

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUANA VANESSA DANIEL

Síntese e caracterização de compostos de coordenação baseados em Atovaquona. Estudo de seus possíveis mecanismos de ação e avaliação biológica

JUIZ DE FORA
2023

Luana Vanessa Daniel

Síntese e caracterização de compostos de coordenação baseados em Atovaquona. Estudo de seus possíveis mecanismos de ação e avaliação biológica

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

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maribel Coromoto Navarro Acosta
Área de concentração: Química Inorgânica

Juiz De Fora
2023

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

Daniel, Luana Vanessa.

Síntese e caracterização de compostos de coordenação baseados em Atovaquona. Estudo de seus possíveis mecanismos de ação e avaliação biológica / Luana Vanessa Daniel. -- 2023. 138 p.: il.

Orientadora: Acosta, Maribel Coromoto Navarro
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2023.

1. Complexos metálicos. 2. Malária. 3. Atovaquona. 4. Antimaláricos. 5. Bioinorgânica. I. Acosta, Maribel Coromoto Navarro, orient. II. Título.

Luana Vanessa Daniel

Síntese e caracterização de compostos de coordenação baseados em Atovaquona. Estudo de seus possíveis mecanismos de ação e avaliação biológica

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

Aprovada em 19 de julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maribel Coromoto Navarro Acosta - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Legna Colina Vegas

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Alexandre Cuin

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 17/07/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Maribel Coromoto Navarro Acosta, Professor(a)**, em 19/07/2023, às 14:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Legna Andreina Colina Vegas, Usuário Externo**, em 20/07/2023, às 10:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Cuin, Professor(a)**, em 21/07/2023, às 08:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1368544** e o código CRC **06AAF564**.

AGRADECIMENTOS

Queridos professores, amigos e familiares,

Hoje, gostaria de expressar minha profunda gratidão por esta conquista significativa em minha vida, minha dissertação. É com imensa alegria que compartilho esse momento com todos vocês.

Em primeiro lugar, desejo agradecer a Deus por me dar a força e a coragem necessárias para enfrentar os obstáculos ao longo desse trajeto desafiador.

A minha família, em especial à minha querida mãe, Maria, gostaria de expressar minha gratidão infinita. Sei que tive que deixá-la sozinha em muitos momentos importantes e que estive ausente em diversas ocasiões. Sua compreensão, amor incondicional e apoio constante foram a âncora que me sustentou durante esse processo. Seu sacrifício e incentivo foram essenciais para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao meu amado noivo, Vinícius, sou imensamente grata pela sua paciência e compreensão ao longo dessa jornada. Que esteve ao meu lado, apoiando-me em cada etapa, mesmo nos momentos em que eu não pude estar presente para você. Agradeço por entender as noites em que dormi exausta e pelas reclamações diárias. Sua presença constante e seu amor inabalável me fortaleceram e me motivaram a seguir em frente.

A todos meus amigos de Alto Rio Doce, alguns em especial, quero agradecer pelo apoio incondicional. Sua presença e palavras encorajadoras me impulsionaram nos momentos de dúvida e desânimo. Vocês foram uma verdadeira família durante toda essa caminhada.

Aos meus amigos do laboratório, em especial a Camila, Yuliana, José e Rodrigo, meu profundo agradecimento. A paciência, dedicação e disposição em compartilhar conhecimento foram essenciais para o meu crescimento acadêmico. Além disso, tornaram meus dias mais felizes com sua amizade e companheirismo.

Agradeço também às meninas de iniciação científica, Sofia, Ana Carolina, Isadora, Camilla e Brenda. Foi um imenso prazer contribuir um pouco para a formação de vocês e, ao mesmo tempo, aprender muito com cada uma. Vocês são exemplos de dedicação e determinação.

À minha orientadora, Maribel, devo uma gratidão especial. Seu conhecimento, paciência e até mesmo as vezes em que você me chamou a atenção por falar demais, foram

fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por todas as lições aprendidas e pela oportunidade de crescer sob sua orientação.

Expresso meu agradecimento também aos amigos que fiz no NUPEQ e a todos os membros do departamento de química. Cada um de vocês contribuiu para minha formação acadêmica, e levo comigo uma bagagem valiosa de conhecimento para toda a vida.

Agradeço em especial ao professor Arquimedes, que deu início a todo este trabalho, ao qual sem ele, muita coisa teria se tornado muito mais difícil. Ao professor Gustavo por toda a disponibilidade em me ajudar e ensinar a utilizar equipamentos dos quais eu tinha um enorme receio. Sua paciência e dedicação foram essenciais para que eu ganhasse confiança e me tornasse mais hábil no laboratório. Serei eternamente grata pelo apoio incondicional. À professora Priscila do departamento de ciências biológicas, minha enorme gratidão pela parceria e colaboração para experimentos importantes para conclusão do meu trabalho. Ao professor Adilson, gostaria de expressar meu profundo agradecimento pelo aprendizado durante a tutoria. Suas instruções claras e seu conhecimento aprofundado foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico.

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos aos nossos estimados colegas, com destaque especial ao Professor Diogo Moreira. Além de proporcionar os testes biológicos necessários, o Professor Diogo gentilmente nos forneceu Atovaquona, imprescindível para a realização do meu trabalho. Também desejo estender meus agradecimentos à Professora Heveline Silva e à Camille pela inestimável colaboração na condução dos testes de citotoxicidade em células tumorais na UFMG.

À professora Legna e ao professor Cuin, membros da minha banca de qualificação, agradeço por terem contribuído significativamente para o aprimoramento deste trabalho. Suas observações e sugestões valiosas foram essenciais para que eu pudesse aperfeiçoar minha pesquisa e alcançar um resultado de maior qualidade. Sua expertise e feedback construtivo foram verdadeiros presentes.

Enfim, gostaria de estender meu agradecimento a todos os professores, orientadores e colegas que cruzaram meu caminho ao longo dessa jornada acadêmica. Cada um de vocês desempenhou um papel importante no meu crescimento e desenvolvimento. Sua dedicação em compartilhar conhecimento e incentivar meu potencial foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

A todos, meu sincero e profundo obrigado. Suas contribuições foram além do âmbito acadêmico e deixaram uma marca indelével em minha vida. Sou grata por ter tido a

oportunidade de aprender com cada um de vocês e espero poder retribuir esse conhecimento e apoio de alguma forma no futuro.

Por fim, dedico esta dissertação a mim mesma, como uma prova tangível de minha resiliência e força interior. Cada página escrita representa um passo em direção à superação de minhas limitações e ao alcance de meus objetivos. Que este trabalho seja um lembrete constante de que sou capaz de enfrentar e vencer os desafios que surgem em meu caminho.

Luana Vanessa.

RESUMO

A malária é uma patologia parasitária ocasionada por microrganismos pertencentes ao gênero *Plasmodium*. A incidência total de casos dessa enfermidade atingiu a marca de 247 milhões em 2021, em contraste com os 245 milhões em 2020 e os 229 milhões em 2019, ressaltando a extensão do desafio que ela representa. Assim, faz-se necessário, explorar novas alternativas de terapias antimaláricas. Atualmente, devido ao desenvolvimento de resistência a medicamentos utilizados em tratamentos clínicos, a abordagem terapêutica para combater a malária se baseia na utilização combinada de dois ou mais fármacos, também conhecida como terapia combinada. Contudo, o emprego de terapias combinadas apresenta algumas desvantagens, e, com o objetivo de contornar essas limitações, estão sendo conduzidas pesquisas promissoras. Dentre elas, destaca-se a síntese de complexos metálicos. Nesse sentido, ao longo desse trabalho, foram sintetizados oito complexos metálicos contendo o fármaco antimalárico Atovaquona, representando uma nova classe com potencial atividade antimalárica. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos (46-85%) através da reação do ligante Atovaquona (ATV) com os respectivos complexos metálicos $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$, $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, $\text{Ag}(\text{OAc})$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, utilizando uma razão estequiométrica 1:1. Todos os compostos foram cuidadosamente caracterizados por análise elementar, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia Raman, ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-VIS) e análise de monocristais por difração de raios X. Esses estudos confirmaram a formação dos oito compostos de ouro(I), prata(I), cobre(I/II) e zinco(II) com Atovaquona. Os testes de estabilidade realizados por RMN, condutividade molar e UV-VIS indicaram que os complexos são estáveis em DMSO (dimetilsulfóxido) por mais de 72 horas. A interação dos compostos com a ferriprotoporfirina, importante na formação da β -hematina, foi investigada, revelando que eles interagem com esse composto, visto os valores de constante de associação obtidos, mas não inibem a formação da β -hematina, sugerindo que esse não é o seu principal alvo de ação. A lipofilicidade dos compostos foi avaliada, e os valores obtidos são comparáveis aos fármacos CQ, CQDF e AQ, o que pode ser relevante para sua atividade farmacológica. Adicionalmente, foram feitas titulações espectroscópicas dos complexos com o DNA, para estimar constantes de interação entre os complexos metálicos e esta macromolécula, encontrando-se constantes de interação com valores que estão no intervalo para complexos metálicos já reportados na literatura com interações reversíveis. Além disso, a interação entre o complexo metálico de ouro, e a glutatona reduzida foi observada, sugerindo uma forte

interação entre esse composto e a glutathione. Os compostos mostraram atividade antimalárica promissora, com atividade em nanomolar, demonstrando que todos os compostos foram mais ativos que a cloroquina, especialmente contra cepas resistentes à cloroquina do parasita *Plasmodium falciparum*. Além disso, eles exibiram atividade anticancerígena em células tumorais, destacando-se o composto de ouro(I), que mostrou atividade e seletividade comparáveis à cisplatina nas células tumorais.

Palavras-chave: Bioinorgânica, complexos metálicos, atividade antimalária.

ABSTRACT

Malaria is a parasitic disease caused by microorganisms belonging to the genus *Plasmodium*. The total incidence of cases of this ailment reached 247 million in 2021, compared to 245 million in 2020 and 229 million in 2019, highlighting the extent of the challenge it poses. Therefore, it is necessary to explore new alternatives for antimalarial therapies. Currently, due to the development of drug resistance in clinical treatments, the therapeutic approach to combat malaria relies on the combined use of two or more drugs, also known as combination therapy. However, the employment of combination therapies presents some drawbacks, prompting the pursuit of promising research. Among these, the synthesis of metal complexes stands out. In this context, throughout this work, eight metal complexes containing the antimalarial drug Atovaquone were synthesized, representing a novel class with potential antimalarial activity. The compounds were obtained with good yields (46-85%) through the reaction of the ligand Atovaquone (ATV) with the respective metal complexes [Au(PPh₃)Cl], [Ag(PPh₃)₂NO₃], [Cu(PPh₃)₂NO₃], Ag(OAc), Cu(OAc)₂, Zn(OAc)₂·2H₂O, and ZnCl₂·2H₂O, using a 1:1 stoichiometric ratio. All compounds were carefully characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, nuclear magnetic resonance (NMR), ultraviolet-visible (UV-VIS) absorption spectroscopy, and single-crystal X-ray diffraction analysis. These studies confirmed the formation of the eight complexes of gold(I), silver(I), copper(I/II), and zinc(II) with Atovaquone. Stability tests conducted by NMR, molar conductivity, and UV-VIS indicated that the complexes are stable in dimethyl sulfoxide (DMSO) for over 72 hours. The interaction of the compounds with ferriprotoporphyrin, a crucial component in the formation of β-hematin, was investigated, revealing their interaction with this compound, as evidenced by the obtained association constant values. However, they did not inhibit the formation of β-hematin, suggesting that this is not their primary target of action. The lipophilicity of the compounds was evaluated, demonstrating their tendency to dissolve and interact with lipid substances, with values comparable to the drugs CQ, CQDF, and AQ, which could be relevant to their pharmacological activity. Additionally, spectroscopic titrations of the complexes with DNA were performed to estimate interaction constants between the metal complexes and this macromolecule, finding association constants within the range of previously reported metal complexes in the literature with reversible interactions. Furthermore, the interaction between the gold metal complex and reduced glutathione was observed, suggesting a strong interaction between this compound and glutathione.

The compounds showed promising antimalarial activity, with nanomolar activity, demonstrating that all compounds were more active than chloroquine, especially against chloroquine-resistant strains of the *Plasmodium falciparum* parasite. Moreover, they exhibited anticancer activity in tumor cells, with the gold(I) compound showing activity and selectivity comparable to cisplatin in tumor cells.

Keywords: Bioinorganic, metal complexes, antimalarial activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Ciclo de vida do <i>Plasmodium</i> no hospedeiro vertebrado e invertebrado.....	22
Figura 2	- Fármacos antimaláricos.....	25
Figura 3	- O complexo citocromo bc1.....	27
Figura 4	- Cadeia de transporte de elétrons mitocondrial do <i>Plasmodium</i>	28
Figura 5	- Atovaquona ligando-se a cyt bc1.....	28
Figura 6	- Alguns complexos metálicos no tratamento da malária.....	31
Figura 7	- Exemplo dos diferentes mecanismos de ação dos metais no <i>Plasmodium</i>	32
Figura 8	- Híbridos [AuCQPQ]PF ₆ e [AuAQPQ]PF ₆	34
Figura 9	- Processo de degradação da hemoglobina e processo de desintoxicação do <i>Plasmodium</i>	36
Figura 10	- Estrutura da molécula de DNA.....	38
Figura 11	- Representação esquemática dos tipos de interações complexos-DNA.....	40
Figura 12	- Estrutura molecular da glutationa.....	41
Figura 13	- Espectro vibracional na região do IV da ATV.....	60
Figura 14	- Espectro vibracional Raman da ATV.....	60
Figura 15	- Espectro de RMN ¹ H da ATV em DMSO-d ₆	61
Figura 16	- Espectro de absorção na região do UV-Vis da ATV em DMSO.....	62
Figura 17	- Rota sintética do complexo metálico (1).....	63
Figura 18	- Espectros vibracionais na região do IV para o complexo metálico (1) comparado à ATV.....	63
Figura 19	- Espectro vibracional Raman para o complexo metálico (1).....	64
Figura 20	- Espectros de RMN de ¹ H do complexo metálico (1) comparado à ATV.....	65
Figura 21	- Espectros na região do UV-Vis para o complexo metálico (1) comparado à ATV.....	66
Figura 22	- Estrutura cristalina do complexo metálico (1).....	67
Figura 23	- Espectros do complexo metálico (1) por RMN em DMSO-d ₆ durante o intervalo de 3 dias.....	68
Figura 24	- Espectro do complexo metálico (1) por UV-vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.....	69
Figura 25	- Rota sintética dos complexos de Prata (2 e 3).....	69

Figura 26	- Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos 2 e 3 comparados à ATV.....	70
Figura 27	- Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (2 e 3).....	71
Figura 28	- Espectros de RMN de ^1H para os complexos metálicos (2 e 3) comparados a ATV.....	72
Figura 29	- Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (2 e 3) comparados à ATV.....	73
Figura 30	- Estrutura cristalina do complexo metálico (2).....	74
Figura 31	- Espectros dos complexos metálicos (2 e 3) por RMN em DMSO- d_6 durante o intervalo de 3 dias.....	75
Figura 32	- Espectros dos complexos metálicos (2 e 3) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.....	75
Figura 33	- Rota sintética dos complexos metálicos de Cobre (4-6).....	76
Figura 34	- Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos (4-6) comparados à ATV.....	77
Figura 35	- Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (4-6).....	78
Figura 36	- Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (4-6) comparados à ATV.....	80
Figura 37	- Estrutura cristalina do complexo metálico (4).....	80
Figura 38	- Espectros dos complexos metálicos (4-6) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.....	83
Figura 39	- Espectros dos complexos metálicos (4) por RMN em DMSO- d_6 durante o intervalo de 3 dias.....	83
Figura 40	- Complexos de zinco com atovaquona (7 e 8).....	84
Figura 41	- Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos (7 e 8) comparados à ATV.....	85
Figura 42	- Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (7 e 8).....	85
Figura 43	- Estruturas cristalinas dos complexos metálicos (7 e 8).....	87
Figura 44	- Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (7 e 8) comparados à ATV.....	88
Figura 45	- Espectros dos complexos metálicos (7 e 8) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.....	89
Figura 46	- Espectros dos complexos metálicos (7 e 8) por RMN em DMSO- d_6 durante o intervalo de 3 dias.....	89

Figura 47	- Espectros na região do UV-Vis dos compostos com a ferriprotoporfirina.....	92
Figura 48	- Espectros na região do IV demonstrando (a) formação da β -hematina e (b) avaliação da CQ e ATV comparados à hematina já formada.....	93
Figura 49	- Espectros na região do IV para os complexos metálicos (c) composto de ouro (1) , (d) compostos de prata (2-3)	94
Figura 50	- Espectros na região do IV para os complexos metálicos (e) compostos de cobre (4-6) , (f) compostos de zinco (7-8)	94
Figura 51	- Espectro na região do UV-Visível onde se observa os deslocamentos batocrômicos e hipocromismo incorridos pela interação do complexo $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ com o DNA.....	96
Figura 52:	Espectros na região do UV-Vis para os fármacos CQ, CQDF, ATV e alguns dos complexos metálicos sintetizados.....	97
Figura 53	- Gráfico obtido da viscosidade relativa do DNA para CQ, CQDF, ATV e o complexo metálico (1)	99
Figura 54	- Espectro na região do UV-Vis do complexo metálico (1) com a Glutathiona.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ	Micro
σ	Ligação sigma
π	Ligação pi
δ	Deslocamento químico
$\Delta\delta$	Variação de deslocamento químico
ΛM	Condutividade Molar
ϵ	Coefficiente de Absortividade Molar
4T1	Linhagem de célula de carcinoma mamário
ACT	Terapia combinada a base de artemisinina
AQ	Amodiaquina
ART	Artemisinina
ATP	Trifosfato de Adenosina
ATV	Atovaquona
BHK-21	Linhagem de célula de carcinoma murino
Ciclo Q	Ciclo da Ubiquinona
CQ	Cloroquina
CQDF	Cloroquina Difosfato
CT-DNA	Ácido desoxirribonucleico de timo de vitela
CT26-WT	Linhagem de célula de carcinoma colorretal de camundongo
Cyt bc1	Citocromo bc1
d	dubleto
dd	Duplo dubleto
DHODH	Enzima diidroorotato desidrogenase
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DV	Vacúolo Digestivo
Fe(III)PPIX	Ferriprotoporfirina IX
GAVI	Aliança Global para Vacinas e Imunização
GSH	Glutationa
GSSG	Glutationa Oxidada
Hb	Hemoglobina

Hz	Hemozoína
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50%
IS	Índice de seletividade
IV	Infravermelho
Log D	Coefficiente de distribuição
MQ	Mefloquina
mM	Unidade em milimolar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PfTrxR	Enzima tiorredoxina redutase oriunda do Plasmodium
PPh ₃	Trifenilfosfina
PQ	Primaquina
PTA	1,3,5-triazafosfoadamantano
Q	Ubiquinona
QH ₂	Ubiquinol
RMN	Ressonância magnética nuclear
RTS, S	Vacina RTS, S/AS01
s	simpleto
t	tripleto
Trx	Proteína tiorredoxina
TrxR	Enzima tiorredoxina redutase
UV-Vis	Ultravioleta - visível

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Atribuições destacadas para o complexo metálico (1) comparadas à ATV...65
Tabela 2	- Ângulos e distâncias selecionados para o complexo metálico (1).....67
Tabela 3	-Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos 2 e 3 comparadas a ATV.....71
Tabela 4	- Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o complexo metálico (2).....74
Tabela 5	- Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos (4-6) comparadas ATV.....79
Tabela 6	- Análise elementar e condutividade molar para os complexos metálicos (4-6).79
Tabela 7	- Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o complexo metálico (4)..81
Tabela 8	- Cálculos realizados para análise térmica dos compostos de cobre.....81
Tabela 9	- Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos (7 e 8) comparadas a ATV.....86
Tabela 10	- Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o complexos metálicos 7 e 8.....87
Tabela 11	- Análise elementar e condutividade molar para os complexos metálicos (7 e 8).....88
Tabela 12	- Constante de interação dos compostos com a ferriprotoporfirina.....92
Tabela 13	- Coeficientes de Distribuição/ Partição (Log D).....96
Tabela 14	-Valores obtidos para a constante de interação composto-DNA.....101
Tabela 15	- Citotoxicidade em células de mamíferos e atividade antiparasitária em estágios sanguíneos assexuados de <i>P. Falciparum</i>102
Tabela 16	- IC ₅₀ - Concentração Inibitória de 50% ($\mu\text{M} \pm \text{SD}^*$) da viabilidade celular para os compostos avaliados em células tumorais e normais.....104

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Malária.....	20
1.2 Estratégias de controle, prevenção e tratamento	22
1.2.1 Atovaquona.....	26
1.2.2 Atovaquona e sua atividade biológica anticâncer.....	29
1.3 Compostos metálicos no tratamento da malária	30
1.4 Híbridos antimaláricos.....	33
1.5 Biomoléculas essenciais para a sobrevivência do <i>Plasmodium</i>	35
1.5.1 Heme:	35
1.5.2 DNA:	37
1.5.3 Glutathione	41
2 OBJETIVOS	43
2.1 Objetivo Geral	43
2.2 Objetivos específicos:.....	43
3 PARTE EXPERIMENTAL.....	44
3.1 Solventes.....	44
3.2 Reagentes químicos em geral	44
3.3 Aparato instrumental	44
3.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	44
3.3.2 Espectroscopia vibracional de espalhamento Raman.....	44
3.3.3 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).....	45
3.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	45
3.3.5 Condutimetria	45
3.3.6 Análise elementar	45
3.3.7 Análise termogravimétrica	45
3.3.8 Difração de raio X	45
3.4 SÍNTESE DOS COMPLEXOS METÁLICOS.....	46
3.4.1 [Au(ATV)(PPh₃)] · 2 H₂O (1).....	46
3.4.2 [Ag(ATV)(PPh₃)₂] (2)	47
3.4.3 [Ag(ATV)] (3).....	47
3.4.4 [Cu(ATV)(PPh₃)₂] (4)	48

3.4.5 [Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5).....	49
3.4.6 [Cu(ATV) ₂] (6)	49
3.4.7 [Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] · 3H ₂ O (7)	50
3.4.8 [Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂] · H ₂ O (8).....	50
3.5 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM HEMINA.....	51
3.5.1 Interação com a hemina.....	51
3.5.2 Inibição da formação da β-hematina por Espectroscopia de Infravermelho (IV):	52
3.5.3 Inibição da formação da β-hematina por espectroscopia UV-Vis:.....	52
3.6 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA:.....	53
3.6.1 Preparo da solução de DNA	53
3.6.2 Titulação espectrofotométrica:	53
3.6.3 Viscosidade:	54
3.7 INTERAÇÃO COM A GLUTATIONA POR ESPECTROSCOPIA UV-VIS:	54
4 ENSAIOS BIOLÓGICOS <i>IN VITRO</i> EM PARASITAS DO GÊNERO <i>PLASMODIUM</i>	55
4.1 Atividade antiparasitária (citostática):.....	55
4.2 Citotoxicidade:	55
5 ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i> DE CÉLULAS TUMORAIS.....	57
6 ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE	58
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
7.1 Complexos metálicos contendo a Atovaquona.....	59
7.1.1 Atovaquona.....	59
7.1.2 Complexo Au(I)-Atovaquona.....	62
7.1.3 Complexos Ag(I)-Atovaquona	69
7.1.4 Complexos Cu-Atovaquona	76
7.1.5 Complexos Zn(II)-Atovaquona	84
7.2 AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO COM A FERRIPROTOPORFIRINA:	90
7.2.1 DETERMINAÇÃO QUALITATIVA DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DA B-HEMATINA:	93
7.2.3 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DA β-HEMATINA EM TAMPÃO (IC₅₀).....	95
7.3 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA	95
7.3.1 Titulação espectrofotométrica	95
7.3.2 Viscosidade.....	98

7.4 AVALIAÇÃO DE INTERAÇÃO/REATIVIDADE COM A GLUTATIONA.....	99
7.4.1 Estudo por titulação espectrofotométrica	99
7.5 ENSAIOS BIOLÓGICOS <i>IN VITRO</i> EM PARASITAS DO GÊNERO <i>PLASMODIUM</i>.....	100
7.6 TESTES DE CITOTOXICIDADE <i>IN VITRO</i> DE CÉLULAS TUMORAIS	101
7.7 ESTUDO DE LIPOFILICIDADE	103
8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	105
REFERÊNCIAS	107
ANEXO.....	116
APÊNDICE 1 – Espectros e termograma para ATV.....	116
APÊNDICE 2 - Medidas de condutividade molar para os complexos metálicos sintetizados (1-8) e ATV.....	119
APÊNDICE 3 - Tabela 3- Análise elementar para os complexos sintetizados (1-8)	119
APÊNDICE 4 – Espectros de RMN para o complexo metálico (1).....	120
APÊNDICE 5 - Espectros de RMN para o complexo metálico (2)	121
APÊNDICE 6 - Espectros de RMN para o complexo metálico (3)	123
APÊNDICE 7 - Espectros de RMN para o complexo metálico (4)	125
APÊNDICE 8 - Espectros de RMN para o complexo metálico (7)	126
APÊNDICE 9 - Espectros de RMN para o complexo metálico (8)	127
APÊNDICE 10- INTERAÇÃO COM A FERRIPROTOPORFIRINA	128
APÊNDICE 11- INTERAÇÃO COM DNA POR TITULAÇÃO ESPECTROSCÓPICA....	132
APÊNDICE 12 -ESTUDO DE VISCOSIDADE PARA OS COMPLEXOS METÁLICOS	134
APÊNDICE 13 - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA DOS COMPLEXOS METÁLICOS	135
APÊNDICE 14	1
Tabela A: Crystal data and structure refinement of Metal-ATV complexes (Dados fornecidos pelo Cristalógrafo).....	1

1 INTRODUÇÃO

1.1 Malária

Doenças parasitárias é uma realidade que afeta uma grande parcela da população mundial, prejudicando a qualidade de vida e o desenvolvimento dos países afetados, principalmente na África, América Latina, Ásia Meridional e Oceania (GETHING *et al.*, 2010). A causa dessas doenças pode ser atribuída a seres unicelulares simples, como protozoários, ou a seres multicelulares mais complexos, como os vermes. Entre esses causadores, os protozoários são os principais responsáveis pelas infecções parasitárias em humanos.

Dentre as diversas doenças que abalam o mundo, a malária é a que se apresenta como a maior ameaça, segundo WHITE e colaboradores (2013). Isso se dá em razão das consequências diretas que a doença tem sobre a saúde, assim como sobre a economia, migrações e conflitos militares. Desde tempos remotos, a malária tem constituído um pesadelo para a humanidade, sendo apontada como a principal causa de morte entre nossos antecessores, como os *Australopithecus* (BRUCE-CHWATT, 1988). Não obstante, os significativos avanços na luta contra a doença, esta ainda representa a infecção parasitária que mais preocupa em termos de saúde humana.

A malária é uma condição resultante da infecção por protozoários do gênero *Plasmodium*. Esses microorganismos podem afetar aves, répteis e mamíferos, incluindo humanos, e existem cerca de 200 espécies de plasmódios em circulação (DRONAMRAJU, 2006). Entre essas espécies, cinco são capazes de infectar seres humanos e causar a doença: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e, mais recentemente, *P. cynomolgi* e *P. simium*. Embora essas duas últimas tenham sido relatadas inicialmente em primatas não humanos, há registros de casos de infecção adquirida naturalmente por humanos (SINGH; DANESHVAR, 2013; TA *et al.*, 2014; IMWONG *et al.*, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) com os dados disponíveis até setembro de 2021, o total de casos da doença alcançou 247 milhões em 2021, comparado com 245 milhões em 2020 e 229 milhões em 2019. A maioria dos casos (82%) e mortes (95%) ocorreu na Região Africana, seguida pela Região do Sudeste Asiático (casos 10% e mortes 3%). Os registros recentes indicam que as maiores causadoras da malária no mundo são as espécies *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, sendo a *Plasmodium falciparum* também a responsável pelo maior número de óbitos, principalmente no continente africano (WHO, 2019).

A região amazônica é de fato considerada o epicentro endêmico da malária no Brasil, respondendo por 99% dos casos autóctones registrados. Fora dessa área, a maioria dos casos

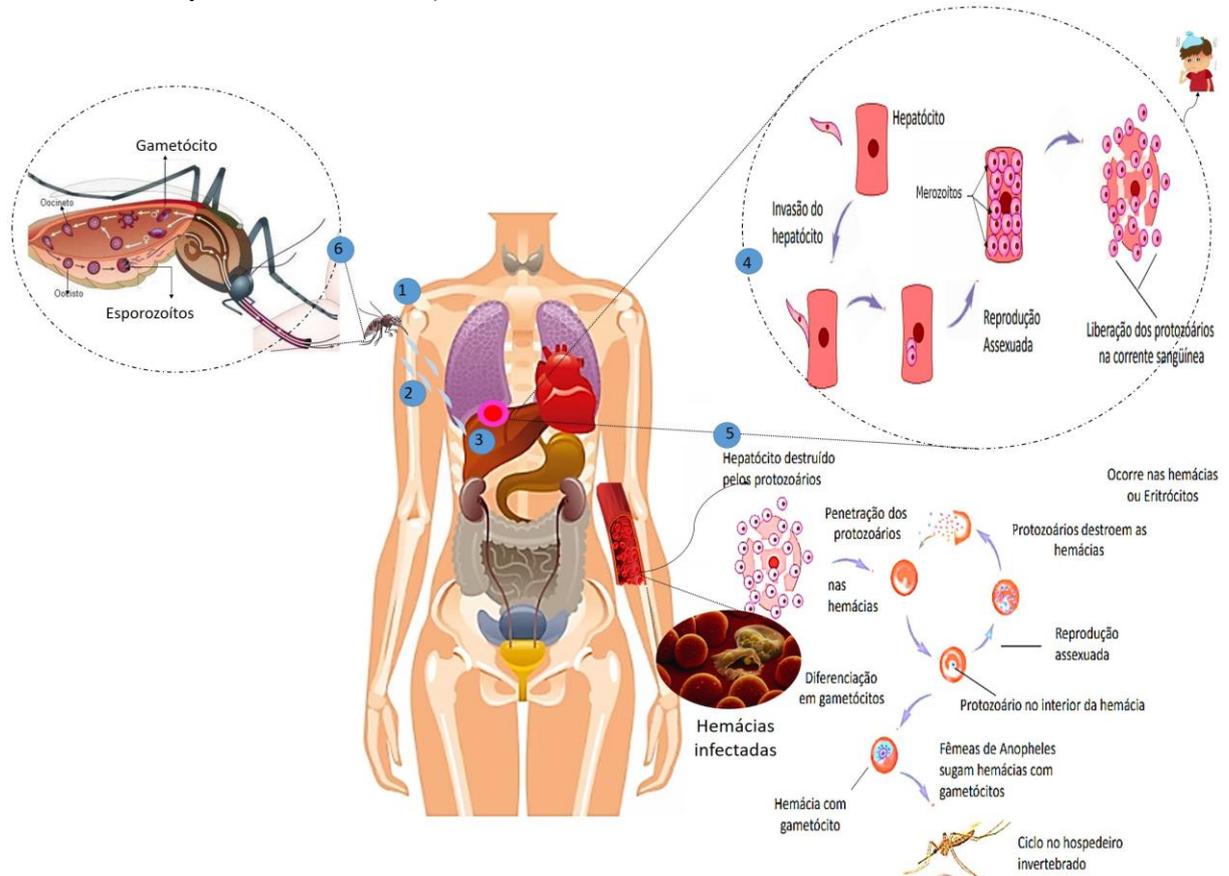
notificados tem origem em estados ou países endêmicos, correspondendo a mais de 80% dos casos. No que diz respeito às análises do Ministério da Saúde em 2023, houve uma queda nas notificações de malária entre 2010 e 2016. No entanto, em 2017, houve um aumento significativo de 52,7% em relação ao ano anterior. Nos anos seguintes, foi observada uma redução nas notificações, com aproximadamente 1% em 2018, 18,4% em 2019, 6,4% em 2020 e 3% em 2021. Em 2021, dos casos totais de malária, 17% foram associados ao *Plasmodium falciparum* ou malária mista, enquanto os outros 83% foram atribuídos ao *Plasmodium vivax* ou a outras espécies de *Plasmodium* (BRASIL, 2023).

A OMS tem trabalhado para desenvolver estratégias eficazes de controle e erradicação da malária em todo o mundo ao longo dos anos. Entre esses programas, o diagnóstico precoce e preciso da doença foi identificado como uma das principais medidas de prevenção e controle da transmissão da enfermidade (WHO, 2019). Infelizmente, as situações epidemiológicas em relação à malária são preocupantes.

A malária é transmitida para o hospedeiro vertebrado por meio da picada de mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles*, os esporozoítas das glândulas salivares infectam o hospedeiro humano através da picada do inseto. Nos tecidos hepáticos, os esporozoítas se multiplicam por reprodução assexuada, formando milhares de merozoítos. Liberados no sangue, estes invadem os eritrócitos e iniciam a fase eritrocítica assexuada, multiplicando-se em formas de anel, trofozoíto e esquizonte antes de estourar, disseminando a infecção. As células sanguíneas infectadas podem se desenvolver em gametócitos sexuais, que, ao serem picados por um mosquito, evoluem para gametas masculinos e femininos, fundindo-se e formando o zigoto. Em 24 horas, o oocineto transforma-se em esporozoítos, que migram para as glândulas salivares do mosquito, completando o ciclo de transmissão (**Figura 1**) (BIOT *et al.*, 2012; SANCHEZ DELGADO *et al.*, 2023).

Os sintomas iniciais da malária podem ser inespecíficos, o que pode dificultar o diagnóstico precoce. Alguns dos primeiros sinais incluem dor de cabeça, dor abdominal, fadiga e mal-estar geral. Posteriormente, os pacientes geralmente desenvolvem febre, calafrios e episódios de vômito. Em crianças pequenas, os sintomas podem incluir letargia, falta de apetite e tosse. É crucial buscar atendimento médico imediatamente ao suspeitar de malária, pois o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais. Com o tratamento adequado, a recuperação completa é possível. No entanto, se a malária não for tratada, pode progredir para a forma grave da doença, que é potencialmente fatal. Os sintomas da malária grave podem incluir coma, acidose metabólica, anemia grave, hipoglicemia, insuficiência renal ou edema pulmonar agudo (OPS, 2018; WHO, 2022; BONES *et al.*, 2023)

Figura 1- Ciclo de vida do *Plasmodium* no hospedeiro vertebrado e invertebrado (1 fêmea do mosquito *Anopheles* infectada, 2 os esporozoítos através das glândulas salivares do mosquito invadem a corrente sanguínea do hospedeiro em direção ao fígado, 3, 4 e 5 representam estágio eritrócito assexuado, 6 fase sexuada no hospedeiro invertebrado)



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

1.2 Estratégias de controle, prevenção e tratamento

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou novas e atualizadas orientações em junho de 2022. As recomendações são focadas no tratamento preventivo intermitente da malária na gravidez (IPTp), quimioprevenção da malária perene (PMC) e malária sazonal quimioprevenção (SMC), tratamento preventivo intermitente da malária em crianças em idade escolar (IPTsc), quimioprevenção da malária pós-alta (PDMC), administração de medicamentos em massa (MDA) e eliminação (WHO, 2022).

Em um esforço para combater a resistência aos medicamentos antimaláricos em toda a África, a OMS lançou uma estratégia em novembro de 2022. A estratégia tem como objetivo fornecer orientação às principais partes interessadas na comunidade da malária, abordando a ameaça de resistência aos medicamentos antipalúdicos por meio de quatro pilares estratégicos. Os pilares abrangem um conjunto de intervenções que podem ser implementadas em nível local,

regional e global. É importante ressaltar que os países implementadores devem adaptar as estratégias às necessidades locais (WHO, 2022).

O controle do vetor ainda é um elemento crítico no combate à doença, sendo que o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas é uma estratégia preventiva de extrema importância. Em setembro de 2022, uma nova iniciativa foi lançada com o objetivo de evitar a propagação do mosquito *Anopheles stephensi* na África e de avaliar a possibilidade de erradicá-lo das áreas afetadas. Esta iniciativa busca melhorar a colaboração, aumentar a vigilância, aprimorar a troca de informações, criar orientações e priorizar pesquisas (WHO, 2022).

O uso de vacinas surge como uma promissora reviravolta nas estratégias de tratamento da malária. É imprescindível um esforço coletivo ancorado em evidência científica e experiência acumulada. Em 1987, surgiu a vacina RTS, S/AS01 (Mosquirix™), fruto da colaboração entre a GlaxoSmithKline (GSK) e o Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). Como parte de um grande estudo iniciado em Gana, Quênia e Malawi, em 2019 a vacina foi administrada em mais de 2,4 milhões de doses, mostrando um perfil de segurança elevado nas crianças vacinadas (LAURENS *et al.*, 2020). Após avaliação da SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) e da MPAG (Malaria Policy Advisory Group), a OMS recomendou a vacina em outubro de 2021 para a prevenção do *P. falciparum* em crianças em regiões com transmissão moderada a alta (conforme definição da OMS). A RTS, S/AS01 é a primeira vacina contra a malária a chegar a ensaios tão avançados, servindo como um marco na luta contra essa doença em crianças pequenas.

O fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) divulgou em agosto de 2022 que garantiu o fornecimento de 18 milhões de doses da vacina GSK contra a malária para o período de 2023 a 2025. Desde junho do mesmo ano, a OMS e a Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI) têm oferecido suporte a mais de 20 países com workshops multipaíses dedicados à criação de aplicativos para a GAVI. Uma parte crucial dessa iniciativa é a adaptabilidade subnacional da implementação da vacina contra a malária, de acordo com a orientação do quadro para a distribuição limitada de vacinas da OMS (WHO, 2022). Os cientistas envolvidos no projeto estão satisfeitos com os avanços até agora, reconhecendo que ainda há muito o que se fazer.

Os medicamentos antimaláricos, alguns representados na **Figura 2**, atuam inibindo etapas no ciclo evolutivo do plasmódio. A maioria dos antimaláricos utilizados na clínica são esquizotomicidas, agindo nos estágios sanguíneos assexuados do parasito, responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. Existem também os fármacos que atuam no estágio hepático (hipnozoítos), evitando recidivas. Além disso, a abordagem terapêutica de pacientes residentes

em áreas endêmicas visa também à redução de fontes de infecção, pelo uso de fármacos que eliminam os gametócitos, formas sexuadas dos parasitos (BUSTAMANTE *et al.*, 2009).

Por muitos séculos, a malária foi combatida com remédios à base de ervas, mas em 1600 foi descoberta, no Peru, uma árvore chamada cinchona, que provou ter qualidades incríveis para tratar da doença. Em 1820, a molécula quinina **(1)** foi isolada desta planta e se tornou o principal componente químico ativo no tratamento da malária. Com o passar do tempo, em 1891, o cientista Paul Ehrlich notou que o corante azul metileno **(2)** utilizado na indústria de tintas tinha propriedades antimaláricas tão eficazes que conseguiu curar dois pacientes com a doença.

Após diversas tentativas, o antimalárico mais bem-sucedido, a cloroquina (CQ, **3**), foi descoberto em 1934 pelo renomado Hans Andersag. A CQ, também conhecida como fármaco 4-aminoquinolona, se tornou um dos principais medicamentos na quimioterapia antimalárica, graças à sua eficácia elevada, baixo custo e efeitos colaterais insignificantes. No entanto, com o passar do tempo, a CQ perdeu eficácia devido ao surgimento e disseminação de parasitas resistentes a ela. Por isso, novos derivados foram desenvolvidos, como a pamaquina **(4)**, mepacrina **(5)**, amodiaquina (AQ, **6**) e a primaquina (PQ, **7**) (FRANÇA *et al.*, 2008; SANCHEZ DELGADO *et al.*, 2023).

Durante as décadas de 1960 e 1970, a busca por novos tratamentos contra a malária levou ao surgimento de derivados da CQ, como piperaquina **(8)**, mefloquina (MQ, **9**) e pironaridina **(10)**. Esses compostos mostraram-se altamente eficazes contra cepas resistentes à CQ. Mais recentemente, a Tafenoquina **(11)**, um derivado da PQ, foi aprovado para uso monoterápico para o combate à malária *P. vivax*.

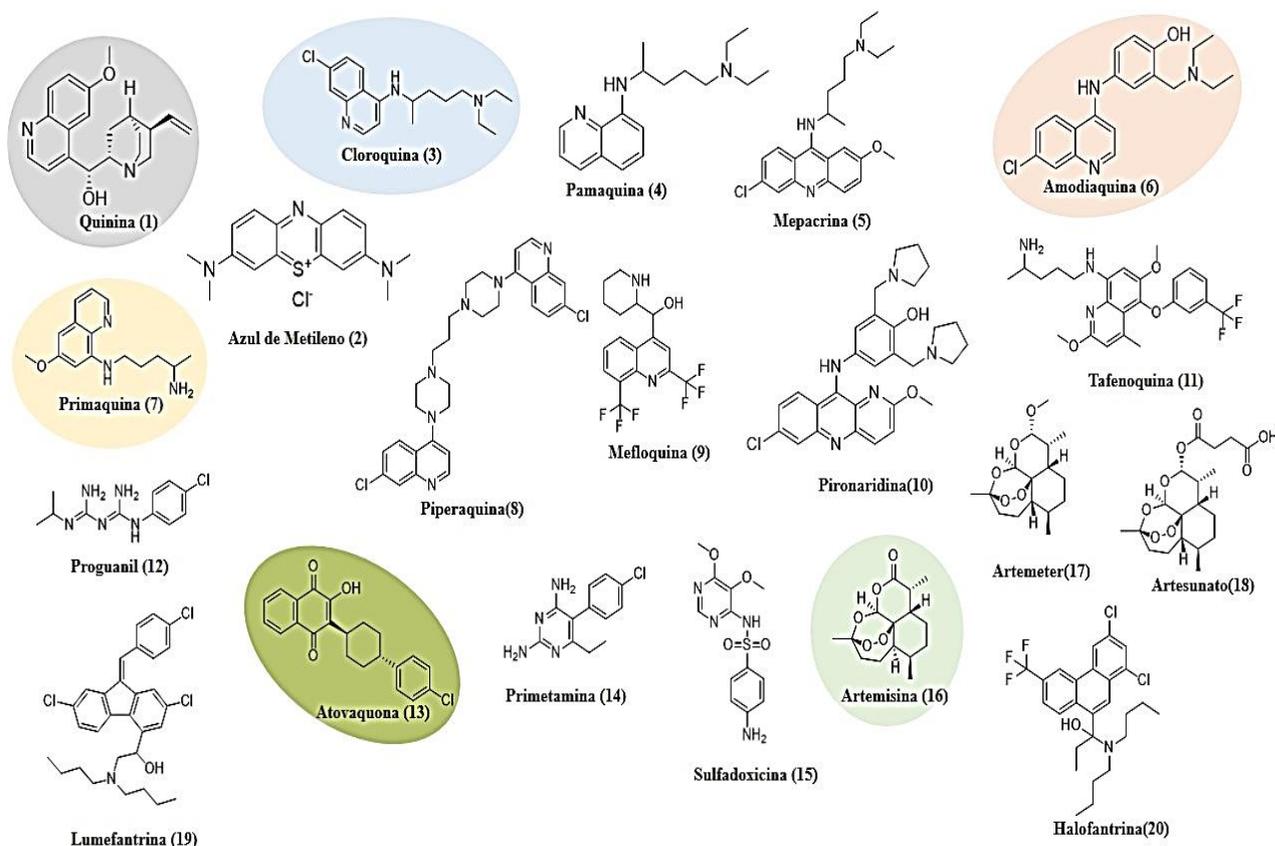
Com o aumento da resistência do *P. falciparum* às monoterapias, a abordagem terapêutica teve que se adaptar. A solução encontrada foi a combinação de antifolatos, como o proguanil **(12)** e a atovaquona (ATV, **13**), para um tratamento antimalárico mais eficaz, através do efeito sinérgico que os dois componentes oferecem. Já a combinação da pirimetamina **(14)** com a sulfadoxina **(15)** foi aprovada como outra opção para o tratamento dessa enfermidade.

As artemisininas **(16)** se destacam como um grupo significativo de medicamentos antimaláricos, abrangendo substâncias como arteméter **(17)**, artesunato **(18)** e dihidroartemisinina. Esse componente mostrou eficácia no combate às diversas formas resistentes do *P. falciparum*. Para ampliar ainda mais a eficácia desse grupo de medicamentos, a combinação de uma artemisinina com derivados quinolínicos ou não quinolínicos, como lumefantrina **(19)**, pironaridina ou halofantrina **(20)**, é adotada na terapia combinada baseada em artemisinina, também conhecida como ACT (COWMAN *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2020;

ARYA, *et al.*, 2021; SANCHEZ DELGADO *et al.*, 2023). Na **Figura 2**, encontram-se os compostos de (1-20).

A terapia ACT tem-se revelado eficiente na luta contra a malária. Atualmente, é considerada o tratamento antimalárico mais eficaz. No entanto, o tratamento à base de coquetéis, que combina diferentes medicamentos, apresenta alguns inconvenientes, como a baixa adesão do paciente, o risco de interações medicamentosas e a resistência do parasita. A situação agrava-se mais ainda com o aparecimento de resistência à ACT da linha de frente. Para atenuar as possíveis consequências, foram criados dois novos tipos de terapias combinadas, TACT e MDACT, que estão na fase clínica II/III (SANCHEZ DELGADO *et al.*, 2023). Apesar de sua eficácia contra o plasmódio, a preocupação em relação à resistência do protozoário ainda persiste. Portanto, o principal desafio hoje é encontrar novos medicamentos antimaláricos e desenvolver compostos semelhantes aos que já existem. A Atovaquona, por exemplo, surgiu devido à escassez de quinina durante a Segunda Guerra Mundial. A investigação de diversas hidroxinaftoquinonas acabou por levar ao planejamento e desenvolvimento desse fármaco antimalárico.

Figura 2- Fármacos antimaláricos.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A ação dos antimaláricos ocorre principalmente na fase eritrocítica dos parasitos, sendo os fármacos esquizotomicidas sanguíneos pertencentes a diversas classes, como quinolinas, aminoálcoois e lactonas sesquiterpênicas, além de antibióticos, sulfonamidas, biguanidas e diaminopirimidinas (FERREIRA, 2002). Dentre essas classes de compostos terapêuticos, as quinonas têm chamado a atenção com sua potencialidade para tratar diversas enfermidades. E, nessa categoria, as naftoquinonas se destacam como uma das mais relevantes e promissoras (TONHOLO *et al.*, 1998).

Além disso, as quinonas apresentam habilidade de se ligarem a íons metálicos em diferentes estados de oxidação, como quinona, semiquinona e hidroxiquinona (ORAMAS-ROYO *et al.*, 2013). Entre os fármacos quimioterápicos mais amplamente utilizados encontram-se a doxorubicina, mitomicina, mitoxantrona, lapachol e atovaquona (SALUSTIANO *et al.*, 2009; KOVACIC *et al.*, 2011).

1.2.1 Atovaquona

Por mais de 50 anos, pesquisadores trabalharam arduamente para descobrir a Atovaquona, um composto essencial no tratamento e prevenção da malária, muito utilizado nos Estados Unidos, geralmente combinado com proguanil (Malarone). Essa doença debilitante é causada pelo *Plasmodium falciparum*, um parasita com uma notável habilidade para mutação e rápida resistência aos antimaláricos tradicionais (NIXON *et al.*, 2013).

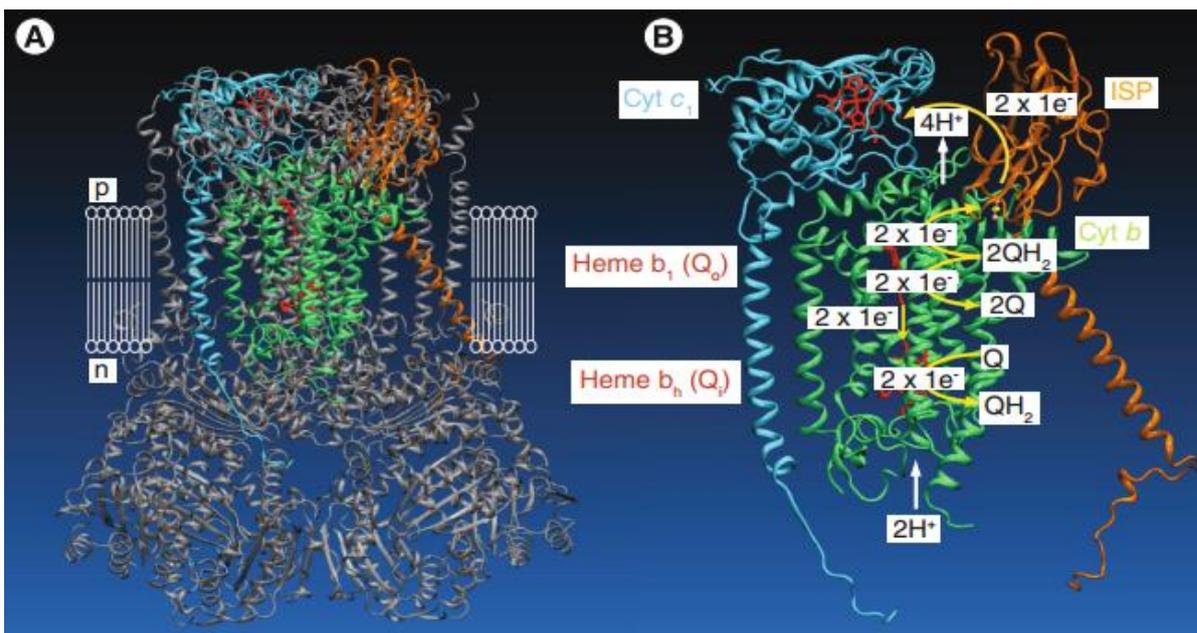
A eficácia seletiva da atovaquona na prevenção e tratamento da malária é notável, pois sua ação está diretamente ligada à inibição do transporte de elétrons nas mitocôndrias parasitárias, sobretudo do complexo citocromo c redutase. (ZHOU *et al.*, 2009).

Também conhecido como complexo III, o citocromo bc1 (**Figura 3**) é um complexo protéico localizado na membrana interna da mitocôndria, que catalisa a oxidação do Ubiquinol e a redução do citocromo c na cadeia respiratória do organismo. Conhecido como ciclo da Ubiquinona, ou ciclo Q, inicia-se quando um Ubiquinol (QH₂) e uma Ubiquinona (Q) se ligam ao citocromo bc1. O citocromo bc1, atua oxidando o Ubiquinol a Ubiquinona repondo o acceptor de elétrons para a ação da enzima diidroorotato desidrogenase (DHODH). O acoplamento da atividade ubiquinol-citocromo c oxidoredutase do citocromo bc1 com a via de biossíntese de pirimidinas é bloqueado pelos inibidores do citocromo bc1, bloqueando a única via de obtenção de pirimidinas do parasito (ORELLANA *et al.*, 2004; FERNÁNDEZ *et al.*, 2011).

Essa inibição, do citocromo bc1, impede a transferência de elétrons na cadeia de transporte de elétrons, interrompendo a produção de trifosfato de adenosina (ATP), que é a

principal fonte de energia para as funções vitais do parasita. Sem energia suficiente, o *Plasmodium* não consegue realizar suas atividades metabólicas e sua reprodução é inibida. Além disso, a atovaquona também interfere com a função dos complexos mitocondriais do parasita, causando disfunção mitocondrial e acúmulo de substâncias tóxicas, o que leva à morte do *Plasmodium* (NIXON *et al.*, 2013).

Figura 3 - O complexo citocromo bc1.



(A) Modelo de fita (cinza) da estrutura homodimérica do complexo de citocromo bc1 de levedura (código PDB 3CX5). Citocromo b, citocromo c1 e as proteínas Rieske de uma unidade monomérica, representadas em verde, ciano e laranja, respectivamente. Hemes do citocromo b e citocromo c1 são mostrados em wireframe vermelho, com o ferro (rosa) e átomos de enxofre (amarelo) do aglomerado Rieske [2Fe2S] representados em spacefill. A posição do interior A bicamada lipídica da membrana mitocondrial aproximada como um desenho animado, com 'p' e 'n' referindo-se aos lados positivos e negativos em relação à translocação de prótons. (B) A estrutura e o ciclo Q mecanístico do núcleo catalítico do complexo bc1. Citocromo b, citocromo c1 e Rieske proteína são representadas em fitas verdes, ciano e laranja, respectivamente. Hemes b1 e b5 do citocromo b e c1 do citocromo c1 são mostrados em wireframe vermelho. O aglomerado [2Fe2S] do Rieske a proteína é representada em preenchimento de espaço amarelo/rosa. Transferências de elétrons de e para ubiquinol (QH₂) e ubiquinona (Q) são representados por setas amarelas. Os movimentos dos prótons são indicados por setas brancas.

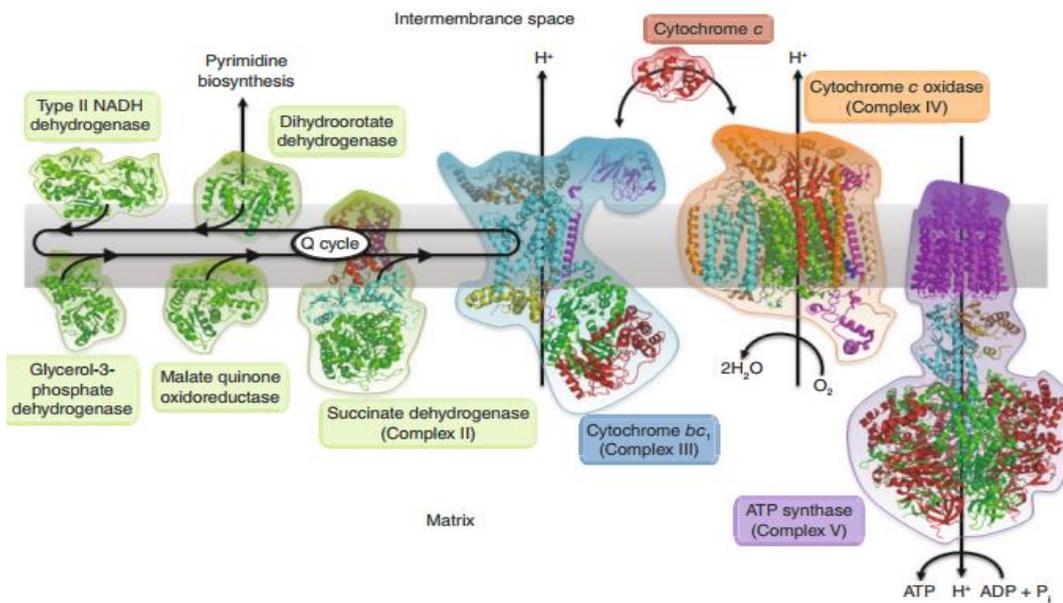
Fonte: NIXON *et al.*, 2013.

Pelo sucesso clínico da Atovaquona, a cadeia transportadora de elétrons do parasito (**Figura 4**) foi validada como alvo para terapia antimalárica, inibindo o bc1 e impedindo a bomba de prótons (FRY; PUDNEY, 1992), resultando na perda do potencial da membrana e disfunção da organela, comprometendo assim o fornecimento e intermediários para síntese de pirimidinas do parasito, a **Figura 5** demonstra a atovaquona se ligando ao citocromo bc1 (HAMMOND *et al.*, 1985; PAINTER *et al.*, 2007).

Considera-se que os substituintes atrativos ou doadores de elétrons presentes na molécula de quinona estão diretamente ligados à capacidade destas em receber elétrons,

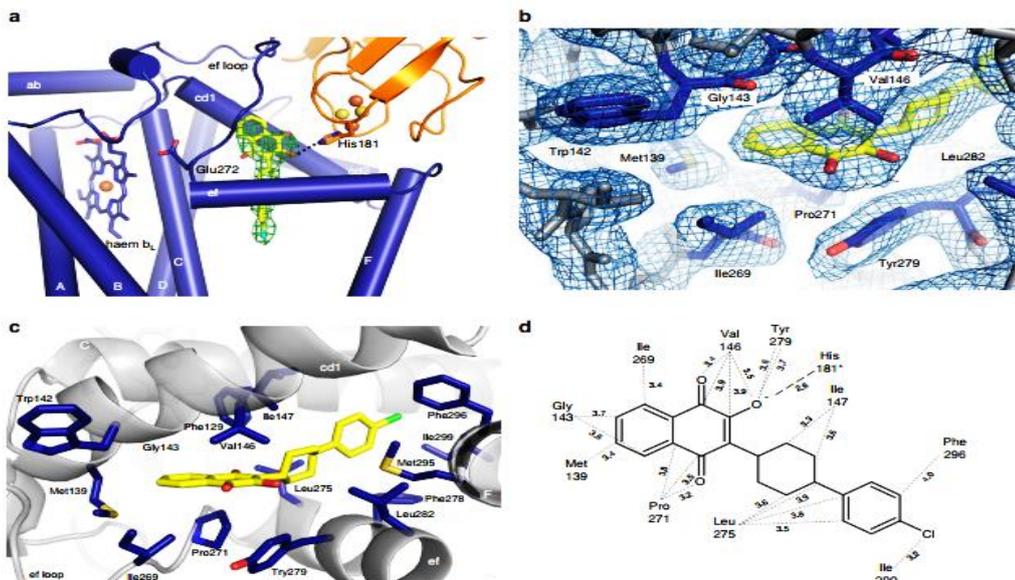
modulando as propriedades redox responsáveis pelo estresse oxidativo resultante (DOS SANTOS *et al.*, 2004). Tal estresse e/ou a alquilação de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos causados pelas naftoquinonas podem levar ao dano celular, apoptose ou necrose (BRAND *et al.*, 2004).

Figura 4 - Cadeia de transporte de elétrons mitocondrial do *Plasmodium*.



Fonte: NIXON *et al.*, 2013.

Figura 5 - Atovaquona ligando-se a cyt bc1.



(a) Vista do sítio Qo da estrutura de raios-X da levedura cyt bc1 com atovaquona ligada. (b) Vista da ligação mostrando resíduos circundantes de cyt b com o mapa de densidade eletrônica. (c) Vista do local de ligação com todas as cadeias laterais de resíduos de cyt b mostradas que contribuem para a ligação de atovaquona. (d) Apresentação esquemática das interações de ligação entre atovaquona e cyt bc1.

Fonte: BIRTH *et al.*, 2014.

1.2.2 Atovaquona e sua atividade biológica anticâncer

As naftoquinonas são compostos químicos que possuem uma estrutura de anel naftalênico com um grupo quinona. Destacam-se como um tipo de metabólito secundário de grande importância para a família *bigoniaceae*, apresentando propriedades farmacológicas únicas. Utilizadas em corantes, cosméticos e alimentos, essas substâncias também têm sido estudadas por suas notáveis atividades anticancerígenas, antimicrobianas, antitumorais e anti-inflamatórias em extratos medicinais, além disso, recentemente demonstraram resultados promissores no combate ao vírus Zika (JÁCOME *et al.*, 1999; MARTINEZ, BENITO, 2005; LEMOS *et al.*, 2007, AKDAĞ, *et al.*, 2022; RAHMAN *et al.*, 2022; SOUZA *et al.*, 2023).

Como mencionado anteriormente, a Atovaquona é um medicamento antimalárico, aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), e que possui a capacidade de inibir o transporte de elétrons mitocondrial. Além de sua aplicação no tratamento da malária, a Atovaquona também tem mostrado atividade anticancerígena (SOUZA *et al.*, 2023).

De acordo com dados experimentais, a atovaquona apresentou a capacidade de inibir a proliferação de células de hepatoma tanto *in vitro* como *in vivo*, através do dano ao DNA em células cancerígenas. Além disso, a atovaquona também demonstrou a capacidade de induzir a apoptose, inibir a proliferação celular e angiogênese *in vivo*, além de prolongar o tempo de sobrevivência de camundongos portadores de tumor, sem qualquer aparente efeito colateral. Em outro estudo, verificou-se que o tratamento com atovaquona também induziu a apoptose e inibiu o crescimento de linhagens de células de câncer de mama, com uma significativa redução do crescimento tumoral nos modelos CI66 e 4T1 em 70% e 60%, respectivamente (GUPTA *et al.*, 2019; GAO *et al.*, 2018).

A sinergia entre a Atovaquona e a cisplatina no câncer de ovário também tem sido verificada em ensaios pré-clínicos, o que indica uma abordagem potencialmente eficaz para combater esse tipo de câncer. Estudos recentes comprovaram ainda a eficácia da atovaquona no combate a cânceres de ovário e endométrio, utilizando uma série de técnicas biológicas moleculares e celulares, incluindo o estudo de células-tronco cancerígenas, esferoides e marcadores de estresse oxidativo (GUO *et al.*, 2021; KAPUR *et al.*, 2022).

Essas pesquisas têm ajudado a confirmar o mecanismo de ação da Atovaquona no combate ao câncer. Acredita-se que sua atividade anticancerígena também esteja relacionada à inibição do transporte de elétrons na mitocôndria, resultando em alterações metabólicas e estresse oxidativo nas células cancerígenas. Esses efeitos podem levar à inibição da proliferação celular e à indução da morte celular programada (apoptose).

1.3 Compostos metálicos no tratamento da malária

O uso e a aplicação de complexos metálicos têm conquistado grande espaço em pesquisas, principalmente no que se diz respeito ao possível uso destes como novos medicamentos. Tais compostos têm se mostrado bastante promissores para o tratamento de várias doenças, tais como câncer, artrite, bactericidas, doenças gastrointestinais, virais e ou enfermidades causadas por parasitas. Dentre os complexos metálicos promissores destacam-se os complexos de platina(II) (cisplatina, carboplatina, oxaloplatina, nedaplatina, lobaplatina e heptaplatina), derivados de ouro(I) (auranofina), além dos composto de prata(I), como a sulfadiazina de prata, um fármaco derivado das sulfanamidas com efeito bacteriostático. Além disso, diversos trabalhos na literatura discorrem sobre a efetividade dos compostos metálicos frente a células cancerígenas mostrando-se, assim, quimioterápicos promissores na busca de novas alternativas para o tratamento de tal doença (BIOT *et al.*, 2012; FARRELL, 2012; SANCHEZ DELGADO *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2021; NAVARRO *et al.*, 2021; RAJU *et al.*, 2022; PAPROCKA *et al.*, 2022).

No tratamento da malária, a combinação de medicamentos é amplamente utilizada. Contudo, o uso de coquetéis (tratamento com combinações de medicamentos) apresenta desafios e efeitos colaterais indesejados. Diante disso, pesquisadores voltados para o desenvolvimento de metalofármacos têm se dedicado à síntese de complexos metálicos capazes de agir eficazmente em parasitas sensíveis ou resistentes aos medicamentos como: cloroquina e artemisininas. Esses compostos destacam-se pela seletividade em se ligar a biomoléculas do parasita e pela dinâmica de suas propriedades em acoplar ligantes bioativos. O crescente conhecimento de seu comportamento em diferentes meios biológicos é um dos pontos primordiais para o avanço nessa linha de pesquisa (KRUGLIAK *et al.*, 2002; NAVARRO *et al.*, 2010).

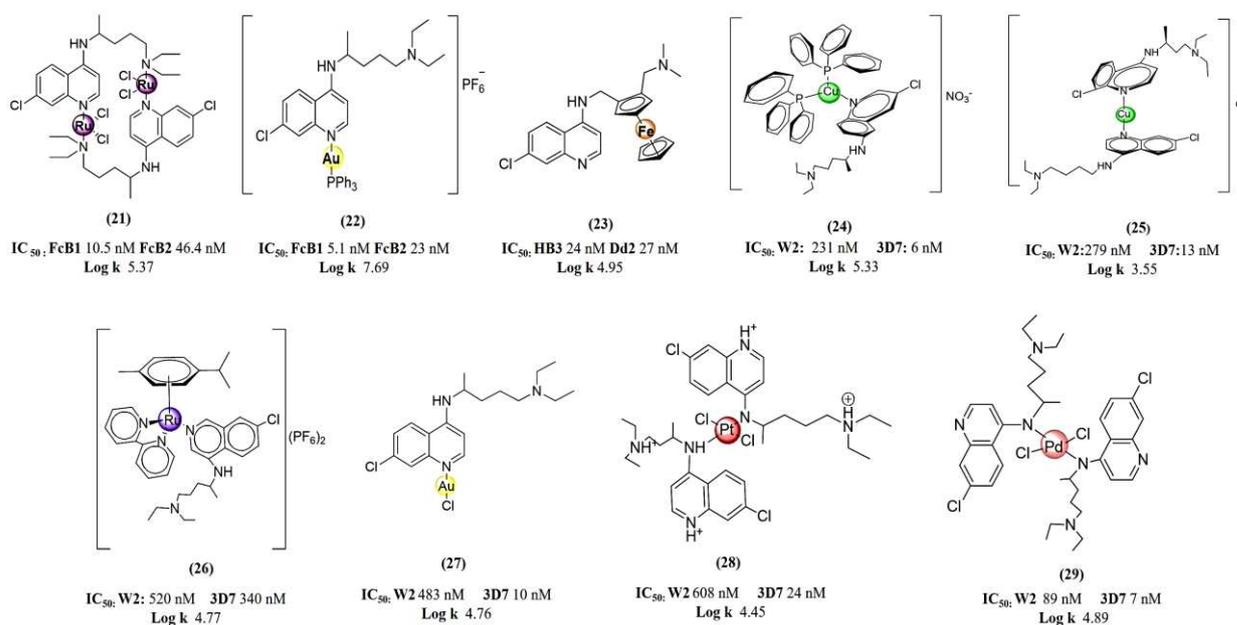
Como se sabe, já existem complexos metálicos com excelentes atividades em parasitas, onde destaca-se o grupo de Navarro e seus colaboradores que têm desenvolvido estratégias alternativas que conduzem a agentes metálicos quimioterapêuticos contra doenças tropicais, baseadas na coordenação de compostos orgânicos com conhecida atividade biológica a metais de transição, com o intuito de aumentar a sua atividade biológica e diminuir a sua toxicidade, estratégia baseada no efeito sinérgico (NAVARRO, *et al.*, 2009).

Dentre os complexos metálicos já sintetizados, destaca-se alguns que utilizaram a cloroquina com diferentes centros metálicos (**Figura 6**) e vários deles foram mais ativos contra o parasita que a cloroquina livre, tais como o $[\text{RuCl}_2\text{CQ}]_2$ (**21**) seguido do $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{CQ}]\text{PF}_6$

(22) que foi mais tóxico contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* em uma relação de 9,2 com a cloroquina (NAVARRO, *et al.*, 2010). Em paralelo, BIOT e seus colaboradores desenvolveram a ferroquina (23), que é um complexo organometálico de ferro(II), que está em testes clínicos (fase II) (BIOT *et al.*, 1997, BIOT *et al.*, 2012) (MCCARTHY *et al.*, 2016).

Recentemente, compostos de coordenação com cobre(I) (24, 25) foram sintetizados e também considerados como potenciais agentes antimaláricos porque mostraram melhor inibição da cepa resistente a CQ em estudos *in vitro* quando comparados à CQ sozinha (VILLARREAL *et al.*, 2022). Também foi avaliada a atividade antimalárica de complexos organorrutênio contendo CQ (26) os quais exibiram atividade moderada contra o estágio hepático e atividade potente contra o estágio sexual, enquanto a CQ é desprovida de tais propriedades (MACEDO *et al.*, 2016). Os complexos [(Au(CQ)(Cl)] (27), [Pt(CQDP)₂Cl₂] (28), [Pd(CQ)₂Cl₂] (29) também apresentaram alta atividade antimalárica, principalmente contra a cepa sensível a CQ (3D7), além de interagirem com o heme e inibirem a formação de β-hematina melhor que a cloroquina, cloroquina difosfato (CQDP) e outros agentes antimaláricos já conhecidos (NAVARRO *et al.*, 2014). Os compostos (21-29) são representados na Figura 6.

Figura 6 - Alguns complexos metálicos no tratamento da malária.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

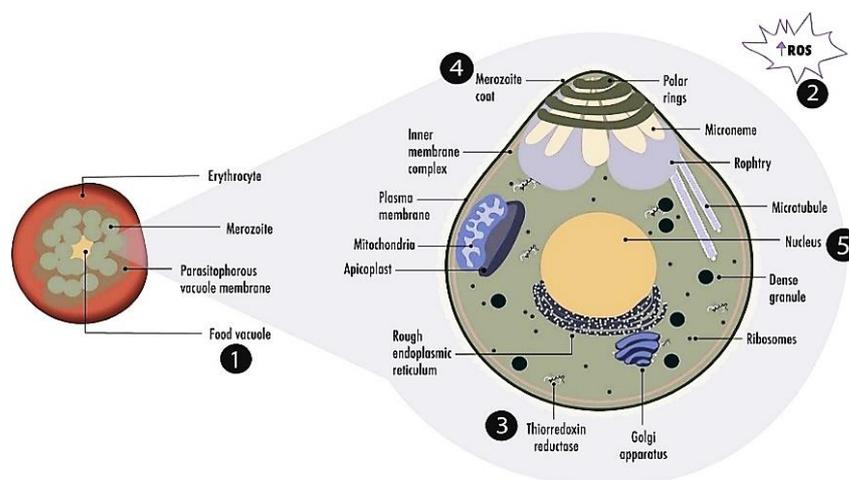
Considerando os mecanismos de ação dos metais sobre o *Plasmodium* e encorajados pelos promissores efeitos antimaláricos do [Au(CQ)(PPh₃)]PF₆ e pela demonstrada suscetibilidade da amodiaquina aos parasitas resistentes à cloroquina, uma combinação desses

dois compostos foi sintetizada $[\text{Au}(\text{AQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$, onde a CQ do composto foi substituída pelo amodiaquina (AQ). Esse complexo AQ-ouro(I) também exibiu potente e efetiva atividade antiparasitária contra células Huh-7 infectadas com esporozoítos de *P. berghei* (estágio hepático) apresentando um $\text{IC}_{50} = 1,26 \mu\text{M}$, que foi semelhante à AQ ($1,47 \mu\text{M}$) (COLINA-VEGAS *et al.*, 2023).

Recentemente, Casarrubias-Tabarez e sua equipe demonstraram os diversos mecanismos pelos quais os metais agem sobre o *Plasmodium* (**Figura 7**). De acordo com os autores, a inibição da formação de hemozoína, que pode ser causada por uma ampla variedade de metais, mostra-se promissora como estratégia no combate à malária. Entre os metais que interferem na formação do pigmento hemozoína, destacam-se o ouro, rutênio, ródio, irídio, zinco, platina e paládio, que prejudicam o parasita do *Plasmodium*. Além disso, a prata, ouro, vanádio e rutênio podem provocar estresse oxidativo nas células do parasita, gerando um excesso de espécies reativas de oxigênio que prejudicam a sua sobrevivência.

Destaca-se ainda o ouro, que prejudica a atividade da enzima tiorredoxina redutase, responsável pelo equilíbrio redox das células e cuja inibição pode levar a distúrbios metabólicos e morte celular (BRENDA *et al.*, 2022). A exposição do *Plasmodium* a nanopartículas de ouro também pode provocar danos às proteínas ricas em cisteína, fundamentais na estrutura e função celular. Também é importante mencionar que metais como ouro, cobalto, níquel, cobre e zinco podem causar danos ao DNA do parasita, prejudicando os seus processos celulares normais e levando à morte (BRENDA *et al.*, 2022).

Figura 7 - Exemplo dos diferentes mecanismos de ação dos metais no *Plasmodium*.



1. Au, Ru, Rh, Ir, Zn, Pt, Pd, inibem a formação de hemozoína dentro do vacúolo digestivo. 2. Ag, Au, V, Ru causam estresse oxidativo. 3. Au causa comprometimento da atividade da tiorredoxina redutase. 4. Nanopartículas de ouro danificam proteínas ricas em cisteína. 5. Au, Co, Ni, Cu e Zn danificam o DNA.

Fonte: Adaptado de BRENDA *et al.*, 2022.

1.4 Híbridos antimaláricos

As descobertas na área da malária com a síntese de híbridos antimaláricos têm sido uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos. A combinação de diferentes compostos com propriedades complementares pode levar a sinergia, aumentando a eficácia e reduzindo a probabilidade de resistência.

Os pesquisadores liderados por Walsh utilizaram diversas estratégias para aprimorar o tratamento contra o *P. falciparum*, dentre elas a combinação de propriedades lipofílicas da artemisinina com derivados polares de quinina e a incorporação de ligantes e parceiros farmacofóricos ativos. Um dos resultados mais promissores foi a criação de um híbrido, que une a di-hidroartemisinina com o derivado de ácido carboxílico de quinina. Esse híbrido apresentou atividade superior contra o *P. falciparum* cultivado e, segundo estudos preliminares, pode apresentar menor probabilidade de desenvolver resistência, já que ambos os componentes possuem mecanismos de ação independentes. Uma das vantagens desse híbrido é que aumenta a meia-vida da fração de artemisinina no organismo, o que pode contribuir para sua maior eficácia terapêutica. Ademais, essa combinação de componentes independentes pode reduzir a possibilidade de desenvolvimento de resistência por parte do parasita (WALSH *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2015).

Os pesquisadores Lödige e sua equipe desenvolveram uma biblioteca de híbridos cloroquina-primaquina, variando o ligante entre as duas drogas. Os resultados obtidos foram impressionantes, demonstrando que esses híbridos apresentaram atividade contra diferentes estágios do desenvolvimento do parasita da malária. Eles foram eficazes no estágio de fígado (usando o *P. berghei* como modelo), no estágio de sangue (usando cepas 3D7/Dd2/K1 do *P. falciparum*) e também contra os gametócitos, que são as formas sexuais do parasita responsáveis pela transmissão da malária (LODIGE *et al.*, 2013; LODIGE *et al.*, 2015).

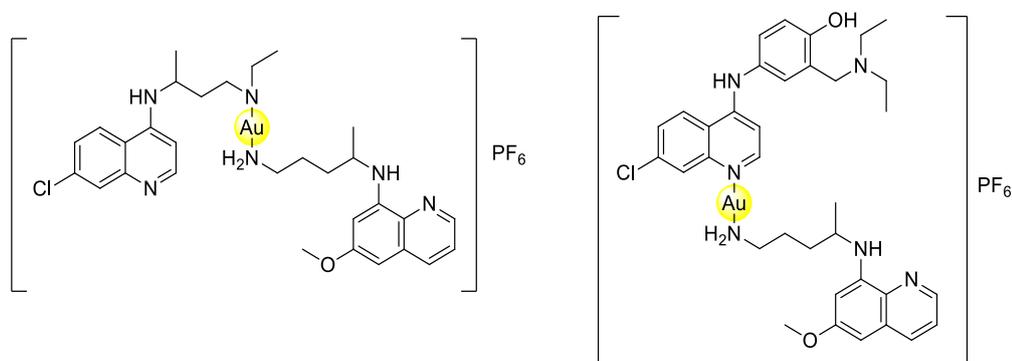
Outra informação mencionada é a ação sinérgica da atorvastatina, um inibidor da coenzima redutase HMG, com antimaláricos como cloroquina e artemisinina. A sinergia ocorre quando dois ou mais compostos atuam juntos de forma mais eficaz do que cada um atuando isoladamente. Os resultados indicam que a atorvastatina, em combinação com os antimaláricos mencionados, apresentou atividade antimalárica significativa, com valores de IC₅₀ (concentração inibitória 50%) variando de 0,40 a 1,41 μM (ROMEO *et al.*, 2004).

Constata-se que a utilização de compostos híbridos traz inúmeras vantagens, como a combinação de farmacóforos que proporcionam eficácia prolongada, resposta aditiva ou sinérgica e melhoria das características do próprio fármaco. Isso se deve ao fato desses híbridos

oferecerem a possibilidade de obtenção de drogas capazes de atuar em estágios diversos do ciclo de vida do parasita (HALMUTHU *et al.*, 2020).

O nosso grupo tem se dedicado ao estudo de híbridos metálicos (**Figura 8**), como as moléculas [AuCQPQ]PF₆ (DE SOUZA *et al.*, 2021) e [AuAQPQ]PF₆ (DE SOUZA *et al.*, 2022), que apresentam um duplo mecanismo de ação e comprovaram sua atividade antiplasmódica em múltiplos estágios, ou seja, ativo nos três principais estágios do ciclo de vida do parasita, no fígado, no sanguíneo e nos gametócitos. Tudo isso, visando alcançar maior eficácia por meio de possíveis interações multialvo, entrega seletiva da droga ao local de ação com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade, aliviar a toxicidade e contornar as resistências às drogas (DE SOUZA *et al.*, 2022).

Figura 8 - Híbridos [AuCQPQ]PF₆ e [AuAQPQ]PF₆.



Fonte: DE SOUZA *et al.*, 2021; DE SOUZA *et al.*, 2022.

Ressalta-se que os compostos de coordenação podem nos oferecer uma gama de opções para o design de fármacos, um amplo número de coordenações e geometrias, os diferentes estados redox disponíveis, várias propriedades termodinâmicas e cinéticas, bem como as propriedades intrínsecas dos íons metálicos, podem resultar em uma variedade de reações em sistemas biológicos (KOMARNICKA *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de agentes anticancerígenos é uma das áreas de pesquisa mais ativas dentro desse campo. Os compostos de coordenação têm sido explorados como potenciais agentes anticancerígenos devido às suas propriedades únicas, como a capacidade de interagir com alvos moleculares específicos nas células cancerígenas e induzir respostas celulares que levam à morte do tumor.

No entanto, além do câncer, outras aplicações terapêuticas também estão sendo exploradas para compostos de coordenação. Como mencionado, agentes antimaláricos são uma dessas aplicações emergentes. Os compostos de coordenação podem ser projetados para ter

atividade antimalárica, direcionando os parasitas do *Plasmodium* de forma seletiva e inibindo suas vias metabólicas essenciais.

1.5 Biomoléculas essenciais para a sobrevivência do *Plasmodium*

1.5.1 Heme:

Durante o seu ciclo de vida dentro dos glóbulos vermelhos, o *Plasmodium*, realiza alterações no ambiente para garantir o seu crescimento e sobrevivência. Um dos processos-chave nesse ciclo é a degradação da hemoglobina, a proteína presente nos glóbulos vermelhos, e a formação subsequente da hemozoína.

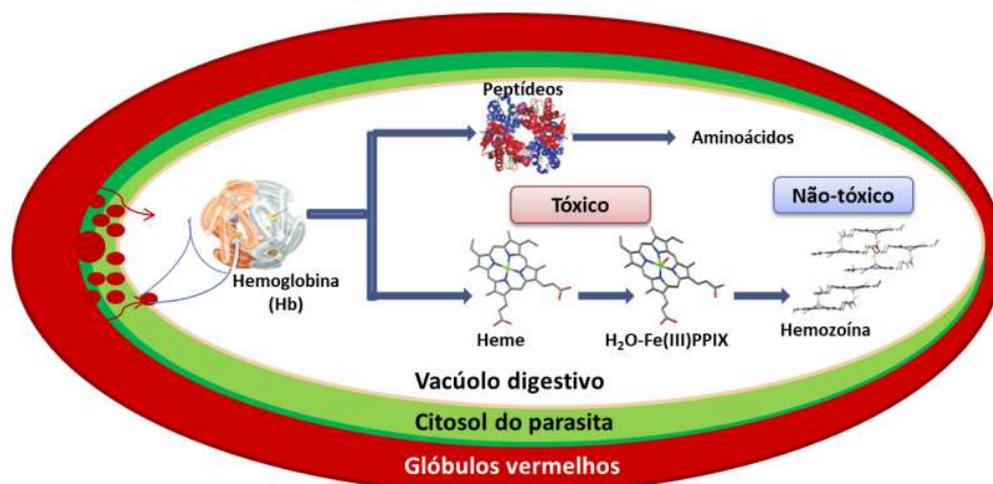
A formação da hemozoína ocorre por um processo conhecido como biocristalização, que envolve a organização dos monômeros de heme em cristais de hemozoína. Embora o processo de biocristalização ainda não seja completamente compreendido, algumas informações sobre os fatores envolvidos têm sido descobertas. Estudos indicam que os lipídios, a membrana do vacúolo digestivo (DV) (uma estrutura presente no interior do parasita) e o ambiente ácido são cruciais para a organização dos monômeros de heme em cristais de hemozoína. Esses componentes desempenham um papel na estabilização e na estruturação dos cristais de hemozoína (HEMPELMANN *et al.*, 2002; PISCIOTTA *et al.*, 2007; HOANG *et al.*, 2011; KAPISHNIKOV *et al.*, 2012).

Novas descobertas indicam que a *Heme Detoxification Protein* (HDP), encontrada no parasita *P. falciparum*, pode desempenhar um papel na aceleração da conversão do heme em hemozoína (Hz). Durante a infecção pelo parasita, quantidades significativas de Hz são produzidas e liberadas na corrente sanguínea junto com os merozoítos.

O grupo heme é tóxico para o parasita, e para evitar a sua própria morte, o *Plasmodium* desenvolveu um mecanismo de desintoxicação. A hematina, um produto tóxico resultante da degradação da hemoglobina, é convertida em hemozoína, que é uma forma não tóxica para o parasita (**Figura 9**). A estrutura da hemozoína é idêntica à da β -hematina sintética.

No cristal de β -hematina, as moléculas de Fe(III)PPIX (protoporfirina IX contendo ferro trivalente) estão ligadas por meio de ligações ferro-carboxilato de uma das cadeias laterais propiônicas, formando dímeros. Esses dímeros, por sua vez, formam cadeias mantidas por ligações de hidrogênio entre os átomos de oxigênio e hidrogênio do grupo carboxila. Essa organização estrutural é essencial para a função inibitória da hemozoína, causando danos severos e letais ao parasita (FENG, 2011; NAVARRO; CASTRO; BIOT, 2012).

Figura 9 - Processo de degradação da hemoglobina e processo de desintoxicação do *Plasmodium*.



Fonte: Adaptado de NAVARRO, CASTRO, BIOT, 2012.

De fato, a inibição da formação da hemozoína é considerada a principal forma de ação da cloroquina e de outros antimaláricos quinolínicos, como a amodiaquina e a mefloquina (EGAN, 1994). Ainda não se sabe exatamente como essas drogas inibem a formação da hemozoína, mas há uma hipótese de que elas formem complexos com a hematina por meio de interações π - π , impedindo sua conversão em hemozoína.

Estudos conduzidos por Egan e sua equipe propuseram uma relação estrutura-atividade para a cloroquina, destacando a importância do grupo 4-aminoquinolina na complexação da droga com a ferriprotoporfirina. O grupo 7-cloro, por sua vez, é responsável pela inibição da formação da hemozoína, e o grupo aminoalquil é importante para a atividade contra o *Plasmodium*, auxiliando na acumulação do fármaco no vacúolo digestivo. Essa relação estrutura-atividade é crucial para o desenvolvimento de novos antimaláricos (DORN *et al.*, 1998; EGAN *et al.*, 2008).

Além dos medicamentos aminoquinolínicos, compostos metálicos derivados da cloroquina também têm sido estudados por sua capacidade de evitar a formação da β -hematina. Estes compostos coordenados com Pt(II), Pd(II) e Au(I) demonstraram atividade antiplasmódica superior à cloroquina em um estudo conduzido por Navarro e colaboradores, devido à capacidade de inibir a formação da β -hematina (NAVARRO *et al.*, 2014). Outro exemplo mencionado é o estudo realizado pelo grupo de Sánchez Delgado, que avaliou o mecanismo de ação de um dímero de rutênio(II) e sua potencial eficácia na inibição da formação da β -hematina (MARTÍNEZ *et al.*, 2008).

Nesse sentido, torna-se evidente que o grupo heme é um alvo crucial para os compostos que possuem atividade antimalárica. Por isso, será analisada a relevância desse fator no mecanismo de ação dos compostos metálicos mencionados neste estudo.

1.5.2 DNA:

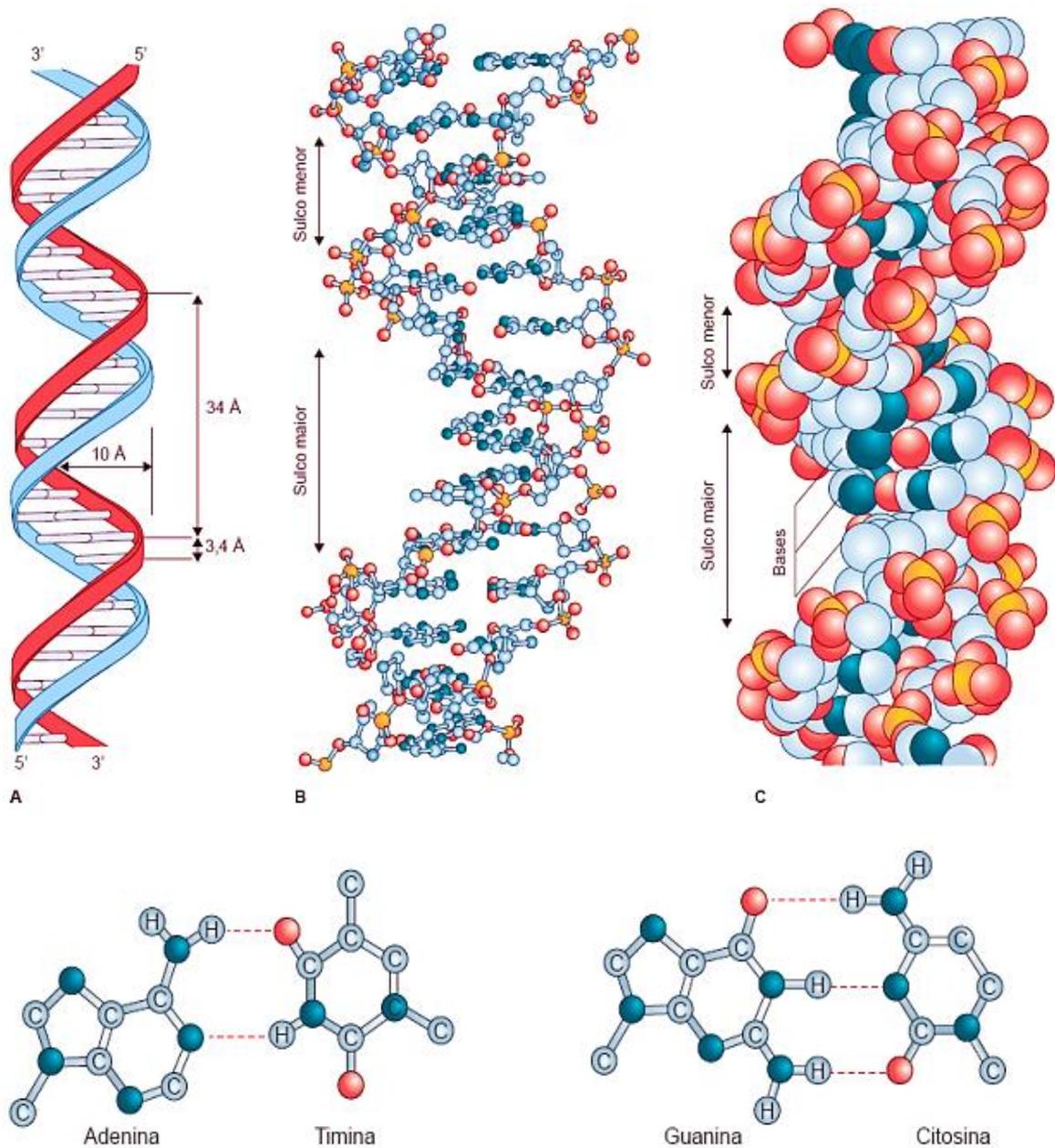
A estrutura do DNA (**Figura 10**) é uma das descobertas mais importantes na história da ciência. A dupla hélice do DNA consiste em duas cadeias polinucleotídicas que se entrelaçam, formando uma estrutura estável. Cada cadeia é composta por uma sequência de nucleotídeos, que consistem em uma base nitrogenada (adenina, guanina, timina ou citosina), um açúcar (desoxirribose) e um grupo fosfato.

As bases nitrogenadas são responsáveis pela codificação da informação genética. A adenina (A) sempre se liga com a timina (T), e a guanina (G) sempre se liga com a citosina (C). Essas ligações formam os chamados pares de bases, que são os degraus da "escada" do DNA. A sequência desses pares de bases ao longo da cadeia de DNA contém a informação genética necessária para a síntese de proteínas e para a hereditariedade.

Além da estrutura básica da dupla hélice, o DNA possui outras características importantes. Por exemplo, ele pode se enrolar ao redor de proteínas chamadas histonas, formando estruturas mais compactas chamadas cromossomos. Os cromossomos são encontrados no núcleo das células e desempenham um papel fundamental na organização e transmissão do material genético durante a divisão celular.

As interações entre o DNA e outras moléculas, como fármacos, são de grande interesse na área da química supramolecular. Compreender essas interações é crucial para o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias. Além disso, o estudo das interações do DNA é importante para a compreensão de processos biológicos fundamentais, como a replicação do DNA, a expressão gênica e a reparação do DNA danificado (LEHN, 1996; NELSON; COX, 2011; BAZZICALUPI *et al.*, 2014; THIEMANN, 2003).

Figura 10 - Estrutura da molécula de DNA.



Modelos da estrutura do DNA. **A** Modelo simplificado da estrutura helicoidal do DNA. **B** Modelo da dupla fita que representa os átomos por esferas e palitos (ball and stick), em que é possível observar a presença dos sulcos menores e maiores, com mais exposição das bases nitrogenadas ao solvente. **C** Modelo de esferas atômicas, no qual o volume dos átomos é considerado ressaltando o empilhamento das bases nitrogenadas. Estruturas químicas representando as ligações de hidrogênio entre os pares A:T e G:C que formam, respectivamente, duas e três ligações não covalentes desse tipo. As linhas pontilhadas representam ligação de H.

Fonte: MENCK *et al.*, 2017.

O DNA apresenta uma grande capacidade de interação com diversas espécies e compostos. Isso ocorre tanto por meio de ligações covalentes - quando há uma conexão direta entre o ligante e as bases nitrogenadas ou o grupo fosfato do DNA - quanto por meio de

interações não covalentes, que envolvem desde forças eletrostáticas a interações nos sulcos do DNA ou por meio de processos de intercalação (**Figura 11**) (BARRA; NETO, 2015).

A conexão covalente com o DNA é um processo irreversível que causa a inibição completa do DNA levando à morte celular. Essa união é altamente resistente e pode alterar a forma da molécula de DNA, afetando negativamente sua transcrição e replicação. A cisplatina é um exemplo de composto que forma ligações covalentes com os nitrogênios das bases do DNA, substituindo o cloreto. De forma semelhante, agentes alquilantes, conhecidos por suas propriedades antitumorais, também estabelecem ligações covalentes com o DNA, inibindo ou interrompendo o ciclo celular (PUYO *et al.*, 2014).

Os vínculos não covalentes são capazes de se desfazerem facilmente, podendo causar alterações na conformação do DNA. Isso pode gerar tensão torcional e dificultar a interação com as proteínas nos processos biológicos. É importante ressaltar que esses vínculos existem em três tipos, sendo eles eletrostáticos, de interações pelos sulcos e por intercalação.

O processo de interações eletrostáticas desencadeia-se entre as espécies catiônicas e os grupos fosfatos carregados positivamente presentes no DNA. Essa mecânica de interação se desenvolve no exterior da hélice (conhecida como ligação externa), permitindo a manifestação de um potencial elétrico que promove o alinhamento das respectivas cargas (REHMAN, 2015b).

As interações nos sulcos da hélice de DNA envolvem a ligação direta do ligante com as bases nitrogenadas, seja no maior ou no menor sulco. É importante ressaltar que o sulco maior é capaz de receber ligantes mais volumosos, enquanto o sulco menor oferece um menor sítio de ligação e é mais suscetível ao ataque de moléculas pequenas. As interações que ocorrem através dos sulcos são essenciais para permitir a união harmoniosa entre o DNA e as proteínas, tornando as superfícies livres para tal interação de forma precisa e eficiente. Trata-se, portanto, de um processo de extrema relevância para a compreensão da complexidade molecular envolvida nessa interação (MURRAY *et al.*, 2003; KHAN *et al.*, 2012).

Os intercaladores são compostos que se inserem entre as bases nitrogenadas do DNA por meio de interações não covalentes, especialmente as forças de Van der Waals. Essas interações dependem de fatores como a planaridade, aromaticidade e extensão da superfície de interação do ligante. A intercalação ocorre quando o ligante se encaixa entre as bases do DNA, resultando em modificações estruturais na molécula de DNA. A intercalação de um ligante entre os pares de bases do DNA pode levar a diversas consequências estruturais e funcionais. Por exemplo, pode causar o enrijecimento da dupla hélice do DNA, ou pode ocorrer o alongamento da dupla hélice. Além disso, a intercalação pode levar ao desenovelamento parcial

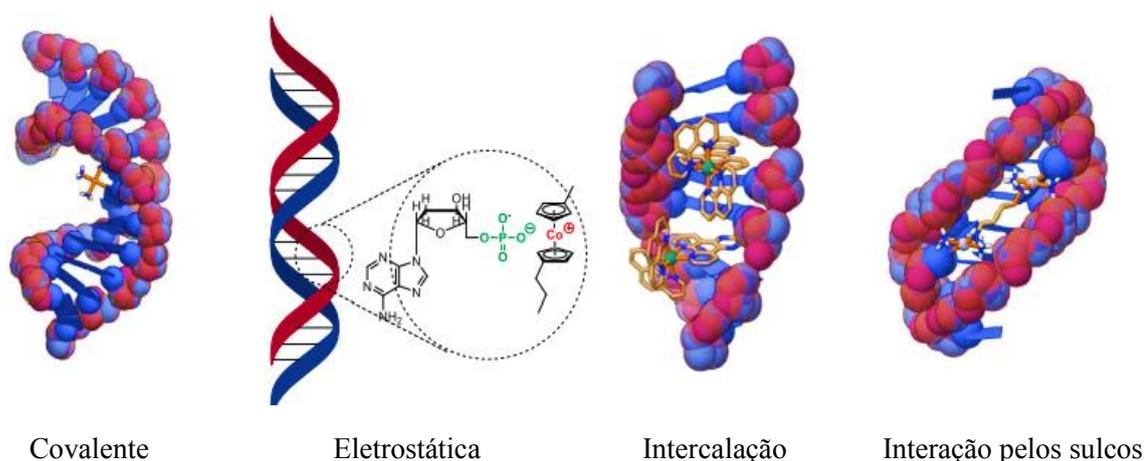
da dupla hélice, separando as cadeias de DNA em certas regiões (LERMAN *et al.*, 1961; PAGES *et al.*, 2015).

Essas modificações estruturais podem ter implicações importantes para a atividade biológica do DNA. Por exemplo, a intercalação de um ligante pode interferir na replicação e transcrição do DNA, bloqueando a ação de enzimas envolvidas nesses processos. Também pode afetar o empacotamento do DNA dentro da célula e sua interação com proteínas, interferindo em processos como o reconhecimento celular e a reparação do DNA (PAGES *et al.*, 2015).

Devido à capacidade de intercalarem com o DNA, muitos intercaladores têm sido estudados como agentes terapêuticos, especialmente na área da quimioterapia. Alguns exemplos de intercaladores amplamente utilizados na clínica são a doxorrubicina e a daunorrubicina, que são eficazes no tratamento de diferentes tipos de câncer. Esses compostos atuam intercalando-se no DNA das células cancerígenas, interferindo em sua replicação e levando à morte das células tumorais (ARENA *et al.*, 1995; PAGES *et al.*, 2015)

Considerando a importância do DNA, faz-se necessário a investigação sobre a interação dos complexos metálicos com essa molécula, a fim de desvendar as diversas formas de interação entre essas substâncias e o ácido desoxirribonucleico. É imprescindível compreender a dinâmica dessa interação para avançar na compreensão dos mecanismos biológicos e químicos envolvidos.

Figura 11 - Representação esquemática dos tipos de interações complexos-DNA.



Fonte: Adaptado de (TUIITE *et al.*, 1997; VAIDYANATHAN *et al.*, 2005; HARRIS, *et al.*, 2005; QIU *et al.*, 2013; JUSTOS, 2021).

1.5.3 Glutathiona

A glutathiona (GSH, **Figura 12**) desempenha um papel central na biotransformação e eliminação de substâncias estranhas ao organismo, conhecidas como xenobióticos, além de ser fundamental na defesa das células contra o estresse oxidativo. Esse tripeptídeo é encontrado em altas concentrações dentro das células e é essencial em todos os organismos aeróbicos (KAPOOR *et al.*, 2022).

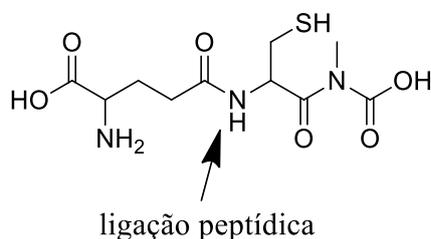
Uma característica notável da glutathiona é a presença de uma ligação γ -peptídica pouco comum, juntamente com a porção γ -glutamil e o grupo α -carboxilato livre. Essas características estruturais conferem estabilidade à GSH, prevenindo sua hidrólise pelas peptidases celulares que normalmente degradam outros peptídeos pequenos (HUBER *et al.*, 2008).

A glutathiona é o tiol celular de baixa massa molecular mais abundante, com concentrações em torno de 2 mM e mais de 10 mM em eritrócitos humanos e hepatócitos, respectivamente. Essa alta concentração reflete a importância da GSH na proteção celular contra danos oxidativos (KAPOOR *et al.*, 2022).

As enzimas glutathiona transferase e glutathiona redutase desempenham papéis cruciais no metabolismo da glutathiona. A glutathiona transferase catalisa a conjugação da GSH com xenobióticos, tornando-os mais solúveis e facilitando sua eliminação. A glutathiona redutase é responsável por regenerar a forma reduzida da glutathiona (GSH) a partir de sua forma oxidada (GSSG), mantendo assim o pool de glutathiona ativa dentro da célula (HUBER *et al.*, 2008).

Figura 12 - Estrutura molecular da glutathiona.

Glutathiona: γ -L-glutamil-L-cisteinilglicina



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

A glutathiona também desempenha um papel importante na relação entre o parasita da malária *Plasmodium falciparum* e o sistema imunológico do hospedeiro. O parasita *P. falciparum* possui um alto nível de glutathiona em seu interior, o que contribui para a sua capacidade de resistir ao estresse oxidativo gerado pelo sistema imunológico. A glutathiona atua

como um antioxidante, ajudando o parasita a neutralizar as espécies reativas de oxigênio produzidas pelo sistema imunológico para combater a infecção. Além disso, a glutathione está envolvida na resistência do *P. falciparum* a certos fármacos antimaláricos. O parasita desenvolveu mecanismos de resistência que envolvem a degradação ou o bombeamento ativo desses compostos para fora de suas células. A glutathione desempenha um papel nesses processos, pois pode ajudar a inativar os fármacos antimaláricos e facilitar sua eliminação pelo parasita (HUBER *et al.*, 2008).

Contudo, a glutathione também pode ser alvo de estratégias terapêuticas. Pesquisas estão sendo realizadas para explorar a manipulação dos níveis de glutathione no parasita como uma abordagem terapêutica para combater a malária. Por exemplo, inibidores da enzima responsável pela síntese de glutathione no parasita têm sido estudados como uma forma de reduzir a resistência aos fármacos antimaláricos e aumentar sua eficácia (HUBER *et al.*, 2008; KAPOOR *et al.*, 2022).

Em resumo, a glutathione desempenha um papel importante na relação entre o parasita *P. falciparum* e o sistema imunológico do hospedeiro, contribuindo para a capacidade do parasita de resistir ao estresse oxidativo e aos fármacos antimaláricos. Sua compreensão pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para combater a malária.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e a caracterização de uma série de complexos metálicos contendo a Atovaquona, fármaco antimalárico, coordenados a Au(I), Ag(I) Cu(I), Cu(II) e Zn(II) bem como o estudo das estabilidades, lipofilicidade e seus possíveis mecanismos de ação e a avaliação *in vitro* da atividade antimalárica e anticancerígena.

2.2 Objetivos específicos:

- a) sintetizar uma série de complexos metálicos multialvos contendo Atovaquona;
- b) caracterizar estes complexos metálicos obtidos utilizando-se espectroscopia no infravermelho (IV), espectroscopia no ultravioleta e visível (UV-Vis), condutimetria e ressonância magnética nuclear (RMN) para os complexos metálicos diamagnéticos;
- c) avaliar a estabilidade dos complexos metálicos utilizando-se de espectroscopia no UV-VIS, condutimetria e ressonância magnética nuclear (RMN) para os complexos metálicos diamagnéticos;
- d) estudos de interação dos complexos metálicos formados com o DNA (titulação espectrofotométrica e viscosidade);
- e) estudos de interação com a hemina (titulação espectrofotométrica);
- f) estudos de inibição da formação da β - hematina (qualitativo por Infravermelho e quantitativo realizado nas placas de 96 poços e via cálculos de IC_{50});
- g) estudos de interação/ reatividade do complexo aúrico com a glutatona;
- h) determinar a lipoficidade dos complexos metálicos formados;
- i) avaliação do potencial antimalárico dos complexos metálicos formados, em colaboração com os Doutores Bruno Pradines (França) e Diogo Moreira (FIOCRUZ);
- j) avaliação do potencial anticancerígeno dos complexos metálicos em colaboração com a Doutora Heveline Silva (UFMG).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Solventes

Grande parte dos solventes utilizados neste trabalho, foram submetidos a purificação prévia, segundo métodos descritos na literatura (WILLIAMS; LAWTON, 2010). Os principais solventes utilizados durante os procedimentos sintéticos foram metanol, diclorometano e etanol. Para os estudos de estabilidade foi utilizado dimetilsulfóxido (DMSO). Para a determinação do coeficiente de distribuição (Log D) utilizou-se n-octanol.

3.2 Reagentes químicos em geral

Os solventes utilizados foram de grau analítico (metanol, etanol, diclorometano e dimetilsulfóxido) e os sais ($\text{Ag}(\text{OAc})$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) foram adquiridos da Synth PA ou VETEC e usados sem purificação adicional. A atovaquona adquirida pela Sigma Aldrich. Os complexos $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ foram sintetizados seguindo procedimentos previamente relatados (BARRON *et al.*, 1986; BRAUNSTEIN *et al.*, 1990).

3.3 Aparato instrumental

Os equipamentos utilizados nessa pesquisa estão localizados na Universidade Federal de Juiz de Fora ou na Universidade Federal De Minas Gerais.

3.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Para a obtenção dos espectros de absorção na região do infravermelho foi utilizado um espectrofotômetro Bruker alpha FT-IR Spectrometer, na região de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$, resolução espectral de 4 cm^{-1} , com 128 varreduras (scans).

3.3.2 Espectroscopia vibracional de espalhamento Raman

Os espectros Raman em estado sólido foram obtidos em um espectrofotômetro Bruker RFS 100 FT-Raman, com radiação excitante $\lambda_0=1064\text{ nm}$ a partir de um laser Nd: YAG, no intervalo espectral entre $4000\text{ e }50\text{ cm}^{-1}$ e resolução de 4 cm^{-1} , utilizando como parâmetro de medida de 1024 scans, e potência de 15mW.

3.3.3 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis)

Os espectros de absorção do UV-Vis foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Shimadzu UV-1800, caminho óptico de 1 cm, utilizando a faixa de comprimento de onda de 200 a 1100 nm. Os espectros foram obtidos utilizando cubetas de quartzo com capacidade de 4 mL.

3.3.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD 500 MHz.

3.3.5 Condutimetria

As medidas de condutividade molar foram realizadas em um condutivímetro MS Tecnopon Instrumentação, modelo Ni-cvm, utilizando-se soluções de concentração 1 mM dos complexos metálicos em DMSO. Os valores obtidos foram comparados com a literatura (GEARY, 1970).

3.3.6 Análise elementar

A análise da porcentagem de C, H e N dos compostos foi feita em um analisador CHNS modelo Thermo scientific flash 2000.

3.3.7 Análise termogravimétrica

As análises foram realizadas, em um equipamento DTG60 ou DTG60H Shimadzu, em cadinho de alumina, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}), com a razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

3.3.8 Difração de raio X

Os estudos de difração de raios-X foram realizados em um difratômetro SuperNova, Dual, a redução dos dados foi realizada usando o software CrysAlisPro e os efeitos de absorção

foram realizados. Usando Olex2, a estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura Superflip, usando o método de solução Charge Flipping. O modelo foi refinado com a versão 2014/7 do ShelXL usando a minimização de Mínimos Quadrados em F .

3.4 SÍNTESE DOS COMPLEXOS METÁLICOS

Procedimento experimental para a síntese do complexo de ouro (Au)

3.4.1 [Au(ATV)(PPh₃)] · 2 H₂O (1)

A uma solução de [Au(PPh₃)Cl] (0,0674 g, 0,1363 mmol) em diclorometano (20 mL), adicionou-se AgNO₃ no estado sólido (0,02315 g, 0,1363 mmol) e esta foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Depois disso, a solução foi filtrada e transferida para uma solução de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) previamente tratada com metóxido de sódio (0,00736 g, 0,1363 mmol) em diclorometano (10 mL). A cor da solução muda imediatamente de vermelho escuro para laranja avermelhado. A reação foi deixada à temperatura ambiente em agitação durante 3 horas. Posteriormente, a solução foi filtrada e deixada em repouso à temperatura ambiente, após vários dias, formaram-se cristais (0,098 g). Sólido obtido de coloração laranja. Rendimento 87%. **Análise elementar (%)** para C₄₀H₃₇O₅ClPAu: exp. (calc.) C 55,99 (55,81); H 4,14 (4,29); **Condutividade molar (DMSO):** $\Lambda_M = 12,69 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$; **UV-vis (DMSO)** ([atribuição; $\epsilon \cdot \text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$] (λ_{max} DMSO, 521 nm). **IV (cm⁻¹):** 2915 (C-H); 2851 (C-H); 1653 (C₁=O); 1647 (C₄=O); 1576, 1569 (C=C); 1489,1473,1456 (CH₂); 1339 (C₂-O); 1265 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 3060 (C-H aromático), 1653 (C₁=O), 1537 (C-H₂), 473 (C-O-M). **RMN ¹H (DMSO-d₆)** δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), atribuição): 7,94 - 7,93 (2H, td, H₅, H₈); 7,87 (1H, td, H₆); 7,74 (1H, td, H₇); 7,70 - 7,49 (11H, m, H_{PPh3}); 7,35 - 7,31 (4H, d, H_{19,21}, H_{18,22}); 3,08 (1H, tt, H₁₄); 2,57 (1H, tt, H₁₁); 2,26 - 2,24 (2H, qd, H_{13,15}); 1,83 - 1,85 (2H, d, H_{13,15}); 1,57 (2H, d, H_{12,16}); 1,49 (2H, qd, H_{12,16}). **RMN {¹³C} (DMSO-d₆):** 184,08 (C₄=O); 181,08 (C₁=O); 156,93 (C₂-O); 146,92 (C₁₇); 134,40 (C₆); 133,87 (HC-PPh₃); 133,76 (HC-PPh₃); 132,71 (HC-PPh₃); 132,63 (HC-PPh₃); 132,33 (HC-PPh₃); 130,27 (C₇); 129,95 (C₂₀); 129,72 (HC-PPh₃); 129,63 (HC-PPh₃); 128,65 (C_{19,21}); 128,46 (C₁₀); 128,16 (C_{18,22}); 127,97 (C₉); 126,12 (C₃); 125,81 (C₅); 125,35 (C₈); 42,72 (C₁₄); 34,11 (C_{13,15}); 33,91 (C₁₁); 28,86 (C_{12,16}). **RMN ³¹P {¹H}:** 32,68 (s. PPh₃). A estrutura desse composto foi determinada por difração de raios X de monocristais.

Procedimento experimental para a síntese dos complexos de prata (Ag)

3.4.2 [Ag(ATV)(PPh₃)₂] (2)

A uma solução de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) adicionou-se gota a gota uma solução metanólica de KOH (0,0076 g, 0,1363 mmol) (5 mL) à temperatura ambiente sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho. Após uma hora, uma solução de [Ag(PPh₃)₂]NO₃ (0,0946 g, 0,1363 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado lentamente e a reação foi mantida sob agitação durante mais três horas. A solução de cor púrpura escura foi deixada em repouso à temperatura ambiente e após vários dias os cristais foram formados (0,0621 g). Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. Rendimento 85%. **Análise elementar (%)** para C₅₈H₄₈O₃P₂ClAg: exp. (cal.) C 69,70 (69,77); H 4,74 (4,85); **Condutividade molar (DMSO):** $\Lambda_M = 12,81 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. **UV-vis (DMSO) ([atribuição; $\epsilon \cdot \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$]):** (λ_{max} DMSO, 521 nm). **IV (cm⁻¹):** 3049 (C-H); 2926 (C-H); 2852 (C-H); 1645 (C₄=O); 1587, 1558 (C=C); 1522 (C₁=O); 1474, 1456, 1435 (C-H₂); 1360 (C₂-O); 1281 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 1360 (C₂-O), 495 (C-O-M). **RMN ¹H (DMSO-d₆):** δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), constante de acoplamento (j), atribuição): 7,84 (1H, dd, H₅); 7,65 (1H, dd, H₈); 7,61 (1H, td, H₆); 7,49 - 7,46 (6H, tb, H_{PPh3}); 7,45 (1H, td, H₇); 7,41-7,33 (24H, m, H_{PPh3}); 7,33 - 7,32 (2H, dt, H_{19,21}); 7,30 - 7,28 (2H, dt, H_{18,22}); 3,12 (1H, tt, H₁₄); 2,43 - 2,41 (2H, qd, H_{13,15}); 1,81 - 1,78 (2H, d, H_{13,15}); 1,46 (2H, d, H_{12,16}); 1,44 (2H, m, H_{12,16}). **RMN {¹³C} (DMSO-d₆):** 186,72 (C₄=O); 178,71 (C₁=O); 159,50 (C₂-O); 133,24 (C₆); 133,56 (o-PPh₃-CH); 133,43 (o-PPh₃-CH); 136,04 (C₇); 132,13 (p-PPh₃-CH); 131,94 (p-PPh₃-CH); 131,32 (C₂₀); 130,59 (p-PPh₃-CH); 130,10 (C₁₀); 129,65 (C₉); 129,13 (m-PPh₃-CH); 129,05 (m-PPh₃-CH); 128,65 (C_{19,21}); 128,16 (C_{18,22}); 124,97 (C₃); 124,37 (C₅); 122,31 (C₈); 132,13 (p-PPh₃-CH); 131,94 (p-PPh₃-CH); 130,59 (p-PPh₃-CH); 129,13 (m-PPh₃-CH); 129,05 (m-PPh₃-CH); 124,37 (C₅); 122,31 (C₈). **RMN ³¹P {¹H} (DMSO-d₆):** 7,35 (s. PPh₃). A estrutura desse composto foi determinada por difração de raios X de monocristais.

3.4.3 [Ag(ATV)] (3)

Uma solução de Ag(OAc) (0,0227 g, 0,1363 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) em MeOH (60 mL) à temperatura ambiente sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho e após alguns minutos formou-se um sólido roxo escuro, a mistura de reação foi agitada por mais 3

horas. A solução foi filtrada usando uma cânula e o sólido foi lavado três vezes com 5 mL de metanol. Após secagem sob vácuo, obteve-se uma quantidade de 0,0367 g, rendendo 54%. Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. **Análise elementar (%)** para $C_{22}H_{18}O_3ClAg$: exp. (cal.) C 55,62 (55,66); H 3,60 (4,00); **Condutividade molar (DMSO)**: $\Lambda_M = 12,03 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. **UV-vis (DMSO) ([atribuição]; $\epsilon \cdot M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)**: (λ_{max} DMSO, 521 nm). **IV (cm^{-1})**: 2911 (C-H); 2850 (C-H); 1654 ($C_4=O$); 1585, 1563 ($C_1=C$); 1487, 1465, 1441 (C-H₂); 1367 (C_2-O); 1285 (C_2-O). **Raman [cm^{-1} (atribuição)]**: 1654 ($C_4=O$), 1367 (C_2-O), 509,437 (C-O-M) **RMN $\{^1H\}$ (DMSO- d_6)**: δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), constante de acoplamento (j), atribuição): 7,88 (1H, d, H₅); 7,80 (1H, d, H₈); 7,66 (1H, t, H₆); 7,52 (1H, t, H₇); 7,32 (2H, d, H_{19,21}); 7,29 (2H, d, H_{18,22}); 3,12 (1H, t, H₁₄); 2,36 (2H, q, H_{13,15}); 1,81 (2H, d, H_{13,15}); 1,47 (2H, d, H_{12,16}); 1,46 (2H, q, H_{12,16}). **RMN $\{^{13}C\}$ (DMSO- d_6)**: 186,94 ($C_4=O$); 180,22 ($C_1=O$); 167,69 (C_2-O); 146,98 (C_{17}); 133,77 (C_6); 135,37 (C_7); 131,05 (C_{20}); 130,42 (C_{10}); 130,18 (C_9); 128,69 ($C_{19,21}$); 128,19 ($C_{18,22}$); 125,19 (C_3); 124,78 (C_5H); 122,93 (C_8); 43,07 (C_{14}); 34,87 ($C_{13,15}$); 34,17; (C_{11}); 29,57 ($C_{12,16}$).

Procedimento experimental para a síntese dos complexos de cobre (Cu)

3.4.4 [Cu(ATV)(PPh₃)₂] (4)

A uma solução de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) em metanol (60 mL) adicionou-se gota a gota uma solução metanólica de KOH (0,0076 g, 0,1363 mmol) (5 mL) à temperatura ambiente sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho. Após uma hora, adicionou-se lentamente uma solução previamente sintetizada de $[Cu(PPh_3)_2NO_3]$ (0,0443 g, 0,0681 mmol). A solução púrpura escura resultante foi deixada em repouso à temperatura ambiente, após vários dias observou-se a formação de cristais. Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. Rendimento (0,046 g) 72%. **Análise elementar (%)** para $C_{58}H_{48}O_3ClP_2Cu$: exp. (cal.) C 72,92 (73,05), H 4,76 (5,03); **Condutividade molar (DMSO)**: $\Lambda_M = 3,71 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$. **UV-vis (DMSO) ([atribuição]; $\epsilon \cdot M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)**: (λ_{max} DMSO, 503,5 nm) **IV (cm^{-1})**: 2922 (C-H); 2854 (C-H); 1653 ($C_4=O$); 1587 (C=C); 1533 ($C_1=O$); 1479, 1438 (C-H); 1384, 1361 (C_2-O); 1284, 1249, 1233 (C_2-O). **Raman [cm^{-1} (atribuição)]**: 1635 ($C_4=C$), 1533 ($C_1=O$), 1381 (C_2-O), 508 (C-O-M). **RMN $\{^1H\}$ (DMSO- d_6)**: δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), atribuição): 7,85 (1H, d, H₅); 7,70 (1H, d, H₈); 7,62 (1H, tdb, H₆); 7,41 (6H, m, H_{PPh3}); 7,45 (1H, td, H₇); 7,43 - 7,34 (24H, m, H_{PPh3}); 7,33 (4H, d, H_{19,21,18,22}); 3,09 (1H, tt, H₁₄); 2,38 (2H, qd, H_{13,15}); 1,80 (2H, d, H_{13,15}); 1,43 (2H, d, H_{12,16}); 1,45 (2H, m, H_{12,16}). **RMN $\{^{13}C\}$ (DMSO- d_6)**: 186,72 ($C_4=O$); 178,71 ($C_1=O$); 159,50 (C_2-O); 133,24 (C_6); 133,56 (PPh₃-CH); 133,43

(PPh₃-CH); 136,04 (C₇); 132,13 (PPh₃-CH); 131,94 (PPh₃-CH); 130,59 (PPh₃-CH); 129,13 (PPh₃-CH); 129,05 (PPh₃-CH); 124,37 (C₅); 122,31(C₈). **RMN ³¹P{¹H}** (DMSO-d₆): 7.35 (PPh₃). A estrutura desse composto foi determinada por difração de raios X de monocristais.

3.4.5 [Cu(ATV)₂(H₂O)₂] (5)

Uma solução de KOH (0,0076 g, 0,1363 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução metanólica (60 mL) de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) à temperatura ambiente, sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho. Após uma hora, adicionou-se lentamente uma solução de Cu(OAc)₂·H₂O (0,0136 g, 0,0681 mmol) em metanol (5 mL) e agitou-se a mistura reacional durante mais 3 horas. A solução foi filtrada e o sólido púrpura escuro precipitado foi lavado com água deionizada e metanol, depois o sólido foi seco à vácuo, rendendo (0,040 g) 70%. Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. **Análise elementar (%)** para C₄₄H₄₀O₈Cl₂Cu: exp. (cal.) C 64,48 (63,60); H 4,49 (4,81); **Condutividade molar (DMSO):** Λ_M : 2,56 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹. **UV-vis (DMSO) ([atribuição; ϵ .M⁻¹cm⁻¹]):** (λ_{max} DMSO, 490 nm). **IV:(cm⁻¹):** 2922 (C-H); 2852 (C-H); 1658, 1647 (C₄=O); 1624 (C=C); 1562, 1552 (C₁=O); 1490, 1477, 1459, 1449 (C-H₂); 1382, 1342 (C₂-O); 1277, 1250, 1221 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 1624 (C=C), 1552 (C₁=O), 1342 (C₂-O), 489, 460,402 (C-O-M). O composto foi submetido a análise termogravimétrica (TGA).

3.4.6 [Cu(ATV)₂] (6)

Uma solução de Cu(OAc)₂·H₂O (0,0136g, 0,0682 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de Atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) em MeOH (60 mL) à temperatura ambiente sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho e após alguns minutos formou-se um sólido roxo escuro, a mistura de reação foi agitada por mais 3 horas. A solução foi filtrada e o precipitado sólido roxo escuro foi lavado com água deionizada e metanol, depois seco a vácuo, rendendo (0,0458 g) 85%. Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. **Análise elementar (%) para** C₄₄H₃₆O₆Cl₂Cu: exp. (cal.) C 66,81 (66,48); H 4,54 (4,53). **Condutividade molar (DMSO):** Λ_M = 2,15 ohm⁻¹cm²mol⁻¹. **UV-vis (DMSO) ([atribuição; ϵ .M⁻¹cm⁻¹]):** (λ_{max} DMSO, 488 nm). **IV (cm⁻¹):** 2919 (C-H); 2855(C-H); 1653, 1646 (C₄=O); 1559, 1547 (C₁=O); 1489, 1472, 1457, 1449, 1417 (C-H₂); 1381, 1340 (C₂-O); 1275, 1249, 1220 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 1623 (C=O), 1547 (C-H₂), 1340 (C₂-O), 504,453,402 (C-O-M). O composto foi submetido a análise termogravimétrica (TGA).

Procedimento experimental para as sínteses dos complexos de Zinco (Zn)

3.4.7 [Zn(ATV)₂(H₂O)₂] · 3H₂O (7)

Uma solução de Zn(OAc)₂·2H₂O (0,0149 g, 0,0682 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) em MeOH (60 mL) à temperatura ambiente sob agitação. A solução vermelha escura foi deixada em repouso à temperatura ambiente e após vários dias houve a formação de cristais (0,0303 g). Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. Rendimento 46%. **Análise elementar (%)** para C₄₄H₄₆O₁₁Cl₂Zn: exp. (cal.) C 59,16 (59,59); H 4,24 (5,18); **Condutividade molar (DMSO):** Λ_M : 4,97 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹. **UV-vis (DMSO) ([atribuição; ϵ . M⁻¹ cm⁻¹]):** (λ_{max} , DMSO, 488 nm). **IV (cm⁻¹):** 3068, 3024 (C-H); 2924 (C-H); 2854 (C-H); 1653 (C₄=O); 1587 (C=C); 1539 (C₁=O); 1489, 1477, 1457 (C-H₂); 1364 (C₂-O); 1283 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 1646 (C₄=O), 1508, 1501(C-H₂), 1355 (C₂-O), 488, 480, 458, 415 (C-O-M). **RMN {¹H} (DMSO-d₆):** δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), atribuição): 7,93 (1H, d, H₅); 7,85 (1H, d, H₈); 7,77 (1H, t, H₆); 7,61 (1H, t, H₇); 7,34-7,33 (2H, d, H_{19, 21}); 7,28 - 7,27 (2H, d, H_{18,22}); 3,14 (1H, t, H₁₄); 2,34 - 2,32 (2H, q, H_{13,15}); 1,55 - 1,53 (2H, d, H_{12,16}); 1,47 - 1,44 (2H, q, H_{12,16}). **RMN {¹³C} (DMSO-d₆):** 187,87 (C₄=O); 182,83 (C₁=O); 163,80 (C₂-O); 146,68 (C₁₇); 135,20 (C₆); 134,35 (C₇); 131,59 (C₂₀); 130,25 (C₁₀); 129,53 (C₉); 128,64 (C_{19,21}); 128,18 (C_{18,22}); 125,73 (C₃); 125,62 (C₅); 123,69 (C₈); 42,94 (C₁₄); 34,14 (C_{13,15}); 29,26 (C₁₁); 29,57 (C_{12,16}). A estrutura desse complexo foi determinada por difração de raios X de monocristais.

3.4.8 [Zn(ATV)₂(CH₃OH)₂] · H₂O (8)

Uma solução de KOH (0,0076 g, 0,1363 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução metanólica (60 mL) de atovaquona (0,0500 g, 0,1363 mmol) à temperatura ambiente, sob agitação. A cor da solução mudou de amarelo para vermelho. Após uma hora, adicionou-se lentamente uma solução de ZnCl₂·2H₂O (0,090 g, 0,1363 mmol) em metanol (5 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante mais 3 horas. A solução vermelha escura foi deixada em repouso à temperatura ambiente e após vários dias formaram-se alguns cristais (0,00380 g). Sólido obtido de coloração púrpura e/ou roxo. Rendimento 40,5%. **Análise elementar (%)** para C₄₆H₄₆O₉Cl₂Zn: exp. (cal.) C 59,85 (62,84); H 4,92 (5,23). **Condutividade molar (DMSO):** Λ_M 35,09 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹. **UV-vis (DMSO) ([atribuição; ϵ . M⁻¹ cm⁻¹]):** (λ_{max} DMSO, 488 nm). **IV (cm⁻¹):** 2926 (CH); 2852 (CH); 1639 (C₄=O); 1587 (C=C); 1526 (C₁=O); 1490,1477 (C-H₂); 1363 (C₂-O); 1284 (C₂-O). **Raman [cm⁻¹ (atribuição)]:** 1639 (C₄=O), 1587 (C=C), 1526 (C₁=O), 1490,1477 (C-H₂), 1363 (C₂-O), 1284 (C₂-O).

¹ (atribuição): 1647 (C₄=O), 1552 (C-H₂), 495 (C-O-M). **RMN {¹H}** (DMSO-d₆) - δ ppm (multiplicidade (m), integral (I), atribuição): 7,93 (1H, d, H₅); 7,85 (1H, d, H₈); 7,77 (1H, t, H₆); 7,61 (1H, t, H₇); 7,34 - 7,33 (2H, d, H_{19,21}); 7,28 - 7,27 (2H, d, H_{18,22}); 3,19 (1H, t, H₁₄); 2,35 - 2,32 (2H, q, H_{13,15}); 1,77 (2H, d, H_{13,15}); 1,55 - 1,53 (2H, d, H_{12,16}); 1,46 - 1,44 (2H, q, H_{12,16}). **RMN {¹³C}**: 186,42 (C₄=O); 182,78 (C₁=O); 165,53 (C₂-O); 146,55 (C₁₇); 135,07 (C₆); 133,94 (C₇); 131,98 (C₂₀); 130,31 (C₁₀); 129,73 (C₉); 128,69 (C_{19,21}); 128,22 (C_{18,22}); 125,81 (C₃); 125,81 (C₅); 125,61 (C₈); 43,19 (C₁₄); 34,77 (C_{13,15}); 34,39 (C₁₁); 29,51 (C_{12,16}). A estrutura desse complexo foi determinada por difração de raios X de monocristais.

3.5 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM HEMINA

3.5.1 Interação com a hemina

A análise da interação com a hemina foi realizada por meio de titulação espectroscópica no UV-Vis. Inicialmente preparou-se uma solução estoque de hemina (solubiliza-se 3,5 mg de cloreto de hemina em 10 mL de dimetilsulfóxido). A partir da solução estoque preparou-se a solução de hemina 40% v/v DMSO (140 µL da solução estoque de hemina, 3860 mL de DMSO, 1 mL de tampão trizma 0,2 M pH 7,5 e 5 mL de água) e colocou-se 2 mL dela na cubeta de quartzo. Na cubeta de referência adicionou-se uma solução de branco (4 mL de DMSO, 1 mL de tampão trizma 0,2 M pH 7,5 e 1 mL de tampão trizma 0,2 M pH 7,5). Nas cubetas com as respectivas soluções de hemina e do branco, adicionou-se sucessivas alíquotas (20 µL) de uma solução do complexo metálico (concentração final 0,3 mM em 10 mL, 40 %v/v DMSO, pH 7,5), posteriormente, as soluções permaneceram durante agitação, durante 1 minuto para cada medida, com uso de agitador e barras magnéticas apropriadas para as cubetas, (processo realizado em uma sequência de aproximadamente 20 medidas), mediu-se e acompanhou-se a absorvância em 402 nm. Conforme uma ampla literatura relata, para obter-se a constante de associação condicional (K) utilizou-se a equação $A = (A_0 + A_\infty K[C]) / (1 + K[C])$ para um modelo de complexação 1:1, onde A₀ é a absorvância de hematina antes da adição de composto, A_∞ é a absorvância do fármaco-hematina na saturação, A é a absorvância em cada ponto da titulação e K é a constante de associação condicional, através do programa SigmaPlot (MACEDO, *et al.*, 2017).

3.5.2 Inibição da formação da β -hematina por Espectroscopia de Infravermelho (IV):

Ao longo desse experimento avaliou-se a conversão da hemina em β -hematina. Para tal, primeiramente em uma cuba de vidro preenchida com água, sobre um agitador magnético com aquecimento de 60°C (não podendo ultrapassar essa temperatura, sendo necessário acompanhar constantemente). Com uma garra, prende-se tubos de ensaios (3 tubos para cada composto) contendo a hemina (20 mg) em 3 mL de NaOH (0,1 M) e deixar a 60 °C por 30 minutos, posteriormente foram adicionados 0,3 mL de HCl (0,1 M) e 1,7 mL de tampão acetato (10 M, pH 5) todas as soluções se encontravam à 60 °C (para os compostos a serem testados deve-se pesar 3 equivalentes, dos compostos de interesse, no momento em que for pesar a hemina). A mistura reacional foi mantida em agitação à temperatura de 60 °C por 2 horas, quando removeu-se a agitação e a mistura foi armazenada por 10 minutos a 0°C, sendo posteriormente centrifugada e o sólido obtido lavado com água e seco em estufa, à temperatura de 60 °C. Após o sólido ser seco foram obtidos espectros vibracionais na região do IV. Como controles positivo e negativo foram utilizados os fármacos cloroquina e primaquina, respectivamente. O efeito do complexo metálico de interesse foi avaliado na proporção de dois equivalentes (mol/mol) do composto para hemina.

3.5.3 Inibição da formação da β -hematina por espectroscopia UV-Vis:

Foi preparada uma solução de cloreto de hemina (4 mM, 52 mg de hemina em 10 mL de DMSO), que foi distribuída em placas de 96 poços, juntamente com as soluções dos complexos metálicos em diferentes concentrações (10Mm–10 μ M). Adicionou-se tampão acetato (0,4 M, 100 μ L, pH 4,4) para iniciar a formação de hematina. As placas foram incubadas por 48 horas à temperatura de 37 °C e em seguida, centrifugadas por 15 min a 2000 rpm (RCF 2688). O sobrenadante foi descartado e o sólido foi lavado com 200 μ L de DMSO e centrifugado nas mesmas condições acima (o processo de lavagem com dimetilsulfóxido e centrifugação foi repetido por três vezes). O sólido, de cor marrom escura, foi então dissolvido em 200 μ L (0,2 M) de NaOH, desta solução dissolvida, utilizou-se alíquotas de 100 μ L que foram diluídas com 100 μ L de NaOH (0,1 M) onde efetuou-se medidas através do UV-Vis (leitorna de microplacas) a 405 nm. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição da β -hematina.

3.6 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA:

3.6.1 Preparo da solução de DNA

A solução de CT (Calf Thymus) DNA (50 mg) em tampão Tris (100mL, 0,5 mM tris base, 4,5 mM de tris HCl e 50 mM NaCl, pH 7,4) foi mantida em agitação *overnight* (durante a noite), visando sua completa solubilização. A concentração desta solução foi determinada empregando-se espectroscopia de absorção na região do UV-vis, utilizando o máximo de absorbância em 260 nm, que tem absortividade molar de $6600 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$. Também foi possível calcular a porcentagem de pureza da proteína por meio da razão das absorbâncias em 260 e 280 nm, obtendo-se resultados no intervalo de 1,8-1,9. A partir dessa solução concentrada, foi feita uma diluição a fim de se obter uma nova solução de concentração $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$.

3.6.2 Titulação espectrofotométrica:

A avaliação da presença de interação com o DNA foi feita inicialmente por titulação espectrofotométrica, empregando-se, para isso, a espectroscopia de absorção na região do UV-vis, onde foram obtidos espectros eletrônicos dos complexos metálicos de interesse (em DMSO na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$) na ausência de DNA e após sucessivas adições de DNA (20 alíquotas de 10 μL), tanto na cubeta contendo o complexo quanto na cubeta do branco (referência). Com os dados coletados foi possível construir uma curva, por meio da qual e em conjunto com a equação de Benesi-Hilldebrand ou *Neighbor exclusion* foi possível determinar a constante de interação complexo-DNA (MUDASIR, YOSHIOKA, INOUE, 1999).

$$\frac{[DNA]}{\epsilon a - \epsilon f} = \frac{1}{\epsilon b - \epsilon f} [DNA] + \frac{1}{[kb(\epsilon b - \epsilon f)]}$$

Onde:

[DNA] = concentração do DNA;

ϵa = coeficiente de extinção aparente, que corresponde à razão entre a absorbância medida e a concentração do composto em estudo ($A_{\text{obs}}/[\text{composto}]$);

ϵb = coeficiente de extinção do composto totalmente ligado ao DNA;

ϵf = coeficiente de extinção do composto livre em solução (na ausência de DNA);

K_b = constante de interação composto-DNA (Calculada pela razão entre o coeficiente angular e o linear da reta). A unidade K_b é $(\text{mol}^{-1})^{-1}$.

$$\frac{\text{Coeficiente angular}}{\text{Coeficiente linear}} = \frac{1/(\epsilon b - \epsilon f)}{1/[K_b(\epsilon b - \epsilon f)]} = K_b$$

3.6.3 Viscosidade:

Para a determinação da viscosidade dos compostos utilizou-se um viscosímetro de Ostwald, imerso em um banho a 25°C, onde mediu-se o tempo de escoamento de soluções contendo distintas relações complexo/DNA, bem como soluções do DNA (1×10^{-3} mol/L), tampão (tampão Tris pH 7,4) e do complexo (1×10^{-3} mol/L). A concentração de DNA foi mantida constante em todas as amostras, enquanto a concentração de complexo foi aumentada de 0 a 60 μM . Com os dados obtidos plotou-se um gráfico $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ por [composto]/[DNA], onde η é a viscosidade do CT-DNA na presença do composto e η_0 é a viscosidade do DNA na ausência de composto. Tais valores foram medidos e corrigidos restando os tempos de fluxo dos solventes (o tempo de escoamento foi medido, pelo menos 5 vezes, com um cronometro digital).

3.7 INTERAÇÃO COM A GLUTATIONA POR ESPECTROSCOPIA UV-VIS:

A possível reação da glutathiona reduzida (250 μM) com o complexo metálico de ouro(I) (10^{-3} mM) foi investigada por espectroscopia UV-Vis, com glutathiona reduzida em tampão fosfato 0,1 M (pH 7,0). A avaliação da presença de interação com a glutathiona foi feita inicialmente por titulação espectrofotométrica, empregando-se, para isso, a espectroscopia de absorção na região do UV-vis, onde foram obtidos espectros eletrônicos do complexo metálico de interesse (em DMSO na concentração de 1×10^{-3} mol/L) na ausência de GSH e após sucessivas adições de glutathiona (10 μL), tanto na cubeta contendo o complexo quanto na cubeta do branco (Adaptado de BUTLER *et al.*, 1992).

4 ENSAIOS BIOLÓGICOS *IN VITRO* EM PARASITAS DO GÊNERO *PLASMODIUM*

Os estudos biológicos *in vitro* contra os parasitas de *P. falciparum* foram feitos pelo Dr. Bruno Pradines no *Centre National de Référence du Paludisme* em Marselha na França, enquanto os efeitos citotóxicos foram determinados pelo Dr. Diogo R. M. Moreira na Fundação Oswaldo Cruz em Salvador-BA.

4.1 Atividade antiparasitária (citostática):

100 mL de eritrócitos humanos O+ parasitados por *P. falciparum* da cepa W2 ou cepa 3D7 (1% de parasitemia) sincronizados na forma de anel usando sorbitol foram distribuídos em placas de 96 poços em meio RPMI-1640 sem hipoxantina. Os compostos foram solubilizados em DMSO e a concentração desejável obtida após diluição seriada em meio RPMI-1640, em triplicata. Como controle positivo foi testada a Cloroquina, enquanto como controle negativo, os poços receberam somente meio RPMI-1640 e DMSO. Após adição dos compostos na placa, a mesma foi então cultivada por 24 horas na temperatura de 37 °C com 5% de CO₂, 3% de O₂ e 91% de N₂. Em seguida, [³H]-hipoxantina foi adicionada em cada poço e a placa incubada por mais 24 horas. A placa foi congelada, o lisado foi coletado em um coletor de células e transferido para a placa contendo filtro. Após secagem, a placa foi lida no contador de partículas beta e a porcentagem de incorporação de hipoxantina tritiada foi quantificada. Valores de c. p. m. para controle não tratado foi de 2500. Ao menos sete concentrações diferentes foram utilizadas para determinar a concentração inibitória para 50 % (IC₅₀) calculada usando equação logística após regressão não-linear no Prism versão 5.01.

4.2 Citotoxicidade:

Células HepG2 ou J774 foram plaqueadas em placas de 96 poços (100 µL/poço de uma solução 1x10⁴ células/mL). Após 24 horas de incubação, os compostos dissolvidos em DMSO foram adicionados em cada poço e incubados por 72 horas. A violeta genciana foi utilizada como controle positivo. O controle negativo recebeu a mesma quantidade de DMSO (máximo 2 % v/v), 20 µL da solução estoque (0,3 mg/mL) de Alamarblue (resazurina) foram adicionados a cada poço e incubados entre 6-24 h. As absorbâncias foram medidas nos comprimentos de onda de 570 nm (reduzido) e 600 nm (oxidado) utilizando uma leitora de placas. A concentração

citotóxica para 50% (CC_{50}) foi determinada usando equação logística após regressão não-linear no Prism versão 5,01.

5 ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE *IN VITRO* DE CÉLULAS TUMORAIS

Para a determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI_{50}), foram utilizadas as linhagens B16-F1, melanoma murino; CT26-WT, carcinoma colorretal de camundongo e BHK-21, célula normal de rim de hamster. As células foram distribuídas em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, utilizando 1×10^3 células/poço/100 μ L em placas de 96 poços e foram devidamente incubadas a 37 °C em atmosfera umedecida a 5% de CO_2 por 24 horas para ideal aderência.

Os ligantes e complexos foram avaliados em concentrações decrescentes (100 a 0,1 μ M) em quadruplicatas e em dois experimentos independentes. Para controle negativo foi utilizado meio de cultura suplementado com 10% de FBS. Após a exposição das células por 72h aos compostos de investigação, as células foram incubadas com MTT (5 μ g/10 μ L/poço) durante 4 horas. Após este período, todo o líquido sobrenadante foi removido por aspiração e foram adicionados 100 μ L de DMSO/poço, sendo a viabilidade celular (proporcional à concentração dos sais de formazan - produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis) determinada pela medida de absorvância a 570 nm num espectrofotômetro de microplacas (MOSMANN, 1983).

Os dados obtidos através dos ensaios de citotoxicidade foram normalizados considerando-se a viabilidade celular do controle negativo como 100%. Os valores de CI_{50} foram calculados usando regressão não linear sobre os valores de concentração em escala logarítmica versus a porcentagem de viabilidade celular em cada concentração utilizando o software GraphPadPrism 8.

6 ESTUDOS DE LIPOFILICIDADE

Os coeficientes de distribuição água/n-octanol foram determinados pelo método do frasco de agitação, onde foram preparadas soluções de n-octanol saturado em tampão e tampão saturado com n-octanol e mantidas por agitação, em igual volume de n-octanol e tampão por dois dias, permitindo assim a mistura para posteriormente separação das respectivas fases. A curva de calibração via UV/Vis para os fármacos e para os complexos metálicos em n-octanol-saturado na faixa de 2-50 μM foi preparada. Uma mistura de 5 mL n-octanol e 5 mL de tampão (cada um saturado no outro) foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, após adição da amostra a ser analisada. Uma vez atingido o equilíbrio, as fases orgânica e aquosa foram separadas e centrifugadas. Por fim, a concentração de cada complexo metálico em cada fase foi medida espectrofotometricamente para determinar valores para $\log D = \log [\text{composto em n-octanol}] / [\text{composto em tampão}]$. Os experimentos foram realizados três vezes

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coordenação da Atovaquona a metais de transição pode causar alterações na estrutura do composto, aumentando sua estabilidade e facilitando sua interação com alvos moleculares específicos em parasitas. Esta estratégia tem o potencial de maximizar a atividade antimalárica, ao mesmo tempo em que permite a modulação seletiva da toxicidade, reduzindo os efeitos colaterais indesejados.

A utilização de metais de transição é altamente benéfica, pois suas propriedades químicas e físicas exclusivas podem ser utilizadas para produzir compostos biologicamente ativos. Diferentes metais de transição conferem propriedades específicas aos complexos, como serem redox ativos, capazes de formar ligações covalentes ou iônicas, além da interação com biomoléculas alvo.

O desenvolvimento de complexos metálicos com Atovaquona é uma abordagem promissora na ampliação do potencial terapêutico para o tratamento não só da malária, mas também do câncer. Uma vez que essa combinação pode proporcionar propriedades anticancerígenas adicionais aos complexos.

7.1 Complexos metálicos contendo a Atovaquona

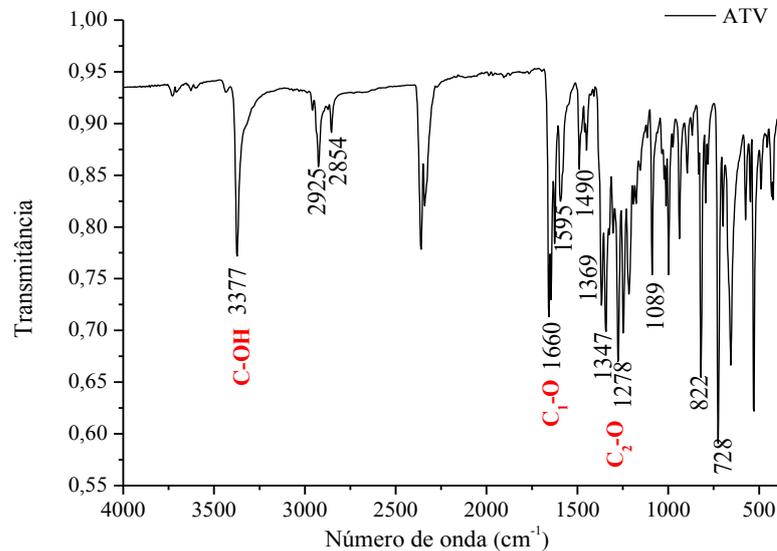
Para uma abordagem mais aprofundada dos resultados, optou-se por uma estratégia de análise iniciando pela caracterização e discussão do ligante, seguida pela análise de seus respectivos complexos metálicos. O **Apêndice 1** apresenta de forma detalhada os espectros referentes ao ligante, fornecendo informações cruciais para a compreensão de suas propriedades moleculares e características espectroscópicas. Posteriormente, a investigação se estende aos complexos metálicos, nos quais são exploradas as interações coordenativas e a influência do metal na estrutura e propriedades dos compostos em estudo.

7.1.1 Atovaquona

No espectro de absorção na região do infravermelho da Atovaquona livre (**Figura 13**), destacam-se diversas bandas distintas, notadamente aquelas relacionadas aos movimentos vibracionais dos grupos funcionais presentes na molécula. Entre essas bandas, merecem menção especial as relacionadas ao estiramento da ligação (O-H) na região de alta frequência,

observada em 3377 cm^{-1} , o estiramento da ligação ($\text{C}_1=\text{O}$) em 1660 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} , bem como o estiramento da ligação (C_2-O) em 1278 cm^{-1} .

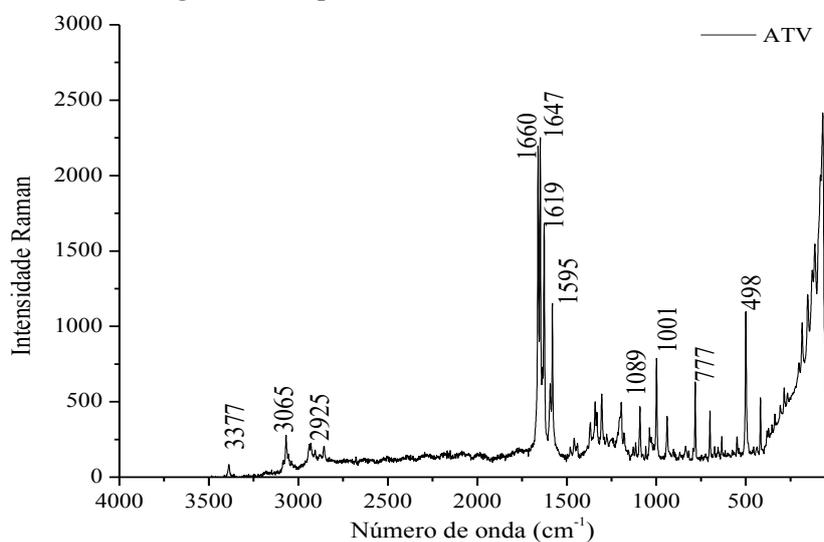
Figura 13: Espectro vibracional na região do IV da ATV.



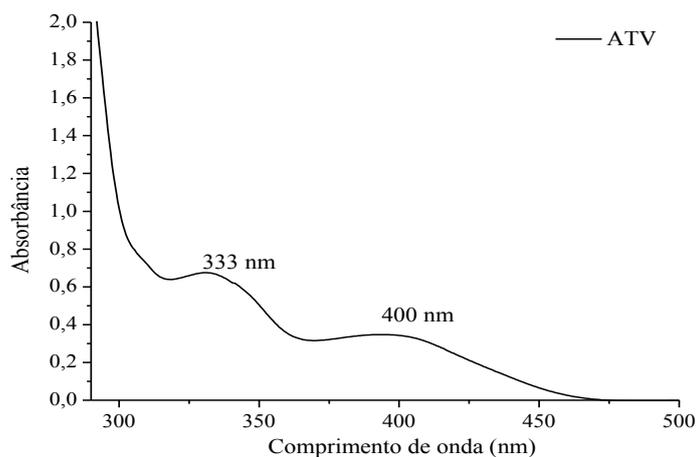
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A análise do espectro Raman proporcionou informações suplementares às obtidas por meio da espectroscopia de infravermelho, conforme exemplificado na **Figura 14**. Nesse contexto, identificamos novamente as bandas características associadas aos modos vibracionais de alta frequência, tais como a vibração da ligação (O-H) em 3377 cm^{-1} , a vibração da ligação ($\text{C}_1=\text{O}$) em 1660 cm^{-1} e 1647 cm^{-1} , bem como a vibração da ligação (C_2-O) em 1278 cm^{-1} . Adicionalmente, foram observadas as bandas vibracionais correspondentes à ligação (C-Cl) em 777 cm^{-1} e à ligação (C_2-O) em 498 cm^{-1} (NAKAMOTO *et al.*, 2009).

Figura 14: Espectro vibracional Raman da ATV.



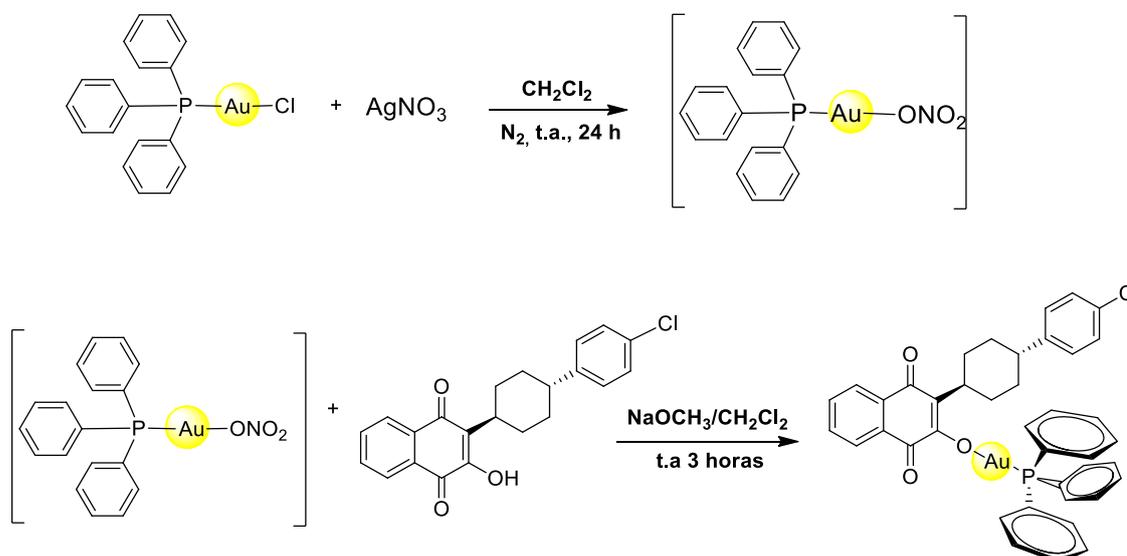
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 16: Espectro de absorção na região do UV-Vis da ATV em DMSO.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.1.2 Complexo Au(I)-Atovaquona

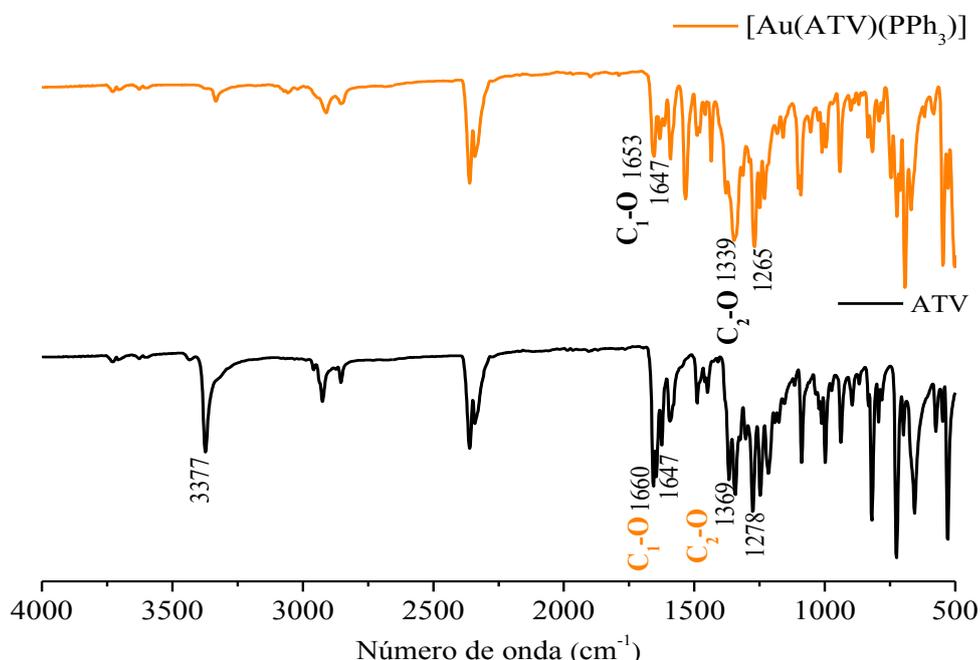
Realizou-se a síntese do complexo de ouro (**Figura 17**) através de uma abordagem estequiométrica 1:1 entre o ligante Atovaquona (ATV) e o complexo de partida $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$. Esse procedimento resultou na formação do complexo Au(I)-ATV, cuja síntese empregou a base NaOCH_3 . A utilização dessa base possibilitou a desprotonação do grupo hidroxila presente na molécula de Atovaquona, culminando na geração do íon atovaquonato. Essa intervenção foi conduzida com o propósito específico de direcionar a coordenação do referido íon ao átomo de ouro, estabelecendo uma ligação coordenativa via ânion oxigênio. Maiores informações pertinentes a esse composto podem ser encontradas no **Apêndice 4**.

Figura 17 - Rota sintética do complexo metálico (1).

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Na **Figura 18** e **Tabela 1** se apresentam os espectros vibracionais na região do infravermelho deste complexo Au-ATV em comparação com o espectro de IV do ATV livre. Neles é possível observar que os dois espectros apresentam bastante similaridades entre si, destacando-se entre as bandas analisadas aquelas referentes aos estiramentos dos grupos carbonila, onde observa-se que os estiramentos foram pouco expressivos, sendo $C_1=O$ ($\Delta\nu = 7 \text{ cm}^{-1}$) e nenhum desvio relacionado ao estiramento ($C_4=O$) em relação à ATV não coordenada. Enquanto a banda inerente ao estiramento da ligação C_2-O apresentou deslocamento significativo ($\Delta\nu = 30 \text{ cm}^{-1}$), essa variação sugere que neste complexo de ouro(I), a Atovaquona é coordenada como ligante monodentado aniônico de oxigênio ligando ao carbono 2.

Figura 18 - Espectros vibracionais na região do IV para o complexo metálico (**1**) comparado à ATV.



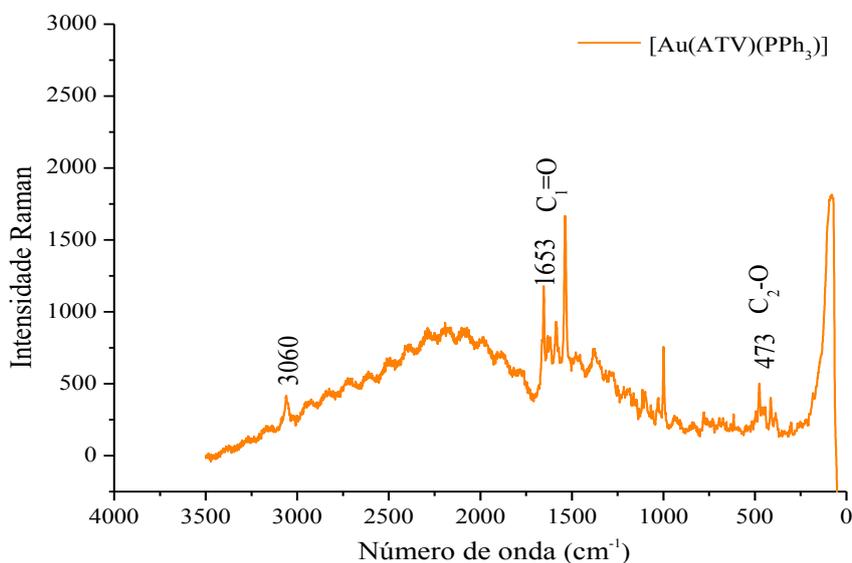
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A análise espectroscópica Raman proporcionou dados complementares de elevado valor ao estudo do complexo de ouro, enriquecendo a compreensão previamente obtida (**Figura 19**). Embora seja vasta a disponibilidade de dados Raman para complexos de ouro contendo ligantes doadores de halogênio, são escassos os registros de informações referentes a complexos de ouro com ligantes doadores de oxigênio, tais como a ATV.

Durante a investigação, constatou-se novamente um deslocamento na região da ligação C_2-O , com uma magnitude de desvio ($\Delta\nu = 25 \text{ cm}^{-1}$) em relação aos valores referenciais do ligante ATV. Esse deslocamento eloquentemente confirma a coordenação do átomo de oxigênio presente na molécula da ATV ao átomo de ouro. Tal observação encontra respaldo em

estudos prévios que se debruçaram sobre complexos de ouro contendo ligantes doadores de oxigênio, e que identificaram deslocamentos semelhantes na região vibracional da ligação C-O (FREEMA *et al*, 1980).

Figura 19 - Espectro vibracional Raman para o complexo metálico (1).



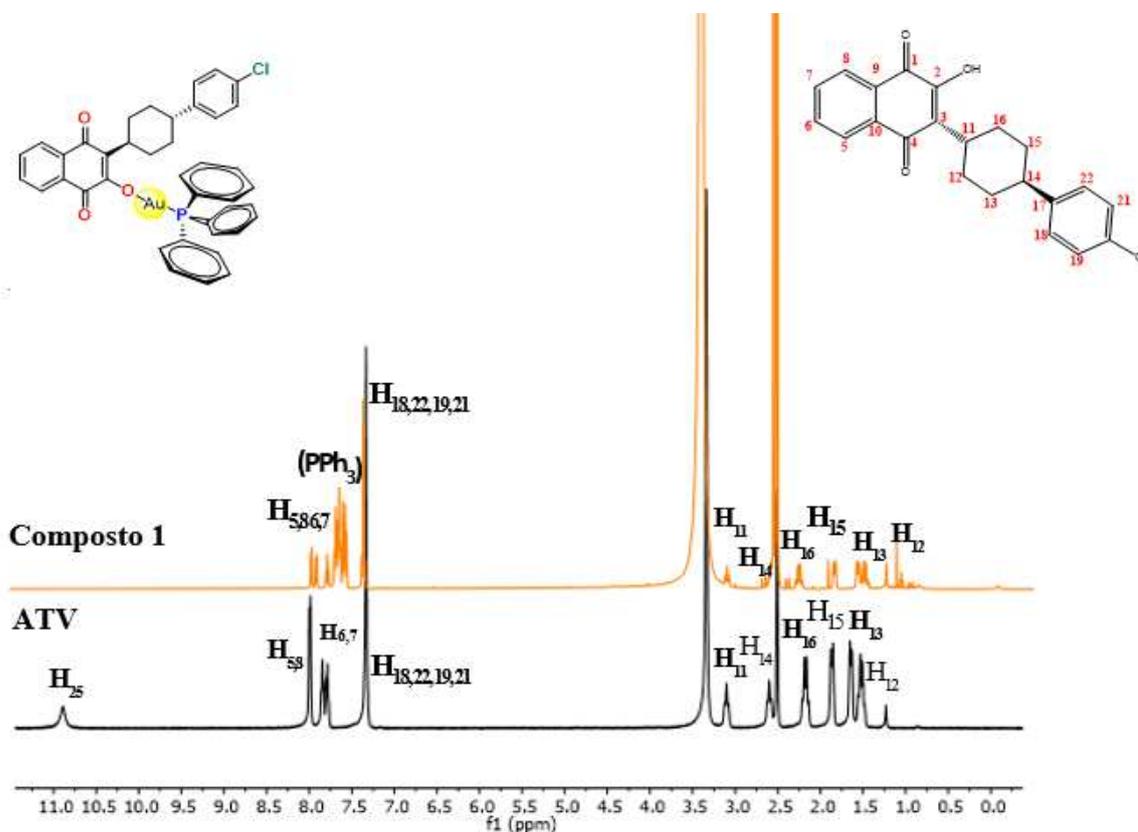
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A aquisição dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e ^{31}P do complexo metálico **1** $[\text{Au}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ foram obtidos em DMSO- d_6 . Com relação ao espectro de RMN de ^1H do referido composto, além dos sinais peculiares do ligante e da discreta variação do deslocamento químico para campo baixo, observada para os prótons $\text{H}_5\text{-H}_8$ do anel da naftoquinona quando contrastados com a ATV livre, destaca-se a ausência do sinal associado ao hidrogênio do grupo hidroxila (H_{25}) na posição de 10,89 ppm, que é característica da ATV livre. Essa notável ausência indica, incontestavelmente, a desprotonação do grupo hidroxila (OH), ratificando, assim, a coordenação desse oxigênio ao íon de ouro(I). No mesmo espectro (**Figura 20**, **Tabela 1**), também se constata os sinais característicos dos hidrogênios correspondentes aos grupos fenílicos das fosfinas na faixa de deslocamento químico entre 7,64 ppm e 7,56 ppm. A presença deste ligante, PPh_3 , também foi corroborada pela análise do espectro de RMN de ^{31}P , no qual, observou-se um único singlete em 32,68 ppm (**Apêndice 4**).

Tabela 1 - Atribuições destacadas para o complexo metálico **(1)** comparadas à ATV.

Comp.	IV: Atribuições destacadas (cm ⁻¹)				RMN: Atribuições destacadas ¹ H e ¹³ C em DMSO-d ₆ (ppm)						
	IV				¹ H RMN				¹³ C RMN		
	O-H	C ₁ =O	C ₄ =O	C ₂ -O	H ₅	H ₈	H ₆	H ₇	C ₄ =O	C ₁ =O	C ₂ -O
ATV	3377	1660	1647	1369	8,00	7,98	7,84	7,79	184,4	181,3	155,4
(1)	NA	1653	1647	1339	7,94	7,93	7,87	7,74	184,8	181,8	156,9
Variação	-	(7)	-	(30)	(0,06)	(0,05)	(0,03)	(0,05)	(0,4)	(0,5)	(1,5)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Figura 20 - Espectros de RMN de ¹H do complexo metálico **(1)** comparado à ATV.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

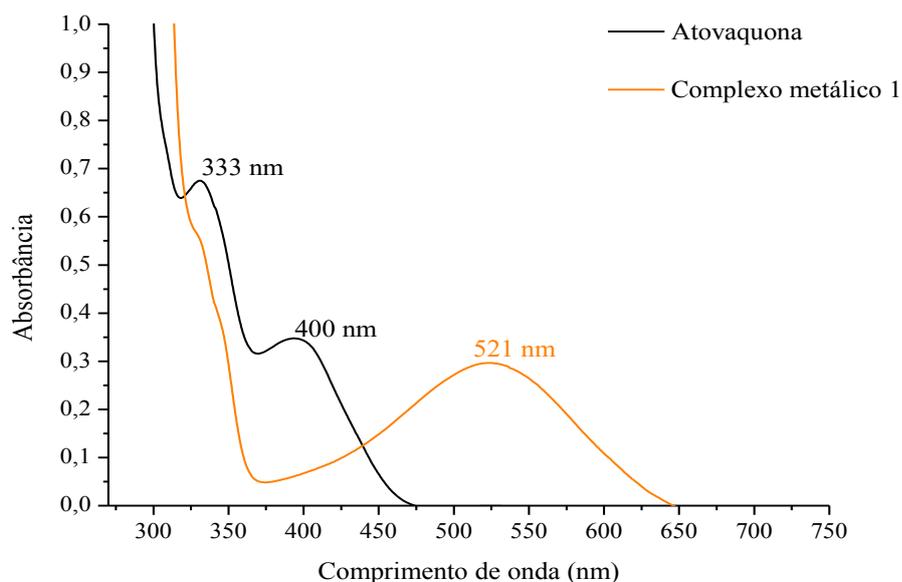
No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (¹³C-RMN) (**Tabela 1, Apêndice 4**), foram devidamente identificados todos os sinais relacionados aos carbonos presentes na molécula de Atovaquona. Dentre esses sinais, destaca-se, de maneira particular, um notável deslocamento químico de 1,5 ppm para o carbono C₂-O, em relação ao espectro obtido para a Atovaquona livre. Essa observação é plenamente congruente com o conceito de coordenação do ligante ao centro metálico e sustenta, de forma conclusiva, a natureza monodentada da ligação da Atovaquona ao ouro(I). Essa dedução reforça as inferências estabelecidas por estudos anteriores sobre a complexação do complexo metálico em questão.

Os resultados derivados da análise dos teores de carbono e hidrogênio para o presente composto são totalmente concordantes com a fórmula molecular proposta, ou seja, $[\text{Au}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**Apêndice 3**). Adicionalmente, é relevante enfatizar que o valor obtido para a condutividade molar foi $\Lambda\text{M} = 12,60 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ em DMSO. É notável que esse resultado se harmoniza de forma coerente com o padrão esperado para um complexo metálico neutro, uma vez que os valores de condutividade molar para tais compostos se mostram inferiores a $50 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, de acordo com a literatura estabelecida (GEARY, 1971) (consultar **Apêndice 2**).

Essa constatação ressalta a natureza eletroquímica peculiar do complexo metálico em estudo, demonstrando que o mesmo exibe uma condutividade molar consonante com as características típicas de complexos metálicos neutros. Tal conformidade é de significativa importância, pois confirma a estabilidade química e eletrônica do complexo em análise, bem como reforça as bases teóricas que sustentam sua formulação molecular.

O espectro eletrônico na região do UV-Vis do complexo metálico **1** apresenta uma banda intensa e alargada com máximo de absorção em torno de 521 nm, correspondente às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ pertencentes aos anéis aromáticos do ligante. Ao analisarmos a banda desta banda em comparação ao ligante, nota-se um deslocamento bastante expressivo, o que reforça a coordenação do composto através desta técnica (**Figura 21**).

Figura 21 - Espectros na região do UV-Vis para o complexo metálico (**1**) comparado à ATV.

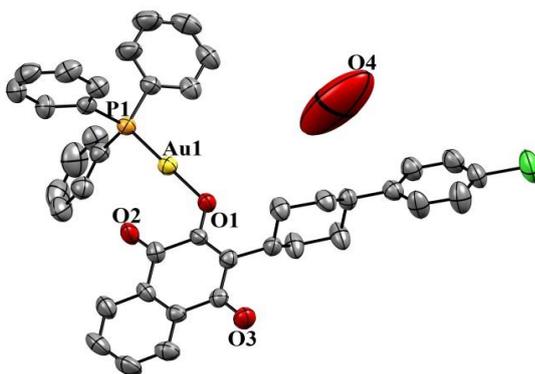


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

O composto **1** foi sujeito à caracterização por meio da técnica de difração de raios X monocristal, visto que sua formação propiciou a obtenção de cristais adequados para tal análise. A **Figura 22** ilustra a estrutura cristalina do composto, revelando a presença de uma unidade [Au(ATV)(PPh₃)] com simetria assimétrica. Nessa unidade, o átomo metálico ouro se encontra na forma de íon com carga +1, enquanto a Atovaquona e os átomos de oxigênio (O1) e fósforo (P1) estabelecem um ângulo de 179,54° (19°) com relação ao íon Au1. As distâncias entre o átomo Au1 e os átomos O1 e P1 foram determinadas como 2,074 (5) Å e 2,220(2) Å, respectivamente (ver **Tabela 2**). Para maiores detalhes sobre a estrutura refinada, é possível consultar os dados na **Tabela A** no **apêndice 13**.

É importante salientar que a estrutura cristalina do composto também incorpora moléculas de solventes em um arranjo desordenado. Especificamente, o átomo de oxigênio O4 é representativo de moléculas de água desordenadas na rede cristalina. Essa análise cristalográfica oferece um vislumbre detalhado da geometria tridimensional do complexo metálico **1**. A disposição assimétrica da unidade [Au(ATV)(PPh₃)] evidencia a interação coordenativa do átomo de ouro com a Atovaquona e os ligantes de fosfina. As distâncias interatômicas Au-O1 e Au1-P1 fornecem informações essenciais sobre a natureza da ligação coordenativa estabelecida no complexo. Ademais, a presença de moléculas de solvente desordenadas complementando a estrutura cristalina acrescenta uma dimensão adicional à caracterização da rede cristalina do composto.

Figura 22 - Estrutura cristalina do complexo metálico (**1**).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Tabela 2 - Ângulos e distâncias selecionados para o complexo metálico (**1**)

Au1—Au1 ⁱ	3,2547 (7)	O1—C14	1,289 (9)
Au1—P1	2,200 (2)	O2—C15	1,201 (10)
Au1—O1	2,074 (5)		
O1—Au1—P1	179,54 (19)		
Symmetry code: (i) x, -y+1, -z+1.			

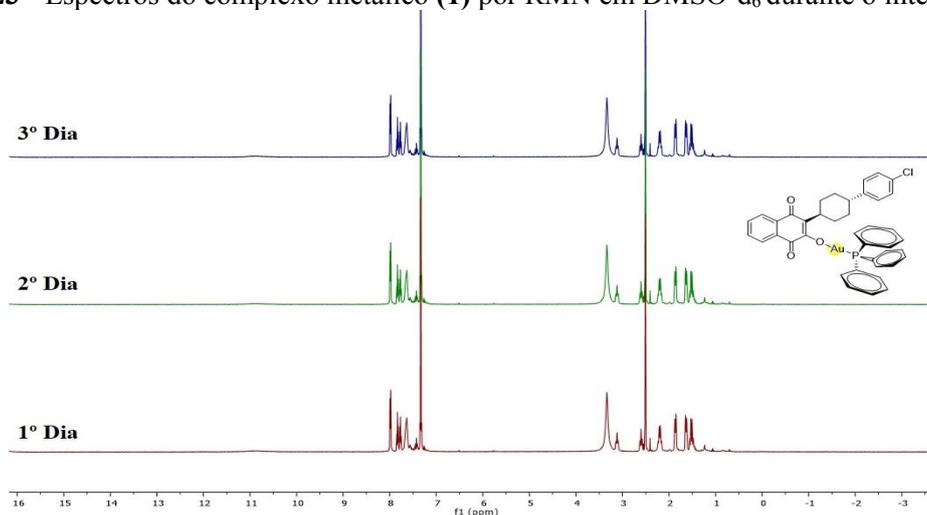
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Os estudos de estabilidade do complexo metálico **1** foram conduzidos mediante três distintas técnicas: UV-Vis, RMN de ^1H e condutividade molar. Todos os experimentos foram realizados em DMSO, com um período de monitoramento de tempo superior a 72 horas. No que concerne à condutividade molar, observou-se que não ocorreram mudanças significativas nos valores de condutividade durante o intervalo de tempo analisado. Os resultados obtidos indicaram valores de $\Lambda\text{M} = 12,69 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ no primeiro dia e $\Lambda\text{M} = 12,53 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ após 3 dias. A constância dos valores de condutividade sugere a estabilidade do composto **1** ao longo desse período experimental (conferir **Apêndice 2**).

Os estudos de estabilidade conduzidos por meio de RMN de ^1H também forneceram resultados consistentes ao longo do tempo. Não foram observados novos sinais no espectro e nenhum sinal preexistente sofreu alterações durante o período de monitoramento de 3 dias. Além disso, o perfil de estabilidade se manteve inalterado ao longo do tempo, corroborando a estabilidade do composto **1** (vide **Figura 23**). De forma similar, a estabilidade do composto **1** foi devidamente confirmada por meio da técnica de Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível (UV-Vis). O complexo metálico evidenciou uma faixa de absorbância e comprimento de onda (nm) invariáveis ao longo do tempo, com apenas pequenas variações na intensidade de absorbância. A uniformidade dos resultados obtidos através da espectroscopia UV-Vis deixa claro a estabilidade química do composto **1** (ver **Figura 24**).

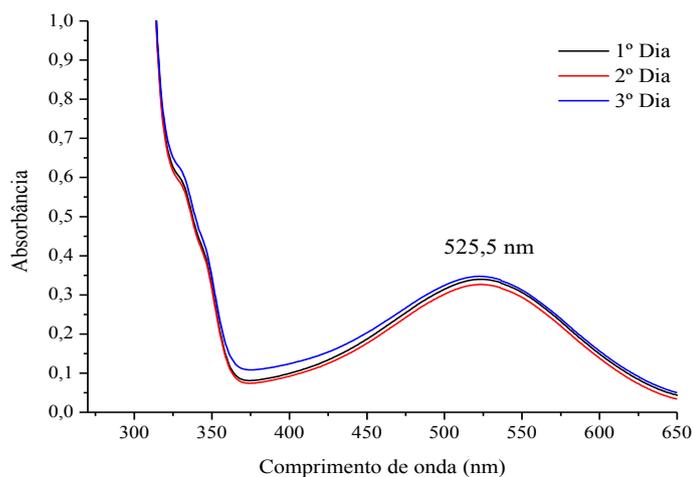
Em conjunto, os resultados obtidos nas técnicas de condutividade molar, RMN de ^1H e UV-Vis demonstram que o complexo metálico **1** é estável nas condições de teste, tanto em relação à sua estrutura molecular quanto às propriedades físico-químicas. Essa estabilidade é um aspecto importante a ser considerado para a aplicação do composto em estudos biológicos e potenciais aplicações terapêuticas.

Figura 23 - Espectros do complexo metálico (**1**) por RMN em DMSO- d_6 durante o intervalo de 3 dias.



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 24 - Espectro do complexo metálico (1) por UV-vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.

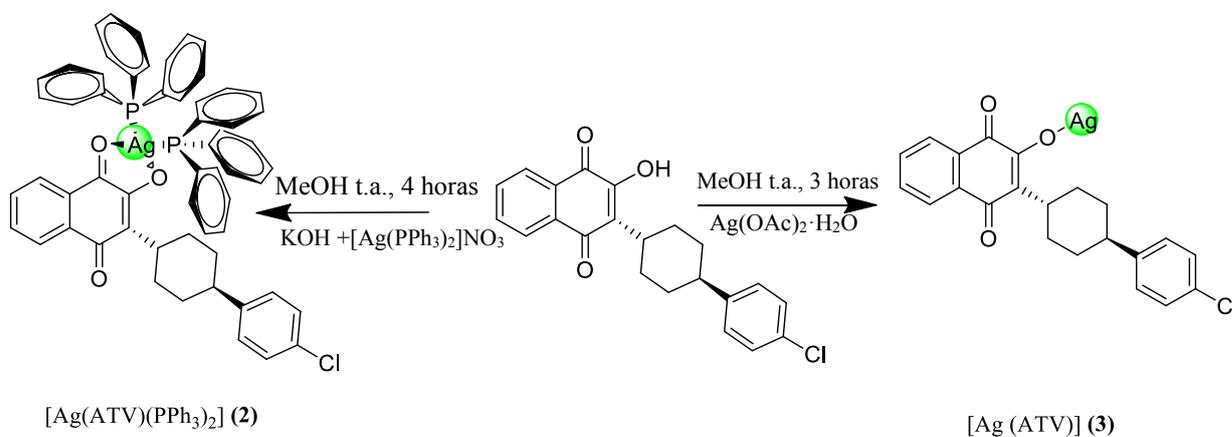


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.1.3 Complexos Ag(I)-Atovaquona

Foram sintetizados dois complexos de prata por meio de uma razão estequiométrica 1:1 do ligante Atovaquona (ATV). O complexo metálico **2** foi obtido a partir do composto inicial $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$, utilizando a base forte KOH para desprotonar o ligante. Já para a formação do complexo metálico **3**, empregou-se o sal $\text{Ag}(\text{OAc})_2$, dispensando o uso de uma base forte no meio reacional, uma vez que o sal acetato se dissocia, promovendo a desprotonação do grupo (OH) da ATV. A coordenação da Atovaquona ao centro metálico para ambos os compostos (**2-3**) ocorreu de forma aniônica, por meio dos átomos de oxigênio fenólico e carbonílico. As rotas sintéticas estão representadas na **Figura 25** abaixo:

Figura 25 - Rota sintética dos complexos de Prata (**2** e **3**).

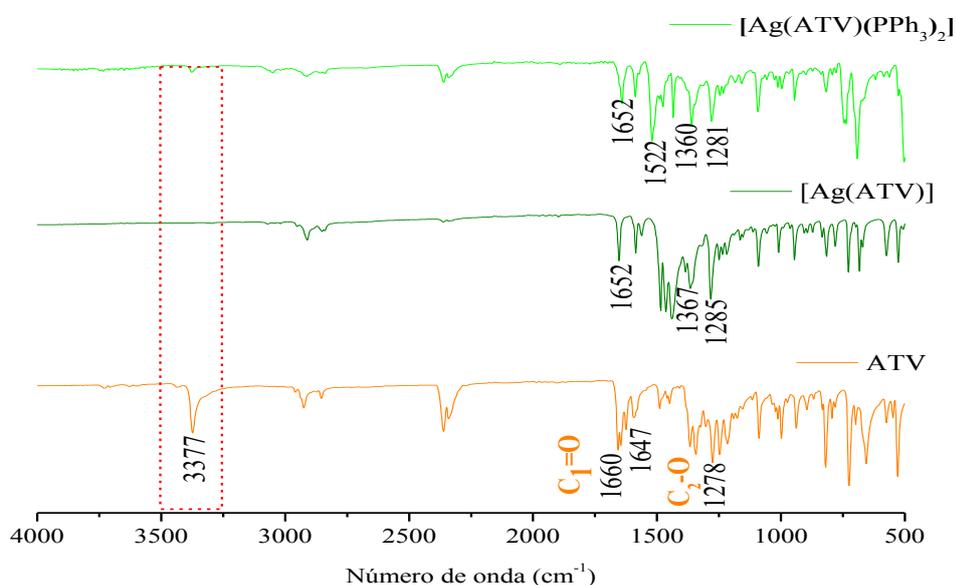


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Nos espectros de IV dos compostos **2** e **3** (conforme **Figura 26** e **Tabela 3**), é possível observar uma banda característica correspondente à carbonila ($C_1=O$), a qual apresentou deslocamentos de comprimento de onda de $\Delta\nu = 138\text{ cm}^{-1}$ para **2** e $\Delta\nu = 8\text{ cm}^{-1}$ para **3** em comparação com a ATV não coordenada. Esses resultados sugerem que a ATV está se coordenando à prata por meio do grupo carbonila ($C_1=O$) no composto **2**, enquanto no composto **3**, o deslocamento observado para a carbonila foi pouco significativo para propor uma coordenação através deste grupo.

Outra banda selecionada é correspondente ao estiramento (C_2-O), a qual apresentou deslocamentos de $\Delta\nu = 3\text{ cm}^{-1}$ para **2** e $\Delta\nu = 7\text{ cm}^{-1}$ para **3** em comparação com a ATV livre, indicando que em ambos os compostos (**2** e **3**) ocorre uma coordenação do oxigênio (C_2-O) ao metal. Devido ao valor mais elevado de $\Delta\nu$ observado para o composto **2**, sugere-se que o composto **2** se coordena de forma bidentada à ATV, enquanto a coordenação do composto **3** é monodentada (BROWN, *et al.*, 1979; NAKAMOTO *et al.*, 2009).

Figura 26 - Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos **2** e **3** comparados à ATV.

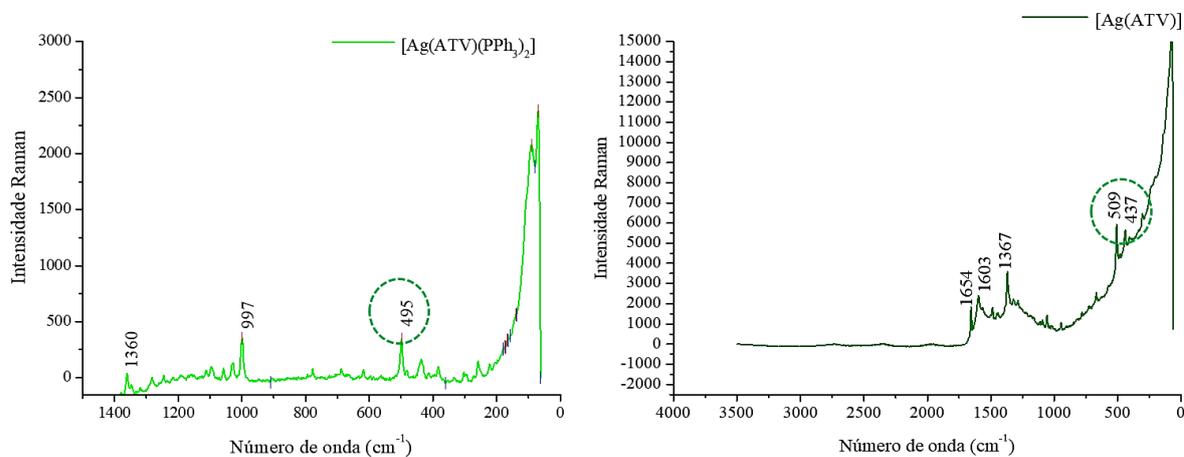


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Ao analisar os espectros Raman dos compostos **2** e **3**, observou-se não apenas as características esperadas do ligante, mas também um deslocamento notável na ligação C-O em 495 cm^{-1} para **2** e 509 cm^{-1} para **3** ($\Delta\nu = 3$ e 11 cm^{-1} respectivamente), esse deslocamento sugere a coordenação do oxigênio à prata, fortalecendo as informações obtidas pelo IV. O deslocamento na ligação do carbono na posição 2, nos espectros Raman indica uma alteração na vibração dessa ligação química devido à interação com a prata presente nos compostos **2** e

3. Esse deslocamento é consistente com a formação de uma ligação covalente entre a prata e o oxigênio da ligação C₂-O (NIAURA *et al.*, 1997; NAKAMOTO *et al.*, 2009) (ver **Figura 27**).

Figura 27 - Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (**2** e **3**).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A fim de confirmar as atribuições anteriormente propostas, foram realizadas análises dos espectros de ¹H-RMN (**Figura 28, Tabela 3**), onde foi possível observar que nos complexos de Ag-ATV **2** e **3**, os prótons H₅ apresentaram uma variação de deslocamento químico ($\Delta\delta$) de 0,16 ppm para o **2** e 0,13 ppm para o **3**, já os prótons H₈ apresentaram um $\Delta\delta$ de 0,33 **2** e 0,19 ppm **3**, quando comparados com os mesmos prótons do ligante livre. Nota-se que as maiores variações foram observadas para H₈ no composto **2**, reforçando a análise dos resultados obtidos no espectro de IV, que sugerem que ATV está se coordenando de modo bidentado ao metal no composto **2**. O deslocamento desse próton no composto **3** foi menor (0,19 ppm) sugerindo uma coordenação da ATV monodentada a prata.

Tabela 3 - Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos **2**, **3** e ATV.

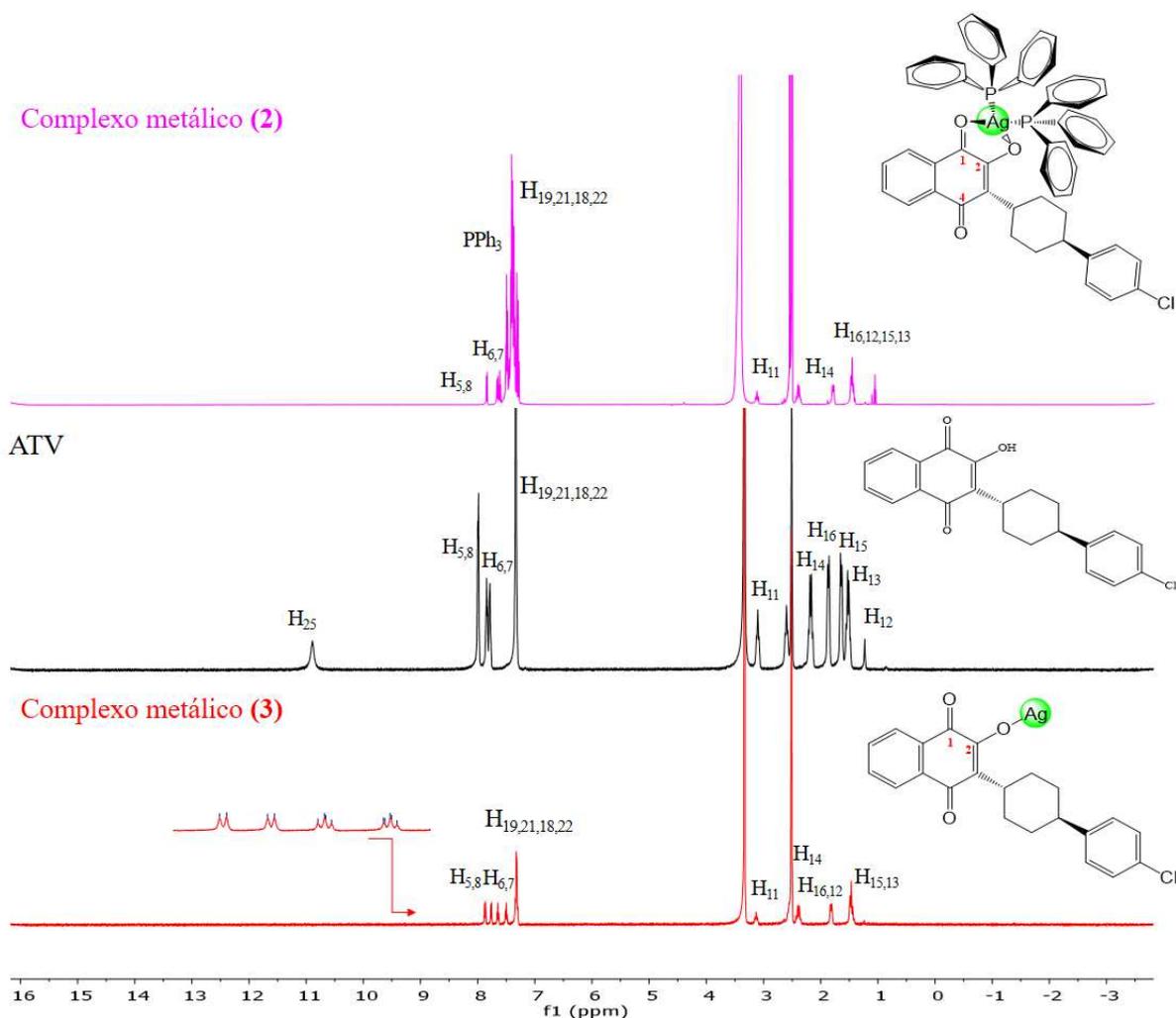
Comp.	IV: Atribuições destacadas (cm ⁻¹)					RMN: Atribuições destacadas ¹ H e ¹³ C em DMSO-d ₆ (ppm)						
	IV					¹ H RMN				¹³ C RMN		
	O-H	C ₁ =O	C ₄ =O	C ₂ -O	C ₂ -O	H ₅	H ₈	H ₆	H ₇	C ₄ =O	C ₁ =O	C ₂ -O
ATV	3377	1660	1647	1369	1278	8,00	7,98	7,84	7,79	184,8	181,75	155,79
2	NA	1522	1652 1645	1360	1281	7,84	7,65	7,61	7,45	186,7	178,7	159,5
Variação	-	(138)	(5)	(9)	(3)	(0,16)	(0,33)	(0,23)	(0,34)	(1,9)	(3,05)	(3,71)
3	NA	1652	1652	1367	1285	7,88	7,80	7,66	7,52	186,94	180,22	167,69
Variação	-	(8)	(8)	(2)	(7)	(0,12)	(0,18)	(0,18)	(0,27)	(2,14)	(1,53)	(11,09)

NA: Não Aparece. OBS: Dados detalhados podem ser consultados nos **apêndices 5 e 6**.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Os espectros de RMN de ^{13}C (Tabela 3) destes complexos metálicos (**2** e **3**) mostraram que o pico correspondente a $\text{C}_2\text{-O}$ foram significativamente deslocados, apresentando um $\Delta\delta$ de 3,71 ppm para o **2** e 11,09 ppm para o **3**, corroborando que a ATV foi coordenada através do átomo de oxigênio ($\text{C}_2\text{-O}$) nestes compostos. O deslocamento do sinal do carbono correspondente ao grupo carbonila ($\text{C}_1\text{=O}$) variou em 3,05 ppm para o composto **2** e 1,53 ppm para o composto **3** em relação à ATV livre. Esses resultados reforçam que a ATV se coordena de forma bidentada a prata no composto **2** e monodentada em **3**, como sugerido anteriormente.

Figura 28 - Espectros de RMN de ^1H para os complexos metálicos (**2** e **3**) comparados a ATV.



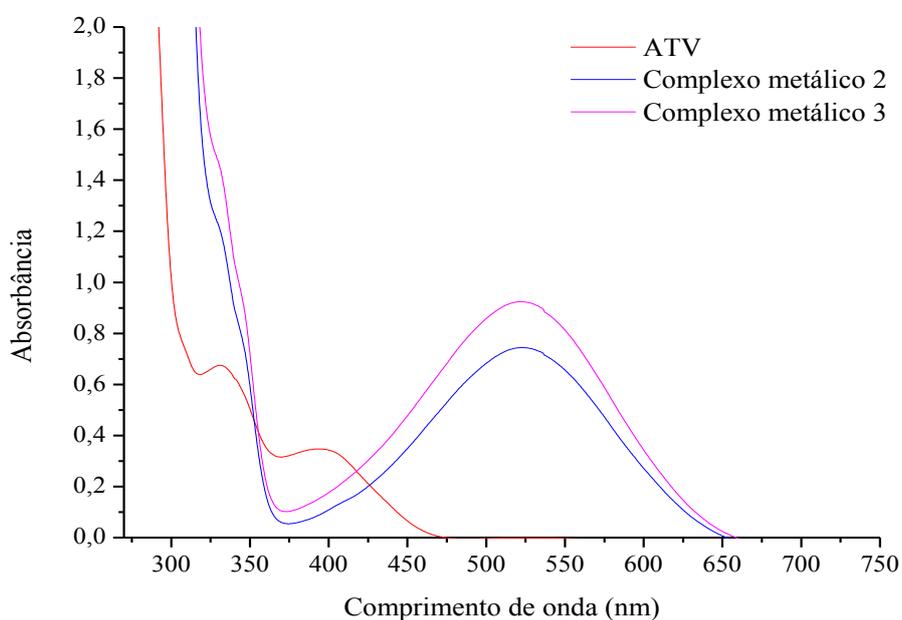
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Os resultados experimentais obtidos por meio da análise elemental dos teores de carbono e hidrogênio para os compostos estão em concordância com os valores calculados para as fórmulas moleculares propostas. Além disso, os valores encontrados para a condutividade

molar (ΛM) de $16,14 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ para o composto **2** e $12,81 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ para o composto **3**, ambos em DMSO, estão em consonância com estudos previamente publicados na literatura, os quais caracterizam esses complexos metálicos como neutros (GEARY, 1971).

Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis dos complexos metálicos **2** e **3** revelam bandas intensas e alargadas, com picos de absorção em aproximadamente 521 nm, correspondentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos do ligante. As análises comparativas dessas bandas em relação ao ligante livre revelam um deslocamento significativo, nos dois compostos, reforçando a coordenação através desta técnica (ver **Figura 29**).

Figura 29 - Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (**2** e **3**) comparados à ATV.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

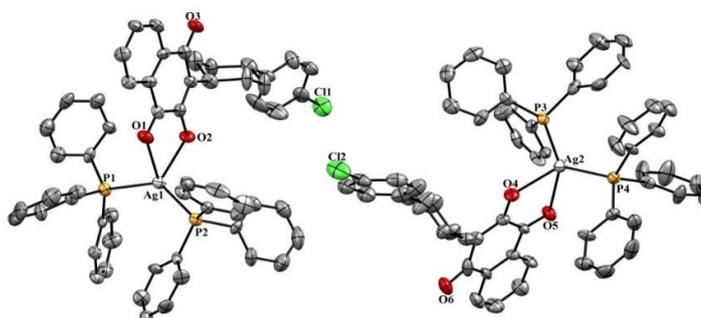
Com base em todos os dados estudados anteriormente, propôs-se que a estrutura molecular do composto **2** consiste no ânion (ATV) coordenado ao cátion $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]^+$ em uma estrutura tetraédrica e o composto **3** consiste em um ligante (ATV) coordenado a $\text{Ag}(\text{I})$ contemplando uma estrutura linear.

Com o intuito de reforçar os dados previamente obtidos, foi conduzido um estudo sobre o composto **2**, o qual se apresentou na forma de cristais, incluindo uma análise cristalográfica. Os resultados indicaram que o composto consiste em duas unidades $[\text{Ag}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ cristalograficamente independentes (**Figura 30**).

Na estrutura cristalina, cada íon $\text{Ag}(\text{I})$ apresenta-se coordenado a duas moléculas de PPh_3 e um ligante ATV, por meio das interações Ag1-O1 ($2,558(17) \text{ \AA}$), Ag1-O2 ($2,303(16) \text{ \AA}$), Ag1-P1 ($2,444(6) \text{ \AA}$) e Ag1-P2 ($2,434(6) \text{ \AA}$). Essa coordenação resulta em uma geometria

tetraédrica distorcida, com Ag(I) tetracoordenado. Similarmente, a segunda unidade [Ag(ATV)(PPh₃)₂] também apresenta geometria tetraédrica distorcida, com parâmetros semelhantes para os ligantes PPh₃ e ATV. A neutralidade do composto **2** é alcançada devido à perda do átomo de hidrogênio do ligante ATV (grupo -OH), como indicado pelas distâncias semelhantes entre os átomos de oxigênio derivados da hidroxinaftoquinona (O1-C75; O2-C74; O4-C37 e O5-C36, com valores de 1,22(3), 1,27(3), 1,27(3) e 1,27(3) Å, respectivamente) (ver **Tabela 4**, dados de refinamento podem ser consultados na **Tabela A** no **apêndice 13**).

Figura 30 - Estrutura cristalina do complexo metálico (**2**).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Tabela 4 - Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o complexo metálico (**2**).

Ag1—P1	2,444 (6)	Ag2—P3	2,428 (6)
Ag1—P2	2,434 (6)	Ag2—P4	2,423 (6)
Ag1—O1	2,558 (17)	Ag2—O5	2,570 (17)
Ag1—O2	2,303 (16)	Ag2—O4	2,325 (16)
P1—Ag1—O1	101,5 (4)	P3—Ag2—O5	107,0 (4)
P2—Ag1—P1	132,3 (2)	P4—Ag2—P3	129,3 (2)
P2—Ag1—O1	107,3 (4)	P4—Ag2—O5	104,9 (4)
O2—Ag1—P1	113,9 (4)	O4—Ag2—P3	108,4 (4)
O2—Ag1—P2	111,9 (4)	O4—Ag2—P4	120,3 (4)
O2—Ag1—O1	67,5 (6)	O4—Ag2—O5	65,9 (6)

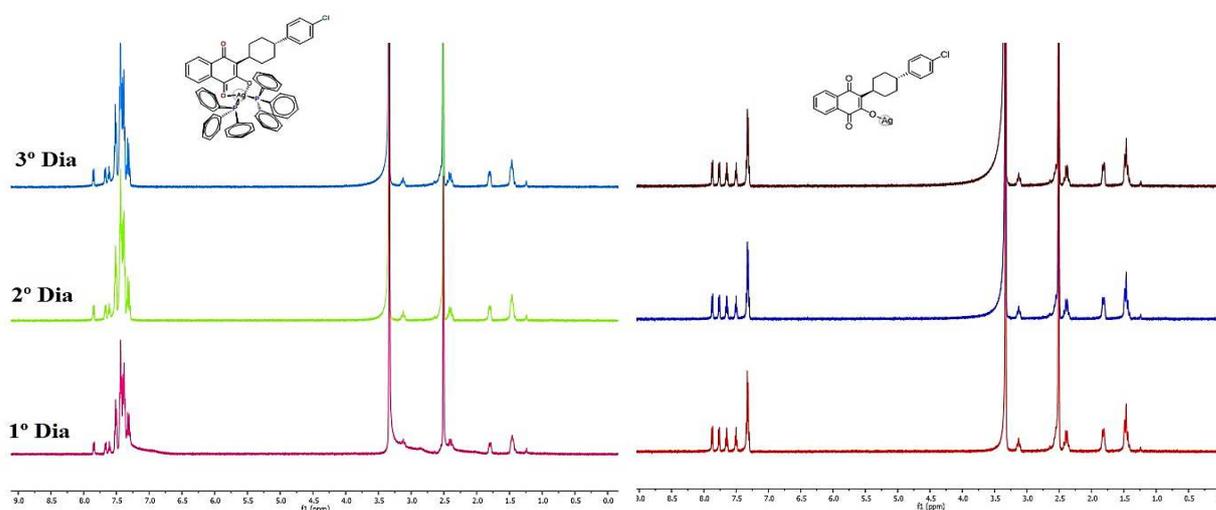
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Foi realizada uma minuciosa avaliação da estabilidade dos complexos (**2-3**), de maneira análoga ao procedimento empregado para o composto **1**. Por meio da determinação da condutividade molar, observou-se que não houve alterações significativas nos valores obtidos (sendo para o composto **2**: $\Lambda M = 12,81 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ no primeiro dia e $\Lambda M = 16,14 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ após 3 dias e para o composto **3**: $\Lambda M = 12,03$ e $12,31$ respectivamente). De forma similar, durante os estudos de estabilidade conduzidos por meio da técnica de RMN{¹H}, os espectros dos complexos metálicos (**2-3**) permaneceram inalterados ao longo do tempo. A constância dos sinais característicos dos prótons nos espectros indica que esses compostos

mantiveram sua integridade química durante o período de análise (conforme mostrado na **Figura 31**).

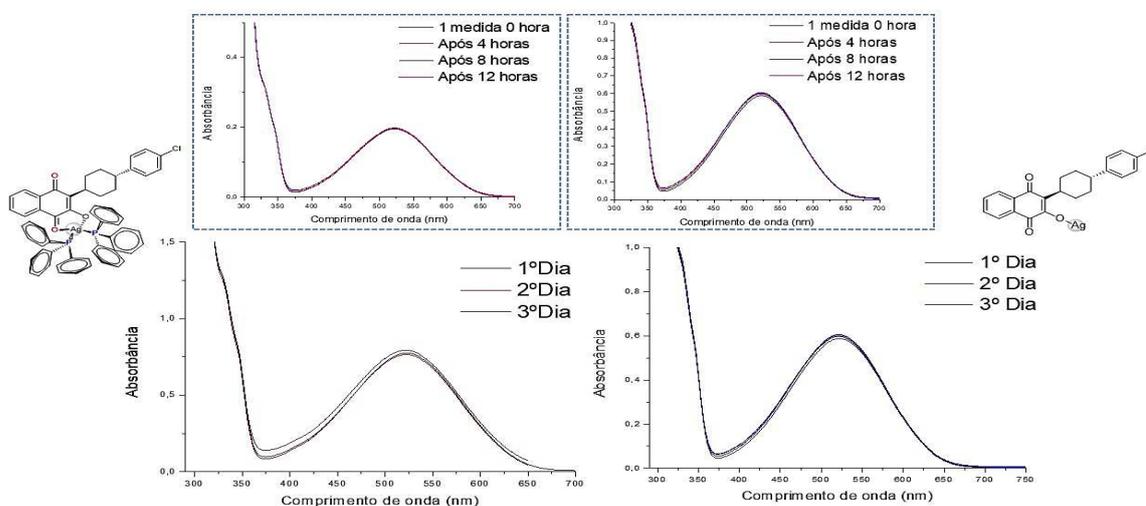
Adicionalmente, a confirmação das estabilidades dos compostos **2** e **3** foi obtida por meio da técnica de Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível (UV-Vis). Os espectros dos complexos metálicos exibiram faixas de absorbância e comprimentos de onda (nm) constantes ao longo do tempo, com apenas pequenas variações na intensidade de absorbância. A uniformidade dos resultados obtidos através da espectroscopia UV-Vis ressalta a estabilidade química do composto (conforme demonstrado na **Figura 32**).

Figura 31 - Espectros dos complexos metálicos (**2** e **3**) por RMN em DMSO-d₆ durante o intervalo de 3 dias.



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 32 - Espectros dos complexos metálicos (**2** e **3**) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.



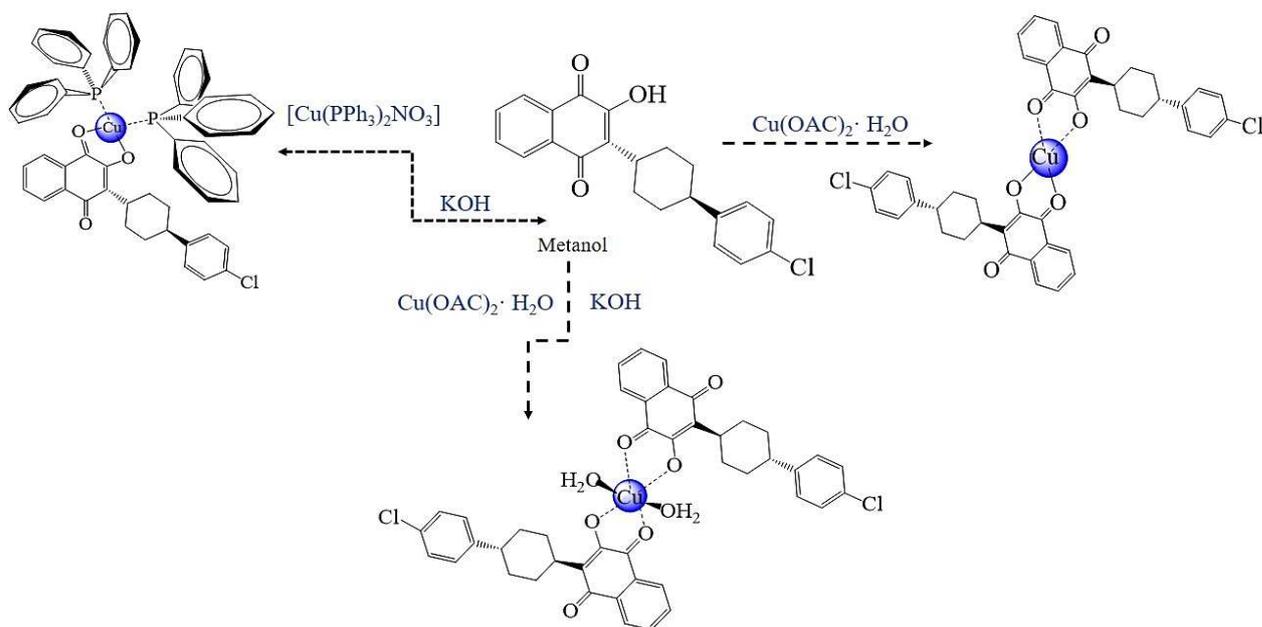
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.1.4 Complexos Cu-Atovaquona

Foram obtidos três complexos de cobre, conforme ilustrado na **Figura 33**. Um complexo é de Cu(I) **4**, e os outros dois são de Cu(II) (**5** e **6**). A síntese desses complexos foi realizada utilizando uma razão estequiométrica 1:1 do ligante atovaquona (ATV) com os respectivos precursores, que são o sal $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ou o complexo de partida $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.

O composto **4** foi sintetizado empregando-se hidróxido de potássio em conjunto com o complexo de partida previamente sintetizado $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$. A síntese do composto **5** seguiu uma abordagem semelhante à do composto **4**, porém utilizou-se o sal $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como material de partida e KOH, buscando avaliar a desprotonação do grupo OH e observar a formação de complexos metálicos distintos, bem como investigar a influência dessa base nesse tipo de reação. Já o complexo **6** foi obtido a partir do sal acetato de cobre.

Figura 33 - Rota sintética dos complexos metálicos de Cobre (**4-6**).

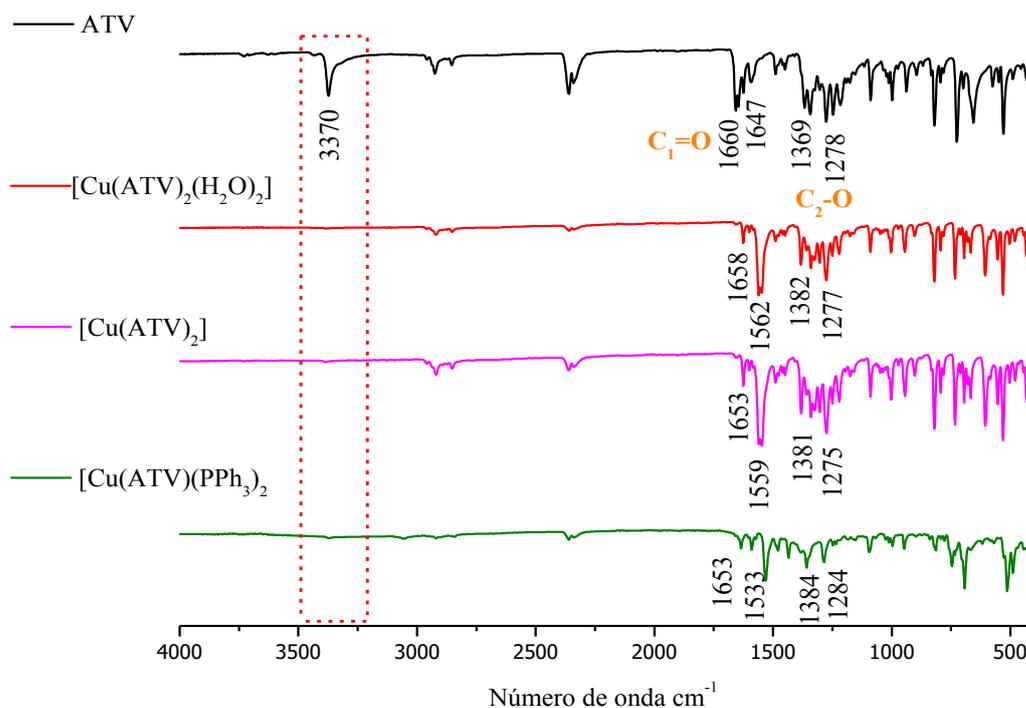


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Com o intuito de elucidar as estruturas dos complexos metálicos previamente sintetizados, realizamos análises do espectro de infravermelho, abrangendo a faixa de 4000 a 400 cm^{-1} , e as comparamos com as atribuições do ligante (**Figura 34** e **Tabela 5**). Tais investigações nos propiciaram informações cruciais sobre a coordenação da naftoquinona aos compostos de Cu(I) e Cu(II).

Conforme mencionado anteriormente, o estiramento (O-H) do ligante é observado em torno de 3377 cm^{-1} , mas nos complexos metálicos, esse modo vibracional não é detectado, o que indica a desprotonação do grupo (OH) e, portanto, há natureza aniônica do ligante após a coordenação ao centro metálico (SALUNKE-GAWAL, *et al.*, 2017). Além disso, notou-se um deslocamento nas bandas dos estiramentos das ligações $\text{C}_1=\text{O}$ (1660 cm^{-1}) e C_2-O (1278 cm^{-1}) nos complexos **4**, **5** e **6** (Figura 34, Tabela 5). Isso sugere que a coordenação metal-ligante é bidentada, com o grupo carbonila na posição C_1 se coordenando ao metal de transição por meio da ligação $\text{C}_1=\text{O}-\text{M}$ e o átomo de oxigênio na posição C_2 se coordenando por meio da ligação $\text{M}-\text{O}-\text{C}_2$ (conforme já observado no complexo metálico **2**).

Figura 34 - Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos (**4-6**) comparados à ATV.

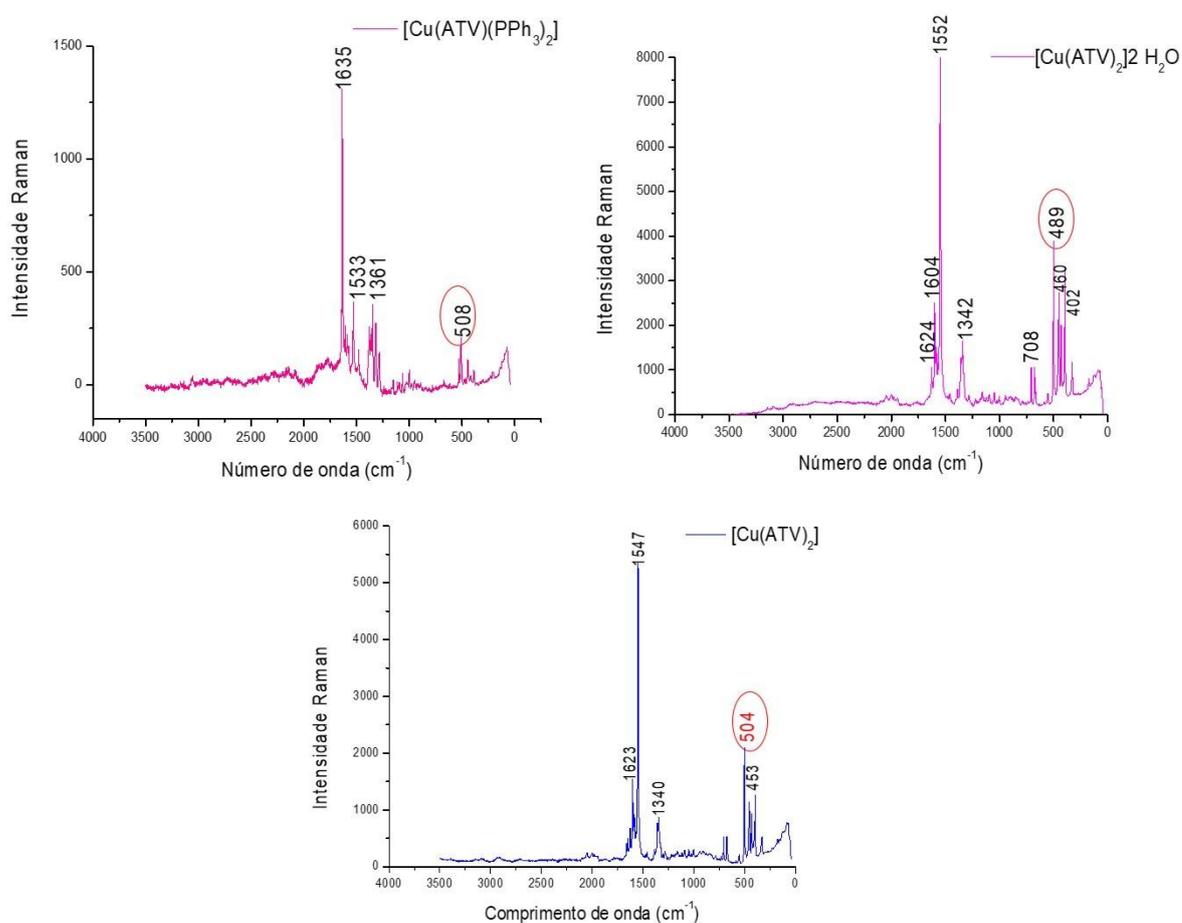


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A análise dos espectros Raman dos compostos $[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**) e $[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (**6**) revelou resultados interessantes. Além dos sinais característicos da Atovaquona, foram observadas duas informações adicionais: a ausência do estiramento da hidroxila e um deslocamento significativo no grupamento C-O, referente à carbonila ligada ao oxigênio que se liga ao cobre.

Além disso, o deslocamento significativo no grupamento C-O, referente à carbonila na posição 2, ligada ao oxigênio que se liga ao cobre, indica uma alteração na vibração dessa ligação química devido à interação com o cobre. Essa mudança vibracional sugere a formação de uma ligação coordenativa entre o cobre e o oxigênio da carbonila (NIAURA, *et al.*, 1997; NAKAMOTO *et al.*, 2009). O deslocamento dessas frequências (10 cm^{-1} , 9 cm^{-1} e 6 cm^{-1} respectivamente, **Figura 35**) indica uma alteração nas propriedades vibracionais dessa ligação C-O nos compostos **4-6**, em comparação com a Atovaquona livre.

Figura 35 - Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (**4-6**).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Foram realizadas análises dos espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto $[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**4**) (Veja **Apêndice 7**). É relevante mencionar que, assim como os compostos **1**, **2** e **3**, observou-se a ausência do sinal correspondente ao próton do grupo OH (presente em 10,89 ppm no ligante). Adicionalmente, os hidrogênios e carbonos mostraram um pequeno deslocamento ($\Delta\delta$) dos prótons H_5 - H_8 (**Tabela 5**), referente aos hidrogênios do anel da naftoquinona, localizados na área mais desblindada do espectro. Além disso, observou-se o

espectro de RMN de carbono (**Tabela 5**) do composto **4**, onde destaca-se uma variação de 2,8 e 3,71 ppm nos sinais dos carbonos dos grupos funcionais C₁=O e C₂-O, respectivamente. Isso indica que a ATV está coordenada ao átomo de oxigênio ligado ao C₂. O deslocamento do sinal do grupo carbonila (C₁=O) em conjunto com os resultados obtidos para C₂, sugere que a ATV está coordenada de forma bidentada ao íon metálico. Esses resultados confirmam o que já foi descrito na literatura para outros complexos metálicos envolvendo ligantes naftoquinonas (OLIVEIRA, *et al.*, 2020; OLIVEIRA, *et al.*, 2021; LEITE, *et al.*, 2021).

Tabela 5- Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos (**4-6**) comparadas ATV.

Comp.	IV: Atribuições destacadas (cm ⁻¹)					RMN: Atribuições destacadas ¹ H e ¹³ C em DMSO-d ₆ (ppm)						
	IV					¹ H RMN				¹³ C RMN		
	O-H	C ₁ =O	C ₄ =O	C ₂ -O	C ₂ -O	H ₅	H ₈	H ₆	H ₇	C ₄ =O	C ₁ =O	C ₂ -O
ATV	3377	1660	1647	1369	1278	8,00	7,98	7,84	7,79	184,8	181,5	155,79
4	NA	1533	1653	1384	1284	7,85	7,70	7,62	7,45	186,7	178,7	159,5
Variação	-	(127)	(7)	(15)	(6)	(0,15)	(0,28)	(0,62)	(0,34)	(1,9)	(2,8)	(3,71)
5	NA	1562	1658	1382	1277	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Variação	-		(2)	(13)	(7)	-	-	-	-	-	-	-
6	NA	1559	1653	1381	1275	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Variação	-		(7)	(12)	(9)	-	-	-	-	-	-	-

NA: Não Aparece, ND: Não Determinado.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

As fórmulas moleculares [Cu(ATV)(PPh₃)₂] (**4**), [Cu(ATV)₂(H₂O)₂] (**5**) e [Cu(ATV)₂] (**6**) foram corroboradas mediante análise elementar em todos os complexos Cu-ATV, conforme apresentado na **Tabela 6**. Adicionalmente, os dados de condutividade molar estão de acordo com a literatura, a qual confirma a natureza neutra desses compostos (GEARY, 1971).

Tabela 6 - Análise elementar e condutividade molar para os complexos metálicos (**4-6**).

COMPOSTO	%C (%C*)	%H (%H*)	Condutividade molar 1º Dia Ohm ⁻¹ cm ² mol ⁻¹	Condutividade molar 15º Dia Ohm ⁻¹ cm ² mol ⁻¹
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4)	72,92 (73,05)	4,76 (5,03)	3,71	3,05
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)	63,60 (64,48)	4,49 (4,81)	2,56	2,84
[Cu(ATV) ₂] (6)	66,81 (66,48)	4,53 (4,54)	2,15	2,49

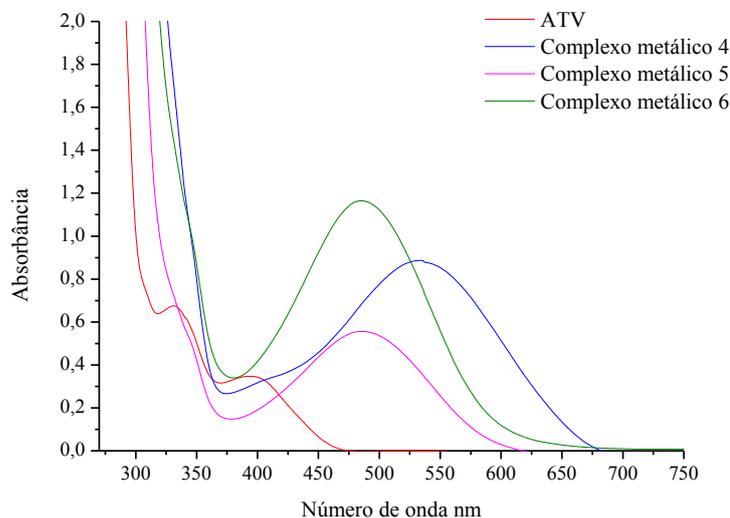
*CHN: %experimental (%calculado)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis dos complexos metálicos (**4-6**) revelam bandas intensas e alargadas, com picos de absorção em aproximadamente 488 nm, correspondentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos do ligante. As análises

comparativas dessas bandas em relação ao ligante livre revelam um deslocamento significativo, nos três compostos, reforçando a coordenação através desta técnica (**Figura 36**).

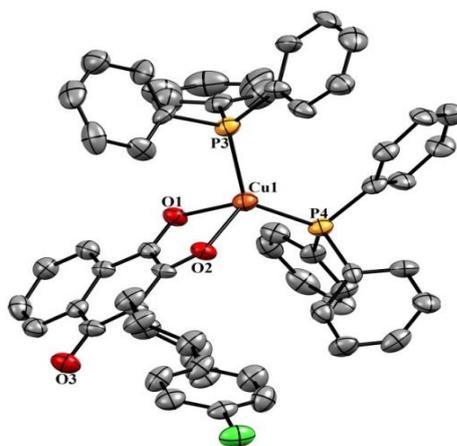
Figura 36 - Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (4-6) comparados à ATV.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Com base nas informações coletadas, também foi constatado que o composto **4** possui uma estrutura cristalina na qual a unidade $[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ coordena o íon Cobre por meio de interações com duas PPh_3 e uma ATV. Os átomos de oxigênio Cu1-O1 e Cu1-O2, por sua vez, apresentam distâncias de 2,215(6) Å e 2,027(6) Å, respectivamente, enquanto que os átomos de fósforo Cu1-P4 e Cu1-P3 possuem distâncias de 2,229(2) Å e 2,232(2) Å, configurando uma geometria tetraédrica (**Tabela 7**, **Figura 37**, os dados de refinamento da estrutura podem ser consultados na **Tabela A** no **apêndice 13**).

Figura 37 - Estrutura cristalina do complexo metálico (4).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Tabela 7 - Distâncias e ângulos de ligações selecionados para o complexo metálico (**4**).

Cu1—P4	2,229 (2)	Cu1—O2	2,027 (6)
Cu1—P3	2,232 (2)	Cu1—O1	2,215 (6)
P4—Cu1—P3	124,24 (9)	O2—Cu1—O1	77,0 (3)
O2—Cu1—P4	113,94 (16)	O1—Cu1—P4	107,70 (15)
O2—Cu1—P3	119,40 (16)	O1—Cu1—P3	98,92 (16)

Fonte Elaborada pela própria autora, 2023.

A análise termogravimétrica dos compostos de cobre, forneceu informações complementares sobre as suas propriedades, e os dados obtidos foram comparados à literatura disponível para complexos metálicos e naftoquinonas (MARTINELLI *et al.*, 2000; BARBOSA *et al.*, 2005; NAKAMOTO *et al.*, 2009). Dentre os resultados destaca-se que o composto **4** ([Cu(ATV)(PPh₃)₂] (**Apêndice 13**) apresentou uma perda de massa significativa de 29,04% (calculada=27,51%), na faixa de temperatura de 31,65-208,20°C, atribuído à presença de fosfinas em sua estrutura, corroborando com as informações esperadas (**Tabela 8**). Embora as demais perdas para esse composto, tenham sido inconclusivas para fins de cálculos subsequentes, há indícios de que estejam relacionadas às perdas parciais do ligante e do óxido de cobre.

Tabela 8 - Cálculos realizados para análise térmica dos compostos de cobre.

COMPOSTO	°C	Perda de massa % experimental	Perda de massa % calculada	Atribuição	Massa molar experimental	Massa molar Teórica
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4) MM: 953,1g/mol ATV: 366,84 g/mol	31,65-208,20	29,04%	27,51%	PPh ₃	276,98	262,29
	33,78-73,49	8,83%	7,44%	3H ₂ O	54	64,08
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]·3H ₂ O(5) MM: 830,98 g/mol	173,49-370,41	94,390%	92,62%	2 ATV 2 H ₂ O coord.	784,36	769,68
[Cu(ATV) ₂] (6) MM: 794,8 g/mol	28,69-76,59	3,027%	2,26%	2 H ₂ O	24,05	18,00
	178,07-394,46	91,309%	92,31%	2 ATV	725,72	733,68

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Com base nos dados obtidos para o composto **5** (**Apêndice 13, Tabela 8**) apresentou uma redução de massa inicial de 8,83% (calculada=7,44%) em uma faixa de temperatura mais baixa, entre 33,78-73,49°C. Essa redução pode ser atribuída a moléculas de água fora da esfera de coordenação. A atribuição dessa perda de massa a 3 moléculas de água sugere a presença dessas moléculas que não foram detectadas durante a análise elementar. Essas moléculas de água podem estar presentes no composto devido a fatores como absorção de umidade durante a manipulação ou armazenamento, além de variação nas condições ambientais, incluindo a umidade relativa, que podem ter indicado a presença de água no composto.

A redução de massa de 94,390% (calculada=92,62%) foi atribuída à decomposição de duas moléculas do ligante coordenado a duas moléculas de água, na faixa de temperatura entre 173,49-370,41°C. Considerando os dados da análise elementar obtidos para o composto e do valor da perda de massa a uma temperatura acima de 173,49°C, o termograma confirma de maneira satisfatória os resultados propostos, corroborando para a fórmula molecular $[\text{Cu}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**).

O termograma para o composto $[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (**6**) (**Apêndice 13**) apresentou maior estabilidade térmica até aproximadamente 200°C, a partir daí iniciou-se sua decomposição térmica. Antes dessa temperatura, verificou-se apenas uma perda de massa de 3,027% (calculada=2,26%), que pode ser atribuída à presença de moléculas de água não coordenada, assim como já discutido anteriormente.

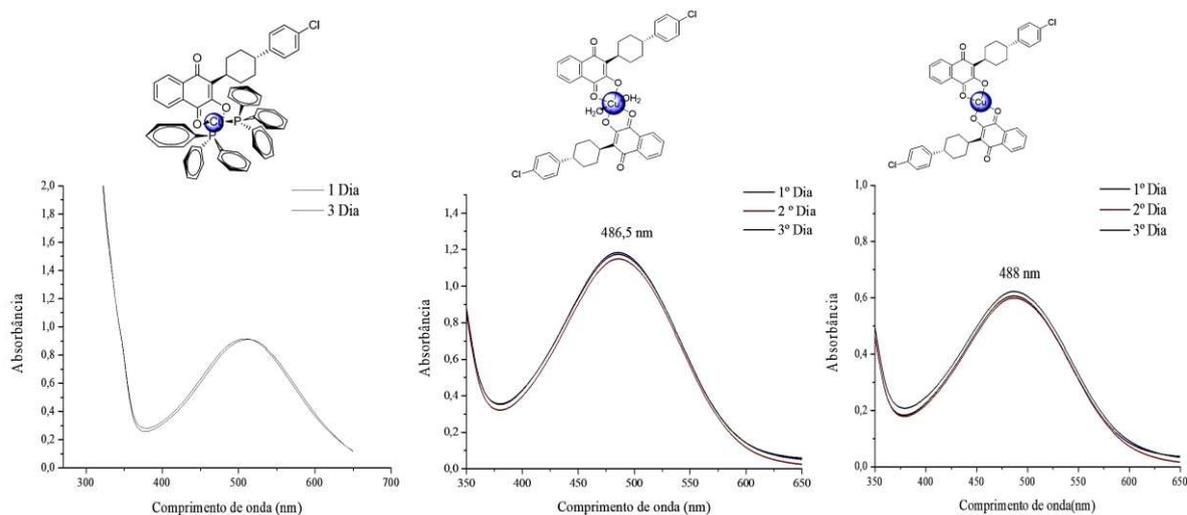
A perda dos ligantes ocorreu entre as faixas de temperatura de 178,07-394,46°C, com uma alta perda de massa de cerca de 91,309% (calculada=92,31%), que corresponde a duas moléculas de atovaquona. A curva TG/DTA para o composto **6** foi semelhante à obtida para o composto **5**, com três perdas de massa sucessivas e porcentagens de perda e faixas de temperatura semelhantes. No entanto, a perda de massa atribuída ao ligante, no composto **6**, foi menor que a do composto **5** 94,39% (calculada=92,62%), o que sugere que o composto **5** apresenta água coordenada em sua estrutura diferentemente do composto **6**. Contudo, apesar dos dados comparativos entre os compostos **5** e **6** serem convincentes, ainda aguardamos análises complementares para esses compostos, visto a enorme semelhança estrutural entre eles e levando em conta as diferenças nos testes obtidos, principalmente no que se refere aos testes biológicos.

A avaliação da estabilidade da estrutura química dos compostos $[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**5**) e $[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (**6**) em uma solução de dimetilsulfóxido (DMSO), mediante a aplicação de métodos analíticos abrangentes previamente mencionados. Em um período superior a três dias, a análise da condutividade molar não revelou quaisquer alterações de magnitude expressiva nos dados obtidos (os quais podem ser consultados na **Tabela 6**). Adicionalmente, procedeu-se à condução de estudos por meio da espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível (**Figura 38**). Nesse contexto, verificou-se uma notável manutenção da estabilidade dos complexos metálicos.

Avaliações de estabilidade foram, também, empreendidas por meio da ressonância magnética nuclear de prótons ($\{^1\text{H}\}$ RMN) do composto **4** (**Figura 39**). As observações resultantes apontaram que nenhum deslocamento de sinais característicos dos prótons do complexo metálico foi identificado, corroborando de forma inequívoca a estabilidade inalterada

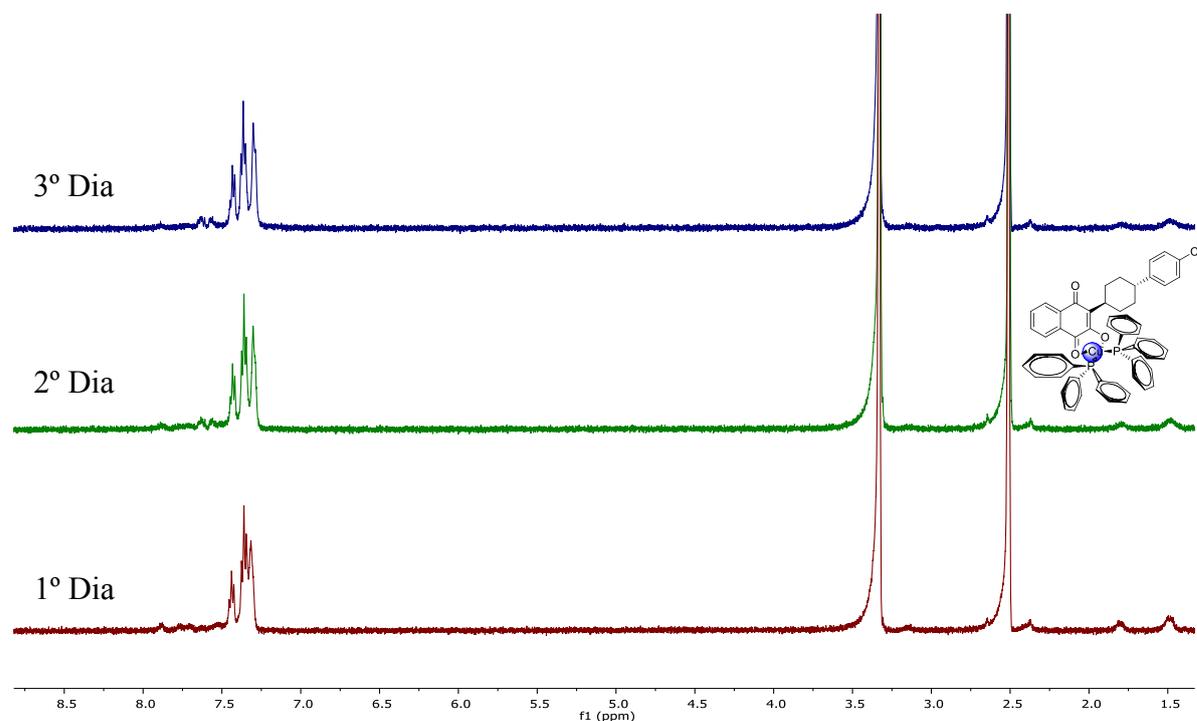
do referido composto. Portanto, conclui-se que os compostos avaliados apresentaram estabilidade nas condições experimentais utilizadas.

Figura 38 - Espectros dos complexos metálicos (4-6) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 39 - Espectros dos complexos metálicos (4) por RMN em DMSO-d₆ durante o intervalo de 3 dias.

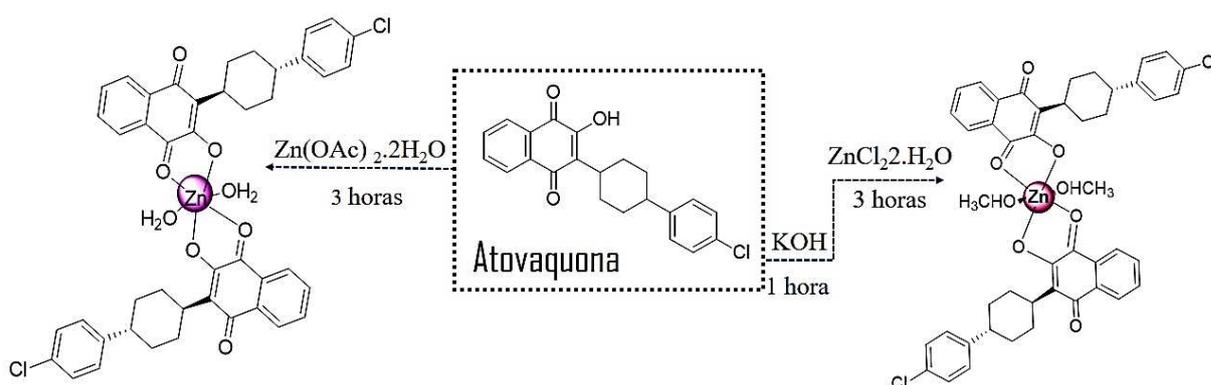


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.1.5 Complexos Zn(II)-Atovaquona

Foram sintetizados dois complexos de Zinco(II) por meio de uma abordagem estequiométrica 1:1, utilizando o ligante ATV em conjunto com os sais $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (conforme esquema na **Figura 40**).

Figura 40 - Esquema de síntese dos complexos de zinco com atovaquona (**7** e **8**).

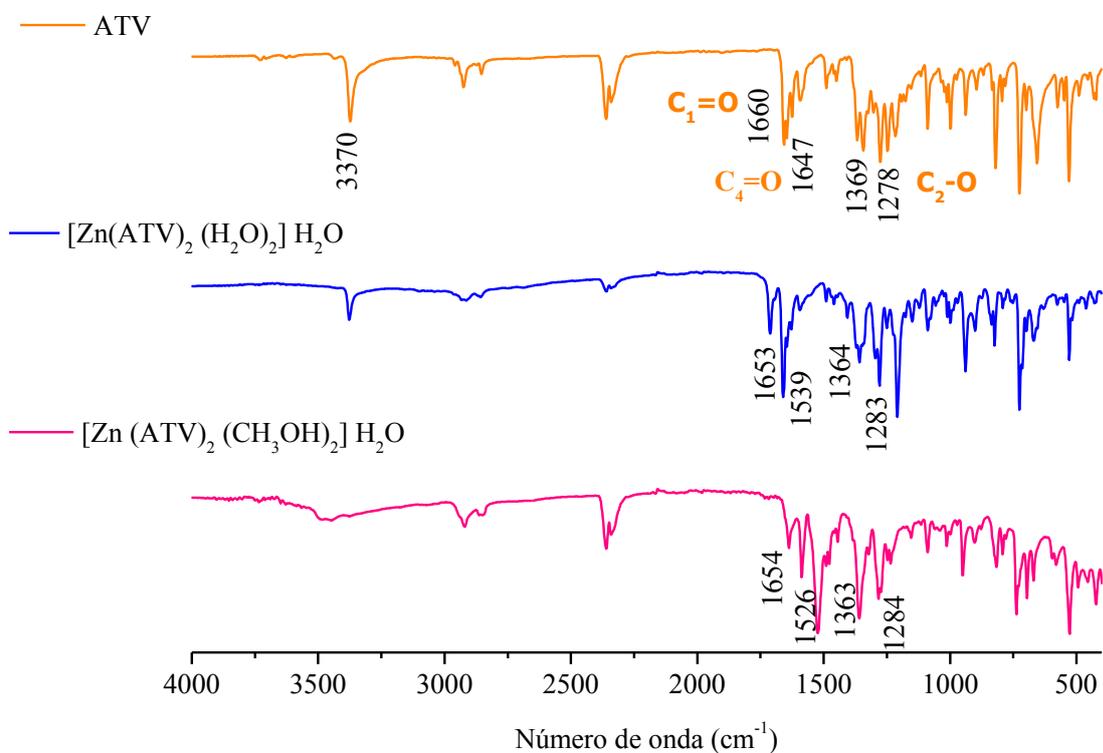


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

As análises das bandas no infravermelho dos complexos de Zn(II) demonstram que os estiramentos das ligações $\text{C}_1=\text{O}$ (1660 cm^{-1}) e C_2-O (1278 cm^{-1}) apresentam deslocamentos característicos, sendo: $\Delta\nu = 121 \text{ cm}^{-1}$ para **7**, $\Delta\nu = 134 \text{ cm}^{-1}$ para **8** referente à ($\text{C}_1=\text{O}$), $\Delta\nu = 5 \text{ cm}^{-1}$ para **7**, $\Delta\nu = 6 \text{ cm}^{-1}$ para **8**, atribuído à (C_2-O). Esses resultados indicam a coordenação bidentada através do grupo carbonila na posição ($\text{C}_1=\text{O}-\text{M}$) e do átomo de oxigênio na posição C_2 ($\text{M}-\text{O}-\text{C}_2$) em relação ao metal de transição (**Figura 41**, **Tabela 9**).

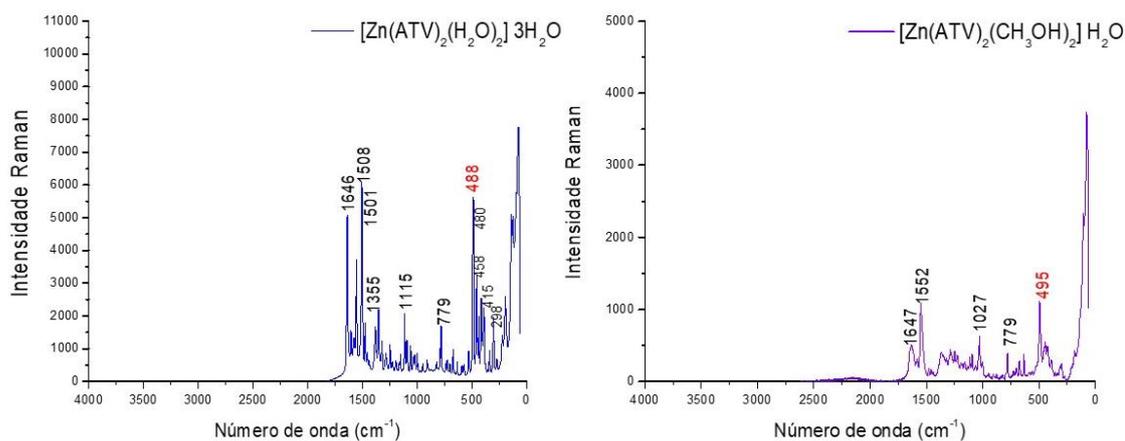
As medidas obtidas pelo espalhamento Raman complementaram as informações anteriores. Assim como no infravermelho, foi observado as bandas características do ligante nos complexos metálicos estudados **7** e **8**. Além disso, foi identificado outro detalhe importante, referente ao deslocamento referente ao grupamento C_2-O (**Figura 42**), em 488 e 495 (10 cm^{-1} e 3 cm^{-1} respectivamente) atribuídos ao oxigênio, do carbono na posição 2, ligado ao Zinco. Tais dados de ligação Zn-O foram pertinentes com o reportado na literatura (DONG *et al.*, 2006; WINDISCH JR *et al.*, 2007).

Figura 41 - Espectros vibracionais na região do IV para os complexos metálicos (7 e 8) comparados à ATV.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Figura 42 - Espectros vibracionais Raman dos complexos metálicos (7 e 8).



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Foram realizadas medidas de RMN ^1H e ^{13}C nos compostos de zinco. É importante notar que, da mesma forma que nos compostos anteriores (1-4), não foi detectado sinal do próton do grupo OH. Além disso, os prótons apresentaram um leve deslocamento ($\Delta\delta$) $\text{H}_5\text{-H}_8$, com valores

de (0,08 ppm para H₅ e 0,13 para H₈) para os compostos [Zn(ATV)₂(H₂O)₂].3H₂O (**7**) e [Zn(ATV)₂(CH₃OH)₂].H₂O (**8**). Esses resultados sugerem que o átomo de oxigênio está ligado ao íon de zinco(II) (ver **Tabela 9**, apêndices **8** e **9**).

Tabela 9 - Atribuições dos espectros de IV e RMN para os complexos metálicos (**7** e **8**) comparadas a ATV.

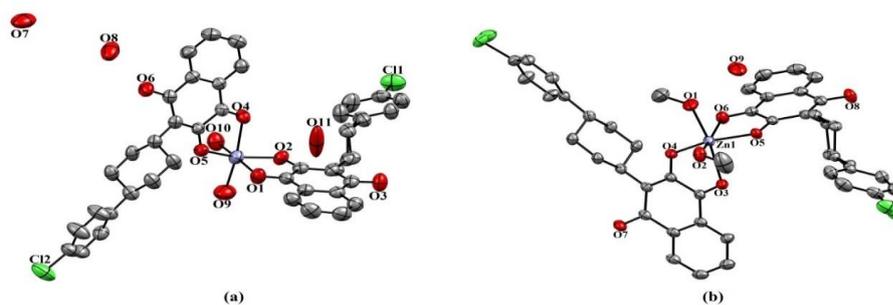
IV: Atribuições destacadas (cm ⁻¹)						RMN: Atribuições destacadas ¹ H e ¹³ C em DMSO-d ₆ (ppm)						
	IV					¹ H RMN				¹³ C RMN		
	O-H	C ₁ =O	C ₄ =O	C ₂ -O	(C ₂ -O)	H ₅	H ₈	H ₆	H ₇	C ₄ =O	C ₁ =O	C ₂ -O
ATV	3377	1660	1647	1369	1278	8,00	7,98	7,84	7,79	184,8	181,5	155,9
7	NA	1539	1653	1364	1283	7,93	7,85	7,77	7,61	187,87	182,83	163,8
Varição	-	(121)	(6)	(5)	(5)	(0,07)	(0,13)	(0,07)	(0,18)	(3,07)	(1,08)	(8,01)
8	NA	1526	1654	1363	1284	7,93	7,85	7,77	7,61	186,42	182,78	165,53
Varição	-	(134)	(7)	(6)	(6)	(0,07)	(0,13)	(0,07)	(0,18)	(1,62)	(1,03)	(9,74)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Nas análises dos espectros de ¹³C-RMN (ver **Tabela 9**) referente aos compostos **7** e **8**, observou-se uma variação significativa nos sinais correspondentes aos carbonos dos grupos funcionais C₁=O e C₂-O, resultando em valores de deslocamentos $\Delta\delta = 1,08$ e $1,03$ ppm para C₁=O e $8,01$ e $9,74$ ppm para C₂-O, respectivamente. Esses resultados sugerem que a ATV coordenou-se ao Zinco(II) por meio dos átomos de oxigênio ligados ao C₂ e C₁, demonstrando uma coordenação bidentada com o metal. Esses resultados corroboram com o descrito na literatura para outros complexos metálicos envolvendo ligantes naftoquinonas (OLIVEIRA, *et al.*, 2020; OLIVEIRA, *et al.*, 2021; LEITE, *et al.*, 2021).

Com o intuito de elucidar a estrutura dos compostos de zinco, utilizou-se a difratometria de raios X por monocristais (**Figura 43**, **Tabela 10**). As estruturas **7** e **8** apresentam um Zn(II) com geometria octaédrica distorcida, onde a ATV se coordena por quatro átomos de oxigênio e dois átomos de oxigênio provenientes de moléculas de água completam a coordenação, para o composto **7** e para o composto **8** metanol, formando uma configuração *cis*. Destaca-se que, embora os íons Zn(II) presentes nos compostos apresentem ambientes de coordenação diferentes, os parâmetros estruturais e as interações intermoleculares são semelhantes entre ambos. Na unidade assimétrica, são encontradas duas moléculas únicas de ATV e, após a análise, constatou-se que os compostos possuem as fórmulas [Zn(ATV)₂(H₂O)₂].3H₂O (**7**) e [Zn(ATV)₂(CH₃OH)₂].H₂O (**8**), tais resultados, concordam com a análise elementar realizada.

Figura 43 - Estruturas cristalinas dos complexos metálicos (**7** e **8**).



(a) $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**7**) e (b) $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**8**)

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Tabela 10 - Distâncias e ângulos de ligações selecionados para os complexos metálicos 7 e 8

Composto 7			
Zn1—O5	1,972 (3)	Zn1—O1	2,198 (4)
Zn1—O2	2,003 (3)	Zn1—O10	2,126 (4)
Zn1—O4	2,274 (4)	Zn1—O9	2,074 (5)
O5—Zn1—O2	154,46 (16)	O2—Zn1—O9	97,3 (2)
O5—Zn1—O4	76,23 (13)	O1—Zn1—O4	101,04 (15)
O5—Zn1—O1	86,53 (15)	O10—Zn1—O4	83,33 (16)
O5—Zn1—O10	96,31 (17)	O10—Zn1—O1	175,28 (17)
O5—Zn1—O9	101,5 (2)	O9—Zn1—O4	171,47 (19)
O2—Zn1—O4	87,47 (14)	O9—Zn1—O1	86,93 (19)
O2—Zn1—O1	77,32 (14)	O9—Zn1—O10	88,8 (2)
O2—Zn1—O10	101,24 (16)		
Composto 8			
Zn1—O5	1,965 (2)	Zn1—O6	2,281 (3)
Zn1—O4	1,945 (2)	Zn1—O2	2,087 (3)
Zn1—O3	2,295 (2)	Zn1—O1	2,074 (3)
O5—Zn1—O3	88,73 (10)	O6—Zn1—O3	106,36 (11)
O5—Zn1—O6	76,05 (10)	O2—Zn1—O3	84,71 (13)
O5—Zn1—O2	98,03 (12)	O2—Zn1—O6	167,10 (13)
O5—Zn1—O1	99,02 (14)	O1—Zn1—O3	169,14 (15)
O4—Zn1—O5	153,12 (11)	O1—Zn1—O6	83,03 (17)
O4—Zn1—O3	76,32 (9)	O1—Zn1—O2	86,66 (18)
O4—Zn1—O6	86,75 (11)	C29—O5—Zn1	120,6 (2)
O4—Zn1—O2	102,60 (13)	C3—O4—Zn1	120,9 (2)
O4—Zn1—O1	99,21 (15)	C4—O3—Zn1	109,4 (2)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

A análise elemental confirmou as fórmulas moleculares propostas para os complexos $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, validando assim a composição química esperada, conforme demonstrado na **Tabela 11**. Ademais, a condutividade molar dos complexos **7** e **8** foi mensurada em DMSO, obtendo-se os valores de 4,58 e 35,09 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2$

mol⁻¹, respectivamente. Tais resultados são indicativos da neutralidade dos complexos metálicos investigados, corroborando com achados anteriores relatados por (GEARY, 1971).

Tabela 11 - Análise elementar e condutividade molar para os complexos metálicos (7 e 8).

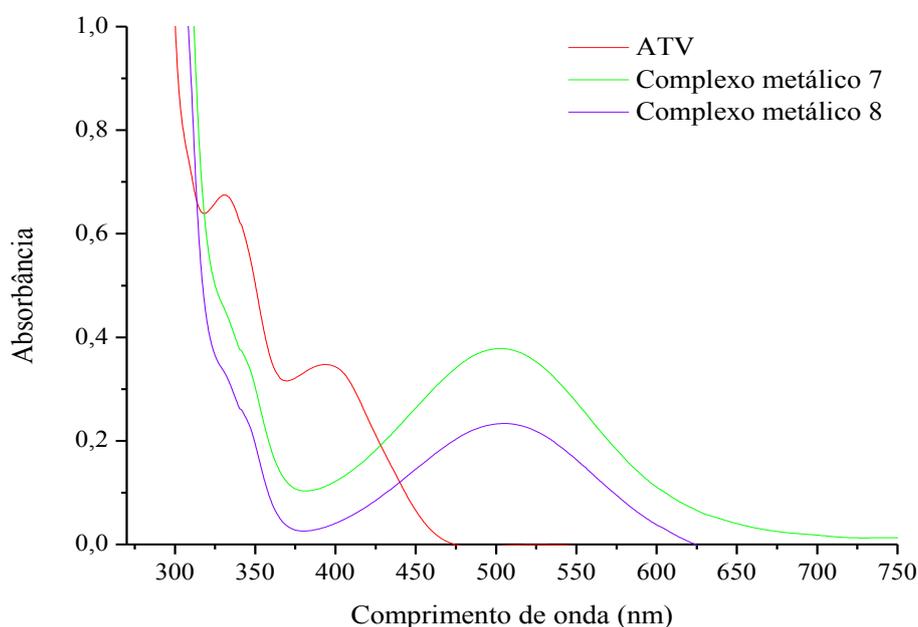
COMPOSTO	%C (%C*)	%H (%H*)	Condutividade molar 1º Dia	Condutividade molar 15º Dia
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]·3H ₂ O (7)	59,16 (59,54)	4,24 (5,18)	4,58	5,54
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂]·H ₂ O (8)	62,84 (59,85)	4,92 (5,23)	35,09	37,66

*CHN: %experimental (%calculado)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis dos complexos metálicos (7-8) revelam bandas intensas e alargadas, com picos de absorção em aproximadamente 488 nm, correspondente às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ provenientes dos anéis aromáticos do ligante. As análises comparativas dessas bandas em relação ao ligante livre revelam um deslocamento significativo, nos três compostos, reforçando a coordenação através desta técnica (Figura 44).

Figura 44 - Espectros na região do UV-Vis para os complexos metálicos (7 e 8) comparados à ATV.

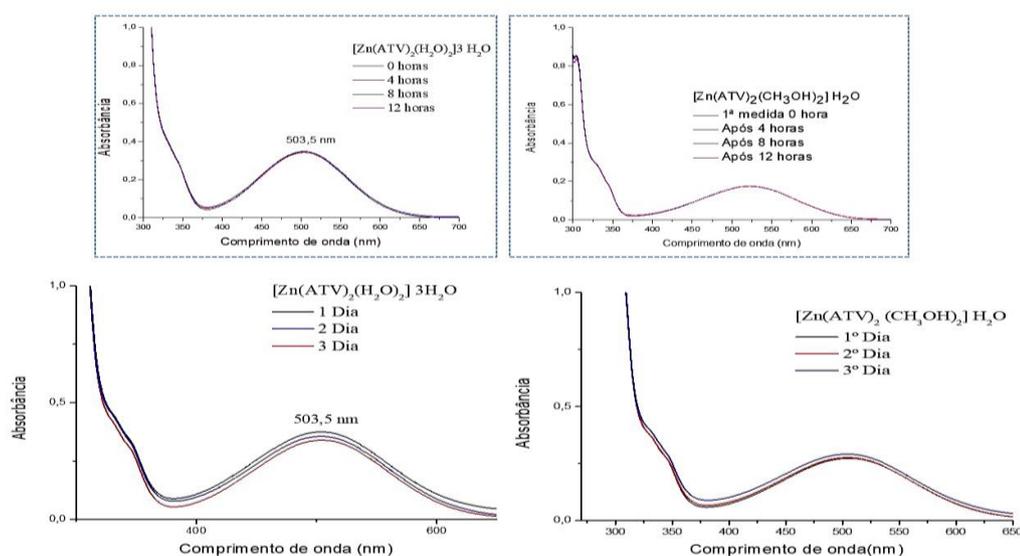


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Foi realizado o estudo da estabilidade química dos compostos [Zn(ATV)₂(H₂O)₂]·3H₂O (7) e [Zn(ATV)₂(CH₃OH)₂]·H₂O (8) em DMSO. Durante um período de, no mínimo 3 dias, a condutividade molar permaneceu estável, sugerindo que não houve mudanças significativas nos compostos (Tabela 11). Além disso, ao analisar os espectros eletrônicos na região do UV-Vis,

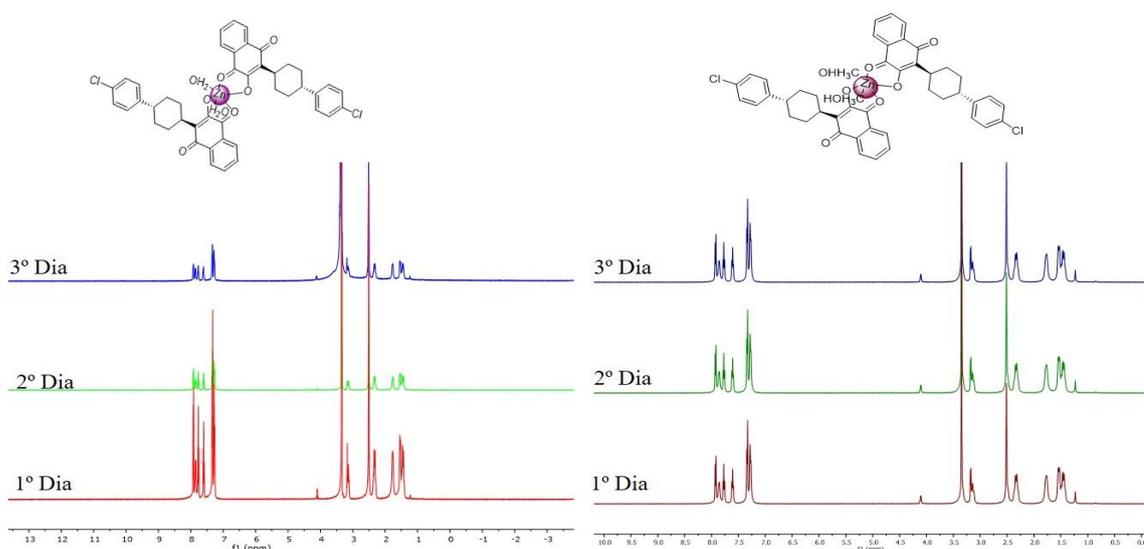
observamos uma estabilidade nos complexos metálicos por 72 horas (**Figura 45**). Os testes de estabilidade feitos por RMN de $\{^1\text{H}\}$ de todos os compostos (conforme mostrado na **Figura 46**), monitorados por até 3 dias, não apresentaram mudanças significativas nos sinais dos prótons do complexo metálico, comprovando a estabilidade do composto. Conclui-se, portanto, que os compostos avaliados mostraram estabilidade considerável nas condições experimentais testadas.

Figura 45 - Espectros dos complexos metálicos (**7 e 8**) por UV-Vis em DMSO durante o intervalo de 3 dias.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Figura 46 - Espectros dos complexos metálicos (**7 e 8**) por RMN em DMSO- d_6 durante o intervalo de 3 dias.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.2 AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO COM A FERRIPROTOPORFIRINA:

Diversos autores têm explorado a banda Soret em 402 nm como uma ferramenta poderosa para investigar a estrutura e as interações do heme com outros ligantes e proteínas. A posição e a forma da banda Soret são sensíveis a fatores ambientais, como pH, solvente e interações com outras moléculas. Isso torna a banda Soret uma sonda valiosa para monitorar alterações na estrutura e ambiente molecular do heme (EGAN, 1994; EGAN, 2006; EGAN, 2008; MILANI, J. *et al.*, 2016; OLAFUYI, T. A. *et al.*, 2021).

Essa banda é atribuída à absorção eletrônica de transições π - π^* na porfirina, que é o grupo cromóforo central do heme. A absorção na banda Soret é resultado das transições eletrônicas dos elétrons π dos orbitais ligantes para os orbitais antiligantes π^* da porfirina, gerando uma forte absorção devido à natureza altamente conjugada dos elétrons na molécula (EGAN, 2006). A espectroscopia de absorção na região da banda Soret tem sido amplamente utilizada em estudos bioquímicos e biofísicos para:

- Determinar a concentração de heme: A intensidade da banda Soret é diretamente proporcional à concentração de heme presente em uma solução, permitindo a quantificação desse cromóforo em amostras biológicas (HOPP, 2020).
- Estudar a estrutura do heme em diferentes estados de oxidação: A posição da banda Soret pode variar dependendo do estado de oxidação do heme (ferroso, ferrirrico), fornecendo informações sobre sua valência e coordenação (BERTINI, *et al.*, 2007).
- Investigar a interação do heme com ligantes e proteínas: Mudanças na posição e largura da banda Soret podem indicar a presença de ligantes coordenados ou alterações no ambiente químico do heme em resposta a sua interação com proteínas e outras moléculas biológicas (VOS, 2008; HOPP, 2020).
- Estudar a atividade de enzimas contendo heme: A análise da banda Soret em enzimas heme-proteicas é valiosa para investigar a ativação, reatividade e cinética catalítica dessas enzimas (MAINES, 1977; MAINES, 1988; GALBRAITH, 1999).
- Monitorar processos redox: A espectroscopia da banda Soret pode ser utilizada para acompanhar reações redox envolvendo o heme, fornecendo informações sobre a transferência de elétrons e mudanças no estado de oxidação do íon ferroso/ferrirrico (ZHANG, 2008. KE, *et al.*, 2014).

No contexto do parasita *Plasmodium*, o agente causador da malária, é altamente dependente do heme como cofator e fonte de ferro para a replicação e sobrevivência dentro dos eritrócitos (glóbulos vermelhos). Durante o ciclo de vida do parasita, a hemoglobina é

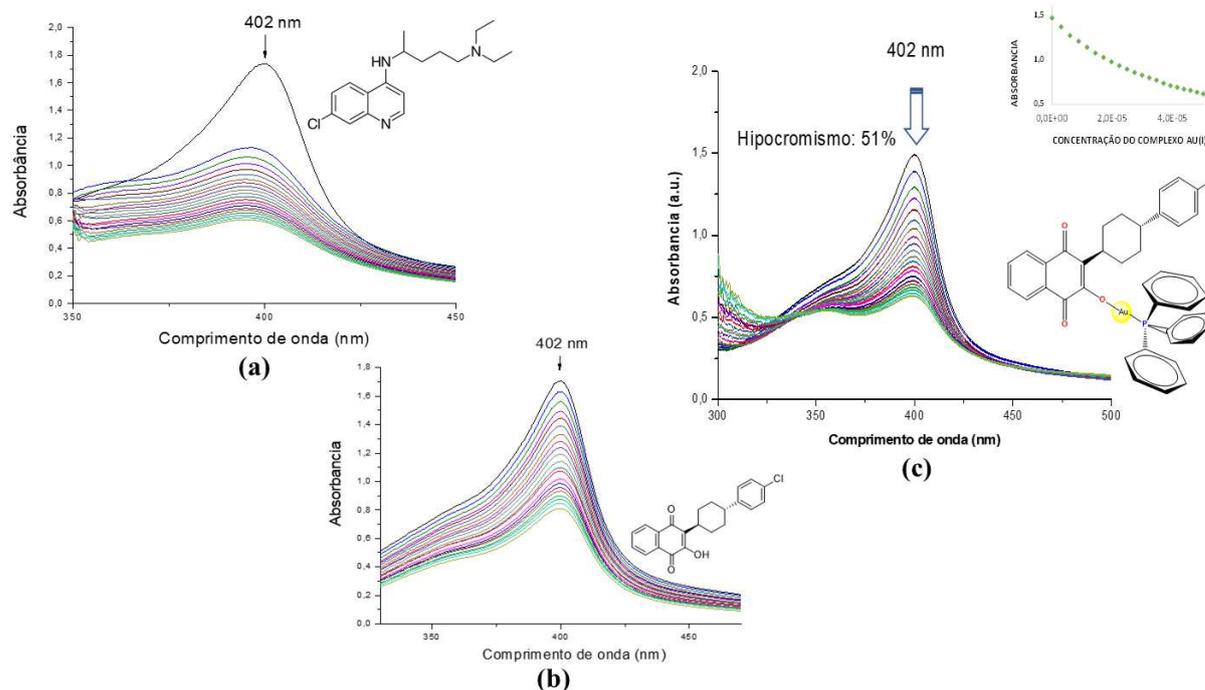
degradada no interior dos eritrócitos infectados, liberando grandes quantidades de heme (CLARK, *et al.*, 2014). O heme livre é tóxico para o *Plasmodium*, pois pode gerar estresse oxidativo e danificar componentes celulares essenciais, como membranas e proteínas. No entanto, o parasita possui uma estratégia evolutiva única para lidar com o heme tóxico. Ele sequestra o heme livre, convertendo-o em cristais de hemozoína no interior do parasita, evitando assim seus efeitos tóxicos (FRANCIS, *et al.*, 1997; EGAN, 2008).

Fármacos que interferem com a formação dos cristais de hemozoína têm sido estudados como possíveis candidatos para tratamento da malária, visando desestabilizar o sequestro do heme e, assim, aumentar o estresse oxidativo e a toxicidade do heme livre para o parasita.

Diante disso, foi feita a avaliação da interação dos complexos metálicos obtidos ao longo deste trabalho com a Fe(III)PPIX utilizando para isso a espectroscopia de absorção na região do UV-Vis. Essa técnica permitiu observar as possíveis mudanças nos espectros, na qual acompanhou-se a banda Soret em 402 nm, destacando-se a diminuição na intensidade da banda (hipocromismo, independente do efeito de diluição), como pode ser visto nos espectros obtidos para a titulação feita com a cloroquina, Atovaquona e o complexo metálico **1** (Figura 47) e para os demais complexos metálicos (ver Apêndice 10).

Também foi possível calcular a constante de interação com a ferriprotoporfirina, que se encontra na Tabela 12. Com base nos dados dessa tabela, é possível observar que todos os complexos metálicos, independente do metal, interagem com a Ferriprotoporfirina de maneira semelhante ao fármaco que o origina e comparável com os antimaláricos já conhecidos, como cloroquina e amodiaquina. O composto ([Ag(ATV)(PPh₃)₂]) apresentou valor de Log K mais próximo ao encontrado para a cloroquina enquanto que os compostos [Au(ATV)(PPh₃)]·2 H₂O e [Ag(ATV)] estão mais comparáveis ao log K da amodiaquina. Já os compostos [Cu(ATV)(PPh₃)₂], [Cu(ATV)₂(H₂O)₂] e [Cu(ATV)₂] exibiram valores próximos ao da Atovaquona.

Uma vez que os compostos interagem com a Fe(III)PPIX, poderia se sugerir que eles provavelmente terão a capacidade de inibir a formação da hemozoína, assim como os fármacos cloroquina e amodiaquina, reportados na literatura (COLE *et al.*, 1999; EGAN, 2008; COMBRINCK *et al.*, 2013). Portanto fez-se necessário realizar o teste qualitativo de inibição da formação da β-hematina (análogo sintético da hemozoína) desses complexos metálicos e do fármaco em estudo.

Figura 47 - Espectros na região do UV-Vis dos compostos com a ferriprotoporfirina.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Tabela 12 - Constante de interação dos compostos com a ferriprotoporfirina.

COMPOSTO	LOG K	HIPOCROMISMO
AQ	4,35 ± 0.01	59%
CQ	4,78 ± 0.01	63%
ATV	3,64 ± 0.10	42%
[Au(ATV)(PPh ₃)] ₂ H ₂ O (1)	4,33 ± 0.01	51%
[Ag(ATV)(PPh ₃) ₂] (2)	4,46 ± 0.05	32%
[Ag(ATV)] (3)	4,12 ± 0.02	43%
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4)	3,97 ± 0.02	41%
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)	3,77 ± 0.03	41%
[Cu(ATV) ₂] (6)	3,96 ± 0.01	38%
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]·3H ₂ O (7)	4,14 ± 0.02	59%
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂]·H ₂ O (8)	4,68 ± 0.02	64%

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

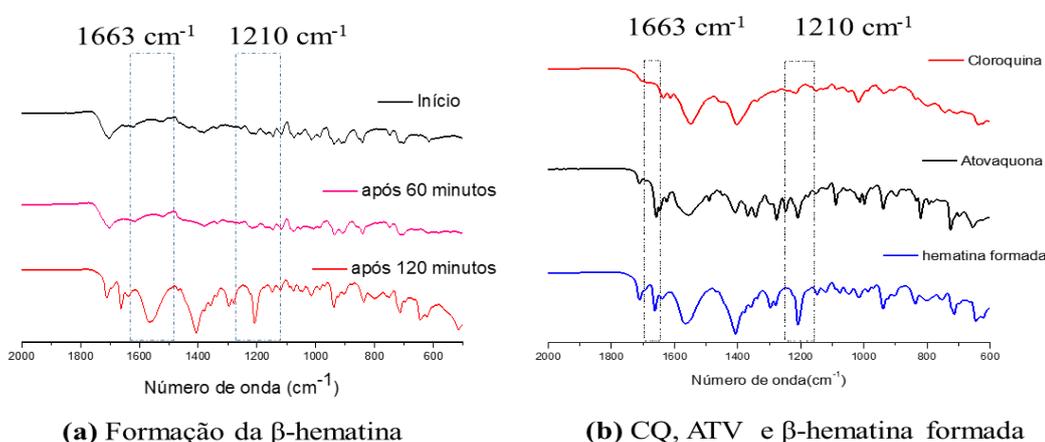
7.2.1 DETERMINAÇÃO QUALITATIVA DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DA B-HEMATINA:

Ao longo desse experimento foi possível observar se ocorre a inibição da β -hematina, que é um dímero da ferritoporfirina, onde os grupos propionato ionizados da Fe(III)PIX interagem entre si formando a β -hematina. Tal formação é evidenciada pelo surgimento (após 120 minutos de início do experimento, **(Figura 48 a)** de duas bandas no infravermelho: uma em 1663 cm^{-1} referente ao estiramento (C=O) e outra em 1210 cm^{-1} referente ao estiramento C-O do grupo carboxilato coordenado ao Fe(III) (EGAN, ROSS, ADMAS, 1994).

Desse modo, o experimento foi feito para avaliar se os complexos M-ATV apresentam a capacidade de inibir a formação da β -hematina, assim como o fármaco que os originam.

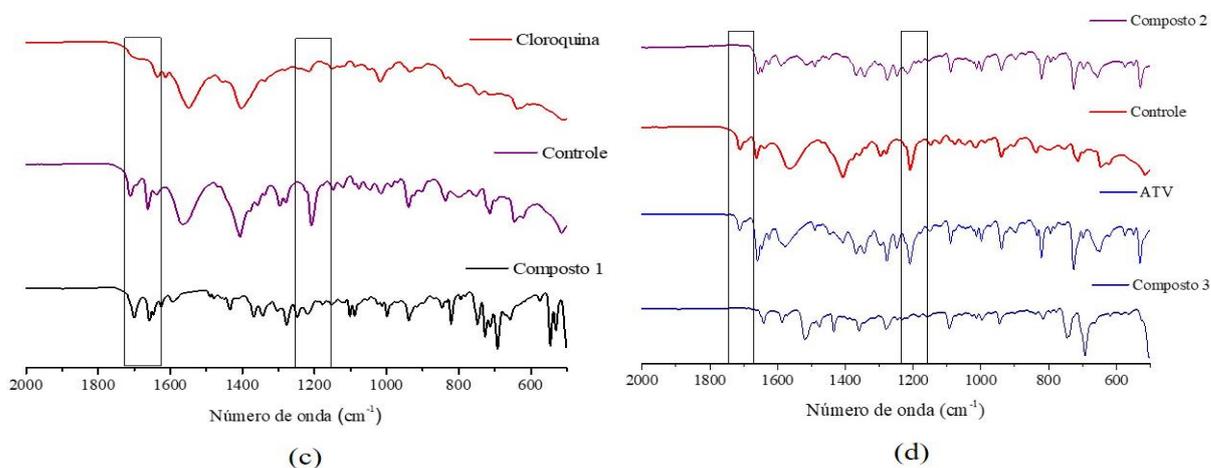
Os espectros de absorção vibracional do infravermelho obtidos para o ligante Atovaquona, foram comparados a uma amostra controle (sem presença de fármaco) e com a cloroquina (controle positivo) **(Figura 48 b)**. Na amostra controle é possível observar claramente a presença das bandas em (1663 cm^{-1}) e em (1210 cm^{-1}) indicando a formação da β -hematina, conforme esperado. Já para a cloroquina as bandas mencionadas não foram observadas, confirmando a sua capacidade de inibir a formação da β -hematina. No que diz respeito a Atovaquona as bandas são observadas, indicando que apesar do fármaco interagir com a ferritoporfirina, ele não inibe a formação da β -hematina. Porém, faz-se necessário a confirmação de tal informação por meio de uma avaliação quantitativa de tal capacidade de inibição.

Figura 48 - Espectros na região do IV demonstrando **(a)** formação da β -hematina e **(b)** avaliação da CQ e ATV comparados à hematina já formada.



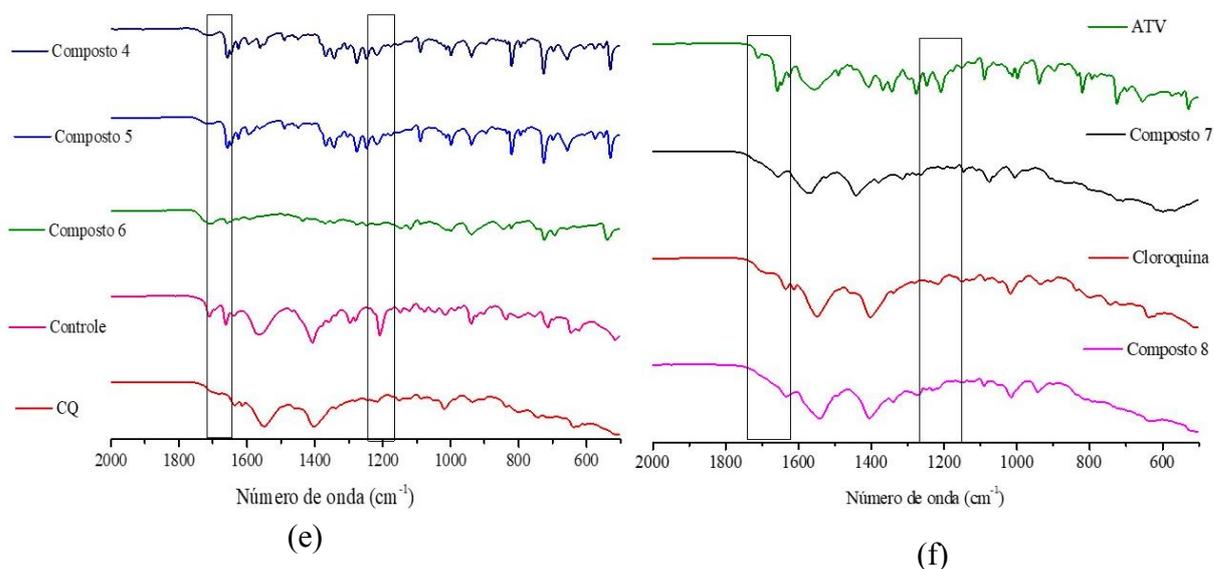
Foi adotado o mesmo procedimento para análise dos metalofármacos derivados da Atovaquona e os resultados foram distintos dependendo do composto avaliado. Os complexos de prata (**2 e 3 Figura 49 d**) exibiram a capacidade de inibir a formação da β -hematina, a qual não foi observada no espectro do composto de origem, sugerindo um perfil de inibição semelhante para o complexo de cobre (**4 Figura 50 e**) e os compostos de zinco (**7 e 8 Figura 50 f**). Por outro lado, o composto de ouro (**1, Figura 49 c**) e o de cobre (**5, Figura 50 e**) não demonstraram a capacidade de inibir a formação da β -hematina, apesar de apresentarem algumas bandas destacadas no espectro. As **Figuras 49 e 50** a seguir demonstram os resultados obtidos.

Figura 49 - Espectros na região do IV para os complexos metálicos (**c**) composto de ouro (**1**), (**d**) compostos de prata (**2-3**)- avaliação da inibição da formação da β -hematina.



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 50 - Espectros na região do IV para os complexos metálicos (**e**) compostos de cobre (**4-6**), (**f**) compostos de zinco (**7-8**)- avaliação da inibição da formação da β -hematina.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.2.3 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA INIBIÇÃO DA FORMAÇÃO DA β -HEMATINA EM TAMPÃO (IC_{50}).

Para confirmar os resultados qualitativos anteriores, uma determinação por meio do cálculo da concentração necessária para 50% de inibição da formação da β -hematina (IC_{50}), realizado usando o método relatado por Dominguez (DOMINGUEZ *et al.*, 2005).

Verificou-se que a cloroquina inibiu a formação de β -hematina (IC_{50} = 0,86 mM valor encontrado), conforme descrito na literatura em vários trabalhos previamente relatados (IC_{50} = 0,40 mM valor relatado para CQ e 0,69 mM para CQDF) (BIOT *et al.*, 2012; MACEDO *et al.*, 2016).

Os resultados referentes aos valores de IC_{50} de ATV e dos complexos metálicos indicaram que, nas concentrações testadas, esses compostos não possuem a habilidade de inibir a formação da β -hematina. Acredita-se que os valores estejam acima de 10 mM, o que é considerado elevado para a inibição da formação de β -hematina. Sendo assim, constata-se que esse não é o alvo parasitário principal para a atividade antimalárica apresentada por esses compostos.

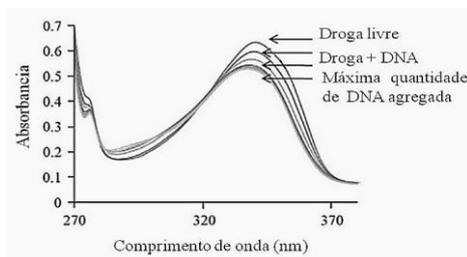
7.3 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM O DNA

7.3.1 Titulação espectrofotométrica

Uma maneira eficaz de avaliar as interações metal-ligante com o DNA é monitorar os distúrbios causados na região de transferência de carga metal-ligante (MLCT) ou intraligante. Este teste é realizado mediante adição de alíquotas sucessivas de solução de DNA, tal método é denominado como titulação espectroscópica (XIAO-HUA, *et al.*, 2001). Essa técnica permite observar as possíveis mudanças nos espectros, devido às variações dos elétrons não ligantes (n) e (π) ao estado excitado π^* observando-se geralmente deslocamentos para comprimentos de onda maiores (deslocamento batocrômico), e diminuição na intensidade da banda (hipocromismo, independente do efeito de diluição) como se observa no exemplo da **Figura 51**. Além de extrair informações qualitativas a partir dos espectros, há uma oportunidade de calcular as constantes de interação (K_b) entre o complexo e o DNA. Esse valor é diretamente proporcional à força da interação, além de possibilitar a proposição de modelos de interação por meio da conjugação de outras metodologias. Com isso, é possível obter resultados ainda

mais precisos e avançados sobre a interação complexo/DNA (NAVARRO *et al.*, 2011; VILLARREAL,2013).

Figura 51 - Espectro de absorção na região do UV-Visível onde se observa os deslocamentos batocrômicos e hipocromismo incorridos pela interação do complexo $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ com o DNA.



Fonte: NAVARRO *et al.*, 2011; VILLARREAL, 2013.

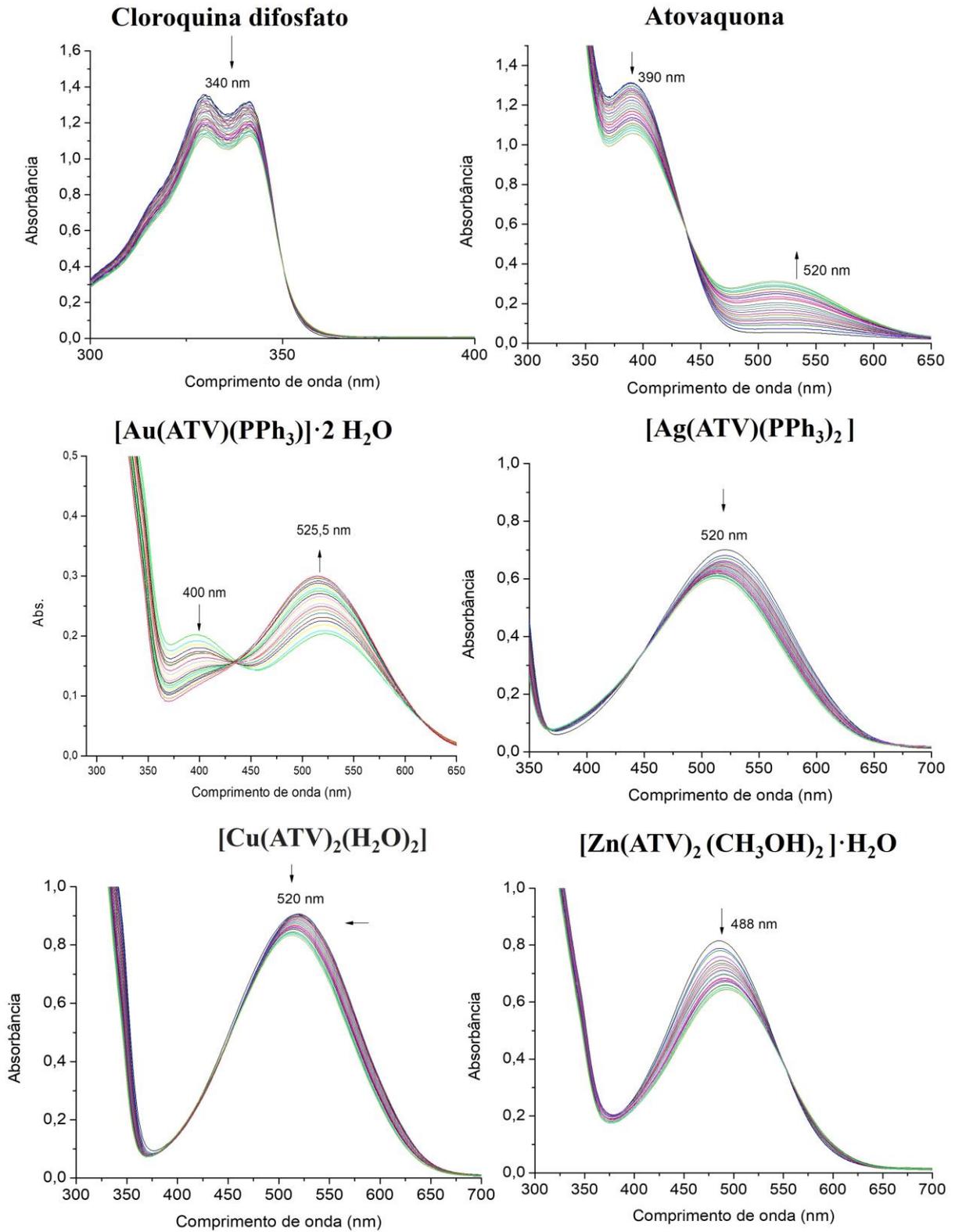
Neste estudo, foi possível observar que os complexos Metal-ATV apresentam dois picos de absorção entre 390 e 520 nm em seus espectros eletrônicos. Constatamos também que há um efeito hipocrômico na absorção quando a concentração de DNA é aumentada através da adição de alíquotas, conforme exemplificado na **Figura 52** e **Tabela 13**, os demais podem ser observados no **Apêndice 11**. Esse fenômeno se deve às alterações na energia de transição eletrônica e na intensidade de absorção causadas pelas interações entre os complexos e o DNA, indicando a existência de interações reversíveis dos complexos metálicos com o CTDNA.

Tabela 13 - Valores obtidos para a constante de interação composto-DNA.

Composto	K	% Hipocromismo
Cloroquina Difosfato	2,00E+04	18.1
Cloroquina Base livre	8,57 E+05	14.9
Atovaquona	1,47E+04	17.4
$[\text{Au}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1)	2,43E+04	50.7
$[\text{Ag}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (2)	1,15E+05	9.1
$[\text{Ag}(\text{ATV})]$ (3)	1,70E+05	18.3
$[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (4)	5,00E+04	12.2
$[\text{Cu}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (5)	4,00E+04	23.9
$[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (6)	1,00E+04	15.7
$[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (7)	3,09E+05	10.5
$[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8)	9,39E+04	10.6

Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Figura 52 - Espectros na região do UV-Vis para os fármacos CQ, CQDF, ATV e alguns dos complexos metálicos sintetizados em presença de DNA.



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

Destacando que os valores das constantes obtidos são similares ou superiores aos obtidos para a CQDF e CQ base livre. Com base nas discussões relatadas na literatura, acredita-se que há uma interação reversível entre os complexos metálicos e o CT-DNA, regida pela planaridade da ATV, a qual pode intercalar dentro dos pares de bases do DNA.

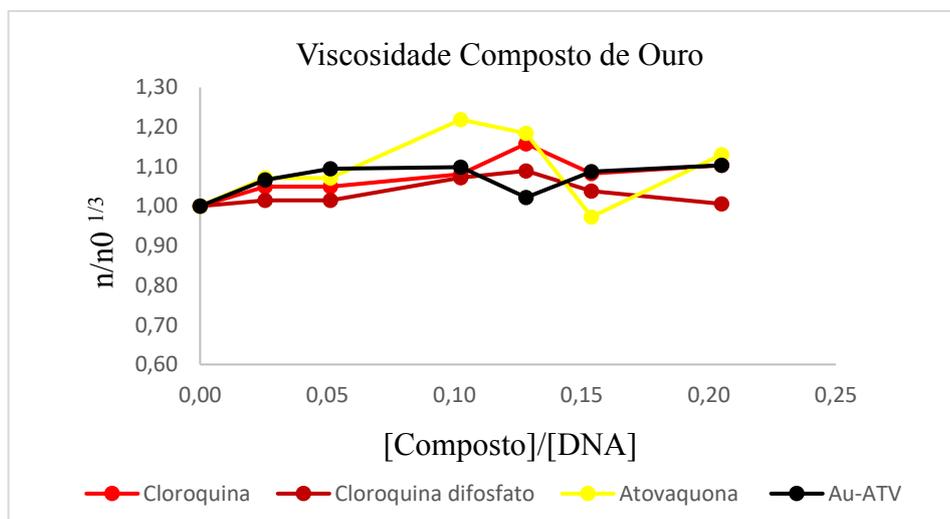
7.3.2 Viscosidade

A sensibilidade da técnica de viscosidade às alterações da dupla hélice do DNA tem sido amplamente valorizada como um dos meios mais precisos para identificar os modos de interação intercalativos e não-intercalativos entre complexos metálicos e o DNA em solução. Por exemplo, no caso da interação por intercalação, a acomodação do composto provoca o afastamento dos pares de bases, resultando em um aumento na viscosidade do material genético. Já compostos que interagem com os sulcos do DNA provocam pouca ou nenhuma distorção na estrutura, causando apenas pequenas variações na viscosidade relativa. Além disso, existem casos em que a presença de um agente condensante ou uma interação covalente causam a diminuição da viscosidade do DNA (KELLETT *et al.*, 2019). Diante disso, optamos por utilizar esta abordagem para a avaliação da interação de nossos compostos com o DNA.

Neste estudo, analisamos a relação entre a concentração de cloroquina base livre, atovaquona e seus derivados metálicos (**Figura 53, Apêndice 12**) e a viscosidade relativa do CT-DNA. Observamos que a viscosidade relativa do CT-DNA aumentou de forma proporcional à relação [composto]/[DNA] para a cloroquina, que é um intercalador clássico conhecido por afetar a viscosidade relativa do DNA, assim como o brometo de etídio (KELLETT *et al.*, 2019). Com base nesses resultados, podemos concluir que a cloroquina atua de fato como um intercalador, o que é consistente com estudos anteriores que indicaram a capacidade da cloroquina livre se intercala ao DNA (COLINA-VEGAS *et al.*, 2015).

Verificou-se que os complexos metálicos testados tiveram um pequeno aumento na viscosidade relativa do CT-DNA, que foi semelhante aos efeitos observados com a cloroquina e a cloroquina difosfato. Estes resultados sugerem que estes compostos, mesmo que aumento da viscosidade não seja tão significativo, também possam funcionar como agentes intercaladores, alongando a hélice dupla do DNA através da sua intercalação entre os pares de bases nitrogenadas.

Figura 53 - Gráfico obtido da viscosidade relativa do DNA para CQ, CQDF, ATV e o complexo metálico (1) (Au-ATV).



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023.

7.4 AVALIAÇÃO DE INTERAÇÃO/REATIVIDADE COM A GLUTATIONA

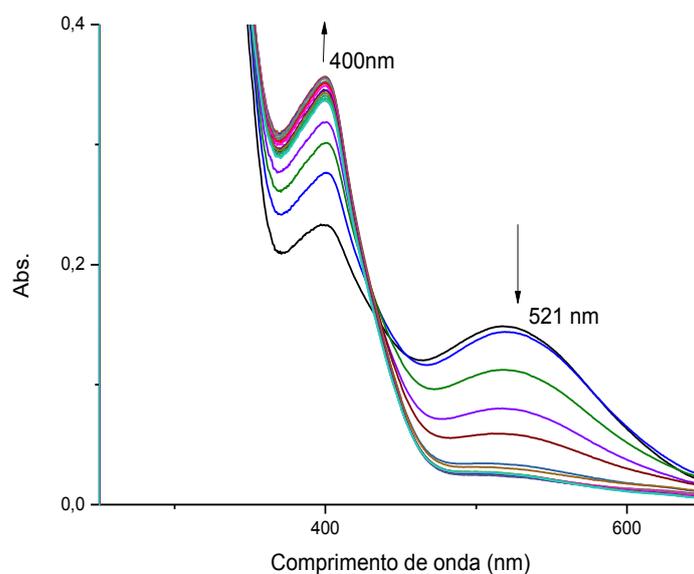
7.4.1 Estudo por titulação espectrofotométrica

Conforme discutido na introdução, o sistema glutaciona é crucial para a sobrevivência do plasmódio. O NADPH atua como doador de elétrons, enquanto a glutaciona do parasito é altamente ativa tanto no citosol quanto no apicoplasto. A forma reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) da glutaciona são responsáveis por desintoxicar espécies reativas de oxigênio, crucial para manter o parasita vivo (KASOZI *et al.*, 2013). Nesse contexto, o composto de ouro foi avaliado para verificar sua interação e reação com a glutaciona reduzida (GSH).

Os resultados obtidos com os testes realizados são bastante interessantes (**Figura 54**). Ao adicionar a glutaciona à solução do composto de ouro Au(I)-ATV, observou-se uma mudança significativa na coloração e um deslocamento da banda no espectro UV-Vis. Isso sugere uma interação entre a glutaciona e o composto de ouro. Além disso, ao adicionar alíquotas sucessivas de glutaciona à solução do composto áurico, foi possível obter um espectro de UV-Vis que indicou hipocromismo de 82,71%. O valor obtido de Kb (constante de associação) pelo método de Neighbor-exclusion foi de $4,00 \times 10^{-7}$, o que sugere uma forte interação entre a glutaciona e o composto de ouro.

É importante ressaltar que o uso desse método fornece apenas informações preliminares e não conclusivas sobre a atividade do composto com a enzima. Outras análises e experimentos mais detalhados são necessários para uma avaliação completa da interação e atividade do composto com a glutatona.

Figura 54 - Espectro na região do UV-Vis do complexo metálico (**1**) com a Glutaciona.



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.5 ENSAIOS BIOLÓGICOS *IN VITRO* EM PARASITAS DO GÊNERO *PLASMODIUM*

A atividade antiparasitária dos complexos metálicos (**1-8**) foi avaliada frente a cepas de *Plasmodium falciparum* sensíveis (**3D7**) e resistentes (**W2**) à cloroquina (**Tabela 14**). Também foi determinada a atividade citotóxica desses complexos metálicos em células de mamíferos contra macrófagos **J774** e células hepato celulares **HepG2**.

A análise da citotoxicidade dos complexos em células de mamíferos, foi realizada utilizando tanto a linhagem **J774** (uma linhagem de células de macrófagos não cancerosos), quanto a **HepG2** (células de câncer hepático que podem ser potenciais hospedeiros para esporozoítos), sob as mesmas condições utilizadas para a avaliação da atividade antimalárica. A toxicidade foi testada de modo paralelo às drogas antimaláricas estabelecidas, sendo a **ATV** a droga parental representativa, enquanto a doxorubicina foi utilizada como a droga citotóxica padrão (**Tabela 14**).

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 14**, verificou-se que todos os complexos metálicos estudados demonstraram atividade antimalárica, incluindo cepas *P. falciparum*, resistentes à cloroquina, assim como a molécula original ATV. É importante destacar que, em comparação com a doxorrubicina, nenhum composto apresentou grau de citotoxicidade tão elevado. Os compostos de ouro **1** e prata **2**, foram ligeiramente mais citotóxicos do que a ATV. Por outro lado, os complexos de cobre (**4** e **5**) e zinco **8** mostraram níveis semelhantes de citotoxicidade em relação à ATV.

Tabela 14 - Citotoxicidade em células de mamíferos e atividade antiparasitária em estágios sanguíneos assexuados de *P. Falciparum*.

COMPOSTO	Células de mamífero, CC ₅₀ (± S.E.M) µM [^a]		<i>P. falciparum</i> , IC ₅₀ (±S.E.M) nM [^b]	
	J774	HepG2	3D7	W2
Atovaquona (ATV)	19,8±1,6	32,4±4,8	2,4 ± 1,2	2,1 ± 0,9
Cloroquina (CQ)	50,5±8,9	~ 80	23,8 ± 5,5	526 ± 126
[Au(ATV)(PPh ₃) ₂ ·2H ₂ O] (1)	10,8±3,4	8,9±2,7	8,1 ± 2,7	5,2 ± 2,2
[Ag(ATV)(PPh ₃) ₂] (2)	9,5±2,2	14,6±0,91	30,5 ± 9,7	26,5 ± 7,8
[Ag(ATV)] (3)	5,9±1,0	5,3±0,9	3,0 ± 2,1	2,1 ± 0,25
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4)	36,1±3,9	44,3±7,7	30,7 ± 10,7	26,3 ± 6,9
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)	30,9±5,2	42,4±4,8	15,8 ± 4,4	19,4 ± 5,0
[Cu(ATV) ₂] (6)	14,7±2,8	27,8±3,6	5,0 ± 2,7	3,3 ± 0,9
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] · 3H ₂ O (7)	5,5±1,1	14,0±1,6	9,2 ± 5,1	7,1 ± 2,1
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂] · H ₂ O (8)	18,1±1,2	34,2±2,0	7,6 ± 3,3	8,2 ± 1,6
Doxorrubicina	0,44±0,31	< 0,12	ND	ND

^[a] Os valores são a concentração citotóxica de cinquenta por cento (CC₅₀) ^[b] Os valores são a concentração inibitória de cinquenta por cento (IC₅₀) e expressos como valores médios ± erros padrão das médias de três experiências (cada concentração em triplicado). ^[a,b] Determinado após 72 h de incubação da droga. J774, linhagem de macrófagos murinos; HepG2, linhagem de carcinoma hepatocelular humano. 3D7 = estirpe de parasita sensível a CQ; W2 = estirpe de parasita resistente a CQ.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

7.6 TESTES DE CITOTOXICIDADE *IN VITRO* DE CÉLULAS TUMORAIS

As naftoquinonas se mostraram como moléculas altamente versáteis, proporcionando inúmeras possibilidades de uso. Por meio de pesquisas e estudos, suas propriedades antimicrobianas, antifúngicas, antivirais e antiprotozoárias foram identificadas com efetividade. Na medicina tradicional, destaca-se sua utilização em plantas encontradas principalmente na Ásia (China) e América do Sul, onde é comum sua utilização no tratamento de diversos tipos de câncer. A ampla gama de aplicações das naftoquinonas comprova a relevância dessa

molécula no desenvolvimento de novas terapias e tratamentos para a saúde humana (BABULA *et al.*, 2009; VAVERKOVA *et al.*, 2014).

Contudo, tendo em vista os resultados promissores de interação com o DNA, decidiu-se expandir as pesquisas e realizar testes biológicos em células cancerígenas sob a parceria da Profa. Dra. Heveline Silva, da UFMG. O objetivo era avaliar a eficácia dos compostos estudados, ATV e complexos metálicos **1-8**, na determinação da concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (IC_{50}) em diferentes linhagens de câncer e uma linhagem de células normais. Na **Tabela 15**, é possível visualizar os resultados obtidos por meio deste experimento.

Tabela 15 - IC_{50} - Concentração Inibitória de 50% ($\mu M \pm SD^*$) da viabilidade celular para os compostos avaliados em células tumorais e normais.

COMPOSTOS	CÉLULAS TUMORAIS IC_{50} ($\mu M \pm SD$) *				CÉLULA NÃO-TUMORAL IC_{50} ($\mu M \pm SD$) *
	4T1	IS	CT26.WT	IS	BHK-21
ATV	25,9 \pm 7,2	2,5	25,6 \pm 2,5	2,5	65,1 \pm 49,4
[Au(ATV)(PPh ₃) ₂]·2H ₂ O (1)	6,3 \pm 1,4	1,4	2,6 \pm 0,5	3,3	8,7 \pm 1,7
[Ag(ATV)(PPh ₃) ₂] (2)	2,5 \pm 0,1	0,9	2,4 \pm 0,1	0,9	2,2 \pm 0,1
[Ag(ATV)] (3)	19,0 \pm 0,3	1,0	22,1 \pm 0,6	0,8	18,5 \pm 3,5
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4)	49,3 \pm 3,9	0,5	32,1 \pm 3,4	0,8	25,0 \pm 5,8
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)	10,3 \pm 1,1	0,7	6,8 \pm 1,5	1,1	7,2 \pm 1,6
[Cu(ATV) ₂] (6)	9,5 \pm 1,5	0,9	6,0 \pm 0,4	1,4	8,1 \pm 1,1
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]·3H ₂ O (7)	16,2 \pm 6,1	0,8	10,6 \pm 3,6	1,2	12,6 \pm 4,8
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂]·H ₂ O (8)	24,1 \pm 12,9	2,0	48,8 \pm 23,2	1,0	48,0 \pm 32,0
CISPLATINA	6,2 \pm 2,5	2,9	5,0 \pm 1,7	3,6	18,1 \pm 10,9

4T1: Células de Carcinoma Mamário **CT26.WT**: Célula de câncer colorretal.

*SD: Desvio padrão; Quadruplicata de dois experimentos independentes.

IS: Índice de seletividade; calculado pela razão entre os IC_{50} da célula normal e da tumoral.

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Com base nos dados obtidos, observamos que os complexos metálicos analisados apresentaram maior citotoxicidade em células tumorais do que o ligante isolado. O composto **1** de Ouro(I)-ATV se destacou ao apresentar resultados notáveis de IC_{50} de 6,3 μM para a linhagem 4T1 (células de Carcinoma Mamário) e ainda mais expressivo, IC_{50} de 2,6 μM para a CT26.WT. Estes valores mostram uma capacidade inibitória de 50% de viabilidade celular superior ao reportado para a cisplatina em relação à linhagem CT26.WT (célula de câncer colorretal). Além disso, seu índice de seletividade de 3,3 confirma sua especificidade para

células tumorais. Conclui-se, portanto, que o composto de Ouro(I)-ATV possui grande potencial no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas

Dentre os derivados metálicos, o composto de prata $[\text{Ag}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**) se destacou como o mais citotóxico, apresentando valores de IC_{50} de 2,5 μM e 2,4 μM para as linhagens celulares 4T1 e CT26.WT, respectivamente, além de um índice de seletividade de 0,9 para ambas as linhagens. No entanto, é importante ressaltar que esse composto também apresentou toxicidade em células normais, com um IC_{50} inferior ao reportado para a cisplatina.

Os resultados obtidos a respeito dos complexos de cobre, demonstram que o composto $[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (**6**) apresentou maior citotoxicidade em células cancerígenas, com IC_{50} de 9,5 μM para 4T1 e 6,0 μM para CT26.WT, destacando-se como mais eficiente em relação ao ligante. Já em relação aos complexos de zinco(II), o complexo $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**8**) mostrou menor citotoxicidade em células não tumorais e, em células de carcinoma mamário, também apresentou um IC_{50} inferior ao da Atovaquona. Em resumo, nossos resultados reforçam o potencial dos complexos metálicos como agentes antitumorais, como compostos promissores para estudos futuros.

7.7 ESTUDO DE LIPOFILICIDADE

Durante esta pesquisa, empregou-se um método tradicional para mensurar a lipofilicidade dos compostos por meios experimentais. Tal avaliação consistiu no cálculo dos valores de log, obtidos a partir da razão entre as concentrações de suas fases orgânicas e aquosas, conforme estabelecido por PYKA (2006).

Para que um medicamento seja absorvido pelas membranas biológicas, ele precisa apresentar uma solubilidade aquosa moderada e não ser nem lipofílico demais, nem hidrófilo demais. As drogas lipofílicas, por exemplo, precisam ser quebradas em moléculas menores para que possam ser absorvidas no intestino e circularem pelo sangue até alcançarem o tecido desejado. No entanto, o excesso desses medicamentos pode levar a um aumento da toxicidade, especialmente a neurotoxicidade.

Já as drogas hidrofílicas podem ser eliminadas facilmente pelos rins ou precisam atravessar a membrana celular para serem captadas pela célula. O problema é que, em excesso, elas podem ficar retidas nos espaços aquosos dentro da célula, o que não é ideal. Portanto, a melhor opção é encontrar um equilíbrio entre propriedades lipofílicas e hidrofílicas para que o medicamento possa ser absorvido pelas membranas biológicas e circular pelo corpo sem causar danos (SMIT *et al*, 2014).

Foram analisados os logs D dos complexos metálicos em pH 5, e todos apresentaram valores negativos. A única exceção foi o composto **5**. Esta é uma característica compartilhada pelos fármacos já conhecidos, tais como a cloroquina base livre, a cloroquina difosfato e a amodiaquina. De acordo com a explicação de WARHURST (2003), esse valor negativo é resultado da captura do fármaco (que agora está desprotonado) no lisossomo.

O registro do coeficiente de distribuição em pH 7,4 fornece informações cruciais sobre as potenciais capacidades de transferência de membrana dessas drogas. Os compostos **2,4,5,6** e **7** apresentaram um log D positivo, o que indica que têm propensão a atravessar a membrana celular de forma eficiente, similar à cloroquina e amodiaquina. No entanto, a ATV e os compostos **1,3** e **8** apresentaram um log D negativo, sugerindo um caráter mais hidrofílico e menos propenso a atravessar a membrana celular, o que é reflexo do comportamento da cloroquina difosfato, esses dados podem ser consultados na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Coeficientes de Distribuição/ Partição (Log D).

COMPOSTO	Log D (pH=5)	Log D (pH=7)
CQ	-1,25	0,98
CQDF	-3,35	-0,48
AQ	-1,15	1,49
ATV	-1,17	-1,15
[Au(ATV)(PPh ₃) ₂]·2H ₂ O (1)	-1,87	-1,71
[Ag(ATV)(PPh ₃) ₂] (2)	-2,12	0,08
[Ag(ATV)] (3)	-2,50	-4,38
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂] (4)	-5,18	1,06
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂] (5)	0,57	0,36
[Cu(ATV) ₂] (6)	-5,05	0,53
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]·3H ₂ O (7)	-2,62	0,28
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂]·H ₂ O (8)	-0,71	-1,05

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023.

Após minuciosa análise dos dados obtidos (**Tabela 16**), e com base na ampla literatura acerca do tema, não há como negar a relação existente entre atividade biológica e lipofilicidade. É crucial ressaltar a importância das análises realizadas nos compostos derivados da atovaquona, os quais apresentaram variações significativas em comparação com fármacos já comprovadamente ativos. Ainda mais interessante é o fato de que complexos metálicos com

maior eficácia contra cepas resistentes à cloroquina (ATV, $[\text{Au}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ag}(\text{ATV})]$) mostraram menor lipofilicidade em pH 7,4, seguindo um padrão semelhante ao da atividade antimalárica reportada da cloroquina difosfato. De acordo com as evidências, podemos concluir que apesar dos complexos metálicos deste estudo não possuírem um caráter altamente lipofílico, esta característica não teve impacto nas suas atividades antimaláricas.

Reforçamos a importância de destacar que as medições de log D fornecem uma primeira estimativa da lipofilicidade de um composto em ambientes biológicos. É válido ressaltar, contudo, que esses valores constituem um complemento à avaliação do desempenho dos complexos metálicos analisados, devendo ser considerados em conjunto com outras informações relevantes.

8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao longo deste trabalho foram sintetizados e caracterizados oito compostos, de ouro(I), prata(I), cobre(I/II) e zinco(II) com o fármaco antimalárico Atovaquona. Esses compostos representam uma nova classe de compostos com potencial atividade antimalárica.

Para avaliar a estabilidade dos compostos, foram realizados estudos utilizando técnicas espectroscópicas, como a RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e UV-Vis (Espectroscopia de Ultravioleta-Visível), além da técnica analítica de condutividade molar. Os resultados indicaram que todos os complexos metálicos obtidos são estáveis em DMSO (Dimetilsulfóxido) por um período superior a 72 horas.

Foi avaliado o mecanismo de ação da Atovaquona dos complexos metálicos (**1-8**) em relação à ferriprotoporfirina e constatou-se que tanto o ligante ATV, bem como seus derivados metálicos interagem com a ferriprotoporfirina, mas não conseguem inibir efetivamente a formação da β -hematina, substância essencial para a sobrevivência do *Plasmodium falciparum*. Concluindo que a atividade antimalárica desses compostos pode estar relacionada a outros mecanismos de ação além da inibição direta da formação da β -hematina.

Além disso, a lipofilicidade dos compostos também foi determinada experimentalmente e refletiu o caráter hidrofílico tanto para a Atovaquona quanto para seus respectivos complexos metálicos.

Também determinou-se a constante de interação composto-DNA (Kb) usando o método de Neighbor-exclusion e todos os complexos metálicos sintetizados apresentaram constantes de interação superiores à ordem de 10^3 . Isso indica que esses compostos têm uma interação reversível bastante forte com o DNA.

Além disso, estudos de viscosidade foram realizados e os resultados indicaram que esses complexos metálicos não apenas interagem com o DNA, mas também indicam uma possível interação intercalativa, semelhante ao mecanismo de ação da cloroquina.

Realizou-se estudos para investigar a possível interação do composto áurico com a glutatona. Com base nas observações obtidas no espectro eletrônico e no valor de K_b calculado, atribuí-se a esse composto uma forte interação com a glutatona reduzida.

Os compostos $[\text{Au}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)].2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Ag}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**2**), $[\text{Ag}(\text{ATV})]$ (**3**), $[\text{Cu}(\text{ATV})(\text{PPh}_3)_2]$ (**4**), $[\text{Cu}(\text{ATV})_2].2\text{H}_2\text{O}$ (**5**), $[\text{Cu}(\text{ATV})_2]$ (**6**), $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{H}_2\text{O})_2].3\text{H}_2\text{O}$ (**7**) e $[\text{Zn}(\text{ATV})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2].\text{H}_2\text{O}$ (**8**) mostraram atividade antimalária promissora em nanomolar, contra cepas de *Plasmodium falciparum*, incluindo aquelas que são resistentes à cloroquina, destacando-se os compostos de ouro (**1**) e prata (**3**), que se mostraram ligeiramente mais citotóxicos do que a ATV.

Por fim, considerando os resultados promissores de atividade com o DNA e com a glutatona, foram realizados testes biológicos em células cancerígenas, incluindo duas linhagens tumorais distintas, bem como uma linhagem de células não tumorais. Os resultados obtidos demonstraram que todos os complexos metálicos exibiram atividade anticancerígena, sendo que os derivados metálicos foram mais citotóxicos do que o próprio ligante. Destacando-se novamente o composto de Au(I) (**1**) por apresentar atividade e índice de seletividade similares aos da cisplatina nas células tumorais, sugerindo que ele pode ser capaz de direcionar seletivamente células tumorais, minimizando o impacto em células saudáveis.

Por fim, os resultados obtidos até o momento são encorajadores e justificam estudos adicionais sobre esses complexos metálicos que além de atuarem contra o parasita, *Plasmodium falciparum*, podendo ajudar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para combater a malária e superar a resistência aos medicamentos existentes, também se demonstraram como possíveis agentes terapêuticos no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

- AKDAĞ, A.; ECEVİT, H.; ILIÇ, K.; ÇİNTESUN, Ş.; Evaluation of the anticancer effects of naphthoquinones. **Biotechnology and Application Areas**, p. 77, 2022.
- ALAITHAN, H.; KUMAR, N.; ISLAM, M.Z.; LIAPPIS, A.P.; NAVA, V.E.; New Therapeutics for Malaria. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, pág. 1800, 2023.
- ARENA, G.; SCOLARO, L.M.; PASTERNAK, R.F.; ROMEO, R.; Synthesis, Characterization and Interaction with DNA of the New Metallointercalator Cationic Complex (2, 2': 6', 2''-terpyridine) methylplatinum (II). **Inorganic chemistry**, v. 34, n. 11, pág. 2994-3002, 1995.
- ARYA, R.; KUMARI, S.; PANDEY, B.; MISTRY, H.; BIHANI, S.C.; DAS, A.; PRASHAR, V.; GUPTA, G.D.; PANICKER, L.; KUMAR, M.; Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 2, p. 166725, 2021.
- BABULA, P.; ADAM, V.; HAVEL, L.; KIZEK, R.; Notable secondary metabolites naphthoquinones - their occurrence, pharmacological properties and analysis. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 5, n. 1, pág. 47-68, 2009.
- BAILEY, B. L.; NGUYEN W.; COWMAN F.; SLEEBES B. E.; Chemoproteomics in the identification and engagement of antimalarial targets. **Medical Research Reviews**, 2023.
- BAZZICALUPI, C.; BIANCHI, A.; GARCÍA-ESPAÑA, E.; DELGADO-PINAR, E.; Metais em química supramolecular. **Inorganica Chimica Acta**, v. 417, p. 3-26, 2014.
- BERTINI, I.; TURANO, P.; Metal ions and proteins: binding, stability and folding. **Biological Inorganic Chemistry Structure and Reactivity**, p. 31-41, 2007.
- BIOT, C.; GLORIAN, G.; MACIEJEWSKI, L.A.; Brocard, J.S.; Synthesis and Antimalarial Activity *in Vitro* and *in Vivo* of a New Ferrocene-Chloroquine Analogue. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 40, n. 23, pág. 3715-3718, 1997.
- BIOT, C.; CASTRO, W.; BOTTÉ, C. Y.; NAVARRO, M.; The therapeutic potential of metalbased antimalarial agents: implications for the mechanism of action. **Dalton Transactions**, v. 41, n.21, p. 6336-6349, 2012.
- BONES, U. A; GENESIO, M.R.; KAUANE A. F.; JEFFERSON A. C. J.; MATHIAS R.M.; Malaria: a historical, eminent and persistent problem: Malária: um problema histórico, eminente e persistente. **Concilium**, v. 23, n. 6, p. 100-117, 2023.
- BRAND, D. M.; AFFOURTIT, C.; ESTEVES, T.C.; GREEN, K.; LAMBERT, A. J.; MIWA, S.; PARCKER N.; Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. **Free Radical Biology and Medicine**, v.37, n.6., p. 755-767, 2004.
- BRANDÃO, G. C.; MISSIAS, F.; ARANTES, L. M.; Antimalarial naphthoquinones. Synthesis via click chemistry, *in vitro* activity docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, p. 191-205, 2018.
- BRASIL; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Epidemiological Report – Malaria 2021**, 2021.
- BRASIL; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Epidemiological Report – Malaria 2023**, 2023.
- BRENDA, C. T.; NORMA, R. F.; MARCELA, R. L.; NELLY, L. V.; TERESA, F.; Action mechanisms of metallic compounds on Plasmodium spp. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, p. 127028, 2022.
- BROWN, D. G.; JOHNSON, W. L.; Preparation and Properties of Two Tris o-Semiquinone Complexes. **Journal Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 34, n. 5, pág. 712-715, 1979.
- BRUCE-CHWATT, L. J; WERNSDORFER, W. H.; MCGREGOR, I. E.; In Malaria: Principles and Practice of Malariology. **Churchill Livingstone: Edinburgh**, v.1, p. 1-59, 1988.

- BUSTAMANTE, C.; BATISTA, C. N.; ZALIS, M.; Molecular and biological aspects of antimalarial resistance in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. **Current Drug Targets**, v. 10, n. 3, p. 279-290, 2009.
- BUTLER, J.; HOEY, B.M.; Reactions of glutathione and glutathione radicals with benzoquinones. **Biology and Medicine of Free Radicals**, v. 12, n. 5, pág. 337-345, 1992.
- COLE, K. A.; ZIEGLER, J.; EVANS, C. A.; WRIGHT, D.W.; Metalloporphyrins inhibit b-hematin (hemozoin) formation. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 78, n. 2, pág. 109-115, 2000.
- COLINA-VEGAS, L. *et al.*, Amodiaquine Ru(II) and Au(I) complexes as potential antimalarial agents, 2023. *In preparation*.
- COMBRINCK, J. M.; EGAN, T; Insights into the Role of Heme in the Mechanism of Action of Antimalarials. **ACS Chemical Biology**, v. 8, n. 1, pág. 133-137, 2013.
- CORONADO, L.M.; NADOVICH, C.T.; SPADAFORA, C.; Malaria hemozoin: from target to tool. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1840, n. 6, pág. 2032-2041, 2014.
- DÁVALOS, J. Z.; GONZÁLEZ, J.; GUERRERO, A.; VALDERRAMA-NEGRÓN, A. C.; AGUIRRE MÉNDEZ, L. D.; CLARAMUNT, R. M.; SANTA MARIA, D.; ALKORTAD, I.; ELGUERO, J.; A silver complex of chloroquine: synthesis, characterization and structural properties. **New Journal of Chemistry**, v. 37, n. 5, p.1391-1401, 2013.
- DE ALMEIDA, M. V.; CHAVES, J.D.; TUNES, L.G.T.; FRANCO, C.H.J.; FRANCISCO, T.M.F.; CORREA; NETO, R.L.; SILVA, H.; FONTES, A.P.S.; Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 127, p. 727-739,2017.
- DE OLIVEIRA, T. D.; PLUTÍN, A. M.; LUNA-DULCEY, L.; CASTELLANO, E. E.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A.; Cytotoxicity of Ruthenium-N, N-Disubstituted-N'-Acylthioureas complexes. **Materials Science & Engineering C.**, v. 115, p. 111106, 2020.
- DE SOUZA, P. C.; QUADROS, C. H.; MOREIRA, M.D.R.; CASTRO, W.; DA SILVA, R. SOARES, P.B.M.; FONTINHA, D.; PRUDÊNCIO, M.; SCHIMITZ, V.; MOSNIER, J.; PRADINES, B.; NAVARRO, M.; A Novel Hybrid of Chloroquine and Primaquine Linked by Gold (I): Multitarget and Multiphase Antiplasmodial Agent. **ChemMedChem**, v. 16, n. 4, p. 662-678, 2021.
- DE SOUZA P. C.; QUADROS, H.C.; ABOAGYE, S.Y.; FONTINHA, D.; D'ALESSANDRO, S.; BYRNE, M.E.; NAVARRO, M.; A Hybrid of Amodiaquine and Primaquine Linked by Gold(I) Is a Multistage Antimalarial Agent Targeting Heme Detoxification and Thiol Redox Homeostasis. **Pharmaceutics**, v.14, n.6, p.1251, 2022.
- DIVE, D.; BIOT, C.; Ferrocene Conjugates of Chloroquine and other Antimalarials: the Development of Ferroquine, a New Antimalarial. **ChemMedChem**, v.3, n.3, p. 383-39,2008.
- DONG, Z. W.; ZHANG, C. F.; DENG, H.; YOU, G. J.; QIAN, S. X.; Raman spectra of single micrometer-sized tubular ZnO. **Materials Chemistry and Physics**, v. 99, n. 1, p. 160-163, 2006.
- DORN, A.; VIPPAGUNTA, S.R.; MATILE, H.; BUBENDORF, A.; VENNERTSTROM, J.L.; RIDLEY, R.G.; A comparison and analysis of various ways to promote the polymerization of heme (heme) and an evaluation of its onset *in vitro*. **Biochemical pharmacology**, v. 55, n. 6, pág. 737-747, 1998.
- DOS SANTOS, E. V.; CARNEIRO, J. W. D. M.; FERREIRA, V.F.; Quantitative structure-activity relationship in aziridinyl-1, 4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.12, n.1, p. 87-93, 2004.
- DOS SANTOS, P.V.P.; RIBEIRO, C.M.; PAVAN, F.R.; CORBI, P.P.; BERGAMINI, F.R.; CARVALHO, M.A.; CUIN, A.; Promising Ag(I) complexes with N-acylhydrazones from

- aromatic aldehydes and isoniazid against multidrug resistance in tuberculosis. **Journal of molecular structure**, v. 1, p. 130193-1, 2021.
- DRONAMRAJU, K. R.; ARESE, P.; RICH, S. M.; AYALA, F. J.; Evolutionary origins of human malaria parasites. *Malaria: genetic and evolutionary aspects*. USA: Ed. **Springer Science**, 2006.
- EGAN, T. J.; ROSS, D. C.; ADAMS, P. A.; Quinoline anti-malarial drugs inhibit spontaneous formation of p-haematin (malaria pigment) **FEBS Letters**, v. 352, n. 1, pág. 54-57, 1994.
- EGAN, T. J.; Interactions of quinolinic antimalarials with hematin solution. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 100, n. 5-6, pág. 916-926, 2006.
- EGAN, T. J.; Formation of hemozoin. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 157, n. 2, pág. 127-136, 2008.
- FARRELL, N.; Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. **Springer Science & Business Media**, 2012.
- FENG, T.; GUANTAI, E.M.; NEEL, M.; RENSBRUG, C.E.V.; NCOKAZI, K. EGAN, T.J.; HOPPE, H.C.; Effects of highly active novel artemisinin–chloroquinoline hybrid compounds on b-hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum*. **Biochemical Pharmacology**, v. 82, n. 3, pág. 236-247, 2011.
- FERNÁNDEZ, A. G.; GARCIA, M. A. S.; FERNÁNDEZ, A.M.M.; RAMOS, S. B.; GALÁN, M.J.G.; Aspectos fundamentales del Citocromo P450. **Fundación tejerina**, 2011.
- FERREIRA, E.I; Antimaláricos. *Farmacologia*. **Guanabara Koogan**, 6. ed. p. 1163-1172, 2002.
- FERNANDES, A. R; SVANHN, N.; MORO, A.J.; RODRIGUES, C.R.; PUTTEREDDY, R.; RISSANEN, K. BAPTISTA, P.V.; The Important Role of the Nuclearity, Rigidity, and Solubility of Phosphane Ligands in the Biological Activity of Gold(I) Complexes. **Chemistry A European Journal**. v. 24, p. 14654 – 14667, 2018.
- FRANÇA, T.; SANTOS, M.; FIGUEROA-VILLAR, J. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p.1271-1278, 2008.
- FRANCIS, S. E.; SULLIVAN J.R.; DAVID J.; GOLDBERG, D. E.; Hemoglobin metabolism in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Annual Reviews in Microbiology**, v. 51, n. 1, pág. 97-123, 1997.
- FREEMAN, D.W.; BAGLIN, F. G.; A Raman study of gold oxygen bonds of various tetracoordinate complexes in aqueous solution. **Letters of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 17, n. 5-6, pág. 161-167, 1981.
- FRY, M.; PUDNEY, M.; Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[trans-4-(4#-chlorophenyl) cyclohexyl]-3-hydroxy-1, 4-naphthoquinone (566C80). **Biochemical Pharmacology**, v. 43, n. 7, p. 1545–53, 1992.
- GALBRAITH, R.; Heme oxygenase: who needs it?. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 222, n. 3, p. 299-305, 1999.
- GAO, X.; LIU, X.; SHAN, W.; LIU, Q.; WANG, C.; ZHENG, J.; ZHENG, J.; Antimalarial atovaquone exhibits antitumor effects by inducing DNA damage in hepatocellular carcinoma. **American Journal of Cancer Research**, v. 8, n. 9, p. 1697, 2018.
- GETHING, P.W.; PATIL, A.P.; SMITH, D.L.; A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. **Malaria journal**, v. 10, n. 1, p. 1-16, 2011.
- GEARY, W. J.; The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 7, p. 81- 122, 1971.
- GOULART, M.O.F; ZANI C.L.; TONHOLO J.; FREITAS, L.R.; ABREU, F.C.; OLIVEIRA A.B.; Trypanocidal activity and redox potential of heterocyclic- and 2-hydroxy-naphthoquinones. **Bioorg Med Chem Lett**. v. 7. p. 2043–8, 1997.

- GREENWOOD, B.M.; FODOCK D.A.; KYLE, D.E.; KAPPE S.H.; ALONSO P.L.; COLLINS F.H.; DUFFY P.E.; Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. **The Journal of the Investigation**, v.118, n.4, p.1266-1276, 2008.
- GUO, Y.; HU, B.; FU, B.; ZHU, H.; Atovaquone at clinically relevant concentration overcomes chemoresistance in ovarian cancer by inhibiting mitochondrial respiration. **Pathology-Research and Practice**, v. 224, p. 153529, 2021.
- GUPTA, N.; SRIVASTAVA, S. K.; Atovaquone: an antiprotozoal drug suppresses the growth of primary and resistant breast tumors by inhibiting HER2/ β -catenin signaling. **Molecular cancer therapeutics**, v. 18, n. 10, pág. 1708-1720, 2019.
- HAMMOND, D.J.; BUCHELL, J.R.; PUDNEY, M.; Inhibition of pyrimidine biosynthesis de novo in *Plasmodium falciparum* by 2-(4-t-butylcyclohexyl)-3-hidroxy-1, 4-naphthoquinone in vitro. **Moleculat ad biochemical parasitology**, v.14, n.1, p. 97-109, 1985.
- HARRIS, A.L.; YANG, X.; HEGMANS, A.; POVIRK, L.; RYAN, J.J.; Kelland, L.; FARRELL, N.P.; Synthesis, characterization and cytotoxicity of a new highly charged trinuclear platinum compound. Improvement of cellular uptake with charge. **Inorganic chemistry**, v. 44, n. 26, pág. 9598-9600, 2005.
- HARTINGER, C. G.; SEIFRIED, Z.; JAKUPEC, M.A; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B.K.; From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 100, p. 891–90, 2006.
- HEMPELMANN, E.; EGAN, T.J.; Biocrystallization of pigments in *Plasmodium falciparum*. **Trends in parasitology**, v. 18, n. 1, pág. 11, 2002.
- HOANG, A.N.; SANDLIN, R.D.; OMAR, A.; EGAN, T.J.; WRIGHT, D.W.; The neutral lipid composition present in the digestive vacuole of *Plasmodium falciparum* concentrates heme and mediates the formation of β -hematin with an abnormally low activation energy. **Biochemistry**, v. 49, n. 47, pág. 10107-10116, 2010.
- HOPP, Marie-T. Methods of determination and quantification of heme and its suitability for practical applications and daily use. **Analytical Chemistry**, v. 92, pág. 9429-9440, 2020.
- HUBER, P.C.; ALMEIDA, W. P.; FÁTIMA, Â.; Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, v. 31, p. 1170-1179, 2008.
- IMWONG M.; MADMANEE W.; SUWANNASIN K.; KUNASOL C.; PETO TJ.; TRIPURA R.; Asymptomatic natural human infections with the simian malaria parasites *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium knowlesi*. **Journal Infectious Diseases**, v.219, n.5, p.695-702, 2019.
- JÁCOME, R.; OLIVEIRA, A.; RASLAN, D.; Análise de naftoquinonas em extratos brutos de raízes de *Zeyheria montana* M. (bolsa-de-pastor). **Química Nova**, v. 22, n. 2, p. 175-177, 1999.
- KAPISHNIKOV, S.; HEMPELMANN, E.; ELBAUM, M.; ALS-NIELSEN, J.; LEISEROWITZ, L.; Malaria pigment crystals: the Achilles' heel of the malaria parasite. **ChemMedChem**, v. 16, n. 10, pág. 1515-1532, 2021.
- KAPOOR, G.; Oxidative stress in *Plasmodium*: Role of glutathione revisited. **Bulletin of Pure & Applied Sciences-Zoology**, v. 41, n. 1, p. 149-157, 2022.
- KAPUR, A.; MEHTA, P.; SIMMONS, A.D.; ERICKSEN, S.S.; MEHTA, G.; PALECEK, S.P.; BARROILHET, L.M.; Atovaquone: an inhibitor of oxidative phosphorylation as studied in gynecological cancers. **Cancers**, v. 14, n. 9, pág. 2297, 2022.
- KE, H.; SIGALA, P.A.; MIURA, K.; MORRISEY, J.M.; MATHER, M.W.; CROWLEY, J.R.; VAIDYA, A.B.; The heme biosynthesis pathway is essential for the development of *Plasmodium falciparum* in the mosquito stage, but not in the blood stages. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 50, pág. 34827-34837, 2014.

- KELLETT, A.; MOLPHY, Z.; SLATOR, C.; MCKEE, V.; FARRELL, N. P.; Molecular methods for assessment of non-covalent metallodrug–DNA interactions. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 4, p. 971-988, 2019.
- KHAN, G.S.; SHAH, A.; BARKER, D.; Chemistry of DNA minor groove binding agents. **Journal of photochemistry and photobiology B: Biology**, v. 115, p. 105-118, 2012.
- KOMARNICKA, U. K.; STAROSTA, R.; GUZ-REGNER, K.; BLUGA-PLOSKONSKA, G.; KYZIOL, A.; JEZOWSKA-BOJCZUK, M.; Phosphine derivatives of sparfloxacin–Synthesis, structures and in vitro activity. **Journal of Molecular Structure**, v. 1096, p. 55-63, 2015.
- KOVACIC, P.; SOMANATHAN, R.; Recent developments in the mechanism of anticancer agents based on electron transfer, reactive oxygen species, and oxidative stress. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 11, n. 7, p. 658-668, 2011.
- KRUGLIAK, M.; ZHANG, J.; GINSBURG, H.; Intraerythrocytic Plasmodium falciparum utilizes only a fraction of the amino acids derived from the digestion of host cell cytosol for the biosynthesis of its proteins. **Molecular & Biochemical Parasitology**, v. 119, n. 2, p. 249-256, 2002.
- LAURENS, M. B.; RTS, S/AS01 Vaccine (Mosquirix™): An overview. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 16, n. 3, p. 480-489, 2020.
- LEITE, C. M.; Propriedades citotóxicas de complexos de Cu(I)-Trifenilfosfina com ligantes aciltioureias ou naftoquinonas. Tese de doutorado. **Universidade Federal de São Carlos**, São Carlos, 2021.
- LEHN, J.M.; **Química supramolecular conceitos e perspectivas**. Lisboa: Press, 1996.
- LEMOS, T.L.; MONTE, F.J.; SANTOS, A.K.L.; FONSECA, A.M.; SANTOS, H.S.; OLIVEIRA, M.F.; BRAZ-FILHO, R.; Quinones from plants in northeastern Brazil: structural diversity, chemical transformations, NMR data and biological activities. **Natural Products Research**, v. 21, n. 6, p. 529-550, 2007.
- LERMAN, L.S.; Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. **Jornal de biologia molecular**, v. 3, n. 1, p. 18-IN14, 1961.
- LÖDIGE, M.; LEWIS, M. D.; PAULSEN, E. S.; ESCH, H.L.; PRADEL, G.; LEHMANN, L.; MUELLER, A.K.; A primaquine-chloroquine hybrid with dual activity against the liver and blood stages of Plasmodium. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 8, p. 539-547, 2013.
- LODIGE, M.; HIERSCH, L. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 2015, p. 1-23, 2015.
- MACEDO, T. S.; COLINA-VEGAS, L.; PAIXÃO, M.; NAVARRO, M.; BARRETO, B. C.; OLIVEIRA, P. C. M.; MACAMBIRA, S. G.; MACHADO, M.; PRUDÊNCIO, M.; ALESSANDRO, S.; BASILICO, N.; MOREIRA, D. M.; BATISTA, A. A.; SOARES, M. P. B.; Chloroquine-containing organoruthenium complexes are fast-acting multistage agents. **Parasitology**, v. 143, n.12, p. 1543-1556, 2016.
- MACEDO, T. S.; VILLARREAL, W.; COUTO, C. C.; MOREIRA, D. R. M.; NAVARRO, M.; MACHADO, M.; PRUDÊNCIO, M.; BATISTA, A. A.; SOARES, M. B. P.; Platinum(II)–chloroquine complexes are antimalarial agents against blood and liver stages by impairing mitochondrial function. **Metallomics**, v. 9, n.11, p. 1548-1561, 2017.
- MAINES, M. D.; KAPPAS, A.; Metals as regulators of heme metabolism. **Science**, v. 198, n. 4323, p. 1215-1221, 1977
- MAINES, M. D.; Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. **The FASEB journal**, v. 2, n. 10, p. 2557-2568, 1988.

- MARTÍNEZ, M. J.; BENITO, A.; BERMEJO, P.; Biological activity of quinones. **Studies in Chemistry of Natural Products**, v. 30, p. 303-366, 2005.
- MARTÍNEZ, A.; RAJAPAKSE, C.S.; NAOULOU, B.; KOPKALLI, Y.; DAVENPORT, L.; SÁNCHEZ-DELGADO, R.A.; The mechanism of antimalarial action of the ruthenium(II)-chloroquine complex $[\text{RuCl}_2(\text{CQ})]_2$. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, p. 703-712, 2008.
- MCCARTHY, J. S.; RUCLE, T.; DJERIOU, E.; CANTALLOUBE, C.; TER-MINASSIAN, D.; BAKER, M.; O'ROURKE, P.; GRIFFIN, P.; MARQUART, L.; VAN HUIJSDUIJNEN, R. H.; MOHRLE, J. J.; A phase II pilot trial to evaluate safety and efficacy of ferroquine against early *Plasmodium falciparum* in an induced blood-stage malaria infection study. **Malaria Journal**, v. 15, n.1, p. 1-9, 2016.
- MENCK, CARLOS FM; SLUYS, M. A. V. Genética molecular básica: dos genes ao genoma. **Guanabara Koogan**, 2017.
- MOREIRA, D.; SÁ, M.; MACEDO, T.; Evaluation of naphthoquinones identified the acetylated isolapachol as a potent and selective antiplasmodium agent. **Journal Of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 4, p. 615-621, 28 nov. 2014.
- MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MAYES, P.A.; RODWELL, V.W.; Bioquímica ilustrada. 2003.
- NAKAMOTO, K.; Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, part B: applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry. John Wiley & Filhos, 2009.
- NASCIMENTO, D.; KAO, W.C.; HUNTE, C.; Structural analysis of the cytochrome bc 1 complex inhibited by atovaquone reveals the molecular basis of the action of antimalarial drugs. **Nature Communications**, v. 5, n. 1, pág. 4029, 2014.
- NAVARRO, M.; VÁSQUEZ, F.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. A.; PÉREZ, H., SINOU, V.; SCHRÉVEL, J.; Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 7. Synthesis and in Vitro Antimalarial Activity of New Gold-Chloroquine Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 21, p. 5204-5209, 2004.
- NAVARRO, M.; DUQUE, J.; VELÁSQUEZ, M.; REGGIO, R.; RODRÍGUEZ, L.; GERMÁN, F.; Evaluation in vitro of gold(I) -clotrimazole-triphenylphosphine complex on human leukocyte: a comparison with auranofin. **Salus**, v. 12, p. 216-232, 2009.
- NAVARRO, M.; GABBIANI, C.; MESSORI, L.; GAMBINO, D.; Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 23-24, p. 1070-1078, 2010.
- NAVARRO, M.; CASTRO, W.; GONZÁLEZ, S.; ABAD, M. J.; TAYLOR, P.; Synthesis and anticancer activity of gold(I)-chloroquine complexes. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 57, n.3, p. 220-229, 2013.
- NAVARRO, M.; CASTRO, W.; MADAMET, M.; AMALVICT, R.; BENOIT, N.; PRADINES, B.; Metal-chloroquine derivatives as possible anti-malarial drugs: evaluation of anti-malarial activity and mode of action. **Malaria Journal**, v. 13, n.1, p. 1-8, 2014.
- NAVARRO, M.; JUSTO, R.; SANCHEZ DELGADO, G.Y.S.; VISBAL, G.; Metallodrugs for the treatment of diseases caused by trypanosomatids: recent advances and new insights. **Current Pharmaceutical Design**, v. 27, n. 15, pág. 1763-1789, 2021.
- NELSON, D.L.; COX, M.M.; **Principios de bioquímica de Lehninger**. 5 ed. São Paulo. Sarvier, 2011.
- NIAURA, G.; GAIGALAS, A. K.; VILKER, V.L. Increased surface Raman spectroscopy of phosphate anions: adsorption on silver, gold and copper electrodes. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 45, pág. 9250-9262, 1997.
- NIXON, G.L.; MOSS, D.M.; SHONE, A.E.; LALLOO, D.G.; FISHER, N.; O'NEILL, P.M.; BIAGINI; Antimalarial pharmacology and therapy of atovaquone. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 5, pág. 977-985, 2013.

- OLIVEIRA, K. M.; PETERSON, E.J.; CARROCCIA, M.C.; COMINETTI, M.R.; DEFLON, V.M.; FARRELL, N.P.; BATISTA, A.A.; CORREA, R.S.; Ru(II)-Naphthoquinone complexes with high selectivity for triple-negative breast cancer **Dalton Transactions**, v. 49, n. 45, p. 16193-16203, 2020.
- OPS, Organización Panamericana de La Salud. **Malaria**, 2018. Disponible em: <https://www.paho.org/es/temas/malaria>. Acceso em: 17 mar. 2023.
- ORAMAS-ROYO, S.; TORREJÓN, C.; CUADRADO, I. Synthesis and cytotoxic activity of metallic complexes of lawsone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 9, p.2471-2477, 2013.
- ORELLANA, M.; GUAJARDO, V.; Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. **Revista médica de Chile**, v. 132, n. 1, p. 85-94, 2004.
- PAGES, B.J.; ANG, D.L.; WRIGHT, E.P.; ALDRICH-WRIGHT, J.R.; Interactions of the metal complex with DNA. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 8, pág. 3505-3526, 2015.
- PAINTER, H.J.; MORRISEY, J.M.; MATHER, M.W.; VAIDYA, A.B.; Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage *Plasmodium falciparum*. **Nature**, v.446, n. 7131, p. 88-91, 2009.
- PAPROCKA, R.; WIESE-SZADKOWSKA, M.; JANCIAUSKIENE, S.; KOSMALSKI, T.; KULIK, M.; HELMIN-BASA, A.; Latest developments in metal complexes as anticancer agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 452, p. 214307, 2022.
- PEIXOTO, J. F.; OLIVEIRA, A.D.S.; OLIVEIRA, L.F.G.; SILVA, F.S.; ALVES, C.R.; Epoxy- α -lapachone (2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-spiro [2H-naphtho [2,3-b] piran-10, 2'-oxyrane]-5 (10H)-one): a promising molecule to control infections caused by protozoan parasites. **Brazilian Journal of Infectology**, v. 27, p. 102743, 2023.
- PIKA, A.; BABUSKA, M.; ZACHARIASZ, M.A; A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs. **A Poloniae Pharmaceutica- Drug Research**, v.63, n.3, p. 159-167, 2006.
- PUYO, S.; MONTAUDON, D.; POURQUIER, P.; From old alkylating agents to new binders of smaller grooves. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 89, n. 1, pág. 43-61, 2014.
- PISCIOTTA, J.M.; COPPENS, I.; TRIPATHI, A.K.; SCHOLL, P.F.; SHUMAN, J.; BAJAD, S.; SULLIVAN J.r.; The role of neutral lipid nanospheres in the crystallization of heme from *Plasmodium falciparum*. **Biochemical Journal**, v. 402, n. 1, pág. 197-204, 2007.
- QUADROS, H. C.; SILVA, M. CB; MOREIRA, D. R.M. The Role of the Iron Protoporphyrins Heme and Hematin in the Antimalarial Activity of Endoperoxide Drugs. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, pág. 60, 2022.
- QIU, H.; GILROY, J.B.; MANNERS, I.; DNA-induced chirality in water-soluble poly (cobaltoceneethylene). **Chemical Communications**, v. 49, n. 1, pág. 42-44, 2013.
- RAHMAN, M.M.; ISLAM, M.R.; AKASH, S., SHOHAG, S.; AHMED, L.; SUPTI, F.A.; THIRUVENGADAM, M.; Naphthoquinones and derivatives as potential anticancer agents: an updated review. **Chemical-Biological Interactions**, p. 110198, 2022.
- RAJU, S. K.; KARUNAKARAN, A.; KUMAR, S.; SEKAR, P.; MURUGESAN, M.; KARTHIKEYAN, M.; Silver complexes as anticancer agents: a prospective review. **German Journal of Pharmaceuticals and Biomaterials**, v. 1, n. 1, pág. 6-28, 2022
- RAPHEMOT, R., LAFUENTE-MONASTERIO, M. J., GAMO-BENITO, F. J., CLARDY, J. & DERBYSHIRE, E. R. Discovery of Dual-Stage Malaria Inhibitors with New Targets. **Antimicrobial Agents Chemother**, v. 60, p.1430-1437, 2015.
- REDDY, A.; Glycosylated metal chelators as anti-parasitic agents with tunable selectivity. **Dalton Transactions**, v. 46, n. 16, p. 5297–5307, 2017.

REHMAN, S.U.; SARWAR, T.; HUSAIN, M.A.; ISHQI, H.M.; TABISH, M.; Studying non-covalent interactions between drugs and DNA. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 576, p. 49-60, 2015.

ROMEO, S.; DELL'AGLI, M.; PARAPINI, S.; RIZZI, L.; GALLI, G.; MONDANI, M.; BOSISIO, E.; Plasmepsin II inhibition and antiplasmodial activity of Primaquine-Statine 'double-drugs'. **Bioorg Med Chem Lett**. v. 14, n. 11, pág. 2931-2934, 2004.

ROMEO S.; PARAPINI S.; DELL'AGLI M.; VAIANA N.; MAGRONE P.; GALLI G.; Atovaquone-statine "double-drugs" with high antiplasmodial activity. **ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery**, v. 3, n. 3, pág. 418-420, 2008.

SANCHEZ DELGADO, G.Y.S.; CONDÉ, C.A.; SANTOS, H.F.D; NAVARRO, M.; COMPOSTOS QUIMIOTERÁPICOS DE OURO: uma visão geral dos complexos anticâncer de Au (I/III) em relação à estrutura do ligante. **Química Nova**, v. 43, p. 1104-1124, 2020.

SANCHEZ DELGADO, G. Y.; NAVARRO, M.; An overview of auric compounds as antimalarial agents and their action against essential parasite's targets, 2023. *In preparation*

SALUNKE-GAWALI, S.; PEREIRA, E.; DAR, U. A.; BHAND, S.; Metal complexes of hydroxynaphthoquinones: lawsone, bis-lawsone, lapachol, plumbagin and juglone. **Journal of Molecular Structure**, 1148, 435, 2017.

SCHELLENS, J. H. M.; BURGERS, S.A.; BAAS, P.; PLUIM, D.; TIBBEN, M.; WERKHOVEN, E.V.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. **Invest New Drugs**. v. 33, n. 1, p. 201-14, 2014.

SALUSTIANO, E.J.; NETTO, C.D.; FERNANDES, R.F.; DA SILVA, A. J.; BACELAR, T.S.; CASTRO, C.P.; COSTA, P.R.; Comparison of the cytotoxic effect of lapachol, α -lapachone and pentacyclic 1,4-naphthoquinones in human leukemic cells. **New drugs under investigation**, v. 28, p. 139-144, 2010.

SCHUCK, D.C.; FERREIRA, S. B.; CRUZ, L.N.; DA ROCHA, D.R.; MORAES, M.S.; NAKABASHI, M.; GARCIA, C.R.; Biological evaluation of hydroxynaphthoquinones as antimalarials. **Malaria Journal**, v.12, n.1, p.234, 2013.

SILVA, H.; GARCIA, A.; MACHADO, R.C.; GRAZUL, R.M.; LOPES, M.T.P.L.; CORRÊA, C..C; SANTOS, H.S.; ALMEIRDA, M.V.; Novel antitumor adamantane-azole gold(I) complexes as potential inhibitors of thioredoxin reductase. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**. v. 21, p. 275- 292, 2016.

SINGH, B.; DANESHVAR, C.; Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 2, p. 165-184, 2013.

SMIT, F. J; N'DAB, D. D. Synthesis in vitro antimalarial activity and cytotoxicity of novel 4-aminoquinolinyl-chalcone amides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**.pp.1128- 1138,2014.

SOUZA, R.M.C.; PIMENTEL, L.M.L.M.; FERREIRA, L.K.M.; PEREIRA, V.R.A.; SANTOS, A.C.D.S.; DANTAS, W.M.; DE OLIVEIRA, R.N.; Biological activity of 1,2,3-triazol-2-amino-1,4-naphthoquinone derivatives and its evaluation as a therapeutic strategy in malaria control. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 255, p. 115400, 2023.

SOVARI, S.N.; GOLDING, T.M.; MBABA, M.; MOHUNLAL, R.; EGAN, T.J.; SMITH, G.S.; ZOBİ, F.; Rhenium (I) derivatives of aminoquinoline and imidazolopiperidine ligands: synthesis, in vitro and in silico biological evaluation against *Plasmodium falciparum*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 234, p. 111905, 2022.

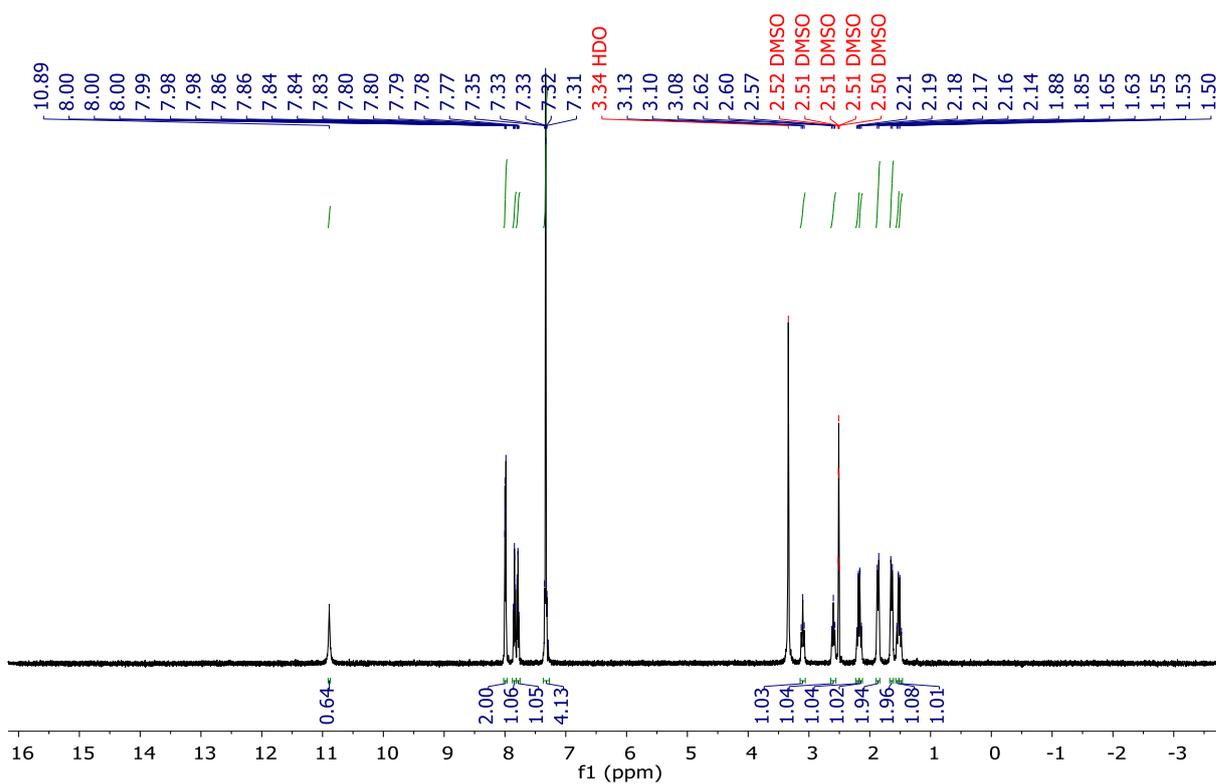
- SRIVASTAVA, I.K.; ROTTENBERG, H.; VAIDYA, A.B.; Atovaquona, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malaria parasite. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n.7, p. 3961-3966, 1997.
- TA, T.H.; HISAM, S.; LANZA M.; JIRAM AI.; ISMAIL N.; RUBIO, J.M; First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. **Malaria Journal**, v.13, n.1, p. 1-7, 2014.
- THIEMANN, O. H.; A descoberta da estrutura do DNA: de Mendel a Watson e Crick. **Química nova na Escola**, n. 17, p. 13-19, 2003.
- TUITE, E.; LINCOLN, P.; NORDEN, B.; Photophysical evidence that Δ - and Λ - [Ru (phen) 2 (dppz)] 2+ intercalate the DNA of the smaller groove. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 1, pág. 239-240, 1997.
- VAFAZADEH, R.; WILLIS, A.C.; HEIDARI, M.M.; HASANZADE, N.; Synthesis, structure characterization, DNA binding and cleavage properties of mononuclear and tetranuclear clusters of copper(II) complexes. **Acta Chimica Slovenica**, v. 62, n. 1, pág. 122-129, 2015.
- VAIDYANATHAN, V.G; NAIR, B.U.; Synthesis, characterization and electrochemical studies of mixed ruthenium(II) ligand complexes with DNA. **Dalton Transactions**, n. 17, pág. 2842-2848, 2005.
- VAVERKOVA, V.; VRANA, O.; ADAM, V.; PEKAREK, T.; JAMPILEK, J.; BABULA, P.; The study of naphthoquinones and their complexes with DNA using Raman spectroscopy and enhanced surface Raman spectroscopy: new insight into DNA interactions with secondary plant metabolites. **Biomed Research International**, v. 2014, 2014.
- VELHO, R. G.; Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. 203 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - **Universidade Federal de São Carlos**, São Carlos, 2006.
- VILLARREAL PEÑA, W. J.; Síntese e caracterização de complexos de platina (II) com ligandos fosfínicos e cloroquina: estudo de suas interações com o ADN e avaliação de suas atividades citotóxicas. Dissertação (Mestrado Química) - **Universidade Federal de São Carlos**, São Carlos, 2013.
- VILLARREAL, W.; CASTRO, W.; GONZÁLEZ, S.; MADAMET, M.; AMALVICT, R.; PRADINES, B.; NAVARRO, M. Copper(I)-Chloroquine Complexes: Interactions with DNA and Ferriprotoporphyrin, Inhibition of β -Hematin Formation and Relation to Antimalarial Activity. **Pharmaceutics**, v. 15, p. 921, 2022.
- VOS, M. H.; Ultrafast ligand dynamics in heme proteins. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics**, v. 1777, n. 1, pág. 15-31, 2008.
- WALSH, J.J.; COUGHLAN, D.; HENEGHAN, N.; GAYNOR, C.; BELL, A.; A new artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity. **Bioorganic and medicinal chemistry charts**, v. 17, n. 13, pág. 3599-3602, 2007.
- WANG, Y.; DING, R., TAI, Z.; HOU, H.; GAO, F.; SUN, X.; A new artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity. **Bioorganic and medicinal chemistry charts. Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 3, pág. 103639, 2022. See More
- WARHURST, D. C.; STEELE, J.C.P; ADAGU, I. S.; CRAIG, J.C; CULLANDER, C.; A hidroxicloroquina é muito menos ativa que a cloroquina contra *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina, de acordo com suas propriedades físico-químicas. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, pág. 188-193, 2003.

- WHITE, N.J.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; HIEN, T.T.; FAIZ, M. A.; MOKUOLO, O.A.; DONDORP, A. M. **The Lancet**, v.383, n. 9918, p. 723-735, 2013.
- WILLIAMS, D. B. G. LAWTON, M. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351-8354, 2010.
- WINDISCH, C.F.; EXARHOS, G.J.; YAO, C.; WANG, L.Q.; Raman study of the influence of hydrogen on ZnO defects. **Journal of Applied Physics**, v. 101, n. 12 de 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION.; **World Malaria Report 2021**: 20 years of global progress and challenges. 2021.
- XIAO-HUA, Z; BAO-HUI, Y; HONG, L; QIAN-LING, Z; HUI, C; JINGANG, L; LIANG-NIAN, J; XIAO-YUAN, L. “The desing of new molecular light switches for DNA”, **J. Biol. Inorg. Chem**, 6, 143. 2001.
- ZHANG, S.; GERHARD, G. S.; Heme activates artemisinin more efficiently than hemein, inorganic iron, or hemoglobin. **Bioorganic and medicinal chemistry**, v. 16, n. 16, pág. 7853-7861, 2008.
- ZOU, X.H.; YE, B.H.; Li, H., ZHANG, Q.L.; CHAO, H.; LIU, J.G.; LI, X.Y.; “The desing of new molecular light switches for DNA”, **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 6, p. 143-150, 2001.
- ZHOU, J.; DUAN, L.; CHEN, H.; REN, X.; ZHANG, Z.; ZHOU, F.; DING, K.; Atovaquone derivatives as potent cytotoxic and apoptosis inducing agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 19, n. 17, p. 5091-5094, 2009.

ANEXO

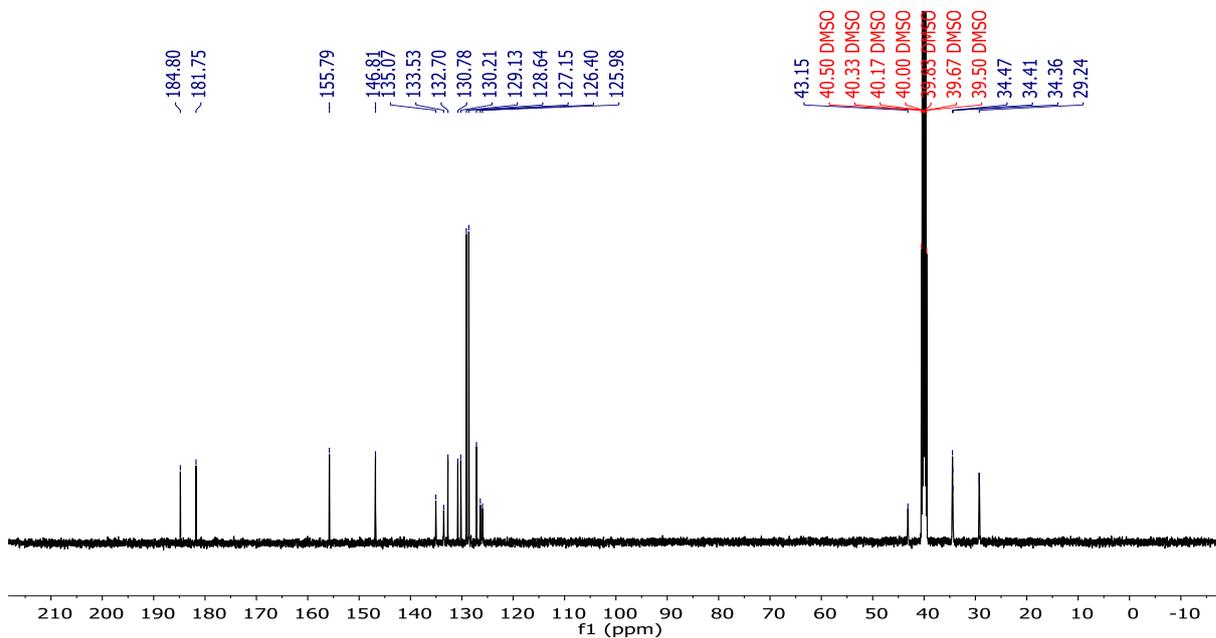
APÊNDICE 1 – Espectros e termograma para ATV

Espectro de RMN de ¹H da ATV em DMSO-d₆



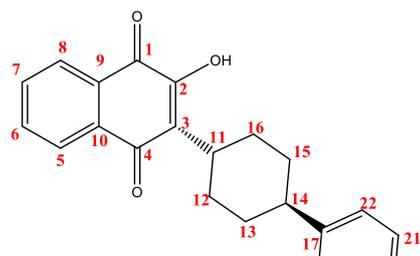
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

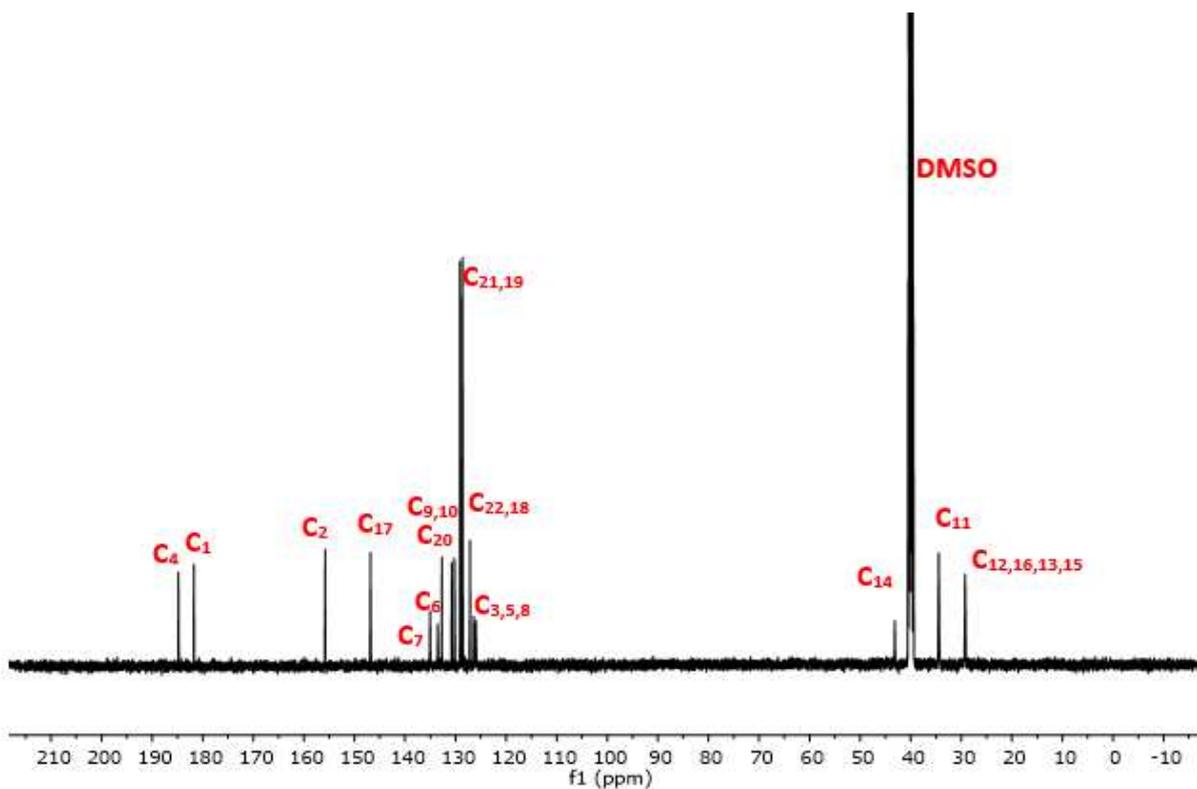
Espectro de RMN de ^{13}C para ATV em DMSO-d_6



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

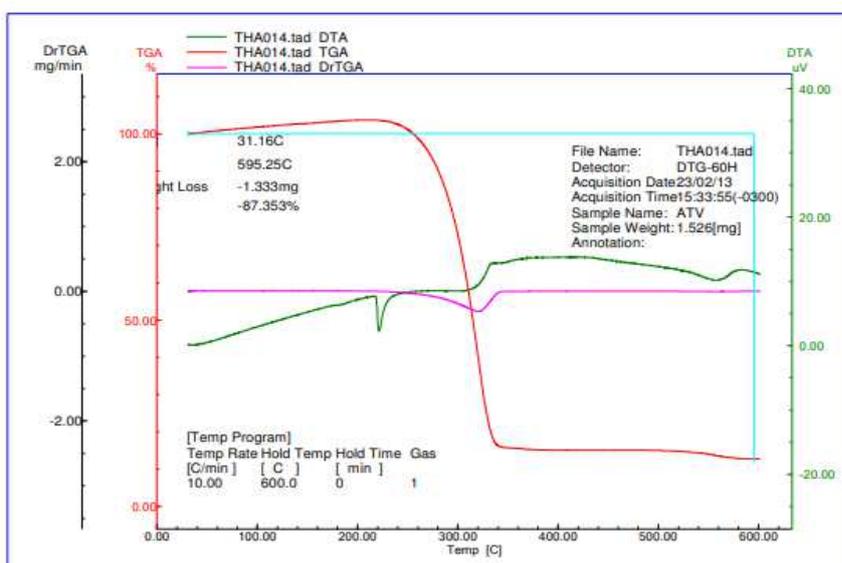
Espectro de RMN de ^{13}C para ATV em DMSO-d_6





Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Termograma obtido para ATV



Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

APÊNDICE 2 - Medidas de condutividade molar para os complexos metálicos sintetizados (1-8) e ATV

COMPLEXO	$\Lambda_M(\text{DMSO})$ ($\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) Dia 1	$\Lambda_M(\text{DMSO})$ ($\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) Dia 2	$\Lambda_M(\text{DMSO})$ ($\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) Dia 3	$\Lambda_M(\text{DMSO})$ ($\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) Dia 7	$\Lambda_M(\text{DMSO})$ ($\text{Ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) Dia 15
[Au(ATV)(PPh ₃)] H ₂ O	12,69	14,51	12,53	12,41	11,84
[Ag(ATV)(PPh ₃) ₂]	12,81	13,90	16,14	13,70	12,17
[Ag(ATV)]	12,03	12,56	12,31	11,47	10,31
[Cu(ATV) ₂]	2,15	2,30	2,41	2,41	2,49
[Cu(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]	2,56	2,91	2,87	2,79	2,84
[Cu(ATV)(PPh ₃) ₂]	3,71	3,80	3,47	3,14	3,05
[Zn(ATV) ₂ (H ₂ O) ₂]3H ₂ O	4,58	4,60	5,14	4,79	5,54
[Zn(ATV) ₂ (CH ₃ OH) ₂] H ₂ O	35,09	39,32	39,60	39,03	37,66
ATOVAQUONA	0,93	1,07	1,23	1,68	2,04

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

APÊNDICE 3 - Tabela 3- Análise elementar para os complexos sintetizados (1-8)

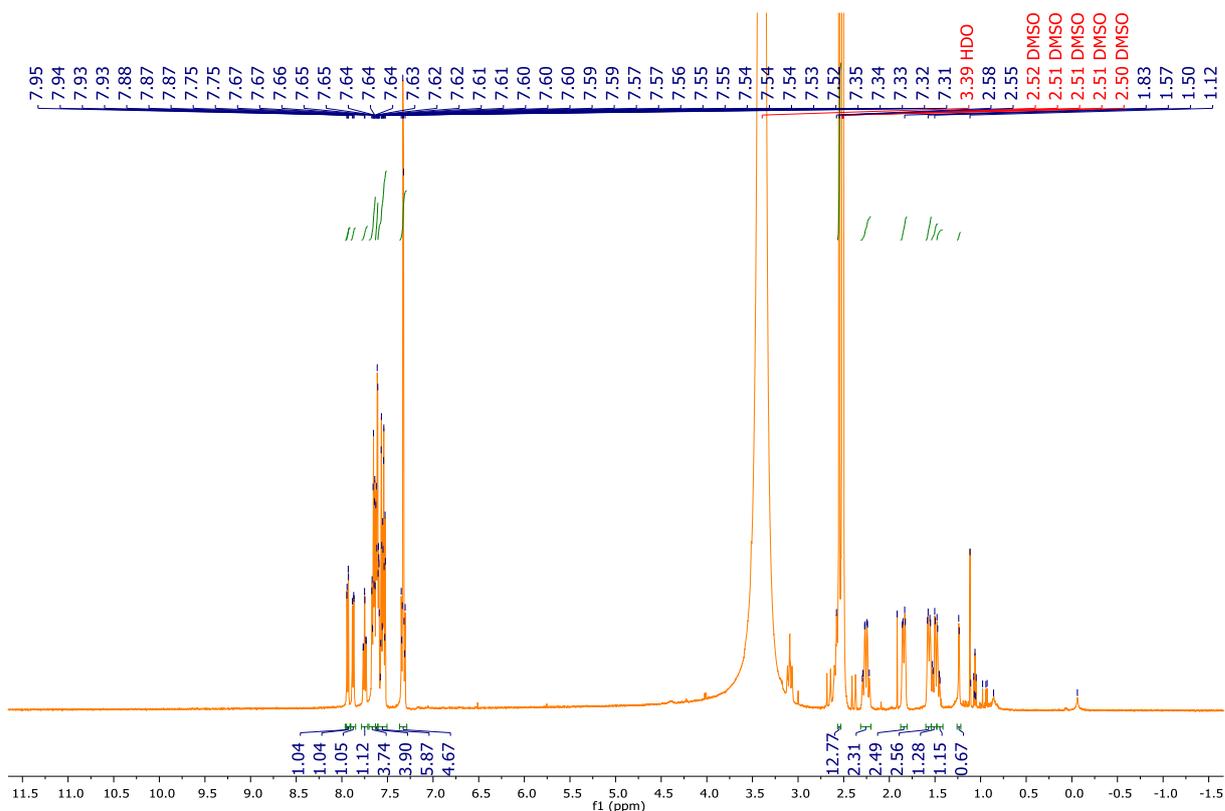
COMPOSTO	%C (%C*)	%H (%H*)
1	55.99 (55.81)	4.14 (4.29)
2	69.70 (69.77)	4.74 (4.85)
3	55.66 (55.62)	3.60 (4.00)
4	72.92 (73.05)	4.76 (5.03)
5	63.60 (64.48)	4.49 (4.81)
6	66.81 (66.48)	4.53 (4.54)
7	59,16 (59,54)	4,24 (5.18)
8	62,84 (59,85)	4,92 (5.23)

*CHN: %experimental (%calculado).

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

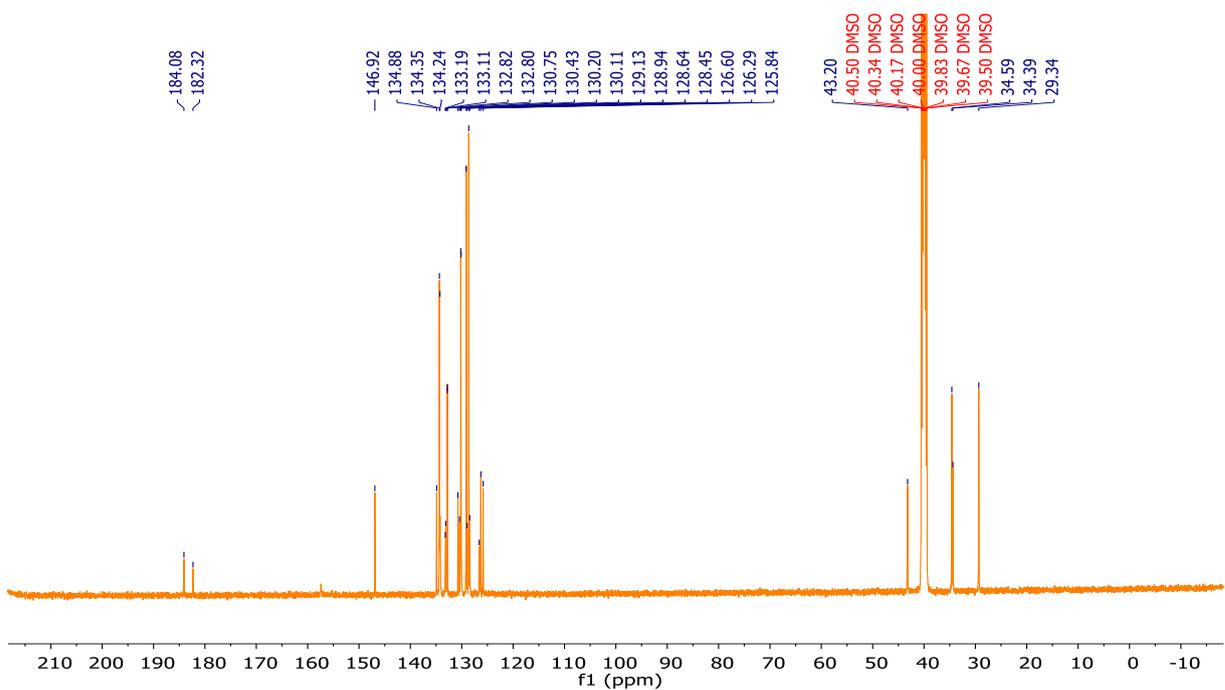
APÊNDICE 4 – Espectros de RMN para o complexo metálico (1)

Espectro de RMN ^1H do complexo metálico (1)

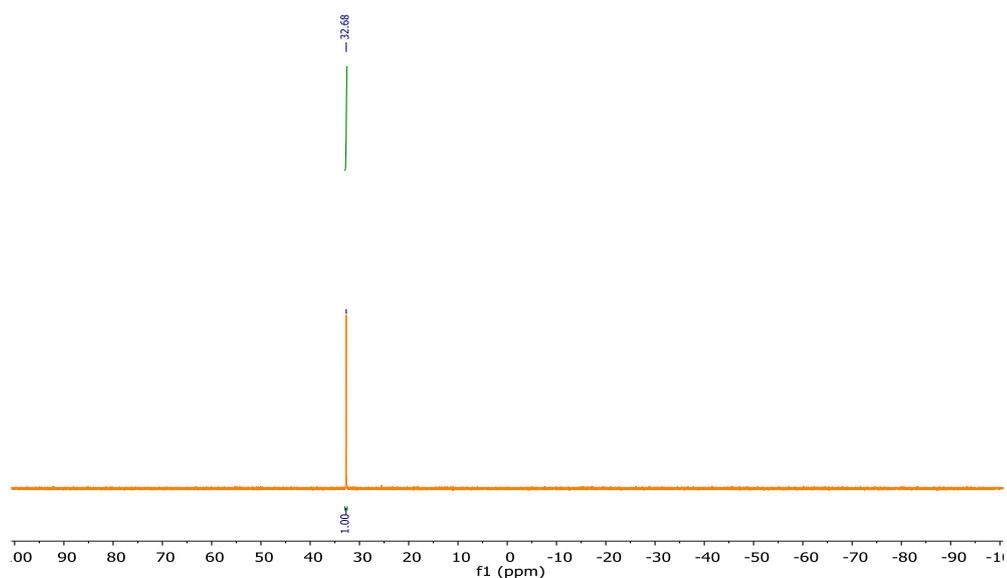


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN ^{13}C do complex metálico (1)

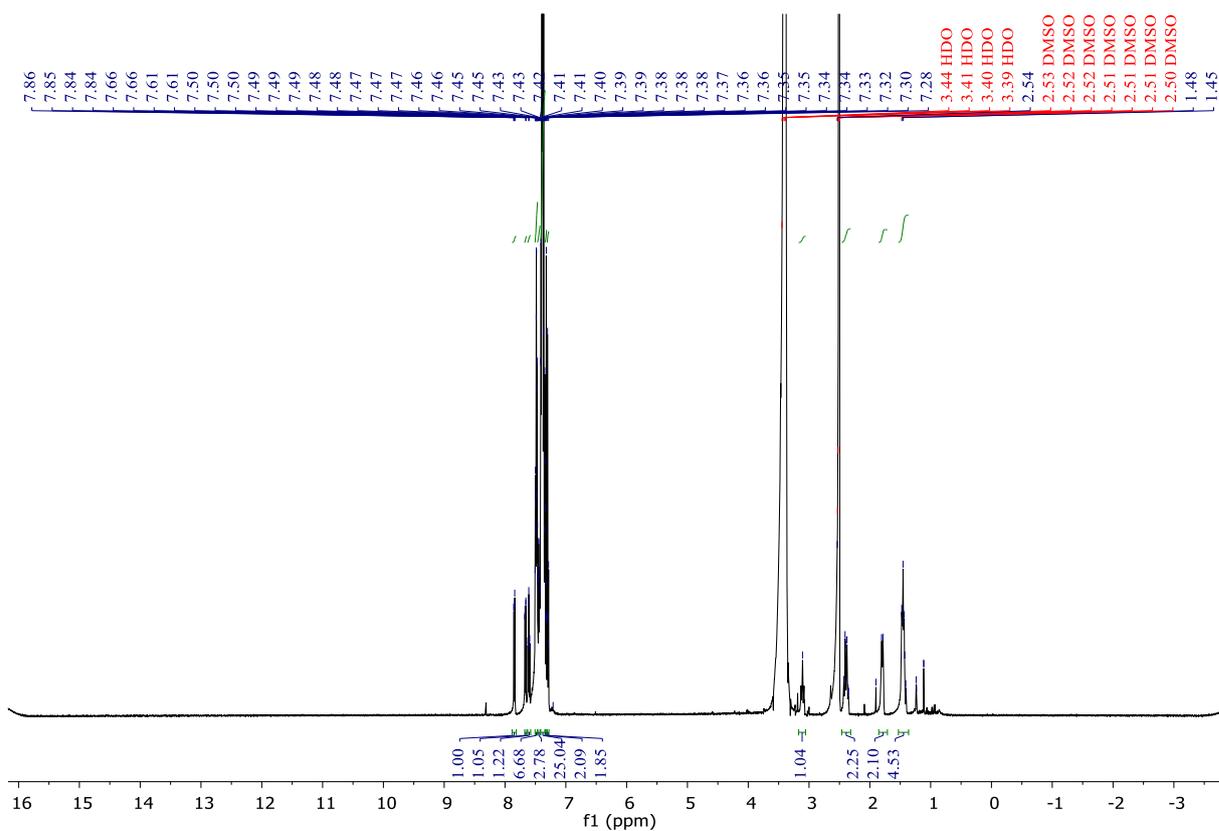


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

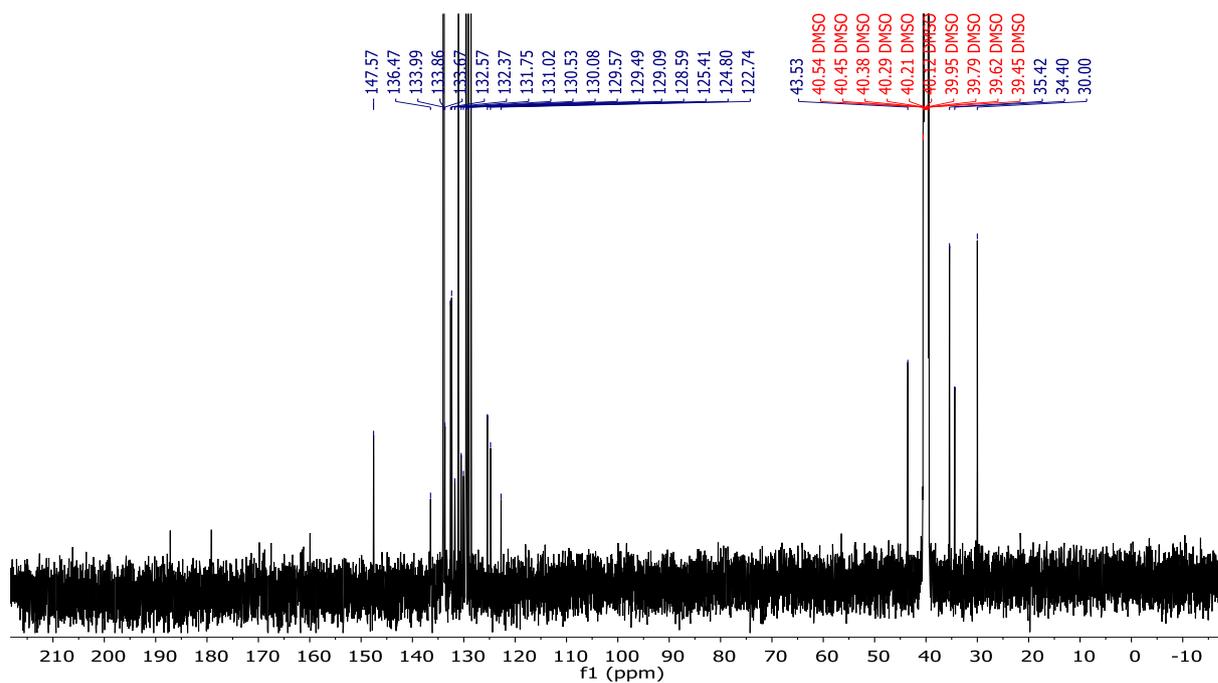
Espectro de RMN de ^{31}P do complexo metálico (1)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

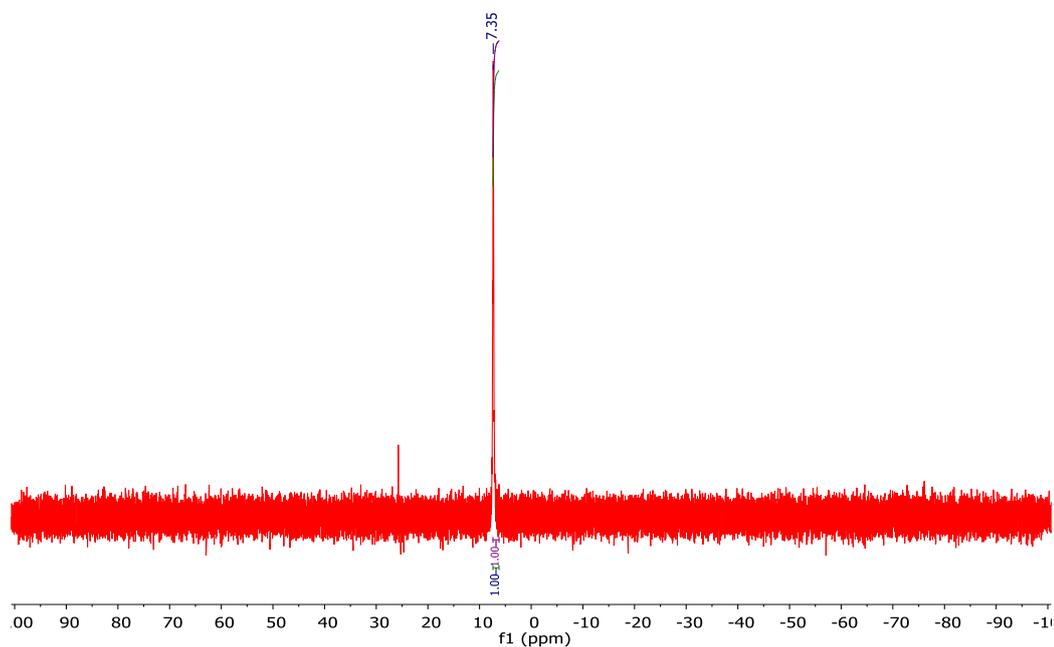
APÊNDICE 5 - Espectros de RMN para o complexo metálico (2)

Espectro de RMN de ^1H para o complexo metálico (2)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo metálico (2)

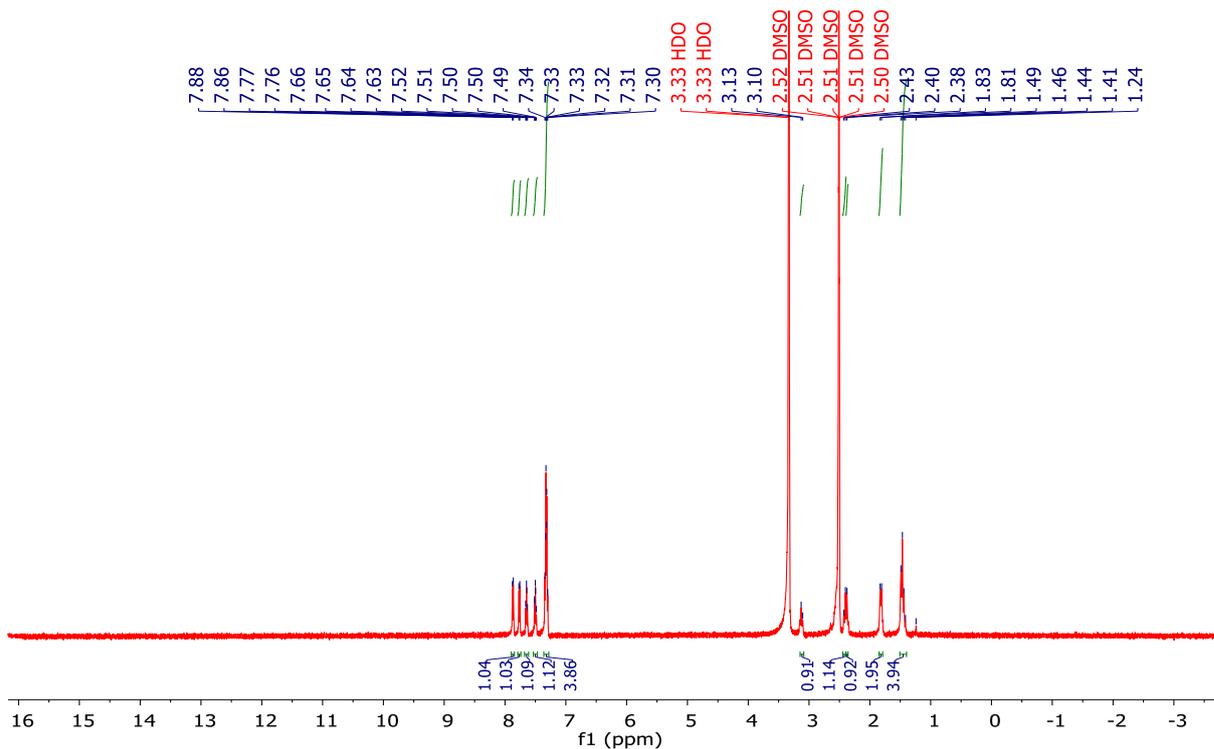
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN de ^{31}P do complexo metálico (2)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

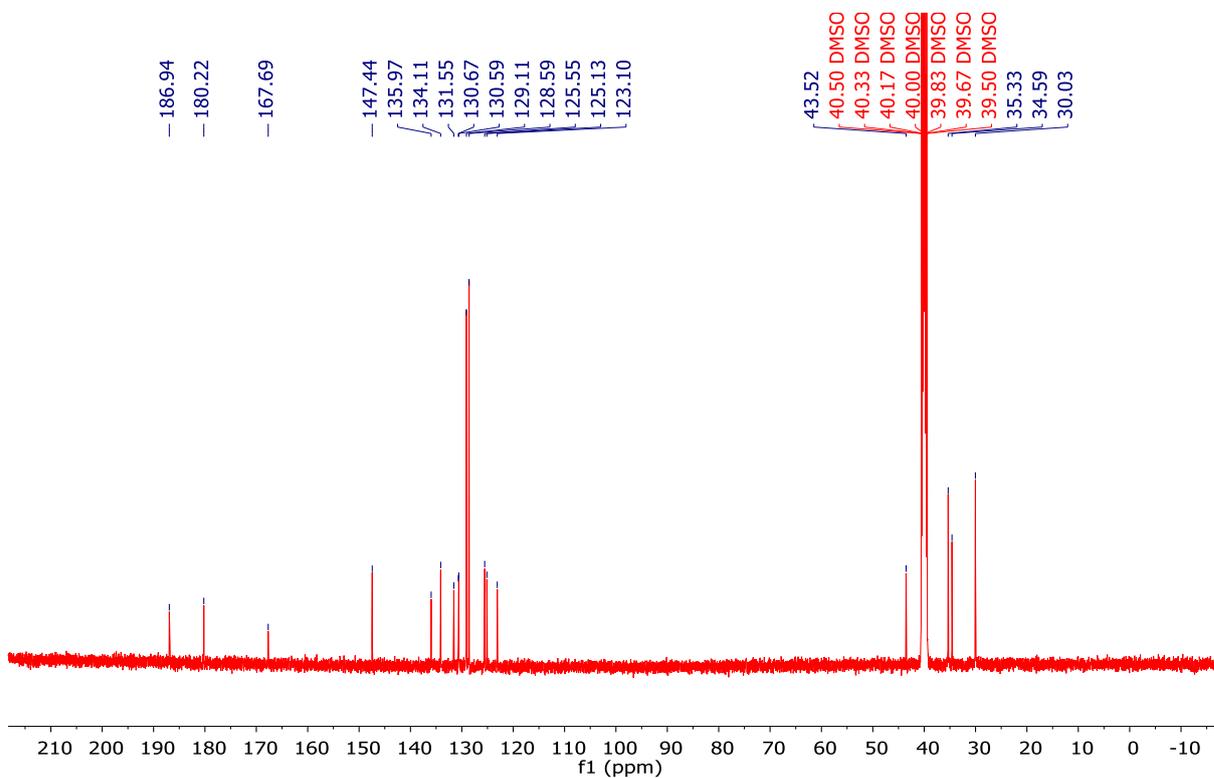
APÊNDICE 6 - Espectros de RMN para o complexo metálico (3)

Espectro de RMN de ^1H para o complexo metálico (3)



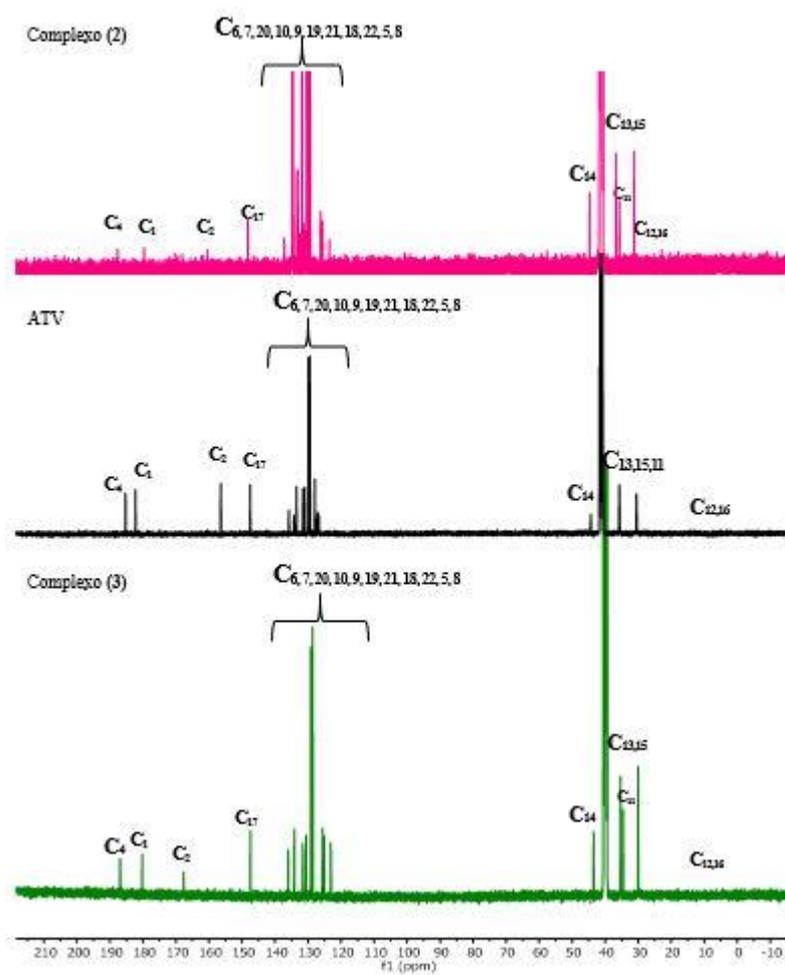
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN de ^{13}C do complexo metálico (3) em DMSO-d_6



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

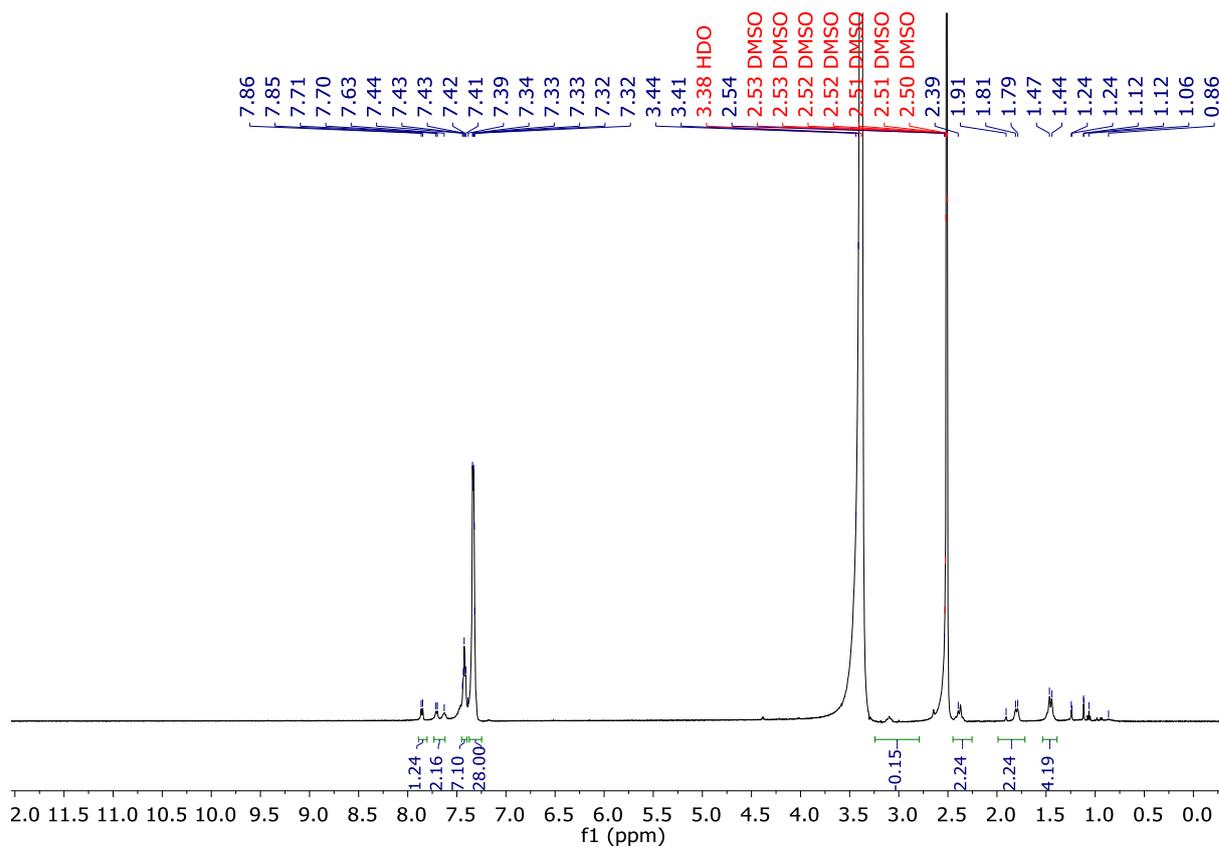
Espectro de RMN de ^{13}C para os complexos metálicos (2-3) comparado à ATV



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

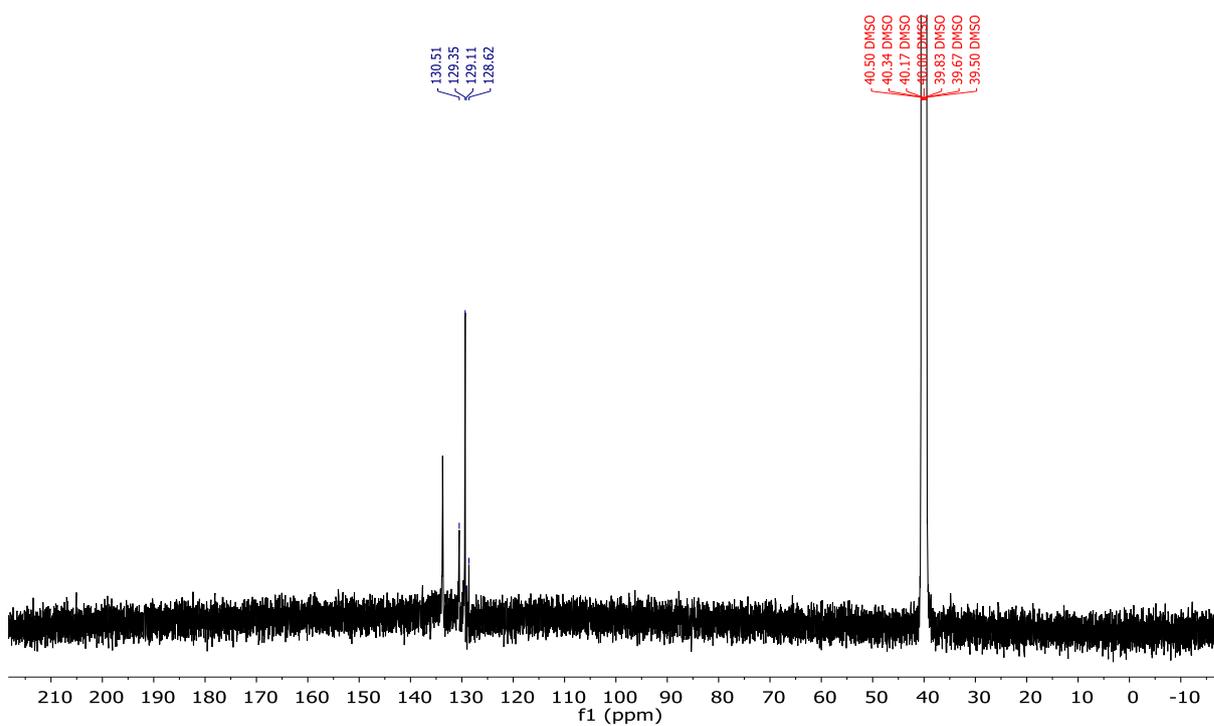
APÊNDICE 7 - Espectros de RMN para o complexo metálico (4)

Espectro de RMN de ^1H do complexo metálico (4)



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

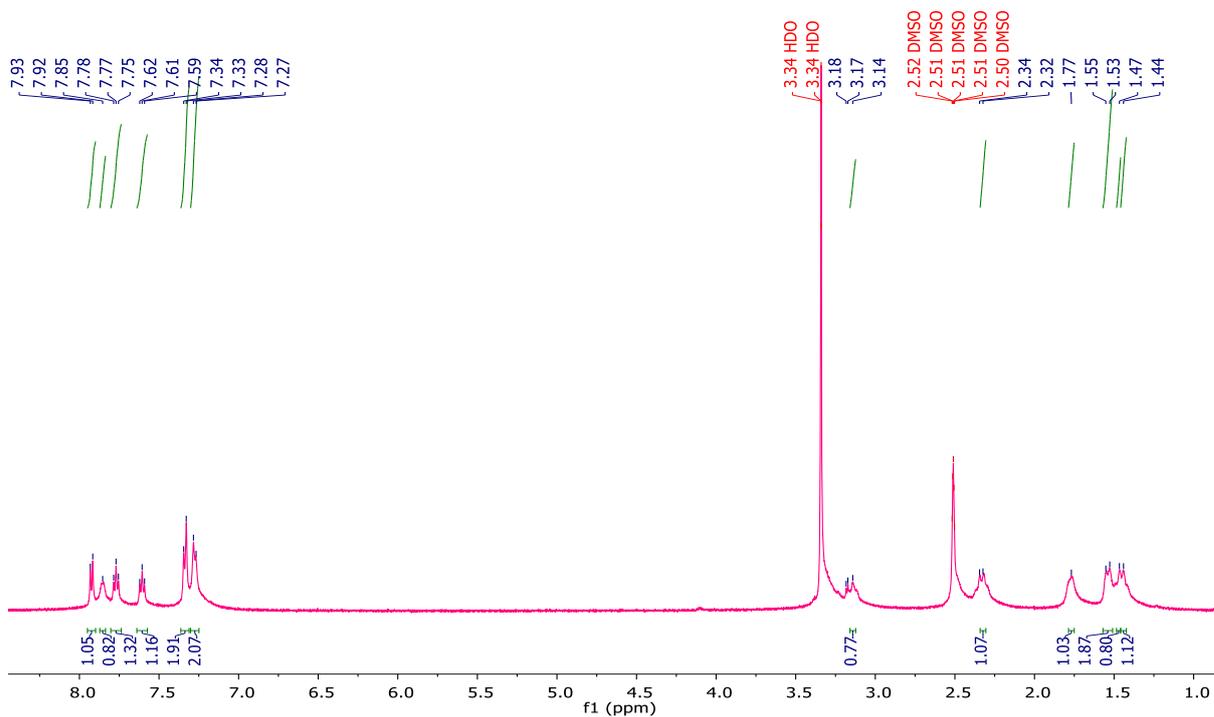
Espectro de RMN de ^{13}C do complexo metálico (4) em DMSO- d_6



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

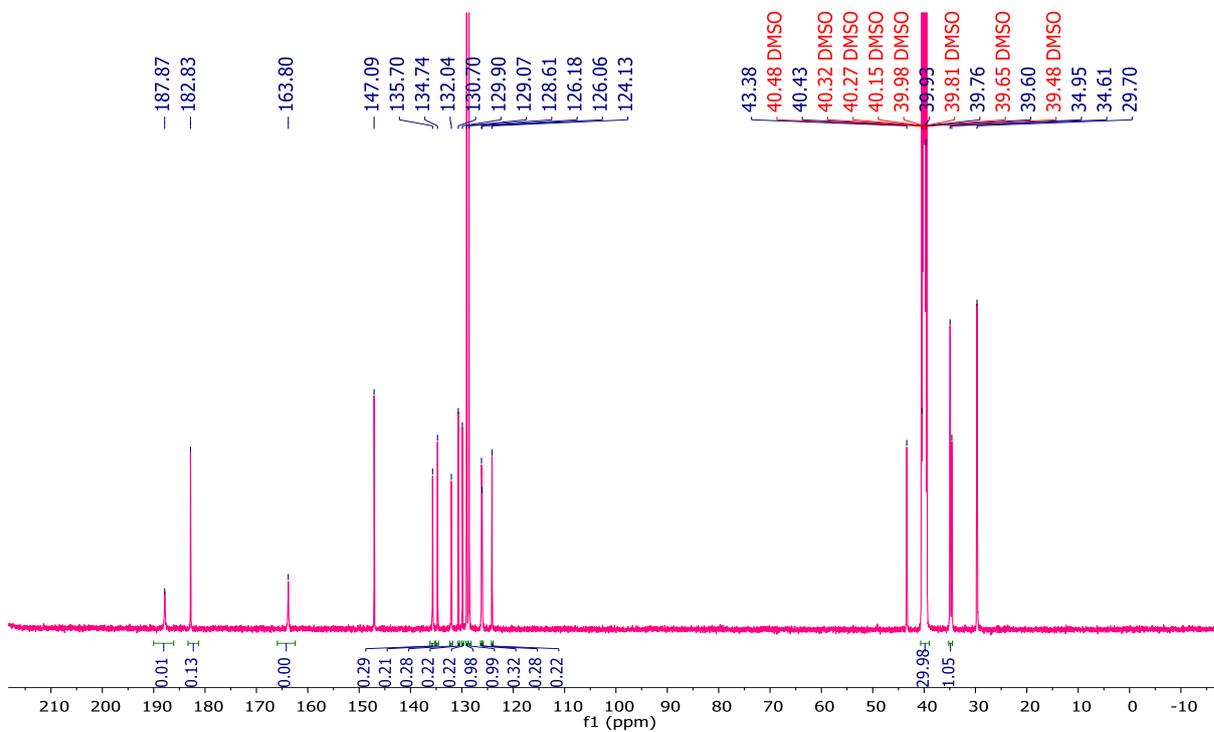
APÊNDICE 8 - Espectros de RMN para o complexo metálico (7)

Espectro de RMN de ^1H do complexo metálico (7)



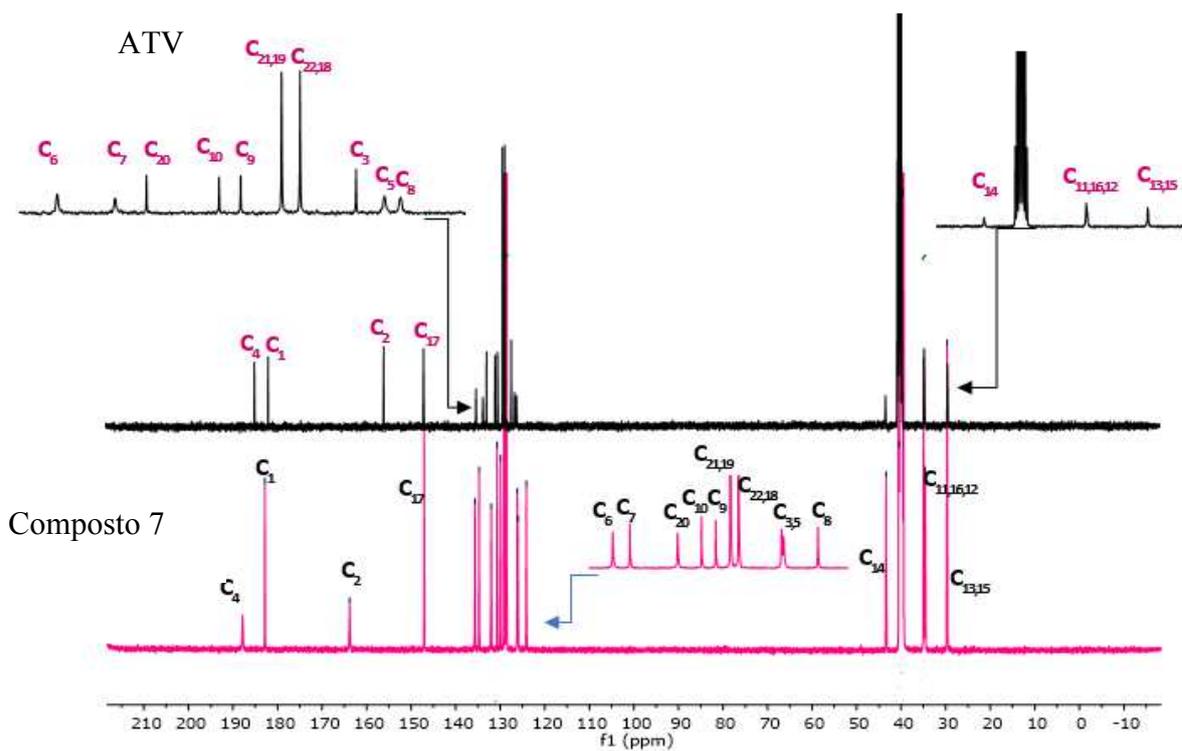
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo metálico (7)



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

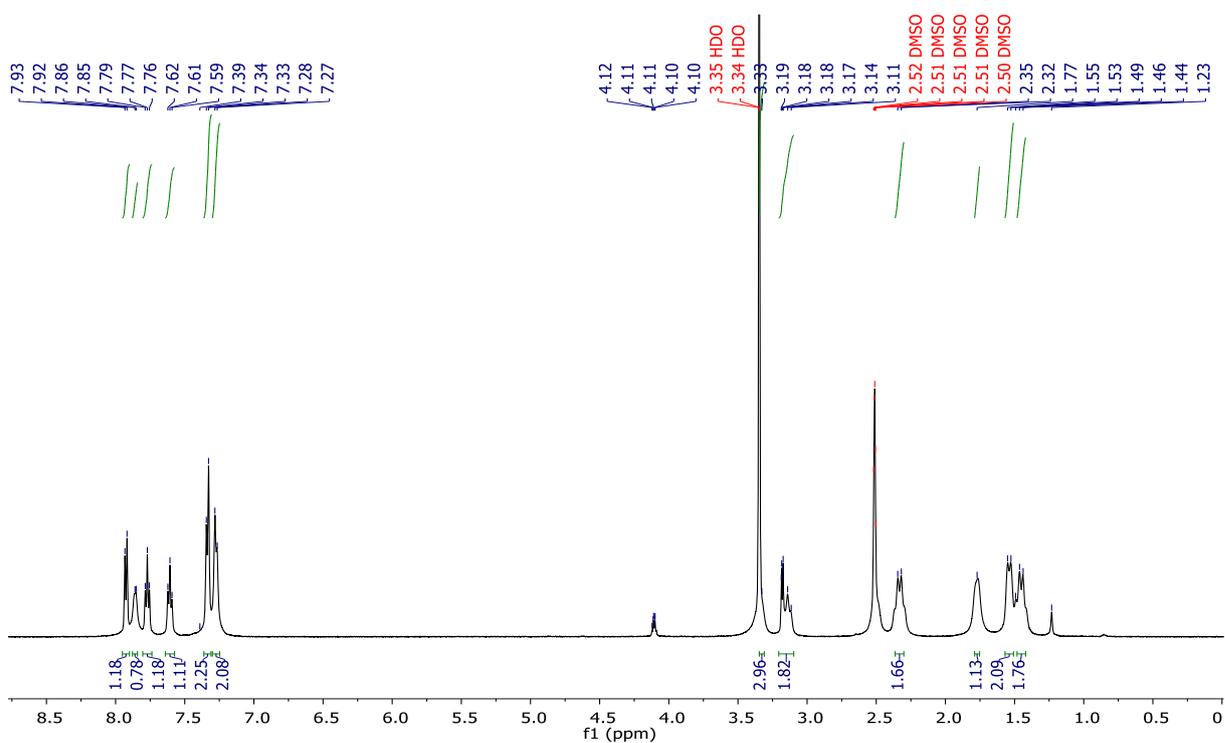
Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo metálico (7) comparado à ATV



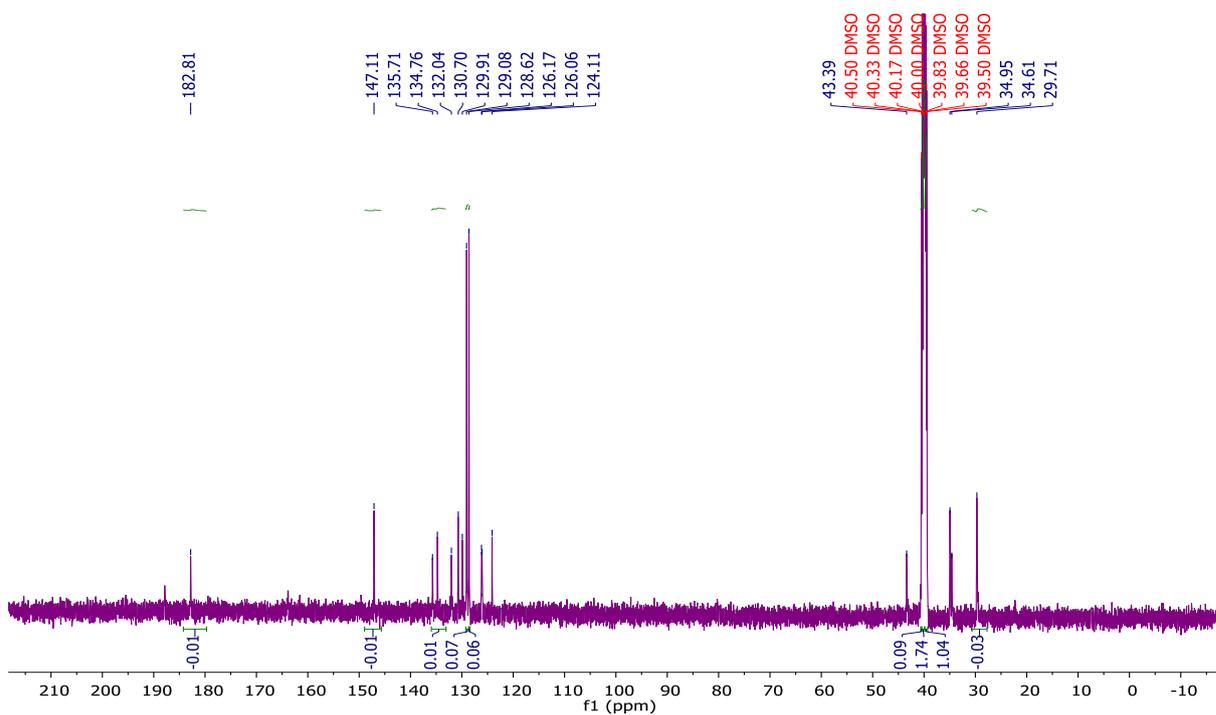
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

APÊNDICE 9 - Espectros de RMN para o complexo metálico (8)

Espectro de RMN de ^1H do complexo metálico (8)



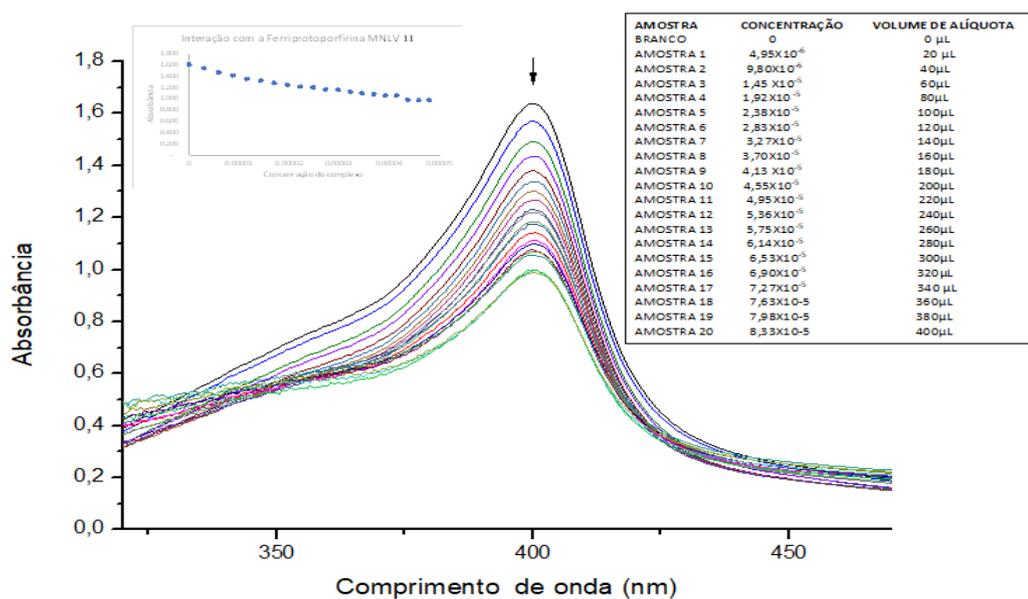
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

Espectro de RMN de ^{13}C para o complexo metálico (8)

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

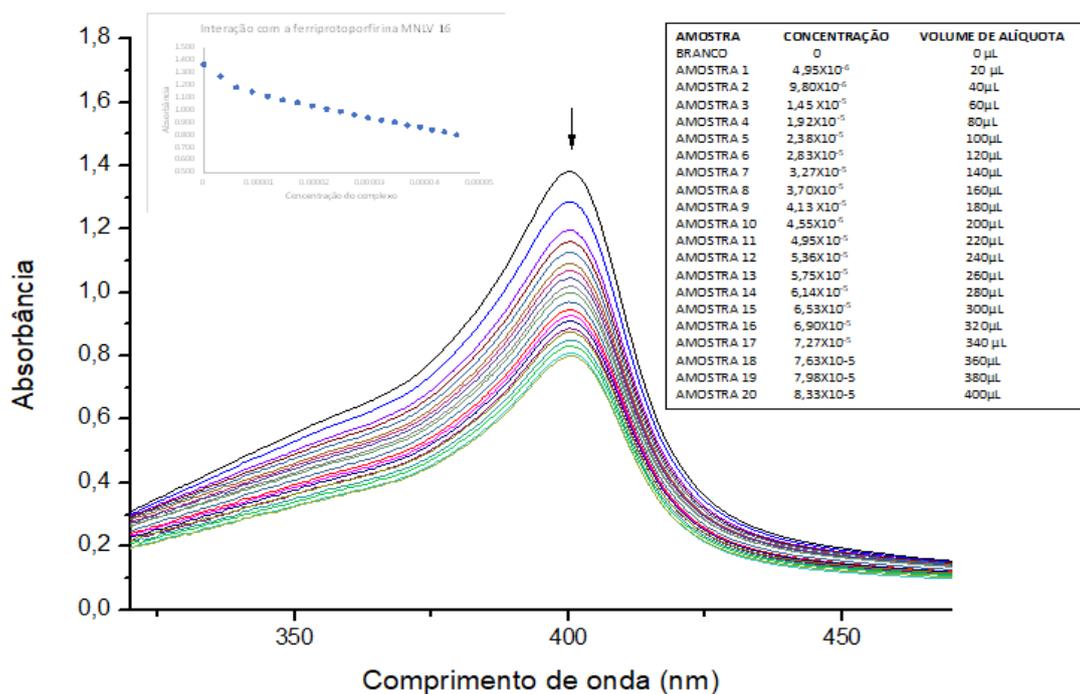
APÊNDICE 10- INTERAÇÃO COM A FERRIPROTOPORFIRINA

Espectro da titulação espectroscópica da ferritoporfirina adicionando complexo metálico (2)
(40 %v/v DMSO pH 7,5)



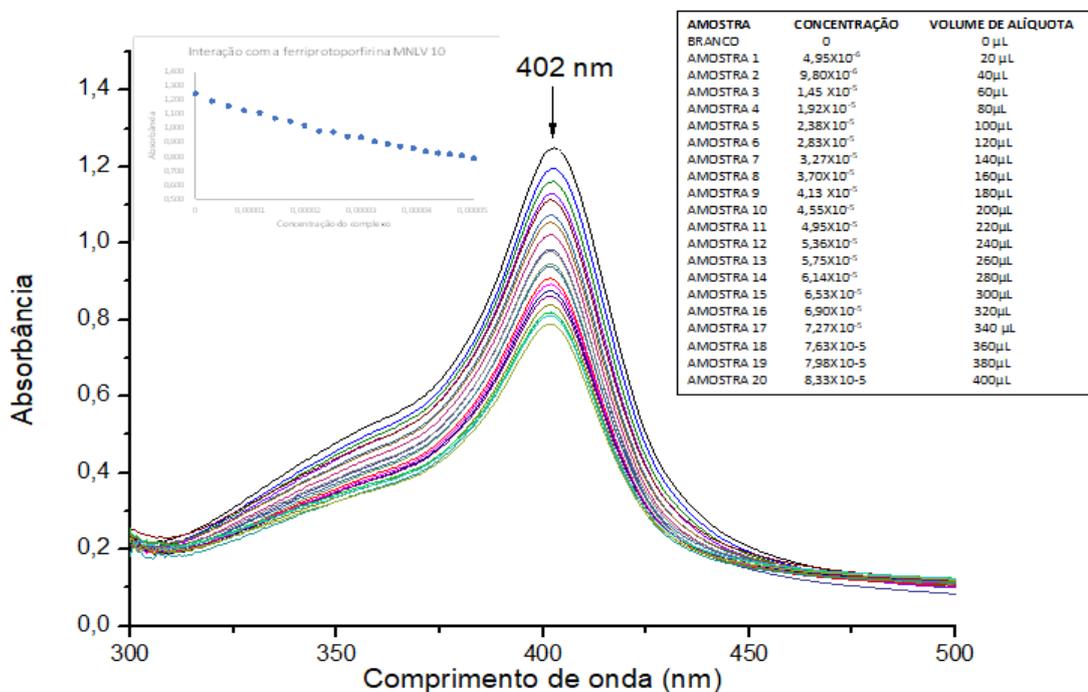
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Espectro da titulação espectroscópica da ferritoporfirina adicionando complexo metálico (3) (40 %v/v DMSO pH 7,5)



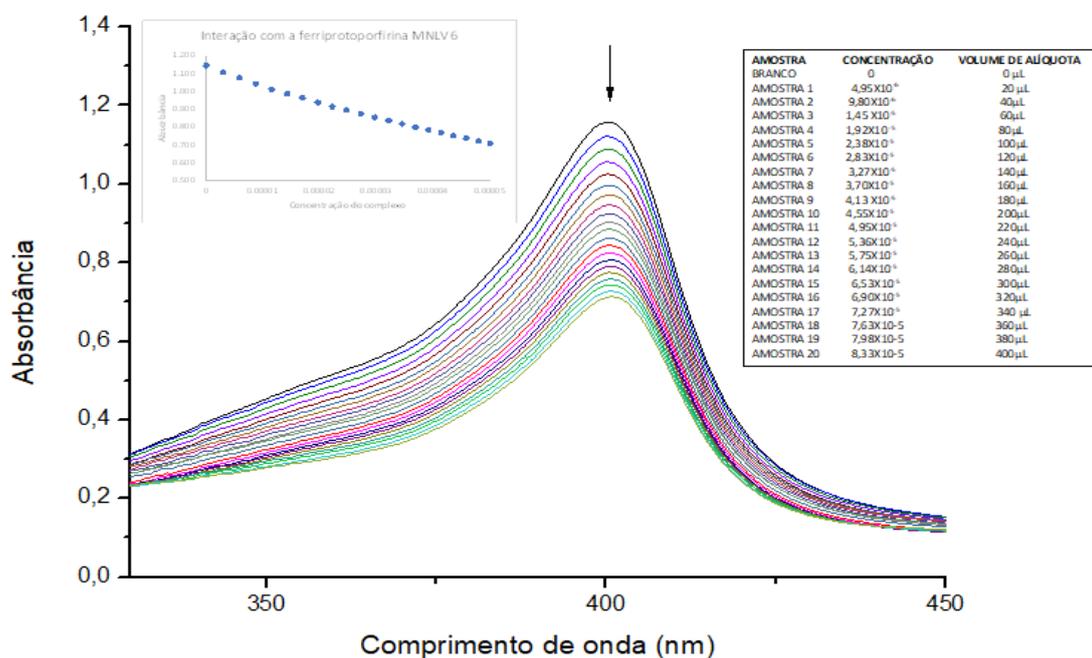
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Espectro da titulação espectroscópica da ferritoporfirina adicionando complexo metálico (4) (40 %v/v DMSO pH 7,5)



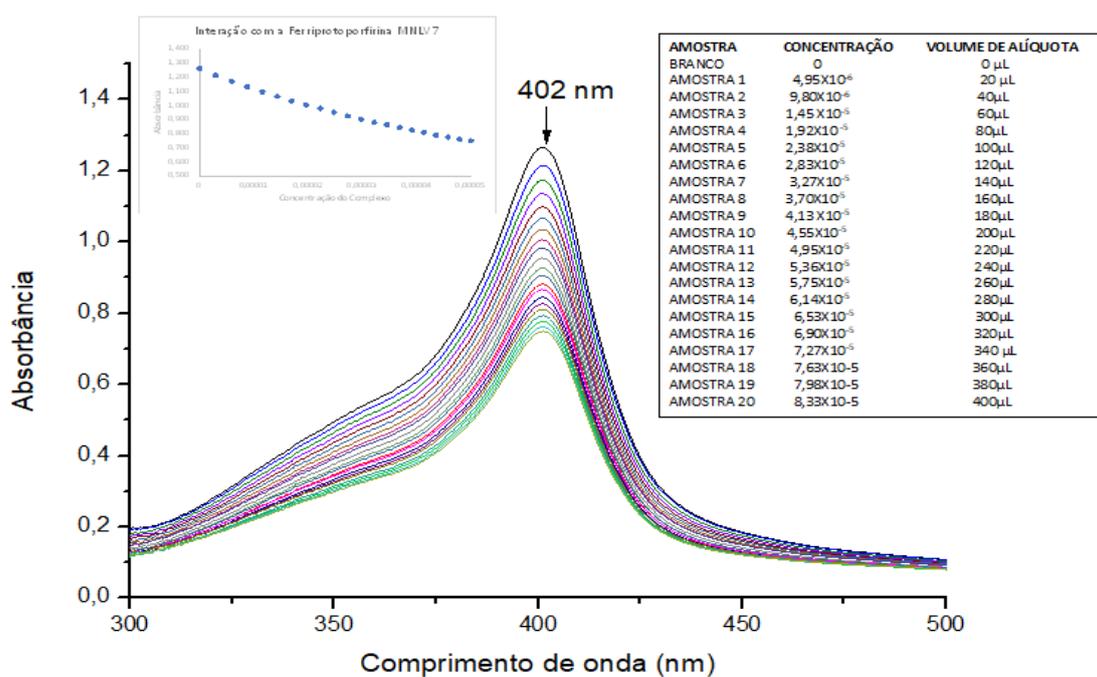
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Espectro da titulação espectroscópica da ferriprotoporfirina adicionando complexo metálico (5)
(40 %v/v DMSO pH 7,5)



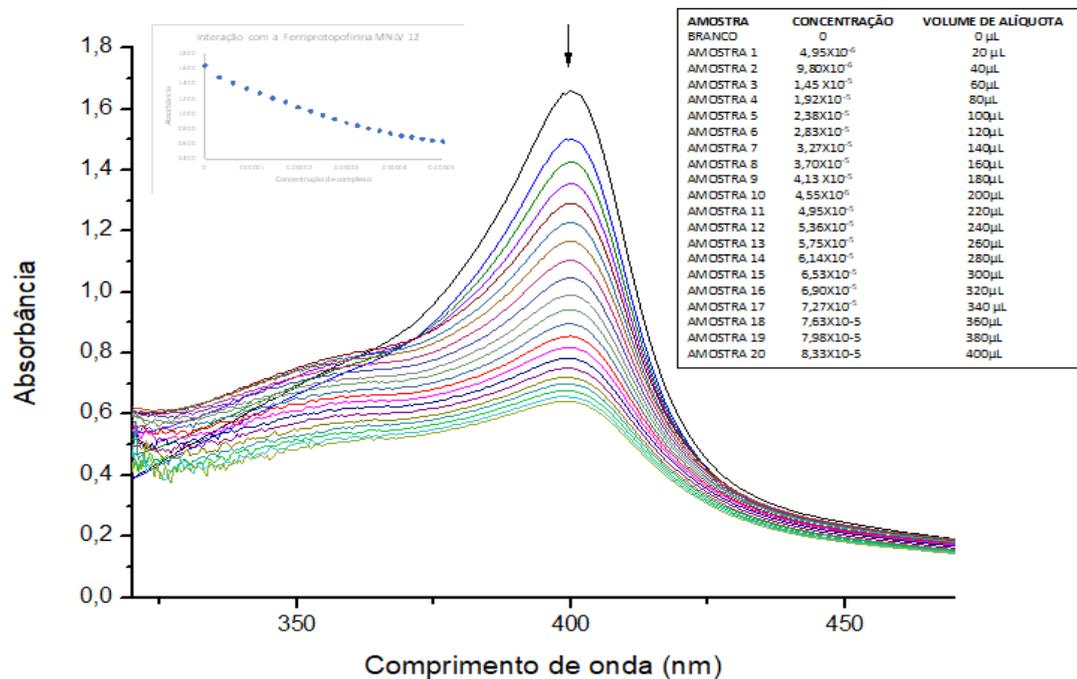
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Espectro da titulação espectroscópica da ferriprotoporfirina adicionando complexo metálico (6)
(40 %v/v DMSO pH 7,5)



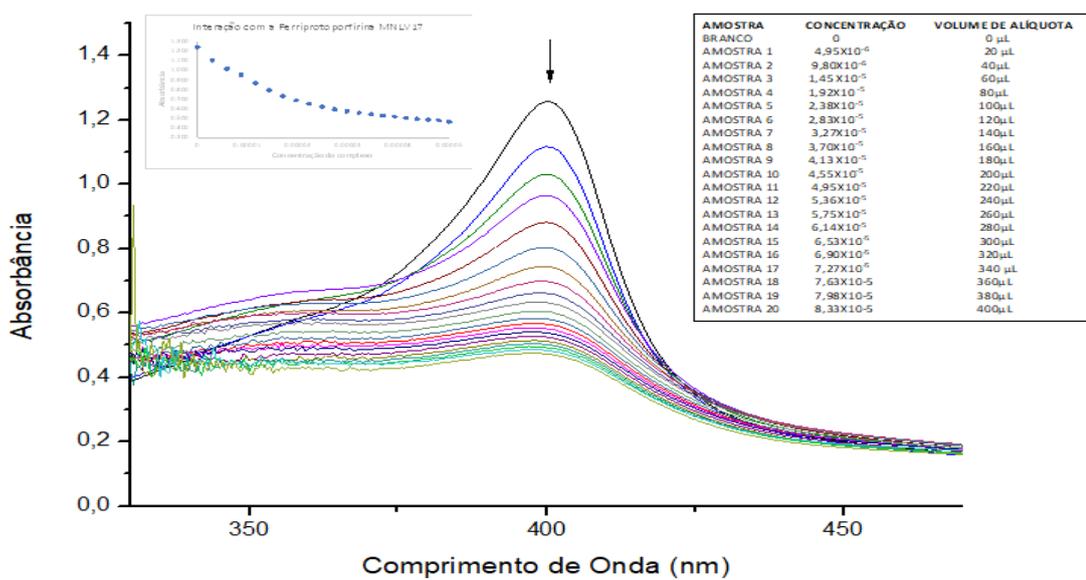
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Espectro da titulação espectroscópica da ferriprotoporfirina adicionando complexo metálico (7)
(40 %v/v DMSO pH 7,5).



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

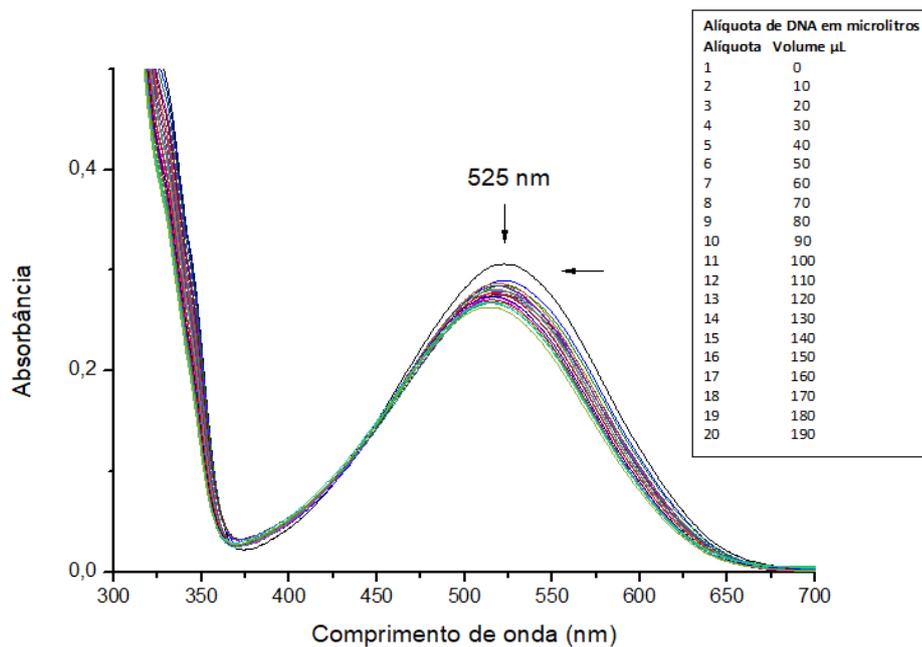
Espectro da titulação espectroscópica da ferriprotoporfirina adicionando complexo metálico (8)
(40 %v/v DMSO pH 7,5)



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

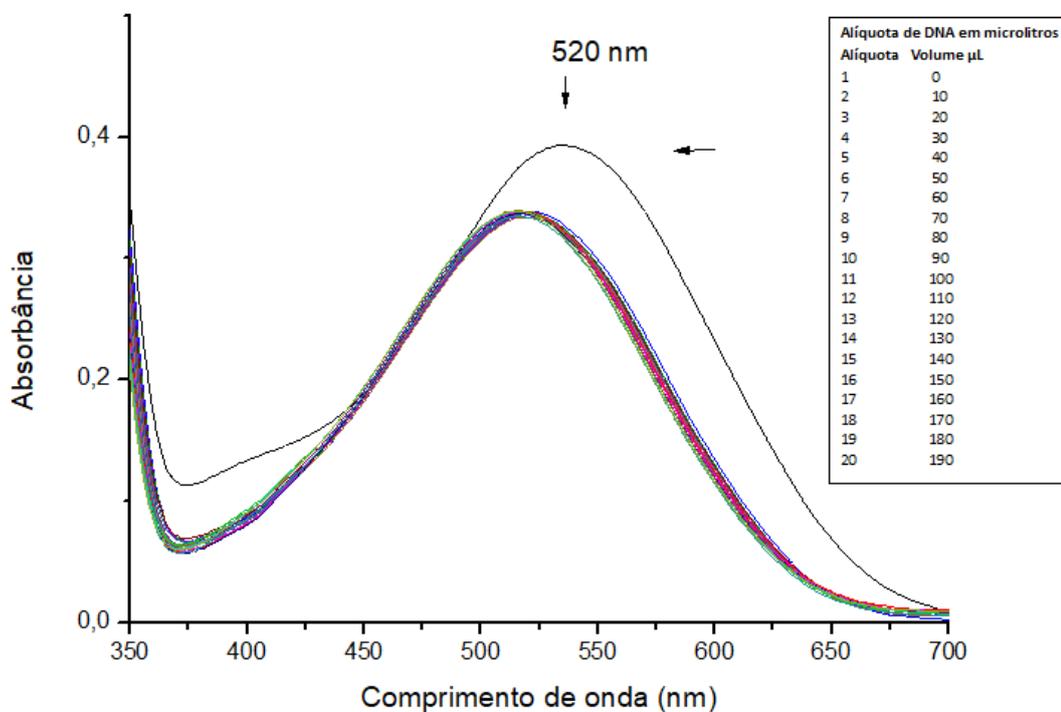
APÊNDICE 11- INTERAÇÃO COM DNA POR TITULAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

Interação com DNA por titulação espectroscópica do complexo metálico (3)



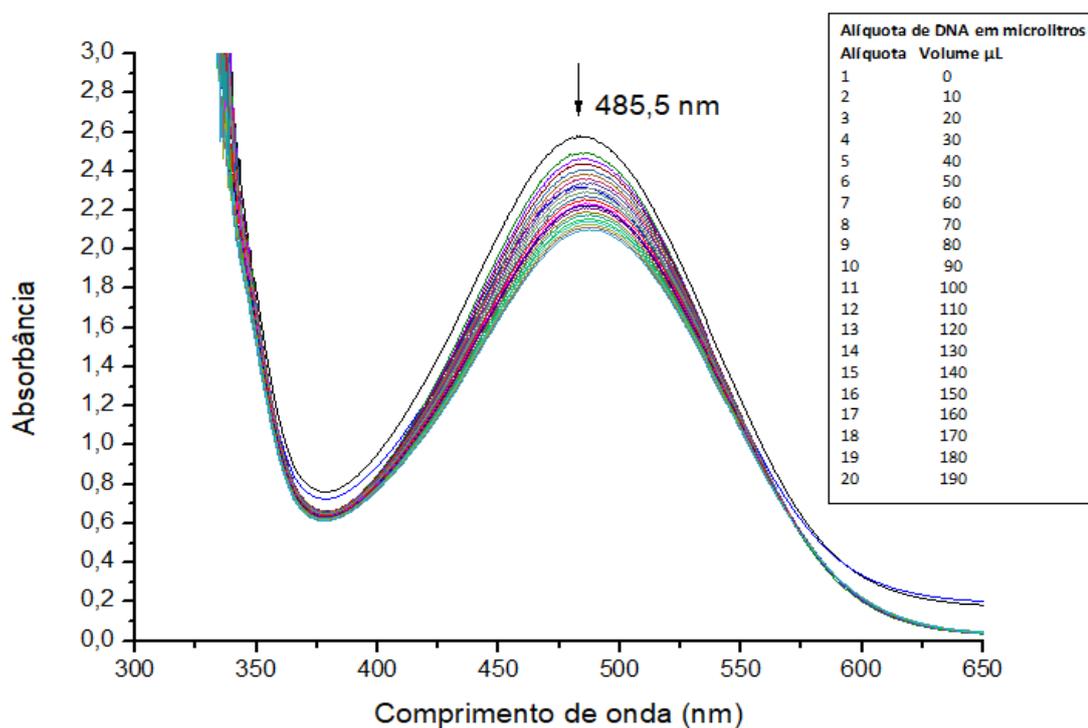
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Interação com DNA por titulação espectroscópica do complexo metálico (4)



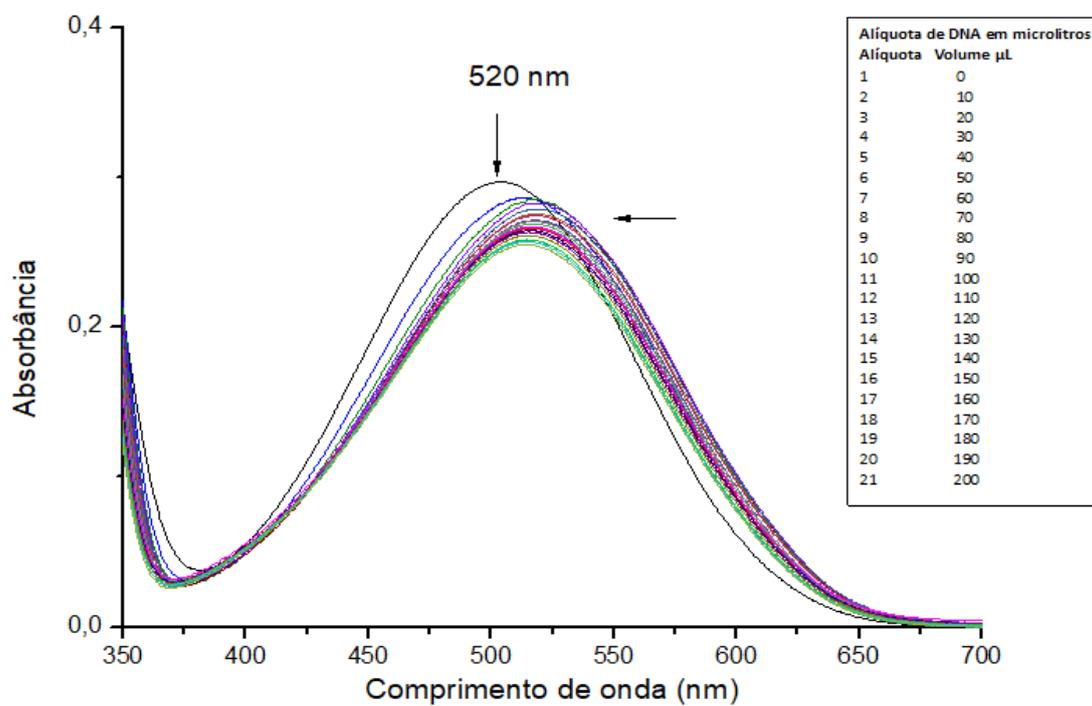
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Interação com DNA por titulação espectroscópica do complexo metálico (6)



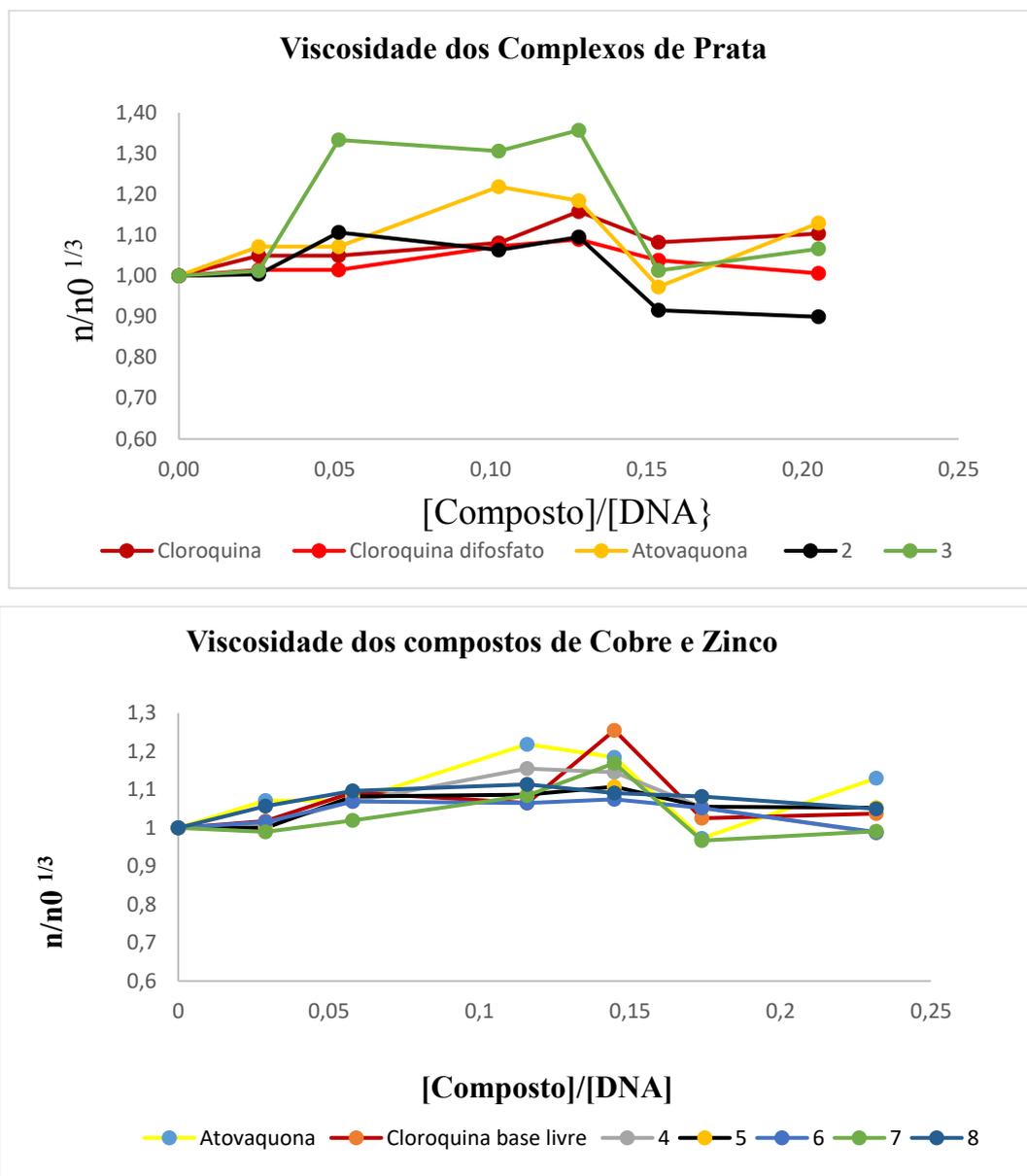
Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

Interação com DNA por titulação espectroscópica do complexo metálico (7)



Fonte: Elaborada pela própria autora, 2023

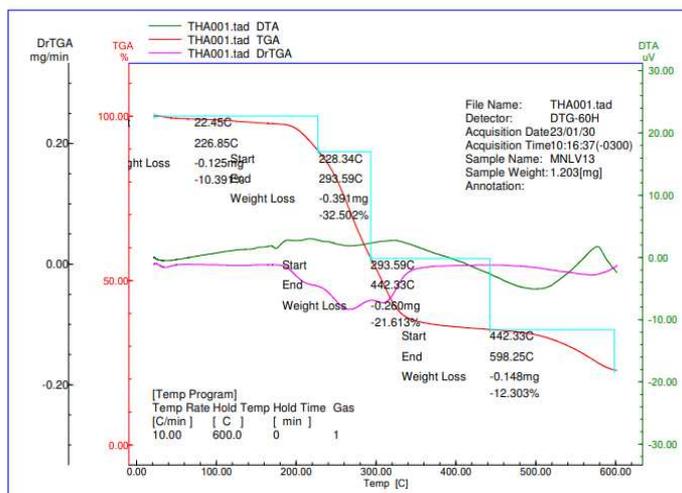
APÊNDICE 12 -ESTUDO DE VISCOSIDADE PARA OS COMPLEXOS METÁLICOS
VISCOSIDADE DOS COMPLEXOS METÁLICOS (2-8) COMPARADOS À CQ E CQDF



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2023

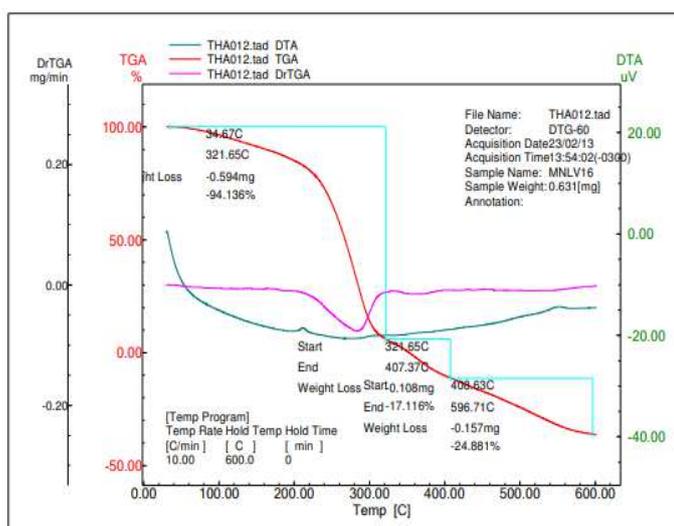
APÊNDICE 13 - ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA DOS COMPLEXOS METÁLICOS

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (1)



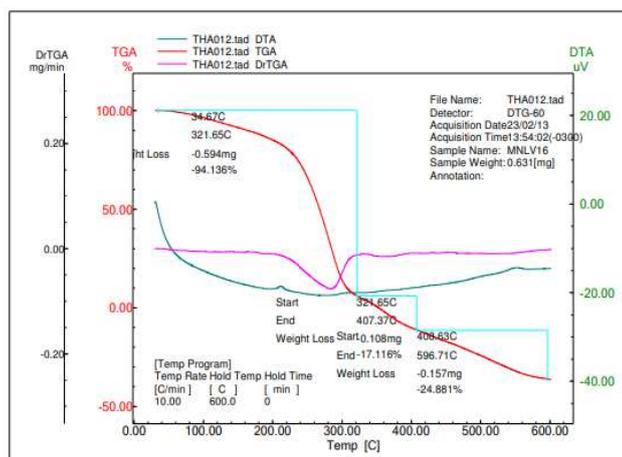
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (2)



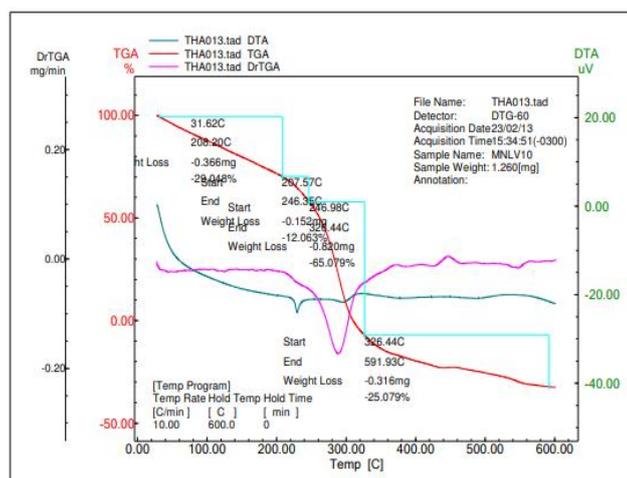
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (3)



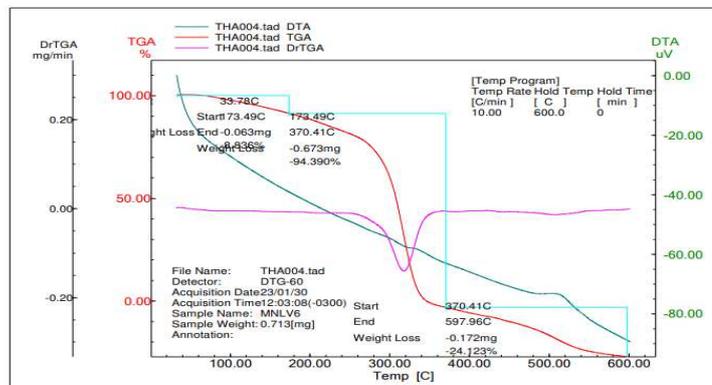
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (4)



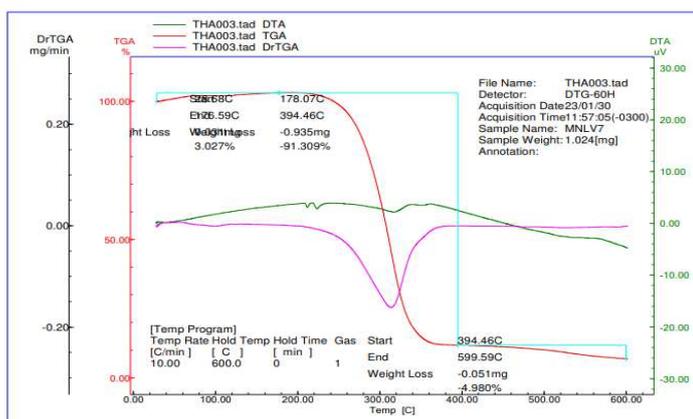
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (5)



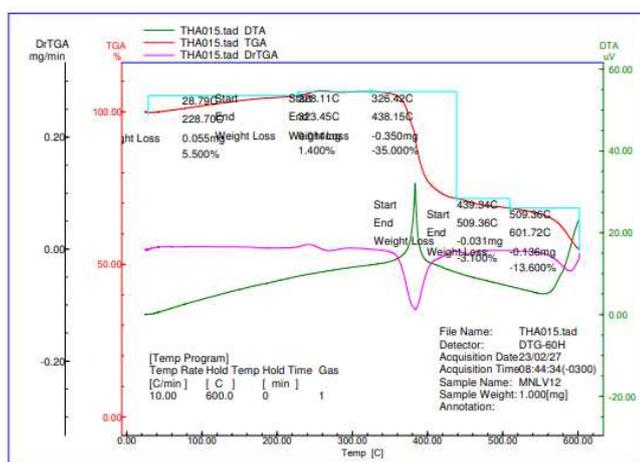
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (6)



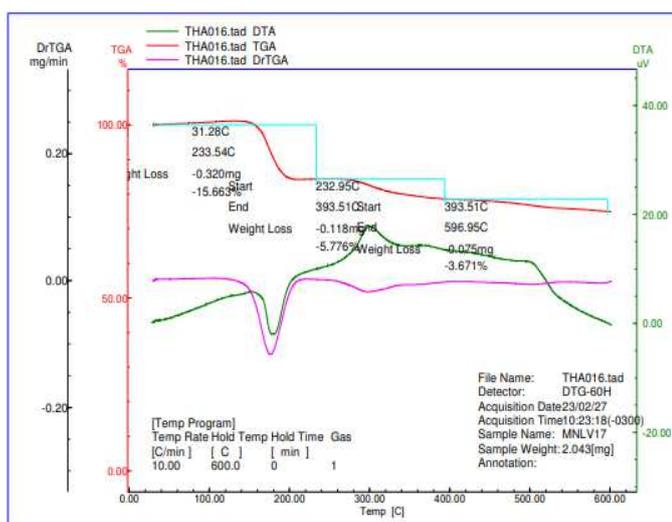
Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (7)



Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023

Curva termogravimétrica para o complexo metálico (8)



Fonte: Departamento de química da UFMG, 2023.

APÊNDICE 14

Tabela A: Crystal data and structure refinement of Metal-ATV complexes (Dados fornecidos pelo Cristalógrafo).

Crystal data	1	2	4	7	8
Chemical formula	C ₄₀ H ₃₃ AuClO ₃ P·O	(C ₅₈ H ₄₈ AgClO ₃ P ₂) ₂	C ₅₈ H ₄₈ ClCuO ₃ P ₂	C ₄₄ H ₄₀ Cl ₂ O ₈ Zn·2(H ₂ O)	C ₄₆ H ₄₄ Cl ₂ O ₈ Zn·H ₂ O
Mr	841.05	1996.44	953.89	869.06	879.10
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2221	Monoclinic, P21	Triclinic, P-1	Monoclinic, P21/c	Monoclinic, P21/n
Temperature (K)	292	291	291	292	292
a, b, c (Å)	11.6627 (3), 12.2132 (4), 25.2344 (7)	9.13036 (18), 39.6718 (10), 13.5519 (3)	9.1894 (4), 14.4657 (8), 19.6569 (10)	9.8247 (5), 34.9408 (10), 15.8337 (8)	10.1178 (3), 33.9796 (7), 12.3549 (4)
α,	90,	90,	71.871 (5),	90,	90,
β,	90,	92.694 (2),	81.878 (4),	129.533 (8),	90.635 (3),
γ (°)	90	90	86.042 (4)	90	90
V (Å ³)	3594.36 (18)	4903.33 (19)	2457.5 (2)	4192.1 (5)	4247.3 (2)
Z	4	2	2	4	4
Radiation type	MoKα	CuKα	CuKα	MoKα	MoKα
μ (mm ⁻¹)	4.25	4.76	2.09	0.77	0.76
Crystal size (mm)	0.25 × 0.19 × 0.07	0.49 × 0.08 × 0.06	0.73 × 0.05 × 0.03	0.93 × 0.29 × 0.18	0.96 × 0.56 × 0.35
No. of measured, independent and observed [I > 2σ(I)] reflections	41962, 6599, 5903	25509, 6484, 6237	15067, 2839, 2380	84898, 7414, 5954	78040, 8676, 6561
Rint	0.054	0.087	0.172	0.072	0.062
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.602	0.431	0.410	0.595	0.625
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0.036, 0.070, 1.08	0.061, 0.157, 1.00	0.077, 0.209, 1.03	0.081, 0.149, 1.20	0.068, 0.146, 1.11
No. of reflections	6599	6484	2839	7414	8676
No. of parameters	424	1171	587	537	556
No. of restraints	0	1	0	0	5
Δρ _{max} , Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	1.36, -0.60	0.58, -0.65	0.61, -0.59	0.46, -0.43	0.30, -0.35

Fonte: Chris Hebert, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2022.