

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA**

RENATA BATISTA DOS SANTOS PINHEIRO

**ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS TIOGLICOLATOS DE Zn(II) E
Cd(II), E ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO**

**VIBRATIONAL SPECTRA OF THE TIOGLYCOLATE COMPLEXES OF Zn(II) AND
Cd(II), AND NATURAL BOND ORBITALS**

São Paulo – SP

2022

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

RENATA BATISTA DOS SANTOS PINHEIRO

**ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS TIOGLICOLATOS DE Zn(II) E
Cd(II), E ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Alberto Téllez Soto

São Paulo – SP

2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

P722e PINHEIRO, Renata Batista dos Santos.

Espectro vibracional dos Complexos Tioglicolatos de ZN(II) e CD(II), e orbitais naturais de ligação / Renata Batista dos Santos Pinheiro. -- Itaquera: Universidade Brasil, 2022.

66 f.: il. color.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-Graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Cláudio Alberto Téllez Soto.

1. Complexos de Tioglicolatos de ZN(II) e CD(II). 2. Espectro vibracional. 3. Orbitais naturais de ligação (NBO). I. Soto, Cláudio Alberto Téllez. II. Título.

CDD 620.82



UNIVERSIDADE
BRASIL

TERMO DE APROVAÇÃO

RENATA BATISTA DOS SANTOS PINHEIRO

“ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS TIOLGICOLATOS DE Zn(II) E Cd(II), E ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO”.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof(a). Dr(a) Claudio Alberto Téllez Soto (presidente-orientador)

Prof(a). Dr(a) Laurita dos Santos (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Rodrigo Sávio Pessoa (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Liliane Pereira Pinto (UNISEPE)

Prof(a). Dr(a) Anilton Coelho da Costa Junior (INSTITUTO FEDERAL DE QUÍMICA IFQ)

São Paulo, 31 de março de 2022.
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Claudio Alberto Téllez Soto

Houve alteração do Título: sim () não (X):



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS TIOGLICOLATOS DE Zn(II) E Cd(II), E ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO”**

Autor(es):

Discente: **Renata Batista dos Santos Pinheiro**

Assinatura: Renata Batista dos Santos Pinheiro

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Claudio Alberto Téllez Soto**

Assinatura: Claudio Alberto Téllez Soto

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a)**

Assinatura: _____

Houve alteração do Título: sim () não (X):

Data: 31/03/2022

DEDICATÓRIA

Um dia uma pessoa falou para mim que minha história estava sendo escrita por Deus e com uma letra muito bonita. Dedico a Ele todas minhas vitórias, por que de uma coisa eu tenho certeza “Nunca foi sorte, sempre foi Deus”! Vejo a presença Dele em todas as fases de minha vida e em cada detalhe. A ti Senhor toda honra e toda gloria!!!

AGRADECIMENTOS

Para chegar até a conclusão deste trabalho muitas batalhas foram vencidas e como toda batalha teve seus obstáculos, porém estive cercada de grandes guerreiros, sem eles nada disso seria possível.

Agradeço em Primeiro lugar a Deus por ser sempre presente e providente em minha vida, abrindo os caminhos para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao meu esposo Rômulo Matos Pinheiro por ter abraçado esta ideia junto comigo, obrigada pelo seu companheirismo, cumplicidade e carinho. Você é muito importante em minha vida. Amo-te!

Ao meu filho, minha motivação para que eu tente ser melhor cada dia. Mamãe te ama!

À minha mãe Deusanira dos Santos da Silva, aquela que nunca mediu esforços para dar uma boa educação a suas filhas, que sempre soube que através dos estudos nós poderíamos vencer. Obrigada mãe por ter acreditado no meu potencial! Você é minha inspiração.

À Minha madrinha Deusarina, se cheguei até aqui foi porque a senhora me estendeu a mão e me acolheu, você faz parte da minha história e da concretização deste sonho. Obrigada por tudo, serei eternamente grata!

A minha sobrinha Maria Luiza que é minha afilhada e muito querida por mim. Sua existência na minha vida e na de meu filho é consolo para meu coração. Obrigada por todo apoio!

Às minhas irmãs Mirelle e Celina, que sempre torceram por mim e me deram suporte para todas minhas conquistas. Mirelle sempre presente e disponível. Celina mesmo de longe se faz presente em minha vida. Amo vocês!

Às minhas amigas Nélida Amorim e Eliene Soares, entramos nessa empreitada juntas e saímos juntos, de mãos dadas, uma ajudando a outra. Obrigada minhas amigas pela parceria, por estarem presentes nas horas boas e nas ruins. Vocês fazem parte da minha história!

Ao meu orientador Claudio Téllez, por todos os ensinamentos repassados, paciência e dedicação. O Senhor foi essencial para que eu pudesse finalizar esse processo e realizar este sonho. Obrigada!

À banca examinadora: Dr. Anilton Costa, Dra. Liliane Pereira, Dra. Laurita Santos, Dr. Drauzio Rangel e Dr. Rodrigo Sávio. Obrigada por aceitarem fazer o laborioso trabalho de apreciação deste estudo. Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

O ácido tio glicólico (ATG) é considerado como sequestrador de metais pesados presentes na água por intermédio da formação de diferentes complexos metálicos, porém pouco se conhece sobre a estrutura dos complexos metálicos formados pelo ácido tio glicólico, assim como existem poucos estudos concluídos por espectroscopia vibracional caracterizando esses complexos. O objetivo deste trabalho foi caracterizar o espectro vibracional dos complexos tioglicolatos de Zn(II) e Cd(II), assim como determinar as suas estruturas, obter os orbitais naturais de ligações (NBO) por procedimentos mecânico quânticos, e determinar previsões de farmacocinética *in silico* dos compostos. Os complexos de tioglicolato de Zn(II) e Cd(II) foram sintetizados utilizando o método gráfico, a análise estrutural foi realizada pelo método teórico-experimental por meio do híbrido RHF/MP2:STO-3G quanto aos espectros experimentais com transformada de Fourier infravermelho e Raman (FT-IR, FT-Raman). Os cálculos foram realizados utilizando a estrutura geométrica otimizada para obter os números de onda vibracionais harmônicos para ambos os complexos obtidos. A segunda derivada dos espectros vibracionais e a análise de deconvolução de bandas também foram realizadas. Os espectros infravermelho e Raman mostram muitas bandas de combinação e sobretons em ambos os casos. Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação dos átomos centrais. A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO) também foi realizada para estudar a hibridização de Zn(II) e Cd(II) resultando numa geometria pseudo-octaédrica para ambos os complexos. Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação dos átomos centrais.

Palavras-chave: Complexos de tioglicolatos de Zn(II) e Cd(II). Espectro vibracional. Análise dos orbitais naturais de ligação (NBO).

ABSTRACT

Thioglycolic acid (ATG) is considered as a scavenger of heavy metals present in water through the formation of different metal complexes, but little is known about the structure of the metal complexes formed by thioglycolic acid, as well as there are few studies concluded by spectroscopy vibration characterizing these complexes. The objective of this work was to characterize the vibrational spectrum of Zn(II) and Cd(II) thioglycolate complexes, as well as determine their structures, obtain the natural bond orbitals (NBO) by quantum mechanical procedures, and determine predictions of pharmacokinetics in silica from the compounds. The thioglycolate complexes of Zn(II) and Cd(II) were synthesized using the graphical method, the structural analysis was performed by the theoretical-experimental method using the hybrid RHF/MP2:STO-3G regarding the experimental spectra with Fourier transform infrared and Raman (FT-IR, FT-Raman). The calculations were performed using the optimized geometric structure to obtain the harmonic vibrational wave numbers for both complexes obtained. The second derivative of vibrational spectra and band deconvolution analysis were also performed. The infrared and Raman spectra show many combination bands and overtones in both cases. The calculated and experimental spectra confirmed the structural hypothesis considering two ATG (thioglycolic acid) with two water molecules in the coordination sphere of the central atoms. Natural bonding orbital (NBO) analysis was also performed to study the hybridization of Zn(II) and Cd(II) resulting in a pseudo-octahedral geometry for both complexes. The calculated and experimental spectra confirmed the structural hypothesis considering two ATG (thioglycolic acid) with two water molecules in the coordination sphere of the central atoms.

Keywords: Thioglycolate complexes of Zn(II) and Cd(II). Vibrational spectra. RHF/MP2:STO-3G. Natural bond orbital analysis (NBO).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ácido Tioglicólico	27
Figura 2 - Sobreposição de gráficos de formação de espécies e dos hidróxidos para os sistemas de ácido tioglicólico e Cd(II) e Zn(II)	30
Figura 3 - Estruturas calculadas para $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ e para $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$	35
Figura 4 - Espectro FT-IR e Far FT-IR dos complexos	36
Figura 5 - Bandas de deconvolução nos espectros infravermelhos dos complexos de tioglicolato Zn (II) e Cd (II).....	412
Figura 6 - Bandas de desconvolução nos espectros infravermelhos ($1750-1450\text{ cm}^{-1}$) para os complexos de tioglicolato Zn(II) e Cd(II)	43
Figura 7 - Modos vibracionais do esqueleto estrutural selecionados para os complexos de tioglicolato	44
Figura 8 - Orbitais HOMO e LUMO para o complexo $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$	48
Figura 9 - Diagrama de energia do complexo $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$	49
Figura 10 - Orbitais HOMO e LUMO para o complexo $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$	51
Figura 11 - Diagrama de energia para o complexo de $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distâncias de ligação da estrutura (Å) e ângulos de ligação selecionados (°) para os complexos de $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ e $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$..	34
Tabela 2 - Espectros vibracionais de sólido (pó cristalino) do complexo $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ / valores experimentais $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$	37
Tabela 3 - Espectros vibracionais de sólido (pó cristalino) do complexo $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$ valores experimentais $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$	39
Tabela 4 - Orbitais doadores e receptores e energias em kcal.mol^{-1} para o complexo $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$	478
Tabela 5 - Orbitais doadores e receptores, e energias em kcal.mol^{-1} para o complexo de $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATG	Ácido tioglicólico
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
BBB	Blood-brainbarrier
BHE	Barreira hematoencefálica
BD	Orbitais de ligação de dois centros
BD*	Orbitais não ligantes de valência
Ca	Concentração analítica
Cd	Cádmio
CGAR	Cromatografia gasosa de alta resolução
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CR	Um núcleo central
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
EM	Espectrometria de massas
FTIR	Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier
IV	Infravermelho
LP	Um par de valência solitário
LP*	Conjunto de Lewis inclui valência não ligada
NBO	Orbitais Naturais de Ligações
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCCS	Comitê Científico dos Produtos de Consumo
Tox	Toxicidade
UV-VIS	Ultravioleta-visível
Z	Número atômico
Zn	Zinco

LISTA DE SIMBOLOS

-C=O	Grupo carbonila
ν	Vibração de estiramento
δ	Variação Angular
ν_{as}	Vibração assimétrica
ν_s	Vibração simétrica
δ_{as}	Variação Angular assimétrica
δ_s	Variação Angular simétrica
$\rho(\text{H}_2\text{O})$	Vibração de balanço da água
$\delta(\text{HOH})$	Variação Angular da água
σ_{CdO}	Função de onda para a ligação simples Cd-O
σ_{CdO}	Função de onda para a ligação simples Cd-O
σ_{CdS}	Função de onda para a ligação simples Cd-S
σ_{SC}	Função de onda para a ligação simples S-C
σ_{OC}	Função de onda para a ligação simples O-C
$\pi_{\text{C=O}}$	Função de onda para a ligação dupla C=O
σ_{ZnS}	Função de onda para a ligação simples Zn-S
$\sigma_{\text{C=O}}$	Função de onda para a ligação simples C=O
σ_{CC}	Função de onda para a ligação simples C-C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 GERAL.....	17
2.2 ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 COMPLEXOS QUÍMICOS	18
3.2 ESPECTROSCOPIA.....	19
3.2.1 Espectroscopia Infravermelho	19
3.2.2 Espectroscopia Raman	212
3.3 CADMIO.....	22
3.4 ZINCO	256
3.5 ÁCIDO TIOGLICÓLICO	27
3.6 FARMACOCINÉTICA E TOXICIDADE <i>IN SILICO</i>	289
4 METODOLOGIA	30
4.1 REAGENTES E SOLVENTES	30
4.2 DIAGRAMA DE EQUILÍBRIO EM SOLUÇÃO AQUOSA	30
4.3. SÍNTESE DOS COMPOSTOS de Cd e Zn COM ÁCIDO TIOGLICÓLICO ...	311
4.4 ESPECTRO VIBRACIONAL EXPERIMENTAL.....	31
4.5 CÁLCULOS.....	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA GEOMÉTRICA DO TIOGLICOLATO Zn(II) e Cd(II)	33
5.2 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS	34
5.3 ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS [Zn(ATG) ₂ (OH ₂) ₂] E [Cd(ATG) ₂ (OH ₂) ₂] E ATRIBUIÇÕES VIBRACIONAIS	35
5.4 CARACTERÍSTICAS DOS COMPLEXOS DE TIOGLICOLATO DE Zn(II) e Cd(II)	41
5.5 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO (NBO) DOS COMPLEXOS de [Cd(ATG) ₂ (OH ₂) ₂] e [Zn(ATG) ₂ (OH ₂) ₂]	45
5.6 ORBITAIS NATURAL DE LIGAÇÃO (NBO) PARA O COMPLEXO [Cd(ATG) ₂ (OH ₂) ₂].....	46
5.6.1. Estrutura dos orbitais naturais de ligação	46

5.7 ANÁLISE DE ENERGIA NA TEORIA DA PERTURBAÇÃO DA SEGUNDA ORDEM NA MATRIZ DE FOCK COM BASE NBO	47
5.8 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO PARA O COMPLEXO [Zn(ATG) ₂ (OH ₂) ₂]	49
5.8.1 Orbitais de naturais de ligação	49
5.9 PREVISÕES EM FARMACOCINÉTICA E TOXICIDADE IN SILICO	523
6 CONCLUSÃO	588
REFERÊNCIAS	599

1 INTRODUÇÃO

Um complexo de coordenação pode ser descrito como um sistema coordenado contendo um átomo metálico e um ligante, que pode ser de natureza orgânica ou inorgânica (SHRIVER, 2008). Os complexos metálicos têm recebido atenção na última década em comparação com as moléculas não complexadas. Pesquisas recentes revelam que vários compostos vem sendo utilizados para fins farmacêuticos. Vestígios de metais como cobre, ferro, zinco, níquel, magnésio e outros, são essenciais para a maioria dos processos biológicos. Várias doenças, distúrbios fisiológicos e o envelhecimento estão relacionados com o estado dos íons metálicos e seu funcionamento no corpo (MAHAPATRA *et al.*, 2019).

O ácido tioglicólico (ATG) age como sequestrador de metais pesados presentes na água, por intermédio da formação de diferentes complexos metálicos como Ferro (Fe), Cobalto (Co) e Arsênico (Ar) (SOLIMAN *et al.*, 2002). Além de ser bastante utilizado na cosmetologia em produtos capilares e de pele. A revisão de literatura indica que pouco se conhece sobre a estrutura dos complexos metálicos formados pelo ácido tioglicólico, assim como são poucos os estudos concluídos através da espectroscopia vibracional utilizando esse ácido como ligante de complexos metálicos.

As técnicas espectroscópicas são constantemente utilizadas na identificação, caracterização e elucidação de estruturas de moléculas e compostos. A espectroscopia vibracional é uma técnica que mede a interação da radiação eletromagnética com os movimentos de vibração de um sistema molecular. Qualquer sistema que contenha átomos ligados entre si tem movimentos vibracionais, desde as moléculas diatómicas aos sistemas biológicos e aos materiais mais diversos. Deste modo, as técnicas de espectroscopia vibracional são muito utilizadas tanto na caracterização de sistemas como em análise química. Estas aplicações estendem-se ao estudo nas áreas de medicina, farmacologia, sistemas no estado sólido, polímeros, catalizadores e tantos outros (CLARO, 2018).

Informações sobre a estrutura molecular e ligações químicas das substâncias podem ser obtidas por diferentes tipos de técnicas. Dentre estas pode-se citar a espectroscopia no infravermelho (IV), que estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria, sendo um dos seus objetivos principais a identificação das moléculas (MERCÊ *et al.*, 2001), e a espectroscopia Raman que é

governada por processos de espalhamento de luz pela matéria (RODRIGUES; GALZERANI, 2012).

As espectroscopias Raman e de IV promovem informações diretas acerca da estrutura do material, pois são governadas pelas massas dos átomos constituintes e as constantes de força entre eles. Cálculos teóricos dos espectros vibracionais conduzem à obtenção dos modos vibracionais, ou forma das vibrações moleculares. A grande vantagem desses procedimentos, é que eles apresentam caráter não destrutivo, rápida aquisição de dados e a possibilidade de análise micrométrica quando de interesse. Além da possibilidade de alteração das propriedades externas do material durante a realização da medida, como por exemplo, pela variação de pressão, de temperatura e pela aplicação de campos e correntes (RODRIGUES & GALZERANI, 2012).

Existem poucos estudos relatados na literatura sobre a síntese de íons metálicos com ATG como ligante. Nos estudos que tratam sobre este assunto não existe uma descrição detalhada da atribuição vibracional, bem como, não se encontram informações sobre a análise de orbitais naturais de ligação (NBO) deste tipo de complexo. A síntese de complexos de coordenação oferece novas perspectivas de aplicações, inclusive farmacêuticas, devido à grande variedade estrutural de seus compostos e pelas inúmeras possibilidades de interações (MATOS *et al.*, 2021).

Os elementos metálicos são componentes essenciais para o bom funcionamento do organismo humano, participando de processos bioquímicos fundamentais. Dentro da Química de Coordenação os elementos de transição têm um papel importante, participam como centros metálicos em complexos. Elementos de transição presentes em complexos podem acelerar a ação de fármacos. Tais investigações são necessárias para elucidar os mecanismos de atuação e no desenvolvimento de fármacos mais eficientes, com menos efeitos colaterais.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Caracterizar os espectros vibracionais dos complexos tioglicolatos de Zn(II) e Cd(II), assim como determinar as suas estruturas, obter os orbitais naturais de ligações (NBO) por procedimentos mecânico quânticos e realizar previsões de farmacocinética *in silico*.

2.2 ESPECÍFICOS

- Conhecer a aplicação do método gráfico para a síntese de compostos de Cádmio e de Zinco;
- Realizar o registro e a interpretação dos espectros de infravermelho com transformada de Fourier e Raman;
- Análisar os orbitais naturais de ligações através do funcional híbrido utilizado na determinação das estruturas espaciais;
- Identificar a toxicidade *in silico* do composto.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 COMPLEXOS QUÍMICOS

No contexto da química de coordenação, o termo complexo significa uma combinação de um ácido de Lewis (o átomo metálico central) com um número de bases de Lewis (os ligantes). O átomo da base de Lewis que forma a ligação ao átomo central é chamado de átomo doador e o átomo metálico ou íon que atua como receptor de elétrons é o ácido de Lewis do complexo (SHRIVER, 2008).

Os compostos de coordenação caracterizam-se por apresentar um íon metálico central, ligado a moléculas neutras, ânions ou cátions, denominados ligantes. Eles apresentam características espectrais peculiares, com bandas internas do ligantes, bandas d-d e bandas de transferência de carga nos espectros UV-visível. Também apresentam propriedades magnéticas características, sendo eles classificados como espécies diamagnéticas e para magnéticas, dependendo do estado de oxidação do metal e da força do campo ligante, que pode formar complexos de alto spin ou baixo spin. Estes compostos apresentam diversas possibilidades de isomeria (geométrica, de ligação, óptica, entre outros) (BROW *et al*, 2016).

A definição clássica representa os complexos ou compostos de coordenação como resultado de um mecanismo doador-aceptor de elétrons, ou de uma reação ácido-base de Lewis entre dois ou mais compostos químicos diferentes que se mantêm ligados por ligações de valência e ligações de coordenação (SINKO, 2008). A propriedade de coordenação é resultado da alta energia de ligação dos orbitais do subnível d-vazios dos metais de transição (deficientes de elétrons) na presença de espécies eletronegativas (oxigênio, nitrogênio, por exemplo) dotadas de orbitais híbridos sp ou p-ligantes com pares de elétrons livres ou desemparelhados disponíveis para ligação (SHRIVER, 2008).

Os metais desempenham funções fundamentais para manutenção da homeostase em sistemas vivos, uma vez que apresentam afinidade por múltiplas moléculas (BERALDO, 2005). A Química Inorgânica Medicinal surge como uma área multidisciplinar, que combina desde a Química Inorgânica a Farmacologia, cujo foco principal é investigar e compreender as interações dos metais e seus compostos com os sistemas biológicos, tanto no que diz respeito aos metais

essenciais, quanto para o desenvolvimento e melhoramento de compostos metálicos para fins terapêuticos e diagnósticos (GONÇALVES, 2020).

3.2 ESPECTROSCOPIA

A espectroscopia é o estudo da interação da radiação eletromagnética com a matéria. De acordo com o fenômeno físico-químico e a energia de radiação, diferentes espectroscopias são classificadas. Essas espectroscopias são tópicos particularmente importantes no estudo e ensino de química, trazendo importantes conceitos de química, física e análise (SANTOS *et al.*, 2020).

A espectroscopia vibracional é baseada nas vibrações individuais de átomos, em moléculas, em relação a átomos vizinhos, quando estes interagem com fótons, considerando-se uma posição de equilíbrio. Ligações entre átomos podem sofrer vibrações tanto com movimentos axiais quanto angulares (podendo sofrer alongamento, flexão ou torção acerca da posição de equilíbrio (SANTOS, 2016).

3.2.1 Espectroscopia Infravermelho

A espectroscopia vibracional no infravermelho se dá devido à interação da radiação infravermelha com a matéria. Como resultado, ocorre o acoplamento do campo elétrico oscilante da vibração molecular e o da radiação incidente. A radiação infravermelha converte-se, quando absorvida por uma molécula, em energia de vibração. As técnicas espectroscópicas infravermelhas têm sido bastante usadas em análises farmacêuticas qualitativas e quantitativas, avaliando-se princípios ativos e excipientes para obter as informações dos constituintes. A faixa de maior interesse para identificação e caracterização dos compostos orgânicos situa-se na região de 4000 a 400 cm^{-1} que corresponde a do infravermelho médio (SAHAR *et al.*, 2019).

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) é uma técnica de extrema importância na análise orgânica qualitativa, sendo amplamente utilizada nas áreas de química de produtos naturais, síntese e transformações orgânicas. O infravermelho e demais métodos espectroscópicos modernos como a ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-VIS) e espectrometria de massas (EM) constituem hoje os principais recursos para a identificação e elucidação estrutural de substâncias orgânicas. São, também, de alta

relevância na determinação da pureza e quantificação de substâncias orgânicas, bem como no controle e acompanhamento de reações e processos de separação (LOPES; FASCIO, 2004).

O uso dos referidos métodos físicos de análise traz uma série de vantagens, destacando-se a redução no tempo de análise, diminuição substancial nas quantidades de amostra, ampliação da capacidade de identificar ou caracterizar estruturas complexas, não destruição da amostra (exceto EM) e a possibilidade de acoplamento com métodos modernos de separação, como a Cromatografia Gasosa de Alta Resolução (CGAR) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A espectroscopia na região do infravermelho tem sido, também, amplamente utilizada em linhas de produção, no controle de processos industriais (LOPES; FASCIO, 2004).

A análise espectrométrica é feita a partir do registro das alterações energéticas que ocorrem em átomos ou em grupos de átomos sob a ação de um feixe de radiação infravermelha (IV). A medida do tipo e da intensidade da luz (radiação) transmitida pela amostra fornece informações a respeito da estrutura da molécula que constitui a amostra. As mudanças ocorridas na estrutura das moléculas são acompanhadas por alterações nos modos vibracionais das ligações químicas (SILVERSTEIN, 2006).

Com o uso das Técnicas espectroscópicas têm-se aumentado o interesse por aquelas relacionadas à medição de espectros vibracionais, dentre essas se encontra a Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) (RAMOS, 2006), que consiste, basicamente, na geração de um interferograma, utilizando-se de um interferômetro tipo Michelson ou configuração derivada, que é formado por um espelho fixo, um espelho móvel e um divisor de feixe. A radiação que atravessa o divisor é separada, parte é direcionada ao espelho fixo e parte ao espelho móvel, onde é refletida e passa novamente pelo divisor de feixe e é recombinada, no qual um filme semireflector bissecta o plano de dois espelhos (beam splitter) (SILVERSTEIN *et al.*, 1991). Os espectros são obtidos pelo cálculo da Transformada de Fourier do referido interferograma (CHRISTIAN, 1994), reproduzidos na forma de um gráfico de tempo contra a intensidade do sinal denominado interferograma.

O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma serie de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional

corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas observadas no espectro. As posições das bandas no espectro podem ser apresentadas em número de ondas, utilizando a unidade centímetro inverso (4000- 400 cm^{-1}) ou em micrômetros (2,5 - 16 μm) (DA CHUNHA, 2014).

Através da técnica de FTIR pode-se sugerir a formação de um complexo metálico. O ligante (estrutura orgânica natural ou sintética) tem suas vibrações características, com suas funções orgânicas específicas, vibrando num determinado número de onda. Quando o ligante é complexado a um metal, os modos vibracionais da molécula mudam, com o deslocamento do número de onda para maior ou menor energia no espectro. Na forma complexada, o espectro pode mostrar um maior número de bandas ou mudança na forma da banda, de modo a passar a ser mais estreita ou larga em comparação com o espectro do ligante original, resultado de uma possível mudança conformacional da estrutura original, com alongamentos simétricos e assimétricos. Havendo alterações significativas na frequência do ligante, pode-se assumir que existem dois possíveis isômeros geométricos para cada centro de coordenação do metal, ou seja, cis e trans, enquanto que para todo o complexo, que envolve os sítios do metal, existem mais possibilidades como o cis-cis, cis-trans e os isômeros trans-trans (DA CUNHA, 2014).

Embora o espectro no infravermelho seja característico de uma molécula como um todo, certos grupos de átomos originam bandas mais ou menos na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula. É justamente a presença dessas bandas características de grupos funcionais que permite a obtenção de informações úteis para a identificação de estruturas, através da avaliação do espectro e consulta a tabelas de referências desses grupos funcionais (CANEVAROLO, 2017).

3.2.2 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma técnica de espalhamento baseada no Efeito Raman, descoberto e publicado em 1928 pelo físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman (RAMAN, 1928). Esta técnica espectroscópica baseia-se na interação de radiação de alta energia com vibrações moleculares. Quando um feixe de laser monocromático atinge uma amostra, a luz será espalhada, obtendo-se

desse modo o espectro Raman. Para que ocorra o espalhamento Raman é preciso que ocorra uma certa variação na polarizabilidade da molécula, sendo que esse espalhamento pode ocorrer de duas formas, elástico e o inelástico (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2009).

O espalhamento Raman é do tipo inelástico, quando a frequência da radiação espalhada é diferente da frequência da radiação incidente. Já quando a radiação espalhada tem a mesma frequência que a radiação inicial, o espalhamento é considerado elástico e é chamado de espalhamento Rayleigh (RODRIGUES, GALZERANI, 2012).

Ao analisar o espectro de emissão produzido por espalhamento inelástico, Raman verificou que uma pequena fração da luz espalhada sofria um deslocamento no comprimento de onda, caracterizando um espelhamento inelástico. Em suas pesquisas, ele também verificou que tal deslocamento estava associado à estrutura química das moléculas espalhadoras (WILSON JUNIOR; DECIUS; CROSS, 1980).

A espectroscopia Raman de baixa frequência se mostra como uma excelente ferramenta para análise estrutural dos materiais, contendo importantes informações moleculares ou de estrutura cristalina. Ela revela uma impressão digital estrutural o que por sua vez é complementada pela espectroscopia Raman tradicional que traz a luz a impressão digital química, o que permite, em simultâneo, a análise estrutural molecular e sua composição química. Um espectro Raman é composto por bandas denominadas bandas Raman, sendo as mesmas associadas a cada específico tipo de processo vibracional dos grupos funcionais de uma molécula (MENEZES, 2020).

A grande vantagem da espectroscopia Raman está no fato de que a luz espalhada e posteriormente analisada carrega consigo informações sobre níveis vibracionais. Estas informações podem fornecer dados sobre a simetria, o ambiente eletrônico e ligações químicas das moléculas, permitindo uma análise quantitativa e qualitativa da matéria (DAS; AGRAWAL, 2011).

3.3 CADMIO

O cádmio é um metal de transição, na classificação periódica está localizado no grupo IIB, é branco prateado maleável e dúctil, apresenta resistência química e mecânica. Este metal foi descoberto no ano de 1817 pelo químico alemão

Stromeyer, quando se aquecia a calamita (carbonato de zinco ZnCO_3). Ao aquecer o minério em seu estado impuro foi observado uma coloração diferente durante o experimento, suspeitando se tratar de outro metal desconhecido. O nome do elemento é proveniente do latim "*cadmia*" que significa calamita, em virtude do metal estar presente neste minério (As características químicas do cádmio são: símbolo: Cd; Número atômico(Z): 48; Massa Atômica: 112,41 Daltons; Configuração eletrônica: $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10}$; Ponto de fusão: 321 °C; Ponto de Ebulição: 765°C; Nox: Cd^{+2} (RUSSEL, 2004).

O Cd é um metal encontrado na natureza, sendo associado a sulfetos de minérios de Zn, Cu e Pb. Há uma semelhança nas propriedades físicas e químicas com o zinco, o que explica sua ocorrência com este metal na natureza variando, respectivamente, numa proporção de 1:100 e 1:1000 (CETESB, 2012). O cádmio é um metal encontrado na natureza, associado a sulfetos de minérios de Zn, Cu e Pb. É um metal relativamente raro e se encontra amplamente distribuído, podendo ser encontrado em rochas de sedimentos e fosfatos marinhos em concentrações elevadas (PELOZATO, 2008).

Esse metal é um elemento químico reconhecido por sua toxicidade biológica e ambiental, podendo ser um agente cancerígeno contribuindo para inúmeros problemas à saúde humana. Sua contaminação no meio ambiente se deve ao cádmio 16 ser um subproduto da exploração do zinco e chumbo, além da aplicação em indústrias elétricas e galvânica, por sua propriedade não corrosiva. O cádmio é matéria prima nas indústrias de plástico e vidro, utilizado como pigmento; e, na indústria de baterias de Ni-Cd, como material de cátodo. Além de fazer parte de várias ligas metálicas (BENAVIDES, GALLEGO, TOMARO, 2005).

As propriedades intrínsecas ao cádmio favorecem sua empregabilidade em uma variedade de aplicações industriais tais como recobrimento de aço e ferro, baterias de níquel cádmio, ligas, entre outras. Graças a sua excelente resistência à corrosão, baixa temperatura de fusão, assim como elevadas ductilidade, condutibilidade térmica e elétrica, o seu uso e comercialização ocorre em nível mundial (IARC, 2014).

As ações do homem no meio ambiente aumentaram a quantidade de metais pesados na natureza através do lançamento de efluentes industriais e municipais, minas para extração de minérios, enxurradas urbanas e agrícolas, sedimentos finos provenientes da erosão de mananciais, deposição atmosférica, pinturas

antiaderentes de embarcações, metais dos tubos de estações de tratamento de esgotos e drenos de solos ácidos de sulfato (SOUZA; MORASSUTI; DEUS, 2018).

Geralmente a poluição ambiental por metais pesados em efluentes é proveniente das indústrias metalúrgicas e por laboratórios que não fazem o tratamento adequado destes resíduos. Sendo que, os metais pesados mais presentes no meio ambiente são: Ag, As, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb, Sb, Se, Ti, Zn. Encontrados em grandes concentrações no ar, devido à incineração de resíduos urbanos e industriais ou até mesmo em corpos de água pelo descarte de efluentes industriais (PIOSEVAN, 2017). Além de trazer danos à saúde humana, os metais pesados quando lançados no meio ambiente causam sérios problemas de acumulação durante os ciclos ecobiológicos, alterações das características físico-químicas da água, redução da biodiversidade e contaminação de organismos vivos, isto é, devido sua natureza tóxica e não biodegradável (PIOVESAN, 2017).

Os metais pesados, onde se incluem o cádmio, o chumbo e o mercúrio, normalmente, apresentam-se em concentrações muito pequenas, associados a outros elementos químicos e, quando lançados no meio ambiente, podem ser absorvidos pelos tecidos animais e vegetais contaminando os ecossistemas terrestres e aquáticos, entrando dessa forma na cadeia alimentar (KAN, 2007). Atividades relacionadas à fundição, refino de metais, baterias industriais, plásticos, revestimentos e painéis solares expõem as pessoas que trabalham nessas áreas (OSHA, 2010).

Os humanos podem entrar em contato com o cádmio através da ingestão de água e alimentos, uma vez que plantas e peixes podem absorver o metal da água e do solo e possuem alta capacidade de acumulá-lo. A inalação é outra forma importante de contaminação e pode ocorrer nas áreas de mineração, na indústria ou pela fumaça do cigarro. Obviamente o cádmio não é adicionado de forma proposital ao cigarro, nem o tabaco que é utilizado para a produção de cigarro contém cádmio na sua constituição natural. Não obstante, o tabaco é obtido a partir das folhas da espécie vegetal *Nicotiana tabacum* (MUSK; DE KLERK, 2003) que possui grande facilidade em concentrar cádmio.

Em contato com o organismo, a absorção do cádmio ocorre pela similaridade com metais essenciais, como cálcio, ferro, cobre e zinco. Cerca de 3 a 10% é absorvido pelo sistema gastrointestinal e até 50% pode ser absorvido após inalação, mas muito pouco é absorvido através da pele (SAHMOUND *et al.*, 2005).

Por fim, o cádmio é armazenado nos rins, fígado, pulmões, cérebro, sistema nervoso central, coração, testículos e ossos, podendo facilitar o aparecimento de certas doenças como enfisema pulmonar não hipertrófico, alergia, dano tubular renal irreversível, osteoporose, distúrbio no metabolismo do cálcio, câncer de próstata, entre outras (GIAGINIS *et al.*, 2006).

A toxicidade causada por cádmio pode estar associada a diversas vias e muitos desses efeitos tóxicos estão intimamente relacionados com a similaridade que o cádmio possui com o zinco. Apesar de o zinco ser um metal essencial ao funcionamento celular, o cádmio não possui função biológica específica no homem e na grande maioria dos organismos. Mas a semelhança apresentada pelos dois metais mostra-se principalmente nas suas propriedades químicas, uma vez que pertencem ao mesmo grupo da Tabela Periódica (IIB), apresentam os sub-níveis 3d e 4d completos, ambos têm valência II, são estáveis como cátions divalentes Cd^{2+} e Zn^{2+} e não sofrem mudanças no número de oxidação (MARTELLI *et al.* 2006).

Sendo tão similares, o cádmio pode substituir o zinco nas estruturas enzimáticas, levando a redução ou perda de sua atividade (MARTELLI *et al.* 2006). Enzimas reguladoras responsáveis pela síntese de DNA, RNA e envolvidas com o reparo, que necessitam do zinco como cofator, também podem ser prejudicadas por essa substituição (GIAGINIS *et al.*, 2006). Então, cádmio e zinco competem entre si na absorção no organismo, na distribuição pelos tecidos e na absorção na célula, prejudicando processos metabólicos importantes para o bom funcionamento celular (BRZÓSKA; MONIUSZKO-JAKONIUK, 2001).

3.4 ZINCO

O zinco é um metal de transição interna, apresentando número atômico 30, massa molar 65,392 g/mol, temperatura de fusão de 419,5°C e de ebulição de 907°C e densidade 7,14 g/mL. Além disso, ele apresenta cinco isótopos de ocorrência natural: ^{64}Zn – 48,6%; ^{66}Zn – 27,9%; ^{67}Zn – 4,1%; ^{68}Zn – 18,8%; e ^{70}Zn – 0,6%. Ele é encontrado com relativa facilidade na natureza, sendo comum a associação com o oxigênio e enxofre, formando os óxidos e sulfetos. Geralmente, é encontrado com o chumbo, prata e ouro (MEDEIROS, 2012).

O zinco é encontrado amplamente no meio ambiente principalmente sob a forma de sulfetos (GUIMARÃES, 2005). O metal zinco, produzido a partir dos

minérios, apresenta-se em coloração branco- azulada e com forma cristalina hexagonal compacta. No corpo humano, que contém de 2 a 3 gramas de zinco, ele é essencial para o bom funcionamento dos sistemas imunológico, digestivo e nervoso e afeta os sentidos do gosto e do olfato (JESUS, 2001).

Por sua propriedade de corrosão preferencial, o zinco apresenta larga aplicação na construção civil, na indústria automobilística, na indústria de material bélico e de eletrodomésticos. Merece destaque o seu uso na galvanização (como revestimento protetor, obtido por meio da imersão ou eletrodeposição) de aços estruturais, folhas, chapas, tubos e fios, ou também como ânodo de sacrifício para proteção catódica de aço ou ferro. No primeiro caso, são formadas camadas de óxido ou carbonato sobre o metal galvanizado ou zincado quando em presença de umidade, o que inibe a corrosão dos metais revestidos (GUIMARÃES, 2005).

O zinco é um elemento anfótero, possuindo ambas as propriedades ácidas e básicas, e pode se combinar com ácidos graxos para formar sabões, ou com os metais alcalinos ou amônia para formar zincatos. O zincato de sódio, por exemplo, é utilizado para impermeabilização de telhas de fibrocimento. Outro exemplo seria o uso do zinco na formulação de tintas, em que se adiciona um pó branco constituído de um sabão de zinco sob a forma de zinco estearato, $Zn(C_{18}H_{35}O_2)_2$. Já o acetato de zinco $Zn(C_2H_3O_2)_2$, que é um sólido branco solúvel em água, tem aplicação como um agente de preservação de madeira, porcelana, esmaltes e como antisséptico leve em produtos farmacêuticos (BRADY, 2006).

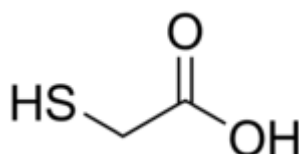
O Zn difere dos outros metais de transição, pois contém a camada eletrônica "d" completa e assim não participa de reações redox, mas age como ácido de Lewis para aceitar um par de elétrons, fazendo com que seja um íon estável. O zinco ocorre naturalmente como 5 isótopos estáveis: ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn , e ^{70}Zn . Geralmente se complexa com aminoácidos, peptídios e nucleotídeos e tem afinidade com grupos tióis e hidrogênio (MCCALL, 2000).

Como um componente estrutural e/ou funcional de várias metaloenzimas e metalopro-teínas, o zinco participa de muitas reações do metabolismo celular, incluindo processos fisiológicos, tais como função imune, defesa antioxidante, crescimento e desenvolvimento (SZCZUREK *et al.*, 2001). O zinco é inibidor da enzima 5-alfa redutase, inibidores desta enzima são utilizados em tratamentos capilares contra calvice. Na dermatologia o Zinco é utilizado para tratamento de acne, manchas na pele e assaduras.

3.5 ÁCIDO TIOGLICÓLICO

O Ácido tioglicólico (ATG) é o composto orgânico $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, que contém tanto um grupo tiol (mercaptano) e um ácido carboxílico. Conforme se observa na figura 1.

Figura 1 - Ácido Tioglicólico



Fonte: Merck Millipore, 2019.

Ele é um líquido claro com um forte cheiro desagradável. É facilmente oxidado pelo ar ao dissulfeto correspondente $[\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}]_2$. O ácido tioglicólico, também conhecido como ácido 2-mercaptoacético ou ácido mercaptoacético é um ácido orgânico pertencente à classe dos mercaptanos (ou tiois), que são substâncias conhecidas principalmente por ter um forte odor desagradável e por terem em sua composição átomos de enxofre (Comitê Científico dos Produtos de Consumo (SCCS), 2013).

Esse ácido é comercializado industrialmente na forma de um líquido límpido e incolor, com um odor forte e ruim, com um pH de aproximadamente 1,0 em concentração de 98%, tem uma massa molar de aproximadamente 92,11 g/mol e possui uma densidade aproximada de 1,32 g/cm³. A viscosidade do ácido tioglicólico depende principalmente da sua concentração, contudo, a viscosidade deste composto puro está em uma faixa de 10 centipoises (CPs) (SCCS, 2013). Ele é facilmente oxidado pelo ar ao dissulfeto correspondente, $[\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}]_2$. O ponto de ebulição deste ácido é de 96 °C a 5 mmHg.

De acordo com o Regulamento Cosmético 1223/2009, o ácido tioglicólico e seus sais podem ser usados em: (a) Produtos para ondulação ou alisamento do cabelo: - uso geral, concentração máxima permitida de 8% (pH 7 a 9,5) - uso profissional, máx. concentração permitida 11% (pH 7 a 9,5) (b) Depilatórios,

concentração máxima permitida 5% (pH 7 a 12,7); (c) Produtos para enxágue do cabelo, concentração máxima permitida 2% (pH até 9,5).

O ácido tioglicólico é usado em cosméticos, como produtos para o cabelo, depilatórios, produtos para ondulação dos cílios e no tratamento de olheiras, é também utilizado como agente de peelings químicos na abordagem da hiperpigmentação constitucional periocular em depósitos de hemossiderina, como a dermatite ocre das pernas, com relatos de seu uso em hiperpigmentação pós-inflamatória, mostrando-se promissor como adjuvante terapêutico para tratamento dessas dermatoses (VASCOCELOS, 2020).

Um das grandes vantagens deste ácido é que ele apresenta menor cadeia carbônica e por isso, maior e mais rápido poder de penetração na pele (CHAVEZ, 2018). Além disto, ele apresenta como propriedades: baixa fotossensibilização, baixo poder em promover respostas imunológicas, capacidade de penetração e indução de alterações dérmicas em concentrações que ultrapassem 50%, bem como a possibilidade de ser parcialmente neutralizado, sem perder sua efetividade (CAÇÃO, 2009). Peelings empregando esse ácido estimulam a síntese de colágeno e elastina, reduzem a camada do estrato córneo e as linhas de expressão, diminuem o aspecto de manchas hiperpigmentadas, melhoram a textura da pele, além de apresentarem potencial queratolítico e antioxidante (CUNHA, 2016).

Destaca-se a utilização do ATG no tratamento de várias lesões da pele, entre elas, aquelas relacionadas a excessiva produção de corneócitos, como a ictiose, além de lesões epidermais, como queratose seborreica, acne, verrugas vulgares, rugas superficiais, médias e profundas e pele seca, manchas senis (MENÊ, *et al.*, 2012).

3.6 FARMACOCINÉTICA E TOXICIDADE *IN SILICO*

A avaliação *in silico* é um método de simulação computacional que auxilia na escolha de compostos que acarretam bons resultados acerca das análises pré-clínica. Retrata um avanço nas pesquisas que envolvem produção de novos fármacos, tendo em vista a capacidade de realizar a triagem destacando a viabilidade da molécula quanto a sua estrutura química e redução da necessidade de análises *in vitro* e *in vivo* (ŠMELCEROVIĆ, *et al.*, 2017).

A farmacologia *in silico* é relativamente recente em estudos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de medicamentos, se comparada às metodologias *in vitro* e *in vivo*, que são abordagens clássicas consolidadas e aceitas pela comunidade científica. Os estudos de farmacologia *in silico* surgiram nos anos de 1970 com a proposta de utilizar métodos computacionais para simular um sistema biológico de um organismo complexo (SANT *et al.*, 2009).

A inserção de um novo medicamento no mercado pode ser demorada e dispendiosa até que se prove sua eficácia e segurança. O desenvolvimento de abordagens *in silico* otimiza o tempo e os gastos necessários para trazer um medicamento para o mercado. Tornando os perfis de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) previsíveis, resultando em um processo rápido de descoberta de medicamentos (DIRAR *et al.*, 2016).

Os modelos *in silico* são utilizados como um procedimento de triagem (screening), investigando o efeito de um fármaco/ estímulo em células/ tecidos, norteando a investigação experimental e os estudos clínicos, no entanto são dados teóricos até serem validados. Esses modelos são úteis, mas não possuem as características biofísicas humanas (UD-DIN, BAYAT, 2017), o que evidencia que é um método para direcionar o estudo inicial de um fármaco.

4 METODOLOGIA

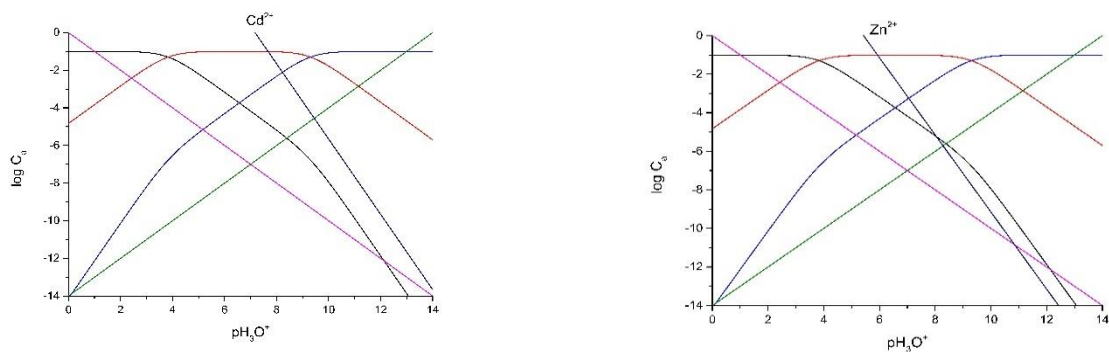
Este estudo é do tipo teórico-experimental, onde foi testado o uso do ácido tioglicólico como ligante na formação de complexos químicos com o cádmio e o zinco.

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Foram utilizados como reagentes sem maior purificação: cloreto de zinco (II) P. A., cloreto de cádmio P. A., hidróxido de sódio P. A., etanol P. A., metanol P. A., acetona P. A, e éter dietil P. A. da VETEC-Química Fina. Ácido tio glicólico 70% (w/w) na água da Sigma-Aldrich Co.

4.2 DIAGRAMA DE EQUILÍBRIO EM SOLUÇÃO AQUOSA

Figura 2 - Sobreposição de gráficos de formação de espécies e dos hidróxidos para os sistemas de ácido tioglicólico e Cd(II) e Zn(II)



Fonte: Autoria própria.

Legenda: (Ca = concentração analítica de ligante e metal) (log de linha azul H₂A, registro vermelho HA⁻, log cinza A⁻, log preto H₃O⁺ e log OH⁻).

A figura 1 destaca as condições ideais para a síntese dos compostos. Todas as sínteses foram guiadas com os diagramas logarítmicos apresentados acima. O ácido tioglicólico forma complexos estáveis com vários metais e precisa de cuidados para não permanecer em excesso.

4.3. SÍNTESE DOS COMPOSTOS de Cd e Zn COM ÁCIDO TIOGLICÓLICO

A síntese do complexo de Cd(II) foi realizada utilizando 5 mmoles de cloreto de cádmio transferidos para uma grelha de porcelana adicionando uma solução de 5 mmoles de tioglicólico, com pH previamente ajustado para 7,5 com hidróxido de sódio sólido (microesferas). Após uma mistura completa dos compostos, a cápsula foi aquecida a 60 C° por 5 horas, para completar a reação e reduzir o volume de água. Quando à temperatura ambiente, a cápsula foi resfriada por 24 horas a 4 C°. O sólido formado foi separado e lavado com água gelada em pequenas porções. Após secagem em dessecador sob ácido sulfúrico concentrado, o produto foi macerado e armazenado em recipiente com cartucho de cloreto de cálcio e após aproximadamente duas semanas toda a umidade havia sido perdida.

Para a síntese do complexo de Zn(II) as mesmas condições da síntese anterior foram mantidas com exceção do pH da solução de ácido tioglicólico, que foi ajustado para 5.

4.4 ESPECTRO VIBRACIONAL EXPERIMENTAL

Os espectros de IR foram obtidos à temperatura ambiente com um espectrofotômetro FT-IR 400 Perkin-Elmer, na região espectral entre 4000 e 370 cm^{-1} , colocando uma quantidade mínima do pó cristalino no cristal ATR. Os espectros foram registrados com resolução de 4 cm^{-1} , velocidade de espelho de 0,2 $\text{cm}^{-1} \text{s}^{-1}$ e 120 varreduras. Os espectros Raman das amostras sólidas foram obtidos à temperatura ambiente com um Espectrômetro Bruker (modelo RFS 100/S) equipado com um laser Nd:YAG de 1064 nm como fonte de excitação. Os parâmetros de aquisição foram: 500 mW para potência do laser, resolução espectral de 4 cm^{-1} , ganho de sinal de 1.200 varreduras e 7,0 mm para ajuste de abertura.

4.5 CÁLCULOS

Para os cálculos computacionais foram utilizados os seguintes softwares: HYPERCHEM que foi utilizado para determinar a estrutura geométrica por métodos de mecânica molecular, semiempíricos e procedimentos ab initio. GAUSSIAN 03 onde foram realizados os cálculos de mecânica quântica, estrutura

molecular, espectros vibracionais e CHEMCRAFT 1.8, que permitiu a visualização dos resultados.

Para o cálculo dos espectros vibracionais, utilizou-se o híbrido RHF/MP2 com conjunto de bases STO-3G. Estes cálculos estruturais teóricos forneceram os parâmetros estruturais que foram usados para obter os espectros vibracionais dos complexos Cd (II) e Zn (II), realizados em um computador Intel® Core™ i5 (1,80 GHz) com 4 GB de RAM.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA GEOMÉTRICA DO TIOGLICOLATO Zn(II) e Cd(II)

Os ânions do complexo $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ se precipitaram no processo de síntese como pó cristalino, o que inviabilizou a determinação de sua estrutura por raio-X. Desta forma, a fim de se obter e confirmar sua estrutura geométrica, optou-se pelo método misto teórico-experimental, um procedimento baseado na teoria do funcional de densidade (DFT) juntamente com os espectros experimentais no infravermelho e Raman dos dois ânions complexos. Os valores encontrados na teoria e no experimento confirmam a estrutura proposta para o complexo.

A determinação da estrutura destes complexos foi feita escolhendo-se entre três modelos diferentes: $[\text{M}(\text{ATG})]$, $[\text{M}(\text{ATG})_3]$ e $[\text{M}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$, com M= Zn e Cd. Como o número de bandas ultrapassou $3n-6 = 18$ correspondentes à estrutura $[\text{M}(\text{ATG})]$, este modelo foi excluído.

A decisão entre as duas estruturas restantes foi feita através da observação das bandas ativas nos espectros FT-IR e FT-Raman nas regiões entre $3600-2500 \text{ cm}^{-1}$ e $1800-1500 \text{ cm}^{-1}$. Na primeira região, as bandas de estiramento OH da água de coordenação, e as bandas de estiramentos CH do grupo $-\text{CH}_2$ estão presentes em ambos os complexos; na segunda região, as variações angulares H-O-H e as vibrações da carbonila estão no perfil das bandas. Este perfil não se enquadrava na proposta estrutural $[\text{M}(\text{ATG})_3]$, sendo este também excluído.

Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação dos átomos centrais. A confirmação das estruturas propostas foi feita pelo método teórico experimental, colocando as geometrias estruturais propostas como base de cálculo e determinando os espectros teóricos, cujos resultados foram comparados com os espectros vibracionais experimentais, obtendo-se uma excelente concordância. No procedimento de cálculo, utilizou-se o funcional RHF/MP2 com base STO-3G para ambos os complexos.

Referente às sínteses dos complexos de Cd(II) e Zn(II) tendo como ligante ao ácido tioglicólico, resultados semelhantes foram encontrados por Ohashi *et al.* (1970), onde eles relataram uma série de complexos de Cu(II) hidratados e anidros com derivados de ácido tioglicólico com grupos químicos metil, etil e isopropil. Em todos os casos, assumiu-se que, nas estruturas moleculares, o Cu(II) coordena com dois ligantes ATG e duas moléculas de água.

5.2 OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS GEOMÉTRICOS

Foram realizadas as otimizações dos parâmetros geométricos, bem como a análise estrutural para $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ e $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$ utilizando os métodos descritos acima, semelhantes aos procedimentos encontrados na literatura por (COSTA *et al.*, 2013; RAMOS *et al.*, 2012). Os valores teóricos RHF/MP2: STO-3G para os complexos $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ e $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$ estão descritos na Tabela 1. As estruturas para ambos os complexos estão ilustradas na Figura 3.

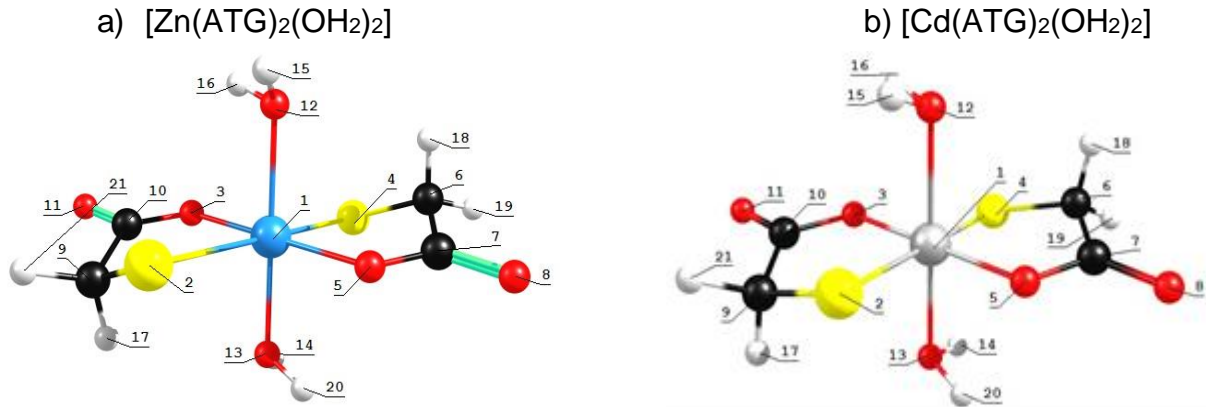
Tabela 1 - Distâncias de ligação da estrutura (Å) e ângulos de ligação selecionados (°) para os complexos de $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ e $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$

$[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$: HF/MP2:STO-3G		$[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$:HF/MP2:STO-3G	
Distâncias de ligação	Ângulos de ligação	Distâncias de ligação	Ângulos de ligação
Zn(1)-O(3) 1.965	S(2)-Zn(1)-O(12) 89.40	Cd(1)-O(3) 1.914	S(2)-Cd(1)-O(12) 88.40
Zn(1)-O(5) 1.965	S(2)-Zn(1)-O(13) 90.63	Cd(1)-O(5) 1.914	S(2)-Cd(1)-O(13) 91.60
Zn(1)-O(12) 2.208	S(4)-Zn(1)-O(12) 90.60	Cd(1)-(12)2.324	S(4)-Cd(1)-O(12) 91.60
Zn(1)-O(13) 2.208	S(4)-Zn(1)-O(12) 89.36	Cd(1)-(13)2.324	S(4)-Cd(1)-O(12) 88.40
Zn(1)-S(4) 2,577	S(2)-Zn(1)-O(3) 81.44	Cd(1)-S(4) 2.325	S(2)-Cd(1)-O(3) 90.32
Zn(1)-S(2) 2.577	S(2)-Zn(1)-O(5) 81.43	Cd(1)-S(2) 2.325	S(2)-Cd(1)-O(5) 90.32
S(2)-C(9) 1.776	S(4)-Zn(1)-O(5) 98.58	S(2)-C(9) 1.826	S(4)-Cd(1)-O(5) 89.68
S(4)-C(6) 1.775	S(4)-Zn(1)-O(3)98.55	S(4)-C(6) 1.826	S(4)-Cd(1)-O(3) 89.68
O(3)-C(10) 1.276	O(3)-Zn(1)-O(12) 86.39	O(3)-C(10) 1.405	O(3)-Cd(1)-O(12) 89.04
O(5)-C(7) 1.276	O(5)-Zn(1)-O(12) 93.58	O(5)-C(7) 1.405	O(5)-Cd(1)-O(12) 93.96
C(6)-C(7) 1.607	O(3)-Zn(1)-O(13) 93.55	C(6)-C(7) 1.590	O(3)-Cd(1)-O(13) 93.96
C(9)-C(10) 1.606	O(3)-Zn(1)-O(12) 86.39	C(9)-C(10) 1.590	O(3)-Cd(1)-O(12) 86.04
C(7)=O(8) 1.211		C(7)=O(8) 1.261	
C(10)=O(11)1.211		C(10)=O(11)1.261	

Fonte: Autoria propria

Na Figura 3 está ilustrada estrutura para os complexos $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$.

Figura 3 - Estruturas calculadas para $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e para $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



Fonte: Autoria própria.

Legenda de cores onde estão representados os átomos: Azul=zinco; vermelho=oxigênio; branco=hidrogênio; amarelo=enxofre; preto= carbono; cinza=cadmio.

Através dos cálculos computacionais se obtiveram as figuras acima, onde é possível observar dois ligantes de ATG no eixo horizontal e duas moléculas de água no eixo vertical. Os dois grupos de ATG se unem aos átomos centrais de Zn (na imagem a) e Cd (na imagem b) através do Enxofre e do oxigênio.

Soliman *et al.*, (2010) relataram a utilidade do ácido tioglicólico como agente complexante para íons Cu (II), Zn(II) e Hg(II) de amostras de água do mar natural usando sílica gel (SG) como matriz. Os autores concluíram que os metais fazem ligações com os grupos $-\text{C}=\text{O}$ e $-\text{SH}$ na razão metal-ligante 1:1. Neste estudo a razão metal-ligante foi de 1:2:2, sendo 1 metal, dois ATG e duas águas.

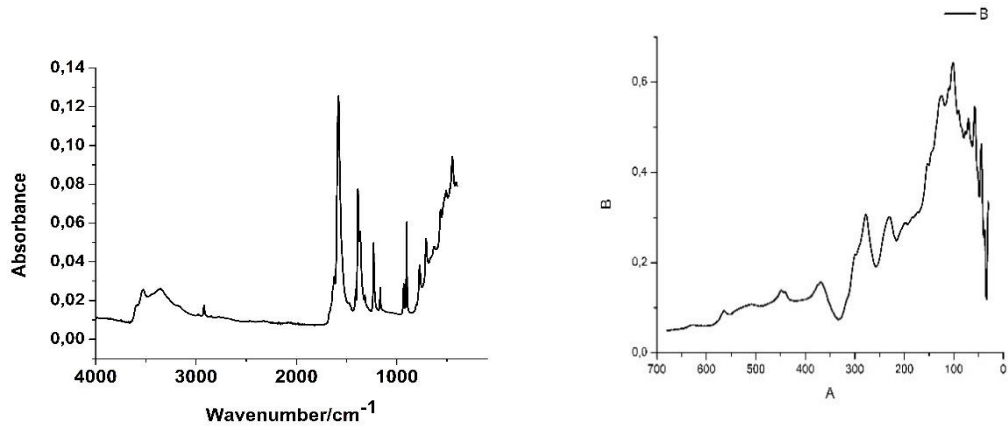
Michaelis e Schubert (1930) descobriram que o núcleo complexo dos compostos de cobalto consistia em duas moléculas de ácido tioglicólico distribuídas ao redor do átomo de cobalto. A estrutura foi descrita como o átomo de cobalto formando uma ponte de O e uma ponte OH dupla. Em ambos os casos, o átomo de cobalto coordena com dois grupos $-\text{SH}$ e dois átomos de enxofre desprotonados.

5.3 ESPECTRO VIBRACIONAL DOS COMPLEXOS $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ E $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ E ATRIBUIÇÕES VIBRACIONAIS

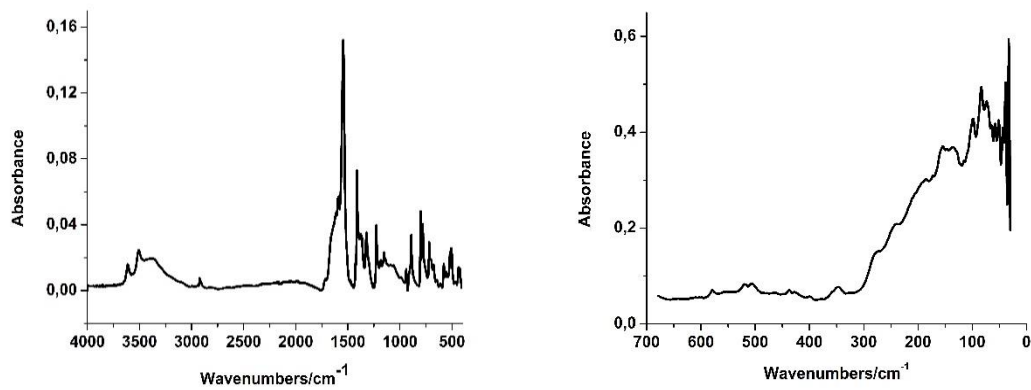
Os espectros de infra vermelho e Raman podem ser observados na figura 4.

Figura 4 - Espectro FT-IR e Far FT-IR dos complexos

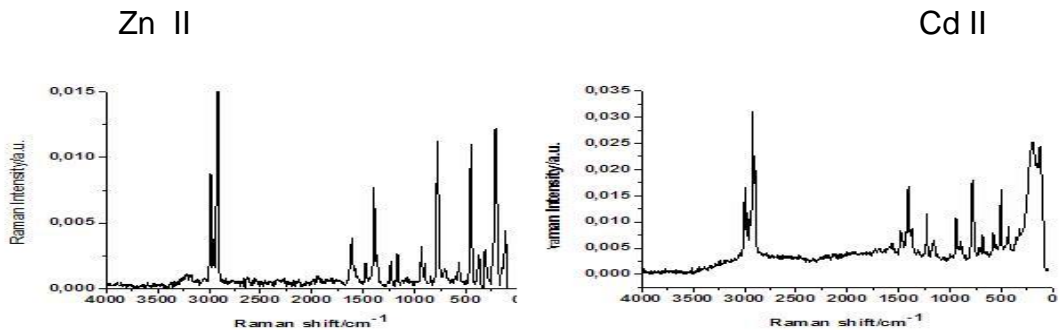
a) FT-IR $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



b) FT-IR $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



c) FT-Raman $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



Fonte: Autoria Própria.

Legenda. Figura 4: a e b, eixo X= número de ondas e eixo Y= absorção. Figura 4 c, eixo X= Número de ondas e eixo Y= intensidade.

Na Figura 4 é possível observar a semelhança dos espectros entre os complexos Zn(II) e Cd(II). Este fato indica estruturas semelhantes para ambos os complexos. Acredita-se que essa semelhança se deve ao fato do Zn e Cd pertencerem ao mesmo grupo na tabela periódica. O Zn tem configuração eletrônica (Ar) $3d^{10} 4s^2$, e o Cd é (Kr) $4d^{10} 5s^2$. A massa do Cd é maior que a massa atômica do Zn, portanto, os espectros vibracionais de complexos destes íons metálicos com o mesmo ligante apresentaram simetria e coordenação com o átomo central e espectros semelhantes com o deslocamento dos números de onda.

Para o cálculo dos espectros vibracionais, utilizou-se o híbrido RHF/MP2 com conjunto de bases STO-3G para o complexo Zn(II) e Cd(II). A estequiometria dos complexos correspondem à fórmula bruta $C_4H_8MdO_6S_2$ (M= Zn, Cd) com 57 graus de liberdade. De acordo com as geometrias, os complexos pertencem ao grupo de pontos C1. Na Tabela 2 verifica-se o espectro para o complexo Zn(II), que foi corrigido pelo fator de escala de 0,872 e na Tabela 3 o espectro para o complexo Cd(II) com o mesmo fator de escala. Apresenta-se também as atribuições vibracionais completas.

Tabela 2 - Espectros vibracionais de sólido (pó cristalino) do complexo [Zn(ATG)₂(OH₂)₂] / valores experimentais $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$

Calc. RHF/MP2(0.872)	FT-Raman experimental	FT-IR experimental/Far IR	Descrição do modo
3564		3588-3598	$\nu_{as}(\text{OH})$
3564		3528-3534	$\nu_{as}(\text{OH})$
3347		3440-3466	$\nu_s(\text{OH})$
3347		3351-3367	$\nu_s(\text{OH})$
		3184-3195	$1592 \times 2 = 3184$
3023	2986	2985	$\nu_{as}(\text{CH})$
3023	2977	2976	$\nu_{as}(\text{CH})$
2931	2937	2937	$\nu_s(\text{CH})$
2931	2919	2919	$\nu_a(\text{CH})$
		2848	$1673 \times 2 = 2346$
	1769		$881 \times 2 = 1762$
	1752		$1147 + 604 = 1751$
	1738		$1231 + 509 = 1740$
	1712		$1147 + 565 = 1712$
1737	1688	1673	$\delta_{as}(\text{HOH})^*$
1736	1664	1652	$\delta_s(\text{HOH})^*$
	1646	1640	$1075 + 568 = 1643$
		1634	$1231 + 404 = 1634$
	1620	1621	$842 + 778 = 1620$
	1611		$1040 + 564 = 1613$
1570	1592	1593	$\nu_{as}(\text{C}=\text{O})^*$
1564	1577	1581	$\nu_s(\text{C}=\text{O})^*$
	1557	1558	$778 \times 2 = 1556$

		1533	1075+454=1529
	1512		1129+374=1513
1495	1503		$\delta_s(\text{HCH})$ sciss.
1494	1473		$\delta_{as}(\text{HCH})$ sciss.
	1446		1446=778+663=1441
	1439		1439=778+663=1441
	1423		1423=1366+57=1423
(1398) not scaled	1397	1409	$\delta_{as}(\text{HCH})$ wagg.
(1398) not scaled	1389	1388	$\delta_s(\text{HCH})$ wagg.
	1366	1365	842+520=1362
	1354		1592-240=1352
	1331		1331=663x2=1326
(1321) not scaled		1318	$v_s(\text{CO})$
(1299) not scaled	1307		$v_{as}(\text{CO})$
(1278) not scaled	1283		$\delta_{as}(\text{HCH})_{\text{twist}}$
(1278) not scaled	1264		$\delta_s(\text{HCH})_{\text{twist}}$
	1252		1049+200=1249
	1231	1231	727+498=1227
	1217	1221	778+443=1221
	1206		604x2=1208
	1188		1188 = 539+454=1193
	1166	1165	1166 = 631=539=1170
	1147		568x2=1136
	1129		564x2=1129
	1114		663+474=1117
	1091		773+317=1095
	1075		842+232=1074
	1049		526x2=1052; 842+200=1042
	1010		604+404=1008
	994		539+454=993
	971		568+404=972
	932	931	778+156=934
	901	900	778+119=897
862	881		$\rho(\text{CH}_2)$
862	842		$\rho(\text{CH}_2)$
850		809	$v_s(\text{CS})+v_s(\text{CC})+v_s(\text{CO})$
849		802	$v_{as}(\text{CS})+v_{as}(\text{CC})+v_{as}(\text{CO})$
812		790	
			$v_s(\text{CS})+v_s(\text{CO})$
802	778	773	$v_{as}(\text{CS})+v_{as}(\text{CO})$
	705	709	663+44=707
642	672		$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{twist}}$
621		663	$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{twist}}$
616		631	$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{twist}}$
614	604		$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{twist}}$
566	568	565/564	$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{wagg}}$
		539	
			300+240=540
528	520	526	
			$\delta(\text{HOH})(\text{OH}_2)_{\text{wagg}}$
483	498	509	$\delta(\text{CCO})+\delta(\text{HOH})_{\text{wagg}}$
		501	300+200=500
475		474	$\rho(\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O})\uparrow\downarrow+\rho(\text{CH}_2)$
473	454	449/448	$\rho(\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{O})\uparrow\downarrow+\rho(\text{CH}_2)$
442		443/442	$v(\text{ZnO})+\delta(\text{CCS})$
434		430	$v(\text{ZnS})$ coupled mode
		425	273+156=429
		419	317+101=418

		415	278+133=411
392		404	
378	374	/375	$\nu(\text{ZnS})+\delta(\text{CSZn})+\delta(\text{SZnO})+\delta(\text{OCC})$ $\nu(\text{ZnO})+\delta(\text{SZnS})+\delta(\text{H}_2\text{OZnOH}_2)+\delta(\text{C}=\text{O})$
359		/369	Ring breathing
322	317		$\nu(\text{Zn-OH}_2)$ + Ring breathing
308	300	/299	$\nu(\text{ZnS}) + \nu(\text{ZnO})+\nu(\text{Zn-OH}_2)$
288	273	/278	$\nu(\text{Zn-OH}_2)$ +ring breathing
261	240		$\nu_{\text{as}}(\text{ZnOH}_2)$ +ring torsion or $\delta(\text{OZnOH}_2)$
252		/232	$\nu_{\text{s}}(\text{Zn-OH}_2) + \nu_{\text{s}}(\text{ZnS})$
191	200	/199	$\delta(\text{HOH})$ twist
188		/182	$\delta(\text{HOH})$ twist + ring torsion
180		/173	Ring torsion
	156	/152	85+70=155
		/144	70x2=140
134	133		$\delta(\text{OZnO})+\rho(\text{OH}_2)$
121	119	/125	$\rho(\text{OH}_2)$
119		/110	$\delta(\text{H}_2\text{OZnOH}_2)+\delta(\text{SZnS})$
108		/101	Ring torsion
97		/90	$\delta(\text{H}_2\text{OZnOH}_2)$
73		/85	Ring torsion
58		/70	Ring torsion
54		/57	Ring torsion
38		/37	Ring torsion

Fonte: Autoria própria.

Legenda: not scaled: sem fator de correção; Ring torsion: Torção do anel; twist: Giro de torção; wagg: balanço; (*) de acordo com os espectros experimentais.

Tabela 3 - Espectros vibracionais de sólido (pó cristalino) do complexo [Cd(ATG)₂(OH₂)₂] valores experimentais $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$

Cd(ATG) ₂ (OH ₂) ₂ RHF/MP2 (0.872)	FT-Raman	Exp. FT-IR	Mode description
3558		3612	$\nu_{\text{as}}(\text{OH})$
3558		3507	$\nu_{\text{as}}(\text{OH})$
3343		3404	$\nu_{\text{s}}(\text{OH})$
3343		3355	$\nu_{\text{s}}(\text{OH})$
3021	2996	2992	$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$
3021	2975	2972	$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$
	2947		1566+1370=2936
	2921	2915	$\nu_{\text{as}}(\text{CH})$
2923		2906	$\nu_{\text{a}}(\text{CH})$
2923		2906	$\nu_{\text{a}}(\text{CH})$
	2895	2901	1633+1248=2881
		2836	1458+1370=2828
	1686		920+771=1691
1760		1663	$\delta_{\text{as}}(\text{HOH})$
1759	1642	1633	$\delta_{\text{s}}(\text{HOH})$
	1613	1617	1592+22=1617
1540	1592	1592	$\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$
	1566		782x2=1564
1533	1545	1545	$\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$
1484	1509	1507	$\delta(\text{HCH})$
1484	1478	1475	$\delta(\text{HCH})$

	1458		876+583=1459
(1395)not scaled	1426	1426	$\delta(\text{HCH})$
(1395)not scaled	1406	1413	$\delta(\text{HCH})$
	1370	1375	1091+281=1372
		1364	891+466=1357
	1341		782+554=1336
(1289) not scaled	1315	1320	$\delta(\text{HCH})$
(1286) not scaled	1301	1303	$\delta(\text{HCH})$
	1272		876+398=1274
	1255		891+359=1250
(1244) not scaled	1247	1248	$v_s(\text{C-O})+\delta(\text{HCH})$
(1218) not scaled	1225	1226	$v_{as}(\text{C-O})+\delta(\text{HCH})$
	1183	1182	781+398=1179
	1166		583x2=1166
	1151	1150	1247-98=1149
		1139	583+554=1137
	1127		876+243=1119
	1101		579+520=1099
		1091	611+484=1095
	1067	1063	554+505=1059
	1047		520x2=1040
	1025		520+505=1025
	1014		505x2=1010
	998		554+450=1004
	981	987	782+194=976
	939	938	852+83=935
850	920		$\rho(\text{CH}_2)$
849	891	889	$\rho(\text{CH}_2)$
823	876		$v_{as}(\text{CS})+\delta(\text{CCS})$
821	852		$v_s(\text{CS})+\delta(\text{CCS})$
		802	398x2=796
763	782	781	$\delta_s(\text{SCC})+\delta(\text{OCC})$
763	771		$\delta_{as}(\text{SCC})+\delta(\text{CSCd})$
	718	717	359x2=718
	703	698	347x2=694
	682	679	398+281=679
	649	650	324x2=648
		643	359+281=640
	630		347+281=628
616	613	611	$\delta(\text{OCdS})+\delta(\text{OCC})+\delta(\text{CCS})$
598	583	579	$v_s(\text{CdO})$
543	554		$\delta(\text{HOH})\text{twist}$
543		520	$\delta(\text{HOH})\text{twist}$
488	505	506	$\delta_s(\text{HOH})\text{wagg} + \text{ring torsion}$
484			$\delta_s(\text{HOH})\text{wagg} + \text{ring torsion}$
475		466	$\delta_s(\text{HOH})\text{wagg}$
470	450		$\delta_{as}(\text{HOH})\text{wagg}$
	431	437	281+149=430
416		427	$\delta(\text{CCO})+\rho(\text{CH}_2)$
372	358	359	$v_{as}(\text{CdS})$
357		347	$\delta(\text{OC=O})$
357			$v_s(\text{CdS})+\delta(\text{OCS})$
300	324		$v_{as}(\text{CdOH}_2)$
290	292	281	$v_s(\text{CdOH}_2)$
287		252	$v_s(\text{CdS})+v_s(\text{CdOH}_2)$
260		243	$\delta(\text{SCdO})+\delta(\text{CCS})$
	224		117+106=223
	210	212	2x 102 = 204

197	195	194	$\delta_s(\text{SCdO})+\delta(\text{CCS})$
		184	$102+83=185$
178	178	173	$\rho(\text{H}_2\text{O})+\text{ring torsion}$
157		161	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
156	149	154	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
		135	$98+39=137$
	124	128	$61 \times 2=122$
	116	117	$61+52=113$
106		102	Ring torsion
98		98	Ring torsion
96			Ring torsion
88		83	Ring torsion
77		73	$\delta(\text{OCdOH}_2)$

Fonte: Autoria propria.

Legenda: not scaled: sem fator de correção; Ring torsion: Torção do anel; twist: Giro de torção; wagg: balanço; (*) de acordo com os espectros experimentais.

5.4 CARACTERÍSTICAS DOS COMPLEXOS DE TIOGLICOLATO DE Zn(II) e Cd(II)

O ajuste linear entre espectros experimentais calculados resulta nos seguintes valores para o complexo Zn(II): O $r = 0,99984$ de Pearson e o Adj. R-quadrado foi igual a $0,99967$. Para o complexo Cd(II) os valores foram: Pearson's $r = 0,9996$ e Adj. R-quadrado = $0,99918$. Estes valores mostram uma boa concordância entre os números de ondas experimentais e de cálculo, e indicam que a estrutura utilizada dos complexos de tioglicolatos Zn(II) e Cd(II) foram as corretas para determinar o espectro de calculado.

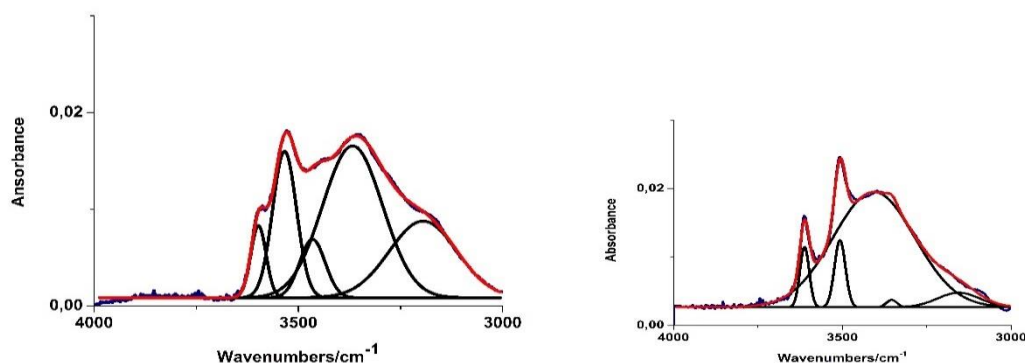
Nas tabelas 2 e 3 os modos normais das bandas H-C-H não foram dimensionados pelo fator $0,872$ no procedimento RHF/MP2 com base definida STO-3G, porque o uso de tal fator de escala superestima os valores de número de ondas desses modos normais.

Alongamento OH: Em ambos os complexos se encontram duas moléculas de H_2O em suas estruturas. Existem 4 coordenadas internas que definem as variações infinitesimais das distâncias entre os átomos de O-H. Assim, são 4 modos normais que definem essas variações, com simetrias A e B do grupo de ponto C_1 . A Figura 5 ilustra as formas das bandas observadas no espectro infravermelho, com suas respectivas intensidades.

Figura 5 - Bandas de deconvoluções nos espectros infravermelhos dos complexos de tioglicolato Zn (II) e Cd (II)

a) Zn (II)

b) Cd (II)



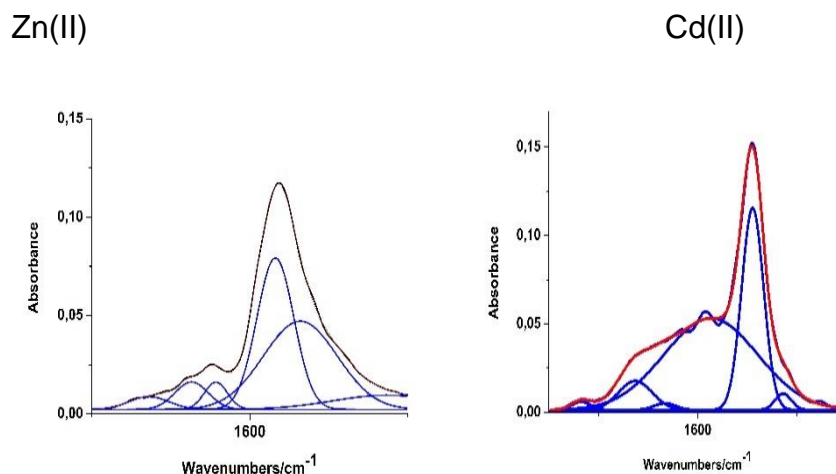
Autoria própria.

Legenda: eixo X= número de ondas e eixo Y= absorção

Observando-se a Figura 5 verifica-se a semelhança dos espectros. As quatro bandas designadas para o complexo de Zn(II) foram de 3598, 3534, 3466 e 3367 cm^{-1} para o complexo de Cd(II) foram 3612, 3507, 3406 e 3354 cm^{-1} .

-C=O alongamento: As bandas de absorção das variações angulares de tesoura simétrica δ (HOH) das duas moléculas de água presentes na esfera de coordenação dos complexos Zn (II) e Cd (II) estão localizadas entre 1750 e 1450 cm^{-1} no espectro infravermelho. Os alongamentos simétricos e assimétricos das carbonilas apresentados nas estruturas de ambos os complexos aparecem na mesma região do espectro de IV. Para o complexo Zn (II), o cálculo indica que as bandas de maior energia correspondem à absorção dos modos vibracionais das carbonilas. O mesmo não é verdade para o complexo Cd (II). Portanto, seguiu-se as evidências experimentais para realizar a atribuição dessas bandas. A Figura 6 ilustra o espectro infravermelho dos complexos.

Figura 6 - Bandas de desconvolução nos espectros infravermelhos (1750-1450-1) para os complexos de tioglicolato Zn(II) e Cd(II)



Fonte: Autoria Própria.

Legenda: eixo X= número de ondas e eixo Y= absorção

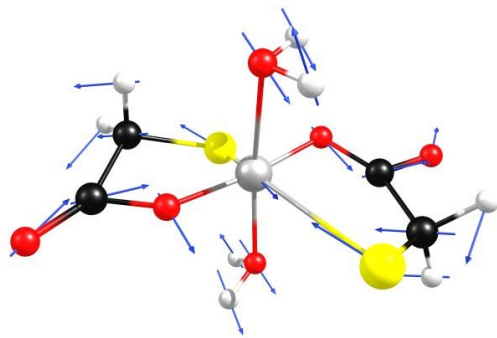
As atribuições das bandas foram: $\delta(\text{HOH})$ em 1663 e 1633 cm^{-1} para o complexo Cd(II), e em 1673 e 1652 cm^{-1} para o complexo Zn(II); (C=O) em 1592 e 1545 cm^{-1} para o complexo Cd(II) e em 1597 e 1584 cm^{-1} para o complexo Zn(II).

Nos complexos tioglicolato Zn (II) e Cd (II), as vibrações metal-ligante apresentam um alto grau de acoplamento vibracional entre as diferentes coordenadas internas que participam dos diversos modos vibracionais. No entanto, existem algumas vibrações que podem ser claramente identificadas por terem pouco acoplamento, como os alongamentos $\nu_s(\text{Cd-OH}_2)$ e $\nu_{as}(\text{Cd-OH}_2)$, localizados a 292 e 324 cm^{-1} respectivamente.

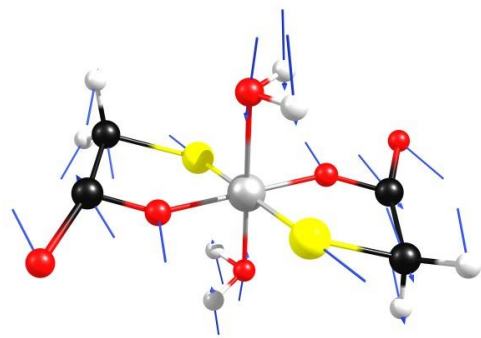
O modo acoplado $\nu_s(\text{Cd-OH}_2) + \nu_s(\text{Cd-O}) + \nu_s(\text{Cd-S})$ está localizado em 252 cm^{-1} . O modo de deformação angular $\delta(\text{SCdO})$ está ativo em 225,84 cm^{-1} . O modo acoplado $\nu_s(\text{Cd-S}) + \nu_s(\text{Cd-OH}_2)$ é ativo com energia vibracional igual a 357 cm^{-1} e o alongamento assimétrico $\nu_{as}(\text{Cd-S})$ é ativo em 359 cm^{-1} , apresentando-se vibracional acoplamento. Para o complexo de tioglicolato Zn (II), destaca-se os seguintes modos vibracionais: os modos de alongamento assimétrico e simétrico Zn-S em 430 e 404 cm^{-1} , respectivamente. Em 317 e 278 cm^{-1} , observa-se os modos vibracionais $\nu_{as}(\text{Zn-OH}_2)$ e $\nu_s(\text{Zn-OH}_2)$, respectivamente. Os modos acoplados $\nu_{as}(\text{Zn-OH}_2) + \nu_{as}(\text{Zn-S})$ e $\nu_{as}(\text{Zn-OH}_2) + \nu_{as}(\text{Zn-S}) + \nu_{as}(\text{Zn-O})$ estão localizados em 317 e 278 cm^{-1} , respectivamente.

(Zn-S) e ν_s (Zn-S) foram observados em 430 e 404 cm^{-1} , respectivamente. A forma desses modos normais é apresentada na Figura 7.

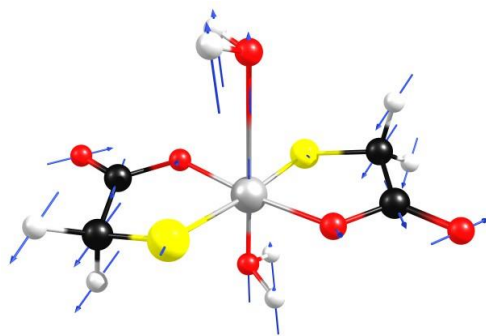
Figura 7 - Modos vibracionais do esqueleto estrutural selecionados para os complexos de tioglicolato



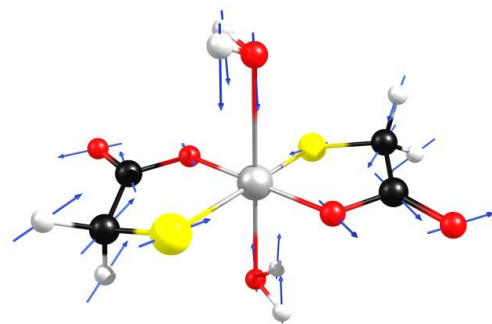
a) $\nu_{as}(\text{CdS})$ 359 cm^{-1}



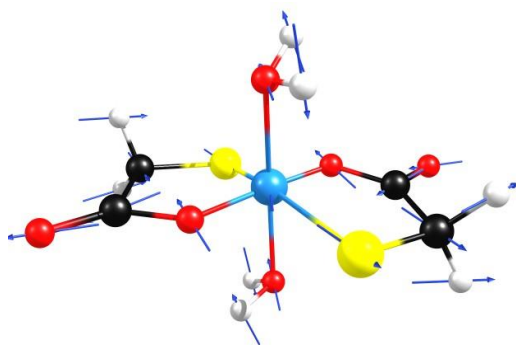
b) $\nu_s(\text{CdS})$ 347 cm^{-1}



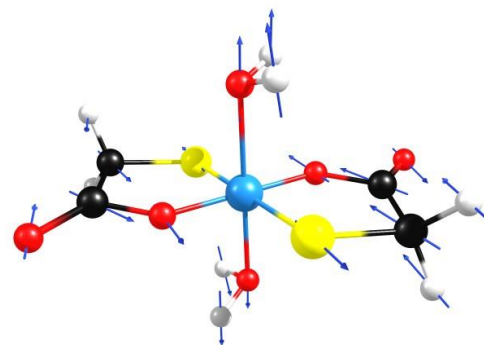
c) $\nu_{as}(\text{Cd-OH}_2)$ 324 cm^{-1}



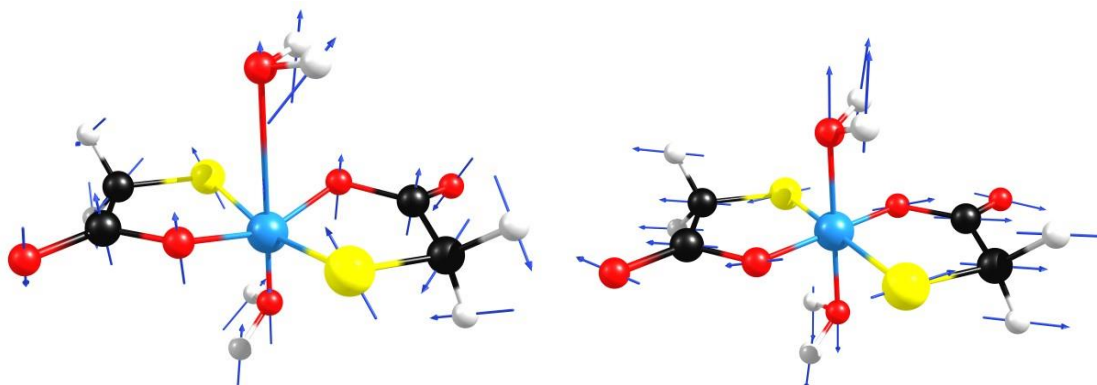
d) $\nu_s(\text{Cd-OH}_2)$ 292 cm^{-1}



e) $\nu_{as}(\text{ZnS})$ 430 cm^{-1}



f) $\nu_s(\text{ZnS})$ 404 cm^{-1}

g) $\nu_{as}(\text{Zn-OH}_2)$ 317 cm^{-1} h) $\nu_s(\text{Zn-OH}_2)$ 278 cm^{-1}

Fonte: Autoria própria.

Legenda de cores onde estão representados os átomos: Azul=zinco; vermelho=oxigênio; branco=hidrogênio; amarelo=enxofre; preto= carbono; cinza=cádmio.

5.5 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO (NBO) DOS COMPLEXOS de $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)]$ e $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)]$

Um extenso estudo de NBO está sendo realizado pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Weinhold na Universidade de Wisconsin-EUA (WEINHOLD E LANDIS, 2005). O modelo baseia-se na descrição dos orbitais atômicos (AO) para a formação de ligações características presentes em moléculas. Em princípio, o modelo para a descrição dos títulos está inserido no modelo de Lewis que considera ligações simples, duplas ou triplas pela presença de um dois e três pares de elétrons participando das ligações. A rigidez do modelo Lewis desaparece na dinâmica no modelo NBO, onde os elétrons podem atingir os níveis de energia de Rydberg. Neste trabalho, encontra-se informações sobre a constituição das funções de onda das ligações químicas nos complexos $[\text{M}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$, $\text{M}=\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$, bem como os processos de transferência de carga.

Para a análise NBO dos complexos $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)]$ e $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)]$, é necessário obter suas estruturas geométricas. Para tanto, foi utilizado o método da mecânica quântica baseado no híbrido RHF/MP2 com conjunto de bases STO-3G para ambos os complexos metálicos. Os dois complexos metálicos com dois ácidos tioglicólicos como ligantes e duas moléculas de água em posições axiais têm dois anéis de cinco membros com ligações simples. A única ligação dupla corresponde ao grupo carbonila ($-\text{C}=\text{O}$).

O conjunto de NBOs do tipo Lewis inclui tipicamente um núcleo central (rotulado como "CR" na saída do programa NBO) e um par de valência solitário ("LP"), bem como orbitais de ligação de dois centros ("BD"). O conjunto de Lewis inclui valência não ligada ("LP *") e orbitais Rydberg da camada extra de valência ("RY *"), bem como os antibonds de valência ("BD *") da equação $\psi^* AB = c_B h_A - c_A h_B$. Assim, os NBOs formam um conjunto de bases químicas do tipo Lewis (sem estrela) e orbitais que não correspondem ao tipo Lewis (estrelas), com cada membro intimamente relacionado ao diagrama da estrutura localizada de Lewis ou sua capacidade de química alteração (WEINHOLD *et al.*, 2016).

5.6 ORBITAIS NATURAL DE LIGAÇÃO (NBO) PARA O COMPLEXO [Cd(ATG)₂(OH₂)₂]

As ocupações dos orbitais atômicos naturais para os orbitais de valência d do Cd são: d^{xy}(4d) com 1.46, d^{xz} 1.99, d^{yz} 1.99, d^{x²-y²} 1.95 com 1,97 elétrons, e as configurações eletrônicas naturais terminam em 5s^{0.75}4d^{9.37}5p^{1.71}.

5.6.1 Estrutura dos orbitais naturais de ligação

BD (1)Cd 1 - O3: $\sigma_{CdO} = 0.5458(sp^{2.47}d^{1.44})_{Cd} + 0.8379(sp^{6.34})_O$. Ocupação electronica=1.92264; polarização: 70.21% no átomo de O 29.79%; no átomo de Cd.

BD (1)Cd 1 - O5: $\sigma_{CdO}=0.5458(sp^{2.98}d^{1.85})_{Cd} + 0.8379(sp^{6.34})_O$. Ocupação electronica =1.92342; polarização: 69.81.97% no átomo de O 30.19%; no átomo de Cd.

BD (1)Cd 1 - S4= BD (1)Cd 1 - S2: $\sigma_{CdS}=0.6785(sp^{0.47}d^{0.85})_{Cd} + 0.7346(sp^{18.47})_S$. Ocupação electronica=1.92915; polarização: 53.97% no átomo de S; no átomo de Cd 46.03%.

BD (1)Cd 1 - S4 = BD (1)Cd 1 - S2 : $\sigma_{CdS} = 0.6785(sp^{0.47}d^{0.85})_{Cd} + 0.7346(sp^{18.47})_S$. BD (1) S 2 - C 9 : $\sigma_{SC} = 0.6849(sp^{9.99})_S + 0.7286(sp^{3.26})_C$. Ocupação eletrônica=1.98117; polarização: 46.91% no átomo de S e no átomo de C 53.09%.

BD (1) S4 - C6: $\sigma_{SC} = 0.6836(sp^{10.98})_S + 0.7299(sp^{3.26})_C$. Ocupação eletrônica =1.97996; polarização: 46.73% no átomo de S e no átomo de C 53.27%.

BD (1) O3 - C10 = BD (1) O 5 - C 7 : $\sigma_{OC} = 0.7658(sp^{4.39})_O + 0.6431(sp^{2.36})_C$.
 Ocupação eletrônica = 1.97183; polarização: 58.64% no átomo e 41.36% no átomo de C.

BD (1) C6 - C7 = BD (1) C9 - C10: $\sigma_{CC} = 0.7090(sp^{3.21})_C + 0.7052(sp^{2.07})_C$.
 Ocupação eletrônica = 1.97414; polarização: 50.27% no átomo de C(6) e 49.73% no C(7).

BD(1) C(7)-O(8): $\pi_{C=O} = 0.6370(sp^{5.94})_{C7} + 0.7708(sp^{12.24})_{O8}$.

BD(2) C(7)-O(8): $\pi_{C=O} = 0.6446(sp^{3.32})_{C7} + 0.7645(s^{7.24})_{O8}$. Ocupação eletrônica = 3.98324; polarização: 82.4% no átomo de C(7) e 117.86% no O(8).

5.7 ANÁLISE DE ENERGIA NA TEORIA DA PERTURBAÇÃO DA SEGUNDA ORDEM NA MATRIZ DE FOCK COM BASE NBO

Uma ligação completa ou um par de elétrons solitários em orbitais podem agir como um doador de elétrons para um orbital antiligante vazio ou completo, ou um orbital de par de elétrons solitário pode agir como um receptor de elétrons (CHARLOT, 1971). A força de uma ligação pode ser avaliada por meio dessas interações. As tabelas 4 e 5 para os complexos Cd(II) e Zn(II) apresentam os orbitais doadores e receptores, ocupações eletrônicas e valores energéticos acima de 10 kcal.mol⁻¹. As interações mais representativas obtidas pelos cálculos NBO/RHF/MP2 para o complexo [Cd(ATG)₂(OH₂)₂] podem ser observadas na tabela abaixo.

Tabela 4 - Orbitais doadores e receptores e energias em kcal.mol⁻¹ para o complexo [Cd(ATG)₂(OH₂)₂]

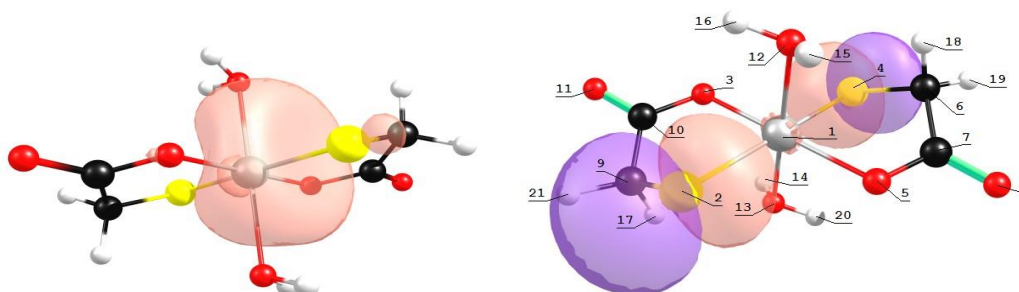
Dodor NBO (i)	Receptor NBO (j)	Energia em kcal/mol
BD*(1)Cd 1 - O 5	BD*(1)Cd 1 - O 3	705.25
LP (3)S 2	LP*(5)Cd 1	447.97
BD*(1)C 10 - O 11	BD*(2)C 10 - O 11	69.49
BD*(1)C 7 - O 8	BD*(2)C 7 - O 8	69.46
LP (2)O 13	LP* (6)Cd 1	64.21
BD*(1)Cd 1 - S 4	BD*(1)Cd 1 - O 5	63.60
LP (2)O 12	LP*(6)Cd 1	63.09
BD*(1)Cd 1 - S 4	BD*(1)Cd 1 - O 3	40.03
LP (2)O 8	BD*(1)O 5 - C 7	37.85
LP (2)O 8	BD*(1)C 6 - C 7	30.28
LP (2)O 11	BD*(1)O 3 - C 10	37.85
LP (2)O 11	BD*(1)C 9 - C 10	30.28
LP*(5)Cd 1	BD*(1)Cd 1 - O 5	32.39
LP (2)O 5	BD*(1)C 7 - O 8	28.04
LP (2)O 3	BD*(1)C 10 - O 11	28.04
LP (1)S 2	LP*(5)Cd 1	23.61

LP (2) O 3	LP*(6)Cd 1	19.93
LP (2) O 5	LP*(6)Cd 1	19.91
BD (1)Cd 1 - O 5	BD*(1)Cd 1 - O 3	15.73
BD (1)Cd 1 - O 3	BD*(1)Cd 1 - O 5	14.17
LP (2) S 4	LP*(6)Cd 1	12.62
LP (2) S 2	LP*(6)Cd 1	12.54
LP (2) O 5	BD*(2) C 7 - O 8	12.36
LP (2) O 3	BD*(2) C 10 - O 11	12.36
BD (1)Cd 1 - S 4	BD*(1)Cd 1 - O 3	11.56
LP (2) O 13	BD*(1)Cd 1 - S 4	10.89
LP (1) O 5	LP*(5)Cd 1	10.42
LP (2) O 12	BD*(1)Cd 1 - S 4	10.18
LP (1) S 2	LP (3) S 2	10.00

Fonte: Autoria própria.

A transferência de carga dos pares solitários dos átomos S e O para Cd* pares solitários são de maior energia de estabilização associada à deslocalização de um par de estabilização de elétrons $i \rightarrow j$ estimado como $E(2) = \Delta E_{ij} = q_i [F(i, j)]^2 / (\epsilon_j - \epsilon_i)$ onde q_i é a ocupação orbital doadora, $\epsilon_j - \epsilon_i$ são elementos diagonais que representam energias orbitais e $F(i, j)$ é o elemento da matriz de Fock fora da diagonal (WEINHOLD; LANDIS, 2005).

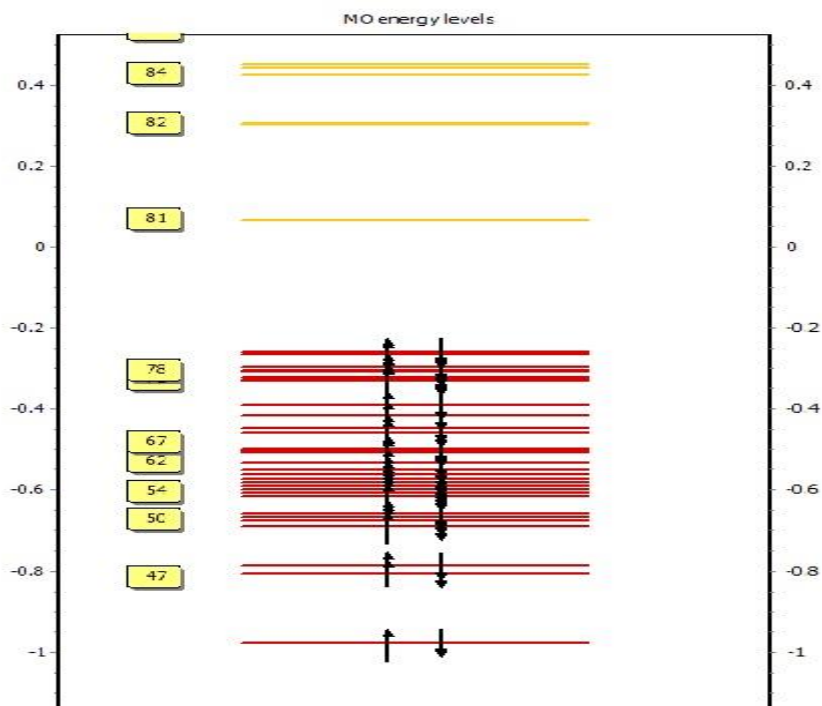
Figura 8 - Orbitais HOMO e LUMO para o complexo $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



Fonte: Autoria Própria

A diferença de energia foi de 0,32357 A. U. O diagrama de energia está apresentado na Figura 9.

Figura 9 - Diagrama de energia do complexo [Cd(ATG)₂(OH₂)₂]



Fonte: Autoria Própria.

5.8 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO PARA O COMPLEXO [Zn(ATG)₂(OH₂)₂]

5.8.1 Orbitais de naturais de ligação

BD (1)Zn1– S2=BD(1) Zn1– S4 : $\sigma_{ZnS} = 0.6669(sp^{2.07}d^{1.07})_{Zn} + 0.7451(sp^{5.57})_S$.
 Ocupação de elétrons =1.79520; Polarização: 35.46% no átomo Zn atom e 64.54% no átomo S.

BD (1)Zn 1-O 3: $\sigma_{ZnO} = 0.4510(sp^{1.94}d^{0.24})_{Zn} + 0.8925(sp^{17.25})_O$. Ocupação de elétrons=1.87335; Polarização23.34% no átomo e 76.66% no átomo O.

BD (1) S2 - C9=BD(1) S4-C6: $\sigma_{SC} = 0.6978(sp^{9.28})_S + 0.71636(sp^{3.12})_C$.
 Ocupação de elétrons =1.98634; Polarização: 48.70% no átomo S e 51.30% no átomo C.

BD (1) C6 - C7=BD(1) C9-C10: $\sigma_{CC} = 0.7274(sp^{3.84})_C + 0.6862(sp^{2.91})_C$.
 Ocupação de elétrons=1.96805; Polarização: 52.91% no átomo C6 e 47.09% no átomo C7.

BD(1) C(7)-O(8)= BD(1)C10-O11: $\sigma_{C=O} = 0.6201(sp^{11.96})_{C7} + 0.7846(sp^{22.71})_{O8}$

BD(2) C(7)-O(8)= BD(2)C10-O11: $\pi_{C=O} = 0.6520(sp^{2.10})_{C7} + 0.7583(sp^{4.84})_{O8}$.
 Ocupação de elétrons =3.97684; Polarização: 82.70%no átomo C(7) e 117.30% %
 no átomo O(8).

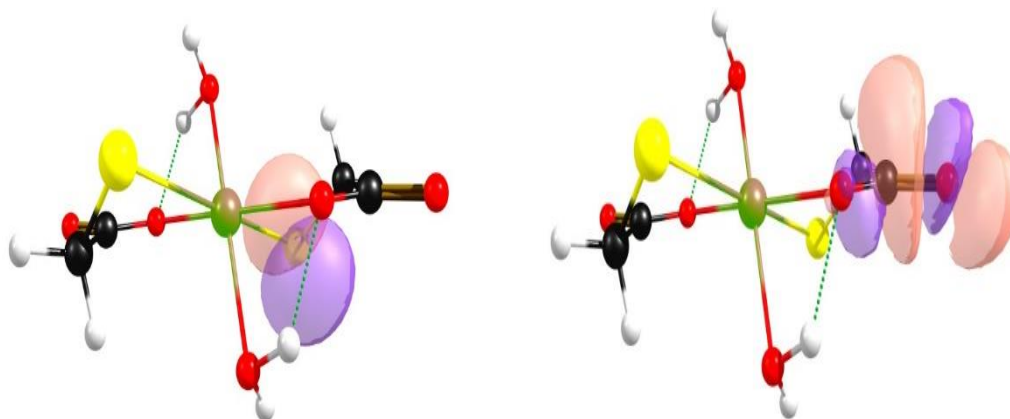
Tabela 5 - Orbitais doadores e receptores, e energias em kcal.mol⁻¹ para o complexo de [Zn(ATG)₂(OH₂)₂]

Doador NBO (i)	Receptor NBO (j)	Energia em kcal/mol
LP (2) O 12	/ 56. LP*(5)Zn 1	85.99
LP (2) O 13	/ 56. LP*(5)Zn 1	85.99
LP (2) O 3	/ 90. BD*(2) C 10 - O 11	60.72
LP (2) O 5	/ 85. BD*(2) C 7 - O 8	60.72
LP (2) O 3	/ 56. LP*(5)Zn 1	48.72
LP (2) O 5	/ 56. LP*(5)Zn 1	48.72
LP (2) O 11	/ 78. BD*(1) O 3 - C 10	37.94
LP (2) O 8	/ 80. BD*(1) O 5 - C 7	37.94
LP (2) O 8	/ 81. BD*(1) C 6 - C 7	30.12
LP (2) O 11	/ 86. BD*(1) C 9 - C 10	30.12
LP (2) S 2	/ 56. LP*(5)Zn 1	22.23
LP (2) S 4	/ 56. LP*(5)Zn 1	22.23
LP (1) O 3	/ 75. BD*(1)Zn 1 - S 4	12.43
LP (1) O 5	/ 73. BD*(1)Zn 1 - S 2	12.43
BD (1)Zn 1 - S 2	/ 74. BD*(1)Zn 1 - O 3	11.36
BD (1)Zn 1 - S 4	/ 76. BD*(1)Zn 1 - O 5	11.36
LP (2) O 12	/ 73. BD*(1)Zn 1 - S 2	10.65
LP (2) O 13	/ 75. BD*(1)Zn 1 - S 4	10.65

Fonte: Autoria propria.

De acordo com os cálculos de RHF/MP2 NBO, a transferência de carga dos pares isolados dos átomos de S e O para pares isolados de Zn* tem energias de estabilização mais altas do que a determinada para o mesmo tipo de transferência de elétrons para pares isolados Cd*.

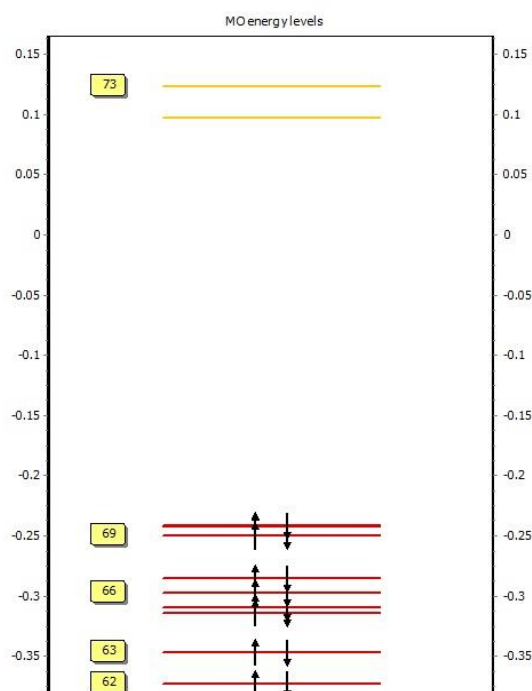
Figura 10 - Orbitais HOMO e LUMO para o complexo $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$



Fonte: Autoria propria.

O gap de energia foi de 0,33913 A. U. O diagrama de energia é mostrado na Figura 11.

Figura 11 - Diagrama de energia para o complexo de [Zn(ATG)₂(OH₂)₂]



Fonte: Autoria própria.

5.9 PREVISÕES EM FARMACOCINÉTICA E TOXICIDADE *IN SILICO*

No processo de descoberta de drogas, muitos procedimentos falham devido a deficiências em relação às propriedades farmacocinéticas e de toxicidade dos compostos. Assim, os estudos preliminares de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e Tox (toxicidade) são pertinentes na medida em que permitem identificar potenciais falhas nas fases de desenvolvimento subsequentes. Para realizar as previsões *in silico* de ADME e Tox para os compostos [Zn(ATG)₂(OH₂)₂] e [Cd(ATG)₂(OH₂)₂], foi utilizado o servidor online PreADMET (PREADMET, 2022).

No quadro 1 observa-se o perfil de ADME dos complexos [Zn(ATG)₂(OH₂)₂] e [Cd(ATG)₂(OH₂)₂]

Quadro 1: Parâmetros de ADME dos complexos

Parâmetro avaliado	[Zn(ATG) ₂ (OH ₂) ₂]	[Cd(ATG) ₂ (OH ₂) ₂]
--------------------	---	---

BBB	0,0770989	0,0770989
HIA (%)	59,4	61,9
Caco-2 (nm/s)	0,993865	0,892211
log Kp (cm/h)	-3,64993	-4,14976
PPB (%)	100	100
Glico proteína P	Não inibidor	Não inibidor

Fonte: Autoria própria

O primeiro parâmetro descrito no quadro 1 se refere ao BBB (*blood-brainbarrier*), que é utilizado para avaliar a permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE), esta é considerada como a mais significativa barreira para limitar e restringir a passagem de substâncias da corrente sanguínea para o cérebro e isto se dá devido a sua alta impenetrabilidade e seletividade (BASTOS, 2020). Em relação à substância atravessar ou não a BHE, utiliza-se os seguintes critérios de classificação: atravessa livremente a BHE $>2,0$, atravessa de forma moderada a BHE $2,0 - 0,1$ e atravessa de forma reduzida ou não atravessa $<0,1$ (YAZDANIAN, 1998).

O valor do BBB do complexo $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ foi de 0,0770989, o mesmo valor foi encontrado para o $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$, indicando que eles atravessam de forma reduzida ou não atravessa a BHE, não sendo ativo sistema nervoso central (SNC). Os medicamentos que atravessam a BHE livremente são possivelmente os melhores para minimizar ou debelar manifestações no SNC, no entanto, aqueles que são classificados como passagem de forma reduzida ou nula são considerados mais seguros quando se trata de efeitos no SNC, visto que o ideal seja que o fármaco não atravesse a BHE tão facilmente, uma vez que essa travessia pode ocasionar o aparecimento de efeitos e manifestações no SNC (FELICE, *et al.*, 2020). Neste sentido, só é interessante o fármaco ultrapassar a BHE se o objetivo deste for tratar algum problema neurológico.

O HIA (*human intestinal absorption*) é um importante indicador de absorção intestinal do fármaco. A avaliação de HIA é realizada seguindo os seguintes valores de absorção: 0 a 20% baixa absorção, 20 a 70% absorção moderada e 70 a 100% alta absorção (Yakaiah et al., 2015). O valor do HIA do complexo $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ foi de 59,4% e do $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$ foi de 69,1% indicando absorção intestinal moderada. O valor ideal do HIA de um fármaco dependerá de sua finalidade farmacêutica e deve ser produzido de acordo com a

necessidade da doença estudada (DOLABELA *et al.*, 2018). Para medicamentos administrados pela via oral, o ideal é que ele tenha uma boa absorção intestinal.

Outro parâmetro utilizado para verificar a absorção intestinal de drogas e outros compostos é o Caco-2, que é representado por células oriundas de adenocarcinoma de cólon humano (intestino grosso) e possuem a capacidade de diferenciar-se em enterócitos absorvendo e transportando moléculas para diversas partes do corpo (DOLABELA *et al.*, 2018). Estudos com células Caco-2 têm sido amplamente utilizados na triagem experimental de permeabilidade intestinal de fármacos e para prever a absorção *in vivo*. A classificação quanto à permeabilidade em células Caco-2 é classificada como: alta permeabilidade para valores > 70 nm/sec, média permeabilidade de 4-70 nm/sec e baixa permeabilidade para valores < 4 nm/sec (DOLABELA *et al.*, 2018). Neste estudo a permeabilidade celular *in vitro* Caco-2 foi de 0,993865 nm/sec e de 0,892211 para os complexos $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ respectivamente, o que representa baixa absorção oral.

O coeficiente de permeabilidade da pele (K_p) é um parâmetro importante que auxilia na avaliação da permeabilidade epidérmica de um composto. Este parâmetro está relacionado a absorção sistêmica de drogas após a administração transdérmica (SOBANSKA, 2021). Na descoberta por fármacos, ou cosméticos a serem utilizados na pele, é importante avaliar sua permeabilidade, ou seja, a taxa de penetração de uma molécula no estrato córneo, para determinar o potencial de criação de uma forma de liberação transdérmica de drogas. Considera-se que uma molécula penetrará na pele no valor de $\log K_p$ superior a -2,5 cm/h (AWADELKAREEM, 2022). O valor do $\log K_p$ de permeabilidade cutânea encontrado neste estudo foi negativo de -3,64993 cm/h complexos $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ e de -4,14976 cm/h e $[\text{Cd}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$, sugerindo baixa absorção pele, o que limita a utilização destes complexos na cosmetologia.

A ligação às proteínas plasmáticas (PPB, do inglês, *Plasma Protein Binding*) possui papel central no transporte de fármacos no organismo humano, afetando de forma significativa a distribuição, e conseqüentemente, os efeitos farmacológicos e toxicológicos. A PPB é uma medida da afinidade do fármaco pelas proteínas do plasma, sendo que somente a fração não-ligada é capaz de percorrer os diversos compartimentos biológicos e se tornar disponível para interações com o receptor alvo (MODA, 2011).

As drogas são transportadas para os seus sítios de ação, sofrem biotransformação e sofrem excreção, normalmente, ligadas a proteínas plasmáticas ou a hemácias. Somente a droga livre pode exercer sua ação. Portanto, a resposta terapêutica de uma droga é dependente da porcentagem da droga livre. E quanto maior for a capacidade de se manter livre, menor será o tempo de meia vida desse fármaco, sendo necessário, pois, diminuir os intervalos de administração dessa droga (DANDAN, 2015).

A PPB está elevada quando for >90% e moderada a baixa <90% (BRANDÃO, 2020). Neste estudo o valor encontrado para este parâmetro foi de 100%, para os dois complexos estudados, o que em tese, não seria um bom resultado, já que para exercer sua ação a droga precisa estar livre, porém abre espaço para utilização com outros fármacos que possuem grande afinidade, e por meio da competição o fármaco perderia e ficaria mais na porção livre e aumentaria sua biodisponibilidade (SANTANA, 2020).

Os fármacos que não se ligam muito as proteínas plasmáticas possuem um maior difusão para os tecidos, possuindo alto nível de ligação ao alvo farmacológico, no entanto, possuem alta taxa de eliminação, acontecendo o contrário com os fármacos que se ligam muito as proteínas plasmáticas, que possuem uma menor taxa de eliminação, assim a coadministração de dois ou mais fármacos que ambos se ligam altamente as proteínas plasmáticas pode resultar em uma concentração plasmática da forma livre de um ou de ambos mais alta que o esperado, isto se devendo ao fato desses fármacos competirem pelo mesmo sítio de ligação as proteínas plasmáticas, o que pode gerar efeitos terapêuticos ou tóxicos maiores (GOLAN, 2017).

A glicoproteína P (Gp-P) é uma proteína transportadora responsável pelo efluxo de substâncias do meio intracelular para o meio extracelular, ela tem a função de impedir a entrada de fármacos na célula ou promover a eliminação dos mesmos, dependendo da sua localização. Ela tem um papel fundamental na proteção do organismo contra xenobióticos, pois esta utiliza a energia da hidrólise de moléculas de ATP para promover o efluxo de moléculas prejudiciais ao organismo através da membrana das células, protegendo-as assim de possíveis danos (CARREÑO, 2015).

A Gp-P apresenta assim um papel fundamental na cinética de absorção e distribuição de múltiplos fármacos utilizados na prática clínica. Neste estudo,

nenhum dos compostos sintetizados são inibidores da Gp-P, evidenciando que eles podem causar impedimento do efluxo do fármaco depois que de absorvidos (Bastos, 2020). A respeito disto, König *et al.*, (2013) destaca que a indução da expressão da Gp-P tem sido associada a uma diminuição da biodisponibilidade de outras drogas, enquanto o uso de inibidores desta bomba de efluxo leva ao aumento dos níveis plasmáticos.

Para avaliação de toxicidade dos compostos foram realizados os testes de Ames, carcinógeno animal e inibição do gene hERG . O teste de Ames consiste em ensaio bacteriano, onde se utiliza a cepa *Salmonella typhimurium* (TA100 e TA1535) afim de avaliar a mutagenicidade de algum composto (MIRANDA, 2021). Este teste é capaz de detectar mutações no material genético envolvido na síntese do aminoácido histidina (KAUFFMANN *et al.*, 2020). Neste estudo o teste de Ames dos compostos indicou que os mesmos apresentam perfil mutagênico, o que não é interessante, pois, a obtenção de um resultado positivo pelo teste de Ames, durante a fase de ensaios pré-clínicos, representa um obstáculo significativo, uma vez que pode indicar que a amostra analisada apresenta potencial carcinogênico (CORVI *et al.*, 2017).

Os complexos estudados apresentaram risco médio de inibição do gene hERG, o que sugere possíveis efeitos prejudiciais nos canais de íons de potássio. O gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) codifica a subunidade α do canal de potássio que é responsável pela corrente subjacente à repolarização do miócito. Logo, o bloqueio farmacológico do canal hERG gera uma repolarização lenta, e portanto, um prolongamento do potencial de ação e aumento no intervalo QT que pode ocasionar arritmias e insuficiência cardíaca (ALVES; BRAGA; ANDRADE, 2018). Fármacos que inibem este gene pode levar a um prologamento do intervalo QT implicando em danos cardíacos. Para evitar esses efeitos adversos, determinar a previsão de um candidato a medicamento com capacidade de inibir hERG é essencial (HANSER *et al.* 2019).

Existem poucos estudos utilizando complexos químicos utilizando o ATG como ligante, a maioria dos estudos tratam do uso deste ácido de forma isolada. Tullir (2001) relatou que as substâncias da classe dos tioglicolatos podem manifestar capacidade de irritação e sensibilização cutâneas. Em ratos, provou-se que, seguramente, essas substâncias não apresentam perfil mutagênico, carcinogênico,

embriogênico e tóxico até a dose 100mg/kg/dia. Seguramente, o uso tópico cosmético ocasional do ácido tioglicólico pode chegar à concentração máxima de 15,4% (BURNETT, 2009).

Os compostos de Zn usados em produtos para cuidados com a pele são geralmente sais, complexos coordenados ou como o óxido de zinco. Eles são amplamente utilizados em formulações cosméticas e são frequentemente incluídos como ingredientes ativos ou de suporte em uma ampla gama de formulações. A contínua popularidade dos cosméticos, que são baseados em compostos de Zn, atesta suas excelentes propriedades biológicas e boa tolerância da pele. Duas das propriedades mais importantes oferecidas pelos compostos de Zn são seus efeitos antimicrobianos e antioxidantes, que permitem o tratamento de doenças da pele, incluindo acne, caspa, dermatite, psoríase, eczema ou assaduras. As propriedades anti-acne, anti-odor e anti-caspa são derivadas de sua atividade antimicrobiana, enquanto as propriedades anti-inflamatórias, anti-pigmentação, protetores solares de seu potencial antioxidante. Por sua vez, estas últimas propriedades combinam-se com a atividade antienvhecimento (ABENDROT; KALINOWSKA, 2018).

Já o cádmio não tem utilização na cosmetologia por ser um metal que apresenta risco de toxicidade. Apesar da utilização do Zn e ATG na cosmetologia o composto formado por ambos não apresentou resultados favoráveis em sua triagem inicial *in silico*.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo foram realizadas as sínteses dos complexos $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ and $[Cd(ATG)_2(OH_2)_2]$ aplicando o método gráfico, que permite um controle rigoroso das condições de síntese através da visualização das zonas estratégicas que ajudam a evitar problemas experimentais (produto de baixo rendimento, contaminação com hidróxido, destruição do ligante em meio ácido ácido), bem como sua reprodutibilidade. Com os complexos sintetizados em mãos, foram registrados os espectros FT-IR e FT-Raman.

Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação dos átomos centrais. A análise do orbital de ligação natural (NBO) também foi realizada para estudar a hibridização de Zn(II) e Cd(II) levando a uma geometria pseudo-octaédrica para ambos os complexos. Os espectros dos complexos Zn(II) e Cd(II) são semelhantes e mostram os deslocamentos de banda correspondentes devido às diferentes massas atômicas dos dois íons metálicos.

O ATG é bastante utilizado no tratamento capilar e de pele, o Zn também é utilizado para estes fins, devido a sua ação antioxidante. Já o Cd por sua toxicidade não apresenta tais propriedades. Apesar do ATG e Zn isolados possuírem ação benéfica na cosmetologia, o complexo $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ apresentou um log K_p de permeabilidade cutânea negativo de -3,64993 cm/h, sugerindo baixa absorção pela pele, desta forma, é necessário que mais estudos sejam desenvolvidos a fim de elucidar o real impacto da utilização deste complexo na cosmetologia.

Os modelos de previsão de toxicidade de fármacos *in silico* têm tido avanços significativos nos últimos anos. No entanto devido ao risco de falsos positivos e falsos negativo, recomenda-se a utilização da continuidade da avaliação da farmacocinética dos compostos em modelos *in vitro* para obtenção de resultados mais fidedignos.

REFERÊNCIAS

- ABENDROT, M.; KALINOWSKA-LIS, U. Zinc-containing compounds for personal care applications. **International journal of cosmetic science**, v. 40, n. 4, p. 319-327, 2018.
- ALVES, V.M.; BRAGA, R.C.; ANDRADE, C.H. Computational approaches for predicting hERG activity. **Computational Toxicology: Risk Assessment for Chemicals**, p. 69-91, 2018.
- AMIN, Md Lutful. Inibição da glicoproteína P para distribuição ideal do fármaco. **Insights sobre o alvo das drogas**, v. 7, p. DTI. S12519, 2013.
- ATKINS, Peter W. et al. Química inorgânica. **McGraw-Hill**, p. 153-158, 2008.
- AWADELKAREEM, A.M. et al. Análise Fitoquímica e In Silico ADME/Tox do Extrato de Eruca sativa com Potencial Antioxidante, Antibacteriano e Anticancerígeno contra Linhas Celulares de Carcinoma Colorretal Caco-2 e HCT-116. **Moléculas**, V. 27 n.4, p.1409, 2022.
- BASTOS, K.Z.C. *et al.* Análise in silico do perfil cinético e toxicológico de fármacos em pesquisa para o tratamento da COVID-19. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 11, 2020.
- BENAVIDES, M. P.; GALLEGO, S. M.; TOMARO, M. L. Cadmium toxicity in plants. **Brazilian Journal of Plant Physiology**, v. 17, p. 21- 34, 2005.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal, **Química Nova Na Escola**, p. 4–6, 2005.
- BITTAR, D. **Determinação dos metais pesados Cd, Cu, Cr e Pb nas águas do rio Uberabinha e proposta DF adsorção por adsorventes naturais**. 2008. 57 f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.
- BRADY, G.S. ; CLAUSER, H.H. ; VACCARI, J.A. **Materials handbook: uma enciclopédia para gerentes, profissionais técnicos, gerentes de compras e produção, técnicos e supervisores**. McGraw-Hill Education, 2002.
- BROWN, T. L.; LEMAY, H. E.; BURSTEN, BRUCE E.; MURPHY, C. J.; WOODWARD, P. M.; STOLTZFUS, M. W. **Química: a ciência central**. São Paulo: Pearson Education do Brasil, cap. 24, p. 1108, 2016.
- BRZÓSKA, M. M.; MONIUSZKO-JAKONIUK, J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 10, p. 967-980, 2001.
- BURNETT, C.L. *et al.* Relatório final alterado sobre a avaliação de segurança de tioglicolato de amônio, tioglicolato de butil, tioglicolato de cálcio, tioglicolato de etanolamina, tioglicolato de etila, tioglicolato de glicerila, tioglicolato de isoocil,

tioglicolato de isopropilo, tioglicolato de magnésio, tioglicolato de metila, tioglicolato de potássio, tioglicolato de sódio e tioglicólico. **Revista Internacional de Toxicologia**, v. 28, n. 4_suppl, p. 68-133, 2009.

CAÇÃO M.; FERNANDES F.B.; CHORILLI M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações despigmentantes acrescidas de ácido glicólico contendo pectina comespessante. **Rev Bras Farm**, V 90 n.3, p. 272-280, 2009.

CHÁVEZ, C.X.B.; DE SOUZA DOREA, J; DE PAULA PINHEIRO, R.C.S. Utilização do peeling químico no tratamento de hiperpigmentações ou hiperpigmentação facial. **Journal of Specialist**, v. 1, n. 4, 2019.

CANEVAROLO JR, S. V. C. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. 3. ed. São Paulo: Artliber Editora Ltda., 2017. p. 13-340.

CARREÑO, F. **Avaliação farmacocinética da quetiapina nanoencapsulada: modelo para estudo de delivery cerebral através de um nanocarreador polimérico**. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

CASTRO, S. **Efeitos de metais pesados presentes na água sobre a estrutura das comunidades Bentônicas do alto rio das Velhas-MG**. 2006. 110 f. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

CHRISTIAN, D. G. **Analytical Chemistry: Solutions Manual**. John Willeys & Sons, Incorporated, 5th Ed. 162 pp, 1994.

CLARO, P.R. Espectroscopia Vibracional. **Revista de Ciência Elementar**, v. 6, n. 2, 2018.

CHARLOT, G. **Química Analiti Geralk**: soluções aquosas e não aquosas, Toray-Masson, Barcelona, 1971.

CORVI, R.; MADIA, F.. Testes de genotoxicidade in vitro – O desempenho pode ser melhorado?. **Food and Chemical Toxicology**, v. 106, p. 600-608, 2017.

COSTA JR, A. C. *et al.* Fourier Transform Infrared and Raman spectra, DFT: B3LYP/6-311G (d, p) calculations and structural properties of bis (diethyldithiocarbamate) copper (II). **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 105, p. 259-266, 2013.

CUNHA VM. **Comparação dos efeitos do peeling de ácido pirúvico e peeling de ácido glicólico em pele envelhecida** (cidade de Santa Cruz do Sul) [trabalho de conclusão de curso]. Universidade de Santa Cruz do Sul. 2016

DANDAN, R.H.; BRUNTON, Laurence L. (Orgs.). **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

DA SILVA CUNHA, D.A. *et al.* APLICAÇÕES DE ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) PARA CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS. **ANAIS DO ENIC**, n. 6, 2014.

DAS, Ruchita S.; AGRAWAL, YK Espectroscopia Raman: avanços, técnicas e aplicações recentes. **Espectroscopia vibracional** , v. 57, n. 2, pág. 163-176, 2011.

DE FARIA, D. L. A.; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. **Química nova**, v. 20, n. 3, p. 319-323, 1997.

DE FARIA, D.L.A.; AFONSO, Marisa C.; EDWARDS, Howell GM. Espectroscopia Raman: uma nova luz no estudo de bens culturais. **Revista do Museu de Arqueologia e Etnologia**, n. 12, p. 249-267, 2002.

DIRAR, A.I. *et al.* Farmacocinética in silico e encaixe molecular de três derivações isoladas de *Tarconanthus camphoratus* L. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** , v. 8, n. 5, pág. 71-77, 2016.

DOLABELA, M.F. *et al.* Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, v.12, n.3; 227-242, Rio de Janeiro. 2018.

EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). **Thioglycolic acid and its salts (TGA)**. Brussels, 2013.

DE FELICE, F.G. *et al.* Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e o sistema nervoso central. **Tendências em neurociências** , v. 43, n. 6, pág. 355-357, 2020.

GIAGINIS, C.; GATZIDOU, E.; THEOCHARIS, Stamatios. Sistemas de reparo de DNA como alvos de toxicidade por cádmio. **Toxicologia e farmacologia aplicada**, v. 213, n. 3, pág. 282-290, 2006.

GOLAN, D. *et al.* Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. In: **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2ed: Guanabara Koogan, 2009. p. xxiv, 952-xxiv, 952.

GONÇALVES, Y.G. *et al.* Efeito citotóxico contra células de câncer de pulmão de novos complexos de rutênio (II) contendo ligantes bifosfínicos, tiossemicarbazonas e semicarbazonas. 2020.

GUIMARÃES, S.B. **Fundamentos da Mineralogia Descritiva**. Manual de Mineralogia Descritiva. Depto. Geologia, UFPR, Curitiba-PR, p. 1-19, 2005.

HANSER, T. *et al.* Avoiding hERG-liability in drug design via synergetic combinations of different (Q) SAR methodologies and data sources: a case study in an industrial setting. **Journal of cheminformatics**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2019.

IARC. International Agency for Research on Cancer. “**Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry**” IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, v. 58 p. 444, 1993.

JESUS, C. A. G. **Balanço Mineral Brasileiro zinco**, p. 345-357., 2001.

KAN, C. A.; MEIJER, G. A. L. The risk of contamination of food with toxic substances present in animal feed. **Animal feed science and technology**, v. 133, n. 1-2, p. 84-108, 2007.

KOENING, J. L. Experimental IR. **Spectroscopy of polymers**. ACS Professional Reference Book, Washington, D.C., American Chemical Society, p. 44-76, 1992.

KÖNIG, J.; MÜLLER, F.; FROMM, M.F. Transportadores e interações medicamentosas: importantes determinantes da disposição e efeitos de medicamentos. **Revisões farmacológicas**, v. 65, n. 3, pág. 944-966, 2013.

LAWRANCE, G..A. **Introduction to coordination chemistry**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010.

LOPES, WA; FASCIO, EM. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, maio/2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/btRKspWLW7Fh84r7NBDjgKD/?lang=pt>. Acesso em: 26 nov. 2021.

MAHAPATRA, D.K. *et al.* Perspectives of medicinally privileged chalcone based metal coordination compounds for biomedical applications. **European journal of medicinal chemistry**, v. 174, p. 142-158, 2019.

MARTELLI, A. *et al.* Cadmium toxicity in animal cells by interference with essential metals. **Biochimie**, v. 88, n. 11, p. 1807-1814, 2006.

MARETTOVÁ, E.; MARETA, M.; LEGÁTH, J. Efeitos tóxicos do cádmio em testículos de aves e mamíferos: uma revisão. **Ciência da reprodução animal**, v. 155, p. 1-10, 2015.

MATOS, L.N. *et al.* **Síntese e caracterização de compostos de coordenação do Ciprofibrato com Ca (II), Fe (II) e Ni (II)**. Tese (Doutorado em Química), Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal de Goiás, 2021.

MCCALL, K.A.; HUANG, C.; FIERKE, C.A. Função e mecanismo das metaloenzimas de zinco. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 5, pág. 1437S-1446S, 2000.

MÊNE, R. *et al.* **Peelings Químicos Combinados**. Rio de Janeiro, s/a. Disponível em: <http://www.owlind.com.br/pdf%20files/peelingscombinados.pdf>. Acesso em, 03.03 2022.

MERCÊ, A. L. R.; FERNANDES, E.; MANGRICH, A. S.; SIERAKOWSKI, M. R.; SZPOGANICZ, B. Fe (III) -Galactomannan Solid and Aqueous Complexes. Potentiometric, EPR. Spectroscopy and Thermal, p. 791–798, 2001.

MEDEIROS, M. A. Elemento químico Zinco. São Paulo, **Revista Química Nova na Escola**, v. 34, p. 159-160, 2012.

MENEZES, D.B. ESPECTROSCOPIA RAMAN DE BAIXA FREQUÊNCIA–THZ-RAMAN. **HOLOS**, v. 2, p. 1-11, 2020.

MICHAELIS, L.; SCHUBERT, M.P. Complexos de cobalto de ácido tioglicólico. **Journal of the American Chemical Society**, v. 52, n. 11, pág. 4418-4426, 1930.

MODA, T.L. **Modelagem In silico de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos**. Tese de Doutorado – Doutorado em Física, Universidade de São Paulo, 2011.

MUSK, A.W.; DE KLERK, N.H. História do tabaco e da saúde. **Respirology**, v. 8, n. 3, pág. 286-290, 2003.

OSHA, Departamento do Trabalho dos EUA. **Perigos associados ao desmantelamento de navios**, 2010.

OHASHI Y. *et al.*, **Bull. Chem. Soc. Japan**, 43, 1970.

PELOZATO, M. **Valores de referência de Cádmiu, Cobre, Manganês e Zinco para solos de Santa Catarina**. Dissertação (Mestrado em Manejo do Solo). Programa de PósGraduação em Ciências Agrárias. Universidade do Estado de Santa Catarina. Lages, SC. 2008.

PIOSEVAN, M. **Tratamento de efluentes industriais utilizando eletrofloculação com eletrodos de alumínio e ferro**. 2017. 90f. Dissertação de Mestrado – Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2017.

RAMAN, Chandrasekhara Venkata; KRISHNAN, Kariamanikkam Srinivasa. Um novo tipo de radiação secundária. **Nature**, v. 121, n. 3048, pág. 501-502, 1928.

RAMOS, J. M. T. A. **Estudo espectroscópico vibracional de complexos de Ni(II) com os aminoácidos serina, glicina e ácido guanido acético**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal Fluminense, Niteroi – RJ, 167pp, 2006.

RAMOS, J. M. *et al.* Molecular structure, natural bond analysis, vibrational, and electronic spectra of aspartateguanidoacetatenickel (II), [Ni (Asp)(GAA)]· H₂O: DFT quantum mechanical calculations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 97, p. 1041-1051, 2012.

RODRIGUES, A. D. G; GALZERANI, José Cláudio. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e

complementaridades: subtítulo do artigo. **Revista Brasileira de Ensino de Física**. São Carlos- SP, v. 34, n. 4, p. 4309, dez./2012.

ROSSOTI, F. C., ROSSOTI, H., **The determination of stability constants**, McGraw Hill, New York, 1961.

RUSSEL, J. B. **Química Geral**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1994.

SAHMOUN, A.E. *et al.* Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. **Cancer investigation**, v. 23, n. 3, p. 256-263, 2005.

SANTANA, L.E.G.S; MIRANDA, I.K.I.; SOUSA, J.A. Análise in silico da farmacocinética, da farmacocinética e da toxicidade de dois compostos isolados da Moringa oleífera. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 11, pág. e81991110469-e81991110469, 2020.

SALA, O.. **Fundamentos da espectroscopia Raman e no infravermelho** - 2ª edição. 2. ed. [S.l.]: Editora UNESP, 2011.

SANTOS, C.I.L. *et al.* Síntese e caracterização de pontos quânticos ambientalmente amigáveis, um meio simples de exemplificar e explorar aspectos da nanociência e nanotecnologia em cursos de graduação. **Química Nova**, v. 43, p. 813-822, 2020.

SANTOS, C.I.L. *et al.* Síntese, caracterização óptica e determinação da distribuição de tamanho por métodos de resolução de curva de pontos quânticos de CdSe solúveis em água. **Pesquisa de Materiais**, v. 19, p. 1407-1416, 2016.

SHRIVER, D.F.; ATKINS, P. W. **Química Inorgânica**. 3. ed. Porto Alegre: Bookman, 2003.

SHRIVER, D. F.; ATKINS P. W. **Química inorgânica**. Tradução: Roberto de Barros Faria. 4. ed., Porto Alegre: Bookman, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Spectrometric Identification of organic Compounds**, 5th Ed., John Wiley & Sons: New York, 1991.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, David J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2006.

SINKO, P. Martin; **Físico-farmácia e Ciências Farmacêuticas**. 5. ed. Artmed, 2008.

SKOOG D. A.; HOLLER F.J.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6a. ed. Bookman: Porto Alegre: 2009.

SMEKAL, A. Z. quantentheorie der dispersion. **Naturwissenschaften**, v. 11, n. 43, p. 873-875, 1923.

SOBANSKA, A.W.; ROBERTSON, J.; BRZEZIŃSKA, E. RP-18 TLC Estudo cromatográfico e computacional da permeabilidade cutânea de esteróides. **Farmacêutica**, v. 14, n. 7, pág. 600, 2021.

SOLIMAN, E. M.; MAHMOUD, M.E.; AHMED, S.A. Reatividade do ácido tioglicólico fisicamente e quimicamente ligado ao gel de sílica como novos extratores seletivos de fase sólida para a remoção de íons de metais pesados em amostras naturais de água. **International Journal of Environmental & Analytical Chemistry**, v. 82, n. 6, pág. 403-413, 2002.

SOUSA, V.A *et al.* **Níveis de cádmio no solo e na água de consumo em Buriticupu, MA.** 2016. Tese de Doutorado.

SOUZA, A.; MORASSUTI, C.; DEUS, W. Poluição do ambiente por metais pesados e utilização de vegetais como bioindicadores. **ACTA Biomedica Brasiliensia**, Dourados, v. 9, nº 3, p. 95-106, dezembro de 2018.

SOLIMAN, E.M.; AHMED, S.A. Extratores em fase sólida à base de 8-aminoquinolina e 2-aminopiridina ligados covalentemente a sílica gel para separação seletiva e determinação de cálcio em água natural e amostras farmacêuticas. **Ciências analíticas**, v. 26, n. 4, pág. 473-478, 2010.

SZCZUREK, E.I.; BJORNSSON, C.S.; TAYLOR, C.G. Dietary zinc deficiency and repletion modulate metallothionein immunolocalization and concentration in small intestine and liver of rats. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 8, p. 2132-2138, 2001.

RAMAN, C.V.; KRISHNAN, K. S. Um novo tipo de radiação secundária. **Natureza**, v. 121, n. 3048, pág. 501-502, 1928.

THÉVENOD, F.; LEE, W. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. **Archives of toxicology**, v. 87, n. 10, p. 1743-1786, 2013.

TULLII, R.; IZZO, M. El papel del ácido tioglicólico en las pigmentaciones férricas. **Rev. panam. flebol. linfol**, p. 57-63, 2001.

UD-DIN, S.; BAYAT, A. Modelos não animais de cicatrização de feridas no reparo cutâneo: modelos in silico, in vitro, ex vivo e in vivo de feridas e cicatrizes na pele humana. **Reparação e Regeneração de Feridas**, v. 25, n. 2, pág. 164-176, 2017.

VASCONCELOS, Rossana Cantanhede Farias de. Thioglycolic Acid Peeling for Hemosiderin and Post-inflammatory Hyperchromia. In: **Minimally Invasive Aesthetic Procedures**. Springer, Cham, 2020. p. 165-168.

WEINHOLD, F.; LANDIS, CR; GLENDENING, ED. O que é a análise NBO e como ela é útil?. **Revisões internacionais em físico-química**, v. 35, n. 3, pág. 399-440, 2016.

WEINHOLD, Frank; LANDIS, Clark R. **Valency and bonding: a natural bond orbital donor-acceptor perspective**. Cambridge University Press, 2005.

WILSON, E.B.; DECIUS, J.C; CROSS, P.C. **Vibrações moleculares: a teoria dos espectros vibracionais infravermelho e Raman** . Courier Corporation, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Agents classified by the IARC monographs. **World Health Organization, International Agency for Research on Cancer**. <http://monographs.IARC.fr/ENG/Classification>. Acessado em 20.11.2021.

YAZDANIAN, M. *et al.* Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 9, p. 1490, 1998.