

SÍNTESE, ANÁLISE ESTRUTURAL, ELETRÔNICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE COMPLEXOS BIMETÁLICOS DE COBRE (II) COM LIGANTES BASE DE SCHIFF

DANIELLE TAPIA BUENO¹; TAMARA DOS SANTOS MACHADO²; IANKA JACONDINO NUNES²; CAROLINA CRISTOVÃO MARTINS²; ETHEL ANTUNES WILHELM²; ADRIANA CASTRO PINHEIRO³

¹Universidade Federal de Pelotas – danibueno693@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – tamara_dsantos@hotmail.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – iankajacondinonunes@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adrianacastropinheiro@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os compostos organometálicos apresentam características únicas, como por exemplo, ser um mediador entre os materiais inorgânicos e orgânicos assim provendo um novo panorama no avanço da química medicinal inorgânica. (PARVEEN, ARJMAND, TABASSUM, 2019).

Compostos de coordenação estão sendo estudados para diversas áreas como catálise e atividade biológicas. Os complexos contendo ligante bases de Schiff, são importantes devido a sua geometria molecular, formando complexos estáveis com diferentes tipos de metais. (FATIMA, DIN, AKBAR, ANWAR, TAHIR, 2019).

É de conhecimento que as bases de Schiff apresentam diferentes atividades biológicas como propriedades antifúngicas, antibacterianas, antimaláricas, anti-inflamatórias, antivirais e antipiréticas. (EL-GAMMA, ALSHATER, EL-BORAEY, 2019).

Ligantes bases de Schiff são capazes de formar complexos bimetálicos, que são primordiais para consagrar-se a relação entre estruturas e interações de troca magnética para copiar bio-sítios bimetálicos em várias proteínas e enzimas. Devido a isto, a síntese de complexos bimetálicos tem sido de desejo constante, pois apresentam papéis como modelos biológicos entre outros. (EL-BORAEYAUTOR, EL-SALAMONY, 2019).

Uma área de pesquisa em constante expansão é a área de prevenção de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, em particular o papel dos compostos com atividades antioxidantes na captura de radicais livres gerados por fatores endógenos ou exógenos no nosso organismo. Os radicais livres ou espécies moleculares capazes de gerar radicais livres exercem papel importante em diferentes processos celulares normais como sinalização celular e a homeostase. Porém altas concentrações de radicais livres provocados por radiação ionizante e outras toxinas naturais, acabam sendo prejudiciais para o corpo, executando um papel significativo no detrimento de várias macromoléculas biológicas como o DNA celular, enzimas, etc., assim levando ao desenvolvimento de câncer, Diabetes mellitus, hipertensão entre outras condições de saúde. (BORA, GOGOI, SAIKIA, PAREEK, HANDIQUE, 2019).

Assim mostra-se a necessidade de espécies que inibam esses radicais livres que são denominadas de antioxidantes. Os antioxidantes agem de diferentes formas, através da inibição do mecanismo oxidativo, interrupção das reações deletérias em cadeia além da inibição de reações de oxidação. (BORA, GOGOI, SAIKIA, PAREEK, HANDIQUE, 2019).

Nesse trabalho foram sintetizados ligantes base de Schiff e novos complexos bimetálicos de Cobre (II). Ambos foram caracterizados e estão sendo aplicados em testes para avaliar a atividade antioxidante total desses compostos

pela captura do radical livre ABTS (2, 2' radical-azinobis-3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico) e radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo).

2. METODOLOGIA

2.1 Procedimentos gerais

As reações foram conduzidas sem controle de atmosfera inerte e os procedimentos de cristalização foram realizados através da evaporação lenta do solvente. Os solventes etanol e metanol utilizados nas sínteses de pré-ligantes e complexos, foram adquiridos de forma comercial, com grau de pureza compatível com o uso, sem necessidade de purificação prévia. Reagentes comerciais $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzilamina e 2-metiltioanilina foram adquiridos da Sigma-Aldrich e usados sem purificação. Todos os solventes da marca Synth empregados nas sínteses e ensaios de cristalização são de grau P. A. e foram utilizados sem tratamento prévio. Os pré-ligantes [2-MeO-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC_6H_2)] (**L1**), [2-MeS-Ph-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC_6H_2)] (**L2**), foram preparados seguindo procedimentos descritos na literatura.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro IRAffinity-1, SHIMADZU, na região de 4000 a 700 cm^{-1} , sob o acessório ATR-ZnSe, localizado no laboratório de Análise Instrumental do CCQFA/UFPEL. Os espectros no ultravioleta visível e infravermelho próximo, foram obtidos em um espectrofotômetro Lambda 25, PERKN ELMER, na região de 200 a 700 nm, localizado no laboratório de Analítica Instrumental da UFPEL. As análises elementares de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química – UFRGS, em um analisador elementar de CHN Carlo Erba CHNS-O-E1110. A coleta de dados de difração de raios X dos compostos Cu1 e Cu2 foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 Venture Photon10, utilizando a radiação de Mo K(α) (0,71073 Å) e sistema óptico de monocromatização, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

2.2 Síntese dos complexos de Cu(II)

2.2.1 Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-2-MeO-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)\}\text{Cu(II)}$] (Cu1)

A uma solução de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,145 g, 0,85 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado uma solução de L1 (0,300 g, 0,85 mmol) em metanol (10 mL). A mistura reacional foi deixada a temperatura ambiente por 24h com agitação constante. Após, a solução foi concentrada até cerca de 2mL e filtrada utilizando cânula filtro. Monocristais de coloração verde de **L1** foram obtidos dessa solução a temperatura ambiente e foram analisados por difração de raios X. O rendimento foi de 78 %. IV (ATR, cm^{-1}): ν 1612 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25 °C): 231 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 265 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 330 ($n \rightarrow \pi$), 465 e 555 (L \rightarrow M); 653 (d \rightarrow d). Ponto de fusão (°C): 126,0. Análise elementar calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{Cl}_2\text{Cu}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C: 61,19; H: 6,70; N: 3,10. Encontrada: C: 61,43; H: 6,45; N: 4,4.

2.2.2 Bis[$\{(\mu\text{-cloro})\text{-2-MeS-Ph-CH}_2\text{-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(OC}_6\text{H}_2)\}\text{Cu(II)}$] (Cu2)

A rota de síntese é similar a descrita para o complexo, utilizando o pré-ligante L6 (0,0462 g, 0,27 mmol) e $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0425 g, 0,25 mmol). A mistura reacional foi deixada em refluxo de metanol por 4 h. Decorrido o tempo, o solvente foi evaporado e o sólido lavado com metanol gelado (ca. 5 mL) e seco no vácuo. O complexo Cu2 foi obtido como um sólido verde escuro. O rendimento foi de 65% (g). IV (ATR, cm^{-1}): ν 1584 (C=N). UV-Vis (CH_2Cl_2 , 200 – 700 nm, 25°C): 230 ($\pi \rightarrow \pi^*$ benzeno), 290 ($\pi \rightarrow \pi^*$ imina), 347 ($n \rightarrow \pi$), 414 e 550 (L \rightarrow M); 560

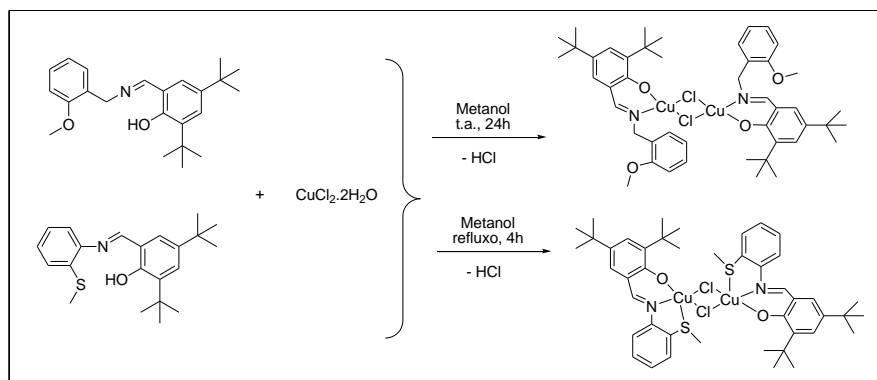
(d→d). PF (°C): 101,5. Análise elementar calculada para $C_{44}H_{56}Cl_2Cu_2N_2O_2S_2$: C: 58,26; H: 6,22; N: 3,09. Encontrada: C: 58,94; H: 6,38; N: 4,21.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os pré-ligantes L1 e L2 foram sintetizados seguindo procedimentos descritos na literatura (CASAGRANDE, 2018). A rota de síntese envolve uma reação de condensação da base de Schiff entre uma amina primária e o 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído em refluxo por 24 h, sendo obtidos como sólidos de cor amarelo claro (L1) e amarela escuro (L2) com bons rendimentos. Os pré-ligantes foram caracterizados com análise elementar (CHN), espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica da região do ultravioleta/visível e ressonância magnética nuclear (RMN).

A rota geral de síntese para os novos complexos de Cu(II) a partir dos pré-ligantes imina-fenolato é apresentada no esquema 1.

A reação entre os pré-ligantes L1 e L2 com 1 equiv. de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ em metanol, à temperatura ambiente (L1) ou sob temperatura de refluxo (L2) levou a formação dos complexos (Cu1 e Cu2) como sólidos de coloração verde escuro com bons rendimentos 79 – 65%, e ponto de fusão de 126,0 e 101,5 °C respectivamente.



Esquema 1. Rota geral de síntese dos complexos bimetálicos Cu1 e Cu2.

Os dois novos complexos são estáveis ao ar e umidade. As estruturas foram deduzidas com base em análise elementar (C, H e N), difração de raios X de monocristal e espectrometria de massas de alta resolução com ionização em eletrospray para Cu1. Espectroscopia na região do infravermelho (IV) e espectroscopia na região do ultravioleta-visível para Cu1 e Cu2. Por se tratar de espécies de cobre(II) paramagnéticas, não foi possível realizar análises de ressonância magnética nuclear de 1H e $\{^1H\}^{13}C$.

Os resultados de análise elementar de C, H e N (%) para os complexos demonstram a eficiência do método de síntese e corroboram com os valores teóricos calculados para os complexos Cu1 e Cu2.

As frequências de deformação axial C=N referente ao grupamento imínico nos pré-ligantes sofrem um deslocamento para menor frequência no complexo. Esse deslocamento sugere uma modificação no ambiente eletrônico/químico, que se deve a coordenação do grupo imina ao centro metálico do Cu(II). O comportamento eletrônico dos complexos ainda foram estudados por espectroscopia eletrônica de absorção ultravioleta-visível, utilizando como solvente diclorometano. Na Tabela 1, são apresentados os espectros eletrônicos na região do Uv-Vis dos pré-ligantes e complexos. Monocristais adequados do Cu1 para determinação por difração de raios X foram obtidos. Cu1 cristaliza no sistema triclinico, grupo espacial P-1 e apresenta-se de forma dimérica no estado sólido com coordenação κ^2-N,O do ligante imina-fenolato frente ao átomo de

cobre(II). Dois átomos de Cl em ponte entre os centros metálicos determinam o número de coordenação 4 e geometria quadrática distorcida.

Tabela 1 – Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis dos pré-ligantes e os complexos em diclorometano.

Compostos	$\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$				
	$\pi \rightarrow \pi^*$ (b)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	L \rightarrow M	d \rightarrow d
L1	230	263	328	-	-
Cu1	231	265	330	465	555; 653
L2	230	272	366	-	-
Cu2	230	290	347	414	550; 660

Nota: (b): benzeno; (i): imina

4. CONCLUSÕES

Novos complexos de Cu(II) contendo ligantes imina-fenolato foram sintetizados e caracterizados por diferentes técnicas. A determinação estrutural do complexo Cu1 foi obtida através da difração de raios X de monocristal, revelando uma estrutura **quadrática distorcida** e coordenação dos dois átomos doadores N, O_{fenolato} ao centro metálico. Testes para avaliar a atividade antioxidante total desses compostos pela captura do radical livre ABTS (2, 2' radical-azinobis-3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico) e radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo) estão em andamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PARVEEN, S.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S. Development and future prospects of selective organometallic compounds as anticancer drug candidates exhibiting novel modes of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, India, v. 175, p. 269-286, 2019.

FATIMA, T.; UD-DIN, A.; AKBAR, A.; ANWAR, S. M.; Tahir, N. M. Six new dinuclear Schiff base complexes of Cu(II)/Ln(III) system: Synthesis, characterization and magnetic studies. **Journal of Molecular Structure**, Pakistan, v. 1184, p. 462-467, 2019.

EL-GAMMA, A. O.; ALSHATER, H.; EL-BORAEY, A. H. Schiff base metal complexes of 4-methyl-1H-indol-3-carbaldehyde derivative as a series of potential antioxidants and antimicrobial: Synthesis, spectroscopic characterization and 3D molecular modeling. **Journal of Molecular Structure**, Egypt, v. 1195, p. 220-230, 2019.

EL-BORAEY, H. A.; EL-SALAMONY, M. A. Transition Metal Complexes with Polydentate Ligand: Synthesis, Characterization, 3D Molecular Modelling, Anticancer, Antioxidant and Antibacterial Evaluation. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, Egypt v. 29, p. 684-700, 2019.

BORA, G.; GOGOI, D.; SAIKIA, S.; PAREEK, A.; HANDIQUE, G. J. Stannous chloride catalyzed synthesis of Schiff bases from hydroxybenzaldehydes and determination of their antioxidant activity by ABTS and DPPH assay. **Indian Academy of Sciences**, India, v. p. 2019.

De Oliveira, L.L.; Da Silva, S.M.; Casagrande, A.C.A.; Stieler, R. Synthesis and characterization of Ni (II) complexes supported by phenoxy/naphthoxy-imine ligands with pendant N- and O-donor groups and their use in ethylene oligomerization. **Applied Organometallic Chemistry**, v.32, p. e4414-4427, 2018.