

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ-MACAÉ
Instituto Multidisciplinar de Química
Bacharelado em Química

KEVIN BIÉ FERNANDES

*Coordenação entre Ligantes Carboxilatos Inibidores de Ciclooxygenases com
Co(III): Síntese, Caracterização e Modelagem Molecular.*

Macaé
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ-MACAÉ
Instituto Multidisciplinar de Química
Bacharelado em Química

KEVIN BIÉ FERNANDES

*Coordenação entre Ligantes Carboxilatos Inibidores de Ciclooxygenases com
Co(III): Síntese, Caracterização e Modelagem Molecular.*

“Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do Rio
de Janeiro – *Centro Multidisciplinar UFRJ-
Macaé*, como parte das exigências para
obtenção do título de Bacharel em
Química.”

Macaé
2022

KEVIN BIÉ FERNANDES

***COORDENAÇÃO ENTRE LIGANTES CARBOXILATOS
INIBIDORES DE CICLOOXIGENASES COM Co(III): SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO E MODELAGEM MOLECULAR***

“Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Federal do Rio de Janeiro – *Centro
Multidisciplinar UFRJ-Macaé*,
como parte das exigências para
obtenção do título de Bacharel em
Química.”

Aprovado em: 09 / 03 / 2022

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Willian Tassio Gomes Novato –
Orientador Universidade Federal do Rio de
Janeiro



Prof. Dr. Antônio Marques da Silva Júnior
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Diego Fernando da Silva Paschoal
Universidade Federal do Rio de Janeiro

F363c

Fernandes, Kevin Bié

Coordenação entre ligantes carboxilatos inibidores de ciclooxigenases com Co(III): síntese, caracterização e modelagem molecular. / Kevin Bié Fernandes. -- Macaé, 2022.

42 f.

Orientador: Willian Tássio Gomes Novato.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, CM UFRJ Macaé, Instituto Multidisciplinar de Química, Bacharel em Química, 2022.

1. Complexos de cobalto. 2. Carboxilatos inibidores de COX. 3. Modelagem molecular. 4. Síntese e caracterização de complexos. 5. Química de coordenação. I. Novato, Willian Tássio Gomes, orient. II. Título.

CDD 546.623

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Campus UFRJ-Macaé Professor Aloisio Teixeira
Bibliotecário(a) Rosangela Ribeiro Magnani Diogo CRB7/3719

AGRADECIMENTOS

Apesar de não ser muito religioso e portador de ampla religiosidade, agradeço ao Deus em que acredito, que me acompanha a cada dia, sendo um Pai Celestial e possibilitando a minha trajetória até este presente momento, sendo ela cheia de aprendizados

A grande mulher que conheci no momento de meu nascimento, minha mãe, Nilce Mara Pereira de Azevedo que me carregou no ventre junto a minha irmã, com toda dificuldade na época, que me apoia em minhas escolhas, me ensinou o que é amor, me educou, me ajuda nos momentos de dificuldade e me incentivou a entrar no curso de Bacharelado em Química no ano de 2016 e que sem isso eu jamais escreveria este trabalho.

Ao homem que me carregou no colo, meu pai, Jonas Bié Fernandes que me auxiliou e aconselhou em minha trajetória, proporcionando carinho e incentivo para evoluir, me ajudando a chegar aonde estou.

A mulher que me ensinou o significado de amor e companheirismo, minha namorada, Julia Gomes de Lima, a quem conheci na graduação e me apaixono a cada dia, que está sempre ao meu lado, em momentos bons e ruins, que me apoia, me cobra e me incentiva todos os dias.

A minha irmã Karolyne Bié Fernandes, a quem conheci em meu nascimento e que me proporcionou muito aprendizado, companheirismo e conhecimento.

A minha madrastra, Elizabeth Trindade, que desde que conheci me apoiou, me aconselhou e sempre me tratou como seu filho.

A meu irmão do coração, Fábio Távora, filho de minha madrastra, que me ensinou companheirismo e apoio entre irmãos.

Aos meus sogros, Romilda Gomes da Cruz Lima e Victor da Silva Lima que estão sempre ao meu lado, me apoiando, me ensinando e me considerando sempre parte da família.

Aos meus amigos que conheci na graduação Lucas Henriques, que permanece sempre ao meu lado, me dando suporte e conselhos, sendo o meu melhor amigo em todo o tempo graduação, Jéssica Almeida, que me apoia e me inclui sempre em todas as coisas que ela tem, Juliana Lobo, que me ensina cada dia mais um pouco de como é ser professor, Júnia Bastos, sempre me mostrando a olhar o lado bom da vida e aproveitar a cada dia, Lorena Lima, me ensinando a buscar meus sonhos mesmo com todas as adversidades no caminho, Clara Menegat e Rodrigo Caride, que me ensinam o significado de amizade e companheirismo, principalmente entre conjuges, Rafael Costa que mesmo de longe, me mostra o que é uma verdadeira amizade e como ela perdura com a distância.

Aos meus amigos Christian Marx Carelli e Gunnar Taets que me mostram o verdadeiro

valor do amor e amizade não existindo fronteiras para esses sentimentos. A minha amiga Laura Feitosa, que sempre me ensina que companheirismo é para sempre.

A minhas amigas Bárbara Campos, Beatriz Moraes e Polyanna Moraes por sempre estarem ao meu lado em todos momentos, sempre me recebendo com um grande abraço.

Aos meus amigos Alícia Reinaldo, Ismael Domingues, Erick Miralha, Matheus Lannes, Pedro da Silva e Thaisa Lemos a quem conheci na infância e me apoiam e ajudam sempre, independentemente de tudo.

Aos meus amigos Gabriel Fiaux, Gleydson Duarte e Pedro Regufe por me ensinarem sobre amizade e por todo apoio nas decisões que tomei em minha vida, inclusive a de cursar Química em Macaé

Aos meus professores da graduação, que me ensinaram, sempre fazendo o maior esforço para que eu pudesse aprender e evoluir, me tornando um químico mais completo. Aos meus professores Leandro Lara, Paulo Maia, Nelilma Romeiro, Tiago Lima, Juliana Milanez, Cid Pereira, Jorge Amin Jr, Rodrigo Melo, Daniele Araújo e Diego Paschoal por me aconselharem durante minha graduação, sempre por meio de uma boa conversa.

Ao meu orientador, Willian Tassio Gomes Novato, que esteve ao meu lado, nos projetos de pesquisa e fora dele, sendo uma grande base para que eu pudesse aprender cada vez mais. Que me orientou com afinco, paixão e dedicação, a quem nem tenho palavras para agradecer e que me deu a oportunidade de ser um químico e um homem melhor.

Finalmente, agradeço a UFRJ por me proporcionar o melhor conhecimento que poderia almejar, aos órgãos de fomento CNPQ, CAPES e FAPERJ que apoiaram este trabalho desenvolvido, bem como ao NQCTM e NEQC pelo apoio nos desenvolvimentos teóricos deste trabalho.

“Eu prefiro ser essa metamorfose ambulante
Do que ter aquela velha opinião Formada sobre tudo”
(Raul Seixas)

“Transmita o que aprendeu. Força, mestria. Mas fraqueza, insensatez, fracasso também.
Sim, fracasso acima de tudo. O maior professor, o fracasso é.”
(Mestre Yoda)

RESUMO

FERNANDES, Kevin Bié. **Coordenação entre Ligantes Carboxilatos Inibidores de Ciclooxygenases com Co(III): Síntese, Caracterização e Modelagem Molecular.** 2022. 42 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Instituto Multidisciplinar de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2022.

Os fármacos chamados Anti-Inflamatórios Não Estereoidais (AINEs) são amplamente conhecidos por sua ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica durante o processo inflamatório. O apelo farmacológico desses compostos se dá pela inibição não seletiva das isoformas das enzimas ciclooxigenases conhecidas como COX-1 e COX-2, reduzindo os sintomas da inflamação. Essas enzimas são responsáveis por dar início a produção de prostanoídes oriundos do ácido araquidônico. Dentre eles, são observadas as prostaglandinas, maiores responsáveis pelo aparecimento de dor e febre, além da sinalização da inflamação. Por conta de seus efeitos colaterais, dentre os quais podemos citar a corrosão da mucosa gastrointestinal, a complexação desses fármacos pode gerar diminuição de efeitos colaterais e aumentar sua eficiência que pode, por exemplo, ocorrer por meio de liberação controlada aumentando a biodisponibilidade do AINEs. Nesse trabalho foram sintetizados e caracterizados complexos dos AINEs conhecidos comercialmente como Ácido Acetilsalicílico, Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno que foram utilizados, em sua forma de carboxilatos, como ligante escolhidos em razão de seu apelo farmacológico. Os complexos, com as fórmulas gerais $[\text{Co}(\text{fen})_2\text{X}_2]^+$, onde X são os carboxilatos utilizados, foram todos obtidos com rendimentos desconsiderados. Todos os complexos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas na região do ultravioleta-visível e vibracional na região do infravermelho. O Co(III) exibe uma forte tendência de se fazer ligações com bases duras, uma vez que é considerado ácido duro. Assim sendo, foi escolhido como esfera de coordenação chave para investigar o perfil de interação com os carboxilatos mencionados. O Co(III) também pode ser biorreduzido e com isso liberar ligantes axiais. A partir dos dados extraídos dos espectros e das comparações com os resultados de modelagem molecular, foi possível determinar possíveis formas estruturais dos complexos formados, obtendo correlações interessantes entre estrutura/energia, e desta forma, proposto o perfil do mapeamento termodinâmico das reações avaliadas.

Palavras-chave: Complexos de Co(III), Carboxilatos inibidores de COX, Modelagem Molecular, Síntese e Caracterização de Complexos, Química de Coordenação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Rota simplificada, da reação em cadeia da formação de prostaglandinas a partir de fosfolipídeos da membrana celular de células mortas.....	17
Figura 2. Estrutura dos AINES derivados de ácido propiônico e do AAS.....	19
Figura 3. Estruturas da 1,10 – fenantrolina e dos isômeros possíveis para o Prec01.....	28
Figura 4. (a) Espectro Experimental no Infravermelho para o Prec01 (preto) e fenantrolina (azul). (b) Aplanção do espectro experimental no infravermelho para o Prec01 (preto) e fenantrolina (azul) na região de 400-1000 cm^{-1}	29
Figura 5. Espectros teóricos na região do Infravermelho obtidos a partir de nível de teoria B3LYP/6-31G(d). (a) Espectro obtido para a 1,10 – fenantrolina. (b) Espectro obtido para os isômeros do Prec01.....	30
Figura 6. Voltamograma do Prec01 obtido a partir de varredura em voltametria cíclica.....	31
Figura 7. Espectros obtidos experimentalmente através de espectroscopia no Infravermelho. (a) AAS e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{AAS})_2]^+$ (b) IBUP e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{IBUP})_2]^+$ (c) CETO e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{CETO})_2]^+$ (d) NAPROX e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{NAPROX})_2]^+$	34
Figura 8. Espectros eletrônicos obtidos por análise via espectroscopia UV-Vis utilizando etanol como solvente.....	35
Figura 9. Estruturas propostas para os isômeros de forma simplificada para os complexos carboxilatos obtidos. (a) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{AAS})_2]^+$ (b) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{IBUP})_2]^+$ (c) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{CETO})_2]^+$ (d) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{NAPROX})_2]^+$	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados teóricos relativos aos potenciais de picos anódico, catódico e potencial de meia onda em Volts.....	32
Tabela 2. Dados teóricos relativos a energia livre e entropia dos complexos sintetizados.....	34
Tabela 3. Valores experimentais para o parâmetro de Racah B, desdobramento de campo octaédrico Δ_o , parâmetro nefelauxético β , e dureza química η_{teo} para os ligantes, considerando Co(III) – Spin Baixo.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAraq	Ácido Araquidônico
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
COX	Ciclooxigenase
AA	Aminoácido
PGG2	Prostaglandina G2
PGH2	Prostaglandina H2
AINEs	Anti-inflamatórios não estereoidais
AAS	Ácido Acetilsalicílico
IBUP	Ibuprofeno
CETO	Cetoprofeno
NAPROX	Naproxeno
SA	Spin-alto
SB	Spin-baixo
TCC	Teoria do Campo Cristalino
TOM	Teoria do Orbital Molecular
NOX	Número de Oxidação

DFT

Teoría do Funcional de Densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
<i>1.1 Tópicos de Processos Inflamatórios</i>	<i>14</i>
<i>1.2 Mecanismo bioquímico de formação da dor e da febre, via processos inflamatórios locais</i>	<i>15</i>
<i>1.3 Ação enzimática na formação de metabólitos do ácido araquidônico</i>	<i>16</i>
<i>1.4 Anti-inflamatórios</i>	<i>17</i>
<i>1.5 Características comuns do Cobalto e sua importância</i>	<i>19</i>
<i>1.6 Utilização de AINEs como ligantes em complexos com Co(III)</i>	<i>20</i>
<i>1.7 Modelagem e elucidação dos complexos</i>	<i>21</i>
2 OBJETIVO	22
<i>2.1 Objetivo geral</i>	<i>22</i>
<i>2.2 Objetivos específicos</i>	<i>22</i>
3 EXPERIMENTO	23
<i>3.1 Síntese do diaquobisfenantrolinacobalto(III)</i>	<i>23</i>
<i>3.2 Síntese do Complexo Precursor diclorobisfenantrolinacobalto(III) – Prec01..</i>	<i>23</i>
<i>3.3 Extração dos ligantes utilizados.....</i>	<i>23</i>
<i>3.4 Síntese dos Complexos envolvendo carboxilatos</i>	<i>23</i>
<i>3.4 Instrumentação.....</i>	<i>24</i>
<i>3.4.1 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR)</i>	<i>24</i>
<i>3.4.2 Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível (UV-Vis)</i>	<i>24</i>
<i>3.4.3 Voltametria Cíclica do Prec01</i>	<i>24</i>
<i>3.4.5 Detalhes Computacionais</i>	<i>24</i>
<i>3.4.5.1 Funções de Base</i>	<i>24</i>
<i>3.4.5.2 Método DFT</i>	<i>26</i>
<i>3.5.4.3. Propriedades Investigadas.....</i>	<i>27</i>
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28

<i>4.1 Análise de Prec01</i>	28
<i>4.2 Caracterização dos complexos derivados dos ligantes carboxilatos</i>	32
<i>4.3 Análise de transições no UV-Vis</i>	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tópicos de Processos Inflamatórios

A inflamação é um processo de resposta à lesão de um tecido ou infecções (WALLACH, KANG, KOVALENKO, 2014). O processo inflamatório é datado em escritos de 1500 a.C. e os principais sinais de inflamação foram descritos por Celsus, escritor romano, entre 30 a.C. e 38 d.C., de maneira que os principais sinais clínicos observados e descritos até o século XIX foram vermelhidão, inchaço, retenção de calor, dor e perda de função e são considerados os pilares da inflamação (PAULO et al., 2010).

Em 1793 a inflamação deixou de ser considerada uma doença para ser caracterizada, por John Hunter, como uma resposta do sistema imune. Com os estudos de Thomas Lewis foi estabelecida a ação de substâncias químicas durante o processo inflamatório (PAULO et al., 2010). Os sinais clínicos descritos anteriormente são resultado da resposta imune que ocorre dentro do corpo humano por conta da lesão tecidual. Dessa maneira, são observados edemas, calor e vermelhidão como consequências da vasodilatação ocasionada pelo aumento da circulação sanguínea no local da inflamação, aumento da permeabilidade vascular e o aumento do tecido de granulação (SCOTT, KHAN, COOK, DURONIO, 2004). É devido a essa resposta vascular no tecido lesado que são impedidos ou mediados ao acesso nos vasos sanguíneos, e como consequência, existe muita potencialidade para o processo inflamatório não se espalhar pelo corpo (SCOTT, KHAN, COOK, DURONIO, 2004).

Com a invasão de corpos estranhos no interior celular, ou pela ruptura tecidual, ocorrerá a ação imunológica do indivíduo com o reconhecimento específico dessas espécies invasoras. Com isso, ocorrerá ação dos mecanismos de defesa corpóreos, pela ação dos glóbulos brancos como os mastócitos, macrófagos, células dendríticas e os monócitos (KUMAR, ABBAS, FAUSTO, 2016, p.146-152).

Essas células de defesa, que se encontram no momento no local lesionado, realizam o processo de fagocitose dos invasores. Nesse processo, algumas substâncias, os denominadas de mediadores químicos, são liberadas na corrente sanguínea decorrentes tanto de células mortas quanto lesadas (RIEDE, WERNER, 2004, p.202). Essas substâncias permitem o reconhecimento molecular para recrutamento de novas células de defesa em processo denominado quimiotaxia (RIEDE, WERNER, 2004,

p.202).

1.2 Mecanismo bioquímico de formação da dor e da febre, via processos inflamatórios locais

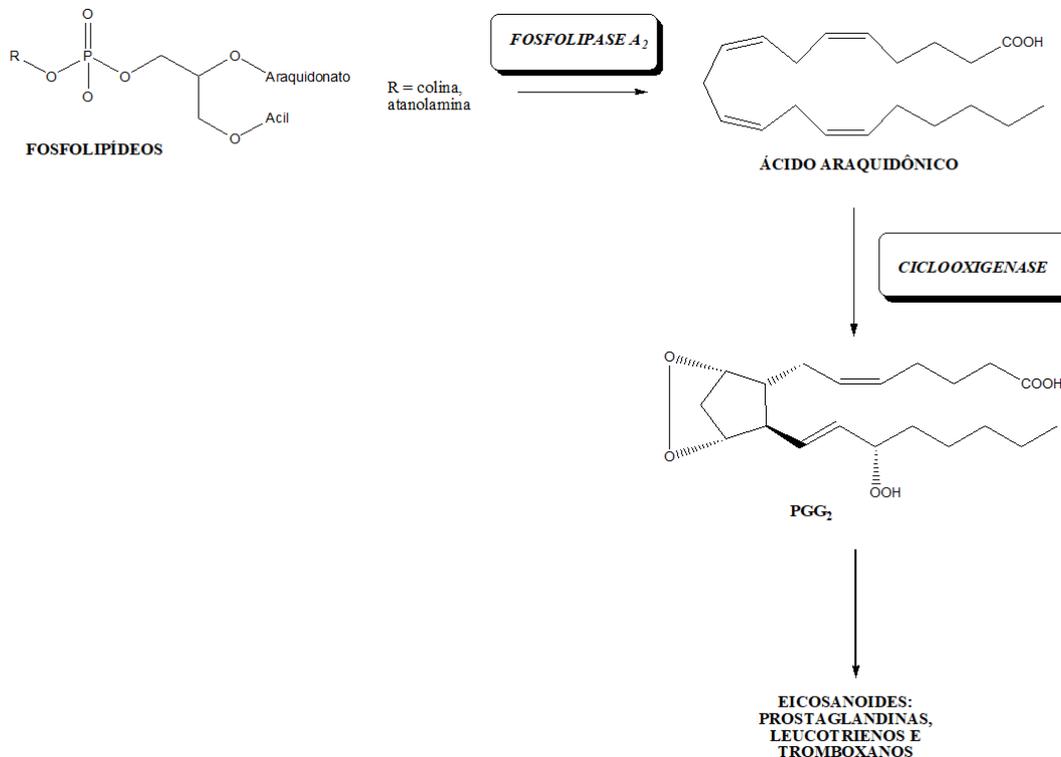
Dentre os mediadores mais importantes presentes nos processos inflamatórios temos histamina, óxido nítrico, citocinas e eicosanoides, com funções de vasodilatação, acionar produções de macrófagos e neutrófilos para o local da inflamação, e o disparar estímulos de dor e febre para aviso de percepções sensorial sobre o processo inflamatório ocorrido (ETIENNE, VIEGAS, VIEGAS JR, 2013). Com essas considerações será dado ênfase aos mediadores responsáveis pelo aparecimento desses sintomas: as citocinas e os eicosanoides (prostaglandinas) (ETIENNE, VIEGAS, VIEGAS JR, 2013).

As citocinas são responsáveis por permitir o reconhecimento do sinal químico para as células de defesa no local da inflamação, graças a quimiotaxia, nome técnico dado ao ato da ligação entre substrato liberado com o receptor proteico no glóbulo branco alvejado (KUBY, 2013, p.167-168).

As eicosanoides são sintetizados a partir do ácido araquidônico (cis-5, cis-8, cis-11, cis-14 ácido eicosatetraenóico), que por conta disso, a essa classe é denominamos de metabólitos do ácido araquidônico (HAraq). Este por sua vez, é obtido através dos fosfolípídeos presentes nas membranas celulares das células mortas no processo inflamatório, que serão hidrolisados por meio da enzima fosfolipase A₂ (BRASILEIRO FILHO, 2016, p.110-116; SHERAN, WARD, GILROY, 2010, p. 153).

Como já mencionado, a formação do ácido araquidônico gera uma reação em cascata para a formação de eicosanoides subdivididos em 3 classes: tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas. Dentre estes, as prostaglandinas são as grandes responsáveis pelo aparecimento de dor e febre por conta de sua interação com células do sistema nervoso e espécies reativas de oxigênio (EROS) serem geradas (WEISSMANN, 1974, p.163-167). Sua síntese é possível por conta da ação de 2 isoformas da enzima ciclooxigenase (COX) chamadas de COX-1 e COX-2 (ETIENNE, VIEGAS, VIEGAS JR, 2013). Essa reação em cadeia pode ser vista na figura abaixo, a seguir.

Figura 1. Rota simplificada, da reação em cadeia da formação de prostaglandinas a partir de fosfolipídeos da membrana celular de células mortas.



Fonte: AUTOR

1.3 Ação enzimática na formação de metabólitos do ácido araquidônico

As proteínas são macro estruturas compostas por tipos distintos de AA que são conectados a partir de uma ligação peptídica. Os aminoácidos são moléculas orgânicas que possuem um grupo carboxila e um grupo amino ligados ao carbono α da cadeia (NELSON; COX, 2013, p.76). Da ligação entre os aminoácidos para a formação da proteína, teremos uma macromolécula com diferentes funções em processos biológicos, dentre os quais podemos citar: catálise, transmissão de sinais e suporte estrutural (STRYER et al., 2015, p.65). Se uma proteína possui o papel de catalisador biológico, denominamos esta estrutura como enzima, de maneira que, o ponto da estrutura que cumpre papel reacional, junto a um substrato, é denominado sítio ativo (NELSON; COX, 2013, p.192).

Dessa forma, as enzimas são responsáveis por catalisar reações a partir da diminuição da energia de ativação. O substrato, para que haja a reação deve acessar e interagir com sítio ativo a partir de um mecanismo chamado encaixe induzido

(STRYER et al., 2015, p.223-225). Além disso, as enzimas podem ser inibidas, ou seja, perder a sua função catalítica, processo que ocorre pela interação de um substrato com a enzima, impedindo que a energia do estado de transição seja viável (VOET, J.; VOET, D.; PRATT, 2016, p.374).

Durante o processo inflamatório, 2 diferentes enzimas, a fosfolipase A₂ e a COX em suas isoformas COX-1 e COX-2 são as mais alvejadas com o perfil de desativação enzimática (KUMAR; ABBAS; FAUSTO; 2016, p.86). A fosfolipase A₂ é responsável por catalisar a transformação de fosfolipídeos, oriundos da membrana celular, no Haraq, enquanto as COX são responsáveis por uma ciclização do ácido araquidônico envolvendo oxigênio e formando o PGG₂ (SERHAN, WARD, GILROY, 2010, p. 155). Em síntese, o papel das COX é catalisar a biossíntese da PGH₂ a partir do Haraq, que é o principal substrato para a síntese das outras prostaglandinas causadoras de dor (PEAKMAN, VERGANI, 2010, p.25).

Mediante a catálise desempenhada pelas enzimas presentes no processo inflamatório, é possível inibir a ação dessas enzimas de maneira que os metabólitos do Haraq não surjam e por consequência, os sintomas de dor e febre sofrem redução. A fosfolipase A₂ possui como antagonista os glicocorticóides (também conhecidos como corticóides) (SERHAN, WARD, GILROY, 2010, p. 160-161). Por outro lado, as COX são inibidas por meio de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que geralmente atuam no bloqueio do canal hidrofóbico dessas enzimas, bloqueando o sítio ativo e consequentemente impedindo a sua ação catalítica.

1.4 Anti-inflamatórios

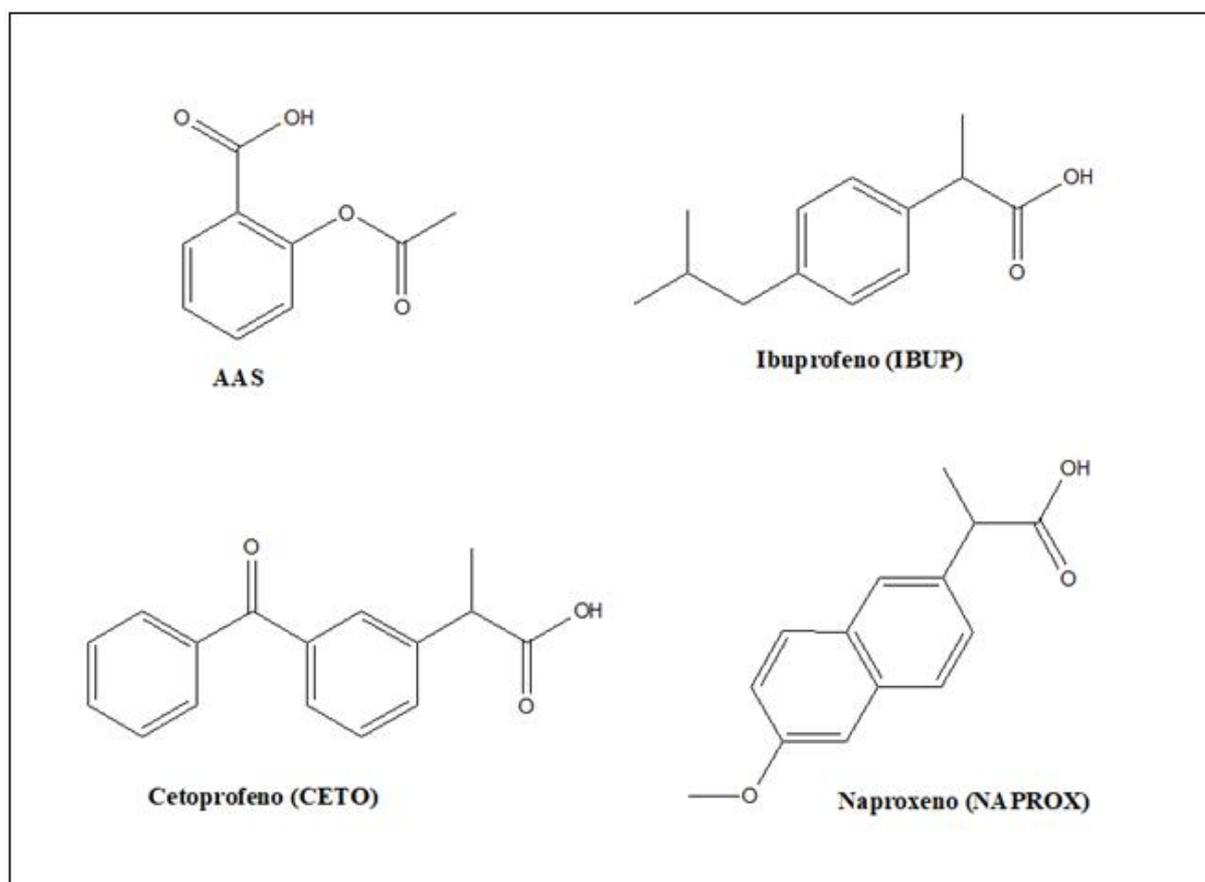
No presente trabalho teve-se como foco abordar os AINEs como potenciais sistemas passíveis de trabalho, visando futuramente conseguir algo relacionado com os sistemas aqui abordados com sua estrutura/atividades, considerando que os sistemas escolhidos possuem ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica, de maneira que a escolha em seu uso reflète a combinação dessas ações (KATZUNG, TREVOR, 2017, 619). Além dessas ações, a estratégia em seu uso também passa pela boa absorvidade e por sua biodisponibilidade não ser consideravelmente modificada por ingestão e presença de alimentos (KATZUNG, TREVOR, 2017, p. 619).

Em termos históricos, um dos primeiros medicamentos utilizado como AINE foi o ácido acetilsalicílico (AAS) de maneira que sua ação farmacológica consiste em inibir

ambas isoformas de COX de maneira irreversível, via acetilação de serina (KATZUNG, TREVOR, 2017, 619). Os AINEs podem ser classificados em não seletivos, quando inibem as duas isoformas, ou seletivos de COX-2, quando inibem apenas a isoforma COX-2 (BRUTON, KNOLLMAN, DANDAN, 2017, p. 687), de maneira geral, a maior parte dos AINEs são ácidos orgânicos com pK_a relativamente baixo facilitando sua biodisponibilidade, em decorrência da capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, facilidade na absorção por vias orais e excreção (BRUTON, KNOLLMAN, DANDAN, 2017, p. 687; KATZUNG, TREVOR, 2017, 619).

Dentre os AINES não específicos, encontram-se os derivados de ácido propiônico tais como o Ibuprofeno (IBUP), Cetoprofeno (CETO) e o Naproxeno (NAPROX), conforme é demonstrado na figura 2, a seguir.

Figura 2. Estrutura dos AINES derivados de ácido propiônico e do AAS



FONTE: AUTOR

No intento de estudar sistemas de coordenação metálica com ligantes carboxilatos, as moléculas descritas acima se mostraram como boa escolha, uma vez

que todas possuem pK_a inferior ao valor biológico (7,2 – 7,4), estando todos em estado esprotonado. Uma forma de facilitar o perfil de biodisponibilidade seria veiculá-los em forma de complexos metálicos, pois teríamos acesso de entrada pelos canais iônicos e dependendo do tipo de esfera de coordenação escolhida, teríamos duplo efeito farmacológico, pelo tipo de propriedade desempenhada e pelo centro metálico, cobalto para nosso caso.

1.5 Características comuns do Cobalto e sua importância

Os compostos químicos constituídos por um centro metálico ligado a outras espécies, chamadas ligantes (átomos, íons ou moléculas), por meio de ligações covalentes são chamados complexos metálicos ou compostos de coordenação. Esses compostos químicos são exemplos de adutos ácido-base, onde o íon metálico é um receptor de elétrons, ou seja, um ácido de Lewis, enquanto os ligantes são doadores de elétron e, portanto, bases de Lewis (MIESSLER, FISCHER, TARR, 2014, p. 307).

O cobalto é um metal de transição externa, ou seja, do bloco d, cujo número atômico é 27, localizado no 4º período e família 9 da tabela periódica. É importante ressaltar que sua distribuição eletrônica termina em $3d^7 4s^2$, se estiver em seu estado fundamental (HOUSECROFT, CONSTABLE, 2009, p.825). O cobalto possui dois estados de oxidação preferenciais, o +2 e +3 em que o segundo estado de oxidação mencionado é muito comum entre vários sistemas do tipo spin-baixo (SB), geralmente, com configuração $(t_{2g})^6(e_g)^0$ com alto valor de campo octaédrico, sendo cineticamente inertes e diamagnéticos (RAYNER-CANHAM, OVERTON, 2013, p.588-561; LEE, 199, p. 403).

Com essa diferença entre complexos de spin-alto (SA) ou spin-baixo (SB), também é possível observar as transições eletrônicas baseadas no espectro eletrônico obtido, por exemplo, por análise em UV-Vis, em que é possível inferir se o complexo sintetizado está em SA ou SB. Enquanto nos complexos de SA é observada apenas uma banda de absorção, os complexos de SB apresentam duas bandas de absorção. O primeiro tipo de complexo mostra a transição ${}^5E_g \leftarrow {}^5T_{2g}$, enquanto o segundo, as transições ${}^1T_{1g} \leftarrow {}^1A_{1g}$ e ${}^1T_{2g} \leftarrow {}^1A_{1g}$ (HUHEEY, KEITER E., KEITER R, 1997, p.444). Essas transições nos permitem calcular o parâmetro de Racah, B, relacionado à energia coulombiana da repulsão eletrônica, resultado do pareamento de elétrons e que em complexos metálicos é utilizado junto ao valor da energia de desdobramento do

campo octaédrico (HOUSE, 2019, P.724-725). Consequentemente, também é possível calcular o parâmetro nefelauxético, β , conforme a equação 1 a seguir:

$$\beta = \frac{B_{\text{complexo}}}{B_{\text{ion livre}}} \quad (\text{Equação 1})$$

Na equação $B_{\text{Co}^{+3}, \text{livre}} = 1065 \text{ cm}^{-1}$. O β está relacionado ao efeito nefelauxético, que, segundo a TCC, é o resultado da expansão dos orbitais d do íon metálico para que seus elétrons sejam emparelhados com os elétrons dos ligantes e, segundo a TOM, os elétrons podem se tornar mais deslocalizados no complexo quando comparado ao íon metálico por conta da alteração eletrônica que os ligantes podem causar no íon metálico. A análise do parâmetro para os complexos propostos neste trabalho, nos mostra seu comportamento sendo mais covalente quando os ligantes dispersarem mais efetivamente a densidade eletrônica pelo sistema, bem como o contrário, onde o complexo terá comportamento mais iônico e por tanto o valor de β será maior (HOUSE, 2019, P.727-728).

O Cobalto é um metal essencial para o corpo humano, uma vez que interage facilmente com proteínas. O íon Co(III) é facilmente encontrado na coenzima B₁₂, hexacoordenado, encontrando-se no centro de um anel tetrapirrólico chamado corrina (ALESSIO, 2011, p.344). A corrina ocupa o plano de ligações equatoriais da geometria octaédrica, de maneira que há a formação de 4 ligações Co-N, em uma de suas posições axiais encontra-se um benzimidazol que está ligado a corrina, sendo conhecidos como Cobalaminas (ATKINS et. al, 2010, p.760). O sexto ligante pode variar de acordo com a ocorrência, por exemplo, na coenzima B₁₂, também chamada de Cobalamina, é 5-desoxiadenosina, na vitamina B₁₂, onde este ligante é o -CN, na alquilcobalamina é um grupo metil (CRICHTON, 2008, p.264). Os íons de cobalto podem ser também encontrados em coenzimas que não tenham corrina, porém sob forma de Co(II) com aplicações diversas como na química industrial, como na reação de hidroformilação entre CO, H₂ e olefinas, bem como em algumas enzimas, como a metionina aminoperoxidase, glucose isomerase e nitrila hidratase (CRICHTON, 2008, p. 268).

1.6 Utilização de AINEs como ligantes em complexos com Co(III)

As propriedades anti-inflamatória, antipirética e analagésica dos carboxilatos

citados são amplamente conhecidas para a inibição não seletiva das isoformas da COX. Entretanto, a inibição da COX-1 pode ser altamente prejudicial quando os fármacos são administrados em grande escala ou tempo, já que essa mesma enzima é responsável por outras atividades no organismo, como o revestimento da mucosa intestinal e a filtração glomerular realizada pelos rins (BRUTON, KNOLLMANN, HILAL-DANDAN, 2017, p. 689-691).

Uma outra estratégia para a diminuição dos efeitos do processo inflamatório é a utilização de complexos metálicos que podem ser associados a usos terapêuticos pela potencialização de efeito, e alvejar canais iônicos de transporte de membrana. A adoção desses compostos é uma estratégia de design de fármacos a fim de aumentar sua eficácia seja por conta das várias geometrias geradas pela presença de um metal, ou por conta da redução da toxicidade, ou seja, diminuição de efeitos adversos, ou por conta da facilidade dos processos sintéticos (LEUNG, LIN, ZHONG, MA, 2015). Um desses metais que podem ser utilizados com finalidade terapêutica é o cobalto, que em sua forma Co^{3+} é um ácido duro e interage, segundo a teoria de Pearson, com outras espécies básicas duras, como o caso de átomos dos ligantes carboxilatos derivados de AINEs (RAYNER-CANHAM, OVERTON, 2014, p.554-555; ALESSIO, 2011, p.344).

Se utilizarmos os critérios de liberação controlada dos ligantes nos eixos axiais, ter um sistema que se reduza em meio biológico e libere seus ligantes nessas posições, podemos considerar o Co(III) . A redução desse centro metálico para a formação de um complexo mais lábil, pode ser a chave desse tipo de dispositivo, sendo mediada por uma biorredução com presença de meio ácido, como o ácido ascórbico, ou por hipóxia, ou seja, sem a presença de oxigênio (HEFFERN et.al.,2013; HALL, FAILES, YAMAMOTO, HAMBLEY, 2007). Essa liberação controlada se apresenta como opção possível para os complexos sintetizados neste trabalho, uma vez que os AINES utilizados são carboxilados e por isso doadores σ que podem ser liberados mediante a redução do centro metálico de Co(III) (MIESSLER, FISCHER, TARR, 2014, p.380). Como modelo inicial, os sistemas serão sintetizados por ligantes fen, na tentativa de estabilizar o NOX entre -0,4 a - 0,5 V que são observados em meio biológico.

1.7 Modelagem e elucidação dos complexos

Os compostos químicos possuem diferentes estruturas tridimensionais, portanto caracterizando distintos orbitais moleculares, que por sua vez irão proporcionar

específicas transições eletrônicas e vibracionais. Desta forma, o auxílio da modelagem molecular pode ser muito bem vinda como emprego de evidenciação entre dados teóricos e experimentais espectroscópicos, em se tratando, principalmente, de sistemas de baixa cristalinidade.

Na presente proposta abordaremos o emprego da modelagem molecular utilizando o método da Teoria do Funcional de Densidade (DFT – Density Functional Theory), adotando um conjunto de funções de base de Pople, tudo sob consideração do modelo de solvatação implícita IEFPCM (solução etanólica). O detalhamento matemático será demonstrado no tópico de metodologia a seguir.

2.OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Este presente trabalho tem como objetivo principal sintetizar, caracterizar e modelar compostos de coordenação que envolvem os AINEs carbonilados AAS, Ibuprofeno, Naproxeno e Cetoprofeno como ligantes de complexos de Co^{3+} e 1,10-fenantrolina

2.2. Objetivos específicos

Sintetizar o complexo precursor, envolvendo Co^{3+} e 1,10-fenantrolina e cloreto como co-ligantes;

Sintetizar os complexos de Co^{3+} contendo AAS, Ibuprofeno, Naproxeno e Cetoprofeno a partir do complexo precursor (Prec01);

Caracterizar os complexos sintetizados utilizando espectroscopia vibracional no Infravermelho e espectroscopia de absorção no Ultravioleta-Visível;

Caracterizar o precursor (Prec01) utilizando Voltametria cíclica, a fim de compreender a faixa de oxirredução necessária para a redução do centro metálico;

Modelar os complexos sintetizados para compreender sua geometria molecular, a vibração das ligações, a análise da dureza e a termodinâmica reacional.

3. EXPERIMENTO

3.1. Síntese do diaquobisfenantrolinacobalto(III)

Para a síntese do $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ foram pesados 0,5107 g de Cloreto de Cobalto hexa-hidratado ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) em um béquer e solubilizados em etanol 96% v/v. Além disso, foram pesados 1,0102 g de 1,10-fenantrolina que também foi solubilizado em etanol 96% v/v e adicionado a solução de Cloreto de Cobalto contida no béquer. O sistema foi mantido aberto e deixado sob agitação por 1h em temperatura de 65°C, tendo sua coloração alterada de rosa para laranja. Após o tempo estipulado, foi adicionado, gota a gota, 3 mL de H_2O_2 30% m/m, em temperatura de 65 °C e agitação, até que cessar a liberação de bolhas de O_2 e sua coloração roxa escura não fosse mais alterada, o que levou cerca de 40 min.

3.2. Síntese do Complexo Precursor diclorobisfenantrolinacobalto(III) – Prec01

Após a formação de uma solução escura contendo $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$, foram adicionados, no mesmo béquer, 7,5 mL de HCl 37% p/p ($d = 1,19 \text{ g/mL}$) e deixado sob agitação de 40 min até que a solução adquirisse coloração verde. A solução foi aquecida para redução de volume e levada à estufa por 3 dias, com formação de pequenos cristais, com rendimento de 77%, que foram lavados com etanol P.A. e novamente resguardados no dessecador longe da luz.

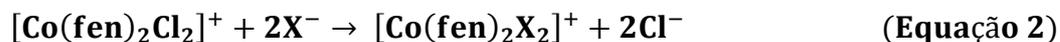
3.3. Extração dos ligantes utilizados

Os ligantes utilizados foram adquiridos em incipiente comercial de Ácido Acetilsalicílico, Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno que foram pesados e macerados com almofariz e pistilo. Os comprimidos macerados foram solubilizados em etanol 96% v/v e filtrados a quente para a remoção de amido. Após a filtração, os ligantes foram deixados na estufa para remoção do etanol. Para maior purificação, os ligantes foram ressublimados.

3.4. Síntese dos Complexos envolvendo carboxilatos

Os complexos envolvendo os ligantes carboxilatos foram sintetizados *in locus* na proporção de 0,2 mmol de cada ligante (X), previamente desprotonados com 4 gotas de solução etanólica de KOH 1 mol.L^{-1} (0,2 mmol), e adicionados em 0,1 mmol de Prec01. Os complexos foram gerados por 1 minuto de maceração. A rota de formação dos complexos a partir do Prec01 é esquematizada na equação 2 a seguir, onde a formação do complexo com

AAS⁻ tornou o visual da solução um tom de coloração verde mais escuro, enquanto para os demais ligantes, as soluções ficaram com coloração laranja.



Onde X = AAS, IBUP, CETO e NAPROX.

Após o 1 minuto de maceração, 1 gota da solução foi retirada para secagem em estufa, por 30 minutos aproximadamente e analisada por Espectroscopia no Infravermelho e 1 gota foi solubilizada em 3 mL de Etanol P.A. para análise por Espectroscopia no ultravioleta/Visível.

3.5. Instrumentação

3.5.1. Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FTIR)

Os compostos extraídos, purificados e sintetizados foram secos em estufa e levados para análise por espectroscopia vibracional no Infravermelho na região de 400 – 4000 cm⁻¹, por meio de Espectrofotômetro de absorção no Infravermelho, modelo IRAffinity-1 do fabricante Shimadzu.

3.5.2. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

Os complexos sintetizados durante o procedimento experimental foram solubilizados em etanol e levados, com auxílio de cubeta de vidro, para análise em Espectrofotômetro de absorção na região do Ultravioleta/Visível, modelo UV-2600 do fabricante Shimadzu.

3.5.3. Voltametria Cíclica do Prec01

O complexo diaquobisfenantrolinacobalto(III), ou Prec01, foi solubilizado para a obtenção de uma solução 1 mmol.L⁻¹ e levado para análise por meio de voltametria cíclica com o auxílio de um potenciostato da fabricante Metrohm, modelo Autolab PGSTAT302N. A cela voltamétrica utilizada foi composta de um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo de referencia de prata e um contraeletrodo de platina. A solução foi desaerada utilizando gás argônio e as medidas foram realizadas em 10 mV.s⁻¹; 25 mV.s⁻¹, 50 mV.s⁻¹, 75 mV.s⁻¹, 100 mV.s⁻¹, 150 mV.s⁻¹, 200 mV.s⁻¹, 250 mV.s⁻¹, 300 mV.s⁻¹ e 350 mV.s⁻¹ na faixa de -2 V a 2 V.

3.5.4. Detalhes Computacionais

3.5.4.1. Funções de Base

Foi utilizado o conjunto de funções de base do tipo GTO (Gaussian Type Orbitals) com formato escrito ditado pela equação 3 (JENSEN, 2017, P.189-190).

$$G_{n,l,m}(r, \theta, \phi) = N_n Y_l^m(\theta, \phi) r^{2n-2-l} \cdot e^{-\zeta r^2} \quad (\text{equação 3})$$

Sendo na equação os termos n , l e m os números quânticos principal, azimutal e magnético, respectivamente, a constante de normalização dada por N , a função esférica harmônica dada por $Y_l^m(\theta, \phi)$ e o ζ expoente responsável pelo alcance da centralização da função. Essas funções com o objetivo de otimizar o tempo computacional, podem ser contraídas e escritas no formato da equação 4 (LEVINE, 2014, P.442)

$$\psi_i = \sum_{j=1}^n c_j \varphi_j \quad (\text{equação 4})$$

Onde n é o número de funções utilizadas, as funções chamadas primitivas são dadas por φ_j e os coeficientes de expansão da função contraída definidos como c_j . A função de base utilizadas neste presente trabalho foi duplo-zeta de valência com polarização 6-31G(d) (JENSEN, 2017, P.200-201).

3.5.4.2. Método DFT

A partir da aplicação do Hamiltoniano \hat{h}_i^{KS} , na função de onda do estado fundamental pode ser descrito por um produto antisimetrizado de funções spin-orbitais, onde a parte espacial é uma autofunção do operador de 1 elétron como observado na equação 5 abaixo (KOCH, HOLTHAUSEN, 2001, P. 43).

$$\hat{h}_i^{\text{KS}} \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (\text{equação 5})$$

Da equação 4 temos que \hat{h}_i^{KS} pode ser escrito conforme a equação 6, onde o termo $v_{\text{xc}}(r)$, cuja fórmula de cálculo é observada na equação 7, pode ser adotado conforme o tipo de funcional utilizado nas considerações de ajustes computacionais. No nosso caso, foi utilizado o termo de troca relacionado ao funcional B3LYP (LEVINE, 2014, P.558; KOCH, HOLTHAUSEN, 2001, P.78-85).

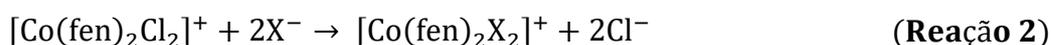
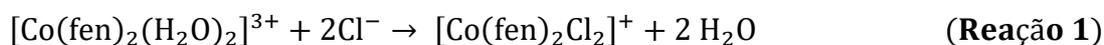
$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \int \frac{\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} d\tau + v_{\text{xc}}(r) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (\text{equação 6})$$

$$v(r) = - \sum_A^M \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \int \frac{\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} d\tau + v_{XC}(r) \quad (\text{equação 7})$$

Sendo ∇_i^2 a derivada segunda em relação ao espaço de cada elétron, Z_A carga nuclear, R_A, r_i, r_1 e r_2 os raios envolvidos considerando os prótons (A) e os elétrons (i, 1 e 2) e por fim, ρ designa a densidade eletrônica do sistema molecular.

3.5.4.3. Propriedades Investigadas

Visando explicitar as relações de estabilidade com relação as estruturas dos ligante, conforme a reação 1 e 2 a seguir, obtendo os valores absolutos de G e H via cálculos de frequências harmônicas vibracionais, após as otimizações de geometria.



Onde $\text{X}^- = \text{AAS}^-, \text{IBUP}^-, \text{CETO}^-$ e NAPROX^- . Para analisar o mais próximo conforme a realidade reacional, todas as análises foram realizadas em meio de solvente implícito IEFOCM, mantendo a constante dielétrica valor de 24,8520 e fator de cavidade de Van der Waals alfa 1,1Å. Todos os cálculos foram considerados utilizando a consideração do Co(III) como $d^6 - \text{SB}$, e portanto a multiplicidade de spin sempre foi 1.

Os valores de saldo energéticos foram dados via equação 8. E utilizando-se as equações 9 ditadas por Koopmans (ou Janak), foi possível também analisar a dureza química (η) dos ligantes, e relacioná-las com os parâmetros nefelauxéticos dos complexos obtidos (KOPPMANS, 1934; DUARTE, 2001).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{equação 8})$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} \approx \frac{1}{2} (I - A) \approx \frac{1}{2} (E_{\text{Lumo}} - E_{\text{Homo}}) \quad (\text{equação 9})$$

Onde ΔG , ΔH e ΔS são os saldos de entropia, entalpia e entropia do sistema, respectivamente, T a temperatura, E é a energia absoluta do sistema, N é o número de elétrons, I é a energia de ionização, A é a energia de afinidade eletrônica, E_{Lumo} é a energia do primeiro orbital não populado e E_{Homo} é a energia do último orbital ocupado.

Todos os cálculos foram executados nos computadores do grupo colaborador NEQC

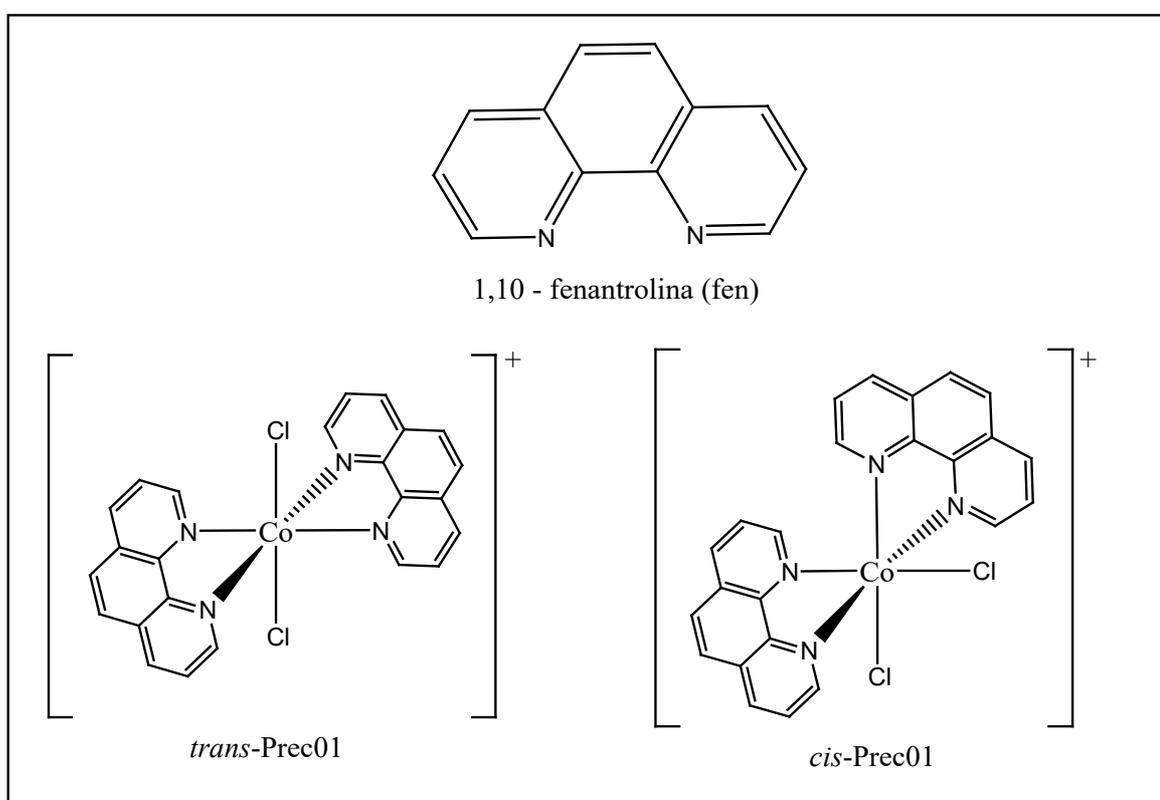
– Núcleo de Estudos em Química Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), utilizando o *software* Gaussian09, sob coordenação do Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise de Prec01

Com a proposição da rota sintética para obter Prec01, é possível perceber que as estruturas propostas são passivas de isomerização em 2 configurações distintas: *cis* e *trans*, conforme vai ilustrado na figura 3, onde para as análises computacionais foram adotadas ambas as configurações.

Figura 3. Estruturas da 1,10 – fenantrolina e dos isômeros possíveis para o Prec01

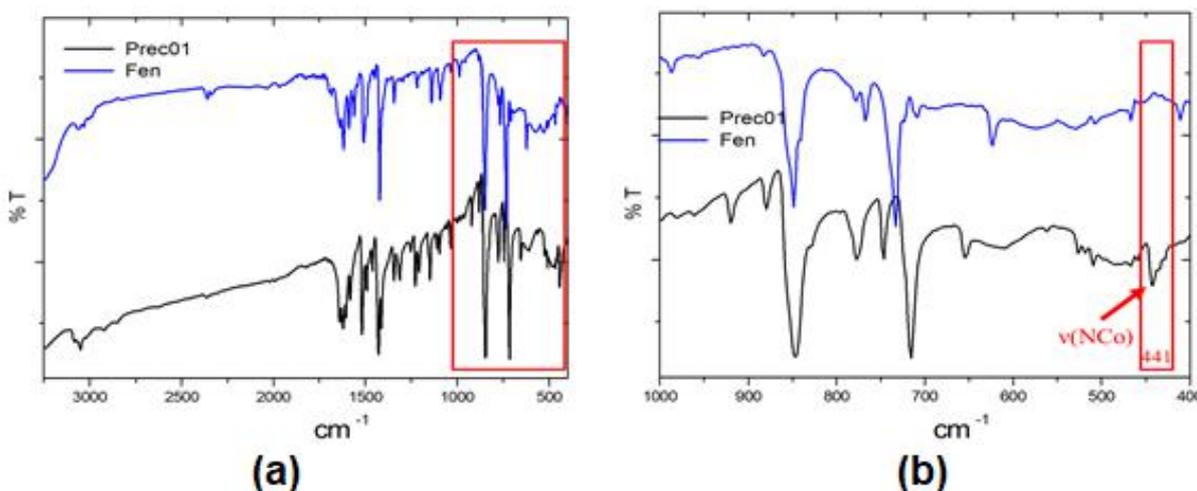


FONTE: AUTOR

Os espectros de IV obtidos do ligante fenantrolina, e do complexo Prec01 purificado, se encontram elucidados na figura 4. É notório observar o surgimento da banda de estiramento $\nu(\text{CoN})$ em 441 cm^{-1} em Prec01 e estando ausente no espectro de fenantrolina, sendo indicativo de coordenação metálica (GOSH, et. al, 2006). Comparando-se aos dados

teóricos experimentais, foi possível mapear toda faixa espectral obtida no experimento com apenas pequenos desvios.

Figura 4. (a) Espectro Experimental no Infravermelho para o Prec01 (preto) e fenantrolina (azul). (b) Apliação do espectro experimental no infravermelho para o Prec01 (preto) e fenantrolina (azul) na região de 400-1000 cm^{-1} .



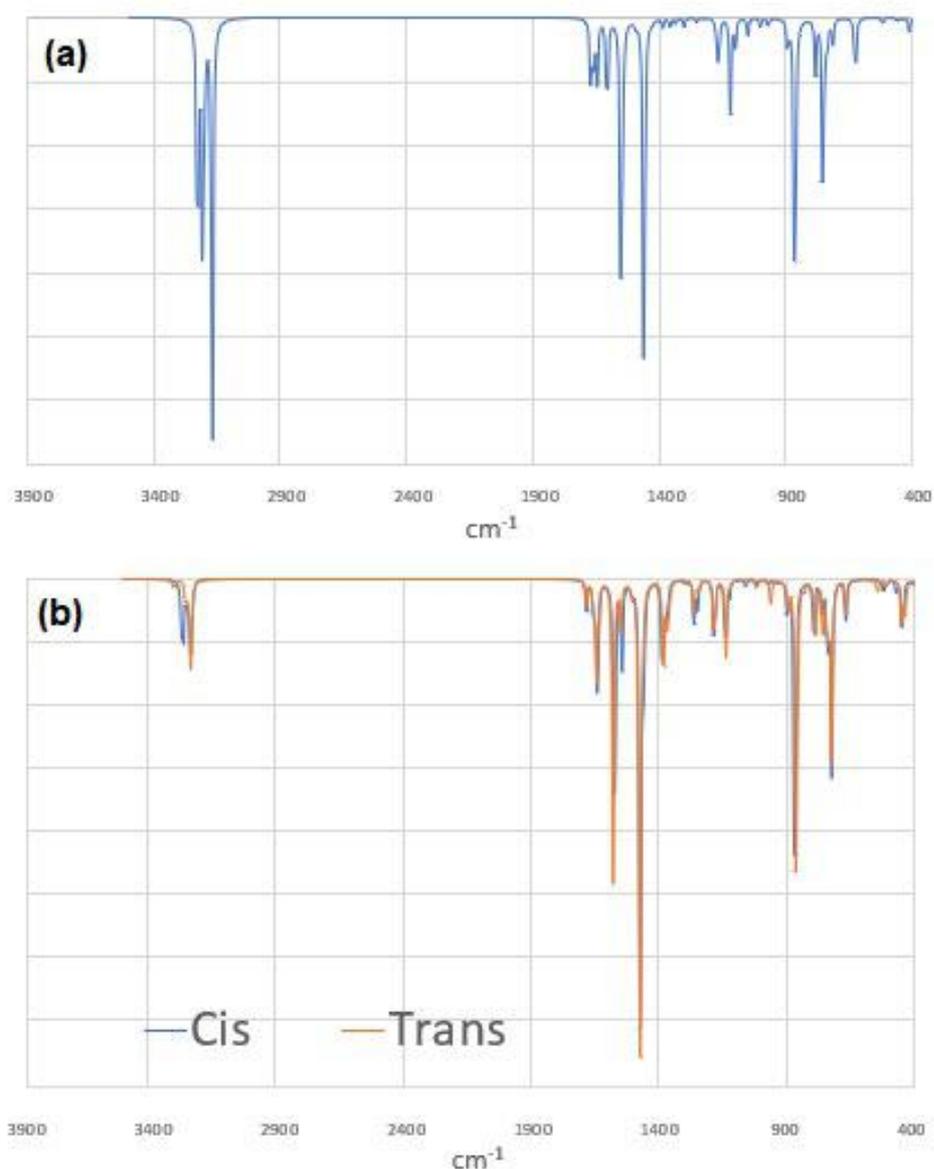
FONTE: AUTOR

Prec01 – Valores em cm^{-1} (v_{max} exp.) [v_{max} DFT]: 3082 [3257] e 3049 [3229] $v(\text{CH})$; 1622 [1639] e 1516 [1571] $v(\text{CC})$; 1429 [1470] $\omega(\text{CCH})$; 848 [865] e 715 [720] $\delta(\text{CCH})$; 441 [445] $v(\text{NCo})$.

Utilizando a visualização dos espectros teóricos obtidos, apresentados na figura 5, as bandas ativadas acima de 3000 cm^{-1} são referentes aos estiramentos $v(\text{CH})$. Em se tratando do complexo *trans*-Prec01, sua representação redutível será da seguinte forma: $\Gamma(\text{D}_2) = 36\text{A} + 33\text{B}_1 + 33\text{B}_2 + 33\text{B}_3$, garantindo que nesta região supracitada evidenciamos uma banda. Contudo, caso haja uma mistura reacional ou um complexo estando na configuração *cis* teremos $\Gamma(\text{C}_2) = 69\text{A} + 66\text{B}$. Ao analisarmos a tabela de caracteres para cada grupo de ponto mencionado teremos para o complexo em *trans* 36 modos normais de vibração que somente são ativados por espectroscopia de espalhamento Raman e por isso, nessa região teremos menos manifestações de modos normais de vibração que facilmente percebemos na configuração *cis* resultando em 2 bandas. Como na análise experimental obtivemos um duplo sinal, teremos 2 hipóteses para a proposição de estruturas: ou o sistema complexou-se somente em *cis* ou teremos uma mistura reacional. Logo, modelando ambas as propostas

estruturais, tivemos energias livres de Gibbs para cada um dos complexos, sendo a diferença dessas energias entre os isômeros, no valor de aproximadamente $-15,13 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de trans para cis, ou seja, há somente um pequeno valor de diferenciação energética, o que nos aporta em estudar ambas as proposições estruturais.

Figura 5. Espectros teóricos na região de IV. (a) Espectro obtido para a 1,10 – fenantrolina. (b) Espectro obtido para os isômeros do Prec01.

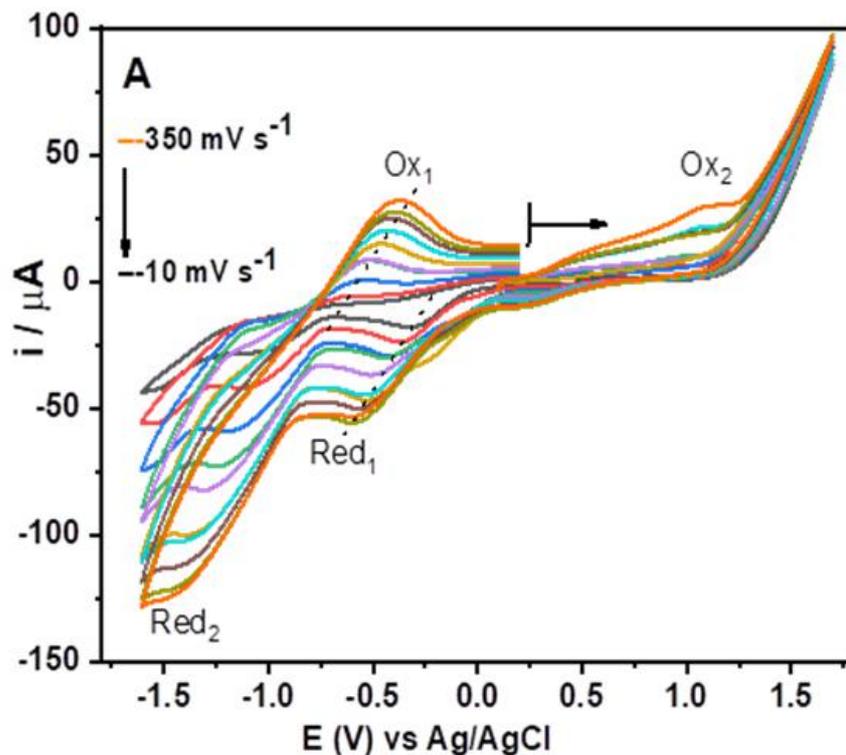


FONTE: AUTOR

O voltamograma obtido para o Prec01 pode ser visualizado na figura 6. Nele são observados 2 picos de oxidação e 2 de redução, onde os picos entre -1V e 0V são atribuídos

ao processo $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}$.

Figura 6. Voltamograma do Prec01 obtido a partir de varredura em voltametria cíclica



FONTE: AUTOR

Com valores dos potenciais de picos anódico (E_{pa}) e catódico (E_{pc}), além das velocidades de varredura, foi possível calcular o potencial de meia onda ($E_{1/2}$). Esses potenciais são transformados para o potencial do eletrodo padrão de hidrogênio (EPH) adicionando 0,2224 V aos valores (referente a referência Ag/AgCl) Esses dados obtidos e calculados estão presentes na tabela 1 apresentada abaixo (ROBERGUE, 2008, P. 67).

Tabela 1. Dados teóricos relativos aos potenciais de picos anódico, catódico e potencial de meia onda em Volts

Velocidade (mV.s ⁻¹)	Epa (Ag/AgCl)	Epc (Ag/AgCl)	Epa (EPH)	Epc (EPH)	E _{1/2}
10	-0,645	-0,325	-0,4226	-0,1026	-0,2626
25	-0,599	-0,379	-0,3766	-0,1566	-0,2666
50	-0,579	-0,418	-0,3566	-0,1956	-0,2761
75	-0,53	-0,425	-0,3076	-0,2026	-0,2551
100	-0,462	-0,513	-0,2396	-0,2906	-0,2651
150	-0,459	-0,519	-0,2366	-0,2966	-0,2666
200	-0,428	-0,521	-0,2056	-0,2986	-0,2521
250	-0,41	-0,569	-0,1876	-0,3466	-0,2671
300	-0,397	-0,593	-0,1746	-0,3706	-0,2726
350	-0,384	-0,577	-0,1616	-0,3546	-0,2581

FONTE: AUTOR

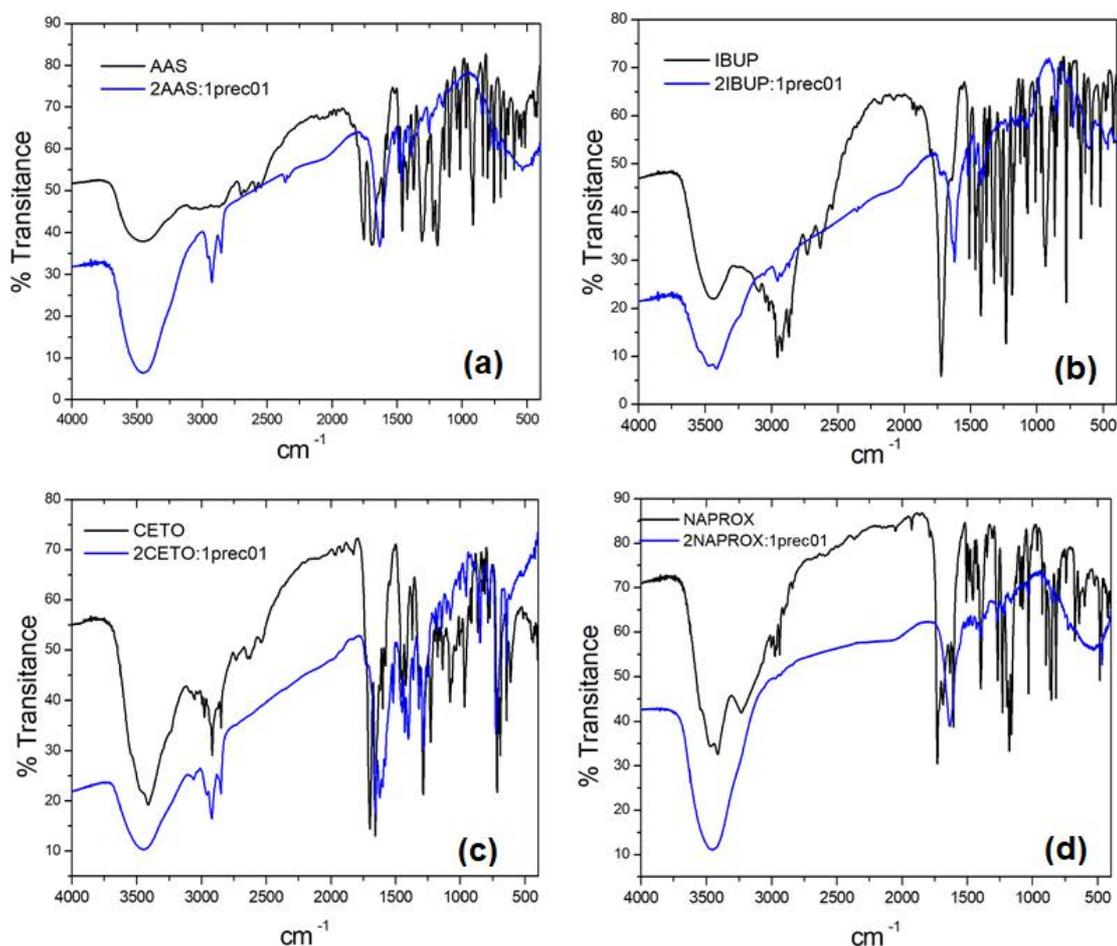
A análise da tabela 1 nos permite verificar que os valores do potencial de meia onda variam de -0,2521 V a -0,2726 V sendo indicativo de que na faixa indicada para o Co(III), o centro metálico pode sofrer biorredução se estiver no organismo humano, pois o valor de E_{1/2} apresentados foram valores entre -0,2 V e -0,4 V, em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio (SILVA, et. al., 2019; BATISTA, et. al.2018; OLIVEIRA, ALVES, 2002). A indicação de biorredução mostra a possibilidade de um mecanismo redox, para liberação de ligantes dos eixos axiais ao sofrer redução.

4.2. Caracterização dos complexos derivados dos ligantes carboxilatos

Os espectros de IV dos ligantes e de seus respectivos complexos são evidenciados na figura 7, onde pode ser observada mudança no perfil. Conforme demonstrado nos dados a seguir, utilizando teoria e experimento, foi possível mapear as bandas de estiramento $\nu(\text{CO})$,

na região de 1650-1750 cm^{-1} , para os ligantes e seus respectivos complexos sendo observada pouca diferença entre os dados.

Figura 7. Espectros obtidos experimentalmente através de espectroscopia no Infravermelho. (a) AAS e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{AAS})_2]^+$ (b) IBUP e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{IBUP})_2]^+$ (c) CETO e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{CETO})_2]^+$ (d) NAPROX e $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{NAPROX})_2]^+$.



FONTE: AUTOR

Valores em cm^{-1} : $\nu(\text{CO})_{\text{EXP}} - \text{Ligantes [Complexo Formado]}$: 1689 [1634] (AAS), 1722 [1635] (IBUP), 1697 [1622] (CETO), 1728 [1632] (NAPROX). $\nu(\text{CO})_{\text{TEO, DFT}} - \text{Ligantes [Complexo Formado]}$: 1767[1700] (AAS), 1756 [1714] (IBUP), 1783[1692] (CETO), 1779 [1695] (NAPROX).

Observando os espectros da figura 7, os ligantes utilizados foram analisados em sua forma ácida e mostraram um sinal largo entre 1730 – 1700 cm^{-1} . Esse sinal é referente ao estiramento $\nu(\text{CO})$ que pode aparecer em uma região de menor comprimento de onda quando

forma um dímero (PAVIA, et. al., 2010, P. 61; SILVESTEIN, WEBSTER, 2005, P. 95). Nos espectros dos complexos, surge as bandas referentes aos estiramentos de carbonila $\nu(\text{CO})$ na região de $1650 - 1550 \text{ cm}^{-1}$ (PAVIA, et. al., 2010, P. 77; SILVESTEIN, WEBSTER, 2005, P. 96; DEACON, PHILLIPS, 1980). Com isso, as observações espectrais mostraram variação do número de onda para os espectros dos ligantes e seus respectivos complexos, destacando essa variação em 55 cm^{-1} para o AAS, 87 cm^{-1} para o IBUP, 75 cm^{-1} para o CETO e 96 cm^{-1} para NAPROX, sugerindo a coordenação entre o grupo carboxilato e Co(III) , efeito característico como evidenciação de retroligações dadas pela coordenação de carbonilas. Nos espectros do AAS e CETO também podem ser observadas outras bandas de estiramento $\nu(\text{CO})$, por conta da carbonila na função éster do AAS, em 1689 cm^{-1} e a carbonila na função cetona de CETO, em 1655 cm^{-1} .

Para investigar o perfil termodinâmica reacional para a formação dos complexos formados, o cálculo das funções termodinâmicas ΔG e $T\Delta S$ foram obtidos por duas proporções estequiométricas possíveis, considerando a proporção 1:1 e 2:1, assim como suas respectivas configurações isoméricas *cis* e *trans* com os resultados inseridos na tabela 2.

Tabela 2. Dados teóricos, em kcal mol^{-1} , relativos aos complexos propostos.

	ΔG 2:1 trans	ΔG 2:1 cis	ΔG 1:1 cis	$T\Delta S$ 2:1 trans	$T\Delta S$ 2:1 cis	$T\Delta S$ 1:1 cis
$[\text{Co}(\text{fen})_2\text{Cl}_2]^+$	-43,19	-36,14		-5,74	-4,78	
$[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{AAS})_2]^+$	-31,25	-25,10	-10,99	8,01	8,48	-3,66
$[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{IBUP})_2]^+$	-36,87	-27,45	-15,37	8,51	9,79	-2,98
$[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{CETO})_2]^+$	-34,16	-25,59	-13,48	10,15	10,64	-2,82
$[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{NAPROX})_2]^+$	-35,28	-31,71	-14,95	8,32	8,77	-2,87

FONTE: AUTOR

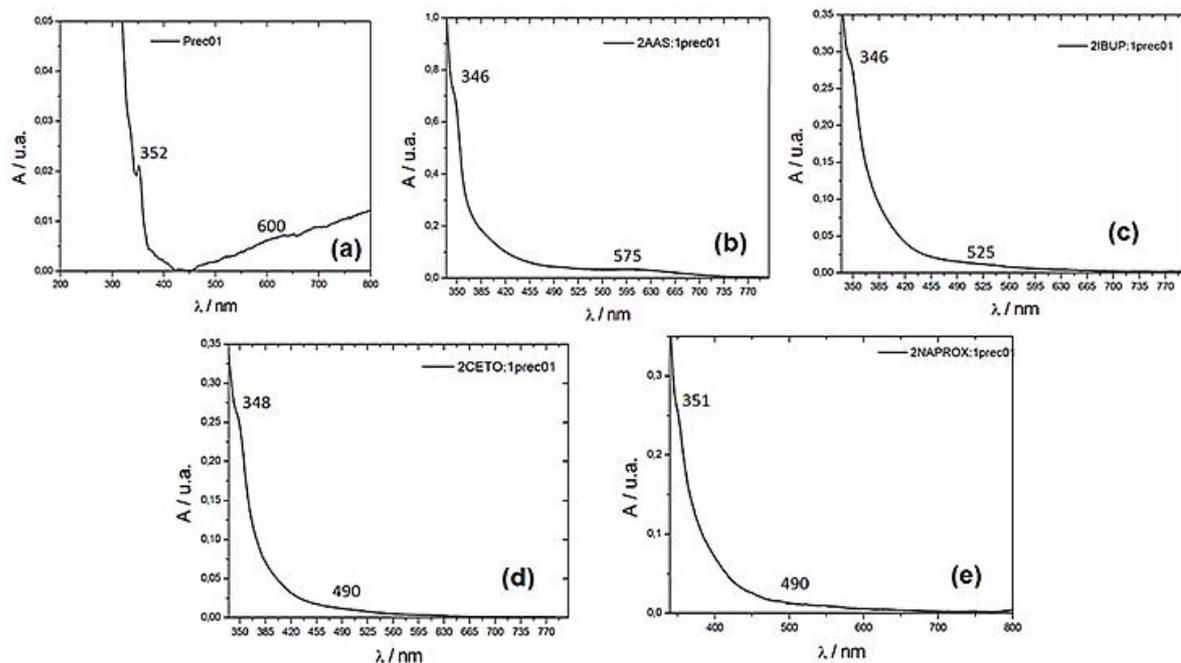
A partir dos dados apresentados, foi possível notar pelo saldo de energia livre de Gibbs, que a rota sintética proposta para os complexos adotados independente da configuração proposta, e o termo entrópico, demonstram desfavorecimento para a formação de

complexos em proporção 1:1. Em detrimento disso, para as proporções 2:1, isômero *trans* teve formação levemente mais favorecida em relação ao *cis*, pois apresentou menor valor da energia livre de Gibbs, e entropicamente, todos demonstraram-se favorecidos.

4.3. Análise de transições no UV-Vis

Conforme descrito na metodologia, foi realizada análise das transições eletrônicas permitidas dos complexos sintetizados utilizando espectroscopia no UV-Vis e gerando os espectros apresentados na figura 8, via experimento. Neles foram observadas 2 bandas de transição eletrônica indicando sistema d^6 coordenado em SB. Uma banda em região de menor comprimento de onda (346 – 358 nm) e outra em uma região de comprimento de onda um pouco maior (490 – 600 nm).

Figura 8. Espectros eletrônicos obtidos por análise via espectroscopia UV-Vis utilizando etanol 96%.



FONTE: AUTOR

A análise da figura 8, em conjunto ao diagrama de Tanabe-Sugano para o complexo de configuração d^6 , na região de spin baixo, possibilitaram determinar que as transições observadas na região 490 – 600 nm são transições ${}^1T_{1g} \leftarrow {}^1A_{1g}$, enquanto as transições observadas na região 346 – 358 nm são transições ${}^1T_{2g} \leftarrow {}^1A_{1g}$. Com essas atribuições foi possível calcular alguns parâmetros que foram expressos na tabela 3. Esses dados são

relativos ao parâmetro de Racah (B), o desdobramento do campo octaédrico (Δ_o), o parâmetro nefelauxético β e os valores teóricos de dureza química (η) para os ligantes desprotonados via equação 8 descrita anteriormente.

Tabela 3. Valores experimentais para o parâmetro de Racah B, desdobramento de campo octaédrico Δ_o , parâmetro nefelauxético β , e dureza química η_{teo} para os ligantes (considerando Co(III) – Spin Baixo).

Complexos Sintetizados	B (cm ⁻¹)	Δ_o (cm ⁻¹)	β^*	η (kcal.mol ⁻¹)
[Co(fen) ₂ Cl ₂] ⁺	860,557	18932,25	0,808	197,41
[Co(fen) ₂ (AAS) ₂] ⁺	839,104	22068,44	0,788	59,29
[Co(fen) ₂ (IBUP) ₂] ⁺	870,806	20899,33	0,818	60,39
[Co(fen) ₂ (CETO) ₂] ⁺	757,029	23210,10	0,711	39,29
[Co(fen) ₂ (NAPROX) ₂] ⁺	788,159	23093,07	0,740	48,75

* Cálculo utilizando $B(\text{Co}^{3+})_{\text{Livre}} = 1065 \text{ cm}^{-1}$ Fonte: SUTTON, 1968.

FONTE: AUTOR

Com os dados apresentados na tabela 3 foi possível confirmar o que é descrito na literatura, onde ligantes com valores mais baixos de β são considerados mais macios e têm capacidade de dispersar mais a densidade eletrônica tornando o caráter do complexo mais covalente (HOUSE, 2019, P.729). Pela tabela 3, podemos notar que AAS e IBUP são os ligantes mais duros e seus complexos, conseqüentemente, apresentaram maiores valores para o parâmetro nefelauxético, portanto, apresentam maior caráter iônico para esta série de carboxilatos analisados. Por outro lado, os ligantes CETO e NAPROX por serem menos duros (indicado pelos valores de η menores), apresentam complexos com valores de β menores, e por isso, para estes complexos, podemos inferir maior caráter covalente. Uma possível explicação para este fenômeno consta pela presença estrutural de 2 anéis aromáticos no ligante, e com isso, o sistema pode dispersar mais a densidade eletrônica ao longo da cadeia do ligante, e conseqüentemente do complexo, o que pôde reajustar o caráter covalente desses sistemas.

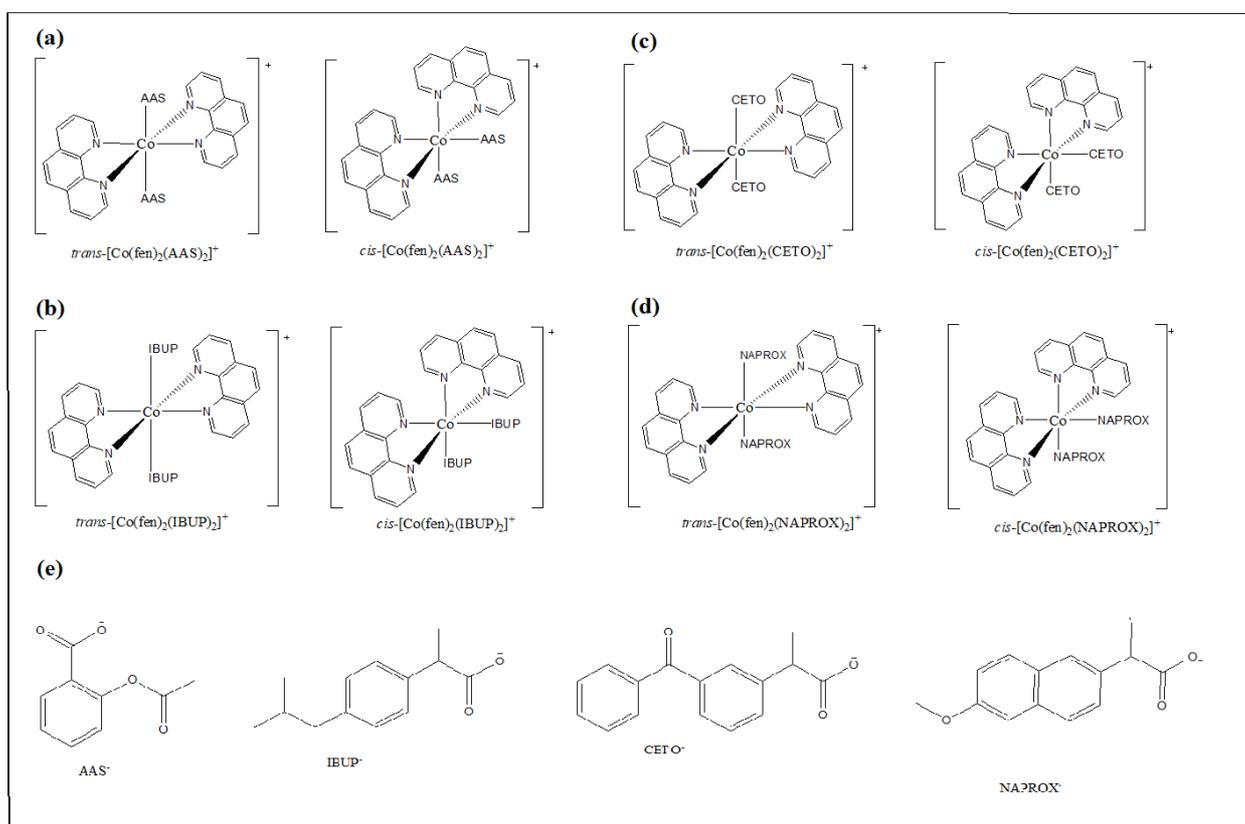
E, por fim, analisando os resultados de desdobramento de campo octaédrico Δ_o , é perceptível que os ligantes que proporcionam maior efeito de covalência, manifestada pelas análises de β e η reduzidos, irão proporcionar maiores desdobramentos de campo. Com isso, podemos propor uma aproximação de série nefelauxética para os sistemas aqui abordados, que aqui se demonstraram proporcionais:

$$\beta: \text{CETO} (0,711) < \text{NAPROX} (0,740) < \text{AAS} (0,788) < \text{IBUP} (0,818)$$

$$\Delta_o (\text{cm}^{-1}): \text{CETO} (23.210,10) > \text{NAPROX} (23.093,07) > \text{AAS} (22.068,44) > \text{IBUP} (20.899,33)$$

As estruturas dos compostos sintetizados, sejam elas *cis* e *trans* podem ser observadas na figura 9, onde também podem ser visto as estruturas dos ligantes desprotonados.

Figura 9. Estruturas propostas para os isômeros de forma simplificada para os complexos carboxilatos obtidos e os ligantes desprotonados. (a) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{AAS})_2]^+$ (b) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{IBUP})_2]^+$ (c) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{CETO})_2]^+$ (d) $[\text{Co}(\text{fen})_2(\text{NAPROX})_2]^+$ (e) Ligantes desprotonados



FONTE: AUTOR

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ligantes carboxilatos demonstrados neste trabalho foram extraídos através de incipientes medicamentosos comerciais possibilitando as análises desenvolvidas e sua complexação, em forma de carboxilato, para a formação de 4 complexos.

O complexo intitulado Prec01 foi sintetizado e comparado ao artigo desenvolvido por Abdel-Halim et.al., 2006, foi possível verificar que com o precursor sintetizado pode ser observado como mistura dos isômeros *cis* e *trans*, exibindo resultados semelhantes neste trabalho por meio de espectroscopia no IV e modelagem molecular.

Os complexos e os ligantes foram analisados por espectroscopia no IV de maneira que possibilitaram a evidência da formação dos complexos envolvendo a porção carboxilada a partir do deslocamento $\Delta\nu$ (superior a 50 cm^{-1}) da banda de estiramento $\nu(\text{CO})$, possibilitando mapear a banda, e sendo suportado pelos dados teóricos obtidos, mostrando que o nível de teoria escolhido descreve de maneira efetiva os sistemas sintetizados.

As análises realizadas por meio de espectroscopia no UV-Vis possibilitaram a compreensão das transições eletrônicas permitidas por spin para os complexos de Co(III) bem como a obtenção de parâmetros que possibilitaram a análise de desdobramento do campo octaédrico Δ_{O} , parâmetro B de Racah e a compreensão do efeito nefelauxético dos complexos obtidos, sendo possível compreender o efeito dos ligantes em relação à dispersão carga do íon metálico.

E, por fim, ao analisarmos os cálculos de modelagem molecular, a proporção 2:1 é mais favorecida comparada a 1:1 para ambas isoformas, tomando como análise os valores de saldos de Energias Livre de Gibbs e os termos entrópicos TΔS, sugerindo uma rota preferencial para a complexação.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Básica: Funções e Distribuição do Sistema Imunológico**. Tradução e publicação por Saunders. 4. ed. São Paulo: Elsevier, 2017, p. 86, 146-152.

ABDEL-HALIM, H. M., ABU-SURRAH, A. S., & BAKER, H. M. **Kinetics of the Oxidation of L-Cysteine by trans- and cis-Cobalt(III) and Iron(III) Complexes**. Zeitschrift Für Naturforschung B 2006, 61(11), p. 1346–1350.

ALESSIO, Enzo. **Bioinorganic Medicinal Chemistry**. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2011,

P.244.

ATKINS, Peter; OVERTON, Tina; ROURKE, Jonathan; WELLER, Mark; ARMSTRONG, Fraser; HAGERMAN, Michael. **Shriver e Atkins' Inorganic Chemistry**, 5 Ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2010, p.760.

BAILAR, J. C., & ROLLINSON, C. L. **Cis - and trans -Dichlorobis-(ethylenediamine)cobalt(III) Chloride and the Resolution of the cis Form**. Inorganic Syntheses, W.C. Fernelius (Ed.), 1946, p.222–225.

BARREIRO, Eliezer J. et al. **Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racionalde Fármacos em Química Medicinal**. Química Nova. 1997, v. 20, n. 3, pp. 300-310

BATISTA, Renata; PINHEIRO, Carlos; MIRANDA, Fabio; LANZMASTER, Mauricio. **An Esculetin-Cobalt(III) Archetype for Redox-Activated Drug Delivery Platforms with Hypoxic Selectivity**. European Journal of Inorganic Chemistry. 2018 (5), p.612-616.

BERG, Jeremy Mark; GATTO, Gregory Joseph; STRYER, Lubert; TYMOCZKO, John L. **Biochemistry**, 8 Ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2015, p.65, 223-225.

BRUNTON, Laurence; KNOLLMANN, Bjorn; DANDAN, Randa Hilal. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 13 Ed. United States: McGraw-Hill Education, 2017, p. 687, 689-691.

CANHAM, Geoff Rayner; OVERTON, Tina. **Descriptive Inorganic Chemistry**, 5 Ed. W.H. Freeman and Company: New York, 2013, p.587, 554-555.

CRICHTON, Robert. **Biological Inorganic Chemistry: An Introduction**. United Kingdom: Elsevier Science, 2008, P. 264, 268.

DA SILVA, A. F. M., DE MELLO, M. V. P., GÓMEZ, J. G., FERREIRA, G. B., & LANZMASTER, M. **Investigation of cobalt(III)-tetrachlorocatechol complexes as models for catechol-based anticancer prodrugs**. European Journal of Inorganic Chemistry. 2019, 13, p. 1784-1791

DEACON, G.B.; PHILLIPS, R.J. **Relationships Between The Carbon-Oxygen Stretching Frequencies Of Carboxylato Complexes And The Type Of Carboxylate Coordination**. Coordination Chemistry Reviews, 1980, 33, p. 227-250

DUARTE, Hélio Anderson. **Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas**, Quim. Nova, 2001, Vol. 24, No. 4, 501-508.

- ETIENNE, R. et al. **Aspectos Fisiopatológicos da Inflamação e o Planejamento de Fármacos: uma Visão Geral Atualizada.** Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (1), P. 167-191
- FILHO, G. B.; **Bogliolo Patologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Saúde Didático, 2016, p. 110 - 166.
- GHOSH, Smita, et.al. **Synthesis, characterization, X-ray structure and DNA photocleavage by cis-dichloro bis(diimine) Co(III) complexes.** Journal of Inorganic Biochemistry, 2006, 100, p. 331–343
- HALL, M.D.; FAILES, T.W.; YAMAMOTO, N., HAMBLEY, T. W. **Bioreductive activation and drug chaperoning in cobalt pharmaceuticals.** Dalton Trans. 2007 Sep 28;(36):3983-3990.
- HEFFERN, Marie C.; YAMAMOTO, Natsuho; HOLBROOK, Robert J.; ECKERMANN, Amanda L.; MEADE, Thomas J. **Cobalt derivatives as promising therapeutic agents.** Current Opinion in Chemical Biology, 2013, Vol.17, Issue 2, P. 189-196.
- HOUSE, James E. **Inorganic Chemistry.** Londres: Elsevier, 3 Ed, 2019, p. 724-725, 727-728, 729.
- HOUSECROFT, Catherine; SHARPE, Alan G. **Inorganic Chemistry,** 4ªEd, England: Pearson Education Limited, 2012, p.825
- HUHEEY, James.E; KEITER, Ellen A.; KEITER, Richard L. **Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity,** 4 Ed. United States: HarperCollins College Published, 1997, p. 444, 445.
- JENSEN, Frank. **Introduction to Computational Chemistry,** 3Ed. United Kingdom: Angewandte Chemie International Edition, 2017, P.189-190; 200-201.
- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica,** tradução da 13 Ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017, p. 619
- KOOPMANS, T. **Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms.** Physica, 1934, 1(1-6), 104–113.
- KOCH, Wolfram; HOLTHAUSEN, Max C. A. **Chemist's Guide to Density Functional Theory,** 2Ed. Germany: Neural Networks, 2001, P. 43, 78-85.
- KURUMBAIL, R.G.; STEVENS, A.M.; GIERSE, J. K.; et al. **Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents.** Nature, 1996, 384, 644–648.
- LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa.** Tradução da 5ª ed. inglesa. Editora Edgard Blücher Ltda. 1999, p. 398, 403.

- LEUNG, C.H., LIN, S. e MA, D.L. **Metal complexes as potential modulators of inflammatory and autoimmune responses**. Chem Sci. 2015; 6(2): 871–884.
- LEVINE, Ira N. **Quantum Chemistry**, 7Ed. United States: Pearson advanced chemistry series, 2014, P.442; 558.
- MIESSLER, Gary L.; FISCHER, Paul J.; TARR, Donald A. **Química inorgânica**, tradução Ana Julia Perrotti-Garcia; revisãotécnica Cid Pereira, André Luiz Bogado. 5 Ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014, p. 307, 380.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Tradução da 6. ed. Porto Alegre, 2014, p.76, 157, 192.
- OLIVEIRA, Renata B.; ALVES, Ricardo J. **Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos**. Química Nova. 2002, v. 25, n. 6a , pp. 976-984.
- OWEN, J. A.;PUNT, J.; STRANFORD, S. A. **Kuby Immunology**. NewYork: Freeman and Company, 2013. 7. ed, p.167-168
- PAULO, L. F. De et al. **Inflamação: História, tipos e causas**. Uningá Review, n.1, p.56-63, 2010. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/465/126>>. Acesso em: 5 out. 2021.
- PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução À Espectroscopia**. Tradução da 4 Ed. São Paulo: CENGAGE Learning, 2010, p. 61, 77
- PEARSON, Ralph G. **Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry**. Inorganic Chemistry, 1988, 27(4), p. 734–740.
- RIEDE, U.; WERNER, M.; **Color atlas of pathology: pathologic principles, associated diseases, sequela**. New York: Thieme, 2004, p. 202
- SCOTT, A.; KHAN, K. M.; COOK, J. L.; DURONIO, V. **What is “inflammation”? Are weready to move beyond celsus?** Br. J. Sports Med. 38, p. 248–249, 2004.
- SERHAN, C. N.; WARD, P. A.; GILROY, D. W.; Ayoub. **Fundamentals of Inflammation**. New York: Cambridge University Press, 2010. 1 ed, p. 153, 155.
- SIDHU, R.S.; LEE, J. Y.; YUAN, C.; SMITH, W. L. **Comparison of cyclooxygenase-1 crystal structures: cross-talk between monomers comprising cyclooxygenase-1 homodimers**. Biochemistry. 2010, 24; 49(33), p.7069-7079.

SILVESTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. New York: John Wiley E Sons, 6 Ed, 2005, p. 95, 96.

SUTTON, Derek. **Electronic spectra of transition metal complexes: An introductory text**. Journal of Chemical Education, 1970, 47 (2), A141.

VOET, Donald; VOET, Judith G.; PRATT, Charlotte W. **Fundamentals of Biochemistry - Life at the Molecular Level**. United States: John Wiley e Sons, 2016, p.374.

WALLACH, D.; KANG, T. B.; KOVALENKO, A. **Concepts of tissue injury and cell death in inflammation**: A historical perspective. Nature Reviews Immunology, 14, p. 51-59, 2014.

WEISSMANN, G. **Mediators of Inflammation**. New York: Springer, 1 Ed, 1974, p.163-167.