



SILVIANA CORRÊA FERREIRA

**HYBRID MATERIAL BASED ON MAGNETIC IRON OXIDES
AND BENZOTIAZOL DERIVATIVES AS MAGNETIC
RESONANCE PROBE**

**LAVRAS – MG
2020**

SILVIANA CORRÊA FERREIRA

**HYBRID MATERIAL BASED ON MAGNETIC IRON OXIDES AND
BENZOTIAZOL DERIVATIVES AS MAGNETIC RESONANCE PROBE**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica para obtenção do título de Doutor.

Profª Drª Elaine Fontes Ferreira da Cunha
Orientadora
Prof. Dr. Teodorico de Castro Ramalho
Coorientador

**LAVRAS – MG
2020**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA,
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Ferreira, Silviana Corrêa.

Hybrid material based on magnetic iron oxides and benzotiazol derivatives as magnetic resonance probe / Silviana Corrêa Ferreira. – 2020.

68 p. : il.

Orientadora: Elaine Fontes Ferreira da Cunha.

Coorientador: Teodorico de Castro Ramalho.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2020.

Bibliografia.

1. Câncer. 2. Benzotiazol. 3. δ -FeOOH. I. Cunha, Elaine Fontes Ferreira da. II. Ramalho, Teodorico de Castro. III. Título.

SILVIANA CORRÊA FERREIRA

**HYBRID MATERIAL BASED ON MAGNETIC IRON OXIDES AND BENZOTIAZOL
DERIVATIVES AS MAGNETIC RESONANCE PROBE**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica para obtenção do título de Doutor.

APROVADA em 17 de Fevereiro de 2020.

Dr. Alex Magalhães de Almeida UNIFOR

Dr(a). Daiana Teixeira Mancini UFLA

Dr. Daniel Henriques Soares Leal UNIFEI

Profª Drª Elaine Fontes Ferreira da Cunha
Orientadora

Prof. Dr. Teodorico de Castro Ramalho
Coorientador

LAVRAS - MG

2020

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras, especialmente ao Departamento de Química, pela oportunidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Aos colegas do Laboratório Era do Gelo, pelas risadas e cafés que alegraram minhas tardes. Principalmente à Letícia, Maíra e Lívia, pelo apoio e palavras amigas, nos momentos mais difíceis e desesperadores.

Aos professores Teodorico de Castro Ramalho e Elaine Fontes Ferreira da Cunha, pela orientação, paciência e disposição para ajudar.

[...] A todos funcionários do DQI/UFLA. A todos os colegas de departamento, pois muitos se tornaram amigos durante essa caminhada!

Às colegas do Departamento de Física, Ana Luisa e Aline, pela amizade.

Aos meus pais, Avelino (que já descansa em paz) e Rosilene pelo amor e apoio incondicional, em todas as minhas decisões nas diferentes etapas da minha vida e à meu irmã Silvana, juntamente com meu cunhado Thiago.

Ao meu esposo Isaías, pelo companheirismo, amor, apoio em todos os momentos e singular torcida.

MUITO OBRIGADO!

RESUMO

O câncer é uma doença complexa e em muitos casos fatal. Ela afeta todos os tecidos do corpo humano, é uma das principais causas de morte no mundo. Os cânceres de pulmão, estômago, fígado, cólon e mama são as causas mais comuns de morte por câncer todos os anos. O câncer de mama compreende 23% de todos os cânceres em mulheres, e é considerado como a principal e mais frequente causa de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo. Atualmente, muitos fármacos anticâncer foram clinicamente usados com sucesso para o tratamento de várias neoplasias malignas. No entanto, tumores sólidos, como o câncer de mama, resistem à maioria dos agentes anticâncer clinicamente disponíveis, provavelmente devido a mutações genéticas durante o curso da terapia que afetam a captação ou metabolismo das drogas anticâncer. Como a resposta dos tumores sólidos disponíveis aos agentes quimioterápicos anticancerígenos é limitada, busca-se novos fármacos facilmente acessíveis com baixo custo e eficácia superior. A Química Medicinal tem papel crucial para um completo planejamento, identificação, preparação e entendimento dos efeitos farmacológicos e toxicológicos de compostos-protótipos. Permite de forma didática a elucidação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica, viabilizando o processo de desenvolvimento e otimização de fármacos. Alguns derivados benzotiazólicos são altamente seletivos e terapêuticos, e apresentam propriedades antitumorais *in vitro* e *in vivo*, destacando o composto 2-(4'-aminofenil)benzotiazol (ABT), que exibe atividade de concentração nanomolar *in vitro* contra algumas células de câncer de mama em humanos. Este artigo descreve o design de novos agentes de contraste baseados em ABT e óxido de ferro para obtenção de um composto bioativo que possa ser usado como em exames de diagnóstico. Os nanocompósitos ABT/ δ -FeOOH foram preparados por enxerto (N-(4'-aminofenil)benzotiazole-2-bromoacetamida) na superfície das partículas de ferro. Os espectros de FTIR mostraram a presença das ligações que caracterizam a formação nanocompósitos ABT/ δ -FeOOH. A análise SEM conferiu o tamanho do aglomerado de partículas em relação à morfologia das amostras. O estudo teórico possibilitaram uma melhor compreensão da interação dos compósitos com o óxido de ferro. Os cálculos baseados em DFT reforçam o mecanismo de captura de radicais da estabilização de nanocompósitos; isto é, as espécies de Fe^{3+} podem aceitar elétrons provenientes da fase orgânica. O estudo de Docking Molecular acrescentou informações muito relevantes ao estudo do material, predizendo a forma como o composto se liga ao sítio ativo da proteína PI3K, esta proteína está envolvida num conjunto diversificado de funções celulares, como, no metabolismo, sobrevivência, crescimento e diferenciação celular. Essas proteínas têm sido estudadas como alvo para se controlar e evitar o desenvolvimento de diversas doenças, como o câncer de mama. O estudo tem mostrado que o material proposto apresentou boa estabilidade no sítio ativo da proteína, concluindo assim que ele é um bom candidato para inibição das enzimas que caracterizam o desenvolvimento do câncer de mama.

Palavras-chave: câncer, benzotiazol, δ -FeOOH, modelagem molecular, DFT

ABSTRACT

The cancer is a complex and in many cases fatal. It affects all tissues of the human body; it is one of the main causes of death in the world. Lung, stomach, liver, cancer and breast cancers are the most common causes of cancer death every year. Breast cancer comprises 23% of all cancers in women, and is considered the leading and most frequent cause of cancer death among women worldwide. Currently, many anticancer drugs have been used clinically successfully for the treatment of various malignancies. However, mild tumors, such as breast cancer, resist most of the clinically available anticancer agents, due to genetic mutations during the course of therapy that affects the uptake or metabolism of anticancer drugs. Since the response of available tumors to anti-cancer chemotherapeutic agents is limited, look for new drugs that are easily accessible with low cost and superior effectiveness. Medicinal Chemistry plays a crucial role in the complete planning, identification, preparation and understanding of the pharmacological and toxicological effects of prototype compounds. It allows the didactic way of elucidating the mechanism of action at the molecular level and the construction of relationships between the chemical structure and the pharmacological activity, enabling the process of development and optimization of drugs. Some benzothiazole compounds are highly selective and therapeutic, and have antitumor effects *in vitro* and *in vivo*, highlighting or compound 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole (ABT), which exert nanomolar concentration activity *in vitro* against breast cancer diseases in humans. This article describes or designs new contrast agents based on ABT and iron oxide for the use of a bioactive compound that can be used as diagnostic tests. The ABT/ δ -FeOOH nanocomposites were prepared by grafting (N-(4'-aminophenyl)benzothiazole-2-bromoacetamide) on the surface of the iron surfaces. The FTIR spectra show the presence of contacts that characterize the formation of ABT/ δ -FeOOH nanocomposites. The SEM analysis gives the size of the relationship cluster in relation to the color morphology. The theoretical study enabled a better understanding of the interaction of compounds with iron oxide. The DFT-based calculations reinforce the radical capture mechanism of the stabilization of nanocomposites; that is, how Fe^{3+} species can accept used electrons from the organic phase. The Molecular Docking study recommends very relevant information for the study of material, predicting how the compound binds to the active site of the PI3K protein, is a protein involved in a diverse set of cellular functions, such as, for example, metabolism, activity and cellular involvement. These proteins have been studied as a target to control and prevent the development of several diseases, such as breast cancer. The study showed that the proposed material shows good stability at the active site of the protein, thus concluding that it is a good candidate for inhibiting enzymes, that characterize the development of breast cancer.

Keywords: cancer; benzothiazole; δ -FeOOH; molecular modeling; DFT

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE.....	8
1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1	Câncer.....	11
2.2	Câncer de mama.....	13
2.3	Enzimas Quinases.....	15
2.4	Compostos Benzotiazólicos.....	17
2.5	Imagens de Ressonância Magnética.....	19
2.5.1	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear.....	19
2.5.2	Agentes de Contraste (ACs).....	23
2.6	Influência das nanopartículas de ferro no sistema imunológico para combate ao câncer.....	26
2.7	Química Computacional.....	29
2.7.1	Teoria do Funcional da Densidade – DFT.....	31
2.7.2	Docking Molecular.....	35
3	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	37
	REFERÊNCIAS.....	39
	SEGUNDA PARTE – ARTIGO.....	46
	ARTIGO 1 - HYBRID MATERIALS BASED ON MAGNETIC IRON OXIDES WITH BENZOTHAZOLE DERIVATIVES FOR DESIGNING NEW SPECTROSCOPY PROBES.....	46
	ANEXOS.....	66

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A principal causa de morte da população tem sido o câncer. Esta doença é um dos problemas mais antigos enfrentados pela humanidade, o número de casos tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) em todo o planeta, o câncer é responsável por 8,2 milhões de mortes todos os anos. Cerca de 1,2 milhão de novos casos devem surgir entre os anos de 2018 e 2019 (WHO, 2019).

Tendo em vista a elevada incidência dessa patologia no mundo e a alta taxa de mortalidade. Torna-se necessária desenvolver fármacos mais efetivos e que causem menos efeitos colaterais que os atuais já utilizados no tratamento de câncer. Nos últimos anos, os avanços na biologia molecular contribuíram significativamente para a compreensão dos aspectos bioquímicos que estão associados a várias fisiopatologias, o que consolida uma abordagem de planejamento de fármacos baseado no mecanismo de ação pretendido, o que denominamos de abordagem fisiológica (LIMA, 2007).

Atualmente podem ser encontrados no mercado muitos fármacos anticâncer, usados com sucesso para o tratamento de várias neoplasias malignas. No entanto, tumores sólidos, como o câncer de mama, resistem à maioria dos agentes anticâncer clinicamente disponíveis, provavelmente devido a mutações genéticas que acontecem durante a terapia e que afetam a captação, o metabolismo ou fluxo da droga nas células cancerígenas. Uma vez que a resposta dos tumores sólidos aos agentes quimioterápicos disponíveis é limitada, novos compostos que possam ser aplicados como fármacos são amplamente pesquisados, que sejam facilmente acessíveis com baixo custo e eficácia superior aos já utilizados (ROSA et al., 2019).

Os compostos benzotiazólicos e seus derivados possuem propriedades únicas e versáteis, interessante atividade biológica inclusive anticâncer. Também apresentam diversas atividades farmacológicas como analgésico, anti-inflamatório, antituberculose dentre outros (ABDELGAWAD et al., 2013).

A classe de compostos benzotiazólicos pode ser funcionalizada de maneira que possa agir sobre as células tumorais, entregar fármacos em locais específicos ou fornecer informação de imagem como um marcador fluorescente que atua como biossensores (MANCINI, 2014).

O ferro é um elemento essencial no corpo humano. Desempenha papel fundamental na formação de hemoglobina e mioglobina, está presente nas funções enzimáticas e é um componente essencial na proliferação celular. Além disso, pode ser usado em exames de diagnóstico para carrear fármacos e genes (TRAN et al., 2019).

Os materiais à base de ferro são amplamente pesquisados para aplicações em diagnósticos e tratamentos médicos. As nanopartículas de óxido de ferro recebem atenção especial devido às suas propriedades superparamagnéticas, que podem ser aproveitadas para esses fins. O metabolismo do ferro pode ser utilizado para a administração terapêutica em locais específicos do corpo, visando proteínas relacionadas ao ferro que são reguladas positivamente em certos tecidos e processos patológicos (CRIELAARD; LAMMERS; RIVELLA, 2017).

Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético são investigadas como novos agentes de contraste, pois elas apresentam propriedades magnéticas favoráveis para o desenvolvimento desses compostos (GONÇALVES et al., 2017).

O diagnóstico precoce do câncer é a melhor maneira de prevenção e tratamento efetivo, já que o câncer avançado é difícil de tratar e tem um mau prognóstico. A melhor forma de se obter um diagnóstico preciso é utilizando técnicas seguras e eficazes, como é o caso dos exames por imagens. Os exames de imagem ajudam os médicos a fazer um diagnóstico preciso da doença, mostrando se o câncer se espalhou ou regrediu. Além disso, eles fornecem informações complementares que ajudam no planejamento das terapias necessárias para as condições do paciente, que permitem que as imagens desempenhem um papel importante na detecção do câncer. Biomarcadores de câncer são um dos campos de avanço mais rápido em diagnósticos clínicos. Eles podem ser usados para auxiliar no diagnóstico precoce e específico em casos suspeitos, para prever o diagnóstico e a resposta à terapia, e para monitorar pacientes, utilizando técnicas espectroscópicas tais como ressonância magnética nuclear, após a terapia primária (BHARDWAJ, 2005).

A ressonância magnética nuclear (RMN) é uma tecnologia de imagem não invasiva que produz imagens detalhadas tridimensionais sem o uso de radiação prejudicial, é usada na química e na física há várias décadas para estudar diversos sistemas, como estruturas moleculares. Na medicina, é uma frequentemente usada para detecção de doenças, diagnóstico e monitoramento de tratamentos. É uma técnica baseada na excitação e detecção da mudança na direção do eixo de rotação dos prótons encontrados na água que formam os tecidos vivos (MÖLLENHOFF KLAUS, OROS-PEUSQUENS ANA-MARIA, 2012).

Neste contexto, as metodologias que utilizam ferramentas computacionais, visam facilitar e otimizar o processo de desenvolvimento de novos compostos, reduzindo custos e evitando o desperdício de mão de obra e recursos. Essa técnica vem crescendo constantemente nos últimos anos (ROSA et al., 2019).

Neste contexto conduziu-se este trabalho com o objetivo de sintetizar o material obtido a partir de um óxido de ferro (δ -FeOOH) e um composto derivado de benzotiazol, e caracterizá-lo utilizando técnicas experimentais e cálculos teóricos.

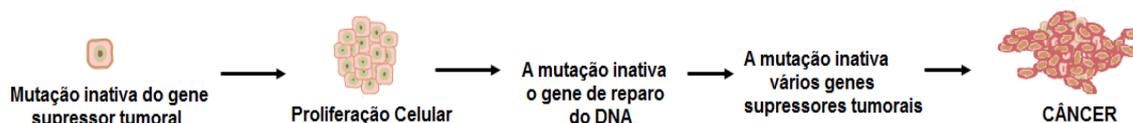
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Câncer

O câncer é uma doença provocada por mutações genéticas que favorecem a perda de controle e funções celulares, como mostra a Figura 1, permitindo o crescimento descontrolado e desordenado das células (MARTINEZ-OUTSCHOORN et al., 2016). É um processo complexo que envolve várias modificações no fenótipo celular, principalmente devido às modificações genéticas, dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores ou neoplasias malignas (HASSAN et al., 2016).

A atividade de proliferação das células cancerosas é intensa, pois elas apresentam alterações nas expressões genéticas que controlam de forma direta ou indireta a progressão do ciclo celular, e, ainda, há alteração no perfil de expressão genética associados à capacidade de invasão e à resistência aos sinais de morte (SIDDIQUI et al., 2015).

Figura 1 – Desenvolvimento inicial do câncer.



Fonte: adaptado de (MARTINEZ-OUTSCHOORN et al., 2016).

Os estágios de carcinogênese compreendem a iniciação, promoção, progressão e metástase. Ao longo desses processos ocorrem eventos que estão relacionados principalmente às alterações em duas categorias gênicas: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor (SIDDIQUI et al., 2015).

A apoptose é um tipo de morte celular e são diversos os fatores que podem desencadear esse fato, como: ligação de substâncias a receptores de membrana, radiação ionizante, danos no DNA, choque térmico, agentes quimioterápicos, eficiência de agente quimioterápicos no tratamento do câncer, esses e outros fatores podem induzir à apoptose as células malignas (HASSAN et al. 2014).

Através da metástase e da inibição da apoptose o câncer pode avançar descontroladamente, e ainda resistir às drogas utilizadas nos tratamentos. Pela apoptose as células indesejadas ou mutadas do corpo são removidas. Atualmente, vários tratamentos estão sendo continuamente introduzidos para minimizar os índices de mortalidade relacionadas ao câncer, um fator importante que poderia ajudar no tratamento, remoção e recuperação dos pacientes com câncer é o diagnóstico precoce, que pode aumentar a capacidade de sobrevivência (ZEHRA et al., 2019).

De maneira geral, os números de casos de câncer continuam a aumentar em todos os países. A prevenção é uma estratégia de longo prazo, para redução da mortalidade, o diagnóstico rápido e exato deve ser aliado com tratamento preciso, o que significa saber o estágio e extensão da doença, para poder tratá-la corretamente. A OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu como meta uma redução de 33% na mortalidade por doenças não transmissíveis, o que equivale a menos 1,6 milhão de óbitos por câncer ao ano. Obter mais conhecimento sobre o que causa e como se desenvolvem os cânceres, a descoberta dos biomarcadores, melhores estratégias de prevenção, incluindo as vacinas, o emprego de exames de imagem mais precisos, melhoram o controle da doença (WHO, 2019).

Segundo a OMS, o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018, assim é imprescindível a busca por novos compostos que atuem efetivamente no combate à doença. No Brasil, o câncer de mama é um dos tipos mais frequentes entre as mulheres com alta taxa de mortalidade, em muitos casos, devido ao diagnóstico tardio da doença, em estágios avançados. O que torna-o a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira (WHO, 2019).

Devido à sua ampla aplicação em procedimentos médicos as nanopartículas de óxido de ferro magnético têm recebido grande importância, para liberação de fármacos, imagens de ressonância magnética e hipertermia, dentre outros. Ferumoxitol, que são nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas revestidas com carboidratos, foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da anemia por deficiência de ferro (KOWALCZYK; BANACH; RYSZ, 2011). Nos casos de diagnósticos e terapia direcionada, as nanopartículas de ferro magnético podem ser controladas externamente, o design personalizado é crucial para determinar a eficácia desse sistema para aplicações biomédicas desejadas (SAEED; REN; WU, 2018).

Nos estudos de Chen e colaboradores (2012), as nanopartículas de ferro apresentaram atividades semelhantes às enzimas peroxidase e catalase, em ambientes intracelulares ácidos e neutros. O estudo completa ainda que nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ podem ser usadas em

aplicações biomédicas, uma vez que elas produzem uma quantidade menor de radicais hidroxila em comparação com o Fe_3O_4 , em condições ácidas. Recentemente, Zhang et al. (2016) propuseram a aplicação de nanopartículas de ferro amorfo na terapia do câncer, explorando reações Fenton. O desempenho terapêutico efetivo foi demonstrado pela entrega direcionada das nanopartículas em camundongos portadores de tumor 4T1 (tumores mamários).

2.2 Câncer de mama

De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer mais comum e de maior incidência entre as mulheres, nos últimos anos, é o câncer de mama, tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (WHO, 2019). Mais de um milhão de novos casos ocorrem a cada ano em todo o mundo, sendo 60% do total de novos casos ocorrem na África, Ásia e América Central e América do Sul, devido ao aumento da expectativa de vida (BRASIL, 2016).

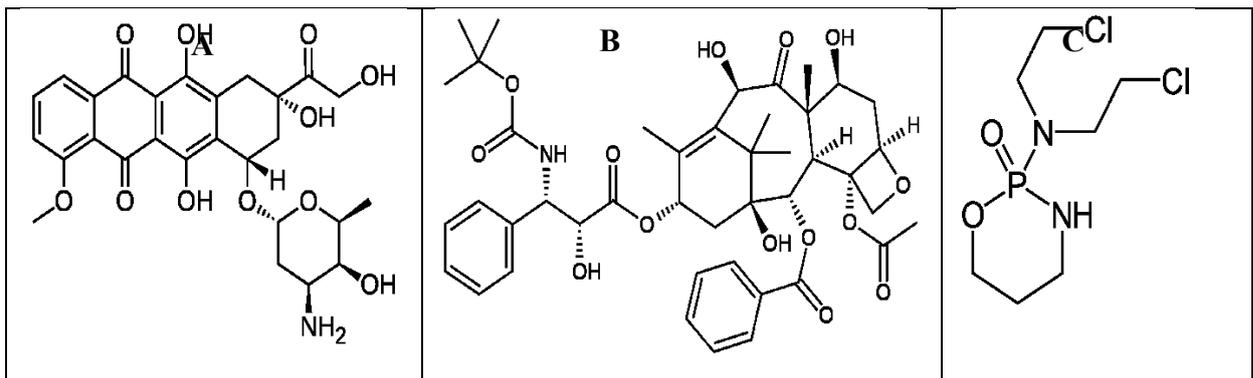
O câncer de mama é uma doença que possui diversos fatores de risco conhecidos e agravam-se com as modificações dos hábitos de vida. Podemos citar entre eles a idade, a genética, o histórico familiar, os fatores endócrinos e reprodutivos, além de maus hábitos alimentares como ingestão de bebidas alcoólicas e dietas ricas em gordura. Quesitos como a obesidade e o sedentarismo, tem influenciado drasticamente no aumento de casos de câncer de mama em todo o mundo (ECKER et al., 2019). Os fatores associados à vida reprodutiva da mulher e a exposição prolongada aos estrogênios endógenos, tais como menarca precoce, menopausa tardia, utilização da terapia de reposição hormonal por mais de cinco anos e idade tardia no primeiro parto, estão entre os fatores de risco mais importantes para o câncer de mama (SANT'ANA et al., 2016).

Mastectomia é uma opção terapêutica local eficaz para o câncer de mama em estágio inicial. Essa pode ser restrita ao tumor ou pode incluir a retirada completa da mama, dos linfonodos da região axilar e de ambos os músculos peitorais se atingir tecidos circundantes, caracterizando toda a remoção do tecido de uma ou ambas as mamas. Esse procedimento é realizado principalmente para remover ou prevenir o câncer de mama (FREEMAN; GOPMAN; SALZBERG, 2018). É uma técnica primordial no tratamento, sendo umas das mais frequente intervenção é aquela que remove toda a mama juntamente com os linfonodos axilares (SCHMAUSS; HARDER, 2018).

O crescente diagnóstico desses casos leva à prescrição de drogas antineoplásicas, que, com a cirurgia e/ou radioterapia, constituem o principal tratamento em oncologia. Duas classes de drogas antineoplásicas de diferentes gerações podem ser destacadas, os compostos convencionais e de terapia direcionada. A quimioterapia convencional surgiu no início do século XX com o desenvolvimento de armas químicas. Uma das primeiras famílias de drogas antineoplásicas ainda hoje administradas constitui uma classe de moléculas com uma estrutura relacionada ao gás mostarda usado nos campos de batalha da Primeira Guerra Mundial (GUICHARD et al., 2017).

Os antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer interferem nos mecanismos de sobrevivência, proliferação e migração celular. Os fármacos mais utilizados para o tratamento de neoplasias, incluindo o câncer de mama são: Doxorrubicina, Docetaxel, Paclitaxel, Ciclofosfamida, Metotrexato dentre outros (Figura 2) (ZHU et al. 2015).

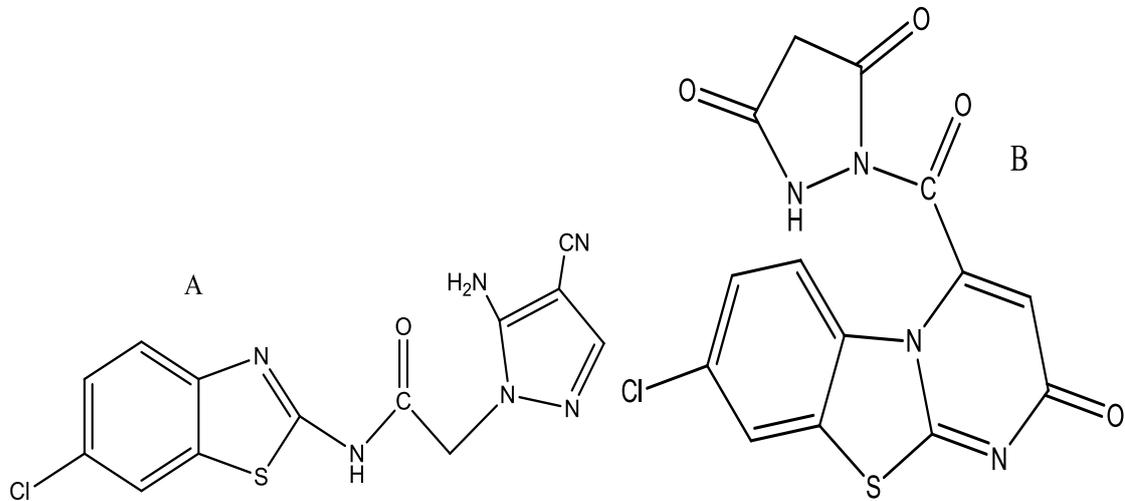
Figura 2: Estruturas químicas (A) Doxorrubicina; (B) Docetaxel; (C) Ciclofosfamida.



Fonte: adaptado de ZHU et al. 2015.

As proteínas quinases são um alvo viável para o desenvolvimento de drogas anticâncer, pois estão envolvidas em muitos problemas fisiopatológicos, especialmente os cânceres, onde sua alta expressão pode levar a diferentes tipos de neoplasias malignas. Estudos publicados nos últimos anos demonstraram que alguns derivados benzotiazólicos são potentes inibidores das enzimas quinases (Figura 3). A literatura também apresenta que alguns desses derivados, como os compostos fenilbenzotiazóis, são altamente seletivos e têm atividade atitumoral *in vitro* e *in vivo*. O composto líder dessa série o ABT - 2-(4'-aminofenil) benzotiazol, exibe atividade nanomolar *in vitro* contra algumas células do câncer de mama, sua atividade está relacionada sua especificidade com a enzima quinase (GABR et al., 2014)(TZANOPOULOU et al., 2010).

Figura 3: Compostos derivados benzotiazólicos, (A) 2-(5-Amino-4-cyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-(6-chlorobenzothiazol-2-yl)acetamide; (B) 8-Chloro-4-(3,5-dioxypyrazolidine-1-carbonyl)-2*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazol-2-one.



Fonte: adaptado de GABR et al., 2014.

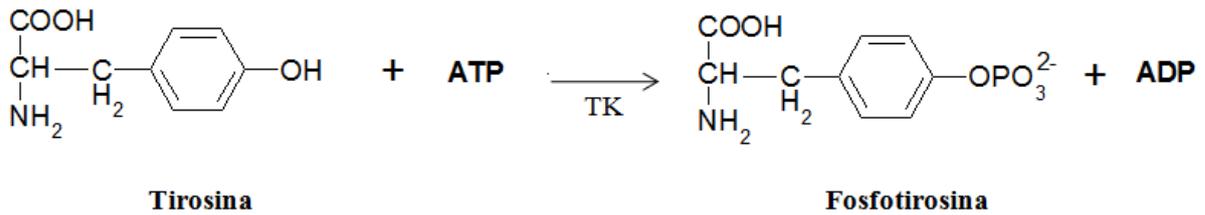
Diante a muitas estratégias que, atualmente, estão em desenvolvimento para o tratamento do câncer de mama, a inibição das enzimas quinases têm apresentado resultados promissores (MANCINI, 2014).

2.3 Enzimas Quinases

As proteínas quinases são a maior família de proteínas em eucariotos e também são a chave central da comunicação no controle intracelular, na regulação e na transdução de sinais. O mecanismo regulador das quinases inclui fenômenos que vão desde alterações químicas e estruturais da proteína até o controle transcricional (MANCINI, 2013). Por esse motivo, um entendimento detalhado do mecanismo de controle dessas proteínas tem sido foco de interesse de muitas pesquisas, principalmente como alvos terapêuticos contra várias doenças, como, por exemplo, asma, doenças do sistema nervoso central, diabetes (SILVA et al., 2009) e, inclusive, o câncer de mama (ZHANG et al., 2010; ANGELO et al., 2011).

As tirosinas quinases (TKs) são enzimas que catalisam a fosforilação de proteínas por meio da transferência de um grupo fosfato de ATP (adenosina trifosfato) para resíduos de tirosina (Figura 4). O domínio tirosina quinase consiste de um loop N-terminal 22 formado por cinco folhas β e uma α hélice, enquanto o domínio C-terminal é formado, principalmente, por α hélices. O ATP se liga na cavidade entre os dois loops (SILVA et al., 2009).

Figura 4: Reação catalisada pela enzima tirosina quinase (TK)

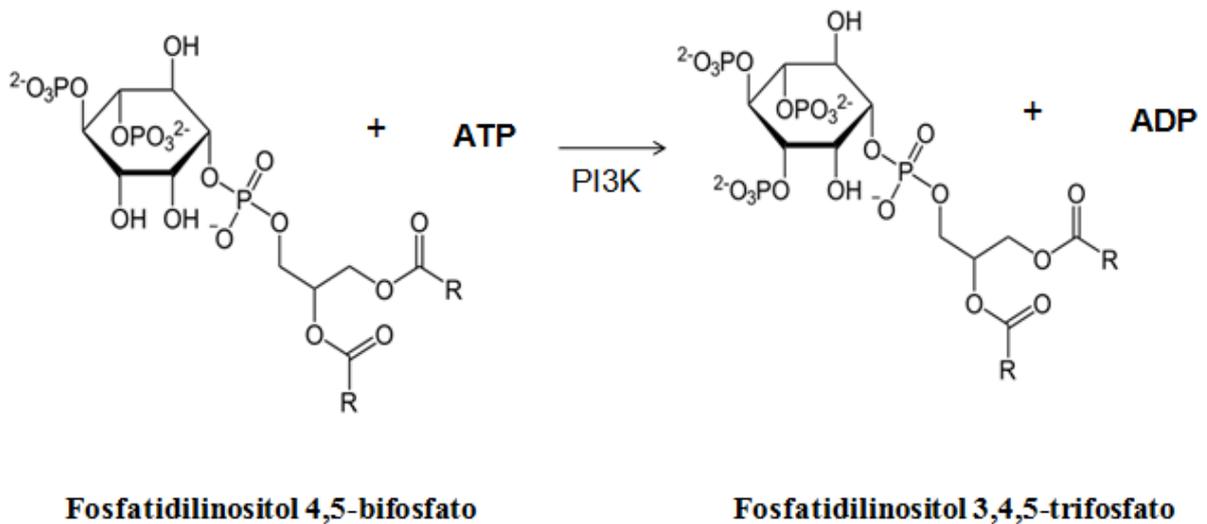


Fonte: (SILVA et al., 2009).

Uma desregulação das TKs pode causar alterações significativas em muitos processos celulares, tais como proliferação de transcrição, a angiogênese e a inibição da apoptose, contribuindo, assim, para uma variedade de doenças, incluindo o câncer e doenças do sistema nervoso central (HICKS et al., 2010).

As enzimas PI3Ks pertencem à família das quinases intracelulares e são responsáveis pela fosforilação do grupo 3^o hidroxila do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (Figura 5) (KIM et al., 2011).

Figura 5: Reação catalisada pela enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K).

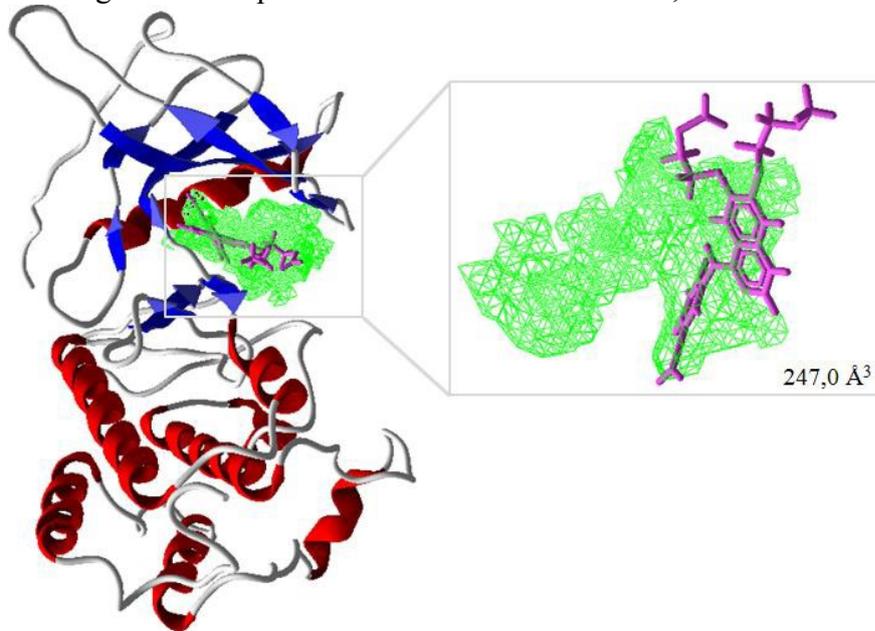


Fonte: adaptado de MANCINI, 2013

Assim como as TKs, as PI3Ks também estão envolvidas em um conjunto diversificado de funções celulares, como, por exemplo, metabolismo, sobrevivência, crescimento e diferenciação celular. Com base nesse contexto, essas enzimas têm sido amplamente estudadas como alvos para o tratamento de várias doenças, inclusive o câncer de mama (KIM

et al., 2011). Na Figura 6 está representada a estrutura cristalográfica da enzima PI3K, bem como a cavidade do seu sítio ativo com volume de 385,0 Å (ANGELO et al., 2011).

Figura 6: Estrutura cristalográfica da da enzima PI3K complexada com o composto *N*-{6-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]-1,3 - benzotiazol-2-il}-acetamida (Código PDB: 3QJZ). O ligante está representado em lilás e a cavidade, em verde.



Fonte: (MANCINI, 2013).

As proteínas quinases apresentam um domínio catalítico que contém uma fenda, na qual se liga uma molécula de ATP. A inibição alostérica, que altera a conformação espacial dessas enzimas e, conseqüentemente, bloqueia os sítios de ligação do ATP (SILVA et al., 2009), tem apresentado resultados promissores na busca de novos métodos para o tratamento do câncer de mama. Recentes estudos mostram que os derivados benzotiazólicos são potentes inibidores das proteínas quinases e competem pelos sítios de ligação do ATP (ANGELO et al., 2011).

2.4 Compostos Benzotiazólicos

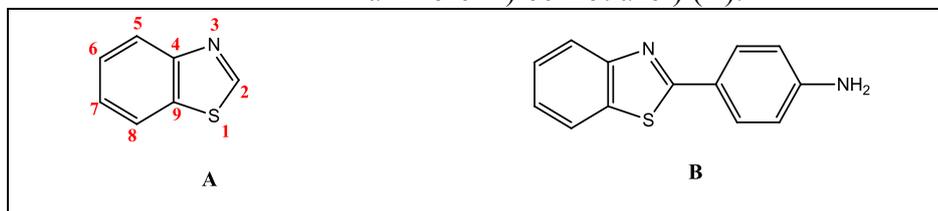
O benzotiazol é um composto heterocíclico muito importante, que tem atraído interesse contínuo para o desenvolvimento de novos fármacos. Este composto apresenta uma grande variedade de atividades farmacológicas, como anticancerígenos, antivirais, antibacterianos, antituberculose, antimalárico e antifúngicos. São compostos caracterizados

por um anel de cinco membros com dois heteroátomos nas posições 1 e 3, sendo o da posição 3 sempre um nitrogênio (Figura 7 A) (NIU et al., 2015; ZHAO et al., 2016).

Para obter um derivado da classe dos heterociclos benzazólicos, deve estar presente um grupo fenila na posição 2, levando a formação dos fenilbenzazólicos. Conforme o heteroátomo na posição 1 têm-se os diferentes derivados benzazólicos, como: fenilbenzoxazol (X=O); fenilbenzimidazol (X=NH) e fenilbenzotiazol (X=S) (MANCINI et al., 2014).

Os compostos derivados fenilbenzotiazóis apresentam características fluorescentes e também podem se coordenar com radioisótopos, atuando como radiofármacos, ainda apresentam atividade atitumoral *in vitro* e *in vivo*. O composto ABT (2-(4-aminofenil) benzotiazol) pode ser utilizado para transportar o radioisótopo para o tecido afetado, facilitando as aplicações diagnósticas e terapêuticas contra o câncer de mama (TZANOPOULOU et al., 2010). As propriedades desses compostos também têm sido testadas em relação a sua atividade antitumoral, anti-inflamatório e antituberculose, como os derivados substituídos do 2-fenilbenzotiazol, em especial o 2-(4-aminofenil)-benzotiazol (Fig. 7 B) (PRABHU; PANDE; SHASTRY, 2011).

Figura 7 - Estrutura química do Benzotiazol (A); Estrutura do composto ABT (2-(4'-aminofenil) benzotiazol) (B).



Fonte: (ROSA et al., 2019)

O benzotiazol é um composto orgânico heterocíclico que possui diversas aplicações farmacêuticas, as potentes atividades antitumorais apresentadas por alguns derivados de 2-arilbenzotiazol reforçaram sua importância no desenvolvimento de agentes antitumorais novos e mais eficazes. Nos últimos anos, um grande número de patentes foi apresentado discutindo várias propriedades farmacológicas dos compostos benzotiazólicos e o seu potencial para o desenvolvimento de novas drogas no tratamento de doenças (UREMIS et al., 2017).

Analisando as propriedades farmacológicas e físico-químicas desses compostos, chega-se à conclusão de que essa classe de compostos pode ser funcionalizada, de maneira que possa agir sobre as células tumorais, entregar fármacos em locais específicos ou fornecer

informação de imagem como um marcador espectroscópico que atua como biossensores (MANCINI, 2014).

2.5 Imagens de Ressonância Magnética

Os métodos de imagem por ressonância magnética (IRM) são formas de diagnóstico por imagem usados na prática clínica que estão em crescente desenvolvimento. Com alta capacidade de diferenciar tecidos, as possibilidades de aplicações se estendem a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais, é uma ferramenta médica não invasiva que produz imagens anatômicas detalhadas tridimensionais sem o uso de radiação prejudicial. A visão magnética proporciona aos médicos um maior número de dados com mais detalhes sobre o local, tamanho, além da composição do tecido corporal. A ressonância magnética (RM) é um destaque entre as técnicas de IRM que permite explorar funções cerebrais cognitivas como a capacidade de memorização, linguagem e controle da motricidade. É uma técnica tão poderosa e precisa que o aparelho consegue fornecer imagens de partes internas do corpo, para que o profissional possa ter alta consciência na hora de fazer uma avaliação do exame do paciente. É frequentemente usado para detecção de doenças, diagnóstico e monitoramento de tratamento (MAZZOLA, 2009).

2.5.1 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear

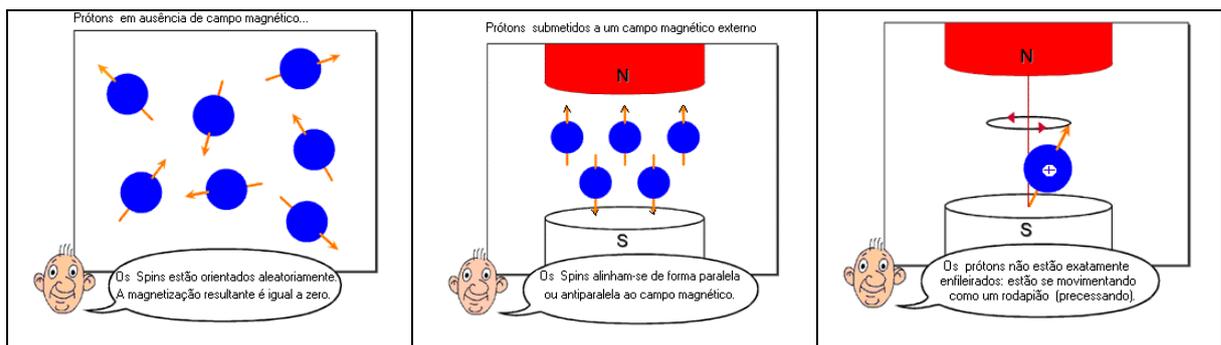
Os princípios da técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram descobertos por Bloch; Bloembergen, Purcell e Pound na década de 1940 (BLOCH, 1946; BLOEMBERGEN; PURCELL; POUND, 1948). No entanto, as primeiras imagens de RMN a serem geradas usando a interação de dois gradientes magnéticos foram publicadas apenas em 1973. Essas imagens foram apresentadas na pesquisa de Lauterbur; Garroway, Grannell e Mansfield na década de 1970, que receberam o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina em 2003 (GARROWAY; GRANNELL; MANSFIELD, 1974; LAUTERBUR, 1973). Em 1974, Damadian obteve uma patente por uma técnica de imagem, aparato e método de RMN para detectar câncer em tecidos, e em 1977 ele produziu o primeiro aparelho de ressonância magnética de corpo inteiro que gerou imagens de um corpo humano vivo (DAMADIAN, 1974; DAMADIAN; GOLDSMITH; MINKOFF, 1977).

É difícil estimar o impacto da espectroscopia de ressonância magnética na química moderna. Considerando que a RMN é uma das ferramentas analíticas mais importantes, e muitas áreas da ciência e da vida têm se beneficiado muito dessa técnica. A aplicação generalizada de RMN e seu complemento para espécies paramagnéticas, EPR, acarretou uma demanda crescente por um tratamento teórico confiável dos parâmetros espectroscópicos subjacentes. A teoria química quântica amadureceu até um ponto que pode melhorar significativamente a informação que pode ser extraída dos espectros, ampliando assim o poder interpretativo e analítico do respectivo método espectroscópico (KAUPP; BÜHL; MALKIN, 2004).

A RM é baseada em uma tecnologia sofisticada que excita e detecta a mudança na direção do eixo de rotação dos prótons encontrados na água que forma os tecidos, baseada nas propriedades magnéticas dos núcleos de ^1H , pois a elevada concentração de água existente em sistemas biológicos faz com que estes sejam os átomos mais abundantes no corpo humano, no entanto, os átomos de hidrogênio presentes nas proteínas, açúcares e gorduras, não podem ser desconsiderados pois também influenciam no sinal de IRM (Figura 8) (SPRAWLS, 2000).

A interação entre um átomo e um campo magnético externo origina as propriedades da ressonância magnética, nesse fenômeno as partículas contendo momento angular e momento magnético apresentam um movimento de precessão quando estão sob ação de um campo magnético (MAZZOLA, 2009).

Figura 8: Representação da posição dos spins.



Fonte: SPRAWLS, 2000.

Segundo Gonçalves e Ramalho (2017), a RMN surgiu como uma importante ferramenta de diagnóstico que utiliza os tempos de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2) dos hidrogênios presente nas moléculas de água para obter imagens dos tecidos. Ainda segundo eles, o valor de T1 está relacionado ao tempo de retorno da magnetização para o eixo

longitudinal e é influenciada pela interação dos spins com o ambiente. Já o valor de T2, Chavhan e colaboradores (2009) fazem referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo), existe também uma defasagem dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando o decaimento do sinal de indução livre, assim, temos um outro tempo de relaxação definido como T2*, estas heterogeneidades podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, como também em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto. A ressonância magnética explora as alterações no tempo T2* (CHAVHAN et al., 2009; GONÇALVES; RAMALHO, 2017).

Processo de relaxação é conhecido por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente. Ela ocorre por meio da relaxação spin-rede e da relaxação spin-spin, as quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T1 e T2 respectivamente (HAGE; IWASAKI, 2009).

A magnetização dos prótons presentes nas moléculas de água pode ser inclinada para o plano transversal, fornecendo energia para o sistema de rotação com um pulso de Radio-Frequência (RF). Interações dipolares magnéticas entre prótons de água e com outros campos magnéticos locais como aqueles produzidos por elétrons desemparelhados restauram gradualmente a orientação original do vetor de magnetização ao longo do campo magnético principal. Este processo de troca de energia é acelerado quando átomos paramagnéticos que contêm elétrons desemparelhados que geram campos dipolares fortes estão presentes no sistema (LEPAGE; GORE, 2004).

Após a irradiação, os íons ferrosos (Fe^{2+}) que reagem com os radicais livres da água são oxidados a íons férricos (Fe^{3+}) (OLIVEIRA; SILVA, 2017). As duas espécies são paramagnéticas e podem reduzir drasticamente as constantes de tempo de relaxação da água, mesmo quando estão presentes em pequenas concentrações. Mas diferem em seus efeitos no relaxação da água, causando uma mudança nos tempos gerais de relaxação quando uma espécie se converte em outra. A equação 1 mostra a relaxação longitudinal induzida por íons paramagnéticos em solução aquosa (LEPAGE; GORE, 2004).

As equações 1 e 2 mostram os tempos de relaxação, o tempo de relaxação longitudinal (T_1) – Equação 1, é influenciado por diversos fatores como:

- O spin eletrônico total do íon metálico (S);
- Os fatores eletrônicos do elétron livre (ge) e do núcleo (gN);
- O magnéton de Borh (β) e nuclear (βN);

- A constante de acoplamento hiperfino (A);
- A distância entre o próton e o íon metálico (r);
- A frequência de Larmor (ω_I), essa frequência é referente à taxa de precessão do momento magnético do próton em torno do campo magnético externo;
- O T_1 ainda é influenciado pelo tempo de correlação, τ_e , que caracteriza o tempo de correlação rotacional interno das moléculas.

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g^2\beta^2g^2N\beta^2N}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\frac{2\tau_e}{1+(\omega_I\tau_e)^2} \right] \quad \text{Equação 1}$$

Para o tempo de relaxação transversal (T_2) – Equação 2:

- ω_S é a frequência de Larmor para o elétron girar;
- τ_C é o tempo de correlação caracterizado pela taxa de variação das interações dos íons entre o metal e os hidrogênios vizinhos, é o tempo de correlação rotacional total da molécula, τ_C depende da correlação rotacional dos íons paramagnéticos, os íons podem estar solvatados ou em forma de quelatos (Equação 2).

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \cong \frac{1}{15} \frac{S(S+1)g_e^2\beta^2g_N^2\beta_N^2}{\hbar^2r^6} + \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \frac{S(S+1)}{3} \left[\tau_C + \frac{\tau_e}{1+(\omega_I\tau_e)^2} \right] \quad \text{Equação 2}$$

Nas equações 1 e 2, a variável mais sensível é a constante de acoplamento hiperfino (A), os parâmetros de A descrevem as interações dos elétrons desemparelhados com núcleos magnéticos.

A equação 3 mostra as interações caracterizadas pelo acoplamento isotrópico, representado pelo Contato de Fermi (FC), e estão relacionados com as densidades de spin nucleares (LEWARS, 2016).

Em que:

- β_e é o magnéton de Bohr;
- β_N é o magnéton nuclear;
- g_e fator eletrônico do elétron livre (2,00231931);
- g_N valor do núcleo;
- $\langle S_z \rangle$ valor esperado da componente z do spin eletrônico global;
- $\rho_N^{\alpha-\beta}$ densidade de rotação na posição do núcleo N.

$$A_{iso} = \frac{4\pi}{3} \beta_e \beta_N g_e g_N \langle S_Z \rangle^{-1} \rho_N^{\alpha-\beta} \quad \text{Equação 3}$$

Nos átomos mais pesados o aumento de massa dos elétrons internos faz seus orbitais internos contraírem, o que causa uma expansão nos orbitais de valência (orbitais d e f), fazendo com que eles tenham energia e sejam mais reativos. Nos elementos pesados, esses efeitos podem influenciar significativamente muitas propriedades físicas e químicas, então para levar em consideração essa correção são utilizados os efeitos relativísticos (LEWARS, 2016).

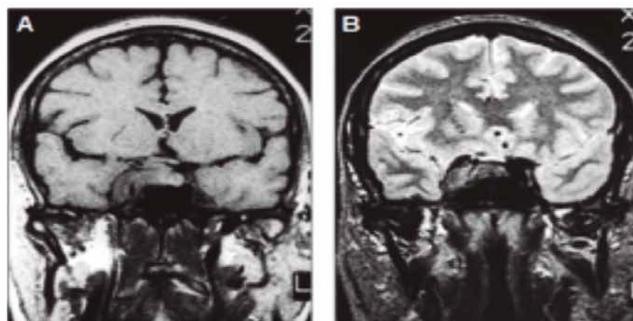
Em muitos exames de imagem não é possível obter resultados claros dos tecidos, apenas com a relaxação natural dos hidrogênios da água (BAČIĆ; PAVIĆEVIĆ; PEYROT, 2016). Então, para melhorar a qualidade das imagens e torná-las mais claras é necessário o uso de Agentes de Contraste (ACs), que são compostos paramagnéticos capazes de diminuir os tempos de relaxação T1 e T2 dos hidrogênios das moléculas de água presentes nos tecidos.

A ressonância magnética com contraste das lesões mamárias foi relatada em um estudo preliminar em 1986, e mostrou-se mais acurada do que a mamografia por raios-X e a ressonância magnética sem contraste (ALSHOWIMAN et al., 2018).

2.5.2 Agentes de Contraste (ACs)

Os agentes de contraste (ACs) na medicina são compostos químicos usados para melhorar o contraste de tecidos e fluídos no corpo durante a geração de imagens médicas (Figura 9). É usado principalmente para melhorar a visibilidade dos vasos sanguíneos e do trato gastrointestinal. Alguns tipos de ACs são usados em exames de imagens e podem ser classificados de acordo com a técnica de imagem utilizada (ALSHOWIMAN et al., 2018).

Figura 9: Imagem de ressonância magnética sem e com presença de agente de contraste.



Fonte: adaptado de VIEIRA, 2019;

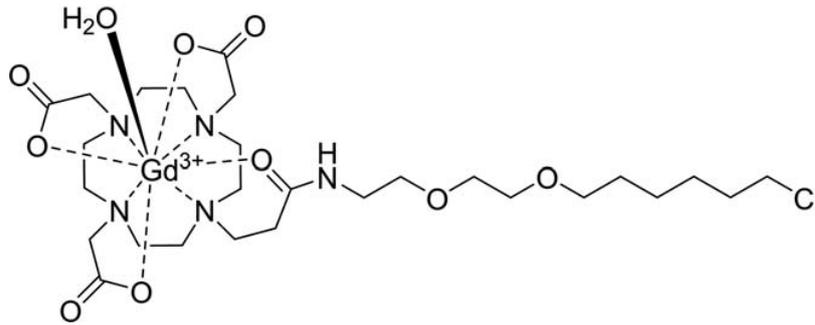
Para melhorar a qualidade das imagens de IRM, o uso dos ACs mostrou-se de suma importância. Esses compostos precisam ser paramagnéticos, ter baixa toxicidade, rápida e ser eliminado de forma completa do organismo após o exame médico e uma elevada relaxação. Atualmente, os ACs mais utilizados são os complexos de Gd^{3+} , óxidos de Fe^{2+} e complexos de Mn^{2+} (GONÇALVES; RAMALHO, 2017).

No final da década de 1970, após a obtenção da patente pelo desenvolvimento da técnica e método de RMN, obtida por Damadian, a ideia de que os tempos de relaxação dos prótons poderiam ser influenciados pela presença de íons paramagnéticos, foi proposta logo depois, com a promessa de melhorar a visibilidade de órgãos ou regiões do corpo (LAUTERBUR; DIAS; RUDIN, 1978). Os primeiros compostos a serem estudados foram complexos iônicos paramagnéticos com potencial aplicação como agentes de contraste para MRI, começando com estudos em animais de compostos de manganês e de ferro (ALSHOWIMAN et al., 2018).

O gadolínio (Gd) é o elemento metálico mais utilizado para a produção de agentes de contraste. Uma das principais razões é a sua configuração eletrônica, esse metal possui sete elétrons desemparelhados na camada de valência, esse fato combinado com um longo tempo de relaxação fazem com que este lantanídeo seja um AC eficaz. Ele tem sido usado desde o final da década de 1980, esses ACs alteram tanto o tempo de relaxação T1 quanto o T2. O Gd tem a particularidade de gerar o menor tempo de relaxação longitudinal para as águas de coordenação, e as aplicações clínicas dos complexos de gadolínio como agentes de contraste da RM são bem conhecidas, devido à sua alta estabilidade cinética e termodinâmica, ainda induzem aumentos na velocidade de relaxação da água. Além disso, sabe-se que o benefício provocado na relaxação dos prótons da água aumenta quando eles são conjugados com macromoléculas como a Albumina (FERREIRA, 2001).

Os agentes de contraste à base de gadolínio (Gadolinium-Based Contrast Agents - GBCAs), Figura 10, são usados há décadas em exames clínicos e desempenham um papel importante nos exames de ressonância magnética. De forma geral, os GBCAs possuem excelentes propriedades nestas aplicações, no entanto, eles foram identificados como o agente causador da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) (MUNDIM et al., 2009; SCHIEDA et al., 2018).

Figura 10: Complexo de Gd^{3+} com um grupo funcional cloro alqueno.



Fonte: (DO et al., 2018).

O volume médio de contraste necessário, a ser administrado por via intravenosa em imagens de Ressonância Magnética (RM) varia entre 10 e 20 ml. Este volume é em média 1 vez menor que o volume usado com outros contrastes, esta é uma das razões pelas quais os ACs contendo Gd é mais utilizado. Além do fator relacionado ao volume de injeção, outro fator extremamente importante na avaliação da segurança de um agente de contraste é a toxicidade do composto, sua estabilidade na circulação e seu grau de mobilidade no corpo humano (SCHIEDA et al., 2018).

Um estudo publicado por Grobner (2006) mostra o desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica, observado em cinco pacientes após a exposição ao GBCA, um achado que foi confirmado em outros pacientes. Os resultados revelaram que todos os 215 pacientes estudados, foram diagnosticados com esta condição e foram previamente expostos a um quelato de Gd pelo menos uma vez antes do desenvolvimento de FSN (GROBNER, 2006).

A FSN, até então desconhecida, é uma doença nova, agressiva, debilitante e fatal, sem tratamento consistentemente efetivo, que acomete tecidos conectivos, a pele e outros órgãos. Em junho de 2006, um alerta de segurança foi emitido pela agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), mencionando uma possível correlação entre a FNS e o uso de contrastes a base de Gd em pacientes com insuficiência renal (VIEIRA, 2019).

Anteriormente, acreditava-se amplamente que os GBCAs seriam excretados do corpo humano de maneira rápida e completa, em um estado intacto. Nos últimos anos, no entanto, há um número de dados em crescimento que apontam, que o gadolínio se acumula nos tecidos (incluindo cérebro, ossos e rins) de pacientes expostos durante a ressonância magnética (RM), apesar de apresentarem função renal normal (ROGOSNITZKY; BRANCH, 2016).

A proposta de substituição do gadolínio pelo óxido de ferro surge como uma alternativa para evitar principalmente altas taxas de toxicidade, devido à maior

compatibilidade do ferro com o corpo humano e seu baixo nível de toxicidade. Aliado a isso, está a sua maior eficiência, que permite que uma dose menor seja aplicada ao paciente. Nanopartículas (NPs) compostas de óxido de ferro, principalmente magnetita e maghemita, apresentam diversas aplicações biotecnológicas e biomédicas, tanto *in vitro*, separação e marcação de biomoléculas, quanto *in vivo*, atuando como carreadores de fármacos, indutores de hipertermia no tratamento do câncer ou como agentes de contraste para diagnóstico por imagem por ressonância magnética (GONÇALVES et al., 2017).

As nanopartículas de óxido de ferro podem ser agentes de contraste alternativos devido à sua alta biocompatibilidade, podem ser degradadas no corpo e subsequentemente excretadas pelo organismo ou usadas em processos metabólicos (LEE et al., 2015).

2.6 Influência das nanopartículas de ferro no sistema imunológico para combate ao câncer

O ferro está presente em muitos processos metabólicos, por isso ele é um elemento indispensável para a vida, em níveis biológicos ele é encontrado em dois estados de oxidação o ferroso (Fe^{2+}) e o férrico (Fe^{3+}). Suas propriedades de redução e oxidação pode explicar o motivo do ferro ser um componente essencial de muitas proteínas que possuem metais em sua composição. O ferro está presente em quase todos os organismos como micronutriente, ele é necessário para a biossíntese de macromoléculas, divisão e proliferação celular e ainda está envolvido numa variedade de outros processos celulares, como a produção de energia, o transporte de oxigênio e a síntese de DNA (CORCÉ et al., 2016).

A maior parte do ferro no corpo humano está na hemoglobina presente no sangue. A hemoglobina transporta o oxigênio dos pulmões para as células, onde é necessário para a respiração dos tecidos. Os seres humanos adultos precisam de 20 a 25 mg de ferro por dia. A falta de ferro acarreta no desenvolvimento de sérias doenças como a anemia (LOPEZ et al., 2016).

Presente em todas as células dos mamíferos, o ferro é necessário para o crescimento e divisão celular, e seus níveis devem ser rigorosamente controlados, pois ele pode catalisar a formação de espécies reativas tóxicas de oxigênio. As células cancerígenas proliferam rapidamente e contêm mais ferro do que as células normais por isso são mais sensíveis às espécies reativas (TARANGELO; DIXON, 2016).

Nanopartículas (NPs) magnéticas de óxido de ferro, têm sido utilizadas como agentes de contraste para ressonância magnética, como transportadores de medicamentos para

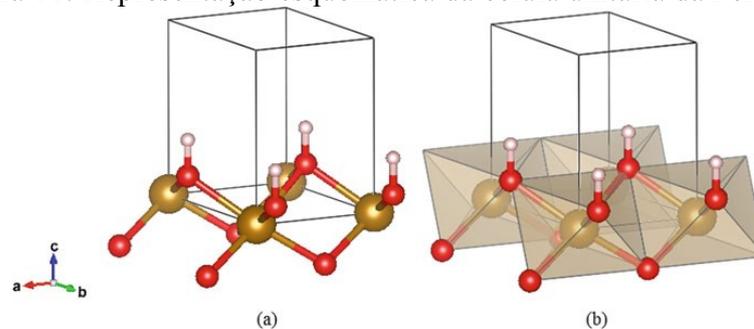
liberação controlada de medicamentos e como agentes terapêuticos para tratamentos de câncer baseados em hipertermia. As características apresentadas como a biocompatibilidade e a não toxicidade, além da alta estabilidade das NPs magnéticas em soluções aquosas é de extrema importância (MARIC et al., 2020).

A síntese de NPs magnéticas de δ -FeOOH é pouco investigada, pois a ferroxita (δ -FeOOH) é um análogo sintético de um mineral incomum (δ' -FeOOH). Esse óxido possui propriedades estruturais e magnéticas específicas e, diferentemente de todos os outros polimorfos de hidróxido de ferro (α -FeOOH - antiferromagnético; β -FeOOH e γ -FeOOH - paramagnético à temperatura ambiente), este é magnético à temperatura ambiente (CORNELL; SCHWERTMANN, 2004).

Entre os óxidos de ferro magnéticos, o δ -FeOOH atraiu atenção especial devido à sua estabilidade em meios bioquímicos. O δ -FeOOH é um polimorfo de vários oxidróxidos de ferro comuns, com uma estrutura baseada em uma rede de oxigênio hexagonal fechada semelhante à da hematita (α -Fe₂O₃), com o ferro ocupando metade dos interstícios octaédricos disponíveis. Devido às suas propriedades superparamagnéticas, o δ -FeOOH é um material potencialmente interessante para ser usado na medicina moderna. Apesar de sua grande importância, surpreendentemente pouco trabalho computacional e experimental detalhado sobre esse assunto apareceu (CORRÊA et al., 2016).

A estrutura cristalográfica da ferroxita é baseada em uma rede hexagonal fechada de oxigênio, com íons Fe³⁺ ocupando metade dos sítios interstícios octaédricos (Fig. 11). Na literatura, os padrões de difração de raios-X (DRX) das amostras de ferrosita relataram quatro picos, correspondendo a **d (h k l)** dos valores 2,55, 2,23, 1,70 e 1,47 Å. Comparando os nanocristais de ferroxita com outros oxihidroxidos de ferro, estes picos de Bragg são bem definidos (PIRES et al., 2017).

Figura 11: Representação esquemática da célula unitária da Ferroxita.

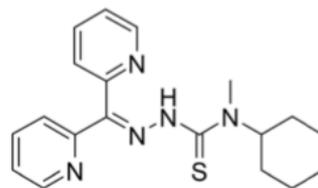


Fonte: (PIRES et al., 2017).

No estudo publicado por Zanganeh e colaboradores (2016) é relatado o estímulo causado por nanopartículas de ferro sobre o sistema imunológico pelo ataque em tumores cancerígenos. Foi constatado que além de diminuir os tumores já existentes, ainda impediram a ocorrência de metástase, isto é, o espalhamento dos tumores cancerosos através da corrente sanguínea de ratos. Na pesquisa, eles identificaram que as nanopartículas ativaram as células brancas do sangue conhecidas como macrófagos para atacar os tumores na região das mamas e metástases do fígado e dos pulmões. Nos exames de acompanhamento, realizados *in vitro*, os macrófagos passam a atacar as células afetadas depois de receber o ferro (ZANGANEH et al., 2016).

O uso de ferro tem sido amplamente investigado como terapia adjuvante em vários distúrbios. Na década de 1990, os ensaios clínicos de quelantes de ferro em pacientes com neuroblastoma mostraram alta eficácia antitumoral, o que encorajou a maior exploração da terapia de quelação de ferro no câncer. Vários novos agentes quelantes foram explorados, um dos quais está atualmente em desenvolvimento clínico (DpC; Oncochel Therapeutics), Figura 12. Em paralelo, a presença de ferro também mostrou potencial clínico em distúrbios neurodegenerativos, incluindo esclerose múltipla, doença de Alzheimer e doença de Parkinson, confirmando assim o envolvimento do ferro na patogênese desses distúrbios (CRIELAARD; LAMMERS; RIVELLA, 2017).

Figura 12: Estrutura química do DpC (di-2-pyridylketone 4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazone)



Fonte: GUO et al., 2016

O composto carboximaltose férrica é constituído de um núcleo de hidróxido férrico envolto em uma camada de hidrato de carbono e permite a libertação controlada de ferro nos tecidos alvo após a injeção intravenosa. Em uma única infusão, aproximadamente 1000 mg de ferro podem ser administrados em aproximadamente 15 min sem o risco de liberar quantidades maiores de ferro ionizado livres na circulação. A carboximaltose férrica é

rapidamente eliminada do plasma - aproximadamente 80% entram na medula óssea e o resto no fígado e no baço (LUDWIG et al., 2015).

Vários estudos teóricos têm sido realizados no intuito de se obter parâmetros espectroscópicos de diversas moléculas (MANCINI et al., 2014; RAMALHO; PEREIRA; THIEL, 2011) e é nesse contexto que entram os métodos de química computacional.

2.7 Química Computacional

A associação da ciência e da tecnologia tem provocado várias transformações nas últimas décadas, que implicam no desenvolvimento de ambas. Devido ao avanço e à sofisticação da informática, uma grande quantidade de informações tem sido processada rapidamente nos últimos anos. Além disso, com o auxílio de novas ferramentas e metodologias computacionais, resultados precisos são obtidos na tentativa de simular uma variedade de parâmetros físico-químicos e biológicos. Uma das grandes vantagens dos métodos computacionais é seu baixo custo frente a métodos experimentais, visto que simulações podem ser feitas e aplicadas com sucesso para estudo de uma ampla faixa de problemas de interesse químico, como, por exemplo, cinética de reação (estados de transição), propriedades magnéticas (tensor blindagem e constante de acoplamento), estabilidade conformacional e reatividade, entre outros (FREITAS; OLIVEIRA, 2018).

O alto investimento em ferramentas sofisticadas é de grande importância para a investigação de processos em nível atômico, atuais técnicas experimentais como a Microscopia de Força Atômica e a Microscopia Eletrônica fornecem uma boa aproximação na caracterização de processos em nível molecular. No entanto, apesar dos dados e imagens obtidas serem informativos e confiáveis, em alguns casos o detalhamento do comportamento real do sistema em estudo é dificultado, dada a escala nanométrica. Dessa forma, a Modelagem Molecular Computacional surge como alternativa de complementação e interpretação dos resultados experimentais, essa técnica se resume num conjunto de metodologias e aproximações computacionais capazes de gerar um modelo descritivo de determinado sistema, o qual possibilita a reprodução computacional de suas propriedades reais. Nesse contexto, são inúmeras suas aplicações no estudo de processos bioquímicos envolvidos no funcionamento de biomoléculas (FRIEDMAN; BOYE; FLATMARK, 2013).

A modelagem molecular percorreu um longo caminho até os dias atuais, desde os exemplos mais antigos utilizados, como bolinhas e bastões que representavam átomos e

ligações químicas que foram usados nas aulas de química, até os modelos mais atuais presentes em cálculos quânticos, gerados por computadores. Atualmente modelagem molecular refere-se à aplicação de modelos gerados por computador em estudos moleculares que variam de alguns átomos a várias biomoléculas. Os estudos de modelagem molecular de moléculas relacionados ao câncer são realizados com detalhes atomísticos. No entanto, os métodos utilizados, são limitados a sistemas para os quais os dados estruturais são disponíveis experimentalmente, por cristalografia de raios-X ou RMN ou que possam ser modelados com precisão (FRIEDMAN; BOYE; FLATMARK, 2013).

Identificar moléculas com propriedades medicinais que podem se ligar e inibir a função de proteínas, é um dos objetivos mais importantes da química computacional. As enzimas quinases e várias proteases são alvos interessantes relacionados ao câncer no design de fármacos auxiliados por computador. Geralmente a abordagem mais eficiente é usar uma estrutura da proteína alvo ligada a um inibidor e identificar moléculas estruturalmente semelhantes a esse inibidor. Essas moléculas candidatas são então ajustadas ao local de ligação e os complexos são refinados e estudados pelo uso de métodos de simulação computacional, como a dinâmica molecular como meio de validação. Em muitos casos, no entanto, é necessário identificar moléculas quimicamente novas, que podem ser mais promissoras que os fármacos já existentes (ASSIS et al., 2018).

Seguindo a linha de aplicação em biotecnologia, novos compostos podem ser modelados e propostos como potenciais protótipos para o diagnóstico de diversas doenças, em particular neste trabalho, o câncer.

Os métodos de cálculo utilizados na química teórica para o estudo de sistemas são divididos em duas classes: Métodos Quânticos e Métodos Clássicos. Os Métodos Quânticos são aplicados para obter a energia do sistema através da resolução da equação de Schrödinger. Vários graus de aproximação são executados nos cálculos, e dependendo das variáveis ou dados experimentais incluídos nos algoritmos ainda podem ser subdivididos em outras subclasses. Em geral, existem métodos que tratam todos os elétrons do sistema, como é o caso dos *ab initio*, enquanto outros consideram somente os elétrons de valência, como é o caso dos métodos semi empíricos. Na prática, os métodos quânticos *ab initio* só conseguem tratar sistemas com poucos átomos devido ao grande número de equações que são usadas nas suas construções. Dessa forma, os métodos semi empíricos podem ser considerados uma estratégia bastante interessante para o estudo de sistemas biológicos por conterem parametrizações específicas e bem menos equações a serem resolvidas (CRAMER, 2002).

Nos Métodos Clássicos as interações entre os componentes do sistema são tratadas através das Leis da Física Clássica, ou seja, desprezando a quantização da energia. Através de equações, pode ser obtida uma trajetória do sistema no espaço de fase escolhido. Com a trajetória, várias propriedades termodinâmicas podem ser calculadas utilizando as ferramentas da Mecânica Estatística. No método de Dinâmica Molecular as equações são integradas em função do tempo, além da obtenção das propriedades termodinâmicas, com isso pode-se estudar os movimentos das partículas em função do tempo (CRAMER, 2002).

A escolha entre o método clássico ou quântico depende do sistema a ser estudado e também das propriedades a serem obtidas. Se também os custos computacionais forem levados em conta, os métodos clássicos são mais adequados.

2.7.1 Teoria do Funcional da Densidade – DFT

Em muitos campos da ciência a chave para o progresso científico e tecnológico é o entendimento e o controle das propriedades da matéria em nível atômico e pequenas moléculas. A teoria do funcional da densidade é uma abordagem bem sucedida para encontrar soluções para a equação fundamental que descreve o comportamento quântico de átomos e moléculas, a equação de Schrödinger. Essa abordagem se transformou rapidamente de uma arte especializada, praticada por um pequeno número de físicos e químicos na vanguarda da teoria da mecânica quântica, para uma ferramenta que é usada regularmente por um grande número de pesquisadores em química, física, ciência dos materiais, engenharia química, geologia e outras disciplinas (SHOLL; STECKEL, 2009a).

De forma geral, os métodos quânticos utilizados em modelagem molecular se baseiam na equação fundamental da mecânica quântica que, para uma partícula, pode ser escrita com a Equação 4 (HOLLAUER, 2007; MANCINI, 2014).

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x,t)}{dx^2} + V(x,t)\psi(x,t) = i\hbar \frac{d\psi(x,t)}{dt} \quad \text{Equação 4}$$

em que Ψ é a função de onda que descreve o sistema, sujeito a um potencial externo V . O primeiro termo da equação corresponde ao operador hamiltoniano \hat{H} , que fornece a energia do sistema ao ser aplicado à função de onda que o descreve.

A equação de Schrödinger, $\hat{H}\psi\left(\vec{r}\right) = E\psi\left(\vec{r}\right)$, pode ser resolvida apenas para sistemas simples, como o átomo de hidrogênio. Para outros átomos e moléculas podem ser

obtidas apenas soluções aproximadas. A determinação dessas soluções é auxiliada pelo princípio variacional, no qual a energia de uma função de onda aproximada é sempre igual ou maior que a energia da solução exata (MANCINI, 2014).

A aproximação mais utilizada é a de Born-Oppenheimer, devido à massa nuclear ser bem maior que a massa dos elétrons, essa aproximação desconsidera o movimento dos núcleos da molécula. Dessa forma, a equação de Schrödinger é resolvida apenas para os elétrons descritos por uma função de onda eletrônica, na presença de um potencial produzido pelos núcleos que assumem posições fixas no espaço. Outra aproximação que também pode ser empregada é a desconsideração de efeitos relativísticos, que são normalmente desprezíveis para átomos das três primeiras linhas da tabela periódica (SANT'ANNA, 2009).

Por meio dessas aproximações a equação de Schrödinger pode ser resolvida de duas formas: nos métodos *ab initio*, o modelo utilizado para a função de onda inclui todos os elétrons dos átomos em questão, e a equação é resolvida somente por constantes fundamentais; nos métodos semi-empíricos uma forma simplificada do hamiltoniano é utilizada além de parâmetros baseados em dados experimentais, apenas os elétrons da camada de valência (JENSEN, 2017).

A teoria do funcional da densidade (DFT - Density Functional Theory) usa a densidade eletrônica como variável fundamental, no lugar da função de onda. A DFT é a base de uma nova classe de métodos de cálculo de estrutura eletrônica em expansão e com grande potencial. Esse método surgiu como uma alternativa aos tradicionais métodos semi-empíricos e *ab initio*, no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. Além disso, tem apresentado boa concordância com os dados experimentais disponíveis (SHOLL; STECKEL, 2009).

O método DFT inclui de forma implícita a correlação eletrônica nos cálculos, ainda tem sido muito explorado, pois permite o estudo de sistemas com grande número de átomos e apresenta um custo computacional menor em relação aos métodos *ab initio*. Devido ao fato de que, ao usar a densidade eletrônica, a integral para repulsão de Coulomb necessita ser feita somente sobre a densidade eletrônica, que é uma função tridimensional, como N^3 , em que N é o número de funções de bases, enquanto os métodos *ab initio* escalam acima de N^4 (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

Os quesitos já citados são responsáveis pela alta empregabilidade do DFT como um método computacional tangível e versátil. Nesse sentido, a DFT é empregada com sucesso na obtenção de dados termodinâmicos, estruturas moleculares, campos de forças e frequências,

estruturas de estados de transição, bem como na determinação de barreiras de ativação, momentos de dipolos e outras propriedades eletrônicas (ROCHA, 2013).

A teoria atômica proposta por Thomas e Fermi diz que as energias cinética e de Coulomb dos elétrons eram expressas apenas pela densidade, a DFT então se fundamenta nesse quesito (MACKKE, 1955).

Os cálculos realizados pelo método DFT são todos baseados em função da densidade eletrônica ou na densidade de probabilidade eletrônica do sistema em questão, essa função é habitualmente chamada de densidade eletrônica ou densidade de carga, é representada por $\rho(x, y, z)$. Assim, para se obter a energia para a densidade eletrônica é utilizado um funcional de densidade, e a minimização desse funcional é obtido a energia do estado fundamental do sistema. Deve-se lembrar também que, um funcional é uma função de uma função, neste caso, essa função é a densidade eletrônica. Não é possível se obter resultados exatos para um funcional de densidade. Podem ser encontrados diversos funcionais que apresentam vantagens e desvantagens para descrever um sistema multieletrônico (ROCHA, 2013).

O teorema de Hohenberg e Kohn (1964) demonstrou a existência de um único funcional, no qual o termo E_{elec} representa a energia eletrônica exata do sistema:

$$E[\rho(r)] = E_{elec} \quad \text{Equação 5}$$

Para resolver a energia através do método DFT, Kohn e Shan propuseram uma forma para o funcional, segundo a equação 6:

$$E[\rho(r)] = T_e[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad \text{Equação 6}$$

Onde V_{ne} , é o termo da energia potencial de atração entre núcleo e o elétron:

$$V_{ne}[\rho(r)] = \sum_j^{nuclei} \int \frac{Z_j}{|r-r_k|} \rho(r) dr \quad \text{Equação 7}$$

Já o potencial de repulsão elétron-elétron (V_{ee}) é dado pela equação 8;

$$V_{ee}[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 \quad \text{Equação 8}$$

O termo E_{xc} , é escrito como a soma de dois componentes, sendo um componente de troca e outro de correlação, ficando assim descrito como funcional de troca e correlação. São escritos em termos da energia de densidade (ϵ) (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] = \int \rho(r)\epsilon_x[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\epsilon_c[\rho(r)]dr \quad \text{Equação 9}$$

O termo da energia de troca e correlação é definida como um funcional da densidade eletrônica. A correlação eletrônica inclui o termo de troca que corresponde à correlação entre elétrons de mesmo spin e a diferença entre a energia cinética exata e a do sistema de elétrons que não se interagem (DUARTE, 2001; SAHNI, 2016)

Considerando essas formulações surgiram três grupos de funcionais dando origem aos seguintes métodos, de densidade local; de gradientes corrigidos ou não locais; e ainda os híbridos.

- 1) Métodos de Densidade Local (LDA – Local Density Approximation): o funcional de densidade é igual a de um gás de elétrons uniformes e constante em todo o espaço. O termo de troca e correlação é obtido por uma integral em todo o espaço, então expressamos da seguinte forma:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(r)\epsilon_{xc}(\rho(r))dr \quad \text{Equação 10}$$

- 2) Métodos dos Gradientes Corrigidos ou Não Locais: o funcional de densidade depende do gradiente da densidade e não exatamente de seu valor. Normalmente, são separados em contribuições de troca e de correlação. Como um exemplo de contribuição de troca, pode ser citado o funcional de Becke, e exemplificando a contribuição de correlação, existe o funcional de Lee, Yang e Par – LYP (BECKE, 1993; LEE; YANG; PARR, 1988).
- 3) Métodos Híbridos: englobam o termo de troca do método Hartree-Fock. Assim, o termo de troca-correlação é a soma do termo de correlação obtido pelo método de densidade local, com o termo de troca, obtido através dos orbitais de Kohn-Shan escritos em forma de determinante de Slater (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

2.7.2 Docking Molecular

Neste trabalho foi realizado o estudo de ancoramento molecular, a fim de se analisar o comportamento do material sintetizado a partir do óxido de ferro e do ABT, no sítio ativo da enzima PI3K.

O processo de ancoramento molecular envolve a predição da conformação do ligante e sua orientação dentro do sítio de interação da proteína. Para entender o mecanismo de interação de um fármaco, é essencial saber o posicionamento tridimensional para a sua interação molecular com a proteína alvo. A predição da geometria e da energia de interação é de grande interesse para o planejamento de novos medicamentos (IWATA et al., 2000).

Uma das conformações estruturais mais confiáveis é obtida por análise de raios X de cristais do complexo ou RMN, mas não é fácil obter dados experimentais de todos os inibidores de interesse. A simulação computacional do ancoramento molecular (*docking*) é uma das mais importantes técnicas de investigação das interações moleculares entre a proteína e o ligante (MANCINI, 2013). Nesse tipo de simulação é possível encontrar a estrutura mais estável do complexo proteína-ligante e calcular essa estabilidade relativa.

O Docking Molecular ou ancoragem molecular é um método computacional usado para prever a interação de duas moléculas gerando um modelo de ligação. Em muitas pesquisas que investigam propriedades medicinais em novas moléculas, o acoplamento é feito entre uma molécula pequena e uma macromolécula, por exemplo, acoplamento proteína-ligante. Recentemente, o docking também é aplicado para prever o modo de ligação entre duas macromoléculas, como proteína-proteína (PRIETO-MARTÍNEZ; ARCINIEGA; MEDINA-FRANCO, 2018).

Atualmente, a mecânica molecular é a base para a maioria dos programas de docking, pois envolve a descrição de um sistema poliatômico usando a física clássica. Parâmetros experimentais como cargas, ângulos torcionais e geométricos são usados para diminuir a diferença entre dados experimentais e previsões da mecânica molecular (LOPES; GUVENCH; JR, 2015). Devido a deficiências e limitações dos parâmetros experimentais, as equações matemáticas podem ser parametrizadas com base em cálculos semi-empíricos da mecânica quântica e cálculos teóricos *ab initio*.

Antes de realizar qualquer cálculo o sistema deve ser cuidadosamente selecionado e preparado, o primeiro passo é obter uma estrutura confiável da proteína, de preferência com o ligante já ligado à sua estrutura, considerar o uso de estruturas tridimensionais com alta resolução ou estruturas cristalizadas com ligantes de alta afinidade ou substratos naturais é de

suma importância para obtenção de resultados precisos. Para isso estruturas com relatos anteriores de ancoragem ou estudos estruturais podem ser usadas (PRIETO-MARTÍNEZ; ARCINIEGA; MEDINA-FRANCO, 2018).

As técnicas de ancoragem molecular fornecem estimativas da energia livre de ligação entre a proteína e o ligante, antes mesmo de serem sintetizados. Os custos computacionais com esses estudos são bem menores, se comparados aos gastos laboratoriais necessários para a síntese e testes farmacológicos de várias substâncias. Esta importante ferramenta tem sido usada para excluir compostos que não apresentam atividade favorável no alvo, e desenhar os possíveis candidatos que apresentariam uma boa interação com o sítio ativo do receptor. A partir do docking molecular são obtidas diferentes conformações espaciais do ligante, possibilitando a identificação qual é a mais provável na interação ligante-alvo. A partir de cada conformação espacial, são obtidas energias livres de ligação, entre o ligante e o alvo, onde a menor energia é considerada a mais provável para justificar a conformação da interação (SOUZA, 2015).

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O câncer é o tem sido um dos principais problemas de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pelas mudanças na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros).

No mundo, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, independentemente da condição socioeconômica do país, a incidência desse câncer se configura entre as primeiras posições das neoplasias malignas femininas. O tratamento do câncer de mama evoluiu muito nos últimos anos. Não faz muito tempo, quando surgia um tumor, a mama era removida completamente. Atualmente, as cirurgias costumam ser menos invasivas.

Com o aumento de diagnósticos positivos desses casos a prescrição de drogas antineoplásicas é cada vez indicada, e juntamente com a cirurgia e/ou radioterapia, constituem o principal tratamento em oncologia. Muitos fármacos anticâncer são clinicamente usados com sucesso para o tratamento de várias neoplasias malignas. E cada dia mais, compostos com atividades farmacológicas são testados para esses fins.

Um dos alvos terapêuticos com maior potencial no tratamento ao câncer de mama é a classe das enzimas quinases. Devido ao grande envolvimento dessas enzimas, em um conjunto diversificado de funções celulares, elas têm sido estudadas como alvos terapêuticos contra várias doenças como a asma, doenças do sistema nervoso central e diabetes, entre outras, inclusive o câncer de mama.

Nesta perspectiva as pesquisas com novos fármacos a base de moléculas que apresentam atividades anticancerígenas, são cada vez mais difundidas no meio acadêmico. A análise de derivados benzotiazólicos mostram ser compostos promissores na luta contra o câncer de mama. Ainda mais aliando as propriedades paramagnéticas de nanopartículas de óxido de ferro.

Os nanocompósitos sintetizados foram investigados quanto ao tamanho das partículas, e mostraram que mesmo após o processo de funcionalização, o óxido de ferro ainda continuou manométrico. Essa característica é de suma importância, considerando que durante seu trajeto

em direção aos tumores ela devem ultrapassar mínimas barreiras, como os vasos sanguíneos e paredes celulares. Os resultados do MEV confirmaram a dispersão das partículas ABT das moléculas na superfície do óxido de ferro. O mapa de densidade de carga superficial das nanopartículas magnéticas, sugeriram a presença de regiões com probabilidade de realizar a interação que liga o ABT ao óxido de ferro. De maneira geral, os estudos computacionais, aliados às caracterizações experimentais, permitiram uma melhor compreensão da estrutura e das propriedades eletrônicas do ABT/ δ -FeOOH.

REFERÊNCIAS

- ABDELGAWAD, M. A. et al. Synthesis, anti-breast cancer activity, and molecular modeling of some benzothiazole and benzoxazole derivatives. **Archiv der Pharmazie**. Weinheim. v. 346, n. 7, p. 534–541, Apr. 2013.
- AKRAM, M. W. et al. Magnesium Oxide in Nanodimension: Model for MRI and Multimodal Therapy. **Journal of Nanomaterials**. New York. v. 2018, p. 1–12, June 2018.
- ALSHOWIMAN, S. S. et al. MRI Contrast Agents : Developments , Challenges , and Future Trends. **IOSR Journal of Pharmacy**. New York. v. 8, n. 4, p. 15–26, Apr. 2018.
- ANGELO, N. D. D. et al. Discovery and Optimization of a Series of Benzothiazole Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 54, n. 6, p. 1789-1811, Mar. 2011.
- ARIAS, L. S. et al. Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity. **Antibiotics**. Basel. v. 7, n. 2, p. 46, June 2018.
- ASSIS, L. C. et al. Interactions of cantharidin-like inhibitors with human protein phosphatase-5 in a Mg²⁺ system : molecular dynamics and quantum calculations. **Journal of Molecular Modeling**. Weinheim. v. 24, n. 303, p. 12, Oct. 2018.
- BAČIĆ, G.; PAVIĆEVIĆ, A.; PEYROT, F. In vivo evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques. **Redox Biology**. Amsterdam. v. 8, p. 226–242, Nov. 2016.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**. Melville. v. 98, n. 7, p. 5648–5652, Aug. 1993.
- BENVIDI, A. et al. Electrocatalytic oxidation of hydrazine on magnetic bar carbon paste electrode modified with benzothiazole and iron oxide nanoparticles: Simultaneous determination of hydrazine and phenol. **Chinese Journal of Catalysis**. Dalian. v. 37, n. 4, p. 549–560, Apr. 2016.
- BHARDWAJ, J. R. Recent advances in diagnosis of cancer. **Medical Journal Armed Forces India**. Pune. v. 61, n. 2, p. 112–114, Feb. 2005.
- BLOCH, F. Nuclear Induction. **Physical Review**. Ridge. v. 70, n. 7–8, p. 460–473, Oct. 1946.
- BLOEMBERGEN, N.; PURCELL, E. M.; POUND, R. V. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. **Physical Review**. Ridge. v. 73, n. 7, p. 679–712, Apr. 1948.
- CHAVHAN, G. B. et al. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. **RadioGraphics**. Oak Brook. v. 29, n. 5, p. 1433–1449, Oct. 2009.
- CORCÉ, V. et al. Recent advances in cancer treatment by iron chelators. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. Amsterdam. v. 26, n. 2, p. 251–256, Nov. 2016.
- CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **Introduction to the Iron Oxides**, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd ed, 2004.
- CORRÊA, S. et al. Synthesis , structural characterization and thermal properties of the Poly (methylmethacrylate)/ δ -FeOOH hybrid material : an experimental and theoretical study. **Journal of Nanomaterials**. New York. v. 2016, Nov. 2016.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. 1st ed. J Wiley & Sons, West Sussex, 2002.

CRIELAARD, B. J.; LAMMERS, T.; RIVELLA, S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**. New York. v. 16, n. 6, p. 400–423, June 2017.

DAMADIAN, R. W. **Apparatus and method for detecting cancer in tissue**, 235,624, March 17 1972, Feb. 5 1974.

DAMADIAN, R. W.; GOLDSMITH, M.; MINKOFF, L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. **Physiological Chemistry and Physics**, Melville. v. 9, n. 1, p. 97–100, July 1977.

DO, Q. N. et al. General Synthetic and Physical Methods. In: PIERRE, V. C.; ALLEN, M. J. **Contrast Agents for MRI: Experimental Methods**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2018.

DUARTE, H. A. Índices de Reatividade Química a partir da Teoria do Funcional da Densidade: Formalismo e Perspectivas. **Química Nova**, São Paulo. v. 24, n. 4, p. 501–508, Nov. 2001.

ECKER, B. L. et al. Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease. **Breast Cancer Research**, New York. v. 21, n. 1, p. 1–16, Mar. 2019.

FERREIRA, C. S. D. O. **Estudos de Modelação Molecular e de Ressonância Magnética Nuclear de Complexos de Inclusão entre Ciclodextrinas e Poliazamacrociclos de Gadolínio (III)**. 2001, 111 p. Dissertação (Mestrado em Química)-Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, 2001.

FILGUEIRA, W.; JR, A. **Docking Screens for Drug Discovery**. 1st ed. Humana Press, New York, 2019.

FIROOZPOUR, L. et al. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Phenyl Benzothiazole Derivatives as Cytotoxic Agents. **Journal of Sciences**, Tehran. v. 29, n. 4, p. 335–340, July, 2018.

FREEMAN, M. D.; GOPMAN, J. M.; SALZBERG, C. A. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. **Gland Surgery**, Sha Tin New Town. v. 7, n. 3, p. 308–315, Aug. 2018.

FREITAS, L. C. G.; OLIVEIRA, G. S. DE. **Aplicações de química teórica no estudo de materiais: métodos in silico para nanomateriais**. EdUFSCar São Carlos:1 ed. 2018.

FRIEDMAN, R.; BOYE, K.; FLATMARK, K. Biochimica et Biophysica Acta Molecular modelling and simulations in cancer research. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam. v. 1836, n. 1, p. 1–14, Feb. 2013.

GABR, M. T. et al. EGFR Tyrosine Kinase targeted compounds: In vitro antitumor activity and molecular modeling studies of new benzothiazole and pyrimido[2,1-B]benzothiazole derivatives. **EXCLI Journal**, Mainz. v. 13, p. 573–585, May 2014.

GARROWAY, A.; GRANNELL, P.; MANSFIELD, P. Image formation in NMR by a selective irradiative pulse. **Journal of Physics C**, Bristol. v. 7, p. 457–462, Oct. 1974.

GONÇALVES, M. A. et al. Comparing Structure and Dynamics of Solvation of Different Iron Oxide Phases for Enhanced Magnetic Resonance Imaging. **ChemistrySelect**, Weinheim. v. 2, n. 31, p. 10136–10142, Oct. 2017.

GONÇALVES, M. A.; RAMALHO, T. C. Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Review. **Revista Virtual de Química**, Niterói. v. 9, n. 4, p. 1511–1524, July, 2017.

GROBNER, T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford. v. 21, n. 4, p. 1104–1108, Jan. 2006.

GUICHARD, N. et al. Antineoplastic drugs and their analysis: A state of the art review. **Analyst**, Cambridge. v. 142, n. 13, p. 2273–2321, May 2017.

GUO, Z. L. et al. The novel thiosemicarbazone, di-2- pyridylketone 4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazone (DpC), inhibits neuroblastoma growth in vitro and in vivo via multiple mechanisms. **Journal of Hematology and Oncology**. Berlin. v. 9, n. 98, p. 16, Sept. 2016.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, Santa Maria. p. 1287–1295, Nov. 2009.

HASSAN, F. M. et al. Promoter Methylation Status of Breast Cancer Susceptibility Gene 1 and 17 Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Gene in Sporadic Breast Cancer Patients. **International Journal of Breast Cancer**, New York. v. 2016, p. 1–12, Feb. 2016.

HERTIG, S.; LATORRACA, N. R.; DROR, R. O. Revealing Atomic-Level Mechanisms of Protein Allostery with Molecular Dynamics Simulations. **PLOS Computational Biology**, San Francisco. v. 12, n. 6, p. 1–16, June 2016.

HOLLAUER, E. **Química quântica**. LTC Editora. Aparecida. 2007.

IWATA, Y. et al. Conformational analysis and docking study of potent factor XIII a inhibitors having a cyclopropenone ring. **Journal of Molecular Graphics & Modelling**, New York, v. 18, n. 6, p. 591–599, Dec. 2000.

JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. John Wiley & Sons. West Sussex. 2nd edition. 2007.

KAUPP, M.; BÜHL, M.; MALKIN, V. G. Introduction: The Quantum Chemical Calculation of NMR and EPR Parameters. In: KAUPP, M.; BÜHL, M.; MALKIN, V. G. **Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications**. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.

KEMMISH, H.; FASNACHT, M.; YAN, L. Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools : Validation study. **PLoS ONE**. San Francisco, v. 12, n. 5, p. 1–26, May, 2017.

KIM, O. et al. Design and synthesis of imidazopyridine analogues as inhibitors of phosphoinositide 3-Kinase signaling and angiogenesis. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 54, n. 7, p. 2455–2466, Mar. 2011.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. Wiley-VCH. Weinheim. 2nd edition. 2001.

KOWALCZYK, M.; BANACH, M.; RYSZ, J. Ferumoxytol: A new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, Heidelberg, v. 24, n. 6, p. 717–722, Sept. 2011.

KUO, P. H. et al. Gadolinium-based MR Contrast. **Radiology**, Oak Brook, v. 242, n. 3, p. 647–649, Mar. 2007.

- LAUTERBUR. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, New York, v. 242, n. 5394, p. 190–191, Mar. 1973.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, Ridge, v. 37, n. 2, p. 165–169, Jan. 1988.
- LEE, N. et al. Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magneto-responsive Therapy. **Chemical Reviews**, Washington, v. 115, n. 19, p. 10637–10689, Aug. 2015.
- LEONE, V. O. et al. Adsorption of diclofenac on a magnetic adsorbent based on maghemite: Experimental and theoretical studies. **New Journal of Chemistry**, Washington, v. 42, n. 1, p. 437–449, Nov. 2018.
- LEPAGE, M.; GORE, J. C. Contrast mechanisms in magnetic resonance imaging. **Journal of Physics: Conference Series**, Philadelphia, v. 3, p. 78–86, Sept. 2004.
- LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. Springer: AG Switzerland. 3rd edition, 2016.
- LIMA, L. M. Química medicinal moderna: Desafios e contribuição Brasileira. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 1456–1468, Nov. 2007.
- LOPES, P. E. M.; GUVENCH, O.; JR, A. D. M. Current Status of Protein Force Fields for Molecular Dynamics Simulations. In: KUKOL, A. **Molecular Modeling of Proteins**. 2nd edition. New York: Humana Press, 2015. v. 1215, p. 47–71.
- LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **The Lancet**, London, v. 387, n. 27, p. 907–916, Feb. 2016.
- LUDWIG, H. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. **Wiener Klinische Wochenschrift**, Austria, v. 127, n. 23–24, p. 907–919, Sept. 2015.
- MACKE, W. Wave Mechanical Treatment of the Fermi Gas. **Physical Review**, Ridge, v. 100, n. 4, p. 992–993, Nov. 1955.
- MANCINI, D. T. **Fenilbenzotiazóis como sonda espectroscópica para biomoléculas: Cálculo de propriedades estruturais e eletrônicas**. 2014. Tese (Doutorado em Agroquímica)-Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2014.
- MANCINI, D. T. et al. ⁹⁹Tc NMR as a promising technique for structural investigation of biomolecules: Theoretical studies on the solvent and thermal effects of phenylbenzothiazole complex. **Magnetic Resonance in Chemistry**, Hoboken, v. 52, n. 4, p. 129–137, Jan. 2014.
- MARIC, I. et al. Characterization of radiolytically synthesized ferrihydrite and oxidized magnetite nanoparticles. *Materials Characterization*. Amsterdam, v. 159, n. 110038, p. 1–13, Jan. 2020.
- MARTINEZ-OUTSCHOORN, U. E. et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. **Nature Reviews Clinical Oncology**, New York, v. 14, n. 1, p. 11–31, Jan. 2016.
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance : principles of image formation and applications in functional imaging. **Revista Brasileira de Física Médica**, São Paulo. v. 3, n. 1, p. 117–129, Jul. 2009.
- MIHAI, M. M. et al. Recent advances in diagnosis and therapy of skin cancers through nanotechnological approaches. In: FICAI, A.; GRUMEZESCU, A. M. **Nanostructures for Cancer Therapy**. Philadelphia. Elsevier: 1st edition, p. 285–305, 2017.

MÖLLENHOFF, K.; OROS-PEUSQUENS, A. M.; SHAH, J. S. N. Introduction to the Basics of Magnetic Resonance Imaging. **Neuromethods**, New York, v. 71, p. 101–104, Jan. 2012.

MUNDIM, J. S. et al. Fibrose Sistêmica Nefrogênica : Uma Complicação Grave Do Uso. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 220–225, Jun. 2009.

NIU, C. et al. Synthesis and bioactivity of new chalcone derivatives as potential tyrosinase activator based on the click chemistry. **Chinese Journal of Chemistry**, Weinheim, v. 33, n. 4, p. 486–494, Mar. 2015.

OLIVEIRA, L. N. DE; SILVA, E. F. DA. Viabilidade De Novas Formulações Do Dosímetro Químico Fricke Gel. **Holos**, Natal, v. 8, p. 101, Dez. 2017.

PETRIEV, V. M. et al. Nuclear nanomedicine using Si nanoparticles as safe and effective carriers of 188 Re radionuclide for cancer therapy. **Scientific Reports**, New York, v. 9, n. 1, p. 1–10, Feb. 2019.

PIRES, M. S. et al. Iron Oxides Applied to Catalysis. In: LONGO, E.; LA PORTA, F. A. **Recent Advances in Complex Functional Materials: From Design to Application**. 1st edition. Switzerland: Springer, 2017, p. 409–425.

POLICAR, C.; LAMBERT, F.; CESARIO, M.; MORGENSTERN-BADARAU, I. An Inorganic Helix [Mn (IPG)(MeOH)] n [PF₆] n [\ddagger] : Structural and Magnetic Properties of a syn - anti Carboxylate-Bridged Manganese (II) Chain Involving a Tetradentate Ligand. **European Journal of Inorganic Chemistry**, Weinheim, v. 1999, n. 12, p. 2201–2207, Nov. 1999.

PRABHU, P.; PANDE, S.; SHASTRY, C. S. Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1,2,3-Triazole Derivatives As Anti-microbial Agents. **Journal of Advances in Chemistry**, Chhattisgarh, v. 11, n. 2, p. 3473–3484, Mar. 2011.

PRIETO-MARTÍNEZ, F. D.; ARCINIEGA, M.; MEDINA-FRANCO, J. L. Molecular docking : current advances and challenges. **Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas**, Zaragoza, v. 21, n. 1, p. 1–23, Jan. 2018.

RAMALHO, T. C.; PEREIRA, D. H.; THIEL, W. Thermal and solvent effects on NMR indirect spin - Spin coupling constants of a prototypical chagas disease drug. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 115, n. 46, p. 13504–13512, Oct. 2011.

REN, Y. et al. Recent Development of Benzotriazole-based Medicinal Drugs. **Medicinal Chemistry**, London, v. 4, n. 9, p. 640–662, Aug. 2014.

ROCHA, M. V. J. **Propriedades Estruturais E Térmicas Do Híbrido Orgânico/Inorgânico Pmma-Óxido De Ferro: Um Estudo Teórico E Experimental**. 2013. Tese (Doutorado em Agroquímica). Universidade Federal de Lavras-MG, 2013.

ROGOSNITZKY, M.; BRANCH, S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. **BioMetals**, New York, v. 29, n. 3, p. 365–376, Apr. 2016.

ROSA, I. A. et al. Structure-Based Virtual Screening and Synthesis of Mn²⁺ Complexes of Benzothiazole Derivatives for Designing New MRI Probes. **ChemistrySelect**, Weinheim, v. 4, n. 11, p. 3118–3122, Mar. 2019.

SAEED, M.; REN, W.; WU, A. Therapeutic applications of iron oxide based nanoparticles in cancer: Basic concepts and recent advances. **Biomaterials Science**, London, v. 6, n. 4, p. 708–725, Dec. 2018.

SAHNI, V. **Quantal Density Functional Theory**. Springer: Berlin. 2nd ed. 2016.

SANT'ANA, R. S. DE et al. Associated factors with mammographic changes in women undergoing breast cancer screening. **Einstein**, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 324–329, May, 2016.

SANT'ANNA, C. M. R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 1, n. 1, Fev. 2009.

SCHIEDA, N. et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v. 69, n. 2, p. 136–150, May, 2018.

SCHMAUSS, D.; HARDER, H.-G. M. AND Y. Breast reconstruction after mastectomy. **Frontiers in Surgery**, Lausanne, v. 230, n. 71, p. 228–232, Jan. 2018.

SHOLL, D. S.; STECKEL, J. A. **DENSITY FUNCTIONAL THEORY: A Practical Introduction**. Shon Wiley & Sons: Hoboken. 1st edition. 2009.

SIDDIQUI, I. A. et al. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1348, n. 1, p. 20–31, June 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 69, n. 1, p. 7–34, Feb. 2019.

SILVA, B. V. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.

SOUZA, R. L. **Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante Metformina**. 2015. Monografia (Ciências Farmacêuticas)-Centro Universitário Luterano de Palmas. 2015.

SPRAWLS, P. **Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques**. Medical Physics Publishing Corporation: Madison. 1st edition. 2000.

TARANGELO, A.; DIXON, S. J. Nanomedicine: An iron age for cancer therapy. **Nature Nanotechnology**, New York, v. 11, n. 11, p. 921–922, Sept. 2016.

TE VELDE, G. et al. Chemistry with ADF. **Journal of Computational Chemistry**, Hoboken, v. 22, n. 9, p. 931–967, Dec. 2001.

THOMAS, R. C.; CHIDESTER, C. G. Albocycline: structure determination by X-ray crystallography, **The Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 35, n. 12, p. 1658-1664, Dec. 1982.

TRAN, K. T. et al. Serum Biomarkers of Iron Status and Risk of Primary Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrition and Cancer**, Abingdon. v. 71, n. 8, p. , May 2019.

TZANOPOULOU, S. et al. Evaluation of Re and 99m Tc Complexes of 2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 53, n. 12, p. 4633–4641, Feb. 2010.

UREMIS, N. et al. Synthesis of 2-Substituted Benzothiazole Derivatives and Their In Vitro Anticancer Effects and Antioxidant Activities Against Pancreatic Cancer Cells. **Anticancer Research**, Attiki, v. 37, n. 11, p. 6381–6389, May 2017.

VIEIRA, D. M. Fibrose Sistêmica Nefrogênica: efeitos do agente de contraste à base de Gadolínio.

Curie & Röntgen. São Paulo. v. 3, n. 2, p. 26-34, Fev. 2019.

WATERHOUSE, A. et al. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. **Nucleic Acid Research.** Oxford. v. 46, n. W1, p. 296–303, July 2018.

WU, B. et al. An overview of CEST MRI for non-MR physicists. **EJNMMI Physics.** New York, v. 3, n. 19, Aug. 2016.

YANG, H. et al. Targeted dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging of tumors using multifunctional gadolinium-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Biomaterials,** Philadelphia. v. 32, n. 20, p. 4584–4593, July 2011.

YANG, Q. et al. Development of Computational Methodologies for Metal–Organic Frameworks and Their Application in Gas Separations. **Chemical Reviews,** Washington, v. 113, n. 10, p. 8261–8323, Jan. 2013.

ZANGANEH, S. et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. **Nature Nanotechnology,** New York, v. 11, n. 11, p. 986–994, Nov. 2016.

ZEHRA, B. et al. Apoptotic and antimetastatic activities of betulin isolated from *Quercus incana* against non-small cell lung cancer cells. **Cancer Management and Research,** London, v. 11, n. 11, p. 1667–1683, Feb. 2019.

ZHAO, S. et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of benzothiazole derivatives as antifungal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry,** Philadelphia, v. 123, p. 514–522, July 2016.

ZHU, X. F. et al. Knockdown of heme oxygenase-1 promotes apoptosis and autophagy and enhances the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer cells. **Oncology Letters,** London, v. 10, n. 5, p. 2974–2980, May 2015.

ZHANG, L. Y.; ZHANG, Y. F. In situ fast polymerization of graphene nanosheets-filled poly(methyl methacrylate) nanocomposites. **Journal of Applied Polymer Science,** New York, v. 133, n 19, p. 43423, Jan. 2016.

ZHANG, H. et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo. **Cancer Research,** Baltimore, v. 70, n. 10, p. 3996-4004, May 2010.

ZHU, X. F., LI, W., MA, J. Y., SHAO, N., ZHANG, Y. J., LIU, R. M., WANG, S. M. Knockdown of heme oxygenase-1 promotes apoptosis and autophagy and enhances the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer cells. **Oncology letters,** Athens, v. 10, n. 5, p. 2974-2980, Nov. 2015

WADA, S. I et al. Active control of chemical bond scission by site-specific core excitation. **Surface Science,** Wisconsin, v. 528, p. 242–248, Mar. 2003.

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

Artigo redigido conforme normas do periódico *Journal of Nanomaterials* (versão preliminar)

ARTIGO 1 - HYBRID MATERIALS BASED ON MAGNETIC IRON OXIDES WITH BENZOTHAZOLE DERIVATIVES FOR DESIGNING NEW SPECTROSCOPY PROBES

Silviana Corrêa Ferreira¹; Isael Aparecido Rosa¹; Leticia Cristina de Assis¹; Máira dos S. Pires¹; Livia C. T. Lacerda¹; Francisco G. E. Nogueira²; Elaine F. F. da Cunha¹ and Teodorico C. Ramalho^{1,3*}

¹*Department of Chemistry, Federal University of Lavras, N° 37, 37.200-000 Lavras, MG, Brazil*

²*Institute of Chemistry of São Carlos, University of São Paulo, Avenue Trabalhador São Carlense, 400, 13560970 São Carlos, SP, Brazil*

³*Center for Basic and Applied Research, Faculty of Informatics and Management, University of Hradec Kralove, 50000 Hradec Kralove, Czech Republic*

ABSTRACT

Cancer represents a second cause of death for the world's population. Alongside this context, breast cancer is one of the major health problems in the world, where more than 1 million new cases are diagnosed each year in women aged 40-59. Benzothiazoles are highly selective and antitumor therapeutic in vitro and in vivo, highlighting the compound 2-(4'-aminophenyl) benzothiazole (ABT), which exhibits nanomolar concentration activity in vitro against some breast cancer cells in humans. This article describes the design of new contrast agents based on ABT and iron in order to obtain compounds, as well as an efficient mechanism to increase the relaxation rate facilitating the diagnosis. The ABT/ δ -FeOOH nanocomposites were prepared by grafting (*N*-(4'-aminophenyl) benzothiazole-2-bromoacetamide) on the surface of the iron oxyhydroxide particles. The FTIR spectra confirmed the material formations of the δ -FeOOH particles and the ABT/ δ -FeOOH nanocomposites. The SEM analysis conferred the size agglomerate of particles regarding the morphology of samples. The theoretical study enabled a better understanding of the interaction of the composites with the iron oxyhydroxide. The DFT based calculations reinforce the radical trapping mechanism of stabilization of nanocomposites; that is, Fe³⁺ species might be able to accept electrons coming from the organic phase.

1 INTRODUCTION

Among the leading causes of death in the world population is the increase in the number of cancer cases which has been considerably high. It is estimated that figures from 2018 suggest 18.1 million new cases worldwide, an increase of 1.7 million cases is estimated being one of the most serious and ancient problems to be faced by the year 2019,. The World Health Organization (WHO)

notes that the highest incidence of cancer among women is breast cancer, with approximately 2.1 million diagnoses in 2018 as the fifth leading cause of death (627,000 deaths) (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

According to estimates by the WHO, the most common cancer of highest incidence among women in recent years is breast cancer in both developed and developing countries. More than one million new cases occur every year around the world, with 60% of all new cases occurring in Africa, Asia and Central and South America due to increased life expectancy (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

Breast cancer is a disease that has several known risk factors and is aggravated by changes in lifestyle. We can cite among them age, genetics, family history, endocrine and reproductive factors, as well as poor eating habits such as drinking alcoholic beverages and diets rich in fat. Factors, such as obesity and sedentary lifestyle have drastically influenced the rise in breast cancer worldwide (ECKER et al., 2019).

The antineoplastics used in the treatment of cancer interfere in the mechanisms of cell survival, proliferation and migration. The drugs most used for the treatment of neoplasias, including breast cancer, are Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Methotrexate among others (ZHU et al., 2015).

In the diagnosis of breast cancer, in addition to mammography, other tests are requested, such as ultrasound and resonance magnetic imaging if the doctor feels it is necessary. These tests are not a substitute for mammography, but they are an intensive aid in finding the disease (FREEMAN; GOPMAN; SALZBERG, 2018).

Imaging tests are very important because they help doctors make an accurate diagnosis of the disease and show whether the cancer has spread or regressed. In addition, they provide complementary information that helps in planning the therapies required regarding patient conditions, which allow images to play an important role in cancer detection. Cancer biomarkers are one of the fastest advancing fields in clinical diagnostics. They can be used to track individuals in the general population with no symptoms, assist in early and specific diagnosis in suspected cases, predict diagnosis and response to therapy, and monitor patients after primary therapy (BHARDWAJ, 2005).

The compounds called radiopharmaceuticals are medicines containing radionuclides, often used for the diagnosis or treatment of cancer in nuclear medicine and in several other diseases. A variety of radiopharmaceuticals may be employed, including complexes containing metals like magnesium (ROSA et al., 2019), gadolinium (GONÇALVES et al., 2017) and others. One of the most used is based on metal complexes of Technetium (Tc) and its ^{99m}Tc metastable nuclear isomer (MANCINI et al., 2014).

In recent decades, the use of radiopharmaceuticals in cancer therapy has become increasingly important as it is shown to be an attractive and powerful alternative to conventional chemotherapy. This modality of nuclear medicine consists of a systemic or intratumoral injection of radionuclides. Its ionizing radiation (α , β , γ) is used to damage the DNAs of proliferative cancer cells, this causes selective killing and maintains normal cells weakly affected. Radionuclide therapy is especially effective when high tumor contrast can be obtained, which allows to minimize the side effects related to the irradiation of health problems (PETRIEV et al., 2019).

The derivate compounds of phenylbenzothiazole (PBT) show antitumor properties and are highly selective. The original lead compound in this series, ABT, exhibits nanomolar in vitro activity against certain human-breast cancer cell lines. Its chemical activity is connected to the binding mode of this molecule to the protein Phosphoinositide 3-kinase (PI3K). This enzyme is involved in multiple cellular activities such as: cell proliferation, metabolism, survival and membrane trafficking (REN et al., 2014).

The protein kinases are a viable target for the development of anticancer drugs as they are involved in many pathophysiological problems, especially cancers, where their high expression can lead to different types of malignant neoplasms. Studies published in recent years have shown that benzothiazoles derivatives are potent inhibitors of enzyme kinases. The literature also shows that some of these derivatives, such as phenylbenzothiazoles, are highly selective and have in vitro and in vivo atitumoral activity. In the present study, ABT-2- (4'-aminophenyl) benzothiazole exhibits nanomolar activity in vitro against some breast cancer cells. Its activity is related to its specificity with the enzyme kinase (GABR et al., 2014).

According to Tzanopoulou *et al.* (2010) the 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole (ABT) compound can be used to carry the radionuclide of choice to the diseased tissue, facilitating the diagnostic or therapeutic applications to breast cancer.

Previous results from Mancini's work show the interaction mode of the ABT complex in the active site as well as the importance of the metal in the formation of hydrogen bonds with the amino acid residues Lys800, Thr827. The adjusting properties of this molecule for the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) protein. This enzyme is involved in many cellular activities such as cell proliferation, metabolism, survival and membrane trafficking (MANCINI et al., 2014; ROSA et al., 2019).

By analyzing the pharmacological and physicochemical properties of these compounds, it is concluded that this class of compounds can be functionalized so that it can act on tumor cells, deliver drugs at specific sites or provide imaging information as a fluorescent marker which acts as a biosensor (MANCINI, 2014).

The most commonly used imaging tests are Tomography and Magnetic Resonance Imaging (MRI). These techniques use radiopharmaceuticals containing radionuclides emitting gamma and

beta radiation, making it possible to obtain tumor images. In this way, the search for new compounds with these properties is increasingly encouraged. In this context, the compounds derived from phenylbenzothiazole have nanomolar antitumor properties *in vitro* against human breast cancer cells, and present high selectivity and can be used to transport radionuclides to diseased tissues, facilitating diagnostic or therapeutic applications to cancer (TZANOPOULOU *et al.*, 2010).

Magnetic Resonance is a modern and accurate non-invasive medical tool that produces detailed three-dimensional anatomical images without the use of harmful radiation. This technique uses radiofrequency (RF) radiation in the presence of a meticulously controlled magnetic field in order to produce high-quality cross-sectional images on any plane. MRI is such a powerful and accurate technique that the device can provide images of internal parts of the body so that the professional can be highly aware when it comes to evaluating the patient's examination. It is often used for disease detection, diagnosis and monitoring of treatment (NIH, 2018).

When the radiation is applied the atomic nuclei of the body, align with the magnetic field, and then an RF signal is obtained. The energy released from the patient's body is detected and used to construct the computer images. Contrast agents are used to increase the contrast of the image, which allows better observation of the tissues in order to better explore the physical and structural properties (WU *et al.*, 2016).

The MRI technique is based on a sophisticated technology that excites and detects the change in the direction of the rotation axis of the protons found in the water molecules that form the tissues. Specifically in the magnetic properties of the ^1H nuclei, because the high concentration of water in biological systems makes hydrogen atoms more abundant in the human body (MANCINI *et al.*, 2014).

Compounds containing paramagnetic metals are used in medicine for imaging or therapy for cancer and other diseases. However, some studies indicate that other systems containing Fe (III) and Mn (II) are promising (YANG *et al.*, 2011).

Although Gd is one of the most widely used and FDA-approved compounds, it may be toxic in some specific places, especially when used as a contrast agent for patients with kidney, heart and ischemic problems. Due to their properties the Gd nanoparticles and iron oxide (IONPs), have a guaranteed privileged place in biomedicine. For the diagnosis of cancer, IONPs have been widely used as contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI) and photothermal therapy, because of their low side effects, metastasis inhibition and also preventing resistance to drugs used in treatment (AKRAM *et al.*, 2018)(KUO *et al.*, 2007).

Some published studies have shown positive results on the bioactivity of various drugs and antimicrobial formulations of iron, gold, silver, zinc, manganese and others as nanoparticles (MIHAI *et al.*, 2017).

The processes for developing and acquiring a new drug are diverse, considering that it is a long and difficult procedure, expensive and risky. Therefore, initial planning is a crucial step in saving time and resources. For the successful development of a new drug, it takes about 10 years, in addition the total cost exceeds US \$ 1 billion. One possible reason for this is the lack of theoretical information about the systems studied (LIMA, 2007).

In this context, methodologies that use computational tools are aimed at facilitating and optimizing the process of developing new compounds, reducing costs and avoiding wasted labor and resources. This technique has been growing steadily in recent years (ROSA et al., 2019).

Computational chemistry is focused on finding chemical problems. There is a high relationship between theoretical chemistry and computational chemistry. Investigating new theoretical systems allows the new systems to be evaluated, and the results of all steps are different and suggested. It may be useful for groups of thousands of particles. The main problems of computational chemistry are the selection of a suitable parameter for the evaluation of a problem and an ability to evaluate the quality of the results obtained. The objective is the density and the treatment of the fundamental equation and processing of the quantum of atoms and molecules. (HERTIG; LATORRACA; DROR, 2016).

Molecular modeling is of fundamental importance for analyzing drug interactions with their targets. The regulation of biological processes occurs mainly through the combination of factors: structural, including geometric structure and electronic structure, energetic, dynamic and kinetic. Regarding the structural part, the three-dimensional aspects, which were not previously considered, now bear evidence of the substance's behavior in the biological environment. They brought, mainly, broadened view on the bioactive conformation of the ligand at the time of interaction with the target protein (SOUZA, 2015).

With the development of nanotechnology several applications in the field of medicine have been privileged. This has led to significant advances in terms of diagnosis, biological detection, therapy and drug delivery (ARIAS et al., 2018).

The use of iron oxide nanoparticles is an alternative for biomedical applications, to avoid especially high toxicity rates, due to the higher compatibility of iron with the human body. Allied to this is its higher efficiency, which allows a smaller dose to be applied to the patient. Among iron oxide oxides, δ -FeOOH has attracted special attention because of its stability in the biochemical environment. This oxide is a polymorph of several common iron oxyhydroxides with a structure that is based on a hexagonal oxygen network similar to that of hematite (α -Fe₂O₃) with iron occupying half of the available octahedral interstices. Due to its superparamagnetic properties, δ -FeOOH is a potentially interesting material to be used in modern medicine. Despite its great

importance, surprisingly little detailed computational and experimental work on this subject has appeared (CORRÊA et al., 2016).

Thus, the current work aims to develop ABT/ δ -FeOOH, characterizing its structure, morphology, and other properties by using several experimental techniques as well as to perform theoretical investigations involving structural and electronic parameters.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Synthesis of nanoparticles

The δ -FeOOH particles synthesis was executed using a coprecipitation method according to the modified procedure described by Corrêa and collaborators through precipitation of Fe^{2+} aqueous solution using $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ with NaOH (green solution) followed by fast oxidation of Fe^{2+} to Fe^{3+} with H_2O_2 (50%). This generated a brown solution after washing and drying enabling the direct attainment of the δ -FeOOH.

As shown in Figure 1 the derivate of benzothiazole, the (*N*-(4'-aminophenyl) benzothiazole-2-bromoacetamide) was obtained in two steps using 2-aminothiophenol as a starting material by oxidative condensation with 4-aminobenzoic acid to obtain 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole (ABT). Compound **5** was synthesized after acetylation with bromoacetyl chloride (POLICAR et al., 1999).

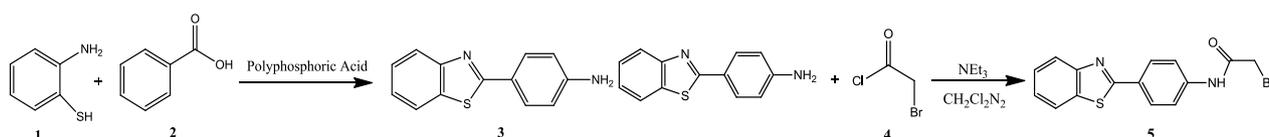


Figure 1: ABT (**5**) synthesis scheme.

2.2 Characterizations of materials

The crystalline phases of the catalysts were determined using a Shimadzu XRD-6000 system employing $\text{CuK}\alpha$ radiation ($\lambda = 0,154 \text{ nm}$, 40 kV and 30 mA). The diffraction pattern was recorded from 10 to $80^\circ \theta$ (Bragg angle) at a scan rate of 0.6 sec. Particle size was calculated using the Scherrer equation.

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos \theta}$$

where D_{hkl} is the particle size, K (0.89) is the Scherrer constant, β (radians) is the full-width at half maximum (FWHM), and θ (radians) is the Bragg angle.

The surface groups present in the materials were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy and spectra were obtained from a PerkinElmer Spectrum 2000 Spectrometer, with spectral range from 400 to 4000 cm^{-1} .

Morphologies were investigated using a LEO 440 with an Oxford detector by an electron beam operated at 25 kV. The elemental composition of the materials was determined using energy-dispersive X-ray (EDX) spectroscopy.

2.3 Computational Details

The DFT (Density Functional Theory) method was used for all calculations with the software ADF-BAND 2009.01 (TE VELDE et al., 2001). The ferroxhyte surface and the ABT molecule were studied for a better understanding of how they interact. According to Yang and collaborators, the accuracy of the DFT derived results depends on the choice of functional and basis sets. The exchange–correlation functional in the generalized gradient approximation (GGA) is expressed using both the local electron density and the gradient of the electron density. Thus, it is held that the GGA functionals can provide more accurate results (YANG et al., 2013). The calculations for the optimization of the structures were performed using the PBE/GGA functional. This functional has been used with the TZP basis set, which is a large uncontracted set of Slater-type orbitals containing diffuse functions, which is of triple-z quality and has been improved with one polarization functional set: 3d on carbon, 4f on iron, and 2p on hydrogen (LEONE et al., 2018). The δ -FeOOH structure was built using the parameters based on previous studies, with space group P-3m1. It has only Fe³⁺ atoms at the octahedral sites “0, 0, and 0” and “0, 0, and 1/2.” The positions of O and H atoms are defined by their coordinates “1/3, 2/3, and 0.2468” and “1/3, 2/3, and 0.51,” the lattices parameters $a = 2.946 \text{ \AA}$ and $c = 4.552 \text{ \AA}$ (CORRÊA et al., 2016).

3 EXPERIMENTAL RESULTS

Because of their small particle size, Fe oxides are examined by Scanning Electron Microscopy (SEM), this technology has a large depth of field and a wide magnification range. The SEM images of the δ -FeOOH pure and functionalized are shown below in Figure 2 **a**, **b**, **c** and **d**. The δ -FeOOH pure, which precipitates as platy crystals, are represented in parts **a** and **b**. Both samples are made up of an agglomeration of homogeneous particles. Parts **c** and **d** of Fig. 2 show

the iron oxide sample after functionalization with ABT, the crystals showed a change in the most characteristic form of samples containing goethite.

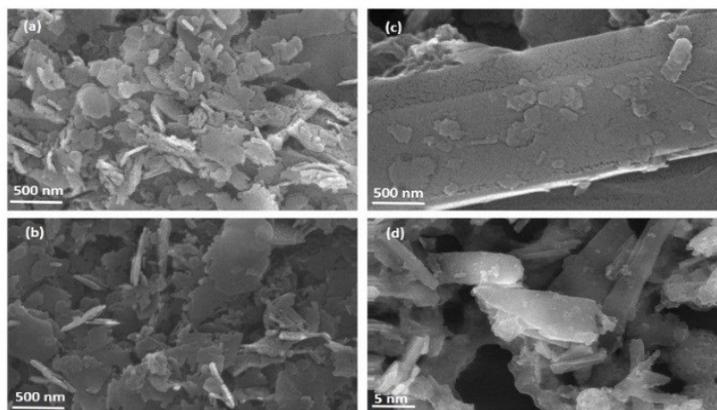


Figure 2: SEM images of δ -FeOOH (a) and (b), ABT/ δ -FeOOH (c) and (d).

To analyze the distribution of the elements S, Fe and O in the functionalized material, EDX mapping was carried out in an area of 9,5 mm with a magnification of 2000x (Figure 3). The images show that Fe, S and O atoms are well dispersed throughout the sample, suggesting that the synthesis method proposed in this work allows a good dispersion of molecules in the iron oxide matrix (Fig. 3).

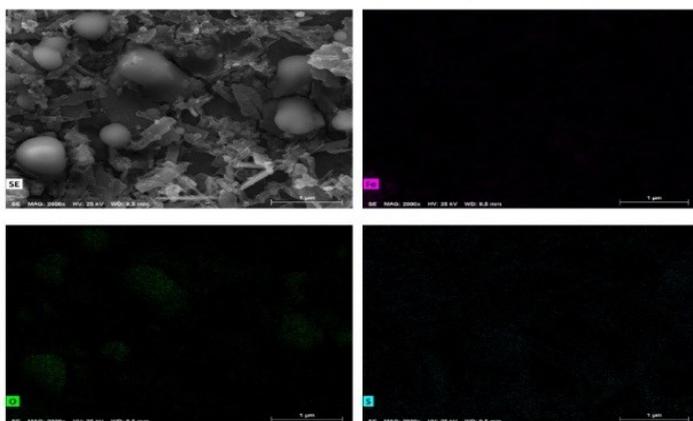


Figure 3: EDX images.

To better understand the effects of the presence of 5 molecules on the structure of the synthesized iron oxides phases, powder XRD analysis was performed. Qualitative analysis of the XRD patterns of the oxide pure and functionalized indicates that feroxyhyte (JCPDS 13-87) are the crystalline phases in both samples. The diffractograms of δ -FeOOH and ABT/ δ -FeOOH are represented in Figure 4.

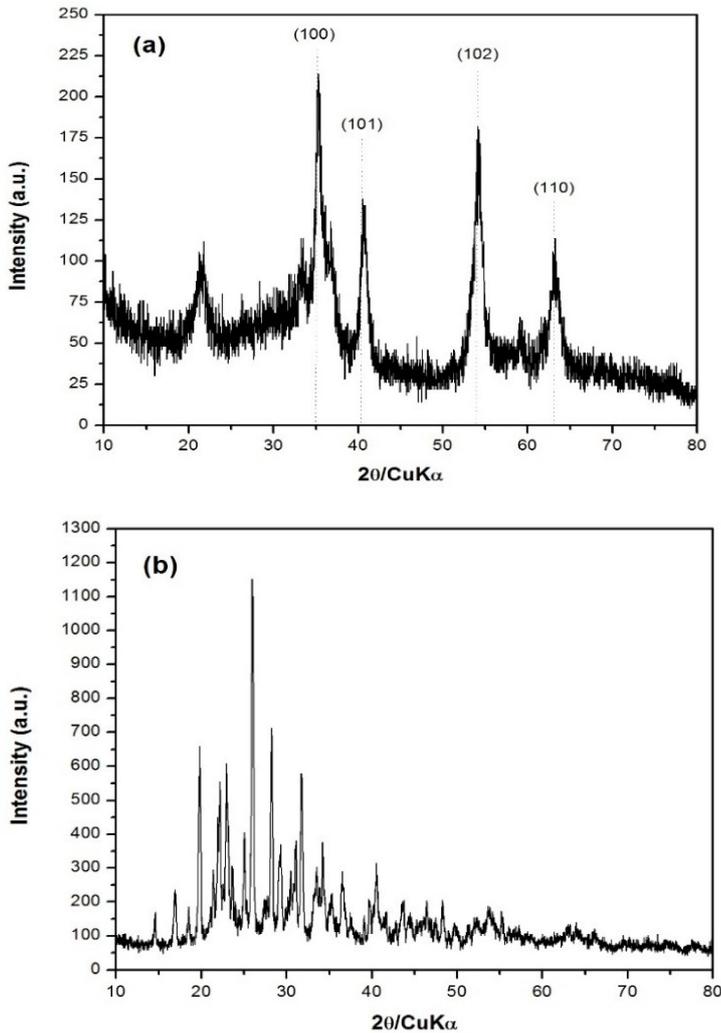


Figure 4: Powder X-ray diffraction pattern of δ -FeOOH (a) and ABT/ δ -FeOOH (b) sample.

The XRD diffraction patterns for the materials are shown in Fig. 4. The patterns showed that all samples presented reflections corresponding to planes (100) (101) (102) (110) to the δ -FeOOH phase (part a) (CORNELL; SCHWERTMANN, 2004). The average crystalline sizes were estimated from the peak width at half height of the strongest reflection (100) plane, after correction for instrumental broadening effects, using the Scherrer Equation (THOMAS; CHIDESTER, 2012). The average crystalline size of δ -FeOOH was 3 nm (Fig.4). After functionalization (part b), the diffractogram showed a peaks in the region of 2θ between 20° and 30° , resulting from the characteristic peak patterns of an amorphous phases. This is due to the amorphous molecules diffraction peaks formed around the δ -FeOOH particles.

The surface groups present in the materials were characterized by Fourier transform infrared Spectroscopy, the result are represented in Figure 5. The FTIR spectra show the substantial differences in the structures of the δ -FeOOH compared to functionalized δ -FeOOH. The spectra showed a very strong and broad band at approximately 3260 cm^{-1} , that can be associated with the stretching modes of water molecules, present on its surface. The two bands at 1096 cm^{-1} and 908

cm^{-1} correspond to Fe-O-H bending vibrations. Bands in the region between 580 cm^{-1} and 480 cm^{-1} representing Fe-O stretch are still present. The two substituted benzene rings in the para and ortho position show signals in the region of 850 to 700 cm^{-1} . In this same region the peaks corresponding to the Fe and O bonds are present. The band near 3300 cm^{-1} represents the secondary amide group present in the compound, also the band present at 1680 cm^{-1} corresponds to the medium peak of the carbonyl stretching ($\text{C}=\text{O}$). The ternary amine present in the compound points to a strong peak at about 2400 cm^{-1} (2390 cm^{-1}). A peak near 3300 cm^{-1} also showed the presence of free OH groups.

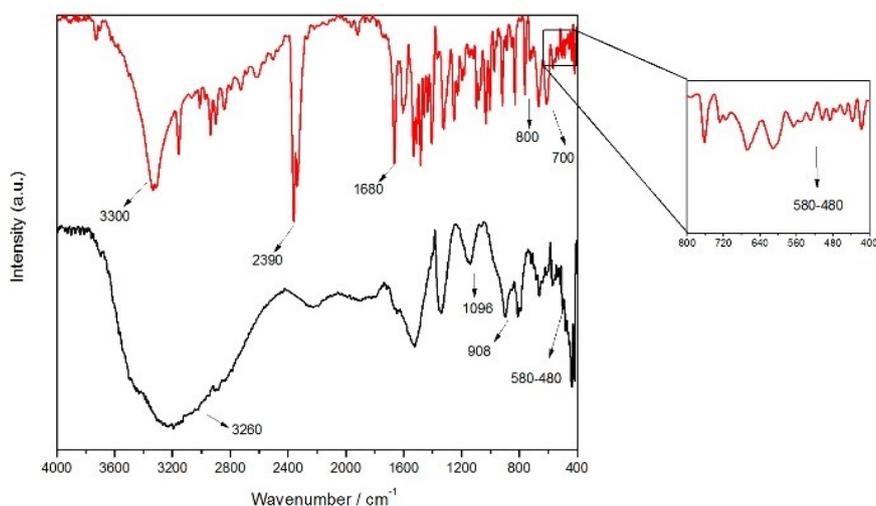


Figure 5: The FT-IR spectra of $\delta\text{-FeOOH/ABT}$ (Red Line) and $\delta\text{-FeOOH}$ (Black Line).

All ABT FT-IR peaks were observed in the ABT/ $\delta\text{-FeOOH}$ spectrum, including the peak $\nu = 1264$ ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} , which indicated that the ABT molecules were not fully connected to the nanoparticles of $\delta\text{-FeOOH}$ through the benzothiazole group, as suggested in the study by Benvidi (BENVIDI et al., 2016).

Theoretical studies. As previously mentioned, the XRD patterns shown in Fig. 1 are characteristic of ferrosyhyte. These values are in agreement with those reported by Cornell and U. Schwertmann, who reported the following diffraction (hkl) planes (100), (101), (102) and (110), the first one being of greater intensity (CORNELL; SCHWERTMANN, 2004). In line with that, theoretical calculations with the DFT method were used to study the ferrosyhyte surface before the functionalization of the ABT molecules. The results showed that the diffraction plane (100) presented lower energy, indicating higher stability.

The DFT calculations were carried out to examine the binding mode of the ABT molecule by approaching this molecule to the surface of ferrosyhyte in two ways, i.e., the ABT molecule parallel (Par1 and Par2) or perpendicular (Per3 and Per4) to the ferrosyhyte surface (Figure 6).

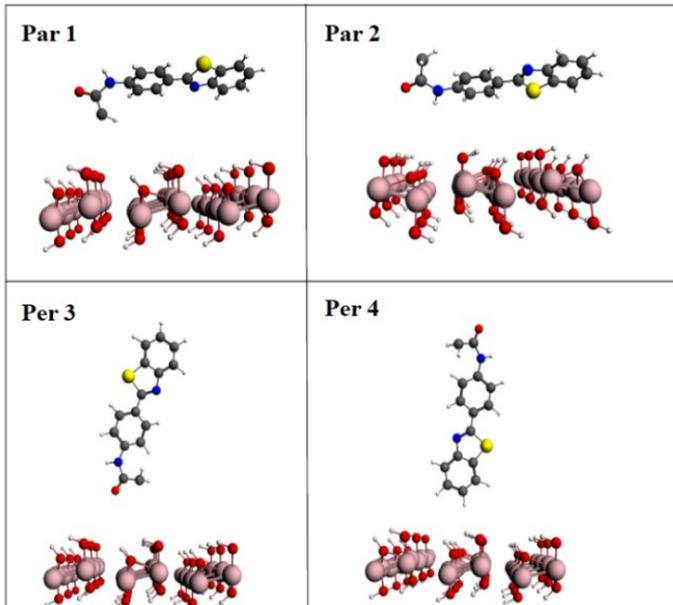


Figure 6: Schematic view of ABT interacting with the ferroxhyte surface in four arrangements: Par1: the functional group interacts in parallel with the surface; Par2: the functional group interacts in parallel with the surface; Per3: the ABT functional group interacts perpendicularly with the surface; Per4: the ABT functional group interacts perpendicularly with the surface.

The Figure 7 presents the plots of the energy values calculated for the different ABT/ δ -FeOOH configurations.

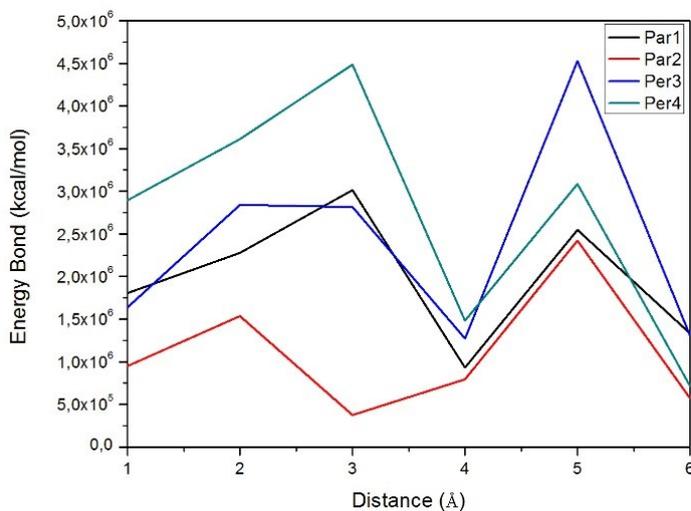


Figure 7: Evolution of energy values at different distances of the ABT molecule and the ferroxhyte surface.

In comparison to the perpendicular configurations, the energy values for both parallel configurations, Par3 and Par4, presented higher energy values. Two factors can be used to explain the change in the energy. One is the effective contact area between the ABT molecule and the ferroxhyte surface, and the other is the atomic correlation between the ABT structural group and

the ferroxhyte surface. In a previous study, Corrêa et al. pointed out that the charge density is higher when close to O atoms. This feature can lead to a significant electron transfer from Fe to O atoms in iron oxides. These results are consistent with the main features of the calculated density states map displayed in Figure 8, which was found in the present study for the plane (100) (CORRÊA et al., 2016). The red areas around the iron atoms indicate the locations of the volumes with low electron density. In short, the electrostatic calculations carried out indicate the Fe as preferential sites for bonding with the ABT molecule.

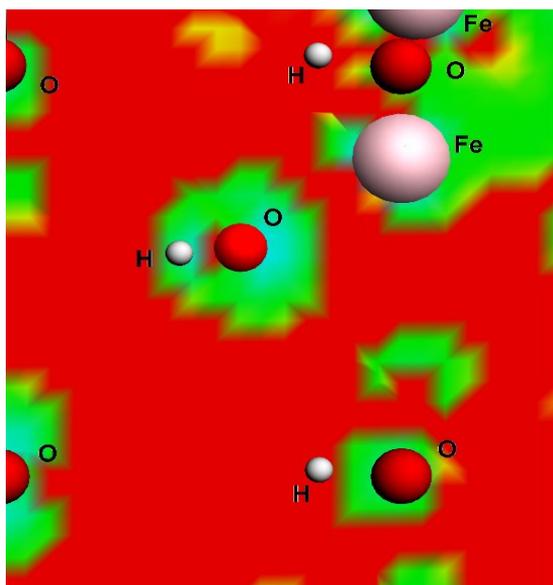


Figure 8: Electrostatic surface contours of δ -FeOOH plane 100. Red and green indicate volumes of low electron density and high electron density, respectively.

The three-dimensional structure of the ABT/ δ -FeOOH ligand was optimized and then the atomic charges were calculated by the DFT method, B3LYP, 6-31G (d,p) (FRISCH et al., 2010). The crystalline structural coordinates of the PI3K protein were obtained from Protein Data Bank (PDB code: 3QJZ) which was complexed with N-{6-[2-(methylsulfanyl) pyrimidin-4-yl]-1,3-benzothiazole-2-yl} acetamide. Molecular modeling was also performed on the missing residues using the Swiss Model program (WATERHOUSE et al., 2018) then added the hydrogens by the Discovery Studio program and protonated on the H ++ server (KEMMISH; FASNACHT; YAN, 2017). After this preparation, the Molegro (FILGUEIRA; JR, 2019) program was anchored to investigate the intermolecular interactions between the inhibitors and the protein.

The molecular coupling uses the receptor structure as a model for the development of new ligands, estimating the binding affinity between the ligand and the receptor. Molecular docking simulations were performed using the optimized algorithm MOLDOCK, implemented in VMD, capable of accurately identifying the probable conformations and orientations of the ligand (poses) at the protein interaction site, as shown in Figure 9, the redocking. obtained a value of 0.84 Å.

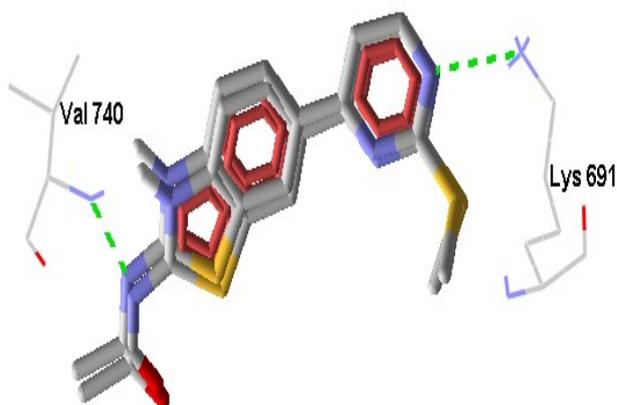


Figure 9: Interactions and overlap of the active ligand at the PI3K active site.

To assess the quality of the coupling position, the MolDock score [GRID] was used as a scoring function based on a piecewise linear potential (PLP), a simplified potential whose parameters are suitable for protein and data linker structures. Connecting punctuation functions.

Binding sites were restricted within 12 Å radius spheres for fit study. In addition, multiple executions were performed for each compound, generating 100 poses each, necessary to avoid random results due to the stochastic nature of the nesting algorithm.

Initially, from the anchorage calculation, it was possible to verify how the Complex ABT/ δ -FeOOH (Fig.10) was positioned, taking into consideration the overlap and orientation of the rings, within the active site, in relation to the crystallized ligand (Fig. 9).

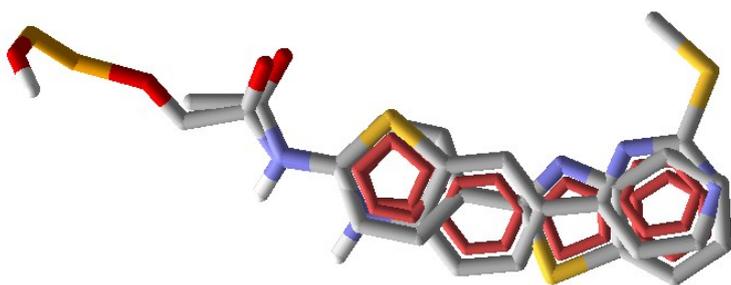


Figure 10: Complex ABT/ δ -FeOOH docked in the PI3K active site.

Another important aspect investigated was the hydrogen bonds that the ABT/ δ -FeOOH complex makes at the active site. As we can see in Fig. 11 the ABT/ δ -FeOOH complex forms hydrogen bonds with amino acids Glu814, Ala743 and Val740. These results corroborate the crystallized ligand (N-{6-[2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acetamide)

which also performed hydrogen interactions with the Val740 residue (Fig. 9) and has an intermolecular interaction energy of $-64,685 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Therefore, from our coupling studies, we can suggest that the ABT/ δ -FeOOH complex interacts as well as the active ligand in the PI3K active site with an intermolecular interaction energy value of $-1924.67 \text{ kcal.mol}^{-1}$. This theoretical result of the intermolecular interaction energy indicates a greater stability of the ABT/ δ -FeOOH complex at the enzyme active site as compared to the active ligand (Fig. 10).

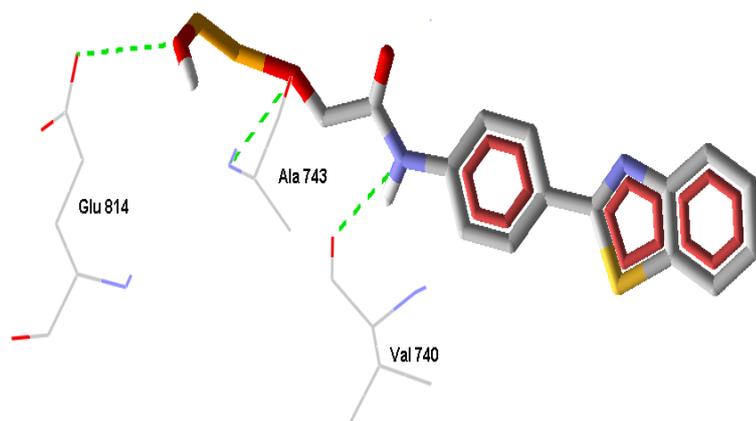


Figure 11: Interactions of the ABT/ δ -FeOOH complex at the PI3K active site.

4 CONCLUSIONS

The nanocomposites δ -FeOOH/ABT were successfully prepared. The results of SEM confirmed the dispersion of molecules ABT particles in the iron oxide surface. The FT-IR results indicated the presence or absence of bands and peaks confirming the synthesis of the material, and further suggested that the ABT molecule binds via the δ -FeOOH nanoparticle oxygens. This was confirmed by the surface charge density map, which clearly showed the presence of regions likely to perform this type of interaction.

In general, the computational studies, coupled with experimental characterizations, allowed a better understanding of the structure, and electronic properties of ABT/ δ -FeOOH.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Brazilian agencies FAPEMIG, CAPES, and CNPq for funding this work. They are also especially grateful to CNPq and CAPES for the fellowships and scholarships provided. Teodorico C. Ramalho also thankful for an invited position at the Center for Basic and Applied Research at the Czech Republic.

This work was carried out with support from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

REFERENCES

- ABDELGAWAD, M. A. et al. Synthesis, anti-breast cancer activity, and molecular modeling of some benzothiazole and benzoxazole derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 346, n. 7, p. 534–541, 2013.
- AKRAM, M. W. et al. Magnesium Oxide in Nanodimension: Model for MRI and Multimodal Therapy. **Journal of Nanomaterials**, v. 2018, n. June, p. 1–12, 2018.
- ALSHOWIMAN, S. S. et al. MRI Contrast Agents : Developments , Challenges , and Future Trends. v. 8, n. 4, p. 15–26, 2018.
- ARIAS, L. S. et al. Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity. **Antibiotics**, v. 7, n. 2, p. 46, 2018.
- ASSIS, L. C. et al. Interactions of cantharidin-like inhibitors with human protein phosphatase-5 in a Mg²⁺ system : molecular dynamics and quantum calculations. **Journal of Molecular Modeling**, v. 24, n. 303, p. 12, 2018.
- BAČIĆ, G.; PAVIĆEVIĆ, A.; PEYROT, F. In vivo evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques. **Redox Biology**, v. 8, p. 226–242, 2016.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
- BENVIDI, A. et al. Electrocatalytic oxidation of hydrazine on magnetic bar carbon paste electrode modified with benzothiazole and iron oxide nanoparticles: Simultaneous determination of hydrazine and phenol. **Cuihua Xuebao/Chinese Journal of Catalysis**, v. 37, n. 4, p. 549–560, 2016.
- BHARDWAJ, J. R. Recent advances in diagnosis of cancer. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 61, n. 2, p. 112–114, 2005.
- BLOCH, F. Nuclear Induction. **Physical Review**, v. 70, n. 7–8, p. 460–473, 1946.
- BLOEMBERGEN, N.; PURCELL, E. M.; POUND, R. V. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. **Physical Review**, v. 73, n. 7, p. 679–712, 1948.
- CHAVHAN, G. B. et al. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. **RadioGraphics**, v. 29, n. 5, p. 1433–1449, 2009.
- CORCÉ, V. et al. Recent advances in cancer treatment by iron chelators. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 2, p. 251–256, 2016.
- CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **Introduction to the Iron Oxides**. [s.l: s.n.].
- CORRÊA, S. et al. Synthesis , structural characterization and thermal properties of the Poly (methylmethacrylate)/ δ -FeOOH hybrid material : an experimental and theoretical study. **Journal of Nanomaterials**, v. 2016, 2016.
- CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. [s.l: s.n.].

CRIELAARD, B. J.; LAMMERS, T.; RIVELLA, S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 16, n. 6, p. 400–423, 2017.

DAMADIAN, R. W. **Apparatus and method for detecting cancer in tissue**, 1974.

DAMADIAN, R. W.; GOLDSMITH, M.; MINKOFF, L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. **Physiological Chemistry and Physics**, v. 9, n. 1, p. 97–100, 1977.

DUARTE, H. A. Índices de Reatividade Química a partir da Teoria do Funcional da Densidade: Formalismo e Perspectivas. **Química Nova**, v. 24, n. 4, p. 501–508, 2001.

ECKER, B. L. et al. Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, p. 1–16, 2019.

FERREIRA, C. S. D. O. **Estudos de Modelação Molecular e de Ressonância Magnética Nuclear de Complexos de Inclusão entre Ciclodextrinas e Poliazamacrocíclios de Gadolínio (III)**. [s.l: s.n.].

FILGUEIRA, W.; JR, A. **Docking Screens for Drug Discovery**. [s.l: s.n.].

FIROOZPOUR, L. et al. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Phenyl Benzothiazole Derivatives as Cytotoxic Agents. v. 29, n. 4, p. 335–340, 2018.

FREEMAN, M. D.; GOPMAN, J. M.; SALZBERG, C. A. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. **Gland Surgery**, v. 7, n. 3, p. 308–315, 2018.

FREITAS, L. C. G.; OLIVEIRA, G. S. DE. **Aplicações de química teórica no estudo de materiais: métodos in silico para nanomateriais**. 1. ed. São Carlos: EdUFSCar, 2018. v. 1

FRIEDMAN, R.; BOYE, K.; FLATMARK, K. Biochimica et Biophysica Acta Molecular modelling and simulations in cancer research. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1836, n. 1, p. 1–14, 2013.

GABR, M. T. et al. EGFR Tyrosine Kinase targeted compounds: In vitro antitumor activity and molecular modeling studies of new benzothiazole and pyrimido[2,1-B]benzothiazole derivatives. **EXCLI Journal**, v. 13, p. 573–585, 2014.

GARROWAY, A.; GRANNELL, P.; MANSFIELD, P. Image formation in NMR by a selective irradiative pulse. **J Phys C**, v. 7, p. L457–L462, 1974.

GONÇALVES, M. A. et al. Comparing Structure and Dynamics of Solvation of Different Iron Oxide Phases for Enhanced Magnetic Resonance Imaging. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 31, p. 10136–10142, 2017.

GONÇALVES, M. A.; RAMALHO, T. C. Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Review. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1511–1524, 2017.

GROBNER, T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 1104–1108, 2006.

GUICHARD, N. et al. Antineoplastic drugs and their analysis: A state of the art review. **Analyst**, v. 142, n. 13, p. 2273–2321, 2017.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética : princípios básicos. p. 1287–1295, 2009.

HASSAN, F. M. et al. Promoter Methylation Status of Breast Cancer Susceptibility Gene 1 and 17 Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Gene in Sporadic Breast Cancer Patients. **International Journal of Breast Cancer**, v. 2016, p. 1–12, 2016.

- HERTIG, S.; LATORRACA, N. R.; DROR, R. O. Revealing Atomic-Level Mechanisms of Protein Allostery with Molecular Dynamics Simulations. **PLoS Computational Biology**, v. 12, n. 6, p. 1–16, 2016.
- HOLLAUER, E. **Química quântica**. [s.l: s.n.].
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. [s.l: s.n.].
- KAUPP, M.; BÜHL, M.; MALKIN, V. G. **Further Titles of Interest : Handbook of Chemoinformatics NMR Spectroscopy : Data Acquisition BioNMR in Drug Research**. [s.l: s.n.].
- KEMMISH, H.; FASNACHT, M.; YAN, L. Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools : Validation study. p. 1–26, 2017.
- KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. [s.l: s.n.].
- KOWALCZYK, M.; BANACH, M.; RYSZ, J. Ferumoxytol: A new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, v. 24, n. 6, p. 717–722, 2011.
- KUO, P. H. et al. Gadolinium-based MR Contrast. **Radiology**, v. 242, n. 3, p. 647–649, 2007.
- LAUTERBUR. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, v. 242, n. 5394, p. 190–191, 1973.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 165–169, 1988.
- LEE, N. et al. Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magnetoresponse Therapy. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 19, p. 10637–10689, 2015.
- LEONE, V. O. et al. Adsorption of diclofenac on a magnetic adsorbent based on maghemite: Experimental and theoretical studies. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 437–449, 2018.
- LEPAGE, M.; GORE, J. C. Contrast mechanisms in magnetic resonance imaging. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 3, p. 78–86, 2004.
- LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. [s.l: s.n.].
- LIMA, L. M. Química medicinal moderna: Desafios e contribuição Brasileira. **Quimica Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456–1468, 2007.
- LOPES, P. E. M.; GUVENCH, O.; JR, A. D. M. Current Status of Protein Force Fields for Molecular Dynamics Simulations. In: **Molecular Modeling of Proteins**. [s.l: s.n.]. v. 1215p. 47–71.
- LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **The Lancet**, v. 387, n. 27, p. 907–916, 2016.
- LUDWIG, H. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 127, n. 23–24, p. 907–919, 2015.
- MACKE, W. Wave Mechanical Treatment of the Fermi Gas. **Physical Review**, v. 100, n. 4, p. 992–993, 1955.
- MANCINI, D. T. Fenilbenzotiazóis como sonda espectroscópica para biomoléculas: Cálculo de propriedades estruturais e eletrônicas. p. 152, 2014.
- MANCINI, D. T. et al. ⁹⁹Tc NMR as a promising technique for structural investigation of biomolecules: Theoretical studies on the solvent and thermal effects of phenylbenzothiazole complex. **Magnetic**

Resonance in Chemistry, v. 52, n. 4, p. 129–137, 2014.

MARTINEZ-OUTSCHOORN, U. E. et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 1, p. 11–31, 2016.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance : principles of image formation and applications in functional imaging. **revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009.

MIHAI, M. M. et al. Recent advances in diagnosis and therapy of skin cancers through nanotechnological approaches. **Nanostructures for Cancer Therapy**, p. 285–305, 2017.

MÖLLENHOFF KLAUS, OROS-PEUSQUENS ANA-MARIA, J. S. N. Introduction to the Basics of Magnetic Resonance Imaging. **Neuromethods**, n. January, p. 101–104, 2012.

MUNDIM, J. S. et al. Fibrose Sistêmica Nefrogênica : Uma Complicação Grave Do Uso. v. 55, n. 2, p. 220–225, 2009.

NIU, C. et al. Synthesis and bioactivity of new chalcone derivatives as potential tyrosinase activator based on the click chemistry. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 33, n. 4, p. 486–494, 2015.

OLIVEIRA, L. N. DE; SILVA, E. F. DA. Viabilidade De Novas Formulações Do Dosímetro Químico Fricke Gel. **Holos**, v. 8, p. 101, 2017.

PETRIEV, V. M. et al. Nuclear nanomedicine using Si nanoparticles as safe and effective carriers of 188 Re radionuclide for cancer therapy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019.

POLICAR. An Inorganic Helix [Mn (IPG)(MeOH)] n [PF6] n [\ddagger] : Structural and Magnetic Properties of a syn - anti Carboxylate-Bridged Manganese (II) Chain Involving a Tetradentate Ligand Clotilde Policar , * [a] Franc. n. Ii, p. 2201–2207, 1999.

PRABHU, P.; PANDE, S.; SHASTRY, C. S. Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1,2,3-Triazole Derivatives As Anti-microbial Agents. **Journal of Advances in Chemistry**, v. 11, n. 2, p. 3473–3484, 2011.

PRIETO-MARTÍNEZ, F. D.; ARCINIEGA, M.; MEDINA-FRANCO, J. L. Molecular docking : current advances and challenges. **Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas**, v. 21, n. 1, p. 1–23, 2018.

RAMALHO, T. C.; PEREIRA, D. H.; THIEL, W. Thermal and solvent effects on NMR indirect spin - Spin coupling constants of a prototypical chagas disease drug. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 46, p. 13504–13512, 2011.

REN, Y. et al. Recent Development of Benzotriazole-based Medicinal Drugs. **Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 9, p. 640–662, 2014.

ROCHA, M. V. J. **Propriedades Estruturais E Térmicas Do Híbrido Orgânico/Inorgânico Pmma-Óxido De Ferro: Um Estudo Teórico E Experimental**. [s.l.] Universidade Federal de Lavras-MG, 2013.

ROGOSNITZKY, M.; BRANCH, S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. **BioMetals**, v. 29, n. 3, p. 365–376, 2016.

ROSA, I. A. et al. Structure-Based Virtual Screening and Synthesis of Mn²⁺ Complexes of Benzothiazole Derivatives for Designing New MRI Probes. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 11, p. 3118–3122, 2019.

SAEED, M.; REN, W.; WU, A. Therapeutic applications of iron oxide based nanoparticles in cancer: Basic concepts and recent advances. **Biomaterials Science**, v. 6, n. 4, p. 708–725, 2018.

SAHNI, V. **Quantal Density Functional Theory**. 2. ed. [s.l: s.n.]. v. 82

SANT'ANA, R. S. DE et al. Associated factors with mammographic changes in women undergoing breast cancer screening. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 3, p. 324–329, 2016.

SANT'ANNA, C. M. R. Molecular modeling methods in the study and design of bioactive compounds: An introduction. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, 2009.

SCHIEDA, N. et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v. 69, n. 2, p. 136–150, 2018.

SCHMAUSS, D.; HARDER, H.-G. M. AND Y. Breast reconstruction after mastectomy. **Frontiers in Surgery**, v. 230, n. January, p. 228–232, 2018.

SHOLL, D. S.; STECKEL, J. A. **DENSITY FUNCTIONAL THEORY: A Practical Introduction**. [s.l: s.n.].

SIDDIQUI, I. A. et al. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1348, n. 1, p. 20–31, 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019.

SOUZA, R. L. **Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante Metformina**. [s.l: s.n.].

SPRAWLS, P. **Magnetic Resonance Imaging Principles and Techniques**. [s.l: s.n.].

TARANGELO, A.; DIXON, S. J. Nanomedicine: An iron age for cancer therapy. **Nature Nanotechnology**, v. 11, n. 11, p. 921–922, 2016.

TE VELDE, G. et al. Chemistry with ADF. **Journal of Computational Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 931–967, 2001.

THOMAS, R. C.; CHIDESTER, C. G. **Albocycline: structure determination by X-ray crystallography**. [s.l: s.n.]. v. 35

TZANOPOULOU, S. et al. Evaluation of Re and ^{99m}Tc Complexes of 2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 12, p. 4633–4641, 2010.

UREMIS, N. et al. Synthesis of 2-Substituted Benzothiazole Derivatives and Their In Vitro Anticancer Effects and Antioxidant Activities Against Pancreatic Cancer Cells. **Anticancer Research**, v. 37, n. 11, p. 6381–6389, 2017.

WATERHOUSE, A. et al. SWISS-MODEL : homology modelling of protein structures and complexes. v. 46, n. May, p. 296–303, 2018.

WU, B. et al. An overview of CEST MRI for non-MR physicists. **EJNMMI Physics**, v. 3, n. 1, 2016.

YANG, H. et al. Targeted dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging of tumors using multifunctional gadolinium-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Biomaterials**, v. 32, n. 20, p. 4584–4593, 2011.

YANG, Q. et al. Development of Computational Methodologies for Metal–Organic Frameworks and Their

Application in Gas Separations. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 10, p. 8261–8323, 2013.

ZANGANEH, S. et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. **Nature Nanotechnology**, v. 11, n. 11, p. 986–994, 2016.

ZEHRA, B. et al. Apoptotic and antimetastatic activities of betulin isolated from *Quercus incana* against non-small cell lung cancer cells. **Cancer Management and Research**, v. Volume 11, n. February, p. 1667–1683, 2019.

ZHAO, S. et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of benzothiazole derivatives as antifungal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 514–522, 2016.

ZHU, X. F. et al. Knockdown of heme oxygenase-1 promotes apoptosis and autophagy and enhances the cytotoxicity of doxorubicin in breast cancer cells. **Oncology Letters**, v. 10, n. 5, p. 2974–2980, 2015.

ANEXOS

- Trabalhos Desenvolvidos:



AIMS Microbiology, 3(2): 108-135.

DOI: 10.3934/microbiol.2017.2.108

Received: 15 December 2016

Accepted: 14 February 2017

Published: 14 March 2017

<http://www.aimspress.com/journal/microbiology>

Research article

Computational enzymology for degradation of chemical warfare agents: promising technologies for remediation processes

Alexandre A. de Castro¹, Leticia C. Assis¹, Daniela R. Silva¹, Silvana Corrêa¹, Tamiris M. Assis¹, Giovanna C. Gajo¹, Flávia V. Soares¹ and Teodorico C. Ramalho^{1,2,*}

¹ Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, Brazil

² Center for Basic and Applied Research, Faculty of Informatics and Management, University of Hradec Kralove, Rokitanskeho 62, 50003, Czech Republic

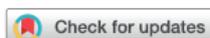
NJC



PAPER

[View Article Online](#)

[View Journal](#) | [View Issue](#)



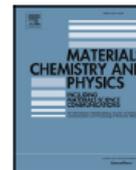
Cite this: *New J. Chem.*, 2018, 42, 437

Adsorption of diclofenac on a magnetic adsorbent based on maghemite: experimental and theoretical studies†

V. O. Leone,^a M. C. Pereira,^b S. F. Aquino,^a L. C. A. Oliveira,^c S. Correa,^d T. C. Ramalho,^d L. V. A. Gurgel^b and A. C. Silva^{b,*}

In the present study, a magnetic adsorbent for diclofenac formed by maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) nanoparticles with high saturation magnetization (19.8 emu g^{-1}) and specific area ($79 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) was synthesized by a one-pot method through the precipitation of Fe^{2+} ions with NaOH solution followed by rapid oxidation with hydrogen peroxide. The X-ray diffraction and Mossbauer spectroscopy data confirmed that the adsorbent is formed solely by maghemite. The adsorption equilibrium time for diclofenac ($C_0 = 500 \text{ mg L}^{-1}$) was reached after 120 min, and the kinetic data were best fitted to the pseudo-first-order model. The adsorption isotherms acquired at five different temperatures showed an increase in the maximum adsorption capacity (261 mg g^{-1}) until 298 K, but at higher temperatures, the maximum adsorption capacity was not increased. The isotherm data were best fitted to the Langmuir and Sips models. Adsorption tests as a function of solution pH showed a decrease in the diclofenac adsorption capacity with increasing solution pH, suggesting that the hydroxyl anions compete with diclofenac molecules for the adsorption sites.

Received 26th August 2017,
Accepted 22nd November 2017



Synthesis and characterization of nanocomposites consisting of polyaniline, chitosan and tin dioxide



A.L.C. Silva^a, J.C. Ugucioni^a, S. Correa^b, J.D. Ardisson^c, W.A.A. Macedo^c, J.P. Silva^a,
A.A.C. Cotta^a, A.D.B. Brito^{a,*}

^a Departamento de Física, Universidade Federal de Lavras, Campus Universitário, C.P. 3037, 37200-000 Lavras, MG, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras, Campus Universitário, C.P. 3037, 37200-000 Lavras, MG, Brazil

^c Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, CDTN, 31270- 901 Belo Horizonte, MG, Brazil



Simpósio Brasileiro de Química Teórica 2017

12 a 17/Nov, 2017, Águas de Lindóia/SP, Brasil

Theoretical study of the molecular fragmentation mechanism of the hybrid δ -FeOOH/PMMA

Authors: Silviana Corrêa¹, Telles C. Silva¹, Maíra S. Pires¹, Lívia C. T. Lacerda¹, Elaine F. F. da Cunha¹, Teodorico C. Ramalho¹

Address: ¹Laboratory of Molecular Modeling, Chemistry Department, Federal University of Lavras, Lavras/MG

Abstract: The organic-inorganic hybrid materials are synthesized using an organic phase comprised of polymers and an inorganic phase which may be a variety of materials, such as metal nanoparticles, oxide nanoparticles, nanotubes or clays. The synthesis of these materials with optimized properties constitutes an area in constant expansion, with potential application in the area of catalysis and chemical sensors [1,2]. The use of magnetic materials in the synthesis of organic-inorganic hybrids with enhanced



Doutorado em Agroquímica

Síntese e Caracterização Estrutural do Material Híbrido

Poli(Metilmetacrilato)/ Δ -FeOOH: Um Estudo Experimental e Teórico

Silviana Corrêa - Doutoranda em Agroquímica, UFLA

Maíra dos Santos Pires - Doutoranda em Agroquímica, UFLA

Telles Cardoso da Silva - Doutorando em Agroquímica, UFLA

Lívia Clara Tavares Lacerda - Doutoranda em Agroquímica, UFLA

Elaine F. F. da Cunha - Professora, Orientadora DQI, UFLA - Orientador(a)

Teodorico de Castro Ramalho - Pró-Reitor de Pesquisa, DQI, UFLA

Resumo

Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos são de grande interesse nas aplicações comerciais, por combinarem a estabilidade térmica e química de um componente inorgânico, com a processabilidade e a flexibilidade de compostos orgânicos. O desenvolvimento de híbridos baseados em PMMA – poli(metilmetacrilato) – e óxidos de ferro tem desencadeado nanomateriais com aplicações em diversas áreas, principalmente biomédica. Considerando esses fatos o objetivo do trabalho foi sintetizar o material híbrido PMMA/ Δ -FeOOH, e avaliar suas propriedades estruturais e espectroscópicas. A síntese do material foi pela funcionalização de partículas de Δ -FeOOH com o polímero. Após, ele foi caracterizado por Difração de Raios-X (DRX), os difratogramas foram obtidos para as nanopartículas de óxido de ferro puro e