

**Estudo do Complexo Inorgânico 2,2'-Bipiridinaquercetinaferro (II) Como proposta para Atividades Biológicas****Study of the Inorganic Complex 2,2'-Bipyridinequercetinafiron (II) As a Proposal for Biological Activities**

DOI:10.34117/bjdv6n7-728

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 27/07/2020

**Micael Estevão Pereira de Oliveira**

Graduando em Química pela Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - UECE

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Campus do Itaperi – Fortaleza-CE, Brasil

E-mail: [estevao.oliveira@aluno.uece.br](mailto:estevao.oliveira@aluno.uece.br)**Wildson Max Barbosa da Silva**

Doutor em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia

Instituição: Centro Universitário Christus – Unichristus

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133 – Fortaleza-CE, Brasil

E-mail: [wmaxbs@hotmail.com](mailto:wmaxbs@hotmail.com)**Daniela Ribeiro Alves**

Doutora em Ciências Veterinárias pela Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará

Instituição: Universidade Estadual do Ceará - UECE

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Campus do Itaperi – Fortaleza-CE, Brasil

E-mail: [alves.danielaribeiro@gmail.com](mailto:alves.danielaribeiro@gmail.com)**João Batista de Andrade Neto**

Doutor em Microbiologia Médica pela Universidade Federal do Ceará - UFC

Instituição: Centro Universitário Christus – Unichristus

Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133 – Fortaleza-CE, Brasil

E-mail: [jb\\_andradeufc@hotmail.com](mailto:jb_andradeufc@hotmail.com)**Solange de Oliveira Pinheiro**

Doutora em Química pela Universidade Federal do Ceará - UFC

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Campus do Itaperi – Fortaleza-CE, Brasil

E-mail: [solange.pinheiro@uece.br](mailto:solange.pinheiro@uece.br)**RESUMO**

Com o crescimento dos estudos sobre a Química dos Compostos de Coordenação (subclasse de uma categoria maior conhecida como Complexos), as indústrias farmacêuticas, medicinais e nutracêuticas se beneficiaram para utilizá-los na síntese de medicamentos e em experimentos laboratoriais de qualidade de um alimento, por exemplo. Portanto, a união dos conhecimentos sobre esses compostos com os estudos obtidos dos chamados flavonoides (classe de compostos químicos

que são encontrados principalmente em frutas, chás, vinho etc.) trazem muitos benefícios como estudos do potencial antioxidante e anticarcinogênico destes. O fato principal pelo qual se manipula essa classe de compostos na forma de ligantes em centros metálicos se dá pela estabilidade destes quando presentes em tais compostos.

**Palavras-chave:** Complexos, Quercetina, Bipyridina.

## **ABSTRACT**

With the growth of studies on the Chemistry of Coordination Compounds (subclass of a larger category known as Complexes), the pharmaceutical, medicinal and nutraceutical industries have benefited to use them in the synthesis of drugs and in laboratory experiments of food quality, for example. Therefore, the union of the knowledge about these compounds with the studies obtained from the so-called flavonoids (class of chemical compounds that are found mainly in fruits, teas, wine, etc.) brings many benefits such as studies of their antioxidant and anticarcinogenic potential. The main fact by which this class of compounds is manipulated in the form of binders in metallic centers is the stability of these when present in such compounds.

**Keywords:** Complexes, Quercetin, Bipyridine.

## **1 INTRODUÇÃO**

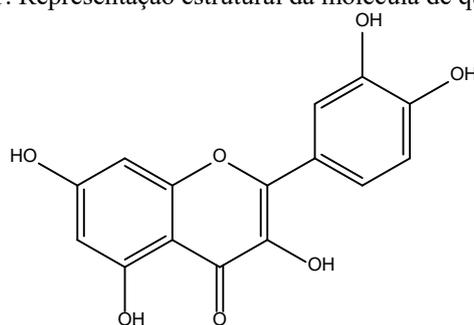
A molécula de quercetina é um flavonoide bastante utilizado para fins terapêuticos. A classe dos flavonoides é reconhecida por seus componentes possuírem estrutura fenólica variável, assim como por suas propriedades antioxidantes, anticarcinogênicas, efeitos protetores do sistema cardiovascular, etc (BEHLING et al., 2004). Todas estas qualidades são encontradas na molécula da quercetina. Um complexo (composto de coordenação) utilizando este composto como ligante pode ser bastante útil devido à sua versatilidade medicinal. Dentre todas as doenças na qual o uso da quercetina mostrou sua eficácia, pode-se destacar o câncer, mais precisamente o carcinoma ovariano, onde ela atua inibindo a tirosina quinase.

Alguns estudos comprovaram que isso se deve ao fato do flavonoide em questão regular o ciclo celular, interagir com os locais de ligação do estrogênio tipo II, diminuir a resistência às drogas e induzir a apoptose de células tumorais, levando à conclusão de que a quercetina atua como um forte composto antitumoral. Portanto, a utilização desta molécula como ligante a um centro metálico de um complexo é bastante útil para a realização de exames laboratoriais como medida de citotoxicidade e proliferação celular, analisando a inibição do crescimento das colônias ao passo em que se aumenta a concentração do composto de coordenação específico do flavonoide na amostra.

Alguns estudos realizados anteriormente utilizaram a naringenina como ligante, contudo, a quercetina (Figura 01) tem propriedades semelhantes e benefícios tão abrangentes quanto os da naringenina (Figura 02). Logo, é com base nessas atividades gerais (inclusive a antioxidante) que este trabalho retrata, por meio da análise de trabalhos completos, a síntese e proposta do complexo

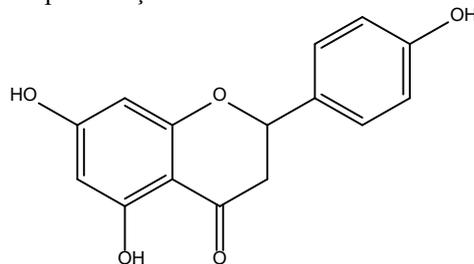
$[\text{Fe}(\text{bipy})(\text{QC})]^{2+}$  (2,2'-bipiridinaquercetinaferro (II)) adaptado da síntese do  $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{NGEN})]^{2+}$  (2,2'-bipiridinanaringeninocobre (II)) (FILHO et al., 2014), levando em consideração a variabilidade de utilização destes dentro da indústria farmacêutica, medicinal, nutracêutica, etc. Em suma, esse trabalho visa relacionar estudos obtidos anteriormente sobre o complexo de centro metálico, cobre, com flavonoide presente, naringenina na forma de ligante, com um novo composto de coordenação, contendo o centro metálico de ferro e, de forma semelhante, com outro flavonoide (quercetina) de características muito próximas àquele citado antes.

Figura 01. Representação estrutural da molécula de quercetina.



Fonte: BEHLING et al., 2004.

Figura 02. Representação estrutural da molécula de naringenina.



Fonte: FILHO et al., 2014

## 2 METODOLOGIA

A síntese do  $[\text{Cu}(\text{bipy})(\text{NGEN})]^{2+}$ , partindo do complexo  $[\text{Cu}(\text{Cl}_2) \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  (0,0213g em 2 mL) com a proporção 1:1:1 (naringenina, bipiridina e cloreto de cobre (II) dihidratado), sendo utilizado o valor real de concentração molar:  $1,25 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Logo após, agita-se a mistura à temperatura ambiente, formando um precipitado verde claro, sendo este filtrado em um sistema à vácuo e lavado com acetona e seco por bomba de vácuo (FILHO et al., 2014). A síntese do complexo proposto  $[\text{Fe}(\text{bipy})(\text{QC})]^{2+}$  (2,2'-bipiridinaquercetinaferro (II)) terá o mesmo procedimento com adaptações. Utilizando o íon  $\text{Fe}^{2+}$  como centro metálico e a quercetina e 2,2'-bipiridina os ligantes, é de se esperar que o procedimento seja similar, com apenas algumas adaptações específicas (devido

à algumas propriedades do íon ferro e da quercetina, como o potencial de oxidação do primeiro e a força de acidez da segunda).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O complexo sintetizado a partir da naringenina, 2,2'-bipiridina e do cloreto de cobre (II) teve 79% de rendimento (considerado um bom rendimento) e sua pureza foi de 0,99%, de acordo com Filho et al. (2014), descrito na parte experimental. Similarmente a este estudo, buscou-se realizar uma proposta de formação de um complexo inorgânico contendo o flavanoide quercetina e o ligante 2,2'-bipiridina e, devido ao fato do íon ferro possuir propriedades químicas/biológicas similares ao cobre, espera-se que o complexo seja sintetizado com êxito.

Seguindo a literatura e analisando os complexos já existentes percebe-se que a molécula de quercetina, coordenada a um centro metálico, tais como Co (II), Zn(II), Cu(II), Ni(II) etc., possuem atividades biológicas das mais diversas, tais como: efeitos antiproliferativos contra células cancerígenas, especialmente do câncer de mama, atividades estas apresentadas no complexo [Cu(queH-1)Cl(phen)]<sub>2</sub>.5H<sub>2</sub>O (GENÇKAL et. al., 2019); antioxidantes, sendo esta atividade testada de forma *in vitro* na eliminação de 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e por suas propriedades de ligação ou clivagem do DNA do plasmídeo (HALEVAS et. al., 2020; ROCHA et. al., 2019); possui propriedades antifúngicas, como é o caso do complexo contendo Cu (II) ligado às moléculas de quercetina e bipiridina, com resultados não tóxico.

No entanto, este complexo ainda está sendo estudado dentro desta área, segundo Halevas et. al. (2020); antimicrobianas, como é o caso do complexo de rutênio(II), de geometria octaédrica, coordenado a dois ligantes de diimina bidentados (2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina), como ligantes auxiliares, e a molécula de quercetina (monobásico bidentado), onde este foi testado pela interação com DNA CT, BSA (proteína, visando avaliar o transporte, absorção, biodisponibilidade e atividade de um composto) e cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativas, objetivando identificar o potencial antimicrobiano da molécula de quercetina complexada ao centro metálico citado anteriormente (ZAHIROVIĆ et. al., 2017); anti-inflamatórios e antiviral (FILHO et. al., 2014). É interessante salientar que de acordo com dados da literatura, a molécula de quercetina, além de se tratar de um flavonoide principal presente na dieta humana, possui a capacidade de proteção renal, hepática e cardiovascular (BEHLIHG et. al., 2004), analisando-a isoladamente.

Outras características importantes a serem ressaltadas foram avaliadas em estudos anteriores, tomando como exemplo a estabilidade do complexo heteroléptico formado pela ligação de N<sup>^</sup>N, ou seja, 2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina, juntamente com a quercetina aos centros metálicos de Cu

(II) e Zn (II), onde tais compostos formados mostraram-se mais sensíveis ao oxigênio do ar, em solução ou estado sólido, que o ligante flavonoide (ANDELESCU et. al., 2018). Neste mesmo estudo, o qual tratou da avaliação da capacidade antioxidante destes complexos (possíveis potenciadores do efeito da quercetina) por meio do radical DPPH, o resultado obtido foi dos complexos heteroléticos de Cu (II) terem maior atividade antioxidante que os complexos Zn (II).

Outros estudos de complexos envolvendo flavonoides, mais especificamente a naringenina (o que proporciona uma excelente base para a avaliação da quercetina, uma vez que, ambos se encontram na mesma classe de compostos), demonstram que os flavonoides não exibem atividade suficiente para serem utilizados na quimioterapia, porém podem ser quimicamente modificados por complexação com metais como cobre (II), por exemplo, e assim serem aplicados na terapia adjuvante (FILHO et. al., 2014), uma vez que, a inibição da formação, proliferação e migração da colônia de células tumorais foi bastante eficiente, segundo resultados obtidos.

Vale ressaltar que estudos voltados para a formação de intermediário (cetocarboxilatocópico (II)) em uma reação de oxigenação de complexo de cobre(I) flavonolato, onde o flavonol reage com o cobre metálico na presença de 2,2'-bipiridina para dar di-hidrogênio e uma mistura de compostos com a composição estequiométrica, [Cu(bpy)(fla)], também foram propostos e encontrados na literatura, o que leva a uma análise mais detalhada de um possível mecanismo de reação voltado para uma atividade biológica específica, uma vez que, a oxigenação da solução da mistura resultou no complexo cetocarboxilatocópico (II), que indica um oxidativo mediado por cobre clivagem do anel piranona no ligante flavonolato através de um intermediário 1,2-dioxetano por  $3O_2$  (LIPPAI et. al., 1996).

Portanto, de diversas formas a atividade biológica dos flavonoides aqui apresentados complexada à centros metálicos foi avaliada. Outro ponto importante a se tratar, é o potencial que o ligante auxiliar utilizado pode exercer sobre o íon metálico central Fe(II), pois na literatura foi identificado que a molécula 1,10-fenantrolina possui capacidade de agir como agente quelante deste determinado íon, o que é bastante promissor por dois pontos: o uso da molécula 2,2'-bipiridina, pois é bastante similar à 1,10-fenantrolina, em termos de propriedades de coordenação; e pelo motivo de que o estudo já realizado mostrar uma eficácia desta propriedade quelante da 1,10-fenantrolina sobre o tratamento de infecções causadas por tripanossomas, apesar destes complexos formados acabarem exibindo citotoxicidade em células humanas HL-60 (STEVERDING et. al., 2006).

Além destes já citados, um outro estudo voltado para os potenciais inibidores da colinesterase foi desenvolvido e relatados na literatura, onde uma série de derivados de flavonona, incluindo a naringenina, foram complexados com íons cobre (II) ou zinco (II), sendo a maioria

destes compostos sintetizados possuidores de uma maior atividade inibitória contra a acetilcolinesterase (SARRIA et. al., 2016). Outro complexo binucleado possuindo como ligante principal a quercetina, quercetina – Cu(II) – Sn(IV) e Zn(II)-Sn(IV), foi relatado juntamente com sua atividade quimioterápica no tratamento do câncer, uma vez que os complexos de quercetina mostraram-se capazes de promover a clivagem do DNA, envolvendo rupturas de fita, tanto por mecanismo oxidativo como por via hidrolítica, sendo o primeiro investigado por sua possível atividade semelhante a SOD, enzima superóxido dismutase (que se trata de uma das enzimas essenciais cruciais que elimina o superóxido radical ( $O_2^{\cdot-}$ ) e, portanto, protege as células contra danos induzida por radicais livres), permitindo uma nova proposta de intervenção às células cancerígenas (TABASSUM et. al., 2013).

Algo importante a se relatar, é que uma avaliação anterior da chamada “energia de dissociação limiar”, que almejou correlacioná-la com características estruturais, resultou na seguinte afirmativa: as diferenças no limiar das energias são maiores para a sub-classe flavanonas que às flavonas correspondentes, em se tratando de complexos metálicos dos flavonoides diglicósidos. Sabendo que rutinosídeos consistentemente têm energias limiares de CAD mais altas do que os seus homólogos de neoesperidosídeo (BRODBELT et. al, 2004); informação que pode ser bastante interessante, uma vez que, a quercetina está incluída na classe dos flavonoides.

Por fim, outro tópico de suma importância deve ser citado é a possível estrutura química, geometria e os sítios ativos que estão interagindo nos complexos que possuem quercetina como principal ligante. Dentre os estudos relatados, os estudos de Sorenson et. al, (2017) do qual apresentam a questão estrutural dos complexos sintetizados. O primeiro estudo relata a coordenação entre o íon metálico zinco (II) e os átomos de nitrogênio (doadores) do ligante 2,2'-bipiridina, bem como também ao grupamento cetona e aos átomos de oxigênio desprotonados do grupamento hidroxil do ligante flavonoide, sugerindo assim algo interessante de complexos futuros de flavonoides e 2,2'-bipiridina.

No segundo estudo, a proposta foi sintetizar um complexo de íon metálico central Cu (II) - utilizado na forma de cloreto de cobre (II) dihidratado em meio metanólico - coordenado com a naringenina e possuindo como ligante auxiliar a molécula de 2,2'-bipiridina, demonstra ligações similares às citadas ao complexo anterior, ou seja, com os átomos doadores sendo o oxigênio do grupamento cetona, o oxigênio do grupamento hidroxil (desprotonado) e os dois átomos de nitrogênio da molécula do ligante auxiliar 2,2'-bipiridina, levando à sugestão de ligação coordenada no complexo proposto neste trabalho, similar a estes, com o íon metálico central ferro (II) e o ligante principal a molécula de quercetina, não havendo mudança no ligante auxiliar. Este mesmo estudo

(FILHO et. al., 2014) propõe uma possível geometria quadrado planar para determinado complexo, com dois ligantes bidentados (naringenina e 2,2'-bipiridina).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese do complexo contendo cobre (II) como átomo central e a naringenina como principal ligante, fornece base de procedimentos com adaptações para uma nova molécula inorgânica e de síntese com o íon ferro (II) como metal central e a quercetina e 2,2'-bipiridina como ligantes. Isso é favorecido devido a inúmeras questões, sendo algumas delas: estrutura das moléculas de flavonoides, número de oxidação do metal, localização do metal na Tabela Periódica, a utilização do mesmo ligante auxiliar (bipiridina), etc.

#### REFERÊNCIAS

ANDELESCU, A.A.; CRETU, C.; SASCA, V.; MARINESCU, S.; CSEH, L.; COSTISOR, O.; SZERB, E.I. New heteroleptic Zn(II) and Cu(II) complexes with quercetine and N<sup>N</sup> ligands: subtítulo do artigo. *Polyhedron: The International Journal for Research in Inorganic Chemistry.*, Accepted Manuscript, v. 147, Número, p. 120-125, mar./2018.

BEHLING, E.B.; SENDÃO, M.C.; FRANCESCATO, H.D.C.; ANTUNES, L.M.G. Flavonóide Quercetina: Aspectos Gerais e Ações Biológicas. *Alim. Nutr., Departamento de Alimentos e Nutrição-Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara, SP, Brasil*, v. 15, n. 3, p 285-292, 2004.

BRODBELT, J. Z. A. J. S; WANG, J. Threshold Dissociation and Molecular Modeling of Transition Metal Complexes of Flavonoids. *American Society for Mass Spectrometry., Springer Link*, v. 16, Número, p. 139-151, dez./2004.

FILHO, J. C. C.; SARRIA, A.; BECCNERI, A.B.; FUZER, A.; BATALHÃO, J.R.; PARANHOS, C.M.; CARLOS, R.M.; VIEIRA, P.C.; FERNANDES, J.B.; COMINETTI, M.R. Copper (II) and 2,2'-Bipyridine Complexation Improves Chemopreventive Effects of Naringenin against Breast Tumor Cells: Naringenin Complexation and Breast Cancer. *PLOS ONE, Departamento de Gerontologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil*, v. 9, n. 107058, p. 1-13, set./2014.

GENÇKAL, H.M; ERKISA, M.; ALPER, P.; SAHIN, S.; ULUKAYA, E.; ARI, F. Mixed ligand complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with quercetin and diimine ligands: synthesis, characterization, anti-cancer and anti-oxidant activity. *Journal of Biological Inorganic Chemistry: Society for Biological Inorganic Chemistry (SBIC), Springer*, v. 25, n. 25, p. 161-177, dez./2019.

HALEVAS, E.; PEKOU, A.; PAPI, R.; MAVROIDI, B.; HATZIDIMITRIOU, A.G.; ZAHARIOU, G.; LITSARDAKIS, G.; SAGNOU, M.; PELECANOU, M.; PANTAZAKI, A.A. Synthesis, physicochemical characterization and in vitro biological evaluation of two novel Cu(II) complexes

based on natural products curcumin and quercetin. *Journal of Inorganic Biochemistry: Journal Pre-proof*, Elsevier, v. 208, abr./2020.

LIPPAI, I.; SPEIER, G.; HUTTNER, G.; ZSOLNAI, L. Crystal and molecular structure of a ketocarboxylatocopper(II) intermediate in the oxygenation of a copper(I) flavonolate complex. *ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY: Chem. Commun.*, p. 741-742, set./1996.

ROCHA, J.S.; SOUZA, R.V. Síntese, Caracterização e Estudo das Propriedades Antioxidantes de Complexos Contendo Quercetina e Íons Cobre. *Revista Brasileira de Iniciação Científica*, v.6, n.3, 2019.

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.; CARMEN LÚCIA 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, ELSEVIER*, v. 164, Número, p. 141-149, set./2016.

SORENSEN, S.; POPOVA, M.; ARIF, A.M.; BERREAU, L.M. A bipyridine-ligated zinc(II) complex with bridging flavonolate ligation: synthesis, characterization, and visible-light-induced CO release reactivity. *STRUCTURAL CHEMISTRY, Acta Cryst*, v. 73, Número, p. 703-709, ago./2017.

STEVERDING, K. M. A. D. In vitro growth inhibition of bloodstream forms of *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma congolense* by iron chelators: subtítulo do artigo. *Kinetoplastid Biology and Disease, BioMed Central*, v. 5, n. 3, p. 2-5, ago./2006.

TABASSUM, S.; ZAKI, M.; AFZAL, M.; ARJMAND, F. New modulated design and synthesis of quercetin– CuII/ZnII–Sn<sup>2+</sup> IV scaffold as anticancer agents: in vitro DNA binding profile, DNA cleavage pathway and Topo-I activity. *Dalton Transactions: RSCPublishing, Dalton Trans.*, v. 42, n. 27, p. 10029-10041, abr./2013.

ZAHIROVIĆ, A.; KAHROVIĆ, E.; CINDRIĆ, M.; PAVELIĆ, S.K.; HUKIĆ, M.; HAREJ, A.; TURKUŠIĆ, E. Heteroleptic ruthenium bioflavonoid complexes: From synthesis to in vitro biological activity. *Journal of Coordination Chemistry: Taylor e Francis Online, Taylor & Francis*, v. 70, n. 24, nov./2017.