

Estudo de complexos de Zinco com quercetina em solução etanólica: uma abordagem entre teoria e experimento

Study of Zinc complexes with quercetin in ethanol solution: a theoretical and experimental approach

DOI:10.34117/bjdv8n9-269

Recebimento dos originais: 30/08/2022

Aceitação para publicação: 27/09/2022

Leonardo Fernandes de Sousa

Bacharelado em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Núcleo de Química Teórica e
Computacional de Macaé (UFRJ - NQTCM) - Polo Ajuda
Endereço: Estrada Municipal do Incra, 50, Ajuda de Baixo, Macaé - Rio de Janeiro,
Brasil, CEP: 27973 - 545
E-mail: leonardowfs.97@gmail.com

Luiz Eduardo Cabral Silva

Bacharelado em Química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Núcleo de Química Teórica e
Computacional de Macaé (UFRJ - NQTCM) - Polo Ajuda
Endereço: Estrada Municipal do Incra, 50, Ajuda de Baixo, Macaé - Rio de Janeiro,
Brasil, CEP: 27973 - 545
E-mail: luiz.cs.eduardo@gmail.com

Diego Fernando da Silva Paschoal

Doutor em Química pela Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Núcleo de Química Teórica e
Computacional de Macaé (UFRJ - NQTCM) - Polo Ajuda
Endereço: Estrada Municipal do Incra, 50, Ajuda de Baixo, Macaé - Rio de Janeiro,
Brasil, CEP: 27973 - 545
E-mail: diegopaschoal01@gmail.com ou diegofspaschoal@macae.ufrj.br

Willian Tassio Gomes Novato

Doutor em Química pela Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Núcleo de Química Teórica e
Computacional de Macaé (UFRJ - NQTCM) - Polo Ajuda
Endereço: Estrada Municipal do Incra, 50, Ajuda de Baixo, Macaé - Rio de Janeiro,
Brasil, CEP: 27973 - 545
E-mail: willian.tg.novato@gmail.com

RESUMO

Um estudo teórico e experimental envolvendo reações de troca de ligantes cloretos por ligantes quercetinos (QUERC^-) entre espécies de $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_{(4-n)}\text{Cl}_n]^{(2-n)}$ foi realizado e resultou em 4 tipos de complexos para análise: CPX1 – $[\text{ZnCl}_2(\text{QUERC})]^{1-}$ aniônico, CPX2 – $(\text{R/S})\text{-}[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{QUERC})]^0$ neutro, CPX3 – $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{QUERC})]^{1+}$ catiônico e CPX4 – $(\text{R/S})\text{-}[\text{Zn}(\text{QUERC})_2]^0$ neutro. A partir de cálculos utilizando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) no nível B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF) foi

possível constatar que CPX1 possui preferência na rota sintética em solução comparado as demais espécies, possuindo $\Delta H_r = -0,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $\Delta G_r = -4,23 \text{ kcal mol}^{-1}$. CPX4 somente é favorecido pelo aumento entrópico $T\Delta S = +8,52 \text{ kcal mol}^{-1}$, proporcionado pelo efeito quelato. Os resultados experimentais das espectroscopias IV e UV-Vis são concordantes com os valores computacionais calculados. O modo de coordenação das espécies foi caracterizado em conjunto com os orbitais de fronteira descritos para os complexos abordados. A formação do complexo contribui para o efeito de ruptura do anel C da quercetina, e este efeito pode ser impedido quando o sistema é mantido com redução de temperatura e na ausência de luz.

Palavras-chave: Quercetina, Complexos de Zn(II), Alzheimer, Câncer, COVID-19, DFT.

ABSTRACT

A theoretical and experimental study involving exchange reactions of chloride ligands by quercetinate ligands (QUERC⁻) between species of $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_{(4-n)}\text{Cl}_n]^{(2-n)}$ was carried out and resulted in 4 types of complexes for analysis: CPX1 – $[\text{ZnCl}_2(\text{QUERC})]^{1-}$ anionic, CPX2 – (R/S)- $[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{QUERC})]^0$ neutral, CPX3 – $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{QUERC})]^{1+}$ cationic, and CPX4 – (R/S)- $[\text{Zn}(\text{QUERC})_2]^0$ neutral. From calculations using the Density Functional Theory (DFT) at B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF) level it is possible to verify that CPX1 has a preference in the synthetic route in solution compared to the other species, with values of $\Delta H_r = -0.48 \text{ kcal mol}^{-1}$ and $\Delta G_r = -4.23 \text{ kcal mol}^{-1}$. CPX4 is only favored by the entropic increase $T\Delta S = +8.52 \text{ kcal mol}^{-1}$, provided by the chelate effect. The experimental results of the IR and UV-Vis spectroscopy are in agreement with the calculated computational values. The coordination mode of the species was characterized with the frontier orbitals for the studied complexes. The complex formation contributes to the effect of rupturing of the C-ring of quercetin, and this effect can be prevented when the system is kept at reduced temperature and in the absence of light.

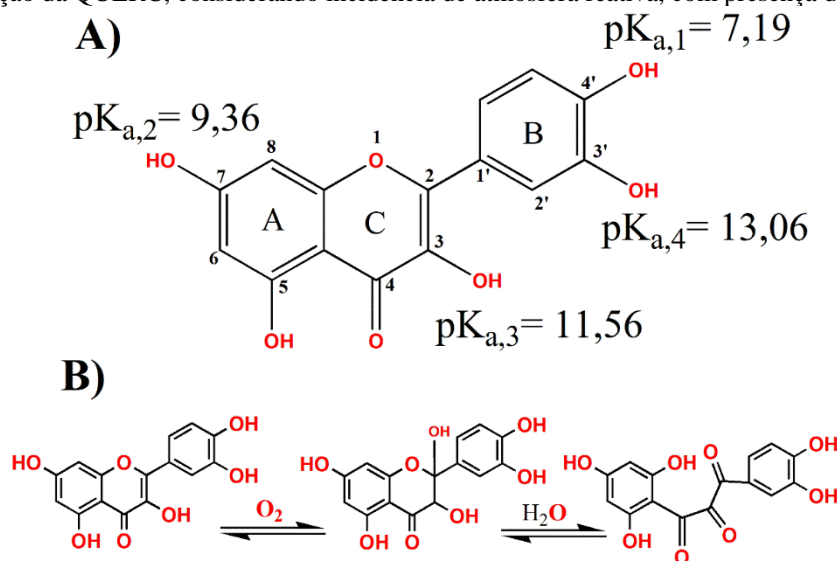
Keywords: Quercetin, Zn(II) complexes, Alzheimer, Cancer, COVID-19, DFT.

1 INTRODUÇÃO

Flavonoides são uma das principais classes de produtos naturais, sendo metabólitos secundários de diversas espécies de plantas, da classe dos polifenóis, caracterizados pelas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016). Esta classe de substâncias pode ser dividida em seis grupos: flavonas, antocianidinas, chalconas, isoflavonoides, flavanonas e os flavonóis (KASPRZAK, ERXLEBENB e OCHOCKIA, 2015; LOSADA-BARREIRO e BRAVO-DÍAZ, 2017; PANCHE, DIWAN e CHANDRA, 2016; RICE-EVANS et al., 1996). Dentro do grupo dos flavonóis, a quercetina (QUERC) (Figura 1A) é uma das substâncias naturais mais conhecidas e estudadas, sendo encontrada principalmente em cebola, maçã, brócolis, vinho tinto, cerveja e chá preto.

Apresentando uma notória ação antioxidante, estudos na literatura apontam a quercetina com potencial ação contra o câncer, pela desativação de DNA (SADHUKHAN et al., 2019; TAN, ZHU e WANG, 2010), e doença de Alzheimer, por reagir prontamente com radicais livres (LOSADA-BARREIRO e BRAVO-DÍAZ, 2017). Além disso, estudos *in silico* apontam que a quercetina também porta uma potencial inibição da protease 3CLpro, indicando uma possível estratégia terapêutica contra o vírus SARS-CoV-2, responsável pela COVID-19 (JO et al., 2020). Possui melhor absorção quando veiculada com ácido ascórbico (vitamina C), uma vez que este age como protetor redutivo dos processos de oxidação deste fitocomposto (RICE-EVANS, MILLER e PAGANGA, 1996). Por fim, a quercetina pode representar cerca de 95% dos flavonoides ingeridos via alimentação (NIJVELDT et al., 2001).

Figura 1. A) Estrutura da QUERC, evidenciando a posição dos átomos de carbono, as porções dos anéis aromáticos e os valores de pK_a de cada hidrogênio ácido. B) Proposta de iniciação do mecanismo de oxidação da QUERC, considerando incidência de atmosfera reativa, com presença de H_2O .



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Conforme destacado na Figura 1A, a QUERC possui quatro valores de pK_a associados a cada tipo de hidrogênio ácido (ÁLVAREZ-DIDUK et al., 2013). A sequência em que a desprotonação ocorre é um importante fator para o controle do modo de coordenação desejado. Desta forma, percebe-se que em regiões de pH próximo a sete, o primeiro hidrogênio desprotonado é da hidroxila ligada ao carbono 4' no anel benzênico B, formando um potencial sítio de coordenação, em solução, com íons metálicos, mais estabilizado termodinamicamente pela possível formação de um quelato. Apesar disso, é encontrado na literatura (LEE e TUYET, 2019) uma síntese que aponta a formação de um

complexo na proporção 1:2, com o íon metálico coordenado na porção do anel C da QUERC. Deve ser levado em consideração, no entanto, que a posição da coordenação foi provavelmente favorecida pela técnica de liofilização utilizada pelos autores (LEE e TUYET, 2019). Logo, analisar o perfil reacional em solução é de fundamental importância, pois nem sempre os resultados obtidos em fase sólida concordam com aqueles obtidos em solução. Como exemplo, em fase sólida a QUERC apresenta um menor efeito oxidante quando comparada em solução com atmosfera ambiente prolongada (Figura 1B) (JUNGBLUTH, RÜHLING e RÜHLING, 2000; RAMEŠOVÁ et al., 2012). Deste modo, mapear a coordenação da QUERC poderá proporcionar efeitos de potencialização ou inibição da atividade oxidante, dependendo do metal ao qual esteja coordenada.

Complexos metálicos com QUERC são abordados na literatura coordenados aos cátions de elementos de transição geralmente na proporção 1:2 (metal:ligantes), onde a principal questão é enfatizar a captura do íon metálico evidenciando o efeito quelato na proporção descrita (KASPRZAK, ERXLEBENB e OCHOCKIA, 2015; KHATER et al., 2019). Somado a isto, é interessante destacar que as técnicas mais utilizadas para proposição estrutural qualitativa inicial dos complexos formados são as espectroscopias na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e do Infravermelho (IV), por fornecerem tanto o perfil do comportamento dos orbitais moleculares associados a estrutura formada (UV-Vis), quanto aos modos de coordenação possíveis pelo deslocamento do número de onda (IV).

Assim, considerando a carência existente na literatura com relação a descrição dos eventos de complexação, fazendo uso da modelagem molecular para destacar a rota termodinâmica mais favorável para obtenção dos complexos formados e, considerando que pode ocorrer formação de espécies intermediárias com distintas proporções, o presente trabalho apresenta a síntese, caracterização e modelagem molecular de complexos de zinco(II) com quercetina considerando proporções 1:1 e 1:2.

2 EXPERIMENTO

2.1 MATERIAIS E MÉTODOS

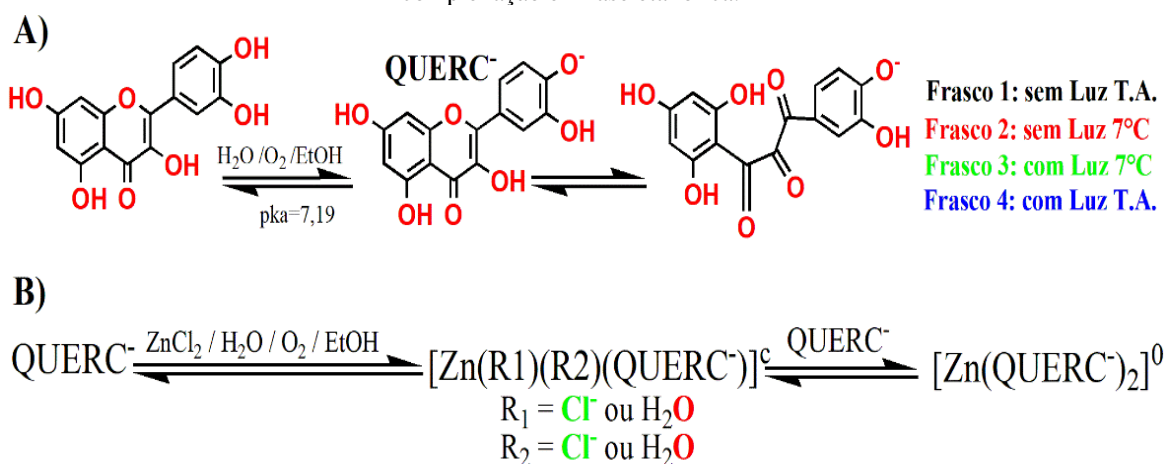
Todos os reagentes e solventes foram utilizados sem purificação prévia. A análise espectroscópica UV-Vis foi possível utilizando-se o aparelho Shimadzu UV-2600, na região de 200-800 nm, em cubetas de quartzo de 1 cm, com resolução de 1 nm. Os espectros de IV foram obtidos com 32 varreduras em pastilha de KBr seco por 3 horas

em 160°C, em um espectrômetro Shimadzu IRAffinity-1 na região de 4000 a 400 cm⁻¹, com resolução espectral de 4 cm⁻¹.

2.2 ANÁLISE TEMPORAL DOS COMPLEXOS (CPX)

Primeiramente, foi preparada 25,0 mL de solução mãe etanólica de QUERC a 0,01 mol L⁻¹. Separando-se 20,0 mL desta em um béquer, foram acrescentados 14 mg de ZnCl₂ anidro sob agitação, em temperatura ambiente, por aproximadamente 1 hora, ocasionando a intensificação de um tom mais amarelado na mistura reacional, indicando a formação das espécies CPX. Em seguida, para acompanhar a leitura por um período reacional de 3 semanas no espectrômetro de UV-Vis, tanto uma alíquota de 0,50 mL da solução mãe do ligante quanto do complexo sintetizado foram separadamente diluídas em volume total de 200,0 mL de etanol afim de manter a concentração final de 25,0 μ mol L⁻¹, em ambas as soluções. Estrategicamente, para avaliar efeitos reacionais distintos no tempo estipulado, cada solução foi particionada em 4 tubos de ensaio de 10 mL, hermeticamente fechados, totalizando 8 tubos no total. Assim, foi possível obter uma combinação de quatro condições para cada sistema: com temperatura ambiente ou a 7°C, e com luz ambiente ou não. O isolamento do efeito da luz ambiente foi proporcionado com envelopamento do tubo com papel alumínio. Experimentalmente, o equilíbrio químico proposto é esquematizado na Figura 2, e teoricamente foi modelado conforme é demonstrado no tópico a seguir, considerando todas as possibilidades de complexação em pK_{a,1} = 7,19.

Figura 2. A) Equilíbrio químico do ligante QUERC puro. B) Propostas de reações envolvidas na complexação em fase etanólica.

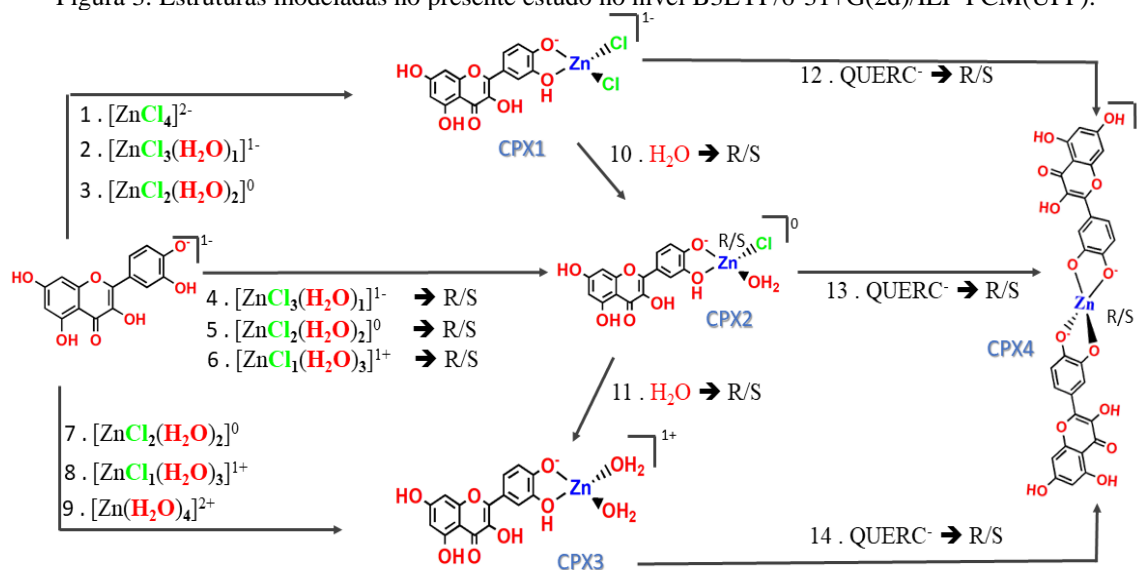


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

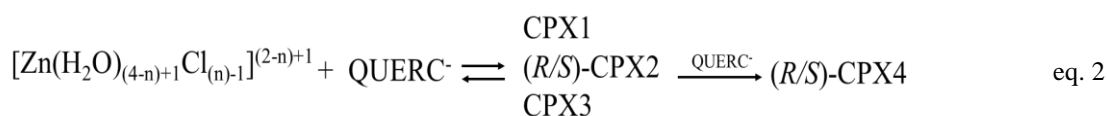
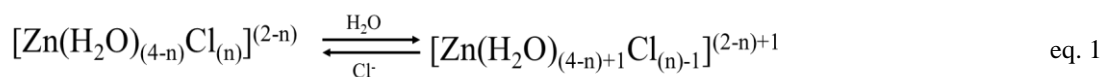
2.3 MODELAGEM MOLECULAR

Partindo-se do ânion tetraclorezincato(II) – $[ZnCl_4]^{2-}$, foram modeladas todas as proporções do tipo 1 metal para 1 ligante QUERC⁻, utilizando todas as possíveis proporções de água e cloreto permitidas pelas espécies de aquaíons $[Zn(H_2O)_{4-n}Cl_n]^{2-n}$, conforme Figura 3. Deste modo, foi possível chegar em 4 tipos de complexos, da seguinte forma: CPX1 – $[ZnCl_2(QUERC)]^{1-}$ aniônico, CPX2 – (R/S)- $[ZnCl(H_2O)(QUERC)]^0$ neutro, CPX3 – $[Zn(H_2O)_2(QUERC)]^{+1}$ catiônico e CPX4 – (R/S)- $[Zn(QUERC)_2]^0$ neutro, sendo este último favorecido quando há quantidade de QUERC⁻ em excesso. Para se chegar ao valor de cada variação energética para formação de cada CPX, é necessário somar o valor de cada etapa de hidratação anterior, conforme descrito na equação 1, com a energia dada pelo ataque de QUERC⁻, conforme a descrição na equação 2. Em todas as estruturas foi considerado o primeiro estágio de desprotonação em OH4' (ÁLVAREZ-DIDUK et al., 2013).

Figura 3. Estruturas modeladas no presente estudo no nível B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.



As estruturas de QUERC e dos CPX propostos tiveram suas geometrias otimizadas e caracterizadas como ponto de mínimo na hipersuperfície de energia potencial através de cálculos de frequências vibracionais harmônicas. A partir destes cálculos também foi possível obter os parâmetros termodinâmicos para avaliação do perfil termodinâmico da reação e os modos normais de vibração para a caracterização por espectroscopia vibracional no Infravermelho (IV). Os cálculos foram realizados utilizando o formalismo da Teoria do Funcional de Densidade (DFT, *Density Functional Theory*) com o funcional B3LYP (LEE et al., 1988; BECKE, 1993; STEPHENS et al., 1994), considerando o conjunto de funções de base de Pople 6-31+G(2d) (HARIHARAN e POPLE 1973). O efeito do solvente foi considerado por meio do modelo implícito de solvatação IEF-PCM (*Integral Equation Formalism for Polarized Continuum Method*) com a cavidade construída considerado raios UFF (*Universal Force Field*) (SCALMANI e FRISCH, 2010) e a constante dielétrica ajustada para o solvente etanol ($\epsilon = 24,8520$). O nível de teoria utilizado pode ser descrito como B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF). Posteriormente, cálculos utilizando a aproximação TD-DFT (*Time-Dependent Density Functional Theory*), no mesmo nível de teoria, foram realizados visando a obtenção teórica do perfil dos espectros de UV-Vis.

Por fim, visando avaliar o perfil da ligação coordenada formada, é interessante verificar os orbitais moleculares de fronteira (HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital* e LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) dos complexos envolvidos na formação das bandas de transição eletrônica UV-Vis. Em seguida, as mudanças na entalpia (ΔH_r) e na energia livre de Gibbs de reação (ΔG_r) foram avaliadas por meio das eqs. 3 e 4, respectivamente, para todas as rotas sintéticas consideradas.

$$\Delta H_r = H_{\text{produtos}} - H_{\text{reagentes}} \quad \text{eq. 3}$$

$$\Delta G_r = G_{\text{produtos}} - G_{\text{reagentes}} \quad \text{eq. 4}$$

Todos os cálculos foram realizados no programa computacional GAUSSIAN 16 Rev. C.01 (GAUSSIAN 16, 2016).

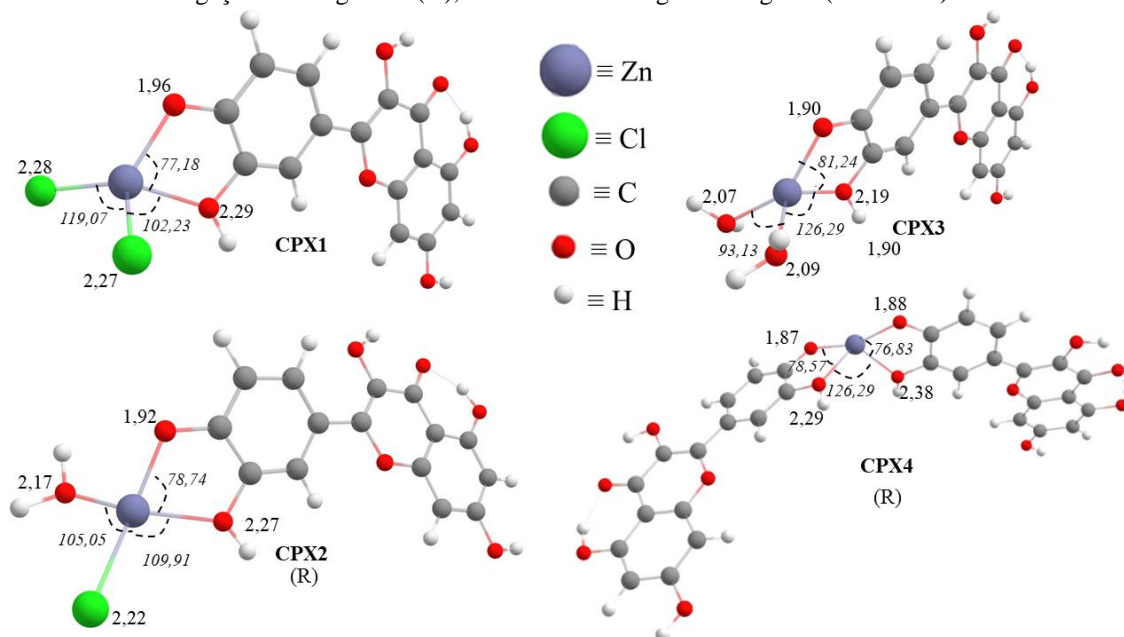
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE ESTRUTURAL

Visando avaliar a qualidade das estruturas obtidas para os complexos de Zn(II) (CPX1, CPX2, CPX3 e CPX4 – Figura 4) a partir dos cálculos DFT, foi realizada uma

comparação entre os parâmetros estruturais calculados (Tabela 1) envolvendo o poliedro de coordenação com os dados obtidos por difração de raios X (SANTIAGO et al., 2020) de um complexo de Zn(II) que apresenta estrutura semelhante na primeira esfera de coordenação de CPX1, por possuir ângulos do tipo $\angle O - Zn - Cl$ e *cis* - $\angle Cl - Zn - Cl$ e, conseqüentemente, distâncias Zn-O e Zn-Cl.

Figura 4. Estruturas otimizadas para os CPX propostos no presente estudo. Os valores de distâncias de ligação em Angstrom (Å), e os valores de ângulos em graus (*em itálico*).



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Conforme visto na Tabela 1, o desvio relativo médio (DRM) calculado para CPX1 foi de apenas 4,49%, indicando que a metodologia aplicada no trabalho apresenta uma boa descrição dos parâmetros estruturais de complexos de Zn(II), entre os átomos evidenciados. Considerando o CPX1, o maior desvio observado foi para o ângulo teórico $\angle Cl1 - Zn - Cl2$, que se mostrou mais obtuso ($119,069^\circ$) quando comparado ao análogo experimental de $115,31^\circ$. Para os demais dados estruturais, o erro calculado foi abaixo de 5%.

Os valores calculados para a distância de ligação Zn-Cl para CPX1 e CPX2 ficaram entre 2,28 Å e 2,22 Å, possuindo erro de 2,2% e 0,5%, respectivamente, em relação ao dado de referência. Além disso, as distâncias de ligação Zn-O4' calculadas também apresentam um bom acordo com a literatura, possuindo valores que variam entre 1,96 Å (CPX1) e 1,87 Å (CPX4). Por fim, pode ser observado que o ângulo quelato (*ângulo de mordida*) ($\angle O - Zn - O$) é afetado de acordo com o grau de substituição de

cloretos por água, em proporções 1:1, possuindo valores de 77,18° (CPX1), 78,74° (CPX2) e 81,24° (CPX3). Já para CPX4, o valor é semelhante ao encontrado para CPX2, que pode ser justificado por ambos serem neutros.

Tabela 1. Parâmetros estruturais calculados para o CPX1, comparados com dados experimentais análogos.

	Ligações / Å				Ângulos / Graus		
	Zn - Cl1	Zn-Cl2	Zn-O4'	Zn-O3'	∠Cl1-Zn-Cl2	∠O-Zn-Cl1	DRM** / %
CALCULADO	2,279	2,281	1,960	2,299	119,069	109,737	4,49
EXPERIMENTAL*	2,228	2,212	2,027	2,027	115,310	109,340	-

*Valores obtidos conforme os resultados de difração de raio-X (SANTIAGO et al 2020).

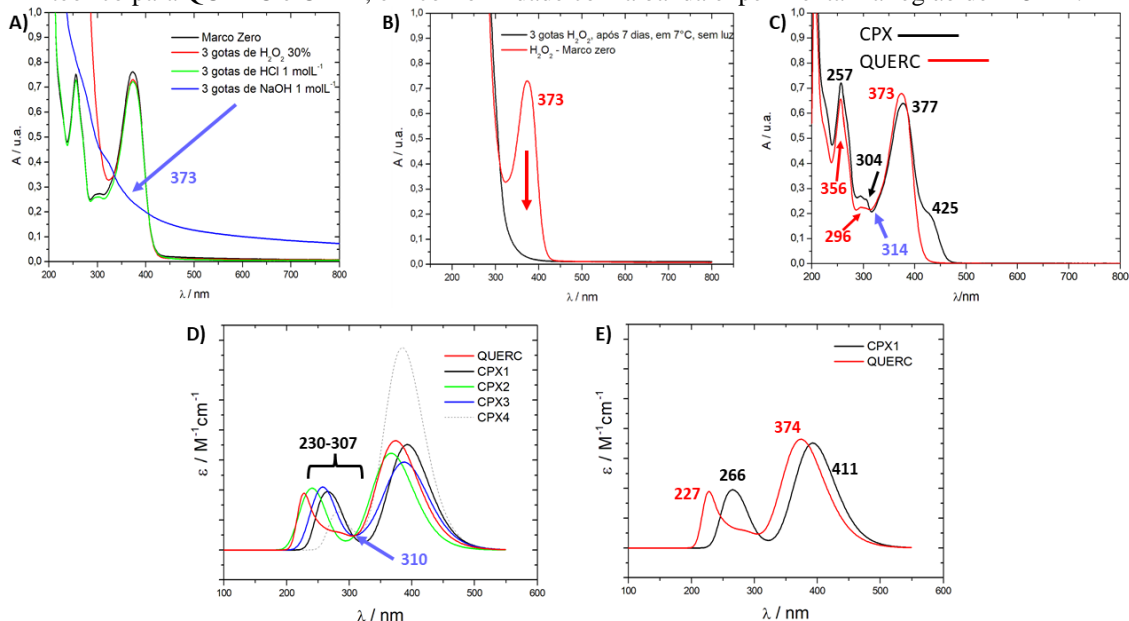
**Cálculo da média aritmética dos desvios relacionados pelos seis parâmetros da primeira esfera de coordenação.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

3.2 ESPECIAÇÃO QUÍMICA DE CPX EM SOLUÇÃO

Inicialmente a molécula de quercetina foi submetida a alguns testes para adequação de tempo de experimento e verificação de estabilidade, pois conforme já relatado e esquematizado na Figura 1, a quercetina se degrada pela ruptura de ligação na região de heteroátomo. Pode ser observado na Figura 5A que a adição de ácido em alíquota retirada do meio racional (sem adição prévia de ZnCl₂ anidro) não ocasiona alteração no sistema, porém uma redução imediata da banda em 373 nm é observada quando adicionado apenas 3 gotas de NaOH a 1 mol L⁻¹, indicando a abertura do ciclo.

Figura 5. A) Verificação de condições reacionais iniciais. B) Meio oxidativo com quercetina. C) Espectro UV-Vis experimental de QUERC e sistemas de CPX (314 nm – ponto isobéptico). D) Espectro UV-Vis teórico para QUERC e todos CPX analisados, com ponto isobéptico em 310 nm. E) Espectro UV-Vis teórico para QUERC e CPX1, em conformidade com a banda experimental na região de 425 nm.



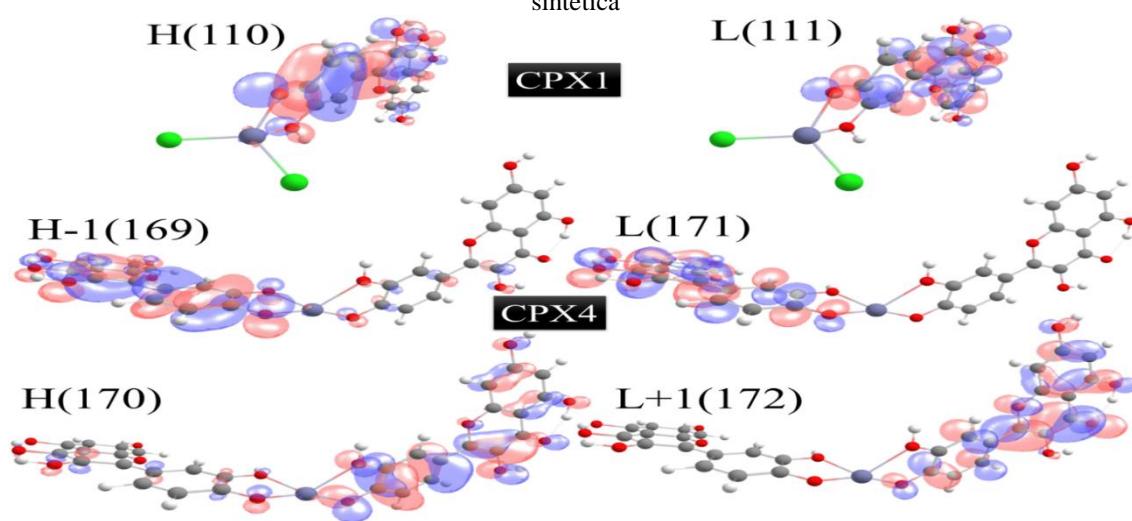
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

É interessante perceber que mesmo em meio oxidativo extremo, com adição de peróxido de hidrogênio PA, a abertura do anel não acontece de imediato como foi possível de se constatar com a adição de base. Somente após o período de sete dias que a banda de 373 nm desapareceu (Figura 5B). Com estas observações de partida, tanto a quercetina quanto o complexo CPX sintetizado foram analisados por UV-Vis e, de imediato, houve o surgimento de uma banda nova em 425 nm (Figura 5C), referente a transição HOMO → LUMO do CPX, do tipo transferência de carga do metal para o ligante (TCML) conforme ilustrada para CPX1 na Figura 6, banda esta que antes não existia no espectro UV-Vis do ligante puro. Ocorre formação de ponto isobéptico com bom acordo entre teoria (310 nm, ver Figura 5D) e experimento (314 nm, ver Figura 5C). Percebe-se também que surge uma banda próxima na região de 304 nm, também referente a formação de complexos CPX (teoria 230 – 307 nm), região esta que só surge como consequência da banda em 373 nm reduzir, assim apenas a banda de maior sensibilidade será discutida.

As atribuições das bandas do complexo podem ser confirmadas utilizando modelagem molecular, onde o valor calculado foi de 411 nm (H110→L111; 3,0129 eV; $f = 0,8664$) para CPX1, 399 nm (H106→L107; 3,1074 eV; $f = 0,7925$) para CPX2, 389 nm (H102→L103; 3,1862 eV; $f = 0,7112$) para CPX3, onde f corresponde a força do oscilador. Já para o complexo CPX4, na região selecionada para análise, as transições

ocorrem de maneira a contemplar quatro tipos de orbitais em dois comprimentos de onda distintos, em 404 nm ($H-1 \rightarrow L$, $H-1 \rightarrow L+1$, $H \rightarrow L$, $H \rightarrow L+1$; 3,0675 eV; $f = 1,3099$) e em 394 nm ($H-1 \rightarrow L$, $H-1 \rightarrow L+1$, $H \rightarrow L$, $H \rightarrow L+1$; 3,1461 eV; $f = 0,3614$). Os orbitais envolvidos nestas transições podem ser visualizados na Figura 6. E, conforme visto na Figura 5E, como os dados em solução do espectro teórico UV-Vis de QUERC⁻ e CPX1 se assemelham muito com os resultados experimentais no marco zero do experimento, sendo bem coerente já pressupor que existe um melhor favorecimento da síntese, partindo pelo caminho de formação do CPX1 em detrimento dos demais.

Figura 6. Análise dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) envolvidos nos complexos passíveis de rota sintética



Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Tabela 2. Valores das energias, em kcal mol⁻¹, de cada etapa reacional de formação de todas espécies de CPX

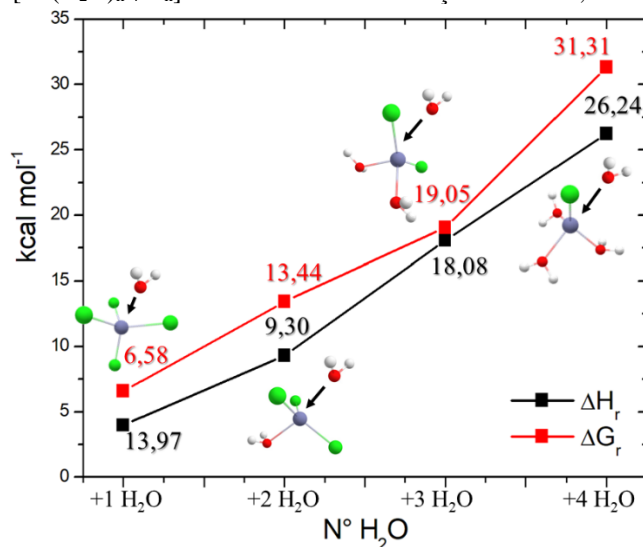
	1	2	3	4R	4S	5R	5S	6R	6S	7	8	9
ΔG	-4,23	-10,80	-24,25	3,59	2,91	-8,96	-10,53	-28,90	-29,58	12,50	-6,54	-37,85
ΔH	-0,48	-4,45	-13,75	6,57	6,60	-2,75	-2,71	-20,81	-20,78	17,44	-0,64	-26,88
T ΔS	3,75	6,35	10,50	2,98	3,69	6,21	7,82	8,09	8,80	4,94	5,90	10,97
	10R	10S	11R	11S	12R	12S	13RR	13RS	13SR	13SS	14R	14S
ΔG	14,39	13,72	22,36	23,03	2,35	2,63	-12,04	-11,76	-11,37	-	-	-34,12
ΔH	11,02	11,05	20,17	20,14	7,32	7,22	-3,70	-3,80	-3,73	11,09	34,40	-23,98
T ΔS	-3,37	-2,67	-2,19	-2,89	4,97	4,59	8,34	7,96	7,64	-3,83	23,88	10,14

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

De acordo com as análises de UV-Vis de cada CPX, e analisando os dados termodinâmicos apresentados na Tabela 2 e na Figura 7, algumas considerações são apresentadas, utilizando as equações 1 e 2. A primeira delas é que a conversão de CPX1 \rightarrow CPX2 e de CPX2 \rightarrow CPX3, são desfavoráveis do ponto de vista entálpico e entrópico

e, assim, possuem sempre saldo de ΔG positivo. O segundo fato é a preferência do sistema no sentido de ocorrência, onde a rota de síntese do CPX1 torna-se preferencial, uma vez que independentemente da quantidade de H_2O nos complexos do tipo $[Zn(H_2O)_{n-4}Cl_n]^{2-n}$ dada pela reação com $QUERC^-$, ΔG terá valor de $-4,22 \text{ kcal mol}^{-1}$, com $\Delta H = -0,48 \text{ kcal mol}^{-1}$, assim, tem-se um favorecimento entálpico e entrópico, com valor $T\Delta S = +3,74 \text{ kcal mol}^{-1}$. Se a formação de CPX2 é analisada, tem-se que $\Delta H \approx +10,54 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $\Delta G \approx +9,98 \text{ kcal mol}^{-1}$, correspondendo a um valor de $T\Delta S \approx +0,56 \text{ kcal mol}^{-1}$, que é aproximadamente 85% inferior comparado a produção do CPX1 descrita anteriormente, independentemente do tipo de grau de hidratação de $[Zn(H_2O)_{n-4}Cl_n]^{2-n}$ tomado como reagente de partida.

Figura 7. Valores de ΔH e ΔG discretizados em cada etapa de hidratação necessária para formar as espécies $[Zn(H_2O)_{n-4}Cl_n]^{2-n}$ como rotas de formação de CPX1, CPX2 e CPX3.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

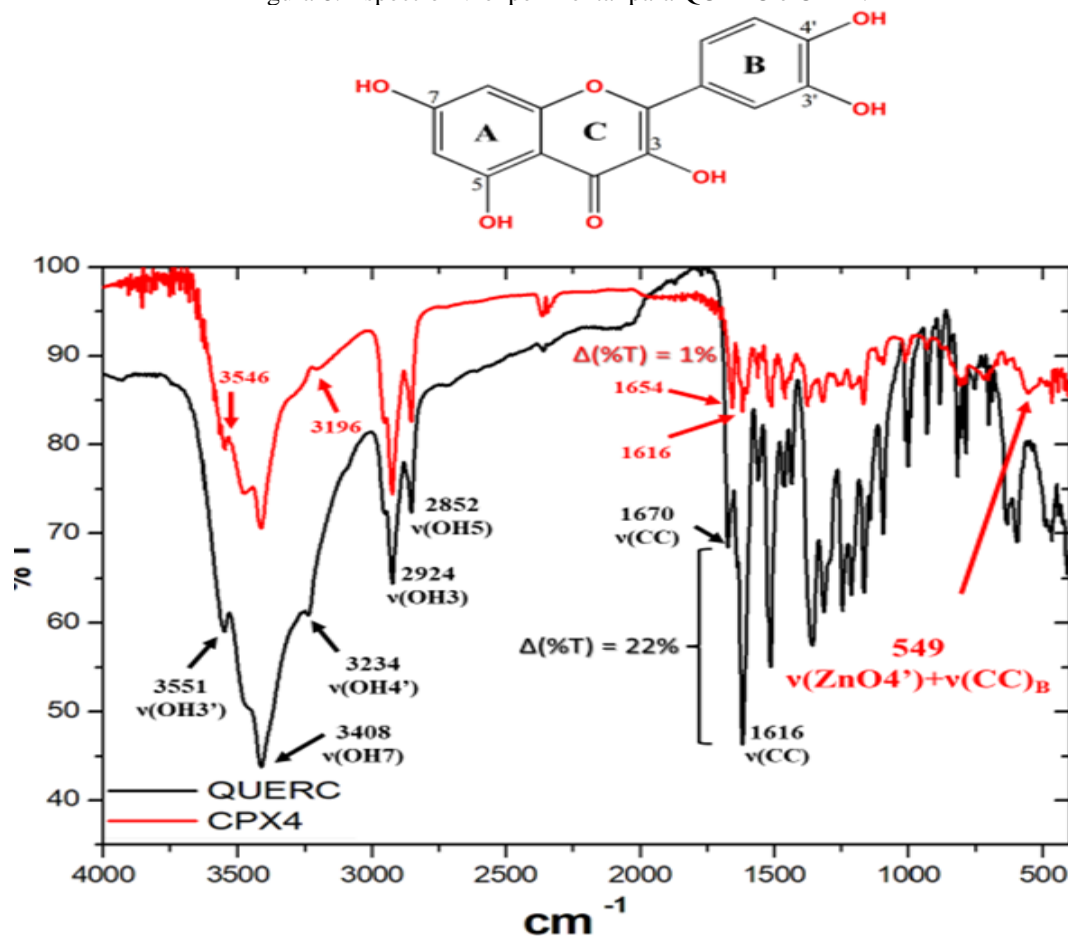
Por fim, a terceira consideração é para formação de CPX3 ser sempre desfavorável, pois $\Delta G = +32,52 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $\Delta H = +30,71 \text{ kcal mol}^{-1}$, acarretando $T\Delta S = -1,81 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ou seja, à medida que adicionamos água na esfera de coordenação, o complexo tende a se desestabilizar devido a perda de entropia reacional envolvida na formação do CPX. E, como consequência da proporção na entrada de mais um ligante $QUERC^-$, teremos a liberação de 2 substituintes da esfera de coordenação e, assim, devido ao efeito quelato, mesmo que o sistema não seja favorecido com o valor de entalpia para formação de CPX4 ($\Delta H = +6,79 \text{ kcal mol}^{-1}$), o valor de ΔG fica sutilmente negativo ($-1,73 \text{ kcal mol}^{-1}$), pois existe um aumento considerável do fator entrópico para $+8,52 \text{ kcal mol}^{-1}$. Com base nestes resultados, é possível propor com embasamento fundamentado,

utilizando como referência cálculos DFT, que em solução etanólica, existe simultaneamente o equilíbrio das espécies de CPX1, CPX2 e CPX4, e que a espécie CPX1 é preferencial em relação às demais.

3.3 ANÁLISE VIBRACIONAL

Para se realizar a espectroscopia de IV, a quercetina pura e a solução reacional do CPX foi gotejada em KBr e submetida a 160 °C por 3 horas. Após, foi macerada e prensada para montar a pastilha e, assim, inserida no equipamento. O aquecimento foi realizado visando a retirada das moléculas de água de hidratação e de coordenação, favorecendo, assim, a formação do complexo do tipo 1:2, obtendo bom acordo entre teoria e experimento. Os cálculos de frequências harmônicas permitiram a atribuição de cada estiramento $\nu(\text{OH})$ tanto para a quercetina livre quanto complexada. O valor da absorção em 549 cm^{-1} (Figura 8) aparece apenas para o CPX formado, coincidente com o valor teórico (549 cm^{-1}) calculado no nível B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF), sendo atribuído para o modo $\nu(\text{ZnO4}') + \nu(\text{CC})_{\text{B}}$. Algo interessante de se notar é o padrão de $\nu(\text{OH7})$ em 3408 cm^{-1} , $\nu(\text{OH5})$ em 2852 cm^{-1} , e $\nu(\text{OH3})$ em 2924 cm^{-1} para quercetina livre não ser alterado após a complexação, indicando, portanto, que a coordenação não aconteceu por estas hidroxilas, só podendo ter ocorrido pelo anel B da quercetina, pois os valores de estiramento $\nu(\text{OH3}')$ mudaram de 3551 cm^{-1} para 3546 cm^{-1} , e para $\nu(\text{OH4}')$ de 3234 cm^{-1} para 3196 cm^{-1} . Ou seja, o intervalo de estiramento $\Delta\nu(\text{OH3}')$ de 5 cm^{-1} e o grande intervalo de $\Delta\nu(\text{OH4}')$ de 39 cm^{-1} é um forte indicativo para propor a estrutura coordenada pelo anel B. Por fim, o espectro de IV também proporciona a análise dos anéis aromáticos $\nu(\text{CC})$ da estrutura livre e complexada mais rígida, pois o sinal em 1616 cm^{-1} permanece inalterado, sendo adotado como banda marcadora. Porém, o sinal em 1670 cm^{-1} da quercetina livre sofre deslocamento para 1654 cm^{-1} , e ocorre perda de sinal conforme indicado na redução relativa de 22% de transmitância, visto na Figura 8.

Figura 8. Espectro IV experimental para QUERC e CPX4.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

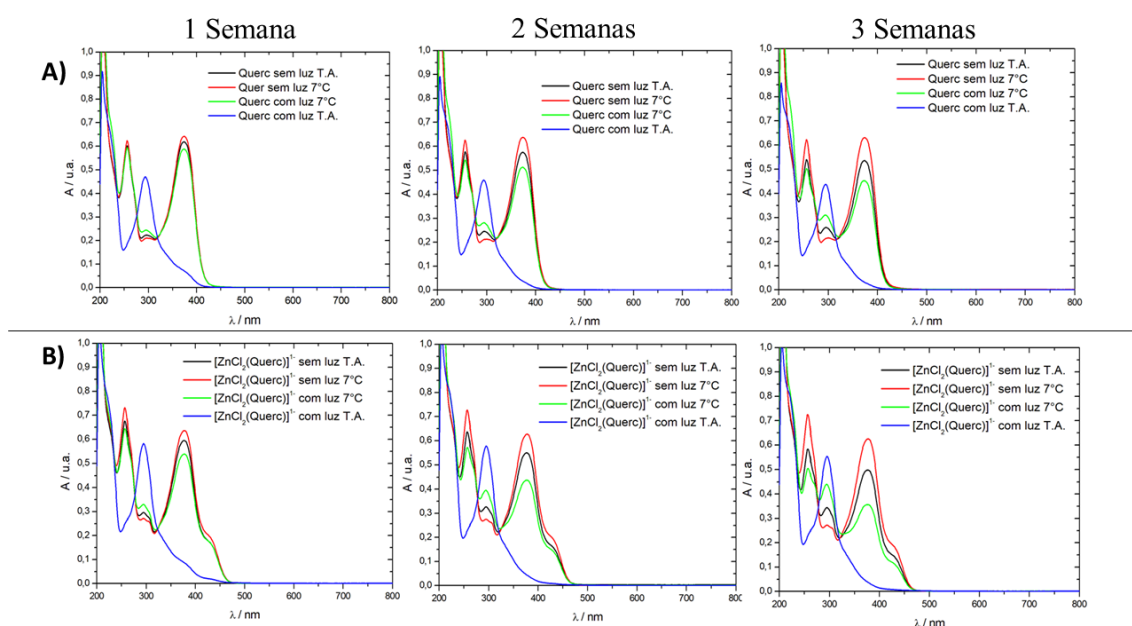
3.4 MONITORAMENTO POR UV-Vis AO LONGO DO TEMPO

A literatura aponta que a QUERC tende a se degradar ao longo do tempo, sendo recomendado trabalhar em meio de atmosfera inerte afim de manter o ligante intacto durante o experimento, o que vai em detrimento do propósito deste trabalho. Como resultado dos produtos desta degradação, ocorre redução da banda marcadora em 373 nm e 256 nm, e surge o aumento da banda em 296 nm, atribuído a absorção das espécies monoaromáticas formadas (JUNGLUTH, RÜHLING e RÜHLING, 2000; RAMEŠOVÁ et al., 2012). Com o intento de verificar o efeito da coordenação nesta ruptura de ligação de éter no anel central C da QUERC, cada frasco hermeticamente fechado foi monitorado por 3 semanas, e desta forma, foi constatada que a formação do complexo CPX1 tende a favorecer este evento de degradação comparado a quercetina pura, independentemente das condições reacionais aqui fixadas, conforme se mostra na Figura 9, analisando o decréscimo da banda em 373 nm.

Quando o sistema é mantido sem o efeito da luz e com temperatura baixa, não ocorre perda de sinal em nenhuma das bandas para todos os sistemas. No entanto,

deixando os frascos em temperatura ambiente e com exposição a luz, em um período curto de uma semana, as banda em 373 nm e 256 nm já são cessadas, e ocorre a formação de apenas uma banda na região de 296 nm, indicando total abertura do anel heterocíclico C. Agora, quando comparamos o efeito de isenção de temperatura e de luz separadamente, é verificado que manter o sistema isento de luz possui melhor impedimento de degradação quando comparado ao efeito de temperatura reduzida, ou seja, uma maneira para verificar controladamente o perfil de oxidação destas reações seria mantê-las sob o efeito de exposição de luz branca, com temperatura reduzida.

Figura 9. Análise temporal das soluções de A) QUERC pura e B) Complexo CPX1



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo reportou experimentos de análises teóricas e experimentais do equilíbrio reacional formado entre ligantes quercetinas ($QUERC^-$) com especiação de aquaíons do tipo $[Zn(H_2O)_{n-4}Cl_4]^{2-n}$, sendo sistemas potenciais para serem considerados em diversas quimioterapias de doenças graves, tais como doença de Alzheimer, COVID-19 e câncer. O objetivo do trabalho foi identificar a rota de maior estabilidade em solução etanólica para os complexos formados considerando uma descrição termodinâmica, empregando métodos de Química Quântica no nível B3LYP/6-31+G(2d)/IEF-PCM(UFF) para mapear as análises de todos os sistemas com as devidas considerações.

Os espectros de UV-Vis e IV foram fundamentais para o estudo das espécies encontradas em solução e em fase sólida, possuindo bons acordos entre teoria e

experimento, suportando todas as reações descritas. Os sistemas CPX1, CPX2, CPX3 e CPX4 assumiram valores de ΔG (ΔH) de -4,22 (-0,48); 9,98 (10,54); 32,52 (30,71) e -1,73 (6,79) kcal mol⁻¹, respectivamente. Ou seja, em solução, a espécie mais provável de se encontrar é CPX1 pelos favorecimentos de entalpia e entropia reacional. Já quando o equilíbrio é deslocado para demais espécies, considerando retirada de moléculas de H₂O (em fase sólida), o efeito quelato passa a ser melhor evidenciado com o favorecimento de CPX4, possuindo $T\Delta S = 8,52$ kcal mol⁻¹ e bom acordo entre predição experimental e teórica.

Através da análise de sensibilidade da taxa de redução da banda de QUERC e CPX1, na região de 373 nm, foi possível de se observar que a formação do complexo ativa o processo de rompimento da ligação C-O-C, e com isso, para efeitos de considerações experimentais, a maneira viável de evitar este evento é manter o sistema hermeticamente lacrado, longe da exposição de luz ambiente e com temperatura reduzida.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à agência de fomento FAPERJ (E-26/010.002261/2019 – EMERGENTES, E-26/210.070/2022 – DCTR, E26/201.336/2022 – BOLSA) pelo suporte financeiro. Os autores também agradecem ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC – UFRJ) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

Álvarez-Diduk, R.; Ramirez-Silva, M. T.; Galano, A.; Merkoç, A. Deprotonation Mechanism and Acidity Constants in Aqueous Solution of Flavonols: a Combined Experimental and Theoretical Study, *J. Phys. Chem. B*, 2013, 117, 41, 12347-12359. DOI: 10.1021/jp4049617

Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange, *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 7, 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913

Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B., Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

Hariharan, P. C.; Pople, J. A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies, *Theoret. Chim. Acta*, 1973, 28, 3, 213-222. DOI: 10.1007/bf00533485

Jo, S.; Kim, S.; Shin, D. H.; Kim, M. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids, *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020, 35, 1, 145-151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480.

Jungbluth, G.; Rühling, I.; Rühling, W. Oxidation of flavonols with Cu(II), Fe(II) and Fe(III) in aqueous media, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 9, 1946-1952. DOI: 10.1039/b002323j

Kasprzak, M. M.; Erxleben, A; Ochocka, J. Properties and applications of flavonoid metal complexes, *RSC Adv.*, 2015, 5, 57, 45853-45877. DOI: 10.1039/C5RA05069C

Khater, M.; Ravishankar, D.; Greco, F.; Osborn, H. M. I. Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities, *Future Med. Chem.*, 2019, 11, 21, 2845-2867. DOI: 10.4155/fmc-2019-0237

Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785-789. DOI: 10.1103/physrevb.37.785

Lee, Y.; Tuyet, P. Synthesis and biological evaluation of quercetin–zinc (II) complex for anti-cancer and anti-metastasis of human bladder cancer cells, *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*, 2019, 55, 395–404. DOI: 10.1007/s11626-019-00363-2

Losada-Barreiro, S.; Bravo-Díaz, C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 133, 379-402. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.061

Nijveldt, R. J.; van Nood, E.; van Hoorn, D. E.C.; Boelens, P. G.; van Norren, K.; van Leeuwen, P. A. M. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 74, 4, 418–25. DOI: 10.1093/ajcn/74.4.418

Panche, A.; Diwan, A., & Chandra, S. Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 2016, 5, E47, 1-15. DOI:10.1017/jns.2016.41.

Ramešová, Š; Sokolová, R.; Degano, I.; Bulíčková, J.; Žabka, J.; Gál, M. On the stability of the bioactive flavonoids quercetin and luteolin under oxygen-free conditions, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, 402, 975–982. DOI: 10.1007/s00216-011-5504-3

Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids, *Free Radical Biology & Medicine*, 1996, 20, 7, 933-956. DOI: 10.1016/0891-5849(95)02227-9

Sadhukhan, P.; Kundu, M.; Chatterjee, S.; Ghosh, N.; Manna, P.; Das, J.; Sil P. C. Targeted delivery of quercetin via pH-responsive zinc oxide nanoparticles for breast cancer therapy, *Materials Science & Engineering C*, 2019, 100, 129–140. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.096

Santiago, P. H. O.; Santiago, M. B.; Martins, C. H. G.; Gattoa, C. C. Copper(II) and zinc(II) complexes with Hydrazone: Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface and antibacterial activity, *Inorganica Chimica Acta*, 2020, 508, 119632-9. DOI: 10.1016/j.ica.2020.119632

Scalmani, G.; Frisch, M. J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 114110-114115. DOI: 10.1063/1.3359469

Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; Chabalowski, C.F.; Frisch, M.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 11623–11627. DOI: 10.1021/j100096a001

Tan, J.; Zhu, L.; Wang, B. From GC-rich DNA binding to the repression of survivin gene for quercetin nickel (II) complex: implications for cancer therapy, *BioMetals*, 2010, 23, 1075–1084. DOI: 10.1007/s10534-010-9353-x