

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Daniel Pilon Galvani

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POTENCIAIS METALOFÁRMACOS
CONTENDO LIGANTES AZÓLICOS CONTRA DOENÇA DE CHAGAS

Juiz de Fora

2024

Daniel Pilon Galvani

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE POTENCIAIS METALOFÁRMACOS
CONTENDO LIGANTES AZÓLICOS CONTRA DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Galvani, Daniel Pilon.

Síntese e caracterização de potenciais metalofármacos contendo ligantes azólicos contra Doença de Chagas / Daniel Pilon Galvani. -- 2024.

115 f. : il.

Orientadora: Maribel Coromoto Navarro Acosta

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Benznidazol. 2. Fexinidazol. 3. Complexos metálicos. 4. Doença de Chagas. I. Acosta, Maribel Coromoto Navarro, orient. II. Título.

Daniel Pilon Galvani

**Síntese e caracterização de potenciais metalofármacos contendo ligantes azólicos contra
Doença de Chagas**

Dissertação
apresentada ao
Programa de Pós-
Graduação em
Química
da Universidade
Federal de Juiz de
Fora como requisito
parcial à obtenção do
título de Mestre em
Química. Área de
concentração: Química.

Aprovada em 29 de julho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Thiago Teixeira Tasso

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Alexandre Cuin

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 25/07/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Maribel Coromoto Navarro Acosta, Professor(a)**, em 29/07/2024, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Cuin, Professor(a)**, em



29/07/2024, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Teixeira Tasso, Usuário Externo**, em 29/07/2024, às 22:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1886326** e o código CRC **C5D675A1**.

Dedico este trabalho ao Deus Redentor
e Criador de todas as coisas, e aos meus
pais Carlos e Sonizeti.

AGRADECIMENTOS

A Deus toda honra, toda glória e todo louvor, digno é o Criador e Mantenedor de tudo que há, exaltado e adorado seja Teu nome acima de todo nome. Com justiça e misericórdia rege o universo sentado no trono do Santuário Celestial, para um dia vir buscar todo aquele que O honrar e fizer a Sua vontade. Grato sou por ter conduzido este trabalho.

Ao meu pai Carlos e à minha mãe Sonizeti por exercerem com excelência o papel de pai e mãe, sendo presentes e me apoiando em todas as etapas da minha vida. As pessoas sempre me disseram que eu tenho os melhores pais do mundo, e é verdade, sim eu tenho.

A todos familiares e amigos que estiveram presentes durante esta trajetória direta ou indiretamente cooperando em todas as áreas.

A todos os professores que contribuíram com a minha formação desde a mais tenra idade até o presente momento.

À professora Maribel Navarro por todos os ensinamentos transmitidos ao longo desta trajetória.

À Camila e ao José pelo apoio na parte experimental.

À Yuliana pela atenção e suporte na parte teórica.

Ao professor Alexandre Cuin pela contribuição ao meu trabalho e por sempre me receber com cortesia em sua sala para me sanar dúvidas.

Ao professor Thiago Teixeira pela gentileza e realização de grande parte das análises elementares deste trabalho.

Ao professor Wilmer Vilarreal pela atenção e aquisição da maioria dos espectros de RMN e algumas análises elementares deste trabalho.

Ao Departamento de Química da UFSCar pela medida de Difração de Raios-X.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG e ao projeto APQ-01543-18.

“E lhes enxugará dos olhos toda lágrima, e a morte já não existirá, já não haverá luto, nem pranto, nem dor, porque as primeiras coisas passaram. E aquele que está assentado no trono disse: Eis que faço novas todas as coisas. E acrescentou: Escreve, porque estas palavras são fiéis e verdadeiras.” Ap 21:4-5. “Então dirá o Rei aos que estiverem à sua direita: Vinde, benditos de meu Pai, possuí por herança o reino que vos está preparado desde a fundação do mundo.” Mt 25:34.

RESUMO

A doença de Chagas é uma enfermidade que assola as populações mais vulneráveis de países tropicais emergentes, com milhões de casos prevaescentes reportados em todo planeta. Dados apontam que se a doença não for tratada adequadamente, as chances de óbito são elevadas devido ao risco iminente de ataques cardíacos. Atualmente, a única opção quimioterápica disponível é o fármaco Benznidazol (BZN), cuja atividade biológica contra o *Trypanossoma cruzi*, parasita causador da doença, é limitada ou até ineficaz em alguns casos. Além disso, estudos demonstraram que o Fexinidazol (FXZ), medicamento administrado para o tratamento da doença do sono, provocada pelo protozoário *Trypanossoma brucei*, possui uma boa resposta contra o parasita transmissor da doença de Chagas em ensaios *in vivo*. Em virtude da carência de uma terapia completamente eficaz para a enfermidade, este trabalho apresenta uma proposta alternativa baseada na potencialização da atividade biológica de um fármaco ao coordená-lo a um metal de transição. Dessa forma, foram sintetizados dez complexos metálicos inéditos derivados do Benznidazol e Fexinidazol com os íons metálicos de Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) e Au(III), os quais foram caracterizados pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, Análise Elementar, Condutimetria, Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho e Raman, Espectroscopia Eletrônica UV-Vis e Difração de Raios-X (para uma das estruturas), com a finalidade de avaliar suas potenciais atividades biológicas contra o parasita causador da doença de Chagas. Ademais, estudos computacionais foram dirigidos para investigar as possíveis interações de alguns complexos metálicos sintetizados com o DNA por meio do método de Docking Molecular.

Palavras-chave: Benznidazol; Fexinidazol; Complexos metálicos; Doença de Chagas.

ABSTRACT

Chagas disease is an illness that plagues the most vulnerable populations in emerging tropical countries, with millions of prevalent cases reported across the planet. Data indicate that if the disease is not treated properly, the chances of death are high, due to the imminent risk of heart attacks. Currently, the only chemotherapy option available is the drug Benznidazole (BZN), whose biological activity against *Trypanosoma cruzi*, the parasite that caused the disease, is limited or even ineffective in some cases. Furthermore, studies have shown that Fexinidazole (FXZ), a medication administered to treat sleeping sickness caused by the protozoan *Trypanosoma brucei*, has a good response against the parasite that transmits Chagas disease in in vivo trials. Due to the lack of a completely effective therapy for the disease, this work presents an alternative proposal based on enhancing the biological activity of a drug by coordinating it with a transition metal. In this way, 10 new metal complexes derived from Benznidazole and Fexinidazole were synthesized with the metal ions of Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) and Au(III), which were characterized by Nuclear Magnetic Resonance, Elemental Analysis, Conductimetry, Vibrational Spectroscopy in the Infrared and Raman region, UV-Vis Electronic Spectroscopy and X-ray Diffraction (for one of the structures), with the purpose of evaluating their potential biological activities against the parasite that transmits the disease of Chagas. Furthermore, computational studies were directed to investigate the possible interactions of some metal complexes synthesized with DNA using the Molecular Docking method.

Keywords: Benznidazole; Fexinidazole; Metal Complexes; Chagas disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i>	21
Figura 2 - Estrutura química do (a) Benznidazol e (b) Nifurtimox.....	22
Figura 3 - Estrutura química do Fexinidazol.....	23
Figura 4 - Estruturas químicas da (a) cisplatina, (b) carboplatina, (c) oxaloplatina (d) nedaplatina, (e) lobaplatina, (f) heptaplatina e (g) setraplatina.	24
Figura 5 - Estrutura química da (a) auranofina e (b) sulfadiazina de prata.....	24
Figura 6 - Estrutura química do composto $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$	26
Figura 7 - Estrutura química dos compostos (a) cetoconazol (KTZ) e (b) clotrimazol (CTZ).	26
Figura 8 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$, (b) $[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$, (c) $[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$ e (d) $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	27
Figura 9 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{Cu}(\text{CTZ})_4]\text{Cl}_2$, (b) $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_2]$, (c) $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$, (d) $[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})_2]$, (e) $[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$ e (f) $[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$	28
Figura 10 - Estrutura química do Itraconazol.....	29
Figura 11 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{ZnCl}_2(\text{ITZ})_2]$ e (b) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{ITZ})_2]$	29
Figura 12 - Estrutura química geral dos derivados do composto 5-nitrofuryl-TSC.....	29
Figura 13 - Estruturas químicas selecionadas da série de compostos sintetizados de Pd-TSC e Pt-TSC.....	30
Figura 14 - Estrutura química do composto $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{BZN})\text{SO}_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$	30
Figura 15 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$, (c) $[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e (d) $[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	31
Figura 16 - Representação da estrutura do DNA.....	32
Figura 17 - Representação esquemática dos tipos de interações de complexos metálicos com o DNA.	33
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do Benznidazol em DMSO-d_6	45
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do Benznidazol em DMSO-d_6	46
Figura 20 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante Benznidazol.....	47
Figura 21 - Espectro eletrônico de absorção na região UV-Vis em DMSO do Benznidazol.	47
Figura 22 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ em metanol-d.....	50

Figura 23 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com o composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	51
Figura 24 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ em metanol-d.....	52
Figura 25 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	53
Figura 26 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	54
Figura 27 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	55
Figura 28 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	58
Figura 29 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	59
Figura 30 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	61
Figura 31 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	62
Figura 32 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	63
Figura 33 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ em DMSO-d_6	66
Figura 34 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$	68
Figura 35 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$	68
Figura 36 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$	69
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do Fexinidazol em DMSO-d_6	70
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do Fexinidazol em DMSO-d_6	71
Figura 39 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante Fexinidazol.....	72
Figura 40 - Espectro eletrônico de absorção na região UV-Vis em DMSO do Fexinidazol...	72
Figura 41 - Estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	75
Figura 42 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ em DMSO-d_6	76

Figura 43 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ em DMSO-d_6 .	77
Figura 44 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$ em CDCl_3 .	78
Figura 45 - Expansão dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C do Fexinidazol e o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ em DMSO-d_6 .	79
Figura 46 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$.	81
Figura 47 - Espectros vibracionais Raman do FXZ e do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.	82
Figura 48 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do FXZ e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$.	83
Figura 49 - Estabilidade por UV-Vis dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.	85
Figura 50 - Estabilidade por UV-Vis dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.	86
Figura 51 - Estabilidade por condutimetria dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$, (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ e (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.	87
Figura 52 - Estrutura otimizada do Benznidazol com determinados comprimentos de ligação (\AA) selecionados.	89
Figura 53 - Estrutura otimizada do Fexinidazol com determinados comprimentos de ligação (\AA) selecionados.	90
Figura 54 - Estrutura otimizada do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ com suas possíveis isomerias e determinados comprimentos de ligação (\AA) selecionados.	91
Figura 55 - Estruturas otimizadas dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com determinados comprimentos de ligação (\AA) selecionados.	94
Figura 56 - Representação 3D das interações do Benznidazol com o DNA.	96
Figura 57 - Representação 3D das interações do Fexinidazol com o DNA.	97
Figura 58 - Representação 3D das interações do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ com o DNA.	99
Figura 59 - Representação 3D das interações do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ com o DNA.	100
Figura 60 - Representação 3D das interações do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com o DNA.	101
Figura 61 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6 .	108
Figura 62 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6 .	108

Figura 63 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	109
Figura 64 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	109
Figura 65 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO-d_6	110
Figura 66 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Fexinidazol e o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ em DMSO-d_6	110
Figura 67 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	111
Figura 68 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	111
Figura 69 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$	112
Figura 70 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})_2]\text{Cl}_2$	112
Figura 71 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$	113
Figura 72 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	114
Figura 73 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	114
Figura 74 - Dados fornecidos pelo cristalógrafo para a estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$	115

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rotas sintéticas dos compostos 1 e 2	48
Esquema 2 - Rotas sintéticas dos compostos 3 , 4 e 5	56
Esquema 3 - Rotas sintéticas dos compostos 6 e 7	65
Esquema 4 - Rotas sintéticas dos compostos 8 , 9 e 10	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxa de inibição (%) do <i>T. cruzi</i> na forma epimastigota dos ligantes CTZ e KTZ (10 μ M) e dos complexos metálicos (1 μ M) $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$, $[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	27
Tabela 2 - Taxa de inibição (%) do <i>T. cruzi</i> na forma epimastigota dos ligantes CTZ e KTZ (10 μ M) e dos complexos metálicos (1 μ M) $[\text{Cu}(\text{CTZ})_4\text{Cl}_2]$, $[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})_2]$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_2]$, $[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$ e $[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$	28
Tabela 3 - IC_{50} contra o <i>T. cruzi</i> na forma amastigota do Benznidazol e dos complexos $[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	31
Tabela 4 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	49
Tabela 5 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 e H_4 dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	51
Tabela 6 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais C_2 , C_4 e C_5 dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	51
Tabela 7 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	52
Tabela 8 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absortividade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	55
Tabela 9 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2] \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	57
Tabela 10 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 e H_4 dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	58
Tabela 11 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais C_2 e C_4 e C_5 dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	59
Tabela 12 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2] \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	60
Tabela 13 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absortividade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	63

Tabela 14 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (6) $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ e (7) $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/3 \text{tht}$	65
Tabela 15 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos (6) $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ e (7) $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/3 \text{tht}$	67
Tabela 16 - Atribuição das bandas de absorção dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$	69
Tabela 17 - Dados de Análise Elementar (CHNS) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (8) $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2 \cdot 1/3 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ e (10) $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3] \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	74
Tabela 18 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) da estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	75
Tabela 19 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 , H_{16} , $\text{H}_{11,13}$ e H_7 dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$	78
Tabela 20 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais de carbono selecionados dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	80
Tabela 21 - Atribuição das bandas de infravermelho do FXZ e dos compostos (8) $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2 \cdot 1/3 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ e (10) $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3] \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	80
Tabela 22 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absorvidade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do FXZ e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$	83
Tabela 23 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) calculados para o Benznidazol.....	88
Tabela 24 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^\circ$) calculados para o Fexinidazol.....	89
Tabela 25 - Comprimentos de ligação (Å) calculados e selecionados para os compostos trans- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e cis- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	90
Tabela 26 - Ângulos de ligação ($^\circ$) calculados e selecionados para os compostos trans- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e cis- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	91
Tabela 27 - Comprimentos de ligação (Å) calculados e selecionados para os compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	92
Tabela 28 - Ângulos de ligação ($^\circ$) calculados e selecionados para os compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	93
Tabela 29 - Energia de ligação e constante de inibição (K_i) dos ligantes Benznidazol e Fexinidazol e seus respectivos complexos metálicos com o DNA.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A	Adenina
BZN	Benznidazol
C	Citosina
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHNS	Carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria funcional da densidade
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DRX	Difração de Raios-X
FXZ	Fexinidazol
G	Guanina
IC ₅₀	Concentração inibitória média
IV	Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho
J	Constante de acoplamento
K _i	Constante inibitória
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
t	Triplete
T	Timina
UV-Vis	Espectroscopia Eletrônica UV-Vis
δ	Deslocamento químico
ε	Coefficiente de absorvidade molar
λ	Comprimento de onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 DOENÇA DE CHAGAS.....	19
1.2 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO EM MEDICINA	23
1.3 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO CONTRA DOENÇA DE CHAGAS	25
1.4 ALVO EM DNA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	32
2 OBJETIVOS	34
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3 METODOLOGIA.....	35
3.1 INSTRUMENTAÇÃO	35
3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear.....	35
3.1.2 Análise Elementar	35
3.1.3 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	35
3.1.4 Espectroscopia Vibracional Raman.....	35
3.1.5 Espectroscopia Eletrônica na região Ultravioleta-Visível	36
3.1.6 Condutimetria	36
3.1.7 Difração de Raios-X.....	36
3.2 SOLVENTES E REAGENTES	36
3.3 LIGANTES.....	36
3.3.1 Benznidazol	36
3.3.2 Fexinidazol	37
3.4 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	37
3.4.1 [PtCl ₂ (BZN) ₂] · 2 CH ₃ OH (1)	37
3.4.2 [PdCl ₂ (BZN) ₂] (2)	38
3.4.3 [ZnCl ₂ (BZN) ₂] · H ₂ O (3)	38
3.4.4 [Zn(NO ₃) ₂ (BZN) ₂] · 7 H ₂ O (4)	39
3.4.5 [Zn(OH) ₂ (BZN) ₂] (5)	39

3.4.6 [AuCl ₃ (BZN)] · 5 H ₂ O (6).....	40
3.4.7 [Au(BZN) ₂]Cl · CH ₂ Cl ₂ · 1/3 tht (7)	40
3.4.8 [PtCl ₂ (FXZ)] ₂ · 1/3 (C ₂ H ₅) ₂ O (8).....	41
3.4.9 [AuCl ₂ (FXZ)] ₂ Cl ₂ · (C ₂ H ₅) ₂ O (9)	41
3.4.10 [AuCl(FXZ) ₃] · (C ₂ H ₅) ₂ O (10).....	42
3.5 ESTUDO DE INTERAÇÃO <i>IN SILICO</i> DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM O DNA.....	42
3.5.1 Preparação dos Ligantes e do Receptor	43
3.5.2 Detalhes do Docking Molecular.....	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DERIVADOS DO BENZNIDAZOL	44
4.1.1 [PtCl ₂ (BZN) ₂] (1) e [PdCl ₂ (BZN) ₂] (2).....	48
4.1.2 [ZnCl ₂ (BZN) ₂] (3), [Zn(NO ₃) ₂ (BZN) ₂] (4) e [Zn(OH) ₂ (BZN) ₂] (5)	56
4.1.3 [AuCl ₃ (BZN)] (6) e [Au(BZN) ₂]Cl (7)	64
4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DERIVADOS DO FEXINIDAZOL.....	70
4.2.1 [PtCl ₂ (FXZ)] ₂ (8), [AuCl ₂ (FXZ)] ₂ Cl ₂ (9) e [AuCl(FXZ) ₃] (10).....	73
4.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	84
4.4 ESTUDO COMPUTACIONAL DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO.....	88
4.4.1 Análise Estrutural	88
4.4.2 Docking Molecular de Interação dos Compostos de Coordenação com DNA	95
5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ¹H E ¹³C.....	108
APÊNDICE B - ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	111

APÊNDICE C - ESPECTROS VIBRACIONAIS RAMAN	114
APÊNDICE D - DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	115

1 INTRODUÇÃO

Serão abordados os dados relacionados ao impacto que a doença de Chagas provoca em populações que estão suscetíveis à contaminação pelo parasita responsável por desencadear a enfermidade, e apresentar a relevância deste trabalho diante da problemática envolvida para propor alternativas fundamentadas na literatura para seu combate.

1.1 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é uma doença infecciosa provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), parasita com ciclo de vida estendido a diversas classes de hospedeiros mamíferos, cuja transmissão sucede pelo inseto vetor barbeiro. A enfermidade também é entendida como uma antropozoonose, devido às alterações antrópicas incitadas no meio ambiente, assim como, fruto das desigualdades sociais e econômicas (ARGOLO, *et al.* 2008).

É uma enfermidade de grande expressividade, pois é destacada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada, devido ao baixo investimento financeiro voltado para pesquisas com a finalidade de desenvolver novos tratamentos para seu combate. A OMS descreve o quadro infeccioso como um indicador de pobreza e desvantagem, pois acomete principalmente populações de baixa visibilidade e voz política, além de promover estigma e discriminação para os infectados que estão sujeitos a tal doença, a qual detém uma elevada taxa de morbimortalidade (PÉREZ-MOLINA, *et al.* 2018).

A doença de Chagas também é denominada tripanossomíase americana, por ser endêmica no continente sul-americano, pois a transmissão apresenta um padrão prevalecente com uma crescente taxa de disseminação. Segundo a OMS, a prevalência da doença é estimada entre 16 e 18 milhões de infectados pelo mundo. A infecção pelo parasita pode acarretar ao hospedeiro duas manifestações da doença, sendo a fase aguda e crônica. Uma vez infectado pelo protozoário, o paciente portador da doença na fase aguda pode evoluir para o quadro crônico, o qual pode ser letal, pois afeta diretamente o sistema cardíaco (RASSI, *et al.* 2010; NASCIMENTO, *et al.* 2021).

A fase aguda da doença de Chagas é determinada pela proliferação do parasita na corrente sanguínea, mecanismo pelo qual promove danos celulares, cujas fibras musculares e cardíacas são as mais afetadas, o que desencadeia processos inflamatórios de grande intensidade

pelo organismo, porém não há manifestações clínicas evidentes. A fase crônica da doença pode ser descrita de três maneiras, das quais, a forma indeterminada é assinalada pela ausência de anomalias cardíacas; a forma cardíaca é a manifestação mais letal da infecção, pois desencadeia ao paciente insuficiência cardíaca fulminante ou arritmias graves que podem acarretar morte súbita; e a forma digestiva, a qual provoca danos aos órgãos do sistema digestivo, o que afeta a forma e a mobilidade do trato digestório (MAGALHÃES-SANTOS, 2014).

A forma de transmissão mais difundida da doença de Chagas é por via vetorial, a qual corresponde a 80% dos mecanismos de infecção e ocorre principalmente na zona rural. A enfermidade é propagada em tal contexto, por meio do inseto triatomíneo popularmente conhecido como “barbeiro” ou “chupão”, e para isso é necessária a interação entre vetor e hospedeiro. O parasita é transmitido, quando o inseto vetor defeca sobre a pele do ser humano posteriormente ao ato da picada, o que gera desconforto e leva o hospedeiro a coçar-se, ação pela qual proporciona a penetração do *T. cruzi*, presente nos dejetos, no organismo humano. Em zonas urbanas, a principal via de transmissão da infecção da doença de Chagas sucede através da transfusão de sangue contaminado pelo parasita. A disseminação da doença decorre também de outros mecanismos menos comuns, como transmissões oral, transplantar, acidental etc. (COSTA, *et al.* 2013).

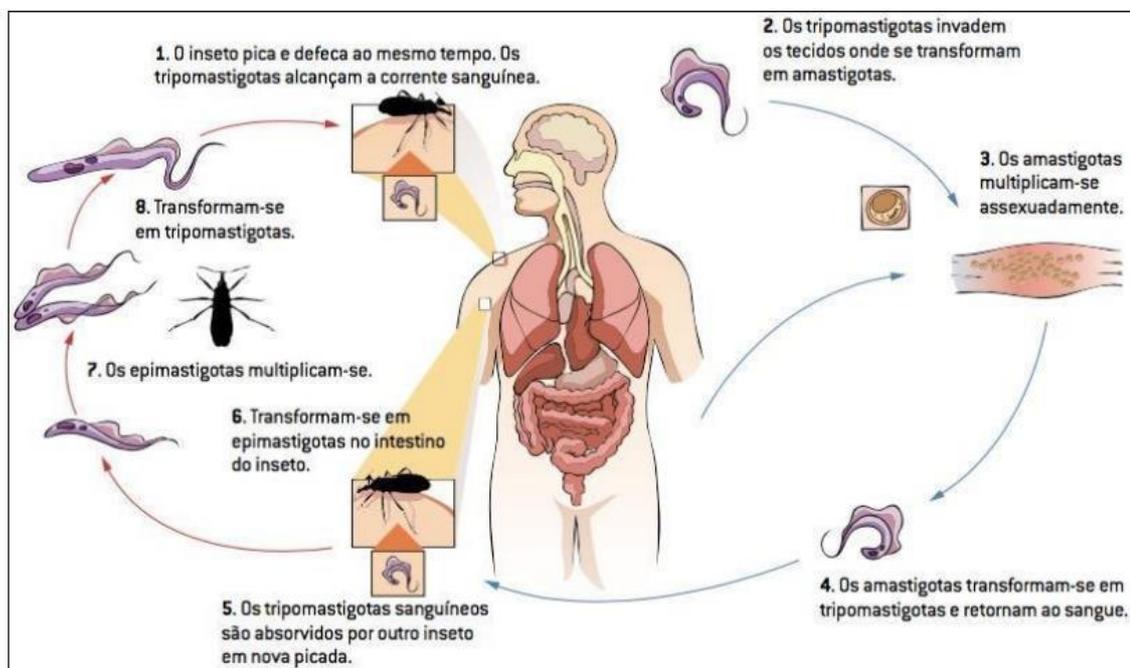
Entre os anos de 2010 e 2016, 1.510 casos da doença de Chagas foram advertidos no Brasil, dos quais 1.426 (94,4%) predominantes na região norte do país, dentre estes, 1.220 (80,8%) no estado do Pará. Apesar da maioria dos casos históricos de contração da doença ser por via vetorial, especificamente neste intervalo de tempo, a forma mais expressiva da transmissão do parasita foi por via oral, sendo no Pará registrados 1.025 (84%) dos casos. O contágio da doença neste caso se deu por meio da ingestão de alimentos contaminados por cepas de *T. cruzi*, como caldo de cana e suco de açaí por parte da população rural e ribeirinha da região. A elevada incidência de casos no estado do Pará destaca o fator social como um agente relevante na transmissão da doença de Chagas, devido à desigualdade de condições sanitárias impostas à essa população que se encontra em maior estado de vulnerabilidade (CARDOSO, *et al.* 2020).

Há duas formas de manifestação do protozoário *T. cruzi* no organismo humano. O parasita na forma tripomastigota que possui um flagelo o qual confere movimentação para o protozoário, não se multiplica no sangue, porém transporta cargas infectantes pelo corpo. Paralelamente, há a coexistência da forma amastigota, que não possui flagelo, replica-se em

variados tipos de células humanas, especialmente as mesenquimais (PÉREZ-MOLINA, *et al.* 2018).

O ciclo de vida do *T. cruzi* (Figura 1) inicia-se quando o inseto hematófago ingere sangue contaminado por parasitas na forma tripomastigota através de mamíferos infectados. Na etapa mais importante de multiplicação do parasita no organismo do vetor, as formas tripomastigotas são diferenciadas em epimastigotas no intestino médio do triatomíneo. Em seguida, os protozoários são direcionados para o intestino superior, onde são transformados em tripomastigotas metacíclicos infecciosos, os quais são excretados pelas fezes do vetor. Por meio de uma ferida picada pelo inseto ou mucosas, os parasitas são transmitidos a hospedeiros mamíferos, e disseminam-se por diversas células. No citoplasma, os tripomastigotas convertem-se em amastigotas, os quais se reproduzem em 12 horas entre 4 e 5 dias, que após esse período são novamente transformados em tripomastigotas. A célula infectada sofre ruptura e os parasitas são liberados pela corrente sanguínea para o reinício do ciclo (BERN, *et al.* 2015).

Figura 1 - Ciclo de vida do *T. cruzi*.

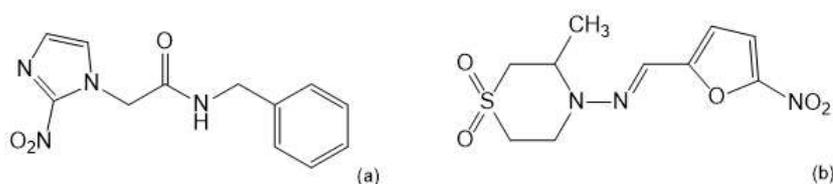


Fonte: Adaptado de (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).

Por muitos anos, o tratamento para a doença de Chagas foi conduzido pelos fármacos Benznidazol (BZN) e Nifurtimox (NFX) (Figura 2), os únicos aprovados para uso clínico até o presente momento. No entanto, com o surgimento de diversas reações adversas graves

relacionadas com a administração do Nifurtimox, a aplicação da droga teve sua comercialização descontinuada no Brasil e em vários países da América Latina, consequência também da sua menor eficácia, comparada ao Benznidazol. Os únicos fármacos disponíveis para o tratamento da doença apresentam apenas um efeito tripanostático sobre o parasita, sendo pouco eficientes na fase crônica da enfermidade (KAWAGUCHI, *et al.* 2019).

Figura 2 - Estrutura química do (a) Benznidazol e (b) Nifurtimox.



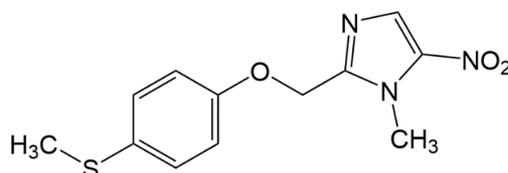
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Apesar da descontinuidade da administração do Nifurtimox para o tratamento da tripanossomíase americana, o fármaco ainda é prescrito em casos específicos no Brasil, como na ausência de resposta do paciente frente a utilização do Benznidazol, devido à resistência ao medicamento e intolerância às reações adversas graves potenciais que podem ser desencadeadas em sua administração. O Benznidazol apresenta limitações na resposta do tratamento para fase crônica da enfermidade, o que torna a doença de Chagas carente de uma terapia completamente eficaz. O tempo para obtenção de uma resposta eficaz para o tratamento é demorado, cerca de 60 dias, o que pode acarretar evasão por parte do paciente durante esse período. Além do mais, mesmo sendo considerado seguro, frequentemente têm sido relatados efeitos colaterais com emprego do Benznidazol, dos mais graves, como dermatopatia alérgica, depressão da medula óssea e a polineuropatia periférica, o que requer em alguns casos até interrupção do tratamento (FERREIRA, *et al.* 2019).

Devido às limitações na eficácia de cura parasitológica e prevenção da evolução crônica da doença de Chagas para as opções quimioterápicas disponíveis, estudos foram conduzidos para buscar novas alternativas mais viáveis para o tratamento da doença. O Fexinidazol (FXZ) (Figura 3), medicamento utilizado para combater a doença do sono (tripanossomíase africana, provocada pelo parasita *Trypanosoma brucei*), mostrou-se eficaz na cura de camundongos infectados por cepas de *T. cruzi* resistentes ao Benznidazol, estes resultados sugerem uma

promissora potencialidade do fármaco para o tratamento da doença de Chagas (BAHIA, *et al.* 2012).

Figura 3 - Estrutura química do Fexinidazol.

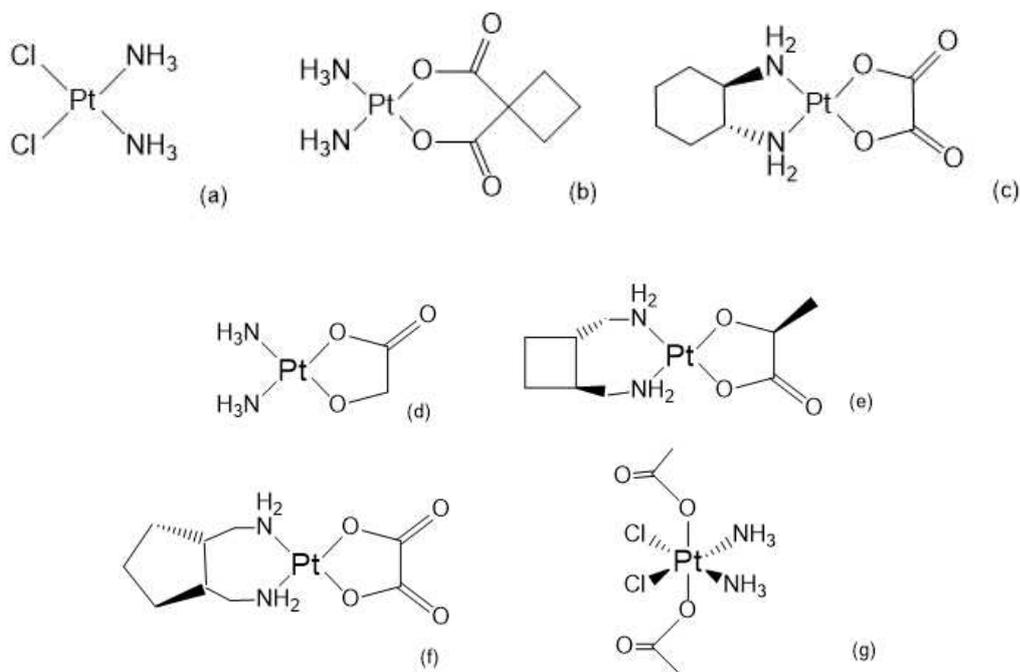


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

1.2 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO EM MEDICINA

A aplicação de metais para fins medicinais remonta à antiguidade, quando civilizações (Egito, Mesopotâmia, China e Índia) utilizavam vasos de cobre para esterilização de águas, zinco como agente antisséptico em feridas, cloreto de mercúrio como agente diurético, dentre várias outras formas de utilização. O emprego de metais com propósitos terapêuticos evoluiu com o passar dos séculos, Paul Ehrlich no início do século XX sintetizou o salvarsans, um composto organometálico derivado de arsênio para o tratamento da sífilis. Em 1960, com a descoberta da promissora atividade antitumoral da cisplatina (Figura 4) por Rosenberg, abriu-se então, novos horizontes para a química de coordenação na Medicina. Além das células cancerígenas, a cisplatina também ataca as células normais, o que gera toxicidade ao paciente, além de resistência. Novas alternativas quimioterápicas à base de platina (Figura 4) foram desenvolvidas para reverter os impasses do fármaco tradicional, com por exemplo, a carboplatina e oxaloplatina, as quais foram aprovadas para uso clínico global e os fármacos nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina e setraplatina encontram-se em fase 4 para determinados países asiáticos (YOUSUF, *et al.* 2021; RAFIQUE, *et al.* 2010).

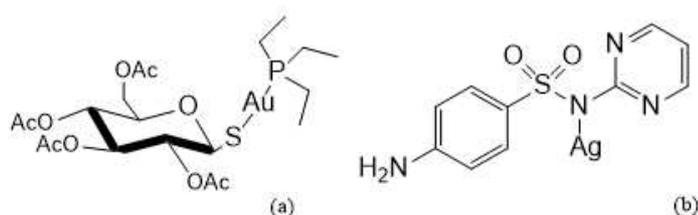
Figura 4 - Estruturas químicas da (a) cisplatina, (b) carboplatina, (c) oxaloplatina (d) nedaplatina, (e) lobaplatina, (f) heptaplatina e (g) setraplatina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

As aplicações da química inorgânica medicinal são estendidas para diversas classes de doenças, para as quais possuem alternativas terapêuticas que se encontram clinicamente acessíveis. Dentre as quais, pode-se destacar os complexos de ouro utilizados contra a artrite, como a auranofina (Figura 5); complexos de cobalto como agentes antivirais; a sulfadiazina de prata (Figura 5) é habitualmente administrada para o tratamento de queimaduras graves devido à sua ação de prevenção de infecções bacterianas. (YOUSUF, *et al.* 2021; RAFIQUE, *et al.* 2010).

Figura 5 - Estrutura química da (a) auranofina e (b) sulfadiazina de prata.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

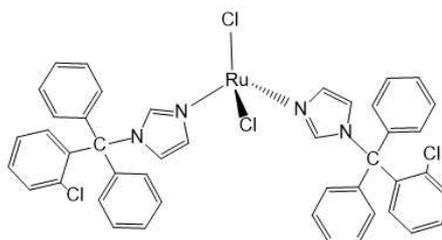
Os avanços medicinais da quimioterapia relacionada com a química de coordenação trouxeram novas possibilidades que antes eram pouco exploradas, que nas últimas décadas beneficiaram diversas pessoas com o tratamento e cura para suas doenças, sobretudo o câncer. No entanto, as doenças parasitárias receberam pouca atenção e investimento em pesquisas em comparação com outras classes de doenças (NAVARRO; VISBAL, 2015; NAVARRO, *et al.* 2021).

É necessário o desenvolvimento de novas pesquisas voltadas para o tratamento das infecções parasitárias, devido ao grande impacto gerado na vida de milhões de pessoas ao redor do mundo, especialmente na América Latina, onde há maior incidência de casos. A utilização de compostos de coordenação como alternativa quimioterápica torna-se uma possibilidade viável para assistir tal impasse. A abordagem parte do princípio do sinergismo metal-droga, cuja estratégia baseia-se na coordenação de um fármaco orgânico a um íon metálico, fenômeno pelo qual proporciona maior atividade biológica para droga de interesse, em virtude da ligação coordenada formada com o centro metálico, pois o tempo de residência do fármaco é favorecido no organismo, o que concede melhor atuação direcionada para os alvos biológicos. Ademais, a toxicidade do íon metálico é suprimida, devido à sua menor disponibilidade para participar de reações indesejáveis, como inibição de enzimas, já que este encontra-se ligado ao fármaco (SÁNCHEZ-DELGADO, R.; ANZELLOTTI, A., 2004).

1.3 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO CONTRA DOENÇA DE CHAGAS

Drogas que inibem a biossíntese de esteróis são notavelmente úteis para combater o desenvolvimento de parasitas no organismo hospedeiro, já que possuem um amplo espectro de atividade e baixa toxicidade (URBINA, 2002). Uma estratégia alternativa envolve a coordenação de “Inibidores da Biossíntese do Esterol” (SBIs), como por exemplo o clotrimazol (CTZ) (Figura 7) a íons metálicos. Através do efeito sinérgico metal-droga, os complexos metálicos apresentam melhor atividade em relação aos ligantes isolados para bloquear a biossíntese de lipídios importantes para a produção do ergosterol, o qual é vital para o parasita. O composto $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$ (Figura 6) apresentou uma atividade inibitória de 90% da proliferação do *T. cruzi* na forma epimastigota, a uma concentração de 10^{-5} M, visto que o complexo metálico é tripanocida e o ligante apenas tripanostático (SÁNCHEZ-DELGADO, R.; ANZELLOTTI, A, 2004).

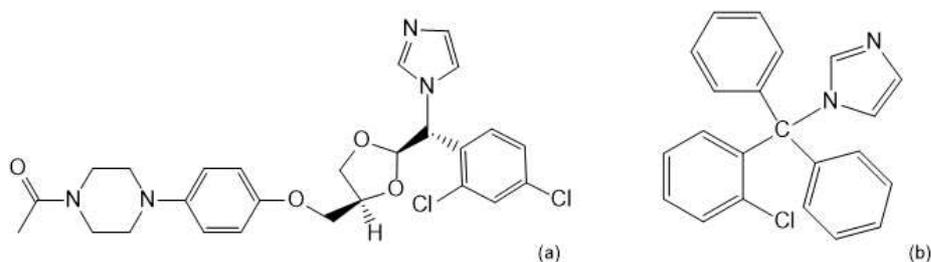
Figura 6 - Estrutura química do composto $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

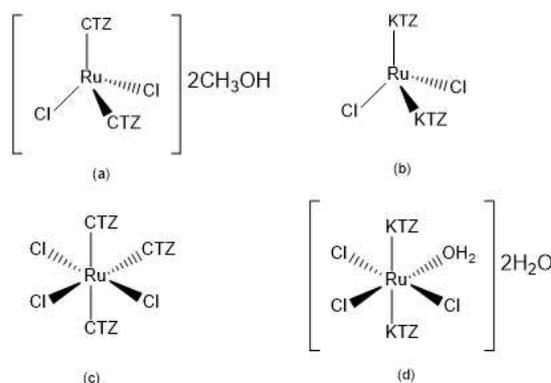
A partir da metodologia de Sánchez-Delgado, Navarro e seu grupo de pesquisa prosseguiram com seus estudos e reportaram complexos metálicos inéditos de Ru(II) e Ru(III) com os fármacos cetoconazol (KTZ) e clotrimazol (CTZ) (Figura 7), responsáveis pela inibição da biossíntese de esteróis. Quatro compostos de coordenação foram desenvolvidos, os quais $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$, $[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (Figura 8) apresentaram taxas de inibição (%) contra a forma epimastigota do *T. cruzi*, a uma concentração de $1 \mu\text{M}$, superiores em comparação com os ligantes KTZ e CTZ livres na concentração de $10 \mu\text{M}$, cujos dados estão reportados na Tabela 1. Este fenômeno demonstra a eficácia da estratégia baseada no sinergismo metal-fármaco, devido à potencialização das drogas ao coordená-las aos centros metálicos de rutênio (NAVARRO, *et al.* 2000).

Figura 7 - Estrutura química dos compostos (a) cetoconazol (KTZ) e (b) clotrimazol (CTZ).



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 8 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$, (b) $[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$, (c) $[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$ e (d) $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

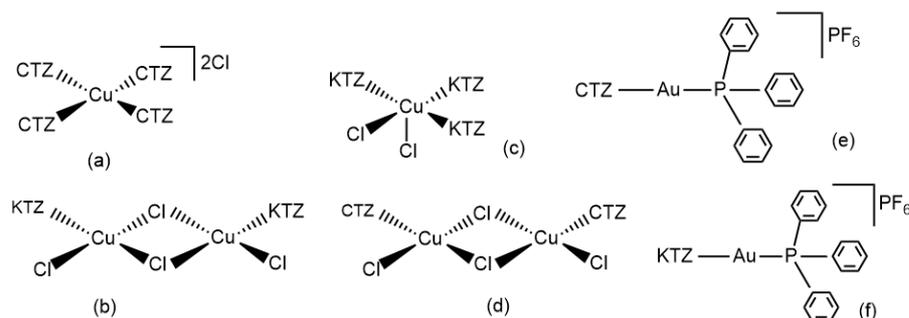
Tabela 1 - Taxa de inibição (%) do *T. cruzi* na forma epimastigota dos ligantes CTZ e KTZ (10 μM) e dos complexos metálicos (1 μM) $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$, $[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$ e $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Compostos de Coordenação	Taxa de inibição (%)
$[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$	82,4
$[\text{RuCl}_3(\text{CTZ})_3]$	65,9
$[\text{RuCl}_2(\text{KTZ})_2]$	73,0
$[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{KTZ})_2] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	70,3
CTZ	60,8
KTZ	20,3

Fonte: (NAVARRO, 2000).

Através da estratégia baseada no sinergismo metal-fármaco, o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu uma série de compostos de coordenação derivados dos fármacos inibidores da biossíntese do estero, cetoconazol e clotrimazol, com os íons metálicos de Cu(II) e Au(I). Os complexos metálicos $[\text{Cu}(\text{CTZ})_4]\text{Cl}_2$, $[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})_2]$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_2]$, $[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$ e $[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$, representados na Figura 9, apresentaram atividade biológica superior aos fármacos CTZ e KTZ isolados, com ação inibitória satisfatória do *T. cruzi* na forma epimastigota a uma concentração 10 vezes menor, cujas taxas de inibição (%) estão reportadas na Tabela 2 (NAVARRO, *et al.* 2001).

Figura 9 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{Cu}(\text{CTZ})_4]\text{Cl}_2$, (b) $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})]_2$, (c) $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$, (d) $[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})]_2$, (e) $[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$ e (f) $[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

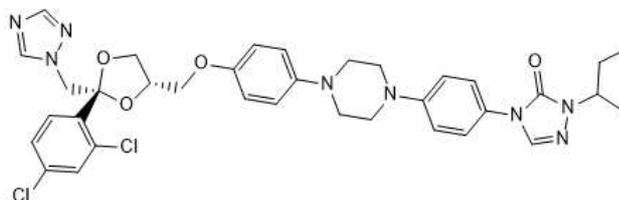
Tabela 2 - Taxa de inibição (%) do *T. cruzi* na forma epimastigota dos ligantes CTZ e KTZ (10 μM) e dos complexos metálicos (1 μM) $[\text{Cu}(\text{CTZ})_4]\text{Cl}_2$, $[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})]_2$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$, $[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})]_2$, $[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$ e $[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$.

Compostos de Coordenação	Taxa de inibição (%)
$[\text{Cu}(\text{CTZ})_4]\text{Cl}_2$	66
$[\text{CuCl}_2(\text{CTZ})]_2$	67
$[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})_3]$	73
$[\text{CuCl}_2(\text{KTZ})]_2$	69
$[\text{Au}(\text{CTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$	66
$[\text{Au}(\text{KTZ})\text{PPh}_3]\text{PF}_6$	71
CTZ	0
KTZ	39

Fonte: (NAVARRO, *et al.* 2001).

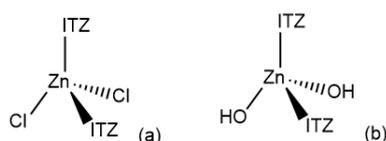
Em 2020, compostos de coordenação à base de zinco e itraconazol (ITZ) (Figura 10), foram desenvolvidos pelo grupo de pesquisa de Navarro, os quais obtiveram resultados satisfatórios ao demonstrar a potencialização da atividade biológica do fármaco ao coordená-lo ao íon metálico de Zn(II). Os complexos metálicos $[\text{ZnCl}_2(\text{ITZ})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{ITZ})_2]$, cujas estruturas químicas estão representadas na Figura 11, expressaram IC_{50} da ordem de 3,31 e 1,3 nM, respectivamente, enquanto o ITZ livre obteve uma concentração inibitória média de 87,0 nM, contra o *T. cruzi* na sua forma epimastigota (AZEVEDO-FRANÇA, *et al.* 2020).

Figura 10 - Estrutura química do Itraconazol.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

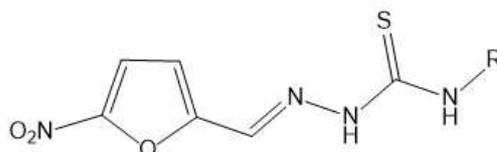
Figura 11 - Estrutura química dos compostos (a) $[ZnCl_2(ITZ)_2]$ e (b) $[Zn(OH)_2(ITZ)_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

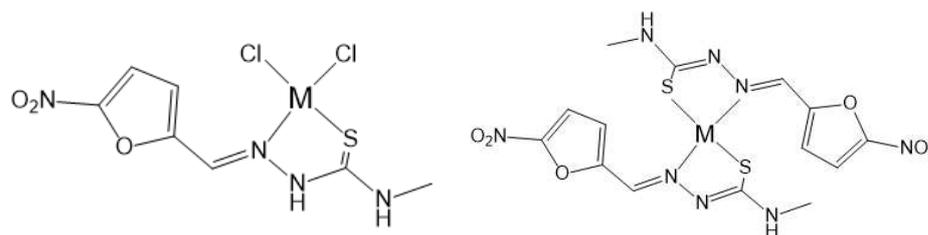
Uma série de complexos metálicos de paládio e platina com ligantes derivados do 5-nitrofuryl-TSC (Figura 12) foram relatados por Gambino e seus colaboradores. A escolha dos íons metálicos Pt(II) e Pd(II) foi motivada pela sua habilidade de interação com o DNA do parasita *T. cruzi*, e assim combater a proliferação de suas cepas pelo organismo hospedeiro. Os complexos metálicos de Pd-TSC (Figura 13) a uma concentração de 5 μ M demonstraram uma atividade anti-epimastigota 1,7 vez maior do que o ligante livre e o fármaco tradicional Nifurtimox contra o protozoário, com IC_{50} entre 2,4 e 2,7 μ M para algumas variantes dos complexos sintetizados. Para os complexos metálicos de Pt-TSC (Figura 13), a atividade biológica contra o parasita manteve-se semelhante ou levemente superior em comparação com o ligante isolado e o Nifurtimox (ONG, *et al.* 2019).

Figura 12 - Estrutura química geral dos derivados do composto 5-nitrofuryl-TSC.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 13 - Estruturas químicas selecionadas da série de compostos sintetizados de Pd-TSC e Pt-TSC.

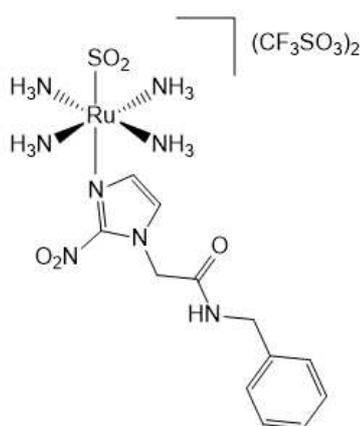


M = Pt(II) ou Pd(II)

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Franco e seus colaboradores desenvolveram um complexo metálico de rutênio com o fármaco Benznidazol (BZN) com a intenção de melhorar a atividade biológica do medicamento contra a doença de Chagas, assim como sua hidrossolubilidade. O composto de coordenação $\text{trans-[Ru(NH}_3)_4(\text{BZN})\text{SO}_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, cuja estrutura está representada na Figura 14, demonstrou maior atividade contra as cepas tripomastigotas do parasita em comparação com o Benznidazol livre, com IC_{50} na ordem de $79 \mu\text{M}$, enquanto o fármaco tradicional exprime uma concentração inibitória média maior do que 1 mM . O complexo metálico ainda apresentou uma toxicidade inferior à do Benznidazol (SILVA, *et al.* 2008).

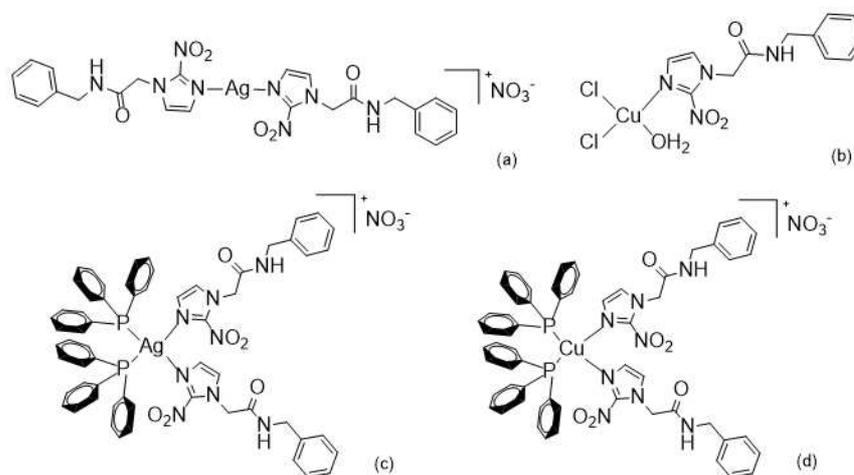
Figura 14 - Estrutura química do composto $\text{trans-[Ru(NH}_3)_4(\text{BZN})\text{SO}_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Recentemente, Navarro e colaboradores desenvolveram quatro complexos metálicos utilizando o Benzimidazol como ligante. Os compostos $[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, cujas estruturas estão representadas na Figura 15, demonstraram atividade biológica potencializada em relação ao Benzimidazol isolado contra o *T. cruzi* na forma amastigota após 72 horas, conforme os dados de IC_{50} que estão contidos na Tabela 3 (SOUZA, *et al.* 2022).

Figura 15 - Estrutura química dos compostos (a) $[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (b) $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$, (c) $[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e (d) $[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 3 - IC_{50} contra o *T. cruzi* na forma amastigota do Benzimidazol e dos complexos $[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

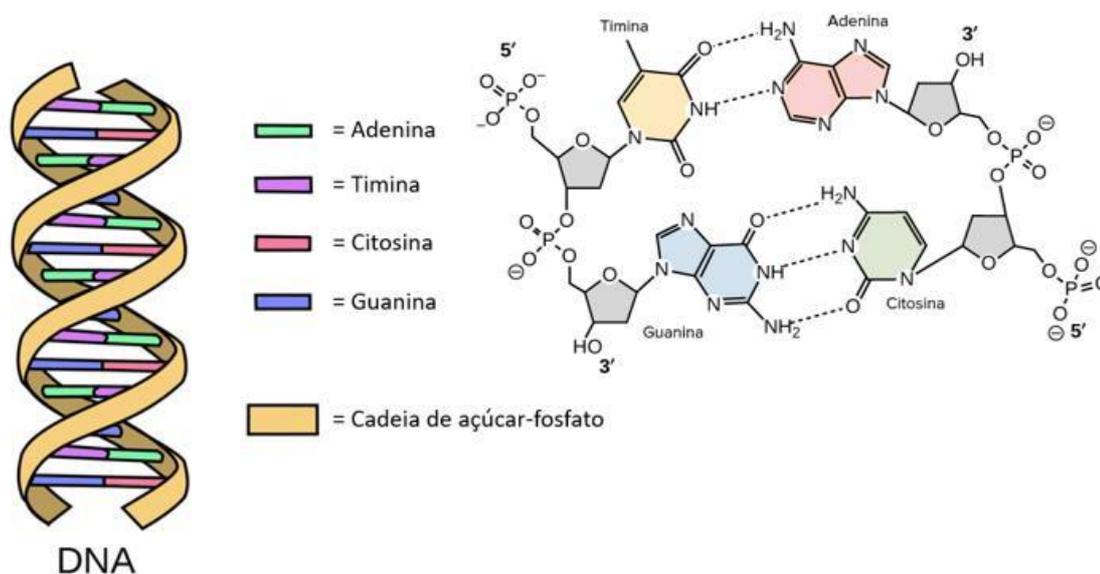
Compostos de Coordenação	IC_{50} amastigotas (μM) 72h
$[\text{Ag}(\text{BZN})_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,23
$[\text{CuCl}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{BZN})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CN}$	0,55
$[\text{Ag}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,35
$[\text{Cu}(\text{BZN})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	0,67
BZN	4,8

Fonte: (SOUZA, *et al.*, 2022).

1.4 ALVO EM DNA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

O DNA – ácido desoxirribunucleico (Figura 16) – é uma macromolécula biológica que armazena e propaga as informações genéticas celulares, cuja função é regular a síntese proteica conforme a necessidade do organismo. Sua estrutura é composta por uma dupla hélice formada a partir de blocos repetitivos constituídos por uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma molécula de açúcar 2'-desoxi-D-ribose. As bases nitrogenadas são classificadas em púricas, como a guanina (G) e adenina (A) e pirimídicas como a citosina (C) e timina (T), as quais unem-se em pares complementares de fitas opostas (G-C e A-T) através de ligações de hidrogênio (FONTES; ALMEIDA, 1997).

Figura 16 - Representação da estrutura do DNA.

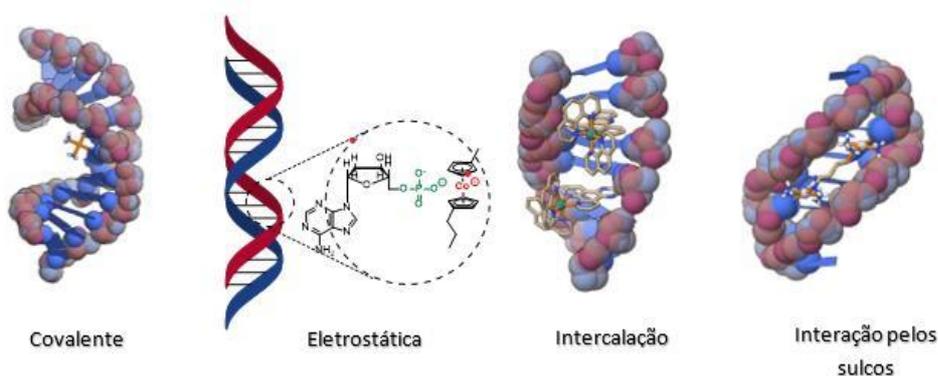


Fonte: Adaptado de (Wikimedia Commons, 2024) e (Khan Academy).

Metalodrogas antitumorais, como por exemplo a cisplatina, possuem um mecanismo de ação com elevado grau de compreensão. Logo, sabe-se que a principal forma de atuação do medicamento é por meio da ligação aos sítios ativos do DNA para impedir sua replicação defeituosa, fenômeno que impede o alastramento do tumor pelo organismo. Diversos grupos de pesquisa constataram que metalofármacos com atividade anticancerígena possuem atividade biológica contra parasitas. Portanto, tal evidência sugere que compostos de coordenação que interagem com o DNA possuem respostas positivas no combate de protozoários (NAVARRO, *et al.* 2003).

Desta forma, o DNA torna-se um alvo estratégico para diversos fármacos, pois sua intervenção desencadeia alterações em sua expressão gênica e replicação, que torna sua função celular comprometida. As interações de compostos de coordenação com o DNA, demonstradas na Figura 17, podem ocorrer de variadas maneiras, sendo coordenativa covalente através da ligação do complexo metálico com as bases nitrogenadas e grupamentos fosfato do DNA; eletrostática, quando um centro metálico carregado positivamente liga-se às biomoléculas carregadas negativamente; intercalação, que ocorre quando compostos de coordenação com ligantes de geometria plana ligam-se entre as fitas do DNA por meio de interações π ; além de interações intermoleculares de complexos metálicos entre os sulcos do DNA (BARRA; NETTO, 2015; KELLETT, *et al.* 2019).

Figura 17 - Representação esquemática dos tipos de interações de complexos metálicos com o DNA.



Fonte: Adaptado de (VAIDYANATHAN & NAIR, 2005) (QIU, GILROY, & MANNERS, 2013) (TUIITE, LINCOLN, & NORDÉN, 1997) (HARRIS, *et al.*, 2005).

Uma possibilidade de estudar as interações de complexos metálicos com o DNA é por meio do método computacional denominado Docking Molecular, pois este desempenha um papel importante no planejamento racional de fármacos, devido a sua função de prever o acoplamento entre um par receptor-ligante. O método prevê a orientação mais adequada entre duas moléculas para a formação de um complexo estável, assim como o grau de afinidade de ambas as partes. O acoplamento segue o modelo de ligação chave-fechadura, o qual descreve a melhor disposição espacial que se ajuste aos parâmetros da interação receptor-ligante (MUKESH; RAKESH, 2011).

2 OBJETIVOS

Sintetizar e caracterizar uma série de compostos de coordenação inéditos derivados dos fármacos Benznidazol e Fexinidazol com os íons metálicos Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) e Au(III), com o intuito de estudar suas possíveis interações com o DNA e avaliar a potencial atividade biológica contra o parasita causador da doença de Chagas.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Sintetizar compostos de coordenação de Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) e Au(III) a partir do fármaco Benznidazol, que possui atividade contra a doença de Chagas;
- b) Sintetizar compostos de coordenação de Pt(II), Au(I) e Au(III) a partir do fármaco Fexinidazol, que possui atividade contra a doença do sono;
- c) Caracterizar os compostos de coordenação obtidos a partir das técnicas de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho (IV), Espectroscopia de Espalhamento Raman, Espectroscopia Eletrônica na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis), Análise Elementar, Condutimetria e Difração de Raios-X (condicionada à obtenção de cristais);
- d) Estudar a estabilidade dos complexos metálicos sintetizados através das técnicas de Espectroscopia Eletrônica na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e Condutimetria;
- e) Otimizar as estruturas através do método computacional DFT.
- f) Estudar as possíveis interações dos complexos metálicos com o DNA por meio do método de Docking Molecular.

3 METODOLOGIA

Neste tópico serão apresentados os procedimentos metodológicos realizados para obtenção dos compostos de coordenação, a partir dos protocolos de síntese e caracterização adotados. Além disso, a metodologia teórica computacional, utilizada para estudar os mecanismos de interação de alguns compostos sintetizados com o DNA, também será abordada.

SESSÃO EXPERIMENTAL

3.1 INSTRUMENTAÇÃO

Por consequência de problemas técnicos instrumentais ocorridos no Departamento de Química da UFJF durante o período de realização deste trabalho, a maior parte das medidas de RMN de ^1H e ^{13}C e Análise Elementar foram realizadas em parcerias com a UFMG e UFRGS e a elucidação cristalográfica com a UFSCar. Devido às limitações ocorridas, alguns resultados não puderam ser aperfeiçoados.

3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear

A aquisição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados através de três equipamentos distintos em diferentes instituições. Na UFRGS foi utilizado o espectrômetro Bruker Ascend de 400 MHz. Na UFMG foi utilizado o espectrômetro Bruker Avance III nanobay 400 MHz. Na UFJF foi utilizado o espectrômetro Bruker Avance HD 500 MHz.

3.1.2 Análise Elementar

As análises elementares CHNS foram realizadas através de três equipamentos distintos em diferentes instituições. Na UFMG e UFRGS foram utilizados analisadores do modelo CHN SO 2400 series II da marca PerkinElmer. Na UFJF foi utilizado o analisador CHNS-O de modelo Flash 2000 da marca ThermoScientific.

3.1.3 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos através do espectrofotômetro Bruker ATR, na região de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução espectral de 4 cm^{-1} e 128 scans.

3.1.4 Espectroscopia Vibracional Raman

Os espectros Raman foram adquiridos através do espectrofotômetro Bruker RFS 100 FT-Raman, no intervalo de 4000 a 100 cm^{-1} , com resolução espectral de 4 cm^{-1} .

3.1.5 Espectroscopia Eletrônica na região Ultravioleta-Visível

As medidas de espectroscopia UV-Vis foram obtidas pelo equipamento Shimadzu UV-1800, com largura de banda espectral de 1 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico, na região compreendida entre 200 e 1100 nm.

3.1.6 Condutimetria

O condutivímetro MS Tecnopon NI-CVM foi utilizado para aquisição das medidas de condutividade em soluções de DMSO a 10^{-3} M.

3.1.7 Difração de Raios-X

As medidas de DRX foram realizadas através do equipamento Rigaku Geiger-Flex em parceria com a UFSCar.

3.2 SOLVENTES E REAGENTES

Os precursores $K[AuCl_4]$, $K_2[PtCl_4]$, $ZnCl_2$, $Zn(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$, $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2 H_2O$ e $K_2[PdCl_4]$ foram adquiridos através dos fornecedores Aldrich Chemistry, Strem Chemicals, CRQ Química e Vetec, enquanto que o complexo $AuCl(tht)$ foi sintetizado nas dependências do laboratório. O ligante Benznidazol foi fornecido pela empresa Norte Química, enquanto o Fexinidazol foi cedido pelo professor Wanderley de Souza da UFRJ. Os solventes utilizados nas metodologias de síntese e caracterização dos compostos de coordenação foram metanol, acetonitrila, diclorometano, éter dietílico, dimetilsulfóxido, hexano e água destilada, obtidos através das marcas Êxodo Científica, Alphatec, Reatec, Supelco e Qhemis.

3.3 LIGANTES

Os fármacos Benznidazol e Fexinidazol foram caracterizados a fim de se obter parâmetros sobre suas estruturas, a título de comparação com os compostos de coordenação sintetizados.

3.3.1 Benznidazol

Sólido branco. Massa Molar: 260,25 g/mol. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3270 $\nu(N-H)$; 3129-3111 $\nu(C-H_{aromático})$; 3061-3029 $\nu(C-H_{alifático})$; 1656 $\nu(C=O)$; 1555, 1534 $\nu(C=N)$; 1484 $\nu(C=C)$; 1354 $\nu(NO_2)$. Raman [cm^{-1} (atribuição)]: 3123 $\nu(N-H)$; 3080-3030 $\nu(C-H_{aromático})$; 2961-2888 $\nu(C-H_{alifático})$; 1662 $\nu(C=O)$; 1612, 1586 $\nu(C=N)$; 1539 $\nu(C=C)$; 1363 $\nu(NO_2)$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{máx}$ nm (atribuição; $\epsilon / L mol^{-1} cm^{-1}$): 330 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 7947). RMN

de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,85 (s, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,57 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,21 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, H₉). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm (atribuição)]: 166,14 (C₇), 145,42 (C₂), 139,33 (C₁₀), 129,30 (C₄), 128,79 (C₅), 127,95 – 127,42 (C₁₁₋₁₅), 52,06 (C₉), 42,77 (C₆).

3.3.2 Fexinidazol

Sólido amarelo. Massa Molar: 279,31 g/mol. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3115-3029 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático e alifático}})$; 1533 $\nu(\text{C=N})$; 1494-1472 $\nu(\text{C=C})$; 1356 $\nu(\text{NO}_2)$; 1232, 1012 $\nu(\text{C-O}_{\text{éter}})$. Raman [cm^{-1} (atribuição)]: 3131-3053 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2980-2892 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$ 1539 $\nu(\text{C=N})$; 1493-1463 $\nu(\text{C=C})$; 1370 $\nu(\text{NO}_2)$; 1266, 1098 $\nu(\text{C-O}_{\text{éter}})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 310 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 7748). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,08 (s, 1H, H₅), 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{11,13}), 7,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{10,14}), 5,28 (s, 2H, H₇), 3,94 (s, 3H, H₆), 2,43 (s, 3H, H₁₆). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm (atribuição)]: 156,17 (C₂), 148,34 (C₉), 140,14 (C₄), 131,97 (C₅), 130,27 (C₁₂), 129,13 (C_{11,13}), 116,33 (H_{10,14}), 62,76 (C₇), 34,08 (C₆), 16,71 (C₁₆).

3.4 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Serão descritos os procedimentos das rotas sintéticas utilizadas para obtenção dos dez compostos de coordenação inéditos derivados dos fármacos Benznidazol e Fexinidazol, assim como, a apresentação dos dados adquiridos através das técnicas de caracterização.

3.4.1 [PtCl₂(BZN)₂] · 2 CH₃OH (1)

O precursor K₂[PtCl₄] (80,1 mg; 0,19 mmol) foi dissolvido em 2 mL de água destilada, em seguida foi adicionada uma solução de Benznidazol (100,6 mg; 0,38 mmol) em metanol destilado (18 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 67 horas. O sobrenadante castanho escuro foi centrifugado e levado a seco, originando um sólido laranja, o qual foi lavado com éter dietílico e seco na bomba de vácuo. Rendimento: 50,24% (82,1 mg). Massa molar: 850,66 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₄N₈O₆Cl₂Pt · 2 CH₃OH): C 36,68; H 3,76; N 13,17 – encontrado: C 37,35; H 3,96; N 13,76. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (46,31 \pm 0,09) \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3273 $\nu(\text{N-H, OH})$; 3129-3065 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 3029 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1659 $\nu(\text{C=O})$; 1545, 1530 $\nu(\text{C=N})$; 1488 $\nu(\text{C=C})$; 1365 $\nu(\text{NO}_2)$; 588 $\nu(\text{Pt-N})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 326 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 13395). RMN de ^1H (400 MHz, Metanol-

d) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,83 (s, 1H, N-H), 7,49 (s, 1H, H₅), 7,35 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,20 (s, 1H, H₄), 5,24 (s, 2H, H₆), 4,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, H₉). RMN de ¹³C (100 MHz, Metanol-*d*) [δ ppm (atribuição)]: 166,61 (C₇), 144,99 (C₂), 138,05 (C₁₀), 128,20 (C₄), 128,03 (C₅), 127,21 – 126,98 (C₁₁₋₁₅), 51,49 (C₉), 42,95 (C₆).

3.4.2 [PdCl₂(BZN)₂] (2)

O precursor K₂[PdCl₄] (62,5 mg; 0,19 mmol) foi dissolvido em 4 mL de água destilada, em seguida foi adicionada uma solução de Benznidazol (100,3 mg; 0,38 mmol) em metanol destilado (18 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 19 horas. O sólido amarelo pálido foi filtrado e lavado com metanol e éter dietílico, posteriormente seco na bomba de vácuo. Rendimento: 80,52% (107,6 mg). Massa molar: 697,92 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₄N₈O₆Cl₂Pd): C 41,26; H 3,44; N 16,04 – encontrado: C 41,00; H 3,55; N 15,86. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_M = (2,99 \pm 0,02) \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3388 $\nu(\text{N-H})$; 3158-3129 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 3061-3004 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1696 $\nu(\text{C=O})$; 1539, 1511 $\nu(\text{C=N})$; 1426 $\nu(\text{C=C})$; 1377 $\nu(\text{NO}_2)$; 484 $\nu(\text{Pd-N})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 326 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 40186). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,84 (s, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,36 – 7,27 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,20 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, H₉). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) [δ ppm (atribuição)]: 166,13 (C₇), 145,40 (C₂), 139,32 (C₁₀), 129,29 (C₄), 128,79 (C₅), 127,95 – 127,42 (C₁₁₋₁₅), 52,06 (C₉), 42,77 (C₆).

3.4.3 [ZnCl₂(BZN)₂] · H₂O (3)

A mistura reacional de ZnCl₂ anidro (18,6 mg; 0,13 mmol) e Benznidazol (69,8 mg; 0,26 mmol) em metanol destilado (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 144 horas (6 dias). Posteriormente, a solução foi levada a seco, de onde foi-se obtido um óleo transparente incolor, o qual foi agitado por 30 minutos na presença de éter dietílico, originando um sólido branco, o qual foi seco na bomba de vácuo. Rendimento: 74,81% (67,9 mg). Massa molar: 674,9 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₄N₈O₆Cl₂Zn · H₂O): C 42,67; H 3,85; N 16,59 – encontrado: C 42,36; H 3,96; N 16,80. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_M = (11,77 \pm 0,04) \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3272 $\nu(\text{N-H})$; 3125-3029 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2964-2906 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1663 $\nu(\text{C=O})$; 1547, 1530 $\nu(\text{C=N})$; 1494 $\nu(\text{C=C})$; 1368 $\nu(\text{NO}_2)$. Raman [cm^{-1} (atribuição)]: 3123 $\nu(\text{N-H})$; 3080-3030 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2961-2888

$\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1662 $\nu(\text{C=O})$; 1612, 1586 $\nu(\text{C=N})$; 1539 $\nu(\text{C=C})$; 1363 $\nu(\text{NO}_2)$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 329 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 15098). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,84 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,47 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,20 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, H₉). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm (atribuição)]: 166,14 (C₇), 145,41 (C₂), 139,32 (C₁₀), 129,30 (C₄), 128,79 (C₅), 127,95 – 127,42 (C₁₁₋₁₅), 52,06 (C₉), 42,76 (C₆).

3.4.4 $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2] \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (**4**)

A partir dos reagentes $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (41,3 mg; 0,13 mmol) e Benznidazol (70,5 mg; 0,26 mmol) seguiu-se o mesmo procedimento descrito no tópico anterior, e foi obtido um sólido branco. Rendimento: 40,83% (45,9 mg). Massa molar: 835,9 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para $(\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{Zn} \cdot 7 \text{H}_2\text{O})$: C 34,45; H 4,56; N 16,75 – encontrado: C 34,68; H 5,44; N 16,96. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (78,27 \pm 0,09) \text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3270 $\nu(\text{N-H})$; 3133-3104 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 3025 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1659 $\nu(\text{C=O})$; 1551, 1530 $\nu(\text{C=N})$; 1488 $\nu(\text{C=C})$; 1365 $\nu(\text{NO}_2)$; 1289, 1027 $\nu(\text{NO}_3)$. Raman [cm^{-1} (atribuição)]: 3123 $\nu(\text{N-H})$; 3080-3030 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2961-2888 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1662 $\nu(\text{C=O})$; 1612, 1586 $\nu(\text{C=N})$; 1539 $\nu(\text{C=C})$; 1363 $\nu(\text{NO}_2)$; 1159, 1048 $\nu(\text{NO}_3)$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 329 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 16692). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,39 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,20 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H, H₉). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm (atribuição)]: 166,18 (C₇), 145,42 (C₂), 139,33 (C₁₀), 129,33 (C₄), 128,80 (C₅), 127,97 – 127,42 (C₁₁₋₁₅), 52,06 (C₉), 42,76 (C₆).

3.4.5 $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (**5**)

À solução do sal $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (29,8 mg; 0,13 mmol) em metanol destilado (15 mL) foi adicionado o ligante Benznidazol (70,6 mg; 0,26 mmol) dissolvido em metanol destilado (15 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 67 horas. Em seguida, o solvente foi reduzido e houve a formação de um sólido branco, que foi refrigerado por um pernoite. Posteriormente, foi adicionado éter dietílico à solução, acarretando maior formação de precipitado, o sólido branco foi centrifugado e seco na bomba de vácuo. Rendimento: 65,13% (54,3 mg). Massa molar: 619,9 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para $(\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn})$: C 46,46; H 4,19; N 18,07 – encontrado: C 47,01; H 4,02; N 17,52. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (1,07 \pm 0,01) \text{ohm}^{-1} \text{cm}^2$

mol⁻¹. IV [cm⁻¹ (atribuição)]: 3429 ν (O-H); 3270 ν (N-H); 3129-3108 ν (C-H_{aromático}); 3072-3029 ν (C-H_{alifático}); 1657 ν (C=O); 1552, 1530 ν (C=N); 1488 ν (C=C); 1357 ν (NO₂). Raman [cm⁻¹ (atribuição)]: 3123 ν (N-H); 3080-3030 ν (C-H_{aromático}); 2961-2888 ν (C-H_{alifático}); 1662 ν (C=O); 1612, 1586 ν (C=N); 1539 ν (C=C); 1363 ν (NO₂). UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; ϵ / L mol⁻¹ cm⁻¹): 329 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 15403). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,85 (s, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,40 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,20 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,34 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H₉). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) [δ ppm (atribuição)]: 166,16 (C₇), 145,43 (C₂), 139,34 (C₁₀), 129,31 (C₄), 128,80 (C₅), 127,96 – 127,43 (C₁₁₋₁₅), 52,07 (C₉), 42,77 (C₆).

3.4.6 [AuCl₃(BZN)] · 5 H₂O (6)

Sob atmosfera inerte de argônio, solubilizou-se o precursor K[AuCl₄] (100,3 mg; 0,26 mmol) em 10 mL de metanol destilado, sobre o qual foi adicionada uma solução do ligante Benznidazol (69,3 mg; 0,26 mmol) em metanol destilado (10 mL). A reação permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 96 horas (4 dias). Após esse tempo, o solvente foi evaporado originando um óleo amarelo, que foi precipitado na presença de éter dietílico, formando um sólido amarelo o qual foi seco na bomba de vácuo. Rendimento: 50,54% (87,7 mg). Massa molar: 653,72 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₁₂H₁₂N₄O₃Cl₃Au · 5 H₂O): C 22,02; H 3,36; N 8,56 – encontrado: C 21,73; H 1,89; N 8,27. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_M = (34,42 \pm 0,04)$ ohm⁻¹ cm² mol⁻¹. IV [cm⁻¹ (atribuição)]: 3341 ν (N-H); 3129-3111 ν (C-H_{aromático}); 2964-2877 ν (C-H_{alifático}); 1677 ν (C=O); 1534 ν (C=N); 1484 ν (C=C); 1361 ν (NO₂); 531 ν (Au-N). Raman [cm⁻¹ (atribuição)]: 350 ν (Au-Cl). UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; ϵ / L mol⁻¹ cm⁻¹): 326 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 28041). Não foram adquiridos espectros de RMN para este composto.

3.4.7 [Au(BZN)₂]Cl · CH₂Cl₂ · 1/3 tht (7)

A mistura reacional de AuCl(tht) (123,0 mg; 0,38 mmol) e Benznidazol (100,1 mg; 0,38 mmol) em acetonitrila destilada (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte de argônio e ao abrigo da luz por 24 horas. Posteriormente, a solução foi levada a seco, de onde foi-se obtido um sólido branco, o qual foi lavado com diclorometano e éter dietílico e seco na bomba de vácuo. Rendimento: 58,03% (97,8 mg). Massa molar: 867,27 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₄N₈O₆ClAu · CH₂Cl₂ · 1/3 tht): C 36,44; H 3,30; N 12,91 – encontrado: C 36,54; H 2,71; N 12,86. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_M = (53,18 \pm 0,08)$

$\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3270 $\nu(\text{N-H})$; 3125-3109 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 3025 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1656 $\nu(\text{C=O})$; 1555, 1534 $\nu(\text{C=N})$; 1484 $\nu(\text{C=C})$; 1354 $\nu(\text{NO}_2)$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição): 327 ($\pi \rightarrow \pi^*$). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, N-H), 7,65 (s, 1H, H₅), 7,35 – 7,23 (m, 5H, H₁₁₋₁₅), 7,19 (s, 1H, H₄), 5,18 (s, 2H, H₆), 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H, H₉).

3.4.8 [PtCl₂(FXZ)]₂ · 1/3 (C₂H₅)₂O (**8**)

O precursor K₂[PtCl₄] (52,6 mg; 0,125 mmol) foi dissolvido em 2 mL de água destilada, em seguida foi adicionada uma solução de Fexinidazol (70,3 mg; 0,25 mmol) em metanol destilado (18 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 23 horas. O sólido amarelo foi centrifugado e lavado com água, metanol e éter dietílico, posteriormente seco na bomba de vácuo. Rendimento: 47,40% (67,0 mg). Massa molar: 1115,49 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₆N₆O₆S₂Cl₄Pt₂ · 1/3 (C₂H₅)₂O): C 27,25; H 2,62; N 7,53; S 5,74 – encontrado: C 27,86; H 2,36; N 8,31; S 6,05. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (4,80 \pm 0,06) \text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3152 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2965 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1520 $\nu(\text{C=N})$; 1493 $\nu(\text{C=C})$; 1362 $\nu(\text{NO}_2)$; 1237, 1009 $\nu(\text{C-O}_{\text{éter}})$; 534 $\nu(\text{Pt-N})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 305 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 48790). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,08 (s, 1H, H₅), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{11,13}), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{10,14}), 5,28 (s, 2H, H₇), 3,94 (s, 3H, H₆), 2,43 (s, 3H, H₁₆). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) [δ ppm (atribuição)]: 156,15 (C₂), 148,33 (C₉), 140,12 (C₄), 131,96 (C₅), 130,25 (C₁₂), 129,12 (C_{11,13}), 116,33 (H_{10,14}), 62,75 (C₇), 34,09 (C₆), 16,72 (C₁₆).

3.4.9 [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ · (C₂H₅)₂O (**9**)

À solução do precursor K[AuCl₄] (67,6 mg; 0,18 mmol) em acetonitrila destilada (10 mL) foi adicionado o ligante Fexinidazol (50,6 mg; 0,18 mmol) dissolvido em acetonitrila destilada (10 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida foi levada a seco, com a obtenção de um óleo vermelho escuro, o qual foi agitado na presença de hexano por 30 minutos, originando um sólido vermelho escuro, o qual foi lavado com éter dietílico e seco na bomba de vácuo. Rendimento: 37,27% (40,8 mg). Massa Molar: 1239,68 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₂₄H₂₆N₆O₆S₂Cl₆Au₂ · (C₂H₅)₂O): C 27,10; H 2,90; N 6,78; S 5,17 – encontrado: C 27,23; H 3,03; N 7,04; S 4,65. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (61,56 \pm 0,09) \text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$

¹. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3101-3045 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2975-2891 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1536 $\nu(\text{C=N})$; 1494 $\nu(\text{C=C})$; 1356 $\nu(\text{NO}_2)$; 1236, 1013 $\nu(\text{C-O}_{\text{éter}})$. Raman [cm^{-1} (atribuição)]: 343 $\nu(\text{Au-Cl})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição; $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 315 ($\pi \rightarrow \pi^*$; 8742). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,10 (s, 1H, H₅), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{11,13}), 7,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{10,14}), 5,38 (s, 2H, H₇), 3,94 (s, 3H, H₆), 2,70 (s, 3H, H₁₆). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO- *d*₆) [δ ppm (atribuição)]: 159,89 (C₂), 148,33 (C₉), 139,82 (C₄), 131,93 (C₅), 130,27 (C₁₂), 126,00 (C_{11,13}), 116,18 (H_{10,14}), 62,74 (C₇), 34,11 (C₆), 16,72 (C₁₆).

3.4.10 [AuCl(FXZ)₃] · (C₂H₅)₂O (**10**)

Sob atmosfera inerte de argônio, solubilizou-se o precursor AuCl(tht) (81,9 mg; 0,25 mmol) em 10 mL de diclorometano destilado, sobre o qual foi adicionada uma solução do ligante Fexinidazol (72,3 mg; 0,25 mmol) em diclorometano destilado (10 mL). A reação permaneceu sob agitação constante, à temperatura ambiente e ao abrigo da luz por 4 horas. Após esse tempo, o sobrenadante foi filtrado e levado a seco, originando um sólido amarelo, que foi lavado com éter dietílico e seco na bomba de vácuo. Rendimento: 26,81% (78,4 mg). Massa molar: 1144,52 g/mol. Análise Elementar (%) calculada para (C₃₆H₃₉N₉O₉S₃ClAu · (C₂H₅)₂O): C 41,94; H 4,28; N 11,00 – encontrado: C 42,03; H 4,39; N 10,98. Condutividade molar em DMSO: $\Lambda_{\text{M}} = (4,66 \pm 0,02) \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. IV [cm^{-1} (atribuição)]: 3093 $\nu(\text{C-H}_{\text{aromático}})$; 2989-2877 $\nu(\text{C-H}_{\text{alifático}})$; 1533 $\nu(\text{C=N})$; 1490 $\nu(\text{C=C})$; 1357 $\nu(\text{NO}_2)$; 1228, 1009 $\nu(\text{C-O}_{\text{éter}})$. UV-Vis em DMSO, $\lambda_{\text{máx}}$ nm (atribuição): 310 ($\pi \rightarrow \pi^*$). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) [δ ppm, (multiplicidade, integral, atribuição)]: 8,07 (s, 1H, H₅), 7,37 (s, 2H, H_{11,13}), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{10,14}), 5,31 (s, 2H, H₇), 4,16 (s, 3H, H₆), 2,72 (s, 3H, H₁₆).

SESSÃO TEÓRICA

3.5 ESTUDO DE INTERAÇÃO *IN SILICO* DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM O DNA

Estudos de Docking Molecular foram conduzidos para determinar a afinidade de ligação e as interações entre os ligantes e os complexos metálicos **1**, **8** e **9** com o alvo DNA, a fim de se obter parâmetros de comparação entre o Benznidazol e o Fexinidazol nas formas livres e coordenadas aos centros metálicos de Pt(II) e Au(III).

3.5.1 Preparação dos Ligantes e do Receptor

As estruturas do Benznidazol e Fexinidazol e os compostos **1**, **8** e **9** foram construídas através do software Avogadro 1.2.0. As geometrias dos ligantes foram otimizadas em DMSO no nível DFT (B3LYP) (BECKE, 1993) usando o potencial efetivo de caroço (ECP) para os 60 elétrons internos dos átomos de platina e ouro, assim como a base Def2-SVP (WEIGEND; AHLRICHS, 2005) para 18 e 19 elétrons de valência para os elementos, respectivamente. Também foram calculadas as frequências vibracionais no mesmo nível de teoria. O efeito do solvente foi incluído através do método CPCM (BARONE; COSSI, 1998). Todos os cálculos foram realizados usando o programa ORCA 5.0.3 (NEESE, 2022). O cálculo de otimização foi realizado para manter consistência entre as estruturas geradas e as obtidas desde os dados cristalográficos. A estrutura do receptor DNA foi tomada do repositório *Protein Data Bank* (PDB ID: 4KW0) (JIANG, 2014) a uma resolução de 1,49 Å, a qual foi modificada com a remoção do grupo MeSe nas posições DG10 e DG22 e as moléculas de água ocluídas.

3.5.2 Detalhes do Docking Molecular

Após a preparação dos ligantes e do receptor DNA, foi realizado um docking molecular usando o software AutoDock 4.2.6 (MORRIS, *et al.* 2009). As cargas CHELPG estimadas no nível HF-CPCM/6-31G* (átomos leves) / DefSVP (Pt) foram assignadas aos átomos dos ligantes. Para os complexos metálicos, os parâmetros necessários para a Pt(II) foram ajustados utilizando-se os parâmetros do átomo de Zn, disponíveis no programa original. A região de docagem no DNA foi determinada fixando-se uma caixa retangular, com medições 56 Å – 60 Å – 102 Å e centrada em x: 14,925; y: 20,818; z: 8,514 com espaçamento de 0,4 Å cobrindo toda extensão do DNA. Algoritmos Lamarckianos foram empregados para obter 15 poses de acoplamento em uma população de 200 estruturas. Os modos de ligação das poses de menor energia foram analisados através do programa BIOVIA Discovery Studio versão 24.1.0.23298 (BIOVIA, 2024).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente serão discutidos as rotas sintéticas e os resultados obtidos para elucidação das estruturas propostas a partir das técnicas de caracterização de Análise Elementar, Condutimetria, RMN de ^1H e ^{13}C , Espectroscopia nas regiões IV, UV-Vis e Raman, além de DRX (condicionada à obtenção de monocristais). Em seguida, os resultados de estudos complementares sobre a estabilidade e docking de interação de interação com DNA para um grupo de compostos de coordenação sintetizados também serão abordados neste presente trabalho.

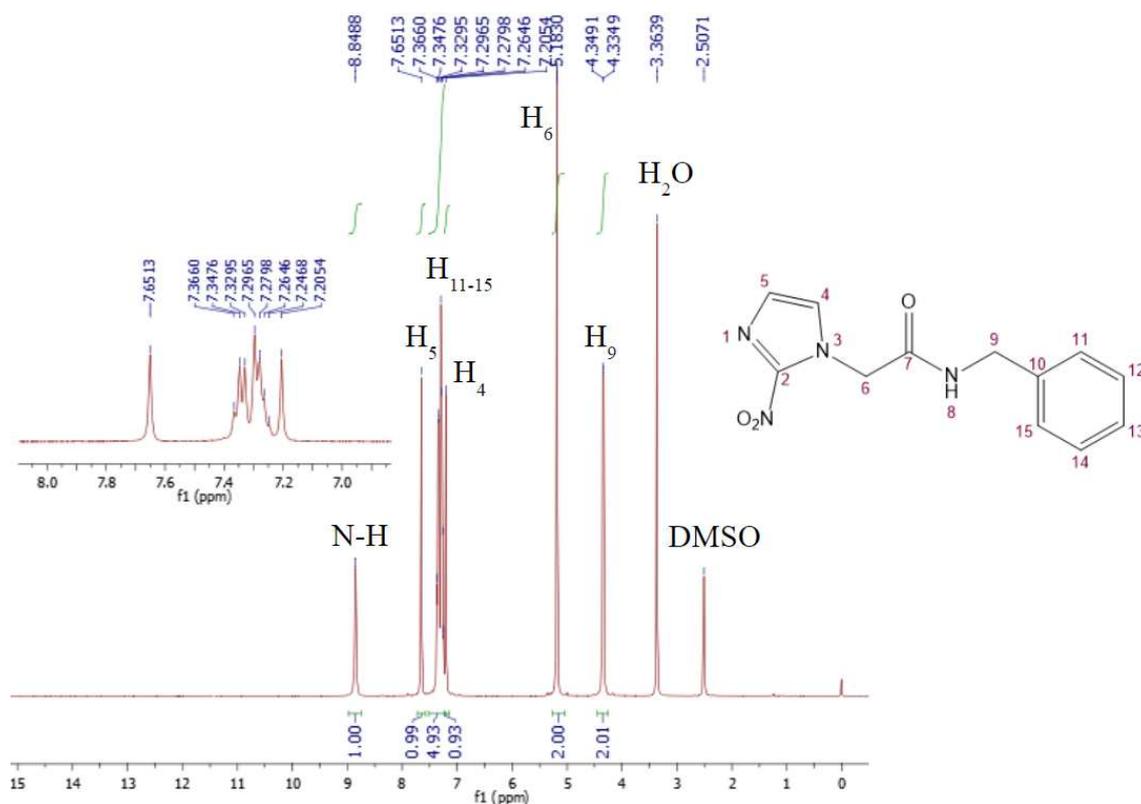
Com o intuito de simplificar as discussões dos dados que serão apresentados sobre os complexos metálicos produzidos, estes foram separados em tópicos por ligantes e subtópicos de metais com certo grau de semelhança. Ademais, para haver melhor fluidez do texto, alguns espectros foram direcionados para o apêndice deste documento.

4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DERIVADOS DO BENZNIDAZOL

O ligante comercial Benznidazol foi caracterizado a fim de se obter parâmetros sobre a sua estrutura, a título de comparação com os complexos metálicos sintetizados.

O espectro de RMN de ^1H do Benznidazol em $\text{DMSO-}d_6$ encontra-se na Figura 18, de onde pode-se observar os sinais relacionados aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel imidazólico centrados em δ 7,65 e 7,21 ppm, ambos simpletos e integrados para um próton, correspondentes a H_5 e H_4 , respectivamente. Os hidrogênios da porção aromática da molécula, H_{11-15} , são atribuídos ao multiplete presente no intervalo de δ 7,37 a 7,25 ppm, com integral para cinco prótons. Os hidrogênios H_6 e H_9 ligados aos carbonos metilênicos situados em δ 5,18 e 4,34 ppm respectivamente, possuem multiplicidade simpleto e duplete na devida ordem, e integral para dois prótons. O sinal simpleto mais desblindado do espectro presente em δ 8,85 ppm e integrado para um hidrogênio, é atribuído ao próton da ligação N-H.

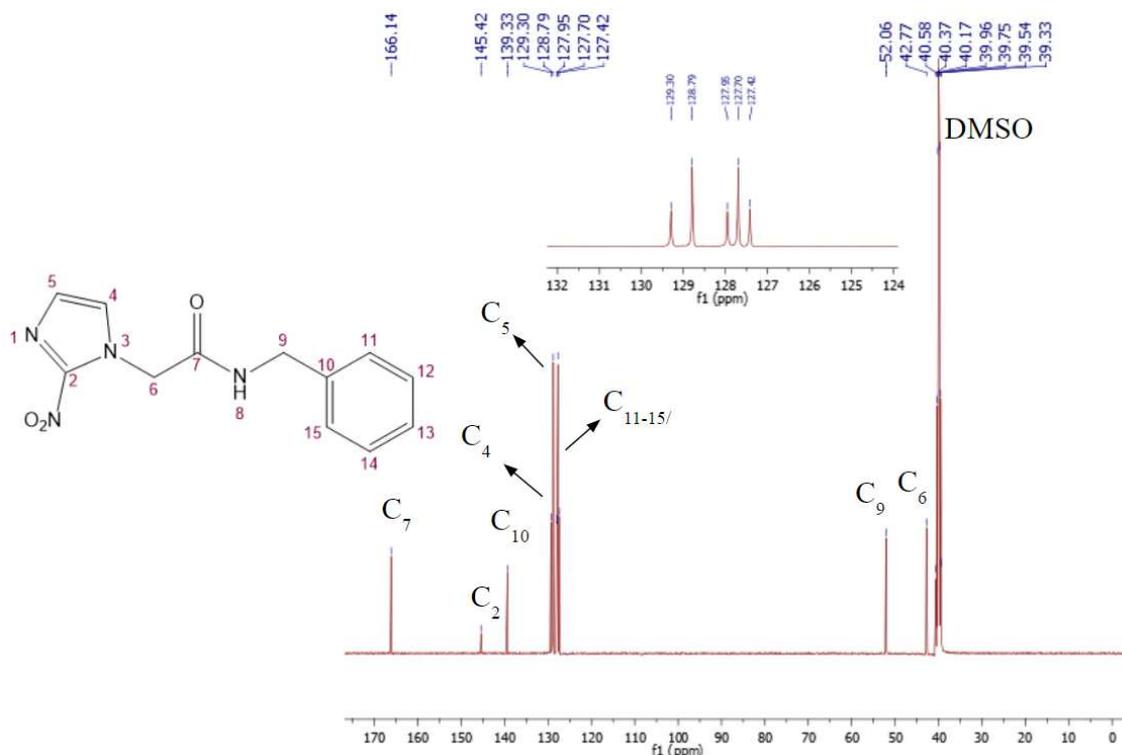
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do Benznidazol em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro de RMN de ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ do Benznidazol (Figura 19) exibe os sinais referentes aos carbonos presentes na molécula. Os carbonos metínicos e quartenários situam-se na região mais desblindada do espectro, os da primeira classe citada são C_4 e C_5 contidos no anel imidazólico, com deslocamentos químicos na ordem de δ 129,30 e 128,79 ppm, respectivamente, enquanto os carbonos aromáticos C_{11-15} são atribuídos aos sinais presentes no intervalo de δ 127,95 a 127,42 ppm. Os carbonos quartenários são C_7 em δ 166,14 ppm, concernente ao grupo funcional amida, C_2 que se encontra ligado ao grupo nitro do anel imidazólico é o sinal posicionado em δ 145,42, e C_{10} é o carbono que liga o anel aromático ao restante da molécula que possui deslocamento químico de δ 139,33 ppm. Os sinais que aparecem na porção mais blindada da molécula são inerentes aos carbonos metilênicos C_6 e C_9 , que se encontram em δ 42,77 e 52,06 ppm respectivamente.

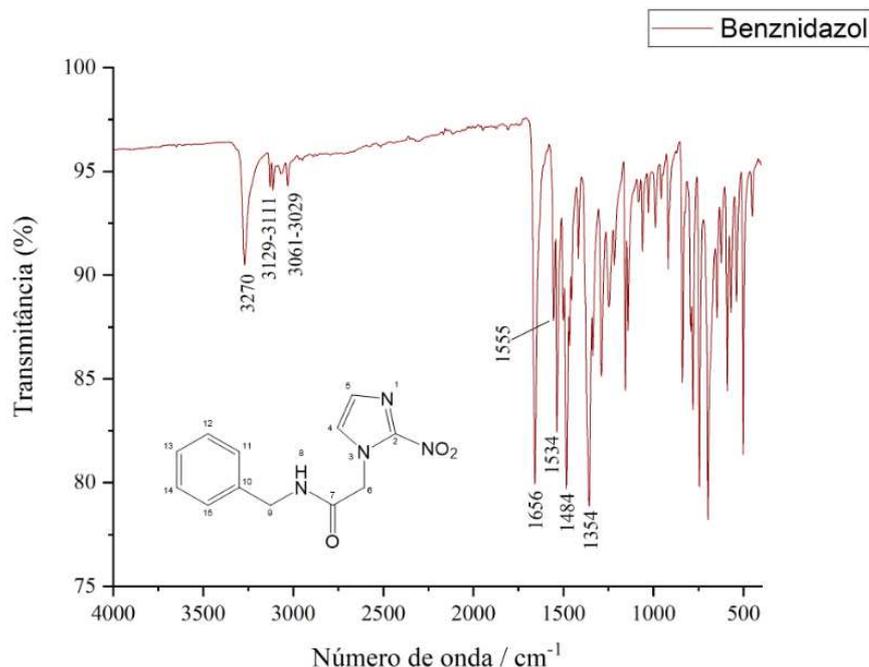
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do Benznidazol em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

No espectro de Infravermelho do Benznidazol (Figura 20) é possível analisar a presença de várias bandas originárias dos estiramentos vibracionais das ligações químicas contidas na molécula. Dentre as quais, em 3270 e 1656 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos N-H e C=O respectivamente, referentes ao grupo funcional amida. As ligações químicas C-H de grupos aromáticos e alifáticos são demonstradas pelos intervalos de frequência vibracional em $3129-3111$ e $3061-3029\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. As bandas C=N, de onde ocorrerá a possível posição de coordenação ao centro metálico, estão presentes nas regiões de 1555 e 1534 cm^{-1} . As ligações químicas insaturadas de carbonos aromáticos C=C são indicadas pela banda contida em 1484 cm^{-1} . O grupo funcional NO_2 possui uma intensa banda de absorção em 1354 cm^{-1} .

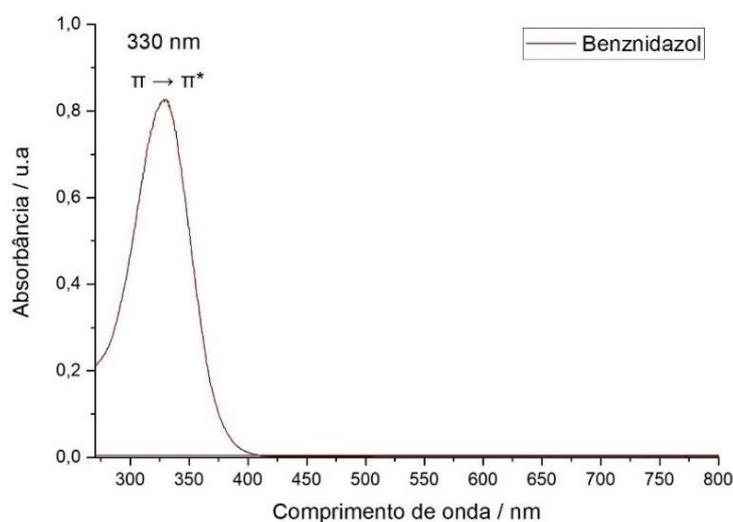
Figura 20 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante Benznidazol.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O ligante Benznidazol também foi caracterizado por espectroscopia eletrônica UV-Vis no solvente DMSO. O espectro (Figura 21) apresenta uma banda de alta intensidade na região ultravioleta, com absorvância máxima em 330 nm. Tal banda pode ser atribuída às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$, devido à deslocalização de carga dos grupos aromáticos presentes na molécula.

Figura 21 - Espectro eletrônico de absorção na região UV-Vis em DMSO do Benznidazol.

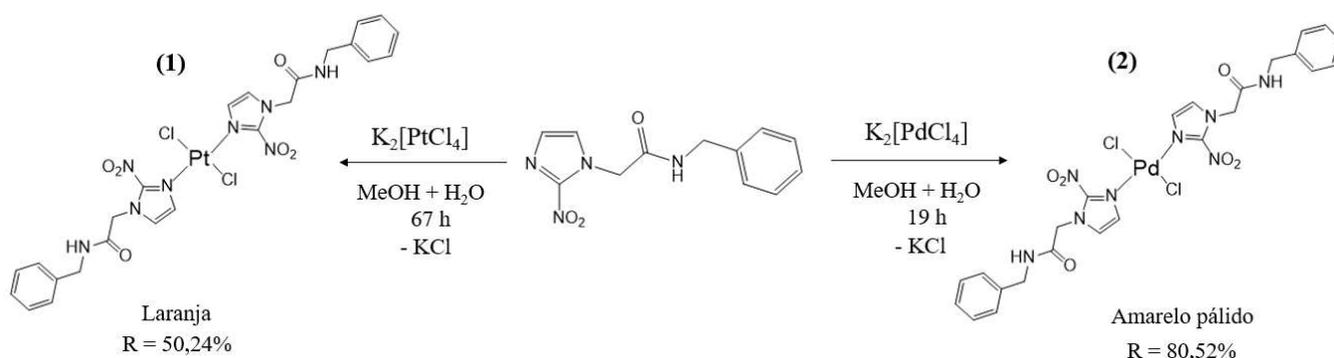


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.1.1 [PtCl₂(BZN)₂] (1) e [PdCl₂(BZN)₂] (2)

As rotas sintéticas para obtenção dos compostos de coordenação derivados do Benznidazol, [PtCl₂(BZN)₂] (1) e [PdCl₂(BZN)₂] (2), sob condições reacionais moderadas estão representadas no Esquema 1. As reações ocorrem espontaneamente à temperatura ambiente em etapa única, com a substituição de dois ligantes clorido da esfera de coordenação dos precursores metálicos de Pt(II) e Pd(II) por dois ligantes Benznidazol para a formação dos complexos metálicos. Estudos de otimização e aperfeiçoamento da rota sintética para obtenção do composto [PtCl₂(BZN)₂] demonstraram que um maior tempo de reação melhora seu rendimento, e produz um complexo metálico laranja solúvel na mistura reacional. A reação de síntese do complexo [PdCl₂(BZN)₂] possui uma cinética mais rápida em comparação com o composto de platina, pois em alguns instantes é possível perceber evidências visuais de reatividade, no entanto, somente em algumas horas que há a formação de um sólido amarelo pálido pouco solúvel na mistura reacional.

Esquema 1 - Rotas sintéticas dos compostos 1 e 2.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os resultados experimentais obtidos para a análise elementar C, H e N dos complexos metálicos sintetizados estão em conformidade com as fórmulas moleculares calculadas propostas, ambas com erro absoluto inferior a 0,7% (Tabela 4).

A condutividade molar do complexo metálico [PtCl₂(BZN)₂] em uma solução de DMSO 1 mM apresentou o valor de 46,31 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹, que se encontra na faixa de proporção eletrolítica 1:1, compreendida no intervalo de 20 – 62,8 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹. O resultado sugere que em solução ocorre a troca de um ligante clorido da esfera de coordenação do composto, que é neutro no estado sólido, por uma molécula de solvente, resultando a estrutura derivada [PtCl(BZN)₂(DMSO)]Cl, fenômeno o qual está descrito na literatura (FERRARO *et al*, 2019).

A condutividade molar obtida para o composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ foi da ordem de $2,99 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, valor situado na faixa eletrolítica neutra, abaixo de $20 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, conforme reportada na literatura, o que está de acordo com a estrutura neutra proposta (VELHO, 2006).

Tabela 4 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot 2 \text{ CH}_3\text{OH}$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

Composto	%C (%C*)	%H (%H*)	%N (%N*)	Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
$[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	37,35 (36,68)	3,96 (3,76)	13,76 (13,17)	$46,31 \pm 0,09$
$[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	41,00 (41,26)	3,55 (3,44)	15,86 (16,04)	$2,99 \pm 0,02$

*CHN: %Experimental (%Calculado).

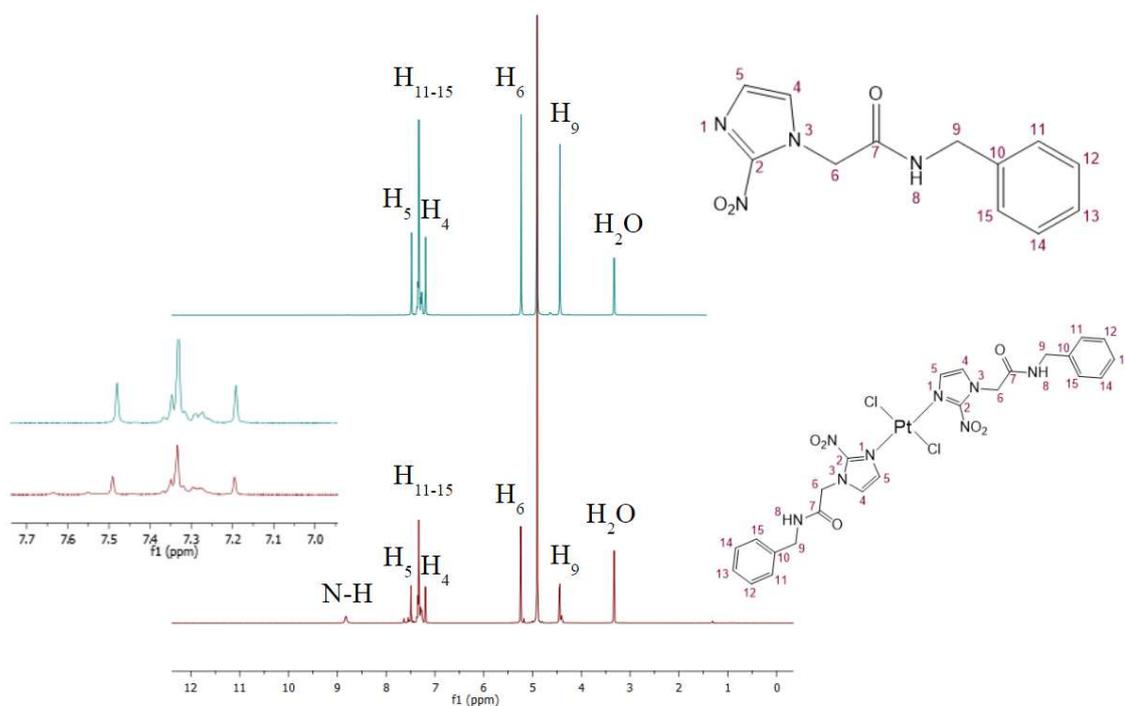
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Ambos os compostos possuem geometria quadrática plana, típica para complexos metálicos com configuração eletrônica d^8 , uma vez que estas podem apresentar isomerismo cis-trans. Dessa forma, propõe-se configuração trans para ambas as estruturas, visto que o ligante Benznidazol é volumoso e a coordenação de dois ligantes dispostos a um ângulo de 180° em torno do centro metálico proporcionaria menor repulsão entre suas nuvens eletrônicas, diminuindo assim o impedimento estérico e aumentando a estabilidade do complexo metálico. Alguns casos de configuração trans para compostos de coordenação de Pt(II) e Pd(II) com ligantes imidazólicos similares são reportados na literatura (NAVARRO, 2009).

Propõe-se a coordenação do Benznidazol aos íons Pt(II) e Pd(II) através do nitrogênio imidazólico da molécula, devido à sua disponibilidade de par de elétrons, e por ser uma região molecular livre de impedimento estérico.

O espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 22) foi obtido em metanol deuterado. Neste espectro são observados todos os sinais dos prótons correspondentes ao ligante, no entanto, não foram notados deslocamentos significativos nos sinais dos hidrogênios H_5 e H_4 , vicinais ao nitrogênio de coordenação (Tabela 5). Na literatura são descritos exemplos de complexos metálicos contendo Benznidazol coordenado aos centros metálicos de Ru(II), Cu(I), Cu(II) e Ag(I) que também não demonstraram ou não possuíram variações significativas no deslocamento dos sinais dos hidrogênios destacados (SILVA, *et al.* 2008; SOUZA, *et al.* 2022).

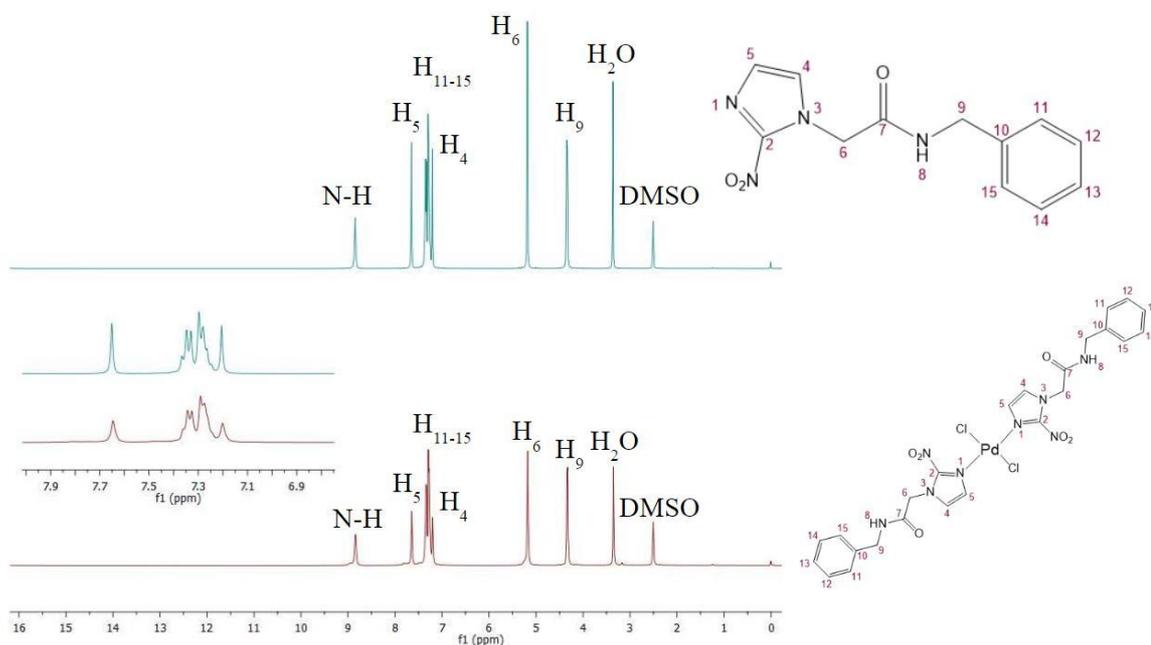
Figura 22 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ em metanol-*d*.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 23) foi obtido em $\text{DMSO-}d_6$. Neste espectro pode-se visualizar os sinais dos hidrogênios relativos ao Benznidazol, que se encontra coordenado ao centro metálico, porém sem deslocamentos significativos para os prótons H_5 e H_4 , os quais são vicinais ao nitrogênio de coordenação (Tabela 5).

Figura 23 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com o composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 5 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 e H_4 dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

Deslocamento químico RMN de ^1H (ppm)						
Sinal	BZN (MeOH- <i>d</i>)	$[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	$\Delta\delta$	BZN (DMSO- <i>d</i> ₆)	$[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	$\Delta\delta$
H_5	7,48	7,49	0,01	7,65	7,65	0
H_4	7,19	7,20	0,01	7,21	7,20	0,01

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

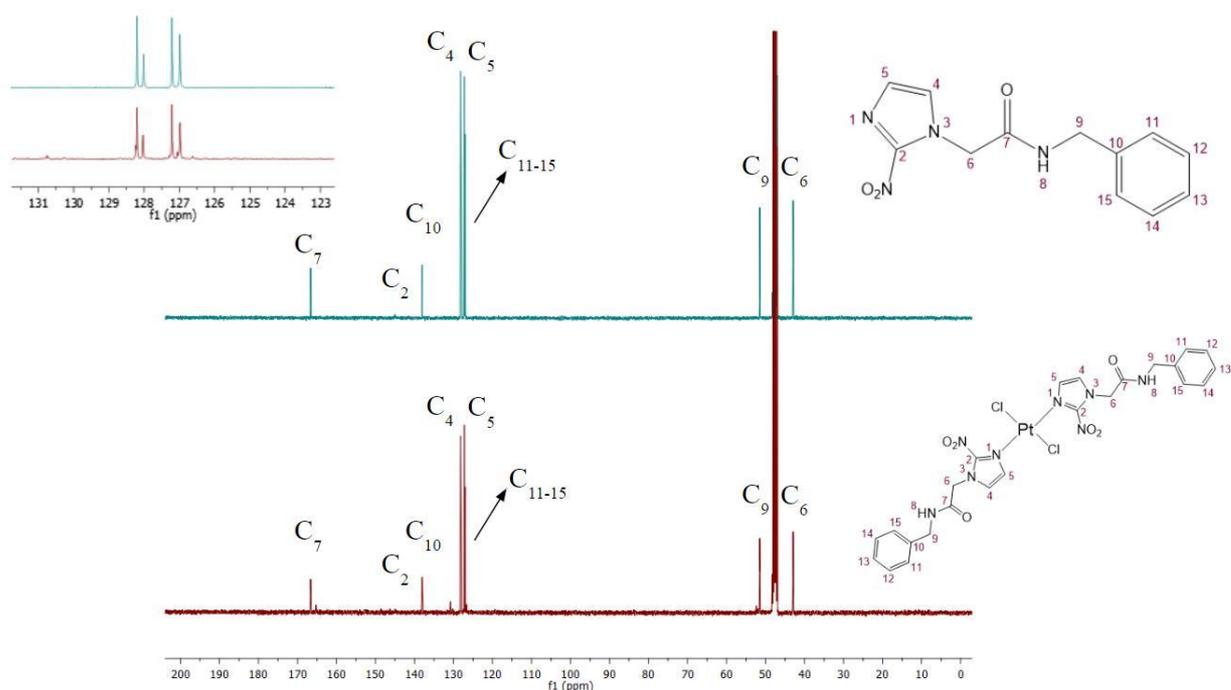
Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 24) e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ também não apresentaram variações evidentes nos sinais dos carbonos C_2 , C_4 e C_5 , adjacentes à posição de coordenação do ligante ao centro metálico (Tabela 6).

Tabela 6 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais C_2 , C_4 e C_5 dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

Deslocamento químico RMN de ^{13}C (ppm)						
Sinal	BZN (MeOH- <i>d</i>)	$[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	$\Delta\delta$	BZN (DMSO- <i>d</i> ₆)	$[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	$\Delta\delta$
C_2	144,99	144,99	0	145,42	145,40	0,02
C_4	128,20	128,20	0	129,30	129,29	0,01
C_5	128,02	128,03	0,01	128,79	128,79	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 24 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ em metanol-*d*.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos metálicos destacados apresentam as bandas características dos grupos alifáticos, aromáticos e funcionais presentes no Benznidazol, porém com diversas modificações em determinadas bandas, assim como o surgimento de novos modos vibracionais, os quais evidenciam a formação de tais compostos. Os dados encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$ e (2) $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

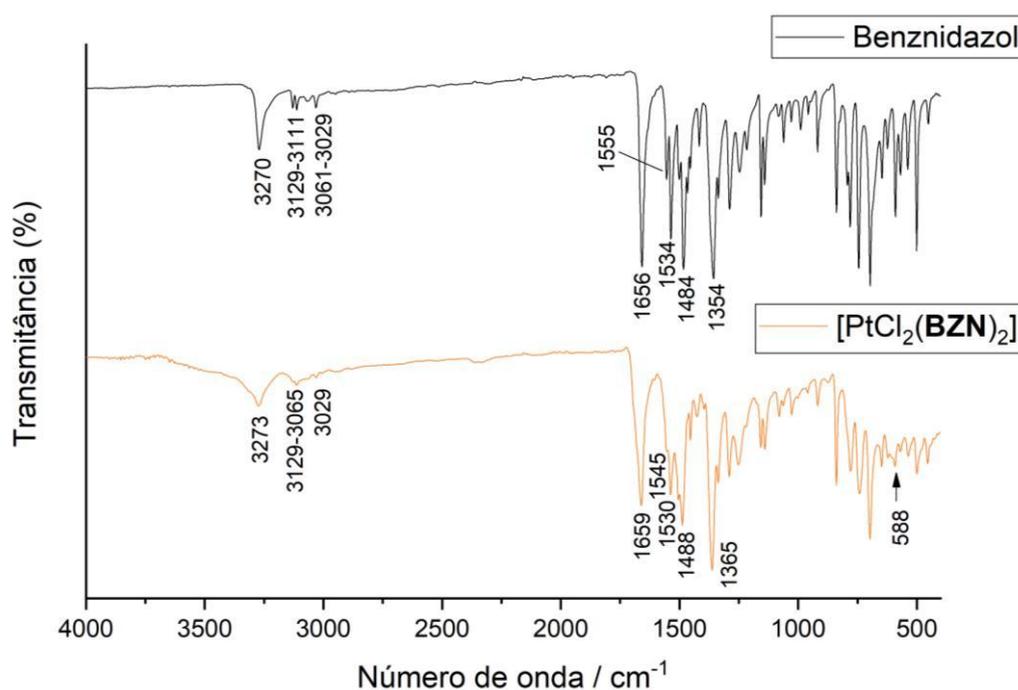
Composto	Atribuição (cm^{-1})						
	$\nu\text{O-H, N-H}$	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_2	$\nu\text{Pt/Pd-N}$
BZN	3270	3129-3111; 3061-3029	1656	1555, 1534	1484	1354	-
(1)	3273	3129-3065; 3029	1659	1545, 1530	1488	1365	588
(2)	3388	3158-3129; 3061-3004	1696	1539, 1511	1426	1377	484

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

No espectro de infravermelho do complexo metálico $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 25) há o surgimento de uma nova banda centrada em 588 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída ao estiramento da ligação Pt-N, do nitrogênio imidazólico do Benznidazol. A posição de coordenação é confirmada pelo deslocamento de 10 cm^{-1} para menores frequências de absorção da banda C=N, em 1545 cm^{-1} , em relação ao ligante isolado, justificado pelo enfraquecimento da ligação química, que agora possui maior dispersão de sua nuvem eletrônica com o compartilhamento do par de elétrons livres do nitrogênio com o íon Pt(II) (NAKAMOTO, 2009; FONTES, 2010).

A ressonância do anel imidazólico do Benznidazol foi afetada devido à sua coordenação ao íon Pt(II), para a formação do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$, em razão do deslocamento de 11 cm^{-1} para maiores frequências de absorção da banda do grupo nitro, em 1365 cm^{-1} , o qual está ligado ao anel. Pois, com a menor disponibilidade do par de elétrons livre do nitrogênio imidazólico que se encontra coordenado ao centro metálico, a deslocalização de cargas teve seu efeito suprimido, tornando assim, a ligação química NO₂ mais forte. Sugere-se que a banda do grupo O-H correspondente às moléculas de metanol ocluídas na esfera de solvatação do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ encontra-se sobreposta à banda N-H do ligante, em aproximadamente 3300 cm^{-1} , o que está em conformidade com os resultados de análise elementar.

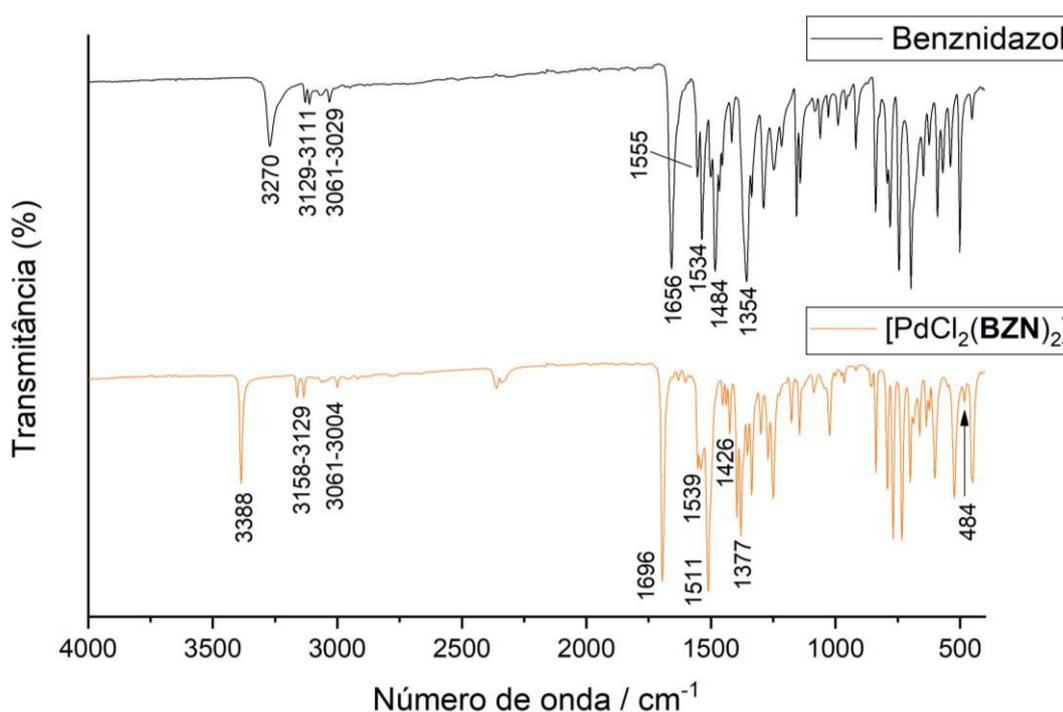
Figura 25 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

O estiramento vibracional da ligação Pd-N é observado em 484 cm^{-1} no espectro de infravermelho do composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 26). Além disso, a coordenação do Benznidazol ao íon Pd(II) através nitrogênio imidazólico, é evidenciada pelo deslocamento de 16 cm^{-1} para menores frequências de absorção da banda C=N, em 1539 cm^{-1} , em comparação com o ligante livre. Para este complexo metálico, a ressonância do anel imidazólico do ligante também foi afetada pela formação da ligação coordenada, em razão do deslocamento de 23 cm^{-1} para maiores frequências de absorção da banda do grupo NO_2 . Ademais, as bandas N-H e C=O sofreram deslocamentos de 118 e 40 cm^{-1} para maiores frequências de absorção, enquanto a banda C=C foi deslocada 58 cm^{-1} para menores frequências de absorção, sugerindo que a força das ligações químicas do ligante foram perturbadas quando este coordena-se ao centro metálico (LAYTON & DURIG, 1965; NAKAMOTO, 2009).

Figura 26 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

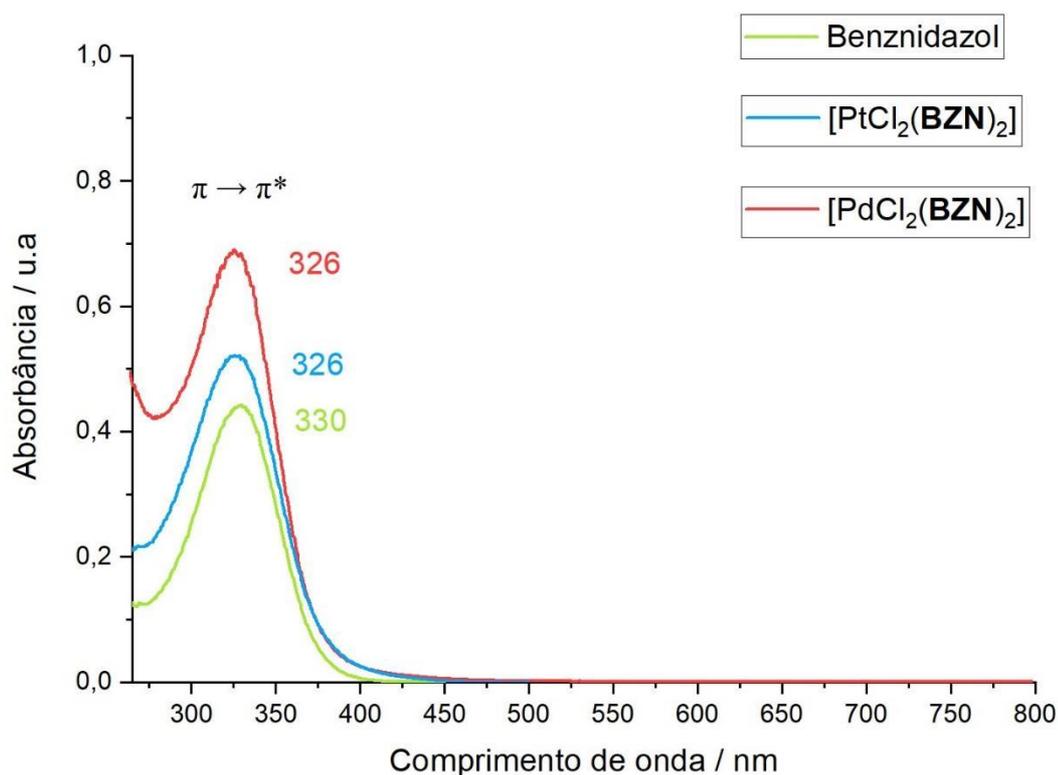


Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros eletrônicos na região UV-Vis dos complexos metálicos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 27) apresentam as bandas de transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos do Benznidazol, cuja coordenação ao centro metálico é evidenciada pelo deslocamento hipsocrômico de 4 nm para ambos compostos devido às alterações provocadas em suas estruturas moleculares. As transições eletrônicas do tipo d-d, referentes ao

desdobramento do campo cristalino dos compostos de coordenação, que ocorrem na região visível do espectro eletromagnético não puderam ser observadas para os referidos compostos, devido à baixa intensidade de tais bandas.

Figura 27 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 8 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absorvidade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$.

Composto	$\lambda_{\text{máx}} - \pi \rightarrow \pi^*$ (nm)	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
BZN	330	7947
$[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	326	13395
$[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$	326	40186

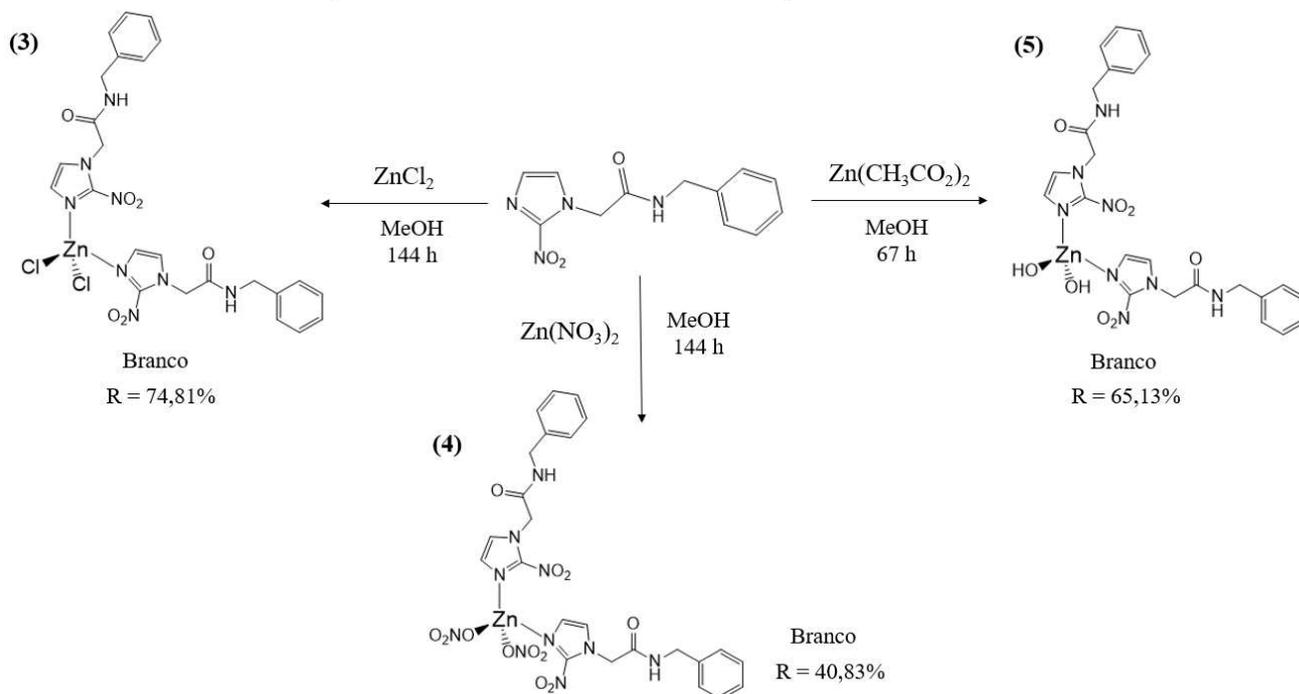
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

4.1.2 $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ (3), $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ (4) e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (5)

As rotas sintéticas para obtenção dos compostos de coordenação derivados do Benznidazol, $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ (3), $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ (4) e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (5), sob condições reacionais moderadas estão representadas no Esquema 2. As reações ocorrem espontaneamente à temperatura ambiente em etapa única, com a adição de dois ligantes Benznidazol à esfera de coordenação dos sais de zinco para a formação dos complexos metálicos. O rendimento das três rotas sintéticas está diretamente relacionado com o tempo, pois tais reações possuem uma cinética mais lenta em comparação com outras sínteses de complexos metálicos partindo do mesmo ligante e outros precursores metálicos. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada em um eluente com proporção 9:1 de diclorometano e metanol.

Os três compostos possuem diferenças estruturais sutis, distinguindo-se apenas nos ligantes auxiliares, entretanto, são quimicamente distintos. As reações de síntese dos complexos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ formam óleos transparentes incolores que na presença de éter dietílico originam sólidos higroscópicos, enquanto que a rota sintética para obtenção do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ produz um sólido pouco higroscópico em comparação com os demais produtos. Apesar dos três sólidos serem brancos, estes possuem tonalidades e texturas diferentes entre si, além de apresentarem um grau de solubilidade ligeiramente distinto em diversos solventes orgânicos.

Esquema 2 - Rotas sintéticas dos compostos 3, 4 e 5.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os resultados experimentais alcançados para a análise elementar C, H e N dos complexos metálicos obtidos estão de acordo com as fórmulas moleculares calculadas propostas, ambas com erro absoluto inferior a 0,9% (Tabela 9).

Os compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ apresentaram valores de condutividade molar em DMSO de $11,77$ e $1,07 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ respectivamente, que estão de acordo com as estruturas neutras propostas, pois suas medidas encontram-se abaixo de $20 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, faixa eletrolítica reportada na literatura para complexos metálicos neutros. Para o complexo metálico $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$, a condutividade molar (DMSO) encontrada foi da ordem de $78,27 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, medida situada no intervalo de $54 - 110 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, reportado para eletrólitos 1:2, evidência que sugere a troca dos dois íons nitrato coordenados ao Zn(II) por duas moléculas de DMSO, formando o composto derivado em solução $[\text{Zn}(\text{BZN})_2(\text{DMSO})_2](\text{NO}_3)_2$ (VELHO, 2006).

Tabela 9 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2] \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

Composto	%C (%C*)	%H (%H*)	%N (%N*)	Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
$[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	42,36 (42,67)	3,96 (3,85)	16,80 (16,59)	$11,77 \pm 0,04$
$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	34,68 (34,45)	5,44 (4,56)	16,96 (16,75)	$78,27 \pm 0,09$
$[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	47,01 (46,46)	4,02 (4,19)	17,52 (18,07)	$1,07 \pm 0,01$

*CHN: %Experimental (%Calculado).

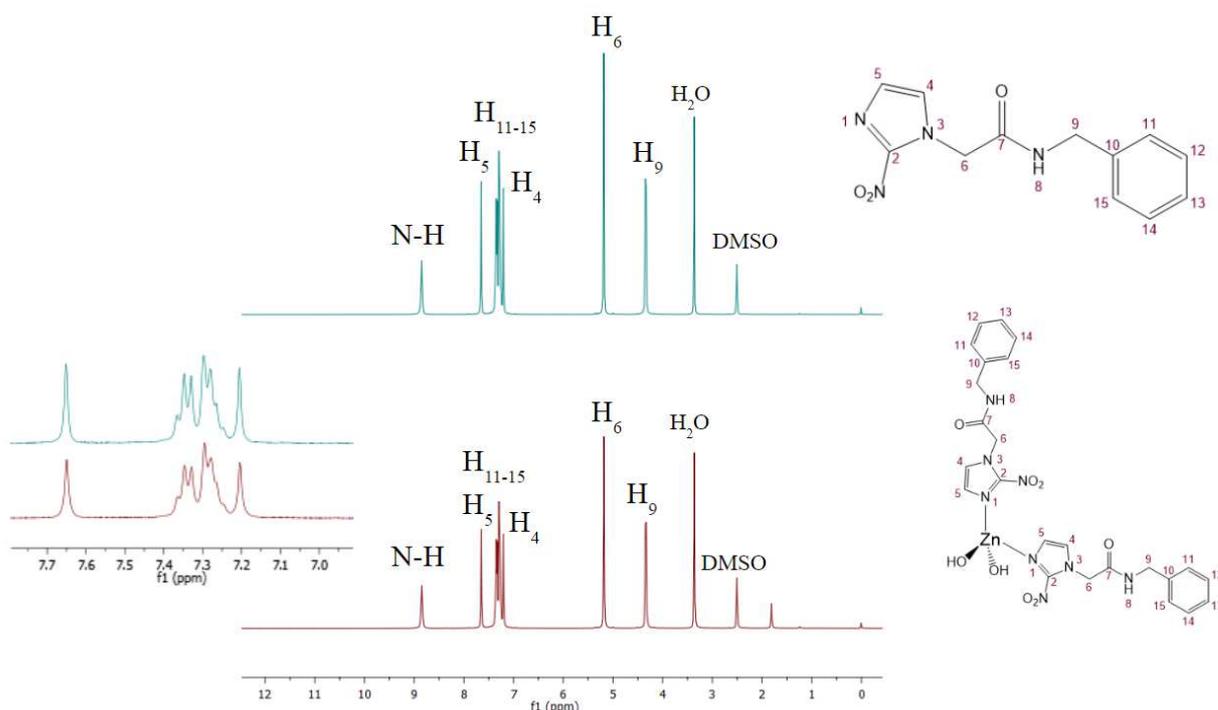
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros de RMN de ^1H , em DMSO- d_6 , dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ apresentam os sinais característicos dos hidrogênios inerentes ao Benznidazol, porém sem deslocamentos significativos nos sinais dos prótons H_5 e H_4 (Tabela 10), vicinais à posição de coordenação do Benznidazol ao centro metálico, proposta através do nitrogênio imidazólico. Tal fenômeno ocorre, pois o íon Zn(II) possui os orbitais d totalmente preenchidos, com configuração eletrônica $[\text{Ar}] d^{10}$, dessa forma, os outros elétrons do ligante não podem ocupar os orbitais d do metal, assim, o campo magnético dos hidrogênios não será afetado, e seus deslocamentos químicos tenderão a permanecer constantes.

O espectro do complexo metálico $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 28) não exibiu o sinal de ^1H relacionado à metila do acetato como ligante auxiliar, oriundo do precursor acetato de zinco,

em razão da coordenação da hidroxila ao íon metálico, originada através da hidrólise do íon acetato em meio metanólico, com produto de CH_3COOH e OH^- , conforme relatado na literatura (GATTORNO, 2006). O sinal presente em 1,81 ppm pode ser atribuído aos resquícios dos produtos de hidrólise do acetato, pois sua integral equivale a 0,4 próton.

Figura 28 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benzimidazol com composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 10 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 e H_4 dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

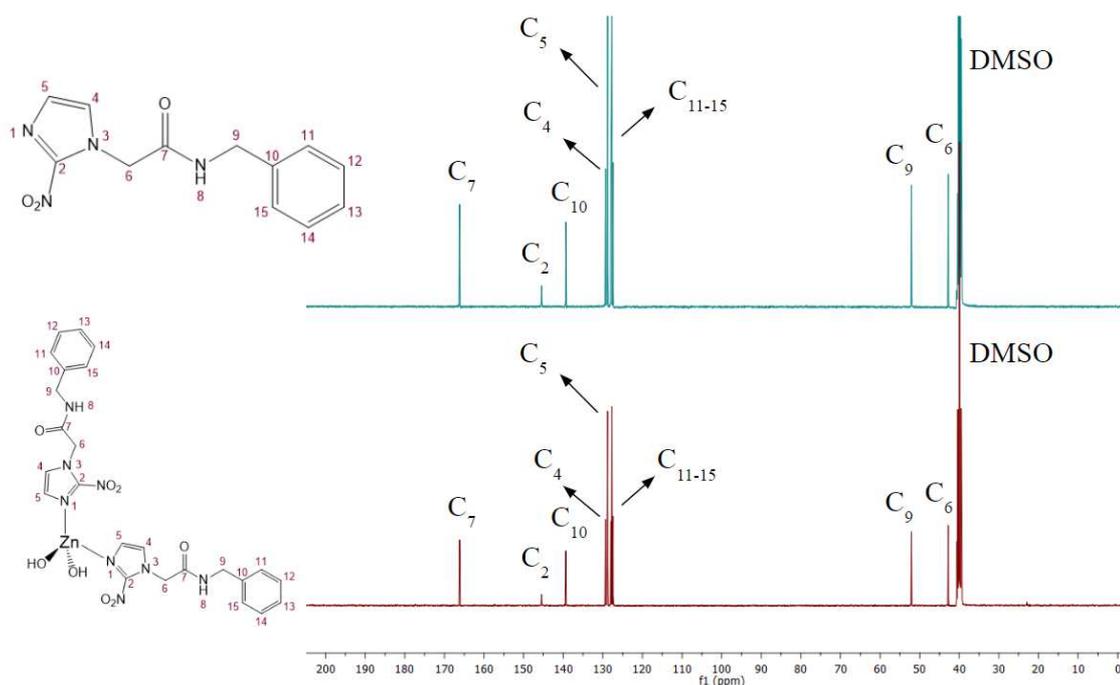
Sinal	Deslocamento químico RMN de ^1H (ppm)			
	BZN	$[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	$[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$
H_5	7,65	7,65	7,65	7,65
$\Delta\delta \text{H}_5$	-	0	0	0
H_4	7,20	7,20	7,20	7,20
$\Delta\delta \text{H}_4$	-	0	0	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Assim como os espectros de RMN de ^1H dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$, os espectros de RMN de ^{13}C também não mostraram

diferenças notáveis nos sinais inerentes ao Benznidazol, que se encontra coordenado aos centros metálicos (Tabela 11). No espectro do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 29) não surgiram os sinais esperados para os carbonos referentes ao ligante auxiliar acetato, o que está em consonância com os resultados apresentados no espectro de hidrogênio, confirmando assim, que o íon acetato não está coordenado ao íon $\text{Zn}(\text{II})$.

Figura 29 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 11 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais C_2 e C_4 e C_5 dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

Sinal	Deslocamento químico RMN de ^{13}C (ppm)			
	BZN	$[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	$[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$
C_2	145,42	145,41	145,42	145,43
$\Delta\delta \text{C}_2$	-	0,01	0	0,01
C_4	129,30	129,30	129,33	129,31
$\Delta\delta \text{C}_4$	-	0	0,03	0,01
C_5	128,79	128,79	128,80	128,80
$\Delta\delta \text{C}_5$	-	0	0,01	0,01

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros de infravermelho dos complexos metálicos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ apresentam as bandas inerentes aos grupos alifáticos, aromáticos e funcionais presentes no Benznidazol, porém com diversas alterações em determinadas bandas, fora da margem de incerteza do equipamento, as quais evidenciam a formação de tais compostos. Os dados encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2] \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

Composto	Atribuição (cm^{-1})						
	$\nu\text{O-H, N-H}$	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_2	νNO_3
BZN	3270	3129-3111; 3061-3029	1656	1555, 1534	1484	1354	-
(3)	3272	3125-3029; 2964-2906	1663	1547, 1530	1494	1368	-
(4)	3270	3133-3104; 3025	1659	1551, 1530	1488	1365	1289, 1027
(5)	3429, 3270	3129-3108; 3072-3029	1657	1552, 1530	1488	1357	-

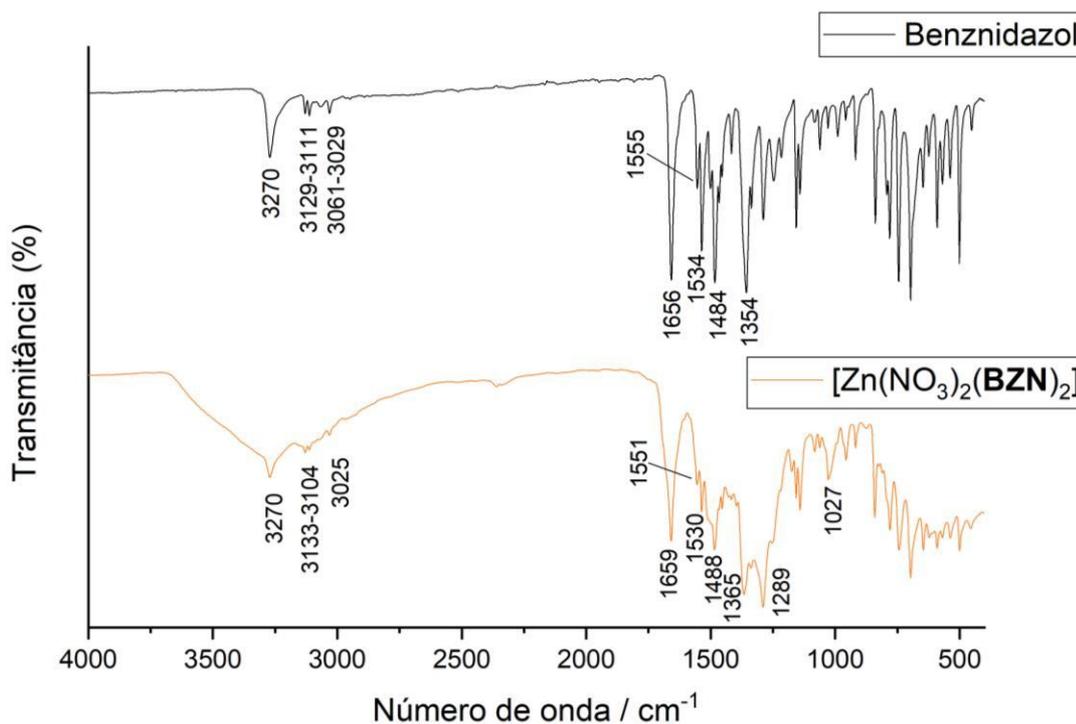
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A formação dos complexos metálicos em destaque é evidenciada pelos deslocamentos para menores frequências de absorção das bandas de coordenação C=N, cujos resultados encontram-se na Tabela 12. A ressonância do anel imidazólico do Benznidazol também foi perturbada pela formação da ligação coordenada com o íon Zn(II) para esses compostos, em razão dos deslocamentos para maiores frequências de absorção das bandas do grupo nitro ligado ao anel. Não foi possível observar a banda de estiramento Zn-N, a qual aparece na porção distante do espectro de infravermelho, visto que as medidas foram realizadas apenas na região média.

Além do mais, é possível observar o surgimento de uma nova banda larga de baixa intensidade em 3429 cm^{-1} referente ao estiramento O-H para o composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$, que confirma as hidroxilas coordenadas ao íon Zn(II) (Figura 68). No espectro de infravermelho do complexo metálico $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 30) houve o aparecimento de duas novas bandas intensas concernentes aos diferentes modos de estiramento dos íons nitrato (NO_3^-) coordenados ao Zn(II) em 1289 e 1027 cm^{-1} , respectivamente. Não foi possível observar a banda de estiramento Zn-Cl para o composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, pois tal banda surge na região distante do espectro de infravermelho, e como já mencionado, as medidas foram realizadas apenas na porção média. Ademais, os espectros dos complexos metálicos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ e

$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ exibiriam um alargamento da banda correspondente ao estiramento N-H, em aproximadamente 3300 cm^{-1} , do qual sugere-se ser uma sobreposição com as novas bandas de O-H, atribuídas às moléculas de água ocluídas na esfera de hidratação dos compostos, o que está em consonância com os resultados de análise elementar.

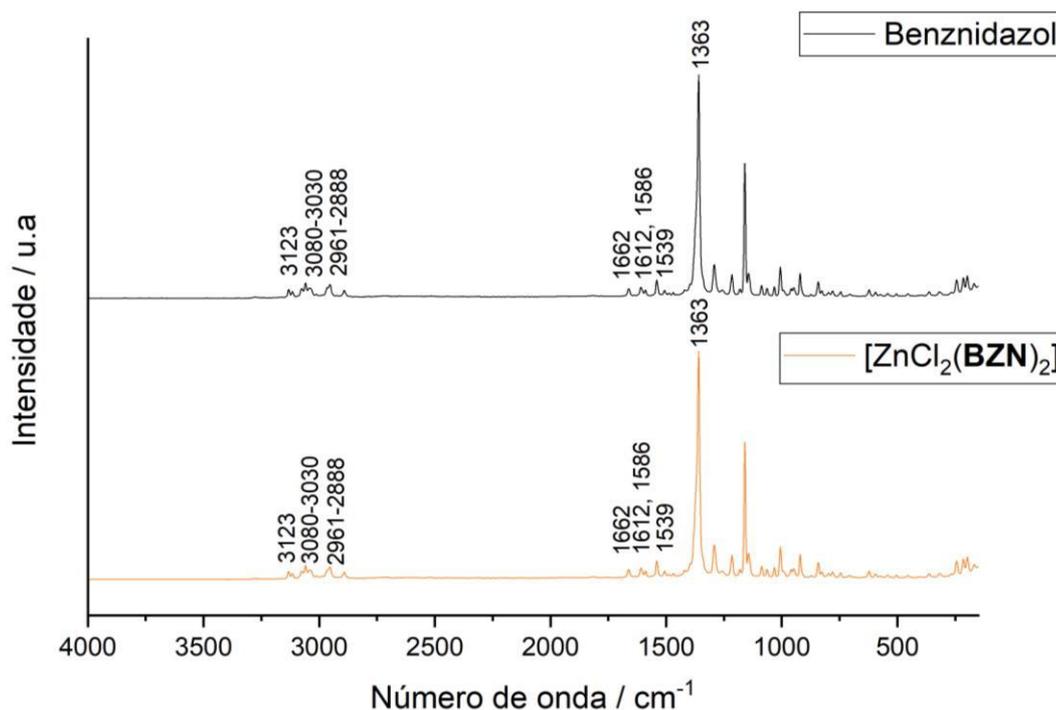
Figura 30 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros Raman dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ apresentam as bandas características concernentes ao Benznidazol, todavia não houveram deslocamentos significativos das frequências vibracionais. Para o complexo metálico $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$, verificou-se o surgimento de duas novas bandas em 1159 e 1048 cm^{-1} cuja atribuição é referente aos diferentes modos de estiramento do ligante auxiliar nitrato. No espectro do composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 31) não foi possível a visualização da banda de ligação Zn-Cl, a qual tende-se a manifestar com baixa intensidade, podendo ser encoberta por outras bandas.

Figura 31 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$.

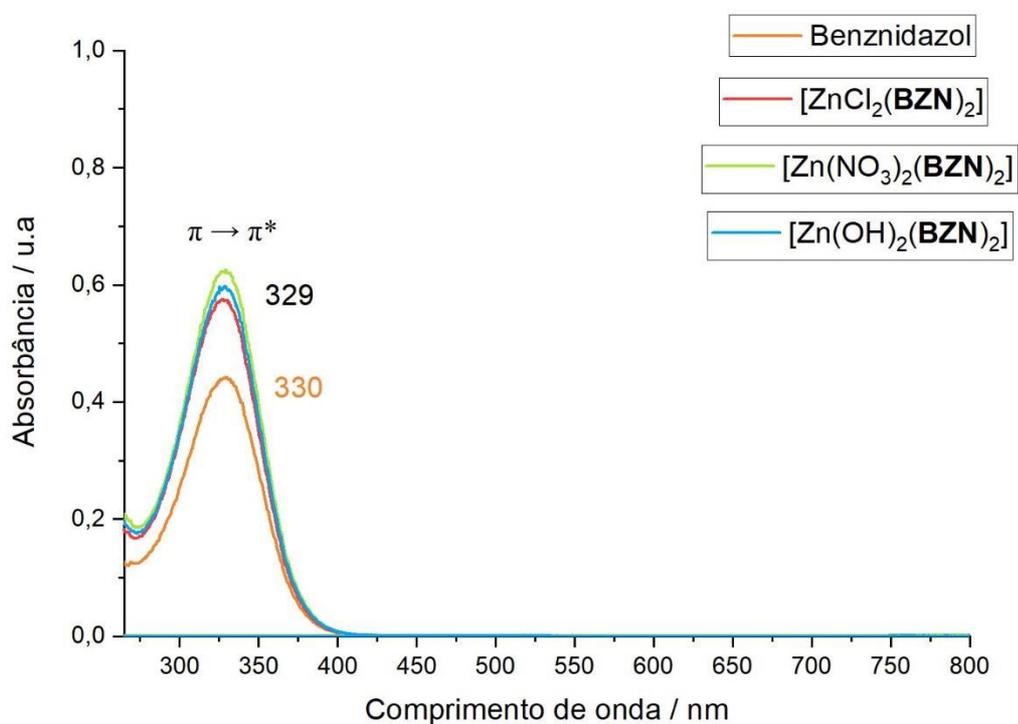


Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Nos espectros eletrônicos UV-Vis dos complexos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 32) manifestaram-se as bandas de transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos presentes no Benznidazol, porém sem deslocamentos significativos fora da margem de incerteza do equipamento (Tabela 13).

Os compostos em questão não possuem transições eletrônicas do tipo d-d, devido a máxima ocupação de elétrons nos orbitais d do íon $\text{Zn}(\text{II})$, com configuração eletrônica $[\text{Ar}] d^{10}$, o que resulta na coloração branca desses complexos metálicos, em virtude da não absorção de radiação eletromagnética compreendida na faixa do visível (400-750 nm), desta forma não é esperado bandas deste tipo no espectro eletrônico UV-Vis.

Figura 32 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 13 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absorvidade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

Composto	$\lambda_{\text{máx}} - \pi \rightarrow \pi^*$ (nm)	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
BZN	330	7947
$[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$	329	15098
$[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$	329	16692
$[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$	329	15403

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

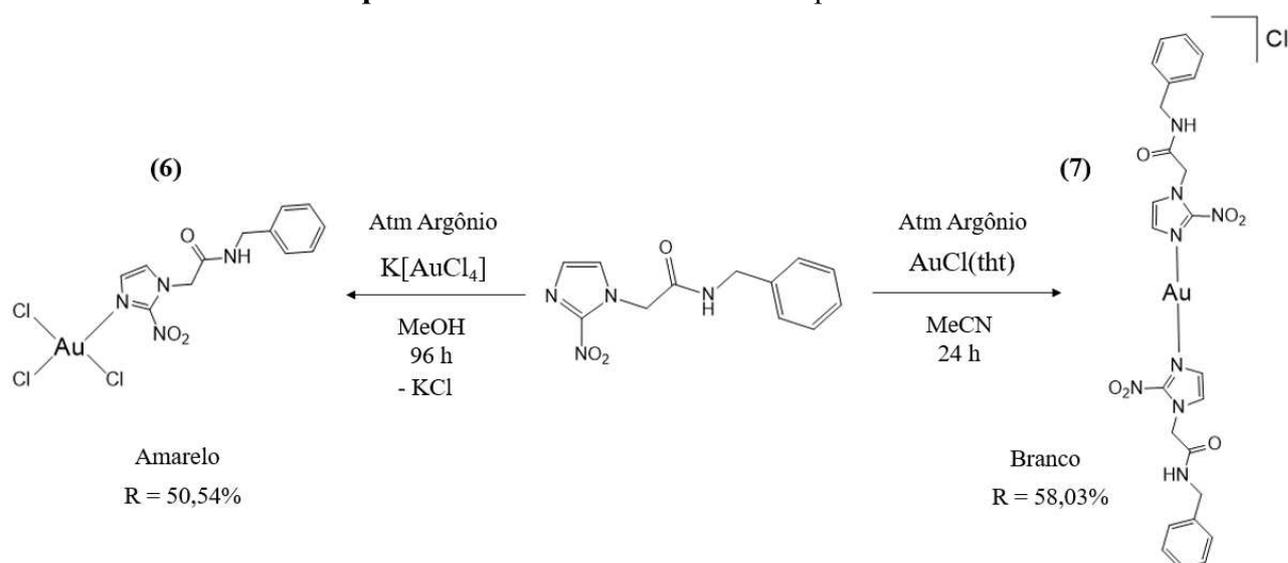
4.1.3 [AuCl₃(BZN)] (6) e [Au(BZN)₂]Cl (7)

As rotas sintéticas para obtenção dos compostos de coordenação derivados do Benznidazol, [AuCl₃(BZN)] (6) e [Au(BZN)₂]Cl (7), sob condições reacionais moderadas estão representadas no Esquema 3. As reações foram realizadas em atmosfera inerte de argônio e ocorrem espontaneamente à temperatura ambiente em etapa única, com a substituição de um ligante clorido da esfera de coordenação do precursor metálico K[AuCl₄] por um ligante Benznidazol para a formação do composto [AuCl₃(BZN)], enquanto que são substituídos todos os ligantes da esfera de coordenação do precursor AuCl(tht) por dois ligantes Benznidazol para produzir o complexo [Au(BZN)₂]Cl. A reação de síntese do composto 6 foi acompanhada por cromatografia em camada delgada em um eluente de proporção 9:1 de diclorometano e metanol, e constatou-se que o tempo influencia diretamente no rendimento da rota sintética, pois esta possui uma cinética mais lenta em comparação com o composto 7.

A reação para obtenção do complexo [AuCl₃(BZN)] produz um óleo amarelo, o qual é precipitado na presença de éter dietílico, que origina um sólido amarelo higroscópico. A síntese do composto [Au(BZN)₂]Cl forma um sólido branco que no ato de realização da reação química foi possível perceber visualmente a sua instabilidade, em razão da mudança de coloração para violeta em poucas horas, por consequência da formação de ouro elementar (MATOVIĆ, *et al.* 1994), mesmo seguindo os protocolos para sínteses de complexos de Au(I), que são em atmosfera inerte e ao abrigo da luz.

Devido a questões infraestruturais, não foi possível estudar, otimizar e aperfeiçoar os parâmetros reacionais da rota sintética do complexo 7, a qual foi realizada em apenas uma replicata. A estequiometria dessa síntese foi inicialmente planejada a uma proporção 1:1, mas os resultados obtidos para a elucidação da estrutura do composto [Au(BZN)₂]Cl sugerem a coordenação de dois ligantes Benznidazol ao íon metálico Au(I). Dessa forma, mesmo purificando o produto, ainda restou resquícios dos materiais de partida, os quais são observados nos resultados das caracterizações apresentados a seguir.

Esquema 3 - Rotas sintéticas dos compostos 6 e 7.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os resultados experimentais obtidos para a análise elementar C, H e N dos complexos metálicos sintetizados estão em conformidade com as fórmulas moleculares calculadas propostas (Tabela 14).

O composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ apresentou um valor de condutividade molar em DMSO de $34,42 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, situado no intervalo de $20 - 62,8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, reportado na literatura para eletrólitos 1:1. Propõe-se que em solução, a estrutura do complexo neutro no estado sólido, sofra com a troca de um ligante clorido da esfera de coordenação por uma molécula de DMSO, formando o composto resultante $[\text{AuCl}_2(\text{BZN})(\text{DMSO})]\text{Cl}$. A condutividade molar em DMSO encontrada para o complexo $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ foi de $53,18 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ que também está localizada na faixa de eletrólitos 1:1, o que está de acordo com a fórmula iônica proposta (VELHO, 2006).

Tabela 14 - Dados de Análise Elementar (CHN) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos

(6) $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})] \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$ e (7) $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/3 \text{ tht}$.

Composto	%C (%C*)	%H (%H*)	%N (%N*)	Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
$[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$	21,73 (22,02)	1,89 (3,36)	8,27 (8,56)	$34,42 \pm 0,04$
$[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$	36,54 (36,44)	2,71 (3,30)	12,86 (12,91)	$53,18 \pm 0,08$

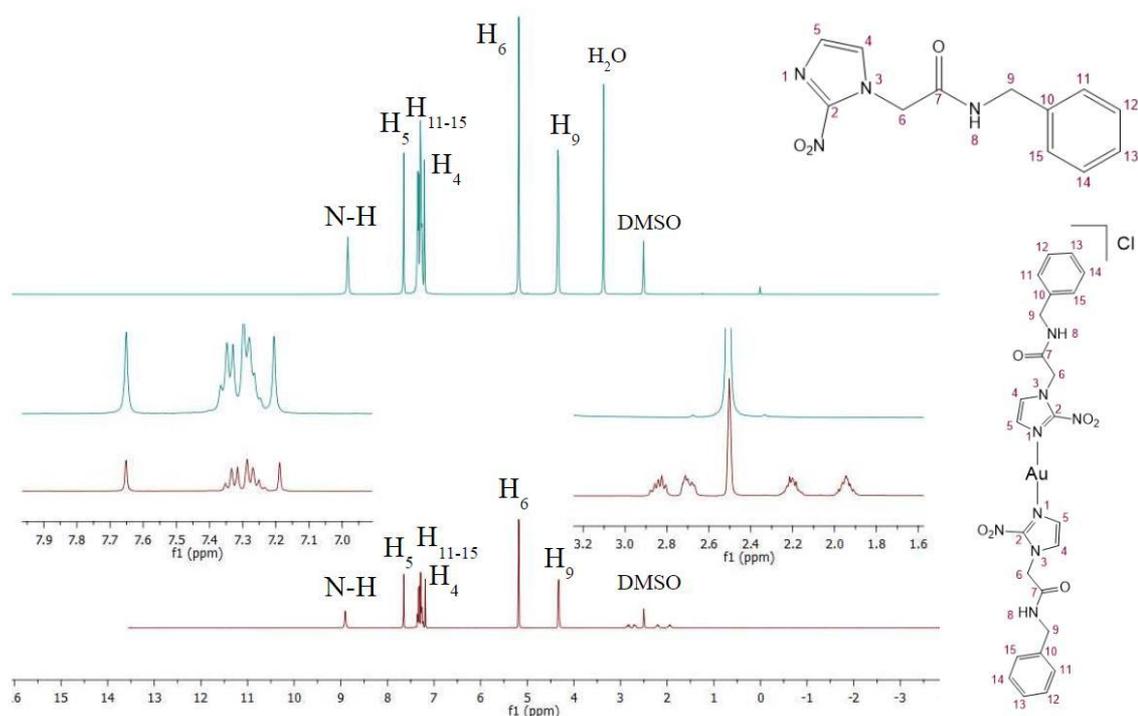
*CHN: %Experimental (%Calculado).

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Sugere-se a coordenação do fármaco Benznidazol aos centros metálicos dos compostos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ através do nitrogênio imidazólico da molécula, devido à sua disponibilidade de par de elétrons, assim como por ser uma região molecular livre de impedimento estérico.

No espectro de RMN de ^1H , em $\text{DMSO-}d_6$, do composto $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ (Figura 33) é possível visualizar os sinais atribuídos aos hidrogênios da molécula do Benznidazol. Os sinais H_5 e H_4 , adjacentes à posição de coordenação, não sofreram alterações notáveis quanto ao deslocamento químico, comportamento que já vem sendo observado em dados reportados na literatura para complexos metálicos contendo Benznidazol como ligante (SILVA, *et al.* 2008; SOUZA, *et al.* 2022). Além do mais, na região do espectro característica para hidrogênios ligados a carbonos saturados (até 3,0 ppm), há a presença de quatro novos sinais que são atribuídos aos resíduos de tht do material de partida $\text{AuCl}(\text{tht})$, utilizado na rota sintética. O surgimento desses sinais está relacionado com a estequiometria da reação, que inicialmente foi idealizada a uma proporção estequiométrica 1:1, mas na prática foram coordenados dois ligantes ao íon $\text{Au}(\text{I})$, dispostos em uma geometria linear. Apesar do produto ter sido purificado, resíduos do precursor permaneceram no composto, assim como do solvente diclorometano, com o sinal de baixa intensidade localizado na região próxima a 5,70 ppm.

Figura 33 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros de infravermelho dos compostos em questão apresentam os estiramentos inerentes ao ligante Benznidazol coordenado aos centros metálicos, com alterações mais evidentes em suas bandas principais para o composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$, enquanto que o espectro do $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ não demonstra mudanças aparentes em suas bandas. As frequências de estiramento vibracional dos complexos metálicos e suas respectivas atribuições encontram-se na Tabela 15.

Tabela 15 - Atribuição das bandas de infravermelho do BZN e dos compostos

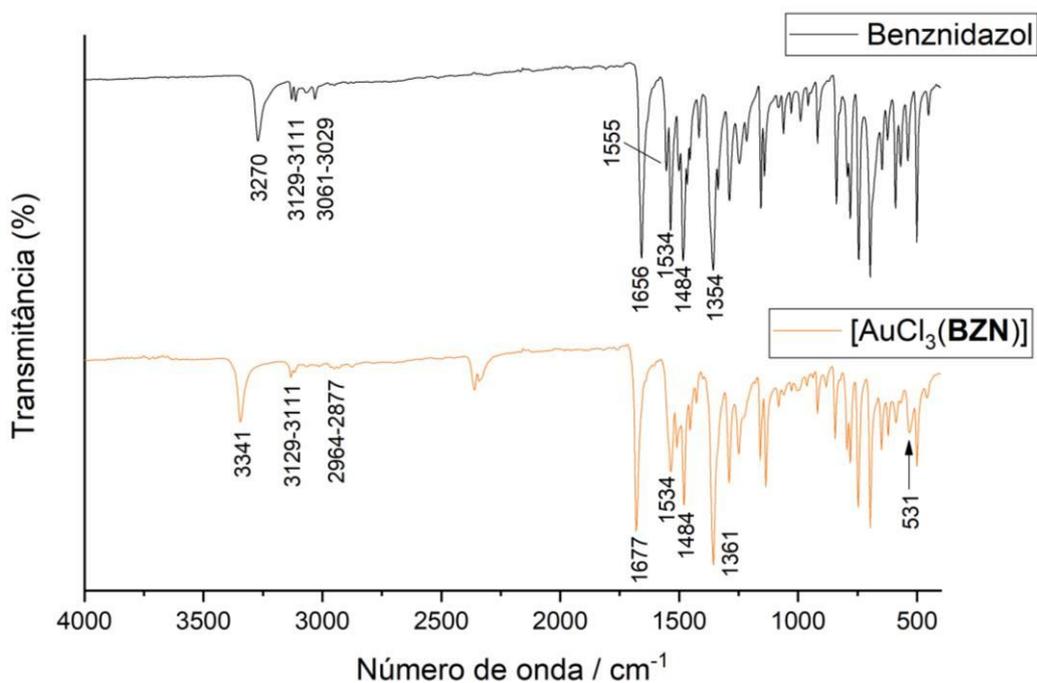
(6) $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ e (7) $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/3 \text{tht}$.

Composto	Atribuição (cm^{-1})						
	vN-H	vC-H	vC=O	vC=N	vC=C	vNO ₂	vAu-N
BZN	3270	3129-3111; 3061-3029	1656	1555, 1534	1484	1354	-
(6)	3341	3129-3111; 2964-2877	1677	1534	1484	1361	531
(7)	3270	3125-3109; 3025	1656	1555, 1534	1484	1354	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

No espectro de infravermelho do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ (Figura 34) há o surgimento de um novo modo vibracional em 531 cm^{-1} , o qual pode ser atribuído ao estiramento da ligação Au-N (PEREIRA, C. S. *et al.* 2022). A posição de coordenação do Benznidazol ao centro metálico, através do nitrogênio imidazólico da molécula, é demonstrada pelo deslocamento de 21 cm^{-1} para menores frequências de absorção da banda C=N, em 1534 cm^{-1} , cuja ligação foi enfraquecida pela distribuição de sua nuvem eletrônica que agora também está ligada ao íon Au(III). A ressonância do anel imidazólico do ligante também foi afetada por sua coordenação ao centro metálico, devido ao deslocamento de 7 cm^{-1} para maiores frequências de absorção da banda referente ao grupo nitro. A formação da ligação coordenada também perturbou as frequências de absorção das bandas N-H e C=O com deslocamentos de 71 e 21 cm^{-1} para maiores números de onda respectivamente, para este complexo metálico.

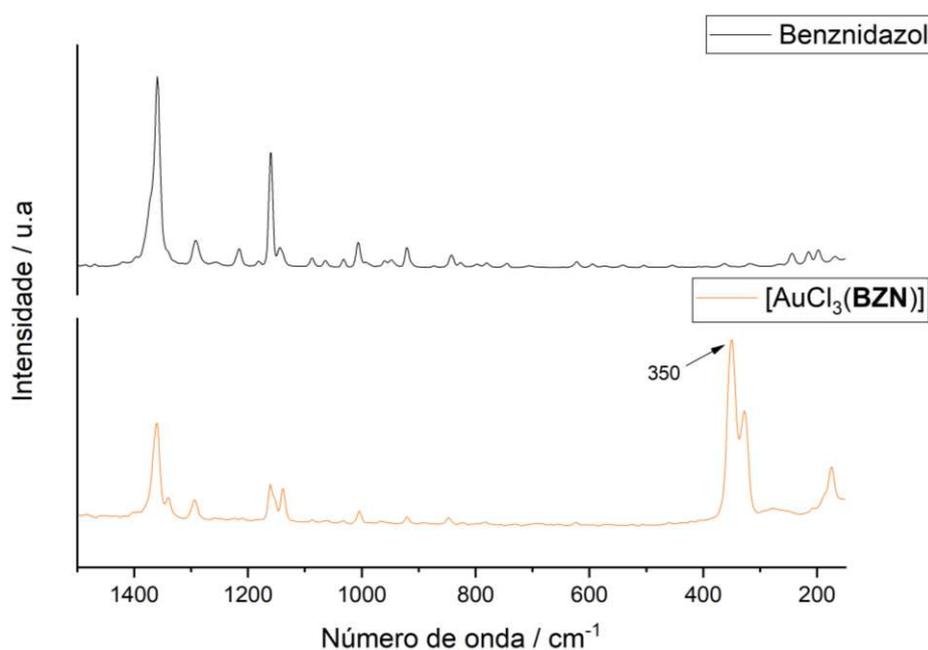
Figura 34 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

No espectro Raman do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ (Figura 35) há o surgimento de um novo modo vibracional em 350 cm^{-1} , o qual é atribuído ao estiramento da ligação Au-Cl, fato que confirma a presença dos ligantes clorido na esfera de coordenação do complexo metálico (MURPHY & LAGRANGE, 1998).

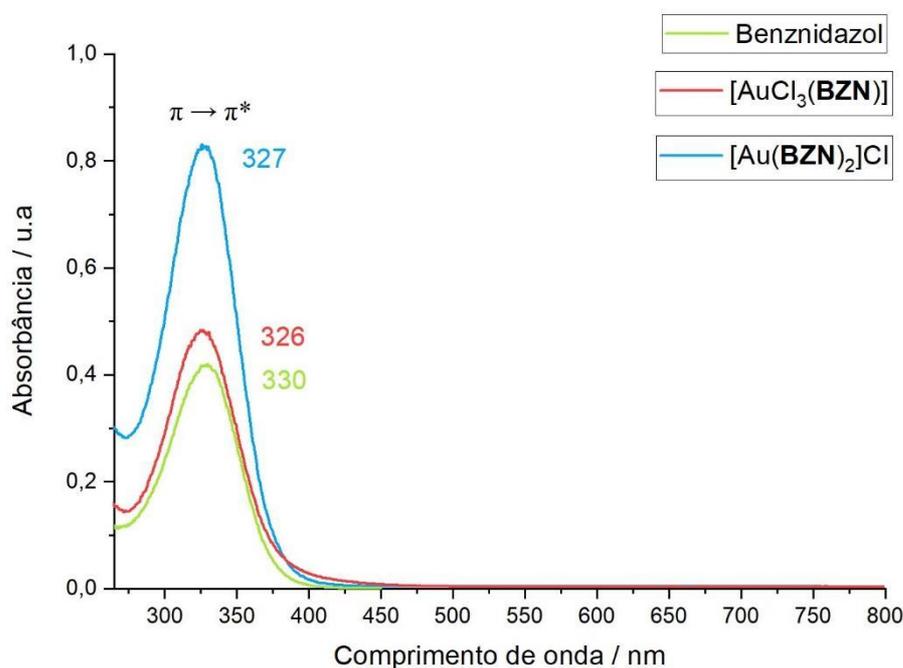
Figura 35 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros eletrônicos na região UV-Vis dos complexos metálicos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$ (Figura 36) apresentam as bandas de transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos do Benznidazol, cuja coordenação ao centro metálico é evidenciada pelo deslocamento hipsocrômico de 3-4 nm para ambos os compostos devido às alterações provocadas em suas estruturas moleculares (Tabela 16).

Figura 36 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do BZN e dos compostos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 16 - Atribuição das bandas de absorção dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do BZN e dos compostos $[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$ e $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$.

Composto	$\lambda_{\text{máx}} - \pi \rightarrow \pi^*$ (nm)	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
BZN	330	7947
$[\text{AuCl}_3(\text{BZN})]$	326	28041
$[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$	327	-

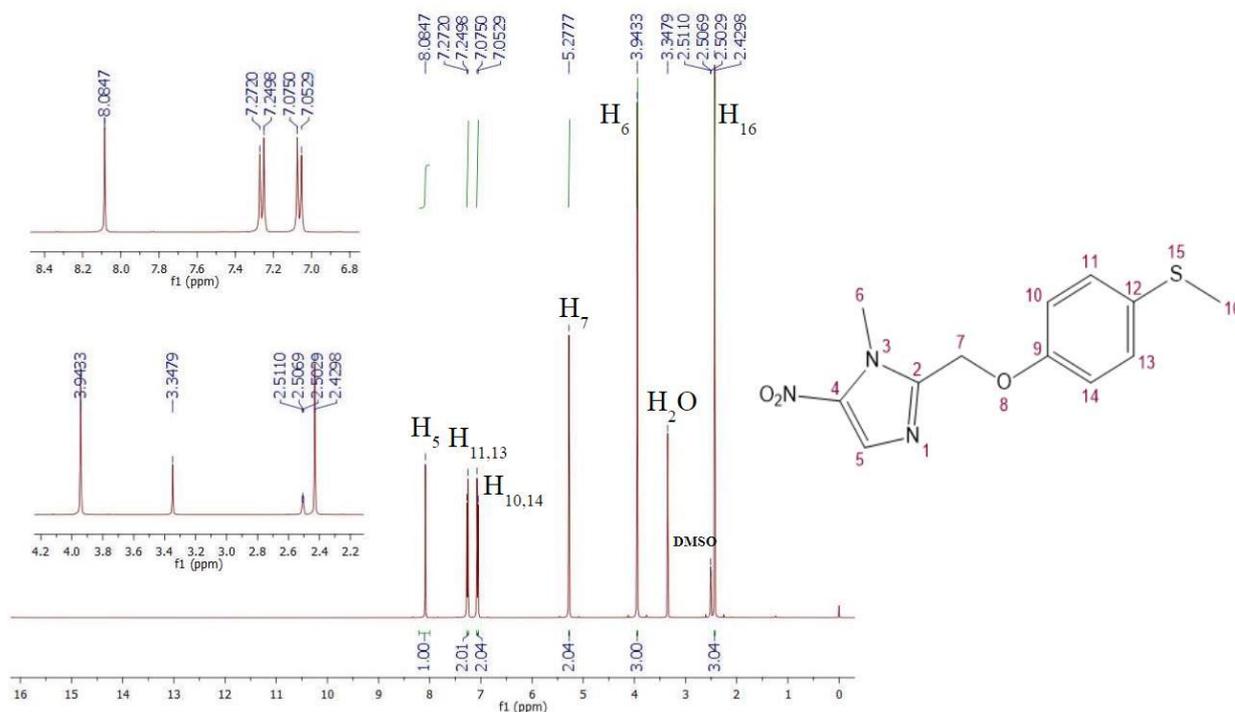
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DERIVADOS DO FEXINIDAZOL

O ligante comercial Fexinidazol foi caracterizado a fim de se obter parâmetros sobre a sua estrutura, a título de comparação com os complexos metálicos sintetizados.

No espectro de RMN de ^1H do Fexinidazol em $\text{DMSO-}d_6$, ilustrado na Figura 37, é possível visualizar o sinal do hidrogênio H_5 ligado ao carbono do anel imidazólico, situado em δ 8,08 ppm, de multiplicidade simpleto e integrado para um próton. Os três hidrogênios H_6 ligados ao carbono metílico conectado ao nitrogênio do anel imidazólico são atribuídos ao simpleto centrado em δ 3,94 ppm, e integrado para três prótons. O simpleto presente em δ 5,28 ppm é associado aos hidrogênios H_7 do carbono metilênico, com integral para dois prótons. Os dois dupletos em efeito teto, situados em δ 7,25 e 7,06 ppm são referentes aos hidrogênios do anel aromático, $\text{H}_{11,13}$ e $\text{H}_{10,14}$, respectivamente, com integral somada para quatro prótons. Por fim, em δ 2,43 ppm possui um simpleto, correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico conectado ao enxofre, com integral para três prótons.

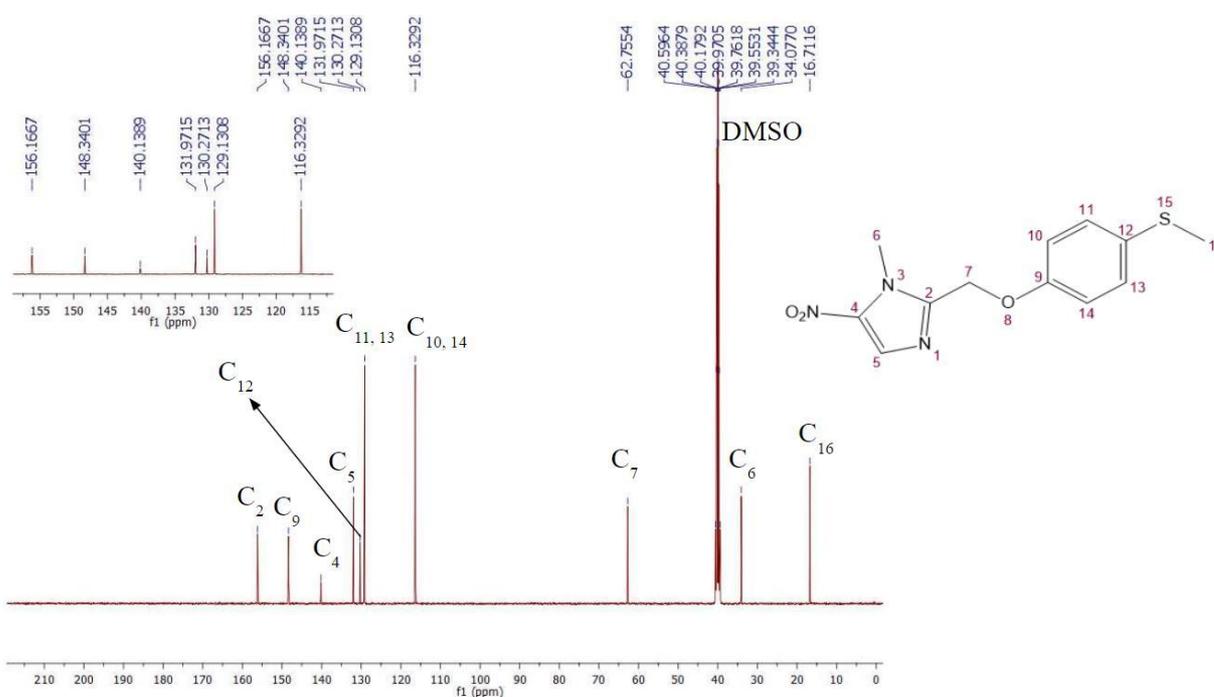
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H do Fexinidazol em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os carbonos metínicos e quartenários estão posicionados na região mais desblindada do espectro de RMN de ^{13}C do Fexinidazol em $\text{DMSO}-d_6$ (Figura 38). Os carbonos metínicos, C_5 posicionado no anel imidazólico, $\text{C}_{10,14}$ e $\text{C}_{11,13}$ da região aromática situam-se em δ 131,97, 116,33 e 129,13 ppm, na devida ordem. Os carbonos quartenários C_2 e C_4 presentes no anel imidazólico são os sinais atribuídos em δ 156,57 e 140,14 ppm respectivamente, enquanto os carbonos aromáticos C_9 e C_{12} possuem deslocamento químico de δ 148,34 e 130,27 ppm, nessa ordem. Os sinais em δ 34,08 e 16,71 ppm são concernentes aos carbonos metílicos C_6 e C_{16} , respectivamente. Por fim, o único carbono metilênico, C_7 , se encontra na região de δ 62,76 ppm.

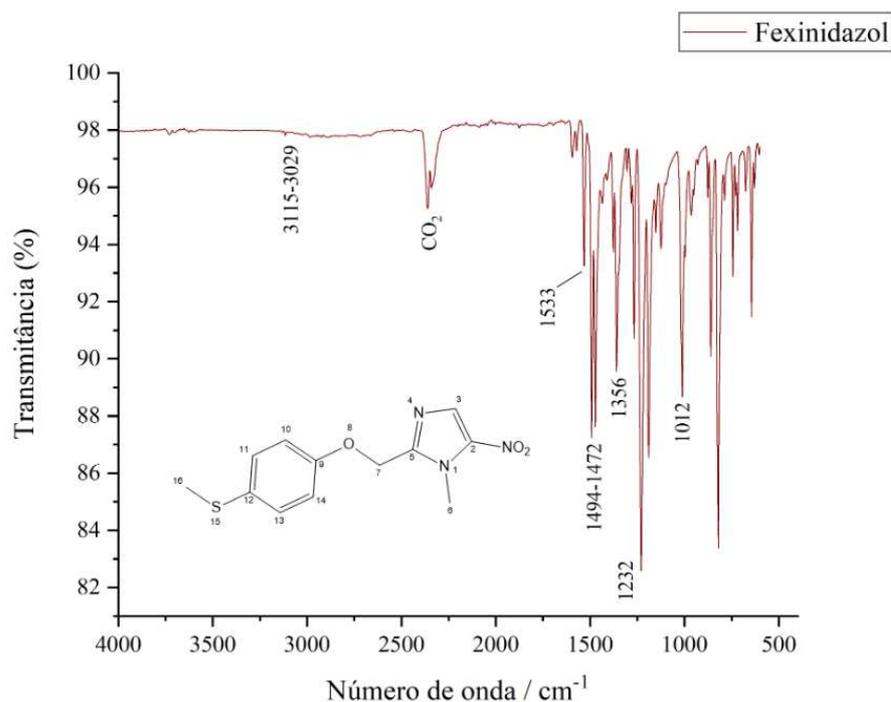
Figura 38 - Espectro de RMN de ^{13}C do Fexinidazol em $\text{DMSO}-d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

As bandas C-H de grupos aromáticos e alifáticos do espectro de infravermelho do Fexinidazol (Figura 39) possuem baixa intensidade e estão presentes no intervalo de 3115-3029 cm^{-1} . O estiramento C=N é atribuído a uma banda centrada em 1533 cm^{-1} . As ligações entre carbonos aromáticos C=C são demonstradas pelo intervalo de absorção em 1494-1472 cm^{-1} . O grupo funcional NO_2 absorve a radiação infravermelha na região de 1356 cm^{-1} . As bandas de estiramento assimétrico e simétrico da ligação C-O do grupo funcional éter presente na molécula estão posicionadas em 1232 e 1012 cm^{-1} respectivamente.

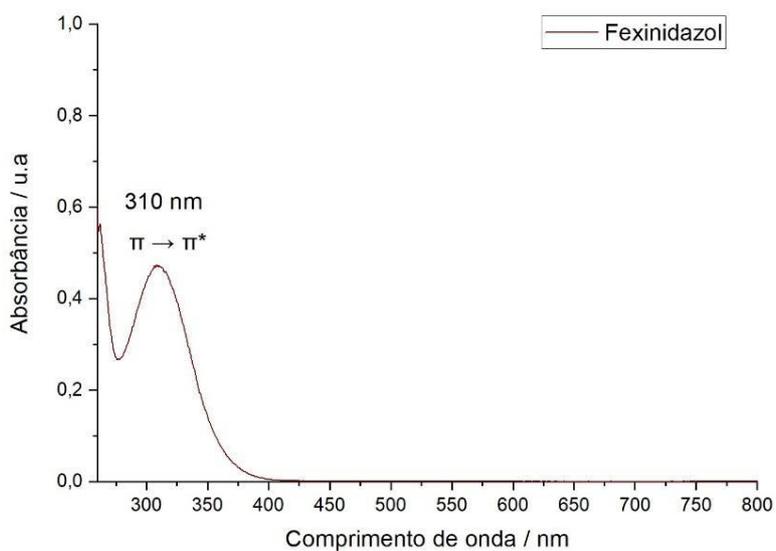
Figura 39 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante Fexinidazol.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O espectro eletrônico UV-Vis do Fexinidazol (Figura 40) apresenta uma banda com comprimento de onda máximo em 310 nm referente às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$, devido à deslocalização de carga dos grupos aromáticos presentes na molécula.

Figura 40 - Espectro eletrônico de absorção na região UV-Vis em DMSO do Fexinidazol.

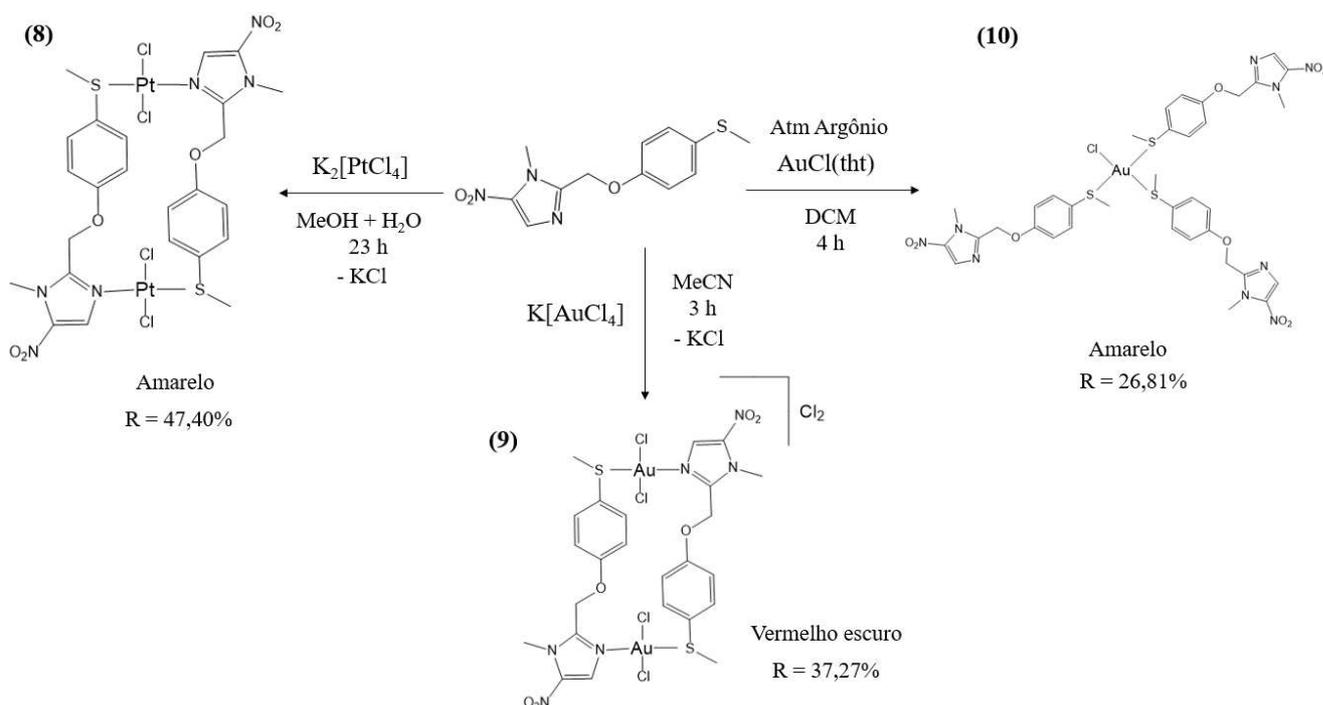


Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

4.2.1 [PtCl₂(FXZ)]₂ (**8**), [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ (**9**) e [AuCl(FXZ)₃] (**10**)

As rotas sintéticas para obtenção dos compostos de coordenação, [PtCl₂(FXZ)]₂ (**8**), [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ (**9**) e [AuCl(FXZ)₃] (**10**), derivados do Fexinidazol, sob condições reacionais moderadas estão representadas no Esquema 4. As reações ocorrem espontaneamente à temperatura ambiente em etapa única, com uma cinética mais rápida em comparação com as rotas sintéticas para obtenção dos complexos metálicos derivados do Benznidazol. Ocorre a substituição de dois ligantes clorido da esfera de coordenação dos precursores K₂[PtCl₄] e K[AuCl₄] por dois ligantes Fexinidazol para originar os complexos [PtCl₂(FXZ)]₂ e [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ respectivamente, enquanto que o ligante tht do precursor AuCl(tht) é substituído por três ligantes Fexinidazol para formar o composto [AuCl(FXZ)₃].

A reação para a síntese do composto [PtCl₂(FXZ)]₂ produz um precipitado amarelo pouco solúvel na mistura reacional. O produto originado na síntese do complexo [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ é um óleo vermelho escuro, que na presença de hexano forma um sólido higroscópico. A rota sintética do composto [AuCl(FXZ)₃], realizada em atmosfera inerte de argônio, forma um sólido amarelo solúvel no solvente reacional. A proporção estequiométrica 1:1 foi inicialmente idealizada para síntese de tal complexo **10**, no entanto, os resultados da caracterização sugerem a coordenação de três ligantes ao íon Au(I), fator que influenciou no rendimento da reação, pois não foi possível estudar detalhadamente seus parâmetros.

Esquema 4 - Rotas sintéticas dos compostos **8**, **9** e **10**.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os resultados experimentais obtidos para a análise elementar C, H, N e S dos complexos metálicos destacados estão de acordo com as prováveis fórmulas moleculares calculadas propostas, com erros absolutos inferiores a 0,8% (Tabela 17).

A condutividade molar encontrada para os compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$, em solução de DMSO 1 mM, foi da ordem de 4,80 e 4,66 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ respectivamente, ambas localizadas no intervalo abaixo de 20 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, reportado na literatura para complexos metálicos neutros, o que está em consonância com as estruturas propostas. O composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ apresentou um valor de condutividade de 61,56 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, compreendido na faixa de 54 – 110 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, reportada para eletrólitos 1:2, o que está em conformidade com a estrutura iônica proposta. (VELHO, 2006).

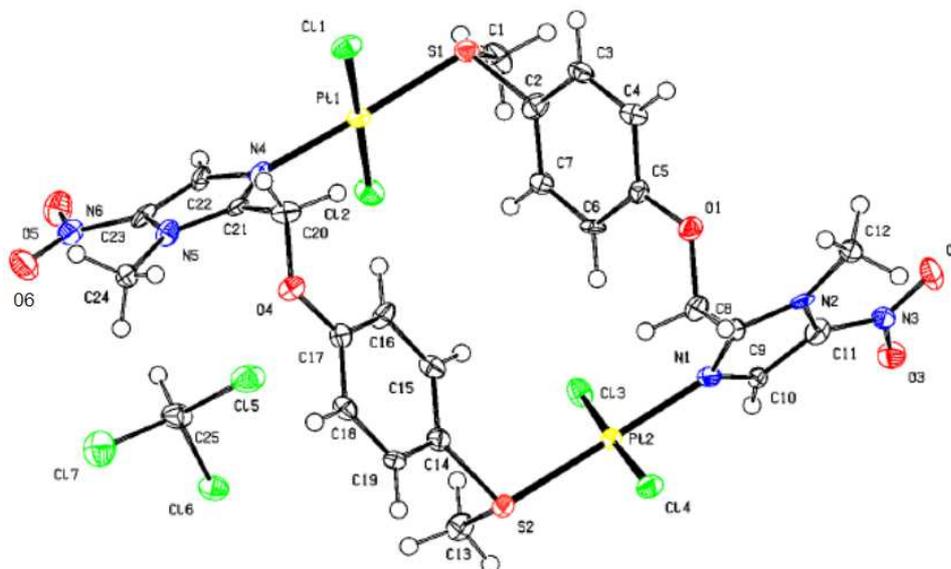
Tabela 17 - Dados de Análise Elementar (CHNS) e Condutividade Molar (Λ_M) dos compostos (8) $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2 \cdot 1/3 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ e (10) $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3] \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$.

Composto	%C (%C*)	%H (%H*)	%N (%N*)	%S (%S*)	$\Lambda_M (\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1})$
$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	27,86 (27,25)	2,36 (2,62)	8,31 (7,53)	6,05 (5,74)	$4,80 \pm 0,06$
$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	27,23 (27,10)	3,03 (2,90)	7,04 (6,78)	4,65 (5,17)	$61,56 \pm 0,09$
$[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$	42,03 (41,94)	4,39 (4,28)	10,98 (11,00)	-	$4,66 \pm 0,02$

*CHNS: %Experimental (%Calculado).

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A estrutura do complexo metálico dinuclear $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ (Figura 41) foi elucidada por Difração de Raios-X devido a obtenção de um cristal de sistema cristalino monoclinico de grupo espacial Cc, o qual é adequado para essa medida. Os íons Pt(II) estão dispostos entre dois ligantes Fexinidazol a um ângulo próximo de 180° com uma geometria quadrática plana regular de configuração trans, onde são formadas ligações coordenadas dos centros metálicos com os ligantes tanto pelo nitrogênio imidazólico quanto pelo enxofre. Quatro ligantes cloridos estão coordenados, sendo dois em cada íon metálico e ambos em configurações trans, a um ângulo próximo de 90° dos ligantes Fexinidazol. Na estrutura ainda é possível visualizar a presença de uma molécula de clorofórmio deuterado na esfera de solvatação do complexo metálico, em razão deste ter sido cristalizado em um tubo de RMN contendo tal solvente. Os comprimentos e os ângulos de ligação encontram-se na Tabela 18.

Figura 41 - Estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 18 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) da estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$.

Parâmetros geométricos selecionados					
Comprimentos de ligação (Å)					
Pt1-S1	2,274 (3)	Pt1-Cl2	2,294 (3)	Pt2-Cl3	2,299 (3)
Pt1-N4	2,048 (12)	Pt2-S2	2,275 (3)	Pt2-Cl4	2,303 (3)
Pt1-Cl1	2,292 (3)	Pt2-N1	2,052 (11)		
Ângulos de Ligação (°)					
N4-Pt1-S1	176,4 (3)	S1-Pt1-Cl2	96,23 (11)	N1-Pt2-Cl4	90,1 (3)
N4-Pt1-Cl1	91,2 (3)	Cl1-Pt1-Cl2	177,90 (11)	S2-Pt2-Cl3	95,71 (10)
N4-Pt1-Cl2	87,3 (3)	N1-Pt2-S2	175,8 (3)	S2-Pt2-Cl4	86,58 (10)
S1-Pt1-Cl1	85,23 (11)	N1-Pt2-Cl3	87,7 (3)	Cl3-Pt2-Cl4	176,76 (11)

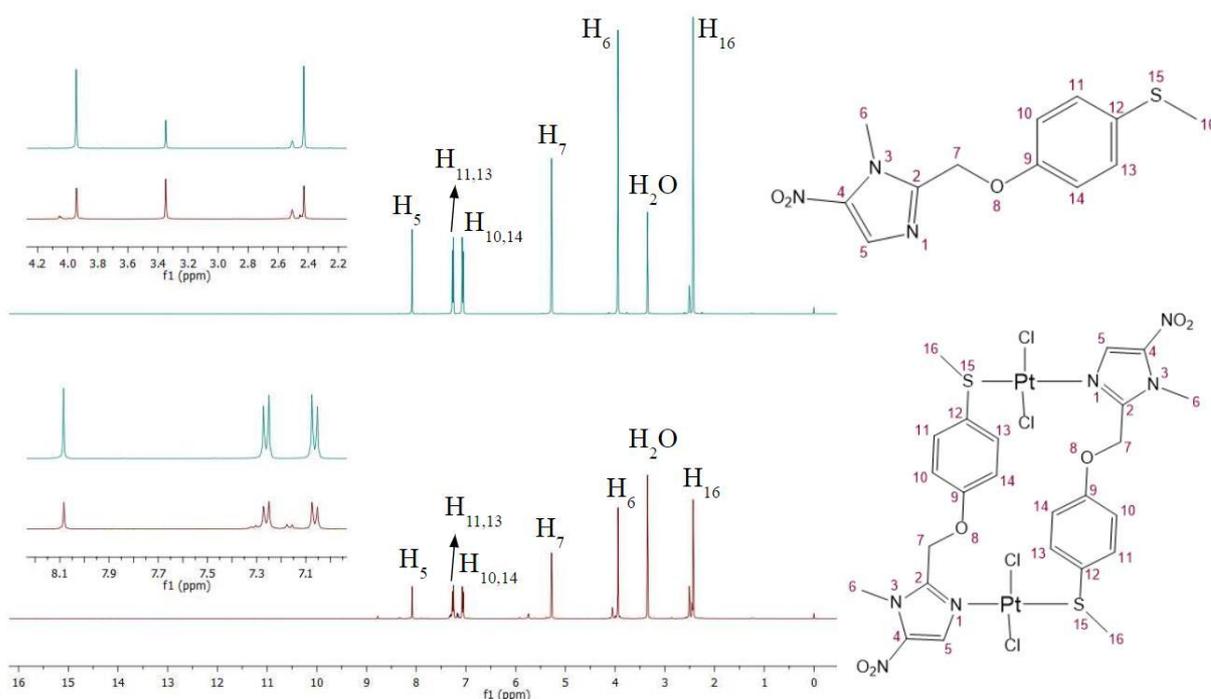
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em virtude da semelhança química entre os íons isoeletrônicos de configuração eletrônica d^8 , Pt(II) e Au(III), propõe-se a estrutura do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com a mesma disposição espacial do complexo $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$. Esta asserção baseia-se na propriedade do íon Au(III) em adotar a geometria quadrática plana para complexos metálicos, assim como, o ligante Fexinidazol em produzir compostos de coordenação dinucleares, com a formação de ligações coordenadas simultâneas através do nitrogênio imidazólico e o enxofre da molécula com os centros metálicos.

Comumente, compostos de coordenação de Au(I), de configuração eletrônica d^{10} , possuem geometria linear, com um ângulo de ligação de 180° entre o centro metálico e os ligantes. No entanto, os resultados de análise elementar e condutimetria do composto $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$ sugerem a presença de três ligantes Fexinidazol e um ligante clorido em sua esfera de coordenação, e de acordo com esses dados, propõe-se a geometria quadrática plana para tal complexo metálico. Esta geometria está fundamentada em alguns casos reportados na literatura para disposições espaciais atípicas para complexos metálicos de Au(I), como por exemplo quadrática plana, trigonal plana e outras pouco comuns (GIMENO & LAGUNA, 1997; ABDOU, *et al.* 2009; ONG, *et al.* 2019; GRÜNDLINGER, *et al.* 2021).

O espectro de RMN de ^1H , em $\text{DMSO-}d_6$, do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ (Figura 42) apresenta os sinais referentes aos prótons do Fexinidazol, entretanto, sem alterações aparentes nos deslocamentos químicos dos sinais dos hidrogênios H_{16} , H_5 e $\text{H}_{11,13}$ (Tabela 19), os quais estão próximos às posições de coordenação do ligante ao íon Pt(II), que são através do nitrogênio imidazólico e enxofre. A fração da molécula de éter dietílico, ocluída na esfera de solvatação do complexo **8**, é atribuída ao sinal de baixa intensidade dos prótons metilênicos do solvente sobreposto ao sinal da água em aproximadamente 3,35 ppm.

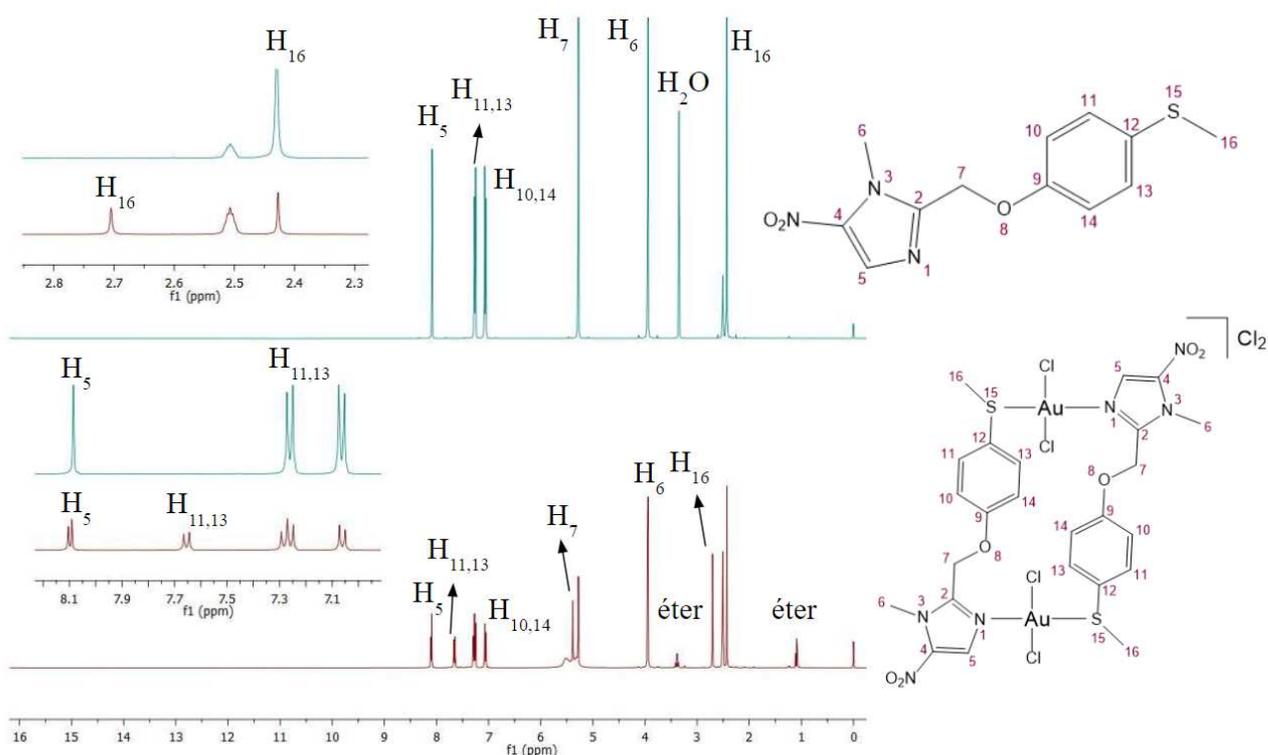
Figura 42 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

O espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$, obtido em $\text{DMSO-}d_6$, está representado na Figura 43. Além da presença dos sinais característicos do Fexinidazol, os prótons H_{16} , H_5 , $\text{H}_{11,13}$ e H_7 aparecem deslocados 0,27, 0,02, 0,39 e 0,10 ppm em comparação com o ligante livre, respectivamente (Tabela 19). As variações destacadas confirmam a coordenação do ligante ao íon Au(III) tanto pelo enxofre quanto pelo nitrogênio imidazólico da molécula, pois são sinais próximos à tais posições de coordenação, os quais sofreram perturbações em seu campo magnético, pois agora também são influenciados pela presença do centro metálico. Observa-se neste espectro a instabilidade do composto no solvente indicado, devido à presença dos sinais do ligante livre. A molécula de éter dietílico presente na esfera de solvatação do complexo **9** é atribuída aos sinais em 3,38 e 1,09 ppm.

Figura 43 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ em $\text{DMSO-}d_6$.

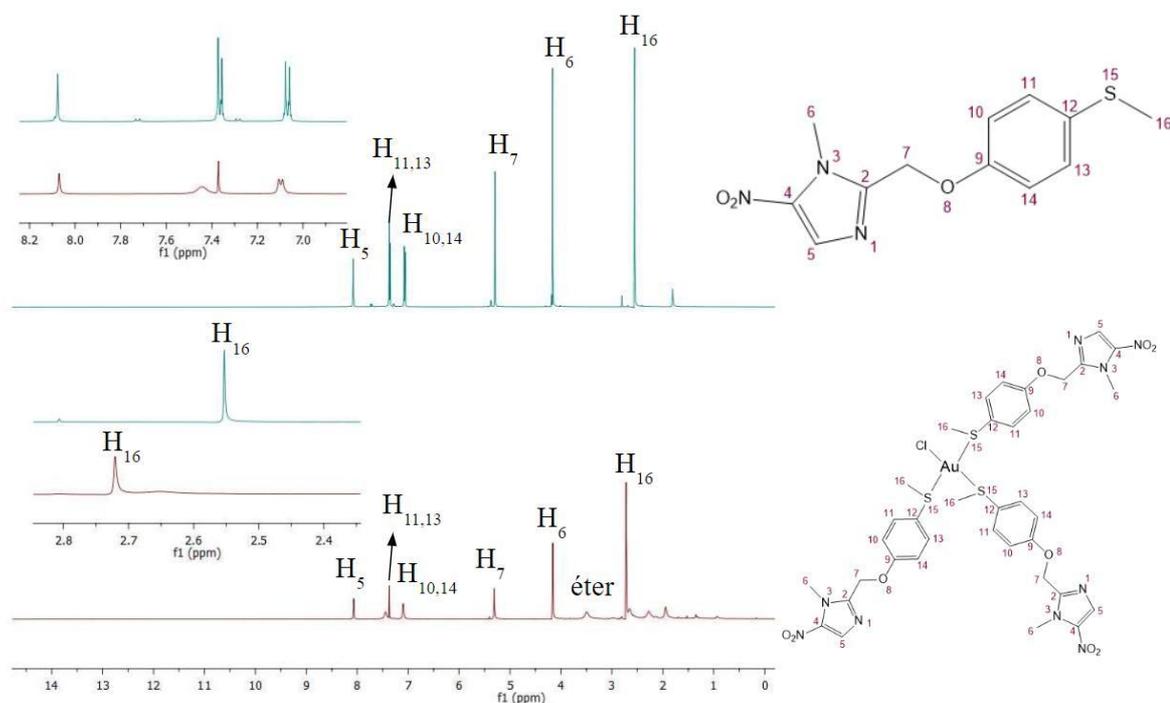


Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

No espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$, realizado em CDCl_3 (Figura 44), pode-se observar os sinais inerentes ao Fexinidazol. O sinal dos prótons H_{16} , em 2,72 ppm, sofreu um deslocamento de 0,17 ppm em comparação com o ligante isolado, evidência sugerida pela formação da ligação coordenada entre o íon Au(I) e o enxofre da molécula, pois ambas as espécies formam um par ácido-base de natureza mole e possuem afinidade termodinâmica,

conforme descrita na teoria de Pearson. Ademais, na região de 3,49 e 1,32 ppm aparecem os sinais referentes à molécula de éter dietílico ocluída na esfera de solvatação do composto.

Figura 44 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Fexinidazol com o composto $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$ em CDCl_3 .



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

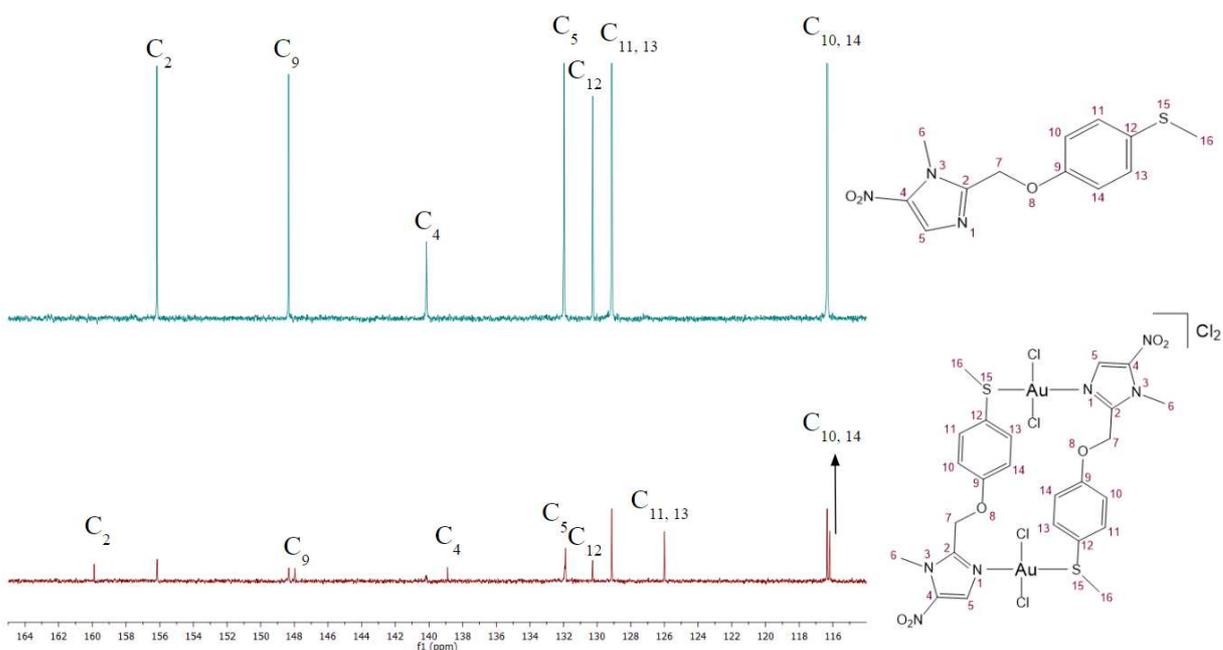
Tabela 19 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais H_5 , H_{16} , $\text{H}_{11,13}$ e H_7 dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$.

Sinal	Deslocamento químico RMN de ^1H (ppm)				
	FXZ (DMSO- d_6)	$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$	$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	FXZ (CDCl_3)	$[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$
H_5	8,08	8,08	8,10	8,08	8,07
$\Delta\delta \text{H}_5$	-	0	0,02	-	0,01
H_{16}	2,43	2,43	2,70	2,55	2,72
$\Delta\delta \text{H}_{16}$	-	0	0,27	-	0,17
$\text{H}_{11,13}$	7,26	7,26	7,65	7,37	7,37
$\Delta\delta \text{H}_{11,13}$	-	0	0,39	-	0
H_7	5,28	5,28	5,38	5,30	5,31
$\Delta\delta \text{H}_7$	-	0	0,10	-	0,01

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros de RMN de ^{13}C , em $\text{DMSO-}d_6$, dos complexos metálicos de Pt(II) e Au(III) apresentam os sinais concernentes ao ligante Fexinidazol, com diferenças ínfimas em relação ao deslocamento químico dos carbonos próximos às posições de coordenação do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$. Enquanto para o complexo $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ (Figura 45) tais sinais possuem diferenças notáveis para os carbonos C_2 , C_4 , $\text{C}_{11,13}$ e $\text{C}_{10,14}$, em razão da alteração do campo magnético destes frente à ressonância, pois agora há a interferência do centro metálico próximo aos sítios de coordenação propostos, que são o nitrogênio imidazólico e o enxofre da molécula do ligante. Observa-se ainda neste espectro, a presença dos sinais atribuídos aos carbonos do ligante livre, devido à instabilidade do composto no solvente indicado. Os dados encontram-se na Tabela 20.

Figura 45 - Expansão dos sinais dos espectros de RMN de ^{13}C do Fexinidazol e o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 20 - Deslocamentos químicos, em ppm, dos sinais de carbono selecionados dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.

Deslocamento químico RMN de ^{13}C (ppm)			
Sinal	FXZ (DMSO- d_6)	$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$
C_2	156,17	156,15	159,89
$\Delta\delta \text{C}_2$	-	0,02	3,72
C_4	140,14	140,12	139,82
$\Delta\delta \text{C}_4$	-	0,02	0,32
$\text{C}_{11,13}$	129,13	129,12	126,00
$\Delta\delta \text{C}_{11,13}$	-	0,01	3,13
$\text{C}_{10,14}$	116,33	116,33	116,18
$\Delta\delta \text{C}_{10,14}$	-	0	0,15
C_{16}	16,71	16,72	16,72
$\Delta\delta \text{C}_{16}$	-	0,01	0,01

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos metálicos destacados apresentam as bandas características dos grupos alifáticos, aromáticos e funcionais presentes no Fexinidazol, fato que confirma sua coordenação aos centros metálicos, porém há alterações significativas, fora da margem de incerteza do equipamento, em determinadas bandas apenas para o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$. As frequências de estiramento vibracional e suas respectivas atribuições encontram-se na Tabela 21.

Tabela 21 - Atribuição das bandas de infravermelho do FXZ e dos compostos

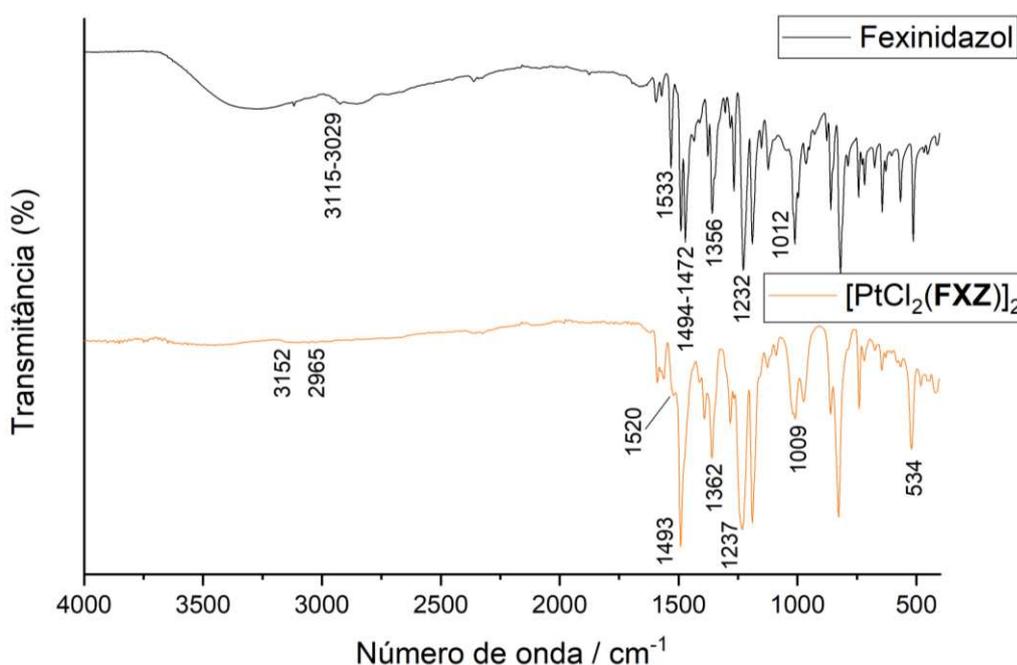
(8) $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2 \cdot 1/3 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ e
(10) $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3] \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$.

Composto	Atribuição (cm^{-1})					
	$\nu\text{C-H}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=C}$	νNO_2	$\nu\text{C-O}$	$\nu\text{Pt-N}$
FXZ	3115-3029	1533	1494-1472	1356	1232, 1012	-
(8)	3152, 2965	1520	1493	1362	1237, 1009	534
(9)	3101-3045, 2975-2891	1536	1494	1356	1236, 1013	-
(10)	3093, 2989-2877	1533	1490	1357	1228, 1009	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

No espectro de infravermelho do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ (Figura 46), a banda centrada em 534 cm^{-1} aparece alargada e deslocada 24 cm^{-1} em comparação com o ligante isolado, tal evidência sugere que a banda de estiramento da ligação Pt-N esteja sobreposta a uma banda original do Fexinidazol, visto que nesta região é comum a ocorrência de frequências de absorção relacionadas ao modo vibracional mencionado, conforme relatado na literatura (NAKAMOTO, 2009). Além do mais, a banda de uma das posições de coordenação, C=N em 1520 cm^{-1} , manifestou-se deslocada 13 cm^{-1} para menores frequências de absorção em relação ao ligante livre, fenômeno o qual está associado com o enfraquecimento de tal ligação, devido a redistribuição de sua nuvem eletrônica que agora também se encontra compartilhada com o centro metálico. A ressonância do anel imidazólico também foi afetada para este complexo metálico derivado do Fexinidazol, em razão do deslocamento de 6 cm^{-1} para maiores frequências de absorção da banda do grupo nitro, pois a deslocalização de cargas teve seu efeito suprimido com a formação da ligação coordenada, tornando assim a ligação NO_2 mais forte.

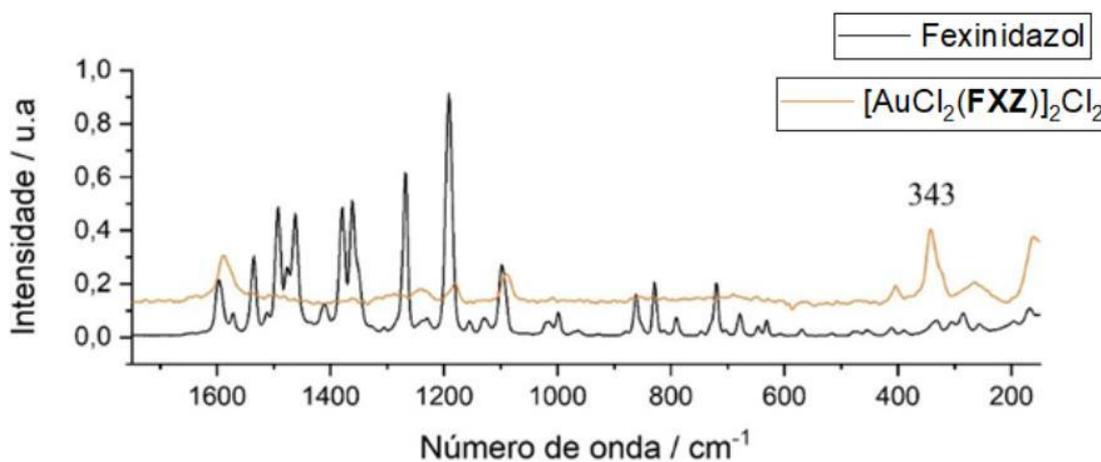
Figura 46 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Embora a resolução das frequências vibracionais presentes no espectro Raman do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ (Figura 47) esteja baixa, é possível visualizar o surgimento de uma nova banda em 343 cm^{-1} , a qual está associada ao estiramento Au-Cl, o que confirma a presença dos ligantes clorido na esfera de coordenação do complexo metálico (MURPHY & LAGRANGE, 1998).

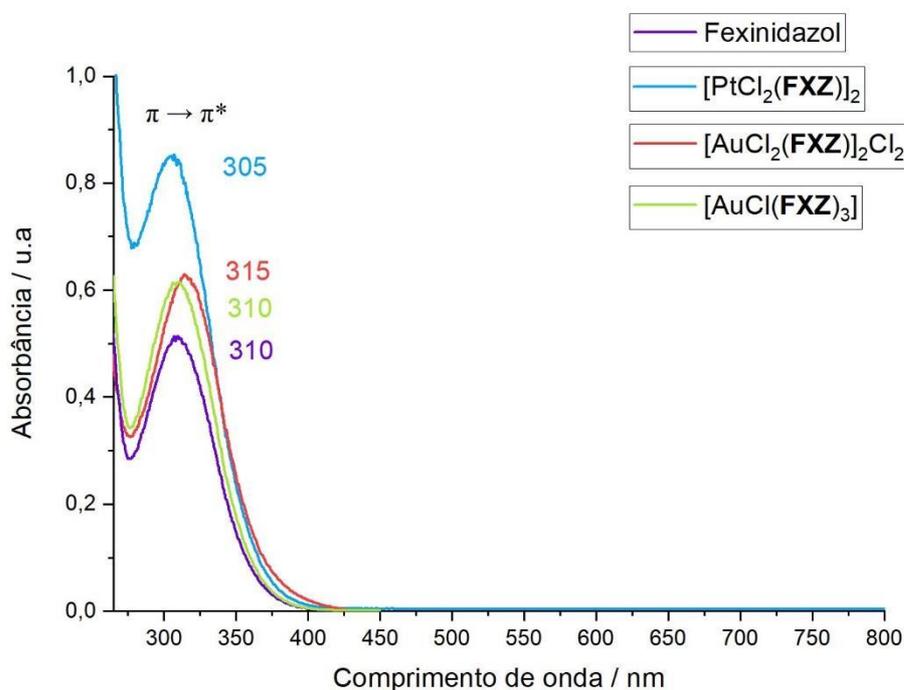
Figura 47 - Espectros vibracionais Raman do FXZ e do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Nos espectros eletrônicos UV-Vis dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$ (Figura 48), as bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos do Fexinidazol, apresentam deslocamentos hipsocrômicos e batocrômicos, em relação à sua forma livre (Tabela 22), demonstrando que a ligação coordenada entre os íon Pt(II) e Au(III) com o Fexinidazol promoveram alterações na estrutura eletrônica do ligante livre.

Figura 48 - Espectros de absorção UV-Vis (DMSO) do FXZ e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 22 - Atribuição das bandas de absorção e seus respectivos coeficientes de absorvidade molar dos espectros eletrônicos UV-Vis em DMSO, do FXZ e dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ e $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$.

Composto	$\lambda_{\text{máx}} - \pi \rightarrow \pi^*$ (nm)	ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)
FXZ	310	7748
$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	305	48790
$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	315	8742
$[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$	310	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

4.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

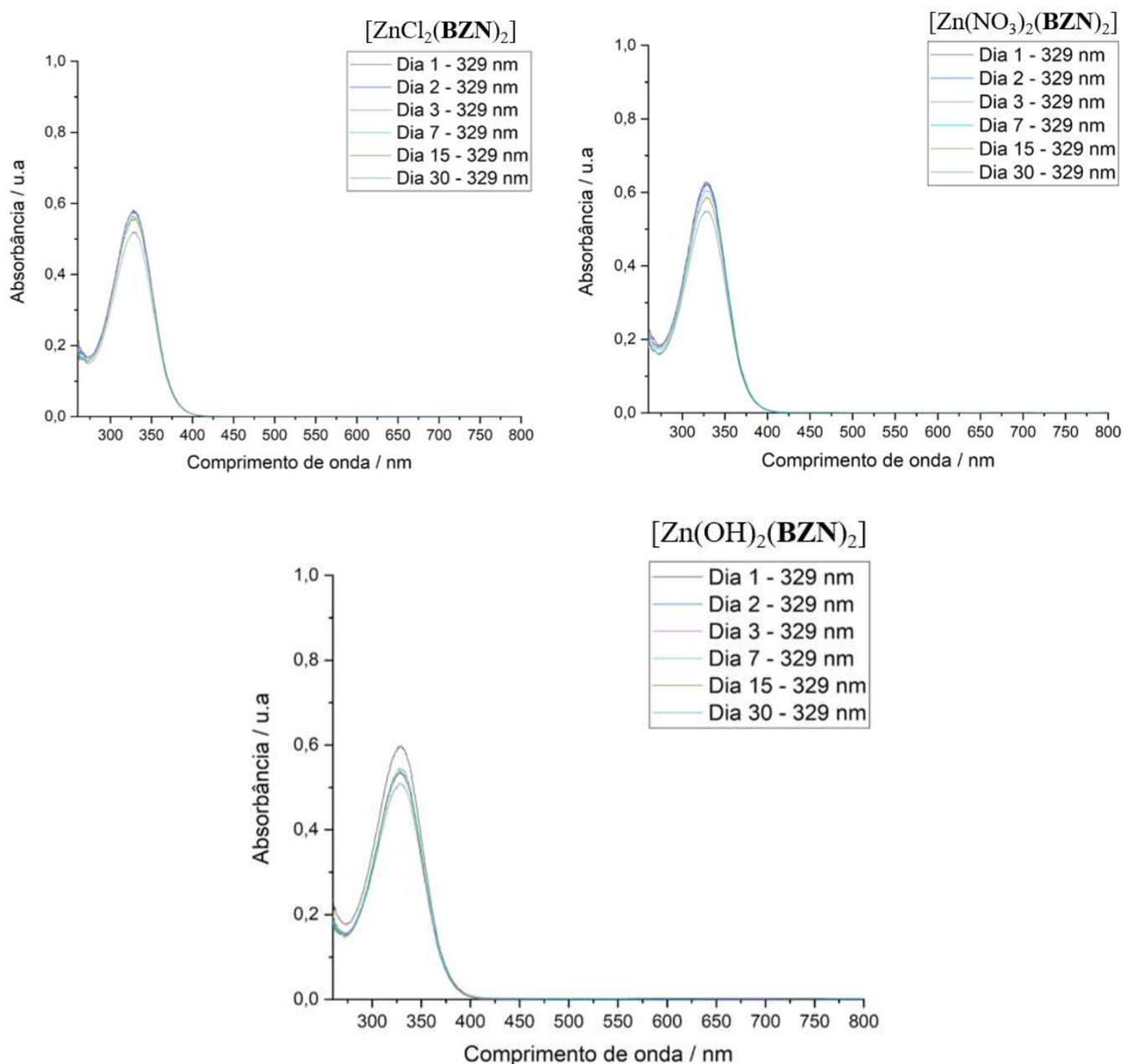
Os ensaios para avaliação da atividade biológica dos complexos metálicos sintetizados contra o parasita *T. cruzi*, são realizados em uma solução de DMSO por um período de incubação de 72h para analisar o efeito do potencial metalofármaco frente ao parasita. Desta forma, é essencial compreender o comportamento dos compostos e sua estabilidade diante do solvente citado durante o tempo indicado.

O estudo de estabilidade em solução de DMSO a uma concentração de 1 mM foi realizado para os complexos metálicos sintetizados **1**, **3**, **4**, **5** e **9** por meio das técnicas de espectroscopia eletrônica UV-Vis e condutimetria durante 30 dias, com medidas efetuadas nos 3 primeiros dias, após 7 e 15 dias, e por fim com um mês da permanência dos compostos em solução.

O solvente DMSO possui a propriedade de ser coordenante a centros metálicos, em razão da sua disponibilidade de pares eletrônicos livres no grupo sulfóxido, os quais podem afetar as estruturas originais dos compostos de coordenação. Durante os três primeiros dias de medida UV-Vis, as bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ dos grupos aromáticos do Benzimidazol coordenado aos centros metálicos dos complexos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 49) mantiveram-se inalteradas, fenômeno que revela a preservação das estruturas diante do solvente. Entretanto, a partir do sétimo dia, foi-se observada a tendência de hipocromismo, pois novas espécies variantes de ambos os compostos estavam sendo formadas, visto que os coeficientes de absorvidade molar são graficamente diferentes para cada dia indicado.

As bandas de transição $\pi \rightarrow \pi^*$, referentes aos grupos aromáticos do ligante ligado ao íon Zn(II) do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$, apresentou a tendência de hipocromismo entre os dois primeiros dias de medida, e no terceiro dia manteve-se inalterado. Com o passar do tempo, as bandas foram apresentando variações progressivas de hipocromismo (Figura 49).

Figura 49 - Estabilidade por UV-Vis dos compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.



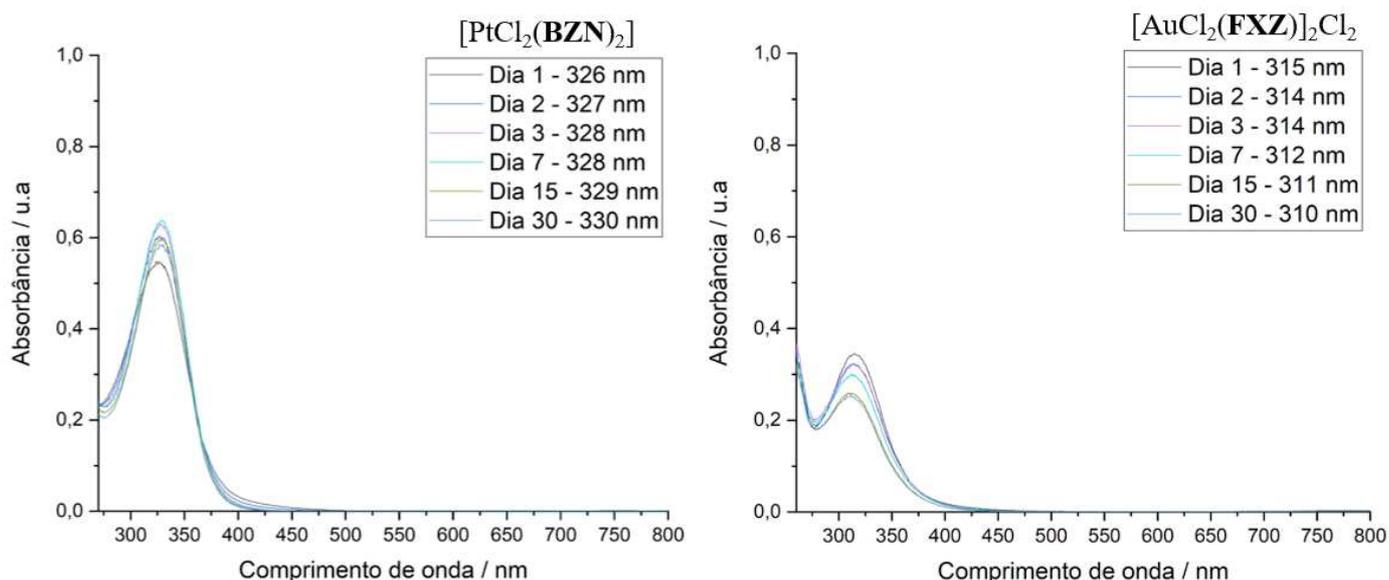
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

De acordo com os resultados dos espectros UV-Vis, obtidos para estudar a estabilidade do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})_2]\text{Cl}_2$ (Figura 50), aparentemente há a ocorrência de prováveis modificações na estrutura do complexo metálico devido à tendência de hipocromismo e deslocamentos hipsocrômicos progressivos observados a cada dia que se realizou as medidas. As alterações das bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ podem ser explicadas pela ação do solvente DMSO em trocar com os ligantes presentes na esfera de coordenação do complexo metálico. Durante o tempo

indicado, foi observada a atenuação da coloração cobreada da solução de leitura, fenômeno que indica as prováveis modificações ocorridas na estrutura do composto. Além disso, a banda medida no trigésimo dia aparece centrada em 310 nm, comprimento de onda coincidente ao Fexinidazol em sua forma livre, o que sugere a presença do ligante em maior concentração na solução estudada.

Analogamente, os espectros UV-Vis do complexo $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ (Figura 50) apresentaram a tendência de hipercromismo e deslocamentos batocrômicos progressivos das bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ do Benznidazol coordenado ao íon Pt(II), durante os dias estudados. A solução de leitura deste composto também sofreu alterações em sua coloração laranja para tons mais claros no tempo indicado, evidência que sugere a formação de espécies análogas ao complexo metálico em solução de DMSO. O pico de altura máxima da banda medida no trigésimo dia está centrada em 330 nm, comprimento de onda referente ao Benznidazol em sua forma livre, o que propõe a presença do ligante em maior concentração na solução estudada.

Figura 50 - Estabilidade por UV-Vis dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.

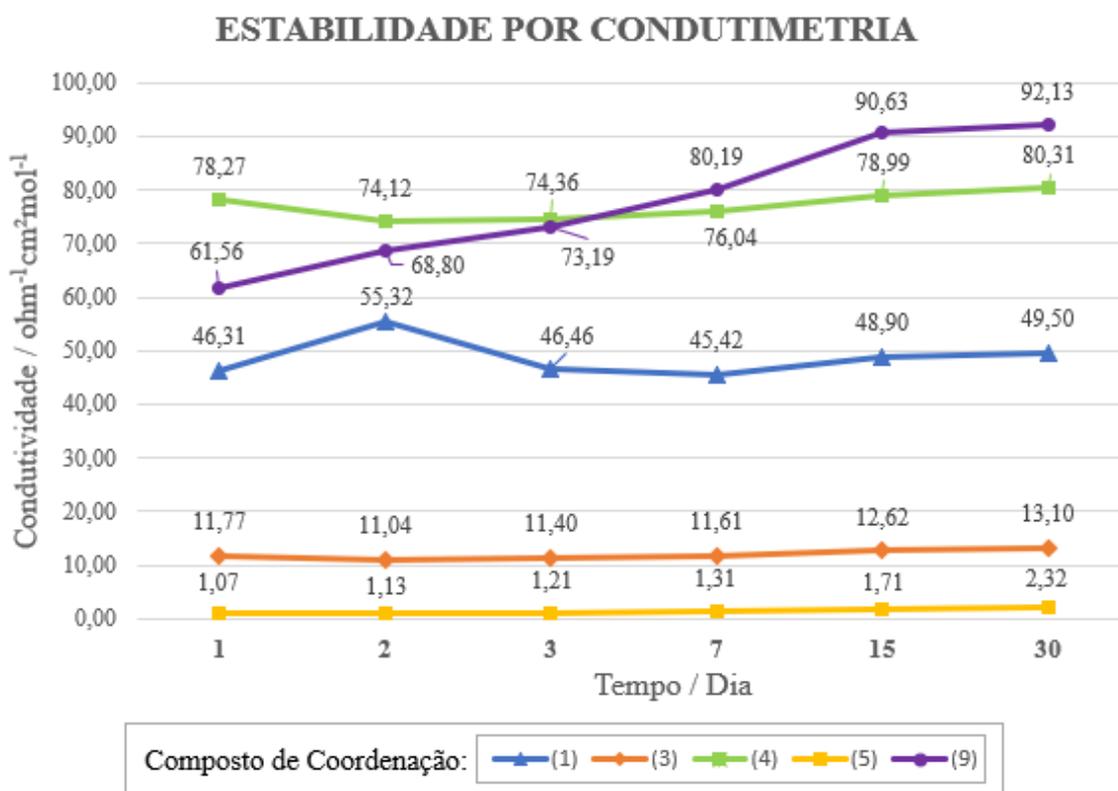


Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

O estudo de estabilidade por condutimetria dos complexos metálicos **1**, **3**, **4**, **5** e **9** (Figura 51), demonstrou que no primeiro dia de medida das soluções em DMSO dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$, os ligantes auxiliares clorido e nitrato foram substituídos por moléculas do solvente, demonstrado através dos valores de condutividade que expressaram proporções eletrolíticas 1:1 e 1:2 para cada complexo metálico, respectivamente. Durante o período de 30 dias, a faixa eletrolítica de condutividade 1:2 para o composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$

permaneceu constante, visto que todos ligantes iônicos já foram trocados desde o primeiro dia de medida. O composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ manteve sua faixa eletrolítica 1:2 constante até o trigésimo dia, porém com acréscimos nos valores de condutividade, evidência que sugere a possível troca de um ligante clorido coordenado ao íon $\text{Au}(\text{III})$ por uma molécula de DMSO. Apenas um ligante clorido é substituído da esfera de coordenação do complexo $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ pelo solvente DMSO, fenômeno observado desde o primeiro dia de medida, em razão da proporção eletrolítica 1:1 deste composto permanecer constante durante os 30 dias na presença do solvente. Os compostos $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ permaneceram imutáveis eletroliticamente em solução de DMSO no tempo decorrido, com condutividades molares reportadas para complexos metálicos neutros (VELHO, 2006).

Figura 51 - Estabilidade por condutimetria dos compostos (1) $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$, (3) $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$, (4) $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$, (5) $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$ e (9) $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

4.4 ESTUDO COMPUTACIONAL DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Serão discutidos os resultados obtidos através dos estudos computacionais realizados para a análise estrutural dos ligantes Benznidazol e Fexinidazol e seus complexos metálicos [PtCl₂(BZN)₂] nas configurações trans e cis, [PtCl₂(FXZ)₂] e [AuCl₂(FXZ)₂]Cl₂, assim como suas interações com o DNA analisadas por meio do método de Docking Molecular.

4.4.1 Análise Estrutural

As estruturas dos ligantes e seus respectivos complexos metálicos foram otimizadas em solução de DMSO pelo método DFT (B3LYP).

Os comprimentos e os ângulos de ligação calculados para a estrutura do Benznidazol em solução de DMSO estão representados na Tabela 23. Os resultados teóricos estão coerentes com dados cristalográficos reportados na literatura, com diferenças sutis em seus valores, cujos calculados apresentaram um leve acréscimo nos comprimentos de ligação, em razão da realização da otimização da estrutura em solução de DMSO, fato que promoveu um relaxamento das ligações químicas do composto (SOBRINHO, *et al.* 2008). A molécula do Benznidazol é flexível e possui vários graus de liberdade, o que a permite adotar diversas conformações, fenômeno que favorece a adequação da estrutura frente a diversos modos de coordenação. O arranjo espacial de menor energia local está ilustrado na Figura 52.

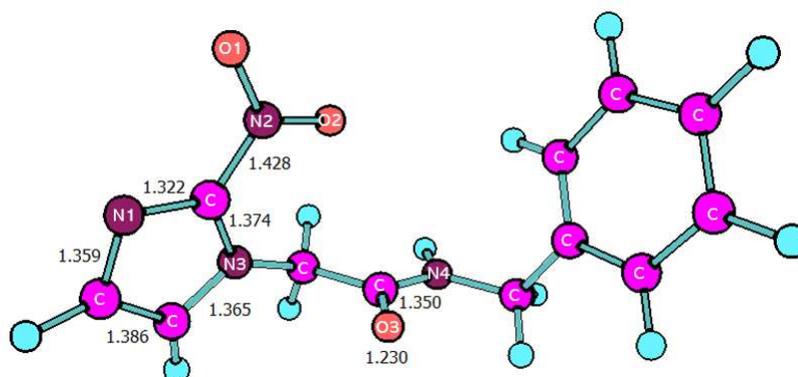
Tabela 23 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação (°) calculados para o Benznidazol.

Parâmetros geométricos calculados selecionados - Benznidazol			
Comprimentos de ligação (Å)			
C=N1	1,322 (1,314)	C=O3	1,230 (1,228)
C=C	1,386 (1,370)	C-N4 _(amida)	1,350 (1,329)
Ângulos de ligação (°)			
N1=C-N3		113,12 (113,82)	
C=C-N3		106,67 (106,76)	
O3=C-N4		124,13 (124,45)	

Valores experimentais reportados na literatura entre parêntesis (SOBRINHO, *et al.* 2008).

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 52 - Estrutura otimizada do Benznidazol com determinados comprimentos de ligação (Å) selecionados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

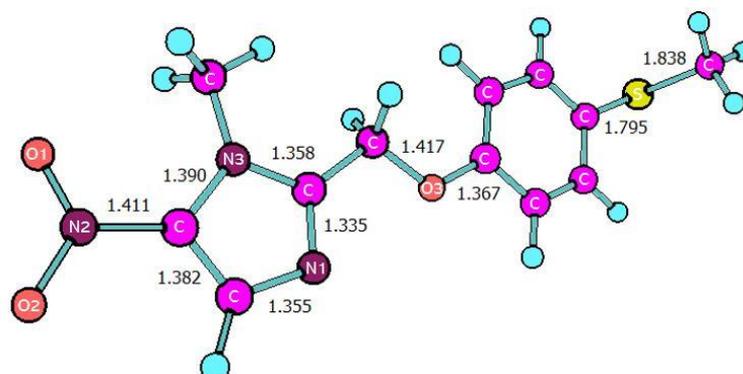
Os dados referentes aos comprimentos e ângulos de ligação calculados para a estrutura do Fexinidazol em solução de DMSO estão contidos na Tabela 24. Apesar de não ter sido encontrados dados cristalográficos reportados na literatura para o fármaco, os resultados apresentados estão de acordo com os valores esperados para cada tipo de ligação química. A molécula do Fexinidazol é flexível e possui vários graus de liberdade, que podem aderir a diversas conformações. As ligações tio éter $C_{(Ph)}-S-C_{(sp^3)}$ são mais fracas em comparação com as outras ligações químicas presentes na molécula, além disso, o enxofre ligado entre dois carbonos possui menor basicidade em relação ao nitrogênio imidazólico, fenômeno este associado à flexibilidade e geometria molecular propicia a formação de complexos metálicos dinucleares com metais ligados simultaneamente entre os dois sítios de coordenação. O arranjo espacial de menor energia local está representado na Figura 53.

Tabela 24 - Comprimentos (Å) e ângulos de ligação ($^{\circ}$) calculados para o Fexinidazol.

Parâmetros geométricos calculados selecionados - Fexinidazol			
Comprimentos de ligação (Å)			
C=N1	1,335	C-S_(Ph)	1,795
C=C	1,382	C-S_(sp³)	1,838
Ângulos de ligação ($^{\circ}$)			
N1=C-N3	112,75		
C=C-N3	109,64		
S_(Ph)-C-S_(sp³)	101,50		

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 53 - Estrutura otimizada do Fexinidazol com determinados comprimentos de ligação (Å) selecionados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os comprimentos e os ângulos de ligação calculados para a estrutura do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ em DMSO com suas possíveis formas isoméricas estão representados nas Tabelas 25 e 26. A geometria adotada pelo composto é de um quadrado plano regular em ambas as configurações (Figura 54), sendo os ângulos das ligações coordenadas da estrutura trans mais próximos de 180 e 90°. A configuração trans é levemente favorecida para tal complexo metálico devido ao seu menor estado energético em comparação com a configuração cis, pois a energia livre de Gibbs e a entalpia possuem diferença de -7,26 e -6,86 kJ/mol, respectivamente, entre as duas estruturas no solvente indicado. A flexibilidade das ligações químicas do Benznidazol permite o afastamento de suas nuvens eletrônicas quando as duas moléculas estão coordenadas ao íon Pt(II) na configuração cis, fator que explica a baixa diferença energética entre as formas isoméricas, e a possibilidade de coexistência de ambas. Entretanto, há ainda o impedimento estérico entre os dois ligantes quando o complexo metálico adquire outras conformações, o que torna a configuração trans levemente mais estável, devido à maior distância entre os ligantes coordenados.

Tabela 25 - Comprimentos de ligação (Å) calculados e selecionados para os compostos trans- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e cis- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$.

	Comprimentos de ligação (Å)	
	trans- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	cis- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$
Pt-N1	2,042	2,068
Pt-N5	2,040	2,066
Pt-Cl1	2,368	2,348
Pt-Cl2	2,373	2,348

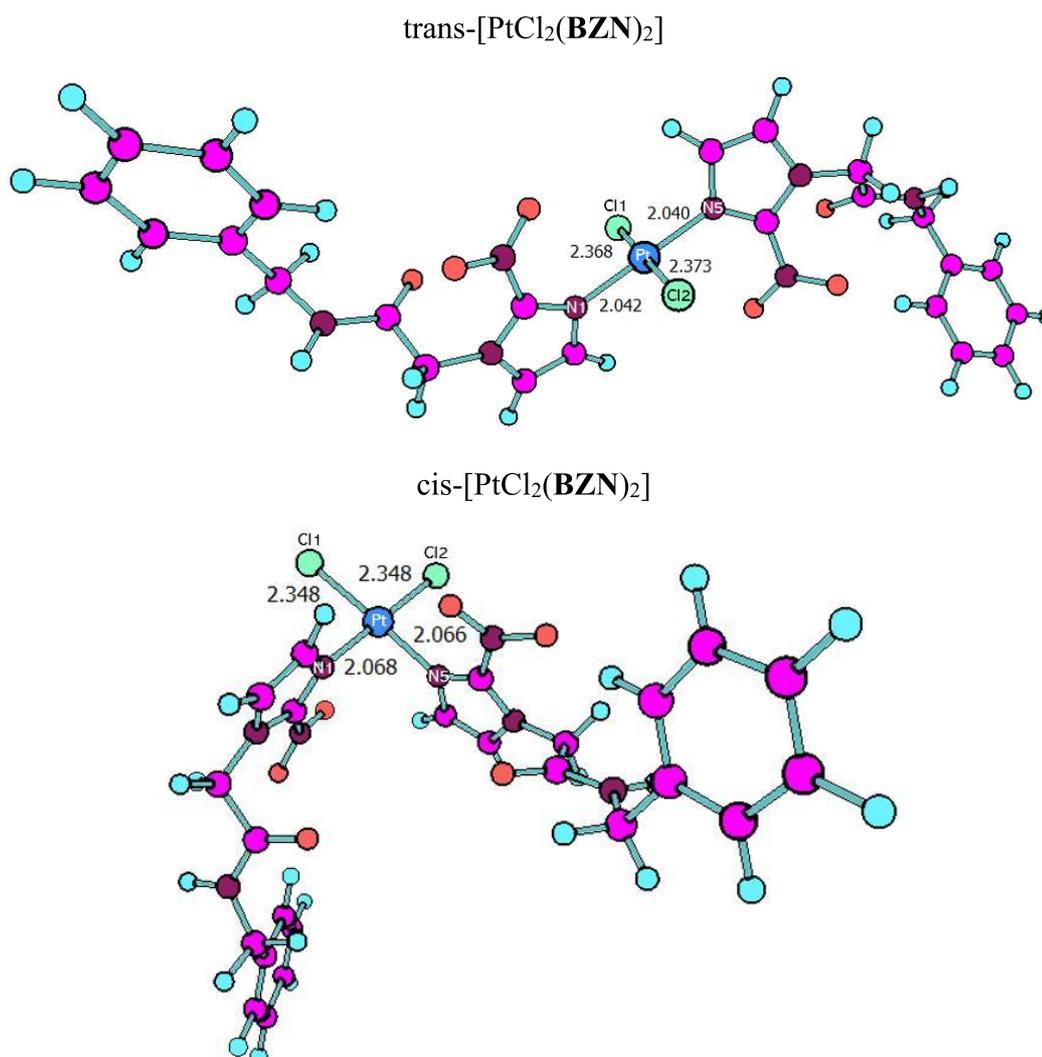
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 26 - Ângulos de ligação (°) calculados e selecionados para os compostos $\text{trans-[PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ e $\text{cis-[PtCl}_2(\text{BZN})_2]$.

	Ângulos de ligação (°)	
	$\text{trans-[PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	$\text{cis-[PtCl}_2(\text{BZN})_2]$
N1-Pt-N5	179,05	90,31
N1-Pt-Cl1	89,96	88,88
N1-Pt-Cl2	90,28	178,30
N5-Pt-Cl1	89,11	177,63
N5-Pt-Cl2	90,65	89,12
Cl1-Pt-Cl2	179,76	91,76

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 54 - Estrutura otimizada do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ com suas possíveis isomerias e determinados comprimentos de ligação (Å) selecionados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os dados referentes aos comprimentos e ângulos de ligação calculados para as estruturas dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ em DMSO estão representados nas Tabelas 27 e 28. Para ambos os complexos metálicos a forma geométrica assumida é de um quadrado plano regular, com um leve acréscimo nos valores de comprimentos de ligação calculados em comparação com os resultados obtidos por meio de Difração de Raios-X para o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, devido ao relaxamento das ligações químicas da estrutura que foi otimizada em solução de DMSO. Em ambas as estruturas, as moléculas de Fexinidazol se contorcem para coordenarem aos centros metálicos através do nitrogênio imidazólico e o enxofre simultaneamente, visto que o ligante possui flexibilidade em suas ligações químicas. Os arranjos espaciais de menor energia local estão representados na Figura 55.

Tabela 27 - Comprimentos de ligação (Å) calculados e selecionados para os compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.

	Comprimentos de ligação (Å)	
	$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$
M1-S1	2,343 (2,274)	2,397
M1-N4	2,076 (2,048)	2,105
M2-S2	2,344 (2,275)	2,398
M2-N1	2,076 (2,052)	2,106
M1-Cl1	2,367 (2,292)	2,351
M1-Cl2	2,370 (2,294)	2,355
M2-Cl3	2,372 (2,299)	2,354
M2-Cl4	2,366 (2,303)	2,352

Valores experimentais obtidos por DRX entre parêntesis.

M = Pt ou Au.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Tabela 28 - Ângulos de ligação (°) calculados e selecionados para os compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$.

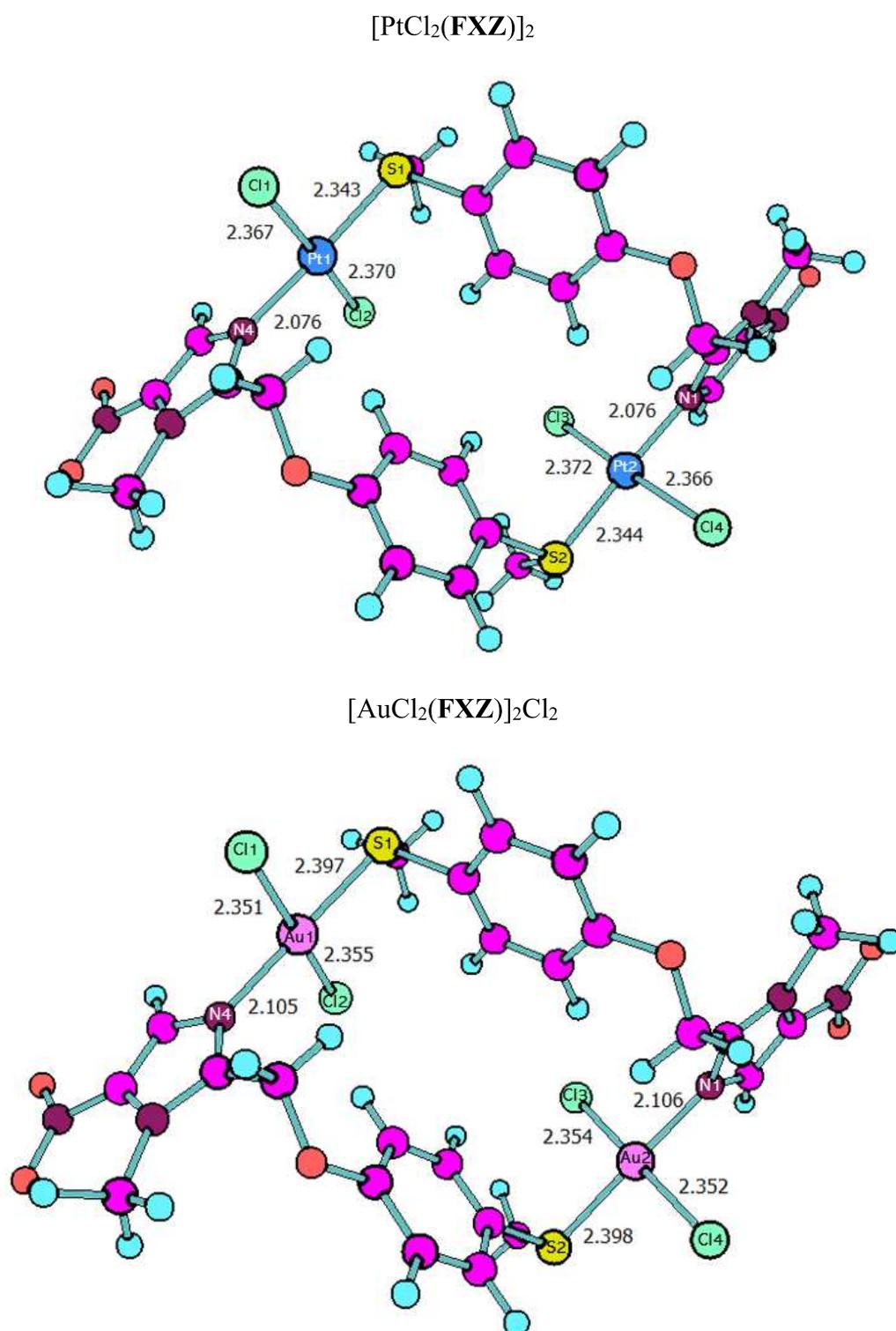
	Ângulos de ligação (°)	
	$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$
N4-M1-S1	177,22 (176,4)	175,39
N4-M1-CI1	89,58 (91,2)	90,58
N4-M1-CI2	88,01 (87,3)	89,30
S1-M1-CI1	87,65 (85,23)	85,94
S1-M1-CI2	94,76 (96,23)	94,22
CI1-M1-CI2	177,59 (177,90)	179,20
N1-M2-S2	177,24 (175,8)	175,70
N1-M2-CI3	87,94 (87,7)	88,83
N1-M2-CI4	89,45 (90,1)	90,77
S2-M2-CI3	94,82 (95,71)	94,31
S2-M2-CI4	87,79 (86,58)	86,12
CI3-M2-CI4	177,37 (176,76)	179,13

Valores experimentais obtidos por DRX entre parêntesis.

M = Pt ou Au.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 55 - Estruturas otimizadas dos compostos $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com determinados comprimentos de ligação (Å) selecionados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

4.4.2 Docking Molecular de Interação dos Compostos de Coordenação com DNA

Os estudos de interação dos ligantes Benznidazol e Fexinidazol e os complexos metálicos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ nas configurações trans e cis, $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com o DNA foram realizados através do método de Docking Molecular, dos quais obtiveram-se dados relacionados a energia de ligação e a constante de inibição (K_i) com a macromolécula, cujos valores estão reportados na Tabela 29. A constante de inibição e a energia de ligação são responsáveis por predizerem a afinidade e a estabilidade da ligação formada entre o fármaco e o DNA, seus valores indicam o poder de inibição do ligante frente ao receptor, ou seja, quanto mais negativo o valor da energia maior é a afinidade, enquanto que, menor o valor de K_i , menor a probabilidade de dissociação do complexo e, portanto, maior a inibição do DNA. No docking não são consideradas forças de ligações covalentes, mas dependendo das conformações observadas pode-se inferir sobre a possível troca de ligantes e a formação de ligações coordenadas entre os complexos metálicos e o DNA.

Para compreender melhor o comportamento e a eficácia de inibição do DNA com os complexos metálicos sintetizados, previamente foram realizados estudos com o Benznidazol e o Fexinidazol isolados, a fim de obter parâmetros comparacionais para analisar os efeitos que a formação da ligação coordenada entre os ligantes e os centros metálicos produzem no acoplamento com a macromolécula.

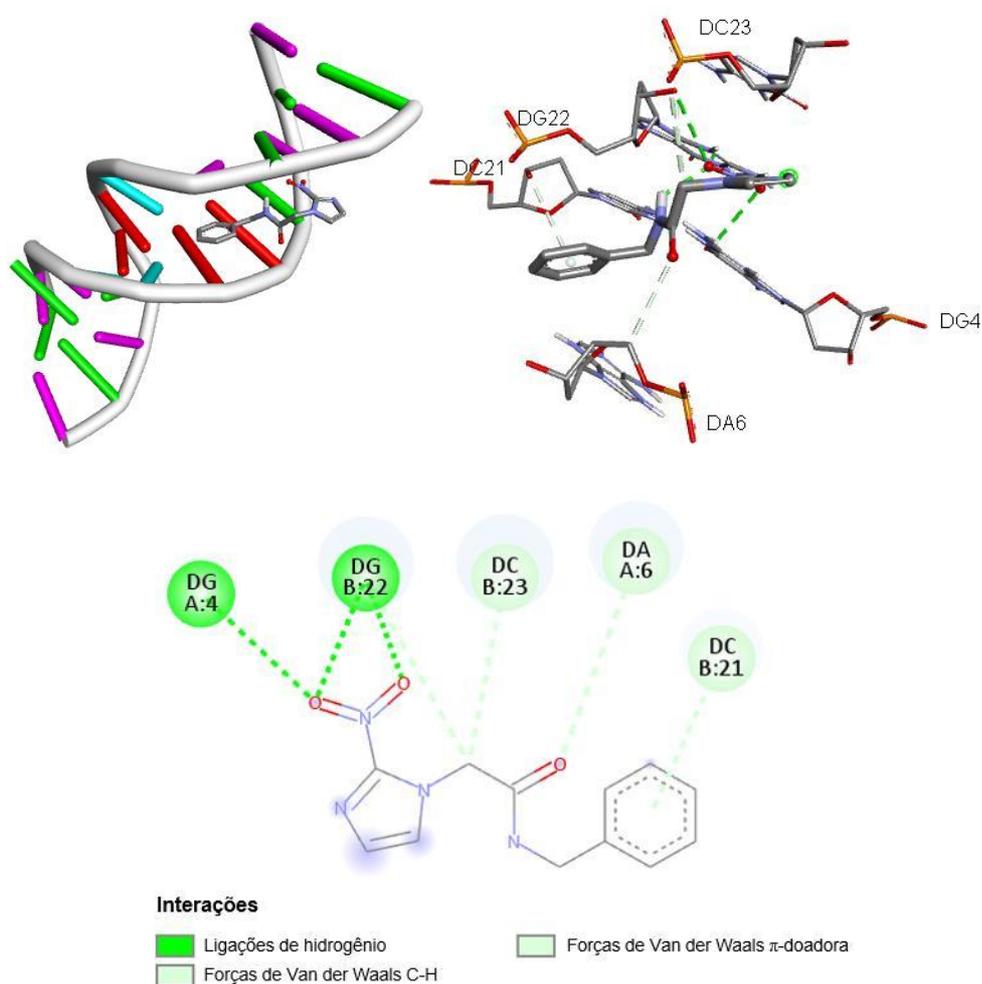
Tabela 29 - Energia de ligação e constante de inibição (K_i) dos ligantes Benznidazol e Fexinidazol e seus respectivos complexos metálicos com o DNA.

Composto	Energia de Ligação (kcal/mol)	K_i (mM)
BZN	-4,05	1,08
FXZ	-3,64	2,15
trans- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	-0,69	314
cis- $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$	-0,29	612
$[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$	-3,84	1,53
$[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$	-4,42	0,580

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A energia de ligação entre o Benznidazol e o DNA apresentou um valor de -4,05 kcal/mol, o que demonstra uma interação espontânea ocorrida entre o ligante e o receptor, com uma constante de inibição da ordem de 1,08 mM. Na Figura 56, é possível constatar que o composto interage com a biomolécula através do sulco menor, por meio de ligações de hidrogênio do grupo nitro do ligante com a guanina nas posições A:4 e B:22, com distâncias de interação variando de 1,41 a 3,29 Å. Além do mais, também foram formadas interações de Van der Waals do composto com as bases nitrogenadas citosina nas posições B:23 e B:21, adenina em A:6 e guanina em B:22, com distâncias de ligação variando de 1,81 a 3,74 Å.

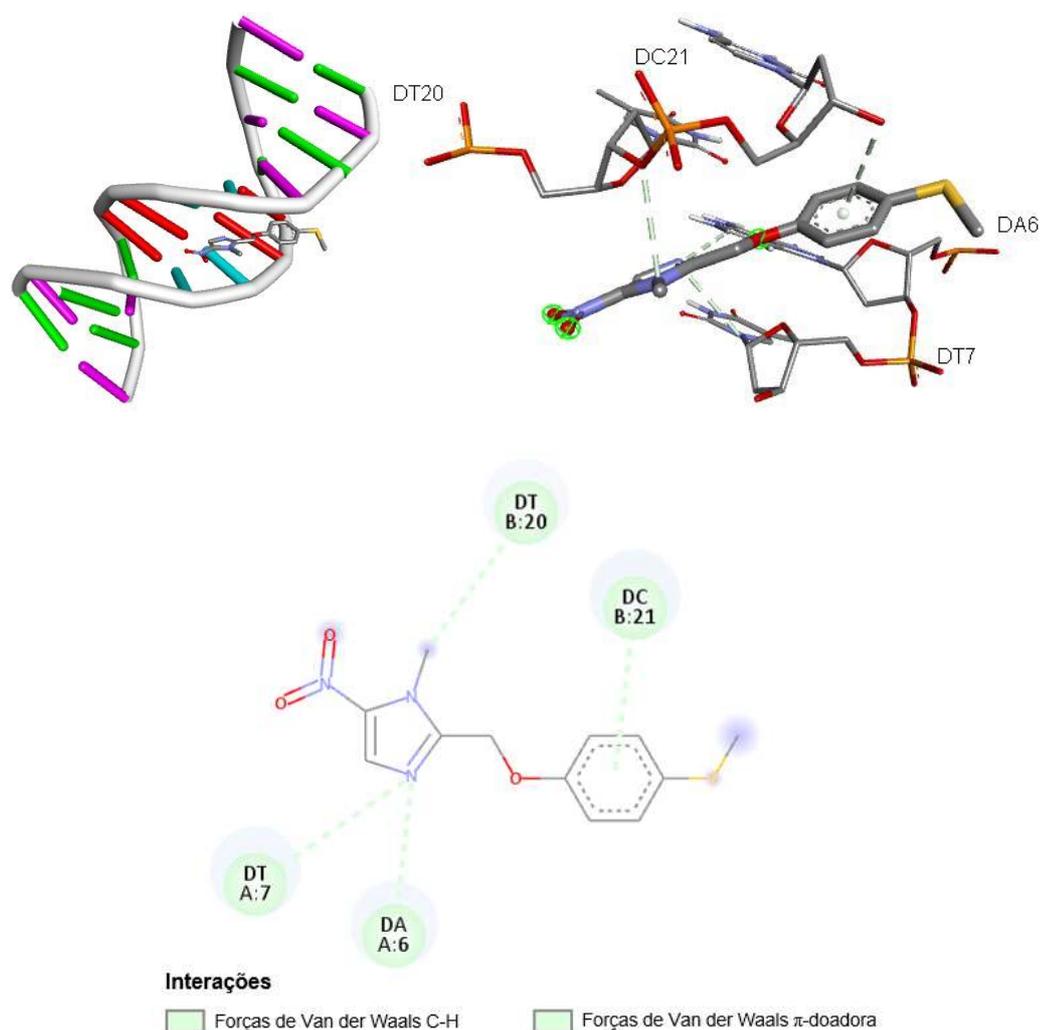
Figura 56 – Representação 3D das interações do Benznidazol com o DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A ligação entre o Fexinidazol e o DNA (Figura 57) também ocorre espontaneamente, porém com menor afinidade em comparação com o Benznidazol, com os valores de energia de ligação de -3,64 kcal/mol e constante de inibição de 2,15 mM. As interações ocorrem no sulco menor da macromolécula por meio de forças de Van der Waals do ligante com as bases nitrogenadas timina na posição A:7 e B:20, citosina em B:21 e adenina em A:6, com distâncias de ligação variando de 1,85 a 3,48 Å.

Figura 57 - Representação 3D das interações do Fexinidazol com o DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

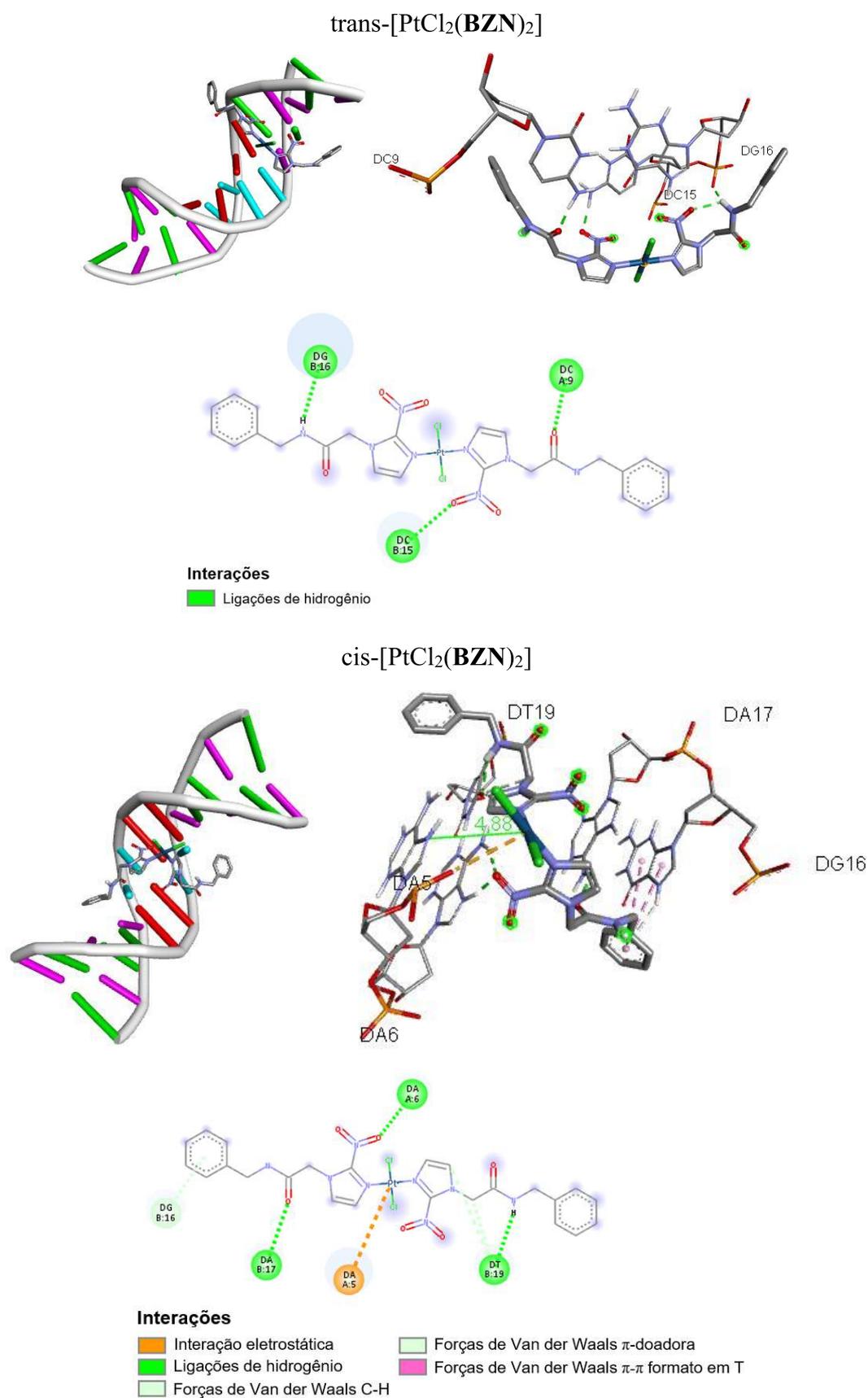
As interações do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ com o DNA (Figura 58), na configuração trans, ocorrem espontaneamente e de maneira distinta quando se observa as interações do Benznidazol livre com a biomolécula, pois o complexo metálico liga-se lateralmente ao DNA através do sulco maior com energia de ligação quase 6 vezes maior do que o ligante isolado e com constante de inibição aproximadamente 300 vezes maior. Foram formadas ligações de

hidrogênio, com a guanina em B:16 e citosina em A:9 e B:15, com distâncias de interação variando de 1,68 a 2,19 Å. O modo de acoplamento (pose) do par receptor-ligante confere menor estabilidade e poder de inibição da atividade da macromolécula em relação ao ligante Benzimidazol livre, pois ao considerar que o composto não sofra hidrólise no processo de distribuição pelo organismo, e chegue íntegro para ligar-se ao DNA, há o impedimento estérico do potencial fármaco para se aproximar e interagir satisfatoriamente com os sítios ativos da biomolécula. Assim como, a formação de uma possível ligação coordenada do íon Pt(II) com o DNA torna-se improvável devido às limitações espaciais impostas.

A orientação das interações do complexo $[PtCl_2(BZN)_2]$ com DNA (Figura 58), na configuração cis, mostra-se mais instável e com menor afinidade em comparação com a configuração trans e o ligante livre, em razão dos valores da energia de ligação e constante de inibição estarem mais elevados em contraste com os valores das estruturas citadas. Todavia, além das ligações de hidrogênio formadas com a adenina nas posições A:6 e B:17 e timina em B:19, e de Van der Waals com a guanina na posição B:16 e timina em B:19, há uma nova interação eletrostática entre o íon Pt(II) com o oxigênio do grupo fosfato ligado à adenina na posição A:5, com distância de ligação de 4,22 Å.

Nesta configuração, as ligações de hidrogênio com a adenina na posição A:6 em conjunto com a interação eletrostática estabiliza a conformação e favorece a aproximação do centro metálico para uma possível troca de ligante Cl/N(A) ou H₂O caso ocorra uma hidrólise prévia, de modo que há a possibilidade da formação de uma ligação coordenada entre o centro metálico e o grupo N-H da adenina na posição A:5, devido à distância de 4,88 Å entre as espécies. Dados experimentais reportados na literatura mostram adutos formados entre a cisplatina e o DNA, através da coordenação da base nitrogenada com o íon Pt(II) por meio da ligação Pt-N (JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J., 1999).

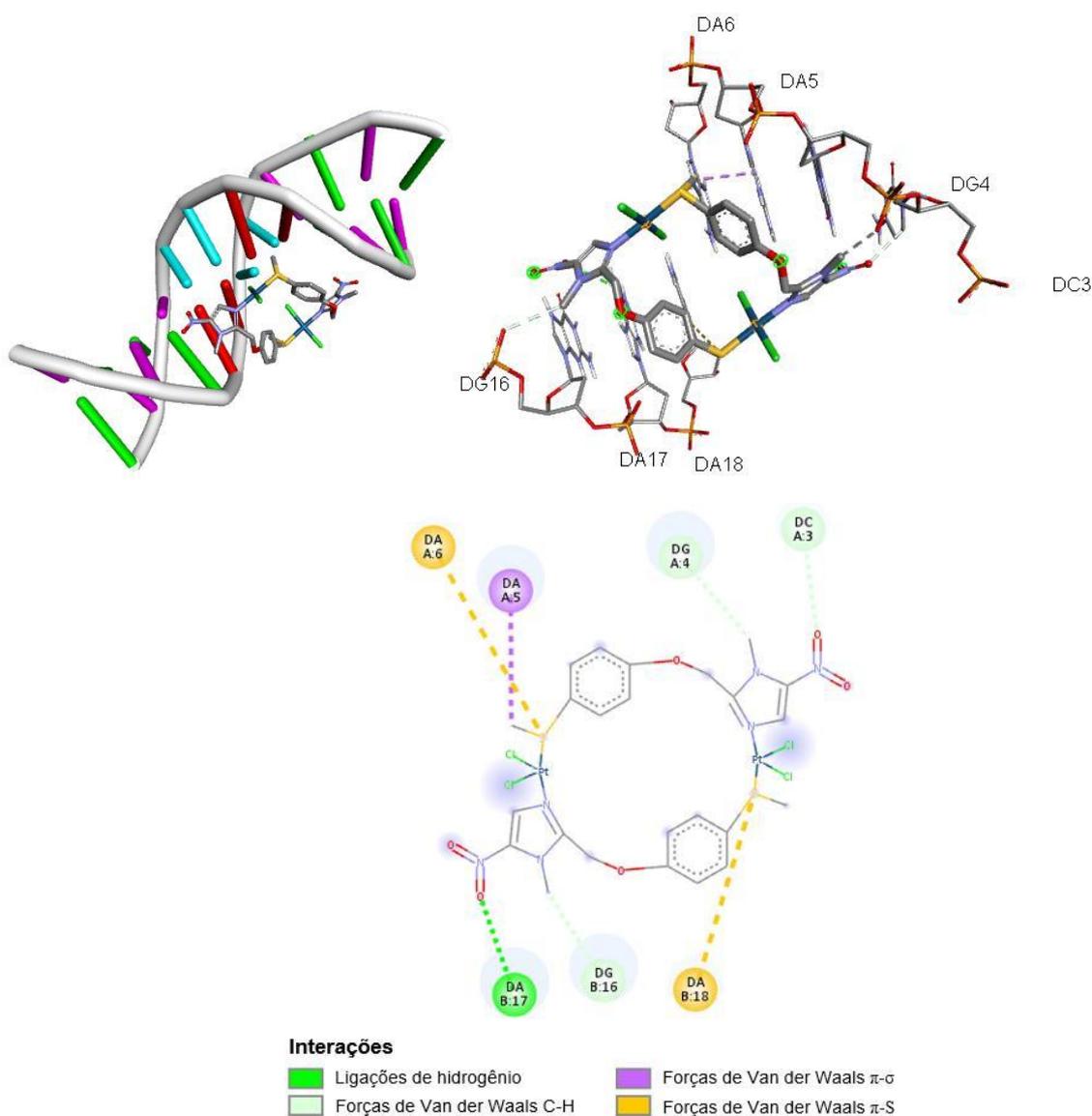
Figura 58 - Representação 3D das interações do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ com o DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

O composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ interage espontaneamente com o DNA por meio de interações hidrofóbicas e ligação de hidrogênio no sulco maior da macromolécula com diversos sítios de ligação, conforme está representado na Figura 59. A coordenação do Fexinidazol ao íon Pt(II) melhorou ligeiramente a estabilidade e eficácia de inibição do complexo metálico com o DNA, pois os valores de energia de ligação e constante de inibição são sutilmente superiores em comparação com o ligante livre. O composto interage com a macromolécula através das bases nitrogenadas das duas hélices devido a sua geometria, algo que não é comum para complexos de Pt(II). O modo de acoplamento do composto com o DNA não favorece espacialmente os centros metálicos a formarem ligações coordenadas com a biomolécula.

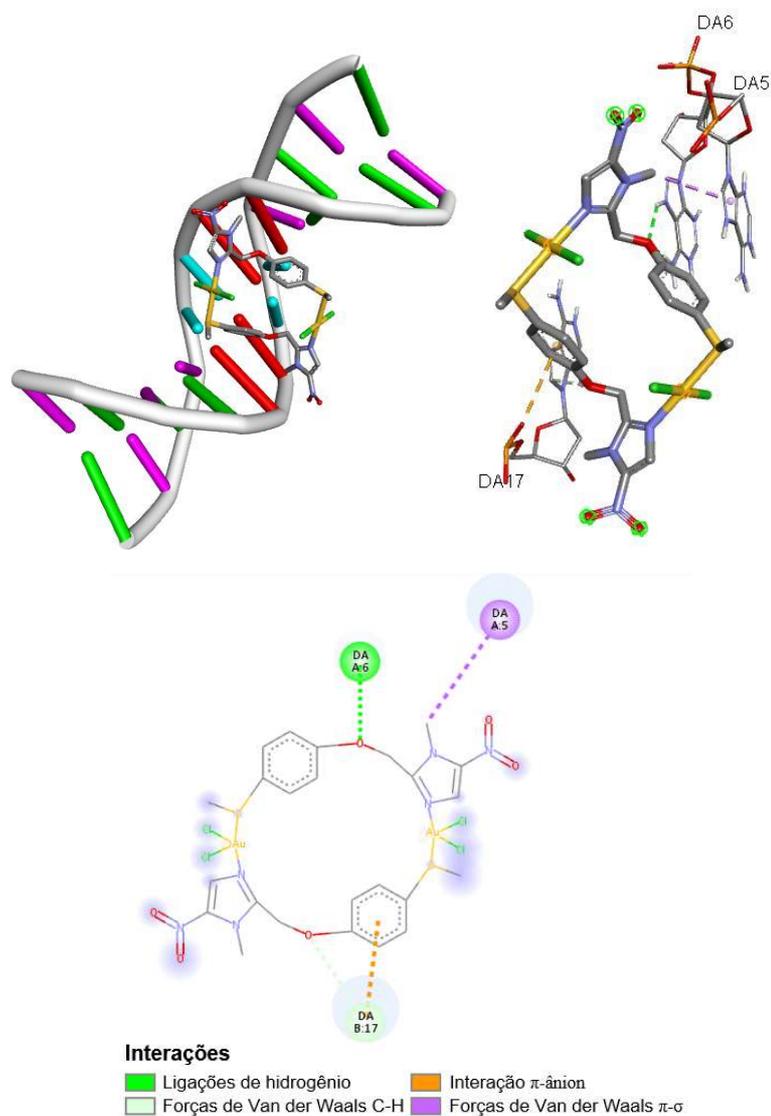
Figura 59 - Representação 3D das interações do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$ com o DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em virtude da geometria proposta para o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ ser análoga a do complexo $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$, a docagem molecular segue um padrão similar para ambos os compostos, como já visto para o complexo dinuclear de Pt(II), este também interage espontaneamente com o sulco maior do DNA. No entanto, os resultados mostram que a energia de ligação e o poder de inibição do DNA com o composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ é significativamente superior ao ligante isolado e ao complexo de Pt(II), pois há um novo tipo de ligação, denominado π -ânion, o qual é formado entre o par receptor-ligante através do anel aromático do Fexinidazol coordenado ao íon Au(III), que possui elevada carga parcial positiva, com o oxigênio carregado negativamente do grupo fosfato ligado à adenina na posição B:17. As outras formas de interação também estão representadas na Figura 60.

Figura 60 - Representação 3D das interações do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})]_2\text{Cl}_2$ com o DNA.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Foram sintetizados dez compostos de coordenação inéditos de Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) e Au(III) derivados dos fármacos Benznidazol e Fexinidazol: [PtCl₂(BZN)₂] (**1**), [PdCl₂(BZN)₂] (**2**), [ZnCl₂(BZN)₂] (**3**), [Zn(NO₃)₂(BZN)₂] (**4**), [Zn(OH)₂(BZN)₂] (**5**), [AuCl₃(BZN)] (**6**), [Au(BZN)₂]Cl (**7**), [PtCl₂(FXZ)]₂ (**8**), [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂ (**9**) e [AuCl(FXZ)₃] (**10**), cujas estruturas foram elucidadas pelas técnicas de caracterização de RMN de ¹H e ¹³C, IV, Raman, CHNS, Condutimetria, UV-Vis e DRX para o composto **8**.

As rotas sintéticas para obtenção dos complexos metálicos de Pt(II), Pd(II), Zn(II), Au(I) e Au(III) contendo o Benznidazol como ligante apresentaram rendimentos moderados. Para todos os compostos foi proposta a coordenação do ligante ao centro metálico através do nitrogênio imidazólico da molécula, pois é uma região que há a disponibilidade de par de elétrons e livre de impedimento estérico. A geometria proposta para os compostos **1** e **2** foi quadrática plana de configuração trans, enquanto para os complexos **3**, **4** e **5** foi tetraédrica. Não foi possível aprofundar os estudos das rotas sintéticas dos compostos **6** e **7**, no entanto, os resultados sugerem as geometrias quadrática plana e linear, respectivamente para tais complexos metálicos.

Foram obtidos três compostos derivados do Fexinidazol, com o ligante coordenado aos íons Pt(II), Au(I) e Au(III), cujas rotas sintéticas apresentaram rendimentos baixos a moderados. A técnica de Difração de Raios-X demonstrou que o composto **8** é dinuclear com dois ligantes Fexinidazol coordenados aos íons Pt(II) através do nitrogênio imidazólico e enxofre simultaneamente, em geometria quadrática plana de configuração trans. Devido às semelhanças químicas entre os íons Pt(II) e Au(III), foi proposta uma geometria análoga ao composto de platina para o composto **9**, porém catiônico, conforme sugere o resultado de condutividade em solução de DMSO. A geometria proposta para o complexo **10** é quadrática plana com três ligantes Fexinidazol coordenados ao centro metálico através do enxofre, de acordo com os resultados adquiridos até o presente momento.

Estudos de estabilidade foram conduzidos através das técnicas de Espectroscopia Eletrônica UV-Vis e Condutimetria em solução de DMSO para os complexos [PtCl₂(BZN)₂], [ZnCl₂(BZN)₂], [Zn(NO₃)₂(BZN)₂], [Zn(OH)₂(BZN)₂] e [AuCl₂(FXZ)]₂Cl₂, dos quais, os compostos de Pt(II) e Au(III) mostraram-se pouco estáveis, enquanto que os complexos de Zn(II) expressaram uma estabilidade razoável.

A análise computacional das interações dos complexos metálicos $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ nas configurações trans e cis, $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})_2\text{Cl}_2]$ com o DNA foram realizadas através do método docking molecular, com as estruturas previamente otimizadas por DFT. Os resultados expressaram que a coordenação do Benznidazol ao íon Pt(II) para a formação do composto $[\text{PtCl}_2(\text{BZN})_2]$ reduziu a afinidade de ligação com o DNA para ambas configurações em comparação com o ligante livre, pois o complexo metálico interage com bases nitrogenadas diferentes do ligante através do sulco maior principalmente por ligações de hidrogênio, enquanto que o Benznidazol isolado liga-se ao sulco menor da macromolécula através de ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals. Os compostos derivados do Fexinidazol, $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ e $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})_2\text{Cl}_2]$, demonstraram-se sutilmente mais ativos em relação ao ligante isolado, com modos de interação distintos no sulco maior do DNA, principalmente por meio de ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals.

Os complexos metálicos sintetizados foram enviados para a realização dos ensaios biológicos para avaliação da potencial atividade contra o parasita *T. cruzi*, em parceria com o professor Wanderley de Souza da UFRJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOU, H. E. *et al.* Structures and properties of gold(I) complexes of interest in biochemical applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 1661–1669. 2009.
- ARGOLO, A. *et al.* Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil. **Fiocruz**. 2008.
- AZEVEDO-FRANÇA, J. *et al.* Synthesis and Biological Activity of Novel Zinc-Itraconazole Complexes in Protozoan Parasites and *Sporothrix* spp. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64. 2020.
- BAHIA, M. *et al.* Fexinidazole: A Potential New Drug Candidate for Chagas Disease. **PLOS Neglected Tropical Diseases** v. 6. 2012.
- BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **J. Phys. Chem. A**, v. 102, p. 1995-2001. 1998.
- BARRA, C; NETTO, A. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, nº 6, p. 1998-2016. 2015.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal Chemical Physical**, v. 98, p. 5648-5652. 1993.
- BERN, C. Chagas Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, nº 5, p. 456-466. 2015.
- BIOVIA, Dassault Systemès BIOVIA Discovery Studio 24.1.0.23298. San Diego. 2024.
- CARDOSO, L. *et al.* Distribuição espacial da doença de Chagas e sua correlação com os serviços de saúde. **Rev Esc Enferm USP**, v. 54. 2020.
- COSTA, M. *et al.* Doença de Chagas: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**. v. 2, nº 1. 2013.
- FERRARO *et al.* Reaction with Proteins of a Five-Coordinate Platinum(II) Compound. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, nº 3. 2019.
- FERREIRA. Reações adversas ao benzonidazol no tratamento da Doença de Chagas: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. **Cad. saúde colet**, v. 27, nº 3. 2019.
- FONTES, A. *et al.* Síntese e caracterização de complexos de platina(IV) com derivados N-benzilados da 1,3-propanodiamina. **Química Nova**, v. 33, n 6, p. 1259-1262. 2010.
- FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, S. G. Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer. **Química Nova**, v. 20, p. 398-406. 1997.
- GATTORNO, G. R. Forced Hydrolysis vs Self-Hydrolysis of zinc acetate in metanol and iso-butanol. **ECS Transactions**, v. 9, nº 3, p. 23-28. 2006

GIMENO, M. C.; LAGUNA, A. Three- and Four-Coordinate Gold(I) Complexes. **Chemical Reviews**, v. 97, n° 3, p. 511–522. 1997.

GRÜNDLINGER, P. *et al.* A trigonal coordination of Au(I) phosphane complexes stabilized by O–H···X (X= Cl–, Br–, I–) interactions. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, v. 152, p. 1201-1207. 2021.

HARRIS, A. L. *et al.* **Inorganic Chemistry**. v. 44, p. 9598-9600. 2005.

JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, n° 9, p. 2467-2498. 1999.

JIANG, S. Novel Selenium-modified Nucleic Acids For Structural and Functional Studies. **Georgia State University, Chemistry Dissertations**. 2014.

KAWAGUCHI, W. *et al.* Doença de Chagas: do surgimento ao tratamento – revisão da literatura. **Health Sci Inst**, v. 37, n° 2. 2019.

KELLETT, A. *et al.* Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug–DNA interactions. **Chemical Society Reviews**, v. 48, p. 971-988. 2019.

LAYTON & DURIG, *et al.* Far infrared spectra of palladium compounds-I. The influence of ligands upon the palladium chloride stretching Frequency. **Spectrochimica Acta**, v. 21, p. 1367-1378. 1965.

MAGALHÃES-SANTOS. Transmissão oral da Doença de Chagas: breve revisão. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 13, n° 2, p. 226-235. 2014.

MATOVIĆ, Z. D. *et al.* Gold(I) complexes of azoles. **Transition Metal Chemistry**, v. 19, p. 461-464. 1994.

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem**, v. 30, p. 2785-2791. 2009.

MUKESH, B.; RAKESH, K. Molecular Docking: A Review. **Internation Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 2, n° 6, p. 1746-1751. 2011.

MURPHY, P.; LAGRANGE, M. Raman spectroscopy of gold chloro-hydroxy speciation in fluids at ambient temperature and pressure: A re-evaluation of the effects of pH and chloride concentration. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, Vol. 62, No. 21/22, pp. 3515–3526. 1998.

NAKAMOTO, K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. **John Wiley & Sons**. 6^a ed. 2009.

NASCIMENTO, L. *et al.* Prevalência da doença de chagas associada ao modo de infecção. **Cogitare Enfermagem**, v. 26. 2021.

NAVARRO, M. *et al.* Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 8, p. 401-408. 2003.

- NAVARRO, M. *et al.* Metallodrugs for the Treatment of Trypanosomatid Diseases: Recent Advances and New Insights. **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, p. 1763-1789. 2021.
- NAVARRO, M. *et al.* Synthesis, characterization, DNA interaction studies and anticancer activity of platinum–clotrimazole complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, p. 869-875. 2009.
- NAVARRO, M. *et al.* 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*. **Polyhedron**, v. 19, p. 2319–2325. 2000.
- NAVARRO, M. *et al.* 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*. **Inorg. Chem.** v. 40, n° 27, p. 6879-6884. 2001.
- NAVARRO, M; VISBAL, G. Metal-Based Antiparasitic Therapeutics. Trace Metals and Infectious Diseases. **MIT Press**. cap. 10. 2015.
- NEESE, F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 12. 2022.
- ONG, Y. *et al.* Metal Compounds against Neglected Tropical Diseases. **Chemical Reviews**, v. 19, p. 730-796. 2019.
- PEREIRA, C. S. *et al.* A Hybrid of Amodiaquine and Primaquine Linked by Gold(I) Is a Multistage Antimalarial Agent Targeting Heme Detoxification and Thiol Redox Homeostasis. **Pharmaceutics**, v. 14, n° 6, p. 1-20. 2022.
- PÉREZ-MOLINA, J. *et al.* Chagas Disease. **The Lancet**, v. 391 n° 10115, p. 82-94. 2018.
- QIU, H., GILROY, J. B., & MANNERS, I. **Chemical Communications**. v. 49, p. 42-44. 2013.
- RAFIQUE, S. *et al.* Transition metal complexes as potential therapeutic agents. **Biotechnology and Molecular Biology Reviews**, v. 5, n° 2. p. 38-45. 2010.
- RASSI, A. *et al.* Chagas Disease. **The Lancet**, v. 375, n° 9723, p. 1388-1402. 2010.
- SÁNCHEZ-DELGADO, R; ANZELLOTTI, A. Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis. **MiniReviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n° 1, p. 23-30. 2004.
- SILVA, J. *et al.* Complexation of the anti-*Trypanosoma cruzi* Drug Benznidazole Improves Solubility and Efficacy. **J. Med. Chem.**, v. 5,1 n° 14, p. 4104-4114. 2008.
- SOBRINHO, S. J. L. *et al.* Benznidazole. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online**, v. 64, n° 3. 2008.

SOUZA, C. *et al.* Silver and copper-benzimidazole derivatives as potential antiparasitic metallodrugs: Synthesis, characterization, and biological evaluation. **Journal of Inorganic Biochemistry**. 2022.

TUITE, E., LINCOLN, P., & NORDÉN, B. **Journal of the American Chemical Society**. v. 119, p. 239-240. 1997.

URBINA, J. Chemotherapy of Chagas Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, nº 4, p. 287-295. 2002.

VAIDYANATHAN, V. G., & NAIR, B. U. **Dalton Transactions**. v. 120, p. 2842-2848. 2005.

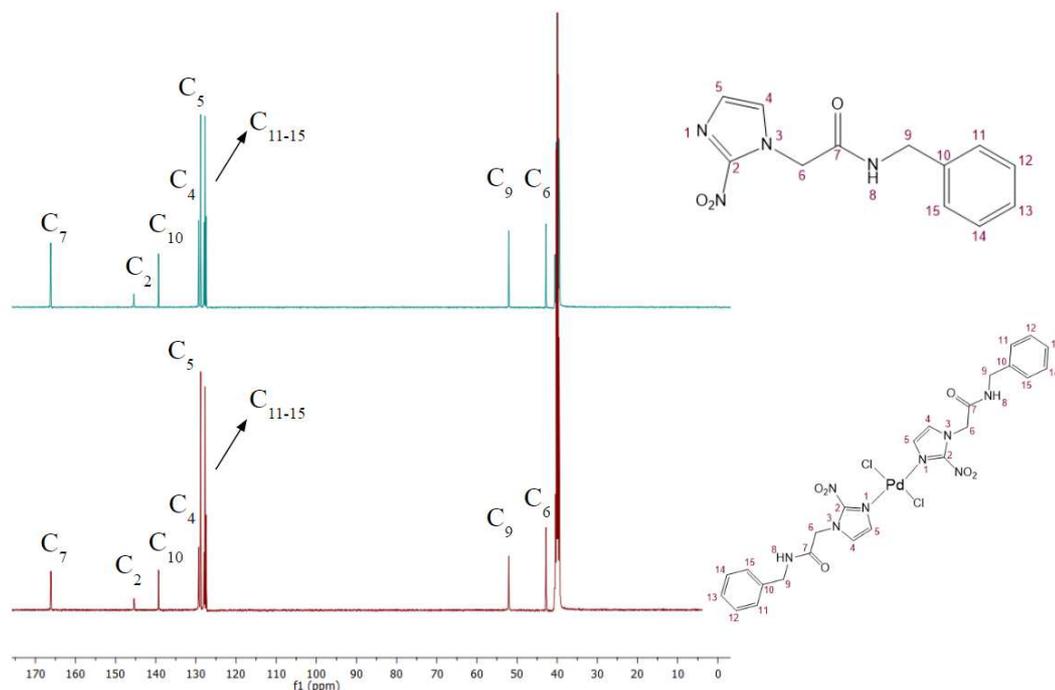
VELHO, R. G. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. **UFSCar – Dissertação de Mestrado**. 2006.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 7, p. 3297–3305. 2005.

YOUSUF, I. *et al.* Advancement of metal compounds as therapeutic and diagnostic metallodrugs: Current frontiers and future perspectives. **Coordination Chemistry Reviews** v. 445. 2021.

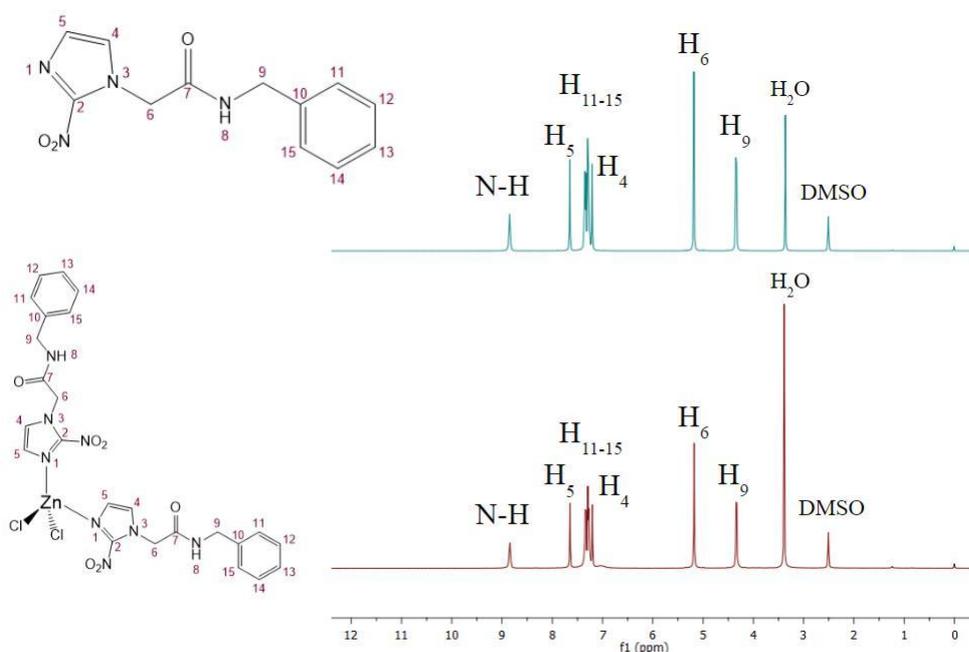
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C

Figura 61 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benzimidazol com composto $[\text{PdCl}_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



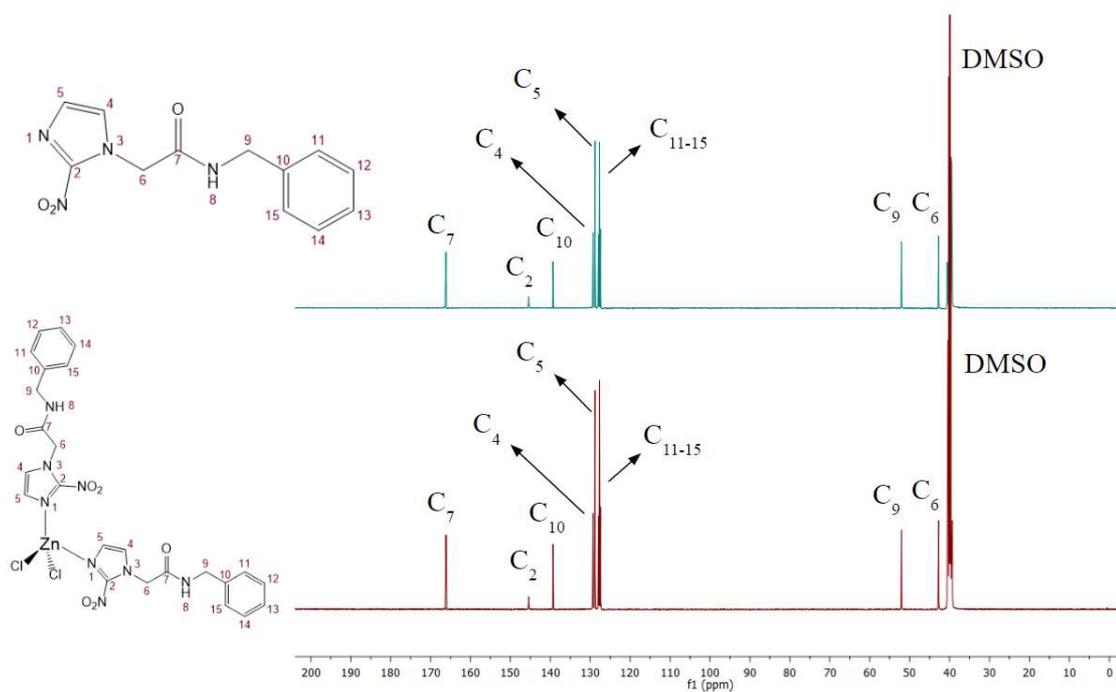
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 62 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benzimidazol com composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



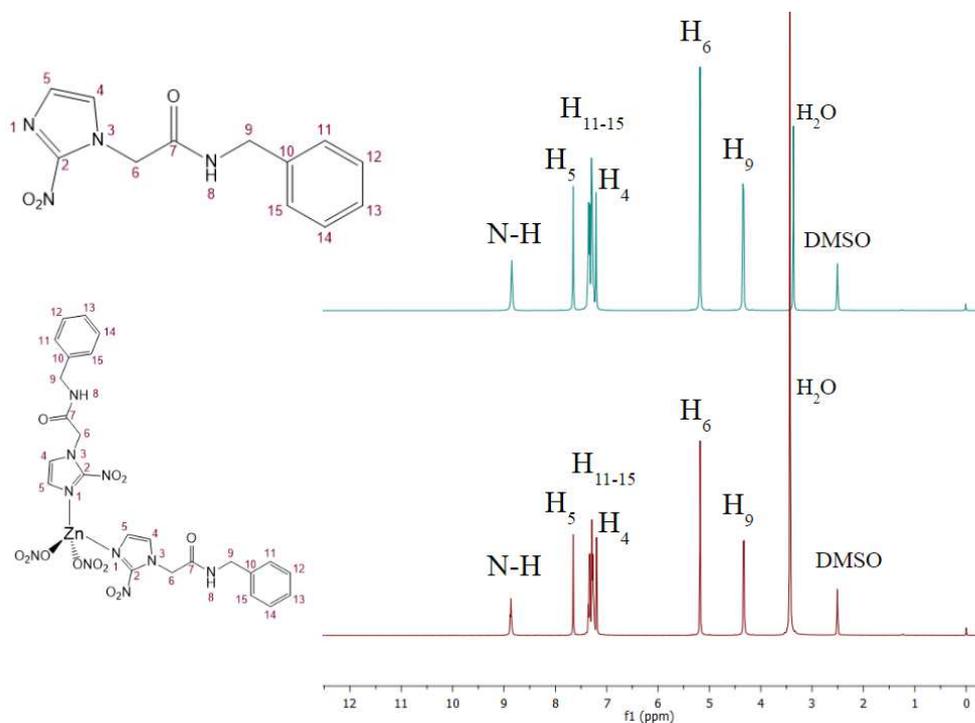
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 63 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



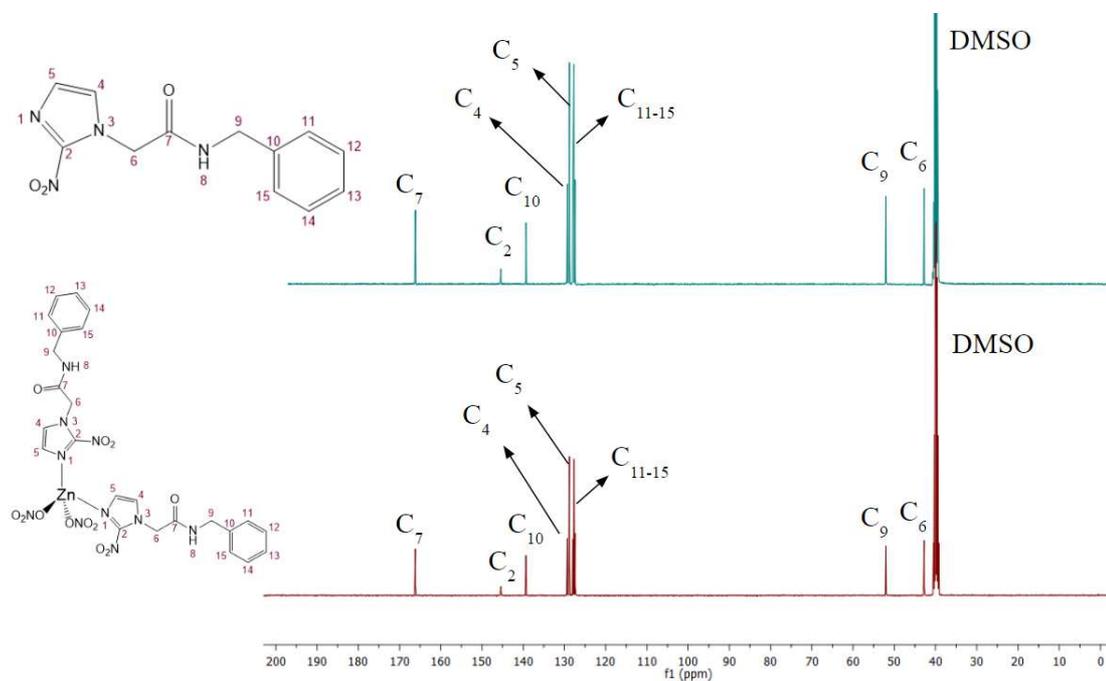
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 64 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^1H do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



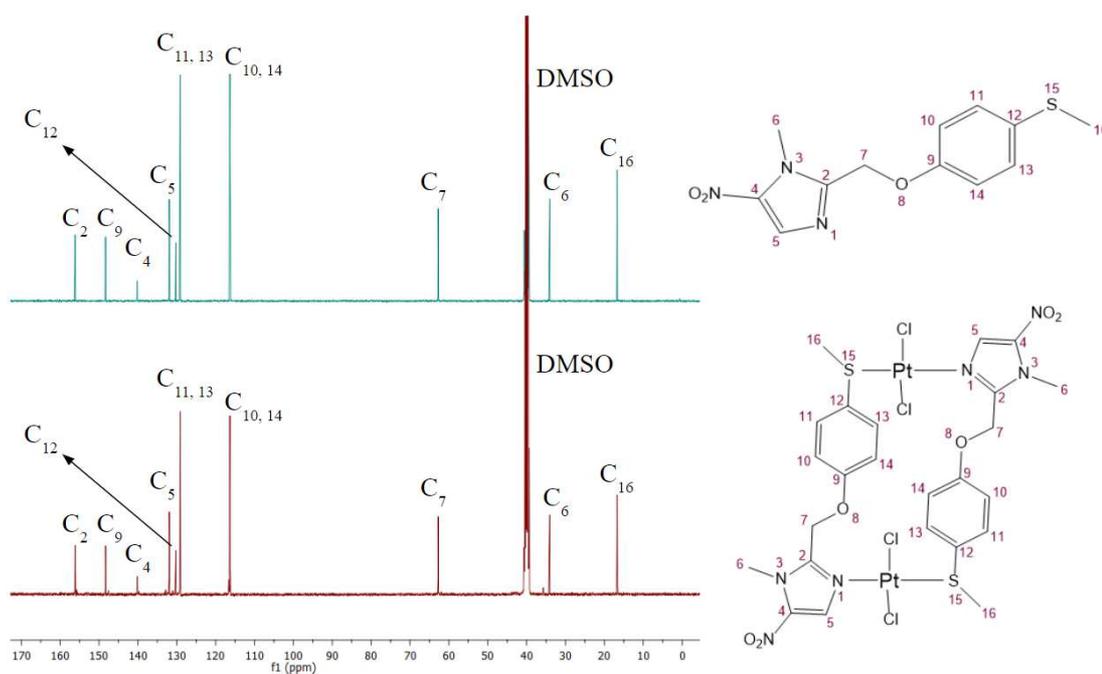
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 65 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Benznidazol com composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

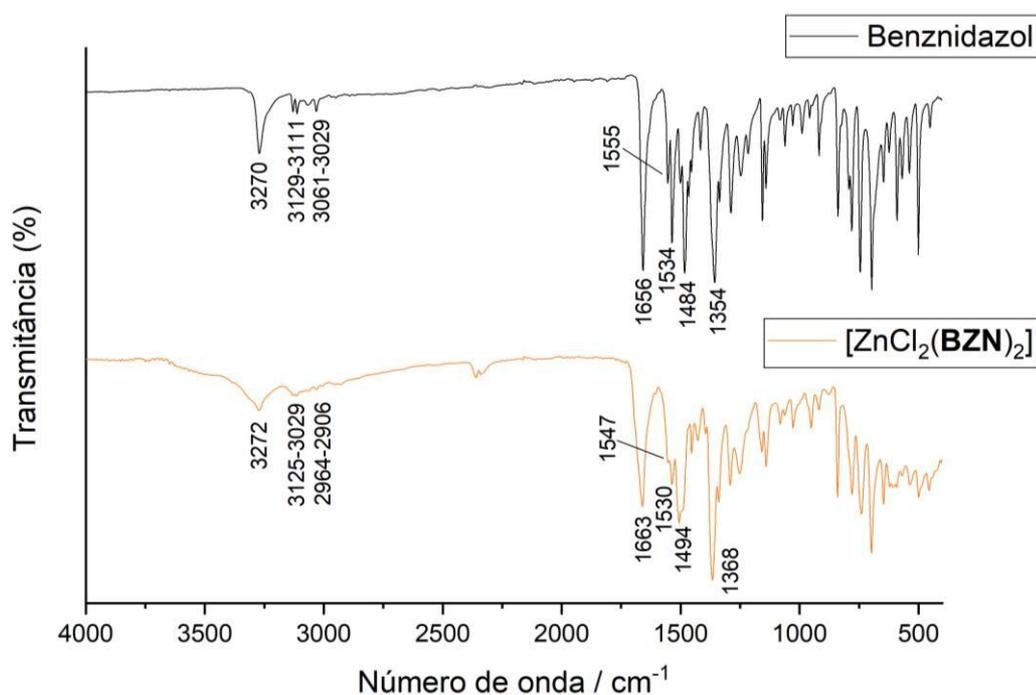
Figura 66 - Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C do Fexinidazol e o composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})_2]$ em $\text{DMSO-}d_6$.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

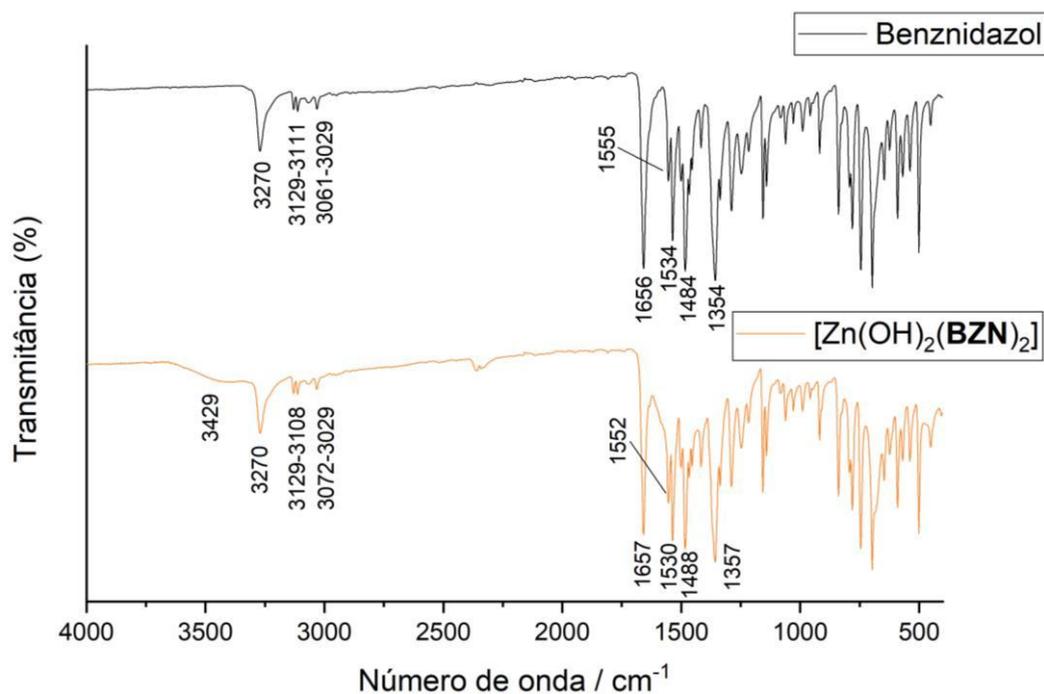
APÊNDICE B - ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Figura 67 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{ZnCl}_2(\text{BZN})_2]$.



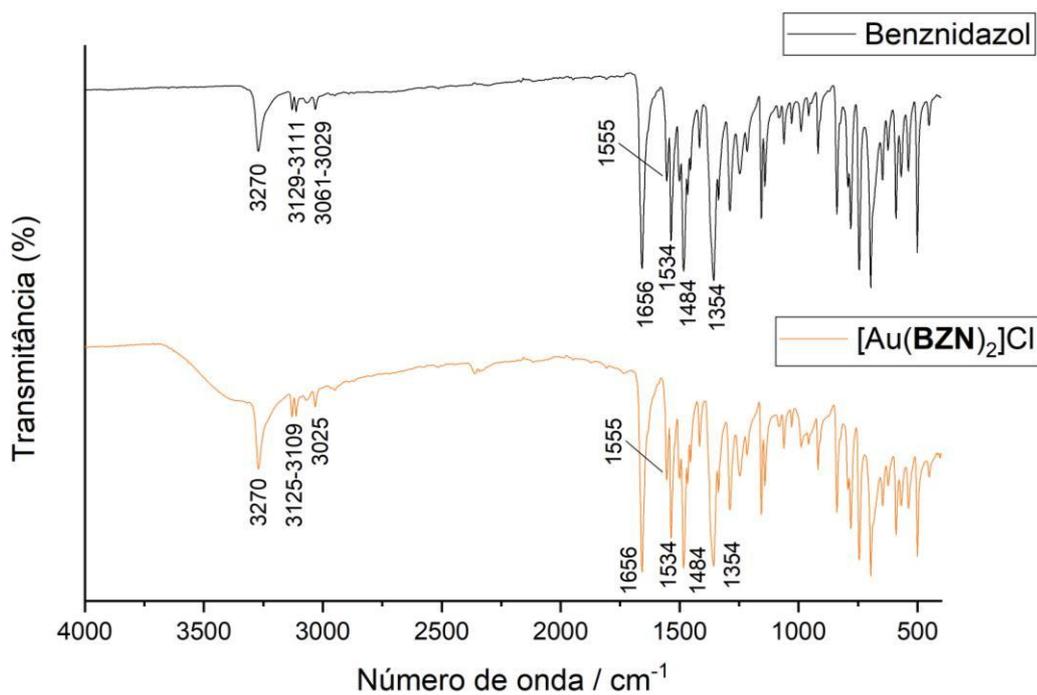
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 68 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.



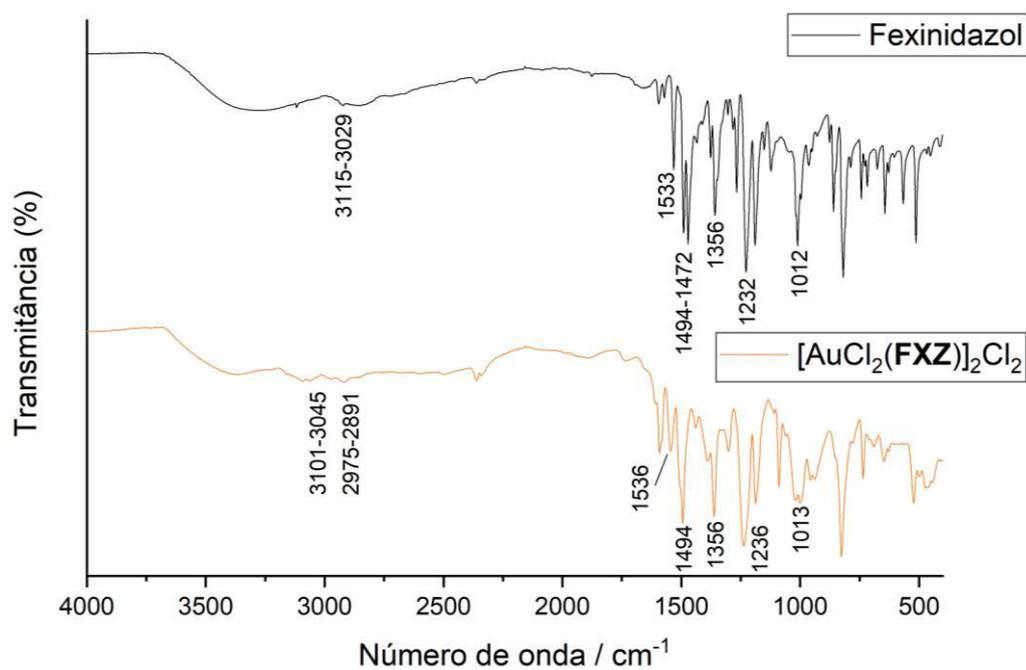
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 69 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do BZN e do composto $[\text{Au}(\text{BZN})_2]\text{Cl}$.



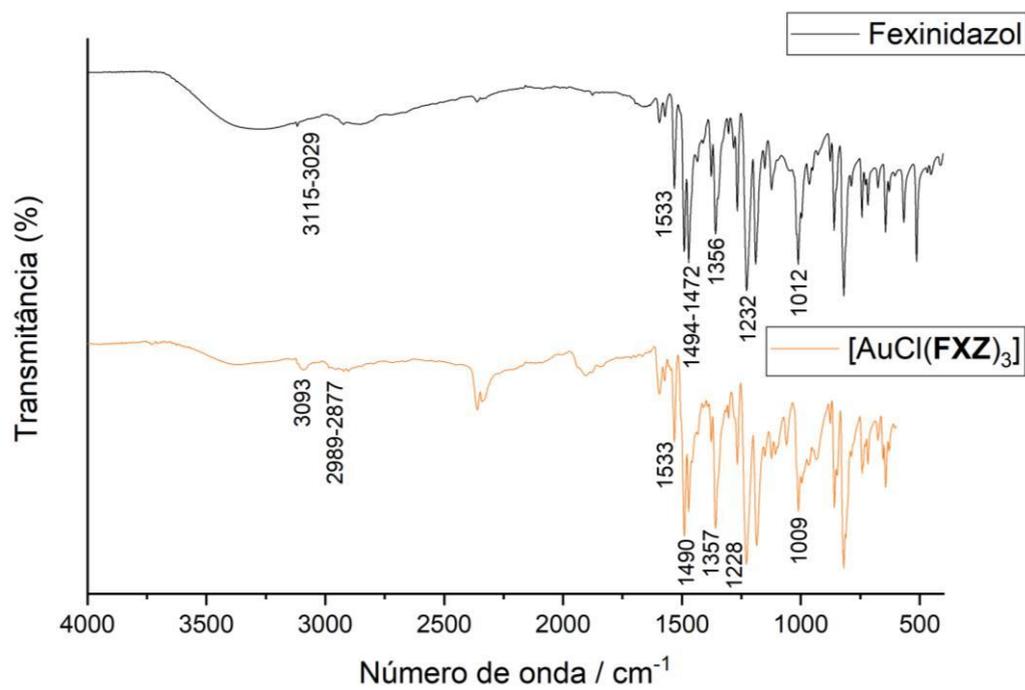
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 70 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{AuCl}_2(\text{FXZ})_2]\text{Cl}_2$.



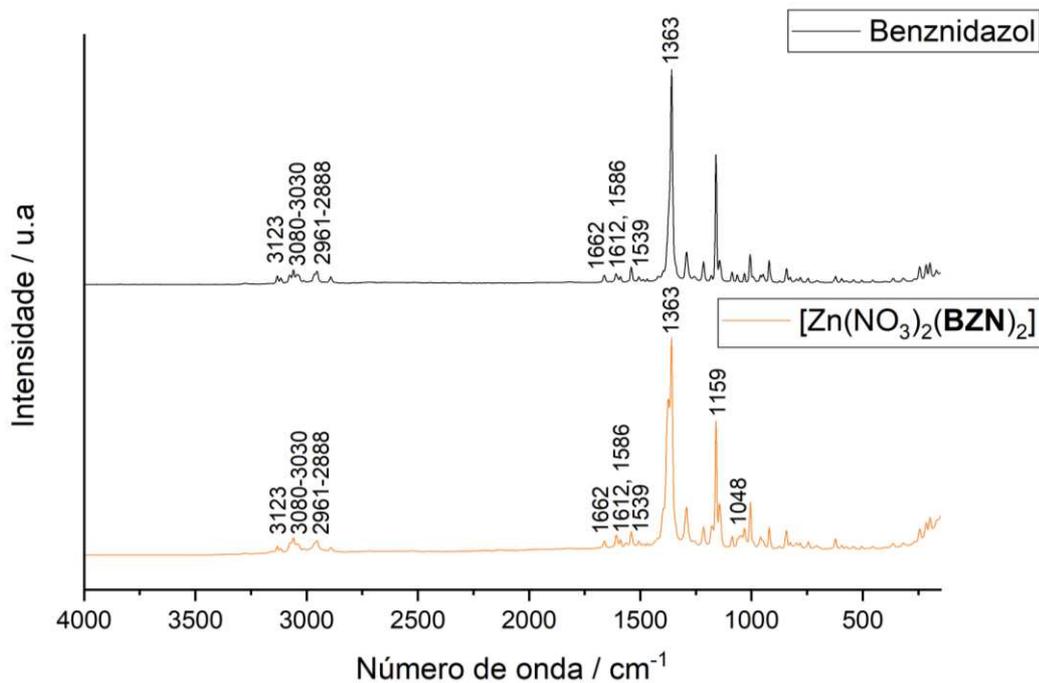
Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 71 - Espectros vibracionais na região do Infravermelho do FXZ e do composto $[\text{AuCl}(\text{FXZ})_3]$.

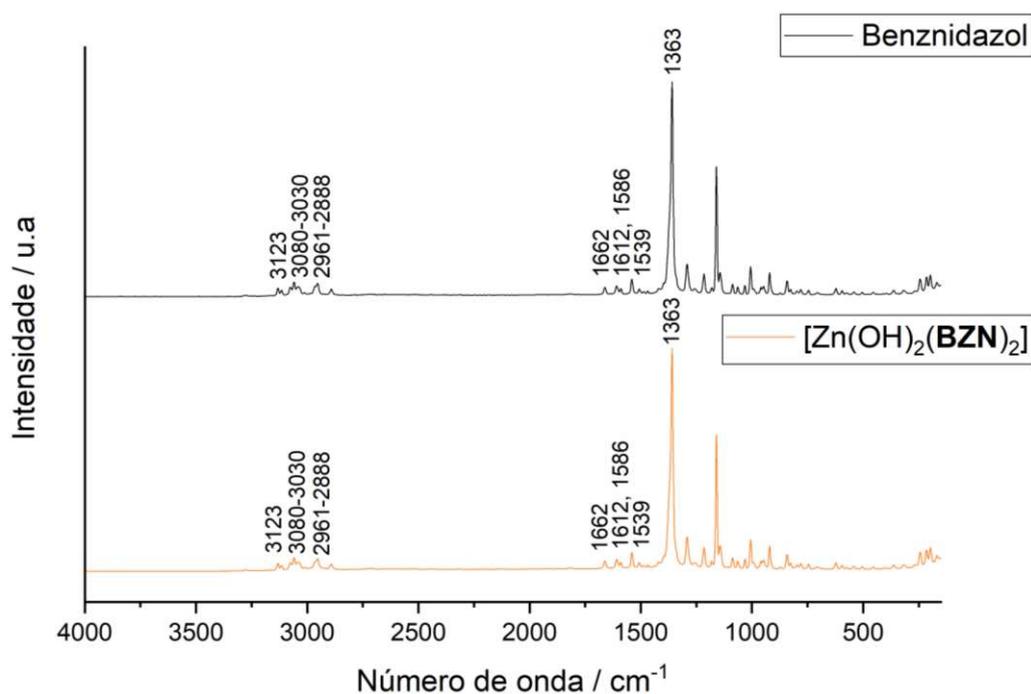


Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

APÊNDICE C - ESPECTROS VIBRACIONAIS RAMAN

Figura 72 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2(\text{BZN})_2]$.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 73 - Espectros vibracionais Raman do BZN e do composto $[\text{Zn}(\text{OH})_2(\text{BZN})_2]$.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

APÊNDICE D - DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Figura 74 - Dados fornecidos pelo cristalógrafo para a estrutura cristalina do composto $[\text{PtCl}_2(\text{FXZ})]_2$.

Table 1 Crystal data and structure refinement for 20231130WV01_auto.	
Identification code	20231130WV01_auto
Empirical formula	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_7\text{N}_6\text{O}_6\text{Pt}_2\text{S}_2$
Formula weight	1209.97
Temperature/K	100(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	Cc
a/Å	12.56020(10)
b/Å	21.3899(2)
c/Å	13.64110(10)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	96.1410(10)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	3643.81(5)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g}/\text{cm}^3$	2.206
μ/mm^{-1}	20.368
F(000)	2296.0
Crystal size/mm ³	0.086 × 0.071 × 0.031
Radiation	Cu K α ($\lambda = 1.54184$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	8.198 to 158.71
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -22 ≤ k ≤ 27, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	20951
Independent reflections	6889 [$R_{\text{int}} = 0.0466$, $R_{\text{sigma}} = 0.0474$]
Data/restraints/parameters	6889/2/438
Goodness-of-fit on F ²	1.037
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0399$, $wR_2 = 0.1035$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0403$, $wR_2 = 0.1040$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.93/-1.92
Flack parameter	0.120(14)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).