



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

LAIANE DOS SANTOS OLIVEIRA

**COMPLEXOS DE METAIS DO BLOCO D COM ANÁLOGOS DE CHALCONAS E
DERIVADOS: SÍNTESE E POTENCIAIS APLICAÇÕES COMO FÁRMACOS**

CAMPINAS

2024

LAIANE DOS SANTOS OLIVEIRA

**COMPLEXOS DE METAIS DO BLOCO D COM ANÁLOGOS DE CHALCONAS E
DERIVADOS: SÍNTESE E POTENCIAIS APLICAÇÕES COMO FÁRMACOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química
da Universidade Estadual de Campinas como parte dos
requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora
em Ciências.

Orientadora: Prof^a Dr^a Camilla Abbehausen

**O arquivo digital corresponde à versão final da Tese defendida pela aluna
Laiane dos Santos Oliveira e orientada pela Profa. Dra. Camilla Abbehausen.**

**CAMPINAS
2024**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca do Instituto de Química
Camila Barleta Fullin - CRB 8462

OL4c Oliveira, Laiane dos Santos, 1988-
Complexos de metais do bloco d com análogos de chalconas e derivados :
síntese e potenciais aplicações como fármacos / Laiane dos Santos Oliveira. –
Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Camilla Abbehausen.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Instituto de Química.

1. Chalconas. 2. Flavonas. 3. Complexos metálicos. 4. Compostos
antitumorais. I. Abbehausen, Camilla, 1979-. II. Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP). Instituto de Química. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Complexes of d-block metals with chalcone analogues and
derivatives : properties and potential applications as pharmaceuticals

Palavras-chave em inglês:

Chalcones

Flavones

Metal complexes

Antitumoral compounds

Área de concentração: Química Inorgânica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Camilla Abbehausen [Orientador]

Fernando Aparecido Sigoli

Pedro Paulo Corbi

Maribel Coromoto Navarro Acosta

Rosely Aparecida Peralta

Data de defesa: 06-06-2024

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0311-6434>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1130623014545106>

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Camilla Abbehausen (Orientadora)

Prof. Dr. Fernando Aparecido Sigoli (IQ – UNICAMP)

Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi (IQ – UNICAMP)

Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta (Universidade Federal de Juiz de Fora)

Profa. Dra. Rosely Aparecida Peralta (Universidade Federal de Santa Catarina)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado definida pela aluna Laiane dos Santos Oliveira, aprovada pela Comissão Julgadora em 06 de junho de 2024.

“I dream it, I work hard, I grind 'til I own it”

Fonte: Canção Formation, Album Lemonade – Beyoncé, 2019.

Agradecimentos

Eu agradeço a Deus, aos anjos, aos espíritos de luz, aos orixás, aos meus guias que me ajudaram a construir esse trabalho ao longo do tempo sem perder a lucidez e a fé.

Agradeço à minha família que sempre me apoiou de inúmeras maneiras. Agradeço à minha mãe em especial, por sempre me levantar e me dar forças quando eu necessitava. Agradeço imensamente à minha irmã por me amar incondicionalmente e, mesmo sentindo muito a minha falta, me receber sempre de braços abertos e com muito carinho. Te amo muito, mana! Aos meus avós, que sempre me incentivaram a lutar pelo que eu acreditava e vibraram muito com cada realização minha. Agradeço a todos os meus familiares que me ajudaram em vários momentos. Minha realização é também de cada um de vocês!

Agradeço aos meus amigos queridos: Carolina Galuppo, Marcus Garcia, Josielle Fontes, Igor dos Santos Oliveira, Gustavo Clauss Rodrigues, Rochanna Luane Aires pelo apoio necessário, seja nos experimentos, nas revisões, na interpretação de resultados ou mesmo na hora do desabafo.

Agradeço aos técnicos do Instituto de Química, sempre muito solícitos e cuidadosos, vocês são responsáveis pelo sucesso dos meus experimentos: Claudia Martelli, Anderson Pedrosa, Carolina Galuppo, Diego Campaci de Andrade e Guilherme Crispim.

Agradeço à minha orientadora Camilla Abbehausen por ter topado entrar nessa parceria comigo e me orientar no doutorado. Agradeço por ter me dado uma chance de trabalharmos juntas e ter sempre me ajudado a enxergar novas possibilidades. A oportunidade que é estar num laboratório de pesquisa e ter uma boa estrutura para desenvolver projetos me fez sentir muito realizada. Gostaria de dizer que estamos concluindo esse doutorado e fizemos um bom trabalho juntas!

Meus agradecimentos aos professores que me deram desde conselhos até materiais necessários para alguns experimentos: Wdeson Pereira Barros, Paulo Cesar Sousa Filho, Carlos Ramos, Airton Salles, Pedro Paulo Corbi, Regina Buffon, Fernando Aparecido Sigoli.

Aos prezados professores Ana Lucia Tasca Gois Ruiz (FCF-UNICAMP), Ana Carolina Jardim (ICBIM/UFU), Danilo Ciccone Miguel (IB-UNICAMP), João Honorato de Araujo Neto (USP), João Ernesto de Carvalho (FCF-UNICAMP), Mark Harris (School of Molecular and Cellular Biology, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds), José Ricardo Sabino (Instituto de Física-UFG) pela colaboração.

Esse trabalho usou recursos do "Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD-SP). O presente trabalho foi realizado com apoio da

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Resumo

Chalconas são precursores de flavonoides e exibem várias propriedades biológicas, incluindo anticancerígenas, anti-inflamatórias e antimaláricas. De acordo com a literatura, diferentes complexos de metais do bloco *d* com chalconas apresentam propriedades antitumorais e antibacterianas. Nesse trabalho de doutoramento, duas chalconas já reportadas foram preparadas e caracterizadas, a 1-(2-hidroxifenil)-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2-propen-1-ona (BC) e a 1-(4-flúor-2-hidroxifenil)-3-[4-(fenilmetoxi)fenil]-2-propen-1-ona (BCF). Complexos homolépticos de Cu(II) com BC e BCF, e heterolépticos utilizando a fenantrolina como ligante auxiliar foram preparados e caracterizados. Os flavonóis derivados dessas chalconas (BFOH e BFFOH) foram preparados e modificados pela inserção de um alcino gerando as 3-O-propargilflavonas ABF e ABFF. A coordenação delas ao Au(I) em complexos precursores com as fosfinas PTA e PPh₃ deu origem a dois complexos inéditos. Adicionalmente, um novo ligante bidentado N-doador, o N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridinometanamina (BBAMP) foi projetado e seus complexos de Pt(II), Pd(II) e Zn(II) foram preparados. Dos complexos de Cu(II) dois com fórmula [Cu(L)₂], e os outros dois como [Cu(L)(phen)Cl] foram preparados, onde L é a chalcona desprotonada e phen é 1,10-fenantrolina. Dos complexos de Au(I), um de cada 3-O-propargilflavona foi preparado, sendo um com PTA e outro com PPh₃ como ligante auxiliar. As estruturas resolvidas por difração de raios X de monocristal mostraram que os complexos do tipo [Cu(L)(phen)Cl] apresentam geometria piramidal de base quadrada, com cloreto na posição apical. A análise de DRX confirmou uma geometria quadrado-planar para o complexo de Pd(II) com a BBAMP bidentada e dois cloros. Já a estrutura resolvida do complexo [Au(ABFF)PPh₃] confirmou a geometria linear do Au(I) ligado ao fósforo da fosfina e ao carbono do alcino desprotonado. A reatividade dos complexos em dimetilsulfóxido apresentou uma variação significativa. Os complexos de Cu(II) aprarentam trocar chalcona por DMSO, sendo o CuBC o que o faz com maior velocidade. No caso dos complexos da BBAMP, PdBBAMP e PtBBAMP trocam cloro por DMSO, enquanto o ZnBBAMP parece demetalar. As potenciais aplicações farmacológicas foram avaliadas com ensaios *in vitro* para atividades antiproliferativa, leishmanicida e antiviral. O PtBBAMP demonstrou efeito citostático contra várias linhagens celulares com GI₅₀ em torno de 10 µM e TGI inferior a 40 µM. Todos os complexos e ligantes testados apresentaram fraca atividade leishmanicida. Quanto à atividade anti-SARS-CoV-2, CuBCphen e CuBCFphen inibiram a replicação viral em 85,1 % e 84,7 % (a 2 µM), respectivamente.

Abstract

Chalcones are precursors of flavonoids and exhibit several biological properties, including anticancer, anti-inflammatory and antimalarial. According to the literature, different *d*-block metal complexes with chalcones have antitumor and antibacterial properties. In this doctoral work, two previously reported chalcones were prepared and characterized, 1-(2-hydroxyphenyl)-3-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-2-propen-1-one (BC) and 1-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-2-propen-1-one (BCF). Homoleptic complexes of Cu(II) with BC and BCF, and heteroleptic complexes using phenanthroline as an auxiliary ligand were prepared and characterized. The flavonols derived from these chalcones (BFOH and BFFOH) were prepared and modified by the insertion of an alkyne generating the 3-O-propargylflavones ABF and ABFF. Their coordination to Au(I) in precursor complexes with the phosphines PTA and PPh₃ gave two new complexes. Additionally, a new bidentate N-donor ligand, N-[[4-(phenylmethoxy)phenyl]methyl]-2-pyridinemethanamine (BBAMP) was designed and its Pt(II), Pd(II) and Zn(II) complexes were prepared. In the case of the Cu(II) complexes, two with the formula [Cu(L)₂], and the other two as [Cu(L)(phen)Cl] were prepared, where L is the deprotonated chalcone and phen is 1,10-phenanthroline. One Au(I) complex of each 3-O-propargylflavone was prepared, one with PTA and the other with PPh₃ as an auxiliary ligand. The structures solved by single-crystal X-ray diffraction showed that [Cu(L)(phen)Cl] complexes have a square pyramidal geometry, with chlorine in the apical position. XRD analysis confirmed a square-planar geometry for the Pd(II) complex with bidentate BBAMP and two chlorines. The resolved structure of the [Au(ABFF)PPh₃] complex confirmed the linear geometry of Au(I) bound to the phosphine phosphorus and the deprotonated alkyne carbon. The stability of the complexes in dimethyl sulfoxide showed significant variation. CuBC seems to be the one that exchanges chalcone for DMSO the fastest among the Cu(II) complexes. In the case of BBAMP complexes, PdBBAMP and PtBBAMP exchange chlorine for DMSO, while ZnBBAMP appears to demetallate. Potential pharmacological applications were evaluated with *in vitro* assays for antiproliferative, leishmanicidal and antiviral activities. PtBBAMP demonstrated a cytostatic effect against several cell lines with GI₅₀ around 10 μM and TGI lower than 40 μM. All complexes and ligands tested showed weak leishmanicidal activity. Regarding anti-SARS-CoV-2 activity, CuBCphen and CuBCFphen inhibited viral replication by 85.1% and 84.7% (at 2 μM), respectively.

Lista de Figuras

Figura 1 - Complexos com ligantes bioativos e/ou derivados biológicos com significativa atividade reportada: I. Complexo de Zn(II) com cetoconazol; II. Complexo de Ru(II) ligante derivado de cumarina; III. Complexo de Pd(II) com ligante análogo à curcumina ^[11-13] . MCF-7: Linhagem celular de carcinoma mamário humano, HeLa: Linhagem celular de tumor cervical, A549: Linhagem celular epitelial basal alveolar de adenocarcinoma humano.	23
Figura 2 - Estrutura básica numerada de uma chalcona (a) e estrutura básica de uma 2'-hidroxichalcona com interação de ligação de hidrogênio intramolecular típica dessa molécula.	24
Figura 3 - Exemplos de complexos com derivados de chalconas com reportada atividade biológica ^[33-36]	24
Figura 4 - Estrutura básica de uma benziloxichalcona.	25
Figura 5 - Estrutura geral de alguns flavonóides e estrutura básica numerada de uma flavona.	26
Figura 6 - Exemplos de complexos de Cu(II) reportados que demonstraram significativa atividade biológica <i>in vitro</i>	29
Figura 7 - Estrutura molecular da Cisplatina [cis-diamindicloroplatina(II)].	30
Figura 8 - Fármacos antitumorais de platina de segunda e de terceira geração: a. carboplatina e b. oxaliplatina, respectivamente.	31
Figura 9 - Estrutura molecular da Auranofina (tetraacetil-β-D-tioglucose-ouro(I)-trietilfosfina).	33
Figura 10 - Exemplos de complexos de Au(I) reportados que demonstraram atividade antitumoral <i>in vitro</i> ^[126-128]	34
Figura 11 - Esquema ilustrativo das substâncias obtidas nesse trabalho, da relação entre elas e da discussão das mesmas por capítulo.	36
Figura 12 - Estruturas dos complexos discutidos nesse capítulo.	54
Figura 13 - Sinais indicativos da presença de uma espécie com grupo etil no espectro da BCF em acetona-d ₆	56
Figura 14 - Espectro de massas de baixa resolução da BCF indicando a presença de outra chalcona como co-produto de reação.	57
Figura 15 - Espectros de RMN de ¹ H das chalconas BC e BCF em CDCl ₃ obtidos no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	58
Figura 16 - Numeração utilizada para os carbonos e anéis das chalconas.	62
Figura 17 - Espectros de ressonância magnética nuclear de carbono das chalconas BC e BCF, obtidos em clorofórmio deuterado, no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.	65
Figura 18 - Estruturas de ressonância com separação de cargas do fluorobenzeno adaptada da literatura ^[176]	66
Figura 19 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹⁹ F da BCF em clorofórmio deuterado.	67
Figura 20 - Espectros no infravermelho das chalconas BC e BCF obtidos no modo ATR.	68
Figura 21 - Espectros no infravermelho das chalconas BC e BCF e seus respectivos complexos CuBC e CuBCphen, CuBCF e CuBCFphen obtidos no modo ATR.	70
Figura 22 - Estrutura molecular dos complexos CuBCFphen e CuBCphen com elipsóides com nível de 50 % de probabilidade.	72
Figura 23 - Espectros de absorção no UV-Vis das chalconas e seus complexos em DMSO.	74
Figura 24 - Espectros UV-Vis dos complexos a. CuBCF, b. CuBC, c. CuBCFphen e d. CuBCphen em DMSO obtidos desde a dissolução e a cada hora por 9 h a 25°C.	76
Figura 25 - Curva concentração versus tempo dos complexos a. CuBCF (408 nm), b. CuBC (429 nm), c. CuBCFphen (420 nm) e d. CuBCphen (440 nm) em DMSO a 25 °C.	77
Figura 26 - Espectros eletrônicos dependentes do tempo dos complexos [CuL(phen)Cl] em DMSO e simulação TD-DFT para produtos sugestivos de reação de substituição entre [CuL(phen)Cl] e DMSO para a. CuBCFphen e b. CuBCphen.	78
Figura 27 - Estruturas dos complexos a serem discutidos nesse capítulo.	83
Figura 28 - Espectros de RMN de ¹ H dos flavonóis a. BFOH e b. BFFOH em clorofórmio deuterado, sendo o espectro da BFOH obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 300 MHz. Já o espectro da BFFOH foi obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500 MHz.	85
Figura 29 - Numeração utilizada para os carbonos e anéis dos flavonóis.	87
Figura 30 - Espectros de ressonância magnética nuclear de carbono dos flavonóis BFOH e BFFOH,	

obtidos em clorofórmio deuterado. O espectro da BFOH foi obtido com o equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 76 MHz, já o espectro da BFFOH foi obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.	90
Figura 31 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{19}F desacoplado do BFFOH em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker Avance, com frequência de 470 MHz.	91
Figura 32 - Espectro no infravermelho dos flavonóis puros obtidos no modo ATR.	92
Figura 33 - Espectros de RMN de ^1H das 3-O-propargilflavonas a. ABF e b. ABFF em CDCl_3 . Ambos espectros foram obtidos no equipamento Bruker, AvanceIII, 500 MHz.	93
Figura 34 - Espectros de RMN de ^{13}C das 3-O-propargilflavonas a. ABF e b. ABFF em CDCl_3 . Ambos os espectros foram obtidos no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.	96
Figura 35 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{19}F desacoplado da ABFF em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker Avance, com frequência de 470 MHz.	97
Figura 36 - Espectros no infravermelho no modo ATR da 3-O-propargilbenziloxiflavonas ABF e ABFF.	98
Figura 37 - Cristais de ABF vistos com microscópio.	99
Figura 38 - Estrutura molecular da ABF. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.	99
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ em $\text{DMSO}-d_6$, obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	100
Figura 40 - Espectro no infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ comparado ao espectro da ABF, ambos obtidos no modo ATR.	101
Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ em $\text{DMF}-d_7$, obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker Avance DPX, 250 MHz.	103
Figura 42 - Espectro no infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ comparado ao espectro da ABFF, ambos obtidos no modo ATR.	104
Figura 43 - Cristais do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ vistos com microscópio.	105
Figura 44 - Estrutura molecular do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.	106
Figura 45 - Estruturas envolvidas no planejamento e obtenção da BBAMP.	109
Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H da BBAMP em clorofórmio deuterado, no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 400 MHz.	111
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C da BBAMP em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceIII, 101 MHz.	112
Figura 48 - Espectro no infravermelho da BBAMP obtido no modo ATR.	113
Figura 49 - Espectro de massas de alta resolução da BBAMP.HCl obtido no modo positivo.	114
Figura 50 - Cristais de BBAMP.HCl vistos com microscópio.	115
Figura 51 - Estrutura molecular da BBAMP.HCl. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.	115
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H do complexo PtBBAMP em $\text{DMSO}-d_6$, no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	117
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do complexo ZnBBAMP em acetonitrila deuterada, obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	118
Figura 54 - Espectros no infravermelho dos complexos PtBBAMP , PdBBAMP e ZnBBAMP	119
Figura 55 - Cristais de PdBBAMP obtidos por evaporação lenta de uma solução em $\text{DMSO}/\text{clorofórmio}$	120
Figura 56 - Estrutura molecular do complexo PdBBAMP . Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.	121
Figura 57 - Estruturas otimizadas para os enantiômeros dos complexos a. PdBBAMP e b. PtBBAMP	122
Figura 58 - Estudo da reatividade do PdBBAMP em DMSO : a. reação proposta; b. espectros de RMN de ^1H em $\text{DMSO}-d_6$; c. sinal mais abundante do espectro de massas da amostra dissolvida em DMSO	124
Figura 59 - Estudo da reatividade do PtBBAMP em DMSO : a. reação proposta; b. espectros de RMN de ^{195}Pt em $\text{DMSO}-d_6$; c. espectros de RMN de ^1H em $\text{DMSO}-d_6$ e d. sinal mais abundante do espectro de massas da amostra dissolvida em DMSO	124
Figura 60 - Dependência inibição da interação do íon superóxido com o indicador nitroazul tetrazólio em função da concentração da BBAMP.HCl, do complexo PdBBAMP e do controle positivo	

MnClSalen.....	128
Figura 61 - Cella Unitária do Complexo CuBCFphen. Elipsoides com 50 % de probabilidade.....	141
Figura 62 – Interações supramoleculares do tipo $\pi \cdots \pi$ e C-H $\cdots$ F presentes no complexo CuBCFphen.	141
Figura 63 - Cella Unitária do Complexo CuBCphen. Elipsoides com 50 % de probabilidade.....	146
Figura 64 - Interações supramoleculares do tipo C-H $\cdots$ Cl presentes no complexo CuBCphen.....	146
Figura 65 - Cella unitária da ABF. Elipsoides com 50 % de probabilidade.....	152
Figura 66 - Interações do tipo empilhamento π entre diferentes unidades de ABF. Elipsoides com 50 % de probabilidade.	152
Figura 67 - Cella unitária do [Au(ABFF)PPh ₃]. Elipsoides com 50 % de probabilidade.	157
Figura 68 - Interações do tipo empilhamento π entre diferentes unidades de [Au(ABFF)PPh ₃] (a. e b.), especialmente entre os anéis aromáticos da trifenilfosfina e os anéis da flavona. Interações supramoleculares do tipo C-H $\cdots$ F (c.). Elipsoides com 50 % de probabilidade.....	158
Figura 69 - Cella Unitária da BBAMP.HCl. Elipsoides com 50 % de probabilidade.....	169
Figura 70 - Interações supramoleculares do tipo $\pi \cdots \pi$ e N-H $\cdots$ Cl, além das interações H-O-H $\cdots$ Cl presentes na BBAMP.HCl.....	170
Figura 71 - Cella Unitária do PtBBAMP. A desordem no N2 foi omitida para tornara figura mais clara. Elipsoides com 50 % de probabilidade.	175
Figura 72 - Interações supramoleculares do tipo C-H $\cdots$ Cl presentes no complexo PdBBAMP.	175
Figura 73 – Orbitais moleculares representativos do CuBCFphen: a. 160 e b.161.....	180
Figura 74 - Orbitais moleculares representativos da espécie CuBCFphenDMSO ⁺ : a. 172 e b.173.....	180
Figura 75 - Orbitais moleculares representativos do CuBCphen: a. 156 and b.157.....	180
Figura 76 - Orbitais moleculares representativos da espécie CuBCphenDMSO ⁺ : a. 168 and b.169...181	181
Figura 77 - Estrutura otimizada da chalcona BC.	181
Figura 78 - Estrutura otimizada da chalcona BCF.	181
Figura 79 - Estrutura otimizada do flavonol BFOH.....	182
Figura 80 - Estrutura otimizada do flavonol BFFOH.....	182
Figura 81 - Espectro de massas de alta resolução da chalcona BC dissolvida e eluída com acetonitrila.	184
Figura 82 - Espectro de massas de alta resolução da chalcona BCF dissolvida e eluída com acetonitrila.	184
Figura 83 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBC dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	185
Figura 84 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCF dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	186
Figura 85 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCphen dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	187
Figura 86 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCFphen dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	188
Figura 87 - Espectro de massas de alta resolução do flavonol BFOH dissolvido e eluído com acetonitrila.....	189
Figura 88 - Espectro de massas de alta resolução do flavonol BFFOH dissolvido e eluído com acetonitrila.....	189
Figura 89 - Espectro de massas de alta resolução da 3-O-propargilflavona ABF dissolvida e eluída com acetonitrila.....	190
Figura 90 - Espectro de massas de alta resolução da 3-O-propargilflavona ABFF dissolvida e eluída com acetonitrila.....	190
Figura 91 - Espectro de massas de alta resolução da BBAMP.HCl dissolvida em metanol.....	191
Figura 92 - Espectro de massas de alta resolução do complexo PdBBAMP dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	192
Figura 93 - Espectro de massas de alta resolução do complexo PtBBAMP dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.....	193
Figura 94 - Espectro de massas de alta resolução do complexo ZnBBAMP dissolvido em metanol e eluído com metanol.....	194
Figura 95 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABF em CDCl ₃	195

Figura 96 – Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABF em CDCl ₃	196
Figura 97 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABF em CDCl ₃	196
Figura 98 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABF em CDCl ₃	197
Figura 99 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABFF em CDCl ₃	198
Figura 100 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABFF em CDCl ₃	199
Figura 101 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABFF em CDCl ₃	199
Figura 102 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABFF em CDCl ₃	200
Figura 103 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da BBAMP em CDCl ₃	201
Figura 104 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da BBAMP em CDCl ₃	202
Figura 105 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da BBAMP em CDCl ₃	202
Figura 106 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da BBAMP em CDCl ₃	203
Figura 107 - Crescimento celular em função da concentração da BCF (0,1 - 100 µM).	204
Figura 108 – Crescimento celular em função da concentração da BC (0,1 - 100 µM).	204
Figura 109 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCF (0,1 - 100 µM).....	205
Figura 110 - Crescimento celular em função da concentração do CuBC (0,1 - 100 µM).....	205
Figura 111 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCFphen (0,1 - 100 µM).....	206
Figura 112 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCphen (0,1 - 100 µM).	206
Figura 113 – Crescimento celular em função da concentração da BBAMP.HCl na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.....	207
Figura 114 - Crescimento celular em função da concentração do PdBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.....	207
Figura 115 - Crescimento celular em função da concentração da PtBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.	208
Figura 116 - Crescimento celular em função da concentração da ZnBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.....	208
Figura 117 – Crescimento celular em função da concentração da BBAMP.HCl em um painel de linhagens celulares para avaliação da atividade antiproliferativa.	209
Figura 118 - Crescimento celular em função da concentração do PtBBAMP em um painel de linhagens celulares para avaliação da atividade antiproliferativa.....	209
Figura 119 - Viabilidade celular de macrófagos RAW avaliada para cada composto.	210
Figura 120 - Viabilidade celular de promastigotas de <i>L.amazonensis</i> avaliada para cada composto.	210
Figura 121 - Taxa de infecção, índice de infectividade, taxa de parasitas por 100 macrófagos e número absoluto de amastigotas quando tratadas com BCF e CuBCFphen.	211
Figura 122 - Viabilidade celular de macrófagos RAW avaliada para cada composto.	211
Figura 123 - Viabilidade celular de promastigotas de <i>L.amazonensis</i> avaliada para cada composto.	212
Figura 124 - Taxa de infecção, índice de infectividade, taxa de parasitas por 100 macrófagos e número absoluto de amastigotas quando tratadas ZnBBAMP.	212
Figura 125 - Inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade das chalconas e dos seus complexos de cobre(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.	213
Figura 126 - Inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade da BBAMP.HCl e dos complexos de paládio(II), platina(II) e zinco(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.....	213
Figura 127 - Espectro de RMN de ¹ H completo da BC em CDCl ₃ , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250MHz.	214
Figura 128 - Espectro de RMN de ¹³ C completo da BC em CDCl ₃ , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.	215
Figura 129 - Espectro de RMN de ¹ H completo da BCF em CDCl ₃ , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	216
Figura 130 - Espectro de RMN de ¹³ C completo da BCF em CDCl ₃ , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.	217

Figura 131 - Espectro de RMN de ^1H completo da BFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 300MHz.	218
Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 76 MHz.	219
Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H completo da BFFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.	220
Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BFFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.	221
Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H completo da ABF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.	222
Figura 136 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da ABF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.	223
Figura 137 - Espectro de RMN de ^1H completo da ABFF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.	224
Figura 138 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da ABFF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.	225
Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ em DMSO-d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	226
Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ em DMF-d_7 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	227
Figura 141 - Espectro de RMN de ^1H completo da BBAMP.HCl em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 400MHz.	228
Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H completo da BBAMP.HCl em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 101 MHz.	229
Figura 143 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo PdBBAMP em DMSO-d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	230
Figura 144 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo PtBBAMP em DMSO-d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	231
Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo ZnBBAMP em CD_3CN , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.	232

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Comparativo dos dados de RMN de ^1H de hidrogênio em experimentais e reportados para a chalcona BC clorofórmio ^[38] e para a chalcona BCF em acetona- d_6 ^[156]	59
Tabela 2 - Comparativo entre ângulos das estruturas otimizadas das chalconas BC e BCF.....	63
Tabela 3 - Comparativo entre os valores de deslocamento de hidrogênio experimentais e calculados para BC e BCF.	64
Tabela 4 - Cargas parciais atômicas de Hirshfeld sobre os átomos de carbono do anel A nas chalconas BC e BCF.	64
Tabela 5 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho das chalconas e seus respectivos complexos de cobre(II) (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas nas chalconas livres)	70
Tabela 6 - Dados de análise elementar das chalconas BC e BCF, seus complexos CuBC, CuBCF, CuBCphen e CuBCFphen.	71
Tabela 7 - Atividade antiproliferativa das chalconas (BC e BCF), complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen, CuBCphen e controles (doxorubicina e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) expressa como a concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular (GI_{50} , μM) e índice de seletividade.	79
Tabela 8 - Atividade antileishmania das chalconas (BC e BCF), complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen, CuBCphen, e do controle - $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, expressa como a concentração citotóxica para 50 % dos macrófagos RAW (CC_{50} , μM) e como a concentração efetiva contra 50 % das promastigotas (EC_{50} , μM) depois de 24h de incubação.....	80
Tabela 9 - Dados de inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade das chalconas BC e BCF e dos complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen e CuBCphen sobre a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.	81
Tabela 10 - Comparativo dos dados de ^1H -RMN de hidrogênio experimentais e reportados ^[69] para o flavonol BFOH em clorofórmio deuterado.	86
Tabela 11 - Comparativo entre os valores de deslocamento de hidrogênio experimentais e calculados para BFOH e BFFOH.....	88
Tabela 12 - Cargas parciais atômicas de Hirshfeld sobre os átomos de carbono do anel A nos flavonóis BFOH e BFFOH.	89
Tabela 13 - Comparativo dos dados de RMN de ^1H experimentais das 3-O-propargilflavonas ABF e ABFF em clorofórmio deuterado.	94
Tabela 14 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da ABF e seu complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas no ligante livre).	102
Tabela 15 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da ABFF e seu complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas no ligante livre).	104
Tabela 16 - Relação dos dados de RMN de ^1H experimentais da BBAMP em clorofórmio deuterado.	111
Tabela 17 - Dados obtidos da análise elementar da BBAMP.HCl e valores calculados.....	116
Tabela 18 - Log P da BBAMP.HCl.....	116
Tabela 19 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da BBAMP e seus complexos PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas no ligante livre e as bandas de estiramento metal-nitrogênio).	120
Tabela 20 - Dados obtidos da análise elementar e valores calculados.	123
Tabela 21 - Atividade antiproliferativa da BBAMP.HCl, o complexo PtBBAMP, e o controle (doxorubicina) expressa como a concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular (GI_{50} , μM) e inibição total do crescimento (TGI).	125
Tabela 22 - Atividade antileishmania da BBAMP.HCl e dos complexos PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP, e dos controles - $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e ZnCl_2 , expressa como a concentração citotóxica para 50	

% dos macrófagos RAW (CC ₅₀ , µM) e como a concentração efetiva contra 50 % das promastigotas	126
Tabela 23 - Dados de inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade da BBAMP.HCl e dos complexos de paládio(II), platina(II) e zinco(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.	126
Tabela 24 - Desativação do radical DPPH pela BBAMP.HCl e os complexos da BBAMP depois de 1 h de incubação. O BHT foi usado como padrão positivo.	127
Tabela 25 - Dados de Raio X dos complexos CuBCFphen e CuBCphen.	140
Tabela 26 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) do complexo CuBCFphen.	142
Tabela 27 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) do complexo CuBCFphen.	143
Tabela 28 - Comprimento de ligação (Å) no Complexo CuBCFphen.	144
Tabela 29 - Ângulos de Ligação (°) no complexo CuBCFphen.	145
Tabela 30 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) do complexo CuBCphen.	147
Tabela 31 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) do complexo CuBCphen.	148
Tabela 32 - Comprimento de ligação (Å) no Complexo CuBCphen.	149
Tabela 33 - Ângulos de Ligação (°) no complexo CuBCphen.	150
Tabela 34 - Dados de Raio X da ABF e do complexo [Au(ABFF)PPh ₃].	151
Tabela 35 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) da ABF.	153
Tabela 36 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) da ABF.	154
Tabela 37 - Comprimento de ligação (Å) na ABF.	155
Tabela 38 - Ângulos de Ligação (°) na ABF.	156
Tabela 39 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) do [Au(ABFF)PPh ₃].	159
Tabela 40 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) do [Au(ABFF)PPh ₃].	162
Tabela 41 - Comprimento de ligação (Å) no [Au(ABFF)PPh ₃].	164
Tabela 42 - Ângulos de Ligação (°) no [Au(ABFF)PPh ₃].	166
Tabela 43 - Dados de Raio X da BBAMP.HCl e do complexo PdBBAMP.	169
Tabela 44 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) da BBAMP.HCl.	170
Tabela 45 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) da BBAMP.HCl.	172
Tabela 46 - Comprimento de ligação (Å) na BBAMP.HCl.	173
Tabela 47 - Ângulos de Ligação (°) na BBAMP.HCl.	174
Tabela 48 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente (Å ²) do PdBBAMP.	176
Tabela 49 - Parâmetros de deslocamento atômico (Å ²) do PdBBAMP.	177
Tabela 50 - Comprimento de ligação (Å) no PdBBAMP.	178
Tabela 51 - Ângulos de Ligação (°) no PdBBAMP.	179
Tabela 52 - Comparativo entre ângulos das estruturas otimizadas das chalconas BFOH e BFFOH.	183

Lista de Abreviações

3T3	Células primárias de fibroblastos embrionários de camundongo
786-0	Linhagem celular de adenocarcinoma renal humano
A2780	Linhagem celular de carcinoma ovariano humano
A549	Linhagem celular epitelial basal alveolar de adenocarcinoma humano
A549-AT	Células epiteliais basais alveolares de adenocarcinoma humano que expressam os receptores ACE2 e TMPRSS2
ABF	3-O-propargil-4"-benziloxiflavona
ABFF	3-O-propargil-4'-fluoro-4"-benziloxiflavona
ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2 (do inglês <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>)
AIE	Emissão induzida por agregação (do inglês <i>aggregation-induced emission</i>)
AR	Artrite reumatóide
ATR	Refletância total atenuada (do inglês <i>attenuated total reflectance</i>)
BBAMP	N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina
BBAMP.HCl	Cloridrato de N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina
BBIMP	Benziloxibenzil imina
BC	2'-hidroxi-4"-benziloxichalcona
BCF	4'-fluoro-2'-hidroxi-4"-benziloxichalcona
BFFOH	Benziloxifluoroflavonol
BFOH	Benziloxiflavonol
BHK-21	Linhagem celular de fibroblastos do rim de Hamster bebê
BHT	Di-terc-butil metil fenol ou hidroxitolueno butilado (do inglês <i>butylhydroxytoluene</i>)
CC ₅₀	Concentração capaz de matar 50 % das células
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CHCl ₃	Clorofórmio
CHN	Carbono Hidrogênio Nitrogênio – Análise elementar
COSY	Espectroscopia de correlação (do inglês <i>correlated spectroscopy</i>)
Cox-2	Ciclo-oxigenase-2 ou prostaglandina-endoperóxido sintase 2
CPCM	Do inglês <i>Conductor-like polarizable continuum model</i>
CT-DNA	DNA de timo de bezerro (do inglês <i>calf thymus DNA</i>)
D24	Linhagem celular de melanoma humano
D3BJ	Do inglês Grimme's dispersion correction of D3 with Becke–Johnson damping
Def2	Do inglês Default 2
DFT	Teoria de Densidade Funcional (do inglês <i>density-functional theory</i>)
DMF	Dimetilformamida
DMF-d ₇	Dimetilformamida heptadeuterada
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DOX	Doxorrubicina
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EC ₅₀	Concentração necessária para reduzir 50 % da carga parasitária
ER	Receptores de estrogênio (do inglês <i>estrogen receptor</i>)
ET ₃ N	Trietilamina
ESIPT	Transferência intramolecular de prótons no estado excitado (do inglês <i>excited state intramolecular proton transfer</i>)
FBS	Soro fetal bovino (do inglês <i>fetal bovine serum</i>)
FDA	Food and Drug Administration (Agência federal de regulação de saúde e serviços humanos dos EUA)
GI ₅₀	Concentração que inibe 50 % do crescimento celular
GIAO	Gauge independent atomic orbital
GSH	Glutathione - peptídeo endógeno com funções antioxidantes e outras funções metabólicas
Grx	Glutarredoxinas - enzimas redox
HaCaT	Linhagem celular de queratinócitos imortais aneuploidias da pele humana
HCl	Ácido clorídrico

HCOOH	Ácido fórmico
HeLa	Henrietta Lacks - Linhagem celular de tumor cervical
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês <i>high performance liquid chromatography</i>)
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução (do inglês <i>high-resolution mass spectrometry</i>)
HSQC	Espectroscopia de coerência quântica única heteronuclear (do inglês <i>heteronuclear single quantum coherence</i>)
HT29	Linhagem celular de adenocarcinoma colorretal humano
IC ₅₀	Concentração necessária para inibir, <i>in vitro</i> , um determinado processo biológico ou componente biológico em 50 %
IL-5	Interleucina-5 - Fator de crescimento e quimioatraente para eosinófilos
IR	Infravermelho (do inglês <i>infrared</i>)
K562	Linhagem celular de leucemia mieloide humana
KOH	Hidróxido de potássio
M199	Meio de Cultura 199
MA104	Linhagem celular epitelial renal do macaco verde africano
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7 - Linhagem celular de carcinoma mamário humano
MeOH	Metanol
MIC	Menor concentração capaz de inibir o crescimento de uma determinada bactéria <i>in vitro</i>
MLCT	Transferência de carga metal-ligante (do inglês <i>metal-to-ligand charge transfer</i>)
MnClSalen	Cloreto de 2-[2-[(2-hidroxifenil)metilidenoamino]etiliminometil]fenol manganês(II)
MOI	Multiplicidade de infecção (do inglês <i>multiplicity of infection</i>)
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTs	Metalotioneínas - proteínas intracelulares ricas em cisteína que carregam metais
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-di-fenil brometo de tetrazolina
NBT	Nitroazul tetrazólio (do inglês <i>nitroblue tetrazolium</i>)
NCI-ADR/RES	Linhagem celular de adenocarcinoma ovariano multirresistente humano
NCI-H460	Linhagem celular de carcinoma humano de pulmão de células não pequenas
PBE	Do inglês <i>Perdew-Burke-Ernzerhof functional</i>
PC-3	Linhagem celular de adenocarcinoma prostático humano
PDT	Terapia fotodinâmica (do inglês <i>photodynamic therapy</i>)
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (do inglês <i>positron emission tomography</i>)
PGE ₂	A prostaglandina E ₂ , lipídio que regula desde a reprodução até funções neuronais e metabólicas
PPh ₃	Trifenilfosfina
R ²	Coefficiente de determinação
RAW	Linhagem celular tipo macrófago derivado de camundongo BALB/c
RIJCOSX	Do inglês <i>RI-J for Coulomb integrals and COSX numerical integration for Hartree-Fock exchange</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMSD	Raiz quadrada do erro-médio (do inglês <i>root mean square deviation</i>)
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês <i>ribonucleic acid</i>)
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês <i>reactive oxygen species</i>)
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SARC	Do inglês <i>Scalar-relativistically contracted</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>)
SDS	Dodecilsulfato de sódio (do inglês <i>sodium dodecyl sulfate</i>)
SRB	Sulforrodamina B
STAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (do inglês <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>)
TCID ₅₀	Dose infecciosa mediana em cultura de tecidos (do inglês <i>median tissue culture infectious dose</i>)
TD-DFT	Teoria de Densidade Funcional Dependente do Tempo (do inglês <i>time-dependent density-functional theory</i>)
TFE	Trifluoroetanol

TGI	Concentração responsável pela inibição total do crescimento celular (do inglês <i>total growth inhibition</i>)
THT	Tetrahidrotiofeno
TMPRSS2	Enzima protease serina transmembranar 2
TMS	Tetrametilsilano
PTA	1,3,5-Triaza-7-fosfoadamantano
TrxR	Tiorredoxina redutase - enzima que reduz a tiorredoxina
TVZP	Do inglês <i>triple zeta valence plus smaller</i>
U251	Linhagem celular de tumoral de glioblastoma humano
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
ZORA	Do inglês <i>zeroth order regular approximation</i>

Sumário

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE ABREVIACÕES	17
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL	22
1 - BREVE INTRODUÇÃO À QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL	22
2 – ESCOLHA DOS LIGANTES	23
2.1 - Definição de Chalcona e Sua Atividade Biológica	23
2.2 - Definição de Flavona e Sua Atividade Biológica	26
3 – OS CÁTIOS DE METAIS ESCOLHIDOS E SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS	27
3.1 – Cobre(II)	27
3.2 – Paládio(II) e Platina(II)	29
3.3 – Ouro(I)	32
1.4 – OBJETIVOS	35
1.5 - BREVE DESCRIÇÃO DO TRABALHO DESENVOLVIDO	35
CAPÍTULO 2 – DESENVOLVIMENTO EXPERIMENTAL	37
2.1 - SÍNTESE	37
2.1.1 - Materiais	37
2.1.2 - Síntese das [3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (BCF) e 3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-um] (BC)	37
2.1.3 - Síntese dos complexos homoléticos CuBC e CuBCF	37
2.1.4 - Síntese dos complexos heteroléticos CuBCphen e CuBCFphen	38
2.1.6 - Síntese do complexo precursor de ouro(I) Au(PTA)Cl	39
2.1.7 - Síntese do complexo precursor de ouro(I) [Au(PPh ₃)Cl]	39
2.1.9 - Síntese do Benziloxifluoroflavanol (BFFOH) e Benziloxiflavanol (BFOH)	39
2.1.10 - Síntese da 3-O-propargil-4''-benziloxiflavona (ABF) e da 3-O-propargil-4'-fluoro-4''-benziloxiflavona (ABFF)	40
2.1.11 - Síntese dos complexos de 3-O-propargilbenziloxiflavanos com ouro(I), [Au(ABF)PTA] e [Au(ABFF)PPh ₃]	41
2.1.12 - Síntese da N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP)	41
2.1.13 - Síntese do Cloridrato de N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP.HCl)	42
2.1.14 - Síntese dos complexos de coordenação PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP	42
2.2 – CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	43
2.2.1- Espectroscopia de absorção no UV-Vis	43
2.2.2 - Espectroscopia no infravermelho (IR)	43
2.2.3 - Espectrometria de massas	43
2.2.4 - Análise elementar	44
2.2.5 - Ressonância Magnética Nuclear	44
2.2.8 – Reatividade Frente ao DMSO	44
2.2.9 - Difração de Raio X	45
2.3 – ESTUDOS TEÓRICOS	46
2.3.1 - Otimização de Geometria e Simulação dos Espectros Eletrônicos dos Complexos de Cu(II)	46
2.3.2 - Simulação dos Espectros de RMN de ¹ H das Chalconas e dos Flavonóis	46
2.3.3 - Simulação dos Isômeros dos complexos PdBBAMP e PtBBAMP	46
2.4 - LIPOFILICIDADE E INTERAÇÃO COM BIOMOLÉCULAS OU MIMÉTICOS	47
2.4.1 - Determinação da Lipofilicidade	47
2.4.2 - Atividade Antioxidante:	48
2.5 – AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA	49
2.5.1 - Avaliação da atividade antiproliferativa sobre células tumorais e não tumorais	49
2.5.2 - Atividade Anti-Leishmania	50
2.5.3 - Atividade anti-SARS-CoV-2	51
CAPÍTULO 3 – 2'-HIDROXI-4''-BENZILOXICHALCONAS: COMPLEXOS DE CU(II) E ATIVIDADE BIOLÓGICA.	54

3.1 - INTRODUÇÃO.....	54
3.2 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS CHALCONAS	54
3.3 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE Cu(II)	69
3.6 – AVALIAÇÃO DAS POTENCIAIS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DAS CHALCONAS E SEUS COMPLEXOS DE Cu(II)	78
3.7 – CONCLUSÕES PARCIAIS E PERSPECTIVAS	82
CAPÍTULO 4 – CARACTERIZAÇÃO DAS 3-O-PROPARGILBENZOLOXIFLAVONAS E SEUS COMPLEXOS DE Au(I).	83
4.1 - INTRODUÇÃO.....	83
4.2 - CARACTERIZAÇÃO DAS 3-HIDROXIFLAVONAS E 3-O-PROPARGILFLAVONAS DERIVADAS.....	83
4.3 - CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE 3-O-PROPARGILFLAVONAS COM Au(I)	99
4.3.1 – Caracterização do [Au(ABF)PTA].....	100
4.3.2 – Caracterização do [Au(ABFF)PPh ₃].....	102
4.4 - CONCLUSÕES PARCIAIS E PERSPECTIVAS	107
CAPÍTULO 5 – NOVA BENZOLOXIBENZILAMINA E SEUS COMPLEXOS DE Pd(II), Pt(II) E Zn(II) .	108
5.1 - INTRODUÇÃO.....	108
5.2 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA BENZOLOXIBENZILAMINA E SEU SAL DE HCl	109
5.3 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DA BBAMP	116
5.4 - AVALIAÇÃO DAS POTENCIAIS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA BBAMP E SEUS COMPLEXOS	124
5.5 - CONCLUSÕES PARCIAIS E PERSPECTIVAS.....	128
OBSERVAÇÕES FINAIS DA AUTORA	129
PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO	131
COMO PRIMEIRA AUTORA:	131
COLABORAÇÕES.....	131
EVENTOS INTERNACIONAIS.....	131
REFERÊNCIAS	132
APÊNDICE A: DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE MONOCRISTAL	140
A.1 – COMPLEXOS DE CHALCONA E COBRE(II).....	140
A.2 – ABF E [Au(ABFF)PPh ₃].....	151
A.3 – BBAMP.HCl E PdBBAMP.....	169
APÊNDICE B: DADOS DOS ESTUDOS TEÓRICOS	180
B.1 – SIMULAÇÃO DOS ESPECTROS ELETRÔNICOS DOS COMPLEXOS DE Cu (II).....	180
B.2 – SIMULAÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DE ¹ H DAS CHALCONAS E FLAVONÓIS	181
APÊNDICE C: ESPECTROS DE MASSAS DE ALTA-RESOLUÇÃO	184
C.1 – CHALCONAS E COMPLEXOS DE Cu(II)	184
C.2 – 3-O-PROPARGILFLAVONAS E COMPLEXOS DE Au(I).....	189
C.3 – BBAMP E COMPLEXOS DE Pd(II), Pt(II) E Zn(II).....	191
APÊNDICE D: ESPETROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR 2D	195
D.1. COSY E HSQC DA ABF	195
D.2. COSY E HSQC DA ABFF.....	198
D.3. COSY E HSQC DA BBAMP.....	201
APÊNDICE E: DADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA	204
E.1 – ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DAS CHALCONAS BC E BCF E SEUS COMPLEXOS DE Cu(II)	204
E.2 - ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DA BBAMP.HCl E DOS COMPLEXOS DA BBAMP	207
APÊNDICE F: DADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA	210
F.1 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DAS CHALCONAS BC E BCF E SEUS COMPLEXOS.....	210
F.2 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA DA BBAMP.HCl E DOS COMPLEXOS DA BBAMP	211
APÊNDICE G: DADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-SARS-COV-2.....	213
G.1 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-SARS-CoV-2 DAS CHALCONAS BC E BCF E SEUS COMPLEXOS	213
G.2 - AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-SARS-CoV-2 DAS BBAMP.HCl E DOS COMPLEXOS DA BBAMP	213
APÊNDICE H: ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C COMPLETOS COM INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	214
H.1 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C DAS CHALCONAS BC E BCF	214
H.2 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C DOS FLAVONÓIS, DAS 3-O-PROPARGILFLAVONAS E SEUS COMPLEXOS DE Au(I)	218
H.3 - ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE ¹³ C DA BBAMP E SEUS COMPLEXOS	228

Capítulo 1 – Introdução Geral

1 - Breve Introdução à Química Inorgânica Medicinal

A química inorgânica medicinal é uma área que estuda o comportamento de compostos inorgânicos, principalmente íons metálicos, no corpo humano, incluindo a descoberta e o mecanismo de ação de medicamentos derivados de metais e agentes diagnósticos [1]. Esses estudos visam desenvolver novos tratamentos para diversas condições médicas com base na compreensão do mecanismo de ação dos fármacos existentes, embora a quantidade de metalofármacos ainda seja limitada [2].

As inúmeras propriedades desses metais podem ser modificadas e diversificadas pela química de coordenação. No desenvolvimento de compostos de coordenação bioativos, a elaboração de ligantes é uma etapa importante, pois podem tornar o metal mais propenso a certas reações, como por exemplo, bioabsorção, bioacumulação, ou afinidade por um determinado alvo e entre outros [3]. Uma estratégia bastante atual consiste em utilizar substâncias de origem biológica ou de comprovada atividade biológica para o preparo de complexos bioativos [4-10].

Alguns exemplos indicam que essa abordagem tem gerado complexos com bons resultados *in vitro*, conforme exemplificado na Figura 1. O complexo **I**, por exemplo, foi obtido com o cetoconazol, um fármaco antifúngico, como ligante. Os complexos **II** e **III** possuem ligantes derivados de moléculas de origem biológica, uma cumarina e um análogo da curcumina, respectivamente. O complexo **I** demonstrou atividade antifúngica ainda maior do que cetoconazol em todas as três espécies de fungos testadas, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Sporothrix brasiliensis* [11]. O composto **II** apresentou um IC₅₀ menor contra o taquizoíta β -gal de *Toxoplasma gondii*, uma das formas do parasita causador da toxoplasmose [12]. Já o complexo **III** demonstrou atividade antitumoral muito superior ao ligante isolado frente a três linhagens tumorais, Michigan Cancer Foundation-7 - carcinoma mamário humano (MCF-7), HeLa (câncer cervical) e A549 (câncer de pulmão) [13].

A escolha de substâncias de conhecida atividade biológica é interessante também, porque, muitas vezes já se conhece como ocorre a absorção dessas espécies, quais são seus possíveis alvos biológicos e possíveis efeitos tóxicos. Esses conhecimentos podem ser muito úteis na previsão e no estudo das propriedades dos complexos derivados.

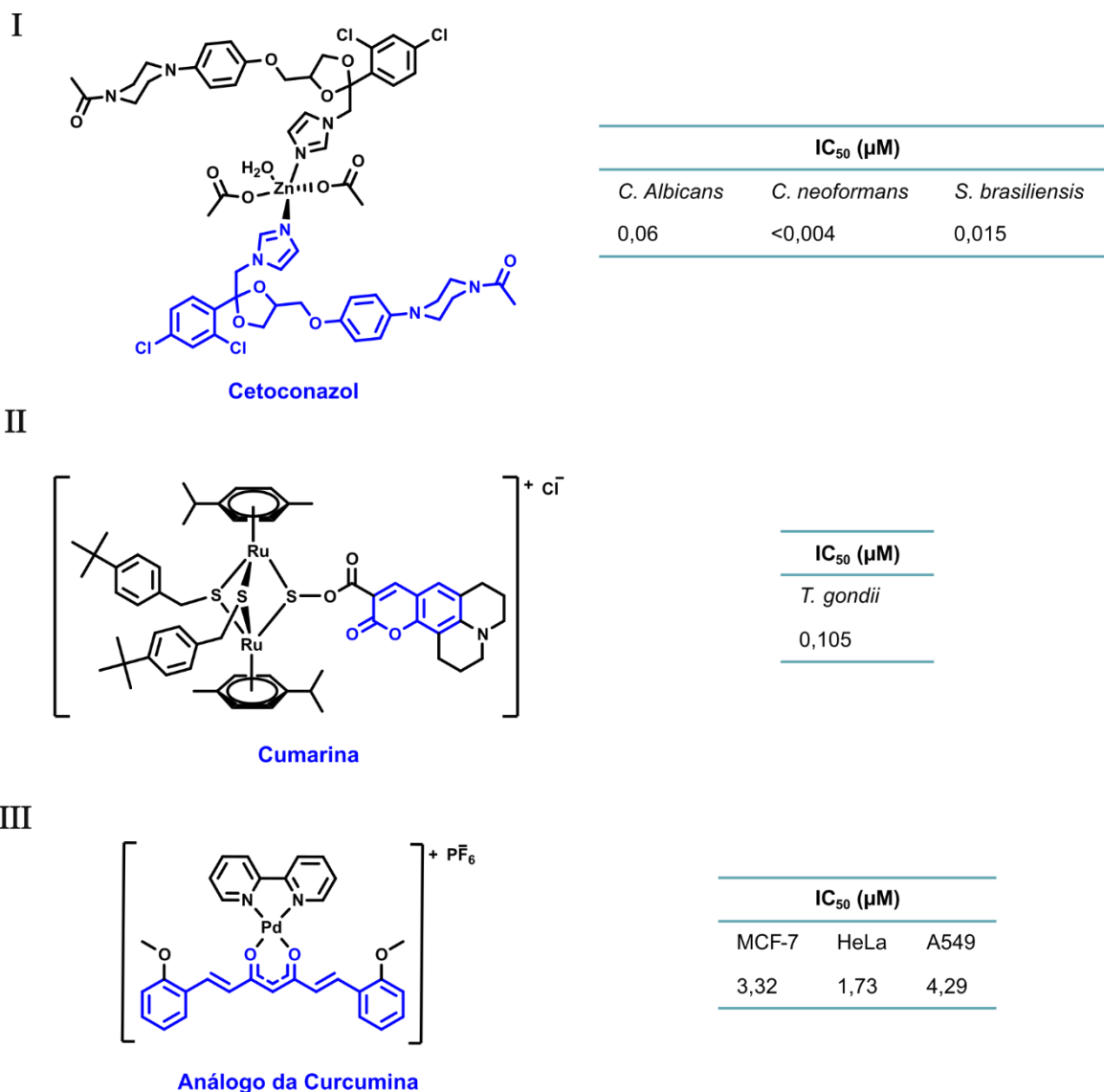


Figura 1 - Complexos com ligantes bioativos e/ou derivados biológicos com significativa atividade reportada: I. Complexo de Zn(II) com cetoconazol; II. Complexo de Ru(II) ligante derivado de cumarina; III. Complexo de Pd(II) com ligante análogo à curcumina ^[11-13]. MCF-7: Linhagem celular de carcinoma mamário humano, HeLa: Linhagem celular de tumor cervical, A549: Linhagem celular epitelial basal alveolar de adenocarcinoma humano.

2 – Escolha dos Ligantes

2.1 - Definição de Chalcona e Sua Atividade Biológica

As chalconas são uma classe de substâncias com a estrutura geral (E)-1,3-diaryl-2-propen-1-ona (Figura 2), que existem em duas formas isoméricas: *trans* (E) e *cis* (Z), sendo o isômero *trans* mais estável. Essas moléculas são importantes metabólitos secundários de plantas, como precursores de cadeia aberta de flavonóides e isoflavonóides ^[14]. Apresentam uma variedade de atividades biológicas, o que as tornam tema de inúmeras pesquisas atualmente ^[15], sendo que seus potenciais farmacológicos incluem atividade antioxidante, anti-inflamatória, anti-gota, anti-histamínica, anti-diabética, antitumoral ^[16], antifúngica, bactericida

[17], antiviral, antiparasitária [18–25], entre outras.

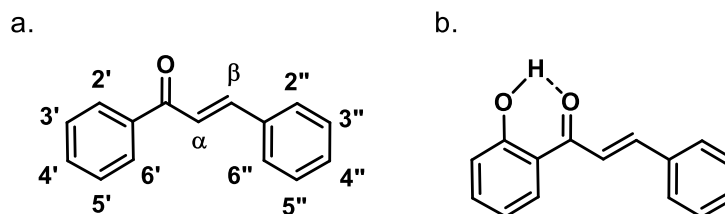


Figura 2 - Estrutura básica numerada de uma chalcona (a) e estrutura básica de uma 2'-hidroxichalcona com interação de ligação de hidrogênio intramolecular típica dessa molécula.

Diversos complexos metálicos com ligantes derivados de chalconas, especialmente as 2'-hidroxichalconas, são descritos na literatura e possuem uma ampla variedade de aplicações biológicas como antibacteriana [26–28], antiparasitária, antitumoral [26,29–31] e antioxidante [29] (Figura 3). Geralmente a atividade dos complexos é melhor quando [32] comparada com a chalcona livre [27,29,31].

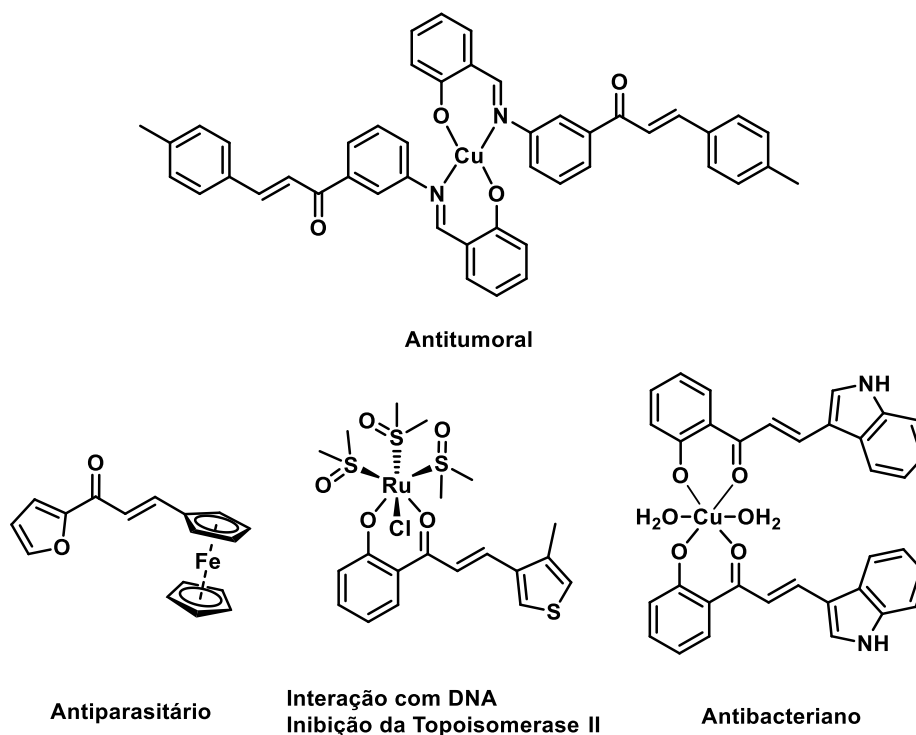


Figura 3 – Exemplos de complexos com derivados de chalconas com reportada atividade biológica [33–36].

As chalconas possuem vários hidrogênios aromáticos, permitindo a criação de inúmeros derivados por meio de reações de substituição. Uma modificação estrutural interessante é a introdução de um grupo benziloxi em um dos anéis aromáticos de uma chalcona, resultando em uma benziloxichalcona (Figura 4) [37,38]. O grupo benziloxi está presente em

várias espécies com atividade biológica, incluindo o fármaco aprovado pela FDA para tratamento adjuvante da doença de Parkinson, a Safinamida [39]. Estudos *in silico* indicam que esse fragmento interage com sítios hidrofóbicos de proteínas e enzimas contribuindo para a sua interação com alvos biológicos.

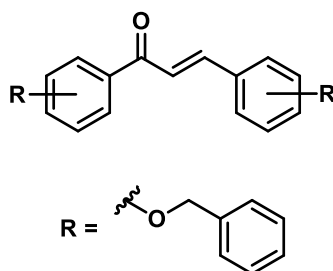


Figura 4 - Estrutura básica de uma benziloxichalcona.

Algumas benziloxichalconas demonstraram serem promissoras como agentes antibacterianos e antifúngicos. Por exemplo, 3'-amino-4-benziloxichalcona mostrou atividade bacteriostática com uma concentração inibitória mínima (MIC – do inglês *minimum inhibitory concentration*) de 0,0625 mg.mL⁻¹ contra *Escherichia coli* [40]. Outros derivados se mostraram citotóxicos contra diferentes linhagens de células tumorais, induzindo parada do ciclo celular e apoptose por geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) [24] juntamente com a inibição da polimerização da tubulina [23]. Além disso, a posição relativa do grupo benziloxi no anel B da chalcona parece modular a atividade inibitória da produção de prostaglandina E₂ (PGE₂), substância importante no desenvolvimento de processos inflamatórios, [25] e a bioatividade da interleucina-5 (IL-5), uma das principais proteínas relacionadas com a inflamação que desencadeia a asma [41]. Sendo assim, benziloxi chalconas podem ser úteis no desenvolvimento de complexos que possam interferir com processos inflamatórios e infecciosos.

Outra substituição bastante interessante na estrutura das chalconas é a presença de um grupo hidroxila em C2', gerando as 2'-hidroxichalconas (Figura 2). Nessas moléculas, ocorre ligação de hidrogênio intramolecular entre a carbonila e a hidroxila, onde a transferência intramolecular de prótons pode ser fotoinduzida (ESIPT) [42,43]. A posição dos átomos de oxigênio nas 2'-hidroxichalconas as tornam bons ligantes bidentados para cátions metálicos.

Vários complexos metálicos contendo chalconas demonstraram ação antitumoral, antioxidante, atividades antibacterianas, antifúngicas e antivirais [44]. Complexos de chalcona com cobre(II) geralmente apresentam atividade antioxidante [29], antitumoral [26,29-31] e atividade antimicrobiana [26-28]. Dentre os complexos metálicos contendo chalcona, a maioria demonstrou efeito biológico mais potentes do que os seus respectivos ligantes [27,29,31]. Complexos de

chalcona com cobre(II) homolépticos e heterolépticos podem interagir com o DNA e promover a sua clivagem por via oxidativa, sendo uma característica responsável pelo efeito antitumoral que alguns desses complexos apresentaram [28,30,31].

2.2 - Definição de Flavona e Sua Atividade Biológica

Os flavonóides são um grupo de compostos polifenólicos encontrados em plantas, tendo como estrutura básica o 2-fenil-4H-1-benzopirano ou 2-fenil-4H-cromeno. Estes compostos são subdivididos em grupos de acordo com as variações dessa estrutura, são eles flavanonas, flavonóis, flavonas, isoflavonas, antocianidinas entre outros (Figura 5) [45]. Os flavonóides são amplamente estudados por seu potencial no tratamento de várias doenças, incluindo infecções virais e bacterianas, inflamações, doenças cardiovasculares, problemas respiratórios, câncer e diabetes. Eles exibem propriedades antioxidantes e atuam de diversas maneiras para combater o estresse oxidativo, prevenindo danos [46-50].

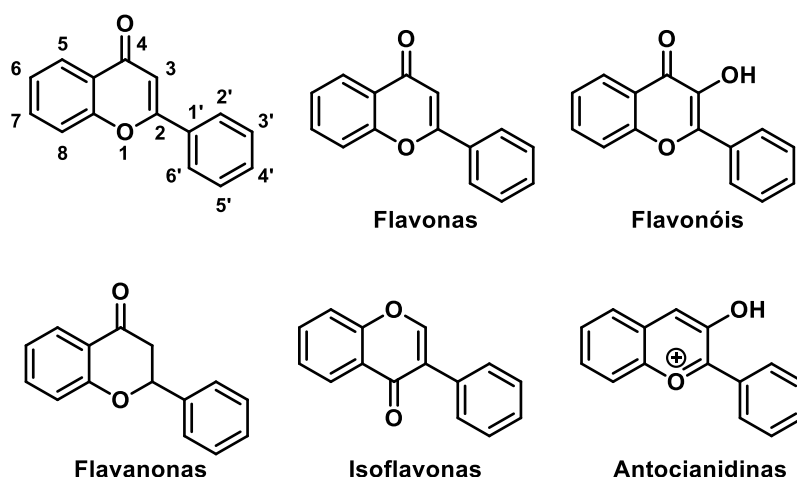


Figura 5 - Estrutura geral de alguns flavonóides e estrutura básica numerada de uma flavona.

Os flavonóis são derivados de flavonas que possuem na sua estrutura um grupo hidroxila ligado ao carbono 3 do anel piranona (Figura 5), o que implica em uma espécie capaz de quelar vários cátions metálicos ao ser desprotonada. Além disso, reações de substituição no OH, podem originar novos tipos de ligantes. A literatura mostra alguns complexos com metais de transição que apresentam atividade biológica como antioxidante e anticâncer [51-55]. A coordenação de flavonóis a metais pode aumentar a absorção do metal, modificar a atividade biológica desses metais ou mesmo a seletividade desses compostos.

Os flavonóis apresentam propriedades biológicas como anticâncer [56] e antioxidante [57]. Dentre os flavonóis a quercetina e o kaempferol são os mais conhecidos devido

a sua atividade biológica, ambos são derivados de plantas. Sendo que a quercetina possui propriedades antialérgicas, anti-inflamatórias, anticâncer, antitumorais e antivirais, além de promover a proteção cardiovascular [58]. Já o kaempferol age como anti-inflamatório, antioxidante, anticâncer, antidiabético e neuro protetor [59,60].

Flavonóis contendo o grupo benziloxi foram achados com um considerável aumento na atividade antiviral quando comparados com os flavonóis com grupos metóxi e etóxi. O flavonol derivado da BC apresentou um valor de IC_{50} de 3,78 μM sobre o rotavírus humano (cepa Wa-1) com um índice de seletividade (SI) igual a 6,0 em relação às células epiteliais renais do macaco verde africano (MA104) [61]. O SI é a medida da seletividade de um composto em relação ao patógeno, um bom candidato farmacológico deve possuir um SI maior que 2 [62–65]. Ambos flavonóis derivados da BC e da BCF já foram relatados na literatura [66–69].

3 – Os Cátions de Metais Escolhidos e Suas Propriedades Biológicas

3.1 – Cobre(II)

O cobre é o elemento de número atômico 29, possui apenas 2 isótopos naturais e representa aproximadamente 0,68 ppm da crosta terrestre. O primeiro elemento do grupo 11 da tabela periódica, possui distribuição eletrônica $[Ar] 3d^{10} 4s^1$ no seu estado fundamental [70]. O cobre forma compostos nos estados de oxidação 0, +1, +2, +3 e +4, sendo que o +2 é o mais comum, o +3 tende a ser reduzido com facilidade e o +4 só é obtido em condições excepcionais [70]. A primeira energia de ionização (7,725 eV) é bem menor do que a segunda (20,29 eV) e a terceira (36,84 eV) [71], como consequência da diferença entre os níveis de energia dos elétrons 3d e 4s.

O Cu(II) é um ácido de dureza intermediária de acordo com a classificação desenvolvida por Pearson [72,73]. Segundo ele, a estabilidade de complexos entre um cátion de metal (ácido de Lewis) e um ligante (base de Lewis) depende de características como a polarizabilidade (moleza-dureza) da densidade eletrônica e espécies com polarizabilidades similares se ligam mais fortemente. Sendo assim, o Cu(II) tende a coordenar com ligantes bases duras e intermediárias [74]. Os complexos de Cu(II) podem apresentar números de coordenação entre 4 e 8, onde 4, 5 e 6 são os mais comuns. Quando o número de coordenação é 4, tende a adotar a geometria tetraédrica, sendo do tipo quadrada plana apenas quando os ligantes impõem restrições. Já o número de coordenação 5, geralmente assume uma geometria intermediária, sendo os extremos a bipirâmide trigonal e a pirâmide de base quadrada [70]. No caso do número de coordenação 6, assume a geometria octaédrica distorcida. A razão para a distorção das

geometrias se dá por causa distribuição eletrônica desigual em orbitais *d* degenerados do Cu(II). Essas espécies se estabilizam com distorções na sua geometria, que resultam num desdobramento dos orbitais degenerados, o efeito Jahn Teller [73,74]. Em casos em que o orbital semipreenchido não é degenerado outros efeitos também resultam na distorção da geometria, dentre eles o efeito pseudo-Jahn Teller [75,76].

O cobre é um metal essencial e o terceiro mais abundante no corpo humano [77]. Dezenas de enzimas possuem cobre em sua composição, a maioria delas exercem papel redox, sendo capacidade de variar entre os estados de oxidação +1 e +2 é crucial para o papel biológico do cobre [78]. O uso de compostos de cobre em preparos para tratamento de doenças inflamatórias era relatado em papiros do antigo Egito [79]. Muitos compostos de cobre induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS- do inglês *Reactive Oxygen Species*), causando estresse oxidativo e levando à morte celular [80,81]. Essa propriedade é relevante para aplicações como bactericidas, fungicidas, antitumorais e antiparasitários [82]. Por ser um íon endógeno, o Cu(II) pode ser um bom candidato para o desenvolvimento de compostos com atividade biológica devido ao menor risco de toxicidade sistêmica [83], em contrapartida, esse íons isolado é tóxico, o que requer o uso de ligantes que formem complexos estáveis [78].

Nesse sentido, o uso de ligantes quelantes, especialmente os nitrogenados, demonstrou ser de grande utilidade no preparo de complexos bioativos de cobre(II). Por exemplo, Krikavová e colaboradores [30] sintetizaram um grupo de complexos de cobre(II) com 1,10-fenantrolina e 2-hidroxichalconas desprotonadas, dentre eles, o composto **IV** (Figura 6) demonstrou inibição da linhagem celular de câncer de ovário (A2780). Estudos adicionais indicaram que esse complexo intercala com o DNA de timo de bezerro e promove a clivagem do DNA de plasmídeo, indicando que o alvo biológico desses complexos é o DNA. Num estudo envolvendo o preparo de complexos de metais com quelantes tetraazamacrocíclicos, o complexo **V** esteve entre os melhores resultados de inibição *in vitro* de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes (W2) e sensíveis à cloroquina (D6) [84]. O complexo **VI** pertence ao grupo de substâncias conhecidas como Casiopeínas®, as quais são complexos antitumorais de Cu(II) desenvolvidos por Ruiz-Azuara e seu grupo de pesquisa [85,86]. As Casiopeínas® possuem uma estrutura básica do tipo [Cu(N-N)L]X, onde N-N é uma diamina como 1,10-fenantrolina ou 2,2'-bipiridina. Os estudos mostram que as Casiopeínas® possuem como alvo os ácidos nucleicos, fragmentando tanto o DNA quanto o RNA através da geração de espécies reativas de oxigênio [87,88]. O complexo **VI** apresentou inibição de várias linhagens tumorais com IC₅₀ abaixo de 5 micromolar. Em outro trabalho, Carcelli e colaboradores [89] realizaram um conjunto de ensaios com complexos de Cu(II) e tiosemicarbazonas tridentadas. O complexo **VII** inibiu

in vitro várias linhagens tumorais com IC_{50} na ordem de nanomolar, e reduziu mais de 70 % do crescimento de um tumor de pulmão transplantado em rato. Adicionalmente, o estudo de inibição da proteína dissulfeto isomerase, indicou que todos os compostos dessa série são inibidores dessa enzima, que atua contribuindo para a conformação ternária e quaternária de cadeias polipeptídicas.

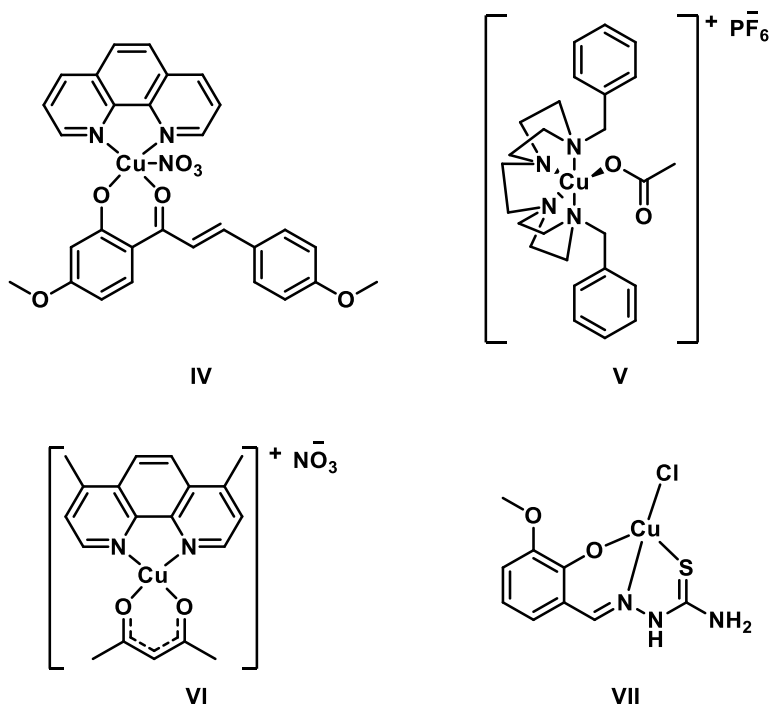


Figura 6 - Exemplos de complexos de Cu(II) reportados que demonstraram significativa atividade biológica *in vitro*.

Apesar do grande número de estudos de possíveis aplicações farmacológicas ainda são poucos os usos de cobre na clínica médica. São conhecidos os suplementos de gluconato de cobre(II), além do agente diagnóstico injetável dotatato de cobre 64, aprovado pela FDA para o uso em tomografia de emissão de pósitron (PET) [39]. Ademais, foram relatados estudos clínicos com suplementação de cobre com gluconato de cobre(II) no tratamento de alguns tipos de câncer, geralmente associado a fármacos como o dissulfiram e a temozolomida [90].

3.2 – Paládio(II) e Platina(II)

A platina e o paládio são os elementos de números atômicos 78 e 46, respectivamente. Ambos elementos possuem 6 isótopos naturais, dos quais, apenas o ^{195}Pt possui spin nuclear resultante igual a $\frac{1}{2}$, sendo ativo magneticamente. Ambos elementos são raros na crosta terrestre, sendo a platina (0,01 ppm) ainda mais rara que o paládio (0,015 ppm). O segundo e o terceiro elemento do grupo 10 da tabela periódica possuem distribuição

eletrônica $[\text{Kr}] 4d^{10}$ e $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^9 6s^1$, respectivamente (Greenwood & Earnshaw, 1997). Ambos metais são pouco reativos, sendo que o paládio é mais facilmente oxidado que a platina, que requer o uso de água régia. O paládio forma compostos nos estados de oxidação 0, +2, +3 e +4, já a platina forma compostos nos estados de oxidação 0, +2, +3, +4, +5 e +6, sendo os mais comuns os de Pd(II), Pt(II) e Pt(IV).

Os íons Pd(II) e Pt(II) são ambos classificados como ácidos moles e tendem a coordenar com ligantes do tipo base macia, mas formam compostos com bases de dureza intermediária e, mais raramente com bases duras, como ligantes O-doadores. Em geral, a geometria desses íons coordenados é quadrada planar, sendo que a reação de troca de ligante é afetada pelos outros ligantes coordenados ao centro metálico, em especial aqueles em posição *trans*. O efeito *trans* é um efeito cinético bem conhecido e bastante estudado nos compostos de platina(II), havendo uma classificação de vários ligantes de acordo com a habilidade que possuem de labilizar os ligantes em *trans* a eles mesmos^[71]. Um dos fatores que contribuem para o efeito *trans* é a influência *trans*. De forma simplificada, os ligantes que se ligam mais fortemente ao metal provocam uma modificação na densidade eletrônica disponível para o ligante em posição *trans* ^[73]. A influência *trans* pode ser verificada pela caracterização da estrutura molecular, onde geralmente se destaca uma ligação química mais fraca na esfera de coordenação ^[91]. Esse efeito parece ser fundamental para a atividade farmacológica da *cis*-diaminodicloroplatina(II) (cisplatina) (Figura 7), medicação antitumoral aprovada pela FDA, visto que seu análogo *trans* não é ativo ^[70,71,73].

A cisplatina é fármaco clinicamente utilizado para tratamento de câncer testicular e de ovário, mas também para outros tipos de tumores, além de casos de metástase ^[92–94]. A atividade biológica da cisplatina se fundamenta na coordenação da platina(II) a bases nitrogenadas do DNA, geralmente a guanina ^[93–97], promovendo distorções nas cadeias de DNA. Com isto há a inibição da proliferação celular e dá-se início à morte celular por apoptose ^[93,95,96]. Antes de chegar ao núcleo celular, a platina troca de ligante cloreto por água no citoplasma devido à baixa concentração de cloreto ^[97,98].

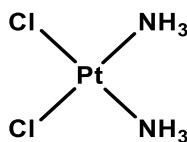


Figura 7 - Estrutura molecular da Cisplatina [cis-diamindicloroplatina(II)].

Apesar de ser bem sucedida no tratamento de diversos tipos de câncer, a cisplatina pode causar diversos efeitos adversos como nefrotoxicidade, náuseas, vômitos, ototoxicidade, entre outros [93,95,96,98]. Muitos estudos mostraram que a toxicidade da cisplatina está correlacionada à sua interação com biomoléculas ricas em enxofre, como glutathiona e metalotioneínas [99–102] no citoplasma, favorecendo a sua excreção da célula e diminuindo a quantidade do fármaco que chega ao núcleo.

Há ainda um outro problema associado ao uso da cisplatina, a resistência que alguns tipos de câncer desenvolvem. Parece que a interação com a glutathiona (GSH) promove a remoção do complexo de platina da célula, evitando a apoptose [94,95,100]. Certos tipos de câncer, como o de ovário, a leucemia e o de pulmão de células pequenas, podem desenvolver resistência à cisplatina, alguns deles superexpressando proteínas contendo enxofre como a GSH, a tiorredoxina redutase (TrxR), a glutaredoxina (Grx) e as metalotioneínas MTs [93,94,100]. Juntamente com alguns mecanismos de reparo do DNA esses eventos constituem um grande desafio para o desenvolvimento de metalofármacos antitumorais de platina [95,100].

Outros compostos de platina foram aprovados para o tratamento do câncer, a carboplatina e a oxaliplatina (Figura 8). Ambos os compostos são menos reativos que a cisplatina, no que tange à troca de ligantes, visto que possuem ligantes bidentados oxigenados no lugar dos cloretos. Por essa razão a carboplatina é menos tóxica que a cisplatina, no entanto, gera resistência de forma similar à cisplatina [103,104]. Além disso, alguns estudos indicam que, para alguns tumores como câncer de bexiga e câncer de cabeça e pescoço, a cisplatina fornece uma terapia mais eficaz que a carboplatina [105]. Já a oxaliplatina tem menor incidência de resistência do que a cisplatina, no entanto a sua administração provoca neurotoxicidade e trombocitopenia de forma similar à cisplatina [93,94,96,106–109].

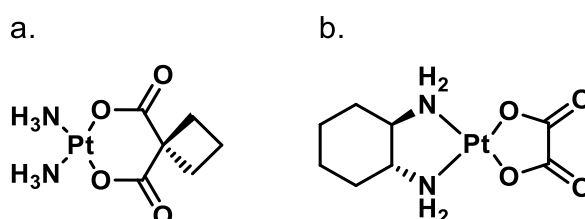


Figura 8 - Fármacos antitumorais de platina de segunda e de terceira geração: a. carboplatina e b. oxaliplatina, respectivamente.

Tendo como foco a rica história dos antitumorais de platina, muitas pesquisas ainda são feitas buscando o uso de novos ligantes e o uso do Pd(II), que é isoeletrônico e isogeométrico ao íon Pt(II). Embora os complexos de Pd (II) apresentem uma cinética de troca

de ligante mais rápida do que os de Pt(II), muitos complexos de Pd(II) apresentam resultados antitumorais muito promissores ^[110–112]. Há um fármaco aprovado de Pd(II), a padeliporfina, indicada para terapia fotodinâmica (PDT) em câncer de bexiga e próstata ^[113].

3.3 – Ouro(I)

O ouro é o elemento de número atômico 79, possui apenas 1 isótopo natural e representa aproximadamente 0,004 ppm na composição da crosta terrestre, sendo raro. É um metal resistente à oxidação, sendo necessário o uso de água régia para oxidá-lo. O terceiro elemento do grupo 11 da tabela periódica, possui distribuição eletrônica $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$ no seu estado fundamental e é o metal mais eletronegativo da tabela periódica ^[70]. Essa alta eletronegatividade é consequência do aumento do número atômico e da velocidade dos elétrons mais internos, de modo a superar a atração do núcleo. A velocidade cresce de modo a se aproximar da velocidade da luz. Dessa forma os elétrons possuem uma massa e , consequentemente, o raio de Bohr para os elétrons internos é reduzido ^[114]. O efeito dessa contração se estende aos outros orbitais s , criando uma contração que permite que a carga nuclear atraia de forma intensa mesmo os elétrons mais externos. Outra consequência da contração dos orbitais s e p , é a expansão dos orbitais d e f por causa do efeito de blindagem dos outros orbitais. Esse efeito implica em uma diminuição da diferença de energia entre os orbitais de valência, $5d$ e $6s$ ^[115,116]. Sendo assim, o ouro forma compostos nos estados de oxidação +1, +2, +3 e +5, mesmo que em todos os casos haja a tendência de retornar ao estado 0, a sua forma elementar. As energias de ionização são altas, primeira = 9,22 eV, segunda = 20,52 eV e terceira = 30,05 eV ^[71], um resultado da baixa efetividade dos elétrons internos em blindar os elétrons de valência da atração do núcleo ^[117].

A obtenção de espécies em que o ouro não desproporciona facilmente envolve o planejamento de ligantes que o estabilizem. O ouro(I) é um ácido mole e forma complexos estáveis com ligantes como carbonil, fosfinas, arsinas e sulfetos substituídos, os quais são bases moles ^[70,74]. O ouro(I) tende a formar complexos lineares com número de coordenação 2, como consequência da baixa diferença de energia entre os orbitais $5d$, $6s$ e $6p$, que permite a combinação entre eles, gerando um eixo onde a repulsão aos elétrons dos ligantes é menor ^[115,118]. Além disso, por se tratar de um íon com a nuvem eletrônica polarizável, o ouro(I) distribui bem a densidade eletrônica recebida por apenas dois ligantes nessa geometria. Existem também espécies trigonais e tetraédricas de ouro(I) com fosfinas, embora sejam mais raras ^[70].

O uso intencional de ouro para tratar certas condições de saúde remonta ao século

XIX, quando se propunha utilizar algumas formulações para tratar sífilis e tuberculose ^[119]. Atualmente uma medicação de ouro(I) ainda em uso é a tetraacetil- β -D-tioglucose-ouro(I)-trietilfosfina (auranofina: Figura 9), aprovada pela FDA (do inglês Food and Drug Administration, agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos da América) em 1985 ^[2]. A auranofina é um fármaco indicado para o tratamento de artrite reumatoide (AR). Embora seu mecanismo de ação não seja bem estabelecido ^[2], sabe-se que ela interage com cisteínoproteases, diminuindo a resposta inflamatória da AR. Atualmente, a auranofina está sendo estudada para outros usos, incluindo infecções parasitárias e câncer ^[1]. Numa tentativa de redirecionamento da auranofina foram iniciados estudos da atividade anticâncer desse fármaco. Os testes clínicos foram realizados para o tratamento de leucemia linfocítica crônica e estão sendo realizados para câncer de ovário. ^[90,120]. Além disso, uma série de estudos clínicos foram e estão sendo conduzidos com a auranofina contra outros tipos de câncer, HIV, doenças causadas por protozoários e infecções bacterianas ^[90,120,121].

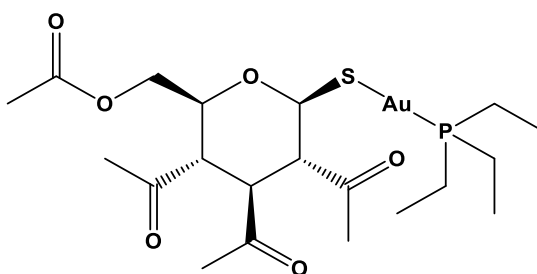


Figura 9 - Estrutura molecular da Auranofina (tetraacetil- β -D-tioglucose-ouro(I)-trietilfosfina).

A atividade anticâncer da Auranofina e de outros compostos de ouro(I) é atribuída à inibição da enzima tiorredoxina redutase (TrxR) ^[122]. A TrxR faz parte de um sistema que é responsável pelo balanço redox intracelular e tem um papel fundamental na reprodução celular, replicação e transcrição do DNA, no crescimento celular e na resistência a quimioterápicos ^[123]. A TrxR provê elétrons para outras enzimas redutases, que promovem a redução de proteínas, substratos e moléculas menores, incluindo o peróxido de hidrogênio. Células de alguns tipos de câncer expressam em quantidades altas a tiorredoxina redutase, a sua inibição gera stress oxidativo e induz a morte celular ^[124]. Essa enzima possui no seu sítio ativo duas cisteínas e uma selenocisteína que podem se ligar ao ouro(I) formando um composto estável ^[125].

Além da Auranofina, outros compostos de ouro(I) são relatados com potencial aplicação farmacológica. Por exemplo, Bian e colaboradores ^[126] avaliaram a inibição *in vitro* de células da linhagem A2780 de câncer de ovário por complexos de ouro(I) contendo com ligantes triterpenos pentacíclicos. Dentre os compostos avaliados, o composto **VIII** (Figura 10)

demonstrou boa inibição da linhagem tumoral, inibindo a tioredoxina redutase, promovendo o aumento de espécies reativas de oxigênio e induzindo stress no retículo endoplasmático. Outro estudo ^[127] avaliou a inibição de câncer de mama *in vivo* por complexos de ouro(I) com ligantes fosfinas e azolatos. O composto **IX** esteve entre os melhores avaliados e inibiu o fator de transcrição transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3), que está relacionado à expressão da ciclo-oxigenase-2 (Cox-2), enzima que tem um papel fundamental no crescimento de tumores. Reddy e colaboradores ^[128] avaliaram a inibição de algumas linhagens tumorais por complexos de ouro(I) com ligantes cinamida. Nesse estudo, o complexo **X** apresentou boa inibição da linhagem celular de melanoma (D24), tendo efeito mais pronunciado do que a cisplatina.

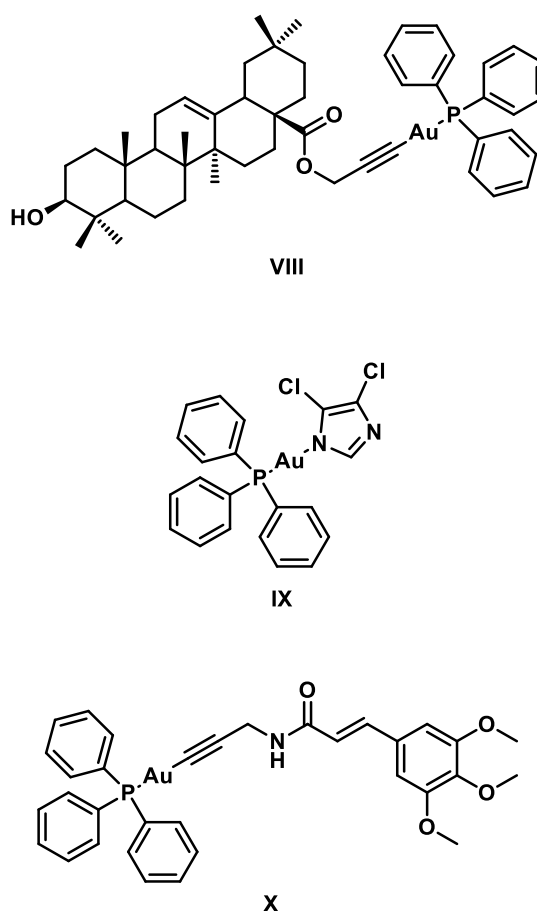


Figura 10 – Exemplos de complexos de Au(I) reportados que demonstraram atividade antitumoral *in vitro* ^[126–128].

Os exemplos citados são um indicativo que os compostos de ouro(I) apresentam um grande potencial para aplicações farmacológicas.

1.4 – Objetivos

Estudar a utilização de benziloxichalconas e derivados como ligantes em compostos de metais de transição e avaliação de possíveis aplicações farmacológicas.

1.5 - Breve Descrição do Trabalho Desenvolvido

Nesse trabalho de doutorado foram escolhidas duas chalconas sintéticas já reportadas na literatura, [3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (BCF) e 3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-um] (BC), para a preparação de complexos de metais do bloco *d*, em especial Cu(II) e Au(I) para avaliação da atividade biológica. Os complexos de cobre(II) homolépticos preparados e caracterizados, demonstrando que reagem em DMSO, liberando chalcona no meio. Numa tentativa de obter complexos mais estáveis decidiu-se por utilizar a 1,10-fenantrolina como ligante auxiliar. Pois as chalconas possuem uma estrutura que se distorce facilmente, podendo gerar quelatos pouco estáveis em função da repulsão entre os substituintes presentes nas chalconas^[129]. A preparação dos complexos com Au(I), fez-se necessária a modificação das chalconas, visto que o ouro(I) é um ácido mole e não forma complexos estáveis com ligantes O-doadores, os quais são bases duras. Numa primeira abordagem pretendia-se conectar ligantes tripodais de piridina às chalconas através de uma ponte de dibromoetano. No entanto, os produtos obtidos eram uma mistura complexa de difícil purificação. Sendo assim, novas alternativas eram necessárias para se preparar complexos de Au(I).

Uma nova possibilidade seria a preparação de flavonóis, que apresentam também inúmeras atividades biológicas. Assim sendo, a preparação dos flavonóis foi seguida pela reação com o bromopropargil no oxigênio da hidroxila. Os complexos de Au(I) com fosfinas como ligantes auxiliares foram obtidos, os quais apresentaram baixa solubilidade mesmo em dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF).

De forma concomitante ao desenvolvimento dos complexos de 3-O-propargilbenziloxiflavonas foi idealizada uma benziloxibenzilamina, como forma de obter um ligante menos duro com grupos substituintes similares aos encontrados na BC. A amina obtida, N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP), é uma amina bidentada e inédita, que foi caracterizada e teve seus complexos de Pd(II), Pt(II) e Zn(II) preparados e caracterizados.

Seguindo a lógica do desenvolvimento experimental, o texto desta tese foi dividido em cinco partes para que não fosse repetitivo e discutisse detalhadamente as especificidades de

cada série de compostos. O Capítulo 1 é onde é feita a introdução à área de pesquisa em que o projeto se desenvolve e se justifica a escolha dos ligantes e dos metais para o preparo dos complexos estudados. No Capítulo 2 toda metodologia do projeto é descrita, desde a obtenção dos ligantes e dos complexos à avaliação das atividades biológicas. Os Capítulos 3, 4 e 5 são dedicados à discussão dos resultados obtidos por série de compostos (Figura 11), sendo o Capítulo 3 dedicado às chalconas e os complexos de Cu(II), o Capítulo 4 voltado à discussão das 3-O-propargilbenziloxiflavonas e seus complexos de Au(I), já o Capítulo 5 dedica-se à BBAMP e os complexos de Pd(II), Pt(II) e Zn(II). Ao final os resultados são relacionados em um tópico de conclusões e perspectivas desse trabalho.

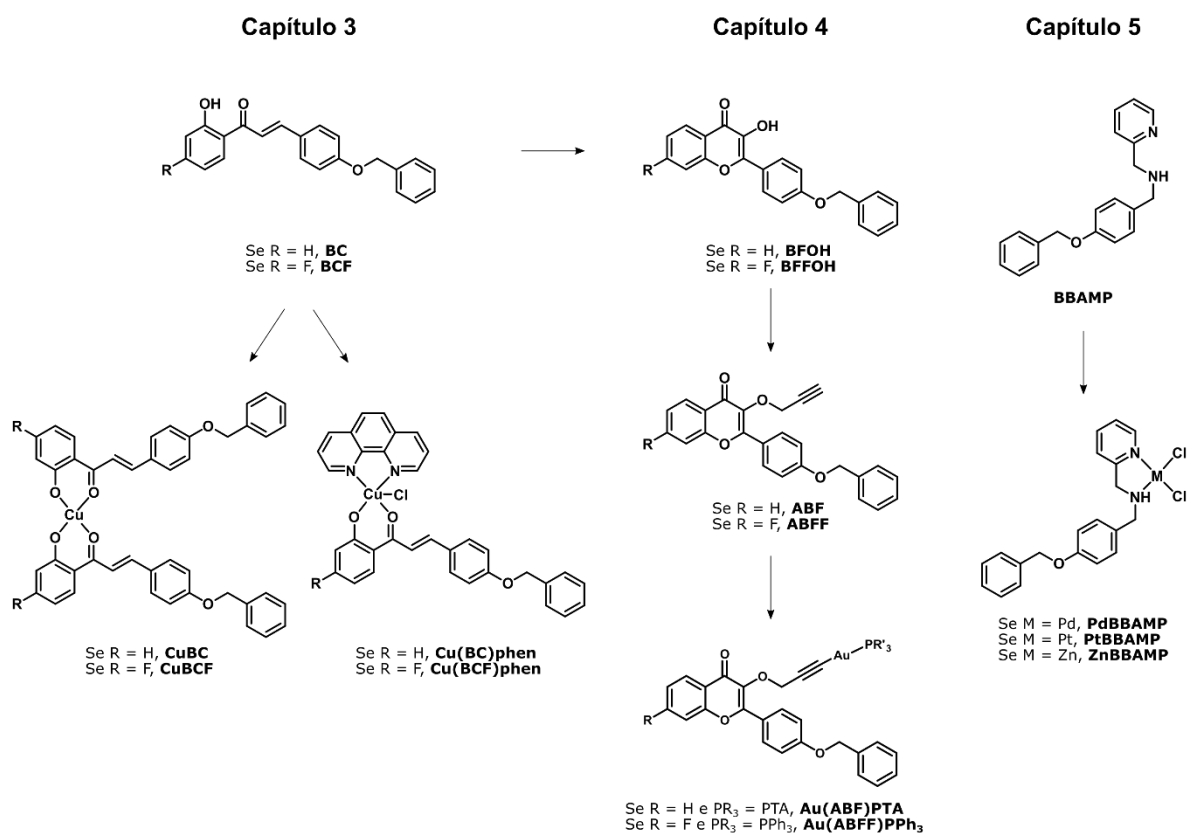


Figura 11 - Esquema ilustrativo das substâncias obtidas nesse trabalho, da relação entre elas e da discussão das mesmas por capítulo.

Capítulo 2 – Desenvolvimento experimental

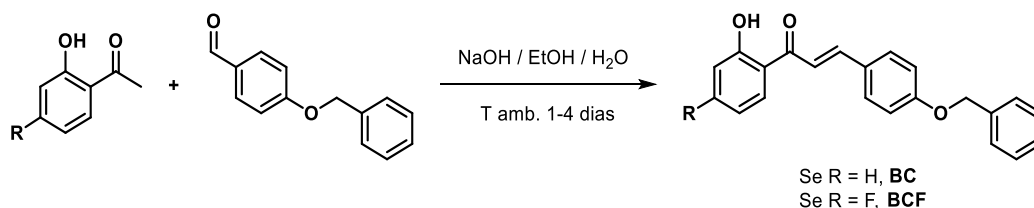
2.1 - Síntese

2.1.1 - Materiais

Os reagentes 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona (98 %), 2-hidroxiacetofenona (99 %), 4'-benziloxibenzaldeído (97 %), 2-picolilamina (99 %), brometo de propargila (80 % em tolueno com 0,3 % de óxido de magnésio), 2,2,2-trifluoroetanol (99 %), tetrahidrotiofeno (THT; 99 %), 1,3,5-Triaza-7-fosfoadamantano (PTA; 97 %), trifenilfosfina (PPh₃; 99 %) tetracloropaladato de potássio (98 %), tetracloroplatinato de potássio (98 %) e tetracloroaurato de potássio (98 %) foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados sem qualquer purificação adicional.

2.1.2 - Síntese das [3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (BCF) e 3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-um] (BC)

O procedimento de síntese representado pelo Esquema 1 foi adaptado da literatura [38]. A correspondente 2'-hidroxiacetofenona (10,0 mmol) e 4'-benziloxibenzaldeído (2,13 g, 10,0 mmol) foram dissolvidos em 30,0 mL de etanol sob constante agitação. À mistura foram adicionados, gota a gota, 30,0 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (40%). A agitação mecânica foi mantida por 24 h para a BCF e 96 h para a BC e, posteriormente a mistura foi diluída com 50,0 mL de água destilada e neutralizada com uma solução de HCl 10 %, gerando um precipitado amarelo floculado. O precipitado foi separado por filtração simples e lavado por três vezes com uma solução 50 % (V/V) de água/metanol e seco a vácuo. A recristalização em metanol/acetona 3:2 (V/V) gerou agulhas amarelo dourado para a BC e amarelo para a BCF (BC: 1,98 g, rendimento: 60 %; BCF: 1,52 g, rendimento: 44 %).

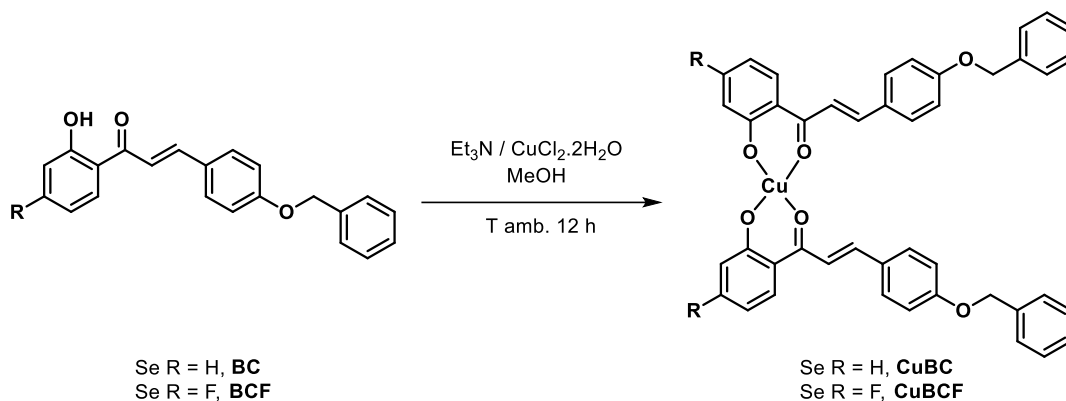


Esquema 1 – Esquema reacional de síntese das chalconas BC e BCF.

2.1.3 - Síntese dos complexos homolépticos CuBC e CuBCF

Os complexos homolépticos foram preparados de acordo com a equação representada no Esquema 2. A desprotonação da chalcona (0,40 mmol) dissolvida em metanol (60,0 mL no caso da BCF e 140,0 mL no caso da BC) foi feita com trietilamina (0,07 mL; 0,40

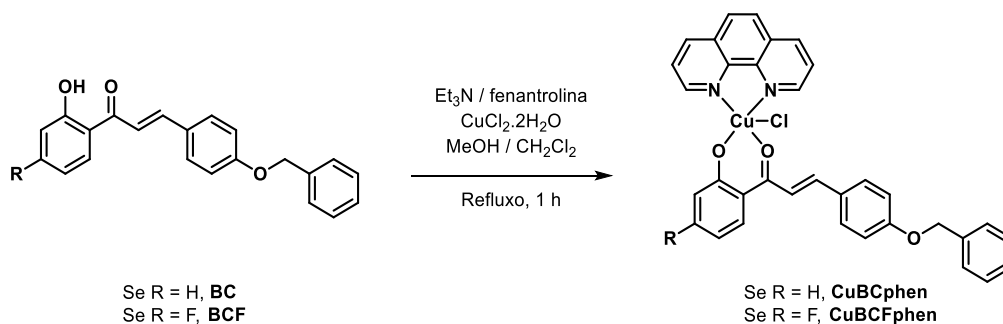
mmol) ^[68], seguida por adição gota a gota de uma solução metanólica (10,0 mL) de CuCl₂.2H₂O (0,043 g; 0,40 mmol). A agitação foi mantida por aproximadamente 12 h a 30 °C e, nesse período, um sólido se formou. O material resultante foi filtrado, lavado com metanol gelado e seco a vácuo (CuBC: 0,19 g, rendimento: 50 %; CuBCF: 0,30 g, rendimento: 75 %).



Esquema 2 – Esquema reacional de síntese dos complexos CuBC e CuBCF.

2.1.4 - Síntese dos complexos heterolépticos CuBCphen e CuBCFphen

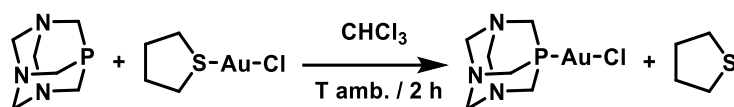
A preparação dos complexos heterolépticos de Cu(II) com as chalconas BC e BCF e fenantrolina foi feita de acordo com o Esquema 3. A chalcona (0,50 mmol) foi dissolvida em 15,0 mL de diclorometano, e 15 mL de uma solução metanólica de 1,10-fenantrolina (0,10 g; 0,50 mmol) foi adicionada lentamente. A essa mistura foi adicionada trietilamina (0,07 mL; 0,5 mmol) seguida adição gota a gota de 15 mL de uma solução metanólica de CuCl₂.2H₂O (0,085 g; 0,5 mmol) em 15,0 mL de metanol foi adicionada gota a gota ^[30,68]. A mistura foi mantida sob refluxo por 1 h, seguida por resfriamento ao ambiente, filtração e evaporação lenta dos solventes. Os cristais formados pela evaporação foram filtrados e lavados com água destilada, etanol e éter etílico gelados, depois secos sob vácuo (CuBCphen: 0,18 g, rendimento: 60 %; CuBCFphen: 0,24 g, rendimento: 75 %).



Esquema 3 – Esquema reacional de síntese complexos CuBCphen e CuBCFphen.

2.1.6 - Síntese do complexo precursor de ouro(I) Au(PTA)Cl

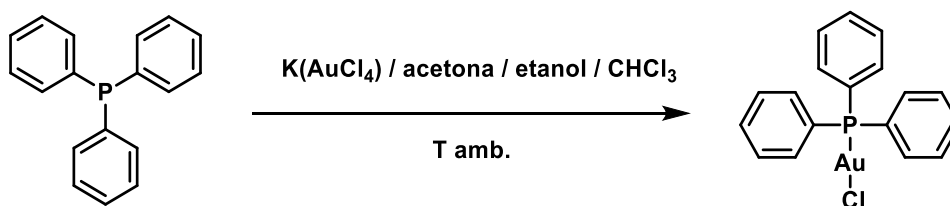
A síntese do complexo [Au(PTA)Cl] seguiu um procedimento descrito na literatura (Assefa et al., 1995), o qual é representado pelo Esquema 4. Uma solução de PTA (0,12 g; 0,74 mmol) em clorofórmio (12,5 mL) é adicionada lentamente, sob agitação magnética, a uma solução de Au(THT)Cl (0,24 g; 0,74 mmol) em CHCl₃ (10,0 mL). Após 2 horas de agitação o precipitado branco é coletado e lavado com CHCl₃ [Au(PTA)Cl: 0,2170 g, rendimento: 75 %].



Esquema 4 - Esquema reacional de síntese do complexo precursor de ouro(I) [Au(PTA)Cl].

2.1.7 - Síntese do complexo precursor de ouro(I) [Au(PPh₃)Cl]

A síntese do complexo [Au(PPh₃)Cl] seguiu o procedimento descrito na literatura (McAuliffe et al., 1979), que é representado no Esquema 5. Uma solução de tetracloroaurato(III) de potássio (0,38 g; 1 mmol) dissolvido em uma mistura 1:1 de acetona e etanol (3,0 mL) foi adicionado à solução de trifenilfosfina (PPh₃; 0,52 g; 2 mmol) em clorofórmio (6,0 mL) sob constante agitação. O rápido aparecimento de um precipitado branco, indica que a reação ocorreu. O sólido foi coletado por filtração simples e o volume de solvente foi reduzido. A adição de éter etílico e o resfriamento da mistura em geladeira originou cristais brancos em forma de pequenas agulhas também coletadas por filtração [Au(PPh₃)Cl: 0,3417 g, rendimento: 69 %].

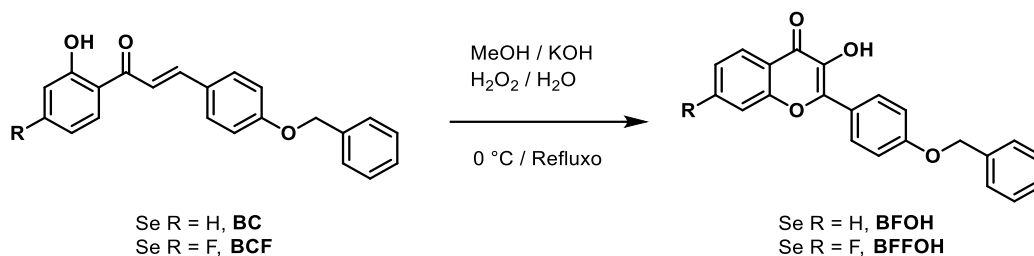


Esquema 5 - Esquema reacional de síntese do complexo precursor de ouro(I) [Au(PPh₃)Cl].

2.1.9 - Síntese do Benziloxifluoroflavonol (BFFOH) e Benziloxiflavonol (BFOH)

O procedimento de síntese ocorreu conforme descrito no Esquema 6. Em um balão de fundo redondo dissolveu-se a chalcona precursora BC ou BCF (0,05 mol) em uma solução de KOH (0,1 mol; 5,61 g) em 80,0 mL de metanol. Mantendo-se o sistema a aproximadamente

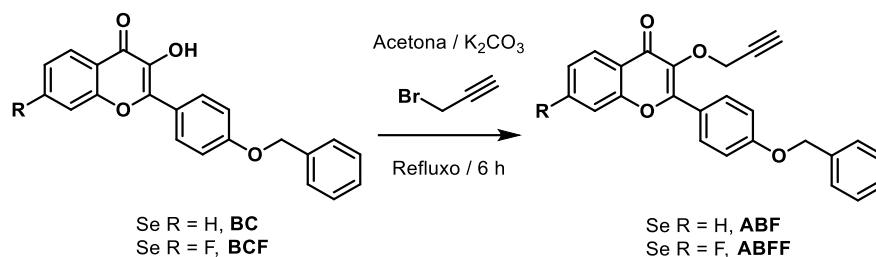
0 °C, peróxido hidrogênio a 30 % (0,4 mol; 45 g) foi adicionado ao balão e houve a formação de um sólido. A agitação magnética foi mantida por duas horas em banho de gelo. Após esse período, o sistema foi aquecido e mantido sob refluxo por um tempo adicional (1 h para BFFOH e 2 h para BFOH). Por fim, neutralizou-se o pH do sistema, utilizando-se uma solução 2 mol L⁻¹ de ácido acético. O sólido, separado por filtração simples, foi seco e recristalizado em acetonitrila/metanol 8:2 a quente (amarelo claro da BFFOH e amarelo da BFOH). (BFOH: 6,86 g; rendimento: 40 %. BFFOH: 4,76 g; rendimento: 29 %).



Esquema 6 - Esquema reacional de síntese dos flavonóis BFOH e BFFOH.

2.1.10 - Síntese da 3-O-propargil-4''-benziloxiflavona (ABF) e da 3-O-propargil-4'-fluoro-4''-benziloxiflavona (ABFF)

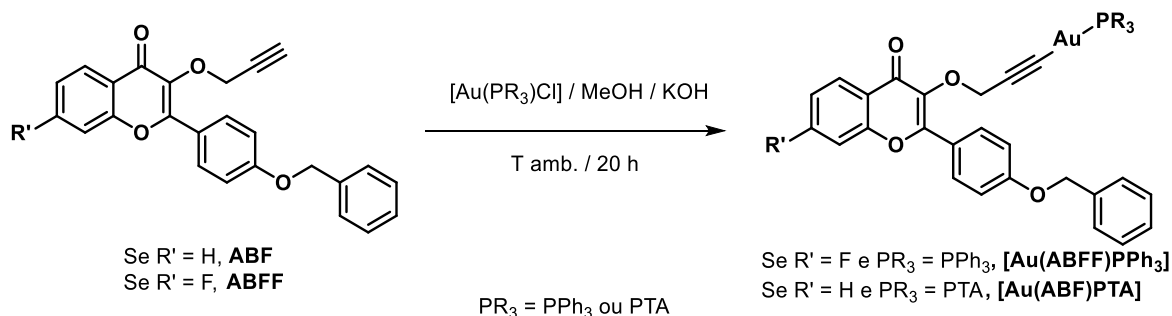
A inserção dos grupos alcinos nos flavonóis foi realizada via reação de substituição nucleofílica bimolecular com o brometo de propargila, para a obtenção da 3-O-propargilbenziloxiflavona de interesse, conforme esquema reacional (Esquema 7). Desse modo, o alcino serve como sítio para coordenação do Au(I) na obtenção dos complexos. A uma solução do respectivo flavonol, BFOH ou BFFOH (0,3 mmol) em 20,0 mL de acetona, foi adicionado carbonato de potássio (0,48 mmol; 0,066 g), seguido por brometo de propargila em tolueno, também em excesso (0,48 mmol; 0,07 mL). O sistema foi mantido sob refluxo durante 6 h. Em seguida, o excesso de base foi removido por filtração sob gravidade e lavado. Após a redução do solvente do filtrado e adição de éter etílico, o resfriamento a 0 °C promoveu a formação de um sólido, o qual foi filtrado sob gravidade, lavado com mais éter e seco sob vácuo. (ABF: 0,059 g, rendimento: 53 %; ABFF: 0,055 g, rendimento: 47 %).



Esquema 7 - Esquema reacional de síntese das 3-O-propargilbenzoxiflavonas ABF e ABFF.

2.1.11 - Síntese dos complexos de 3-O-propargilbenzoxiflavonas com ouro(I), [Au(ABF)PTA] e [Au(ABFF)PPh₃]

O Esquema 8 representa o procedimento de síntese dos complexos de 3-O-propargilbenzoxiflavonas ABF e ABFF com Au(I). A 3-O-propargilbenzoxiflavonas (0,07 mmol) é adicionada sob agitação magnética a uma solução metanólica (5,0 mL) de KOH (0,006 g; 0,11 mmol), seguida pela adição do complexo precursor de ouro(I) [Au(PTA)Cl] ou [Au(PPh₃)Cl] (0,07 mmol) ^[132]. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 25 °C por 20 h e depois filtrada com papel de filtro sob vácuo. O sólido coletado foi lavado com metanol, éter etílico, depois seco sob vácuo {[Au(ABF)PTA]: 0,036 g, rendimento: 70 %. [Au(ABFF)PPh₃]: 0,022 g, rendimento: 17 %}.

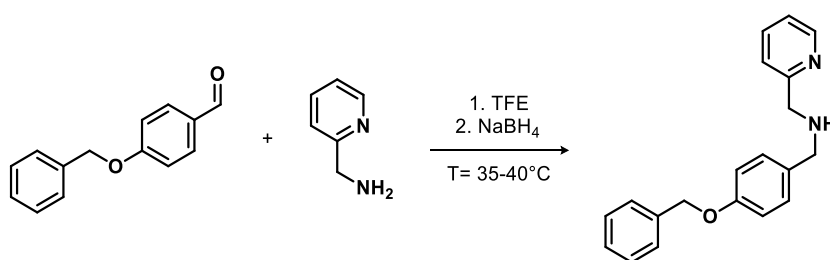


Esquema 8 - Esquema reacional de síntese dos complexos de ouro(I): [Au(ABF)PTA], [Au(ABFF)PPh₃].

2.1.12 - Síntese da N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP)

O Esquema 9 representa a reação de obtenção da BBAMP. O 4'-benzioxibenzaldeído (1,0 mmol) foi adicionado a um balão contendo 2,0 mL de trifluoroetanol, a mistura foi agitada magneticamente por 5 min em temperatura de 35-45 °C. Em seguida adicionou-se a 2-(aminometil)piridina (1,0 mmol) e manteve-se em agitação por mais 5 min. O borohidreto de sódio (1,2 mmol) foi adicionado ao sistema e foi agitado por 40 min, quando a reação foi finalizada. O material foi filtrado sob gravidade para remoção do resíduo do hidreto,

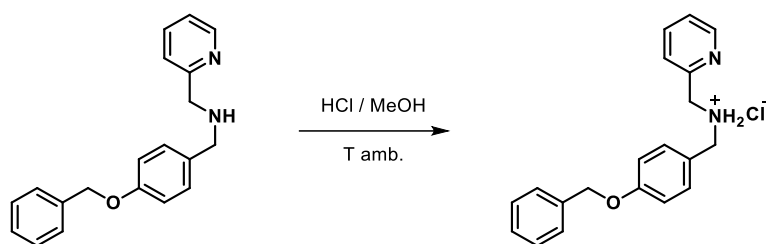
lavado com mais 2,0 mL de trifluoroetanol e o solvente do filtrado foi rotaevaporado, para obtenção de um óleo amarelo claro. O produto resultante foi submetido à cromatografia flash usando uma mistura de hexano/acetato de etila, variando a proporção de 5:1-1:1 como fase móvel. O óleo amarelo claro resultante foi caracterizado (BBAMP: 0,28 g, rendimento: 93 %). Por se tratar de um óleo bastante viscoso, de difícil manipulação, a BBAMP foi convertida no seu cloridrato, que geralmente é um sólido.



Esquema 9 - Esquema reacional de síntese da BBAMP.

2.1.13 - Síntese do Cloridrato de N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP.HCl)

O Esquema 10 representa a conversão da BBAMP no seu cloridrato, utilizando-se HCl. O óleo amarelo claro obtido na etapa anterior (2,0 mmol) foi diluído em uma solução de acetona/metanol (20,0 mL: 5,0 mL). Ácido clorídrico (HCl) concentrado (2,0 mmol) foi adicionado gota a gota com agitação magnética. Após 30 minutos, adicionou-se mais acetona, o frasco foi fechado e armazenado no freezer, formando-se agulhas amarelo-claras. O sólido foi filtrado e seco sob pressão reduzida (BBAMP.HCl: 0,51 g, rendimento: 75 %).

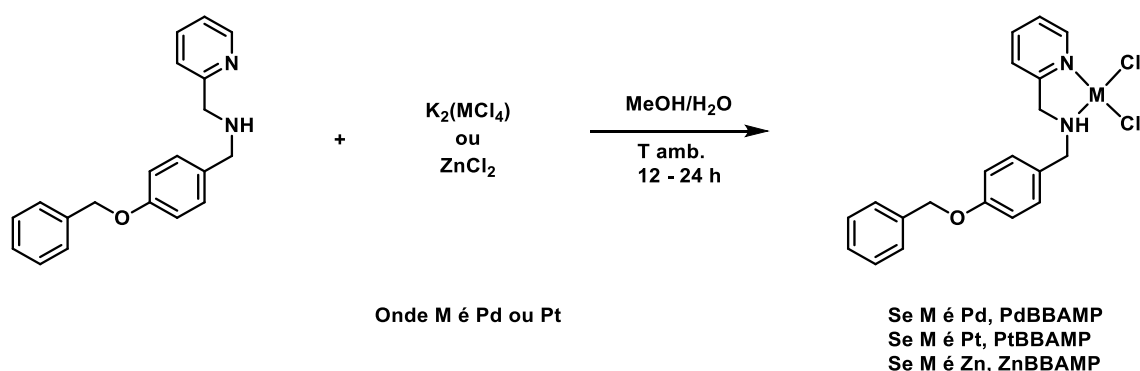


Esquema 10 - Esquema reacional de síntese da BBAMP.HCl.

2.1.14 - Síntese dos complexos de coordenação PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP

O procedimento representado pelo Esquema 11 é a síntese dos compostos de coordenação da BBAMP com os cátions Pd(II), Pt(II) e Zn(II). Para essa reação a BBAMP, um

óleo, foi pesada em um frasco, em seguida (0,2 mmol) dissolvida em 10,0 mL de metanol sob contínua agitação magnética, a 25 °C num recipiente protegido da luz (com exceção da síntese do complexo de zinco). Uma solução aquosa (10,0 mL) do sal do metal de interesse {[K₂(PdCl₄)], [K₂(PtCl₄)] ou ZnCl₂} (0,2 mmol) foi adicionada lentamente à solução da BBAMP. O sistema foi mantido sob agitação por um período de 12 h para os complexos de paládio(II) e zinco(II) ou 24 h no para o complexo de platina(II). O sólido formado, foi coletado por filtração sob gravidade e lavado com água e metanol gelados, depois seco sob vácuo. (PdBBAMP: 0,08 g, rendimento: 84 %; PtBBAMP: 0,08 g, rendimento: 74 %; ZnBBAMP: 0,13 g, rendimento: 72 %.).



Esquema 11 - Esquema reacional de síntese dos complexos da BBAMP.

2.2 – Caracterização dos Compostos

2.2.1- Espectroscopia de absorção no UV-Vis

A obtenção dos espectros de absorção no UV-Vis foi realizada com o Espectrofotômetro UV-Vis Agilent HP 8453, utilizando-se soluções em dimetilsulfóxido (DMSO) e uma cubeta de quartzo com dois lados polidos de caminho óptico de 1,00 cm.

2.2.2 - Espectroscopia no infravermelho (IR)

Os espectros de transmitância na região do infravermelho foram realizados em espectrômetro Agilent Cary 630, no modo de reflectância total atenuada (ATR), utilizando os compostos puros, em uma resolução de 1,86 cm⁻¹. Os espectros foram feitos com uma janela de número de onda de 4000 a 600 cm⁻¹.

2.2.3 - Espectrometria de massas

Os espectros de massas das substâncias orgânicas BC, BCF, BBAMP.HCl,

BFOH, BFFOH, ABF e ABFF foram feitos com soluções estoques na concentração de 1,0 mg mL⁻¹ das respectivas substâncias em acetonitrila grau de pureza para HPLC. 50 µL da solução estoque foi avolumado para 950 µL com acetonitrila. As soluções estoque dos complexos de Cu(II), o PdBBAMP, PtBBAMP foram feitas dissolvendo 0,2 mg mL⁻¹ em DMSO e, depois, diluídos em acetonitrila grau de pureza para HPLC. 100 µL de solução estoque foi avolumado para 900 µL com acetonitrila. O equipamento em que as medidas foram realizadas é o espectrômetro Orbitrap Thermo QExactive e todos os espectros são de alta resolução, por infusão direta, sem coluna, obtidos no modo positivo com ionização por *electrospray*. Vazão de FIA 200 µL min⁻¹ de acetonitrila com 0,1 % ácido fórmico (HCOOH) (H₂O:acetonitrila 1:1 v/v com 0,1 % HCOOH). Resolução do espectro de 70 10³, com volume de injeção de 50 µL, tempo de análise de 1 min, com tensão do cone de 3,5 KV e 50 V SLens.

2.2.4 - Análise elementar

A análise elementar foi realizada num analisador elementar Perkin Elmer 2400 Series II CNHS/O, utilizando um processo off-line para digestão e separação. As amostras foram pesadas numa microbalança com resolução de ± 0,1 µg. Amostras com massas entre 1,0 e 3,0 mg foram utilizadas, cada substância foi analisada em triplicata.

2.2.5 - Ressonância Magnética Nuclear

Para as análises de RMN de ¹H e RMN de ¹⁹F dos pré-ligantes e ligantes soluções em clorofórmio deuterado (CDCl₃) foram preparadas e, os espectros, obtidos no espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker, modelo avance DPX 250 MHz. No caso dos complexos de ouro(I), paládio(II) e platina(II) as soluções foram feitas em DMSO-d₆ ou DMF-d₇. Para as análises de RMN de ¹⁹⁵Pt uma solução em DMSO-d₆ foi utilizada para obtenção dos espectros no espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker Avance 500 MHz. Os espectros de 2D (cosy e HSQC) foram feitos a partir de soluções em clorofórmio deuterado, no espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker Avance 500 MHz.

2.2.8 – Reatividade Frente ao DMSO

Dos Complexos de Cu(II)

Soluções de cada um dos complexos foram preparadas em DMSO, com concentrações em torno de 10⁻⁵ mol L⁻¹. Utilizando o modo cinético do espectrômetro de

absorção UV-Vis HP, modelo HP8453, foram adquiridos um espectro por hora, totalizando dez espectros. O primeiro espectro sendo obtido em, no máximo, 5 minutos após a solubilização dos complexos. Com os valores de absorbância no comprimento de onda máximo das bandas de transição de transferência de carga metal-ligante (MLCT) e de absortividade molar de cada composto foram construídas curvas de concentração dos complexos em função do tempo. Todas as curvas obtidas foram ajustadas com valores de R^2 maiores que 0,99.

Dos Complexos de Pd(II) e Pt(II)

Todos os complexos foram dissolvidos em DMSO- d_6 , e um espectro de RMN de 1H foi imediatamente obtido, seguido de outros cinco espectros, cada um deles uma hora após o espectro anterior. Para o complexo de Pt(II), após a dissolução em DMSO- d_6 , foram obtidos espectros de RMN de ^{195}Pt na faixa de -400 a -4387 ppm. Após quatro horas, novos espectros da mesma amostra foram registrados.

2.2.9 - Difração de Raio X

O refinamento dos dados de difração de raio X de monocristal dos complexos CuBCphen, CuBCFphen e PdBBAMP foi feito pelo Doutor Douglas Hideki Nakahata e pelo professor José Ricardo Sabino do Instituto de Física da UFG. No caso da BBAMP.HCl, o refinamento da estrutura foi feito pelo professor Wdeson Pereira Barros do IQ-UNICAMP. Devido à presença de geminação nos cristais do complexo $[Au(ABFF)PPh_3]$, o professor João Honorato de Araujo Neto do Instituto de Química da USP fez o refinamento dessa estrutura. Os dados de difração de raios X de monocristal foram adquiridos usando um difratômetro Bruker AXS Kappa Duo (feixe de radiação Mo $K\alpha$, 296 K). A indexação da cela unitária e refinamento e processamento de conjuntos de dados de intensidade total foram realizados com os programas Bruker SAINT e SADABS ^[133,134]. A correção da absorção foi realizada com Multi-scan. A solução da estrutura e os refinamentos foram realizados usando as ferramentas SHELXT e SHELXL ^[135,136], respectivamente, dentro do programa Olex2 (v. 1.5) ^[137]. Os átomos não hidrogênio e hidrogênio foram tratados nos refinamentos como anisotrópicos e isotrópicos, respectivamente.

Todos os hidrogênios CH foram posicionados ligados aos seus carbonos correspondentes de acordo com os ângulos e comprimentos de valência esperados, e suas coordenadas não foram refinadas, embora oscilassem com mudanças nas coordenadas do carbono ao qual está ligado.

2.3 – Estudos Teóricos

Todos os cálculos realizados nessa seção de estudos teóricos foram feitos pelo doutorando Gustavo Clauss Rodrigues, do IQ-UNICAMP.

2.3.1 - Otimização de Geometria e Simulação dos Espectros Eletrônicos dos Complexos de Cu(II)

Os cálculos DFT foram realizados usando o software ORCA 5.0 (Neese, 2012). A otimização da geometria dos compostos foi realizada com nível de teoria PBE0/def2-TZVP/J^[139,140], CPCM^[141] para DMSO, $1.0 \cdot 10^{-8}$ a.u. de tolerância para convergência de mudança de energia e aproximação RIJCOSX^[142]. As estruturas de partida foram baseadas em estruturas cristalinas, quando possível. A verificação mínima e a energia final de cada geometria foram realizadas por cálculos numéricos de frequências vibracionais usando o mesmo nível de teoria. Os cálculos do estado excitado foram realizados para cada geometria otimizada via DFT dependente do tempo (TD-DFT) no mesmo nível de teoria, onde o número de estados excitados especificados a serem calculados era 30, e os resultados foram impressos como espectros UV-Vis.

2.3.2 - Simulação dos Espectros de RMN de ¹H das Chalconas e dos Flavonóis

Primeiramente, as estruturas de todas as moléculas foram otimizadas empregando o pacote ORCA versão 5.0.1^[138] no nível DFT: DSD-PBEP86 funcional, funções básicas def2-TZVP^[140] para todos os átomos, funções de base auxiliar def2/J, aproximação RIJCOSX^[142], CPCM^[141] para solvatação implícita de clorofórmio, correções de dispersão D3BJ e um critério de convergência de $1,0 \cdot 10^{-8}$ a.u. Utilizando o mesmo nível de teoria, o método GIAO foi empregado para calcular o tensor de blindagem de todos os átomos de hidrogênio das moléculas estudadas. Bem como tetrametilsilano (TMS), que foi utilizado como referência para a simulação de deslocamentos químicos de RMN de ¹H. Por fim, as cargas atômicas parciais de Hirshfeld foram calculadas para todas as moléculas, utilizando o programa Multifwn.

2.3.3 - Simulação dos Isômeros dos complexos PdBBAMP e PtBBAMP

Tendo em vista que os resultados da caracterização do PdBBAMP indicam a presença de uma mistura racêmica, a validação dessas informações foi feita através de cálculos de DFT, empregando o pacote ORCA^[138] versão 5.0.1, para obter a energia relativa dos isômeros R e S para os complexos PdBBAMP e PtBBAMP. As estruturas dos isômeros foram

otimizado empregando a funcionalidade PBE0 ^[139], conjunto de bases SARC-ZORA-TZVP para cátions Pd(II) e Pt(II), funções de base ZORA-def2-TZVP ^[140] para outros átomos, funções de base auxiliares SARC/J, RIJCOSX aproximação ^[142], CPCM ^[141] para solvatação DMSO implícita, e um critério de convergência de $1,0 \cdot 10^{-8}$ a.u. Os cálculos de frequência foram realizados no mesmo nível de teoria das otimizações geométricas para verificação de mínimos (via ausência de frequências imaginárias).

2.4 - Lipofilicidade e Interação com Biomoléculas ou Miméticos

2.4.1 - Determinação da Lipofilicidade

A medida de log P foi realizada apenas para os ligantes, devido à baixa solubilidade dos complexos em N-octanol e em água. O coeficiente de partição das chalconas foi avaliado usando o método *shake-flask* adaptado ^[143]. N-octanol e água deionizada foram mantidos sob agitação por 24 horas para atingir a saturação de ambos os solventes. Com um funil de separação, uma porção de cada fase foi utilizada para a preparação das soluções dos compostos. Uma curva de calibração para cada chalcona em N-octanol foi previamente preparada utilizando absorbância UV-Vis. Uma solução estoque de cada chalcona (1,0 mg) foi preparada em N-octanol saturado (10,0 mL). Os tubos cônicos foram preenchidos com soluções estoque (1,0 mL), N-octanol saturado (6,5 mL) e água saturada (7,5 mL). Cada mistura foi agitada com misturador rotativo por 1,0 h e centrifugada a 4.000 rpm por 5 min. A fase n-octanol foi coletada e analisada por espectroscopia UV-Vis. Utilizando as curvas de calibração, foi calculada a concentração de cada chalcona na fração de N-octanol e a concentração em água foi obtida por diferença. O Log P, foi calculado de acordo com a equação:

$$\log P = \log \frac{[]_{N-octanol}}{[]_{água}}$$

A determinação da lipofilicidade do BBAMP.HCl foi realizada por um procedimento similar ao utilizado para as chalconas com a diferença de que as soluções foram preparadas em água e a determinação da concentração foi feita utilizando-se a fase aquosa, pois as medidas no UV-Vis da fase orgânica apresentaram erros devido à formação de emulsão.

2.4.2 - Atividade Antioxidante:

Desativação do Radical DPPH

A atividade antioxidante baseada no radical nitrogenado 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) foi avaliada pelo método de Blois ^[144] com algumas modificações. Para a realização de todos os experimentos foi utilizada solução estoque DPPH 0,04 mmol L⁻¹ em etanol, enquanto soluções de BBAMP.HCl, PdBBAMP, PtBBAMP, ZnBBAMP e hidroxitolueno butilado (BHT – referência antioxidante) foram preparadas em DMSO, na concentração de 0,5 mmol L⁻¹. foram preparadas misturando 200 µL de solução estoque ou DMSO puro (branco) com 2,0 mL de solução DPPH, atingindo uma fração final de 9,1% v/v de DMSO. A mistura foi transferida para uma cubeta e mantida dentro do espectrômetro UV-Vis protegido da luz a 25°C por 1 h, quando foram obtidos os espectros de absorção de cada amostra. A desativação do radical foi determinada de acordo com a banda de absorção do radical em 517 nm, usando a equação:

$$\%_{\text{eliminação}} = \frac{Abs_{\text{branco}} - Abs_{\text{amostra}}}{Abs_{\text{branco}}} \times 100$$

Três experimentos independentes foram realizados, a média e o desvio padrão foram calculados.

2.4.3 - Desativação do Íon Radical Superóxido

As medidas e o tratamento de dados desse experimento foram realizados pela doutoranda Jennyfer C. Da Silva, do IQ-UNICAMP.

A avaliação da capacidade antioxidante também foi feita pelo ensaio de desativação do íon radical superóxido (O₂^{•-}) foram testadas para BBAMP.HCl e PdBBAMP usando o cloreto de 2-[2-[(2-hidroxifenil)metilidenoamino]etiliminomethyl]fenol manganês(II) [MnClSalen] como controle positivo. O ensaio inicia-se com uma mistura de 2,4 mL de solução tampão fosfato de sódio (pH 7,8) com 9,53.10⁻³ mol L⁻¹, metionina e nitroazul tetrazólio (NBT) 3,8.10⁻⁵ mol L⁻¹. Manteve-se a temperatura estável a 25° C. Posteriormente, foram preparadas soluções de BBAMP.HCl e PdBBAMP em DMSO, partindo de uma concentração inicial de 156 µM, tanto para os compostos analisados quanto para o controle. Foram adicionados 50 µL dessas soluções à mistura reacional e ao final foram adicionados 3,2 µM de riboflavina. Todas as amostras foram feitas em triplicata, e cada análise teve um controle negativo (sem presença de complexo).

A absorbância a 560 nm para cada amostra foi obtida com um espectrofotômetro de UV-vis. Em seguida, as amostras foram irradiadas com uma lâmpada fluorescente com intensidade de luz constante por 15 min. Ao final foi feito outro registro de absorbância em 560 nm. A taxa de redução do NBT foi determinada através da porcentagem de inibição para cada concentração de composto, de acordo com a equação:

$$\%_{inibição} = \frac{(Abs_{branco\ f} - Abs_{branco\ i}) - (Abs_{amostra\ f} - Abs_{amostra\ i})}{Abs_{branco\ f} - Abs_{branco\ i}} \times 100$$

Um gráfico da concentração dos compostos versus percentagem de inibição foi traçado ^[145].

2.5 – Avaliação da Atividade Biológica

2.5.1 - Avaliação da atividade antiproliferativa sobre células tumorais e não tumorais

A avaliação da atividade antiproliferativa foi realizada em parceria com a professora Ana Lucia Tasca Gois Ruiz da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNICAMP. Uma avaliação preliminar foi feita utilizando-se as linhagens de células tumorais humanas [(MCF-7 e adenocarcinoma colorretal humano (HT29)] que foram fornecidas pelo Frederick Cancer Research & Development Center, National Cancer Institute, Frederick, MA, EUA, e fibroblastos embrionários de camundongo (3T3) foram fornecidos pelo Prof. Dr. Marcelo Lancellotti (Faculdade de Ciências Farmacêuticas /Unicamp). Os estoques de células foram cultivados em meio de cultura completo [Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Vitrocell, Brasil) suplementado com 5% de soro fetal bovino (FBS, Vitrocell, Brasil) e 1% de mistura de penicilina:estreptomicina (1000 U/mL: 1000 µg/mL, Vitrocell, Brasil). Os experimentos foram feitos com células entre 4 e 10 passagens após o descongelamento ^[146].

Soluções estoque dos ligantes BC, BCF, BBAMP.HCl, dos complexos de Cu(II), Pd(II), Pt(II) e Zn(II) e dos sais CuCl₂.2H₂O e ZnCl₂ foram preparadas em DMSO (33 mM) seguido por diluição seriada em meio completo proporcionando as concentrações finais de 0,1; 1,0; 10,0 e 100,0 µM. A doxorubicina (DOX) uma medicação com atividade antitumoral bem conhecida foi diluída de forma semelhante proporcionando as concentrações finais de 0,046, 0,46, 4,6 e 46,0 µM. Após 24 h, as células plaqueadas em placas de 96 poços (100 µL de células/poço, densidade 6.10⁴ células/mL para MCF-7; 4.10⁴ células/mL para HT29 e 3T3)

foram expostas aos compostos (em triplicata por concentração) por 48 horas a 37 °C em atmosfera de 5 % de CO₂. Foi feita uma placa T0 representando a densidade celular no momento do tratamento da amostra (células T0_{não tratadas}), enquanto as células não tratadas (sextuplicadas) foram mantidas no meio completo (células T1_{não tratadas}) durante as 48 h.

Antes (T0) e após (T1) 48 h de exposição, as células foram fixadas com ácido tricloroacético a 50 %, incubadas com sulforrodamina B (SRB), lavadas com ácido acético a 1 % para remoção de SRB não ligado e secas ao ar. Tampão Tris foi adicionado a cada poço para posterior leitura da placa usando um espectrofotômetro com comprimento de onda de 540 nm. O conteúdo celular foi determinado pela quantificação de proteína total. Para cada amostra, a influência de cada concentração no crescimento celular foi expressa em porcentagem, considerando (células T1_{não tratadas} – células T0_{não tratadas}) como 100 % de crescimento celular. A partir da curva de crescimento celular *versus* concentração, a concentração da amostra necessária para induzir 50 % de inibição do crescimento celular (GI₅₀) foi calculada por regressão sigmoidal usando o software Origin 8.0 (OriginLab Corporation).

Após a avaliação dos resultados obtidos, apenas a BBAMP.HCl e o PtBBAMP foram submetidos à avaliação com um painel de oito linhagem celulares humanas U251 (glioblastoma), NCI/ADR-RES (adenocarcinoma ovariano multirresistente), 786-0 (rim, adenocarcinoma), NCI-H460 (pulmão, carcinoma de células não pequenas), PC-3 (próstata, adenocarcinoma), HT29 (cólon, adenocarcinoma), K562 (leucemia mielóide crônica), e HaCaT não tumoral (queratinócitos imortalizados). Em placas de 96 poços as células (100 µL de células/poço; 6.10⁴ células/mL para K562; 5.10⁴ células/mL para NCI/ADR-RES e PC-3; 4.10⁴ células/mL para NCI-H460, HT29 e HaCaT; 3.10⁴ células/mL para U251 e 786-0) foram incubadas com os compostos seguindo o mesmo padrão de diluição da etapa preliminar. Tendo com controle positivo a DOX do mesmo modo que utilizado anteriormente. A determinação do crescimento celular seguiu o mesmo protocolo descrito anteriormente.

2.5.2 - Atividade Anti-Leishmania

A avaliação da atividade anti-leishmania foi realizada em parceria com o professor Danilo Ciccone Miguel do Instituto de Biologia - UNICAMP. Promastigotas de *Leishmania amazonensis* (IFLA/BR/1967/PH8) foram cultivadas em meio 199 suplementado com 10 % de FBS inativado pelo calor, adenina 10 mM, L-glutamina 5 mM, penicilina (100 U/mL) e estreptomicina (100 mg/mL) em frascos de cultura de tecidos de 25 cm² a 25 °C [147]. As divisões da cultura foram realizadas a cada 5 dias até a fase tardia de crescimento logarítmico.

A viabilidade celular e os ensaios citotóxicos foram realizados após incubação de células de linhagem tipo macrófago derivado de camundongo BALB/c (RAW) (4.10^5 células/poço) e promastigotas de *L. amazonensis* (4.10^6 fase logarítmica inicial por poço) com soluções dos ligantes BC, BCF, BBAMP.HCl, dos complexos de Cu(II), Pd(II), Pt(II), Zn(II) e dos sais $\text{CuCl}_2.2\text{H}_2\text{O}$ e ZnCl_2 por 24 h. Uma solução estoque de cada composto a 25 mM em DMSO estéril (Sigma Aldrich) foi diluída sequencialmente com meio de cultura para atingir uma faixa de concentração de 50,0 a 1,6 μM em placas de 96 poços. Após o período de incubação, o ensaio com 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-di-fenil brometo de tetrazolina (MTT) foi realizado para avaliar a viabilidade celular dos macrófagos RAW e das promastigotas adicionando uma solução de MTT a 5 mg/mL (30 μL por poço) por 2 h (a 25 °C para promastigotas e 37 °C para macrófagos) seguido pela adição de 20 % de dodecilsulfato de sódio (SDS; 30 μL por poço) para encerrar a reação. A densidade óptica foi determinada por meio da absorbância com um espectrômetro de placa a 595 nm. Grupos de controle não tratados, incubados apenas com meio de cultura, foram definidos como 100 % de viabilidade e usados para calcular concentrações efetivas de 50 % como concentração citotóxica (CC_{50}) para os macrófagos RAW e concentração efetiva (EC_{50}) para promastigotas a partir de curvas de regressão sigmoidal (software GraphPrism 6, EUA) ^[148].

Para o ensaio de inibição de infecção por *Leishmania amazonensis* foram selecionados apenas três compostos, sendo eles BCF, CuBCFphen e ZnBBAMP. Nesse ensaio 4.10^5 macrófagos RAW 264.7 foram semeados (300 μL /poço) sobre lamelas de vidro de 13 mm colocadas em placas de 24 poços. Após adesão completa, as células hospedeiras foram infectadas com promastigotas de fase estacionária de *L. amazonensis* (5 parasitas por macrófago) e incubadas por 16 horas a 34 °C com atmosfera de 5 % de CO_2 . Soluções dos compostos foram adicionados às placas (1,0; 5,0; 12,5 e 25,0 μM ; 300 μL /poço) e incubados por 24 h (em triplicatas). A anfotericina B (Sigma Aldrich) foi usada como controle positivo ^[149]. Em seguida, as células foram lavadas com PBS (1x, 500 μL /poço) e fixadas com metanol (P.A., 500 μL /poço) para posterior coloração com Instant Prov Kit (NewProv, Brasil). Utilizando um microscópio óptico, foram realizadas contagens de células para determinar a taxa de infecção e o índice de infectividade contando pelo menos 300 macrófagos. O software GraphPad Prism 6 (EUA) foi utilizado para obtenção de gráficos ^[148,150].

2.5.3 - Atividade anti-SARS-CoV-2

Os estudos da atividade anti-SARS-CoV-2 foram realizados em parceria com a

professora Ana Carolina Gomes Jardim do Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade Federal de Uberlândia e o Professor Doutor Mark Harris da School of Molecular and Cellular Biology, Faculty of Biological Sciences - University of Leeds. As células epiteliais basais alveolares humanas adenocarcinomas que expressam os receptores enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e enzima protease serina transmembranar 2 (TRPMSS2) (células A549-AT) foram cultivadas em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Sigma-Aldrich) suplementado com 100 U/mL de penicilina (Gibco Life Technologies), 100 mg/mL estreptomicina (Gibco Life Technologies), 1 % (v/v) de aminoácidos não essenciais (Gibco Life Technologies) e 10 % (v/v) de FBS (Hyclone) em uma incubadora a 37 °C com 5 % de CO₂. Além disso, o crescimento celular ocorreu na presença de Geneticina (G418) a 1 mg/mL e Higromicina B a 200 µg/mL.

A viabilidade celular em células A549-ACE2-TRPMSS2 foi medida pelo ensaio de MTT (Sigma-Aldrich). Para isso, células A549-ACE2-TRPMSS2 foram cultivadas em placa de 96 poços a 1.10⁴ células/poço e tratadas com cada composto nas concentrações 50 µM, 10 µM e 2 µM por 24 h a 37 °C com 5 % de CO₂. Após o tratamento, o meio contendo o composto foi removido e a solução de MTT a 1 mg mL⁻¹ foi adicionada a cada poço, incubada por 30 minutos e substituída por 100 µL de DMSO para solubilizar os cristais de formazan. A absorbância foi medida a 570 nm no leitor de microplacas FLUOstar OPTIMA (BMGLabTech). A viabilidade celular foi calculada de acordo com a equação $(T/C) \times 100 \%$, onde T e C representaram a densidade óptica dos grupos tratados e controle, respectivamente. DMSO foi utilizado como controle não tratado.

O resgate do vírus infeccioso seguiu com a infecção de células de fibroblastos do rim de Hamster bebê (BHK-21; 3.10⁵ células/poço) com 1 µg do clone infeccioso pCCI-4K-SARS-CoV-2-mNeongreen em placa de 6 poços, utilizando Lipofectamina 2000 (1: 1) ^[151]. A transferência do sobrenadante para células A549-AT em frasco T75 foi realizada após 3 dias da primeira infecção, e a lise completa foi alcançada. Após mais 3 dias, o sobrenadante foi colhido para o estoque P0. Os títulos infecciosos foram determinados usando o método de 50 % da dose infecciosa de cultura de tecidos (TCID₅₀) e calculados usando o algoritmo de Spearman & Kärber ^[152].

Para o ensaio antiviral, as células A549-AT (1.10⁴ células/poço) foram semeadas 24 horas antes da infecção em placas de 96 poços. Os compostos foram dissolvidos em DMSO e adicionados na concentração não citotóxica mais alta junto com o SARS-CoV-2-mNeongreen em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1. Após 24 h, a intensidade total integrada da fluorescência (GCU×µm²/poço) foi obtida utilizando o Sistema de Análise de Células Vivas

IncuCyte® S3 (Sartorius). Tendo a densidade óptica do poço tratado como T, e a densidade óptica do controle como C, a replicação viral foi calculada seguindo a equação:

$$Replicação\ viral = \frac{T}{C} \times 100$$

utilizando o software GraphPad Prism 8. DMSO 0,1% foi usado como controle não tratado, enquanto molnupiravir 10 µM foi empregado como controle positivo ^[153,154].

Capítulo 3 – 2'-hidroxi-4"-benziloxichalconas: Complexos de Cu(II) e Atividade Biológica.

3.1 - Introdução

Nesse capítulo é discutida a obtenção de quatro novos complexos de chalconas com cobre(II). Dois deles são do tipo $[\text{Cu}(\text{BC})(\text{phen})\text{Cl}]$ e $[\text{Cu}(\text{BCF})(\text{phen})\text{Cl}]$, onde phen é a 1,10-fenantrolina e são nomeados como CuBCphen e CuBCFphen, respectivamente. Os outros dois complexos são do tipo $[\text{Cu}(\text{BC})_2]$ e $[\text{Cu}(\text{BCF})_2]$, nomeados como CuBC e CuBCF, respectivamente. Em todos os complexos as chalcona estão desprotonadas (Figura 12). Ambas as chalconas já foram descritas na literatura ^[66,155,156], a BCF apresentou inibição significativa da atividade humana monoamina oxidase ^[155], enquanto BC foi inativa contra fungos, bactérias, e linhagem celulares de câncer testadas ^[25,68,157–160]. A avaliação da atividade antiproliferativa dos complexos e dos ligantes foi realizada contra linhagens celulares tumorais de mama e cólon. Adicionalmente, a atividade leishmanicida (promastigotas de *Leishmania amazonensis*) e a inibição da replicação do SARS-CoV-2 foram avaliados.

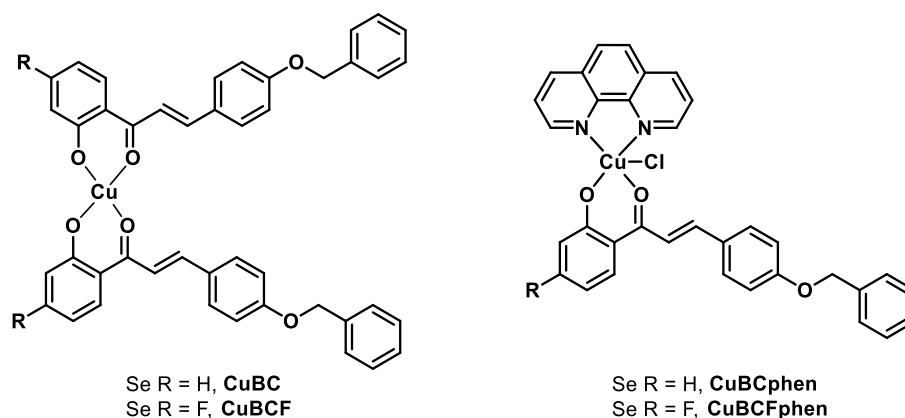
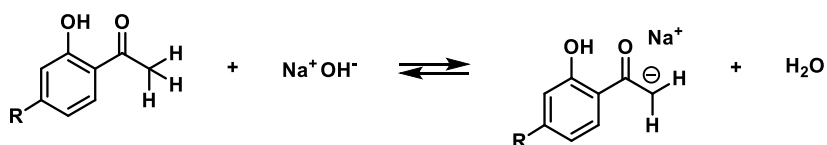


Figura 12 – Estruturas dos complexos discutidos nesse capítulo.

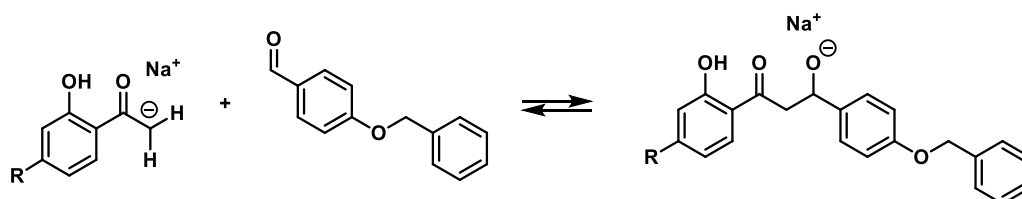
3.2 – Síntese e Caracterização das Chalconas

As chalconas foram preparadas por meio de uma reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, a qual envolve o uso de base forte para promover a reação entre o aldeído e a cetona. Um próton do carbono α da cetona é removido pelo íon hidróxido, gerando um carbânions, e por sua vez ataca o carbono da carbonila do aldeído, gerando uma ligação C-C. Um dos hidrogênios ligados ao carbono α da cetona é removido na forma de próton e o oxigênio do aldeído ao receber um próton é removido, gerando água e dando origem à cetona α,β -insaturada (Esquema 12) ^[161].

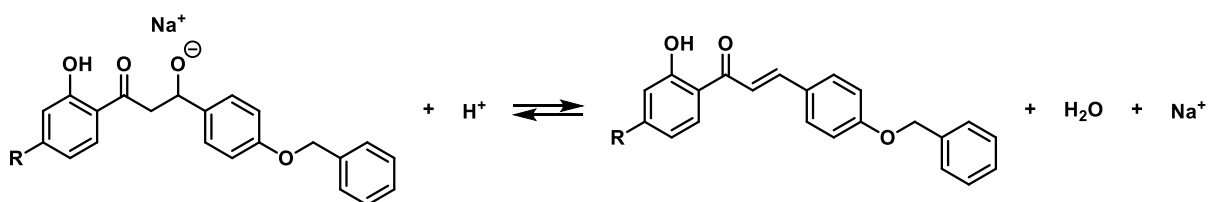
Etapa I



Etapa II



Etapa III



Esquema 12 - Etapas representativas do mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt na obtenção das chalconas^[161].

Conforme se pode observar na Seção 2.1, o rendimento da síntese da BCF foi consideravelmente mais baixo do que o rendimento da BC. Uma das razões para essa diferença foi a formação de um co-produto encontrado por meio das análises por RMN de ^1H e MS-ESI(+). O espectro de RMN de ^1H em acetona- d_6 da BCF recristalizada em etanol apresentava um tripleto e um quarteto em 1,3931 ppm e 4,1478 ppm, respectivamente (Figura 13). Ambos os sinais com constantes de acoplamento no valor de aproximadamente 7,0000 Hz. Esses sinais foram inicialmente atribuídos ao etanol residual. No entanto, mesmo após secagem exaustiva sob vácuo, os sinais ainda eram visíveis.

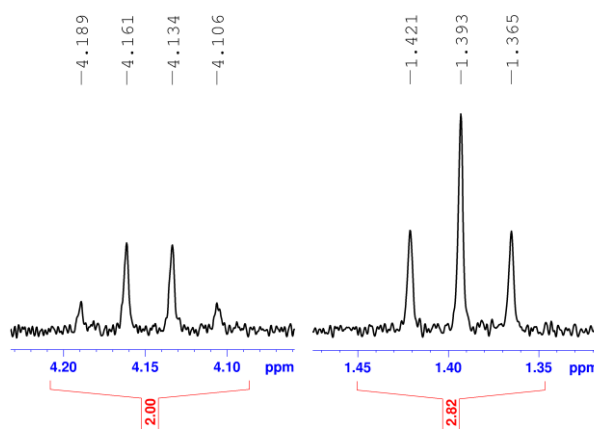
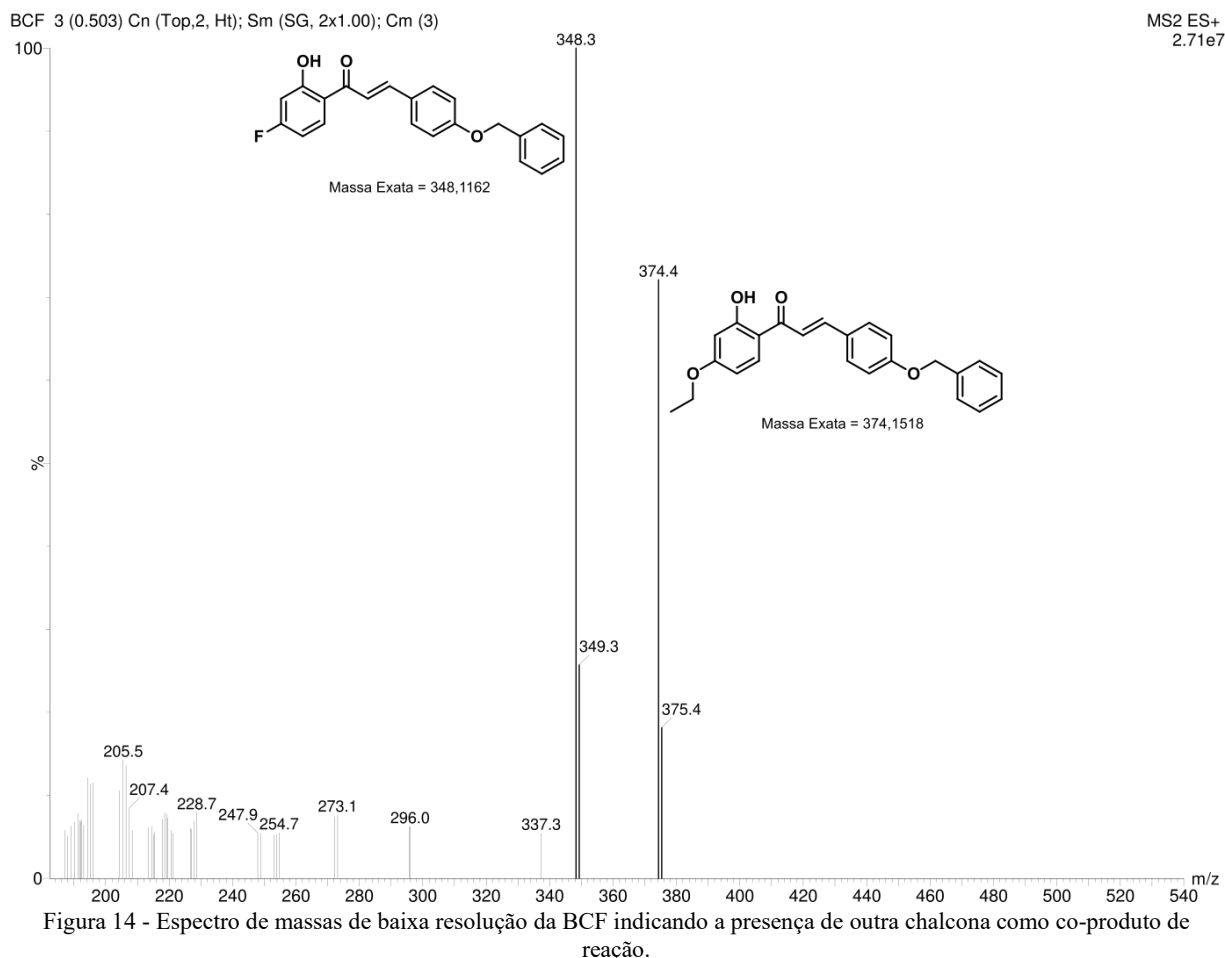


Figura 13 - Sinais indicativos da presença de uma espécie com grupo etil no espectro da BCF em acetona- d_6 .

A partir do espectro de massas de baixa resolução da amostra e o conhecimento da reatividade dos reagentes utilizados na síntese aconteceu a elucidação da questão. Um sinal intenso em m/z 374,4 parece se referir a uma chalcona com um substituinte etóxi na posição original do flúor (Figura 14). A presença dessa espécie sugere a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica no anel aromático. Esse tipo de reação ocorre em anéis aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons além do próprio halogênio, usualmente em posição *para* ou *orto* em relação ao grupo de saída. Com esse grupo retirador o ânion intermediário é estabilizado por ressonância ^[162]. O flúor, dentre os halogênios, resulta em maiores velocidades de substituição devido ao seu efeito retirador de elétrons mais pronunciado, consequência da sua alta eletronegatividade ^[163]. A formação do co-produto é propiciada pela presença do íon etóxido, uma base forte resultante da reação entre o etanol (solvente de síntese) e o hidróxido de sódio utilizado (NaOH) utilizado na condensação de Claisen-Schmidt. A proporção calculada através das integrais é de aproximadamente 1 BCF para 0,1 do co-produto. Uma segunda recristalização em etanol, parece diminuir ainda mais a quantidade dessa espécie. A recristalização em metanol/acetona 3:2 gera uma BCF com alto grau de pureza.



O flúor é um elemento com alta eletronegatividade ^[73] e, assim como os outros halogênios, exerce um efeito retirador de densidade eletrônica, sendo por isso usados para deixar o carbono ligado ao halogênio mais eletrofílico e, conseqüentemente mais suscetível ao ataque de um nucleófilo. A presença do flúor pode modificar a densidade eletrônica numa molécula, resultando em modificação de diversas propriedades dessas substâncias em relação aos seus análogos não fluorados ^[164–166]. As estruturas das chalconas análogas BC e BCF fornecem uma oportunidade de avaliar o efeito do flúor no anel A da BCF e discutir a contribuição do flúor nas propriedades da BCF. Além disso, servem para exemplificar o efeito do flúor na atividade biológica de chalconas e seus derivados. Sabe-se que o flúor é um importante aliado no desenvolvimento de medicamentos, especialmente por modificar as propriedades físico-químicas dos compostos, aumentar a interação com membranas celulares e aumentar a estabilidade metabólica ^[167,168].

Foram realizados cálculos para avaliar como átomo de flúor influencia a densidade de carga nos carbonos do anel A das moléculas BCF e BFFOH, por meio da comparação de deslocamentos químicos de RMN de ¹H simulados e cargas atômicas parciais com suas

contrapartes não fluoradas, BC e BFOH. Com essas informações, inicialmente, será feita uma descrição dos espectros experimentais das chalconas (Figura 15 e Apêndice H.1 espectros completos) e a comparação com os dados apresentados na literatura. Em seguida, os deslocamentos teóricos dos espectros das chalconas serão apresentados e discutidos em comparação com os experimentais, além de correlacionados com os valores das cargas atômicas. A discussão dos dados das flavonas será feita no capítulo 4.

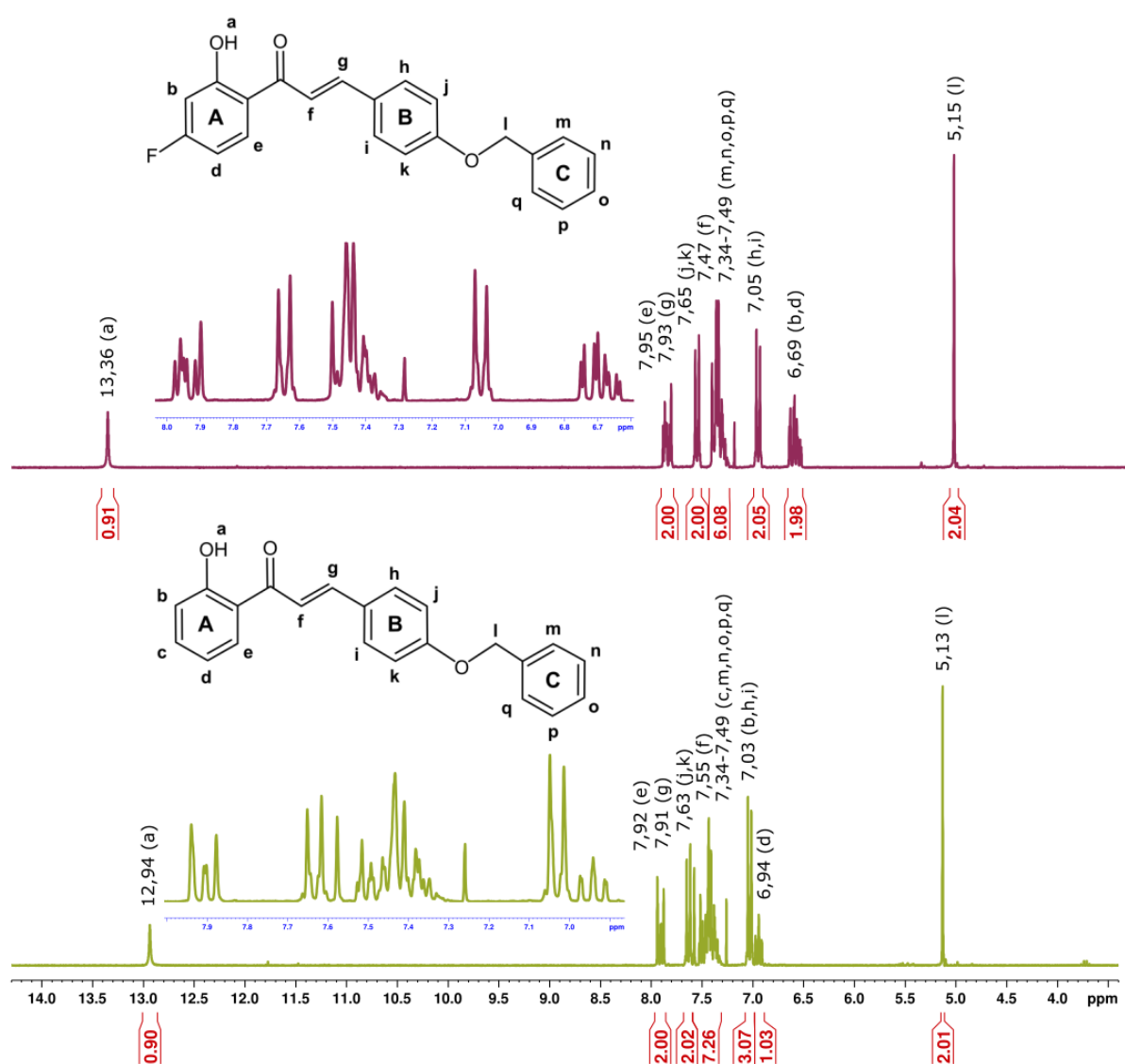


Figura 15 - Espectros de RMN de ^1H das chalconas BC e BCF em CDCl_3 obtidos no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

A atribuição do RMN de ^1H da BC em clorofórmio é encontrada na literatura e os dados estão listados e comparados com os valores experimentais na Tabela 1. Os dados reportados para a BCF são de um espectro obtido em acetona- d_6 [156] e, também foram relacionados na

Tabela 1. Embora existam algumas diferenças na divisão dos multipletos, a diferença entre os valores de deslocamento dos sinais apresentados é mínima, indicando boa concordância com os dados reportados.

Nos espectros obtidos em clorofórmio deuterado a soma das integrais dos espectros das chalconas (18 H e 17 H) conferem com o número de hidrogênios previstos para a BC e a BCF. Dentre os sinais fora da região de aromáticos, os espectros apresentam um singlete intenso (5,13 ppm para BC e 5,15 ppm para BCF) referente aos hidrogênios do CH₂ do grupo benziloxi e um singlete largo acima de 12 ppm (12,94 ppm para a BC e 13,36 ppm para a BCF), relativo ao OH fenólico. O deslocamento desse próton ocorre na região de 12-13 ppm, devido a interações de ligação de hidrogênio intramolecular OH...O=C. Os valores de deslocamento dos hidrogênios do OH fenólico indicam que a presença do flúor no anel A resulta em uma menor densidade eletrônica no grupo OH, ilustrando o efeito retirador de densidade eletrônica do flúor.

Tabela 1 - Comparativo dos dados de RMN de ¹H de hidrogênio em experimentais e reportados para a chalcona BC clorofórmio [38] e para a chalcona BCF em acetona-d₆ [156].

δ exp. BC (ppm)	δ rep. BC (ppm)	Atribuição reportada	δ exp. BCF (ppm)	δ rep. BCF (ppm)	Atribuição reportada
12,94; 1H (s)	12,91; 1H (s)	a	13,49; 1H (s)	13,50; 1H (s)	a
7,91; 2H (2 dd)	7,92; 1H (d)	e, g	8,38; 1H (dd)	8,40; 1H (dd)	e
7,64; 2H (m)	7,37-7,90; 9H (m)	j, k	7,85 – 7,95; 4H (m)	7,96; 1H (d), 7,90; 1H (d), 7,88; 1H (d)	f, g, j, k
7,33-7,53; 7H (m)		c, f, m, n, o, p, q	7,30 – 7,51; 5H (m)	7,35-7,53; 5H (m)	m, n, o, p, q
7,03; 3H (m)	7,02-7,38; 4H (m)	b, h, i	7,13; 2H (2 dd)	7,15; 2H (t)	h, i
6,94; 1H (ddd)	6,95; 1H (d)	d	6,75; 2H (m)	6,81 – 6,72; 2H (m)	b, d
5,13; 2H (s)	5,13; 2H (s)	l	5,22; 2H (s)	5,24; 2H (s)	l

Os sinais na região de aromáticos são bastante complexos pois incluem os hidrogênios de três anéis aromáticos com diferentes padrões de substituição, além dos dois hidrogênios olefinicos. A atribuição de cada próton individualmente é bastante complicada, devido à natureza dos sinais de segunda ordem devido à proximidade dos valores de deslocamentos e acoplamento de cada hidrogênio. O anel aromático A é dissustituído em *orto* na BC, gerando sinais complexos. Se trata de um sistema contendo 4 hidrogênios não equivalentes magneticamente interagindo entre si. Como os dois substituintes C=O e OH, não são iguais, o

anel A não possui simetria e, por isso, os hidrogênios não são equivalentes. Sendo assim, os hidrogênios do anel A **b** e **e**, **c** e **d** aparecem como sinais de segunda ordem do que seriam dois dupletos de duplete (dd; $\delta b = 7,03$ ppm; $\delta e = 7,92$ ppm) e dois dupletos de dupletos de duplete (ddd; $\delta c = 7,49$ ppm; $\delta d = 6,94$ ppm), respectivamente.

O anel B da BC está substituído em para, com dois substituintes diferentes, constituindo um sistema simétrico do tipo AA'BB'. Sendo assim, cada hidrogênio origina um duplete, no entanto devido à proximidade dos deslocamentos e os de acoplamentos entre os hidrogênios do anel, os sinais desses quatro hidrogênios aparecem como sinais de segunda ordem, como se fossem dupletos com sinais de menor intensidade ao redor ^[169–171]. Assim, correspondem **h** e **i** correspondem ao sinal em 7,03 ppm, já os hidrogênios **k** e **j** resultam no sinal em 7,63 ppm.

Já o anel C é monossubstituído, no qual existem três tipos diferentes de hidrogênios: aquele em *para*, dois em *meta* e dois em *orto*. Os deslocamentos são muito próximos, gerando um multipletto. Em casos no qual o substituinte não modifica a distribuição dos elétrons no anel, o sinal se assemelha a um singlete, no entanto quando o substituinte é retirador ou doador de densidade eletrônica os deslocamentos dos hidrogênios se diferenciam, gerando um multipletto^[169]. Assim sendo, os 5 hidrogênios do anel C (**m**, **n**, **o**, **p** e **q**) aparecem no espectro como o multipletto entre 7,33-7,49 ppm.

Os hidrogênios olefinicos constituem um sistema do tipo AB, onde os dois hidrogênios somente interagem entre si e os valores da diferença dos deslocamentos químicos e do acoplamento entre eles são suficientemente próximos para promover pequenas distorções nos sinais, como o efeito telhado. Os dupletos relativos aos hidrogênios **f** e **g** estão sobrepostos aos sinais dos hidrogênios **e**, **c** e ao multipletto relativo aos hidrogênios do anel C. No entanto é possível distingui-los devido à constante de acoplamento entre eles (15,47 Hz) destoante dos valores de acoplamento dos hidrogênios dos anéis aromáticos. Esse valor de acoplamento nos ajuda a inferir a posição relativa entre esses dois hidrogênios na chalcona, pois, de acordo com a literatura os hidrogênios em *trans* apresentam valores de constante de acoplamento entre 11 e 18 Hz, diferentemente daqueles em *cis* (6 – 15 Hz) ^[170,171]. O hidrogênio **g** (7,91 ppm) é menos blindado que o hidrogênio **f** (7,55 ppm) porque a ressonância com a carbonila do grupo enona desloca densidade eletrônica para o carbono α à carbonila ^[171]. Por fim, os valores dos deslocamentos desses dois hidrogênios destoam do esperado para uma cetona α,β insaturada, pois a presença dos anéis aromáticos ligados ao grupo enona deslocaliza a densidade eletrônica sobre a ligação olefinica.

O espectro da BCF é igualmente desafiador para ser atribuído, pois o flúor também possui um isótopo ativo magneticamente, o ¹⁹F. Sendo assim, os hidrogênios do anel A acoplam

com o flúor além de acoplar com todos os outros hidrogênios do anel. Além disso, o flúor modifica a densidade eletrônica no anel A e fora dele também, alterando os valores dos deslocamentos em relação a aqueles encontrados para a BC. O anel aromático A, por ser trissubstituído na BCF, se trata de um sistema contendo 3 hidrogênios interagindo entre si e com o flúor. A baixa simetria do anel torna todos os hidrogênios não equivalentes quimicamente e magneticamente. Desse modo hidrogênio **e** aparece como um duplete de dupletos em 7,95 ppm sobreposto ao sinal do hidrogênio olefínico **g**. Os outros dois hidrogênios do anel (**b** e **d**) geram sinais sobrepostos, formando um multiplete em 6,69 ppm.

O anel B da BCF, assim como o da BC constitui um sistema simétrico do tipo AA'BB'. Sendo assim, os sinais dos quatro hidrogênios aparecem como dois dupletos com sinais de menor intensidade ao redor, um sinal típico de segunda ordem ^[169–171]. Assim, os hidrogênios **h** e **i**, **k** e **j**, os sinais são encontrados em 7,05 ppm e 7,65 ppm, respectivamente. Ambos sinais estão na mesma região daqueles encontrados para a BC, com uma diferença de apenas 0,02 ppm, indicando que a presença do flúor no anel A, não interfere na densidade eletrônica no anel B.

O anel C da BCF, assim como o da BC, é monossubstituído, possuindo três tipos diferentes de hidrogênios: um em *para*, dois em *meta* e dois em *orto*. Pela mesma razão citada para a BC, os 5 hidrogênios do anel C (**m**, **n**, **o**, **p** e **q**) aparecem no espectro como um multiplete entre 7,34-7,49 ppm. Do mesmo modo que o anel B, os hidrogênios do anel C tampouco são afetados pela presença do flúor no anel A.

Assim como na BC, os hidrogênios olefínicos da BCF resultam em dois dupletos com efeitos de segunda ordem sobrepostos aos sinais de outros hidrogênios. O dupletos relativo ao hidrogênio **g** está sobreposto ao dupletos de dupletos do hidrogênio **e**. Já o duplete relativo ao hidrogênio **f** está sobreposto ao multiplete relativo aos hidrogênios do anel C. Ainda assim, é possível estimar a constante de acoplamento entre eles no valor de 15,62 Hz. Esse valor da constante de acoplamento confirma a posição relativa entre esses dois hidrogênios como sendo *trans* ^[170,171], indicando que o flúor na posição 4' não interfere no equilíbrio conformacional da chalcona. O hidrogênio **g** (7,93 ppm) apresenta deslocamento muito similar ao hidrogênio da chalcona BC, enquanto que o sinal do hidrogênio **f** (7,47 ppm) está 0,8 ppm abaixo do análogo na BC, indicando que na BCF há uma maior densidade eletrônica sobre o hidrogênio ligado ao carbono α à carbonila. Esse resultado implica que o flúor contribui com o aumento da blindagem no hidrogênio **f**. Os resultados teóricos ajudam na elucidação do efeito que o flúor exerce na estrutura da BCF, portanto a discussão se segue apresentando o desenvolvimento dos cálculos e os resultados obtidos.

As estruturas de BC e BCF foram otimizadas e podem ser consultadas no apêndice B.2. A BCF apresentou uma raiz quadrada do erro-médio (RMSD do inglês *root mean square difference*) de 3,42 Å em relação à BC, o que implica que a presença do átomo de flúor causa uma diferença significativa entre as estruturas das chalconas. Comparando em maior detalhe as estruturas das chalconas por meio da avaliação de alguns ângulos é possível compreender melhor a influência do flúor na estrutura da BCF. Com o objetivo de organizar a comparação entre as estruturas foi estabelecida uma numeração (Figura 16) para os carbonos baseada na numeração apresentada na introdução do capítulo 1, assim como os rótulos dos anéis aromáticos. A numeração dos oxigênios segue a numeração do carbono secundário ao qual o oxigênio está ligado. No caso dos hidrogênios, as letras serão as mesmas utilizadas na interpretação dos espectros de RMN de ^1H .

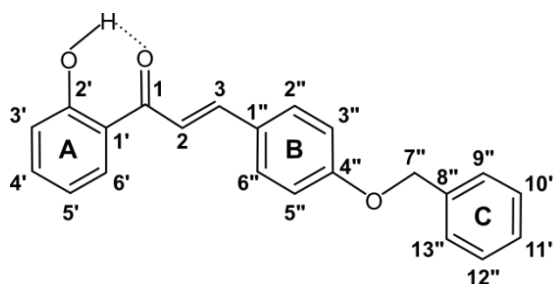


Figura 16 - Numeração utilizada para os carbonos e anéis das chalconas.

Observando os ângulos listados na Tabela 2 é possível observar que a variação nos ângulos de ligação das chalconas é menos do que 1° , e o mesmo ocorre com os planos dos anéis. No entanto, dentre os ângulos diedros uma diferença significativa aparece quando se trata da distorção do grupo enona em torno da ligação C1-C2, aparentemente a BCF tem uma estrutura menos distorcida do que a BC. Isso indica que a presença do flúor contribui com a rigidez do grupo enona da BCF, provavelmente, o flúor contribui com estruturas de ressonância que aumentam a densidade eletrônica sobre o grupo enona conforme explicado por Cesarin-Sobrinho e colaboradores ^[172]. Sendo o grupo benziloxi, fracamente doador de densidade eletrônica, uma maior rigidez do grupo enona, resulta em maior compartilhamento de densidade eletrônica entre o anel B e o grupo enona. Essa discussão deve ser retomada após a apresentação e comparação dos valores de deslocamento de RMN de ^1H calculados.

Tabela 2 - Comparativo entre ângulos das estruturas otimizadas das chalconas BC e BCF.

Substâncias	BC	BCF
Ângulo de Ligações	θ (°)	θ (°)
C1'-C1-C2	119,92	120,09
C1'-C1-O1	119,87	119,71
C1-C2-C3	120,24	120,00
C1-C1'-C2'	119,18	119,06
C1'-C2'-O2'	122,19	122,13
C2'-O2'-a	105,31	105,15
Ângulos Diedros	θ' (°)	θ' (°)
C2'-C1'-C1-O1	-2,90	-2,45
O1-C1-C2-C3	-1,57	-0,38
C2-C3-C1"-C2"	-178,18	-178,19
a'-O2'-C2'-C1'	1,02	0,78
Ângulos Entre Planos de Anéis	θ' (°)	θ' (°)
Anel A-Anel B	3,97	3,75
Anel A-Anel C	87,14	87,74
Anel B-Anel C	87,49	86,81

Os valores calculados para os hidrogênios das chalconas BC e BCF estão relacionados na Tabela 3 juntamente com os valores experimentais. Ao observar os valores é possível notar que os valores calculados para a maioria dos hidrogênios são um pouco maiores do que o valor experimental com uma variação média de cerca de 0,5 ppm. As maiores diferenças são encontradas nos hidrogênios do anel A e da ligação olefínica para ambas as chalconas com valores de aproximadamente 1 ppm, sendo os valores previstos para o hidrogênio **e**, em *orto* à carbonila os que mais destoam do experimental. Os valores calculados para os hidrogênios olefínicos indicam um aumento na blindagem dos dois hidrogênios na BCF, no entanto, experimentalmente isso não ocorre, apenas o hidrogênio **f**, ligado ao carbono α à carbonila, tem aumento na blindagem. As tendências calculadas para os hidrogênios do anel A, são confirmadas com os espectros experimentais, com deslocamentos menores para os hidrogênios **d** e **b** na BCF do que na BC. Em suma, os dados dos espectros de RMN de ^1H , indicam que a presença do flúor tem um efeito de aumento na densidade eletrônica sobre os hidrogênios em *orto* ao flúor no anel aromático e sobre o hidrogênio ligado ao carbono α à carbonila, porém diminui a densidade eletrônica sobre o hidrogênio em *meta* ao flúor e o hidrogênio do grupo OH.

Ainda com o objetivo de compreender efeito do flúor sobre a estrutura da BCF, as cargas parciais de Hirshfeld dos átomos de carbono do anel A foram calculadas para as chalconas BC

e BCF (Tabela 4). As cargas parciais atômicas representam a distribuição de carga de forma individual sobre cada átomo na molécula ^[173,174], com essa ferramenta, pretende-se compreender melhor o efeito do flúor no esqueleto carbônico do anel. Os dados indicam que a diferença entre os anéis A da BC e da BCF situa-se no carbono 4', o qual está diretamente ligado ao flúor. Onde o carbono 4' da BCF possui densidade de carga positiva em função do efeito retirador de densidade eletrônica que o flúor exerce sobre o átomo ao qual está diretamente ligado.

Tabela 3 - Comparativo entre os valores de deslocamento de hidrogênio experimentais e calculados para BC e BCF.

Substância Rótulo Hidrogênio	BC		BCF	
	$\delta_{\text{calc.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{exp.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{calc.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{exp.}}$ (ppm)
d	7,39	6,94	7,10	6,69
e	9,07	7,92	9,32	7,95
b	7,38	7,03	7,04	6,69
i	7,45	7,03	7,12	7,05
h	7,28	7,03	7,08	7,05
j	8,12	7,63	8,26	7,65
k	7,34	7,63	7,40	7,65
l	4,83	5,13	4,77	5,15
l	4,87	5,13	4,83	5,15
o	7,56	7,33-7,49	7,58	7,34-7,49
q	7,14	7,33-7,49	7,21	7,34-7,49
p	7,54	7,33-7,49	7,57	7,34-7,49
n	8,13	7,33-7,49	8,06	7,34-7,49
m	8,11	7,33-7,49	8,02	7,34-7,49
f	8,56	7,55	8,42	7,47
g	8,96	7,91	8,92	7,93
a	13,71	12,94	14,15	13,36
c	7,81	7,49	---	---

Tabela 4 - Cargas parciais atômicas de Hirshfeld sobre os átomos de carbono do anel A nas chalconas BC e BCF.

Carbono	Molécula	
	BC	BCF
1'	-0,05	-0,06
2'	0,11	0,12
3'	-0,07	-0,08
4'	-0,01	0,13
5'	-0,06	-0,07
6'	-0,02	-0,01

Os espectros de RMN de ¹³C das chalconas dissolvidas em clorofórmio deuterado foram obtidos e estão apresentados na Figura 17 (Apêndice H.1 espectros completos). Os espectros são semelhantes de modo geral, tendo como maior diferença o desdobramento dos sinais referentes a todos os carbonos do anel A da BCF. Isso ocorre devido ao acoplamento entre os carbonos e o flúor ligado ao carbono 4'. O sinal relativo ao próprio carbono 4' é um dupletos em 167,33 ppm ($J = 256,53$ Hz). As constantes de acoplamento com os outros carbonos são J_{CF} : 23,52 Hz; 22,75 Hz; 14,29 Hz; 12,00 Hz e 2,19 Hz. A posição do carbono 4' no espectro de carbono

concorda com os dados calculados relativos às cargas parciais atômicas, mostrando que o efeito do flúor sobre esse carbono é de diminuição de densidade eletrônica tornando-o menos blindado do que os carbonos formando ligação C-O.

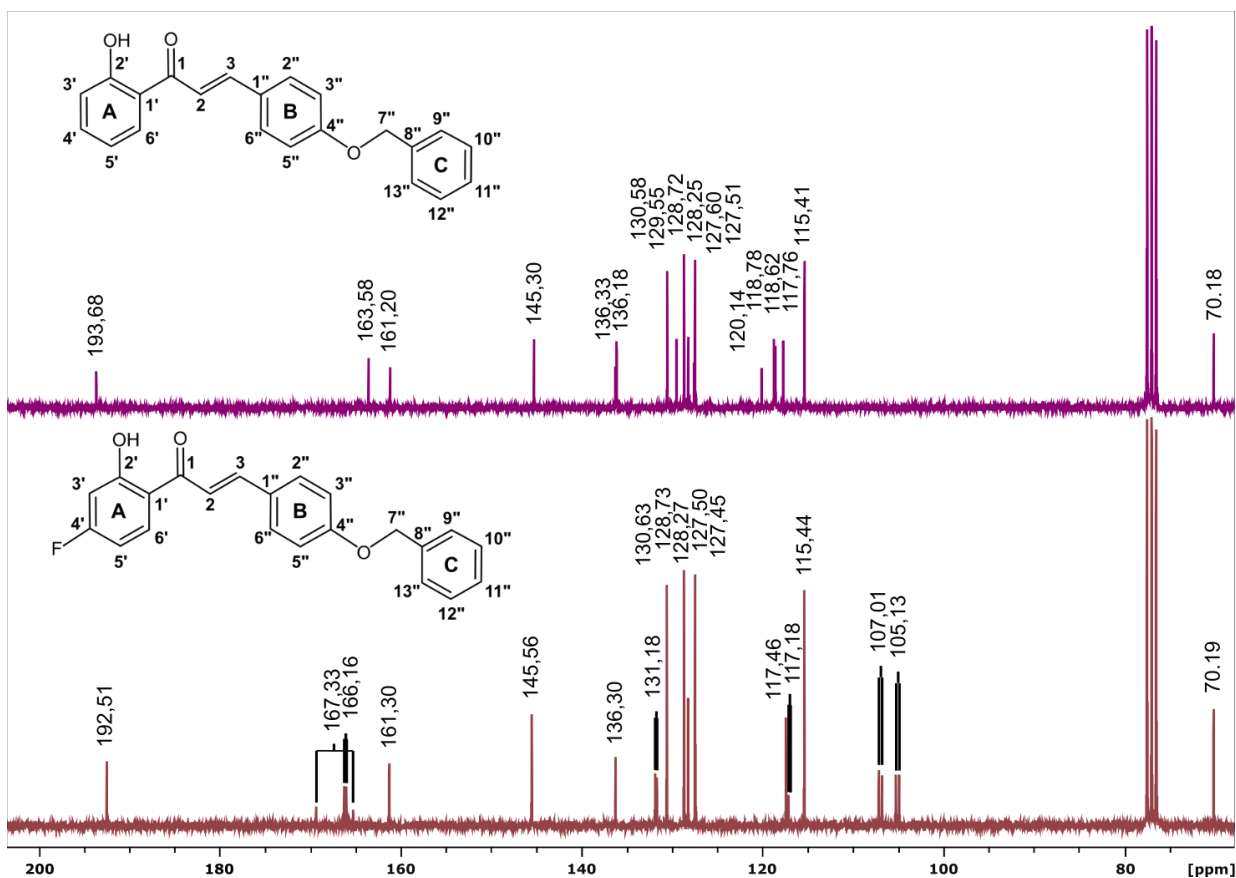


Figura 17 - Espectros de ressonância magnética nuclear de carbono das chalconas BC e BCF, obtidos em clorofórmio deuterado, no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.

Correlacionando os dados de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C com os resultados dos cálculos de cargas parciais e de deslocamentos, pode-se inferir que o flúor, como um elemento altamente eletronegativo, retira densidade eletrônica do carbono ao qual está diretamente ligado, tornando-o menos blindado. A presença do flúor na BCF resulta no aumento da densidade eletrônica sobre os hidrogênios em *orto* no anel aromático em que se encontra, sobre a carbonila, que está ligada ao carbono em *para*, e diminuindo a densidade eletrônica sobre o OH fenólico, que está ligado ao carbono em *meta* e sobre o hidrogênio no carbono α à carbonila.

Esse efeito causado pelo flúor pode levar a conjecturas que se distanciam do entendimento da estrutura atômica e interação eletrostática entre as partículas constituintes do átomo. O flúor de fato é muito eletronegativo e retira densidade eletrônica do átomo ao qual está diretamente ligado. Mesmo possuindo orbitais com simetria e tamanho adequada para

retrodoação π ao carbono, a nuvem eletrônica do flúor é pouquíssimo polarizável ^[175], não sendo suficiente para explicar os dados observados na BCF. Os fluorobenzenos são os exemplos clássicos desse fenômeno e estudos com dados espectroscópicos e cálculos teóricos concluem de forma irrefutável que o efeito predominante do flúor é a polarização da ligação σ F-C. No entanto, essa ligação se assemelhando a uma ligação iônica, devido ao efeito retirador de elétrons do flúor, que gera uma perturbação que se propaga através da nuvem π (Figura 18) ^[176]. Isso gera um aumento da densidade eletrônica sobre os carbonos nas posições *orto* ao flúor, enquanto que diminui a densidade na posição *meta* ^[166,177].

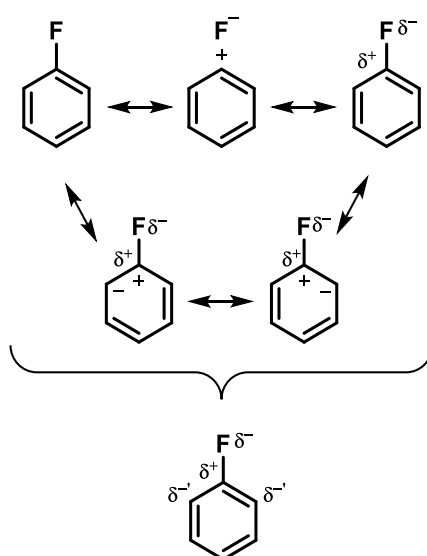


Figura 18 - Estruturas de ressonância com separação de cargas do fluorobenzeno adaptada da literatura ^[176].

Ainda discutindo o efeito do flúor na estrutura da BCF, deve-se trazer à atenção o aumento da blindagem do grupo enona. Um estudo comparativo entre chalconas com anéis A ou B pentafluorados e a chalcona análoga não fluorada mostrou que há uma tendência ainda mais pronunciada do que a encontrada para a BCF ^[172]. O trabalho mostra que o flúor em posições orto ou para à carbonila contribui com estruturas de ressonância, estabilizando a carga positiva sobre o carbono ao qual está ligado, favorecendo a distribuição da densidade eletrônica sobre o grupo enona, mais especificamente sobre a carbonila. A carbonila, por sua vez retira densidade da dupla ligação e esse parece ser o fator responsável pela maior rigidez do grupo enona da BCF em comparação com a BC.

Visto que a BCF contém flúor, um elemento que contém um isótopo magneticamente ativo, o ^{19}F , o espectro de RMN de ^{19}F foi obtido para a BCF em clorofórmio deuterado. A Figura 19 mostra o espectro, onde aparece apenas um sinal relativo ao único flúor que a BCF contém. Esse sinal é um multipeto que se forma pelo acoplamento entre o flúor e os 6 carbonos

do anel aromático, além dos 3 hidrogênios. O deslocamento em -99,72 ppm está no limite superior da faixa normalmente atribuída para flúor ligado ao anel aromático ^[178]. Esse valor de deslocamento é uma consequência da presença de outros dois grupos retiradores de densidade eletrônica no anel, o OH e a C=O.

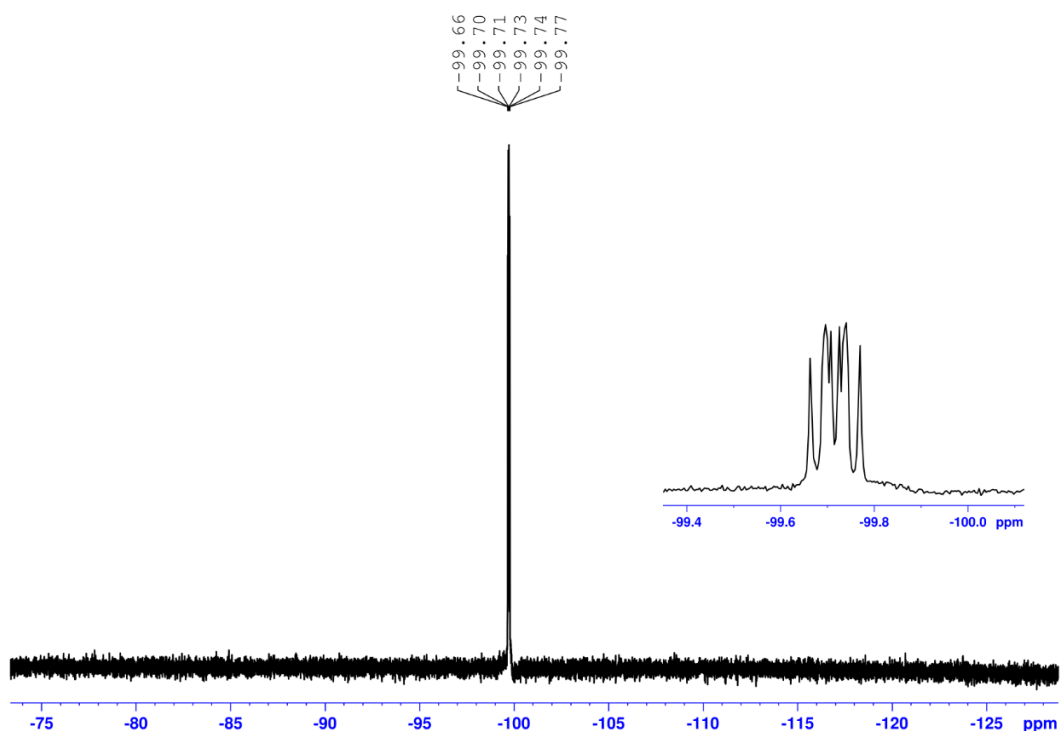


Figura 19 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹⁹F da BCF em clorofórmio deuterado.

Os espectros no infravermelho (Figura 20) das chalconas apresentam uma banda larga e de baixa intensidade na região de 3000 cm⁻¹ devido a presença do O-H fenólico. A banda de estiramento C=O entre 1636 e 1632 cm⁻¹ aparece numa região de menor energia do que o que se observa normalmente em cetonas. Isso se deve à conjugação da carbonila com a ligação dupla do alceno e também à interação de ligação de hidrogênio intramolecular com o OH fenólico (cuja banda não aparece no espectro). Há nas 2-hidroxichalconas, um equilíbrio ceto-enólico, proveniente das posições relativas entre a carbonila e do fenol, a migração do próton ocorre e gera duas estruturas em equilíbrio. Por isso, são encontradas duas bandas na região de C=O no espectro no infravermelho. Os valores de estiramento das bandas de C=O indicam que a essa ligação, na BCF é ligeiramente mais fraca do que na BC, uma consequência da deslocalização de densidade eletrônica gerada pela presença do flúor. Deformações e estiramento nos grupos enona e éter estão entre as mais intensas do espectro. Além disso, as

deformações C-H de aromático são sinais em destaque na região abaixo de 1000 cm^{-1} .

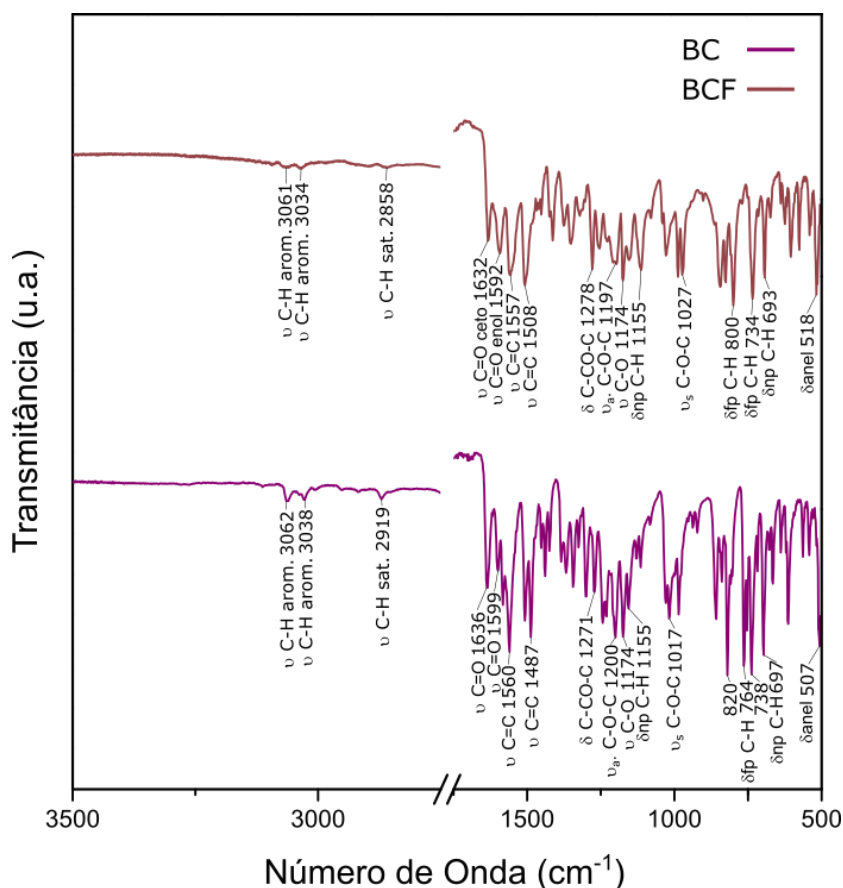


Figura 20 - Espectros no infravermelho das chalconas BC e BCF obtidos no modo ATR.

Os espectros de massas das chalconas dissolvidas em acetonitrila foram obtidos com ionização por *electrospray* no modo positivo (Apêndice C.3). O espectro de massas da BC apresenta o sinal em m/z 331,1318 relativo à espécie $[BC + H]^+$, além desse sinal aparece outro em m/z 447,1940, provavelmente um produto da condensação entre dois 4'-benziloxibenzaldeídos. O espectro de massas da BCF apresenta o sinal relativo ao íon molecular, a espécie $[BCF + H]^+$ na m/z 349,1224, além de um sinal em m/z 375,1581 relativo à chalcona formada por substituição do flúor pelo ânion etóxido.

A lipofilicidade das chalconas foi determinada medindo o coeficiente de partição água-octanol usando o método shake-flask ^[143]. A análise dos complexos não foi possível devido à baixa solubilidade, todas as tentativas de obter uma solução dos complexos em água ou octanol resultou em uma suspensão dos complexos. O equilíbrio hidrofílico/lipofílico é um parâmetro importante para avaliar se uma substância pode permear as membranas celulares, atingir alvos biológicos e interagir com sítios de proteínas ou enzimas ^[179]. O log P ideal para fármacos de distribuição sistêmica é entre 1 e 3, e substâncias com log P mais alto podem ser

pouco solúveis em meios biológicos, enquanto log P mais baixo pode resultar em baixa absorção, levando à baixa atividade em ambos os casos ^[180]. Os coeficientes de partição n-octanol-água das chalconas, BCF $-0,04 \pm 0,03$ e BC $-0,30 \pm 0,03$, mostra que ambas as chalconas são fracamente hidrofílicas. Isso significa que possuem boa solubilidade em meios biológicos, mas podem apresentar má absorção. A fluoretação no anel A da BCF o torna mais lipofílica que a BC e provavelmente pode permear as membranas celulares mais facilmente ^[168,181]. Esse aumento da lipofilicidade está de acordo com o relatado na literatura ^[182].

3.3 - Síntese e Caracterização dos Complexos de Cu(II)

No início do projeto de doutorado, várias tentativas de obtenção dos complexos homoléticos de cobre(II) foram realizadas, variando condições como o solvente ou mistura de solventes, o uso de base, aumento de temperatura e refluxo, resfriamento e evaporação lenta seguindo rotas encontradas na literatura ^[30,31,183]. Somente com uma adaptação do método utilizado por Prajapati e colaboradores, utilizando trietilamina foi possível isolar os complexos na forma de um pó ^[68].

O cobre(II) é uma espécie paramagnética, devido à presença de um elétron desemparelhado no orbital *d*, por isso o cobre(II) é magneticamente ativo, interferindo em medidas de ressonância magnética nuclear. Desse modo, a caracterização dos complexos se baseou em outras técnicas de análise. Os espectros no infravermelho constituem um bom parâmetro comparativo para determinar se houve coordenação ao metal.

Nos espectros no infravermelho dos complexos (Figura 21), o grupo carbonila, um dos sítios de coordenação ao metal, também gera bandas em números de onda diferentes do encontrado na chalcona. Conforme mostrado na Tabela 5, as bandas de carbonila são em 1636 cm^{-1} e 1599 cm^{-1} para a BC e para a BCF 1632 cm^{-1} e 1592 cm^{-1} . Para os complexos da BC, essas bandas estão em 1625 cm^{-1} e 1602 cm^{-1} para o CuBC e 1623 cm^{-1} e 1601 cm^{-1} para o CuBCphen. No caso dos complexos da BCF, as bandas estão em 1625 cm^{-1} e 1601 cm^{-1} para o CuBCF e 1630 cm^{-1} e 1604 cm^{-1} para o CuBCFphen. No caso da BC a variação é de até 13 cm^{-1} e para os complexos da BCF esta diferença é de até 12 cm^{-1} , indicando a coordenação do metal à carbonila. Os dois complexos heteroléticos apresentam, em torno de 1550 cm^{-1} , uma banda que pode ser atribuída à sobreposição de bandas de estiramento C=N e C=C.

Figura 21 - Espectros no infravermelho das chalconas BC e BCF e seus respectivos complexos CuBC e CuBCphen, CuBCF e CuBCFphen obtidos no modo ATR.

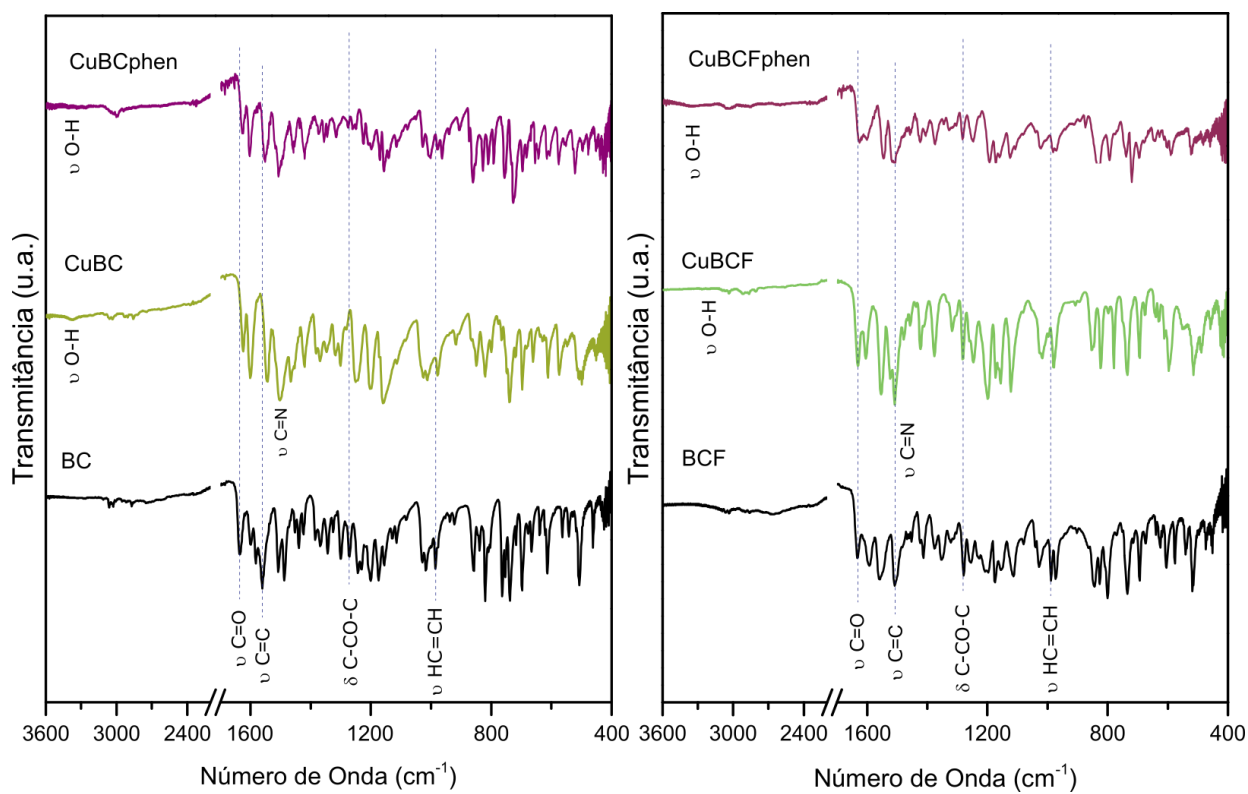


Tabela 5 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho das chalconas e seus respectivos complexos de cobre(II) (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm⁻¹ das bandas análogas nas chalconas livres)

Atribuição	Bandas (cm ⁻¹)					
	BC	CuBC	CuBCphen	BCF	CuBCF	CuBCFphen
ν O-H (água)	-	3362	3336	-	3261/3203	3352
ν C-H (ins.)	3062	3057	3057	3061	3066	3063
ν C-H (ins.)	3028	3032	3028	3034	3034	3038
ν C-H (sat.)	2870	2855	2900	2858	2862	2866
ν C=O (ceto)	1636	1625	1623	1632	1625	1630
ν C=O (enol)	1599	1602	1601	1592	1601	1604
ν C=C	1560	1544	1552	1557	1553	1544
δ C-CO-C	1271	1259	1250	1278	1281	1282
ν _a C-O-C	1200	1201	1197	1197	1198	1193
ν C-O	1174	1159	1156	1174	1172	1172
δ anel	1114	1113	1114	1112	1121	1124
ν HC=CH	986	978	963	988	979	980
δ anel	857	849	859	843	851	830
δ _{fp} C-H	820	820	810	800	780	793
δ _{fp} C-H	764	765	756	734	734	738
δ _{np} C-H	666	661	653	639	640	645
δ anel	507	498	477	518	515	520

A composição elementar em porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio das chalconas e dos complexos apresentam discrepância menor que 0,3 % para todos os complexos

(Tabela 6), tornando possível verificar que os complexos homolépticos se formam na proporção 1:2 Cu(II)/ligante. Conforme pode-se observar na Tabela 6 os complexos CuBC, CuBCF, CuBCFphen possuem uma certa quantidade de água na sua composição, sendo 2:1 a proporção de água por mol de CuBCF, 1:1 no CuBC e 1:2 no CuBCFphen. Esses dados de análise elementar concordam com o obtido pelos espectros no infravermelho. No entanto, o CuBCphen, que também apresenta uma banda na região de estiramento O-H, não apresenta na análise elementar solvente na composição.

Tabela 6 - Dados de análise elementar das chalconas BC e BCF, seus complexos CuBC, CuBCF, CuBCphen e CuBCFphen.

Substância	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
BCF			
Calculado para $C_{22}H_{17}FO_3$	75,85	4,92	0,00
Análise Elementar	75,69	4,93	0,02
Δ	0,16	-0,01	-0,02
BC			
Calculado para $C_{22}H_{18}O_3$	79,98	5,49	0,00
Análise Elementar	79,83	5,57	0,01
Δ	0,13	-0,08	-0,01
CuBCF			
Calculado para $C_{44}H_{32}CuF_2O_6 \cdot 2H_2O$	66,53	4,57	0,00
Análise Elementar	66,78	4,35	0,02
Δ	-0,25	0,22	-0,02
CuBC			
Calculado para $C_{44}H_{34}CuO_6 \cdot H_2O$	71,39	4,90	0,00
Análise Elementar	71,32	4,84	0,01
Δ	0,07	0,06	-0,01
CuBCFphen			
Calculado para $C_{34}H_{24}ClCuFN_2O_3 \cdot 1/2H_2O$	64,25	3,96	4,41
Análise Elementar	64,04	3,89	4,45
Δ	0,21	0,08	-0,04
CuBCphen			
Calculado para $C_{34}H_{25}ClCuN_2O_3$	67,10	4,14	4,60
Análise Elementar	66,93	3,92	4,42
Δ	0,17	0,22	0,18

Os espectros de massas dos complexos foram obtidos utilizando-se uma solução em DMSO devido à baixa solubilidade dos complexos na maioria dos solventes (Apêndice C.1). O espectro de massas do CuBC apresenta um sinal em m/z 722,1740 em relação à espécie $[Cu(BC)_2 + H]^+$, enquanto o espectro do CuBCF apresenta o sinal em m/z 566,0648 que pode ser atribuído como $[Cu(BCF)(DMSO)_2]^+$. A ausência do íon molecular é provavelmente devido à baixa ionização da molécula complexa ou reatividade do complexo em solução. O espectro do CuBC também apresentou um sinal intenso atribuído à BC em 331,1335 m/z , uma outra sugestão de que o complexo esteja sendo consumido. Os espectros de massas dos complexos heterolépticos indicam a presença das espécies formadas pela perda de cloreto por ambos os complexos metálicos, em m/z 572,1137 o íon $[CuBC(phen)]^+$ e em m/z 590,1040 o íon

$[\text{CuBCF}(\text{phen})]^+$, respectivamente. Em ambos, o ligante cloro parece se dissociar em solução, resultando no cátion complexo que é visto como a espécie predominante. Todos os sinais apresentam padrão isotópico adequado à composição proposta.

Os complexos heteroléticos formaram cristais por evaporação lenta da solução mãe e os dados de difração de raio X foram coletados e refinados. Ambos os compostos cristalizam no sistema triclinico e no grupo espacial P-1 (Figura 22), onde uma chalcona desprotonada (BC ou BCF) e uma fenantrolina coordenam bidentadas ao cobre(II) na base. O valor calculado do índice de trigonalidade (τ_5), apresentado por Addison e colaboradores ^[184], indica que ambos os compostos possuem o Cu(II) com uma geometria muito próxima de uma pirâmide de base quadrada. O índice de trigonalidade é um parâmetro estrutural angular que expressa a diferença entre os dois maiores ângulos de ligação ao metal dividida por 60, com resultado variando entre 0 e 1. O valor desse parâmetro determina o quanto uma espécie pentacoordenada de cobre(II) se aproxima de uma das geometrias entre pirâmide quadrada (próximo de 0) e bipirâmide trigonal (próximo de 1). Para os complexos heteroléticos, os calculos utilizando os dados de difração resultaram nos valores de 0,14 e 0,06 para CuBCFphen e CuBCphen, respectivamente.

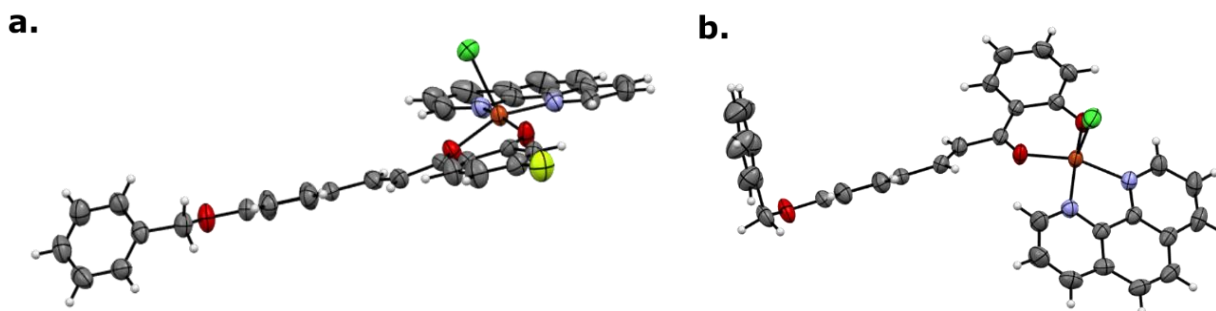


Figura 22 - Estrutura molecular dos complexos CuBCFphen e CuBCphen com elipsóides com nível de 50 % de probabilidade.

Para o refinamento da estrutura do complexo CuBCphen, foi identificada uma molécula de metanol desordenada. Uma máscara de solvente foi calculada com Olex2 e 34 elétrons foram encontrados em um volume de $128 \text{ \AA}^3$ em 1 vazio por célula unitária. Isto foi consistente com a presença de 1 metanol por unidade de fórmula que representou 36 elétrons por célula unitária ($Z = 2$). A análise do espectro no infravermelho do CuBCphen apresentou bandas típicas de estiramento O-H corroborando com a presença de metanol, já os dados de análise elementar não indicam a presença de solvente, o que pode ser uma consequência da maceração e secagem sob vácuo às quais os complexos são submetidos antes da análise

elementar. Tendo em vista que a avaliação da atividade biológica não deve ter a interferência de solventes potencialmente tóxicos.

No CuBCFphen as ligações Cu-O têm 1,8908(15) Å e 1,9800(14) Å, e um ângulo O-Cu-O de 89,93(9)° (Apêndice A.1). Para o CuBCphen, as ligações medem 1,8992(13) Å e 1,9446(13) Å e o ângulo é 92,31(6)°. A ligação Cu-O mais longa é a que envolve o oxigênio da carbonila em ambos os complexos, o que é consistente com outras estruturas semelhantes publicadas na literatura [30,185,186]. Os comprimentos das ligações N-Cu estão entre 2,02 Å e 2,03 Å, e o ângulo N-Cu-N mede entre 81,0° – 81,5° para ambos os complexos. Esses valores se assemelham a aqueles encontrados nos complexos Cu(phen)Cl₂ e Cu₂(phen)₂Cl₄, com maiores comprimentos de ligação N-Cu e menores ângulos N-Cu-N do que os observados para complexos heteroléticos contendo chalconas e fenantrolina [187–190]. É importante destacar que os complexos heteroléticos reportados possuem, na posição apical, o nitrato ao invés do cloro.

A ligação entre o cobre e o cloro é a mais longa da esfera de coordenação, medindo 2,4536(7) e 2,5250(6) Å para os compostos CuBCFphen e CuBCphen, respectivamente. Distâncias maiores do que aquelas encontradas na literatura para as espécies Cu(phen)Cl₂ e Cu₂(phen)₂Cl₄ [187,188]. O comprimento mais longo da ligação apical é consistente com a presença de um efeito pseudo Jahn-Teller operando na configuração eletrônica d⁹ do Cu (II) [75,76,191,192]. Considerando ambos complexos como espécies com geometria piramidal de base quadrada, não há distorção derivada da distribuição eletrônica desigual entre orbitais degenerados, pois o orbital semipreenchido nesse tipo de estereoquímica (*C*_{4v}) é do tipo *b*₁ (*d*_{z²}) [75]. Não havendo, nesse caso um típico efeito Jahn-Teller. No entanto, o acoplamento entre um estado fundamental não degenerado e um estado excitado não degenerado é a origem do alongamento da ligação apical, um acoplamento vibrônico parece gerar esse tipo de distorção [76].

O grupo enona das chalconas é distorcido em CuBCFphen e CuBCphen, resultando na falta de coplanaridade entre os anéis das chalcona, os ângulos de distorção são 12,51° no CuBCFphen, e 51,03° no CuBCphen seguindo a mesma tendência observada nos ligantes. A rotação livre do grupo benziloxi permite um arranjo em que o anel aromático forma um ângulo com os planos médios da chalcona, medindo 61,61° no CuBCFphen e 89,88° no CuBCphen. A distorção no ligante é mais pronunciada no CuBCphen do que no CuBCFphen. Para o CuBCFphen, o anel B da chalcona e o centro do ligante fenantrolina de outra unidade assimétrica estão a uma distância de 3,663 Å, sugerindo interação de empilhamento π [193]. A distância de 3,339 Å entre um átomo de flúor da BCF e um carbono aromático da fenantrolina sugere uma interação C–H...F [194] entre unidades assimétricas distintas, o que contribui para o empacotamento do cristal. Enquanto isso, para o complexo CuBCphen, a principal interação

observada foi do tipo C – H...Cl bifurcada.

Os espectros no UV-Vis em DMSO foram obtidos para as chalconas e os complexos, com as medidas realizadas imediatamente após a dissolução dos produtos (Figura 23). Os espectros das chalconas são muito similares entre si, apresentando três bandas com máximo de absorção nos mesmos valores de comprimento de onda para ambas chalconas. Há uma banda intensa em 367 nm (BC; $\epsilon = 34.999 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$) e 368 nm (BCF; $\epsilon = 23.998 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$), outra banda menos intensa em 265 nm (BC; $\epsilon = 14.502 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$) e 264 nm (BCF; $\epsilon = 8.322 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$), e a terceira banda que aparece com um ombro da banda menos intensa em aproximadamente em 278 nm (BC; $\epsilon = 13.274 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$ e BCF; $\epsilon = 7.427 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$). Todas essas bandas são atribuídas a transições $\pi-\pi^*$ [38].

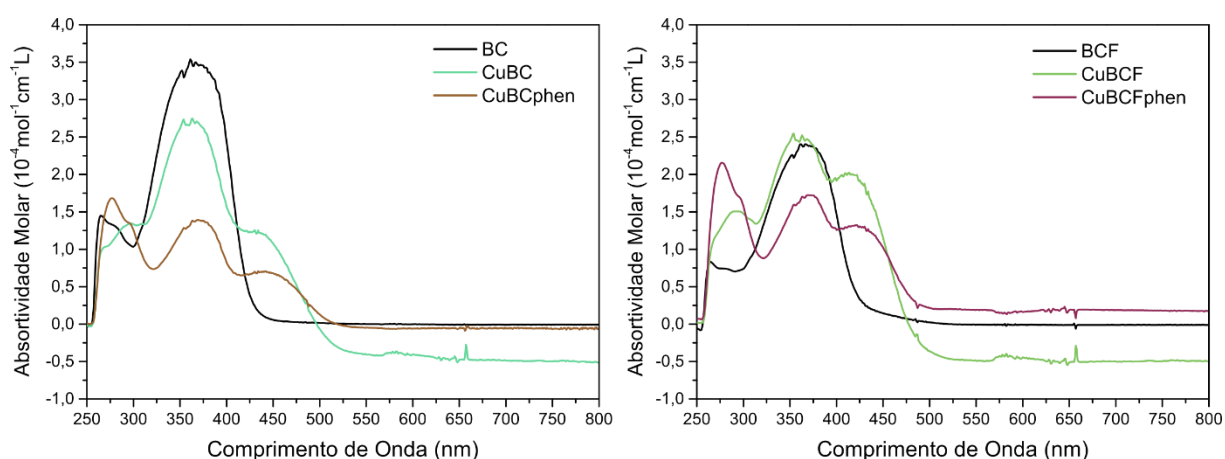


Figura 23 - Espectros de absorção no UV-Vis das chalconas e seus complexos em DMSO.

Os espectros dos complexos apresentam cinco bandas, as três bandas de maior energia são atribuídas a transições $\pi-\pi^*$ nos ligantes. As bandas em torno de 370 nm aparecem deslocadas em relação às respectivas chalconas [CuBC: 362 nm ($\epsilon = 27.533 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$), CuBCF: 359 nm ($\epsilon = 24.353 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$), CuBCphen: 369 nm ($\epsilon = 13.916 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$), CuBCFphen: 368 nm ($\epsilon = 17.229 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$)]. As bandas de maior energia dos espectros dos complexos homoléticos são um pouco mais intensas e mais deslocadas para maior comprimento de onda do que as das chalconas. Já nos complexos heteroléticos, a contribuição das transições $\pi - \pi^*$ da fenantrolina gera uma banda bem intensa em 277 nm para ambos os complexos (CuBCphen $\epsilon = 16.821 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$; CuBCFphen $\epsilon = 21.535 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$). Uma intensa absorção entre 260 nm - 280 nm é uma característica relatada para complexos heteroléticos de fenantrolina e cobre(II), com ou sem chalcona [88,189,195,196].

A banda em torno de 400 nm é citada na literatura para outros complexos de chalconas como sendo transições $n - \pi^*$ e MLCT [68,189]. Essa banda aparece em maior energia

para o CuBCF (413 nm; $\epsilon = 20.186 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$) e o CuBCFphen (421 nm; $\epsilon = 13.228 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$) do que para CuBC (434 nm; $\epsilon = 12.189 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$) e CuBCphen (441 nm; $\epsilon = 7.100 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L}$). Por último, em torno de 580 nm (CuBC: 579 nm, CuBCF: 578 nm, CuBCphen: 576 nm e CuBCFphen: 579 nm) encontram-se bandas atribuídas às transições *d-d* do Cu(II), uma região típica de uma geometria piramidal de base quadrada [189,190,197]. Essas bandas confirmam a geometria determinada por raio X para os complexos heteroléticos, mas não a geometria esperada para os compostos homoléticos, os quais devem apresentar uma geometria quadrada plana [198,199]. Porém, não se deve esquecer que os espectros foram obtidos em DMSO, um solvente conhecido por se coordenar facilmente, que pode ter se ligado ao cobre gerando uma nova geometria de coordenação.

Os complexos de cobre(II) e chalconas foram preparados com interesse em combinar suas propriedades na obtenção de espécies com atividade leishmanicida e/ou antitumoral. A realização de testes *in vitro* com compostos pouco solúveis requer o uso de DMSO, um solvente que pode se comportar como ligante em algumas situações. Portanto, avaliar a reatividade em DMSO é importante para definir que espécies estão em contato com os parasitas, vírus ou células estudadas e compreender melhor resultados.

Os espectros no UV-Vis dos complexos apresentam mudanças ao longo do período no qual as medidas foram realizadas, com a banda de MLCT diminuindo de intensidade (Figura 24). A mudança de coloração das soluções ao longo do tempo, passando de marrom claro para amarelo claro, sugere uma mudança na esfera de coordenação do cobre(II). Nos compostos homoléticos, uma diminuição da intensidade da banda na região de maior energia, além de um *blueshift*, pode ser indicativo da presença de ligante livre. Desse modo, é provável que, em solução de DMSO ocorra uma troca de ligante da chalcona pelo DMSO. Tentativas de realizar as medidas da reatividade em diclorometano para fins comparativos foram frustradas devido à evaporação do solvente, mesmo em cubeta com tampa do tipo rolha.

Os dados de absorbância ao longo do tempo foram convertidos em concentração, utilizando-se a absorvidade molar dos complexos e curvas de concentração versus tempo foram construídas (Figura 25), observando-se as curvas pode-se perceber que as meias-vidas (tempo necessário para alcançar a metade da concentração inicial do complexo) para a reação com DMSO. Para os complexos CuBCF, CuBCFphen e CuBCphen, este valor é superior a 9 horas e, portanto, não podem ser determinados por simples verificação da curva. Enquanto que para o CuBC esse tempo é de 2 horas. A diferença de reatividade entre CuBC e CuBCF indica que a presença do flúor na BCF implica na formação de um complexo mais estável.

A diferença de reatividade entre os complexos homoléticos de Cu(II) com DMSO

pode ser melhor explicada pelo efeito da presença do flúor na BCF, que conforme citado anteriormente aumenta a densidade eletrônica sobre a carbonila dessa chalcona, o que deve contribuir para maior força de ligação ao metal. Além disso, como as chalconas formam quelatos de seis membros com o Cu(II), a estabilidade desses anéis pode ser diminuída pela torção do anel. Uma vez que a planaridade e os ângulos ideais são fundamentais para a sobreposição efetiva dos orbitais do ligante e do metal e, conseqüentemente, força de ligação e estabilidade ^[129]. Uma avaliação dos dados das estruturas otimizadas das chalconas e das estruturas obtidas por difração de raio X dos complexos heteroléticos, indicam que a chalcona BC tende a apresentar maiores distorções na sua estrutura do que a BCF, seja no grupo enona, seja na rotação do substituinte benziloxi, seja na distorção da carbonila em relação ao OH fenólico ou mesmo o maior ângulo de ligação O-Cu-O. Sendo, portanto, provável que nos complexos homoléticos, o efeito estérico e a tensão do anel resultante dessas deformações na BC contribua para a maior reatividade do CuBC frente ao DMSO.

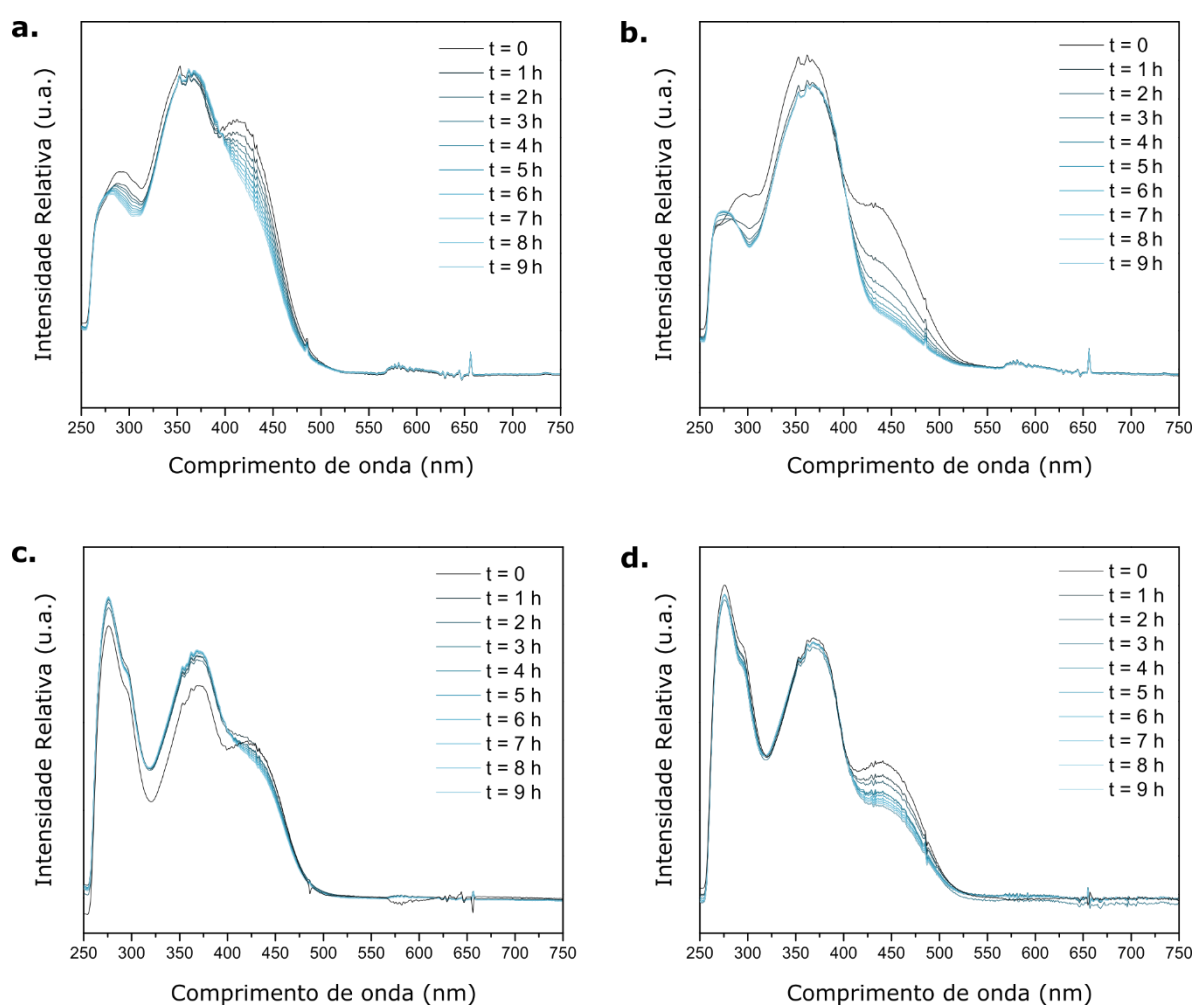


Figura 24 - Espectros UV-Vis dos complexos a. CuBCF, b. CuBC, c. CuBCFphen e d. CuBCphen em DMSO obtidos desde a dissolução e a cada hora por 9 h a 25°C.

No caso dos complexos heterolépticos, a menor reatividade dos complexos indica que a fenantrolina contribui para a estabilidade dos complexos em solução. Sendo a fenantrolina um ligante planar, que apresenta maior rigidez do que as chalconas, o efeito de repulsão estérica entre a chalcona e a fenantrolina no complexo não deve ser tão pronunciado quanto no caso da repulsão entre duas chalconas que se distorcem mais facilmente e possuem um substituinte volumoso com livre rotação.

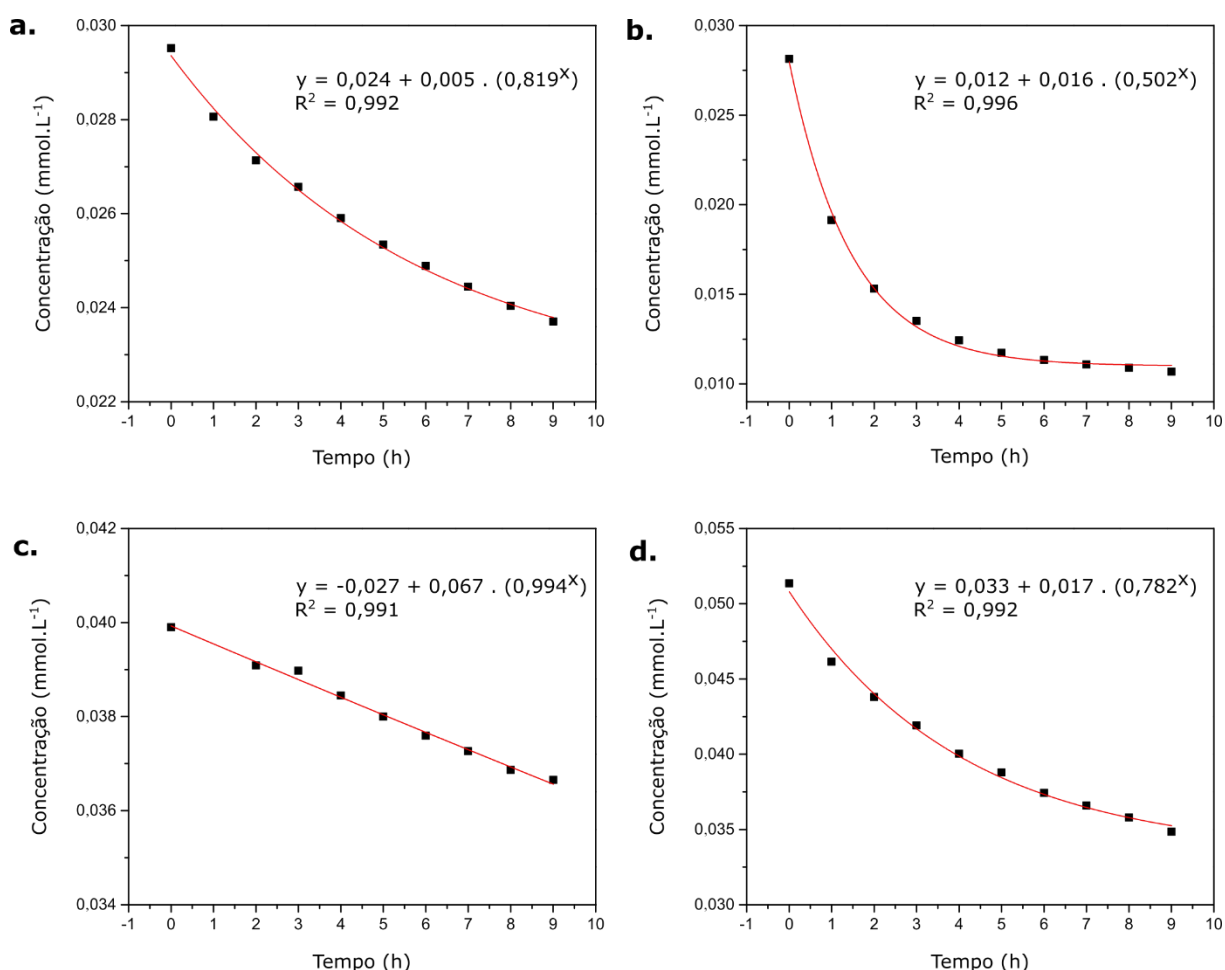


Figura 25 - Curva concentração versus tempo dos complexos a. CuBCF (408 nm), b. CuBC (429 nm), c. CuBCFphen (420 nm) e d. CuBCphen (440 nm) em DMSO a 25 °C.

A simulação TD-DFT (Figura 26) mostra que essas bandas são compostas por duas absorções observadas em 425 nm e 400 nm para CuBCFphen e 427 nm e 412 nm para CuBCphen. Espectros calculados da substituição de cloro por DMSO em CuBCFphen e CuBCphen ($[\text{CuL}(\text{phen})\text{DMSO}]^+$) mostram tendência à superposição das duas absorções e deslocamento para o azul. No caso do CuBCphen há apenas uma transição. A simulação de espectro para a espécie $[\text{Cu}(\text{DMSO})_3\text{phen}]^{2+}$ não mostrou transições em 400 – 500 nm. Os resultados demonstram que as alterações dependentes do tempo nos espectros UV-Vis dos

complexos CuBCFphen e CuBCphen representam descoordenação de chalcona em DMSO.

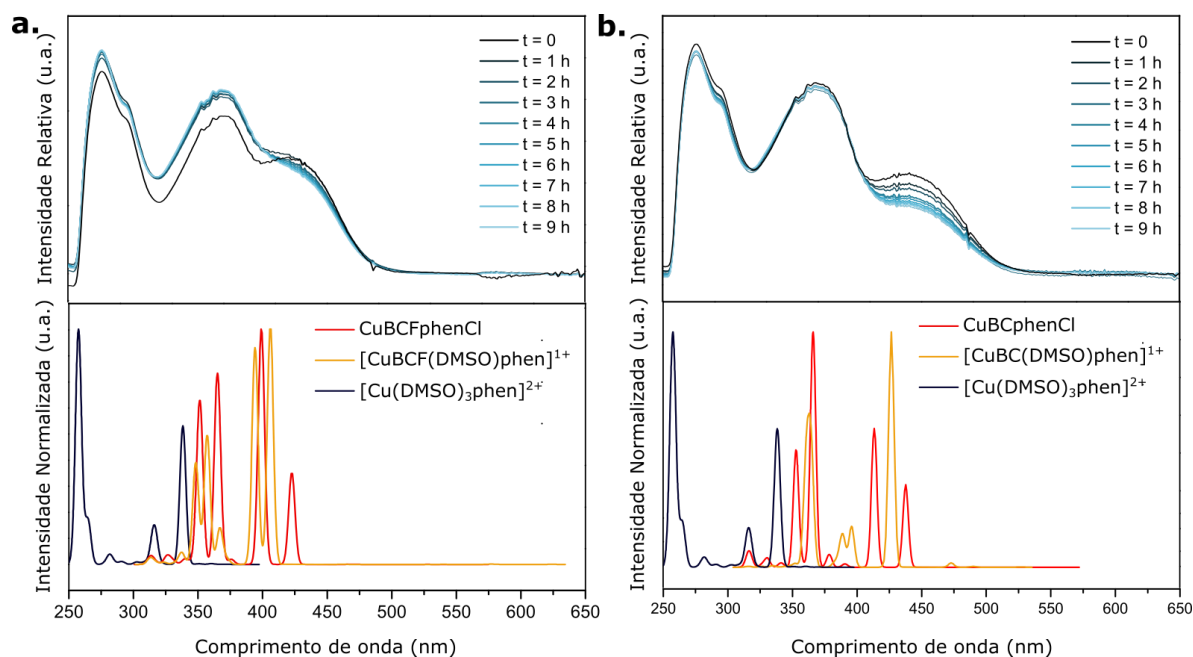


Figura 26 - Espectros eletrônicos dependentes do tempo dos complexos [CuL(phen)Cl] em DMSO e simulação TD-DFT para produtos sugestivos de reação de substituição entre [CuL(phen)Cl] e DMSO para a. CuBCFphen e b. CuBCphen.

3.6 – Avaliação das Potenciais Aplicações Farmacológicas das Chalconas e seus Complexos de Cu(II)

As chalconas e seus complexos de Cu(II) foram avaliadas quanto às suas atividades antitumorais, antileishmania e antivirais. O cloreto de cobre(II) foi incluído no estudo das atividades antileishmania e antitumoral para avaliar a contribuição do íon metálico para a atividade dos complexos com potencial demetalação. Estudos de citotoxicidade foram feitos com macrófagos RAW, fibroblastos embrionários de camundongo (3T3) e com células epiteliais basais alveolares humanas que expressam os receptores SARS-CoV-2 ACE2 e TMPRSS2 (células A549-AT), para inferência da seletividade dos compostos na determinação das atividades antileishmania, antitumoral e anti-SARS-CoV-2, respectivamente.

O estudo preliminar da atividade antitumoral incluiu a doxorrubicina, um fármaco com conhecida atividade antitumoral, como controle positivo (Tabela 7). Os resultados foram expressos como a concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular (GI₅₀) em µM. O índice de seletividade (SI), como a razão entre o GI₅₀ sobre a linhagem não tumoral e o GI₅₀ sobre a linhagem tumoral foi calculado para os casos em que ambos os GI₅₀ estão dentro das faixas de concentração testadas. De acordo com a literatura uma substância com atividade antiproliferativa deve possuir SI maior que 1, indicando que tem maior atividade sobre células

tumorais do que células não tumorais ^[62,63]. Os menores valores obtidos de GI₅₀ foram aqueles relativos à linhagem tumoral de câncer de mama. É importante ressaltar que a linhagem MCF-7 super expressa receptores de estrogênio (ER) ^[200]. Esses receptores se ligam aos chamados fitoestrógenos, moléculas de origem biológica dentre as quais podem ser incluídas as chalconas ^[201–203]. O uso de antagonistas dos ER's é uma das estratégias utilizadas no tratamento de vários tipos de câncer que super expressam esses receptores ^[204,205].

A BCF foi a mais seletiva frente a linhagem celular de câncer de mama, já a BC demonstrou ser ativa contra todas as linhagens, tumorais e não tumorais, sendo, portanto, citotóxica. Esses resultados indicam que a substituição com o flúor na posição 4 do anel A aumenta a atividade e a seletividade da chalcona. Sabe-se que flúor é relacionado com o aumento da permeabilidade celular de certos fármacos e sua interação com biomoléculas ^[167,206]. É possível, também, que a diminuição da densidade eletrônica no carbono β à carbonila torne a BCF mais suscetível a uma reação de adição de Michael com biomoléculas contendo grupos tióis ^[15].

Tabela 7 - Atividade antiproliferativa das chalconas (BC e BCF), complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen, CuBCphen e controles (doxorubicina e CuCl₂.2H₂O) expressa como a concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular (GI₅₀, μM) e índice de seletividade.

Composto	MCF-7		HT29		3T3
	GI ₅₀	SI	GI ₅₀	SI	GI ₅₀
BCF	1,16	n.c.	>100	n.c.	>100
BC	10	1,6	42,4	0,4	16,0
CuBCF	4,6	n.c.	>100	n.c.	>100
CuBC	64,7	0,1	>100	n.c.	6,0
CuBCFphen	1,0	1,0	2,8	0,4	1,0
CuBCphen	9,9	0,1	10,3	0,09	0,97
CuCl₂.2H₂O	4,8	n.c.	>100	n.c.	>100
Doxorubicina	<0,046	n.c.	0,51	n.c.	>46

Concentração = 0,1; 1; 10; e 100 μM (complexos, chalconas, e cloreto de cobre(II)); 0,046; 0,46; 4,6; e 46 μM para doxorubicina. SI = índice de seletividade, calculado como GI₅₀3T3/GI₅₀linhagem tumoral; n.c. = não calculado (ao menos um valor de GI₅₀ maior ou menor do que a concentração do composto avaliado); n.d. = não determinado. Linhagens celulares tumorais humanas: MCF-7 (mama, adenocarcinoma), HT29 (colorretal adenocarcinoma). Fibroblastos embrionários de camundongo: 3T3. *Desvio padrão não fornecido pelos parceiros.

Os resultados obtidos para as chalconas também demonstram o efeito da substituição do grupo benziloxi no anel B. As atividades reportadas para a 2'-hidroxichalcona indicam valores de IC₅₀ de 37,74 ± 1,42 μM e 28,4 μM sobre a linhagem MCF-7 ^[207,208], sendo menos ativas do que as 2'-hidroxi-4''-benziloxichalconas aqui reportadas, BC (10 μM) e BCF (1,16 μM). É importante salientar que o GI₅₀ determina a inibição total no crescimento celular enquanto que o IC₅₀ considera apenas o efeito citotóxico, o qual também é avaliado na determinação do GI₅₀.

Dentre os complexos, aqueles com a BCF foram mais ativos contra a linhagem de câncer de mama, uma consequência da atividade da própria chalcona. Enquanto os derivados da BC parecem ser mais ativos contra a linhagem não-tumoral de fibroblastos, sendo citotóxicos. De modo geral, os complexos heterolépticos foram menos seletivos. Provavelmente, uma consequência da interação e quebra do DNA, comumente reportada para compostos de Cu(II)-phen [28,30,87,88].

A avaliação da inibição de promastigotas do gênero *L. amazonensis* foi feita juntamente com a avaliação da toxicidade dos compostos frente a macrófagos RAW. Os resultados dessa avaliação preliminar foram reportados como a concentração necessária para reduzir 50 % da carga parasitária (EC₅₀) e como a concentração capaz de matar 50 % dos macrófagos (CC₅₀). Os valores de EC₅₀ e CC₅₀ são aproximados porque nenhum dos compostos alcançou 100 % de inibição dos macrófagos ou das promastigotas, inviabilizando o devido ajuste da curva de inibição. O fato de esses compostos não inibirem completamente as promastigotas dentro da faixa de concentração do estudo (1,6 – 50 µM) é um indicio da sua baixa efetividade. Olhando os valores de EC₅₀ (Tabela 8) é evidente que as espécies mais ativas são os complexos heterolépticos mesmo nesse caso, pouco efetivos quando comparado com a anfotericina B, uma das substâncias atualmente utilizadas no tratamento da leishmanias. Nos estudos realizados por Mendonça et al o valor de EC₅₀ encontrado para a anfotericina B é de 0,50 µM, dez vezes mais efetiva que o mais ativo dos compostos testados [209].

Tabela 8 - Atividade antileishmaniana das chalconas (BC e BCF), complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen, CuBCphen, e do controle - CuCl₂.2H₂O, expressa como a concentração citotóxica para 50 % dos macrófagos RAW (CC₅₀, µM) e como a concentração efetiva contra 50 % das promastigotas (EC₅₀, µM) depois de 24h de incubação.

Compostos	CC ₅₀ (µM)*	EC ₅₀ (µM)*
	RAW	<i>L. amazonensis</i>
BCF	>50	~30
BC	~25	>50
CuBCF	~10	>50
CuBC	~25	>50
CuBCFphen	~10	~5
CuBCphen	~20	~13
CuCl₂.2H₂O	>50	>50

Concentrações variando entre 1,6 e 50 µM (complexos, chalconas, e cloreto de cobre(II) dihidratado. RAW (macrófagos RAW) e *L. amazonensis* (promastigotas). *Valores aproximados devido à baixa efetividade, a curva completa de inibição não pode ser ajustada inviabilizando o cálculo do valor exato com o seu desvio padrão.

Dentre os compostos avaliados, BCF, CuBCFphen foram selecionados para a realização de ensaios de infecção. Os melhores resultados foram relativos ao CuBCFphen, no entanto os melhores dados de inibição da infecção foram obtidos para uma concentração de 25 µM, uma concentração o que indica baixa eficiência desse composto (Apêndice F.1).

O ensaio antiviral foi feito com uma avaliação inicial da viabilidade celular da linhagem A549-AT na presença dos compostos. Essa avaliação permite a determinação da concentração máxima em que a viabilidade celular é igual ou superior a 75 %, pois essa deve ser a concentração ideal para a avaliação da atividade antiviral sem interferência da citotoxicidade. O Molnupiravir foi utilizado como controle positivo numa concentração de 10 μ M. Os dados das avaliações da atividade anti-SARS-CoV-2 mostraram que a viabilidade das células A549-AT na presença da BCF a 50 μ M era de 80,2 %, mas BC e CuBCF só foram tolerados até 10 μ M (viabilidades de 87,7 % e 76,9 %, respectivamente) (Tabela 9 e Apêndice G.1). Os complexos CuBC, CuBCFphen e CuBCphen tiveram maior citotoxicidade com viabilidade celular a 2 μ M de 79,8 %, 67,8 % e 57,0 %, respectivamente.

Tabela 9 - Dados de inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade das chalconas BC e BCF e dos complexos CuBCF, CuBC, CuBCFphen e CuBCphen sobre a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.

Substâncias	[] máx citotóxica (μM) A549-ACE2- TRPMSS2	Viabilidade celular (%) A549-ACE2- TRPMSS2	Inibição da replicação viral (%) SARS-CoV-2- mNeongreen
BC	10	87,7	39,4
BCF	50	80,2	< 10
CuBC	2	79,8	< 10
CuBCF	10	76,9	< 10
CuBCphen	2	57,0	84,7
CuBCFphen	2	67,8	85,1
Molnupiravir (10 μM)	-	~100	97
DMSO 1% (controle)	-	~100	< 10

A BCF e os dois complexos homolépticos não inibiram a proliferação do SARS-CoV-2, enquanto a BC e os complexos heterolépticos foram ativos. A BC inibiu a replicação do vírus em 39,4 %, já os complexos CuBCFphen e CuBCphen inibiram o SARS-CoV-2 em 85,1 % e 84,7 %, respectivamente. Complexos contendo a porção Cu-phen são muito conhecidos por interagirem com o DNA e promoverem a sua quebra oxidativa^[28,30,87,88], estudos também confirmam que o mesmo ocorre com o RNA. Portanto, a atividade antiviral dos complexos CuBCFphen e CuBCphen pode estar atrelada a sua interação com RNA viral, diminuindo ou inviabilizando a replicação viral^[195,210-212]. Os valores de inibição que esses complexos apresentaram se aproxima do obtido para o Molnupiravir, mas deve-se destacar que os complexos estavam concentração menor do que o fármaco de referência, indicando o potencial desses compostos no que tange à inibição da replicação do SARS-CoV-2.

3.7 – Conclusões Parciais e Perspectivas

Nessa etapa do trabalho de doutoramento foram sintetizadas duas chalconas já reportadas na literatura a BC e a BCF, que tiveram suas estruturas bem caracterizadas e comparadas com dados reportados. A correlação entre dados de ressonância magnética nuclear e estudos teóricos evidenciou as diferenças estruturais promovidas pela presença do flúor na chalcona BCF em comparação com a sua análoga não fluorada. Demonstrando que as duas benziloxichalconas são um bom modelo para a avaliação do efeito do flúor. Dois complexos inéditos de cada chalcona com Cu(II) foram obtidos, dois deles homolépticos e dois heterolépticos contendo fenantrolina. Os complexos reagem trocando chalconas por DMSO com diferentes velocidades, indicando que a presença da chalcona fluorada e a fenantrolina como ligante auxiliar diminui a reatividade desses compostos frente ao DMSO. Demonstrando que a BCF formou complexos mais estáveis em solução, provavelmente devido às maiores densidade eletrônica sobre a carbonila e acidez do fenol. A avaliação da atividade antitumoral das chalconas e dos complexos mostrou que a BCF é menos citotóxica que a sua análoga e seus derivados são seletivos para câncer de mama. Os complexos heterolépticos apresentaram os menores valores de GI₅₀, porém foram menos seletivos. Indicando que a fenantrolina, embora contribua para a estabilidade dos complexos, torna-os pouco seletivos. Os mesmos complexos também demonstraram boa inibição da replicação do SARS-CoV-2, com valores acima de 80 %. Os resultados indicam que a espécie Cu(II)-phen, conhecida por interagir com ácidos nucleicos, parece ser a responsável pelos resultados de inibição obtidos para os complexos heterolépticos. As benziloxichalconas apresentadas são um bom modelo para a avaliação do efeito do flúor, sendo que a chalcona fluorada:

Este capítulo foi reproduzido e adaptado com permissão da *Inorganica Chimica Acta*. 560, 2024, 121806. © 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

Capítulo 4 – Caracterização das 3-O-propargilbenziloxiflavonas e seus Complexos de Au(I).

4.1 - Introdução

Nesse capítulo é discutida a obtenção dos flavonóis derivados das chalconas BC e BCF, a 2-(4-(benziloxi)fenil)-3-hidroxi-4H-cromen-4-ona (BFOH) e a 2-(4-(benziloxi)fenil)-7-fluoro-3-hidroxi-4H-cromen-4-ona (BFFOH). A conversão desses flavonóis em 3-O-propargilflavonas, gerou os ligantes usados na obtenção de quatro complexos inéditos de Au(I) com a estrutura do tipo Au(L)PR_3 , onde L é a 3-O-propargilflavona desprotonada, e PR_3 é uma fosfina PTA ou PPh_3 (Figura 27). A avaliação da atividade biológica dos complexos não foi realizada devido à baixa solubilidade em DMSO, o que leva à precipitação em meio de cultura. Os ligantes, no entanto, estão sendo utilizados em estudos da atividade antitumoral, no entanto os resultados não ficaram disponíveis até a presente data.

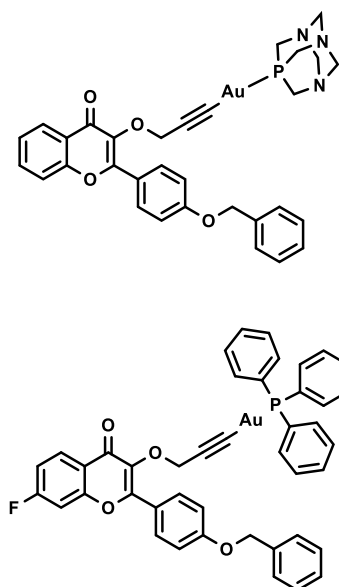


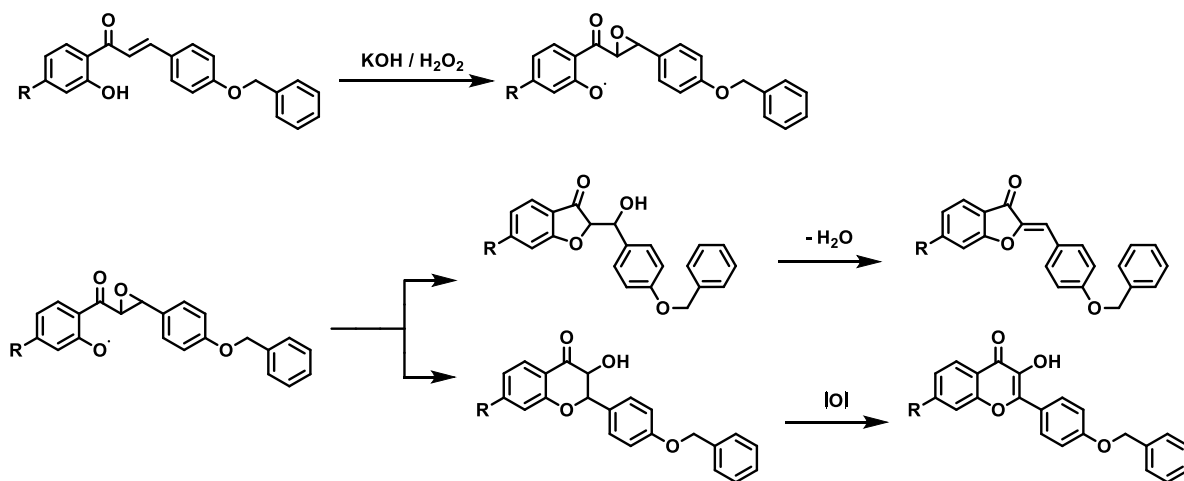
Figura 27 - Estruturas dos complexos a serem discutidos nesse capítulo.

4.2 - Caracterização das 3-hidroxi flavonas e 3-O-propargilflavonas derivadas

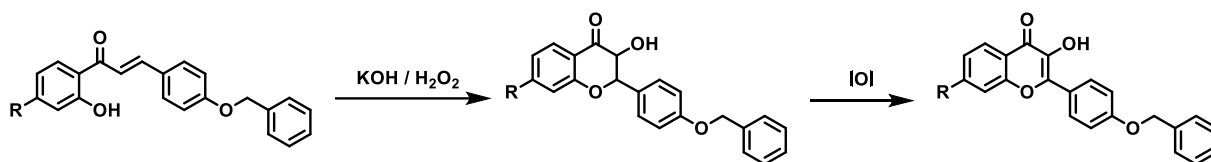
Algumas metodologias foram testadas para a obtenção dos flavonóis, sendo que a de melhor rendimento foi uma adaptação do método descrito por Sobottka e colaboradores ^[69]. A síntese dos flavonóis foi realizada via ciclização oxidativa de Algar-Flynn-Oyamada ^[213]. Embora seja muito utilizada na obtenção de flavonóis, essa reação não possui um mecanismo definido, sendo duas propostas mais aceitas dentre as várias alternativas encontradas na

literatura (Esquema 13). Ademais, durante nessa reação há a formação de um co-produto (a aurona correspondente) via ciclização no carbono α da chalcona. Um mecanismo propõe a formação de um epóxido com os carbonos α e β da chalcona e a subsequente ciclização desse epóxido ocorrendo no carbono α ou β dá origem a aurona ou ao flavonol, respectivamente. No entanto, não foi possível comprovar a formação do epóxido devido ao curto tempo de vida que a espécie deve possuir. O outro mecanismo proposto seria a ciclização pelo ataque do fenóxido ao carbono β , seguido pelo ataque eletrofílico do peróxido no carbono α , formando o flavonol [214,215].

Via formação de epóxido



Via ciclização seguida por ataque eletrofílico



Esquema 13 - Mecanismos propostos para a reação de ciclização oxidativa de Algar-Flynn-Oyamada [214,215].

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos flavonóis foram obtidos em clorofórmio deuterado (Figura 28 e Apêndice H.2 espectros completos). O único sinal fora da região de aromáticos nos espectros é o singlete referente aos hidrogênios do CH₂ do grupo benziloxi (5,19 ppm para BFOH e 5,16 ppm para BFFOH). Em torno de 7,0 ppm está um singlete largo referente ao grupo hidroxila ligado ao carbono 3 do anel piranona, em 7,00 ppm para a BFOH e 6,96 ppm para a BFFOH. A soma das integrais dos dois espectros dá 16 H, o que parece ser o resultado da sobreposição do sinal do CDCl₃ com um multipeto no espectro da BFFOH, que deveria possuir 15 H.

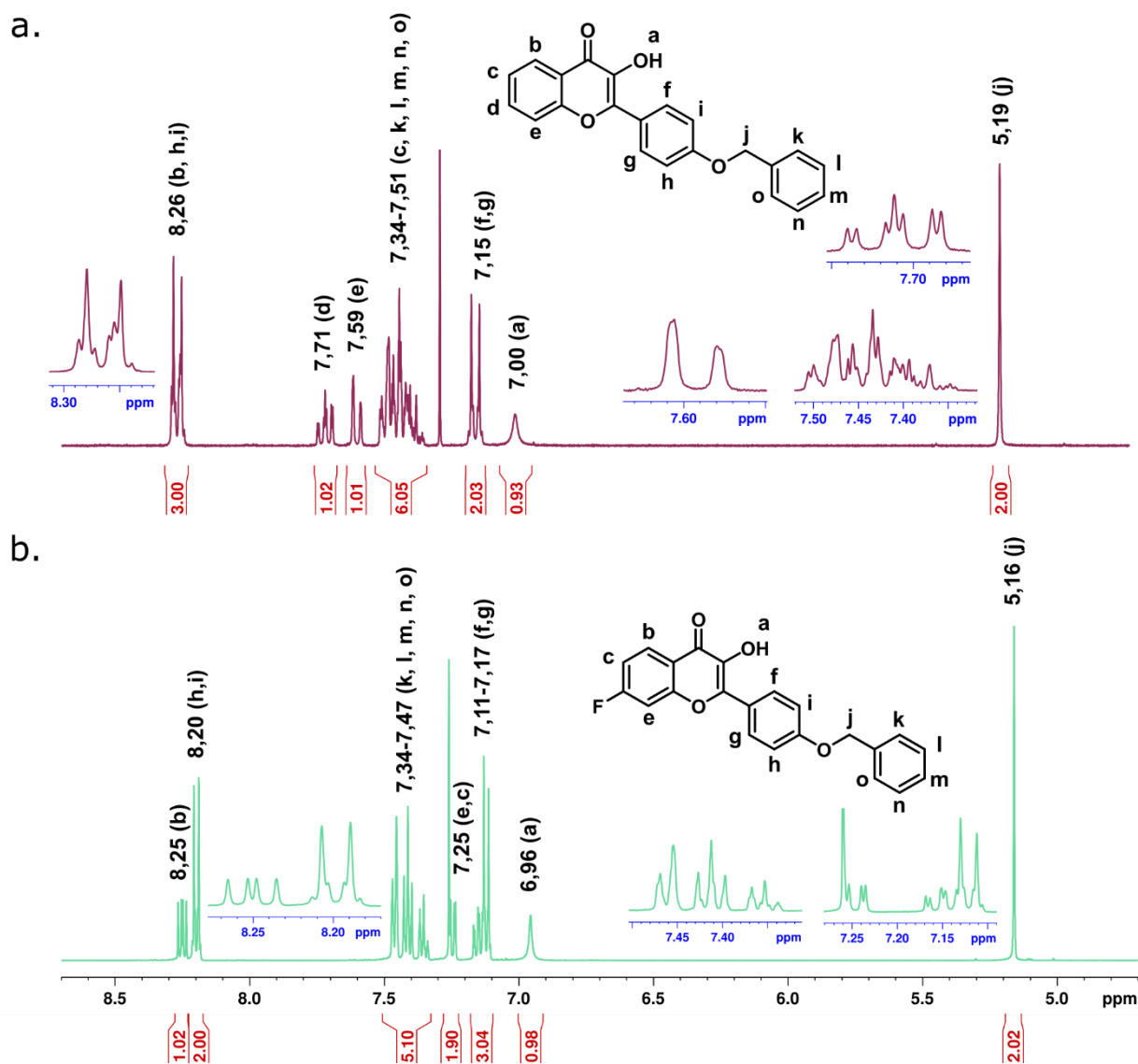


Figura 28 - Espectros de RMN de ^1H dos flavonóis a. BFOH e b. BFFOH em clorofórmio deuterado, sendo o espectro da BFOH obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 300 MHz. Já o espectro da BFFOH foi obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500 MHz..

Assim, como nas chalconas, os sinais na região de aromáticos são bastante complexos pois incluem os hidrogênios dos três anéis aromáticos com diferentes padrões de substituição. Os hidrogênios do anel A da BFOH não são equivalentes e da mesma forma que na BC, os hidrogênios **b** - **d** dão origem a sinais de segunda ordem. Seriam dois dupletos de dupletos para **b** e **e**, e dois dupletos de dupletos de dupletos para **d** e **c**. No entanto, devido à sobreposição com outros sinais, só é possível verificar a posição exata dos hidrogênios **d** ($\delta_d = 7,71$ ppm) e **e** ($\delta_e = 7,59$ ppm), essa sobreposição também não permite calcular os valores das constantes de acoplamento. Assim, o deslocamento aproximado para o hidrogênio **b** é 8,27 ppm, já o hidrogênio **c** é atribuído dentro da faixa do multipletos entre 7,34 – 7,51 ppm. Os sinais

dos hidrogênios do anel B da BFOH são visíveis no espectro como dois dupletos com sinais de menor intensidade ao redor ^[169–171]. Os hidrogênios **h** e **i** são atribuídos ao sinal em 8,26 ppm (2 dd; $J_{\text{orto}} = 9,16$ Hz; $J_{\text{meta}} = 2,19$ Hz), onde há também o sinal do hidrogênio **b** sobreposto. Já os hidrogênios **f** e **g** dão origem ao sinal em 7,15 ppm (2 dd; $J_{\text{orto}} = 9,08$ Hz; $J_{\text{meta}} = 1,95$ Hz). No anel C os 5 hidrogênios (**k**, **l**, **m**, **n** e **o**) aparecem como o multipeto entre 7,34-7,51 ppm. Os dados de RMN de ¹H da BFOH encontrados na literatura ^[69] estão relacionados na Tabela 10 e são comparados aos experimentais, indicando uma mínima discrepância entre eles. Os dados de RMN de ¹H do BFFOH não foram encontrados na literatura.

Tabela 10 - Comparativo dos dados de ¹H-RMN de hidrogênio experimentais e reportados ^[69] para o flavonol BFOH em clorofórmio deuterado.

δ exp. BFOH (ppm)	J (Hz)	δ rep. BFOH(ppm)	J (Hz)	Atribuição
8,27; 1H (dd)	----	8,23; 1H (d)	8,0	b
8,26; 2H (2 dd)	9,16; 2,17	8,22; 2H (dd)	7,1; 2,1	h,i
7,71; 1H (ddd)	8,56; 6,97; 1,66	7,67; 1H (ddd)	8,5; 6,9; 1,7	d
7,59; 1H (dd)	8,51; 0,76	7,54; 1H (dd)	8,5; 0,7	e
7,34 – 7,51; 6H (m)	----	7,29 - 7,48; 6H (m)	----	c,k,l,m,n,o
7,15; 2H (2 dd)	9,08; 1,95	7,10; 2H (dd)	7,1; 2,1	f,g
5,19; 2H (s)	----	5,14; 2H (s)	----	j

O espectro da BFFOH apresenta algumas diferenças, em relação ao espectro da BFOH, pois o anel A possui 3 hidrogênios. Conforme explicitado no capítulo anterior, os hidrogênios no mesmo anel que o flúor, acoplam com ele. Além disso, o flúor modifica a densidade eletrônica no anel A alterando os valores dos deslocamentos em relação a aqueles encontrados para a BFOH. O sinal mais deslocado do espectro é relativo ao hidrogênio **b**, que aparece como um dupeto de dupletos em 8,25 ppm ($J_{\text{b,F}} = 6,29$ Hz; $J_{\text{b,c}} = 8,95$ Hz). Os outros dois hidrogênios geram sinais que se sobrepõem aos sinais de outros hidrogênios, no entanto ainda é possível determinar seus deslocamentos e obter as constantes de acoplamento. O hidrogênio **e** corresponde a um dupeto de dupletos em 7,25 ppm ($J_{\text{e,F}} = 9,17$ Hz; $J_{\text{e,c}} = 2,32$ Hz), o qual está sobreposto ao sinal residual de clorofórmio. Por fim, o hidrogênio **c** corresponde a um dupletos de dupletos de dupletos em 7,25 ppm ($J_{\text{c,F}} = 10,87$ Hz; $J_{\text{c,b}} = 8,57$ Hz; $J_{\text{c,e}} = 2,35$ Hz), se sobrepondo ao sinal dos hidrogênios **f** e **g**.

Comparando os dados dos hidrogênios do anel A dos dois flavonóis, pode-se perceber que os hidrogênios **c** e **e** da BFFOH estão mais blindados do que seus análogos na BFOH. Uma provável consequência da polarização da ligação C-F, levando a uma redistribuição dos elétrons π no anel A, assim como foi discutido no capítulo 1. Os hidrogênios do anel B da BFFOH, assim como o da BFOH são evidentes no espectro, **h** e **i** em 8,20 ppm (2 dd; $J_{\text{orto}} = 8,98$ Hz; $J_{\text{meta}} = 1,94$ Hz) e **f** e **g** em 7,12 ppm (2 dd; $J_{\text{orto}} = 9,07$ Hz; $J_{\text{meta}} = 1,93$ Hz). No caso dos hidrogênios **f** e

g há uma sobreposição com o sinal relativo ao hidrogênio **c**. No anel C da BFFOH os 5 hidrogênios (**k**, **l**, **m**, **n** e **o**) geram sinais sobrepostos formando o multiplete em 7,34 – 7,47 ppm. Os valores de deslocamento dos hidrogênios dos anéis B e C não diferem muito entre os flavonóis.

As estruturas de BFOH e BFFOH foram otimizadas e a RMSD entre os dois flavonóis foi de 1.05 Å, o que implica que a presença do átomo de flúor causa uma diferença pouco significativa entre as estruturas dos dois flavonóis. Esse valor é menor do que encontrado para as chalconas e isso se deve ao fato de que as flavonas possuem uma estrutura cíclica no lugar de um grupo enona de cadeia aberta, reduzindo os possíveis efeitos de distorção da estrutura. Os ângulos de ligação, de distorção e entre os anéis aromáticos da BFOH e BFFOH estão listados no apêndice B.2. Não há diferença maior que 1 ° entre os ângulos de ambos flavonóis, exceto para aqueles que envolve o anel C, que pertence ao grupo benziloxi e possui livre rotação.

Para facilitar a comparação dos dados calculados com os resultados experimentais, a numeração dos átomos na estrutura dos flavonóis deve seguir o modelo estabelecido na Figura 29. A numeração dos oxigênios segue a numeração do carbono secundário ao qual o oxigênio está ligado. No caso dos hidrogênios, as letras serão as mesmas utilizadas na interpretação dos espectros de RMN de ¹H.

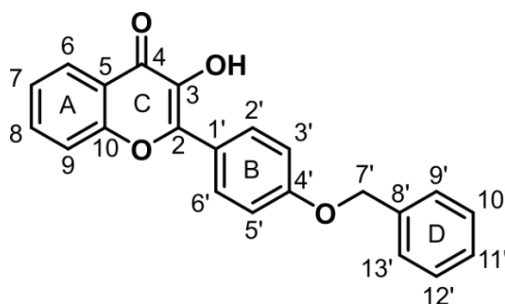


Figura 29 - Numeração utilizada para os carbonos e anéis dos flavonóis.

Os valores de deslocamento calculados para os hidrogênios dos flavonóis BFOH e BFFOH estão relacionados na Tabela 11 juntamente com os valores experimentais. Os valores calculados para diferem dos valores experimentais com uma variação média de cerca de $\pm 0,8$ ppm. As maiores diferenças são encontradas nos hidrogênios do anel B e C para ambos flavonóis, com uma diferença de até 1,9 ppm, sendo os valores previstos para os hidrogênios **f** e **g** de ambas moléculas e **o** apenas para o BFOH, os que mais destoam do experimental. Os cálculos indicam um hidrogênio **a** mais blindado em BFFOH, o que não se confirma experimentalmente. A tendência de menor blindagem nos hidrogênios **e** e **c** para a BFOH

encontrada nos deslocamentos calculados é confirmada pelos dados experimentais. No entanto, os valores calculados indicam menor blindagem para o hidrogênio **b** da BFFOH, o que é contrariado pelos deslocamentos muito similares para os dois flavonóis no espectro experimental.

Conforme explicitado no capítulo anterior, o flúor exerce um efeito retirador de densidade eletrônica sobre o carbono em que está ligado, tendo um efeito de aumento na densidade eletrônica sobre os hidrogênios em *orto* ao flúor no anel aromático, porém diminui a densidade eletrônica sobre o hidrogênio em *meta*. No caso das chalconas, isso é exatamente o que ocorre, no entanto nos flavonóis não há um efeito pronunciado sobre o hidrogênio em *orto* ao flúor (**b**). A ciclização do grupo enona parece redistribuir a densidade eletrônica desse grupo entre os dois anéis A e D, diminuindo o efeito de diminuição de densidade sobre o hidrogênio **b**.

Tabela 11 - Comparativo entre os valores de deslocamento de hidrogênio experimentais e calculados para BFOH e BFFOH.

Substância Rótulo Hidrogênio	BFOH		BFFOH	
	$\delta_{\text{calc.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{exp.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{calc.}}$ (ppm)	$\delta_{\text{exp.}}$ (ppm)
e	8,25	7,59	7,87	7,25
d	8,17	7,71	----	----
c	7,89	7,34-7,51	7,59	7,25
b	8,74	8,27	8,82	8,25
a	7,55	7,03	7,42	7,05
i	7,72	8,26	7,90	8,20
f	9,05	7,15	8,93	7,12
g	8,32	7,15	8,09	7,12
h	7,77	8,26	7,44	8,20
j	5,47	5,19	5,06	5,16
j	5,45	5,19	4,99	5,16
o	8,96	7,34-7,51	8,19	7,34-7,47
k	7,97	7,34-7,51	8,23	7,34-7,47
l	7,41	7,34-7,51	7,58	7,34-7,47
n	7,80	7,34-7,51	7,58	7,34-7,47
m	7,12	7,34-7,51	7,21	7,34-7,47

Ainda com o objetivo de entender qual é o efeito do flúor no caso da BFFOH, as cargas parciais de Hirshfeld dos átomos de carbono do anel A foram calculadas para os flavonóis BFOH e BFFOH (Tabela 12). Os dados indicam que, assim como nas chalconas o efeito no flúor no esqueleto carbônico situa-se no carbono ao qual o flúor está diretamente ligado, com esse carbono possuindo uma carga parcial positiva assim como os carbonos diretamente ligados ao oxigênio.

Tabela 12 - Cargas parciais atômicas de Hirshfeld sobre os átomos de carbono do anel A nos flavonóis BFOH e BFFOH.

Carbono	Molécula	
	BFOH	BFFOH
8	-0,01	0,13
7	-0,04	-0,05
6	-0,02	0,00
5	-0,04	-0,04
10	0,10	0,11
9	-0,05	-0,06

Os espectros de RMN de ^{13}C dos flavonóis em clorofórmio deuterado foram obtidos e estão apresentados na Figura 30 (Apêndice H.2 espectros completos). O espectro da BFOH apresenta, além do sinal do clorofórmio, 18 sinais, dos quais 4 sinais são atribuídos a dois carbonos magneticamente equivalentes cada um, totalizando 22 carbonos. No caso do espectro do BFFOH, 5 sinais estão desdobrados devido ao acoplamento entre os carbonos e o flúor ligado ao carbono 8. O sinal relativo ao carbono 8 corresponde a um duplete em 165,63 ppm ($J = 254,99$ Hz) quase 2 ppm a menos que o carbono ligado ao flúor no espectro da BCF, indicando que a ciclização da enona exerce um pequeno efeito de aumento na blindagem desse carbono. Os outros carbonos do anel A geram os dupletos em 156,23 ppm ($J_{\text{CF}}: 13,68$ Hz); 145,63 ppm ($J_{\text{CF}}: 2,00$ Hz); 127,92 ppm ($J_{\text{CF}}: 11,61$ Hz); 113,72 ppm ($J_{\text{CF}}: 23,09$ Hz); 104,65 ppm ($J_{\text{CF}}: 25,09$ Hz).

Assim como na BCF, o carbono ligado ao flúor é menos blindado do que os carbonos da ligação C-O entrando em concordância com os dados calculados relativos às cargas parciais atômicas, mostrando que o efeito do flúor sobre esse carbono é de diminuição de densidade eletrônica. Olhando para os outros carbonos do anel A percebe-se que a presença do flúor torna alguns deles mais blindados do que seus equivalentes na BFOH, confirmando o efeito de redistribuição da densidade eletrônica do anel causado pelo flúor, conforme discutido no capítulo 3.

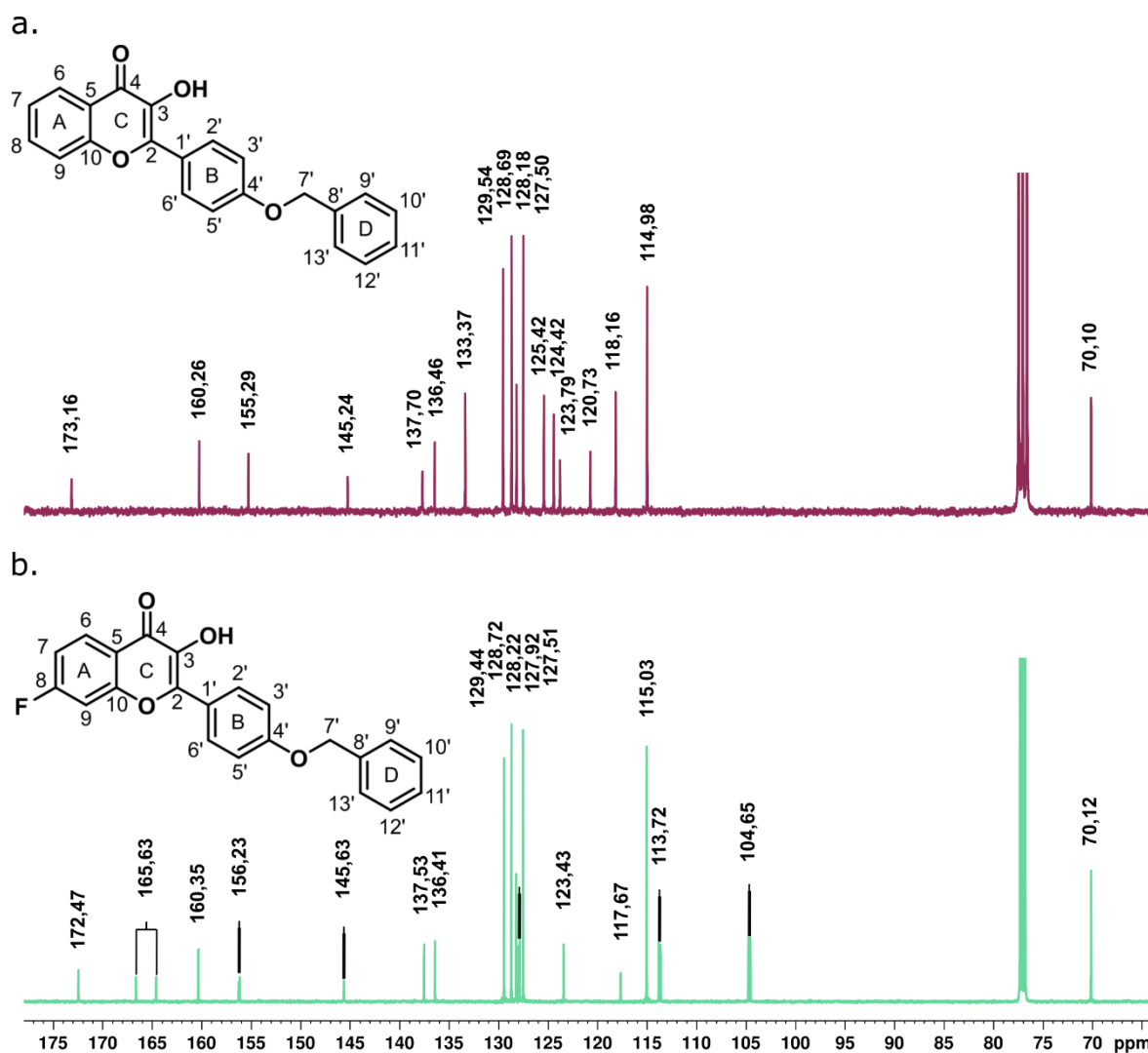


Figura 30 - Espectros de ressonância magnética nuclear de carbono dos flavonóis BFOH e BFFOH, obtidos em clorofórmio deuterado. O espectro da BFOH foi obtido com o equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 76 MHz, já o espectro da BFFOH foi obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.

O espectro de RMN de ^{19}F foi obtido para a BFFOH em clorofórmio deuterado. A Figura 31 mostra o espectro, onde aparece apenas um sinal relativo ao flúor no anel A da BFFOH. Esse sinal aparece como singlete mesmo havendo acoplamentos entre ^{19}F , ^1H e ^{13}C , porque o experimento foi feito no modo desacoplado. O deslocamento do flúor em -102,98 ppm mostra que esse flúor está mais blindado do que aquele na chalcona precursora, BCF, que aparecia em -99,72 ppm. Esse resultado confirma o discutido acima com os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , que a ciclização da chalcona aumenta a densidade eletrônica no anel A.

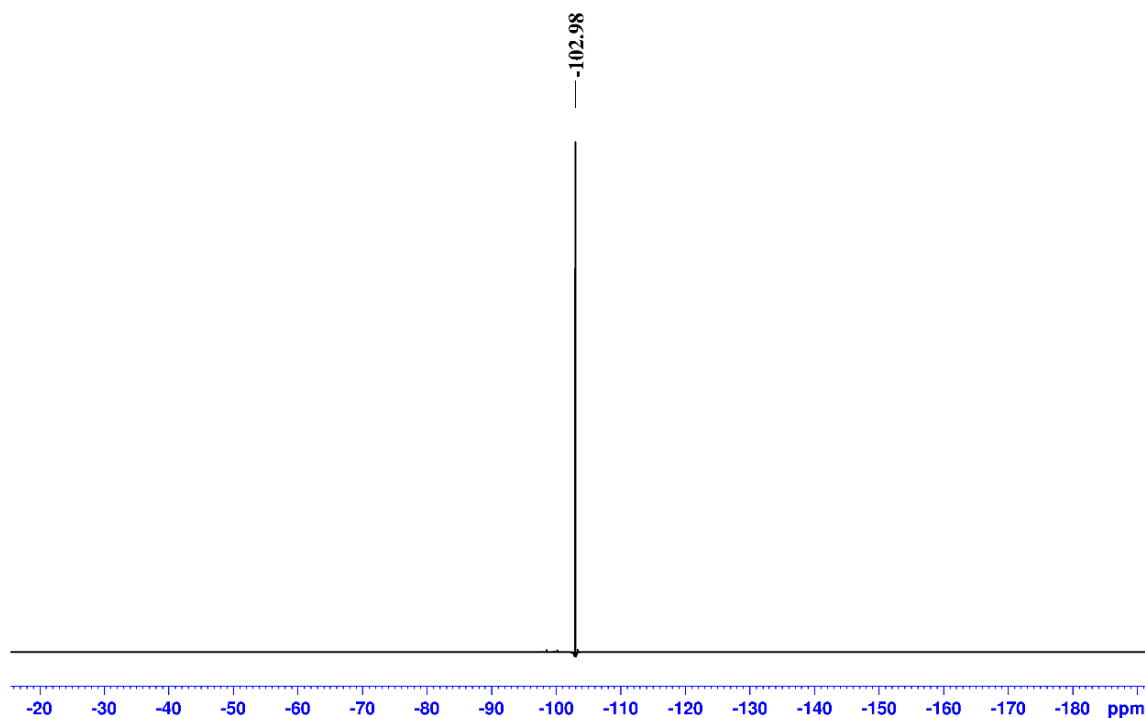


Figura 31 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{19}F desacoplado do BFFOH em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker Avance, com frequência de 470 MHz.

Os espectros no infravermelho de ambos flavonóis foram obtidos no modo ATR (Figura 32). Acima de 3200 cm^{-1} são observadas as bandas largas e de baixa intensidade atribuídas ao estiramento da ligação O-H do grupo ligado ao carbono 3 dos flavonóis. Essas bandas aparecem numa região similar à reportada para outros flavonóis, entre 3390 cm^{-1} e 3180 cm^{-1} [132,216]. Para o BFOH, a banda está em 3261 cm^{-1} , no BFFOH que é o análogo fluorado a banda aparece em menor número de onda, 3246 cm^{-1} . Essa diferença entre as bandas, confirma o que já foi discutido anteriormente, sobre o efeito do flúor de retirada de densidade eletrônica. Esse efeito resulta em uma ligação O-H mais fraca para o BFFOH que no BFOH. As bandas de estiramento C=O e C=C aparecem em regiões similares em ambos flavonóis, assim como as bandas de deformação C-H dentro e fora do plano. As bandas de estiramento C-O também indicam a diminuição de densidade eletrônica proveniente da presença do flúor. Estando a banda em 1252 cm^{-1} para a BFFOH e em 1241 cm^{-1} para a BFOH. O mesmo ocorre com as bandas de estiramento C-O-C, em 1116 cm^{-1} para a BFFOH e em 1106 cm^{-1} para a BFOH.

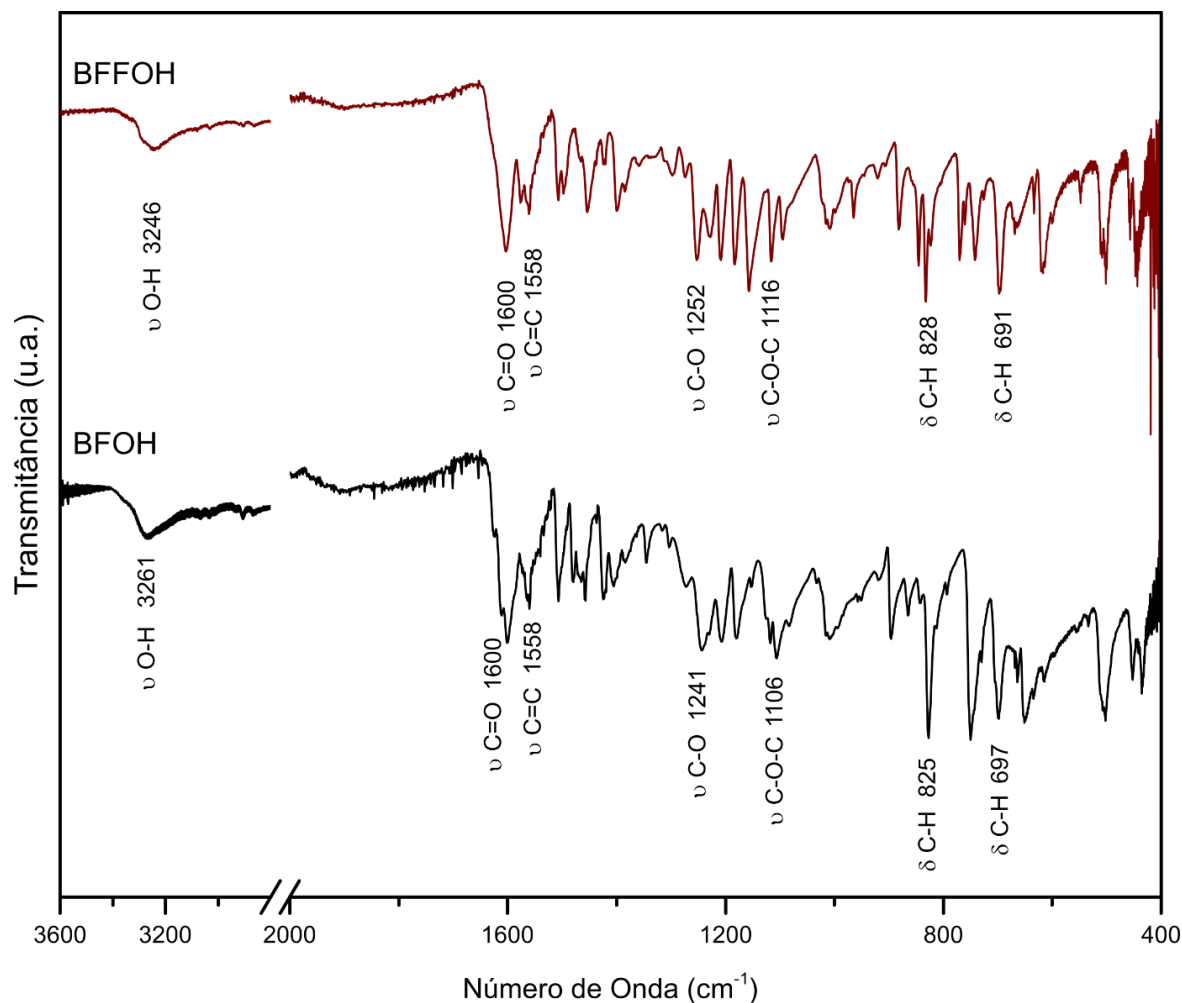


Figura 32 - Espectro no infravermelho dos flavonóis puros obtidos no modo ATR.

Foram obtidos os espectros de massas de alta resolução com ionização por eletrospray de ambos flavonóis em acetonitrila (Apêndice C.2.) e os dois espectros apresentam o íon molecular $[M + H]^+$. No caso da BFOH é a espécie em m/z 345,1119 ($C_{22}H_{17}O_4^+$), já no caso da BFFOH é a espécie em m/z 363,1021 ($C_{22}H_{16}FO_4^+$).

Os espectros de RMN de 1H das 3-O-propargilflavonas (Figura 33 e Apêndice H.2 espectros completos) obtidos em clorofórmio deuterado indicam que houve a conversão proposta. Nos espectros a soma das integrais (18 H e 17 H) conferem com o número de hidrogênios previstos para a ABF e a ABFF. Dentre os sinais fora da região de aromáticos, os espectros apresentam um singlete intenso (5,16 ppm para ABF e 5,16 ppm para ABFF) referente aos hidrogênios do CH_2 do grupo benziloxi, um duplete em 4,99 ppm para a ABF e 4,98 ppm para a ABFF ($J_{ABF} = 2,45$ Hz; $J_{ABFF} = 2,35$ Hz), relativo ao CH_2 ligado ao carbono da tripla ligação, por último, um tripleto em 2,33 ppm para ambas substâncias ($J_{ABF} = 2,42$ Hz; $J_{ABFF} = 2,45$ Hz), relativo ao hidrogênio ligado ao carbono terminal da tripla ligação. O acoplamento a longa distância, nesse caso quatro ligações, ocorre por transmissão da

magnetização através da nuvem π do alcino. Os espectros não apresentam mais o singlete largo relativo ao OH do flavonol, confirmando a reação de substituição nesse sítio.

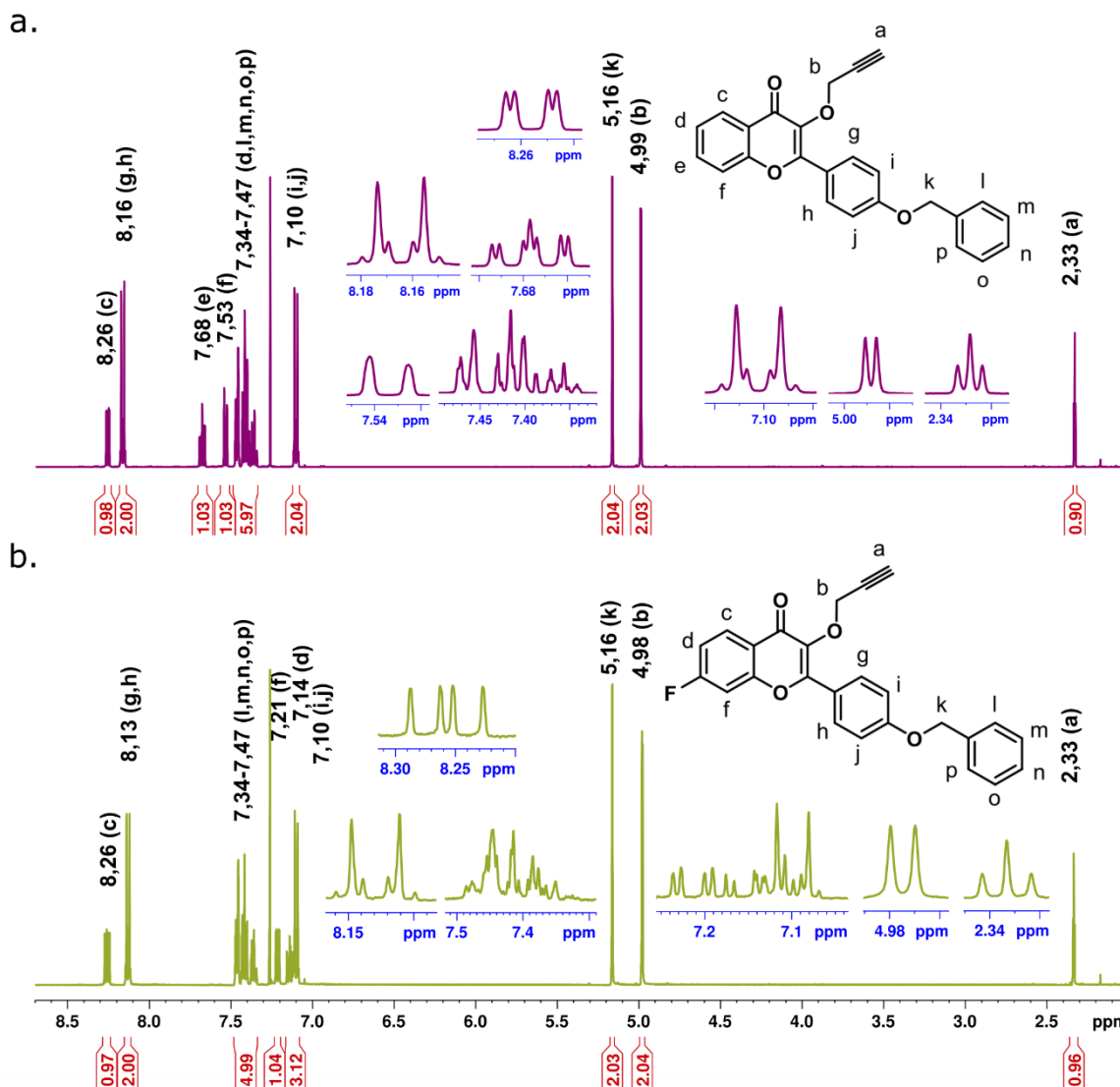


Figura 33 - Espectros de RMN de ^1H das 3-O-propargilflavonas a. ABF e b. ABFF em CDCl_3 . Ambos espectros foram obtidos no equipamento Bruker, AvanceIII, 500 MHz.

Os sinais na região de aromáticos são bastante complexos e incluem sobreposição dos sinais de vários hidrogênios com diferentes multiplicidades, devidos aos acoplamentos dentro dos anéis. Espectros de correlação de hidrogênio (cosy) e de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) (Apêndice D.1.) foram obtidos para ajudar na atribuição do espectro. Os hidrogênios do anel A da ABF, assim como na BC e no BFOH, não são equivalentes. Sendo assim, resultam em diferentes sinais que apresentam desdobramentos por conta dos acoplamentos, sendo **c** (8,26 ppm) um dupletos de dupletos (dd; $J_{cd} = 8,00$ Hz; $J_{ce} = 1,65$ Hz), **e** (7,68 ppm) um dupletos de dupletos de dupletos (ddd; $J_{de} = 7,15$ Hz; $J_{ce} = 1,70$ Hz; $J_{ef} = 8,65$ Hz).

Hz), **f** (7,53 ppm) seria um duplete de dupletos, mas não é possível determinar o acoplamento menor (**d**; $J_{fe} = 8,35$ Hz;), **d** (7,40 ppm) é um dupletos de dupletos de dupletos (ddd; $J_{de} = 7,02$ Hz; $J_{dc} = 7,98$ Hz; $J_{df} = 0,94$ Hz), que está sobreposto ao sinal dos hidrogênios **m** e **o** do anel D.

Tabela 13 - Comparativo dos dados de RMN de ^1H experimentais das 3-O-propargilflavonas ABF e ABFF em clorofórmio deuterado.

δ exp. ABF (ppm)	J (Hz)	Atribuição	δ exp. ABFF (ppm)	J(Hz)	Atribuição
8,26; 1H (dd)	8,00; 1,65	c	8,26; 1H (dd)	8,87; 6,27	c
8,16; 2H (2 dd)	9,00; 2,09	g,h	8,13; 2H (2 dd)	9,00; 1,95	g,h
7,68; 1H (ddd)	8,65; 7,15; 1,70	e	----	----	----
7,53; 1H (d)	8,35	f	7,34 – 7,47; 5H (m)	----	l,m,n,o,p
7,40; 1H (ddd)	7,98; 0,94; 7,02	d	7,21; 1H (dd)	9,02; 2,27	f
7,34 – 7,47, 5H (m)	----	l,m,n,o,p	7,14; 1H (ddd)	8,61; 8,42; 2,31	d
7,10; 2H (2 dd)	9,30; 2,35	i,j	7,10; 2H (2 dd)	9,00; 1,95	i,j
5,16; 2H (s)	----	k	5,16; 2H (s)	----	k
4,99; 2H (d)	2,45	b	4,98; 2H (d)	2,35	b
2,33; 1H (t)	2,42	a	2,33; 1H (t)	2,45	a

O anel B da ABF é um sistema de quatro spins acoplando entre si do tipo AA'BB', os sinais dos quatro hidrogênios aparecem como sinais de segunda ordem derivados do que seriam dois dupletos de dupletos. Assim, os sinais encontrados em 8,16 ppm (2 dd; $J_{orto} = 9,00$ Hz; $J_{meta} = 2,09$ Hz) e 7,10 ppm (2 dd; $J_{orto} = 9,30$ Hz; $J_{meta} = 2,35$ Hz), correspondem a **g** e **h**, **i** e **j**, respectivamente. O sinal dos hidrogênios **g** e **h** aparecem com um valor de deslocamento menor do que na BFOH, uma consequência do aumento da densidade eletrônica promovida pela inserção do grupo propargil. No anel D, os 5 hidrogênios (**l**, **m**, **n**, **o** e **p**) aparecem no espectro como o multipletto entre 7,34-7,47 ppm, que também inclui o hidrogênio **d**. Pelo espectro de HSQC é possível estimar os deslocamentos dos hidrogênios, sendo que os sinais de **p** e **l** estão em torno de 7,46 ppm, os hidrogênios **m** e **o** em 7,41 ppm e o hidrogênio **n** em 7,36 ppm.

Quanto à ABFF os hidrogênios do anel A em orto ao flúor estão mais blindados que seus análogos na ABF, sendo que o sinal de **d** aparece em 7,14 ppm como um dupletos de dupletos de dupletos (ddd; $J_{dc} = 8,61$ Hz; $J_{dF} = 8,42$ Hz; $J_{df} = 2,31$ Hz) e o hidrogênio **f** em 7,21 ppm como um dupletto de dupletos (dd; $J_{ff} = 9,02$ Hz; $J_{fd} = 2,27$ Hz). O sinal do hidrogênio **d** se sobrepõem ao sinal dos hidrogênios **i** e **j**. O hidrogênio **c**, no entanto, apresenta o mesmo deslocamento que seu análogo na ABF (8,26 ppm), como um dupletto de dupletos (dd; $J_{cd} = 8,87$ Hz; $J_{cF} = 6,27$ Hz), mostrando que o flúor não afeta a densidade eletrônica sobre os

hidrogênios do anel A da 3-O-propargilflavona da mesma forma que o faz na chalcona BCF.

Os hidrogênios do anel B da ABFF aparecem como dois sinais de segunda ordem, um em 8,13 ppm (2 dd; $J_{orto} = 9,00$ Hz; $J_{meta} = 1,95$ Hz), relativo aos hidrogênios **g** e **h** e outro em 7,10 ppm (2 dd; $J_{orto} = 9,00$ Hz; $J_{meta} = 1,95$ Hz), correspondente aos hidrogênios **i** e **j**. O sinal dos hidrogênios **g** e **h** aparecem com um valor de deslocamento menor do que no flavonol precursor, mostrando a mesma tendência observada na ABF. Os 5 hidrogênios do anel D (**l**, **m**, **n**, **o** e **p**) aparecem no espectro como o multiplete entre 7,34-7,47 ppm. Utilizando as informações do espectro de HSQC os deslocamentos dos hidrogênios foram estimados, estando os sinais de **p** e **l** em torno de 7,45 ppm, dos hidrogênios **m** e **o** em 7,42 ppm e do hidrogênio **n** em 7,36 ppm.

Os espectros de RMN de carbono de ambas 3-O-propargilflavonas (Figura 34 e Apêndice H.2 espectros completos) também foram obtidos e todos os sinais atribuídos com a ajuda dos espectros de HSQC e consulta bibliográfica, no caso dos carbonos quaternários. O espectro da ABF apresenta, além do sinal do clorofórmio, 21 sinais, dos quais 4 sinais são atribuídos a dois carbonos magneticamente equivalentes cada um, totalizando 25 carbonos.

No caso do espectro do ABFF, 5 sinais estão desdobrados devido ao acoplamento entre os carbonos e o flúor ligado ao carbono 7. O sinal relativo ao carbono 7 é um duplete em 165,61 ppm ($J = 254,68$ Hz). Os carbonos 6 e 8, em *orto* ao flúor, geram os dupletos em 113,69 ppm ($J_{CF} = 23,03$ Hz) e 104,52 ppm ($J_{CF} = 25,33$ Hz), respectivamente. Já os carbonos 5 e 9, em *meta* ao flúor, são atribuídos aos dupletos em 128,27 ppm ($J_{CF} = 10,46$ Hz) e 156,12 ppm ($J_{CF} = 13,40$ Hz), respectivamente. O sinal do carbono 5, encontra-se sobreposto ao sinal do carbono 11'. Por fim, o carbono 10 resulta no duplete em 120,86 ppm ($J_{CF} = 2,33$ Hz). Na ABFF, o carbono ligado ao flúor (7) é menos blindado do que os carbonos das ligações C-O, mais uma vez, mostrando que o efeito do flúor sobre o carbono ao qual está ligado é de diminuição de densidade eletrônica. Comparando com o carbono 7 da ABF, nota-se um aumento de mais de 32 ppm no deslocamento. Os carbonos em *orto* e *para* ao carbono 7, aparecem em valores menores de deslocamentos, quando comparados com a ABF, seguindo a tendência mostrada para as outras moléculas fluoradas. Já os carbonos em *meta*, tem comportamentos distintos. Enquanto o carbono 9 aparece menos blindado na ABFF (+ 0.92 ppm), o hidrogênio 5 apresenta sinal com mesmos valores de deslocamentos para ambas substâncias.

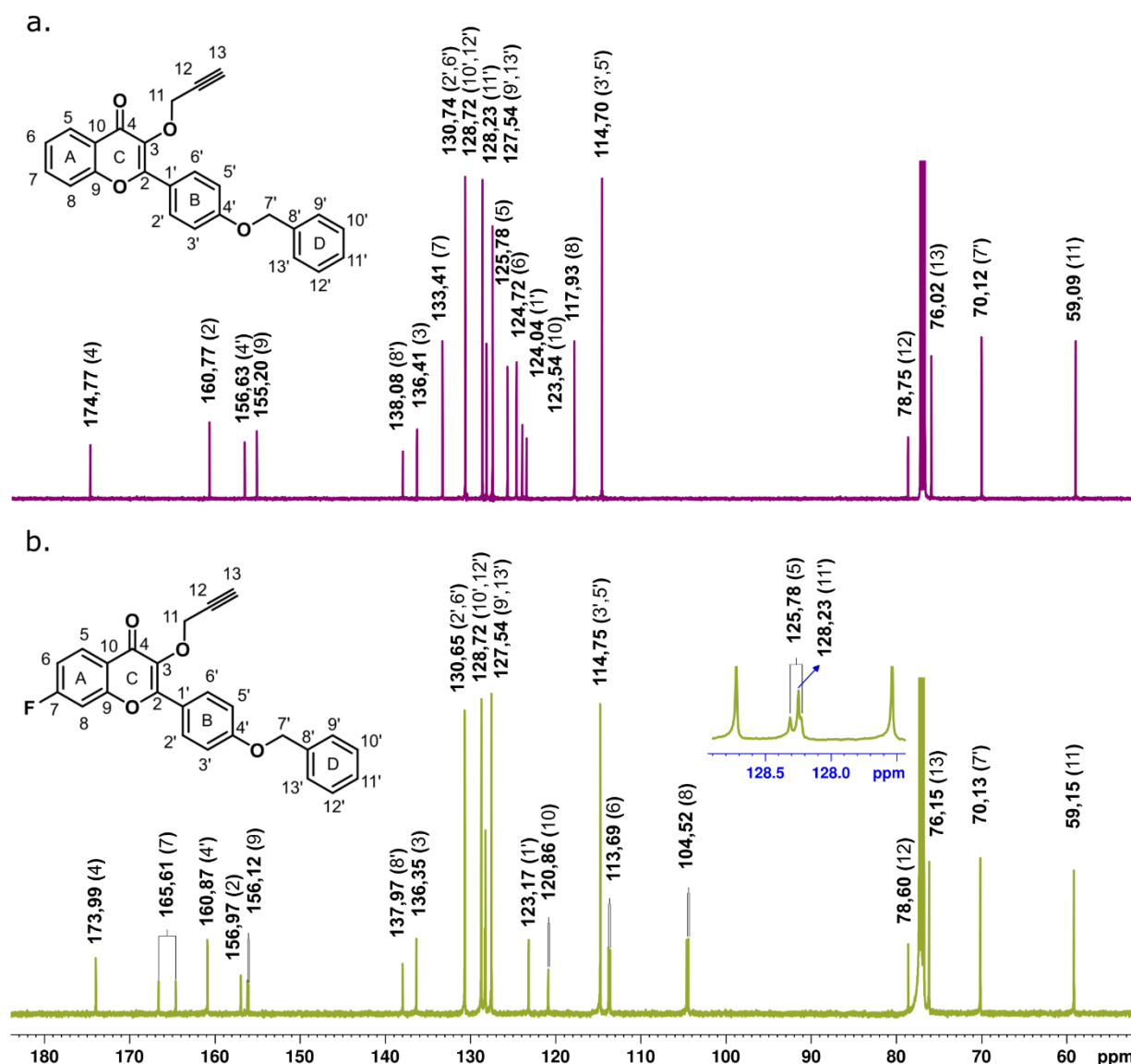


Figura 34 - Espectros de RMN de ^{13}C das 3-O-propargilflavonas a. ABF e b. ABFF em CDCl_3 . Ambos os espectros foram obtidos no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.

Os espectros de massas de alta resolução com ionização por *eletrospray* de ambas 3-O-propargilflavonas em acetonitrila apresentam os sinais relativos aos íons moleculares de ambas espécies (Apêndice C.2). No espectro da ABF, o sinal em m/z 383,1269 ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$) é atribuído à ABF protonada, provavelmente no oxigênio da carbonila. Já o espectro da ABFF apresenta o sinal em m/z 401,1180 ($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FO}_4^+$) também atribuído a ABFF protonada, provavelmente no oxigênio da carbonila.

O espectro de RMN de ^{19}F foi obtido para a ABFF em clorofórmio deuterado. A Figura 35 mostra o espectro, onde aparece apenas um sinal relativo ao flúor no anel A da ABFF. Esse sinal aparece como singlete mesmo havendo acoplamentos entre ^{19}F , ^1H e ^{13}C , porque o experimento foi feito no modo desacoplado. O deslocamento do flúor em -103,44 ppm mostra

que esse flúor está ligeiramente mais blindado do que aquele no flavonol, BFFOH, que aparecia em -102,98 ppm. Essa diferença, apesar de ser muito pequena, pode sugerir que a inserção do propargil aumenta a densidade eletrônica no anel A.

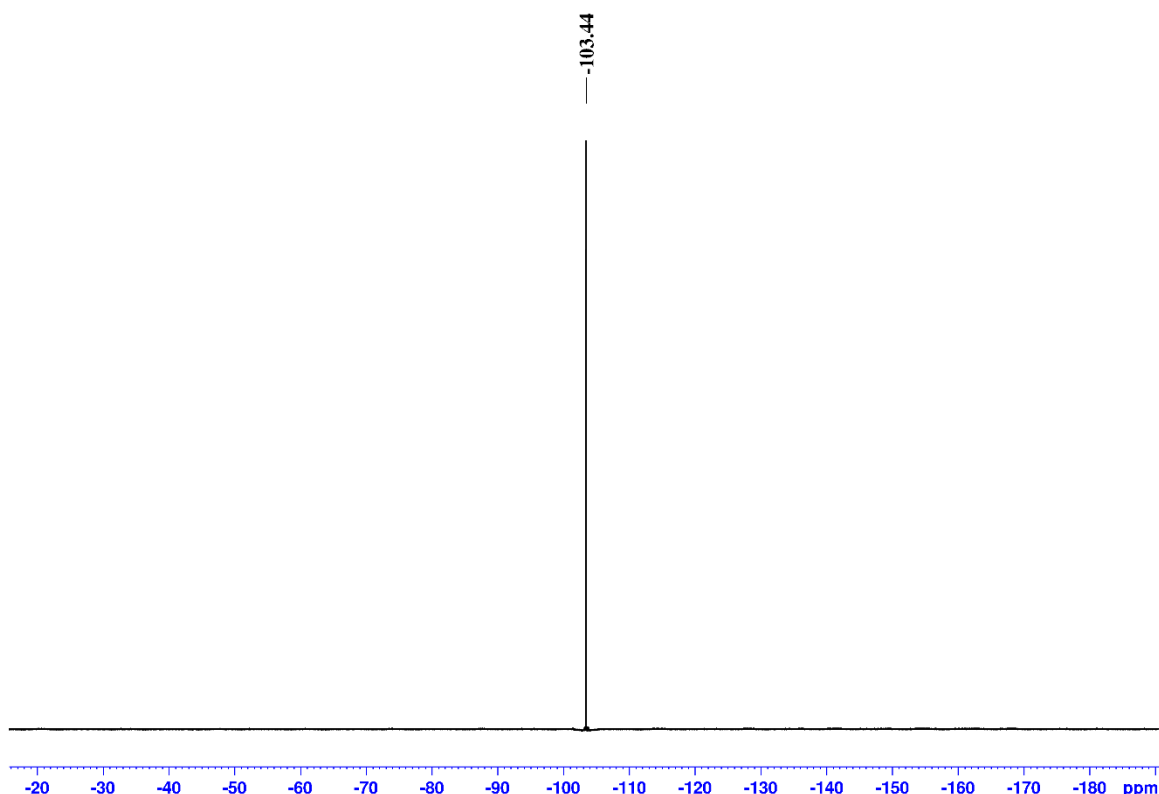


Figura 35 - Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{19}F desacoplado da ABFF em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker Avance, com frequência de 470 MHz.

Os espectros no infravermelho de ambos flavonóis foram obtidos no modo ATR. Conforme mostra a Figura 36, são observadas bandas agudas em torno de 3200 cm^{-1} , diferentemente dos respectivos flavonóis precursores em que essas bandas eram alargadas. Essas bandas se devem ao estiramento da ligação C-H de alcino, indicando a presença do grupo alcino nas substâncias. Para o ABF, a banda está em 3250 cm^{-1} , na ABFF que é a análoga fluorada a banda aparece em 3255 cm^{-1} . Essa atribuição está de acordo com o encontrado na literatura para outras O-propargilflavonas, com valores de número de onda variando entre 3300 cm^{-1} e 3190 cm^{-1} [132,217,218]. Outra banda que confirma a presença do alcino encontra-se em torno de 2100 cm^{-1} , relativa ao estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$. Sendo os valores exatos para ABF e ABFF de, 2107 cm^{-1} e 2111 cm^{-1} , respectivamente. A literatura também apresenta a atribuição de bandas entre 2100 cm^{-1} e 2170 cm^{-1} como estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$ em O-propargilflavonas [132,217,218]. Aparecem bem definidas no espectro as bandas atribuídas ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ (ABF: 1630 cm^{-1} e ABFF:

1625 cm^{-1}), mostrando que não houve reação na carbonila [132,217,218]. As bandas de estiramento C-O-C estão entre as mais intensas do espectro e aparecem sobrepostas devido à presença de três grupos éteres na estrutura das moléculas.

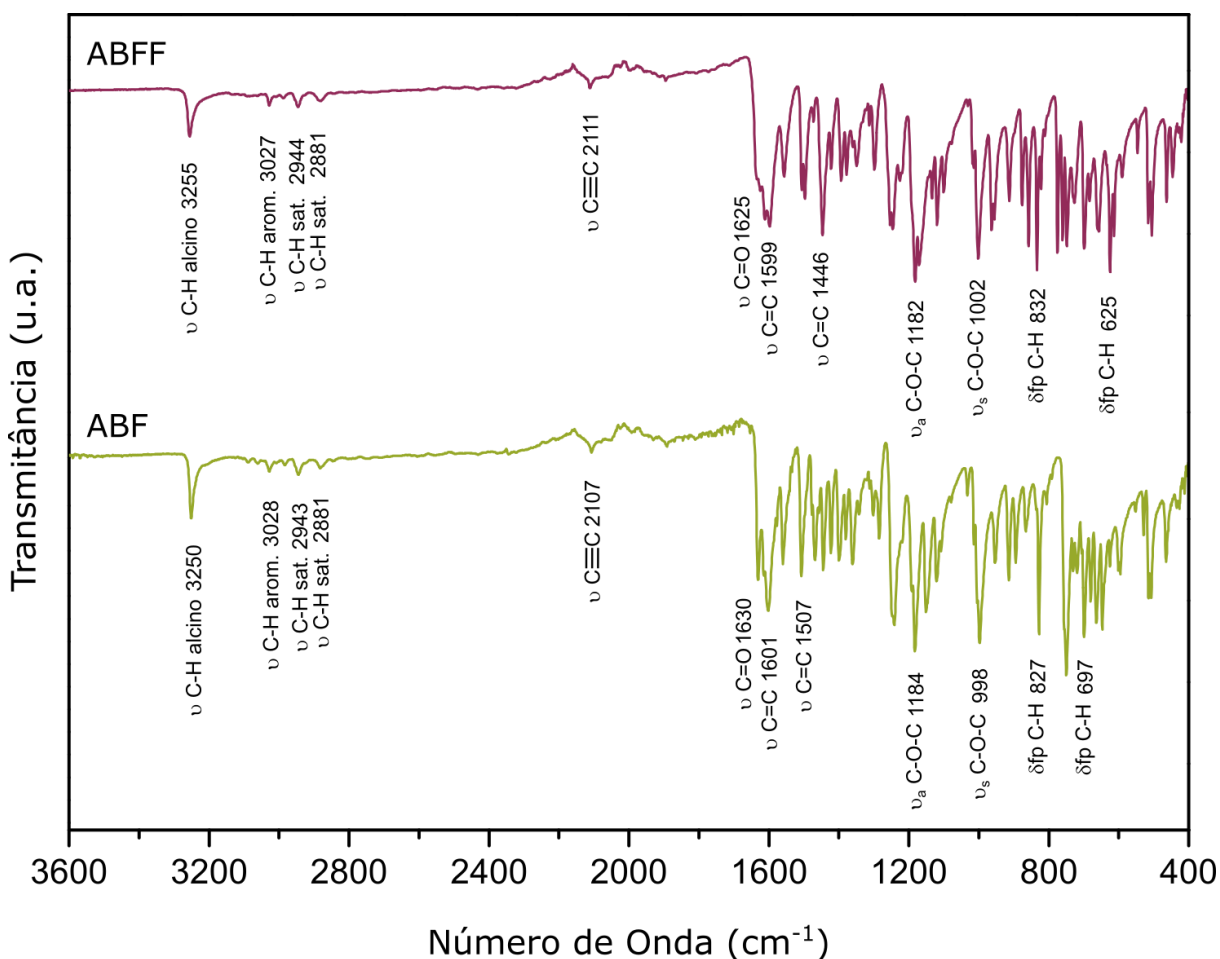


Figura 36 - Espectros no infravermelho no modo ATR da 3-O-propargilbenzoxiflavonas ABF e ABFF.

A evaporação lenta de uma solução de ABF em clorofórmio produziu cristais incolores irregulares conforme a Figura 37. A partir de difração de raios X por monocristais foi possível obter a estrutura molecular da ABF. O composto cristalizou num sistema monoclinico e no grupo espacial $P2_1/c$ (Apêndice A.2). A Figura 38 mostra estrutura obtida após o refinamento dos dados coletados. A análise da estrutura confirma a obtenção da ABF, com inserção do propargil no oxigênio 3 do anel C. O refinamento não indicou presença de solvente (Apêndice A.2). A cela unitária contém quatro moléculas que estão interagindo via empilhamento π , principalmente entre os anéis A e C de diferentes moléculas (Apêndice A.2).

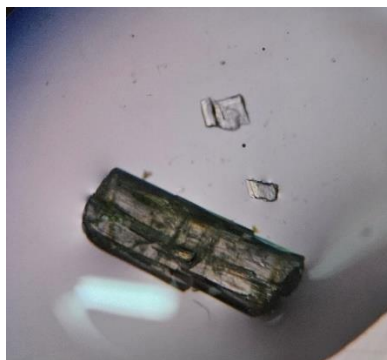


Figura 37 - Cristais de ABF vistos com microscópio.

A observação mais detalhada da estrutura revela que os anéis benzênicos da molécula não estão complanares entre si, com ângulos superiores a 20° de inclinação entre os seus planos. O anel com maior ângulo em relação aos outros é o que pertence ao grupo benziloxi (anel D), formando um ângulo de $74,87^\circ$ em relação à benzopirانونa e um ângulo de $78,92^\circ$ em relação ao anel B, o anel intermediário. Esse tipo de distorção é esperado, pois o grupo CH_2 ao qual o anel D está ligado possui livre rotação. Um comportamento diferente seria de se esperar no que se refere ao anel B, pois esse anel está diretamente ligado ao anel pirانونa. Essa ligação ocorre entre dois carbonos sp^2 e a presença das ligações com caráter de dupla dificultam a torção entre esses anéis. No entanto, o ângulo entre o plano do anel B e o plano do anel pirانونa é de $26,73^\circ$, provavelmente por causa das interações de empilhamento π estabelecidas no estado sólido.

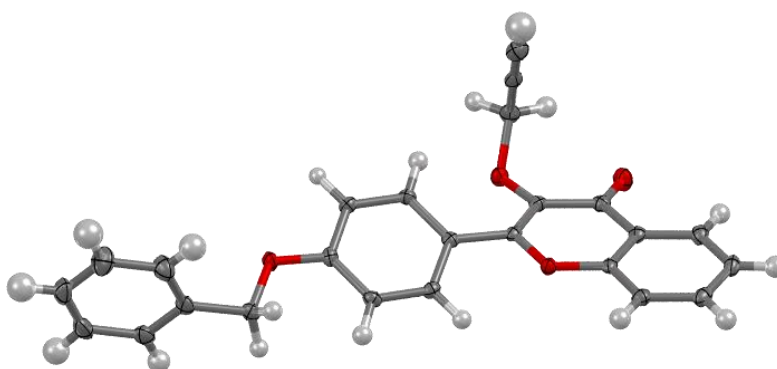


Figura 38 - Estrutura molecular da ABF. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.

4.3 - Caracterização dos Complexos de 3-O-propargilflavonas com Au(I)

Os complexos obtidos são pouco solúveis nos solventes mais comuns e foram feitas algumas tentativas de solubilização em diferentes solventes para a obtenção dos espectros de

RMN de hidrogênio. Dentre os espectros obtidos, pode-se notar que diferentes solventes são utilizados, há presença de ruído também é uma consequência da baixa solubilidade.

4.3.1 – Caracterização do [Au(ABF)PTA]

O espectro de RMN de ^1H do [Au(ABF)PTA] (Figura 39 e Apêndice H.2 espectros completos) foi obtido em DMSO- d_6 , um solvente daquele utilizado para fazer toda a caracterização por RMN do ligante. Isso, porque o complexo é pouco solúvel na maioria dos solventes, sendo somente possível fazer o seu espectro em DMSO- d_6 . Por essa razão, as comparações entre os espectros de RMN do ligante e do complexo não podem se basear em mudanças nos deslocamentos.

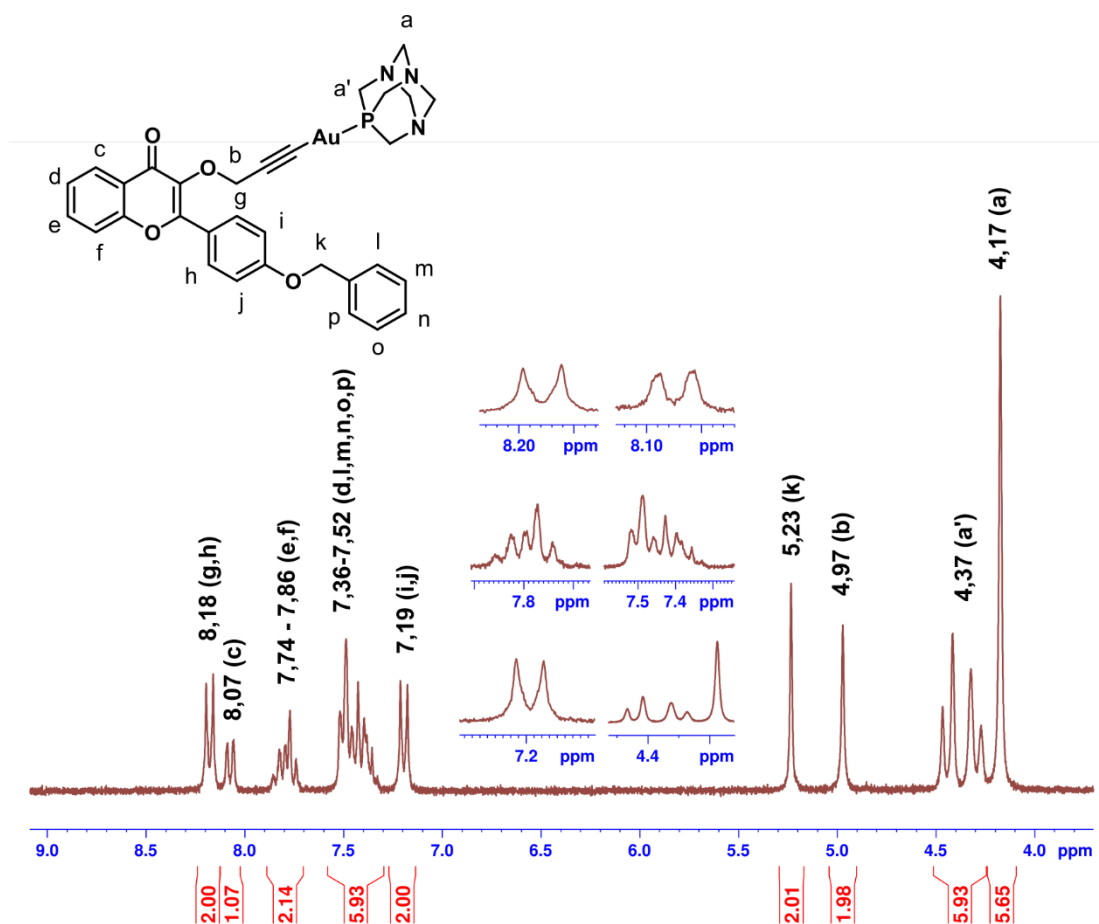


Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do complexo [Au(ABF)PTA] em DMSO- d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

Uma observação do espectro de RMN de ^1H do [Au(ABF)PTA] mostra que, abaixo de 6,0 ppm são vistos dois singletos, em 5,23 ppm refere-se aos hidrogênios do CH_2 do grupo benziloxi, o outro singlete em 4,97 ppm refere-se ao CH_2 do grupo alcino. Os sinais em torno

de 4,0 ppm são devido à presença do PTA, um multipeto em 4,37 ppm que é atribuído aos três CH_2 ligados diretamente ao fósforo, que acoplam com o fósforo e o singeto em 4,17 ppm é o sinal dos outros três CH_2 do PTA. O alargamento dos sinais do PTA e a integração um pouco abaixo do esperado se deve à proximidade que esses hidrogênios estão de vários nitrogênios, espécies que propiciam a desativação da magnetização. Esses sinais contribuem para a confirmação da obtenção do complexo de ouro(I) com a O-propargilflavona.

O espectro no infravermelho do $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ foi obtido no modo ATR. A Figura 40 mostra a comparação entre o espectro da ABF e do $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ mostra que a banda atribuída ao estiramento C-H de alcino já não é detectada no espectro do complexo, confirmando que houve a desprotonação do alcino. Já a banda de estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$ aparece num número de onda 12 cm^{-1} maior do que o ligante, em 2119 cm^{-1} (Tabela 14). Provavelmente, a coordenação ao ouro(I), um ácido mole, aumentou a densidade eletrônica sobre a tripla ligação.

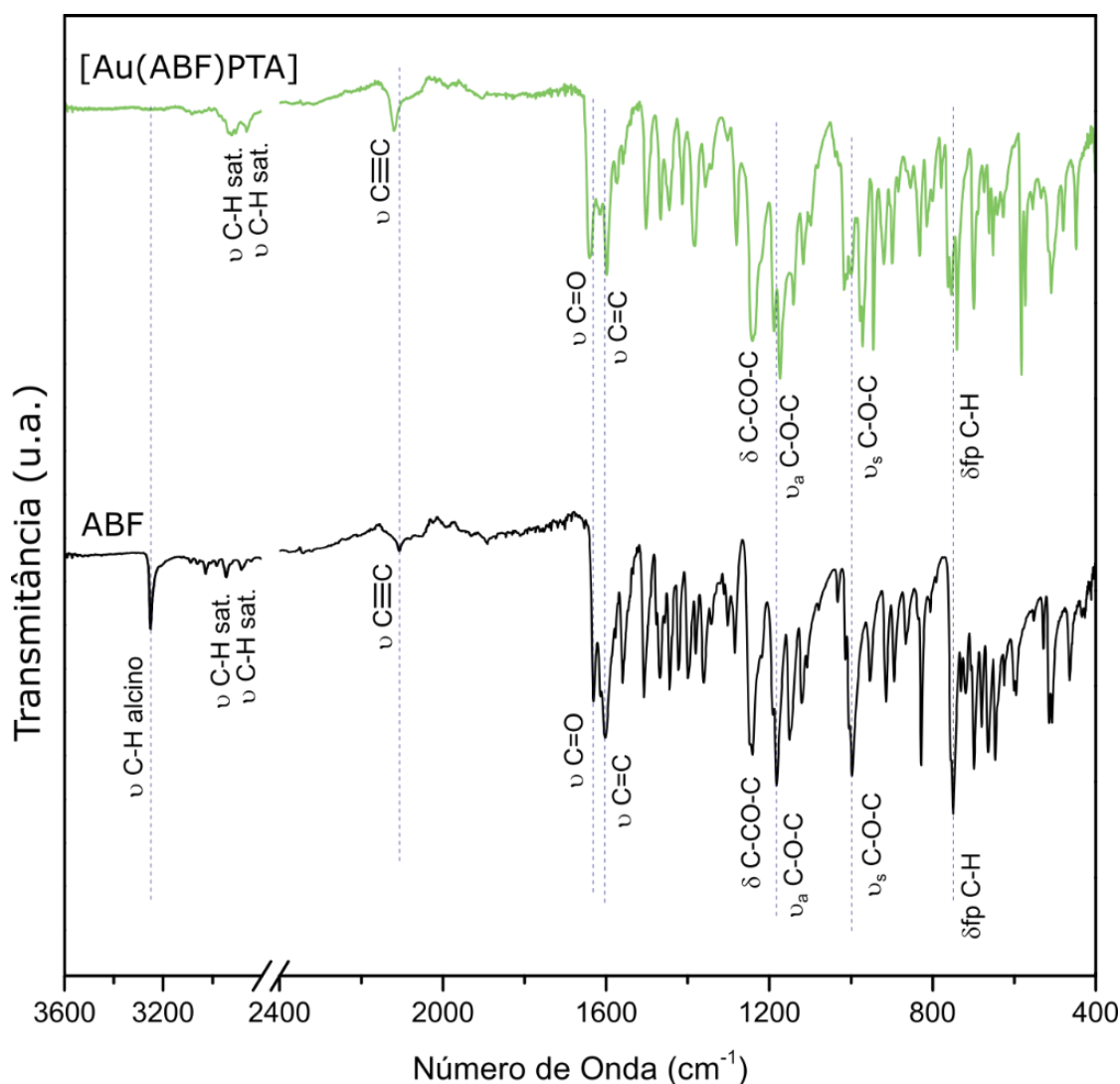


Figura 40 - Espectro no infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ comparado ao espectro da ABF, ambos obtidos no modo ATR.

A banda de estiramento C=O também aparece em maior número de onda, 1638 cm^{-1} (ABF: 1630 cm^{-1}), mesmo não sendo o sítio de coordenação do ouro(I), a carbonila apresenta mudanças provocadas pela coordenação. As bandas de estiramento C-O-C aparecem deslocadas para maior número de onda em relação ao ligante. No caso da banda de deformação C-H fora do plano do anel, ocorre o oposto em relação ao ligante.

Tabela 14 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da ABF e seu complexo [Au(ABF)PTA] (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas no ligante livre).

Atribuição	Bandas (cm^{-1})	
	ABF	[Au(ABF)PTA]
ν C-H (alcino)	3250	-
ν C-H (arom.)	3028	3060
ν C-H (sat.)	2943	2930
ν C-H (sat.)	2881	2862
ν C $\equiv$ C	2107	2118
ν C=O	1630	1639
ν C=C	1601	1598
ν C=C	1507	1502
ν_a C-O-C	1184	1174
ν_s C-O-C	998	969
δ_{fp} C-H	827	829

4.3.2 – Caracterização do [Au(ABFF)PPh₃]

O espectro de RMN de ^1H do [Au(ABFF)PPh₃] (Figura 41 e Apêndice H.2 espectros completos) foi obtido em DMF-d₇, um solvente daquele utilizado para fazer toda a caracterização por RMN do ligante. Isso, porque o complexo é pouco solúvel na maioria dos solventes, sendo somente possível fazer o seu espectro em DMF-d₇. Por essa razão, as comparações entre os espectros de RMN do ligante e do complexo não podem se basear em variações nos deslocamentos químicos.

Conforme pode-se ver, a soma das integrais concorda com o esperado para o complexo que seriam 32 H. Na região relativa aos hidrogênios aromáticos encontra-se o intenso multipletto ente 7,34 ppm e 7,73 ppm relativo ao sinal dos 15 H da trifenilfosfina sobrepostos aos sinais dos 5 H do anel do grupo benziloxi e ainda 2 H do anel A da ABFF. Na região acima de 5,0 ppm são vistos dois singletos. O primeiro singlete, em 5,15 ppm refere-se aos hidrogênios do CH₂ do grupo benziloxi, o outro singlete em 5,26 ppm refere-se ao CH₂ do grupo alcino, que devido à desprotonação do alcino, não apresenta mais nenhum acoplamento e apresenta-se menos blindado no complexo do que no ligante. A mudança na multiplicidade do sinal de CH₂ do alcino, de dupletto na ABFF para singlete no complexo, e a presença do sinal da fosfina contribuem para confirmar a obtenção do complexo proposto.

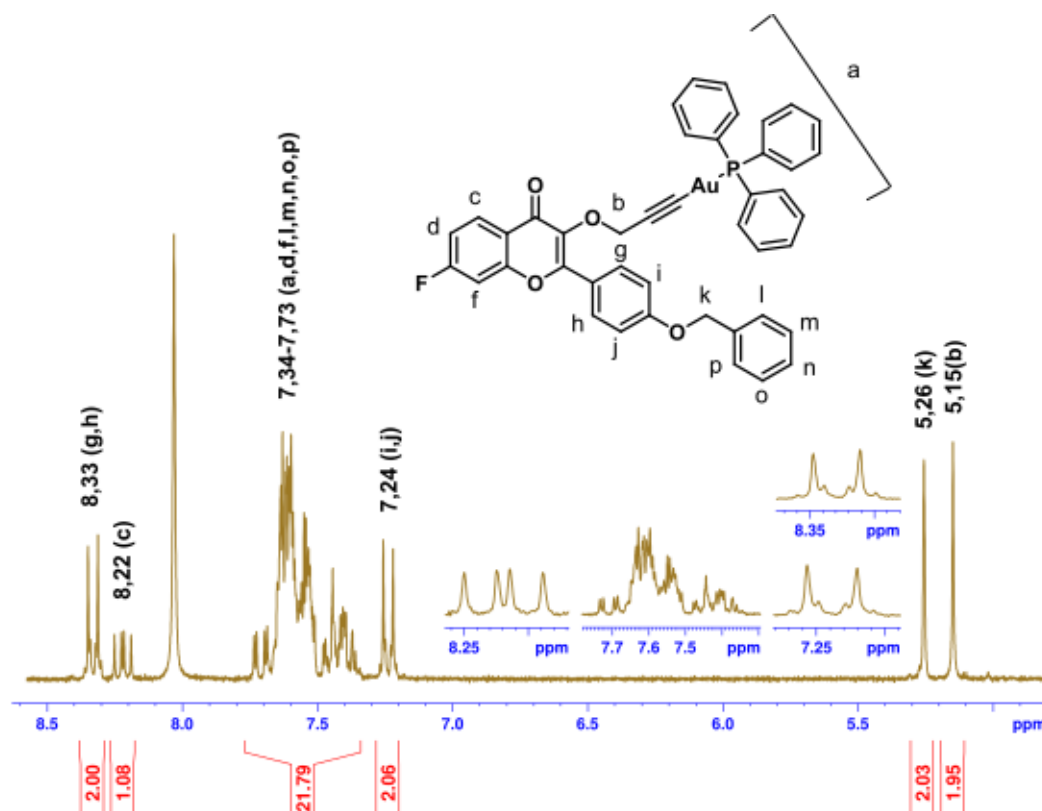


Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ em DMF-d_7 , obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker Avance DPX, 250 MHz.

O espectro no infravermelho do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ foi obtido no modo ATR. A Figura 42 mostra que a banda relativa ao estiramento C-H de alcino já não é detectada no espectro, confirmando que houve a desprotonação do alcino. Já a banda de estiramento $\text{C}\equiv\text{C}$ aparece em 2127 cm^{-1} , um valor que é 16 cm^{-1} maior do que aquele observado no ligante (Tabela 15). Essa observação é similar à encontrada para o complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$, confirmando que a coordenação ao ouro(I) contribui para o aumento da densidade eletrônica sobre a tripla ligação.

A banda de estiramento $\text{C}=\text{O}$ nesse complexo não muda muito em relação ao ligante livre, 1628 cm^{-1} (ABFF: 1625 cm^{-1}), de forma distinta do observado no complexo anterior. As bandas de estiramento $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ não diferem muito daquelas observadas no espectro do ligante. A presença dos anéis aromáticos da trifenilfosfina, modifica a região em que se encontram as bandas mais intensas de deformação C-H fora do plano do anel, além de contribuir para que sejam as mais intensas do espectro, diferente do encontrado no espectro da ABFF.

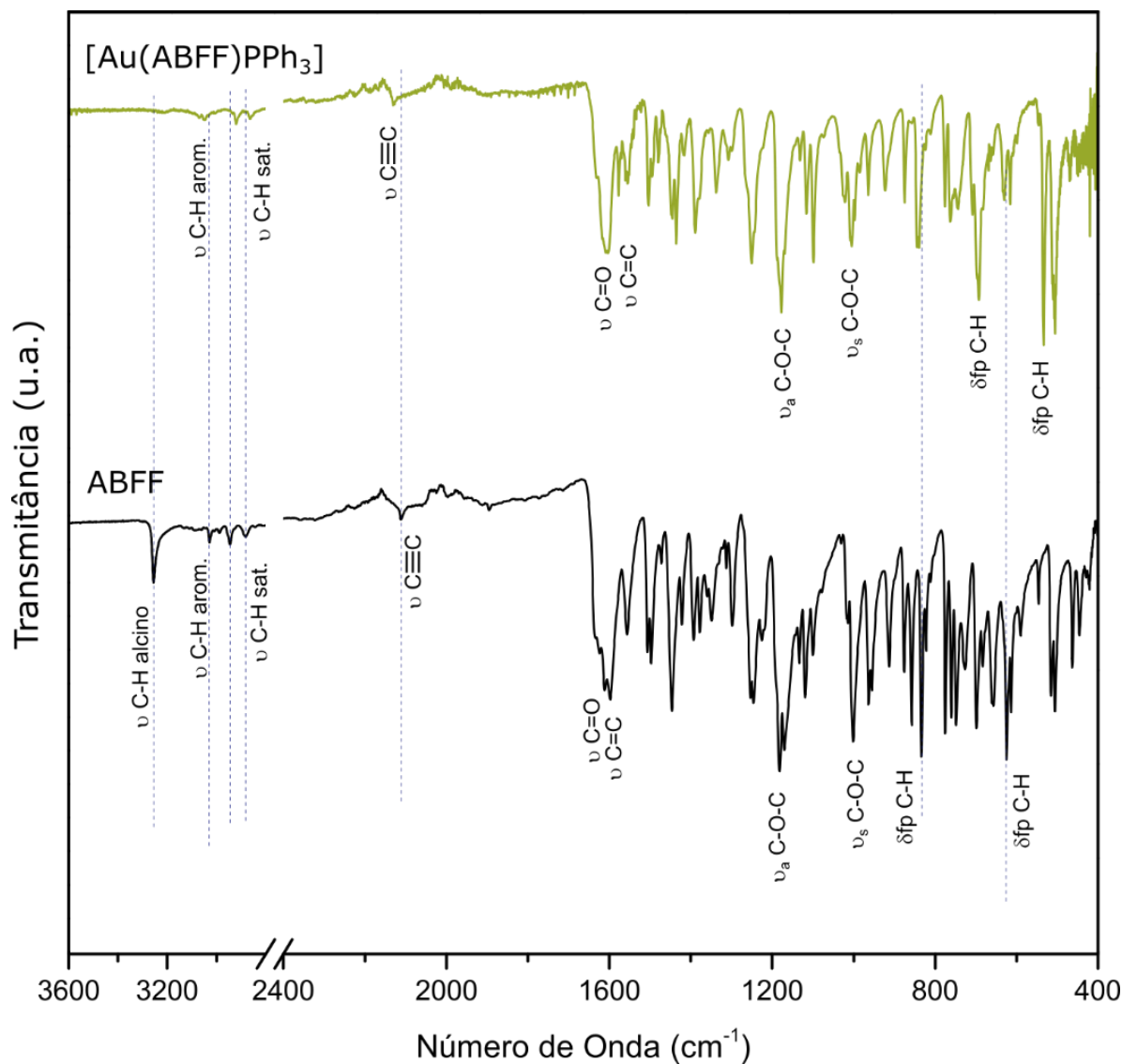


Figura 42 - Espectro no infravermelho do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ comparado ao espectro da ABFF, ambos obtidos no modo ATR.

Tabela 15 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da ABFF e seu complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm^{-1} das bandas análogas no ligante livre).

Atribuição	Bandas (cm^{-1})	
	ABF	$[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$
$\nu\text{ C-H (alcino)}$	3255	-
$\nu\text{ C-H (arom.)}$	3027	3048
$\nu\text{ C-H (sat.)}$	2944	2920
$\nu\text{ C-H (sat.)}$	2881	2862
$\nu\text{ C}\equiv\text{C}$	2111	2127
$\nu\text{ C=O}$	1625	1628
$\nu\text{ C=C}$	1599	1602
$\nu_a\text{ C-O-C}$	1182	1178
$\nu_s\text{ C-O-C}$	1002	1002
$\delta_{fp}\text{ C-H}$	832	693
$\delta_{fp}\text{ C-H}$	625	531

O resfriamento da solução mãe do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ em acetona/éter dietílico produziu cristais em forma de agulhas incolores conforme a Figura 43. A partir de difração de raios X por monocristais foi possível obter a estrutura molecular do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$. O composto cristalizou num sistema ortorrômbico e no grupo espacial $Pca2_1$ (Apêndice A.2). A Figura 44 mostra estrutura obtida após o refinamento dos dados coletados. A análise da estrutura confirma a obtenção de um complexo linear de ouro(I) com dois ligantes volumosos, um deles a 3-O-propargilflavona ABFF.



Figura 43 - Cristais do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ vistos com microscópio.

O refinamento não indicou presença de solvente (Apêndice A.2). A cela unitária contém oito moléculas que estão interagindo via empilhamento π , principalmente entre os anéis da trifenilfosfina e os anéis da ABFF de diferentes moléculas. Também estão presentes interações entre o flúor e C-H dos anéis aromáticos (Apêndice A.2). Uma observação mais detalhada da estrutura revela que a unidade assimétrica é composta de duas moléculas com pequenas variações entre si. Por isso, os valores aqui informados devem se referir aos dados das duas. Primeiramente, a esfera de coordenação do Au(I) não apresenta exatamente 180° , tendo ângulos de $173,69^\circ$ e $173,94^\circ$. Adicionalmente, os três carbonos do grupo propargil também se apresentam distorcidos, em menor intensidade, em relação ao ângulo de 180° , com ângulos de $176,33^\circ$ e $177,62^\circ$. Os ligantes volumosos impedem a aproximação Au(I)-Au(I), com menor distância entre dois centros metálicos de cerca de $8,0 \text{ \AA}$.

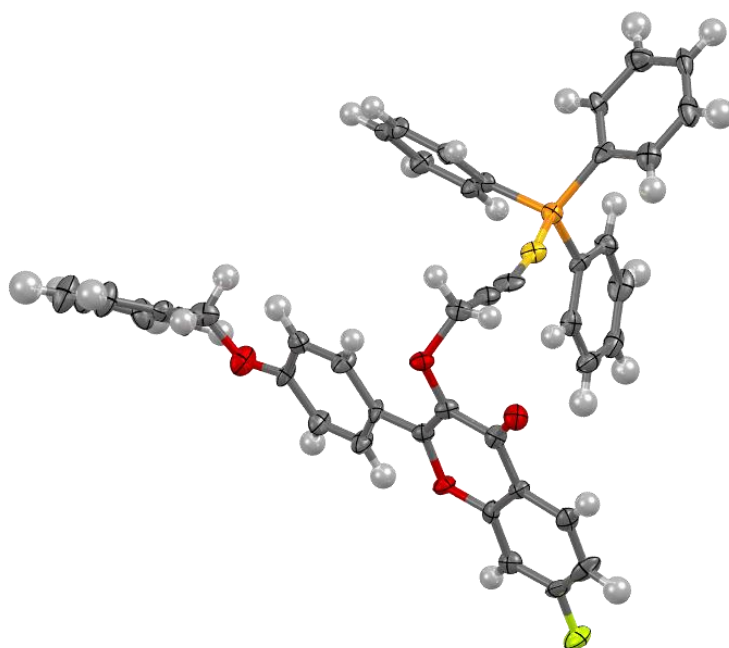


Figura 44 - Estrutura molecular do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.

A estrutura da ABFF mostra pouca distorção entre os planos dos anéis A e B, sendo os ângulos entre os planos médios dos anéis de $4,68^\circ$ e $3,58^\circ$. Já o anel que pertence ao grupo benziloxi apresenta maior ângulo em relação aos outros anéis (entre 44° e 65°). Esse tipo de distorção é esperado, pois o grupo CH_2 ao qual o anel D está ligado possui livre rotação.

Os complexos de 3-O-propargilbenziloxiflavonas $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ e $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ foram preparados após sucessivas etapas de síntese, sendo algumas com baixo rendimento, devido à natureza do tipo de reação. Ambos complexos foram caracterizados e continuam a ser caracterizados, sendo que essa etapa do estudo ainda está em andamento. As espécies análogas $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PTA}]$ e $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PPh}_3]$ apresentaram algumas dificuldades de purificação devido à baixa solubilidade e, por isso não foram levadas adiante.

As amostras foram testadas preliminarmente para o uso em estudos de inibição de células tumorais e de promastigotas de *Leishmania amazonensis*, no entanto, precipitam em meio de cultura, inviabilizando a continuação dos procedimentos. Lembrando-se que em ambos os casos se utilizam técnicas espectrofotométricas para a determinação na inibição e o precipitado interfere com esses resultados.

Algumas abordagens estão sendo avaliadas na tentativa de aumentar a solubilidade desses complexos, dentre elas a inclusão em ciclodextrinas e o encapsulamento em polímero solúvel biodegradável. Esses passos encontram-se como perspectivas para esse trabalho.

4.4 - Conclusões Parciais e perspectivas

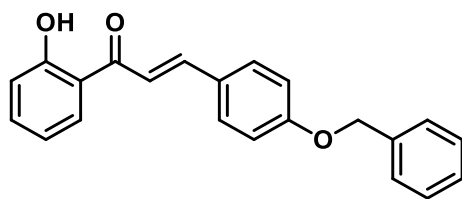
Dois complexos de Au(I) foram preparados, um de cada 3-O-propargilbenziloxiflavona foram preparados, uma da ABF com PTA e um da ABFF com PPh₃. Os compostos obtidos são pouco solúveis nos solventes mais comuns tornando difícil até mesmo a obtenção de bons espectros de RMN, e ainda mais difícil a avaliação *in vitro* de potenciais aplicação farmacológicas. Tem-se como perspectiva desse trabalho o uso de técnicas que podem aumentar a solubilidade desses compostos, por meio do uso de materiais biopoliméricos, para viabilizar ensaios *in vitro*.

Capítulo 5 – Nova benziloxibenzilamina e seus complexos de Pd(II), Pt(II) e Zn(II)

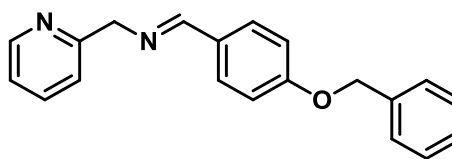
5.1 - Introdução

O grupo benziloxibenzil contribui para a atividade biológica de diversas substâncias, como o fármaco aprovado para a doença de Parkinson, a safinamida [39]. Na literatura, muitos pesquisadores descobriram que a inserção desse grupo em algumas substâncias aumentou a atividade biológica das substâncias avaliadas [40,219–223]. Estudos de relação estrutura-atividade e docking parecem indicar que interações hidrofóbicas aprimoradas são responsáveis por essas mudanças na atividade das substâncias [40,219,221,223]. Na busca por inibidores da acetilação do aminoglicosídeo canamicina, a qual é o mecanismo de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) aos tratamentos atuais, Pang e colaboradores sintetizaram um grupo de benziloxi-benzilaminas, entre as quais estão incluídas duas benziloxi-benzilaminas substituídas por 3-metilpiridina e 4-metilpiridina, apresentando baixos valores de IC₅₀ [224].

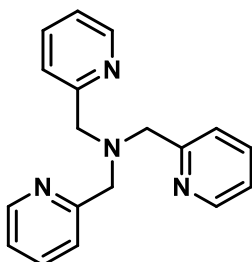
Uma alternativa concebida durante o projeto foi mimetizar e combinar parte da estrutura dos ligantes tripodais de piridina e das chalconas num só ligante (Figura 45). Daí, foi desenhada e preparada uma benziloxi-benzil-imina chamada de BBIMP, a qual era muito instável e foi descontinuada depois de testes de estabilidade. Consequentemente, foi preparada a amina derivada dessa imina instável, neste caso a N-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-2-piridilmetanamina (BBAMP), uma amina bidentada e inédita. Os complexos de Pd(II), Pt(II) e Zn(II) foram preparados com a BBAMP. A amina foi convertida no seu sal utilizando HCl e, juntamente com os complexos, foi avaliada quanto à sua atividade antitumoral, antileishmania, antiviral e antioxidante.



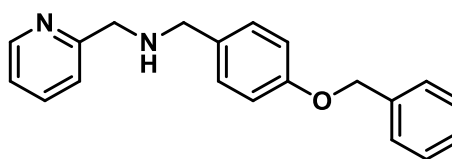
Chalcona BC



Imina BBIMP



Ligante Tripodal



Amina BBAMP

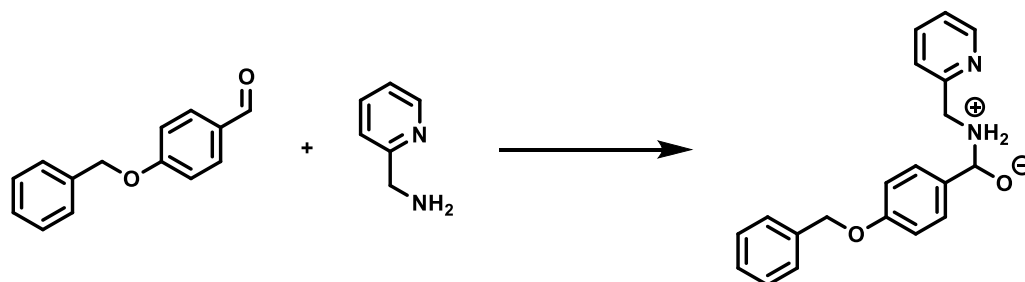
Figura 45 - Estruturas envolvidas no planejamento e obtenção da BBAMP.

5.2 - Síntese e caracterização da benziloxibenzilamina e seu sal de HCl

A BBAMP foi obtida em duas etapas consecutivas realizadas no mesmo balão seguindo procedimentos adaptados da literatura ^[225]. A reação é uma aminação reductiva de um aldeído, cujo mecanismo envolve a formação de uma imina, seguida pela redução da imina utilizando-se borohidreto de sódio (Esquema 14) ^[162]. O solvente trifluoroetanol é utilizado aqui para aumentar a velocidade da reação de formação da imina. A BBAMP é um óleo muito viscoso em temperatura ambiente, sendo conservada em temperaturas abaixo de 0 °C. Para facilitar a manipulação do composto, a BBAMP foi convertida na BBAMP.HCl, seu cloridrato. A BBAMP.HCl é um sólido cristalino e mostrou-se mais solúvel em água. A síntese dos complexos e caracterização inicial, RMN e infravermelho, foram realizadas com a BBAMP (o óleo). Todos os outros estudos foram conduzidos com a BBAMP.HCl, pela sua facilidade de manipulação.

O espectro de RMN de ¹H da BBAMP (Figura 46 e Apêndice H.3 espectros completos) em CDCl₃ é composto por nove sinais, 3 sinais referentes a grupos metileno, 5 sinais de aromáticos e um sinal relativo ao NH. A soma das integrais é cerca de 21, no entanto a quantidade de hidrogênios atribuídos à estrutura molecular é 20. Isso ocorre porque provavelmente parte dos grupos amina estão protonados. O singlete em 5,05 ppm relativo ao metileno do grupo benziloxi, o outro singlete em 3,93 ppm refere-se ao metileno da porção picolilamina e o terceiro singlete em 3,80 ppm que confirma a redução da imina.

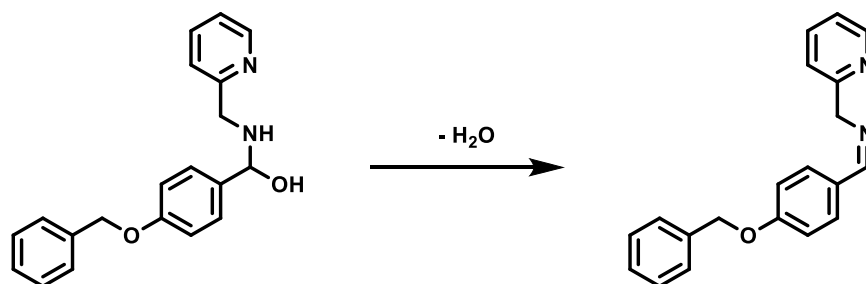
Etapa I



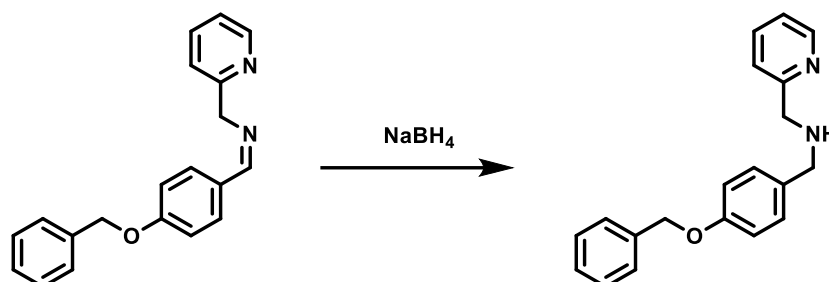
Etapa II



Etapa III



Etapa IV



Esquema 14 - Etapas do mecanismo da reação de aminação redutiva do 4'-benziloxibenzaldeído para a obtenção da BBAMP.

Os sinais de hidrogênios aromáticos são mais complexos devido aos acoplamentos, sobreposições e efeitos de segunda ordem. Em 8,55 ppm há um duplete de duplete de dupletos relativo ao hidrogênio do carbono vizinho ao nitrogênio da piridina. (**a**; $J_{ab} = 4,88$ Hz; $J_{ad} = 1,76$ Hz; $J_{ac} = 0,92$ Hz). Há um sinal em 7,63 ppm referente a outro hidrogênio da piridina, aparenta ser um dupletos de duplete de dupletos (**b**; $J_{bc} = 7,53$ Hz; $J_{ba} = 4,96$ Hz; $J_{bd} = 1,00$ Hz). O sinal em 7,16 ppm, também referente a um hidrogênio da piridina, é um duplete de duplete de dupletos (**c**; $J_{cb} = 7,49$ Hz; $J_{cd} = 7,48$ Hz e $J_{ca} = 0,96$ Hz). O multipletos entre 7,27 e

7,44 ppm, que integra para 8 H é a sobreposição de vários sinais incluindo um hidrogênio da piridina (**d**) e todos os hidrogênios do anel do grupo benziloxi (**m,n,o,p,q**), além dos 2 hidrogênios do outro anel benzênico (**h,i**) e do sinal residual do clorofórmio. Devido à natureza do multipeto, não foi possível determinar constantes de acoplamento da maioria dos sinais, mas os hidrogênios **h** e **i** formam um sinal sobreposto de segunda ordem do qual se pode estimar as constantes de acoplamento de $J_{orto} = 8,70$ Hz; $J_{meta} = 2,04$ Hz. O outro sinal de segunda ordem em 6,94 ppm se refere aos outros dois hidrogênios do anel benzênico para substituído (**j,k**; $J_{orto} = 8,68$ Hz; $J_{meta} = 2,12$ Hz).

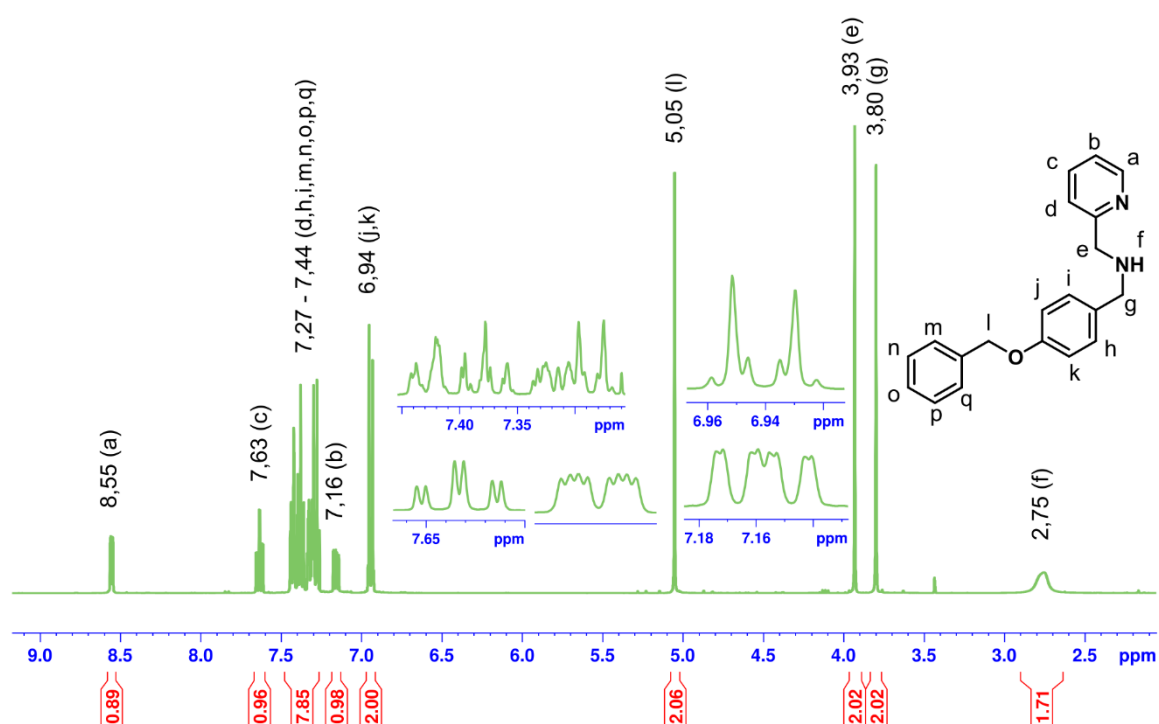


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H da BBAMP em clorofórmio deuterado, no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 400 MHz.

Tabela 16 - Relação dos dados de RMN de ^1H experimentais da BBAMP em clorofórmio deuterado.

δ exp. BBAMP (ppm)	J (Hz)	Atribuição
8,55; 1H (ddd)	4,88; 1,76; 0,92	a
7,63; 1H (ddd)	7,53; 4,96; 1,00	b
7,16; 1H (ddd)	7,49; 7,48; 0,96	c
7,27 – 7,44; 8H (m)	----	d,h,i,m,n,o,p,q
6,94; 2H (2 d)	8,68; 2,12	j,k
5,05; 2H (s)	----	l
3,93; 2H (s)	----	e
3,80; 2H (s)	----	g
2,75; 2H (s)	----	f

A atribuição dos sinais do espectro de RMN de ^{13}C foi feita com o auxílio de experimentos de COSY e HSQC, e encontra-se descrita na Figura 47 (Apêndice H.3 espectros completos). O espectro apresenta 16 sinais, três dos quais estão no limite superior da região do carbono aromático (159,35 ppm; 158,08 ppm e 149,38 ppm), representando os carbonos ligados ao nitrogênio e oxigênio. Os sinais na faixa de 140 – 110 ppm são os demais carbonos aromáticos, considerando que os sinais em 128,65 ppm, 127,54 ppm e 114,91 ppm representam dois carbonos equivalentes para cada sinal. Os sinais de deslocamento químico mais baixos 70,13 ppm, 54,20 e 52,82 ppm são atribuídos aos carbonos dos grupos metileno.

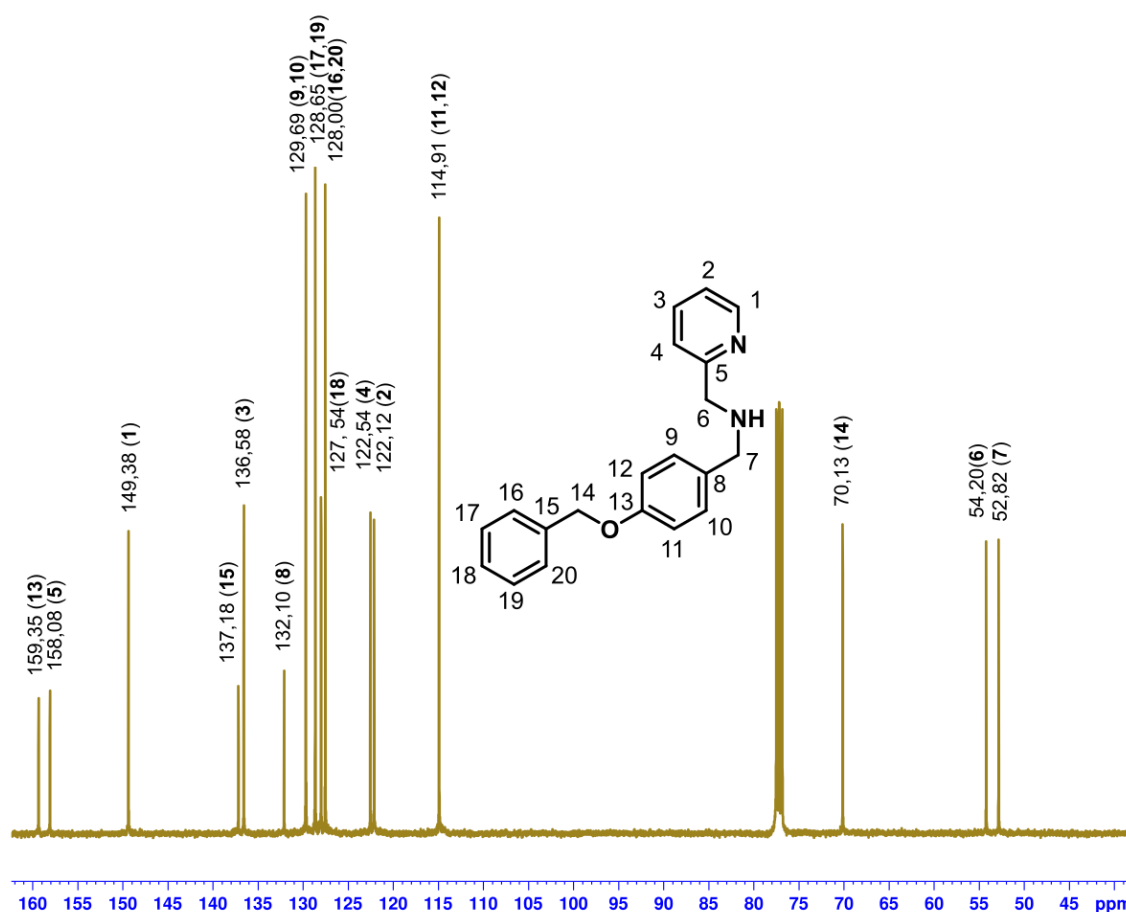


Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C da BBAMP em clorofórmio deuterado, obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceIII, 101 MHz.

O espectro no infravermelho da BBAMP (Figura 48), apresenta uma banda larga e de baixa intensidade em 3308 cm^{-1} , que se deve ao estiramento da ligação N-H de amina secundária. Essa banda apresenta-se larga e de pouca intensidade devido a interações de ligação de hidrogênio realizadas no estado líquido. A banda do estiramento C=N da piridina está em torno de 1608 cm^{-1} . Outras bandas relativas ao grupo N-H de amina secundária estão em 1508

cm^{-1} para estiramento antissimétrico N-H, estiramento C-N em 1172 cm^{-1} e N-H wagging em 738 cm^{-1} .

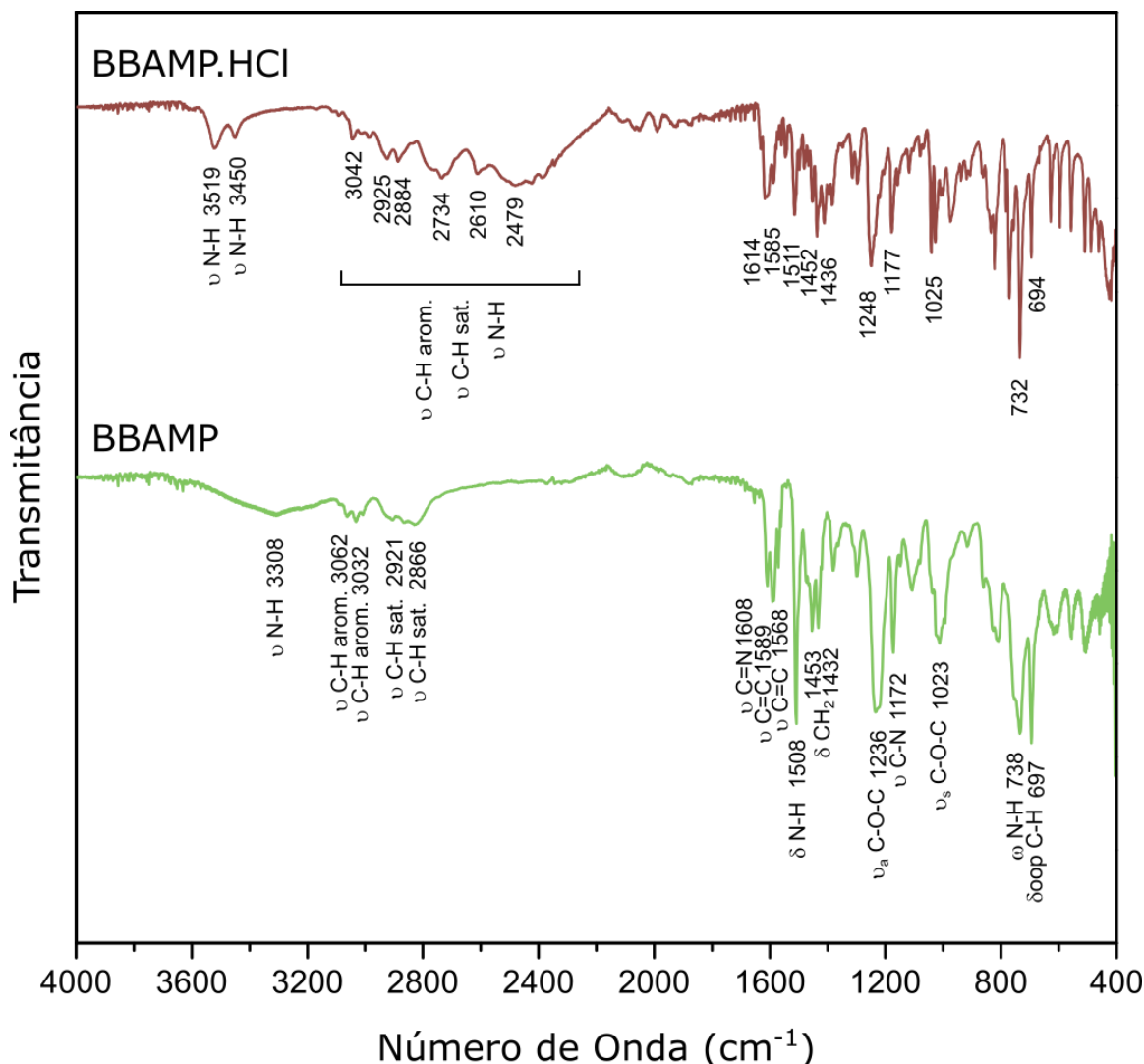


Figura 48 - Espectro no infravermelho da BBAMP obtido no modo ATR.

Dentre as bandas mais intensas do espectro estão as bandas relativas ao estiramento do grupo éter, em função da diferença de polaridade da ligação C-O (estiramentos simétrico e antissimétrico C-O-C, 1023 cm^{-1} e 1236 cm^{-1} , respectivamente). A deformação C-H fora do plano do anel também aparece bem destacada em 697 cm^{-1} , devido ao número de anéis presentes na estrutura. A BBAMP.HCl apresenta uma série de bandas entre 3600 e 2400 cm^{-1} devido às vibrações do grupo NH_2^+ , algumas dessas bandas se sobrepõem com as bandas de estiramento C-H de aromático e de alifático. Pode-se perceber que as bandas estão mais definidas no espectro da BBAMP.HCl do que na BBAMP, devido à diferença do estado físico, sendo a BBAMP um líquido viscoso há uma variação entre as vibrações pelo movimento desordenado

das moléculas e a modificação das bandas pelas interações no estado líquido.

Devido à facilidade de manipulação do sólido, quando comparado com o líquido, as análises daqui em diante se referem à BBAMP.HCl, ao invés da BBAMP, que é um líquido bastante viscoso. O espectro de massas de alta resolução da BBAMP.HCl obtido no modo positivo ($C_{20}H_{21}ClN_2O$, MM 340,8510 g/mol) (Figura 49) mostra o cátion monopositivo em m/z 305,1645 atribuído a $[BBAMP.HCl - Cl]^{+}$. O espectro também mostra um sinal relativo à fragmentação em m/z 197,0954, atribuído ao íon 4-benziloxi-benzil $[C_{14}H_{13}O]^{+}$.

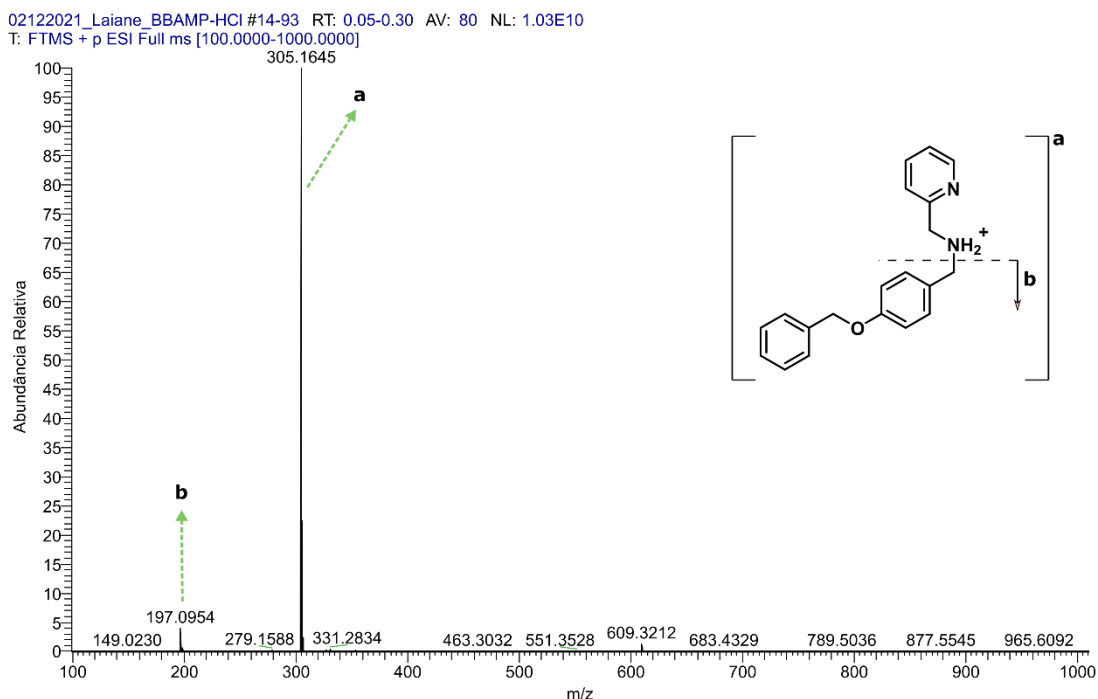


Figura 49 - Espectro de massas de alta resolução da BBAMP.HCl obtido no modo positivo.

O método de cristalização a frio da solução mãe da BBAMP.HCl produziu as agulhas incolores mostradas na Figura 50. A partir de difração de raios X por monocristais foi possível obter a estrutura molecular da BBAMP.HCl. O composto cristalizou no sistema monoclinico e no grupo espacial $P2_1$ (Apêndice A.3).

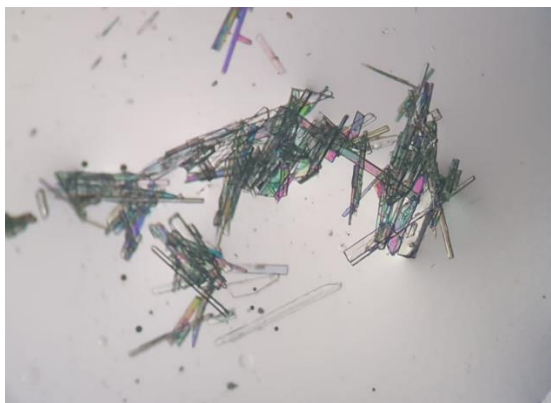


Figura 50 – Cristais de BBAMP.HCl vistos com microscópio.

A Figura 51 mostra estrutura obtida após o refinamento dos dados coletados. A análise da estrutura confirma, primeiramente que a estrutura da BBAMP coincide com a que foi proposta, mostrando que de fato houve a redução do intermediário imina durante a síntese do ligante. O refinamento da estrutura da substância BBAMP.HCl indicou a presença de uma molécula de água para cada molécula do ligante, resultando em duas moléculas de água por cela unitária (Apêndice A.2). No entanto, a estrutura mostra que ambos nitrogênios estão protonados, o que não confere com as outras análises feitas para a BBAMP.HCl. É possível que, devido à menor basicidade da piridina em relação à amina, esse próton juntamente com o seu contra íon possam ser removidos com as sucessivas lavagens do sólido após a filtração, ou mesmo o processo de secagem também interfira na sua composição.

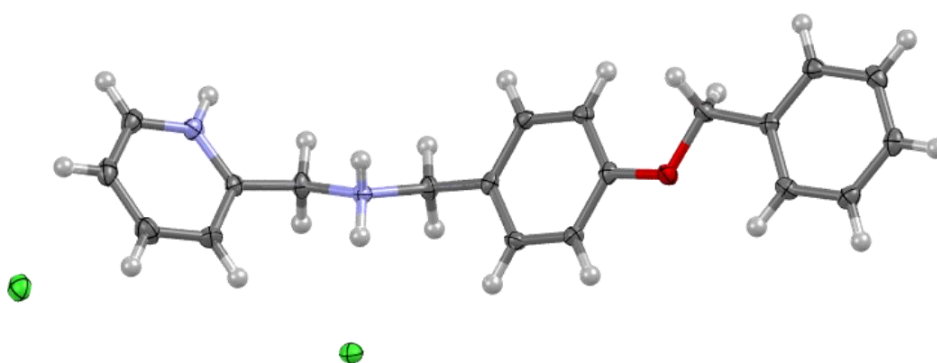


Figura 51 - Estrutura molecular da BBAMP.HCl. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.

A observação mais detalhada da estrutura revela que os anéis benzênicos da molécula estão quase coplanares com um ângulo de $7,04^\circ$ de inclinação entre os seus planos. Já o plano do anel piridínico forma ângulos de $55,10^\circ$ e $61,52^\circ$ com os anéis benzênicos, da

porção benziloxi e ligado à amina, respectivamente. As moléculas parecem apresentar interações do tipo π -stacking entre dois diferentes anéis benzênicos de duas moléculas distintas, com uma distância de cerca de 3,493 Å. As interações $N^+-H\cdots Cl$ e $Cl\cdots H_2O$ parecem ser fundamentais para o empacotamento cristalino.

O sal BBAMP.HCl apresenta 0,8 moléculas de água na sua composição, de acordo com a análise elementar. A fórmula mínima obtida foi $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot 0,8H_2O$, com erro máximo de 0,13 %. Essa porcentagem de água é provavelmente, o resultado da secagem do material, que é geralmente macerado e seco extensivamente antes da separação para a análise elementar. Conforme comentado anteriormente, a máxima secagem reduz possíveis efeitos tóxicos gerados pela presença de solvente residual nos produtos testados *in vitro*.

Tabela 17 - Dados obtidos da análise elementar da BBAMP.HCl e valores calculados.

Composto	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
BBAMP.HCl			
Calculado para $C_{20}H_{21}ClN_2O \cdot 0,8H_2O$	67,50	6,42	7,87
Análise Elementar	67,41	6,29	7,81
Δ	0,09	0,13	0,06

A lipofilicidade da BBAMP.HCl foi determinada medindo o coeficiente de partição água-octanol usando o método shake-flask ^[143]. A análise dos complexos não foi possível devido à baixa solubilidade. O coeficiente de partição n-octanol-água da BBAMP.HCl obtido foi de 2,7, indicando que mesmo se tratando de um sal, a BBAMP.HCl interage muito mais fortemente com a fase lipofílica. Esse valor de log P está na faixa ideal para fármacos de distribuição sistêmica, que é entre 1 e 3 ^[180,226,227]. Essa molécula provavelmente permeia membranas celulares facilmente ^[168,181].

Tabela 18 - Log P da BBAMP.HCl.

Substance	L.HCl
Log P	2,7
Desvio Padrão	0.1

5.3 - Síntese e Caracterização dos Complexos da BBAMP

Os espectro de RMN de 1H de todos os complexos da BBAMP foram obtidos em solventes diferentes daquele escolhido para a caracterização da amina ($CDCl_3$), isso porque a baixa solubilidade nesse solvente tornou inviável a obtenção dos espectros com ele. Por essa razão, a comparação entre os RMN de 1H dos complexos e do ligante não é realizada com enfoque na variação dos deslocamentos químicos. Os espectros de RMN de 1H dos complexos

de Pd(II) e Pt(II) foram adquiridos em DMSO- d_6 devido à sua baixa solubilidade em $CDCl_3$. No entanto, a reação de troca de cloreto por DMSO foi detectada para ambos os complexos em DMSO- d_6 . No espectro de Pt(II), um metal conhecido por uma cinética lenta de troca de ligante, percebe-se apenas que o espectro, apresentado na Figura 52 (Apêndice H.3 espectros completos), ficou bem ruidoso com sinais pouco definidos. Já o espectro do PdBBAMP (Apêndice H.3 espectros completos), cujo centro metálico reage mais rapidamente que a Pt(II), a troca é tão rápida que aparecem dois sinais para cada hidrogênio da molécula, tornando o espectro confuso. Por isso, o espectro do PdBBAMP não é trazido nessa parte do texto, mas a discussão da sua reatividade em DMSO- d_6 avaliada por RMN de 1H é feita mais adiante no texto. Voltando ao espectro do PtBBAMP, é possível confirmar a coordenação da Pt(II) aos nitrogênios de modo bidentado é confirmada pela perda de equivalência dos quatro hidrogênios dos grupos CH_2 vizinhos ligados ao nitrogênio da amina. Desse modo, os quatro hidrogênios aparecem como um multiplete centrado em 4,1 ppm. Não sendo mais um singlete como aparece no espectro do ligante.

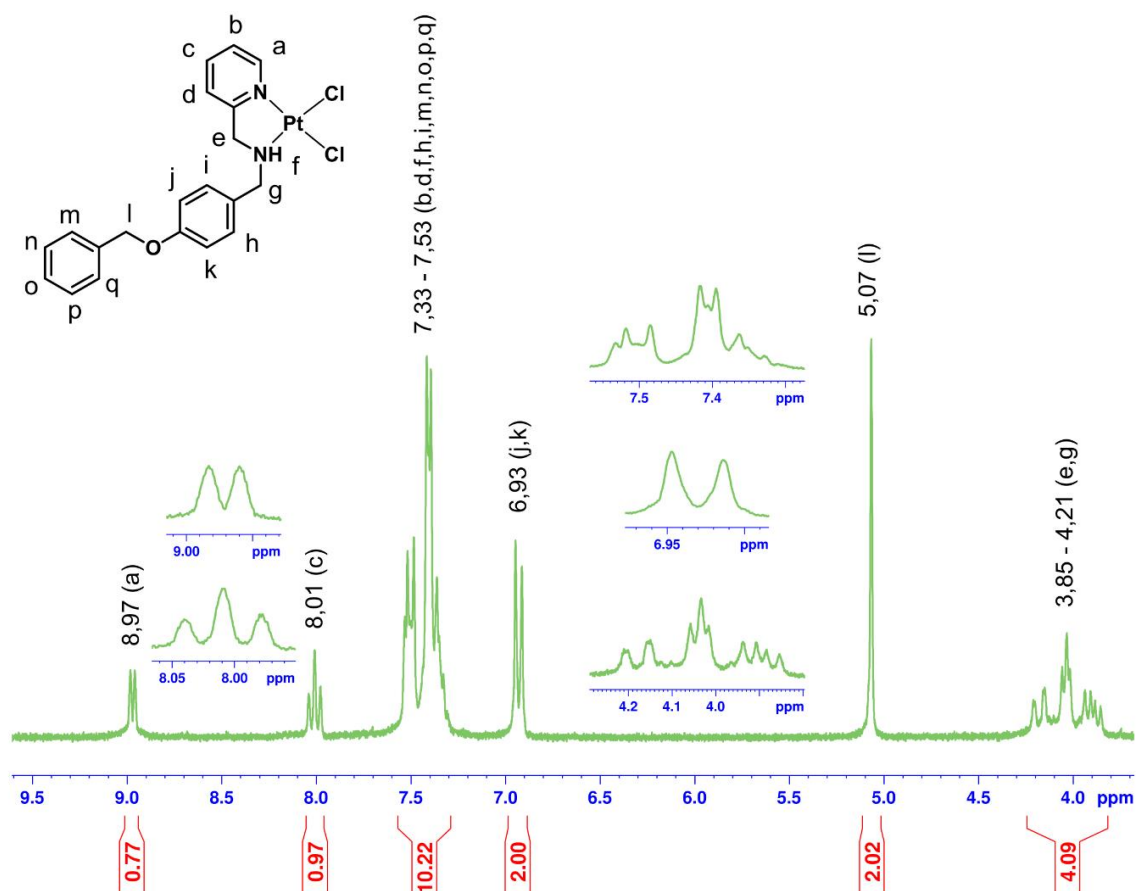


Figura 52 - Espectro de RMN de 1H do complexo PtBBAMP em DMSO- d_6 , no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

O espectro de RMN de ^1H do complexo de zinco foi obtido em acetonitrila deuterada, isso porque a maioria dos solventes comuns apresentavam um inconveniente à obtenção do espectro, seja a baixa solubilidade do composto no solvente (CDCl_3) ou a aparente reação no solvente com ejeção do metal (acetona- d_6 e metanol- d_4), que se tornava visível pelo aparecimento dos dois singletos em torno de 4 ppm relativos aos dois grupos CH_2 da amina ao invés de um multipeto. O espectro é apresentado na Figura 53 (Apêndice H.3 espectros completos) e mostra a maioria dos sinais com formato semelhante aos encontrados no espectro do ligante. No entanto, o sinal relativo aos dois grupos CH_2 da amina não aparece como um multipeto definido de forma similar ao encontrado no espectro do PtBBAMP, o que pode ser um indício de que ainda nesse solvente, o zinco está trocando ligante por solvente.

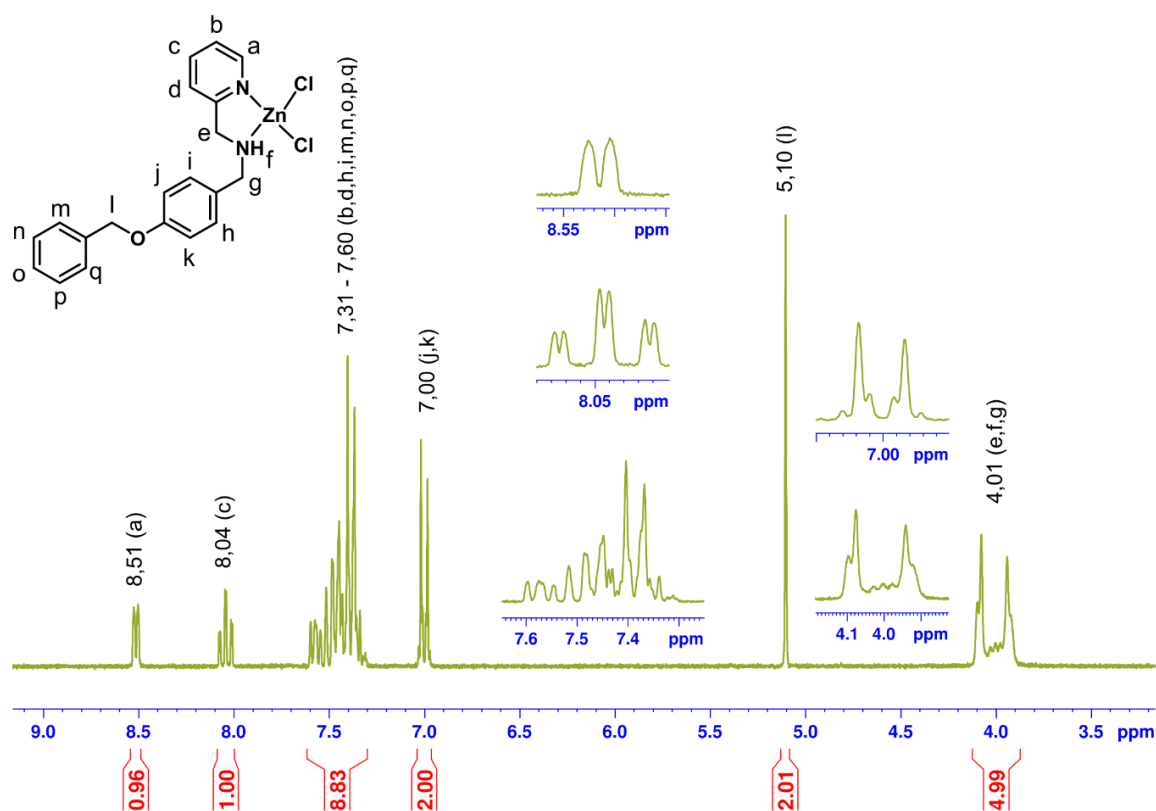


Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H do complexo ZnBBAMP em acetonitrila deuterada, obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

Os espectros no infravermelho dos complexos PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP mostram uma banda aguda de estiramento N-H em 3116 cm^{-1} , 3152 cm^{-1} e 3203 cm^{-1} , respectivamente. Em todos os casos a banda aparece numa região de menor energia do que o ligante puro, o que concorda com a coordenação do metal na amina e, consequente

diminuição da densidade eletrônica nessa ligação. As bandas de estiramento simétrico e antissimétrico C-O-C, que no ligante estão em 1023 cm^{-1} e 1236 cm^{-1} , respectivamente deslocam para menor energia, evidenciando que a coordenação a Pd(II) e Pt(II) tem um efeito sobre o grupo éter. No caso do complexo de Zn(II), três bandas aparecem nessa região. Nos espectros dos complexos de paládio(II) e platina(II) é possível observar as bandas de estiramento N-Metal, que aparecem em 482 e 520 cm^{-1} , respectivamente ^[228].

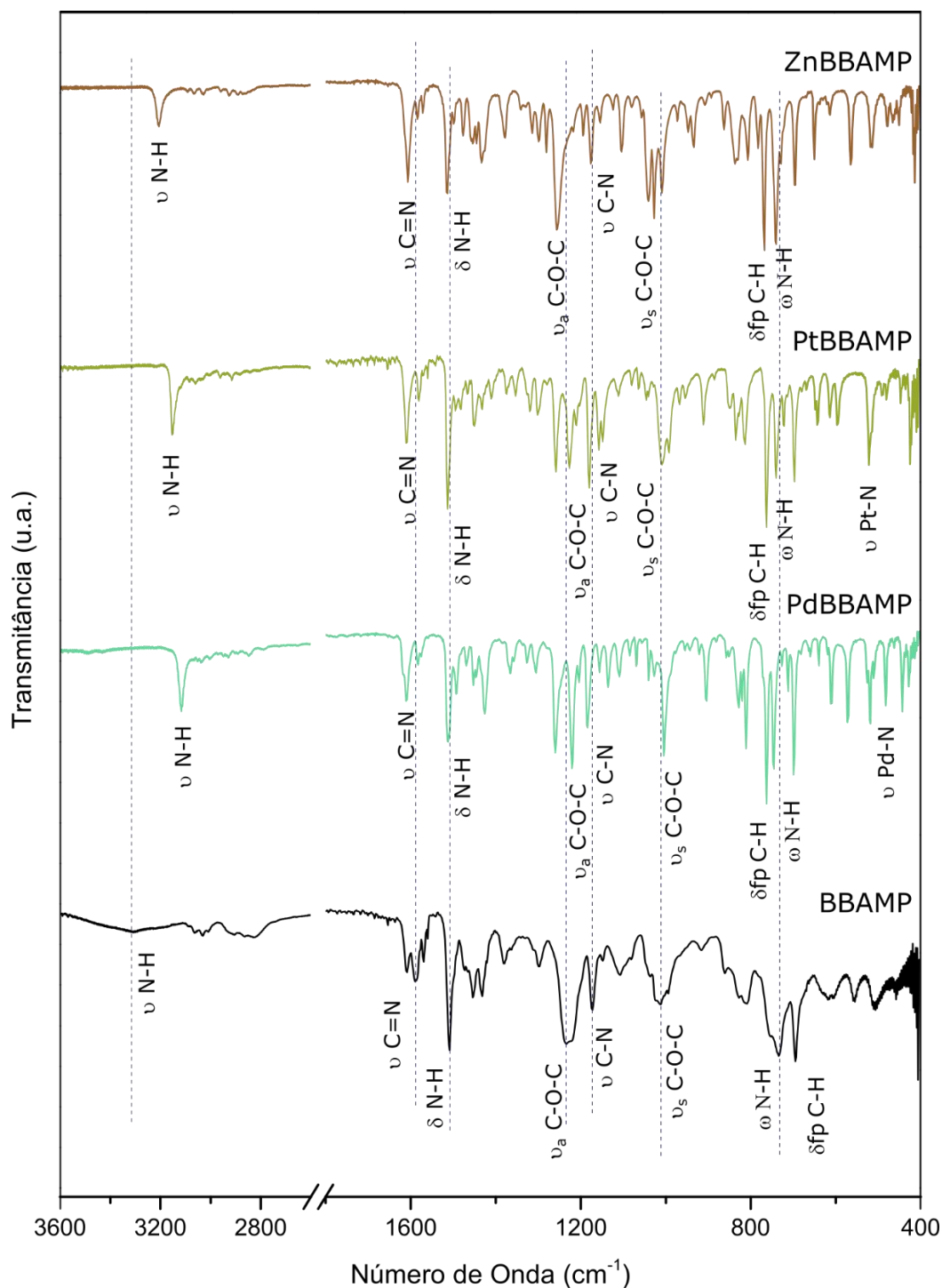


Figura 54 -Espectros no infravermelho dos complexos PtBBAMP, PdBBAMP e ZnBBAMP.

Tabela 19 - Comparativo entre as bandas encontradas nos espectros no infravermelho da BBAMP e seus complexos PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP (destaque para bandas com valores que diferem em mais de 6 cm⁻¹ das bandas análogas no ligante livre e as bandas de estiramento metal-nitrogênio).

Atribuição	Bandas (cm ⁻¹)			
	BBAMP	PdBBAMP	PtBBAMP	ZnBBAMP
ν N-H	3308	3116	3152	3203
ν C=N	1608	1609	1610	1603
δ N-H	1508	1512	1513	1514
ν_a C-O-C	1236	1220	1226	1255
ν C-N	1172	1183	1179	1255
ν_s C-O-C	1023	1002	1007	1024
ω N-H	738	743	739	740
δ_{fp} C-H	697	697	697	695
ν M-N	----	482	520	----

Foram feitas inúmeras tentativas de obtenção de cristais dos complexos da BBAMP, no entanto, apenas cristais do PdBBAMP se formaram. A Figura 55 mostra as agulhas levemente amareladas mostradas que se formaram por evaporação lenta de uma solução de DMSO/clorofórmio de PdBBAMP em ambiente protegido da luz. A partir de difração de raios X por monocristais foi possível obter a estrutura molecular do complexo. O composto cristalizou no sistema monoclinico e no grupo espacial P21/c (Apêndice A.3).



Figura 55 - Cristais de PdBBAMP obtidos por evaporação lenta de uma solução em DMSO/clorofórmio.

Na estrutura do complexo ilustrada na Figura 56, foi identificada uma desordem em N2, que levou a dois locais (N2 e N2') com ocupação 0,527(15) e 0,473(15). A modelagem desta desordem revelou que o comprimento da ligação C6-N2 está dentro da faixa típica de uma ligação simples. Esta observação serve para confirmar tanto a redução do intermediário imina durante a síntese do ligante quanto a coordenação da ao Pd(II). O ambiente de coordenação metálica possui geometria quadrada ligeiramente distorcida, como é habitual para compostos de Pd(II) [229–231], onde os dois átomos de nitrogênio do ligante formam um anel de cinco

membros com o Pd(II), e dois cloretos completam a coordenação na geometria *cis*. O ângulo de mordida de $81,63(15)^\circ$ [$81,69(17)^\circ$ considerando o segundo local desordenado, N1-Pd1-N2'] está de acordo com os compostos relatados ^[229–232] cujo ângulo de mordida é geralmente menor que 90° . As ligações Pd-Cl [$2.2885(10)$ e $2.3002(10)$ para Pd- Cl1 e Pd- Cl2, respectivamente] são mais longas que as ligações Pd-N.

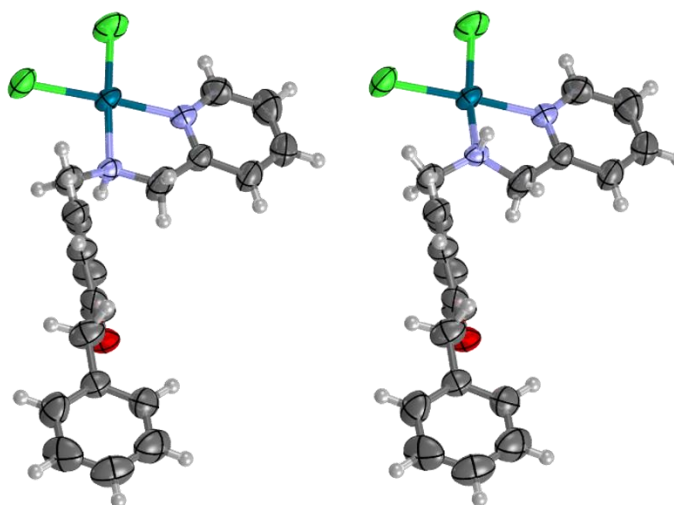


Figura 56 - Estrutura molecular do complexo PdBBAMP. Os elipsóides no nível de probabilidade de 50%.

A célula unitária do PdBBAMP apresenta quatro moléculas deste composto, onde os anéis aromáticos de cada unidade não são coplanares entre si. O plano médio da piridina e plano médio do primeiro anel benzênico formam um ângulo de $66,26^\circ$, enquanto o primeiro anel benzênico e o anel da porção benziloxi formam um ângulo de $76,63^\circ$. As principais interações intermoleculares que contribuem para o empacotamento cristalino foram identificadas como $C-H \cdots \pi$ e ligações de hidrogênio envolvendo os íons cloretos.

Uma avaliação da estrutura cristalina do complexo e da estrutura do ligante sugere que a coordenação de L ao centro metálico pode gerar duas estruturas possíveis, uma onde o hidrogênio da amina está acima do plano do metalaciclo e outra onde está abaixo do plano do metalaciclo. Se ambas as espécies se formam, o produto obtido é uma mistura racêmica. De acordo com a literatura, complexos com ligantes quelantes nitrogenados não quirais, podem ser quirais quando o nitrogênio forma 4 ligações com diferentes grupos, gerando espécies com configuração *S* e *R* ^[233–235]. Estudos de RMN para detecção de interconversão enantiomérica não foram possíveis devido à baixa solubilidade dos complexos e reações de troca de ligante em solução.

Cálculos computacionais foram realizados para otimizar estruturas para os possíveis enantiômeros *R* e *S* do PdBBAMP e do PtBBAMP (Figura 57). Todas as estruturas foram confirmadas como localizadas em mínimos locais utilizando cálculos de frequência. Os resultados dos cálculos mostraram que *S*-PdBBAMP possui um $\Delta G = -4,5$ kJ/mol inferior à ao *R*-PdBBAMP, indicando que, para este complexo, o enantiômero *S* é ligeiramente mais estável, portanto, mais termodinamicamente preferível, que o enantiômero *R*. Para o complexo Pt(II), os cálculos mostraram que o *S*-PtBBAMP possui um $\Delta G = 0,7$ kJ/mol maior que *R*-PtBBAMP, indicando que, para este complexo, os isômeros *S* e *R* possuem energia livre praticamente igual, se considerarmos a influência de kT à temperatura ambiente. Isso reafirma que ambos os compostos devem se tratar de misturas de enantiômeros, com o nitrogênio da amina sendo o centro quiral.

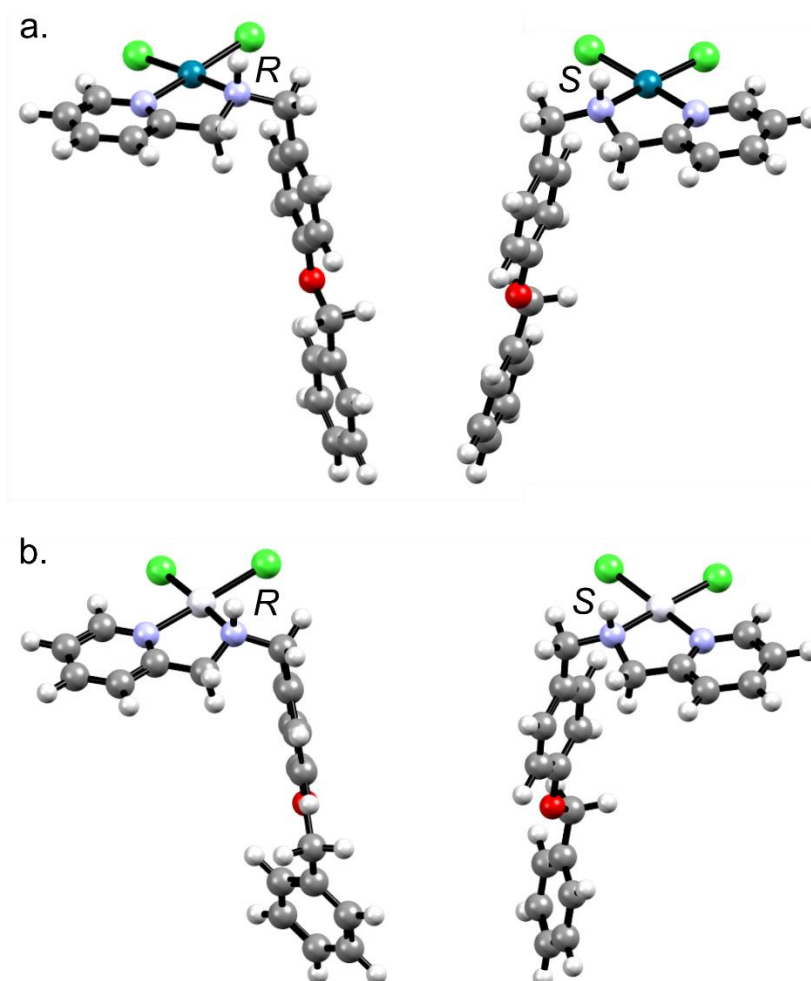


Figura 57 - Estruturas otimizadas para os enantiômeros dos complexos a. PdBBAMP e b. PtBBAMP.

Os dados obtidos por meio da análise elementar (Tabela 20) confirmam a composição proposta para os complexos da BBAMP. Os complexos o PdBBAMP e o

PtBBAMP apresentam a fórmula mínima MBBAMPCl₂, sem solventes de cristalização. Já o ZnBBAMP parece incluir uma molécula de metanol para cada 4 moléculas de complexo.

Tabela 20 - Dados obtidos da análise elementar e valores calculados.

Composto	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
PdBBAMP			
Calculado para C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OPd	49,87	4,19	5,82
Análise Elementar	50,07	4,04	5,61
Δ	-0,20	0,15	0,22
PtBBAMP			
Calculado para C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OPt	42,12	3,53	4,91
Análise Elementar	42,34	3,26	4,92
Δ	-0,22	0,27	-0,01
ZnBBAMP			
Calculado para C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ Ozn.1/4MeOH	54,21	4,72	6,24
Análise Elementar	54,09	4,45	6,25
Δ	0,12	0,27	-0,01

Com o objetivo de estimar a reatividade dos complexos com DMSO, foram feitas medidas RMN de ¹H de ambos os complexos dissolvidos em DMSO-d₆ por cinco horas, um espectro por hora. Além disso, espectros de RMN de ¹⁹⁵Pt do PtBBAMP também foram obtidos com o tempo. O espectro inicial de RMN de ¹H do PdBBAMP (Figura 58) apresenta duplicação e alargamento dos sinais, o que é evidência de rápida especiação. Após uma hora, uma espécie prevalece e o equilíbrio é alcançado, pois as integrais não mudam consideravelmente com o tempo. Os deslocamentos químicos aliados aos dados obtidos por espectrometria de massas de alta resolução sugerem que é o [PdBBAMPCl(DMSO)]⁺. No caso do PtBBAMP, embora os sinais no tempo zero estejam alargados, os sinais indicam apenas uma espécie, provavelmente o dicloreto (Figura 58). Após uma hora, os hidrogênios piridínicos se diferenciam, elevando os sinais em 7,60 ppm, 7,75 ppm, 8,15 ppm e 8,70 ppm, sugerindo a formação de uma segunda espécie, o [PtBBAMPCl(DMSO)]⁺.

O espectro de RMN de ¹⁹⁵Pt inicialmente mostra um sinal em -2130 ppm, que corresponde à região da cisplatina e outras espécies com Pt(II) coordenada por aminas e cloretos [236]. Após cinco horas de incubação a 25°C, o espectro obtido mostra dois sinais, um a -2130 ppm, e outro sinal a -3150 ppm, onde geralmente aparece Pt(II) coordenado a compostos de enxofre [237], corroborando a substituição de um cloreto por DMSO. Estes dados também estão de acordo com os dados de espectrometria de massas de alta resolução. Este conjunto de resultados mostra que, em ambos os complexos DMSO substitui um dos cloretos ligados ao metal com cinéticas diferentes, mais rápido para Pd(II).

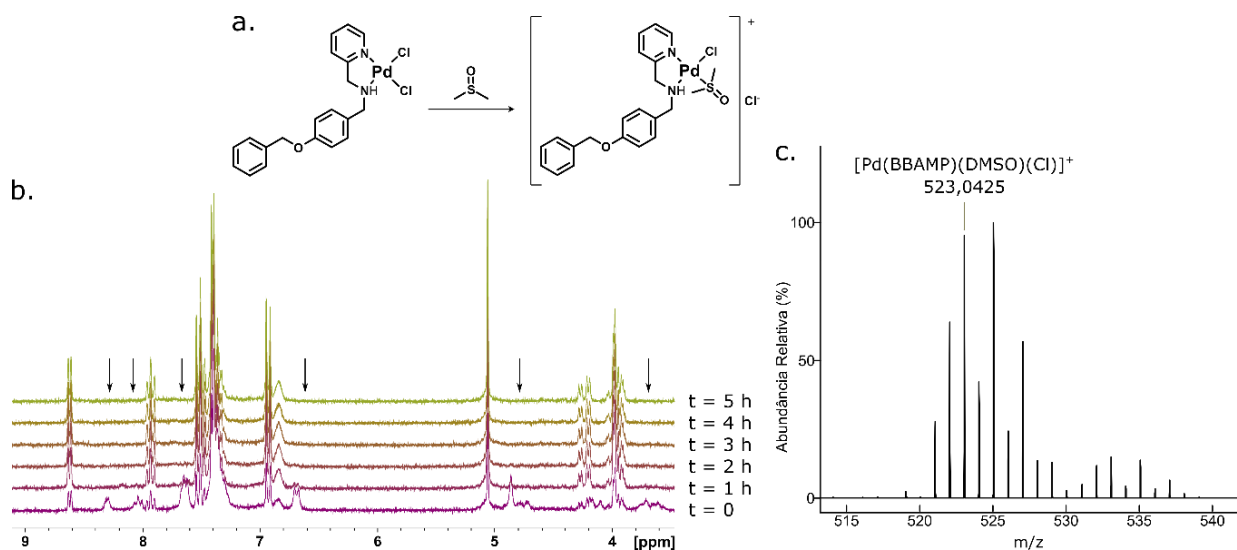


Figura 58 - Estudo da reatividade do PdBBAMP em DMSO: a. reação proposta; b. espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 ; c. sinal mais abundante do espectro de massas da amostra dissolvida em DMSO.

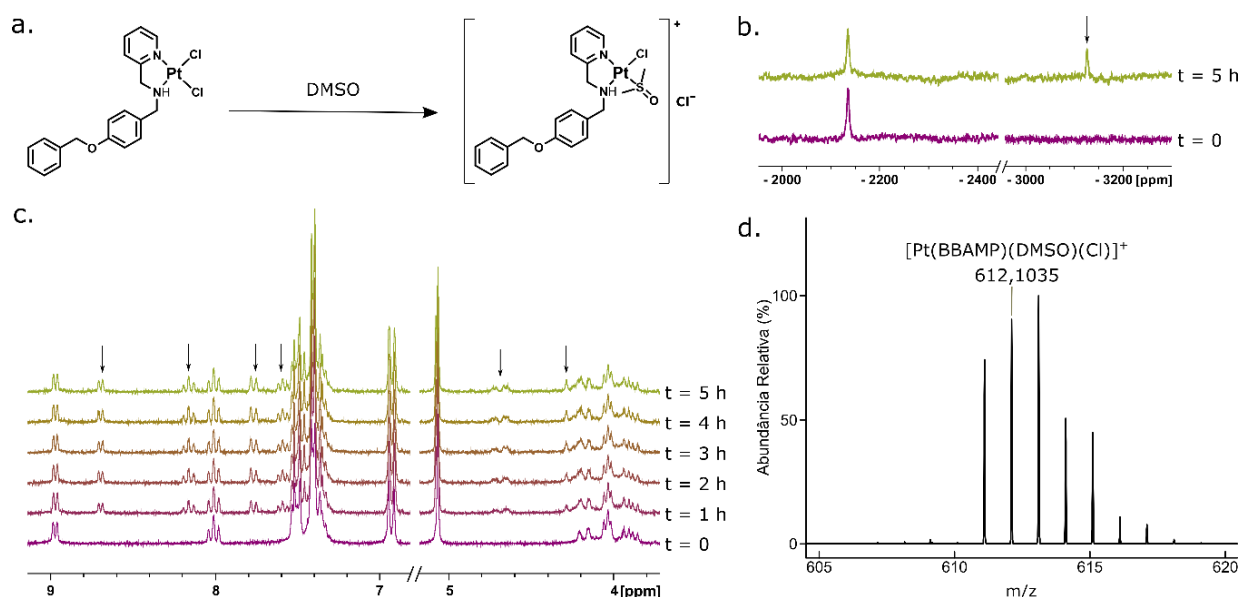


Figura 59 - Estudo da reatividade do PtBBAMP em DMSO: a. reação proposta; b. espectros de RMN de ^{195}Pt em DMSO-d_6 ; c. espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 e d. sinal mais abundante do espectro de massas da amostra dissolvida em DMSO.

5.4 - Avaliação das Potenciais Aplicações Farmacológicas da BBAMP e seus complexos

A BBAMP e seus complexos de Pt(II) , Pd(II) e Zn(II) foram avaliadas quanto às suas atividades antitumorais, antileishmania e antivirais, além da ação antioxidante por meio de ensaios de desativação de radicais. Estudos de citotoxicidade foram feitos com macrófagos RAW, fibroblastos embrionários de camundongo (3T3) e com células epiteliais basais alveolares humanas que expressam os receptores SARS-CoV-2 ACE2 e TMPRSS2 (células A549-AT), para inferência da seletividade dos compostos na determinação das atividades antileishmania, antitumoral e anti-SARS-CoV-2, respectivamente.

O estudo preliminar da atividade antitumoral incluiu a doxorrubicina, um fármaco com conhecida atividade antitumoral, como controle positivo. A BBAMP.HCl e os três complexos derivados foram testados contra três linhagem celulares e BBAMP.HCl, PdBBAMP e ZnBBAMP não exibiram inibição total do crescimento na faixa de concentração do estudo (0,1 – 100 μM), de modo que continuação do estudo *in vitro* foi feita apenas com o PtBBAMP e a BBAMP.HCl. Subsequentemente, o complexo de platina(II) e BBAMP.HCl foram utilizados em um grupo maior de linhagens celulares tumorais (Tabela 21). O ligante não inibiu completamente o crescimento celular na faixa de concentração do estudo, mesmo apresentando certa inibição seletiva das linhagens celulares NCI-ADR/RES e K562 com GI_{50} de 10 μM para ambas as linhagens. O complexo PtBBAMP exibiu atividade antiproliferativa seletiva para as linhagens celulares U251, NCI-ADR/RES, 786-0 e PC-3 com valores de inibição total do crescimento abaixo de 40 μM e GI_{50} em torno de 10 μM . Isto sugere que a complexação do ligante com Pt(II) aumentou a atividade antitumoral.

Tabela 21 - Atividade antiproliferativa da BBAMP.HCl, o complexo PtBBAMP, e o controle (doxorrubicina) expressa como a concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular (GI_{50} , μM) e inibição total do crescimento (TGI).

Linhagens celulares	BBAMP.HCl		Pt BBAMP		Doxorrubicina	
	GI_{50}	TGI	GI_{50}	TGI	GI_{50}	TGI
U251[b]	49,2 $\pm$ 17,0	>100	10[a]	31,2 $\pm$ 13,1	0,04 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,8
NCI-ADR/Res[c]	10[a]	>100	10,5 $\pm$ 1,8	36,8 $\pm$ 17,6	0,28[a]	3,2 $\pm$ 1,1
786-0[d]	43,8 $\pm$ 40,3	>100	10[a]	24,2 $\pm$ 13,2	0,028[a]	0,4 $\pm$ 0,1
NCI-H460[e]	>100	>100	54,3 $\pm$ 45,1	>100	0,032 $\pm$ 0,006	7,4 $\pm$ 7,0
PC-3[f]	49,3 $\pm$ 27,6	>100	10[a]	39,5 $\pm$ 8,9	0,3 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 5,3
HT-29[g]	52,8 $\pm$ 3,9	>100	44,5 $\pm$ 14,2	>100	0,54 $\pm$ 0,08	>28
K562[h]	10[a]	>100	17,1 $\pm$ 14,3	>100	0,2 $\pm$ 0,1	>28
HaCaT[i]	51,3 $\pm$ 35,6	>100	10[a]	70,3 $\pm$ 17,4	0,028[a]	0,58 $\pm$ 0,02

[a] Concentração eficaz aproximada (erro padrão superior à concentração eficaz calculada). [b] Glioblastoma humano. [c] Adenocarcinoma ovariano humano multirresistente. [d] Rim humano, adenocarcinoma. [e] Carcinoma pulmonar de células não pequenas humano. [f] Adenocarcinoma de próstata humano. [g] Adenocarcinoma de cólon humano. [h] Leucemia mielóide crônica humana. [i] Queratinócitos humanos imortalizados. Concentração = 0,1; 1; 10; e 100 μM (complexo, BBAMP.HCl; 0,046; 0,46; 4,6; e 46 μM para doxorrubicina.

Os quatro compostos foram pouco ativos contra promastigotas do gênero *L. amazonensis* não apresentando inibição total dos parasitas na faixa de concentração avaliada. A inibição dos macrófagos foi igual ou maior que a inibição dos parasitas para a maioria dos compostos, sendo citotóxicos. No entanto, o ZnBBAMP mostrou-se um pouco seletivo e foi

utilizado em estudos de inibição da infecção.

Tabela 22 - Atividade antileishmania da BBAMP.HCl e dos complexos PdBBAMP, PtBBAMP e ZnBBAMP, e dos controles - CuCl₂.2H₂O e ZnCl₂, expressa como a concentração citotóxica para 50 % dos macrófagos RAW (CC₅₀, µM) e como a concentração efetiva contra 50 % das promastigotas

Compostos	CC ₅₀ (µM)*	EC ₅₀ (µM)*
	RAW	<i>L. amazonensis</i>
BBAMP.HCl	>50	>50
PdBBAMP	>50	>50
PtBBAMP	>50	>50
ZnBBAMP	>50	~40
ZnCl₂	~45	>50

Concentrações variando entre 1,6 e 50 µM (complexos, cloridrato do ligante, e sais. RAW (macrófagos RAW) e *L. amazonensis* (promastigotas). *Valores aproximados devido à baixa efetividade, a curva completa de inibição não pode ser ajustada inviabilizando o cálculo do valor exato com o seu desvio padrão.

O ZnBBAMP não reduziu a taxa de infecção em nenhuma das concentrações testadas, mas reduziu o índice de infectividade em relação ao controle, apenas na maior concentração (25 µM), uma concentração o que indica baixa eficiência desse composto (Apêndice F.2).

Os dados obtidos do ensaio de viabilidade celular (Tabela 23 e Apêndice G.2) com células A549-AT determinaram as maiores concentrações não citotóxicas para cada um dos compostos (viabilidade > 75 %), sendo 90 % para PtBBAMP na concentração de 10 µM, 91 % para PdBBAMP com concentração de 50 µM e 82 % para BBAMP.HCl a 50 µM. Parece que a coordenação de Pt(II) ao ligante gera uma espécie bastante citotóxica, provavelmente devido às possíveis interações com biomoléculas contendo tióis. O BBAMP.HCl e o PdBBAMP, ambos a 50 µM, inibiram a replicação viral em 65 % e 59 %, respectivamente. Enquanto o PtBBAMP não inibiu a replicação do SARS-CoV-2 na concentração testada. Os resultados não se aproximaram dos valores alcançados com o fármaco antiviral, o Molnupiravir.

Tabela 23 - Dados de inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade da BBAMP.HCl e dos complexos de paládio(II), platina(II) e zinco(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.

Substâncias	[] _{max} citotóxica* (µM) A549-ACE2- TRPMSS2	Viabilidade celular (%) A549-ACE2- TRPMSS2	Inibição da replicação viral (%) SARS-CoV-2- mNeongreen
BBAMP.HCl	50	82,7	65,5
PdBBAMP	50	91,2	59,4
PtBBAMP	10	90,5	< 10
ZnBBAMP	50	81,2	60,0
Molnupiravir (10 µM)	-	~100	97
DMSO 1% (controle)	-	~100	< 10

O potencial antioxidante da BBAMP.HCl e dos complexos da BBAMP foram avaliados frente ao radical DPPH, o qual apresenta uma cor roxa intensa (absorção em comprimento de onda de 520 nm). Quando reage com um doador de elétrons, ele muda de roxo para amarelo. A BBAMP.HCl, PtBBAMP e ZnBBAMP desativam o DPPH em 22,3 %, 18,64 % e 10,20 %, respectivamente. O controle positivo, BHT, desativa o DPPH em 54,0% (Tabela 24). O PdBBAMP mostrou pronunciada desativação do radical DPPH (91,0 %), de forma similar a outro estudo sobre complexos de paládio(II) ^[238], que também demonstram inibição do radical DPPH superior ao ligante isolado ^[239].

Tabela 24 – Desativação do radical DPPH pela BBAMP.HCl e os complexos da BBAMP depois de 1 h de incubação. O BHT foi usado como padrão positivo.

Substância	Desativação do DPPH ± Desvio Padrão (%)
BHT	54,03 ± 2,44
BBAMP.HCl	22,28 ± 3,85
PdBBAMP	91,07 ± 3,93
PtBBAMP	18,64 ± 0,30
PtBBAMP	10,20 ± 2,10

Considerando a forte inibição do radical DPPH, um radical de nitrogênio [um átomo doador com afinidade pelo Pd(II)] foi proposta uma avaliação da dismutação do íon superóxido ($O_2^{\cdot-}$), um radical de oxigênio. O objetivo era compreender se o complexo teria alguma propriedade antioxidante que pudesse se estender a vários tipos de radicais. A porcentagem de inibição foi feita para com BBAMP.HCl e o PdBBAMP, tendo o MnClSalen como controle positivo. O complexo MnClSalen é conhecido na literatura por mimetizar o ciclo catalítico da enzima Superóxido dismutase, que desativa o íon superóxido ^[240]. O ensaio indireto realizado expressa a capacidade do composto de inibir a redução do NBT a formazan pelo íon superóxido produzido na reação da riboflavina e metionina sob luz. Quando o composto dismuta o $O_2^{\cdot-}$, o formazan (roxo) não é produzido, o que pode ser detectado por espectrofotometria ^[145].

De acordo com as curvas obtidas (Figura 60) o efeito inibitório da BBAMP.HCl e do PdBBAMP é independente da concentração. Ambos mostram um crescimento inicial na inibição, mas diminuem com concentrações acima de 20 μ M. Como os valores de inibição não atingiram 50 %, não foi possível obter a IC₅₀, demonstrando a incapacidade destes compostos em dismutar o íon superóxido ^[241,242]. Uma possível explicação para a diferença de reatividade do PdBBAMP frente aos dois radicais é que o Pd(II) pode ter interação mais forte com espécies N-doadoras do que com espécies O-doadoras. Além disso, sabe-se que no sítio catalítico da SOD é importante que haja um metal num estado de oxidação capaz de ser reduzido e também oxidado para a conversão do íon superóxido em peróxido de hidrogênio ^[243,244]. O Pd(II) tem

uma tendência a ser reduzido, mas não tende a ser oxidado facilmente [70].

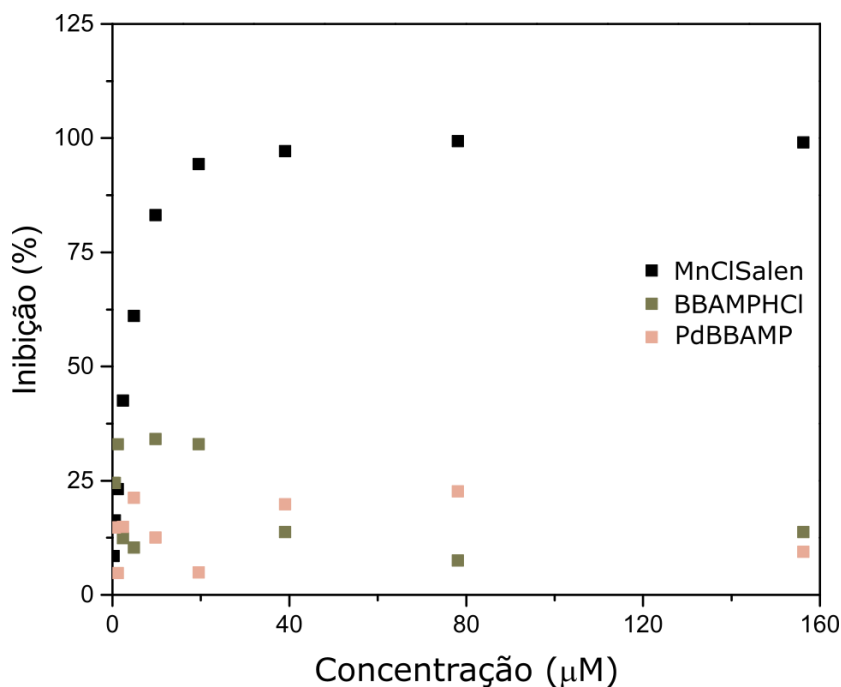


Figura 60 – Dependência inibição da interação do íon superóxido com o indicador nitroazul tetrazólio em função da concentração da BBAMP.HCl, do complexo PdBBAMP e do controle positivo MnClSalen.

5.5 - Conclusões Parciais e Perspectivas

A BBAMP, uma amina quelante inédita contendo o grupo benziloxi foi obtida. O complexo PtBBAMP apresentou atividade antiproliferativa inespecífica com GI_{50} em torno de 10 μ M para muitas linhagens celulares tumorais e, infelizmente, também contra queratinócitos, uma possível consequência da interação que a platina(II) pode estabelecer com biomoléculas contendo grupos tióis. Não houve evidência de atividade antileishmania para nenhum dos compostos testados. No ensaio antiviral a BBAMP.HCl e o complexo de paládio(II), apresentaram inibição da replicação viral de 65 % e 59 %, respectivamente contra SARS-CoV-2, com baixo efeito citotóxico. Demonstrando que a BBAMP.HCl inibe a replicação do SARS-CoV-2, mesmo quando coordenada. Seus complexos são pouco solúveis na maioria dos solventes e apresentam propriedades similares a outros complexos dos mesmos metais com ligantes aminas. Uma perspectiva interessante seria a obtenção de análogos fluorados da BBAMP.

Observações Finais da Autora

Com essa tese espera-se demonstrar que há um grande potencial pouco explorado quanto ao uso de benziloxichalconas e seus derivados no preparo de complexos com potencial aplicação farmacológica. Uma ênfase foi ao grupo benziloxi, pois há indícios do efeito da presença desse grupo na interação com alvos biológicos. Além disso, houve um interesse em avaliar a reatividade dos complexos obtidos com o solvente mais comumente utilizado em estudos *in vitro* com complexos não solúveis em água, o DMSO. A avaliação das possíveis reações em solução é, de fato fundamental para a compreensão da possível atividade biológica, pois a identificação das espécies em solução permite propor com mais clareza possíveis alvos biológicos.

Os ligantes utilizados nesse trabalho possuem no mínimo três anéis aromáticos com poucos sítios de interação de ligação de hidrogênio, resultando em insolubilidade em água com exceção do cloridrato da BBAMP (BBAMP.HCl; Capítulo 5). Os complexos são, em geral, pouco solúveis, com tendência a se solubilizarem em solventes como DMSO, DMF e clorofórmio. O grupo benziloxi parece contribuir para essa solubilidade característica, pois todos os complexos (com exceção do complexo ZnBBAMP, que parece demetalar em solventes como acetona, acetonitrila e metanol) são pouco solúveis.

A reatividade dos complexos com DMSO, parece contribuir para a solubilidade dos complexos da BBAMP (PdBBAMP e PtBBAMP: Capítulo 5) pois há a troca de ao menos um cloro por DMSO. Esses compostos foram mais facilmente avaliados *in vitro* e quanto a interações com alvos biológicos, onde se requer solubilização em meio aquoso. Os complexos de Cu(II) e chalconas (Capítulo 3), mesmo com liberação de cloro em solução, no caso dos heterolépticos, são menos solúveis em misturas de DMSO/água. Isso constitui-se num desafio para a avaliação de inibição *in vitro*. Além disso, as tentativas de medidas de lipofilicidade e interações com possíveis alvos biológicos foram frustradas pela precipitação desses compostos em solução. Por último, os complexos de Au(I) com flavonas foram os mais difíceis de solubilizar, até mesmo para a obtenção dos espectros de RMN. Essa característica inviabilizou a realização dos testes *in vitro*, onde se requer a solubilização dos compostos testados.

A baixa solubilidade foi um dos grandes obstáculos encontrados nesse trabalho. No entanto, sabe-se que existem técnicas utilizadas pela indústria farmacêutica para vencer essas dificuldades, como a inclusão em biopolímeros, encapsulamento, entre outros. Nesse sentido, foram feitas tentativas de inclusão das chalconas e dos complexos de Cu(II) (Capítulo 3) em β -ciclodextrinas, porém sem sucesso. Um dos objetivos, em futuro projeto de pós-doutorado é a

utilização de outros biopolímeros para ajudar na solubilização de alguns dos complexos descritos nessa tese.

Quanto à avaliação das possíveis aplicações farmacológicas, os complexos de Cu(II) e chalconas (Capítulo 1) se mostraram mais promissores, especialmente os heterolépticos CuBCphen e CuBCFphen em relação à inibição da replicação do SARS-CoV-2. O CuBCphen foi, inclusive, adicionalmente avaliado em estudos mais aprofundados de atividade antiviral com avaliação de possíveis alvos biológicos e proposta de mecanismo de ação. Esses dados serão publicados em breve.

Outro complexo digno de destaque é o PtBBAMP, por sua atividade antiproliferativa celular. No entanto, a baixa seletividade é, possivelmente uma consequência da interação da platina(II) com várias biomoléculas sulfuradas. É possível que modificações no ligante, com aumento do volume em torno do metal, diminua interações indesejadas com biomoléculas sulfuradas e, conseqüentemente, aumente a seletividade. Outra alternativa seria a conjugação desse complexo a peptídeos ou anticorpos para direcioná-lo melhor ao alvo biológico.

Por último, os complexos de Au(I) e flavonas (Capítulo 5) possuem potencial para aplicações como antitumorais e devem ser testados quanto à atividade antiproliferativa celular, depois de serem convertidos em materiais mais solúveis.

Finalizando, queria deixar registrado que propor um projeto de doutorado e perseguir de forma incansável os seus resultados foi bastante desafiador, mas me fez vivenciar o que é ser cientista. Eu, que sonhava na infância em ser cientista, me vejo realizando um sonho. É muito gratificante poder pensar, desenhar e obter substâncias.

Produção Científica no Período

Como primeira autora:

1. Oliveira, L. S. *et al.* Exploring the copper(II) coordination to 2'-hydroxy-4-benzyloxychalcone analogues and their potential pharmacological applications. *Inorganica Chimica Acta*. 560, 121806 (2024).
2. Oliveira, L. S. *et al.* Novel bidentate amine ligand and the interplay between Pd(II) and Pt(II) coordination and biological activity. *ChemBioChem*. e202300696 (2024).

Colaborações

1. Rosa, B. L. *et al.* A “Golden Age” for the discovery of new antileishmanial agents: Current status of leishmanicidal gold complexes and prospective targets beyond the trypanothione system. *ChemMedChem* 16, 1–16 (2021).
2. Galuppo, C. *et al.* Reactivity of NiII, PdII and PtII complexes bearing phosphine ligands towards ZnII displacement and hydrolysis in Cis₂His₂ and Cis₃His zinc-fingers domains. *Journal of Inorganic Biochemistry* 240, 112117 (2023).

Eventos Internacionais

1. VIII Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry, na Cidade de Viña del Mar – Chile, de 25 a 29 de Abril, 2023. Apresentação de poster intitulada: **“Pt(II) and Pd(II) complexes of novel N-donor ligand – potential medicinal applications”**.

Referências

- [1] K. H. Thompson, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry* 2010, DOI 10.1002/0470862106.ia470.
- [2] K. D. Mjos, C. Orvig, *Chem Rev* 2014, 114, 4540–4563.
- [3] K. H. Thompson, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry* 2010, DOI 10.1002/0470862106.ia473.
- [4] L. Chiang, M. R. Jones, C. L. Ferreira, T. Storr, *Curr Top Med Chem* 2012, 12, 122–144.
- [5] M. Alshamrani, *J Coord Chem* 2023, 76, 1–19.
- [6] L. T. Todorov, I. P. Kostova, *Front Chem* 2024, 12, DOI 10.3389/fchem.2024.1342772.
- [7] R. Navarro-Peñaloza, B. Landeros-Rivera, H. López-Sandoval, R. Castro-Ramírez, N. Barba-Behrens, *Coord Chem Rev* 2023, 494, 215360.
- [8] P. Štarha, Z. Trávníček, *Coord Chem Rev* 2019, 395, 130–145.
- [9] G. Psomas, *Coord Chem Rev* 2020, 412, 213259.
- [10] I. Kostova, *Curr Med Chem* 2024, 31, 358–386.
- [11] J. A. de Azevedo-França, L. P. Borba-Santos, G. de Almeida Pimentel, C. H. J. Franco, C. Souza, J. de Almeida Celestino, E. F. de Menezes, N. P. dos Santos, E. G. Vieira, A. M. D. C. Ferreira, W. de Souza, S. Rozental, M. Navarro, *J Inorg Biochem* 2021, 219, 111401.
- [12] O. Desiatkina, E. Păunescu, M. Mösching, N. Anghel, G. Boubaker, Y. Amdouni, A. Hemphill, J. Furrer, *ChemBioChem* 2020, 21, 2818–2835.
- [13] Y. Li, Z. Gu, C. Zhang, S. Li, L. Zhang, G. Zhou, S. Wang, J. Zhang, *Eur J Med Chem* 2018, 144, 662–671.
- [14] M. Rudrapal, J. Khan, A. A. Bin Dukhyil, R. M. I. I. Alarousy, E. I. Attah, T. Sharma, S. J. Khairnar, A. R. Bendale, *Molecules* 2021, 26, DOI 10.3390/molecules26237177.
- [15] C. Zhuang, W. W. Zhang, C. Sheng, W. W. Zhang, C. Xing, Z. Miao, *Chem Rev* 2017, 117, 7762–7810.
- [16] D. K. Mahapatra, S. K. Bharti, V. Asati, *Eur J Med Chem* 2015, 98, 69–114.
- [17] W. Dan, J. Dai, *Eur J Med Chem* 2020, 187, 111980.
- [18] N. Tajuddeen, M. B. Isah, M. A. Suleiman, F. R. van Heerden, M. A. Ibrahim, *Int J Antimicrob Agents* 2018, 51, 311–318.
- [19] M. V. P. de Mello, B. de A. Abraham-Vieira, T. F. S. Domingos, J. B. de Jesus, A. C. C. de Sousa, C. R. Rodrigues, A. M. T. de Souza, *Eur J Med Chem* 2018, 150, 920–929.
- [20] H. Qin, Z. Zhang, R. Lekkala, H. Alsulami, K. P. Rakesh, *Eur J Med Chem* 2020, 193, 112215.
- [21] W. Cardona-g, A. F. Yepes, A. Herrera-r, *Curr Med Chem* 2018, 3637–3679.
- [22] D. K. Mahapatra, S. K. Bharti, V. Asati, *Eur J Med Chem* 2015, 101, 496–524.
- [23] M. J. Alam, O. Alam, A. Perwez, M. A. Rizvi, M. J. Naim, V. G. M. Naidu, M. Imran, M. M. Ghoneim, S. Alshehri, F. Shakeel, *Pharmaceuticals* 2022, 15, DOI 10.3390/ph15030280.
- [24] E. Saavedra, H. Del Rosario, I. Brouard, J. Quintana, F. Estévez, *Chem Biol Interact* 2019, 298, 137–145.
- [25] T. D. Tran, H. Park, H. P. Kim, G. F. Ecker, K. M. Thai, *Bioorg Med Chem Lett* 2009, 19, 1650–1653.
- [26] T. A. Fayed, M. Gaber, M. N. El-Nahass, H. A. Diab, M. M. El-Gamil, *J Mol Struct* 2020, 1221, 128742.
- [27] V. N. Patange, R. K. Pardeshi, B. R. Arbad, *Journal of the Serbian Chemical Society* 2008, 73, 1073–1082.
- [28] S. Sumathi, P. Tharmaraj, C. D. Sheela, R. Ebenezer, *J Coord Chem* 2011, 64, 1707–1717.
- [29] M. R. El Sayed Aly, H. H. Abd El Razek Fodah, S. Y. Saleh, *Eur J Med Chem* 2014, 76, 517–530.
- [30] R. Křikavová, J. Vančo, Z. Trávníček, J. Hutýra, Z. Dvořák, *J Inorg Biochem* 2016, 163, 8–17.
- [31] R. Gaur, D. K. Choubey, M. U. Azam, B. D. Ward, J. K. Roy, L. Mishra, *J Photochem Photobiol B* 2017, 173, 650–660.
- [32] J. Guan, C. Shen, J. Peng, J. Zheng, *J Phys Chem Lett* 2021, 12, 4218–4226.
- [33] M. R. El Sayed Aly, H. H. Abd El Razek Fodah, S. Y. Saleh, *Eur J Med Chem* 2014, 76, 517–530.
- [34] S. Attar, Z. O'Brien, H. Alhaddad, M. L. Golden, A. Calderón-Urrea, *Bioorg Med Chem* 2011, 19, 2055–2073.

- [35] R. Gaur, L. Mishra, *Inorg Chem* 2012, 51, 3059–3070.
- [36] S. Sumathi, P. Tharmaraj, C. D. Sheela, R. Ebenezer, *J Coord Chem* 2011, 64, 1707–1717.
- [37] V. Ramkumar, S. Anandhi, P. Kannan, R. Gopalakrishnan, *CrystEngComm* 2013, 15, 2438–2449.
- [38] A. K. Singh, G. Saxena, R. Prasad, A. Kumar, *J Mol Struct* 2012, 1017, 26–31.
- [39] “U.S. Food & Drug Administration (FDA),” can be found under <https://www.fda.gov/>, n.d.
- [40] J. Kozłowska, B. Potaniec, D. Baczyńska, B. Zarowska, M. Anioł, *Molecules* 2019, 24, 1–18.
- [41] H. M. Yang, H. R. Shin, S. H. Cho, S. C. Bang, G. Y. Song, J. H. Ju, M. K. Kim, S. H. Lee, J. C. Ryu, Y. Kim, S. H. Jung, *Bioorg Med Chem* 2007, 15, 104–111.
- [42] F. Dai, M. Zhao, F. Yang, T. Wang, C. Wang, *Dyes and Pigments* 2020, 183, 108627.
- [43] X. Zhang, X. Weng, Z. Yang, P. Zhao, W. Chen, Z. Wu, X. Zhuang, *J Fluoresc* 2023, DOI 10.1007/s10895-023-03327-8.
- [44] C. Sulpizio, J. Breibeck, A. Rompel, *Coord Chem Rev* 2018, 374, 497–524.
- [45] Z.-P. Xiao, Z.-Y. Peng, M.-J. Peng, W.-B. Yan, Y.-Z. Ouyang, H.-L. Zhu, *Flavonoids Health Benefits and Their Molecular Mechanism*, 2011.
- [46] L. Cazarolli, L. Zanatta, E. Alberton, M. S. Bonorino Figueiredo, P. Folador, R. Damazio, M. Pizzolatti, F. R. Barreto Silva, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2008, 8, 1429–1440.
- [47] M. Sánchez, M. Romero, M. Gómez-Guzmán, J. Tamargo, F. Pérez-Vizcaino, J. Duarte, *Curr Med Chem* 2019, 26, 6991–7034.
- [48] P. G. W. Keddy, K. Dunlop, J. Warford, M. L. Samson, Q. R. D. Jones, H. P. V. Rupasinghe, G. S. Robertson, *PLoS One* 2012, 7, e51324.
- [49] Z.-P. Xiao, Z.-Y. Peng, M.-J. Peng, W.-B. Yan, Y.-Z. Ouyang, H.-L. Zhu, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2011, 11, 169–177.
- [50] C. R. Ferraz, T. T. Carvalho, M. F. Manchope, N. A. Artero, F. S. Rasquel-Oliveira, V. Fattori, R. Casagrande, W. A. Verri, *Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development*, 2020.
- [51] M. Kozsup, X. Zhou, E. Farkas, A. Cs. Bényei, S. Bonnet, T. Patonay, K. Kónya, P. Buglyó, *J Inorg Biochem* 2021, 217, 111382.
- [52] M. Samsonowicz, E. Regulska, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2017, 173, 757–771.
- [53] A. Torreggiani, M. Tamba, A. Trincherro, S. Bonora, *J Mol Struct* 2005, 744–747, 759–766.
- [54] J. Kaizer, G. Baráth, J. Pap, G. Speier, M. Giorgi, M. Réglér, *Chemical Communications* 2007, 5235–5237.
- [55] E. Kahrović, A. Zahirović, A. Višnjevac, I. Osmanković, E. Turkušić, H. Kurtagić, *Croatica Chemica Acta* 2018, 91, 195–207.
- [56] U. Wenzel, K. Schoberl, K. Lohner, H. Daniel, *J Cell Physiol* 2005, 202, 379–390.
- [57] R. B. Nadr, B. S. Abdulrahman, R. A. Omer, *Russ J Gen Chem* 2023, 93, 3188–3199.
- [58] N. Georgiou, M. G. Kakava, E. A. Routsis, E. Petsas, N. Stavridis, C. Freris, N. Zoupanou, K. Moschovou, S. Kiriakidi, T. Mavromoustakos, *Molecules* 2023, 28, 8141.
- [59] J. Ren, Y. Lu, Y. Qian, B. Chen, T. Wu, G. Ji, *Exp Ther Med* 2019, DOI 10.3892/etm.2019.7886.
- [60] S. P. Bangar, V. Chaudhary, N. Sharma, V. Bansal, F. Ozogul, J. M. Lorenzo, *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023, 63, 9580–9604.
- [61] L. A. Savi, T. Caon, A. P. De Oliveira, A. M. Sobottka, W. Werner, F. H. Reginatto, E. P. Schenkel, C. R. M. Barardi, C. M. O. Simões, *Fitoterapia* 2010, 81, 1142–1146.
- [62] J. Krzywik, W. Mozga, M. Aminpour, J. Janczak, E. Maj, J. Wietrzyk, J. A. Tuszyński, A. Huczyński, *Molecules* 2020, 25, DOI 10.3390/molecules25081789.
- [63] J. J. Lica, M. Wieczór, G. J. Grabe, M. Heldt, M. Jancz, M. Misiak, K. Gucwa, W. Brankiewicz, N. Maciejewska, A. Stupak, M. Bagiński, K. Rolka, A. Hellmann, A. Składanowski, *Int J Mol Sci* 2021, 22, DOI 10.3390/ijms22094931.
- [64] L. M. Brito, M. M. de M. Alves, A. C. Souza, T. P. de Carvalho, J. H. F. Campos, N. B. N. Monção, A. M. das G. L. Citó, D. D. R. Arcanjo, F. A. de A. Carvalho, *South African Journal of Botany* 2021, 140, 68–75.
- [65] O. S. Koutsoni, K. Karampetsou, E. Dotsika, *Bio Protoc* 2019, 9, DOI

- 10.21769/BioProtoc.3410.
- [66] N. De Meyer, A. Haemers, L. A. C. Pieters, D. A. Vanden Berghe, A. J. Vlietinck, L. Mishra, H. K. Pandey, *J Med Chem* 1991, 34, 736–746.
 - [67] Z. Li, G. Ngojeh, P. DeWitt, Z. Zheng, M. Chen, B. Lainhart, V. Li, P. Felpo, *Tetrahedron Lett* 2008, 49, 7243–7245.
 - [68] R. Prajapati, S. K. Dubey, R. Gaur, R. K. Koiri, B. K. Maurya, S. K. Trigun, L. Mishra, *Polyhedron* 2010, 29, 1055–1061.
 - [69] A. M. Sobottka, W. Werner, G. Blaschke, W. Kiefer, U. Nowe, G. Dannhardt, E. E. S. Schapoval, E. P. Schenkel, G. K. E. Scriba, *Arch Pharm (Weinheim)* 2000, 333, 205–210.
 - [70] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, 1997.
 - [71] P. W. Atkins, T. L. Overton, J. P. Rourke, M. T. Weller, F. A. Armstrong, *Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry*, Oxford University Press, 2010.
 - [72] R. G. Pearson, *J Am Chem Soc* 1963, 85, 3533–3539.
 - [73] C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Prentice Hall, 2004.
 - [74] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, Harper Collins College Publishers, 1993.
 - [75] M. A. Halcrow, *Chem Soc Rev* 2013, 42, 1784–1795.
 - [76] B. Murphy, B. Hathaway, *Coord Chem Rev* 2003, 243, 237–262.
 - [77] S. K. Mustafa, M. A. AlSharif, *Am J Analyt Chem* 2018, 09, 15–26.
 - [78] B. G. Malmström, J. Leckner, *Curr Opin Chem Biol* 1998, 2, 286–292.
 - [79] L.-O. Klotz, U. Weser, in *Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases*, Springer Netherlands, Dordrecht, 1998, pp. 19–46.
 - [80] M. V. Babak, D. Ahn, *Biomedicines* 2021, 9, 852.
 - [81] L. Gao, A. Zhang, *Front Immunol* 2023, 14, DOI 10.3389/fimmu.2023.1236063.
 - [82] S. Zehra, S. Tabassum, F. Arjmand, *Drug Discov Today* 2021, 26, 1086–1096.
 - [83] I. Babarus, I.-I. Lungu, A. Stefanache, *Investigational Medicinal Chemistry and Pharmacology* 2023, 6, 1–8.
 - [84] T. J. Hubin, P. N.-A. Amoyaw, K. D. Roewe, N. C. Simpson, R. D. Maples, T. N. Carder Freeman, A. N. Cain, J. G. Le, S. J. Archibald, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. O. F. Khan, *Bioorg Med Chem* 2014, 22, 3239–3244.
 - [85] Z. Aguilar-Jiménez, A. Espinoza-Guillén, K. Resendiz-Acevedo, I. Fuentes-Noriega, C. Mejía, L. Ruiz-Azuara, *Inorganics (Basel)* 2023, 11, 394.
 - [86] M. E. Bravo-Gómez, J. C. García-Ramos, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Azuara, *J Inorg Biochem* 2009, 103, 299–309.
 - [87] J. Serment-Guerrero, P. Cano-Sanchez, E. Reyes-Perez, F. Velazquez-Garcia, M. E. Bravo-Gomez, L. Ruiz-Azuara, *Toxicology in Vitro* 2011, 25, 1376–1384.
 - [88] Y. Figueroa-DePaz, K. Resendiz-Acevedo, S. G. Dávila-Manzanilla, J. C. García-Ramos, L. Ortiz-Frade, J. Serment-Guerrero, L. Ruiz-Azuara, *J Inorg Biochem* 2022, 231, 111772.
 - [89] M. Carcelli, M. Tegoni, J. Bartoli, C. Marzano, G. Pelosi, M. Salvalaio, D. Rogolino, V. Gandin, *Eur J Med Chem* 2020, 194, 112266.
 - [90] “ClinicalTrials.gov,” can be found under <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, 2020.
 - [91] T. G. Appleton, H. C. Clark, L. E. Manzer, *Coord Chem Rev* 1973, 10, 335–422.
 - [92] V. Murray, J. Whittaker, W. D. McFadyen, *Chem Biol Interact* 1998, 110, 27–37.
 - [93] E. R. Jamieson, S. J. Lippard, *Chem Rev* 1999, 99, 2467–2498.
 - [94] C. Monneret, *Ann Pharm Fr* 2011, 69, 286–295.
 - [95] R. A. Alderden, M. D. Hall, T. W. Hambley, *J Chem Educ* 2006, 83, 728–734.
 - [96] L. Kelland, *Nat Rev Cancer* 2007, 7, 573–584.
 - [97] A. N. N. L. Pinto, S. J. Lippard, *Biochim Biophys Acta* 1985, 780, 167–180.
 - [98] D. F. Long, A. J. Repta, *Biopharm Drug Dispos* 1981, 2, 1–16.
 - [99] H. Chojnacki, J. Kuduk-Jaworska, I. Jaroszewicz, J. J. Jański, *J Mol Model* 2009, 15, 659–664.
 - [100] X. Wang, Z. Guo, *Anticancer Agents Med Chem* 2008, 7, 19–34.
 - [101] A. Schoeberl, M. Gutmann, S. Theiner, M. Corte-Rodríguez, G. Braun, P. Vician, W. Berger, G. Koellensperger, *Front Mol Biosci* 2022, 9, 1–14.
 - [102] K. K. W. To, S. C. F. Au-Yeung, Y. P. Ho, *Anticancer Drugs* 2006, 17, 673–683.
 - [103] A. J. Di Pasqua, J. Goodisman, J. C. Dabrowiak, *Inorganica Chim Acta* 2012, 389, 29–35.

- [104] D. J. Stewart, *Crit Rev Oncol Hematol* 2007, 63, 12–31.
- [105] J. Lokich, N. Anderson, *Annals of Oncology* 1998, 9, 13–21.
- [106] S. Xian Chong, S. Chik Fun Au-Yeung, K. Kin Wah To, *Curr Med Chem* 2016, 23, 1268–1285.
- [107] L. M. Pasetto, M. R. D’Andrea, E. Rossi, S. Monfardini, *Crit Rev Oncol Hematol* 2006, 59, 159–168.
- [108] D. L. Jardim, C. A. Rodrigues, Y. A. S. Novis, V. G. Rocha, P. M. Hoff, *Annals of Oncology* 2012, 23, 1937–1942.
- [109] E. Raymond, S. G. Chaney, A. Taamma, E. Cvitkovic, *Annals of Oncology* 1998, 9, 1053–1071.
- [110] C. M. Teles, L. C. Lammoglia, M. A. Juliano, A. L. T. G. Ruiz, T. Z. Candido, J. E. de Carvalho, C. S. P. Lima, C. Abbehausen, *J Inorg Biochem* 2019, 199, 110754.
- [111] T. Lazarević, A. Rilak, Ž. D. Bugarčić, *Eur J Med Chem* 2017, 142, 8–31.
- [112] S. Y. Hussaini, R. A. Haque, M. R. Razali, *J Organomet Chem* 2019, 882, 96–111.
- [113] J. Coleman, D. D. Sjöberg, Q. Demac, C. ODea, M. McGill, A. Tracey, L. Nogueira, A. Vickers, C. Estes, S. Fine, O. Akin, J. Mulhall, J. Sandhu, B. S. Carver, V. P. Laudone, B. Ehdaie, A. J. Scherz, P. T. Scardino, J. A. Eastham, *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39, e17006–e17006.
- [114] P. Pyykkö, *Chem Rev* 1988, 88, 563–594.
- [115] M. Bardají, A. Laguna, *J Chem Educ* 1999, 76, 201–203.
- [116] P. Pyykkö, *Angewandte Chemie - International Edition* 2004, 43, 4412–4456.
- [117] P. Schwerdtfeger, *Heteroatom Chemistry* 2002, 13, 578–584.
- [118] G. Cotton, F. A.; Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry* 1972, 1171.
- [119] M. C. Gimeno, A. Laguna, T. Marzo, L. Massai, A. Pratesi, M. Stefanini, D. Cirri, F. Magherini, M. Becatti, I. Landini, S. Nobili, E. Mini, O. Crociani, A. Arcangeli, S. Pillozzi, T. Gamberi, L. Messori, C. Gabbiani, T. Gamberi, F. Magherini, A. Pratesi, A. Guerri, T. Biver, F. Binacchi, M. Stefanini, A. Arcangeli, L. Messori, S. Pollini, M. Prato, S. Fallani, M. I. Cassetta, A. Novelli, G. M. Rossolini, L. Messori, W. F. Kean, L. Hart, W. W. Buchanan, H. Goitia, Y. Nieto, M. D. Villacampa, C. Kasper, A. Laguna, M. C. Gimeno, W. Streciwilk, A. Terenzi, F. Lo Nardo, P. Prochnow, J. E. Bandow, B. K. Keppler, I. Ott, N. Svahn, A. J. Moro, C. Roma-Rodrigues, R. Puttreddy, K. Rissanen, P. V. Baptista, A. R. Fernandes, J. C. Lima, L. Rodríguez, C. Nardon, D. Fregona, E. E. Langdon-jones, D. Lloyd, A. J. Hayes, S. D. Wainwright, H. J. Mottram, S. J. Coles, P. N. Horton, S. J. A. Pope, R. Rubbiani, I. Kitanovic, H. Alborzinia, S. Can, A. Kitanovic, L. A. Onambebe, M. Stefanopoulou, Y. Geldmacher, W. S. Sheldrick, G. Wolber, A. Prokop, B. Ahrens, P. G. Jones, A. K. Fischer, H. M. J. Wang, S. K. Goetzfried, C. M. Gallati, M. Cziferszky, R. A. Talmazan, K. Wurst, K. R. Liedl, M. Podewitz, R. Gust, A. Meyer, C. P. Bagowski, M. Kokoschka, M. Stefanopoulou, H. Alborzinia, S. Can, D. H. Vlecken, W. S. Sheldrick, S. Wölfl, I. Ott, L. Tabrizi, J. Romanova, O. Ciftei, A. Beytur, N. Vardi, I. Ozdemir, P. Suchy, *Eur J Inorg Chem* 2018, 24, 15312–15323.
- [120] D. Cirri, M. G. Fabbrini, A. Pratesi, L. Ciofi, L. Massai, T. Marzo, L. Messori, *BioMetals* 2019, 32, 813–817.
- [121] T. Marzo, D. Cirri, S. Pollini, M. Prato, S. Fallani, M. I. Cassetta, A. Novelli, G. M. Rossolini, L. Messori, *ChemMedChem* 2018, 13, 2448–2454.
- [122] A. Bindoli, M. P. Rigobello, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, M. Pia, G. Scutari, C. Gabbiani, A. Casini, L. Messori, *Coord Chem Rev* 2009, 253, 1692–1707.
- [123] C. M. Che, C. M. Che, T. Zou, C. T. Lum, C. N. Lok, J. J. Zhang, C. M. Che, *Chem Soc Rev* 2015, 44, 8786–8801.
- [124] C. Roder, M. J. Thomson, *Drugs in R and D* 2015, 15, 13–20.
- [125] A. Casini, L. Messori, *Curr Top Med Chem* 2011, 11, 2647–2660.
- [126] M. Bian, Y. Sun, Y. Liu, Z. Xu, R. Fan, Z. Liu, W. Liu, *Chemistry – A European Journal* 2020, 26, 7092–7108.
- [127] V. Gambini, M. Tilio, E. W. Maina, C. Andreani, C. Bartolacci, J. Wang, M. Iezzi, S. Ferraro, A. T. Ramadori, O. C. Simon, S. Pucciarelli, G. Wu, Q. P. Dou, C. Marchini, R. Galassi, A. Amici, *Eur J Med Chem* 2018, 155, 418–427.

- [128] V. Ganga Reddy, T. Srinivasa Reddy, S. H. Privér, Y. Bai, S. Mishra, D. Wlodkowic, N. Mirzadeh, S. Bhargava, *Inorg Chem* 2019, 58, 5988–5999.
- [129] M. Calvin, K. W. Wilson, *J Am Chem Soc* 1945, 67, 2003–2007.
- [130] Z. Assefa, B. G. McBurnett, R. J. Staples, J. P. Fackler, B. Assmann, K. Angermaier, H. Schmidbaur, *Inorg Chem* 1995, 34, 75–83.
- [131] C. A. McAuliffe, R. V (Dick) Parish, P. D. Randall, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1979, 1730–1735.
- [132] I. Mármol, P. Castellnou, R. Alvarez, M. C. Gimeno, M. J. Rodríguez-Yoldi, E. Cerrada, *Eur J Med Chem* 2019, 183, DOI 10.1016/j.ejmech.2019.111661.
- [133] Bruker, 2012.
- [134] Bruker, 2001.
- [135] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr A* 2015, 71, 3–8.
- [136] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr C Struct Chem* 2015, 71, 3–8.
- [137] O. V Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J Appl Crystallogr* 2009, 42, 339–341.
- [138] F. Neese, *WIREs Computational Molecular Science* 2012, 2, 73–78.
- [139] M. Ernzerhof, G. E. Scuseria, *J Chem Phys* 1999, 110, 5029–5036.
- [140] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Physical Chemistry Chemical Physics* 2005, 7, 3297.
- [141] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem Rev* 2005, 105, 2999–3094.
- [142] S. Kossmann, F. Neese, *J Chem Theory Comput* 2010, 6, 2325–2338.
- [143] Test No. 107: Partition Coefficient (n-Octanol/Water): Shake Flask Method, OECD, 1995.
- [144] M. S. Blois, *Nature* 1958, 181, 1199–1200.
- [145] D. Moreno, V. Daier, C. Palopoli, J. P. Tuchagues, S. Signorella, *J Inorg Biochem* 2010, 104, 496–502.
- [146] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1991, 83, 757–766.
- [147] B. Mendes, K. Minori, S. R. Consonni, N. W. Andrews, D. C. Miguel, *Front Cell Infect Microbiol* 2022, 12, DOI 10.3389/fcimb.2022.824494.
- [148] P. Kumar, A. Nagarajan, P. D. Uchil, *Cold Spring Harb Protoc* 2018, 2018, 469–471.
- [149] K. Minori, L. B. Rosa, R. Bonsignore, A. Casini, D. C. Miguel, *ChemMedChem* 2020, 15, 2146–2150.
- [150] L. B. Rosa, C. Galuppo, R. L. A. Lima, J. V. Fontes, F. S. Siqueira, W. A. S. Júdice, C. Abbehausen, D. C. Miguel, *J Inorg Biochem* 2022, 229, DOI 10.1016/j.jinorgbio.2022.111726.
- [151] S. J. Rihn, A. Merits, S. Bakshi, M. L. Turnbull, A. Wickenhagen, A. J. T. Alexander, C. Baillie, B. Brennan, F. Brown, K. Brunner, S. R. Bryden, K. A. Burness, S. Carmichael, S. J. Cole, V. M. Cowton, P. Davies, C. Davis, G. De Lorenzo, C. L. Donald, M. Dorward, J. I. Dunlop, M. Elliott, M. Fares, A. da Silva Filipe, J. R. Freitas, W. Furnon, R. J. Gestuveo, A. Geyer, D. Giesel, D. M. Goldfarb, N. Goodman, R. Gunson, C. J. Hastie, V. Herder, J. Hughes, C. Johnson, N. Johnson, A. Kohl, K. Kerr, H. Leech, L. S. Lello, K. Li, G. Lieber, X. Liu, R. Lingala, C. Loney, D. Mair, M. J. McElwee, S. McFarlane, J. Nichols, K. Nomikou, A. Orr, R. J. Orton, M. Palmarini, Y. A. Parr, R. M. Pinto, S. Raggett, E. Reid, D. L. Robertson, J. Royle, N. Cameron-Ruiz, J. G. Shepherd, K. Smollett, D. G. Stewart, M. Stewart, E. Sugrue, A. M. Szemiel, A. Taggart, E. C. Thomson, L. Tong, L. S. Torrie, R. Toth, M. Varjak, S. Wang, S. G. Wilkinson, P. G. Wyatt, E. Zusinaite, D. R. Alessi, A. H. Patel, A. Zaid, S. J. Wilson, S. Mahalingam, *PLoS Biol* 2021, 19, 1–22.
- [152] J. C. Hierholzer, R. A. Killington, in *Virology Methods Manual* (Eds.: B.W.J. Mahy, H.O. Kangro), Academic Press, London, 1996, pp. 25–46.
- [153] Mohd. Imran, M. Kumar Arora, S. M. B. Asdaq, S. A. Khan, S. I. Alaqel, M. K. Alshammari, M. M. Alshehri, A. S. Alshrari, A. Mateq Ali, A. M. Al-shammeri, B. D. Alhazmi, A. A. Harshan, Md. T. Alam, A. Abida, *Molecules* 2021, 26, 5795.
- [154] A. Jayk Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes, A. Martín-Quirós, Y. Caraco, A. Williams-Diaz, M. L. Brown, J. Du, A. Pedley, C. Assaid, J. Strizki, J. A. Grobler, H. H. Shamsuddin, R. Tipping, H. Wan, A. Paschke, J. R. Butters, M. G. Johnson, C. De Anda, *New England Journal of Medicine* 2022, 386, 509–520.

- [155] F. Chimenti, R. Fioravanti, A. Bolasco, P. Chimenti, D. Secci, F. Rossi, M. Ya, F. Orallo, F. Ortuso, S. Alcaro, M. Yáñez, F. Orallo, F. Ortuso, S. Alcaro, *J Med Chem* 2009, 52, 2818–2824.
- [156] A. R. Jesus, A. P. Marques, A. P. Rauter, *Pure and Applied Chemistry* 2016, 88, 349–361.
- [157] N. A. Shakil, M. K. Singh, M. Sathiyendiran, J. Kumar, *Archives of Phytopathology and Plant Protection* 2011, 44, 1958–1965.
- [158] P. M. Sivakumar, S. Ganesan, P. Veluchamy, M. Doble, *Chem Biol Drug Des* 2010, 76, 407–411.
- [159] M. Cabrera, M. Simoens, G. Falchi, M. L. Lavaggi, O. E. Piro, E. E. Castellano, A. Vidal, A. Azqueta, A. Monge, A. L. de Ceráin, G. Sagrera, G. Seoane, H. Cerecetto, M. González, *Bioorg Med Chem* 2007, 15, 3356–3367.
- [160] H. Venkatachalam, Y. Nayak, B. S. Jayashree, *APCBEE Procedia* 2012, 3, 209–213.
- [161] A. I. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Pearson Education Limited, London, 1989.
- [162] John McMurry, *Organic Chemistry*, Brooks/Cole, Cengage Learning, Belmont, 2012.
- [163] F. Carey, *Organic Chemistry*, McGraw-Hill, 2000.
- [164] S. W. Lee, MD. W. Hussain, S. Shome, S. R. Ha, J. T. Oh, D. R. Whang, Y. Kim, D.-Y. Kim, H. Choi, D. W. Chang, *Sci Rep* 2021, 11, 24381.
- [165] S. Li, X. Yang, L. Zhang, J. An, B. Cai, X. Wang, *RSC Adv* 2020, 10, 9203–9209.
- [166] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 308–319.
- [167] P. Shah, A. D. Westwell, *J Enzyme Inhib Med Chem* 2007, 22, 527–540.
- [168] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J Med Chem* 2015, 58, 8315–8359.
- [169] J. Mohan, *Organic Spectroscopy: Principles and Applications*, Alpha Science International Ltd., Harrow, 2004.
- [170] D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*, Brooks/Cole Thomson Learning, Washington, 2001.
- [171] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 2005.
- [172] D. Cesarin-Sobrinho, J. C. Netto-Ferreira, R. Braz-Filho, *Quim Nova* 2001, 24, 604–611.
- [173] E. R. Davidson, S. Chakravorty, *Theor Chim Acta* 1992, 83, 319–330.
- [174] F. De Proft, C. Van Alsenoy, A. Peeters, W. Langenaeker, P. Geerlings, *J Comput Chem* 2002, 23, 1198–1209.
- [175] K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J Org Chem* 1998, 63, 3722–3730.
- [176] J. Rosenthal, D. I. Schuster, *J Chem Educ* 2003, 80, 679.
- [177] T. X. Carroll, T. D. Thomas, H. Bergersen, K. J. Børve, Leif J. Sæthre, *J Org Chem* 2006, 71, 1961–1968.
- [178] W. R. Dolbier, *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Wiley, 2016.
- [179] X. Liu, B. Testa, A. Fahr, *Pharm Res* 2011, 28, 962–977.
- [180] T. W. Johnson, R. A. Gallego, M. P. Edwards, *J Med Chem* 2018, 61, 6401–6420.
- [181] N. A. Meanwell, *J Med Chem* 2018, 61, 5822–5880.
- [182] B. E. Smart, *J Fluor Chem* 2001, 109, 3–11.
- [183] T. S. Rao, K. L. Reddy, P. Lingaiah, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* 1988, 100, 363–373.
- [184] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1984, 1349–1356.
- [185] J. Lakshmipraba, S. Arunachalam, R. V. Solomon, P. Venuvanalingam, *J Coord Chem* 2015, 68, 1374–1386.
- [186] R. Loganathan, S. Ramakrishnan, E. Suresh, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M. A. Akbarsha, *Dalton Trans.* 2014, 43, 6177–6194.
- [187] Q. Zhang, F. Zhang, W. Wang, X. Wang, *J Inorg Biochem* 2006, 100, 1344–1352.
- [188] Y.-Q. Liu, *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online* 2007, 63, m2991–m2991.
- [189] R. Křikavová, J. Vančo, Z. Trávníček, J. Hutýra, Z. Dvořák, *J Inorg Biochem* 2016, 163, 8–17.
- [190] Z. Trávníček, T. Malina, J. Vančo, M. Šebela, Z. Dvořák, *Pharmaceutics* 2023, 15, DOI 10.3390/pharmaceutics15020307.
- [191] W. Henke, S. Kremer, D. Reinen, *Inorg Chem* 1983, 22, 2858–2863.

- [192] D. Reinen, C. Friebe, *Inorg Chem* 1984, 23, 791–798.
- [193] K. E. Riley, P. Hobza, *Acc Chem Res* 2013, 46, 927–936.
- [194] K. Reichenbacher, H. I. Süss, J. Hulliger, *Chem Soc Rev* 2005, 34, 22–30.
- [195] F. Fang Jian, E. Liu, Z. Li, *Biochem Biophys Res Commun* 2019, 509, 354–358.
- [196] S. Sharma, L. Toupet, M. Ahmad, F. Arjmand, *RSC Adv* 2016, 6, 79372–79382.
- [197] R. Horikoshi, Y. Funasako, T. Yajima, T. Mochida, Y. Kobayashi, H. Kageyama, *Polyhedron* 2013, 50, 66–74.
- [198] R. Seshadri Naidu, R. Raghava Naidu, *THERMAL, SPECTRAL, ESR AND MAGNETIC STUDIES OF COMPLEXES OF COPPER(II) WITH o-HYDROXYCHALCONES*, Pergamon Press Ltd, 1979.
- [199] C. Natarajan, P. Tharmaraj, *Transition Metal Chemistry* 1987, 12, 553–557.
- [200] L. L. Hart, J. R. Davie, *Biochemistry and Cell Biology* 2002, 80, 335–341.
- [201] W. S. Branham, S. L. Dial, C. L. Moland, B. S. Hass, R. M. Blair, D. M. Sheehan, H. Fang, L. Shi, W. Tong, R. G. Perkins, *J Nutr* 2002, 132, 658–664.
- [202] M. Muchtaridi, H. Syahidah, A. Subarnas, M. Yusuf, S. Bryant, T. Langer, *Pharmaceuticals* 2017, 10, 81.
- [203] R. Kiyama, *J Nutr Biochem* 2023, 114, 109250.
- [204] B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *Breast Cancer Research* 2000, 2, 335.
- [205] E. Ariazi, J. Ariazi, F. Cordera, V. Jordan, *Curr Top Med Chem* 2006, 6, 181–202.
- [206] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem Rev* 2014, 114, 2432–2506.
- [207] X. Wang, Y. Liang, B. Zhang, L. He, W. Li, W. Zhang, C. Li, L. Luo, T. Umar, H. Feng, C. Qiu, *Nutrients* 2024, 16, 514.
- [208] C. Pouget, F. Lauthier, A. Simon, C. Fagnere, J.-P. Basly, C. Delage, A.-J. Chulia, *Bioorg Med Chem Lett* 2001, 11, 3095–3097.
- [209] D. B. D. Mendonça, R. E. C. Silva, F. Palace-Berl, C. F. Takakura, S. R. C. Soares, L. M. A. Braz, L. C. Tavares, J. A. L. Lindoso, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 2019, 25, DOI 10.1590/1678-9199-jvatitd-1444-18.
- [210] N. Ramírez-Ramírez, G. Mendoza-Díaz, M. Pedraza-Reyes, *Bioinorg Chem Appl* 2003, 1, 25–34.
- [211] S. Khursheed, S. Tabassum, F. Arjmand, *Polyhedron* 2022, 214, 115638.
- [212] S. Sharma, L. Toupet, M. Ahmad, F. Arjmand, *RSC Adv* 2016, 6, 79372–79382.
- [213] T. Oyamada, *Bull Chem Soc Jpn* 1935, 10, 182–186.
- [214] X. Shen, Q. Zhou, W. Xiong, W. Pu, W. Zhang, G. Zhang, C. Wang, *Tetrahedron* 2017, 73, 4822–4829.
- [215] S. Bhattacharyya, K. Hatua, *RSC Adv* 2014, 4, 18702.
- [216] T. Roy, S. T. Boateng, S. Banang-Mbeumi, P. K. Singh, P. Basnet, R. C. N. Chamcheu, F. Ladu, I. Chauvin, V. S. Spiegelman, R. A. Hill, K. G. Kousoulas, B. M. Nagalo, A. L. Walker, J. Fotie, S. Murru, M. Sechi, J. C. Chamcheu, *Bioorg Chem* 2021, 107, 104595.
- [217] T. H. Sum, T. J. Sum, W. R. J. D. Galloway, S. Collins, D. G. Twigg, F. Hollfelder, D. R. Spring, *Molecules* 2016, 21, DOI 10.3390/molecules21091230.
- [218] Y. Xiong, S. E. Schaus, J. A. Porco, *Org Lett* 2013, 15, 1962–1965.
- [219] H. Hotoda, M. Koizumi, R. Koga, M. Kaneko, K. Momota, T. Ohmine, H. Furukawa, T. Agatsuma, T. Nishigaki, J. Sone, S. Tsutsumi, T. Kosaka, K. Abe, S. Kimura, K. Shimada, *J Med Chem* 1998, 41, 3655–3663.
- [220] C. Salomé, E. Salomé-Grosjean, J. P. Stables, H. Kohn, *J Med Chem* 2010, 53, 3756–3771.
- [221] X. Lu, J. Tang, Q. You, B. Wan, S. Franzblau, *Lett Drug Des Discov* 2015, 12, 29–37.
- [222] R. Kulkarni, U. Mitkari, G. Achaiah, S. Laufer, D. V. R. N. Bikshapti, V. M. Chandrashekar, P. B. Gurav, S. J. Joshi, V. D. Chipade, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2018, 18, 1486–1497.
- [223] R. Jia, J. Zhang, J. Zhang, C. Bertagnin, A. Bonomini, L. Guizzo, Z. Gao, X. Ji, Z. Li, C. Liu, H. Ju, X. Ma, A. Loregian, B. Huang, P. Zhan, X. Liu, *Molecules* 2022, 27, 6426.
- [224] A. H. Pang, K. D. Green, N. T. Chandrika, A. Garzan, A. Punetha, S. Y. L. Holbrook, M. J. Willby, J. E. Posey, O. V. Tsodikov, S. Garneau-Tsodikova, *Eur J Med Chem* 2022, 242, 114698.

- [225] Tajbakhsh Rahman, Alinezhad Heshmatollah, Ghahari Somayeh, Heydari Akbar, Khaksar Samad, Mahmood Hosseinzadeh, *Synthesis (Stuttg)* 2011, 2011, 490–496.
- [226] M. K. Bayliss, J. Butler, P. L. Feldman, D. V. S. Green, P. D. Leeson, M. R. Palovich, A. J. Taylor, *Drug Discov Today* 2016, 21, 1719–1727.
- [227] R. J. Young, P. D. Leeson, *J Med Chem* 2018, 61, 6421–6467.
- [228] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 2008.
- [229] S. Park, J. K. Lee, H. Lee, S. Nayab, J. W. Shin, *Appl Organomet Chem* 2019, 33, e4797.
- [230] B. J. Graziano, E. M. Collins, N. C. McCutcheon, C. L. Griffith, N. M. Braunscheidel, T. M. Perrine, B. M. Wile, *Inorganica Chim Acta* 2019, 484, 185–196.
- [231] G. Brancatelli, M. Saporita, D. Drommi, F. Nicolò, F. Faraone, *J Organomet Chem* 2007, 692, 5598–5604.
- [232] G. A. Ardizzoia, S. Brenna, B. Therrien, *Dalton Transactions* 2012, 41, 783–790.
- [233] V. Diez, J. V. Cuevas, G. García-Herbosa, G. Aullón, J. P. H. Charmant, A. Carbayo, A. Muñoz, *Inorg Chem* 2007, 46, 568–577.
- [234] H. Silva, C. Valério Barra, C. França da Costa, M. V. de Almeida, E. T. César, J. N. Silveira, A. Garnier-Suillerot, F. C. Silva de Paula, E. C. Pereira-Maia, A. P. S. Fontes, *J Inorg Biochem* 2008, 102, 767–772.
- [235] G. L. Miessler, P. J. Fischer, D. A. Tarr, *Química Inorgánica Básica*, 2014.
- [236] E. Gabano, E. Marengo, M. Bobba, E. Robotti, C. Cassino, M. Botta, D. Osella, *Coord Chem Rev* 2006, 250, 2158–2174.
- [237] D. Paschoal, C. F. Guerra, M. A. L. de Oliveira, T. C. Ramalho, H. F. Dos Santos, *J Comput Chem* 2016, 37, 2360–2373.
- [238] E. Ramachandran, D. Senthil Raja, N. P. Rath, K. Natarajan, *Inorg Chem* 2013, 52, 1504–1514.
- [239] Q. U. Ain, U. Ashiq, R. A. Jamal, M. Mahrooof-Tahir, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2013, 115, 683–689.
- [240] L. Rouco, A. M. González-Noya, R. Pedrido, M. Maneiro, *Antioxidants* 2020, 9, 727.
- [241] P. E. M. Siegbahn, S.-L. Chen, R.-Z. Liao, *Inorganics (Basel)* 2019, 7, 95.
- [242] J. J. P. Perry, D. S. Shin, E. D. Getzoff, J. A. Tainer, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 2010, 1804, 245–262.
- [243] A. M. Pisoschi, A. Pop, *Eur J Med Chem* 2015, 97, 55–74.
- [244] M. Valko, C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur, *Chem Biol Interact* 2006, 160, 1–40.

Apêndice A: Dados de Difração de Raio X de Monocristal

A.1 – Complexos de Chalcona e Cobre(II)

Tabela 25 - Dados de Raio X dos complexos CuBCFphen e CuBCphen.

Compostos	CuBCFphen	CuBCphen
Fórmula Empírica	C ₃₄ H ₂₄ ClCuFN ₂ O ₃	C ₃₄ H ₂₅ ClCuN ₂ O ₃
Massa Molar (g mol⁻¹)	626,54	608,55
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P-1
T (K)	296(2)	296(2)
Parâmetros de Cella Unitária		
a (Å)	9,4340 (5)	8,8542(4)
b (Å)	12,2598 (5)	12,8490(7)
c (Å)	13,0629 (8)	13,5800(7)
α (°)	69,880 (2)	89,312(2)
β (°)	77,206 (2)	75,300(2)
γ (°)	82,723 (1)	85,137(2)
Volume (Å³)	1381,32 (13)	1488,94(13)
Z	2	2
Dcalc (Mg m⁻³)	1,506	1,357
Coefficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,930	0,860
F (0 0 0)	642	626
Tamanho do Cristal (mm)	0,21 x 0,16 x 0,12	0,33 x 0,21 x 0,18
Aspecto do Cristal	Prisma, amarelo claro	Prisma, azul claro
Θ faixa para coleta de dados (°)	2,5 - 27,4	2,21 - 24,89
Reflexões Coletadas	73.658	67.234
Reflexões Independentes	6.847	5.332
Correção da Absorção	multi-scan	multi-scan
Máximo e Mínimo de Transmissão	0,927 e 1,000	0,934 e 1,000
Método de Refinamento	Least-squares matrix: full	Least-squares matrix: full
Goodness-of-fit em F² (GOF)	1,05	1,054
R[F² > 2σ(F²)]	0,042	0,031
wR(F²)	0,116 ^a	0,091 ^b
Maior diferença entre pico e buraco (e Å⁻³)	0,55, -0,26	0,368, -0,242
CCDC code	2247816	2247815

$$^a w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0535P)^2 + 0,3461P]$$

onde P = (F_o² + 2F_c²)/3. ^b w = 1/[σ² (F_o²) + (0,0896P)² + 0,0507P], onde P = (F_o² + 2F_c²)/3.

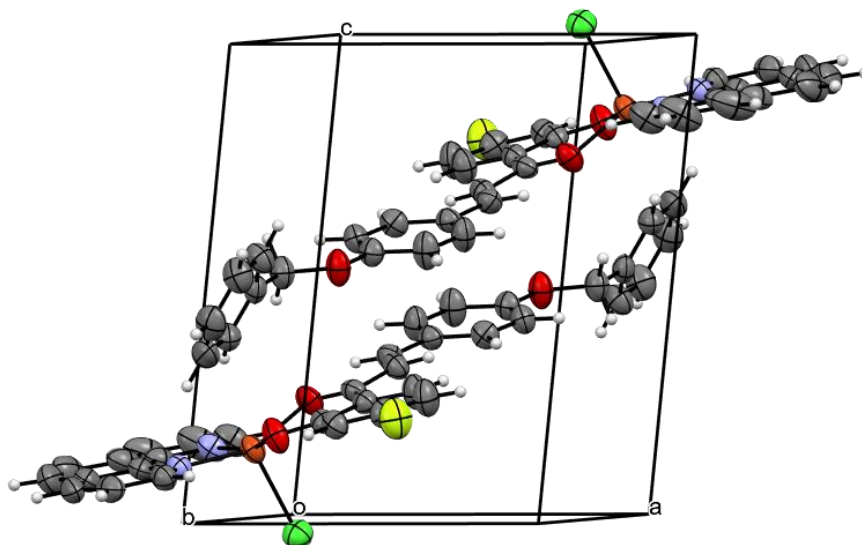


Figura 61 - Cella Unitária do Complexo CuBCFphen. Elipsoides com 50 % de probabilidade.

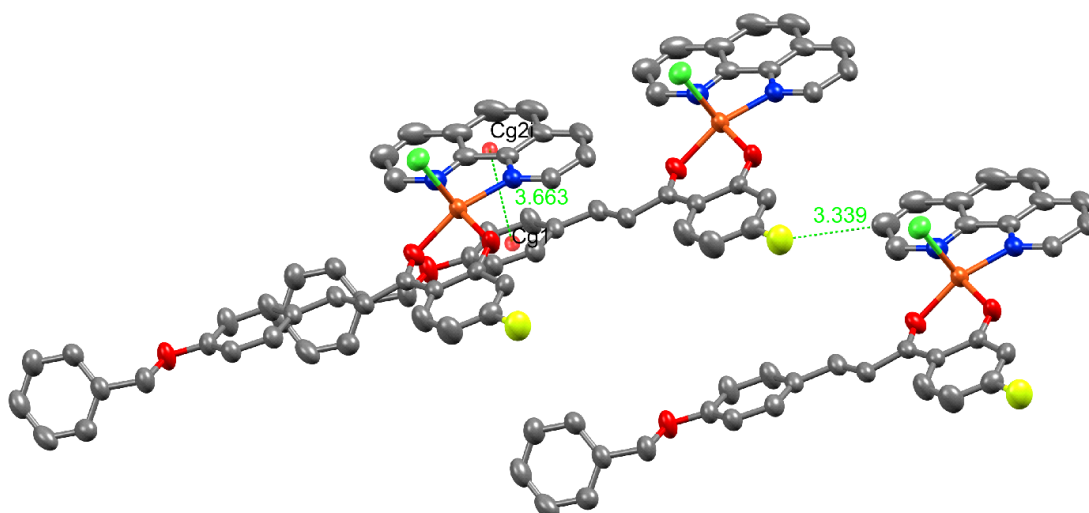


Figura 62 – Interações supramoleculares do tipo $\pi \cdots \pi$ e $C-H \cdots F$ presentes no complexo CuBCFphen.

Tabela 26 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) do complexo CuBCFphen.

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Cu1	0,06035 (3)	0,62205 (2)	0,14792 (2)	0,04433 (10)
Cl1	0,23316 (7)	0,69815 (5)	-0,02704 (5)	0,05781 (16)
O2	0,19815 (18)	0,59768 (14)	0,24918 (13)	0,0530 (4)
O1	0,07069 (17)	0,46012 (13)	0,17307 (15)	0,0563 (4)
F1	0,28930 (19)	0,09219 (13)	0,20071 (16)	0,0788 (5)
O3	0,87008 (17)	0,76592 (15)	0,48160 (16)	0,0604 (4)
N1	-0,13870 (19)	0,63340 (15)	0,11012 (14)	0,0441 (4)
N2	-0,0044 (2)	0,78315 (16)	0,15425 (16)	0,0521 (4)
C1	0,2950 (2)	0,51629 (19)	0,26793 (16)	0,0436 (5)
C3	0,1775 (2)	0,38678 (17)	0,20135 (17)	0,0422 (4)
C23	-0,2133 (2)	0,73604 (19)	0,10912 (16)	0,0453 (5)
C2	0,2957 (2)	0,41048 (18)	0,24242 (17)	0,0428 (4)
C17	1,0977 (2)	0,7692 (2)	0,52615 (19)	0,0482 (5)
C14	0,7851 (2)	0,62501 (19)	0,41802 (19)	0,0483 (5)
H14	0,8729	0,5809	0,4192	0,058*
C10	0,5396 (2)	0,65677 (19)	0,38094 (17)	0,0456 (5)
C9	0,4209 (2)	0,6285 (2)	0,34107 (17)	0,0481 (5)
H9	0,3437	0,6838	0,3299	0,058*
C34	-0,2030 (2)	0,5554 (2)	0,08829 (18)	0,0489 (5)
H34	-0,1532	0,4848	0,0889	0,059*
C8	0,4116 (2)	0,5324 (2)	0,31914 (18)	0,0499 (5)
H8	0,4819	0,4723	0,3369	0,06*
C13	0,7671 (2)	0,72375 (19)	0,44868 (19)	0,0477 (5)
C24	-0,1398 (3)	0,81719 (19)	0,13248 (17)	0,0499 (5)
C4	0,1769 (2)	0,27525 (19)	0,19186 (19)	0,0499 (5)
H4	0,0988	0,2555	0,1703	0,06*
C15	0,6720 (2)	0,5920 (2)	0,38550 (19)	0,0499 (5)
H15	0,6846	0,5247	0,3661	0,06*
C16	1,0066 (2)	0,7020 (2)	0,4900 (2)	0,0551 (6)
H16A	1,054	0,6941	0,4188	0,066*
H16B	0,9927	0,6248	0,5441	0,066*
C18	1,1284 (3)	0,8830 (2)	0,4638 (2)	0,0575 (6)
H18	1,0974	0,9172	0,3965	0,069*
C22	1,1470 (2)	0,7195 (2)	0,6251 (2)	0,0565 (6)
H22	1,1281	0,6427	0,6676	0,068*
C31	-0,3539 (3)	0,7633 (2)	0,08706 (18)	0,0560 (6)
C33	-0,3429 (3)	0,5767 (2)	0,06457 (19)	0,0578 (6)
H33	-0,3847	0,5209	0,049	0,069*
C5	0,2900 (3)	0,1977 (2)	0,2142 (2)	0,0549 (5)
C21	1,2243 (3)	0,7831 (3)	0,6616 (2)	0,0662 (7)
H21	1,2568	0,7491	0,7284	0,079*
C32	-0,4184 (3)	0,6791 (3)	0,0641 (2)	0,0616 (7)
H32	-0,5119	0,6933	0,0487	0,074*
C11	0,5241 (3)	0,7556 (2)	0,4128 (2)	0,0600 (6)
H11	0,4369	0,8005	0,4109	0,072*
C25	-0,2064 (3)	0,9269 (2)	0,1299 (2)	0,0644 (7)
C12	0,6349 (3)	0,7882 (2)	0,4469 (2)	0,0634 (7)
H12	0,6214	0,8539	0,469	0,076*
C20	1,2526 (3)	0,8957 (3)	0,5993 (3)	0,0680 (7)
H20	1,3047	0,9381	0,6239	0,082*
C7	0,4096 (3)	0,3242 (2)	0,2614 (2)	0,0642 (7)
H7	0,4888	0,3395	0,2848	0,077*
C19	1,2052 (3)	0,9467 (2)	0,5009 (3)	0,0668 (7)
H19	1,2243	1,0236	0,459	0,08*
C28	0,0710 (4)	0,8580 (2)	0,1710 (2)	0,0676 (7)
H28	0,1642	0,8353	0,1858	0,081*
C6	0,4092 (3)	0,2194 (3)	0,2470 (3)	0,0712 (7)

	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
H6	0,4867	0,1646	0,2589	0,085*
C30	-0,4220 (3)	0,8742 (3)	0,0902 (2)	0,0753 (8)
H30	-0,517	0,8928	0,0785	0,09*
C29	-0,3514 (4)	0,9517 (3)	0,1098 (2)	0,0815 (9)
H29	-0,3983	1,023	0,1101	0,098*
C26	-0,1230 (5)	1,0040 (2)	0,1479 (2)	0,0832 (10)
H26	-0,1618	1,078	0,1466	0,1*
C27	0,0136 (4)	0,9700 (2)	0,1670 (3)	0,0831 (10)
H27	0,0694	1,0212	0,1774	0,1*

Tabela 27 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) do complexo CuBCFphen.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Cu1	0,04602 (16)	0,03855 (15)	0,05354 (17)	-0,00377 (10)	-0,02105 (12)	-0,01381 (11)
C11	0,0596 (3)	0,0525 (3)	0,0579 (3)	-0,0091 (3)	-0,0089 (3)	-0,0131 (3)
O2	0,0591 (9)	0,0523 (9)	0,0596 (9)	0,0006 (7)	-0,0303 (8)	-0,0228 (7)
O1	0,0537 (9)	0,0382 (8)	0,0829 (11)	-0,0052 (7)	-0,0341 (8)	-0,0133 (7)
F1	0,0828 (11)	0,0532 (8)	0,1114 (13)	0,0055 (8)	-0,0282 (10)	-0,0380 (9)
O3	0,0446 (8)	0,0597 (10)	0,0936 (13)	-0,0001 (7)	-0,0268 (8)	-0,0385 (9)
N1	0,0442 (9)	0,0450 (9)	0,0447 (9)	-0,0029 (7)	-0,0136 (7)	-0,0133 (7)
N2	0,0656 (12)	0,0430 (10)	0,0527 (11)	-0,0037 (9)	-0,0209 (9)	-0,0158 (8)
C1	0,0456 (11)	0,0493 (11)	0,0364 (10)	-0,0074 (9)	-0,0135 (8)	-0,0092 (9)
C3	0,0421 (10)	0,0391 (10)	0,0419 (10)	-0,0088 (8)	-0,0090 (8)	-0,0062 (8)
C23	0,0491 (11)	0,0477 (11)	0,0354 (10)	0,0023 (9)	-0,0113 (9)	-0,0087 (9)
C2	0,0411 (10)	0,0467 (11)	0,0403 (10)	-0,0070 (8)	-0,0104 (8)	-0,0105 (9)
C17	0,0351 (10)	0,0572 (13)	0,0581 (13)	0,0009 (9)	-0,0122 (9)	-0,0254 (11)
C14	0,0425 (11)	0,0482 (12)	0,0579 (13)	0,0002 (9)	-0,0160 (10)	-0,0191 (10)
C10	0,0440 (11)	0,0547 (12)	0,0408 (10)	-0,0102 (9)	-0,0107 (9)	-0,0149 (9)
C9	0,0450 (11)	0,0607 (13)	0,0433 (11)	-0,0072 (10)	-0,0125 (9)	-0,0189 (10)
C34	0,0490 (12)	0,0522 (12)	0,0484 (12)	-0,0084 (10)	-0,0142 (10)	-0,0150 (10)
C8	0,0479 (12)	0,0548 (13)	0,0490 (12)	-0,0088 (10)	-0,0191 (10)	-0,0113 (10)
C13	0,0423 (11)	0,0503 (12)	0,0560 (12)	-0,0086 (9)	-0,0137 (9)	-0,0192 (10)
C24	0,0663 (14)	0,0436 (11)	0,0375 (10)	0,0045 (10)	-0,0132 (10)	-0,0108 (9)
C4	0,0496 (12)	0,0451 (11)	0,0560 (13)	-0,0112 (9)	-0,0132 (10)	-0,0129 (10)
C15	0,0541 (13)	0,0494 (12)	0,0535 (12)	-0,0064 (10)	-0,0159 (10)	-0,0213 (10)
C16	0,0417 (11)	0,0577 (13)	0,0736 (15)	-0,0025 (10)	-0,0165 (11)	-0,0278 (12)
C18	0,0566 (14)	0,0566 (14)	0,0645 (15)	-0,0049 (11)	-0,0252 (12)	-0,0172 (11)
C22	0,0457 (12)	0,0618 (14)	0,0574 (13)	-0,0022 (10)	-0,0105 (10)	-0,0136 (11)
C31	0,0516 (13)	0,0689 (15)	0,0385 (11)	0,0086 (11)	-0,0122 (10)	-0,0082 (10)
C33	0,0492 (13)	0,0767 (17)	0,0480 (12)	-0,0175 (12)	-0,0134 (10)	-0,0134 (11)
C5	0,0610 (14)	0,0444 (12)	0,0600 (14)	-0,0017 (10)	-0,0098 (11)	-0,0194 (10)
C21	0,0520 (14)	0,096 (2)	0,0573 (15)	0,0021 (13)	-0,0206 (12)	-0,0294 (14)
C32	0,0408 (12)	0,0895 (19)	0,0465 (13)	-0,0029 (12)	-0,0127 (10)	-0,0095 (12)
C11	0,0459 (12)	0,0668 (15)	0,0824 (17)	0,0070 (11)	-0,0246 (12)	-0,0389 (13)
C25	0,095 (2)	0,0497 (13)	0,0462 (12)	0,0142 (13)	-0,0218 (13)	-0,0143 (10)
C12	0,0546 (14)	0,0615 (15)	0,0940 (19)	0,0029 (11)	-0,0277 (13)	-0,0442 (14)
C20	0,0589 (15)	0,0834 (19)	0,0813 (18)	-0,0058 (14)	-0,0236 (14)	-0,0445 (16)
C7	0,0504 (13)	0,0700 (16)	0,0849 (18)	0,0031 (12)	-0,0281 (13)	-0,0339 (14)
C19	0,0643 (16)	0,0589 (15)	0,0858 (19)	-0,0079 (12)	-0,0236 (14)	-0,0273 (14)
C28	0,090 (2)	0,0514 (14)	0,0729 (17)	-0,0113 (13)	-0,0329 (15)	-0,0217 (12)
C6	0,0595 (15)	0,0661 (17)	0,097 (2)	0,0151 (13)	-0,0278 (15)	-0,0371 (15)
C30	0,0674 (17)	0,085 (2)	0,0620 (16)	0,0301 (15)	-0,0214 (14)	-0,0166 (15)
C29	0,106 (2)	0,0676 (18)	0,0665 (17)	0,0397 (18)	-0,0310 (17)	-0,0233 (14)
C26	0,148 (3)	0,0452 (14)	0,0640 (17)	0,0095 (17)	-0,0370 (19)	-0,0226 (12)
C27	0,135 (3)	0,0480 (14)	0,081 (2)	-0,0094 (17)	-0,046 (2)	-0,0229 (14)

Tabela 28 - Comprimento de ligação (Å) no Complexo CuBCFphen.

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
Cu1—O1	1,8908 (15)	C14—C15	1,383 (3)
Cu1—O2	1,9800 (14)	C10—C11	1,392 (3)
Cu1—N2	2,0163 (19)	C10—C15	1,394 (3)
Cu1—N1	2,0215 (17)	C10—C9	1,458 (3)
Cu1—Cl1	2,4536 (7)	C9—C8	1,321 (3)
O2—C1	1,261 (3)	C34—C33	1,394 (3)
O1—C3	1,291 (3)	C13—C12	1,389 (3)
F1—C5	1,366 (3)	C24—C25	1,404 (3)
O3—C13	1,364 (2)	C4—C5	1,348 (3)
O3—C16	1,426 (3)	C18—C19	1,388 (3)
N1—C34	1,332 (3)	C22—C21	1,386 (4)
N1—C23	1,359 (3)	C31—C32	1,407 (4)
N2—C28	1,330 (3)	C31—C30	1,438 (4)
N2—C24	1,353 (3)	C33—C32	1,361 (4)
C1—C2	1,445 (3)	C5—C6	1,373 (4)
C1—C8	1,473 (3)	C21—C20	1,365 (4)
C3—C4	1,416 (3)	C11—C12	1,374 (3)
C3—C2	1,439 (3)	C25—C26	1,410 (4)
C23—C31	1,395 (3)	C25—C29	1,426 (4)
C23—C24	1,429 (3)	C20—C19	1,370 (4)
C2—C7	1,409 (3)	C7—C6	1,361 (4)
C17—C18	1,382 (3)	C28—C27	1,398 (4)
C17—C22	1,382 (3)	C30—C29	1,346 (5)
C17—C16	1,505 (3)	C26—C27	1,353 (5)
C14—C13	1,381 (3)		

Tabela 29 - Ângulos de Ligação (°) no complexo CuBCFphen.

	Ângulo (°)		Ângulo (°)
O1—Cu1—O2	89,85 (6)	C8—C9—C10	126,8 (2)
O1—Cu1—N2	163,29 (8)	N1—C34—C33	121,8 (2)
O2—Cu1—N2	92,75 (7)	C9—C8—C1	123,0 (2)
O1—Cu1—N1	89,13 (7)	O3—C13—C14	125,4 (2)
O2—Cu1—N1	154,75 (7)	O3—C13—C12	115,22 (19)
N2—Cu1—N1	81,51 (8)	C14—C13—C12	119,4 (2)
O1—Cu1—Cl1	103,81 (6)	N2—C24—C25	123,0 (2)
O2—Cu1—Cl1	97,23 (5)	N2—C24—C23	116,59 (19)
N2—Cu1—Cl1	92,24 (6)	C25—C24—C23	120,4 (2)
N1—Cu1—Cl1	107,51 (5)	C5—C4—C3	119,7 (2)
C1—O2—Cu1	126,06 (14)	C14—C15—C10	121,9 (2)
C3—O1—Cu1	126,95 (13)	O3—C16—C17	106,84 (18)
C13—O3—C16	118,61 (17)	C17—C18—C19	120,6 (2)
C34—N1—C23	118,26 (19)	C17—C22—C21	120,6 (2)
C34—N1—Cu1	129,06 (15)	C23—C31—C32	117,0 (2)
C23—N1—Cu1	112,68 (14)	C23—C31—C30	117,8 (3)
C28—N2—C24	118,7 (2)	C32—C31—C30	125,1 (2)
C28—N2—Cu1	128,29 (19)	C32—C33—C34	120,2 (2)
C24—N2—Cu1	112,93 (15)	C4—C5—F1	118,7 (2)
O2—C1—C2	123,53 (18)	C4—C5—C6	124,0 (2)
O2—C1—C8	116,79 (19)	F1—C5—C6	117,4 (2)
C2—C1—C8	119,68 (19)	C20—C21—C22	119,9 (2)
O1—C3—C4	117,38 (18)	C33—C32—C31	119,5 (2)
O1—C3—C2	124,51 (19)	C12—C11—C10	121,3 (2)
C4—C3—C2	118,10 (19)	C24—C25—C26	116,6 (3)
N1—C23—C31	123,2 (2)	C24—C25—C29	118,0 (3)
N1—C23—C24	116,28 (19)	C26—C25—C29	125,3 (3)
C31—C23—C24	120,5 (2)	C11—C12—C13	120,5 (2)
C7—C2—C3	117,4 (2)	C21—C20—C19	120,6 (2)
C7—C2—C1	121,12 (19)	C6—C7—C2	123,2 (2)
C3—C2—C1	121,45 (19)	C20—C19—C18	119,6 (3)
C18—C17—C22	118,7 (2)	N2—C28—C27	121,7 (3)
C18—C17—C16	120,9 (2)	C7—C6—C5	117,5 (2)
C22—C17—C16	120,4 (2)	C29—C30—C31	121,6 (3)
C13—C14—C15	119,7 (2)	C30—C29—C25	121,6 (3)
C11—C10—C15	117,27 (19)	C27—C26—C25	119,8 (3)
C11—C10—C9	119,3 (2)	C26—C27—C28	120,2 (3)
C15—C10—C9	123,4 (2)		

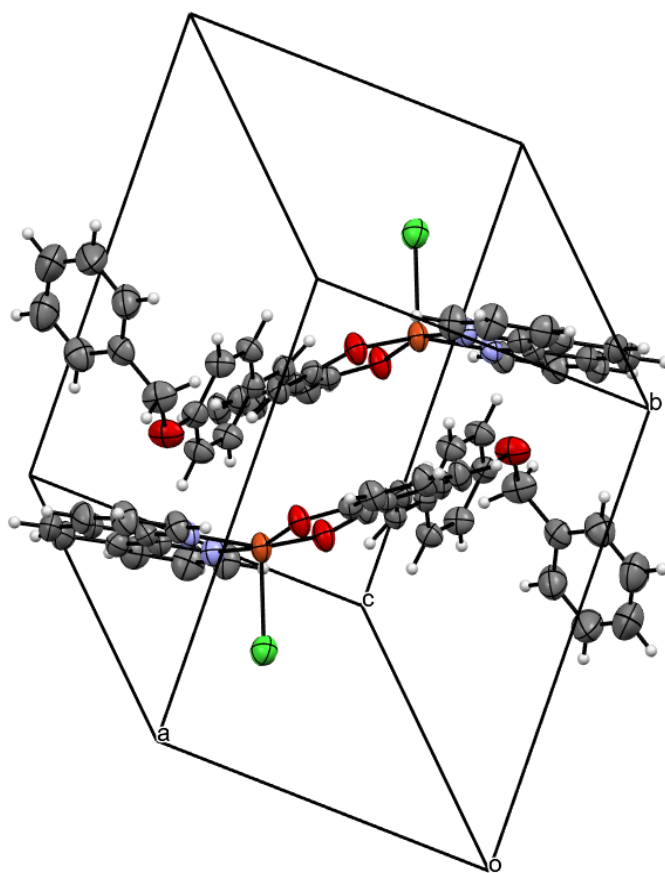


Figura 63 - Cella Unitária do Complexo CuBCphen. Elipsoides com 50 % de probabilidade.

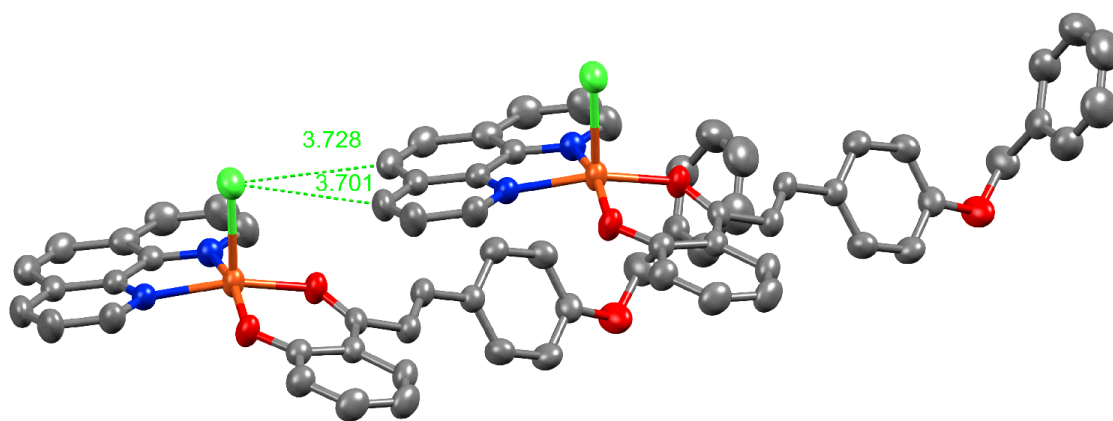


Figura 64 - Interações supramoleculares do tipo C-H...Cl presentes no complexo CuBCphen.

Tabela 30 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) do complexo CuBCphen.

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Cu1	0,35354 (3)	0,73437 (2)	0,56113 (2)	0,03960 (10)
Cl1	0,39567 (6)	0,88620 (5)	0,66464 (5)	0,05559 (16)
O1	0,38055 (16)	0,62050 (11)	0,64725 (10)	0,0450 (4)
O2	0,56033 (15)	0,70212 (11)	0,47036 (11)	0,0462 (4)
O3	1,29108 (19)	0,61619 (13)	-0,05853 (11)	0,0589 (4)
N1	0,11665 (18)	0,74191 (12)	0,61487 (13)	0,0400 (4)
N2	0,29306 (19)	0,82412 (13)	0,45136 (13)	0,0422 (4)
C1	0,0406 (2)	0,79736 (15)	0,55441 (15)	0,0386 (4)
C2	0,1361 (2)	0,84170 (15)	0,46510 (15)	0,0397 (5)
C3	0,0664 (3)	0,90019 (17)	0,39902 (17)	0,0463 (5)
C4	-0,1019 (3)	0,91601 (18)	0,42306 (19)	0,0542 (6)
H4	-0,149476	0,955417	0,379615	0,065*
C5	-0,1917 (3)	0,87496 (18)	0,50711 (19)	0,0538 (6)
H5	-0,300162	0,887094	0,520910	0,065*
C6	-0,1238 (2)	0,81293 (16)	0,57579 (18)	0,0450 (5)
C7	-0,2084 (3)	0,76811 (19)	0,6650 (2)	0,0579 (6)
H7	-0,317349	0,775674	0,682394	0,069*
C8	-0,1309 (3)	0,71349 (19)	0,7261 (2)	0,0602 (6)
H8	-0,186827	0,684109	0,785740	0,072*
C9	0,0320 (2)	0,70150 (17)	0,69942 (17)	0,0496 (5)
H9	0,083267	0,663996	0,742136	0,060*
C10	0,1680 (3)	0,94086 (19)	0,31293 (18)	0,0598 (6)
H10	0,127684	0,978943	0,265333	0,072*
C11	0,3261 (3)	0,9240 (2)	0,29978 (19)	0,0646 (7)
H11	0,394077	0,951623	0,243688	0,078*
C12	0,3856 (3)	0,86530 (19)	0,37078 (18)	0,0562 (6)
H12	0,493585	0,854763	0,361174	0,067*
C13	0,5068 (2)	0,55764 (15)	0,64025 (14)	0,0380 (4)
C14	0,5078 (3)	0,48690 (17)	0,72070 (16)	0,0472 (5)
H14	0,419645	0,487035	0,775268	0,057*
C15	0,6351 (3)	0,41807 (18)	0,72062 (17)	0,0533 (6)
H15	0,632188	0,372864	0,774944	0,064*
C16	0,7686 (3)	0,41543 (18)	0,63972 (17)	0,0539 (6)
H16	0,855321	0,369482	0,640328	0,065*
C17	0,7709 (2)	0,48040 (17)	0,56016 (16)	0,0462 (5)
H17	0,859597	0,476958	0,505789	0,055*
C18	0,6427 (2)	0,55369 (15)	0,55665 (14)	0,0369 (4)
C19	0,6545 (2)	0,62294 (16)	0,47079 (15)	0,0377 (4)
C20	0,7812 (2)	0,60327 (17)	0,37790 (15)	0,0425 (5)
H20	0,832577	0,536647	0,366826	0,051*
C21	0,8258 (2)	0,67615 (16)	0,30889 (15)	0,0412 (5)
H21	0,775512	0,742837	0,322963	0,049*
C22	0,9461 (2)	0,66159 (15)	0,21309 (14)	0,0372 (4)
C23	1,0182 (2)	0,74682 (17)	0,16416 (16)	0,0438 (5)
H23	0,986987	0,813227	0,192318	0,053*
C24	1,1355 (3)	0,73520 (17)	0,07448 (16)	0,0471 (5)
H24	1,183,524	0,793138	0,043833	0,057*
C25	1,1808 (2)	0,63724 (17)	0,03070 (15)	0,0428 (5)
C26	1,1089 (3)	0,55168 (17)	0,07826 (16)	0,0494 (5)
H26	1,138,740	0,485463	0,049376	0,059*
C27	0,9942 (3)	0,56398 (17)	0,16744 (16)	0,0472 (5)
H27	0,947480	0,505656	0,198199	0,057*
C28	1,3718 (3)	0,7018 (2)	-0,10970 (16)	0,0576 (6)
H28A	1,295,353	0,759111	-0,114589	0,069*
H28B	1,427,443	0,680001	-0,178366	0,069*
C29	1,4861 (2)	0,73986 (18)	-0,05637 (16)	0,0485 (5)
C30	1,5583 (3)	0,6760 (2)	0,0036 (2)	0,0660 (7)

	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
H30	1,535,960	0,606526	0,011477	0,079*
C31	1,6616 (4)	0,7123 (3)	0,0515 (3)	0,0836 (9)
H31	1,708,516	0,667997	0,091875	0,100*
C32	1,6958 (4)	0,8140 (3)	0,0398 (3)	0,0933 (10)
H32	1,765,092	0,839563	0,073014	0,112*
C33	1,6282 (4)	0,8783 (3)	-0,0207 (3)	0,0937 (11)
H33	1,652,592	0,947386	-0,029117	0,112*
C34	1,5242 (3)	0,8416 (2)	-0,0695 (2)	0,0700 (7)
H34	1,479,670	0,885603	-0,111234	0,084*

Tabela 31 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) do complexo CuBCphen.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Cu1	0,02899 (15)	0,04620 (17)	0,03902 (16)	0,00244 (10)	-0,00237 (10)	0,00777 (11)
C11	0,0427 (3)	0,0632 (4)	0,0602 (4)	-0,0048 (3)	-0,0114 (3)	-0,0054 (3)
O1	0,0363 (8)	0,0506 (9)	0,0399 (8)	0,0076 (6)	0,0015 (6)	0,0091 (6)
O2	0,0329 (7)	0,0510 (9)	0,0460 (8)	0,0040 (6)	0,0030 (6)	0,0088 (7)
O3	0,0643 (10)	0,0640 (10)	0,0382 (8)	-0,0154 (8)	0,0096 (7)	-0,0104 (7)
N1	0,0338 (9)	0,0388 (9)	0,0437 (10)	-0,0007 (7)	-0,0042 (7)	0,0026 (8)
N2	0,0379 (9)	0,0451 (10)	0,0418 (9)	-0,0022 (7)	-0,0076 (7)	0,0056 (8)
C1	0,0345 (10)	0,0357 (11)	0,0448 (11)	0,0009 (8)	-0,0097 (9)	-0,0042 (9)
C2	0,0383 (11)	0,0383 (11)	0,0434 (11)	-0,0022 (9)	-0,0122 (9)	-0,0035 (9)
C3	0,0519 (13)	0,0446 (12)	0,0471 (12)	-0,0022 (10)	-0,0218 (10)	-0,0010 (10)
C4	0,0536 (14)	0,0551 (14)	0,0616 (15)	0,0062 (11)	-0,0320 (12)	-0,0049 (12)
C5	0,0379 (12)	0,0564 (14)	0,0710 (16)	0,0034 (10)	-0,0231 (12)	-0,0105 (12)
C6	0,0351 (11)	0,0432 (12)	0,0568 (13)	-0,0011 (9)	-0,0120 (10)	-0,0091 (10)
C7	0,0311 (11)	0,0604 (15)	0,0754 (17)	-0,0024 (10)	-0,0015 (11)	-0,0026 (13)
C8	0,0419 (13)	0,0622 (15)	0,0643 (16)	-0,0046 (11)	0,0082 (11)	0,0108 (12)
C9	0,0416 (12)	0,0491 (13)	0,0511 (13)	0,0000 (10)	-0,0006 (10)	0,0096 (10)
C10	0,0714 (17)	0,0624 (15)	0,0506 (14)	-0,0026 (13)	-0,0262 (12)	0,0095 (12)
C11	0,0670 (17)	0,0755 (17)	0,0503 (14)	-0,0143 (13)	-0,0110 (12)	0,0216 (13)
C12	0,0463 (13)	0,0677 (15)	0,0517 (14)	-0,0068 (11)	-0,0071 (11)	0,0167 (12)
C13	0,0378 (11)	0,0408 (11)	0,0351 (11)	-0,0001 (9)	-0,0099 (8)	-0,0018 (9)
C14	0,0498 (13)	0,0522 (13)	0,0361 (11)	0,0020 (10)	-0,0066 (9)	0,0044 (10)
C15	0,0630 (15)	0,0557 (14)	0,0425 (12)	0,0070 (11)	-0,0198 (11)	0,0065 (10)
C16	0,0500 (13)	0,0589 (14)	0,0542 (14)	0,0159 (11)	-0,0222 (11)	-0,0018 (11)
C17	0,0360 (11)	0,0584 (14)	0,0425 (12)	0,0054 (10)	-0,0098 (9)	-0,0052 (10)
C18	0,0334 (10)	0,0417 (11)	0,0357 (10)	-0,0001 (8)	-0,0095 (8)	-0,0037 (9)
C19	0,0277 (10)	0,0442 (12)	0,0401 (11)	-0,0035 (9)	-0,0063 (8)	-0,0023 (9)
C20	0,0348 (11)	0,0453 (12)	0,0423 (12)	0,0018 (9)	-0,0023 (9)	-0,0009 (9)
C21	0,0325 (10)	0,0465 (12)	0,0422 (12)	0,0025 (9)	-0,0068 (9)	-0,0022 (10)
C22	0,0344 (10)	0,0427 (11)	0,0339 (10)	-0,0009 (8)	-0,0082 (8)	0,0010 (9)
C23	0,0466 (12)	0,0418 (12)	0,0396 (11)	-0,0008 (9)	-0,0058 (9)	-0,0035 (9)
C24	0,0514 (13)	0,0480 (13)	0,0389 (11)	-0,0111 (10)	-0,0038 (10)	0,0040 (10)
C25	0,0417 (11)	0,0543 (13)	0,0304 (10)	-0,0038 (9)	-0,0054 (9)	-0,0037 (9)
C26	0,0556 (13)	0,0434 (12)	0,0439 (12)	-0,0021 (10)	-0,0035 (10)	-0,0077 (10)
C27	0,0525 (13)	0,0416 (12)	0,0434 (12)	-0,0080 (10)	-0,0032 (10)	0,0020 (10)
C28	0,0631 (15)	0,0715 (16)	0,0306 (11)	-0,0146 (12)	0,0051 (10)	-0,0005 (11)
C29	0,0429 (12)	0,0536 (13)	0,0397 (12)	-0,0012 (10)	0,0055 (9)	-0,0014 (10)
C30	0,0620 (16)	0,0617 (16)	0,0693 (17)	-0,0016 (13)	-0,0093 (13)	0,0081 (13)
C31	0,0701 (19)	0,093 (2)	0,094 (2)	0,0011 (17)	-0,0366 (17)	0,0132 (18)
C32	0,0646 (19)	0,105 (3)	0,120 (3)	-0,0040 (18)	-0,0404 (19)	-0,013 (2)
C33	0,069 (2)	0,0654 (19)	0,154 (3)	-0,0079 (15)	-0,042 (2)	-0,004 (2)
C34	0,0562 (15)	0,0623 (17)	0,092 (2)	-0,0018 (13)	-0,0206 (14)	0,0112 (14)

Tabela 32 - Comprimento de ligação (Å) no Complexo CuBCphen.

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
Cu1—Cl1	2,5250 (6)	C11—C12	1,396 (3)
Cu1—O1	1,8992 (13)	C13—C14	1,414 (3)
Cu1—O2	1,9446 (13)	C13—C18	1,427 (3)
Cu1—N1	2,0327 (16)	C14—C15	1,372 (3)
Cu1—N2	2,0244 (17)	C15—C16	1,393 (3)
O1—C13	1,306 (2)	C16—C17	1,355 (3)
O2—C19	1,261 (2)	C17—C18	1,422 (3)
O3—C25	1,363 (2)	C18—C19	1,446 (3)
O3—C28	1,438 (3)	C19—C20	1,468 (3)
N1—C1	1,349 (3)	C20—C21	1,329 (3)
N1—C9	1,328 (3)	C21—C22	1,460 (3)
N2—C2	1,354 (3)	C22—C23	1,391 (3)
N2—C12	1,324 (3)	C22—C27	1,390 (3)
C1—C2	1,434 (3)	C23—C24	1,386 (3)
C1—C6	1,407 (3)	C24—C25	1,382 (3)
C2—C3	1,392 (3)	C25—C26	1,387 (3)
C3—C4	1,439 (3)	C26—C27	1,369 (3)
C3—C10	1,408 (3)	C28—C29	1,501 (3)
C4—C5	1,345 (3)	C29—C30	1,380 (3)
C5—C6	1,433 (3)	C29—C34	1,375 (3)
C6—C7	1,398 (3)	C30—C31	1,364 (4)
C7—C8	1,358 (3)	C31—C32	1,365 (5)
C8—C9	1,391 (3)	C32—C33	1,366 (5)
C10—C11	1,364 (4)	C33—C34	1,379 (4)

Tabela 33 - Ângulos de Ligação (°) no complexo CuBCphen.

	Ângulos (°)		Ângulos (°)
O1—Cu1—C11	101,18 (5)	C10—C11—C12	119,8 (2)
O1—Cu1—O2	92,31 (6)	N2—C12—C11	122,1 (2)
O1—Cu1—N1	91,74 (6)	O1—C13—C14	117,55 (18)
O1—Cu1—N2	162,95 (7)	O1—C13—C18	124,92 (18)
O2—Cu1—C11	102,56 (5)	C14—C13—C18	117,53 (18)
O2—Cu1—N1	159,44 (7)	C15—C14—C13	121,9 (2)
O2—Cu1—N2	89,38 (6)	C14—C15—C16	120,4 (2)
N1—Cu1—C11	96,40 (5)	C17—C16—C15	119,4 (2)
N2—Cu1—C11	95,00 (5)	C16—C17—C18	122,5 (2)
N2—Cu1—N1	81,05 (7)	C13—C18—C19	122,12 (17)
C13—O1—Cu1	127,19 (12)	C17—C18—C13	118,20 (18)
C19—O2—Cu1	128,06 (13)	C17—C18—C19	119,66 (18)
C25—O3—C28	117,70 (17)	O2—C19—C18	123,38 (17)
C1—N1—Cu1	112,93 (13)	O2—C19—C20	116,32 (18)
C9—N1—Cu1	128,83 (15)	C18—C19—C20	120,30 (17)
C9—N1—C1	118,24 (18)	C21—C20—C19	123,09 (19)
C2—N2—Cu1	113,19 (13)	C20—C21—C22	126,25 (19)
C12—N2—Cu1	128,62 (15)	C23—C22—C21	120,24 (18)
C12—N2—C2	118,19 (18)	C27—C22—C21	122,41 (18)
N1—C1—C2	116,57 (17)	C27—C22—C23	117,34 (18)
N1—C1—C6	123,19 (19)	C24—C23—C22	121,6 (2)
C6—C1—C2	120,24 (19)	C25—C24—C23	119,8 (2)
N2—C2—C1	116,24 (18)	O3—C25—C24	125,31 (19)
N2—C2—C3	123,72 (19)	O3—C25—C26	115,49 (18)
C3—C2—C1	120,03 (19)	C24—C25—C26	119,18 (19)
C2—C3—C4	118,7 (2)	C27—C26—C25	120,5 (2)
C2—C3—C10	116,6 (2)	C26—C27—C22	121,6 (2)
C10—C3—C4	124,6 (2)	O3—C28—C29	112,91 (19)
C5—C4—C3	121,3 (2)	C30—C29—C28	122,6 (2)
C4—C5—C6	121,3 (2)	C34—C29—C28	119,1 (2)
C1—C6—C5	118,3 (2)	C34—C29—C30	118,3 (2)
C7—C6—C1	116,7 (2)	C31—C30—C29	121,6 (3)
C7—C6—C5	125,0 (2)	C30—C31—C32	119,6 (3)
C8—C7—C6	119,8 (2)	C31—C32—C33	119,9 (3)
C7—C8—C9	120,0 (2)	C32—C33—C34	120,5 (3)
N1—C9—C8	122,1 (2)	C29—C34—C33	120,1 (3)
C11—C10—C3	119,6 (2)		

A.2 – ABF e [Au(ABFF)PPh₃]Tabela 34 - Dados de Raio X da ABF e do complexo [Au(ABFF)PPh₃].

Compostos	ABF	[Au(ABFF)PPh ₃]
Fórmula Empírica	C ₂₅ H ₁₈ O ₄	C ₄₃ H ₃₁ AuFO ₄ P
Massa Molar (g mol⁻¹)	382,39	858,66
Sistema Cristalino	Monoclínico	Ortorrômbico
Grupo Espacial	<i>P2₁/c</i>	<i>Pca2₁</i>
T (K)	296	120
Parâmetros de Cella Unitária		
a (Å)	14,0502(15)	16,3545(19)
b (Å)	6,8128(7)	16,818(2)
c (Å)	19,940(2)	24,818(3)
α (°)	90	90
β (°)	102,473(3)	90
γ (°)	90	90
Volume (Å³)	1863,6(3)	6826,3(14)
Z	4	8
Dcalc (Mg m⁻³)	1,363	1,671
Coeficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,09	4,41
F (0 0 0)	800	3383,843
Tamanho do Cristal (mm)	0,068 x 0,108 x 0,168	0,17 x 0,05 x 0,05
Aspecto do Cristal	Irregular, amarelo claro	Agulha, incolor
Θ faixa para coleta de dados (°)	1,5 – 26,7	2,0 - 25,7
Reflexões Coletadas	26181	100695
Reflexões Independentes	3965 [R(int) = 0,033]	12199 [R(int) = 0,078]
Correção da Absorção	Multi-scan	Multi-scan
Máximo e Mínimo de Transmissão	0,746; 0,717	
Método de Refinamento	Least-squares matrix: full	Least-squares matrix: full
Goodness-of-fit em F² (GOF)	1,020	1,0477
R[F² > 2σ(F²)]	0,036	0,033
wR(F²)	0,097 ^a	0,056 ^b
Maior diferença entre pico e buraco (e Å⁻³)	0,26 e -0,23	0,85 e -0,76
CCDC code	2357720	2375379

^a $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0503P)^2 + 0,5745P]$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. ^b $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,013P)^2 + 8,7013P]$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

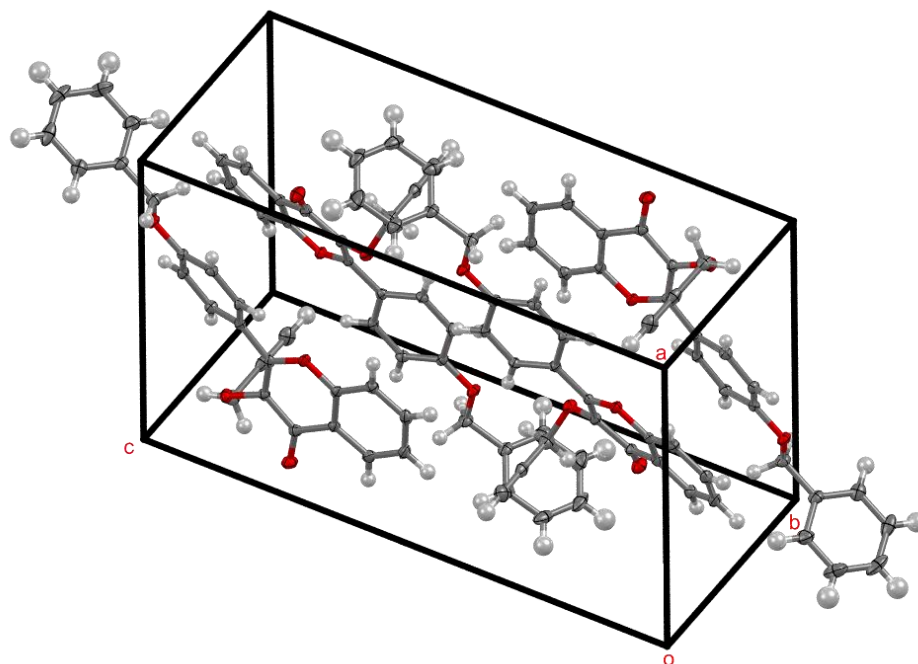


Figura 65 - Cella unitária da ABF. Elipsóides com 50 % de probabilidade.

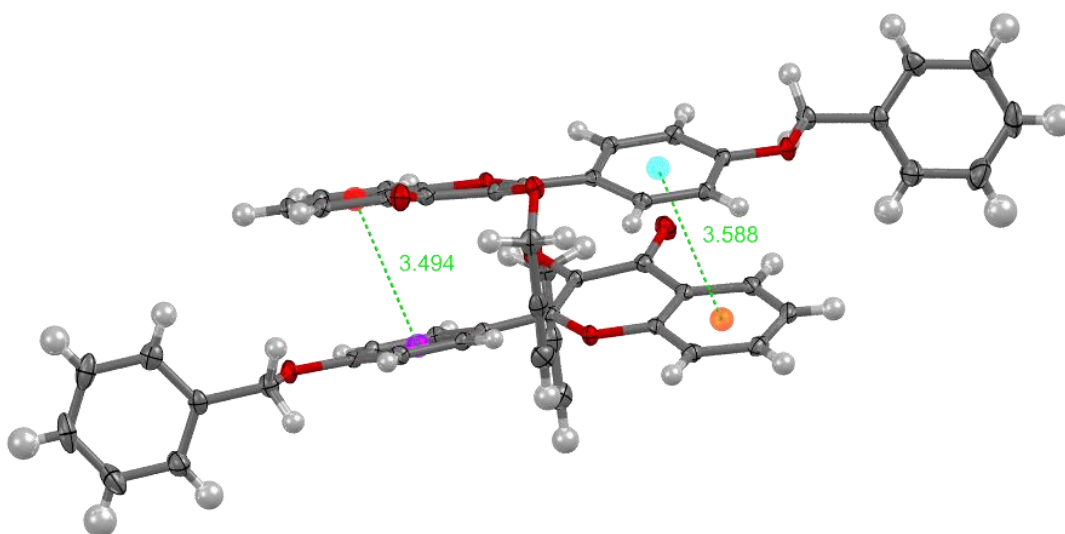


Figura 66 - Interações do tipo empilhamento π entre diferentes unidades de ABF. Elipsóides com 50 % de probabilidade.

Tabela 35 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) da ABF.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{iso} */ <i>U</i> _{eq}
O1	0,47277 (6)	0,55729 (13)	0,20415 (4)	0,0154 (2)
O4	0,75545 (6)	0,56160 (13)	0,49320 (4)	0,0178 (2)
O2	0,32238 (6)	0,43332 (13)	0,32380 (4)	0,0183 (2)
O3	0,19011 (6)	0,40951 (15)	0,19778 (5)	0,0235 (2)
C14	0,51068 (9)	0,58872 (18)	0,38981 (6)	0,0154 (3)
C9	0,40759 (9)	0,55441 (18)	0,14244 (6)	0,0150 (3)
C1	0,52329 (9)	0,54291 (18)	0,32367 (6)	0,0144 (3)
C15	0,58934 (9)	0,59551 (19)	0,44463 (6)	0,0157 (3)
C2	0,44183 (9)	0,52804 (18)	0,26387 (6)	0,0137 (3)
C3	0,34741 (9)	0,48147 (18)	0,26274 (6)	0,0150 (3)
C16	0,68321 (9)	0,55555 (18)	0,43524 (6)	0,0149 (3)
C18	0,61803 (9)	0,50805 (18)	0,31510 (6)	0,0151 (3)
C4	0,27429 (9)	0,46366 (18)	0,19928 (7)	0,0169 (3)
C10	0,30941 (9)	0,51367 (18)	0,13753 (6)	0,0159 (3)
C8	0,44470 (10)	0,59735 (19)	0,08497 (7)	0,0182 (3)
C19	0,85391 (9)	0,5350 (2)	0,48444 (7)	0,0196 (3)
C17	0,69734 (9)	0,51357 (19)	0,36976 (6)	0,0161 (3)
C12	0,25813 (9)	0,7600 (2)	0,33532 (6)	0,0219 (3)
C20	0,92034 (9)	0,5612 (2)	0,55356 (7)	0,0203 (3)
C5	0,24689 (10)	0,5189 (2)	0,07246 (7)	0,0195 (3)
C6	0,28231 (10)	0,56223 (19)	0,01535 (7)	0,0214 (3)
C11	0,24379 (10)	0,5482 (2)	0,34048 (7)	0,0221 (3)
C7	0,38160 (10)	0,6010 (2)	0,02161 (7)	0,0206 (3)
C21	0,95644 (10)	0,4008 (2)	0,59385 (7)	0,0250 (3)
C13	0,26734 (11)	0,9326 (2)	0,33084 (8)	0,0282 (3)
C25	0,94633 (11)	0,7478 (2)	0,57832 (8)	0,0312 (4)
C22	1,01727 (11)	0,4268 (3)	0,65812 (8)	0,0336 (4)
C23	1,04197 (11)	0,6131 (3)	0,68196 (8)	0,0399 (4)
C24	1,00701 (12)	0,7738 (3)	0,64259 (9)	0,0421 (4)
H7	0,4072 (11)	0,630 (2)	-0,0190 (8)	0,024 (4)*
H15	0,5819 (10)	0,628 (2)	0,4908 (7)	0,016 (3)*
H5	0,1776 (11)	0,489 (2)	0,0682 (7)	0,022 (4)*
H19A	0,8599 (10)	0,402 (2)	0,4676 (7)	0,019 (4)*
H14	0,4476 (11)	0,618 (2)	0,3976 (7)	0,021 (4)*
H8	0,5141 (11)	0,625 (2)	0,0909 (7)	0,025 (4)*
H6	0,2397 (11)	0,564 (2)	-0,0298 (8)	0,026 (4)*
H21	0,9382 (11)	0,269 (3)	0,5766 (8)	0,028 (4)*
H17	0,7604 (11)	0,486 (2)	0,3604 (7)	0,022 (4)*
H18	0,6265 (10)	0,478 (2)	0,2687 (8)	0,020 (4)*
H19B	0,8666 (10)	0,636 (2)	0,4518 (7)	0,021 (4)*
H11A	0,2456 (10)	0,510 (2)	0,3886 (8)	0,021 (4)*
H11B	0,1806 (11)	0,510 (2)	0,3113 (8)	0,025 (4)*
H22	1,0420 (12)	0,309 (3)	0,6843 (9)	0,039 (5)*
H23	1,0841 (14)	0,629 (3)	0,7255 (10)	0,046 (5)*
H13	0,2732 (14)	1,069 (3)	0,3275 (10)	0,051 (6)*
H25	0,9216 (12)	0,862 (3)	0,5498 (9)	0,040 (5)*
H24	1,0240 (14)	0,909 (3)	0,6601 (9)	0,048 (5)*

Tabela 36 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) da ABF.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O1	0,0149 (4)	0,0187 (5)	0,0127 (4)	0,0001 (3)	0,0028 (3)	0,0002 (3)
O4	0,0118 (4)	0,0254 (5)	0,0152 (4)	0,0001 (3)	0,0007 (3)	0,0006 (4)
O2	0,0162 (4)	0,0235 (5)	0,0160 (4)	-0,0001 (4)	0,0050 (4)	0,0030 (4)
O3	0,0158 (5)	0,0308 (6)	0,0233 (5)	-0,0051 (4)	0,0025 (4)	-0,0009 (4)
C14	0,0135 (6)	0,0158 (6)	0,0172 (6)	0,0011 (5)	0,0043 (5)	-0,0004 (5)
C9	0,0190 (6)	0,0110 (6)	0,0138 (6)	0,0021 (5)	0,0007 (5)	-0,0020 (5)
C1	0,0156 (6)	0,0112 (6)	0,0161 (6)	-0,0003 (5)	0,0033 (5)	0,0009 (5)
C15	0,0175 (6)	0,0164 (6)	0,0138 (6)	-0,0007 (5)	0,0047 (5)	-0,0009 (5)
C2	0,0191 (6)	0,0101 (6)	0,0124 (6)	0,0017 (5)	0,0044 (5)	-0,0001 (5)
C3	0,0176 (6)	0,0138 (6)	0,0146 (6)	0,0004 (5)	0,0051 (5)	0,0001 (5)
C16	0,0147 (6)	0,0137 (6)	0,0151 (6)	-0,0021 (5)	0,0006 (5)	0,0018 (5)
C18	0,0176 (6)	0,0136 (6)	0,0151 (6)	-0,0008 (5)	0,0060 (5)	0,0001 (5)
C4	0,0165 (6)	0,0146 (6)	0,0195 (6)	-0,0003 (5)	0,0034 (5)	-0,0015 (5)
C10	0,0192 (6)	0,0123 (6)	0,0155 (6)	-0,0001 (5)	0,0021 (5)	-0,0017 (5)
C8	0,0210 (7)	0,0153 (6)	0,0190 (6)	0,0007 (5)	0,0059 (5)	-0,0009 (5)
C19	0,0134 (6)	0,0255 (7)	0,0200 (7)	0,0000 (5)	0,0039 (5)	-0,0011 (6)
C17	0,0138 (6)	0,0170 (6)	0,0183 (6)	0,0003 (5)	0,0052 (5)	0,0013 (5)
C12	0,0174 (6)	0,0352 (9)	0,0140 (6)	0,0042 (6)	0,0051 (5)	-0,0024 (6)
C20	0,0118 (6)	0,0288 (8)	0,0203 (7)	-0,0002 (5)	0,0035 (5)	-0,0005 (6)
C5	0,0206 (7)	0,0169 (7)	0,0190 (7)	-0,0006 (5)	-0,0004 (5)	-0,0015 (5)
C6	0,0284 (7)	0,0182 (7)	0,0146 (6)	0,0007 (5)	-0,0021 (6)	-0,0001 (5)
C11	0,0154 (6)	0,0325 (8)	0,0197 (7)	-0,0006 (5)	0,0066 (6)	-0,0001 (6)
C7	0,0298 (7)	0,0167 (7)	0,0157 (6)	0,0024 (5)	0,0061 (6)	0,0013 (5)
C21	0,0189 (7)	0,0324 (9)	0,0249 (7)	0,0061 (6)	0,0073 (6)	0,0022 (6)
C13	0,0300 (8)	0,0319 (9)	0,0245 (8)	0,0046 (6)	0,0100 (6)	-0,0014 (6)
C25	0,0258 (8)	0,0305 (9)	0,0333 (8)	-0,0016 (6)	-0,0027 (6)	-0,0021 (7)
C22	0,0223 (7)	0,0543 (11)	0,0243 (8)	0,0158 (7)	0,0054 (6)	0,0084 (8)
C23	0,0208 (8)	0,0714 (13)	0,0230 (8)	0,0056 (8)	-0,0049 (6)	-0,0089 (8)
C24	0,0330 (9)	0,0476 (11)	0,0395 (10)	-0,0057 (8)	-0,0061 (7)	-0,0158 (8)

Tabela 37 - Comprimento de ligação (Å) na ABF.

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
O1—C9	1,3662 (15)	C19—C20	1,4989 (18)
O1—C2	1,3676 (15)	C19—H19A	0,974 (15)
O4—C16	1,3642 (15)	C19—H19B	0,992 (15)
O4—C19	1,4428 (15)	C17—H17	0,963 (15)
O2—C3	1,3780 (15)	C12—C11	1,464 (2)
O2—C11	1,4495 (16)	C12—C13	1,188 (2)
O3—C4	1,2331 (15)	C20—C21	1,386 (2)
C14—C1	1,4032 (17)	C20—C25	1,384 (2)
C14—C15	1,3771 (17)	C5—C6	1,370 (2)
C14—H14	0,953 (15)	C5—H5	0,981 (15)
C9—C10	1,3897 (18)	C6—C7	1,399 (2)
C9—C8	1,3888 (18)	C6—H6	0,967 (15)
C1—C2	1,4673 (17)	C11—H11A	0,989 (15)
C1—C18	1,3985 (17)	C11—H11B	0,985 (15)
C15—C16	1,3983 (17)	C7—H7	0,974 (16)
C15—H15	0,974 (14)	C21—C22	1,390 (2)
C2—C3	1,3594 (17)	C21—H21	0,975 (17)
C3—C4	1,4524 (17)	C13—H13	0,93 (2)
C16—C17	1,3920 (18)	C25—C24	1,389 (2)
C18—C17	1,3808 (17)	C25—H25	0,983 (18)
C18—H18	0,981 (15)	C22—C23	1,374 (3)
C4—C10	1,4624 (18)	C22—H22	0,978 (18)
C10—C5	1,4013 (18)	C23—C24	1,374 (3)
C8—C7	1,3779 (19)	C23—H23	0,945 (18)
C8—H8	0,975 (16)	C24—H24	0,996 (19)

Tabela 38 - Ângulos de Ligação (°) na ABF.

Ângulos (°)		Ângulos (°)	
C9—O1—C2	120,32 (10)	C20—C19—H19B	110,9 (8)
C16—O4—C19	116,81 (10)	H19A—C19—H19B	112,3 (12)
C3—O2—C11	115,26 (10)	C16—C17—H17	123,0 (9)
C1—C14—H14	120,6 (9)	C18—C17—C16	119,45 (11)
C15—C14—C1	120,72 (11)	C18—C17—H17	117,5 (9)
C15—C14—H14	118,6 (9)	C13—C12—C11	178,37 (14)
O1—C9—C10	121,90 (11)	C21—C20—C19	121,09 (13)
O1—C9—C8	116,24 (11)	C25—C20—C19	120,08 (13)
C8—C9—C10	121,86 (11)	C25—C20—C21	118,83 (13)
C14—C1—C2	122,99 (11)	C10—C5—H5	119,1 (9)
C18—C1—C14	118,00 (11)	C6—C5—C10	120,50 (12)
C18—C1—C2	119,01 (11)	C6—C5—H5	120,4 (9)
C14—C15—C16	120,37 (11)	C5—C6—C7	120,05 (12)
C14—C15—H15	121,8 (8)	C5—C6—H6	120,8 (9)
C16—C15—H15	117,9 (8)	C7—C6—H6	119,1 (9)
O1—C2—C1	111,02 (10)	O2—C11—C12	113,13 (11)
C3—C2—O1	120,80 (11)	O2—C11—H11A	102,7 (9)
C3—C2—C1	128,09 (11)	O2—C11—H11B	110,8 (9)
O2—C3—C4	118,83 (10)	C12—C11—H11A	110,5 (9)
C2—C3—O2	118,38 (11)	C12—C11—H11B	109,8 (9)
C2—C3—C4	122,56 (11)	H11A—C11—H11B	109,6 (12)
O4—C16—C15	115,55 (11)	C8—C7—C6	120,69 (13)
O4—C16—C17	124,75 (11)	C8—C7—H7	119,0 (9)
C17—C16—C15	119,70 (11)	C6—C7—H7	120,3 (9)
C1—C18—H18	117,7 (8)	C20—C21—C22	120,62 (15)
C17—C18—C1	121,74 (12)	C20—C21—H21	119,1 (9)
C17—C18—H18	120,6 (8)	C22—C21—H21	120,3 (9)
O3—C4—C3	122,72 (12)	C12—C13—H13	178,7 (13)
O3—C4—C10	123,06 (11)	C20—C25—C24	120,54 (16)
C3—C4—C10	114,22 (11)	C20—C25—H25	119,3 (10)
C9—C10—C4	119,84 (11)	C24—C25—H25	120,2 (10)
C9—C10—C5	118,32 (12)	C21—C22—H22	117,7 (10)
C5—C10—C4	121,83 (11)	C23—C22—C21	119,74 (15)
C9—C8—H8	119,1 (9)	C23—C22—H22	122,5 (10)
C7—C8—C9	118,58 (12)	C22—C23—C24	120,39 (15)
C7—C8—H8	122,4 (9)	C22—C23—H23	118,9 (12)
O4—C19—C20	107,26 (10)	C24—C23—H23	120,7 (12)
O4—C19—H19A	108,4 (9)	C25—C24—H24	119,6 (11)
O4—C19—H19B	107,7 (8)	C23—C24—C25	119,88 (17)
C20—C19—H19A	110,1 (8)	C23—C24—H24	120,5 (11)

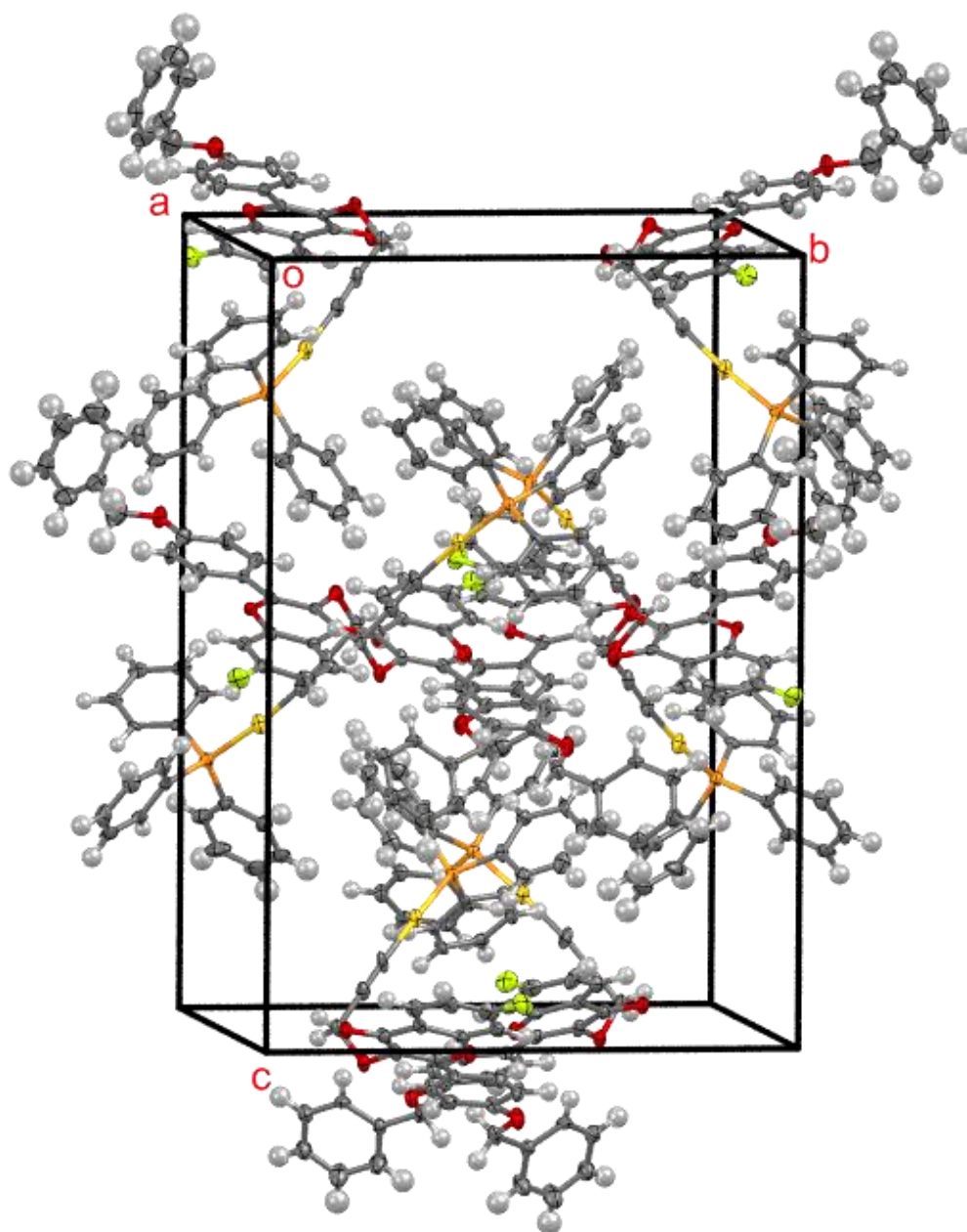


Figura 67 - Cella unitária do [Au(ABFF)PPh₃]. Elipsóides com 50 % de probabilidade.

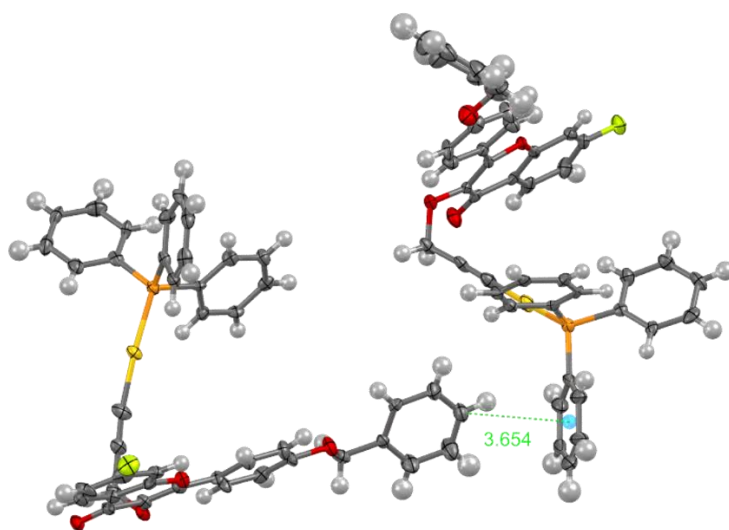
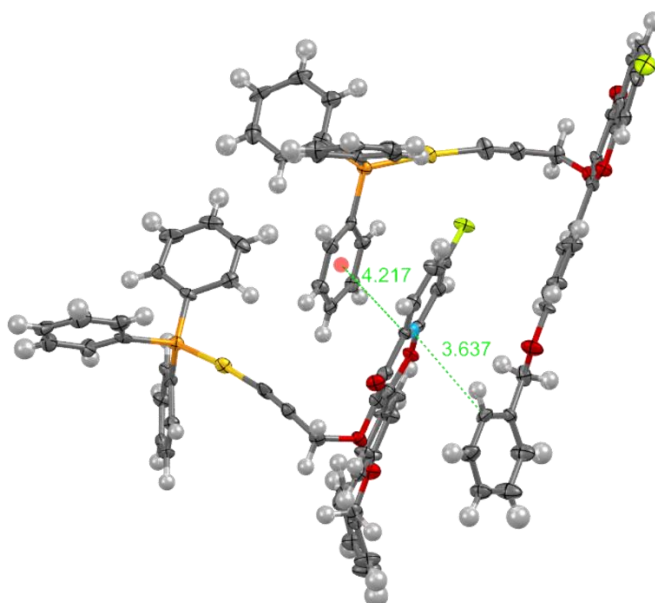
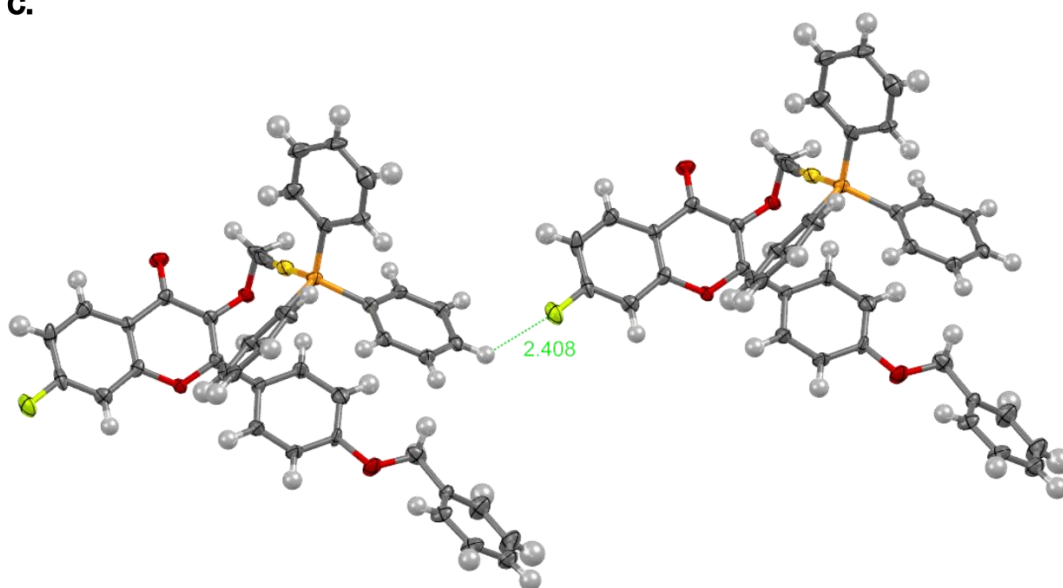
a.**b.****c.**

Figura 68 - Interações do tipo empilhamento π entre diferentes unidades de [Au(ABFF)PPh₃] (a. e b.), especialmente entre os anéis aromáticos da trifenilfosfina e os anéis da flavona. Interações supramoleculares do tipo C-H...F (c.). Elipsóides com 50 % de probabilidade.

Tabela 39 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Au1	-0,00038 (4)	0,14656 (4)	0,64309 (3)	0,0317 (3)
P1	0,07844 (10)	0,06153 (10)	0,69260 (11)	0,0238 (4)
F1	-0,5324 (3)	0,0195 (2)	0,55476 (19)	0,0408 (11)
O1	-0,2780 (2)	0,0837 (2)	0,4818 (2)	0,0207 (10)
O2	-0,1590 (2)	0,2643 (2)	0,4696 (2)	0,0273 (12)
O3	-0,3032 (3)	0,3190 (3)	0,5159 (2)	0,0365 (14)
O4	0,0531 (3)	-0,0342 (3)	0,3838 (2)	0,0494 (16)
C122	0,0492 (4)	-0,0686 (4)	0,7617 (3)	0,0238 (16)
H122	0,0989 (4)	-0,0546 (4)	0,7791 (3)	0,029 (2)*
C121	0,0222 (4)	-0,0243 (4)	0,7187 (3)	0,0208 (16)
C1	-0,2132 (3)	0,1337 (4)	0,4725 (3)	0,0198 (14)
C126	-0,0505 (4)	-0,0425 (4)	0,6934 (3)	0,0299 (17)
H126	-0,0698 (4)	-0,0102 (4)	0,6647 (3)	0,036 (2)*
C2	-0,2222 (4)	0,2141 (4)	0,4853 (3)	0,0212 (15)
C125	-0,0958 (4)	-0,1087 (4)	0,7102 (3)	0,0346 (19)
H125	-0,1456 (4)	-0,1219 (4)	0,6927 (3)	0,041 (2)*
C3	-0,2939 (3)	0,2461 (4)	0,5075 (3)	0,0228 (15)
C124	-0,0670 (4)	-0,1558 (4)	0,7533 (4)	0,036 (2)
H124	-0,0959 (4)	-0,2022 (4)	0,7640 (4)	0,044 (2)*
C4	-0,3583 (4)	0,1883 (4)	0,5212 (3)	0,0225 (15)
C123	0,0052 (4)	-0,1332 (5)	0,7802 (4)	0,036 (2)
H123	0,0234 (4)	-0,1621 (5)	0,8108 (4)	0,043 (3)*
C5	-0,4318 (4)	0,2104 (4)	0,5463 (3)	0,0279 (17)
H5	-0,4410 (4)	0,2647 (4)	0,5548 (3)	0,034 (2)*
C131	0,1306 (4)	0,1058 (4)	0,7503 (3)	0,0289 (16)
C6	-0,4927 (6)	0,1532 (7)	0,5593 (6)	0,037 (3)
H6	-0,5414 (6)	0,1669 (7)	0,5779 (6)	0,044 (3)*
C132	0,2022 (4)	0,0752 (5)	0,7706 (3)	0,0370 (18)
H132	0,2253 (4)	0,0291 (5)	0,7545 (3)	0,044 (2)*
C7	-0,4760 (5)	0,0750 (4)	0,5427 (3)	0,0279 (17)
C133	0,2418 (5)	0,1105 (5)	0,8146 (3)	0,048 (2)
H133	0,2907 (5)	0,0882 (5)	0,8287 (3)	0,057 (2)*
C8	-0,4051 (4)	0,0510 (4)	0,5184 (3)	0,0220 (16)
H8	-0,3958 (4)	-0,0032 (4)	0,5096 (3)	0,0264 (19)*
C134	0,2087 (5)	0,1777 (5)	0,8367 (4)	0,053 (2)
H134	0,2355 (5)	0,2023 (5)	0,8663 (4)	0,064 (3)*
C9	-0,3471 (4)	0,1091 (4)	0,5072 (3)	0,0210 (16)
C135	0,1370 (5)	0,2108 (5)	0,8170 (3)	0,049 (2)
H135	0,1149 (5)	0,2575 (5)	0,8328 (3)	0,058 (2)*
C10	-0,1446 (4)	0,0908 (4)	0,4485 (3)	0,0214 (16)
C136	0,0980 (5)	0,1743 (4)	0,7737 (3)	0,0411 (18)
H136	0,0487 (5)	0,1963 (4)	0,7599 (3)	0,049 (2)*
C11	-0,1497 (4)	0,0075 (4)	0,4424 (3)	0,0330 (18)
H11	-0,1984 (4)	-0,0191 (4)	0,4529 (3)	0,040 (2)*
C12	-0,0857 (4)	-0,0361 (4)	0,4215 (4)	0,039 (2)
H12	-0,0905 (4)	-0,0922 (4)	0,4184 (4)	0,046 (2)*
C13	-0,0155 (4)	0,0007 (5)	0,4053 (3)	0,0321 (18)
C14	-0,0086 (4)	0,0824 (4)	0,4118 (4)	0,032 (2)
H14	0,0408 (4)	0,1081 (4)	0,4017 (4)	0,038 (2)*
C15	-0,0707 (4)	0,1265 (4)	0,4323 (3)	0,0315 (18)
H15	-0,0642 (4)	0,1824 (4)	0,4357 (3)	0,038 (2)*
C16	0,0503 (5)	-0,1166 (4)	0,3778 (4)	0,063 (3)
H16a	-0,0012 (5)	-0,1325 (4)	0,3599 (4)	0,075 (3)*
H16b	0,0528 (5)	-0,1427 (4)	0,4135 (4)	0,075 (3)*
C17	0,1241 (4)	-0,1417 (5)	0,3433 (3)	0,0436 (17)
C18	0,1772 (4)	-0,1912 (4)	0,3637 (4)	0,052 (2)
H18	0,1722 (4)	-0,2102 (4)	0,3996 (4)	0,063 (2)*

C19	0,2460 (5)	-0,2168 (5)	0,3284 (4)	0,058 (2)
H19	0,2854 (5)	-0,2542 (5)	0,3406 (4)	0,070 (3)*
C20	0,2503 (5)	-0,1859 (5)	0,2798 (4)	0,056 (2)
H20	0,2947 (5)	-0,2002 (5)	0,2572 (4)	0,067 (3)*
C21	0,1921 (6)	-0,1333 (6)	0,2606 (4)	0,071 (3)
H21	0,1956 (6)	-0,1155 (6)	0,2244 (4)	0,086 (3)*
C22	0,1331 (5)	-0,1074 (5)	0,2907 (4)	0,061 (2)
H22	0,0969 (5)	-0,0672 (5)	0,2783 (4)	0,073 (3)*
C23	-0,1210 (4)	0,3091 (4)	0,5133 (4)	0,0306 (19)
H23a	-0,0746 (4)	0,3402 (4)	0,4988 (4)	0,037 (2)*
H23b	-0,1614 (4)	0,3471 (4)	0,5282 (4)	0,037 (2)*
C24	-0,0910 (4)	0,2569 (4)	0,5573 (4)	0,0279 (18)
C25	-0,0620 (4)	0,2159 (4)	0,5932 (3)	0,0298 (18)
C111	0,1594 (3)	0,0197 (3)	0,6516 (3)	0,0199 (15)
C112	0,2023 (4)	0,0720 (4)	0,6164 (3)	0,0269 (18)
H112	0,1858 (4)	0,1260 (4)	0,6132 (3)	0,032 (2)*
C113	0,2680 (4)	0,0440 (4)	0,5869 (3)	0,0303 (18)
H113	0,2961 (4)	0,0791 (4)	0,5633 (3)	0,036 (2)*
C114	0,2933 (4)	-0,0333 (4)	0,5910 (3)	0,0259 (17)
H114	0,3391 (4)	-0,0516 (4)	0,5711 (3)	0,031 (2)*
C115	0,2512 (4)	-0,0847 (4)	0,6246 (3)	0,0245 (18)
H115	0,2682 (4)	-0,1385 (4)	0,6275 (3)	0,029 (2)*
C116	0,1841 (3)	-0,0582 (4)	0,6544 (3)	0,0205 (15)
H116	0,1552 (3)	-0,0944 (4)	0,6768 (3)	0,0247 (18)*
Au1B	0,51781 (3)	-0,35821 (3)	0,35983 (3)	0,0268 (2)
P1B	0,43867 (10)	-0,43897 (10)	0,30788 (11)	0,0229 (4)
F1B	1,0475 (3)	-0,4741 (3)	0,4391 (2)	0,0429 (12)
O1B	0,7942 (2)	-0,4164 (3)	0,5158 (2)	0,0243 (11)
O2B	0,6741 (2)	-0,2370 (2)	0,5333 (2)	0,0244 (11)
O3B	0,8147 (3)	-0,1802 (3)	0,4834 (2)	0,0296 (12)
O4B	0,4786 (3)	-0,5587 (3)	0,6157 (2)	0,0372 (14)
C1B	0,7293 (4)	-0,3663 (4)	0,5273 (3)	0,0229 (16)
C2B	0,7342 (4)	-0,2873 (4)	0,5165 (3)	0,0233 (17)
C3B	0,8076 (3)	-0,2519 (4)	0,4913 (3)	0,0236 (18)
C4B	0,8717 (3)	-0,3098 (4)	0,4758 (3)	0,0214 (16)
C5B	0,9426 (4)	-0,2877 (4)	0,4491 (3)	0,0290 (17)
H5B	0,9493 (4)	-0,2340 (4)	0,4383 (3)	0,035 (2)*
C6B	1,0020 (4)	-0,3402 (7)	0,4382 (7)	0,037 (3)
H6B	1,0518 (4)	-0,3234 (7)	0,4220 (7)	0,044 (4)*
C7B	0,9892 (4)	-0,4195 (6)	0,4511 (4)	0,033 (2)
C8B	0,9214 (4)	-0,4464 (4)	0,4777 (3)	0,0264 (18)
H8B	0,9148 (4)	-0,5007 (4)	0,4873 (3)	0,032 (2)*
C9B	0,8621 (4)	-0,3891 (4)	0,4900 (3)	0,0233 (16)
C10B	0,6615 (4)	-0,4112 (4)	0,5509 (3)	0,0221 (16)
C11B	0,6683 (4)	-0,4944 (4)	0,5543 (3)	0,0304 (17)
H11B	0,7168 (4)	-0,5197 (4)	0,5421 (3)	0,037 (2)*
C221	0,3525 (3)	-0,4775 (3)	0,3469 (3)	0,0202 (16)
C12B	0,6066 (4)	-0,5389 (4)	0,5747 (3)	0,0312 (17)
H12B	0,6113 (4)	-0,5952 (4)	0,5747 (3)	0,037 (2)*
C226	0,3140 (4)	-0,4272 (4)	0,3831 (3)	0,0243 (16)
H226	0,3340 (4)	-0,3747 (4)	0,3880 (3)	0,0292 (19)*
C13B	0,5366 (4)	-0,5038 (4)	0,5955 (3)	0,0239 (16)
C225	0,2474 (4)	-0,4522 (4)	0,4121 (3)	0,0254 (17)
H225	0,2208 (4)	-0,4169 (4)	0,4363 (3)	0,031 (2)*
C14B	0,5260 (4)	-0,4230 (5)	0,5917 (4)	0,033 (2)
H14B	0,4769 (4)	-0,3987 (5)	0,6037 (4)	0,040 (3)*
C224	0,2187 (4)	-0,5303 (4)	0,4058 (3)	0,0267 (17)
H224	0,1721 (4)	-0,5476 (4)	0,4254 (3)	0,032 (2)*
C15B	0,5898 (4)	-0,3771 (4)	0,5697 (3)	0,0270 (17)
H15B	0,5835 (4)	-0,3210 (4)	0,5677 (3)	0,032 (2)*

C223	0,2580 (4)	-0,5817 (4)	0,3714 (3)	0,028 (2)
H223	0,2391 (4)	-0,6348 (4)	0,3679 (3)	0,033 (2)*
C16B	0,4071 (3)	-0,5278 (3)	0,6408 (3)	0,0325 (16)
H16c	0,4220 (3)	-0,4933 (3)	0,6716 (3)	0,0390 (19)*
H16d	0,3748 (3)	-0,4961 (3)	0,6148 (3)	0,0390 (19)*
C222	0,3250 (3)	-0,5565 (4)	0,3418 (3)	0,0263 (17)
H222	0,3522 (3)	-0,5923 (4)	0,3183 (3)	0,032 (2)*
C17B	0,3591 (4)	-0,5977 (4)	0,6597 (3)	0,0241 (15)
C18B	0,3197 (5)	-0,5945 (4)	0,7085 (3)	0,046 (2)
H18B	0,3247 (5)	-0,5486 (4)	0,7306 (3)	0,055 (2)*
C19B	0,2712 (5)	-0,6601 (5)	0,7261 (4)	0,052 (2)
H19B	0,2458 (5)	-0,6585 (5)	0,7605 (4)	0,063 (3)*
C20B	0,2610 (5)	-0,7242 (4)	0,6944 (3)	0,039 (2)
H20B	0,2242 (5)	-0,7654 (4)	0,7044 (3)	0,046 (2)*
C21B	0,3057 (4)	-0,7293 (4)	0,6463 (3)	0,0390 (16)
H21B	0,3018 (4)	-0,7761 (4)	0,6250 (3)	0,047 (2)*
C22B	0,3552 (4)	-0,6678 (4)	0,6291 (3)	0,0305 (16)
H22B	0,3862 (4)	-0,6728 (4)	0,5969 (3)	0,0367 (19)*
C23B	0,6324 (4)	-0,1937 (4)	0,4907 (3)	0,0268 (17)
H23c	0,5849 (4)	-0,1653 (4)	0,5062 (3)	0,032 (2)*
H23d	0,6701 (4)	-0,1534 (4)	0,4756 (3)	0,032 (2)*
C24B	0,6035 (4)	-0,2465 (4)	0,4464 (3)	0,0279 (18)
C25B	0,5780 (4)	-0,2869 (4)	0,4114 (4)	0,0320 (19)
C211	0,4897 (4)	-0,5253 (4)	0,2801 (4)	0,0227 (17)
C216	0,5622 (4)	-0,5521 (4)	0,3047 (3)	0,0273 (17)
H216	0,5852 (4)	-0,5230 (4)	0,3338 (3)	0,033 (2)*
C215	0,6001 (4)	-0,6204 (4)	0,2868 (4)	0,038 (2)
H215	0,6498 (4)	-0,6372 (4)	0,3029 (4)	0,045 (2)*
C214	0,5664 (4)	-0,6643 (4)	0,2459 (4)	0,038 (2)
H214	0,5930 (4)	-0,7112 (4)	0,2338 (4)	0,045 (2)*
C213	0,4956 (4)	-0,6410 (4)	0,2229 (5)	0,037 (3)
H213	0,4716 (4)	-0,6735 (4)	0,1958 (5)	0,045 (3)*
C212	0,4566 (4)	-0,5705 (4)	0,2378 (3)	0,0288 (18)
H212	0,4086 (4)	-0,5534 (4)	0,2196 (3)	0,035 (2)*
C231	0,3918 (4)	-0,3875 (4)	0,2508 (3)	0,0251 (16)
C236	0,4383 (4)	-0,3298 (4)	0,2255 (3)	0,0341 (17)
H236	0,4920 (4)	-0,3182 (4)	0,2377 (3)	0,041 (2)*
C235	0,4050 (5)	-0,2887 (4)	0,1818 (3)	0,042 (2)
H235	0,4365 (5)	-0,2485 (4)	0,1647 (3)	0,051 (2)*
C234	0,3270 (5)	-0,3054 (4)	0,1629 (3)	0,036 (2)
H234	0,3051 (5)	-0,2776 (4)	0,1329 (3)	0,044 (2)*
C233	0,2826 (4)	-0,3627 (5)	0,1885 (4)	0,042 (2)
H233	0,2291 (4)	-0,3749 (5)	0,1759 (4)	0,050 (2)*
C232	0,3139 (4)	-0,4040 (4)	0,2327 (3)	0,0311 (18)
H232	0,2817 (4)	-0,4432 (4)	0,2503 (3)	0,037 (2)*

Tabela 40 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) do $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Au1	0,0304 (4)	0,0218 (4)	0,0429 (7)	0,0001 (3)	-0,0056 (4)	0,0047 (5)
P1	0,0251 (9)	0,0206 (9)	0,0257 (11)	-0,0012 (7)	0,0009 (8)	0,0015 (9)
F1	0,032 (2)	0,044 (2)	0,046 (3)	-0,016 (2)	0,008 (2)	0,003 (2)
O1	0,022 (2)	0,019 (2)	0,021 (3)	-0,0051 (17)	0,0041 (19)	0,001 (2)
O2	0,031 (2)	0,021 (2)	0,029 (3)	-0,0055 (19)	0,000 (2)	0,003 (2)
O3	0,040 (3)	0,018 (3)	0,051 (4)	0,001 (2)	0,014 (3)	-0,002 (3)
O4	0,071 (4)	0,025 (3)	0,051 (4)	0,015 (3)	0,002 (3)	-0,003 (3)
C122	0,025 (4)	0,026 (4)	0,021 (4)	0,000 (3)	0,011 (3)	0,000 (3)
C121	0,020 (3)	0,020 (3)	0,022 (4)	0,004 (3)	0,006 (3)	-0,004 (3)
C1	0,023 (3)	0,020 (3)	0,017 (4)	-0,007 (3)	-0,002 (3)	0,005 (3)
C126	0,029 (4)	0,025 (3)	0,037 (5)	0,001 (3)	0,004 (3)	0,003 (4)
C2	0,030 (4)	0,018 (3)	0,015 (4)	-0,007 (3)	-0,003 (3)	0,003 (3)
C125	0,027 (4)	0,033 (4)	0,043 (5)	-0,006 (3)	-0,005 (3)	-0,002 (4)
C3	0,028 (3)	0,026 (4)	0,014 (4)	0,004 (3)	-0,002 (3)	0,005 (3)
C124	0,029 (4)	0,024 (4)	0,056 (6)	-0,010 (3)	0,006 (4)	-0,003 (4)
C4	0,028 (3)	0,026 (4)	0,013 (4)	0,004 (3)	0,002 (3)	0,003 (3)
C123	0,045 (4)	0,042 (5)	0,020 (6)	0,009 (4)	0,008 (3)	-0,005 (4)
C5	0,020 (3)	0,038 (4)	0,025 (4)	0,003 (3)	-0,005 (3)	0,010 (4)
C131	0,039 (4)	0,024 (3)	0,024 (4)	-0,013 (2)	0,006 (2)	-0,007 (2)
C6	0,031 (5)	0,041 (5)	0,039 (7)	0,003 (5)	0,014 (5)	0,008 (5)
C132	0,037 (3)	0,046 (4)	0,028 (4)	-0,013 (2)	0,003 (2)	-0,007 (3)
C7	0,035 (4)	0,026 (4)	0,023 (4)	-0,010 (3)	0,000 (4)	0,006 (3)
C133	0,052 (4)	0,064 (4)	0,026 (4)	-0,028 (3)	0,002 (3)	-0,011 (3)
C8	0,023 (3)	0,021 (3)	0,022 (4)	0,000 (3)	0,000 (3)	-0,001 (3)
C134	0,081 (5)	0,054 (4)	0,025 (4)	-0,030 (3)	0,010 (3)	-0,005 (3)
C9	0,019 (3)	0,022 (3)	0,022 (4)	-0,003 (3)	-0,008 (3)	0,007 (3)
C135	0,087 (5)	0,036 (4)	0,024 (4)	-0,030 (3)	0,017 (3)	-0,004 (3)
C10	0,025 (3)	0,018 (3)	0,020 (4)	0,004 (3)	0,003 (3)	0,001 (3)
C136	0,059 (4)	0,031 (3)	0,034 (4)	-0,009 (2)	0,011 (3)	-0,008 (2)
C11	0,029 (4)	0,026 (4)	0,044 (5)	0,000 (3)	0,008 (3)	-0,006 (4)
C12	0,037 (4)	0,020 (4)	0,058 (6)	0,006 (3)	0,013 (4)	-0,003 (4)
C13	0,028 (4)	0,036 (4)	0,032 (5)	0,009 (4)	0,005 (3)	0,002 (4)
C14	0,031 (4)	0,022 (3)	0,041 (6)	0,001 (3)	0,017 (3)	0,007 (4)
C15	0,036 (4)	0,027 (4)	0,032 (5)	0,000 (3)	0,004 (3)	-0,005 (4)
C16	0,062 (5)	0,053 (5)	0,074 (8)	-0,011 (4)	-0,006 (5)	-0,011 (5)
C17	0,042 (4)	0,050 (4)	0,039 (4)	0,006 (3)	-0,002 (2)	-0,014 (3)
C18	0,058 (4)	0,060 (4)	0,038 (5)	-0,005 (2)	-0,017 (3)	-0,003 (3)
C19	0,057 (4)	0,027 (4)	0,089 (6)	-0,002 (3)	0,002 (3)	-0,007 (3)
C20	0,045 (4)	0,045 (5)	0,076 (5)	-0,019 (3)	0,018 (3)	-0,016 (3)
C21	0,077 (5)	0,084 (6)	0,053 (5)	-0,004 (3)	0,018 (3)	0,003 (3)
C22	0,067 (5)	0,072 (5)	0,043 (4)	0,012 (3)	0,002 (3)	0,006 (3)
C23	0,028 (4)	0,016 (3)	0,048 (6)	-0,004 (3)	-0,008 (4)	0,001 (4)
C24	0,022 (3)	0,016 (3)	0,046 (6)	-0,005 (3)	-0,002 (3)	-0,001 (4)
C25	0,026 (4)	0,020 (4)	0,043 (5)	0,001 (3)	-0,008 (3)	-0,001 (4)
C111	0,018 (3)	0,025 (3)	0,016 (4)	0,000 (2)	-0,003 (3)	-0,006 (3)
C112	0,028 (4)	0,022 (4)	0,031 (5)	-0,006 (3)	-0,001 (3)	-0,002 (3)
C113	0,031 (4)	0,036 (4)	0,024 (5)	-0,018 (3)	0,006 (3)	-0,005 (4)
C114	0,017 (3)	0,037 (4)	0,024 (4)	-0,009 (3)	-0,003 (3)	-0,004 (4)
C115	0,025 (3)	0,030 (3)	0,018 (5)	0,000 (3)	0,002 (3)	0,002 (3)
C116	0,028 (3)	0,022 (3)	0,011 (4)	-0,001 (2)	-0,003 (3)	0,008 (3)
Au1B	0,0266 (3)	0,0178 (4)	0,0360 (6)	-0,0005 (3)	-0,0017 (6)	-0,0036 (5)
P1B	0,0253 (9)	0,0176 (8)	0,0260 (11)	-0,0010 (7)	0,0012 (8)	-0,0012 (8)
F1B	0,035 (2)	0,047 (3)	0,046 (3)	0,016 (2)	0,010 (2)	-0,008 (2)
O1B	0,020 (2)	0,020 (2)	0,033 (3)	0,0045 (18)	0,004 (2)	0,000 (2)
O2B	0,024 (2)	0,016 (2)	0,034 (3)	0,0028 (18)	-0,001 (2)	-0,001 (2)
O3B	0,039 (3)	0,016 (2)	0,034 (4)	-0,002 (2)	0,003 (2)	-0,001 (2)
O4B	0,041 (3)	0,020 (2)	0,050 (3)	-0,007 (2)	0,013 (2)	-0,001 (2)
C1B	0,020 (3)	0,023 (3)	0,025 (4)	-0,001 (3)	-0,003 (3)	-0,002 (4)

C2B	0,020 (3)	0,018 (4)	0,031 (5)	-0,002 (3)	-0,002 (3)	-0,003 (3)
C3B	0,025 (3)	0,020 (3)	0,026 (5)	-0,005 (3)	0,002 (3)	-0,004 (3)
C4B	0,017 (3)	0,023 (4)	0,024 (4)	0,001 (3)	0,000 (3)	-0,005 (3)
C5B	0,026 (4)	0,031 (4)	0,030 (5)	-0,008 (3)	-0,001 (3)	0,001 (4)
C6B	0,017 (6)	0,040 (5)	0,052 (9)	-0,010 (3)	0,004 (3)	-0,019 (6)
C7B	0,016 (4)	0,052 (5)	0,033 (5)	0,009 (4)	-0,003 (3)	-0,007 (4)
C8B	0,029 (4)	0,024 (4)	0,027 (5)	0,000 (3)	-0,003 (3)	-0,006 (4)
C9B	0,024 (3)	0,030 (4)	0,017 (4)	-0,004 (3)	0,004 (3)	-0,003 (3)
C10B	0,027 (4)	0,021 (3)	0,018 (4)	0,002 (3)	0,011 (3)	-0,005 (3)
C11B	0,034 (4)	0,021 (3)	0,036 (5)	0,006 (3)	0,013 (3)	0,001 (4)
C221	0,023 (3)	0,021 (3)	0,016 (4)	0,002 (2)	-0,003 (3)	-0,007 (3)
C12B	0,034 (4)	0,019 (3)	0,040 (5)	0,000 (3)	0,009 (3)	0,006 (3)
C226	0,030 (3)	0,019 (3)	0,024 (4)	0,002 (3)	0,002 (3)	0,003 (3)
C13B	0,019 (3)	0,023 (3)	0,031 (4)	-0,008 (3)	0,011 (4)	-0,004 (3)
C225	0,029 (4)	0,024 (4)	0,023 (5)	0,007 (3)	0,001 (3)	-0,010 (3)
C14B	0,034 (4)	0,040 (5)	0,025 (5)	0,008 (3)	0,001 (4)	0,003 (4)
C224	0,021 (3)	0,035 (4)	0,024 (4)	0,007 (3)	-0,003 (3)	0,002 (4)
C15B	0,028 (3)	0,014 (3)	0,039 (5)	0,001 (3)	0,007 (3)	-0,006 (3)
C223	0,027 (3)	0,020 (3)	0,036 (6)	-0,001 (3)	0,004 (3)	0,000 (3)
C16B	0,034 (3)	0,022 (3)	0,042 (5)	0,001 (3)	-0,008 (4)	-0,009 (4)
C222	0,023 (3)	0,025 (3)	0,031 (5)	0,004 (3)	0,002 (3)	-0,001 (3)
C17B	0,022 (3)	0,022 (3)	0,028 (4)	-0,004 (2)	-0,001 (2)	0,001 (2)
C18B	0,058 (5)	0,034 (4)	0,046 (4)	-0,006 (3)	0,021 (3)	-0,011 (3)
C19B	0,061 (5)	0,038 (4)	0,058 (5)	-0,008 (3)	0,031 (3)	-0,008 (3)
C20B	0,044 (4)	0,029 (3)	0,042 (4)	-0,006 (3)	0,010 (3)	0,002 (2)
C21B	0,055 (4)	0,026 (3)	0,036 (4)	-0,004 (2)	0,004 (3)	0,004 (2)
C22B	0,047 (4)	0,029 (3)	0,016 (4)	-0,005 (2)	0,001 (2)	0,001 (2)
C23B	0,032 (4)	0,014 (3)	0,035 (5)	0,003 (3)	-0,004 (3)	-0,004 (3)
C24B	0,025 (3)	0,022 (4)	0,037 (5)	0,005 (3)	-0,003 (3)	-0,001 (4)
C25B	0,028 (4)	0,018 (4)	0,050 (6)	0,011 (3)	-0,007 (4)	-0,010 (4)
C211	0,017 (3)	0,018 (3)	0,033 (5)	0,000 (3)	0,007 (3)	-0,001 (3)
C216	0,032 (4)	0,022 (4)	0,028 (5)	-0,007 (3)	0,003 (3)	-0,001 (3)
C215	0,026 (4)	0,035 (4)	0,052 (6)	0,006 (3)	0,012 (4)	0,010 (4)
C214	0,047 (5)	0,023 (4)	0,043 (6)	0,005 (3)	0,024 (4)	0,004 (4)
C213	0,057 (5)	0,012 (3)	0,044 (8)	-0,004 (4)	0,015 (4)	-0,010 (4)
C212	0,031 (4)	0,029 (4)	0,027 (5)	0,007 (3)	-0,004 (3)	-0,001 (4)
C231	0,027 (4)	0,017 (3)	0,032 (5)	0,006 (3)	0,008 (3)	-0,007 (3)
C236	0,046 (4)	0,023 (3)	0,034 (4)	-0,002 (3)	0,006 (4)	-0,004 (3)
C235	0,062 (5)	0,029 (4)	0,035 (5)	0,004 (4)	0,013 (4)	0,011 (4)
C234	0,063 (5)	0,027 (4)	0,020 (5)	0,012 (4)	0,012 (4)	0,008 (3)
C233	0,035 (4)	0,050 (5)	0,040 (5)	0,005 (4)	-0,008 (4)	-0,009 (5)
C232	0,038 (4)	0,027 (4)	0,028 (5)	0,001 (3)	0,004 (3)	0,015 (4)

Tabela 41 - Comprimento de ligação (Å) no [Au(ABFF)PPh₃].

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
Au1—P1	2,284 (2)	Au1B—P1B	2,277 (2)
Au1—C25	1,977 (7)	Au1B—C25B	2,010 (8)
P1—C121	1,830 (7)	P1B—C221	1,829 (6)
P1—C131	1,825 (7)	P1B—C211	1,810 (7)
P1—C111	1,811 (6)	P1B—C231	1,828 (7)
F1—C7	1,347 (8)	F1B—C7B	1,357 (8)
O1—C1	1,372 (7)	O1B—C1B	1,384 (7)
O1—C9	1,362 (7)	O1B—C9B	1,362 (7)
O2—C2	1,391 (7)	O2B—C2B	1,362 (8)
O2—C23	1,460 (8)	O2B—C23B	1,454 (8)
O3—C3	1,253 (9)	O3B—C3B	1,227 (8)
O4—C13	1,374 (8)	O4B—C13B	1,416 (8)
O4—C16	1,394 (8)	O4B—C16B	1,424 (7)
C122—H122	0,9500	C1B—C2B	1,359 (9)
C122—C121	1,375 (10)	C1B—C10B	1,462 (9)
C122—C123	1,381 (10)	C2B—C3B	1,478 (9)
C121—C126	1,378 (10)	C3B—C4B	1,482 (9)
C1—C2	1,396 (9)	C4B—C5B	1,385 (9)
C1—C10	1,462 (8)	C4B—C9B	1,388 (9)
C126—H126	0,9500	C5B—H5B	0,9500
C126—C125	1,401 (9)	C5B—C6B	1,340 (11)
C2—C3	1,402 (9)	C6B—H6B	0,9500
C125—H125	0,9500	C6B—C7B	1,389 (14)
C125—C124	1,412 (11)	C7B—C8B	1,368 (10)
C3—C4	1,473 (9)	C8B—H8B	0,9500
C124—H124	0,9500	C8B—C9B	1,400 (9)
C124—C123	1,408 (11)	C10B—C11B	1,407 (9)
C4—C5	1,403 (9)	C10B—C15B	1,386 (8)
C4—C9	1,389 (9)	C11B—H11B	0,9500
C123—H123	0,9500	C11B—C12B	1,355 (9)
C5—H5	0,9500	C221—C226	1,386 (8)
C5—C6	1,423 (12)	C221—C222	1,407 (8)
C131—C132	1,374 (10)	C12B—H12B	0,9500
C131—C136	1,396 (9)	C12B—C13B	1,387 (9)
C6—H6	0,9500	C226—H226	0,9500
C6—C7	1,405 (13)	C226—C225	1,371 (9)
C132—H132	0,9500	C13B—C14B	1,372 (10)
C132—C133	1,401 (10)	C225—H225	0,9500
C7—C8	1,367 (9)	C225—C224	1,402 (9)
C133—H133	0,9500	C14B—H14B	0,9500
C133—C134	1,368 (11)	C14B—C15B	1,409 (10)
C8—H8	0,9500	C224—H224	0,9500
C8—C9	1,390 (9)	C224—C223	1,375 (9)
C134—H134	0,9500	C15B—H15B	0,9500
C134—C135	1,388 (12)	C223—H223	0,9500
C135—H135	0,9500	C223—C222	1,385 (9)
C135—C136	1,393 (11)	C16B—H16c	0,9900
C10—C11	1,412 (9)	C16B—H16d	0,9900
C10—C15	1,408 (9)	C16B—C17B	1,491 (8)
C136—H136	0,9500	C222—H222	0,9500
C11—H11	0,9500	C17B—C18B	1,374 (9)
C11—C12	1,379 (9)	C17B—C22B	1,403 (9)
C12—H12	0,9500	C18B—H18B	0,9500
C12—C13	1,364 (9)	C18B—C19B	1,427 (10)
C13—C14	1,390 (10)	C19B—H19B	0,9500
C14—H14	0,9500	C19B—C20B	1,345 (10)
C14—C15	1,356 (9)	C20B—H20B	0,9500
C15—H15	0,9500	C20B—C21B	1,402 (10)

C16—H16a	0,9900	C21B—H21B	0,9500
C16—H16b	0,9900	C21B—C22B	1,381 (8)
C16—C17	1,539 (10)	C22B—H22B	0,9500
C17—C18	1,304 (10)	C23B—H23c	0,9900
C17—C22	1,435 (11)	C23B—H23d	0,9900
C18—H18	0,9500	C23B—C24B	1,490 (10)
C18—C19	1,489 (12)	C24B—C25B	1,180 (10)
C19—H19	0,9500	C211—C216	1,408 (10)
C19—C20	1,316 (12)	C211—C212	1,406 (11)
C20—H20	0,9500	C216—H216	0,9500
C20—C21	1,384 (12)	C216—C215	1,379 (9)
C21—H21	0,9500	C215—H215	0,9500
C21—C22	1,295 (11)	C215—C214	1,369 (11)
C22—H22	0,9500	C214—H214	0,9500
C23—H23a	0,9900	C214—C213	1,350 (11)
C23—H23b	0,9900	C213—H213	0,9500
C23—C24	1,485 (11)	C213—C212	1,397 (10)
C24—C25	1,222 (10)	C212—H212	0,9500
C111—C112	1,425 (9)	C231—C236	1,384 (9)
C111—C116	1,373 (8)	C231—C232	1,380 (9)
C112—H112	0,9500	C236—H236	0,9500
C112—C113	1,383 (9)	C236—C235	1,395 (10)
C113—H113	0,9500	C235—H235	0,9500
C113—C114	1,369 (10)	C235—C234	1,388 (10)
C114—H114	0,9500	C234—H234	0,9500
C114—C115	1,383 (9)	C234—C233	1,364 (10)
C115—H115	0,9500	C233—H233	0,9500
C115—C116	1,396 (9)	C233—C232	1,397 (10)
C116—H116	0,9500	C232—H232	0,9500

Tabela 42 - Ângulos de Ligação (°) no [Au(ABFF)PPh₃].

	Ângulos (°)		Ângulos (°)
C25—Au1—P1	173,7 (3)	C25B—Au1B—P1B	174,0 (2)
C121—P1—Au1	113,6 (2)	C221—P1B—Au1B	110,5 (2)
C131—P1—Au1	115,5 (2)	C211—P1B—Au1B	115,6 (2)
C131—P1—C121	106,2 (3)	C211—P1B—C221	105,8 (3)
C111—P1—Au1	110,7 (2)	C231—P1B—Au1B	113,2 (2)
C111—P1—C121	105,1 (3)	C231—P1B—C221	104,8 (3)
C111—P1—C131	104,9 (3)	C231—P1B—C211	106,1 (3)
C9—O1—C1	121,7 (5)	C9B—O1B—C1B	121,2 (5)
C23—O2—C2	114,9 (5)	C23B—O2B—C2B	115,3 (6)
C16—O4—C13	116,1 (6)	C16B—O4B—C13B	117,8 (5)
C121—C122—H122	119,4 (4)	C2B—C1B—O1B	120,5 (6)
C123—C122—H122	119,4 (5)	C10B—C1B—O1B	110,5 (5)
C123—C122—C121	121,1 (7)	C10B—C1B—C2B	129,0 (6)
C122—C121—P1	122,8 (5)	C1B—C2B—O2B	120,3 (6)
C126—C121—P1	116,6 (6)	C3B—C2B—O2B	117,7 (6)
C126—C121—C122	120,6 (6)	C3B—C2B—C1B	121,8 (6)
C2—C1—O1	118,3 (5)	C2B—C3B—O3B	122,7 (6)
C10—C1—O1	111,0 (5)	C4B—C3B—O3B	122,4 (6)
C10—C1—C2	130,6 (5)	C4B—C3B—C2B	114,8 (6)
H126—C126—C121	120,1 (4)	C5B—C4B—C3B	122,7 (6)
C125—C126—C121	119,8 (7)	C9B—C4B—C3B	119,0 (6)
C125—C126—H126	120,1 (4)	C9B—C4B—C5B	118,2 (6)
C1—C2—O2	116,5 (5)	H5B—C5B—C4B	119,1 (4)
C3—C2—O2	119,9 (6)	C6B—C5B—C4B	121,8 (8)
C3—C2—C1	123,3 (6)	C6B—C5B—H5B	119,1 (6)
H125—C125—C126	120,2 (4)	H6B—C6B—C5B	120,8 (6)
C124—C125—C126	119,7 (6)	C7B—C6B—C5B	118,4 (8)
C124—C125—H125	120,2 (4)	C7B—C6B—H6B	120,8 (5)
C2—C3—O3	122,9 (6)	C6B—C7B—F1B	119,6 (7)
C4—C3—O3	121,3 (6)	C8B—C7B—F1B	116,9 (8)
C4—C3—C2	115,9 (6)	C8B—C7B—C6B	123,4 (8)
H124—C124—C125	120,4 (4)	H8B—C8B—C7B	122,0 (5)
C123—C124—C125	119,1 (7)	C9B—C8B—C7B	116,1 (7)
C123—C124—H124	120,4 (5)	C9B—C8B—H8B	122,0 (4)
C5—C4—C3	122,7 (6)	C4B—C9B—O1B	122,4 (6)
C9—C4—C3	118,7 (6)	C8B—C9B—O1B	115,8 (6)
C9—C4—C5	118,6 (6)	C8B—C9B—C4B	121,9 (6)
C124—C123—C122	119,5 (9)	C11B—C10B—C1B	118,5 (6)
H123—C123—C122	120,3 (5)	C15B—C10B—C1B	124,3 (6)
H123—C123—C124	120,3 (5)	C15B—C10B—C11B	117,2 (6)
H5—C5—C4	119,3 (4)	H11B—C11B—C10B	119,5 (4)
C6—C5—C4	121,4 (8)	C12B—C11B—C10B	120,9 (6)
C6—C5—H5	119,3 (5)	C12B—C11B—H11B	119,5 (4)
C132—C131—P1	122,2 (5)	C226—C221—P1B	118,5 (5)
C136—C131—P1	119,0 (6)	C222—C221—P1B	122,3 (5)
C136—C131—C132	118,8 (7)	C222—C221—C226	119,2 (6)
H6—C6—C5	122,3 (6)	H12B—C12B—C11B	119,4 (4)
C7—C6—C5	115,5 (9)	C13B—C12B—C11B	121,2 (6)
C7—C6—H6	122,3 (5)	C13B—C12B—H12B	119,4 (4)
H132—C132—C131	119,3 (4)	H226—C226—C221	119,5 (4)
C133—C132—C131	121,4 (7)	C225—C226—C221	120,9 (6)
C133—C132—H132	119,3 (5)	C225—C226—H226	119,5 (4)
C6—C7—F1	116,7 (7)	C12B—C13B—O4B	114,0 (6)
C8—C7—F1	118,4 (6)	C14B—C13B—O4B	125,8 (6)
C8—C7—C6	124,8 (7)	C14B—C13B—C12B	120,0 (6)
H133—C133—C132	120,7 (5)	H225—C225—C226	120,2 (4)
C134—C133—C132	118,7 (8)	C224—C225—C226	119,6 (6)
C134—C133—H133	120,7 (5)	C224—C225—H225	120,2 (4)

H8—C8—C7	121,3 (4)	H14B—C14B—C13B	120,8 (4)
C9—C8—C7	117,4 (6)	C15B—C14B—C13B	118,4 (7)
C9—C8—H8	121,3 (4)	C15B—C14B—H14B	120,8 (4)
H134—C134—C133	119,2 (5)	H224—C224—C225	119,9 (4)
C135—C134—C133	121,6 (8)	C223—C224—C225	120,1 (6)
C135—C134—H134	119,2 (5)	C223—C224—H224	119,9 (4)
C4—C9—O1	121,8 (5)	C14B—C15B—C10B	122,1 (6)
C8—C9—O1	116,0 (6)	H15B—C15B—C10B	119,0 (4)
C8—C9—C4	122,2 (6)	H15B—C15B—C14B	119,0 (4)
H135—C135—C134	120,6 (5)	H223—C223—C224	119,8 (4)
C136—C135—C134	118,9 (8)	C222—C223—C224	120,4 (6)
C136—C135—H135	120,6 (5)	C222—C223—H223	119,8 (4)
C11—C10—C1	119,2 (6)	H16c—C16B—O4B	110,5 (3)
C15—C10—C1	124,5 (6)	H16d—C16B—O4B	110,5 (4)
C15—C10—C11	116,3 (6)	H16d—C16B—H16c	108,6
C135—C136—C131	120,7 (8)	C17B—C16B—O4B	106,4 (5)
H136—C136—C131	119,7 (5)	C17B—C16B—H16c	110,5 (4)
H136—C136—C135	119,7 (5)	C17B—C16B—H16d	110,5 (3)
H11—C11—C10	119,2 (4)	C223—C222—C221	119,6 (6)
C12—C11—C10	121,5 (6)	H222—C222—C221	120,2 (4)
C12—C11—H11	119,2 (4)	H222—C222—C223	120,2 (4)
H12—C12—C11	119,7 (4)	C18B—C17B—C16B	119,6 (6)
C13—C12—C11	120,6 (7)	C22B—C17B—C16B	121,1 (6)
C13—C12—H12	119,7 (4)	C22B—C17B—C18B	119,3 (6)
C12—C13—O4	127,5 (7)	H18B—C18B—C17B	120,0 (4)
C14—C13—O4	113,7 (6)	C19B—C18B—C17B	119,9 (7)
C14—C13—C12	118,8 (6)	C19B—C18B—H18B	120,0 (5)
H14—C14—C13	119,2 (4)	H19B—C19B—C18B	119,7 (5)
C15—C14—C13	121,6 (6)	C20B—C19B—C18B	120,7 (8)
C15—C14—H14	119,2 (4)	C20B—C19B—H19B	119,7 (5)
C14—C15—C10	121,1 (6)	H20B—C20B—C19B	120,6 (5)
H15—C15—C10	119,4 (4)	C21B—C20B—C19B	118,8 (7)
H15—C15—C14	119,4 (4)	C21B—C20B—H20B	120,6 (4)
H16a—C16—O4	110,1 (4)	H21B—C21B—C20B	119,3 (4)
H16b—C16—O4	110,1 (4)	C22B—C21B—C20B	121,5 (7)
H16b—C16—H16a	108,4	C22B—C21B—H21B	119,3 (4)
C17—C16—O4	107,9 (6)	C21B—C22B—C17B	119,3 (6)
C17—C16—H16a	110,1 (4)	H22B—C22B—C17B	120,4 (4)
C17—C16—H16b	110,1 (4)	H22B—C22B—C21B	120,4 (4)
C18—C17—C16	118,8 (8)	H23c—C23B—O2B	109,0 (3)
C22—C17—C16	118,4 (7)	H23d—C23B—O2B	109,0 (3)
C22—C17—C18	122,8 (8)	H23d—C23B—H23c	107,8
H18—C18—C17	121,3 (6)	C24B—C23B—O2B	112,8 (5)
C19—C18—C17	117,4 (9)	C24B—C23B—H23c	109,0 (3)
C19—C18—H18	121,3 (5)	C24B—C23B—H23d	109,0 (4)
H19—C19—C18	121,2 (5)	C25B—C24B—C23B	177,7 (7)
C20—C19—C18	117,7 (8)	C24B—C25B—Au1B	170,2 (7)
C20—C19—H19	121,2 (6)	C216—C211—P1B	118,7 (6)
H20—C20—C19	118,9 (6)	C212—C211—P1B	122,8 (5)
C21—C20—C19	122,1 (9)	C212—C211—C216	118,3 (6)
C21—C20—H20	118,9 (6)	H216—C216—C211	119,8 (4)
H21—C21—C20	119,0 (6)	C215—C216—C211	120,4 (7)
C22—C21—C20	121,9 (10)	C215—C216—H216	119,8 (5)
C22—C21—H21	119,0 (6)	H215—C215—C216	119,8 (5)
C21—C22—C17	117,7 (9)	C214—C215—C216	120,5 (7)
H22—C22—C17	121,1 (5)	C214—C215—H215	119,8 (4)
H22—C22—C21	121,1 (6)	H214—C214—C215	119,9 (4)
H23a—C23—O2	109,1 (4)	C213—C214—C215	120,2 (7)
H23b—C23—O2	109,1 (3)	C213—C214—H214	119,9 (5)
H23b—C23—H23a	107,8	H213—C213—C214	119,1 (5)

C24—C23—O2	112,5 (5)	C212—C213—C214	121,7 (9)
C24—C23—H23a	109,1 (4)	C212—C213—H213	119,1 (5)
C24—C23—H23b	109,1 (4)	C213—C212—C211	118,8 (7)
C25—C24—C23	176,3 (7)	H212—C212—C211	120,6 (4)
C24—C25—Au1	170,7 (6)	H212—C212—C213	120,6 (5)
C112—C111—P1	117,7 (5)	C236—C231—P1B	117,0 (5)
C116—C111—P1	123,9 (5)	C232—C231—P1B	122,9 (5)
C116—C111—C112	118,3 (6)	C232—C231—C236	120,1 (7)
H112—C112—C111	120,1 (4)	H236—C236—C231	120,5 (4)
C113—C112—C111	119,8 (6)	C235—C236—C231	119,1 (7)
C113—C112—H112	120,1 (4)	C235—C236—H236	120,5 (4)
H113—C113—C112	119,4 (4)	H235—C235—C236	119,3 (4)
C114—C113—C112	121,2 (7)	C234—C235—C236	121,3 (7)
C114—C113—H113	119,4 (4)	C234—C235—H235	119,3 (4)
H114—C114—C113	120,4 (4)	H234—C234—C235	120,8 (4)
C115—C114—C113	119,2 (7)	C233—C234—C235	118,4 (7)
C115—C114—H114	120,4 (4)	C233—C234—H234	120,8 (5)
H115—C115—C114	119,7 (4)	H233—C233—C234	119,3 (5)
C116—C115—C114	120,7 (6)	C232—C233—C234	121,4 (7)
C116—C115—H115	119,7 (4)	C232—C233—H233	119,3 (4)
C115—C116—C111	120,7 (6)	C233—C232—C231	119,6 (6)
H116—C116—C111	119,7 (4)	H232—C232—C231	120,2 (4)
H116—C116—C115	119,7 (4)	H232—C232—C233	120,2 (4)

A.3 – BBAMP.HCl e PdBBAMP

Tabela 43 - Dados de Raio X da BBAMP.HCl e do complexo PdBBAMP.

Compostos	BBAMP.HCl	PdBBAMP
Fórmula Empírica	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O.H ₂ O	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OPd
Massa Molar (g mol⁻¹)	395,31	481,68
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁	P 2 ₁ /c
T (K)	120	300(2)
Parâmetros de Cella Unitária		
a (Å)	5,5154(7)	15,4800(15)
b (Å)	7,4673(8)	16,8398(16)
c (Å)	25,133(3)	7,6672(7)
α (°)	90	90
β (°)	95,873(3)	101,933(4)
γ (°)	90	90
Volume (Å³)	1029,67	1955,5(3)
Z	2	4
Dcalc (Mg m⁻³)	1,275	1,636
Coefficiente de Absorção (mm⁻¹)	0,331	1,233
F (0 0 0)	416,0	968
Tamanho do Cristal (mm)	0,2 × 0,05 × 0,02	0,249 × 0,131 × 0,050
Aspecto do Cristal	Agulha, incolor	Prisma, amarelo claro
Θ faixa para coleta de dados (°)	2,847 a 24,262	1,808 a 27,511
Reflexões Coletadas	14671	50261
Reflexões Independentes	4863 [R(int) = 0,0393]	4471 [R(int) = 0,0565]
Correção da Absorção	Multi-scan	Multi-scan
Máximo e Mínimo de Transmissão	0,708; 0,746	0,921; 1
Método de Refinamento	Least-squares matrix: full	Least-squares matrix: full
Goodness-of-fit em F² (GOF)	1,007	1,067
R[F² > 2σ(F²)]	0,035	0,0376
wR(F²)	0,066 ^a	0,0937 ^b
Maior diferença entre pico e buraco (e Å⁻³)	0,341 e -0,315	0,596 e -0,542
CCDC code	2357719	2293402

^a $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0316P)^2]$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. ^b $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,038P)^2 + 1,434P]$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

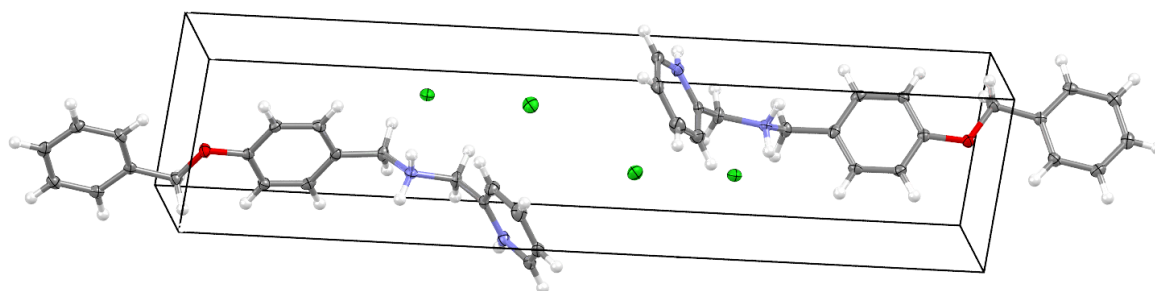


Figura 69 - Cella Unitária da BBAMP.HCl. Elipsoides com 50 % de probabilidade.

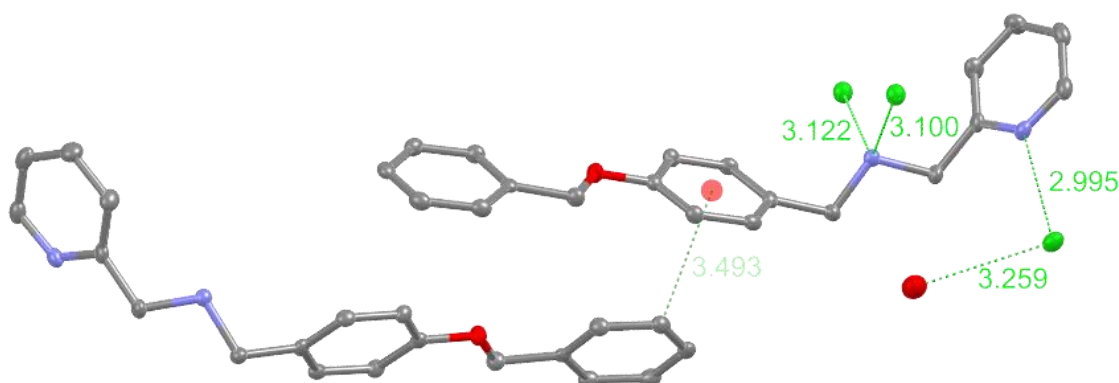


Figura 70 - Interações supramoleculares do tipo $\pi \cdots \pi$ e $N-H \cdots Cl$, além das interações $H-O-H \cdots Cl$ presentes na BBAMP.HCl.

Tabela 44 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) da BBAMP.HCl.

	x	y	z	U_{iso}^*/U_{eq}
C11	0,24789 (7)	0,40547 (6)	0,292289 (16)	0,02113 (11)
C12	0,61407 (8)	0,32480 (6)	0,561871 (17)	0,02537 (12)
O1	0,7023 (2)	0,67663 (16)	0,04135 (4)	0,0192 (3)
N2	1,0756 (3)	0,4966 (2)	0,42112 (5)	0,0196 (4)
H2	1,1532 (3)	0,5996 (2)	0,42139 (5)	0,0236 (4)*
N1	0,7523 (2)	0,59766 (19)	0,29700 (5)	0,0160 (3)
H1a	0,6280 (2)	0,51606 (19)	0,29029 (5)	0,0192 (4)*
H1b	0,8925 (2)	0,54731 (19)	0,28676 (5)	0,0192 (4)*
C13	0,5275 (3)	0,6218 (2)	0,12074 (7)	0,0177 (4)
H13	0,4032 (3)	0,5567 (2)	0,10013 (7)	0,0213 (5)*
C16	0,8668 (3)	0,4779 (3)	0,38824 (6)	0,0173 (4)
C9	0,9043 (3)	0,7879 (2)	0,12599 (6)	0,0173 (4)
H9	1,0360 (3)	0,8375 (2)	0,10935 (6)	0,0207 (5)*
C11	0,7040 (3)	0,7339 (2)	0,20587 (6)	0,0171 (4)
C6	1,0010 (3)	0,7953 (2)	-0,07835 (6)	0,0196 (4)
H6	1,1451 (3)	0,8534 (2)	-0,06322 (6)	0,0235 (5)*
C17	0,7436 (3)	0,3182 (3)	0,38913 (7)	0,0242 (4)
H17	0,5941 (3)	0,3026 (3)	0,36728 (7)	0,0290 (5)*
C8	0,7173 (3)	0,6979 (2)	0,09601 (7)	0,0164 (4)
C10	0,8953 (3)	0,8040 (3)	0,18075 (7)	0,0179 (4)
H10	1,0235 (3)	0,8645 (3)	0,20157 (7)	0,0215 (5)*
C20	1,1695 (3)	0,3652 (2)	0,45330 (7)	0,0226 (5)
H20	1,3175 (3)	0,3843 (2)	0,47540 (7)	0,0271 (6)*

C3	0,5866 (3)	0,6217 (3)	-0,12313 (7)	0,0208 (4)
H3	0,4447 (3)	0,5613 (3)	-0,13848 (7)	0,0250 (5)*
C19	1,0537 (3)	0,2048 (3)	0,45441 (7)	0,0247 (5)
H19	1,1196 (3)	0,1113 (3)	0,47707 (7)	0,0297 (6)*
C7	0,8935 (3)	0,7509 (3)	0,01457 (6)	0,0196 (4)
H7a	0,9096 (3)	0,8803 (3)	0,02274 (6)	0,0235 (5)*
H7b	1,0495 (3)	0,6917 (3)	0,02714 (6)	0,0235 (5)*
C14	0,6922 (3)	0,7659 (2)	0,26475 (6)	0,0184 (4)
H14a	0,5265 (3)	0,8071 (2)	0,27072 (6)	0,0221 (5)*
H14b	0,8089 (3)	0,8616 (2)	0,27712 (6)	0,0221 (5)*
C4	0,7466 (3)	0,6951 (3)	-0,15597 (7)	0,0211 (4)
H4	0,7141 (3)	0,6862 (3)	-0,19373 (7)	0,0253 (5)*
C15	0,7865 (3)	0,6386 (2)	0,35525 (7)	0,0201 (4)
H15a	0,9100 (3)	0,7345 (2)	0,36179 (7)	0,0241 (5)*
H15b	0,6312 (3)	0,6838 (2)	0,36664 (7)	0,0241 (5)*
C2	0,6313 (3)	0,6353 (2)	-0,06781 (7)	0,0197 (4)
H2a	0,5206 (3)	0,5839 (2)	-0,04558 (7)	0,0236 (5)*
C5	0,9542 (3)	0,7816 (2)	-0,13364 (7)	0,0219 (4)
H5	1,0651 (3)	0,8317 (2)	-0,15609 (7)	0,0263 (5)*
C1	0,8385 (3)	0,7245 (2)	-0,04493 (7)	0,0153 (4)
C12	0,5197 (3)	0,6407 (2)	0,17491 (7)	0,0177 (4)
H12	0,3883 (3)	0,5903 (2)	0,19149 (7)	0,0213 (5)*
C18	0,8367 (3)	0,1800 (3)	0,42178 (7)	0,0279 (5)
H18	0,7531 (3)	0,0689 (3)	0,42192 (7)	0,0335 (6)*
O2	0,7995 (3)	0,47676 (19)	0,68064 (6)	0,0388 (4)
H2b	0,721 (4)	0,467 (3)	0,6489 (4)	0,0581 (6)*
H2c	0,797 (4)	0,5907 (6)	0,6877 (8)	0,0581 (6)*

Tabela 45 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) da BBAMP.HCl.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C11	0,0159 (2)	0,0257 (3)	0,0218 (2)	-0,0007 (2)	0,00208 (16)	0,0005 (2)
C12	0,0262 (2)	0,0238 (3)	0,0259 (2)	0,0051 (2)	0,00166 (18)	0,0049 (2)
O1	0,0202 (6)	0,0229 (8)	0,0148 (6)	-0,0054 (6)	0,0034 (5)	0,0002 (5)
N2	0,0219 (8)	0,0216 (10)	0,0155 (8)	-0,0047 (7)	0,0021 (6)	-0,0028 (7)
N1	0,0142 (7)	0,0177 (9)	0,0160 (7)	-0,0011 (7)	0,0016 (6)	0,0002 (7)
C13	0,0158 (8)	0,0191 (12)	0,0177 (9)	-0,0014 (8)	-0,0013 (7)	0,0017 (8)
C16	0,0178 (9)	0,0240 (12)	0,0105 (9)	-0,0003 (8)	0,0036 (7)	-0,0012 (8)
C9	0,0143 (8)	0,0191 (12)	0,0187 (9)	-0,0001 (8)	0,0027 (7)	0,0017 (8)
C11	0,0185 (8)	0,0168 (11)	0,0153 (9)	0,0042 (8)	-0,0015 (7)	0,0014 (8)
C6	0,0156 (8)	0,0184 (12)	0,0248 (10)	0,0004 (8)	0,0023 (7)	0,0013 (9)
C17	0,0214 (9)	0,0273 (12)	0,0232 (10)	-0,0062 (10)	-0,0014 (7)	0,0029 (10)
C8	0,0177 (8)	0,0156 (11)	0,0159 (9)	0,0031 (8)	0,0017 (7)	0,0007 (7)
C10	0,0159 (8)	0,0145 (10)	0,0222 (9)	-0,0001 (8)	-0,0035 (7)	0,0014 (9)
C20	0,0212 (9)	0,0311 (16)	0,0154 (9)	0,0049 (9)	0,0014 (7)	-0,0010 (8)
C3	0,0203 (9)	0,0187 (12)	0,0226 (10)	0,0007 (8)	-0,0020 (7)	-0,0018 (8)
C19	0,0267 (10)	0,0307 (13)	0,0174 (10)	0,0092 (10)	0,0055 (8)	0,0049 (9)
C7	0,0199 (8)	0,0209 (11)	0,0184 (9)	-0,0018 (8)	0,0044 (7)	0,0013 (8)
C14	0,0228 (9)	0,0157 (12)	0,0167 (9)	-0,0005 (8)	0,0015 (7)	0,0018 (8)
C4	0,0276 (10)	0,0169 (11)	0,0187 (10)	0,0066 (9)	0,0015 (8)	0,0010 (8)
C15	0,0261 (9)	0,0214 (12)	0,0126 (9)	0,0005 (8)	0,0014 (7)	-0,0010 (8)
C2	0,0196 (9)	0,0197 (12)	0,0205 (10)	-0,0017 (8)	0,0058 (7)	0,0004 (8)
C5	0,0229 (9)	0,0199 (13)	0,0244 (10)	0,0022 (8)	0,0087 (7)	0,0031 (8)
C1	0,0174 (8)	0,0118 (10)	0,0168 (9)	0,0040 (8)	0,0018 (7)	0,0004 (8)
C12	0,0151 (8)	0,0168 (11)	0,0216 (10)	-0,0028 (7)	0,0031 (7)	0,0015 (8)
C18	0,0333 (11)	0,0225 (13)	0,0283 (11)	-0,0047 (9)	0,0047 (9)	0,0042 (9)
O2	0,0470 (9)	0,0314 (10)	0,0364 (9)	0,0039 (8)	-0,0030 (7)	0,0022 (7)

Tabela 46 - Comprimento de ligação (Å) na BBAMP.HCl.

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
O1—C8	1,377 (2)	C10—H10	0,9500
O1—C7	1,420 (2)	C20—H20	0,9500
N2—H2	0,8800	C20—C19	1,359 (3)
N2—C16	1,354 (2)	C3—H3	0,9500
N2—C20	1,341 (2)	C3—C4	1,382 (3)
N1—H1a	0,9200	C3—C2	1,391 (2)
N1—H1b	0,9200	C19—H19	0,9500
N1—C14	1,513 (2)	C19—C18	1,392 (3)
N1—C15	1,489 (2)	C7—H7a	0,9900
C13—H13	0,9500	C7—H7b	0,9900
C13—C8	1,392 (2)	C7—C1	1,508 (2)
C13—C12	1,374 (2)	C14—H14a	0,9900
C16—C17	1,373 (3)	C14—H14b	0,9900
C16—C15	1,500 (3)	C4—H4	0,9500
C9—H9	0,9500	C4—C5	1,383 (3)
C9—C8	1,387 (2)	C15—H15a	0,9900
C9—C10	1,387 (2)	C15—H15b	0,9900
C11—C10	1,386 (2)	C2—H2a	0,9500
C11—C14	1,507 (2)	C2—C1	1,394 (2)
C11—C12	1,400 (2)	C5—H5	0,9500
C6—H6	0,9500	C12—H12	0,9500
C6—C5	1,391 (2)	C18—H18	0,9500
C6—C1	1,394 (2)	O2—H2b	0,8700
C17—H17	0,9500	O2—H2c	0,8700
C17—C18	1,384 (3)		

Tabela 47 - Ângulos de Ligação (°) na BBAMP.HCl.

Ângulos (°)		Ângulos (°)	
C7—O1—C8	117,15 (13)	H19—C19—C20	120,57 (10)
C16—N2—H2	118,51 (10)	C18—C19—C20	118,86 (18)
C20—N2—H2	118,51 (10)	C18—C19—H19	120,57 (12)
C20—N2—C16	122,97 (17)	H7a—C7—O1	109,75 (9)
H1b—N1—H1a	108,1	H7b—C7—O1	109,75 (9)
C14—N1—H1a	109,49 (8)	H7b—C7—H7a	108,2
C14—N1—H1b	109,49 (8)	C1—C7—O1	109,58 (14)
C15—N1—H1a	109,49 (9)	C1—C7—H7a	109,75 (10)
C15—N1—H1b	109,49 (9)	C1—C7—H7b	109,75 (9)
C15—N1—C14	110,79 (13)	C11—C14—N1	111,42 (14)
C8—C13—H13	119,94 (10)	H14a—C14—N1	109,34 (8)
C12—C13—H13	119,94 (10)	H14a—C14—C11	109,34 (9)
C12—C13—C8	120,12 (16)	H14b—C14—N1	109,34 (8)
C17—C16—N2	118,08 (16)	H14b—C14—C11	109,34 (10)
C15—C16—N2	116,05 (16)	H14b—C14—H14a	108,0
C15—C16—C17	125,83 (15)	H4—C4—C3	120,13 (11)
C8—C9—H9	120,63 (10)	C5—C4—C3	119,73 (17)
C10—C9—H9	120,63 (10)	C5—C4—H4	120,13 (11)
C10—C9—C8	118,74 (15)	C16—C15—N1	112,32 (15)
C14—C11—C10	119,90 (15)	H15a—C15—N1	109,14 (9)
C12—C11—C10	118,52 (15)	H15a—C15—C16	109,14 (10)
C12—C11—C14	121,53 (15)	H15b—C15—N1	109,14 (9)
C5—C6—H6	119,70 (10)	H15b—C15—C16	109,14 (9)
C1—C6—H6	119,70 (10)	H15b—C15—H15a	107,9
C1—C6—C5	120,61 (16)	H2a—C2—C3	119,95 (11)
H17—C17—C16	119,90 (10)	C1—C2—C3	120,09 (17)
C18—C17—C16	120,19 (16)	C1—C2—H2a	119,95 (10)
C18—C17—H17	119,90 (11)	C4—C5—C6	120,07 (17)
C13—C8—O1	115,31 (15)	H5—C5—C6	119,97 (10)
C9—C8—O1	124,28 (15)	H5—C5—C4	119,97 (11)
C9—C8—C13	120,41 (15)	C7—C1—C6	118,12 (15)
C11—C10—C9	121,68 (15)	C2—C1—C6	118,88 (16)
H10—C10—C9	119,16 (10)	C2—C1—C7	122,99 (15)
H10—C10—C11	119,16 (10)	C11—C12—C13	120,48 (16)
H20—C20—N2	119,88 (10)	H12—C12—C13	119,76 (10)
C19—C20—N2	120,25 (16)	H12—C12—C11	119,76 (10)
C19—C20—H20	119,88 (10)	C19—C18—C17	119,63 (19)
C4—C3—H3	119,70 (11)	H18—C18—C17	120,19 (11)
C2—C3—H3	119,70 (11)	H18—C18—C19	120,19 (12)
C2—C3—C4	120,60 (17)	H2c—O2—H2b	104,5

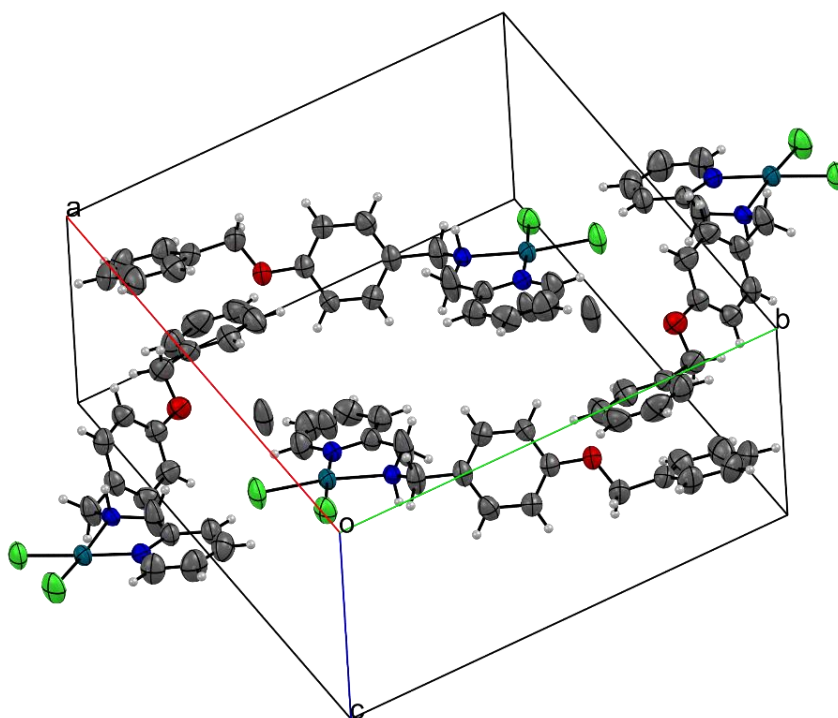


Figura 71 - Cella Unitária do PtBBAMP. A desordem no N2 foi omitida para tornara figura mais clara. Elipsoides com 50 % de probabilidade.

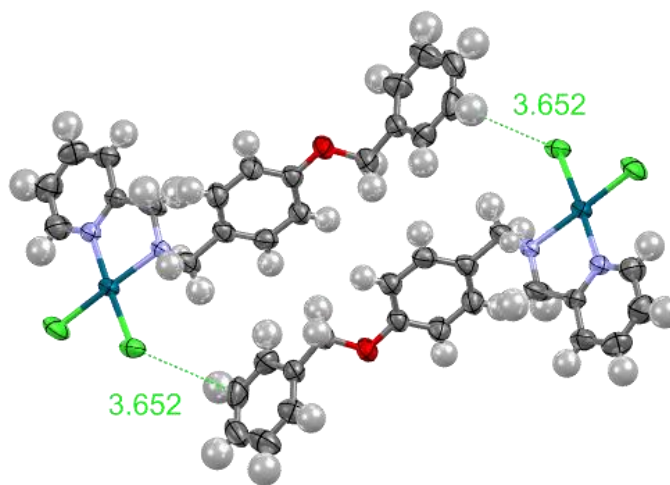


Figura 72 - Interações supramoleculares do tipo C-H...Cl presentes no complexo PdBBAMP.

Tabela 48 - Coordenadas atômicas fracionárias e parâmetros de deslocamento isotrópico ou equivalente ($\text{\AA}^2$) do PdBBAMP.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$	Occ. (<1)
C6	0,5576 (3)	0,5958 (2)	0,2630 (7)	0,0910 (17)	0,527 (15)
H6A	0,5564	0,5735	0,3792	0,109*	0,527 (15)
H6B	0,5797	0,555	0,1944	0,109*	0,527 (15)
C7	0,7020 (3)	0,6540 (2)	0,4063 (6)	0,0692 (12)	0,527 (15)
H7A	0,6953	0,6696	0,5246	0,083*	0,527 (15)
H7B	0,7412	0,6921	0,3677	0,083*	0,527 (15)
N2	0,6163 (5)	0,6585 (5)	0,2862 (16)	0,0404 (18)	0,527 (15)
H2A	0,6346	0,6573	0,1712	0,048*	0,527 (15)
C6'	0,5576 (3)	0,5958 (2)	0,2630 (7)	0,0910 (17)	0,473 (15)
H6A'	0,5556	0,5532	0,3473	0,109*	0,473 (15)
H6B'	0,5885	0,5757	0,1742	0,109*	0,473 (15)
C7'	0,7020 (3)	0,6540 (2)	0,4063 (6)	0,0692 (12)	0,473 (15)
H7A'	0,719	0,6792	0,5221	0,083*	0,473 (15)
H7B'	0,7266	0,6857	0,3227	0,083*	0,473 (15)
N2'	0,6064 (4)	0,6576 (5)	0,3529 (18)	0,0404 (18)	0,473 (15)
H2A'	0,5898	0,6537	0,4692	0,048*	0,473 (15)
C1	0,3651 (3)	0,7141 (3)	0,0792 (7)	0,0758 (13)	
H1	0,3514	0,7679	0,0671	0,091*	
C2	0,3008 (3)	0,6589 (3)	0,0140 (7)	0,0884 (15)	
H2	0,2444	0,6753	-0,0417	0,106*	
C3	0,3202 (3)	0,5805 (3)	0,0318 (6)	0,0772 (13)	
H3	0,2775	0,5427	-0,0121	0,093*	
C4	0,4033 (3)	0,5576 (2)	0,1149 (6)	0,0673 (11)	
H4	0,4173	0,5041	0,132	0,081*	
C5	0,4656 (2)	0,6152 (2)	0,1727 (5)	0,0527 (9)	
C8	0,7449 (2)	0,5735 (2)	0,4181 (5)	0,0545 (10)	
C9	0,7247 (3)	0,5148 (2)	0,5303 (6)	0,0649 (11)	
H9	0,6833	0,5251	0,5998	0,078*	
C10	0,7654 (3)	0,4412 (2)	0,5404 (5)	0,0616 (11)	
H10	0,7495	0,4018	0,6128	0,074*	
C11	0,8290 (2)	0,4260 (2)	0,4439 (5)	0,0522 (9)	
C12	0,8518 (3)	0,4847 (2)	0,3348 (5)	0,0574 (10)	
H12	0,8959	0,4755	0,2711	0,069*	
C13	0,8088 (3)	0,5566 (2)	0,3215 (5)	0,0601 (10)	
H13	0,8231	0,5951	0,2451	0,072*	
C14	0,9449 (3)	0,3402 (2)	0,4013 (7)	0,0709 (12)	
H14A	0,9885	0,3791	0,4551	0,085*	
H14B	0,9337	0,3469	0,2729	0,085*	
C15	0,9789 (3)	0,2576 (2)	0,4502 (6)	0,0560 (10)	
C16	0,9327 (3)	0,1929 (3)	0,3769 (6)	0,0739 (12)	
H16	0,8777	0,1998	0,3021	0,089*	
C17	0,9652 (4)	0,1186 (3)	0,4107 (7)	0,0940 (16)	
H17	0,932	0,0751	0,3607	0,113*	
C18	1,0453 (4)	0,1069 (3)	0,5162 (8)	0,0892 (16)	
H18	1,0677	0,0557	0,5358	0,107*	
C19	1,0936 (3)	0,1698 (3)	0,5943 (7)	0,0906 (16)	
H19	1,1482	0,1617	0,6695	0,109*	
C20	1,0604 (3)	0,2466 (3)	0,5603 (7)	0,0777 (14)	
H20	1,0931	0,2901	0,6118	0,093*	
Cl1	0,46920 (8)	0,87863 (6)	0,17834 (18)	0,0816 (4)	
Cl2	0,66879 (7)	0,84130 (6)	0,38388 (16)	0,0691 (3)	
O1	0,86559 (17)	0,35165 (14)	0,4635 (4)	0,0603 (7)	
Pd1	0,54810 (2)	0,76505 (2)	0,26198 (4)	0,04641 (12)	
N1	0,44604 (18)	0,69249 (16)	0,1586 (4)	0,0451 (7)	

Tabela 49 - Parâmetros de deslocamento atômico ($\text{\AA}^2$) do PdBBAMP.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C6	0,065 (3)	0,034 (2)	0,158 (5)	-0,001 (2)	-0,014 (3)	0,001 (3)
C7	0,060 (3)	0,039 (2)	0,099 (3)	0,0060 (18)	-0,007 (2)	-0,004 (2)
N2	0,051 (2)	0,0300 (16)	0,041 (5)	0,0012 (16)	0,012 (3)	-0,001 (3)
C6'	0,065 (3)	0,034 (2)	0,158 (5)	-0,001 (2)	-0,014 (3)	0,001 (3)
C7'	0,060 (3)	0,039 (2)	0,099 (3)	0,0060 (18)	-0,007 (2)	-0,004 (2)
N2'	0,051 (2)	0,0300 (16)	0,041 (5)	0,0012 (16)	0,012 (3)	-0,001 (3)
C1	0,060 (3)	0,060 (3)	0,101 (4)	0,006 (2)	0,000 (3)	0,015 (2)
C2	0,057 (3)	0,092 (4)	0,106 (4)	-0,003 (3)	-0,005 (3)	0,002 (3)
C3	0,070 (3)	0,080 (3)	0,076 (3)	-0,020 (3)	0,002 (3)	-0,004 (3)
C4	0,065 (3)	0,049 (2)	0,086 (3)	-0,010 (2)	0,010 (2)	-0,008 (2)
C5	0,051 (2)	0,039 (2)	0,068 (2)	-0,0030 (17)	0,0114 (19)	-0,0016 (18)
C8	0,049 (2)	0,042 (2)	0,066 (3)	0,0036 (17)	-0,0030 (19)	-0,0005 (18)
C9	0,061 (3)	0,063 (3)	0,073 (3)	0,014 (2)	0,019 (2)	0,006 (2)
C10	0,064 (3)	0,055 (2)	0,069 (3)	0,013 (2)	0,021 (2)	0,020 (2)
C11	0,049 (2)	0,047 (2)	0,057 (2)	0,0062 (17)	0,0055 (18)	0,0020 (18)
C12	0,059 (2)	0,051 (2)	0,063 (3)	0,0068 (19)	0,015 (2)	0,0025 (19)
C13	0,058 (2)	0,047 (2)	0,072 (3)	-0,0038 (19)	0,006 (2)	0,007 (2)
C14	0,068 (3)	0,054 (2)	0,096 (3)	0,012 (2)	0,029 (2)	0,009 (2)
C15	0,059 (2)	0,049 (2)	0,063 (3)	0,0053 (18)	0,019 (2)	-0,0007 (19)
C16	0,087 (3)	0,064 (3)	0,067 (3)	-0,003 (3)	0,008 (2)	-0,002 (2)
C17	0,136 (5)	0,057 (3)	0,092 (4)	-0,001 (3)	0,028 (4)	-0,012 (3)
C18	0,110 (5)	0,059 (3)	0,110 (4)	0,027 (3)	0,050 (4)	0,007 (3)
C19	0,054 (3)	0,104 (4)	0,116 (4)	0,029 (3)	0,021 (3)	0,023 (3)
C20	0,054 (3)	0,070 (3)	0,107 (4)	-0,005 (2)	0,011 (3)	-0,003 (3)
Cl1	0,0821 (8)	0,0353 (5)	0,1229 (10)	0,0139 (5)	0,0109 (7)	0,0070 (6)
Cl2	0,0665 (7)	0,0395 (5)	0,0996 (8)	-0,0104 (4)	0,0136 (6)	-0,0039 (5)
O1	0,0601 (17)	0,0483 (15)	0,0752 (18)	0,0155 (12)	0,0203 (14)	0,0134 (13)
Pd1	0,05157 (18)	0,02849 (15)	0,0610 (2)	0,00140 (12)	0,01589 (13)	0,00059 (12)
N1	0,0489 (18)	0,0381 (17)	0,0498 (17)	0,0006 (13)	0,0136 (14)	0,0014 (13)

Tabela 50 - Comprimento de ligação (Å) no PdBBAMP.

Comprimento (Å)		Comprimento (Å)	
C6—N2	1,381 (7)	C10—C11	1,373 (5)
C6—C5	1,485 (5)	C10—H10	0,93
C6—H6A	0,97	C11—O1	1,370 (4)
C6—H6B	0,97	C11—C12	1,386 (5)
C7—N2	1,452 (7)	C12—C13	1,376 (5)
C7—C8	1,505 (5)	C12—H12	0,93
C7—H7A	0,97	C13—H13	0,93
C7—H7B	0,97	C14—O1	1,419 (5)
N2—Pd1	2,071 (9)	C14—C15	1,507 (5)
N2—H2A	0,98	C14—H14A	0,97
N2'—Pd1	2,078 (10)	C14—H14B	0,97
N2'—H2A'	0,98	C15—C16	1,360 (6)
C1—N1	1,326 (5)	C15—C20	1,378 (6)
C1—C2	1,379 (6)	C16—C17	1,355 (6)
C1—H1	0,93	C16—H16	0,93
C2—C3	1,354 (6)	C17—C18	1,347 (7)
C2—H2	0,93	C17—H17	0,93
C3—C4	1,367 (6)	C18—C19	1,362 (7)
C3—H3	0,93	C18—H18	0,93
C4—C5	1,376 (5)	C19—C20	1,396 (6)
C4—H4	0,93	C19—H19	0,93
C5—N1	1,335 (4)	C20—H20	0,93
C8—C13	1,383 (5)	Cl1—Pd1	2,2885 (10)
C8—C9	1,387 (5)	Cl2—Pd1	2,3002 (10)
C9—C10	1,386 (5)	Pd1—N1	2,025 (3)
C9—H9	0,93		

Tabela 51 - Ângulos de Ligação (°) no PdBBAMP.

Ângulos (°)		Ângulos (°)	
N2—C6—C5	115,7 (4)	C10—C11—C12	119,5 (3)
N2—C6—H6A	108,4	C13—C12—C11	119,5 (4)
C5—C6—H6A	108,4	C13—C12—H12	120,2
N2—C6—H6B	108,4	C11—C12—H12	120,2
C5—C6—H6B	108,4	C12—C13—C8	122,0 (4)
H6A—C6—H6B	107,4	C12—C13—H13	119
N2—C7—C8	114,8 (5)	C8—C13—H13	119
N2—C7—H7A	108,6	O1—C14—C15	108,9 (3)
C8—C7—H7A	108,6	O1—C14—H14A	109,9
N2—C7—H7B	108,6	C15—C14—H14A	109,9
C8—C7—H7B	108,6	O1—C14—H14B	109,9
H7A—C7—H7B	107,6	C15—C14—H14B	109,9
C6—N2—C7	122,2 (6)	H14A—C14—H14B	108,3
C6—N2—Pd1	109,9 (5)	C16—C15—C20	118,9 (4)
C7—N2—Pd1	119,0 (5)	C16—C15—C14	120,6 (4)
C6—N2—H2A	100	C20—C15—C14	120,4 (4)
C7—N2—H2A	100	C17—C16—C15	121,2 (5)
Pd1—N2—H2A	100	C17—C16—H16	119,4
Pd1—N2'—H2A'	100,6	C15—C16—H16	119,4
N1—C1—C2	121,6 (4)	C18—C17—C16	120,6 (5)
N1—C1—H1	119,2	C18—C17—H17	119,7
C2—C1—H1	119,2	C16—C17—H17	119,7
C3—C2—C1	119,5 (4)	C17—C18—C19	120,3 (5)
C3—C2—H2	120,2	C17—C18—H18	119,9
C1—C2—H2	120,2	C19—C18—H18	119,9
C2—C3—C4	119,3 (4)	C18—C19—C20	119,4 (5)
C2—C3—H3	120,3	C18—C19—H19	120,3
C4—C3—H3	120,3	C20—C19—H19	120,3
C3—C4—C5	118,8 (4)	C15—C20—C19	119,6 (4)
C3—C4—H4	120,6	C15—C20—H20	120,2
C5—C4—H4	120,6	C19—C20—H20	120,2
N1—C5—C4	121,9 (4)	C11—O1—C14	117,0 (3)
N1—C5—C6	115,6 (3)	N1—Pd1—N2	81,63 (15)
C4—C5—C6	122,4 (3)	N1—Pd1—N2'	81,69 (17)
C13—C8—C9	117,7 (3)	N1—Pd1—Cl1	93,82 (8)
C13—C8—C7	120,5 (4)	N2—Pd1—Cl1	169,1 (3)
C9—C8—C7	121,7 (4)	N2'—Pd1—Cl1	172,7 (3)
C10—C9—C8	120,9 (4)	N1—Pd1—Cl2	176,81 (8)
C10—C9—H9	119,6	N2—Pd1—Cl2	95,21 (14)
C8—C9—H9	119,6	N2'—Pd1—Cl2	95,15 (15)
C11—C10—C9	120,3 (4)	Cl1—Pd1—Cl2	89,36 (4)
C11—C10—H10	119,8	C1—N1—C5	118,8 (3)
C9—C10—H10	119,8	C1—N1—Pd1	126,9 (3)
O1—C11—C10	115,9 (3)	C5—N1—Pd1	114,2 (2)
O1—C11—C12	124,5 (3)		

Apêndice B: Dados dos Estudos Teóricos

B.1 – Simulação dos Espectros Eletrônicos dos Complexos de Cu (II)

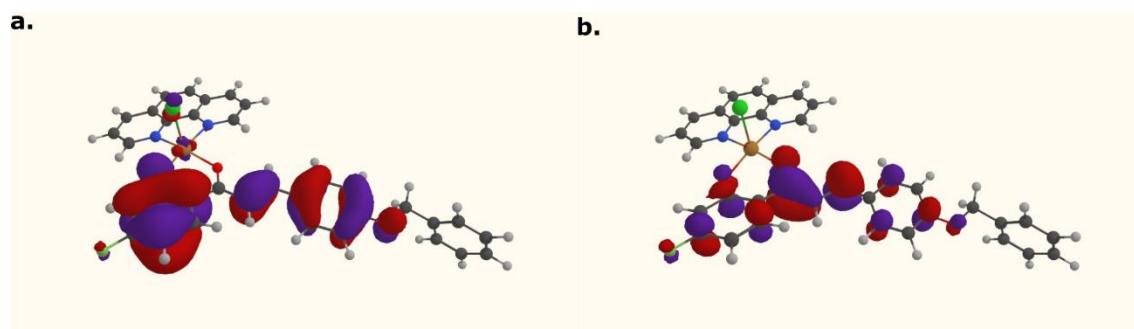


Figura 73 – Orbitais moleculares representativos do CuBCFphen: a. 160 e b.161.

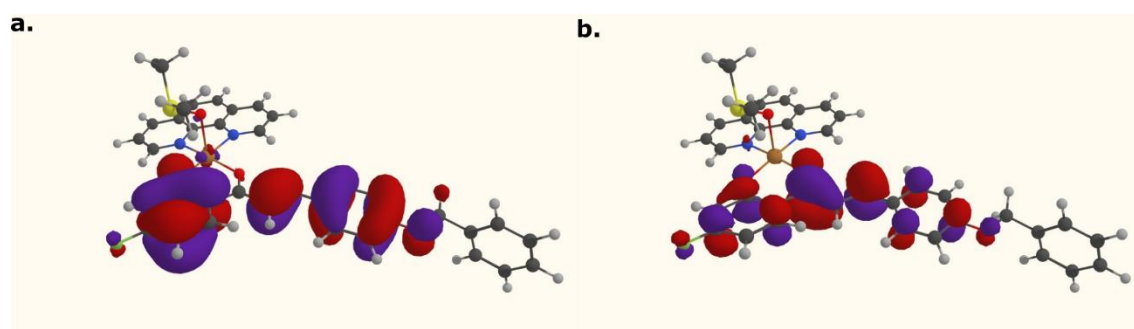


Figura 74 - Orbitais moleculares representativos da espécie CuBCFphenDMSO⁺: a. 172 e b.173.

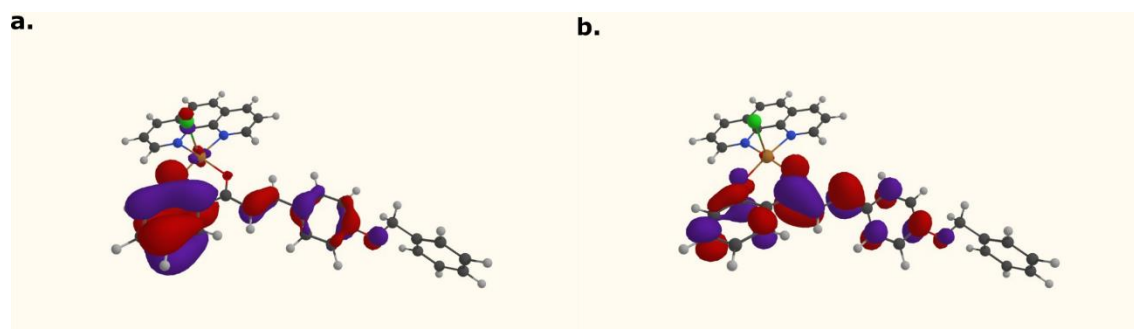


Figura 75 - Orbitais moleculares representativos do CuBCphen: a. 156 and b.157.

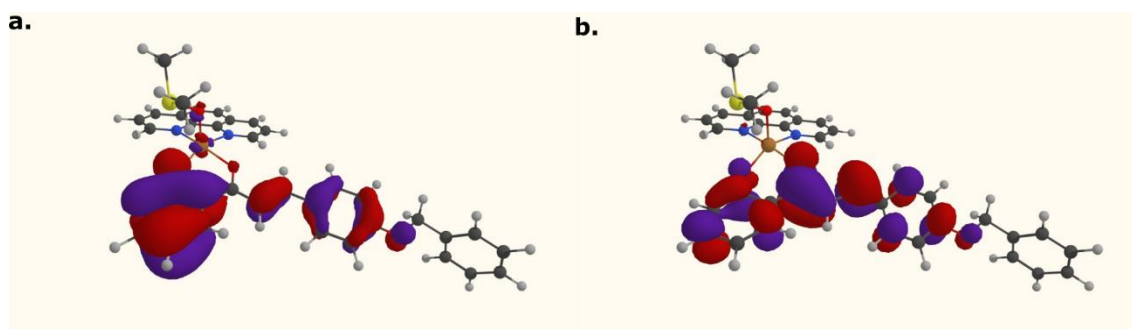


Figura 76 - Orbitais moleculares representativos da espécie CuBCphenDMSO⁺: a. 168 and b.169.

B.2 – Simulação dos Espectros de RMN de ¹H das Chalconas e Flavonóis

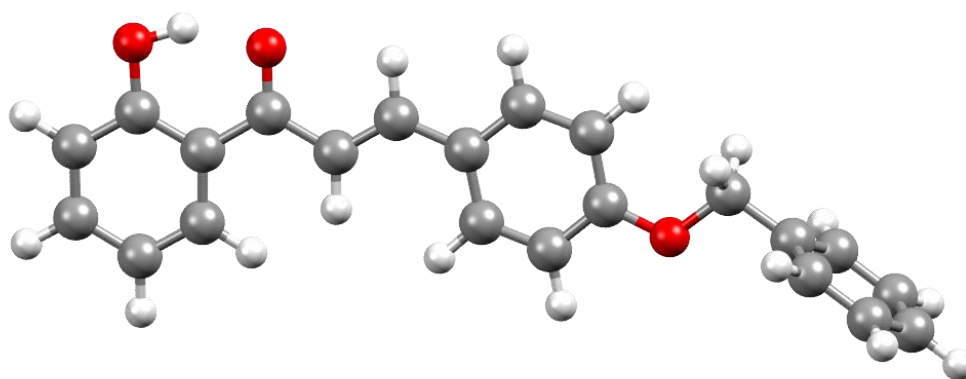


Figura 77 - Estrutura otimizada da chalcona BC.

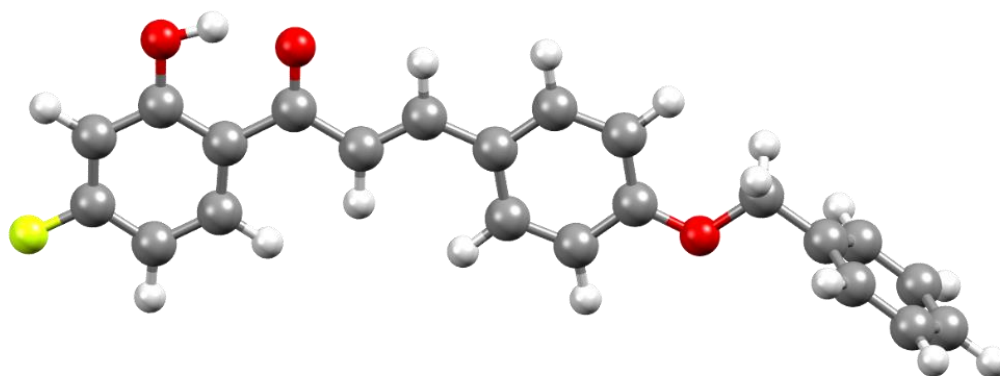


Figura 78 - Estrutura otimizada da chalcona BCF.

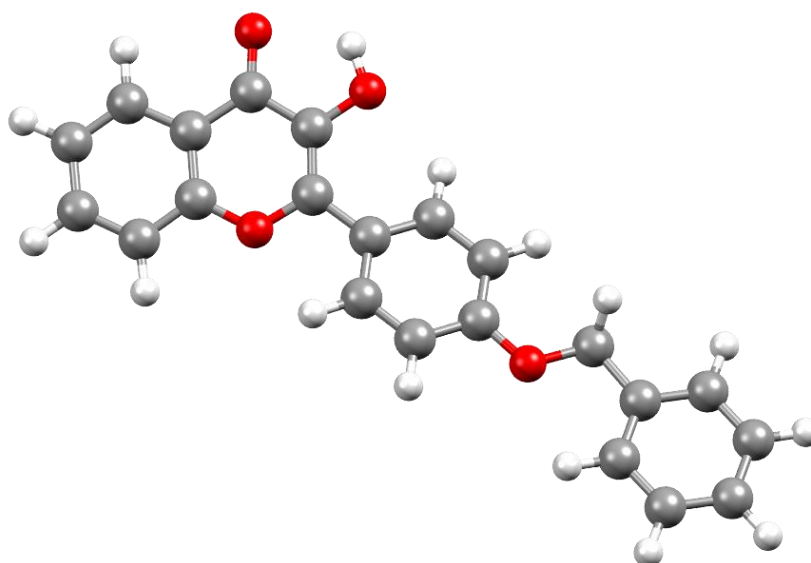


Figura 79 - Estrutura otimizada do flavonol BFOH.

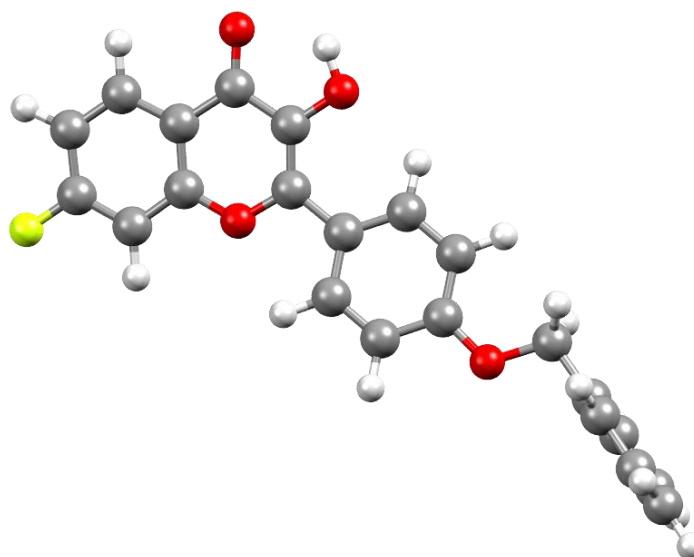


Figura 80 - Estrutura otimizada do flavonol BFFOH.

Tabela 52 - Comparativo entre ângulos das estruturas otimizadas das chalconas BFOH e BFFOH.

Substâncias	BFOH	BFFOH
Ligações	θ (°)	θ (°)
C1'-C1-C2	115,60	115,56
C1'-C1-O1	125,17	125,18
C1-C2-C3	122,08	122,13
C1-C1'-C2'	118,73	118,75
C1'-C2'-O2'	122,25	122,34
C1-C2-O2	115,23	115,17
C1-C2-C3	122,09	122,13
C2'-O2'-C3	121,16	121,14
O2'-C3-C2	120,16	120,07
Diedros	θ' (°)	θ' (°)
C2'-C1'-C1-O1	-178,94	-179,28
O1-C1-C2-C3	179,37	179,76
C2-C3-C1"-C2"	-21,81	-21,75
O1-C1-C2-O2	0,35	0,65
C2'-O2'-C3-C2	-0,15	-0,42
Planos de anéis	θ' (°)	θ' (°)
Anel A-Anel B	20,52	20,22
Anel B-Anel D	20,71	20,58
Anel A-Anel D	0,21	0,39
Anel D-Anel C	18,74	75,97
Anel B-Anel C	2,08	84,54
Anel A-Anel C	18,55	76,36

Apêndice C: Espectros de Massas de Alta-Resolução

C.1 – Chalconas e Complexos de Cu(II)

02122021_Laiane_BC #22-139 RT: 0.08-0.45 AV: 118 NL: 3.10E8
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

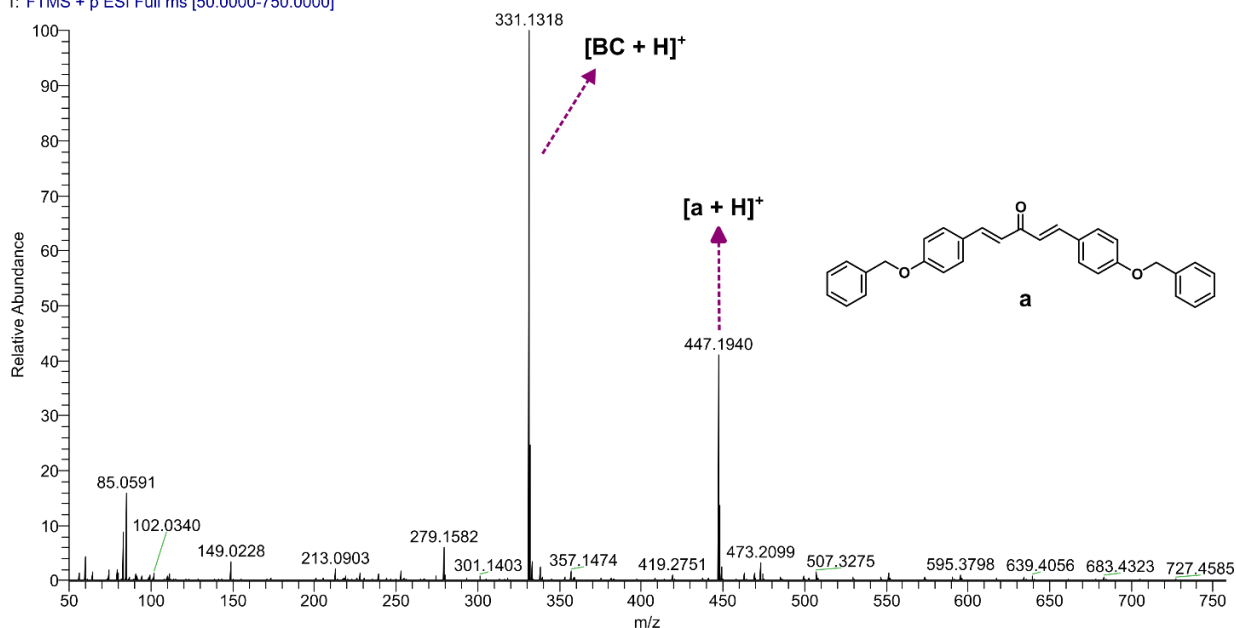


Figura 81 - Espectro de massas de alta resolução da chalcona BC dissolvida e eluída com acetonitrila.

02122021_Laiane_BCF #19-113 RT: 0.07-0.36 AV: 95 NL: 4.96E8
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

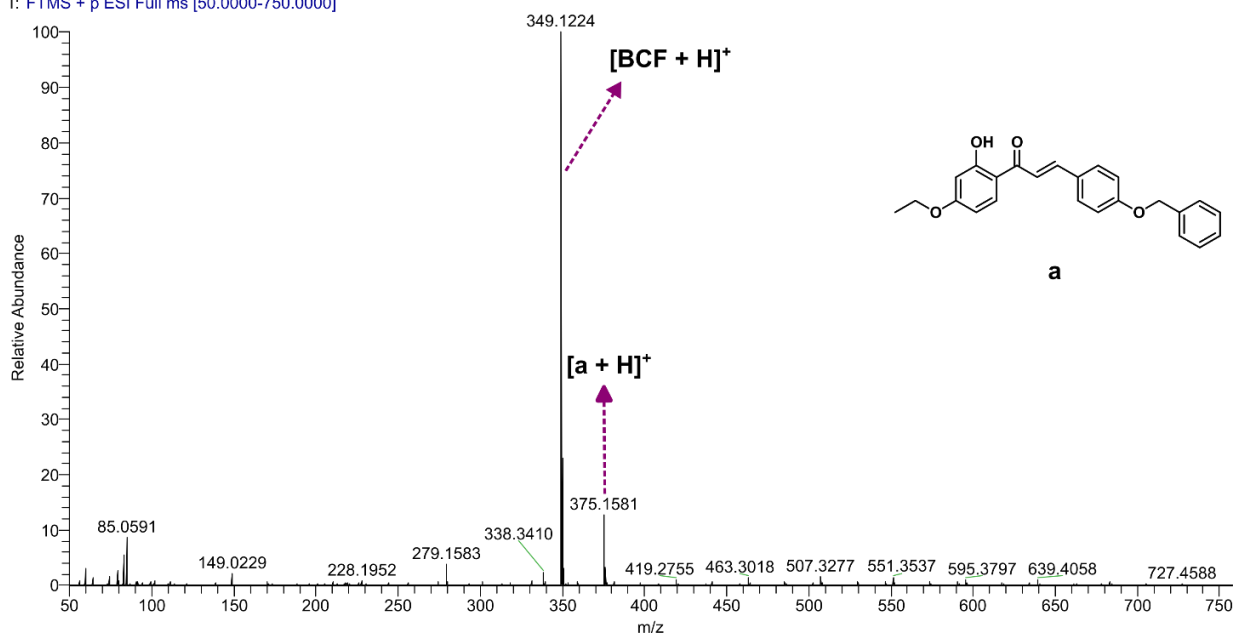


Figura 82 - Espectro de massas de alta resolução da chalcona BCF dissolvida e eluída com acetonitrila.

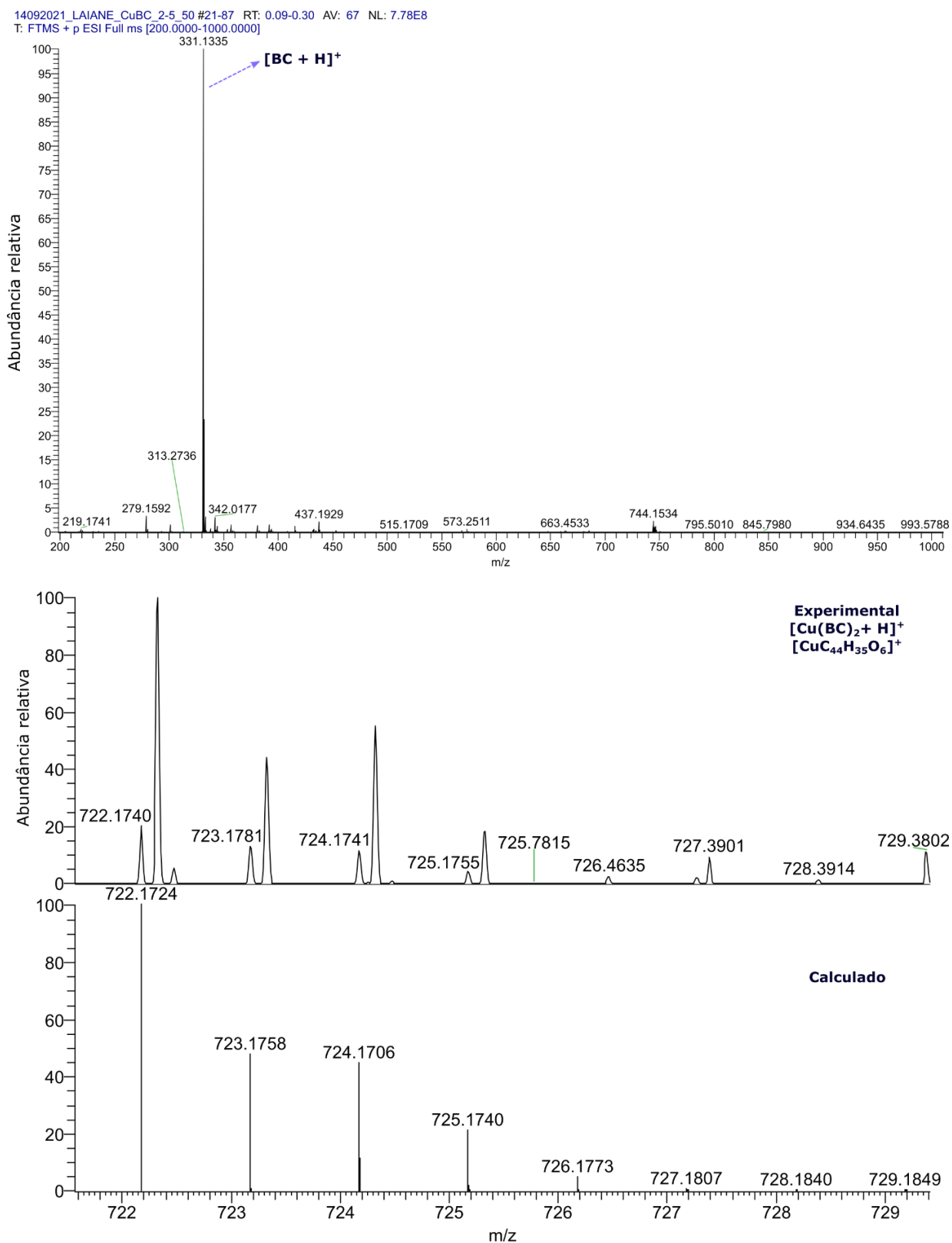
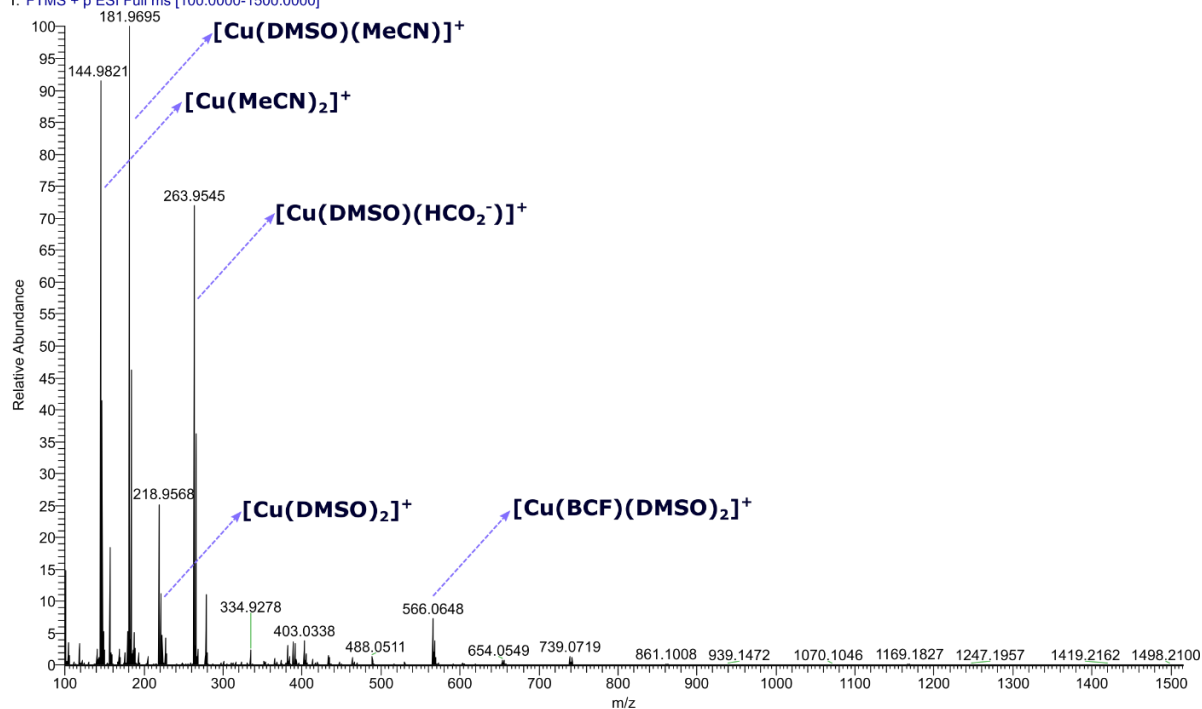


Figura 83 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBC dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

a. CuBCF_sDil #11-73 RT: 0.05-0.32 AV: 63 NL: 3.80E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



b.

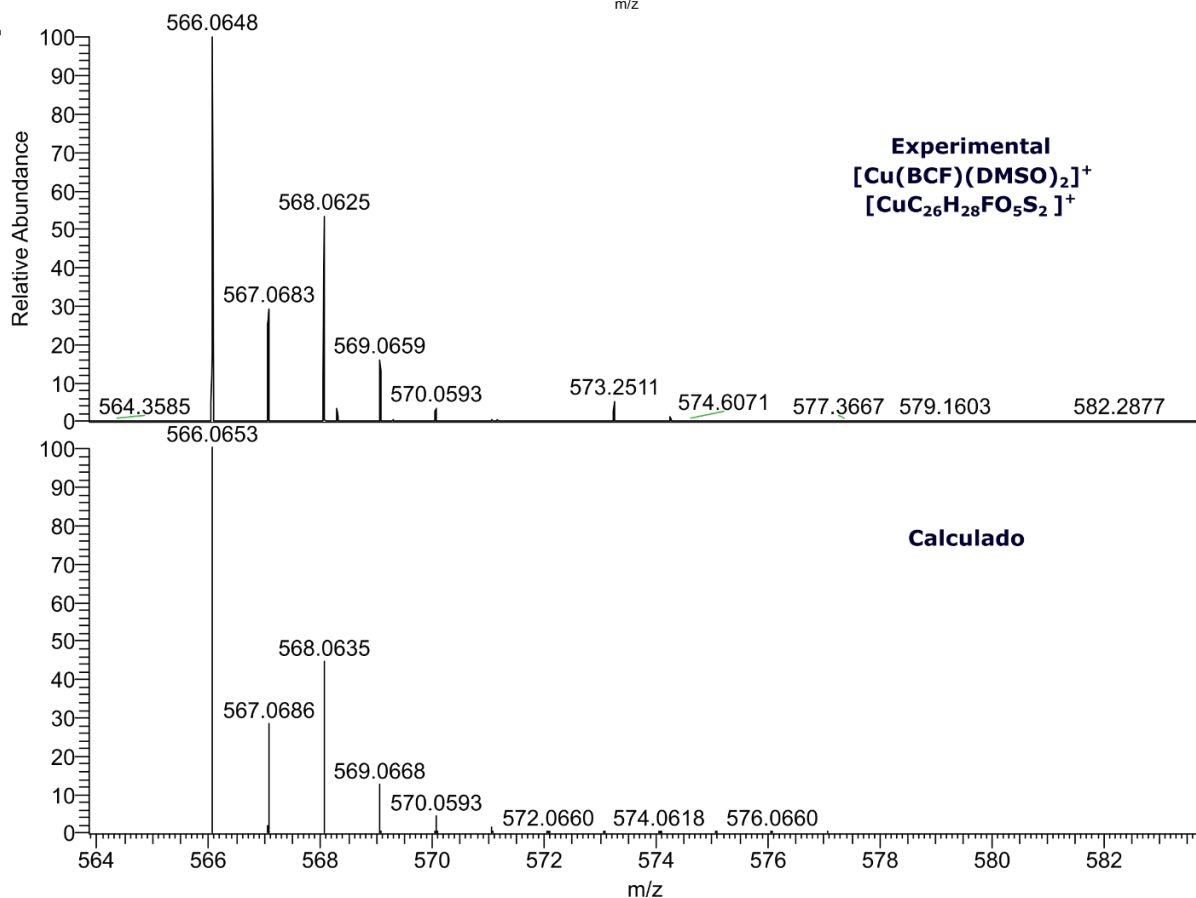


Figura 84 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCF dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

17112021_LAIANE_CuBCphen #24-89 RT: 0.09-0.29 AV: 66 NL: 7.71E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

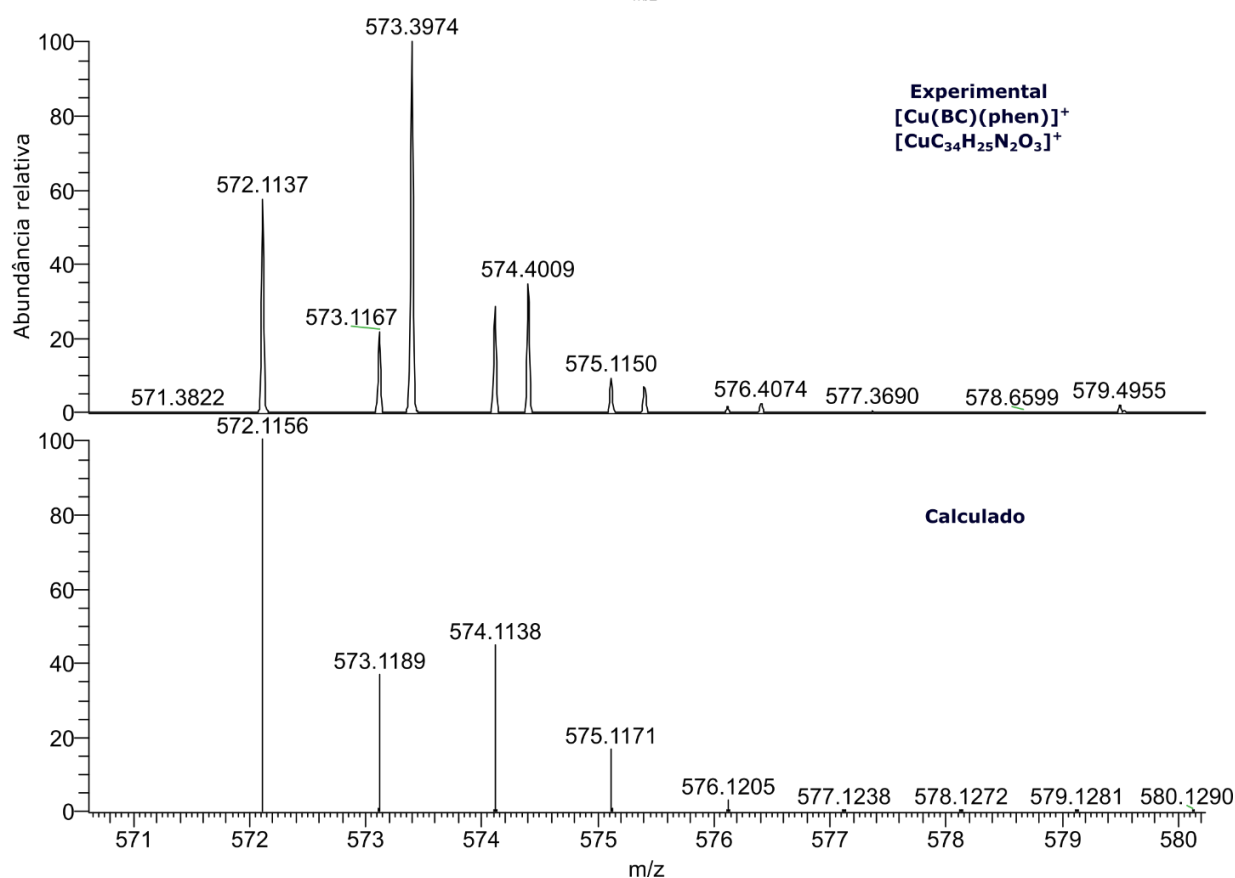
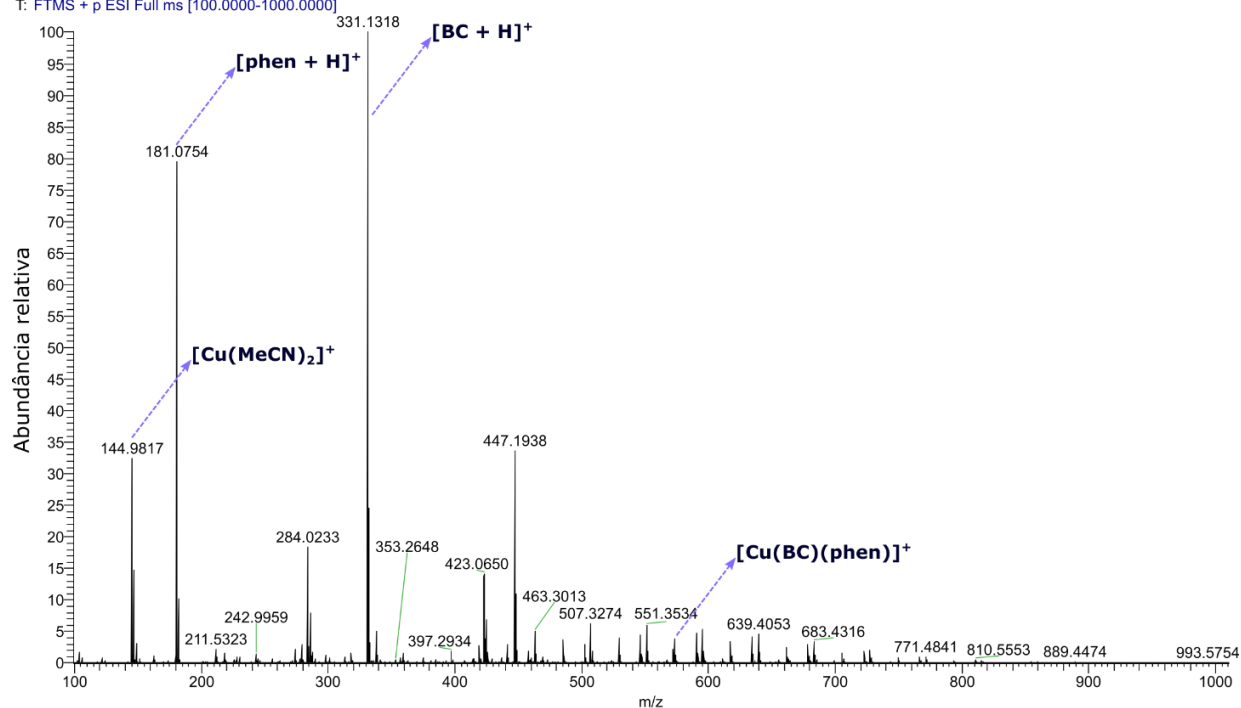


Figura 85 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCphen dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

17112021_LAIANE_CuBCFphen #25-102 RT: 0.10-0.34 AV: 78 NL: 8.88E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

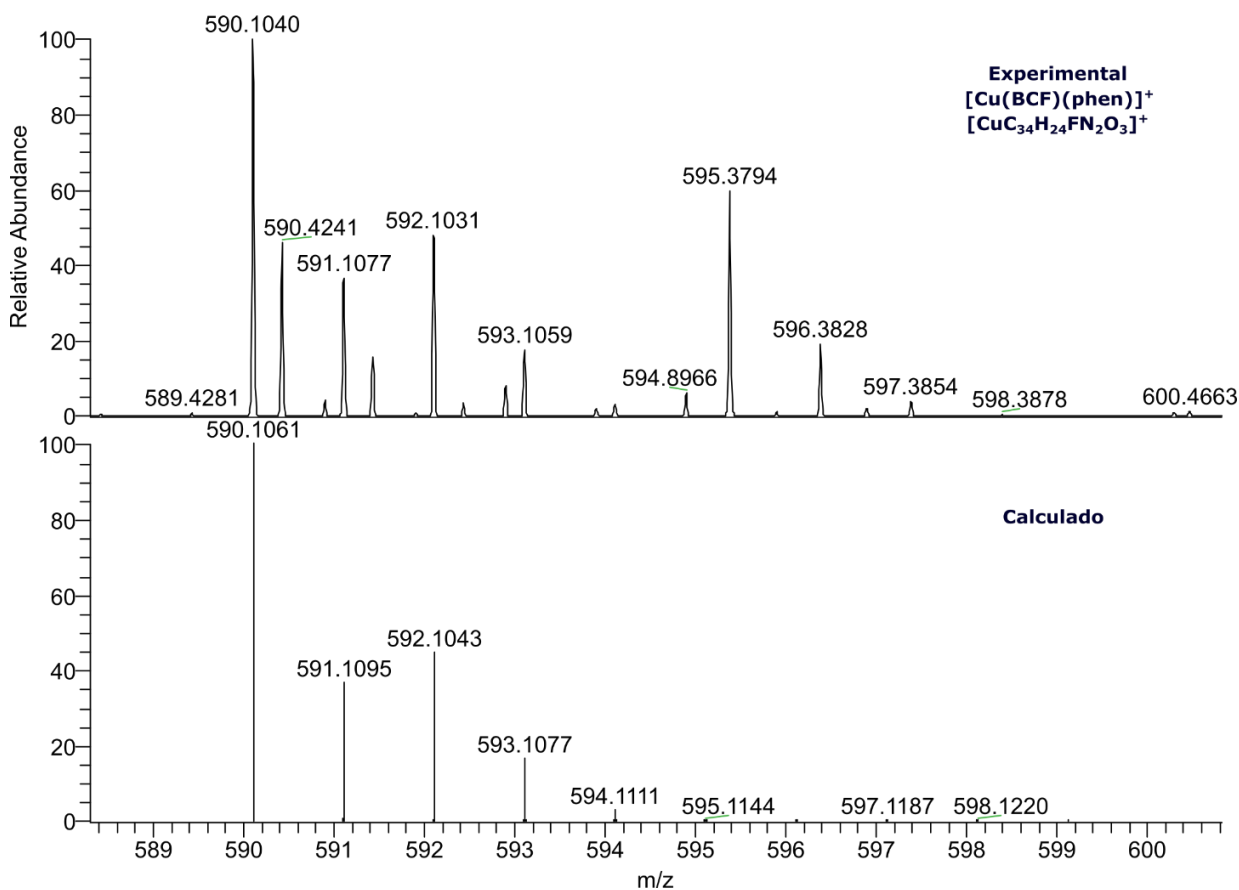
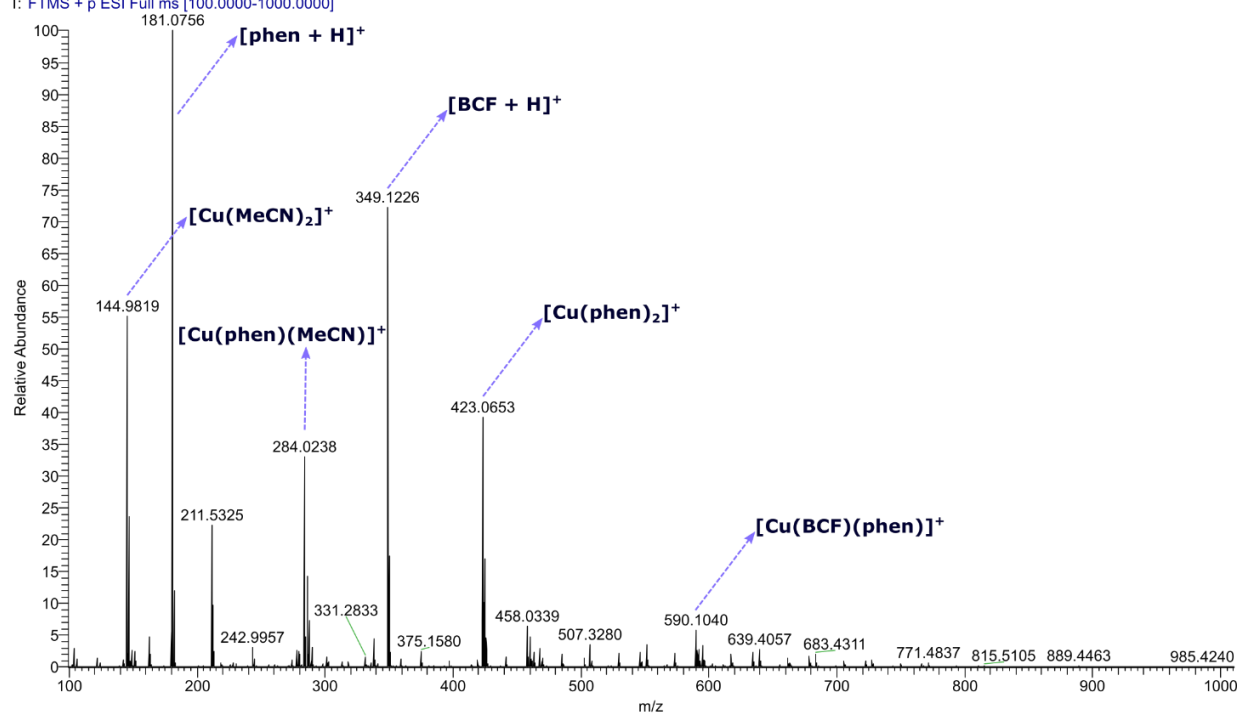


Figura 86 - Espectro de massas de alta resolução do complexo CuBCFphen dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

C.2 – 3-O-propargilflavonas e Complexos de Au(I)

BFOH-H₂O-ACN#16-76 RT: 0.07-0.34 AV: 61 NL: 1.37E8
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

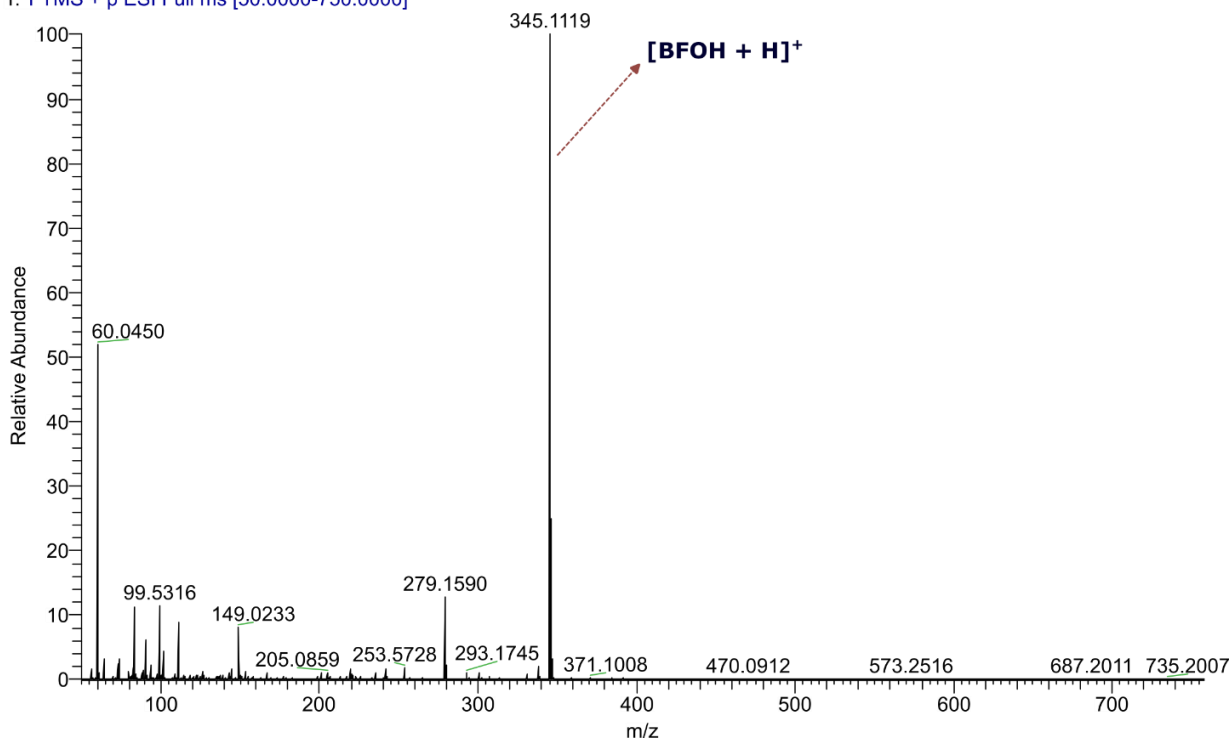


Figura 87 - Espectro de massas de alta resolução do flavonol BFOH dissolvido e eluído com acetonitrila.

BFFOH #10-73 RT: 0.04-0.32 AV: 64 NL: 6.09E8
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

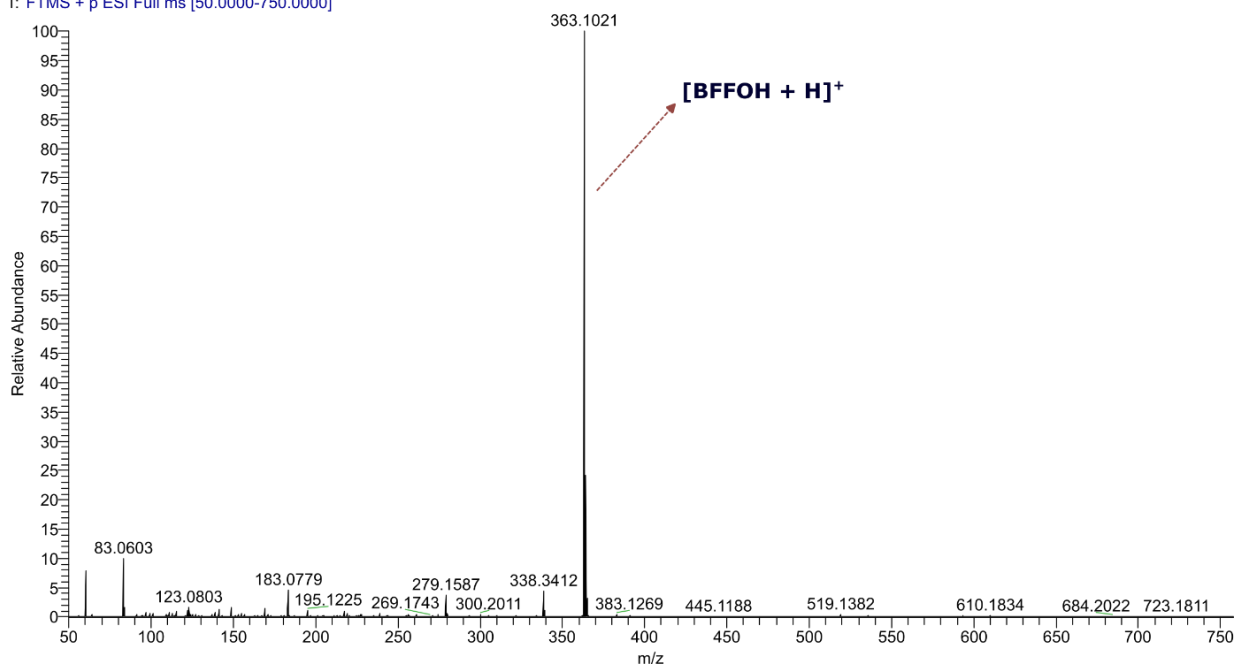


Figura 88 - Espectro de massas de alta resolução do flavonol BFFOH dissolvido e eluído com acetonitrila.

ABF-amostra #16-70 RT: 0.07-0.31 AV: 55 NL: 6.40E7
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-500.0000]

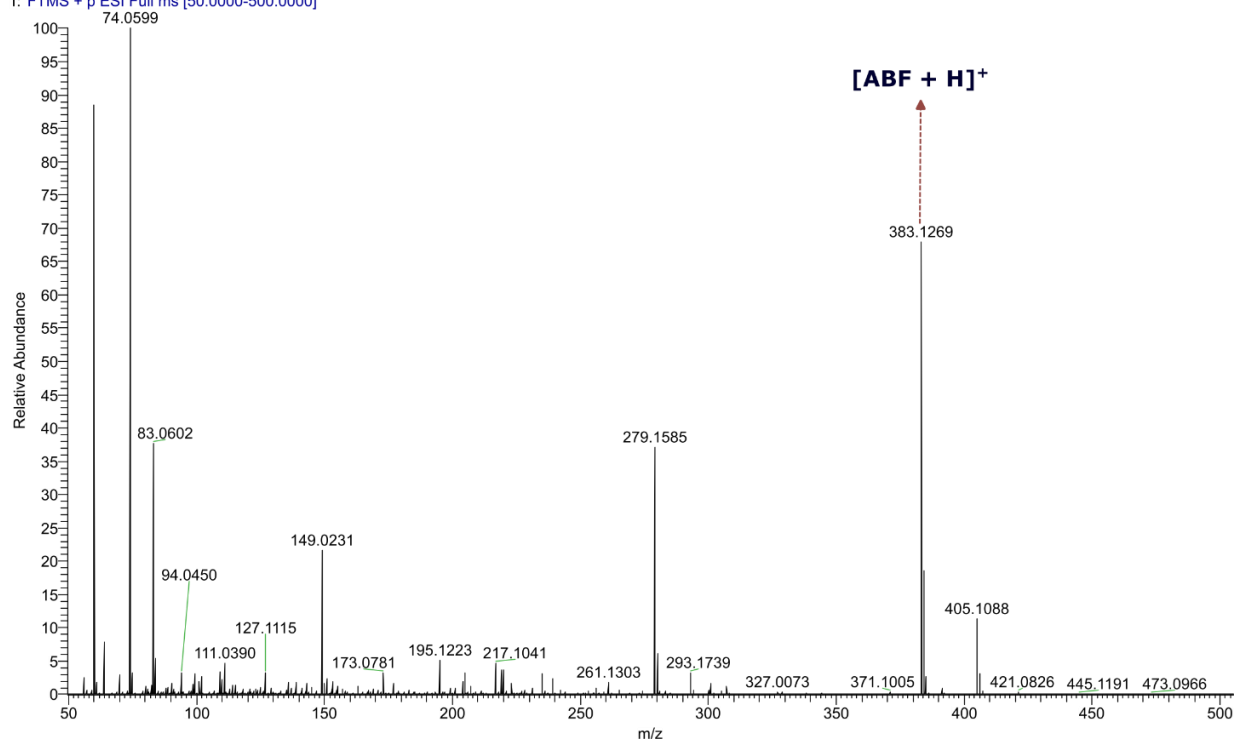


Figura 89 - Espectro de massas de alta resolução da 3-O-propargilflavona ABF dissolvida e eluída com acetonitrila.

ABFF #12-79 RT: 0.05-0.35 AV: 68 NL: 9.48E8
T: FTMS + p ESI Full ms [50.0000-750.0000]

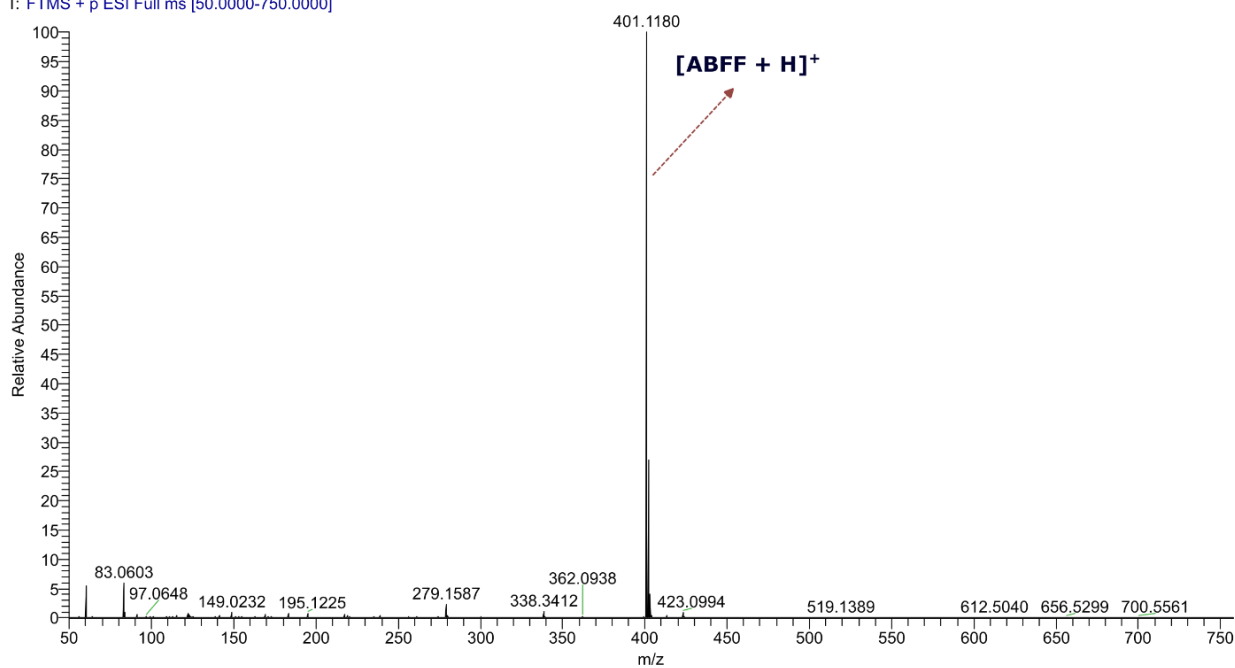


Figura 90 - Espectro de massas de alta resolução da 3-O-propargilflavona ABFF dissolvida e eluída com acetonitrila.

C.3 – BBAMP e Complexos de Pd(II), Pt(II) e Zn(II)

02122021_Laiane_BBAMP-HCl #14-93 RT: 0.05-0.30 AV: 80 NL: 1.03E10
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

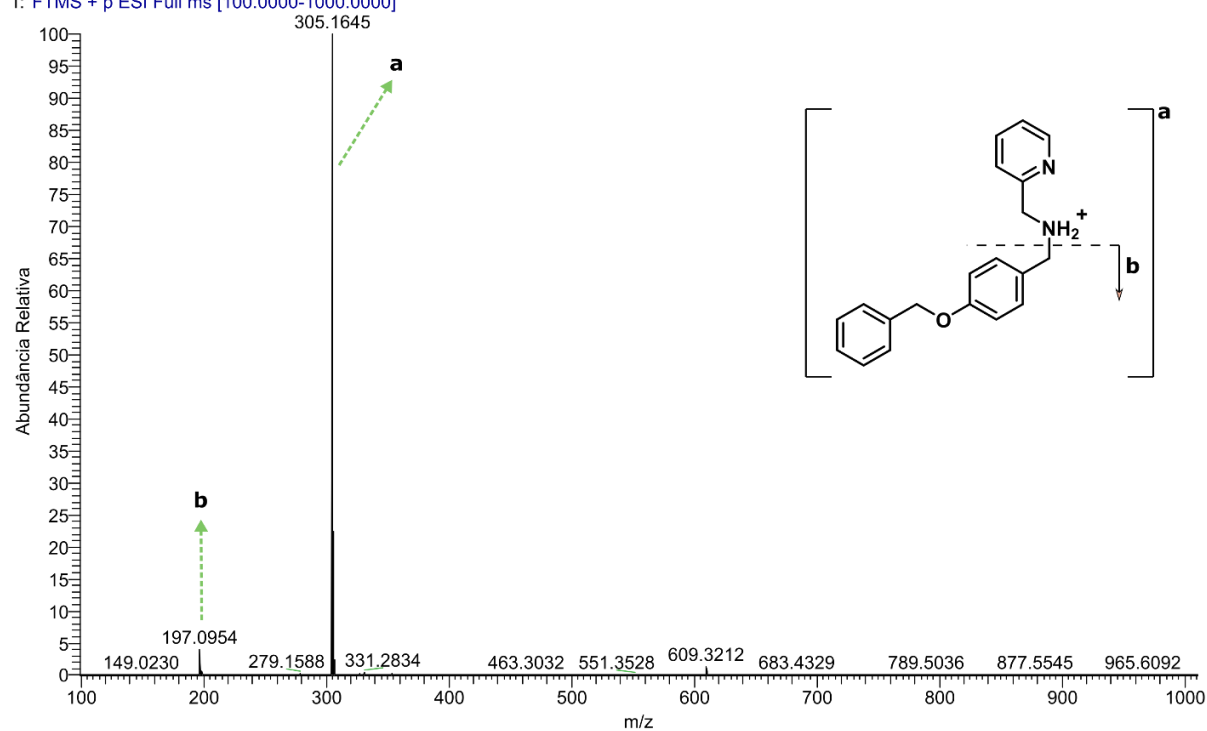


Figura 91 - Espectro de massas de alta resolução da BBAMP.HCl dissolvida em metanol.

02122021_Laiane_PdBBAMP #21-120 RT: 0.08-0.39 AV: 100 NL: 5.71E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

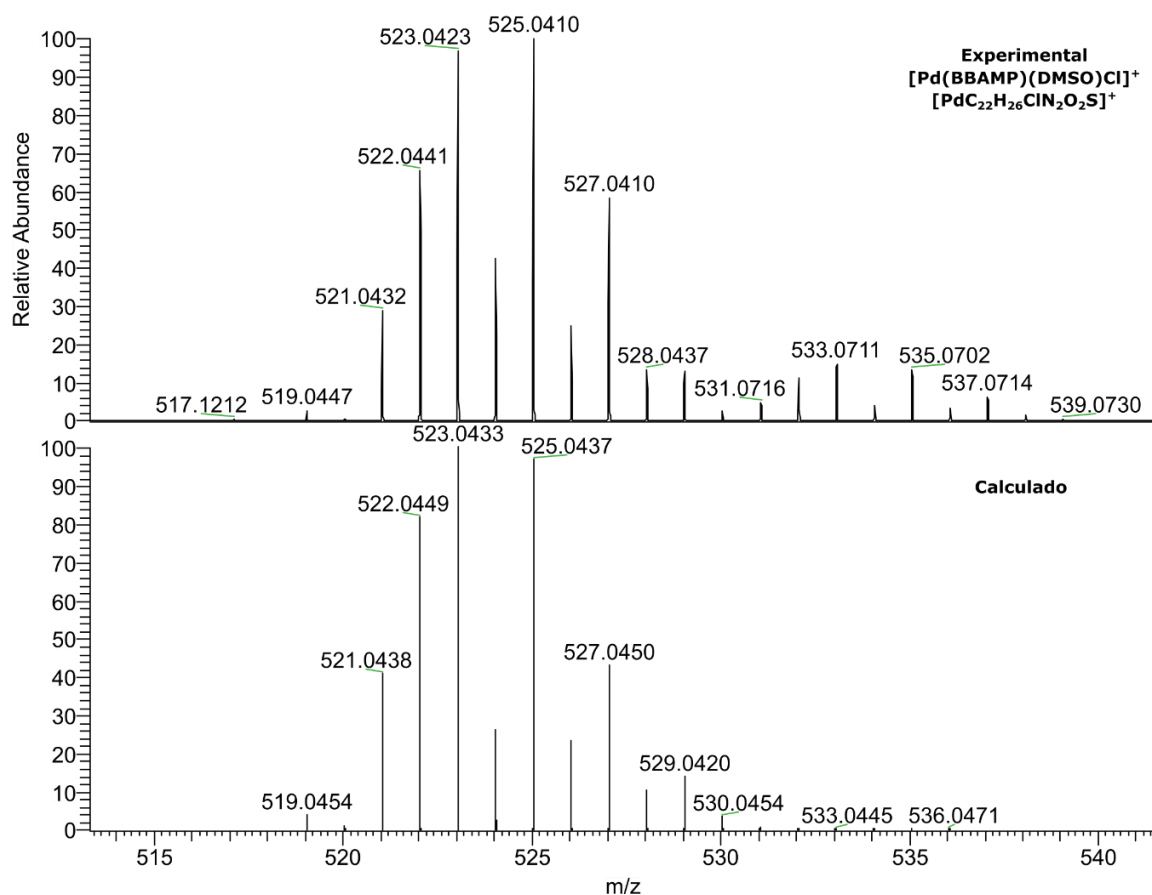
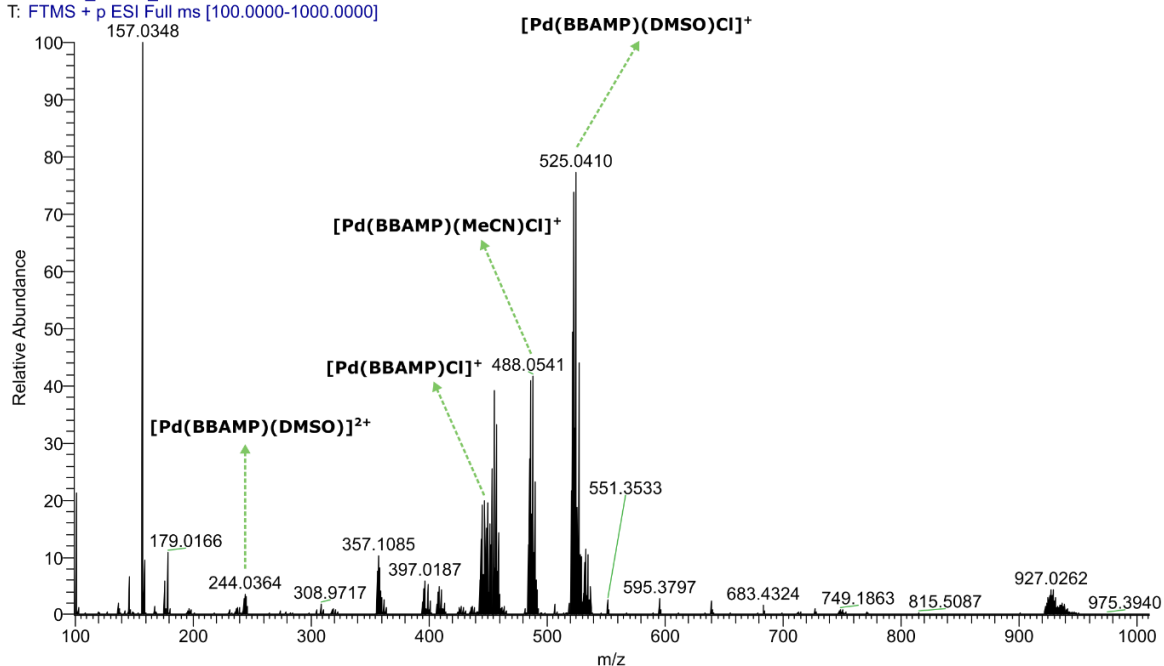


Figura 92 - Espectro de massas de alta resolução do complexo PdBBAMP dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

17112021_LAIANE_PtBBAMP #12-94 RT: 0.05-0.31 AV: 83 NL: 1.07E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]

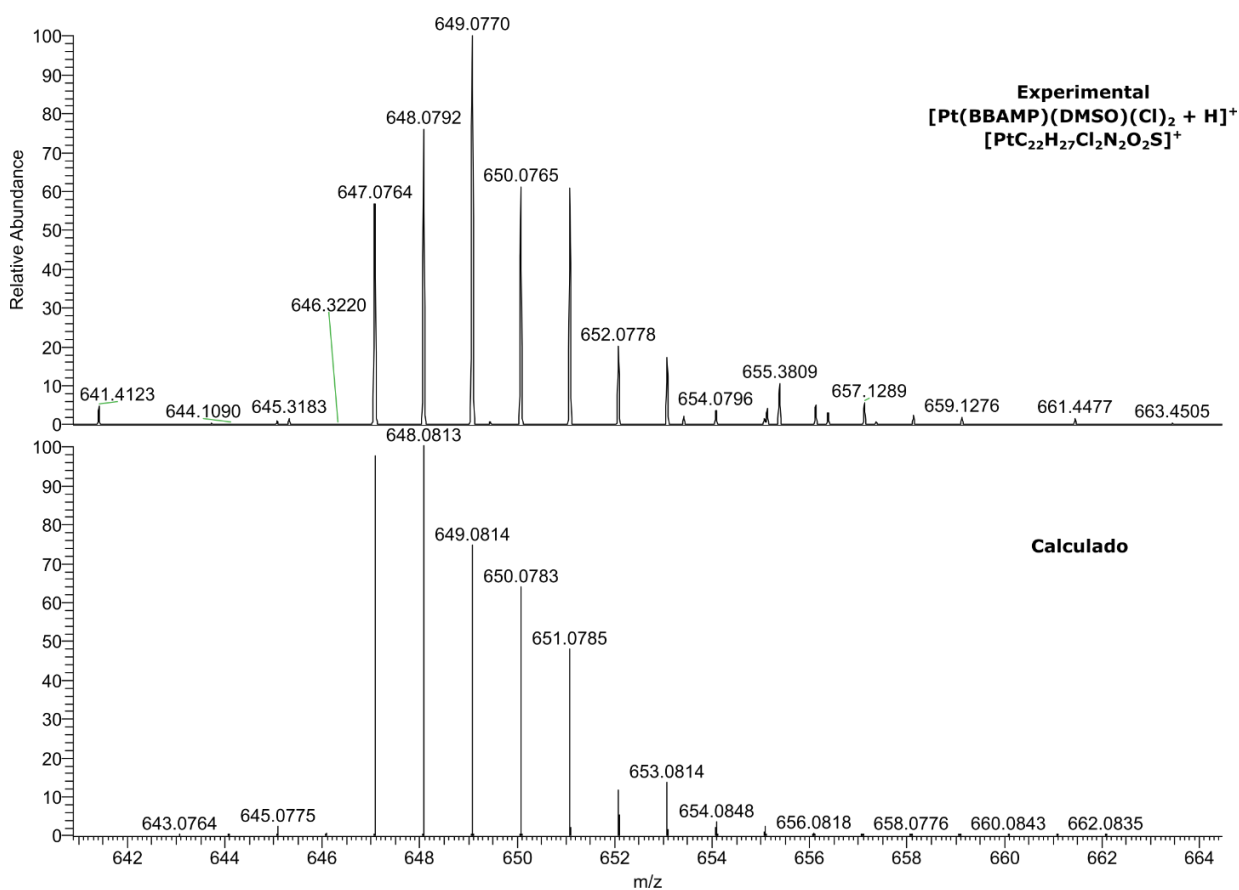
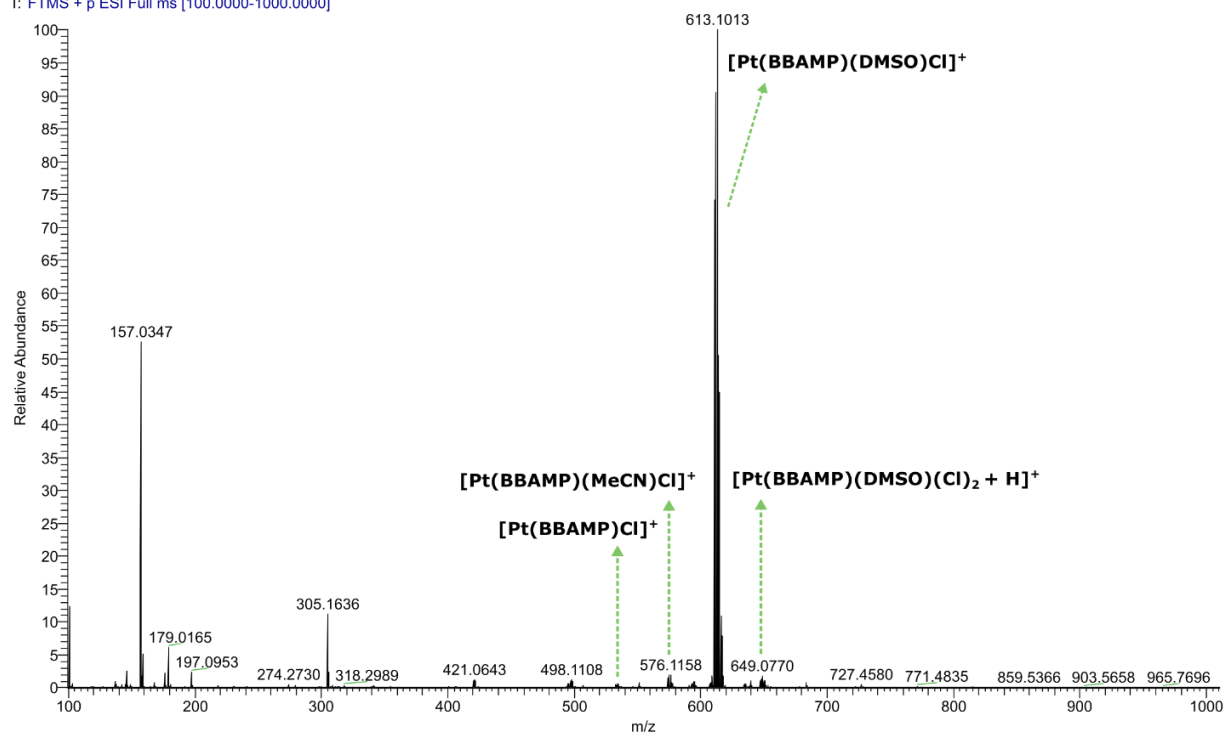


Figura 93 - Espectro de massas de alta resolução do complexo PtBBAMP dissolvido em DMSO e eluído com acetonitrila.

14092021_LAIANE_ZnBBAMP_3-5_30 #16-91 RT: 0.06-0.30 AV: 76 NL: 6.29E9
T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-1000.0000]

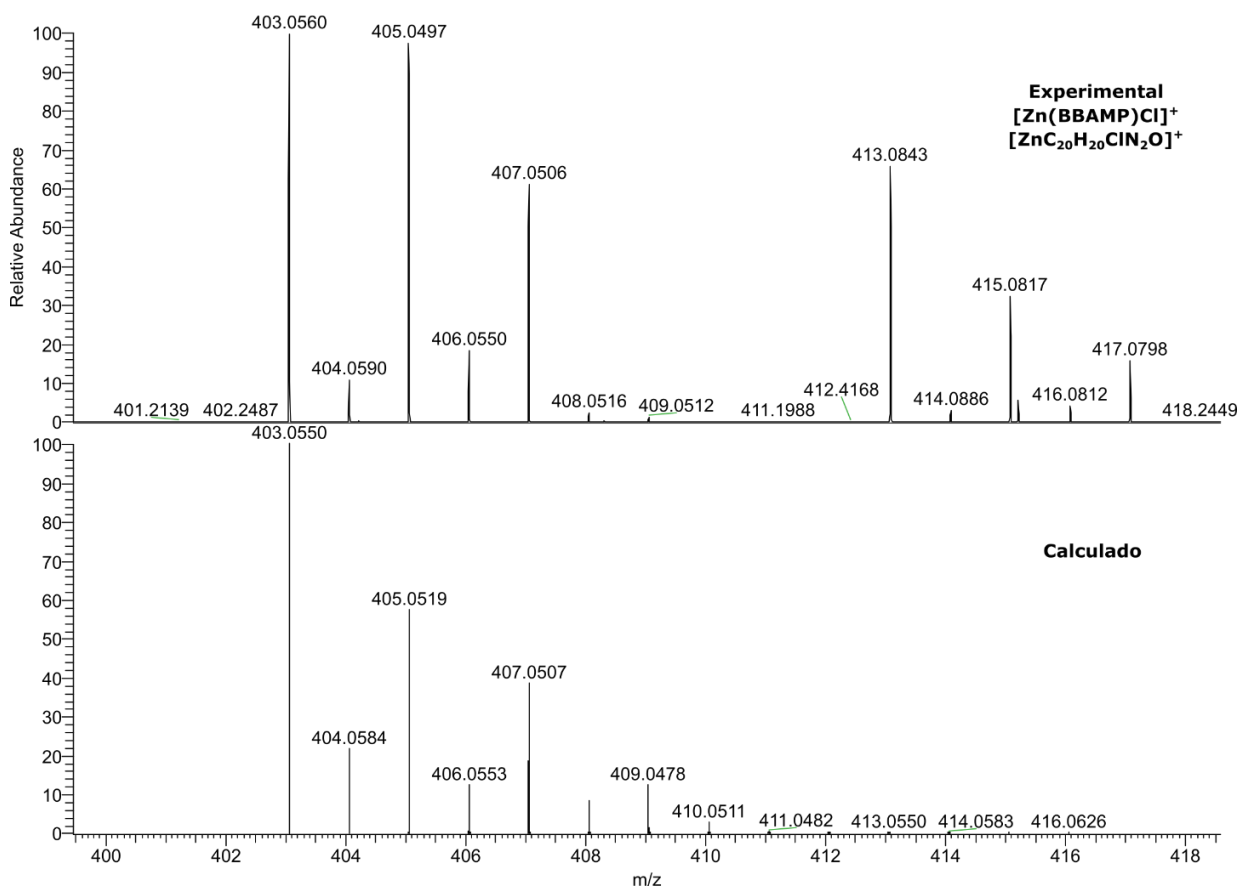
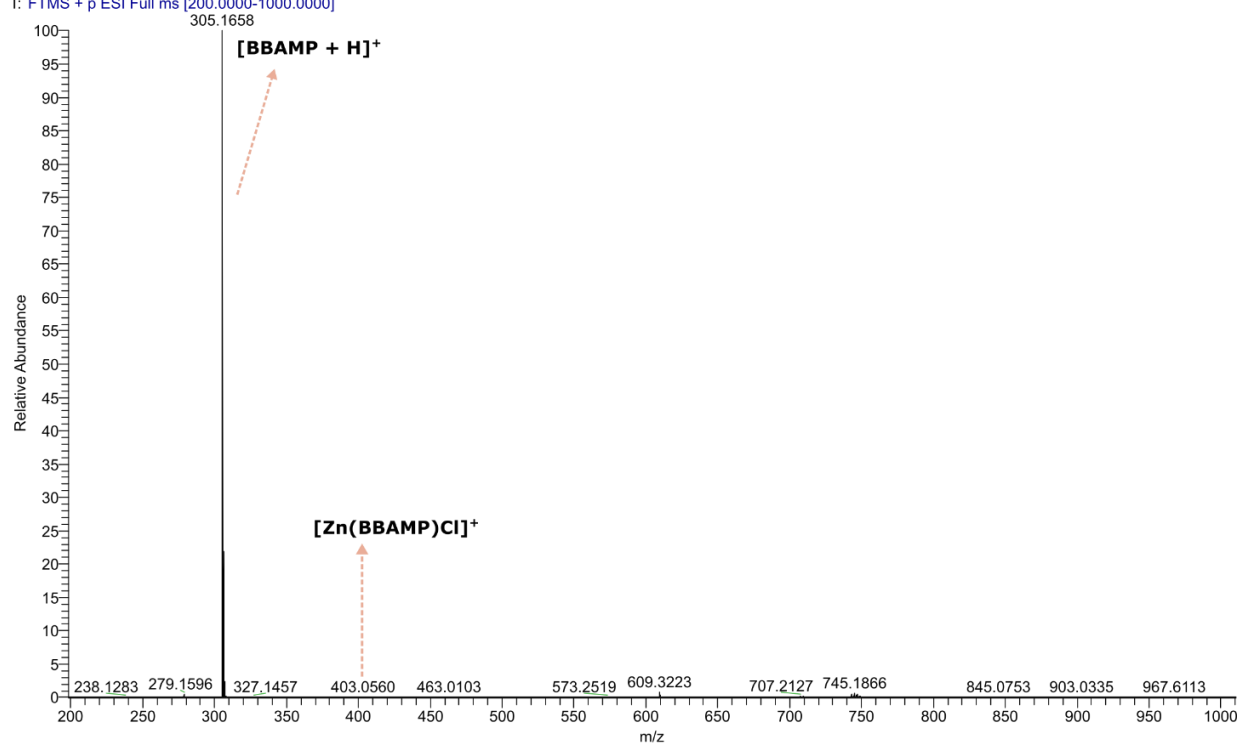


Figura 94 - Espectro de massas de alta resolução do complexo ZnBBAMP dissolvido em metanol e eluído com metanol

Apêndice D: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear 2D

D.1. Cosy e HSQC da ABF

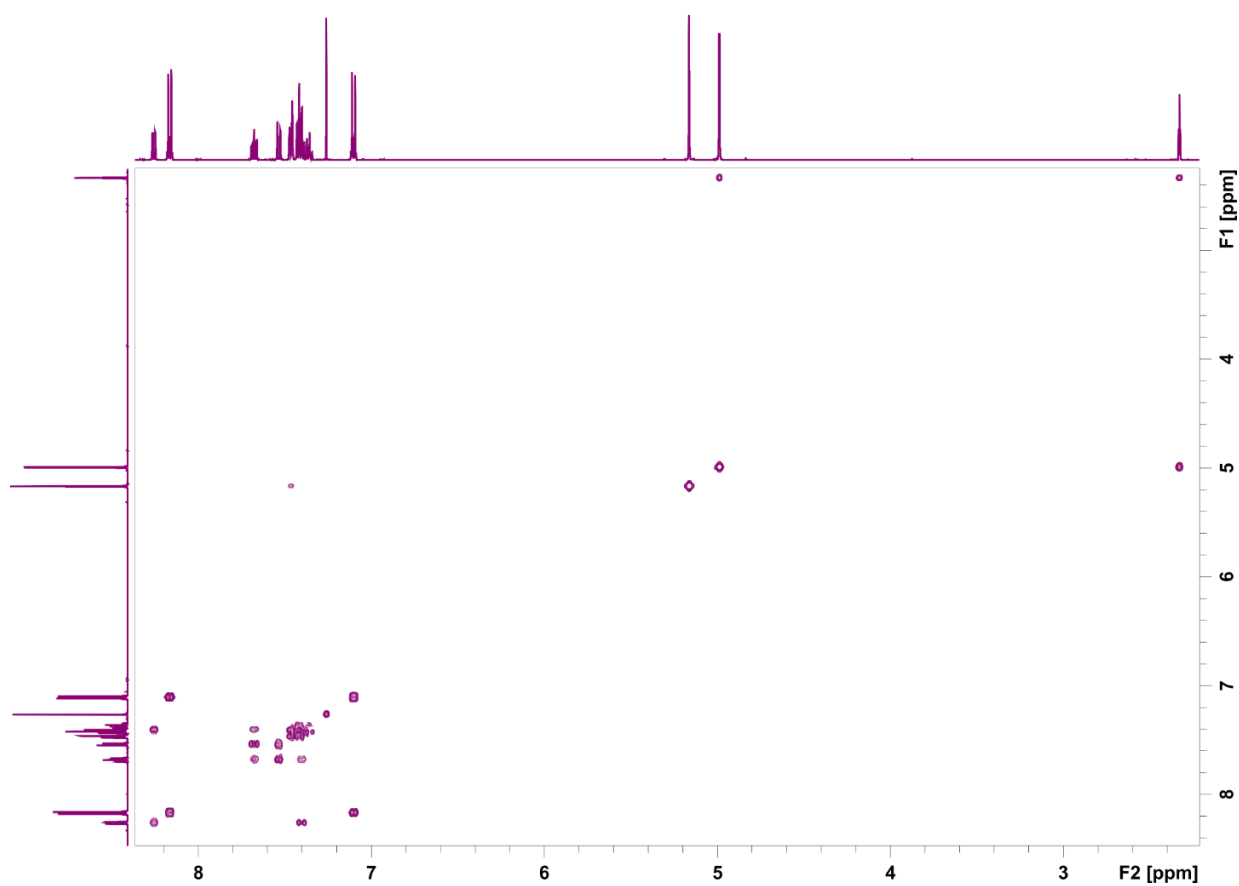


Figura 95 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABF em CDCl_3 .

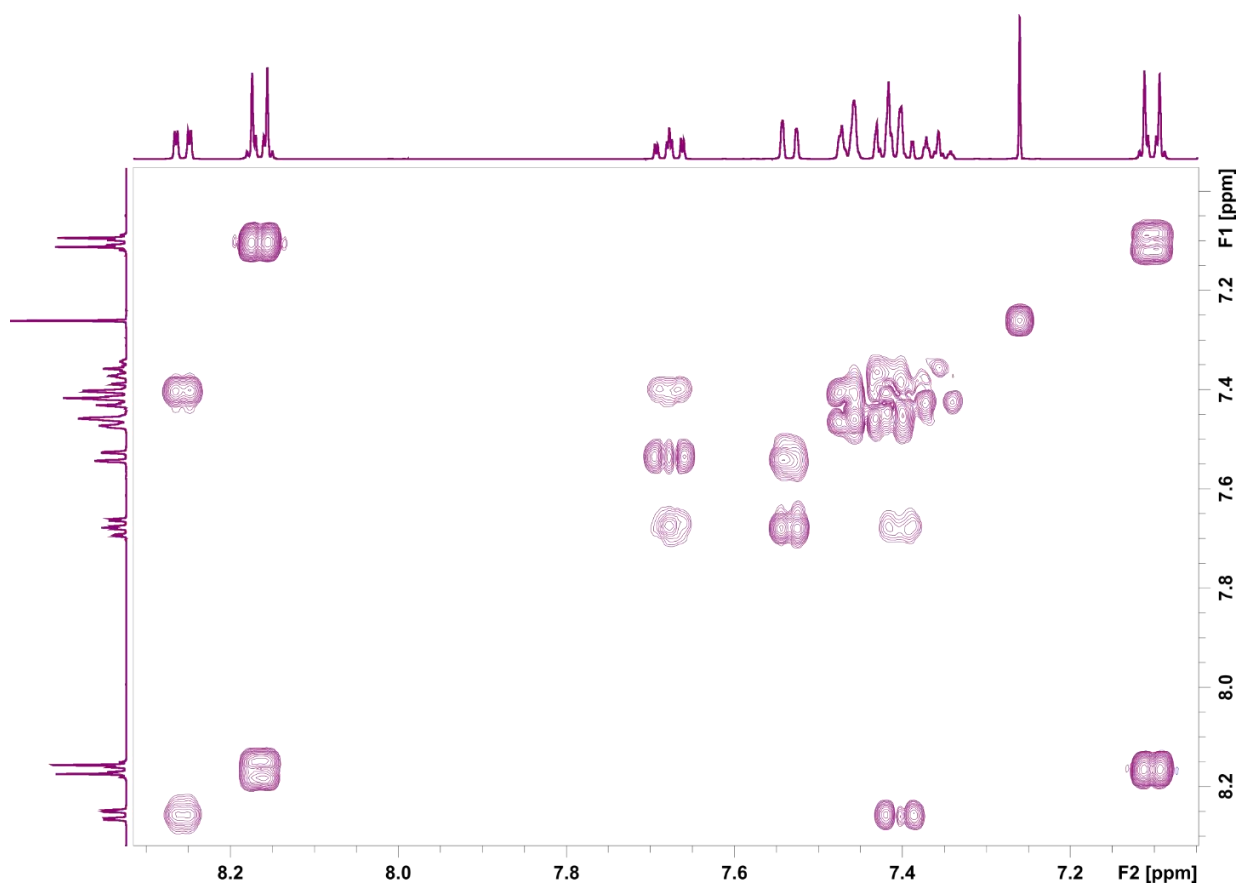


Figura 96 – Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABF em CDCl₃.

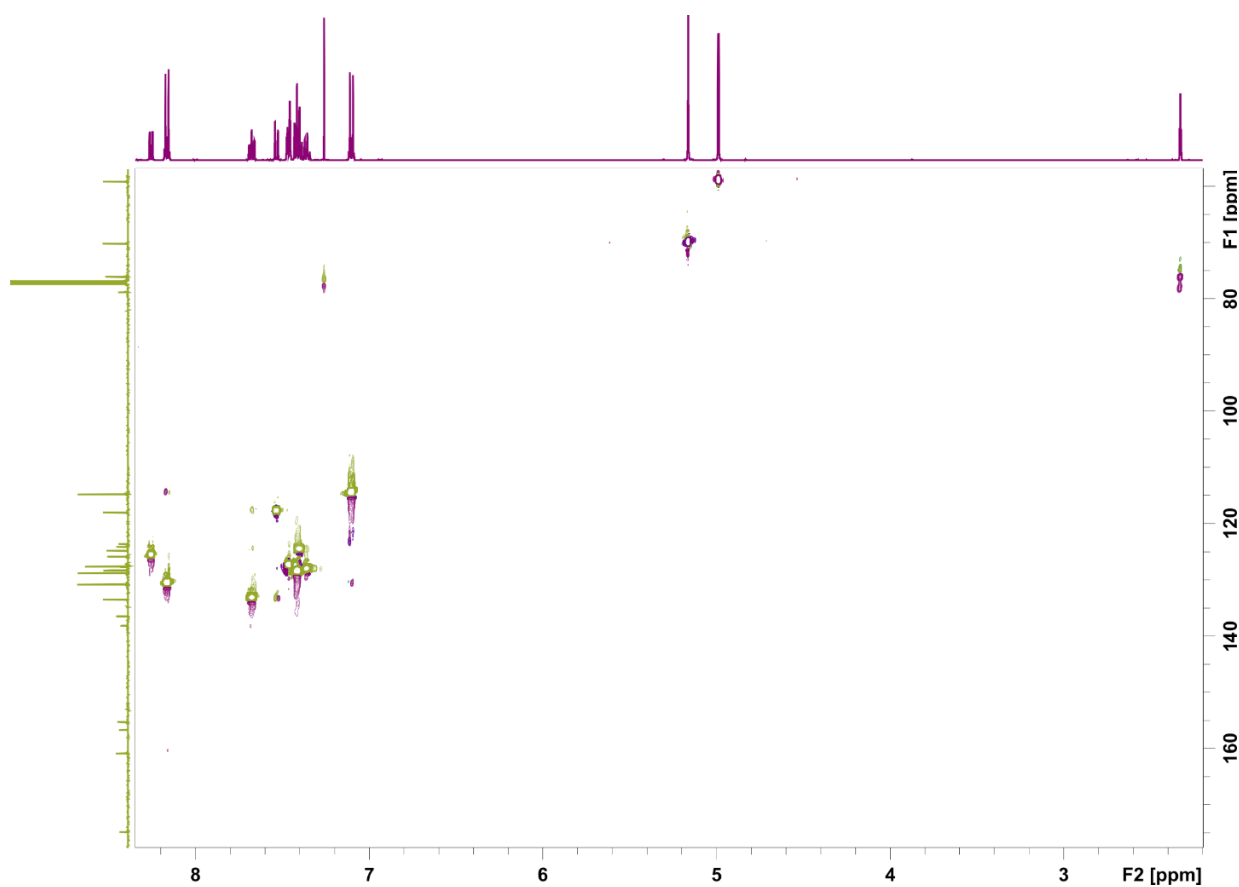


Figura 97 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABF em CDCl₃.

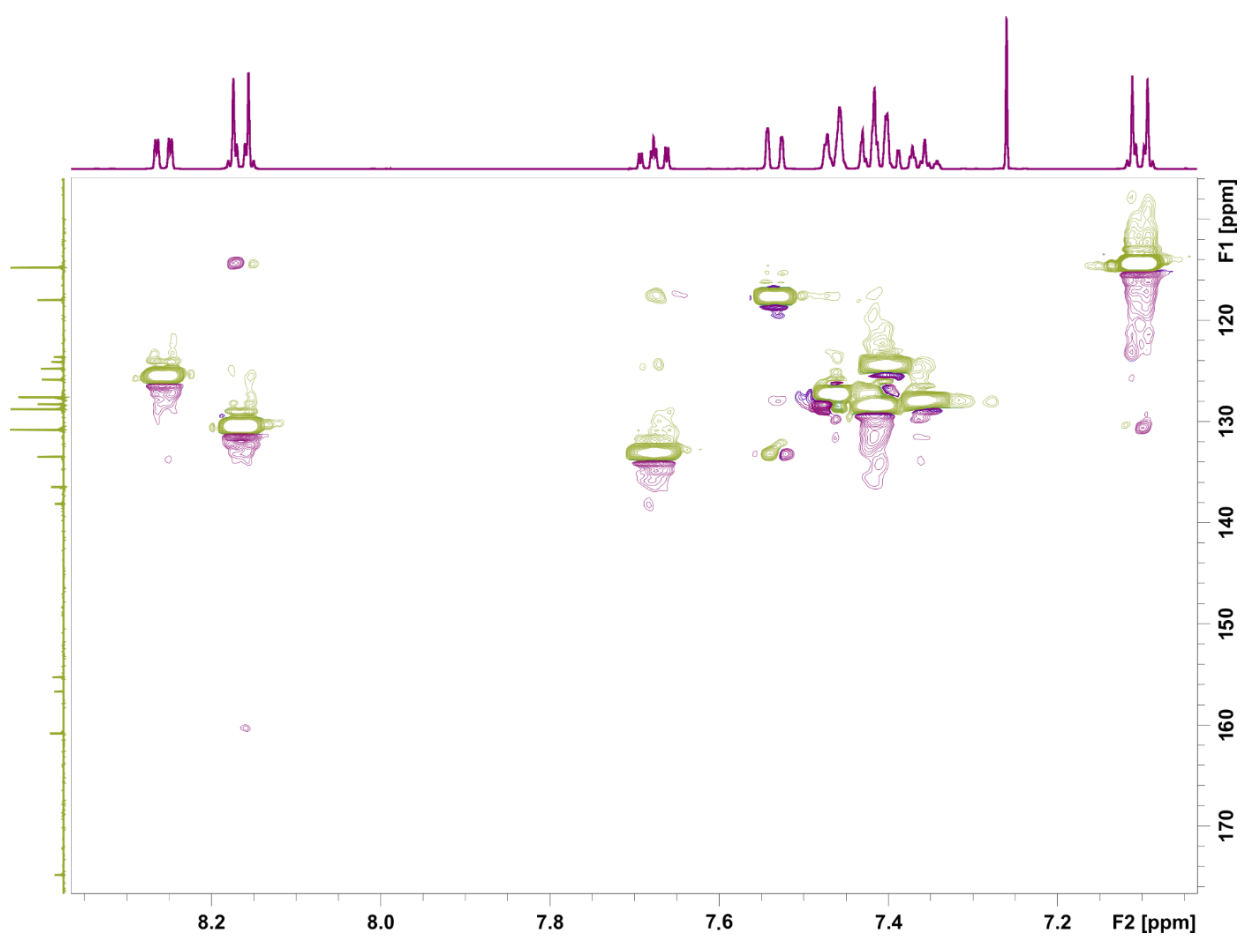


Figura 98 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABF em CDCl_3 .

D.2. Cosy e HSQC da ABFF

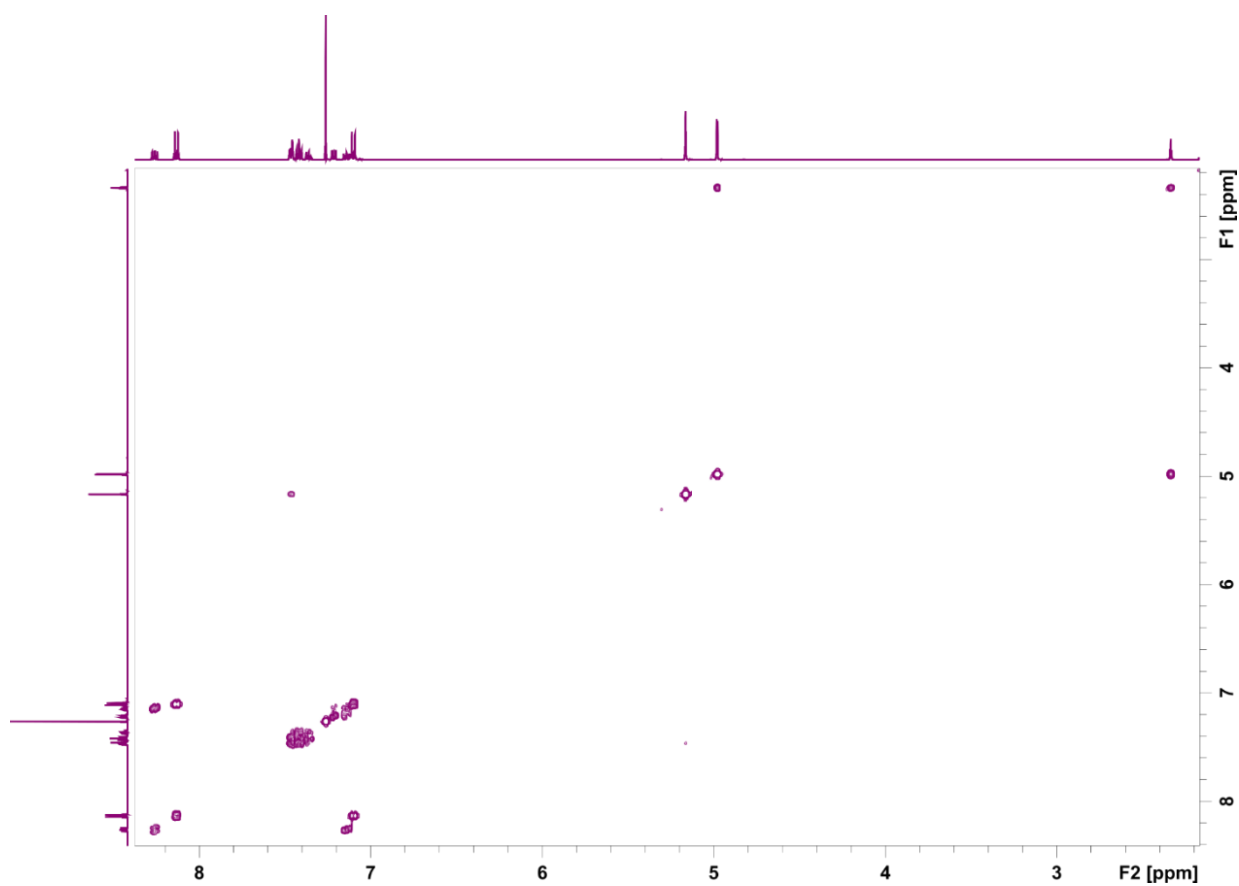


Figura 99 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABFF em CDCl_3 .

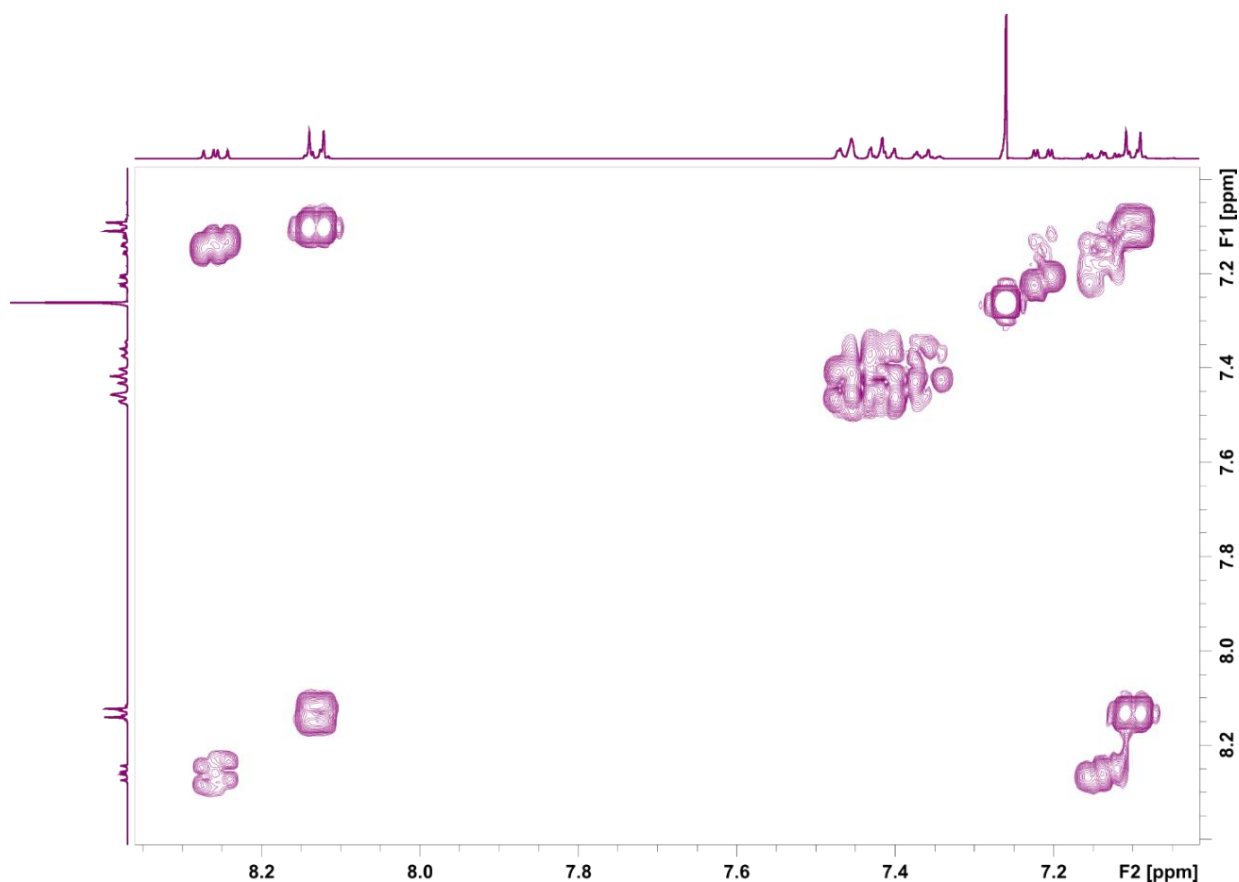


Figura 100 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da ABFF em CDCl₃.

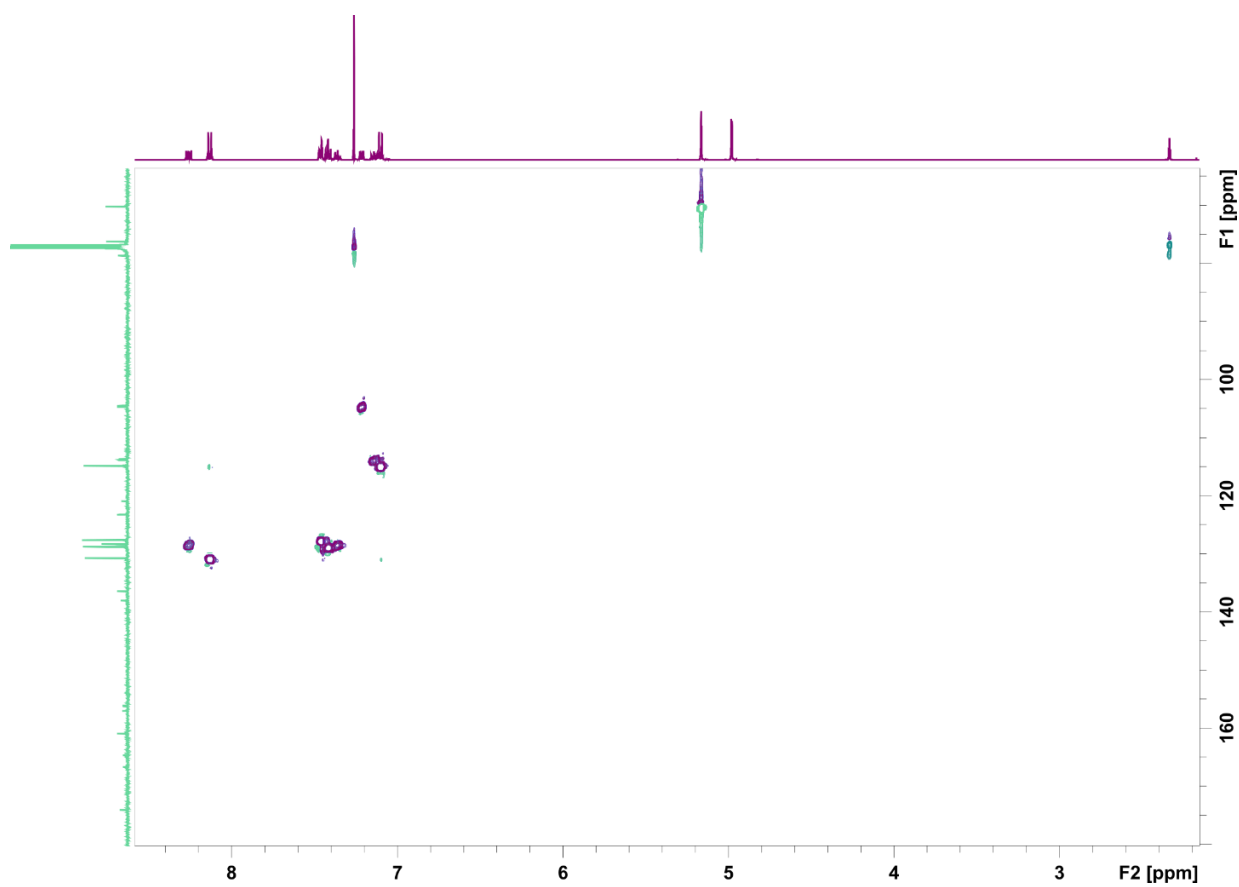


Figura 101 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABFF em CDCl₃.

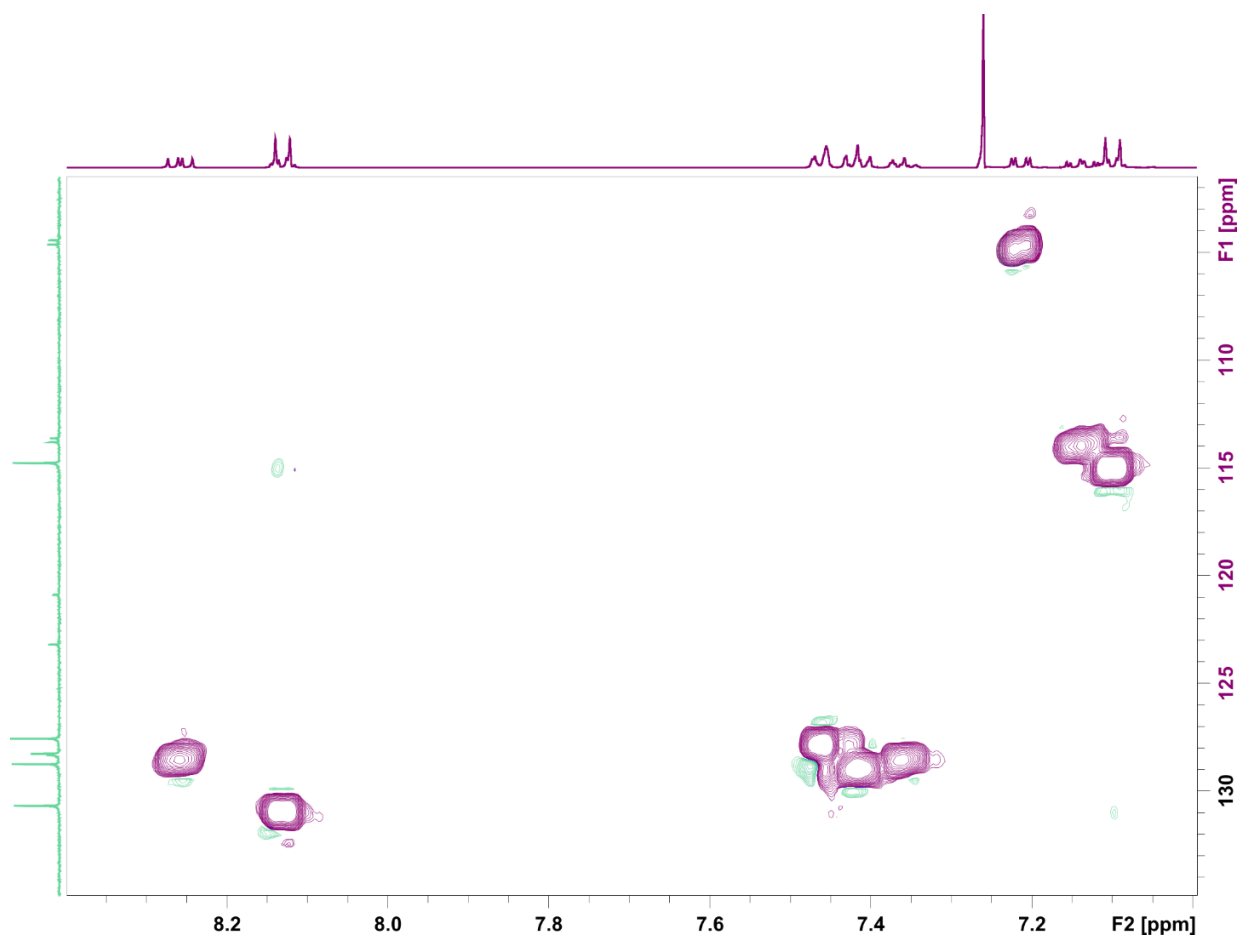


Figura 102 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da ABFF em CDCl_3 .

D.3. Cosy e HSQC da BBAMP

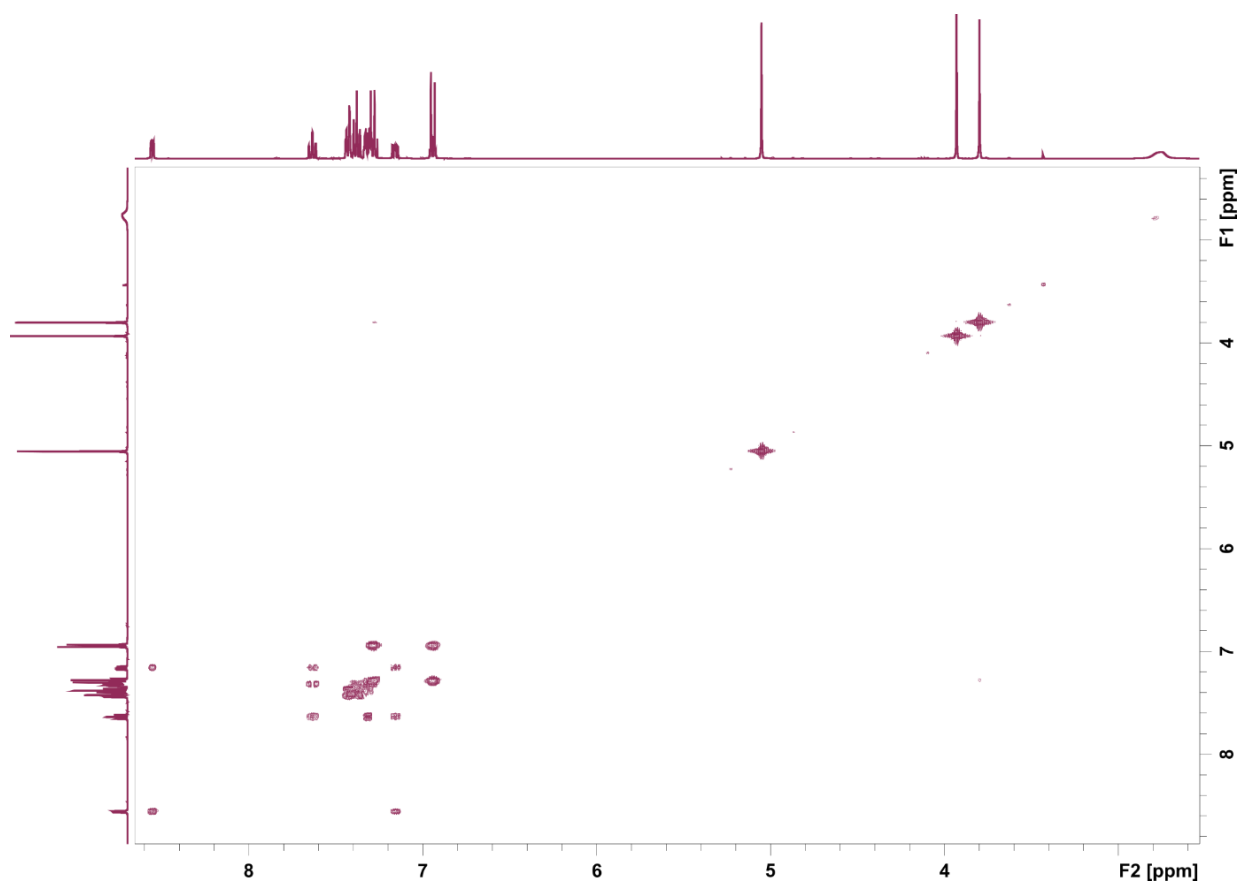


Figura 103 - Espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da BBAMP em CDCl₃.

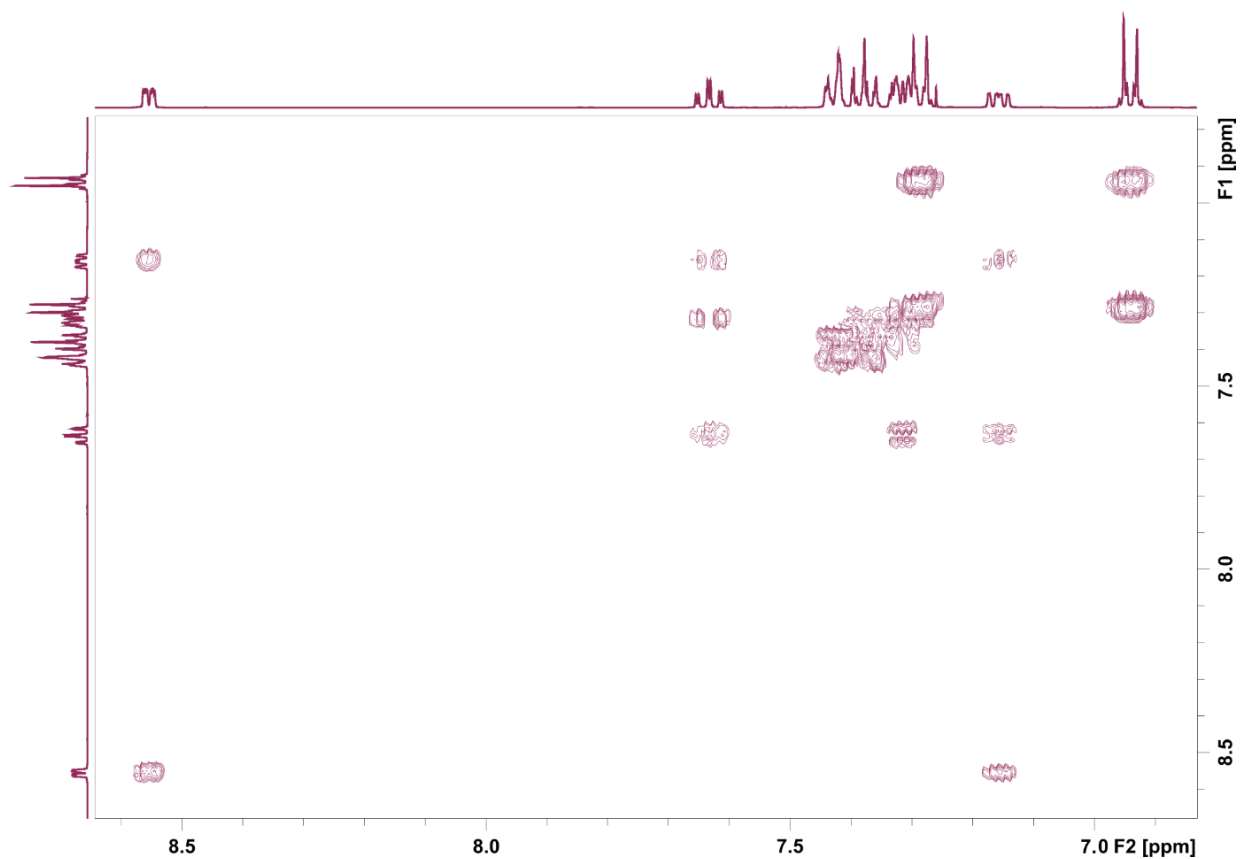


Figura 104 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de correlação de hidrogênio (cosy) da BBAMP em CDCl_3 .

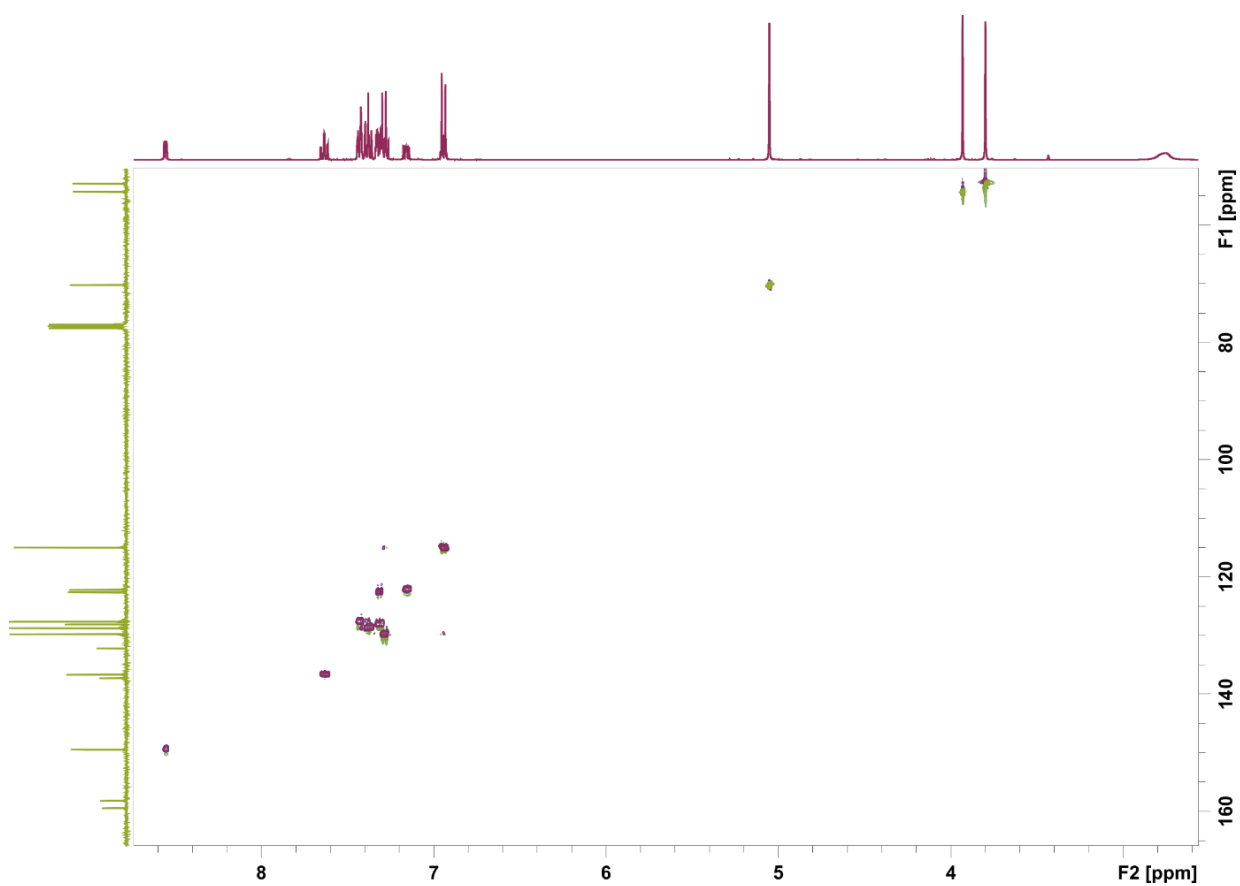


Figura 105 - Espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da BBAMP em CDCl_3 .

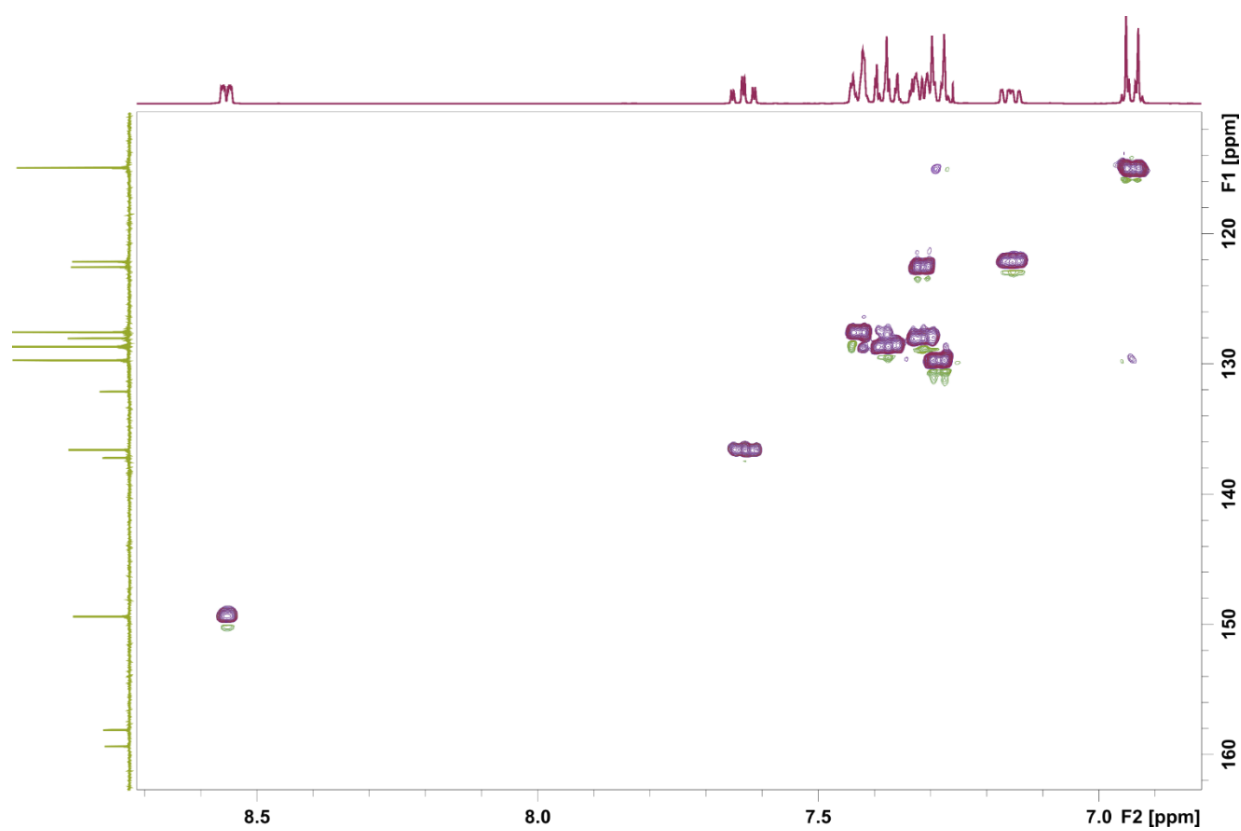


Figura 106 - Ampliação da região de aromáticos do espectro de coerência quântica única heteronuclear (HSQC) da BBAMP em CDCl_3 .

Apêndice E: Dados da Avaliação da Atividade Antiproliferativa

E.1 – Atividade Antiproliferativa das Chalconas BC e BCF e Seus complexos de Cu(II)

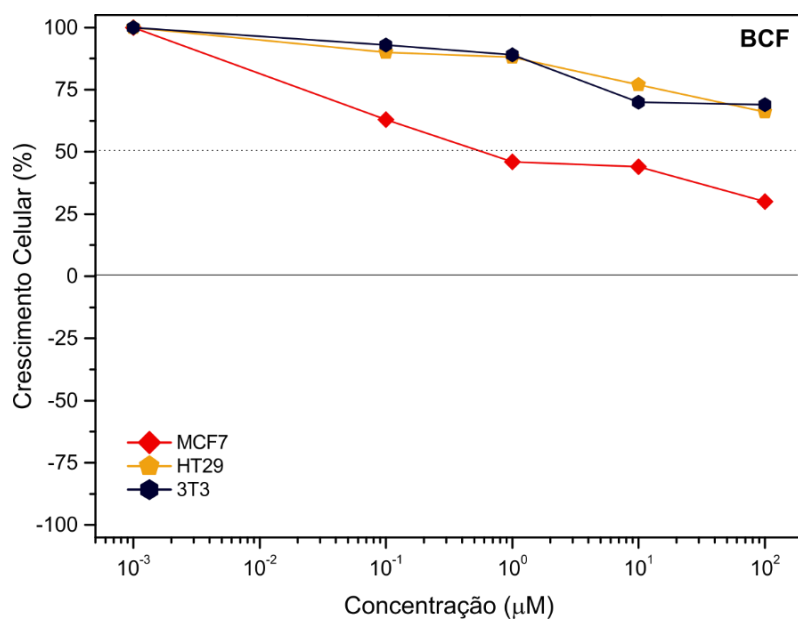


Figura 107 - Crescimento celular em função da concentração da BCF (0,1 - 100 μM).

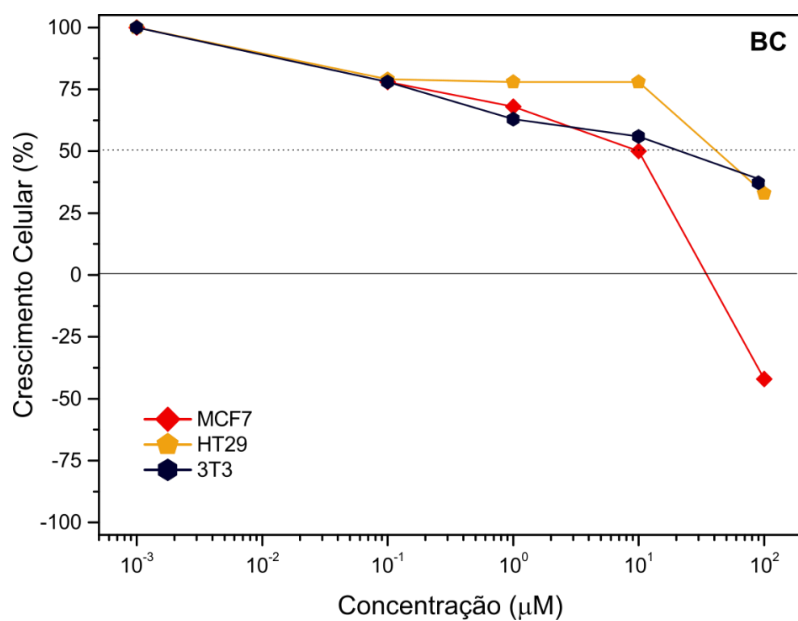


Figura 108 – Crescimento celular em função da concentração da BC (0,1 - 100 μM).

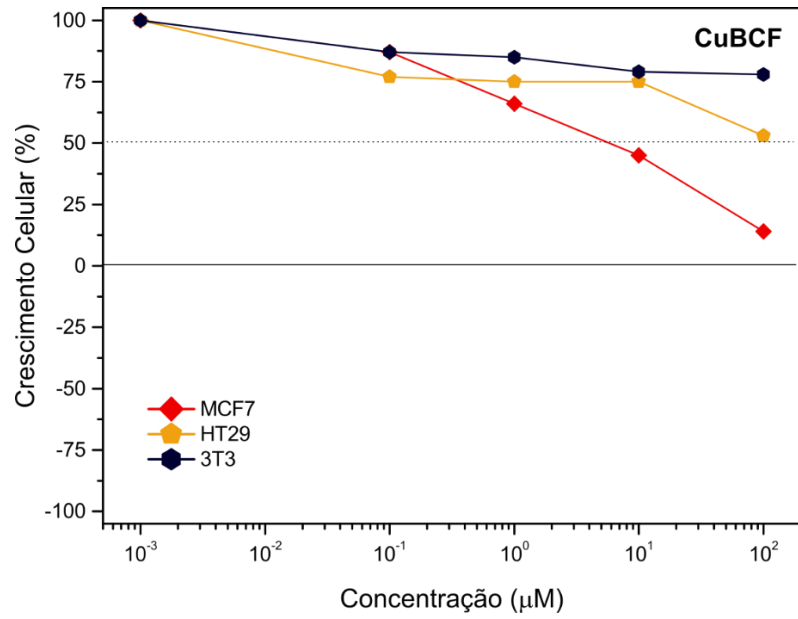


Figura 109 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCF (0,1 - 100 μM).

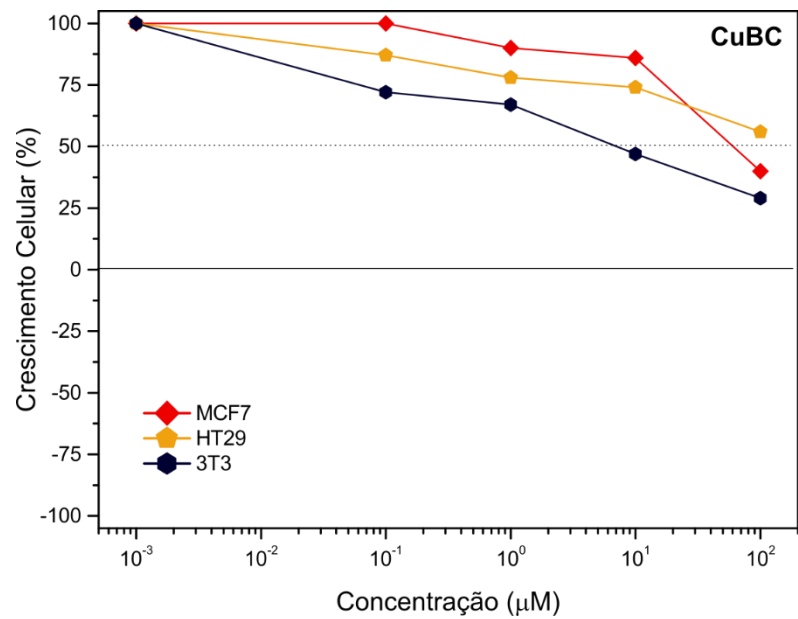


Figura 110 - Crescimento celular em função da concentração do CuBC (0,1 - 100 μM).

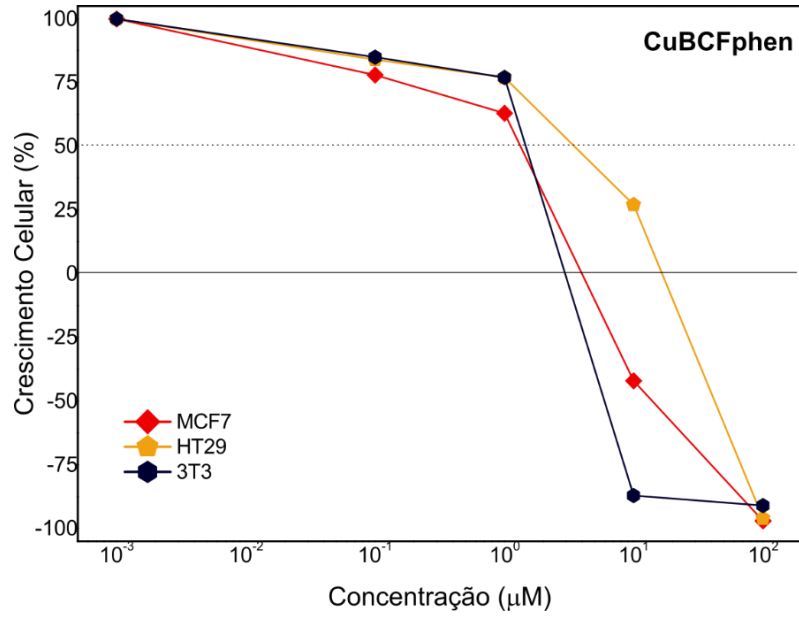


Figura 111 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCFphen (0,1 - 100 μM).

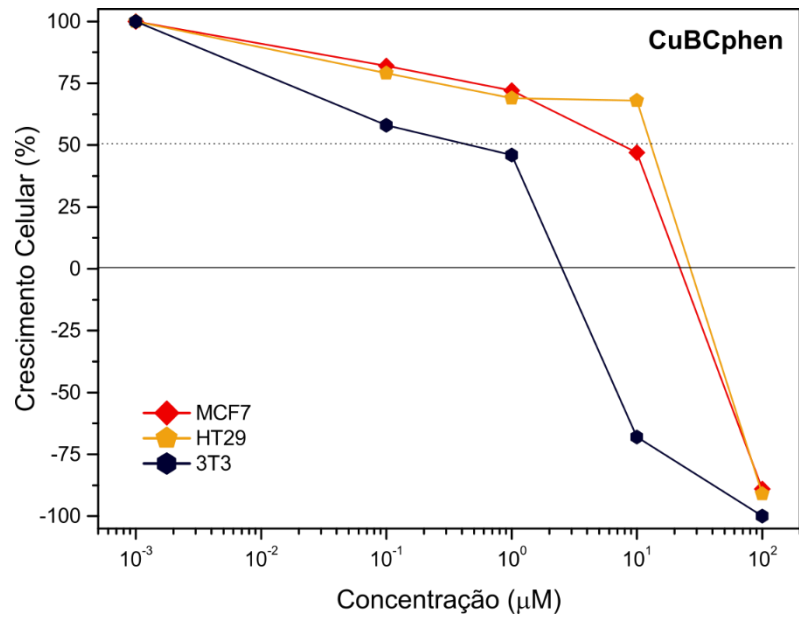


Figura 112 - Crescimento celular em função da concentração do CuBCphen (0,1 - 100 μM).

E.2 - Atividade Antiproliferativa da BBAMP.HCl e dos Complexos da BBAMP

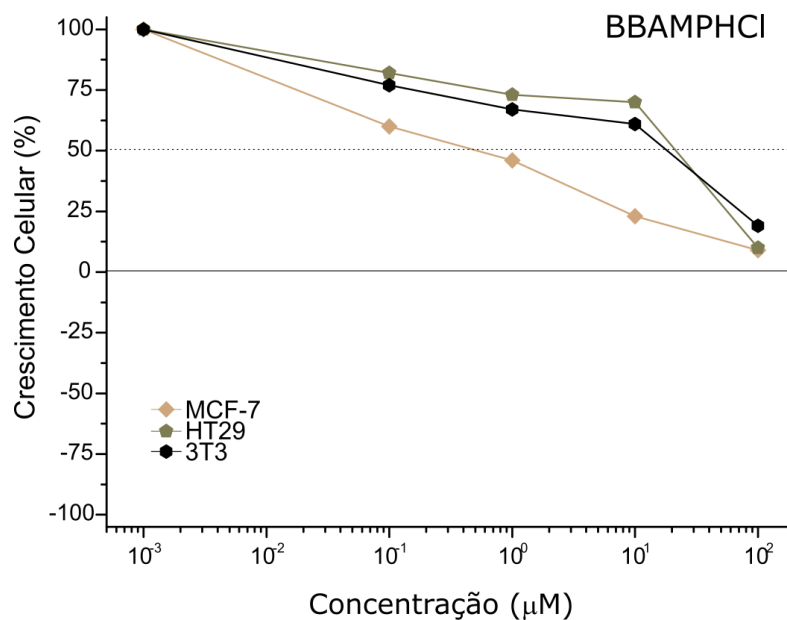


Figura 113 – Crescimento celular em função da concentração da BBAMP.HCl na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.

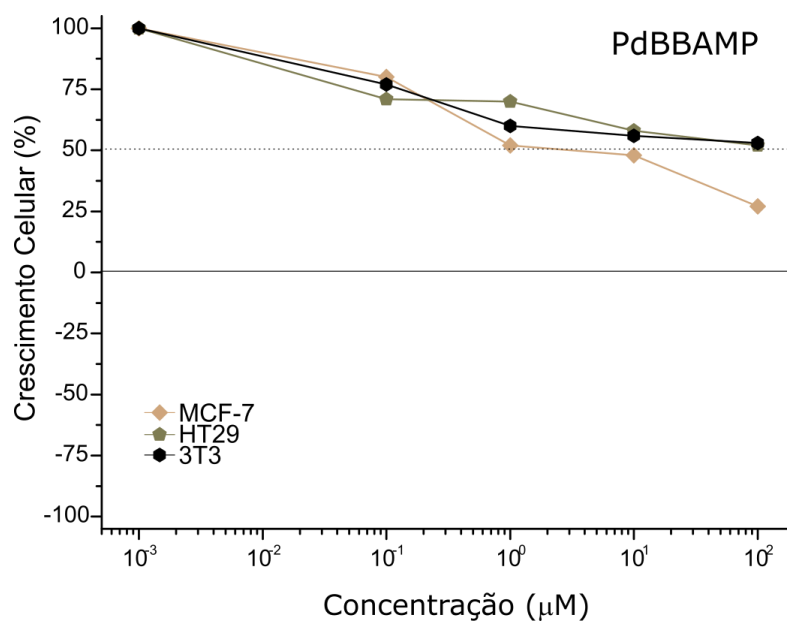


Figura 114 - Crescimento celular em função da concentração do PdBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.

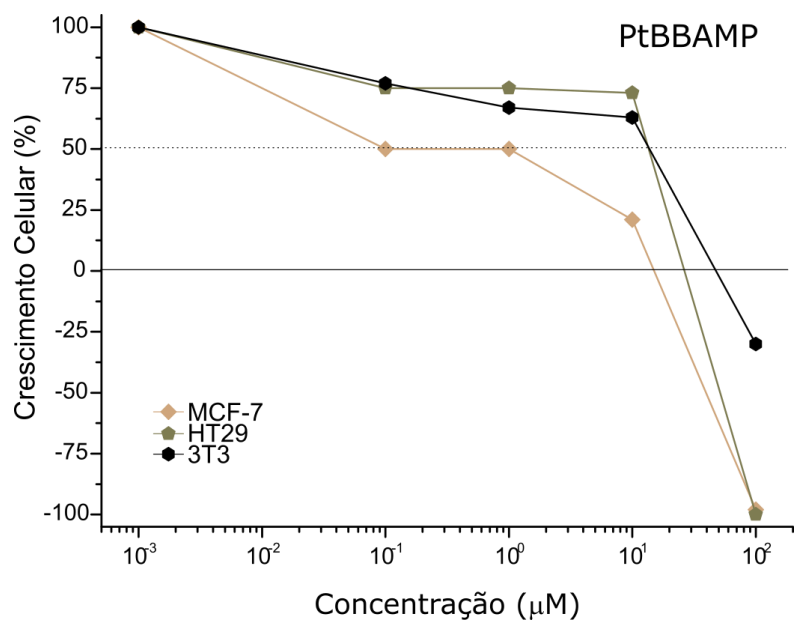


Figura 115 - Crescimento celular em função da concentração da PtBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.

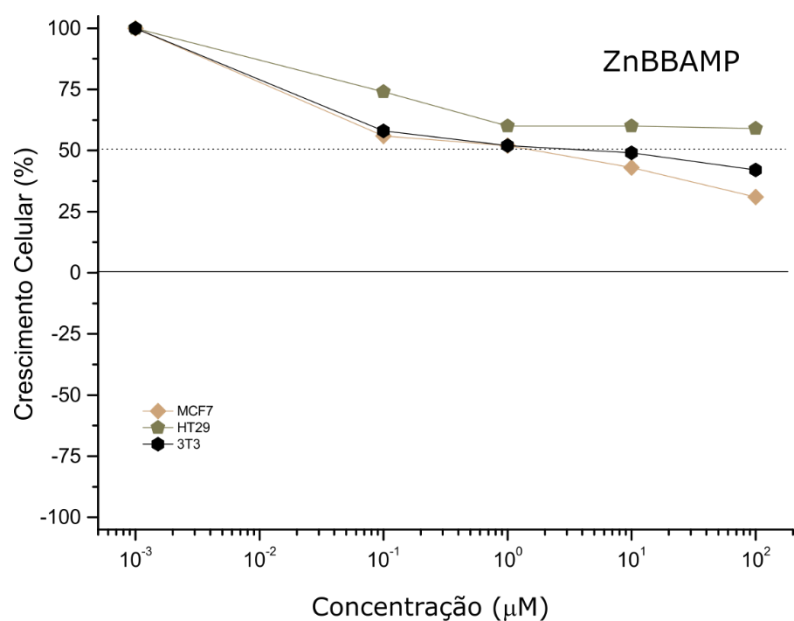


Figura 116 - Crescimento celular em função da concentração da ZnBBAMP na avaliação preliminar da atividade antiproliferativa.

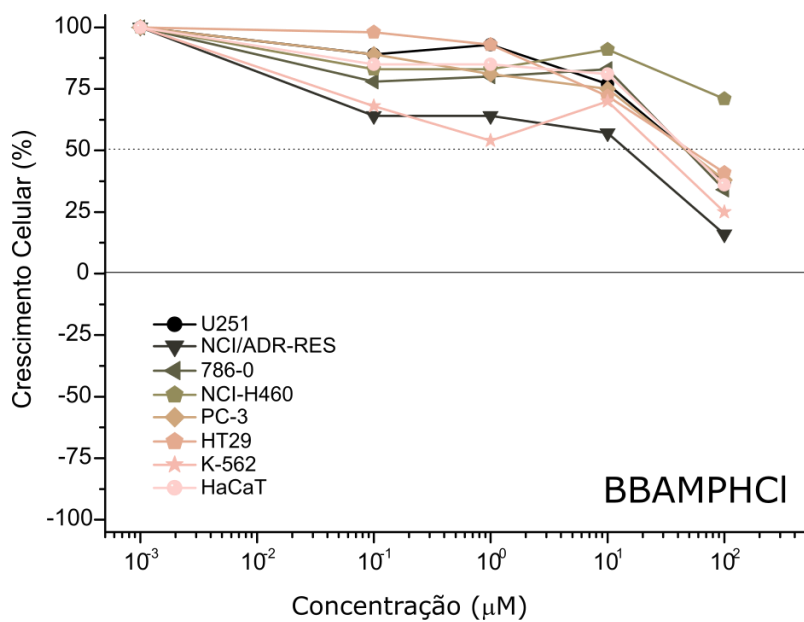


Figura 117 – Crescimento celular em função da concentração da BBAMP.HCl em um painel de linhagens celulares para avaliação da atividade antiproliferativa.

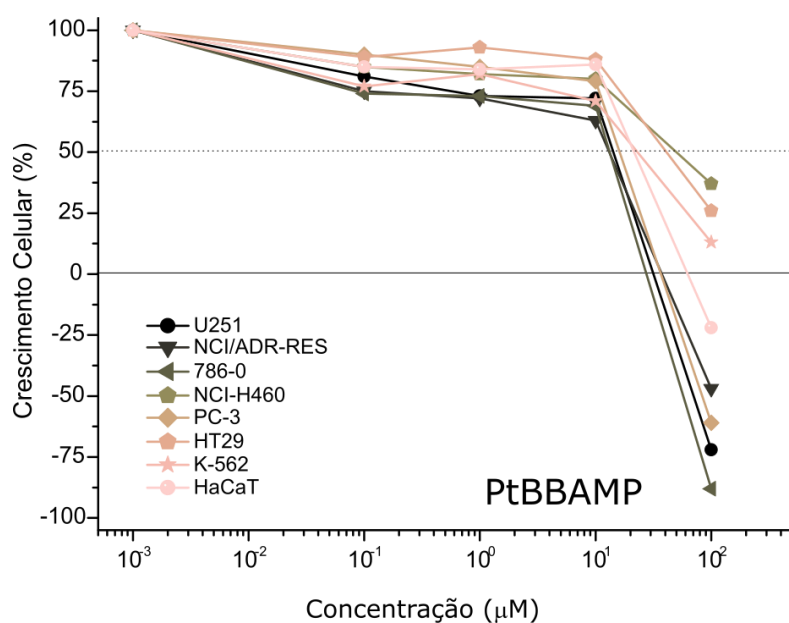


Figura 118 - Crescimento celular em função da concentração do PtBBAMP em um painel de linhagens celulares para avaliação da atividade antiproliferativa.

Apêndice F: Dados da Avaliação da Atividade Leishmanicida

F.1 - Avaliação da Atividade Leishmanicida das Chalconas BC e BCF e seus Complexos

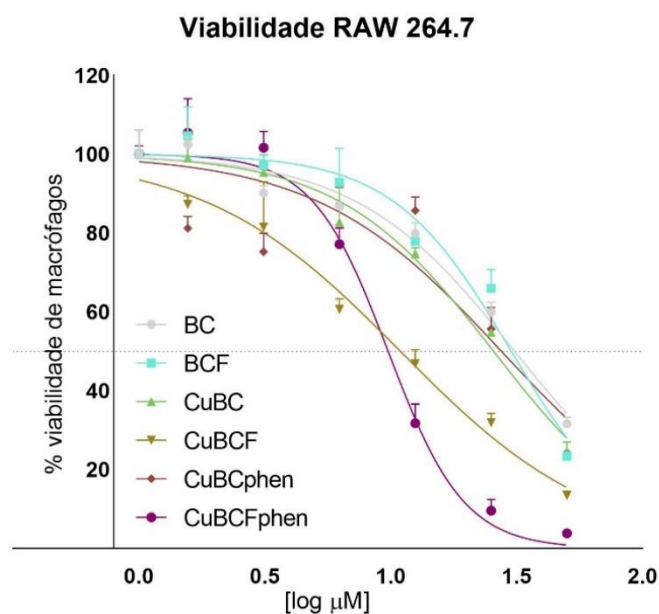


Figura 119 - Viabilidade celular de macrófagos RAW avaliada para cada composto.

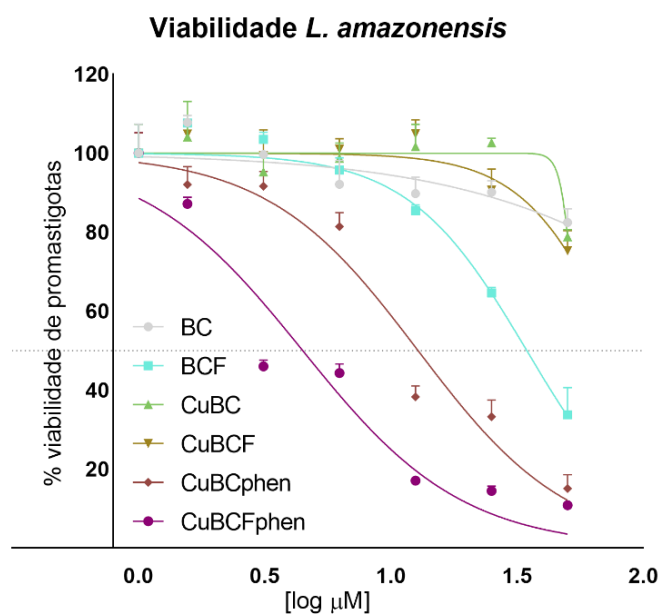


Figura 120 - Viabilidade celular de promastigotas de *L. amazonensis* avaliada para cada composto.

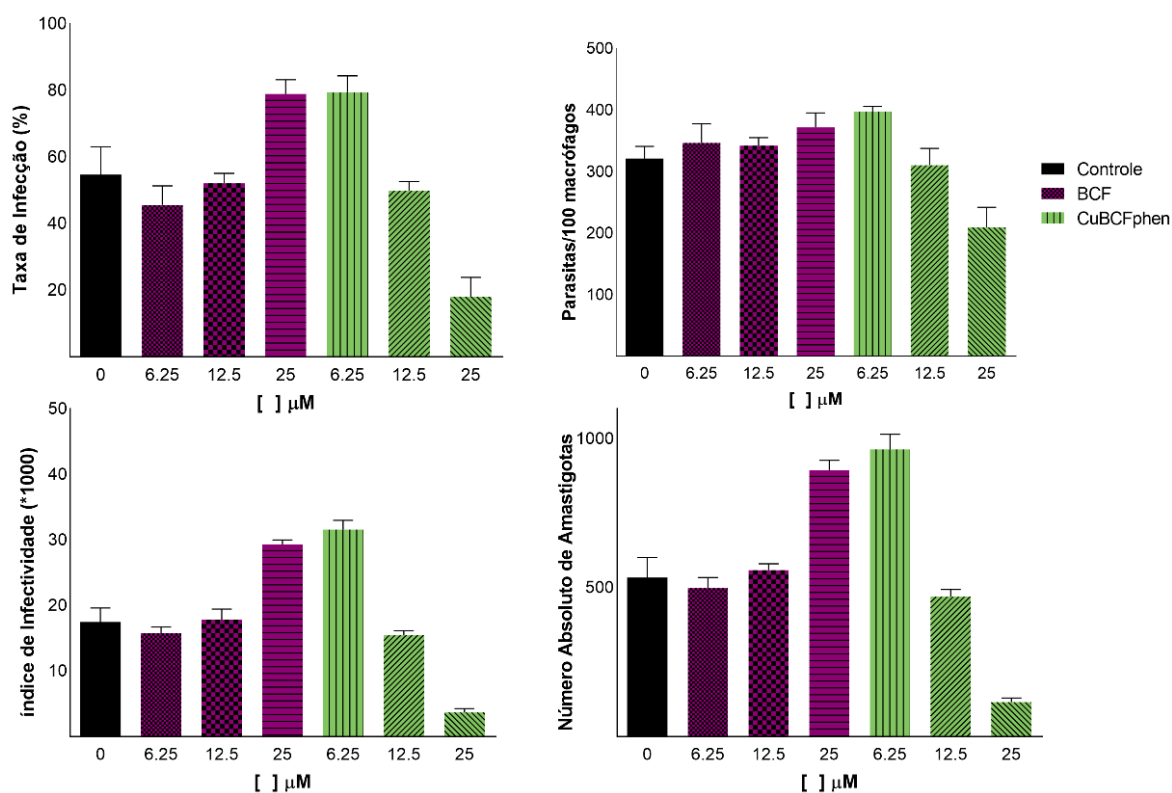


Figura 121 - Taxa de infecção, índice de infectividade, taxa de parasitas por 100 macrófagos e número absoluto de amastigotas quando tratadas com BCF e CuBCFphen.

F.2 - Avaliação da Atividade Leishmanicida da BBAMP.HCl e dos Complexos da BBAMP

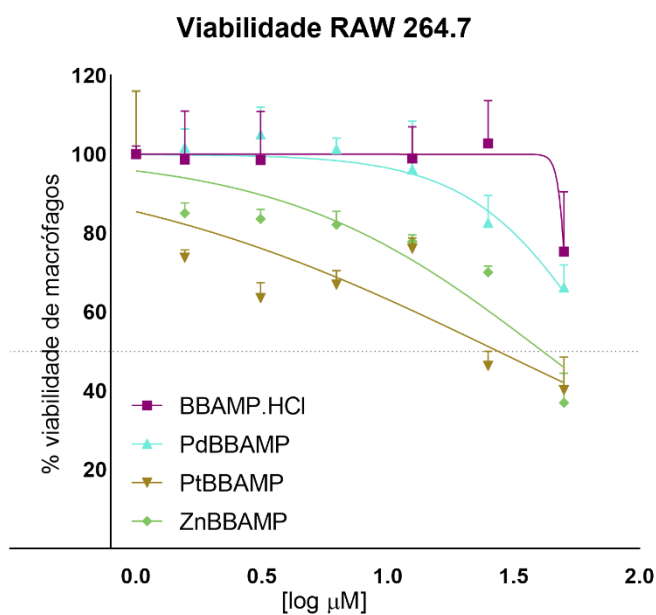


Figura 122 - Viabilidade celular de macrófagos RAW avaliada para cada composto.

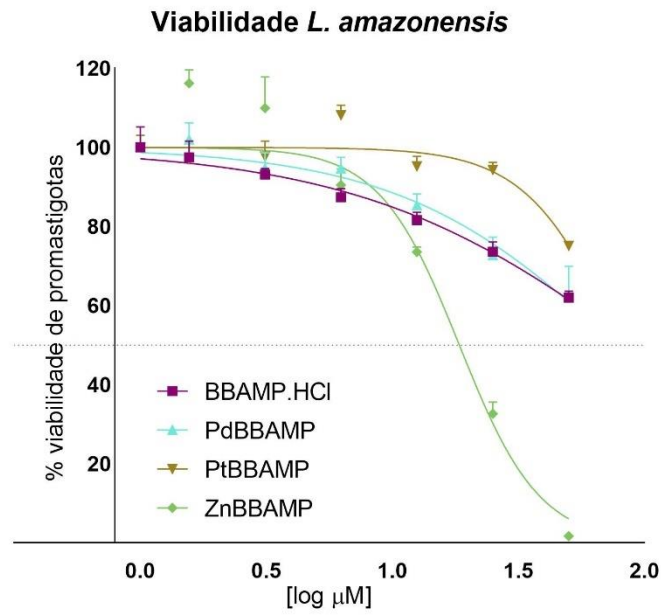


Figura 123 - Viabilidade celular de promastigotas de *L. amazonensis* avaliada para cada composto.

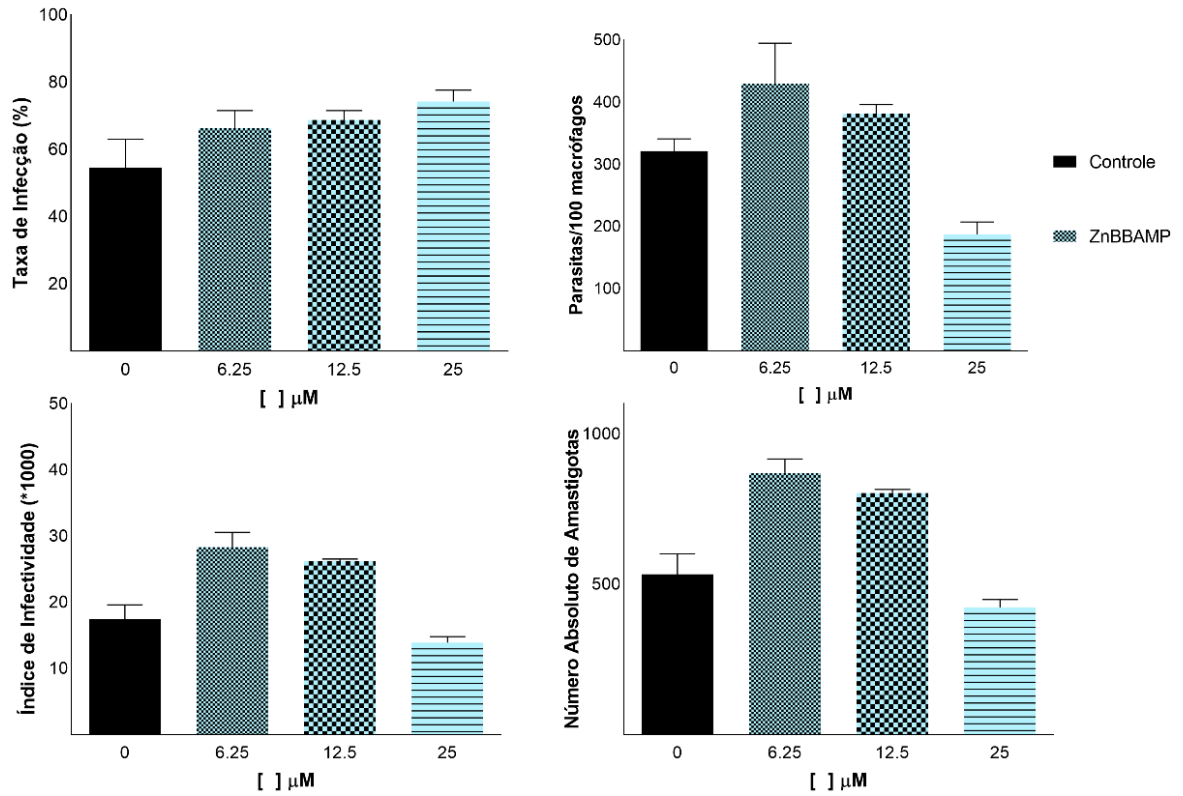


Figura 124 - Taxa de infecção, índice de infectividade, taxa de parasitas por 100 macrófagos e número absoluto de amastigotas quando tratadas ZnBBAMP.

Apêndice G: Dados da Avaliação da Atividade Anti-SARS-CoV-2

G.1 - Avaliação da Atividade Anti-SARS-CoV-2 das Chalconas BC e BCF e seus Complexos

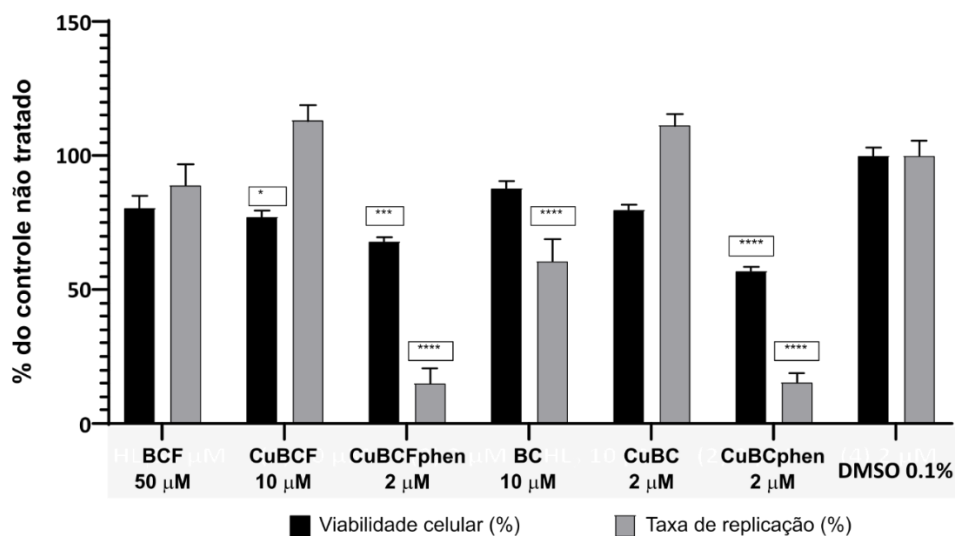


Figura 125 - Inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade das chalconas e dos seus complexos de cobre(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.

G.2 - Avaliação da Atividade Anti-SARS-CoV-2 das BBAMP.HCl e dos Complexos da BBAMP

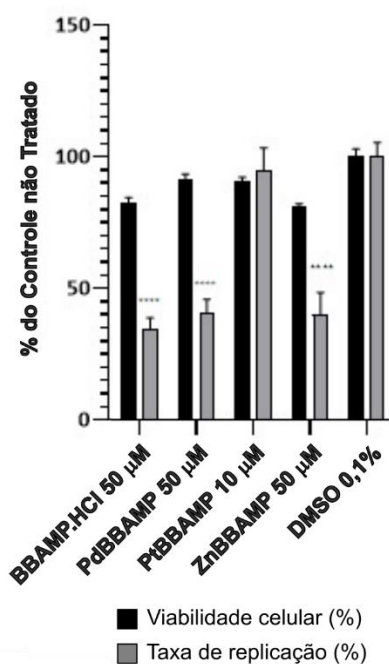


Figura 126 - Inibição da replicação de SARS-CoV-2 e citotoxicidade da BBAMP.HCl e dos complexos de paládio(II), platina(II) e zinco(II) contra a linhagem celular A549-ACE2-TRPMSS2.

Apêndice H: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C Completos com Informações Adicionais.

H.1 - Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das Chalconas BC e BCF

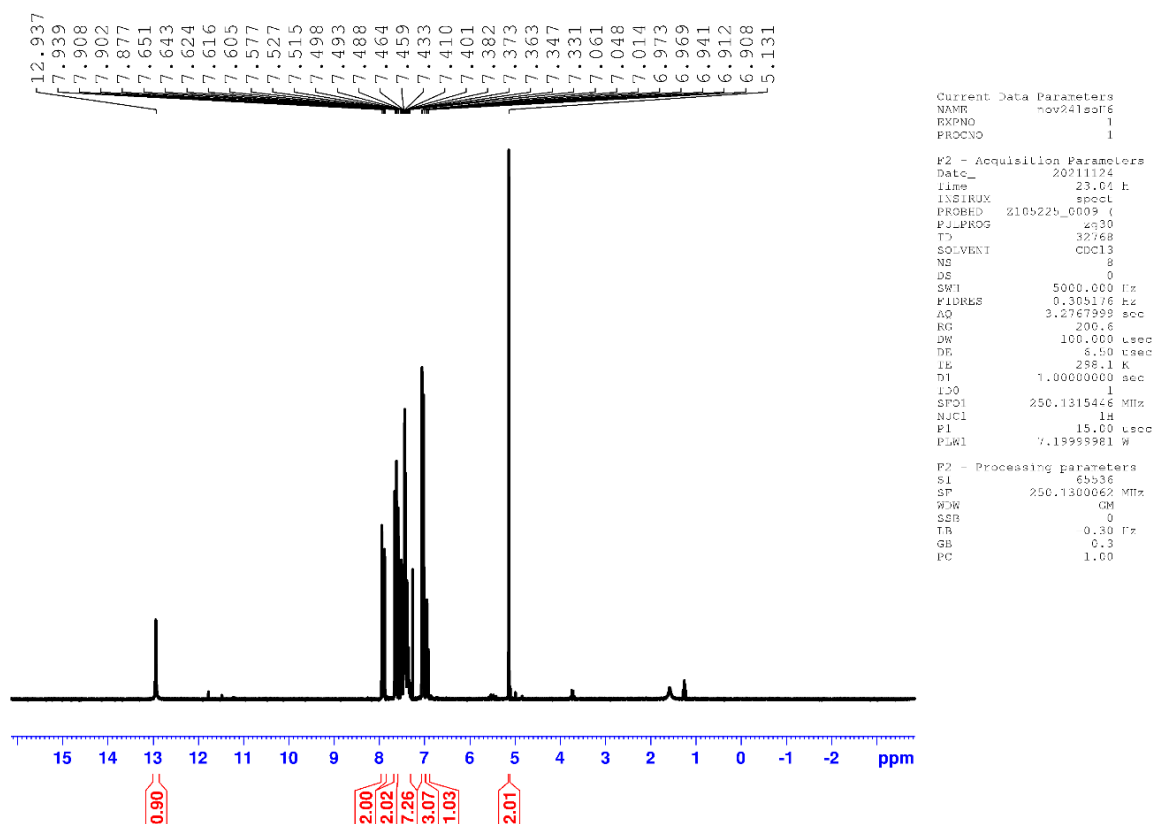


Figura 127 - Espectro de RMN de ^1H completo da BC em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250MHz.

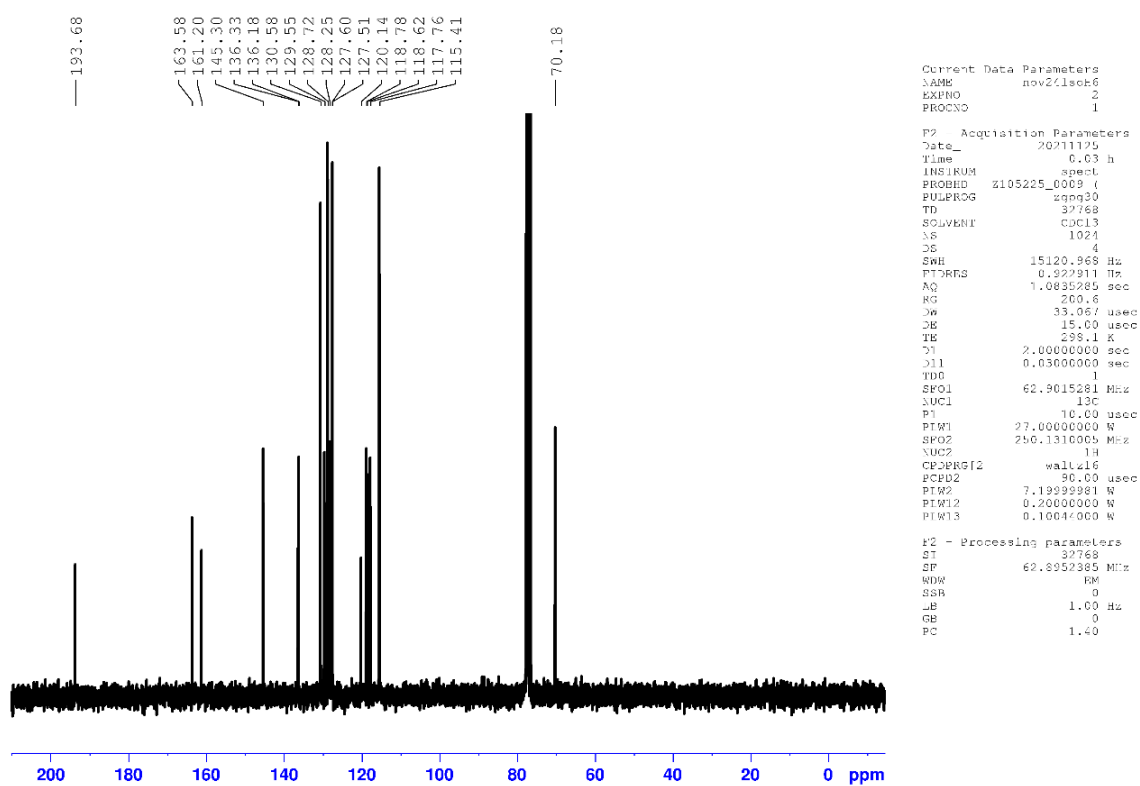


Figura 128 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BC em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.

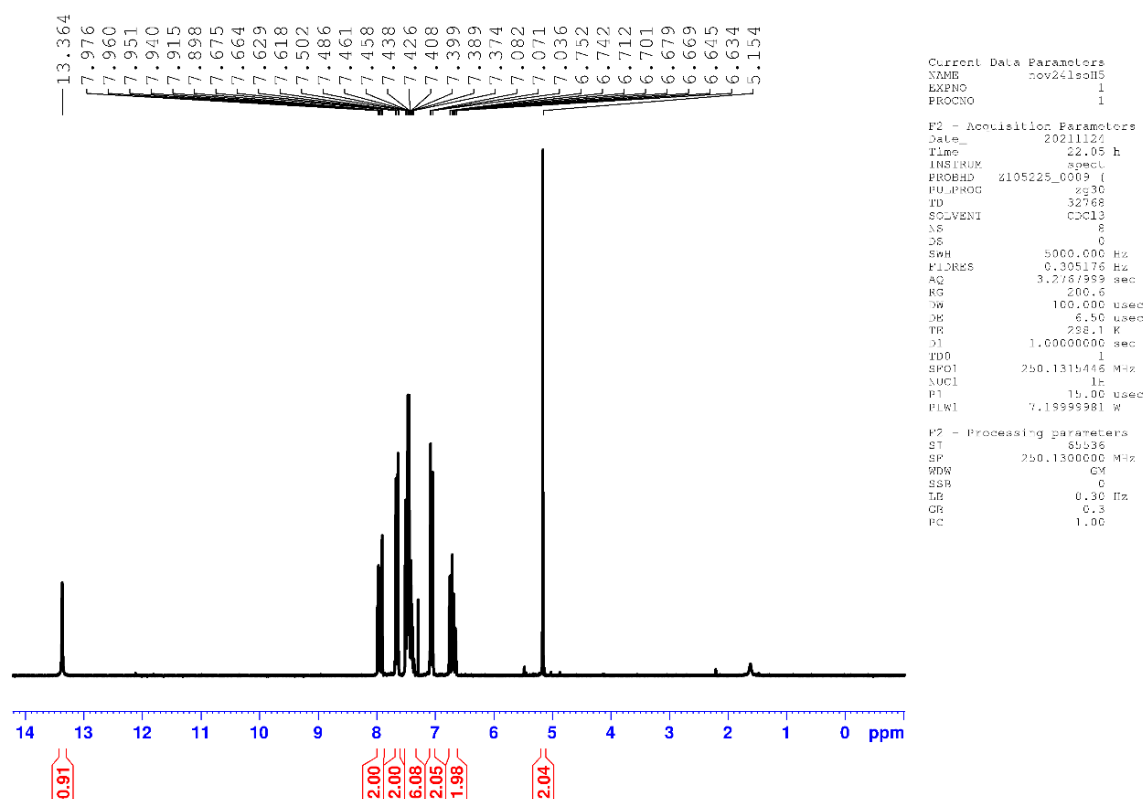


Figura 129 - Espectro de RMN de ^1H completo da BCF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

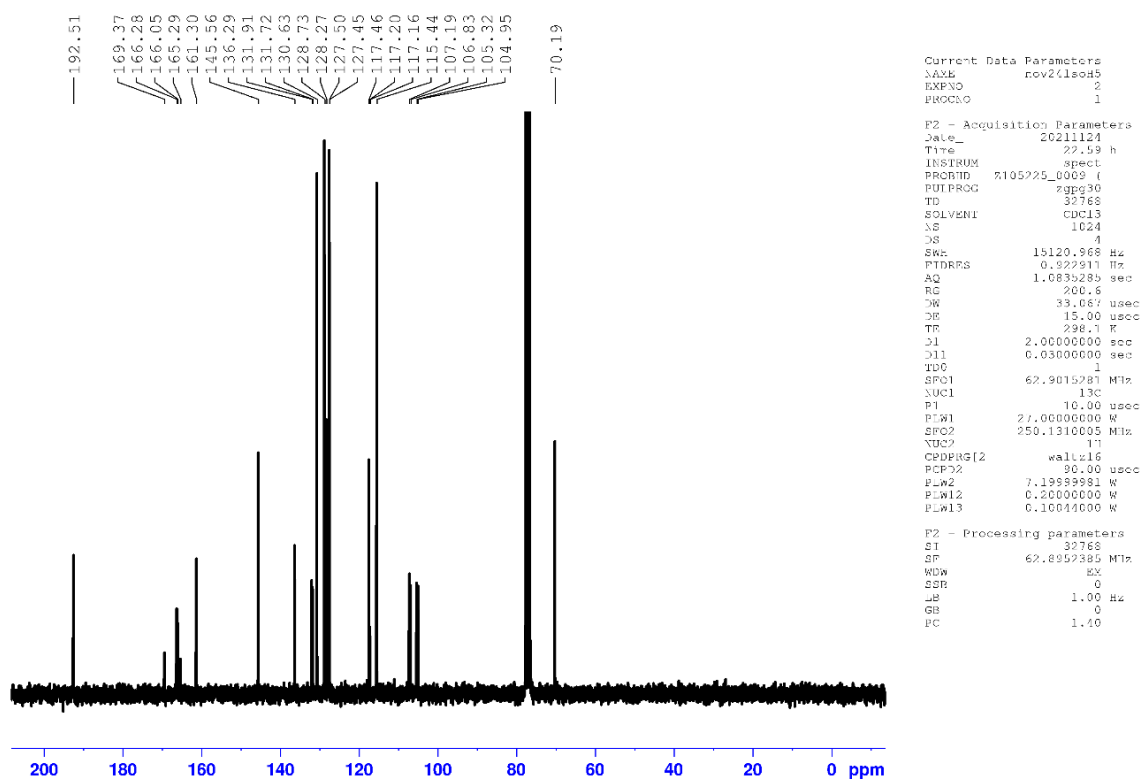


Figura 130 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BCF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 63 MHz.

H.2 - Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos Flavonóis, das 3-O-propargilflavonas e seus Complexos de Au(I)

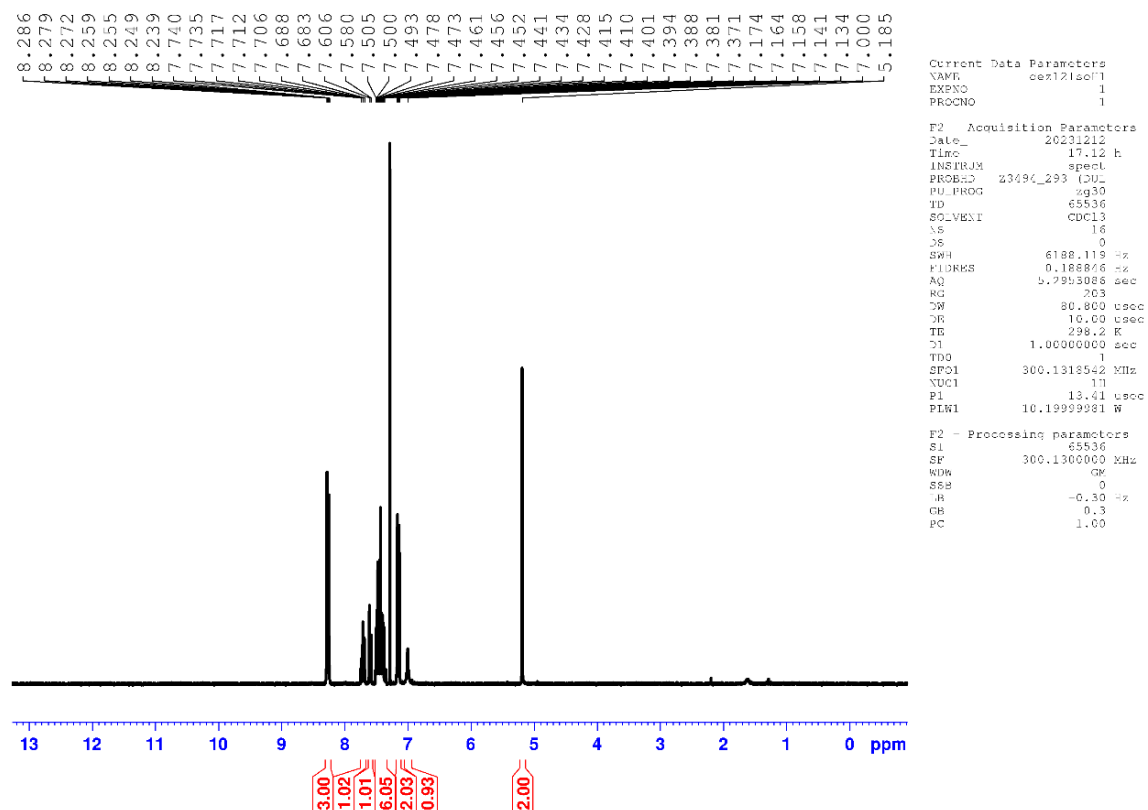


Figura 131 - Espectro de RMN de ^1H completo da BFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 300MHz.

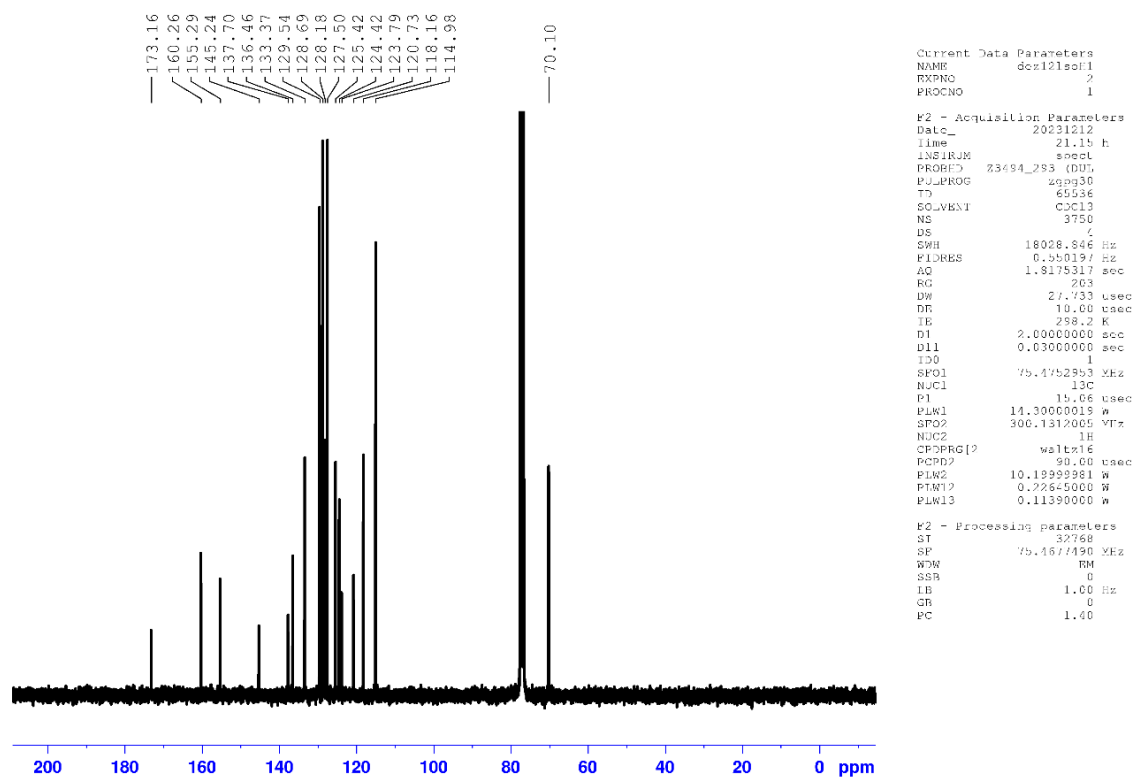


Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo Bruker AvanceII+, 76 MHz.

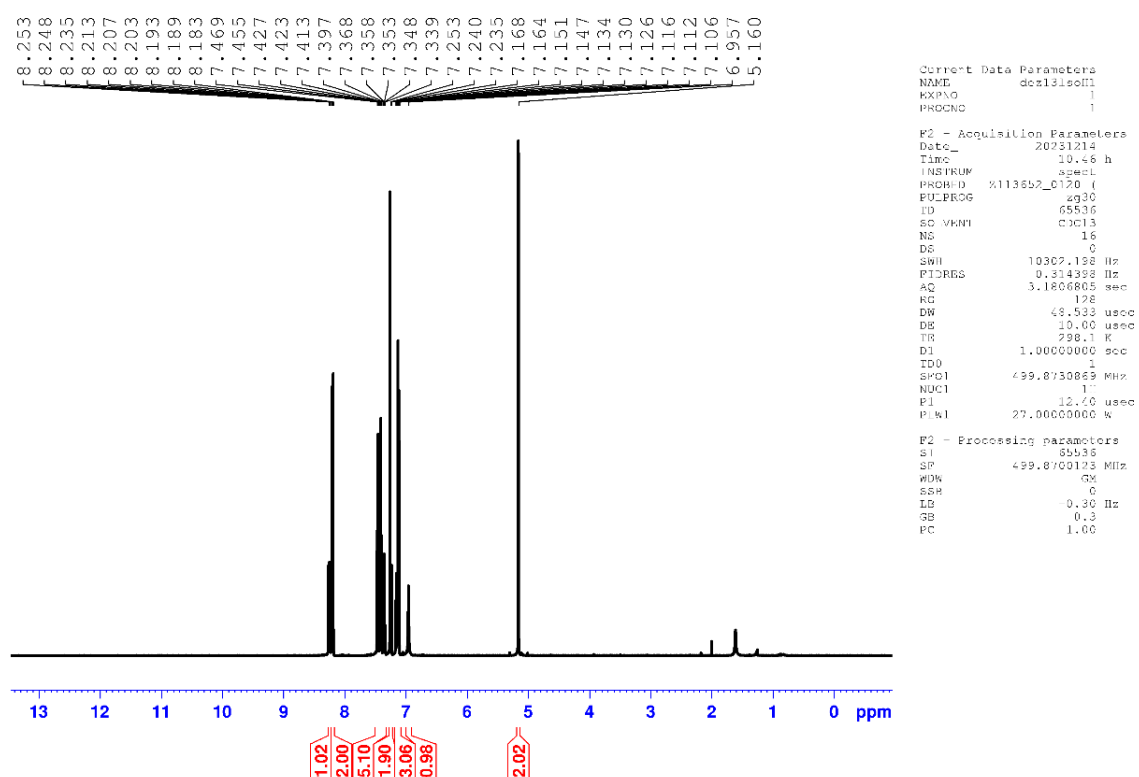


Figura 133 - Espectro de RMN de ^1H completo da BFFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.

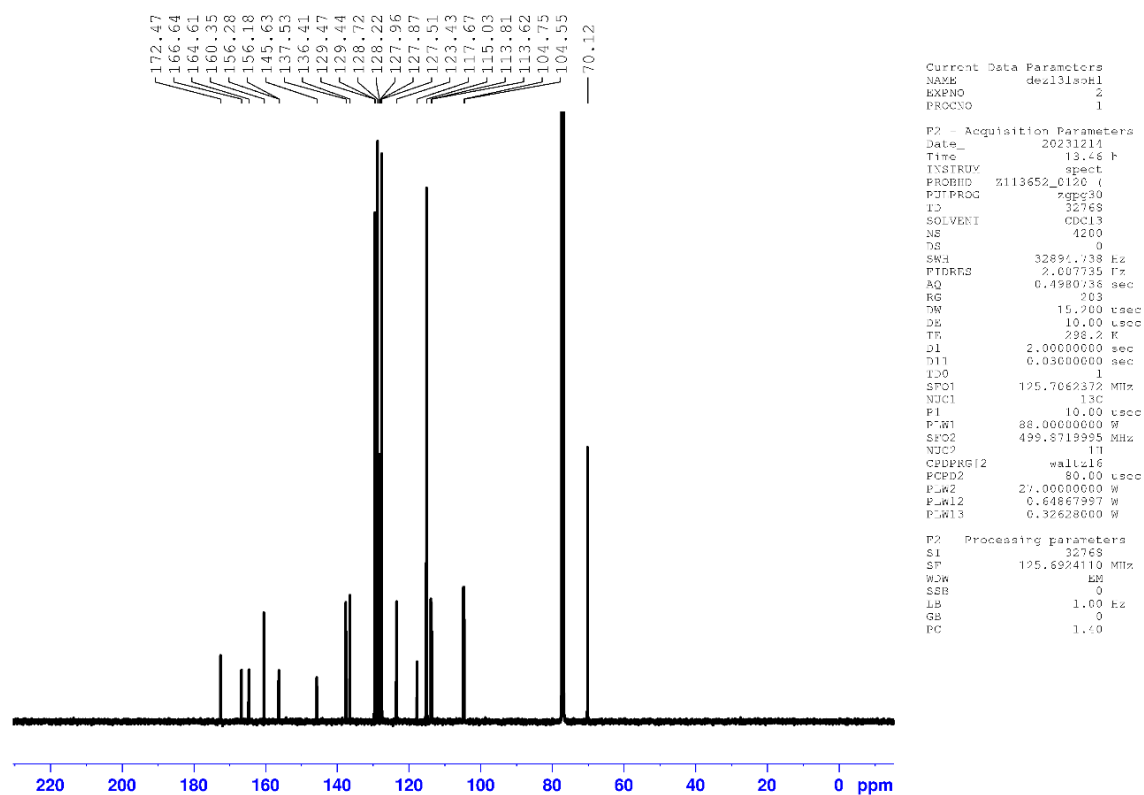


Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da BFFOH em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.

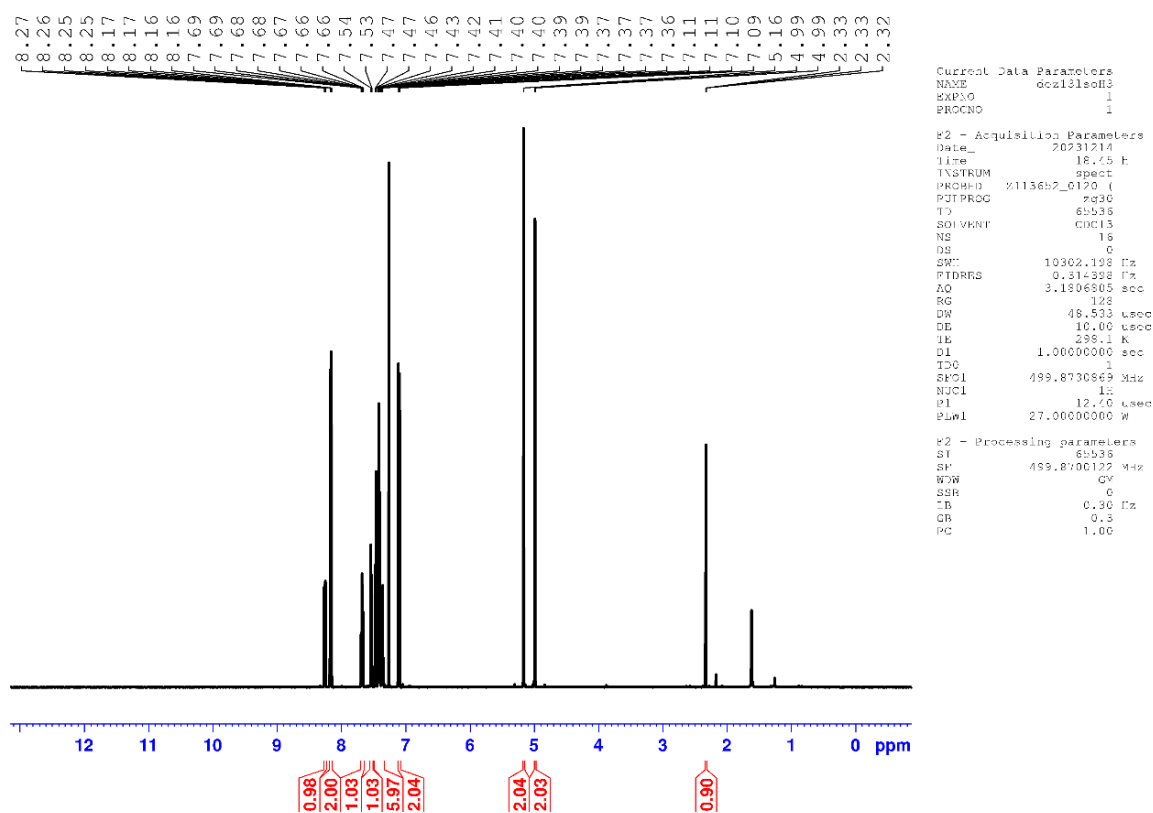


Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H completo da ABF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.

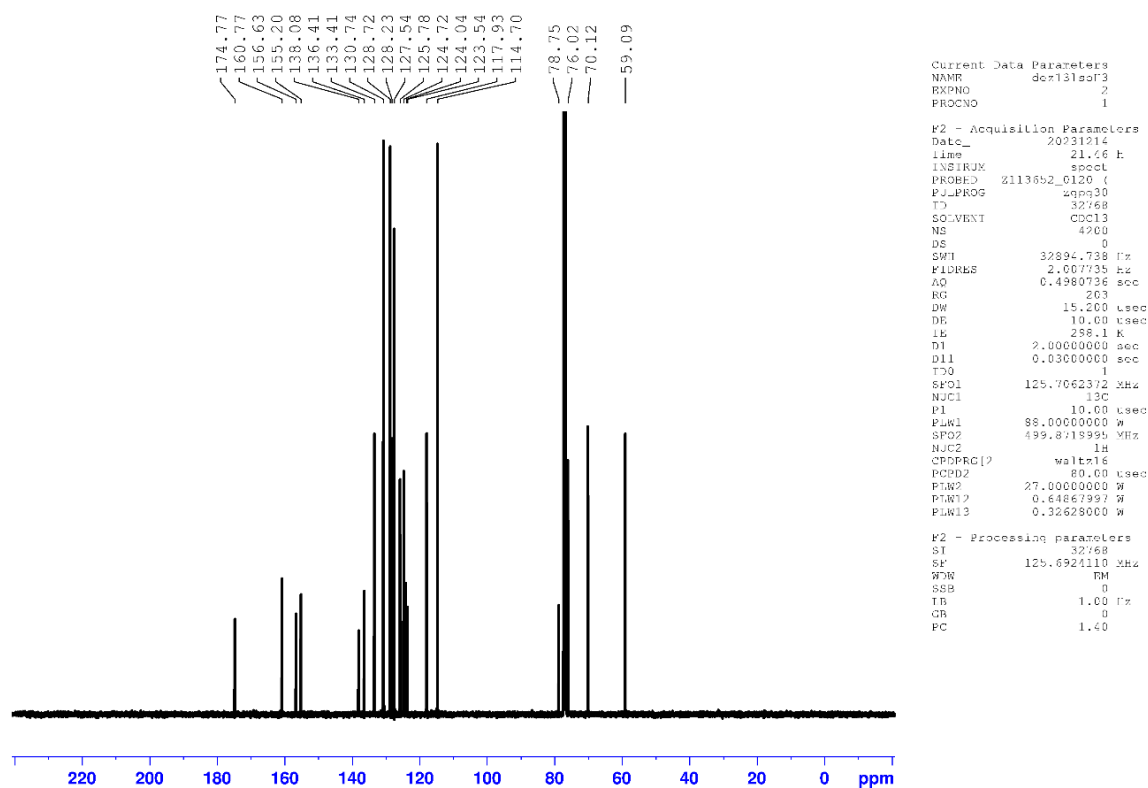


Figura 136 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da ABF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.

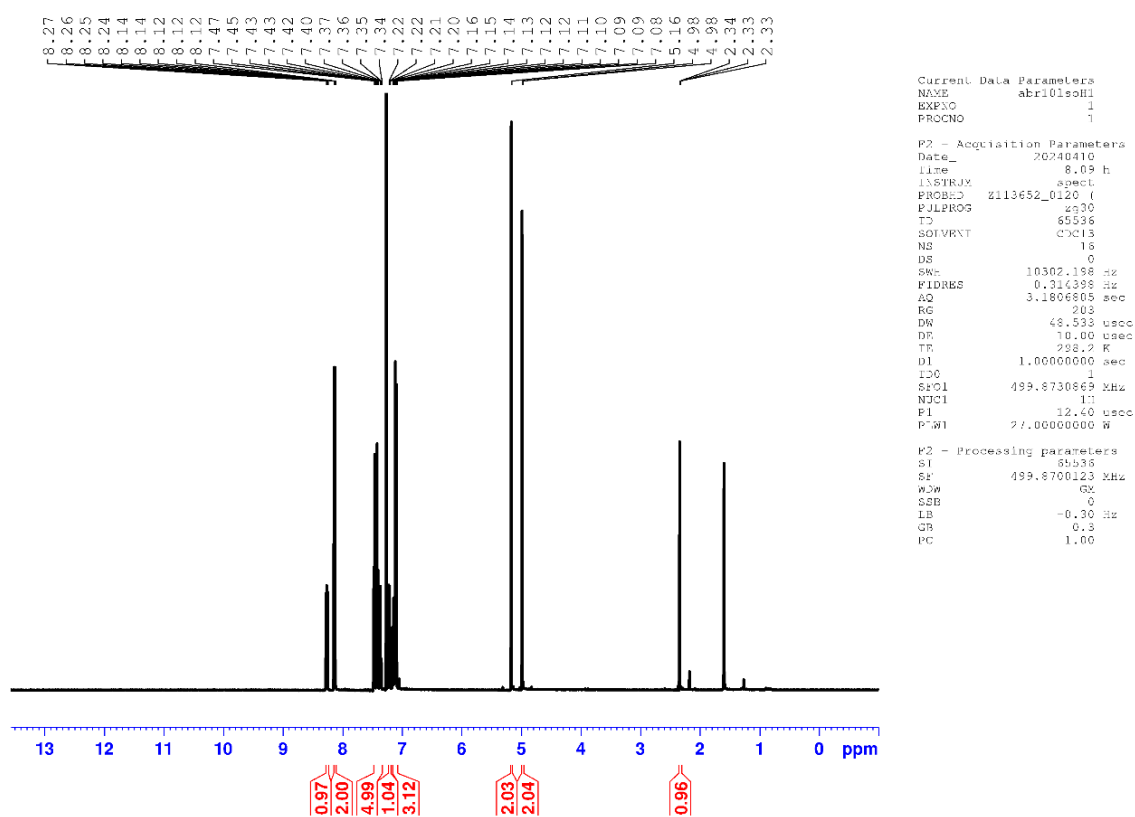


Figura 137 - Espectro de RMN de ^1H completo da ABFF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 500MHz.

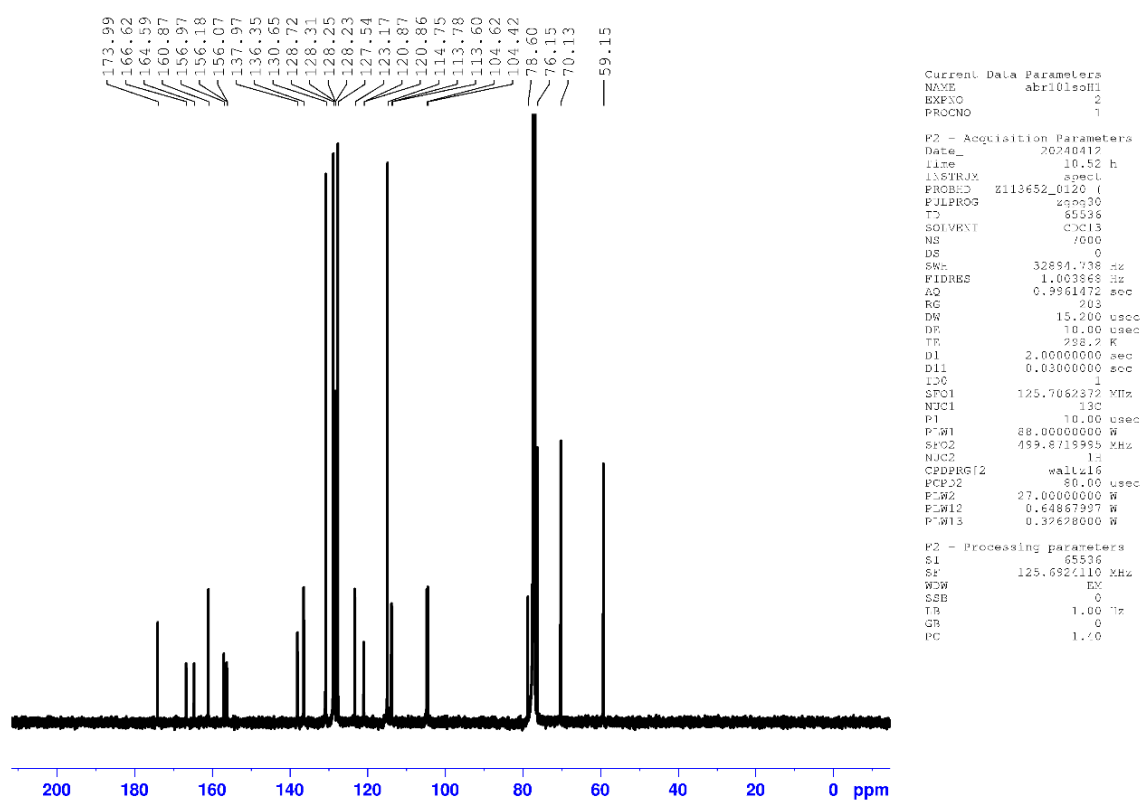


Figura 138 - Espectro de RMN de ^{13}C completo da ABFF em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 126 MHz.

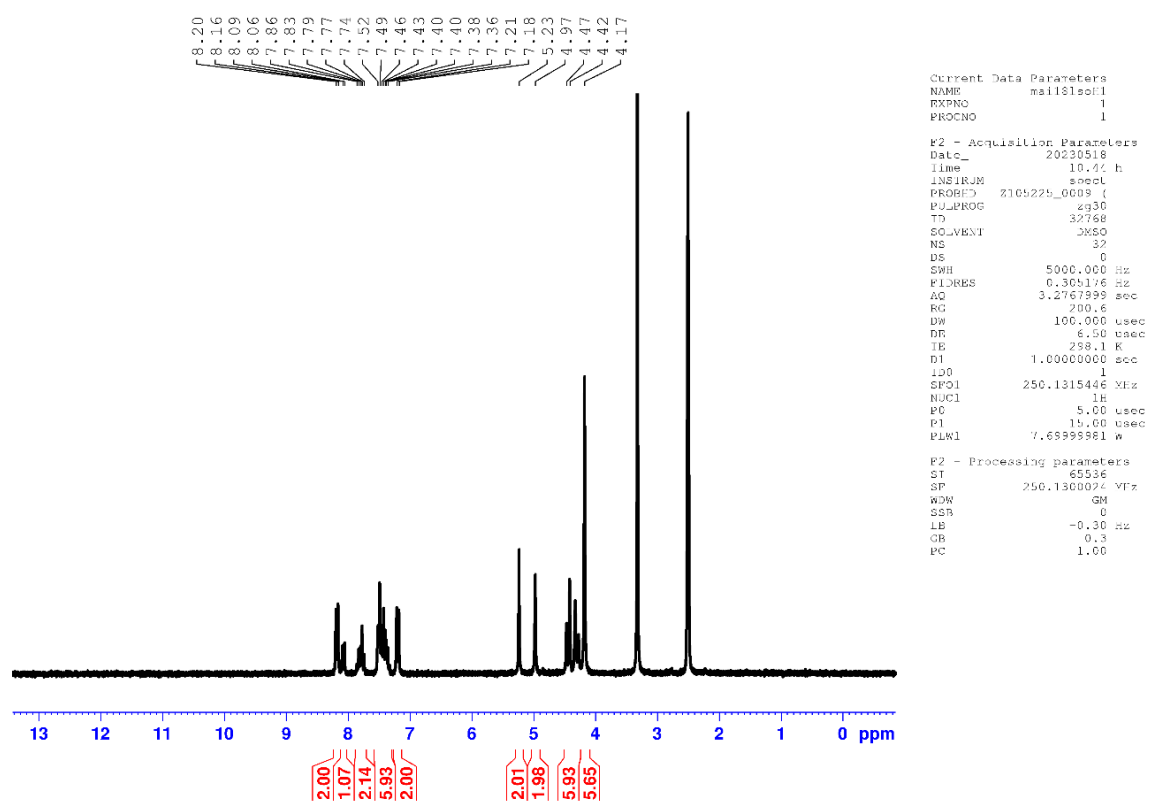


Figura 139 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo $[\text{Au}(\text{ABF})\text{PTA}]$ em DMSO-d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

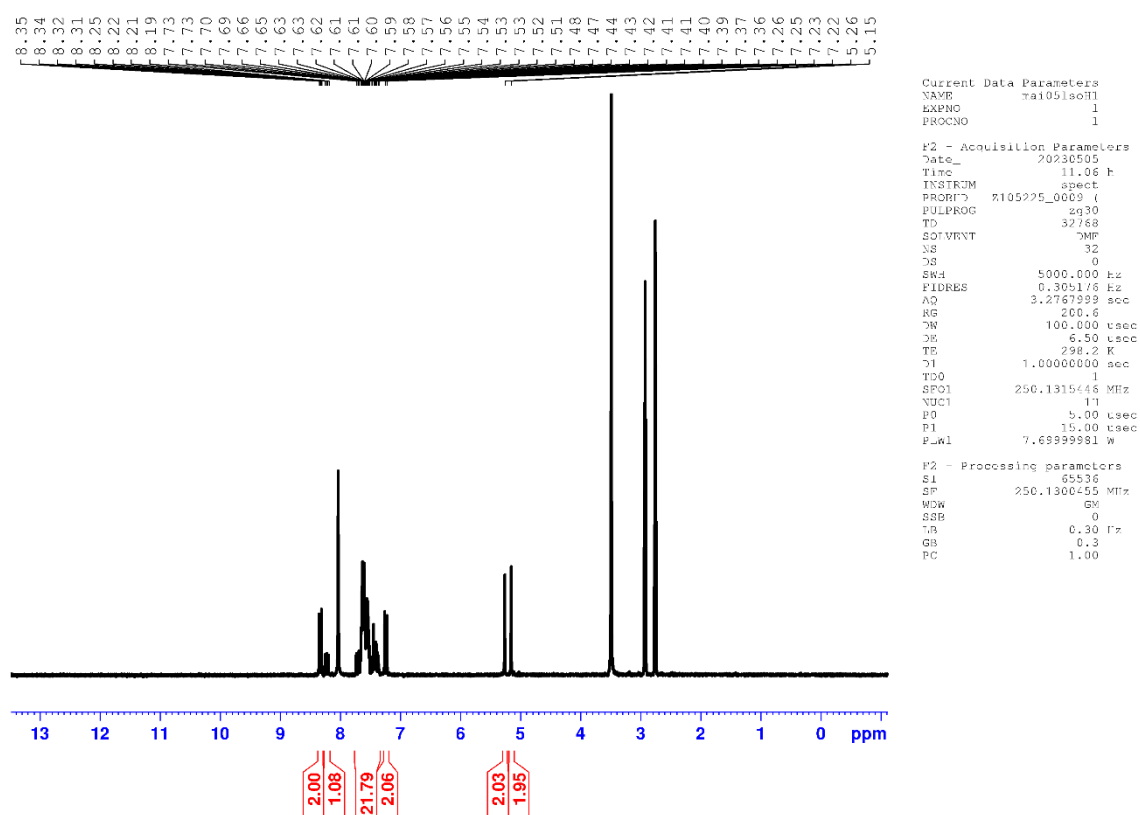


Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo $[\text{Au}(\text{ABFF})\text{PPh}_3]$ em DMF-d_7 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

H.3 - Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da BBAMP e Seus Complexos

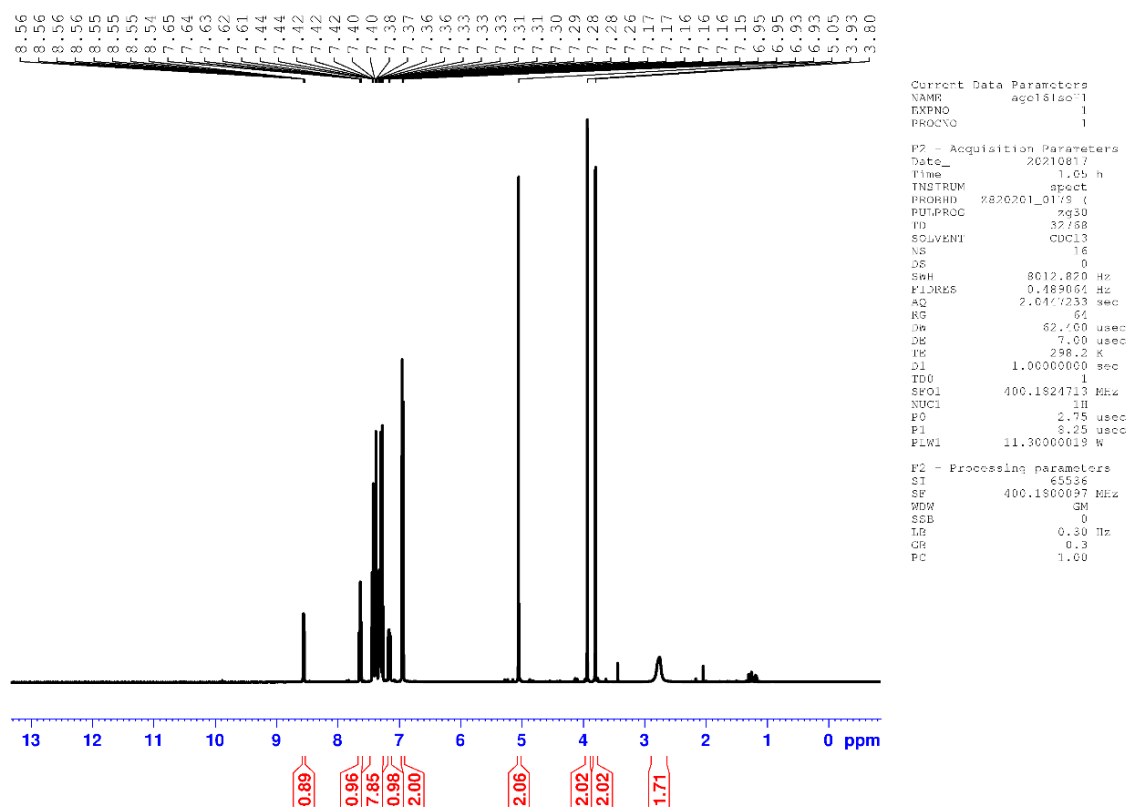


Figura 141 - Espectro de RMN de ^1H completo da BBAMP.HCl em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 400MHz.

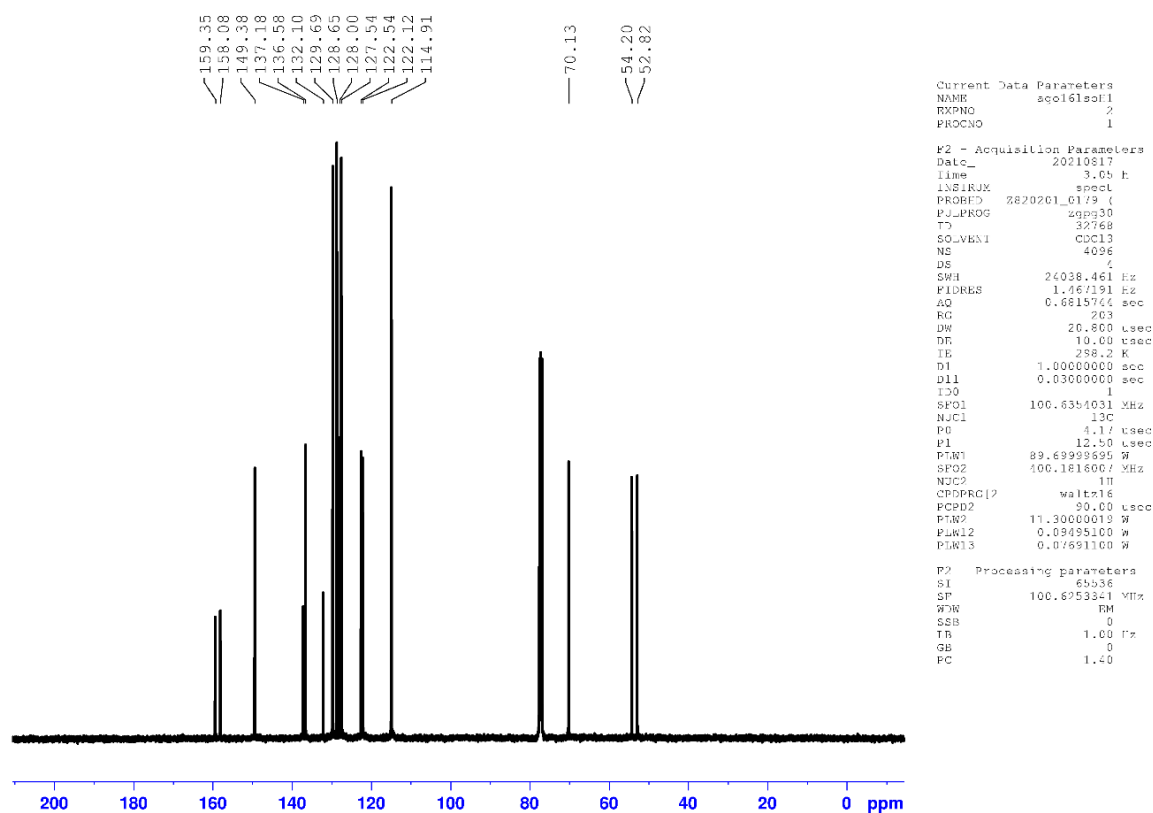


Figura 142 - Espectro de RMN de ^1H completo da BBAMP.HCl em CDCl_3 , obtido no equipamento Bruker, modelo AvanceIII, 101 MHz.

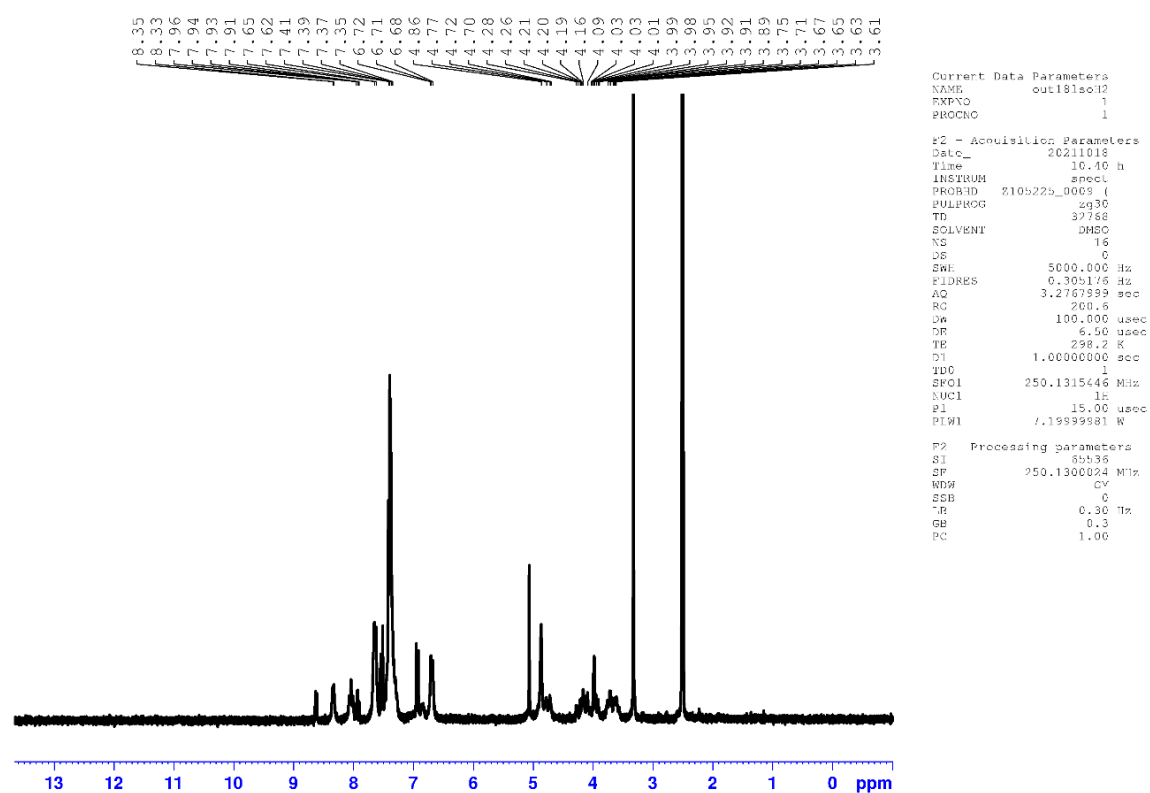


Figura 143 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo PdBBAMP em DMSO-d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

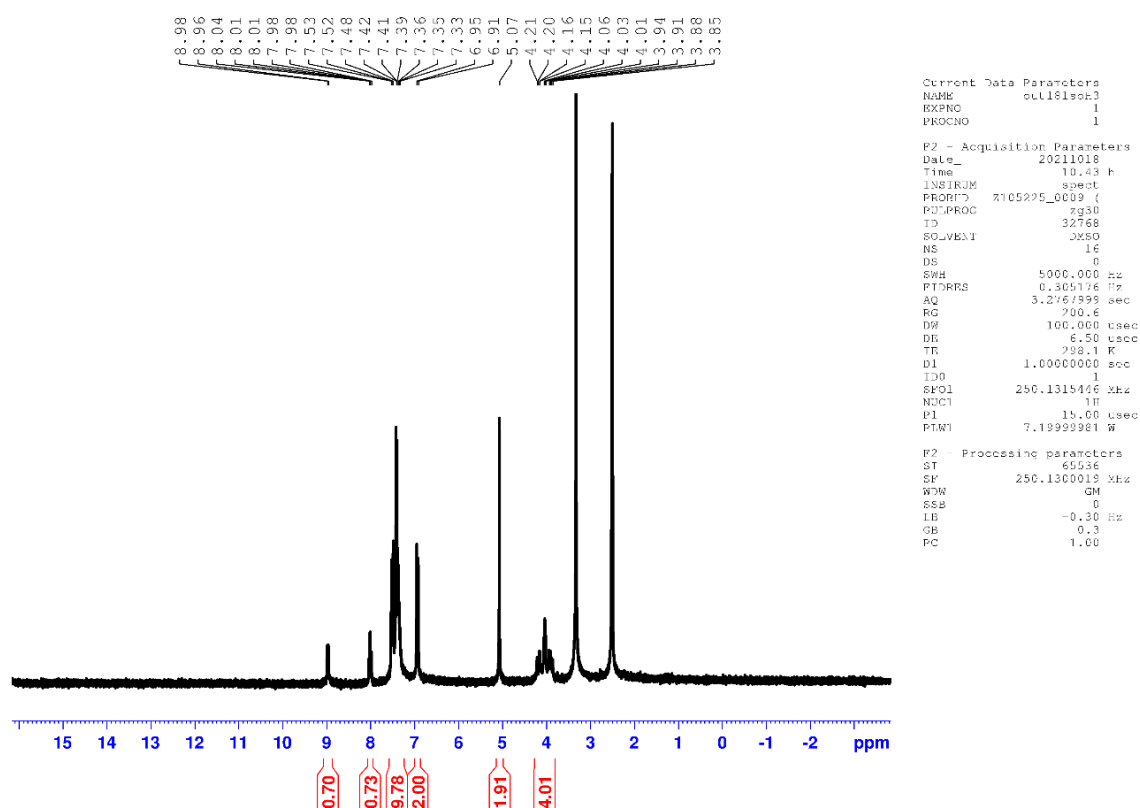


Figura 144 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo PtBBAMP em DMSO- d_6 , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.

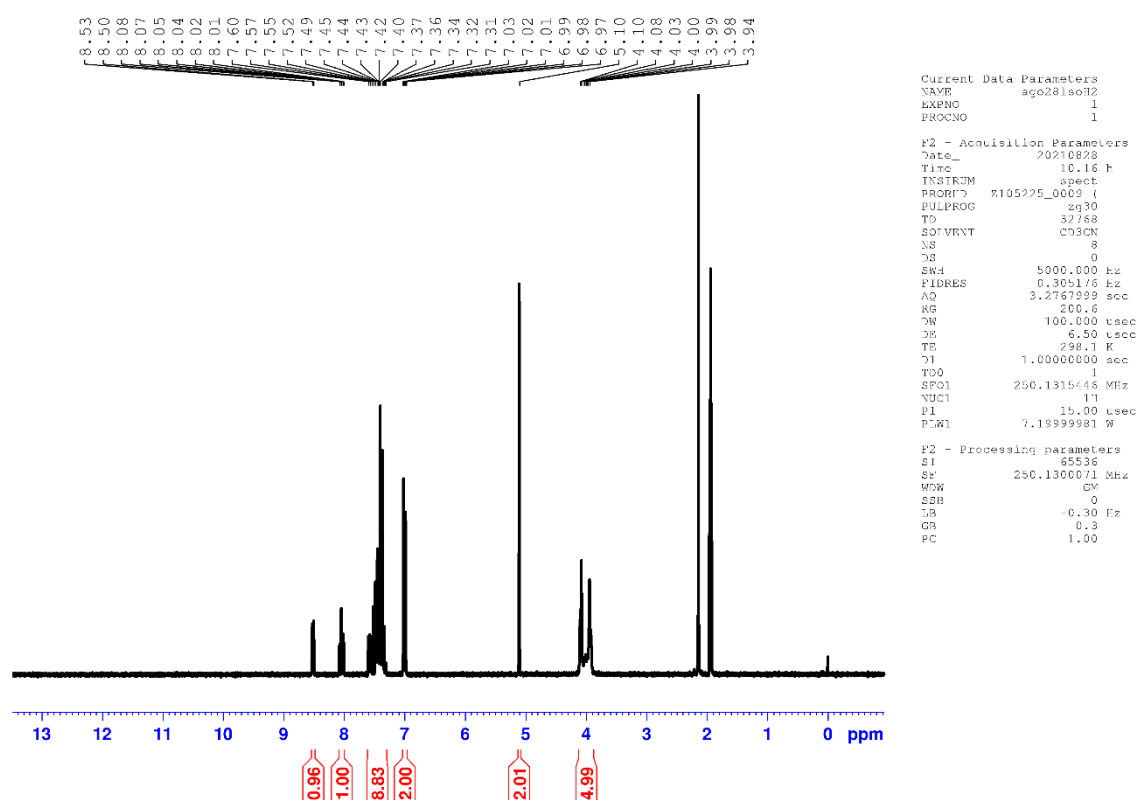


Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H completo do complexo ZnBBAMP em CD_3CN , obtido no equipamento Bruker, modelo Avance DPX, 250 MHz.