores das concentrações e absorvâncias (**Tabela D1, Apêndice D**) levaram à obtenção de um gráfico com uma reta de regressão linear (**Figura D1, Apêndice D**). O coeficiente de correlação linear 'r' e coeficiente angular (absortividade molar) obtidos foram de 0,99867 e 78425 L.mol⁻¹.cm⁻¹ ($\lambda = 230$ nm) e 0,99886 e 63974 L.mol⁻¹.cm⁻¹ ($\lambda = 254$ nm) para o complexo **1a** e 0,9981 e 70579 L.mol⁻¹.cm⁻¹ ($\lambda = 229$ nm) e 0,9972 e 61452 L.mol⁻¹.cm⁻¹ ($\lambda = 264$ nm) para o complexo **1b**. Os máximos de absorção dos complexos **1a** e **1b** apresentaram um aumento da absorvidade molar, quando comparados aos ligantes livres HL1^{Ch} e HL2^{Ph} [105]. Isso indica a presença de transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, bem como transições do tipo TCML (transferência de carga metal-ligante), diante da possibilidade de transferência de densidade eletrônica dos orbitais *d* do metal para orbitais antiligantes dos ligantes, devido a configuração eletrônica do referido íon metálico que o caracteriza para um estado de oxidação +1.

Figura 4.20 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos **1a** (linha azul) e **1b** (linha rosa) em solução de CH₃CN 10⁻⁶ mol L⁻¹. Absorbância *versus* comprimento de onda (λ /nm).

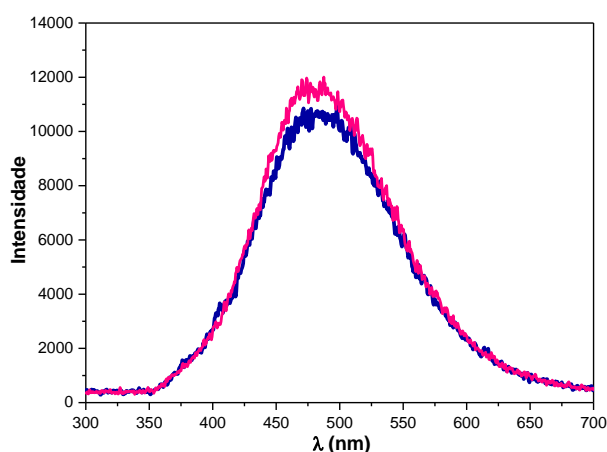


Fonte: Dados da pesquisa.

Além dos espectros de absorção, foram coletados espectros de emissão em temperatura ambiente (298 K) dos complexos **1a** e **1b** (**Figura 4.21**) medidos em solução de acetonitrila e previamente desaerada. Os comprimentos de onda de excitação foram utilizados de acordo com os máximos de absorção dos complexos ($\lambda_{exc} = 254$ nm para **1a** e $\lambda_{exc} = 264$ nm para **1b**). Foram observados máximos de emissão em torno de 480 nm para ambos os complexos, os quais apresentaram um desvio de Stokes de 230 nm (diferença do máximo de emissão para o máximo

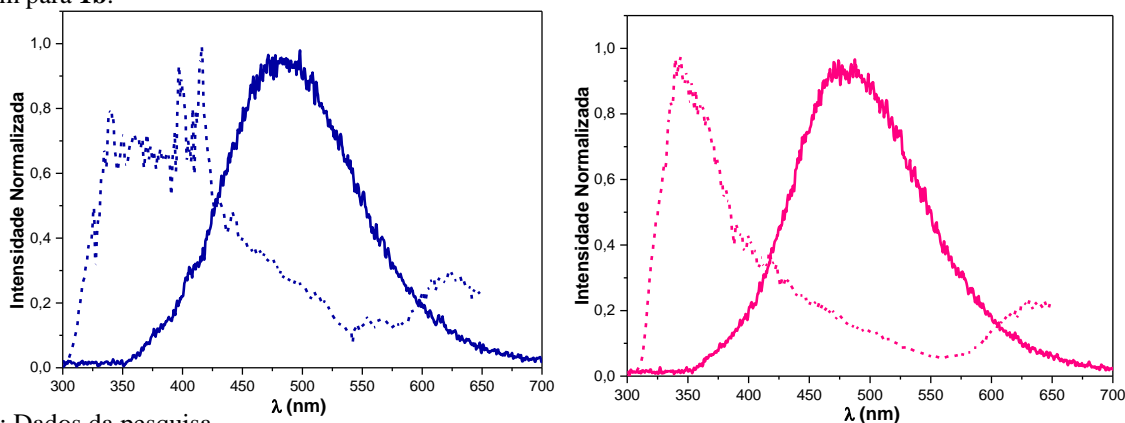
de absorção). Além disso, foram obtidos os espectros de emissão à baixa temperatura (77 K) (**Figura 4.22**) medidos em solução de EtOH/MetOH (4:1). Em comparação aos espectros em temperatura ambiente, os máximos de emissão à baixa temperatura, observados em torno de 350 nm para os complexos **1a** e **1b**, indicam um deslocamento hipsocrômico, o qual ocorre devido ao efeito rigidocrômico presente quando as emissões são correspondentes à transferência de carga do metal para o ligante. Este indicativo pode ser evidenciado através de cálculos teóricos por DFT realizados em complexos de Cu^I semelhantes [83]. Os cálculos mostraram que para o complexo contendo o ligante HL1^{Ch} a transição ocorre para os ligantes trifenilfosfanos, enquanto que para o complexo com o ligante HL2^{Ph} a transição ocorre para grupo fenil periférico do ligante [83].

Figura 4.21 - Espectros de emissão dos complexos **1a** (linha azul) e **1b** (linha rosa) em CH₃CN a 298 K; λ_{exc} = 254 nm para **1a** e 264 nm para **1b**.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.22 - Espectros de emissão experimentais dos complexos **1a** (linha azul, à esquerda) e **1b** (linha rosa, à direita) em EtOH/MetOH (4:1) a 77 K (linha tracejada) e CH₃CN a 298 K (linha cheia); λ_{exc} = 254 nm para **1a** e 264 nm para **1b**.



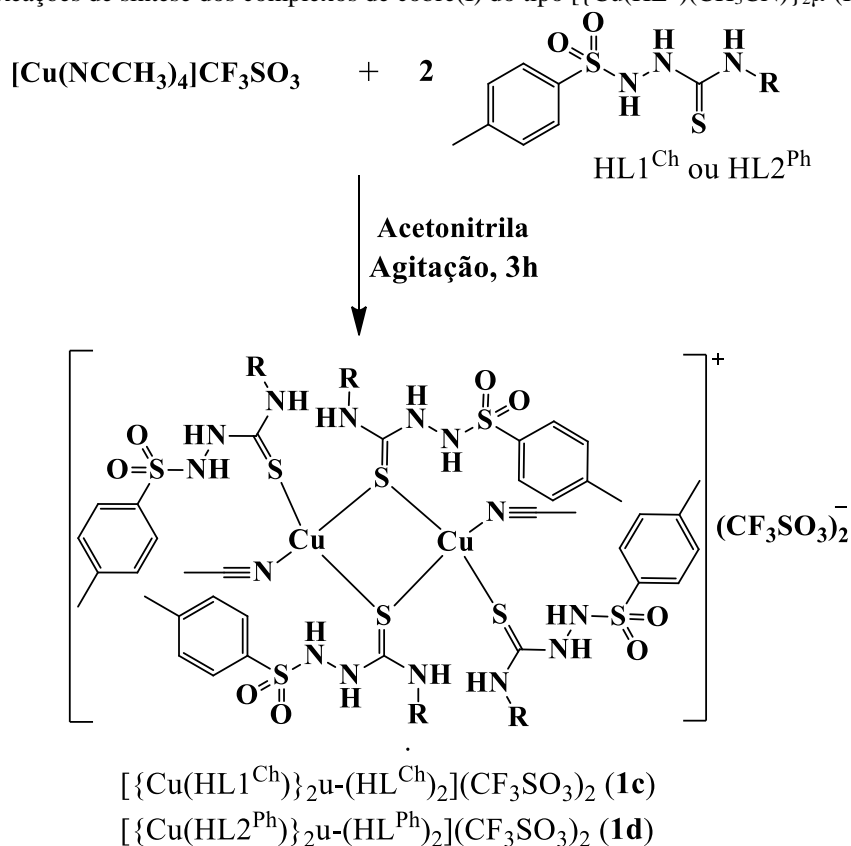
Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.2 Complexos de Cu^I do tipo $[\{Cu(HL^R)(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^R)](CF_3SO_3)_2$

4.2.2.1 Síntese e caracterização estrutural

Dois novos complexos de Cu^I, $[\{Cu(HL1^{Ch})(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^{Ch})_2](CF_3SO_3)_2$ (**1c**) e $[\{Cu(HL2^{Ph})(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**1d**), foram obtidos através de reações dos ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} com o precursor $[Cu(NCCH_3)_4](CF_3SO_3)$ (**Esquema 4.4**). A reação ocorre em proporção de 1:2 metal:ligante em acetonitrila sob agitação. Os rendimentos das reações observados são de 66% para o complexo **1c** e 80% para o complexo **1d**. Os sólidos brancos cristalinos são solúveis na maioria dos solventes, especialmente em etanol, metanol, acetonitrila, diclorometano e DMSO. Os complexos **1c** e **1d** apresentaram pontos de fusão nas faixas de temperatura entre 112-114 °C e 152-154 °C, respectivamente. As análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos complexos **1c** e **1d**. Os valores de condutividade molar de 208 e 213 $\mu S\ cm^{-1}\ mol^{-1}$ para os complexos **1c** e **1d**, respectivamente, sugerem a formação de compostos catiônicos, nos quais o íon $(CF_3SO_3)^-$ atua como contra-íon.

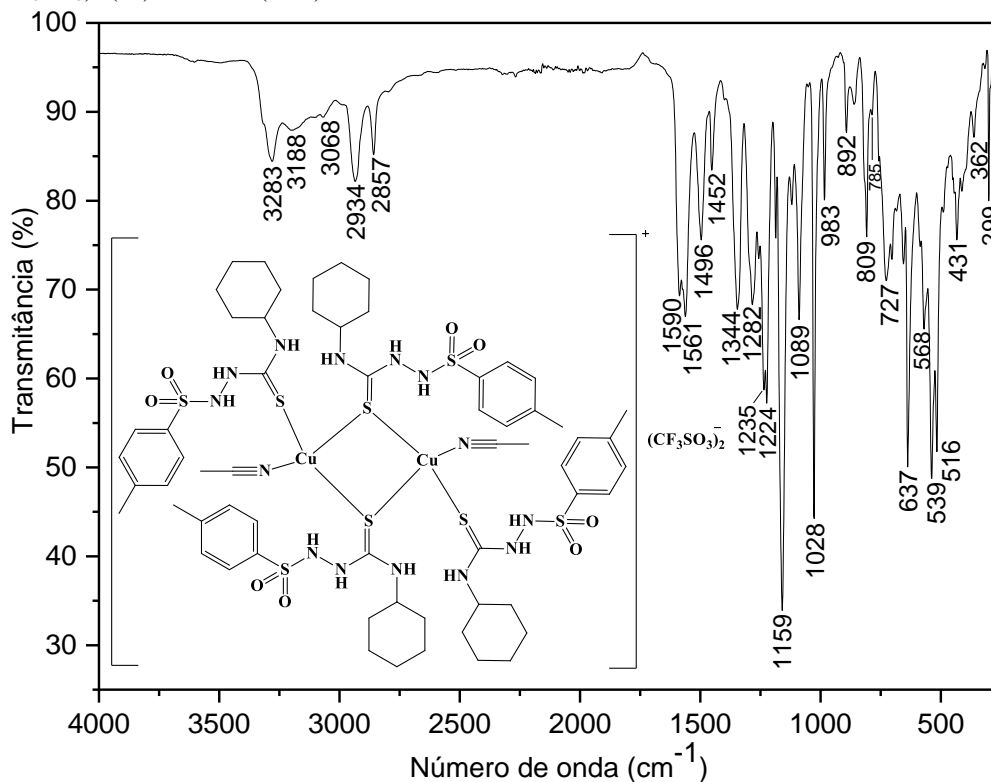
Esquema 4.4 - Reações de síntese dos complexos de cobre(I) do tipo $[\{Cu(HL^R)(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^R)](CF_3SO_3)_2$.



Fonte: a autora.

Os complexos **1c** e **1d** foram caracterizados por espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho e não apresentaram mudanças significativas em relação aos ligantes livres. Nos espectros de infravermelho dos complexos **1c** (Figura 4.23) e **1d** (Figura A6, Apêndice A) foram observadas duas bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$, as quais são encontradas em 3283 e 3188 cm^{-1} para o complexo **1c** e em 3248 e 3119 cm^{-1} para o complexo **1d**. A terceira banda de estiramento $\nu(\text{N-H})$ esperada para ambos os complexos encontra-se provavelmente encoberta às bandas alargadas das outras duas bandas de estiramento $\nu(\text{N-H})$ observadas nesta região. O grupo SO_2 foi caracterizado pelas bandas de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$ e estiramento simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{S=O})$, as quais foram observadas, respectivamente, em 1344 e 1159 cm^{-1} para **1c**, e 1341 e 1167 cm^{-1} para **1d**. A banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ não foi observado para ambos os complexos. Por fim, é plausível que, após a complexação, a banda de estiramento $\nu(\text{C=S})$ tenha se deslocado para regiões de menor frequência, a qual foi encontrada em 785 cm^{-1} para **1c** e 778 cm^{-1} para **1d**. Logo, os espectros de infravermelho indicam que os ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} estão coordenados via átomo de enxofre em modo monodentado neutro. As bandas condizentes com a estrutura dos complexos foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na Tabela 4.6.

Figura 4.23 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL1}^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1c**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.6 - Bandas de absorção na região do infravermelho selecionadas para os ligantes livres, HL1^{Ch} e HL2^{Ph}, e seus respectivos complexos **1c** e **1d** em ATR (cm⁻¹).

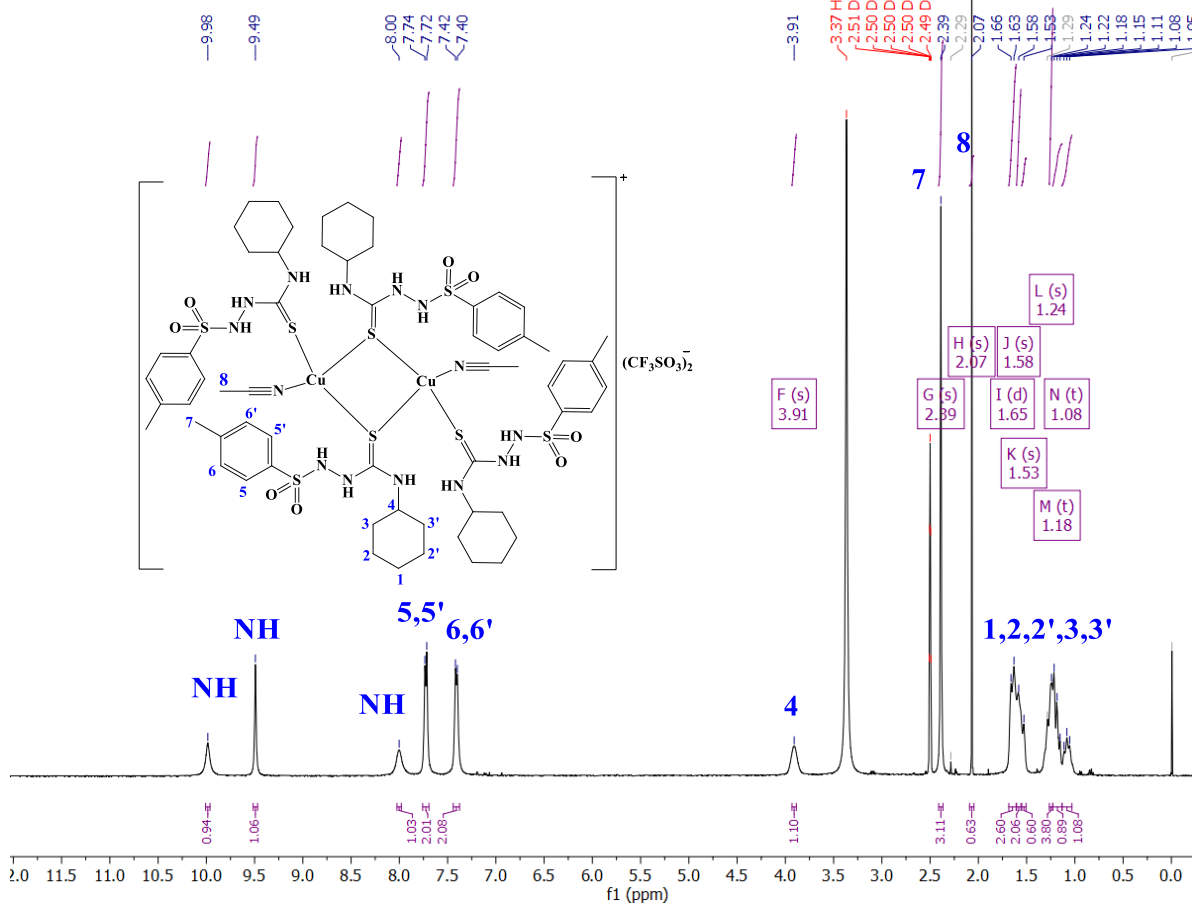
Composto	Principais bandas/ cm ⁻¹				
	v(N-H)	v(-NH-CS-NH-)	v _{ass} (S=O)	v _s (S=O)	v(C=S)
HL1 ^{Ch}	3371/3228/3167	1597	1352/1330	1166	808
HL2 ^{Ph}	3329/3228/3136	1597	1342/1328	1165	806
1c	3283/3188	1590	1344	1159	785
1d	3248/3119	1593	1341	1167	778

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN de ¹H dos complexos **1c** (Figura 4.24) e **1d** (Figura B7, Apêndice B) foram comparados aos seus ligantes livres, sendo observados todos os sinais esperados com respectivas integrais para a estrutura dos complexos diméricos de cobre. Para o complexo **1c**, o grupo ciclohexil foi caracterizado através do sinal multipletto referente aos hidrogênios metilenos (40 hidrogênios) do grupo ciclohexil na região entre 1,02 e 1,69 ppm e do sinal multipletto atribuído ao hidrogênio (4) entre 3,81 e 4,01 ppm. Para o complexo **1d**, o grupo fenil foi caracterizado através do sinal multipletto referente aos hidrogênios do anel aromático (20 hidrogênios) na região aromática entre 7 e 8 ppm. A presença do grupo *p*-tolueno dos complexos **1c** e **1d** foi caracterizada pelo sinal simpleto dos hidrogênios das metilas terminais, sendo encontrada em 2,39 ppm e 2,38 ppm, respectivamente. Além das metilas terminais, o grupo *p*-tolueno também foi caracterizado pelos sinais dupletos referentes aos hidrogênios do anel aromático. Para **1c**, foram encontrados em 7,41 ppm e 7,73 ppm. Para **1d**, o sinal dupletto referente aos hidrogênios próximo ao enxofre foi encontrado em 7,76 ppm, enquanto que o sinal dupletto referente aos hidrogênios próximos a metila está sobreposto aos sinais referentes aos hidrogênios do grupo das fosfinas. Para ambos os complexos, a presença da acetonitrila foi observada através do sinal simpleto referente aos hidrogênios da metila em 2,07 ppm. Para **1c** foi observado apenas a presença de uma acetonitrila (3 hidrogênios), enquanto que para **1d** foi observado a presença de duas acetonitrilas (6 átomos de hidrogênio). A presença dos hidrogênios dos grupos NH foi atribuída através da observação de simpletos alargados no espectro. Além disso, estes sinais foram observados em maior deslocamento químico em relação aos sinais dos espectros de RMN de ¹H dos ligantes livres HL1^{Ch} e HL2^{Ph} [105], indicando a obtenção dos complexos.

Figura 4.24 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL}1^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-}(\text{HL}^{\text{Ch}})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1c**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.

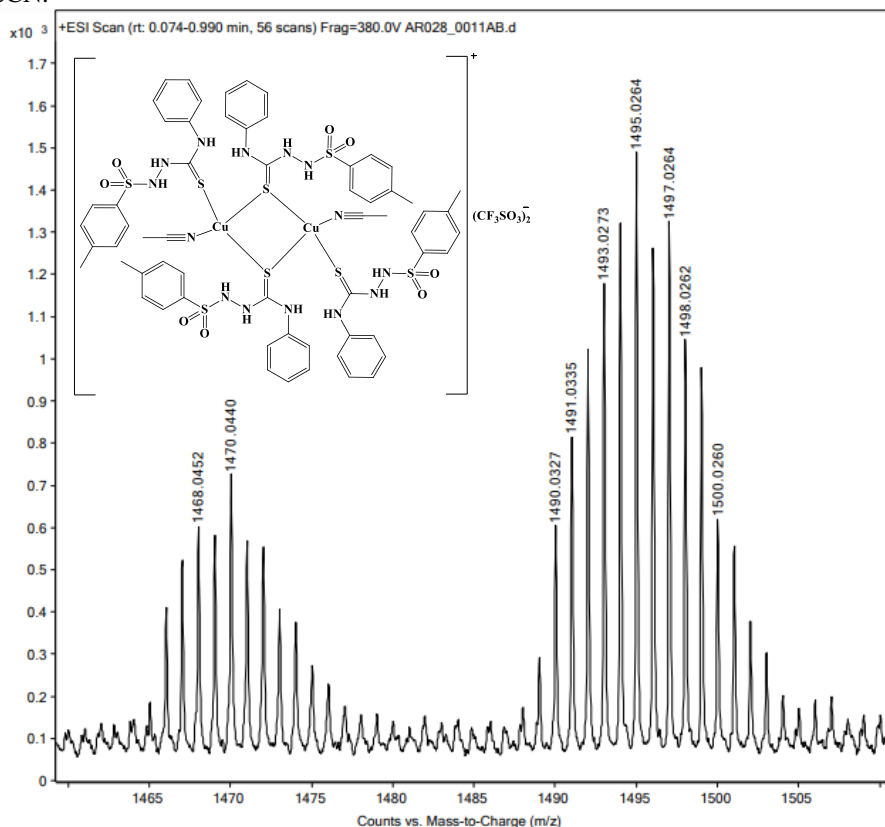
Cu (L1Ch) (20211116).1.fid
DMSO



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo **1d** também foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução em modo positivo (ESI^+ -TOF). O espectro de massas do complexo **1d** (Figura 4.25 e Figura C1, Apêndice C) apresentou um pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ em $m/z = 1493,0273$, condizente com o valor calculado de $m/z = 1492,1546$ ($m_{\text{monoisotópica}}$) e $1494,8677$ ($m_{\text{média}}$), apresentando um erro de 0,0585%. O espectro de massas deste complexo também deixa evidente que nas condições experimentais adotadas outras espécies são formadas. Por exemplo, o pico com $m/z = 1470,0440$ corresponde com o íon molecular $[\text{M} - \text{MeCN} + \text{H}_2\text{O}]^+$, em que uma molécula de H_2O está no lugar de uma acetonitrila, condizente com o valor calculado de $m/z: 1469,1386$. O pico em $m/z = 705,0459$ corresponde a massa do complexo monomérico, cujo valor calculado para $[(\text{M} - 2\text{MeCN})/2]^+$ é $m/z = 705,0507$. Outro pico com $m/z = 641,9842$ corresponde a massa de dois ligantes livres ($m/z_{\text{calculado}} = 642,1211$), provavelmente ligados por pontes dissulfeto.

Figura 4.25 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL}^{2\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1d**) em solução de MeCN.

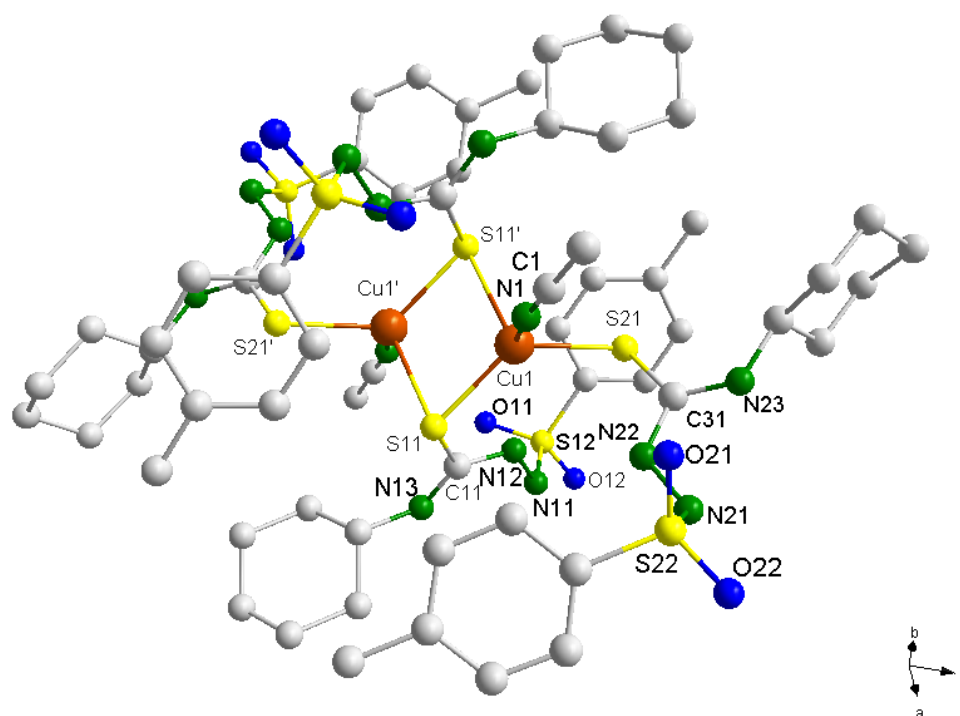


Fonte: Dados da pesquisa.

As estruturas moleculares dos complexos de cobre **1c** e **1d** foram determinadas por difração de raios X. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela E2** (**Apêndice E**). As estruturas moleculares dos complexos **1c** e **1d** podem ser observadas nas **Figuras 4.26** e **E4**, **Apêndice E**, respectivamente. Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir das estruturas dos complexos **1c** e **1d** são apresentados na **Tabela 4.7**. O complexo **1c** cristaliza em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$, enquanto o complexo **1d** cristaliza em sistema cristalino Monoclínico e grupo espacial $P2_1/n$. Apenas 1/2 molécula é observada na unidade assimétrica de cada complexo, sendo a outra metade gerada por simetria. Além do contra-íon $(\text{CF}_3\text{CO}_3)^-$, a unidade assimétrica também contém 2 moléculas de MeCN co-cristalizadas. Foi observada a formação de um dímero para ambos os complexos, onde um ligante tiossemicarbazida se coordena a cada centro de Cu^{I} , e outros dois ligantes fazem uma ponte entre os dois centros metálicos via átomo de enxofre S(11) e S(11'). Uma molécula de acetonitrila completa a esfera de coordenação para satisfazer uma geometria tetraédrica. Os comprimentos das ligações do íon metálico cobre (I) com os átomos

de enxofre S(11), S(11') e S(21) (em torno de 2,3 Å) e com o átomo de nitrogênio da acetonitrila N(1) (em torno de 1,9 Å) são condizentes com os comprimentos de ligação encontrados na literatura (em torno de 2,3 Å e 2,0 Å, respectivamente) para complexos similares [54], da mesma forma que a distância entre os dois íons metálicos de Cu(I) que apresentou um comprimento de em torno de 2,8 Å. Já o comprimento de ligação entre os átomos de enxofre e carbono, S(21)-C(31) e S(11)-C(11) (em torno de 1,7 Å) mantiveram um caráter de ligação dupla mesmo após a complexação. Os ângulos de ligação ao redor do íon metálico central encontrados variam de 102 à 113°, próximo ao esperado de 109° para uma geometria tetraédrica. Já o ângulo de ligação entre o átomo de enxofre do ligante que faz a ponte entre os íons metálicos de cobre, Cu(1)-S(11)-Cu(1'), é mais curto em relação aos outros ângulos envolvendo os centro metálicos (em torno de 77 °).

Figura 4.26 - Estrutura molecular do complexo **1c** obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio bem como os contra-íons (CF_3SO_3^-) e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidos para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, -y, 2-z.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.7 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos complexos **1c** e **1d**.

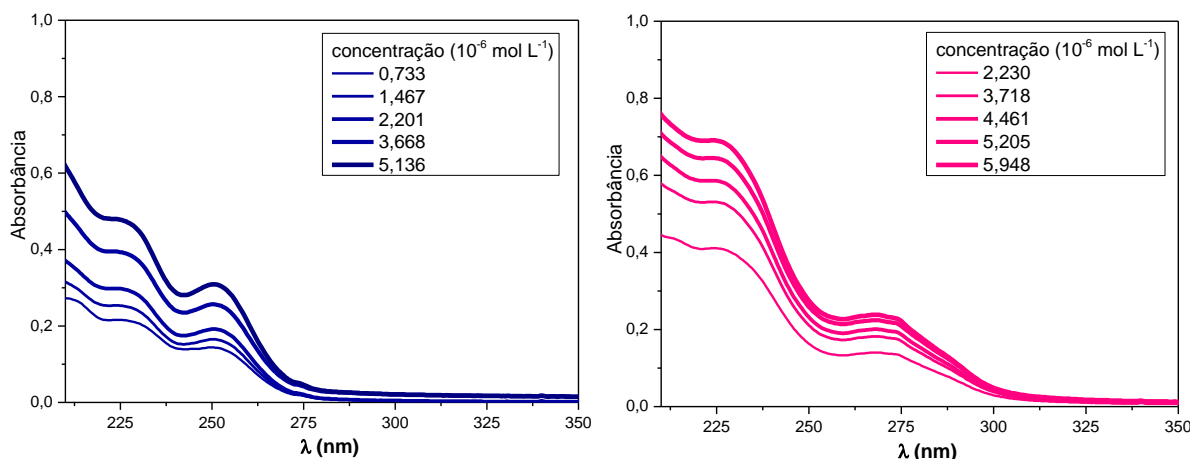
	1c	1d
Comprimentos de ligação (Å)		
Cu(1)-N(1)	1,993(3)	1,9919(18)
Cu(1)-S(21)	2,3193(9)	2,3304(6)
Cu(1)-S(11)	2,2980(9)	2,3045(6)
Cu(1)-S(11')	2,4635(9)	2,4532(6)
S(21)-C(31)	1,707(3)	1,702(2)
S(11)-C(11)	1,726(3)	1,724(2)
Cu(1)-Cu(1')	2,9721(7)	2,8032(5)
Ângulos de ligação (°)		
N(1)-Cu(1)-S(11)	113,34(8)	112,44(6)
N(1)-Cu(1)-S(11')	105,72(8)	107,96(6)
N(1)-Cu(1)-S(21)	103,42(8)	101,54(6)
S(11)-Cu(1)-S(21)	125,18(4)	120,61(2)
S(11)-Cu(1)-S(11')	102,84(3)	107,876(17)
S(21)-Cu(1)-S(11')	104,62(3)	105,65(2)
Cu(1)-S(11)-Cu(1')	77,16(3)	72,123(17)

Fonte: Dados da pesquisa.

Na rede cristalina dos complexos **1c** e **1d** foi observada uma complexa rede de ligações de hidrogênio envolvendo interações intramoleculares e intermoleculares. Para o complexo **1c** (**Figura 4.27**), as interações intramoleculares envolvem o átomo de nitrogênio N(12) como doador de hidrogênio para o átomo S(21), o átomo de nitrogênio N(23) como doador de hidrogênio para o átomo N(1S) e o átomo de nitrogênio N(11) como doador de hidrogênio para o átomo F(3). Já nas interações intermoleculares, o átomo de nitrogênio N(11) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(3) e o átomo de nitrogênio N(21) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(1) de uma unidade vizinha. Para o complexo **1d** (**Figura E5, Apêndice E**), as interações intramoleculares envolvem o átomo de nitrogênio N(11) como doador de hidrogênio para os átomos O(1), S(1A), O(2A) e F(1B), o átomo de nitrogênio N(12) como doador de hidrogênio para o átomo S(21) e o átomo de nitrogênio N(21) como doador de hidrogênios para os átomos de oxigênio O(3A) e O(3B). Já nas interações intermoleculares, o átomo de nitrogênio N(13) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(21) de uma primeira unidade vizinha e o átomo de nitrogênio N(23) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(11) de uma segunda unidade vizinha.

do íon metálico (Cu^{I}) [105], os máximos de absorção dos complexos **1c** e **1d** podem ser atribuídos a transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ em conjunto com transições do tipo TCML.

Figura 4.28 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos **1c** (linha azul) e **1d** (linha rosa) em solução de CH_3CN 10^{-6} mol L^{-1} . Absorbância *versus* comprimento de onda (λ/nm).



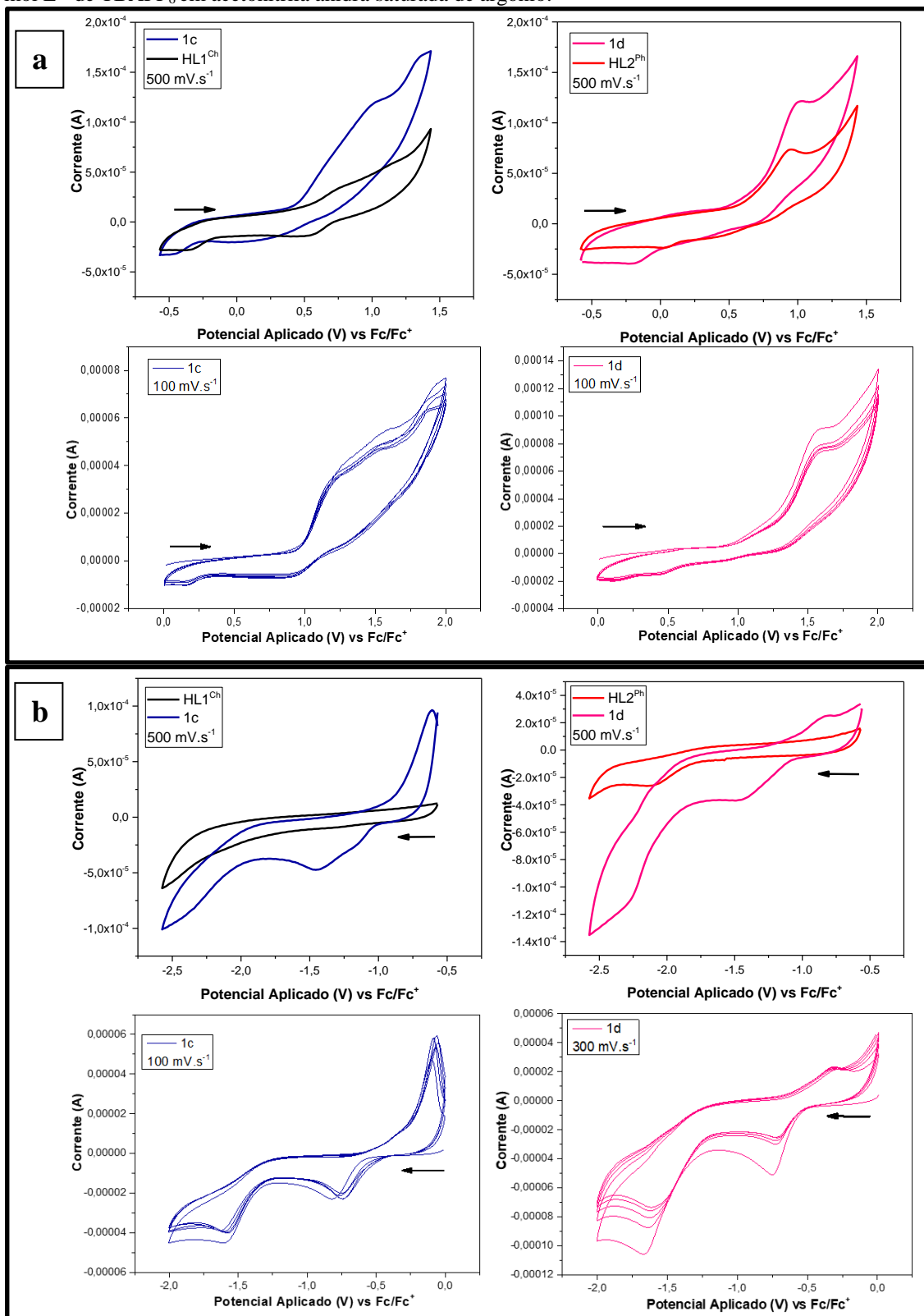
Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.2.3 Voltametria Cíclica

Com o intuito de analisar a estabilidade e o comportamento redox dos complexos de cobre $[\{\text{Cu}(\text{HL}1^{\text{Ch}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1c**) e $[\{\text{Cu}(\text{HL}2^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1d**) foram realizadas medidas de voltametria cíclica para os mesmos bem como para seus respectivos ligantes $\text{HL}1^{\text{Ch}}$ e $\text{HL}2^{\text{Ph}}$. Os ensaios eletroquímicos foram realizados em solução de acetonitrila anidra desaerada a uma concentração de 10 mM e como eletrólito suporte foi utilizado $(\text{TBA})\text{PF}_6$. A **Figura 4.29a** exibe o voltamograma cíclico dos compostos para o canal negativo anódico na faixa de potencial de -0,5 a 2,0 V e a **Figura 4.29b** exibe o voltamograma para o canal positivo catódico na faixa de potencial de 0 a -2,5 V.

Foi verificado que, para o canal anódico, não são encontrados processos relacionados ao metal, sendo que o potencial encontrado para **1c** e **1d** (1,03 V vs Fc/Fc^+) indica ser referente a oxidação do ligante tiossemicarbazona. Para o canal catódico foi encontrado um processo (-1,5 V vs Fc/Fc^+) que indica estar relacionado ao centro metálico uma vez que não foi observado nos voltamogramas dos ligantes livres. Deste modo, os processos estão provavelmente associados à redução $\text{Cu}^{\text{I/0}}$ [152]. Além disso, foi possível verificar que outras varreduras (**Figura 4.29**) não alteram o perfil do voltamograma, indicando a estabilidade dos complexos.

Figura 4.29 - Voltamogramas cíclicos dos complexos $[\{Cu(HL1^{Ch})(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^{Ch})_2](CF_3SO_3)_2$ (**1c**) (linha azul) e $[\{Cu(HL2^{Ph})(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**1d**) (linha rosa) e ligantes livres $HL1^{Ch}$ (linha preta) e $HL2^{Ph}$ (linha vermelha). Canal anódico (a); Canal catódico (b); concentração de $10,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em solução eletrolítica $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de $TBAPF_6$ em acetonitrila anidra saturada de argônio.



Fonte: Dados da pesquisa.

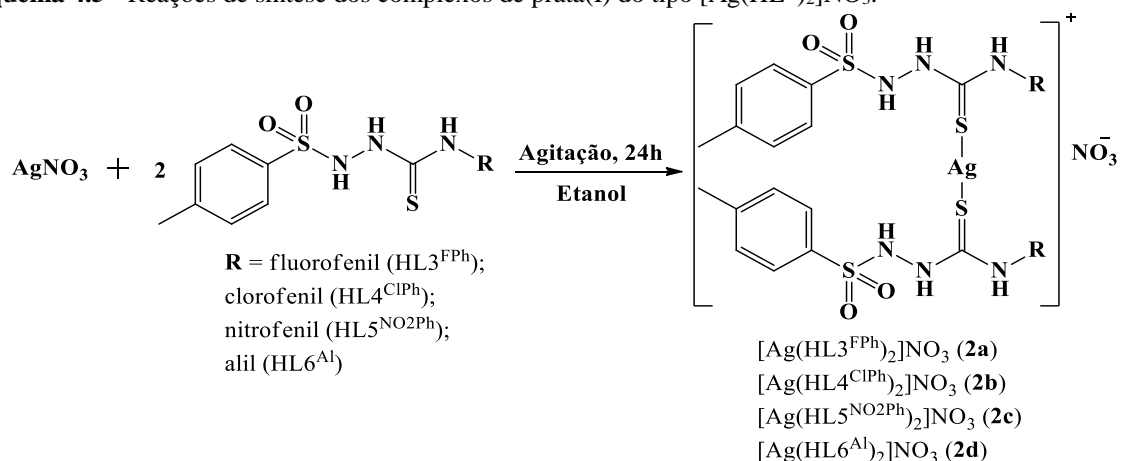
4.3 COMPLEXOS DE PRATA (I)

4.3.1 Complexos do tipo $[Ag(HL^R)_2]NO_3$

4.3.1.1 Síntese e caracterização estrutural

Dando continuidade à síntese de complexos derivados dos ligantes HL^R com íons metálicos do grupo 11, quatro novos complexos de prata(I), $[Ag(HL3^{FPh})_2]NO_3$ (**2a**), $[Ag(HL4^{ClPh})_2]NO_3$ (**2b**), $[Ag(HL5^{NO_2Ph})_2]NO_3$ (**2c**) e $[Ag(HL6^{Al})_2]NO_3$ (**2d**), foram obtidos por meio de reações dos ligantes $HL3^{FPh}$, $HL4^{ClPh}$, $HL5^{NO_2Ph}$ e $HL6^{Al}$, a partir do precursor $AgNO_3$ (**Esquema 4.5**). Os ligantes $HL1^{Ch}$ e $HL2^{Ph}$ não foram utilizados visto que a síntese e caracterização dos complexos $[Ag(HL1^{Ch})_2]NO_3$ e $[Ag(HL2^{Ph})_2]NO_3$ já foi publicada anteriormente [105]. As reações ocorreram em proporção de 1:2 metal:ligante em etanol à temperatura ambiente, obtendo-se rendimentos em torno de 76% para **2b** e **2c**, 60% para **2a** e 54% para **2d**. Os sólidos brancos cristalinos são solúveis apenas em DMSO, sendo que o complexo **2a** foi pouco solúvel em acetonitrila. Os complexos **2a-2d** apresentaram pontos de fusão em torno de 160 °C. As análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos complexos **2a-2d**. Foram obtidos valores de condutividade molar em DMSO de 4,48, 4,25, 20,4 e 6,60 $\mu S\ cm^{-1}\ mol^{-1}$ para **2a-2d**, respectivamente. Apesar de esperados valores condizentes com a formação compostos catiônicos, nos quais o íon NO_3^- atua como contra-íon, a baixa solubilidade resultou em valores de condutividade imprecisos.

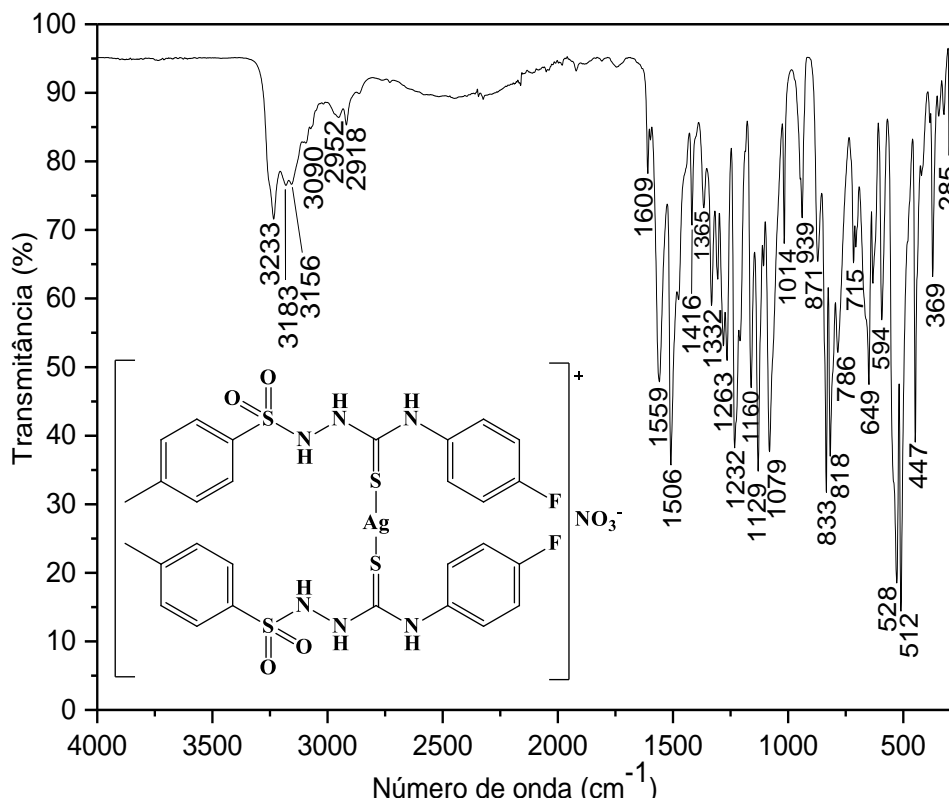
Esquema 4.5 - Reações de síntese dos complexos de prata(I) do tipo $[Ag(HL^R)_2]NO_3$.



Fonte: a autora.

Assim como $[\text{Ag}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$ e $[\text{Ag}(\text{HL}2^{\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ [105], os espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos $[\text{Ag}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2a**) (**Figura 4.30**), $[\text{Ag}(\text{HL}4^{\text{CPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2b**), $[\text{Ag}(\text{HL}5^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ (**2c**) e $[\text{Ag}(\text{HL}6^{\text{Al}})_2]\text{NO}_3$ (**2d**) (**Figura A7-A9, Apêndice A**) não mostraram mudanças significativas em relação aos ligantes livres. Isso indica que a coordenação dos ligantes ocorre em modo monodentado neutro ao centro metálico. As três bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ na região acima de 3000 cm^{-1} , observadas nos espectros dos ligantes livres, também foram observadas para os complexos **2a-2c**. Para o complexo **2d** não foi observada uma das bandas esperadas provavelmente devido a sobreposição de uma das bandas após a coordenação. Foi observada a banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$, presente no fragmento N-C-N, em torno de 1600 cm^{-1} para os complexos **2a-2d**. Para o complexo **2c**, uma segunda banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$, atribuída à ligação do carbono do grupo fenil ao átomo de nitrogênio do grupo NO_2 foi observada em 1619 cm^{-1} . A presença do grupo NO_3^- é deduzida pela banda referente ao estiramento $\nu(\text{N-O})$, a qual foi observada na região de 1400 cm^{-1} para os complexos **2a-2d**. Para o complexo **2c**, foi observada uma segunda banda de estiramento $\nu(\text{N-O})$ na região de 1400 cm^{-1} referente ao grupo NO_2 do grupo periférico nitrofenil do ligante **HL5^{NO2Ph}**. Em sequência a esta banda, foram observadas as bandas de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{S=O})$ na faixa de $1330\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ e simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{S=O})$ na região de 1160 cm^{-1} , caracterizando a presença do grupo SO_2 para os quatro novos complexos de prata(I) do tipo $[\text{Ag}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{NO}_3$ [105]. Em relação aos ligantes livres, foi observado um deslocamento da banda de estiramento $\nu(\text{C=S})$ dos complexos **2a**, **2b** e **2d** para regiões de menor frequência (na faixa de $781\text{-}786\text{ cm}^{-1}$), indicando a coordenação via átomo de enxofre ao centro metálico. Devido a baixa intensidade desta banda, a mesma não foi observada e está provavelmente encoberta no espectro do complexo **2c**. As demais bandas condizentes com a estrutura dos complexos foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas juntamente com as bandas dos ligantes livres na **Tabela 4.8**.

Figura 4.30 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[Ag(HL3^{FPh})_2]NO_3$ (**2a**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos **2a-2d** em ATR.

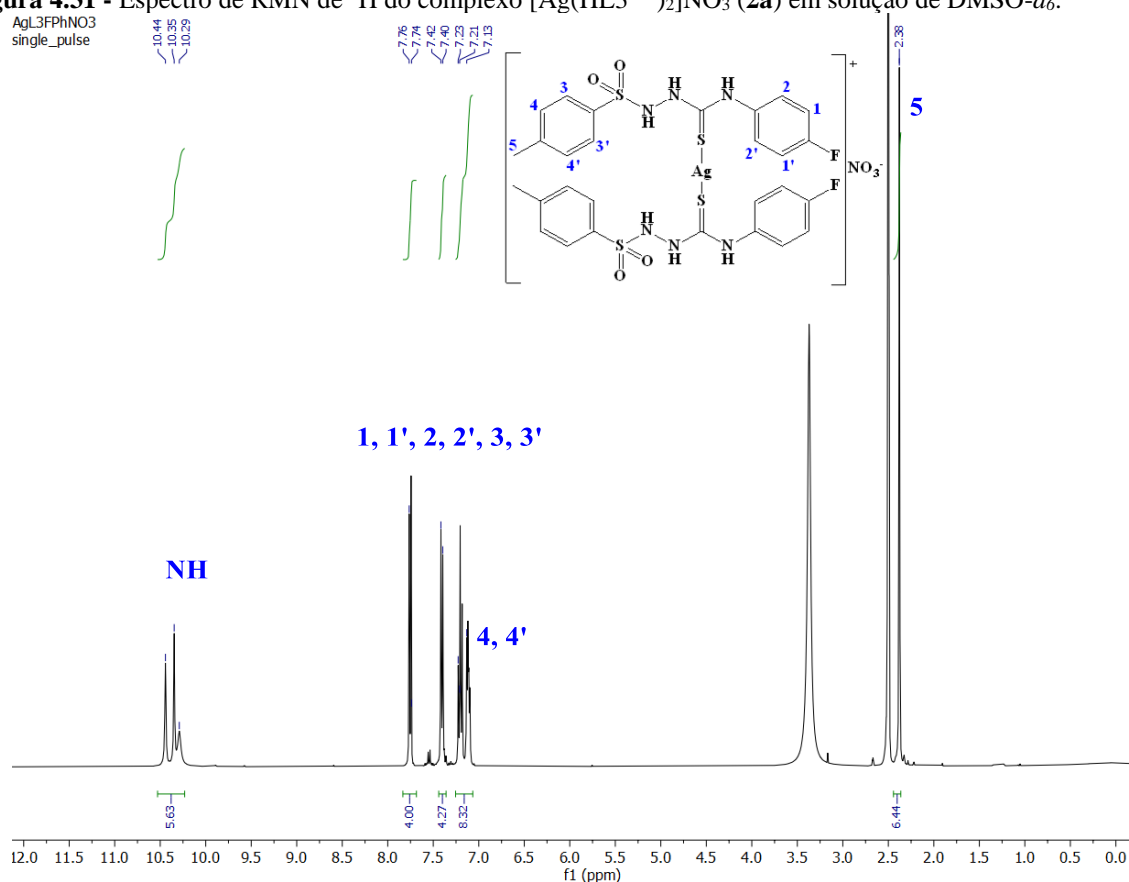
Composto	Principais bandas/ cm^{-1}					
	ν (N-H)	ν (-NH-CS-NH-)	ν (N-O)	ν_{ass} (S=O)	ν_s (S=O)	ν (C=S)
HL3^{FPh}	3320/3240/3133	1596	—	1333	1156	814
HL4^{CIPh}	3306/3290/3145	1600/1584	—	1341	1161	806
HL5^{NO2Ph}	3308/3240/3136	1615/1597	1424	1331	1158	807
HL6^{Al}	3358/3160	1600	—	1348	1170	809
2a	3233/3183/3156	1609	1416	1332	1160	786
2b	3228/3184/3166	1593	1409	1332	1160	784
2c	3385/3306/3217/3155	1619/1596	1418/1400	1318	1154	—
2d	3265/3225	1646	1418	1327	1134	781

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de RMN de 1H dos complexos $[Ag(HL3^{FPh})_2]NO_3$ (**2a**) (**Figura 4.31**), $[Ag(HL4^{CIPh})_2]NO_3$ (**2b**), $[Ag(HL5^{NO2Ph})_2]NO_3$ (**2c**) e $[Ag(HL6^{Al})_2]NO_3$ (**2d**) (**Figura B8-B10, Apêndice B**) foram obtidos em solução de DMSO- d_6 . Nos espectros dos complexos **2a-2d** são observados os sinais que caracterizam os grupos *p*-tolueno e N-H presentes em todos os ligantes, bem como os grupos periféricos que diferenciam cada ligante. A presença do grupo *p*-tolueno, semelhante para os complexos **2a-2d**, pode ser deduzida pela observação de um simpleto com integral equivalente a 6 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios das metilas (-CH₃) terminais em 2,38 ppm, bem como aos dois dupletos com integral equivalente a 4

hidrogênios cada, correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático encontrados na região entre 7 e 8 ppm. Os complexos **2a-2c**, contendo os grupos fluorofenil, clorofenil e nitrofenil, respectivamente, são caracterizados por sinais multipletos com integral equivalente a 8 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático presentes em cada grupo substituinte. Já para o complexo **2d**, o grupo alil é caracterizado por um sinal simpleto alargado com integral equivalente a 4 hidrogênios referente aos hidrogênios do metileno (CH₂) ligado a NH em 4,05 ppm, por um multipletto com integral igual a 4 referente aos hidrogênios do metileno (-CH₂) terminal entre 4,94 e 5,22 ppm e por outro multipletto com integral igual a 2 referente ao CH do grupo alil na faixa entre 5,61 e 5,90 ppm. Os demais sinais encontrados para os complexos de prata(I) **2a-2d** são referentes a hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio, gerando integrais equivalentes a 6 hidrogênios para os complexos **2a-2c** e a 4 hidrogênios para o complexo **2d**. Todos os sinais esperados foram exibidos nos espectros com as atribuições condizentes para os quatro complexos do tipo [Ag^I(HL^R)₂]₂NO₃ obtidos.

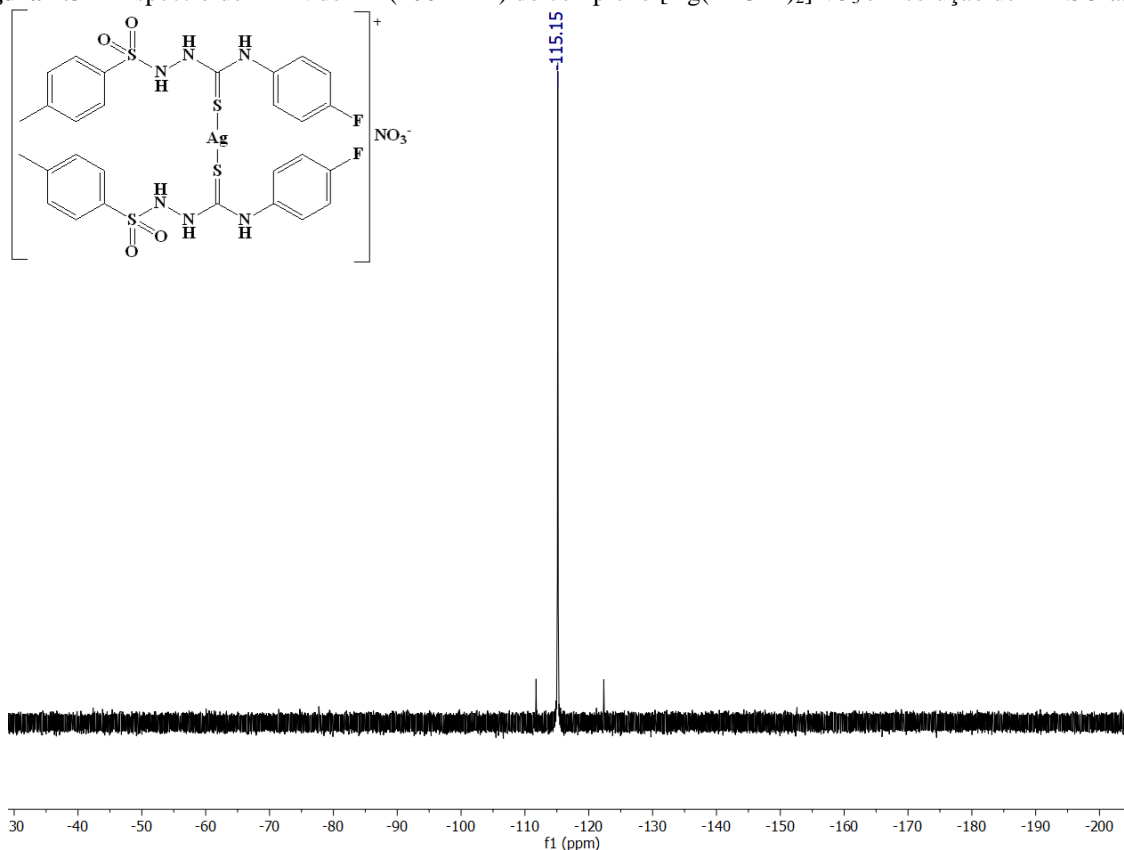
Figura 4.31 - Espectro de RMN de ¹H do complexo [Ag(HL^{3FPh})₂]₂NO₃ (**2a**) em solução de DMSO-*d*₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2a**) também foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. O espectro do referido complexo (**Figura 4.32**) exibiu um sinal simpleto em -115,15 ppm. A observação deste sinal confirmou a presença do átomo de flúor no grupo periférico fluorofenil do ligante, além de mostrar que os dois ligantes presentes no complexo são quimicamente e magneticamente equivalentes.

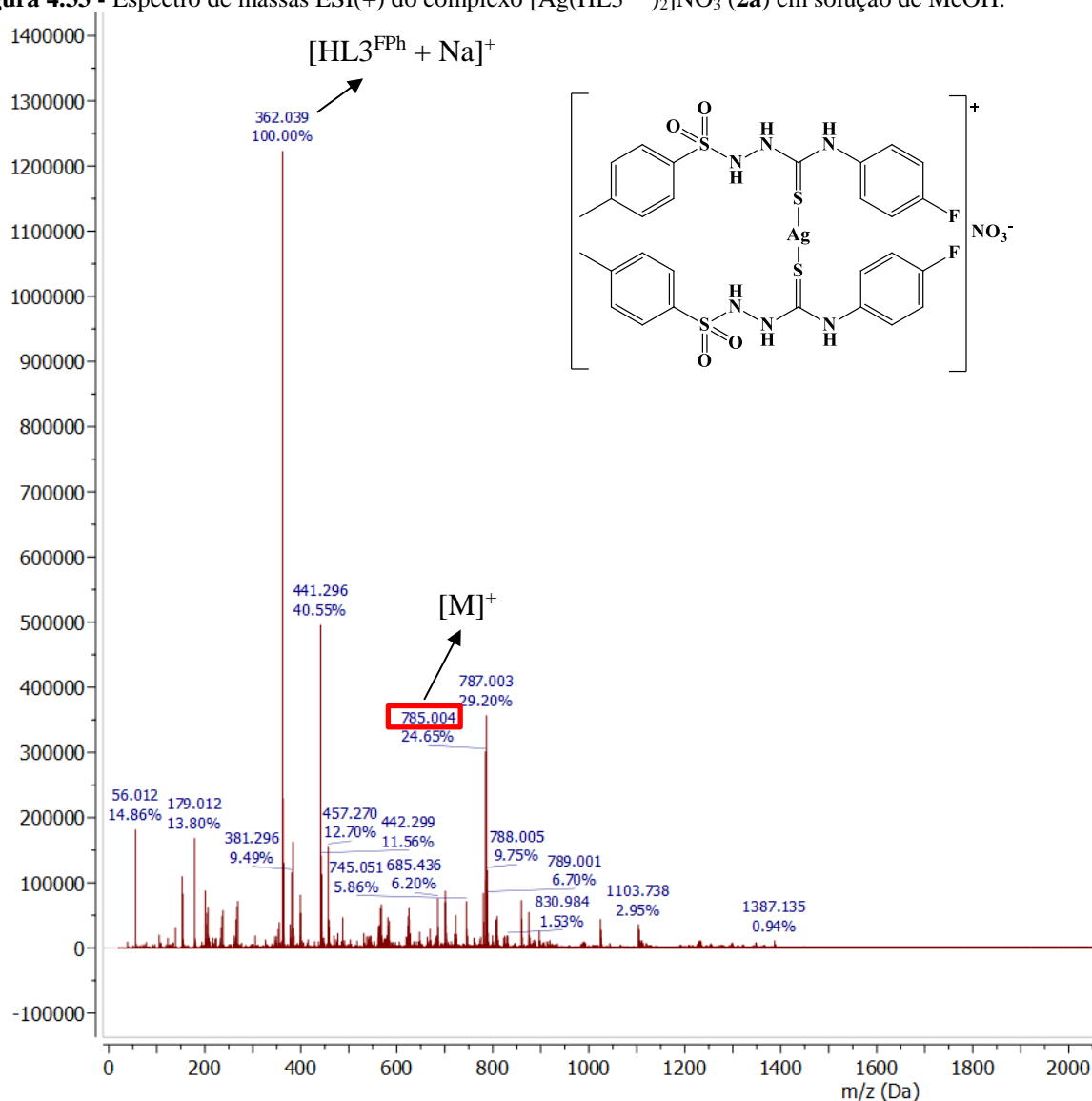
Figura 4.32 - Espectro de RMN de ^{19}F (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2a**) foi caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução em modo positivo (ESI^+ -TOF) em MeOH. Por serem solúveis apenas em DMSO, os complexos **2b-2d** não foram estudados por esta técnica. O espectro do complexo **2a** (**Figura 4.33**) apresentou o pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ em m/z : 785,0040, condizente com o valor calculado de m/z : 785,0074, apresentando um erro de 0,0004%. Além do pico do íon molecular também foi possível observar um pico em m/z 362,0390, correspondente ao íon $[\text{HL3}^{\text{FPh}} + \text{Na}]^+$, isto é, massa de um ligante somado ao íon sódio, cujo valor calculado é m/z : 362,0404.

Figura 4.33 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[Ag(HL3^{FPh})_2]NO_3$ (**2a**) em solução de MeOH.



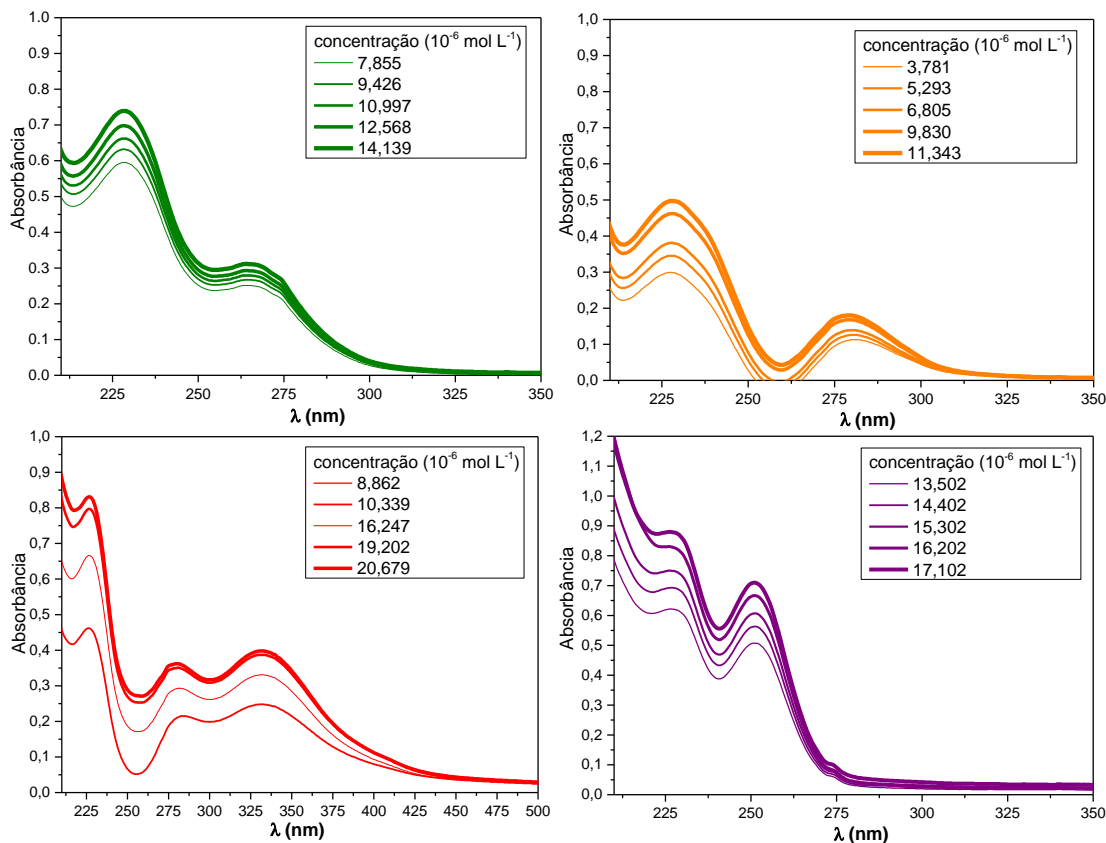
Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.1.2 Estudo das propriedades eletrônicas

Os espectros de UV-Vis experimentais dos complexos **2a-2d** (**Figura 4.34**) foram obtidos em solução de acetonitrila, recém-preparadas. Os complexos **2a**, **2b** e **2d** exibiram duas bandas de absorção, enquanto o complexo **2c** exibiu três bandas de absorção. As medidas foram realizadas em cinco concentrações diferentes. Os valores das concentrações e absorbâncias (**Tabela D3 e D4, Apêndice D**) levaram à obtenção de um gráfico com uma reta de regressão linear (**Figura D3, Apêndice D**). Os máximos de absorção observados com as suas respectivas absorvidades molares (coeficiente angular, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) e coeficientes de correlação linear 'r' obtidos foram de: 228 nm (22532 e 0,99876) e 265 nm (9229 e 0,99681) para **2a**; 228 nm

(26078 e 0,99941) e 278 nm (9379 e 0,99962) para **2b**; 227 nm (37436 e 0,99866), 280 nm (16203 e 0,99544) e 332 nm (15907 e 0,99609) para **2c** e 228 nm (72213 e 0,99836) e 251 nm (56659 e 0,99879) para **2d**, respectivamente. Não foram observadas mudanças significativas das bandas observadas em relação aos ligantes livres **HL3^{FPh}**, **HL4^{CIPh}**, **HL5^{NO₂Ph}** e **HL6^{Al}**. Já as absorvidades molares registradas foram diferentes após a complexação. Cálculos teóricos obtidos por DFT para complexos semelhantes mostram que a segunda banda de absorção dos complexos apresenta maior força do oscilador quando comparada à banda dos ligantes livres [105]. Logo, as bandas de absorção dos complexos **2a-2d** podem ser atribuídas a transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, bem como a transições do tipo TCML (transferência de carga metal-ligante), devido, também, a configuração eletrônica do íon metálico Ag^{I} .

Figura 4.34 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos **2a** (linha verde), **2b** (linha laranja), **2c** (linha vermelha) e **2d** (linha roxa) em solução de CH_3CN 10^{-6} mol L^{-1} . Absorbância *versus* comprimento de onda (λ/nm).



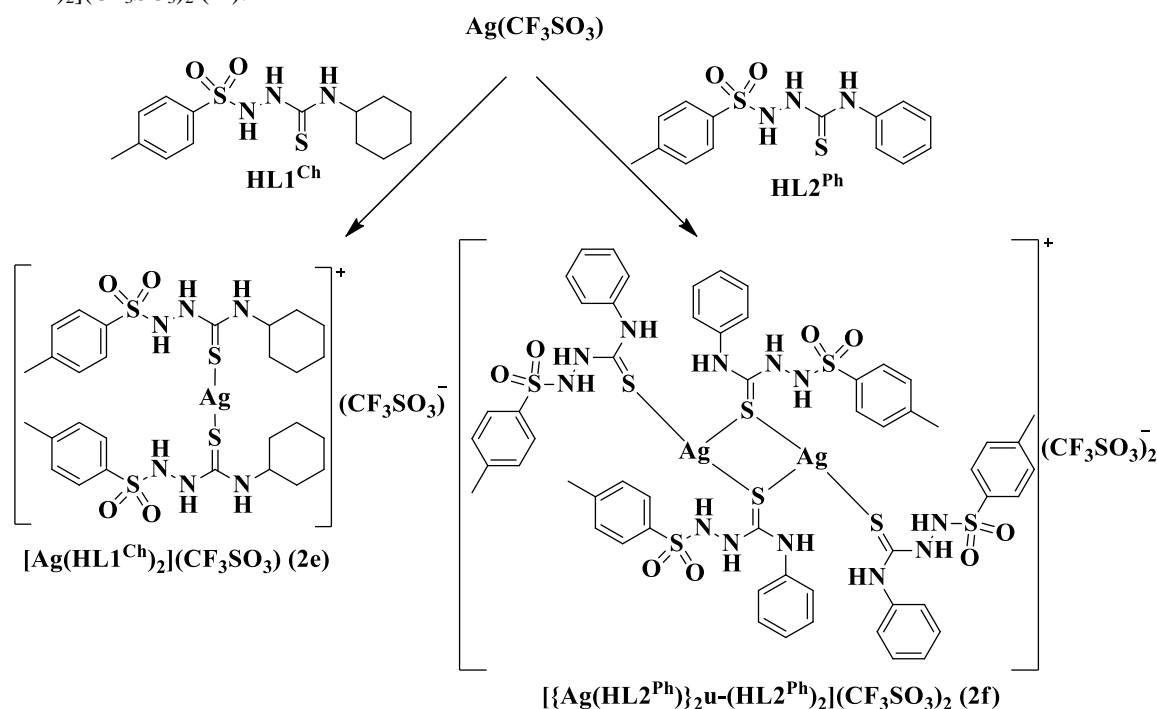
Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.2 Complexos derivados do precursor $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$

4.3.2.1 Síntese e caracterização estrutural

Dois novos complexos com o íon metálico prata(I), $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**), foram obtidos através de reações dos ligantes HL1^{Ch} e HL2^{Ph} com o precursor $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**Esquema 4.6**). As reações ocorreram em proporção de 1:2 metal:ligante em acetonitrila. Os rendimentos das reações observados foram de 48 e 88% para os complexos **2e** e **2f**, respectivamente. Esta diferença está provavelmente relacionada com a diferença de solubilidade dos dois complexos, havendo maior precipitação para o **2f**. Os sólidos brancos cristalinos apresentaram boa solubilidade em vários solventes, tais como acetonitrila, metanol, diclorometano e DMSO. As análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos complexos **2e** e **2f**.

Esquema 4.6 - Reações de síntese dos complexos de prata(I) $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**).

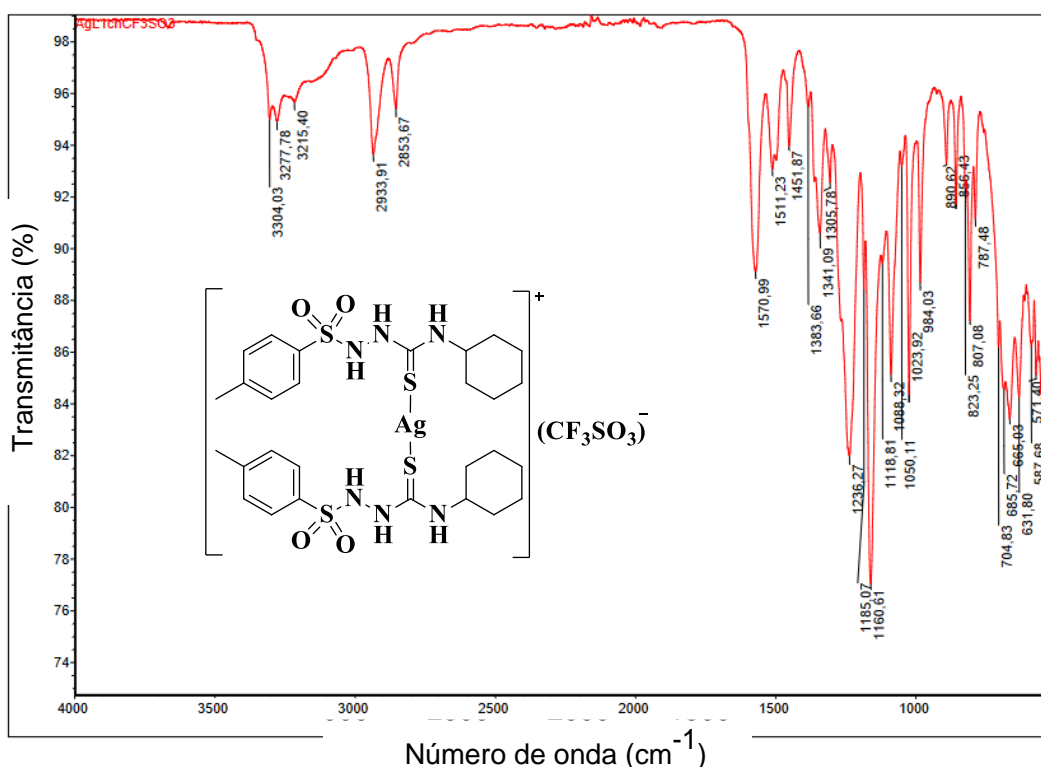


Fonte: a autora.

Os espectros de absorção na região do infravermelho obtidos para os complexos $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**) não apresentaram alterações relevantes quando comparado aos espectros dos seus respectivos ligantes livres. Nos espectros de infravermelho dos complexos **2e** (**Figura 4.35**) e **2f** (**Figura A10, Apêndice A**) foram observadas as três bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ na região acima de 3000 cm^{-1}

¹. As bandas de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass}}(\text{S}=\text{O})$ e simétrico $\nu_{\text{s}}(\text{S}=\text{O})$ foram observadas em torno de 1350 cm^{-1} e 1160 cm^{-1} , respectivamente, para ambos os complexos. A banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ foi observada em região de menor frequência quando comparada a dos ligantes livres (787 cm^{-1} para **2e** e 773 cm^{-1} para **2f**). Além disso, de acordo com o espectro de infravermelho do precursor $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**Figura A11, Apêndice A**) e com base na literatura [153], as bandas de estiramento simétrico característicos dos grupos CF_3 e SO_3 , referentes ao contra-íon $(\text{CF}_3\text{SO}_3)^-$, foram observadas, respectivamente, em 1236 e 1023 cm^{-1} para **2e** e em 1243 e 1026 cm^{-1} para **2f**. As bandas condizentes com a estrutura dos complexos foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na **Tabela 4.9**.

Figura 4.35 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

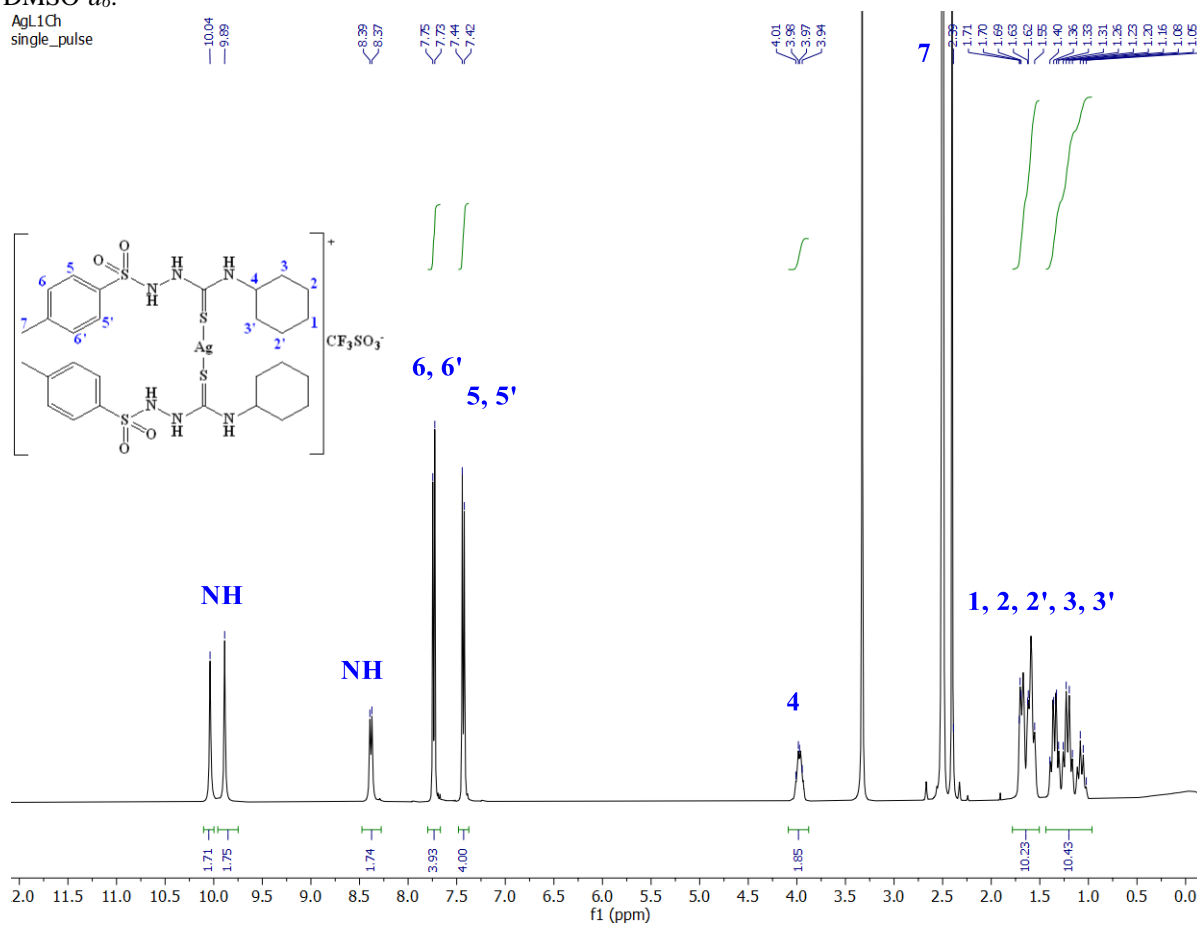
Tabela 4.9 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos **2e** e **2f** em ATR.

Composto	Principais bandas/ cm^{-1}				
	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(-\text{NH-CS-NH-})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{S}=\text{O})$	$\nu_{\text{s}}(\text{S}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$
HL1^{Ch}	3371/3228/3167	1597	1352/1330	1166	808
HL2^{Ph}	3329/3228/3136	1597	1342/1328	1165	806
(2e)	3304/3277/3215	1570	1341	1160	787
(2f)	3304/3263/3149	1596	1359	1159	773

Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) (**Figura 4.36**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**) (**Figura B11, Apêndice B**) foram analisados em comparação aos espectros dos seus respectivos ligantes livres e também não mostraram mudanças significativas. A presença do grupo *p*-tolueno pode ser caracterizada através dos sinais simpletos referentes aos hidrogênios das metilas (-CH₃) na região de 2,40 ppm (com integral equivalente a 6 hidrogênios para o complexo **2e** e 12 hidrogênios para o complexo **2f**), e pelos sinais dupletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático na região entre 7 e 8 ppm (integral equivalente a 8 hidrogênios para o complexo **2e** e 16 hidrogênios para o complexo **2f**). Em relação aos grupos substituintes nos ligantes dos complexos, o grupo ciclohexil encontrado no complexo **2e** pode ser caracterizado através de sinais multipletos referentes aos hidrogênios dos metilenos (-CH₂) (entre 1 e 2 ppm) e ao CH ligado ao átomo de nitrogênio (entre 3,94 e 4,01 ppm), perfazendo integrais de 20 e 2 hidrogênios, respectivamente. Já o grupo fenil presente no complexo **2f** pode ser caracterizado por sinais multipletos referente aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático, na faixa de 7 a 8 ppm, com integral igual à 20 hidrogênios. Os demais sinais encontrados para os complexos **2e** e **2f** são referentes aos grupos NH, gerando integrais de 6 hidrogênios para o complexo **2e** e de 12 hidrogênios para o complexo **2f**. Todos os sinais de hidrogênio esperados foram exibidos com as atribuições condizentes.

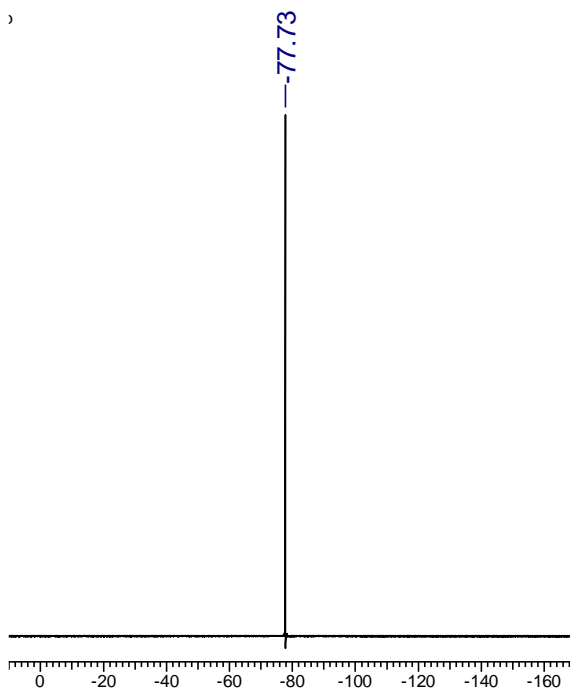
Figura 4.36 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**) também foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. Os espectros (**Figura 4.37**) exibiram um sinal simpleto em -77,73 ppm para ambos os complexos **2e** e **2f**. A observação deste sinal confirmou a presença do contra-íon $(\text{CF}_3\text{SO}_3)^-$.

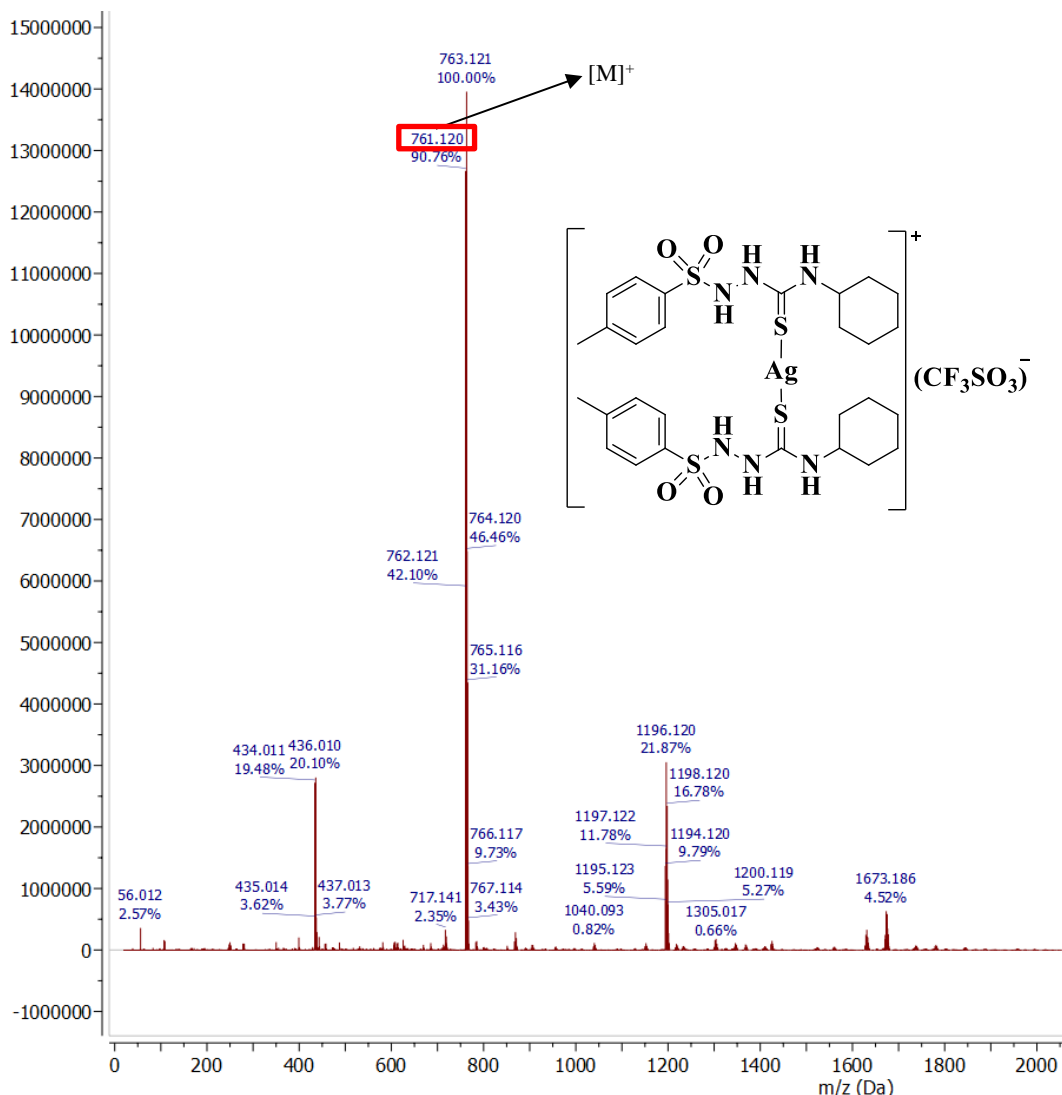
Figura 4.37 - Espectro de RMN de ^{19}F (400 MHz) dos complexos $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**) e $[\{\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL2}^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa

Os complexos **2e** e **2f** foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução em modo positivo (ESI^+ -TOF). O espectro de massas do complexo **2e** (**Figura 4.38**) apresentou um pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ em m/z : 761,120, condizente com o valor calculado de m/z : 761,120, apresentando um erro de 0,00001%. Além do pico do íon molecular também foi possível observar outros picos como, por exemplo, o pico em m/z : 434,011 corresponde ao íon $[\text{M} - \text{L}]^+$, isto é, a espécie formada pela perda de um dos ligantes do complexo, cujo valor calculado é m/z : 434,012. O pico em m/z : 1196,120 corresponde a massa de três ligantes coordenados a dois íons metálicos de prata, $[\text{M} + \text{L}]^+$, consistente com o valor calculado de m/z : 1195,133.

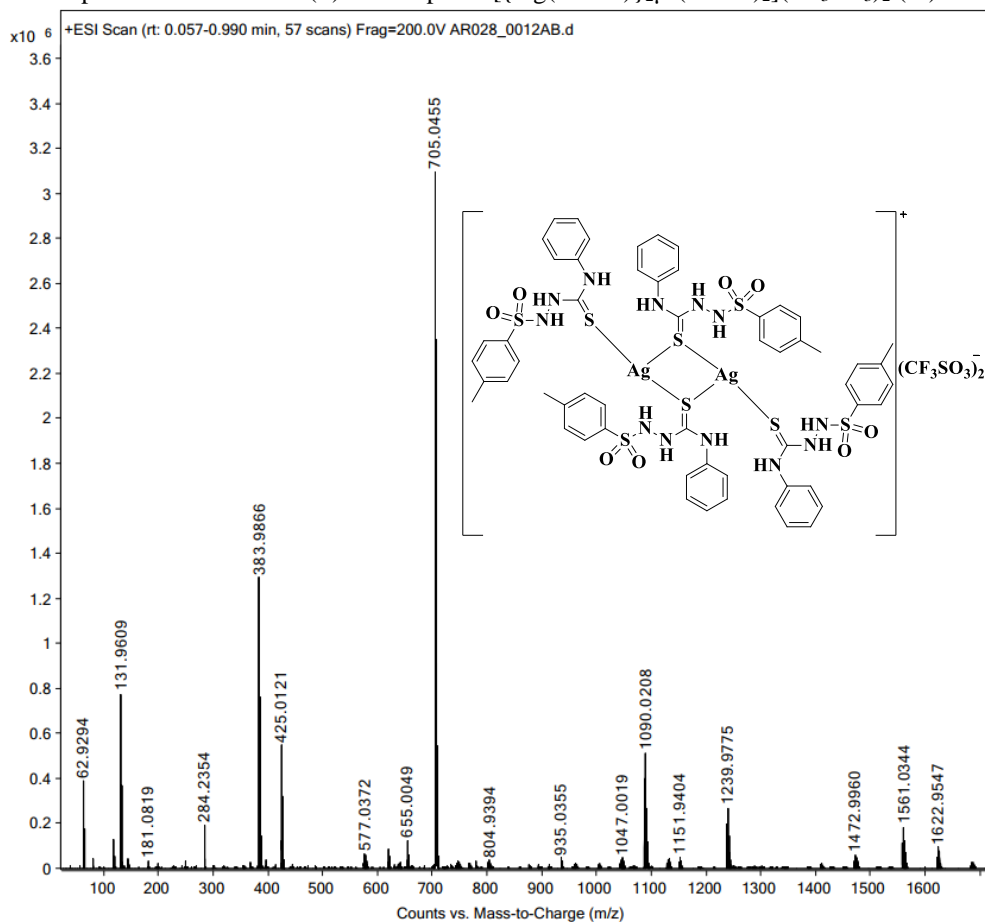
Figura 4.38 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (**2e**).



Fonte: Dados da pesquisa

O espectro de massas do complexo **2f** também foi obtido (**Figura 4.39 e Figura C2, Apêndice C**), entretanto, não foi encontrado o pico do íon molecular referente ao dímero. Desta forma, apenas suposições podem ser feitas para as atribuições dos picos presentes nesta discussão. Por exemplo, o pico em m/z 705,0455 é condizente com a espécie $[\text{M}/2 - \text{CS}]^+$ (m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{AgN}_6\text{O}_4\text{S}_3$: 705,0542). Outro pico em m/z 1090,0208 pode ser tentativamente atribuído à espécie $[\text{M} - \text{AgL} + \text{H}_2\text{O}]^+$ ($m/z_{\text{média}}$ calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{AgN}_9\text{O}_7\text{S}_6$: 1090,1372).

Figura 4.39 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{Ag(HL2^{Ph})\}_2\mu-(HL2^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**2f**) em MeCN.

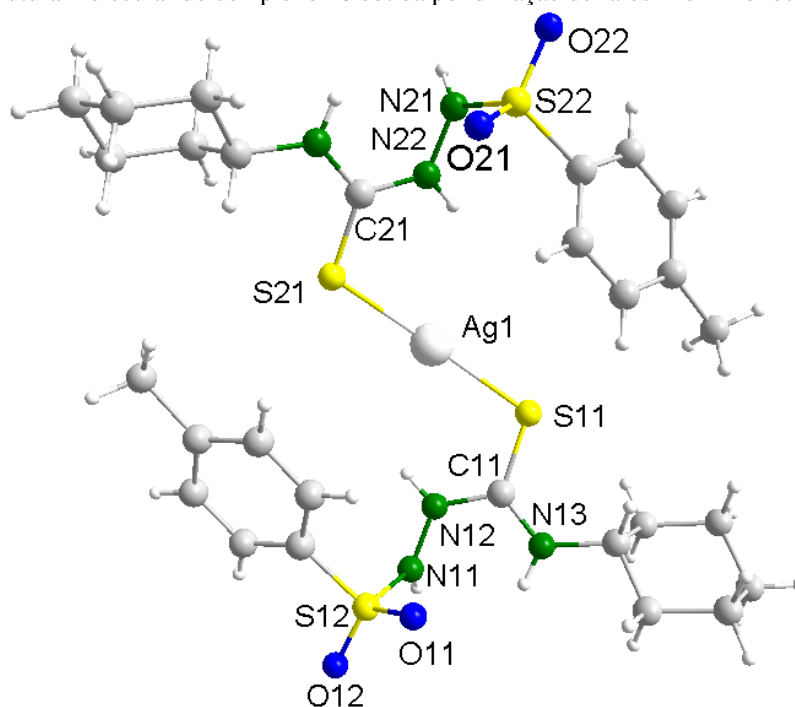


Fonte: Dados da pesquisa

As estruturas moleculares para os complexos de prata (**2e**) e (**2f**) foram determinadas por difração de raios X. Os detalhes a respeito do refinamento de estrutura podem ser encontrados na **Tabela E3 (Apêndice E)**. As estruturas moleculares dos complexos **2e** e **2f** podem ser observadas nas **Figuras 4.40 e 4.41**. Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir das estruturas dos complexos **2e** e **2f** são apresentados nas **Tabelas 4.10 e 4.11**. Os complexos **2e** e **2f** cristalizam em sistema cristalino Triclínico e grupo espacial $P\bar{1}$. A unidade assimétrica do complexo **2e** é composta por uma molécula do complexo, pelo contra-íon e 2 moléculas de MeCN co-cristalizadas, enquanto que o complexo **2f** apresenta apenas $\frac{1}{2}$ molécula do complexo, o contra-íon e 1 molécula de MeCN em sua unidade assimétrica. Para o complexo **2e** a geometria é descrita como linear, em que há a coordenação de dois ligantes tiossemicarbazidas via átomos de enxofre em modo monodentado. Foi observada uma pequena distorção do ângulo S(11)-Ag(1)-S(21) ($175.06(9)^\circ$) com relação ao ângulo ideal de 180° para uma geometria linear. Já em relação aos comprimentos de ligação, apesar de um pequeno alongamento em relação ao ligante livre, os comprimentos de ligação enxofre-carbono S(11)-

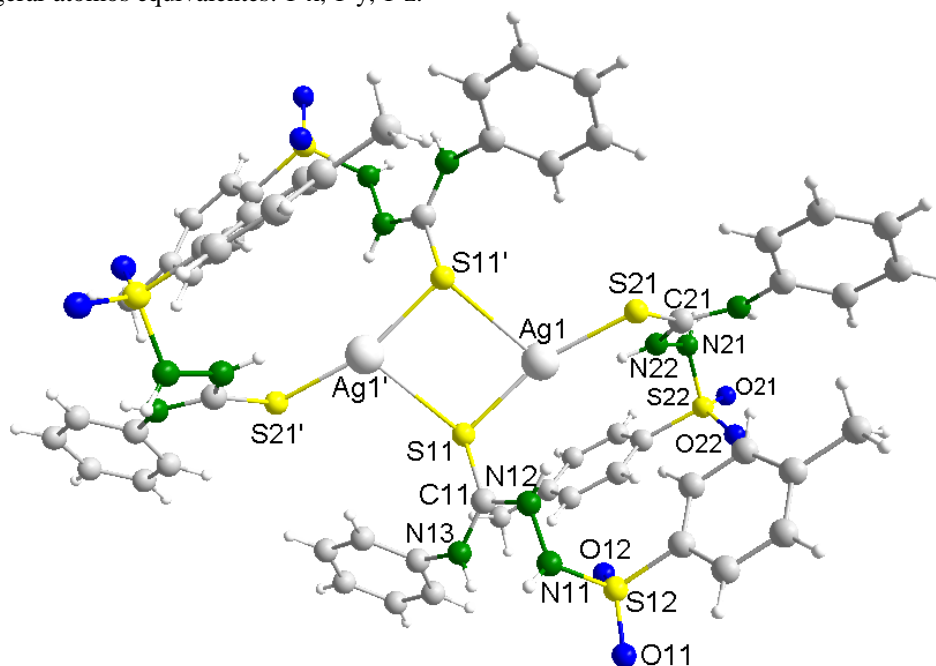
C(11) e S(21)-C(21) mantiveram um caráter de ligação dupla (em torno de 1,7 Å). Por outro lado, para o complexo **2f** foi observada a formação de um dímero, onde um ligante tiossemicarbazida se coordena a cada centro de Ag^I em modo monodentado e outros dois ligantes fazem uma ponte entre os dois centros metálicos via átomo de enxofre S11 e S11', apresentando um ângulo de 87,31(3) ° para S(11)-Ag(1)-S(11'). Os comprimentos das ligações S(21)-C(21) e S(21)-C(21) também mantiveram um caráter de ligação dupla após a complexação (em torno de 1,7 Å). Diferentemente dos complexos diméricos de Cu^I discutidos acima, nesse caso não foi observada a coordenação de moléculas de MeCN ao centro metálico, logo, a geometria para **2f** pode ser descrita como forma de T.

Figura 4.40 - Estrutura molecular do complexo **2e** obtida por difração de raios X em monocristal.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.41 - Estrutura molecular do complexo **2f** obtida por difração de raios X em monocristal. Os contra-íons CF_3SO_3^- e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidas para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, 1-y, 1-z.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.10 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo **2e**.

Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Ag(1)-S(11)	2,3996(18)	S(11)-Ag(1)-S(21)	175,06(9)
Ag(1)-S(21)	2,3933(18)	C(21)-S(21)-Ag(1)	107,4(2)
S(21)-C(21)	1,699(7)	C(11)-S(11)-Ag(1)	107,0(2)
S(11)-C(11)	1,694(7)		

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.11 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir da estrutura do complexo **2f**.

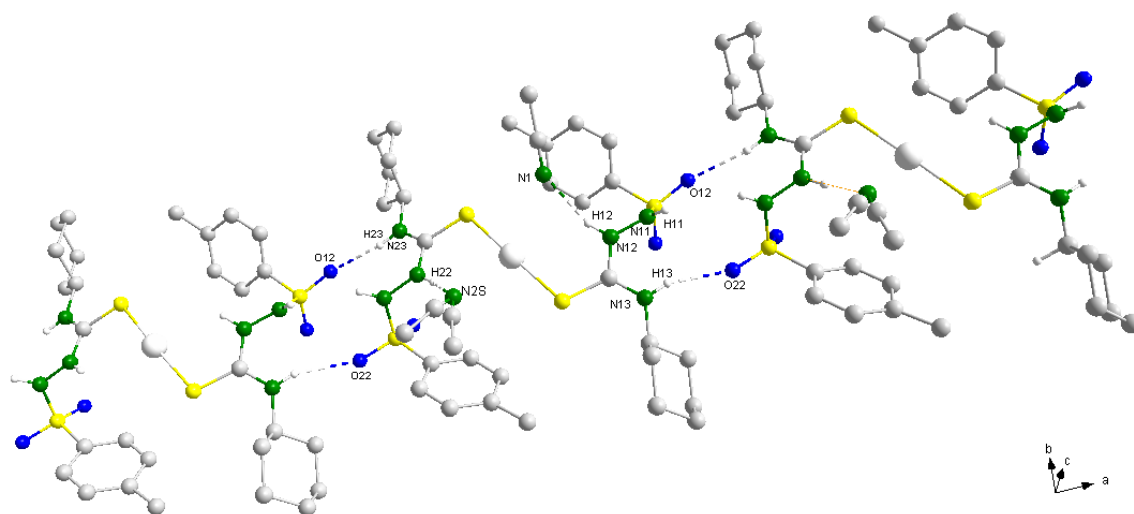
Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)	
Ag(1)-S(11)	2,4326(10)	S(11)-Ag(1)-S(21)	163,28(4)
Ag(1)-S(11')	2,9682(10)	S(21)-Ag(1)-S(11')	105,20(3)
Ag(1)-S(21)	2,4152(10)	S(11)-Ag(1)-S(11')	87,31(3)
S(21)-C(21)	1,698(3)	C(21)-S(21)-Ag(1)	109,89(13)
S(11)-C(11)	1,712(4)	C(11)-S(11)-Ag(1)	107,10(13)

Fonte: Dados da pesquisa.

Na rede cristalina dos complexos **2e** (**Figura 4.42**) e **2f** (**Figura E6, Apêndice E**), foram observadas ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo N–H···N e N–H···O intermoleculares do tipo N–H···O e N–H···N. Para o complexo **2e**, as interações intramoleculares envolvem o átomo de nitrogênio N(11) como doador de hidrogênio para os átomos de oxigênio O(2Aa) e O(2Bb) e o átomo de nitrogênio N(12) como doador de hidrogênio para o átomo de nitrogênio N(1). Nas interações intermoleculares, o átomo de

nitrogênio N(23) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(12) de uma unidade vizinha, o átomo de nitrogênio N(13) atua como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(22) de uma segunda unidade gerada por simetria, e o átomo de nitrogênio N(22) atua como doador de hidrogênio para o átomo de nitrogênio N(2S) de uma molécula MeCN co-cristalizada. Para o complexo **2f**, as interações intramoleculares envolvem os átomos de nitrogênio N(12), N(23) e N(22) como doadores de hidrogênio para os átomos de nitrogênio N(1Aa) e N(1Bb), N(21) e de oxigênio O(2), respectivamente. As interações intermoleculares envolvem o átomo de nitrogênio N(23) como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(21), e o átomo de nitrogênio N(11) como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(3) de duas unidades vizinhas.

Figura 4.42 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **2e**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(23)⋯O(12) = 3,057(8) Å, N(23)-H(23)⋯O(12)= 160,1°] e [N(13)⋯O(22) = 3,058(8) Å, N(13)-H(13)⋯O(22) = 157,9°] e [N(22)⋯N(2S) = 3,000(10) Å, N(22)-H(22)⋯N(2S) = 156,4°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(11)⋯O(2Aa) = 2,91(4) Å, N(11)-H(11)⋯O(2Aa)= 118,8 °] e [N(11)⋯O(2Bb) = 2,598(18) Å, N(11)-H(11)⋯O(2Bb)= 120,1 °]. Operações de simetria usadas (') -1+x, +y, +z; (") 1+x, +y, +z; ("") -x, -y, 1-z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



Fonte: Dados da pesquisa.

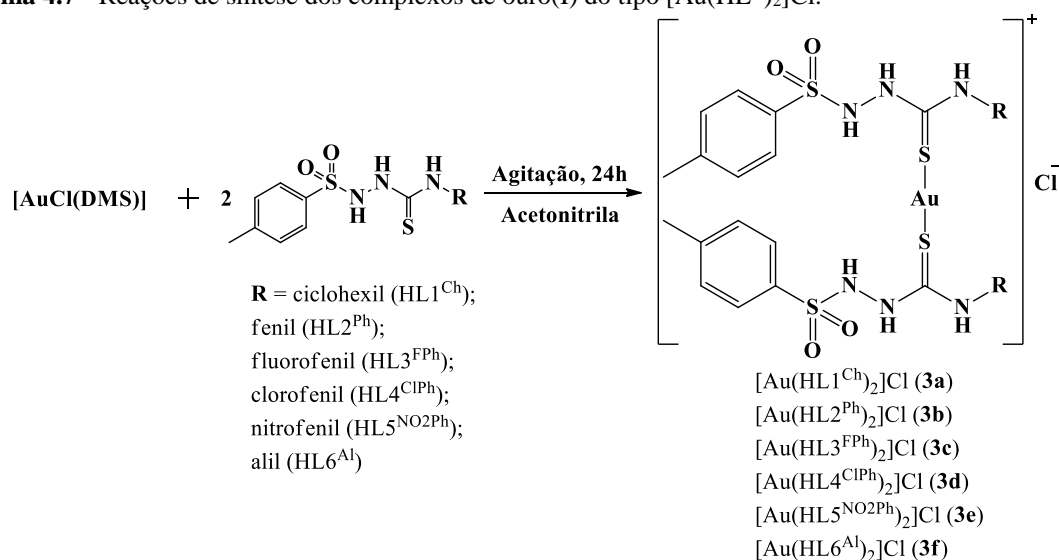
4.4 COMPLEXOS DE OURO (I)

4.4.1 Complexos do tipo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$

4.4.1.1 Síntese e caracterização estrutural

Com o íon metálico ouro(I) foram obtidos seis novos complexos. Os complexos $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (**3a**), $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**), $[\text{Au}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (**3c**), $[\text{Au}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ (**3d**), $[\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO2Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3e**) e $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (**3f**) foram obtidos através de reações dos respectivos ligantes com o precursor $[\text{AuCl}(\text{DMS})]$ (**Esquema 4.7**). A reação ocorre em proporção de 1:2 metal:ligante em acetonitrila. Os rendimentos das reações observados são em torno de 80%. Os sólidos brancos cristalinos são solúveis parcialmente em mistura de metanol ou etanol com diclorometano (1:1) e bastante solúveis em DMSO. Os complexos **3a-3f** apresentaram temperaturas iniciais de fusão na faixa de 171-198 °C. As análises de CHNS concordam com as estruturas propostas dos complexos **3a-3f**. Os valores de condutividade molar em CH_3OH de 65,1, 74,9, 84,3 e 84,6 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$ para os complexos **3a-3c** e **3f**, respectivamente, e em DMSO, de 30,4 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$ para o complexo **3e**, sugerem a formação de compostos catiônicos, nos quais o íon Cl^- atua como contra-íon. Para o complexo **3d** o valor de condutividade molar, no solvente DMSO, de 5,98 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$, divergiu dos demais complexos devido à baixa solubilidade, o que resultou em uma medida imprecisa.

Esquema 4.7 - Reações de síntese dos complexos de ouro(I) do tipo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$.

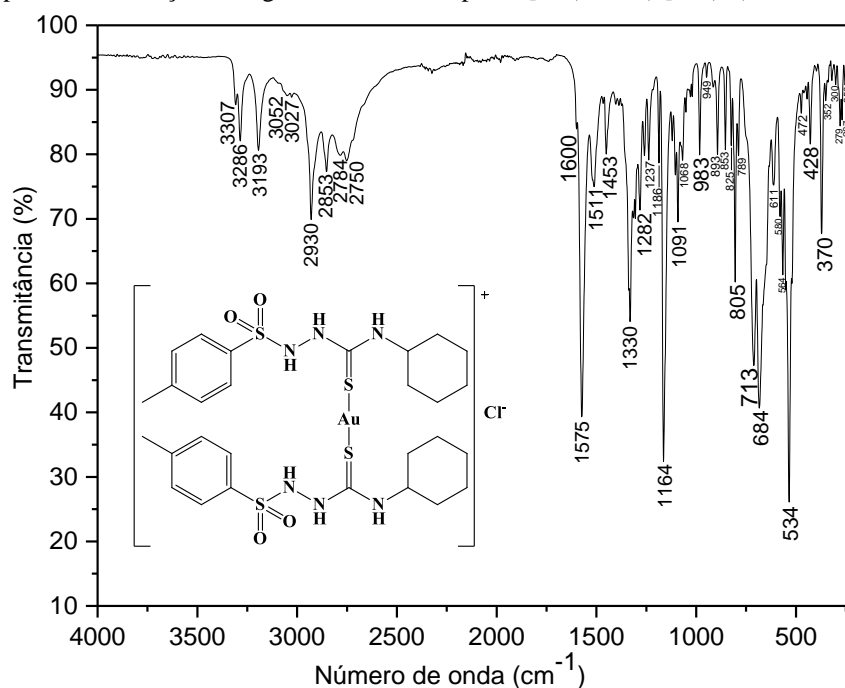


Fonte: A autora.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (**3a**) (**Figura 4.43**), $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**), $[\text{Au}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (**3c**),

[Au(HL4^{CIPh})₂]Cl (**3d**), [Au(HL5^{NO2Ph})₂]Cl (**3e**) e [Au(HL6^{Al})₂]Cl (**3f**) (**Figuras A12-A16, Apêndice A**) também não mostraram mudanças significativas em relação aos ligantes livres, o que indica que os ligantes se coordenam em modo monodentado ao centro metálico. As três bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ são encontradas na região de 3000 cm^{-1} para os complexos **3a-3d**, com exceção do complexo **3f** em que são encontradas apenas duas bandas estiramento devido ao alargamento das bandas. A banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$ do fragmento N-C-N foi observada em torno de 1600 cm^{-1} para os complexos **3a-3d** e **3f**. A presença do grupo NO_2 na posição para no grupo fenil do ligante HL5^{NO2Ph} foi encontrada por uma segunda banda de estiramento $\nu(\text{C-N})$ em 1618 cm^{-1} . Uma vez que a coordenação dos ligantes ao centro metálico deve enfraquecer a ligação C=S, a banda de estiramento $\nu(\text{C=S})$ deve ser encontrada em regiões de menor frequência após a complexação. Desta forma, a atribuição foi realizada para bandas com valores na faixa de 773-798 cm^{-1} para todos os seis complexos de Au(I). Cálculos teóricos por DFT discutidos mais adiante suportam esta afirmação. Essa mudança indica a coordenação do átomo de enxofre do ligante em modo monodentado ao centro metálico de Au^I. As bandas estiramento $\nu(\text{Au-S})$ podem ser observadas abaixo de 500 cm^{-1} [154], entretanto, tais bandas são de baixa intensidade e imprecisas. As demais bandas condizentes com a estrutura dos complexos em relação aos ligantes livres foram encontradas de acordo com suas regiões esperadas e podem ser observadas na **Tabela 4.12**.

Figura 4.43 - Espectro de absorção na região do IV do complexo [Au(HL1^{Ch})₂]Cl (**3a**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

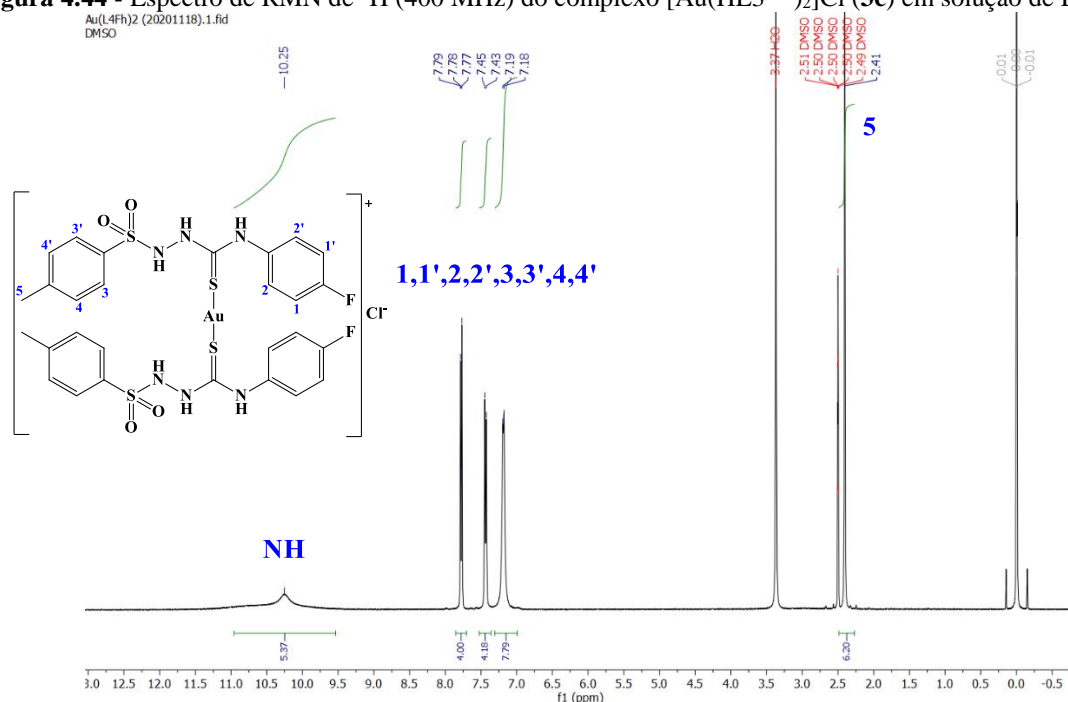
Tabela 4.12 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para os ligantes livres e complexos **3a-f**.

Composto	Principais bandas/ cm^{-1}				
	ν (N-H)	ν (-NH-CS-NH-)	ν_{ass} (S=O)	ν_s (S=O)	ν (C=S)
HL1 ^{Ch}	3371/3228/3167	1597	1352/1330	1166	808
HL2 ^{Ph}	3329/3228/3136	1597	1342/1328	1165	806
HL3 ^{FPh}	3320/3240/3133	1596	1333	1156	814
HL4 ^{ClPh}	3306/3290/3145	1600/1584	1341	1161	806
HL5 ^{NO₂Ph}	3308/3240/3136	1615/1597	1331	1158	807
HL6 ^{Al}	3358/3160	1600	1348	1170	809
(3a)	3307/3286/3193	1600	1330	1164	789
(3b)	3233/3161/3131	1597	1352	1162	798
(3c)	3235/3202/3160	1613/1598	1324	1156	773
(3d)	3222/3158/3119	1591	1351	1160	798
(3e)	3261/3192	1641	1350	1160	795
(3f)	3222/3194/3156	1618/1596	1341	1158	773

Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos de Au^I (**3a-3f**) foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Os espectros de RMN de ¹H dos complexos **3c** (Figura 4.44) e **3a**, **3b**, **3d**, **3e** e **3f** (Figuras B12-B16, Apêndice B) apresentaram todos os sinais de hidrogênio esperados para as estruturas propostas dos complexos e sem mudanças significativas em relação aos ligantes livres. Tanto os sinais de hidrogênio do grupo *p*-tolueno quanto os substituintes diferentes dos ligantes em cada complexo (ciclohexil, fenil, fluorofenil, clorofenil, nitrofenil e alil) foram devidamente encontrados. O total de hidrogênios encontrados nos espectros de RMN de ¹H para os complexos foram de: 40 para **3a**, 29 para **3b**, 28 para **3c** e **3d**, 26 para **3e** e 30 para **3f**.

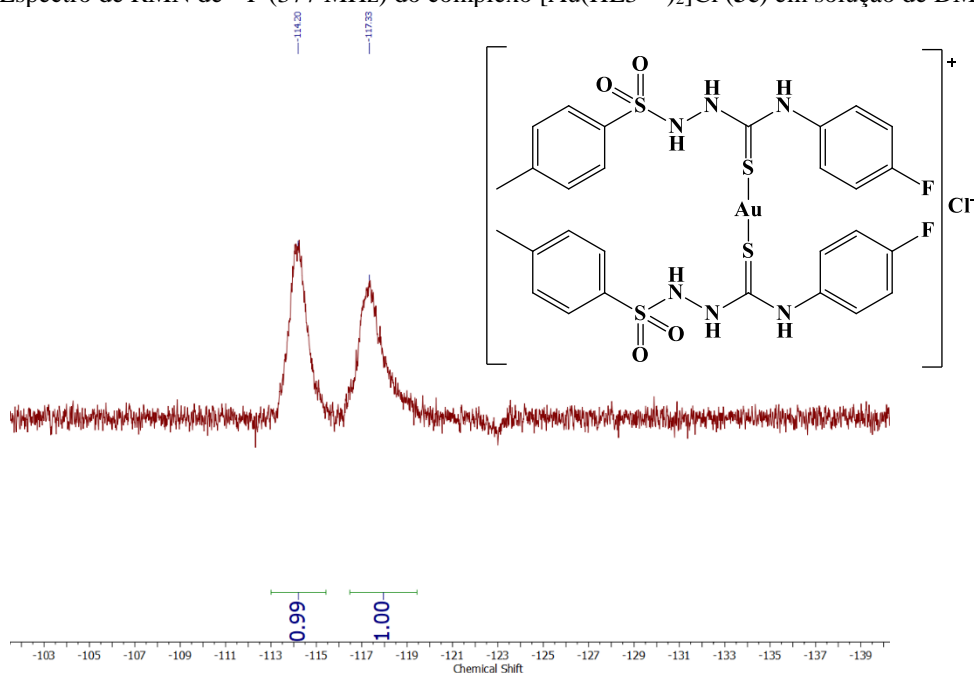
Figura 4.44 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do complexo [Au(HL3^{FPh})₂]Cl (**3c**) em solução de DMSO-*d*₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ (**3c**) também foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. O espectro do referido complexo (**Figura 4.45**) exibiu dois sinais simpletos em -114,20 e -117,33 ppm com mesmo valor de integral. A observação destes sinais indica que o átomo de flúor no grupo periférico fluorofenil do ligante está presente na estrutura do complexo, contudo, os dois sinais simpletos sugerem que os dois ligantes presentes no complexo não são magneticamente equivalentes. Este fato pode ser consequência de fortes interações $\text{Au}\cdots\text{Au}$ observadas na estrutura que serão discutidas mais adiante.

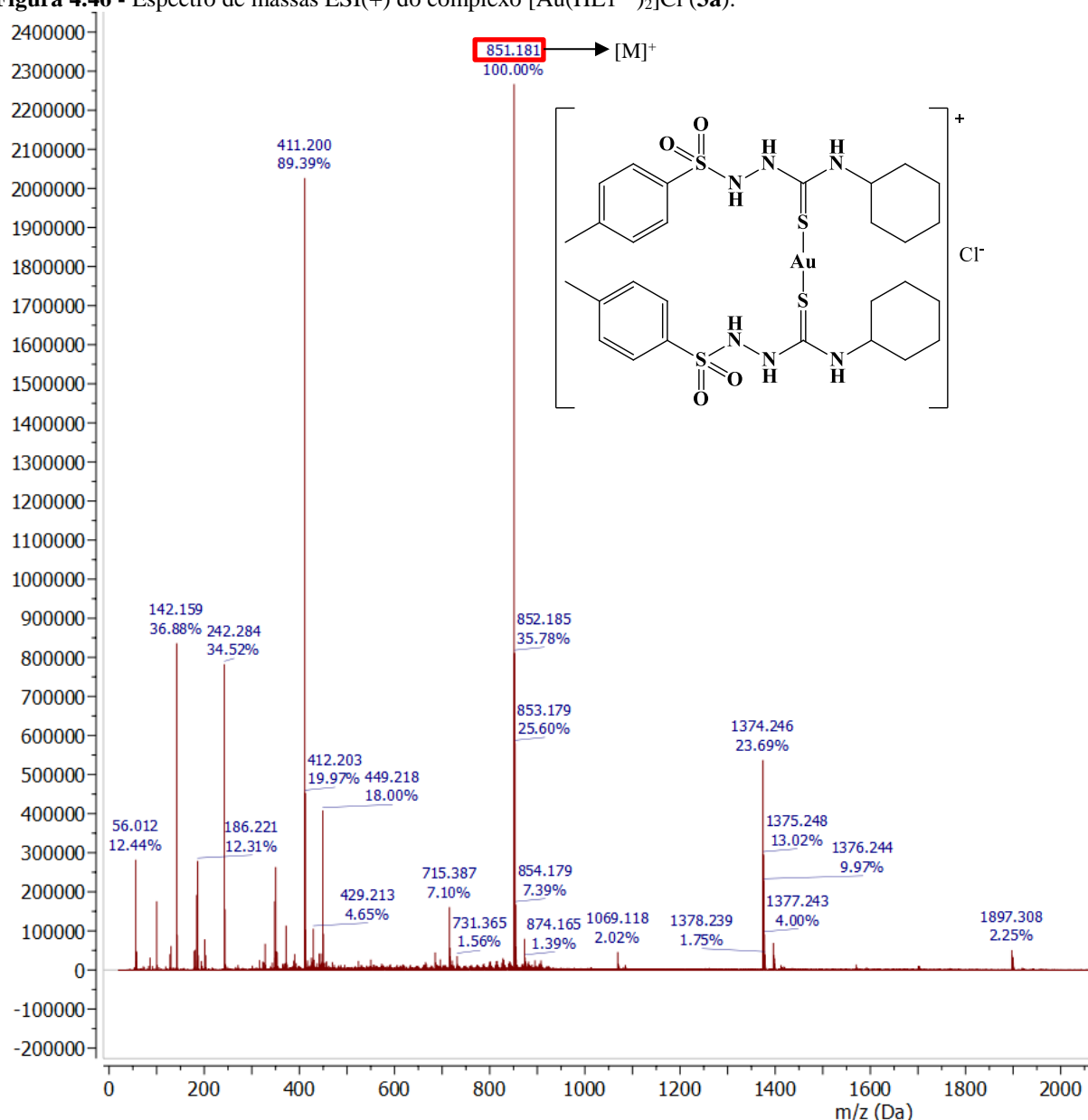
Figura 4.45 - Espectro de RMN de ^{19}F (377 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (**3c**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos de Au^{I} (**3a-3d** e **3f**) foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução em modo positivo ($\text{ESI}^+\text{-TOF}$). A análise para o complexo **3e** também foi realizada, entretanto, os dados foram incertos devido sua baixa solubilidade. Os espectros de massas dos complexos $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{R}})_2]\text{Cl}$ apresentaram sistematicamente o pico íon molecular $[\text{M}]^+$ com os valores esperados. Além disso, alguns espectros apresentaram um pico correspondente ao íon $[\text{M} + \text{AuL}]^+$, o que seria correspondente a uma espécie dimérica formada pela adição de um fragmento AuL . A **Figura 4.46** mostra exemplarmente o espectro do complexo $[\text{Au}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ como modelo para os demais complexos (**Figura C3-C6, Apêndice C**).

Figura 4.46 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (**3a**).

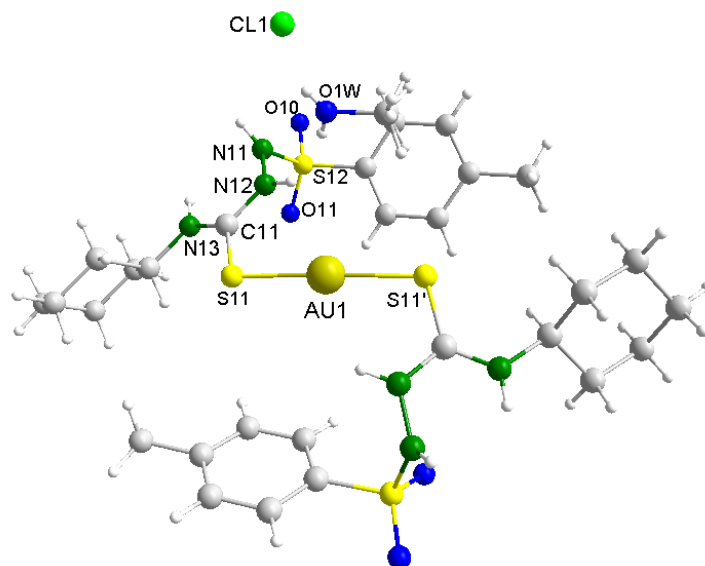


Fonte: Dados da pesquisa.

As estruturas moleculares para os complexos de ouro $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ (**3a** $\cdot\text{MeOH}$) e $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ (**3b** $\cdot\text{MeOH}$) foram determinadas por difração de raios X em monocristal. Os detalhes a respeito do refinamento das estruturas podem ser encontrados na **Tabela D3** (Apêndice D). As estruturas moleculares dos complexos **3a** e **3b** podem ser observadas nas **Figuras 4.47 e 4.48**. Os comprimentos e ângulos de ligação selecionados a partir das estruturas dos complexos **3a** e **3b** são apresentados na **Tabela 4.13**. Os complexos cristalizam em sistema cristalino Monoclínico e grupo espacial $I2/m$. Dois ligantes tiossemicarbazidas se coordenam via átomo de enxofre em modo monodentado ao íon metálico

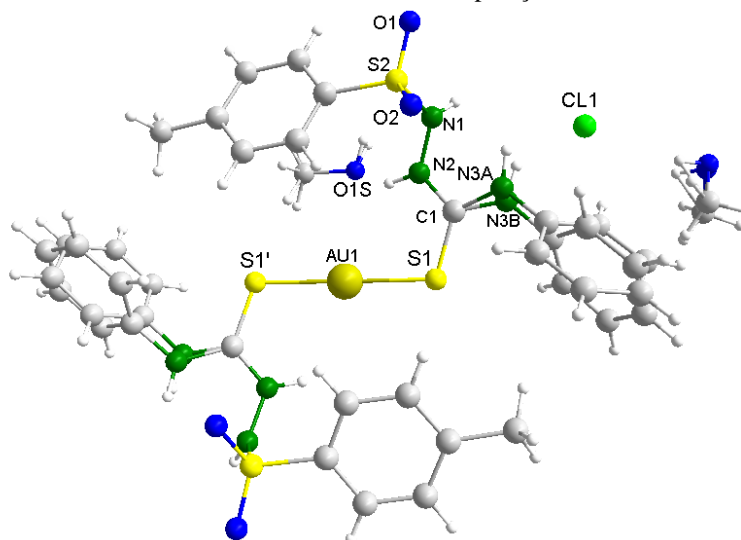
de ouro. A geometria é descrita como linear em torno do centro metálico, porém, foi observada que houve uma pequena distorção do ângulo S(11)-Au-S(21) ($176,73(13)^\circ$ para **3a** e $175,16(9)^\circ$ para **3b**), o qual era esperado um ângulo de 180° característico para uma geometria linear. Uma explicação provável é de que haja alguma interação forçando a distorção das ligações. Em relação aos comprimentos de ligação, foi observado que o comprimento de ligação enxofre-carbono S(11)-C(11) e S(21)-C(21) apresentou um pequeno alongamento em relação ao ligante livre. Ainda assim, tal comprimento manteve o seu caráter de ligação dupla.

Figura 4.47 - Estrutura molecular do complexo **3a**·MeOH obtida por difração de raios X em monocristal. .



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.48 - Estrutura molecular do complexo **3b**·MeOH obtida por difração de raios X em monocristal. Os grupos NH-Ph e a molécula de MeOH estão desornados em duas posições.



Fonte: Dados da pesquisa.

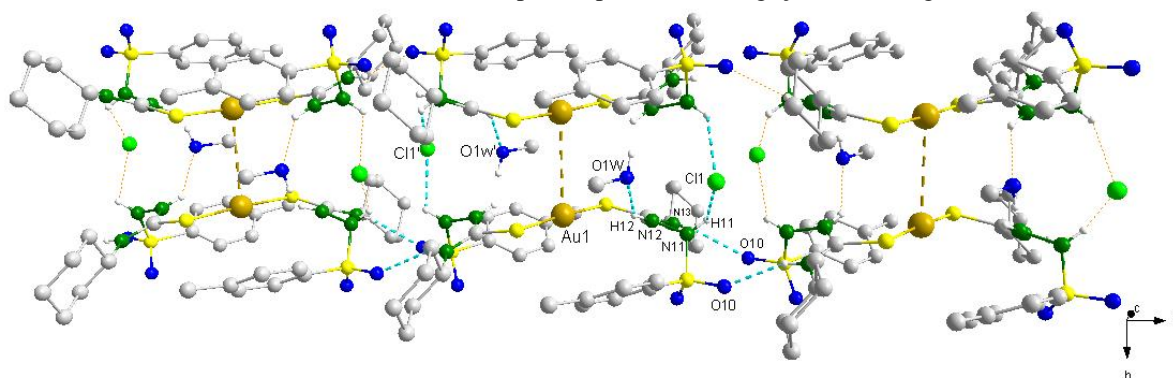
Tabela 4.13 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) obtidos por DRX selecionados a partir das estruturas dos complexos **3a** e **3b**.

	3a	3b
Comprimentos de ligação (Å)		
Au(1)-S(11)	2,2961(12)	2,2955(13)
Au(1)-S(21)	2,2962(12)	2,2955(13)
S(21)-C(21)	1,723(5)	1,703(5)
S(11)-C(11)	1,723(5)	1,739(19)
Ângulos de ligação (°)		
S(11)-Au(1)-S(21)	176,73(13)	175,16(9)
C(21)-S(21)-Au(1)	107,66(16)	106,62(17)
C(11)-S(11)-Au(1)	107,66(16)	107,3(7)

Fonte: Dados da pesquisa.

Na rede cristalina dos complexos **3a** (Figura 4.49) e **3b** (Figura E7, Apêndice E), foram observadas ligações de hidrogênio envolvendo interações do tipo N–H···Cl, N–H···O e, O–H···Cl e N–H···O. Para o complexo **3a**, as interações envolvem os átomos de nitrogênio N(11) e N(12) como doadores de hidrogênio para os átomos de cloro Cl(1) e de oxigênio O(1W), respectivamente, além do átomo de nitrogênio N(13) como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(10) de uma unidade vizinha, e o átomo de oxigênio O(1W) como doador de hidrogênio para o átomo de nitrogênio N(12) de uma segunda unidade vizinha. Para o complexo **3b**, as interações envolvem o átomo de nitrogênio N(2) como doador de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(1S), os átomos de nitrogênio N(1) e oxigênio O(1S) com o íon cloreto Cl(1), e os átomos de nitrogênio N(3A) e N(3B) como doadores de hidrogênio para o átomo de oxigênio O(1).

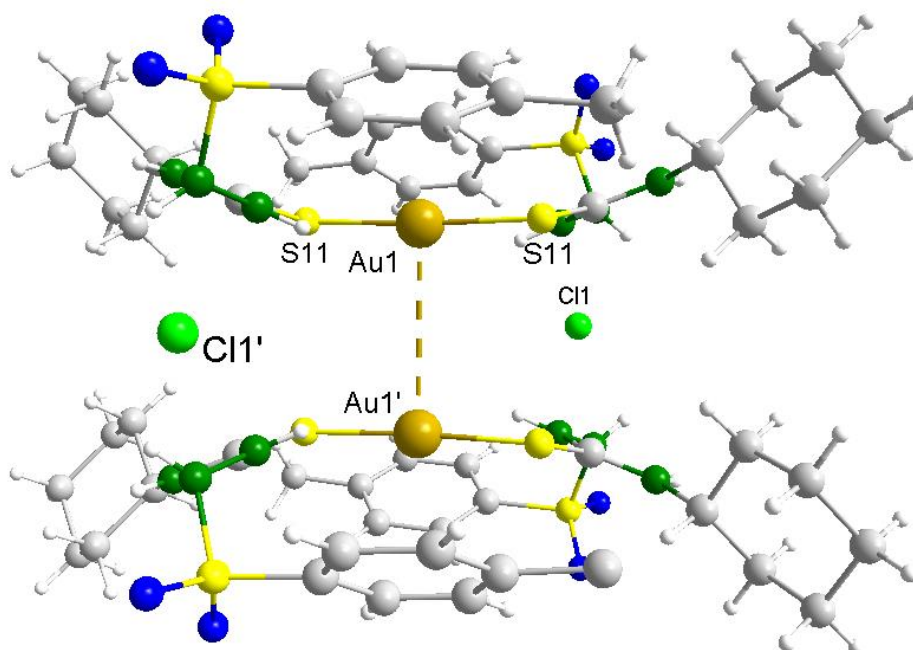
Figura 4.49 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **3a**. [N(13)···O(10) = 3,096(6) Å, N(13)-H(13)···O(10) = 157,4°] e [O(1W)···N(12) = 2,889(6) Å, O(1W)-H(1W)···N(12) = 144,3°]. [N(11)···Cl(1) = 3,213(4) Å, N(11)-H(11)···Cl(1) = 113,4 °] e [N(12)···O(1W) = 2,889(6) Å, N(12)-H(12)···O(1W) = 136,8 °]. Operações de simetria usadas (') -x, y, -z+1; (**) -x+1, y, -z+1; (**') x, -y, z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



Fonte: Dados da pesquisa.

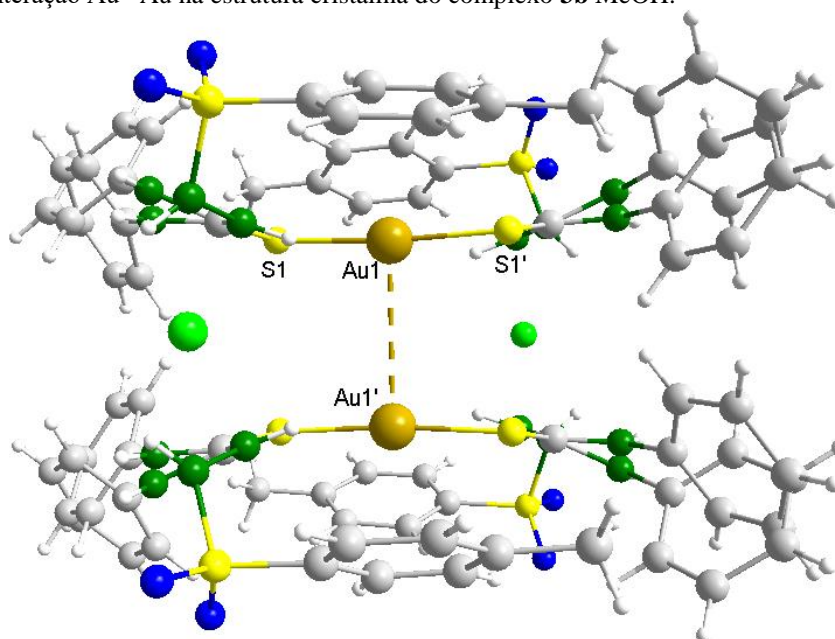
Além das ligações de hidrogênio, foram observadas interações intermoleculares nos complexos de ouro(I) **3a** e **3b** envolvendo dois íons metálicos de Au(I) de moléculas distintas (**Figuras 4.50 e 4.51**). Na literatura são encontrados muitos complexos de ouro(I) que apresentam este tipo de interação [155]. Segundo a literatura, o termo “interação aurofílica” foi denominado para este tipo de interação, devido à alta energia de ligação entre os íons Au...Au, a qual se assemelha à energia encontrada em ligações de hidrogênio intermoleculares, bem como ao baixo número de coordenação encontrado para complexos lineares de Au(I), o qual permite uma abertura na esfera de coordenação do íon metálico para a aproximação de outro íon metálico de Au(I). Como não há impedimento estérico, os centros metálicos de moléculas diferentes foram atraídos, paralelamente, por uma distância igual a 3,8244(6) Å para **3a** e 3,5268(6) Å para **3b**, estando de acordo com a distância esperada para uma interação intermolecular entre Au...Au (entre 3,50 – 3,80 Å) [155].

Figura 4.50 – Interação Au...Au na estrutura cristalina do complexo **3a**·MeOH.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.51 – Interação Au...Au na estrutura cristalina do complexo **3b**·MeOH.



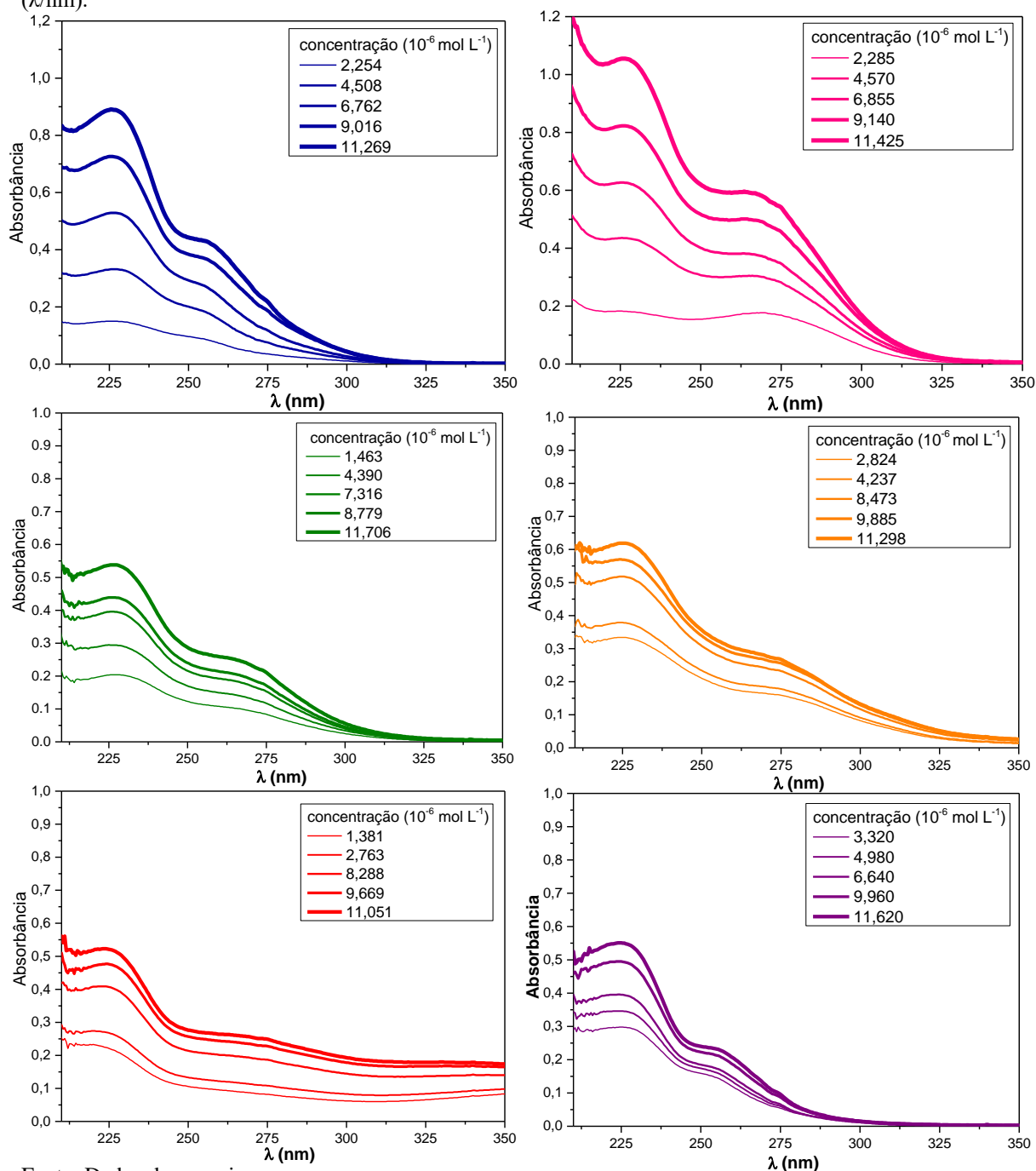
Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.1.2 Estudo das propriedades eletrônicas

Os estudos foram iniciados com a obtenção dos espectros eletrônicos de absorção experimentais dos complexos **3a-3f** (**Figura 4.52**). Foram observadas duas bandas de absorção para todos os complexos de ouro, com exceção do complexo **3e**, para o qual foram observadas três bandas. Para confirmar com maior precisão as absorptividades molares dos complexos **3a-3f**, foram obtidos espectros eletrônicos de absorção em 5 concentrações a partir de uma solução estoque afim de obter um gráfico com uma reta de regressão linear (**Figura D4, Apêndice D**). Foi observado um coeficiente de correlação linear 'r' obtido na faixa de 0,991-0,999 para ambos os complexos. Os máximos de absorção observados e os coeficientes angulares (absortividade molar, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) obtidos para os complexos foram de: 227 (82967) e 255 (38732) para **3a**; 227 nm (93260) e 270 nm (43019) para **3b**; 227 (32697) e 264 (14506) **3c**; 225 (33535) e 270 (13702) para **3d**; 223 (29670), 268 (17210) e 364 (7623) para **3e** e 225 (30364) e 255 (10471) para **3f**. Os dados dos espectros eletrônicos (concentrações e absorbâncias) podem ser observados nas **Tabelas D5, D6 e D7** do **Apêndice D**. Os máximos de absorção dos complexos são similares aos máximos dos ligantes livres, entretanto, apresentaram valores de absorptividade molar menores após a complexação. A primeira banda observada nos espectros pode ser atribuída a transições intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto a segunda banda, de acordo com cálculos teóricos obtidos para complexos de prata(I) [105], é característica de transições de

carga do tipo TCML (transferência de carga metal-ligante), devido a configuração eletrônica do íon metálico de Au(I).

Figura 4.52 - Espectro de absorção experimental na região de 210 à 350 nm dos complexos **3a** (linha azul), **3b** (linha rosa), **3c** (linha verde), **3d** (linha laranja), **3e** (linha vermelha) e **3f** (linha roxa) em solução de CH₃OH para **3a**, **3b**, **3c**, **3f** e de CH₃CN para **3d** e **3e**, concentração de 10⁻⁶ mol L⁻¹. Absorbância *versus* comprimento de onda (λ /nm).

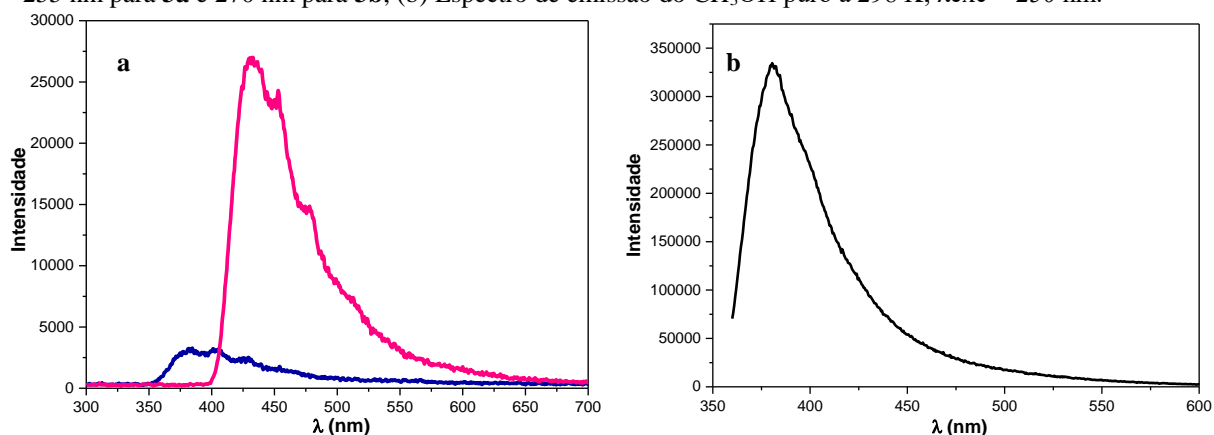


Fonte: Dados da pesquisa.

A segunda parte dos estudos eletrônicos foi a obtenção dos espectros de emissão de fluorescência dos complexos **3a** e **3b** (Figura 4.53a). A medida à temperatura ambiente dos

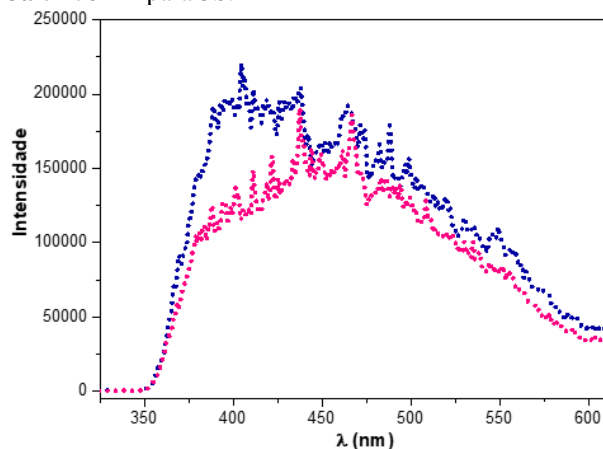
complexos foi realizada em solução de metanol e com argônio borbulhado em solução durante 5 minutos. Contudo, as bandas observadas para os dois complexos são semelhantes à banda observada no espectro do solvente puro (**Figura 4.53b**), indicando que os complexos **3a** e **3b** não apresentam luminescência à temperatura ambiente. Em seguida, a medida dos espectros de emissão a baixa temperatura dos complexos (**Figura 4.54**) foi realizada em solução de mistura de solventes, etanol:metanol na proporção de 4:1 (v/v). Os complexos **3a** e **3b** apresentaram bandas com máximos de emissão a uma intensidade relativamente alta em torno de 400 nm. Como o decaimento não-radiativo do estado excitado é fortemente suprimido, a luminescência do estado excitado mais baixo pode ser detectada. A característica das bandas alargadas observadas é típica para emissões onde há transferência do tipo TCML (metal-ligante) [148,149].

Figura 4.53 – (a) Espectros de emissão dos complexos **3a** (linha azul) e **3b** (linha rosa) em CH₃OH a 298 K; λ_{exc} = 255 nm para **3a** e 270 nm para **3b**; (b) Espectro de emissão do CH₃OH puro à 298 K; λ_{exc} = 250 nm.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.54 - Espectros de emissão dos complexos **3a** (linha azul tracejada) e **3b** (linha rosa tracejada) em MeOH a 77 K; λ_{exc} = 255 nm para **3a** e 270 nm para **3b**.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.5 ESTUDOS TEÓRICOS POR DFT

Visando entender melhor as propriedades dos compostos, foram realizados cálculos teóricos (DFT) para os monômeros de Ag^{I} (**2a-2d**), $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ e Au^{I} (**3a-3f**). Por meio dos cálculos teóricos foram verificados os seguintes parâmetros: a região da banda de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, comprimentos e ângulos de ligação, o *gap* de energia e composição dos orbitais (HOMO-LUMO) participantes nas transições que ocorrem do estado fundamental para o estado excitado dos complexos, bem como os dados de AIM (do inglês *Atoms in Molecules*) obtidos através das estruturas otimizadas dos complexos.

Após a otimização das estruturas, foram obtidos os espectros vibracionais teóricos. Foi analisado se a atribuição das bandas de estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$ obtidas nos espectros experimentais dos complexos de Au^{I} foram adequadas para a região esperada. As atribuições teóricas podem ser observadas na **Tabela 4.14**. As frequências apresentadas na tabela não foram escalonadas em relação aos espectros experimentais. Não há um modo vibracional “puro” só do estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, mas sim modos conjugados como os atribuídos na tabela. De acordo com os dados teóricos e os espectros experimentais, sugere-se que o estiramento ficou dentro da região esperada ($730 - 800 \text{ cm}^{-1}$), mas com uma variação entre um complexo e outro.

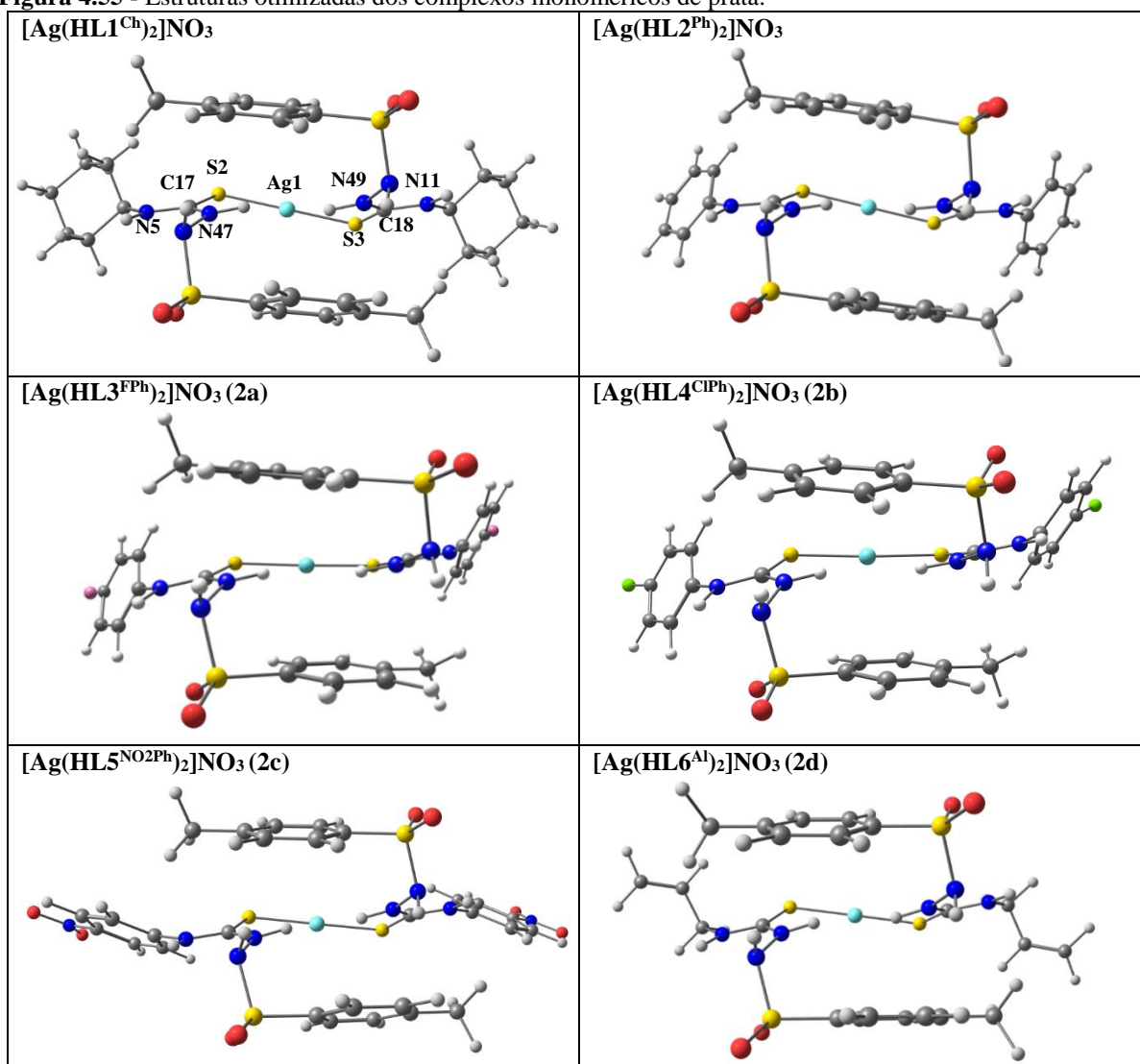
Tabela 4.14 - Modos vibracionais e suas atribuições teóricas na região da ligação C=S.

Composto	Frequência vibracional / cm^{-1}	Atribuição do modo vibracional
$\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2\text{Cl}$	790,64 / 794,59	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta_{\text{oop}}\text{CH}_2(\text{ciclohexano})$
$\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2\text{Cl}$	744,73 / 746,69	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta\text{NCN} + \delta_{\text{oop}}\text{CH}_2(\text{ph})$
$\text{Au}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2\text{Cl}$	738,89 / 741,70	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta\text{NCN} + \delta_{\text{oop}}\text{CH}_2(\text{ph})$
$\text{Au}(\text{HL4}^{\text{ClPh}})_2\text{Cl}$	767,65 / 768,30	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta\text{NCN} + \delta_{\text{oop}}\text{CH}_2(\text{ph})$
$\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2\text{Cl}$	755,56 / 756,37	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta\text{NCN} + \delta_{\text{oop}}\text{CH}_2(\text{ph})$
$\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2\text{Cl}$	782,41 / 798,73	$\nu\text{C}=\text{S} + \delta\text{NCN} + \delta_{\text{roc-as}}\text{NH}$

Fonte: Dados da pesquisa.

Em seguida, a partir das estruturas otimizadas dos complexos de Ag^{I} e Au^{I} (**Figura 4.55 e 4.56**) foram obtidos os comprimentos e ângulos de ligação teóricos (**Tabela 4.15 e 4.16**), respectivamente. Para os complexos **3a** e **3b** determinados experimentalmente por difração de raios X e já discutidos anteriormente, o ângulo S-Au-S em torno de 175° foi condizente com o valor teórico obtido (174° para **3a** e 175° para **3b**), enquanto que os comprimentos de ligação Au-S em torno de $1,7 \text{ \AA}$, apresentam teoricamente uma distância maior do que o encontrado, em torno de $2,3 \text{ \AA}$, para ambos os complexos.

Figura 4.55 - Estruturas otimizadas dos complexos monoméricos de prata.



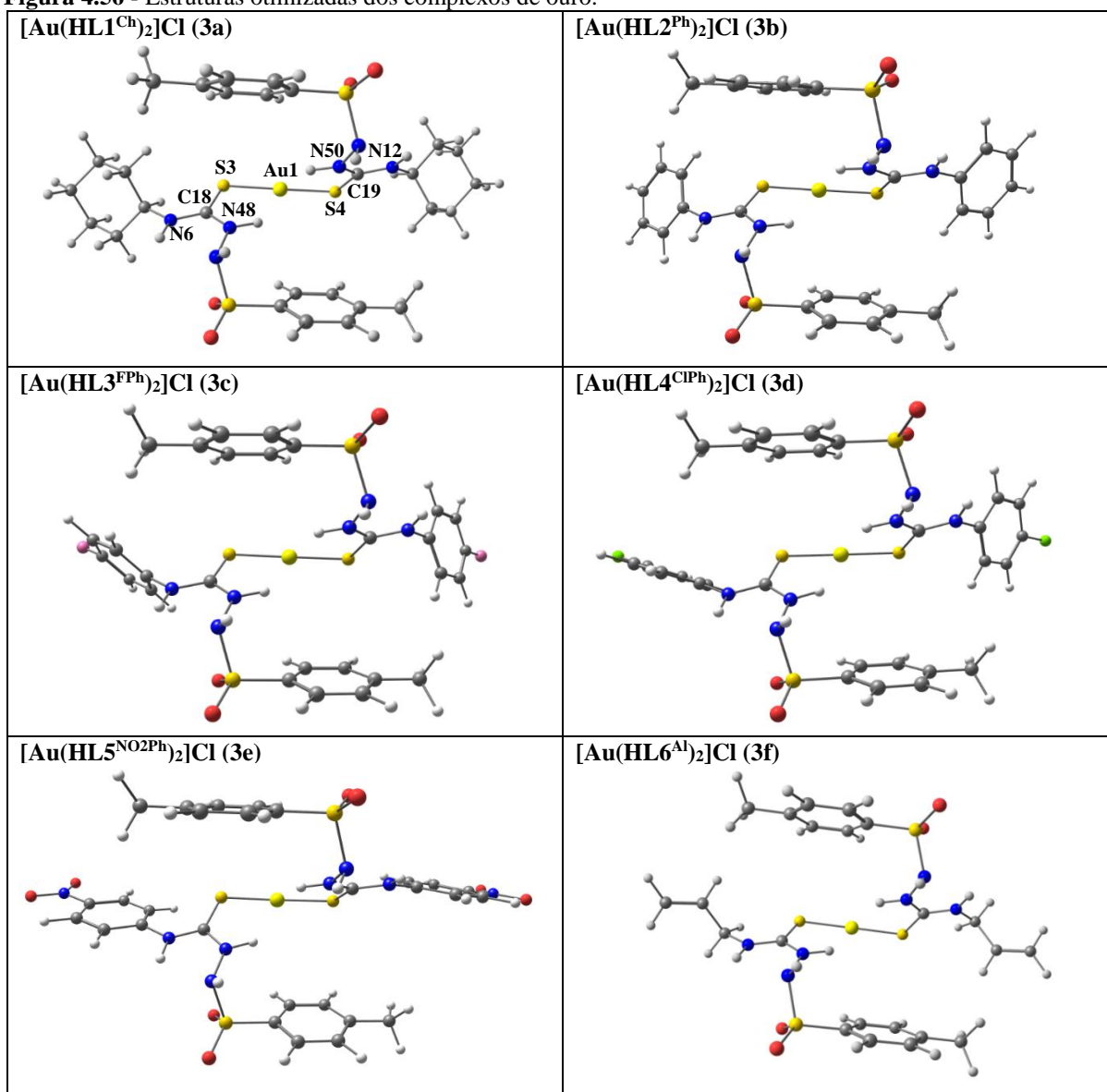
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.15 - Principais dados estruturais teóricos dos complexos de prata.

		Complexos					
	Átomos Seleccionados	AgL1	AgL2	2a	2b	2c	2d
Distâncias/ Å	Ag1-S3	2,409	2,411	2,507	2,508	2,416	2,408
	Ag1-S2	2,409	2,408	2,507	2,508	2,415	2,411
Ângulos/°	S3-Ag1-S2	172,8	172,7	164,4	164,0	175,2	173,4
	Ag1-S2-C17-N5	17,4	14,2	11,8	11,7	13,7	16,8
	Ag1-S3-C18-N49	-162,8	-163,8	-168,6	-168,2	-169,5	-163,0
DIEDRAL/°	Ag1-S2-C17-N47	-163,7	-165,9	-168,5	-168,5	-169,5	-164,3
	Ag1-S3-C18-N11	18,3	16,5	11,8	12,1	13,7	18,1

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.56 - Estruturas otimizadas dos complexos de ouro.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.16 - Principais dados estruturais dos complexos de ouro(I).

		Complexos					
	Átomos Seleccionados	3a	3b	3c	3d	3e	3f
Distâncias/ Å	Au1-S4	2,284	2,289	2,287	2,287	2,286	2,284
	Au1-S3	2,284	2,289	2,287	2,287	2,286	2,284
Ângulos/°	S4-Au1-S3	174,0	175,0	174,3	175,0	175,1	174,8
	Au1-S4-C19-N12	11,1	15,3	9,2	6,9	6,2	8,4
DIEDRAL/°	Au1-S4-C19-N50	-171,8	-167,3	-173,2	-174,7	-177,5	-173,8
	Au1-S3-C18-N48	-173,4	-176,0	-176,0	-178,1	-178,2	-174,3
	Au1-S3-C18-N6	9,2	5,3	6,8	4,8	5,3	7,8

Fonte: Dados da pesquisa.

Também foram calculados os orbitais HOMO-LUMO dos complexos de Au^I e Ag^I (Figuras 4.57 e 4.58, respectivamente) bem como *gap* de energia entre os orbitais (Tabela 4.17). Foi observado que nos complexos de Au^I e Ag^I com os ligantes HL1^{Ch} e HL6^{Al} a transição ocorre do orbital HOMO, com composição predominante nas ligações C=S e N-H, para o orbital LUMO com composição majoritária do grupo *p*-tolueno. Já nos demais complexos de Ag^I e Au^I, isto é, derivados dos ligantes HL2^{Ph}, HL3^{FPh} e HL4^{CIPh}, os grupos substituintes periféricos compõem ativamente o orbital HOMO, enquanto o orbital LUMO permanece primordialmente no grupo *p*-tolueno. Já para os complexos com o ligante HL5^{NO2Ph}, o grupo nitrofenil participa tanto do orbital HOMO quanto no LUMO.

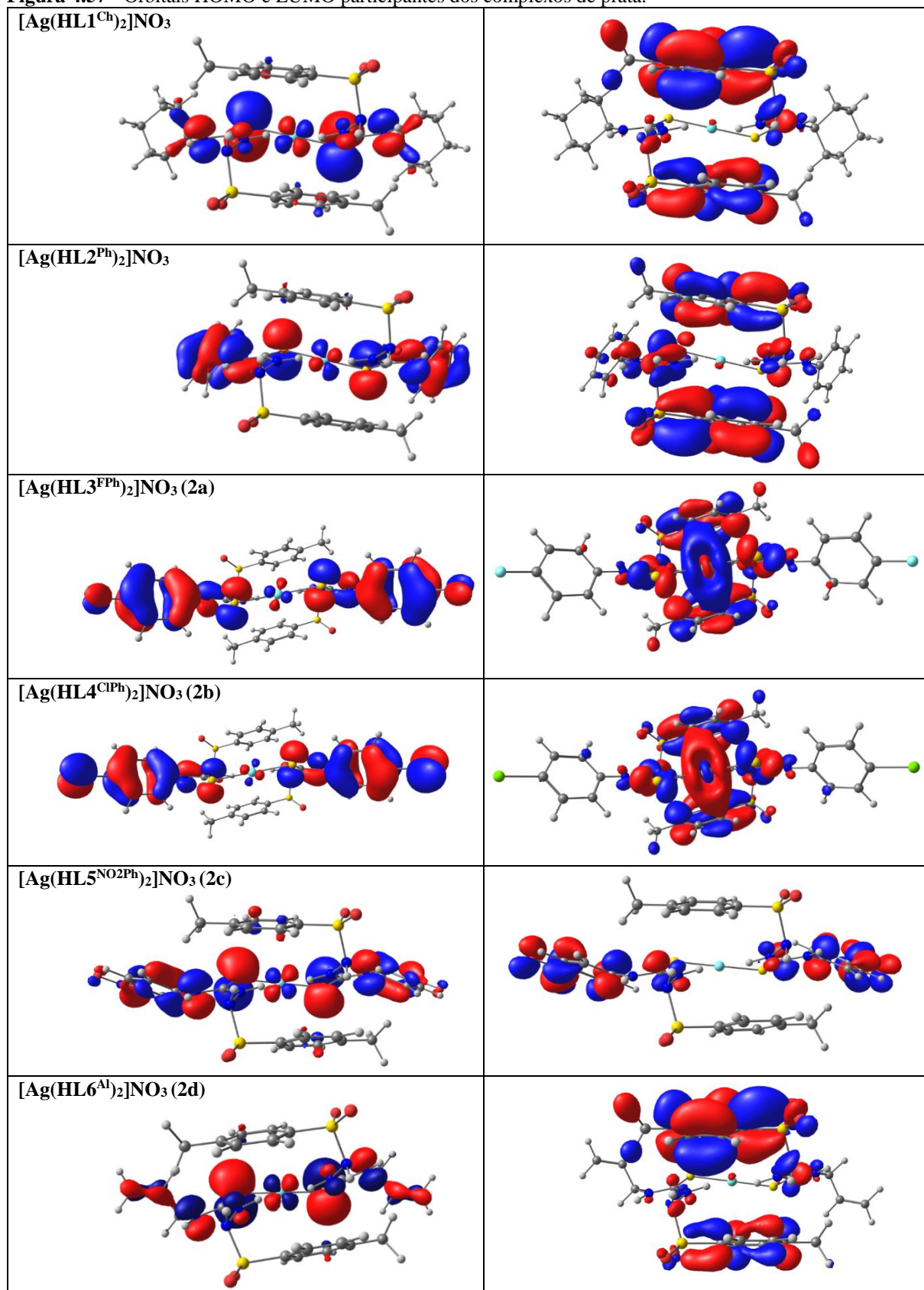
Tabela 4.17 – O *gap* de energia dos complexos de Ag^I e Au^I.

Complexos de Ag ^I	<i>gap</i> de energia (eV)	Complexos de Au ^I	<i>gap</i> de energia (eV)
AgL1	5,317	3a	5,077
AgL2	5,180	3b	4,802
2a	4,815	3c	5,028
2b	4,738	3d	4,810
2c	4,138	3e	3,956
2d	5,348	3f	5,102

Fonte: Dados da pesquisa.

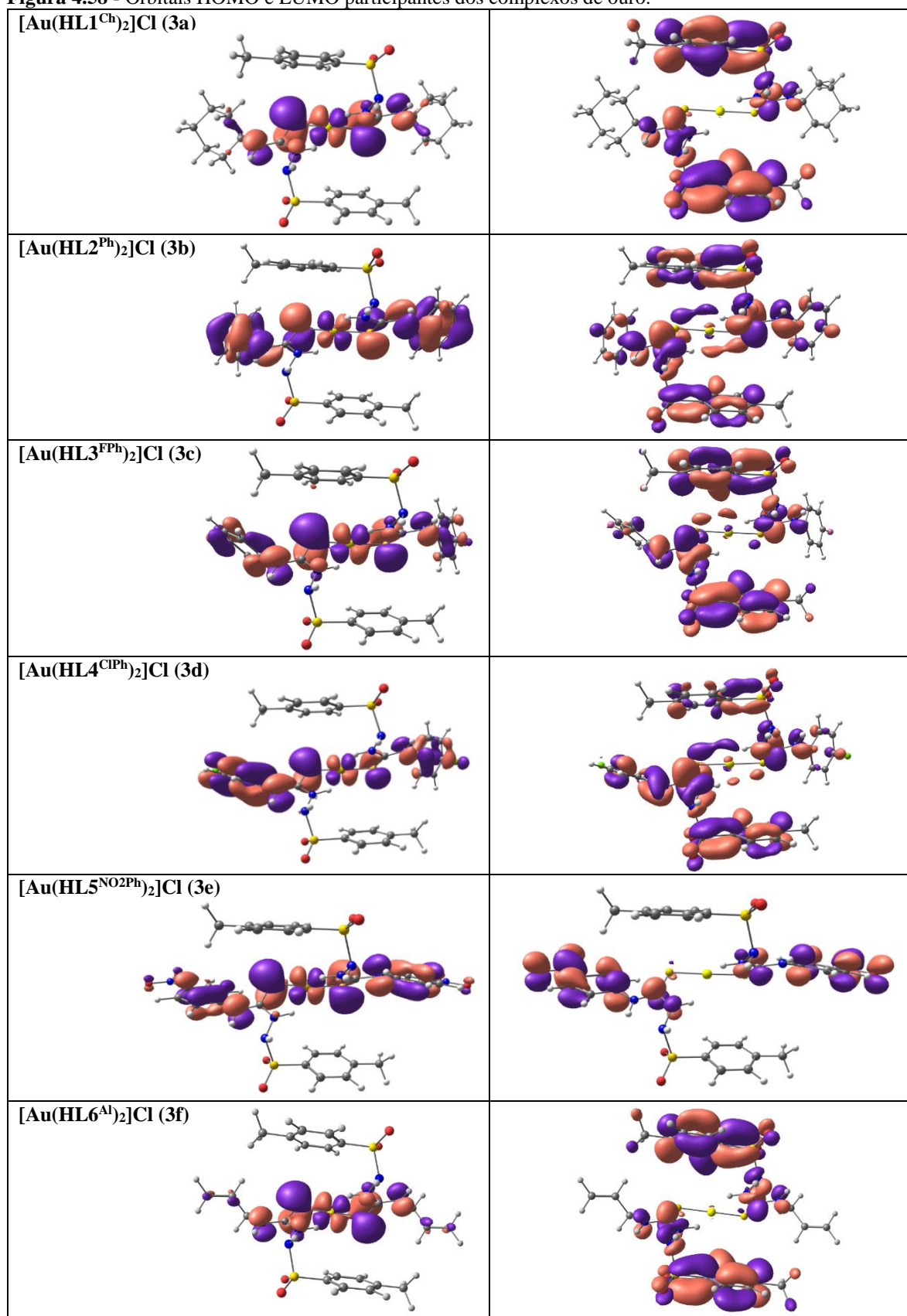
Em relação aos *gaps* de energia (entre HOMO e LUMO) dos complexos, foi observado que as energias seguem a mesma ordem de explicação dos orbitais. Em ordem decrescente, os maiores valores de *gap* são encontrados para os complexos de Ag^I e Au^I com os ligantes HL1^{Ch} e HL6^{Al}. Em seguida, estão os valores dos complexos de Ag^I e Au^I com os ligantes HL2^{Ph}, HL3^{FPh}, HL4^{CIPh}, e por fim, os menores valores foram observados para os complexos de Ag^I (**2c**) e Au^I (**3e**) com o ligante HL5^{NO2Ph}. Os diferentes *gaps* de energia podem ser atribuídos aos diferentes grupos substituintes dos ligantes nos complexos, e por isso, o menor valor de energia *gap* foi encontrado com os complexos que possuem o grupo substituinte nitrato no ligante, uma vez que se trata de um grupo mais retirador de densidade eletrônica.

Figura 4.57 - Orbitais HOMO e LUMO participantes dos complexos de prata.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.58 - Orbitais HOMO e LUMO participantes dos complexos de ouro.

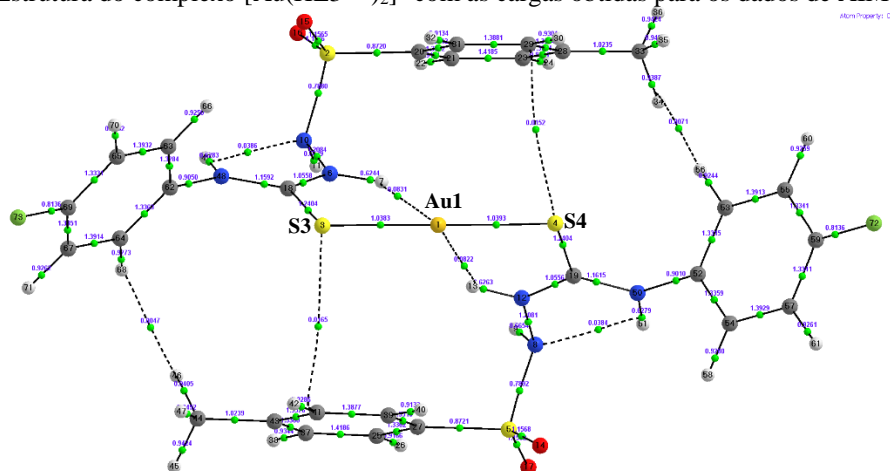


Fonte: Dados da pesquisa.

Por fim, também foram obtidos os dados de AIM (do inglês *Atoms in Molecules*) dos complexos de Au^I (**Figura 4.59** e **Tabela 4.18**) que compõem: a carga de Bader (q), o índice de deslocalização (ID), a densidade eletrônica no ponto crítico de ligação relevante (ρ), e o Laplaciano da densidade neste ponto ($\nabla^2\rho$).

Os valores de ID são bem indicativos para dizer que realmente cada ligação tem característica de uma ligação covalente simples. As densidades eletrônicas variam um pouco entre os compostos devido à natureza de cada ligante, mas a influência é relativamente pequena sobre os átomos da esfera de coordenação do ouro. Já com relação às cargas de Bader, as de maior relevância para este trabalho, estas avaliam as cargas dos íons metálicos e dos átomos de enxofre coordenados ao centro metálico do composto de coordenação. Como esperado, e de acordo com a mudança do substituinte nos ligantes em cada complexo de Au^I, as cargas apresentam uma pequena alteração de um complexo para o outro. As cargas mais positivas foram encontradas para o complexo **3e** (q = Au^I: +0,1255, S3: +0,1277 e S4: +0,1269) com o ligante HL5^{NO₂Ph}. Enquanto as cargas menos positivas foram encontradas para os complexos **3a** (q = Au^I: +0,1028, S3: +0,0588 e S4: +0,0589) e **3f** (q = Au^I: +0,1078, S3: +0,0610 e S4: +0,0606) com os ligantes HL1^{Ch} e HL6^{Al}, respectivamente. Percebe-se que os átomos de enxofre sofrem uma diminuição na carga bem mais significativa do que em relação as cargas dos íons metálicos. Além disso, as cargas de Bader seguem uma tendência contrária em relação aos *gaps* de energia dos orbitais. Para o complexo **3e** foi observado um *gap* de energia menor e uma carga de Bader mais positiva. E para os complexos **3a** e **3f** foram observados um *gap* de energia maior e uma carga de Bader menos positiva.

Figura 4.59 - Estrutura do complexo [Au(HL3^{FPh})₂]⁺ com as cargas obtidas para os dados de AIM.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.18 - Propriedades eletrônicas dos complexos de ouro(I). Os valores estão mostrados, respectivamente para cada ligação, na ordem que elas aparecem.

[Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl (3a)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1028			
S3	+0,0588			
S4	+0,0589			
S3-Au-S4		1,0459/1,0463	+0,1114/+0,1115	+0,1698/+0,1695
S3-C18		1,2225	+0,1910	-0,2597
S4-C19		1,2226	+0,1910	-0,2593
[Au(HL2 ^{Ph}) ₂]Cl (3b)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1229			
S3	+0,0710			
S4	+0,0661			
S3-Au-S4		1,0344/1,0396	+0,1104/+0,1104	+0,1704/+0,1705
S3-C18		1,2346	+0,1909	-0,2383
S4-C19		1,2355	+0,1911	-0,2403
[Au(HL3 ^{FPh}) ₂]Cl (3c)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1078			
S3	+0,0912			
S4	+0,0880			
S3-Au-S4		1,0383/1,0393	+0,1111/+0,1111	+0,1691/+0,1686
S3-C18		1,2404	+0,1917	-0,2292
S4-C19		1,2404	+0,1917	-0,2312
[Au(HL4 ^{CIPh}) ₂]Cl (3d)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1110			
S3	+0,0994			
S4	+0,0946			
S3-Au-S4		1,0350/1,0367	+0,1110/+0,1110	+0,1690/+0,1686
S3-C18		1,2446	+0,1915	-0,2251
S4-C19		1,2439	+0,1916	-0,2269
[Au(HL5 ^{NO2Ph}) ₂]Cl (3e)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1255			
S3	+0,1277			
S4	+0,1269			
S3-Au-S4		1,0285/1,0291	+0,1112/+0,1112	+0,1700/+0,1701
S3-C18		1,2611	+0,1925	-0,2081
S4-C19		1,2605	+0,1925	-0,2093
[Au(HL6 ^{Al}) ₂]Cl (3f)	q	DI	ρ	$\nabla^2\rho$
Au	+0,1078			
S3	+0,0610			
S4	+0,0606			
S3-Au-S4		1,0432/1,0441	+0,1113/+0,1114	+0,1702/+0,1702
S3-C18		1,2238	+0,1906	-0,2545
S4-C19		1,2236	+0,1907	-0,2553

Fonte: Dados da pesquisa.

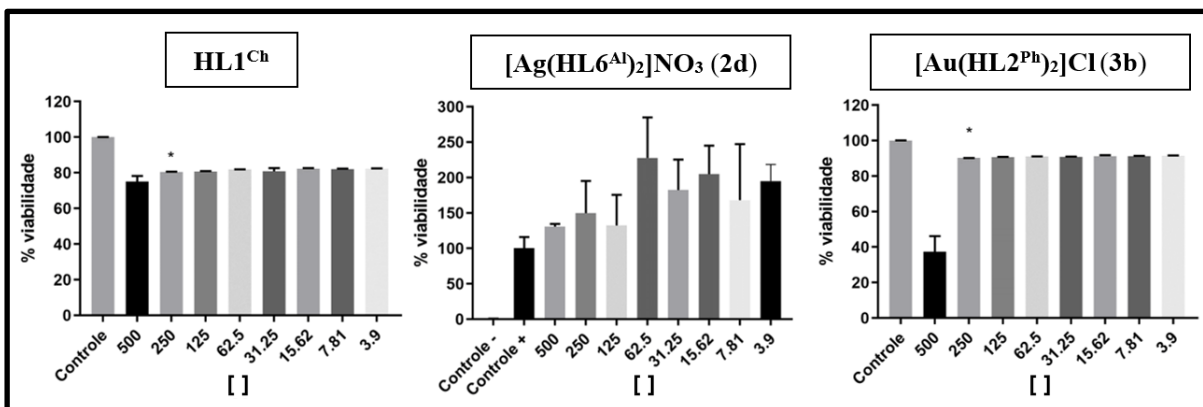
4.6 ESTUDOS BIOLÓGICOS

Como já mencionado na introdução deste trabalho, o interesse da aplicação em doenças parasitárias de complexos de metais de cunhagem contendo tioureias em sua estrutura não é por acaso. Relatos já encontrados na literatura mostraram que tais derivados são promissores para este tipo de aplicação [83]. Além disso, nosso grupo de pesquisa já vem mostrando, ao longo dos últimos anos, resultados relevantes, por exemplo, para complexos de Cu(I) semelhantes aos estudados neste trabalho [83]. Deste modo, resolvemos realizar estudos biológicos envolvendo parasitas da Leishmaniose, cujos dados são discutidos a seguir.

4.6.1 Citotoxicidade em células Vero

A partir do interesse em desenvolver fármacos para a Leishmaniose com menor toxicidade, os estudos biológicos foram iniciados através da realização de testes *in vitro* para avaliar a viabilidade celular (citotoxicidade) dos ligantes livres (**HL1^{Ch}**, **HL2^{Ph}**, **HL3^{FPh}**, **HL4^{ClPh}**, **HL5^{NO₂Ph}**, **HL6^{Al}** e **HL7^{SfNa}**) e dos complexos **1a-1d**, **2a-2d** e **3a-3f** frente a células de rim de macaco verde africano (*Vero*). Além destes compostos, foram incluídos no teste os complexos $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$ e $[\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ já obtidos em um trabalho anterior [105]. Por meio deste teste, foi possível determinar os valores de citotoxicidade CC_{50} (concentração inibitória para a viabilidade de 50% das células). Quanto maior a concentração inibitória, maior é a viabilidade do composto frente à célula Vero. Os valores de CC_{50} podem ser encontrados na **Tabela 4.19**. Já os gráficos de citotoxicidade em função das concentrações que apresentaram melhores resultados são encontrados na **Figura 4.60**, enquanto os demais podem ser encontrados no **Apêndice F, Figura F1**. Analisando-se os gráficos obtidos para todos os compostos, foi observado que os ligantes livres apresentam bons índices de citotoxicidade (entre 200-300 μM), com exceção dos ligantes **HL4^{ClPh}** e **HL5^{NO₂Ph}**. O composto **HL7^{SfNa}** também apresentou baixa toxicidade ($\text{CC}_{50} = 303,5 \mu\text{M}$). Dentre os complexos testados, quatro complexos de prata(I), **2a-2d**, apresentaram valores de CC_{50} próximo ou acima de 500 μM , enquanto que apenas um complexo de ouro, $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**), apresentou boa citotoxicidade (295,6 μM). O complexo **3b** foi menos tóxico do que o seu ligante livre **HL2^{Ph}**, enquanto os complexos **2a-2d** apresentaram toxicidades significativamente melhores do que os seus respectivos ligantes livres. Para os demais complexos, foi observado, de forma geral, que os complexos apresentaram uma citotoxicidade maior que os ligantes livres.

Figura 4.60 - Gráficos dos ensaios de citotoxicidade versus concentrações (μM) dos compostos HL1^{Ch} , $[\text{Ag}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{NO}_3$ (2d) e $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (3b).



Fonte: Dados da pesquisa.

4.6.2 Testes contra parasitas da *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*

4.6.2.1 Teste de atividade com o parasita *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*

Após o teste de citotoxicidade, os ligantes livres (HL1^{Ch} , HL2^{Ph} , HL3^{FPh} , HL4^{CIPh} , $\text{HL5}^{\text{NO2Ph}}$, HL6^{Al} e HL7^{SfNa}) e os complexos **1a-1d**, $[\text{Ag}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$, $[\text{Ag}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$, **2a-2d** e **3a-3f** foram testados quanto a atividade leishmanicida frente à forma promastigota das cepas *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*. A atividade leishmanicida dos compostos obtidos nesta pesquisa foi comparada com a atividade do fármaco de referência contra a *Leishmania*, o Glucantime (**Figura 1.4a**). A avaliação é baseada nos valores de IC_{50} , o qual é a concentração citotóxica mínima para a morte de 50% dos parasitas *in vitro* na forma promastigota. Para chegar ao valor de IC_{50} , foram obtidos gráficos da porcentagem de atividade leishmanicida em diferentes concentrações dos ligantes e complexos. As **Figura 4.61** e **4.62** mostram os gráficos referentes aos melhores resultados da atividade leishmanicida versus concentrações testadas dos compostos e do fármaco de referência, enquanto os gráficos dos demais compostos podem ser encontrados no **Apêndice F**, **Figuras F2** e **F3**. Os valores de IC_{50} podem ser evidenciados através da **Tabela 4.19**.

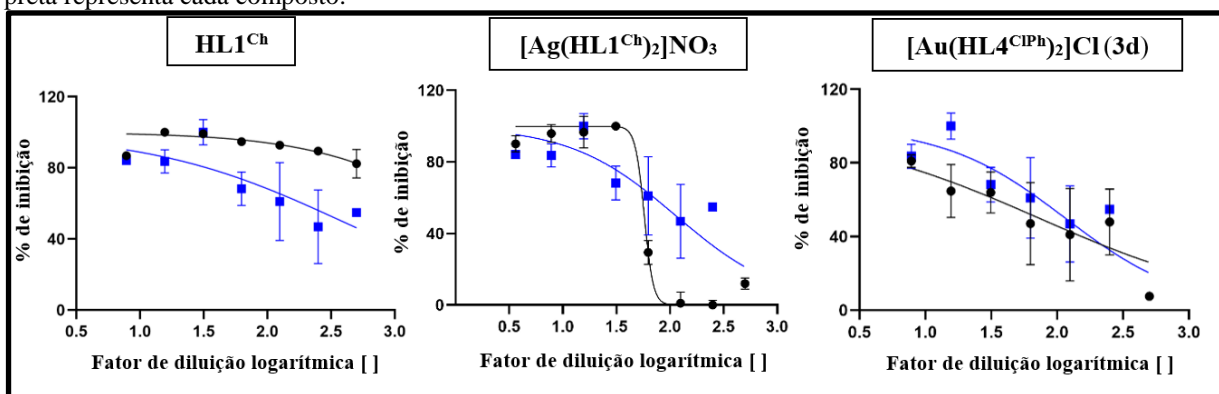
Para a cepa da *Leishmania infantum*, foi possível verificar que os ligantes que apresentaram as melhores atividades foram o HL1^{Ch} (11 μM) e HL2^{Ph} (48,39 μM) quando comparados a atividade do Glucantime (113,2 - 130,2 μM). Em relação aos complexos, foi observado que todos os quatro complexos de cobre apresentaram atividade inferior (127 - 290 μM) quando comparados ao fármaco padrão e aos ligantes de origem. Por outro lado, todos os

complexos de prata, com exceção do $[\text{Ag}(\text{HL}2^{\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$, apresentaram bons índices de atividade leishmanicida, destacando-se os complexos $[\text{Ag}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$ ($57,42 \mu\text{M}$) e $[\text{Ag}(\text{HL}4^{\text{CIPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2b**) ($72,17 \mu\text{M}$) com melhores resultados. Em relação aos complexos de ouro, destacam-se os complexos $[\text{Au}(\text{HL}2^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**), $[\text{Au}(\text{HL}4^{\text{CIPh}})_2]\text{Cl}$ (**3d**) e $[\text{Au}(\text{HL}6^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (**3f**) com valores de IC_{50} de $41,69$, $38,18$ e $62,54 \mu\text{M}$, respectivamente.

Para a cepa da *Leishmania braziliensis* foi observado que os ligantes $\text{HL}1^{\text{Ch}}$, $\text{HL}4^{\text{CIPh}}$ e $\text{HL}5^{\text{NO}2\text{Ph}}$ apresentaram melhor atividade contra o parasita em relação ao fármaco de referência, Glucantime ($176,3$ - $191,7 \mu\text{M}$), sendo que o $\text{HL}5^{\text{NO}2\text{Ph}}$ apresentou excelente resultado com valor de IC_{50} igual a $19,02 \mu\text{M}$. Diferentemente do que foi observado para a cepa da *Leishmania infantum*, os quatro complexos de cobre(I) **1a-1d** apresentaram atividades bastante significativas (entre 19 e $35 \mu\text{M}$) para este parasita. Três complexos de prata(I), $[\text{Ag}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$, **2b** e **2c**, foram melhores para esta cepa quando comparados ao medicamento padrão, sendo que o complexo $[\text{Ag}(\text{HL}1^{\text{Ch}})_2]\text{NO}_3$ foi o mais ativo entre eles, apresentando um IC_{50} igual a $50,15 \mu\text{M}$. Seguindo a mesma tendência, o complexo de ouro(I) com o ligante $\text{HL}1^{\text{Ch}}$, **3a**, foi o que apresentou melhor atividade para a *Leishmania braziliensis* ($\text{IC}_{50} = 77,38 \mu\text{M}$).

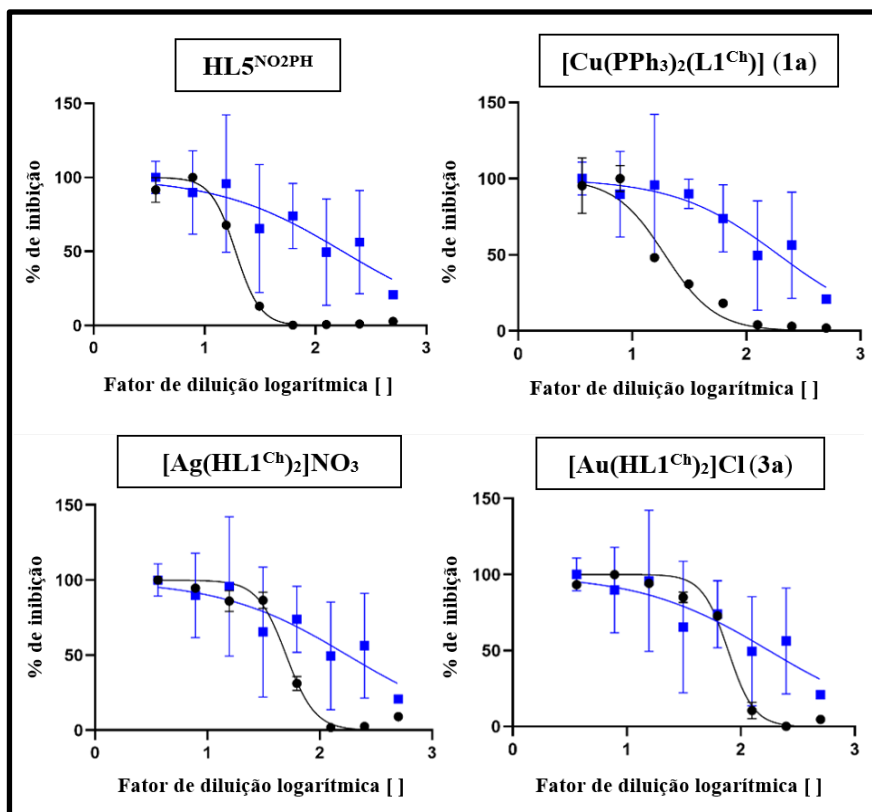
Os dados obtidos indicam que os grupos periféricos podem influenciar na atividade biológica dos complexos, apresentando resultados diferentes uns dos outros. Além disso o comportamento de atividade dos compostos é diferente entre as duas cepas testadas *in vitro*.

Figura 4.61 - Atividade Leishmanicida frente a forma promastigota do parasita *Leishmania infantum* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.62 - Atividade Leishmanicida frente a forma promastigota do parasita *Leishmania braziliensis* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para ter uma melhor resposta de toxicidade contra os parasitas o IC_{50} deve ser o menor possível, enquanto que para ter uma melhor resposta de citotoxicidade o CC_{50} deve ser o maior possível. A razão entre os valores de CC_{50} e IC_{50} expressa o índice de seletividade (IS) dos compostos e indicam quais destes são promissores para o desenvolvimento de futuros fármacos. A **Tabela 4.19** apresenta os valores de IC_{50} , CC_{50} e IS dos compostos.

Para a cepa da *leishmania infantum*, foram determinados cinco compostos com bons índices de seletividade ($HL1^{Ch} = 26,64$, $HL2^{Ph} = 5,53$, $2a = >5,39$, $2b = > 6,93$, $2d = > 6,36$ e $3b = 7,09$). Em comparação ao índice de seletividade do Glucantime, determinado na faixa de 14,43-12,55, o resultado mais promissor foi para o ligante $HL1^{Ch}$. Em relação aos complexos, nenhum complexo de cobre(I) foi promissor para esta cepa e apenas o complexo de ouro(I) $3b$ apresentou um índice de seletividade significativo. Por outro lado, os complexos de prata(I) foram os que mais se destacaram, sendo os mais seletivos.

Para a cepa da *Leishmania braziliensis*, foram determinados quatro compostos com bons índices de seletividade ($HL7^{SfNa} = 7,48$, $1d = 6,09$, $2b = >5,91$ e $2c = 5,44$). Neste caso os

ligantes testados contra este parasita não apresentaram boa seletividade, com exceção do composto **HL7^{SfNa}**. Apesar de terem excelente atividade contra esta cepa, os complexos de cobre(I), por serem mais tóxicos, apresentaram baixo índice de seletividade, com exceção do complexo **1d**. Assim como observado para a cepa da *Leishmania infantum*, o único complexo de ouro relativamente seletivo para a *Leishmania braziliensis* foi o complexo **3b** com um índice de seletividade próximo de 2. Isso se deve a alta toxicidade obtida dos complexos de ouro, mesmo com boas atividades. Seguindo a mesma tendência dos testes contra *infantum*, os complexos de prata(I) foram os que mais se mostraram seletivos para este parasita, uma vez que apresentaram não apenas boa atividade como também baixa toxicidade.

Tabela 4.19 – Valores de CC₅₀ (µM) frente às células Vero, IC₅₀ (µM) frente à forma promastigota da cepa *Leishmania infantum* e *braziliensis*, e IS obtidos para os ligantes livres e seus complexos.

Composto	CC ₅₀ (µM)	IC ₅₀ (µM) <i>L. Infantum</i>	IC ₅₀ (µM) <i>L. Braziliensis</i>	IS <i>L. Infantum</i>	IS <i>L. Braziliensis</i>
HL1 ^{Ch}	293,0	11±0,306	128,9±0,051	26,64	2,273
HL2 ^{Ph}	268,0	48,39±0,189	273,5±0,018	5,538	0,980
HL3 ^{FPh}	291,8	201,2±0,052	204,5±0,018	1,450	1,427
HL4 ^{ClPh}	16,80	108,4±0,104	133,8±0,036	0,155	0,126
HL5 ^{NO2Ph}	26,62	286,9±0,075	19,02±0,012	0,093	1,400
HL6 ^{Al}	187,9	812,8±0,515	313,5±0,063	0,23	0,600
HL7 ^{SfNa}	303,5	2013±4,067	40,55±0,158	0,15	7,484
1a	8,745	223,4±0,212	19,30±0,039	0,0391	0,453
1b	20,35	292,1±0,062	28,14±0,063	0,0696	0,723
1c	30,34	127,7±0,023	34,93±0,006	0,2375	0,868
1d	179,0	186,3±0,028	29,39±0,026	0,9608	6,090
[Ag(HL1 ^{Ch}) ₂]	7,400	57,42±0,028	50,15±0,020	0,1288	0,147
[Ag(HL2 ^{Ph}) ₂]	92,14	280,5±0,167	183,7±0,027	0,33	0,501
2a	>500	92,83±0,072	233,9±0,031	>5,39	>2,137
2b	>500	72,17±0,036	84,62±0,116	>6,93	>5,910
2c	493,3	78,79±0,091	90,73±0,236	6,26	5,437
2d	>500	78,59±0,605	305,2±0,032	>6,36	>1,638
3a	19,94	105,1±3,139	77,38±0,018	0,1897	0,258
3b	295,6	41,69±0,210	143,2±0,085	7,0904	2,064
3c	28,77	173,9±0,087	194,9±0,063	0,1654	0,148
3d	31,98	38,18±0,158	277,6±0,163	0,8376	0,115
3e	58,59	295,5±0,259	284,0±0,259	0,1983	0,206
3f	77,52	62,54±0,151	5554±1,371	1,239	0,014
Glucantime	1634 [156]	113,2-130,2	176,3-191,7	14,43-12,55	9,26-8,52

Fonte: Dados da pesquisa.

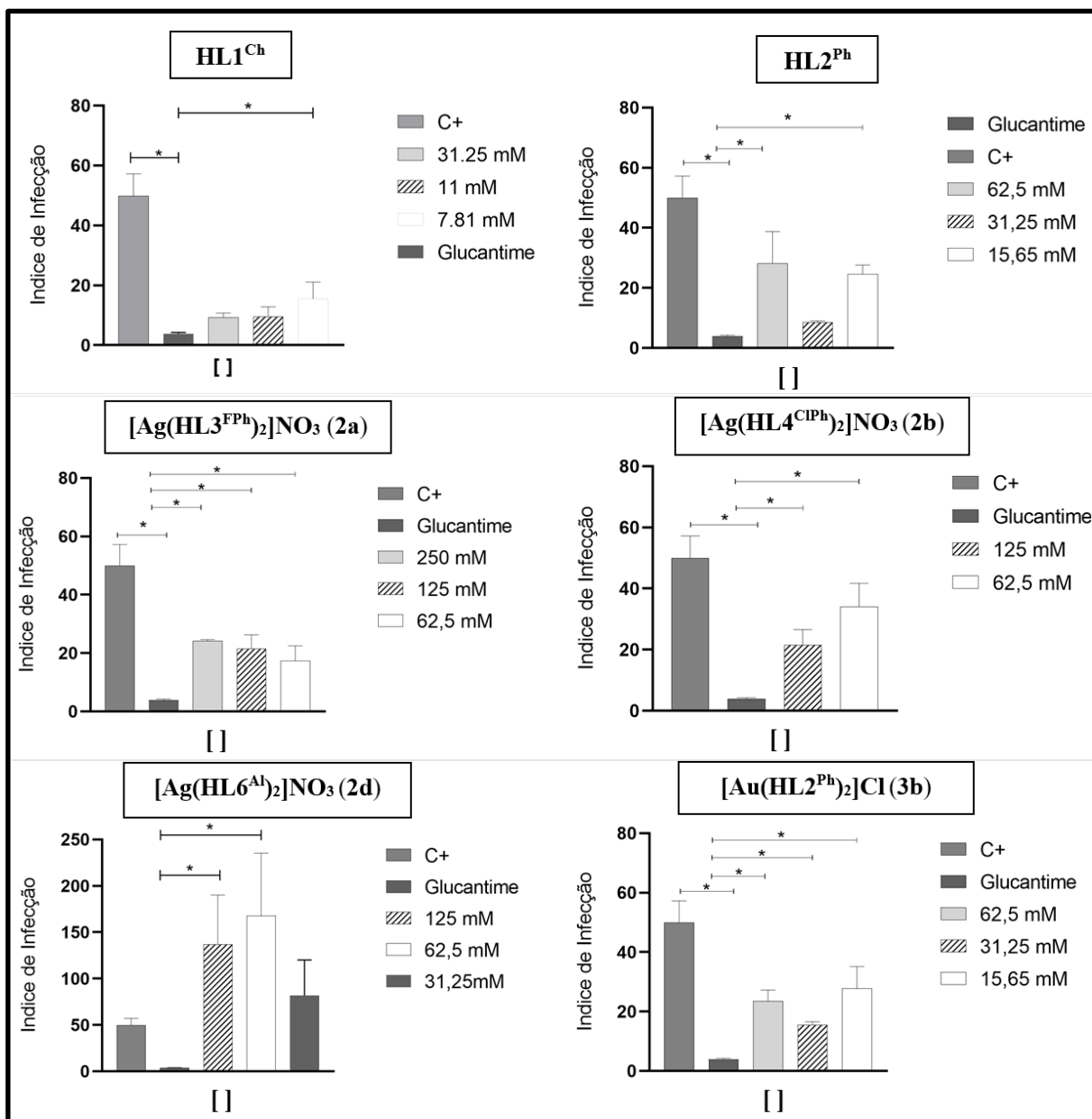
Diante dos dados obtidos, foram selecionados os seis compostos mais promissores para a realização do teste do índice de infecção contra o parasita *Leishmania infantum*.

4.6.2.2 Teste do índice de infecção com o parasita *Leishmania infantum*

Após o teste de citotoxicidade (CC_{50}) em células Vero e de inibição (IC_{50}) frente à forma promastigota do parasita *Leishmania infantum*, foram realizados os testes do índice de infecção com os compostos **HL1^{Ch}**, **HL2^{Ph}**, **2a**, **2b**, **2d** e **3b**. Para o teste são plaqueados junto a célula Vero parasitas da *leishmania infantum* e o composto a ser avaliado em concentrações baseadas nos valores obtidos de IC_{50} em promastigotas (o valor obtido, um valor abaixo e outro acima). Este teste é feito através de quatro etapas de experimento e foi utilizado como parâmetro o fármaco padrão utilizado para o tratamento da Leishmaniose, a Glucantime (**Figura 1.4a**). A primeira etapa determina a porcentagem da quantidade em 200 macrófagos infectados por parasita, a segunda determina a porcentagem de parasitas que infectam 100 células/macrófagos e a terceira determina a porcentagem média de parasitas que infectam 200 células/macrófagos e, por fim, a quarta etapa indica o índice de infecção, ou seja, o resultado da quantidade de Leishmanias por macrófago (obtido da terceira etapa) multiplicado pela porcentagem de macrófagos infectados. A **Figura 4.63** apresenta os gráficos dos índices de infecção, enquanto os demais gráficos podem ser encontrados na **Figura F4, Apêndice F**.

A partir dos gráficos obtidos foi observado que todos os compostos inibiram a infecção do parasita nas três concentrações ($IC_{50}<$, IC_{50} e $>IC_{50}$). O composto **HL1^{Ch}**, além de inibir a infecção, abaixou consideravelmente o índice de infecção do parasita mesmo em uma concentração abaixo do seu IC_{50} . Para o ligante **HL2^{Ph}**, o índice de infecção não foi relevante para uma concentração abaixo do seu IC_{50} . Em relação aos complexos, o complexo **2b** não apresentou um índice de infecção promissor, enquanto que os complexos $[Ag(HL3^{Ph})_2]NO_3$ (**2a**), $[Ag(HL6^{Al})_2]NO_3$ (**2d**) e $[Au(HL2^{Ph})_2]Cl$ (**3b**) conseguiram inibir a infecção do parasita na célula mesmo em concentrações menores ao encontrado para seus valores de IC_{50} .

Figura 4.63 - Índice de infecção dos compostos selecionados em comparação com a Glucantime.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.7 ESTUDOS ENZIMÁTICOS

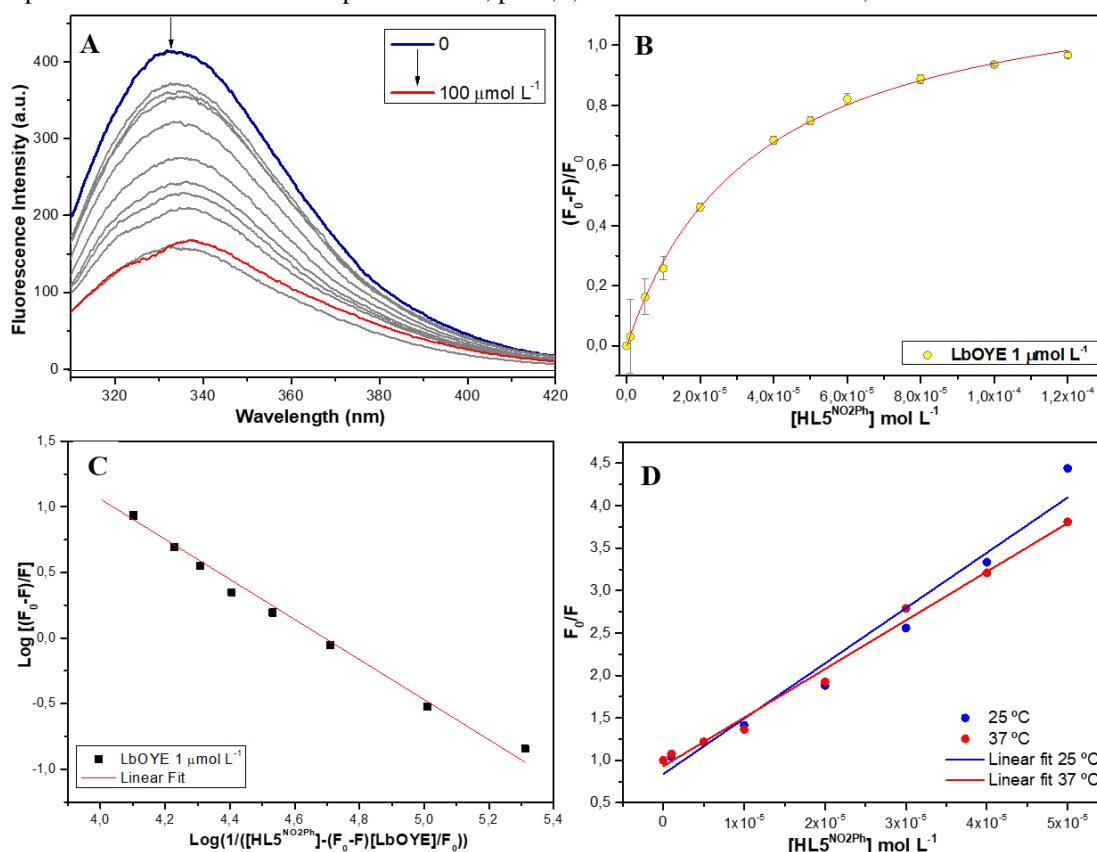
Após a síntese e caracterização estrutural dos compostos, foram realizados os estudos dos compostos frente a enzima Old Yellow do protozoário *Leishmania braziliensis*. As medidas de fluorescência foram realizadas para avaliar a interação entre os compostos e a proteína. Inicialmente foi avaliada a solubilidade em tampão nas concentrações adequadas para a realização dos experimentos de fluorescência, sendo selecionados apenas os compostos que passaram nesta etapa, sendo eles: HL1^{Ch}, HL3^{FPh}, HL5^{NO2Ph}, HL7^{SfNa}, [Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ (**2a**) e [Au(HL1^{Ch})₂]Cl (**3a**).

4.7.1 Estudos de Interação entre a LbOYE com os ligantes

A emissão de fluorescência foi obtida em concentrações crescentes dos ligantes HL1^{Ch}, HL3^{FPh}, HL5^{NO2Ph} e HL7^{SfNa}, o que provocou uma diminuição na intensidade de emissão de fluorescência para todos os ligantes estudados. Desta forma, foi possível realizar o ajuste à equação de Hill para a determinação de K_d . A supressão causada pela presença dos compostos HL5^{NO2Ph} (**Figura 4.64a**) e HL7^{SfNa} (**Figura F7a, Apêndice F**) foi mais acentuada do que quando comparado aos compostos HL1^{Ch} (**Figura F5a, Apêndice F**) e HL3^{FPh} (**Figura F6a, Apêndice F**). Esta diferença indica uma menor afinidade da proteína pelos compostos HL1^{Ch} e HL3^{FPh}. A relação das temperaturas permite que o estudo cinético da desativação fotofísica do fluoróforo possa ser realizado. A natureza desta desativação pode ser estática ou dinâmica [139,157]. A desativação estática ocorre quando a interação resulta na formação do complexo proteína-ligante que se reflete na diminuição das intensidades de fluorescência. A supressão de fluorescência pode também ser resultado da desativação pelo choque entre as moléculas e este fenômeno é chamado de supressão dinâmica [139]. Além disso, esta última pode ocorrer juntamente à supressão estática quando na presença de altas concentrações de ligante livre, o que também é favorecido pelo aumento da temperatura [139]. A **Figura F5d, Apêndice F** mostra que o ligante HL1^{Ch} não apresentou linearidade para a relação da temperatura devido à baixa interação entre o ligante e a proteína. Para o ligante HL3^{FPh} (**Figura F6d, Apêndice F**) foi observado um aumento da inclinação da reta, devido provavelmente à efeitos dinâmicos causados pelas espécies livres em solução, o que também resulta em uma baixa interação. Para os compostos HL5^{NO2Ph} e HL7^{SfNa}, o aumento da interação não resulta em um incremento na

taxa de supressão, o que indica a supressão estática e pouca influência de supressão dinâmica. Isto está relacionado à natureza da interação entre os compostos testados e a LbOYE ser estática. Devido a temperatura não afetar os choques entre as moléculas, o fenômeno de natureza dinâmica é então favorecido [139].

Figura 4.64 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295$ nm) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333$ nm) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de 25°C e 37°C . Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.

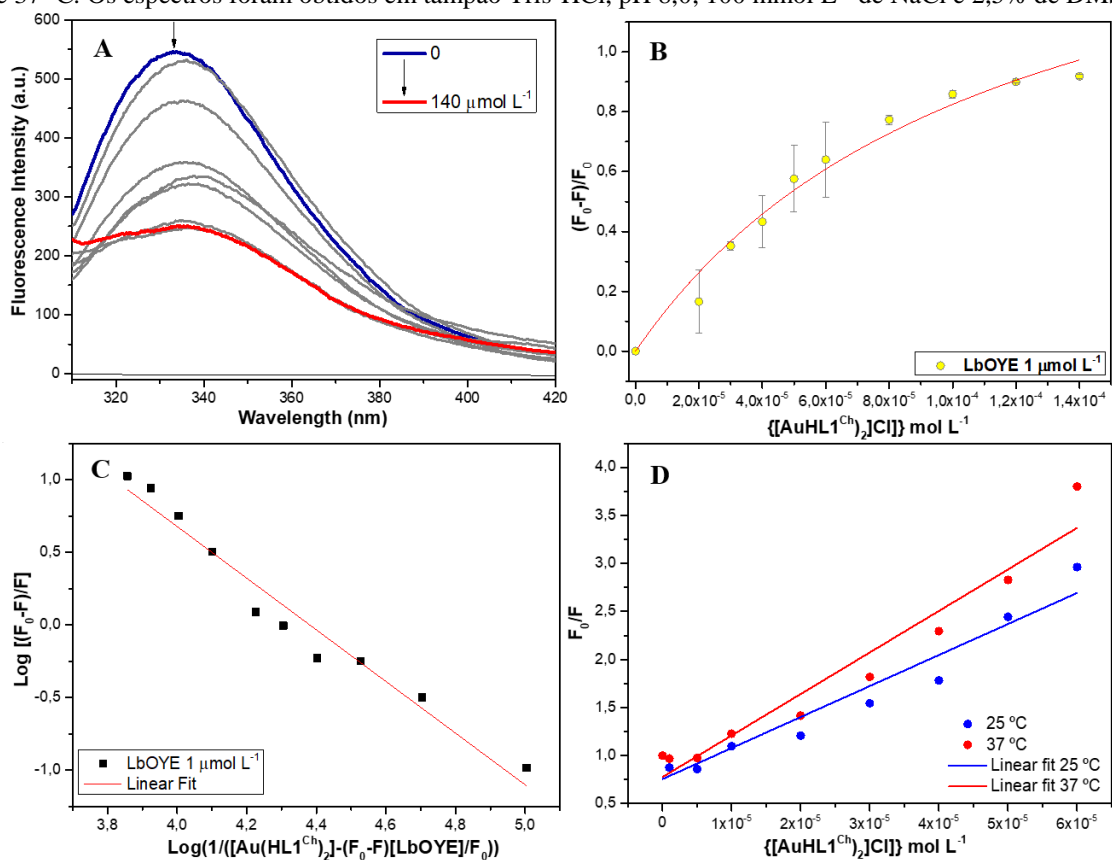


Fonte: Dados da pesquisa.

4.7.2 Estudos de interação entre a LbOYE com os complexos $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ e $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$

O complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ apresentou interação com a enzima LbOYE como mostram as **Figuras 4.65(a-d)**. A variação de temperatura apresentou um leve aumento da supressão para concentrações mais altas onde pode se observar a soma dos efeitos estáticos e dinâmicos.

Figura 4.65 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.

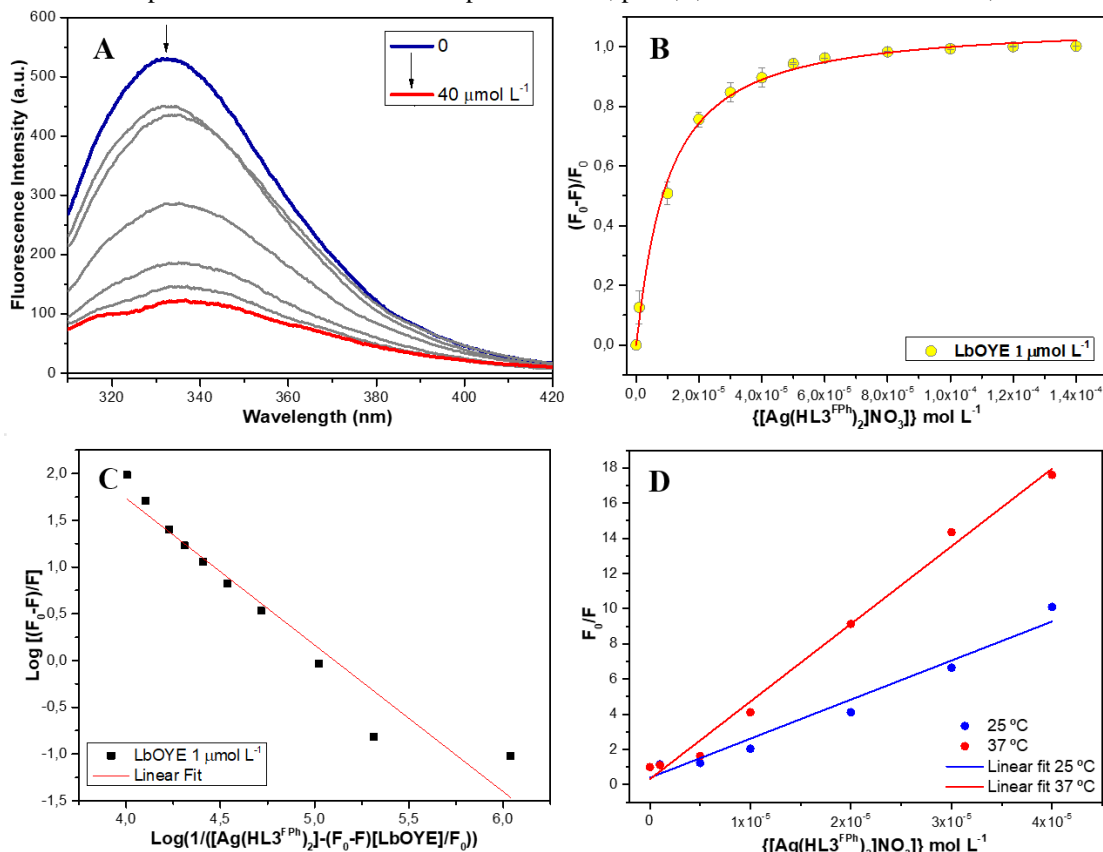


Fonte: Dados da pesquisa.

As **Figuras 4.66(a-d)** apresentam os resultados para a interação entre o composto $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ e a proteína LbOYE. O complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ apresentou interação com K_d na ordem de $\mu\text{mol L}^{-1}$ sendo que a curva de Hill atinge a sua saturação em baixas concentrações de ligante. Esta saturação causa um aumento de moléculas em solução que não possuem interação com a proteína causando o desvio da linearidade no gráfico de relação das temperaturas e um aumento de processos dinâmicos, como mostra a **Figura 4.66**.

Os dados obtidos através dos tratamentos matemáticos aplicados aos dados experimentais (**Tabela 4.20**) demonstram que, dentre os compostos orgânicos, $\text{HL5}^{\text{NO2Ph}}$ e HL7^{SfNa} apresentaram maior afinidade. Dentre os complexos, o $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ apresentou maior afinidade, embora seu ligante HL3^{FPh} tenha demonstrado baixa afinidade pela proteína LbOYE. O mesmo efeito foi observado para o complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ que demonstrou um aumento da afinidade em relação ao ligante HL1^{Ch} .

Figura 4.66 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{\text{ex}} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4.20 - Constante de dissociação (K_d), número de sítios ligantes (n), constante de associação (K_b), constante de Stern-Volmer (K_{sv}) para a interação da enzima LbOYE com os ligantes HL1^{Ch} , HL3^{FPh} , $\text{HL5}^{\text{NO2Ph}}$ e HL7^{SfNa} , e os seus complexos $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ e $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$.

Proteína/composto	n^{***}	$K_{sv}^{**} \times 10^4$	$K_d^* (\mu\text{mol L}^{-1})$	$K_b^{***} \times 10^4 (\text{L mol}^{-1})$	$K_d^{***} (\mu\text{mol L}^{-1})$
LbOYE/ HL1^{Ch}	$0,6 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$659,5 \pm 706,9$	$0,1 \pm 0,3$	$1001,6 \pm 1$
LbOYE/ HL3^{FPh}	$1,2 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$310,3 \pm 111,1$	$0,5 \pm 0,5$	$199,3 \pm 1$
LbOYE/ $\text{HL5}^{\text{NO2Ph}}$	$1,4 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2$	$34,9 \pm 1,6$	$4,9 \pm 0,3$	20 ± 1
LbOYE/ HL7^{SfNa}	$1,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$74,9 \pm 9,9$	$2,8 \pm 0,3$	$36,2 \pm 1$
LbOYE/ $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$	$1,8 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	114 ± 26	$2,4 \pm 0,5$	$41,5 \pm 1$
LbOYE/ $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$	$1,6 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$9,6 \pm 0,7$	$12,7 \pm 0,7$	$7,8 \pm 1$

*Hill Plot ($n=1$), Equação (1)

** Stern-Volmer, Equação (2)

*** Duplo log, Equação (3), onde $K_d^{***} = 1/K_b^{***}$

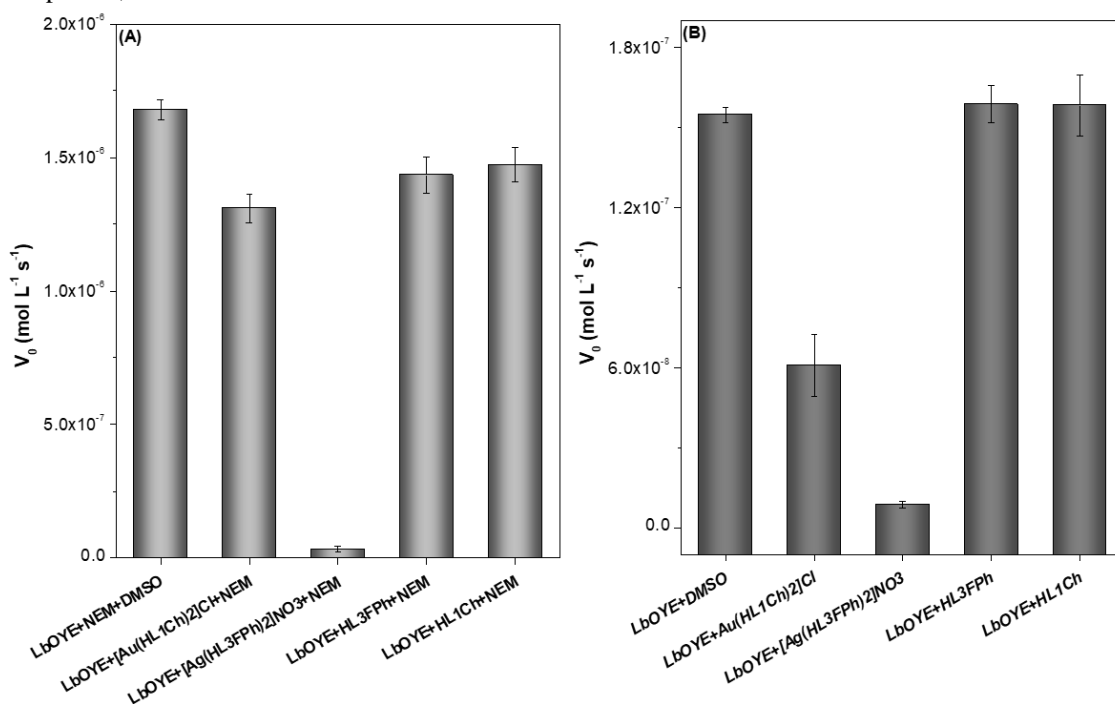
Fonte: Dados da pesquisa.

4.7.3 Testes Enzimáticos

A influência da presença dos complexos $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ e $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ na atividade enzimática da proteína LbOYE foi determinada utilizando-se dois substratos, o O_2 e o composto *N*-Etilmaleimida (NEM). Como controle os seus ligantes HL1^{Ch} e HL3^{FPh} foram também testados.

O efeito de inibição pode ser identificado através da diminuição da velocidade inicial V_0 que é obtida pelo decaimento da banda do redutor NADPH em 340 nm. As **Figuras 4.67a e 4.67b** mostram que o complexo $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$ apresentou capacidade de inibir a reação tanto da enzima com o substrato NEM quanto para o O_2 . O complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ demonstra também capacidade de inibição, no entanto, menor do que o composto $[\text{Ag}(\text{HL3}^{\text{FPh}})_2]\text{NO}_3$. Os respectivos ligantes livres não influenciaram na velocidade de reação com o substrato NADPH.

Figura 4.67 - Velocidades iniciais (V_0) para a reação entre $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ de LbOYE e $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NADPH na presença de DMSO (controle) ou $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos testados. Utilizando-se (A) $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ de NEM na presença de O_2 e (B) ausência de NEM na presença de O_2 . Experimentos realizados em tampão fosfato 25mmol L^{-1} pH 7.0, NaCl 100mmol L^{-1} .



Fonte: Dados da pesquisa.

4.8 ESTUDOS TEÓRICOS POR DOCKING MOLECULAR

Para determinar a atividade biológica de uma molécula é importante definir as interações que ocorrem no sítio da enzima alvo. Com a finalidade de encontrar novos agentes bioativos e entender a interação dos compostos deste trabalho nas proteínas presentes nos parasitas responsáveis pela doença da Leishmaniose, foram realizados cálculos teóricos através do Docking molecular dos ligantes livres, bem como dos complexos de prata e ouro análogos, frente à enzima OLD Yellow da cepa *Leishmania braziliensis*. A enzima utilizada foi baseada na proteína OLD Yellow do protozoário *Trypanosoma cruzi*, por apresentarem a mesma estrutura, e pode ser encontrada na base de dados registrada sob o código PDB 4E2D [133].

A Old Yellow possui um grupo prostético chamado de Flavina mononucleotídeo, conhecida por sua sigla FMN. Apesar da FMN não fazer parte da cadeia proteica da enzima, ela é fundamental para a atividade da mesma. Para exercer a atividade da enzima, é necessário que a FMN passe da sua forma oxidada para a forma reduzida. Para isso, a FMN usa como cofator o NADPH que a reduz para a FMNH₂ através da transferência de elétrons. O papel de um complexo metálico que tenha como alvo essa enzima, é não deixar que este processo aconteça, captando elétrons da FMN ou do NADPH. Assim a atividade da enzima é inibida. A verificação desta possibilidade, é portanto, um dos objetivos do estudo por Docking molecular com a Old Yellow [108].

Inicialmente, com a ajuda dos cálculos de DFT já discutidos anteriormente, as estruturas de todos os compostos foram otimizadas (**Figuras 4.55 e 4.56**). O docking molecular realizado teve como propósito identificar a conformação mais favorável de cada composto (ligante) no sítio ativo da enzima, bem como os resíduos participantes dessa interação, e assim determinar as energias de ligação (scoring) da interação receptor-ligante [158,159].

Além de comparar a atividade entre os íons de prata e ouro dos complexos análogos, a alteração dos grupos periféricos dos ligantes também é um fator que pode influenciar na interação da molécula com a enzima. Desta forma, foram obtidas as figuras representativas de cada molécula no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis* (**Figuras 4.68-4.70 e Figuras G1-G15, Apêndice G**).

Foi observado que alguns compostos apresentam proximidade com resíduos de aminoácidos responsáveis pela interação enzima-substrato. Todos os ligantes livres, os complexos de prata(I) [Ag(HL1^{Ch})₂]₂NO₃ e [Ag(HL2^{Ph})₂]₂NO₃ e o complexo de ouro **3c** foram

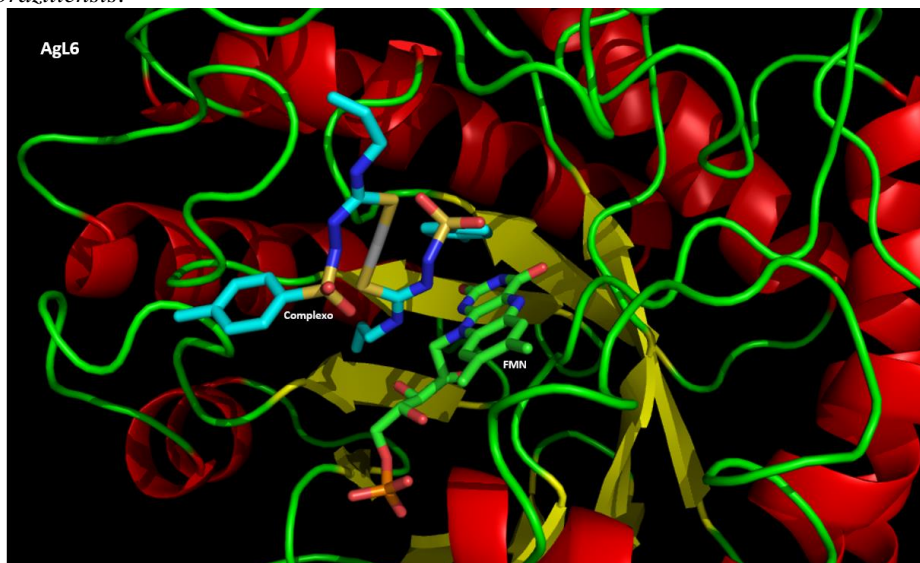
encontrados próximos ao resíduo Tyr352. O complexo $[Ag(HL1^{Ch})_2]NO_3$ também está próximo aos resíduos Phe279 e Asp134, e o complexo $[Ag(HL2^{Ph})_2]NO_3$ próximo ao resíduo Thr32. Além destes, foi observado que o complexo **2b** apresenta interação com o resíduo His135, e o complexo **3b** uma interação com o resíduo Ser244, enquanto que os demais complexos não apresentaram interação com nenhum resíduo. Deste modo, verifica-se que a interação não depende só do metal, mas sim da estrutura como um todo. Além disso, os complexos se encaixam no espaço dentro do sítio ativo da enzima, quase que paralelamente a estrutura do FMN. Isso indica que eles se encontram numa posição adequada para bloquear o processo de transferência de elétrons do NADPH para o FMN. Foi verificado que os ligantes $HL1^{Ch}$ e $HL2^{Ph}$, o complexo de prata **2b** e o complexo de ouro **3d** apresentaram maior proximidade ao FMN.

Figura 4.68 – Figura representativa do ligante $HL2^{Ph}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



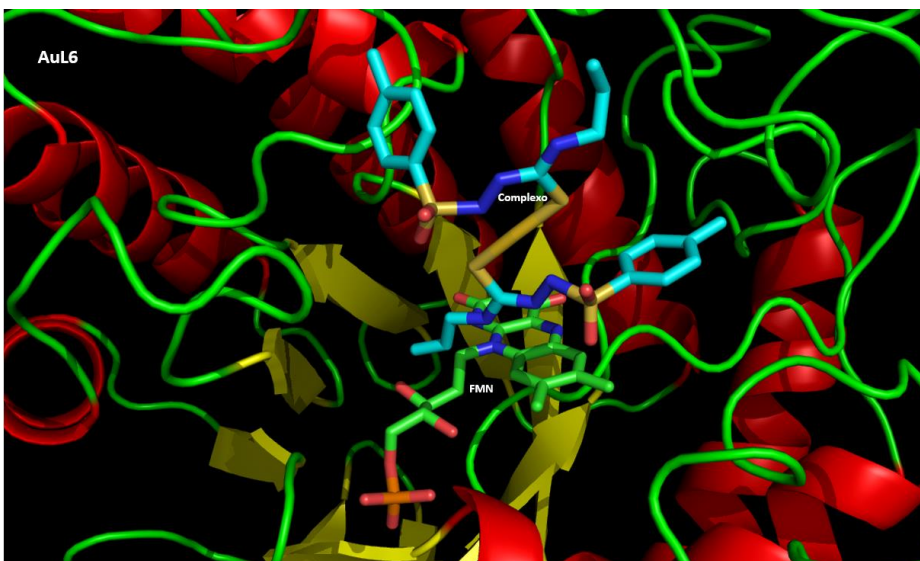
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.69 – Figura representativa do complexo $[\text{Ag}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{NO}_3$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 4.70 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.

A energia correspondente à interação entre a enzima e o substrato é chamada de energia de ligação [160]. A partir das conformações energeticamente mais favoráveis dentro do sítio, foram obtidos os valores de *scoring* dos compostos (Tabela 4.21). Uma menor energia de ligação (*scoring*) significa uma melhor interação da molécula com a enzima. Desta forma, os compostos que apresentaram energeticamente melhores interações foram o ligante HL6^{Al} e seus respectivos complexos de prata e ouro, **2d** e **3f**. Além disso, o *gap* de energia (diferença de energia entre os orbitais HOMO-LUMO) obtido através de cálculos por DFT discutidos

anteriormente (**Tabela 4.17**) determina a capacidade que um composto tem em doar ou receber elétrons [161]. Se a diferença é grande, trata-se em princípio de um complexo mais estável em relação ao processo de oxidação. Se ele não possui tendência a sofrer oxidação, em princípio, terá uma maior tendência em receber elétrons. Os maiores valores do *gap* de energia foram encontrados também para os complexos **2d** e **3f**. Desta forma, é sugestivo que estes complexos sejam bons para quebrar a transferência de elétrons do grupo FMN ao NADPH.

Diante do que foi observado pelo Docking Molecular, existem casos em que o composto pode somente inibir a proteína bloqueando o sítio ativo e ainda assim não participar do processo de transferência de elétrons com o grupo prostético da FMN [160].

Tabela 4.21 - Scoring dos ligantes livres e complexos de prata(I) e ouro(I).

Ligantes	Score				
	Complexos de Ag		Complexos de Au		
HL1 ^{Ch}	63,7	[Ag(HL1 ^{Ch}) ₂]NO ₃	95	[Au(HL1 ^{Ch}) ₂]Cl	90
HL2 ^{Ph}	66,7	[Ag(HL2 ^{Ph}) ₂]NO ₃	88	[Au(HL2 ^{Ph}) ₂]Cl	107
HL3 ^{FPh}	61,4	[Ag(HL3 ^{FPh}) ₂]NO ₃	102,7	[Au(HL3 ^{FPh}) ₂]Cl	94
HL4 ^{ClPh}	63,3	[Ag(HL4 ^{ClPh}) ₂]NO ₃	95	[Au(HL4 ^{ClPh}) ₂]Cl	98
HL5 ^{NO2Ph}	74,2	[Ag(HL5 ^{NO2Ph}) ₂]NO ₃	90	[Au(HL5 ^{NO2Ph}) ₂]Cl	80
HL6 ^{Al}	61,1	[Ag(HL6 ^{Al}) ₂]NO ₃	79	[Au(HL6 ^{Al}) ₂]Cl	79

Fonte: Dados da pesquisa.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram obtidos cinco novos ligantes através da hibridação entre uma tioureia e uma sulfonamida, além de 16 complexos, sendo 4 complexos de Cu^I tetraédricos, 6 complexos de Ag^I lineares e 6 complexos de Au^I lineares. Diante dos compostos obtidos, algumas conclusões são destacadas abaixo.

As sínteses dos ligantes contendo a *p*-toluenosulfohidrazida e os R-isotiocianatos de interesse foram realizadas com sucesso. Todos os ligantes foram devidamente caracterizados e determinados por difração de raios X. O ligante HL7^{SfNa} apresenta uma estrutura polimérica gerada pela coordenação do íon Na⁺ com várias moléculas diferentes na rede cristalina. Da mesma forma, todos os complexos foram devidamente caracterizados pelas técnicas de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H, ³¹P e ⁹F, espectrometria de massas, UV-vis e emissão. As estruturas moleculares dos complexos **1a**, **1c**, **1d**, **2e**, **2f**, **3a** e **3b**, além do complexo trigonal inédito [Cu(PPh₃)(L1^{Ch})], foram determinadas por difração de raios X.

As estruturas dos complexos monoméricos de Ag^I e Au^I foram otimizadas e os cálculos mostraram que as fenilas presentes nos complexos derivados dos ligantes HL2^{Ph}, HL3^{FPh}, HL4^{ClPh} e HL5^{NO₂Ph} estão envolvidas nos orbitais participantes das transições que ocorrem do estado fundamental para o estado excitado dos complexos, enquanto que não é observada a influência dos grupos ciclohexil e alil para os complexos com os ligantes HL1^{Ch} e HL6^{Al}, respectivamente. Os orbitais participantes mostraram que a transferência ocorre principalmente para o grupo *p*-tolueno em todos os compostos. Desta forma, foi observado que os complexos que possuem fenilas em seus ligantes apresentaram uma menor diferença de energia (*gap*) entre os orbitais HOMO-LUMO, indicando que a alteração dos grupos periféricos dos ligantes pode interferir no estado excitado dos complexos.

Os estudos biológicos *in vitro* avaliaram a citotoxicidade frente a células de rim de macaco verde africano (Vero) e de atividade frente à duas cepas da Leishmaniose, *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*. Os testes de citotoxicidade mostraram que, comparados ao fármaco padrão Glucantime, os compostos menos tóxicos foram HL1^{Ch}, HL2^{Ph}, HL3^{FPh} e HL6^{Al}, o complexo de Cu^I **1d**, os complexos de Ag^I **2a-2d** e o complexo de Au^I **3b**, enquanto que os demais foram relativamente mais tóxicos. Os testes de atividade mostraram um comportamento diferente dos compostos contra as duas cepas. Os mais ativos, em relação ao Glucantime, para a cepa da *Leishmania infantum* foram o HL1^{Ch} e os complexos

[Ag(HL1^{Ch})₂]₂NO₃ e [Au(HL4^{CIPh})₂]₂NO₃, enquanto que para a cepa da *Leishmania braziliensis*, foram o HL5^{NO₂Ph} e os complexos [Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})], [Ag(HL1^{Ch})₂]₂NO₃ e [Au(HL1^{Ch})₂]₂Cl. Comparando os índices de seletividade dos compostos, HL1^{Ch} foi mais seletivo para a *Leishmania infantum*, enquanto que HL7^{SfNa} foi mais seletivo para a *Leishmania braziliensis*. Os complexos **2a**, **2d** e **3b** foram seletivos para a *Leishmania infantum* e o complexo **1d** foi seletivo para a *Leishmania braziliensis*. Já os complexos **2b** e **2c** apresentaram boa seletividade em ambas as cepas testadas. O índice de infecção da *Leishmania infantum* determinado para os complexos **2a**, **2d** e **3b** mostrou que todos conseguem inibir a infecção do parasita em concentrações ainda menores ao obtido no teste de atividade.

Os estudos enzimáticos mostraram que os compostos possuem afinidade com a enzima alvo Old Yellow da *Leishmania braziliensis*. Entre os compostos orgânicos avaliados, HL5^{NO₂Ph} e HL7^{SfNa} apresentaram melhor interação com a proteína. Os complexos [Ag(HL3^{FPh})₂]₂NO₃ (**2a**) e [Au(HL1^{Ch})₂]₂Cl (**3a**) apresentaram uma afinidade relativamente maior pela proteína LbOYE quando comparados aos ligantes livres, sendo que o complexo de Ag^I apresentou melhor interação. Os testes enzimáticos mostraram que o complexo [Ag(HL3^{FPh})₂]₂NO₃ (**2a**) também foi o que melhor inibiu a reação responsável pela atividade da enzima.

Os estudos teóricos por Docking Molecular mostraram que a alteração do grupo periféricos dos ligantes presentes nos complexos afeta nas interações no sítio da enzima Old Yellow da *Leishmania braziliensis*. Nem todos os compostos interagem com resíduos de aminoácidos, e cada composto possui proximidade com diferentes tipos de resíduos de aminoácidos. HL1^{Ch} e HL2^{Ph}, [Ag(HL4^{CIPh})₂]₂NO₃ (**2b**) e o complexo [Au(HL4^{CIPh})₂]₂Cl (**3d**) foram os que apresentaram maior proximidade com o grupo prostético FMN responsável pela atividade da enzima. O composto HL6^{Al} e seus complexos de Ag^I e Au^I, [Ag(HL6^{Al})₂]₂NO₃ (**2d**) e [Au(HL6^{Al})₂]₂Cl (**3f**), apresentaram os menores valores de *score* e, conseqüentemente, as melhores interações com a enzima alvo, condizente com os maiores valores do *gap* de energia obtidos para os mesmos, o que indica que estes complexos são mais adequados para o impedimento da transferência de elétrons do grupo FMN ao NADPH. Entretanto, por não serem solúveis no tampão utilizado para o experimento, não foi possível realizar o teste experimentalmente.

Por fim, após a finalização desta pesquisa, pode-se concluir que os objetivos deste trabalho foram alcançados e que alguns dos compostos aqui obtidos são candidatos promissores para uso no tratamento de Leishmanioses.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Oryan, A.; Akbari, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 9(10), p. 925-932, 2016.
- [2] Alidadi, S.; Oryan, A. Cutaneous leishmaniasis and the strategies for its prevention and control. *Tropical Medicine & Surgery*, v.2, p. 1-2, 2014.
- [3] Desjeux, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 27(5), p. 305-318, 2004.
- [4] Oryan, A.; Mehrabani, D.; Owji, S.M.; Motazedian, M.H.; Asgari, Q. Histopathologic and electron microscopic characterization of cutaneous leishmaniasis in *Tatera indica* and *Gerbillus* spp. infected with *Leishmania major*. *Comparative Clinical Pathology*, v. 16, p. 275-279, 2007.
- [5] World Health Organization (WHO). Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. *Weekly Epidemiological Record*, v. 77(44), p. 365-370, 2002.
- [6] Mozafari, Y.; Bakhshizade Koloche, F. The review relationship between vegetation and the prevalence of skin disease, cutaneous leishmaniasis using GIS in Yazd – Ardakan. *Journal of Geomatics and Planning*, v. 4, p.186-186, 2011.
- [7] Bashaye, S.; Nombela, N.; Argaw, D.; Mulugeta, A.; Herrero, M.; Nieto, J.; Chicharro, C.; Cañavate, C.; Aparicio, P.; Vélez, I. D.; Alvar, J.; Bern, C. Risk factors for visceral leishmaniasis in a new epidemic site in Amhara region, Ethiopia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 81(1), p. 34-39, 2009.
- [8] Kassiri, H.; Shemshad, Kh.; Lotfi, M.; Shemshad, M. Relationship trend analysis of cutaneous leishmaniasis prevalence and climatological variables in Shush County, South-West Iran (2003–2007). *Academic Journal of Entomology*, v. 6, p. 79-84, 2013.
- [9] Pearson, R. D.; Sousa, A. Q. Clinical Spectrum of Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 22(1), p. 1-13, 1996.
- [10] Torres-Guerrero, E.; Quintanilla-Cedillo, M. R.; Ruiz-Esmenjaud, J.; Arenas, R. Leishmaniasis: a review. *F1000Research* 2017, v. 6, p. 1-15, 2017.
- [11] Mears, R. E.; Modabber, F.; Don, R.; Johnson, G. E. A Review: The Current In Vivo Models for the Discovery and Utility of New Anti-leishmanial Drugs Targeting Cutaneous Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 9(9), p. 1-23, 2015.
- [12] Limeira, C. H.; Alves, C. j.; Azevedo, S. S.; Santos, C. S. A. B.; Melo, M. A.; Soares, R. R.; Barnabé, N. N. C.; Rodrigues, G. Q. Clinical aspects and diagnosis of leishmaniasis in equids: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of veterinary parasitology*, v. 28(4), p. 574-581, 2019.
- [13] Gonçalves, A. A. M.; Leite, J. C.; Resende, L. A.; Mariano, R. M. S.; Silveira, P.; Melo-Júnior, O. A. O.; Ribeiro, H. S.; de Oliveira, D. S.; Soares, D. F.; Santos, T. A. P.; Marques, A. F.; Galdino, A. S.; Martins-Filho, O. A.; Dutra, W. O.; da Silveira-Lemos, D.; Giunchetti, R. C. An Overview of Immunotherapeutic Approaches Against Canine Visceral Leishmaniasis: What Has Been Tested on Dogs and a New Perspective on Improving Treatment Efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, p. 1-11, 2019.
- [14] Rossi, M.; Fasel, N. How to master the host immune system? *Leishmania* parasites have the solutions!. *International Immunology*, v. 30, p. 103-111, 2017.
- [15] World Health Organization – WHO. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. *Weekly Epidemiological Record* [online], v. 92(38), p. 557-572, 2017.

-
- [16] Roberts, M. T. M. Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. *British Medical Bulletin*, v. 75-76, p. 115-130, 2006.
- [17] Maurício, I. L.; Stothard, J. R.; Miles, M. A. The strange case of *Leishmania chagasi*. *Parasitology Today*, v. 16, p. 188–189, 2000.
- [18] Lainson, R.; Shaw, J. J. Evolution, classification and geographic distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The Leishmaniasis in biology and medicine*, v. 1, p. 1-120, 1987.
- [19] Antinori, S.; Schifanella, L.; Corbellino, M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 31, p. 109-118, 2012.
- [20] Reithinger, R.; Dujardin, J-C.; Louzir, H.; Pirmez, C.; Alexander, B.; Brooker, S. Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 7(9), p. 581-596, 2007.
- [21] World Health Organization – WHO. Leishmaniasis. Acesso em: 10/12/2022. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>>
- [22] Reguera, R. M.; Morána, M.; Pérez-Pertejo, Y.; García-Estrada, C.; Balana-Fouce, R. Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*, v. 227, p. 98–114, 2016.
- [23] Centro Veterinário Pacaembu. Leishmaniose. Acesso em: 30/11/2020. Disponível em: <<https://centroveterinariopacaembu.com.br/leishmaniose-em-caes/>>.
- [24] Pace, D. Leishmaniasis. *Journal of Infection*, v. 69, p. S10–S18, 2014.
- [25] Roatt, B. M.; Aguiar-Soares, R. D.; Coura-Vital, W.; Ker, H. G.; Moreira, N.; Vitoriano-Souza, J.; Giunchetti, R. C.; Carneiro, C. M.; Reis, A. B. Immunotherapy and immunochemotherapy in visceral leishmaniasis: promising treatments for this neglected disease. *Frontiers in Immunology*, v. 5(272), p. 1-12, 2014.
- [26] Simon, Tatiane. Leishmaniose: do cão para o homem. *JP News. Zoonose*. Acesso em: 29/11/2020. Disponível em: <<https://www.jpnews.com.br/tres-lagoas/leishmaniose-do-cao-para-o-homem/129596/>>.
- [27] Murray, H. W.; Rubin B. Y.; Rothermel, C. D. Killing of intracellular *Leishmania donovani* by lymphokine-stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon-gamma is the activating lymphokine. *The Journal Of Clinical Investigation*, v. 72(4), p.1506-1510, 1983.
- [28] Organização Pan-Americana da Saúde (2019). Leishmaniasis. *Epidemiological Report of the Americas*. Acesso em: 10/11/2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51734>
- [29] Ribeiro, R. R.; Michalick, M. S. M.; Silva, E. M.; Santos, C. C. P.; Frézard, F. J. G.; Silva, S. M. Canine Leishmaniasis: An Overview of the Current Status and Strategies for Control. *BioMed Research International*, p. 1-12, 2018.
- [30] Mancianti, F.; Gramiccia, M.; Gradoni, L.; Pieri, S. Studies on canine leishmaniasis control. 1. Evolution of infection of diferente clinical forms of canine leishmaniasis following antimonial treatment. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 82(4), p. 566-567, 1988.
- [31] Solano-Gallego, L.; Miró, G.; Koutinas, A.; Cardoso, L.; Pennisi, M. G.; Ferrer, L.; Bourdeau, P.; Oliva, G.; Baneth, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, v. 4(86), p. 1-16, 2011.
- [32] Ferrer, L.; Rabanal, R.; Fondevila, D.; Ramos, J. A.; Domingo, M. Skin lesions in canine leishmaniasis. *Journal of Small Animal Practice*, v. 29(6), p. 381-388, 1988.
- [33] Koutinas, A. F.; Koutinas, C. K. Pathologic mechanisms underlying the clinical findings in canine Leishmaniosis due to *Leishmania infantum/chagasi*. *Veterinary Pathology*, v. 51(2), p. 527–538, 2014.

-
- [34] Roura, X.; Fondati, A.; Lubas, G.; Gradoni, L.; Maroli, M.; Oliva, G.; Paltrinieri, S.; Zatelli, A.; Zini, E. Prognosis and monitoring of leishmaniasis in dogs: a working group report. *The Veterinary Journal*, v. 198(1), p. 43-47, 2013.
- [35] Pietro, S. D.; Bosco, V. R. F.; Crino, C.; Francaviglia, F.; Giudice, E. Prevalence, type, and prognosis of ocular lesions in shelter and owned-client dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Veterinary World*, v. 9(6), p. 633-637, 2016.
- [36] Sbrana, S.; Marchetti, V.; Mancianti, F.; Guidi, G.; Bennett, D. Retrospective study of 14 cases of canine arthritis secondary to *Leishmania* infection. *Journal of Small Animal Practice*, v. 55(6), p. 309-313, 2014.
- [37] Giannuzzi, A. P.; Ricciardi, M.; Simone, A. D.; Gernone, F. Neurological manifestations in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*: descriptions of 10 cases and a review of the literature. *Journal of Small Animal Practice*, v. 58(3), p. 125-138, 2017.
- [38] Reis, A. B.; Giunchetti, R. C.; Carrillo, E.; Martins-Filho, O. A.; Moreno, J. Immunity to *Leishmania* and the rational search for vaccines against canine leishmaniasis. *Trends in Parasitology*, v. 26, p. 341-349, 2010.
- [39] Koehler, K.; Stechele, M.; Hetzel, U.; Domingo, M.; Schönián, G.; Zahner, H.; Burkhardt, E. Cutaneous leishmaniasis in a horse in southern Germany caused by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*, v. 109(1-2), p. 9-17, 2002.
- [40] Solano-Gallego, L.; Fernández-Bellón, H.; Serra, P.; Gállego, M.; Ramis, A.; Fondevila, D.; Ferrer, L. Cutaneous leishmaniasis in three horses in Spain. *Equine Veterinary Journal*, v. 35(3), p. 320-323, 2003.
- [41] Soares, I. R.; Silva, S. O.; Moreira, F. M.; Prado, L. G.; Fantini, P.; Maranhão, R. P. A.; Silva-Filho, J. M.; Melo, M. N.; Palhares, M. S. First evidence of autochthonous cases of *Leishmania (Leishmania) infantum* in horse (*Equus caballus*) in the Americas and mixed infection of *Leishmania infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Veterinary Parasitology*, v. 197(3/4), p. 665-669, 2013.
- [42] Gharbi, M.; Mhadhbi, M.; Rejeb, A.; Jaouadi, K.; Rouatbi, M.; Darghout, M. A. Leishmaniasis (*Leishmania infantum* infection) in dogs. *Revue Scientifique et Technique*, v. 34(2), p. 613-626, 2015.
- [43] Chulay, J. D.; Bryceson, A. D. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 32(3), p. 475-479, 1983.
- [44] Wormser, G. P.; Fleischmann, J. Current Therapy of Infectious Disease. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33(6), p. 920, 2001.
- [45] Rodriguez, N.; Guzman, B.; Rodas, A.; Takiff, H.; Bloom, B. R.; Convit, J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 32(9), p. 2246-2252, 1994.
- [46] Nuzum, E.; White, F.; Thakur, C.; Dietze, R.; Wages, J.; Grogl, M.; Berman, J. Diagnosis of symptomatic visceral leishmaniasis by use of the polymerase chain reaction on patient blood. *The Journal of infectious diseases*, v. 171(3), p. 751-754, 1995.
- [47] Grogl, M.; Thomason, T. N.; Franke, E. D. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 47(1), p. 117-126, 1992.
- [48] Herwaldt, B. L.; Berman, J. D. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 46, p. 296-306, 1992.

-
- [49] Bastos, M. M.; Boechat, N.; Gomes, A. T. P. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J.A. S. O Uso de Porfirinas em Terapia Fotodinâmica no Tratamento da Leishmaniose Cutânea. *Revista Virtual de Química*, v. 4 (3), p. 257-267, 2012.
- [50] Gasser Jr, R. A.; Magill, A. J.; Oster, C. N.; Franke, E. D.; Grogl, M.; Berman, J. D. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 18(1), p. 83-90, 1994.
- [51] Thakur, C. P., Sinha, G. P., Pandey, A. K., Barat, D & Singh, R. K. (1994). Daily versus alternate-day regimen of amphotericin B in the treatment of kala-azar: a randomized comparison. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 72(6), p. 931-936, 1994.
- [52] Lee, J. D. Grupo 12: O grupo de cobre. In: *Química Inorgânica não tão concisa*. São Paulo: Edgard Blucher, v. 27, p. 415-424, 2003.
- [53] Bentley, R. Different roads to Discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence B-lactams). *Journal of Industrial Microbiology Biotechnology*, v. 36, p. 775-786, 2009.
- [54] Ashfield, L. J.; Cowley, A. R., Dilworth, J. R.; Donnelly, P. S. Functionalized Thiosemicarbazone Clusters of Copper(I) and Silver(I). *Inorganic Chemistry*, v. 43, p. 4121-4123, 2004.
- [55] Tahghighi, A. Importance of metal complexes for development of potential leishmanicidal agents. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 770, p. 51-60, 2014.
- [56] Bratsos, I.; Gianferrara, T.; Alessio, E.; Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. in: E. Alessio (Ed.), *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH., Weinheim, p. 151-174, 2011.
- [57] Salas, J. M.; Quirós, M.; Haj, M. A.; Magán, R.; Marín, C.; Sánchez-Moreno, M.; Faure, R. Activity of Pt(II) and Ru(III) Triazolopyrimidine Complexes Against Parasites of the Genus *Leishmania*, *Trypanosomas* and *Phytomonas*. *Metal-based drugs*, v. 8(3), p. 119-124, 2001.
- [58] King, R. B., *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Ed. John Willey & Sons Ltda, Chichester, v. 10, p. 6696, 2005.
- [59] Biersack, B.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H.; Schobert, R. Coinage metal complexes against breast cancer. *Current Medicinal Chemistry*, v. 19(23), p. 3949-3956, 2012.
- [60] Grammaticos, P. C.; Diamantis, A. Useful known and unknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus. *Hellen. The Journal of Nuclear Medicine*, v. 11, p. 2-4, 2008.
- [61] Medici, S.; Peana, M.; Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Remelli, M.; Zoroddu, M. A. Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 327-328, p. 349-359, 2016.
- [62] Danks, D. M. Copper deficiency in humans. *Annual Review of nutrition*, v. 8, p. 235-237, 1988.
- [63] Jones, C. J. *Medicinal application of Coordination Compounds*, The Royal Society of Chemistry, 353 pp, 2007.
- [64] Mbongo, N.; Loiseau, P. M.; Craciunescu, D. G.; Robert-Gero, M. Synergistic effect of Ir-(COT)-pentamidine alizarin red and pentamidine, amphotericin B, and paromomycin on *Leishmania donovani*. *Acta Tropica*, v. 70(2), p. 239-245, 1998.
- [65] Navarro, M.; Lehmann, T.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Fuentes, A.; Sanchez-Delgado, R. A.; Silva, P.; Urbina, J. A. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases.: Part 5. Synthesis and characterization of new Ru(II) and Ru(III) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*. *Polyedron*, v. 19, p. 2319-2325, 2000.

-
- [66] Navarro, M.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Lehmann, T.; Sanchez-Delgado, R. A.; Atencio, R.; Silva, P.; Lira, R.; Urbina, J. A. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 6. Synthesis and Characterization of New Copper(II) and Gold(I) Clotrimazole and Ketoconazole Complexes and Evaluation of Their Activity against *Trypanosoma cruzi*. *Inorganic Chemistry*, v. 40(27), p. 6879-6884, 2001.
- [67] Navarro, M.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Sierralta, A.; Fernandez-Mestre, M.; Silva, P.; Arrieche, D.; Marchan, E. Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 8(4), p. 401-408, 2003.
- [68] Navarro, M.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Fernandez-Mestre, M.; Arrieche, D.; Marchan, E. Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against *Leishmania mexicana* of [Cu(dppz)₂]BF₄. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 97(4), p. 364-369, 2003.
- [69] Romero, A. H.; Rodríguez, N.; Ramírez, O. G. Optimization of phthalazin-based aryl/heteroarylhydrazones to design new promising antileishmanicidal agents: Synthesis and biological evaluation of 3-aryl-6-piperazin-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines. *New Journal of Chemistry*, v. 44, p. 13807-13814, 2020.
- [70] Navarro, M.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Marchan, E. New Silver Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization and Biological Activity on *Leishmania mexicana*. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, v. 56(8), p. 600-604, 2006.
- [71] Kiran, A. B.; Mocanu, T.; Pöllnitz, A.; Shova, S.; Andruh, M. Silvestru, C. Triphenylbismuth(V) di[(iso)nicotinate]s – transmetallation agents or divergente organometallogands? First organobismuth(V)- based silver(I) coordination polymers. *Dalton Transactions*, v. 47, p. 2531–2542, 2018.
- [72] Esteban-Parra, G. M.; Méndez-Arriaga, J. M.; Rodríguez-Diéguez, A.; Quirós, M.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M. High antiparasitic activity of silver complexes of 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5 a]pyrimidine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 201, p. 1-8, 2019.
- [73] Dominelli, B.; Correia, J. D. G.; Kühn, F. E. Medicinal Applications of Gold(I/III)-Based Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbene and Phosphine Ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 866, p. 153-164, 2018.
- [74] Zhang, C.; Bourgeade Delmas, S.; Fernández Álvarez, Á.; Valentin, A.; Hemmert, C.; Gornitzka, H. Synthesis, characterization, and antileishmanial activity of neutral N-heterocyclic carbenes gold(I) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 143, p. 1635-1643, 2018.
- [75] Paloque, L.; Hemmert, C.; Valentin, A.; Gornitzka, H. Synthesis, characterization, and antileishmanial activities of gold(I) complexes involving quinoline functionalized N-heterocyclic carbenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 94, p. 22-29, 2015.
- [76] Oujji, M.; Delmas, S. B.; Álvarez, A. F.; Augereau, J.-M.; Valentin, A.; Hemmert, C.; Gornitzka, H.; Benoit-Vical, F. Design, Synthesis and Efficacy of Hybrid Triclosan-gold Based Molecules on Artemisinin-resistant Plasmodium falciparum and *Leishmania infantum* Parasites. *Chemistry Select*, v. 5, p. 619-625, 2020.
- [77] Al-Majid, A. M.; Choudhary, M. I.; Yousuf, S.; Jabeen, A.; Imad, R.; Javeed, K.; Shaikh, N. N.; Collado, A.; Sioriki, E.; Nahra, F.; Nolan, S. P. In vitro Biological Activities of Gold(I) and Gold(III) Bis (N-Heterocyclic Carbene) Complexes. *Chemistry Select*, v. 2, p. 5316-5320, 2017.
- [78] Navarro, M.; Hernandez, C.; Colmenares, I.; Hernandez, P.; Fernandez, M.; Sierralta, A.; Marchan, E. Synthesis and characterization of [Au(dppz)₂]Cl₃. DNA interaction studies and biological activity against *Leishmania (L) mexicana*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 101(1), p. 111-116, 2006.
- [79] Vieites, M.; Smircich, P.; Guggeri, L.; Marchan, E.; Gomez-Barrio, A.; Navarro, M.; Garat, B.; Gambino, D. Synthesis and characterization of a pyridine-2-thiol N-oxide gold(I) complex with potent antiproliferative effect against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania sp.* insight into its mechanism of action. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 103(10), p. 1300-1306, 2009.

-
- [80] Navarro, M. Gold complexes as potential anti-parasitic agents. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 253, p. 1619-1626, 2009.
- [81] Varol, M. The importance of metal-based drugs in Medicinal Inorganic Chemistry to improve life quality of patients. *Journal of Applied Pharmacy*, v. 8, p. 1-2, 2016.
- [82] Mjos, K. D.; Orvis, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews*, v. 114, p. 4540-4563, 2014.
- [83] Borges, A. P.; Carneiro, Z. A.; Prado, F. S.; Souza, J. R.; Furlan e Silva, L. H.; Oliveira, C. G.; Deflon, V. M.; de Albuquerque, S.; Leite, N. B.; Machado, A. E. H.; Patrocínio, A. O. T.; Maia, P. I. S. Cu(I) complexes with thiosemicarbazides derived from p-toluenesulfohydrazide: Structural, luminescence and biological studies. *Polyhedron*, v. 155, p. 170–179, 2018.
- [84] Lobana, T. S.; Khanna, S.; Sharma, R.; Hundal, G.; Sultana, R.; Chaudharv, M.; Butcher, R. J.; Castineiras, A. Versatility of Thiosemicarbazones in the construction of monomers, dimers and hydrogen-bonded networks of Silver(I) complexes. *Crystal Growth e Design*, v. 8, p. 1203-1212, 2008.
- [85] Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. Anticancer and antiviral sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*, v. 10(11), p. 925-953, 2003.
- [86] Chaves, O. A.; Fernandes, T. V. A.; Melos, J. L. R.; Netto-Ferreira, J. C.; Echevarria, A. Elucidation of the interaction between human serum albumin (HSA) and 3,4-methylenedioxyde-6-iodo-benzaldehyde-thiosemicarbazone, a potential drug for *Leishmania amazonensis*: Multiple spectroscopic and dynamics simulation approach. *Journal of Molecular Liquids*, v. 310, p 1-9, 2020.
- [87] Melos, J. L. R.; Torres-Santos, E. C.; Faioes, V. S.; Del Cistia, C. N.; Sant'Anna, C. M. R.; Rodrigues-Santos, C. E.; Echevarria, A. Novel 3,4-methylenedioxyde-6-X-benzaldehydethiosemicarbazones: synthesis and antileishmanial effects against *Leishmania amazonensis*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 103, p. 409-417, 2015.
- [88] Scarim, C. B.; Chelucci, R. C.; Santos, J. L.; Chin, C. M. The Use of Sulfonamide Derivatives in the Treatment of Trypanosomatid Parasites including *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, and *Leishmania ssp.* *Medicinal Chemistry*, v. 16(1), p. 24-38, 2020.
- [89] Khan, S. I.; Khan, I. A.; Badshah, A.; Malik, F. P.; Tabassum, S.; Ullah, I.; Zargarian, D.; Rauf, M. K. Mononuclear copper(I) complexes with triphenylphosphine and *N,N'*-disubstituted thioureas: Synthesis, characterization and biological evaluation. *Journal of Coordination Chemistry*, v. 71(2), p. 1-34, 2018.
- [90] Molter, A.; Rust, J.; Lehmann, C. W.; Deepa, G.; Chiba, P.; Mohr, F. Synthesis, structures and anti-malaria activity of some gold(I) phosphine complexes containing seleno- and thiosemicarbazonato ligands. *Dalton Transactions*, v. 40, p. 9810-9820, 2011.
- [91] Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Couce, M. D.; Ellena, J.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Taboada, C. A gold(I) complex with a vitamin K₃ derivative: Characterization and antitumoral activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 100, p. 1858-1860, 2006.
- [92] Beraldo, H.; Gambino, D. Wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 4, p. 159-165, 2004.
- [93] Mckeage, M. J.; Maharaj, L.; Berners-Price, S. Mechanisms of cytotoxicity and antitumor activity of gold(I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 232(1-2), p. 127-135, 2002.
- [94] Veal, J. M.; Merchant, K.; Rill, R. L. The influence of reducing agent and 1,10-phenanthroline concentration on DNA cleavage by phenanthroline + copper. *Nucleic Acids Research*, v. 19(12), p. 3383-3388, 1991.

-
- [95] Sigman, D. S. Chemical nucleases. *Biochemistry*, v. 29(39), p. 9097-9150, 1990.
- [96] Segura, D. F.; Netto, A. V. G.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E.; Silva, P. B.; Fernandes, J. A.; Paz, F. A. A.; Dias, A. L. T.; Silva, N. C.; Almeida, E. T.; Marques, M. J.; Almeida, L.; Alves, K. F.; Pavan, F. R.; Souza, P. C.; Barros, H. B.; Leite, C. Q. F. Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N,N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of $[{\text{Ag}}(\text{bpy})(1\text{-tu})_2](\text{NO}_3)_2$ (bpy = 2,20-bipyridine; tu = thiourea). *Polyhedron*, v. 79, p. 197-206, 2014.
- [97] Maia, P. I. S.; Nguyen, H. H.; Ponader, D.; Hagenbach, A.; Bergemann, S.; Gust, R.; Deflon, V. M.; Abram, U. Neutral Gold Complexes with Tridentate SNS Thiosemicarbazide Ligands. *Inorganic Chemistry*, v. 51, p. 1604-1613, 2012.
- [98] Summers, K. L. A Structural Chemistry Perspective on the Antimalarial Properties of Thiosemicarbazone Metal Complexes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 19(7), 2019.
- [99] Lessa, J. A.; Guera, J. C.; Miranda, L. F.; Romeiro, C. F. D.; Silva, J. G.; Mendes, I. C.; Speziali, N. L.; Souza-Fagundes, E. M.; Beraldo, H. Gold(I) complexes with thiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor cell lines and inhibition of thioredoxin reductase activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 105, p. 1729-1739, 2011.
- [100] Chaves, J. D. S.; Tunes, L. G.; Franco, C. H. J.; Francisco, T. M.; Corrêa, C. C.; Murta, S. M. F.; Monte-Neto, R. L.; Silva, H.; Fontes, A. P. S.; Almeida, M. V. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 127, p. 727-739, 2017.
- [101] Moloo, A. Neglected Tropical Disease, *World Heal Organ*, 2016. Acesso em: 20/01/2020. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>.
- [102] Vermelho, A. B.; Capaci, G. R.; Rodrigues, I. A.; Cardoso, V. S.; Mazotto, A. M.; Supuran, C. T. Carbonic anhydrases from *Trypanosoma* and *Leishmania* as antiprotozoan drug targets. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 25(5), p. 1543-1555, 2017.
- [103] Sanz-Rodríguez, C. E.; Concepción, J. L.; Pekerar, S.; Oldfield, E.; Urbina, J. A. Bisphosphonates as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* hexokinase: kinetic and metabolic studies, *Journal of Biological Chemistry*, v. 282, p. 12377-12387, 2007.
- [104] Vázquez-Chagoyán, J. C.; Gupta, S.; Garg, N. J. Vaccine development against *trypanosome cruzi* and chagas disease. *Advances in Parasitology*, v. 75, p. 121-146, 2011.
- [105] Borges, A. P.; Gaspari, A. P. S.; Oliveira, C. G.; Sousa, S. F.; Silva, R. S.; Deflon, V. M.; Machado, A. E. H.; Patrocínio, A. O. T.; Maia, P. I. S. Photophysical and DFT Studies of Cationic Ag(I) Complexes with Thiosemicarbazides Derived from p-Toluenesulfohydrazide. *ChemistrySelect*, v. 3(7), p. 2108-2114, 2018.
- [106] Maia, P. I.; Carneiro, Z. A.; Lopes, C. D.; Silva, J. S.; Albuquerque, S.; Hagenbach, A.; Gust, R.; Deflon, V. M.; Abram, U. Organometallic gold(III) complexes with hybrid SNS-donating thiosemicarbazone ligands: cytotoxicity and anti-*Trypanosoma cruzi* activity. *Dalton Transactions*, v. 46(8), p. 2559-2571, 2017.
- [107] Rettondin, A. R.; Carneiro, Z. A.; Gonçalves, A. C. R.; Ferreira, V. F.; Oliveira, C. G.; Lima, A. N.; Oliveira, R. J.; Albuquerque, S.; Deflon, V. M.; Maia, P. I. S. Gold(III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 120, p. 217-226, 2016.
- [108] Gonçalves, A. C. R.; Carneiro, Z. A.; Oliveira, C. G.; Danuello, A.; Guerra, W.; Oliveira, R. J.; Ferreira, F. B.; Veloso-Silva, L. L. W.; Batista, F. A. H.; Borges, J. C.; Albuquerque, S.; Deflon, V. M.; Maia, P. I. S. PtII, PdII and AuIII complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: Structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight into the antiparasitic mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 141, p. 615-631, 2017.

-
- [109] Maia, P. I. S.; Nguyen, H. H.; Hagenbach, A.; Bergemann, S.; Gust, R.; Deflon, V. M.; Abram, U. Rhenium mixed-ligand complexes with S, N, S-tridentate thiosemicarbazone/thiosemicarbazide ligands. *Dalton Transactions*, v. 42(14), p. 5111-5121, 2013.
- [110] Maia, P. I. S.; Deflon, V. M.; Abram, U. Gold(III) complexes in medicinal chemistry. *Future Medicinal Chemistry*, v. 6, p. 1515-1536, 2014.
- [111] Buckner, F. S.; Verlinde, C. L.; La Flamme, A. C.; Voorhis, W. C. V. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 40(11), p. 2592-2597, 1996.
- [112] Homsy, K. N.; Noltemeyer, M.; Roesky, H. W.; Schmidt, H-G.; Sheldrick, G. M. Reaction of Thiocyanogen with Chloro-tris(triphenyl-phosphine)-Copper(I) and Crystal Structure of /J- Dithiocyanato tetrakis(triphenylphosphine-icopper-(I). *Inorganica Chimica Acta*, v. 90, p. 59-60, 1984.
- [113] Lemos, S. S.; Camargo, M. A.; Cardoso, Z. Z.; Deflon, V. M.; Forsterling, F. H.; Hagenbach, A. Copper(I) pseudohalide complexes with 4,6-dimethylpyrimidine-2(1H)-thione and triphenylphosphane as ligands. The X-ray crystal structures of [Cu(N3)(dmpymtH)(PPh3)2] and [Cu(NCS)(dmpymtH)(PPh3)2]. *Polyhedron*, v. 20, p. 849-854, 2001.
- [114] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A*, v. 64(1), p. 112-122, 2008.
- [115] Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELX. *Acta Crystallographica Section C*, v. 71, p. 3-8, 2015.
- [116] X-RED32, STOE & Cie GmbH: Darmstadt, Germany, 2002.
- [117] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr. Sect. A* 64, p. 112-122, 2008.
- [118] Sheldrick, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. v. A71*, p. 3-8, 2015.
- [119] Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C* 71, p. 3-8, 2015.
- [120] Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: an update. *Journal of Applied Crystallography*, v. 45, p. 849-854, 2012.
- [121] Dolomanov, O. V.; Bourbis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; & Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, v. 42, p. 339-341, 2009.
- [122] Brandenburg, K. Diamond Crystal and Molecular Structure Visualization (Version 4.0.2). Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- [123] Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography*, v. 53, p. 226-235, 2020.
- [124] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, v. 136, p. B864–B871, 1964.
- [125] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, v. 98(7), p. 5648–5652, 1993.
- [126] Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, v. 32, p. 1456-1465, 2011.
- [127] Nakajima, T.; Hirao, K. The Douglas–Kroll–Hess Approach. *Chemical Review*, v. 112(1), p. 385-402, 2012.

-
- [128] Cammi, R.; Mennucci, B.; Tomasi, J. Fast Evaluation of Geometries and Properties of Excited Molecules in Solution: A Tamm-Dancoff Model with Application to 4-Dimethylaminobenzonitrile. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 104(23), p. 5631-5637, 2000.
- [129] Neese, F. The ORCA program system" *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, v. 2(1), p. 73-78, 2012.
- [130] Weigend, F.; H• aser, M.; Patzelt, H.; Ahlrichs, R. RI-MP2: optimized auxiliary basis sets and demonstration of efficiency. *Chemical Physics Letters*, v. 294(1), p. 143-152, 1998.
- [131] Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. The ORCA quantum chemistry program package. *The Journal of Chemical Physics*, v. 152(22), p. 224108, 2020.
- [132] Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., Taylor, R. D. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins*, v. 52(4), p. 609-623, 2003.
- [133] Murakami, M. T.; Rodrigues, N. C.; Gava, L. M.; Canduri, F.; Oliva, G.; Barbosa, L. R. S.; Borges, J. C. 4E2D: Structure of the old yellow enzyme from *Trypanosoma cruzi*. Protein Data Bank, 2013.
- [134] Rodrigues, K. A. F.; Dias, C. N. S.; Néris, P. L. N.; Rocha, J. C.; Scotti, M. T.; Scotti, L.; Mascarenhas, S. R.; Veras, R. C.; Medeiros, I. A.; Keesen, T. S. L.; Oliveira, T. B.; Lima, M. C. A.; Balliano, T. L.; Aquino, T. M.; Moura, R. O.; Junior, F. J. B. M.; Oliveira, M. R. 2-Amino-thiophene derivatives present antileishmanial activity mediated by apoptosis and immunomodulation *in vitro*. *European Journal Medicinal Chemistry*, v. 106, p. 1-14, 2015.
- [135] O'Brien, J.; Wilson, I.; Orton, T.; Pognan, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *European Journal of Biochemistry*, v. 267(17), p. 5421-5426, 2000.
- [136] Santos, J. C.; Heinhuis, B.; Gomes, R. S.; Damen, M. S. M. A.; Real, F.; Mortara, R. A.; Keating, S. T.; Dinarello, C. A.; Joosten, L. A. B.; Ribeiro-Dias, F. Cytokines and microbicidal molecules regulated by IL-32 in THP-1-derived human macrophages infected with New World Leishmania species. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 11(2), p. 1-21, 2017.
- [137] Veloso-Silva, L. L. W.; Dores-Silva, P. R.; Bertolino-Reis, D. E.; Moreno-Oliveira, L. F.; Libardi, S. H.; Borges, J. C. Structural studies of Old Yellow Enzyme of *Leishmania braziliensis* in solution. *Arch Biochem Biophys*, v. 661, p. 87-96, 2019.
- [138] Bi, S.; Ding, L.; Tian, Y.; Song, D.; Zhoy, X.; Liu, X.; Zhang, H. Investigation of the interaction between flavonoids and human serum albumin. *Journal of Molecular Structure*, v. 703(1), p. 37-45, 2004.
- [139] Lakowicz, J. R. Principles of fluorescence spectroscopy. Second edition. New York : Kluwer Academic/Plenum, 1999.
- [140] Epps, D. E.; Raub, T. J.; Caiolfa, V.; Chiari, A.; Zamai, M. Determination of the Affinity of Drugs toward Serum Albumin by Measurement of the Quenching of the Intrinsic Tryptophan Fluorescence of the Protein. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 51(1), p. 41-48, 1999.
- [141] Rawel, H. M.; Frey, S. K.; Meidtner, K.; Kroll, J.; Schweigert, F. J. Determining the binding affinities of phenolic compounds to proteins by quenching of the intrinsic tryptophan fluorescence. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 50(8), p. 705-713, 2006.
- [142] Pavia, D. L.; Lampman, G. M. Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Chapter 2: Infrared Spectroscopy. In: *Introduction to Spectroscopy*. Washington: Brooks, 4^a ed, p. 81-83, 2008.
- [143] Videnova-Adrabsinska, V.; Nowak, A. M.; Wilk, M.; Janczak, J.; Baran, J. Crystal polymorphism of sodium benzene-1,3-dicarboxy-5-sulfonate monohydrate. *Journal of Molecular Structure*, v. 996, p. 53-63, 2011.

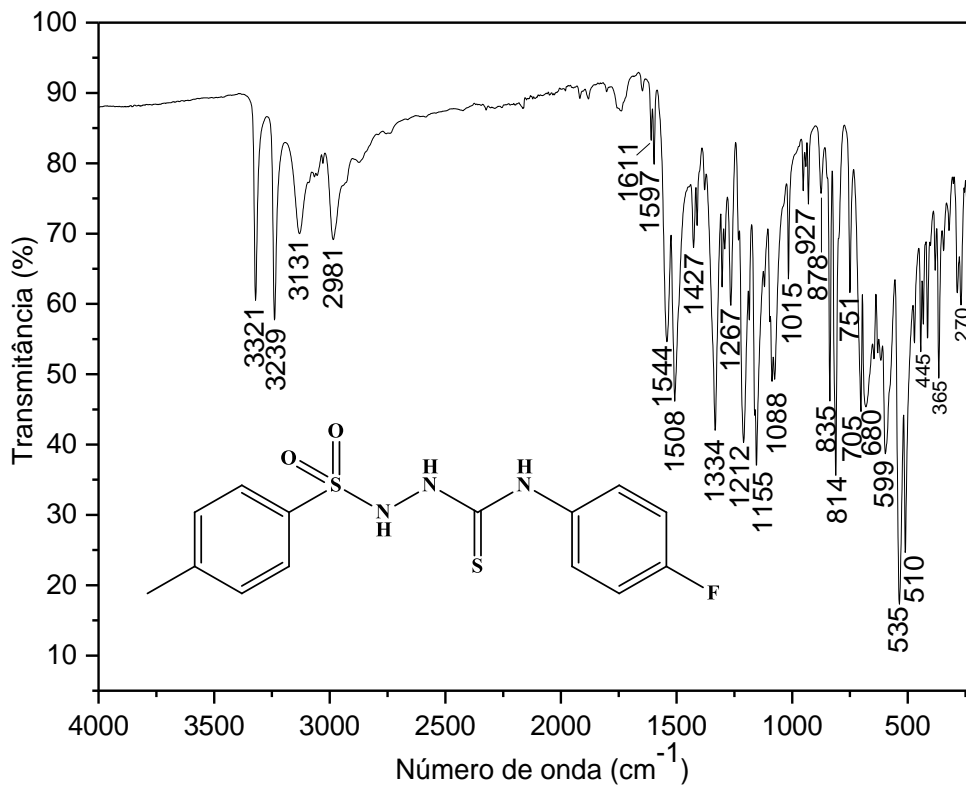
-
- [144] Smith, G.; Wermuth, U. D.; Young, D. J.; Healy, P. C. Polymeric anhydrous sodium 2-amino-benzensulfonate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, v. E60(6), p. m836-m838, 2004
- [145] Bott, R. C.; Sagatyps, D. S.; Lynch, D. E.; Smith, G.; Kennard, C. H. L. Structure of sodium hydrogen (+)-tartrate monohydrate. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. C49, p. 1150-1152, 1993.
- [146] Kennard, C. H. L.; Smith, G.; O'Reilly, E. J.; Reynolds, B. J.; Mak, T. C. W. Metal-phenoxalkanoic acid interactions. Part 28. Crystal and molecular structures of the sodium, ammonium, and magnesium complexes of (o-phenylenedioxy)diacetic acid. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, p. 2357-2362, 1988.
- [147] Itokazu, M. K.; Polo, A. S.; Ilha, N. Y. M. Luminescent rigidochromism of *fac*-[Re(CO)₃(phen)(*cis*-bpe)]⁺ and its binuclear complex as photosensors. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 160, p. 27-32, 2003.
- [148] Lees, A. J. Luminescence Properties of Organometallic complexes. *Chemical Reviews*, v. 87(4), p. 711-743, 1987.
- [149] Huynh, M. H. V.; Dattelbaum, D. M.; Meyer, T. J. Excited state electron and energy transfer in molecular assemblies. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 249(3-4), p. 457-483, 2005.
- [150] Papanikolaou, P. A.; Papadopoulos, A. G.; Andreadou, E. G.; Hatzidimitriou, A.; Cox, P. J.; Pantazaki, A. A.; Aslanidis, P. The structural and electronic impact on the photophysical and biological properties of a series of CuI and AgI complexes with triphenylphosphine and pyrimidine-type thiones. *The Royal Society of Chemistry*, v. 39, p. 4830-4844, 2015.
- [151] Souza, R. A. C.; Costa, W. R. P.; Faria, E. F.; Bessa, M. A. S.; Menezes, R. P.; Martins, C. H. G.; Maia, P. I. S.; Deflon, V. M.; Oliveira, C. G. Copper(II) complexes based on thiosemicarbazone ligand: Preparation, crystal structure, Hirshfeld surface, energy framework, anti-Mycobacterium activity, *in silico* and molecular docking studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 223(111543), 2021.
- [152] Falcomer, V. A. S.; Lemos, S. S.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Castellano, E. E. Mono- and dinuclear copper(I) complexes with methyl-substituted pyrimidinethiones. *Inorganica Chimica Acta*, v. 359(4), p. 1064-1070, 2006.
- [153] Sugiyarto, K. H.; Kusumawardani, C.; Wulandari, K. E. Synthesis and Structural Analysis of Powder Complex of Tris(bipyridine)cobalt(II) Trifluoromethanesulfonate Octahydrate. *Indonesian Journal of Chemistry*, v. 18(4), p. 696-701, 2018.
- [154] Varnholt, B.; Oulevey, P.; Lubber, S.; Kumara, C.; Dass, A.; Burgi, T. Structural Information on the Au-S Interface of Thiolate-Protected Gold Clusters: A Raman Spectroscopy Study, v. 118(18), p. 9604-9611, 2014.
- [155] Schmidbaur, H.; Schier, A. Auophilic interactions as a subject of current research: an up-date. *Chemical Society Reviews*, v. 41, p. 370-412, 2012.
- [156] Mostafavi, M.; Sharifi, I.; Farajzadeh, S.; Khazaeli, P.; Sharifi, H.; Pourseyedi, E.; Kakooei, S.; Bamorovat, M.; Keyhani, A.; Parizi, M. H.; Khosravi, A.; Khamesipour, A. Niosomal formulation of amphotericin B alone and in combination with glucantime: *In vitro* and *in vivo* leishmanicidal effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 116, p. 1-12, 2019.
- [157] Fraiji, L. K.; Hayes, D. M.; Werner, T. C. Static and dynamic fluorescence quenching experiments for the physical chemistry laboratory. *Journal of Chemical Education*, v. 69(5), p. 424-428, 1992.
- [158] Alonso, H.; Bliznyuk, A. A.; Gready, E. J. Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design. *Medicinal Research Reviews*, v. 26(5), p. 531-568, 2006.
- [159] Cheng, T.; Li, Q.; Zhou, Z. Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: a Problem-Centric Review. *The AAPS Journal*, v. 14(1), p. 133-141, 2012.

[160] Nelson, D. L.; Cox, M. M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

[161] Angelotti, W. F. D.; Batista, V. H. S.; Granato, A. C. Comparação entre Funcionais de Densidade no Estudo de Propriedades Eletrônicas de derivados da Artemisinina. Química Nova, v.39(3), p. 298-304, 2016.

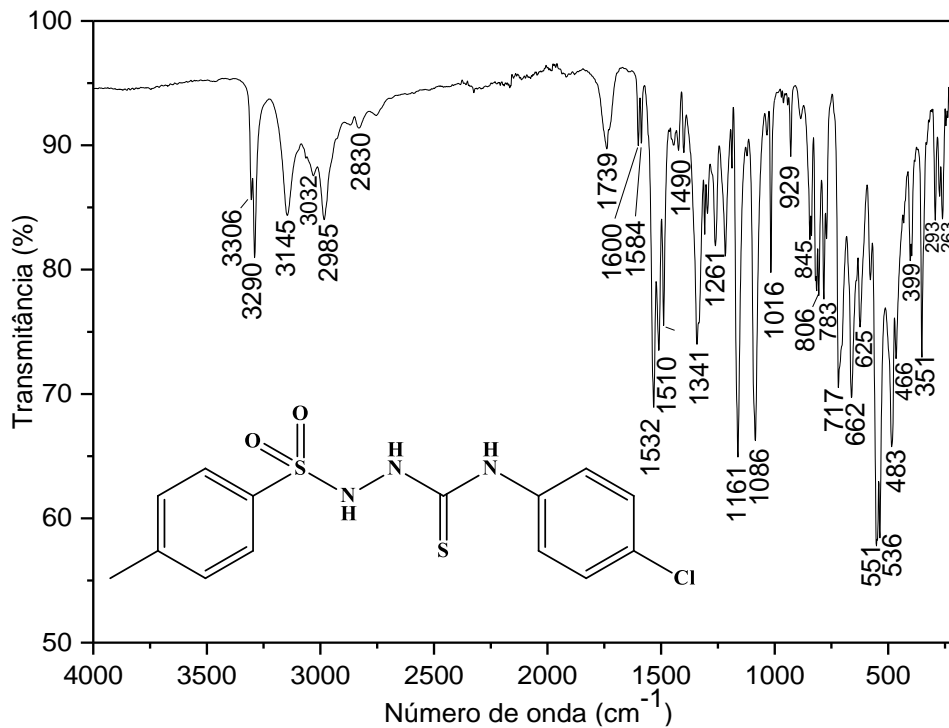
APÊNDICE A – ESPECTROS NO INFRAVERMELHO

Figura A1 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL3^{FPh} em ATR (cm⁻¹).



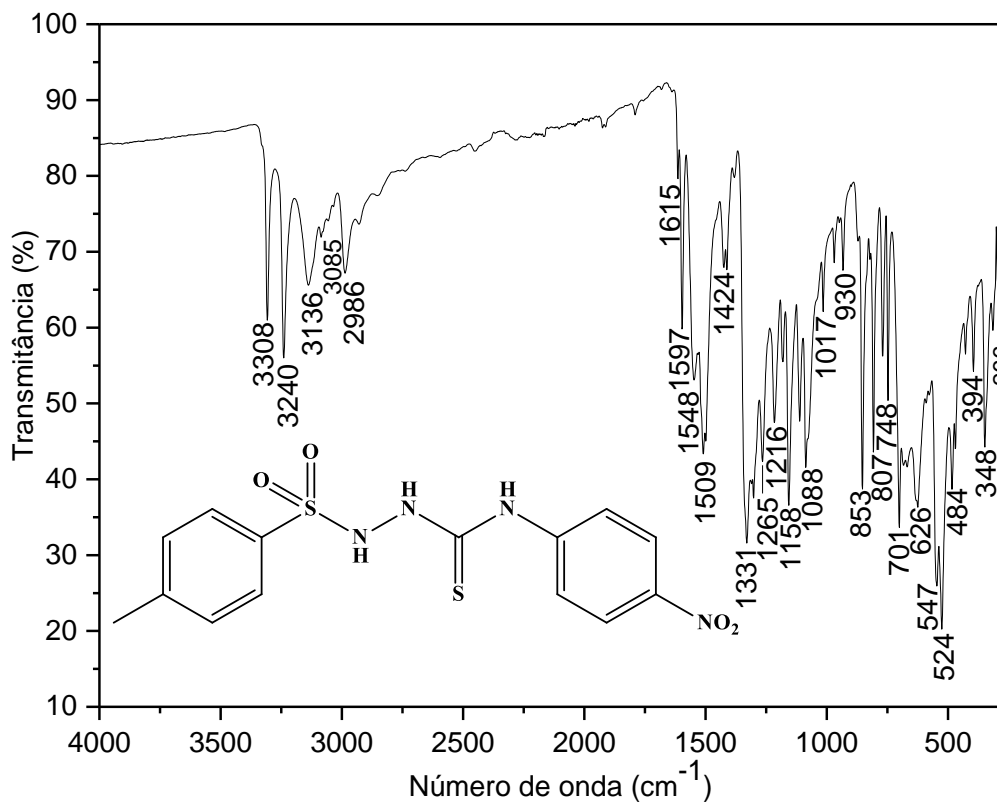
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A2 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL4^{ClPh} em ATR (cm⁻¹).



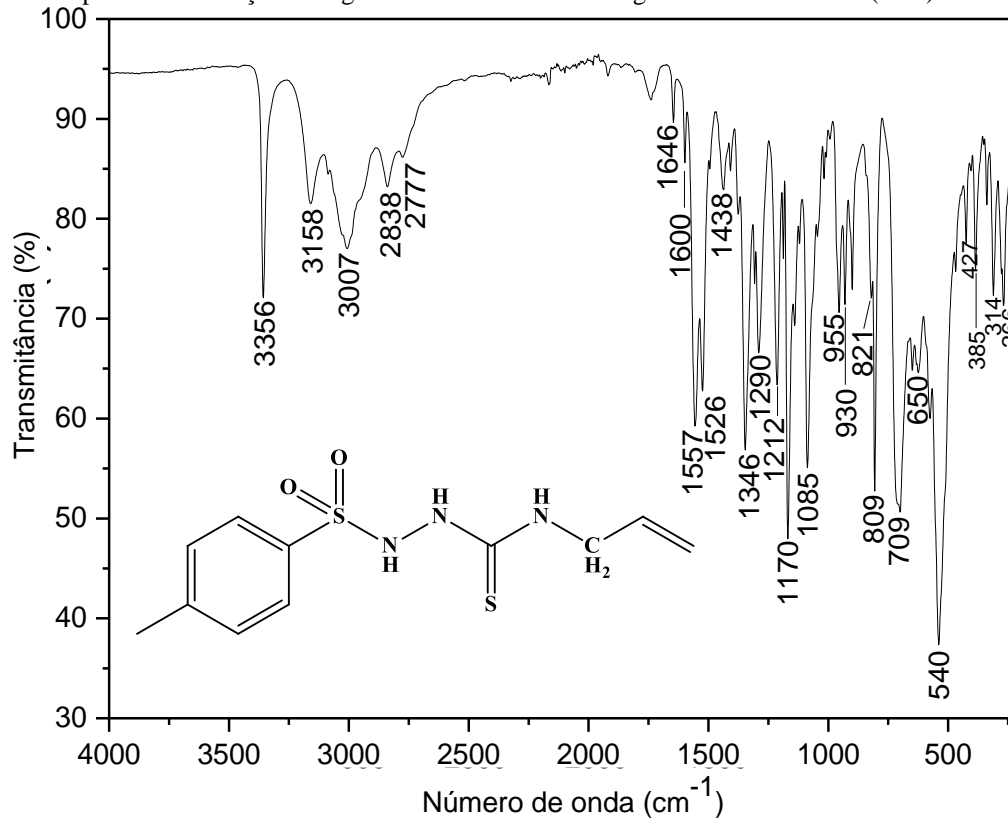
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A3 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL5^{NO₂Ph} em ATR (cm⁻¹).



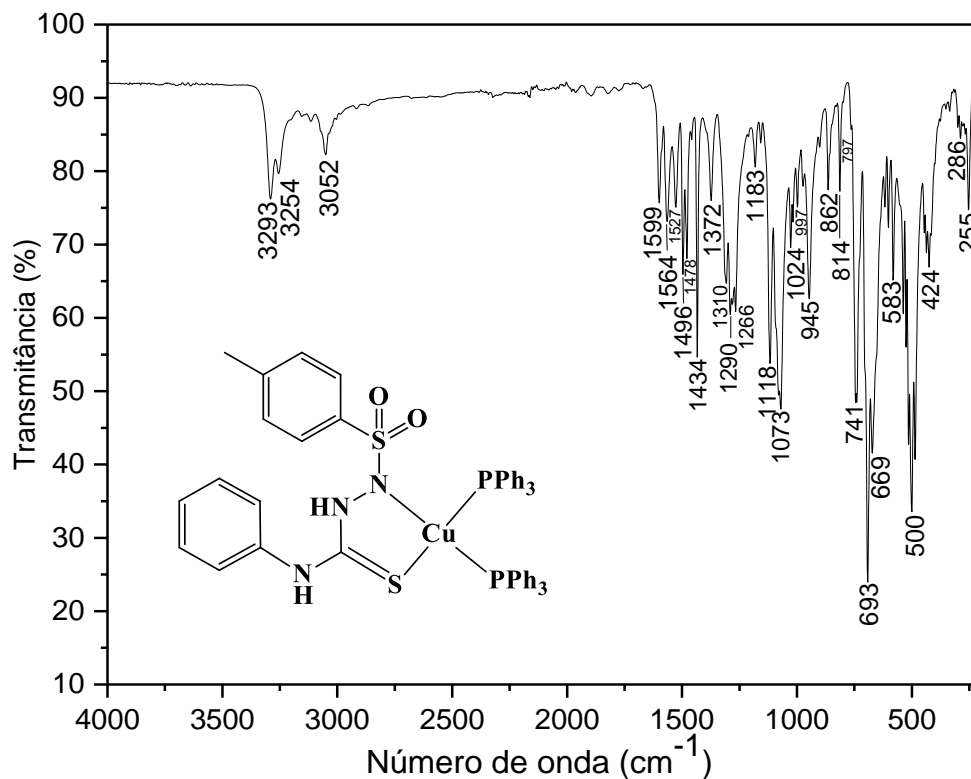
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A4 - Espectro de absorção na região do infravermelho do ligante HL6^{Al} em ATR (cm⁻¹).



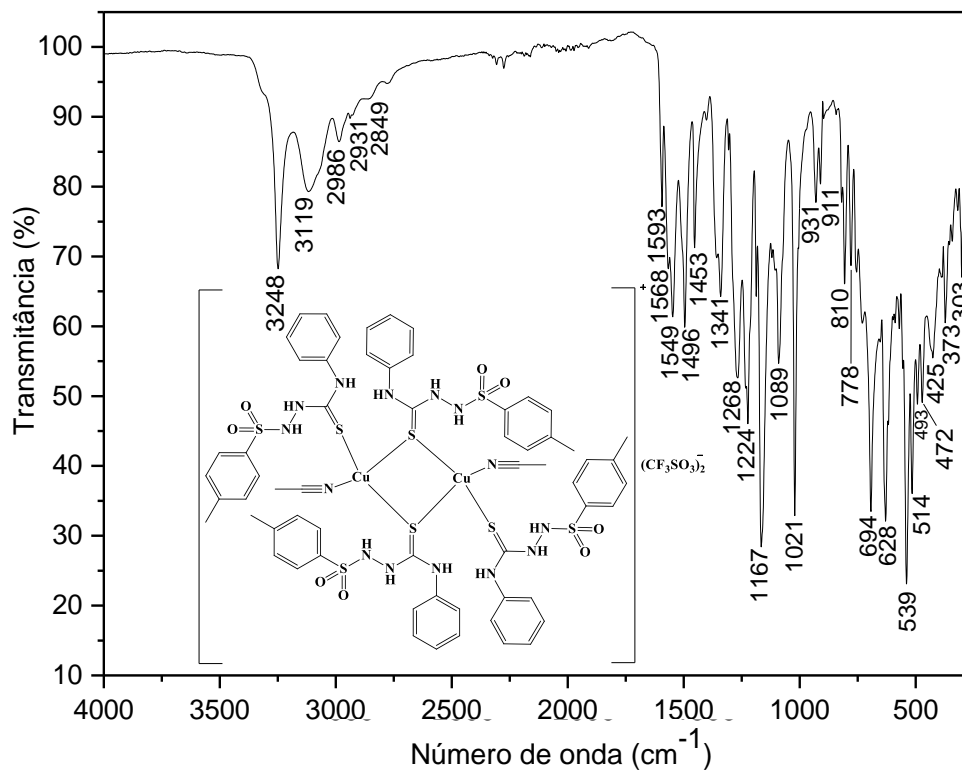
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A5 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}2^{\text{Ph}})]$ (**1b**) em ATR (cm^{-1}).



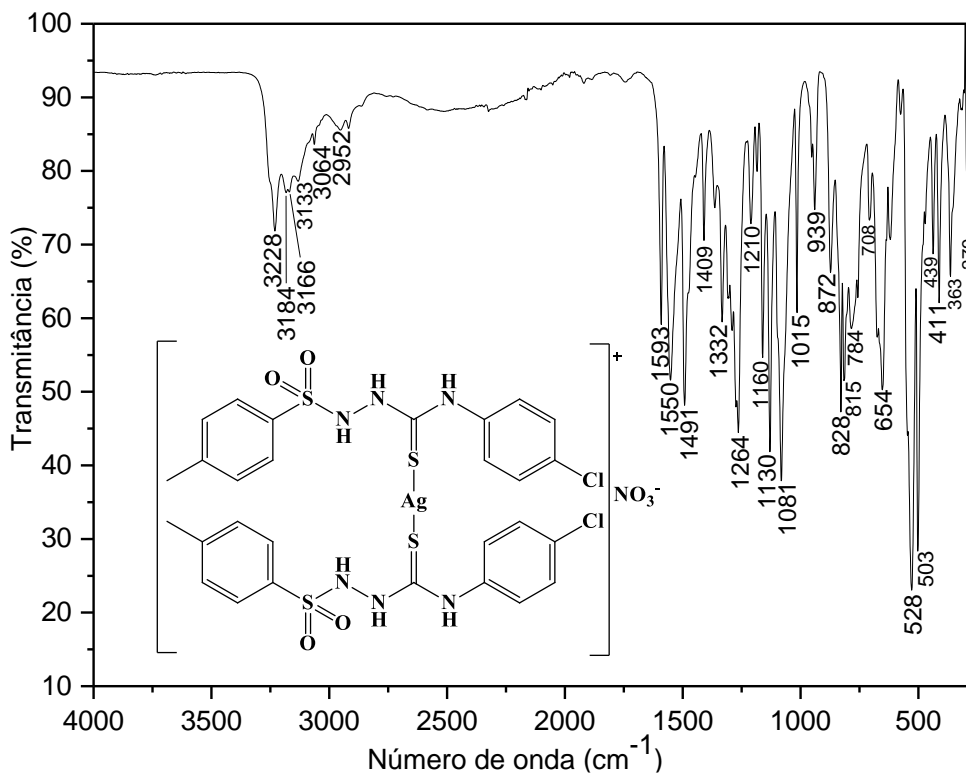
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A6 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\{\text{Cu}(\text{HL}2^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})\}_2\mu\text{-(HL}2^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1d**) em ATR (cm^{-1}).



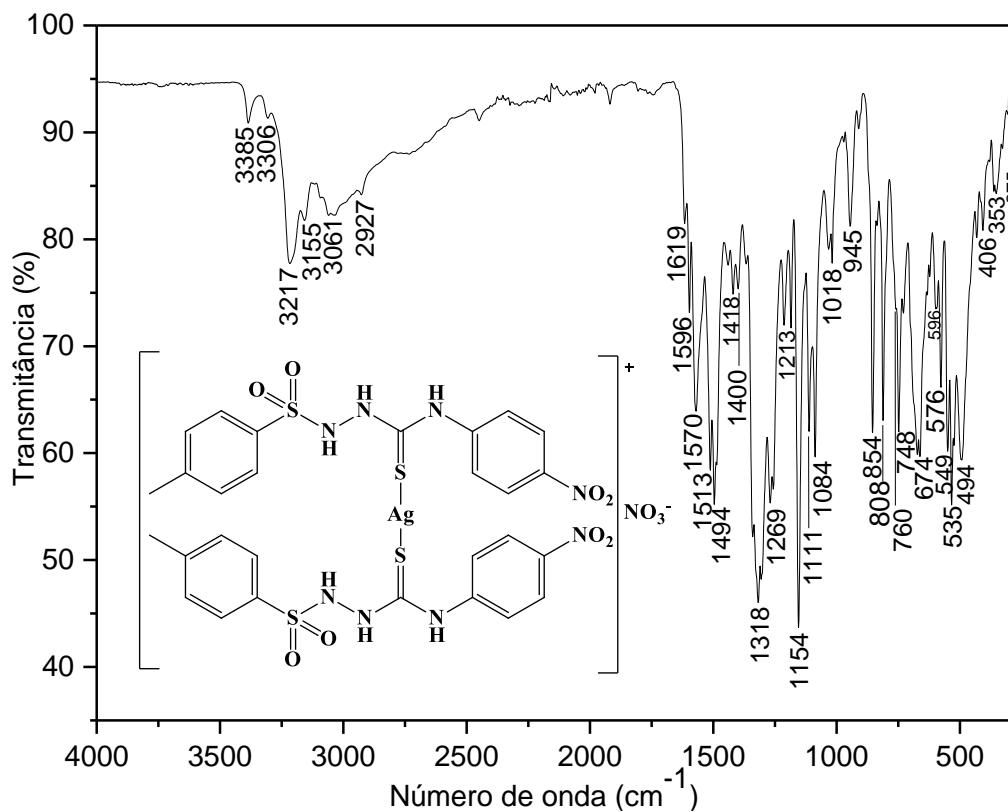
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A7 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[Ag(HL4^{ClPh})_2]NO_3$ (**2b**) em ATR (cm^{-1}).



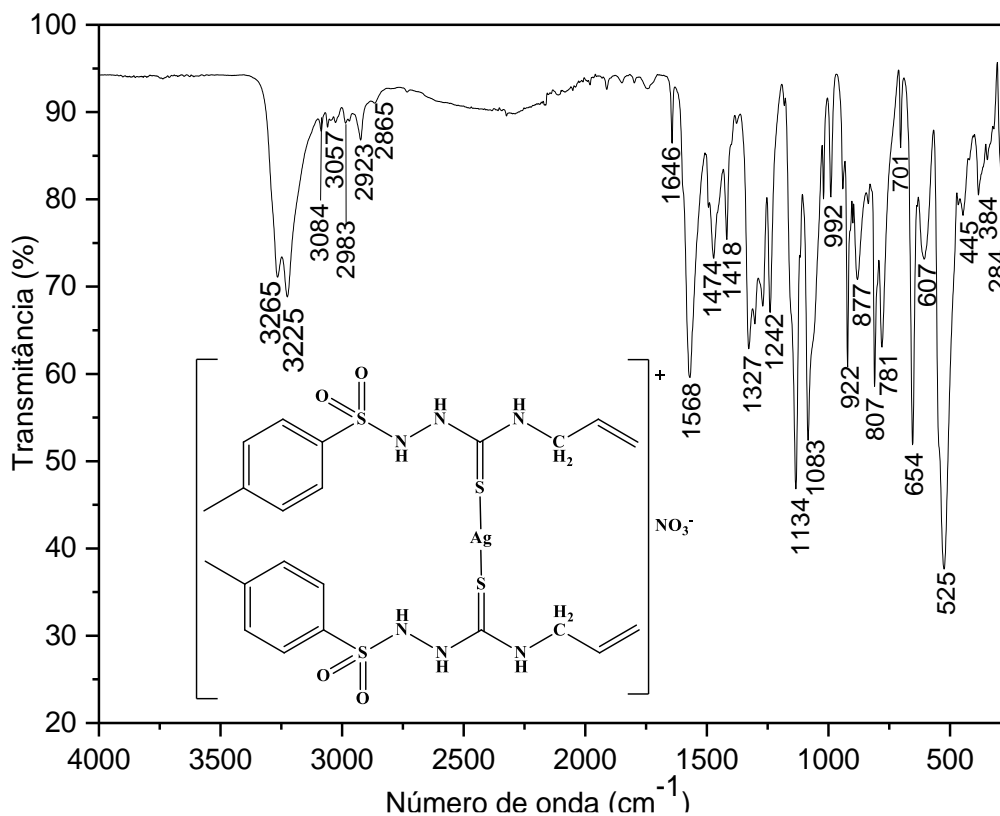
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A8 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[Ag(HL5^{NO_2Ph})_2]NO_3$ (**2c**) em ATR (cm^{-1}).



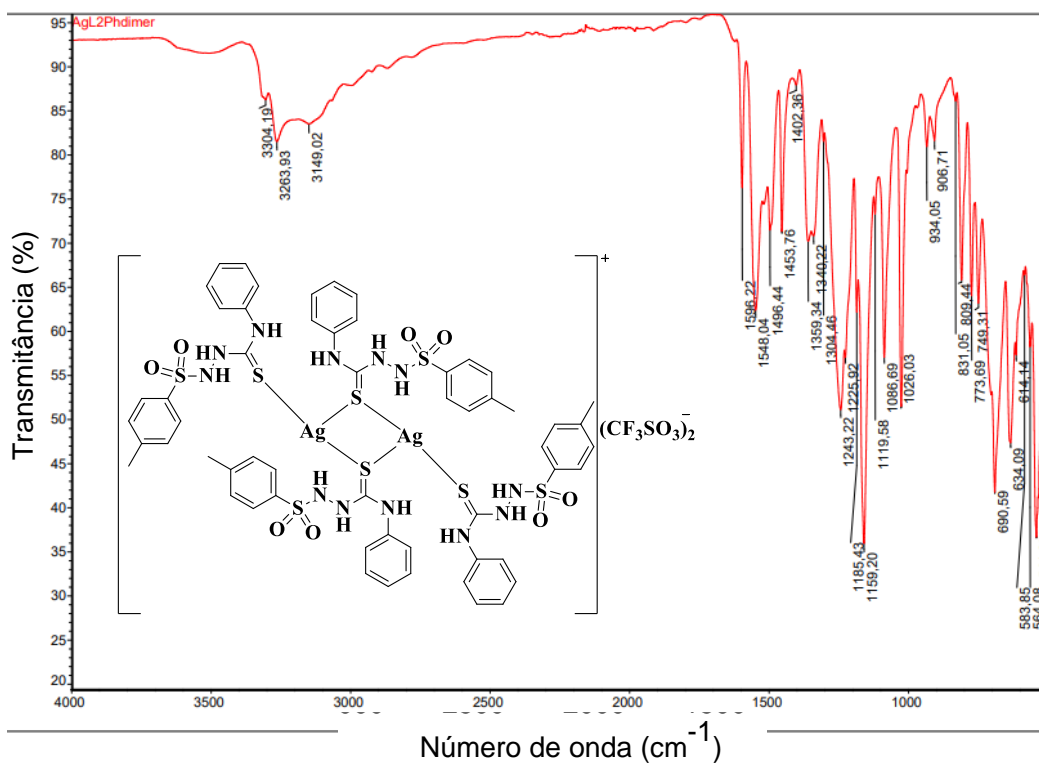
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A9 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[Ag(HL6^{Al})_2]NO_3$ (**2d**) em ATR (cm^{-1}).



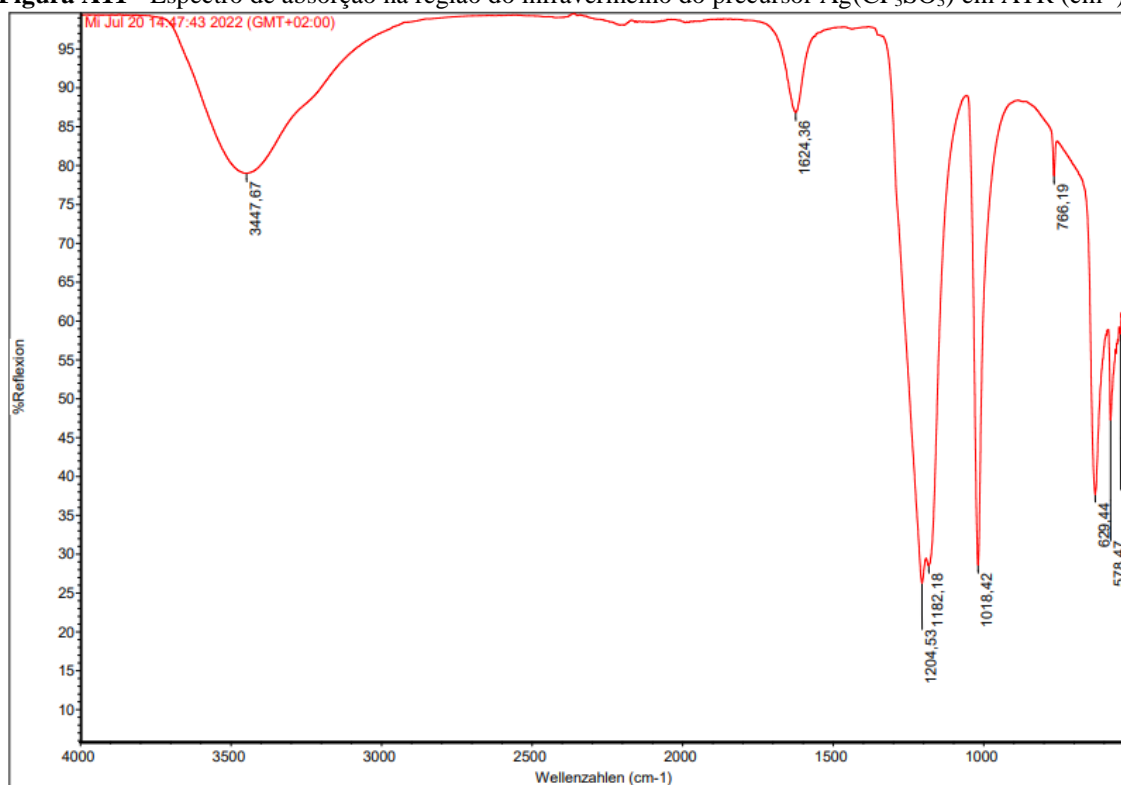
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A10 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[{Ag(HL2^{Ph})}_2]_2\mu-(HL2^{Ph})_2(CF_3SO_3)_2$ (**2f**) em ATR (cm^{-1}).



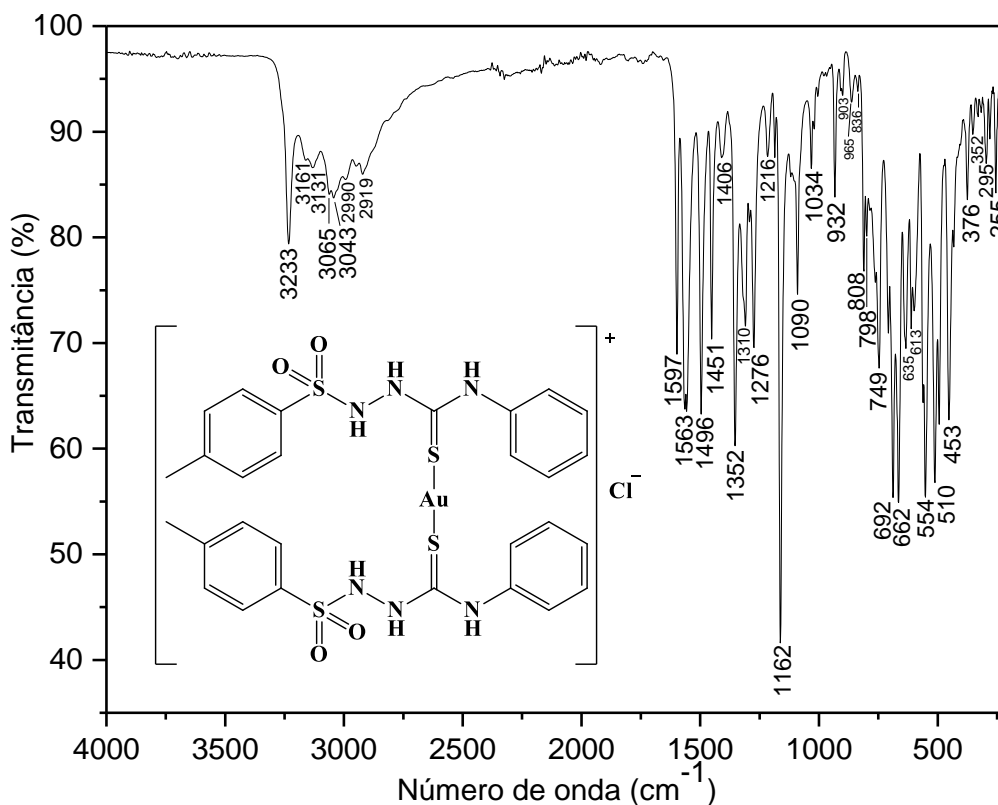
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A11 - Espectro de absorção na região do infravermelho do precursor $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ em ATR (cm^{-1}).



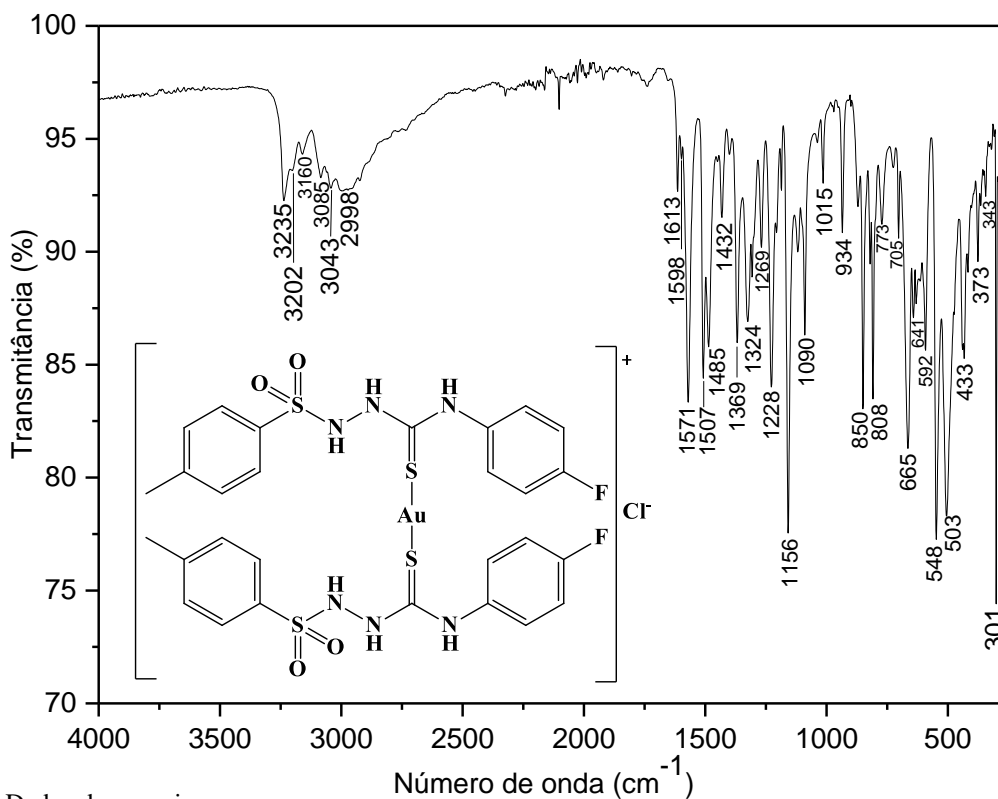
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A12 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{HL}2^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**) em ATR (cm^{-1}).



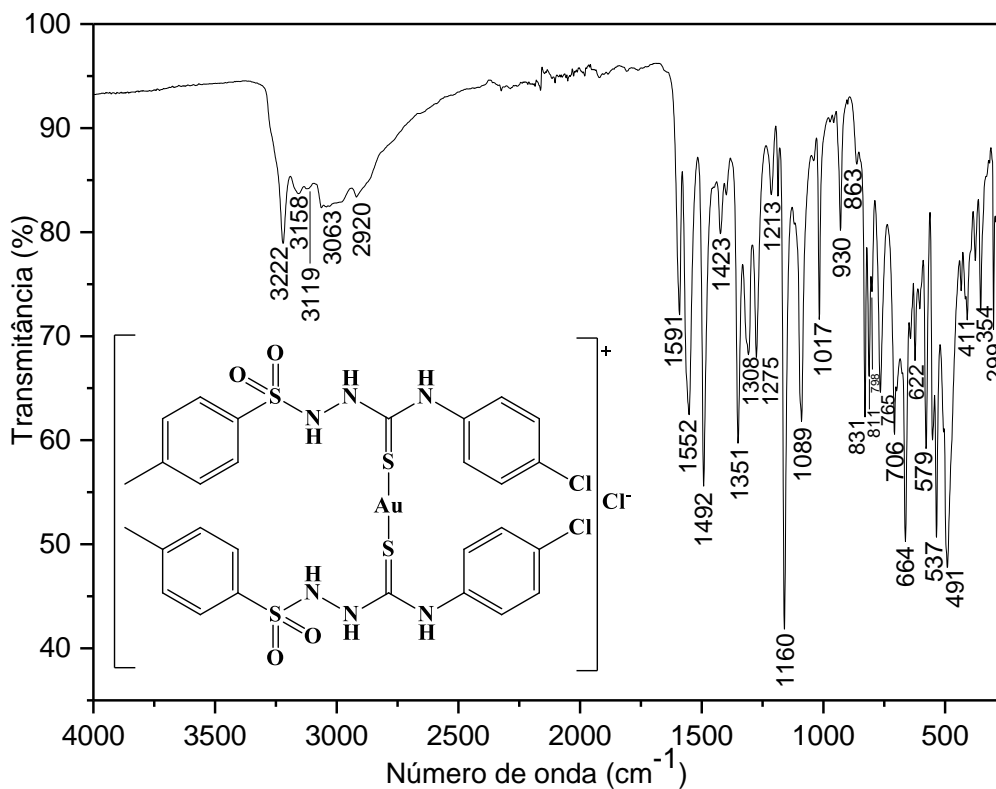
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A13 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (**3c**) em ATR (cm^{-1}).



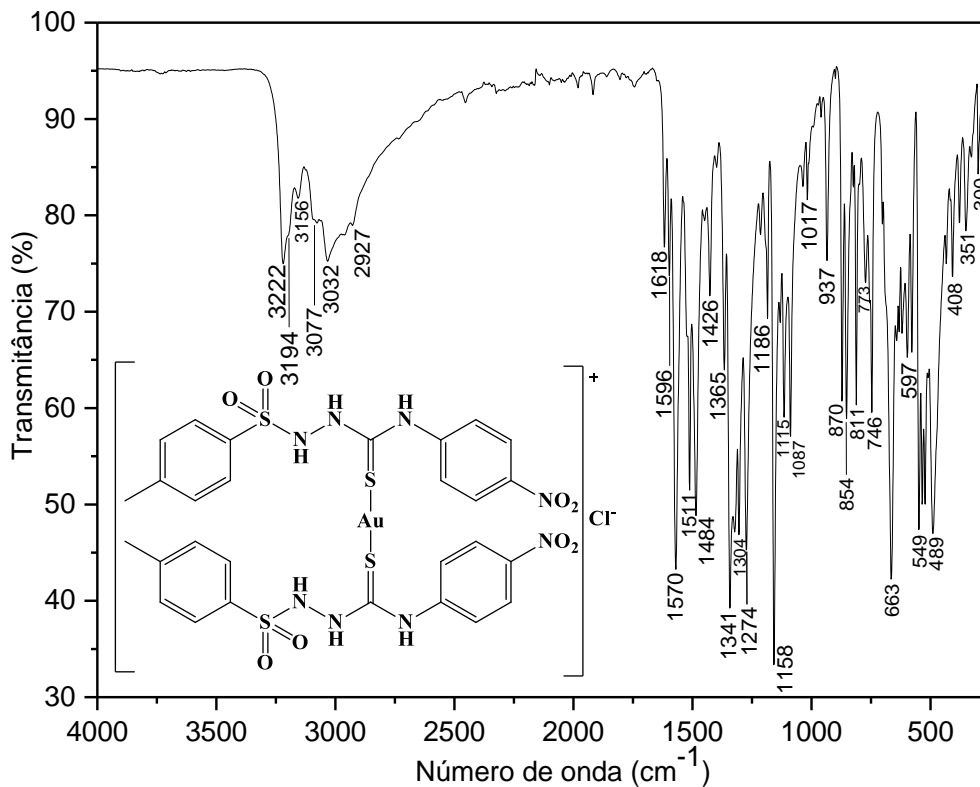
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A14 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{HL}4^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ (**3d**) em ATR (cm^{-1}).



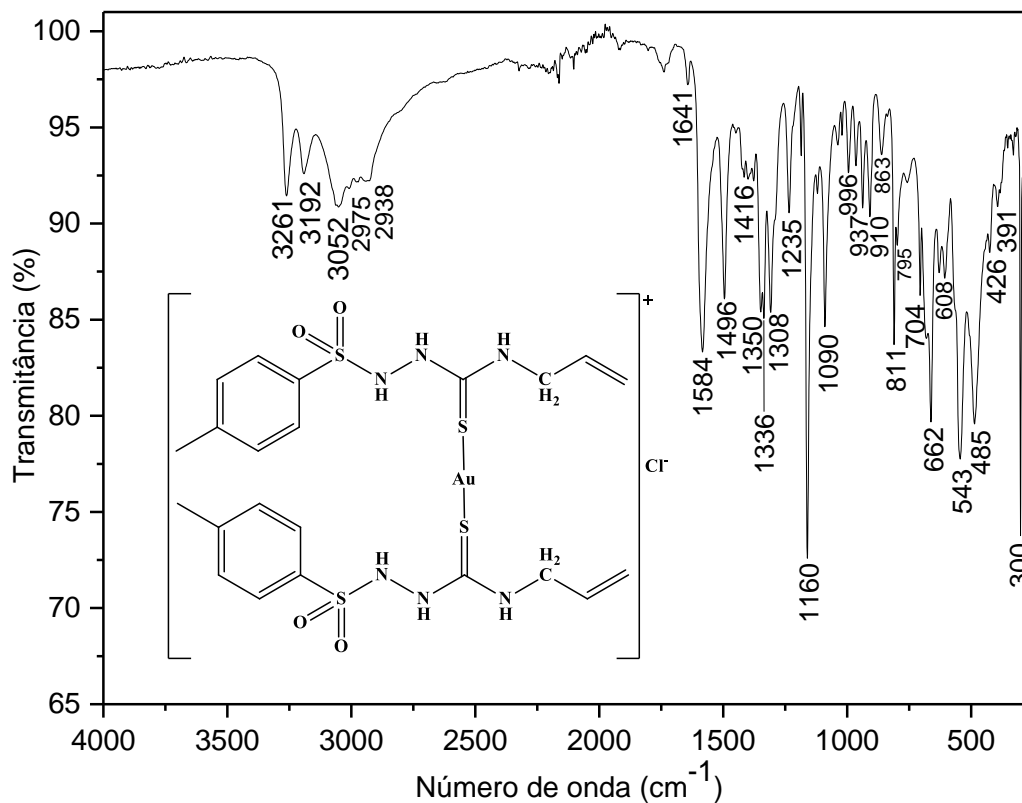
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A15 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3e**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

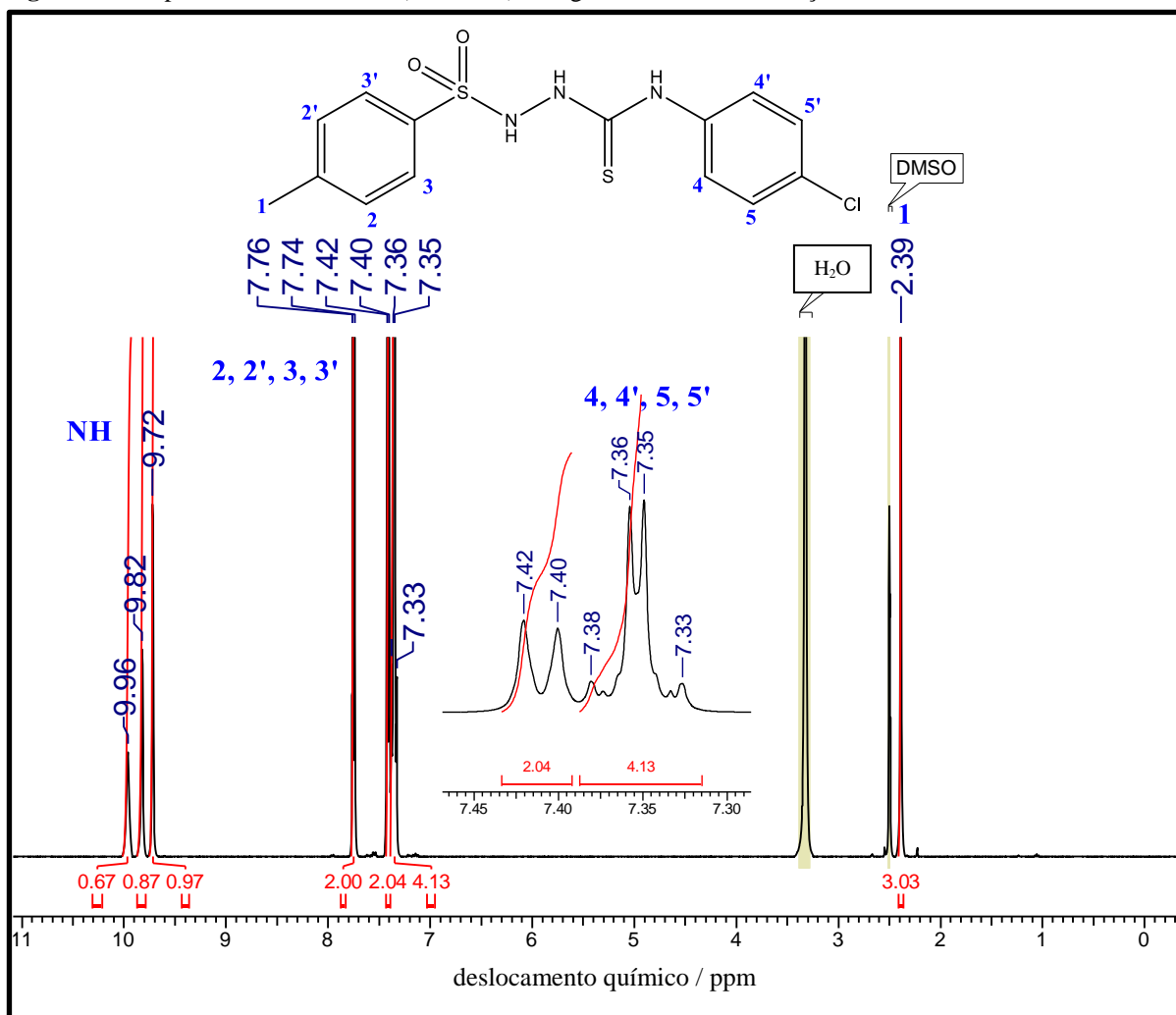
Figura A16 - Espectro de absorção na região do infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (**3f**) em ATR (cm^{-1}).



Fonte: Dados da pesquisa.

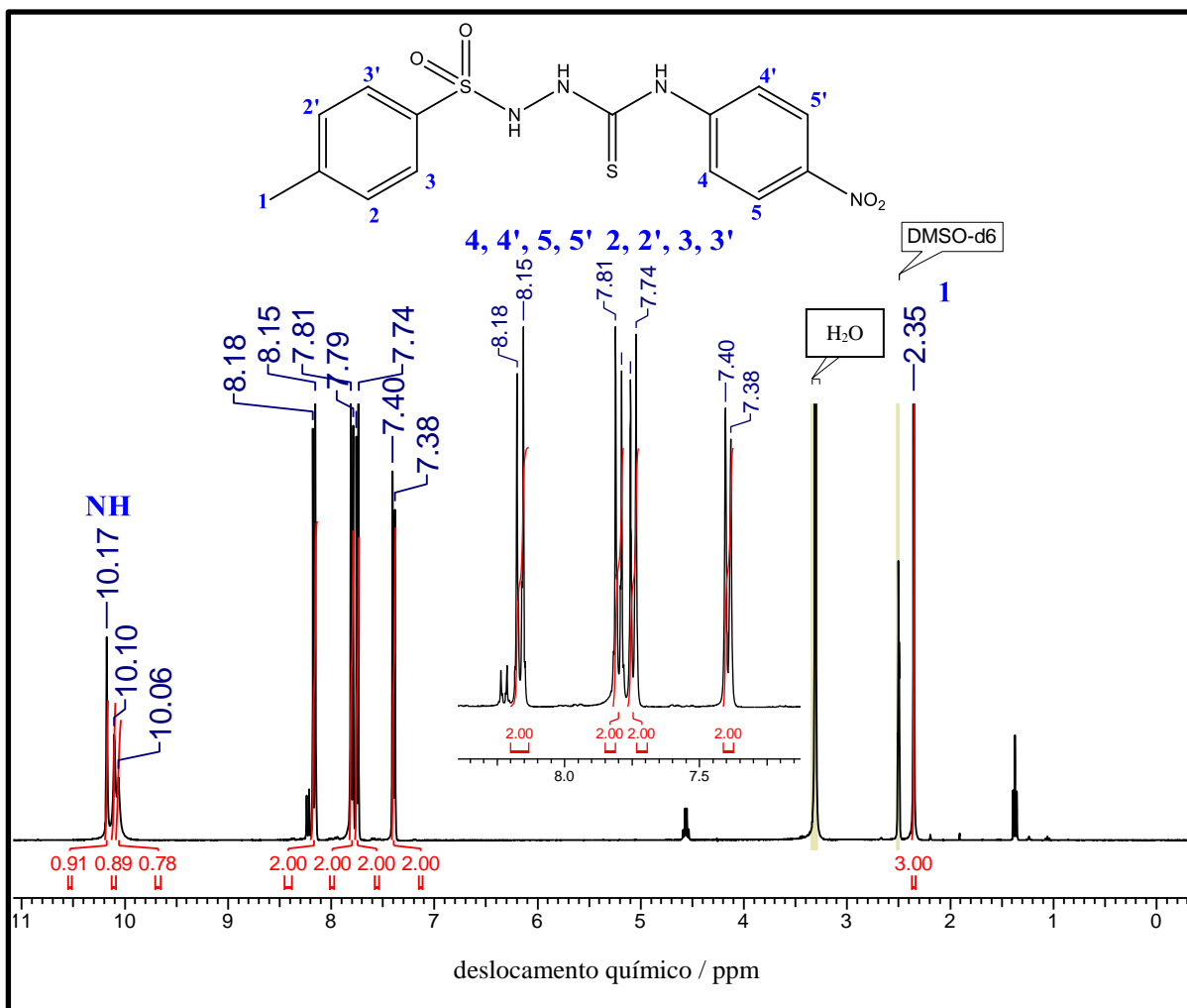
APÊNDICE B - ESPECTROS DE RMN

Figura B1 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do ligante HL4^{ClPh} em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



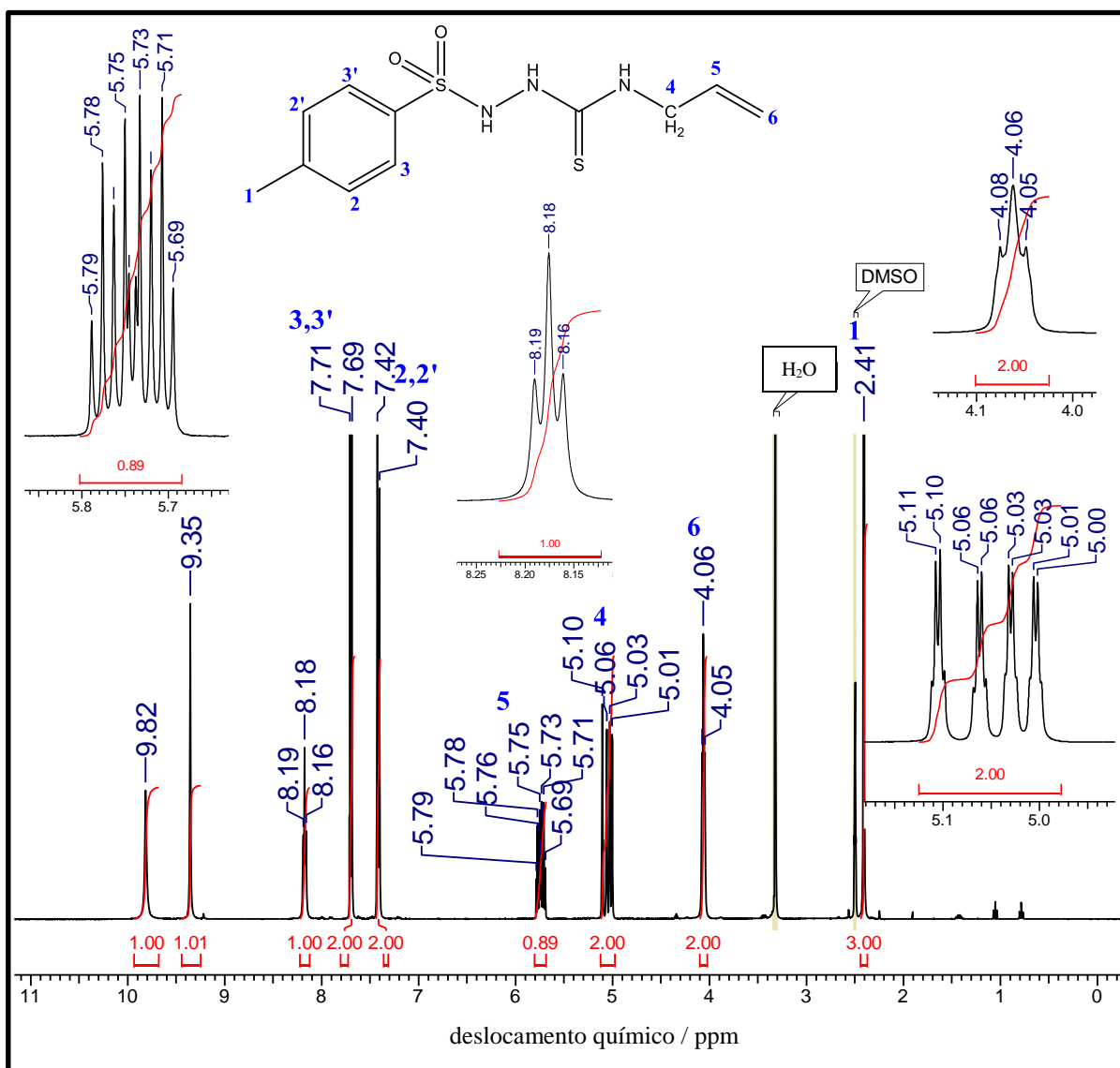
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B2 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do ligante $\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



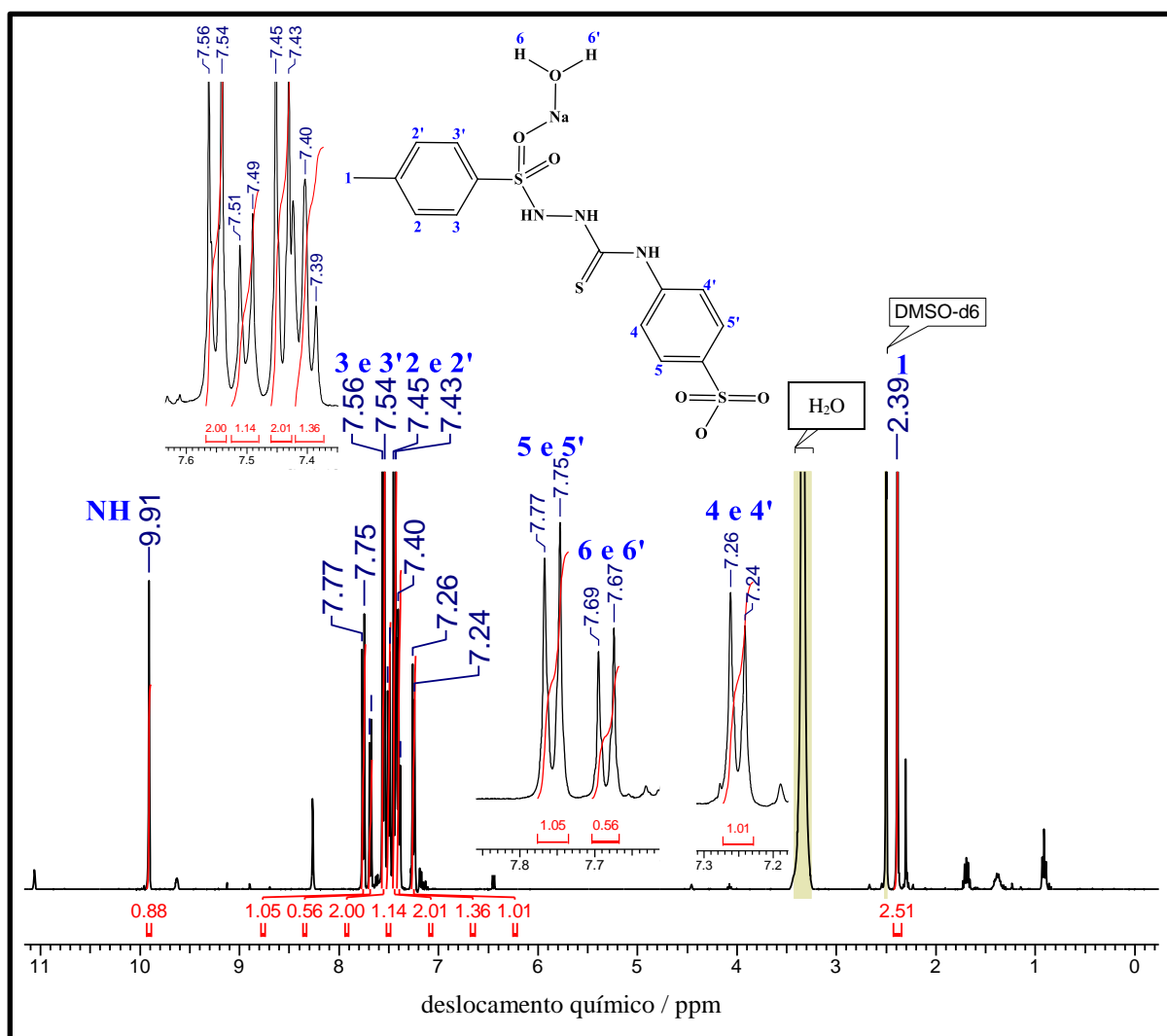
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B3 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do ligante HL6^{AI} em solução de DMSO- d_6 .



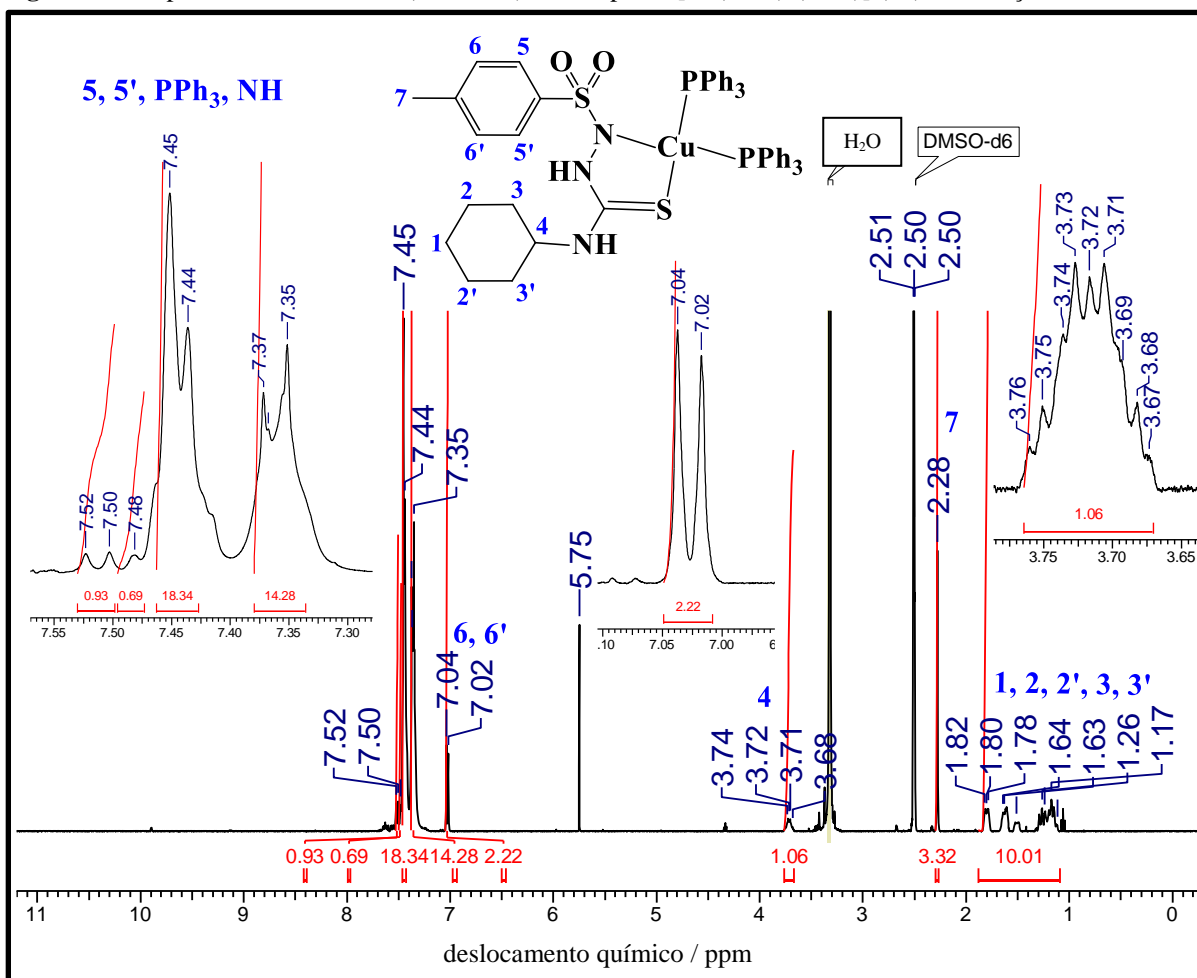
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B4 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do ligante livre HL7^{SfNa} em solução de DMSO- d_6 .



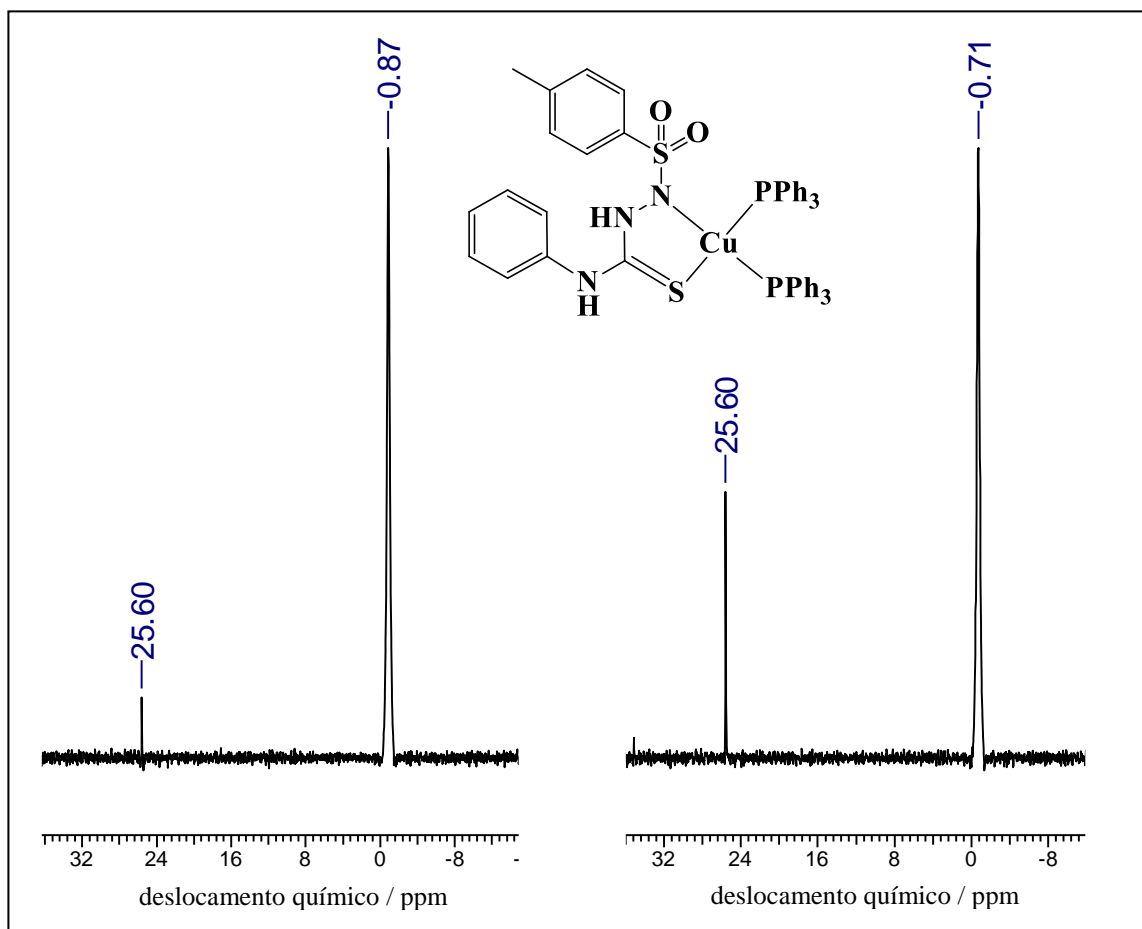
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B5 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L1}^{\text{Ch}})]$ (**1a**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



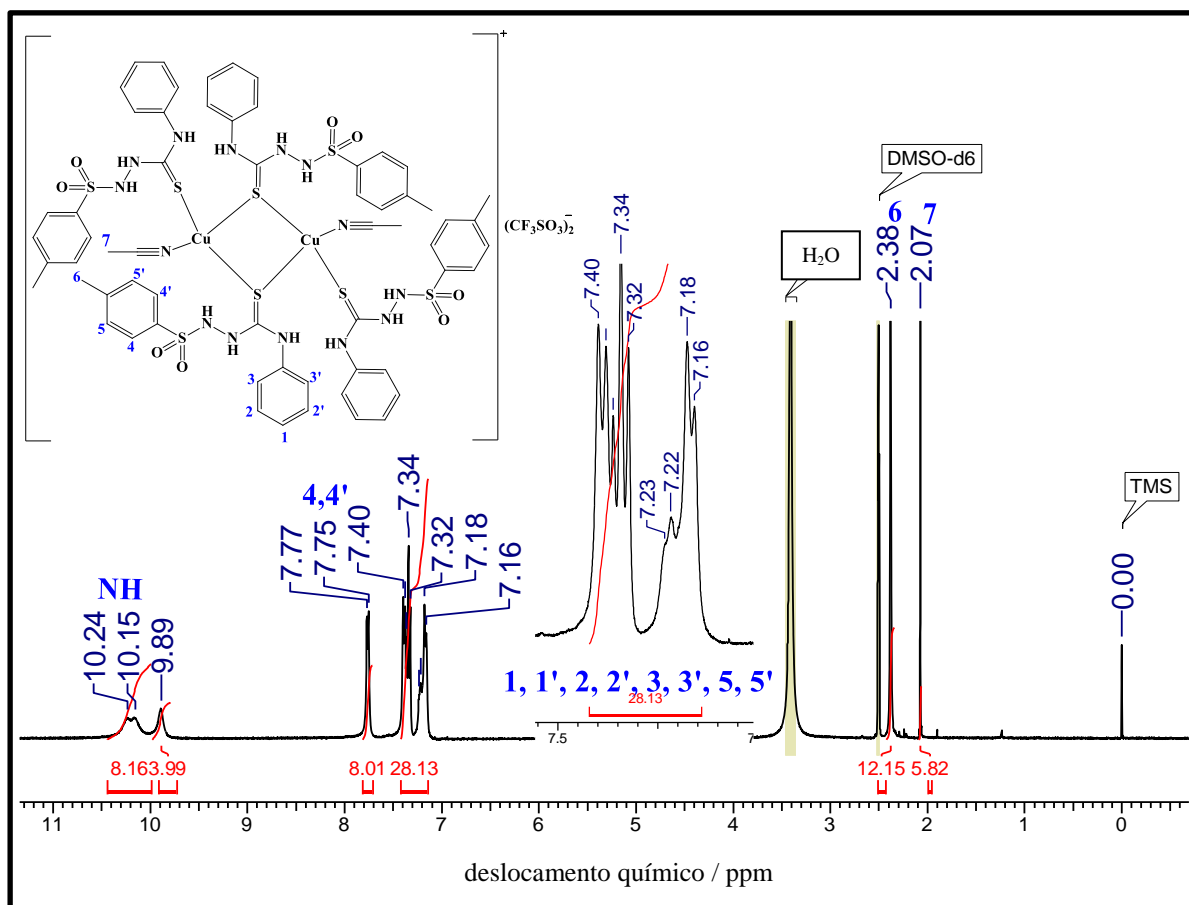
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B6 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz) do complexo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{L}2^{\text{Ph}})]$ (**1b**) em solução recém-preparada (à esquerda) e após 72h (à direita) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



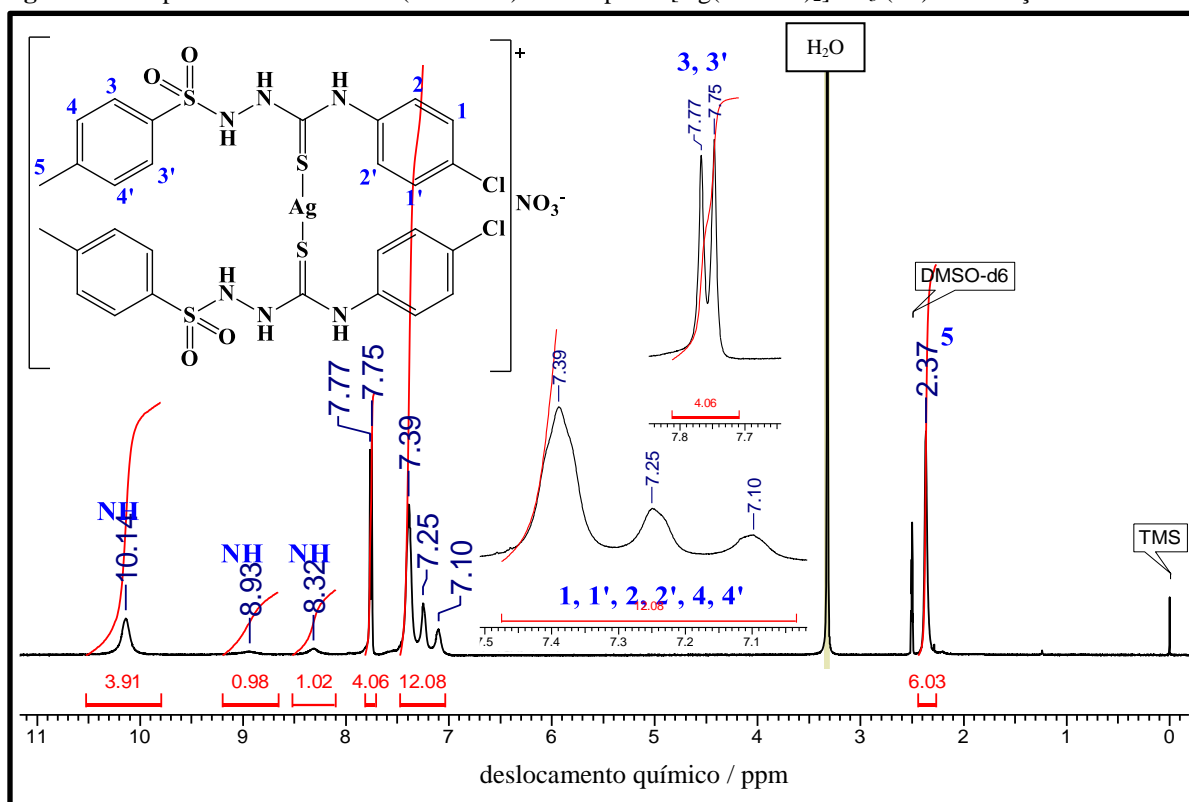
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B7 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $\{[\text{Cu}(\text{HL}2^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{CN})]_2\mu\text{-(HL}2^{\text{Ph}})_2\}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**1d**) em solução de DMSO-d_6 .



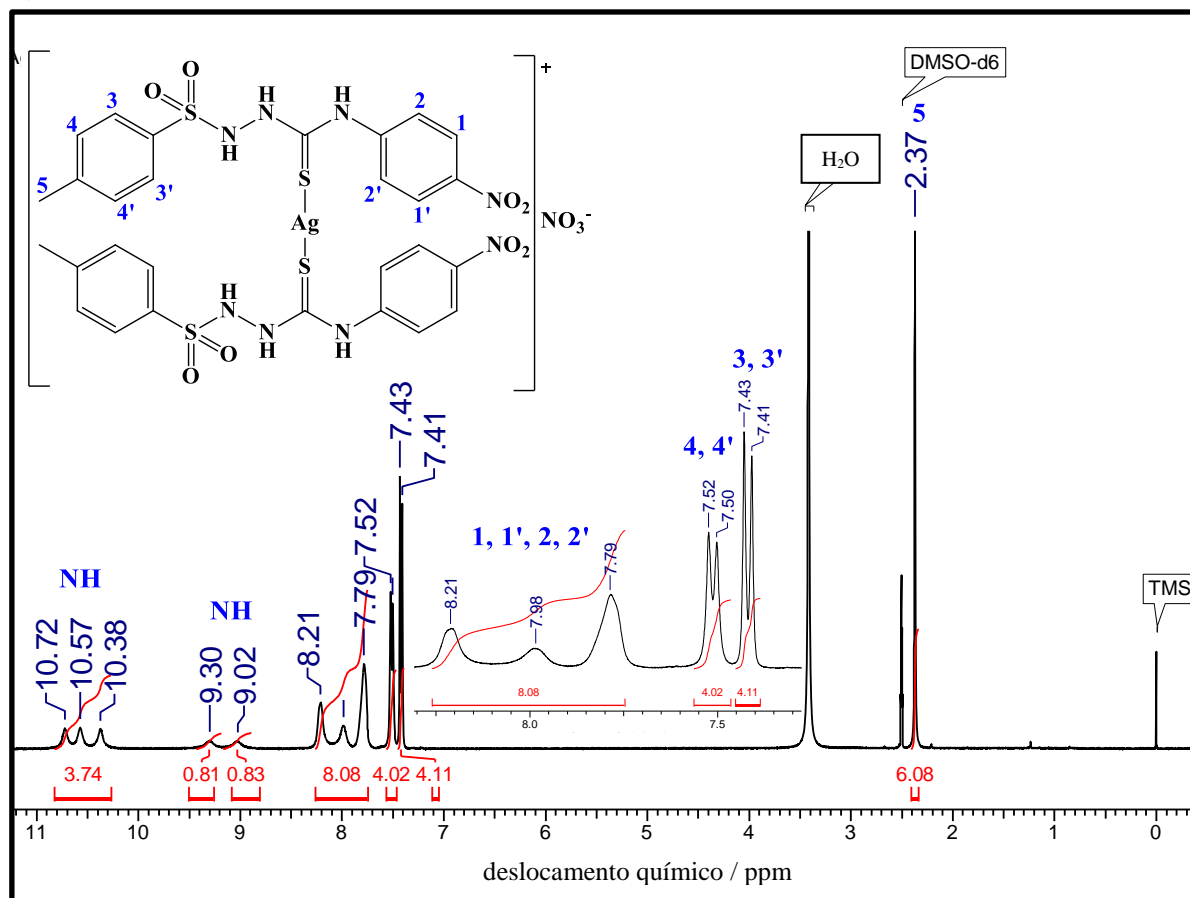
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B8 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL}^{4\text{ClPh}})_2]\text{NO}_3$ (**2b**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



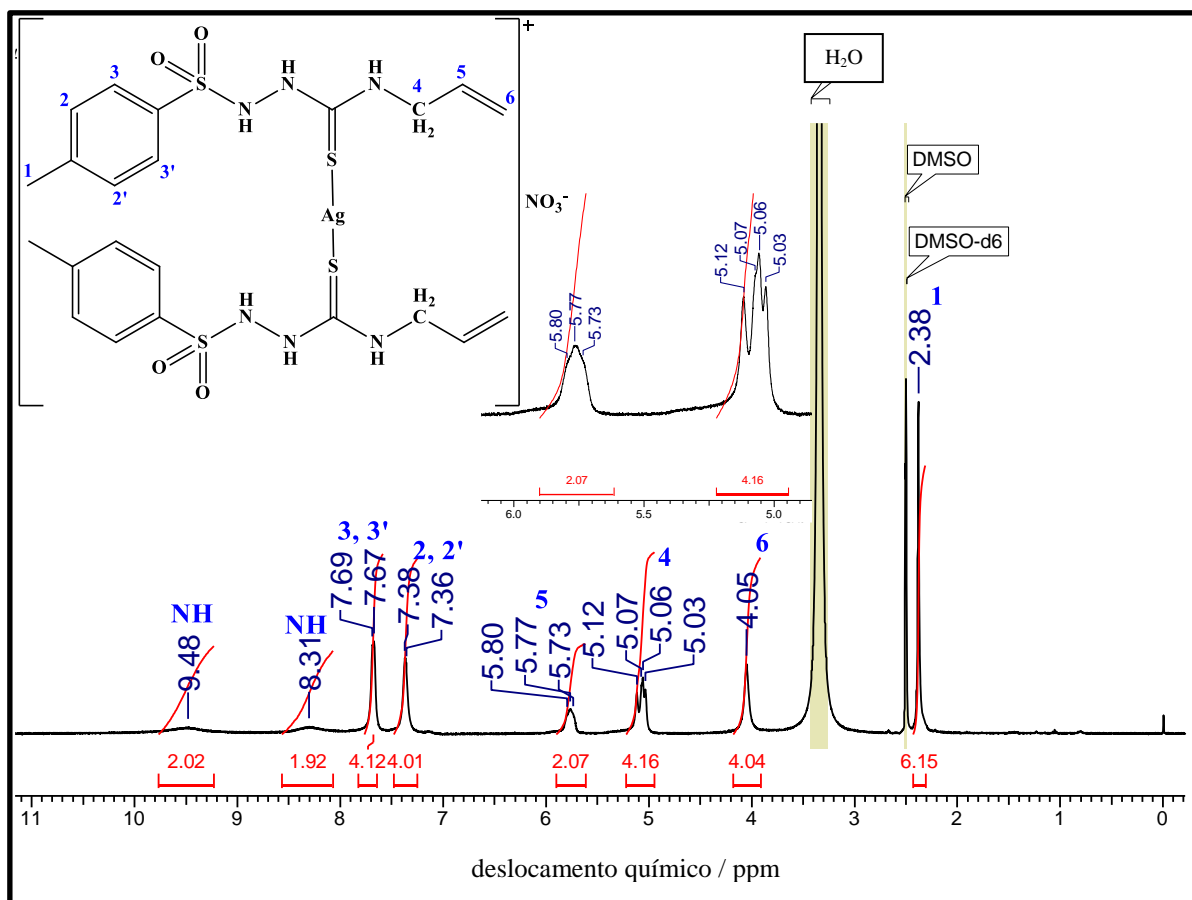
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B9 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL}5^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{NO}_3$ (**2c**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



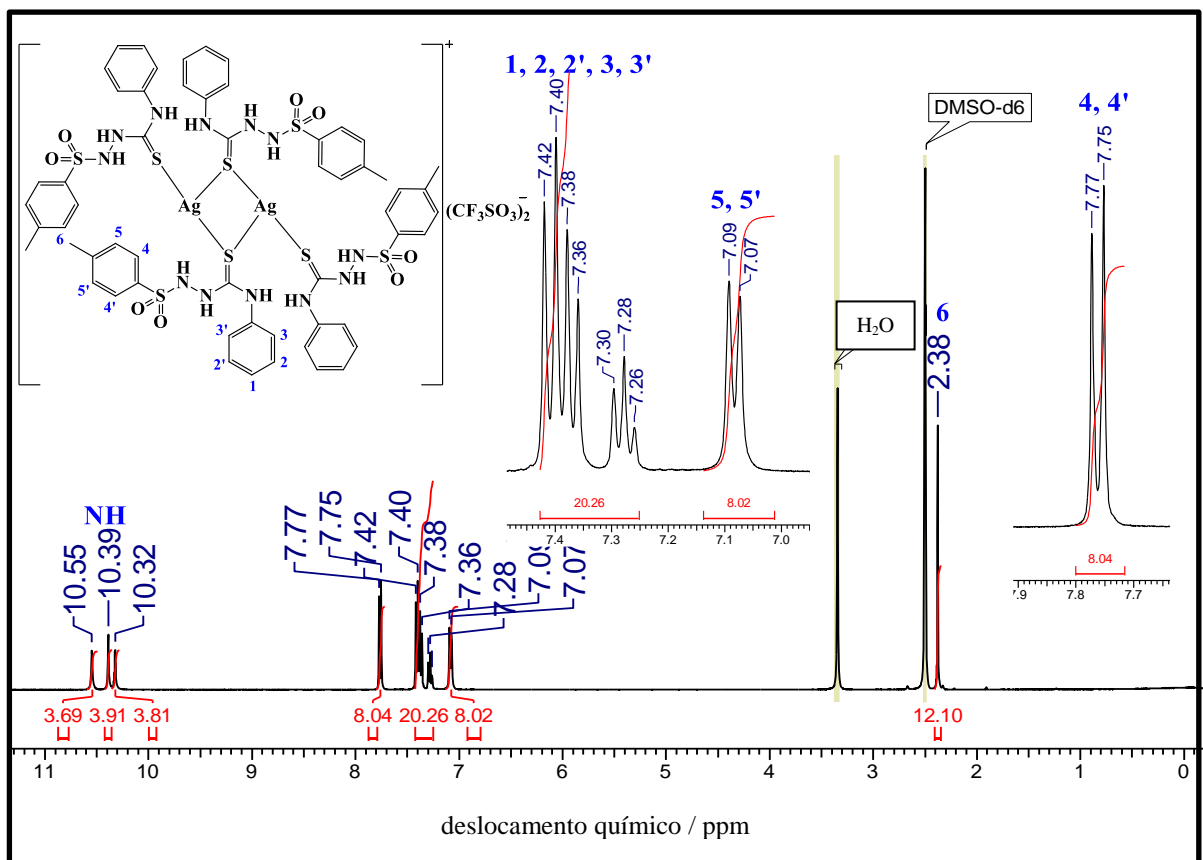
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B10 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Ag}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{NO}_3$ (**2d**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



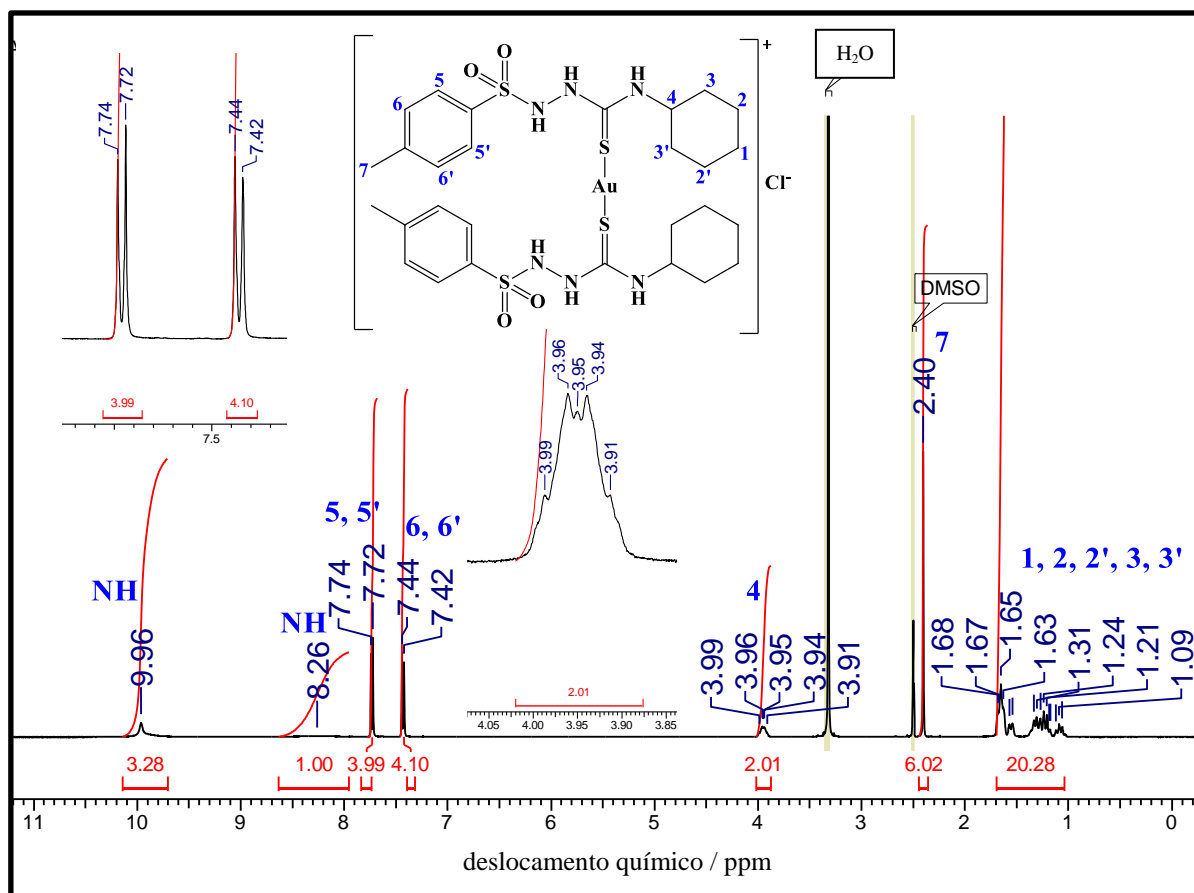
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B11 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\{\text{Ag}(\text{HL}2^{\text{Ph}})\}_2\mu\text{-(HL}2^{\text{Ph}})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**2f**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



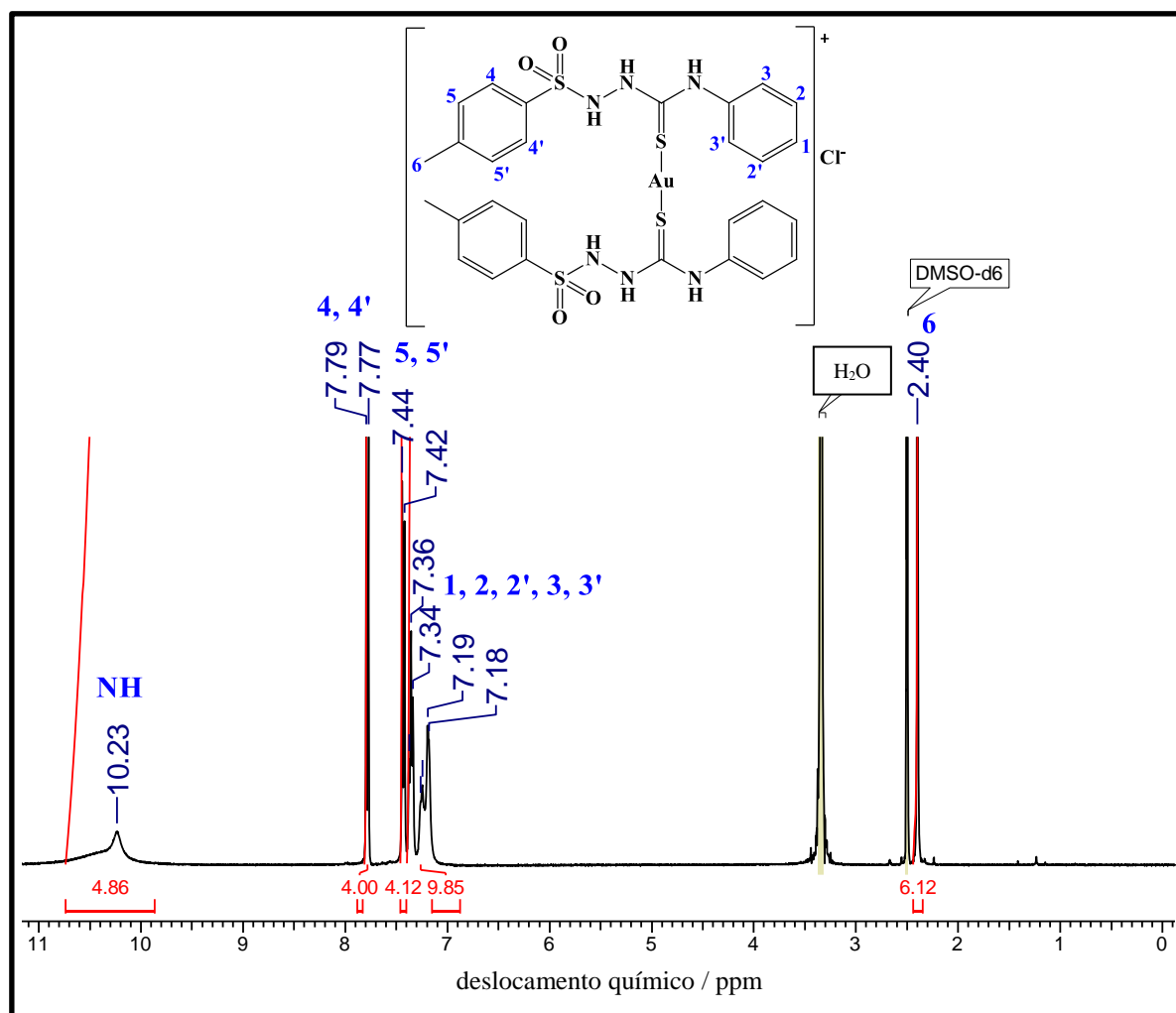
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B12 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ (**3a**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



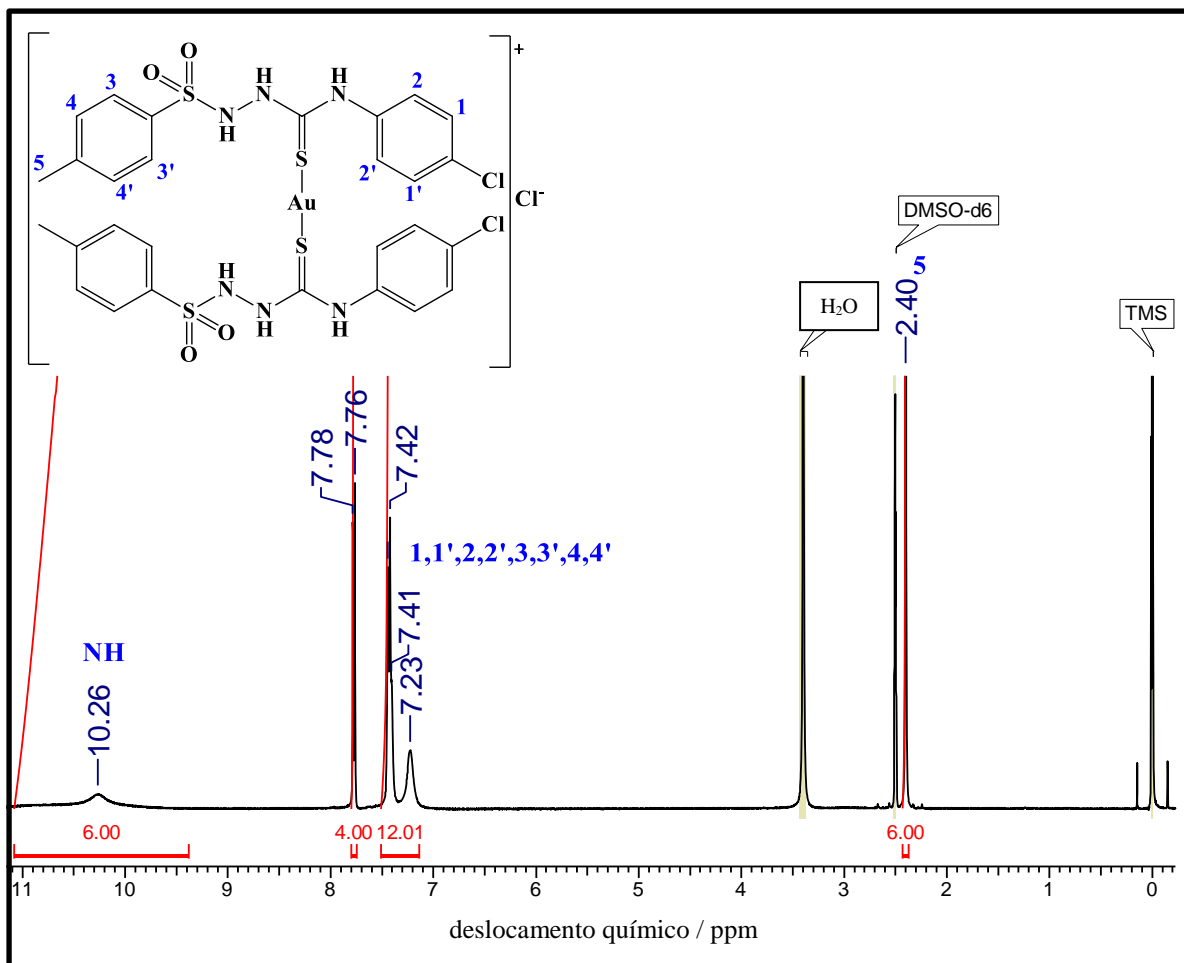
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B13 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}2^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3b**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



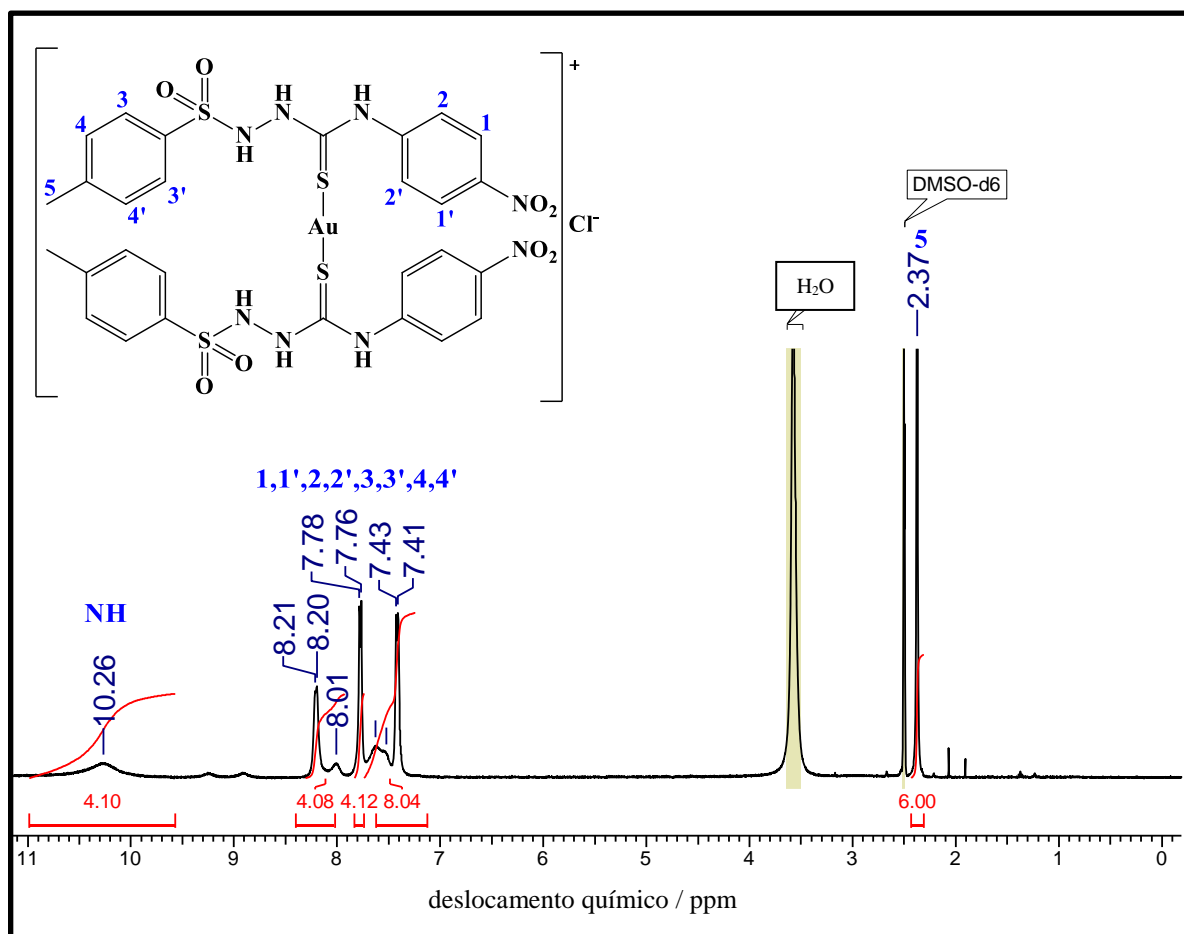
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B14 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}4^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ (**3d**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



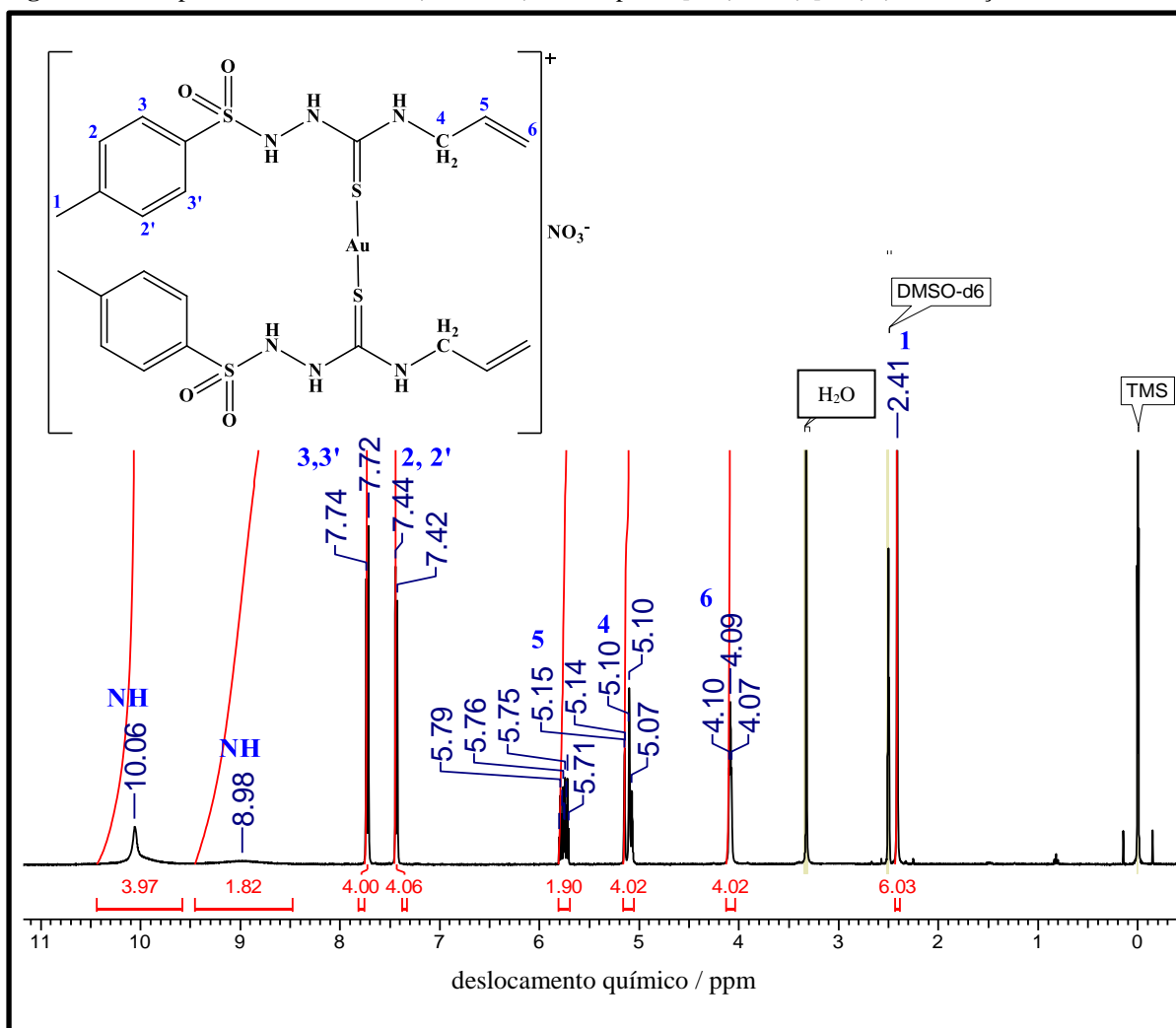
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B15 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}^{5\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ (**3e**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

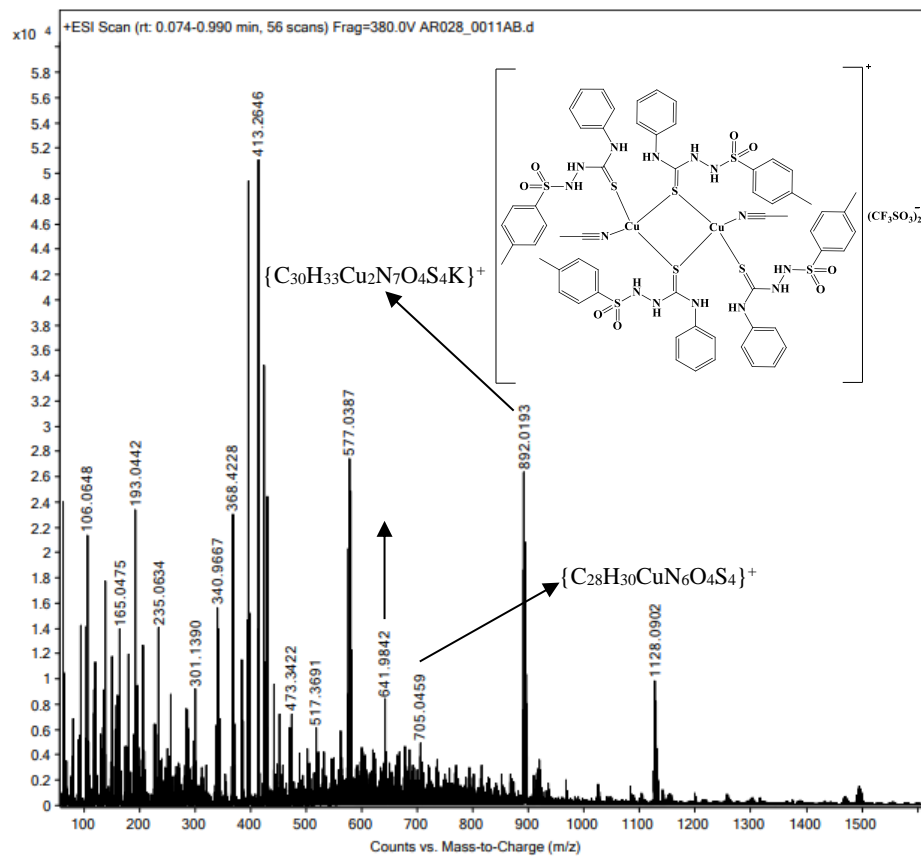
Figura B16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (**3f**) em solução de $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Dados da pesquisa.

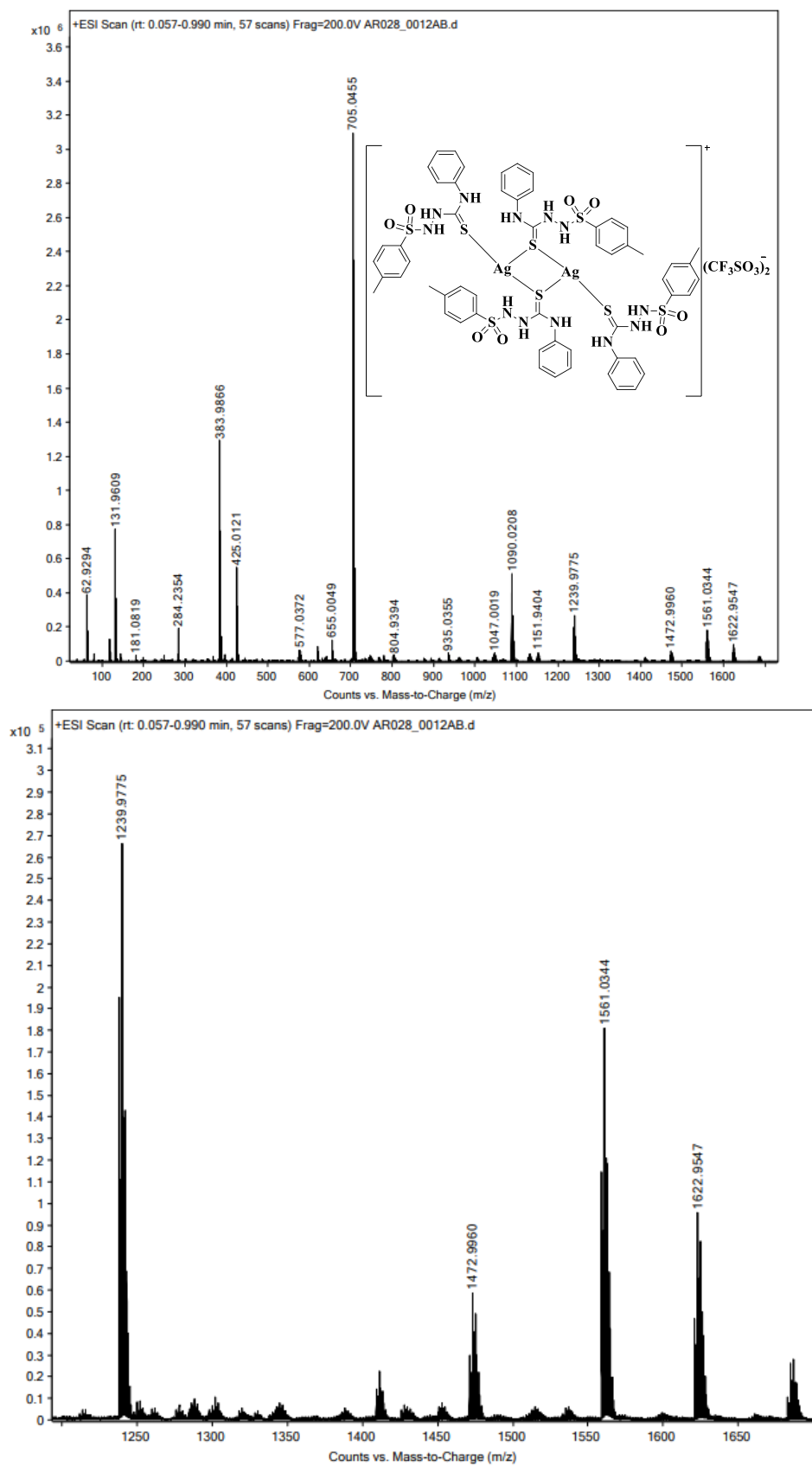
APÊNDICE C - ESPECTROS DE MASSAS

Figura C1 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{Cu(HL2^{Ph})(CH_3CN)\}_2\mu-(HL^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**1d**).



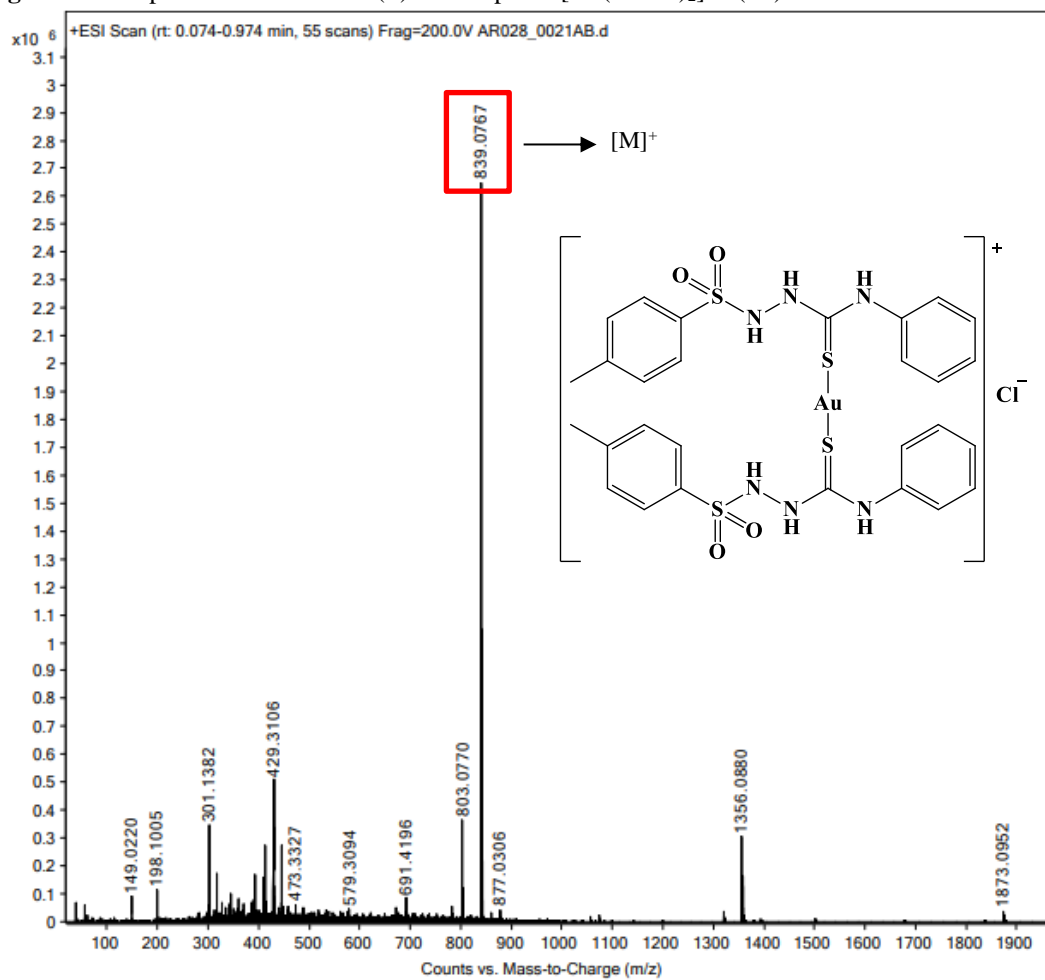
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C2 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\{Ag(HL2^{Ph})\}_2\mu-(HL2^{Ph})_2](CF_3SO_3)_2$ (**2f**).



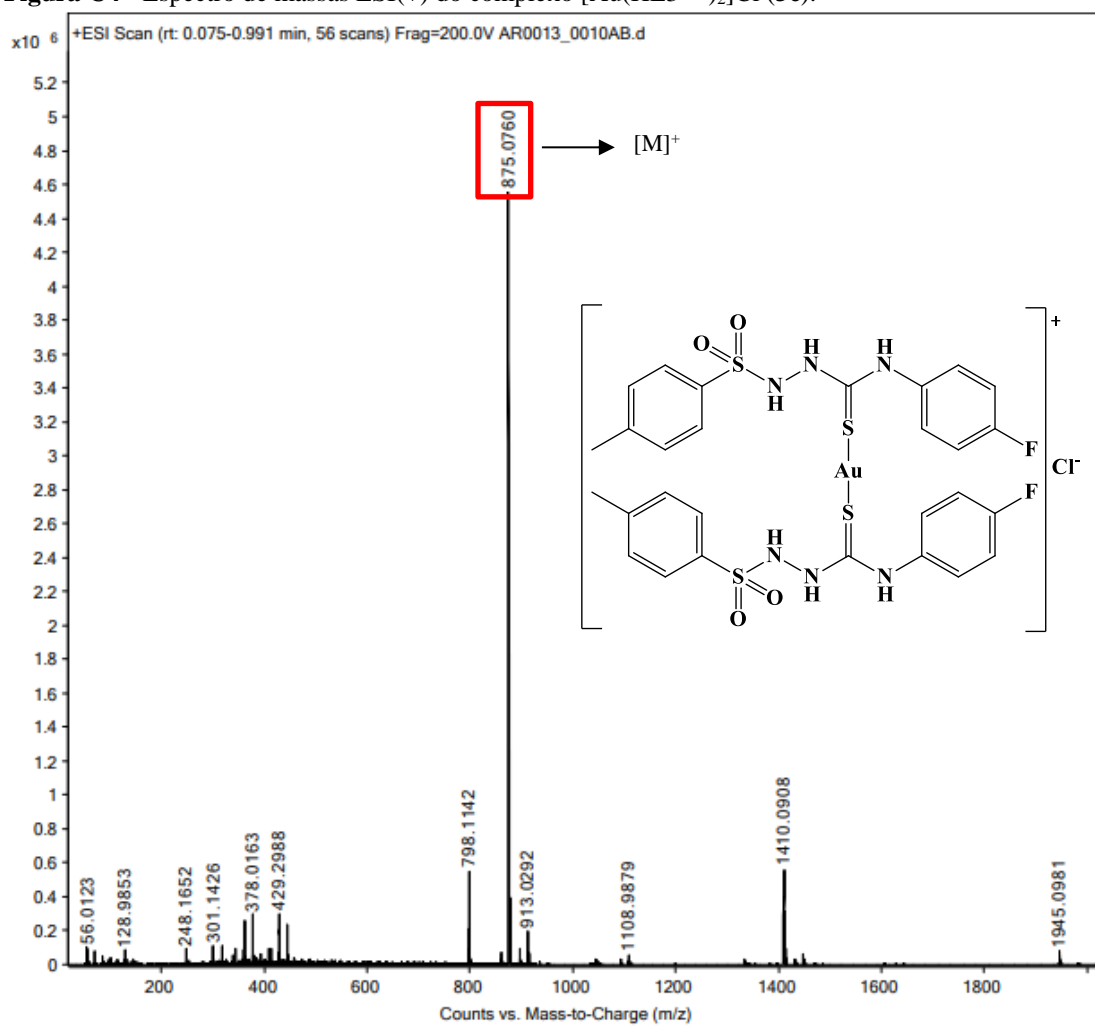
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C3 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Au(HL2^{Ph})₂]Cl (3b).



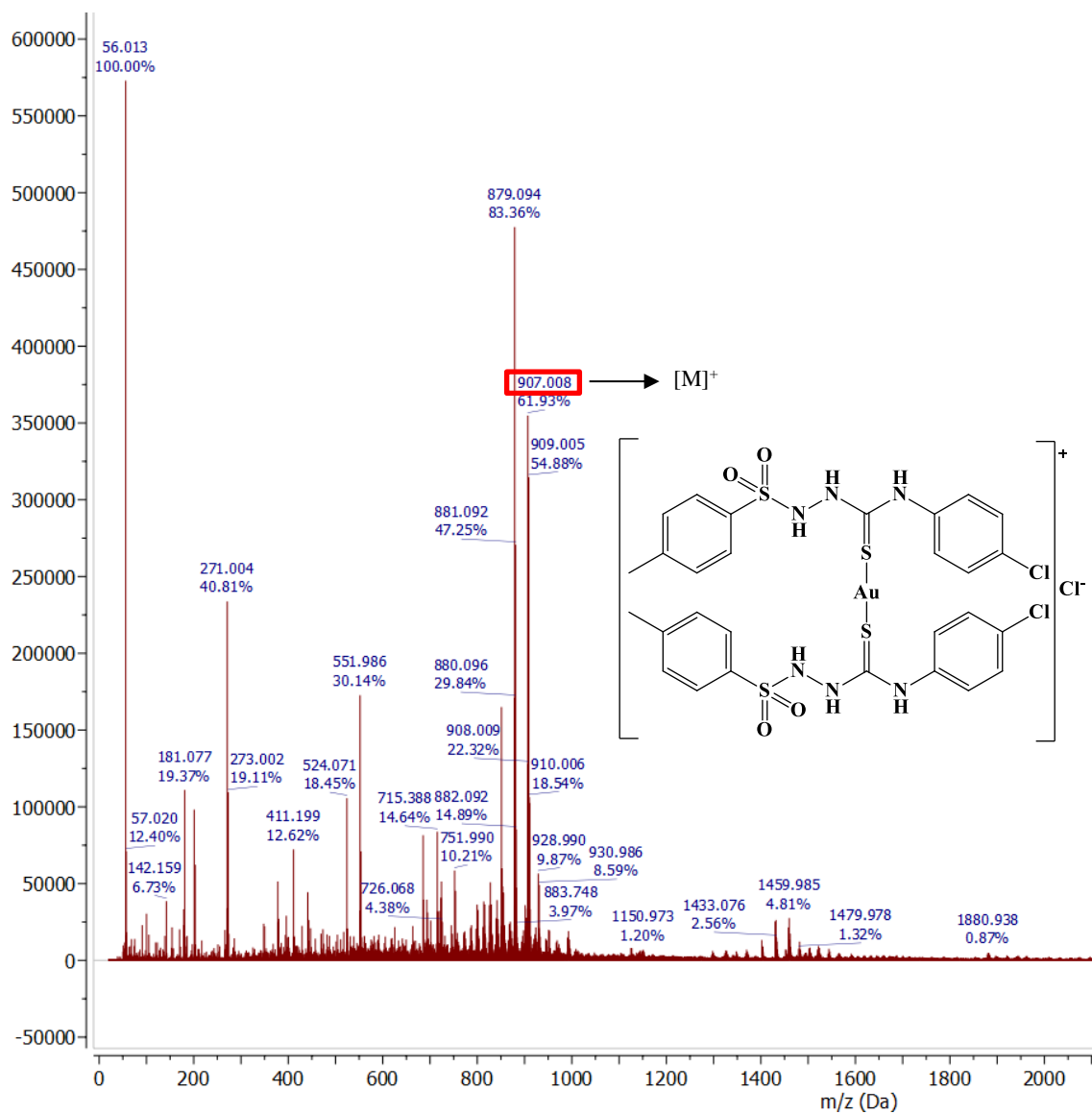
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C4 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ (**3c**).



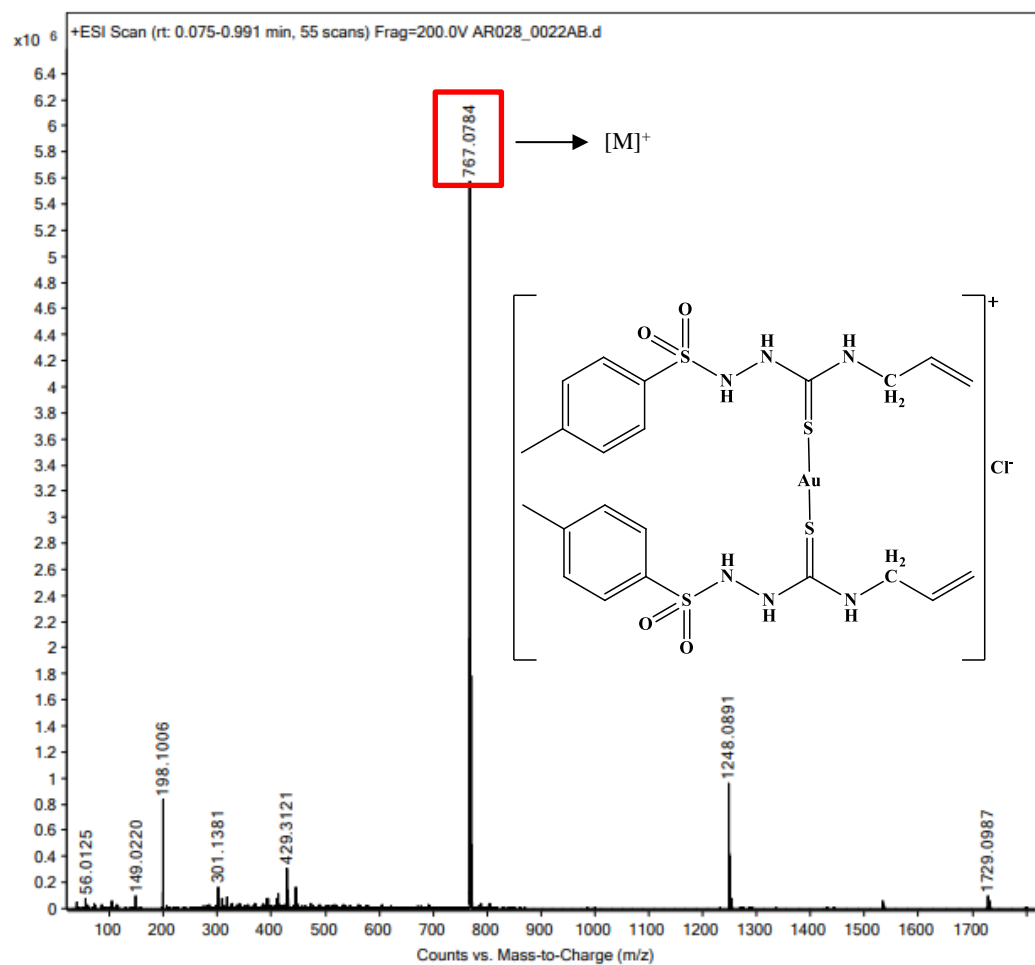
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C5 - Espectro de massas ESI(+) do complexo [Au(HL4^{ClPh})₂]Cl (**3d**).



Fonte: Dados da pesquisa.

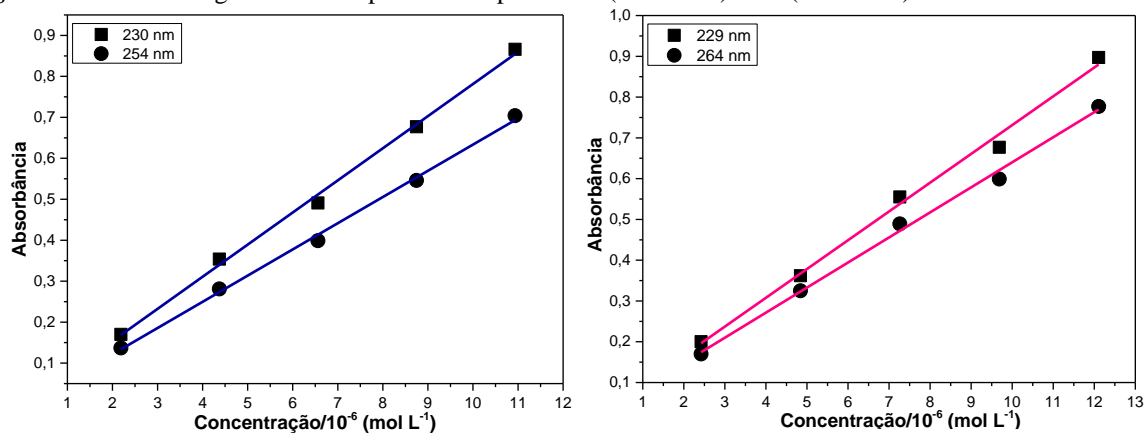
Figura C6 - Espectro de massas ESI(+) do complexo $[\text{Au}(\text{HL6}^{\text{Al}})_2]\text{Cl}$ (**3f**).



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE D – DADOS DOS ESPECTROS ELETRÔNICOS

Figura D1 - Retas de regressão linear para os complexos 1a (linha azul) e 1b (linha rosa).



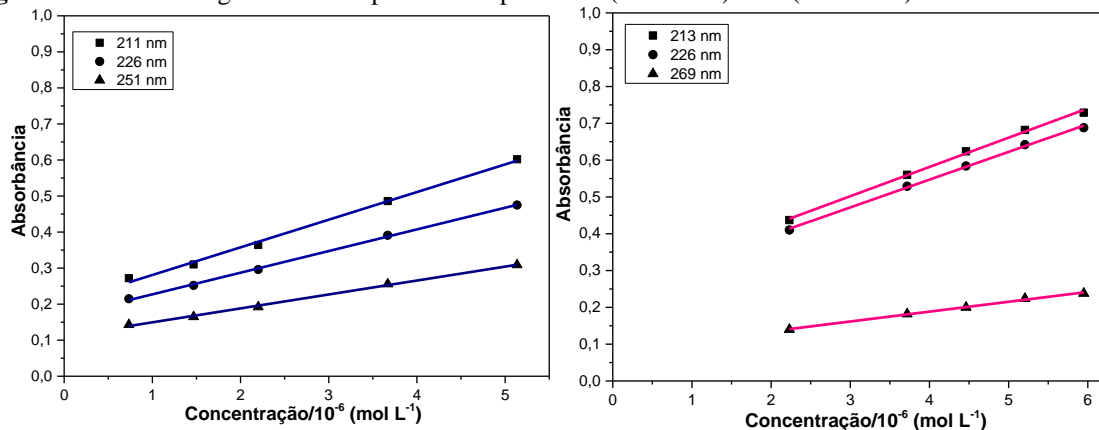
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D1 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 1a e 1b.

Complexo 1a			Complexo 1b		
Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₃₀	A ₂₅₄	Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₂₉	A ₂₆₄
2,187	0,170	0,137	2,421	0,200	0,170
4,374	0,354	0,281	4,843	0,362	0,325
6,560	0,491	0,399	7,264	0,555	0,489
8,747	0,677	0,546	9,686	0,677	0,599
10,934	0,866	0,704	12,107	0,897	0,777

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D2 - Retas de regressão linear para os complexos 1c (linha azul) e 1d (linha rosa).



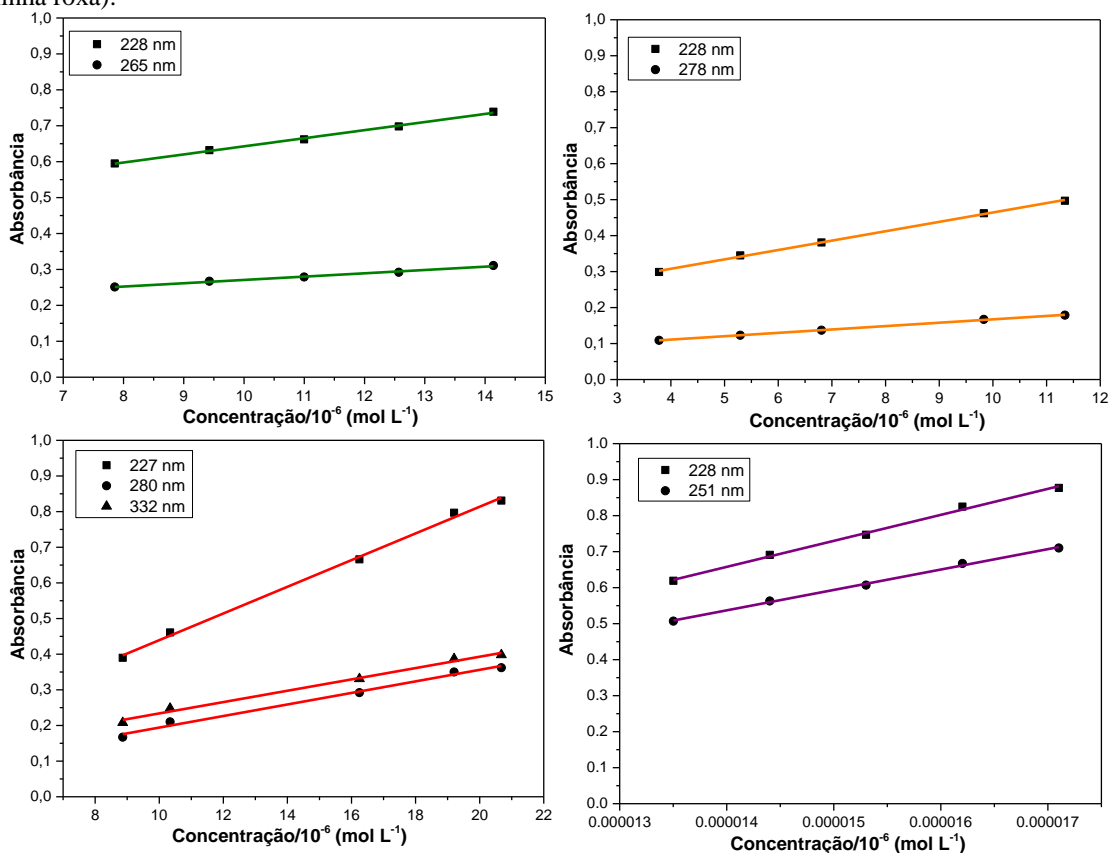
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D2 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos 1c e 1d.

Complexo 1c				Complexo 1d			
Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₁₁	A ₂₂₆	A ₂₅₁	Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₁₃	A ₂₂₆	A ₂₆₉
0,733	0,272	0,215	0,143	2,230	0,437	0,410	0,140
1,467	0,310	0,252	0,165	3,718	0,560	0,529	0,182
2,201	0,364	0,296	0,192	4,461	0,624	0,584	0,200
3,668	0,486	0,391	0,256	5,205	0,682	0,642	0,224
5,136	0,602	0,475	0,309	5,948	0,729	0,688	0,238

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D3 - Retas de regressão linear para os complexos **2a** (linha verde), **2b** (linha laranja), **2c** (linha vermelha) e **2d** (linha roxa).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D3 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos **2a** e **2b**.

Complexo 2a			Complexo 2b		
Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₂₈	A ₂₆₅	Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₂₈	A ₂₇₈
7,855	0,595	0,251	3,781	0,299	0,109
9,426	0,632	0,267	5,293	0,345	0,123
10,997	0,662	0,279	6,805	0,381	0,137
12,568	0,698	0,292	9,830	0,462	0,167
14,139	0,739	0,311	11,343	0,497	0,179

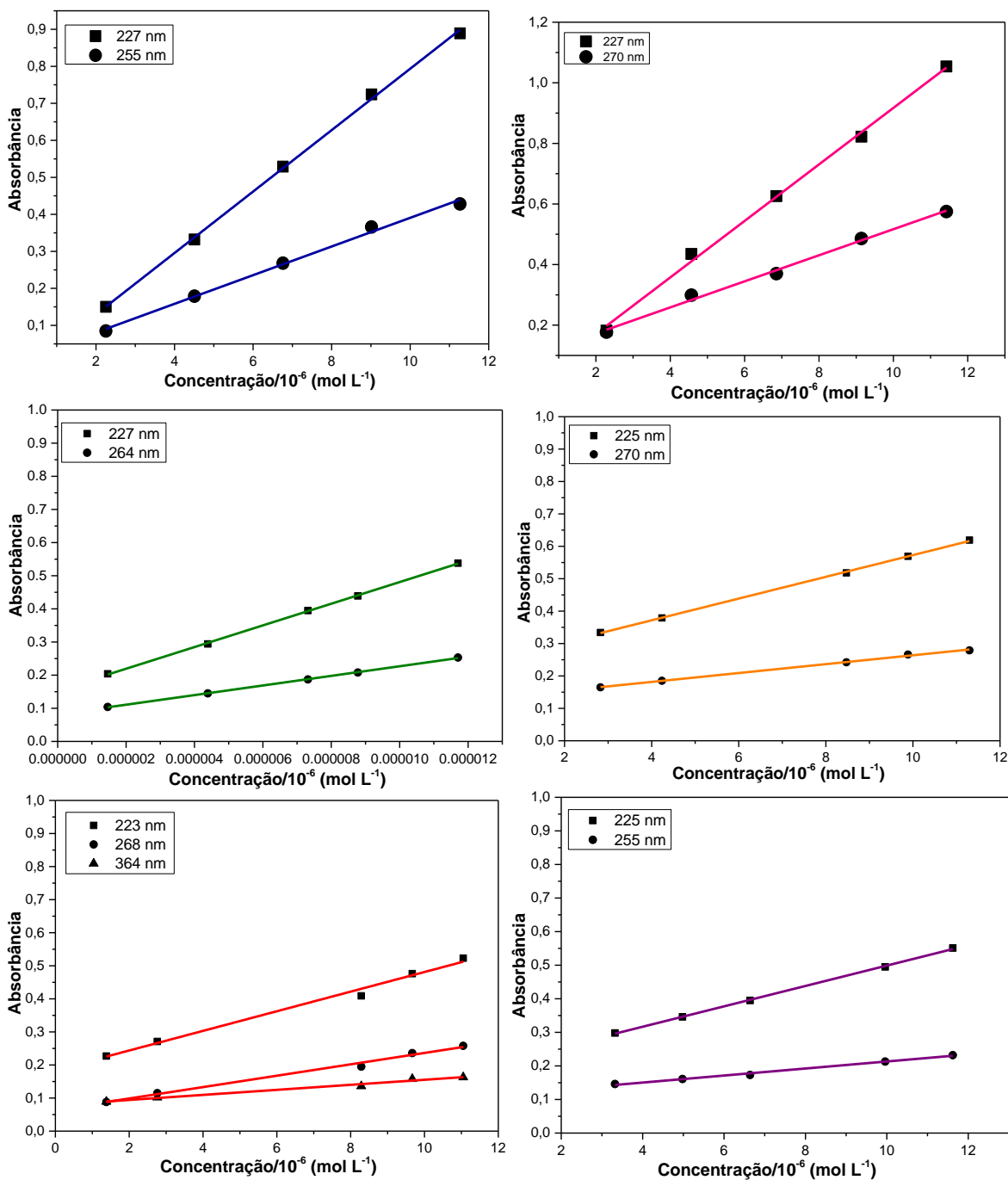
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D4 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos **2c** e **2d**.

Complexo 2c				Complexo 2d		
Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₂₇	A ₂₆₅	A ₃₃₂	Concentração (10 ⁻⁶ mol L ⁻¹)	A ₂₂₈	A ₂₅₁
8,862	0,390	0,167	0,208	13,502	0,619	0,507
10,339	0,461	0,210	0,248	14,402	0,691	0,563
16,247	0,666	0,292	0,331	15,302	0,747	0,607
19,202	0,797	0,350	0,387	16,202	0,825	0,667
20,679	0,831	0,362	0,398	17,102	0,877	0,71

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D4 - Reta de regressão linear para os complexos **3a** (linha azul), **3b** (linha rosa), **3c** (linha verde), **3d** (linha laranja), **3e** (linha vermelha) e **3f** (linha roxa).



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D5 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos **3a** e **3b**.

Complexo 3a			Complexo 3b		
Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₇	A₂₅₅	Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₇	A₂₇₀
2,254	0,150	0,085	2,285	0,182	0,177
4,508	0,332	0,179	4,570	0,435	0,299
6,762	0,529	0,268	6,855	0,626	0,37
9,016	0,724	0,366	9,140	0,822	0,486
11,269	0,889	0,428	11,425	1,054	0,575

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela D6 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos **3c** e **3d**.

Complexo 3c			Complexo 3d		
Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₇	A₂₆₄	Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₅	A₂₇₀
1,463	0,204	0,104	2,824	0,334	0,165
4,390	0,294	0,145	4,237	0,379	0,185
7,316	0,395	0,187	8,473	0,518	0,242
8,779	0,439	0,208	9,885	0,569	0,266
11,706	0,538	0,253	11,298	0,619	0,279

Fonte: Dados da pesquisa.

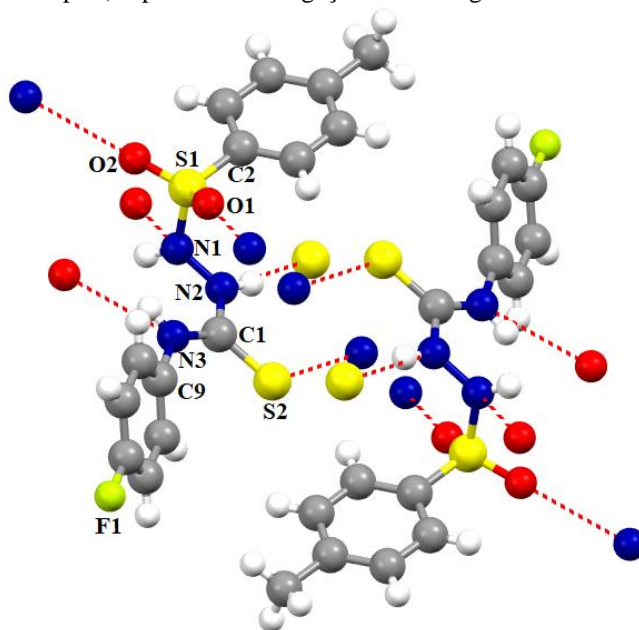
Tabela D7 - Dados obtidos através dos espectros eletrônicos para os complexos **3e** e **3f**.

Complexo 3e				Complexo 3f		
Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₃	A₂₆₈	A₃₆₄	Concentração (10⁻⁶ mol L⁻¹)	A₂₂₅	A₂₅₅
1,381	0,227	0,088	0,089	3,320	0,298	0,146
2,763	0,271	0,115	0,102	4,980	0,346	0,161
8,288	0,409	0,195	0,136	6,640	0,395	0,173
9,669	0,476	0,236	0,158	9,960	0,495	0,213
11,051	0,523	0,258	0,163	11,620	0,551	0,232

Fonte: Dados da pesquisa.

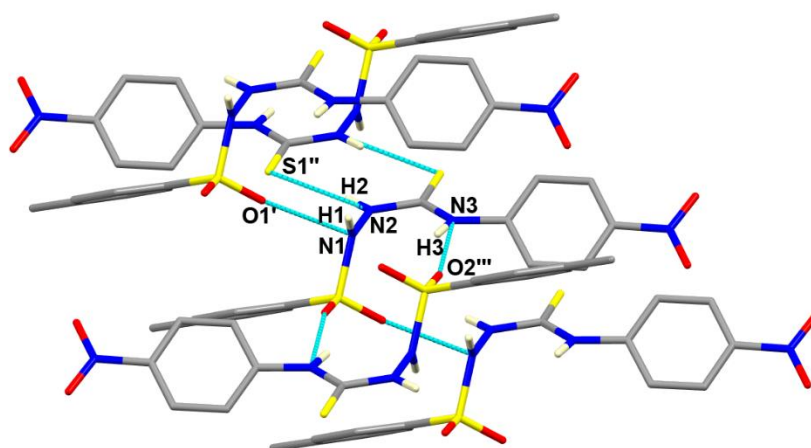
APÊNDICE E – DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Figura E1 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **HL3^{FPh}**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)⋯O(1) = 2,910(3) Å, N(1)-H(1)⋯O(1)= 115,4°], [N(2)⋯S(1) = 3,311(2) Å, N(2)-H(2)⋯S(1) = 160,8°], [N(1)⋯O(2) = 3,420(3) Å, N(1)-H(1)⋯O(2) = 98,1°], [N(3)⋯O(2) = 2,959(2) Å, N(3)-H(3)⋯O(2) = 147,7°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(3)⋯N(1) = 2,659(3) Å, N(3)-H(3)⋯N(1) = 110,3°]. Operações de simetria usadas (') x-1,y,z, (') -x,-y+1,-z+1 e (') -x,-y+2,-z+1. Linhas pontilhadas em vermelho (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



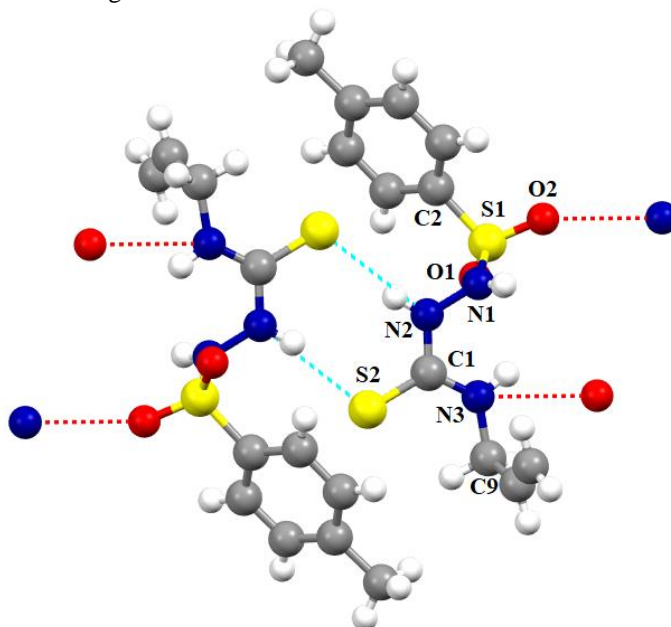
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E2 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **HL5^{NO2Ph}**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)⋯O(1') = 2,887(4) Å, N(1)-H(1)⋯O(1') = 117,4°], [N(2)⋯S(1'') = 3,347(3) Å, N(2)-H(2)⋯S(1'') = 165,2°], [N(3)⋯O(2''') = 3,040(4) Å, N(3)-H(3)⋯O(2''') = 151,8°]. Operações de simetria usadas (') x-1,y,z, (') -x,-y+1,-z+1 e (') -x,-y,-z+1. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



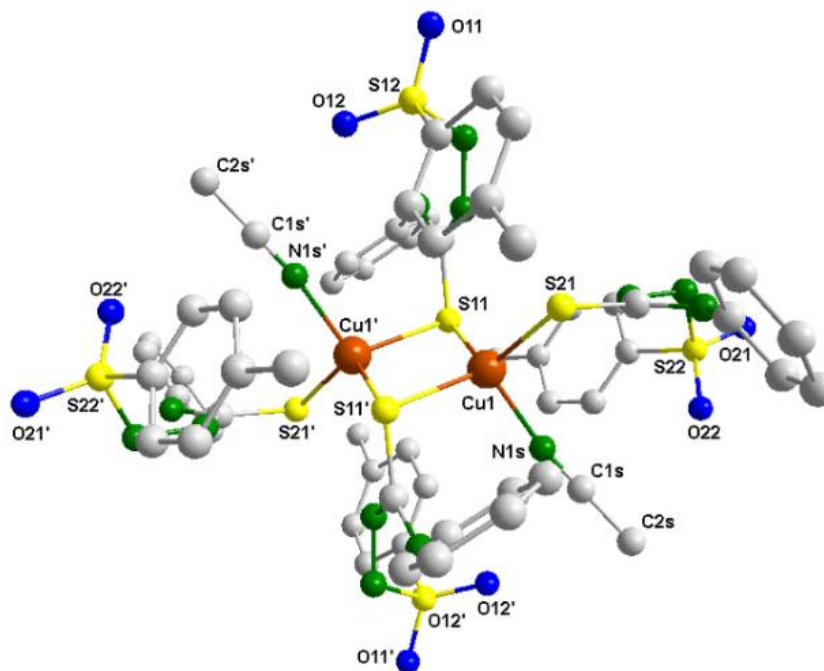
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E3 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do ligante **HL6^{Al}**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(3)···O(2) = 3,024(3) Å, N(3)-H(3)···O(2)= 129,0°], [N(2)···S(1) = 3,3475(18) Å, N(2)-H(2)···S(1) = 159,0°], [N(1)···S(1) = 3,356(2) Å, N(1)-H(1)···S(1)= 118,4°]. Operações de simetria usadas ('') -x,-y,-z+1, ('') -x+1,-y+1,-z+1 e ('') x-1,y,z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



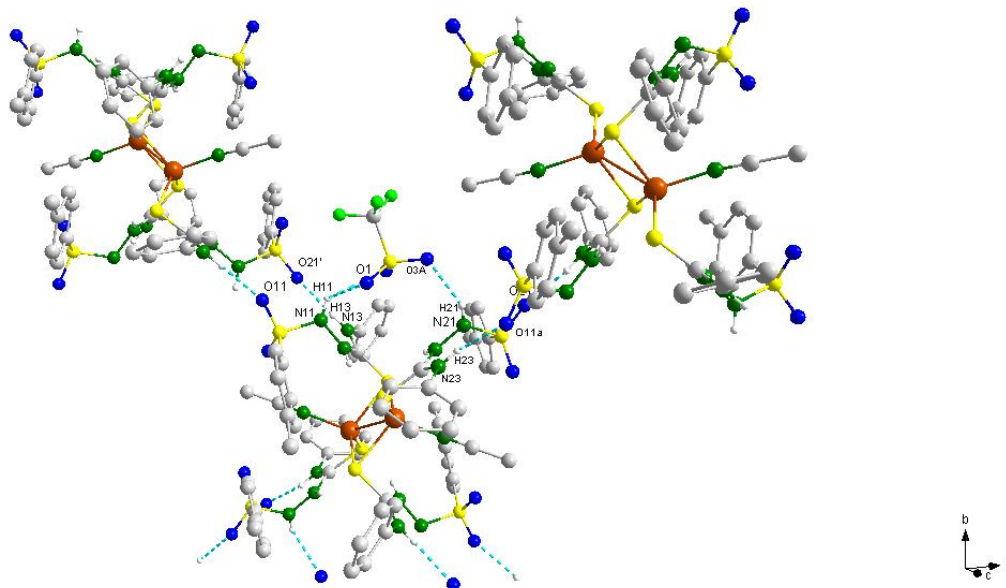
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E4 - Estrutura molecular do complexo **1d** obtida por difração de raios X em monocristal. Átomos de hidrogênio bem como os contra-íons (CF_3CO_3^-) e as moléculas de MeCN co-cristalizadas foram removidos para maior clareza. Operação de simetria usada para gerar átomos equivalentes: 1-x, -y, 2-z.



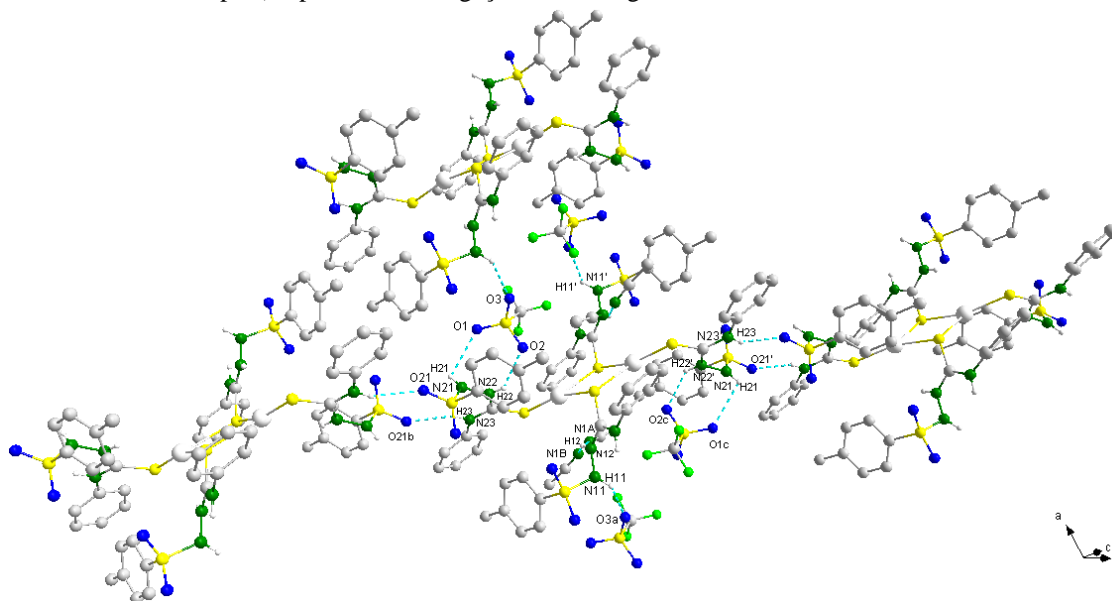
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E5 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **1d**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(13)⋯O(21) = 2,930(2) Å, N(13)-H(13)⋯O(21) = 156,3 °], [N(23)⋯O(11) = 2,950(2) Å, N(23)-H(23)⋯O(11) = 150,7 °]. Ligações de hidrogênio intramoleculares: [N(11)⋯O(1) = 2,838(2) Å, N(11)-H(11)⋯O(1) = 111,6 °], [N(11)⋯S(1A) = 3,511(2) Å, N(11)-H(11)⋯S(1A) = 131,8 °], [N(11)⋯O(2A) = 3,159(3) Å, N(11)-H(11)⋯O(2A) = 131,4 °], [N(11)⋯F(1B) = 3,368(11) Å, N(11)-H(11)⋯F(1B) = 162,4 °], [N(12)⋯S(21) = 3,3707(17) Å, N(12)-H(12)⋯S(21) = 161,4 °], [N(21)⋯O(3A) = 2,788(8) Å, N(21)-H(21)⋯O(3A) = 120,0 °], [N(21)⋯O(3B) = 2,87(2) Å, N(21)-H(21)⋯O(3B) = 113,4 °]. Operações de simetria usadas (') -x,-y,-z, (") x-1/2,-y+1/2,z-1/2 e (""') x+1/2,-y+1/2,z+1/2. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



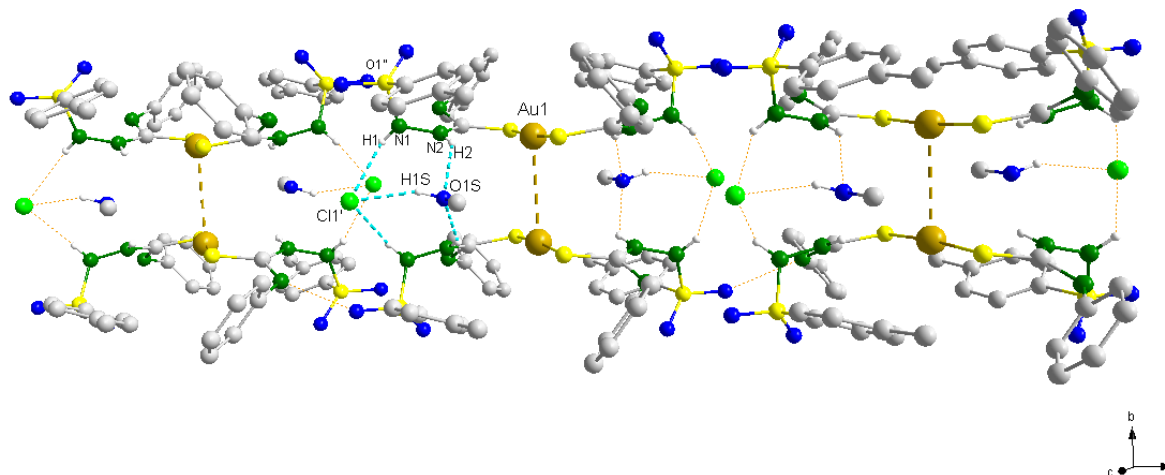
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E6 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **2f**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(23)⋯O(21) = 3,200(4) Å, N(23)-H(23)⋯O(21) = 156,6°] e [N(11)⋯O(3) = 2,893(4) Å, N(11)-H(11)⋯O(3) = 128,5°]. Ligações de hidrogênio intramoleculares: [N(12)⋯N(1Aa) = 2,923(8) Å, N(12)-H(12)⋯N(1Aa) = 144,9 °], [N(12)⋯N(1Bb) = 2,84(3) Å, N(12)-H(12)⋯N(1Bb) = 152,6 °], [N(23)⋯N(21) = 2,645(4) Å, N(23)-H(23)⋯N(21) = 111,7 °] e [N(22)⋯O(2) = 2,857(4) Å, N(22)-H(22)⋯O(2) = 137,2 °]. Operações de simetria usadas (') -x+1,-y+1,-z+1; (") -x+1,-y,-z; (""') x-1,y,z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura E7 - Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do complexo **3b**. Ligações de hidrogênio intermoleculares: [N(1)⋯Cl(1) = 3,173(4) Å, N(1)-H(1)⋯Cl(1) = 113,8°], [O(1S)⋯Cl(1) = 3,135(5) Å, O(1S)-H(1S)⋯Cl(1) = 152,4°], [N(3A)⋯O(1) = 2,775(14) Å, N(3A)-H(3A)⋯O(1) = 146,1°], [N(3B)⋯O(1) = 3,149(14) Å, N(3B)-H(3B)⋯O(1) = 136,9°]. Ligação de hidrogênio intramolecular: [N(2)⋯O(1S) = 2,905(5) Å, N(2)-H(2)⋯O(1S) = 135,6°]. Operações de simetria usadas (') -x,+y,-z. Linhas pontilhadas em azul (entre os átomos doador e receptor) representam as ligações de hidrogênio.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela E1 – Dados de refinamento para os ligantes livres HL3^{FPh}, HL5^{NO2Ph}, HL6^{Al} e HL7^{SfNa}.

	HL3 ^{FPh}	HL5 ^{NO2Ph}	HL6 ^{Al}	HL7 ^{SfNa}
Fórmula	C ₁₄ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ₂	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₂	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ NaO ₆ S ₃
Massa Molar	339,40	366,41	285,38	441,47
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	4,9348(3)	4,9140(6) Å	6,0952(2)	16,3260(11)
<i>b</i> (Å)	11,1075(8)	11,2091(16) Å	10,8751(5)	5,4555(3)
<i>c</i> (Å)	15,5724(12)	16,178(2) Å	11,5941(5)	20,9461(13)
α (°)	72,166(3)	104,558(8)°	99,638(2)	90
β (°)	81,679(3)	97,154(7)°	97,472(2)	99,121(3)
γ (°)	84,997(3)	93,675(7)°	101,761(2)	90
V (Å ³)	803,17(10)	851,57(19)	730,96(5)	1842,0(2)
Z	2	2	2	4
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,403	1,429	1,297	1,592
μ (mm ⁻¹)	0,351	0,339	0,362	0,464
Reflexões Coletadas	16113	21741	18366	24142
Reflexões independentes/ R _{int}	3333 [R(int) = 0,0610]	3481 [R(int) = 0,1675]	3000 [R(int) = 0,0532]	3756 [R(int) = 0,0953]
Dados/restrições/parâm.	3333 / 0 / 200	3481 / 0 / 219	3000 / 0 / 164	3756 / 2 / 253
Correção de Absorção	Multi-scan	Nenhuma	Multi-scan	Multi-scan
Transmissão max/min.	0,7454 e 0,5304	—	0,7454 e 0,5412	0,7454 e 0,6965
R ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,0459	0,0598	0,0441	0,0484
wR ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0,1134	0,1257	0,1180	0,1027
GOF	1,042	1,002	1,108	1,033

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela E2 – Dados de refinamento para os compostos [Cu(PPh₃)₂(L1^{Ch})]·CH₂Cl₂ (**1a**), [Cu(PPh₃)(L1^{Ch})], [{Cu(HL1^{Ch})(CH₃CN)}₂μ-(HL^{Ch})₂](CF₃SO₃)₂ (**1c**) e [{Cu(HL2^{Ph})(CH₃CN)}₂μ-(HL^{Ph})₂](CF₃SO₃)₂ (**1d**).

	1a·CH₂Cl₂	[Cu(PPh₃)(L1^{Ch})]	1c·2MeCN	1d
Fórmula	C ₁₀₁ H ₁₀₂ Cl ₂ Cu ₂ N ₆ O ₄ P ₄ S ₄	C ₃₂ H ₃₅ CuN ₃ O ₂ PS ₂	C ₇₀ H ₁₀₂ Cu ₂ F ₆ N ₁₈ O ₁₄ S ₁₀	C ₆₂ H ₆₆ Cu ₂ F ₆ N ₁₄ O ₁₄ S ₁₀
Massa Molar	1913,98	652,26	1981,37	1792,96
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	12,5137(9)	11,6300(12)	12,5052(11)	12,6094(6)
<i>b</i> (Å)	13,0878(10)	11,7768(15)	12,8044(12)	20,2315(11)
<i>c</i> (Å)	17,3116(14)	12,3584(16)	15,9989(15)	15,5286(7)
α (°)	93,865(3)	81,267(5)	85,775(8)	90
β (°)	102,802(3)	76,419(4)	69,505(7)	94,940(4)
γ (°)	113,859(2)	80,202(4)	75,522(7)	90
V (Å ³)	2489,0(3)	1610,2(3)	2323,1(4)	3946,7(3)
Z	1	2	1	2
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,277	1,345	1,416	1,509
μ (mm ⁻¹)	0,681	0,890	0,760	0,885
Reflexões Coletadas	75671	44465	27216	45363
Reflexões independentes/ R _{int}	10197[R(int)=0,1087]	6632 [R(int)= 0,0958]	12521 [R(int)= 0,0787]	10644 [R(int) = 0,0854]
Dados/restrições/parâm.	10197 / 3 / 563	6632 / 0 / 371	12521 / 14 / 571	10644 / 9 / 537
Correção de Absorção	Multi-scan	Multi-scan	Nenhuma	Nenhuma
Transmissão max/min.	0,7454 e 0,6694	0,7454 e 0,6889	—	—
R ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0515	0,0456	0,0481	0,0371
wR ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1247	0,0803	0,0818	0,0758
GOF	1,025	1,007	0,793	0,824

Fonte: Dados da pesquisa.

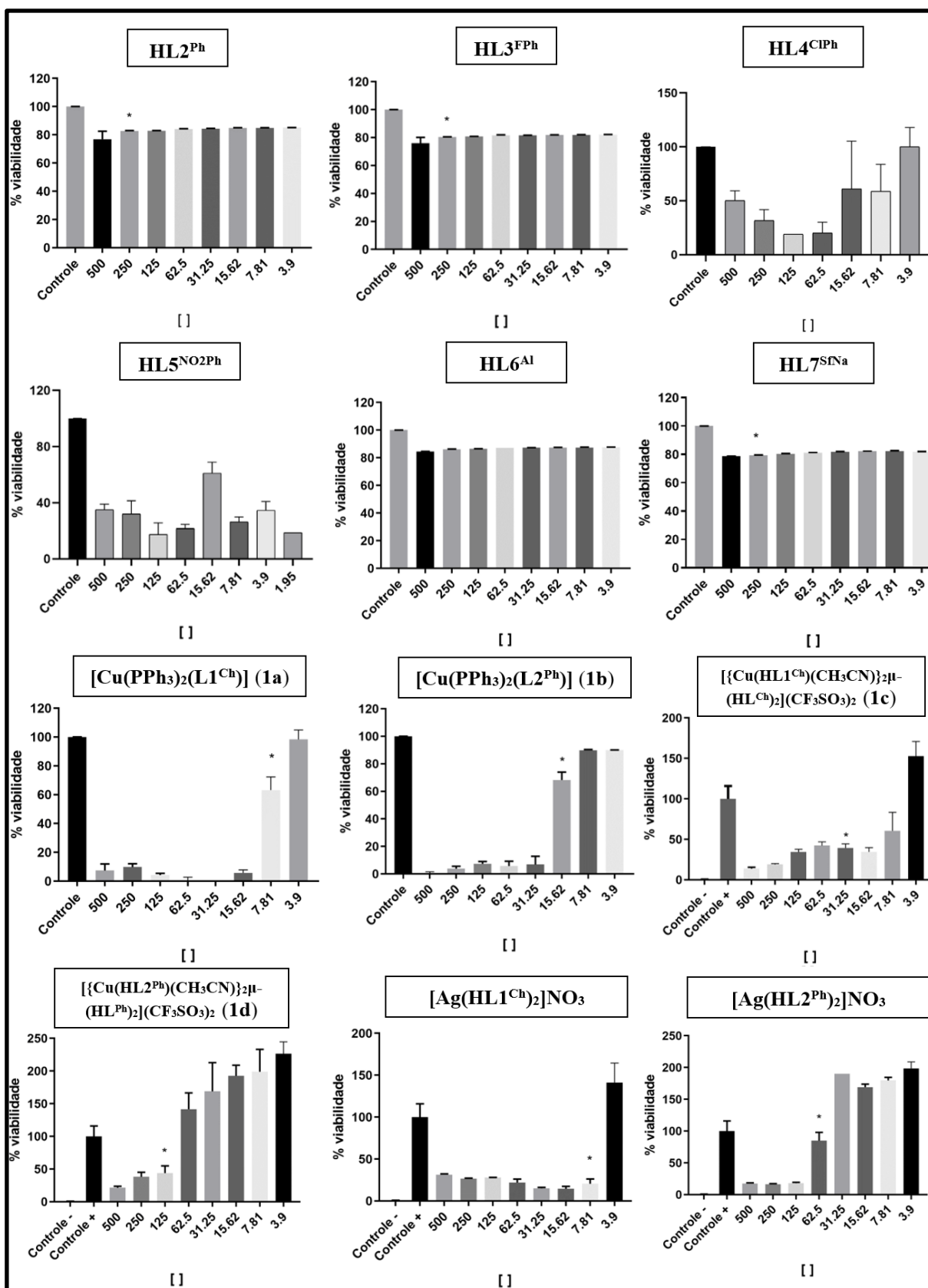
Tabela E3 – Dados de refinamento para os compostos [Ag(HL1^{Ch})₂](CF₃SO₃)·(CH₃CN)₂ (**2e**), [{ Ag(HL2^{Ph}) }₂μ-(HL2^{Ph})₂](CF₃SO₃)₂·(CH₃CN) (**2f**), [Au(HL1^{Ch})₂]Cl·CH₃OH (**3a**) e [Au(HL2^{Ph})₂]Cl·1/2(CH₃OH) (**3b**).

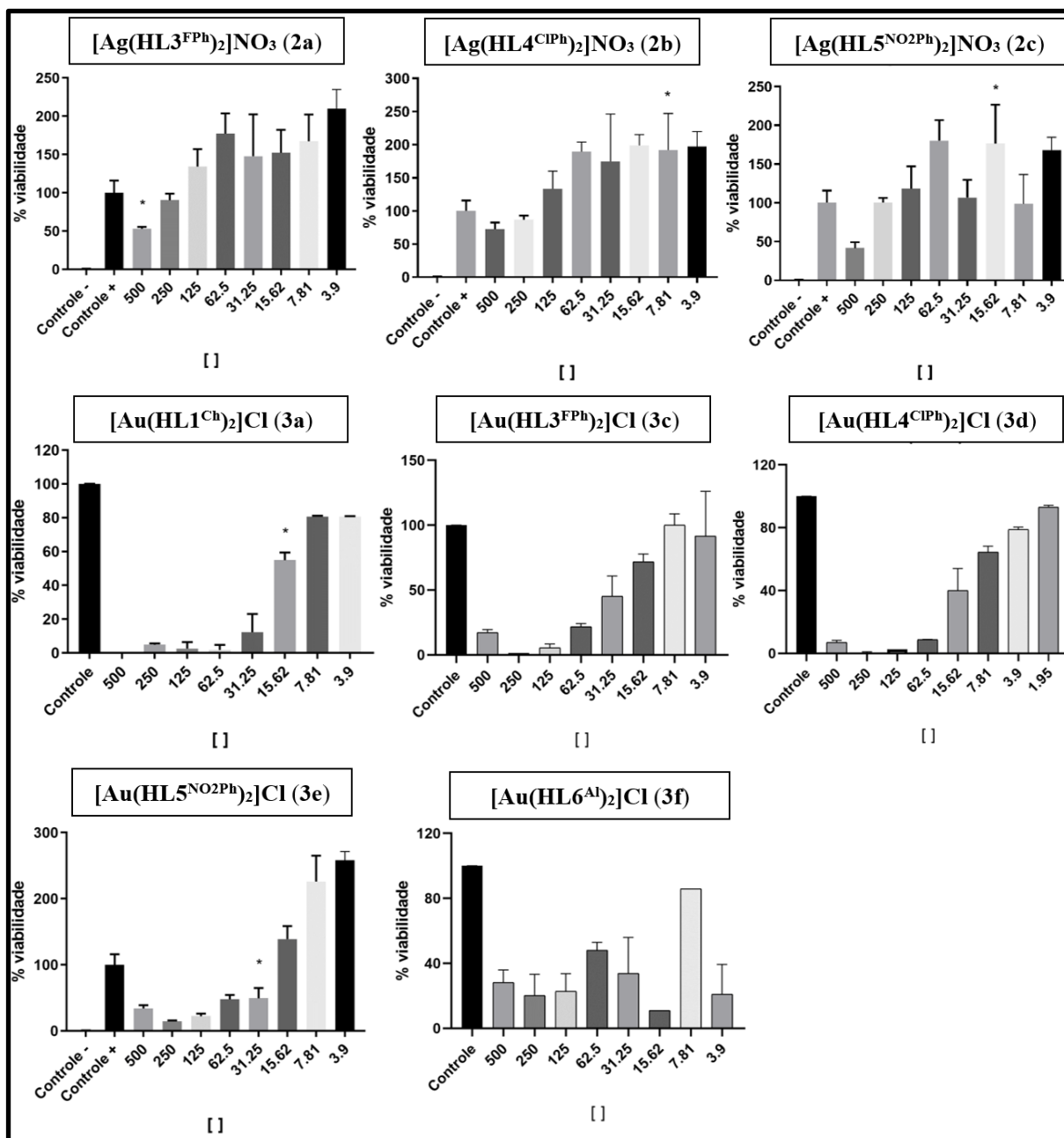
	2e·2MeCN	2f·MeCN	3a·MeOH	3b·1.5MeOH
Fórmula	C ₃₃ H ₄₈ AgF ₃ N ₈ O ₇ S ₅	C ₆₂ H ₆₆ Ag ₂ F ₆ N ₁₄ O ₁₄ S ₁₀	C ₂₉ H ₄₆ AuClN ₆ O ₅ S ₄	C ₃₀ H ₃₈ AuClN ₆ O ₆ S ₄
Massa Molar	993,96	1881,62	919,37	939,32
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>I</i> 2/ <i>m</i>	<i>I</i> 2/ <i>m</i>
<i>a</i> (Å)	12,9365(16)	11,6260(8)	12,636	12,412
<i>b</i> (Å)	14,4187(18)	13,1794(9)	21,517	20,741
<i>c</i> (Å)	14,897(2)	14,5676(16)	14,750	15,137
α (°)	79,361(10)	102,025(7)	90	90
β (°)	64,242(10)	96,545(7)	91,21	98,06
γ (°)	89,641(10)	109,149(5)	90	90
V (Å ³)	2451,0(6)	2021,8(3)	4009,5	3858,4
Z	2	1	4	4
ρ_{calcd} (g·cm ⁻³)	1,347	1,545	1,523	1,617
μ (mm ⁻¹)	0,683	0,823	3,985	4,145
Reflexões Coletadas	27582	18997	12014	14729
Reflexões independentes/ R _{int}	13163 [R(int) = 0,1502]	8726 [R(int) = 0,0857]	5488 [R(int) = 0,1004]	5324 [R(int) = 0,0880]
Dados/restrições/parâm.	13163 / 66 / 575	8726 / 2 / 514	5488 / 0 / 216	5324 / 15 / 289
Correção de Absorção	Nenhuma	Nenhuma	Integração	Integração
Transmissão max/min.	—	—	0,7324 e 0,3793	0,7324 e 0,3793
R ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0768	0,0538	0,0416	0,0434
wR ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1600	0,1576	0,0723	0,0952
GOF	0,798	1,104	0,686	0,878

Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE F – DADOS BIOLÓGICOS E ENZIMÁTICOS

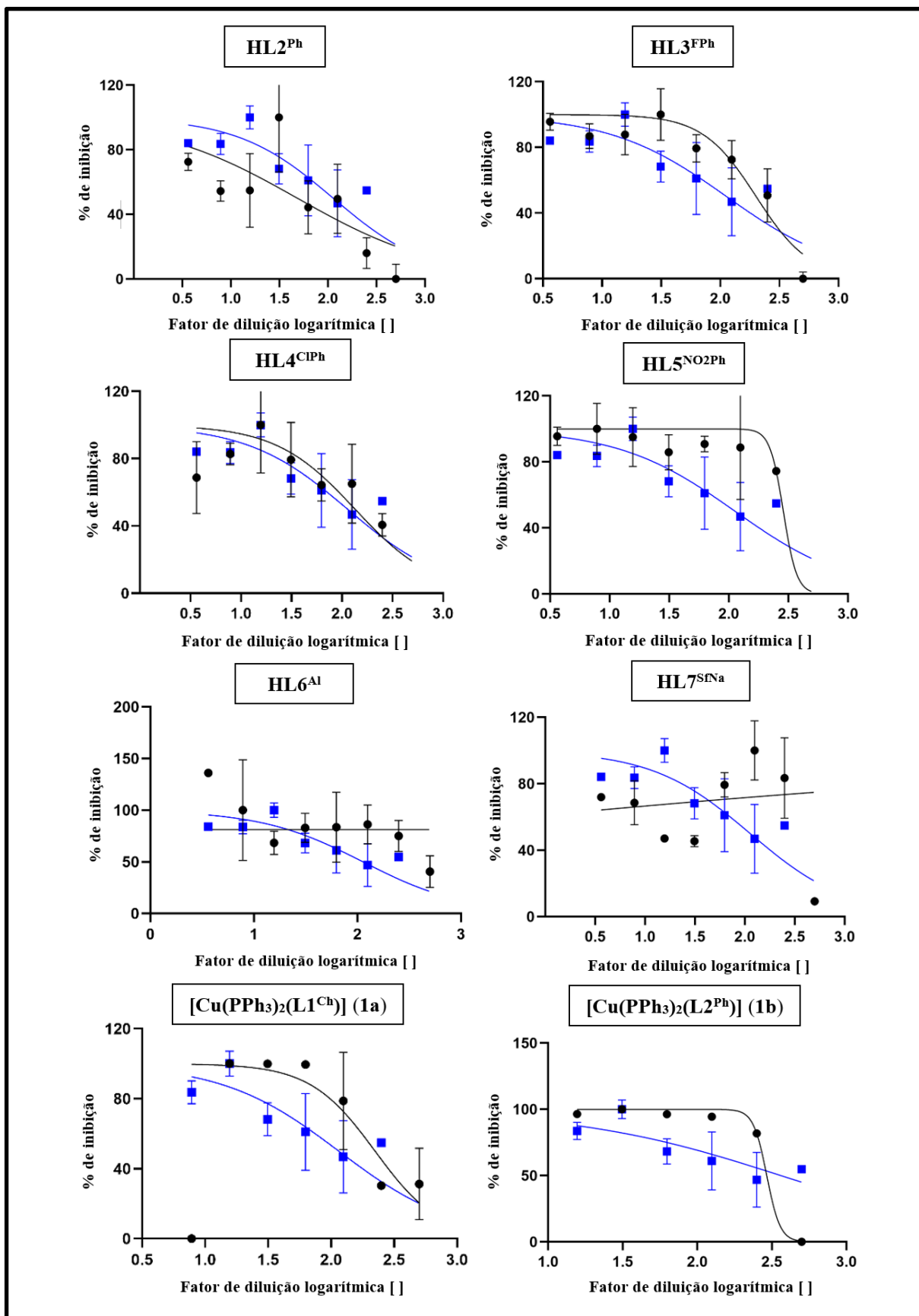
Figura F1 - Gráfico da citotoxicidade pelas concentrações (μM) dos compostos.

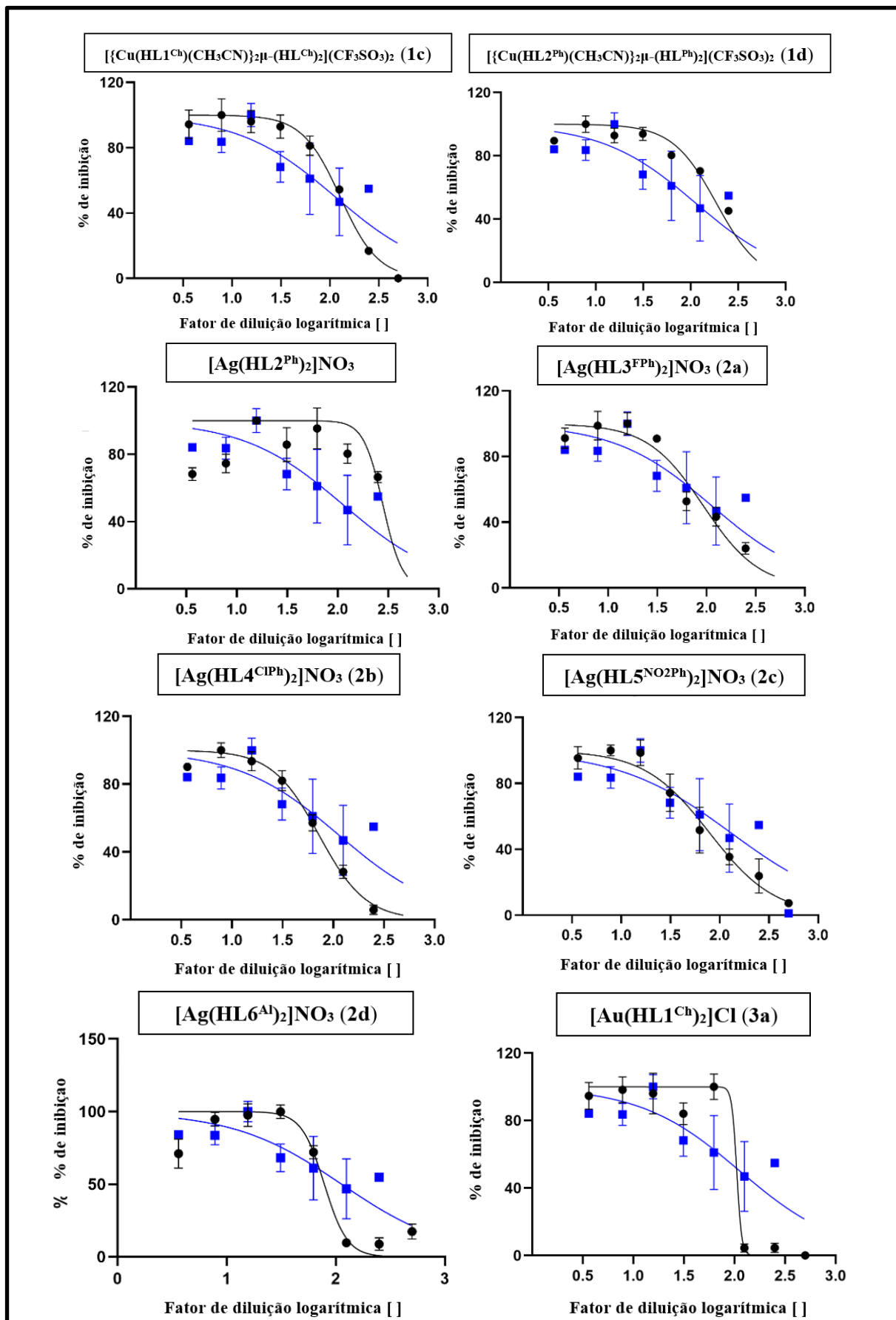


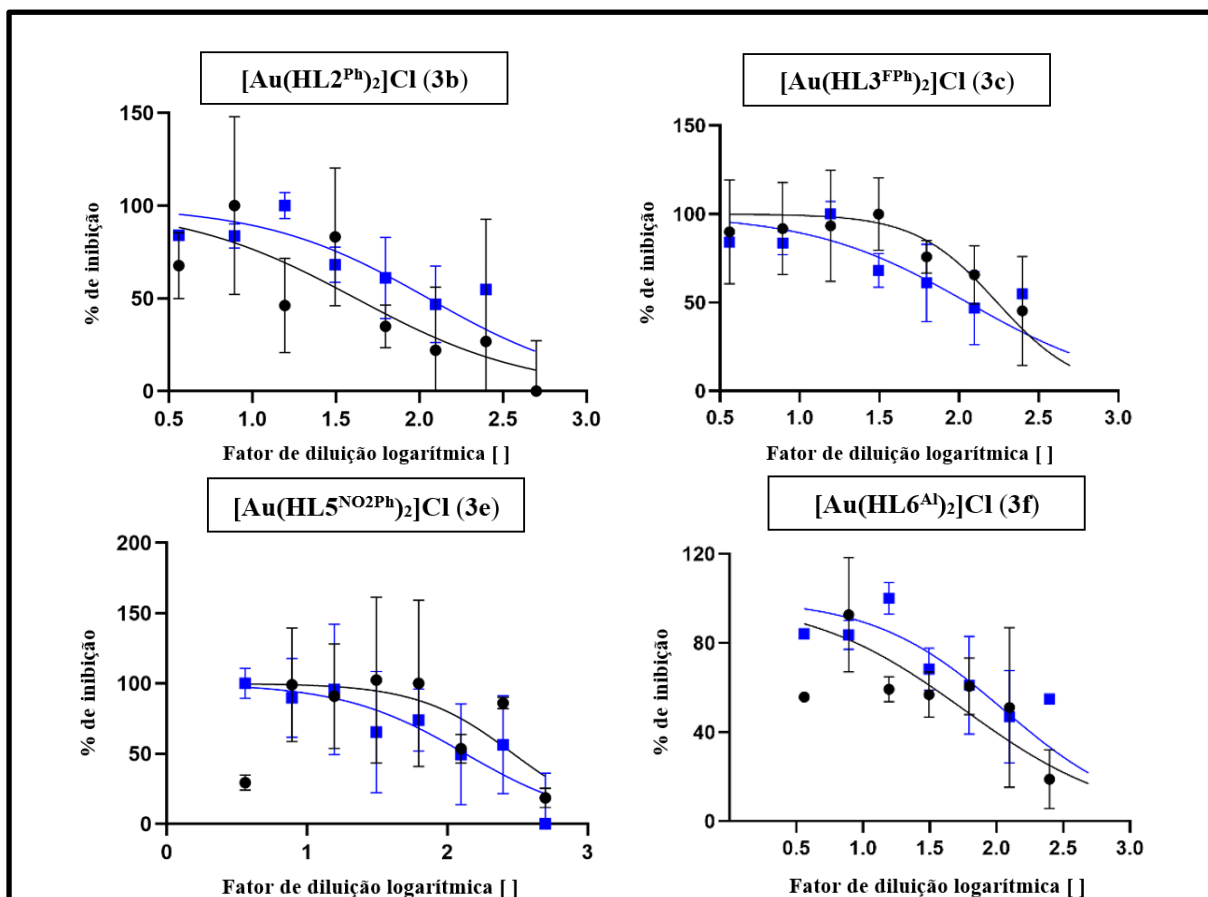


Fonte: Dados da pesquisa.

Figura F2 - Atividade Leishmanicida frente ao parasita *Leishmania infantum* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.

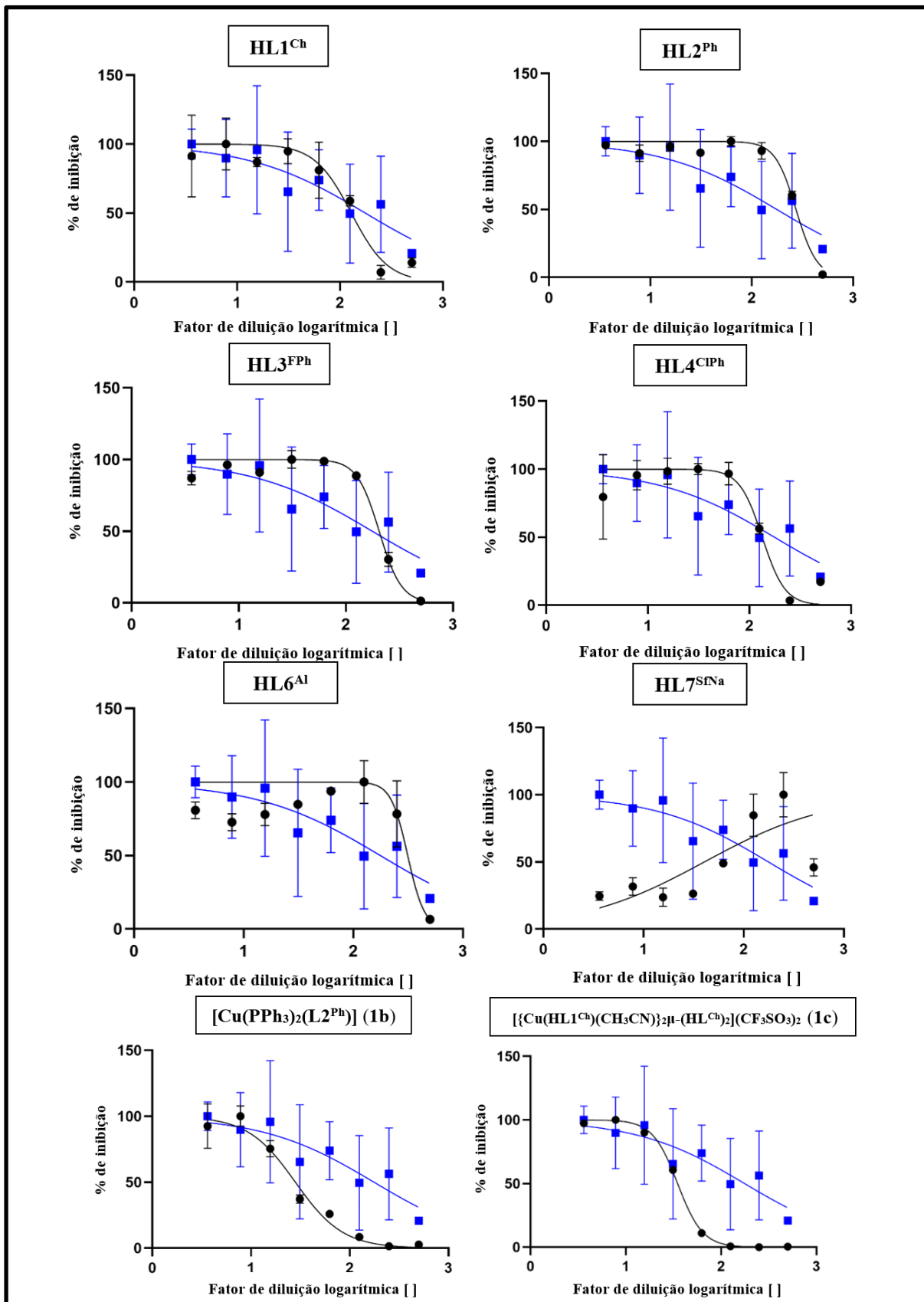


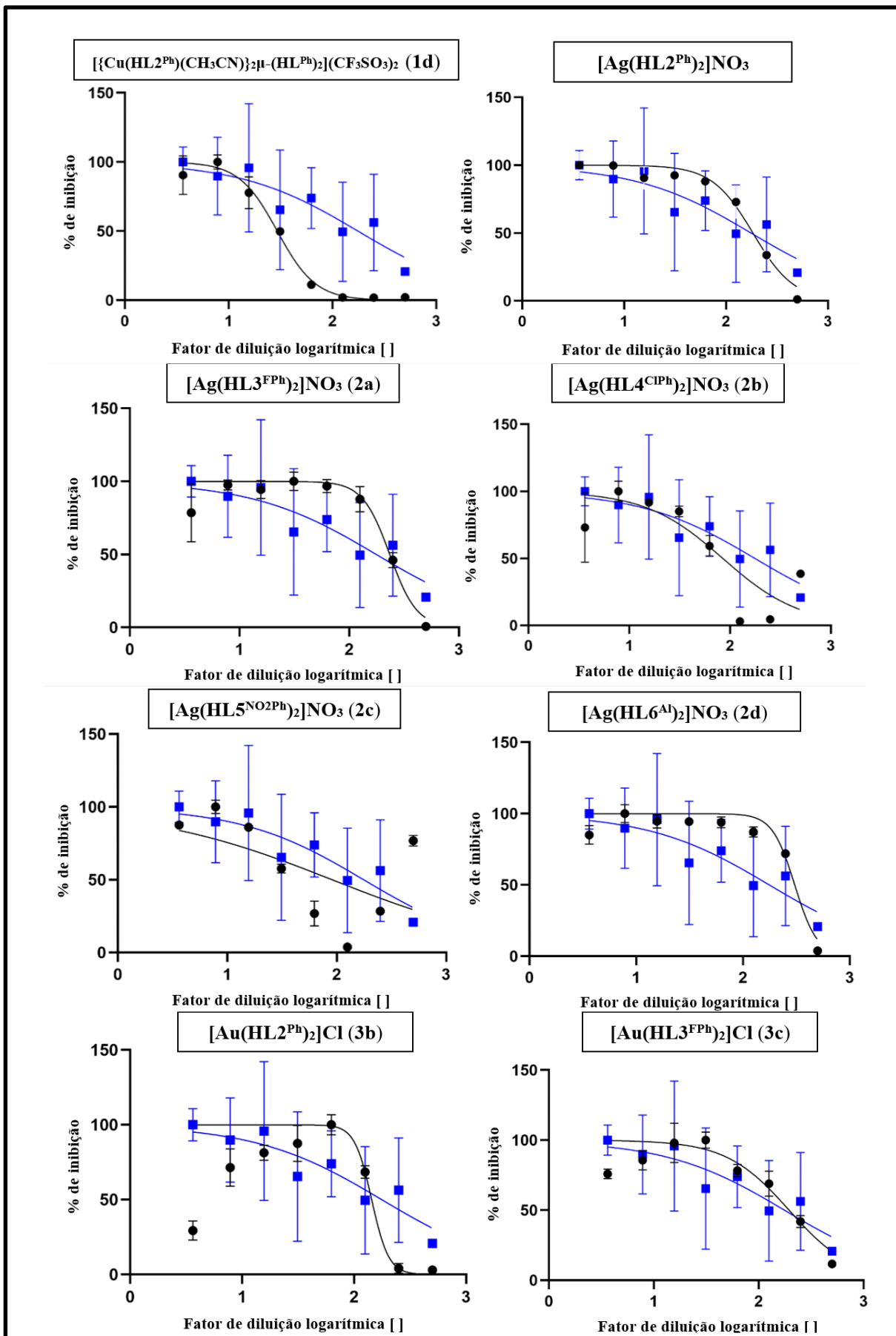


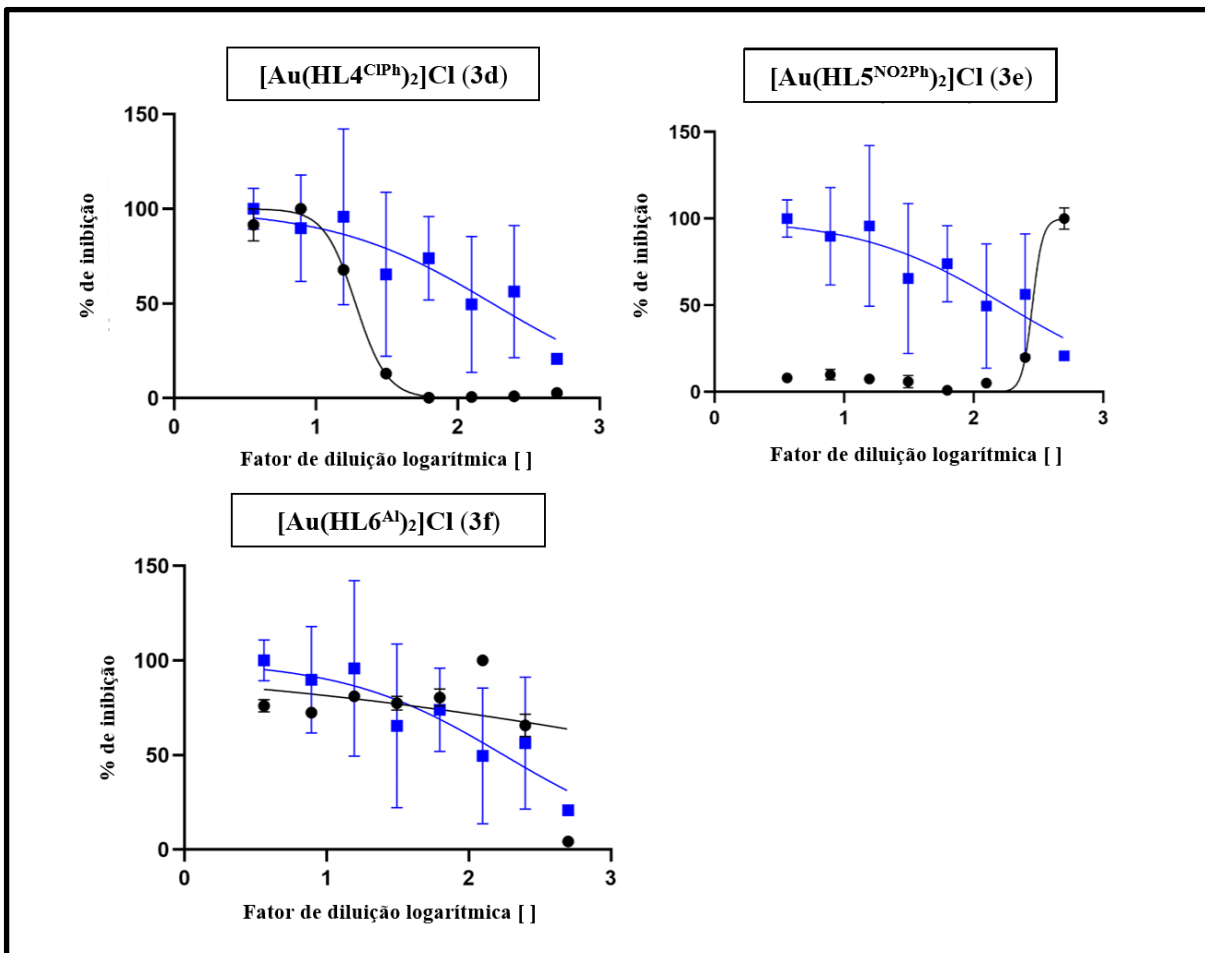


Fonte: Dados da pesquisa.

Figura F3 - Atividade Leishmanicida frente ao parasita *Leishmania braziliensis* pelas concentrações dos compostos. Curva azul representa o fármaco de referência leishmanicida, Glucantime. Curva preta representa cada composto.

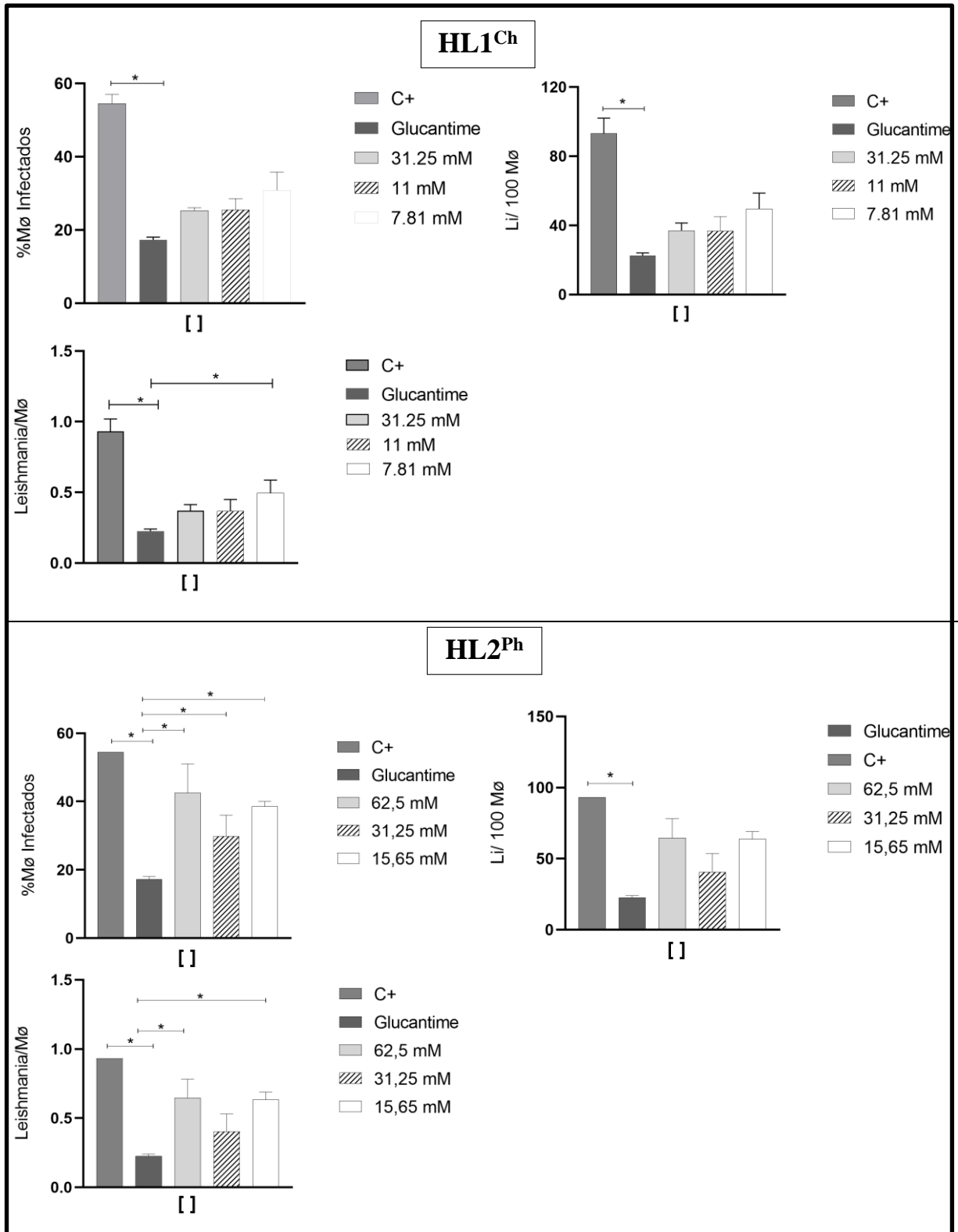




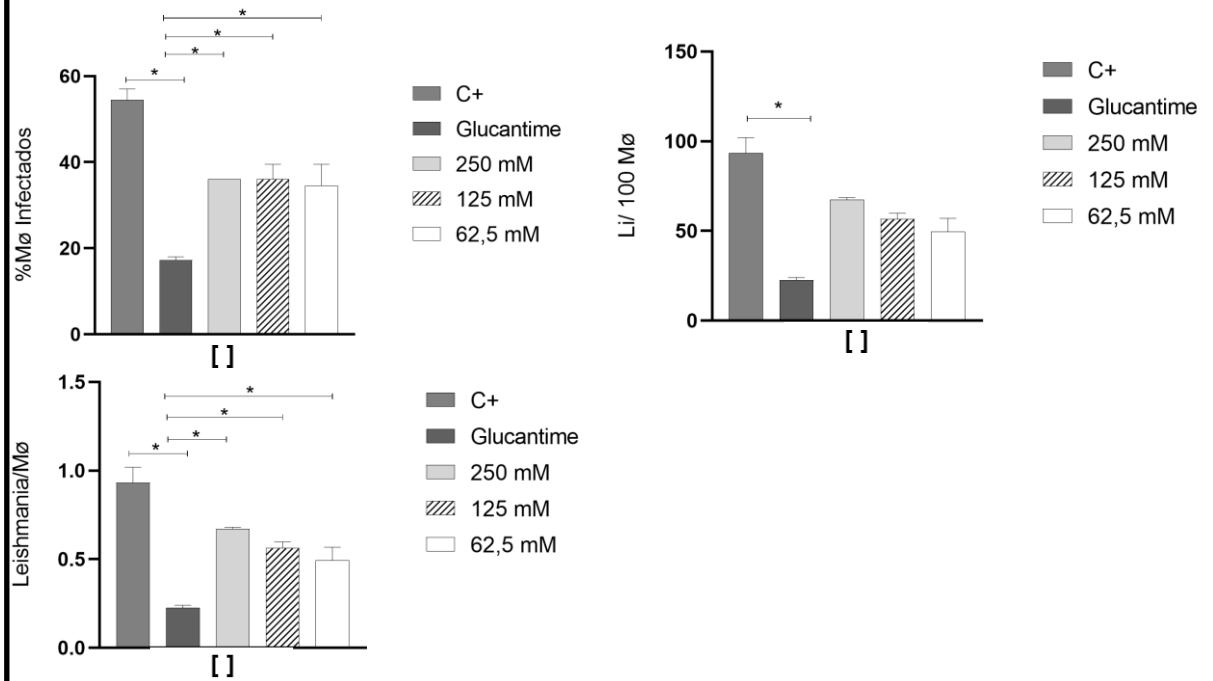


Fonte: Dados da pesquisa.

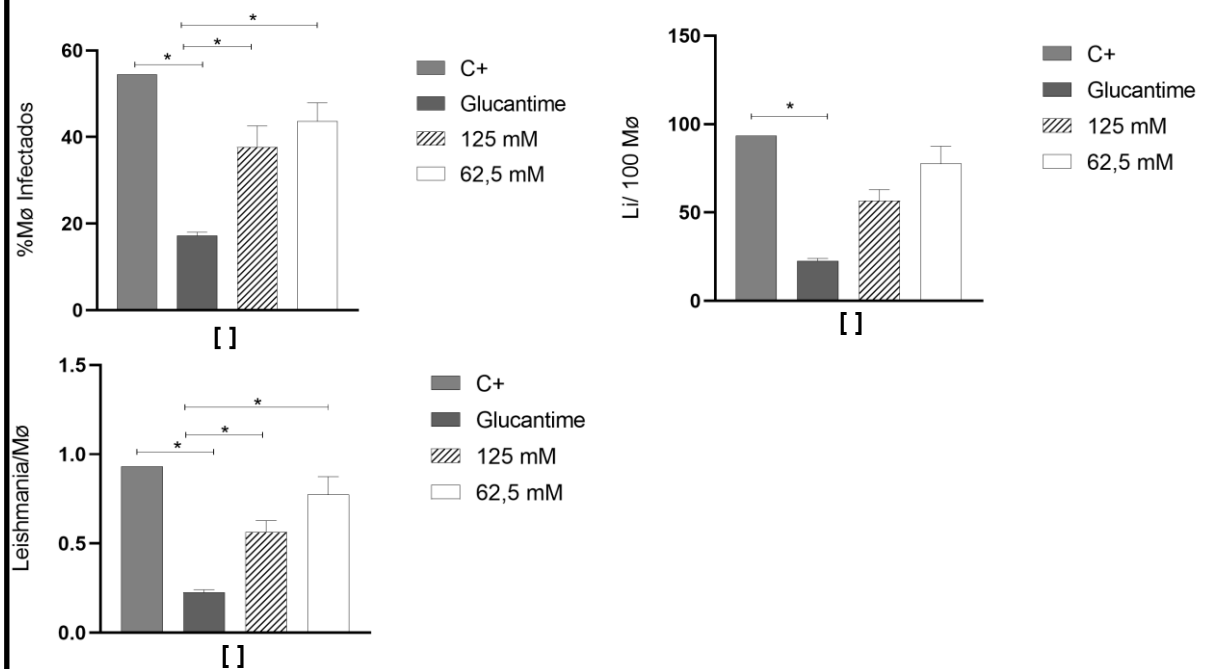
Figura F4 - (a) porcentagem da quantidade de infectados em 200 macrófagos por *leishmania infantum*; (b) porcentagem de leishmanias que infectam 100 células/macrófagos; (c) porcentagem da média de leishmanias que infectam 200 células/macrófagos; dos compostos selecionados.

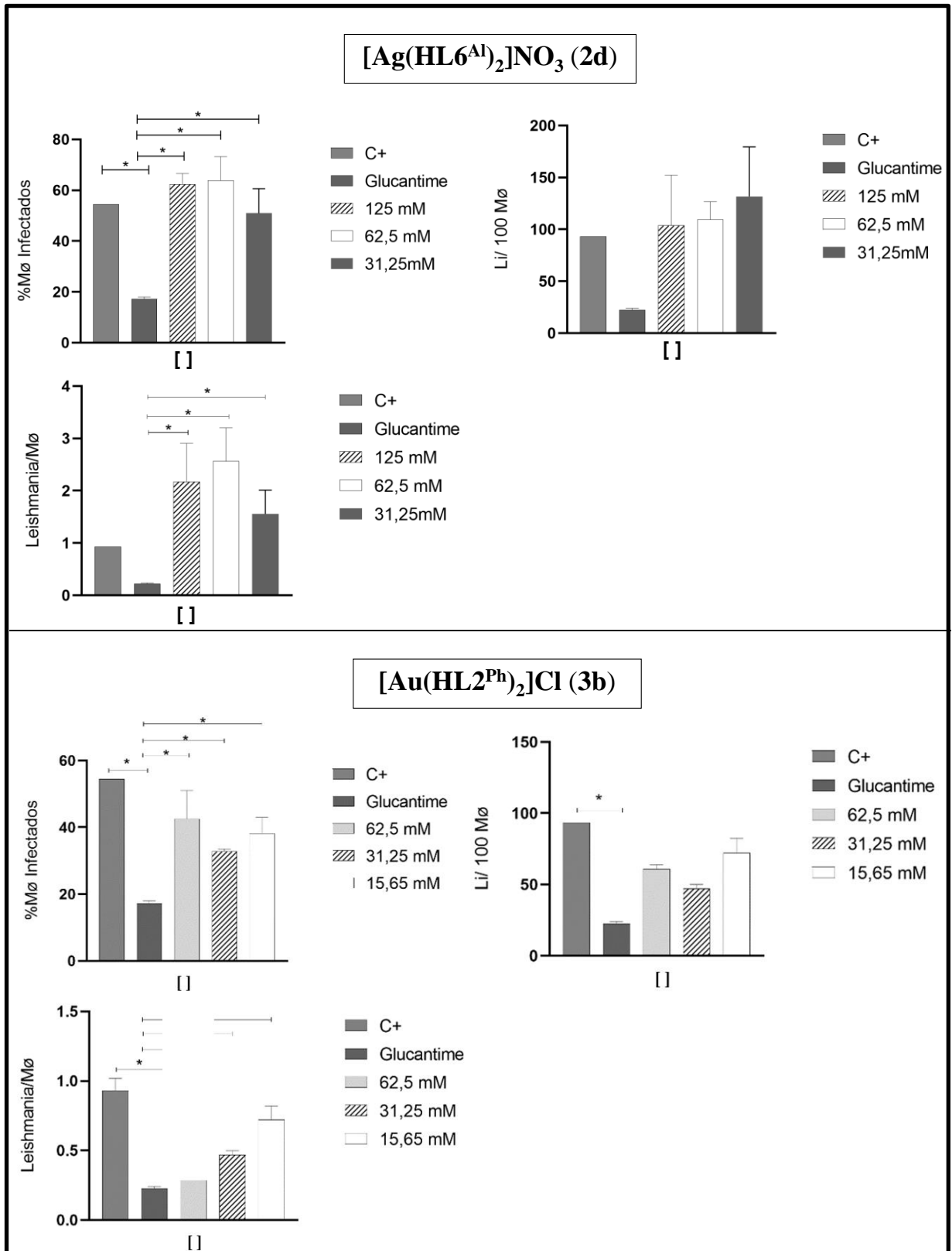


[Ag(HL3^{FPh})₂]NO₃ (2a)



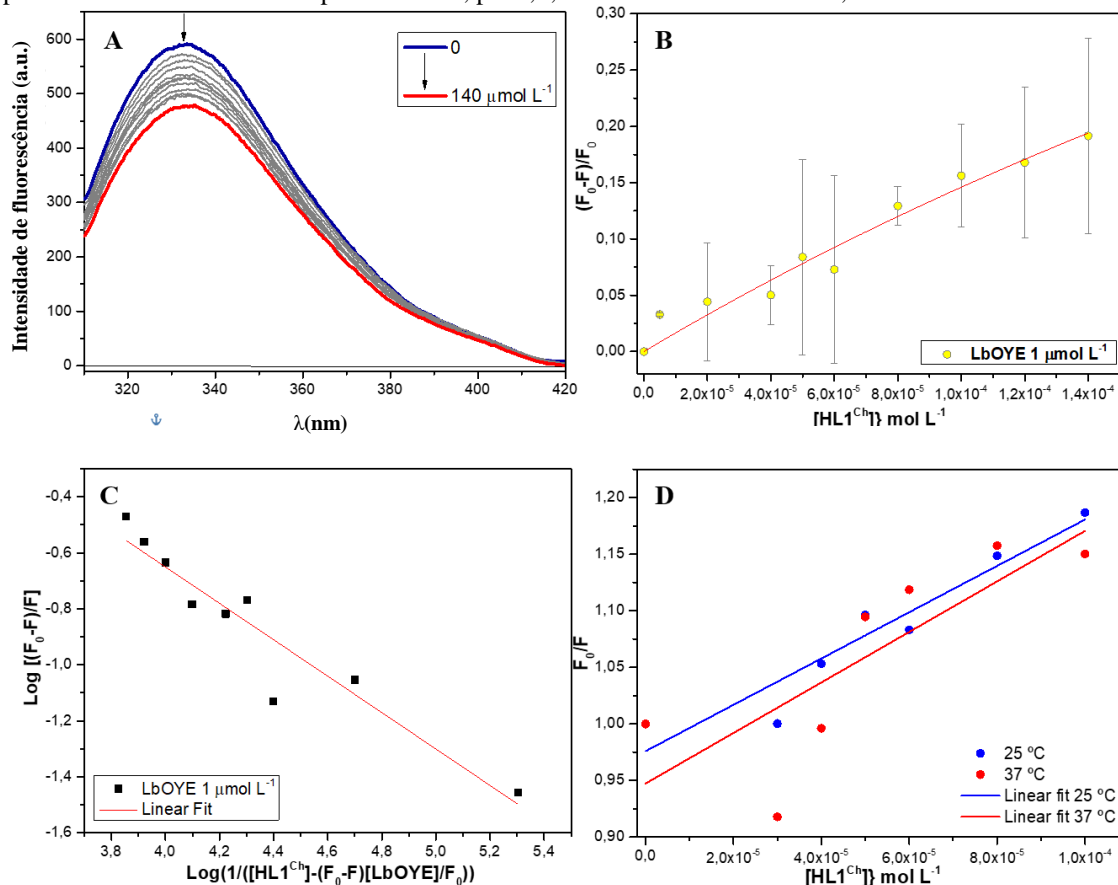
[Ag(HL4^{CIPh})₂]NO₃ (2b)





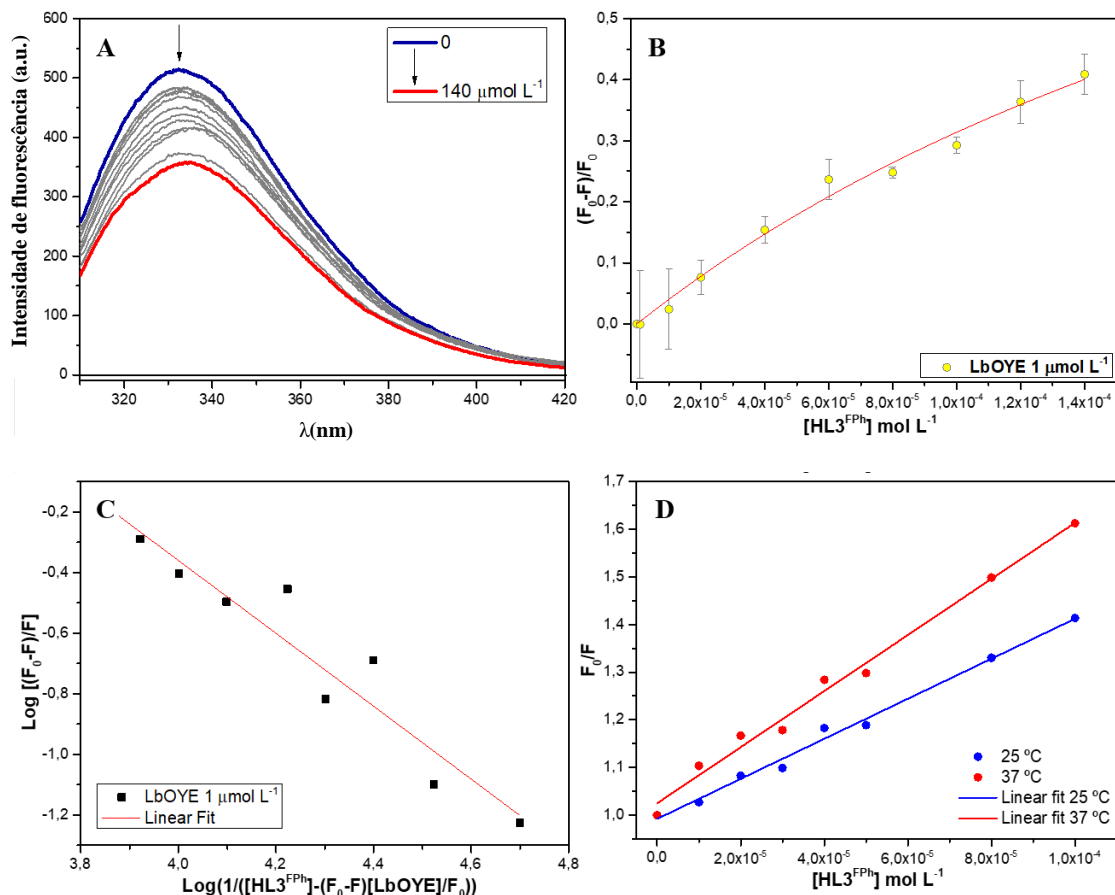
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura F5 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL1^{Ch}. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333 \text{ nm}$) e ajuste n\~ao linear \~a equa\~ao de Hill (Equa\~ao 1). (C) Rela\~ao logar\~itmica para obten\~ao do n\~umero de s\~itos ligantes segundo \~a Equa\~ao 2. (D) Rela\~ao das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tamp\~ao Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.



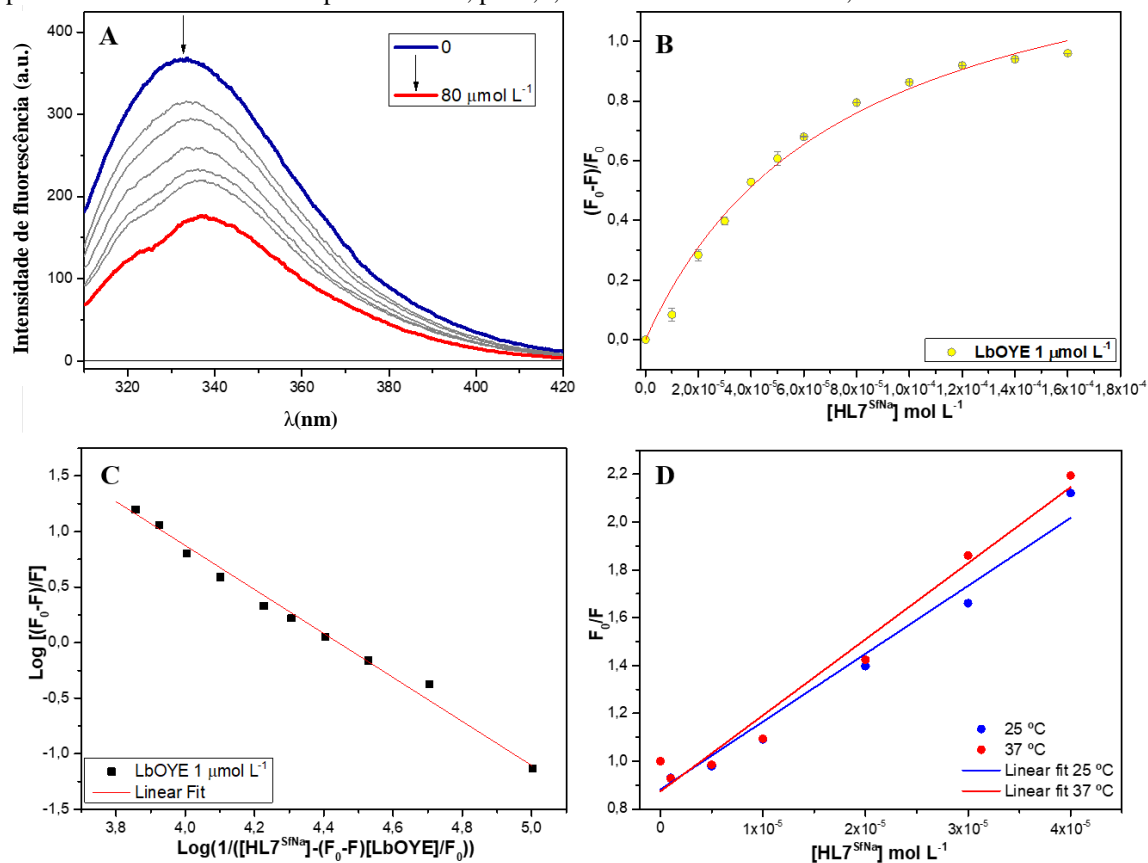
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura F6 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE a concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL3^{FPh} . (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{\text{máx}} = 333 \text{ nm}$) e ajuste não linear à equação de Hill (Equação 1). (C) Relação logarítmica para obtenção do número de sítios ligantes segundo à Equação 2. (D) Relação das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tampão Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.



Fonte: Dados da pesquisa.

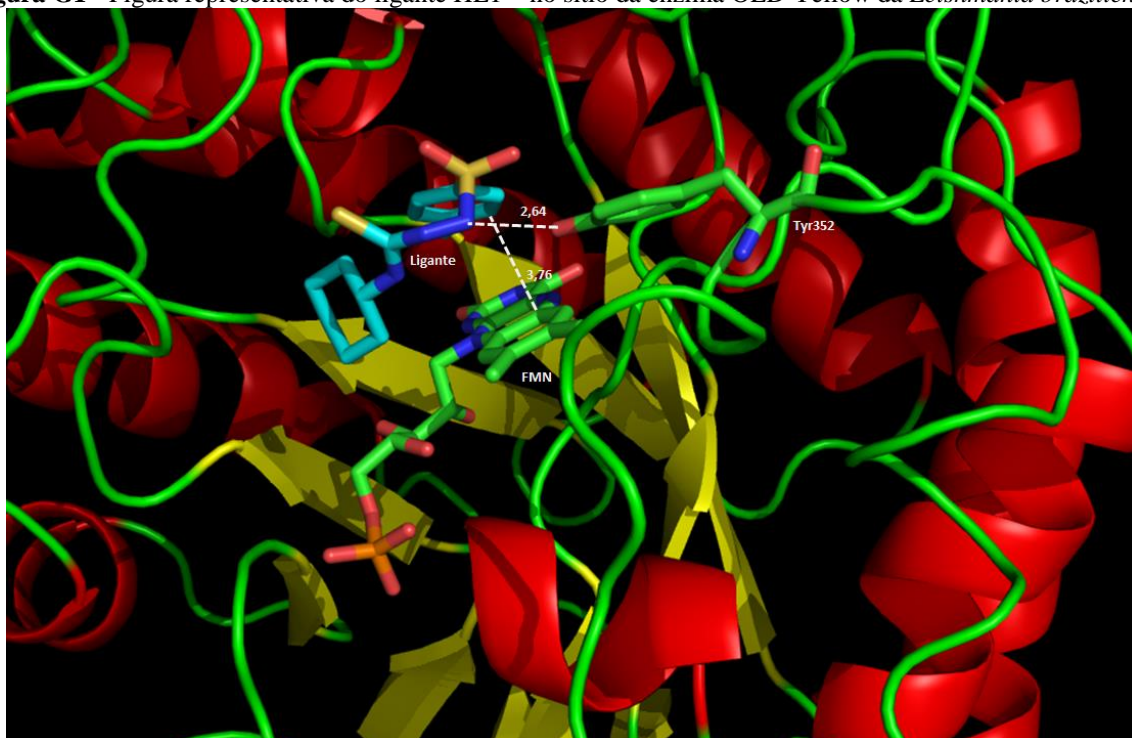
Figura F7 - (A) Espectros de emissão de fluorescência ($\lambda_{ex} = 295 \text{ nm}$) da proteína LbOYE na concentração de $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ na presença de concentrações crescente do composto HL7^{SfNa}. (B) Variação das intensidades do máximo de fluorescência ($\lambda_{m\acute{a}x} = 333 \text{ nm}$) e ajuste n\~ao linear \~a equa\~ao de Hill (Equa\~ao 1). (C) Rela\~ao logar\~itmica para obten\~ao do n\~umero de s\~itos ligantes segundo \~a Equa\~ao 2. (D) Rela\~ao das temperaturas de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ e $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram obtidos em tamp\~ao Tris-HCl, pH 8,0; 100 mmol L^{-1} de NaCl e 2,5% de DMSO.



Fonte: Dados da pesquisa.

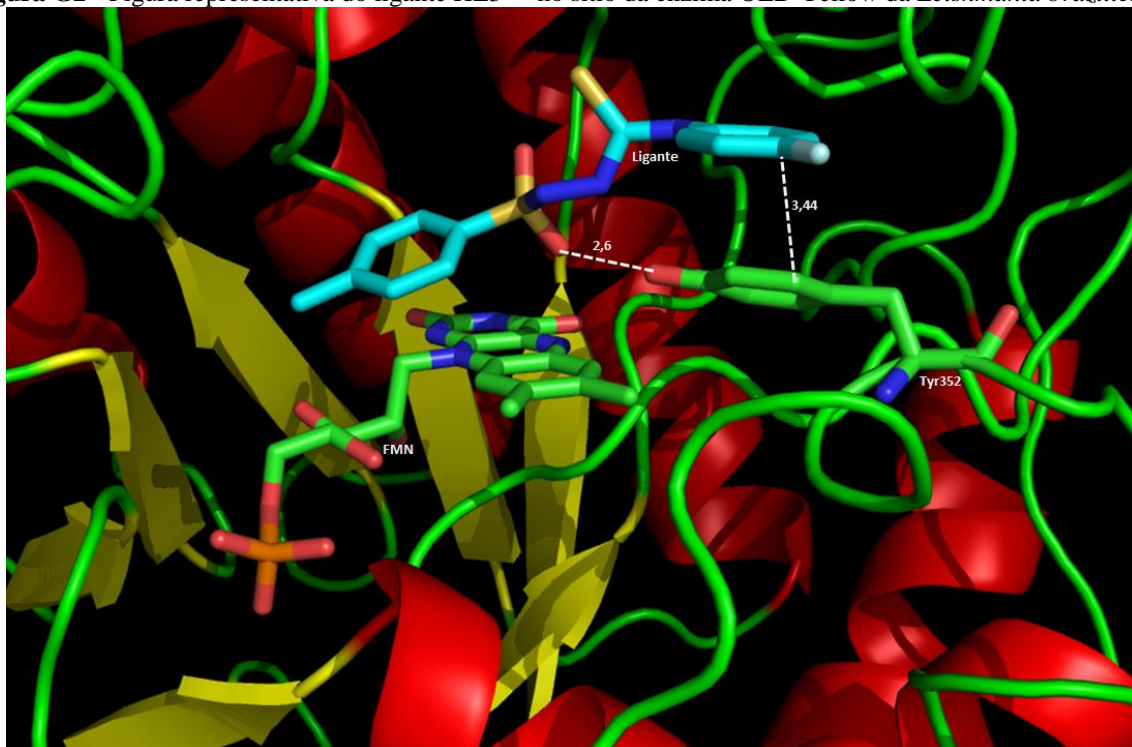
APÊNDICE G - DOCKING MOLECULAR

Figura G1 - Figura representativa do ligante HL1^{Ch} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



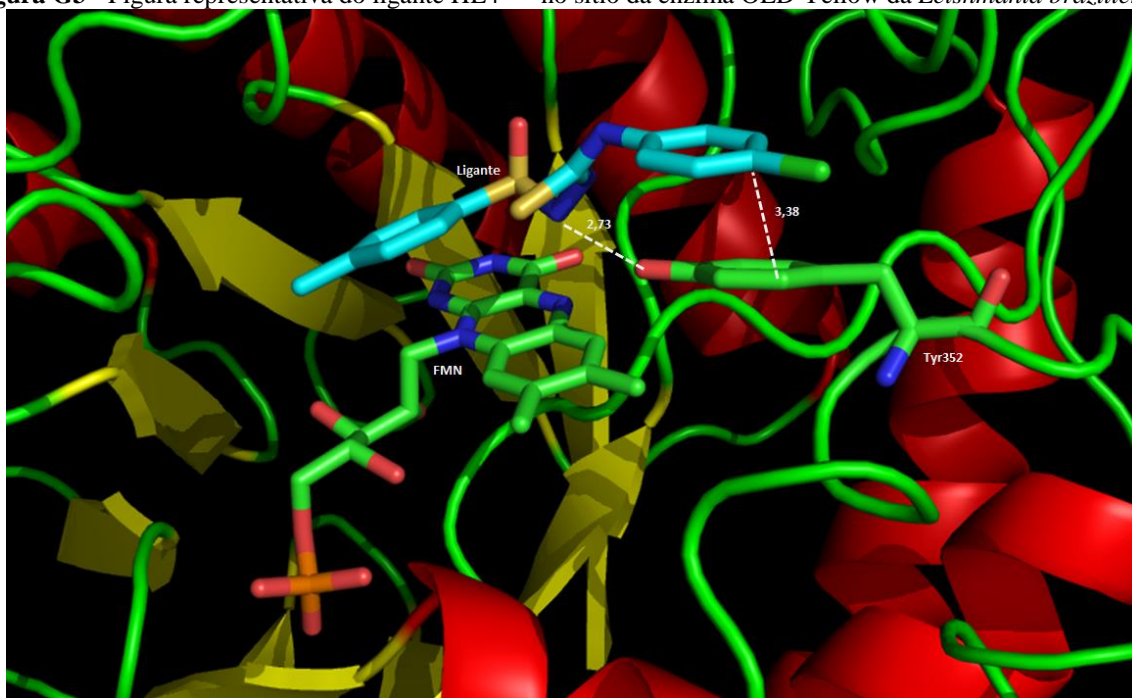
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G2 - Figura representativa do ligante HL3^{FPh} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



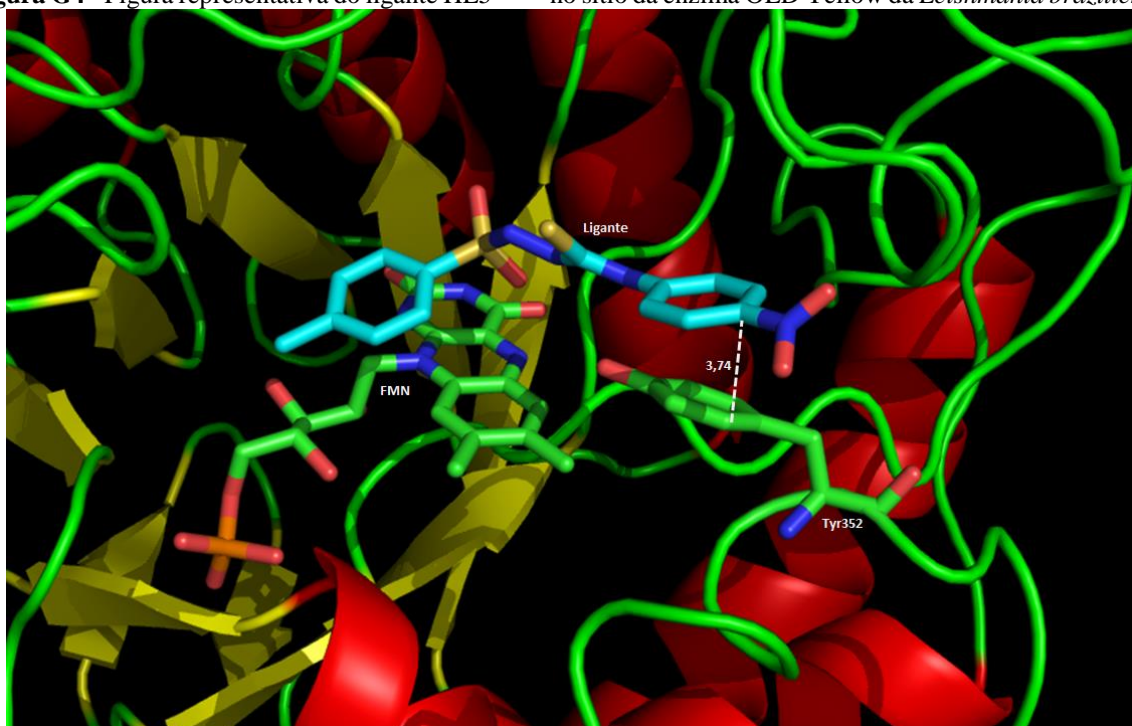
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G3 - Figura representativa do ligante HL4^{ClPh} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



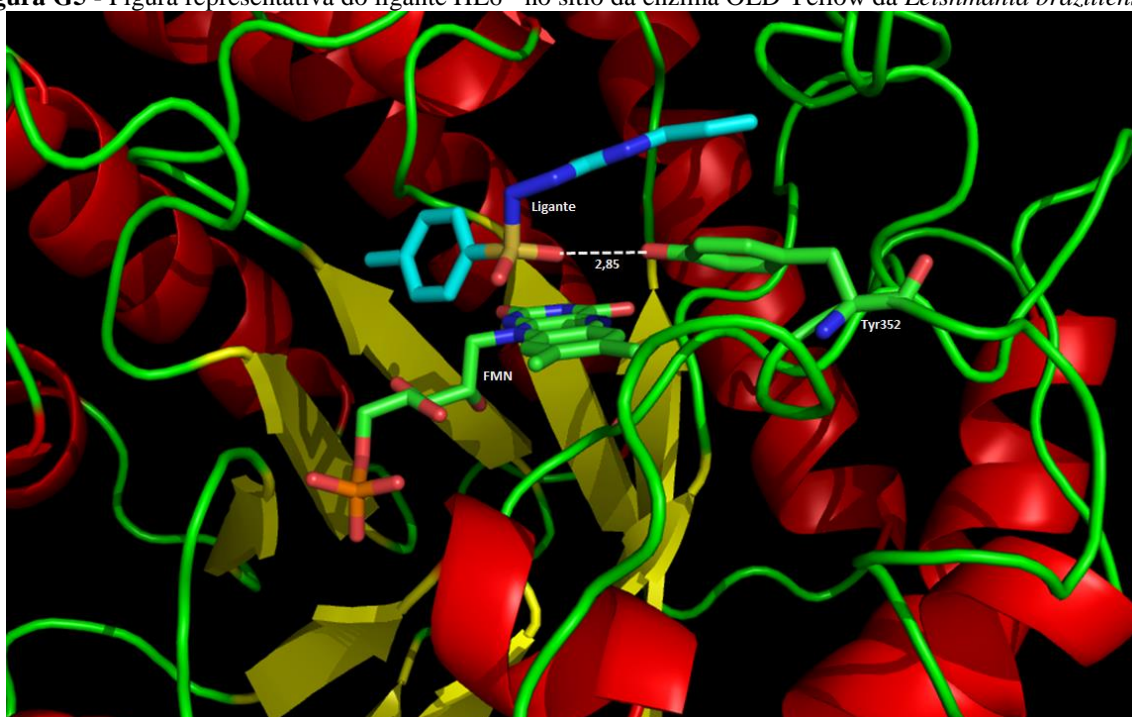
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G4 - Figura representativa do ligante HL5^{NO₂Ph} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



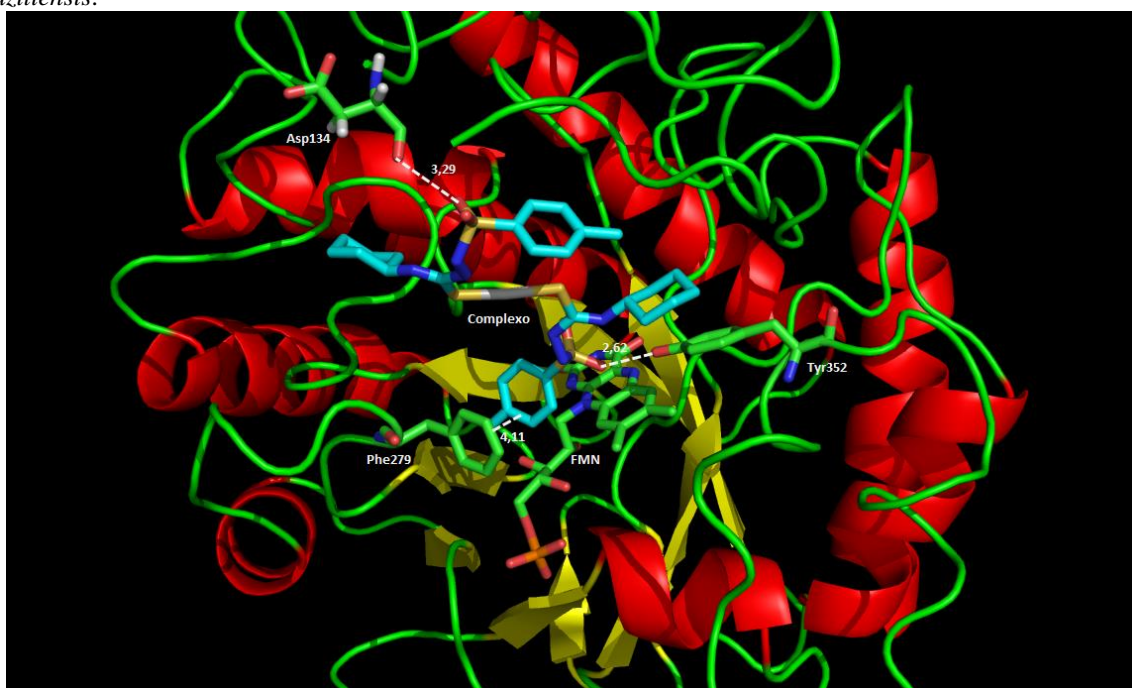
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G5 - Figura representativa do ligante HL6^{Al} no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



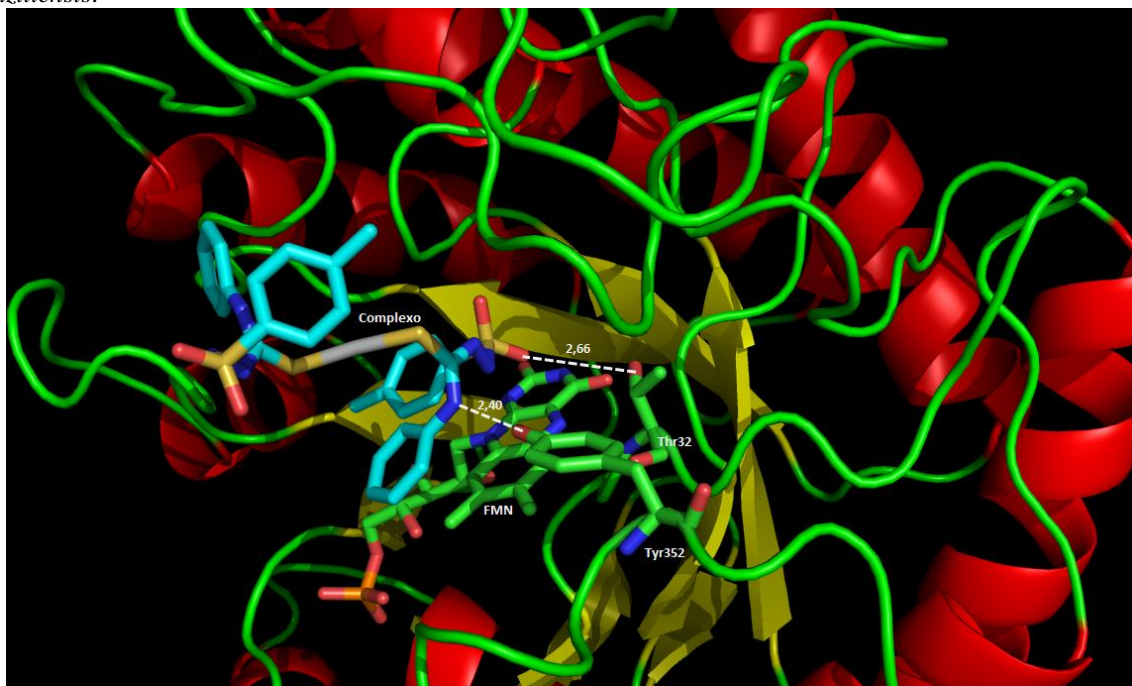
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G6 - Figura representativa do complexo [Ag(HL1^{Ch})₂]NO₃ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



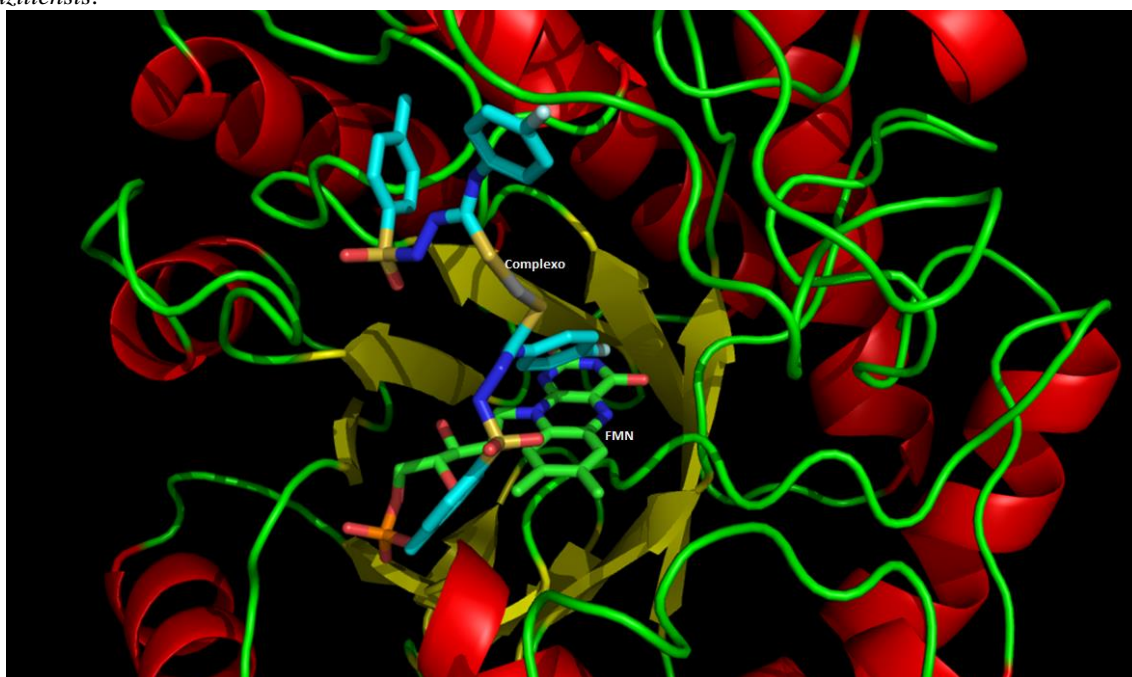
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G7 - Figura representativa do complexo $[Ag(HL2^{Ph})_2]NO_3$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G8 - Figura representativa do complexo $[Ag(HL3^{PPh})_2]NO_3$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



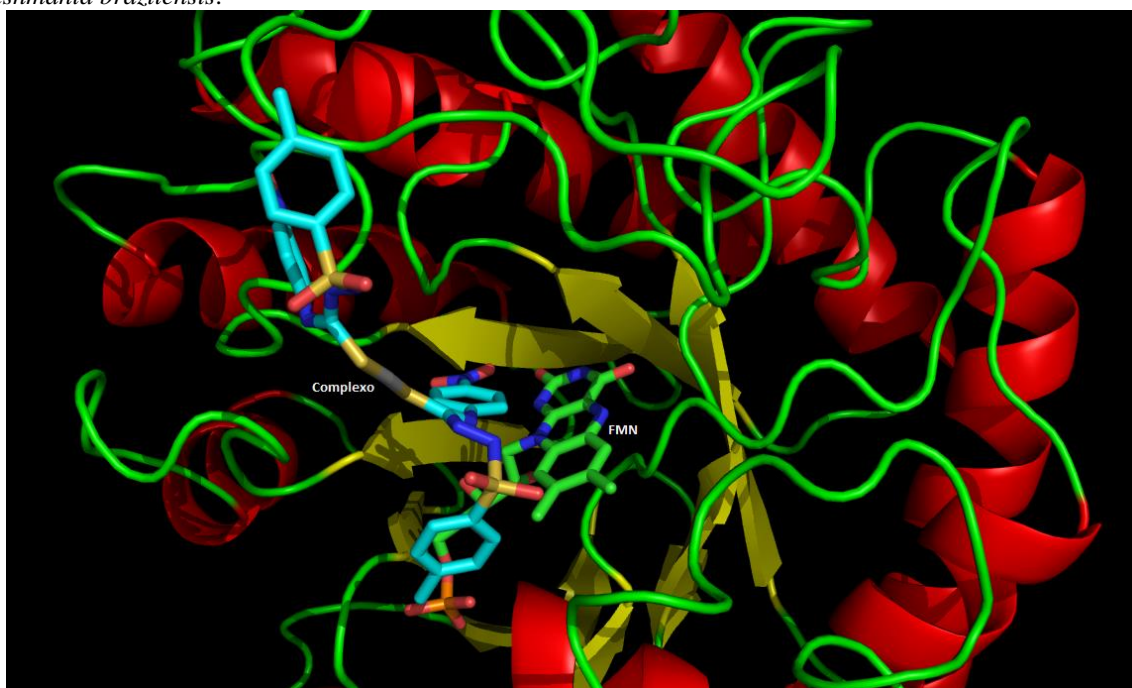
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G9 - Figura representativa do complexo $[Ag(HL4^{ClPh})_2]NO_3$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



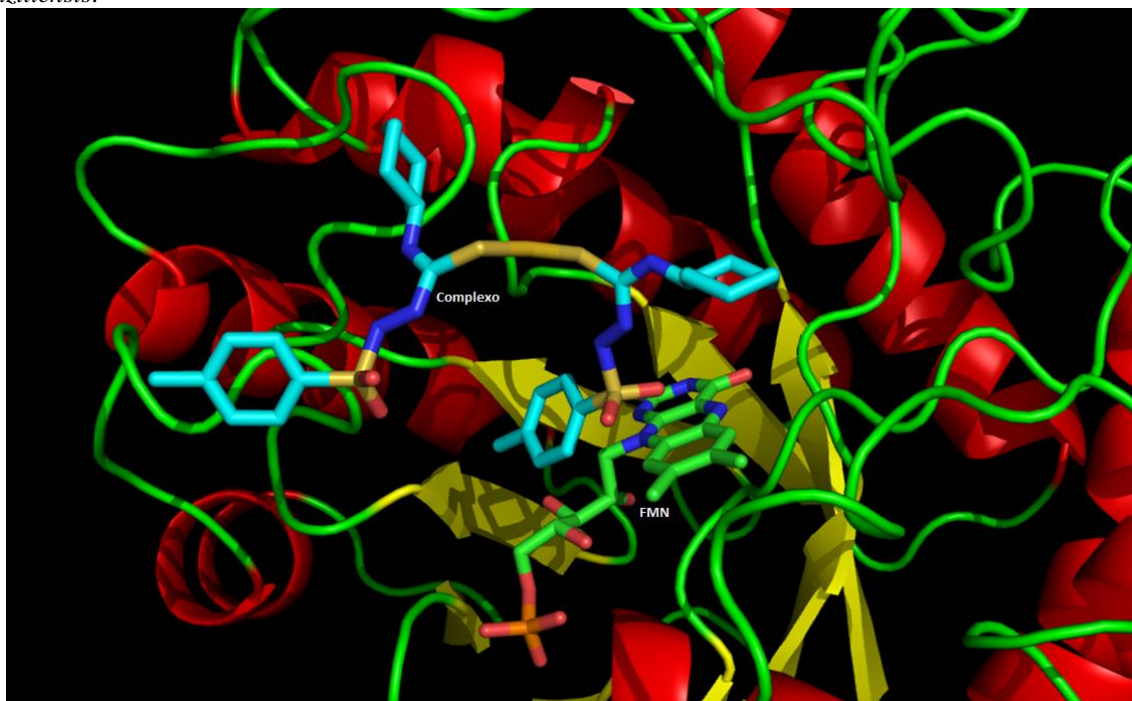
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G10 - Figura representativa do complexo $[Ag(HL5^{NO_2Ph})_2]NO_3$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



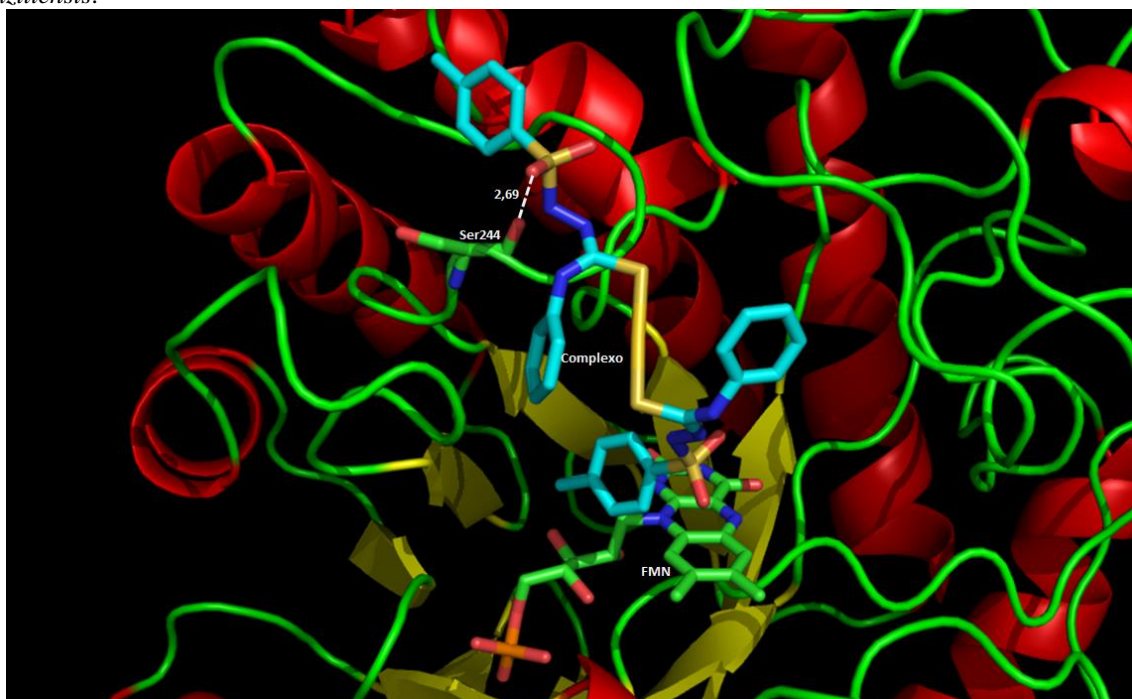
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G11 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL1}^{\text{Ch}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



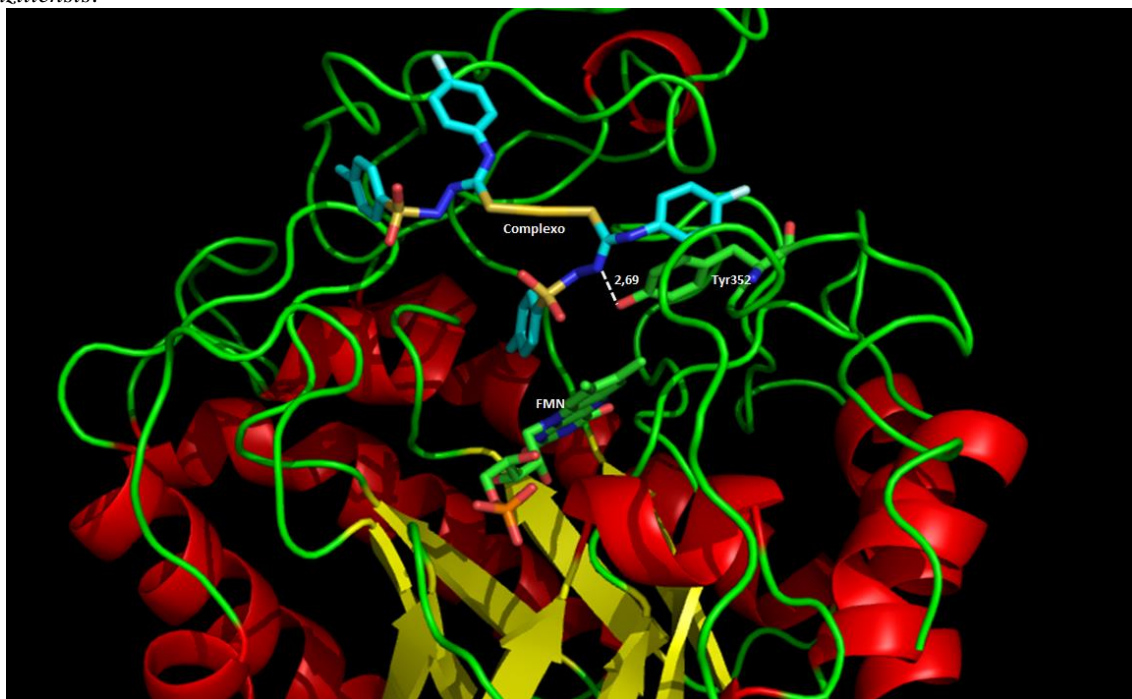
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G12 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL2}^{\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



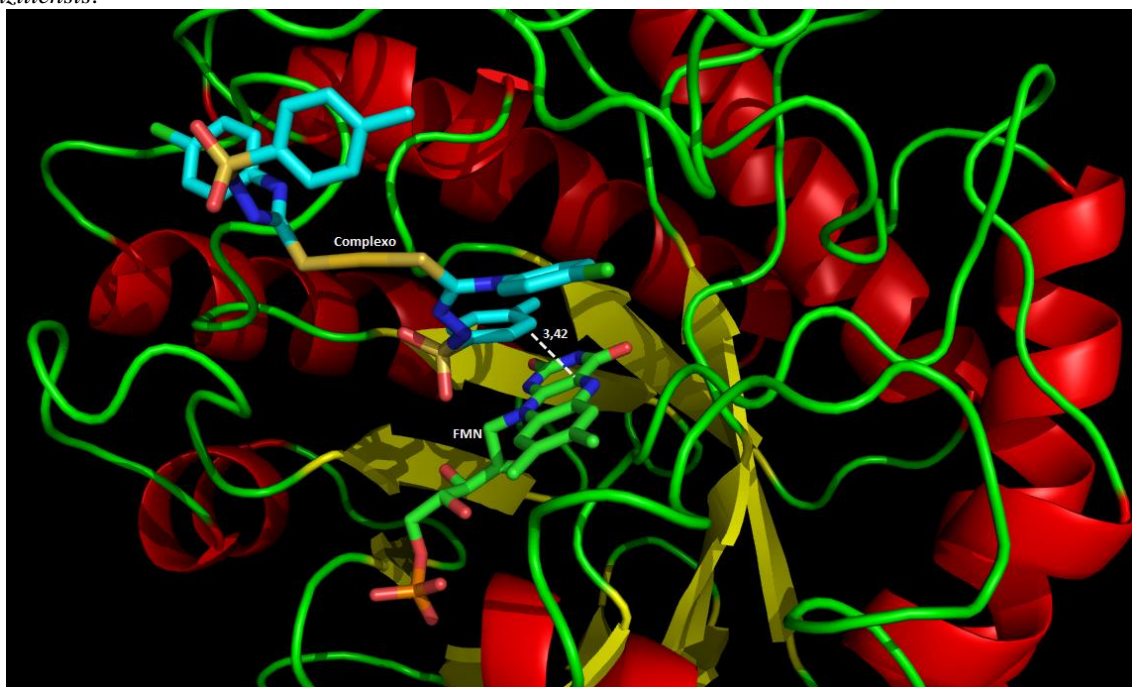
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G13 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL}3^{\text{FPh}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



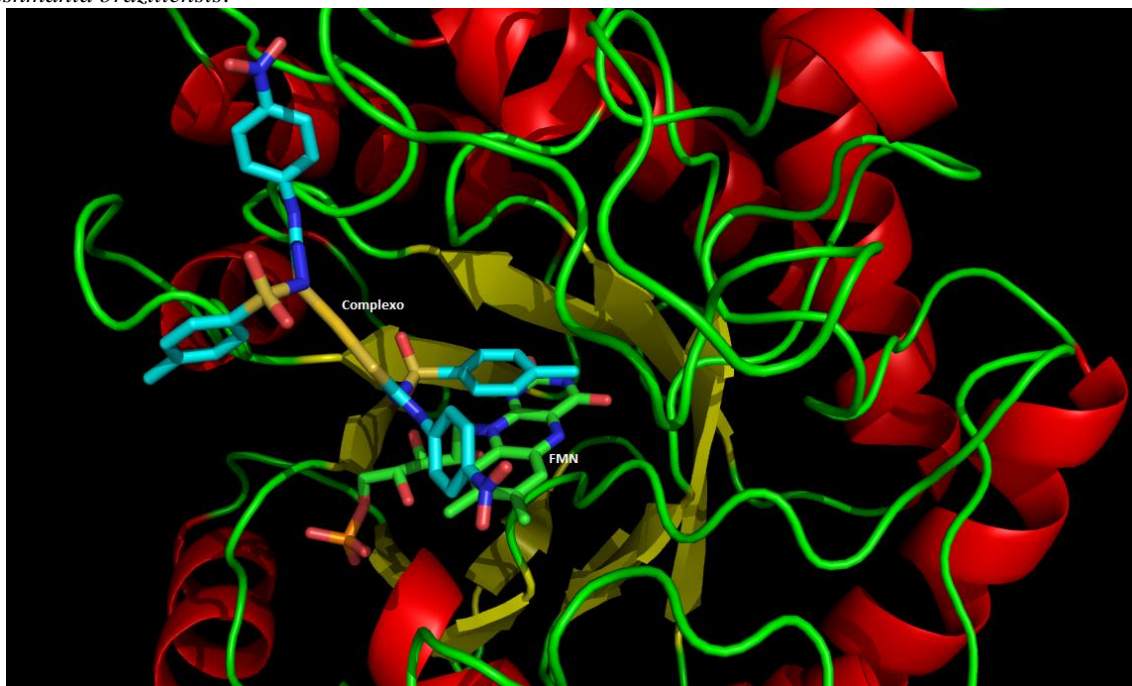
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G14 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL}4^{\text{ClPh}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura G15 - Figura representativa do complexo $[\text{Au}(\text{HL5}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}$ no sítio da enzima OLD Yellow da *Leishmania braziliensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.