

Érica de Melo Azevedo
organizadora

QUÍMICA

DE COORDENAÇÃO





Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecária responsável: Aline Grazielle Benitez CRB-1/3129

Q61 Química de coordenação [livro eletrônico] / organização
1.ed. Érica de Melo Azevedo. – 1.ed. – Curitiba-PR:
 Editora Bagai, 2021.
 E-Book.


 Bibliografia.
 ISBN: 978-65-89499-86-2

 1. Química – Estudo e ensino. I. Azevedo, Érica de Melo.

06-2021/14 CDD

540.7

Índice para catálogo sistemático:
1. Química: Estudo e ensino 540.7

 <https://doi.org/10.37008/978-65-89499-86-2.31.05.21>

ISBN 978-65-89499-86-2



Este livro foi composto pela Editora Bagai.



www.editorabagai.com.br



[/editorabagai](https://www.instagram.com/editorabagai)



[/editorabagai](https://www.facebook.com/editorabagai)



contato@editorabagai.com.br

Érica de Melo Azevedo
organizadora

QUÍMICA DE COORDENAÇÃO



1.ª Edição - Copyright© 2021 dos autores
Direitos de Edição Reservados à Editora Bagai.

O conteúdo de cada capítulo é de inteira e exclusiva responsabilidade do(s) seu(s) respectivo(s) autor(es). As normas ortográficas, questões gramaticais, sistema de citações e referencial bibliográfico são prerrogativas de cada autor(es).

<i>Editor-Chefe</i>	Cleber Bianchessi
<i>Revisão</i>	Os autores
<i>Projeto Gráfico</i>	Alexandre Lemos
<i>Conselho Editorial</i>	Dr. Adilson Tadeu Basquerote – UNIDAVI Dr. Ademir A Pinhelli Mendes – UNINTER Dr. Anderson Luiz Tedesco – UNOCHAPECÓ Dra. Andréa Cristina Marques de Araújo - CESUPA Dra. Andréia de Bem Machado – UFSC Dra. Andressa Grazielle Brandt – IFC - UFSC Dr. Antonio Xavier Tomo - UPM - MOÇAMBIQUE Dra. Camila Cunico – UFPP Dr. Carlos Luís Pereira - UFES Dr. Cledione Jacinto de Freitas – UFMS Dra. Clélia Peretti - PUCPR Dra. Daniela Mendes V da Silva – SEEDUCRJ/UCB Dra. Denise Rocha – UFC Dra. Elnora Maria Gondim Machado Lima - UFPI Dra. Elisângela Rosemeri Martins – UESC Dr. Ernane Rosa Martins – IFG Dr. Everaldo dos Santos Mendes - PUC-Rio – ISTEIN - PUC Minas Dr. Helio Rosa Camilo – UFAC Dra. Helisamara Mota Guedes – UFVJM Dr. Humberto Costa - UFPR Dr. Juan Eligio López García – UCF-CUBA Dr. Juan Martín Ceballos Almeraya - CUIM-MÉXICO Dra. Karina de Araújo Dias – SME/PMF Dra. Larissa Warnavin – UNINTER Dr. Luciano Luz Gonzaga – SEEDUCRJ Dr. Luiz M B Rocha Menezes – IFTM Dr. Magno Alexon Bezerra Seabra - UFPP Dr. Marciel Lohmann – UEL Dr. Márcio de Oliveira – UFAM Dr. Marcos A. da Silveira – UFPR Dra. Maria Caridad Bestard González - UCF-CUBA Dr. Porfírio Pinto – CIDH - PORTUGAL Dr. Rogério Makino – UNEMAT Dr. Reginaldo Peixoto – UEMS Dr. Ricardo Cauica Ferreira - UNITEL - ANGOLA Dr. Ronaldo Ferreira Maganhotto – UNICENTRO Dra. Rozane Zaionz - SME/SEED Dra. Sueli da Silva Aquino - FIPAR Dr. Tiago Eurico de Lacerda – UTFPR Dr. Tiago Tendai Chingore - UNILICUNGO - MOÇAMBIQUE Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT Dr. Yoisell López Bestard- SEDUCRS

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
O EFEITO DA DROGA ANTITUMORAL CISPLATINA....	9
Jussara Lopes de Miranda Guilherme Sales da Rocha Suzane de Sant'ana Oliveira	
CELULOSE BACTERIANA: BIOPOLÍMEROS MODIFICADO POR ÓXIDO DE METAL APLICADOS EM PROCESSOS ADSORTIVOS DE AMBIENTES CONTAMINADOS.....	21
Thaís Jeruzza Maciel Póvoas Souto Alex Souza Moraes Otávio Pereira dos Santos Junior	
COMPLEXOS DE RUTÊNIO: POTENCIALIDADE COMO FÁRMACOS	33
Carlos Daniel Silva da Silva Danilo Kleber Santos Sales Denise Santos de Sá	
EFEITO DA DROGA ANTITUMORAL CISPLATINA: BREVE REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS HISTÓRICOS E ATUAÇÃO	45
Leonardo Viana de Freitas	
METALOFÁRMACOS A BASE DE COBRE: UMA PROMISSORA TERAPIA ANTITUMORAL	53
Pedro Henrique Alves Machado Ricardo Campos Lino Maria Henriqueta Silvestre Teixeira Tiago Rodrigues de Souza Robson José de Oliveira Júnior	
COMPLEXOS TERPIRIDINA DE RUTÊNIO (II): INTERAÇÃO COM ALBUMINA SÉRICA HUMANA (ASH) E ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	69
Naiara Cristina Bessas Mayara Caetano Martins Rafaela Luciano de Oliveira Sanches Renata Galvão de Lima	
ESTUDO E PROSPECÇÃO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COMO NOVOS POSSÍVEIS FÁRMACOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	82
Solange de Oliveira Pinheiro Selene Maia de Moraes Wildson Max Barbosa da Silva	
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE REDES METAL-ORGÂNICAS (MOFS).....	93
Jussara Lopes de Miranda Luiza Cristina de Moura Suzane de Sant'ana Oliveira	

**QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E FOTOQUÍMICA:
UTILIZAÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS NA
FOTOPOLIMERIZAÇÃO..... 105**

Talita Ferreira Cipriano | Alexandre Carneiro Silvino

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO
ESPECTROFOTOMÉTRICA E MODELAGEM
MOLECULAR DO COMPLEXO PENTADENTADO DE
CROMO(III) E EDTA..... 119**

Thamires Idalino Silva | Nicolás Adrián Rey | Tommaso Del Rosso

SOBRE A ORGANIZADORA..... 130

ÍNDICE REMISSIVO..... 131

APRESENTAÇÃO

Os compostos de coordenação são espécies formadas por ligações coordenadas e incluem uma grande variedade de compostos e aplicações. Os estudos sobre química de coordenação se iniciaram no final do século XVIII, quando o pesquisador alemão Johann Gmelin isolou o composto $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$. No final deste mesmo século, Alfred Werner aprimorou e isolou alguns compostos de coordenação, contribuindo para a difusão dos novos conceitos.

Apesar de sua grande importância, a Química de coordenação é uma área relativamente nova, e um dos fatores que influenciaram sua popularização na área científica foram os estudos de aplicação do composto cisplatina como agente antineoplásico. Desde essa época, foram descobertas e aprimoradas as aplicações destes compostos como agentes antitumorais e em outras áreas, como catálise, redes metalorgânicas (MOFs) para armazenamento de gases e liberação controlada de fármacos, modelagem molecular, mimetização de enzimas, entre outras.

A obra “Química de coordenação” apresenta 10 capítulos nos quais são relatadas pesquisas diversificadas sobre esta área tão importante da Química Inorgânica. A ideia para que norteou a elaboração da presente obra foi a possibilidade de divulgar os trabalhos científicos de profissionais brasileiros em um material gratuito e acessível a pesquisadores, estudantes e demais interessados. Esta obra é fruto de longas pesquisas realizadas por profissionais brasileiros e os capítulos estão agrupados por linhas de pesquisa dentro da Química de coordenação.

Neste livro são abordados os principais temas de pesquisa desenvolvidos a nível mundial. No primeiro capítulo são abordados os efeitos do uso de compostos de platina e seus derivados como agentes antitumorais; no capítulo 2 é abordada uma metodologia para modificação da celulose bacteriana, um biopolímero, para adsorção de metais em ambientes contaminados; no capítulo 3 são apresentados resultados de síntese e caracterização de complexos de rutênio para aplicação como agentes quimioterápicos com efeitos atenuados; no capítulo 4 é apresentada uma revisão bibliográfica sobre síntese, caracterização e mecanismos de atuação do quimioterápico cisplatina; no capítulo 5 é apresentada

uma atualização do estado da arte da pesquisa de complexos de cobre como agentes antineoplásicos como alternativa a cisplatina, que pode apresentar alta citotoxicidade; no capítulo 6 é apresentada uma pesquisa bibliográfica sobre estudo da interação de complexos de Rutênio com proteínas séricas para avaliação de parâmetros estequiométricos, constante e sítios de ligação e estabilidade química; no capítulo 7 é feita uma prospecção tecnológica de compostos de coordenação para combate à doença de Alzheimer a partir da interação destes com a enzima acetilcolinesterase; no capítulo 8 é feita uma revisão bibliográfica sobre os métodos de síntese e caracterização estrutural de MOFs; no capítulo 9 são discutidos aspectos da aplicação de complexos em fotopolimerização e polimerização de monômeros de interesse industrial e comercial; no capítulo 10 são apresentados resultados inéditos de síntese, caracterização por diferentes técnicas de análise instrumental e modelagem molecular de um complexo de cromo com EDTA.

Como se pode observar, a Química de coordenação é uma área multidisciplinar, estando relacionada às áreas médica, farmacêutica, bioquímica, química e computação. Por estas razões são apresentadas algumas técnicas complexas de caracterização, bem como conceitos e metodologias que não são específicas da área de química. Por isso, recomenda-se que sejam consultadas obras de referência, que detalham as informações necessárias para a compreensão das questões abordadas.

Agradecemos a oportunidade de organizar a obra e a participação dos autores. Uma boa leitura!

Érica de Melo Azevedo
Organizadora

O EFEITO DA DROGA ANTITUMORAL CISPLATINA

Jussara Lopes de Miranda¹
Guilherme Sales da Rocha²
Suzane de Sant'ana Oliveira³

INTRODUÇÃO

O câncer se constitui em um crescimento desordenado de células, que pode invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância (INCA, 2021) e ter diferentes tipos de tratamento, incluindo a radioterapia, a cirurgia, a quimioterapia e mais recentemente, a hormonioterapia, a terapia alvo e a imunoterapia (ONCOGUIA, 2021). Apesar de ser cada vez mais comum o emprego destes tratamentos de forma conjunta (HERVAULT; THANH, 2014), neste capítulo, abordaremos o uso do quimioterápico cisplatina, assim como os seus efeitos provocados no organismo humano.

A cisplatina, nome mais comumente utilizado para o complexo *cis*-diamin-dicloro-platina(II), é um dos quimioterápicos mais empregados para uma grande diversidade de tumores como os provenientes de mutações genéticas nos testículos, ovários, bexiga, pulmão, cervical, cabeça, pescoço, gástricos e outros (MCCLAY; HOWELL, 1990). Em um breve histórico, este foi o primeiro medicamento quimioterápico metálico utilizado, sintetizado em 1845 pelo químico italiano Michele Peyrone, muito antes da descoberta da sua ação antitumoral, observada somente em 1965. Foi o biofísico americano Barnett Rosenberg que constatou esta atividade antitumoral, quando brilhantemente concluiu que a inesperada falta da divisão celular de bactérias *Escherichia coli* em seus experimentos sobre a influência da corrente alternada se devia justamente à formação *in situ* do complexo de cisplatina, originado a partir da complexação

¹ Doutora em Química (PUC-Rio). Professora (UFRJ).
CV: <http://lattes.cnpq.br/2116674175084321>

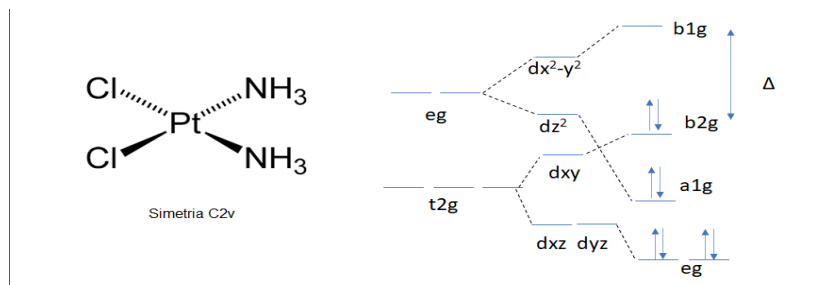
² Mestrando em Química (UFRJ). CV: <http://lattes.cnpq.br/9433594597527455>

³ Pós-doutoranda (UFRJ). Doutorado em Ciência dos Materiais (IME).
CV: <http://lattes.cnpq.br/4526189305445288>

de uma pequena dissolução e oxidação da platina metálica do eletrodo com o meio reacional contendo cloreto e sal amoniacal (CHEN; CHANG, 2019).

Somente em 1978 e 1979, a cisplatina obteve a aprovação para ser utilizada no tratamento do câncer nos EUA e Europa, respectivamente, tornando-se a partir deste momento em diante, um dos principais agentes quimioterápicos empregados em todo o mundo. A cisplatina é uma molécula relativamente pequena, com cerca de 3,0 Å na medida das interações intramoleculares (RAU-DASCHL *et al.*, 1985), diamagnética, com uma massa molecular com cerca de 300,05 g.mol⁻¹ (DASARI; TCHOUNWOU, 2014) que apresenta uma geometria quadrática (Simetria C_{2v}) conforme a figura 1. Esta geometria é proveniente da minimização das interações repulsivas entre os elétrons dos orbitais *d* do íon Pt(II) (*d⁸*) e dos ligantes, gerando um campo forte e um complexo diamagnético, bem estável, como mostrado no desdobramento da energia dos orbitais, segundo a teoria do campo cristalino. A geometria quadrática e a posição *cis* dos ligantes da cisplatina influenciam a sua atividade antitumoral, já que esta forma isomérica é capaz de formar adutos mais estáveis como o DNA das células tumorais, impedindo ou retardando o acionamento do seu processo de regeneração. A outra forma isomérica, a *trans*-dicloro-diamin-platina(II), ou simplificada *trans*-platina, foi considerada clinicamente inativa, principalmente por dois motivos: instabilidade cinética que causa a sua desativação e a formação de adutos com o DNA diferentes dos da cisplatina (KISHIMOTO *et al.*, 2019). No entanto, já há outros complexos de platina de simetria *trans* com atividade anticâncer comprovada (COLUCCIA; NATILE, 2007).

Figura 1 Geometria da cisplatina e desdobramento dos orbitais *d*, segundo a TCC.



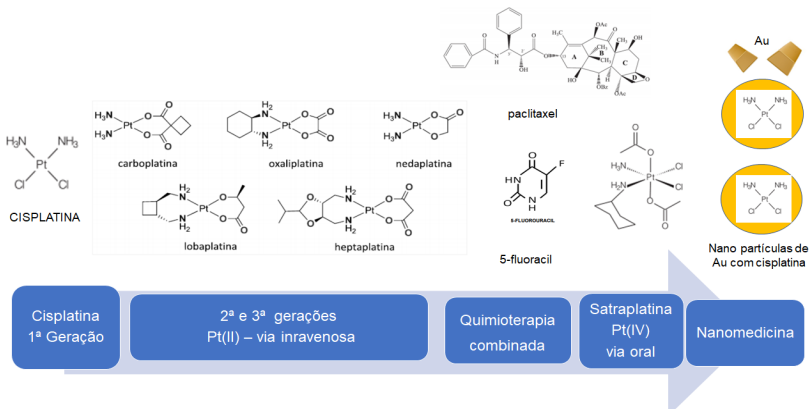
Fonte: Autoria própria.

A cisplatina é um quimioterápico que atua como agente quelante do DNA (BLOEMINK; REEDIJK, 1996), principalmente com as suas bases nitrogenadas, além de poder se coordenar proteínas como: o DNA-3-metiladenina glicosilase (KARTALOU; SAMSON; ESSIGMANN, 2000), a proteína de transporte de cobre ATOX1 (XI *et al*, 2014), a α -2-macroglobulina e a serotransferrina (KHALAILA *et al.*, 2006).

OS QUIMIOTERÁPICOS DE PLATINA E O TRATAMENTO DO CÂNCER

Após a comprovação clínica da atividade antitumoral da cisplatina, os seus efeitos colaterais, assim como a limitação do seu uso em função da resistência e dosagem máxima de tolerância motivaram a busca por outros complexos de platina. Foram inicialmente propostos os complexos de Pt(II) de geometria quadrática inicialmente do tipo *cis*-PtX₂(NH₃)₂, nos quais os dois ligantes lábeis cloretos foram substituídos. Na figura 2 é apresentada uma linha do tempo sobre o uso dos quimioterápicos de platina: os da segunda geração: carboplatina, oxaliplatina e nedaplatina, também os de terceira geração: loboplatina e heptaplatina (ALI *et al.*, 2013), todos complexos de Pt(II), administrados via intravenosa, assim como, a satraplatina, um complexo de Pt(IV), de administração oral que está em fase clínica de teste, até a quimioterapia combinada, muito empregada e a pesquisa com nanopartículas de ouro (AKSHINTALA *et al.*, 2015).

Figura 2 Proposta cronológica do uso quimioterápico dos complexos de platina.

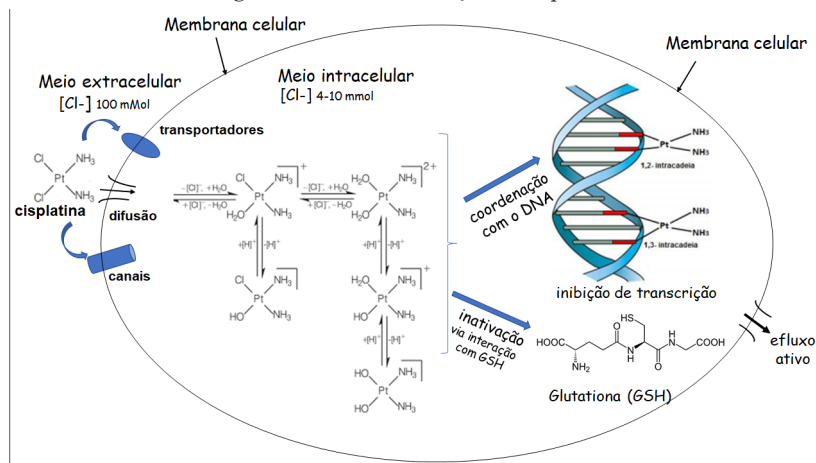


Fonte: Autoria própria.

MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA

A cisplatina é um antineoplásico organometálico, bifuncional, com um íon metálico deficiente em elétrons que age de forma magnética em relação aos nucleófilos do DNA ricos em elétrons. Devido à sua bifuncionalidade, ele aceita elétrons dos dois nucleófilos do DNA e as ligações cruzadas ocorrem entre os resíduos adjacentes da guanina chamados de dinucleotídeos diguanosina ou guanina adjacente e resíduos adenina (FOYE, 2008, p. 1217).

Figura 3 Mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: Autoria própria.

A cisplatina se mantém neutra no meio extracelular, onde a concentração de Cl^- é alta, cerca de 100 mmol.L^{-1} , impedimento às suas substituições pelo ligante aquo (H_2O) por este efeito de gradiente de concentração, já que os cloretos são ligantes mais fracos que a água, figura 3. A cisplatina pode entrar no meio intracelular através da difusão passiva, que era considerada anteriormente como único modo de acesso, ou com o gasto parcial de energia, utilizando canais ou transportadores específicos, como os transportadores de cobre Ctr1, o que foi proposto mais recentemente (FAROOQ *et al.*, 2019). No citosol, há a diminuição da concentração de Cl^- para cerca de 4 mmol.L^{-1} (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005), o que proporciona as reações de hidrólise com a formação de aquocomplexos a partir da substituição dos cloretos por moléculas de água, resultando na formação de complexos catiônicos, como $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{NH}_3)_2]^+$

(cloro-aquodiaminplatina(II)) e $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ (diaquodiaminplatina(II)), considerados como metabólitos ativos (FUERTES *et al.*, 2003). Estes complexos são considerados as espécies mais ativas tanto na coordenação com o DNA, para a morte celular, ou na inativação através da interação com a glutatona (GSH).

O íon Pt(II) dos complexos catiônicos supracitados, com configuração *cis*, se coordena, então, diretamente às bases de DNA, dificultando ou mesmo impedindo os mecanismos de reparo do DNA, figura 3. Na desnaturação local da cadeia de DNA, ocorre a reticulação dentro da mesma fita de DNA entre os átomos de N7 e O6 das moléculas de guanina adjacentes, assim como, a interrupção do ciclo celular em S, G1 ou G2-M, o que induz a apoptose (ALDOSSARY, 2019). O resultado da ligação é uma grande mudança na conformação do DNA, onde não são permitidas interações entre os pares da base que se envolvem na formação da ligação de hidrogênio. Os dois ligantes amino do complexo são mais fortemente coordenados a Pt(II), não sendo deslocados pelos nucleófilos do DNA, mas estabilizando as ligações cruzadas do complexo DNA-platina por meio de fortes ligações íon-dipolo com os resíduos aniônicos fosfatos do DNA (FOYE, 2008, p. 1218). Os fatores-chave no desenvolvimento da resistência celular deste fármaco se encontram principalmente no mecanismo de ação da sua citotoxicidade na formação de adutos platina-DNA, assim como nos mais recentemente estudados processos de efluxo ativo da célula (CHEN; CHANG, 2019).

COMPARAÇÃO ENTRE CISPLATINA, CARBOPLATINA E OXALIPLATINA

O emprego da cisplatina como quimioterápico causa efeitos colaterais associados à sua toxicidade, sendo os mais comuns a neurotoxicidade, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, com uma grande frequência de neuropatia periférica, ou seja, alterações nos sentidos periféricos, especialmente o tato. Além disso, a cisplatina pode apresentar resistência em alguns casos e ser inativada na transplatina durante a absorção na célula por meio do transportador Ctr1. Estes fatores impulsionaram a pesquisa e uso de outros complexos de platina, onde dois ligantes estão interconectados e o efeito *trans* é minimizado. A oxaliplatina e a carboplatina possuem dois ligantes oxigenados, além dos dois aminados. A

carboplatina teve sua aceitação mundial em 1989, sendo empregada nos tratamentos de câncer de ovário, retinoblastomas, neuroblastomas, tumor cerebral neuroblastomas, cabeça e pescoço, colo do útero, testículo, mama, pulmão e bexiga. Conhecida como complexo de platina de terceira geração, a oxaliplatina foi amplamente aceita em 1996. Embora a oxaliplatina tenha sido destinada, primeiramente, ao câncer de cólon, ela é ativa em diversos tumores sólidos, especialmente os que são resistentes à cisplatina. Além disso, em termos de toxicidade renal, este fármaco é mais tolerante que a cisplatina (MACHOVER *et al.*, 1996; CVITKOVIC; BEKRADDA, 1999).

Na tabela 1 é mostrada uma comparação entre estes quimioterápicos de platina. A cisplatina é eliminada de forma relativamente rápida por meio do trato urinário do paciente. Após cerca de 24 horas da infusão intravenosa, os pacientes excretam $28\pm 4\%$ dos complexos de platina com 40% na forma de mono(aquo)cisplatina. A administração da carboplatina se dá após dose única por via intravenosa, sob infusão por 1 hora, onde a concentração plasmática de platina total e platina livre apresentam redução bifásica, conforme a cinética de primeira ordem. Repetidas doses de carboplatina durante 4 dias consecutivos não causam acúmulos de platina no plasma. Após 24 horas da administração da dose, 85% da platina plasmática está ligada à proteína. Por fim, a carboplatina é excretada principalmente através do trato urinário do paciente. Já para a oxaliplatina, após administração por 2 horas, 50% da platina está fixada nos eritrócitos e 50% se encontram no plasma, sendo 25% na forma livre e 75% ligados às proteínas plasmáticas. A eliminação é bifásica, com o tempo de meia-vida com cerca de 40 horas. Uma concentração máxima de 50% da dose administrada é eliminada pelo trato urinário do paciente em 48 horas e 55% ao fim de 6 dias (ACCORD; LIBBS; SANOFI, 2021).

Tabela 1 Comparação entre os quimioterápicos de platina.

Fármaco	Tempo de infusão Venosa	Tempo de meia vida	Excreção	Indicações
Cisplatina	2 - 7 h	≥ 120h	10 a 40 % em 24 h	Tumores metastáticos de testículo, de ovários, câncer avançado de bexiga, carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço.
Carboplatina	1 h	3 – 6 h	30 % (inalterada)	Carcinoma de ovário (origem epitelial), pequenas células e pulmão, espinocelulares de cabeça e pescoço e de cérvix uterina.
Oxaliplatina	2 h	40 h	Até 50% em 48 h	Câncer colorretal metastático e tratamento coadjuvante, após cirurgia.

Fonte: ACCORD; LIBBS; SANOFI.

OS EFEITOS COLATERAIS DA CISPLATINA E AS AÇÕES COADJUVANTES

Conseguimos observar na complexação da cisplatina com as proteínas e peptídios o surgimento dos efeitos adversos, que também são provenientes do seu acúmulo no organismo, e a conseqüente elevação dos níveis de toxicidade. As reações adversas mais relatadas decorrentes de seu uso são: mielossupressão, nefrotoxicidade, ototoxicidade, hepatotoxicidade e toxicidades gastrointestinais (CHOVANEC *et al.*, 2017; GHOSH, 2019). Com a mielossupressão, condição na qual a atividade da medula óssea sofre redução, a atividade clastogênica da cisplatina em células não tumorais, muitas vezes leva à anemia, intensificando as complicações de quimioterapia. A nefrotoxicidade está relacionada às altas doses de cisplatina, logo quando há uma redução da função renal, acarreta a diminuição da dose no paciente. A ototoxicidade é causada pelo efeito tóxico da cisplatina ocasionando uma alta frequência, bilateral e permanente. A cisplatina pode causar hepatotoxicidade com o uso excessivo, causado principalmente por

tensões oxidativas formadas pelo aumento de transaminases e bilirrubina em circulação. As toxicidades gastrointestinais são marcadas por náuseas/vômitos e geralmente ocorrem em quase todos os pacientes, apesar do uso de antiemético profilático de rotina. Isso pode começar dentro de 1–4 horas após o tratamento e durar até 24 h. Diarreia, perda de paladar ou sabor metálico, pancreatite e mucosite, também são reportadas na literatura. As toxicidades gastrointestinais podem se tornar piores quando a cisplatina é combinada com outros antineoplásicos.

TERAPIAS COMBINADAS PARA O USO DA CISPLATINA

A cisplatina é um medicamento empregado na terapia de vários tipos de cânceres, sendo associada a outros antineoplásicos diversificados com o intuito de aumentar a eficácia e segurança do tratamento. Karakas, Lacin e Yalcin (2017) verificaram a eficácia da combinação de FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, irinotecano e oxaliplatina) e de gemcitabina-cisplatina em pacientes com câncer de pâncreas. Os autores concluíram que a associação apresentou uma maior sobrevivência dos pacientes, apesar do aumento na toxicidade celular. Com Munster *et al.* (2019), foi combinado o uso de cisplatina com tratamento de corrente elétrica em células de mesotelioma pleural maligno, um câncer torácico agressivo principalmente ligado à exposição ao amianto, com a melhora na eficácia sem aumentar a toxicidade. Para os casos de mesotelioma pleural maligno, pode-se combinar os fármacos cisplatina e doxorrubicina (ARDIZZONI *et al.*, 1991). Além disso, o Brasil foi o primeiro país do mundo que aprovou o uso combinado de imunoterapia e a quimioterapia para tratar câncer de pulmão, com o uso de pembrolizumabe associado com pemetrexede e cisplatina ou carboplatina. Essa associação foi capaz de reduzir em 51% o risco de morte em pacientes em comparação ao tratamento padrão (ANVISA, 2018).

NANOMEDICINA DO CÂNCER E A CISPLATINA

Como visto ao longo deste capítulo, em função da toxicidade, os antineoplásicos de platina podem causar efeitos adversos ao organismo humano. Mais recentemente, a nanomedicina tem investigado o uso de nanocarreadores para uma entrega mais localizada do fármaco na célula-alvo. Os principais tipos

de nanocarreadores que estão sendo estudados ao longo desses últimos anos são: as nanopartículas de óxido de ferro, nanopartículas poliméricas, lipossomos, micelas, fulerenos, dendrímeros, além das nanopartículas de ouro (fig. 1). A utilização dessas nanoestruturas apresenta inúmeras vantagens em relação à administração do fármaco na sua forma livre dentro do organismo que são (VIEIRA; GAMARRA, 2016): proteção do fármaco contra a sua degradação no organismo, melhor absorção do fármaco nas células tumorais e alteração da farmacocinética do fármaco. Em destaque, alguns materiais que têm atraído bastante atenção dos pesquisadores para o sistema de liberação de fármacos são as estruturas metal-orgânico ou MOFs (do inglês, *Metal-organic frameworks*). Estes têm compostos que apresentaram uma boa biocompatibilidade e baixa toxicidade, além da estabilidade (química, térmica e física), do diâmetro e tamanho de poros ajustáveis, da elevada área superficial e da alta capacidade de carreadora (FILIPPOUSI *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES

Podemos observar ao longo deste breve capítulo como uma pequena molécula denominada cisplatina, através de sua interação com o DNA, se tornou uma grande aliada aos pesquisadores no combate a diversos tipos de cânceres. Entretanto, o seu uso na terapia de câncer deve sempre ser analisado e discutido por uma equipe multiprofissional de saúde, capacitada para analisar o balanço entre os benefícios do seu uso e os seus efeitos colaterais, priorizando sempre a qualidade de vida do paciente, em uma perspectiva biopsicossocial. Além disso, o avanço da nanotecnologia nas aplicações biomédicas cada vez mais contribui para uma maior precisão de entrega do fármaco nas células-alvo, o que minimizará o emprego de elevadas concentrações do fármaco disperso no meio extracelular e conseqüentemente os seus efeitos colaterais e adversos, promovendo uma maior qualidade de vida durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

ACCORD. **Bula do medicamento CISPLATINA**. Disponível em: <<https://tinyurl.com/pbm927xe>>. Acesso em: 08 de abril 2021.

ALDOSSARY, S. A. Review on Pharmacology of Cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. **Biomedical and Pharmacology Journal**, v. 12, n. 1, p. 07-15, 7 fev. 2019.

AKSHINTALA, S.; MARCUS, L.; WARREN, K. E.; MURPHY, R. F.; SISSUNG, T. M.; SRIVASTAVA, A.; GOODSPEED, W. J.; GOODWIN, A.; BREWER, C. C.; ZALEWSKI, C. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of the oral platinum analog satraplatin in children and young adults with refractory solid tumors including brain tumors. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 62, n. 4, p. 603-610, 3 jan. 2015.

ALI, I.; WANI, W. A.; SALEEM, K.; HAQUE, A. Platinum Compounds: a hope for future cancer chemotherapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 296-306, 1 jan. 2013.

ANVISA. **Anvisa aprova uso combinado de imunoterapia e quimioterapia para tratar câncer de pulmão**. 2018. Disponível em: <<https://tinyurl.com/aast8nv8>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

ARDIZZONI, A.; ROSSO, R.; FUSCO, V.; PENNUCCI, M. C.; SANTI, L.; SALVATI, F.; CINQUEGRANA, A.; PALMA, M.; SERRANO, J.; SORESI, E. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An italian lung cancer task force (FONICAP) phase II study. **Cancer**, v. 67, n. 12, p. 2984-2987, 15 jun. 1991.

BLOEMINK, M. J.; REEDIJK, J. Cisplatin and derived anticancer drugs: mechanism and current status of DNA binding. **Met Ions Biol Syst**. 1996; 32:641-85.

CHEN, S.; CHANG, J. New Insights into Mechanisms of Cisplatin Resistance: from tumor cell to microenvironment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 17, p. 4136, 24 ago. 2019.

CHOVANEC, M.; ZAID, M. Abu; HANNA, N.; EL-KOURI, N.; EINHORN, L.H.; ALBANY, C. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 11, p. 2670-2679, nov. 2017.

COLUCCIA, M.; NATILE, G. Trans-Platinum Complexes in Cancer Therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 111-123, 1 jan. 2007.

CVITKOVIC, E.; BEKRADDA, M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. **Semin Oncol**, 26:647-62, 1999.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364-378, out. 2014.

FAROOQ, M. A.; AQUIB, M.; FAROOQ, A.; KHAN, D. H.; MAVIAH, Mily B. J.; FILLI, M. S.; KESSE, S.; BOAKYE-YIADOM, K. O.; MAVLYANOVA, R.; PARVEEN, A. Recent progress in nanotechnology-based novel drug delivery systems in

designing of cisplatin for cancer therapy: an overview. **Artificial Cells, Nanomedicine, And Biotechnology**, v. 47, n. 1, p. 1674-1692, 8 maio 2019.

FILIPPOUSI, M.; TURNER, S.; LEUS, K.; SIAFAKA, P. I.; TSELIGKA, E. D.; VANDICHEL, M.; NANAKI, S. G.; VIZIRIANAKIS, I. S.; BIKIARIS, D. N.; VOORT, P. D. Biocompatible Zr-based nanoscale MOFs coated with modified poly(-caprolactone) as anticancer drug carriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 509, n. 1-2, p. 208-218, jul. 2016.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A Química Inorgânica na terapia do câncer. **CADERNOSTEMÁTICOS DE QUÍMICA NOVA NA ESCOLA**. n. 6, 2005.

FOYE, W. O. **Foye's principles of medicinal chemistry**. Lippincott Williams & Wilkins, p. 1217-1218, 2008.

FUERTES, M.; CASTILLA, J.; ALONSO, C.; PÉREZ, J. Cisplatin Biochemical Mechanism of Action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 257-266, 1 fev. 2003.

GHOSH, S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102925, jul. 2019.

HERVAULT, A.; THANH, N. T. K. Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer. **Nanoscale**, v. 6, n. 20, p. 11553-11573, 2014.

INCA. **O que é câncer?** Disponível em: < <https://tinyurl.com/v9ks9ue9> >. Acesso em: 18 abr. 2021.

KARAKAS, Y.; LACIN, S.; YALCIN, S. Recent advances in the management of pancreatic adenocarcinoma. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 1, p. 51-62, 13 nov. 2017.

KARTALOU, M.; SAMSON, L. D.; ESSIGMANN, J. M. Cisplatin Adducts Inhibit 1, N6-Ethenoadenine Repair by Interacting with the Human 3-Methyladenine DNA Glycosylase. **Biochemistry**, v. 39, n. 27, p. 8032-8038, jul. 2000.

KHALAILA, I.; BERGAMO, A.; BUSSY, F.; SAVA, G.; DYSON, P. J. The role of cisplatin and NAMI-A plasma-protein interactions in relation to combination therapy. **International Journal of Oncology** 261-8, jul. 2006.

KISHIMOTO, T.; YOSHIKAWA, Y.; YOSHIKAWA, K.; KOMEDA, S. Different Effects of Cisplatin and Transplatin on the Higher-Order Structure of DNA and Gene Expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 34, 19 dez. 2019.

LIBBS. **Bula do medicamento FAULDCARBO®**. Disponível em: <<https://tinyurl.com/nkymb4mk>>. Acesso em: 07 de abril de 2021.

MACHOVER, D.; DIAZ-RUBIO, E.; GRAMONT, A.; SCHILF, A.; GASTIABURU, J. J.; BRIENZA, S.; ITZHAKI, M.; METZGER, G.; N'DAW, D.; VIGNOUD, J. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. **Annals of Oncology**, v. 7, n. 1, p. 95-98, jan. 1996.

MCCLAY, E. F.; HOWELL, S. B. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. **Gynecologic oncology**, v. 36, n. 1, p. 1-6, 1990.

MUNSTER, M.; GOTLIB, K.; SCHNEIDERMAN, R.; PORAT, Y.; VOLOSHIN, T.; DAVIDI, S.; SHTEINGAUZ, A.; KAYNAN, N.; ZEEVI, E.; GILADI, M. Effects of tumor treating fields (TTFields; 150 kHz) and cisplatin or pemetrexed combination therapy on mesothelioma cells in vitro and in vivo. **Annals Of Oncology**, v. 30, p. 751-751, out. 2019.

ONCOGUIA. **Tratamentos do Câncer**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

RAUDASCHL, G.; LIPPERT, B.; HOESCHELE, J. D.; HOWARD-LOCK, H. E.; LOCK, C. J. L.; PILON, P. Adduct formation of cis-(NH₃)₂PtX₂ (X=Cl⁻, I⁻) with formamides and the crystal structures of cis-(NH₃)₂PtCl₂·(CH₃)₂NCHO. Application for the purification of the antitumor agent cisplatin. *Inorganica Chimica Acta*, v. 106, n. 3, p. 141-149, mar. 1985.

SANOFI. **Bula do medicamento ELOXATIN®**. Disponível em: <<https://tinyurl.com/5c5u9vsz>>. Acesso em: 07 de abril 2021.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016.

XI, Z.; GUO, W.; TIAN, C.; WANG, F.; LIU, Y. Copper binding modulates the platination of human copper chaperone Atox1 by antitumor trans-platinum complexes. **Metallicomics**, v. 6, n. 3, p. 491-497, 2014.

CELULOSE BACTERIANA: BIOPOLÍMEROS MODIFICADO POR ÓXIDO DE METAL APLICADOS EM PROCESSOS ADSORTIVOS DE AMBIENTES CONTAMINADOS

Thaís Jeruzza Maciel Póvoas Souto⁴

Alex Souza Moraes⁵

Otávio Pereira dos Santos Junior⁶

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, surge uma grande preocupação por parte de pesquisadores, que se dedicam à pesquisa de novos materiais capazes de se apresentarem como tecnologias viáveis para a remediação de contaminantes. Tendo em vista a poluição ambiental causada pela contaminação de íons metálicos potencialmente tóxicos presentes nos rios e lagos, originados principalmente por efluentes industriais, é um dos problemas mundiais a serem resolvidos. Alguns metais pesados caracterizam-se, em certas concentrações, como constituintes naturais do ambiente, dessa forma, contaminações que envolvam esses metais alteram os níveis de concentrações acima do permitido pela legislação vigente impactando direta e negativamente a fauna e a flora nos ambientes marinhos e/ou de água doce (JAISHANKAR *et al.*, 2014). Estes contaminantes inorgânicos são originados de atividades antrópicas (aplicações industriais, domésticas, agrícolas, médicas e tecnológicas) que, inevitavelmente, aumentam os níveis de diversos íons metálicos em corpos hídricos (ABOUHEND E EL-MOSELHY, 2015; KARBASSI *et al.*, 2018).

Deste modo, a utilização de materiais adsorventes de metais pesados é considerada um processo promissor e eficaz, já que são empregados alguns materiais naturais renováveis e propensos à modificação química para uma melhor adsorção (WANG *et al.*, 2017).

⁴ Doutoranda em Química (UFRPE). CV: <http://lattes.cnpq.br/4148684025358130>

⁵ Doutorado em Geociências (UFPE). Professor Adjunto (UFRPE).
CV: <http://lattes.cnpq.br/0440163845324480>

⁶ Doutorado em Tecnologias Energéticas e Nucleares (UFPE). Professor (IFPE).
CV: <http://lattes.cnpq.br/2003626912937190>

A celulose é um biopolímero que apresenta em sua composição moléculas de glicose unidas por ligações glicosídicas (LIMA *et al.*, 2015). Produzida por diversas fontes naturais. Este polímero é um dos principais componentes encontrado nas paredes celulares das plantas, juntamente com outras substâncias como lignina, hemicelulose e pectina. Outra fonte capaz de produzir esta mesma estrutura química com elevada pureza são as bactérias, uma alternativa que tem despertado a atenção de muitos pesquisadores (CACICEDO *et al.*, 2016).

A celulose bacteriana (CB) é constituído por unidades monoméricas de β -D-glicopirranose denominadas de celobioses, que são convertidas em celulose polimérica, através da junção de unidades de glicose por ligações $\beta(1\rightarrow4)$ glicosídica, gerando cadeias lineares não ramificadas, que se mantem ligadas através de forças de van der Waals e de ligações de hidrogênio (SANTOS *et al.*, 2015; CREDOU *et al.*, 2014).

A CB possui enorme potencial para ser utilizada como um novo adsorvente para separação eficaz de metais pesados, devido a suas propriedades de alta capacidade de retenção de água, rede de fibras finas e alta resistência à tração mecânica, elevada pureza, flexibilidade, elasticidade, ausência de toxicidade e biocompatibilidade (FENG *et al.*, 2013). No entanto, a CB pura não é adequada para adsorção de uma enorme variedade de íons metálicos em consequência da menor capacidade de adsorção e seletividade em alguns casos. Dessa forma, a estratégia sintética de modificação de matrizes celulósicas, as quais possibilitam a inclusão de novos grupos funcionais capazes de melhorar a atividade de adsorção, tornou-se promissora e caracteriza-se como uma linha de pesquisa amplamente estudada (LU *et al.*, 2011).

DESENVOLVIMENTO

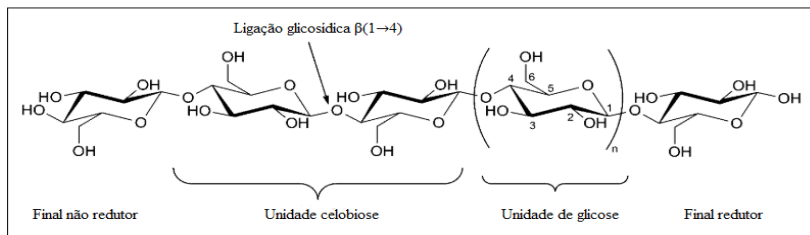
O primeiro relato sobre a formação da celulose bacteriana (CB) ocorreu em 1886 pelo pesquisador Adrian Brown que descreveu a formação de uma película gelatinosa na superfície de um processo de fermentação acética (YAMADA *et al.*, 2013). A análise desse material revelou que a celulose formada era produzida pela bactéria *Acetobacter xylinum*, no qual teve sua nomenclatura confirmada no encontro da comissão judicial do ICSB, em 29 de março de 1973, reclassificada atualmente como *Gluconacetobacter Xylinus*, com base na filogenia

da sequência rRNA 16S e nas características fenotípicas, ecológicas e quimio-taxinômicas (YAMADA *et al.*, 2013). Em 1931, Hibbert e Barsha analisaram a composição química e as propriedades estruturais da CB e descobriram que a CB era idêntica a celulose de origem vegetal na fórmula molecular, embora tivesse propriedades únicas em comparação a celulose vegetal (UL-ISLAM *et al.*, 2019). Uma vez que suas propriedades foram examinadas, ela ganhou atenção crescente e vem sendo bastante exploradas nas últimas década pela comunidade científica (CACICEDO *et al.*, 2016).

A CB é um polímero formado por cadeias poliméricas lineares de monômeros de celobiose, onde são constituídas por duas moléculas de glicose unidas por ligações glicosídicas do tipo $\beta(1\rightarrow4)$, o qual as microfibrilas de celulose, que são moléculas longas e rígidas, se formam por ligações de hidrogênio, responsáveis pela rigidez da cadeia e pela formação de fibras retas e estáveis que elevam a resistência mecânica e fazem com que a celulose seja insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos (EYLEY *et al.*, 2014; WURZBURG, 1989; KLEMM *et al.*, 2005). Isto acontece quando os átomos de oxigênio e hidrogênio estão envolvidos na formação e ligações de hidrogênio inter e intramoleculares, sendo responsáveis pela formação de fibras celulósicas (FENG *et al.*, 2013). As ligações de hidrogênio inter e intramoleculares mantêm as cadeias de celulose próximas, fazendo com que as fibras da celulose bacteriana possuam uma baixa solubilidade e alta retenção de água, além de maior resistência à tração, elevada pureza, flexibilidade, elasticidade, ausência de toxicidade, biocompatibilidade e elevados grau de polimerização e de índice de cristalinidade (ESA *et al.*, 2014).

Por apresentar essa estrutura, a celulose é capaz de produzir derivados celulósicos a partir de reações que ocorrem nas hidroxilas livres, nos carbonos 2, 3 e 6 (Figura 1) (WURZBURG, 1989). Essas modificações dão à celulose outras funcionalidades, com propriedades diferentes da celulose original (KLEMM *et al.*, 2005).

Figura 1. Representação da estrutura química da celulose.



Fonte: Adaptada de Eyley *et al.*, 2014.

Dessa forma, acredita-se que a celulose bacteriana se enquadra como um biopolímero bastante promissor, tornando-se um dos biomateriais mais próspero da atualidade, obtido através de rotas biosintéticas por meio de bactérias de alguns gêneros como: *Gluconacetobacter*, *rhizobium*, *Sarcina*, *Agrobacterium* e *Alcaligenes*, que produzem um polímero linear de celulose fortemente associada pelas ligações de hidrogênio que são responsáveis pela formação de fibras de celulose (DONINI *et al.*, 2010). A diferença significativa entre elas é a capacidade de massa de celulose produzida em cultura. Dessa forma, as bactérias do gênero *Gluconacetobacter* são as que vêm sendo destacadas por pesquisadores devido a sua capacidade de sintetizar celulose em quantidades comerciais (KUO *et al.*, 2016).

Devido a estas propriedades peculiares, as aplicações mais comuns da CB são a biomedicina, indústria alimentar, farmacologia, cosmética, eletrônica e têxtil. Segundo Shi *et al.* (2014), buscam-se aplicações de novos materiais à base de CB para aplicações em nanotecnologia, biotecnologia, imobilização, adsorção, catálise e engenharia, no qual são desenvolvidos, hidrogéis, membranas, compósitos, nanofibras, nanocristais e outros diversos produtos ou tecnologias envolvendo a CB.

Devido ao avanço tecnológico muitas pesquisas científicas têm se concentrado no desenvolvimento da engenharia ideal para a produção de produtos baseados em CB. Porém, por possuir uma natureza porosa devido à distribuição das fibras em sua composição, faz com que seja possível a adição de diversos materiais na matriz celulósica. Assim, os compósitos são constituídos por dois materiais distintos, a matriz e o material de reforço, onde a matriz atua como

suporte ao material de reforço, proporcionando assim propriedades físico-químicas e biológicas ainda mais significativas ao biopolímero (STUMPF *et al.*, 2016).

As modificações de CB podem ser obtidas com base no tipo de técnica. Estudos têm mostrado que vários compostos foram adicionados com sucesso a CB por meio de modificações *in situ*, quando a inserção ocorre durante o cultivo da bactéria, o composto é difundido do meio de cultura para as fibras. Por outro lado, o método *ex situ* consiste na adição do composto após a formação da CB purificada (ESA *et al.*, 2014; STUMPF *et al.*, 2016).

O método *ex situ* pode ocorrer por processos químicos ou físicos. O elevado número de grupos funcionais hidroxila presentes na cadeia polimérica permite uma ampla variedade de modificações químicas por reações de esterificação, eterificação, halogenação, oxidação, tratamento químico e silição (KARDAM *et al.*, 2014; BATMAZ *et al.*, 2014). Por outro lado, as modificações químicas incluem processos de recobrimento e adsorção (SHAH *et al.*, 2013; STUMPF *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2018).

O processo de adsorção é um método de tratamento de águas residuais que tem se destacado, por apresentar uma remoção efetiva de compostos orgânicos e inorgânicos. Por sua vez, é uma técnica que se refere a um processo onde algumas das espécies químicas da fase fluida (adsorvato) aderem à superfície da fase sólida de um material (adsorvente), que também pode se classificar de acordo com o tipo de adsorção, sendo eles, física (fisissorção) ou química (quimissorção) (GUPTA, 2009).

De acordo com Miyashiro *et al.* (2017), a adsorção física (fisissorção) é caracterizada pelas interações de van der Waals, pelas ligações de hidrogênio e pelas interações de dipolo-dipolo induzida, no qual ocorre a adição de uma monocamada do composto que se sobrepõe a superfície do adsorvente, sendo um fenômeno reversível, uma relação de forças intermoleculares e atração fraca entre a superfície do material e o adsorvato. Os autores também ressaltam que a adsorção química (quimissorção) é caracterizada pelas interações covalentes ou iônicas, sendo um processo irreversível, por ser difícil remover espécies quimicamente absorvidas.

Os produtos à base de celulose podem ser usados em diversas tecnologias de separação, a saber, na área comercial, alimentos e bebidas, produtos farma-

cêuticos, pesquisas científicas, tratamentos de águas residuais e entre outros. Os nanocristais de celulose são conhecidos por serem altamente eletronegativos; portanto, possuem afinidade muito baixa para remover alguns contaminantes, como sólidos em suspensão. A modificação da superfície é uma maneira alternativa de melhoria e converte parcialmente a superfície da celulose em íons carregados positivamente. Muitos pesquisadores modificaram a superfície da celulose para obter uma maior capacidade de adsorção para vários contaminantes (HOKKANEN *et al.*, 2016).

MATERIAL POLIMÉRICO MODIFICADO POR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS METÁLICOS

Alguns óxidos metálicos são considerados catalisadores sólidos importantes, e sua propriedade catalítica é ainda mais aprimorada quando os materiais são reduzidos a escalas nanométricas. Quando espaços vazios ou poros são introduzidos em sua estrutura para aumentar sua área de superfície, as nanopartículas de óxido de metal se tornam mais benéficas (OYEWOW *et al.*, 2020). No entanto, esta propriedade depende dos métodos de síntese, número atômico do metal, efeitos de interação ou coordenação, exposição, mecanismo de ação, genotoxicidade, oxidação e entre outros. Em geral, óxidos como TiO_2 , Fe_2O_3 , Mn_2O_3 e ZnO podem ser categorizados como minimamente tóxicos, enquanto óxidos como CdO , PbO , CoO e V_2O_5 são caracterizados como muito tóxicos (HUANG *et al.*, 2010). O entendimento da citotoxicidade dos óxidos metálicos é um tanto complicado devido ao fato de que durante sua síntese, é difícil obter nanopartículas do mesmo tamanho e morfologia.

Em alguns casos, os óxidos de metal podem ser funcionalizados pela ligação de alguns grupos que podem melhorar sua hidrofiliabilidade ou hidrofobicidade. Por exemplo, a ligação de ligantes baseada em amino ou íons de amônio de cadeia longa, melhoraria a hidrofiliabilidade e dispensabilidade das nanopartículas. Por outro lado, alguns ligantes, como grupos de ácido carboxílico ligados às nanopartículas, também podem criar superfícies de carboxilato carregadas negativamente por desprotonação (MA *et al.*, 2012). Além disso, eles possuem a capacidade de formar ligações fortes, permitindo assim a adsorção multifun-

cional da superfície que melhora sua estabilidade e evita a fácil dessorção em solução, portanto, adequados para tratamento de água.

A celulose bacteriana modificada por óxido de metal pode incorporar nanopartículas inorgânicas em materiais naturais para alcançar aplicações multifuncionais. A síntese dos nanocompósitos deve ser realizada com cautela, de modo a garantir que as nanopartículas de óxido metálico fiquem bem dispersas dentro das matrizes de celulose de forma a evitar agregação. A celulose é um material polimérico natural com grupos OH estendidos que pode ser modificada com outros grupos funcionais para melhorar suas propriedades. Os nanocompósitos modificados por dióxido de metal podem ser preparados em meio aquoso. No compósito, o componente de nanopartículas de óxidos metálicos fornece a área de superfície eficaz para fotocatalise e outras reações, enquanto o componente de nanocelulose exhibe propriedades interessantes, como biodegradabilidade, biocompatibilidade, não toxicidade, capacidade de adsorção de íons, alta resistência térmica, sensibilidade e estabilidade (ALI *et al.*, 2016).

Existem diferentes métodos para a preparação de nanocompósitos de óxido de metal e celulose, que incluem os métodos hidrotérmico ou químico úmido, solvotérmico, fiação úmida, sol-gel, co-precipitação e métodos de síntese por microondas (RAMESH *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2013; FU *et al.*, 2015). O método sol-gel envolve o uso de polímeros polares e hidrofílicos, como o álcool polivinílico, na síntese de nanocompósitos orgânicos-inorgânicos. Este método oferece vantagens como biocompatibilidade, facilidade de processamento e alta capacidade de expansão com água. Ramesh *et al.*, (2018) relataram um método sol-gel de preparação de nanocompósitos de celulose-PVA-TiO₂. Solução contendo celulose/ LiCl/ *N,N*-dimetilacetamida foi aquecida e agitada, em seguida tetraetilenglicol e PVA foram adicionados ao sol-gel de celulose. O tetraisopropóxido de titânio foi finalmente introduzido e toda a solução aquecida por 10 h a 95°C. A solução foi lavada com etanol e seca em estufa para obter o composto. Martins *et al.* (2013), preparou nanocompósitos de NFC/ ZnO tratando a celulose nanofibrilada com solução de poli cloreto de dialildimetilamônio e posteriormente incorporando a solução de nanopartículas de ZnO.

Nanocompósitos híbridos inorgânicos-orgânicos são uma nova classe de nanomateriais funcionais que apresentam propriedades ópticas, térmicas e mecâ-

nicas aprimoradas. Isso é atribuído ao efeito sinérgico resultante das interações físicas ou químicas entre os componentes inorgânicos e orgânicos. A celulose nano fibrilada com nanopartículas inorgânicas (por exemplo, ZnO) oferece propriedades como alta proporção de aspecto, resistência à tração e módulo. A incorporação de óxidos metálicos ou materiais inorgânicos na celulose é uma forma interessante de melhorar as propriedades dos materiais e pode atuar como uma plataforma na purificação da água. Nanocompósitos modificados apresentam novas funções ópticas, mecânicas e térmicas, que emanam dos efeitos híbridos orgânicos e inorgânicos (MAHADEVA, 2011). Diferentes nanocompósitos de óxidos de metal-celulose variando de óxido de ferro-celulose, ZnO-celulose e TiO₂-celulose foram preparados e usados na fotodegradação de componentes de corantes em água. Foi relatado que a celulose com óxido de ferro incorporado, aplicada na remoção de íons arsênio de soluções aquosas, pode envolver troca iônica ou quelação (GUO *et al.*, 2009).

A fabricação de absorventes de nanocompósitos modificados para serem usados no tratamento de água minimiza os riscos potenciais associados às nanopartículas de óxido metálico (GUO *et al.*, 2007). Além disso, as propriedades dos sorventes são aumentadas porque as nanopartículas são dispersas por todas as matrizes sem agregação. Os grupos funcionais na celulose ou suas formas modificadas também contribuem para a formação de complexos com os íons metálicos nas águas residuais. Como sistema multifuncional de purificação de água, os nano-híbridos estão atraindo muito interesse e suas propriedades dependentes de tamanho são distintas em seu comportamento em relação à fotocatalise e purificação de água (KRIVOSHAPKIN *et al.*, 2019). As nanopartículas de TiO₂, ZnO e Fe₂O₃ são de baixo custo e são as nanopartículas mais exploradas na formação de compósitos com materiais celulósicos. São altamente fotossensíveis, de grande eficiência quântica, alto poder de absorção, relativamente atóxicos. Devido à sua natureza porosa e alta área de seção transversal de superfície, eles absorvem facilmente a radiação ultravioleta ou visível e na nanomatriz reduzem a recombinação elétron-buraco com efeito resultante de alta fotocatalise (KRIVOSHAPKIN *et al.*, 2019).

Os nanocompósitos são de grande vantagem na fotocatalise e purificação de água do que os óxidos de metal puro. Usar as nanopartículas de óxidos de metal puro pode resultar em sua liberação na água, incapacidade de coletar as

nanopartículas e também pode liberar materiais perigosos para o meio ambiente (OYEWO *et al.*,2020). Portanto, a alta área de superfície das nanopartículas incorporadas na matriz de celulose confere a ela uma natureza estável e capacidade de retenção que evita lixiviação ou contaminação. Diferentes materiais de celulose podem não ser ideais para materiais compostos para servir na purificação de água, pois alguns podem ser caros, incapazes de reter as nanopartículas, não biocompatíveis e difíceis de reciclar. Portanto, é necessário entender a natureza do material de celulose e o comportamento das nanopartículas em suas matrizes para fotocatalise.

CONSIDERAÇÕES

A celulose bacteriana pura apresenta características como biocompatibilidade, atóxica, biodegradável, além de constituir uma rede tridimensional nanométrica, alta cristalinidade e resistência mecânica, possuindo propriedade aplicáveis à produção de nanocompósitos inovadores. Enquanto que a celulose bacteriana modificada, além dessas características, mostrou ser uma excelente matriz de adsorção, e por ser modificada por íons metálicos possui mais sítios ativos que permitem a interação com poluentes ambientais inorgânicos. Tal produto biopolimérico capaz de adsorver metais pesados, mostrou ser uma solução promissora, pois possui fibras em escala nanométrica em comparação à escala micrométricas da celulose vegetal, sendo considerado como um método eficiente da remediação de impactos ambientais.

REFERÊNCIAS

JAISHANKAR, M.; TSETEN, T.; ANBALAGAN, N.; MATHEW, B.B.; BEEREGOWDA, K.N. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. **Interdisciplinary Toxicology**, v.7, n. 2, p. 60-72, jun. 2014.

ABOUHEND, A.S.; EL-MOSELHY, K.M. Spatial and Seasonal Variations of Heavy Metals in Water and Sediments at the Northern Red Sea Coast. **American Journal of Water Resources**, v.3, n. 3, p. 73-85, abr. 2015.

KARBASSI, A.R.; TAJZIEHCHI, S.; KHOSHGHALB, H. Speciation of heavy metals in coastal water of Qeshm Island in the Persian Gulf. **Global Journal of Environmental Science and Management**, v.4, n. 1, p. 91-98, jan. 2018.

WANG, F.; PAN, Y.; CAI, P.; GUO, T.; XIAO, H. Single and binary adsorption of heavy metal ions from aqueous solutions using sugarcane cellulose-based adsorbent. **Bioresource Technology**, v.241, n. 2, p. 482-490, Out. 2017.

LIMA, L.R.; SANTOS, D.B.; SANTOS, M. V.; BARUD, H.S.; HENRIQUE, M.A.; PASQUINI, D.; PECORARO, E.; RIBEIRO, S.J.L. Cellulose Nanocrystals From Bacterial Cellulose. **Química Nova**, v.38, n. 9, p. 1140-1147, 2015.

CACICEDO, M.L.; CASTRO, M.C.; SERVETAS, I.; BOSNEA, L.; BOURA, K.; TSAFRAKIDOU, P.; DIMA, A.; TERPOU, A.; KOUTINAS, A.; CASTRO, G.R. Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications. **Bioresource Technology**, v.213, p. 172-180, fev. 2016.

SANTOS, S.M.; CARBAJO, J.M.; QUINTANA, E.; IBARRA, D.; GOMEZ, N.; LADERO, M.; EUGENIO, M.E.; VILLAR, J.C. Characterization of purified bacterial cellulose focused on its use on paper restoration. **Carbohydrate Polymers**, v.116, p. 173-181, fev. 2015.

CREDOU, J.; BERTHELOT, T. Cellulose: From biocompatible to bioactive material. **Journal of Materials Chemistry B**, v.2, n. 30, p. 4767-4788, mai. 2014.

FENG, Q.M.; FENG, B.; LU, Y.P. Influence of copper ions and calcium ions on adsorption of CMC on chlorite. **Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)**, v.23, n. 1, p. 237-242, jan. 2013.

LU, M.; GUAN, X.H.; WEI, D.Z. Removing Cd²⁺ by Composite Adsorbent Nano-Fe₃O₄/Bacterial Cellulose. **Chemical Research in Chinese Universities**, v.27, n. 6, p. 1031-1034, nov. 2011.

YAMADA, Y.; YUKPHAN, P.; VU, H.T.L.L.; MURAMATSU, Y.; OCHAIKUL, D.; TANA SUPAWAT, S.; NAKAGAWA, Y. Description of *Komagataeibacter* with proposals of new combinations (Acetobacteraceae). **Gen. Microbiol**, v.58, n. 5, p. 397-404, 2012.

UL-ISLAM M.; KHAN S.; ULLAH M. W.; PARK, J. K. Comparative study of plant and bacterial cellulose pellicles regenerated from dissolved states. **Int. J. Biol. Macromol**, v.137, p. 247-252, jun. 2019.

EYLEY, S.; THIELEMANS, W. Surface modification of cellulose nanocrystals. **Nanoscale**, v.6, p. 7764-7779, jun. 2014.

WURZBURG, O. B. Converted starches. In: Wurzburg, O. B. Modified starches: Properties and uses. Boca Raton, FL: CRC Press. **British Polymer Journal**, v.21, n. 1, p. 87-88, 1989.

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H.P.; BOHN, A. Cellulose: Fascinating bio-polymer and sustainable raw material. **Angewandte Chemie - International Edition**, v.44, n. 22, p. 3358-3393, jun. 2005.

ESA, F.; TASIRIN, S.M.; RAHMAN, N.A. Overview of Bacterial Cellulose Production and Application. **Agriculture and Agricultural Science Procedia**, v.2, p. 113-119, nov. 2014.

DONINI, Í.A.N.; SALVI, D.T.B. DE; FUKUMOTO, F.K.; LUSTRI, W.R.; BARUD, H.S.; MARCHETTO, R.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S.J.L. Biossíntese e recentes avanços na produção de celulose bacteriana. **Ecletica Química**, v.35, n. 64, p. 165-178, nov. 2010.

KUO, C.H.; CHEN, J.H.; LIOU, B.K.; LEE, C.K. Utilization of acetate buffer to improve bacterial cellulose production by *Gluconacetobacter xylinus*. **Food Hydrocolloids**, v.53, n. 6, p. 98-103, nov. 2016.

SHI, Z.; ZHANG, Y.; PHILLIPS, G. O.; YANG, G. Utilization of bacterial cellulose in food. **Food Hydrocolloids**, v.35, p. 539-545, nov. 2014.

STUMPF, T.R.; YANG, X.; ZHANG, J.; CAO, X. In situ and ex situ modifications of bacterial cellulose for applications in tissue engineering. **Materials Science & Engineering**, v.82, n. 6, p. 372-383, jan. 2018.

SHAH, N.; UL-ISLAM, M.; KHATTAK, W.A.; PARK, J.K. Overview of bacterial cellulose composites: A multipurpose advanced material. **Carbohydrate Polymers**, v.98, n. 2, p. 1585-1598, nov. 2013.

LI, J.; CHA, R.; MOU, K.; ZHAO, X.; LONG, K.; LUO, H. Nanocellulose-Based Antibacterial Materials. **Advanced Healthcare Materials**, v.7, n. 20, p. 1-6, jun. 2018.

GUPTA, V.K.; SUHAS. Application of low-cost adsorbents for dye removal - A review. **Journal of Environmental Management**, v.90, n. 8, p. 2313-2342, nov. 2009.

MIYASHIRO, C.S.; BONASSA, G.; SCHNEIDER, L.T.; PARISOTTO, E.I.B.; ALVES, H.J.; TELEKEN, J.G. Evaluation of different adsorbents for acidity reduction in residual oils. **Environmental Technology (United Kingdom)**, v.40, n. 11, p. 1438-1454, jan. 2018.

HOKKANEN S.; BHATNAGAR, A.; SILLANPÄÄ, M. A review on modification methods to cellulose-based adsorbents to improve adsorption capacity. **Water Research**, v.91, p. 156-173, mar. 2016.

Y.-W. HUANG, C.-H. WU, R.S. Aronstam Toxicity of transition metal oxide nanoparticles: recent insights from in vitro studies. **Materials (Basel)**, v.3, n. 10, p. 4842-4859, nov. 2010.

MA M.-G.; ZHU J.-F.; LI S.-M.; JIA N.; SUN R.-C. Nanocomposites of cellulose/iron oxide: Influence of synthesis conditions on their morphological behavior and thermal stability **Materials Science and Engineering: C**, v.32, n. 6, p. 1511-1517, ago. 2012.

OYEWO O. A.; ELEMKE E. E.; ONWUDIWE D. C.; ONYANGO M. S. Metal oxide-cellulose nanocomposites for the removal of toxic metals and dyes from wastewater. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.164, n. 6, p. 2477-2496, dez. 2020.

ALI. A.; AMBREEN S.; MAQBOOL Q.; NAZ S.; SHAMS M.F.; AHMAD M.; PHULL A.R.; ZIA M. Zinc impregnated cellulose nanocomposites: synthesis, characterization and applications. **J. Phys. Chem. Solids**, v.98, p. 174-182, nov. 2016.

RAMESH S.; KIM H.S.; KIM J.H. Cellulose–polyvinyl alcohol–nano-TiO₂ hybrid nanocomposite: thermal, optical, and antimicrobial properties against pathogenic bacteria. **Polym. - Plast. Technol. Eng.**, v.57, p. 669-681, ago. 2017.

S.-M. LI, Y.-Y. DONG, M.-G. MA, L.-H. FU, R.-C. SUN, F. XU. Hydrothermal synthesis, characterization, and bactericidal activities of hybrid from cellulose and TiO₂ **Carbohydr. Polym.**, v.96, p. 15-20, jul. 2013.

FU F.; LI L.; LIU L.; CAI J.; ZHANG Y.; ZHOU J.; ZHANG L. Construction of cellulose based ZnO nanocomposite films with antibacterial properties through one-step coagulation. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, v.7, n. 4, p. 2597-2606, jan. 2015.

MARTINS N.C.T.; FREIRE C.S.R.; NETO C.P.; SILVESTRE A.J.D.; CAUSIO J.; BALDI G.; SADOCCO P.; TRINDADE T. Antibacterial paper based on composite coatings of nanofibrillated cellulose and ZnO. **Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.**, v.417, p. 111-119, jan. 2013.

MAHADEVA S.K.; KIM J. Hybrid nanocomposite based on cellulose and tin oxide: growth, structure, tensile and electrical characteristics. **Sci. Technol. Adv. Mater.**, 12 (2011). v.12, n. 5, p. 1-8, jan. 2011.

GUO Y.; ZHOU J.; SONG Y.; ZHANG L. An efficient and environmentally friendly method for the synthesis of cellulose carbamate by microwave heating. **Macromol. Rapid Commun.**, v.30, n. 1, p. 1504-1508, set. 2009.

GUO X.; DU Y.; CHEN F.; PARK H.-S.; XIE Y. Mechanism of removal of arsenic by bead cellulose loaded with iron oxyhydroxide (-FeOOH): EXAFS study. **J. Colloid Interface Sci.**, v.314, n. 2, p. 427-433, jun. 2007.

KRIVOSHAPKIN P.V.; IVANETS A.I.; TORLOPOV M.A.; MIKHAYLOV V.I.; SRIVASTAVA V.; SILLANPÄÄ M.; PROZOROVICH V.G.; KOUZNETSOVA T.F.; KOSHEVAYA E.D.; KRIVOSHAPKINA E.F. Nanochitin/manganese oxide-biodegradable hybrid sorbent for heavy metal ions. **Carbohydr. Polym.**, v.210, p. 135-143, jun. 2019.

KARDAM, A., RAJ, K., SRIVASTAVA, S., SRIVASTAVA, M.M. Nanocellulose fibers for biosorption of cadmium, nickel, and lead ions from aqueous solution. **Clean Technol. Environ. Policy**, v.16, n. 2, p. 385-393, mai. 2014.

BATMAZ, R., MOHAMMED, N., ZAMAN, M., MINHAS, G., BERRY, R., TAM, K. Cellulose nanocrystals as promising adsorbents for the removal of cationic dyes. **Cellulose** 2014, v.21, n. 3, p. 1655-1665, jan. 2014.

COMPLEXOS DE RUTÊNIO: POTENCIALIDADE COMO FÁRMACOS

Carlos Daniel Silva da Silva⁷

Danilo Kleber Santos Sales⁸

Denise Santos de Sá⁹

INTRODUÇÃO

A Química Inorgânica tem se constituído uma área cada vez mais influente na síntese de fármacos e na geração de espécies de relevância biológica (BASSO *et al.*, 2010; ORLOWSKA *et al.*, 2018; PLAYFAIR, 1851; SOUSA *et al.*, 2016). Um dos aspectos relevantes para isso é que compostos de coordenação podem apresentar diversidade em propriedades como: i) metais apresentam variabilidade do estado de oxidação e da quantidade de ligações formadas com os ligantes; ii) átomo dos ligantes podem também mudar de estado de oxidação, inclusive simultaneamente com o centro metálico; iii) ligantes podem mudar relativamente de posição, gerando isômeros *cis-trans*, *fac-mer* e, em alguns casos, combinações entre esses tipos de isomeria, além dos isômeros ópticos (BASOLO, 1967; SHRIVER; ATKINS, 2003).

Um exemplo de complexo que ilustra a importância expressiva desta área em sistemas biológicos é a cisplatina (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), um agente citotóxico. Em virtude de sua geometria e das posições relativas dos átomos de cloro, estes são substituídos pela guanina, base nitrogenada do DNA, inviabilizando a replicação do DNA. Desse modo, a cisplatina apresentou resultados exitosos na supressão de tumores de modo que seu uso foi aprovado para a terapia de diferentes tipos de cânceres pelas agências reguladoras (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2014).

Em contrapartida, a atuação da cisplatina não é seletiva às células tumorais, sendo citotóxicas às células sadias. Como consequência, os pacientes apresentam efeitos adversos intensos. Além disso, são relatados casos de resistência ao tratamento, de modo que a eficiência do tratamento é diminuída (ASTOLFI *et al.*, 2013; RANGANATH; EINHORN; ALBANY, 2015). Desse modo tem

⁷ Doutor em Química Inorgânica (UFC). Professor (IFBA).

CV: <http://lattes.cnpq.br/0420641186921965>

⁸ Mestre em Química Inorgânica (UFBA). CV: <http://lattes.cnpq.br/4778448870234286>

⁹ Doutora em Química Inorgânica (UFC). Professora (IFBA).

CV: <http://lattes.cnpq.br/0803340884883658>

se buscado a obtenção de novos compostos de coordenação que possam atuar como quimioterápico com efeitos colaterais atenuados, dentre os quais estão complexos que contêm Ru(II) ou Ru(III) como centro metálico, NAMI-A ((H₂im)[*trans*-RuCl₄(DMSO-S)(Him)], Him = imidazol), KP1019 ((H₂ind)[*trans*-RuCl₄(Hind)₂], Hind = 1H-indazol), KP1339 (Na[*trans*-RuCl₄(Hind)₂]) e TLD1433 (*rac*-[Ru(dmb)₂(IP-3T)]Cl₂, dmb = 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina, IP-3T = imidazo[4,5-f] [1,10]fenantrolina (IP) ligado a 3 unidades de tiofeno (3T)), os quais estão em testes clínicos (BYTZEK *et al.*, 2016; HARTINGER *et al.*, 2006; KEPPLER; BERGER; HEIMT, 1990; MONRO *et al.*, 2019).

Outros exemplos que demonstram a relevância da Química Inorgânica de Coordenação são ilustrados também: a) no fato de que a concentração mínima do complexo *cis*-[RuCl(5-ain)(bpy)₂]⁺ (bpy = 2,2'-bipiridina, 5-ain = 5-azaindol) para haver vasodilatação de 50% de anéis de aorta de ratos (IC₅₀) é menor que do BAY 41-2272, um agente bastante eficiente neste segmento (SÁ *et al.*, 2015); b) os grupos indazólicos coordenados ao Ru(II) nos complexos *cis*-[Ru(L)(Hind)(bpy)₂]ⁿ⁺ (L = Cl ou Hind e n = 1 ou 2) conferem atividade anticâncer aos complexos, ao passo que o precursor e o ligante não apresentaram citotoxicidade frente a células tumorais. Além disso, o aumento de grupos indazólicos coordenados aumenta essa atividade anticarcinogênica. Cabe ainda acrescentar que estes complexos foram seletivos às linhagens de células tumorais, não apresentando citotoxicidade frente a células saudáveis (SALES *et al.*, 2021). Estes e mais exemplos podem ser vistos no Quadro 1.

Quadro 1. Alterações de desempenho de espécies biologicamente ativas quando coordenadas.

Ligante(s)	Complexo(s)	Melhoria nas atividades
Indazol azaindóis	<i>cis</i> -[RuCl(L)(bpy) ₂] ⁺	Vasodilatadora (SÁ <i>et al.</i> , 2015)
Isoniazida	[Fe(CN) ₅ (L)] ³⁻	Diminuição do efeito colateral de hepatotoxicidade no tratamento da tuberculose (ABBADI <i>et al.</i> , 2018)
Tiossemicarbazonas	[Mn(L ⁻) ₂]	Antitumoral, antibacteriano e antiparasitário (OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2014)
1H-indazol	<i>cis</i> -[RuCl(L)(bpy) ₂] ⁺ <i>cis</i> -[Ru(L) ₂ (bpy) ₂] ²⁺	Anticâncer: mais efetiva com o aumento da quantidade de 1H-indazol coordenado; ligante sem atividade (SALES <i>et al.</i> , 2021).

Fonte: autoria própria.

A diferença nos estados de oxidação do centro metálico pode ser crucial para o modo de atuação biológica, pois interfere tanto na força da ligação M – L (que repercute na liberação controlada de fármacos, por exemplo), quanto no potencial redox (que pode ser adequado para gerar ou reagir com espécies relevantes, como as reativas de oxigênio e/ou de oxigênio e nitrogênio). Igualmente, o ligante pode ser essencial para esses processos. Por isso, escolhê-lo de modo racional é importante.

Os complexos podem também interagir com o DNA da célula, danificando-o ou dificultando sua replicação, através dos ligantes por forças intermoleculares, ou formando ligação química, sem ou após substituição de ligantes (CASTONGUAY *et al.*, 2012; CINI *et al.*, 2003; HAGHDOOST *et al.*, 2018). Em alguns casos, tendo em vista que o pH extracelular do meio no entorno das células tumorais é menor (6,7-7,1) que o pH extracelular no entorno das células saudáveis (~7,4), a interação só ocorre após o ligante ser protonado (PERSI *et al.*, 2018; SCOLARO *et al.*, 2005). Isso mostra que os ligantes também interferem no mecanismo de atuação dos complexos. Aspectos como hidrofilicidade, hidrofobicidade, geometria, existência de elétrons π deslocalizados, capacidade π -doadora ou π -receptora, potencialidade de agir como ácido ou base de Brønsted-Lowry interferem nos mecanismos supracitados.

DESENVOLVIMENTO

Na síntese dos complexos, alguns aspectos são importantes, como a quantidade, a forma e a ordem de adição de reagentes, que pode contribuir para formar produtos indesejados. A saber, em sínteses de complexos mononucleares contendo ligantes que podem atuar como ligante ponte, mesmo usando a proporção metal/ligante em torno de 1:1, deve-se proceder de modo a minimizar a possibilidade de formar o complexo binuclear: é preferível que se adicione a solução do complexo, por gotejamento, à solução do ligante-ponte. Deste modo, a concentração deste, no instante do gotejamento, é maior que a do complexo inicial, o que dificulta a formação do binuclear. Inversamente, quando o ligante, que pode atuar como ponte, é gotejado na solução do íon metálico, há maior concentração deste que do ligante, que, assim, tende a formar com mais de um centro metálico.

Sobre a quantidade usada, para obter os complexos cis -[Ru(L)(Hind)(bpy)₂]ⁿ⁺ (em que L = Cl ou Hind), a proporção cis -[RuCl₂(bpy)₂]:Hind é 1:1,06 para a formação de cis -[RuCl(Hind)(bpy)₂]⁺ (SÁ *et al.*, 2015) e 1:2,31 para o composto bisindazólico (SALES *et al.*, 2021). Como a única fonte de Ru(II) nessas sínteses é o complexo metálico, é notável que Hind é adicionado em excesso (6% e 15%, respectivamente). Isso é feito para favorecer a substituição do cloro pelo Hind do ponto de vista cinético, de modo que na síntese do complexo cis -[RuCl(Hind)(bpy)₂]⁺ o excesso não poderia ser grande, sob risco de formar mistura contendo cis -[Ru(Hind)₂(bpy)₂]²⁺. Mesmo procedimento é usado para sintetizar outros complexos cis -[RuCl(L)(bpy)₂]⁺, em que L= azaindóis e derivados indazólicos (SÁ *et al.*, 2015).

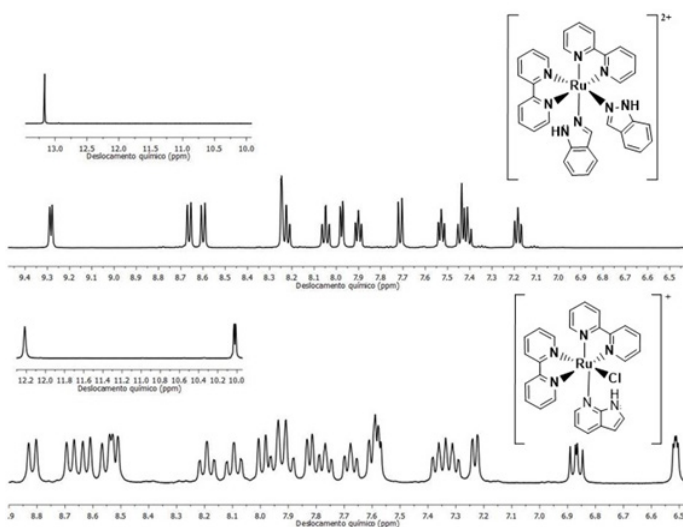
Uma vez obtidos os sólidos, a determinação do percentual em massa de alguns elementos, tal como a análise estrutural, através da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) sustentam a proposta de obtenção dos complexos desejados com alto grau de pureza. Esta técnica é usada para identificar o número de átomos, de um mesmo elemento químico, com circunvizinhanças quimicamente diferentes, ou seja, com nuvens eletrônicas diferentes, a referida técnica é de fundamental importância para definir a formulação e/ou isomeria dos complexos.

Complexos formulação cis -[RuCl(L)(bpy)₂] e cis -[Ru(Hind)₂(bpy)₂]²⁺ em DMSO-d₆, por exemplo, sob um campo magnético, apresentam sinais, cujas áreas integradas correspondem à quantidade exata de átomos de hidrogênio contidos nas estruturas químicas propostas. Além disto, tomando como base os estudos realizados por Nazeeruddin e colaboradores (NAZEERUDDIN *et al.*, 2000) $trans$ -[Ru(dcbpyH₂)], o número de sinais de hidrogênios equivalentes é um parâmetro que pode ser avaliado a fim de se ter evidências da isomeria cis - $trans$ de complexos.

O número de sinais de ¹H encontrados para os complexos cis -[RuCl(L)(bpy)₂]⁺ (19) e cis -[Ru(Hind)₂(bpy)₂]²⁺ (12) (Figura 1) em DMSO-d₆ é maior do que o número máximo de sinais esperados para o isômero $trans$, 15 e 8, respectivamente. Portanto, estes dados indicam que os complexos estudados são isômeros cis . Além disso, os sinais presentes do espectro de ¹H apresentam deslocamentos químicos entre 10,00 e 6,00 pm, consistentes com a presença de ¹H em anéis aromáticos de ligantes coordenados ao Ru(II).

Sabendo-se que o estado de oxidação do centro metálico e dos átomos dos ligantes interferem na reatividade de complexos em meio biológico, é de fundamental importância o estudo eletroquímico dos complexos em análise. No voltamograma cíclico do *cis*-[RuCl(Hind)(bpy)₂]⁺ observa-se um sinal anódico, o qual contém o catódico correspondente (SÁ *et al.*, 2015). Estes sinais aparecem em potenciais mais altos do que o observado no espectro do precursor, *cis*-[RuCl₂(bpy)₂] e, com base na literatura, atribui-se a onda anódica a Ru^{II}/Ru^{III}. Além disso, as ondas entre -1,3 e -1,9 V vs Ag/AgCl indicam que 2,2-bipiridina permanece coordenada, visto que os potenciais estão deslocados em relação a este ligante livre.

Figura 1. Espectros de RMN-¹H de *cis*-[RuCl(7-azaindol)(bpy)₂]⁺PF₆⁻ e *cis*-[Ru(Hind)₂(bpy)₂]⁺(PF₆)₂⁻ em DMSO-d₆.



Fonte: autoria própria.

Com base na Tabela 1, pode-se observar também que a oxidação do centro metálico ocorre em potencial mais positivo, em relação ao precursor, à medida que o ligante Cl é substituído pela molécula Hind. Isto porque, frente ao Ru(II), os ligantes indazólicos e azaindólicos atuam como π -receptores de densidade eletrônica e Cl⁻ não atua do mesmo modo. Sendo assim, a nuvem eletrônica ao redor do Ru(II) é maior em *cis*-[RuCl₂(bpy)₂], explicando a facilidade da oxidação em relação aos outros compostos.

Os dados experimentais e computacionais (TD-DFT) de espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-vis para os complexos *cis*-[Ru(L)(Hind)(bpy)₂]ⁿ⁺, em que L = Cl ou Hind (Tabela 1) sustentam a proposta de que quanto maior o caráter π-receptor de L, maior a energia necessária para que elétrons saiam de orbitais preenchidos, com energia mais próxima ao atômico do Ru(II), para orbitais vazios ou semipreenchidos, com energia mais próxima da bpy e portanto, maior a energia da banda TCML.

Tabela 1. Potenciais de redução dos complexos *cis*-[RuCl₂(bpy)₂]²⁺, *cis*-[RuCl(Hind)(bpy)₂]⁺ e *cis*-[Ru(Hind)₂(bpy)₂]²⁺ em MeCN/PTBA, 0,1 mol.L⁻¹. Banda de absorção máxima (λ_{max}) TCML experimental. Gap eletrônico HOMO/LUMO teórico (estudos computacionais) para os complexos.

Complexos	Potenciais de redução oxidação (E _{1/2}) (V vs. AgCl)			λ _{max} (nm) TCML	TD-DFT HOMO/LUMO E _{gap} (eV)
	Ru ^{III/II}	bpy ^{0/-}	bpy ^{-2/-}		
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (bpy) ₂] ²⁺ ,	+0,32	-1,73	-1,88	550	2,17
<i>cis</i> -[RuCl(Hind)(bpy) ₂] ⁺	+0,86	-1,58	-1,72	492	2,41
<i>cis</i> -[Ru(Hind) ₂ (bpy) ₂] ²⁺	+1,30	-1,41	-1,65	445	2,83

Fonte: autoria própria

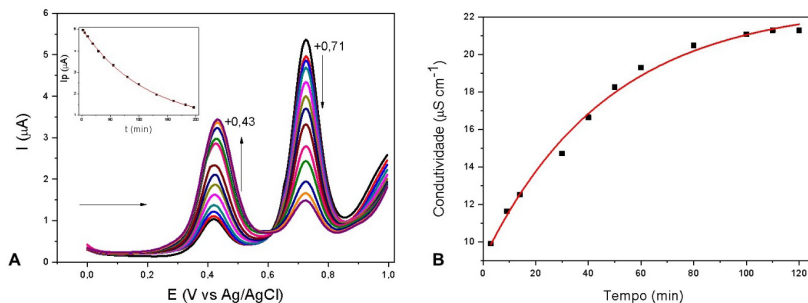
É importante frisar que os estudos computacionais têm se tornado uma ferramenta útil nas atribuições de bandas, na correlação de suas energias com dados de potenciais eletroquímicos observados, bem como quais orbitais estão envolvidos nas transições eletrônicas dos processos de absorção da radiação eletromagnética. Para este último caso, estudo recente (SILVA *et al.*, 2018) tem mostrado que nem sempre a transição eletrônica é do HOMO para o LUMO; há também envolvimento de outros orbitais moleculares ocupados (OMO) e desocupados (UMO).

A determinação dos potenciais pode ser bastante útil para avaliar a estabilidade em determinado meio, tal como contextos biológicos, uma vez que um dos mecanismos de atuação dos complexos como agente terapêutico envolve processos de transferência de elétrons (reações redox). Nesse sentido, a análise voltamétrica é realizada em solução aquosa tampão fosfato; pH =

7,4; análoga àquelas em que os ensaios biológicos são realizados. A Figura 2A mostra a variação da corrente em função do potencial aplicado, em diferentes tempos, na solução 10%(v/v) dimetilformamida (DMF)/tampão fosfato pH 7,4, contendo cis -[RuCl(7-ain)(bpy)₂]⁺ (7ain = 7-azaindol).

A coexistência das ondas em +0,43 e +0,71 V no início da medida indica que mais de uma oxidação ocorre na superfície do eletrodo durante a medida. Por sua vez, a intensidade da corrente na onda indica a concentração das espécies envolvidas no processo. Em analogia aos potenciais em acetonitrila (MeCN) e a complexos de formulação semelhante aos apresentados neste trabalho (GOUDY *et al.*, 2016; SWAVEY; WERTZ; ERB, 2019), a onda em potencial mais positivo é associada ao processo Ru^{II/III} em cis -[RuCl(7-ain)(bpy)₂]⁺. Como a onda em +0,43V inexistente no voltamograma do precursor, deve ser atribuída a outra espécie.

Figura 2. (A) Voltamogramas sucessivos de pulso diferencial de cis -[RuCl(7-ain)(bpy)₂]⁺ em 10%(v/v) DMF/ tampão fosfato pH = 7,4, obtido a 10 mV s⁻¹; inset: variação da corrente anódica (E = +0,71 V) em função do tempo(B)Curva de condutividade do mesmo complexo em 10%(v/v) DMF/água, em função do tempo; equação: Condutividade = -13,67044(-tempo/47,0234) + 22,687, R² = 0,99206.



Fonte: autoria própria.

Nota-se também na Figura 2A, que com o passar do tempo que o complexo permanece em solução, a onda em +0,71 V diminui de intensidade ao passo em que há o aumento da intensidade da onda em +0,43 V. A partir destes dados é possível sugerir que o complexo associado à onda em +0,71 V é convertido ao complexo que tem sinal em +0,43 V. A cinética do processo está destacada na Figura 2B. Dados da literatura indicam que complexos cis -[RuCl(L)(bpy)₂]⁺, em água, podem ser convertidos em cis -[Ru(OH₂)(L)(bpy)₂]²⁺ (SÁ *et al.*, 2015). Se moléculas H₂O se coordenam ao Ru(II) e íons Cl⁻ são liberados no meio,

há aumento da concentração de íons em solução, de modo que a condutividade do meio deve ser alterada. Com base neste fato, determinou-se a condutividade da solução aquosa 10%(v/v) de DMF, contendo *cis*-[RuCl(7-ain)(bpy)₂]⁺, ao longo do tempo.

A Figura 2B indica que, com o passar do tempo, a condutividade do meio aumenta, evidenciando que há reação entre os íons *cis*-[RuCl(7-ain)(bpy)₂]⁺ e as moléculas H₂O formando os íons *cis*-[Ru(OH₂)(7-ain)(bpy)₂]⁺ e Cl⁻. Diante deste fato, pode-se ratificar a atribuição da onda em +0,71 V, Figura 2A, e propor que a onda em +0,43V é atribuída a Ru^{II}/Ru^{III} no *cis*-[Ru(OH₂)(7-ain)(bpy)₂]⁺.

Como discutido anteriormente, espera-se que cloro forme ligação mais fraca com Ru(II) que heterocíclicos aromáticos, como 7-ain e bpy. Isto contribui para que Cl⁻ seja mais facilmente substituído pela molécula de água em relação aos outros ligantes citados.

Dado que existem procedimentos terapêuticos em que são utilizadas luz de modo a alcançar o objetivo desejado, ensaio de fotólise é uma análise importante nos trabalhos de Química de Coordenação voltados a sistemas biológicos. Quando luz com energia suficiente para que ocorra transições eletrônicas do Ru(II) para bpy é irradiada em soluções de acetonitrila contendo os complexos de formulação *cis*-[RuCl(L)(bpy)₂]⁺, acompanhada por espectroscopia de absorção eletrônica UV-vis, alterações espectrais são observadas (SÁ et al., 2015; SALES et al., 2021). Os valores das bandas que surgiram são comparados com valores da literatura, em que soluções contendo complexos de formulações análogas são irradiadas com luz. Desse modo, é possível atribuir as mudanças nos espectros à substituição do ligante L da esfera de coordenação por moléculas MeCN (BROWN; CALLAHAN; MEYER, 1975).

Esta reação de substituição é explicada pelo fato de haver a formação do complexo contendo Ru^{III}, após a irradiação, e que a ligação Ru^{III}-Cl⁻ é mais forte que a ligação Ru^{II}-Cl⁻, e, considerando-se que Ru^{II} é π -doador mais forte que Ru^{III}, a ligação entre o metal e o(s) ligantes π -receptores (indazóis e azaindóis) é mais fraca após irradiação de luz. Isso contribui para que este(s) ligante(s) seja(m) mais facilmente substituído(s) pela(s) molécula(s) do solvente do que Cl⁻, daí obtém-se o clorocomplexo.

Através da espectroscopia eletrônica nas regiões do UV-vis, avalia-se também a alteração da identidade química em função do pH, um aspecto que pode ser útil para explicar a atuação em sistemas biológicos. Por exemplo, uma hipótese para explicar por que o composto *cis*-[Ru(phen)₂(tiourea)(NO)](PF₆)₃ (phen = 1,10-fenantrolina) (*composto a*) cliva DNA plasmidial no escuro e o composto *cis*-[Ru(phen)₂(tiobenzamida)(NO)](PF₆)₃ (*composto b*) não cliva é a associação do comportamento destas espécies químicas em função do pH, o qual foi acompanhada por esta técnica.

Os nitrosilocompostos citados podem ser convertidos aos respectivos nitrocompostos, de modo que há 50% desta conversão em pH 8,0 para o composto *a* e em pH 6,5 para o composto *b*. Como o ensaio de clivagem é feito em pH 7,4, é provável que a maior concentração do complexo *a* nesse pH possibilite a clivagem, visto que na ausência de luz esse fenômeno está associado à interação com centros ácidos de Lewis, e o grupo nitrosil é um centro ácido mais forte que o grupo nitro (SILVA *et al.*, 2018). Esse dado pode contribuir para explicar atividades citotóxicas desses compostos.

CONSIDERAÇÕES

Diante da abordagem feita nesse capítulo, pode-se perceber que análise elementar, técnicas espectroscópicas (ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 e de carbono-13; eletrônica nas regiões do ultravioleta-visível e vibracional na região do infravermelho) e eletroanalíticas (condutometria e voltametria), cada uma com as suas especificidades, fornecem dados que auxiliam a elucidar a composição química de complexos de rutênio. Além disso, a partir dessas técnicas, também é possível avaliar a reatividade desses complexos, de modo a explicar alguns comportamentos em meio biológico, dado que tais espécies químicas têm potencial aplicação como fármacos.

A partir da leitura desse capítulo, fica evidente a potencialidade farmacológica de complexos de rutênio, tendo em vista a baixa toxicidade e a capacidade deste metal interagir com bases de Lewis que contribuem para a estabilidade dos complexos formados. Nessa perspectiva a reatividade do complexo fica em função do centro metálico e do(s) ligante(s) escolhido(s) devido às potenciais propriedades farmacológicas.

REFERÊNCIAS

ABBADI, B.L., RODRIGUES-JUNIOR, V. DA S., DADDA, A. DA S., PISSINATE, K., VILLELA, A.D., CAMPOS, M.M., LOPES, L.G. D. F., BIZARRO, C. V., MACHADO, P., SOUSA, E.H.S., BASSO, L.A. Is IQG-607 a potential metallo-drug or metallopro-drug with a defined molecular target in *Mycobacterium tuberculosis*? **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. MAY, p. 1–21, 2018.

ASTOLFI, L., GHISELLI, S., GUARAN, V., CHICCA, M., SIMONI, E., OLIVETTO, E., LELLI, G., MARTINI, A. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: A retrospective evaluation. **Oncology Reports**, v. 29, n. 4, p. 1285–1292, 2013.

BASOLO, F. J. R. **Química de los Compuestos de Coordinación**. Barcelona: Editorial Reverté, 1967.

BASSO, L.A., SCHNEIDER, C.Z., SANTOS, A.J.A.B. DOS, DOS SANTOS JR, A.A., CAMPOS, M.M., SOUTO, A.A., SANTOS, D.S. An Inorganic Complex that Inhibits *Mycobacterium tuberculosis* Enoyl Reductase as a Prototype of a New Class of Chemotherapeutic Agents to Treat Tuberculosis. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, n. 7, p. 1384–1389, 2010.

BROWN, G. M.; CALLAHAN, R. W.; MEYER, T. J. Thermal and Light-Induced Decomposition of Azido(bis-2,2'-bipyridine) Complexes of Ruthenium(III). **Inorganic Chemistry**, v. 14, n. 8, p. 1915–1921, 1975.

BYTZEK, A.K., KOELLENSPERGER, G., KEPPLER, B.K., HARTINGER, C.G. Biodistribution of the novel anticancer drug sodium trans-[tetrachloridobis(1H-indazole) ruthenate(III)] KP-1339/IT139 in nude BALB/c mice and implications on its mode of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 160, p. 250–255, 2016.

CASTONGUAY, A., DOUCET, C., JUHAS, M., MAYSINGER, D. New ruthenium(II)-letrozole complexes as anticancer therapeutics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 20, p. 8799–8806, 2012.

CINI, R., TAMASI, G., DEFAZIO, S., CORSINI, M., ZANELLO, P., MESSORI, L., MARCON, G., PICCIOLI, F., ORIOLI, P., UNI, V., MORO, V.A., SIENA, I., UNI, V., LASTRUCCIA, V., FIORENTINO, I. S. Study of Ruthenium (II) Complexes with Anticancer Drugs as Ligands. Design of Metal-Based Phototherapeutic Agents. **Inorg. Chem.**, v. 42, p. 8038–8052, 2003.

GOUDY, V., MAYNADIÉ, J., GOFF, X. LE, MEYER, D., FONTECAVE, M. Synthesis, electrochemical and spectroscopic properties of ruthenium(ii) complexes containing 2,6-di(1H-imidazo[4,5-f][1,10]phenanthrolin-2-yl)aryl ligands. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 1704–1714, 2016.

HAGHDOOST, M.M., GUARD, J., GOLBAGHI, G., CASTONGUAY, A. Anticancer Activity and Catalytic Potential of Ruthenium(II)-Arene Complexes with N,O-Donor Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 13, p. 7558–7567, 2018.

HARTINGER, C.G., ZORBAS-SEIFRIED, S., JAKUPEC, M.A., KYNAST, B., ZORBAS, H., KEPPLER, B.K. From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole) ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 891–904, 2006.

KEPPLER, B. K.; BERGER, M. R.; HEIMT, M. E. New tumor-inhibiting metal complexes. **Cancer Treatment Reviews**, v. 17, n. 2–3, p. 261–277, 1990.

MONRO, S., COLÓN, K.L., YIN, H., ROQUE, J., KONDA, P., GUJAR, S., THUMMEL, R.P., LILGE, L., CAMERON, C.G., MCFARLAND, S.A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 797–828, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **The “Accidental” Cure—Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>>. Acesso em: 1 abr. 2021.

NAZEERUDDIN, M.K., ZAKEERUDDIN, S.M., HUMPHRY-BAKER, R., GORELSKY, S.I., LEVER, A.B.P., GRÄTZEL, M. Synthesis, spectroscopic and a ZINDO study of cis- and trans-(X₂)bis(4,4'-dicarboxylic acid-2,2'-bipyridine)ruthenium(II) complexes (X = Cl-, H₂O, NCS-). **Coordination Chemistry Reviews**, v. 208, n. 1, p. 213–225, 2000.

OLIVEIRA, C.G., MAIA, P.I.D.S., SOUZA, P.C., PAVAN, F.R., LEITE, C.Q.F., VIANA, R.B., BATISTA, A.A., NASCIMENTO, O.R., DEFLON, V.M. Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Myco**acterium tuberculosis** agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 132, n. 1, p. 21–29, 2014.

ORLOWSKA, E., BABAK, M. V., DÖMÖTÖR, O., ENYEDY, E.A., RAPTA, P., ZALIBERA, M., BUČINSKÝ, L., MALČEK, M., GOVIND, C., KARUNAKARAN, V., FARID, Y.C.S., MCDONNELL, T.E., LUNEAU, D., SCHANIEL, D., ANG, W.H., ARION, V.B. NO Releasing and Anticancer Properties of Octahedral Ruthenium-Nitrosyl Complexes with Equatorial 1 H-Indazole Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 17, p. 10702–10717, 2018.

PERSI, E., DURAN-FRIGOLA, M., DAMAGHI, M., ROUSH, W.R., ALOY, P., CLEVELAND, J.L., GILLIES, R.J., RUPPIN, E. Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018.

PLAYFAIR, L. On the nitroprussides, a new class of salts. **Proc. R. Soc. Lond.**, p. 5846–847, 1851.

RANGANATH, P.; EINHORN, L.; ALBANY, C. Management of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Patients on Multiday Cisplatin Based Combination Chemotherapy. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

SÁ, D.S., FERNANDES, A.F., SILVA, C.D.S., COSTA, P.P.C., FONTELES, M.C., NASCIMENTO, N.R.F., LOPES, L.G.F., SOUSA, E.H.S. et al. Non-nitric oxide based metallovasodilators: synthesis, reactivity and biological studies. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 30, p. 13633–13640, 2015.

SALES, D.K.S., SIMPLÍCIO, L.M.T., DA SILVA, C.D.S., ENJU, C.M.B., SILVA, V.B., PAULO, T. DE F., SANTOS, I.P., QUADROS, H.C., MEIRA, C.S., SOARES, M.B.P., LOPES, L.G. D. F., DE SOUSA, E.H.S., DE SÁ, D.S. A bis-indazolic ruthenium(II) complex: Reactivity and biological studies on cancer cells. **Inorganica Chimica Acta**, v. 516, n. September 2020, 2021.

SCOLARO, C., BERGAMO, A., BRESCACIN, L., DELFINO, R., COCCHIE-TTO, M., LAURENCZY, G., GELDBACH, T.J., SAVA, G., DYSON, P.J. In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 12, p. 4161–4171, 2005.

SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. Porto Alegre: Bookman, 2003.

SILVA, C.D.S., PAZ, I.A., ABREU, F.D., DE SOUSA, A.P., VERÍSSIMO, C.P., NASCIMENTO, N.R.F., PAULO, T.F., ZAMPIERI, D., EBERLIN, M.N., GONDIM, A.C.S., ANDRADE, L.C., CARVALHO, I.M.M., SOUSA, E.H.S., LOPES, L.G.F. Thiocarbonyl-bound metallonitrosyl complexes with visible-light induced DNA cleavage and promising vasodilation activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 182, n. February, p. 83–91, 2018.

SOUSA, E.H.S., RIDNOUR, L.A., GOUVEIA, F.S., SILVA DA SILVA, C.D., WINK, D.A., DE FRANÇA LOPES, L.G., SADLER, P.J. **Thiol-Activated HNO Release from a Ruthenium Antiangiogenesis Complex and HIF-1 Inhibition for Cancer Therapy** **ACS Chemical Biology**, 2016.

SWAVEY, S.; WERTZ, A.; ERB, J. Bichromophoric Properties of Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes Bridged by Boron Dipyrromethenes: Synthesis, Electrochemical, Spectroscopic, Computational Evaluation, and Plasmid DNA Photoreactions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2019, n. 32, p. 3690–3698, 2019.

EFEITO DA DROGA ANTITUMORAL CISPLATINA: BREVE REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS HISTÓRICOS E ATUAÇÃO

Leonardo Viana de Freitas¹⁰

INTRODUÇÃO

Cisplatina, que é o nome corrente do composto *cis*-diaminodicloroplatina(II) (Figura 1), é uma droga usada como agente antineoplásico para diversos tipos de tumores como os de bexiga, cabeça e pescoço, pulmão, ovário e testículo (DASARI e TCHOUNWOU, 2014). Apesar de conhecida desde o século XIX, foi somente a partir da década de 1960 que foram observadas evidências de que esse composto inorgânico poderia ter atuação no contexto biológico, resultando em um dos mais importantes avanços medicinais no que se refere ao tratamento do câncer (ALDERDEN, HALL e HAMBLEY, 2006).

Sua atuação biológica está relacionada à interação com o DNA celular, de modo a inibir a replicação dessa macromolécula, acarretar o bloqueio da replicação da RNA polimerase II e, por último, desencadear a morte celular (ou apoptose) (SIGEL e SIGEL, 2004).

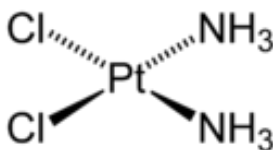


Figura 1: Estrutura do *cis*-diaminodicloroplatina(II) ou Cisplatina.

No entanto, apesar de sua funcionalidade quanto ao combate à doença, efeitos colaterais de moderados a severos são frequentemente relatados, de modo a ser um fator limitante quanto a seu uso por tempo prolongado (ALDOSSARY, 2019).

Considerando então esses variados aspectos do fármaco cisplatina, o presente capítulo traz informações acerca de questões histórica e sintética e, de forma mais enfática, sua atuação antitumoral e efeitos colaterais.

¹⁰ Doutorado em Química Inorgânica (PUC-Rio). Professor (IFRJ).
CV: <http://lattes.cnpq.br/1344847486230037>

CISPLATINA: HISTÓRICO, SÍNTESE E CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

O cisplatina foi primeiramente descrito em 1844 por Michele Peyrone, sendo sua estrutura, já apresentada, elucidada a partir dos trabalhos de Alfred Werner em 1893 (DASARI e TCHOUNWOU, 2014).

O procedimento para a síntese do cisplatina tem seu início a partir de uma solução aquosa de tetracloroplatinato(II) de potássio, $K_2[PtCl_4]$, que, após adição de solução saturada de iodeto de potássio, origina o composto tetraiodoplatinato(II) de potássio, $K_2[PtI_4]$, que é isolado e solubilizado em meio aquoso. Em seguida, após a adição de amônia, forma-se o complexo amarelo *cis*- $[PtI_2(NH_3)_2]$, que uma vez isolado e purificado, é solubilizado em água e misturado a uma solução de $AgNO_3$, obtendo-se o precipitado KI, que é removido por filtração. Em solução, permanece o complexo *cis*- $[Pt(OH)_2(NH_3)_2]^{2+}$, que é tratado com KCl, resultando na precipitação do produto final *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$ (JADON, BHADAURIYA e SHARMA, 2019).

No contexto da Química de Coordenação, o cisplatina é caracterizado como um complexo quadrático plano que contém o íon Pt^{2+} (d^8) coordenado ao ligante doador sigma NH_3 e ao ligante doador pi Cl^- , sendo este um ligante de campo mais fraco que aquele e, pelo seu caráter doador pi, apresenta maior tendência a estabilizar melhor espécies com números oxidação mais elevados (JONES, 2002).

No que tange à aplicação biológica do cisplatina, a história mostra o quanto é importante a observação cuidadosa diante de experimentos e de eventos casuais que possam acontecer. Até meados da década de 1960, a quimioterapia para o tratamento do câncer era baseada no emprego de moléculas orgânicas, fossem de origem natural ou sintética, não se imaginando que um fármaco contendo um íon metálico não biológico, no caso Pt^{2+} , pudesse revolucionar o tratamento de certos cânceres (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005).

A descoberta da atividade biológica para o cisplatina foi feita de forma casual durante os trabalhos do físico Barnett Rosenberg e sua equipe, em 1965, que envolviam estudos do efeito de corrente elétrica alternada com diferentes frequências sobre o crescimento da bactéria *Escherichia coli*. A observação feita foi que, em um determinado sistema onde havia um eletrodo de platina imerso

em um meio nutriente com cloreto de amônio, não era observada a divisão das células de *E. coli*, mas o crescimento delas formando filamentos alongados (HO, AY-YEUNG e TO, 2003).

Após ser concluído que a corrente elétrica em si não era a responsável pela inibição do crescimento bacteriano, foi investigada a que se devia a observação feita. Uma das hipóteses foi a de que ocorreu a dissolução de parte da platina presente no eletrodo na forma de complexos. Como hipótese inicial, pensou-se que o composto hexacloroplatinato(IV) de amônio, $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, poderia ser o responsável pela inibição do crescimento celular bacteriano. Testes mostraram que o crescimento não se alterava diante da presença do complexo acima, porém, quando uma solução dele era irradiada por uma fonte de luz, ocorria a formação de novas espécies de Pt^{4+} por meio de uma reação de troca de ligantes, em que Cl^- era substituído por NH_3 . Assim, as espécies *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ e *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ foram testadas, e os resultados indicaram que a espécie *cis* reproduzia os resultados biológicos observados inicialmente, diferentemente da *trans* (FONTES, CÉSAR e BERBALDO, 2005).

Desse modo, surgiu a hipótese de que, uma vez que certos compostos de platina indicavam inibição na multiplicação de células bacterianas, eles poderiam ser também utilizados na inibição da multiplicação de células cancerígenas. Isso estimulou a síntese de vários complexos de platina, que foram testados em camundongos portadores de sarcoma-180 (que é usado como modelo de tumor para ensaios farmacológicos). Dentre os compostos analisados, o complexo *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ mostrou maior eficiência no combate a células tumorais. Testes seguintes, já em humanos, mostraram a eficiência do cisplatina quanto à ação antitumoral, particularmente no combate ao câncer testicular, que era até então quase letal e se tornou curável em cerca de 80% dos casos (FONTES, CÉSAR e BERBALDO, 2005).

Os resultados da pesquisa de Barnett Rosenberg e seus colaboradores permitiram que, em 1978, o cisplatina fosse aprovado pela U. S. Food and Drug Administration para tratamento do câncer (BERTINI *et al*, 2007), tendo sido também um marco na Química Medicinal, estimulando vários pesquisadores na investigação do mecanismo de ação do cisplatina no organismo, bem como na

pesquisa de compostos similares que pudessem apresentar efeitos terapêuticos interessantes no contexto antitumoral (FONTES, CÊSAR e BERALDO, 2005).

CISPLATINA: REAÇÕES DE HIDRÓLISE E INTERAÇÃO COM O DNA

Considerando que o cisplatina é um complexo com ação biológica, faz-se necessário conhecer a quais processos ele se submete antes de entrar na célula, bem como qual o seu alvo uma vez que esteja no meio intracelular.

Em meio aquoso, que é aquele abundante no contexto biológico, o complexo sofre reações de hidrólise, que são aquelas em que ocorrem a quebra de ligações por meio da água, que atua como nucleófilo. No meio extracelular, há uma alta concentração de cloreto (cerca de 105 mmol L^{-1}). Assim, a substituição de um íon cloreto na estrutura do cisplatina é suprida por cloreto presente na solução, o que impede a reação de hidrólise. Isso mantém a neutralidade do complexo, permitindo sua melhor travessia pela membrana plasmática por difusão. Em contrapartida, no meio intracelular, a concentração de íon cloreto é significativamente mais baixa (aproximadamente 5 mmol L^{-1}). Assim, a hidrólise é facilitada, ocorrendo a formação de outras espécies que poderão reagir nesse meio (JADON, BHADAURIYA e SHARMA, 2019). No citoplasma, os íons cloreto do cisplatina são substituídos por moléculas de água, formando uma espécie altamente eletrofílica, que pode reagir com sítios nucleofílicos, tais como DNA, RNA, proteínas, membranas fosfolipídicas, microfilamentos citoesqueléticos e moléculas contendo grupos tiol (SIGEL e SIGEL, 2004).

Entretanto, é geralmente aceito que o alvo biológico seja, primariamente, o DNA, que é a macromolécula formada por uma dupla fita composta de uma sequência de nucleotídeos, sendo cada um formado por um grupo fosfato, um açúcar e uma base nitrogenada (HO, AY-YEUNG e TO, 2003).

A princípio, 1% de toda a cisplatina hidrolisada na célula se liga ao DNA, sendo que a ligação química que ocorre entre a platina e o DNA tem preferência por um dos átomos de nitrogênio de guanina ou de adenina, notando-se que a interação mais estável é com o nitrogênio da guanina, uma vez que é possível a formação de ligação de hidrogênio do grupo NH_3 do cisplatina com o oxigênio da guanina, algo que não pode ocorrer com a adenina (BERTINI *et al*, 2007).

Ainda nessa perspectiva de interação com o DNA, sabe-se que diversos adutos podem ser formados quando o cisplatina, em sua forma hidrolisada, interage com o DNA. Dentre eles, destacam-se os adutos monofuncionais, em que cada íon Pt^{2+} faz apenas uma ligação com o DNA e os adutos bifuncionais, no qual íon Pt^{2+} se liga a duas posições do DNA. Quando este tipo de ligação acontece, três formas distintas poderão estar presentes, que são: intrafita (duas ligações químicas na mesma fita de DNA), interfitas (cada ligação é feita em uma fita diferente do DNA) e a intermolecular (quando ocorre uma ligação da platina com o DNA e outra envolvendo uma proteína ou aminoácido) (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005).

Como na interação do cisplatina com o DNA o aduto encontrado em maior extensão é aquele referente à ligação intrafita, em que bases guaninas adjacentes estão envolvidas, é sugestivo que a formação desse aduto seja a maior responsável pela atividade anticancerígena, implicando alterações conformacionais no DNA mais difíceis de serem reparadas. Desse modo, pode-se mencionar que a capacidade do cisplatina de se coordenar ao DNA causando distorção em sua estrutura faz com que o composto interfira no funcionamento normal dessa biomolécula (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005).

Além disso, considerando que os processos de replicação e de transcrição do DNA são fundamentais para a divisão celular e síntese proteica, qualquer agente que atue interferindo nesses processos pode ser citotóxico. Assim, ao inibir-se a replicação do DNA, pode-se sugerir que o composto ocasionaria a morte das células cancerosas (apoptose) ao bloquear sua capacidade de síntese de novas moléculas de DNA, imprescindíveis ao processo de divisão celular (JAMIESON e LIPPARD, 1999).

CISPLATINA: EFEITOS COLATERAIS

Apesar do sucesso inicial no tratamento do câncer através do cisplatina, em especial contra o testicular e de ovário, a observação da manifestação de nefrotoxicidade em pacientes tratados com a droga tornou-se uma preocupação, já na década de 70, quando ela estava sendo testada (PRIZE, 1985).

Os efeitos renais, que são os mais significativos, são relacionados, especialmente, à indução de danos nos túbulos proximais. Dessa forma, ocorre a diminuição da capacidade de filtração dos rins (SORENSEN e EASTMAN, 1988)

Atualmente, o desenvolvimento de certas técnicas de administração envolvendo pré e pós-hidratação intensa do paciente, o uso de manitol e diuréticos de alça e a diluição do medicamento em solução salina hipertônica, possibilitam o uso do cisplatina em doses mais elevadas e com menor incidência de efeitos renais. Apesar disso, o uso prolongado da droga pode acarretar danos irreversíveis aos rins (FONTES, ALMEIDA e NADER, 1997).

Outra forma testada é o uso de compostos químicos sulfurados, denominados agentes salvadores ou protetores químicos. A aplicação destes está relacionada ao fato de que a toxicidade renal verificada deve estar relacionada à interação do cisplatina com moléculas sulfuradas do organismo, em especial proteínas presentes nos rins. Dessa forma, tais compostos, ao se ligarem ao cisplatina, poderiam reduzir os efeitos colaterais (REEDIJK, 1999).

Além da toxicidade renal, a ototoxicidade também é observada, apesar de menos frequente. Esta é caracterizada pela perda da audição para frequências maiores que 4000 Hz (KEPPLER, 1990). O aparecimento dela é um indicativo de que o tratamento com o cisplatina deve ser interrompido (FONTES, ALMEIDA e NADER, 1997).

A neurotoxicidade aparece com uma neuropatia periférica, mas não é um fator que ocasione interrupção do tratamento (KEPPLER, 1990; FONTES, ALMEIDA e NADER, 1997) e a cardiotoxicidade também ocorre, sendo relatados muitos casos de infarto agudo do miocárdio após o tratamento. Ela envolve também mudanças na pressão sanguínea e arritmias (PETROVIĆ, STOJIMIROVIĆ e BUGARČIĆ, 2007).

Outra manifestação é aquela relacionada ao trato gastrointestinal, sendo caracterizada por náuseas e vômitos intensos. Intervenções medicamentosas que abrandam tais efeitos são feitas com dexametasona e metaclopramida. Além disso, foram introduzidos no meio clínico os antagonistas dos receptores 5-HT₃, como a Ondasetrona e a Granisetrona (FONTES, ALMEIDA e NADER, 1997).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre as drogas utilizadas para o tratamento do câncer, o cisplatina tem grande destaque, particularmente no contexto da Química Inorgânica Medicinal. O fármaco é amplamente usado para o tratamento de diversos tipos de câncer, entre eles o de pulmão, ovário, testículo, cabeça e pescoço (JADON, BHADAURIYA e SHARMA, 2019). O efeito terapêutico dele está relacionado à interação com o DNA da célula cancerígena, fato que ocasiona uma lesão a nível molecular e morte celular (FONTES, CÉSAR e BERALDO, 2005).

Em contrapartida, os efeitos tóxicos relacionados ao seu uso contribuem para que sua aplicação seja limitada, com destaque para a nefrotoxicidade, sendo observada a acumulação desproporcional da droga nos rins quando comparada a outros órgãos (REEDIJK, 1999).

Assim, diante do desafio de contornar os efeitos colaterais significativos, algumas linhas de pesquisa têm se focado no desenvolvimento de outros compostos metálicos que tenham uma ação satisfatória no combate às células cancerígenas, mas com menor extensão de danos causados ao organismo do paciente (PAIVA *et al*, 2021).

REFERÊNCIAS

ALDERDEN, R. A.; HALL, M. D.; HAMBLEY, T. W. The Discovery and Development of Cisplatin. **Journal of Chemical Education**, v.83, 5, 728-734, 2006.

ALDOSSARY, S. A. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. **Biomedical & Pharmacology Journal**, v.12, 1, 7-15, 2019.

BERTINI, I. *et al* Biological Inorganic Chemistry-Structure & Reactivity. **University Science Book**, Califórnia, 2007.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, P.B. Cisplatin in Cancer Therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v.740, 5, 364-378, 2014.

FONTES, A.P.S.; ALMEIDA, S.G.; NADER, L. A. Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer. **Química Nova**, v.20, 4, 1997.

FONTES, A.P.S.; CÉSAR, E. T., BERALDO, H. A Química Inorgânica na Terapia do Câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova da Escola**, n.6, 2005.

HO, Y.; AU-YEUNG, S. C. F.; TO K.K.W. Platinum-based Anticancer Agents: Innovative Design Strategies and Biological Perspectives. **Medicinal Research Reviews**, v.23, 5, 633-655, 2003.

JADON, A. S.; BHADAURIYA; P.; SHARMA, M. An integrative review of Cisplatin: the first metal anti-tumor drug. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v.9, 3, 673-677, 2019.

JAMIESON, E.R.; LIPPARD, S.J. Structure, Recognition, and processing of Cisplatin-DNA Adducts. **Chemical Reviews**, v. 99, 9, 2467-2498, 1999.

JONES, C. J. A **Química dos Elementos dos Blocos D e F**. Bookman, Porto Alegre, 2002.

PAIVA, R. E. F. *et al* Anticancer Compounds Based on Isatin-Derivatives: Strategies to Ameliorate Selectivity and Efficiency. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, 1-24, 2021.

REEDIJK, J. Why Does Cisplatin Reach Guanine-N7 with Competing S-Donor Ligands Available in the Cell? **Chemical Reviews**. v. 99, p. 2499-2510, 1999.

ROSENBERG, B. Fundamental Studies with Cisplatin. **Cancer**, v.55, 15, 2303-2316, 1985.

SIGEL, A.; SIGEL. H. **Metal ions in biological systems**. Fontis Media, New York, 2004.

SORENSEN, C. M.; EASTMAN, A. Mechanism of cis-Diamminedichloroplatinum(II)-induced Cytotoxicity: Role of G2 Arrest and DNA Double-Strand Breaks **Cancer Research**, v.48, 4484-4448, 1988.

METALOFÁRMACOS A BASE DE COBRE: UMA PROMISSORA TERAPIA ANTITUMORAL

Pedro Henrique Alves Machado¹¹

Ricardo Campos Lino¹²

Maria Henriqueta Silvestre Teixeira¹³

Tiago Rodrigues de Souza¹⁴

Robson José de Oliveira Júnior¹⁵

INTRODUÇÃO

O câncer é um grande problema de saúde pública mundial, sendo responsável pela morte de milhões de pessoas. De acordo com Sung *et al.* (2021), as estimativas globais previram 19.3 milhões novos casos de câncer, acarretando 9.9 milhões de mortes. Quanto ao Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) previu anualmente para o triênio 2020-2022 cerca de 625 mil novos casos de neoplasia no país (INCA, 2019).

No Brasil, os tipos mais comuns de câncer em homens são o de próstata (29,2%); cólon e reto (9,1%); pulmão (7,9%); estômago (5,9%) e cavidade oral (5%). Já em mulheres são o de mama feminina (29,7%); cólon e reto (9,2%); colo do útero (7,4%); pulmão (5,6%) e glândula tireoide (5,4%). O câncer de pele não melanoma apresenta uma frequência de 27,1% em homens e 29,5% em mulheres (INCA, 2019). Os dados alarmantes sobre a incidência e mortalidade desta doença, evidenciam a necessidade de desenvolvimento de novas terapias mais eficazes para o tratamento.

DEFINIÇÕES E CARACTERÍSTICAS DO CÂNCER

¹¹ Doutorando em Genética e Bioquímica (UFU). CV: <http://lattes.cnpq.br/1652495086273037>

¹² Mestrando em Genética e Bioquímica (UFU). CV: <http://lattes.cnpq.br/2294689574263359>

¹³ Graduando em Biotecnologia (UFU). CV: <http://lattes.cnpq.br/5614234941457599>

¹⁴ Graduada em Farmácia (UNITRI). Farmacêutica. CV: <http://lattes.cnpq.br/7859641005802304>

¹⁵ Doutorado em Genética e Bioquímica (UFU). Professor Adjunto (UFU).

CV: <http://lattes.cnpq.br/4537038370646907>

O desenvolvimento do câncer é um processo de várias etapas, no qual células normais adquirem maior capacidade de proliferação, sobrevivência, invasão e metástase, em consequência de uma série progressiva de modificações genéticas, que se acumulam ao longo de um período de tempo. A expansão clonal destas células transformadas resulta na progressão do câncer (SHAHZAD, 2018).

De acordo com Gomes-Carneiro, Pinto e Paumgartten (1997), o câncer é resultante de uma grande diversidade de fatores, que podem ser intrínsecos que são decorrentes da constituição genética (herdado pelo indivíduo) ou extrínsecos que estão ligados ao ambiente, estilo de vida e hábitos do indivíduo.

O Instituto Nacional do Câncer – INCA (2017), destaca a interação desses dois fatores potencializando a probabilidade de desenvolvimento da doença, o que torna os fatores ambientais grandes protagonistas. As causas extrínsecas são responsáveis por 80 a 90% dos casos de neoplasias.

Para Ojopi e Neto (2004), a carcinogênese é caótica e repleta de instabilidade genômica, o que induz a inativação dos genes de reparo de DNA e ocasiona mais mutações no material genético. A divisão celular é controlada por inúmeros genes que quando mutados e não reparados, podem induzir alterações divisionais, levando as células a se multiplicarem descontroladamente.

As modificações do epigenoma das células tumorais, conforme Ahmed *et al.* (2016), Baba *et al.* (2016), Feinberg, Ohlsson e Henikoff (2016), provavelmente ocorrem anteriormente às mutações, o que induz o silenciamento de genes supressores tumorais e a ativam oncogenes, gerando um ambiente propício para origem de mutações genéticas, que são essenciais para a carcinogênese.

Os tumores podem ser divididos em benignos e malignos. Os tumores benignos são menos agressivos e suas células são contidas em uma massa celular bem definida, facilitando o tratamento (THULLER, 2012; GADELHA *et al.*, 2014). Os tumores malignos, que são chamados de câncer, possuem elevado índice mitótico e é muito agressivo. As células malignas podem escapar da massa tumoral inicial, emitindo tumores secundários chamados de metástases, que se espalham via vasos sanguíneos ou linfáticos, dificultando as estratégias de tratamento (INCA, 2019).

TERAPÊUTICA DO CÂNCER

A cura do câncer é certamente um dos maiores desafios do século XXI. Nas últimas duas décadas, os conhecimentos sobre o câncer e seus tratamentos têm avançado significativamente. Ao se detectar a malignidade, o principal objetivo é adotar um tratamento eficaz, a fim de curar, ou melhorar e prolongar a qualidade de vida deste paciente, sendo que a seleção do tratamento e sua aplicação depende do tipo de câncer, sua localização e estágio de progressão (SHAHZAD,2018; NOOR; SINGH; YASMEEN, 2020).

Existem várias maneiras de se tratar um paciente com câncer, variando dos métodos tradicionais de quimioterapia, radioterapia e cirurgia para novos procedimentos de tratamento com a adoção de novas tecnologias que têm sido desenvolvidos e/ou modificados para terem maior eficácia e precisão, para permitir a sobrevivência dos pacientes e melhorar a qualidade de vida. Esses esforços incluem desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos, como terapias mais direcionadas e personalizadas, dentre elas vale destacar as terapias com vacinas, terapia gênica, tratamentos com microbioma, transplante de células tronco, bem como a melhoria das terapias tradicionais existentes (ZHENG; LI; KROS, 2018).

As principais terapias do câncer são: 1) - Remoção cirúrgica de tumores, que consiste na remoção do tumor, junto com alguma quantidade de tecido saudável associado à alguns nódulos linfáticos próximos. 2) - Bisturi cirúrgico à base de radiação, é um tipo de radiologia terapêutica em que as radiações ionizantes são usadas para destruir as áreas selecionadas dentro de um órgão ou tecido. 3) - Radioterapia, que utiliza radiação ionizante para induzir a morte celular. 4) - Terapia Hormonal, pois uma grande quantidade de tumores tem base hormonal e algumas drogas podem inibir o hormônio ou atuar como seu antagonista. 5) - Inibidores de angiogênese, que bloqueiam a formação de novos vasos sanguíneos, impedindo a nutrição do tumor. 6) – Uso de células tronco para regeneração do tecido danificado. 7) - Imunoterapia, que manipula o sistema imune do paciente, para que o próprio organismo combata as células cancerosas. Podemos incluir nesse grupo as vacinas personalizadas, que analisam as mutações individuais existentes nos tumores de cada paciente para produzir vacinas altamente específicas. 8) – Terapia alvo, que visam atingir alvos moleculares

específicos. Essa terapia ataca os genes e proteínas que controlam os processos de crescimento, divisão celular e metástase. 9) - Quimioterapia, que consiste no uso sistêmico de drogas citostáticas ou citotóxicas que interrompem a progressão do tumor (SHAHZAD, 2018; NOOR; SINGH; YASMEEN, 2020).

As principais classes de quimioterápicos são: agentes alquilantes, anti-metabólicos, antraciclinas, inibidores mitóticos, antibióticos antitumorais e inibidores de topoisomerase. Por muito tempo, os complexos de platina foram classificados como agentes alquilantes, no entanto, foi descoberto que sua ligação com o DNA tem natureza coordenativa, descaracterizando-o como alquilante. Neste contexto, alguns autores trazem esta classe de compostos como uma nova categoria de quimioterápicos antineoplásicos. Os complexos metálicos têm sido utilizados na terapia do câncer por apresentarem potencial genotóxico, devido à sua capacidade de clivar o DNA, que é o principal alvo de quimioterápicos. Além disso, devido à ampla diversidade de compostos derivados da química de coordenação de metais, essas moléculas podem atuar em diversas moléculas e organelas do ambiente intracelular, gerando citotoxicidade e inibição seletiva do crescimento de células tumorais. (LOPES *et al.*, 2020)

METALOCOMPLEXOS ANTITUMORAIS

As características individuais das células que originaram o tumor o tornam único em relação a outros tumores, o que dificulta o tratamento com apenas um tipo de terapia para diferentes tipos de cânceres (DESAI *et al.*, 2021). Neste contexto, os metalocomplexos trazem uma alternativa promissora, uma vez que essa classe é composta por uma infinidade de moléculas com diferentes alvos e mecanismos de ação. São considerados compostos de coordenação em que o ácido de Lewis que o compõe é um metal de transição. O centro metálico é carregado positivamente, o que cria uma afinidade por biomoléculas carregadas negativamente, como o DNA e Proteínas (PEDROSA *et al.*, 2018).

Metais são moléculas essenciais para vida humana, fazendo parte de nossa composição corpórea. Alguns metais, como cobre, ferro e zinco, estão presentes no corpo humano e participam de vários processos biológicos, como no balanço redox, nas funções enzimáticas e no transporte de oxigênio. Pelo menos 10 metais

essenciais e outros 46 não essenciais são usados em terapias medicamentosas e agentes de diagnósticos. (PEDROSA *et al.*, 2018; FARINHA *et al.*, 2021).

Os Metalofármacos possuem diversos mecanismos de ação, podendo interagir com DNA ou ainda causar alterações no equilíbrio oxidativo do ambiente celular, levando ao estresse oxidativo. No estresse oxidativo um excesso espécies reativas de oxigênio (ROS) são formadas dentro das células, induzindo a peroxidação lipídica das membranas celulares, interrupção do potencial de membrana mitocondrial e despolarização da membrana, quebras de fita simples de DNA e oxidação de resíduos de cisteína, causando danos estruturais ao DNA e às proteínas (PEDROSA *et al.*, 2018).

Os metalocomplexos podem interagir com os ácidos nucleicos de diversas maneiras: de forma covalente, com suas bases nitrogenadas e com seu grupo fosfato; ou ainda não covalente, por meio de interações eletrostáticas ou interações hidrofóbicas nos sulcos do DNA, ou ainda por intercalação (ERXLEBEN, 2018).

Em 1978 a cis-diaminodicloroplatina (II) (cisplatina) foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) e usada inicialmente para tratamentos de câncer de ovário e testículos. Desencadeou um grande aumento no interesse clínico em metalofármacos, dando origem à química inorgânica medicinal (ANTHONY *et al.*, 2020; ROSENBERG, 1971; ROSENBERG *et al.*, 1967).

A cisplatina apresentou resultados satisfatórios para diversos tipos de tumores, promovendo até mesmo a cura e continua sendo usada para combater uma grande variedade de tumores sólidos. Sua descoberta desencadeou uma série de pesquisas em torno da platina e outros metais de transição, culminando com a descoberta de mais dois fármacos de platina, a carboplatina e a oxaliplatina. Os fármacos de platina são usados em metade dos tratamentos de câncer em todo o mundo (NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017).

Os inconvenientes apresentados por outros quimioterápicos, assim como, resistência celular, baixa especificidade, perfil de biodistribuição insatisfatório e outros efeitos colaterais como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, supressão mielóide, náuseas e vômitos, continuam sendo um problema encontrado nos metalocomplexos de platina. Apesar dos efeitos colaterais, os metalocomplexos possuem algumas vantagens em relação aos outros quimioterápicos orgânicos (FARINHA *et al.*, 2021; HANIF; HARTINGER, 2018).

A multiplicidade de características que o centro metálico pode expressar segundo sua conformação e de seus ligantes confere funcionalidades químicas únicas, as quais muitas vezes não são expressas por compostos que são puramente orgânicos (ANTHONY *et al.*, 2020; CROSS *et al.*, 2018). Dentre elas podemos citar a atividade redox, variação de carga e polaridade, uma gama de variações da geometria de coordenação e a reatividade com substratos orgânicos por intermédio de suas propriedades cinéticas e termodinâmicas. Estas propriedades são extremamente úteis para obter moléculas que permitam uma ampla variedade de interações com potenciais alvos biomoleculares, o que possibilita a procura por um fármaco que garanta maiores índices de cura, menor toxicidade e maior qualidade de vida aos pacientes (FARINHA *et al.*, 2021).

METACOMPLEXOS DE COBRE II: PROMISSORES QUIMIOTERÁPICOS

Como apontado anteriormente, os complexos de platina que são amplamente empregados na terapêutica oncológica, assim como diversos outros quimioterápicos, apresentam limitações devido à sua toxicidade indesejada (FARINHA *et al.*, 2021; HANIF; HARTINGER, 2018), o que leva a uma busca contínua por terapias alternativas para tratamento do câncer. É extremamente desejável que os tratamentos se tornem progressivamente mais seletivos e consequentemente menos tóxicos e devido às suas características peculiares o cobre tem ocupado um lugar de destaque nesse cenário (CROSS *et al.*, 2018).

Vários complexos de cobre vêm sendo sintetizados nos últimos anos e, talvez pelo fato do cobre já ser um metal essencial ao organismo, os metalocomplexos à base de cobre exibem uma baixa toxicidade, se contrapondo à toxicidade exibida pelos complexos de platina. E os metalocomplexo de cobre possuem várias propriedades biológicas importantes como ação anti-inflamatória, antimalária, antimicrobiana, antifúngica e antituberculótica (KRASNOVSKAYA, *et al.*, 2020; ZEHRA; TABASSUM; ARJMAND, 2021).

O cobre está naturalmente presente no organismo humano, sendo considerado um micronutriente crucial para o funcionamento de processos essenciais. Dentre as diversos papéis desempenhados pelo cobre no metabolismo, vale destacar que ele é grupo prostético de várias proteínas e enzimas, atua no

processo de respiração mitocondrial e também é cofator do processo angiogênico (SAGHIRI *et al.*, 2015; TISATO *et al.*, 2010; XIAO *et al.*, 2010; ZHAO, *et al.*, 2018;).

O processo angiogênico é regido por diversos fatores, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformante beta (TGF)- β , fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), onde inibidores de citocinas também atuam, tais como endostatina e angiostatina (CARMELIET; JAIN, 2000; NISHIDA *et al.*, 2006). A expressão e secreção destas moléculas angiogênicas é controlada pelo cobre, visto que na ausência de fatores de crescimento, mas adicionando-se o metal, foi observado a proliferação e migração de células endoteliais (FINNEY *et al.*, 2009; GULLINO, 1986; HU, 1998).

Em comparação às células saudáveis, alguns tipos de cânceres (pulmão, colo de útero, sarcoma, próstata, fígado, cérebro, colo de útero, leucemia, mama e linfoma de Hodkin's) possuem uma maior elevação da concentração de cobre intracelular (FREZZA *et al.*, 2010; SAGHIRI *et al.*, 2015). Esse incremento na concentração de cobre pode ser explicado pelas diversas demandas exigidas pelo processo oncogênico. Tanto a transformação e instalação de um tumor, quanto sua progressão, metástase e capacidade angiogênica, estão baseadas em profundas alterações metabólicas que exigem um maior aporte de moléculas importantes para a garantia de um ciclo celular contínuo e acelerado e dentre essas moléculas está o cobre (XIAO *et al.*, 2010; ZEHRA; TABASSUM; ARJMAND, 2021). Portanto, em virtude desse aumento da concentração de cobre em tecidos inflamados e cancerosos (LIAO, *et al.*, 2020) metalodrogas baseadas neste metal podem possuir vantagens em relação às demais, sendo que o cobre atua como um verdadeiro cavalo de Tróia, carregando moléculas citotóxicas para o ambiente intracelular (KRASNOVSKAYA, *et al.*, 2020).

Uma característica importante do cobre é seu potencial redox ativo, o que o permite, por meio da interação com moléculas de oxigênio, a geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), tais como peróxido e superóxido de oxigênio (SAGHIRI *et al.*, 2015; TISATO *et al.*, 2010; ZEHRA; TABASSUM; ARJMAND, 2021). As espécies reativas de oxigênio são extremamente importantes para o bom funcionamento do organismo, porém quando em excesso podem ser extremamente danosas a estruturas celulares. Portanto, esse processo

de formação de EROS via reação de Fenton ou Haber-Weiss induzido pelo cobre, pode acarretar em danos à biomoléculas importantes como o DNA, proteínas, lipídeos e até mesmo à organelas inteiras, como as mitocôndrias, levando as células malignas a morte (HALLIWELL; CLEMENT; LONG, 2000; KEHRER, 2000). Diversos complexos de coordenação de cobre foram relatados como capazes de induzir produção de EROS e gerar danos ao DNA. (BOLLU, *et al.*, 2019; FOO, *et al.*, 2019; KHAN, *et al.*, 2019; XIA, *et al.*, 2019).

A molécula de DNA é responsável por coordenar diversas funções celulares e quando danificada, dependendo do nível, pode levar a célula a morte por diversas vias (WEHBE *et al.*, 2017). O cobre é capaz de realizar diversos tipos de interações com o DNA, como o processo de intercalação por exemplo, promovendo a quebra desta molécula (PAIXÃO, *et al.*, 2017; XIA, *et al.*, 2019). A literatura tem demonstrado que vários metalocomplexos de cobre possuem ação metaloenzimática, exibindo a habilidade de fragmentar o DNA de células tumorais (HUFFMAN; O'HALLORAN, 2001; POLLONI, *et al.*, 2019; ZAFAR; SINGH; NASEEM, 2017). Os efeitos intracelulares disparados por metalocomplexos de cobre podem ser observados na figura a seguir (Figura 1).

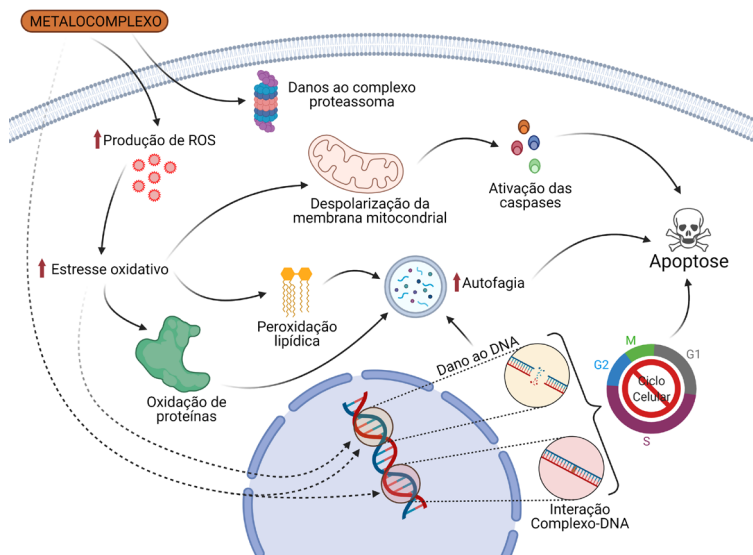


Figura 1 – Ações dos metalocomplexos de cobre sobre as células. Danos ao complexo proteassoma, prejudicando a reparação de proteínas celulares. Danos ao DNA, que podem

desencadear parada do ciclo celular e disparar vias apoptóticas. Alteração do metabolismo redox celular e indução de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que leva ao aumento do estresse oxidativo afetando proteínas, lipídios, mitocôndrias e outras organelas, além de elevar autofagia celular, resultando posteriormente em apoptose. Despolarização da membrana mitocondrial, induzindo a via apoptótica por ativação das caspases (MAR-LOYE *et al.*, 2016; SHAGUFTA; AHMAD, 2020; BALACHANDRAN *et al.*, 2018; PANDEY *et al.*, 2019; SHIMADA *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2010; PICCOLO *et al.*, 2019; SNEZHKINA *et al.*, 2020; JUNGWIRTH *et al.*, 2011). Criado em BioRender.com.

O ciclo celular tumoral é extremamente acelerado em comparação às células normais de nosso organismo. As drogas antitumorais, além de ocasionar a morte das células tumorais, também possuem a capacidade de paralisar ou reduzir a velocidade do ciclo celular, ou seja, possuem uma ação citostática. Vários complexos coordenados a base de cobre exibem essa propriedade, devido a sua capacidade em degradar o DNA direta ou indiretamente, levando a instalação de “*checkpoints*” que podem culminar com a indução de morte celular (BORGES *et al.*, 2016; MOHAMMADIZADEH *et al.*, 2019; POLLONI *et al.*, 2019; REZAEI *et al.*, 2019).

Quanto à indução de morte celular, a habilidade de gerar EROS dos complexos coordenados de cobre está frequentemente relacionada à uma super-ativação da autofagia celular, na esperança de tentar reparar estruturas danificadas pelo ambiente altamente oxidativo, o que é nocivo às células. A autofagia funciona como um mecanismo de defesa, reciclando moléculas e estruturas celulares, porém quando é ultrapassado um determinado limiar, ativa-se a morte celular por via apoptótica (morte celular programada). Como este tipo de morte celular é extremamente organizado e bem controlado, este mecanismo de ação dos metalocomplexos de cobre traz mais segurança para os possíveis medicamentos, evitando por exemplo, um processo inflamatório que seria gerado caso a necrose fosse o mecanismo de ação (KHAN *et al.*, 2019; MARIÑO *et al.*, 2014; NIKOLETOPOULOU *et al.*, 2013; POLLONI *et al.*, 2019; XIA *et al.*, 2019).

Todas essas vantagens exibidas pelos complexos coordenados de cobre, sendo mais seguros e baratos do que os provenientes de platina (KRAS-NOVSKAYA, *et al.*, 2020) possibilitaram que possíveis quimioterápicos, a base de cobre, atingissem a fase de testes clínicos. As Casiopeínas[®] são uma família de complexos coordenados de cobre que está na primeira fase de estudos clínicos por terem demonstrado grande atividade contra câncer colorretal e leucemia

mieloide aguda (RUIZ-AZUARA, *et al.*, 2014), e os mecanismos de ação do complexo englobam a hidrólise de fosfato, formação de EROS, Intercalação e danos ao DNA (GALINDO-MURILLO, *et al.*, 2015). Estudos mais recentes mostraram também a capacidade antiproliferativa das Casiopeínas[®] perante as formas trofozoítas de *Giardia intestinalis* em cultura, patógeno responsável por causar infecção intestinal muito, problema muito comum em países em desenvolvimento (RUFINO-GONZÁLES, *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente incidência de novos casos de câncer mundial, juntamente com o aumento da resistência das células tumorais aos tratamentos existentes e à alta ocorrência de efeitos colaterais indesejados, têm impulsionado a busca por novas moléculas que possam melhorar os resultados na luta contra o câncer. Os complexos metálicos surgem nesse cenário como uma alternativa promissora, pois a química de coordenação em torno dos metais de transição possibilita a geração de uma infinidade de moléculas diferentes, que poderão ter aplicações práticas não apenas para a oncologia, mas também para diversas doenças microbianas e até mesmo virais. Os metalofármacos, a base de cobre, possuem vantagens intrínsecas à esse metal de extrema importância para o organismo humano, se destacando frente aos demais por apresentarem toxicidade seletiva e excelente custo-benefício para a indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- ABDELKAREEM A. AHMED, HASSAN H. MUSA, AMAL Z. SIFALDIN, TAHA H. MUSA, Epigenetic events in male common urogenital organs cancer. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 3, n. 4, p. 104–112, 2016.
- ANTHONY E. J., BOLITHO E. M., BRIDGEWATER H. E., CARTER O. W. L., DONNELLY J. M., IMBERTI C., LANT E. C., LERMYTE F., NEEDHAM R. J., PALAU M., SADLER P. J., SHI H., WANG F. X., ZHANG W., ZHANG Z. Metallo drugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chem. Sci.**, v. 11, n. 48, p. 12888–12917, 2020.
- BABA Y., ISHIMOTO T., KURASHIGE J., IWATSUKI M., SAKAMOTO Y., YOSHIDA N., WATANABE M., BABA H. Epigenetic field cancerization in gastro-intestinal cancers. **Cancer Letters**, v. 375, n. 2, p. 360–366, 2016.

BALACHANDRAN C., HARIBABU J., JEYALAKSHMI K., BHUVANESH N.S.P., KARVEMBU R., EMI N., AWALE S. Nickel(II) bis(isatin thiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 182, p. 208–221, 1 maio 2018.

BioRender. Disponível em: <https://biorender.com/>. Acesso em: 17 maio. 2021.

Bollu V.S., Bathini T., Barui A.K., Roy A., Ragi N.C., Maloth S., Sripadi P., Sreedhar B., Nagababu P., Patra C.R. Design of DNA-intercalators based copper(II) complexes, investigation of their potential anti-cancer activity and sub-chronic toxicity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 105, p. 110079, 2019.

BORGES L. J. H., BULL É. S., FERNANDES C., HORN A. J. R., AZEREDO N. F., RESENDE J. A. L. C., FREITAS W. R., CARVALHO E. C. Q., LEMOS L. S., JERDY H., KANASHIRO M. M. In vitro and in vivo studies of the antineoplastic activity of copper (II) compounds against human leukemia THP-1 and murine melanoma B16-F10 cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 128–140, 2016.

CARMELIET, P., JAIN, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, v. 407, n. 6801, p. 249–257, 2000.

CROSS E. D., ANG M. T. C., RICHARDS D. D., CLEMENS A. C., MUTHUKUMAR H., MCDONALD R., WOODFOLK L., CKLESS K., BIERENSTIEL M.. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antimicrobial activity of copper complexes of N-imine pendant derivatives of 2-(methylthio)aniline. **Inorganica Chimica Acta**, v. 481, p. 69–78, 2018.

DESAI N., MOMIN M., KHAN T., GHARAT S., SINGH R. OMRI N., OMRI A. Metallic nanoparticles as drug delivery system for the treatment of cancer. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 0, n. 0, p. 1–30, 2021.

ERXLEBEN, A. Interactions of copper complexes with nucleic acids. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 360, p. 92–121, 2018.

FARINHA, P. PINHO J. O., MATIAS M., GASPAS M. M. Nanomedicines in the treatment of colon cancer: a focus on metallodrugs. **Drug Delivery and Translational Research**, 2021.

FEINBERG A. P., OHLSSON R., HENIKOFF S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 1, p. 21–33, 2006.

Finney L., Vogt S., Fukai T., Glesne D. Copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 36, n. 1, p. 88–94, 2009.

FOO J.B., NG L., LIM J., TAN P., LOR Y., LOO J., LOW M. L., CHAN L., CHAW Y. B., LEONG S. W., YAZAN L., TOR Y. S., HOW C. Induction of cell cycle arrest

and apoptosis by copper complex Cu(SBCM)₂ towards oestrogen-receptor positive MCF-7 breast cancer cells. **RSC Advances**, v. 9, n. 32, p. 18359–18370, 2019.

FREZZA M., HINDO S., CHEN D., DAVENPORT A., SCHMITT S., TOMCO D., DOU Q. P. Novel Metals and Metal Complexes as Platforms for Cancer Therapy Current Pharmaceutical Design. **Curr Pharm Des**, v.16, n.16, p.1813-1825. 2010. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/node/71658/article> Acesso em: 1 maio. 2021.

GADELHA, M. I. P., WERNECK, M. A. S., LIMA, D. P., TOMASSINI, E., PANITZ, L. M., FAILLACE, T. F. L. **Manual de bases técnicas da oncologia** – SIA/SUS – Sistema de informações ambulatoriais. 17^a ed., Brasília: Ministério da Saúde, 120 p., 2014.

GALINDO-MURILLO R., GARCÍA-RAMOS J. C., RUIZ-AZUARA L., CHEATHAM-3RD T. E., CORTÉS-GUZMÁN F. Intercalation processes of copper complexes in DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. 11, p. 5364–5376, 23 jun. 2015.

GOMES-CARNEIRO M. R., RIBEIRO-PINTO L. F., PAUMGARTTEN F. J. R. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, p. S27–S38, 1997.

GULLINO, P. M. Considerations on the mechanism of the angiogenic response. **Anti-cancer research**, v. 6, n. 2, p. 153–158, 1986.

GUO W. J., YE S., CAO N., HUANG J., GAO J., CHEN Q. ROS-mediated autophagy was involved in cancer cell death induced by novel copper(II) complex. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 62, n. 5, p. 577–582, 1 set. 2010.

HALLIWELL B., CLEMENT M. V., LONG L. H. Hydrogen peroxide in the human body. **FEBS Letters**, v. 486, n. 1, p. 10–13, 1 dez. 2000.

HANIF M., HARTINGER C. G. Anticancer metallodrugs: where is the next cisplatin? **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 6, p. 615–617, 2018.

HU, G. Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 69, n. 3, p. 326–335, 1 jun. 1998.

HUFFMAN D. L., O'HALLORAN T. V. Function, Structure, and Mechanism of Intracellular Copper Trafficking Proteins. **Annual Review of Biochemistry**, v. 70, n. 1, p. 677–701, 2001.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa2020: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 1 maio 2021.

JUNGWIRTH U., KOWOL C. R., KEPPLER B. K., HARTINGER C. G., BERGER W., HEFFETER P. Anticancer activity of metal complexes: Involvement of redox processes. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 15, n. 4, p. 1085–1127, 15 ago. 2011.

KEHRER, J. P. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. **Toxicology**, v. 149, n. 1, p. 43–50, 2000.

KHAN, M. H., CAI, M., DENG, J., YU, P., LIANG, H., YANG, F. Anticancer Function and ROS-Mediated Multi-Targeting Anticancer Mechanisms of Copper (II) 2-hydroxy-1-naphthaldehyde Complexes. **Molecules**, v. 24, n. 14, 2019.

KRASNOVSKAYA O., NAUMOV A., GUK D., GORELKIN P., EROFEEV A., BELOGLAZKINA E., MAJOUGA A. Copper Coordination Compounds as Biologically Active Agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, 2020.

LIAO Y., ZHAO J., BULEK K., TANG F., CHEN X., CAI G., JIA S., FOX P. L., HUANG E., PIZARRO T. T., KALADY M. F., JACKSON M. W., BAO S., SEN G. C., STARK G. R., CHANG C. J., LI X. Inflammation mobilizes copper metabolism to promote colon tumorigenesis via an IL-17-STEAP4-XIAP axis. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 900, 2020.

LOPES J. C., BOTELHO F. V., SILVA M. J. B., SILVA S. F., POLLONI L., MACHADO P. H. A., SOUZA T. R., GOULART L. R., CALDEIRA P. P. S., MAIA E. C. P., MORELLI S., OLIVEIRA-JÚNIOR R. J. In vitro and in vivo antitumoral activity of a ternary copper (II) complex. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 533, n. 4, p. 1021–1026, 2020.

MACHADO P. H. A. **Avaliação in vitro das atividades citotóxicas e genotóxicas de um metalocômplexo à base de cobre (II) denominado Dri-12**. Dissertação de mestrado da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 46p., 2019.

MARIÑO G., NISO-SANTANO M., BAEHRECKE E. H., KROEMER G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 2, p. 81–94, 2014.

MARLOYE M., BERGER G., GELBCKE M., DUFRASNE F. A survey of the mechanisms of action of anticancer transition metal complexes. **Future Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 18, p. 2263–2286, 1 dez. 2016.

MOHAMMADIZADEH F., MAHMOODI M., REZAEI A., MOHAMADI M., HAJIZADEH M. R., MIRZAEI M. R., FALAHATI-POUR S. K. A new copper complex enhanced apoptosis in human breast cancerous cells without considerable effects on normal cells. **Gene Reports**, v. 17, p. 100475, 2019.

NDAGI U., MHLONGO N., SOLIMAN M. E. Metal complexes in cancer therapy – An update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 599–616, 3 mar. 2017.

NIKOLETOPOULOU V., MARKAKI M., PALIKARAS K., TAVERNARAKIS N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1833, n. 12, p. 3448–3459, 2013.

NISHIDA N., YANO H., NISHIDA T., KAMURA T., KOJIRO M. Angiogenesis in cancer. **Vascular health and risk management**, v. 2, n. 3, p. 213–219, 2006.

NOOR R., SINGH D., YASMEEN S. Revolutionizing Cancer Therapy with Newer Treatment Modalities: A Review. **Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 9, p. 605–609, 24 set. 2020.

OJOPI E. P. B., NETO E. D. Genômica e oncologia. In: Genômica. São Paulo: **Atheneu**, p. 363–387, 2004.

PAIXÃO D. A., MARZANO I. M., JAIMES E. H. L., PIVATTO M., CAMPOS D. L., PAVAN F. R., DEFLON V. M., MAIA P. I., COSTA-FERREIRA A. M., UEHARA I. A., SILVA M. J. B., BOTELHO F. V., PEREIRA-MAIA E. C., GUILARDI S., GUERRA W. Novel copper(II) complexes with hydrazides and heterocyclic bases: Synthesis, structure and biological studies. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 172, p. 138–146, 2017.

PANDEY S. K., PRATAP S., POKHARIA S., MISHRA H., MARVERTI G., KAUR M., JASINSKI J. P. Copper (I) complexes based on novel N, N -disubstituted thiocarbamides: Synthesis, spectroscopic, in vitro cytotoxicity, DNA damage and G0/G1 cell cycle arrest studies. **Inorganica Chimica Acta**, v. 491, p. 105–117, 1 jun. 2019.

PEDROSA P., CARVALHO A., BAPTISTA P. V., FERNANDES A. R. Inorganic Coordination Chemistry: Where We Stand in Cancer Treatment? In: AKITSU, T. (Ed.). **Basic Concepts Viewed from Frontier in Inorganic Coordination Chemistry**. Rijeka: IntechOpen, 2018.

PICCOLO M., MISSO G., FERRARO M. G., RICCARDI C., CAPUOZZO A., ZARONE M. R., MAIONE F., TRIFUOGGI M., STIUSO P., D'ERRICO G., CARAGLIA M., PADUANO L., MONTESARCHIO D., IRACE C., SANTAMARIA R. Exploring cellular uptake, accumulation and mechanism of action of a cationic Ru-based nanosystem in human preclinical models of breast cancer. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–15, 1 dez. 2019.

POLLONI L., SENI SILVA, A. C., TEIXEIRA S. C., VASCONCELOS AZEVEDO F. V. P., ZÓIA M. A. P., DA SILVA M. S., LIMA P. M. A. P., CORREIA L. I. V., ALMEIDA, J. C., SILVA C. V., ÁVILA, V. M. R., GOULART L. R. F., MORELLI S., GUERRA W., OLIVEIRA JÚNIOR, R. J. Action of copper(II) complex with -diketone and 1,10-phenanthroline (CBP-01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108586, 2019.

REZAEI A., MAHMOODI M., MOHAMMADIZADEH F., MOHAMADI M., HAJIZADEH M. R., MIRZAEI M. R., FALAHATI-POUR S. K. A novel copper (II) complex activated both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in liver cancerous cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 8, p. 12280–12289, 2019.

ROSENBERG B., VAN CAMP L., GRIMLEY E. B., THOMSON A. J. The Inhibition of Growth or Cell Division in *Escherichia coli* by Different Ionic Species of Platinum(IV) Complexes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 242, n. 6, p. 1347–1352, 1967.

ROSENBERG, B. Some Biological Effects of Platinum Compounds NEW AGENTS FOR THE CONTROL OF “MOURS. **Platinum Metals Rev**, n. 2, p. 42–51, 1971.

RUFINO-GONZÁLEZ Y., PONCE-MACOTELA M., GARCÍA-RAMOS J. C., MARTÍNEZ-GORDILLO M. N., GALINDO-MURILLO R., GONZÁLEZ-MACIEL A., REYNOSO-ROBLES R., TOVAR-TOVAR A., FLORES-ALAMO M., TOLEDANO-MAGAÑA Y., RUIZ-AZUARA L. Antigiardiasic activity of Cu(II) coordination compounds: Redox imbalance and membrane damage after a short exposure time. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 195, p. 83–90, 2019.

RUIZ-AZUARA L., BASTIAN G., BRAVO-GÓMEZ M. E., CAÑAS R. C., FLORES-ALAMO M., FUENTES I., MEJIA C., GARCÍA-RAMOS J. C., SERRANO A. Abstract CT408: Phase I study of one mixed chelates copper(II) compound, Casiopeína CasIIIa with antitumor activity and its mechanism of action. **Cancer Research**, v. 74, n. 19 Supplement, p. CT408 LP-CT408, 1 out. 2014.

SAGHIRI M. A., ASATOURIAN A., ORANGI J., SORENSON C. M., SHEIBANI N. Functional role of inorganic trace elements in angiogenesis—Part II: Cr, Si, Zn, Cu, and S. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 96, n. 1, p. 143–155, 2015.

SHAGUFTA A. I. Transition metal complexes as proteasome inhibitors for cancer treatment. **Inorganica Chimica Acta**, v. 506, p. 119521, 1 jun. 2020.

SHAHZAD H. N. **Neoplasm**. London: British Library, 2018.

SHIMADA K., REZNIK E., STOKES M. E., KRISHNAMOORTHY L., BOS P. H., SONG Y., QUARTARARO C. E., PAGANO N. C., CARPIZO D. R., CARVALHO A. C., LO D. C., STOCKWELL B. R. Copper-Binding Small Molecule Induces Oxidative Stress and Cell-Cycle Arrest in Glioblastoma-Patient-Derived Cells. **Cell Chemical Biology**, v. 25, n. 5, p. 585–594.e7, 17 maio 2018.

SNEZHKINA A. V., KUDRYAVTSEVA A. V., KARDYMON O. L., SAVVATEEVA M. V., MELNIKOVA N. V., KRASNOV G. S., DMITRIEV A. A. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2020.

SUNG H., FERLAY J., SIEGEL R. L., LAVERSANNE M., SOERJOMATARAM I., JEMAL A., BRAY F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

THULLER L. C. S. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2ª ed., Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer (INCA), 128 p., 2012.

TISATO F., MARZANO C., PORCHIA M., PELLEI M., SANTINI C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 4, p. 708–749, 2010.

WEHBE M., LEUNG A. W. Y., ABRAMS M. J., ORVIG C., BALLY M. B. A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics? **Dalton Trans.**, v. 46, n. 33, p. 10758–10773, 2017.

XIA Y., LIU X., ZHANG L., ZHANG J., LI C., ZHANG N., XU H., LI Y. A new Schiff base coordinated copper(II) compound induces apoptosis and inhibits tumor growth in gastric cancer. **Cancer Cell International**, v. 19, n. 1, p. 81, 2019.

XIAO Y., CHEN D., ZHANG X., CUI Q., FAN Y., BI C., DOU PING Q. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death. **Int J Oncol**, v. 37, n. 1, p. 81–87, 2010.

ZAFAR A., SINGH S., NASEEM I. Cytotoxic activity of soy phytoestrogen coumestrol against human breast cancer MCF-7 cells: Insights into the molecular mechanism. **Food and Chemical Toxicology**, v. 99, p. 149–161, 2017.

ZEHRA S., TABASSUM S., ARJMAND F. Biochemical pathways of copper complexes: progress over the past 5 years. **Drug Discovery Today**, 2021.

ZHAO F., WANG W., LU W., XU L., YANG S., CAI X.-M., ZHOU M., LEI M., MA M., XU H.-J., CAO F. High anticancer potency on tumor cells of dehydroabietylamine Schiff-base derivatives and a copper(II) complex. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 451–459, 2018.

ZHENG P.-P., LI J., KROS J. M. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research–practice gaps, challenges, and insights. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 1, p. 325–376, 2018.

Nota: capítulo baseado no referencial teórico da dissertação de mestrado previamente publicada de um dos autores (Machado P.H.A, 2019).

COMPLEXOS TERPIRIDINA DE RUTÊNIO (II): INTERAÇÃO COM ALBUMINA SÉRICA HUMANA (ASH) E ATIVIDADE ANTITUMORAL

Naiara Cristina Bessas¹⁶

Mayara Caetano Martins¹⁷

Rafaela Luciano de Oliveira Sanches¹⁸

Renata Galvão de Lima¹⁹

INTRODUÇÃO

O complexo *cis*-diaminodicloridoplatina (II), comercialmente chamado de cisplatina (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), é um composto de coordenação descoberto em 1965 por Barnett Rosenberg (ROSENBERG, *et al.*, 1965 apud HINDMARSH, 1998) que contém o metal platina (II) como centro metálico em sua esfera de coordenação e a primeira indicação de complexo metálico à base de platina a atuar como quimioterápicos no tratamento do câncer.

Medicamentos à base de platina é utilizado com sucesso no tratamento de vários tipos de câncer, como: testicular, ovário, bexiga, câncer de cólo, cabeça e pescoço e pulmão (AHMAD, 2007).

Apesar de sua ampla utilização, a cisplatina e a oxaliplatina apresentam nefrotoxicidade e neurotoxicidade (SAVIC, *et al.*, 2020; PETRIOLI, *et al.*, 2018; CERSOSIMO, 2005), por isso, iniciaram-se estudos com possíveis complexos de coordenação que possuem outros centros metálicos como ouro, gálio, titânio e rutênio (RONCONI & SADLER, 2007). Os compostos de coordenação possuem vantagens quando comparados aos compostos orgânicos, já que apresentam características específicas dos centros metálicos, como sua geometria de coordenação, cinética de trocas de ligantes e estado de oxidação (Ru(II), Ru(III) e Ru(IV) e, até mesmo, as características dos ligantes, como a

¹⁶ Mestranda (UFU). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-9963>

¹⁷ Mestranda (UFU). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5183-2179>

¹⁸ Mestranda (UFU). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3431-5994>

¹⁹ Doutora (UFU). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2969-8401>

polaridade (solubilidade em água) e a reatividade química (RONCONI, *et al.*, 2007; ANG & DYSON, 2006).

Em se tratando de compostos de coordenação que possuem o rutênio como centro metálico são alternativas atraentes para complexos de platina devido a rica variedade sintética e química de coordenação e ao fato de que o rutênio pode adotar pelo menos dois estados de oxidação que são estáveis em condições fisiológicas (Ru(II) e Ru(III)) (SIMOVIĆ, *et al.*, 2019). Os complexos de rutênio possuem semelhanças em relação as propriedades físico-químicas com o íon ferro. O organismo é capaz de se proteger dos efeitos causados pelo excesso de ferro, aumentando a produção de proteínas captadoras, como transferrina e a albumina (ALLARDYCE & DYSON, 2001).

O primeiro complexo de rutênio testados como potencial quimioterápico foram os complexos amina de Ru(III) e Ru(II). Esses compostos, foram desenvolvidos por Clarke e colegas de trabalho no início dos anos 80 são basicamente estruturas análogos de a cisplatina (CLARKE, 1980 apud SIMOVIĆ, *et al.*, 2019). Apesar de alguns desses complexos, como *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃], apresentarem atividade citotóxica em certas linhagens de células tumorais, eles foram abandonados devido à baixa solubilidade em água; até aquele momento pré-requisito para aplicações biológicas de potencial fármacos.

Em meados dos anos 80, o complexo *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄] (dms_o= dimetilsulfóxido) proposto por Mestroni e colegas de trabalho apresentou atividade antitumoral e assim, abriu caminho para a sistemática de estudo da família de complexos Ru(II)-clorido-dms_o solúveis em água (SAVA, *et al.*, 1983 apud SIMOVIĆ, *et al.*, 2019). O complexo *trans*-[RuCl₂(dms_o)₄] demonstrou atividade biológica significativamente maior do que o isômero *cis* (diferentemente dos complexos Pt(II) planos quadrados semelhantes) e o isômero *trans* exerceu uma atividade seletiva contra metástases, ao contrário da cisplatina, que apresenta maior atividade na redução de tumores primários.

Novos estudos sobre a química de complexos do tipo Ru-clorido-dms_o, realizados por Alessio e colaboradores, levaram ao desenvolvimento do complexo Ru(III)[ImH] (*trans*-[RuCl₄(Im)(dms_o-S)]) onde Im= imidazol. NAMI-A tornou-se um dos mais estudados complexos de rutênio em ensaios clínicos como fármaco antimetastático (SAVA, *et al.*, 1983 apud SIMOVIĆ, *et al.*, 2019) Ao

mesmo tempo, o grupo de Keppler demonstrou que complexos isoestruturais de Ru(III) da fórmula geral $[LH] \text{ trans-}[RuCl_4L_2]$ (L= N-heterocíclico) foram ativos contra uma série de modelos de tumor. O complexo $[IndH] \text{ trans-}[RuCl_4(Ind)_2]$ (KP1019, Ind= indazol) KP1339 (Na[*trans*-RuCl₄(Ind)₂]) entraram em ensaios clínicos, após testes pré-clínicos completos em carcinomas de cólon (SIMOVIĆ, *et al.*, 2019). A seletividade ao tumor foi mediada pela ASH (albumina sérica humana) proteína plasmática responsável pelo transporte de fármacos no sangue (KRATZ & BEYER, 1998). Os sistemas formados entre ASH e fármaco afetam a distribuição, taxa de metabolismo e excreção do mesmo (KRATZ & BEYER, 1998). O aumento da permeabilidade e a retenção nos tecidos tumorais se deve ao complexo de fármaco-ASH (BIJELIC, *et al.*, 2016).

Outra série de complexos de rutênio em destaque na literatura para potencial aplicação em terapia do câncer são aqueles coordenados a ligantes de polipiridinas, como 2,2'-bipiridina (bpy), 1,10-ligantes de fenantrolina (fen) e 2,2':6,2'-terpiridina (tpy) (SIMOVIĆ, *et al.*, 2019; MASNIKOSA, *et al.*, 2020).

Brabec e colaboradores reportaram que há uma relação direta entre a interação desses complexos com ADN (ácido dextrorribonucleico) e atividade citotóxica (NOVAKOVA, *et al.*, 1995 apud RILAK, *et al.*, 2019). O complexo *merc*-[RuCl₃(tpy)₃] apresentou um valor de IC₅₀ menor que para os complexos [Ru(tpy)(bpy)Cl]Cl e [Ru(bpy)₂Cl₂].

No caso de ligante polipiridínicos como o ligante terpiridina, o interesse se deve a elevada estabilidade química na coordenação com metais de transição e estabilização da estrutura G-quadruplex com ADN (MOREL, *et al.*, 2019).

Os potenciais metalofármacos, em geral, são administrados via intravenosa. Nesse caso, os estudos que envolvem a interação com proteínas séricas são importantes para a avaliação de parâmetros como a estequiometria de ligação, constante de ligação e o número de locais de ligação em sítios específicos da proteína (NIŠAVIĆ, *et al.*, 2018). Sendo que em alguns casos pode ocorrer a inativação do metalofármaco (BERGAMO, *et al.*, 2003).

COMPLEXOS TERPIRIDINA DE RUTÊNIO (II) DOADORES DE ÓXIDO NÍTRICO

Em meados de 1970 o óxido nítrico (NO) conhecido como um poluente ambiental, era utilizado em uma importante etapa do processo de oxidação da amônia (NH_3) a ácido nítrico (HNO_3) em escala industrial (FELDMAN, *et al.*, 1993).

No entanto, 1980, surgiram as primeiras evidências da importância biológica do óxido nítrico. GREEN e colaboradores (1981), pesquisando acerca da toxicologia das nitroaminas, constataram que óxidos de nitrogênio eram produzidos em quantidades significativas pelo metabolismo de mamíferos e, ainda, que a concentração das espécies era maior em condições inflamatórias. STUEHR & MARLETTA (1985) demonstraram que as espécies de óxidos de nitrogênio, como NO_2^- e NO_3^- , eram produzidos por macrófagos de rato *in vitro*, em presença do lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*. Assim, durante a década de 80, estas e outras descobertas expandiram os conceitos que, até então, tinham-se em relação ao NO.

Finalmente, em 1990, Furchgott, Ignarro e Murad ganharam o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pela descoberta de que o NO. No corpo humano, o NO atua como um mensageiro biológico o FRED (fator de relaxamento do endotélio dependente), o qual poderia adentrar as células sem que houvessem canais de passagem intracelulares ou, ainda, proteínas transportadoras específicas, propagando-se por toda a célula, sendo o meio tanto hidrofílico quanto lipofílico. Apesar de ser uma molécula relativamente simples, o NO atua em diferentes processos fisiológicos, desde atividades antimicrobiana e antiparasitária, coagulação sanguínea, controle da pressão sanguínea, à neurotransmissão e ação antitumoral. (TAYLOR & SHARMA, 1992).

Assim, considerando-se que o NO atua em diferentes processos fisiológicos, têm sido cada vez mais exploradas espécies as quais atuem a fim de liberar NO em meio biológico de maneira controlada.

O nitroprussiato de sódio $\text{Na}_2(\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})).2\text{H}_2\text{O}$ (NPS) é uma das espécies inorgânicas mais antigas utilizadas como um vasodilatador útil no controle da pressão arterial, principalmente em casos de emergência. No entanto, alguns dos efeitos clínicos do NPS são, além da reação de interesse, sendo está a liberação de NO, reações secundárias indesejadas, sendo uma destas a liberação de CN^- (MONCADA, *et al.*, 1991).

Espécies como complexos nitrosilos de rutênio, devido às suas características físico-químicas, como estabilidade térmica, e, ainda, à vasta literatura a eles referente, têm se tornado potenciais candidatos à agentes liberadores de NO e, portanto, atualmente, cada vez mais exploradas espécies de complexos nitrosilos de rutênio que são viáveis clinicamente (de LIMA, *et al.*, 2014).

Algumas destas espécies a serem citadas são os complexos nitrosilos de rutênio, sendo que alguns destes complexos apresentam, além do ligante NO em sua esfera de coordenação, ligantes polipiridínicos tais como 2,2':6',2''-terpiridina (tpy).

Os complexos terpiridina de rutênio (II) doadores de NO são potenciais agentes terapêuticos de extrema importância estudos acerca da interação entre os mesmos e biomoléculas, como o ácido desoxirribonucleico (ADN) e a albumina sérica humana (ASH). Os estudos com ADN são indispensáveis, visto que os medicamentos antitumorais mais eficazes, os quais já se encontram em uso clínico, são aqueles que têm como alvo o ADN (KOMOR & BARTON, 2013). Em relação aos estudos com ASH são necessários, posto que quaisquer metaloterápicos são administrados preferencialmente via intravenosa, sendo, neste caso, transportados por proteínas séricas, como a ASH (JAKUPEC, *et al.*, 2008).

Em se tratando, especificamente, dos estudos de interação entre os complexos terpiridina de rutênio (II) doadores de NO e a ASH, pode-se citar um recente trabalho desenvolvido por BESSAS e colaboradores (2021). Neste trabalho, os pesquisadores sintetizaram e caracterizaram os complexos $[Ru(tpy)(BDQ)(NO)]^{3+}$ (Figura 1a) e $[Ru(tpy)(BD)(NO)]^{3+}$ (Figura 1b) – onde tpy=2,2':6',2''-terpiridina; BDQ=ácido 3,4-diaminobenzóico; e BD=*o*-fenilenediamina – e, finalmente, estudaram as interações entre a ASH e os compostos. Através de estudos baseados em ancoragem molecular foi possível propor que a interação entre a ASH e ambos os complexos ocorre em um microambiente proteico próximo aos resíduos de aminoácido de Tyr-452 e Trp-214, corroborando os resultados experimentais. Os estudos via ancoragem molecular, evidenciaram, ainda, que é possível que ambos os complexos estejam inseridos em um microambiente proteico referente ao Sítio I, subdomínio IIA da HSA (BESSAS, *et al.*, 2021).

No que se refere a estudos que envolvam a interação de complexos terpiridina de rutênio (II) doadores de NO e a ASH a literatura carece de relatos.

No entanto, estudos de citotoxicidade pelos complexos terpiridina de rutênio (II) doadores de NO são explorados já que o ligante planar terpiridina pode apresentar interação p-p com ADN (KARIDI *et al.*, 2005).

Complexos da série rutênio terpiridina como doadores de NO, HEINRICH e colaboradores (2013) avaliaram a viabilidade celular do complexo $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{NO})]^{3+}$ (Figura 1b) em comparação ao aqua complexo $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (Figura 1d) em linhagens de células melanoma murino B16F10. Os resultados de viabilidade celular obtidos para o complexo $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{NO})]^{3+}$ (250 μM) é de $(49,80 \pm 4,90)\%$, enquanto para o complexo $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (100 μM) é de $(36,70 \pm 1,40)\%$. No trabalho os autores acreditam que o complexo aqua pode interagir mais efetivamente com ADN e assim apresentar menor viabilidade celular em menor concentração que o complexo doador de NO.

No caso do complexo *cis*-(Cl,Cl)- $[\text{RuCl}_2(\text{tpy})(\text{NO})]\text{Cl}$, os valores de IC_{50} frente à linhagens de células de A2780 e de A2780 são de 0,49 e 0,64 μM , respectivamente (KARIDI, *et al.*, 2005). Tais valores são melhores, se comparados àqueles para o complexo *mer*- $[\text{Ru}(\text{tpy})\text{Cl}_3]$ frente às mesmas células, de A2780 e de A2780*cis*R, que são de 11,00 e 32,50 μM , respectivamente (HOTZE, *et al.*, 2003).

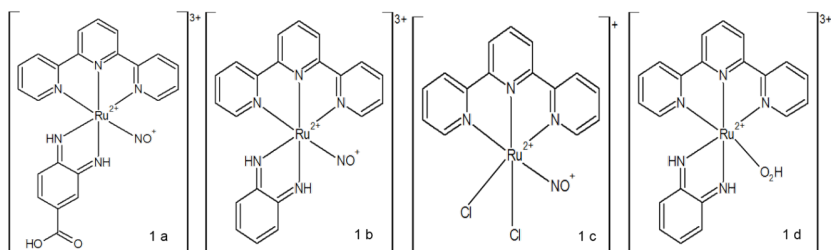


Figura 1. Estruturas químicas dos íons complexos $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BDQ})(\text{NO})]^{3+}$ (a), $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{NO})]^{3+}$ (b), *cis*-(Cl,Cl)- $[\text{RuCl}_2(\text{tpy})(\text{NO})]^{+}$ (c) e $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{BD})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (d).

Atualmente, o objetivo de outros pesquisadores é o desenvolvimento de complexos clorido terpiridina de rutênio (II), os quais sejam tão citotóxicos quanto (ou mais) o quimioterápico antitumoral que já se encontram em uso clínico, a cisplatina.

COMPLEXOS CLORIDO TERPIRIDINA DE RUTÊNIO (II)

A importância em analisar a interação de complexos clorido terpiridina de rutênio (II) com a proteína ASH está relacionada com o estudo que demonstra que a maior parte das espécies de rutênio quando estão na corrente sanguínea, interagem com a essa proteína (HARTINGER, *et.al*, 2008). Na formação destes conjugados de ASH, é possível obter um acúmulo no tecido tumoral devido ao aumento de efeito de retenção e permeabilidade (HARTINGER, *et.al*, 2008), enquanto a proteína transferrina desempenha um papel importante no transporte mais específico para a célula. Quando se obtém o sistema ASH recombinada com o complexo rutênio (rASH-Ru), este sistema se torna mais citotóxico quando comparado com os fármacos que possuem o complexo de rutênio isolado (HARTINGER, *et.al*, 2008). Esta combinação do uso da proteína transferrina e proteína albumina sérica humana, pode ser uma descoberta vantajosa em estudos clínicos.

Analisar a força da interação entre os complexos e as proteínas, faz-se importante para determinar se o complexo pode ser sido inativado pela ligação com a proteína plasmática, ou se ele pode ser liberado deste conjugado sob certas condições, o que estaria relacionado com a função transporte (HARTINGER, *et.al*, 2008). Nestes estudos, pode-se constatar que os complexos clorido terpiridina de rutênio (II) se ligam ao ADN via intercalação, em que o anel terpiridina planar é inserido entre os pares de bases do ADN e através da ocorrência da ligação covalente à base nitrogenada guanina.

Em se tratando de complexos clorido terpiridina de rutênio (II) destacam-se os complexos: $[\text{RuCl}_3(\text{Cl-Ph-tpy})]$ - onde Cl-Ph-tpy = 4-clorofenil-2,2'-6',2''-terpiridina-, $[\text{RuCl}(\text{Cl-tpy})\text{en}]^+$ - onde en = etilenodiamina e Cl-tpy = 4-cloro-2,2'-6',2''-terpiridina-, $[\text{RuCl}(\text{Cl-tpy})\text{dach}]^+$ - onde dach = 1,2-diaminociclohexano-, $[\text{RuCl}(\text{Cl-Ph-tpy})\text{BDQ}]^+$ - onde BDQ = ácido 3,4-diaminobenzóico-, $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{bpy})\text{Cl}]^+$ - onde bpy = biperidina -, os quais já estão descritos na literatura e estão apresentados na Figura 2 (SIMOVIĆ, *et.al.*, 2019).

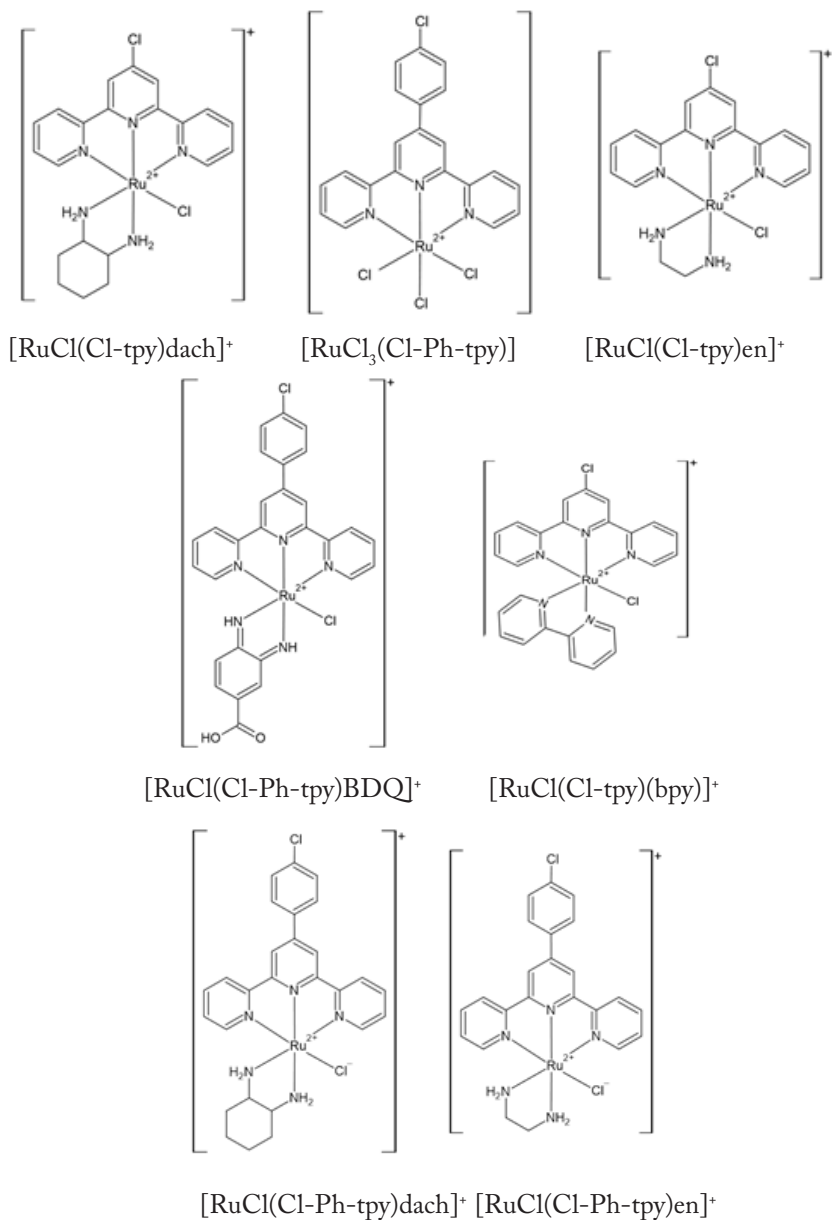


Figura 2. Estruturas químicas dos íons complexos clorido terpiridina de rutênio (II).

Os estudos realizados por Čanović e colaboradores descreveram a síntese, caracterização de um complexo de rutênio do tipo $[\text{Ru}(\text{L}_3)(\text{N}-\text{N})(\text{X})][\text{Y}]_n$, - onde 2,2':6',2''-terpiridina (tpy), 4'-cloro-2,2':6',2''-terpiridina (Cl-tpy) ou 4'-(4-clorofenil)-2,2':6',2''-terpiridina (Cl-Ph-tpy); N-N é um ligante quelante bidentado etilenodiamina (en), 1,2-diaminociclohexano (dach); 2,2'-bipiridina (bpy); X é um ligante monodentado (Cl ou DMSO-S); Y é um contra íon (Cl, PF_6^- ou CF_3SO_3^-), à depender da natureza de X - e, ainda, a interação do complexo antitumoral com o ADN (RILAK, *et.al.*, 2014). Estes compostos passam por reações de aquação, as quais substituem os ligantes Cl^- por ligantes H_2O , posteriormente, ocorre a interação com uma proteína transportadora ASH, a qual é encarregada de transportar o complexo até a célula e por fim, ocorre a interação do complexo com o ADN (MOTSWAINYANA, *et. al.*, 2015).

Conforme, Rilak-Simović e colaboradores (2020), complexos do tipo $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{X-tpy})(\text{N-N})\text{Cl}]^{n+}$, que apresentam estrutura rígida e planar, caráter hidrofóbico e arranjo estrutural pseudo-hexagonal. Esses fatores afetam a interação com a proteína ASH, onde os complexos $[\text{Ru}(\text{Cl-Ph-tpy})(\text{bpy})\text{Cl}]^+$ ($K_a = 19,74 \text{ M}^{-1}$) e $[\text{RuCl}(\text{Cl-tpy})(\text{bpy})]^+$ ($K_a = 6,72 \text{ L M}^{-1}$), mostram fraca interação com ASH. Outros complexos de rutênio como, $[\text{RuCl}(\text{Cl-tpy})\text{en}]^+$, $[\text{RuCl}(\text{Cl-tpy})\text{dach}]^+$, $[\text{RuCl}(\text{Cl-Ph-tpy})\text{BDQ}]^+$ e $[\text{RuCl}(\text{Cl-Ph-tpy})]^+$ apresentaram valores de K_a na ordem 10^4 M^{-1} para interação com a ASH.

Visto o potencial dos complexos clorido terpiridina de rutênio (II) possuem, desde a interação com proteínas transportadoras de fármacos até interação com o ADN, foi possível sintetizar como descrito por SIVAC e colaboradores (2020) os complexos cloro terpiridina de rutênio (II) $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{en})\text{Cl}][\text{Cl}]$ (Ru-1) e $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{dach})\text{Cl}][\text{Cl}]$ (Ru-2), bem como estabilidade destes complexos em solução aquosa e a interação destes com diferentes biomoléculas.

Os Ru-1 e Ru-2 (Figura 2) foram avaliados quanto a citotoxicidade *in vitro* em linhagens de células de carcinoma de camundongo (CT26) e duas linhas de células de carcinoma humano (HCT116 e SW480) utilizando -se do teste de LDH. O teste de LDH (uso da enzima lactato desidrogenase como biomarcador para indicar necrose celular) indicou que os complexos Ru-1 e Ru-2 exibiram apenas atividade citotóxica em concentrações mais altas (150 e 300 μM) e os resultados revelaram que o nível de liberação de LDH foi maior

em células CT26 tratadas com complexos Ru-1 e Ru-2 por 24h em comparação com as células tratadas com oxaliplatina, o que indica que complexos Ru-1 e Ru-2 podem afetar a integridade da membrana celular. Além disso, os complexos Ru-1 e Ru-2 tiveram uma maior liberação de LDH em uma forma dependente da dose. Os níveis de LDH aumentaram de 8,37% (HCT116) para 36,43% (CT26) após o tratamento com Ru-1 e de 2,35% (HCT116) a 33,07% (SW480) após o tratamento com Ru-2 em comparação com 0% (HCT116) a 2,20% (SW480) após tratamento com oxaliplatina a uma concentração de 300 μM .

CONSIDERAÇÕES

Os complexos terpiridina de rutênio (II) doadores de NO bem como os clorido terpiridina de rutênio (II) apresentam resultados promissores no que se refere a potenciais pró-fármacos como agentes tumorais, tendo em vista propriedades estruturais para interação com ASH e posterior atividade citotóxica.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. Kinetic aspects of platinum anticancer agents. **Polyhedron**, v. 138, p. 109-124, 2007.
- ALLARDYCE, C. S; DYSON, P.J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Reviews**, v. 45, p. 62, 2001.
- ANG, H. W, DYSON, P.J. Classical and Non-Classical Ruthenium-Based Anticancer Drugs: Towards Targeted Chemotherapy. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2006, n. 20, p. 4003-4018, 2006.
- BERGAMO, A., MESSORI, I, PICCIOLO, F, COCCHIETTO, M, SAVA, G. Biological role of adduct formation of the ruthenium (III) complex NAMI-A with serum albumin and serum transferrin. **Investigational New Drugs**, v. 31, p. 401-411, 2003.
- BESSAS, N. C., DA SILVA, L. A, COMAR JÚNIOR, M, DE LIMA, R.G. Interaction of the Nitrosyl Ruthenium Complex $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_4(\text{NO})]^{3+}$ with Human Serum Albumin: A Spectroscopic and Computational Investigation. **Luminescence**, v. 36, p. 391-408, 2021.
- BIJELIC, A., THEINER, S, KEPPLER, B. K, ROMPEL, A. X-ray Structure Analysis of Indazolium trans-[Tetrachlorobis(1H-indazole) ruthenate (III)] (KP1019) Bound to Human Serum Albumin Reveals Two Ruthenium Binding Sites and Provides Insights into the Drug Binding Mechanism. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 12, p. 5894-5903, 2016.

CLARKE, M. J. Inorganic Chemistry in Biology and Medicine, **American Chemical Society**, 1980, pp. 157–180, Chapter 10.

CERSOSIMO, R. J. Oxaliplatin-associated neuropathy: A review. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 1, p. 128-135, 2005.

FELDMAN, P.L., GRIFFITH, O.W, STUEHR, D.J. The surprising life of nitric oxide. **Chemical & Engineering News**, v.20, p.26-33, 1993.

GREEN, L.C., DE LUZURIAGA, K. R, WAGNER, D. A, RAND, W, ISTFAN, N, YOUNG, V. R, TANNENBAUM, S. R. Nitrate biosynthesis in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.78, p. 7764-7768, 1981.

HARTINGER, C. G., JAKUPEC, M. A, ZORBAS-SEIFRIED, S, GROESSL, M, EGGER, A, BERGER, W, ZORBAS, H, DYSON, P. J, KEPPLER, B. K. KP1019, a new redox-active anticancer agent-preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, p. 2140–2155, 2008.

HEINRICH, T. A. Aspectos químicos, fotoquímicos e fotobiológicos de complexo rutênio-nitrosilo como precursor de óxido nítrico. Princípios de aplicação como agente citotóxico em linhagem de células tumorais. Tese (Doutorado em Ciências). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, p. 159, 2013.

HINDMARSH, K. Kinetic studies of platinum complexes. Thesis (Doctor of Philosophy in Chemistry) - University of Canterbury, New Zealand, 1998.

HOTZE, A. C. G., BACA, M, VELDEERS, A. V, JANSEN, B. A, KOOIJMAM, H, SPEK, A. L, HAASNOOT, J. G, REEDIJIK, J. New Cytotoxic and Water-Soluble Bis(2-phenylazopyridine) ruthenium (II) Complexes. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 1743-1750, 2003.

JAKUPEC, M. A., GALANSKI, M, ARION, V. B, HARTINGER, C. G, KEPPLER, B. K. Antitumor metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Transactions**, v. 2, p. 183-194, 2008.

KARIDI, K., GAROUFIS, A, TSIPIS, A, HADJILIADIS, N, DEN DULK, H, REEDIJIK, J. Synthesis, characterization, *in vitro* antitumor activity, DNA-binding properties and electronic structure (DFT) of the new complex cis-(Cl,Cl)[Ru^{II}Cl₂(NO⁺)(terpy)Cl. **Dalton Transactions**, v.7, p. 1176-1187, 2005.

KOMOR, A. C.; BARTON, J. K. The path for metal complexes to a DNA target. **Chemical Communications**, v. 49, p. 3617-3630, 2013.

KRATZ, F., BEYER, U. Serum proteins as drug carriers of anticancer agents: a review. **Drug Delivery**, v. 5, n. 4, p. 281-299, 1998.

de LIMA, R. G.; SILVA, B. R. da SILVA, R. S. BENDHACK, L. M. Ruthenium Complexes as NO Donors for Vascular Relaxation Induction. **Molecules**, v. 19, p. 9628-9654, 2014.

MASNIKOSA, R., MILUTINOVIC, M. M, CRNOLATAC, I, TOT, A, VELICKOVIC, S, BOJIC-TRBOJEVIC, Z, RILAK-SIMOVIC, A. Anti-adhesive action of novel ruthenium (II) chlorophenyl terpyridine complexes with a high affinity for double-stranded DNA: in vitro and in silico. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 208, p. 111090, 2020.

MONCADA, S.; PALMER, R. M. J. HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmaceutical Review**, v. 43, p. 109-120, 1991.

MOREL, E., BEAUVINEAU, C, NAUD-MARTIN, D, LANDRAS-GUETTA, C, VERGA, D, GHOSH, D, ACHELLE, S, MAHUTEAU-BETZER, F, BOMBARD, S, TEULADE-FICHO, M. P. Selectivity of Terpyridine Platinum Anticancer Drugs for G-quadruplex DNA. **Molecules**, v. 24, n. 3, p. 404, 2019.

MOTSWAINYANA, W. M.; AJIBADE, P. A. Anticancer activities of mononuclear ruthenium (II) coordination complexes. **Advances in Chemistry**, p.1-21, 2015.

NIŠAVIĆ, M, STOILJOVIC, M, CRNOLATAC, I, MILOSEVIC, M, RILAK, A, MASNIKOVA, R. Highly water-soluble ruthenium (II) terpyridine coordination compounds form stable adducts with blood-borne metal transport. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 291-304, 2018.

NOVAKOVA, O., KASPARKOVA, J, VRANA, O, VAN VLIET, P. M, REEDJIK, J, BRABEC, V. Correlation between Cytotoxicity and DNA Binding of Polypyridyl Ruthenium Complexes. **Biochemistry**, v. 34, n. 38, p. 12369-12378, 1995.

PETRIOLI, R., PASCUCCHI, A, FRANCINI, E, MARSILI, S, SCIANDIVASCI, A, TASSI, R, CIVITELLI, S, TANZINI, G, LORENZI, M, FRANCINI, G. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 61, p. 105-111, 2008.

RONCONI, L., SLADER, P. J. Using coordination chemistry to design new medicines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n.13-14, p. 1633-1648, 2007.

ROSENBERG, B., VAN CAMP, L, KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, 1965.

SAVA, G. T., GIRALDI, T, MESTRONI, G, ZASSINOVICH, G. Antitumor effects of rhodium(I), iridium(I) and ruthenium (II) complexes in comparison with cis-dichlorodiammine platinum (II) in mice bearing Lewis lung carcinoma. **Chemico Biological Interactions**, v. 45, n. 1, p. 1-6, 1983.

SAVIC, M., ARSENIJEVIC, A, MILOVANOVIC, J, STOJANOVIC, B, STANKOVIC, V, SIMOVIC, A. R, LAZIC, D, ARSENIJEVIC, N, MILOVANOVIC, M. Antitumor Activity of Ruthenium (II) Terpyridine Complexes towards Colon Cancer Cells In Vitro and In Vivo. **Molecules**, v. 25, p. 4699, 2020.

SIMOVIĆ, A.R., MASNIKOVA, R, BRATSOS, I, ALESSIO, E. Chemistry and reactivity of ruthenium (II) complexes: DNA/protein binding mode and anticancer activity are related to the complex structure. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 398, p. 113011, 2019.

STUEHR, D.J.; MARLETTA, M. A. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 82, p. 7738-7742, 1985.

TAYLOR, T. G.; SHARMA, V. S. Why NO? **Biochemistry**, v. 31, p. 2847-2855, 1992.

ESTUDO E PROSPECÇÃO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COMO NOVOS POSSÍVEIS FÁRMACOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Solange de Oliveira Pinheiro²⁰

Selene Maia de Morais²¹

Wildson Max Barbosa da Silva²²

INTRODUÇÃO

A Química de Coordenação vem se destacando desde os trabalhos de Werner (1897) principalmente dentro do campo da Bioinorgânica e nos últimos anos vem crescendo o número de pesquisa sobre compostos de coordenação com metais de transição, pois tem-se observado que tais complexos formam organometálicos termodinamicamente e cineticamente estáveis, que demonstram uma alta eficiência em comparação aos fármacos utilizados no mesmo tratamento (RESENDE FILHO *et al.*, 2017). Essas substâncias tem uma ampla aplicação na área biomédica atuando como anti-inflamatório, antitumoral, antiviral, antifúngica, antimicrobiano, tendo em vista que seus efeitos colaterais são reduzidos (RESENDE FILHO *et al.*, 2017).

Estudos na área de complexos que se ligam ao DNA vêm aumentando significativamente, tendo como exemplo a cisplatina, que impede o desenvolvimento de células defeituosas se ligando ao DNA danificado, sendo assim, gerando menos efeitos colaterais quando comparados com fármacos que exercem a mesma função (RAMOS *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Desde o desenvolvimento da cisplatina, o material genético vem sendo o principal foco no desenvolvimento de novos fármacos com centros metálicos, na tentativa de se compreender a interação existente entre o metal e o DNA de modo a enten-

²⁰ Doutora em Química (UFC). CV: <http://lattes.cnpq.br/9351322395472113>

²¹ Pós-doutorado (Universidade de Aveiro). Doutora em Química (University of London – Inglaterra). Professora titular (UECE) e bolsista produtividade do CNPq. CV: <http://lattes.cnpq.br/9980263926363134>

²² Doutor em Biotecnologia (UECE). CV: <http://lattes.cnpq.br/0983778965244237>

der como a geometria dos complexos e a natureza dos ligantes influenciam na seletividade da interação com o DNA (RAMOS *et al.*, 2013).

Diante disso, substâncias para serem considerados fármacos é preciso que alguns parâmetros possam ser levados em consideração, que são eles: a diminuição de toxicidade quando possível, aumentar a atividade em comparação aos compostos conhecidos e reduzir os custos de produção dos mesmos (ALONSO; NORIEGA; AZUARA, 2013). Muitos metais foram analisados, onde a principal fundamentação foi aos metais de transição que se encontram entre a segunda e terceira linha, que são utilizados em medicamentos. O cobre e zinco são íons metálicos essenciais ao organismo, e pesquisa recente sobre o íon cobre, mostrou um papel importante na atividade de várias enzimas envolvidas no metabolismo energético, respiração celular e síntese de DNA na célula (ALONSO; NORIEGA; AZUARA, 2013).

Dentro desse enfoque, estudos envolvendo a Doença de Alzheimer (DA) vem sendo aumentados. A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência em idosos, estima-se que afetem mais de 5,8 milhões de pessoas nos Estados Unidos e mais de 50 milhões em todo o mundo, com quase metade dos indivíduos com mais de 75 anos, segundo dados da Associação de Alzheimer (2019). Doença de Alzheimer é principalmente caracterizado por declínio neurológico progressivo, especialmente direcionado seletivamente perda de memória, disfunção cognitiva com um comprometimento precoce da memória episódica (NEFF *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2014)

O termo “Doença de Alzheimer” tem se referido em alguns contextos aos critérios neuropatológicos e em outros contextos à síndrome clínica de comprometimento cognitivo e comportamental progressivo, tipicamente no estágio de demência. À medida que se avança na definição dos primeiros estágios da Doença de Alzheimer, à medida que a doença progride, os neurônios em outras partes do cérebro são danificados ou destruídos. Atividades que costumavam ser essenciais para a identidade do indivíduo, como o planejamento familiar, eventos ou a participação em esportes, pode não ser mais possível. Eventualmente, os neurônios em partes do cérebro que permitem a uma pessoa para realizar funções corporais básicas, como caminhar e engolir, são afetados, com base no grau de deficiência cognitiva. A Doença de Alzheimer é muitas vezes

dividida em três fases: a fase pré-clínica, caracterizada por habilidade cognitiva normal, o estágio prodromico, caracterizado por comprometimento cognitivo leve, e o estágio de demência, com comprometimento funcional (SPERLING *et al.*, 2011; VERMUNT *et al.*, 2019).

Esta doença neurodegenerativa crônica geralmente começa lentamente, com o sintoma inicial comum sendo a dificuldade de se lembrar de eventos de curto prazo e piorando progressivamente, com graves degeneração de múltiplas regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, córtex entorrinal, neocórtex, núcleo basal, locus coeruleus e núcleos da rafe, levando à interrupção das funções mentais, como compreensão, julgamento, linguagem e cálculo, Figura 01.

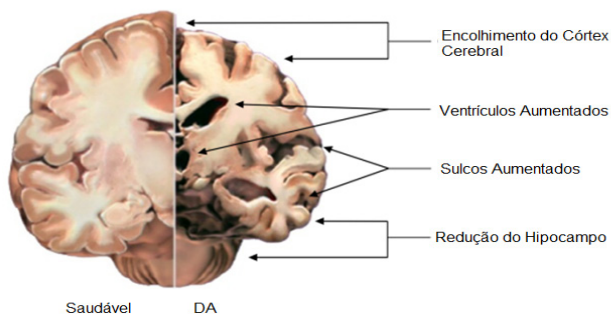


Figura 01 – Representação do cérebro saudável e com a DA. Adaptado de ZAFEIRIS; RUTELLA; BALL, 2019.

A enzima acetilcolinesterase (AChE) é um importante alvo terapêutico para esta doença. Clinicamente os inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) são usados para o tratamento da Doença de Alzheimer, aumentando as funções colinérgicas ao elevar a quantidade de acetilcolina (ACh) para realizar as sinapses colinérgicas. Segundo a teoria colinérgica, o desenvolvimento dos sintomas da Doença de Alzheimer está relacionado principalmente à alterações estruturais nas sinapses colinérgicas, perda de subtipos específicos de receptores de acetilcolina (ACh), morte de neurônios geradores de ACh e, conseqüentemente, deterioração da neurotransmissão colinérgica (KHAN *et al.*, 2018; SHARMA e GUPTA, 2010; STANCIU *et al.*, 2020), Figura 02.

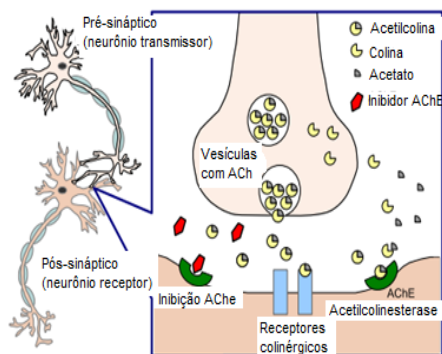


Figura 02 - Esquema representativo da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE). Adaptado de EJSMOND; PROVENZA, 2018.

Uma das estratégias terapêuticas potenciais é aumentar os níveis colinérgicos no cérebro, inibindo a atividade biológica da acetilcolinesterase (AChE). Portanto, os inibidores da AChE são usados para limitar a degradação da ACh. A inibição da AChE tornou-se um promissor na estratégia terapêutica para o tratamento dos sintomas da Doença de Alzheimer. O uso de inibidores da colinesterase (ChEIs) reduz esses sintomas, aumentando a concentração de acetilcolina no cérebro, que, por sua vez, melhora a memória do paciente e a função cognitiva (ELUMALAI *et al.*, 2015; SHARMA; GUPTA, 2010).

DESENVOLVIMENTO

Seguindo a hipótese colinérgica, tem-se visto muitos trabalhos como promissores fármacos para a Doença de Alzheimer. Os compostos de coordenação sintetizados por Silva *et al.* (2020) utilizando o ácido anacárdico (AA) como ligante com íons de cobre e zinco, avaliaram o potencial contra a Doença de Alzheimer, em seus resultados o composto de coordenação AA-Cu foi o que apresentou resultados satisfatórios para um estudo mais detalhado em experimentos relacionados à esta doença. Em experimentos *in silico* comparando AA e complexo AA-Cu, a energia de acoplamento com a enzima AChE foi menor para o complexo AA-Cu, apresentando melhor interação, e também as distâncias dos aminoácidos do sítio ativo com este complexo foram menores,

semelhantes à galantamina, o inibidor padrão. Adicionalmente, compostos de coordenação de quercetina com os íons metálicos Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} e Fe^{2+} foram sintetizados por Silva *et al.* (2019), para investigar também seu uso potencial contra a Doença de Alzheimer, avaliando a inibição da AChE *in vitro*, *in silico* e *in vivo*. Dentre os compostos de coordenação estudados, o composto quercetina-Fe (QFe) apresentou a melhor ação de inibição de AChE.

Diversos compostos de coordenação são sintetizados com objetivos de estudos com as mais diversas atividades biológicas e a busca de novos fármacos para a Doença de Alzheimer utilizando diversas esferas de coordenação, vem se mostrando promissora. Arslan *et al.* (2019) em seu trabalho, apresentou sínteses de compostos de coordenação com ftalocianinas e 1,2,3-triazol substituído, para testes antiglaucoma, antiepiletico, anticâncer e anticolinesterásicos, nas suas formas livres de coordenação e com os íons metálicos Zn^{2+} e Co^{2+} . Os ligantes na forma livre de coordenação, sem estarem coordenados, apresentaram inibição de AChE assim como os compostos de coordenação com Zn^{2+} e Co^{2+} , porém o derivado com Co^{2+} apresentou o maior grau de inibição, sendo assim o mais eficaz. O que demonstra que a coordenação do então composto orgânico ao centro metálico aumenta sua potencialidade em relação à inibição da AChE.

Complexos de metais de transição derivados de tris-diamino de flurbiprofeno e seus derivados mistos foram utilizados nos estudos de Jamil *et al.* (2021), na inibição de AChE, estes compostos utilizaram os metais Ni^{2+} , Co^{2+} e Mn^{2+} . Os compostos de coordenação com os derivados do 1,2-diaminoetano demonstraram uma grande inibição da enzima e os complexos de Ni^{2+} apresentaram melhores resultados quando comparados aos complexos de Co^{2+} e Mn^{2+} . O composto de coordenação misto com os ligantes flurbiprofeno e 1,2-diaminoetano e os íons metálicos Ni^{2+} , Co^{2+} e Mn^{2+} , dentre todos os compostos sintetizados, o complexo com o íon metálico Ni^{2+} foi o que melhor apresentou atividade inibitória. Jamil *et al.* (2021), também fizeram estudos com derivados do flurbiprofeno com diaminas, na síntese de complexos com os íons metálicos Cu^{2+} e Zn^{2+} e observaram que os compostos apresentaram elevada atividade enzimática contra AChE, onde os complexos com o íon Cu^{2+} apresentaram maior ação se comparados aos complexos com o íon Zn^{2+} . Os complexos de bis(1,2-diaminometano) metal flurbiprofeno e bis(1,3-diaminopropano) metal

flurbiprofeno apresentaram melhores inibições à ação enzimática quando comparados aos complexos simples de flurbiprofeno.

Bondžic *et al.* (2020) exploraram uma classe diferente de compostos multinucleares inorgânicos, nomeadamente complexos discretos, co-polímeros de ordenação (CPs) ou estruturas metal-orgânicas (MOFs), como potenciais candidatos à drogas para combater a Doença de Alzheimer. Em particular, compostos de coordenação apresentando diferentes tipos de núcleos do íon cobre têm sido de interesse especial devido à suas propriedades magnéticas notáveis, atividade catalítica e biológica, bem como relevância para os sítios ativos de cobre contendo enzimas (BONDŽIC *et al.*, 2020). Os autores estudaram um complexo macrocíclico 0D discreto $[O \subset Cu_4\{N(CH_2CH_2O)_3\}_4(BOH)_4][BF_4]_2$ (1), um polímero de coordenação 1D $[Cu_4(\mu_4-H_2edte)(\mu_5-H_2edte)(sal)_2]n \cdot 7nH_2O$ (2), onde H_4edte é o ligante N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietyl) etilenodiamina e uma nova estrutura metal-orgânica 3D $\{[Cu_4(\mu_3-Hbes)_4(\mu-hba)]K(H_2O)_3\}_n$ (3), onde H_3bes é o ligante N,N-bis(2-hidroxietyl)-2-aminoetano-ácido sulfônico e $Hhba$, o 3-ácido hidroxibenzóico. Todos os compostos testados mostraram altas atividades com valores de IC_{50} na faixa micromolar de concentração de inibição para AChE. Estas investigações mostraram que o composto 1 atua como inibidor não competitivo com preferência para se ligar somente após ligação do substrato à enzima no local distinto ativo. Por outro lado, os compostos 2 e 3 atuam como inibidores não competitivos que se ligam ao local alostérico da enzima causando uma mudança conformacional de seu sítio ativo e levando a prevenção de ligação de substrato. A descoberta de que esses compostos são capaz de se ligar ao local alostérico periférico ou a um novo local alostérico na enzima é de grande importância, pois o alosterismo é um dos mais importantes fenômenos usados para a inibição da AChE. Esperou-se que com estes estudos lançassem compostos de coordenação contendo metal aminoalcolato com estruturas interessantes que possam atuar como inibidores potentes de AChE e que potencialmente poderia ser usado para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Outra classe de compostos de coordenação que vem sendo estudada são os compostos de coordenação com flavonoides, dentre estes estudos destaca-se o trabalho realizado por Sarria *et al.* (2016). A coordenação de flavonoides à íons metálicos influenciam fortemente a natureza e a magnitude das atividades farmacológicas individuais dos flavanoides. Sarria *et al.* (2016) sintetizaram

uma nova série de derivados de flavanona (hesperidina, hesperetina, naringina e naringenina) complexadas com cobre (II) ou zinco (II) para avaliarem seu potencial como seletivos ChEIs. A maioria dos complexos sintetizados por Sarria *et al.* (2016) exibiram maior atividade inibitória contra a acetilcolinesterase (AChE). Os complexos de flavanona-metal exibiram atividade inibitória excepcional com valores de inibição superiores aos obtidos para a referência galantamina, padrão. Os resultados relatados no trabalho mostraram que os complexos de Cu possuía maior potência inibitória do que o Zn correspondente complexos $\{M(\text{Flav})_2$ ou $M [1,2\text{-di}(4\text{-iminenaringina})\text{etano}]_2\}$. A maior inibição da enzima AChE dos complexos de Cu (II) em comparação com aquele dos complexos homólogos de Zn (II) podem ser correlacionados com o geometria dos complexos estudados. A configuração eletrônica d^9 do íon metálico Cu (II) impõe uma geometria quadrada planar nos complexos de Cu (II), do qual deixou dois orbitais vazios livres para interação com ligantes doadores de elétrons, tal como o átomo N dador do resíduo de histidina da AChE. Em contraste, a configuração de elétrons d^{10} do íon Zn (II) prefere a geometria tetraédrica de seus complexos sem orbitais vazios livres para coordenação posterior (SARRIA *et al.*, 2016). A atividade particularmente alta de inibição da AChE do complexo $[\text{Cu}(\text{naringina})(2,2'\text{-bipiridina})]$ exige mais estudos na Doença de Alzheimer.

Foi observado também, que não somente complexos contendo os íon Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} e Mn^{2+} , utilizando ligantes orgânicos, tem demonstrado bons resultados como inibidores da AChE. Chaves *et al.* (2019) trabalharam com compostos de coordenação utilizando o íon vanádio (V). Compostos de dioxidovanádio (V) apresentados por Chaves *et al.* (2019) inibiram a AChE em torno de 21%, seus resultados propiciaram então projetar novos composto com o íon vanádio (V) para a Doença de Alzheimer.

Trabalhos utilizando compostos de coordenação monodentados e bidentados utilizando o íon de Ru^{2+} foram estudos por Cardoso *et al.* (2012). O complexo monodentado $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{hist})_2]^{2+}$ (1R), onde phen é o ligante fenantrolina e hist é o ligante histamina, e o complexo bidentado $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{hist})]^{2+}$ (2A) apresentaram estudos farmacológicos mostrando que 1R+2A apresentaram uma inibição moderada de inibição da AChE com um IC_{50} de $21 \mu\text{mol L}^{-1}$. Esses resultados demonstraram que os complexos não competem com o substrato para o sítio ativo da enzima, mas influenciam a ligação do substrato com a enzima

que o inibe. Provavelmente, o inibidor do sítio ativo de complexos e substrato são fechados, levando a uma mudança na conformação da enzima que afeta a interação enzima-substrato. Quando comparado com muitos medicamentos comercialmente comprovados em vários países para tratar a Doença de Alzheimer, pode-se afirmar que este complexo é um inibidor nove vezes mais forte que o droga comercial rivastigmina (TASSO *et al.*, 2011) com $IC_{50} = 181,39 \mu\text{mol L}^{-1}$, mas é mais fraco do que os medicamentos huperzine A ($IC_{50} = 0,082 \mu\text{mol L}^{-1}$), donepezil ($IC_{50} = 0,001 \mu\text{mol L}^{-1}$) e galantamina ($IC_{50} = 0,006 \mu\text{mol L}^{-1}$). A ausência da atividade inibidora de fenantrolina livre, histamina livre ou complexo precursor $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{-phen})_2\text{Cl}_2]$ sugere que a coordenação da histamina ao fragmento $[\text{Ru}(\text{phen})_2]^{2+}$ contribui para a inibição de enzimas em um forma significativa.

CONSIDERAÇÕES

Mediante a busca de novos fármacos para a Doença de Alzheimer, o estudo de compostos de coordenação vem se mostrando promissor, principalmente dentro da hipótese colinérgica. Complexos utilizando centros metálicos contendo metais de transição com ligantes orgânicos sintéticos e/ou naturais apresentaram bons resultados como inibidores da AChE, onde os íons metálicos agem como coadjuvantes potencializando a ação dos compostos orgânicos.

O sistema de recompensa desses novos promissores fármacos utilizando compostos de coordenação mostra a potencialidade de centros metálicos frente à inibição da enzima AChE, apresentando resultados satisfatórios em estudos para a Doença de Alzheimer. E para cada tipo de composto existem os íons metálicos característicos, como no caso das enzimas que tem os co-fatores metálicos de cada uma.

Com isso, também reforça e incentiva o estudo de novas esferas de coordenação utilizando diversos compostos orgânicos e/ou fármacos já existentes para a Doença de Alzheimer, propondo uma nova linha de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ALONSO, R, C, C.; NORIEGA, I, F.; AZUARA, L, R.; Blood to Plasma Ration, Short-Term Stability and Plasma Protein Binding of Casopeína IIgly, a Copper (II) Based Compound with Antineoplastic Activity. **J. Mex. Chem. Soc.**, v. 57, n. 3, p. 239-244, 2013.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimers Dement** 2019; v. 15, n. 3:32, 2019. [https://alz.org/ media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf](https://alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf).

ARSLAN, T.; BUĞRAHAN CEYLAN, M.; BAŞ, H.; BIYIKLIOĞLU, Z.; SENTURK, M. Design, synthesis, characterization of peripherally tetra-pyridine-triazole-substituted phthalocyanines and their inhibitory effects on cholinesterases (AChE/BChE) and carbonic anhydrases (hCA I, II and IX). **Dalton Transactions**, v. 49, n. 1, p. 203–209, 2019.

BONDŽIĆ, A. M.; SENĆANSKIA, M.V.; NIKEZIĆA, A.V.V.; KIRILLOVAB, M.V.; ANDRÉB, V.; KIRILLOVB, A.M.; BONDŽIĆD, B.P.; Aminoalcoholate-driven tetracopper(II) cores as dual acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors: Experimental and theoretical elucidation of mechanism of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 204, p. 1-9, 2020.

CHAVES, O.A.; OLIVEIRA, M.C.C.; SALLES, C.M.C.; MARTINS, F.M.; IGLESIAS, B.A.; BACK, D.F.; In vitro tyrosinase, acetylcholinesterase, and HSA evaluation of dioxidovanadium (V) complexes: An experimental and theoretical approach. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 200, p. 1-11, 2019.

CARDOSO, C.R.; AGUIAR, I.; CAMILO, M.R.; LIMA, M.V.S.; ITO, A.S.; BAPTISTA, M.S.; PAVANI, C.; VENÂNCIO, T.; CARLOS, R.M. Synthesis, spectroscopic characterization, photochemical and photophysical properties and biological activities of ruthenium complexes with mono- and bi-dentate histamine ligand. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 6726-6734, 2012.

EJSMOND, M. J.; PROVENZA, F. D. Is doping of cognitive performance an anti-herbivore adaptation? Alkaloids inhibiting acetylcholinesterase as a case. **Ecosphere**, v. 9, n. 2, p. 1-14, 2018.

ELUMALAI, K.; ALI, M. A.; ELUMALAI, M.; ELURI, K.; SRINIVASAN, S. Acetylcholinesterase enzyme inhibitor activity of some novel pyrazinamide condensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. **Biotechnology Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–6, 2015.

JAMIL, M.; SULTANA, N.; ASHRAF, R.; BASHIR, M.; REHMAN, M. F. U.; KANWAL, F.; ELLAHI, H.; LU, C.; ZHANG, W. X.; TARIQ, M. I. Bis (Diamines) cu and zn complexes of flurbiprofen as potential cholinesterase inhibitors: In vitro studies and docking simulations. **Crystals**, v. 11, n. 2, p. 1–14, 2021.

KHAN, H.; MARYA; AMIN, S.; KAMAL, M. A.; PATEL, S. Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: Current therapeutic standing and future prospects. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v.101, p. 860–870, 2018.

NEFF, R.A.; WANG, M.; VATANSEVER, S.; GUO, L.; MING, C.; WANG, Q.; WANG, E.; HORGUSLUOĞLU-MOLOCH, E.; SONG, W.; LI, A.; CASTRANIO, E.L.; TCW, J.; HO, L.; GOATE, A.; FOSSATI, V.; NOGGLE, S.; GANDY, S.; EHRlich, M.E.; KATSEL, P.; SCHADT, E.; CAI, D.; BRENNAND, K.J.; HAROU-

TUNIAN, V.; ZHANG, B.; Molecular subtyping of Alzheimer's disease using RNA sequencing data reveals novel mechanisms and targets. **Sci. Adv.**, v. 7, n. 2, p. 1-17, 2021.

OLIVEIRA, P, A, S.; SARTORI, L, M.; REY, N, A.; SANTOS, H, F.; OLIVEIRA, M, A, L.; COSTA, L, A, S.; A Computational Study of the Complex Dichlorobis(pyrazinamido)platinum(II), $[\text{PtCl}_2(\text{PZA})_2]$, Applying a Mixed-Level Factorial Design. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 24, n. 11, p. 1732-1738, 2013.

RAMOS, J, C, G.; MURILLO, R, G.; GUZMÁN, F, C.; AZUARA, L, R.; Metal- Based Drug- DNA Interactions. **J. Mex. Chem. Soc.**, v. 57, n. 3, p. 245-259, 2013.

RESENDE FILHO, J, B, M.; SANTOS, P, R.; VALE, J, A.; FAUSTINO, W, M.; FARIAS, D, S.; BRITO, H, F.; FELINTO, M, C, F, C.; TEOTONIO, E, E, S.; Rare Earth- Indomethacinate Complexes with Heterocyclic Ligands: Synthesis and Photoluminescence Properties. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 28, n. 12, p. 2281-2290, 2017.

SILVA, W. M. B.; PINHEIRO, S. O.; ALVES, D. R. ; DE MENEZES, J. E. S. A.; MAGALHÃES, F. E. A.; SILVA, F. C. O.; MARINHO, M. M. ; MARINHO, E. S.; DE MORAIS, S. M.; Anacardic Acid Complexes as Possible Agents Against Alzheimer's Disease Through Their Antioxidant, In vitro, and In silico Anticholinesterase and Anxiolytic Actions. **Neurotoxicity Research**, v. 39, p. 467-476, 2020.

SILVA, W. M. B.; PINHEIRO, S.O.; ALVES, D. R.; DE MENEZES, J. E. S. A.; MAGALHÃES, F.E. A.; SILVA, F. C. O.; SILVA, J.; MARINHO, E. S.; DE MORAIS, S. M.; Synthesis of Quercetin-Metal Complexes, In Vitro and In Silico Anticholinesterase and Antioxidant Evaluation, and In Vivo Toxicological and Anxiolytic Activities. **Neurotoxicity Research**, v. 37, p. 893-903, 2019.

SHARMA, A.; GUPTA, H. Quercetin- a Flavanoid. **Chronicles of Young Scientists**, v. 1, n. 1, p. 10-15, 2010.

SARRIA, A.L.F.; VILELA, A.F.L.; FRUGERI, B.M.; FERNANDES, J.B.; CARLOS, R.M.; SILVA, M.F.G.F.; CASS, Q.B.; CARDOSO, C.L.; Copper (II) and zinc (II) complexes with flavanone derivatives: Identification of potential cholinesterase inhibitors by on-flow assays. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v. 164, p. 141-149, 2016.

SOUZA, L. C. DE; SARAZIN, M.; TEIXEIRA-JUNIOR, A. L.; CAMELLI, P.; SANTOS, A. E. DOS; DUBOIS, B. Biological markers of Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 3, p. 227-231, 2014.

SPERLING, R.A.; AISEN, P.S.; BECKETT, L.B.; BENNETT, D.A.; CRAFT, S.; FAGAN, A.M.; IWATSUBO, T.; JACK JR, C.R.; KAYE, J.; MONTINE, T.J.; PARK, D.C.; REIMAN, E.M.; ROWE, C.C.; SIEMERS, E.; STERN, Y.; YAFFE, K.; CARRILLO, M.C.; THIES, B.; BOGORAD, M.M.; WAGSTER, M.V.; PHELPS, C.H.; Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Asso-

ciation workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 280–292, 2011.

STANCIU, G. D.; LUCA, A.; RUSU, R. N.; BILD, V.; IOAN, S.; CHIRIAC, B.; SOLCAN, C.; BILD, W.; ABABEI, D. C. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. **Biomolecules**, v. 10, p. 1–21, 2020.

TASSO, B.; CATTO, M.; NICOLOTTI, O.; NOVELLI, F.; TONELLI, M.; GIAN-GRECO, I.; PISANI, L.; SPARATORE, A.; BOIDO, V.; CAROTTI, A.; SPARATORE, F.; Quinolizidiny derivatives of bi- and tricyclic systems as potent inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase with potential in Alzheimer's disease. **Eur. J. Med. Chem.**, v.46, n. 6, p. 2170–2184, 2011.

VERMUNT, L.; SIKKES, S.A.; HOUT, A.V.D.; HANDELS, R.; BOS, I.; FLIER, W.M. V.D.; KERN, S.; OUSSET, P.J.; MARUFF, P.; SKOOG, I.; VERHEY, F.R.J.; LEVI, Y.F.; TSOLAKI, M.; WALLIN, A.K.; RIKKERT, M.O.; SOININEN, H.; SPIRU, L.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; SCHELTENS P.; TERRERA, P.G.M.; VISSER, P.J. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. **Alzheimer's and Dementia**, v. 15, n. 7, p. 888–898, 2019.

WERNER, A.; **Z. Anorg. Chem.** v. 14, n. 23, 1897.

ZAFEIRIS, D.; RUTELLA, S.; BALL, G. R. An Artificial Neural Network Integrated Pipeline for Biomarker Discovery Using Alzheimer's Disease as a Case Study. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 16, p. 77–87, 2019.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE REDES METAL- ORGÂNICAS (MOFS)

Jussara Lopes de Miranda²³
Luiza Cristina de Moura²⁴
Suzane de Sant'ana Oliveira²⁵

INTRODUÇÃO

As redes metal-orgânicas ou estruturas metal-orgânicas, também conhecidas pela sigla em inglês MOFs (*metal organic frameworks*), popularizada por Yaghi e seus colaboradores desde a sua publicação em 1995 (YAGHI; LI; LI, 1995), constituem uma classe de compostos que apresentam estruturas supra-moleculares formadas por íons metálicos ou clusters, coordenados por ligantes orgânicos em ponte, formando unidades que se repetem, originando redes uni, bi ou tridimensionais.

Há uma imensa variedade de MOFs sintetizadas e relatadas na literatura, que ao longo do tempo receberam diferentes siglas, como por exemplo, MOF-5(Zn), MIL-101(Cr), MIL-53(Al), UiO-66(Zr), ZIF-8(Zn), HKUST-T(Cu), MIL-125(Ti). Alguns desses materiais recebem o nome de acordo com a instituição precursora, MIL-n: Materiais do Instituto Lavoisier; UiO-n: Universidade de Oslo; ZIF-n: Estrutura Zeolítica Imidazol; HKUST-n: Universidade de Ciência e Tecnologia de Hong Kong (SOUSA-AGUIAR; ARROYO; BARROS; MIRANDA, 2018, p. 334).

As MOFs são classificadas de acordo com a sua geração, a saber, primeira, segunda, terceira e quarta. O fator que determina essa classificação é a natureza do centro metálico e das características estruturais dos ligantes. Sendo assim, MOFs de primeira geração são aqueles cujos íons metálicos atuam como vértices, conectados por ligantes com mais de um sítio de coordenação. Nas de segunda, os

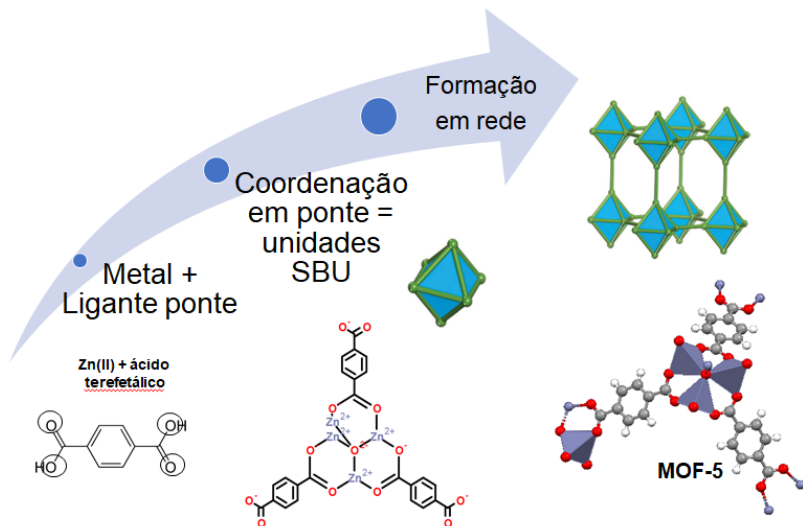
²³ Doutora em Química (PUC-Rio). Professora (UFRJ). CV: <http://lattes.cnpq.br/2116674175084321>

²⁴ Doutora em Química (UFRJ). Professora (UFRJ).
CV: <http://lattes.cnpq.br/6839026048934349>

²⁵ Pós-doutoranda (UFRJ). Doutorado em Ciência dos Materiais (IME).
CV: <http://lattes.cnpq.br/4526189305445288>

vértices são formados por íons metálicos ou *clusters* metálicos rígidos, denominados unidades de construção secundária (SBU, do inglês *secondary building units*), que são conectadas por ligações covalentes, como o exemplo apresentado na figura 1. As de terceira geração possuem blocos de construção maiores denominados poliedros orgânicos metálicos (MOP, do inglês *Metal Organic Polyhedra*), que possuem como principal característica a flexibilidade estrutural. As MOFs de quarta geração são aquelas que passam por funcionalizações após as sínteses, por meio da inserção de grupos funcionais (íons ou moléculas) (FREM *et al.*, 2018).

Figura 1 Representação esquemática de formação de MOFs.



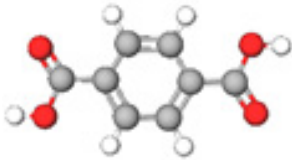
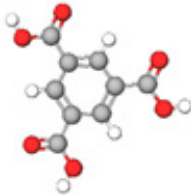

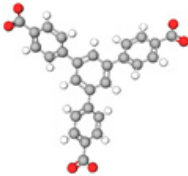
Fonte: Autoria própria.

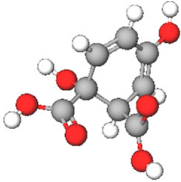
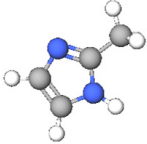
Os íons metálicos presentes nas MOFs também podem ser os mais diversos, abrangendo metais representativos, como na MOF-74 de Mg, MIL-53(Al), metais de transição, como na MOF-5 e MOF-177, ambos de Zn(II), UiO-66, de Zr(IV), MIL-101, de Cr(III), Fe(III) e as de terras raras, como a Ln-MOF e a Eu-MOFs (ZHANG *et al.*, 2021).

Em relação aos ligantes, duas características são importantes para compor as MOFs: a) potencialidade para atuarem como multidentados, ou pelo menos, bidentados e b) relativa rigidez estrutural necessária para manter a estabilidade supramolecular. Dentre os grupos coordenantes destes ligantes, destacam-se os

carboxilatos, os fosfonatos, imidazóis, sulfonatos, azóis e compostos heterocíclicos (OLAJIRE, 2018). Alguns exemplos de ligantes com diferentes tipos de rigidez estrutural, com a presença de anéis aromáticos ou cíclicos na região intermediária de suas cadeias, são apresentados na Tabela 1 (SOUSA-AGUIAR *et. al.*, 2018, p. 330).

Tabela 1 Representação esquemática de ligantes e alguns exemplos de MOFs.

LIGANTE	MOF	ÁREA ESPECÍFICA ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)
 <p>Ácido tereftálico (BDC)</p>	MOF-5(Zn) MIL-101(Cr) UiO-66(Zr) MIL-53(Al)	3800 5900 1434 1590
 <p>Ácido 1,3,5-benzeno tricarboxílico (BTC)</p>	MIL-100(Cr)	3100
 <p>Ácido 2-aminobenzeno-1,4-dicarboxílico</p>	IRMOF-3(Zn)	2160
 <p>4,4',4''-benzotricarboxílico-1,3,5-triisobenzato</p>	MOF-177(Zn)	4508

 <p>Ácido 2,5-dihidroxibenzenodicarboxílico</p>	<p>MOF-74(Zn)</p>	<p>816</p>
 <p>2-metil Imidazol</p>	<p>ZIF-8 (Zn)</p>	<p>1947</p>

As MOFs apresentam uma grande multifuncionalidade, o que as colocam no topo da lista de inovação tecnológica devido às suas destacadas e peculiares características físico-químicas. As propriedades mais relevantes desses materiais são sua elevadíssima área superficial que se correlaciona com a alta capacidade de adsorção e dessorção, além de diâmetros e tamanhos de poro ajustáveis, elevada estabilidade estrutural e química (SOUSA-AGUIAR *et al.*, 2018, p. 332). Devido às suas excelentes propriedades, esses materiais podem ser empregados em diferentes campos de aplicação, como na captura de CO₂ (YOUNAS *et al.*, 2020), liberação controlada de fármacos (LI *et al.*, 2021), armazenamento de hidrogênio (SHET *et al.*, 2021), armazenamento e separação de gases (CHEN; LI; MI, 2020), fotocatalise (IKREEDDEEGH; TAHIR, 2021), sensores (SHI *et al.*, 2021), embalagem de alimentos, adsorção e outros (SOUSA-AGUIAR *et al.*, 2018).

DESENVOLVIMENTO

A primeira síntese de compostos com estrutura organo-metálicas (MOF) relatada na literatura foi realizada por Yaghi e seus colaboradores em 1995. A MOF de sítio metálico de Cu(II) e ligante 4,4-bipiridina foi sintetizada pelo método hidrotermal (ou solvotérmico), sendo este um dos mais empregados na literatura (YAGHI; LI, 1995; YOUNAS *et al.*, 2020).

Visando o melhoramento das MOFs em função dos parâmetros de síntese empregados, como temperatura e tempo, além de questões ambientais e econômicas, outros métodos de síntese vêm sendo empregados na obtenção desses materiais, tais como micro-ondas, eletroquímico, mecanoquímico, sonoquímico e microemulsão (Figura 2) (STOCK; BISWAS, 2012; CAI *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que para a obtenção das MOFs, os fatores mais importantes que devem ser levados em consideração são o método de síntese a ser utilizado, a razão molar entre o íon metálico e ligantes empregados. Estes fatores estão intimamente relacionados às características do produto que se deseja obter, pois podem influenciar na morfologia dos cristais da MOF (MOZAFARI, 2020). Além disso, outra etapa importante é a ativação da MOF que consiste no processo de purificação e conseqüente desobstrução dos poros desses materiais.

MÉTODOS DE SÍNTESES DE MOFS

Há diversos métodos para a obtenção de MOFs, sendo o primeiro e mais empregado o solvotérmico. Os principais métodos relatados estão representados na figura 2. Abordaremos alguns deles a seguir, bem como os seus principais fundamentos.

O *Método Solvotérmico*, também conhecido como hidrotermal, é realizado em temperaturas acima do ponto de ebulição do reagente e em pressões autógenas. Neste método, a mistura reacional dos reagentes é inserida dentro de um espaço selado (autoclave) com temperatura operacional variando de 80 a 260 °C e tempo de reação de 48 a 96 horas. Como vantagem, este método oferece sínteses com grande rendimento, elevada cristalinidade, maior área superficial interna e alta porosidade. Ele permite gerar cristais moleculares ou iônicos simples, uma vez que é possível ajustar as condições de reação, ou seja, a taxa de nucleação e o crescimento do cristal. MOF-5, UiO-66, MIL-53, MIL-100 são alguns exemplos de MOFs sintetizadas pelo método solvotérmico (STOCK; BISWAS, 2012).

No *Método Micro-ondas*, a síntese depende da interação entre as ondas eletromagnéticas e as cargas elétricas móveis, como por exemplo, moléculas e íons de um solvente polar na solução ou elétrons e íons em um sólido. A aplicação de uma frequência apropriada gera a colisão entre as moléculas, as quais

levam ao aumento da energia cinética e da temperatura do sistema. A vantagem dessa metodologia para as MOFs está relacionada à redução no tempo de síntese, rápida entrega de energia, seletividade de fase, redução e distribuição do tamanho de partícula, controle de morfologia, temperatura e pressão fáceis de serem controladas e um produto nano de elevada pureza. Alguns exemplos de MOFs sintetizadas por este método são: MIL-101, HKUST-1, MIL-53, MOF-5, IRMOF-3 (MOZAFARI, 2020) e DUT-67 e MOF-808 que são de Zr, análogos ao UIO-66 (REINSCH *et al.*, 2016).

O *Método Eletroquímico* foi reportado pela primeira vez pelos pesquisadores da BASF em 2005 (STOCK; BISWAS, 2012) e tinha como principal objetivo a exclusão de ânions, tais como nitrato, perclorato ou cloreto, durante as sínteses, visando processos de produção em alta escala. Como vantagem, esse método evita a formação de ânions na reação, sendo apropriado para produzir uma grande quantidade de MOF. Alguns dos benefícios desse método incluem reações com temperaturas brandas e velocidades extremamente rápidas, quando comparadas ao método solvotérmico, de 10 a 30 min e de 0 a 30 °C, respectivamente. Como exemplo de MOFs sintetizadas por esse método temos a MOF-5 e a HKUST-1 (MOZAFARI, 2020).

No *Método Mecanoquímico* a reação entre o ligante e o sal do íon metálico ocorre no estado sólido, através de um processo apropriado de trituração e maceração conjunta. A principal vantagem desse método consiste no não uso de solventes orgânicos, o que lhe confere benefícios ambientais e econômicos, suscitando, portanto, bastante interesse. Além disso, este método pode ser realizado à temperatura ambiente e possui tempos de reação curtos (~60 min), obtendo materiais com alto grau de cristalinidade e bom rendimento. Como exemplos de MOFs sintetizados por este método: MIL-101, MOF-5, HKUST-1, MOF-74, ZIFs, UiO-66 E MIL-78 (MOZARAFI, 2020).

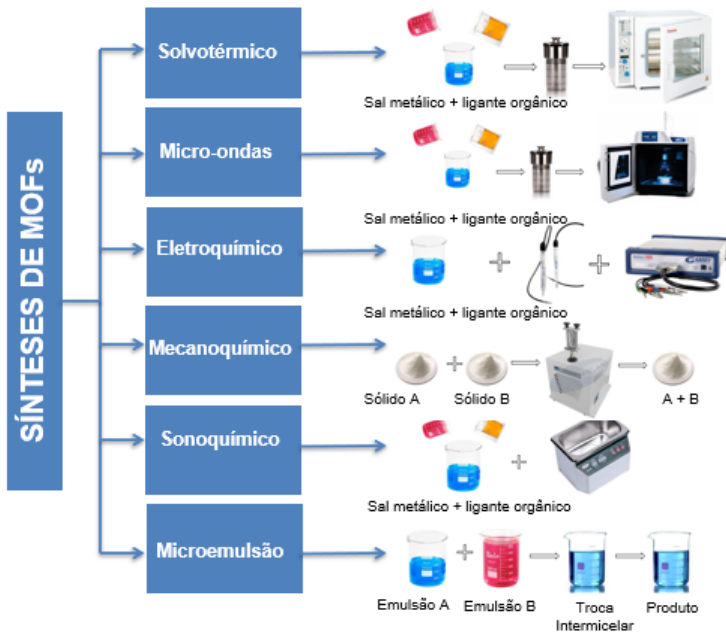
O *Método Sonoquímico* utiliza um ultrassom de alta energia durante as transformações químicas, pois ele possui uma vibração com frequência entre 20 kHz, acima do limite da audição humana, e 10 MHz. Especialmente para as MOFs, a vantagem do uso deste método está associada aos seguintes fatores: tempo de reação, temperatura, tamanho de cristais, questões ambientais, eficiência energética e facilidade de uso, já que pode ser utilizado à temperatura ambiente (SAFAEI *et*

al., 2019). MOFs sintetizados pelo método sonoquímico: HKUST-1, MOF-5, MOF-74, MOF-177, MIL-53 (VAITSIS; SOURKOUNI; ARGIRUSIS, 2020).

O *Método Microemulsão* é eficaz para o preparo de nanoMOFs (MOFs em escala nanométrica - 1×10^{-9} cm) monodispersos. Nesse sistema, a microemulsão é usualmente formada pela incompatibilidade de solventes sob a ação de emulsificantes ou surfactantes, que são sistemas quase monodispersos e estáveis termodinamicamente. Neles, podem ser formadas nano gotas monodispersas de diversos tamanhos que podem ser reguladas pelo ajuste da concentração do surfactante. A HKUST-1 é um exemplo de MOF sintetizada por esse método (CAI *et al.*, 2020).

Além dos métodos de sínteses acima mencionados, outros são encontrados na literatura como difusão (GAO *et al.*, 2019), a deposição de camadas atômicas, o ionotérmico, o sol-gel, o supercrítico e as técnicas de fluxo contínuo ou *spray-drying* (OLAJIRE, 2018). A grande distinção entre esses métodos está relacionada à utilização de diferentes fontes de energia, visando à produção de MOFs economicamente viáveis e mais favoráveis ambientalmente (OLAJIRE, 2018).

Figura 2 Esquema representativo com os métodos de síntese.



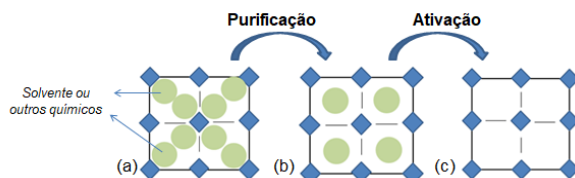
Fonte: Autoria própria

Algumas MOFs já são produzidas em larga escala e têm disponibilidade comercial. Pelo método solvotérmico, a BASF produz em escala industrial a MOF de Al denominada Basolite A520 e a Strem Chemicals fornece a ZIF-8, além do KRICT F100 (a versão sem flúor de MIL-100 (Fe) (Patente US8507399B2), e UiO-66 (SILVA *et al.*, 2015). Já o método eletroquímico foi utilizado para a produção industrial de HKUST-1 (MTA4) de cobre(II), que é processada em toneladas, comercializada com o nome de Basolite C300 (FREM *et al.*, 2018). Por meio do método mecanoquímico, a BASF também produz as MOFs MTA1 (MOF de Al), MTA2 (ZIF-8) e MTA3 (ZIF-67) (SILVA *et al.*, 2015).

PROCESSO DE ATIVAÇÃO

Após a síntese e purificação da MOF, normalmente, é necessário realizar um processo de ativação no sorbente. De acordo com Olajire (2018), este processo consiste na retirada de moléculas de solventes e reagentes dos poros desses materiais, como por exemplo, H_2O e DMF, por aquecimento ou a vácuo. Esta etapa é importante para a obtenção de um produto sem resíduos e apto para ser utilizado como adsorvente de gases, por exemplo. Samokhvalov (2017) cita que existem dois tipos de ativação, o primeiro envolve a remoção de excesso dos precursores do ligante ou metal que se mantém na MOF após a síntese, isto é, lavagem do produto *in natura* com o solvente adequado para remover o excesso de reagentes. Já o segundo, abrange a mudança no sítio metálico da MOF, porque pode conter em sua estrutura, por exemplo, moléculas de água ou DMF adsorvidas por meio de ligações coordenadas ao sítio do cátion metálico ou ligante. Esses sítios que não sofrem ativação, chamados de Sítios Coordenativamente Insaturados (SCI) do metal, propiciam a diminuição da capacidade de adsorção e/ou seletividade da MOF (Figura 3) (OLAJIRE, 2018).

Figura 3 Representação gráfica de um MOF (a) sintetizado, (b) após a purificação e (c) após a ativação.



Fonte: Autoria própria.

Embora na literatura os termos purificação e ativação tenham o mesmo significado, Woodliffe e seus colaboradores (2021) os aplicam de uma forma específica. Para eles, purificação se refere à remoção de quaisquer reagentes que não reagiram, que estão decompostos ou outros produtos químicos dentro da estrutura. Na etapa de ativação ocorre a remoção completa de agentes bloqueadores de poros, deixando uma estrutura vazia. Todo o processo (purificação e ativação) pode envolver um único ou vários estágios. Em complementação às ideias de Olajire (2018), Woodliffe e seus colaboradores (2021) citam que a purificação e a ativação podem ser realizadas por meio das seguintes técnicas: calcinação, troca de solvente, CO₂ supercrítico, liofilização, aquecimento por micro-ondas, ultrassom, UV/Vis (processos radicais e fototérmicos), aquecimento por indução e tratamento ácido (WOODLIFFE *et al.*, 2021).

CARACTERIZAÇÃO DE MOFS

Há diversas técnicas que podem ser utilizadas para a caracterização de MOFs, sendo a maioria delas envolvida nas análises estruturais e de área superficial, como a difração de raios X (DRX), a espectroscopia vibracional, a análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a termogravimetria. A difração de raios X está relacionada à primeira etapa de validação da síntese da MOF, isto é, uma indicação de que a estrutura escolhida foi sintetizada (Figura 4). Além disso, ela permite verificar a estabilidade da estrutura sintetizada e também o aumento ou diminuição de sua cristalinidade (YOUNAS *et al.*, 2019).

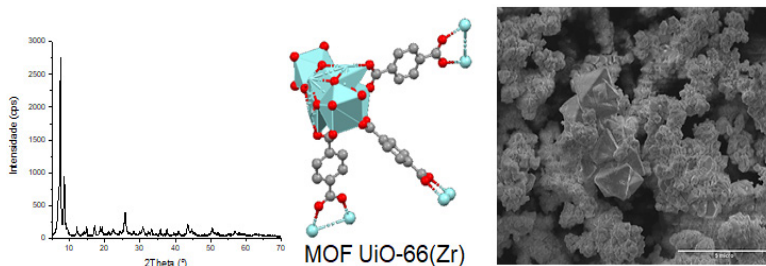
A espectroscopia vibracional é uma técnica amplamente utilizada para caracterizar os grupos funcionais dos ligantes orgânicos e determinar com precisão alguns grupos funcionais provenientes da adição de modificadores na estrutura da MOF, assim como de possíveis resíduos de solventes e ligantes não-coordenados (ZHU *et al.*, 2018).

A análise de MEV permite ao pesquisador conhecer os aspectos morfológicos do material sintetizado (Figura 4). Também pode-se verificar quais modificações na morfologia e/ou diâmetro dos cristais são observadas quando ocorrem mudanças na metodologia de síntese, ou até mesmo acréscimos durante a síntese, como o uso de moduladores no ligante (THOMAS *et al.*, 2017).

A análise termogravimétrica é usada na análise de MOFs para determinar a estabilidade térmica dos materiais obtidos, além da quantidade de solventes e água existentes nos poros e na estrutura das MOFs (THOMAS *et al.*, 2017).

Na Figura 4 é apresentada a MOF UiO-66, sintetizada pelo método solvotérmico, e suas análises via DRX e MEV. Por meio dessas análises, é possível perceber a formação de uma estrutura cristalina que apresenta morfologia octaédrica.

Figura 4 Exemplos das análises de DRX e MEV da MOF UiO-66(Zr).



Fonte: Autoria própria.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As MOFs apresentam-se como materiais com inúmeras aplicações que abrangem desde a área ambiental, como a captura de gases do efeito estufa e remoção de contaminantes da água, até a produção de novos fármacos com sistemas inteligentes de alvo molecular (*drug delivery systems*). Esta diversidade de aplicações impulsiona mais ainda a obtenção destes materiais que apresentam um verdadeiro “boom” de produção na área científica e tecnológica.

E esta diversidade se torna mais acentuada pela praticamente não limitação no emprego dos íons metálicos para as MOFs e da multiplicidade de ligantes para organizar as suas estruturas em redes. Além deste grande espectro de combinação na proposição e design das MOFs, pode-se estabelecer uma pré-fabricação feita sob medida para a aplicação fim, modulando-se os poros e suas especificidades para isso.

O verdadeiro “mundo das MOFs” não termina, no entanto, nas suas próprias estruturas, mas vai além, segue adiante nos compósitos obtidos a partir

deles, com eles *combinados* com polímeros, encapsulando enzimas, ou compondo dispositivos com propriedades eletrônicas e magnéticas.

REFERÊNCIAS

CAI, Xuechao *et al.* Nano-sized metal-organic frameworks: synthesis and applications. **Coord. Chem. Rev.**, v. 417, p. 213366, 2020.

CHEN, S.; LI, Y.; MI, L. Porous carbon derived from metal organic framework for gas storage and separation: the size effect. **Inorg. Chem. Comm.**, v. 118, p. 107999, 2020.

FREM, Regina CG *et al.* MOFs (Metal-Organic Frameworks): A Fascinating Class of porous Inorganic Materials. **Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1178-1191, 2018.

GAO, Ting *et al.* Highly sensitive and recyclable sensing of Fe³⁺ ions based on a luminescent anionic [Cd(DMIPA)]₂- framework with exposed thioether group in the snowflake-like channels. **J. Solid State Chem.**, v. 270, p. 493-499.

IKREDEDEEGH, R.R.; TAHIR, M. A critical review in recent developments of metal-organic-frameworks (MOFs) with band engineering alteration for photocatalytic CO₂ reduction to solar fuels. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 43, p. 101381, 2021.

LI, Y.; HUANG, H.; DING, C.; ZHOU, X.; LI, H. -Cyclodextrin-based Metal-Organic Framework as a Carrier for Zero-order Drug Delivery. **Mater. Lett.**, p. 129766, 2021.

LIN, Rui-Biao *et al.* Exploration of porous metal-organic frameworks for gas separation and purification. **Coord. Chem. Rev.**, v. 378, p. 87-103, 2019.

MOZAFARI, M. **Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2020. 564 p.

OLAJIRE, A.A. Synthesis chemistry of metal-organic frameworks for CO₂ capture and conversion for sustainable energy future. **Renew. Sustain. Energy Rev.**, v. 92, p. 570-607, 2018.

REINSCH, H.; WAITSCHAT, S.; CHAVAN, S. M.; LILLERUD, K. P.; STOCK, N. A Facile "Green" Route for Scalable Batch Production and Continuous Synthesis of Zirconium MOFs. **Eur. J. Inorg. Chem.**, v. 2016, n. 27, p. 4490-4498, 2016.

SAFAEI, Mohadeseh *et al.* A review on metal-organic frameworks: synthesis and applications. **Trac Trends In Analytical Chemistry**, v. 118, p. 401-425, 2019.

SAMOKHVALOV, A. **Adsorption on Mesoporous Metal-Organic Frameworks in Solution for Clean Energy**. Estados Unidos: Crc Press, 2017. p. 244.

SILVA, Patrícia *et al.* Multifunctional metal-organic frameworks: from academia to industrial applications. **Chem. Soc. Rev.**, v. 44, n. 19, p. 6774-6803, 2015.

SHET, S.P.; PRIYA, S.S.; SUDHAKAR, K.; TAHIR, M. A review on current trends in potential use of metal-organic framework for hydrogen storage. **Inter. J. of Hydrog. Energy**, v. 46, n. 21, p. 11782-11803, 2021.

SHI, Linhong *et al.* Environmental pollution analysis based on the luminescent metal organic frameworks: a review. **Trac Trends In Analytical Chemistry**, v. 134, p. 116131, 2021.

SOUSA-AGUIAR, E.F.; ARROYO, P.A.; BARROS, M.A.S.D.; MIRANDA, J.L. **Zeolites and Metal-Organic Frameworks: from lab to industry**. Amsterdam: Crc Press, 2018. p. 307-342.

STOCK, N.; BISWAS, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): routes to various mof topologies, morphologies, and composites. **Chem. Rev.**, v. 112, n. 2, p. 933-969, 2012.

THOMAS, S.; THOMAS, R.; ZACHARIAH, A.; MISHRA, R. **Thermal And Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization**. Amsterdã: Elsevier, 2017. 292 p.

WOODLIFFE, J.L.; FERRARI, R.S.; AHMED, I.; LAYBOURN, A. Evaluating the purification and activation of metal-organic frameworks from a technical and circular economy perspective. **Coord. Chem. Rev.**, v. 428, p. 213578, 2021.

YAGHI, O. M.; LI, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, n. 41, p. 10401-10402, 1995.

YAGHI, O. M.; LI, G.; LI, H. Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework. **Nature**, v. 378, n. 6558, p. 703-706, 1995.

YOUNAS, Mohammad *et al.* Recent progress and remaining challenges in post-combustion CO₂ capture using metal-organic frameworks (MOFs). **Pro. Energy Combust. Sci.**, v. 80, p. 100849, 2020.

ZHANG, Gang-qiang *et al.* Novel Multifunctional Samarium-Organic Framework for Fluorescence Sensing of Ag⁺, Mn_O⁴⁺, and Cimetidine and Electrochemical Sensing of o-Nitrophenol in Aqueous Solutions. **ACS Omega**. 2021, v. 6, n. 10, p. 6810- 6816.

ZHU, Chongzheng *et al.* Investigation of the aging behaviors of multi-dimensional nanomaterials modified different bitumens by Fourier transform infrared spectroscopy. **Construction and Building Materials**, v. 167, p. 536-542, 2018.

QUÍMICA DE COORDENAÇÃO E FOTOQUÍMICA: UTILIZAÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS NA FOTOPOLIMERIZAÇÃO

Talita Ferreira Cipriano²⁶
Alexandre Carneiro Silvino²⁷

INTRODUÇÃO

A Fotoquímica envolve processos de transformação química associados à excitação eletrônica promovida pela absorção de energia principalmente nas regiões do ultravioleta (UV) e da luz visível. Tais regiões do espectro da radiação eletromagnética fornecem energia suficiente para a quebra de ligações simples, permitindo que reações, como as de transferência de elétrons, ocorram. Para que a molécula absorva radiação na região UV/vis, e atinja um estado de excitação eletrônica, precisa possuir grupos funcionais ou combinações de grupos funcionais capazes de absorver nesta região, os chamados cromóforos. Cromóforos orgânicos típicos incluem grupos carbonilas (C=O), duplas ligações (C=C), anéis aromáticos e ligações simples com oxigênio (C–O), enxofre (C–S) e haletos (brometos de alquila, C–Br; iodetos de alquila, C–I) (ANSLYN e DOUGHERTY, 2006, p. 943).

Em relação à fotoreatividade, a catálise foto redox (ou fotocatalise) é um processo da Fotoquímica bem conhecido e amplamente utilizado em síntese orgânica como uma alternativa sustentável ao utilizar radiação na região da luz visível – uma fonte de energia limpa, de baixo custo, abundante e renovável – promovendo, através da transferência de elétrons realizada por fotocatalisadores, a ativação de moléculas orgânicas inaptas a absorver a luz visível, além de permitir que processos químicos possam ser realizados sob condições brandas de radiação (com a utilização de lâmpadas fluorescentes, lâmpadas de diodos emissores de luz – LED, lâmpadas halógenas ou mesmo luz solar, por exemplo)

²⁶ Doutoranda em Ciência e Tecnologia de Polímeros (UFRJ).
CV: <http://lattes.cnpq.br/5102431232878402>

²⁷ Pós-Doutorado (UFRJ). Doutor em Ciência e Tecnologia de Polímeros (UFRJ). Professor adjunto (UFRJ). CV: <http://lattes.cnpq.br/1349390240749450>

(ALMEIDA, ALMEIDA e AMARANTE, 2015; FOUASSIER, ALLONAS e BURGET, 2003; LALEVÉE, MOKBEL e FOUASSIER, 2015). Introduzindo esta fotorreatividade à área de materiais poliméricos podemos definir que, quando uma reação de polimerização é iniciada por espécies químicas reativas formadas dentro de um sistema reacional através da absorção de radiação eletromagnética na região da luz visível, ou na região UV, tem-se uma Polimerização Fotoiniciada ou Fotopolimerização.

O conceito de Fotopolimerização, segundo Gruber (1992), é amplamente utilizado em reações em cadeia (poliadição) induzidas por absorção de luz, onde, após a exposição à radiação, há a produção de espécies radicalares ou catiônicas capazes de iniciar o processo de polimerização em cadeia, por exemplo. Na literatura, a maior parte das aplicações de fotopolimerização é em processos de poliadição, tendo estudos concentrados em fotopolimerizações radicalares, catiônicas ou híbridas (radicalares e catiônicas).

Neste tipo de polimerização, a etapa de iniciação pode ser alcançada utilizando-se um fotoiniciador (PI, sigla em inglês para *Photoinitiator*) – o composto que irá absorver energia de um fóton através da irradiação de luz UV/vis e gerar espécies reativas. Se o fotoiniciador for regenerado no processo de fotopolimerização o definimos como fotocatalisador.

A maior parte dos fotocatalisadores empregados em síntese orgânica são metálicos e, à medida que a fotocatalise tem se tornado uma alternativa viável para a aplicação em reações de polimerização, a utilização de compostos de coordenação e compostos organometálicos tem se mostrado interessante para o *design* de sistemas de fotoiniciação, apresentando excelente absorção de radiação na região da luz visível (LALEVÉE *et al.*, 2011).

Os complexos metálicos apresentam ótima fotossensibilidade, com absorção se estendendo desde o UV até a região do espectro visível, permitindo o uso de fontes de luz de baixo custo e baixa intensidade de irradiação (e. g., lâmpadas LED) e a fácil produção de espécies radicalares ou espécies catiônicas para a iniciação da reação de fotopolimerização de acrilatos ou epóxidos, respectivamente. Dentre os mais empregados em sistemas de fotoiniciação para fotopolimerização estão os complexos baseados em irídio (Ir) e rutênio (Ru) por apresentarem intensas absorções na região da luz visível e adequados potenciais

redox, podendo atuar através de ciclos de oxidação ou de redução para gerar espécies químicas reativas (radicais ou cátions). Complexos baseados em outros metais como Fe (ferro), Pt (platina), Ni (níquel), Zn (zinco) e Cu (cobre) também têm sido investigados e reportados na literatura LALEVÉE *et al.*, 2011; LALEVÉE *et al.*, 2014; XIAO *et al.*, 2015). Apesar disso, ainda há o interesse e desafio de desenvolver fotoiniciadores baseados em ligantes coordenados a metais de baixo custo que permitam reações de polimerização eficientes.

FOTOINICIAÇÃO E SISTEMAS FOTOINICIADORES

O fotoiniciador é o fator chave na eficiência da fotopolimerização e, para garantir essa melhor eficiência na conversão dos monômeros, coiniciadores e demais aditivos podem ser utilizados formando sistemas de fotoiniciação (PIS, do inglês *Photoinitiating System*) contendo dois ou mais componentes. Tais sistemas podem, inclusive, estender os espectros de absorção, aumentando a faixa de comprimento de onda da luz absorvida para valores onde o fotoiniciador sozinho não é capaz de absorver, transferindo a energia do estado excitado para o fotoiniciador. Utilizando sistemas fotoiniciadores adequados, é possível realizar polimerização radicalar, catiônica ou até aniônica (FOUASSIER, ALLONAS e BURGET, 2003).

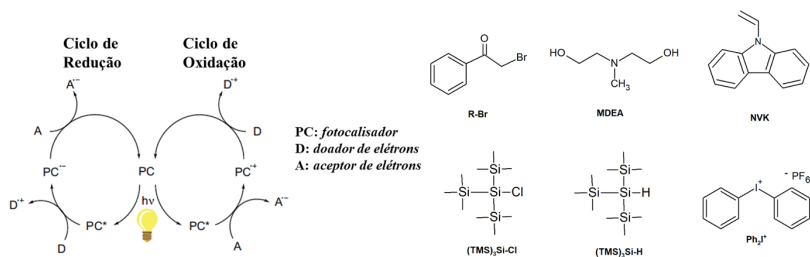
As fotopolimerizações mais comumente utilizadas envolvem a geração de espécies radicalares ou espécies catiônicas, no entanto, ainda hoje, a fotopolimerização via radical livre é dominante devido ao seu baixo custo e ampla variedade comercial de monômeros e fotoiniciadores geradores de espécies radicalares, possibilitando diversas combinações para a produção de formulações fotopolimerizáveis (NOWAK *et al.*, 2017). Os mais recentes estudos se concentram no desenvolvimento e avaliação de sistemas de fotoiniciação aplicados não só na fotopolimerização via radical livre e na fotopolimerização catiônica, como também na fotopolimerização catiônica promovida por radicais livres.

SISTEMAS DE FOTOPOLIMERIZAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO

A catálise fotoredox é conhecida e largamente utilizada em síntese orgânica e, recentemente, houve um aumento no interesse da sua utilização

em reações de polimerização como alternativas inovadoras e mais eficientes. É reportado na literatura uma melhora significativa alcançada com sistemas de fotoiniciação de três componentes contendo um composto atuante como regenerador do complexo metálico fotoiniciador durante o processo de reação, possibilitando uma maior eficiência de fotopolimerização utilizando menor quantidade de fotoiniciador e/ou uma menor intensidade de irradiação devido ao aumento da fotossensibilidade do sistema. Dentre os sistemas mais investigados, aqueles que têm alcançado melhores performances ao aplicar fotocatalisadores/fotoiniciadores em ciclos de oxidação ou redução na polimerização fotocatalítica são os sistemas *PI/amina/baleta de alquila*, *PI/sal de difenil iodônio (Iod ou Ph₂I⁺)/silano* e *PI/sal de iodônio/N-vinil carbazol* (LALEVÉE *et al.*, 2011; LALEVÉE *et al.*, 2012; ZIVIC *et al.*, 2016). Um esquema genérico sobre o mecanismo de reação em ciclos de oxidação e redução é dado por Lalevée e Fouassier (2018, p. 208) e apresentado no Esquema 1 (adaptado), bem como as estruturas dos principais coiniçadores utilizados.

Esquema 1. Mecanismo de reação para sistemas de fotoiniciação que atuam em ciclos de oxidação e/ou ciclos de redução e estruturas químicas dos principais aditivos coiniçadores investigados na literatura.



FONTE: Lalevée e Fouassier (2018, p. 208, adaptado).

Estudos têm demonstrado que complexos de irídio ou rutênio apresentam excelentes atividades na fotopolimerização radicalar de acrilatos, bem como na fotopolimerização catiônica de epóxidos e fotopolimerização catiônica promovida por radical livre de *N*-vinil carbazol (NVK) e epóxidos, em sistemas de fotoiniciação operando através de mecanismo de oxidação (em um PIS composto

por $PI/Ph_2I^+/R_3SiH$) ou de redução (em um sistema composto por $PI/amina/haleta\ de\ alquila$). Além do Ir e Ru, complexos metálicos baseados em zinco (Zn), cobre (Cu), titânio (Ti), ferro (Fe) e platina (Pt) têm sido investigados como fotoiniciadores aplicados para a produção de radicais, cátions ou cátions radiculares, apresentando resultados promissores na eficiência de fotopolimerização dos monômeros (LALEVÉE *et al.*, 2012; ROZENEL *et al.*, 2018; TEHFE, *et al.*, 2012; TEHFE *et al.*, 2017; ZIVIC *et al.*, 2016).

Tais resultados promissores são demonstrados em diversos estudos de Jacques Lalevée e coautores, os quais vêm desenvolvendo e demonstrando a eficácia de complexos principalmente à base de irídio, rutênio, cobre, zinco e ferro em reações de fotopolimerizações, atuando como fotocatalisadores em baixas concentrações em sistemas com ótimas eficiências de fotoiniciação.

A fotopolimerização catiônica de monômeros epóxidos utilizando complexo metálico de Ru(II) comercial contendo ligante bipyridínico sob diferentes fontes de irradiação foi avaliada por Lalevée e colaboradores (2010). Neste estudo, os autores avaliaram o dicloreto hexahidratado de Tris(2,2'-bipyridina)-rutênio(II) na fotopolimerização do EPOX (3,4-epoxiciclo-hexilmetil-3,4-epoxiciclo-hexano carboxilato) e LDO (dióxido de limoneno) utilizando lâmpada fluorescente verde, lâmpada de xenônio (Xe), luz solar e laser diodo em diferentes comprimentos de onda (405 nm, 457 nm, 473 nm e 532 nm) e um sistema de fotoiniciação contendo um silano (tris(trimetilsilil)silano, TTMSS, ou difenilsilano, DPS) e hexafluorofosfato de difenil iodônio (Ph_2I^+ ou Iod) como aditivos coincidores. Os autores observaram que a eficiência de polimerização por abertura de anel do EPOX e do LDO em um sistema de fotoiniciação contendo apenas o complexo de Ru(II) e o sal de iodônio é bastante lenta em comparação aos sistema de três componentes $[Ru(Byp)_3]^{3+}/TTMSS/Iod$, o qual apresentou excelentes resultados na polimerização, formando cadeias cruzadas de poliéter com conversões acima de 60% em 4 minutos de irradiação utilizando a lâmpada verde fluorescente como fonte de luz, sendo observado também esta melhora na taxa de conversão quando outras fontes de luz foram utilizadas. Os autores também observaram que o aditivo silano TTMSS tem melhor atuação na fotopolimerização dos monômeros do que o aditivo DPS e que a polimerização do monômero EPOX é mais rápida do que a do monômero LDO.

Outros estudos encontrados com enfoque na fotocatalise aplicando complexos metálicos baseados em Ru avaliam a eficiência fotoquímica na polimerização de metátese de abertura de anel, como o trabalho de Wolf, Lin e Grubbs (2019) ou na avaliação de atividade fotoquímica na cicloadição [4 + 2] de dienos de complexos bipyridínicos de Ru ($[\text{Ru}(\text{Bpy})_3]^{3+}$), realizada por Rozenel e colaboradores (2018).

Tehfe e colaboradores (2017) avaliaram o efeito da estrutura de novos complexos de Ir(III) com diferentes ligantes na eficiência de fotoiniciação para polimerização radicalar de triacrilatos e catiônica de diepóxidos. A eficiência na geração das espécies ativas (radicais, cátions ou cátions radicalares), bem como as propriedades de absorção, é extremamente dependente do tipo de estrutura do complexo e a incorporação de ligantes cuidadosamente selecionados pode levar à melhora das propriedades do composto no processo de fotoiniciação. Os complexos convencionais de Ir(III) absorvem na região UV do espectro, se estendendo fracamente para a faixa violeta/azul do espectro da luz visível. Os autores observaram que a maior parte dos complexos de Ir(III) sintetizados apresentaram absorções interessantes em uma faixa de 400 nm a 500 nm. Na fotopolimerização catiônica por abertura de anel do monômero epóxido, os autores utilizaram os complexos em um sistema de fotoiniciação contendo apenas o sal de difenil iodônio e observaram ótimos resultados utilizando lâmpada halógena a 457 nm e LED a 532 nm, obtendo altos graus de conversão do monômero (acima de 60%) para alguns dos complexos avaliados após 6 min de irradiação. Já para a polimerização radicalar do acrilato foi utilizado um sistema *Ir/MDEA/brometo de fenacila* (MDEA: metil-dietanol-amina) sob irradiação a 457 nm utilizando LED, obtendo uma polimerização também eficiente e em menor tempo de irradiação, alcançando um grau de conversão acima de 50% em cerca de 3 minutos de irradiação.

Atualmente a busca por fotoiniciadores baseados em compostos de coordenação também tem sido centrada na obtenção de complexos de metais mais abundantes, de baixo custo e baixa toxicidade que apresentem boas propriedades de absorção e eficiência na fotopolimerização. Neste quesito, complexos de Fe, Cu e Zn têm recebido maior atenção de pesquisadores.

Benson, Rheingold e Kubiak (2010), em seu trabalho sobre síntese e caracterização de complexos de alguns metais de transição, como Fe, Co (cobalto), Ni, Cu e Zn, contendo um novo ligante bipyridínico substituído, mencionam que uma das classes mais difundidas de ligantes na Química de Coordenação são as bipyridinas. Tais ligantes apresentam potencial para centralizar processos redox e potencial para promover interações metal-ligante com transferência de carga, se coordenam a uma variada gama de íons metálicos e são capazes de estabilizar diferentes estados de oxidação.

Tehfe e colaboradores (2013) sintetizaram e avaliaram três complexos de Zn(II) contendo diferentes ligantes derivados de hidroxilicilideno em sistemas de fotoiniciação de três componentes contendo, além do complexo e dois diferentes sais de difenil iodônio, o silano (TMS)₃Si-H na fotopolimerização radicalar de um monômero acrilato (triacrilato de trimetilolpropano, TMPTA), fotopolimerização catiônica ou fotopolimerização catiônica promovida por radicais livres de monômero éter divinílico (DVE-3), além da polimerização simultânea radicalar/catiônica de uma mistura 50%/50%, m/m, dos monômeros TMPTA e DVE-3. A fotopolimerização foi realizada utilizando-se diferentes fontes de irradiação: lâmpada halógena policromática e laser diodo nos comprimentos de onda de 457 nm e 532 nm. Foi observado neste estudo que as melhores taxas de conversão em relação ao tempo de exposição à luz foram alcançadas pelo sistema de fotoiniciação de três componentes contendo o complexo de zinco com ligantes mais substituídos (denominando Zn₂) para ambas as fontes de irradiação avaliadas. No entanto, a taxa final de conversão para este sistema alcançou apenas um máximo de 30% na fotopolimerização radicalar do monômero TMPTA. A melhor performance na fotopolimerização catiônica promovida por radicais livres do monômero DVE-3 foi alcançada pelo sistema de três componentes contendo o complexo de zinco com substituintes de estrutura mais extensa (Zn₁) sob exposição ao laser com comprimento de onda de 532 nm, com uma conversão final de 80% atingida após 10 min de irradiação. Na fotopolimerização híbrida radicalar/catiônica, é observado que os sistemas de iniciação propostos também são aptos a iniciar a polimerização concomitante da mistura TMPTA/DVE-3 (50%/50%, m/m) em um processo de uma etapa de cura sob exposição à luz de lâmpada halógena, com taxa de conversão das ligações vinílicas (C=C) em ambos os monômeros de aproxi-

madamente 80% após 3 minutos de irradiação, produzindo um polímero com ligações cruzadas apenas com a utilização do sistema Zn_1/Iod . A adição do silano melhora ligeiramente o processo de polimerização, mas bons resultados permanecem sendo obtidos apenas com o uso do sal de difenil iodônio.

Breloy e colaboradores (2020) apresentam um completo e interessante estudo abordando a síntese e avaliação na fotopolimerização radicalar e catiônica de um complexo de Zn contendo ligante fitalocianina funcionalizado com antraquinona (representado como AQ-ZnPC). Neste trabalho foi avaliado este novo complexo de zinco em combinação com um doador de elétrons (MDEA), um acceptor de elétrons (um sal de difenil iodônio) ou um doador de próton (tritol). Os autores utilizaram como fonte de irradiação LEDs em comprimentos de onda de 385, 405, 455, 470 e 530 nm, além de lâmpada de xenônio. Para a fotopolimerização catiônica do monômero EPOX foi utilizado o sistema contendo o novo fotoiniciador em combinação com o sal de difenil iodônio (*AQ-ZNPC/Iod*), sendo obtidos graus de conversão de 40% sob irradiação nos comprimentos de onda de 385 e 405 nm, não havendo polimerização nos demais comprimentos de onda estudados, bem como para a irradiação utilizando lâmpada de xenônio. Já para a fotopolimerização radicalar do monômero TMPTA melhores resultados foram obtidos para todos os sistemas de fotoiniciação estudados, sendo observada fotopolimerização utilizando as duas diferentes fontes de irradiação avaliadas e em todos os comprimentos de onda. Para o sistema contendo o complexo de Zn como fotoiniciador e tritol como coiniador (*AQ-ZnPC/TT*) foram obtidos graus de conversão de 40% e 45% nos comprimentos de onda de 385 nm e 405 nm, respectivamente, sendo observadas baixas conversões nos demais comprimentos de onda (em torno de 15 a 21%). Utilizando o sistema *AQ-ZNPC/Iod*, os autores obtiveram conversões de TMPTA ligeiramente maiores do que para o monômero EPOX, com 42% de conversão no comprimento de onda de 385 nm, 44% de conversão em 405 nm e 45% de conversão utilizando a lâmpada de xenônio. Melhores resultados foram alcançados no sistema de fotoiniciação contendo a amina MDEA, sendo obtido grau de conversão de 50% quando irradiado com LED nos comprimentos de onda de 385 nm e 405 nm e o mesmo valor de conversão também alcançado quando irradiado sob lâmpada de xenônio. Para os demais comprimentos de onda foram observados valores baixos de conversão (de 20 a 25%). Além disso, os autores também avaliaram

a polimerização simultânea da mistura TMPTA/EPOX com o sistema de fotoiniciação contendo o sal de iodônio, obtendo conversões maiores do que as observadas para os monômeros quando fotopolimerizados separadamente, com conversões de 75% com irradiação sob luz da lâmpada de xenônio e de até 80% para irradiação utilizando LED a 385 nm. Foi observado também que os melhores resultados em todas as análises de fotopolimerização foram obtidos em condições de polimerização sem a exposição ao ar. Além de uma boa atuação na fotopolimerização dos monômeros, os autores também demonstram que o novo fotoiniciador contendo ligante fitalocianina funcionalizada apresenta atividade antibacteriana contra *S. aureus* sob irradiação de luz visível (a qual não influencia no crescimento ou morte das células bacterianas); os autores explicam que tais resultados demonstram claramente a produção de O₂ nos substratos irradiados e que o oxigênio singleto oxida os ácidos graxos necessários para o crescimento da cepa de *S. aureus*, desencadeando a lise celular.

Um interessante estudo também avaliando a fotopolimerização híbrida radicalar e catiônica de mistura de monômeros acrílicos e epóxidos foi realizado por Mokbel e colaboradores (2019). Neste trabalho foi avaliado o desempenho de dois complexos de Cu previamente desenvolvidos pelo grupo (XIAO *et. al.*, 2014) em um sistema de fotoiniciação contendo sal de difenil iodônio e *N*-vinilcarbazol utilizando LED com comprimento de onda de 405 nm como fonte de irradiação em diferentes proporções de monômero TMPTA e uma mistura de monômeros epóxidos que os autores definiram como resina padrão. Os autores avaliaram a polimerização híbrida na presença e ausência de exposição ao ar. Foi observado que o complexo de Cu, denominado G1, foi o mais eficiente para as diferentes proporções de misturas de monômeros avaliadas, com grau de conversão de resina padrão com o TMPTA a valores de 99,8% e 100% para proporções de 90/10 e 95/5 (resina padrão/TMPTA), respectivamente, com exposição ao ar, reforçando o observado em estudos anteriores do grupo que tal complexo apresenta uma ótima performance como catalisador fotoredox na polimerização catiônica. O estudo aponta, portanto, que tal complexo também apresenta ótimos resultados quando aplicado na fotopolimerização híbrida radicalar e catiônica de mistura de monômeros acrílicos e epóxidos, sendo observado um aumento progressivo no grau de conversão quando maiores proporções de monômero epóxido são utilizadas. Os autores sugerem que este

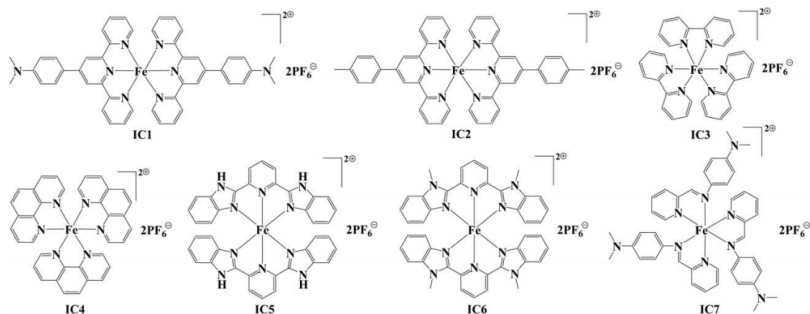
fotoiniciador G1 tem grande potencial para aplicações industriais, tais como embalagens de alimentos ou até mesmo na área biomédica, considerando os bons resultados apresentados nos ensaios mecânicos, onde foi observado que a T_g (temperatura de transição vítrea) da mistura de monômeros polimerizados aumenta com o aumento da proporção de TMPTA, o que significa que mais ligações cruzadas são formadas produzindo um polímero que permanece rígido em maiores temperaturas.

Sendo um dos elementos mais abundantes do planeta Terra, o ferro é um candidato ideal por apresentar interessantes propriedades redox, baixa toxicidade, baixo custo e ser ambientalmente favorável. Assim sendo, complexos de Fe são bem menos tóxicos (a depender do tipo de ligante utilizado) e mais baratos do que os complexos de Ir ou Ru, o que favorece sua aplicação em biomateriais. Além disso, apresentam boas propriedades de absorção na região da luz visível, permitindo uso de fontes emissoras de luz mais baratas, como as lâmpadas LED. Ao longo dos últimos anos, complexos de Fe com diferentes estruturas também têm sido desenvolvidos e aplicados como fotoiniciadores. As propriedades fotoiniciadoras dos complexos baseados neste metal têm recebido destaque na aplicação em fotopolimerização catiônica e radicalar. Tais propriedades, como explicado anteriormente, são dependentes também da natureza dos ligantes que compõem o complexo metálico (MATSUBARA *et al.*, 2017; TELITEL *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016).

No trabalho de Zhang e colaboradores (2016), é investigado a aplicação de complexos metálicos de Fe contendo diferentes estruturas, demonstradas na Figura 1, dentre as quais também com ligantes imino-piridínicos substituídos, em um sistema de fotoiniciação de três componentes contendo sal de iodônio e *N*-vinilcarbazol para aplicação tanto na fotopolimerização via radical livre de acrilatos quanto na polimerização catiônica promovida por radicais livres de epóxido, sob exposição à luz visível violeta a 405 nm e ao UV próximo a 385 nm utilizando lâmpada LED. Dentre os 10 diferentes complexos estudados, aqueles que foram mais eficientes nas fotopolimerizações de ambos os monômeros apresentam em sua estrutura ligantes bipyridínicos (complexo IC3) ou imino-piridínicos (complexo IC7). Os autores também avaliaram o mecanismo de fotoiniciação e observaram que o processo reacional do sistema de fotoiniciação leva à regeneração dos complexos de ferro fotoiniciadores juntamente

com uma eficiente produção de espécies iniciadoras radiculares e catiônicas, demonstrando que tais complexos agem como fotocatalisadores.

Figura 1. Algumas das estruturas dos complexos de Fe(II) avaliados no estudo de Zhang e coautores (2016).



FONTE: Zhang e colaboradores (2016, adaptado).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme brevemente abordado neste capítulo, a Fotoquímica aliada à Química de Coordenação encontra aplicações interessantes na polimerização de monômeros de interesses industriais e comerciais. Apesar dos muitos estudos já existentes e o conhecimento solidificado na área de fotoquímica e suas variadas vertentes, a fotopolimerização ainda é pouco explorada, principalmente em relação à diversidade de fotoiniciadores e/ou fotocatalisadores a base de metais mais abundantes que proporcionem fotoreatividade e atividade catalítica eficiente e de baixo custo. Mesmo com um expressivo aumento nos estudos de novos fotoiniciadores e sistemas de fotoiniciação aplicados na polimerização, ainda se faz necessário o desenvolvimento de novos compostos que possam suprir as deficiências daqueles atualmente em maior uso e pertencentes à classe de compostos orgânicos, como, por exemplo, no setor de materiais odontológicos, onde a canforquinona permanece sendo o fotoiniciador comercialmente utilizado.

É importante, também, que os investimentos nesses estudos levem em consideração a aplicação viável destes compostos de coordenação em formulações voltadas para uso comercial e industrial. Dentro desses quesitos, foi visto que já são encontrados na literatura trabalhos demonstrando atividades eficientes de

complexos de metais mais abundantes e baratos, o que reforça o potencial de tais compostos de coordenação em aplicações ainda pouco exploradas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. M.; ALMEIDA, M. V.; AMARANTE, G. Recentes Aplicações em Síntese Orgânica de Catalise Foto Redox Mediada por Luz Visível. **Química Nova**, São Paulo, vol. 38, nº 3, p. 1080 – 1092, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150121>>. Acesso em maio de 2018.

ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**. USA: University Science Books, 2006. 1079 p.

BENSON, E. E.; RHEINGOLD, A. L.; KUBIAK, C. Synthesis and Characterization of 6'6-(2,4,6-Triisopropylphenny)-2,2'-bipyridine (tripbipy) and its Complexes of the Late First Row Transition Metals. **Inorgic Chemistry**, vol. 49, 1458 – 1464. Disponível em: < DOI: 10.1021/ic9016382>. Acesso em junho de 2018.

BRELOY, L.; BREZOVÁ, V.; GRZECHNIK, B. A.; PRESSET, M.; YILDIRIM, M. S.; YILMAZ, I.; YAGCI, Y.; VERSACE, D-L. Visible Light Anthraquinone Functional Phthalocyanine Photoinitiator for Free-Radical and Cationic Polymerization. **Macromolecules**, vol. 53, nº 1, 112 – 124, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.macromol.9b01630>>. Acesso em março de 2020.

FOUASSIER, J. P.; ALLONAS, X.; BURGET, D. Photopolymerization reactions under visible lights: principle, mechanisms and examples of applications. **Progress in Organic Coatings**, vol. 47, p. 16 – 36, 2003. Disponível em: <[doi:10.1016/S0300-9440\(03\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9440(03)00011-0)>. Acesso em junho de 2018.

GRUBER, H. F. Photoinitiators for Free Radical Polymerization. **Progress in Polymer Science**, Pennsylvania – EUA, vol. 17, p. 953 – 1044, 1992. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0079-6700\(92\)90006-K](https://doi.org/10.1016/0079-6700(92)90006-K)>. Acesso em junho de 2018.

LALEVÉE, J.; BLANCHARD, N.; TEHFE, M. A.; PETER, M.; SAVARY, F. M.; FOUASSIER, J. P. A Novel Photopolymerization Initiating System Based on a Iridium Complex Photocatalyst. **Macromolecular Rapid Communications**, Weinheim – Alemanha, vol. 32, p. 917 – 920, 2011. Disponível em: <DOI: 10.1002/marc.201100098>. Acesso em junho de 2018.

LALEVÉE, J.; BLANCHARD, N.; TEHFE, M-A.; SAVARY, -M. F.; FOUASSIER, J. P. Green Bulb Light Source Induced Epoxy Cationic Polymerization under Air Using Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) and Silyl Radicals. **Macromolecules: Communication to the editor**, vol. 43, p. 10191 – 10195, 2010. Disponível em: < DOI: 10.1021/ma1023318>. Acesso em março de 2020.

LALEVÉE, J.; DUMUR, F.; MAYER, C. R.; GIGMES, D.; NASR, G.; TEHFE, M. A.; TELITEL, S.; SAVARY, F. M.; GARFF, B.; FOUASSIER, J. P. Photopolymerization of *N*-Vinylcarbazole Using Visible-Light Harvesting Iridium Complexes as Photoinitiators. **Macromolecules**, Minnesota – EUA, vol. 45, nº 10, p. 4134 – 4141, 2012. Disponível em: <dx.doi.org/10.1021/ma3005229>. Acesso em junho de 2018.

LALEVÉE, J.; FOUASSIER, J. P. **Photopolymerisation Initiating Systems**. Royal Society of Chemistry: London, 2018.

LALEVÉE, J.; MOKBEL, H.; FOUASSIER, J. P. Recent Developments of Versatile Photoinitiating Systems for Cationic Ring Opening Polymerization Operating at Any Wavelengths and under Low Light Intensity sources. **Molecules**, Basel – Suíça, vol. 20, p. 7201 – 7221, 2015. Disponível: <doi:10.3390/molecules20047201>. Acesso em junho de 2018.

LALEVÉE, J.; TELITEL, S.; XIAO, P.; LEPELTIER, M.; DUMUR, F.; MORLET-SAVARY, F.; GIGMES, D.; FOUASSIER, J. P. Metal and metal-free photocatalysts: mechanistic approach and application as photoinitiators of photopolymerization. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt – Alemanha, vol. 10, p. 863 – 876, 2014. Disponível em: <doi:10.3762/bjoc.10.83>. Acesso em junho de 2017.

MOKBEL, H.; ANDERSON, D.; PLENDERLEITH, R.; DIETLIN, C.; SAVARY, M.-F.; DUMUR, F.; GIGMES, D.; FOUASSIER, J. P.; LALEVÉE, J. Simultaneous initiation of radical and cationic polymerization reactions using “G1” copper complex as photoredox catalyst: Applications of free radical/cationic hybrid photopolymerization in the composites and 3D printing fields. **Progress in Organic Coatings**, vol. 132, 50 – 61, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2019.02.044>. Acesso em março de 2020.

NOWAK, D.; ORTYL, J.; BOREK, I. K.; KUKULA, K.; TOPA, M.; POPIERLARSZ, R. Photopolymerization of hybrid monomers Part I: Comparison of the performance of selected photoinitiator in cationic and free-radical polymerization of hybrid monomers. **Polymer Testing**, Shropshire – Inglaterra, vol. 67, p. 331 – 320, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymertesting.2017.10.020>. Acesso em junho de 2018.

ROZENEL, S. S.; AZPILCUETA, C. R.; LEONAR, M. M. F.; CHÁVEZ, J. P. F. R.; FRADE, L. O.; BEDOLLA, C. A.; MARTIN, E. Ruthenium tris bipyridine derivatives and their photocatalytic activity in [4 + 2] cycloadditions. An experimental and DFT study. **Catalysis Today**, Louisiana – EUA, vol. 310, p. 2 – 10, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cattod.2017.05.021>. Acesso em setembro de 2017.

TEHFE, M. A.; DUMUR, F.; TELITEL, S.; GIGMES, D.; CONTAL, E.; BERTIN, D.; SAVARY, F. M.; GRAFF, B.; FOUASSIER, J. P.; LALEVÉE, J. Zinc-based metal complexes as new photocatalysts in polymerization initiating systems. **European Polymer Journal**, [s.l.], vol. 43, p. 1040 – 1049, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.01.023>. Acesso em 08 de setembro de 2017.

TEHFE, M. A.; LALEVÉE, J.; TELITEL, S.; SUN, J.; ZHAO, J.; GRAFF, B.; SAVARY, F. M.; FOUASSIER, J. P. Iridium complexes incorporating coumarin moiety as catalyst photoinitiators: Towards households green LED bulb and halogen irradiation. **Polymer**, [s.l.], vol. 53, p. 2803 – 2808, 2012. Disponível em: <doi:10.1016/j.polymer.2012.05.009>. Acesso em 23 de setembro de 2017.

TEHFE, M. A.; LEPELTIER, M.; DUMUR, F.; GIGMES, D.; FOUASSIER, J. P.; LALEVÉE, J. Structural Effects in the Iridium Complex Series: Photoredox Catalysis and Photoinitiation of Polymerization Reactions under Visible Lights. **Macromolecular Chemistry and Physics**, Weinheim – Alemanha, vol. 218, n° 18, 1700192, 2017. Disponível em: <DOI: 10.1002/macp.201700192>. Acesso em 09 de setembro de 2017.

WOLF, W. J. W.; LIN, T-P.; GRUBBS, R. H. Examining the Effects of Monomer and Catalyst Structure on the Mechanism of Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization. **Journal of American Chemical Society**, vol. 141, n° 44, 17796 – 17808. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jacs.9b08835>. Acesso em março de 2020.

XIAO, P.; DUMUR, F.; ZHANG, J.; FOUASSIER, J. P.; GIGMES, D.; LALEVÉE, J. Copper Complexes in Radical Photoinitiating Systems: Applications to Free Radical and Cationic Polymerization upon Visible LEDs. **Macromolecules**, vol. 47, n° 12, 3837 – 3844, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ma5006793>. Acesso em março de 2020.

XIAO, P.; ZHANG, J.; CAMPOLO, D.; DUMUR, F.; GIGMES, D.; FOUASSIER, J. P.; LALEVÉE, J. Copper and Iron Complexes as Visible-Light Sensitive Photoinitiators of Polymerization. **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, [s.l.], vol. 53, p. 2673 – 2684, 2015. Disponível em: <DOI: 10.1002/pola.27762>. Acesso em 13 de junho de 2018.

ZHANG, J.; CAMPOLO, D.; DUMUR, F.; XIAO, P.; FOUASSIER, J. P.; GIGMES, D.; LALEVÉE, J. Visible-Light-Sensitive Photoredox Catalysis by Iron Complexes: Applications in Cationic and Radical Polymerization Reactions. **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, [s.l.], vol. 54, p. 2247 – 2253, 2016. Disponível em: <DOI: 10.1002/pola.28098 >. Acesso em 18 de junho de 2018.

ZIVIC, N.; ZERELLI, M. B.; KERMAGORET, A.; DUMUR, F.; FOUASSIER, P.; GIGMES, D.; LALEVÉE, J. Photocatalysts in Polymerization Reactions, **Chemcat-chem Catalysis**, Weinheim, Alemanha, vol. 8, p. 1617 – 1631, 2016. Disponível em: <DOI: 10.1002/cctc.201501389>. Acesso em 18 de junho de 2018.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA E MODELAGEM MOLECULAR DO COMPLEXO PENTADENTADO DE CROMO(III) E EDTA

Thamires Idalino Silva²⁸

Nicolás Adrián Rey²⁹

Tommaso Del Rosso³⁰

INTRODUÇÃO

O estudo de complexos metálicos que possuem estabilidade estrutural e podem conferir aplicações importantes nos mais diversos campos de trabalho humano é alvo de inúmeras pesquisas na área da química inorgânica. Neste sentido, o íon de cromo, em seu estado de oxidação +3, apresenta particularidades que conferiram a este um papel essencial nos organismos e, ainda, quando complexado a determinados ligantes, apresenta um comportamento incomum e diferenciado. Por isso, sintetizar e caracterizar um composto com potenciais de interação diversificados, permite ao pesquisador a abertura de um leque de possibilidades de novos estudos de interações e aplicações do complexo a partir dessa peculiaridade tão interessante.

CROMO(III): CARACTERÍSTICAS E IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA

Há cerca de 50 anos o elemento cromo foi considerado com um elemento traço essencial aos mamíferos. No entanto, sua forma de atuação nos organismos ainda é alvo de estudos. Mas, graças aos avanços das pesquisas científicas, hoje

²⁸ Mestrado em Química (PUC-Rio). Docente (IFRJ). CV: <http://lattes.cnpq.br/2194429685790747>

²⁹ Pós-Doutorado (NMR-based Structural Biology Department do Max Planck Institute for Biophysical Chemistry (Goettingen, Alemanha). Doutor em Química (UFSC). Docente (PUC-Rio). CV: <http://lattes.cnpq.br/6669418619228798>

³⁰ Pós-Doutorado em Engenharia de Telecomunicações e doutorado em engenharia eletrônica e telecomunicações (Università degli Studi di Firenze, UNIFI - Itália). Professor Adjunto II (PUC-Rio). CV: <http://lattes.cnpq.br/9605920001528483>

sabe-se que sua essencialidade está vinculada ao metabolismo de glicose, lipídeos e carboidratos; e, ainda, que uma deficiência desse elemento pode ocasionar ao indivíduo sintomas semelhantes aos do diabetes. (VINCENT; STALLINGS, 2007; LINDAY, 1997)

Uma das características químicas mais marcantes do cromo é sua grande variedade de estados de oxidação, sendo que os mais comuns são o 0, +2, +3, e +6. Nos organismos, em geral, encontra-se sob a forma trivalente complexada. (FELCMAN, 1985)

Neste estado de oxidação, +3, o cromo possui três elétrons ocupando os orbitais t_{2g} , e nenhum elétron nos orbitais e_g , para uma configuração com geometria octaédrica, que é característica desse íon. Esse fato confere ao íon trivalente grande estabilidade, sendo considerado, por este motivo, o seu estado redox mais estável. Contudo, do ponto de vista cinético, seus complexos são considerados quase inertes devido à lenta reação de troca dos ligantes. (COTTON; WILKINSON, 1999)

Portanto, os tempos de meia-vida para troca de ligantes do íon de cromo trivalente, podem variar de horas até semanas. Em consequência, o processo de síntese de complexos de Cr(III), não ocorre de maneira trivial e direta como para outros íons de metais de transição, o que confere também, certa estabilidade estrutural quando são formadas.

O ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRAACÉDICO DISSÓDICO (Na_2EDTA)

O ácido etilenodiaminotetraacético dissódico é, à temperatura ambiente, um sólido branco solúvel em água, cuja estrutura é formada por um grupamento etilenodiamino ($C_2H_4N_2$) ligado a quatro grupos carboxílicos, sendo dois deles protonados e os outros dois, desprotonados.

É comumente abreviado como H_4Y , para sua forma tetraprotonada, ou, para o sal dissódico diidratado, $Na_2H_2Y \cdot 2H_2O$.

Por possuir grupos ácidos e grupos amino em sua estrutura, quando em solução aquosa, apresenta-se como um duplo *zwitterion*, ou seja, os dois grupos carboxílicos que estão protonados se desprotonam e, por sua vez, autoprotanam os grupos amino. Desse modo, sua estrutura em solução passa a ser representada

por $(-OOC-CH_2)_2NH^+(CH_2)_2NH^+(CH_2-COO^-)_2$. (TACKETT; SAWYER, 1963; WETZEL; PETTINGER; WENNING, 1980)

Enquanto agente quelante, o EDTA é vastamente utilizado, pois possui em sua estrutura 6 sítios pelos quais pode se coordenar a um metal: 4 grupos $-COO-$ e 2 nitrogênios amínicos, sendo, desta maneira, classificado como um ligante hexadentado. Em consequência, ao complexar-se, forma, em geral, compostos de coordenação do tipo ML (1 Metal : 1 Ligante) que possuem grande estabilidade. (SKOOG *et al.*, 2006)

Quanto às utilidades práticas, o EDTA é amplamente encontrado em produtos cosméticos, atuando como estabilizante e/ou conservante. Sua atuação está justamente vinculada à grande propriedade quelante que possui. Considerando que íons metálicos podem entrar em uma determinada formulação de diversas maneiras (água, embalagens, etc.), e que quantidades mínimas de impurezas metálicas em produtos como corantes ou que tenham fragrâncias podem catalisar reações de oxidação, esse poderoso ligante é então inserido na formulação de maneira a evitar, ou pelo menos minimizar, os possíveis danos originários de tais impurezas. (SKOOG *et al.*, 2006; GALEMBECK; CSORDAS, [201-?])

Em laboratórios e indústrias, também é utilizado como reagente para titulações, por ligar-se praticamente a todos os íons metálicos (com exceção dos metais alcalinos) e fazê-lo em proporção 1:1.

Portanto, são incontáveis as diversas áreas de uso e as utilidades desse ligante, que assume, assim, uma função extremamente importante para o bom funcionamento e prolongamento de vida útil de diversos alimentos, medicamentos e até mesmo para conservar amostras de sangue, onde age como anticoagulante.

O COMPLEXO DE CROMO(III) COM EDTA

O íon Cr(III) possui número de coordenação 6 (ou seja, pode ligar-se a seis átomos doadores) e seus complexos possuem geometria octaédrica. Ao ligar-se ao quelante hexadentado EDTA, espera-se que suas seis possíveis posições de coordenação sejam preenchidas integralmente pela interação com este ligante de “seis braços”. No entanto, na prática não é isso que acontece (WHEELER; LEGG, 1984; HAMM, 1953; KANAMORI; KAWAI, 1986). Em estudos

feitos previamente com complexos de cromo com ácidos poliaminocarboxílicos (BAPTISTA,1989), foi constatado que, mesmo quando complexado com ligantes hexadentados, o íon cromo(III) interage com os mesmos através de apenas cinco sítios de coordenação, com uma molécula de água ocupando a sexta posição.

A justificativa para este fato está relacionada com as características do íon metálico, ou seja, como ele possui um raio bem pequeno e uma carga positiva elevada, é dotado de um forte poder polarizante, atraindo para si a densidade eletrônica dos átomos doadores e ficando mais macio. Com isso, a sexta posição de coordenação passa a ter preferência por moléculas de água ao invés dos íons carboxilato. (BAPTISTA,1989)

Em outras pesquisas, observou-se que essa sexta posição apresentou, estranhamente, uma rápida troca de ligantes com várias espécies aniônicas, (OGINO; WATANABE; TANAKA, 1975; GERDOM; BAENZIGER; GOFF, 1981) que passou de um tempo de meia vida de horas ou semanas para 30 milissegundos a 70 s.18 Uma possível explicação para tal fato seria que o grupo carboxilato que fica livre age como um nucleófilo, formando um intermediário heptacoordenado e levando a uma labilização da molécula de água. (GERDOM; BAENZIGER; GOFF, 1981; RAJENDRA *et al.*, 1980)

Diversas pesquisas surgiram então e, desse modo, constatou-se que para ligantes semelhantes ao EDTA (ácidos poliaminocarboxílicos), mesmo que sejam hexadentados, a sexta posição de coordenação é ocupada por uma molécula de água e constitui uma posição lábil. (BAPTISTA, 1989)

Devido às características do complexo de cromo(III) com EDTA: é paramagnético, estável, possui baixa toxicidade e é completamente excretado pela urina, foram verificadas possíveis utilizações do composto na medicina. Neste âmbito, as pesquisas foram promissoras mostrando bons resultados na utilização do complexo como marcador nuclear para verificação da Taxa de Filtração Glomerular associada à função renal e, ainda, mostrou-se eficiente como agente de contraste intravenoso para identificar tecidos neoplásicos no cérebro e no estudo de determinadas nefropatias. (STACY; THORBURN, 1966; RUNGE *et al.*,1983; RUNGE *et al.*,1984)

Assim, ao avaliar todo o contexto e características incomuns do complexo já citado, o presente trabalho buscou sintetizar e caracterizar o complexo

formado entre o íon metálico cromo(III) e o ligante polidentado etilenodimino-tetraacético dissódico, como também, efetuar o cálculo de sua modelagem computacional e os valores das principais frequências vibracionais. Uma vez sintetizado, devidamente caracterizado e purificado, pretende-se dar continuidade no estudo da labilidade da sexta posição de coordenação e suas possíveis interações com nanopartículas metálicas.

SÍNTESE DO COMPLEXO DE [CR(HEDTA)(H₂O)]

Em um balão de reação de 25 mL, foram dissolvidos, a quente, 1,5 g de Na₂EDTA·2H₂O (4,0 mmol) e 0,2 g de KOH (4,0 mmol) em 5 mL de água destilada. Em outro recipiente, foram solubilizados, em 3 mL de água destilada, 1,1 g de CrCl₃·6H₂O (4,0 mmol). O conteúdo do segundo recipiente foi vertido, gradualmente, no balão de reação contendo o ligante. O sistema foi então posto em refluxo por 2½ horas a 90 °C, em banho de óleo, e mantido sob agitação constante. Após o refluxo, a solução resultante, de coloração violeta escuro, foi transferida para um béquer de 40 mL e novamente levada ao aquecimento com agitação para reduzir o seu volume até cerca de metade do inicial. Evaporado o excesso de solvente, foram então gotejados 20,0 mL de metanol PA gelado. Pode-se observar de imediato a formação de um precipitado roxo.

O sistema foi então posto em repouso na geladeira por 24 horas. Passado este tempo de decantação, retirou-se o excesso de sobrenadante e acrescentou-se metanol gelado. O precipitado foi então filtrado a vácuo com o auxílio de um funil de vidro sinterizado. Por fim, o sólido foi lavado três vezes com metanol PA gelado, obtendo-se ao final um pó roxo. Já seco, o sólido foi pesado. Obteve-se um total de 1,1 g (3,0 mmol; rendimento de 75%).

Para obtenção da forma cristalina, o pó obtido na etapa anterior foi então ressolubilizado em um volume mínimo de água destilada (o suficiente apenas para solubilizá-lo) e posto em repouso à temperatura ambiente. Após cerca de 5 dias, foram formados cristais violeta escuro no fundo do recipiente.

CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO [Cr(HEDTA)(H₂O)]

Para a caracterização do complexo obtido, foi feita análise elementar (CHN e AAS), por espectroscopias de Infravermelho, Raman e UV-Vis e, por fim, um estudo teórico por DFT.

Análise elementar: foram encontradas as porcentagens C 32,6%; H 4,7%; N 7,7%; Cr 14,0%. Estas porcentagens estão de acordo com o valores da literatura (BAPTISTA, 1989) para o composto de fórmula [Cr(HEDTA)(H₂O)]: C 33,4%; H 4,4%; N 7,8%; Cr 14,2%.

UV-Vis: Ao analisarmos um espectro de absorção de um complexo de metal de transição, nos concentramos principalmente na região visível, pois é justamente nessa região que verificamos as transições ocorridas entre orbitais *d* e que, por sua vez, têm relação direta com a simetria do campo ligante, o tipo de átomos doadores coordenados ao metal e com a respectiva coloração apresentada pelo composto. Complexos formados por ligantes de campo fraco apresentam uma absorção em comprimentos de onda maior, próximo ao infravermelho. Como a cor que observamos é sempre a complementar da absorvida, esses complexos apresentam coloração verde ou azul. Assim, de modo contrário, os complexos com ligantes de campo forte absorvem em menores comprimentos de onda, e sua coloração irá passando para o violeta, vermelho, laranja e amarelo. (ATKINS; JONES, 2001)

A solução preparada a partir do sal CrCl₃·6H₂O possui apenas dois tipos de ligante que podem participar da esfera de coordenação: o Cl⁻ e a água. Estes, por sua vez, são ligantes classificados como sendo de campo fraco, segundo a série espectroquímica de Tsuchida, justificando assim a coloração verde escura apresentada pela solução. Analisando o espectro de UV-Vis, verificou-se que a banda característica das transições *d-d* está centrada em 576 nm e, sabendo que o EDTA é um ligante de campo mais forte, espera-se que ao complexar-se com cromo ocorra um deslocamento para menores comprimentos de onda.

De fato, quando o quelante hexadentado EDTA começou a complexar o metal, foi visível a mudança na coloração da solução, inicialmente para um tom azul profundo e, depois, para sua coloração final, que é um violeta escuro. Assim, conforme esperado, o espectro de absorção de [Cr(HEDTA)(H₂O)]

mostra um deslocamento para menores comprimentos de onda nas bandas $d-d$ de menor energia, que têm seus máximos centrados em 542 ($\epsilon = 110 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e 392 ($35 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) nm. Em contrapartida, a banda mais energética, registrada em 300 ($690 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) nm, se desloca para maiores comprimentos de onda. Isto está de acordo com dados da literatura para o complexo em questão. (WHEELER; LEGG, 1984; BAPTISTA, 1989; DIAKOVA *et al.*, 2005)

Espectroscopia de Infravermelho: para fins de comparação, foram analisados os espectros obtidos para o complexo sintetizado [Cr(HEDTA)(H₂O)] e para o ligante EDTA puro e, nitidamente, verificou-se o deslocamento de várias bandas. A frequência para o estiramento assimétrico $\nu(\text{COO}^-)$, que antes aparecia em 1627 cm^{-1} , agora é observada em 1647 cm^{-1} , o que é característico dos grupos carboxilato do EDTA coordenados. (NAKAMOTO, 1986)
²¹ A banda presente em 1743 cm^{-1} , por outro lado, caracteriza a existência de um grupo carboxílico livre, ainda protonado, ou seja, refere-se ao estiramento $\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{C-O-H})$ do quarto grupo carboxílico do EDTA que não se ligou ao cromo(III), reforçando a proposta de uma coordenação pentadentada. Já o estiramento simétrico $\nu(\text{COO}^-)$, observado no espectro do ligante em 1395 cm^{-1} , foi deslocado para 1350 cm^{-1} . A banda em 1361 cm^{-1} , referente à deformação $\delta(\text{N-H}^+)$, está ausente no espectro do complexo, o que evidencia a inexistência deste grupo em função de sua desprotonação e subsequente coordenação dos átomos de nitrogênio ao metal. Entre 1160 e 900 cm^{-1} , verificamos novamente os estiramentos $\nu(\text{C-C})$ e $\nu(\text{C-N})$, porém com intensidades bem menores. Em maiores números de onda, são observadas largas bandas centradas em 3392 e 3250 cm^{-1} , provenientes dos modos de estiramento $\nu(\text{O-H})$ da água coordenada. Finalmente, em 3004 , 2960 e 2943 cm^{-1} aparecem as deformações axiais do tipo $\nu(\text{C-H})$, características dos grupos metilênicos presentes no ligante. (SILVERSTEIN, BASSLER, MORRIL, 1994)

RAMAN: Semelhantemente ao observado no infravermelho, também visualizamos, no espectro Raman do complexo, as bandas em 1650 e 1355 cm^{-1} , associadas às deformações assimétrica e simétrica $\nu(\text{COO}^-)$, respectivamente, dos grupos carboxilato coordenados. Também foi observada uma banda de baixa intensidade em 1746 cm^{-1} , que caracteriza a deformação $\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{C-O-H})$ do grupo carboxílico livre, protonado. Semelhantemente ao observado no infravermelho, também visualizamos, no espectro Raman do complexo, as bandas em

1650 e 1355 cm^{-1} , associadas às deformações assimétrica e simétrica $\nu(\text{COO}^-)$, respectivamente, dos grupos carboxilato coordenados. Também foi observada uma banda de baixa intensidade em 1746 cm^{-1} , que caracteriza a deformação $\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{C-O-H})$ do grupo carboxílico livre, protonado.

Cálculo da modelagem computacional: Foram realizados cálculos teóricos baseados no método quântico da Teoria do Funcional de Densidade (DFT), em fase gás, com o auxílio do programa GaussView, para a montagem das estruturas, seguido do programa Gaussian 03 para otimização das geometrias e cálculo das frequências vibracionais teóricas. Assim, na figura 1 é possível verificar a estrutura otimizada do complexo $[\text{Cr}(\text{HEDTA})(\text{H}_2\text{O})]$ em fase gás obtida após o cálculo, confirmando teoricamente um arranjo geométrico octaédrico distorcido. Os dados das principais distâncias e ângulos de ligação calculados, foram extremamente similares aos valores obtidos na literatura através de difração de raio X para o referido composto. (GERDOM; BAENZIGER; GOFF, 1981)

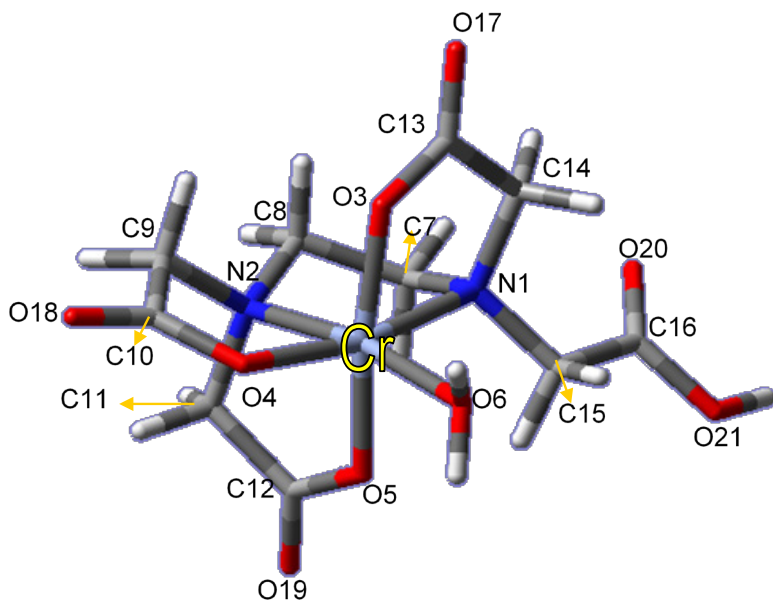


Figura 1: Estrutura otimizada para o complexo $[\text{Cr}(\text{HEDTA})(\text{H}_2\text{O})]$ em fase gás, em formato bastão, com principais átomos identificados.

Diferentemente do sal dissódico do ligante, complexo sintetizado não possui contra-íons ou água de hidratação; deste modo, apesar do cálculo teórico se basear em uma única molécula no estado gasoso, todos os constituintes estruturais do complexo estiveram presentes no cálculo. Assim, os valores calculados para as frequências vibracionais foram bem próximos aos valores experimentais obtidos pelas espectroscopias vibracionais. Essa comparação pode ser verificada na Tabela 1.

Tabela 1: Principais frequências vibracionais experimentais e calculadas para $[\text{Cr}(\text{HEDTA})(\text{H}_2\text{O})]$

Modo Vibracional	Valor Experimental (cm^{-1}) IV RAMAN		Valor Calculado (cm^{-1})
$\nu(\text{C-H})$	2960	2961	2976
$\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{C-O-H})$	1743	1746	1676
$\nu(\text{COO}^-)_{\text{ass}}$	1647	1650	1660
$\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$	1350	1355	1204
$\nu(\text{C-N})$	1093	1090	1067
$\delta_{\text{wagging}}(\text{Cr-OH}_2)$	550	557	582
$\nu(\text{Cr-OH}_2)$	492	488	444
$\delta_{\text{twisting}}(\text{Cr-OH}_2)$	-	457	433
$\nu(\text{Cr-N})$	-	399	420
$\nu(\text{Cr-O})$	-	266	338

CONSIDERAÇÕES

O complexo de cromo(III) com o ligante hexadentado EDTA foi sintetizado e devidamente caracterizado através de análise elementar, espectroscopia IV, Raman e UV-Visível.

Os teores de cromo, carbono, hidrogênio e nitrogênio encontrados estão de acordo com os valores da literatura e condizem com a fórmula $[\text{Cr}(\text{HEDTA})(\text{H}_2\text{O})]$.

Os dados espectroscópicos confirmaram que a complexação do metal pelo ligante se deu de maneira pentadentada, com uma molécula de água ocupando a sexta posição de coordenação e um grupo carboxílico livre que permanece protonado no estado sólido. Em solução aquosa, esse grupo sofre desprotonação imediata, dado o seu caráter ácido.

Também foi feito um estudo teórico de otimização estrutural e cálculo das frequências dos modos vibracionais fundamentais do complexo por DFT. Os resultados sugeriram uma geometria octaédrica distorcida em torno do cromo e auxiliaram na atribuição das bandas dos espectros IV e Raman.

A partir de então, pretende-se avançar em estudos de possíveis interações entre o sítio de coordenação lábil e novos materiais, como, por exemplo, os nanoestruturados, a fim de adquirir saberes que venham a contribuir para a compreensão e, quiçá, produção de compostos com potencial de usabilidade.

REFERÊNCIAS

ATKINS, P. e JONES, L.; **Princípios de Química**. Tradução Ignez Caracelli et al. Porto Alegre: Bookman, 2001.

BAPTISTA, A. C. P. **Estudo dos Compostos de Coordenação do Cr (III) com ácidos poliaminocarboxílicos em solução aquosa ácida**. 1989. Tese de Doutorado (Doutorado em Química) - PUC-Rio.

COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; **Advanced Inorganic Chemistry**. 6. ed. Wiley, 1999.

DIKOVA, G.; FULLER, Z.; VICTOR, K.; FUMINO K.; BRYANT R.G.; Chromium(III) complexes as intermolecular probes. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 175, p.65–72, 2005.

FELCMAN, J.; **Elementos Químicos Importantes para a vida: I Cromo**. São Paulo: Rebbizi S. A. Gráfica e Editora, 1985.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. **Cosméticos: a química da beleza**. Sala de Leitura. CCEAD PUC-Rio. [201-?].

GERDOM, L. E.; BAENZIGER, N. A. and GOFF, H. M. Crystal and Molecular Structure of a Substitution-Labile Chromium(III) Complex: Aquo(ethylenediaminetriacetatoacetic acid) chromium(III). **Inorganic Chemistry**, v.20, n. 5, p.1606 – 1609, 1981.

HAMM, R. E. Complex Ions of Chromium. IV. The ethylenediaminetetraacetic Acid Complex with Chromium (III). **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, p.5670-5672, 1953.

KANAMORI, K.; KAWAI, K. Raman Spectral Study on the Solution Structure of the Chromium (III)-Edta Complex. **Inorganic Chemistry**, v.25, 3711-3713, 1986.

LINDAY, L. A.; Trivalent chromium and the diabetes prevention program. **Medical Hypotheses**. v.49, p. 47-49, 1997.

NAKAMOTO, K.; **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. New York: Wiley, 1986. 4. ed

OGINO, H.; WATANABE, T. and TANAKA, N.; Equilibrium and Kinetic Studies of the Reactions of N-Substituted Ethylenediamine-N,N',N'-triacetatoaquachromium(III) with Acetate Ions. **Inorganic Chemistry**, v.14, No. 9, 1975.

RAJENDRA, D. P.; RAMASAMI, T.; RAMASWAMY, D. e SANTAPPA, M.; Substitution Lability of Chromium(III) complex with Ground-State Distortion. **Inorganic Chemistry**, American Chemical Society, p. 3181 – 3183, 1980.

RUNGE, V. M.; CLANTON, J. A.; LUKEHART, C. M.; PARTAIN, C. L.; JAMES JR, A. E.; Paramagnetic Agents for Contrast-Enhanced NMR Imaging: A Review. **American Roentgen Ray Society**, p.1209-1215, 1983.

RUNGE, V. M.; FOSTER, M. A.; CLANTON, J. A.; JONES, M. M.; LUKEHART, C. M.; HUTCHISON, J. M. S.; MALLARD, J. R.; PATH. F. R. C.; SMITH, F. W.; PARTAIN, C. L.; JAMES JR, A. E.; Contrast Enhancement of Magnetic Resonance Images by Chromium EDTA: An Experimental Study. **Radiology**, v.152, p.123-126, 1984.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Tradução Ricardo Bicca de Alencastro. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1994. Cap. 3. p. 85 – 130.

SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, **Fundamentos de Química Analítica**. Tradução da 8ª Edição norte-americana. São Paulo: Editora Thomson, 2006, p. 443.

STACY, B. D.; THORBURN, G. D.; Chromium-51 Ethylenediaminetetraacetate for Estimation of Glomerular Filtration Rate, **Science**, v. 152, 1966.

TACKETT, J. E.; SAWYER, D.; Structure of Sodium Ethylenediaminetetraacetic Acid in Aqueous Solution. Correspondence, **Inorganic Chemistry**, v. 29, 1963.

VINCENT, J. B. and STALLINGS D.; Introduction: A history of chromium studies (1955–1995). In: VICENT, J. B. (editor). **The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)**. Elsevier, Amsterdam: 2007. Cap. 1. p. 1–40

WETZEL, H.; PETTINGER, B. and WENNING, U.; Surface-Enhanced Raman Scattering From Ethylenediaminetetra Acetic-Disodium Salt And Nitrate Ions On Silver Electrodes. **Chemical Physics Letters**, v. 75, n. 1, 1980.

WHEELER, W. D. e LEGG, J. I. - Solution Structure of the Chromium(III) Complex with edta by Deuteron NMR Spectroscopy. **Inorganic Chemistry**, v. 23, 3798-3802, 1984.

SOBRE A ORGANIZADORA

Dra. ÉRICA DE MELO AZEVEDO



É docente efetiva do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro Campus Duque de Caxias (IFRJ CDuC) e ministra aulas de Química Geral e Inorgânica para turmas do Ensino Médio/Técnico e Graduação e aulas de análise térmica aplicada à alimentos para turmas da Pós-Graduação. Atualmente é vice-coordenadora de Extensão do IFRJ DuC, tendo desenvolvido projetos de distribuição de álcool 70% para comunidades do Estado do Rio de Janeiro.

Possui Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2019), Graduação em Química com Atribuições Tecnológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2012), complementação pedagógica para exercício da docência pela Faculdade Souza Marques (2015) e Ensino Médio Integrado pelo IFRJ (2005).

Coordena e colabora com projetos de pesquisa no IFRJ e colabora em projetos de pesquisa financiados pelo CNPq e desenvolvidos na Escola de Química da UFRJ na área de Tecnologia Química, análise térmica e tratamento térmico de resíduos.

Orientou e participou de bancas de trabalhos de conclusão de curso nos temas citados. Têm atuado como membro de comissões julgadoras de editais de fomento à pesquisa e bolsas de iniciação científica do CNPq no âmbito do IFRJ.

Publicou artigos em revistas nacionais e internacionais na área de Análise Térmica e na área de Ensino a Distância. Desde 2016 é revisora do renomado periódico *Journal of Thermal Analysis (JTAC)*. Atuou como organizadora de e-books e autora de capítulos de livros publicados na área de Química e Engenharia Química.

Cv: <http://lattes.cnpq.br/3779431697800774>

E-mail: erica.azevedo@ifrj.edu.br

ÍNDICE REMISSIVO

A

adutos bifuncionais 49
adutos monofuncionais 49
agente de contraste intravenoso 122
agente quelante do dna 11
albumina sérica humana 5, 69, 71, 73, 75
alzheimer 5, 8, 82-89, 91-92
antitumoral cisplatina 5, 9, 45

B

bioinorgânica 82

C

capacidade antiproliferativa das casiopeínas 62
carboplatina, 11
celulose bacteriana 5, 7, 21-24, 27, 29, 31
cisplatina 5, 7-17, 33, 45-51, 57, 69-70, 74, 82
complexo binuclear 35
complexos de cobre 8, 58
complexos de cromo 122
complexos de platina 10-11, 13-14, 47, 56, 58, 70
complexos de rutênio 5, 7-8, 33, 41, 70-71, 77
complexos isoestruturais de ru(iii) 71
complexos metálicos 6, 56, 62, 105-106, 109-110, 114, 119
complexos nitrosilos de rutênio 73
complexos terpiridina de rutênio (ii) 5, 69, 71, 73-74, 78
compostos de coordenação com flavonoides 87
co-precipitação 27

D

derivados do 1,2-diaminoetano 86
difração de raios x (drx) 101
ligante doador pi 46
doadores de óxido nítrico 71
droga antitumoral 5, 9, 45

E

efeitos colaterais da cisplatina 15
ensaios biológicos 38

espécies reativas de oxigênio (eros) 59
espectroscopia de absorção eletrônica uv-vis 40
espectroscopia vibracional 101
estruturas supramoleculares 93

F

fármacos para a doença de alzheimer 5, 82, 85-86, 89
fiação úmida 27
fotocatálise 27-29, 96, 105-106, 110
fotoiniciador 106-108, 112-115
fotopolimerização 6, 8, 105-115
fotopolimerização catiônica 107-112, 114
fotoquímica 6, 105, 110, 115

L

ligante doador sigma 46
ligantes indazólicos 37
ligantes lábeis 11

M

mesotelioma 16
metalocomplexos 56-58, 60-61
metalofármacos 5, 53, 57, 62, 71
metátese de abertura de anel 110
método solvotérmico 97-98, 100, 102
método sonoquímico 98-99
microscopia eletrônica de varredura (mev) 101

N

nanocompósitos 27-29
nanocristais de celulose 26
nanopartículas de óxido de metal 26
nanopartículas inorgânicas 27-28
nedaplatina 11

O

orbitais moleculares ocupados 38
oxaliplatina 11, 13-14, 16, 57, 69, 78

P

polimerização radicalar de triacrilatos 110
polipiridinas 71
potenciais de redução dos complexos 38
potencial genotóxico 56
processos adsortivos 5, 21

prospecção de compostos de coordenação 5, 82

R

redes metalorgânicas 7

ressonância magnética nuclear 36, 41

S

síntese por microondas 27

sol-gel 27, 99

terapia antitumoral 5, 53

Este livro foi composto pela Editora Bagai.



www.editorabagai.com.br



[/editorabagai](https://www.instagram.com/editorabagai)



[/editorabagai](https://www.facebook.com/editorabagai)



contato@editorabagai.com.br