



CARACTERIZAÇÃO, SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE UM LIGANTE SALICILDIMINA.

NEVES¹, Aquila de Souza, TRINDADE¹, Ívina Thayná Miranda, DE LIMA¹, Bruna Ribeiro, DO CARMO¹, Dominique Fernandes de Moura.

¹Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia – Universidade Federal do Amazonas Rua Nossa Senhora do Rosário, 3683 – Tiradentes – Itacoatiara/AM.

aquilaneves07@gmail.com, ivinamiranda.17@gmail.com, bruna.r.lima@unesp.br, dominiquefmc@ufam.edu.br.

Palavras-chave: *bases de Schiff, salicilaldiminas, antioxidante, ligante.*

INTRODUÇÃO

Hugo Schiff foi um dos fundadores da química moderna, sendo o primeiro a sintetizar as bases de Schiff, sendo essa a origem do nome dado a esta base. Uma base de Schiff é um composto orgânico onde o grupamento funcional apresenta uma ligação dupla entre os átomos de carbono e nitrogênio (Oshin S.; Thapa A. 2015). Desde a sua descoberta, tem chamado bastante atenção devido à possibilidade de adaptação dos compostos pela fácil incorporação de diferentes substituintes tanto em precursores amino quanto aldeídicos, podendo ocasionar a variação nas propriedades fundamentais dos compostos sintetizados (BAYEH, Y. *et al.* 2020).

As bases de Schiff derivadas de aldeídos alifáticos são mais instáveis e de fácil polimerização, por outro lado, as de aldeídos aromáticos, possuem um sistema de conjugação mais eficazes, porém são bem mais estáveis (ARULMURUGAN, S. *et al.* 2010). As bases derivadas de cetonas alifáticas reagem com aminas para formar iminas mais lentamente do que aldeídos, portanto, as temperaturas de reação tendem a ser mais altas e o tempo de reação também é mais longo. O uso de catalisadores ácidos e a remoção de água da mistura de reação podem aumentar consideravelmente os rendimentos da reação. Já as cetonas aromáticas são menos reativas que as alifáticas e requerem condições adversas para serem convertidas em iminas (QIN, W. *et al.* 2013).

Com o decorrer dos anos, os complexos metálicos de transição a partir de ligantes de base de Schiff vêm chamando bastante atenção principalmente pelas suas propriedades antifúngicas, antibacterianas, antimaláricas, antiproliferativas, anti-inflamatórias, antivirais e antipiréticas. Apresentando uma posição vital na química de coordenação de metais, mesmo quase um século após ser descoberta, pelo simples fato de sua facilidade de preparação (ABDULKAREM, A. A. 2017).

As bases de Schiff aromáticas ou seus complexos metálicos catalisam reações de oxigenação, hidrólise, eletro-redução e decomposição. Alguns complexos metálicos de uma base de Schiff



ligada a um polímero apresentam atividade catalítica na decomposição do peróxido de hidrogênio e oxidação do ácido ascórbico. (KUMAR, S. *et al.* 2009).

Atualmente existe uma série de métodos *in vitro* para avaliação da atividade antioxidante, tendo em vista a grande variedade de compostos essa propriedade, além da complexidade quanto ao seu modo de combater os distintos radicais livres. Dentre os métodos empregados para a determinação da atividade antioxidante, estão os ensaios de captura de radicais livres DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazina) e ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin) 6-ácido sulfônico, onde ambas utilizam espécies radicalares estáveis e a detecção do ponto final se dá geralmente por absorbância. São os métodos colorimétricos mais procurados pela facilidade de medição, curto tempo e custo mais acessível (LU, Y.; FOO, L. 2000).

Desse modo, o objetivo geral deste trabalho é de sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial antioxidante de um ligante salicilaldiminas, ou seja, uma bases de Schiff, e com os resultados obtidos, se espera facilitar os futuros estudos de obtenção de complexos metálicos a partir da análise do potencial antioxidante deste complexo frente aos radicais DPPH e ABTS, e da caracterização através de técnicas espectroscópicas, como a espectroscopia na região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H .

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados metanol, etanol, acetonitrila, peróxido de hidrogênio, ácido sulfúrico, ambos da marca Vetec, sem purificação adicional. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando uma mistura de 7:3 hexano/ Acetato de Etila (AcOEt) como eluente;

Para revelação, aplicou-se o método de exposição à luz Ultravioleta nos comprimentos de onda 365 e 254 nm. A purificação dos produtos foi realizada através de recristalização. Os pontos de fusão foram obtidos, sem correção, mediante o aparelho da marca Fisatom®;

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) foram realizadas em um aparelho Varian 500 MHz, usando-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna e foram realizadas na central analítica da Farmanguinhos-Fiocruz (RJ).

Síntese das Bases de Schiff

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 2-Hidroxibenzaldeído ou 5-bromo-salicilaldeído (0,025 mol) e anilina (ou a substituída) (0,003 mol) dissolvidos em 25 mL de etanol;

Adicionou-se 3 gotas de ácido acético glacial e a mistura reacional ficou sob agitação magnética por 6 horas na temperatura de refluxo do solvente e colocado na geladeira por 12 horas. O precipitado obtido foi filtrado em funil de vidro simples, lavado com etanol gelado e seco a vácuo. O sólido foi recristalizado em etanol e seco a vácuo no dessecador.

Avaliação da Capacidade Sequestrante do Radical DPPH

O ensaio seguiu a metodologia descrita por Molyneux (2004). A solução metanólica de DPPH foi previamente preparada. A amostra (0,1 mL) a 1 mg/mL foi misturada com 3,9 mL de DPPH e reagiu em temperatura ambiente na ausência de luz por 30 minutos;

Após esse período, as amostras foram lidas em espectrofotômetro de ultravioleta visível a 515 nm. O controle foi constituído de 0,1 mL de metanol. O ensaio foi realizado em triplicada. Os valores foram expressos em Capacidade Sequestrante (CS) do radical DPPH em porcentagem e foram calculados pela fórmula $CS = 100 - [(Abs_{amostra} - Abs_{branco})/Abs_{controle}]$.

Avaliação da Atividade Antioxidante frente ao Radical ABTS

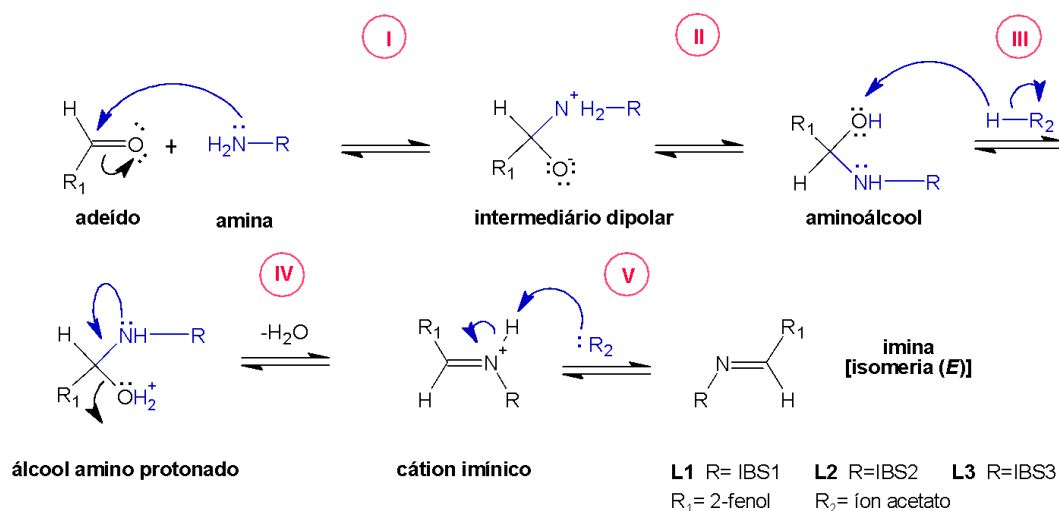
Foram adicionados 30 μ L da amostra em 3000 μ L da solução de ABTS^{•+} (ABS de 0,70) e incubada em ambiente escuro por 6 min. Posteriormente realizada a leitura das absorbâncias em espectrofotômetro de ultravioleta visível a 734 nm (UV-Vis). Foi feita uma curva padrão de Trolox de 100 a 2000 μ M ($y = -0,0002x + 0,6659$, $R^2 = 0,9933$) e os resultados foram expressos em μ M de Equivalentes de Trolox.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de síntese da salicilaldimina

O mecanismo proposto para compreender a formação das bases de Schiff segue a reação do tipo S_N2. Na etapa I, os pares de elétrons livres do nitrogênio da amina ataca o carbono do aldeído para formar um intermediário tetraédrico. A transferência, na etapa II, de próton intermolecular do nitrogênio para o oxigênio produz um aminoálcool. Na etapa III, a protonação do oxigênio pelo ácido produz um bom grupo de saída, com a perda da água o cátion imínico é gerado, etapa IV. Na etapa V, a transferência de um próton para a base conjugada produz a imina e regenera o ácido (Solomons & Fryhle, 2011) (Esquema 1).

Esquema 1. Mecanismo para a síntese da salicilaldimina



Fonte: Silva, K. C. B. 2019.

Um fator importante que interfere na velocidade de reação é a faixa do pH a qual ela ocorre. Desta forma, o pH entre 4 e 5, como realizado no experimento, corresponde ao ideal. Em pH baixo, dar-se-ia maior protonação da amina, o que diminuiria a concentração necessária do nucleófilo para a etapa I no Esquema 9, deixando a reação mais lenta. Em pH mais básico, a reação também ficaria mais lenta, por conta da diminuição do aminoálcool protonado (Qin, Long, et al., 2013; Xavier and Srividhya, 2014).

O produto da condensação entre uma amina primária com um aldeído, ou cetona, pode apresentar isomeria *Z* ou *E*. A salicilaldimina possui isometria *E*, pois corresponde a conformação mais estável devido os grupos volumosos estarem mais afastados, ou seja, diminui o impedimento estérico.

Caracterização das bases de Schiff

No espectro de infravermelho do ligante sintetizado, codificado como **GQB15**, os principais picos observados foram entre 3550 cm⁻¹ a 3420 cm⁻¹, referente a banda de O-H; entre 2358 cm⁻¹ a 2340 cm⁻¹, referente ao estiramento C≡N da imina, e os picos em 1618 cm⁻¹ e 1520 cm⁻¹ referentes ao grupo nitro (NO₂) (Figura 1).

Figura 1. Espectro de infravermelho do ligante GQB15

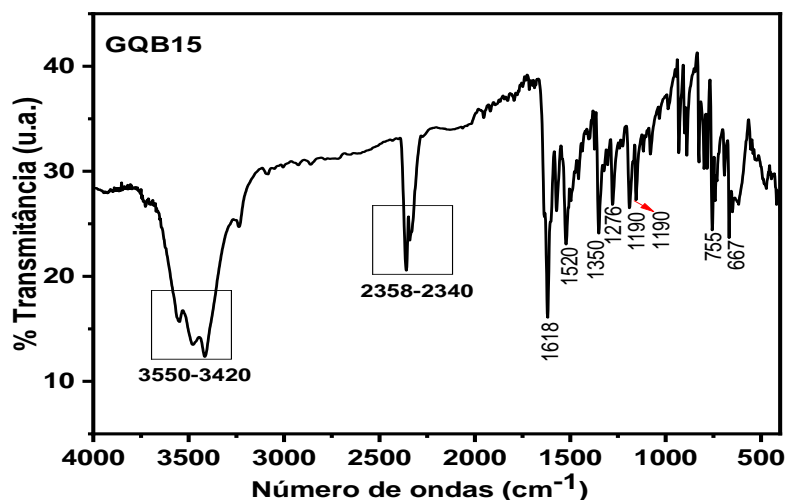


XVII Semana Nacional de
Ciência e Tecnologia

"Bicentenário da Independência: 200 anos de
Ciência, Tecnologia e Inovação no Brasil"

24 a 27
de Outubro
2022

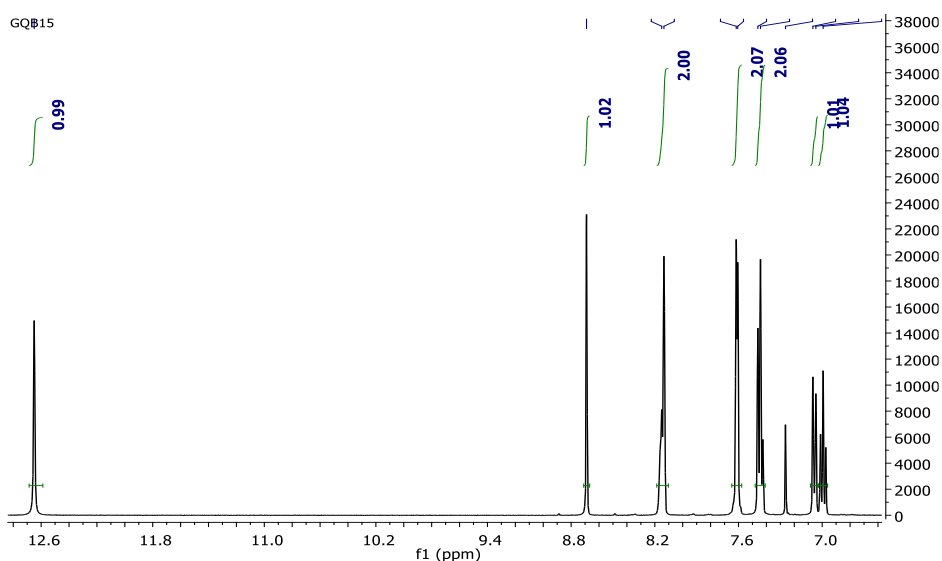
ISSN 2594-8237



Fonte: Silva, K. C. B. 2019.

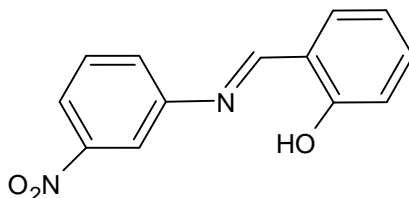
Primeiramente, é importante destacar que no espectro de RMN de ^1H , todas as integrações dos sinais apontaram os 10 hidrogênios presentes na estrutura. E no que se refere à caracterização do composto GQB15, foi possível observar dois simpletos, com um pico em 12,65 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila (OH), e outro em 8,69, referente a 1H do grupo azometina ($\text{HC}=\text{N}$). Além desses dois sinais que caracterizam a molécula, pode-se identificar outros sinais de hidrogênios referentes as porções aromáticas, como: 2H entre 8,15-8,13 ppm; 2H entre 7,62-7,62 ppm; 2H entre 7,46-7,42 ppm; 1H entre 7,07-7,05 ppm e 1H entre 7,01-6,97 ppm (Figura 2).

Figura 2: RMN de ^1H da molécula GQB15 em CDCl_3



Fonte: Silva, K. C. B. 2019.

Figura 3. Estrutura do ligante (E)-3-nitrofenil-imino-fenol (GQB15)



Fonte: Autor, 2022 (Arquivo pessoal).

Capacidade antioxidante frente ao radical DPPH e ABTS

A amostra do composto GQB15 apresentou capacidade sequestrante de $8,7 \pm 0,4 \mu\text{M}$. O método de DPPH usado fornece informações úteis sobre a capacidade antioxidante de doar átomos de hidrogênio. Esse método em questão é embasado na transferência de elétrons de um determinado composto antioxidante para um radical livre, que nesse caso é o radical DPPH•, que ao se reduzir acaba perdendo sua cor original púrpura. Desta forma, ele avalia apenas o poder redutor do antioxidante, que ao doar um elétron, se oxida (DUARTE-ALMEIDA, J. M. et al. 2006). O grande número de hidroxilas reativas no meio favorece a maior atividade redutora, conferindo maior estabilidade devido as maiores possibilidades de ressonâncias, e ter apenas uma hidroxila acaba tendo pouca atividade redutora, conferindo uma baixa estabilidade, que é necessária para apresentar a atividade desejável, que no caso é o potencial antioxidante. E apesar da estrutura propriamente dita ser estável por conta da sua isomeria E, quando interage com outro composto, esta estabilidade acabou causando uma interferência capaz de influenciar o resultado final.

Capacidade antioxidante frente ao radical ABTS

E em relação ao radical ABTS, as principais porcentagens para o ligante GQB15, de $9,2 \pm 1,2 \mu\text{M}$. Sendo assim, é possível observar que este composto mostrou resultados satisfatórios frente a esse radical.

CONCLUSÕES

No presente estudo foi possível sintetizar a base de Schiff no geral, a partir de salicilaldeídos em contato com anilinas. Onde pôde-se elucidar e caracterizar o composto GQB15, pelas técnicas de infravermelho e RMN ^1H , tendo seus principais pontos identificados. Foi avaliado ainda, o



potencial antioxidante, onde este ligante apresentou resultado satisfatório em relação à atividade antioxidante frente ao radical DPPH e ABTS.

Com relação a pesquisa bibliográfica em si, foi possível concluir a ausência de dados relatados na literatura referentes ao tema abordado, o que dificultou bastante a análise de resultados obtidos, fato este que reforça sobre a necessidade de se realizar novos estudos e ser referência para trabalhos futuros.

AGRADECIMENTOS

A Fapeam através da concessão de recursos pelos editais **N. 001/2021 – FAPEAM Mulheres na ciência e N. 010/2021 – CT&I Áreas Prioritárias**.

ABDULKAREM, A. A. **Synthesis and Antibacterial Studies of Metal Complexes of Cu(II), Ni(II) and Co(II) with Tetradentate Ligand**. *Journal of Biophysical Chemistry*, 8, 13-21. **2017**.

ARULMURUGAN, S.; KAVITHA, Helen P.; VENKATRAMAN, B. R. **Biological activities of Schiff base and its complexes: a review**. *Rasayan J Chem*, v. 3, n. 3, p. 385-410, **2010**.

BAYEH, Y.; MOHAMMED, F.; GEBREZGIABHER, M.; ELEMU, F.; Getachew, M. THOMAS, M. **Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of Polydentate Schiff Bases, Based on Salicylaldehyde**. *Advances in Biological Chemistry*, 10, 127-139. **2020**.

SILVA, K. C. B. **Complexos com bases de Schiff salicilaldiminas contendo ligantes N-O doadores derivadas de anilina: síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica**. Itacoatiara, **2019**.

DUARTE-ALMEIDA, J. M. et al. **Avaliação da atividade antioxidante utilizando sistema beta-caroteno/ácido linoléico e método de seqüestro de radicais DPPH•**. *Food Science and Technology*, v. 26, p. 446-452, **2006**.

HAN, R.M.; ZHANG, J.P.; SKIBSTED, L.H. **Reaction Dynamics of Flavonoids and Carotenoids as Antioxidants**. *Molecules*, 17, 2140-2160. **2012**.

KARADAG, A.; OZCELIK, B.; SANER, S. **Review of methods to determine antioxidant capacities**. *Food analytical methods*, v. 2, n. 1, p. 41-60, **2009**.

KUMAR, S.; DHAR, D. N.; SAXENA, P. N. **Applications of metal complexes of Schiff bases-A review**. *J Sci Ind Res* 68:181. **2009**.

LU, Y.; FOO, L. Yeap. **Antioxidant and radical scavenging activities of polyphenols from apple pomace**. *Food chemistry*, v. 68, n. 1, p. 81-85, **2000**.

MOLYNEUX, Philip et al. **The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity**. *Songklanakarin J. sci. technol*, v. 26, n. 2, p. 211-219, **2004**.

OLIVEIRA, G. L. S. **Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH•: estudo de revisão**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 17, p. 36-44, **2015**.

OSHIN, S.; THAPA A. **Schiff base metal complexes of Ni, Pd and Cu**. *J Chem Pharm Res* 7:953-963. **2015**.

QIN, W. et al. **Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool**. *Molecules*, v. 18, n. 10, p. 12264-12289, **2013**.



SOUZA, E. T. et al. **A series of mononuclear Co (III) complexes using tridentate N, O-donor ligands: Chemical properties and cytotoxicity activity.** *Journal of inorganic biochemistry*, v. 105, n. 12, p. 1767-1773, 2011.