

Estudo das propriedades luminescentes dos complexos [Cu(IPr)Cbz] e [Au(IPr)Cbz] e sua atividade antileishmania

Palavras-Chave: compostos N-heterocíclicos, fluorescência, leishmaniose

Autores(as):

Maria Eduarda Fermoselli Dei Agnoli, Instituto de Química – UNICAMP

Msc. Josielle Viera Fontes, Instituto de Química – UNICAMP

Profa. Dra. Camilla Abbehausen, Instituto de Química – UNICAMP

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por parasitas do gênero *Leishmania* e é classificada como um DTN (Doença Tropical Negligenciada) pela Organização Mundial de Saúde. A leishmaniose visceral, forma mais grave da infecção, pode levar a óbito em 95% dos casos se não forem tratados corretamente^[1].

Atualmente, medicamentos como o estibogluconato de sódio (Pentostam) e o antimoniato de meglumina (Glucantime) são utilizados como tratamento^[2], porém devido a sua toxicidade, difícil acessibilidade e alto custo é essencial buscar alternativas mais eficientes e menos tóxicas. Dessa forma, o estudo de fármacos-alvo específicos, como metalofármacos, se tornam uma alternativa viável.

O cobre, por exemplo, é um metal traço essencial no corpo humano e possui ação antioxidante. O Cu(I) é classificado como um ácido mole, podendo interagir com biomoléculas presentes no parasita que contenham resíduos de aminoácidos com bases moles (cisteína, por exemplo), alterando seus processos biológicos e levando à morte celular^[3].

Enquanto isso, os compostos de ouro são amplamente estudados devido as suas propriedades antitumorais, antivirais e antimicrobianas^[4]. O Au(I), além de apresentar caráter lipofílico na presença de ligantes hidrofóbicos, possui alta afinidade à grupos tiol (cisteína), que favorecem interações mais específicas com certas enzimas e proteínas dos parasitas^[5].

Ligantes do tipo carbeno-N-heterocíclicos estabilizam o centro metálico devido ao seu caráter σ -doador, em que o par de elétrons livres no carbono que se ligam ao metal através de uma forte ligação sigma. Dessa maneira, o ligante IPr estabiliza o centro metálico, reduzindo a formação de componentes tóxicos e contribui para um melhor balanço hidrofílico/lipofílico do composto^[3,6].

Os compostos [M(IPr)Cbz] contêm dois ligantes σ -doadores: o grupo IPr e o carbazol, que influenciam na fluorescência de alta energia e fosforescência de baixa energia sensível ao oxigênio. Os complexos bidentados de Cu(I) e Au(I) exibem luminescência devido às transferências de carga ligante-ligante (LLCT), metal-ligante (MLCT) e ligante-metal (LMCT), cujo metal cumpre papel estrutural ao diminuir a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO^[7,8].

Logo, esse projeto propõe a síntese, a caracterização, a avaliação da atividade antileishmania in vitro dos complexos com ligantes NHC de [Cu(IPr)Cbz] e [Au(IPr)Cbz] e o estudo das propriedades fluorescentes e da sua possível atuação como sonda fluorescente.

METODOLOGIA

O complexo [Cu(IPr)Cbz] foi obtido com 83% de rendimento através do método de Tzouras et. al^[9], que consiste na agitação constante de carbazol com o precursor [Cu(IPr)Cl] na presença de 3,5 equivalentes de base (K_2CO_3) por 24 h.



Figura 1: Síntese do complexo [Cu(IPr)Cbz] pelo método de Tzouras et. al.

O complexo [Au(IPr)Cbz] foi obtido com 76% de rendimento adaptando o método de Saito et. al^[10], que consiste na agitação constante de carbazol com o precursor [Au(IPr)Cl] na presença de 10 equivalentes de base (adaptação: NaO^tBu) por 24 h à 40 °C.

Ambos os compostos foram caracterizados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (¹H e ¹³C RMN), análise elemental (CHN) e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

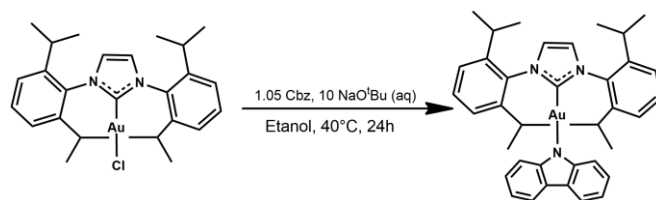


Figura 2: Síntese do complexo [Au(IPr)Cbz] pelo método de Saito et. al adaptado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos espectros de ¹H RMN (Figura 3) e das atribuições de seus respectivos sinais (Tabela 1) podemos confirmar a formação dos complexos [M(IPr)Cbz] devido ao desaparecimento do hidrogênio na posição 15 presente no ligante IPr.HCl e do hidrogênio 22 do carbazol livre. Também notamos a manutenção da multiplicidade e a semelhança nos valores das integrais dos sinais encontrados tanto no espectro dos ligantes quanto no dos complexos, mostrando mais uma vez a eficiência da complexação e deslocamento gerada pelos diferentes metais.

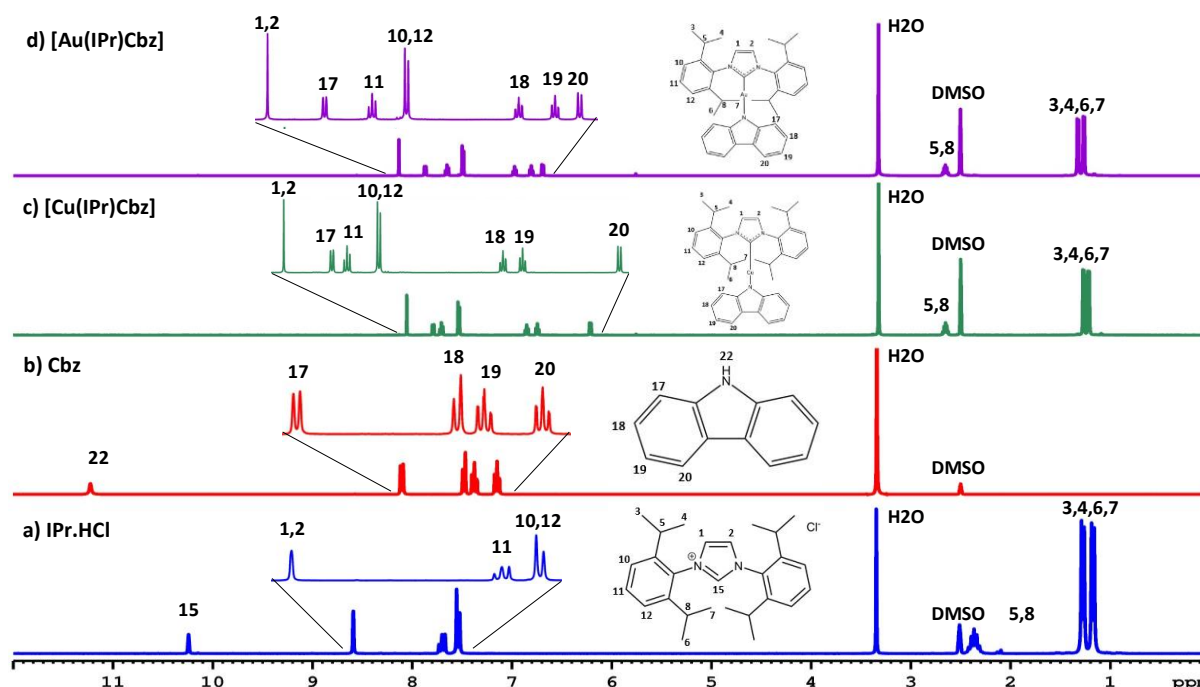


Figura 3: Espectros de ¹H RMN adquirido em 500 MHz em solvente DMSO-d₆ do: **a)** Precursor IPr.HCl. **b)** Ligante carbazol. **c)** [Cu(IPr)Cbz]. **d)** [Au(IPr)Cbz].

Tabela 1: Atribuição dos sinais de hidrogênio, deslocamentos, integrais e multiplicidade.

Atribuições	Deslocamento (ppm)				Integral				Multiplicidade
	IPr.HCl	Cbz	[Cu(IPr)Cbz]	[Au(IPr)Cbz]	IPr.HCl	Cbz	[Cu(IPr)Cbz]	[Au(IPr)Cbz]	
3, 4, 6, 7	1,16 - 1,29	-	1,21 - 1,27	1,26 - 1,23	24,10	-	24,26	24,26	dd
5, 8	2,31 - 2,42	-	2,62 - 2,68	2,62 - 2,68	4,05	-	4,18	4,12	sept
20	-	7,12 - 7,17	6,20 - 6,22	6,68 - 6,70	-	2,19	1,99	2,00	d
19	-	7,35 - 7,40	6,73 - 6,76	6,79 - 6,82	-	2,20	2,01	2,02	t
18	-	7,46 - 7,49	6,83 - 6,87	6,96 - 6,99	-	2,14	2,01	2,03	t
10, 12	7,52 - 7,55	-	7,52 - 7,54	7,48 - 7,50	4,11	-	4,05	4,03	d
11	7,67 - 7,73	-	7,70 - 7,72	7,63 - 7,66	2,06	-	2,03	2,05	t
17	-	8,09 - 8,11	7,78 - 7,80	7,86 - 7,88	-	2,16	1,99	2,00	d
1,2	8,59	-	8,05	8,13	2,01	-	2,00	2,00	s
15	10,24	-	-	-	1,00	-	-	-	s
22	-	11,22	-	-	-	1,00	-	-	s

Também foi possível confirmar a formação dos complexos através do espectro de ^{13}C RMN (Figura 4), onde todos os carbonos foram observados e identificados na Tabela 2.

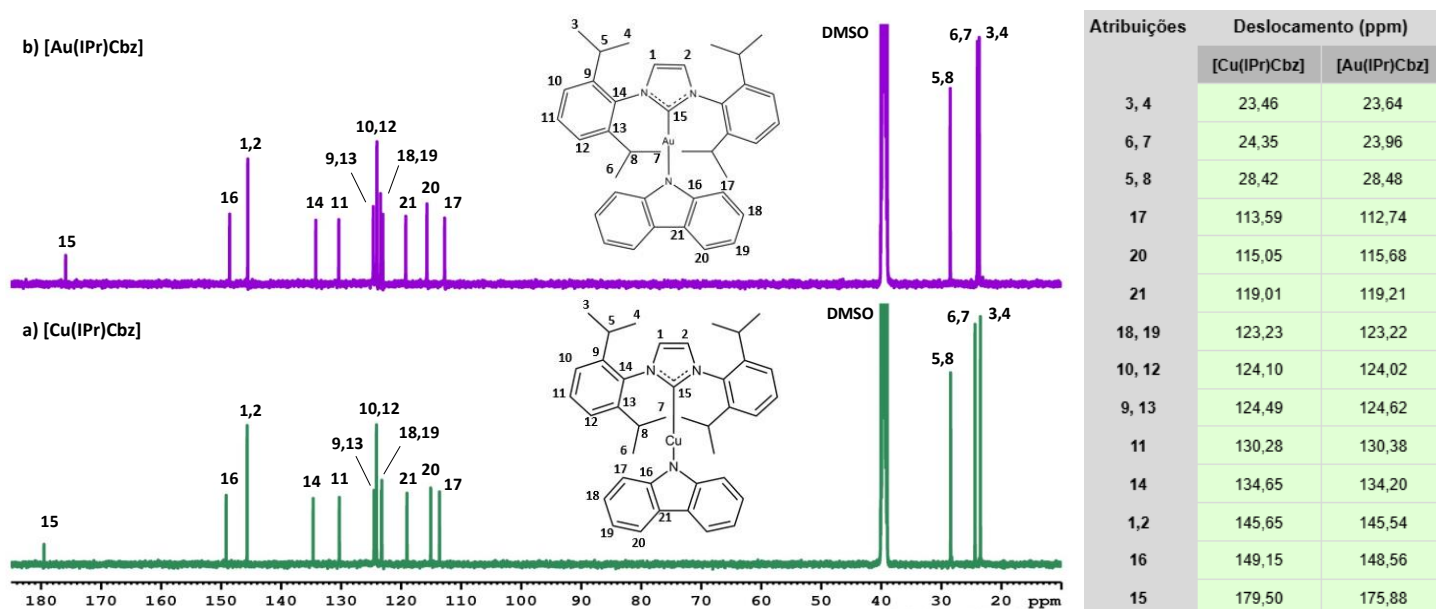


Figura 4: Espectro de ^{13}C RMN adquirido em 500 MHz em DMSO dos complexos: a) [Cu(IPr)Cbz] e b) [Au(IPr)Cbz].

Tabela 2: Atribuição dos sinais de carbono e seus deslocamentos.

A tabela 3 apresenta os resultados obtidos pela análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio e os valores teóricos dos compostos [Cu(IPr)Cbz] e [Au(IPr)Cbz]. A partir dos dados adquiridos, conferimos a proporção de 1:1 metal/ligante nos complexos, confirmando a composição $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{CuN}_3$ do [Cu(IPr)Cbz] e $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{AuN}_3$ do [Au(IPr)Cbz].

Tabela 3: Cálculo teórico e resultado experimental da análise de CHN.

Composto	Elemento	C	Erro	H	Erro	N	Erro
[Cu(IPr)Cbz] $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{CuN}_3$	Teórico	75,75	0,12	7,17	0,42	6,80	0,19
	Experimental	75,63		6,75		6,61	
[Au(IPr)Cbz] $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{AuN}_3$	Teórico	62,31	0,05	5,90	0,56	5,59	0,13
	Experimental	62,26		5,34		5,46	

Através da análise de espectrometria de massas de alta resolução no modo positivo foram obtidos os espectros dos complexos de [Cu(IPr)Cbz] e [Au(IPr)Cbz]. Foi utilizado o espectro de massa do complexo [Cu(IPr)Cbz] como referência, já que os picos são similares entre os compostos estudados.

Os espectros de massas do composto [Cu(IPr)Cbz] (Figura 5.A) apresentam picos de maior intensidade em torno de m/z 492, que mostram a formação de $[\text{Cu}(\text{IPr})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$, com fórmula molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{CuN}_3^+$, indicando a troca do carbazol por CH_3CN (acetonitrila, solvente). Também observamos o comportamento característico do padrão isotópico do cobre ($^{63}\text{Cu} = 69,17\%$ e $^{65}\text{Cu} = 30,83\%$) nos picos entre m/z 492 e m/z 495.

A Figura 5.B mostra o padrão isotópico do cobre e formação de complexos $[(\text{IPr})\text{Cu}(\mu\text{-CH}_3\text{CN})\text{Cu}(\text{IPr})]^+$, onde a acetonitrila (CH_3CN) age como ligante ponte entre os centros metálicos. A formação dessa espécie, correspondente ao pico 939,4009 m/z , não foi observada no RMN ^1H nem de ^{13}C deste composto, portanto sua formação é provavelmente um artefato da técnica de eletrospray.

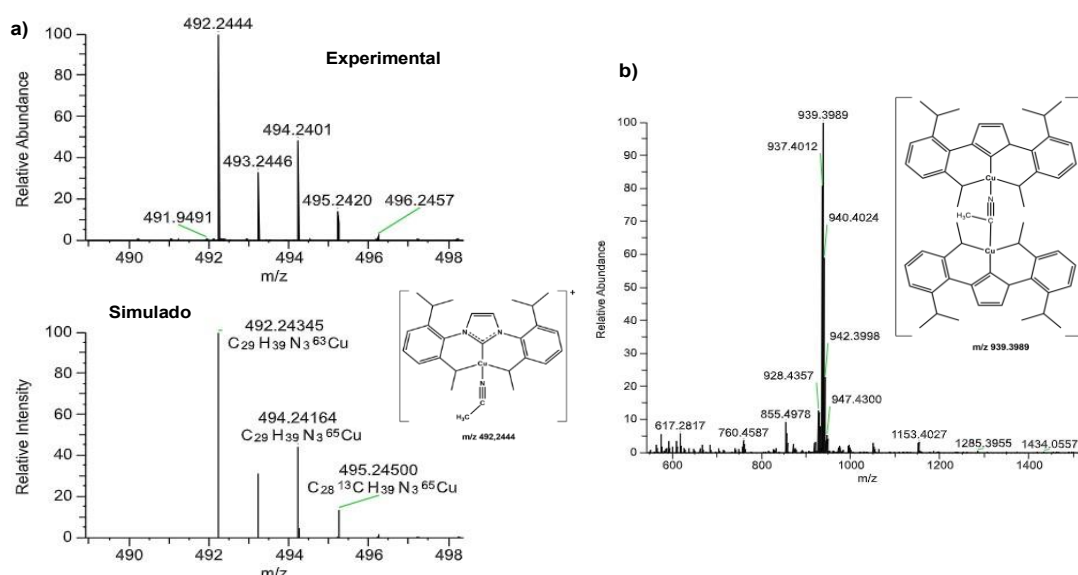


Figura 5: Espectrometria de massas de alta resolução pelo método de ionização por eletrospray no modo positivo do complexo [Cu(IPr)Cbz]. **A)** Zoom na região de 489 à 498 m/z do composto e sua respectiva simulação. **B)** Zoom na região de 600 a 1400 m/z do composto e sua respectiva simulação.

Além da caracterização dos compostos, foi feita uma análise da atividade antioxidante dos complexos estudados através da redução do DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), que é um radical estável de coloração roxa escura, que, ao ser reduzido, se torna amarelo (absorção em 517 nm).

O BHT (hidroxitolueno butilado) foi utilizado como referência, um antioxidante usado em indústrias cosméticas e alimentícias. O período de incubação entre os complexos e o radical foi de 60 minutos, tempo necessário para que a reação ocorra e os resultados sejam obtidos.

De acordo com a equação abaixo foi possível calcular a porcentagem de redução do DPPH entre as triplicatas e o BHT:

$$\% \text{ red} = \frac{A_{\text{DPPH}} - A_{\text{complexo}}}{A_{\text{DPPH}}} \cdot 100$$

Tabela 5: Média da absorbância em 517 nm ($A_{517\text{nm}}$) dos complexos [M(IPr)Cbz] e do antioxidante (BHT). Cálculo do desvio padrão (DP) da média da absorbância e da porcentagem de redução das amostras e do antioxidante calculadas para o tempo de incubação de 60 min.

Amostras 60 min	Média $A_{517\text{nm}}$	% de Redução
DPPH	1,04 ± 0,02	-
[Cu(IPr)Cbz]	0,41 ± 0,03	60,61
[Au(IPr)Cbz]	0,79 ± 0,41	23,88
BHT	0,44 ± 0,03	57,84

É notável que o complexo [Cu(IPr)Cbz] tem atividade antioxidante maior que o [Au(IPr)Cbz], isso ocorre devido as propriedades químicas de cada metal. Enquanto o cobre(I) é facilmente oxidado a cobre(II) em condições mais brandas ($E^{\circ}_{\text{Cu(I)/Cu(II)}} = +0,34 \text{ V}$), o ouro é mais inerte e menos propenso a participar de reações redox pois, além de possuir potencial de oxidação mais elevado que o cobre ($E^{\circ}_{\text{Au(I)/Au(III)}} = +1,5 \text{ V}$), também sofre efeitos relativísticos que o torna mais resistente a oxidação^[11].

CONCLUSÕES

Foi possível sintetizar os complexos [Cu(IPr)Cbz] e [Au(IPr)Cbz] a partir da replicação e otimização das metodologias existentes na literatura, obtendo produtos puros e com rendimentos altos (acima de 75%).

Os compostos foram caracterizados através da análise elementar (CHN), espectrometria de massa e ressonância magnética de carbono e hidrogênio, cujas integrais, deslocamentos e multiplicidade foram devidamente atribuídos e compatíveis com dados descritos na literatura.

Além disso, foi realizado o estudo de redução de DPPH, em que o complexo de [Cu(IPr)Cbz] demonstrou possuir a maior atividade antioxidante.

PERSPECTIVAS

Assim como os testes e ensaios biológicos, alguns estudos como a espectroscopia de absorção na região do UV-Visível e a espectroscopia de fluorescência estão em andamento, com o objetivo de investigar a interação entre os complexos e a BSA.

BIBLIOGRAFIA

[1] LEISHMANIASIS, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 17 de julho de 2025.

[2] BARANIAK, Dagmara; BORYSKI, Jerzy. **Triazole-Modified Nucleic Acids for the Application in Bioorganic and Medicinal Chemistry**. Biomedicines, 9, 2021.

[3] FONTES, Josielle et al. **Antileishmanial and Anti-Chikungunya Activity of Cu(I)-N-Heterocyclic Carbenes**. ChemistrySelect, 7, e202201560, 2022.

[4] MESSORI, L. et al. **Gold(III) complexes as potential antitumor agents: solution chemistry and cytotoxic properties of some selected gold(III) compounds**. Journal of medicinal chemistry, 43, 19, 3541–3548, 2000.

[5] DOMINELLI, B.; CORREIA, J. D. G.; KÜHN, F. E. **Medicinal applications of gold(I/III)-based complexes bearing N-heterocyclic carbene and phosphine ligands**. Journal of organometallic chemistry, 866, 153–164, 2018.

[6] HOPKINSON, Matthew et al. **An overview of N-heterocyclic carbenes**. Nature, 510, 485-96, 2014.

[7] HOCKIN, Bryony M. et al. **Physical and photophysical properties of a linear copper(I) complex of a bulky acenaphthene-based NHC ligand**. Journal of Coordination Chemistry, 74, 2021.

[8] CHE, C.-M.; LAI, S.-W. **Luminescence and Photophysics of Gold Complexes**. Em: **Gold Chemistry: Applications and Future Directions in the Life Sciences**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 249–281, 2009.

[9] TZOURAS, Nikolaos V. et al. **A Green Synthesis of Carbene-Metal-Amides (CMAs) and Carboline-Derived CMAs with Potent in vitro and ex vivo Anticancer Activity**. ChemMedChem, 17, 2022.

[10] SAITO, R. et al. **Simple synthesis of [Au(NHC)X] complexes utilizing aqueous ammonia: revisiting the weak base route mechanism**. Dalton transactions, 54, 1, 59–64, 2024.

[11] BARTLETT, N. **Relativistic effects and the chemistry of gold**. Gold Bulletin, 31, 22–25, 1998.