



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS BLUMENAU
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E EDUCAÇÃO
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA**

Francisco Martins de Oliveira Neto

**Síntese, Caracterização e Estudos *in silico* de Bases de Schiff Derivadas da
1,2-diaminociclohexano: Potenciais Fármacos Contra Doença de Chagas**

BLUMENAU

2024

Síntese, Caracterização e Estudos *in silico* de Bases de Schiff Derivadas da 1,2-diaminociclohexano: Potenciais Fármacos Contra Doença de Chagas

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Bacharelado em Química do Campus de Blumenau da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química

Orientador: Prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior
Coorientador: M.Sc. Thiago Henrique Doring

BLUMENAU

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Neto, Francisco Martins de Oliveira

Síntese, Caracterização e Estudos in silico de Bases de Schiff Derivadas da 1,2-diaminociclohexano: Potenciais Fármacos Contra Doença de Chagas / Francisco Martins de Oliveira Neto ; orientador, José Wilmo da Cruz Júnior, coorientador, Thiago Henrique Doring, 2024.

94 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau,
Graduação em Química - Bacharelado, Blumenau, 2024.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Doença de Chagas. 3. Bases de Schiff. I. Júnior, José Wilmo da Cruz . II. Doring, Thiago Henrique . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. IV. Título.

Francisco Martins de Oliveira Neto

Síntese, Caracterização e Estudos *in silico* de Bases de Schiff Derivadas da 1,2-diaminociclohexano: Potenciais Fármacos Contra Doença de Chagas

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso de Bacharelado em Química

Local Blumenau, 1º de julho de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior
Orientador

Prof^a. Dr^a. Patrícia Bulegon Brondani
UFSC

Dr^a. Analu Rocha Costa
UFSCar

Blumenau, 2024.

Aos meus pais, Mirtes e Fernando, por todo amor
e força que me dão.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me colocar no caminho certo com pessoas maravilhosas ao meu lado que sempre me apoiaram e me deram todo suporte no que eu precisasse, forças para aguentar as batalhas internas dos quais passei e sabedoria para o dia a dia.

Aos meus pais, Mirtes Nério Leite e Fernando Magalhães de Oliveira, sem vocês eu não seria nada, meu amor por vocês é incondicional e não há palavras que possam descrevê-lo. Obrigado pelo apoio de todas as formas que, mesmo de longe, sempre estiveram ao meu lado.

Ao meu orientador José Wilmo da Cruz Júnior, por todos os ensinamentos os quais me fizeram amadurecer e enfrentar minhas dificuldades. Sou muito grato por todos os conselhos e orientações que, com certeza, vou levar para a vida. Tenho muito respeito e consideração pelo profissional que é, o qual me inspira a ser.

Ao meu coorientador Thiago Henrique Doring, por ter me convidado a ter a experiência de fazer pesquisa da qual eu sou vislumbrado. Obrigado pelos ensinamentos, boas risadas e das minhas dificuldades das quais passei que, sempre serei grato por me ajudar sempre independentemente do momento.

Ao meu amigo Igor Vinícius de França pelos bons ensinamentos em laboratório acompanhado de boas risadas. Obrigado por sempre me ajudar quando precisei, principalmente nesta fase final.

À minha querida amiga Luara, pelo ombro amigo, confidente e companheira diária durante todo período de graduação.

A todos amigos e amigas que de alguma forma colaboraram até esta etapa, sou muito grato a todos vocês.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por ter me proporcionado um estudo gratuito, juntamente com a possibilidade de realizar pesquisa, contribuindo para minha formação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de vida Trypanosoma cruzi.	3
Figura 2 – Estruturas moleculares dos fármacos Nifurtimox e Benzonidazol.....	4
Figura 3 – Resíduos de aminoácidos de cada subsítio da cruzaina: S1 (verde); S2 (roxo); S3 (vermelho); S1´(azul).	5
Figura 4 – Mecanismo de obtenção da base de Schiff.....	10
Figura 5 – Estruturas moleculares dos compostos 5 e 10.....	11
Figura 6 – Estruturas moleculares dos compostos 3, 4 e 5.....	12
Figura 7 – Estruturas moleculares dos compostos 9 e 13.....	13
Figura 8 – Redocking do ligante cocrystalizado T-10 em GoldScore (A) e ChemPLP (B) na cisteína-protease cruzaina (PDB ID:1ME4; em marrom estrutura do ligante cocrystalizado; em amarelo pose calculada).....	29
Figura 9 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função GoldScore.....	31
Figura 10 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função GoldScore.....	32
Figura 11 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função GoldScore.....	33
Figura 12 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função ChemPLP.	34
Figura 13 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função ChemPLP.	35
Figura 14 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função ChemPLP.	36
Figura 15 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F04.	40
Figura 16 – Espectro vibracional na região do infravermelho para o composto F06.	42
Figura 17 – Espectro vibracional na região do infravermelho entre 3500 cm ⁻¹ e 2250 cm ⁻¹ comparando os compostos F02 (linha preta), F04 (linha vermelha) e F08 (linha azul).	43
Figura 18 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F01 na função GoldScore.....	58

Figura 19 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F02 na função GoldScore.....	59
Figura 20 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função GoldScore.....	59
Figura 21 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função GoldScore.....	60
Figura 22 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função GoldScore.....	60
Figura 23 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função GoldScore.....	61
Figura 24 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função GoldScore.....	61
Figura 25 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função GoldScore.....	62
Figura 26 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e T-10 na função GoldScore.....	62
Figura 27 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Benzonidazol na função GoldScore.	63
Figura 28 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Nifurtimox na função GoldScore.....	63
Figura 29 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F01 na função ChemPLP.	64
Figura 30 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F02 na função ChemPLP.	64
Figura 31 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função ChemPLP.	65
Figura 32 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função ChemPLP.	65
Figura 33 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função ChemPLP.	66
Figura 34 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função ChemPLP.	66
Figura 35 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função ChemPLP.	67

Figura 36 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função ChemPLP.	67
Figura 37 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Benzonidazol na função ChemPLP.	68
Figura 38 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Nifurtimox na função ChemPLP.	68
Figura 39 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e T10 na função ChemPLP.	69
Figura 40 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F01.	70
Figura 41 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F02.	70
Figura 42 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F03.	71
Figura 43 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F05.	71
Figura 44 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F06.	72
Figura 45 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F07.	72
Figura 46 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F08.	73
Figura 47 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F01.	74
Figura 48 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F02.	75
Figura 49 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F03.	75
Figura 50 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F04.	76
Figura 51 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F05.	77
Figura 52 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F06.	78
Figura 53 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F07.	78
Figura 54 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F08.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reagentes, estruturas e códigos SMILES das derivadas aminas.	18
Tabela 2 – Reagentes, estruturas e código SMILES dos derivados aldeídos.	18
Tabela 3 – Códigos, Estruturas e códigos SMILES das bases de Schiff propostas como potenciais fármacos.	19
Tabela 4 - Dados ADME das bases de Schiff, nifurtimox e benzonidazol obtidos no software Swiss ADME	23
Tabela 5 - Gráficos radar de ADME bases de Schiff, nifurtimox e benzonidazol obtidos no software Swiss ADME.	24
Tabela 6 – Dados referente a inibição ou não das CYP450 das bases de Schiff.....	26
Tabela 7 – Predição de diferentes toxicidades das bases de Schiff, calculadas pelo programa online Protox II.	27
Tabela 8 – Resultados do cálculo de <i>docking</i> molecular para as funções GoldScore e ChemPLP.	30
Tabela 9 - Dados Gerais de caracterização obtidos para as bases de Schiff sintetizadas.	37
Tabela 10 – Dados qualitativos de solubilidade dos compostos.	38
Tabela 11 – Medidas de condutividade das bases de Schiff Sintetizadas.	39
Tabela 12 – Atribuições para as bandas observadas dos compostos sintetizados na região do UV-Visível em acetonitrila.	41
Tabela 13 – Estiramentos característicos dos compostos de base de Schiff sintetizados.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	Adsorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
CADD	<i>Computer-aided Drug Design</i>
DC	Doença de Chagas
DNT	Doenças Tropicais Negligenciadas
LBDD	<i>Ligand-based Drug Design</i>
M.M	Massa Molar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PF	Ponto de fusão
SBDD	<i>Structure-Based Drug Design</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>

RESUMO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) correspondem a um conjunto de doenças que atingem aproximadamente 1,7 bilhão de indivíduos, ocorrendo em regiões tropicais e países subtropicais de baixo desenvolvimento econômico e, por isso, não atrai o interesse econômico para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento adequado. A Doença de Chagas está entre as DTN, e atualmente estima-se que cerca de 6 milhões de pessoas estão infectadas na América Latina com esse parasito. No entanto, só estão disponíveis dois medicamentos para o seu tratamento: nifurtimox e benzonidazol. Ambos possuem diversos efeitos adversos, o que justifica a necessidade de desenvolvimento de fármacos para o tratamento desta doença. Uma via de estudo que auxilia no desenvolvimento nas etapas iniciais de fármacos é a metodologia denominada CADD (do inglês: *Computer-aided Drug Design*), em que estudos mostram que a utilização em conjunto das técnicas LBDD-SBDD (do inglês *Ligand-based Drug Design - Structure-Based Drug Design*), vem sendo obtidos resultados satisfatórios na busca de compostos biologicamente ativos. Uma classe de compostos que vem sendo relatada como potenciais fármacos antichagásicos são as bases de Schiff, caracterizadas por conter um grupo imina proveniente da condensação entre uma amina primária com cetona ou aldeído, apresentando vantagem de sua produção poder ser feita em apenas uma etapa, somada ao baixo custo de síntese e elevada versatilidade estrutural. Neste contexto, este trabalho teve por objetivo avaliar bases de Schiff derivadas da 1,2-diaminociclohexano como potenciais fármacos contra Doença de Chagas. Estudos LBDD foram realizados e todos os compostos obtiveram boas previsões de potenciais fármacos. Posteriormente os estudos via SBDD com *docking* molecular indicaram que os anéis aromáticos e alifático contribuíram para que ocorresse interação hidrofóbica com resíduos de aminoácidos específicos dos subsítios cruzaina. Foram realizadas as sínteses dos compostos, com rendimentos variando de 25,83% a 83,71%. Os produtos foram caracterizados por espectroscopias na região do UV-Vis e Infravermelho, com bandas de absorção e estiramentos de ligações característicos dessa classe, além de ponto de fusão e testes qualitativos de solubilidade

Palavras-chave: bases de Schiff, Doença de Chagas, CADD.

ABSTRACT

Neglected tropical diseases (NTDs) occur in tropical regions and subtropical countries with low economic development, affecting approximately 1.7 billion individuals. Therefore, they do not attract economic interest in developing medicines for appropriate treatment. Chagas Disease is among the NTDs, and it is currently estimated that around 6 million people in Latin America are infected with the parasite. However, only two medications are available for its treatment: nifurtimox and benznidazole. Both have several side effects, requiring the development of drugs to treat this disease. One way of study that assists in the development of drugs in the initial stages is the methodology called CADD (Computer-Aided Drug Design), in which studies show that the combined use of LBDD-SBDD (Ligand-Based Drug Techniques Design - Structure-Based Drug Design), satisfactory results have been obtained in the search for biologically active compounds. A class of compounds that has been reported as potential antichagasic drugs is Schiff bases, characterized by containing an imine group resulting from the condensation between a primary amine with a ketone or aldehyde, with the advantage of being able to produce it in just one step, added to the low synthesis cost and high structural versatility. In this context, this work aimed to evaluate Schiff bases derived from 1,2-diamino cyclohexane as potential drugs against Chagas Disease. LBDD studies were carried out, and all compounds obtained good predictions for potential drugs. Subsequently, studies via SBDD with molecular docking indicated that the aromatic and aliphatic rings contributed to the hydrophobic interaction with specific amino acid residues of the cruzain subsites. The compounds were synthesized, with yields ranging from 25.83% to 83.71%. The compounds were synthesized, with yields ranging from 25.83% to 83.71%. The products were characterized by spectroscopy in the UV-Vis and Infrared region, with acquisition bands and bond stretches specific to this class, melting point, and qualitative solubility tests.

Keywords: Schiff Base, Chagas Disease, CADD.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS	1
1.2. DOENÇA DE CHAGAS	2
1.3. CRUZAÍNA	5
1.4. PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS E TRIAGEM VIRTUAL	6
1.5. BASES DE SCHIFF	9
2. OBJETIVOS	14
2.1. OBJETIVOS GERAIS	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1. ESTRATÉGIAS DE TRIAGEM VIRTUAL	15
3.1.1. Estudos <i>in silico</i> - ADME	15
3.1.2. Estudos <i>in silico</i> - Toxicidade	15
3.1.3. Estudos <i>in silico</i> Docking	16
3.2. SÍNTESES DAS BASES DE SCHIFF	17
3.3. CARACTERIZAÇÕES DOS COMPOSTOS OBTIDOS	21
3.3.1. Testes de Solubilidade Qualitativa	21
3.3.2. Temperatura de Fusão	21
3.3.3. Medidas de Condutância	21
3.3.4. Espectroscopia de Absorção na região do Ultravioleta-visível	21
3.3.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1. RESULTADOS ADMET	23
4.2. <i>DOCKING</i> MOLECULAR	28
4.3. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS	37
4.3.1. Dados Gerais e temperatura de fusão ou degradação	37
4.3.2. Testes de Solubilidade Qualitativa	38
4.3.3. Medidas de Condutância	39
4.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível.	39
4.3.5. Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.	41
5. CONCLUSÃO	44

6. REFERÊNCIAS.....	46
7. APÊNDICE A – DIAGRAMAS 3D E 2D DAS INTERAÇÕES LIGANTE-RECEPTOR DAS FUNÇÕES GOLDScore E CHEMPLP.	58
8. APÊNDICE B – ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS.	70
9. APÊNDICE C – ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS	74

1. INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) designam um conjunto de doenças por infecções parasitárias, bacterianas, virais e fúngicas, que ocorrem em regiões tropicais e em países subtropicais, atingindo uma grande parcela de indivíduos que vivem em situação de pobreza (da Conceição *et al.*, 2022; Hotez *et al.*, 2008). São consideradas negligenciadas pelo fato de não ter atenção em investimentos para que se tenha desenvolvimento de fármacos, vacinas e testes diagnósticos nos territórios afetados (Luna; Campos, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente existem 21 DTN consideradas prioritárias, dentre as quais: úlcera de Buruli, doença de Chagas, dengue e Chikungunya, dracunculíase, equinococose, trematodíases, tripanossomíase humana africana, leishmaniose, lepra, filariose linfática, micetoma, cromoblastomicose, oncocercosenoma, raiva, sarna, esquistossomose, helmintíases, envenenamento por picada de cobra, teníase/cisticercose, tracoma e noma. (Neglected tropical diseases, [s. d.]).

Essas doenças afetam cerca de 1,7 bilhões de pessoas no mundo inteiro (Hudu *et al.*, 2024) e trazem consequências como efeitos nocivos durante a gravidez, deficiência e atraso no desenvolvimento físico e intelectual na infância acarretando no distanciamento dos estudos, além de forçar adultos a se afastarem do trabalho por não terem condições físicas. Como consequência, famílias, comunidades ou até mesmo países enfrentam dificuldades sociais e econômicas (Jayashankar *et al.*, 2024).

Ainda que sejam oriundas de diferentes agentes, as DTN possuem semelhanças no quesito de transmissão, já que em sua grande maioria, decorrem da falta de saneamento básico, moradia em condições precárias e, através do contágio por vetores (da Conceição *et al.*, 2022).

1.2. DOENÇA DE CHAGAS

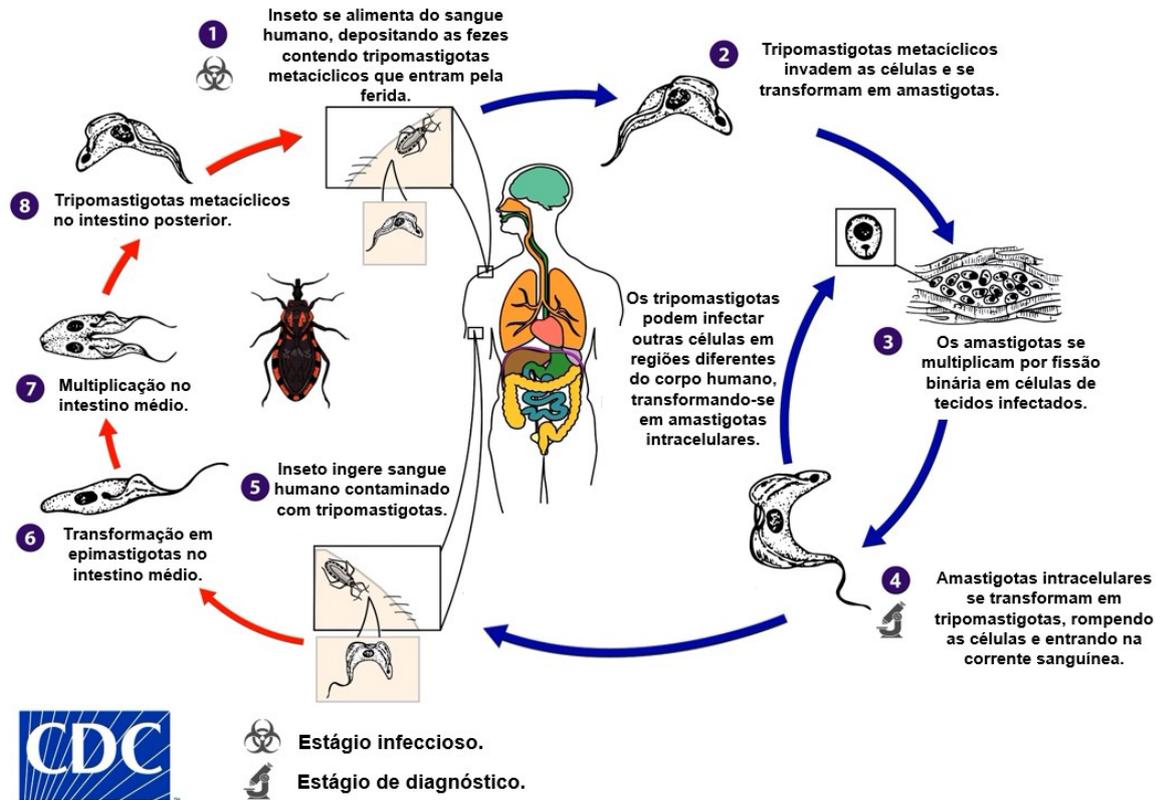
A doença de Chagas (DC), descrita pela primeira vez pelo médico brasileiro Carlos Chagas em 1909 (Carlos Pinto Dias *et al.*, 2016). Trata-se de uma doença crônica, sistêmica e de infecção parasitária causada pelo protozoário *Trypanossoma cruzi* (*T. cruzi*) (Lozada-Yavina *et al.*, 2023).

A transmissão vetorial desse parasito se dá em áreas endêmicas, em 21 países da América latina, por meio de uma gama de espécies de três gêneros de insetos triatomíneos, sendo *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, conhecidos popularmente como barbeiros. Todos estão distribuídos na América Latina, habitando florestas e áreas mais secas (Pérez-Molina; Molina, 2018). Após se alimentar de sangue, o vetor deposita suas fezes, as quais contém *T. cruzi*, próximo ao local da picada ocasionando a possibilidade de contato com a ferida, levando a infecção no hospedeiro pela corrente sanguínea (Paucar; Moreno-Viguri; Pérez-Silanes, 2016). A transmissão não vetorial também ocorre através de ingestão de alimentos, transfusões sanguíneas, relações sexuais, drogas injetáveis contendo o parasito, entre outros (Paucar; Moreno-Viguri; Pérez-Silanes, 2016).

Em relação ao complexo ciclo de vida do protozoário, esta pode ser iniciada com a ingestão de sangue contendo o *T. cruzi* pelo vetor, se proliferando conforme a forma epimastigota se desenvolve em seu intestino. A transformação para sua forma infecciosa chamada de tripomastigota metacíclica, ocorre no intestino posterior. Na invasão do *T. cruzi* na célula do hospedeiro, forma-se um vacúolo parasitóforo, com transformação na forma amastigota replicativa, se proliferando. Posteriormente se transforma novamente aos tripomastigotas, que lisam a célula hospedeira e a partir daí, pode ser transmitida novamente caso seja ingerida por um outro vetor, iniciando o ciclo novamente (Whitman, 2023). A Figura 1 ilustra as fases do ciclo de vida desse protozoário.

Figura 1 – Ciclo de vida *Trypanosoma cruzi*.

Trypanosoma cruzi



Fonte: Imagem adaptada de CDC (2021).

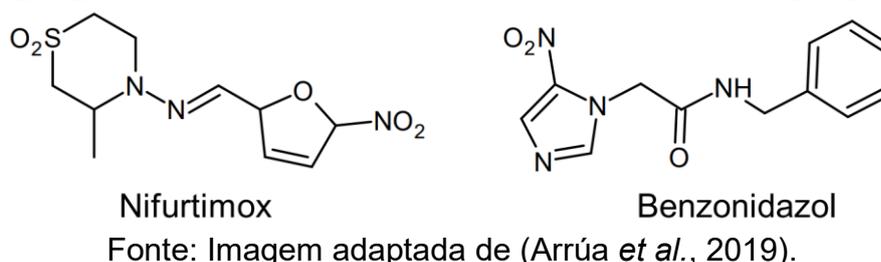
A DC pode ser dividida em duas fases principais, definidas como fase aguda e crônica. A fase aguda é iniciada após a infecção, caracterizada por elevada parasitemia que confirma o quadro clínico, sendo um período de 2 meses correspondente a incubação dos protozoários principalmente nos músculos e células ganglionares. Na maioria dos casos, os sintomas são ausentes ou leves como febre, dificuldade de respirar e dores musculares, abdominais, na cabeça ou no peito (Pita, Samuel; Pascutti, 2011; Presti *et al.*, 2015; Rassi; de Rezende, 2012; Vallejo *et al.*, 2020). Em seguida, tem-se uma longa fase crônica, caracterizado por um período assintomático da doença (fase indeterminada), que pode variar de 10 a 30 anos, com a proliferação mais homogênea do parasito nas células do intestino e coração. Cerca de 30 a 40% dos pacientes infectados irão desenvolver sintomas cardíacos e

digestivos irreversíveis, que pode levar a morte dos enfermos em estágios mais avançados (Rassi; de Rezende, 2012; Santi-Rocca *et al.*, 2017; Vallejo *et al.*, 2020).

Dentre o território afetado pela DC, a América Latina possui o maior número de infectados. Estima-se que 6 milhões de pessoas estão contaminadas nessa região e, tendo em vista as diferentes formas de transmissão, medidas visando apenas o combate do vetor acabam sendo ineficazes. Portanto o desenvolvimento de fármacos que atuem no combate a DC é necessário, com o objetivo de ter o controle nas formas de transmissão e também nos estágios da doença (Pita, Samuel S. R.; Pascutti, 2011; Whitman, 2023).

Atualmente a doença possui somente dois fármacos no mercado no seu tratamento, o nifurtimox e o benzonidazol, desenvolvidos no final da década de 1960 e início de 1970, tendo suas estruturas moleculares apresentadas na Figura 2 (de Sousa *et al.*, 2024; Junior *et al.*, 2017; Pérez-Molina; Molina, 2018).

Figura 2 – Estruturas moleculares dos fármacos Nifurtimox e Benzonidazol.



Sendo eficazes apenas na fase aguda, o uso destes medicamentos acaba gerando graves efeitos adversos. Enquanto o nifurtimox pode ocasionar efeitos psiquiátricos, distúrbios neurológicos e complicações gastrointestinais, pacientes em tratamento com o benzonidazol podem apresentar edema generalizado, febre, polineuropatia, polineurite e até complicações na medula óssea (Arrúa *et al.*, 2019).

Diante do exposto até aqui, há uma necessidade de estudo e investimento para o desenvolvimento de novos fármacos que sejam eficazes, de baixo custo e de menor toxicidade.

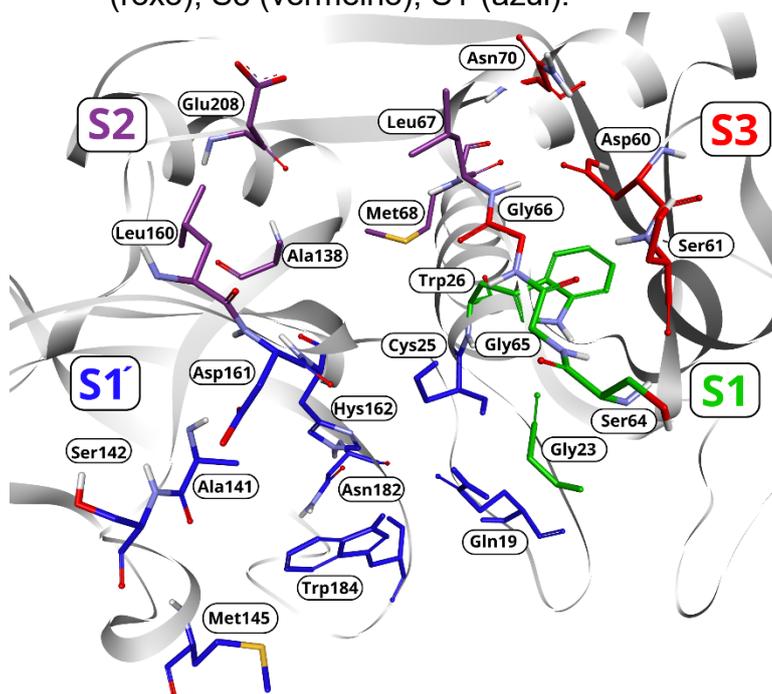
Uma via de interesse para o desenvolvimento de potenciais fármacos para essa enfermidade são as chamadas proteases, tal como a cruzaina. São expressas durante todo o ciclo de vida do parasito, sendo responsáveis pela quebra catalítica de ligações peptídicas entre aminoácidos nas proteínas (Silva *et al.*, 2021).

1.3. CRUZAÍNA

A cruzaina é uma importante cisteíno-protease do *T. cruzi* e o alvo mais consolidado na literatura. É essencial para a sobrevivência do protozoário, pois executa funções de elevada importância, tais como a invasão e a proliferação nas células do hospedeiro (SILVA *et al.*, 2021).

O sítio ativo dessa proteína é dividido em 7 subsítios que realizam interação com substratos, denominados S1 ao S4 localizados no lado acilo e S1' ao S3' no lado amino. No entanto, os subsítios S1, S2, S3 e S1' (Figura 3) constituem os resíduos de aminoácidos que são responsáveis em sua maioria de realizar interações com inibidores, sendo os mais significativos para o estudo de desenvolvimento de fármacos (Santos; Ferreira, 2022).

Figura 3 – Resíduos de aminoácidos de cada subsítio da cruzaina: S1 (verde); S2 (roxo); S3 (vermelho); S1' (azul).



Fonte: O Autor (2024).

A atividade enzimática ocorre principalmente nos resíduos Cys25, Hys162 e Asn182, chamada tríade catalítica, que se localizam entre S1' e S1. O subsítio S2 é o mais definido, enquanto os outros são rasos. Em relação a especificidade nos

diferentes subsítios, foi indicado que S1 e S3 apresentam especificidade por grupos básicos e aromáticos, mas por conta de S1 estar na região mais externa da proteína, na superfície, quando comparado ao S3, pode acomodar grupos aromáticos mais volumosos. Já o subsítio S1', devido ao resíduo Triptofano⁸⁴ (Trp⁸⁴), tem um alto favorecimento por grupos aromáticos. No entanto, o S2 constituído principalmente por resíduos de aminoácidos hidrofóbicos estando menos exposto ao solvente, é o responsável pela especificidade da cruzaina, com o resíduo Met⁶⁸ demonstrando papel relevante nesta característica, tendo o favorecimento de interação com grupos hidrofóbicos. Além disso, por conter o resíduo Glu²⁰⁸ que possui carga negativa, atribui-se a este subsítio a possibilidade de interação com grupos de cargas positivas (Arafet; González; Moliner, 2020; Assis *et al.*, 2013; Fabian *et al.*, 2019; Santos; Ferreira, 2022).

A inibição da cruzaina pode reduzir consideravelmente cargas parasitárias da doença, pois em baixas concentrações dessa enzima, perdem a capacidade de invasão nas células do hospedeiro (Ferreira *et al.*, 2014). Portanto ela revela-se como uma promissora proteína alvo para planejamento de novos fármacos no combate a DC. Um meio que auxilia nas etapas iniciais no estudo de desenvolvimento de fármacos são as técnicas de triagem virtual, sendo possível determinar, teoricamente, quais os melhores tipos de moléculas e grupos funcionais e como estas interagem com o sítio ativo da enzima alvo (Zolghadri *et al.*, 2019).

1.4. PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS E TRIAGEM VIRTUAL

Uma metodologia que vem sendo utilizada e auxilia no estudo de desenvolvimento de fármacos é a triagem virtual, utilizando métodos de Desenho de Fármacos Assistido por Computador (do inglês: *Computer-aided Drug Design – CADD*), sendo eficaz e de baixo custo, contribuindo na busca de compostos promissores (Nascimento; de Aquino; da Silva-Júnior, 2022; Niu; Lin, 2023; Vemula *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2024; Yasuo; Ishida; Sekijima, 2021). Através de métodos computacionais, consegue-se simular interações com o objetivo de avaliar se molécula será ativa em determinado alvo ou não e, em caso positivo, qual é a sua afinidade (Rakshit *et al.*, 2022). Isso se tornou vantajoso já que pode diminuir

significativamente o número de candidatos a fármacos de um grande banco de dados, prevendo quais serão ativos ou inativos (Wu *et al.*, 2024). Essas técnicas de design de fármacos podem ser divididas em LBDD (do inglês, *Ligand-Based Drug Design*) e SBDD (do inglês, *Structure-Based Drug Design*) (Yadav; Tonk, 2022). Entre as metodologias LBDD encontram-se as análises de Relação Quantitativa de Estrutura-Atividade (QSAR, do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationship*) e de similaridade, não dependentes da interação ligante/enzima (Rudrapal; Chetia, 2020). Em SBDD são utilizados principalmente docagem e dinâmica molecular, sendo dependentes da interação ligante/enzima (Chahal; Nirwan; Kakkar, 2019).

Uma forma de estudos LBDD, é o fornecimento de informações sobre as propriedades estruturais e físico-químicas do composto de interesse relacionado a sua atividade biológica por meio de um conjunto de estruturas já conhecidas em um banco de dados (Guido; Oliva; Andricopulo, 2012; Rudrapal; Chetia, 2020). Nestes estudos, análises sobre os parâmetros ADME são realizados, sendo um termo de abreviação para: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (Touhtouh *et al.*, 2023). É importante para prever as propriedades farmacocinéticas e físico-químicas das moléculas, reduzindo uma possível falha nos ensaios de fase clínica. Classicamente, estes estudos são feitos experimentalmente por meio de diversos ensaios específicos, importantes para o desenvolvimento de fármacos. Recentemente, com o advento do desenvolvimento de computadores, foram desenvolvidas simulações de ensaios ADME *in silico*. Estas simulações baseiam-se em bases de dados de diversas estruturas moleculares de ligantes já conhecidos, permitindo, então, que novas correlações possam ser feitas com candidatos a fármacos, (Bakchi *et al.*, 2022).

Uma via possível de analisar se um candidato à fármaco é promissor do estudo LBDD é através da regra dos 5 de Lipinski, bastante importante dentro do estudo de similaridade a fármacos (em inglês, *druglikeness*), pois considera determinadas propriedades moleculares relevantes como: o número de doadores de ligação de hidrogênio, o número de aceptores de ligação de hidrogênio, o Log P e massa molar. Esta regra propõe uma má permeação ou absorção pelo organismo quando o candidato a fármaco em estudo apresenta mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio, mais que 10 aceptores de ligação de hidrogênio, log P maior ou igual a 5 (ou MLog P maior que 4,15) e massa molecular maior que 500 daltons, tendo seu

nome atribuído uma vez que todos estes parâmetros tem valores múltiplos de 5 (Lipinski *et al.*, 1997).

Outra importante análise no estudo do desenvolvimento de fármacos é a avaliação da sua toxicidade no organismo, sendo que seus parâmetros podem ser feitos em softwares disponibilizados gratuitamente, como ProTox-II, por exemplo, o qual pode avaliar a classe de toxicidade do composto de acordo com o ranking GHS (*Globally Harmonized System*), comparando a molécula com um banco de dados com relação ao valor de LD₅₀ (concentração do composto correspondente a morte de 50% de uma população teste) e massa molar, fornecendo até mesmo uma previsão de acurácia da análise teórica realizada (Banerjee *et al.*, 2018).

No método SBDD (do inglês *Structure-Based Drug Design*), analisam-se informações tridimensionais do alvo biológico de interesse através de algoritmos, com o objetivo de encontrar regiões de interação que sejam de extrema importância para sua sobrevivência, para que assim seja desenvolvido o inibidor, (Bajad *et al.*, 2021). As principais análises são as de interação ligante-proteína, com determinação de energia de ligação e análises conformacionais durante o processo de docking (Bajad *et al.*, 2021).

A ancoragem molecular, também conhecida como docagem molecular, é uma análise *in silico* SBDD que corresponde a um processo de acoplamento que prediz a orientação e conformação do ligante de interesse no sítio receptor de determinado alvo. Isso decorre da aplicação de algoritmos de acoplamento (ou busca) que resultam nas poses de conformação do receptor e sua afinidade com o sítio de ligação é obtido em valores numéricos pelas chamadas funções de pontuação, prevendo a atividade biológica por meio de interações entre o ligante e o receptor (Batista *et al.*, 2021; Kitchen *et al.*, 2004).

Os métodos em ancoragem molecular são divididos em dois grupos principais: algoritmos sistemáticos e estocásticos. Em métodos sistemáticos, o ligante é dividido em fragmentos, os quais são otimizados e adicionados sequencialmente até a formação completa de sua estrutura, sendo o Sulflex e Dock os softwares que utilizam esse método. Já métodos estocásticos baseiam-se na aplicação de algoritmos genéticos. Inicialmente tem-se a conversão dos parâmetros estruturais do ligante em um cromossomo representado por vetor. Posteriormente, tem-se a formação de uma

população dita inicial destes vetores que contempla uma ampla área do ponto de vista energético. Estes por sua vez passam por uma análise pelo algoritmo e aqueles mais adaptados, que neste caso se referem as poses de menor energia, são selecionados e servem de molde para geração das próximas populações. Isso tem como consequência partir de conformações aleatórias iniciais mais energéticas e ir afinando cada vez mais para conformações das quais possuem menor energia, reduzindo o espaço conformacional a cada análise, até converter para uma conformação que corresponde ao mínimo global de energia (Ferreira *et al.*, 2015).

O algoritmo de busca geralmente tem elevada velocidade e eficácia, pelo fato de fornecer liberdade ao acoplamento ligante-receptor, pesquisando todos os possíveis modos de interação, enquanto que as funções de pontuação analisam as propriedades físico-químicas, como a termodinâmica de interação, impulsionado pela combinação envolvendo entropia e entalpia (Hassan Baig *et al.*, 2016; Kitchen *et al.*, 2004).

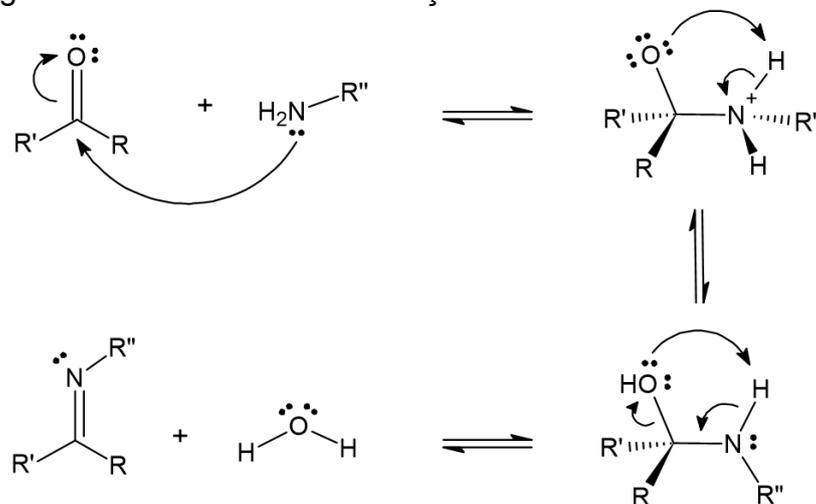
Estudos utilizando as metodologias SBDD e LBDD vem sendo utilizados na tentativa de descoberta de novos fármacos, tanto no meio acadêmico, quanto na indústria, sendo essa junção aplicada com sucesso em estudos de dados químicos, biológicos e estruturais (Drwal; Griffith, 2013; Ferreira *et al.*, 2015).

1.5. BASES DE SCHIFF

As bases de Schiff foram relatadas pela primeira vez em um artigo no ano de 1864, levando o nome do seu descobridor, o alemão Hugo Schiff, sendo uma classe de compostos caracterizados pela presença de um grupo imina ($R-N=C-R$) (Schiff, 1864). São obtidos através de uma simples condensação de uma carbonila ativa com uma amina primária, obtendo como produto uma imina e também uma molécula de água (Bruice, 2006).

Na Figura 4, tem-se uma representação do mecanismo de obtenção de uma base de Schiff.

Figura 4 – Mecanismo de obtenção da base de Schiff.



Fonte: Adaptado de (McMurry, 2008).

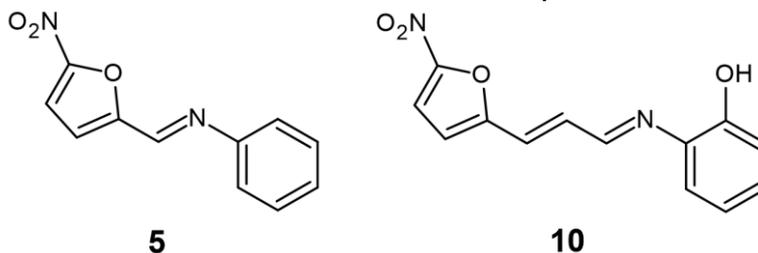
É possível a obtenção de inúmeros compostos variando os substituintes derivados do aldeído ou cetona e da amina primária, resultando em diferentes propriedades eletrônicas e estéricas (Larrow *et al.*, 1994). A vantagem sintética é que as bases de Schiff podem ser obtidas em uma única etapa, sob condições amenas (temperatura ambiente e pH neutro) e sem a necessidade de iniciadores adicionais ou reticuladores, somado com o majoritário baixo custo de reagentes, pode-se obter o produto com facilidade (Huang *et al.*, 2023; Larrow *et al.*, 1994).

Por conta dessas características, as bases de Schiff vêm sendo amplamente estudadas, sendo relatadas na literatura como uma classe que efetua uma gama diversificada de atividades biológicas, tais como propriedades antifúngicas, antibacterianas, antivirais, anticâncer, antitumoral, anti-Alzheimer e antichagásicas (Da Silva *et al.*, 2011; de Oliveira *et al.*, 2021; Przybylski *et al.*, 2009; Qin *et al.*, 2013; Riazimontazer *et al.*, 2019). Apresentam atividade contra diversos organismos, tendo uma importância medicinal relevante e, conseqüentemente, podem ser utilizadas no desenvolvimento de fármacos (Al-Kahraman *et al.*, 2010).

Alguns estudos recentes demonstram o quanto essa classe vem sendo promissora nessa linha de pesquisa. No trabalho realizado por Cunha Almeida *et al.* (2018) consistiu no estudo bases de Schiff como potenciais fármacos contra DC,

variando a estruturas das aminas com anéis aromáticos contendo grupo nitro, sendo realizado a síntese, análises *in vitro* e *in vivo* de 10 bases de Schiff nitro-aromáticas. Os compostos foram obtidos por condensação assistida por micro-ondas entre os aldeídos e aminas aromáticas correspondentes. Estas foram isoladas por recristalização, com bons rendimentos reacionais obtidos pela série proposta (em torno de 73-93%). Na análise *in vitro*, o composto 5 foi o que obteve maior atividade contra proliferação do *T. cruzi*, com valor de EC₅₀ (concentração de efeito de 50% no micro-organismo) de 4,04 ± 0,05 µM. Nas análises *in vivo* o composto 10 foi o que obteve melhores resultados, embora este não tenha sido o melhor nos ensaios *in vitro*, com promissora taxa de sobrevivência sob condições de controle, redução significativa na parasitemia, além de ser o segundo mais ativo no teste rápido. Na Figura 5 são demonstradas as estruturas dos compostos 5 e 10 deste trabalho (Cunha Almeida *et al.*, 2018).

Figura 5 – Estruturas moleculares dos compostos 5 e 10.

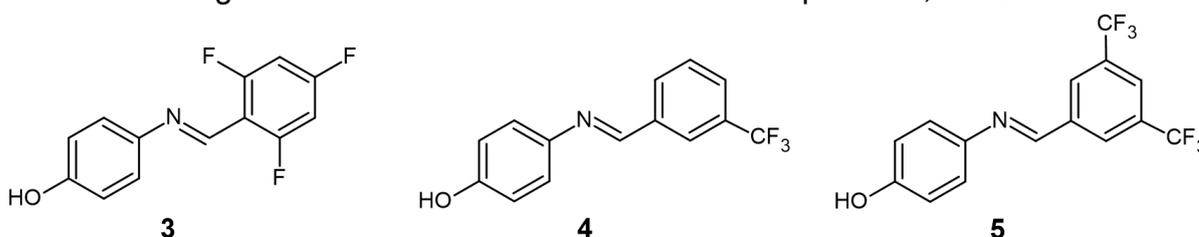


Fonte: Imagem adaptada de Cunha Almeida *et al.* (2018).

No trabalho de Avila-Sorrosa e colaboradores (2020), foram feitas sínteses e testes *in vitro* preliminares antiparasitários analisando a atividade contra cepas endêmicas de *T. cruzi* de uma série de 8 compostos bases de Schiff hidroxiladas N-aril fluoradas, com variação da quantidade e posições do flúor no anel. Os diferentes compostos obtidos resultaram em rendimentos reacionais na faixa de 79-90% por uma estratégia sintética direta que consistiu em reações de condensação de 4-hidroxibenzaldeído com os derivados de anilinas, sendo utilizado etanol como solvente com ativação por peneira molecular, com a função de catalisador e agente dessecante. Nos testes *in vitro*, os candidatos obtiveram uma maior atividade tripanocida CL₅₀ (concentração letal para 50% dos micro-organismos) em comparação aos dois fármacos disponíveis no mercado para este tratamento (nifurtimox e

benzonidazol), sendo que os compostos 3, 4 e 5 foram os mais promissores, com CL_{50} de $10,80 \pm 0,85 \mu\text{M}$, $10,36 \pm 0,36 \mu\text{M}$ e $11,86 \pm 0,68 \mu\text{M}$ respectivamente. Na Figura 6 podem ser observados os compostos anteriormente citados (Avila-Sorrosa *et al.*, 2020).

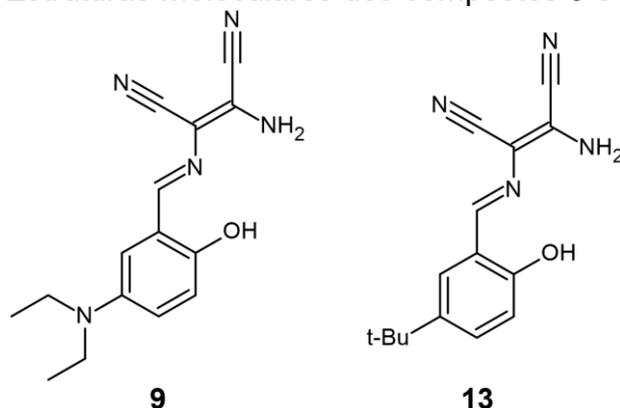
Figura 6 – Estruturas moleculares dos compostos 3, 4 e 5.



Fonte: Imagem adaptada de (Avila-Sorrosa *et al.*, 2020).

No trabalho de Oliveira *et al.* (2021) realizou-se estudos de 27 bases de Schiff derivadas da diaminomaleonitrila como potenciais fármacos antichagásicos. Iniciando com as análises *in silico*, foi utilizado uma combinação de métodos SBDD-LBDD, aplicando *docking* molecular na investigação da interação enzima-inibidor, estudos quantitativos relacionados à estrutura-atividade (QSAR) com o objetivo de avaliar as correlações existentes da estrutura dos compostos com sua atividade biológica, além de análises das propriedades farmacocinéticas e moleculares da série de compostos proposta. Após a realização das sínteses, os estudos *in vitro* foram realizados com ensaios da cruzaina e os potenciais fármacos da série com o objetivo de avaliar o IC_{50} (concentração do inibidor correspondente a 50% de inibição) dos compostos, sendo a atividade da cruzaina monitorada via fluorescência, além de ensaios para analisar a citotoxicidade (de Oliveira *et al.*, 2021). O trabalho relatou também altos rendimentos reacionais (80-98%) com facilidade sintética obtida via ultrassom e tempo reacional de 1 hora, sendo que nas análises realizadas, foi indicado que os compostos são inibidores não-covalentes, com valores de IC_{50} em uma faixa de $0,263 - 48,307 \mu\text{M}$, dentre os quais 17 não apresentaram citotoxicidade, apresentando valores de CC_{50} (concentração do composto correspondente a 50% de morte celular) maiores que $64 \mu\text{M}$. Os candidatos 9 e 13 foram os mais ativos para inibição da principal cisteína protease do *T. cruzi*, com valores de IC_{50} de 681 e 263 nM, sendo representados na Figura 7 (de Oliveira *et al.*, 2021).

Figura 7 – Estruturas moleculares dos compostos 9 e 13.



Fonte: Imagem adaptada (de Oliveira *et al.*, 2021).

Com base nas técnicas *in silico* juntamente com a versatilidade e potencial aplicação de bases de Schiff como candidatos a fármacos, bem como a premente necessidade de novas vias de tratamento pra DC, nota-se a relevância de estudos envolvendo desenho racional de bases da Schiff com potencial ação antichagásica.

Com base no observado neste último trabalho citado e outros realizados por nosso grupo (DORING, 2022), notou-se que algumas estruturas com promissoras atividades *in silico* e *in vitro* apresentavam como limitação a biodisponibilidade oral, devido a um alto número de insaturações. Após estudos LBDD, verificou-se que a inserção de uma diamina com anel alifático poderia estabilizar esta característica. Com base nessa observação, o uso de 1,2-diaminociclohexano foi proposto para o presente trabalho.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

- Investigar a atividade biológica *in silico*, via métodos CADD (do inglês, *computer-aided drug design*) e a síntese de bases de Schiff derivadas da 1,2-diaminociclohexano como potenciais fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as características ADMET *in silico* das bases de Schiff propostas.
- Avaliar a atividade inibitória dos compostos para a enzima cruzaina através de estudos de *docking* molecular (testes *in silico*).
- Sintetizar as bases de Schiff.
- Caracterizar dos compostos obtidos através de métodos físicos tais como ponto de fusão, solubilidade, medidas de condutância e espectroscopias na região do Ultravioleta-visível e Infravermelho.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ESTRATÉGIAS DE TRIAGEM VIRTUAL

3.1.1. Estudos *in silico* - ADME

Os estudos *in silico* do trabalho foram realizados utilizando o software online SwissADME que inclui a aplicação de algoritmos de código aberto criado pelo grupo de modelagem molecular do SIB (*Swiss Institute of Bioinformatics*) (Bakchi *et al.*, 2022). O software é disponibilizado gratuitamente e de fácil operação, no qual é possível se desenhar a molécula desejada ou inserir seu código SMILES (do inglês, *Simplified Molecular Input Line Entry System*) e em seguida clicar na opção “Run”. Os resultados são apresentados em categorias: Propriedades Físico-químicas, Lipofilicidade, Solubilidade em Água, Farmacocinética, *Druglikeness* (Semelhança com fármacos) e Química Medicinal. Foi incluído um radar de biodisponibilidade mostrando se os compostos apresentam potenciais aplicações medicinais, considerando suas propriedades físico-químicas (Bakchi *et al.*, 2022). Foram analisados os parâmetros da regra dos 5 de Lipinski, bem como os radares de biodisponibilidade e inibição dos citocromos P-450 nas predições ADME.

3.1.2. Estudos *in silico* - Toxicidade

Os estudos de toxicidade dos compostos foram feitos utilizando o *website* Protox-II. Trata-se de um software disponibilizado gratuitamente e inclui um banco de dados de alvos químicos e moleculares, utilizando 33 modelos com pontuações de confiança, além de 3 compostos semelhantes que detenham 17 toxicidades agudas conhecidas, obtendo-se resultados de: toxicidade oral, toxicidade de órgão (hepatotoxicidade) e parâmetros toxicológicos (como mutagenicidade, carcinogenicidade, citotoxicidade e imunotoxicidade) (Banerjee *et al.*, 2018). É de fácil operação, contendo opções de colocar o nome da molécula, bem como seu código SMILES, ou ainda desenhar a estrutura. Em seguida foram selecionados os modelos de interesse e, após alguns instantes, os resultados dos parâmetros de interesse foram obtidos. Para o trabalho, foram analisados os seguintes parâmetros nas

predições de toxicidade: dose letal mediana prevista (LD₅₀), Classe de toxicidade, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade e toxicidade.

3.1.3. Estudos *in silico* Docking

A Universidade Federal de Santa Catarina disponibiliza acesso à Base de Dados de Estruturas Cristalinas (BDEC) que possibilita a entrada no programa Gold 2022.1.0, por meio do download do pacote *Cambridge Structural Database System* (CSDS). Através do Gold foi realizado o estudo de *docking* molecular do presente trabalho.

Para realização da “dockagem” foi necessário realizar previamente o preparo dos ligantes e da proteína selecionada, sendo o pH 5,5 usado para o preparo de ambos (Ferreira *et al.*, 2010). Na preparação dos ligantes, os softwares ChemDraw e ChemSketch foram utilizados para desenhar as estruturas. No ajuste de pH, foi utilizado o software MarvinSketch. Por fim, empregado o software Avogadro para otimização geométrica obtendo as conformações espaciais com menores energias.

A estrutura cristalográfica da proteína utilizada foi a com o código PDB 1ME4, com resolução de 1,20 Å, presente no banco de dados PDB – *Protein Data Bank*, tendo como ligante cocrystalizado o T-10 (éster benzílico de ácido [1-(1-benzil-3-hidroxi-2-oxopropilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbâmico). Para o preparo da proteína, a plataforma online APBS (<https://server.poissonboltzmann.org/>) foi utilizada. O sítio ativo da proteína foi delimitado via ajuste de coordenadas, sendo: x = 2,884059; y = 11,919353; e z = 6,106706. Algumas modificações foram realizadas no software. Na aba *Global Options*: em *Protein*, foi marcado a opção “*Fix all protein rotatable bond*”; em *Define Binding Site* foi definido o sítio do ligante cocrystalizado definido como uma esfera de raio de 5Å; desmarcou-se as opções “*Detect cavity*” e “*force all H-bond donors/acceptors to be treated as solvent accessible*”. Na aba *Fitness e Search Options* desmarcou-se a opção *allow early termination*. As funções de pontuação que foram operadas: CHEMPLP, GoldScore, ASP e ChemScore.

Cada função de pontuação gerou 10 poses de cada molécula escolhida, juntamente com o score de interação. Das 10 poses geradas, foram determinadas quais poses apresentam o mesmo alinhamento e dentre eles, será selecionada a pose

com maior função de score. Para construção da imagem representativa da melhor conformação ligante-alvo o programa *Discovery Studio* (Biovia) foi usado.

3.2. SÍNTESES DAS BASES DE SCHIFF

Antes de realizar as sínteses dos compostos, foi preciso separar os dois isômeros *cis* e *trans* da mistura obtida comercialmente. Para isso foi utilizado como base a metodologia de Romera (2007) descrita a seguir.

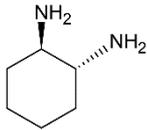
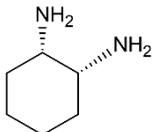
Iniciou-se com a solubilização de 0,22 mol da mistura *cis/trans*-1,2-diaminociclohexano em 160 mL de metanol, com posterior adição na solução contendo 0,11 mol de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em 440 mL de metanol previamente solubilizado. A mistura permaneceu por 2 horas em agitação a temperatura ambiente, ocorrendo a formação de um precipitado amarelo correspondente ao complexo $[\text{Ni}(\textit{cis}\text{-}1,2\text{-diaminociclohexano})_2]\text{Cl}_2$ e o sobrenadante de cor violeta correspondente ao complexo $[\text{Ni}(\textit{trans}\text{-}1,2\text{-diaminociclohexano})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$. Ambos foram separados por filtração a vácuo do precipitado, em metanol, para que fosse possível o tratamento de cada um isoladamente.

Para o complexo $[\text{Ni}(\textit{cis}\text{-}1,2\text{-diaminociclohexano})_2]\text{Cl}_2$, foi adicionado aproximadamente 15 mL de ácido sulfúrico 6 mol L^{-1} sob agitação magnética, com a adição de água deionizada, para obtenção do sulfato de *cis*-1,2-diaminociclohexano incolor, com posterior filtragem em etanol e secagem a vácuo em dessecador.

Já a solução violeta correspondente ao complexo $[\text{Ni}(\textit{trans}\text{-}1,2\text{-diaminociclohexano})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ foi acidificada com aproximadamente 35 mL de ácido clorídrico 6 mol L^{-1} sob agitação magnética e com adição lenta de hidróxido de sódio 15% até pH 4,5, deixando a mistura agitar por 30 minutos, para o surgimento do precipitado de cor violeta correspondente ao *trans*-1,2-diaminociclohexano \cdot 2HCl (sal de dicloridrato *trans*-dac), sendo filtrado em etanol e seco a vácuo em dessecador (Romera, 2007).

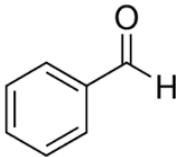
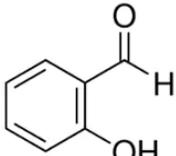
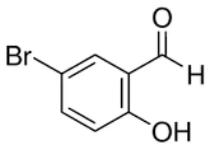
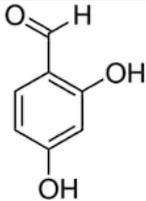
Ao final da separação, foram obtidas as massas de 14,94 e 7,22 g para *trans*-1,2-diaminociclohexano \cdot 2HCl e sulfato de *cis*-1,2-diaminociclohexano, respectivamente. As estruturas das aminas e dos aldeídos utilizados estão representadas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 – Reagentes, estruturas e códigos SMILES das derivadas aminas.

Reagente	Estrutura	SMILES
trans-1,2-diaminociclohexano		<chem>N[C@@H]1CCCC[C@H]1N</chem>
Cis-1,2-diaminociclohexano		<chem>N[C@@H]1CCCC[C@@H]1N</chem>

Fonte: O Autor (2024).

Tabela 2 – Reagentes, estruturas e código SMILES dos derivados aldeídos.

Reagentes	Estrutura	SMILES
Benzaldeído		<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>
Salicilaldeído		<chem>O=Cc1ccccc1O</chem>
5-bromosalicilaldeído		<chem>Oc1ccc(Br)cc1C(=O)O</chem>
2,4-Dihidroxibenzaldeído		<chem>C1=CC(=C(C=C1O)O)C=O</chem>

Fonte: O Autor (2024).

As sínteses dos compostos foram realizadas utilizando como base a metodologia de Silva (2011), conforme apresentado a seguir.

Tanto para os compostos derivados do *trans*-1,2-diaminociclohexano.2HCl e do sulfato de *cis*-1,2-diaminociclohexano, iniciou-se solubilizando de 0,5 mmol da diamina em um béquer contendo 10 mL de água deionizada por 20 minutos, com posterior adição de 3 mL de água contendo 1,00 mmol de acetato de sódio previamente solubilizado para desprotonação, permanecendo em agitação e aquecimento por 20 minutos. Em outro béquer, solubilizou-se 1,10 mmol do respectivo aldeído em 35 mL de etanol, com posterior adição de forma lenta da solução contendo a diamina, em que na maioria dos casos, já nas primeiras adições, houve mudança de coloração da solução. A mistura, após deixada sob sonicação e aquecimento por 2 horas, teve seu volume reduzido até restar aproximadamente 5 mL, lavando-se o precipitado com volume considerável de água. O produto obtido foi levado ao dessecador e após seco, seguiu para a caracterização (Silva, 2011).

Apenas para os compostos F01 e F02, derivados do benzaldeído as sínteses foram realizadas utilizando o *trans*-1,2-diaminociclohexano e *cis*-1,2-diaminociclohexano líquidos e não protonados, com pureza 98%, obtidos da Sigma-Aldrich ao invés dos sais obtidos na separação da solução de mistura.

Tabela 3 – Códigos, Estruturas e códigos SMILES das bases de Schiff propostas como potenciais fármacos.

Código	Estruturas	SMILES
F01		<chem>C1CC[C@@H](N=CC2=CC=CC=C2)[C@@H](C1)N=CC1=CC=CC=C1</chem>
F02		<chem>C1CCC(C(C1)N=CC2=CC=CC=C2)N=CC3=CC=CC=C3</chem>
F03		<chem>OC1=C(C=N[C@@H]2CCCC[C@@H]2)N=C/C2=C(O)C=CC=C2)C=CC=C1</chem>

F04		<chem>C1CCC(C(C1)N=CC2=CC=C(C=C2O)N=CC3=CC=CC=C3O</chem>
F05		<chem>OC1=CC=C(Br)C=C1\C=N/[C@@H]1CCCC[C@H]1\N=C\1=C(O)C=CC(Br)=C1</chem>
F06		<chem>OC1=CC=C(Br)C=C1\C=N/[C@@H]1CCCC[C@H]1\N=C\C1=C(O)C=CC(Br)=C1</chem>
F07		<chem>OC1=CC(O)=C(C=N[C@@H]2CCCC[C@H]2N=CC2=CC=C(O)C=C2O)C=C1</chem>
F08		<chem>C1CCC(C(C1)N=CC2=C(C=C(C=C2O)O)N=CC3=C(C=C(C=C3O)O)O</chem>

Fonte: O Autor (2024).

3.3. CARACTERIZAÇÕES DOS COMPOSTOS OBTIDOS

3.3.1. Testes de Solubilidade Qualitativa

A solubilidade dos compostos sintetizados foi determinada qualitativamente com a utilização de solventes polares e apolares, dentre os quais: água, metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetonitrila (CH₃CN), clorofórmio (CHCl₃), álcool isopropílico (C₃H₇OH), hexano (C₆H₁₂), tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF). Em temperatura ambiente (~25°C), com cerca de 1 mg de amostra para cada 1 mL de solvente.

3.3.2. Temperatura de Fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas no equipamento Microquímica MQAPF - 302324, alocado no Laboratório de Química Inorgânica Experimental da UFSC – Campus Blumenau. Nesta análise, foi utilizada uma taxa de aquecimento de 4~5°C por minuto, com limite máximo de 350 °C.

3.3.3. Medidas de Condutância

As medidas de condutância foram realizadas usando o condutivímetro LUCA - 150, alocado no Laboratório de Química Inorgânica Experimental da UFSC – Blumenau. As soluções dos complexos utilizados detinham a concentração de 1×10^{-3} mol L⁻¹, e preparados com o solvente acetonitrila.

3.3.4. Espectroscopia de Absorção na região do Ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos foram obtidos utilizando um espectrofotômetro SHIMADZU UV-1800, alocado no Laboratório de Química Inorgânica Experimental da UFSC – Blumenau. A acetonitrila foi solvente utilizado no preparo das soluções, com as concentrações de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, $1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, com medidas realizadas em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm.

3.3.5. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais foram obtidos utilizando o espectrofotômetro Perkin Elmer Frontier IR, alocado no laboratório LTE – Laboratório de Análises térmicas e Espectroscopia da UFSC-Blumenau. Com medidas realizadas na região de 4000 a 450 cm^{-1} , utilizando pequena massa pura dos compostos sintetizados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. RESULTADOS ADMET

Inicialmente, é possível avaliar os candidatos a fármacos de base de Schiff em relação a regra dos 5 de Lipinski. Com base em seus parâmetros, a Tabela 4 detém os resultados obtidos pelo software *SwissADME* das 8 bases de Schiff propostas, bem como dos dois fármacos disponíveis no mercado atual, nifurtimox e benzonidazol. De acordo com a Tabela 4 todos os candidatos a fármacos da série de base de Schiff propostas não violaram nenhuma regra dos 5 de Lipinski, tendo assim boas predições em solubilidade em água, permeabilidade intestinal e disponibilidade oral. Nesse estudo, não foi notada nenhuma diferença entre os isômeros *cis* e *trans*, visto que tanto a sua massa molar ou o número de ligações aceptoras e doadoras de hidrogênio não mudam de um composto para o outro, apenas sua conformação espacial. Em relação ao nifurtimox e benzonidazol, ambos também não violaram a regra de Lipinski.

Tabela 4 - Dados ADME das bases de Schiff, nifurtimox e benzonidazol obtidos no software *Swiss ADME*

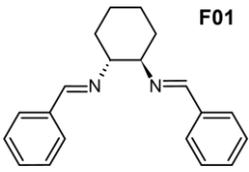
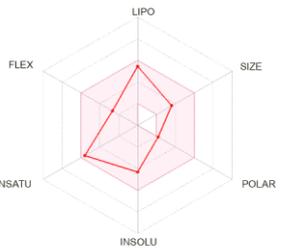
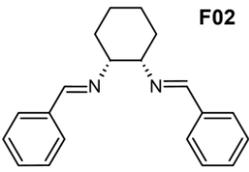
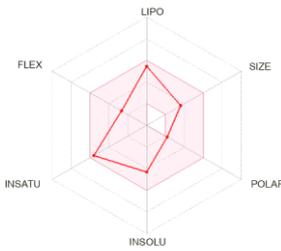
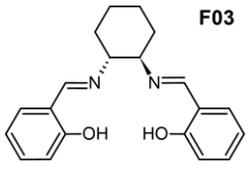
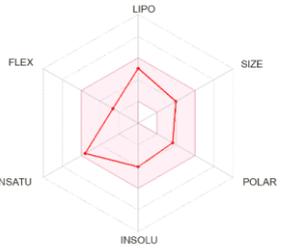
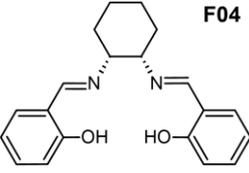
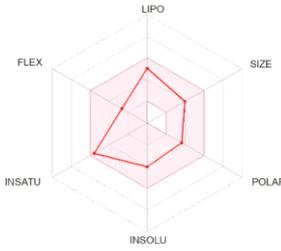
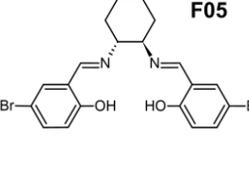
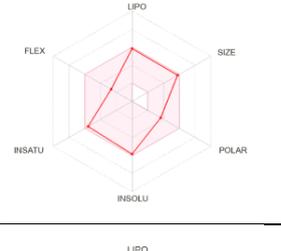
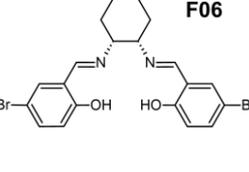
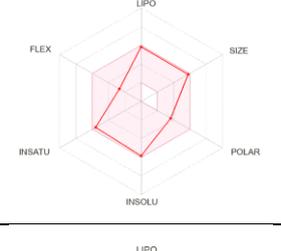
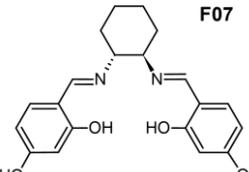
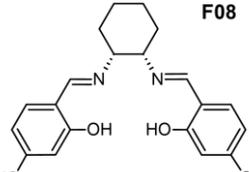
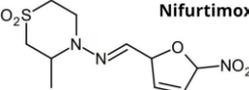
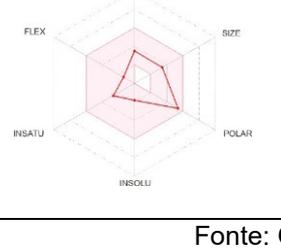
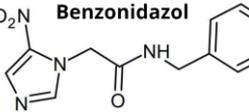
Composto	Massa molar (g.mol ⁻¹)	Nº de lig. aceptoras de H	Nº de lig. doadoras de H	MLogP	Nº de violações (Lipinski)
F01	290,40	2	0	3,31	0
F02	290,40	2	0	3,31	0
F03	322,40	4	2	2,11	0
F04	322,40	4	2	2,11	0
F05	480,19	4	2	3,11	0
F06	480,19	4	2	3,11	0
F07	354,40	6	4	1,01	0
F08	354,40	6	4	1,01	0
Nifurtimox	291,32	6	0	-0,10	0
Benzonidazol	260,25	4	1	0,37	0

Fonte: O Autor (2024).

A Tabela 5 apresenta os gráficos de radar de biodisponibilidade ADME para as 8 bases de Schiff propostas, bem como o nifurtimox e benzonidazol, construídos pelo programa online *SwissADME*. O composto se torna mais adequado da visão ADME quando o modelo formado na ligação dos pontos de cada propriedade identificada estiver dentro da área rosada no gráfico. Para melhor compreensão dos

gráficos, segue a descrição das propriedades representadas: LIPO = lipofilicidade; FLEX = flexibilidade; INSATU = insaturações; INSOLU = insolubilidade; POLAR = polaridade; SIZE = tamanho da molécula.

Tabela 5 - Gráficos radar de ADME bases de Schiff, nifurtimox e benzonidazol obtidos no software Swiss ADME.

Composto	Radar	Composto	Radar
 F01		 F02	
 F03		 F04	
 F05		 F06	
 F07		 F08	
 Nifurtimox		 Benzonidazol	

Fonte: O Autor (2024).

Avaliando a Tabela 5 em relação a todos os compostos provenientes do mesmo aldeído que apresentam isomeria *cis* e *trans*, também não se nota diferença nos gráficos de radar de biodisponibilidade. No entanto, percebem-se diferenças em algumas propriedades dos compostos ao mudar o aldeído que apresenta diferentes grupos substituintes no anel aromático.

Os compostos F03/F04 por possuírem hidroxilas na posição 2, possuem maior polaridade que os compostos F01/F02. Comparando estes com F07/F08 os quais detém de hidroxilas nas posições 2 e 4 dos anéis aromáticos, houve um aumento ainda maior da sua polaridade no radar, por conta de conter mais duas hidroxilas na posição 4. Já os compostos F04/F05, que possuem hidroxilas na posição 2 dos anéis aromáticos e um substituinte diferente dos demais que é o bromo nas posições 5. Neste caso, o halogênio conferiu a essas moléculas um maior volume, com consequente aumento na lipofilicidade e menor solubilidade em relação aos demais. Mesmo adquirindo diferentes características em diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos provenientes do aldeído, todos os compostos apresentaram boa adequação ao radar, como potenciais fármacos, permanecendo dentro da área rosada do gráfico. Em relação aos dois fármacos disponíveis para DC, o nifurtimox, teve sua polaridade no limite da área rosada. Já o benzonidazol ultrapassa o ponto de insaturação no gráfico. No geral, ambos os fármacos são adequados do ponto de vista ADME, mas isso não significa que não possuam efeitos adversos.

Em relação ao metabolismo e excreção, um importante parâmetro relacionado ao metabolismo de fármacos são as proteínas citocromo P450, conhecidas como CYP450, constituindo uma família de enzimas localizadas principalmente no fígado, correspondendo a 90% da metabolização de fármacos no organismo. As CYP são responsáveis majoritariamente pela fase 1 do metabolismo de xenobióticos (substâncias estranhas ao organismo), servindo para transformar estes em metabólitos mais solúveis em água. Dessa forma, as CYP, realizam reações com: N-desalquilação, O-desalquilação, Hidroxilação alifática, N-oxidação, desaminação, dentre outros. Com a substituição de grupos menos polares para mais polares, os metabólitos produzidos pelas CYP são moléculas com maior solubilidade em água, sendo mais facilmente excretadas pela urina. Nesse sentido, é importante levar as CYP450 em conta no desenvolvimento de fármacos, uma vez que há grande

possibilidade de interação destas com fármacos no organismo (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018). Dessa forma, ter a informação se os candidatos a fármacos estudados inibem ou não as proteínas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, é de considerável importância acerca do metabolismo no organismo. O software SwissADME fornece estes dados, estando compilados na Tabela 6, referentes a inibição ou não das CYP450 das bases de Schiff estudadas.

Tabela 6 – Dados referente a inibição ou não das CYP450 das bases de Schiff.

ID	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
F01	NI	I	I	I	NI
F02	NI	I	I	I	NI
F03	I	NI	NI	I	NI
F04	I	NI	NI	I	NI
F05	NI	I	I	NI	I
F06	NI	I	I	NI	I
F07	NI	NI	NI	I	NI
F08	NI	NI	NI	I	NI

Termos: I → Inibe: I ; Não Inibe: NI

Fonte: O Autor (2024).

Analisando a Tabela 6, as bases de Schiff apresentaram-se majoritariamente como não inibidores das CYP1A2, com exceção do F03 e F04. Em relação as CYP2C19 e CYP2C9, os compostos F01, F02, F05 e F06 resultaram positivo para inibição, os demais não inibiram estas enzimas. Para enzima CYP3A4 se dá uma maior atenção, visto que sozinha é responsável pelo metabolismo de 50% dos fármacos disponíveis no mercado mundial, sendo a mais relevante neste estudo (Barreiro; Fraga, 2014). Esta não foi inibida pela maioria das bases de Schiff, com exceção de F05 e F06, tendo resultados promissores no metabolismo e excreção no organismo.

Na predição da toxicidade dos compostos, foram obtidas através do software online Protox-II, que apresenta 6 tipos de classe de toxicidade de acordo com a faixa de LD₅₀, (mg Kg⁻¹) sendo elas: Classe 1: fatal se engolido (LD₅₀ ≤ 5); Classe 2: fatal se engolido (5 < LD₅₀ ≤ 50); Classe 3: tóxico se engolido (50 < LD₅₀ ≤ 2000); Classe 5: pode ser prejudicial se engolido (2000 < LD₅₀ ≤ 5000) e Classe 6: não tóxico (LD₅₀ > 5000) (Banerjee *et al.*, 2018). Todos os compostos apresentaram Dose letal (LD₅₀) igual a 3080 mg.Kg⁻¹, permanecendo na Classe 5 de toxicidade. A Tabela 7 mostra os diversos dados obtidos das 8 bases de Schiff propostas.

Tabela 7 – Predição de diferentes toxicidades das bases de Schiff, calculadas pelo programa online Protox II.

Com post o	Acuracidade da previsão (%)	Hept./Pr obab. (%)	Carci./ Proba b.(%)	Imuno ./Prob ab (%)	Mutag./ Probab . (%)	Cito./Pr obab. (%)
F01	69,26	I/(79)	I/(67)	I(98)	I/(64)	I/(80)
F02	69,26	I/(79)	I/(67)	I(98)	I/(64)	I/(80)
F03	69,26	I/(75)	I/(55)	I(90)	I/(55)	I/(70)
F04	69,26	I/(75)	I/(55)	I(90)	I/(55)	I/(70)
F05	68,07	I/(72)	I/(51)	I(53)	I/(62)	I/(61)
F06	68,07	I/(72)	I/(51)	I(53)	I/(62)	I/(61)
F07	68,07	I/(71)	I/(56)	I(92)	I/(62)	I/(68)
F08	68,07	I/(71)	I/(56)	I(92)	I/(62)	I/(68)

Termos: I → Inativo; A → Ativo; Probab → Probabilidade; Hepat → Hepatotxicidade; Carci. → Carcinogenicidade; Imuno → Imunotoxicidade; Mutag. → Mutagenicidade; Cito. → Citotoxicidade.

Fonte: O Autor (2024).

Os resultados mostram uma boa acuracidade de resultados com baixa variação, de 68,07 a 69,26%. No geral, todos os compostos obtiveram bons resultados a respeito do nível de toxicidade, dando indícios de potenciais fármacos, testando inativos para todos os 5 parâmetros de toxicidade analisados sendo eles: hepatotoxicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade, com probabilidades variando de 51 a 98%.

Relacionando os parâmetros de Lipinski, com os radares de biodisponibilidade, metabolismo e excreção junto à inibição das CYP P450 e análise de toxicidade, as bases de Schiff de maneira geral apresentaram-se, neste estudo LBDD, como potenciais fármacos.

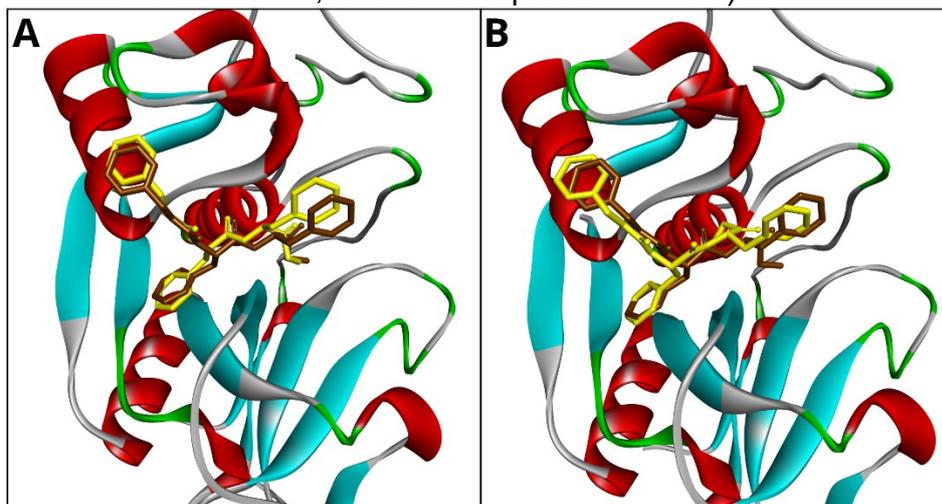
4.2. DOCKING MOLECULAR

Um meio para que fosse possível estimar a validade do cálculo de *docking* com a metodologia aplicada comparando esse resultado teórico com o obtido experimentalmente foi através da realização do *redocking*.

Para isso, foi utilizado a estrutura do ligante cocrystalizado T-10 (éster benzílico de ácido [1-(1-benzil-3-hidroxi-2-oxopropilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbâmico) presente na estrutura da 1ME4 para cada uma das 4 funções de pontuação avaliando a raiz quadrada do desvio médio quadrático (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*). O valor de RMSD aponta o desvio que determinada estrutura teve entre duas posições tridimensionais dissemelhantes sobrepostas dessa mesma estrutura. Com isso é possível estimar a validade do *docking* molecular, pois a estrutura comparada para gerar o valor de RMSD é o ligante cocrystalizado nativo da proteína (resultado experimental), e sua conformação após o cálculo de *redocking* (resultado teórico). Quanto mais próximo for a conformação do *redocking* comparado a conformação do ligante cocrystalizado, mais próximo será o resultado teórico ao resultado experimental e conseqüentemente menor será o RMSD (Yusuf *et al.*, 2008). Um valor de RMSD abaixo de 3 Å indica que o *docking* molecular foi bem-sucedido (Vishvakarma *et al.*, 2022).

Os dois modelos com menor valor de RMSD obtidos foram o GoldScore e ChemPLP, com 0,928 e 1,499 Å, respectivamente. Na Figura 8, pode ser observado o sítio ativo e o *redocking* do ligante cocrystalizado T-10 para as funções GoldScore e ChemPLP, em que as estruturas marrons correspondem ao ligante cocrystalizado e as amarelas os respectivos *redocking*, sendo essas funções de pontuação escolhidas para o cálculo de *docking* molecular para os compostos, por apresentarem menores valores de RMSD.

Figura 8 – Redocking do ligante cocrystalizado T-10 em GoldScore (A) e ChemPLP (B) na cisteíno-protease cruzaina (PDB ID:1ME4; em marrom estrutura do ligante cocrystalizado; em amarelo pose calculada).



Fonte: O Autor (2024).

Em relação a estas funções de pontuação é importante mencionar que apresentam diferenças entre si com relação no que são baseadas para os cálculos de *docking*. A função GoldScore é original do *software* GOLD e foi otimizada para previsão de ligação do ligante e leva em consideração inúmeros fatores, tais como energia de ligação de hidrogênio, energia de van der Waals e deformação da torção do ligante estudado. Já a função ChemPLP leva em conta a ligação de hidrogênio proveniente da função ChemScore, energia de van der Waals a partir de potenciais lineares, utilizando estes também para termos repulsivos (Case, [s. d.]).

A Tabela 8 apresenta os resultados de score obtidos do cálculo de *docking* molecular para as funções de pontuação.

Tabela 8 – Resultados do cálculo de *docking* molecular para as funções GoldScore e ChemPLP.

ID	GoldScore	ChemPLP
F01	38,49	45,18
F02	42,86	49,43
F03	45,28	41,38
F04	43,40	52,77
F05	47,01	46,97
F06	31,30	51,68
F07	39,60	49,78
F08	51,72	46,39
Benzonidazol	43,94	47,63
Nifurtimox	49,95	48,32
T-10	63,44	63,57

Fonte: O Autor (2024).

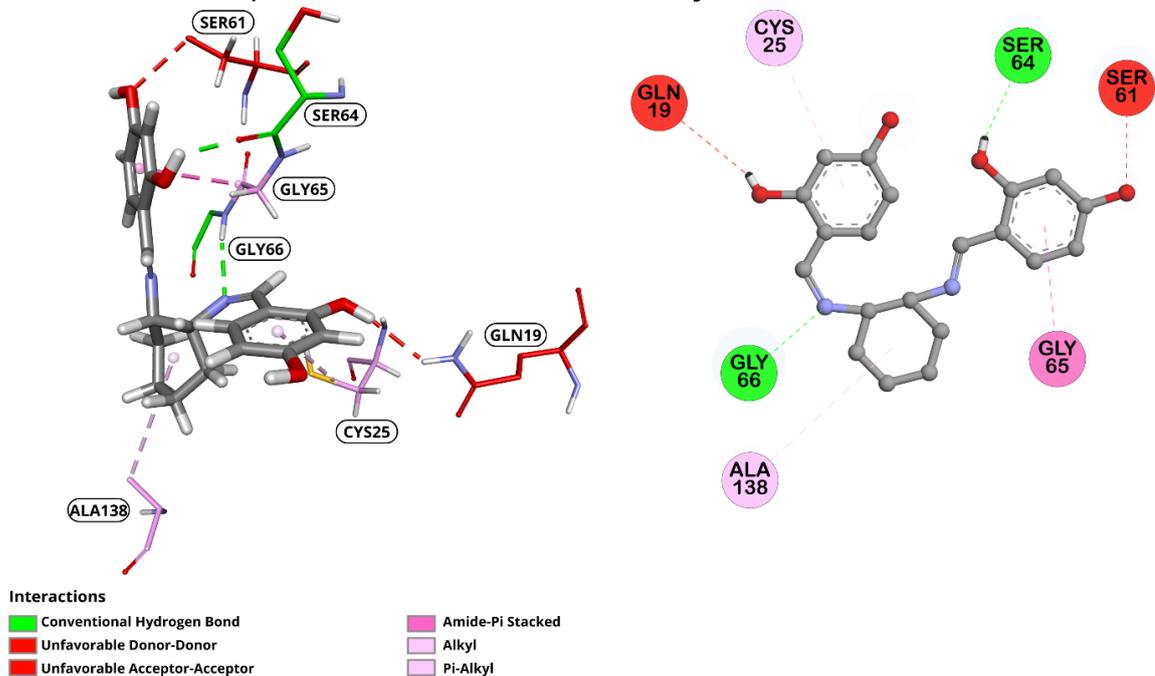
Inicialmente, é possível perceber que nas duas funções de pontuação, os ligantes *cis* e *trans* obtiveram pontuações diferentes. Isso demonstra que, a conformação espacial interfere no tipo de interação que cada um irá realizar com o sítio ativo.

Considerando os três compostos de maior pontuação em cada função de pontuação em ordem decrescente, sendo o F08, F05 e F03 para o GoldScore e F04, F06 e F07 para o ChemPLP, serão discutidos através das análises das figuras 3D e 2D de interação com o sítio ativo da enzima cruzafina. As demais são disponibilizadas no Apêndice A.

De acordo com a Figura 9 (função de pontuação GoldScore), o composto F08 obteve maior score (51,72) e apresentou os seguintes tipos de interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4: ligações de hidrogênio pelo nitrogênio da imina com a Gly66 e também pela hidroxila na posição 2 do anel aromático com a hidroxila da Ser64; π – alquila hidrofóbico pelo anel aromático com a Cys25 da qual faz parte da tríade catalítica; empilhamento π – amida do anel aromático com a amida da Gly66 ; alquila com a Ala138 pela porção do anel alifático e interações desfavoráveis doador-doador e aceptor-aceptor com a Ser61 e Gln19 respectivamente. Observou-se que o composto interagiu com resíduos de aminoácidos dos subsítios S1, S3 e S1'.

Uma estratégia visando melhorar essa atividade, sem que ocorresse essas interações indesejadas seria a complexação com metais como por exemplo o vanádio. Este composto é tetradentado, em que as hidroxilas na posição 2 do anel aromático e as iminas vão interagir com o vanádio, mudando a conformação espacial do composto, podendo ocorrer uma melhora na atividade, sem as interações indesejadas. A escolha deste metal se faz devido ao oferecimento de propriedades químicas e biológicas que são vantajosas em metalofármacos. É um metal que oferece as seguintes características: flexibilidade de coordenação com diferentes geometrias, com esferas de coordenação controlada; espécies oxo de vanádio (IV) e (V) são estáveis na faixa de pH fisiológico e coexistem, *in vivo*, no meio intra e extracelular; nos estados de oxidação mais usuais ocorre a possibilidade de interação com biomoléculas, o que pode corroborar com o mecanismo de ação (Baran, 2000; Chasteen, 1990; Krauth- Siegel; Bauer; Schirmer, 2005; Thompson; Orvig, 2001). Além do mais, estudos recentes indicam que complexos de vanádio formados a partir dos ligantes bases de Schiff são potenciais antichagásicos no combate a DC (de França *et al.*, 2024).

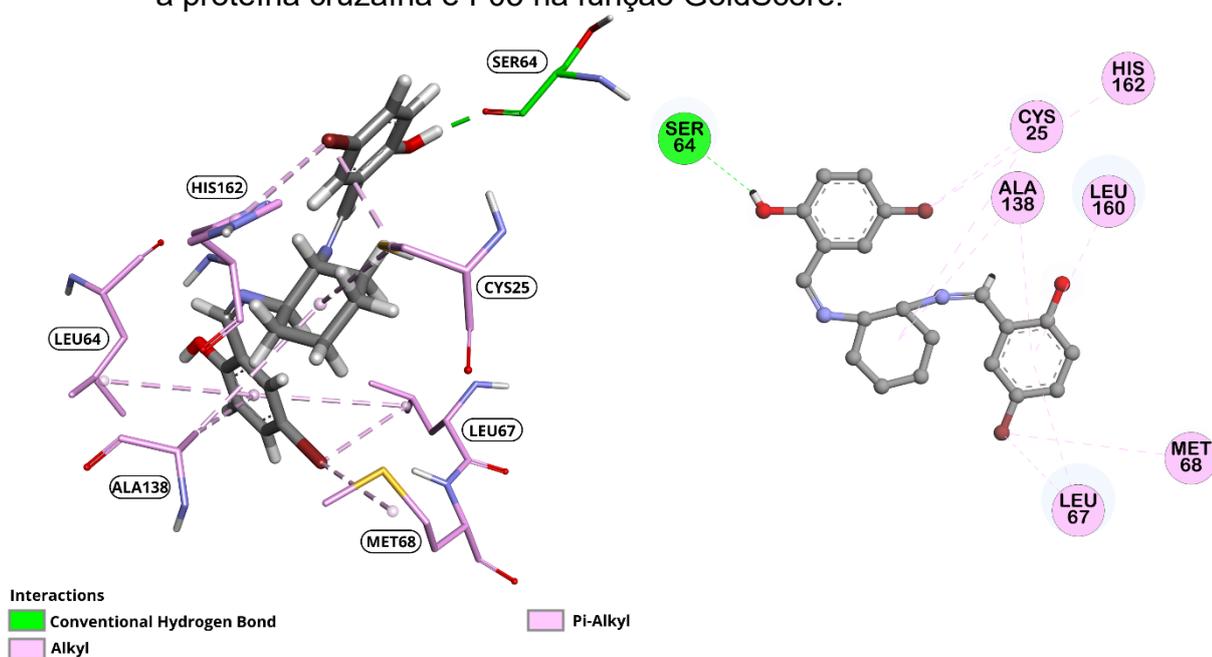
Figura 9 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função GoldScore.



Fonte: O Autor (2024).

De acordo com a Figura 10, o composto F05 (GoldScore: 47,01), apresentou os seguintes tipos de interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4: ligação de hidrogênio da hidroxila do anel aromático com a hidroxila da Ser64; diversas interações hidrofóbicas, nas quais o bromo de um dos anéis aromáticos interagiu com o enxofre da Cys25 e o imidazol da His162, enquanto o outro interagiu com a isobutila da Leu67 e enxofre da Met68. Diversas interações do tipo π – alquila do anel aromático com a Leu67, Leu160 e Ala138; alquila com a Cys25 e Ala138. Observou-se que o composto interagiu com resíduos importantes do sítio ativo presentes nos subsítios S2 e S1', como a Met68 responsável pela especificidade em S2 e Cys25 e His162 as quais fazem parte da tríade catalítica em S1'.

Figura 10 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função GoldScore.

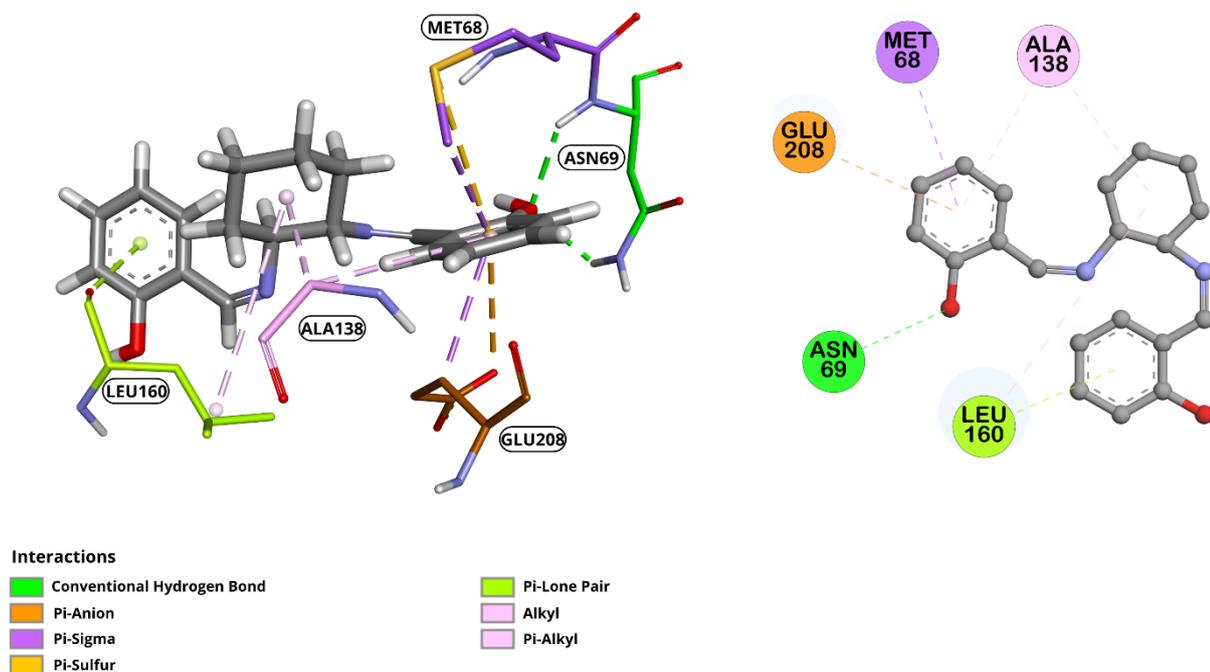


Fonte: O Autor (2024).

Na Figura 11 podem ser visualizadas as interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4 e o composto F03 (GoldScore: 45,28): ligação de hidrogênio da hidroxila do anel aromático com a amida da Asn69; π – ânion do anel aromático com a Glu208; π – sigma com a Met68 e Glu208; π – enxofre com a Met68; par π – solitário com a Leu160; π – alquila e alquila com Ala138. Observou-se que o

composto interagiu preferencialmente com resíduos do subsítio S2, com mais de um tipo de interação com a Met68, responsável pela especificidade.

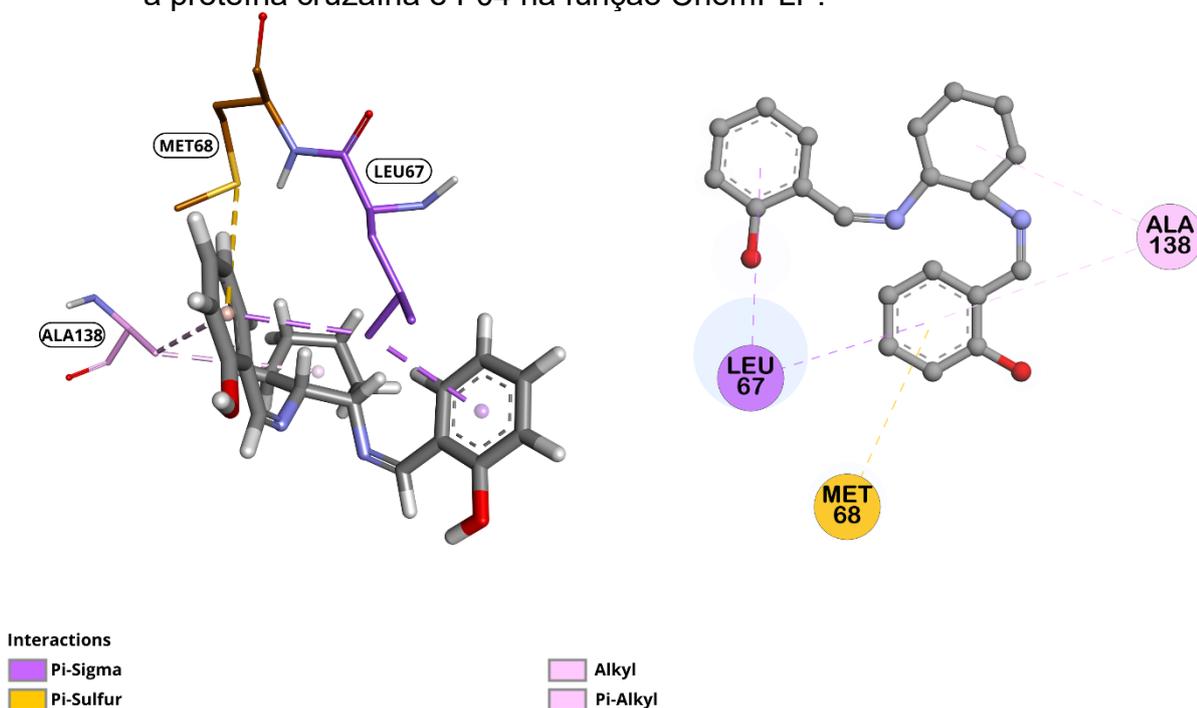
Figura 11 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função GoldScore.



Fonte: O Autor (2024).

Tratando-se da função ChemPLP, de acordo com a Figura 12, o composto F04 o qual obteve maior score com 52,77, apresentou os seguintes tipos de interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4: π – sigma dos anéis aromáticos com o grupo isobutilo da Leu67; π – enxofre do anel aromático com o enxofre da Met68; alquila pelo anel alifático e π – alquila pelo anel aromático, ambos com a Ala138. Observou-se que o composto interagiu mais com resíduos do subsítio S2, interagindo com a Met68, responsável pela especificidade da enzima.

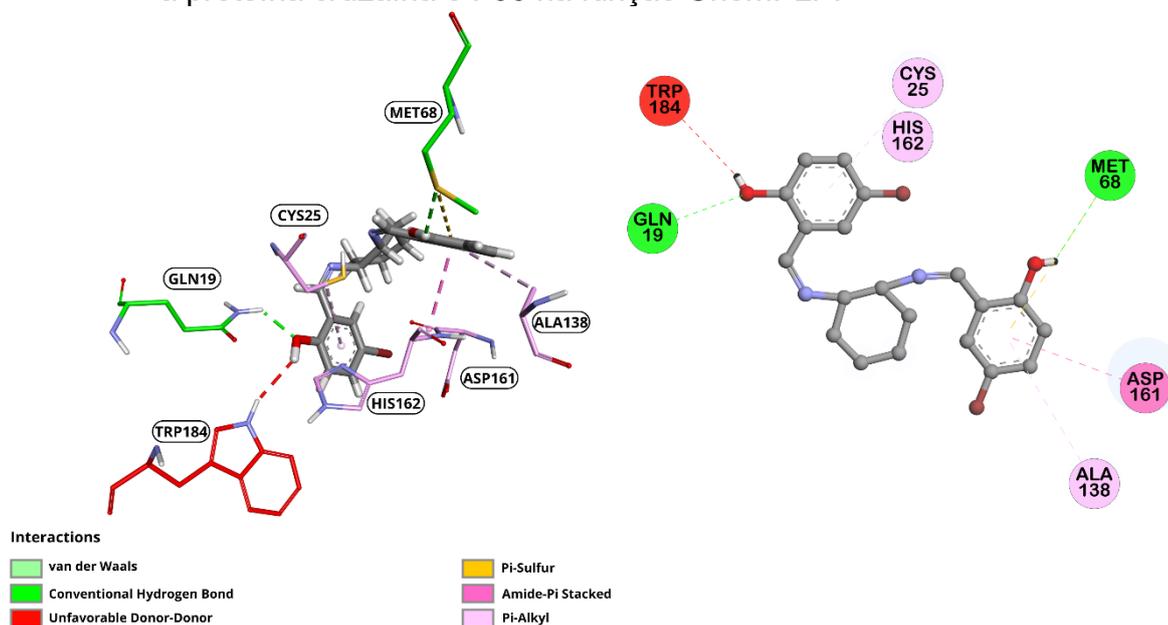
Figura 12 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função ChemPLP.



Fonte: O Autor (2024).

De acordo com a Figura 13, o composto F06 (51,68) apresentou os seguintes tipos de interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4: ligação de hidrogênio da hidroxila do anel aromático com a amida da Gln19; van der Waals pelo hidrogênio da hidroxila do anel aromático e π – enxofre com o anel aromático, ambos pelo enxofre da Met68; π – alquila do anel aromático com a Cys25 e Ala138; empilhamento π – amida do anel aromático com a Asp161. Observou-se que o composto interagiu com resíduos importantes do sítio ativo presentes nos subsítios S1' e S2, como a Met68 responsável pela especificidade em S2 e Cys25 e His162 as quais fazem parte da tríade catalítica em S1'.

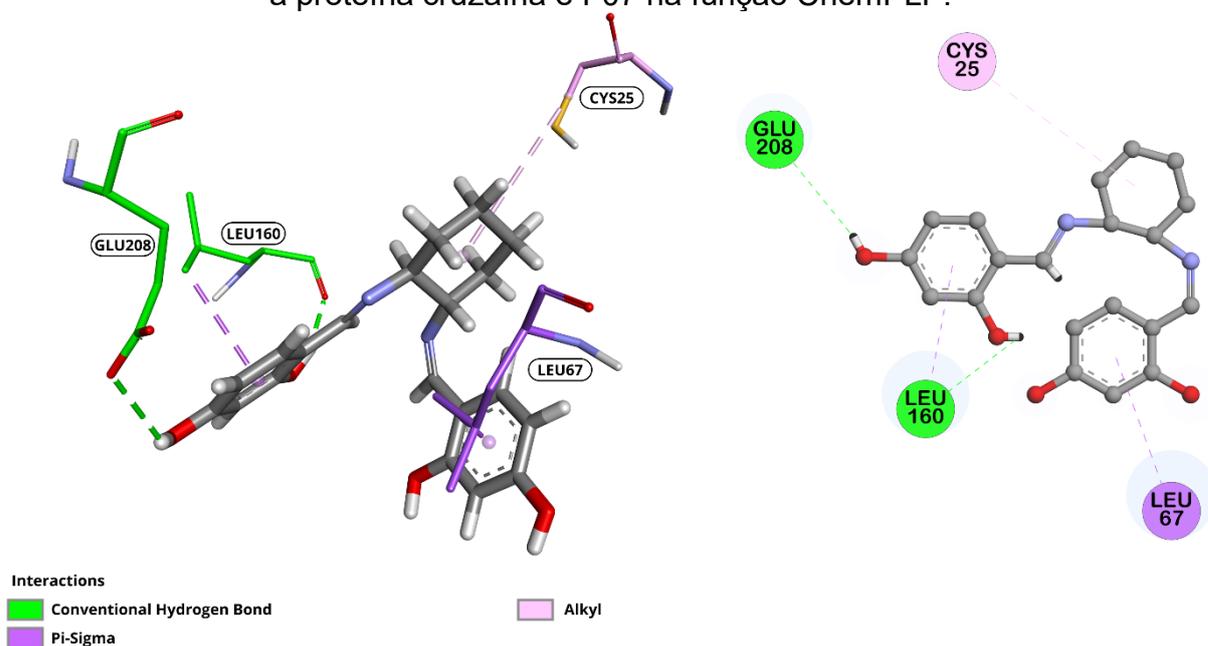
Figura 13 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função ChemPLP.



Fonte: O Autor (2024).

De acordo com a Figura 14, onde o composto F07 (49,78) é demonstrado, os seguintes tipos de interações intermoleculares com os resíduos de aminoácidos da 1ME4 podem ser analisadas: ligação de hidrogênio das hidroxilas do anel aromático com a extremidade C-terminal da Leu160 e amida da Glu208; π – sigma do anel aromático com a Leu67; alquila do anel alifático com o enxofre da Cys25. Observa-se que o F07 interagiu predominantemente entre os subsítios S2 e S1’.

Figura 14 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função ChemPLP.



Fonte: O Autor (2024).

De maneira geral, os compostos, sob análise nas duas funções de pontuação, interagem majoritariamente com os subsítios S2 e S1'. Isso pode ser explicado devido aos anéis aromáticos provenientes dos aldeídos e alifático das diaminas, que lhes atribuíram certa hidrofobicidade, promovendo a interação com subsítio mais específico no interior do sítio ativo (S2). Foram observadas diversas ligações do tipo alquila e π -alquila e π -sigma na maioria dos casos, permitindo a interação, com o importante resíduo Met68, aqueles que compõem a tríade catalítica, como a Cys25 e His162 contidos em S1'. No entanto, não houve muitas interações do tipo ligação de hidrogênio, ocorrendo apenas com as hidroxilas dos anéis aromáticos. Essas interações são as mais fortes e que correspondem a uma maior interação do ligante com os resíduos de aminoácidos do sitio ativo (Montanari, 2011).

4.3. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

4.3.1. Dados Gerais e temperatura de fusão ou degradação.

As bases de Schiff sintetizadas apresentam dados gerais conforme a Tabela 9, na qual são apresentadas as massas molares, pontos de fusão ou degradação, rendimento e coloração apresentadas.

Tabela 9 - Dados Gerais de caracterização obtidos para as bases de Schiff sintetizadas.

ID	M.M. (g.mol ⁻¹)	Rend. (%)	Cor	P.F. (°C)
F01	290,40	25,83	Bege	123-125
F02	290,40	77,65	Amarelo Claro	76-77
F03	322,40	58,53	Laranja	>340
F04	322,40	41,62	Amarelo claro	137-138
F05	480,19	83,71	Laranja	153-155
F06	480,19	69,26	Amarelo claro	134,5-135
F07	354,40	69,57	Vermelho	290-320(d)
F08	354,40	52,53	Amarelo escuro	165-195(d)

ID = identificador. M.M = Massa molar. P.F. = Ponto de fusão. Rend. = Rendimento. Fonte: O Autor (2024).

Em todos os compostos, após a síntese foi realizada uma lavagem com uma quantidade considerável de água e etanol gelado para retirada dos reagentes remanescentes. Os rendimentos das bases de Schiff variaram de 25,83 a 83,71%, sendo a menor referente ao F01, e a maior referente ao F05. Na literatura bases de Schiff similares e com a mesma metodologia de síntese, tem-se os trabalhos de Romera (2007) e Silva (2011) os quais apresentaram rendimentos variando de 43 a 94% e 71 a 94%, respectivamente, para os compostos *cis* e *trans*. Portanto, os rendimentos do presente trabalho foram razoáveis quando comparados à literatura.

4.3.2. Testes de Solubilidade Qualitativa

Para análises de solubilidade das bases de Schiff sintetizadas, utilizou-se aproximadamente 1 mg de composto para 1 mL de solventes com diferentes graus de solubilidade. Em geral, todas as bases de Schiff sintetizadas apresentaram insolubilidade em água e solubilidade em dimetilsulfóxido, acetonitrila, clorofórmio, acetona, dimetilformamida, tetrahydrofurano e álcoois de cadeias curtas. Os resultados encontrados estão dispostos na Tabela 10. Estes ensaios foram feitos para que se pudesse avaliar em quais solventes os compostos eram solúveis para determinar qual seria utilizado na preparação das soluções para realização das medidas de condutância e espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível.

Tabela 10 – Dados qualitativos de solubilidade dos compostos.

ID	H ₂ O	DMSO	CH ₃ CN	MetOH	EtOH	CHCl ₃	Acet.	Hex.	DMF	THF
F01	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S
F02	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S
F03	I	S	PS	S	S	S	S	I	PS	S
F04	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S
F05	I	PS	PS	PS	PS	S	PS	I	PS	PS
F06	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S
F07	I	S	S	PS	PS	PS	S	I	S	S
F08	I	S	S	S	S	PS	S	I	S	S

Legendas: H₂O = água; DMSO = dimetilsulfóxido; CH₃CN = acetonitrila; MetOH = metanol; EtOH = etanol; CHCl₃ = clorofórmio; Acet. = acetona; Hex. = Hexano; THF = tetrahydrofurano; DMF = Dimetilformamida. S = Solúvel; PS = Parcialmente Solúvel; I = Insolúvel. Fonte: O Autor (2024).

4.3.3. Medidas de Condutância

As análises de condutância foram realizadas para verificar a presença dos contra-íons cloreto (Cl^-) e sulfato (SO_4^{2-}) remanescentes dos sais das diaminas após síntese. Como comparativo, foi realizado as medidas de condutância para os compostos F01 e F02 que não continham tais íons em seus reagentes. As amostras foram realizadas no solvente Acetonitrila (CH_3CN) na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e acordo com a Tabela 11, percebe-se que não houve resquícios dessas espécies. As amostras foram realizadas no solvente Acetonitrila (CH_3CN) na concentração de $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Não foi possível realizar a medida para o composto F05, visto que este não foi solúvel em acetonitrila. A faixa de eletrólitos neste solvente é de $100\text{-}160 \mu\text{S cm}^{-1}$ e de acordo com os valores obtidos na Tabela 11, os compostos permaneceram fora dessa faixa, sendo um indício de que as sínteses foram bem sucedidas (Velho, 2006).

Tabela 11 – Medidas de condutividade das bases de Schiff Sintetizadas.

ID	Condutividade ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
F01	1,24
F02	2,60
F03	1,29
F04	1,87
F06	1,0
F07	1,38
F08	3,94
CH_3CN	0,89

Fonte: O Autor (2024).

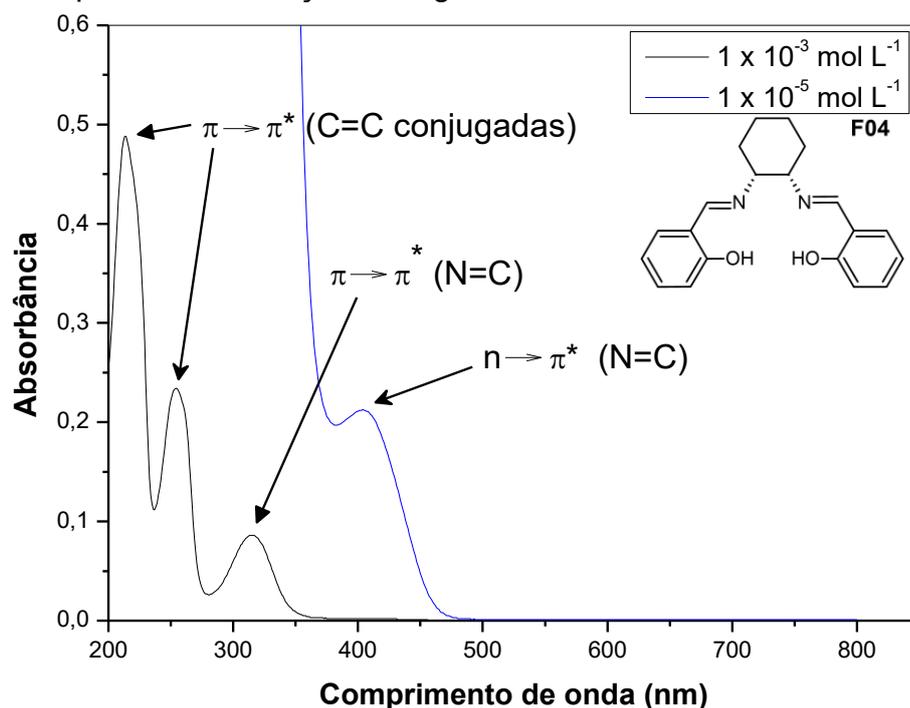
4.3.4. Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-visível.

Os espectros de absorção na região do UV-vis para os compostos sintetizados foram obtidos nas concentrações de 1×10^{-3} , 1×10^{-4} e $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, com exceção do composto F05 em que foi realizado com o máximo de massa solúvel em 3 mL de solvente. Utilizou-se cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm e solvente acetonitrila devido a solubilidade dos compostos no mesmo e por obter grande faixa de transparência nesta região (Pavia *et al.*, 2010).

No geral, as bases de Schiff estudadas neste trabalho, apresentam as seguintes regiões de bandas características: entre 360 nm e 410 nm e entre 310 nm

e 335 nm, referentes as transições $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$, respectivamente, da ligação N=C e entre 210 nm e 280 nm relacionada a transição do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ de ligações C=C conjugadas (Cruz Júnior, 2014; Silva, 2011; Silverstein; Webster; Kiemle, 2010). O espectro do composto F04 apresentado na Figura 15, é um bom ilustrativo do perfil das bandas observadas nos compostos sintetizados, sendo que os demais espectros estão contidos no Apêndice B.

Figura 15 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F04.



Fonte: O Autor (2024).

A Tabela 12 contém as atribuições das bandas observadas dos compostos sintetizados na região do UV-Vis, nas quais apresentam-se de acordo com bases de Schiff relatadas na literatura (Batley; Graddon, 1968; Cruz Júnior, 2014; Felicio *et al.*, 1999; Silva, 2011, 2015; Silverstein; Webster; Kiemle, 2010; Zolezzi; Decinti; Spodine, 1999).

Tabela 12 – Atribuições para as bandas observadas dos compostos sintetizados na região do UV-Visível em acetonitrila.

ID	$n \rightarrow \pi^*(N=C)$	$\pi \rightarrow \pi^*(N=C)$	$\pi \rightarrow \pi^*(C=C)$
	$\lambda(\epsilon_{max})$ ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	$\lambda(\epsilon_{max})$ ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	$\lambda(\epsilon_{max})$ ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)
F01	420 (63)	~341 (159)	~286; ~276; 240 (3200; 4600; 46900)
F02	400 (11)	-	~286; ~278; 241 (2200; 3400; 37300)
F03	406 (491)	318 (587)	256; 245 (34200; 32300)
F04	404 (213)	313 (8600)	213; 254 (48800; 23400)
F05	420	327	-
F06	414 (294)	324 (5200)	~255; 225 (10400; 37500)
F07	392 (563)	305 (993)	265; ~242 (35600; 26300)
F08	385 (1800)	308 (12100)	275; ~230; 216 (19800; 18100; 25400)

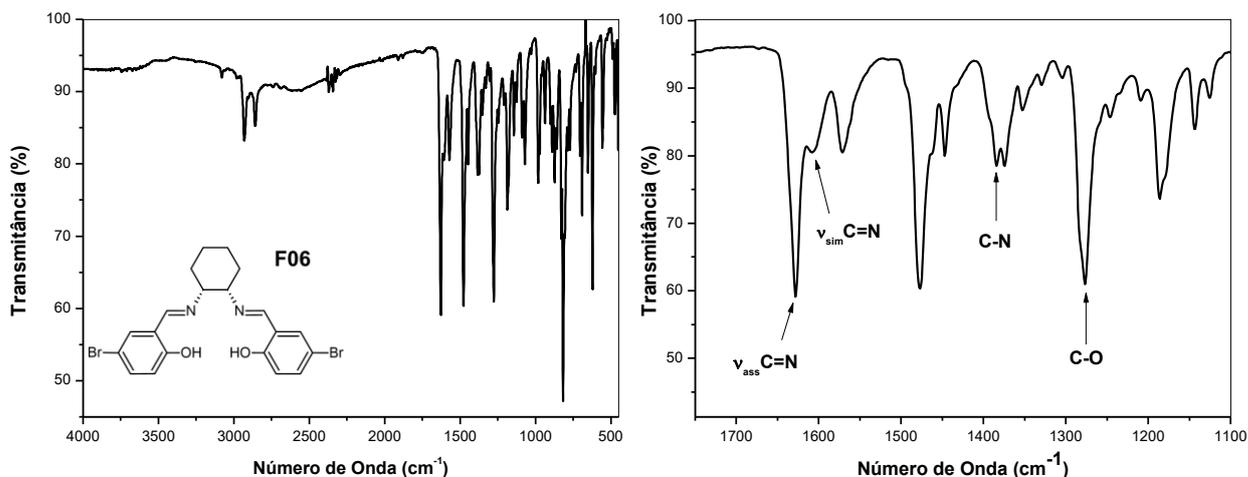
~ombro.

Fonte: O Autor (2024).

4.3.5. Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.

Um exemplo de espectro que serve como um bom ilustrativo para as bases de Schiff sintetizadas neste trabalho é do composto F06, de acordo com a Figura 16. Os espectros no infravermelho para os compostos sintetizados foram interpretados com base em bases de Schiff semelhantes contidas na literatura (Cruz Júnior, 2014; Felicio *et al.*, 1999, 1999; Romera, 2007; Santos, 2007; Silverstein; Webster; Kiemle, 2010; Zamian; Dockal, 1996), a discussão dos dados obtidos dos compostos foram realizadas em conjunto, visto que apresentam estruturas similares, cujos dados referentes à atribuição das bandas estão contidos na Tabela 13 e os demais espectros no Apêndice C.

Figura 16 – Espectro vibracional na região do infravermelho para o composto F06.



Fonte: O Autor (2024).

Analisando a faixa entre 1750 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} do espectro do composto F06, de acordo com a Figura 16, é possível de demonstrar as principais bandas observadas nos compostos deste trabalho. Bandas relevantes são relacionadas aos estiramentos assimétricos das ligações C=N, que compreenderam em geral uma faixa entre 1645 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} , tendo seu aparecimento em todos os compostos, sendo indício da formação da imina, enquanto as bandas referentes aos estiramentos simétricos compreenderam uma faixa entre 1615 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} em menor frequência. No entanto, esses últimos estiramentos nem sempre foram observados, pelo fato da diferença de energia entre estiramento assimétrico e simétrico ser muito próximo, o que pode levar em alguns casos à coalescência dessas bandas, sendo observadas como apenas uma única banda alargada (Sahu *et al.*, 1990).

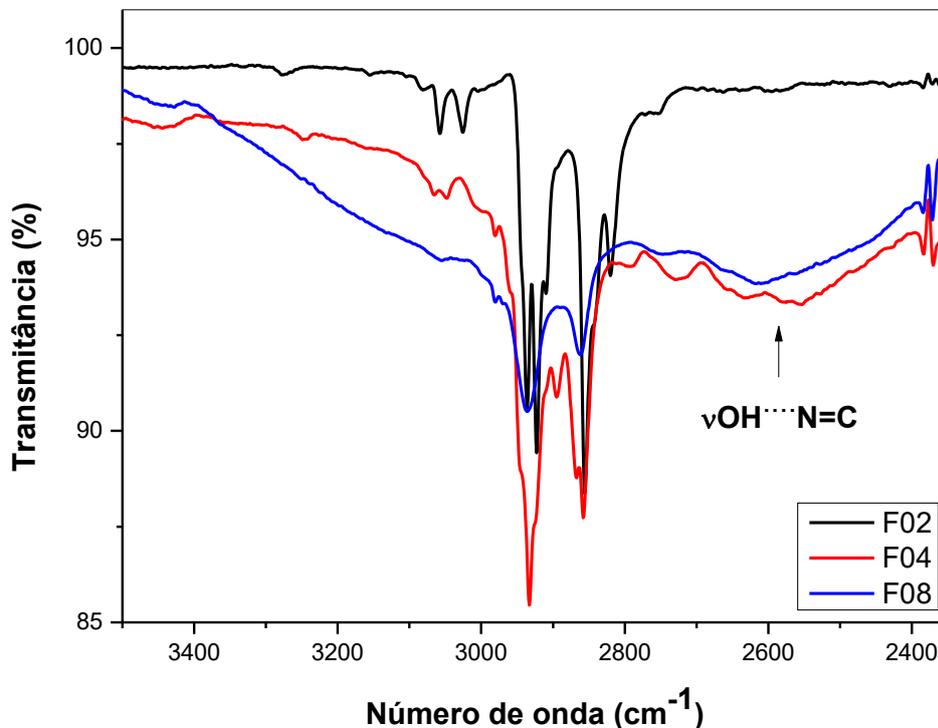
Outras bandas de interesse são os estiramentos da ligação C-N, observado como uma banda de intensidade mediana na faixa entre 1405 cm^{-1} e 1350 cm^{-1} , e as referentes a ligação C-O, permanecendo na faixa entre 1325 cm^{-1} e 1275 cm^{-1} (Cruz Júnior, 2014; Silva, 2011, 2015).

Para estruturas análogas dos compostos sintetizados, esperava-se uma banda moderada referente ao estiramento da ligação O-H (hidroxila) na faixa entre 3800 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} . No entanto, elas podem sofrer um deslocamento para regiões compreendidas entre 2750 cm^{-1} e 2500 cm^{-1} , por conta da possibilidade de interação de ligação de hidrogênio intramolecular entre hidroxila e o nitrogênio da imina, tendo

como consequência o enfraquecimento da ligação OH (Ueno; Martell, 1956; Zamian; Dockal, 1996).

Uma comparação interessante com os compostos obtidos em relação a este deslocamento foi observada com F02, F04 e F08, cujos espectros estão contidos de na Figura 17. O composto F02 não contém hidroxilas, portanto, não houve o aparecimento da respectiva banda. Entretanto, o composto F04 possui tal grupo em sua estrutura e, por conta da interação intramolecular da hidroxila com imina, houve o deslocamento da banda referente ao estiramento OH. Já o composto F08, além de conter essas hidroxilas que fazem interação com imina provocando esse deslocamento, possuem hidroxilas em posição *meta* à imina, as quais não fazem estas interações, sendo nítido o aparecimento da uma banda mais alargada em comparação ao F04 na faixa entre 3500 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} , por conta dessas hidroxilas em posição meta.

Figura 17 – Espectro vibracional na região do infravermelho entre 3500 cm^{-1} e 2250 cm^{-1} comparando os compostos F02 (linha preta), F04 (linha vermelha) e F08 (linha azul).



Fonte: O Autor (2024).

Tabela 13 – Estiramentos característicos dos compostos de base de Schiff sintetizados.

ID	$\nu_{OH\cdots N}$	$\nu_{ass}C=N$	$\nu_{sim}C=N$	C-N	C-O
F01	NI	1640	NI	1383	NI
F02	NI	1644	NI	1388	NI
F03	2680	1619	1601	1389	1292
F04	2638	1626	1608	1391	1280
F05	2663	1619	NI	1379	1323
F06	2620	1628	1608	1385	1277
F07	2671	1601	NI	1373	1288
F08	2624	1620	NI	1373	1280

Legenda: NI = Não Identificada. Fonte: O Autor (2024).

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram realizados estudos *in silico*, compreendendo métodos LBDD e SDBB, além de síntese e caracterização de bases de Schiff derivadas da 1,2-diaminociclohexano.

Nos estudos LBDD, nenhum composto violou a regra dos 5 de Lipinski, bem como tiveram boa adequação no radar de biodisponibilidade, no qual foi possível perceber o que a diferença estrutural proveniente dos aldeídos proporcionou para cada um. Em relação a inibição da CYP450, apenas os compostos F05 e F06 apresentaram inibição para CYP3A4, o que é um bom indício de que são suscetíveis a processos metabólicos realizados por essa enzima que garanta a sua excreção do organismo. Nos estudos de toxicidade todos permaneceram na Classe 5 de toxicidade, com LD_{50} igual a 3080 mg Kg^{-1} , além de que as predições indicaram que nenhum demonstrou hepatotoxicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. Este conjunto de predições indicam que os compostos podem ser potenciais fármacos.

Nos estudos SBDD, foi realizado o *docking* molecular nas funções de pontuação GoldScore e ChemPLP, visto que apresentaram baixo valor de RMSD. Foi possível observar, através dos 3 compostos de melhor *score* em cada função de pontuação, sua interação com resíduos de aminoácidos no subsítio S2 hidrofóbico e específico, o que é justificado pelos compostos apresentarem anéis aromáticos e alifático, o que lhes confere hidrofobicidade para interação. Foi possível observar interações indesejadas do tipo doador-doador e receptor-receptor do composto F01

com resíduos Gln19 e Ser61. Uma estratégia visando melhorar essa atividade seria a complexação com o vanádio que oferece propriedades químicas e biológicas vantajosas, visto que este composto é tetradentado, as hidroxilas na posição 2 do anel aromático e as iminas vão interagir com este metal, mudando a conformação espacial do composto, podendo ocorrer uma melhora na atividade, sem as interações indesejadas.

As sínteses dos compostos apresentaram bons rendimentos, todos foram submetidos em análises de condutância que indicaram a ausência de íons provenientes dos reagentes, para aqueles realizados com os sais das diaminas.

Na espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível foram observadas as principais bandas esperadas destas bases de Schiff em comparação com a literatura, nas faixas entre 360 nm e 410 nm, 310 nm e 335 nm e 210 e 280 nm, referentes as transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$ da ligação C=N e $\pi \rightarrow \pi^*$ de ligações C=C conjugadas, respectivamente.

Na espectroscopia vibracional na região do infravermelho, todos os compostos apresentaram estiramentos C=N, o que é indício da formação da imina. Foi observado o deslocamento, quando possível, do estiramento da hidroxila devido a possibilidade de interação intramolecular de seu oxigênio com o nitrogênio da imina, bem como sua comparação com composto que não possui hidroxila, não havendo o aparecimento, e outro que além de conter essa interação, possui outras hidroxilas que promovem o alargamento da banda.

Como perspectiva futura, visa-se realizar análises elementares (CHN) e RMN de ^1H e ^{13}C para que o conjunto das análises forneça maiores dados para corroborar a identificação das estruturas. Objetiva-se também realizar estudos *in vitro* destes compostos como inibidores da enzima cruzafina em parceria com instituições de pesquisa, assim que as estruturas e purezas forem corroboradas por RMN e análise elementar.

6. REFERÊNCIAS

AL-KAHRAMAN, Yasser MSA *et al.* Antileishmanial, antimicrobial and antifungal activities of some new aryl azomethines. **Molecules**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 660–671, 2010.

ARAFET, Kemel; GONZÁLEZ, Florenci V.; MOLINER, Vicent. Quantum mechanics/molecular mechanics studies of the mechanism of cysteine proteases inhibition by dipeptidyl nitroalkenes. **Chemistry–A European Journal**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 2002–2012, 2020.

ARRÚA, Eva C. *et al.* Nanocarriers for effective delivery of benznidazole and nifurtimox in the treatment of chagas disease: A review. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 198, p. 105080, 2019.

ASSIS, Diego Magno *et al.* Inhibition of cysteine proteases by a natural biflavone: behavioral evaluation of fukugetin as papain and cruzain inhibitor. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 661–670, 2013.

AVILA-SORROSA, Alcives *et al.* Synthesis, characterization and preliminary in vitro trypanocidal activity of N-arylfluorinated hydroxylated-Schiff bases. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1218, p. 128520, 2020.

BAJAD, Nilesh Gajanan *et al.* Systematic review on role of structure based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, [s. l.], v. 2, p. 100026, 2021.

BAKCHI, Bulti *et al.* An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1259, p. 132712, 2022.

BANERJEE, Priyanka *et al.* ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic acids research**, [s. l.], v. 46, n. W1, p. W257–W263, 2018.

BARAN, Enrique J. Oxovanadium (IV) and oxovanadium (V) complexes relevant to biological systems. **Journal of Inorganic Biochemistry**, [s. l.], v. 80, n. 1–2, p. 1–10, 2000.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. [S. l.]: Artmed Editora, 2014.

BATISTA, Victor *et al.* CONSTRUÇÃO, OTIMIZAÇÃO E ANCORAGEM MOLECULAR DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS EM BIOMACROMOLÉCULAS: UM TUTORIAL PRÁTICO. **Química Nova**, [s. l.], 2021. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=9375&nomeArquivo=NT2021-0169.pdf. Acesso em: 20 nov. 2023.

BATLEY, G. E.; GRADDON, D. P. Binuclear complexes of copper (II) and zinc (II) halides with bidentate and quadridentate Schiff base complexes. **Australian Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1473–1485, 1968.

BRUICE, Paula Yurkanis. **Essential organic chemistry**. [S. l.]: Pearson Education Upper Saddle River, NJ, USA, 2006.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. [S. l.]: Artmed Editora, 2018.

CARLOS PINTO DIAS, João *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 25, n. 21, p. 1–10, 2016.

CASE: WHAT IS THE DIFFERENCE BETWEEN THE GOLDScore, CHEMScore, ASP AND CHEMPLP SCORING FUNCTIONS PROVIDED WITH GOLD? - THE CAMBRIDGE CRYSTALLOGRAPHIC DATA CENTRE (CCDC). [S. l.], [s. d.].

Disponível em: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/support/case/?caseid=5d1a2fc0-c93a-49c3-a8e2-f95c472dcff0>. Acesso em: 2 jun. 2024.

CDC - DPDX - AMERICAN TRYPANOSOMIASIS. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>. Acesso em: 12 maio 2024.

CHAHAL, Varun; NIRWAN, Sonam; KAKKAR, Rita. Combined approach of homology modeling, molecular dynamics, and docking: computer-aided drug discovery. **Physical Sciences Reviews**, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 20190066, 2019.

CHASTEEN, N. Dennis (org.). **Vanadium in Biological Systems**. Dordrecht: Springer Netherlands, 1990. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-009-2023-1>. Acesso em: 20 jun. 2024.

CRUZ JÚNIOR, José Wilmo da. Modelos miméticos de catecol dioxigenase e catecol oxidase: correlação entre estrutura e atividade catalítica de complexos mononucleares de ferro (III) e binucleares de cobre (II) contendo bases de Schiff. [s. l.], 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6342>. Acesso em: 9 jun. 2024.

CUNHA ALMEIDA, Tamires *et al.* Synthesis, in vitro and in vivo anti-Trypanosoma cruzi and toxicological activities of nitroaromatic Schiff bases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 108, p. 1703–1711, 2018.

DA CONCEIÇÃO, Juliana Rodrigues *et al.* Neglected tropical diseases and systemic racism especially in Brazil: from socio-economic aspects to the development of new drugs. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 235, p. 106654, 2022.

DA SILVA, Cleiton M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. **Journal of Advanced research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.

DE FRANÇA, Igor Vinicius *et al.* Imines and their metal complexes as active drugs against Chagas Disease: A review in recent years and analyses of in silico properties. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], p. 138725, 2024.

DE OLIVEIRA, Aldo S. *et al.* Diaminomaleonitrile derivatives as new potential antichagasic compounds: a study of structure–activity relationships. **Future Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 13, n. 24, p. 2167–2183, 2021.

DE SOUSA, Andréa Silvestre *et al.* Chagas disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 403, n. 10422, p. 203–218, 2024.

DORING, Thiago H. Síntese, caracterização e estudos in silico/in vitro de Bases de Schiff com potencial atividade Tripanocida. **Repositório UFSC, Dissertação Mestrado**, p. 291, 2022.

DRWAL, Malgorzata N.; GRIFFITH, Renate. Combination of ligand-and structure-based methods in virtual screening. **Drug Discovery Today: Technologies**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. e395–e401, 2013.

FABIAN, Lucas *et al.* Evaluation of quinoxaline compounds as ligands of a site adjacent to S2 (AS2) of cruzain. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 29, n. 16, p. 2197–2202, 2019.

FELICIO, Roberto C. *et al.* Tetradentate Schiff Base Copper(II) Complexes. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 171–192, 1999.

FERREIRA, Rafaela S. *et al.* Complementarity between a docking and a high-throughput screen in discovering new cruzain inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, [s. l.], v. 53, n. 13, p. 4891–4905, 2010.

FERREIRA, Leonardo G. *et al.* Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. **Molecules**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 13384–13421, 2015.

FERREIRA, Rafaela S. *et al.* Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of potent noncovalent and nonpeptidic cruzain inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **Journal of medicinal chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 6, p. 2380–2392, 2014.

GUIDO, Rafael VC; OLIVA, Glaucius; ANDRICOPULO, Adriano D. Structure-and ligand-based drug design approaches for neglected tropical diseases. **Pure and Applied Chemistry**, [s. l.], v. 84, n. 9, p. 1857–1866, 2012.

HASSAN BAIG, Mohammad *et al.* Computer Aided Drug Design: Success and Limitations. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 572–581, 2016.

HOTEZ, Peter J. *et al.* The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 2, n. 9, p. e300, 2008.

HUANG, Feng *et al.* Preparation and biological properties of Schiff-base hydrogels crosslinked by benzaldehyde substituted agarose oligosaccharides. **Reactive and Functional Polymers**, [s. l.], p. 105745, 2023.

HUDU, Shuaibu Abdullahi *et al.* An Insight into the Success, Challenges, and Future Perspectives of Eliminating Neglected Tropical Disease. **Scientific African**, [s. l.], p. e02165, 2024.

JAYASHANKAR, C. A. *et al.* Neglected Tropical Diseases: A Comprehensive Review. **Cureus**, [s. l.], v. 16, n. 2, 2024.

JUNIOR, Policarpo Ademar Sales *et al.* Experimental and clinical treatment of Chagas disease: a review. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, [s. l.], v. 97, n. 5, p. 1289, 2017.

KITCHEN, Douglas B. *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 3, n. 11, p. 935–949, 2004.

KRAUTH-SIEGEL, R. Luise; BAUER, Holger; SCHIRMER, R. Heiner. Dithiol Proteins as Guardians of the Intracellular Redox Milieu in Parasites: Old and New Drug Targets in Trypanosomes and Malaria-Causing Plasmodia. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 690–715, 2005.

LARROW, Jay F. *et al.* A practical method for the large-scale preparation of [N, N'-Bis (3, 5-di-tertbutylsalicylidene)-1, 2-cyclohexanediaminato (2-)] manganese (III) chloride, a highly enantioselective epoxidation catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 59, n. 7, p. 1939–1942, 1994.

LIPINSKI, Christopher A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997.

LOZADA-YAVINA, Rafael *et al.* A description of the epidemiological dynamics of Chagas disease via mathematical modeling. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 243, p. 106930, 2023.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de saúde pública**, [s. l.], v. 36, p. e00215720, 2020.

MCMURRY, J. **Organic Chemistry 7th Edition Thomson Learning Inc.** [S. l.]: USA, 2008.

MONTANARI, Carlos Alberto. Química medicinal: métodos e fundamentos em planejamento de fármacos. [s. l.], 2011. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002201409>. Acesso em: 17 jun. 2024.

NASCIMENTO, Igor José dos Santos; DE AQUINO, Thiago Mendonça; DA SILVA-JÚNIOR, Edeildo Ferreira. The new era of drug discovery: The power of computer-aided drug design (CADD). **Letters in Drug Design & Discovery**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. 951–955, 2022.

NEGLECTED TROPICAL DISEASES. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 1 maio 2024.

NIU, Yuzhen; LIN, Ping. Advances of computer-aided drug design (CADD) in the development of anti-Azheimer's-disease drugs. **Drug Discovery Today**, [s. l.], p. 103665, 2023.

PÂRVU, L. QSAR-a piece of drug design. **Journal of Cellular and Molecular Medicine (Online)**, [s. l.], v. 7, n. 3, 2003.

PAUCAR, Rocio; MORENO-VIGURI, Elsa; PÉREZ-SILANES, Silvia. Challenges in Chagas Disease Drug Discovery: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 28, p. 3154–3170, 2016.

PAVIA, Donald L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. [S. l.]: Cengage Learning, 2010.

PÉREZ-MOLINA, José A.; MOLINA, Israel. Chagas disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10115, p. 82–94, 2018.

PITA, Samuel S. R.; PASCUTTI, Pedro G. Alvos Terapêuticos na Doença de Chagas: a Tripanotiona Redutase como Foco. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 307–324, 2011.

PITA, Samuel; PASCUTTI, Pedro. Therapeutic Targets in Chagas' Disease: a Focus on Trypanothione Reductase. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 3, 2011.

PRESTI, M. Silvina Lo *et al.* Trypanothione reductase inhibitors: Overview of the action of thioridazine in different stages of Chagas disease. **Acta tropica**, [s. l.], v. 145, p. 79–87, 2015.

PRZYBYLSKI, Piotr *et al.* Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols. **Current Organic Chemistry**, [s. l.], v. 13, 2009.

QIN, Wenling *et al.* Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 12264–12289, 2013.

RAKSHIT, Gourav *et al.* Structure-based drug design (SBDD). *In*: COMPUTER AIDED DRUG DESIGN (CADD): FROM LIGAND-BASED METHODS TO STRUCTURE-BASED APPROACHES. [S. l.]: Elsevier, 2022. p. 181–229.

RASSI, Anis; DE REZENDE, Joffre Marcondes. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infectious Disease Clinics**, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 275–291, 2012.

RIAZIMONTAZER, E. *et al.* Design, synthesis and biological activity of novel tacrine-isatin Schiff base hybrid derivatives. **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], v. 89, p. 103006, 2019.

ROMERA, Sandra. Complexos de cobre(II) e oxovanádio(IV) com bases de Schiff Quirais: preparação, caracterização e alguns ensaios catalíticos. [s. l.], 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6135>. Acesso em: 21 nov. 2023.

RUDRAPAL, Mithun; CHETIA, Dipak. Virtual screening, molecular docking and QSAR studies in drug discovery and development programme. **Journal of drug delivery and therapeutics**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 225–233, 2020.

SAHU, Kanak L. *et al.* Complexes of cobalt(II), nickel(II), copper(II), cadmium(II), and mercury(II) with tetradentate Schiff base ligands. **Transition Metal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 270–272, 1990.

SANTI-ROCCA, Julien *et al.* A multi-parametric analysis of *Trypanosoma cruzi* infection: common pathophysiologic patterns beyond extreme heterogeneity of host responses. **Scientific reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 8893, 2017.

SANTOS, Mirian Paula dos. Sistemas de cobre: agentes quimioterápicos potenciais para combater o crescimento de tumores malignos. [s. l.], 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6136>. Acesso em: 11 jun. 2024.

SANTOS, Viviane Corrêa; FERREIRA, Rafaela Salgado. Computational approaches towards the discovery and optimisation of cruzain inhibitors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 117, p. e210385, 2022.

SCHIFF, Hugo. Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 118–119, 1864.

SILVA, Ricardo Soares Mota. Complexos de cobre(II) com bases de Schiff, tipo ONNO derivados de cis- e (±)-trans-1,2-ciclohexanodiamina: síntese, caracterização e estudos como catalisadores na oxidação de catecóis. [s. l.], 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6564>. Acesso em: 2 nov. 2023.

SILVA, Ricardo Soares Mota. Complexos mono, bi e trinucleares de metais de transição com bases de Schiff tridentadas tipo ONN e tetradentadas do tipo ONNO: síntese, caracterização e estudos como catalisadores na oxidação de catecóis. [s. l.], 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/7311>. Acesso em: 8 jun. 2024.

SILVA, Leandro Rocha *et al.* Computer-aided design of 1,4-naphthoquinone-based inhibitors targeting cruzain and rhodesain cysteine proteases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 41, p. 116213, 2021.

SILVERSTEIN, Robert Milton; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos (7a.** [S. l.]: Grupo Gen-LTC, 2010. Disponível em:

https://experts.esf.edu/esploro/outputs/book/Identifica%C3%A7%C3%A3o-espectrom%C3%A9trica-de-compostos-org%C3%A1nicos-7a/99893553904826?institution=01SUNY_ESF. Acesso em: 8 jun. 2024.

THOMPSON, Katherine H.; ORVIG, Chris. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 219, p. 1033–1053, 2001.

TOUHTOUH, Jihane *et al.* Determination of the antioxidant and enzyme-inhibiting activities and evaluation of selected terpenes' ADMET properties: in vitro and in silico approaches. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 111, p. 104733, 2023.

UENO, Keihei; MARTELL, Arthur E. Infrared Studies on Synthetic Oxygen Carriers. **The Journal of Physical Chemistry**, [s. l.], v. 60, n. 9, p. 1270–1275, 1956.

VALLEJO, Maite *et al.* Trypanocidal drugs for late-stage, symptomatic Chagas disease (Trypanosoma cruzi infection). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 12, 2020.

VELHO, Rodrigo Garcia. Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico. [s. l.], 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6378>. Acesso em: 8 jun. 2024.

VEMULA, Divya *et al.* CADD, AI and ML in drug discovery: A comprehensive review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 181, p. 106324, 2023.

VISHVAKARMA, Vijay Kumar *et al.* Hunting the main protease of SARS-CoV-2 by plitidepsin: Molecular docking and temperature-dependent molecular dynamics simulations. **Amino Acids**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 205–213, 2022.

WHITMAN, Jeffrey D. Chagas Disease: a Review and Perspective on Laboratory Diagnostics in the United States. **Clinical Microbiology Newsletter**, [s. l.], v. 45, n. 17, p. 141–149, 2023.

WU, Hongjie *et al.* A review of deep learning methods for ligand based drug virtual screening. **Fundamental Research**, [s. l.], 2024.

YADAV, Vivek; TONK, Rajiv Kumar. Ligand-based drug design (LBDD). *In: COMPUTER AIDED DRUG DESIGN (CADD): FROM LIGAND-BASED METHODS TO STRUCTURE-BASED APPROACHES*. [S. l.]: Elsevier, 2022. p. 57–99.

YANG, Weiyong *et al.* Recent advances in application of computer-aided drug design in anti-COVID-19 Virials Drug Discovery. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 173, p. 116423, 2024.

YASUO, Nobuaki; ISHIDA, Takashi; SEKIJIMA, Masakazu. Computer aided drug discovery review for infectious diseases with case study of anti-Chagas project. **Parasitology International**, [s. l.], v. 83, p. 102366, 2021.

YUSUF, Dilmurat *et al.* An Alternative Method for the Evaluation of Docking Performance: RSR vs RMSD. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [s. l.], v. 48, n. 7, p. 1411–1422, 2008.

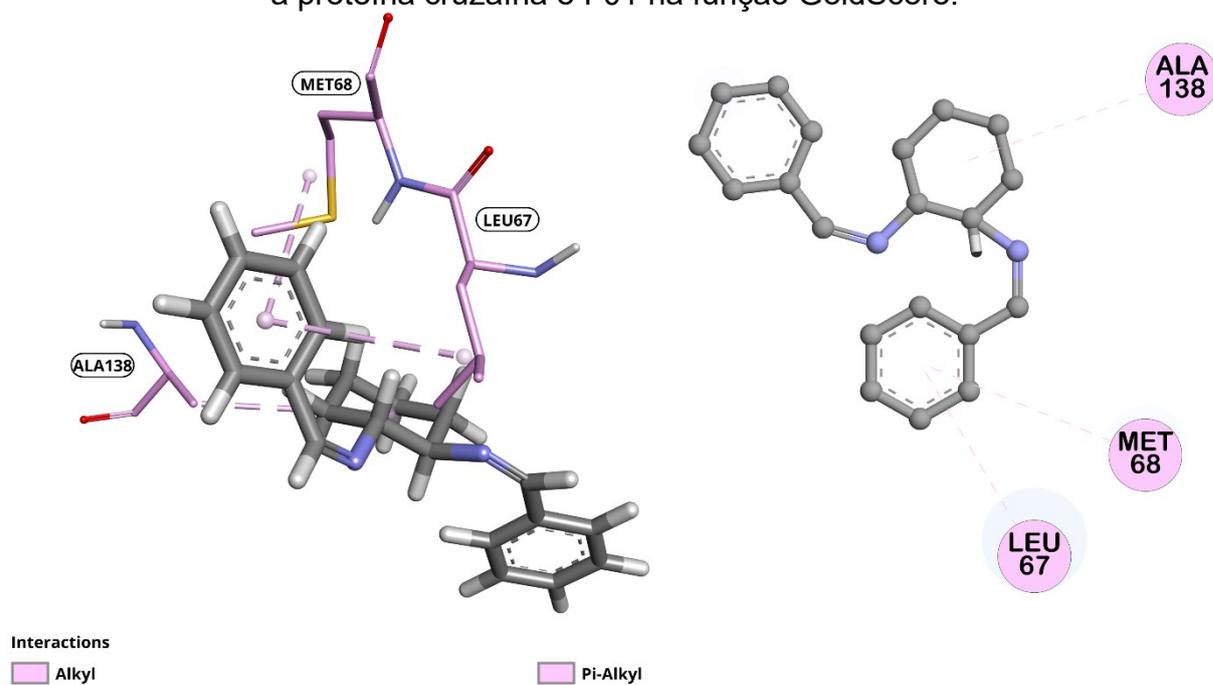
ZAMIAN, Jos R.; DOCKAL, Edward R. Tetradentate Schiff base oxovanadium(IV) complexes. **Transition Metal Chemistry**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 370–376, 1996.

ZOLEZZI, S.; DECINTI, A.; SPODINE, E. Syntheses and characterization of copper (II) complexes with Schiff-base ligands derived from ethylenediamine, diphenylethylenediamine and nitro, bromo and methoxy salicylaldehyde. **Polyhedron**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 897–904, 1999.

ZOLGHADRI, Samaneh *et al.* A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 279–309, 2019.

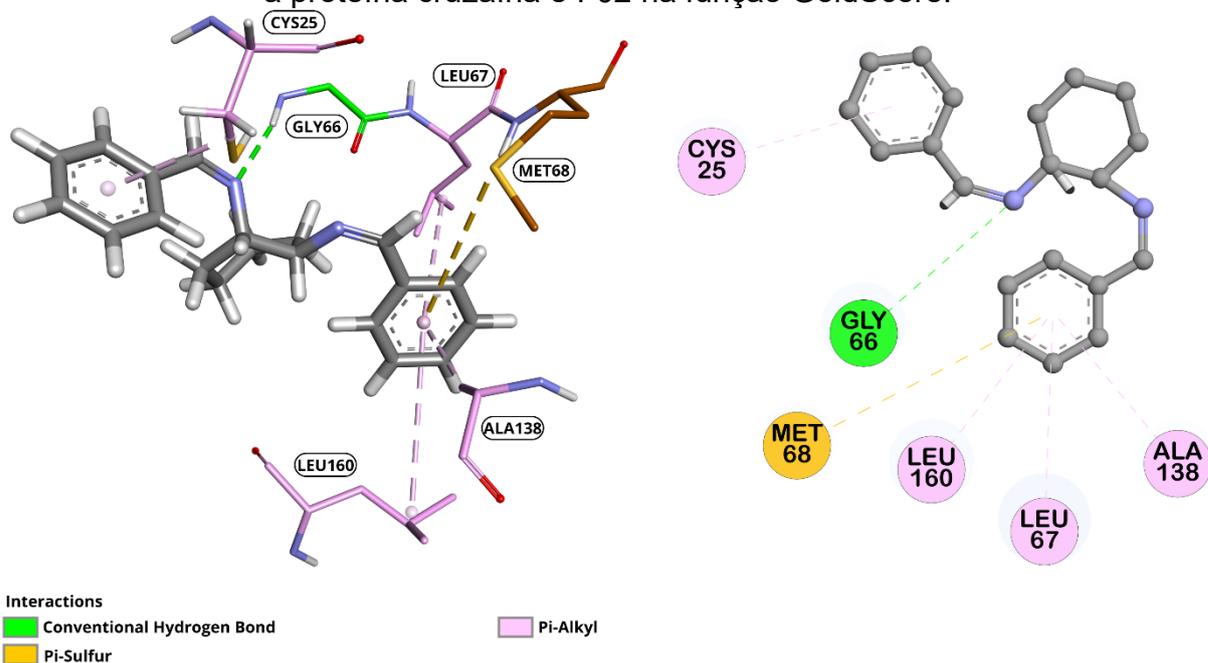
7. APÊNDICE A – DIAGRAMAS 3D E 2D DAS INTERAÇÕES LIGANTE-RECEPTOR DAS FUNÇÕES GOLDScore E CHEMPLP.

Figura 18 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F01 na função GoldScore.



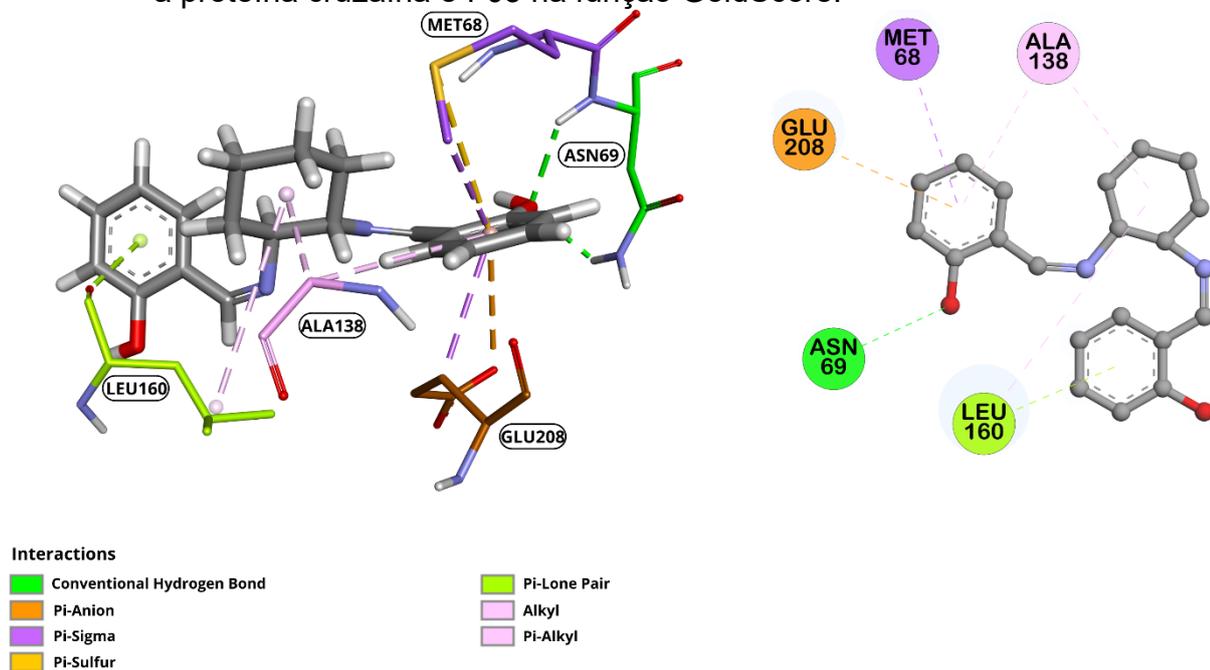
Fonte: O Autor (2024).

Figura 19 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F02 na função GoldScore.



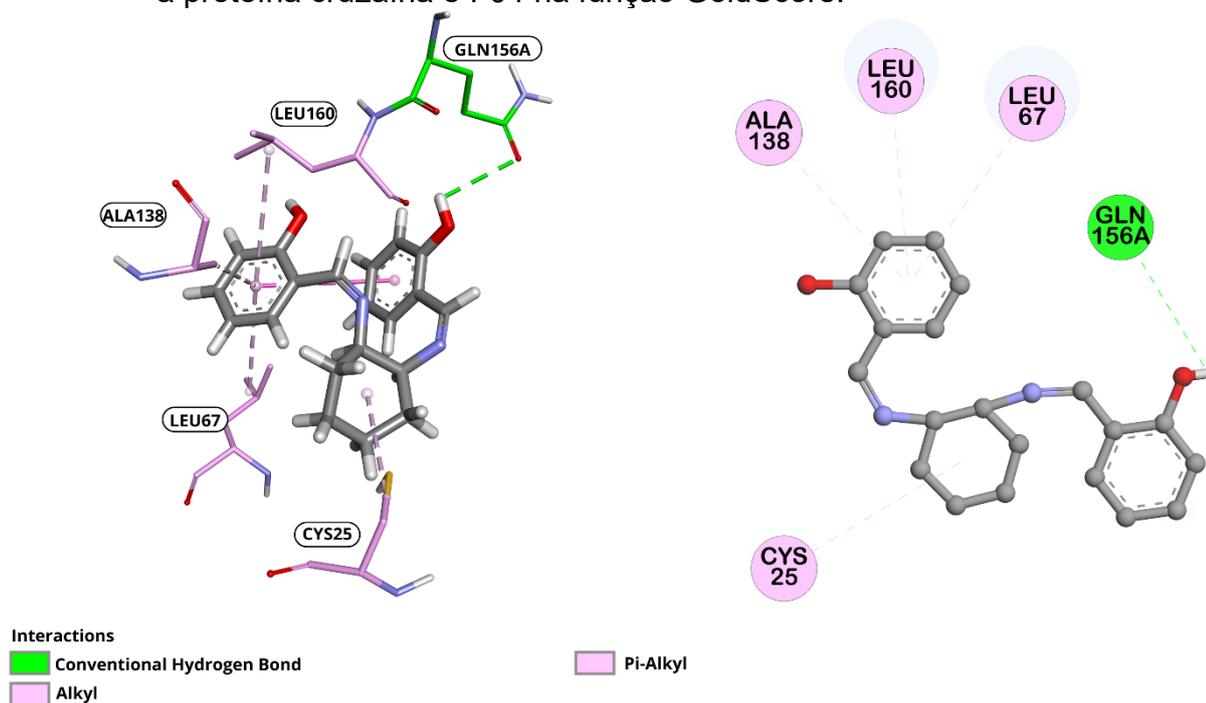
Fonte: O Autor (2024).

Figura 20 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função GoldScore.



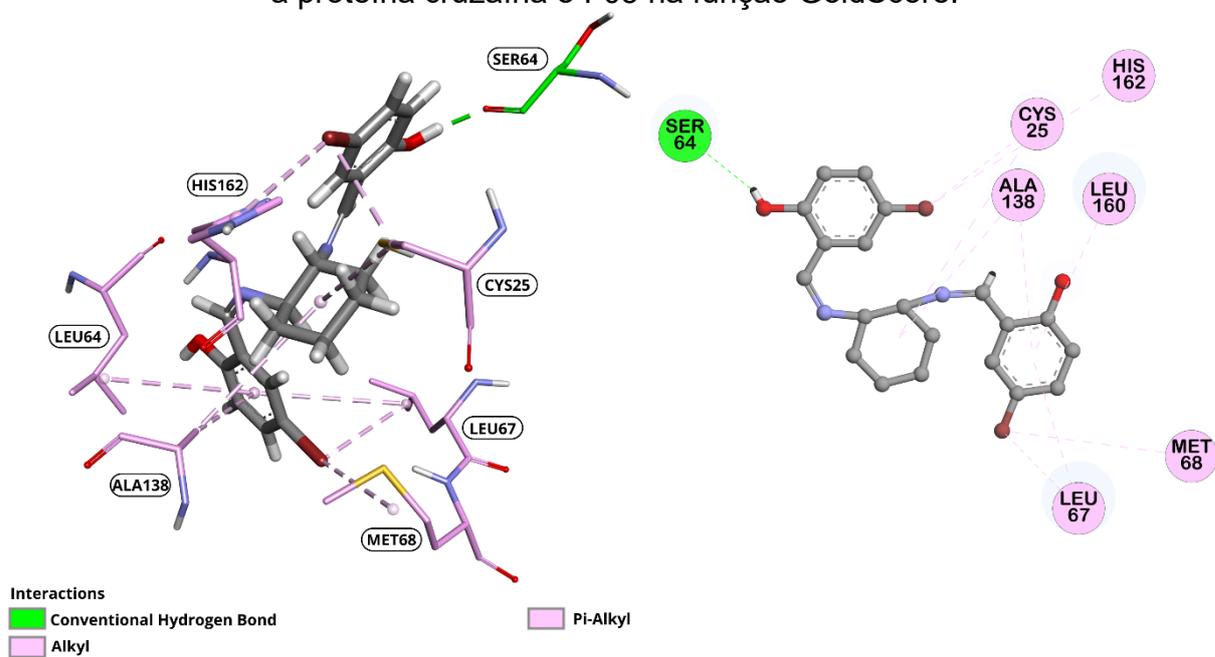
Fonte: O Autor (2024).

Figura 21 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função GoldScore.



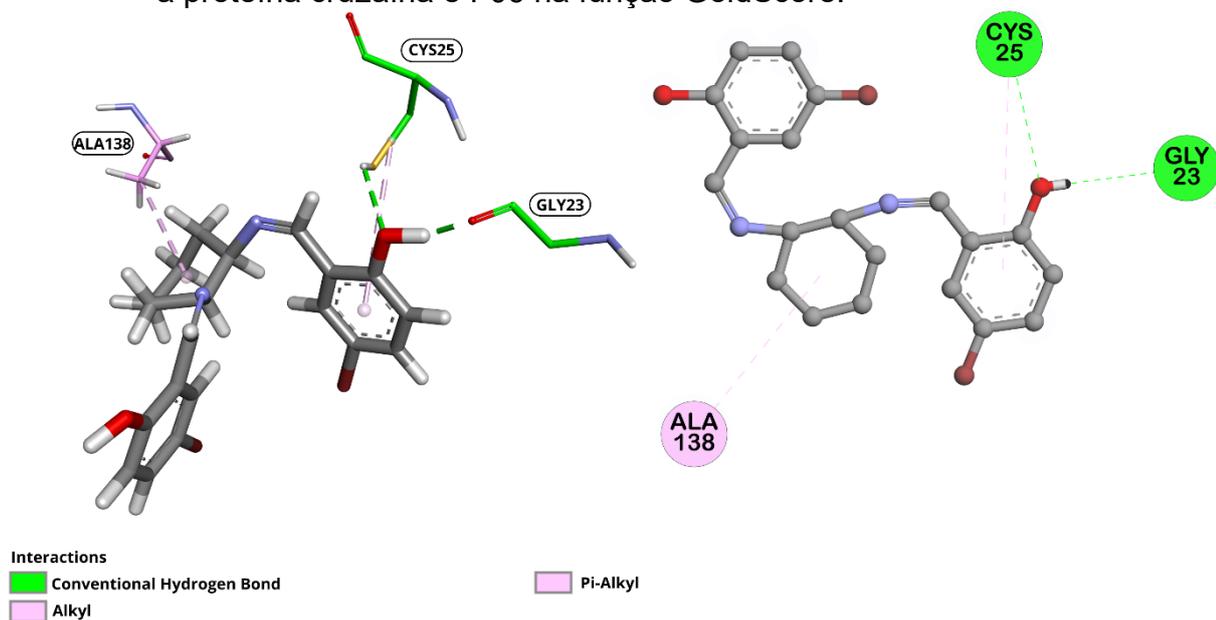
Fonte: O Autor (2024).

Figura 22 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função GoldScore.



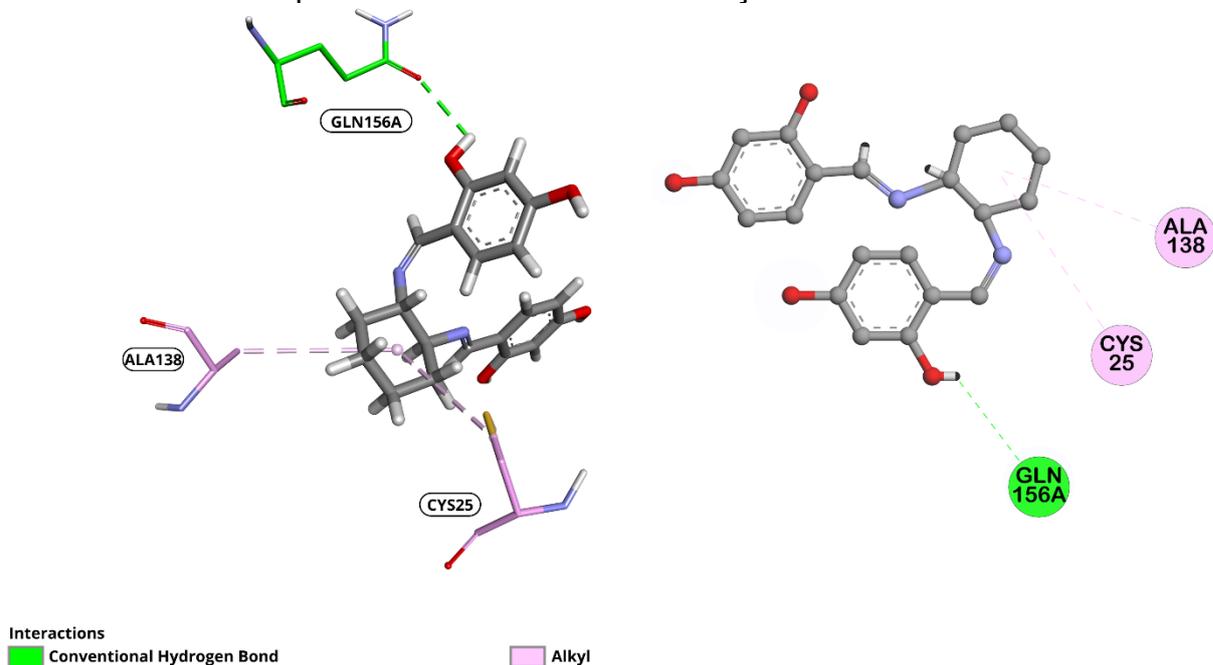
Fonte: O Autor (2024).

Figura 23 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função GoldScore.



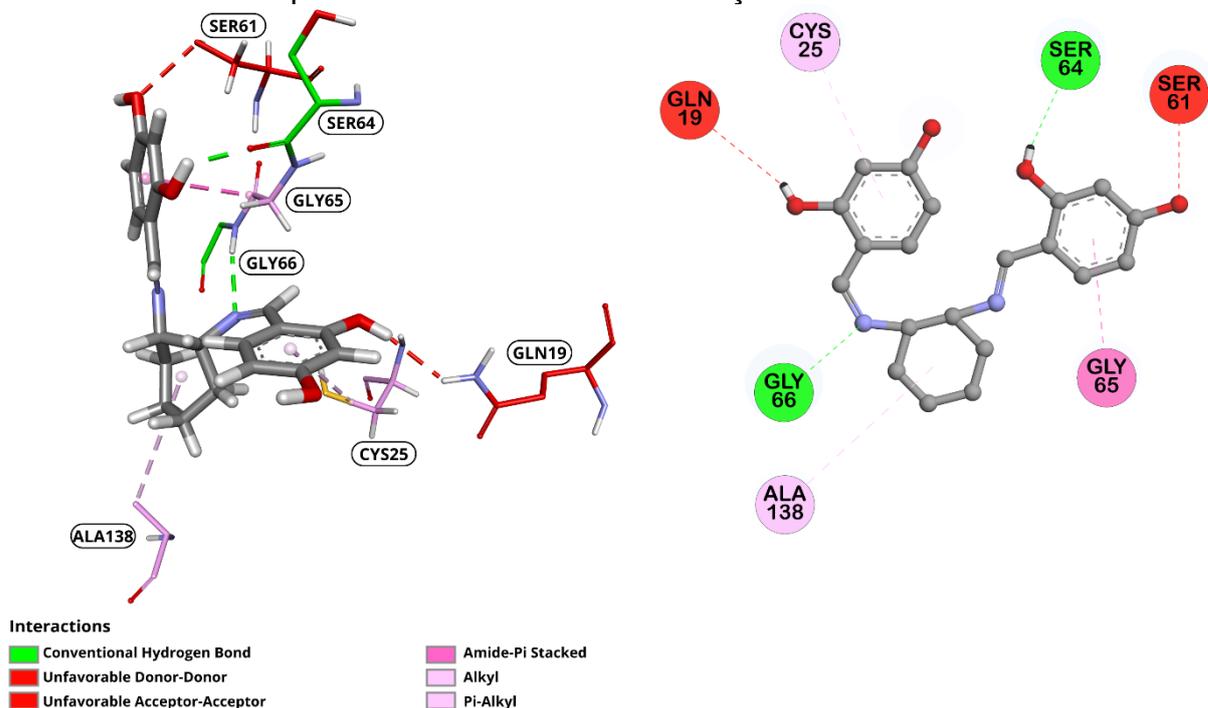
Fonte: O Autor (2024).

Figura 24 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função GoldScore.



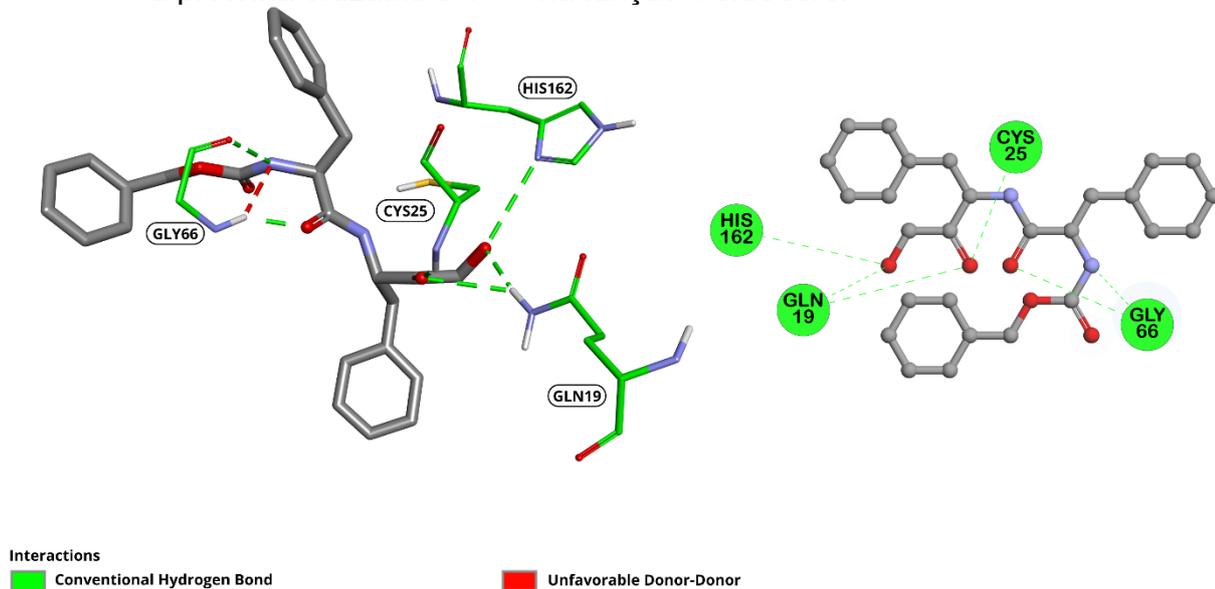
Fonte: O Autor (2024).

Figura 25 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função GoldScore.



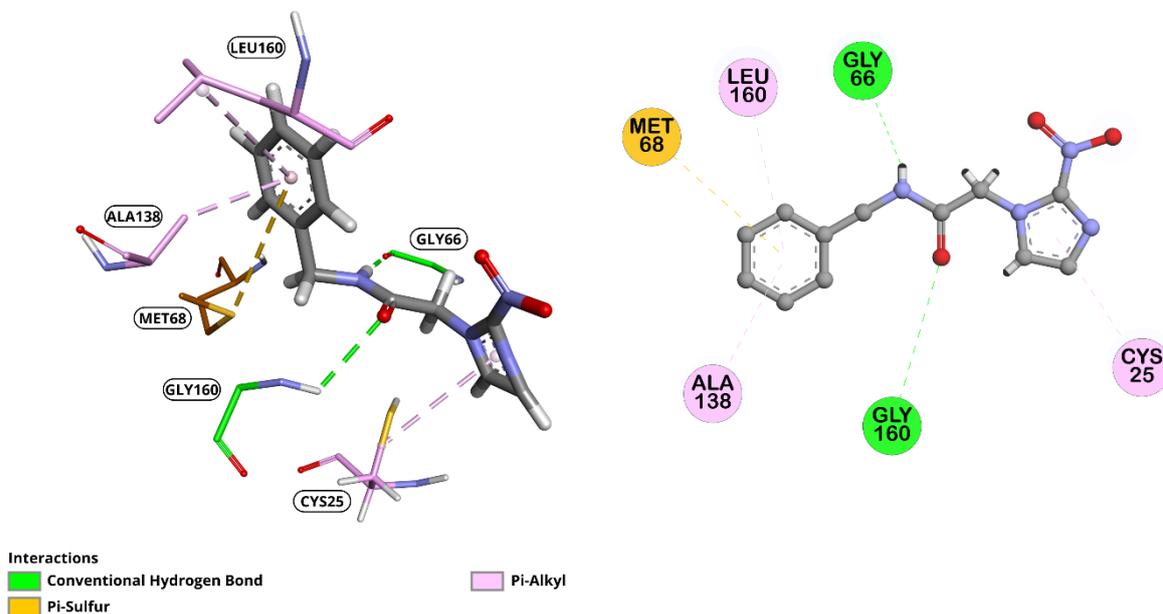
Fonte: O Autor (2024).

Figura 26 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e T-10 na função GoldScore.



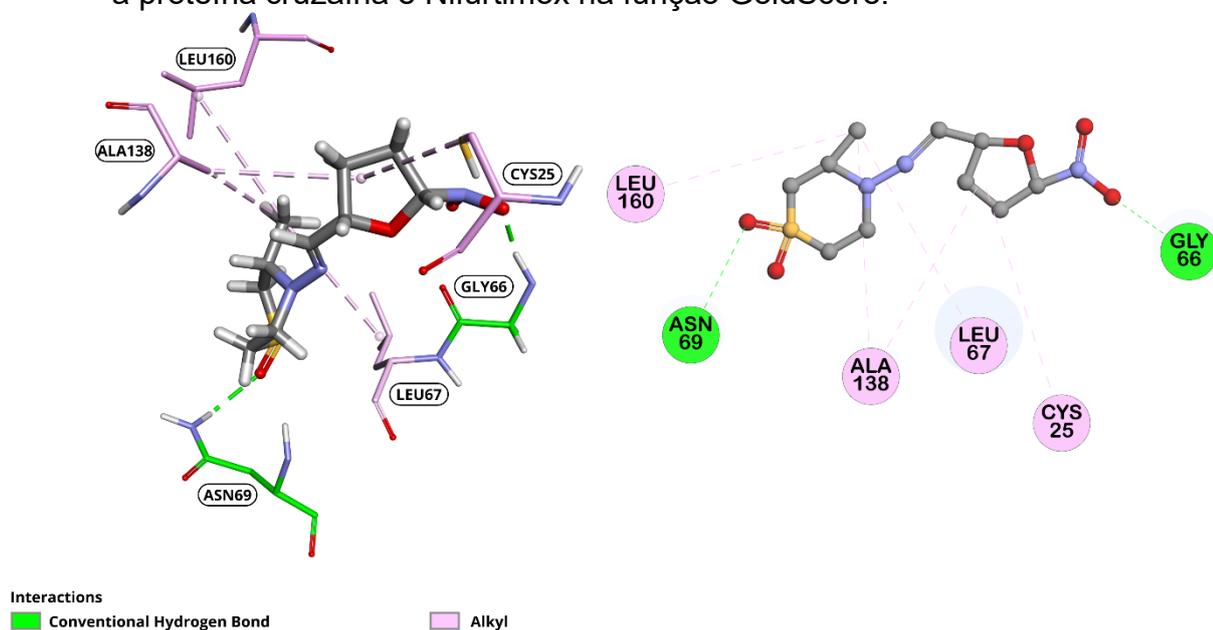
Fonte: O Autor (2024).

Figura 27 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Benzonidazol na função GoldScore.



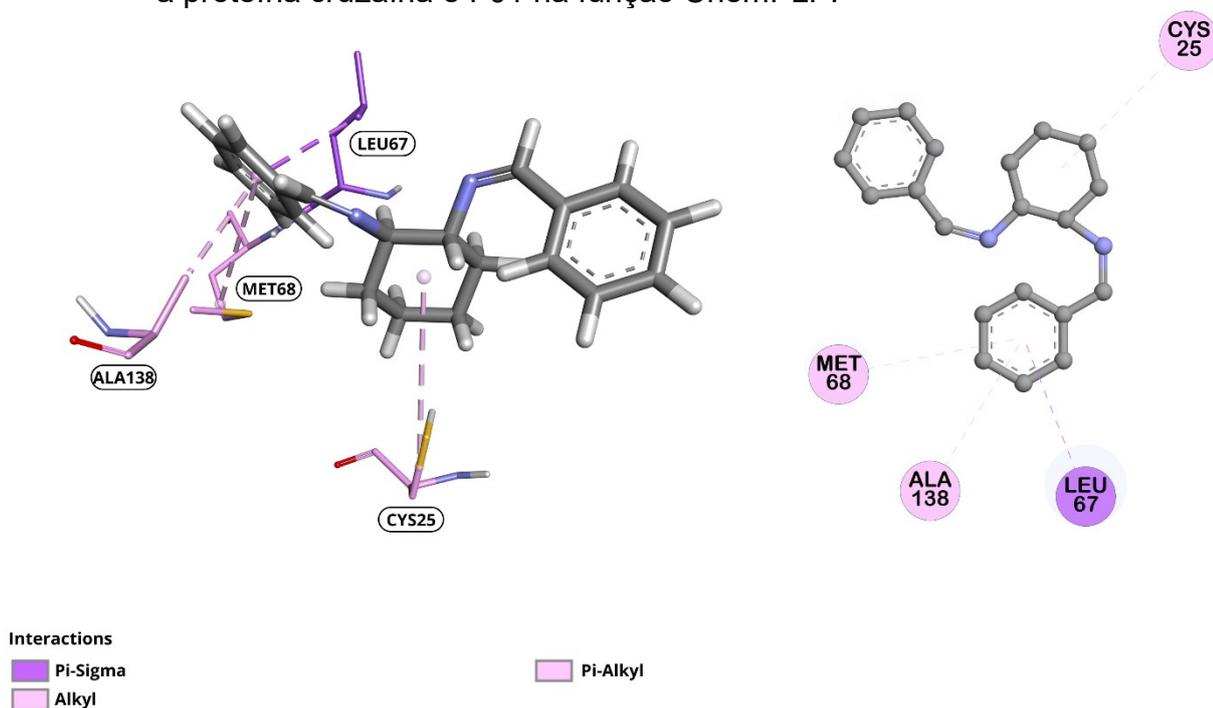
Fonte: O Autor (2024).

Figura 28 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Nifurtimox na função GoldScore.



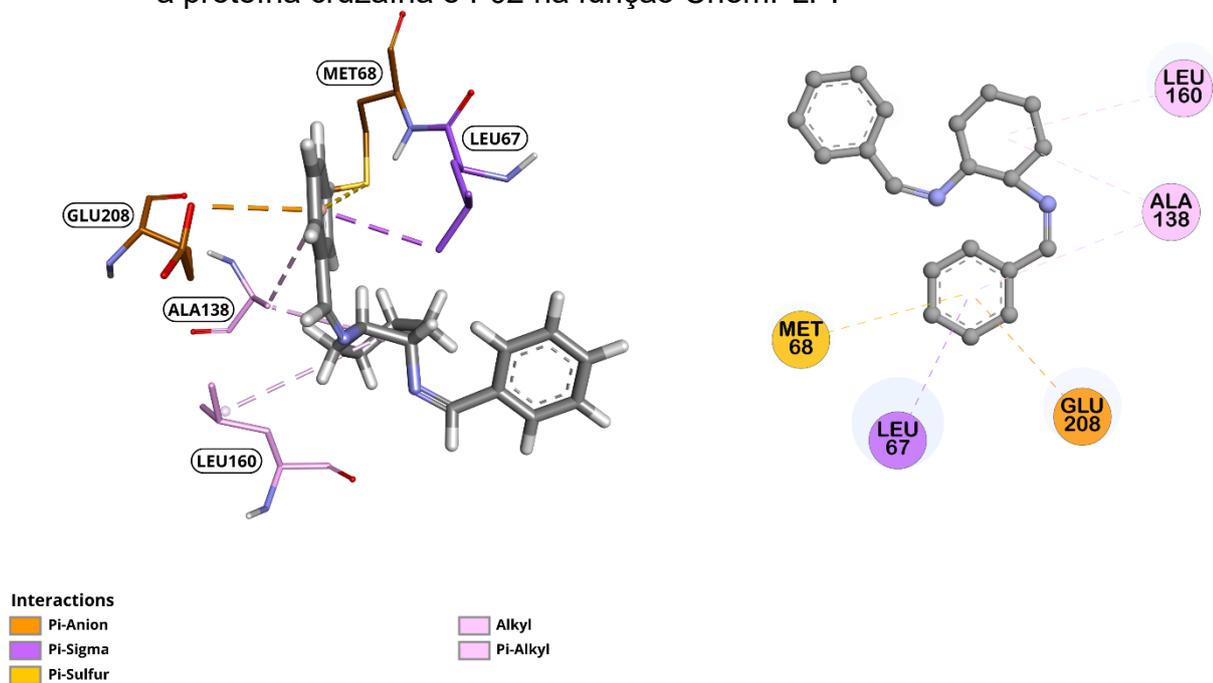
Fonte: O Autor (2024).

Figura 29 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F01 na função ChemPLP.



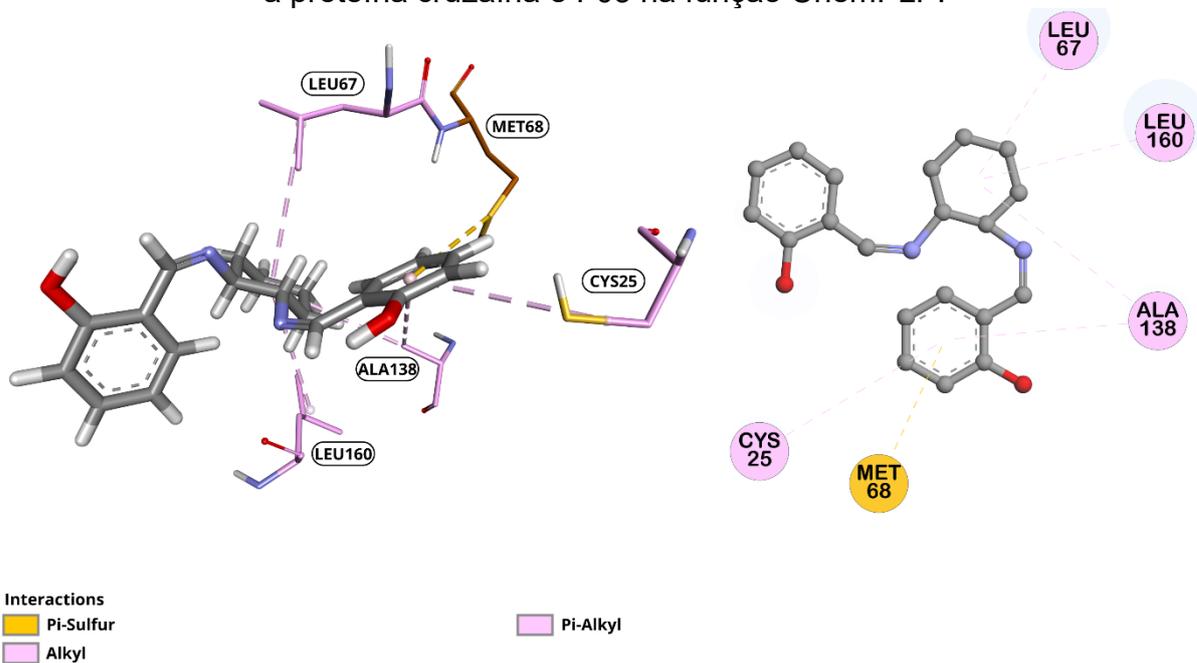
Fonte: O Autor (2024).

Figura 30 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F02 na função ChemPLP.



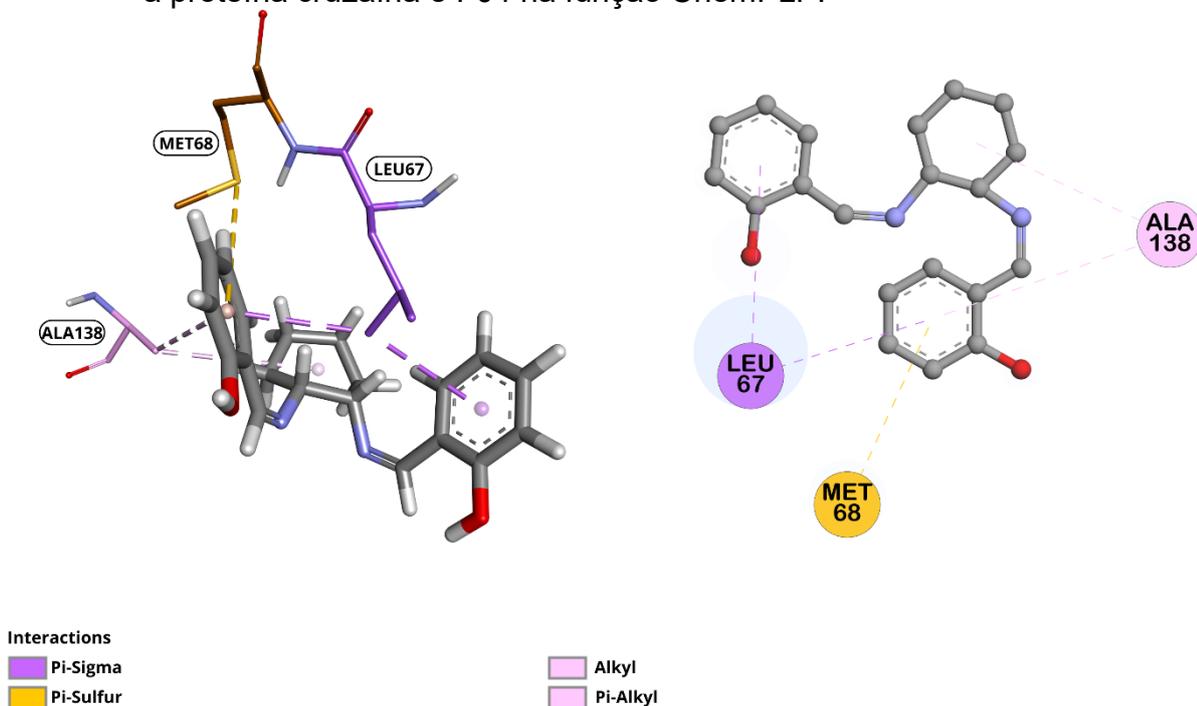
Fonte: O Autor (2024).

Figura 31 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F03 na função ChemPLP.



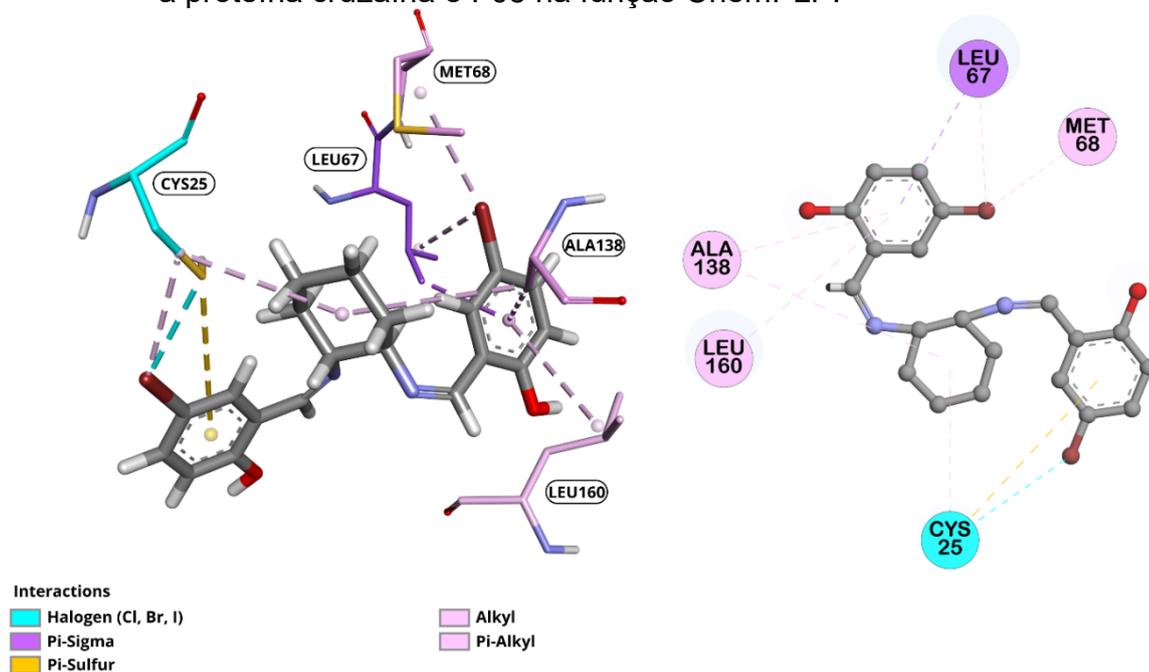
Fonte: O Autor (2024).

Figura 32 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F04 na função ChemPLP.



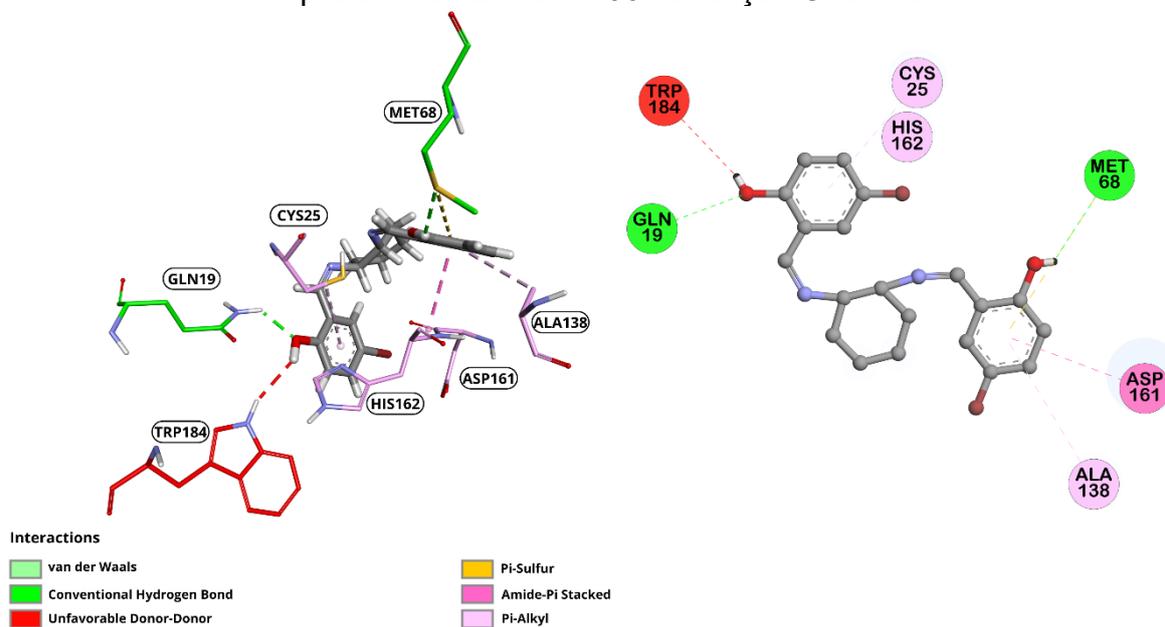
Fonte: O Autor (2024).

Figura 33 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F05 na função ChemPLP.



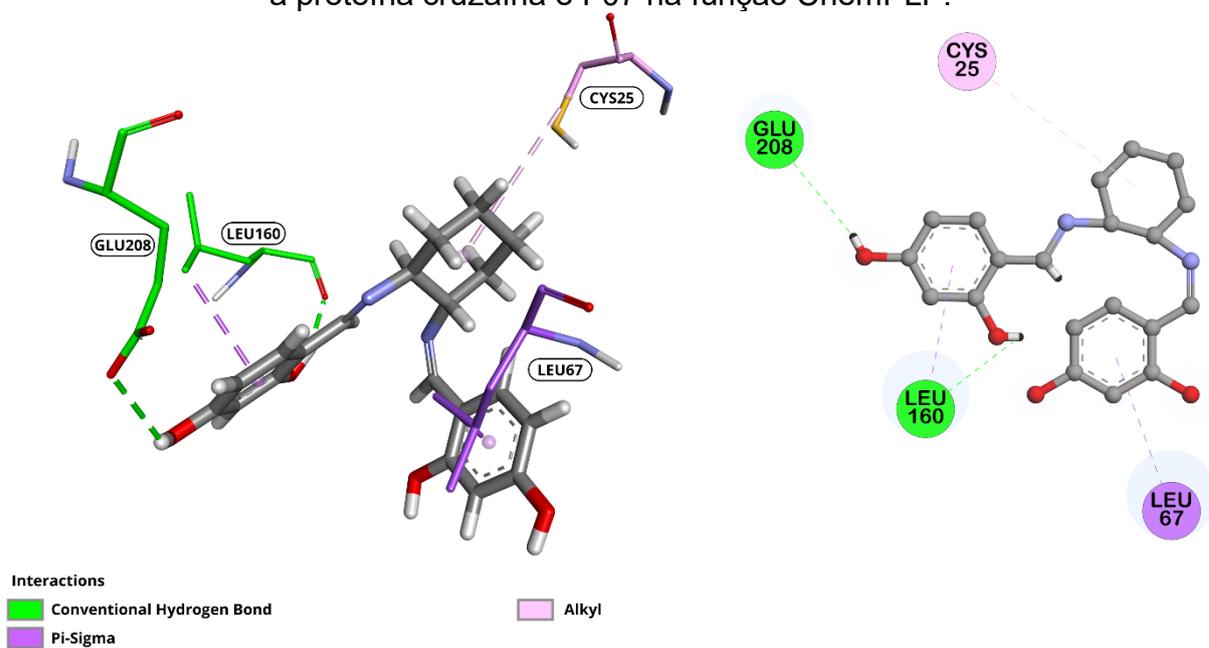
Fonte: O Autor (2024).

Figura 34 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F06 na função ChemPLP.



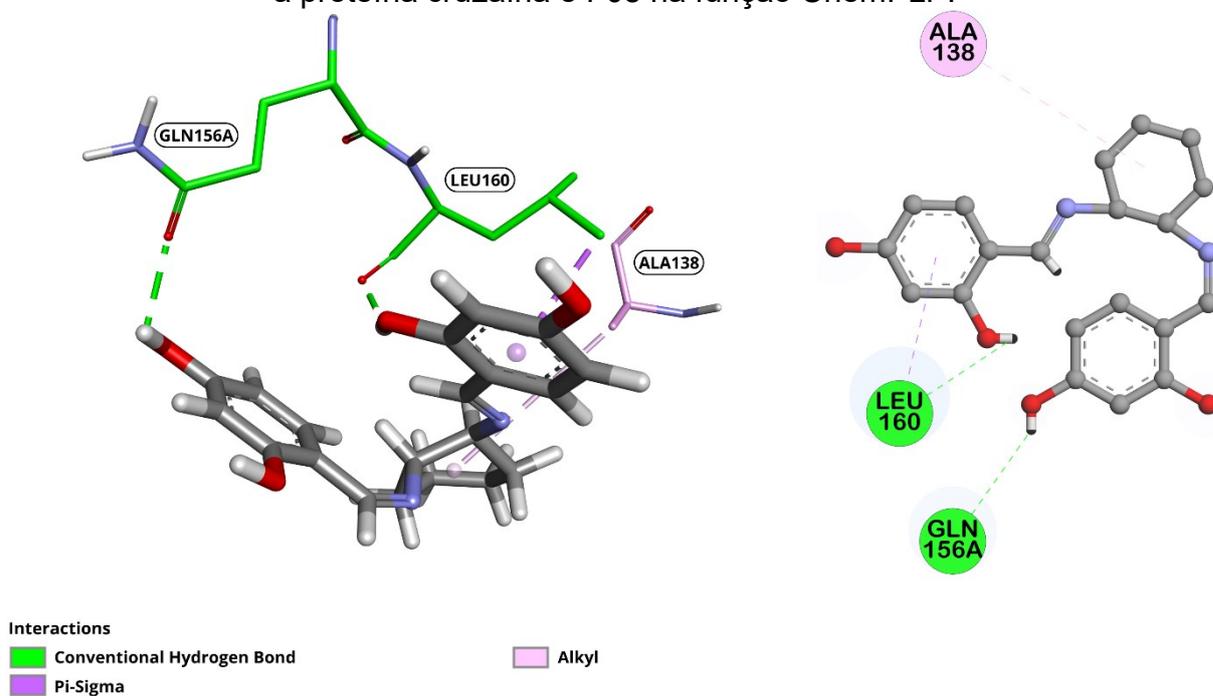
Fonte: O Autor (2024).

Figura 35 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F07 na função ChemPLP.



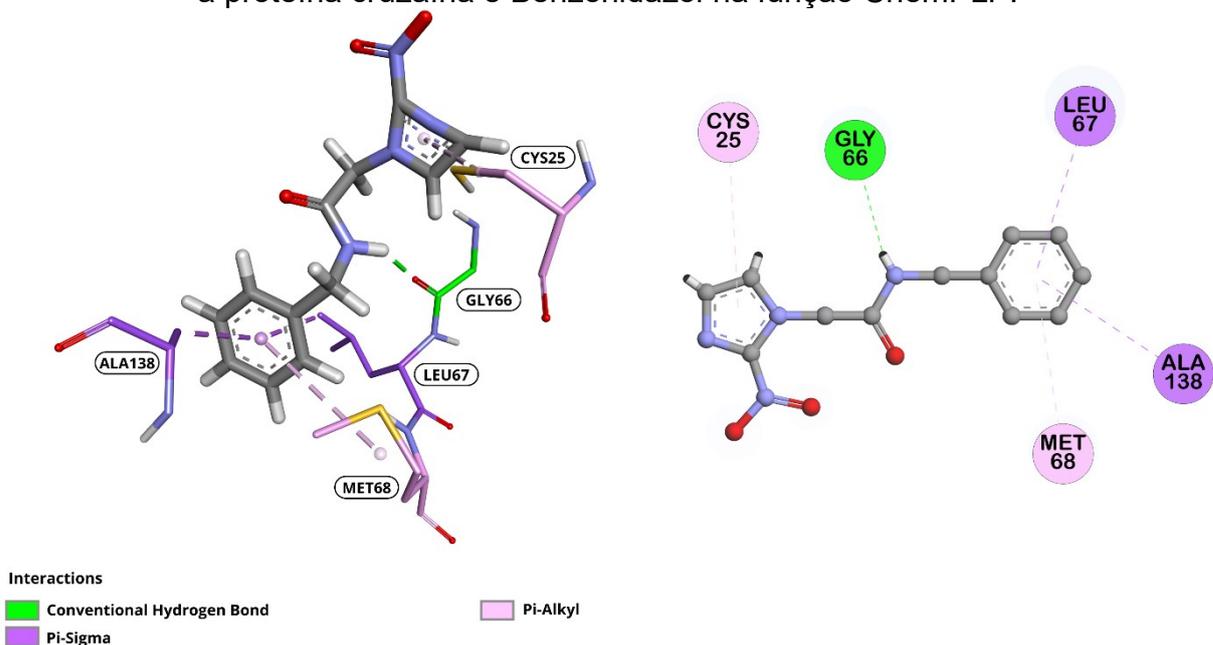
Fonte: O Autor (2024).

Figura 36 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e F08 na função ChemPLP.



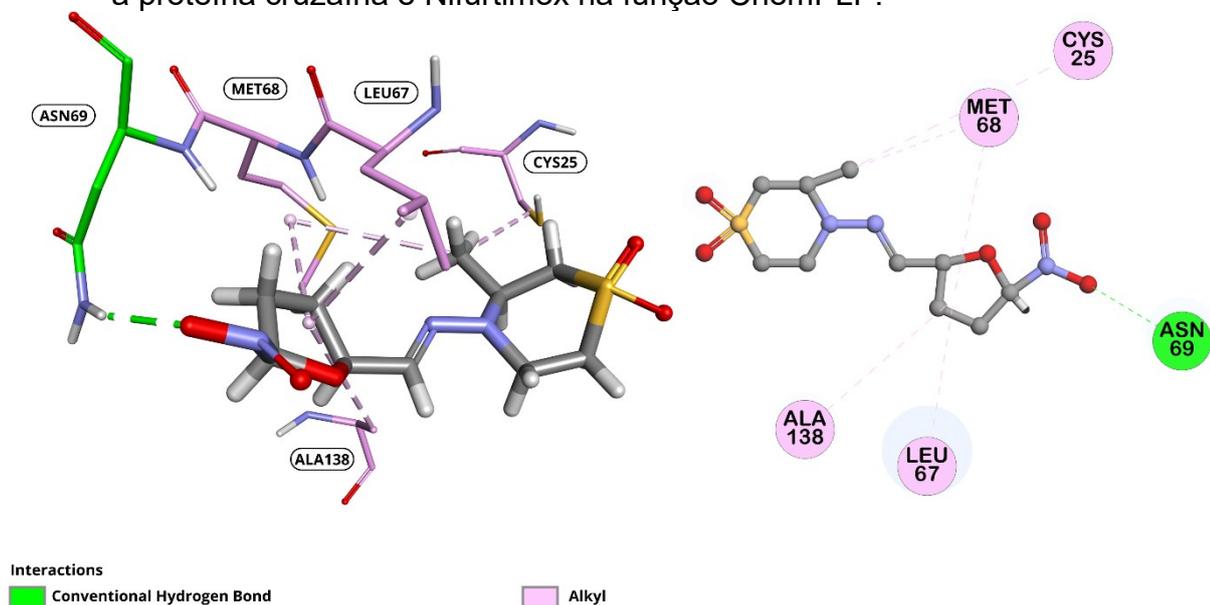
Fonte: O Autor (2024).

Figura 37 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Benzonidazol na função ChemPLP.



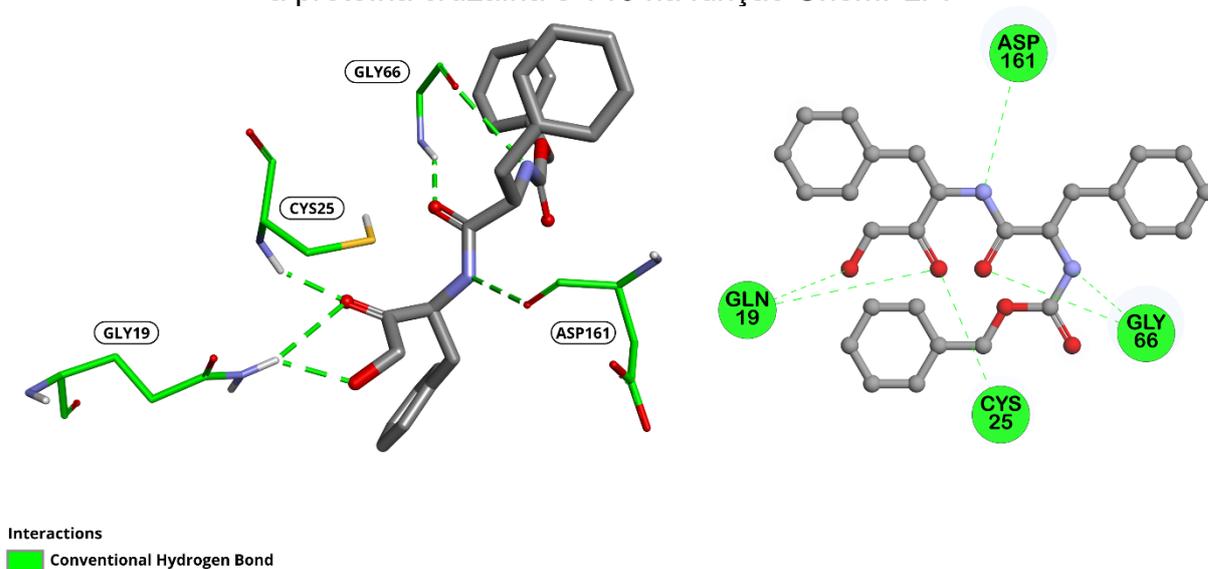
Fonte: O Autor (2024).

Figura 38 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e Nifurtimox na função ChemPLP.



Fonte: O Autor (2024).

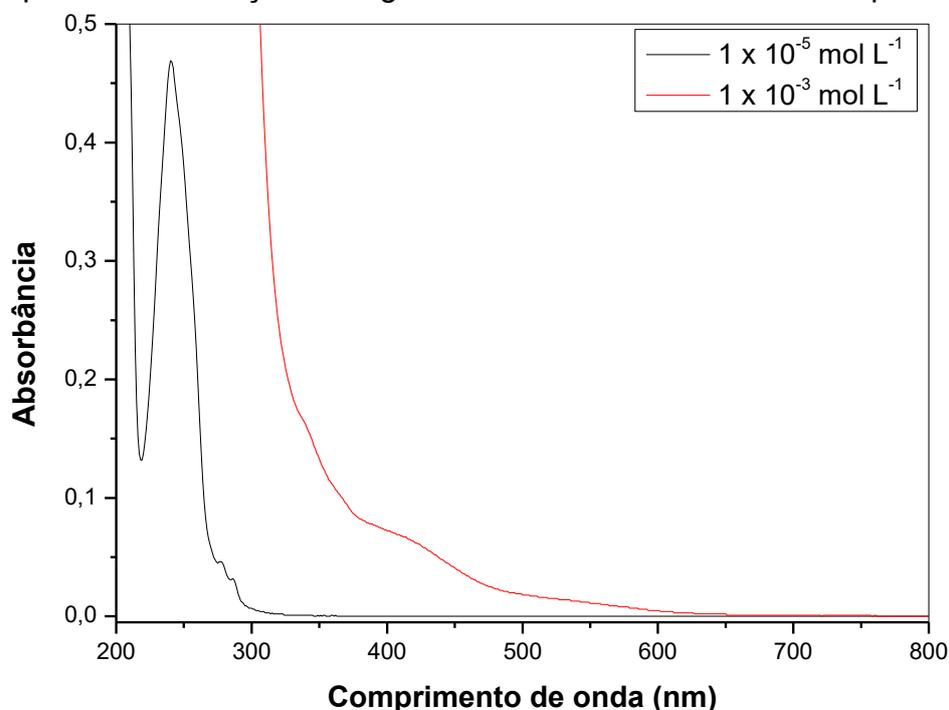
Figura 39 – Visualização do diagrama 3D e 2D das interações ligante-receptor entre a proteína cruzaina e T10 na função ChemPLP.



Fonte: O Autor (2024).

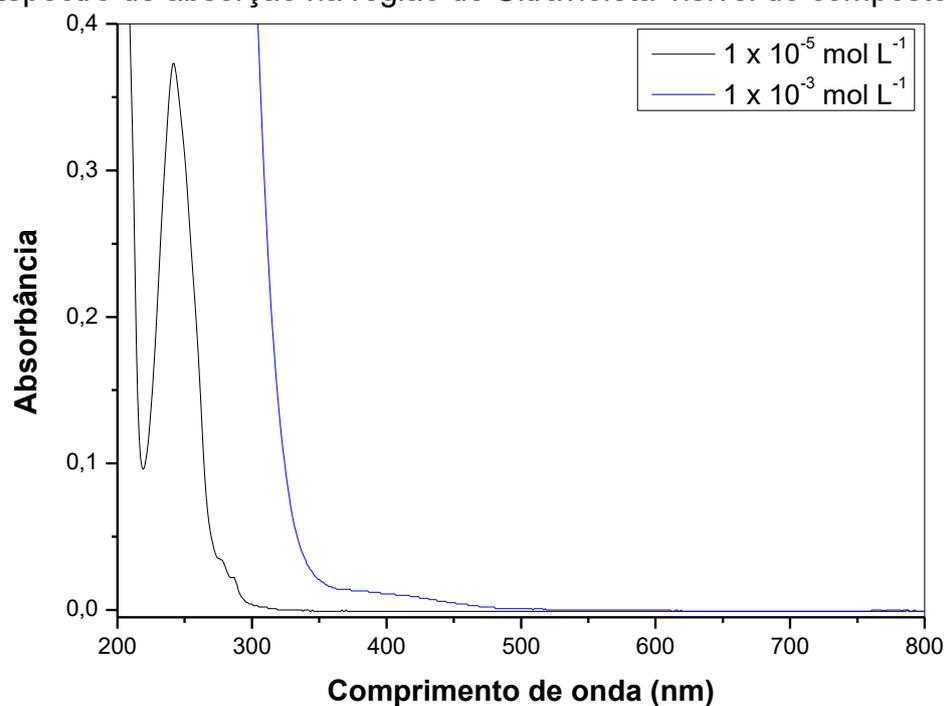
8. APENDICE B – ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL PARA AS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS.

Figura 40 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F01.



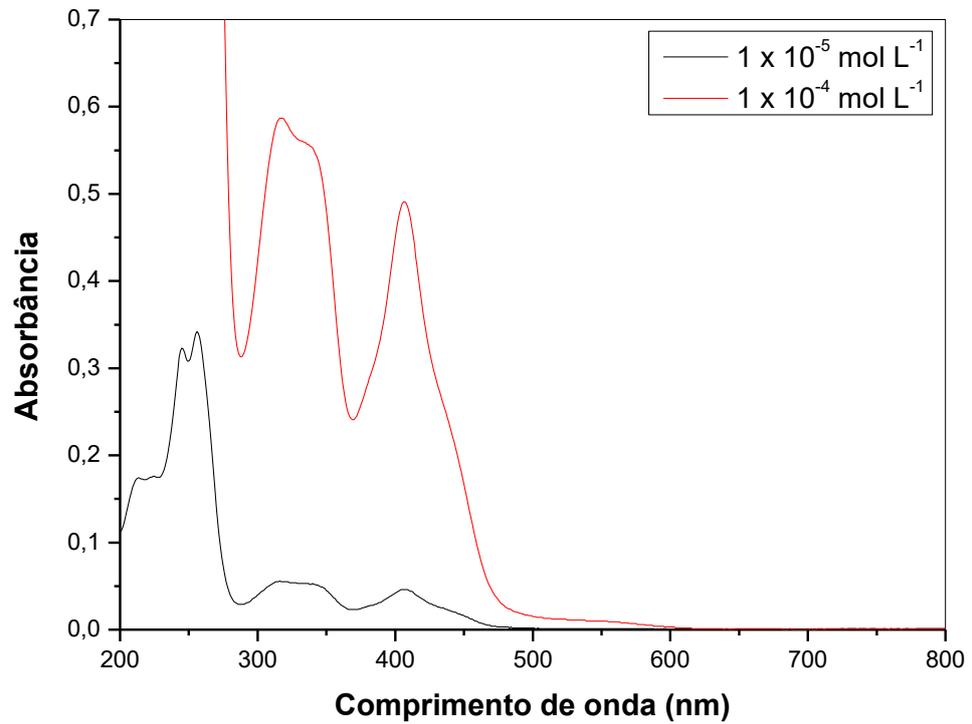
Fonte: O Autor (2024).

Figura 41 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F02.



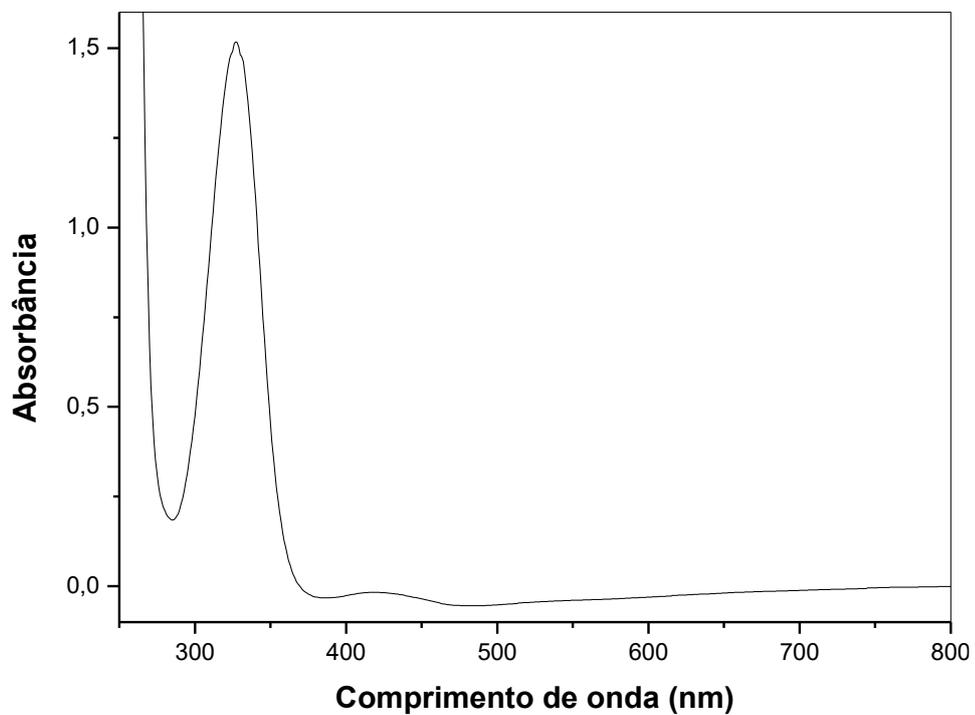
Fonte: O Autor (2024).

Figura 42 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F03.



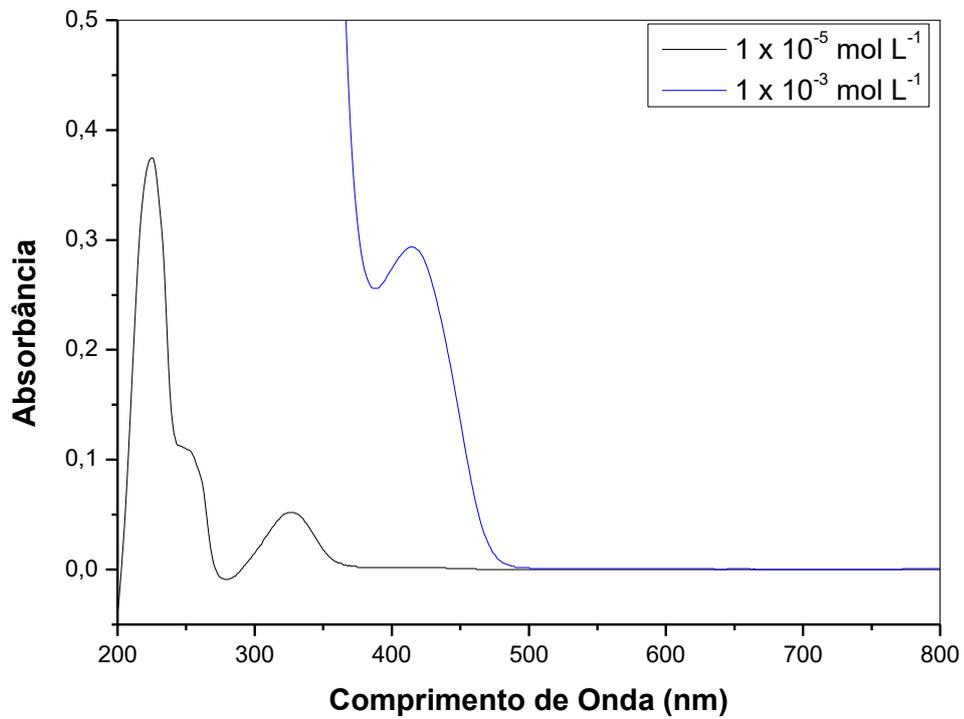
Fonte: O Autor (2024).

Figura 43 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F05.



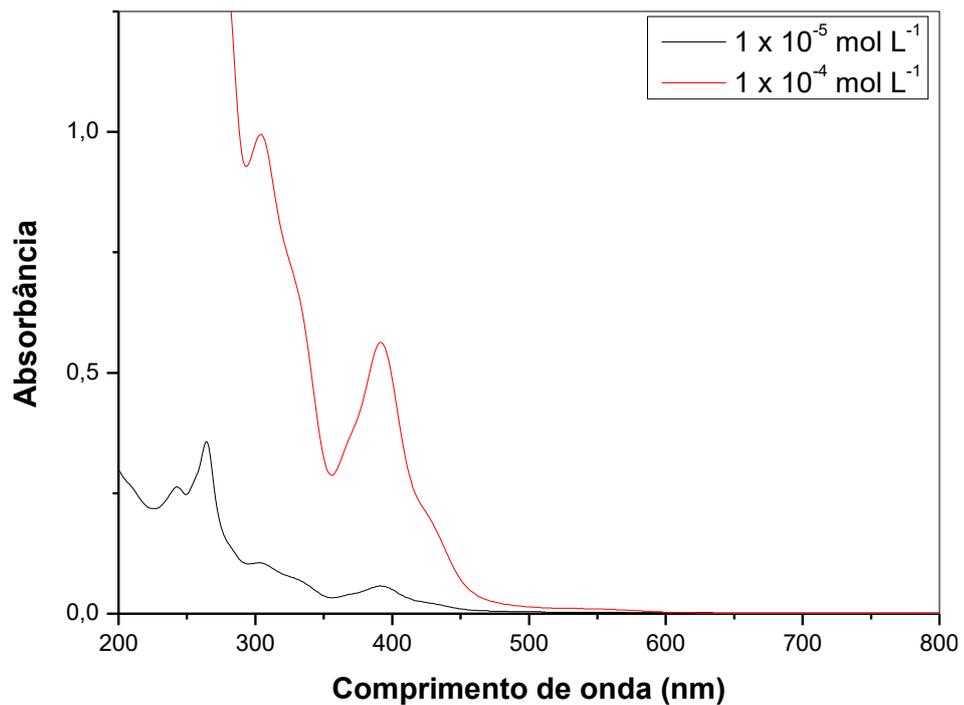
Fonte: O Autor (2024).

Figura 44 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F06.



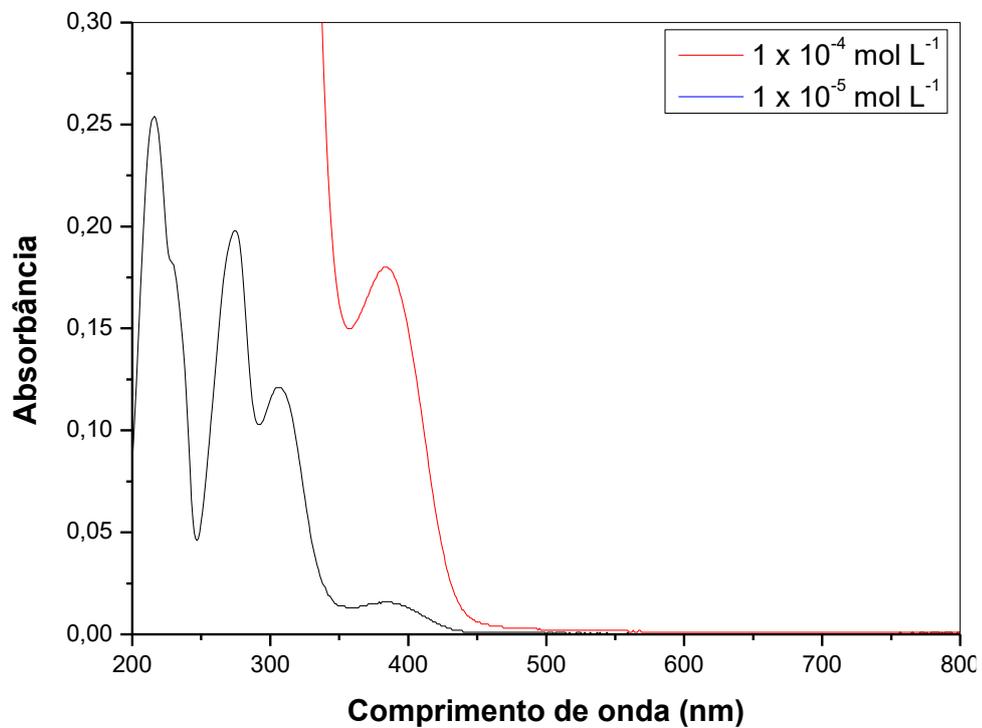
Fonte: O Autor (2024).

Figura 45 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F07.



Fonte: O Autor (2024).

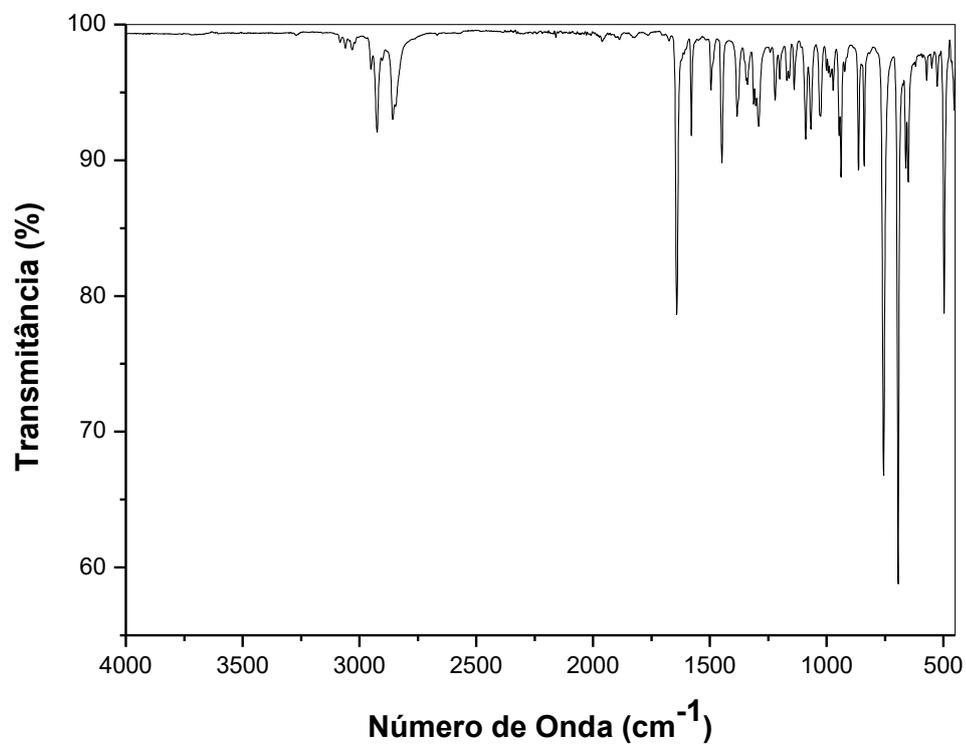
Figura 46 – Espectro de absorção na região do Ultravioleta-visível do composto F08.



Fonte: O Autor (2024).

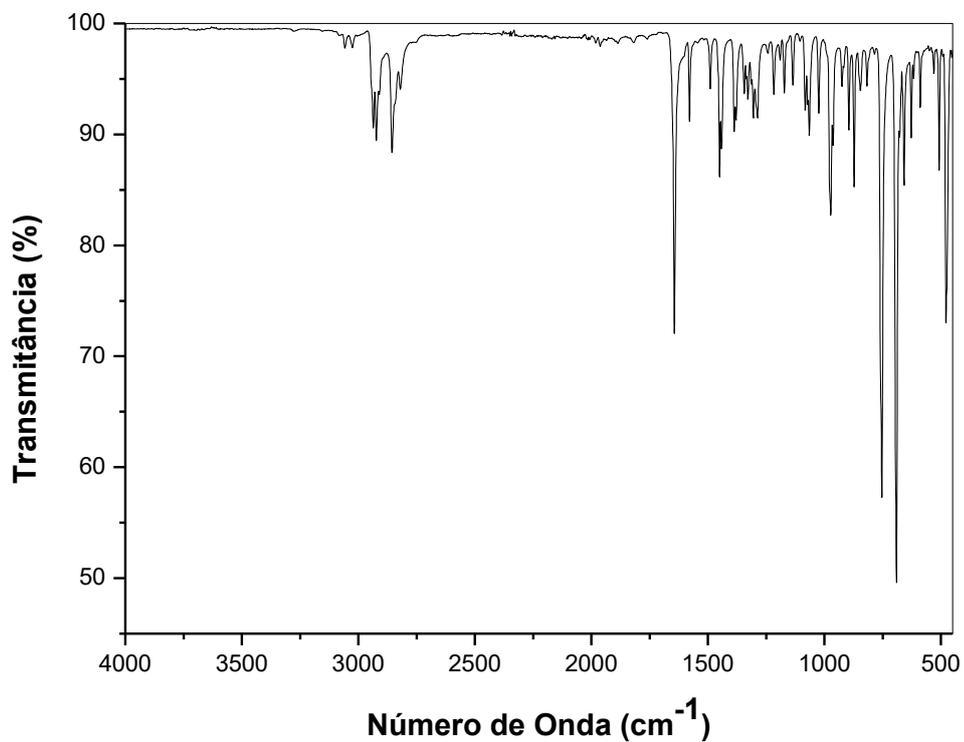
9. APENDICE C – ESPECTROS VIBRACIONAIS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO DAS BASES DE SCHIFF SINTETIZADAS

Figura 47 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F01.



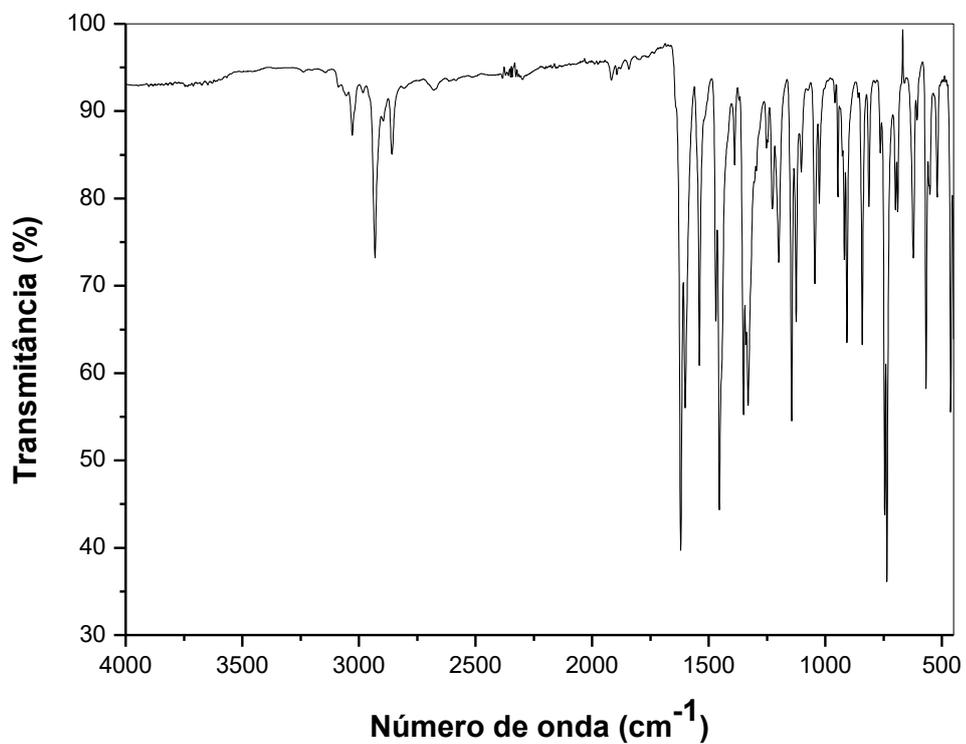
Fonte: O Autor (2024).

Figura 48 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F02.



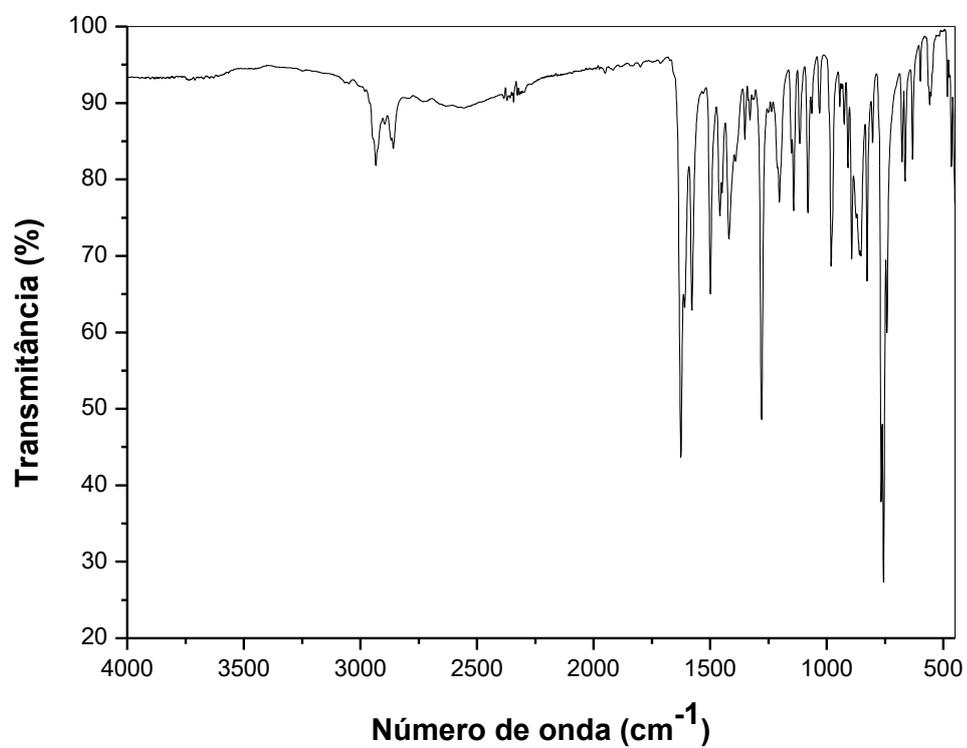
Fonte: O Autor (2024).

Figura 49 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F03.



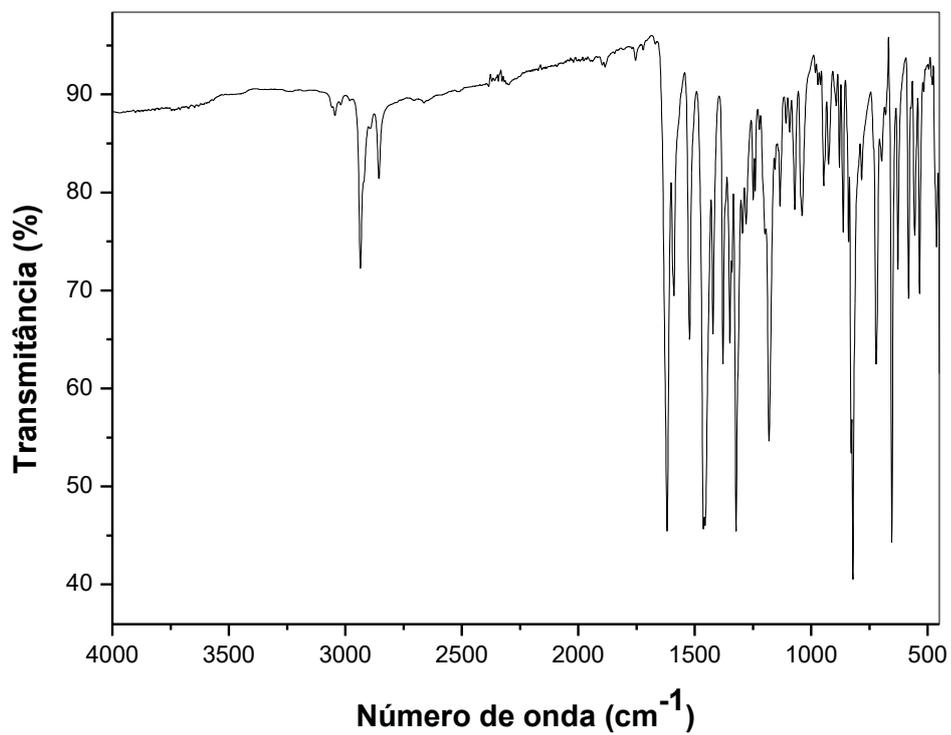
Fonte: O Autor (2024).

Figura 50 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F04.



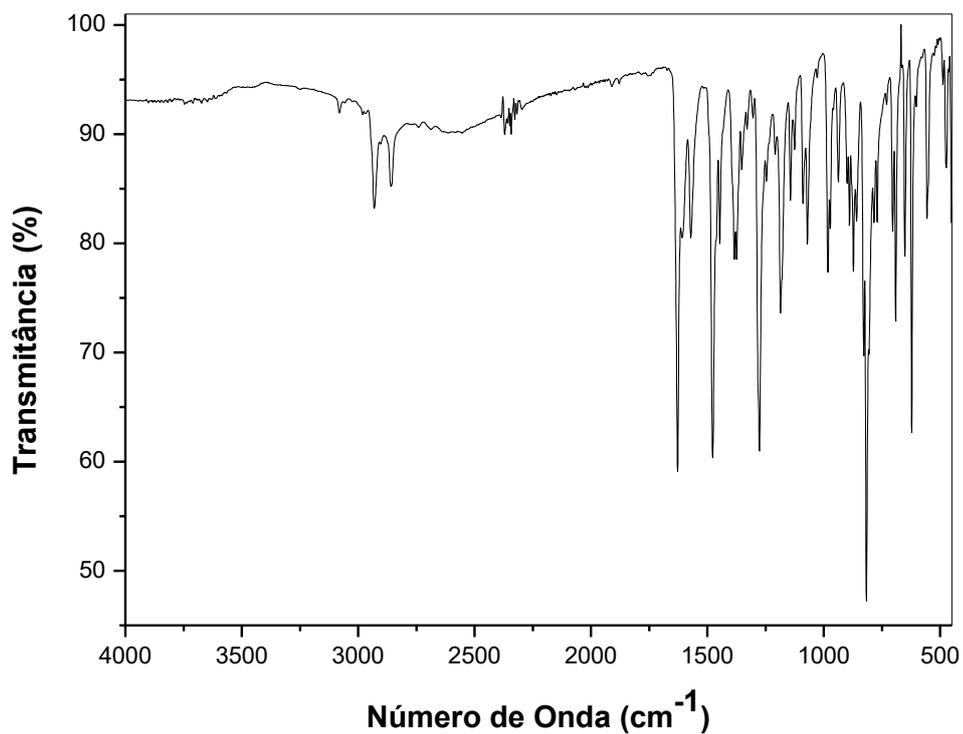
Fonte: O Autor (2024).

Figura 51 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F05.



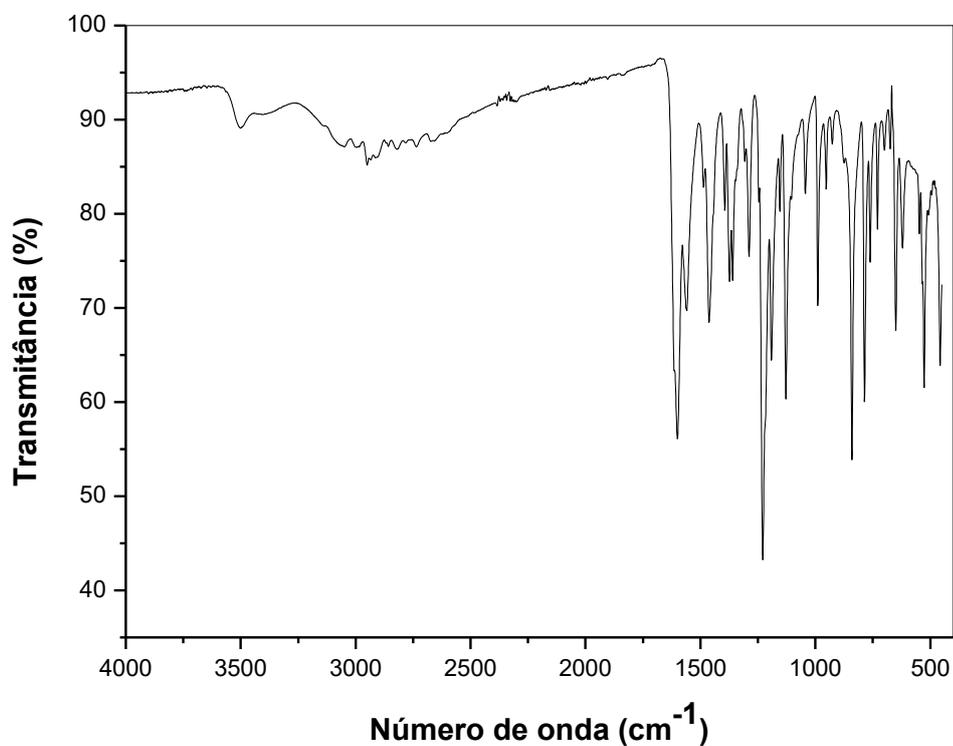
Fonte: O Autor (2024).

Figura 52 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F06.



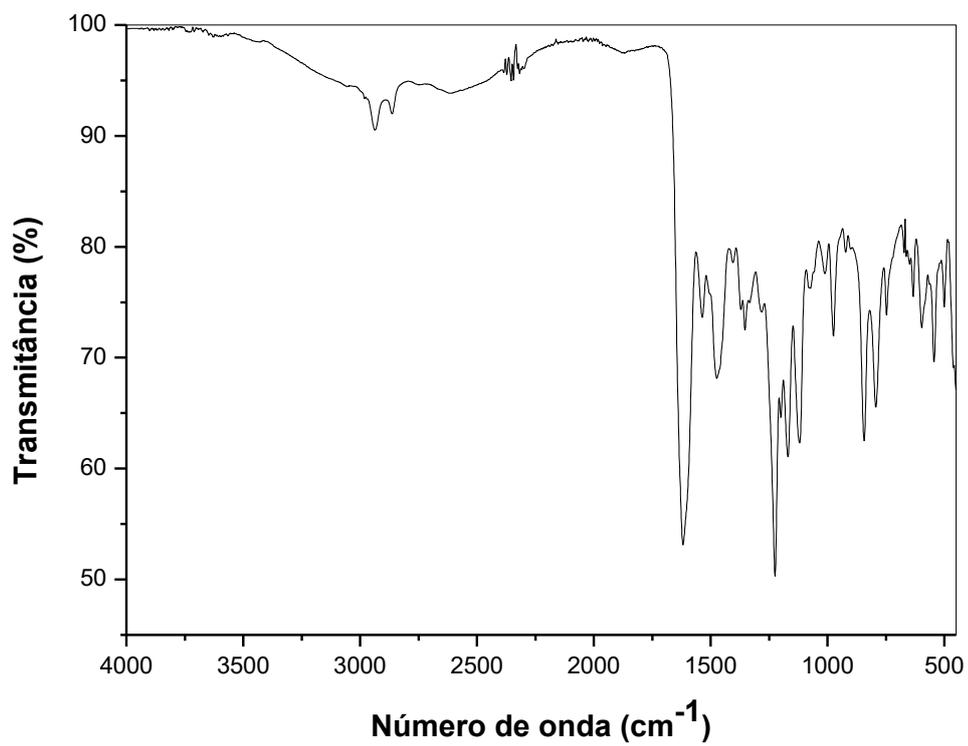
Fonte: O Autor (2024).

Figura 53 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F07.



Fonte: O Autor (2024).

Figura 54 – Espectro vibracional na região do infravermelho do composto F08.



Fonte: O Autor (2024).