

## COMPLEXOS METÁLICOS DE FLAVONÓIDES: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTICANCERÍGENA

**Elaine Aparecida da Fonseca**

Bacharel em Química, graduado pela UNIFACP- Faculdade de Paulínia.

**Maria do Carmo Santos Guedes**

Doutora, Professor do Centro Universitario de Paulínia (UNIFACP)

### Resumo

Os flavonoides são polifenóis, presente em diversos produtos naturais da dieta humana, que apresentam propriedades antioxidante e biológica, além de formarem diferentes complexos, devido a sua capacidade de quelar metais. Os complexos metálicos de flavonoides podem ocasionar melhora em suas propriedades terapêuticas, alterando a solubilidade, lipofilicidade, biodisponibilidade e estabilidade em sistemas biológicos. Sendo assim, o presente estudo traz uma revisão sobre complexos metálicos com flavonoides e suas propriedades terapêuticas, relacionando sua estrutura com sua capacidade antioxidante e apresentando um estudo de caso de síntese e caracterização do complexo ferro (II)-quercetina que apresentou melhora em sua capacidade antioxidante comparada a quercetina livre.

Palavras-chave: Flavonóides, Complexos metálicos, Atividade Antioxidante, Atividade anticancerígena, Quercetina

### 1. INTRODUÇÃO

O marco inicial para a descoberta dos compostos flavonoides foi 1930, quando Albert Szent-Györgyi, fisiologista, isolou uma substância de laranjas, denominando-a vitamina P. Acreditava-se que se tratava de um novo membro da família das vitaminas. Mais tarde, concluiu-se que a molécula de estudo era a rutina, um flavonoide. A partir daí houve um grande interesse em isolar e estudar esses compostos e, desde então, já foram identificadas mais de 10.000 diferentes compostos flavonóides (KEJIK *et al.*, 2021).

Flavonóides são metabólitos secundários, exibindo diversas funções na planta. Tem sido repetidamente postulado que esses compostos podem ser benéficos na prevenção de inúmeras doenças, particularmente oncológicas, cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas (CIUMĂRNEAN *et al.*, 2020). Essa proteção parece advir das atividades biológicas dos flavonóides, principalmente a atividade antioxidante (SELVAKUMAR *et al.*, 2020). O potencial antioxidante de uma substância é dado pela sua capacidade de reduzir espécies radicalares que, em excesso no organismo vivo, causam estresse oxidativo, o qual tem sido associado ao desenvolvimento de doenças degenerativas, envelhecimento celular, oxidação de biomoléculas e surgimento de alguns tipos de câncer (CUNHA *et al.*, 2020).

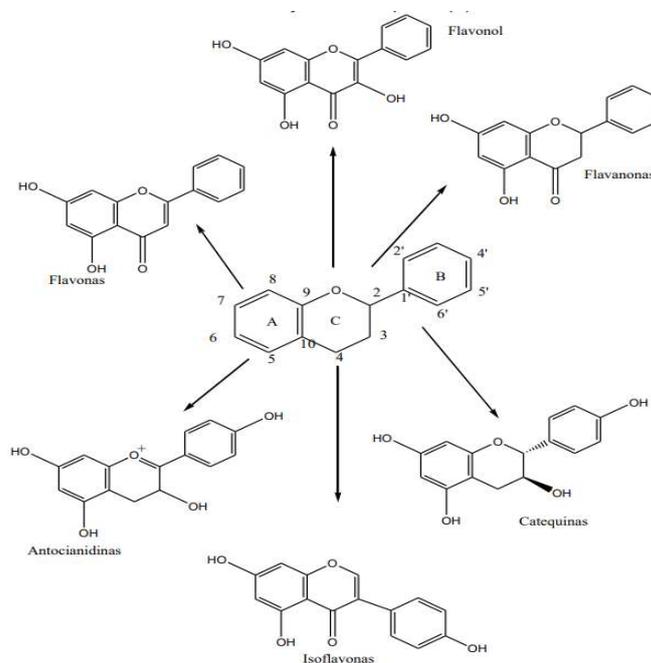
A atividade antioxidante dos flavonóides ocorre através de diferentes mecanismos, como: (1) remoção de radicais livres, responsáveis pela peroxidação lipídica; (2) coordenação com íons metálicos e (3) inibição de sistemas enzimáticos responsáveis pela geração de radicais (SANTOS *et al.*, 2020).

Flavonóides de diferentes classes têm sido estudados quanto à sua coordenação com íons metálicos, especialmente íons de ferro e cobre, que, quando livres, são considerados iniciadores na formação de espécies reativas de oxigênio, como evidenciado pela redução de peróxido de hidrogênio, resultando na geração de radicais hidroxilas ( $\text{HO}\cdot$ ), altamente reativos e danosos para o organismo. Outros metais têm sido avaliados quanto à possibilidade de coordenação com flavonóides para aplicação como metalofármacos. A coordenação do flavonóide a metais é muito interessante, uma vez que pode-se utilizar das propriedades redox e química atribuídas aos complexos para alcançar uma potencialização de sua capacidade antioxidante (LIU, 2019). A coordenação de compostos flavonóides com íons metálicos provoca um deslocamento do seu potencial dependendo da estabilidade das espécies envolvidas na reação de transferência de carga, ou seja, a atividade antioxidante dos flavonóides pode sofrer variações quando estes se encontram coordenados (KEJIK *et al.*, 2021).

No âmbito da Química de Coordenação, os elementos de transição têm um papel importante, ao participar como centros metálicos em complexos, acelerando a ação de fármacos. Deste modo, a interação dos flavonóides com os íons metálicos pode alterar seus efeitos biológicos e farmacológicos, potencializando as atividades já existentes, sendo estas muitas vezes superior às dos compostos originais (KEJIK et al., 2021). O objetivo do presente trabalho é estudar a síntese, a caracterização e as atividades antioxidante e anticancerígena de complexos metálicos de flavonóides.

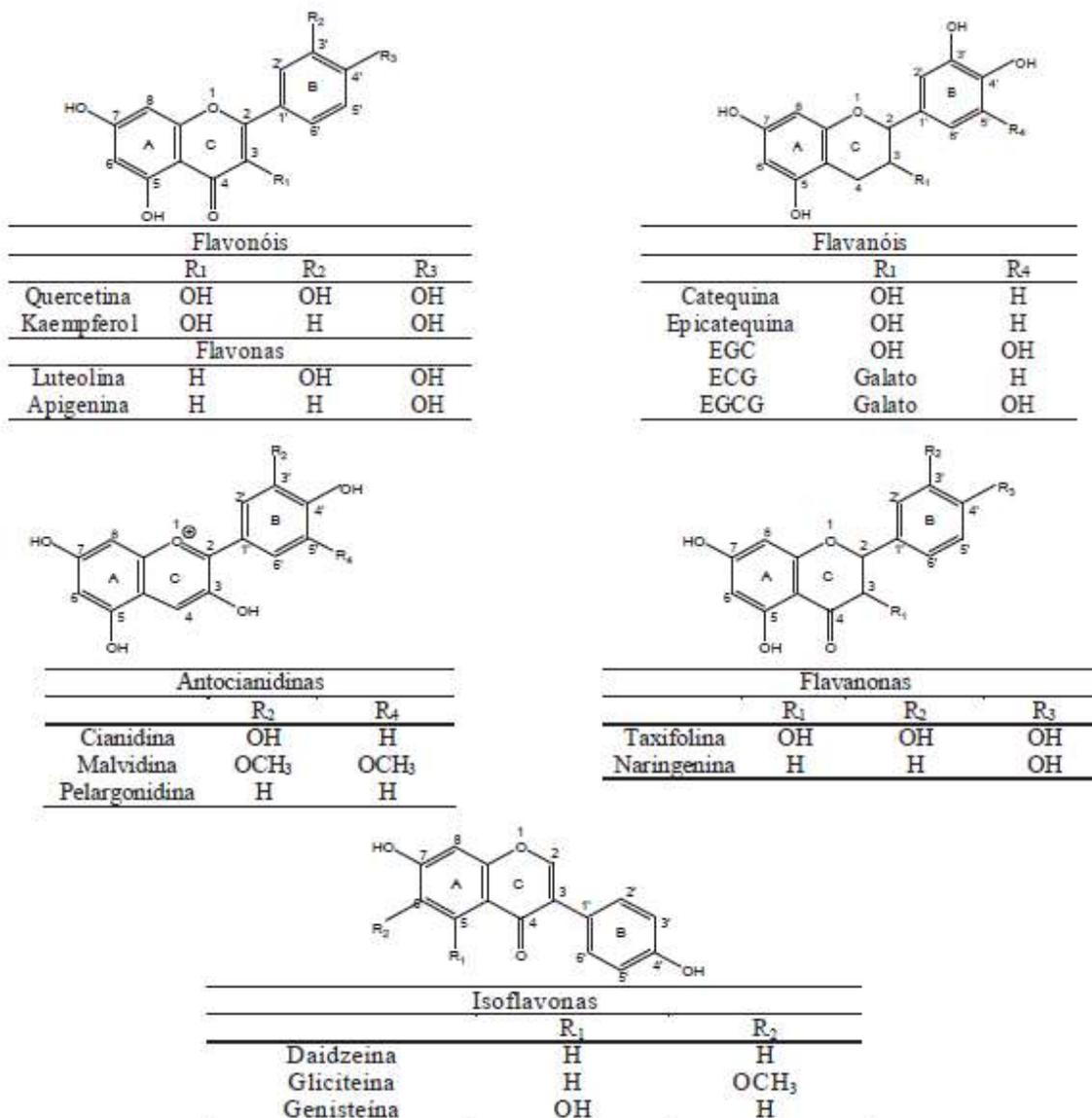
## 2. FLAVONOIDES

A estrutura química básica dessas substâncias, chamada *flavílium*, é composta por 15 carbonos que formam dois anéis aromáticos, anel A e B, e são interligados por uma estrutura heterocíclica, o pirano, denominado anel C, perfando um esqueleto carbônico C6-C3-C6. O anel A é condensado com o sexto carbono do anel C, possuindo, ainda, em seu segundo carbono um grupo fenila. As diferentes classes estão representadas na Figura 1.



**Figura 1** – Estrutura básica de um flavonóide e suas subclasses diferenciadas a partir do anel de pirano (anel C). (Adaptado de SILVA *et al.*, 2020).

As diferentes estruturas encontradas se dão por modificações químicas que ocorrem na estrutura básica dessas substâncias e geram classes de flavonoides. Essas alterações ocorrem por meio de hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, hidrogenação, malonilações e sulfatações (YUAN *et al.*, 2020). Exemplos de flavonoides das diferentes classes estão ilustrados na Figura 2.



**Figura 2** – Estruturas das classes dos flavonoides. (Adaptado de HUBER *et al.*, 2008).

A maioria dos flavonoides são encontrados em sua forma glicosilada, possuindo uma molécula de açúcar ligada ao grupo hidroxila no carbono 3 ou 7,

porém diferentes monossacarídeos podem ligar-se aos diferentes grupos hidroxilas dispersos por toda a molécula estrutural básica. Os açúcares mais frequentes são D-glicose e L-ramnose (BLESSO, 2019).

## 2.1. PROPRIEDADE ANTIOXIDANTE DE FLAVONOIDE

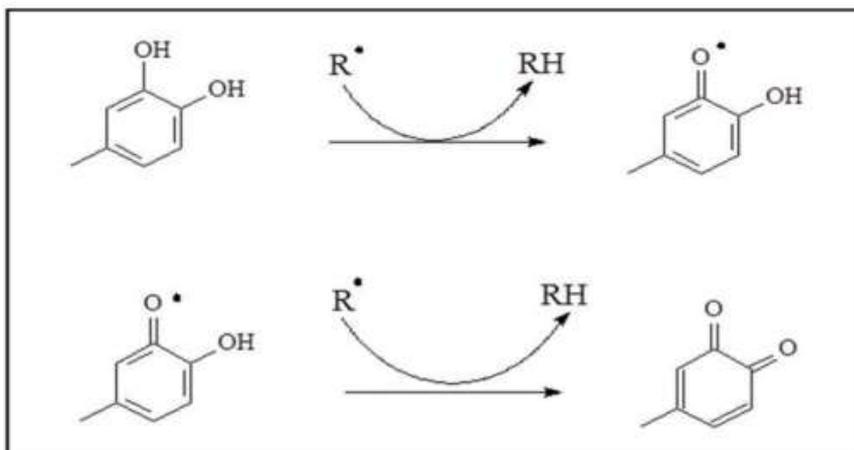
O consumo de compostos polifenólicos acarreta diversos benefícios a saúde humana apresentando atividades fisiológicas como ação antialérgica, anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetores, entre outros (CHERRAK *et al.*, 2016).

Estudos apontam os flavonoides exercendo efeitos anticancerígenos e em tratamentos para doenças cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas, doenças relacionadas ao estresse oxidativo (SELVAKUMAR *et al.*, 2020)

O estresse oxidativo pode levar a danos celulares, prejudicar o sistema de reparo do DNA e disfunção mitocondrial, gerando aceleração no processo de envelhecimento e desenvolvimento de distúrbios neurais. É gerado através da produção desregulada de ROS, moléculas reativas que contem ao menos um elétron desemparelhado em sua camada mais externa. Sendo assim, os benefícios desses compostos encontram-se em seu forte potencial antioxidante devido à presença de grupos hidroxilas fenólicos em sua estrutura básica, que facilmente são oxidados (LI *et al.*, 2020).

Os flavonoides apresentam função essencial no processo contra danos oxidativos, devido à sua capacidade de sequestrar radicais livres, em especial os radicais hidroxilas e superóxido (BAKHTIARI *et al.*, 2017). A propriedade oxidante ocorre em razão de sua capacidade de sequestro de radicais, atividade redutora de metais e quelação de metais, que decorrem da estrutura química básica dessas moléculas, C6-C3-C6. Nesse caso, o número e posições dos grupos hidroxilas presentes na molécula interferem em sua capacidade oxidante. Alguns flavonoides possuem em sua estrutura o grupo catecol (3'-OH e 4'-OH), em que ocorre a clivagem homolítica dando-se a redução de alguns radicais por transferência de prótons. Entretanto, determinados flavonoides que não

possuem o grupo catecol, mesmo sendo uma condição importante para a atividade oxidante, ainda assim apresentam bom desempenho em eliminação de radicais, o que se deve a capacidade de transferir átomos de hidrogênio ou transferir elétrons (SAMSONOWICZ *et al.*, 2017) O mecanismo para a remoção de radicais livres com o grupo catecol segue esquematizado na Figura 3.



**Figura 3** – Mecanismo para a remoção de radicais livres por flavonoides. (Adaptado de ROCHA *et al.*, 2019).

A atividade biológica dos flavonóides é dependente da estrutura química, sendo que as formas agliconas (mais lipofílicas) possuem maior potencial antioxidante quando comparadas às formas glicosiladas (mais hidrofílicas), enquanto flavonóides contendo grupos di-OH nas posições 3' e 4', uma dupla ligação em C2-C3, e um grupo carbonila (C=O) na posição C4, exibem significativa atividade anticancerígena (VAZHAPPILLY *et al.*, 2021). Portanto, a presença de grupos doadores de elétrons nas posições orto e para do sítio envolvido na doação do átomo de hidrogênio, aumenta a atividade antioxidante do flavonóide através de um efeito indutivo (ZHENGCAO *et al.*, 2021).

A propriedade antioxidante deve-se, ainda, à forte capacidade dos flavonoides em quelar íons de metais de transição, que ocorre nos grupos hidroxila ou em suas carbonilas, quando presente, formando complexos estáveis. Como exemplo, a quercetina é um flavonol amplamente estudado devido à sua capacidade de quelar numerosos íons metálicos, como Al(III),

Co(II), Cr(III), Cu(II), Fe(II), Fe(III), Mo(VI), Pb( II), Tb(III) e Zn(II) (PASBAN *et al.*, 2014).

Os íons Fe(II) e Cu(I) são conhecidos por induzir o estresse oxidativo em sistemas biológicos atuando como catalisadores na síntese de radicais livres, em reações denominadas reações de Fenton. No organismo, os metais de transição mais importantes para a ocorrência dessa reação são Cu(I) e Fe(II). Nesse sistema, a importância do ferro é mais pronunciada devido a sua maior biodisponibilidade, pois na maior parte do tempo ele se encontra complexado com proteínas de transporte (ex. transferrina), e armazenamento (ex. ferritina e hemosiderina). A coordenação dos flavonóides com íons metálicos, na maioria das vezes, resulta na formação de complexos insolúveis, portanto, indisponíveis para atuarem na reação de Fenton, e com atividade antioxidante superior à do respectivo flavonóide livre (MUCHA *et al.*, 2021). De fato, durante a reação de Fenton, radicais hidroxila são produzidos através do peróxido de hidrogênio na presença de um metal de baixo estado de oxidação (reações de Fenton, Equação 1):



A química de Fenton pode ocorrer em neurônios dopaminérgicos do tecido nervoso, no qual normalmente o catabolismo da dopamina produz alguma quantidade de peróxido de hidrogênio. A acumulação de radicais livres nestes neurônios pode ser reconhecida como o principal agente etiológico da doença de Parkinson. As combinações metal-quelato removem os metais e podem alterar seu potencial redox, tornando-os inativos (KUMAR *et al.*, 2012).

## 2.2. COMPLEXOS DE FLAVONOIDES COM METAIS

A baixa solubilidade e biodisponibilidade dos flavonoides é um fato limitante para estudos e desenvolvimento de novas drogas. A fim de melhorar suas propriedades, aproveitando sua capacidade quelante, os estudos experimentais de complexos metálicos com flavonoides vem sendo amplamente conduzidos. A interação do íon metálico com um flavonóide pode alterar a

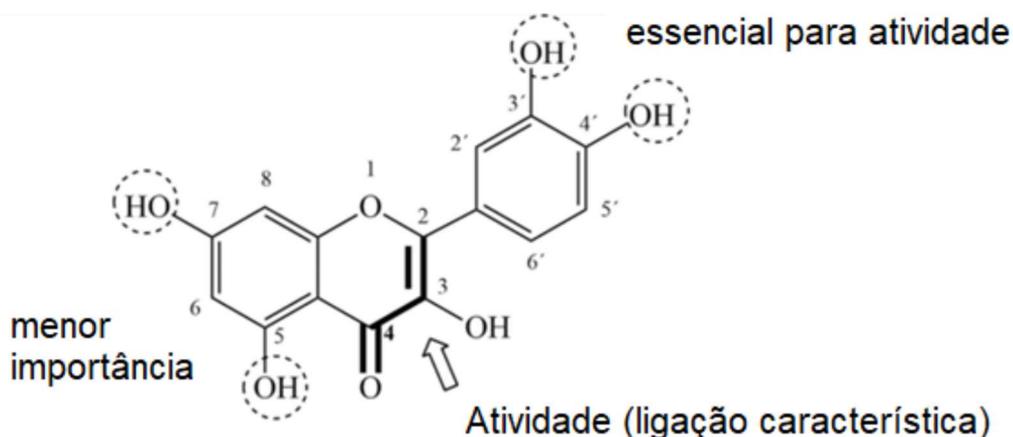
solubilidade, lipofilicidade e estabilidade em sistemas biológicos, aumentando assim sua biodisponibilidade, levando à melhora de suas propriedades terapêuticas (SAMSONOWICZ *et al.*, 2017).

Em estudos experimentais, como ensaios DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), os complexos metálicos com flavonoides apresentaram maior desempenho em sua atividade antioxidante comparado ao flavonoide não complexado. Isso se deve à reação com radicais livres facilitada pela alteração de fatores cinéticos e termodinâmicos da coordenação entre o metal e o ligante flavonoide. Os íons metálicos em complexos de flavonas podem agir como supressores de radical livre ou podem atuar como um catalisador de Fenton, enquanto a porção ligante flavona é a porção de ataque para o radical hidroxila e, portanto, a atividade antioxidante do complexo metálico é maior do que a flavona (KEJIK *et al.*, 2021).

O mecanismo de ação envolve o potencial redox do ligante, que é afetado pela presença do íon metálico, gerando desestabilização em sua estrutura, facilitando a oxidação do flavonoide, evidenciado no complexo Cu(II)-quercetina que apresenta menor potencial redox comparado a quercetina livre (RODRÍGUEZ-ARCE & SALDÍAS, 2021).

A melhora na atividade antioxidante, entretanto, não é uma regra, como exemplificado no complexo Fe(III)-luteolina, que exibe menor capacidade de remoção de radicais livres comparativamente à luteolina livre. Portanto, bons resultados na atividade antioxidante dependem do íon metálico central, do flavonoide ligante e da razão molar entre eles (YANG *et al.*, 2014).

Por sua estrutura, essas substâncias são excelentes ligantes para complexos metálicos. Existem três locais de coordenação potenciais: (1) entre os grupos 3-OH e 4-CO ligação dupla no anel C, (2) entre o 5-OH (no anel A) e 4-C ligação dupla CO grupos (no anel C), e (3) entre os grupos 3'-OH e 4'-OH no anel B (Figura 4) (SAMSONOWICZ *et al.*, 2017; RODRÍGUEZ-ARCE & SALDÍAS, 2021).



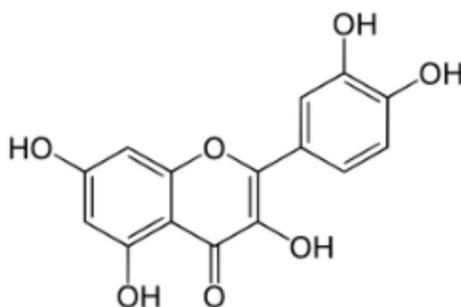
**Figura 4-** Características estruturais responsáveis pela atividade antioxidante. (Adaptado de RODRÍGUEZ-ARCE & SALDÍAS., 2021).

Os flavonoides agem como ácidos fracos que sofrem desprotonação, favorecendo sua capacidade de coordenação com íons metálicos. No processo de complexação, a interação com o metal ocorre primeiramente nos grupos 3-OH e 4-CO=, devido a maior acidez do grupo 3-OH. Posteriormente, em moléculas que contêm os grupos 3'-OH e 4'-OH, o catecol torna-se o segundo sítio da ligação. Entretanto, o grupo 5-OH não é participativo na reação considerando sua menor acidez e pelo impedimento estérico ocasionado pela primeira complexação. Ainda, a deslocalização do elétron do oxigênio no grupo 3-OH é maior em relação ao grupo 5-OH, facilitando a capacidade de quelação. Os grupos 5-OH e 7-OH, presentes no anel A, são menos importantes em relação ao catecol, encontrado no anel B, sendo mais facilmente oxidados (KASPRZAK et al., 2015). Sendo assim, a principal condição para uma alta atividade oxidante é o sítio de interação entre a estrutura do flavonoide e o íon metálico, sendo importante que haja em sua natureza os grupos 3'-OH e 4'-OH e que, de preferência, a coordenação com o metal aconteça nos grupos 4-C=O, 5-OH e/ou 3-OH (RODRÍGUEZ-ARCE et al., 2021). Por exemplo, ferro(III) e cobre(II) podem ser quelados por primuletina (JABEEN et al., 2017), crisina e apigenina (SPOERLEIN et al., 2013), envolvendo locais de coordenação 4-O/5-O.

O cobre é um elemento essencial envolvido em muitas reações redox em sistemas vivos, no entanto, íons de cobre livres causam danos a várias biomoléculas através da geração excessiva de espécies reativas de oxigênio. Em estudo conduzido por Riha *et al.*, examinaram vinte e seis flavonoides de várias subclasses, *in vitro*, quanto às suas interações com ambos os estados de oxidação de cobre em quatro condições fisiologicamente relevantes de pH (4,5, 5,5, 6,8 e 7,5), empregando análise espectrofotométrica, e comparadas com o quelante clinicamente empregado trientina. Em condições neutras, a maioria dos flavonoides foi capaz de quelar íons cúpricos; em condições mais extremas, apenas flavonas e flavonóis foram capazes de quelar tanto íons cúprico e cuproso. Aparentemente, a ligação dupla 2,3 foi essencial para a quelação estável do cobre. Os locais de quelação de cobre mais eficientes foram o grupo 3-hidroxi-4-ceto nos flavonols e o grupo 5,6,7-trihidroxil em flavonas. Por outro lado, o grupo 3,4-dihidroxil foi associado apenas à uma atividade fraca. 3-Hidroxi-flavona, kaempferol e baicaleína foram ainda mais potentes do que a trientina em meio ácido; nenhum dos flavonoides testados foi capaz de superá-la em pH fisiológico ou em condições ligeiramente ácidas. Em conclusão, flavonoides que possuíam características estruturais apropriadas eram eficientes quelantes de cobre e alguns deles eram ainda mais potentes do que trientina em condições ácidas (RIHA *et al.*, 2014).

### 2.3. COMPLEXOS METÁLICOS COM QUERCETINA

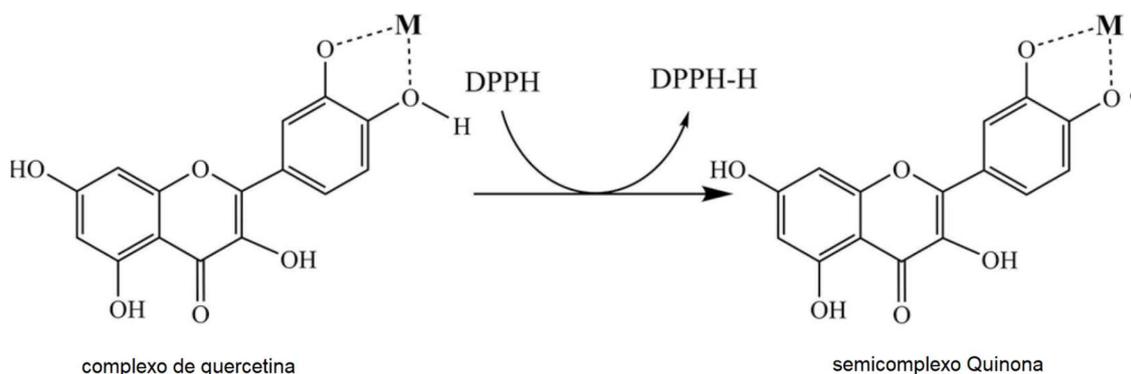
Quercetina ([Figura 5](#)) é um flavonol, abundantemente presente na natureza. Estudos atuais têm demonstrado que a quercetina previne várias doenças, como osteoporose, algumas formas de câncer, tumores e doenças pulmonares e cardiovasculares. Os efeitos antioxidantes da quercetina desempenham um papel significativo na prevenção e tratamento dessas doenças. Devido à baixa solubilidade da água e baixa biodisponibilidade (5,3%) da quercetina, diversos estudos têm sido realizados para modificar sua estrutura para aumentar sua solubilidade e biodisponibilidade hídrica, e assim melhorar sua atividade antioxidante (XU *et al.*, 2019).



**Figura 5**-Estrutura química da quercetina.

A combinação da quercetina com outros sítios ativos causa um efeito sinérgico baseado nas propriedades dos grupos ativos e do flavonoide. Portanto, os complexos da quercetina com íons metálicos melhora sua redutibilidade, fazendo com que o novo composto seja mais facilmente oxidado por radicais livres comparado a quercetina livre. Boa parte desses complexos metálicos possuem aplicações na área medicinal, podendo-se citar a combinação da quercetina com vanádio, capaz de tratar câncer de mama, pele sistema digestivo , próstata, e certa malignidades hematológicas (KHAN *et al.*, 2021).

Além disso, estudos com ensaios DPPH demonstram que os complexos da quercetina com íons metálicos, como o cobre, magnésio, rutênio, cálcio, entre outros, apresentam maior atividade antioxidante comparado a quercetina livre, com a reação entre o complexo e o radical DPPH ocorrendo via um intermediário radical denominado de complexo semiquinona (Figura 6).



**Figura 6:** Reação de oxidação complexa metal-quercetina por um radical DPPH através de um intermediário radical semiquinona. (Adaptado de RODRIGUEZ-ARCE & SALDÍAS, 2021).

Estudos apontam que o complexo vanádio-quercetina enfraquece o câncer mamário pela regulação das vias p53 (proteína que atua como supressora de tumores) e Akt/mTOR (via de sinalização intracelular importante na regulação do ciclo celular, diretamente relacionado ao câncer) e aumento da proliferação celular juntamente com o aumento de eventos de apoptose (morte celular programada) (XU *et al.*, 2019).

O complexo rutênio-quercetina induz apoptose em células cancerígenas de cólon através de uma via mediada por p53 e promove a atividade antiangiogênica inibindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os complexos de terra raras de quercetina sólida (III) apresentam forte inibição nas células tumorais em comparação com a quercetina pura. Estudos adicionais são necessários para explorar o potencial terapêutico e a aplicação de outros complexos de quercetina. No entanto, quando a quercetina é combinada com alguns íons metálicos, como chumbo, terbium, e estanho (II) sua supressão de radical livre e atividade antioxidante total são reduzidas (RAVICHANDRAN *et al.*, 2014).

Pesquisas com diversos metais apontam que os principais sítios envolvidos na complexação são o 4-C=O, as hidroxilas nas posições 3 e 5 e o catecol (PRIMIKYRI *et al.*, 2014). Entretanto, os sítios de complexação e estequiometria metal/quercetina podem variar dependendo das condições experimentais empregadas (KHATER *et al.*, 2019). Como exemplo, pode-se citar o complexo Fe(III)-quercetina, que quando sintetizado em solução ácida, a quelação ocorre nas hidroxilas 3'-OH e 4'-OH (RAZA *et al.*, 2016). Outros estudos evidenciaram que em condições ácidas a reação originou um complexo 1:2 metal/quercetina, ocorrendo a quelação nos sítios 3-OH e 4-C=O ou 4-C=O e 5-OH; em pH mais alto ocorreu a formação de complexo com estequiometria 1:1, com quelação nas hidroxilas do catecol (RODRÍGUEZ-ARCE & SALDÍAS, 2021).

### **3. INFLUÊNCIA DA COMPLEXAÇÃO FLAVONOIDE-METAL NA ATIVIDADE ANTICANCERÍGENA**

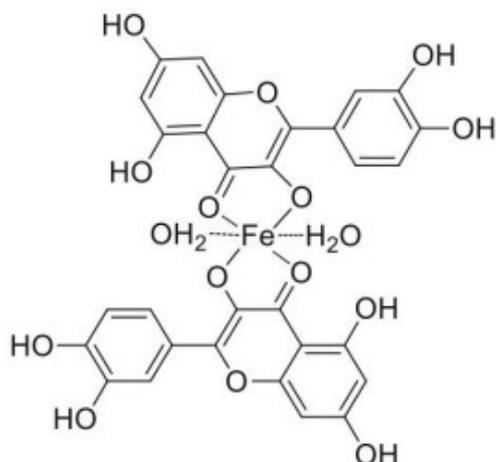
A formação de complexos flavonoide-metal afeta a atividade biológica dos flavonóides, a exemplo do que ocorre com a complexação de Rutênio [Ru(II)] , a qual tem se destacada em estudos de desenvolvimento de novos fármacos contra o câncer. Os efeitos anticancerígenos dos complexos foram comprovados em estudos *in vitro* no cervical humano, estômago, fígado, leucemia, cólon, hepatoma e carcinoma osteoblástico (tumor na coluna vertical). Estudos realizados avaliando a rutina mostraram que a coordenação com cobre aumenta a habilidade do flavonóide em sequestrar radicais livres em 2 a 30 vezes quando comparado com a rutina não complexada (MAIECKA *et al.*, 2021).

#### 4. ESTUDO DE CASO

O estudo de caso foi desenvolvido a partir do trabalho conduzido por Raza *et al.* (2016). O objetivo do trabalho foi sintetizar e caracterizar complexo de ferro (II) com quercetina.

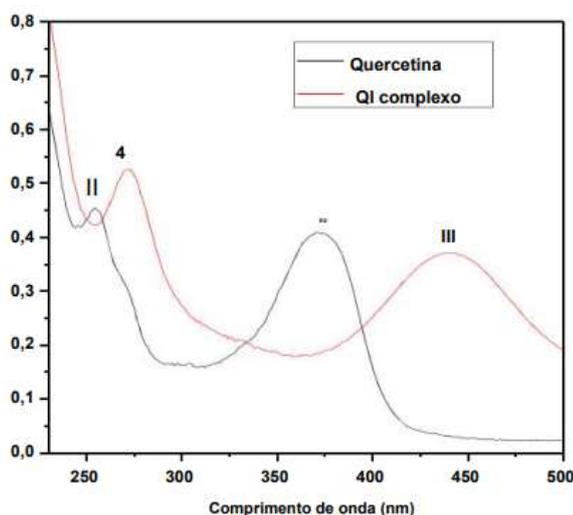
O complexo foi preparado empregando-se 0,12 g de quercetina dissolvida em 25 mL de metanol. Essa solução foi misturada com uma solução de 0,055 de FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O em 10 mL de metanol. A mistura foi mantida em agitação e refluxo durante 6 horas a 60°C e resfriada a temperatura ambiente. O processo originou um precipitado de cor marrom escuro que foi lavado com água e metanol para remoção das frações não reagidas e, em seguida, secado a vácuo.

A reação originou um precipitado estável em temperatura ambiente, com solubilidade em água-metanol, etanol, dimetilsulfóxido e insolúvel em água e tetracloreto de carbono. Após análises elementares, UV-Vis, Infravermelho, termogravimétrica, espectrometria de massas e ressonância magnética, os autores concluíram que a quercetina agiu com ligante bidentado, produzindo um complexo mononuclear em que o íon ferro (II) está ligado à duas moléculas de quercetina, produzindo um composto 1:2, de estrutura representada na Figura 7.



**Figura 7** – Proposta de estrutura do complexo ferro-quercetina. (Adaptado de REZA *et al.*, 2016).

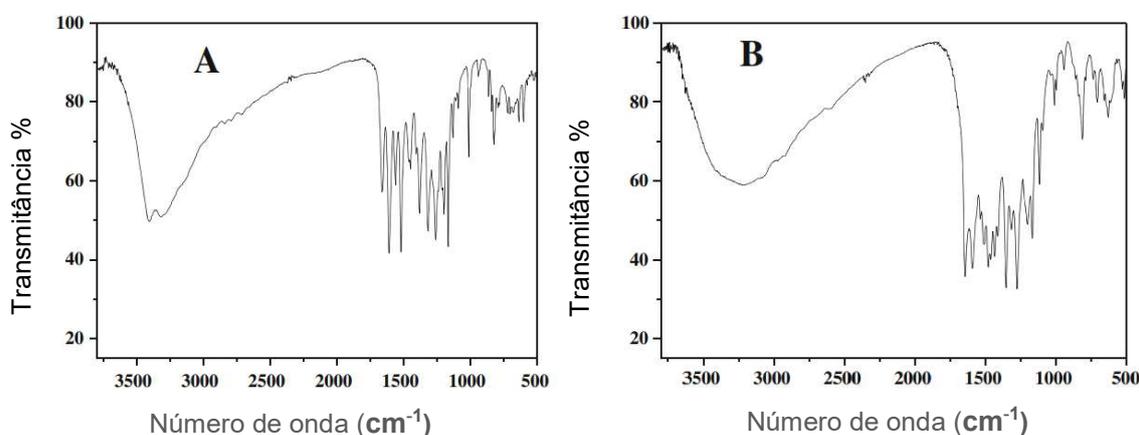
Nos estudos UV-Vis , observou-se que a quercetina livre apresenta duas principais bandas de absorção: em 256 nm, representando a absorção do anel A, e em 372 nm, referindo-se a absorção do anel B. O complexo sintetizado apresentou um deslocamento batocrômico comparado às bandas da quercetina livre, apresentando bandas de absorção na região de 273 nm e 438, conforme espectros ilustrados na Figura 8.



**Figura 8** - Espectros UV-Vis quercetina livre e complexo ferro-quercetina. (REZA *et al.*, 2016).

Sendo assim, pela diferença observada entre os espectros conclui-se que houve a formação de um complexo e, devido a pequena diferença entre as bandas II e IV , o surgimento da banda III sugere que a complexação ocorreu nos sítios 3-OH e 4-C=O da quercetina.

A análise de IR complementou o estudo de UV-Vis e permitiu o detalhamento dos sítios de complexação. A confirmação da interação se deu pelo deslocamento das bandas correspondentes às frequências C=C e C-O-C, que sugere um aumento na ordem de ligação. A diferença dos picos de estiramento C=O, encontrado em 1661  $\text{cm}^{-1}$  na quercetina livre e em 1646  $\text{cm}^{-1}$  no complexo comprova a ligação 4-C=O com o ferro e se reafirma com o surgimento da banda de estiramento Fe-O em 630  $\text{cm}^{-1}$  que não foi evidenciada no espectro da quercetina livre. Além disso, bandas largas para a frequência OH sugere a presença de molécula de água. Os espectros referentes à quercetina livre e ao complexo estão apresentados na Figura 9.



Composto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{O}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{H})$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	$\nu(\text{Fe}-\text{O})$
Quercetina	1661	1611	3406–3323	1319	1262	Ausente
-	1646	1594	3206	1356	1277	630

**Figura 9** – Espectros IR quercetina e complexo ferro quercetina. (Adaptado de REZA *et al.*, 2016).

Para investigar a existência da molécula de água no complexo, foi realizado estudo das propriedades térmicas e perfil de degradação dos compostos por termogravimétrica. A quercetina apresentou perda da umidade superficial em 107°C e perda progressiva de peso após 260°C conveniente da degradação da parte orgânica. O complexo ferro quercetina apresentou perda da umidade superficial em 67°C e perda de peso em 200°C em função da ausência de duas moléculas de água pertencentes ao complexo. O estudo também apontou a alta estabilidade térmica do complexo comparado à

quercetina. Enquanto a quercetina perdeu 50% de sua massa inicial em 410°C, o complexo teve seu peso reduzido à metade em 580°C.

A estequiometria do complexo foi dada pela análise de espectrometria de massa que utilizando o modo negativo obteve o pico em 301,10 m/z no espectro da quercetina, enquanto, no modo positivo, foi observado um pico em 658,24 m/z no espectro do complexo. Os resultados gerados sugeriram a formação de um complexo com estequiometria 2:1 em que estão aplicadas duas moléculas de quercetina para uma de ferro.

No estudo de ressonância magnética nuclear de prótons foi identificado o desaparecimento do próton do grupo 3-OH comparando os picos da quercetina livre com o complexo, indicando a falta do hidrogênio do grupo no composto de coordenação. Outros sinais de prótons do complexo foram levemente deslocados comparados com a quercetina, ocasionado pelo aumento na conjugação ao formar o composto de coordenação.

Para avaliação da atividade antioxidante, empregou-se o método de supressão do radical DPPH, em que é empregado a amostra, quercetina livre ou o complexo, em uma solução de DPPH em metanol. A análise é realizada no espectrofotômetro e a absorvância é medida a cada 5 minutos no comprimento de onda de 515 nm. O decaimento da absorvância com o passar do tempo indica a capacidade de eliminação do radical DPPH. Como controle, foi analisado um branco, somente com a solução de DPPH em metanol e a porcentagem de eliminação foram calculadas pela Equação 2:

$$\text{Atividade de eliminação (\%)} = 100 \times \frac{\text{Abs controle} - \text{abs amostra}}{\text{Abs controle}} \quad (2)$$

Os resultados obtidos foram dispostos em um gráfico (Figura 10) e indicam que tanto a quercetina livre quanto o complexo metálico podem eliminar o radical DPPH, com o complexo apresentando maior atividade antioxidante comparado à quercetina.

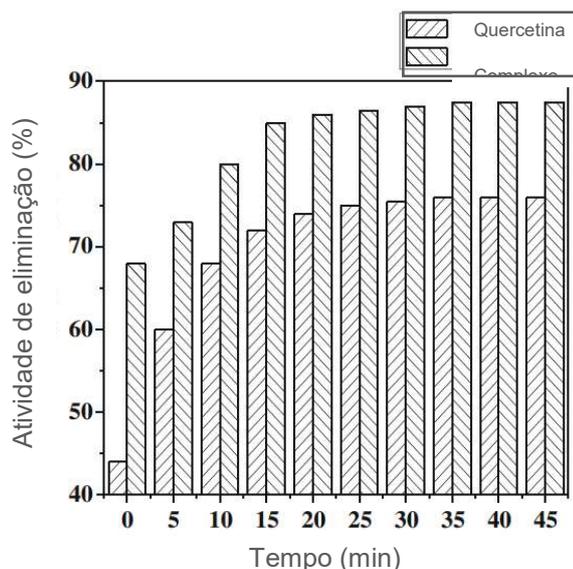


Figura 10 – Atividade de eliminação do radical DPPH (REZA *et al.*, 2016)

## 5. CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas neste trabalho de revisão, conclui-se que a estrutura química dos flavonoides, mais especialmente das flavonas e flavonóis, permite sua complexação com íons metálicos, melhorando sua biodisponibilidade e ação biológica. Por apresentarem em suas estruturas grupos hidroxilas, tanto no anel A quanto no anel B, são excelentes antioxidantes, capacidade que pode ser aumentada com a coordenação com metais por alterar fatores cinéticos e termodinâmicos. Estudos evidenciaram que a complexação com metais necessita de sítios específicos, sendo o 4-C=O, as hidroxilas nas posições 3 e 5 e o catecol os apontados pelo fenômeno.

Entre os flavonóis, há muitos estudos envolvendo a quercetina, potente antioxidante, em razão de sua estrutura possuir os principais sítios para um bom desempenho da atividade antioxidante, podendo, ainda, ser complexada facilmente com espécies que possuam orbitais livres que possam ser ocupados. O estudo caso escolhido, envolvendo a síntese e caracterização de complexo de coordenação formado entre o ferro e a quercetina, comprova a maior atividade antioxidante do complexo em relação a quercetina livre.

Finalmente, conclui-se que os complexos metálicos de flavonoides contribuem para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, sendo um rico recurso de medicamento natural viável para combater doenças ocasionadas pelo estresse oxidativo, como o câncer.

## REFERÊNCIAS

BAKHTIARI, M. et al. Protective effects of flavonoids against Alzheimer's diseaserelated neural dysfunctions. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. V.93, 218–229, 2017.

BLESSO, C.N. Dietary Anthocyanins and Human Health. **Nutrients**, v.11(9), p.2107-2116, 2019.

CHERRAK, S.A.; MOKHTARI-SOULIMANE,N.; BERROUKECHE, F.; et al. **In Vitro** Antioxidant **versus** Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation. PLoS One. V 11(10): e0165575, 2016.

CIUMĂRNEAN, L.; MILACIU, M.V.; RUNCAN, O. et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. **Molecules**. V.25, p.4320-4330, 2020.

CUNHA, A. L.; et al. Chemical characterization of the species *Raphanus sativus* L. under different conditions of fertilization and water stress conditions. **Rev. Acta Brasiliensis**, vol., nº4, p. 53-57, 2020.

HUBER, L.S.; RODRIGUEZ-AMAYA, D.B. Flavonóis e flavonas: fontes brasileiras e fatores que influenciam a composição em alimentos. **Alim. Nutr.** v.19, n.1, p. 97-108, 2008.

JABEEN, E.; JANJUA, N.K.; AHMED, S.; MURTAZA, I. Radical scavenging propensity of  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  complexes of flavonoids and in-vivo radical scavenging by  $\text{Fe}^{3+}$ -primuletin. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.** 171, P.432-438, 2017.

KASPRZAK, M.; ERXLEBEN, A.; OCHOCKI, J.; Properties and applications of flavonoid metal complexes. **RSC Advances**. 57, p. 45853-45877, 2015.

KHAN, A.; DAGUR, H.S.; KHAN, M.; MALIK, N. Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives, **European Journal of Medicinal Chemistry Reports** , v 3, p. 100010, 2021.

KHATER, M.; RAVISHANKAR, D.; GRECO, F.; OSBORN, H.M. Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities. *Future Med. Chem.*, 11, p. 2845-2867, 2019.

KEJÍK, Z.; KAPLÁNEK, R.; MASAFIK, M. et al. Iron Complexes of Flavonoids-Antioxidant Capacity and Beyond. *Int J Mol Sci.* V.22(2), p. 646-650, 2021.

KUMAR, H.; LIM, H.W.; MORE, S.V.; KIM, B.W. The Role of Free Radicals in the Aging Brain and Parkinson's Disease: Convergence and Parallelism. *Int J Mol Sci.* 13(8): 10478–10504, 2012.

LI, G.; DING, K.; ZHANG, L. PAN, T. Flavonoids Regulate Inflammation and Oxidative Stress in Cancer. ***Molecules***, v.25 (23), p.5628-5638, 2020.

LIU, K.; LUO, M.; WEI, S. The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against Oxidative Stress: Evidences and Perspectives. ***Oxid. Med. Cell. Longev.*** 2019, p.1-6, 2019.

MUCHA, P. ; ANNA SKOCZYŃSKA, A. ; MAŁECKA, M.; HIKISZ, P. Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes. *Molecules.* 26(16), p. 4886- 4904, 2021.

PASBAN, Z. F.; ASOODEH, A.; SHARIF, B.Z. Probing the interaction of lysozyme with ciprofloxacin in the presence of different-sized Ag nano-particles by multispectroscopic techniques and isothermal titration calorimetry. ***Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.*** V.32(4):613–29, 2014.

PRIMIKYRI, A.; MAZZONE, G.; LEKKA, C.; TZAKOS, A.G.; RUSSO, N.; GEROTHANASSIS, I.P. Understanding Zinc (II) Chelation with Quercetin and Luteolin: A Combined NMR and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. B* 119, 83–95, 2014.

RAVICHANDRAN, R.; RAJENDRAN, M.; DEVAPIRIAM, D. Structural characterization and physicochemical properties of quercetin-Pb complex. **J. Coord. Chem.** V 67:1449–1462, 2014.

RAZA, A.; XU, X.; XIA, L.; XIA, C.; TANG, J.; OUYANG, Z. Quercetin-Iron Complex: Synthesis, Characterization, Antioxidant, DNA Binding, DNA Cleavage, and Antibacterial Activity Studies. **J Fluoresc.** 26(6), p. 2023-2031, 2016.

RIHA, M.; KARLICKOV, A.; FILIPSKY, T.; MACAKOV, K. et al. In vitro evaluation of copper-chelating properties of flavonoids.: **RSC Adv.**, v.4, p. 32628-32634, 2014.

ROCHA, J.; SOUZA, R.; Síntese, caracterização e estudo das propriedades antioxidantes de complexos contendo quercetina e íons cobre. **Revista Brasileira de Iniciação Científica.** v.6, p. 143-156, 2019.

RODRIGUEZ-ARCE, E.; SALDIAS, M. Antioxidant properties of flavonoid metal complexes and their potential inclusion in the development of novel strategies for the treatment against neurodegenerative diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** V 143, p.112236- 112256, 2021.

SAMSONOWICZ, M.; REGULSKA, E.; KALINOWSKA, M. Hydroxyflavone metal complexes - molecular structure, antioxidant activity and biological effects. **Chemico-Biological Interactions.** v p.245-256, 2017.

SANTOS, C.M.M; SILVA, A.M.S. The Antioxidant Activity of Prenylflavonoids. **Molecules.** V.25(3), p. 696-701, 2020.

SELVAKUMAR, P.; BADGELEY, A.; MURPHY, P., Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. **Nutrients.** V.12(3), p. 761-770, 2020.

SILVA, A.D.; Kowalski, L.; PAGNO, A.R.; PIANA, M. Atividade antimicrobiana de flavonoides: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar de Ciências da Saúde e Biológica**, v. 4(1), p.51-65, 2020.

SPOERLEIN C, MAHAL K, SCHMIDT H, SCHOBERT R. Effects of chrysin, apigenin, genistein and their homoleptic copper (II) complexes on the growth and metastatic potential of cancer cells. **J Inorg Biochem.** 127, p.107-115, 2013.

VAZHAPPILLY, C.G., et al. Current Methodologies to Refine Bioavailability, Delivery, and Therapeutic Efficacy of Plant Flavonoids in Cancer Treatment. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 94, Article ID: 108623, 2021.

XU, D.; HU, M.J.; WANG, Y.Q.; CUI, Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. Molecules. 24(6), p. 1123- 1134, 2019.

YANG, A.H.; SHI, X.Y.; LI, X.; LI, F.F. Spectroscopic and electrochemical studies on the evaluation of the radical scavenging activities of luteolin by chelating iron. **RSC Advances**, 4 (48), p.25227-25232, 2014.

YUAN, J.; BINGZHI, L.; MENG, Q. ; JINGMIN, L. Advances on the in vivo and in vitro glycosylations of flavonoids. **Appl Microbiol Biotechnol.** v.04(15):6587-6600, 2020.

ZHENGCAO, X.; LIANGLIANG, H.; XIAOHUI, H.; JIANPING, W. XIAOYU, M. Relationships between Structure and Antioxidant Capacity and Activity of Glycosylated Flavonols. **Foods** 10, p. 849- 858, 2021.