

TENDÊNCIAS ATUAIS E AS PERSPECTIVAS FUTURAS DA QUÍMICA INORGÂNICA

Heloisa Beraldo

A pesquisa moderna em química inorgânica relaciona-se em grande parte à química de coordenação, que se desenvolveu de forma consistente a partir dos anos 1950-1960, e avançou com a fabricação de instrumentos de medida, tais como os difratômetros de raios X, os aparelhos de ressonância magnética multinuclear e os equipamentos de cinética *stopped flow*. As investigações sobre cinética e mecanismos de reações inorgânicas tornaram-se possíveis graças ao uso de isótopos como ^2H , ^{18}O e ^{36}Cl que ficaram disponíveis como consequência dos estudos de fissão nuclear que ocorreram durante a Segunda Guerra Mundial (1). A compreensão da química de coordenação deve muito a Alfred Werner, o primeiro químico inorgânico a receber o prêmio Nobel (1913). Assim, pode-se considerar que a química de coordenação fará 100 anos em 2013. No século que se passou entre os trabalhos de Werner até os dias atuais, essa área extravasou o domínio dos químicos inorgânicos para um domínio muito mais amplo, envolvendo de bioquímicos até cientistas dos materiais (2).

Atualmente a química inorgânica dedica-se a temas que incluem desde a química bioinorgânica até a catálise e os materiais inorgânicos, a conversão de energia solar, a nanotecnologia e a química supramolecular. Algumas tendências atuais e perspectivas da área podem ser consideradas, embora o tema seja vastíssimo e a percepção dessas tendências possa variar de observador para observador. Para escrever este artigo foram consultados números temáticos de revistas importantes da área, tais como *Chemical Reviews*, *Coordination Chemistry Reviews*, *Chemical Society Reviews*, *Dalton Transactions* e os forums de *Inorganic Chemistry*, os quais oferecem uma extensa visão do estado da arte e das tendências atuais na química inorgânica.

Os estudos de cinética, termodinâmica e mecanismos de reações inorgânicas e bioinorgânicas foram considerados por Fred Basolo em 1993 (1) como uma das áreas de fronteira na química inorgânica, e continuam sendo importantíssimos nos tempos atuais. A capacidade única dos íons de metais de transição de controlar processos ambientais, industriais e biológicos torna essencial o entendimento de seu comportamento mecanístico. O rápido desenvolvimento nessa área nos últimos 15-20 anos beneficiou-se de técnicas espectroscópicas sofisticadas e de métodos teóricos que permitem analisar e prever mecanismos de reações. Os avanços se refletem nas conferências que ocorrem regularmente sobre o tema, como os encontros anuais do Inorganic Reaction Mechanisms Discussion Group da Royal Society of Chemistry e a Gordon Conference on

Inorganic Reaction Mechanisms (bianual). Estudos de mecanismos são de grande importância em complexos modelos de sistemas e processos bioinorgânicos e nas reações envolvendo a ativação de oxigênio, nitrogênio e do óxido nítrico (3).

QUÍMICA DOS ELEMENTOS REPRESENTATIVOS Fred Basolo considerou a química dos elementos representativos como uma das áreas de fronteira da química inorgânica em 1993 (1). O periódico *Chemical Reviews* publicou em 2010 um número temático sobre elementos representativos, mostrando sua importância nos dias de hoje. Os elementos dos blocos s e p da tabela periódica são os mais abundantes na crosta terrestre. Sua disponibilidade e diversidade fazem com que tenham as mais diversas aplicações de importância industrial, econômica e ambiental (4).

Assim, complexos organometálicos de cálcio se têm revelado bons catalisadores de uma variedade de reações, com as vantagens de seu menor custo em comparação com os catalisadores de metais de transição e da biocompatibilidade do metal, o que está de acordo com a tendência atual de se usar reagentes menos tóxicos para uma “química verde” (5). Na ciência dos materiais, o desenvolvimento de polímeros híbridos que associam elementos representativos com grupos orgânicos, como siliconas, polissilanos e polifosfazenos tem sido amplamente explorado. Polímeros contendo germânio, estanho, arsênio e antimônio também têm sido investigados. Polímeros de boro foram menos estudados, mas recentemente demonstrou-se que organoboranos poliméricos apresentam aplicações como materiais ópticos, eletrônicos e como sensores (6). Na química medicinal compostos antimicrobianos de bismuto e antiparasitários de antimônio são usados clinicamente, e compostos de estanho têm aplicações como biocidas. Nitrato de gálio é empregado na clínica, no tratamento de leucemias.

QUÍMICA BIOINORGÂNICA A química bioinorgânica é uma área efervescente nos tempos atuais e teve grande avanço em razão do desenvolvimento de técnicas espectroscópicas, da cristalografia de proteínas e de métodos teóricos. Um dos temas de interesse tem sido o estudo de complexos bimetálicos que possam agir como modelos funcionais de metaloproteínas como hemeritrina, metano monoxigenase, ribonucleosídeo difosfato redutase, urease, fosfatase púrpura, nitrogenases e várias outras, que apresentam complexos bimetálicos em sua estrutura. O planejamento de ligantes binucleantes é um desafio, já que os complexos resultantes, que não contêm a parte proteica, devem mimetizar pelo menos em parte a função da enzima. A química de coordenação da molécula de N_2 , particularmente com ferro, molibdênio e vanádio, presentes nas estruturas das nitrogenases, tem sido muito estudada para se compreender o processo de fixação de nitrogênio (7).

O planejamento biomolecular é também uma área com intensa atividade de pesquisa em química bioinorgânica. Uma vez que a maio-

A TENDÊNCIA ATUAL É DE SE USAR REAGENTES MENOS TÓXICOS PARA UMA "QUÍMICA VERDE"

ria dos ácidos nucleicos e cerca de metade das proteínas requerem metais para exercer suas funções biológicas, conceitos da química inorgânica são imprescindíveis na compreensão de como os íons metálicos se unem a esses ligantes, influenciando suas conformações e sua atividade catalítica. Há um grande volume de pesquisa recente sobre o desenho de complexos metal-proteína e metal-ácido nucleico, procurando-se elucidar, através desses complexos à base de biomoléculas, os processos metalo-bioquímicos e de catálise bioquímica. As funções estruturais, de armazenamento de metais, de transferência de elétrons, e de transporte de ligantes das metaloproteínas, aliadas às propriedades características de compostos proteicos, tais como alosteria, organização multicêntrica, reconhecimento molecular e ligação ao substrato são levadas em consideração no planejamento de ligantes proteicos (8).

Um dos temas de grande interesse atualmente é o estudo da química do óxido nítrico (NO). Desde a descoberta, nos anos 1980, de que o composto tóxico óxido nítrico tem importantes funções biológicas de sinalização e defesa imune, a pesquisa sobre as transformações fisiológicas de NO e de suas formas oxidadas e reduzidas teve um grande avanço (9). J. A. McCleverty diz que a descoberta de que NO é um dos reguladores fisiológicos mais importantes foi uma das maiores surpresas na química biológica nos últimos tempos, e certamente uma das mais significativas na química de coordenação naquela década (10). A revista *Science* considerou NO a molécula do ano em 1992.

NO tem enorme afinidade pelo ferro do grupo heme e está envolvido nos processos de sinalização cardiovascular e neuronal. Por outro lado o sistema imunológico produz NO, o qual tem efeito deletério na inflamação crônica, no choque séptico e no diabetes. Muitas das funções biológicas do NO são mediadas por hemo proteínas e proteínas de ferro-enxofre e cobre. Os estudos de química de coordenação de NO a metais de transição característicos dessas proteínas e de complexos modelos desses sistemas têm sido uma área de pesquisa com grande atividade. Há, contudo, muita investigação a ser feita sobre a geração, as transformações, o controle e a desintoxicação de NO e seus derivados nos sistemas biológicos (9).

Muitos grupos têm procurado desenvolver complexos metálicos capazes de liberar NO *in vivo*, que pudessem ser candidatos a protótipos de fármacos; todavia a liberação controlada de NO permanece ainda como um desafio.

QUÍMICA MEDICINAL INORGÂNICA A química medicinal inorgânica teve grande impulso com a descoberta, por Barnett Rosenberg e colaboradores, das propriedades antitumorais do *cis* (diaminodicloro) platina(II), “cisplatina” (1965). Esta descoberta constituiu um marco histórico, e levou a um grande interesse por complexos metálicos com propriedades farmacológicas. A cisplatina entrou no mercado nos Estados Unidos em 1978 e, desde então, o câncer de testículo, que matava cerca de 80% dos pacientes, passou a ser curável em 95% dos casos. Outros complexos de

platina como carboplatina e oxaliplatina são hoje utilizados no tratamento de tumores e estima-se que 50 a 70 % dos pacientes com câncer recebam tratamento com complexos de platina. No entanto, a terapia com compostos de platina apresenta problemas como a ocorrência de sérios efeitos colaterais e o aparecimento de resistência. Muitos grupos têm-se dedicado ao estudo de novos complexos de platina ou de paládio – metal do mesmo grupo da platina – que possam ser administrados em combinação ou eventualmente substituir a cisplatina.

O modo de ação da cisplatina envolve a ligação do metal a duas guaninas adjacentes na mesma fita do DNA, mas ainda não está totalmente elucidado. Assim, uma melhor compreensão desse mecanismo permanece como um desafio. Outro desafio seria encontrar complexos com outros metais que pudessem igualmente substituir ou complementar a terapia com compostos de platina. Metais como gálio, cobalto, rutênio e ouro têm sido investigados para essa finalidade, e alguns complexos de rutênio encontram-se hoje em fase clínica avançada.

Uma perspectiva atraente no planejamento de novos fármacos para o tratamento de tumores é o uso de metais radioativos complexados a ligantes orgânicos com atividade citotóxica/antitumoral de forma a se obter compostos que sejam ao mesmo tempo fármacos e radiofármacos.

O planejamento de metalofármacos para aplicações como agentes antimicrobianos, antiparasitários e em outras doenças tem sido igualmente objeto de ampla investigação. Complexos de rutênio e cobre de ligantes bioativos têm sido investigados para o tratamento da doença de Chagas, e complexos de ouro com ligantes antimálaricos também se revelaram promissores. Finalmente é de interesse mencionar as investigações a respeito de novas aplicações para metalofármacos em uso clínico, como os compostos de ouro, hoje empregados no tratamento de artrite reumatóide, e que têm sido estudados por suas propriedades antitumorais.

A química medicinal inorgânica nasceu como uma disciplina após a descoberta, ao acaso, das propriedades antitumorais da cisplatina. Atualmente o planejamento racional substituiu o acaso e procura-se desenhar moléculas a partir da escolha do metal e dos ligantes de forma a dirigir o composto para o local desejado, evitando-se danos a outros tecidos. Desse modo a busca por estratégias eficazes de vetorização de metalofármacos tem sido uma tendência atual.

A coordenação de ligantes bioativos a metais pode resultar em complexos mais potentes e levar a um aumento da biodisponibilidade ou à reversão da resistência celular. Metais são muito reativos, o que os leva a ter propriedades farmacológicas relacionadas a seus diversos estados de oxidação e às reações que sofrem *in vivo*, tais como hidrólise e substituição de ligantes. No entanto, a alta reatividade dos metais está igualmente associada à sua toxicidade. Desse modo, o controle da reatividade é crucial e constitui um dos principais desafios para o químico medicinal inorgânico. Aqui é interessante mencionar um comentário de Bernard Desoize em artigo publicado

A BUSCA POR ESTRATÉGIAS EFICAZES DE VETORIZAÇÃO DE METALOFÁRMACOS TEM SIDO UMA TENDÊNCIA ATUAL

em *Critical Reviews in Oncology and Hematology* (2002): “It is surprising to observe that metals are able to do the best and the worst, i.e. metals are able to induce cancer and to treat cancer! Some of them are even able to perform both, as arsenic and vanadium. Is it another occurrence of the yin and yang?” (11).

Estudos de homeostase metálica, ou como as células controlam os níveis de metais, constituem uma área na interface entre a química inorgânica e a biologia celular. Células possuem um rígido controle de acumulação, transporte e distribuição de metais. A química e a biologia estão intimamente ligadas na compreensão de como as células adquirem, distribuem e controlam metais essenciais e não essenciais. Como os metais são transportados para as células, como são distribuídos dentro das células, como ocorre a metalização das proteínas celulares, que processos são mediados por íons metálicos, como ocorre o processo em que o metal certo é inserido em uma dada metaloproteína, e como a biodisponibilidade dos metais é regulada, são questões ainda não completamente respondidas (12). O ferro é o metal de transição mais abundante nos sistemas biológicos e há vários grupos de pesquisa dedicados à investigação dos mecanismos de aquisição e incorporação de ferro. Há um grande interesse na descoberta dos processos pelos quais organismos multicelulares adquirem, controlam e distribuem o ferro, e como a biodisponibilidade do ferro é controlada dentro da célula e entre células de forma a manter níveis ótimos do metal nos tecidos (12).

Adicotomia entre essencialidade e toxicidade requer mecanismos muito complexos de controle da incorporação de metais. Atualmente supõe-se que várias doenças, tais como o mal de Parkinson e a doença de Alzheimer, podem estar associadas a um descontrole na homeostase metálica, e muitos grupos de pesquisa se têm dedicado ao planejamento de ligantes quelantes, que poderiam complexar metais no cérebro, com consequente desintoxicação. No entanto, seria necessário conseguir a vetorização do ligante para o cérebro, para evitar danos a outras partes do organismo. Aqui novamente é interessante citar o artigo de Desoize, em que o autor faz a pergunta: “are good health and long life the results of a successful balance between too little (metal) and too much (metal)?” (11)

CIÊNCIAS DOS MATERIAIS A química inorgânica tem dado grandes contribuições às ciências dos materiais. Materiais inorgânicos funcionais são encontrados em baterias, células de combustível, memórias de computadores, sensores e dispositivos termoelétricos. Novos materiais inorgânicos funcionais para aplicações tecnológicas diversas, como telefones celulares, dispositivos digitais de vídeo e computadores têm sido objeto de intensa investigação. Uma das questões a serem resolvidas nessa área seria a substituição de SiO_2 em transistores por outros materiais de alta constante dielétrica, para melhoria na miniaturização microeletrônica (13).

Materiais microporosos, zeólitas e “metal organic frameworks” (MOFs) têm sido usados em catálise heterogênea e para armazenamento de gases. O emprego de MOFs para a liberação controlada de fármacos seria também uma perspectiva. Compostos moleculares podem igualmente constituir materiais inorgânicos funcionais. A funcionalidade do material depende de propriedades tais como o

estado de oxidação, o tamanho do íon, ordem ou desordem cristalográfica, número de coordenação e simetria. A compreensão das relações entre essas características e a funcionalidade é um difícil desafio que precisa ser vencido para que se possa fazer planejamento racional de novos materiais inorgânicos (13).

Fontes e suprimentos de energia são certamente grandes questões atuais e das próximas gerações. A conversão de energia solar em outras formas de energia permanece como um problema central na ciência. A conversão de energia solar em eletricidade já é possível por meio de células solares de silício, mas é preciso desenvolver células baseadas em outros materiais. A questão da acumulação de energia solar em um combustível para ser utilizada quando necessário poderá encontrar soluções por meio de processos bio-inspirados na fotossíntese (14). A fotossíntese usa a luz solar para converter CO_2 e H_2O em oxigênio e carboidrato. Até hoje não se comprehendem completamente todas as etapas do processo, particularmente a oxidação da água para produzir oxigênio. A quebra da molécula de água em hidrogênio e oxigênio induzida pela luz, seguida pela passagem de O_2 e H_2 por uma célula de combustível para regenerar a água e gerar energia constituem as bases da produção de energia a partir de energia solar. O desenvolvimento de um sistema fotossintético artificial bio-inspirado, que use o espectro solar para produzir energia limpa é um grande desafio. Algumas estratégias para o processo de fotossíntese artificial e quebra da água comprehendem a criação de novas moléculas e novos materiais orgânicos-inorgânicos, sistemas supramoleculares, semicondutores ou híbridos e catalisadores que satisfaçam os requisitos da fotossíntese (15).

O hidrogênio molecular tem sido o combustível mais considerado, mas combustíveis à base de carbono produzido por energia solar e que usam CO_2 como material de partida também encontram-se sob investigação (15). Estudos de magnetismo molecular constituem um campo em expansão na química inorgânica e em particular na química de coordenação. Nos últimos 20 anos novas estratégias surgiram, como o uso de “building blocks” para a síntese de novos materiais magnéticos e o preparo de nanoestruturas magnéticas. A pesquisa na área envolve materiais magnéticos multifuncionais e nanomagneton moleculares.

Na primeira classe procuram-se propriedades tais como ordenamento magnético aliado a condutividade, supercondutividade e ferroeletricidade. Um grande desafio seria o planejamento de um material que mostrasse supercondutividade e ferromagnetismo coexistentes. Os nanomagneton moleculares têm grande importância e constituem objetivos nessa área a obtenção de nanopartículas e nanoobjetos magnéticos, e as possibilidades de aplicações de nanomagneton moleculares em spintrônica, computação quântica e medicina (16). Citando Euan K. Brechin em sua introdução ao número temático de *Dalton Transactions* dedicado aos magnetos moleculares: “The study of magnetic cluster complexes, from the fundamental chemistry and physics that governs their properties to their potential applicability in a range of technologies, is a topic that transcends traditional scientific boundaries, with current research producing ground-breaking science” (17). Nas ciências dos materiais é preciso mencionar ainda as descobertas recentes das propriedades únicas das nanopartículas de ouro, que provocaram uma grande mudança na visão que os químicos tinham

desse metal. De fato, ouro, apesar de seu valor econômico e do fascínio que exerce, não era muito atraente do ponto de vista da química, em razão de sua baixa reatividade. No entanto, a observação de que o metal, quando subdividido em escala de nano partículas, pode ser muito ativo em catálise, revolucionou a química de materiais e de superfície e a química sintética. Ouro é hoje o segundo elemento, depois do silício, a ser usado em nanotecnologia. Aplicações de nanopartículas de ouro como carreadores de fármacos têm sido muito estudadas, mas ainda resta compreender como é feita a incorporação das nanopartículas e sua distribuição dentro das células. A outra questão diz respeito aos efeitos tóxicos e segurança dessa estratégia (18).

CONSIDERAÇÕES FINAIS Os temas aqui abordados constituem algumas áreas com intensa atividade de pesquisa na química inorgânica. É preciso mencionar a importância dos avanços na instrumentação de laboratório, nas técnicas de análise e métodos espectroscópicos que ocorrem a uma velocidade crescente. Do mesmo modo, métodos teóricos a cada dia mais sofisticados permitem um aumento no poder de previsibilidade dos sistemas inorgânicos ou orgânicos-inorgânicos. Um número temático recente da revista *Dalton Transactions* trata da questão da sinergia entre a teoria e a experimentação em química inorgânica. No artigo introdutório o autor observa que cada vez mais os artigos científicos tratam de experiência e teoria no mesmo trabalho (19). Igualmente importante é a procura por novas rotas sintéticas envolvendo desde a síntese de compostos modelos de metaloproteínas até a síntese no estado sólido de novos materiais inorgânicos.

Foram abordadas neste texto algumas tendências e perguntas a serem respondidas na área da química inorgânica. Certamente há vários outros tópicos que mereceriam constar desta análise, uma vez que o domínio da química inorgânica é tão vasto que, para selecionar tópicos de interesse, deparamo-nos com o próprio conceito do que seria química inorgânica. Uma definição foi sugerida por James Huheey em seu livro texto *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity*: “Inorganic chemistry is any phase of chemistry of interest to an inorganic chemist” (20)

Heloisa Beraldo é professora titular do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, pesquisadora 1B do CNPq, e atua na área de química medicinal inorgânica. Tem cerca de 90 trabalhos publicados em revistas nacionais e internacionais e orientou vários alunos de pós-graduação e iniciação científica. Entre seus interesses encontram-se estudos de metalofármacos antitumorais, antimicrobianos e antiparasitários. Email: hberaldo@ufmg.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basolo, F. *Coord. Chem. Rev.*, Vol.125, no.13. 1993.
2. Gladysz, J.A.; Michl, J. *Chem. Rev.*, Vol.93, no.845. 1993.
3. Eldik, R. V. *Chem. Rev.*, Vol.105, no.1917. 2005.
4. Bertrand, G. *Chem. Rev.*, Vol.110, no.3851. 2010.
5. Harder, S. *Chem. Rev.*, Vol.110, no.3852. 2010.
6. Jakle, F. *Chem. Rev.*, Vol.110, no.3985. 2010.
7. Gavrilova, A. L.; Bosnich, B. *Chem. Rev.*, Vol.104, no.349. 2004.
8. Gibney, B. R.; Franklin, S. J. *Inorg. Chem.*, Vol.45, no.9927. 2006.
9. Lehnert, N.; Scheidt W. R. *Inorg. Chem.*, Vol.49, no.6223. 2010.
10. McCleverty, J. A. *Chem. Rev.*, Vol.104, no.403. 2004.
11. Desoize, B. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, Vol.42, no.1. 2002.
12. Palmer, A. E.; Franz, K. *J. Chem. Rev.*, Vol.109, no.4533. 2009.
13. Halasyamani, P. S.; Poeppelmeier, K. R. *Inorg. Chem.*, Vol.47, no.8427. 2008.
14. Sundström, V. *Dalton Trans.* no.45, p.9951. 2009.
15. Eisenberg, R.; Nocera, D. G. *Inorg. Chem.*, Vol.44, no.6799. 2005.
16. Coronado, E.; Dunbar, K. R. *Inorg. Chem.*, Vol.48, no.3293. 2009.
17. Brechin, E. K. *Dalton Trans.* Vol.39, no.4671. 2010.
18. Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.*, Vol.37, no.1759. 2008.
19. McGrady, J. *Dalton Trans.* no.30, p.5819. 2009.
20. Huheey, J.E. *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity*. 3rd Edition HarperCollins Publishers, Inc. 1983.