



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

BÁRBARA CATRINE ALVES DE OLIVEIRA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI* DE CINCO NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM β -DICETONAS E BASES HETEROCÍCLICAS

Uberlândia - MG

2018

BÁRBARA CATRINE ALVES DE OLIVEIRA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI* DE CINCO NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM β -DICETONAS E BASES HETEROCÍCLICAS

Monografia apresentada ao curso de Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como exigência para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberlândia - MG

2018

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTI-*TRYPANOSOMA CRUZI* DE CINCO NOVOS COMPLEXOS DE COBRE(II) COM β -DICETONAS E BASES HETEROCÍCLICAS

Monografia aprovada para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial, pelo Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (MG), pela banca examinadora formada por:

Orientador: Prof. Dr. Wendell Guerra

Uberlândia, 21 de Maio de 2018.

Prof. Dr. Eduardo de Faria Franca, UFU / MG

Doutoranda Luana Munique Sousa, UFU / MG

Prof. Dr. Wendell Guerra, UFU / MG

Dedico esse trabalho de conclusão de curso aos meus pais que sempre me apoiaram, incentivaram e não me deixaram desistir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades encontradas e por me ensinar por onde devo caminhar.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wendell Guerra, por todo conhecimento transmitido, pela paciência, confiança e dedicação.

Aos professores Javier Ellena (IFSC-USP), Silvana Guilardi (UFU), Sérgio de Albuquerque (FCFRP-USP) e Zumira Aparecida Carneiro (FCFRP-USP) pelas contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores e técnicos do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia pelo aprendizado e apoio no decorrer desta jornada.

Agradeço principalmente aos meus pais por confiar em mim e sempre me confortar nos momentos difíceis.

A meu irmão Jorge, por ter paciência comigo e por me ensinar a ser uma pessoa melhor.

À minha família, por todo o carinho e inúmeros incentivos, em especial minha tia e madrinha Rosana por me seguir nessa trajetória.

Ao meu namorado, Raffael, pelo carinho, amor e paciência que tem tido comigo.

A todos os meus amigos de Laboratório (LABSIN) pelo companheirismo, em especial a Drielly, por toda a ajuda e paciência desde o início da minha pesquisa.

Aos meus amigos, Karoline Vitória, Gilberto Arantes, Nayane Duarte, Tomás Roquete, Hanna Coelho, Andressa Marincek que estiveram sempre comigo. Obrigada por todas as conversas sinceras, pelos bons momentos, pela amizade e carinho de todos vocês. Também agradeço as minhas amigas Camila Siqueira e Thayane Sabino que passaram pelo curso, mas que hoje seguem outros caminhos.

Ao Instituto de Química da UFU, à Rede Mineira de Química, GMIT, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

“Não digas no teu coração: ‘A minha força e o vigor do meu braço adquiriram-me todos esses bens’. Lembra-te de que é o Senhor, teu Deus, quem te dá a força para adquiri-los, a fim de confirmar, como o faz hoje, a aliança que jurou a teus pais.”

DEUTERONÔMIO 8:17,18

SÚMARIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Doenças de Chagas	14
1.1.1	Tratamento da doença de Chagas	16
1.2	Complexos de cobre avaliados para a doença de Chagas	19
1.3	β -Dicetonas	22
2	OBJETIVOS	23
3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	24
3.1	Matérias – Primas	24
3.2	Síntese dos complexos	24
3.3	Instrumentação	26
3.3.1	Análise Elementar (CHN)	26
3.3.2	Análise Condutimétrica	26
3.3.3	Espectrofotômetro na região do UV-Vis e reflectância difusa	27
3.3.4	Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)	27
3.3.5	Difração de raio X	27
3.4	Ensaio de atividade biológica <i>in vitro</i>	28
3.4.1	Avaliação da atividade tripanocida <i>in vitro</i> dos ligantes e seus respectivos complexos de cobre(II)	28
3.4.2	Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i> dos ligantes e complexos	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	Análise Elementar (CHN)	31
4.2	Análise Condutimétrica	31
4.3	Análise dos espectros de absorção na região do UV-Vis e reflectância difusa	32
4.4	Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho	36
4.5	Difração de Raios X	39
4.6	Ensaio de atividade biológica <i>in vitro</i>	45

5 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A – Espectros de UV-Vis	55
APÊNDICE B – Espectros de IV	65

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de cinco complexos de Cu(II) do tipo $[\text{Cu}(\text{O},\text{O})_2]$ e $[\text{Cu}(\text{O},\text{O})(\text{N},\text{N})\text{NO}_3]$, onde O,O = 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (TTA) e N,N = 4,4-dimetoxi-2,2-bipiridina (dmb), 5-nitro-1,10-fenantrolina (nphen), 2,2-dipiridilamina (dpmaH). Todos os complexos foram caracterizados por análise elementar, condutimétrica, UV-Vis e IV. Os resultados espectroscópicos indicam que o íon cobre coordena-se a β -dicetona através dos átomos de oxigênio e ao ligante N,N-doador através dos átomos de nitrogênio. A estrutura cristalina dos complexos **I** e **II** foi determinada por difração de raios X confirmando a estrutura quadrado planar e piramidal de base quadrada distorcida, respectivamente. Os complexos **I** e **III** e seus respectivos ligantes foram avaliados frente à forma amastigota da estirpe infecciosa CL Brener do *T. cruzi* e células L929. Os complexos exibiram boa atividade tripanocida com valores de IC50 em torno de 6 μM . Contudo, os valores de índice de seletividade denotam uma toxicidade genérica.

Palavras-chaves: Complexos de cobre(II). β -dicetonas. Citotoxicidade. *Trypanosoma cruzi*.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of five Cu(II) complexes of the type $[\text{Cu}(\text{O},\text{O})_2]$ and $[\text{Cu}(\text{O},\text{O})(\text{N},\text{N})\text{NO}_3]$, where O, O = 4,4,4-trifluoro-1-(2-furyl)-1,3-butanedione (TFA) or 2-thienyltrifluoroacetone (TTA) and N, N = 4,4-dimethoxy-2,2-bipyridine (dmb), 5-nitro-1,10-phenanthroline (nphen), 2,2-dipyridylamine (dpmaH). All complexes were characterized by elemental analysis, conductimetric, UV-Vis and IR. The spectroscopic results indicate that the copper ion coordinates to the β -diketone via oxygen atoms and to the N, N-donor ligand through the nitrogen atoms. The crystalline structure of the complexes **I** and **II** was determined by X-ray diffraction confirming the structure square planar and distorted square base pyramid, respectively. Complexes **I** and **III** and their respective ligands were evaluated against the amastigote form of the *T. cruzi* infectious CL Brener strain and L929 cells. The complexes exhibited good trypanocidal activity with IC 50 values around 6 μM . However, selectivity index values denote generic toxicity.

Key-words: Copper(II) complexes. β -diketones. Cytotoxicity. *Trypanosoma cruzi*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de transmissão simplificado do <i>Trypanosoma cruzi</i>	15
Figura 2 - Estruturas dos fármacos Benzonidazol e Nifurtimox	17
Figura 3 - Estruturas dos fármacos Posaconazol e Ravuconazol	18
Figura 4 - Estruturas das Casiopeínas com atividade antitumoral e tripanocida.....	20
Figura 5 - Estrutura da norfloxacin, levofloxacin e sparfloxacin.....	21
Figura 6 - Complexos de cobre(II) com norfloxacin e N,N-doadores com atividade tripanocida.....	21
Figura 7 - Fórmula estrutural das β -dicetonas.....	22
Figura 8 - Equilíbrio ceto-enólico das β -dicetonas.....	22
Figura 9 - Estrutura química dos ligantes e dos respectivos complexos sintetizados.....	30
Figura 10 - Espectro do UV-Vis para o complexo I e seus respectivos ligantes.....	34
Figura 11 - Espectro de UV-Vis para o complexo I em solução correspondente a transição d-d	35
Figura 12 - Espectro de UV-Vis para o complexo I no estado sólido e sua respectiva banda de transferência de carga.....	36
Figura 13 - Espectros de IV para o complexo II e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1700 e 1400 cm^{-1}	37
Figura 14 - Espectros de IV para o complexo II e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 4000 e 2000 cm^{-1}	38
Figura 15 - Espectros de IV para o complexo II e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1400 e 1100 cm^{-1}	38
Figura 16 - Espectros de IV para o complexo II e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1100 e 400 cm^{-1}	39
Figura 17 - Representação MERCURY da esfera de coordenação do complexo I	41

Figura 18 - Representação MERCURY da unidade assimétrica do complexo II	42
Figura 19 - Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal complexo I	44
Figura 20 - Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal do composto II	45

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos.....	31
Tabela 2 - Valores de condutividade molar para diferentes eletrólitos.....	31
Tabela 3 - Valores de condutividade molar para os complexos em estudo e seus respectivos solventes utilizados no preparo das soluções.....	32
Tabela 4 - Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e respectivos valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) dos ligantes e dos seus respectivos complexos de Cu(II).....	33
Tabela 5 - Dados cristalográficos dos complexos I e II	40
Tabela 6 - Principais distâncias e ângulos de ligação para os complexos I e II . Os desvios padrão estão entre parênteses.....	43
Tabela 7 - Interações intramoleculares presentes no complexo I	43
Tabela 8 - Interações intra e intermoleculares presentes no cristal do complexo II	44
Tabela 9 - Valores de IC50, DL50 e SI obtidos para os ligantes, seus respectivos complexos de cobre(II) e benzonidazol.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACN – Acetonitrila

BZN – Benzonidazol

dmb – 4,4-dimetoxi-2,2-dipiridina

DMSO – dimetilsufóxido

dpmaH – 2,2-dipiridilamina

FDA - Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos

IC₅₀ - Concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular

IOC - Instituto Oswaldo Cruz

IV – Espectroscopia de absorção no Infravermelho

v - Vibração de estiramento axial

nm - comprimento de onda

nphen- 5-nitro-1,10-fenantrolina

OMS – Organização Mundial da Saúde

SI – Índice de Seletividade

TFA - 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona

TTA - 2-tenoiltrifluoroacetona

UV-Vis – Espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível

Λ_M - Condutividade molar

$\lambda_{\text{máx}}$ – Absorção Máxima

ϵ - Absortividade Molar

$\epsilon_{\text{máx}}$ - Absortividade Molar Máxima

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

As doenças infecciosas são causadas por bactérias, vírus, fungos e parasitas, ou seja, micro-organismos patogênicos que ocupam as células do hospedeiro para a sua reprodução. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças infecciosas parasitárias, tais como doença de chagas, malária, tripanossomíase africana (doença do sono), leishmaniose e esquistossomose afetam um terço da população no mundo, principalmente nas regiões mais pobres e vulneráveis do planeta (DIAS et al., 2009; GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

A doença de Chagas, descoberta no interior de Minas Gerais em 1909 por Carlos Chagas, médico e pesquisador assistente do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) afeta tanto a ordem econômica como social na América Latina. (KROPF; AZEVEDO; FERREIRA, 2000). Essa doença é causada pelo agente etiológico *Trypanosoma cruzi*, que pertence à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e gênero *Trypanosoma*. Este parasito se distingue em diferentes estágios morfológicos no decorrer de seu ciclo evolutivo, sendo que as formas tripomastigota, amastigota e epimastigota são as principais (DIAS et al., 2009; ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ et al., 2016).

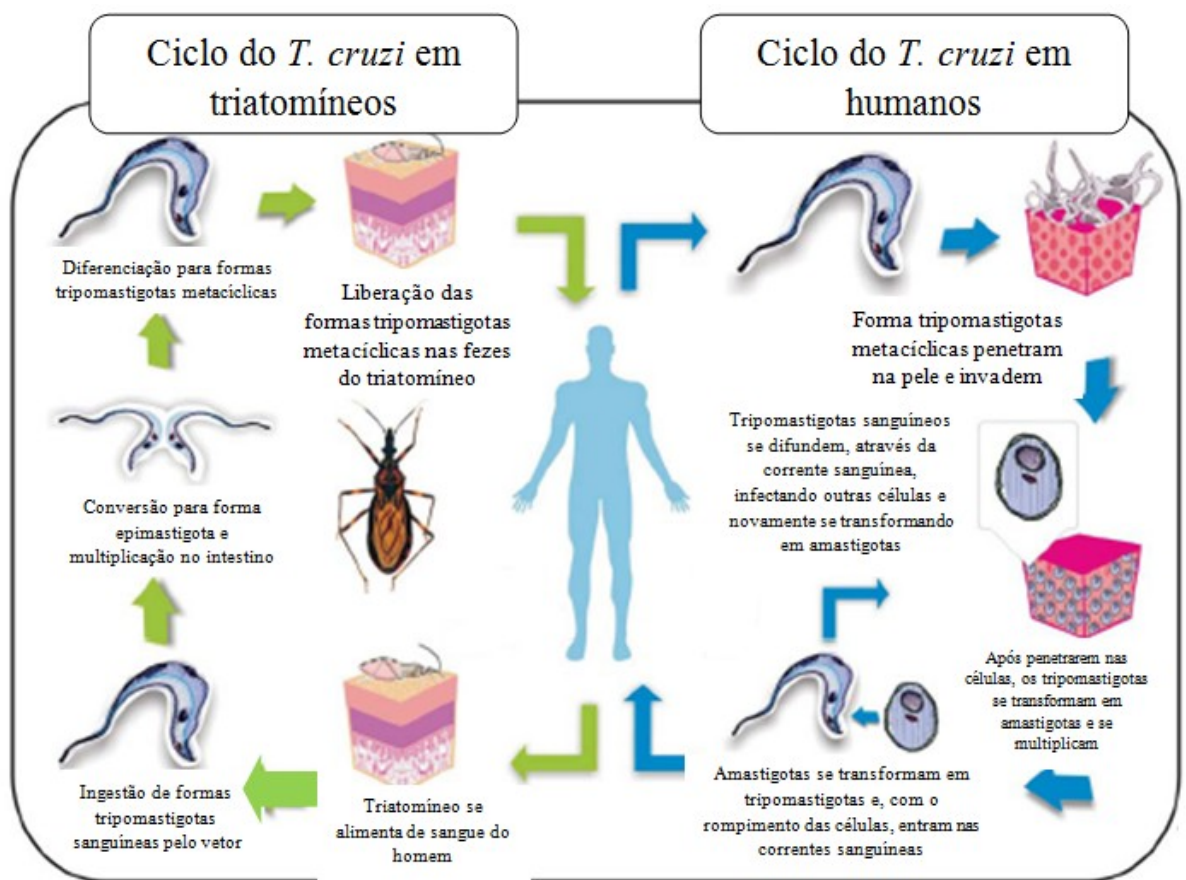
A transmissão principal da doença de chagas se dá através da picada do inseto triatomíneo, conhecido como barbeiro, contaminado com o *T. cruzi*. Embora tenham sido identificadas várias espécies de insetos triatomíneos, alguns apresentaram maior contribuição epidemiológica como, por exemplo, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans* e *Triatoma dimidiata* (ARGOLO et al., 2008; RASSI; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

O *Trypanosoma cruzi* se desenvolve no “barbeiro”, mais especificamente em seu aparelho digestivo em um processo irreversível. Deste modo, temos um ciclo biológico no hospedeiro vertebrado (homem) e outro ciclo no inseto triatomíneo (barbeiro), Figura 1.

A porta de entrada da transmissão da doença ao hospedeiro vertebrado (humanos) ocorre pela picada do inseto, infectado com as formas tripomastigotas metacíclicas do *T. cruzi*. Depois que o hospedeiro se alimenta sem grandes dificuldades dos humanos ele defeca (depositando as formas tripomastigotas metacíclicas) e um leve ardor e coceira surge no local da picada. Assim, o indivíduo ao coçar acaba introduzindo os tripanossomídeos contidos nas excreções do barbeiro, ocasionando a infecção (ARGOLO et al., 2008; MONTEIRO et al., 2015). Se a picada for próxima dos olhos ou da boca, o parasito pode penetrar diretamente

pelas mucosas. Após a penetração, as formas tripomastigotas atingem a corrente sanguínea, o que permite o parasito aderir e invadir as células dos hospedeiros. Em seguida, as formas tripomastigotas se transformam em amastigota dentro do citoplasma com uma capacidade de multiplicação por meio de fissão binária. Com o rompimento da célula, a forma tripomastigota e amastigota é ativada novamente entrando na corrente sanguínea do infectado levando a lesões dos tecidos musculares cardíacos e lisos principalmente, podendo agravar e levar ao óbito ou iniciar um ciclo dentro do inseto vetor através da picada. (DIAS; COURA, 1997).

Figura 1- Ciclo de transmissão simplificado do *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Adaptado de Argolo et al. (2008).

No ciclo do *T. cruzi* em triatomíneos, o hospedeiro contaminado é picado por um novo inseto não contaminando inicialmente e, as formas tripomastigotas sanguíneas do parasito presentes na corrente sanguínea infectadas do homem ou de outros mamíferos, são ingeridas pelo inseto. Quando atingem o intestino do inseto ocorre à transformação para a forma epimastigota onde se multiplicam por fissão binária adquirindo formato alongado com alta

movilidade. Por fim, quando a forma epimastigota passa pelo reto ocorre à mudança para a forma tripomastigotas metacíclicas, no qual está presente nas fezes do parasita resultando na forma infectante para os seres humanos. As formas tripomastigotas metacíclicas aderem à cutícula que reveste o reto do triatomíneo e são liberadas nas fezes ou urina do inseto vetor durante o repasse sanguíneo contaminando outro hospedeiro vertebrado e reiniciando o ciclo (MONTEIRO et al., 2015; DIAS; COURA, 1997).

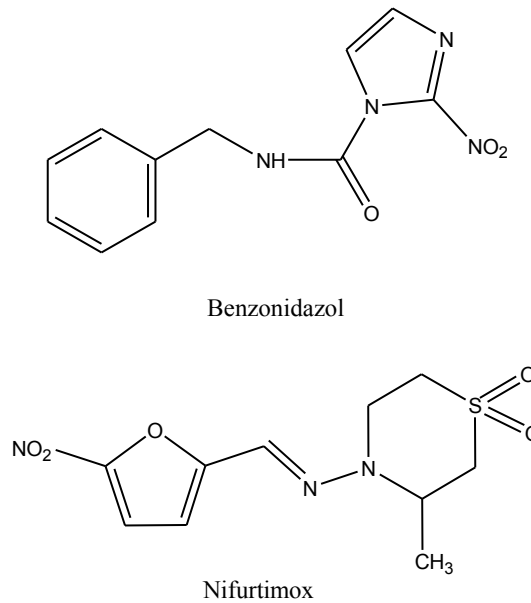
Nos primeiros dez dias após a picada do inseto os sintomas da doença são bem sucintos, pois ocorre apenas um leve mal estar, falta de apetite, uma leve inflamação no local da picada e febre. Podem ocorrer sinais característicos na fase aguda chamado de chagoma que é o inchaço na região da picada e o inchaço das pálpebras. O tratamento ainda é possível nessa fase, mas nem sempre é diagnosticado pelos infectados. Muitos anos depois da picada é que a doença começa a se manifestar quando o coração está altamente comprometido (ARGOLO et al., 2008).

A transmissão também pode ser por acidente em laboratórios especializados que trabalham com cultivos de *T. cruzi*, por transfusões de sangue ou transmissão da mãe chagásica para o filho pela placenta e também por transplante de órgãos quando o doador também é chagásico. Através da via oral também pode ocorrer contaminações com a ingestão de alimentos de origem vegetal ou animal com a presença do *Trypanosoma cruzi* (DIAS; COURA, 1997; MONTEIRO et al., 2015).

1.1.1 Tratamento da doença de Chagas

Atualmente o tratamento da doença de Chagas é feito por dois compostos, o nifurtimox (Lampit®, da Bayer), 3-metil-4-(5'-nitrofurilidenoamino)tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido e o benzonidazol (Rochagan®, da Roche), *N*-benzil-2-nitroimidazol acetamida. A Figura 2 apresenta suas estruturas (DIAS et al., 2009; URBINA, 2010; URBINA, 2014; BERN, 2016; FIELD et al., 2017). Contudo apenas o benzonidazol foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) no ano de 2017. Estes dois fármacos apresentam um melhor desempenho na fase aguda da doença, mostrando pouca eficácia na fase crônica logo, a ação destes fármacos é diretamente afetada pela idade, pelo tempo de duração do tratamento e a distribuição geográfica dos pacientes, devido as diferentes cepas do *T. cruzi* (SANCHEZ-SANCHO; CAMPILLO; PAEZ, 2010).

Figura 2- Estruturas dos fármacos Benzonidazol e Nifurtimox.



Fonte: A autora.

O mecanismo de ação desses dois compostos se baseia na formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos. Para o fármaco Nifurtimox o modo de ação envolve dano oxidativo através da formação de radicais livres, assim o grupo nitro deste fármaco é reduzido pela ação de nitroredutase, com a formação de intermediários de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos. Contudo para o fármaco Benzonidazol a ação ocorre através de formação de ligações covalentes com macromoléculas do *T. cruzi* (SANCHEZ-SANCHO; CAMPILLO; PAEZ, 2010).

Esses metabólitos (eletrofílicos) formados através dos mecanismos dos dois fármacos citados possuem uma alta reatividade e uma baixa especificidade, que contribui para efeitos citotóxicos nos pacientes, como por exemplo, perda de peso, sonolência, náuseas, para o composto nifurtimox, e dermatite com erupção cutânea (usualmente entre o 7º e 10º dia de tratamento), dores musculares e articulares, depressão da medula óssea e polineuropatia periférica para o benzonidazol (DIAS et al., 2009; BERN, 2016).

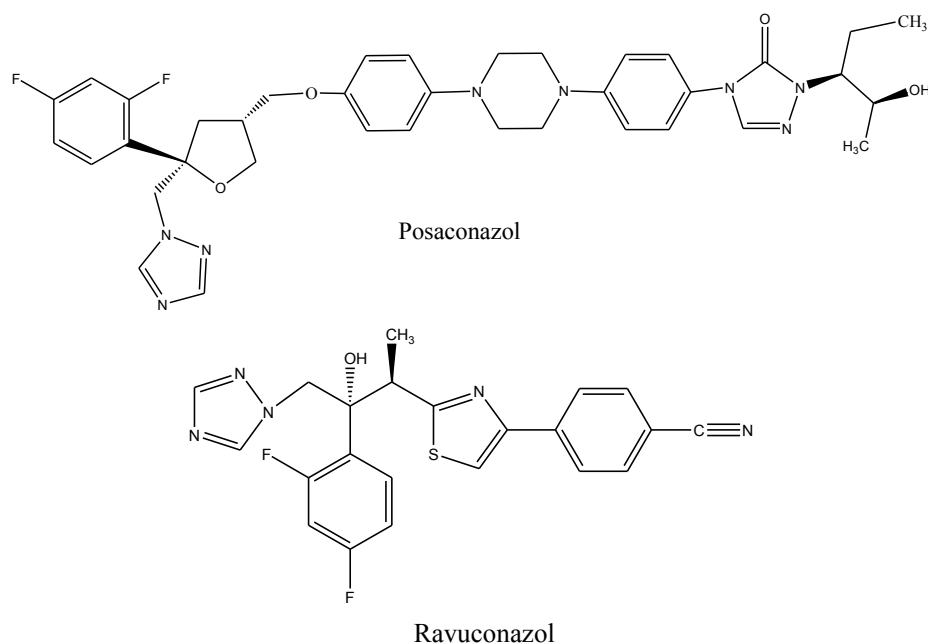
Como consequência é de grande importância o desenvolvimento de novos medicamentos com maior atividade antiparasitária para prevenir ou mitigar as manifestações da doença de Chagas crônica, visto que os dois fármacos nifurtimox e benzonidazol apresenta baixa efetividade nesta fase (BUCKNER; URBINA, 2012). Assim, desde o conhecimento do metabolismo do *T. cruzi*, várias pesquisas estão sendo realizadas com o intuito de identificar alvos específicos em vias metabólicas que são importantes para o parasito, como por exemplo,

os inibidores de ergosterol (posaconazol e ravuconazol) e inibidores de cisteíno protease (cruzipaína) (BUCKNER; URBINA, 2012; URBINA, 2009; URBINA, 2010).

De acordo com Buckner e Urbina (2012) o composto posaconazol (Noxafil®, da Schering-Plough), Figura 3, está na de fase II de prova para o tratamento específico da doença de Chagas devido seu potencial em inibir a biossíntese de ergosterol. Infelizmente, o posaconazol é um medicamento extremamente caro, portanto, mesmo que se demonstre ser eficaz em seres humanos, existe a preocupação de que seja difícil torná-lo disponível para pacientes que vivem em ambientes de recursos limitados (URBINA, 2014; BUCKNER; URBINA, 2012).

Outro composto inibidor da biossíntese de ergosterol é o pró-fármaco ravuconazol, Figura 3, conhecido como E1224, que também está em fase II de testes clínicos (URBINA, 2014). Segundo Urbina (2009) este composto também mostrou ser ativo contra *T. cruzi*, porém sua atividade *in vivo* foi limitada e tal fato pode ser atribuído ao tempo de meia vida do composto. Contudo, esses resultados não descartam o potencial no tratamento de infecções por *T. cruzi* humanas, tal composto pode ser um candidato a ensaios clínicos.

Figura 3 - Estruturas dos fármacos Posaconazol e Ravuconazol.



Fonte: A autora.

1.2 Complexos de cobre avaliados para a Doença de Chagas

O cobre é um elemento essencial para a maioria dos organismos aeróbicos e é crucial para a função de várias enzimas e proteínas. As principais funções dos compostos de cobre envolvem reações de oxidação-redução, nas quais as moléculas biológicas contendo cobre reagem diretamente com o oxigênio molecular para produzir radicais livres. Por esta razão, as concentrações livres de cobre celular são mantidas em níveis extremamente baixos. Além disso, uma variedade de metaloenzimas contendo cobre são utilizadas para transferências de elétrons, para reações de oxigenação e para transporte de oxigênio (SANTINI et al., 2013; TISATO et al., 2009).

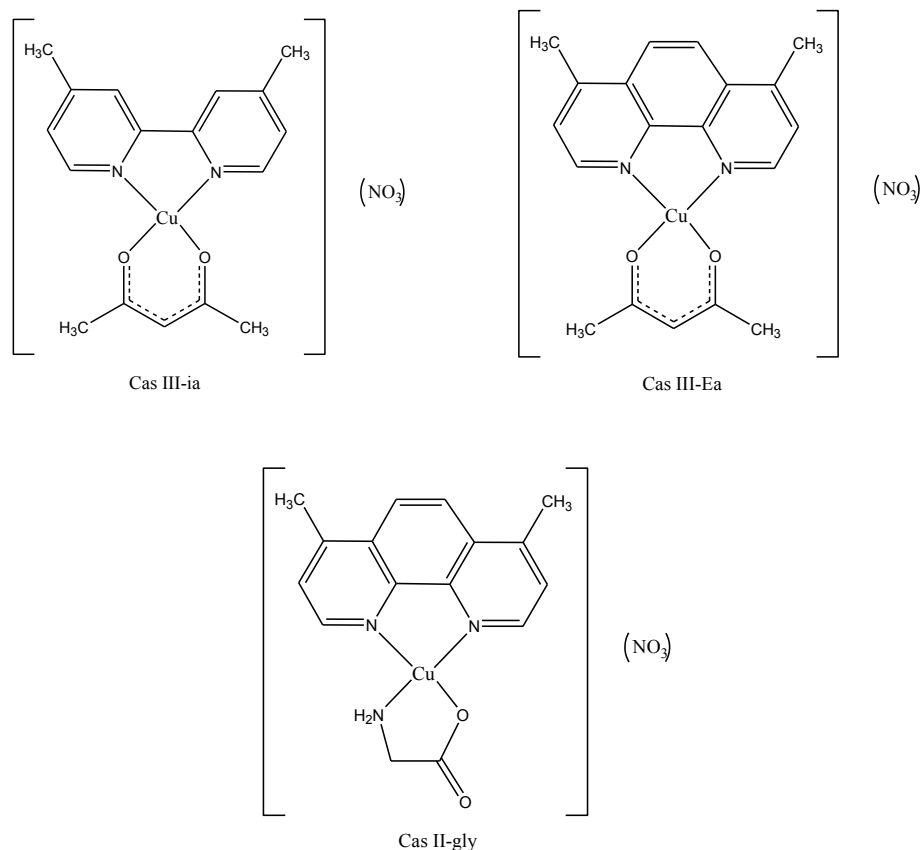
Complexos de cobre(II) contendo ligantes N,N-doadores heterocíclicos, tais como 1,10-fenantrolina e 2,2-bipiridina, tem sido descritos como substâncias capazes de clivar a molécula de DNA e inibir o crescimento de células tumorais (SILVA, 2011; KÖVÁRI; KRÄMER, 1994; KÖVÁRI; KRÄMER, 1996). Como exemplo, Kramer e colaboradores demonstraram que complexos de cobre contendo 2,2-bipiridina e diversos grupos funcionais orgânicos podem agir como nucleases artificiais (SILVA, 2011; KÖVÁRI; KRÄMER, 1994; KÖVÁRI; KRÄMER, 1996). Além disso, complexos de cobre(II) contendo tiosemicarbazonas bases heterocíclicas exibem potencial antitumoral bastante promissor. Portanto, atualmente, complexos de cobre têm sido avaliados como potenciais agentes antitumorais, já que o DNA é um importante alvo para estas drogas (RUIZ-AZUARA; BRAVO-GOMEZ, 2010; TARDITO; MARCHIO, 2009; TISATO et al., 2009). A utilização de diferentes tipos de ligantes pode modificar a atividade biológica dos complexos e, por esta razão, a utilização de ligantes N,N-doadores pode ser muito interessante.

Há uma correlação entre as atividades antitumoral e anti-*Trypanosoma*, uma vez que as vias metabólicas destes parasitas são supostamente semelhantes às aquelas presentes em células tumorais, além disso, sabe-se que os compostos que interagem eficientemente com o DNA podem ser ativos contra *Trypanosoma cruzi* (BECCO et al., 2012; GAMBINO, 2011; FARRELL; WILLIAMSON; MCLAREN; 1984; KINNAMON, STECK, RANE, 1979).

As primeiras contribuições dos metais de transição na terapia da doença de Chagas referem-se aos sais de ouro, cobre e zinco (DIAS et al., 2009). Segundo Becco et al. (2012), compostos que interagem eficientemente com o DNA também podem mostrar alguma atividade anti-*trypanossoma*. Com isso realizaram-se estudos *in vitro* contra *T. cruzi* com as Casiopeínas®, que é o nome dado a compostos de coordenação de cobre(II) do tipo $[\text{Cu}(\text{N},\text{N})(\text{N},\text{O})]\text{NO}_3$ e $[\text{Cu}(\text{N},\text{N})(\text{O},\text{O})]\text{NO}_3$. As estruturas estudadas por Becco et al. (2012)

foram chamadas de Cas III-ia, Cas III-Ea e Cas II-gly, apresentados na Figura 4. Esses complexos mostraram ser ativos *in vitro* contra a forma epimastigota de *T. cruzi* com valores de IC50 da mesma ordem daquela previamente determinada para o medicamento de referência Nifurtimox.

Figura 4 - Estruturas das Casiopeínas com atividade antitumoral e tripanocida.

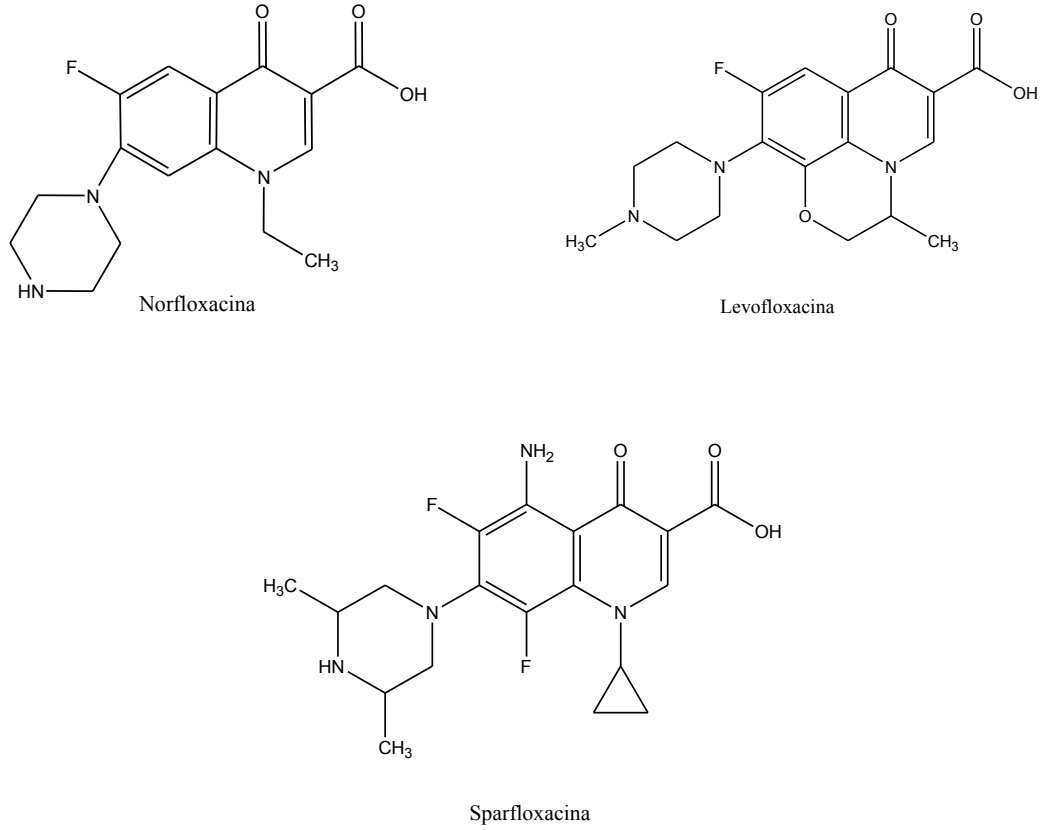


Fonte: A autora.

Compostos com norfloxacin, levofloxacin e sparfloxacin, Figura 5, demonstraram também potencial antiparasitário. Os resultados dos testes das atividades anti *T. cruzi* de complexos de cobre(II) com estes compostos contendo ligantes N,N-doadores (2,2-bipiridina ou 1,10-fenantrolina), mostraram que a norfloxacin exerce um baixo efeito tripanocida contra os tripamastigotas sanguíneos, apresentando valor de concentração de fármaco que reduz o número de parasitas em 50% de $126 \pm 30 \mu\text{M}$. Quando complexado o Cu(II) com a norfloxacin e biperidina, Figura 6, ocorreu uma melhora da atividade anti-*T. cruzi* apresentando valores de $16 \pm 4 \mu\text{M}$. Logo os complexos com fenantrolina revelaram ser mais ativos, apresentando valores $4,4 \pm 1,4 \mu\text{M}$, mostrando ser mais ativo que o fármaco de referência benzonidazol, sendo assim mais promissores frente o *T. cruzi*. O mesmo foi

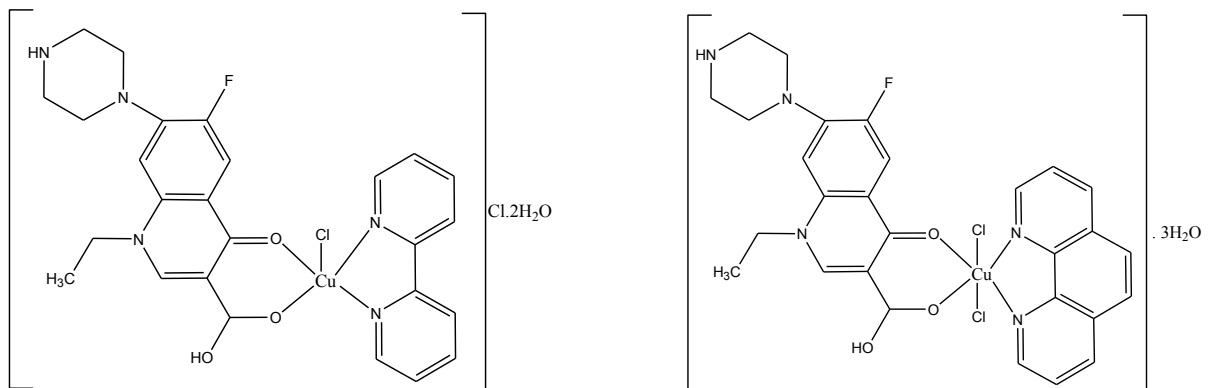
observado para os complexos com levofloxacina e sparfloxacina (BATISTA et al., 2011; MARTINS et al., 2012; MARTINS et al., 2016).

Figura 5 - Estrutura da norfloxacina, levofloxacina e sparfloxacina.



Fonte: A autora.

Figura 6 - Complexos de cobre(II) com norfloxacina e N,N-doadores com atividade tripanocida.



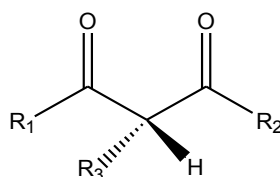
Fonte: A autora.

Apesar de alguns complexos de cobre apresentar resultados tripanocida promissores, ainda existem poucos relatos na literatura com atividade anti-*trypanosoma*. Assim, na tentativa de ampliar o potencial farmacológico dos complexos contendo β -dicetonas e N,N-doadores, este trabalho relata a síntese, caracterização e avaliação biológica de complexos ternários de cobre(II).

1.3 β -Dicetonas

As β -dicetonas são compostos que possuem dois grupos carbonila separados por um átomo de carbono designado carbono- α que, em geral, apresenta átomos de hidrogênio como substituintes. As β -dicetonas são bastante estudadas por sua capacidade de formação de complexos, devido ao efeito quelato com metais de transição. A fórmula estrutural das β -dicetonas é apresentada na Figura 7 (VAIDYA et al., 2012).

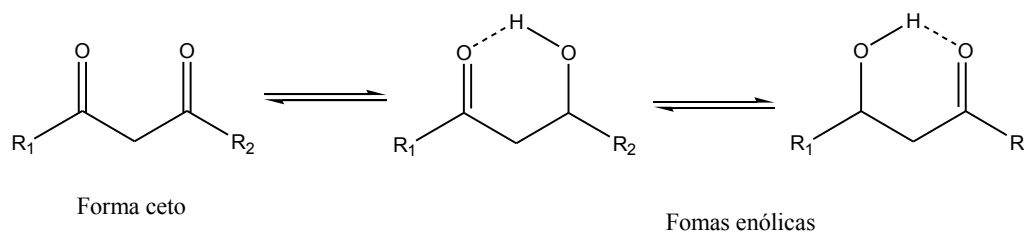
Figura 7 - Fórmula estrutural das β -dicetonas.



Fonte: A autora.

Quando as β -dicetonas têm um átomo de hidrogênio ligado ao carbono- α , exibem tautomerismo ceto-enólico, Figura 8 (BINNEMANS, 2005). Uma vez que o hidrogênio enólico é lábil, ele pode ser substituído por um cátion metálico para formar um anel de quelato de seis membros (VAIDYA et al., 2012).

Figura 8 - Equilíbrio ceto-enólico das β -dicetonas.



Fonte: A autora.

O equilíbrio ceto-enólico depende de uma variedade de fatores como: substituintes do grupo carbonil, solvente, temperatura, presença de outras espécies em solução capazes de formar ligações de hidrogênio (ADATI, 2010).

As β -dicetonas também demonstraram ter uma ampla variedade de atividades farmacológicas como antibacteriana, antiviral, antioxidante, antitumoral e antiparasitária (LIM et al., 2007; AHUMADA et al., 2013; SINGH; JOSHI, 2013; PAIXÃO et al., 2017). Sobre a ação antiparasitária, as β -dicetonas vem sendo bastante estudadas mostrando resultados bastante positivos (SUETH-SANTIAGO et al., 2015; NOVAES et al., 2016).

Complexos com β -dicetona têm recebido atenção na área de química medicinal (LOPES et al., 2013; MELCHART et al., 2007; WILSON; LIPPARD, 2012). Por exemplo, Wilson e Lippard (2012) mostraram que os complexos de platina com β -dicetonas exibem atividade anti-cancerígena contra várias estirpes de células tumorais. Xu et al. (2010), sintetizou um complexo de cobre(II) com 2-tenoiltrifluoroacetona, $\text{Cu}(\text{TTA})_2$, que é muito citotóxico contra a linha celular K562 (ALMEIDA et al., 2015; LOPES et al., 2013). O nosso grupo de pesquisa também mostrou que o complexo de cobre (II) com 2-tenoiltrifluoroacetona e 2,2-bipiridina inibe o crescimento de células K562 (LOPES et al., 2013).

Considerando essas propriedades vários complexos de cobre(II) com β -dicetonas e/ou N-N-doadores têm sido sintetizados com o intuito de avaliar o potencial biológico e propor novos fármacos com potencial antiparasitário.

2 OBJETIVOS

Tendo em vista o potencial farmacológico de complexos de cobre(II) com β -dicetonas e/ou N-N-doadores, este trabalho teve por finalidade sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial *T. cruzi* de novos complexos de cobre(II).

Mais especificamente os objetivos a serem alcançados pelo estudo foram:

- i) Síntese e caracterização de novos complexos de cobre(II) contendo β -dicetonas e N-N-doadores.
- ii) Determinação estrutural por difração de raios X dos complexos adequados a técnica.
- iii) Avaliar os complexos frente à forma amastigota da estirpe infecciosa CL Brener do *T. cruzi* e células L929, bem como a de seus respectivos ligantes.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Matérias-primas

Os ligantes e sais metálicos foram adquiridos comercialmente pela Sigma-Aldrich. Todos os outros produtos químicos e reagentes utilizados, tanto para as sínteses quanto para as análises, possuíam grau analítico e foram adquiridos de diferentes fontes e usados sem purificação prévia.

3.2 Síntese dos complexos

Complexo (I) - [Cu(TFA)₂]

0,25 mmol (0,0604 g) de nitrato de cobre(II) trihidratado, Cu(NO₃)₂·3H₂O, previamente dissolvido em 2 mL metanol foi adicionado a 0,5 mmol (70µL) de 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA) em 2 mL de metanol. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas e em seguida deixado em repouso. Após alguns dias à temperatura ambiente, cristais verdes foram removidos por filtração, lavados com metanol e secos sob pressão reduzida.

MM: 473,77 g mol⁻¹. Rendimento: 71%. Cor: Verde. Dados de análise elementar calculado para (CuC₁₆H₈F₆O₆): C, 40,56; H, 1,70. Encontrado: C, 40,60; H, 1,59 %. IV v (cm⁻¹): 3165, 3143, 1598, 1572, 1541, 1520, 1465, 1443, 1398, 1385, 1311, 1259, 1231, 1186, 1137, 1099, 1015, 949, 916, 895, 884, 848, 806, 785, 768, 689, 594, 518. UV-Vis (metanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 229 (7,8 x 10³), 306 (2,2 x 10⁴), 335 (4,6 x 10⁴), 350 (3,5 x 10⁴), 674 (2,9 x 10¹), 710 (estado sólido). Condutividade Molar, Λ_M(ACN) = 4,90 µS cm⁻¹.

Complexo (II) - [Cu(TFA)(dmb)(NO₃)]·1,5H₂O

0,25 mmol de nitrato de cobre(II) trihidratado, Cu(NO₃)₂·3H₂O, previamente dissolvido em 2 mL acetonitrila foi adicionado a 0,25 mmol (37µL) de 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA) em 2 mL de acetonitrila. A mistura foi agitada durante 4 horas, à temperatura ambiente e em seguida houve adição de 0,25mmol (0,0540g) de 4,4-dimetoxi-2,2-bipiridina (dmb), previamente dissolvido em 2 mL de acetonitrila, sob agitação por 24 horas e em seguida deixado em repouso. Após de alguns dias à temperatura ambiente, cristais verdes foram removidos por filtração, lavado com acetonitrila e seco sob pressão reduzida.

MM: 573,92 g mol⁻¹. Rendimento: 85%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₆F₃N₃O₈)·1,5H₂O: C, 41,85; H, 3,34; N, 7,32 %. Encontrado: C, 41,50; H, 2,67; N, 8,18 %. IV v (cm⁻¹): 3128, 3083, 1741, 1589, 1567, 1519, 1503, 1474, 1442, 1421, 1375, 1320, 1287, 1265, 1230, 1191, 1132, 1103, 1078, 1040, 955, 912, 879, 843, 835, 780, 687, 591, 578, 434. UV-Vis (metanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 228 (4,7 x 10⁴), 287 (1,9 x 10⁴), 298 (1,9 x 10⁴), 341 (1,8 x 10⁴), 354 (1,9 x 10⁴), 626 (4,3 x 10¹), 639 (estado sólido). Condutividade Molar, Λ_M(Metanol) = 106,20 μS cm⁻¹.

Complexo (III) - [Cu(TFA)(nphen)(NO₃)]

0,25 mmol de nitrato de cobre(II) trihidratado, Cu(NO₃)₂·3H₂O, previamente dissolvido em 2 mL metanol foi adicionado a 0,25 mmol (37μL) de 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA) em 2 mL de metanol. A mistura foi agitada durante 4 horas, à temperatura ambiente e em seguida houve adição de 0,25mmol (0,0563g) de 5-nitro-1,10-fenantrolina (nphen), previamente dissolvido em 2 mL de metanol, após 24 horas sob agitação à temperatura ambiente foi obtido um precipitado verde que foi removido da solução por filtração, lavado com metanol e éter etílico e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 555,86 g mol⁻¹. Rendimento: 88%. Cor: Verde. Análise Elementar para (CuC₂₀H₁₁F₃N₄O₈): C, 43,21; H, 1,99; N, 10,08 %. Encontrado: C, 43,55; H, 1,82; N, 10,13%. IV v (cm⁻¹): 3126, 3099, 1599, 1571, 1535, 1518, 1460, 1418, 1388, 1367, 1348, 1297, 1259, 1194, 1138, 1101, 1025, 947, 913, 883, 840, 824, 807, 772, 753, 735, 720, 686, 615, 591, 538, 436. UV-Vis (metanol), λ_{max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 277 (1,3 x 10⁵), 341 (19,1 x 10⁴), 354 (9,3 x 10⁴), 641 (3,7 x 10¹), 618 (estado sólido). Condutividade Molas, Λ_M(Metanol) = 91,80 μS cm⁻¹.

Complexo (IV) - [Cu(TTA)(dpmaH)(NO₃)]

0,25 mmol de nitrato de cobre(II) trihidratado, Cu(NO₃)₂·3H₂O, previamente dissolvido em 2 mL metanol foi adicionado a 0,25 mmol (0,0555) de 2-tenoiltrifluoroacetona (TTA), em 2 mL de metanol. A mistura foi agitada durante 24 horas, à temperatura ambiente e em seguida houve adição de 0,25mmol (0,0428) de 2,2-dipiridilamina (dpmaH), previamente dissolvido em 2mL de metanol, sob agitação por 24 horas e em seguida deixado em repouso. Após de alguns dias à temperatura ambiente, cristais verdes foram removidos por filtração, lavado com metanol e seco sob pressão reduzida.

M.M.: 517,93 g mol⁻¹. Rendimento: 71%. Cor: Verde. Dados de análise elementar calculado para (CuC₁₈H₁₃F₃N₄O₅S): C, 41,74; H, 2,53; N, 10,82 %. Encontrado: C, 41,89; H, 2,29; N, 10,86 %. IV v (cm⁻¹): 3309, 3255, 3205, 3143, 3088, 3029, 1648, 1606, 1587, 1544, 1534, 1473, 1434, 1406, 1372, 1361, 1351, 1315, 1269, 1249, 1229, 1200, 1150, 1133, 1088, 1064, 1045, 1027, 1014, 969, 940, 908, 880, 858, 842, 822, 771, 753, 742, 720, 687, 658, 651, 612, 590, 563, 533, 518, 458, 431, 420, 402, 362, 301. UV-Vis (metanol), λ_{\max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 251 (2,2 x 10⁴), 318 (3,2 x 10⁴), 351 (1,9 x 10⁴), 639 (3,8 x 10¹), 649 (estado sólido). Condutividade Molar, Λ_M (Metanol) = 88,72 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

Complexo (V) - [Cu(TFA)(dpmaH)(NO₃)]·H₂O

Este complexo foi sintetizado utilizando o mesmo método descrito para o complexo **IV**.

M.M.: 519,87 g mol⁻¹. Rendimento: 67%. Cor: Verde. Dados de análise elementar calculado para (CuC₁₈H₁₅F₃N₄O₇): C, 41,59; H, 2,91; N, 10,78 %. Encontrado: C, 41,91; H, 2,75; N, 10,86%. IV v (cm⁻¹): 3311, 3256, 3210, 3143, 3104, 3090, 3036, 1650, 1616, 1589, 1574, 1531, 1516, 1480, 1466, 1445, 1439, 1419, 1396, 1380, 1335, 1308, 1258, 1237, 1231, 1192, 1158, 1136, 1102, 1058, 1040, 1018, 962, 649, 910, 889, 883, 866, 843, 827, 792, 772, 763, 683, 653, 613, 598, 571, 534, 428, 360, 350. UV-Vis (metanol), λ_{\max} (nm/ mol⁻¹ L cm⁻¹) = 249 (5,7 x 10⁴), 318 (9,2 x 10⁴), 354 (5,9 x 10⁴), 637 (3,6 x 10¹), 622 (estado sólido). Condutividade Molar, Λ_M (Metanol) = 104,04 $\mu\text{S cm}^{-1}$.

3.3 Instrumentação

3.3.1 Análise Elementar (CHN)

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram analisados no Laboratório Multiusuário do Instituto de Química – UFU utilizando o equipamento da Perkin-Elmer, modelo 2400 (serie II) CHNS/O Elemental Analyser.

3.3.2 Análise Condutimétrica

As medidas de condutividade molar foram realizadas utilizando o equipamento Tec-4MP da Tecnal, usando uma célula de constante 0,93513 $\mu\text{S cm}^{-1}$, aplicando acetonitrila como

solvente ($\Lambda_M = 0,64 \mu\text{S cm}^{-1}$) e metanol ($\Lambda_M = 2,58 \mu\text{S cm}^{-1}$) na concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ como padrão.

3.3.3 Espectrofotômetro na região do UV-Vis e reflectância difusa

Os espectros de absorvância região do UV-VIS e reflectância difusa foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro UV-2501- PC da Shimadzu. As análises no estado sólido foram realizadas utilizando o acessório de reflectância difusa e o sulfato de bário como referência. Os espectros em solução foram realizados na região de 200 a 400 nm em concentrações $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e por volta de $1 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ na região de 800 a 400 nm.

3.3.4 Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro da PerkinElmer, FT-IR Spectrometer Frontier Single Range - MIR, na região compreendida entre 4000 e 400 cm^{-1} .

3.3.5 Difração de raio X

A coleta de dados dos feixes de raios X difratados foi realizada em um difratômetro BRUKER APEX II, instalado no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, em colaboração com o Prof. Dr. Javier Ellena e a Profª. Dra. Silvana Guilardi do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

Utilizou-se a radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromatizada com cristal de grafite, à 293 (2) K. A coleta de dados foi efetuada usando o software APEX II (BRUKER, 2004) e o refinamento da cela e a redução dos dados com o programa SAINT (BRUKER, 2007). A estrutura foi resolvida utilizando Métodos Diretos com o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008). Após a resolução estrutural, obteve-se o mapa de densidade eletrônica com a posição dos átomos do composto em estudo. Os modelos foram refinados pelo método dos Mínimos Quadrados, usando matriz completa, através do programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008).

Todos os átomos de hidrogênio foram posicionados estereoquimicamente de acordo com o modelo fixo (comprimento de ligação do C-H aromático de $0,93 \text{ \AA}$ e do C-H no metil de $0,96 \text{ \AA}$, à temperatura ambiente) e foram refinados isotropicamente com um parâmetro

térmico 20% maior do que o parâmetro de deslocamento isotrópico equivalente do átomo ao qual cada um estava ligado. Os demais átomos foram refinados anisotropicamente.

Os programas ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) e MERCURY 2.4 (MACRAE et al., 2006) foram utilizados para análise e elaboração das representações gráficas das estruturas. Os programas utilizados, com exceção do MERCURY, fazem parte do pacote de programas WinGX (FARRUGIA, 1999).

A representação ORTEP-3 demonstra o arranjo espacial dos átomos e suas respectivas direções de vibração térmica, mediante a construção de elipsóides que descrevem a probabilidade dos átomos se encontrarem numa dada região média. A representação MERCURY é uma visualização alternativa do empacotamento cristalino que permite a identificação e representação das interações intermoleculares e contados próximos.

3.4 Ensaio de atividade biológica *in vitro*

3.4.1 Avaliação da atividade tripanocida *in vitro* dos ligantes e seus respectivos complexos de cobre(II)

Os testes para atividade tripanocida foram realizados no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em colaboração com a Prof^a. Zumira A. Carneiro e o Prof^o. Dr. Sérgio de Albuquerque. A atividade tripanocida dos ligantes livres, seus respectivos complexos e benzonidazol (BZN) contra as formas amastigotas da cepa CL Brener foi avaliada como previamente descrito (RETTONDIN, 2016). Resumidamente, as células L929 ($2,5 \times 10^4$ células mL⁻¹) foram suspensas em meio RPMI sem suplementação (vermelho de fenol) com soro fetal bovino a 5% durante 24 horas. Em seguida, as células foram infectadas com $5,0 \times 10^5$ formas tripomastigotas da cepa CL Brener do *T. cruzi* que expressam a β -galactosidase, e, após 24 horas, as células foram incubadas com os compostos ou benzonidazol, em diversas concentrações. Após 72 horas de cultura, 50 μ L de PBS contendo 0,3% de Triton X-100 e 400 μ mol de clorofenol vermelho- β -D-galactósido (CPRG) foram adicionados. As placas foram incubadas a 37 ° C durante 6 h e a absorvância foi lida a 570 nm. O BZN foi utilizado como controle positivo e os meios de cultura como controle negativo.

3.4.2 Avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos ligantes e complexos

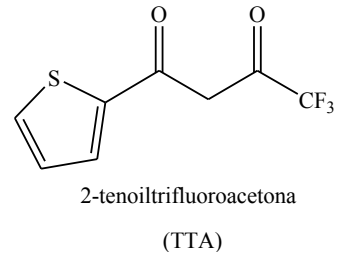
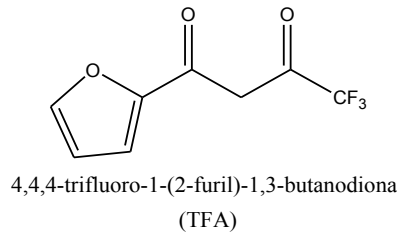
A avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos ligantes e complexos foram realizados no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em colaboração com a Prof^a. Zumira A. Carneiro e o Prof^o. Dr. Sérgio de Albuquerque. A viabilidade das células L929 foi avaliada utilizando o método MTT [brometo de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio], ensaio colorimétrico. As células L929 foram espalhadas ($2,5 \times 10^4$ cel. mL⁻¹) em placas de 96 poços e incubadas durante 24 horas. Após este período de incubação, adicionaram-se os ligantes, seus complexos e benzonidazol (concentrações de 500 a 3,95 μ mol em diluições em série / solubilizado em DMSO), em um volume final de 200 μ L. As células foram incubadas durante 72 horas a 37°C. Após incubação com os ligantes e respectivos complexos, o meio foi removido e adicionado meio de cultura contendo 10 μ mol de MTT (5,0 mg / mL) diluídos em tampão fosfato salino (PBS). O precipitado azul formado de MTT foi, em seguida, dissolvido em 100 mL de DMSO, e a leitura foi realizada em um espectrofotômetro Varian Cary-50 a 570 nm. Os ensaios foram realizados em triplicata, e a viabilidade celular foi expressa como a porcentagem de valores de absorção em células tratadas comparativamente com células não tratadas (controle). A concentração citotóxica (DL50) foi relacionada com a atividade tripanocida (IC_{50amastigota}), desta forma, é possível determinar o índice de seletividade (SI = DL50 / IC_{50amastigota}).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

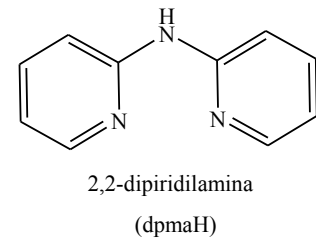
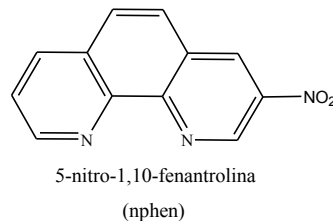
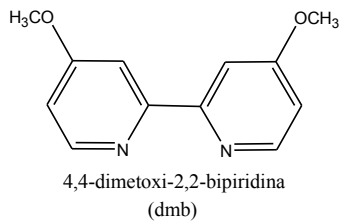
Foram obtidos cinco novos complexos de cobre do tipo [Cu(O,O)₂] e [Cu(O,O)(N,N)NO₃], onde O,O = 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA) ou 2-tenoiltrifluoroacetona (TTA) e N,N = 4,4-dimetoxi-2,2-bipiridina (dmb), 5-nitro-1,10-fenantrolina (nphen) ou 2,2-dipiridilamina (dpmaH). Estes complexos foram caracterizados por análise elementar, condutimétrica, IV e UV-Vis. A análise das estruturas cristalinas determinadas por difração de raios X de dois destes compostos, revelam que o íon cobre liga-se a β -dicetona por meio dos átomos de oxigênio e ao ligante heterocíclico N,N-doador via átomos de nitrogênio. Nos complexos do tipo [Cu(O,O)(N,N)NO₃] um íon nitrato ocupa a posição apical, completando a esfera de coordenação. As estruturas dos ligantes e seus respectivos complexos estão apresentados na Figura 9.

Figura 9 - Estrutura química dos ligantes e dos respectivos complexos sintetizados.

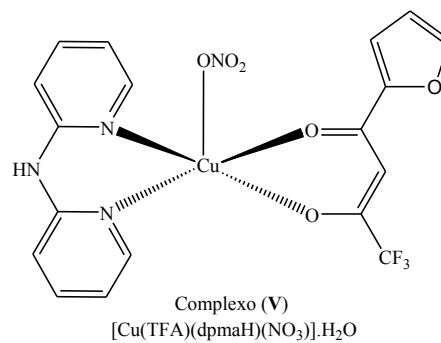
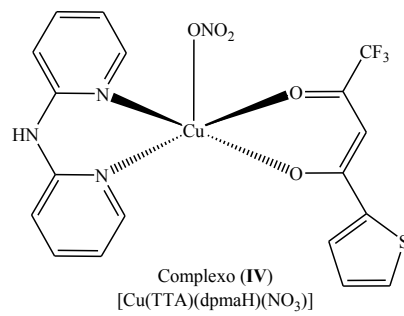
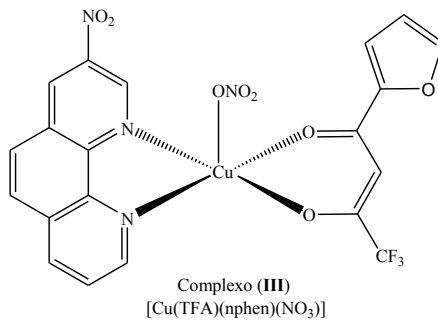
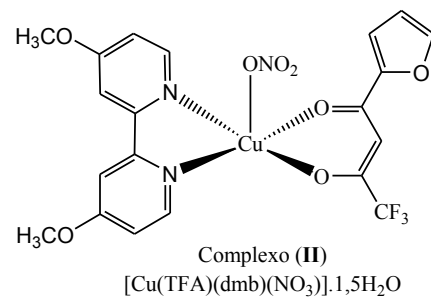
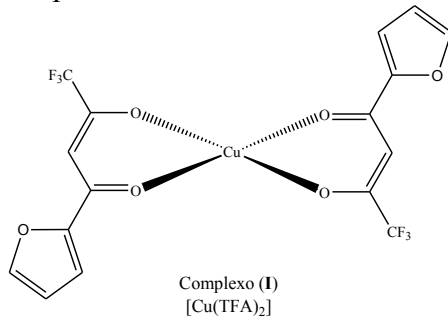
β -dicetonas:



Bases heterocíclicas:



Complexos sintetizados:



Fonte: A autora.

4.1 Análise Elementar (CHN)

Os dados de análise elementar (CHN) obtidos para os complexos sintetizados, ilustrados na Tabela 1, corroboram com as estruturas propostas e refletem a pureza dos compostos obtidos.

Tabela 1 - Dados de análise elementar (CHN) para os complexos obtidos.

Complexos	C(%)_(téó.)	C(%)_(exp.)	H(%)_(téó.)	H(%)_(exp.)	N(%)_(téó.)	N(%)_(exp.)
I	40,56	40,60	1,70	1,59	0,0	0,13
II	41,85	41,50	3,34	2,67	7,32	8,18
III	43,14	43,55	2,17	1,82	10,06	10,13
IV	41,74	41,82	2,53	2,29	10,82	10,86
V	41,59	41,91	2,91	2,75	10,78	10,86

Fonte: A autora.

4.2 Análise Condutimétrica

As medidas de condutividade molar de soluções $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (metanol ou acetonitrila, temperatura ambiente) dos complexos foram comparados com valores da literatura (GEARY, 1971; VELHO, 2006) apresentados na Tabela 2, a fim de classificar o tipo de eletrólito formado em solução.

Tabela 2 - Valores de condutividade molar para diferentes eletrólitos.

Solvente	Eletrólito	Faixa – Geary ($\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)	Faixa – Velho ($\text{ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$)
Metanol	1:1	80-115	62-123
Metanol	2:1	160-220	87-204
Acetonitrila	1:1	120-160	57-204
Acetonitrila	2:1	220-300	162-345

Fonte: Geary (1971) e Velho (2006).

Os resultados obtidos para todos os complexos estão descritos na Tabela 3. Comparando esses dados com os da literatura descritos na Tabela 2, temos que para o complexo **I**, o valor de condutividade molar foi inferior ao eletrólito padrão 1:1 indicando que

este complexo é neutro em solução. Para os demais, os valores de condutividade molar indicam que tais complexos são eletrólitos 1:1. Portanto, em solução observa-se a labilização dos ligantes axiais, ânion nitrato, gerando compostos do tipo $[\text{Cu}(\text{O},\text{O})(\text{N},\text{N})]^+$ (ALMEIDA, et al., 2015; LOPES et al., 2013).

Tabela 3 - Valores de condutividade molar para os complexos em estudo e seus respectivos solventes utilizados no preparo das soluções.

Complexos	$\Lambda_M (\mu\text{S cm}^{-1})$	Solvente
I	4,90	Acetonitrila
II	106,2	Metanol
III	91,80	Metanol
IV	88,72	Metanol
V	104,04	Metanol

Fonte: A autora.

4.3 Análise dos espectros de absorção na região do UV-Vis e reflectância difusa

Nos espectros de UV-Vis de complexos metálicos, as principais bandas de absorção registradas são $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, banda de transferência de carga e transições d-d de menor intensidade ($\epsilon \approx 10$ a $10^2 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), características de metais com camada d não totalmente preenchida.

O íon cobre(II) livre, configuração d^9 , possui nove elétrons distribuídos em cinco orbitais d degenerados. Os orbitais sofrem desdobramentos em diferentes níveis de energia, quando submetidos à influência de um campo ligante, o que possibilita transições eletrônicas do tipo d-d ocorrerem. A energia de desdobramento desses orbitais é bastante influenciada pelo ligante e pela geometria de coordenação do íon metálico. Em um espectro de absorção eletrônica, essas transições são facilmente reconhecidas, pois geram bandas largas com baixos valores de absorvidade molar (ϵ). (SHRIVER; ATKINS, 2008).

Os comprimentos de onda de absorção máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) e absorvidade molar ($\epsilon_{\text{máx}}$) para todos os compostos orgânicos são apresentados na Tabela 4. Todos os compostos orgânicos exibem duas ou três bandas na região do UV-Vis (abaixo de 400 nm) que são atribuíveis às transições $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ (ALMEIDA et al., 2015; LOPES et al., 2013).

Tabela 4 - Atribuição das bandas observadas ($\lambda_{\text{máx}}$) e respectivos valores de absorvidade ($\epsilon_{\text{máx}}$) dos ligantes e dos seus respectivos complexos de Cu(II).

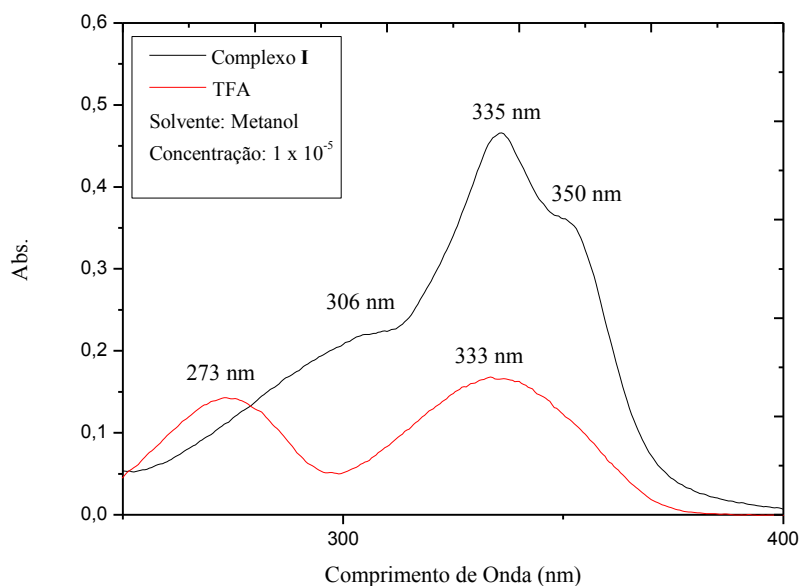
Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$)	Transição
TFA	273	$1,4 \times 10^4$	n- π^*
	333	$1,6 \times 10^4$	π - π^*
TTA	262	$1,4 \times 10^4$	π - π^*
	289 (ombro)	$1,0 \times 10^4$	n- π^*
	340	$1,5 \times 10^4$	π - π^*
dmb	214	$7,6 \times 10^4$	
	253 (ombro)	$1,8 \times 10^4$	π - π^* e n- π^*
	275	$1,5 \times 10^4$	
nphen	229	$4,3 \times 10^4$	
	267	$4,3 \times 10^4$	π - π^* e n- π^*
	326	$1,3 \times 10^4$	
dpmaH	264	$4,6 \times 10^4$	π - π^* e n- π^*
	311	$3,0 \times 10^4$	
Complexo I	229	$7,8 \times 10^3$	π - π^*
	306 (ombro)	$2,2 \times 10^4$	-
	335	$4,6 \times 10^4$	-
	350 (ombro)	$3,5 \times 10^4$	-
	674	$2,9 \times 10^1$	d-d
	527		Transferência de carga
Complexo II	228	$4,7 \times 10^4$	π - π^*
	287 (ombro)	$1,9 \times 10^4$	-
	298	$1,9 \times 10^4$	-
	341 (ombro)	$1,8 \times 10^4$	-
	354	$1,9 \times 10^4$	-
	626	$4,3 \times 10^1$	d-d
Complexo III	277	$1,3 \times 10^5$	π - π^*
	341	$9,1 \times 10^4$	-
	354	$9,3 \times 10^4$	-
	641	$3,7 \times 10^1$	d-d

Composto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$)	Transição
Complexo IV	251	$2,2 \times 10^4$	π - π^*
	318	$3,2 \times 10^4$	-
	351	$1,9 \times 10^4$	-
	639	$3,8 \times 10^1$	d-d
Complexo V	249	$5,7 \times 10^4$	π - π^*
	318	$9,2 \times 10^4$	-
	354 (ombro)	$5,9 \times 10^4$	-
	637	$3,6 \times 10^1$	d-d

Fonte: A autora.

De acordo com a literatura, a banda centrada em 333 nm para o ligante livre TFA, pode ser atribuída às transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi^*$ (CHEN et al., 2007; HEMA, et al., 2018). Analisando o espectro do complexo I, Figura 10, nota-se que essas absorções apresentaram uma mudança batocrômica, indicando que o ligante está coordenado ao íon metálico via átomos de oxigênio do grupo β -dicetona (TFA).

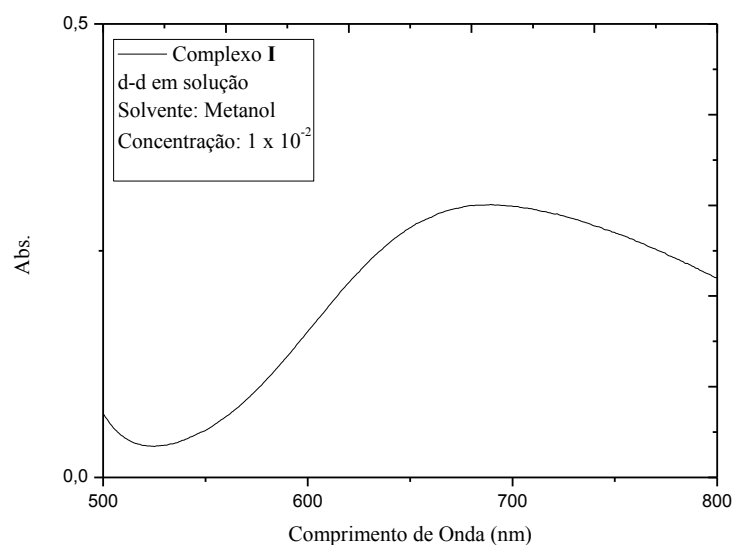
Figura 10 - Espectro do UV-Vis para o complexo I e seus respectivos ligantes.



Fonte: A autora.

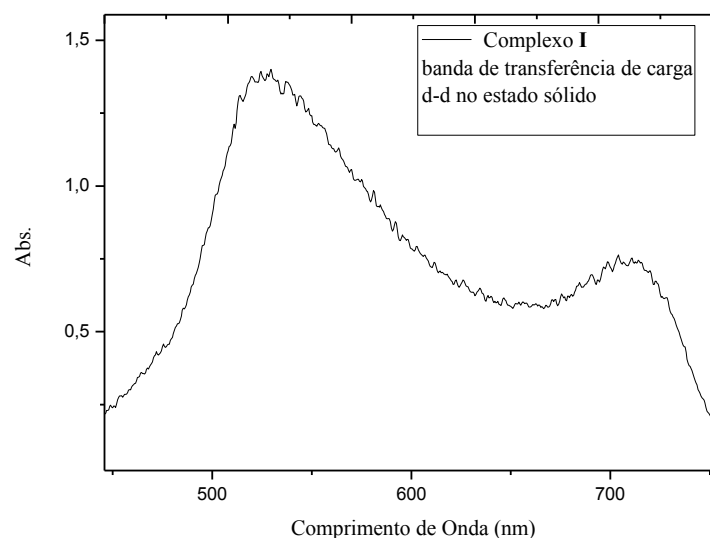
Todos os espectros apresentaram uma banda larga por volta de 630 nm que pode ser atribuída a uma transição do tipo d-d (em metanol, 10^{-2} mol L⁻¹) que indica uma geometria piramidal de base quadrada distorcida. Por sua vez, o complexo **I**, Figura 11, apresentou uma banda centrada em 674 nm ($\epsilon = 29$ mol⁻¹ L cm⁻¹) que é atribuída a uma geometria quadrado planar. No estado sólido (reflectância difusa), essas bandas encontram-se deslocadas indicando que a geometria do complexo em solução é diferente da que foi observada no estado sólido, Figura 12. Como se pode ver na Figura 12 o complexo **I** apresentou uma banda de transferência de carga, com valor de $\lambda_{\text{máx}}$ próximo a 527 nm. Todos os outros espectros de UV-vis podem ser visualizados no apêndice A.

Figura 11 - Espectro de UV-Vis para o complexo **I** em solução correspondente a transição d-d.



Fonte: A autora.

Figura 12 - Espectro de UV-Vis para o complexo **I** no estado sólido e banda de transferência de carga.



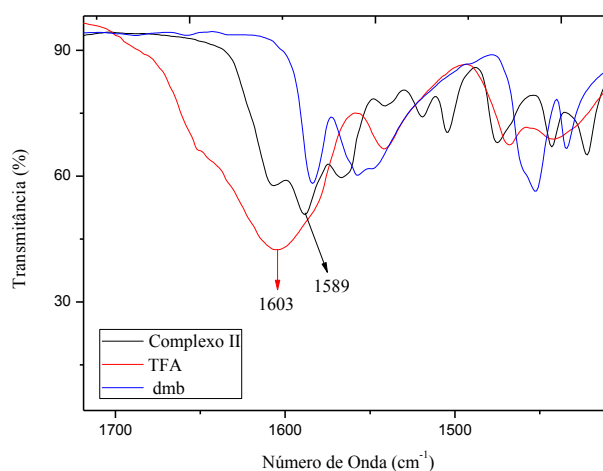
Fonte: A autora.

4.4 Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho

Os espectros no infravermelho dos ligantes livres foram realizados para posterior comparação com os complexos correspondentes, na tentativa de atribuir o modo de coordenação. Os espectros apresentados foram obtidos na região $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

Os espectros das β -dicetonas (TFA e TTA) apresentaram uma banda de absorção por volta de 1603 cm^{-1} provenientes do estiramento $\text{C}=\text{O}$, Figura 13. Por sua vez, nos espectros dos complexos as bandas referentes aos $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ foram deslocadas para números de ondas mais baixos quando comparadas aos ligantes livres. Logo, é possível verificar que em todos os casos a coordenação aos íons metálicos em todos os ligantes ocorre via átomos de oxigênio. Absorções características na região entre $3111\text{-}2937\text{ cm}^{-1}$ correspondem aos ν_{CH} do anel furânico e tiofênico. Bandas atribuíveis ao grupo CF_3 estão localizadas entre $1231\text{-}1122\text{ cm}^{-1}$. Absorções próximas de 1064 e 1014 cm^{-1} devem ser atribuídas ao estiramento C-S e C-O dos anéis tiofênico e furânico, respectivamente (ALMEIDA et al., 2015; LOPES et al., 2013).

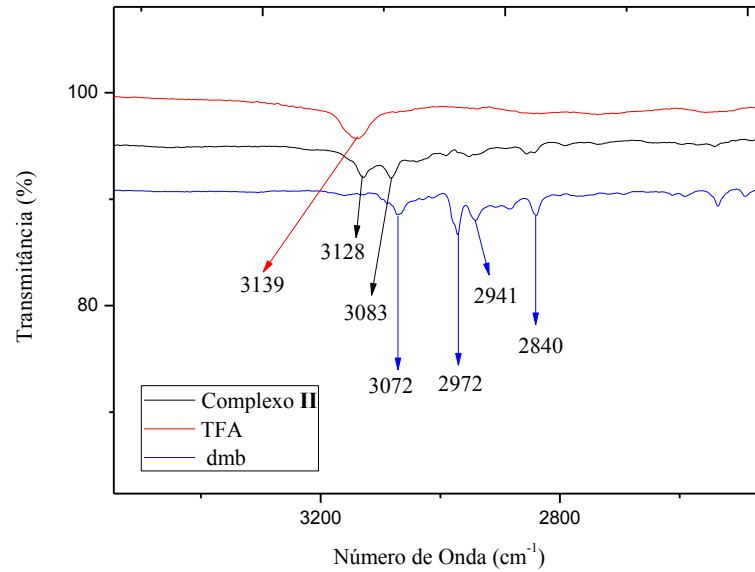
Figura 13 - Espectros de IV para o complexo **II** e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1700 e 1400 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

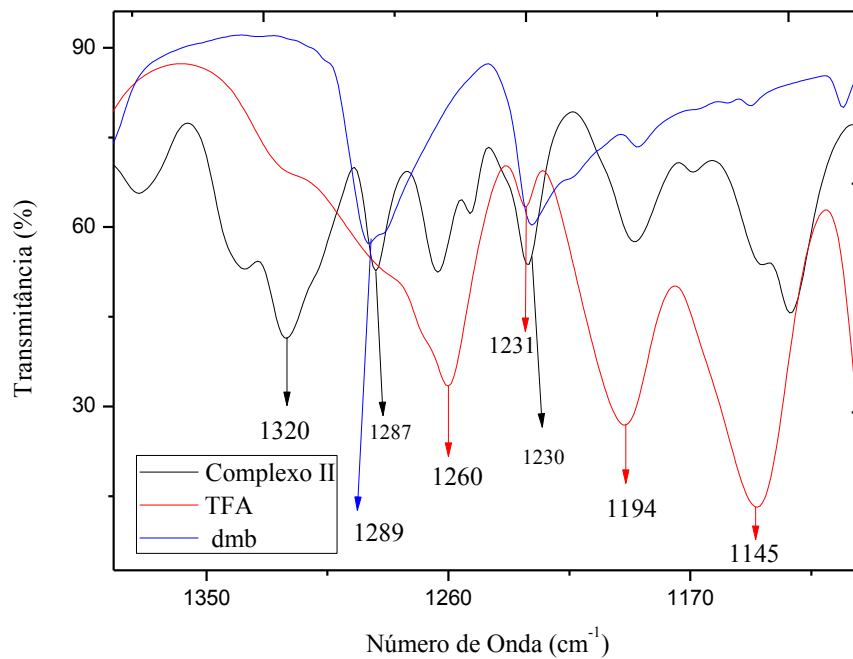
Nos espectros das bases heterocíclicas, bandas presentes na região entre 1612 e 1485 cm^{-1} são características do estiramento axial simétrico e assimétrico da ligação C=C do anel aromático, enquanto que as absorções encontradas próximas a 1580 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento C=N. As absorções encontradas nas proximidades de 3080, 1107 e 720 cm^{-1} são atribuídas às deformações axiais e angulares dentro e fora do plano do anel aromático (ν_{CH}), Figuras 14, 15 e 16, respectivamente (ZIANNA et al., 2016). Além das frequências vibracionais supracitadas, existem as bandas de absorção que são importantes, como por exemplo, no espectro do ligante dpamH livre, absorções na região de 3180 a 3261 cm^{-1} correspondem às vibrações de estiramento N-H. Nos complexos **IV** e **V** estas bandas aparecem deslocadas em 3255 a 3210 cm^{-1} . Para o ligante dmb, duas bandas com deformação assimétrica e simétrica são encontradas em 1289 e 1020 cm^{-1} , respectivamente que são atribuídas aos estiramentos do grupo metóxi. Estas bandas também encontram deslocadas para frequências mais altas (30 e 20 cm^{-1}) no complexo **II**, como mostra as Figuras 15 e 16. No espectro do ligante livre nphen foram observadas absorções próximas de 1382 cm^{-1} características do grupo NO_2 , no complexo **III** essa absorção ocorre por volta de 1388 cm^{-1} (NAKAMOTO, 2009; ZIANNA et al., 2016).

Figura 14 - Espectros de IV para o complexo **II** e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 4000 e 2000 cm^{-1} .



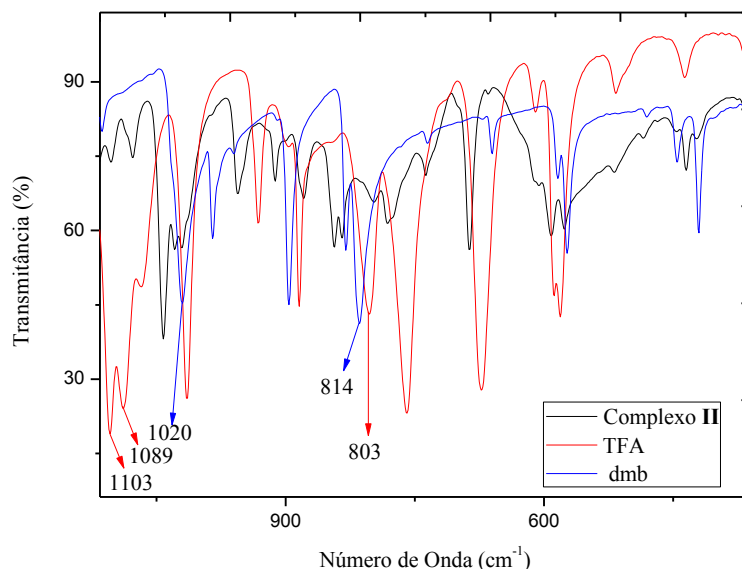
Fonte: A autora.

Figura 15 - Espectros de IV para o complexo **II** e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1400 e 1100 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

Figura 16 - Espectros de IV para o complexo **II** e os ligantes TFA (traço vermelho) e dmb (traço azul) com ampliação da região compreendida entre 1100 e 400 cm^{-1} .



Fonte: A autora.

Algumas bandas fracas próximas de 500 cm^{-1} em todos os espectros dos complexos podem ser atribuídas a estiramentos Cu–O e Cu–N. Além disso, nos complexos de **II** a **V**, absorções correspondentes as deformações axiais assimétricas e simétricas do grupo NO_3 ocorrem por volta de 1385 e 1286 cm^{-1} , confirmando a presença de um íon nitrato coordenado, Figura 15. (NAKAMOTO, 2009). Todos os outros espectros de infravermelho podem ser vistos no Apêndice B.

4.5 Difração de Raios X

Os complexos **I** e **II** foram caracterizados por difração de raios X, pois apresentaram monocristais de tamanhos adequados a esta técnica. Os monocristais foram obtidos conforme está descrito na seção experimental. A análise dos dados de difração de raios X demonstrou que os complexos **I** e **II** cristalizam nos grupos espaciais $P\bar{1}$ (sistema cristalino triclinico) e $P2_1/n$ (sistema cristalino monoclinico), respectivamente. Os dados cristalográficos para estes complexos são reportados na Tabela 5.

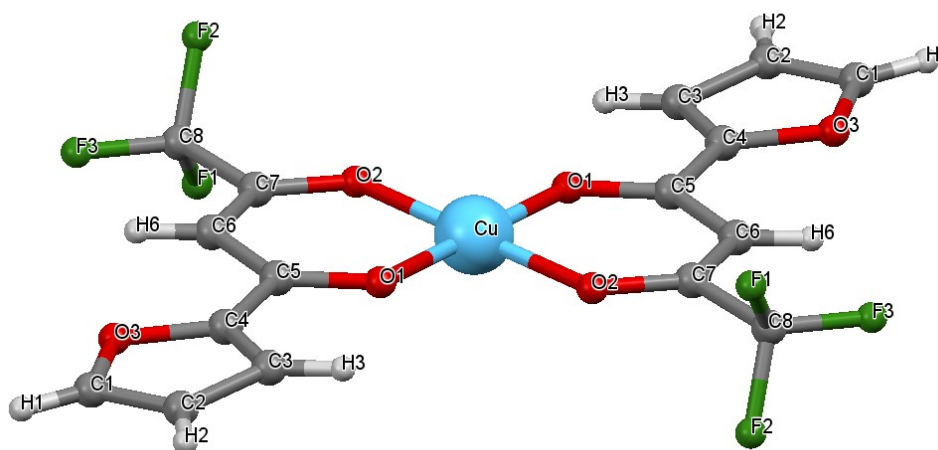
Tabela 5 - Dados cristalográficos dos complexos **I** e **II**.

	Complexo I	Complexo II
Fórmula	C ₁₆ H ₈ Cu F ₆ O ₆	C ₂₀ H ₁₆ Cu F ₃ N ₃ O ₈
Massa Molecular (g.mol ⁻¹)	473,77	546,90
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
Sistema Cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P $\bar{1}$	P 2 ₁ /n
Parâmetros da cela unitária (Å,°)	a = 5,7732(2) b = 7,4917(2) c = 10,6689(3) α = 86,390(2) β = 75,8140(10) γ = 76,9080(10)	a = 9,3200(3) b = 13,2950(5) c = 17,1150(7) α = 90 β = 92,9800(10) γ = 90
Volume da cela (Å ³)	435,73(2)	2117,84(14)
z	1	4
Densidade Calculada (mg/m ³)	2,353	1,734
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	4,868	1,114
F(000)	304	1132
Tamanho do Cristal (mm ³)	0,18 x 0,16 x 0,10	0,20 x 0,19 x 0,09
Intervalo de <i>hkl</i>	-6,7; -9,9; -13,13	-11,10; -16,16; -20,20
Reflexões Coletadas	6691	21312
Reflexões Únicas [R _{int}]	1801 [0,0246]	4005 [0,1202]
Reflexões Observadas [I>2 σ (I)]	1703	1920
Parâmetros Refinados	133	316
S	1,103	1,063
R [I>2 σ (I)]; wR2	0,0396; 0,1157	0,0768; 0,1839
R(todos os dados); wR2	0,0415; 0,1174	0,1875; 0,2846
$\Delta\rho_{\text{máx}}$; $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0,467; -0,352	0,787; -1,067

Fonte: A autora.

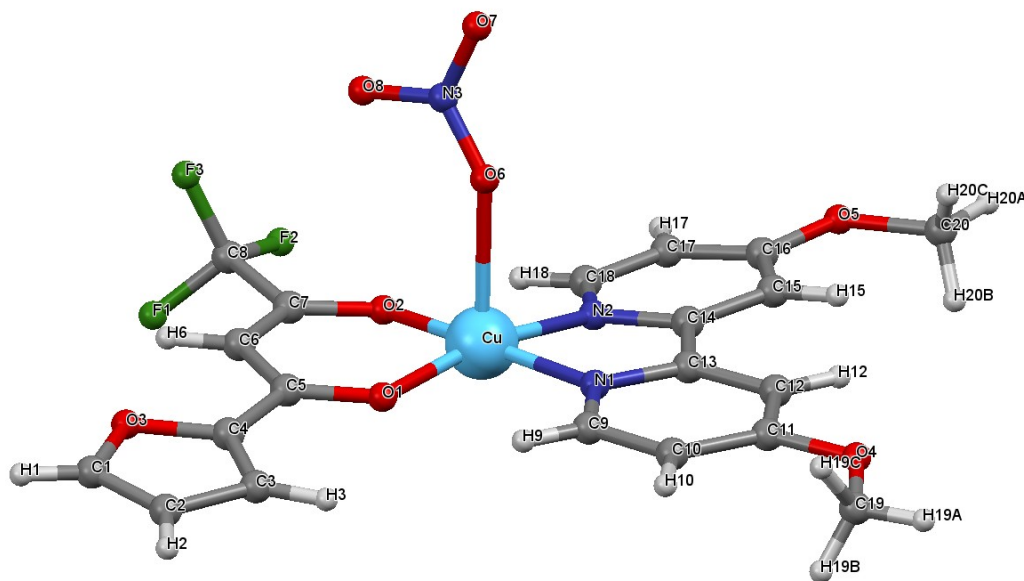
A unidade assimétrica do composto **I** apresenta um íon cobre(II) e um ligante 4,4,4-trifluoro-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (TFA). Neste caso, o centro metálico está coordenado de modo bidentado a dois ligantes TFA relacionados pelo centro de inversão, através dos átomos de oxigênio (O1 e O2), resultando numa geometria quadrado planar, como ilustra a Figura 17. Por outro lado, a Figura 18 ilustra a representação da unidade assimétrica do composto **II**, que apresenta um íon cobre(II), um íon nitrato e dois ligantes bidentados, TFA e dmb, onde dmb = 4,4-dimetoxi-2,2-bipiridina. Este complexo apresenta geometria piramidal de base quadrada distorcida em torno do íon Cu(II). O plano basal é ocupado por dois átomos de nitrogênio da dmb (N1 e N2) e dois átomos de oxigênio (O1 e O2) do ligante TFA. Completando a esfera de coordenação tem-se o átomo de oxigênio (O6), que pertence ao íon nitrato fracamente ligado na posição axial.

Figura 17 - Representação MERCURY da esfera de coordenação do complexo **I**.



Fonte: A autora.

Figura 18 - Representação MERCURY da unidade assimétrica do complexo **II**.



Fonte: A autora.

Os parâmetros geométricos referentes a estes complexos estão dentro dos valores esperados para esta classe de compostos e concordam com os dados registrados para compostos similares. Os comprimentos e ângulos de ligação relevantes para a esfera de coordenação do íon cobre(II) são apresentados na Tabela 6. Nos dois complexos, os comprimentos referentes às ligações Cu-O1 e Cu-O2, variam de 1,91 a 1,93 Å e estão dentro dos valores reportados para complexos de Cu(II) que possuem ligantes β -dicetonas (ALMEIDA et al., 2015; LOPES et al., 2013). No complexo **II**, o comprimento da ligação Cu-O6 [2,350(7) Å] é consideravelmente maior do que as distâncias Cu-O [1,926(6) e 1,933(6) Å] do plano basal. O maior comprimento de ligação pode ser explicado pelo efeito Jahn-Teller, como observado para complexos correlatos (ALMEIDA et al., 2015; JAHN; TELLER, 1937; HALCROW, 2013).

A quelação dos ligantes ao centro metálico leva à formação de anéis planos de seis e cinco membros, respectivamente. O ângulo O1–Cu–O2 é de 93,50(9)° para o complexo **I** e de 93,5(2)° para o complexo **II**. No complexo **II**, o ângulo N1–Cu–N2 é consideravelmente menor do que 90° caracterizando a distorção da geometria basal e os ângulos trans (O1–Cu–N2 e N1–Cu–O2) são de 168,6 (3) e 171,7 (2)°.

Tabela 6 - Principais distâncias e ângulos de ligação, com os desvios padrão entre parênteses.

<i>Distâncias de Ligação</i> (Å)	Complexo I	Complexo II
Cu–O1	1,917(2)	1,933(6)
Cu–O2	1,912(2)	1,926(6)
Cu–N1	---	1,985(6)
Cu–N2	---	1,984(7)
Cu–O6	---	2,350(7)
<i>Ângulos de Ligação</i> (°)		
O1–Cu–O2 (quelato)	93,50(9)	93,5 (2)
N1–Cu–N2	---	82,2 (3)
O1–Cu–N2	---	168,6 (3)
O2–Cu–N1	---	171,7 (2)
O2–Cu–O2	180,00	---
O1–Cu–O1	180,00	---
O1–Cu–N1	---	92,3 (2)
O2–Cu–N2	---	91,1 (3)
O1–Cu–O2	86,50(9)	---

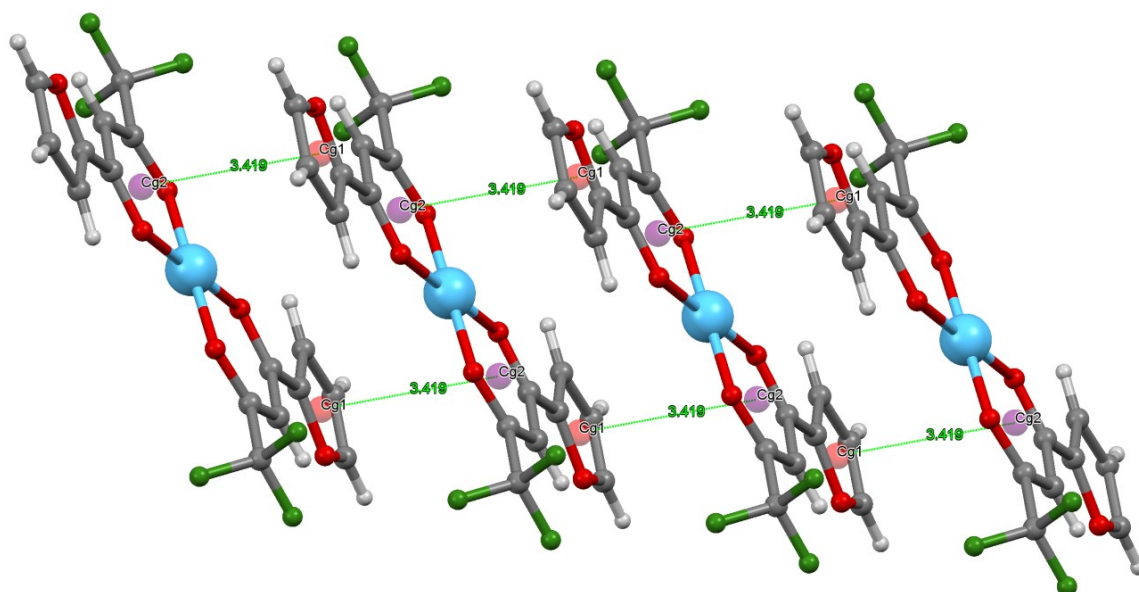
Fonte: A autora.

O empacotamento cristalino do complexo **I** não apresenta ligações de hidrogênio clássicas, mas foi possível verificar a existência de interações do tipo π - π *stacking*, que são contatos hidrofóbicos que ocorrem entre a nuvem eletrônica de dois anéis. Estas interações levam a formação de cadeias que se estendem ao longo da direção [100], com distância centróide-centróide (Cg1-Cg2) de 3,4193 (1) Å, sendo Cg1 a nuvem eletrônica gerada pelo anel O3/C1/C2/C3/C4 e Cg2 a nuvem gerada pelo anel Cu/O1/C5/C6/C7/O2 como ilustra a Figura 19. Também foram observadas interações intramoleculares do tipo C6–H6...O3 e C6–H6...F3, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Interações intramoleculares presentes no complexo **I**.

Interação D–H...A	Distância (D–H) (Å)	Distância (H...A) (Å)	Distância (D...A) (Å)	Distância (DHA) (Å)
C6–H6...F3	0,93	2,36	2,7205	102
C6–H6...O3	0,93	2,48	2,8190	102

Fonte: A autora.

Figura 19 - Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal complexo I.

Fonte: A autora.

Analisando o empacotamento cristalino do complexo **II** foi possível constatar a existência de uma interação do tipo C-H \cdots F e sete ligações de hidrogênio não clássicas do tipo C-H \cdots O, sendo três interações intramoleculares e quatro interações intermoleculares, como mostra a Tabela 8. As interações C12–H12 \cdots O7 e C15–H15 \cdots O7 formam uma rede bidimensional ao longo do plano ac, como ilustra a Figura 20. As outras interações conectam essas redes em um arranjo tridimensional.

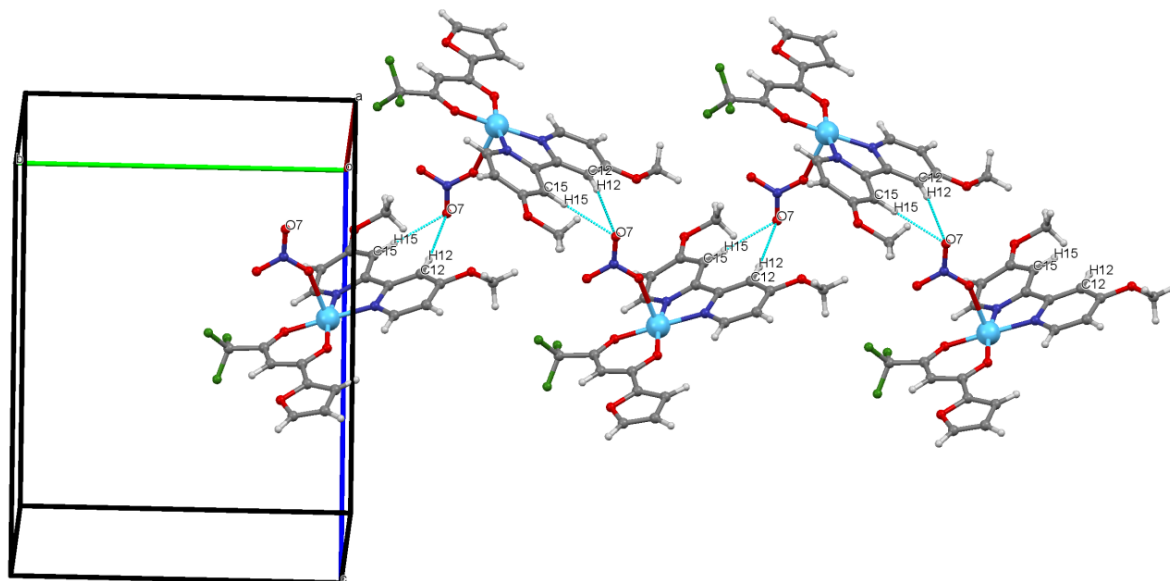
Tabela 8 - Interações intra e intermoleculares presentes no cristal do complexo **II**.

Interação D–H \cdots A	Distância (D–H) (Å)	Distância (H \cdots A) (Å)	Distância (D \cdots A) (Å)	Distância (DHA) (Å)
C12–H12 \cdots O7 ⁽ⁱ⁾	0,96	2,56	3,5072	170
C15–H15 \cdots O7 ⁽ⁱ⁾	0,96	2,45	3,4115	176
C3–H3 \cdots O6 ⁽ⁱⁱ⁾	0,96	2,50	3,2544	135
C20–H20A \cdots F2 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0,96	2,45	3,3937	168
C6–H6 \cdots O3	0,96	2,49	2,8205	100
C9–H9 \cdots O3	0,96	2,48	3,0023	114
C10–H10 \cdots O8	0,96	2,53	3,4263	155
C18–H18 \cdots O2	0,96	2,47	2,9676	112

⁽ⁱ⁾ 3/2-x, -1/2+y, 1/2-z ; ⁽ⁱⁱ⁾ 2-x, -y, 1-z ; ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z

Fonte: A autora.

Figura 20 - Representação MERCURY da rede bidimensional presente no cristal do composto **II**.



Fonte: A autora.

4.6 Ensaio de atividade biológica *in vitro*

A atividade tripanocida dos ligantes e seus respectivos complexos de cobre(II) foi avaliada frente à forma amastigota da estirpe infecciosa CL Brener do *T. cruzi*. A atividade é expressa por meio dos valores de $IC_{50AMASTIGOTA}$ (Tabela 9), os quais representam a concentração mínima para que ocorra a morte de 50% dos parasitas *in vitro*. Por sua vez, a citotoxicidade dos compostos foi avaliada frente a células L929 que é expressa por meio dos valores de DL_{50L929} . O valor DL_{50} consiste na maior concentração do composto capaz de permitir a viabilidade de 50% de células estudadas. O valor do índice de seletividade (SI) foi calculado dividindo-se o valor de DL_{50L929} pelo valor de $IC_{50AMASTIGOTA}$. De acordo com a Organização de Iniciativas de Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi- Drugs for Neglected Diseases Initiative) um composto promissor deve apresentar SI maior do que 10 para ser considerado para o desenvolvimento de um novo fármaco tripanocida. A Tabela 9 contém os valores de $IC_{50AMASTIGOTA}$, DL_{50L929} e SI obtidos para os ligantes, Benzonidazol (medicamento utilizado atualmente contra o *T. cruzi*) e respectivos complexos obtidos neste trabalho. Como pode se ver, na Tabela 9, a concentração da droga que inibiu 50% do crescimento (IC_{50}) variou de 5,9 a 107,9 μM . O complexo **I** é mais efetivo e menos tóxico se comparado ao ligante TFA livre. Mesmo assim, o valor de SI igual a 5,9 para o complexo **I**

revela que alterações moleculares devem ser realizadas com o intuito de aumentar sua seletividade (valor de SI). Por sua vez, a substituição de um ligante TFA por nphen gerando o complexo **III**, não se revelou uma estratégia interessante. Embora o complexo **III** seja o mais ativo, seu valor de SI é menor do que o do complexo **I**. Dos compostos analisados, o ligante nphen é o mais promissor e pode ser posteriormente estudado *in vivo*.

Tabela 9 - Valores de IC₅₀, DL₅₀ e SI obtidos para os ligantes, seus respectivos complexos de cobre(II) e benzonidazol.

Composto	IC ₅₀ AMASTIGOTA(μM)	DL ₅₀ L929(μM)	SI
I	29,9	176,8	5,9
III	6,3	16,9	2,6
TFA	107,9	169,1	1,5
nphen	5,9	75,2	12,7
BZN	9,787	367,3	37,5

Fonte: A autora.

5 CONCLUSÕES

Foram sintetizados cinco complexos de cobre(II) do tipo [Cu(O,O)₂] e [Cu(O,O)(N,N)NO₃] em que O,O é uma β-dicetona e N,N é uma base heterocíclica. Os complexos foram preparados e caracterizados por métodos usuais de análise. Os resultados indicam que as β-dicetonas e bases heterocíclicas coordenam de modo bidentado. Nos complexos de geometria piramidal de base quadrada distorcida, um íon nitrato fracamente coordenado ocupa a posição apical completando a esfera de coordenação. Pela difração de raios X de monocristais foram confirmadas as geometrias quadrado planar e piramidal de base quadrada distorcida para os complexos **I** e **II**, respectivamente.

A atividade tripanocida dos ligantes TFA e nphen e respectivos complexos **I** e **III** foram analisadas e os resultados indicam que complexos ternários de cobre(II) contendo β-dicetonas e ligantes N,N-doadores são promissores contra *T. cruzi*. Assim, novos complexos devem ser sintetizados com o intuito de se obter complexos mais ativos e seletivos.

REFERÊNCIAS

- ADATI, Renata Danielle. **Complexos aniônicos contendo európio ou gadolínio e β -dicetonas aplicados aos estudos foto e/ou eletroluminescentes de sólidos e filmes**. 2010. 138 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010. Disponível em:
<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/105787/adati_rd_dr_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 23 jan. 2018.
- AHUMADA, Guillermo et al. Synthesis, characterization and X-ray crystal structures of chiral ferrocene-containing β -diketones. **Journal Of Organometallic Chemistry**, [s.l.], v. 737, p.1-6, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorgchem.2013.03.032>.
- ALMEIDA, Janaina do Couto et al. Copper(II) complexes with β -diketones and N-donor heterocyclic ligands: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. **Polyhedron**, [s.l.], v. 89, p.1-8, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.026>.
- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ D-A et al., Chagas disease: Current perspectives on forgotten disease. **Rev. Med Hosp Gen Méx.**, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>
- ARGOLO, Ana Maria et al., **Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil**. Rio de Janeiro: Imperial Novo Milênio. p.1-63, 2008. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/profile/Jane_Costa/publication/265335604_A_Doenca_de_Chagas_e_seus_Principais_Vetores_no_Brasil/links/5408b7710cf2718acd3ae4c7/A-Doenca-de-Chagas-e-seus-Principais-Vetores-no-Brasil.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2018.
- BATISTA, Denise da G.j. et al. Co(II), Mn(II) and Cu(II) complexes of fluoroquinolones: Synthesis, spectroscopical studies and biological evaluation against *Trypanosoma cruzi*. **Polyhedron**, [s.l.], v. 30, n. 10, p.1718-1725, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2011.04.001>.
- BECCO, Lorena et al. New achievements on biological aspects of copper complexes Casiopeínas®: Interaction with DNA and proteins and anti-*Trypanosoma cruzi*

activity. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 109, p.49-56, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.01.010>

BERN, Caryn. Chagas disease: Antitrypanosomal drug therapy. **Wolters Bluwer**, [s.l.], p.1-9, out. 2016.

BINNEMANS, Koen. Rare-earth beta-diketonates. **Handbook On The Physics And Chemistry Of Rare Earths**, [s.l.], p.107-272, 2005. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1273\(05\)35003-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1273(05)35003-3).

BRUKER. APEX2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2004.

BRUKER. SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.

BUCKNER, Frederick S.; URBINA, Julio A.. Recent developments in sterol 14-demethylase inhibitors for Chagas disease. **International Journal For Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, [s.l.], v. 2, p.236-242, dez. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpddr.2011.12.002>.

CHEN, Zhimin et al. Synthesis, spectral, and thermal characterizations of Ni(II) and Cu(II) β -diketone complexes with thenoyltrifluoroacetone ligand. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s.l.], v. 66, n. 4-5, p.1024-1029, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2006.05.015>.

DIAS, João Carlos Pinto; COURA, José Rodrigues. **Clínica e terapêutica da doença de chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997. 490 p. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/nf9bn/pdf/dias-9788575412435.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2017.

DIAS, Luiz C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, [s.l.], v. 32, n. 9, p.2444-2457, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000900038>

FARRELL, N.p.; WILLIAMSON, J.; MCLAREN, Diane J.m.. Trypanocidal and antitumour activity of platinum-metal and platinum-metal-drug dual-function complexes. **Biochemical Pharmacology**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.961-971, abr. 1984. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90501-x](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(84)90501-x).

FARRUGIA, L. J.. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). **Journal Of Applied Crystallography**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.565-565, 1 out. 1997. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s0021889897003117>

FARRUGIA, L. J.. WinGXsuite for small-molecule single-crystal crystallography. **Journal Of Applied Crystallography**, [s.l.], v. 32, n. 4, p.837-838, 1 ago. 1999. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s0021889899006020>.

FIELD, Mark C. et al. Anti-trypanosomatid drug discovery: an ongoing challenge and a continuing need. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.217-231, 27 fev. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.193>.

GAMBINO, Dinorah. Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 255, n. 19-20, p.2193-2203, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2010.12.028>.

GEARY, W.j.. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.81-122, out. 1971. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545\(00\)80009-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-8545(00)80009-0).

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 24, n. 70, p.81-98, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142010000300006>.

HALCROW, Malcolm A.. Jahn–Teller distortions in transition metal compounds, and their importance in functional molecular and inorganic materials. **Chemical Society Reviews**,

[s.l.], v. 42, n. 4, p.1784-1795, 2013. Royal Society of Chemistry (RSC).

<http://dx.doi.org/10.1039/c2cs35253b>

HEMA, M.k. et al. Regular square planer bis -(4,4,4-trifluoro-1-(thiophen-2-yl)butane-1,3-dione)/copper(II) complex: Trans/cis -DFT isomerization, crystal structure, thermal, solvatochromism, hirshfeld surface and DNA-binding analysis. **Journal Of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1157, p.69-77, abr. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.048>.

JAHN, H. A.; TELLER, E.. Stability of Polyatomic Molecules in Degenerate Electronic States. I. Orbital Degeneracy. **Proceedings Of The Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [s.l.], v. 161, n. 905, p.220-235, 15 jul. 1937. The Royal Society. <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1937.0142>.

KINNAMON, K. E.; STECK, E. A.; RANE, D. S.. Activity of Antitumor Drugs Against African Trypanosomes. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.157-160, 1 fev. 1979. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.15.2.157>

KÖVÁRI, Endre; KRÄMER, Roland. Zink(II)-Komplexe des Ammonium-funktionalisierten 2,2'-Bipyridins [6,6'-{Me₂N(H)CH₂C≡C}₂bpy](ClO₄)₂ und des verwandten Liganden 6,6'-(CH₃CH₂CH₂C≡C)₂bpy. **Chemische Berichte**, [s.l.], v. 127, n. 11, p.2151-2157, nov. 1994. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.1491271110>.

KÖVÁRI, Endre; KRÄMER, Roland. Rapid Phosphodiester Hydrolysis by an Ammonium-Functionalized Copper(II) Complex. A Model for the Cooperativity of Metal Ions and NH-Acidic Groups in Phosphoryl Transfer Enzymes. **Journal Of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 118, n. 50, p.12704-12709, jan. 1996. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja962806y>.

KROPF, Simone Petraglia; AZEVEDO, Nara; FERREIRA, Luiz Otávio. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.347-365, 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232000000200009>.

LIM, Daniel et al. Direct Carbon–Carbon Bond Formation via Soft Enolization: A Facile and Efficient Synthesis of 1,3-Diketones. **Organic Letters**, [s.l.], v. 9, n. 21, p.4139-4142, out. 2007. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol701599v>.

LOPES, P.s. et al. A new copper(II) complex with 2-thenoyltrifluoroacetone and 2,2-bipyridine: Crystal structure, spectral properties and cytotoxic activity. **Journal Of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1034, p.84-88, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.022>.

MACRAE, Clare F. et al. Mercury: visualization and analysis of crystal structures. **Journal Of Applied Crystallography**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.453-457, 10 maio 2006. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s002188980600731x>

MARTINS, Darliane A. et al. Copper(II)–fluoroquinolone complexes with anti-*Trypanosoma cruzi* activity and DNA binding ability. **Biometals**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.951-960, 10 jun. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10534-012-9565-3>.

MARTINS, Darliane A. et al. Norfloxacin and N-Donor Mixed-Ligand Copper(II) Complexes: Synthesis, Albumin Interaction, and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity. **Bioinorganic Chemistry And Applications**, [s.l.], v. 2016, p.1-11, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5027404>.

MELCHART, Michael et al. Chlorido-, aqua-, 9-ethylguanine- and 9-ethyladenine-adducts of cytotoxic ruthenium arene complexes containing O,O-chelating ligands. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 101, n. 11-12, p.1903-1912, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.04.018>.

MONTEIRO, Ana Caroline B. et al. Doença de Chagas: Uma Enfermidade Descoberta por um Brasileiro. **Saúde Em Foco**, [s.l.] p.1-12, 2015. Unisepe. Disponível em <http://unifia.edu.br/revista_eletronica/revistas/saude_foco/artigos/ano2015/chagas.pdf> Acesso em: 08 jan. 2018.

NAKAMOTO, Kazuo. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.:** Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2009. 408 p.

NOVAES, Rômulo Dias et al. Curcumin Enhances the Anti-Trypanosoma cruzi Activity of Benzimidazole-Based Chemotherapy in Acute Experimental Chagas Disease. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 60, n. 6, p.3355-3364, 21 mar. 2016. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00343-16>.

PAIXÃO, Drielly A. et al. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 172, p.138-146, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.04.024>.

RASSI, Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. **The Lancet**, [s.l.], v. 375, n. 9723, p.1388-1402, abr. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60061-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60061-x).

RETTONDIN, Andressa R. et al. Gold(III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 120, p.217-226, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.003>.

RUIZ-AZUARA, L.; BRAVO-GOMEZ, M. E.. Copper Compounds in Cancer Chemotherapy. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 17, n. 31, p.3606-3615, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/092986710793213751>.

SANCHEZ-SANCHO, F.; CAMPILLO, N.; PAEZ, J.. Chagas Disease: Progress and New Perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.423-452, 1 fev. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/092986710790226101>.

SANTINI, Carlo et al. Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 114, n. 1, p.815-862, 8 out. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr400135x>.

SILVA, Priscila P. et al. Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 132, p.67-76, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.09.014>.

SILVA, Priscila P. et al. Two New Ternary Complexes of Copper(II) with Tetracycline or Doxycycline and 1,10-Phenanthroline and Their Potential as Antitumoral: Cytotoxicity and DNA Cleavage. **Inorganic Chemistry**, [s.l.], v. 50, n. 14, p.6414-6424, 18 jul. 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ic101791r>.

SINGH, Shobhita; JOSHI, Yogesh Chandra. Synthesis and antimicrobial screening of novel β -diketones containing 2-substituted 2-imidazoline moiety. **International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 5, p.398-404, 10 out. 2013.

SHELDRICK, George M.. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A Foundations Of Crystallography**, [s.l.], v. 64, n. 1, p.112-122, 2008. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s0108767307043930>.

SHRIVER, D. F.; ATKINKS, P. W. **Química Inorgânica**. 4 ed. Porto Alegre, RS: Bookman, 2008.

SUETH-SANTIAGO, Vitor et al. CURCUMIN, THE GOLDEN POWDER FROM TURMERIC: INSIGHTS INTO CHEMICAL AND BIOLOGICAL ACTIVITIES. **Química Nova**, [s.l.], v. 38, p.538-552, 05 mar. 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>.

TARDITO, Saverio; MARCHIO, Luciano. Copper Compounds in Anticancer Strategies. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 16, n. 11, p.1325-1348, 1 abr. 2009. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/092986709787846532>.

TISATO, Francesco et al. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. **Medicinal Research Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.708-749, 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/med.20174>.

URBINA, Julio A. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 104, n. 1, p.311-318, jul. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762009000900041>

URBINA, Julio A.. Recent Clinical Trials for the Etiological Treatment of Chronic Chagas Disease: Advances, Challenges and Perspectives. **Journal Of Eukaryotic Microbiology**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.149-156, 13 nov. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jeu.12184>.

URBINA, Julio A.. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. **Acta Tropica**, [s.l.], v. 115, n. 1-2, p.55-68, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.10.023>.

VAIDYA, S. R. et al. Synthesis and characterization of β -diketone ligands and their antimicrobial activity. **Archives of Applied Science Research**, v. 4, n. 4, p. 1839-1843, 2012.

VELHO, Rodrigo Garcia. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 203 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6378>>. Acesso em: 14 nov. 2017.

XU, D. F. et al. Synthesis, characterization, crystal structure, and biological activity of the copper complex. **Russian Journal Of Coordination Chemistry**, [s.l.], v. 36, n. 6, p.458-462, jun. 2010. Pleiades Publishing Ltd. <http://dx.doi.org/10.1134/s1070328410060060>.

WILSON, Justin J.; LIPPARD, Stephen J.. In Vitro Anticancer Activity of cis-Diammineplatinum(II) Complexes with β -Diketonate Leaving Group Ligands. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 55, n. 11, p.5326-5336, 18 maio 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm3002857>.

ZIANNA, Ariadni et al. Ni(II) complexes with 2,2-dipyridylamine and salicylaldehydes: Synthesis, crystal structure and interaction with calf-thymus DNA and albumins. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 163, p.131-142, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.003>.

APÊNDICE A - Espectros de UV-vis

Figura A1 - Espectro do complexo I e seu respectivo ligante

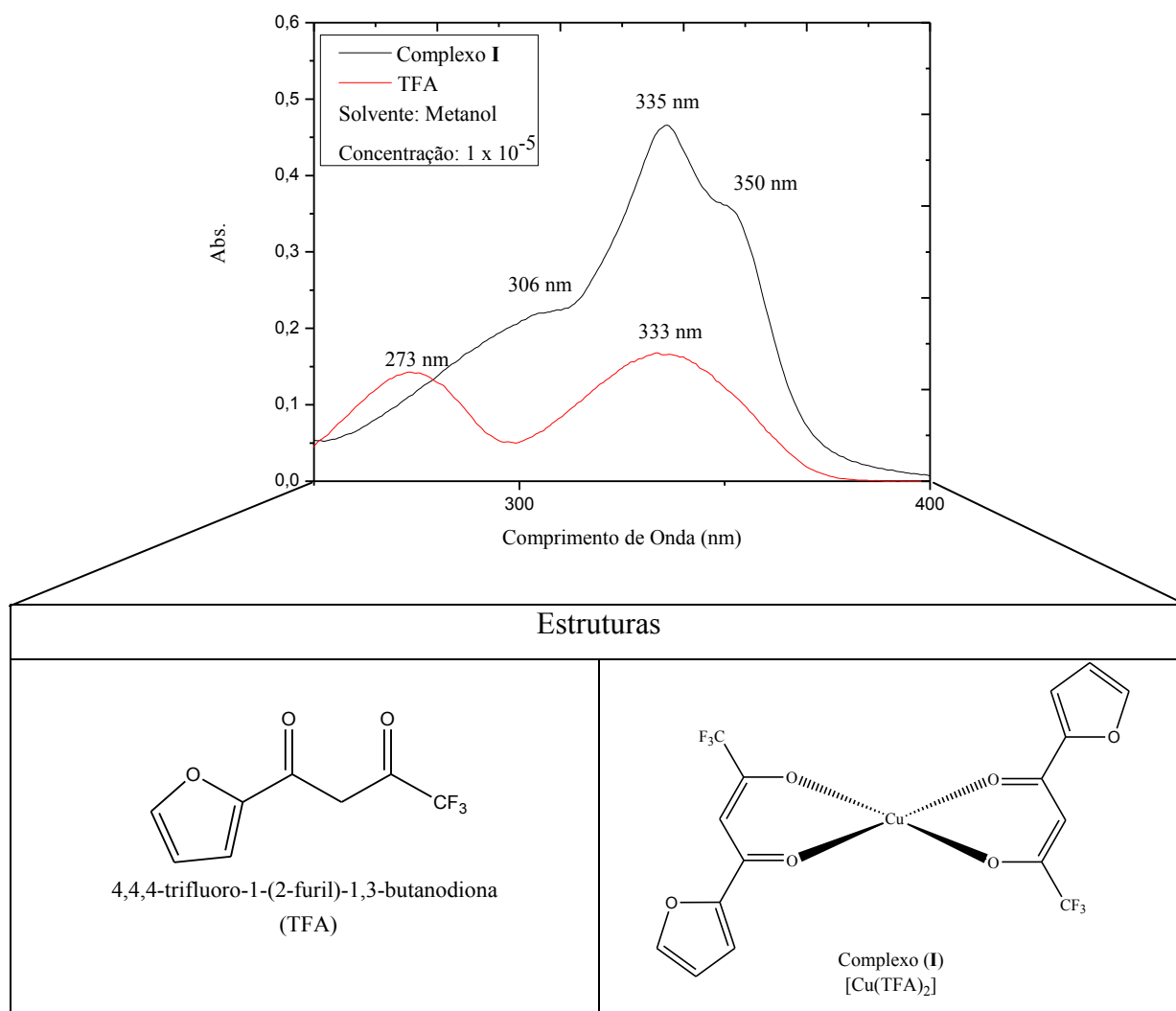


Figura A2 - Espectro do complexo **II** e seus respectivos ligantes

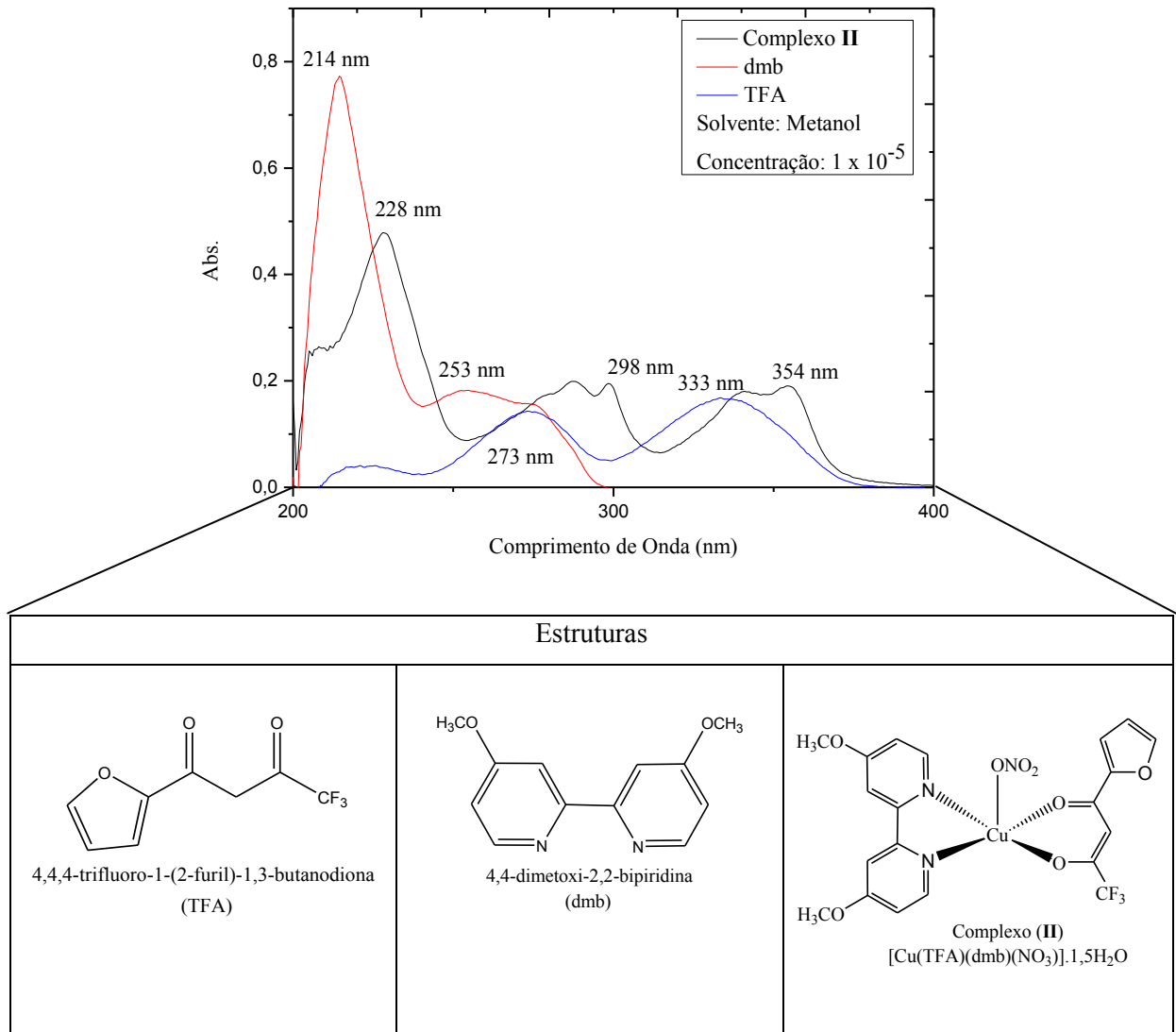
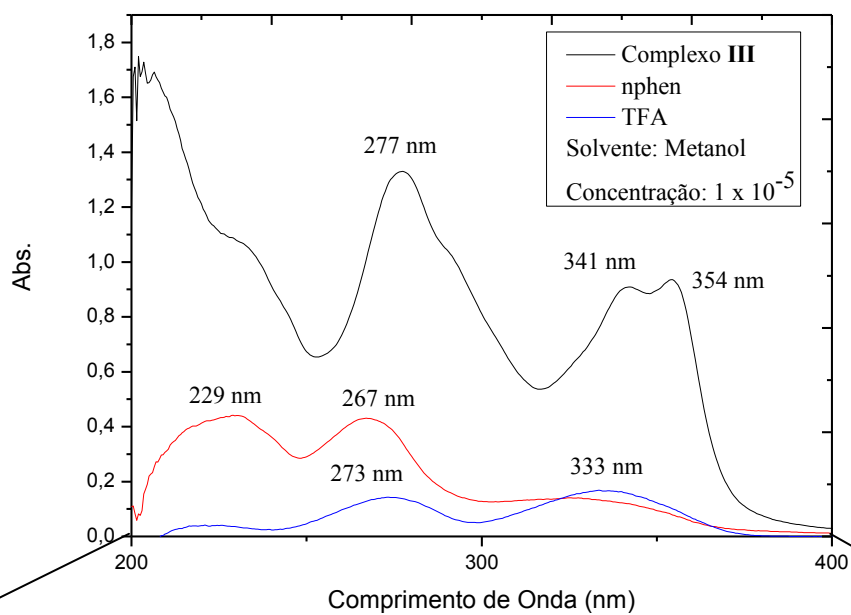


Figura A3 - Espectro do complexo **III** e seus respectivos ligantes



Estruturas

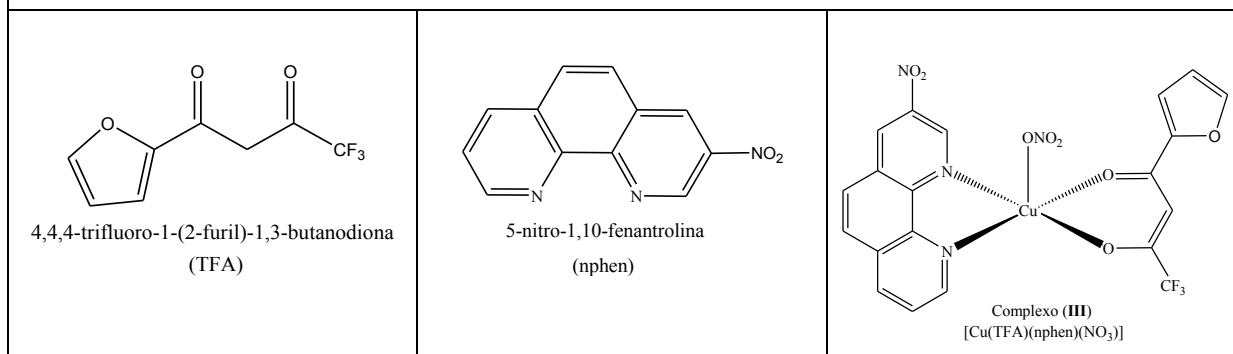


Figura A4 - Espectro do complexo **IV** e seus respectivos ligantes

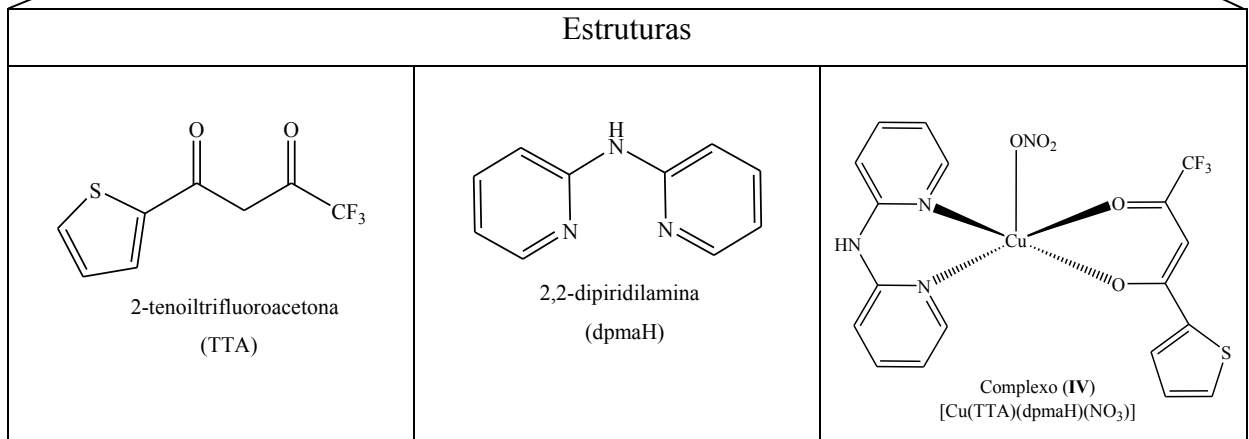
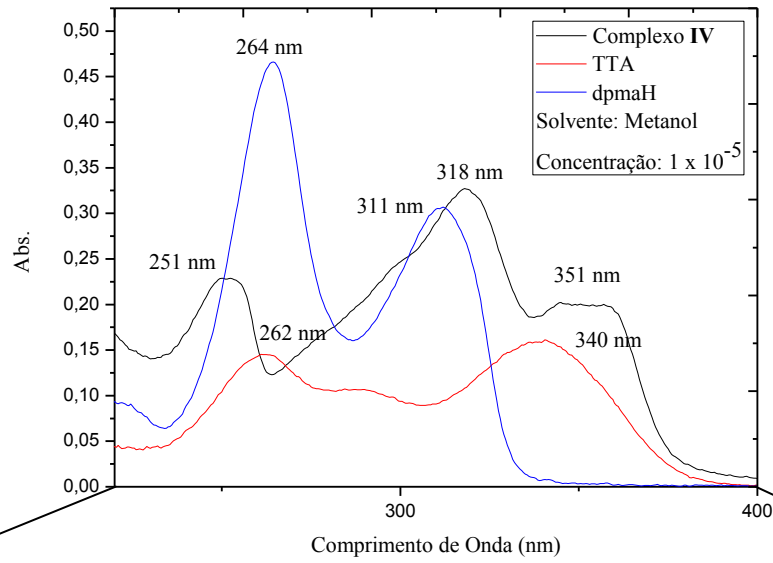


Figura A5- Espectro do complexo **V** e seus respectivos ligantes

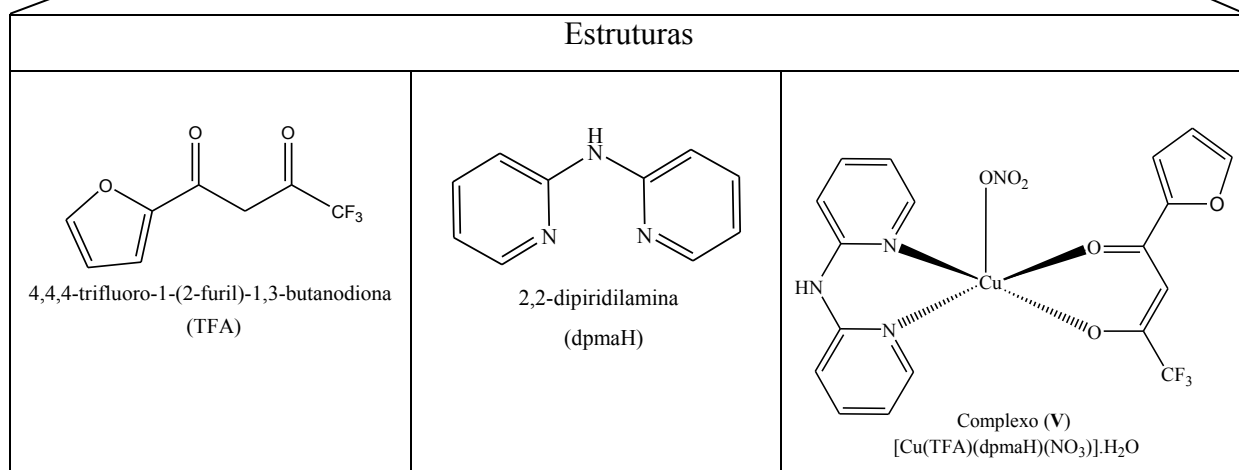
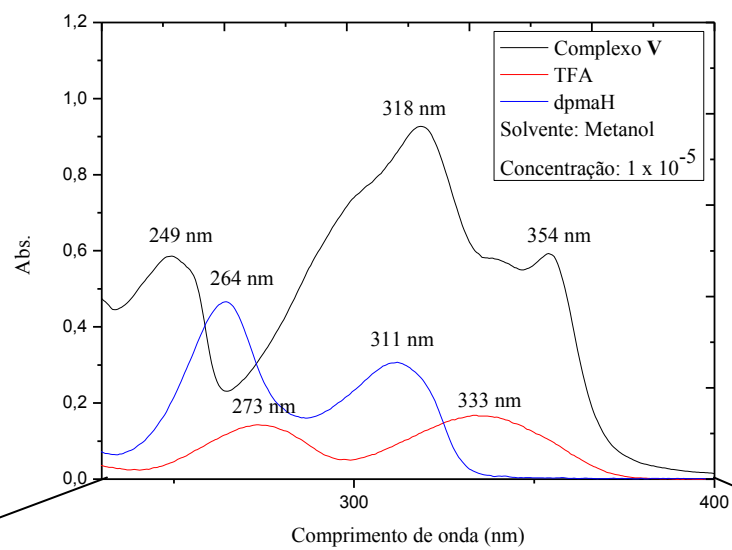


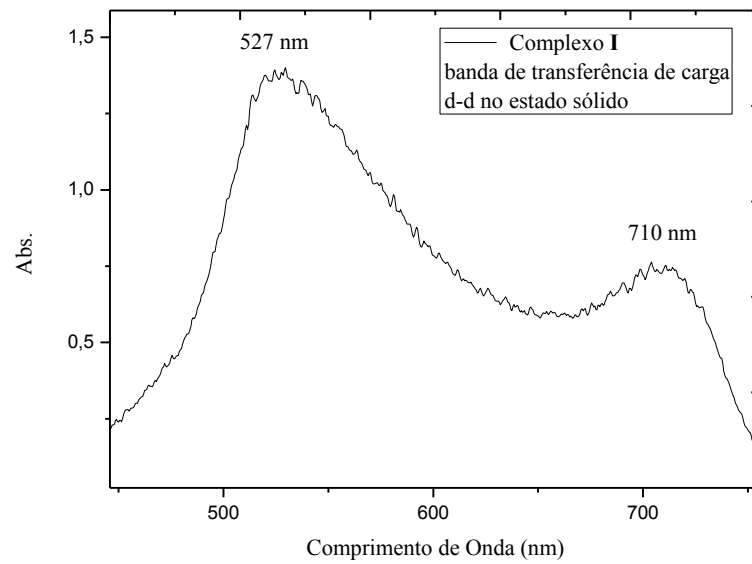
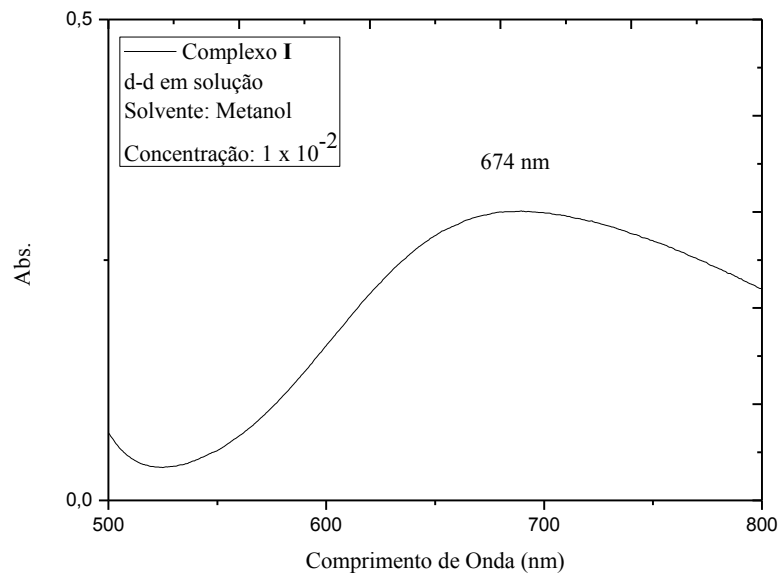
Figura A6- Espectros da banda d-d em solução e no estado sólido do complexo I

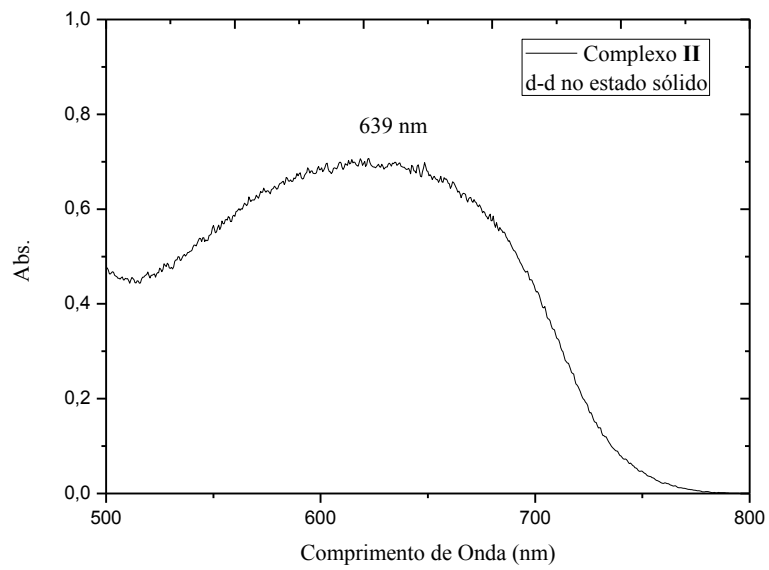
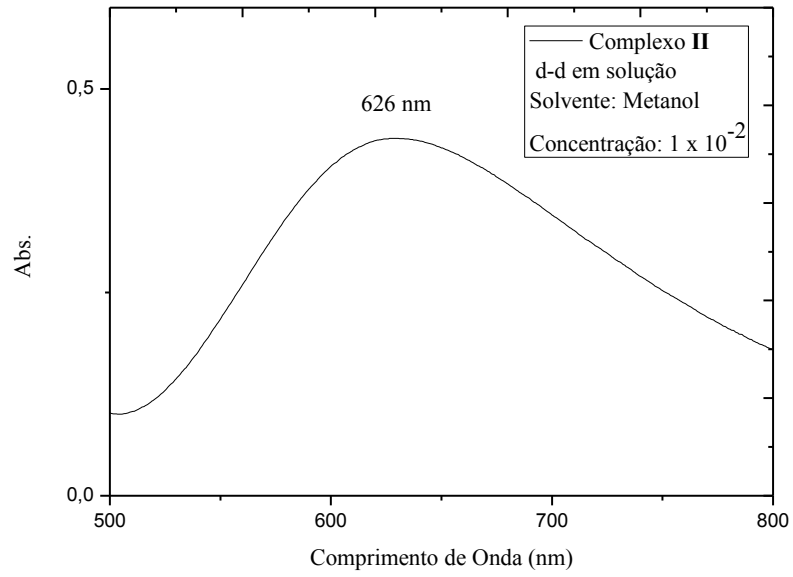
Figura A7- Espectros da banda d-d em solução e no estado sólido do complexo **II**

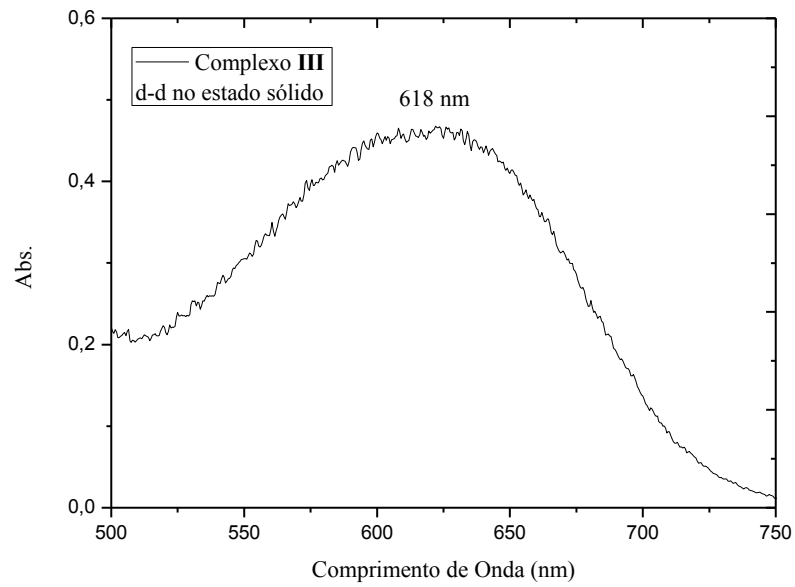
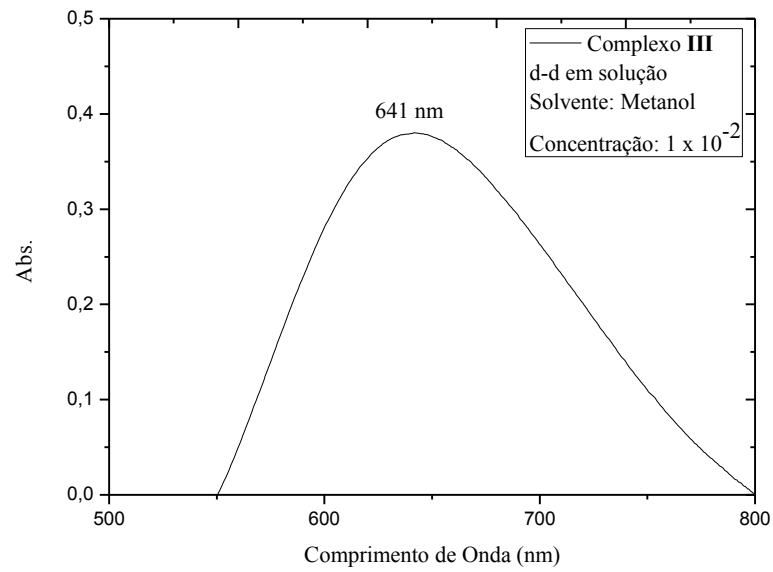
Figura A8 - Espectros da banda d-d em solução e no estado sólido do complexo **III**

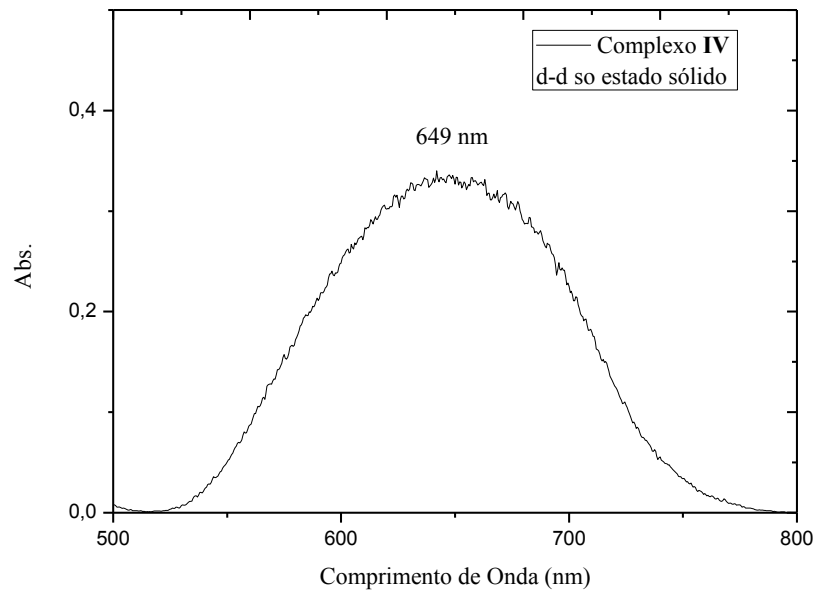
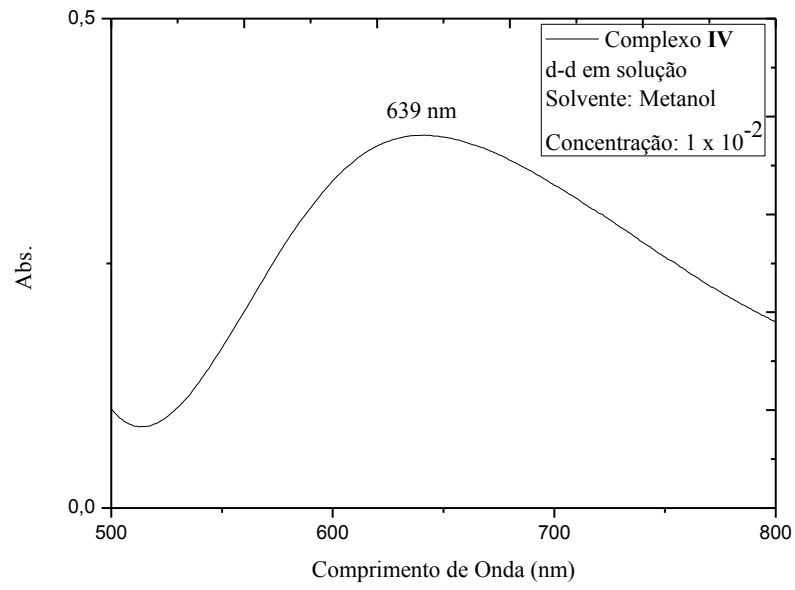
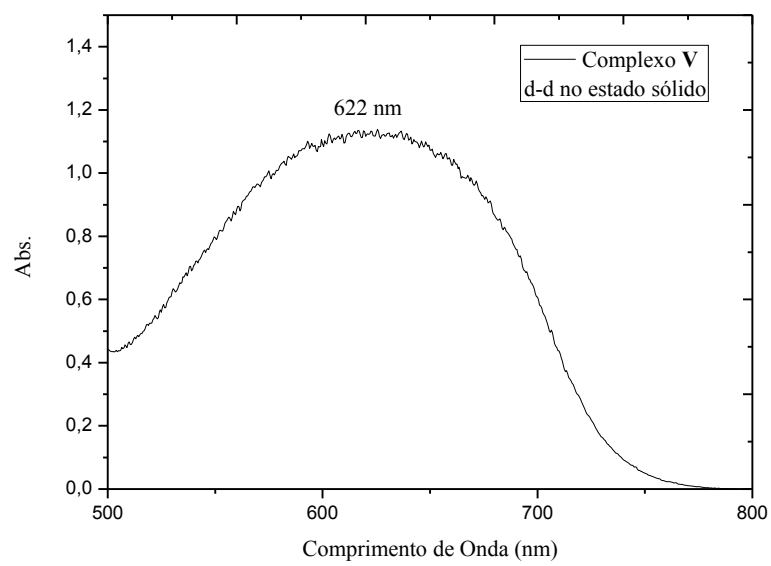
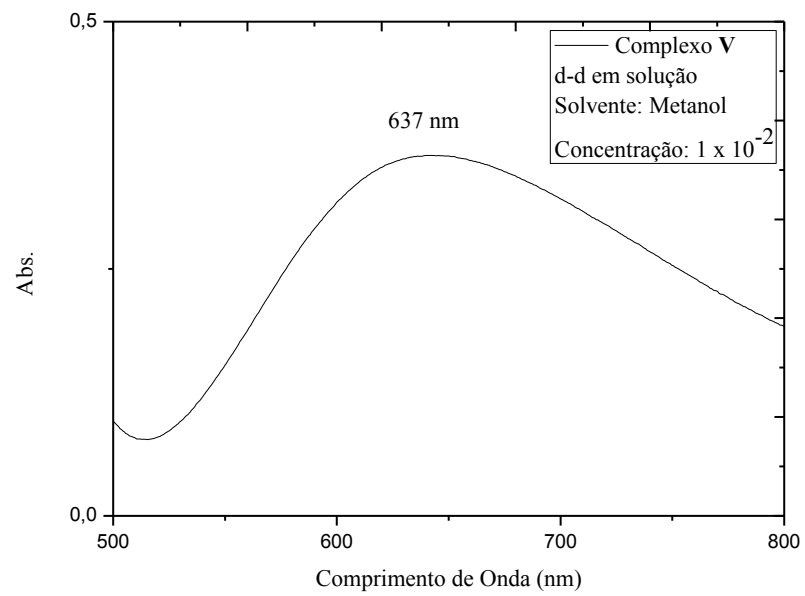
Figura A9 - Espectros da banda d-d em solução e no estado sólido do complexo **IV**

Figura A10 - Espectros da banda d-d em solução e no estado sólido do complexo **V**

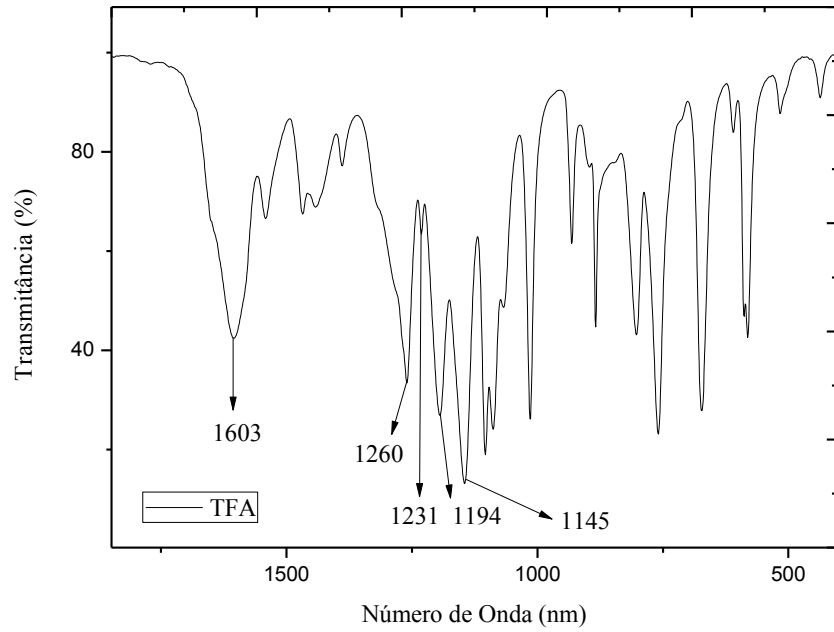
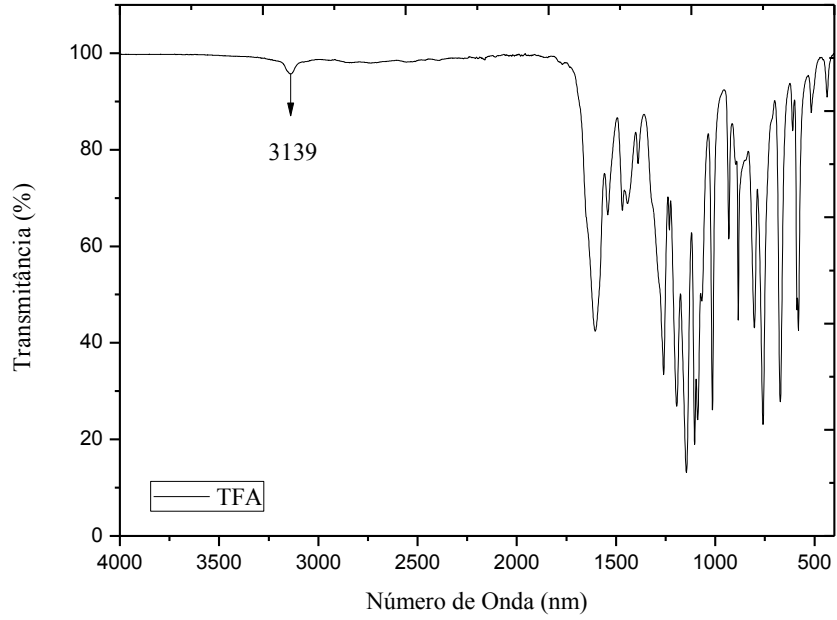
APÊNDICE B - Espectros de IV**Figura B1 - Espectros do ligante TFA**

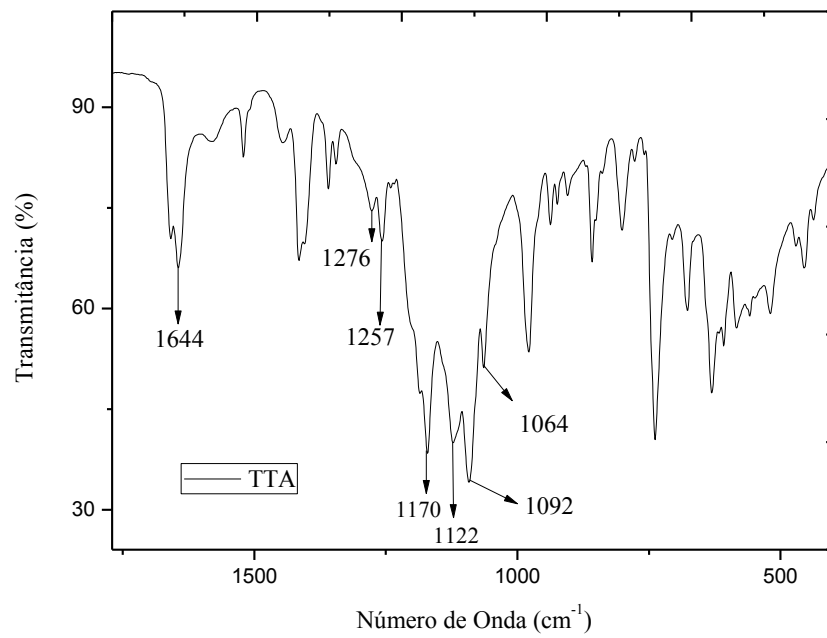
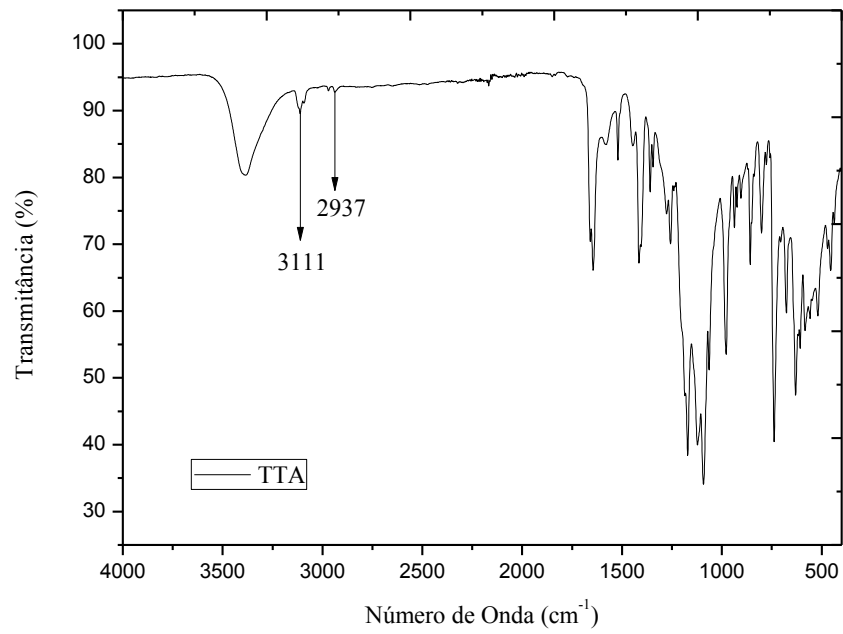
Figura B2 - Espectros do ligante TTA

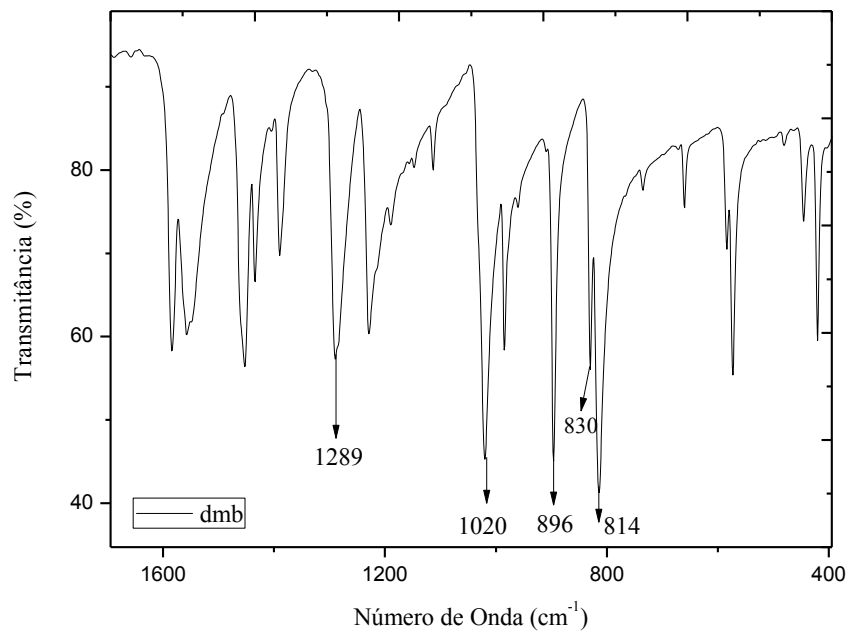
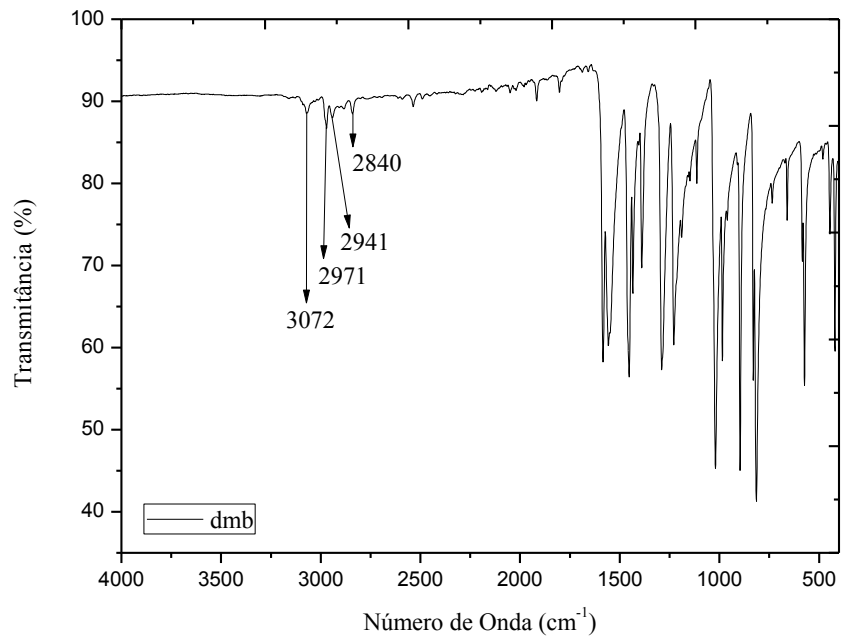
Figura B3 - Espectros do ligante dmb

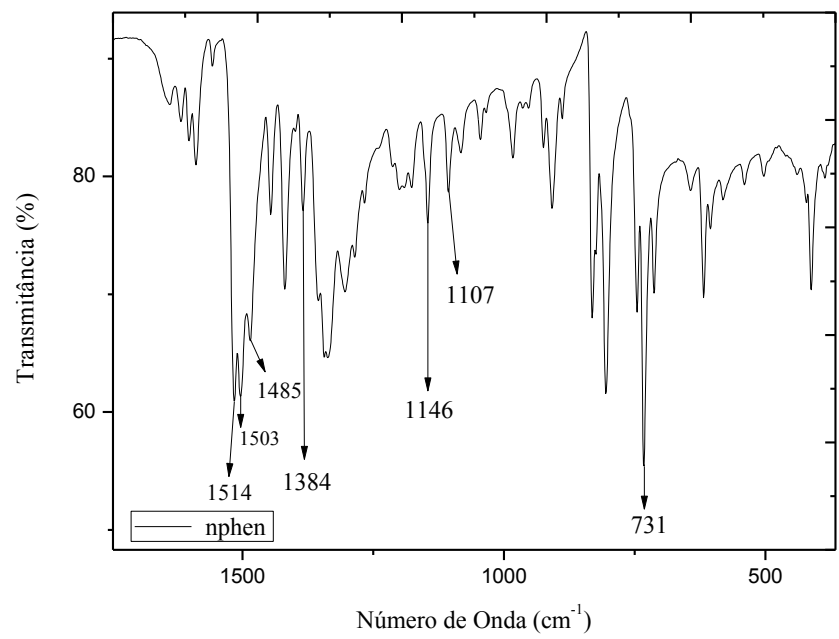
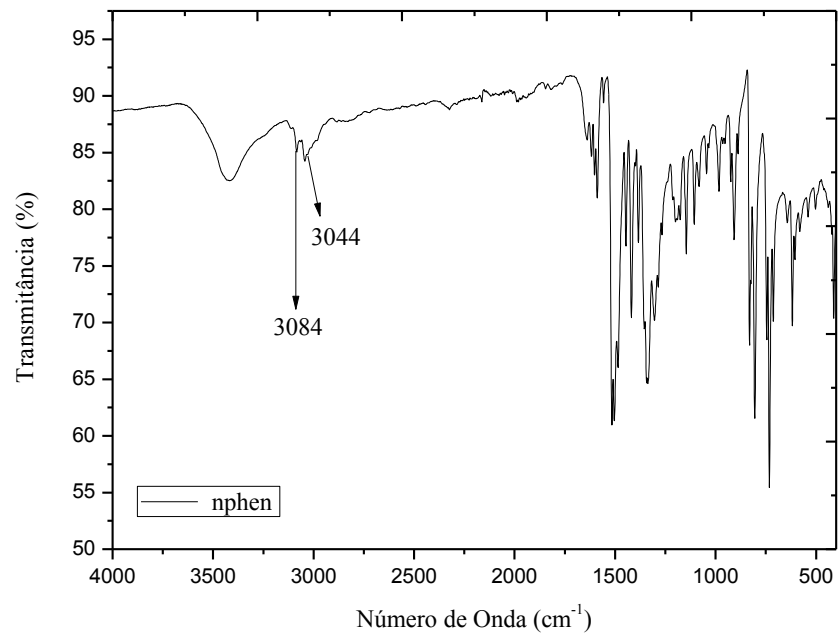
Figura B4 - Espectros do ligante nphen

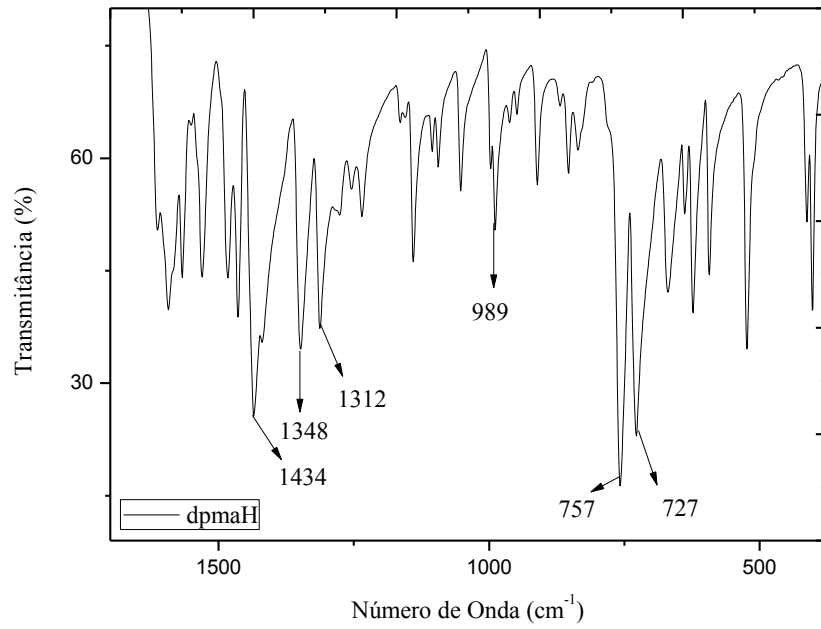
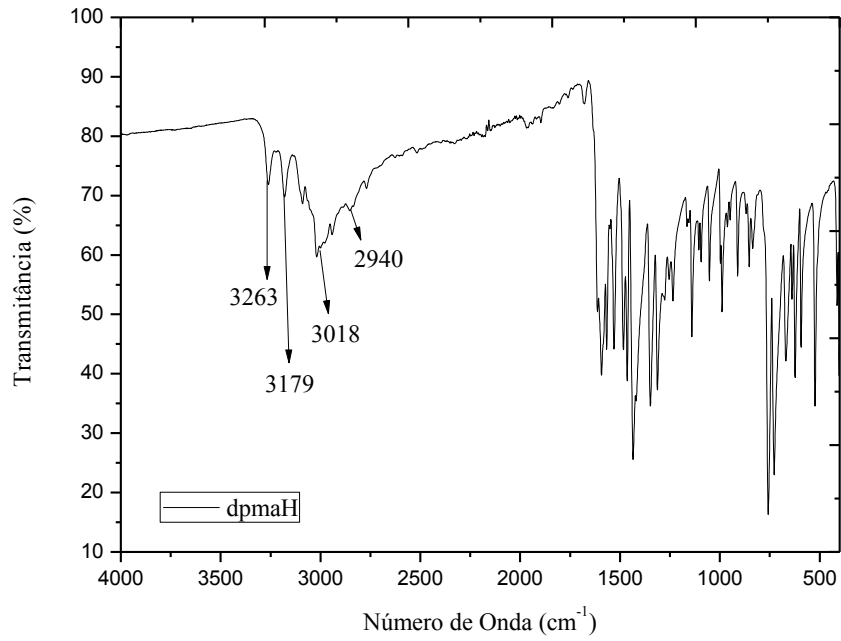
Figura B5 - Espectros do ligante dpmaH

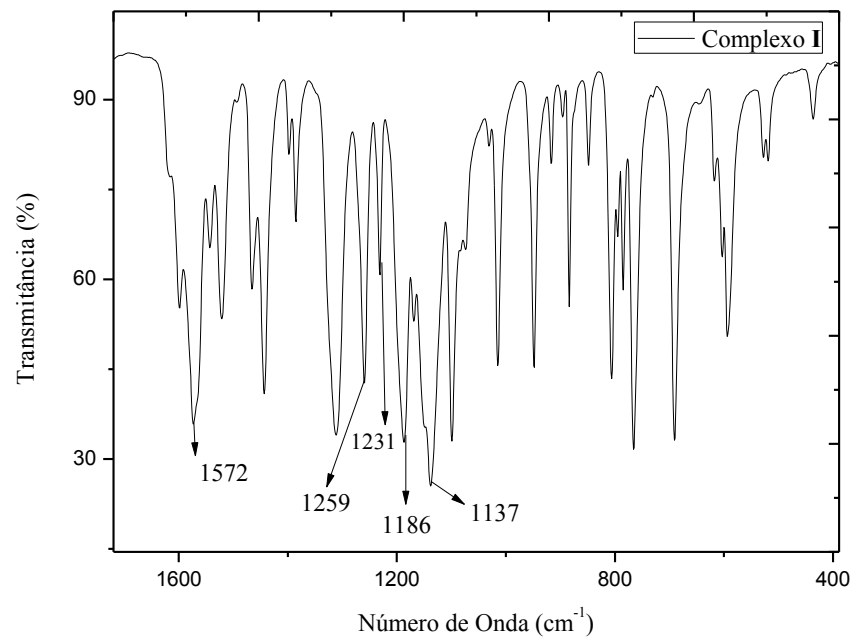
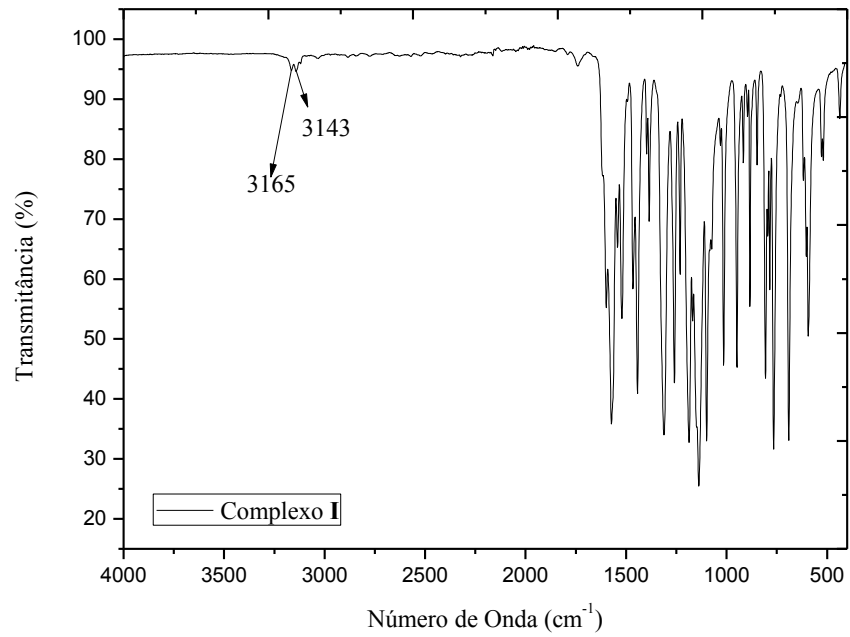
Figura B6 - Espectros do complexo I

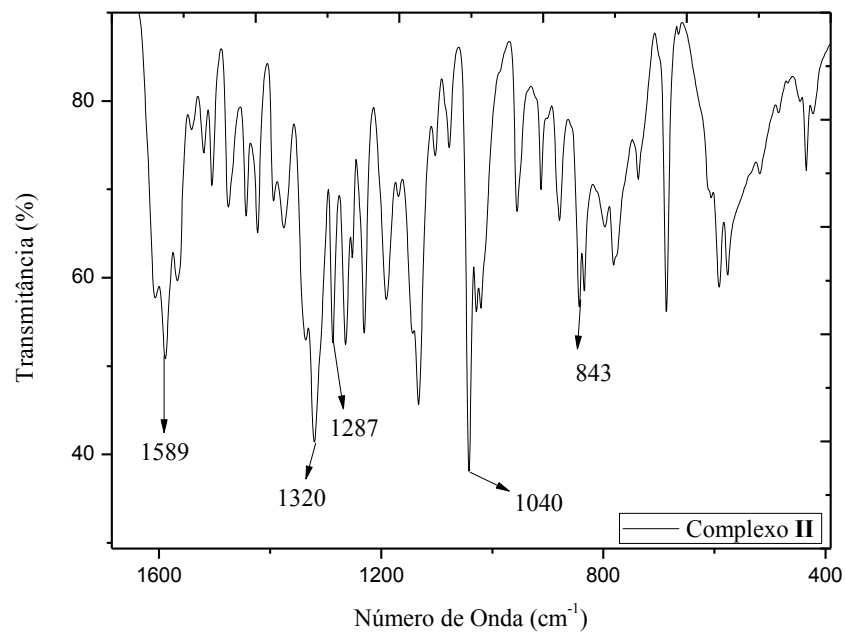
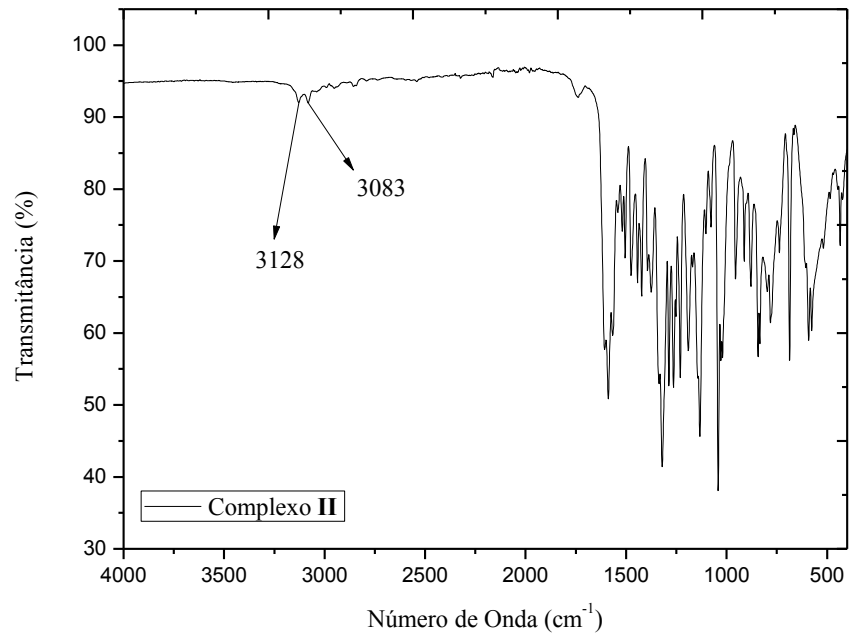
Figura B7 - Espectros do complexo II

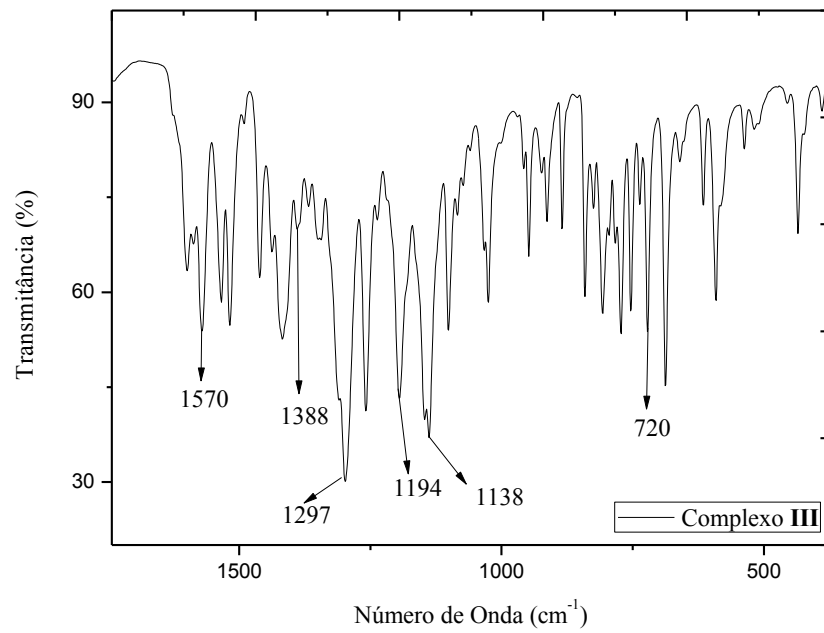
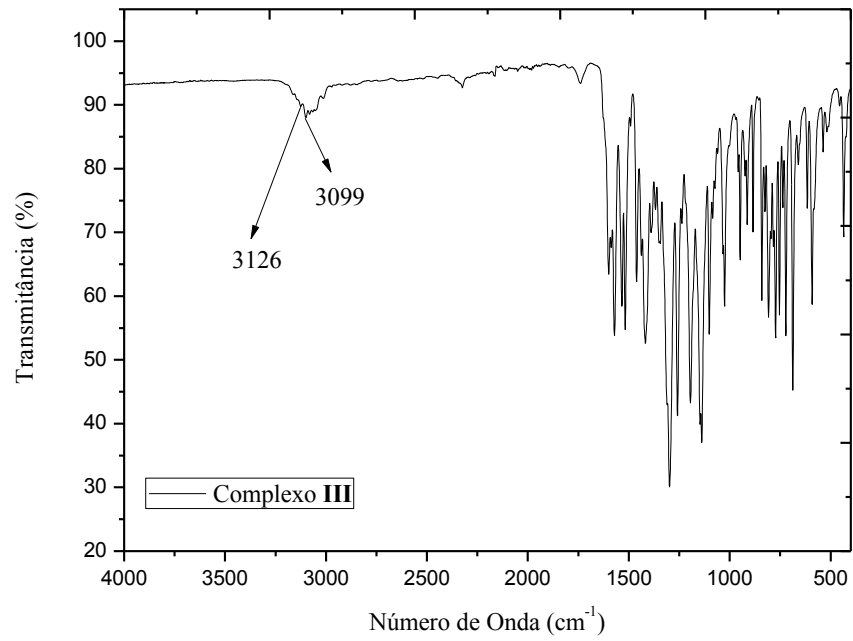
Figura B8 - Espectros do complexo **III**

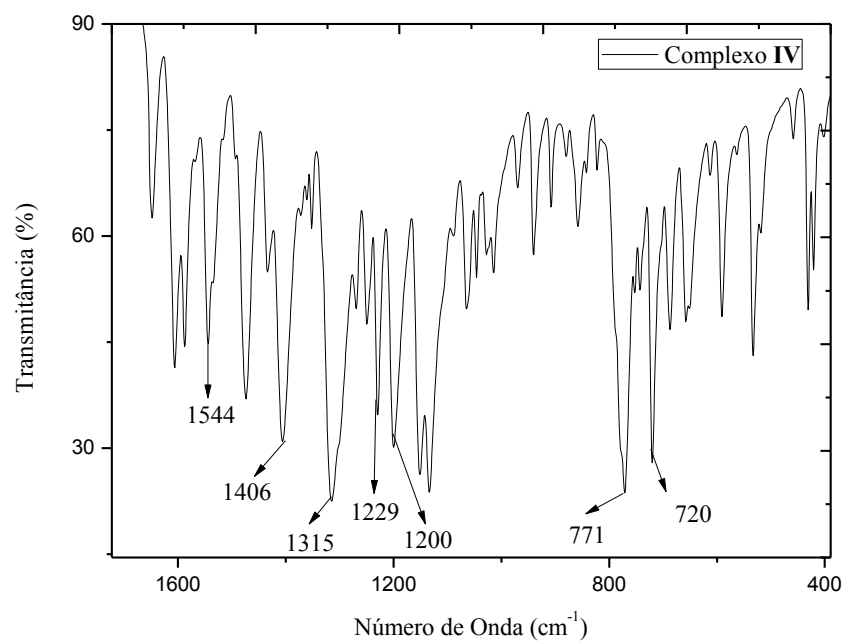
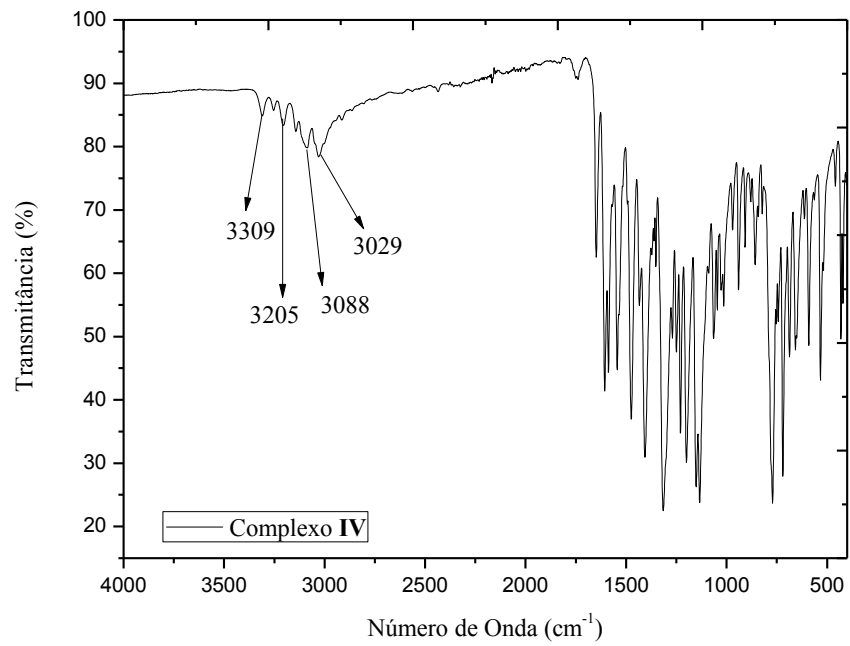
Figura B9 - Espectros do complexo IV

Figura B10 - Espectros do complexo **V**