

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS AVANÇADO DE GOVERNADOR VALADARES
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Emerson Dias Silva

**ESTUDO DE COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO A QUERCETINA COMO
LIGANTE**

Governador Valadares

2021

Emerson Dias Silva

**ESTUDO DE COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO A QUERCETINA COMO
LIGANTE**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva

Governador Valadares

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da
Biblioteca Universitária da UFJF,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Dias Silva, Emerson.

Estudos de complexos metálicos contendo a quercetina como
ligante / Emerson Dias Silva. -- 2021.

54 f.

Orientador: Jeferson Gomes da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2021.

1. Flavonoides. 2. Quercetina. 3. Complexos metálicos. I. Gomes
da Silva, Jeferson , orient. II. Título.

Emerson Dias Silva

**ESTUDO DE COMPLEXOS METÁLICOS CONTENDO A QUERCETINA COMO
LIGANTE**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Aprovada em 13 de setembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Wesley William Gonçalves Nascimento
Universidade Federal de Juiz de Fora

MSc. Bolivar Ralisson Amaro
Universidade Federal de Juiz de Fora

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS AVANÇADO DE GOVERNADOR VALADARES**

Dedico este trabalho a minha esposa,
filhos, orientador e professores que
inspiraram e auxiliaram na concretização
de um sonho...

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

A minha esposa Shawline e os meus filhos Sarah, Heitor e Lucy, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho, sendo que estiveram ao meu lado e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado e em específico ao professor Jeferson, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade.

A todos que participaram direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

Aos meus colegas de turma, por compartilharem comigo tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

“Há três caminhos para o fracasso: não ensinar o que se sabe, não praticar o que se ensina, e não perguntar o que se ignora.” (BEDA, 2004).

RESUMO

Compostos polifenólicos são muito abundantes na natureza, sendo encontrados em frutas e vegetais, chá verde e preto, azeites, vinhos e chocolate. Dentro dessa classe de compostos se destacam os flavonóides, substâncias que são constituídas por unidades $C_6-C_3-C_6$ nos quais C_6 é um anel aromático. Na literatura, encontram-se diversos trabalhos que demonstram que esses compostos apresentam propriedades antioxidantes e citoprotetoras. Entre aqueles flavonoides com atividade antioxidante podemos destacar a quercetina. Este composto é o principal flavonoide presente na dieta humana, e além disso pode se coordenar a íons metálicos, aumentando a sua propriedade antioxidante. Com o objetivo de contribuir para um melhor entendimento da coordenação de quercetina a metais, foram preparados compostos a partir de reações de quercetina com Fe(II), Cu(II) e Zn(II), nas proporções estequiométricas de 1:1 e 1:2 (metal-ligante). Os compostos foram caracterizados por espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H), além da medida de condutividade da solução, análise térmica e voltametria cíclica. Os resultados indicam que quatro complexos foram formados, contudo nenhum deles na estequiometria desejada. Em um dos casos, o Cu(II) favoreceu a reação de oxidação da quercetina. Dados de voltametria cíclica indicaram uma significativa modificação nos potenciais de oxidação dos compostos com a coordenação.

Palavras-chave: Flavonoide, Quercetina, Complexos metálicos.

ABSTRACT

Polyphenolic compounds are very abundant in nature, being found in fruits and vegetables, green and black tea, oils, wines and chocolate. Within this class of compounds stand out flavonoids, substances that are made up of C₆-C₃-C₆ units in which C₆ is an aromatic ring. In the literature, several studies demonstrate that these compounds have antioxidant and cytoprotective properties. Among those flavonoids with antioxidant activity, we can highlight quercetin. This compound is the main flavonoid present in the human diet, and it can coordinate with metallic ions, increasing its antioxidant property. In order to contribute to a better understanding of the coordination of quercetin to metals, compounds were prepared from reactions of quercetin with Fe(II), Cu(II) and Zn(II), in stoichiometric ratios of 1:1 and 1:2 (metal:ligand). The compounds were characterized by ultraviolet-visible electron spectroscopy, infrared vibrational spectroscopy, hydrogen nuclear magnetic resonance spectrometry (¹H NMR), in addition to conductivity measurement in solution, thermal analysis and cyclic voltammetry. The results indicate that four complexes were formed, however none of them in the desired stoichiometry. In one case, Cu(II) favored the quercetin oxidation reaction. Cyclic voltammetry data indicated a significant modification in the oxidation potentials of the compounds with coordination.

Keywords: Flavonoid, Quercetin, Metal complexes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Representação estrutural da molécula de quercetina.....	14
Figura 2	– Estrutura base de um flavonoide e principais subclasses geradas a partir de modificações no anel pirano (C).....	17
Figura 3	– Rota biosintética de alguns compostos fenólicos em plantas.....	18
Figura 4	– Possíveis modos de coordenação de um flavonol a metais.....	20
Figura 5	– Representação estrutural de algumas quercetinas glicosiladas. (A) quercetina aglicona, (B) quercetina-4'-glicosídeo, (C) quercetina-3'-glicosídeo e (D) quercetina-3-rutinosídeo.....	21
Figura 6	– Mecanismo de remoção de radicais livres mediado pela quercetina.	22
Figura 7	– Diagrama de Betrand, detalhando os efeitos fisiológicos relacionados a metais.....	23
Gráfico 1	– Dados relacionando a pesquisa dos termos “ <i>flavonoid</i> ”, “ <i>quercetin</i> ”, “ <i>metal complex quercetin</i> ” na base de dados da ScienceDirect.....	27
Figura 8	– Célula eletroanalítica típica de três eletrodos: (1) eletrodo auxiliar, (2) eletrodo de referência e (3) eletrodo de trabalho.....	28
Figura 9	– Fluxograma contendo as etapas realizadas neste trabalho.....	29
Figura 10	– Reação química entre quercetina e sal metálico com estequiometria 1:1.....	30
Figura 11	– Reação química entre quercetina e sal metálico com estequiometria 1:2.....	31
Figura 12	– Espectros eletrônicos na região do ultravioleta-visível para os compostos obtidos a partir da reação de sais metálicos e quercetina nas razões estequiométricas de 1:1 (Fe ₁ , Cu ₁ e Zn ₁) e 1:2 (Fe ₂ , Cu ₂ e Zn ₂).....	36
Figura 13	– Espectros vibracionais na região do infravermelho para a quercetina e os compostos Fe ₁ , Cu ₁ , Zn ₁ , Fe ₂ , Cu ₂ e Zn ₂	37
Figura 14	– Curva termogravimétrica para quercetina na faixa de 35 a 800 °C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica da quercetina.....	38
Figura 15	– Curvas termogravimétricas para os compostos Cu ₁ e Cu ₂ na faixa de	

	35 a 800 °C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura para Cu2 as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica do complexo proposto após os ensaios químicos anteriores.....	39
Figura 16	– Curvas termogravimétricas para os compostos Zn1 e Zn2 na faixa de 35 a 800 °C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura para Zn2 as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica do complexo proposto após os ensaios químicos anteriores.....	40
Figura 17	– Curvas termogravimétricas para os compostos Fe1 e Fe2 na faixa de 35 a 800°C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior das figuras Fe1 e Fe2 as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica do complexo proposto após os ensaios químicos anteriores.....	41
Figura 18	– Produto da oxidação de flavonoides catalisada por metais confirmado por Jungbluth <i>et al.</i> (2000).....	42
Figura 19	– Espectro de RMN de ¹ H (59,7 MHz) para quercetina, Zn1 e Zn2 em DMSO- <i>d</i> ₆	44
Figura 20	– Voltamogramas cíclicos obtidos para quercetina, Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2, FeSO ₄ , CuCl ₂ e ZnCl ₂ na faixa de -0,6 a 0,9 V e velocidade de varredura de 0,100 V s ⁻¹	46
Figura 21	– Voltamogramas cíclicos obtidos para FeSO ₄ , CuCl ₂ , ZnCl ₂ e solução eletrolítica na faixa de -0,6 a 0,9 V e velocidade de varredura de 0,100 V s ⁻¹	47
Figura 22	– Estruturas propostas para os complexos Fe1, Fe2, Cu2 e Zn2.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Flavonoides disponíveis por 100g de alimento (parte comestível).....	16
Tabela 2	– Dados de rendimento para as reações da quercetina com sais metálicos nas razões estequiométricas de 1:1 (Fe1, Cu1, e Zn1) e 1:2 (Fe2, Cu2 e Zn2).....	34
Tabela 3	– Dados de condutividade da solução para a quercetina e os compostos obtidos a partir de sua reação com sais metálicos nas estequiométricas de 1:1 (Fe1, Cu1 e Zn1) e 1:2 (Fe2, Cu2 e Zn2).....	34
Tabela 4	– Resumo dos dados dos resultados obtidos durante a caracterização dos compostos Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2) nas diversas técnicas aplicadas neste trabalho.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CoA	Coenzima A
R	Radical
ATP	Adenosina trifosfato
ROS	Reactive Oxygen Species (Espécies reativas de oxigênio)
Dcytb	Duodenal Cytochrome b (Citocromo b duodenal)
DMT-1	Divalent Metal Transporter 1 (Proteína 2 de macrófago associada à resistência natural)
Nramp2	Natural Resistance Associated Macrophage Protein (Proteína 2 de macrófago associada à resistência natural)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)
a ₃ -Cu _B	Cytochrome C Oxidase Heme 3 (Citocromo c oxidase heme 3)
SOD1	Superoxide Dismutase 1 (Superóxido dismutase 1)
RNA	Ribonucleic Acid (Ácido ribonucleico)
CAS	Chemical Abstracts Service (Serviço de resumos químicos)
RMN de ¹ H	Ressonância magnética de prótons
DMF	Dimetilformamida
TG	Termogravimétricas
DMSO	Dimetilsulfóxido

SUMÁRIO

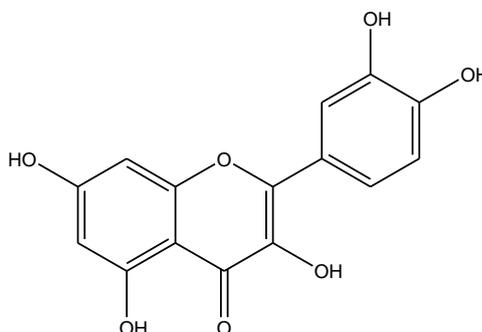
1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	FLAVONOIDES.....	15
2.2	QUERCETINA.....	20
2.3	HOMEOSTASE DOS METAIS NO ORGANISMO.....	22
2.4	A PROPOSTA.....	27
3	OBJETIVO.....	29
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	29
4.1	MATERIAIS.....	30
4.2	REAÇÕES ENTRE QUERCETINA E SAIS METÁLICOS.....	30
4.2.1	Reações com estequiometria metal:ligante 1:1.....	30
4.2.2	Reações com estequiometria metal:ligante 1:2.....	31
4.3	MÉTODOS.....	31
4.3.1	Medidas condutimétricas.....	31
4.3.2	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível.....	32
4.3.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	32
4.3.4	Análises termogravimétricas.....	32
4.3.5	RMN.....	32
4.3.6	Voltametria cíclica.....	33
5	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	33
5.1	MEDIDAS CONDUTIMÉTRICAS.....	34
5.2	ESPECTROS ELETRÔNICOS.....	35
5.3	ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	37
5.4	ANÁLISES TÉRMICAS.....	38
5.5	RMN.....	43
5.6	VOLTAMETRIA CÍCLICA.....	44
5.7	PRODUTOS FORMADOS.....	47
6	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

As plantas são uma importante fonte de pesquisa para novos compostos que podem tratar e prevenir doenças. Dentre as diversas classes de produtos naturais bioativos, uma a ser destacada é a dos flavonoides. Eles são amplamente distribuídos na natureza, com milhares deles identificados em plantas (LIU *et al.*, 2013). Vários representantes da classe podem apresentar atividades antioxidante, anticâncer, anti-inflamatório, antidiabético e antiviral (FU *et al.*, 2021).

Entre os representantes dessa classe, quercetina (Figura 1) é um flavonol natural encontrado em vegetais e frutas que apresenta atividade antioxidante. Ele é o mais abundante na dieta humana, representando cerca de 95% do total dos flavonoides ingeridos (BEHLIN *et al.*, 2004). O seu uso é aprovado como excipiente farmacológico, relacionado muitas vezes a suplementos alimentares e em formulações cosméticas. Além de ser o composto de referência ao se avaliar a presença de compostos da classe dos flavonoides em fitoterápicos que apresentem como principais ativos flavonoides (ANVISA, 2014).

Figura 1 - Representação estrutural da molécula de quercetina



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

A presença de radicais livres desempenha um importante papel na morte celular. Essas espécies instáveis se originam a partir de reações de óxido-redução que ocorrem no citoplasma, na mitocôndria e na membrana celular, sendo que o estresse oxidativo é agravado pela presença de íons como ferro e o cobre (CAMPOS *et al.*, 2018). Além da produção natural dos antioxidantes endógenos, existem fontes exógenas que podem ser adquiridas por dieta ou através do uso tópico, sendo uma delas os compostos flavonoides.

Deste modo, uma vez que se conhece o potencial antioxidante de quercetina e que devido a sua estrutura química ela apresenta a capacidade de ligar a metais, sendo o foco deste trabalho foi o estudo da interação entre a quercetina e alguns íons de metais essenciais (DELGADINHO, 2014) e o impacto da coordenação metal-ligante no potencial de oxidação-redução desses novos compostos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FLAVONOIDES

Os flavonoides são fitocompostos presentes na maioria das plantas, encontradas frequentemente em alimentos como cebola, maçã, frutas cítricas, bem como em pequenas quantidades nas folhas verdes e feijões. Eles podem ser facilmente identificados como pigmentos de flores, mas não são restritos a essa parte e podem ser responsáveis pela cor azul, laranja ou vermelha apresentada por flores, folhas e frutos (SWAIN, *et al.*, 2020). Em vegetais sua principal função é evitar o estresse oxidativo causado pelos raios ultravioletas, além de regulação do crescimento (BARROS, 2012). Em virtude do sabor adstringente, acredita-se que sirvam como moléculas defensivas, protegendo os tecidos vegetais do ataque herbívoro (XU *et al.*, 2006).

Esses compostos após ingeridos por herbívoros e onívoros são absorvidos através do estômago e intestino. São metabolizados principalmente no fígado, sendo a mucosa intestinal, túbulos renais, pulmão, pele e placenta sítios secundárias de metabolização; e os metabólitos são excretados na urina e fezes (SWAIN, *et al.*, 2020). Na Tabela 1 estão apresentadas as quantidades de flavonoides encontrados em alguns alimentos cotidianos.

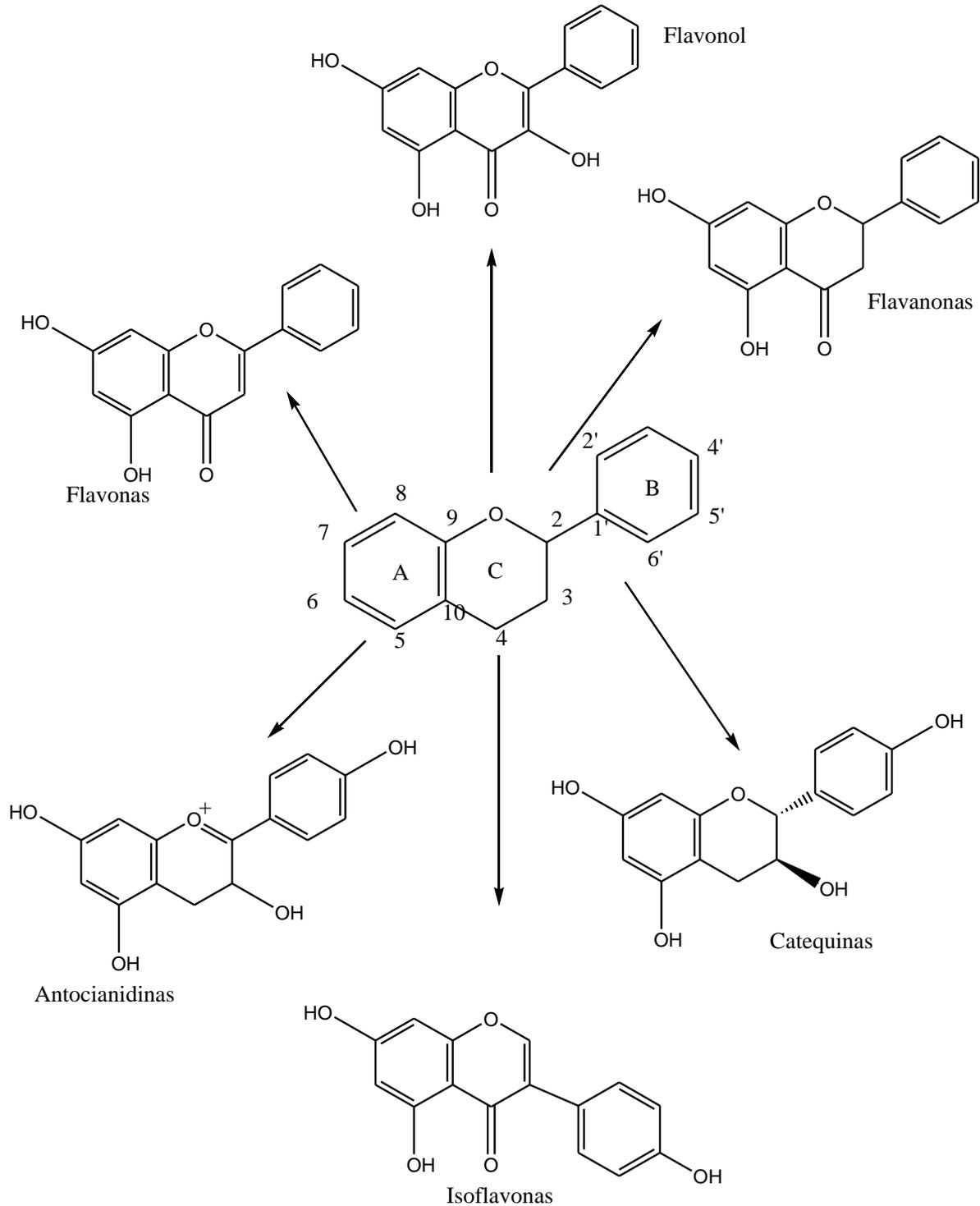
TABELA 1 - Flavonoides disponíveis por 100g de alimento (parte comestível)

Descrição do alimento	Flavonoide	Média (mg/100g)
Alface, roxa, cru	Quercetina	44,90
	Luteolina	3,10
Cebola, roxa, cru	Quercetina	93,60
Rúcula, cru	Caempferol	104,20
	Quercetina	13,90
Maçã, gala, <i>in natura</i>	Quercetina	10,10
	Catequina	5,10
	Epicatequina	10,40
Morango, <i>in natura</i>	Caempferol	1,26
	Quercetina	5,71
Feijão, cozido liofilizado	Caempferol	14,90
	Quercetina	8,50
Chá, boldo, folha, seca	Caempferol	230,00
	Quercetina	200,00
Chá, camomila, folha, seca	Quercetina	80,00
Chá, erva mate, folha, seca	Caempferol	60,00
	Quercetina	290,00

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Do ponto de vista químico, os flavonoides são compostos polifenólicos que apresentam uma estrutura básica formada por quinze átomos de carbono, estruturados em dois anéis aromáticos (benzenos) (A e B) e ligados por um anel pirano (C) tipo C₆-C₃-C₆ (ver Figura 2). Há 6 subclasses de flavonoides que derivam desta estrutura base, dos quais diferenciam entre si, de acordo com sua natureza química, posições de substituintes e, principalmente, o grau de oxidação nos carbonos do anel pirano (KOWALSKI *et al.*, 2020). As estruturas químicas das principais subclasses estão apresentadas na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura base de um flavonoide e principais subclasses geradas a partir de modificações no anel pirano (C)

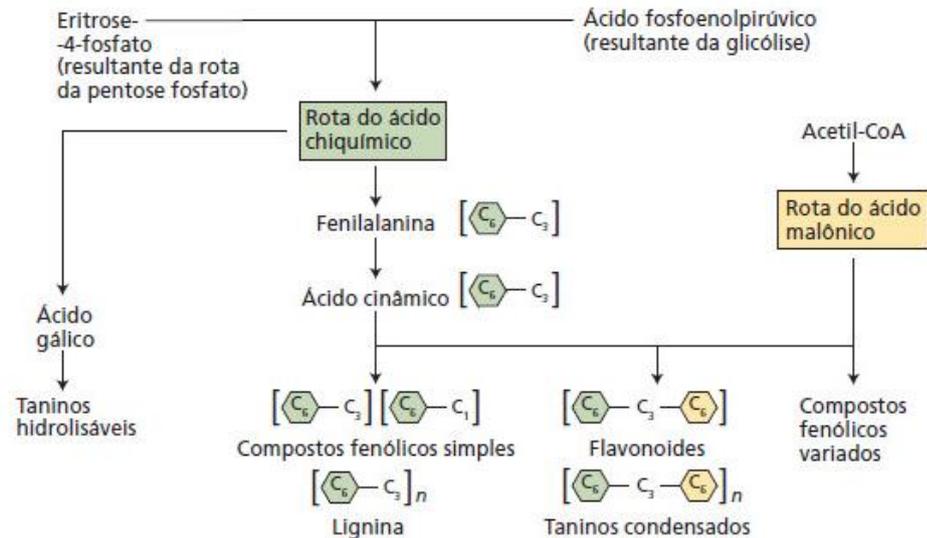


Fonte: KOWALSKI *et al.* (2020).

Nas plantas eles são sintetizados pela via metabólica do ácido chiquímico e ácido acético, a partir da fenilalanina (Figura 3). Primeiro, a fenilalanina é transformada em ácido cinâmico pela ação da enzima fenilalanina amônio liase. O ácido cinâmico é hidrolisado a ácido cumárico que é condensado a 3 unidades de

malonil-CoA, que forma uma chalcona, a partir da qual todos os flavonoides são formados (BLANCO, 1995).

Figura 3 – Rota biosintética de alguns compostos fenólicos em plantas



Fonte: TAIZ *et al.* (2017).

Os anéis aromáticos (A e B) apresentam-se na forma de fenóis ou polifenóis, bem como, o anel pirano C pode apresentar álcoois. Esses grupos podem permanecer livres durante a sua biossíntese na planta ou associar a outros grupos como metila ou mesmo ligar se a unidades de carboidratos. Os compostos podem se apresentar na forma aglicona, como derivados metilados e glicosídica (mono, di ou tri). Ao se ligar com carboidratos, geralmente nos carbonos 3 ou 7, essa forma é dita como flavonoide glicosídico (PEREIRA, 2017).

Entre as várias atividades biológicas relacionadas para os flavonoides, certamente podemos destacar o seu potencial antioxidante. Os flavonoides são oxidados por radicais, resultando em um radical mais estável e menos reativo, estabilizando as espécies reativas de oxigênio reagindo com o composto reativo do radical. Devido à alta reatividade do grupo hidroxila dos flavonoides, os radicais são inativados, como exemplo da reação seguinte: Flavonoide (OH) + R^{*} = flavonoide (O^{*}) + RH onde R^{*} é um radical livre e O^{*} é um radical livre de oxigênio (NIJVELDT *et al.*, 2000).

Ela dependerá de fatores como a presença de grupos doadores de H e elétrons, da estabilidade do radical flavanoil formado e capacidade de quelar metais

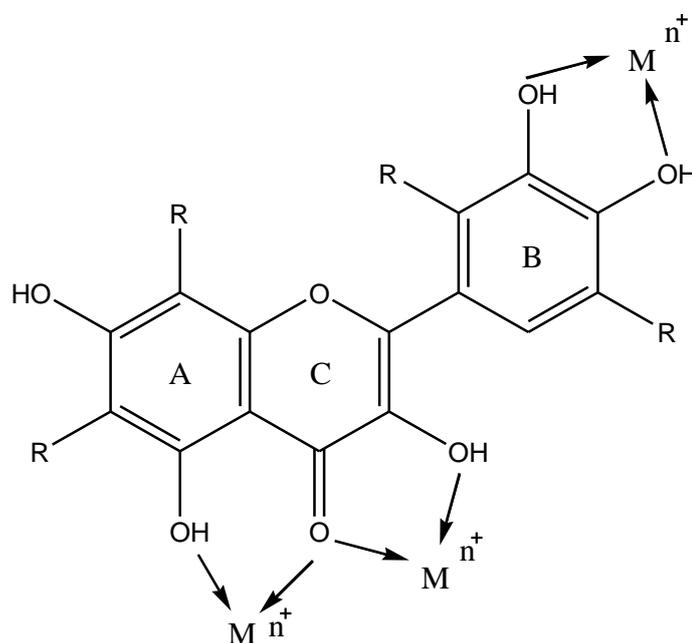
de transição impedindo o estresse oxidativo. Quanto maior o número de hidroxilas, maior a atividade como agente doador de H e de elétrons. Dentre os flavonoides os que possuem o grupo catecol (3',4'-diidroxi) no anel B se destacam como antioxidantes.

Recentemente, outras aplicações terapêuticas dos flavonoides no tratamento e prevenção de doenças em humanos foram demonstradas em vários estudos. Entre as aplicações médicas melhor documentadas dos flavonoides estão o uso no tratamento e prevenção de alergias, asma e inflamação. Os efeitos benéficos também estão relacionados em doenças como o câncer, doenças cardiovasculares, catarata diabética e cirrose. Apresentam ainda, propriedades antioxidantes, hepatoprotetoras, antitrombóticas e antivirais (CAZAROLLI, 2004).

A atividade biológica desses compostos é dependente da estrutura química. Como exemplos desse efeito da modificação química sobre as propriedades biológicas/biodisponibilidade temos que: as formas agliconas são mais lipofílicas enquanto as formas glicosídicas são mais hidrofílicas; a forma aglicona possui potencial antioxidante maior quando comparado à sua forma glicosídica (PEREIRA, 2017); e os flavonoides com presença de di-OH nas posições 3', 4', uma dupla ligação em C2–C3, e uma carbonila na posição C4 exibe significativa atividade anticâncer (VAZHAPPILLY *et al.*, 2021).

Além disso, algumas subclasses de flavonoides a exemplos das flavonas, flavanonas, isoflavonas e flavonol na forma aglicona tem capacidade de quelar metais. Na figura 4 estão apresentadas algumas regiões possíveis onde pode ocorrer a coordenação para flavonóis hidroxilados. A formação desses complexos podem afetar significativamente a atividade dos compostos, a exemplo do que ocorre com a Ru(II) com flavonoides que têm se destacado em estudos de desenvolvimento de novos fármacos contra o câncer (MAŁECKA *et al.*, 2021). Os efeitos anticancerígenos dos complexos de flavonoides-metal foram comprovados *in vitro* no cervical humano, estômago, fígado, leucemia, cólon, hepatoma e carcinoma osteoblástico. Estudos feitos com o bioflavonoide rutina mostraram que a coordenação com cobre aumenta a habilidade do flavonoide em sequestrar radicais em 2 a 30 vezes quando comparado com a molécula não complexada. Além da rutina, outros flavonoides (quercetina, galangina e catequina) também têm sua atividade antioxidante aumentada quando coordenados a Fe(III), Al(III), Zn(II) e Cu(II) (JABEEN *et al.*, 2017).

Figura 4 – Possíveis modos de coordenação de um flavonol a metais



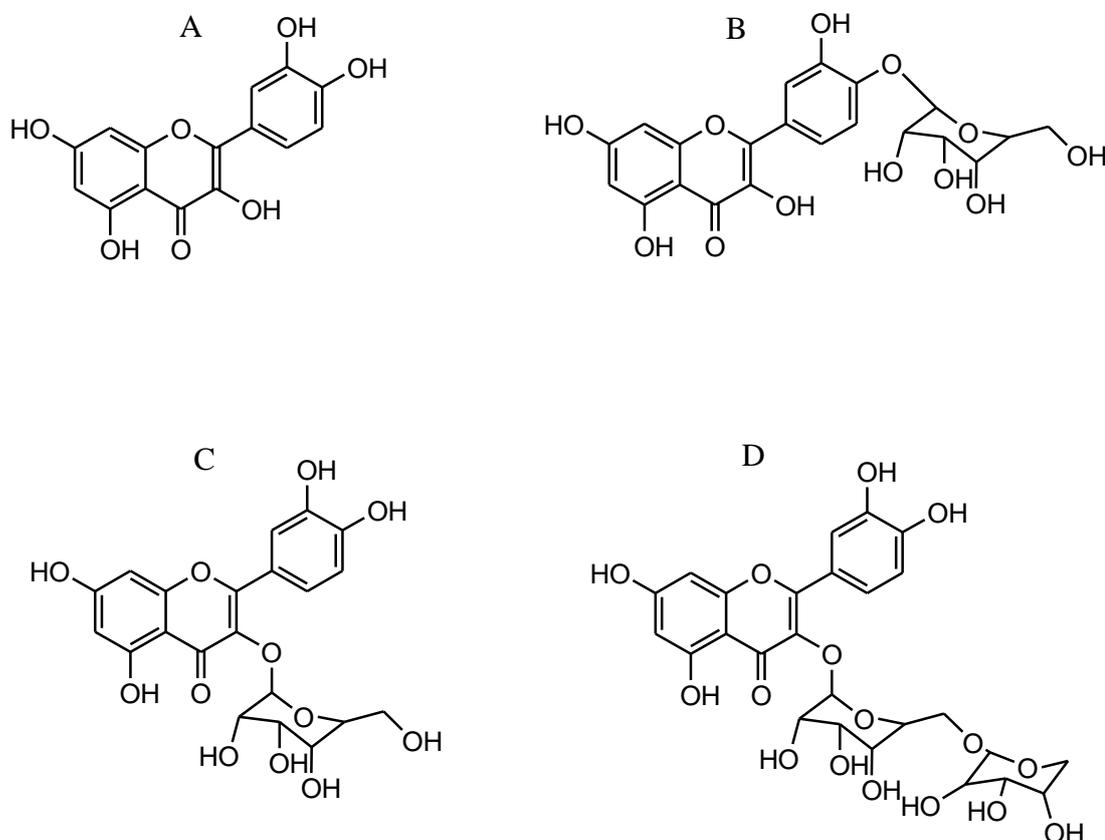
Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

2.2 QUERCETINA

A quercetina (3,3',4',5,6-pentahidroxi flavona) é o flavonoide mais presente em alimentos usuais da dieta humana. Ela apresenta em sua estrutura química duas hidroxilas nas posições C5 e C7 no anel A, duas hidroxilas nas posições C3' e C4' no anel B (grupo catecol), e uma dupla ligação C2=C3 conjugada com uma carbonila em C4 e um grupo hidroxila em C3 no anel C.

Este composto pode ser encontrado em cebolas, maçãs, uvas, tomates, chás, vinho tinto, entre outros. Nas plantas, ela geralmente está presente como um de seus derivados glicosídicos, como por exemplo na cebola presente como quercetina-4'-glicosídeo e/ou quercetina-3,4'-glicosídeo (Figura 5). Outros exemplos de derivados glicosídicos da quercetina são quercetina-3-ramnoglicosídeo, quercetina-3-galactosídeo, quercetina-3-ramnosídeo, quercetina-3-glicosídeo, onde ocorre a interação de uma ou mais moléculas de glicose no carbono 3 do anel pirano (C) (ver figura 5) (PEREIRA, 2017).

Figura 5 – Representação estrutural de algumas quercetinas glicosiladas. (A) Quercetina aglicona, (B) quercetina-4'-glicosídeo, (C) quercetina-3'-glicosídeo e (D) quercetina-3-rutinosídeo

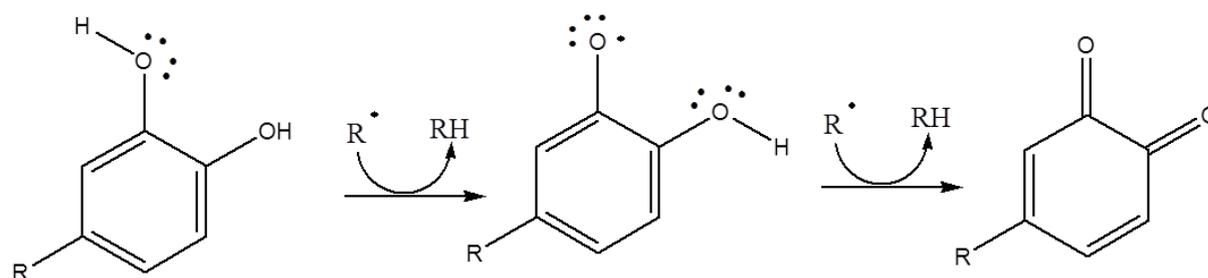


Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Tanto por sua disponibilidade, quanto pela fórmula química, sendo a molécula aglicona a base para muitos derivados, a quercetina é o flavonoide melhor descrito atualmente. Já foram reportadas para este composto ações anticarcinogênica, anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, cardioprotetora, dentre outras (PEREIRA, 2017). Entretanto, os mecanismos de ação da quercetina à nível molecular e até mesmo celular, por vezes ainda permanecem desconhecidos. As propriedades da quercetina estão associadas a algumas características bioquímicas, como a de quelar íons de metal, sequestrar radicais livres de oxigênio, inibição de enzimas, indução da expressão de enzimas protetivas, entre outras (PEREIRA, 2017).

A quercetina manifesta pronunciada atividade antioxidante devido a presença do grupo catecol no anel B, o que favorece a capacidade deste composto de sequestrar os radicais livres aumentando sua propriedade redutora (figura 6).

Figura 6 – Mecanismo de remoção de radicais livres mediado pela quercetina



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Além disso, a quercetina pode se ligar a metais tanto pelos oxigênios ligados às posições C3 e C4 do grupo pirano na forma aglicona, quanto C3 e C5 na forma glicosilada. É importante ressaltar que a coordenação a metais, tais como Fe e Cu, pode levar ao aumento na atividade antioxidante (JABEEN *et al.*, 2017). Isso ocorre devido a ligação da quercetina ao metal estabilizar o radical formado no anel B se comparado ao ligante livre (JURASEKOVA *et al.*, 2009). Estudos demonstraram que os íons metálicos, tais como Fe(III), Cu(II) e Zn(II), possuem atividades anticâncer, eliminando os radicais peróxido e superóxido na formação do complexo com quercetina (XU *et al.*, 2006). Além de outros trabalhos demonstrarem que complexos com Fe(II), Fe(III), Cu(II) poderiam contribuir para que não ocorra a formação de radicais livres em processo catalisados por metais.

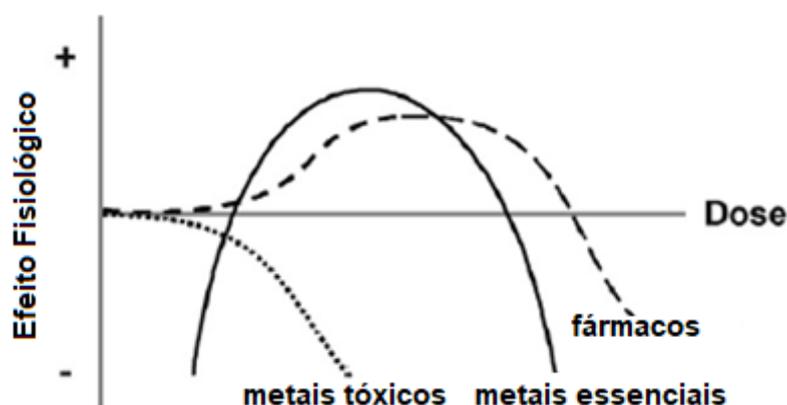
2.3 HOMEOSTASE DOS METAIS NO ORGANISMO

Os metais, assim como os compostos orgânicos são essenciais para vida, sendo exigidos no desenvolvimento de muitas das funções vitais dos organismos. A ausência de alguns deles pode ocasionar sérios distúrbios como a anemia, causada pela deficiência de ferro, e má formação óssea, associada a deficiência de cálcio e zinco. Outros metais importantes para a vida humana são o crômio, o cobalto, o níquel e o cobre, envolvidos em processos metabólicos que regulam a produção de energia e o bom funcionamento do corpo humano. Esses elementos são classificados como essenciais. Em contrapartida, outros metais quando presentes no organismo humano, desencadeiam fortes efeitos adversos, como o caso das intoxicações por arsênio, chumbo, cádmio e mercúrio.

A relação entre os efeitos tóxicos e benéficos de metais no organismo pode ser descrito por meio do Diagrama de Bertrand (figura 7). Os elementos essenciais

desempenham seu papel biológico desde que seja mantida a sua homeostase. Em condições onde a concentração de metais é baixa no organismo, ocorre o aparecimento de doenças ocasionadas por sua deficiência, enquanto seu acúmulo pode levar a efeitos tóxicos. No caso de metalofármacos, o comportamento segue o proposto para os elementos essenciais, onde em subdoses não ocorre os efeitos farmacodinâmicos esperados e as altas doses podem levar a sua acumulação e os efeitos tóxicos.

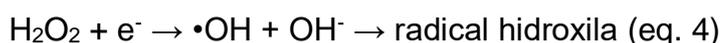
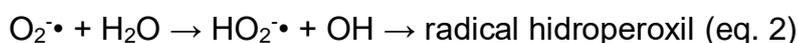
Figura 7 - Diagrama de Bertrand, detalhando os efeitos fisiológicos relacionados a metais



Fonte: RONCONI *et al.* (2007).

Os desequilíbrios nos níveis de metais no organismo podem levar o desenvolvimento de doenças e contribuir para o descontrole no estresse oxidativo. A geração de radicais livres constituem processo contínuo e fisiológico, cumprindo funções biológicas relevantes, como a fagocitose realizada pelos neutrófilos, monócitos e macrófagos, no combate a microrganismos invasores; a geração de ATP (energia) por meio da cadeia transportadora de elétrons; fertilização do óvulo; ativação de genes; e participação de mecanismos de sinalização de processos inflamatórios. Contudo, a produção excessiva de radicais como as espécies reativas de oxigênio (ROS), como o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), podem exercer efeitos biológicos prejudiciais à integridade e função dos organismos vivos. Nesta situação pode ocorrer o ataque aos ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares levando a condição conhecida como peroxidação lipídica (KOURY *et al.*, 2003). Veja

alguns dos principais radicais livres gerados em organismos vivos nas equações abaixo (equações 1 a 4):



Entre os metais essenciais, o Fe é o mais propenso a apresentar desequilíbrios. Uma causa disso é o fato que na dieta a maior parte do íon ferro disponível é o Fe(III) enquanto a forma absorvida pelo organismo é Fe(II). Além de disfunções na Inter conversão de Fe(III) a Fe(II) e *vice-versa* no organismo.

Durante a absorção intestinal, faz-se necessária a prévia redução de Fe(III) da dieta a Fe(II), por ação de enzimas ferro-redutases como a citocromo-B duodenal (Dcytb). Após sua redução, ele é então captado pelo enterócito através do transportador de cátions divalentes (DMT-1 ou Nramp2). Uma vez dentro da célula, o Fe(II) é incorporado na molécula de ferritina e armazenado na forma de Fe(III), ou é transportado até a membrana basolateral por uma proteína semelhante à transferrina. Uma outra proteína de membrana, a hefaestina, promove a oxidação do Fe(II) a Fe(III), que, nesta forma se liga à proteína transportadora de Fe, a apotransferrina, que o transporta às células alvo com receptores para a transferrina. A associação do Fe com proteínas, no sistema biológico, previne possíveis danos celulares devidos a processos oxidativos catalisados pelo Fe e, ainda, facilita a captação deste pelos demais tecidos (DOURADO, 2012).

O Fe atua na hemoglobina como vetor de oxigênio, formando com o oxigênio uma combinação facilmente dissociável, permitindo que o oxigênio transportado seja cedido aos tecidos, servir de catalisador da oxidação, nas células e nas moléculas livres de hemina e atuar como constituinte das diástases oxidantes (catalase, peroxidase, citocromos), intervindo em numerosas reações de oxidação, por meio das quais se libera energia dos constituintes alimentares. A atividade de muitas enzimas envolvidas nestas reações bioquímicas é diminuída se houver a deficiência de Fe nos tecidos. A maior parte do Fe, cerca de 65%, é integrante da hemoglobina, transportadora de oxigênio nos glóbulos vermelhos. Do restante, 4% estão na mioglobina, 1% sob a forma de diversos compostos hêmicos que promovem a

oxidação celular, 0,1% combinado à proteína transferrina no plasma sanguíneo e, 15% a 30% armazenados, principalmente, no fígado, medula óssea, e baço, sob a forma de ferritina ou hemossiderina (GERMANO; CANNIATTI-BRAZACA, 2002).

O acúmulo excessivo de Fe no organismo é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que livre favorece a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) que são tóxicas e lesam proteínas, lipídios e DNA (DELGADINHO, 2014).

Outro íon metálico fundamental para funcionamento do organismo é o Cu. Ele atua intermediando a transferência de elétrons em atividades enzimáticas de oxidação/redução, sendo importante para a homeostasia de funções fisiológicas como a respiração celular, a defesa contra radicais livres e a síntese de melanina.

Na enzima citocromo-C oxidase estão inseridos três átomos de Cu, sendo dois átomos na subunidade I, envolvidos na transferência de elétrons do citocromo para o centro heme a_3 -Cu_B, e um átomo na subunidade II, que tem como função reduzir o oxigênio. A deficiência de cobre resulta numa redução da atividade da citocromo-C oxidase e na capacidade respiratória das mitocôndrias, mais especificamente no fígado, coração e cérebro.

Na enzima superóxido dismutase 1 (SOD1) o íon Cu(II) catalisa a dismutação dos radicais superóxido (O_2^-) no citoplasma. O Cu do centro ativo da enzima sofre redução pelo substrato O_2^- para dar origem aos dois metabolitos, o oxigênio molecular (O_2) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), proporcionando uma defesa contra os efeitos nocivos dos ROS. Nenhum outro íon metálico pode substituir o Cu neste processo, pois só este confere atividade catalítica para a SOD1 estando presente em grandes quantidades no fígado, rins, glândula adrenal e eritrócitos.

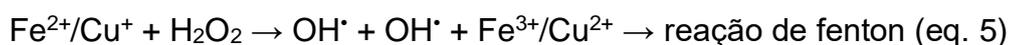
A tirosinase é uma enzima que catalisa a oxidação de tirosina e, por sua vez, desencadeia reações que produzem melanina, o pigmento da pele, do cabelo e dos olhos, além de promover a proteção contra a exposição a raios ultravioleta. A tirosinase é constituída por uma, duas ou quatro subunidades com um centro binuclear de Cu.

A ceruloplasmina é uma ferroxidase que converte Fe(II) em Fe(III) na membrana citoplasmática das células, sendo esta enzima produzida essencialmente no fígado. A ceruloplasmina é constituída por aproximadamente 85 a 90% do Cu sérico total encontrado nos vertebrados, ou seja, o Cu incorporado durante a síntese de ceruloplasmina é fundamental para a sua atividade enzimática como ferroxidase. Esta enzima está envolvida nas reações de fase aguda da inflamação e na remoção

de radicais livres, protegendo as células contra o dano celular oxidativo. Assim, a deficiência de ceruloplasmina é acompanhada pela acumulação de Fe no fígado.

A dopamina- β -monooxigenase ou hidroxilase é a enzima chave na produção de catecolaminas (converte a dopamina em norepinefrina), que atuam como neurotransmissores no sistema nervoso central. Esta enzima apresenta dois átomos de Cu em cada uma das suas quatro subunidades. Estudos indicaram baixos níveis de norepinefrina em cérebros de ratos neonatos deficientes em Cu, o que confere a importância deste metal na atividade enzimática (DELGADINHO, 2014).

Algo que podemos citar que pode ocorrer em situações que temos um desequilíbrio com acúmulo tanto de formas livres de Fe(III) e de Cu(II) no meio intracelular, é a produção de radicais livres, por reação de Fenton (Equação 5). Nessa situação o íon Fe(III) ou Cu(II) é o elemento limitante na produção do radical hidroxila (\bullet OH), uma das espécies mais reativas capaz de produzir danos e até causar morte da célula.



O Zn diferente do Fe e Cu não propicia reações redox no organismo. Seu papel intervém em processos enzimáticos e na estabilização da estrutura molecular dos componentes celulares da membrana e também numa grande variedade de processos metabólicos, na garantia de um sistema imune saudável, sendo essencial para o crescimento e desenvolvimento normal durante a gestação, a infância e a adolescência é crucial para o desenvolvimento tecidual, na regeneração de feridas, acuidade do palato, no crescimento e manutenção do tecido conectivo; mineralização óssea, coagulação do sangue, funções cognitivas, produção de prostaglandinas, crescimento fetal e produção de esperma. A versatilidade das características físico-químicas do Zn está na base da sua extensa participação no metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lipídios, embriogênese e apoptose (DELGADINHO, 2014).

O Zn é um componente da estrutura da proteína metalotioneína, que tem propriedades antioxidantes sob condições de exposição a radiações, drogas e metais pesados, inibindo a propagação de radicais livres através de ligações seletivas de íons de metais pró-oxidantes como o Fe e o Cu, e dos potencialmente tóxicos como o mercúrio e o cádmio.

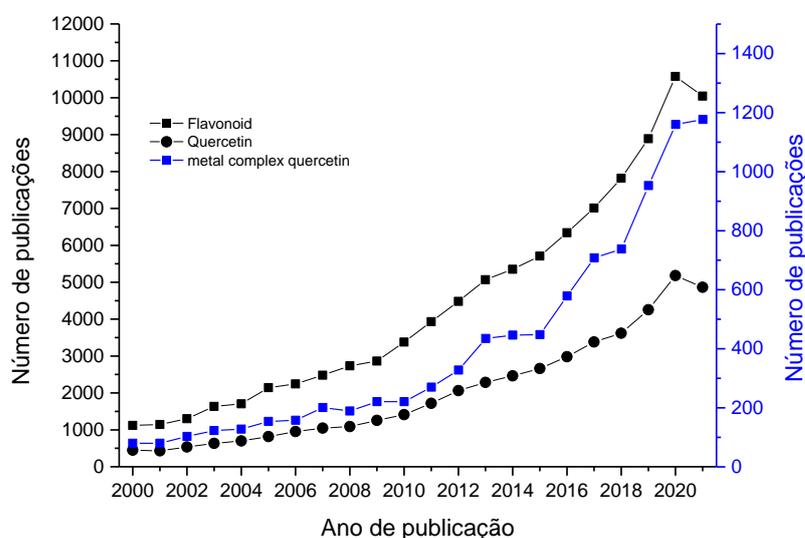
Além da atividade antioxidante, o Zn é indispensável para atividades de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA), como por exemplo, da DNA e RNA polimerase. Além disso, os defeitos na síntese ou comprometimento da função do RNA mensageiro poderão ser induzidos pela perda de Zn, pois desempenha papel em diversos fatores de transcrição, nas proteínas que reconhecem sequências específicas de DNA e regulam a transcrição dos genes.

Como o Zn participa da estrutura de várias enzimas, a sua deficiência também pode causar diminuição da anidrase carbônica, distúrbios do paladar (disgeusia e hipogeusia) e xerostomia.

2.4 A PROPOSTA

O número de estudos envolvendo flavonoides, quercetina e seus complexos metálicos tem crescido nos últimos anos (Gráfico 1). Apesar de complexos de quercetina com Cu(II) e Fe(III)/Fe(II) ter sido relacionado na literatura, poucas são as estruturas com CAS registradas (14 para complexos de Fe com quercetina, 30 para complexos de Cu com quercetina e 26 para complexos de Zn com quercetina) (SCIFINDER, 2021). Ainda existem poucos dados sobre a caracterização desses compostos no estado sólido.

Gráfico 1 - Dados relacionando a pesquisa dos termos “*flavonoid*”, “*quercetin*”, “*metal complex quercetin*” na base de dados da ScienceDirect (SCIENCEDIRECT, 2021)

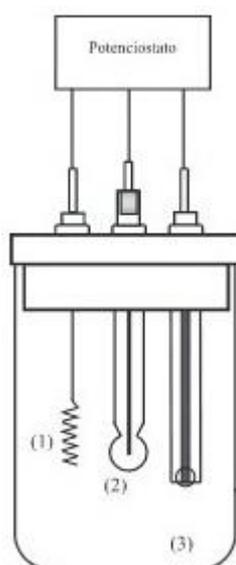


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Deste modo, pretendemos investigar o produto formado da reação de quercetina com alguns sais de Fe(II), Cu(II) e Zn(II). O sal de Fe(II) foi utilizado ao invés de Fe(III), pois pretendíamos evitar problemas com a redução de Fe(III) a Fe(II) durante as reações. No caso do íon Cu o mesmo tipo de pensamento não foi possível ser aplicado, pois não dispúnhamos de um sal adequado para uso no momento da execução da proposta. O Zn(II) foi usado como modelo para comparação por não sofrer reações do tipo redox em solução.

Por causa de restrições quanto a execução de experimentos durante a pandemia não foi possível avaliarmos as atividades antioxidantes dos compostos. Com isso, foi investigada apenas as propriedades eletroquímicas dos compostos por meio de medidas elétricas utilizando a voltametria cíclica. Esta técnica permite determinar informações sobre reações de oxirredução que ocorrem no meio em estudo estimuladas por uma aplicação de um campo elétrico externo. O voltamograma, gráfico que traz as informações das reações de oxirredução que ocorreram dentro da amostra, é obtido pela varredura linear de potencial gerado no eletrodo de trabalho após ser estimulado em um sentido positivo entre valores de potencial definidos como inicial e final ou de retorno (ciclo de varredura). Na Figura 8 está esquematizado o aparato utilizado durante a medida utilizando o potenciômetro.

Figura 8 - Célula eletroanalítica típica de três eletrodos: (1) eletrodo auxiliar, (2) eletrodo de referência e (3) eletrodo de trabalho



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

3 OBJETIVO

O objetivo geral do trabalho foi investigar novos complexos de quercetina com os íons Cu(II), Zn(II) e Fe(II).

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

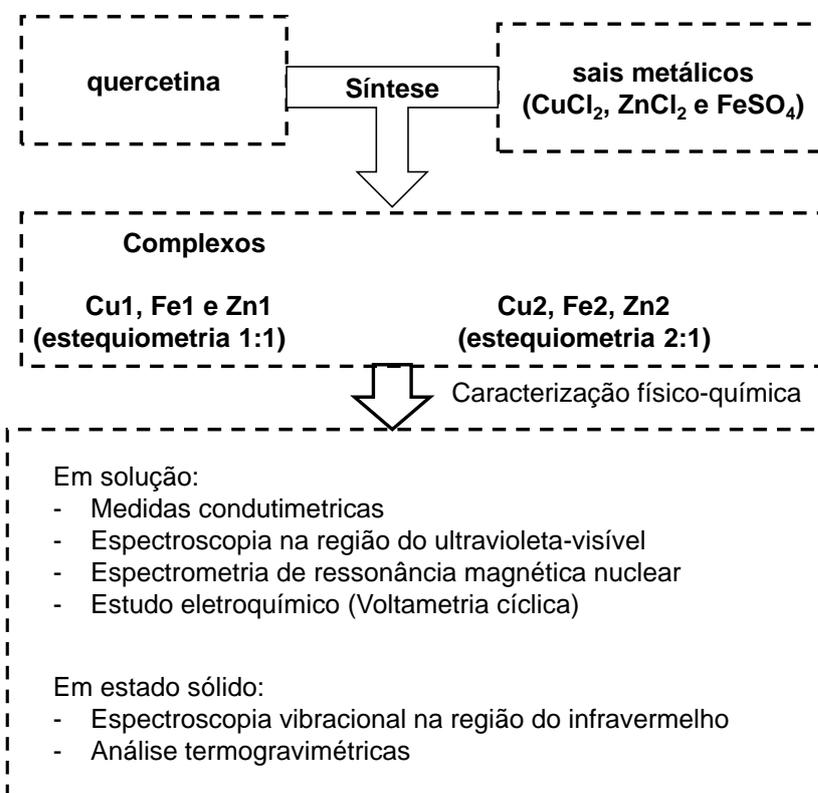
Preparar e caracterizar os complexos contendo quercetina a partir dos sais $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e ZnCl_2 .

Estudar as alterações nos potenciais de oxidação da quercetina e seus complexos por meio da técnica de voltametria cíclica.

4 PARTE EXPERIMENTAL

O presente estudo foi organizado da forma mostrada no esquema abaixo (Figura 9).

Figura 9 - Fluxograma contendo as etapas realizadas neste trabalho



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

4.1 MATERIAIS

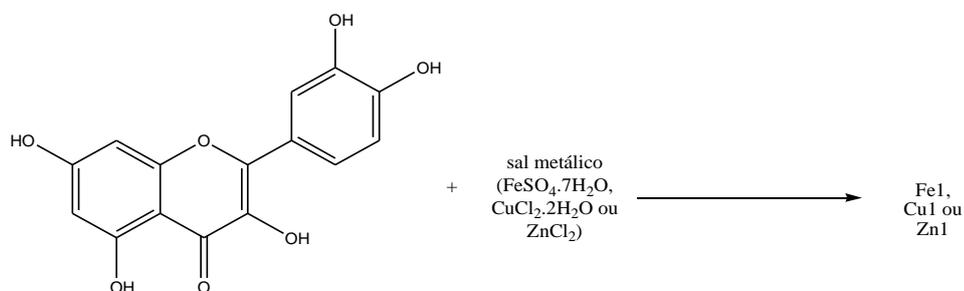
Todos os reagentes e solventes usados nos experimentos foram adquiridos de empresas idôneas (Merck, Aldrich, J.T. Baker e Synth) em alto grau de pureza, sendo utilizados sem nenhum tratamento prévio. A quercetina foi adquirida na forma de excepiante farmacêutico da Farmácia de Manipulação Formularium.

4.2 REAÇÕES ENTRE QUERCETINA E SAIS METÁLICOS

4.2.1 Reações com estequiometria metal:ligante 1:1

Em balão de 50 mL de fundo redondo, uma solução metanólica do sal metálico (2 mmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou ZnCl_2 para 5 mL do solvente) foi adicionado sobre uma solução metanólica de quercetina (2 mmol do ligante para 15 mL do solvente). A mistura resultante mantida sob agitação e refluxo por 3 horas. Após este período a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, levando à precipitação do produto. O precipitado foi filtrado e seco em estufa à vácuo à 45 °C e pressão de vácuo de - 0,6 bar por 4 horas. Os produtos obtidos foram nomeados como Fe1, Cu1 e Zn1, considerando o íon metálico utilizado na reação. Eles foram caracterizados por análises condutimétricas, espectros na região do infravermelho e ultravioleta visível, análises térmica e voltametria cíclica. No caso de Zn1, foi obtido ainda o espectro de RMN de ^1H . Na figura 10 está apresentado o esquema para a reação proposta nesta etapa.

Figura 10 - Reação química entre quercetina e sal metálico com estequiometria 1:1



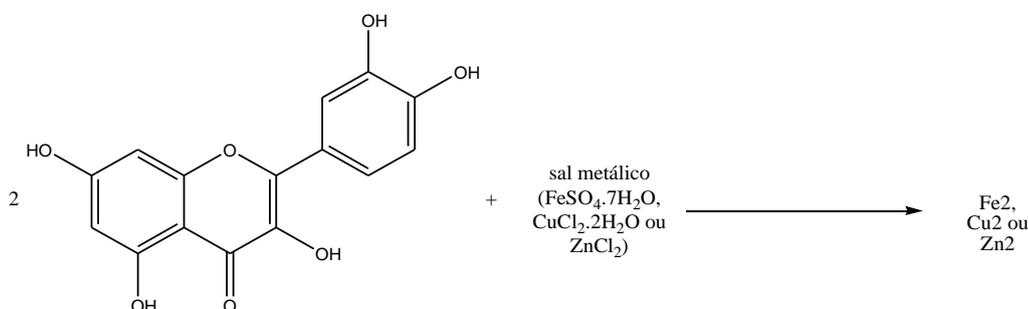
Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

4.2.2 Reação com estequiometria metal:ligante 1:2

Em balão de 50 mL de fundo redondo, uma solução metanólica do sal metálico (1 mmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou ZnCl_2 em 5 mL do solvente) foi adicionado sobre uma solução metanólica de quercetina (2 mmol do ligante em 15 mL do solvente). A mistura resultante mantida sob agitação e em seguida, foi adicionado acetato de sódio (1 mmol). O sistema foi mantido em refluxo por 3 horas. Após este período a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, levando à precipitação do produto. O precipitado foi filtrado, lavado com água Milli-Q e seco em estufa à vácuo à 45 °C e pressão de vácuo de - 0,6 bar por 4 horas. Os produtos obtidos foram nomeados como Fe2, Cu2 e Zn2, considerando o íon metálico utilizado na reação. Eles foram caracterizados por análises condutimétricas, espectros na região do infravermelho e ultravioleta-visível, análises térmica e voltametria cíclica. No caso de Zn2, foi obtido ainda o espectro de RMN de ^1H .

Na figura 11 está apresentado o esquema para a reação proposta nesta etapa.

Figura 11 - Reação química entre quercetina e sal metálico com estequiometria 1:2



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Medidas condutimétricas

As medidas de condutividade das soluções contendo os compostos em dimetilformamida (DMF) foram realizadas usando um condutivímetro Metter Toledo série SevenCompact com célula condutimétrica de mesmo fabricante e constante $0,475505 \text{ cm}^{-1}$. As soluções foram preparadas em uma concentração de 2 mmol L^{-1} , considerando a estequiometria metal:ligante utilizada na preparação do composto.

4.3.2 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível

Os espectros eletrônicos de soluções dos compostos (10^{-5} a 10^{-6} mol L⁻¹) em DMF foram obtidos utilizando o espectrofotômetro Lambda 25 (PerkinElmer) e cubeta de quartzo com 1 cm de caminho óptico.

4.3.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm⁻¹) dos compostos puros foram obtidos utilizando um espectrofotômetro da Perkin Elmer (série Spectrum Two™) com transformada de Fourier. Elas foram preparadas macerando o composto desejado juntamente com o KBr na proporção de 1:100, em um gral de ágata. A pastilha foi formada com o auxílio de uma prensa manual. Os espectros foram obtidos como a média de 8 varreduras consecutivas e resolução de 1 cm⁻¹. Os dados foram adquiridos pelo programa do equipamento e exportados para edição no programa Microcal Origin 9.0.

4.3.4 Análises termogravimétricas

As curvas termogravimétricas (TG) para quercetina e os compostos Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2 foram obtidas utilizando o equipamento Hitachi STA7200RV. Os experimentos foram realizados com rampa de temperatura de 30 °C a 800 °C e taxa de aquecimento de 10 °C/min. A atmosfera utilizada foi de ar comprimido com fluxo de 100 mL min⁻¹. A massa da amostra (~2,0 mg) foi analisada em cadinho de alumina (Al₂O₃). Os dados foram exportados para o Microcal Origin 9.0 para edição.

4.3.5 RMN

As análises de RMN de ¹H dos compostos foram realizadas utilizando um espectrômetro de baixo campo (60 MHz) Pulsar® (Oxford Instruments, Tubney Woods, Abingdon, Oxford, UK). As amostras foram dissolvidas em DMSO-*d*₆, sendo o sinal de seus hidrogênios utilizados na calibração do espectro. A temperatura interna da amostra no aparelho foi de 37 °C. Os espectros foram editados utilizando o programa MestreNova®.

4.3.6 Voltametria cíclica

As medidas eletroquímicas foram realizadas utilizando um potenciostato portátil DropSens, conectado a um computador para análise, utilizou-se o software DropView 1.0 para a aquisição dos dados. A técnica utilizada foi a voltametria cíclica. Para aquisição dos dados 100 μL de solução dos compostos dissolvido em DMSO e 100 μL de solução aquosa de KCl 0,5 mol L^{-1} foram previamente misturadas e a solução resultante foi gotejada sobre um microelétrodo impresso (DROPSENS Platinum G-MEA555), contendo eletrodo de trabalho, referência e auxiliar de platina. A concentração da solução utilizada de cada composto foi de 5 mg L^{-1} . Os voltamogramas cíclicos foram obtidos utilizando uma velocidade de varredura de 0,100 V s^{-1} , sendo aplicada uma faixa de potencial entre -0,6 a 0,9 V. A amostra foi pré-condicionada a -0,6 V por 30 segundos. Os experimentos foram executados em duplicata. Os dados foram exportados para edição no programa Microcal Origin 9.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa etapa os dados foram apresentados conforme obtidos. Deste modo, nos primeiros experimentos as informações foram apresentadas de forma mais simples e, à medida que for aprofundado o conhecimento do material, os mesmos serão correlacionados entre si e com dados da literatura.

Na tabela 2 estão apresentados os valores das massas obtidas nas reações entre quercetina e metais, além das massas teóricas que deveriam ser obtidas caso ocorresse a formação dos produtos nas estequiometrias propostas 1:1 ou 1:2.

Com exceção de Fe^{2+} , todos os demais compostos apresentaram rendimentos muito abaixo do esperado em relação a proposta inicial (< 50%), sugerindo que houve uma grande perda durante a preparação do produto ou sua estrutura pode ser diferente da proposta.

Tabela 2 - Dados de rendimento para as reação da quercetina com sais metálicos nas razões estequiométricas de 1:1 (Fe1, Cu1 e Zn1) e 1:2 (Fe2, Cu2 e Zn2)

Composto	Massa obtida para o produto (g)	Massa teórica com base na estequiometria proposta (g)
Fe1	0,6981	0,9803 ([Fe(HL)(H ₂ O) ₂]SO ₄)
Cu1	0,4602	0,9454 ([Cu(HL)(H ₂ O) ₂]Cl ₂)
Zn1	0,4812	0,9491 ([Zn(HL)(H ₂ O) ₂]Cl ₂)
Fe2	0,4267	0,6943 (Fe(L) ₂ (H ₂ O) ₂)
Cu2	0,2316	0,7020 ([Cu(L) ₂ (H ₂ O) ₂])
Zn2	0,3725	0,7038 ([Zn(L) ₂ (H ₂ O) ₂])

Legenda: HL= quercetina neutra e L= quercetina desprotonada.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

5.1 MEDIDAS CONDUTIMÉTRICAS

Na tabela 3 estão apresentados os valores de condutividade de soluções dos compostos dissolvidos em DMF. O brometo de cetiltrimetilamônio foi utilizado para comparação por se comportar como um eletrólito do tipo 1:1, sendo um sal formado por um ânion e um cátion. Ao compararmos a condutividades das soluções contendo os compostos (Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2) com a quercetina, solvente puro (DMF) e a solução de brometo de cetiltrimetilamônio, foi observado que os valores das condutividades dos compostos são mais próximos daqueles obtidos para a quercetina e o solvente puro. Isto sugere que os compostos são neutros.

Tabela 3 - Dados de condutividade da solução para a quercetina e os compostos obtidos a partir de sua reação com sais metálicos nas estequiométricas de 1:1 (Fe1, Cu1 e Zn1) e 1:2 (Fe2, Cu2 e Zn2)

Composto [#]	condutividade da solução (μS cm ⁻¹)
quercetina (L)	9,15
Fe1	17,28
Cu1	13,06
Zn1	10,36
Fe2	17,34
Cu2	14,19
Zn2	7,73
DMF	7,17
brometo de cetiltrimetilamônio	128,3

Legenda: [#] todos os compostos foram preparados com concentração ~2 mmol L⁻¹. Essa concentração foi calculada com base na estrutura proposta para o complexo.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

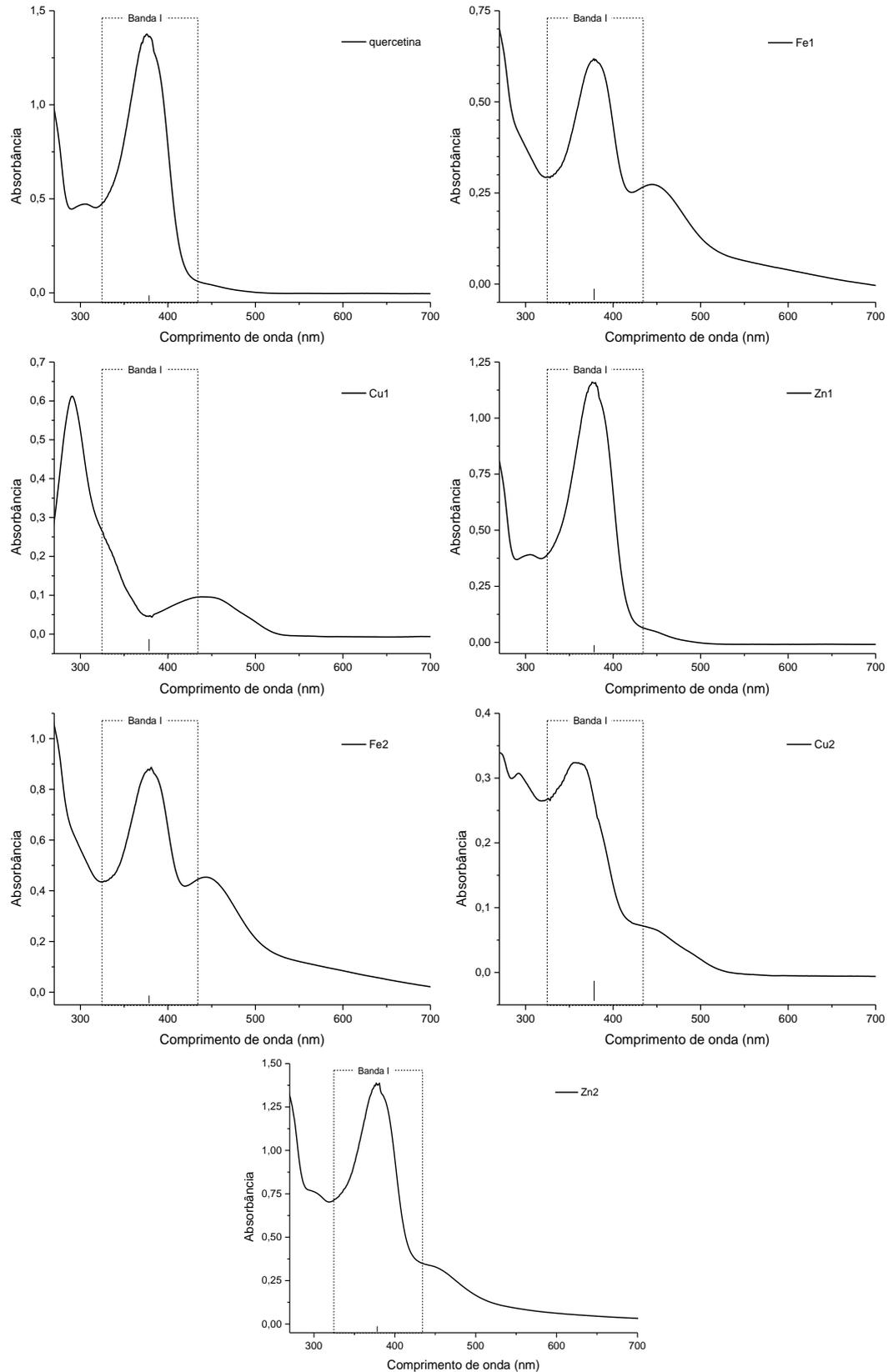
5.2 ESPECTROS ELETRÔNICOS

Na figura 12 estão apresentados os espectros eletrônicos de soluções diluídas de quercetina e de Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2 em DMF.

No espectro eletrônico da quercetina pura foram observadas a banda I na região de 320 a 430 nm atribuída ao grupo cromóforo do anel A do flavonoide e as bandas abaixo de 320 nm atribuído a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel B (JABEEN *et al.*, 2017).

Nos espectros de Fe1, Fe2, Cu2 e Zn2 foi observada a absorção na região de 430 a 510 nm, que pode ser associada a coordenação do ligante ao metal (JABEEN *et al.*, 2017; ROSSITER; MAKRIS, 2000; TANG *et al.*, 2000). Os espectros de Fe1 e Fe2 apresentam absorções nas mesmas regiões, sugerindo que neste caso os grupos cromóforos do ligante se ligam de forma semelhante ao metal. No espectro de Cu1 ocorreu uma grande modificação na região atribuída ao grupo cromóforo do anel A, sugerindo que nesse caso pode não ter ocorrido a complexação, mas sim a oxidação da quercetina. Este fenômeno já foi relatado por Utaka e Takeda (1985) durante estudo de reações entre quercetina e Cu(II) em álcoois anidros (JUNGBLUTH *et al.*, 2000). O espectro de Zn1 é semelhante ao da quercetina livre.

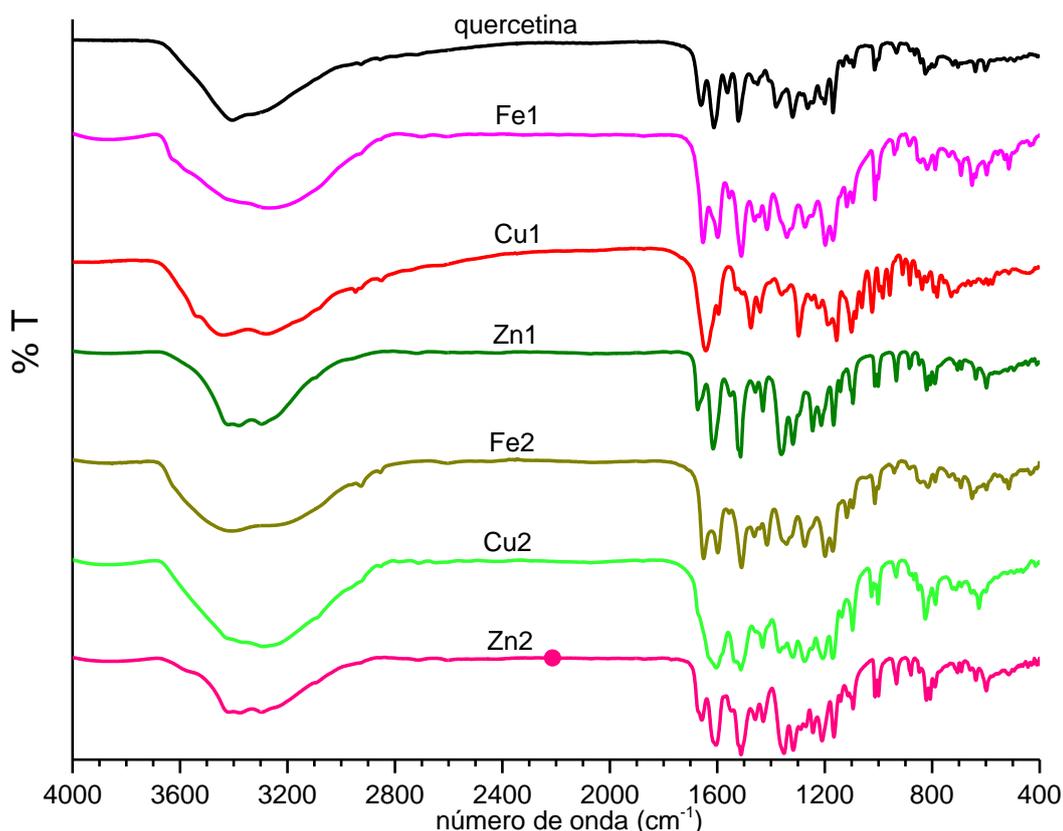
Figura 12 - Espectros eletrônicos na região do ultravioleta visível para os compostos obtidos a partir da reação de sais metálicos e quercetina nas razões estequiométricas de 1:1 (Fe1, Cu1 e Zn1) e 1:2 (Fe2, Cu2 e Zn2)



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

5.3 ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Figura 13 - Espectros vibracionais na região do infravermelho para a quercetina e os compostos Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Ao compararmos esses espectros, podemos observar que ocorreu um alargamento da banda 3700 a 2800 cm^{-1} associada a absorção do grupo OH para Fe1, Cu1, Fe2 e Cu2. Isto sugere a presença de moléculas de H_2O livres ou coordenadas nesses compostos (PEREIRA, 2017).

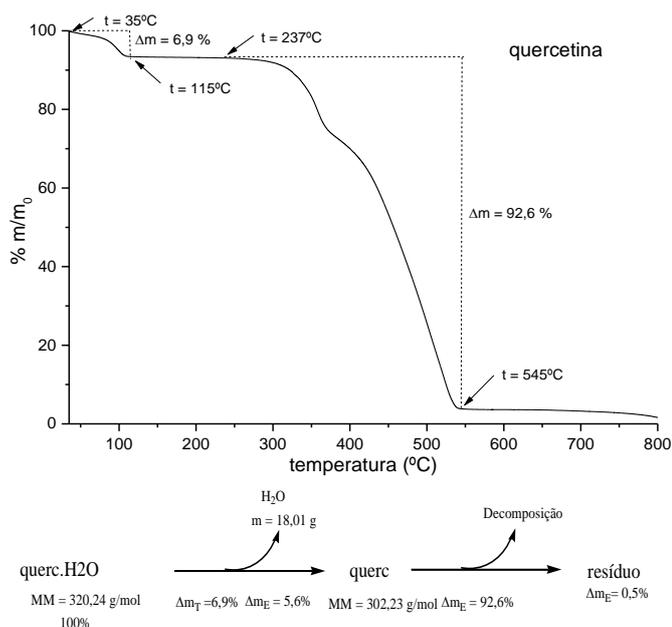
Com relação às absorções atribuídas aos estiramentos do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$), houve significativas modificações nos espectros de Fe1, Cu1, Fe2 e Cu2. Em Cu1 foi observado o aumento da intensidade e o alargamento da absorção associada a carbonila em 1638 cm^{-1} , o que poderia ser justificado pela formação de um produto contendo outra carbonila. Em Cu2 ocorreu um deslocamento para menor energia da absorção atribuída a carbonila, indicando que a coordenação envolve

este grupo (ANDELESCU *et al.*, 2018). Para Zn1 e Zn2 não ocorreram alterações significativas na região da carbonila. Nos compostos contendo Fe houve ainda o aparecimento de uma nova banda em torno de 1200 cm^{-1} , atribuído ao estiramento de grupo sulfato (NAKAMOTO, 2009).

5.4 ANÁLISES TÉRMICAS

Nas figuras 14 a 17 estão apresentadas as curvas termogravimétricas (TG) para a quercetina e seus compostos Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2.

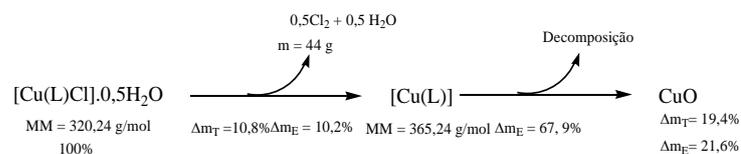
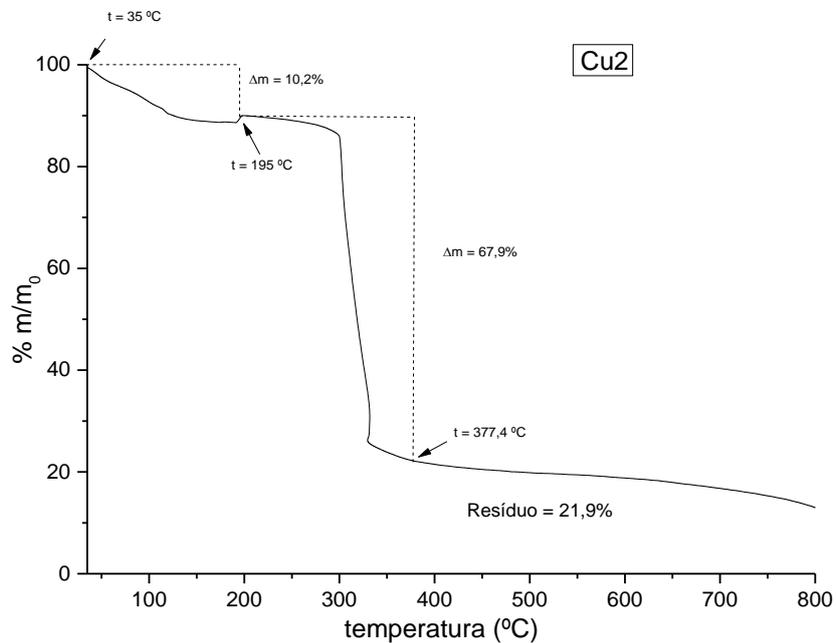
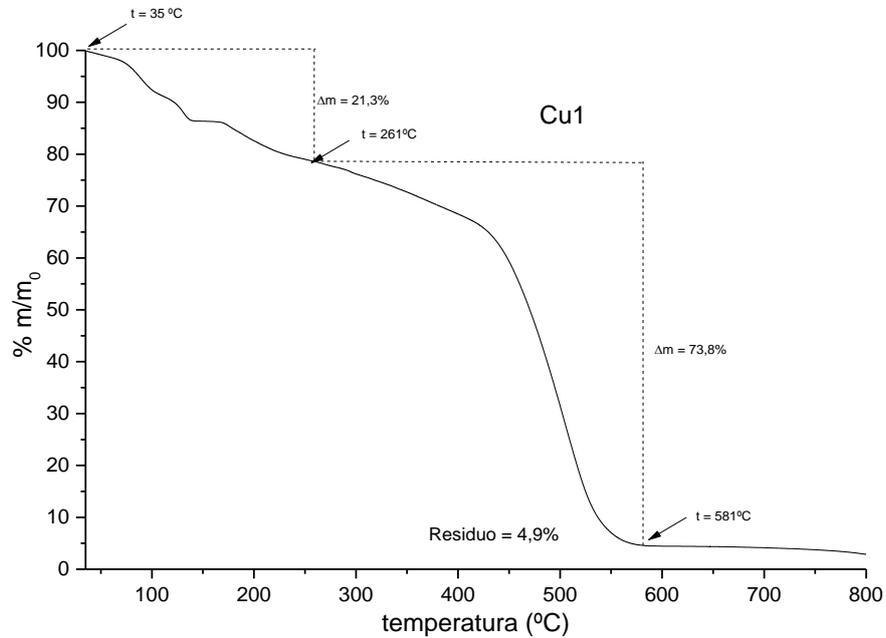
Figura 14 - Curva termogravimétrica para quercetina na faixa de 35 a 800°C , em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica da quercetina



Legenda: t = temperatura, Δm_T = variação de perda massa teórica, Δm_E = variação de perda massa experimental, MM = massa molar.

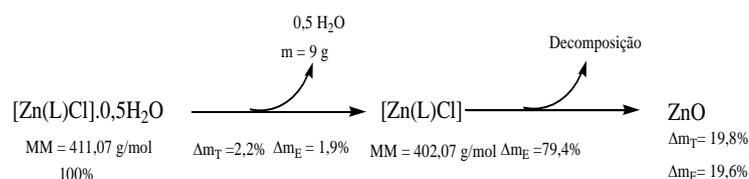
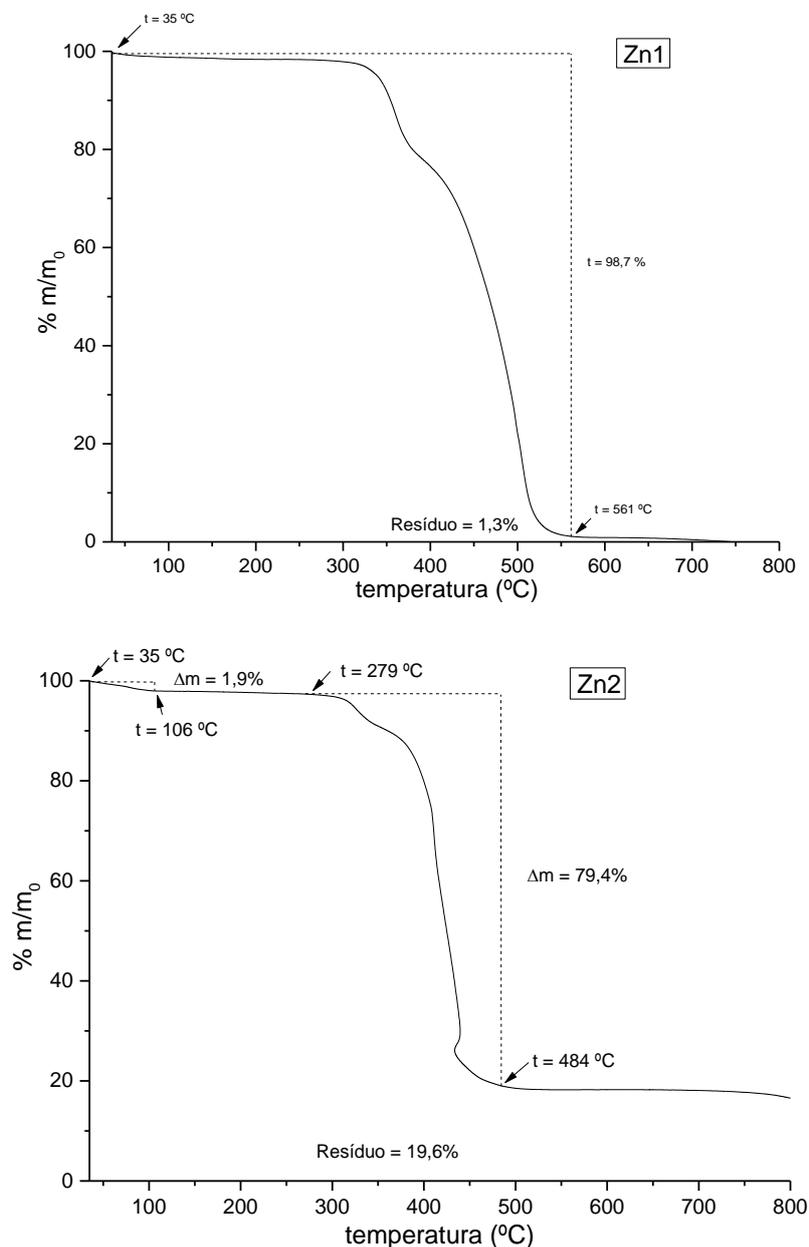
Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 15 - Curvas termogravimétricas para os compostos Cu1 e Cu2 na faixa de 35 a 800°C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura Cu2 as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica do complexo proposto após os ensaios químicos anteriores



Legenda: t = temperatura, Δm_T = variação de perda massa teórica, Δm_E = variação de perda massa experimental, MM = massa molar, L = quercetina desprotonada.
 Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 16 - Curvas termogravimétricas para os compostos Zn1 e Zn2 na faixa de 35 a 800°C, em atmosfera de ar comprimido. Na parte inferior da figura Zn2 as perdas das massas foram atribuídas a etapas de degradação térmica do complexo proposto após os ensaios químicos anteriores



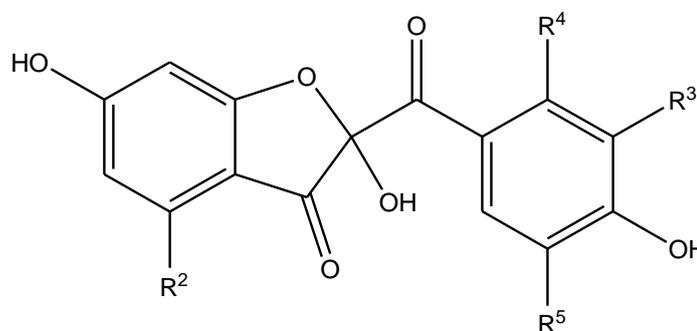
Legenda: t = temperatura, Δm_T = variação de perda massa teórica, Δm_E = variação de perda massa experimental, MM = massa molar, L = quercetina desprotonada.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Na curva TG da quercetina foi observado um evento de perda de massa em 35 a 115 °C atribuído a saída de uma molécula de água, levando a formação do produto anidro. Em seguida, ocorreu a decomposição total da quercetina entre 237 a 545 °C.

Ao analisarmos as curvas TG de Cu1 e Zn1, podemos observar a ausência significativa de resíduos após a decomposição do composto a 800 °C. Isso demonstra que estes compostos são puramente orgânicos. Cu1 apresentou um comportamento para sua degradação térmica significativamente diferente da curva de quercetina, o que reforça os dados levantados através dos espectros na região do Infravermelho e eletrônico (Uv-Vis), apoiando a proposta que este composto seja apenas um produto de oxidação da quercetina (Figura 18). Zn1 apresentou um perfil de decomposição térmica semelhante ao da quercetina após 115 °C. Ao correlacionarmos essa informação com os dados dos espectros de infravermelho e eletrônico, podemos confirmar que Zn1 é a molécula de quercetina na forma anidra.

Figura 18 - Produto da oxidação de flavonoides catalisada por metais confirmado por Jungbluth *et al.* (2000)



Fonte: JUNGBLUTH *et al.* (2000).

Nas curvas TG dos compostos Fe1, Fe2, Cu2 e Zn2 foi observada a presença significativa de resíduos após a temperatura de 800 °C. O valor da porcentagem de massa final do resíduo foi comparada a de um óxido do metal e utilizada para estimar qual seria a massa molar do composto como um todo. Para verificar se a estrutura proposta era adequada foram comparados os valores de perda de massa teórico com aqueles valores observados na curva TG.

Fe1, Cu1 e Fe2 apresentaram perda de massa até 180 °C associadas a saída de moléculas de água, confirmando que o alargamento da banda de estiramento

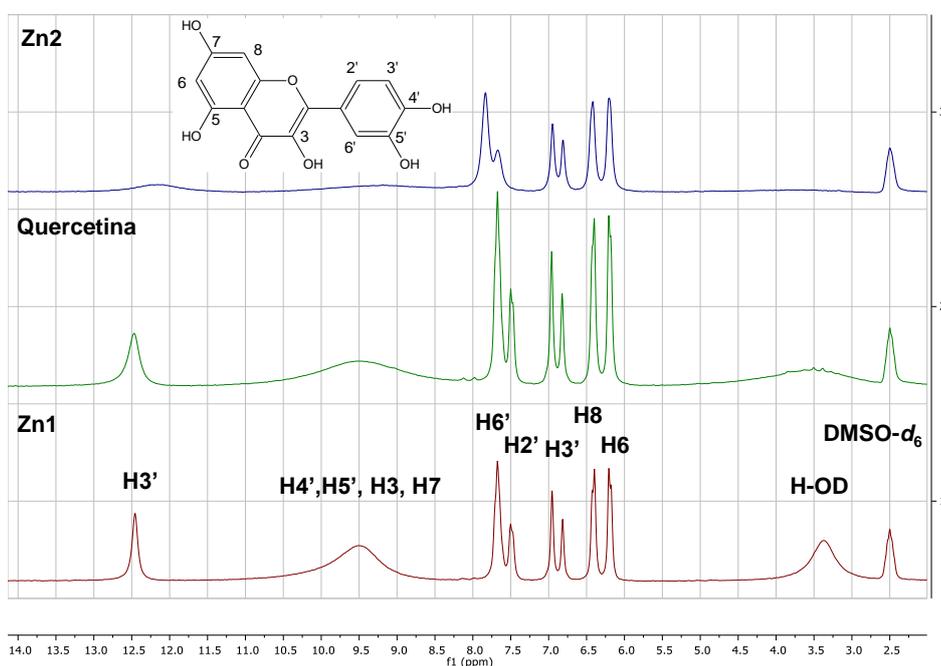
O-H nos espectros de infravermelho desses compostos está associado a presença de moléculas de água. Os complexos de Fe apresentaram perfil de decomposição térmica similares entre si. Esta semelhança entre as estruturas químicas já foi observado através dos espectros de Infravermelho. Contudo, podemos observar que as estequiometrias propostas para os complexos com base nos dados de análise térmica são diferentes daquelas propostas inicialmente para a reação. Foi observada uma inversão nas estequiometrias dos produtos formados, sendo o composto Fe1 de estequiometria 1:2 (M:L) e Fe2 1:1. Esta inversão pode justificar a diminuição dos rendimentos apresentados na tabela 2. Para Cu₂ e Zn₂, foi observado também essa modificação da estequiometria para o produto formado em relação a proposta inicial. O que corrobora que parte do ligante pode estar sofrendo algum tipo de reação química paralela no meio, não coordenando assim ao metal e sendo eliminado com o filtrado. Isso faz com que as massas dos produtos sejam menores do que esperado (ver tabela 2).

5.5 RMN

Na figura 19 estão apresentadas os espectros de RMN de ¹H para a quercetina e os compostos Zn1 e Zn2. A atribuição dos sinais dos hidrogênios foram feitas a partir do espectro simulado da quercetina pelo programa ACDLABS. Os demais compostos não foram estudados pois compostos paramagnéticos, caso do Fe(II) e Cu(II), podem interferir nos resultados dos sinais de RMN.

Os sinais dos hidrogênios do anéis aromáticos de Zn1 não se deslocaram em relação ao espectro da quercetina pura, confirmando que não houve a formação do complexo. Ao comparar o espectro de Zn2 com quercetina observamos que os sinais atribuído aos hidrogênios H6' e H2' se encontram mais desprotegidos, contudo não houve modificação para a posição do hidrogênio de H3'. Isso demonstra que a coordenação do zinco a quercetina deve estar ocorrendo através da carbonila e do oxigênio ligado ao C3, um modo de coordenação comum para complexos metálicos de quercetina (NEST *et al.*, 2004). A diminuição do sinal atribuído aos hidrogênio dos fenóis pode ser justificada por efeitos de troca entre o hidrogênio e o átomo de deutério em solução.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (59,7 MHz) para quercetina, Zn1 e Zn2 em $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

5.6 VOLTAMETRIA CÍCLICA

Não foi possível replicar os experimentos de voltametria cíclica conforme as condições citadas em outros trabalhos (DAMOS *et al.*, 2004; ROCHA; SOUZA, 2018; TIMBOLA *et al.*, 2006). A principal causa disto foi o fato do eletrodo disponível para o experimento ser de platina e não de carbono vítreo, o que neste caso proporcionou uma alteração significativa na faixa de varredura, sendo observado experimentalmente que após 0,9 V ocorreu algum processo de oxidação mediado pela solução eletrolítica utilizada. As observações foram baseadas nas semelhanças e diferenças entre os voltamogramas dos compostos com seus precursores.

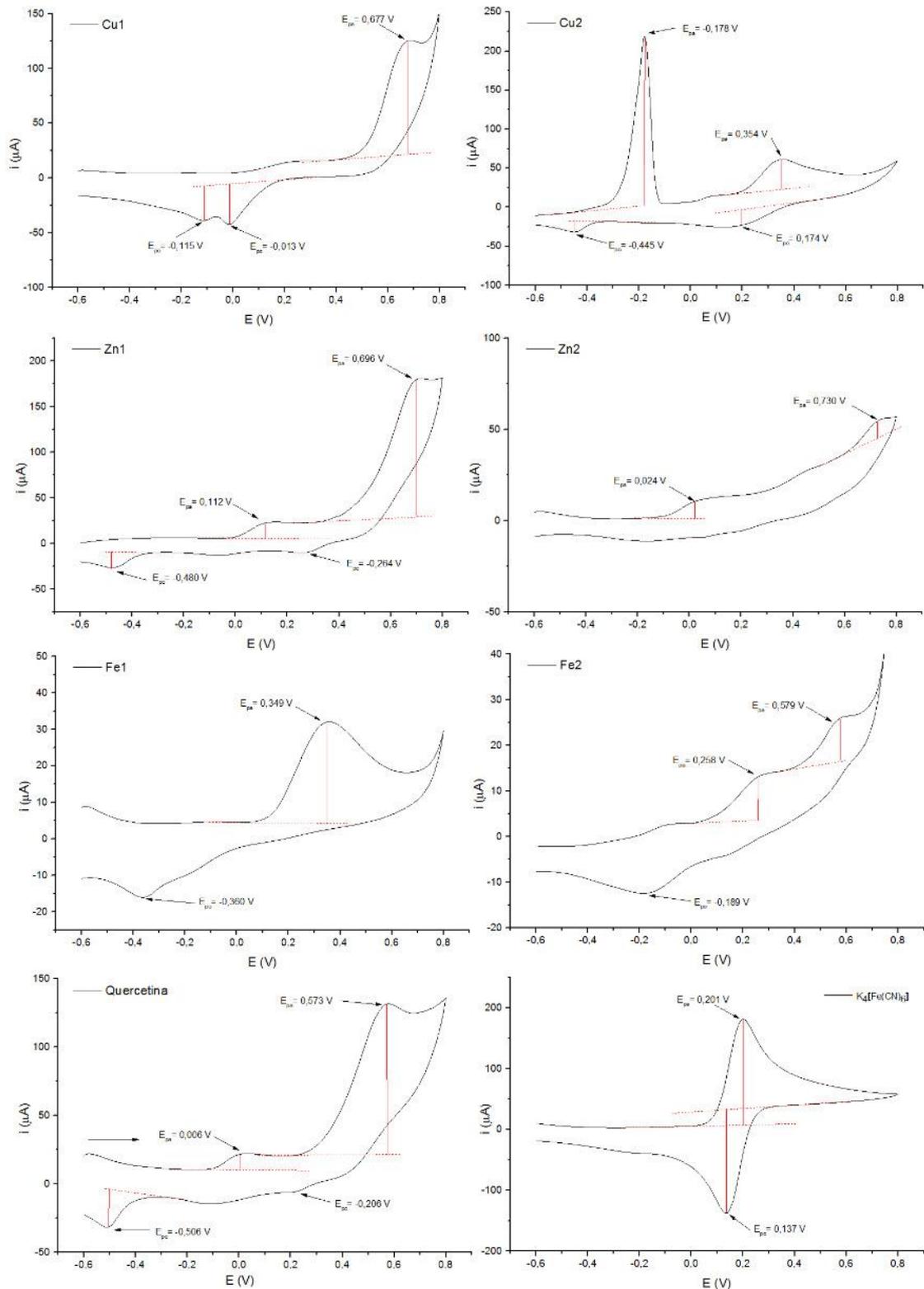
Nas Figuras 20 e 21 estão apresentados os voltamogramas cíclicos obtidos para quercetina, Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2, Zn2, FeSO_4 , CuCl_2 e ZnCl_2 na faixa de -0,6 a 0,9 V e velocidade de varredura de $0,100 \text{ V s}^{-1}$. As soluções dos compostos ($\sim 1 \text{ mg L}^{-1}$) foram obtidas dissolvendo em uma solução contendo DMSO e solução eletrolítica aquosa ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) na proporção de 1:1. Uma solução de ferricianeto de potássio ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) (10 mmol L^{-1}) em solução eletrolítica de KCl ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) utilizada como referência durante o ajuste do instrumento. O voltamograma da

solução de ferricianeto de potássio apresentou um pico de corrente anódica (E_{pa}) em 0,201 V e um pico de corrente catódica (E_{pc}) em 0,137 V. O comportamento observado no voltamograma é característico do ferrocianeto que sofre um processo quase reversível, o que pode ser verificado a partir da simetria observada no voltamograma bem como a proximidade.

No voltamograma da quercetina foi observado que dois picos de corrente anódica em 0,006 e 0,573 V associados a oxidação da quercetina e dois picos catódicos em -0,206 e -0,506 V associados a redução dos produtos de oxidação da quercetina. Assim como demonstrado em outros trabalhos a quercetina apresentou um comportamento irreversível para seus processos eletrolíticos em solução (TIMBOLA *et al.*, 2006), justificando seu papel como antioxidante.

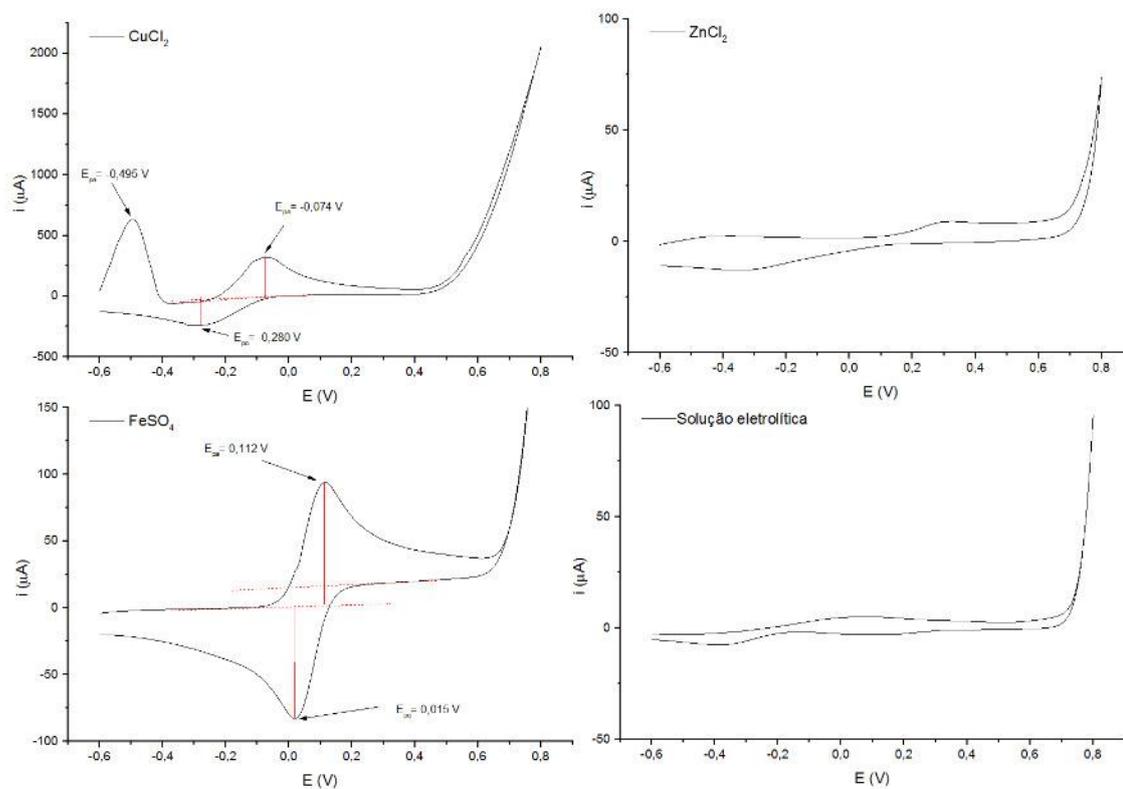
Após a comparação dos voltamogramas dos compostos com a quercetina livre foram observadas significativas modificações nos valores de E_{pc} e E_{pa} , com exceção de Zn1 que é a forma anidra da quercetina. Para os complexos de Fe foi observado que Fe1 tem um comportamento eletroquímico diferente de Fe2. Estes dados demonstram que apesar dos complexos serem semelhantes do ponto de vista dos dados espectroscópios eles apresentam propriedades eletroquímicas distintas. Além disso, os voltamogramas são muito diferentes da solução do sal ($FeSO_4$) que apresentou um comportamento quase reversível. Cu1 apresentou voltamograma diferente da quercetina, principalmente pelo aparecimento dos dois picos de corrente catódica em torno de -0,1 V. Cu2 apresentou um comportamento eletroquímico mais próximo àquele associado ao metal do que ao ligante, onde podemos destacar o aparecimento do primeiro pico de corrente anódica em -0,178 V.

Figura 20 - Voltamogramas cíclicos obtidos para quercetina, Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2, Zn2, FeSO₄, CuCl₂ e ZnCl₂ na faixa de -0,6 a 0,9 V e velocidade de varredura de 0,100 V s⁻¹



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 21 - Voltamogramas cíclicos obtidos para FeSO₄, CuCl₂, ZnCl₂ e solução eletrolítica na faixa de -0,6 a 0,9 V e velocidade de varredura de 0,100 V s⁻¹



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

5.7 PRODUTOS FORMADOS

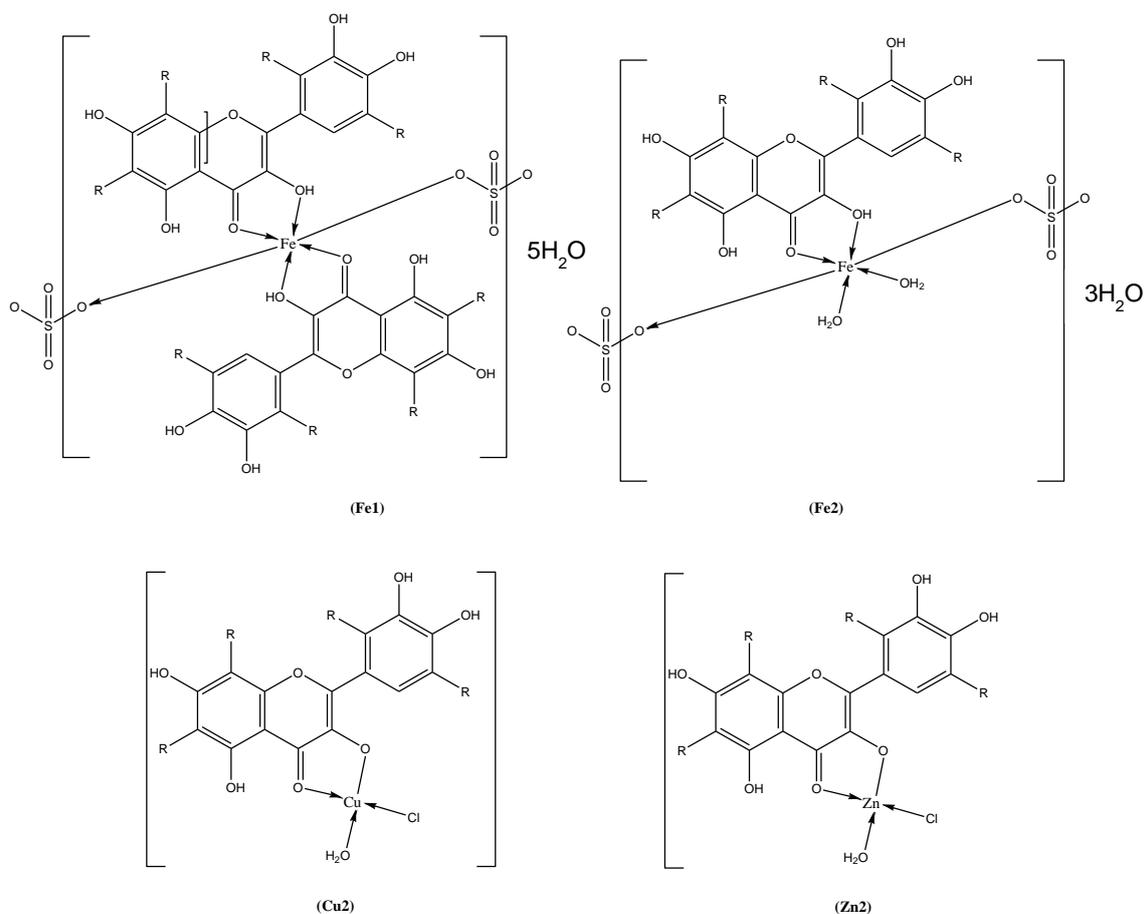
Na tabela 4 está apresentado um resumo dos resultados obtidos com as caracterizações dos compostos. As estruturas propostas para os complexos Fe1, Fe2, Cu2 e Zn2 estão apresentados na figura 22.

Tabela 4 – Resumo dos dados dos resultados obtidos durante a caracterização dos compostos Fe1, Cu1, Zn1, Fe2, Cu2 e Zn2 nas diversas técnicas aplicadas neste trabalho

Composto	Medidas de condutividade molar	Espectroscopia eletrônica	Espectroscopia vibracional	Análises térmicas	RMN de ¹ H
Fe1	Composto neutro	Presença de nova banda atribuída a transição metal/ligante	Mudança na região atribuída a banda da carbonila e alargamento da região associada ao estiramento da ligação OH	Proposta de um complexo do tipo [Fe(L) ₂ (H ₂ O) ₅ SO ₄]. Dados estimado pela quantidade de resíduo	-
Cu1	Composto neutro	Ausência ou deslocamento da banda do cromóforo característico da quercetina	Alargamento da banda associada a carbonila	Sem resíduo associado a metal	-
Zn1	Composto neutro	Espectro similar ao da quercetina pura	Pequenas modificações em relação ao espectro da quercetina pura	Perfil de decomposição térmica semelhante ao da quercetina pura após temperatura de 150 °C	Idêntico ao da quercetina pura
Fe2	Composto neutro	Presença de nova banda atribuída a transição metal/ligante	Mudança na região atribuída a banda da carbonila e alargamento da região associada ao estiramento da ligação OH	Proposta de um complexo do tipo [Fe(L)(H ₂ O) ₃ SO ₄]. Dados estimado pela quantidade de resíduo	-
Cu2	Composto neutro	Presença de nova banda atribuída a transição metal/ligante	Mudança na região atribuída a banda da carbonila	Proposta de um complexo do tipo [Cu(L)Cl].0,5H ₂ O. Dados estimado pela quantidade de resíduo	-
Zn2	Composto neutro	Presença de nova banda atribuída a transição metal/ligante	Pequenas modificações em relação ao espectro da quercetina pura	Proposta de um complexo do tipo [Zn(L)Cl].0,5H ₂ O. Dados estimado pela quantidade de resíduo	Modificações de hidrogênios do anel B vizinhos ao anel pirano

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 22 – Estruturas propostas para os complexos Fe1, Fe2, Cu2 e Zn2



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos foi possível constatar que preparar complexos de quercetina com metais não é uma tarefa simples. A escolha do sal, condições reacionais e estequiometria são fundamentais para o sucesso na síntese. Foram preparados os quatro novos complexos sendo três de estequiometria 1:1 (metal:ligante) com os metais Fe(II), Cu(II) e Zn(II) e um de estequiometria 1:2 (metal:ligante), o complexo com Fe(II). Os compostos apresentaram comportamento eletroquímico diferente da quercetina pura, o que abre a possibilidade de novos estudos para a atividade antioxidantes dos mesmos, além de outras atividades biológicas. Este trabalho contribui para o aumento na compreensão da química de coordenação da quercetina.

REFERÊNCIAS

ALPER, Pinar *et al.* Synthesis, characterization, anticancer and antioxidant activity of new nickel(II) and copper(II) flavonoid complexes. **Journal Of Molecular Structure**, Istanbul - Turkey, v. 1196, p. 783-792, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.009>.

AMARO, Bolivar Ralisson. **Síntese, Caracterização Físico-Química e Avaliação da Atividade Antibacteriana e do Potencial Antitumoral dos Complexos de Inclusão de Ofloxacino com Ciclodextrinas**. 2019. 111 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Instituto de Ciências da Vida - Icv, Universidade Federal de Juiz de Fora Campus Governador Valadares, Governador Valadares, 2019.

ANDELESCU, Adelina A. *et al.* New heteroleptic Zn(II) and Cu(II) complexes with quercetine and N^N ligands. **Polyhedron**, [S.L.], v. 147, p. 120-125, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2018.03.016>.

ANJOS, Ademir dos *et al.* SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES DE UM NOVO COMPLEXO MONONUCLEAR CONTENDO QUERCETINA E ÍON Ga(III). **Química Nova**, Naviraí - Ms, v. 36, n. 4, p. 495-501, 23 out. 2012.

BARROS, Maria Conceição Tavares Costa. **Preparação de Novos Derivados Flavonoides com Potencial Atividade Biológica**. 2012. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.

BEHLING, Estela Beatriz *et al.* FLAVONÓIDE QUERCETINA: ASPECTOS GERAIS E AÇÕES BIOLÓGICAS. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara - Sp, v. 15, n. 3, p. 285-292, out. 2004.

BLANCO, Ivani da Silva. **Flavonoides de Lonchocarpus Muehlbergianus e Síntese de Flavanos 4-Oxigenados**. 1995. 255 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Campinas, São Paulo, 1995.

CAMPOS, Marco Túlio Gomes *et al.* Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **Pubvet**, Belo Horizonte - Mg, v. 12, n. 1, p. 1-8, jan. 2018. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a10.1-8>.

CAZAROLLI, Luisa Helena. **Estudo da Atividade de Flavonoides e de Complexos de Vanádio na Glicemia de Ratos Diabéticos Induzidos com Aloxana**. 2004. 146 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2004.

DAMOS, Flavio Santos *et al.* Aplicações de QCM, EIS e SPR na investigação de superfícies e interfaces para o desenvolvimento de (bio)sensores. **Química Nova**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 970-979, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422004000600023>.

DELGADINHO, Michael Joe Cruz. **Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco**. 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

DOURADO, Livia Pimentel de Sant'ana. **Efeito do consumo do tucum do cerrado (*Bactris setosa*) no estresse oxidativo induzido por ferro em ratos**. 2012. 45 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Brasília - Unb, Brasília, Df, 2012.

FU, Yu *et al.* Towards innovative food processing of flavonoid compounds: insights into stability and bioactivity. **Lwt**, [S.L.], v. 150, p. 1-10, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111968>.

GERMANO, Romilda Maria de Arruda; CANNIATTI-BRAZACA, Solange Guidolin. Importância do ferro em nutrição humana. **Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.**, São Paulo, SP, v. 24, n. 1, p. 85-104, dez. 2002.

GÓMEZ, Adolfo La Rosa Toro *et al.* Evaluación Electroquímica de la Actividad Antioxidante Del Extracto Alcohólico de la Bauhinia guianensis var. kuntiana Aubl. **Rev Soc Quím Perú**, San Miguel - Lima, v. 74, n. 4, p. 233-246, abr. 2008.

HUANGFU, Fengyun *et al.* Synthesis and Evaluation of a Metal-Complexing: imprinted polymer for chinese herbs quercetin. **Journal Of Applied Polymer Science**, Tianjin - China, v. 126, n. 3, p. 501-509, 19 jan. 2012.

JABEEN, Erum *et al.* DFT predictions, synthesis, stoichiometric structures and anti-diabetic activity of Cu (II) and Fe (III) complexes of quercetin, morin, and primuletin. **Journal Of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1150, p. 459-468, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.003>.

JUNGBLUTH, Gerd *et al.* Oxidation of flavonols with Cu(II), Fe(II) and Fe(III) in aqueous media. **Journal Of The Chemical Society, Perkin Transactions 2**, [S.L.], n. 9, p. 1946-1952, 2000. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b002323j>.

JURASEKOVA, Z. *et al.* Raman and surface-enhanced Raman scattering (SERS) investigation of the quercetin interaction with metals: evidence of structural changing processes in aqueous solution and on metal nanoparticles. **Journal Of Molecular Structure**, [S.L.], v. 918, n. 1-3, p. 129-137, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.07.025>.

KOURY, Josely Correa *et al.* Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**, Campinas, São Paulo, v. 4, n. 16, p. 433-441, out. 2003.

KOWALSKI, Layza *et al.* Atividade Antimicrobiana de Flavonoides: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 51-65, 29 ago. 2020. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missoes. <http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v4i1.119>.

KUBO, Isao *et al.* Oxidation products of quercetin catalyzed by mushroom tyrosinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Berkeley - Ca, v. 12, n. 20, p. 5343-5347, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.07.050>.

LIU, Chieh-Jung *et al.* Anti-inflammatory effects of phenolic extracts from strawberry and mulberry fruits on cytokine secretion profiles using mouse primary splenocytes and peritoneal macrophages. **International Immunopharmacology**, Taichung - Taiwan, v. 16, n. 2, p. 165-170, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.032>.

MAŁECKA, Magdalena *et al.* Biological properties of ruthenium(II)/(III) complexes with flavonoids as ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 436, p. 213849, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213849>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Instrução Normativa Nº 02 de 13 de Maio de 2014**. Brasília, DF, Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/2501251/Consolidado_fitoterapicos_2018.pdf/a2f53581-43e5-47bb-8731-99d739114e10. Acesso em: 03 ago. 2021.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 6ª Edição, New Jersey: Wiley, 2009.

NEST, G Le *et al.* Zn–polyphenol chelation: complexes with quercetin, (+)-catechin, and derivatives. **Inorganica Chimica Acta**, [S.L.], v. 357, n. 3, p. 775-784, fev. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2003.09.014>.

NIJVELDT, Robert J *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **American Society For Clinical Nutrition: Am J Clin Nutr**. Amsterdam, Netherlands, 17 nov. 2000. p. 418-425.

PANHWAR, Qadeer Khan *et al.* Synthesis, characterization, spectroscopic and antioxidation studies of Cu(II)–morin complex. **Journal Of Molecular Structure**, Jamshoro - Pakistan, v. 967, n. 1-3, p. 47-53, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.12.037>.

PEREIRA, GabrileaSterle. **Ação Inibitória dos Flavonoides Quercetina e Rutina Sobre a Ativação de Neutrófilos Humanos**. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Assis, São Paulo, 2017.

ROCHA, Josias Silveira; SOUZA, Rubens Ventrici. Síntese, caracterização e estudo das propriedades antioxidantes de complexos contendo quercetina e íons cobre. **Revista Brasileira de Iniciação Científica (Rbic)**, Itapetininga, Sp, v. 6, n. 3, p. 143-156, 11 set. 2018.

RONCONI, Luca *et al.* Using coordination chemistry to design new medicines. **Coordination Chemistry Reviews**, [S.L.], v. 251, n. 13-14, p. 1633-1648, jul. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.017>.

ROSSI, Elizeu Antonio *et al.* Deficiência de ferro: conseqüências biológicas e propostas de prevenção. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara - Sp, v. 27, n. 2, p. 103-112, 30 nov. 2006.

ROSSITER, John T.; MAKRIS, Dimitris P.. Heat-Induced, Metal-Catalyzed Oxidative Degradation of Quercetin and Rutin (Quercetin 3-O-Rhamnosylglucoside) in Aqueous Model Systems. **J. Agric. Food Chem.**, London, United Kingdom, v. 48, n. 9, p. 3830-3838, 08 nov. 2000.

SCIENCEDIRECT. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/>. Acesso em: 25 jul. 2021.

SHARMA, Rakesh K. *et al.* Solid phase extraction and determination of metal ions in aqueous samples using Quercetin modified Amberlite XAD-16 chelating polymer as metal extractant. **International Journal Of Environmental Analytical Chemistry**, Delhi - India, v. 89, n. 7, p. 503-514, 15 jun. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03067310802691680>.

SWAIN, Sarat K *et al.* Application of quercetin flavonoid based hybrid nanocomposites: a review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, Burla - Sambalpur, v. 28, n. 12, p. 1719-1732, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2020.10.017>.

TAIZ, Lincoln *et al.* **Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal**. 6ª Edição, Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2017.

TANG, Ning *et al.* Antioxidative and anti-tumour activities of solid quercetin metal(II) complexes. **Transition Metal Chemistry**, Netherlands, v. 26, n. 3, p. 57-63, 23 mar. 2000.

TIMBOLA, Ana K. *et al.* Electrochemical oxidation of quercetin in hydro-alcoholic solution. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 139-148, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50532006000100020>.

UTAKA, Masanori; TAKEDA, Akira. Copper(II)-catalysed oxidation of quercetin and 3-hydroxyflavone. **Journal Of The Chemical Society, Chemical Communications**, [S.L.], n. 24, p. 1824, 1985. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c39850001824>.

VAZHAPPILLY, Cijo George *et al.* Current methodologies to refine bioavailability, delivery, and therapeutic efficacy of plant flavonoids in cancer treatment. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [S.L.], v. 94, p. 108623, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108623>.

XU, Guang-Ri *et al.* In situ Spectroelectrochemical Study of Quercetin Oxidation and Complexation with Metal Ions in Acidic Solutions. **Bull. Korean Chem. Soc.**, Chungju, Korea, v. 28, n. 5, p. 889-892, 25 set. 2006.