

## SÍNTSE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDOS DE ESTABILIDADE EM SOLUÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVOS COMPLEXOS DE Co(II) CONTENDO LIGANTES BASES DE SCHIFF

NATHALIA SOUSA DE OLIVIERA<sup>1</sup>; ADRIANA CASTRO PINHEIRO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [natholiveira95@gmail.com](mailto:natholiveira95@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [acpinheiro@ufpel.edu.br](mailto:acpinheiro@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

Bases de Schiff são ligantes orgânicos que contêm o grupo funcional imina (-C=N-) formados pela condensação de aldeídos ou cetonas com aminas primárias [1]. Devido a flexibilidade estrutural dessas moléculas, possuem boa eficácia na coordenação com diferentes centros metálicos, atuando como ligantes monodentados ou multidentados [2]. Isso contribui para a formação de complexos metálicos estáveis com variadas geometrias e estados de oxidação.

O cobalto é um metal essencial e é bem conhecido por possuir papéis bioquímicos, por exemplo, atua como parte integrante da vitamina B12, um cofator envolvido em diferentes processos-chave humanos [3]. O cobalto em sistemas biológicos ocorre nas formas Co(II) ou Co(III). Em complexos de coordenação, esses dois últimos estados de oxidação predominantes os tornam particularmente adequados para aplicações terapêuticas. Os íons Co(II) podem induzir a complexação de quatro, cinco ou seis ligantes e sua configuração eletrônica d<sup>7</sup> torna os complexos baseados em Co(II) particularmente lábeis.

Estudos mostram que o cobalto como centro metálico pode aumentar o potencial antioxidante de alguns ligantes associados, como já foi observado com ligantes naturais, a exemplo da quercetina [4]. Complexos de cobalto, contendo ligantes bases de Schiff, apresentam atividades biológicas significativas, tais como, atividade antitumoral [5], antibacteriana [6] e antioxidante [7]. Antioxidantes apresentam a capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres, que causam danos ao DNA, proteínas e lipídeos. Esse dano oxidativo pode desenvolver mutações e o desenvolvimento de tumores. Ao reduzir o estresse oxidativo, os antioxidantes ajudam a proteger as células saudáveis e a prevenir doenças. [8]

Nosso grupo de pesquisa, tem se concentrado na síntese, caracterização e avaliação antioxidante de compostos de coordenação contendo centros metálicos com elementos de transição bioessenciais. Recentemente publicamos compostos de Cu(II) contendo os ligantes bases de Schiff (**L1** e **L2**) (**Esquema 1**). Esses complexos apresentaram alta atividade antioxidante, e citotoxicidade em células tumorais de câncer de mama e colorretal [8].

Neste trabalho, damos continuidade aos estudos com ligantes do tipo bases de Schiff (**Esquemas 1**), previamente publicados por nosso grupo de pesquisa, que demonstraram potencial antioxidante superior ao Trolox em ensaios *in vitro*. Apresentamos a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de dois novos complexos de Co(II) utilizando os pré-ligantes **1** e **2**, previamente investigados. Esses novos complexos foram estudados visando explorar suas propriedades biológicas e seu potencial como agentes terapêuticos.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1. Síntese e Caracterização dos pré-ligantes derivados de bases de Schiff

[*Ph(NH)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(N=CH)-2,4-terc-butil-2-(HOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)*] (**L1**): A uma solução de N-feniletlenodiamina (2,00 g; 14,7 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionada uma solução de 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído (3,44 g; 14,7 mmol) em etanol (15 mL). A solução permaneceu em temperatura de refluxo durante 24 h e, posteriormente foi resfriada à temperatura ambiente. A completa precipitação do pré-ligante ocorreu a -18°C, após um período de 24 h, recristalizando o composto e levando a obtenção do produto puro. O sólido amarelo claro formado foi filtrado e seco sob vácuo. O rendimento foi de 61,4%. Análise de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25°C): δ (ppm) 1,23 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1,37 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 3,43 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,56 – 6,59 (dd, *J* = 9,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,65 (t, 1H, NH), 6,99 – 7,00 (d, *J* = 2,4Hz, 1H, Ar-H), 7,11 – 7,11 (dd, *J* = 8,6, 7,4Hz, 2H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, 4-hidroxibenzaldeído), 7,32 (d, *J* = 2,5Hz, 6-hidroxibenzaldeído), 8,27 (s, 1H, -CH=N-). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz): δ (ppm) 29,57 (3CH<sub>3</sub>), 31,63 (3CH<sub>3</sub>), 34,26 (C, *t*-butil), 35,17 (C, *t*-butil), 44,30 (CH<sub>2</sub>), 58,57 (CH<sub>2</sub>), 113,22 (CH, Ar-C), 117,85 (*J* = 7,3 Hz, CH, Ar-C), 126,14 (2CH, 1,6-hidroxibenzaldeído), 127,24 (CH, 4-hidroxibenzaldeído), 129,45 (2CH, Ar-C), 136,88 (C, 3-hidroxibenzaldeído), 140,32 (C, 5-hidroxibenzaldeído), 147,70 (C, Ar-C), 158,14 (C, 2-hidroxibenzaldeído), 167,77 (CH, N=C-H). Análise elementar para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O. Calculada (%): C: 78,36; H: 9,15; N: 7,95. Encontrada (%): C: 77,23; H: 8,26; N: 7,92. IV (ATR, cm<sup>-1</sup>): u 1600 (C=N). UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200 – 700 nm, 25 °C): 230 (π→π\* benzeno), 256 (π→π\* imina) e 333 (n→π). PF (°C): 104,3.

[*Ph(NH)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-(N=CH)-2-(OH)C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>*] (**L2**): A uma solução de N-feniletlenodiamina (1,15 g, 8,43mmol) em etanol (15 mL) foi adicionada uma solução de 2-hidroxinaftaldeído (1,45 g, 8,43 mmol) em etanol (15 mL). A solução permaneceu em temperatura de refluxo durante 24 h e, posteriormente a mesma foi resfriada à temperatura ambiente. A completa precipitação do pré-ligante ocorreu a -18°C, após um período de 24 h, recristalizando o composto e levando a obtenção do produto puro. O sólido amarelo escuro formado foi filtrado e seco sob vácuo. O rendimento foi de 69% (1,68 g, 5,79 mmol). Análise de RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25 °C): δ RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,55 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,78 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 9,3 Hz, 1H), 7,63 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9,3 Hz, 1H), 6,77 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5,5 Hz, 2H), 3,55 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 4,1 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C: (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ 174,72, 159,64, 146,96, 137,13, 133,60, 133,54, 129,60, 129,30, 128,09, 126,56, 124,22, 123,05, 118,29, 118,20, 113,39, 107,09, 52,71, 44,20.

## 2.2. Síntese e Caracterização dos Complexos de Co(II) contendo ligantes derivados de bases de Schiff

Os complexos [Co(**L1**)<sub>2</sub>] (**1**) e [Co(**L2**)<sub>2</sub>] (**2**) foram sintetizados a partir da reação de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O com o respectivo pré-ligante **L1** ou **L2**. A solução do pré-ligante **L1** foi adicionada gota a gota à solução de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O em etanol, seguida de agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Para o pré-ligante **L2**, a síntese ocorreu em THF, sob refluxo por 24 horas. Após a reação, o solvente foi removido por rotaevaporador, e os produtos foram lavados com hexano HPLC e secos sob vácuo. O rendimento foi de 71% para o complexo **1** e 68% para o complexo **2**.

[Co(**L1**)<sub>2</sub>] (**1**): IV (ATR, cm<sup>-1</sup>): u C=N: 1640 cm<sup>-1</sup>

UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200 – 1000 nm, 25 °C):  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm): 208, 226, 263, 309, 341, 416, 567

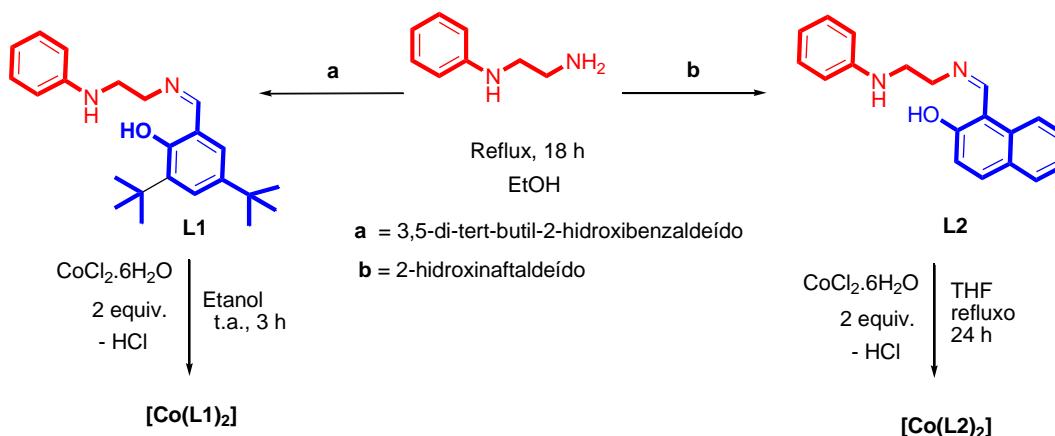
ESI-HRMS (MeOH, *m/z*) = 761.4194 [M]<sup>+</sup> (calcd. = 761.4205),

[Co(**L2**)<sub>2</sub>] (**2**): IV (ATR, cm<sup>-1</sup>): u C=N: 1625 cm<sup>-1</sup>

UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200 – 1000 nm, 25 °C):  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm): 212, 266, 314, 368, 420, 518  
ESI-HRMS (MeOH, *m/z*) = 637.2015 [M]<sup>+</sup> (calcd. = 637.2000).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota geral para a síntese dos pré-ligantes **L1** e **L2** está apresentada no **Esquema 1**. Estes compostos foram sintetizados via reação de condensação da base de Schiff envolvendo a N-feniletilenodiamina e o 3,5-di-tert-butil-2-hidroxibenzaldeído (**L1**) ou o 2-hidroxinaftaldeído (**L2**) em refluxo de etanol por 24 h. Estes pré-ligantes foram obtidos como sólidos de cor amarelo, com bons rendimentos (61,0 – 69,0 %). Os pré-ligantes foram caracterizados por ponto de fusão, espectroscopia na região do Uv-vis, espectroscopia na região do infravermelho (IV), e ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C.



**Esquema 1.** Rota geral de síntese dos pré-ligantes **L1** e **L2** e seus respectivos complexos de Co(II).

A rota geral de síntese para os novos complexos de Co(II) contendo os pré-ligantes é apresentada no **Esquema 1**. A reação de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  com 2 equiv. de **L1** em etanol à temperatura ambiente por 2 horas, ou **L2** em THF, sob temperatura de refluxo por 24 h, levou a obtenção dos complexos **1** e **2** com bons rendimentos.

Os complexos sintetizados foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas, a fim de confirmar sua estrutura e propriedades eletrônicas. A espectroscopia UV-Vis foi realizada em dois solventes distintos, metanol e diclorometano, com o intuito de verificar se a diferença na polaridade dos solventes poderia resultar em interações moleculares distintas nos complexos. No entanto, mesmo com as diferentes polaridades, não foram observadas alterações significativas nas propriedades eletrônicas, isso indica que as interações intermoleculares podem ser menos sensíveis à polaridade dos solventes. As transições observadas, apresentadas na **Tabela 1**, incluem interações ligante – antiligante, referente ao grupo fenol/naftol ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ), ligante – antiligante, referente ao grupo imina ( $\pi \rightarrow \pi^*(i)$ ), não ligante - antiligante ( $n \rightarrow \pi^*$ ), carga ligante – metal ( $L \rightarrow M$ ) e  $d \rightarrow d$ , típicas de complexos de metais de transição.

A espectroscopia no infravermelho (IV) confirmou a formação dos complexos, evidenciada pelos deslocamentos nas bandas de estiramento do grupo funcional dos ligantes, como a C=N (**Tabela 2**). Esses deslocamentos sugerem a coordenação dos ligantes ao íon metálico.

**Tabela 1:** Comprimento de onda das transições no espectro de UV-Vis da classe imina e seus respectivos complexos de Co(II), em metanol.

Composto	$\lambda$ máx (nm)				
	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$ (i)	$n \rightarrow \pi^*$	$L \rightarrow M$	$d \rightarrow d$
<b>L1</b>	224;253	330	413	-	-
<b>[Co(L1)<sub>2</sub>]</b>	208;226;263	309	341	416	567
<b>L2</b>	233;248	304	398;417	-	-
<b>[Co(L2)<sub>2</sub>]</b>	212;266	314	368;420	458	518

**Tabela 2:** valores das bandas de estiramento C=N observados para os ligantes L1 e L2, e seus respectivos complexos [Co(L1)<sub>2</sub>] e [Co(L2)<sub>2</sub>].

Compostos	$\nu_{C=N}$ (cm <sup>-1</sup> )	Compostos	$\nu_{C=N}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>L1</b>	1624	<b>L2</b>	1619
<b>[Co(L1)<sub>2</sub>]</b>	1640	<b>[Co(L2)<sub>2</sub>]</b>	1625

A análise por espectrometria de massa por ionização por electrospray (ESI) permitiu a detecção das massas moleculares dos complexos. Estudos de estabilidade dos complexos em solventes como DMSO, PBS e H<sub>2</sub>O, estão em andamento para avaliar o comportamento dessas espécies em condições que simulam ambientes fisiológicos. Assim como a avaliação do potencial de captura dos radicais DPPH e ABTS<sup>+</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Dois pré-ligantes derivados de bases de Schiff foram sintetizados e caracterizados. Dois novos complexos de Co(II) foram sintetizados. A caracterização por UV-Vis, IV e ESI sugere a formação dos complexos. A avaliação estrutural e pureza dos complexos está em andamento. Assim como, a investigação dos compostos, quanto a sua atividade antioxidante.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] JIANG, M, et al. Recent development of Schiff-Base metal complexes as therapeutic agents for lung cancer. **Journal of Molecular Structure**, v:1318,2024
- [2] FRAÚSTO DA SILVA, J. J. R.; WILLIAMS, R. J. P. *The biological chemistry of the elements: the inorganic chemistry of life*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- [3] C.R. Munteanu, et al. **Dalton Trans.**, 2015, **44**, 13796-13808
- [4] BIRJEES BUKHARI, S. et al. Synthesis, characterization and investigation of antioxidant activity of cobalt–quercetin complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 892, n. 1-3, p. 39–46, dez. 2008.
- [5] ALGHAMDI, N. J. et al. Cobalt(II) Diphenylazodioxide Complexes Induce Apoptosis in SK-HEP-1 Cells. **ACS Omega**, v. 4, n. 11, p. 14503–14510, 27 ago. 2019.
- [6] OMMENYA, F. K. et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Schiff Base, 4-Chloro-2-((E)-[(4-Fluorophenyl)imino]methyl)phenol Metal (II) Complexes. **Journal of Chemistry**, v. 2020, p. 1–8, 30 mar. 2020.
- [7] ZHOU, H. et al. Preparation, characterization and antioxidant activity of cobalt polysaccharides from Qingzhuan Dark Tea. **Helijon**, v. 9, n. 4, p. e15503–e15503, 1 abr. 2023.
- [8] Pinheiro, A. C. et al. **Pharmaceutics**, 15, 2023.