

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS  
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL  
LABORATÓRIO DE MATERIAS HÍBRIDOS**

**MIRIAN YOSHIKO MATSUMOTO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE  
ANTINEOPLÁSICA E CATALÍTICA DE  
COMPLEXOS DE NÍQUEL (II) DERIVADOS DE  
BASES DE SCHIFF**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
AMBIENTAL**

**DOURADOS – MS  
FEVEREIRO/2013**

**MIRIAN YOSHIKO MATSUMOTO**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ATIVIDADE  
ANTINEOPLÁSICA E CATALÍTICA DE  
COMPLEXOS DE NÍQUEL (II) DERIVADOS DE  
BASES DE SCHIFF**

**ORIENTADOR: PROF. DR. ANDRELSON WELLINGTON RINALDI**

**Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia na área de concentração Ciência Ambiental.**

**DOURADOS – MS**

**FEVEREIRO/2013**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD**

547  
M434s Matsumoto, Mirian Yoshiko.  
Síntese, caracterização, atividade  
antineoplásica e catalítica de complexos de níquel  
(ii) derivados de bases de schiff / Mirian Yoshiko  
Matsumoto – Dourados-MS : UFGD, 2013.  
74 f.

Orientador: Prof. Dr. Andrelson Wellington  
Rinaldi.

Dissertação (Mestrado em Ciência e  
Tecnologia Ambiental) Universidade Federal da  
Grande Dourados.

1. Síntese – Química. 2. Cloreto de níquel. 3.  
Bases de Schiff. 4. Complexos metálicos. 5.  
Catálise. I. Título.



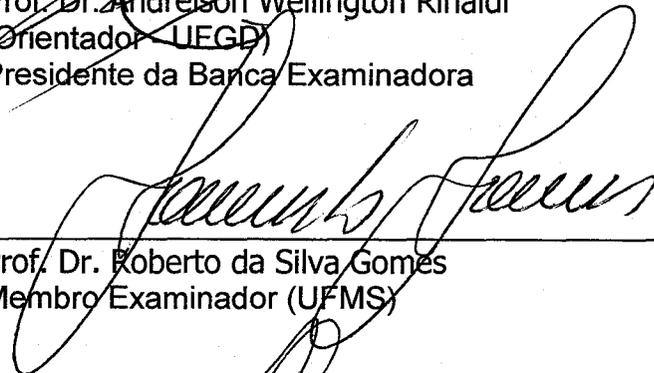
## Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: “Síntese, Caracterização, Atividade Antineoplásica e Catalítica de Complexos de Níquel (II) Derivados de Bases de Schiff”, de autoria de **Mirian Yoshiko Matsumoto**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.



---

Prof. Dr. Andreilson Wellington Rinaldi  
(Orientador - UFGD)  
Presidente da Banca Examinadora



---

Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes  
Membro Examinador (UFMS)



---

Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues  
Membro Examinador (UFGD)

À Deus pela vida, à minha família  
bênção da minha vida.

*“O campo da derrota não está povoado de fracassos, mas de homens que tombaram antes de vencer.”*

(Abraham Lincoln)

## AGRADECIMENTOS

Dedico esta página a todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho:

À Deus que são tantos os motivos que tenho para agradecer e sei que o bem apenas é dele que vem.

À minha amada família, meu pai Mario e minha mãe Teresa pelo amor, pelos esforços e sacrifícios, pela dedicação, por me proporcionarem as oportunidades que não tiveram, pelo apoio e incentivo nas horas difíceis e à minha querida mana Marcia. Sou incondicionalmente grata a vocês por todo amor e suporte que recebo, pois se tenho forças para continuar é por vocês e para vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Andrelson pelo apoio, incentivo, orientação, por entender minhas dificuldades pessoais e profissionais, pela liberdade de ação e opinião, e à sua esposa Jaqueline pelo exemplo de dedicação.

Ao Prof. Dr. Nelson pelos conhecimentos compartilhados e pelas contribuições para o desenvolvimento deste trabalho e sua esposa Daniele pelas muitas traduções para o inglês.

Aos meus irmãos científicos Vicente, Keila e Boto pela ajuda e paciência desde o começo, pois não tenho palavras que expressem a minha gratidão. Ao meu irmão mais engraçado Adalberto Mezacasa Tudo Junto e também à Silvia Maria, Rafa, Day e Elias.

Às minhas lindas primas científicas Ana, Érica e Paulinha pela amizade, parceria e companheirismo de sempre. Aos colegas de laboratório Lígia, Mari, Aline, Elvis, Pinduca, Genilson e Rodrigo. Aos colegas Cleiser e Manoel que muito contribuíram com a concretização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Wagner futuro orientador no doutorado e aos integrantes do Laboratório de Carciongênese Urogenital e Imunoterapia Leticia, Patrick e Queila que contribuíram para a finalização desta pesquisa.

Aos amigos e colegas de mestrado: Tati, Regi, Carol, Jussara e Jonatam. À minha amiga Alessandra e prima Lidia pelo apoio e torcida.

À Universidade Federal da Grande Dourados pela minha formação acadêmica, ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental pela oportunidade e ao Laboratório de Materiais Híbridos por permitir a realização desta pesquisa.

Eu, sinceramente agradeço a todos.

## LISTA DE ABREVIATURAS

L:M	Ligante:metal
m/z	Razão massa/carga
Salan	N-Salicilidenoanilina
Salan(NO <sub>2</sub> )	p-nitrosalicilidenoanilina
Salan(MeO)	Salicilideno-p-anisidina
Ni_Salan	Níquel_N-Salicilidenoanilina
Ni_Salan(NO <sub>2</sub> )	Níquel_p-nitrosalicilidenoanilina
Ni_Salan(MeO)	Níquel_Salicilideno-p-anisidina
ca	Cerca de
nm	Nanômetro
$\pi$	Orbital pi
$\pi^*$	Orbital pi antiligante
n	Orbital não ligante
TCML	Transferência de carga Metal – Ligante
v	Frequência
ML <sub>2</sub>	Proporção metal-ligante 1:2
Ni(snp <sub>g</sub> )(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	N-(salicilideno)nitrosofenilglicina
2 $\theta$	Ângulo nas medidas de difração de raio-X, 2-theta
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Colorações, rendimentos e pontos de fusões apresentados pelos ligantes e complexos sintetizados.....	30
Tabela 2: Dados espectrais eletrônicos de UV-Vis dos ligantes e complexos de Ni em etanol, monitorados em nm.....	47
Tabela 3: Dados espectrais de FTIR dos ligantes e dos respectivos complexos. ....	56
Tabela 4: Valores de vibrações das ligações de $\nu(\text{C}=\text{N})$ obtidos a partir dos espectros de FTIR dos ligantes e as respectivas variações de deslocamento quando complexados. ....	58
Tabela 5: Rendimentos dos adutos aza-Diels Alder.....	74

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral das bases de Schiff.....	12
Figura 2: Representação da estrutura do Salen .....	13
Figura 3: Exemplos de bases de Schiff bioativas.....	14
Figura 4: Espectro de massa do ligante Salan.....	31
Figura 5: Fragmentações representativas do ligante Salan. ....	32
Figura 6: Espectro de massa do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ). ....	33
Figura 7: Fragmentações representativas do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ).....	34
Figura 8: Espectro de massa do ligante Salan(MeO). ....	35
Figura 9: Fragmentações representativas do ligante Salan(MeO). ....	36
Figura 10: Diagrama de energia com os tipos de transições eletrônicas dos ligantes bases de Schiff e correspondentes complexos metálicos.....	38
Figura 11: Espectro de UV-Vis do ligante Salan.....	39
Figura 12: Espectro de UV-Vis do ligante Salan, do cloreto de níquel e do complexo Ni_Salan. ....	41
Figura 13: Espectro de UV-Vis do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ). ....	42
Figura 14: Espectro de UV-Vis do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ), do cloreto de níquel e do complexo Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ). ....	43
Figura 15: Espectro de UV-Vis do ligante Salan(MeO). ....	44
Figura 16: Espectro de UV-Vis do ligante Salan(MeO), do cloreto de níquel e do complexo Ni_Salan(MeO). ....	45
Figura 17: Espectro de FTIR do ligante Salan.....	49
Figura 18: Espectro de FTIR do complexo Ni_Salan. ....	50
Figura 19: Espectro de FTIR do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ). ....	51
Figura 20: Espectro de FTIR do complexo Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ).....	53
Figura 21: Espectro de FTIR do ligante Salan(MeO). ....	54
Figura 22: Espectro de FTIR do complexo Ni_Salan(MeO). ....	55
Figura 23: Sobreposição dos espectros de FTIR dos ligantes e dos complexos ilustrando as bandas C=N.....	57

Figura 24: Perfis de difração do ligante Salan, do Cloreto de Níquel e do complexo Ni_Salan.	59
Figura 25: Perfis de difração do ligante Salan(NO <sub>2</sub> ), do Cloreto de Níquel e do complexo Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ).	60
Figura 26: Perfis de difração do ligante Salan(MeO), do Cloreto de Níquel e do complexo Ni_Salan(MeO).	61
Figura 27: Intensidades dos perfis de difração de Salan, Ni_Salan, Salan(NO <sub>2</sub> ), Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ), Salan (MeO) e Ni_Salan(MeO).	62
Figura 28: Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 a Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan.	63
Figura 29: Dose-efeito de Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan sobre células K562.	64
Figura 30: Avaliação dos efeitos da exposição de células Lucena-1 a Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan.	65
Figura 31: Dose-efeito de Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan sobre células Lucena-1.	66
Figura 32: Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 e Lucena-1 ao complexo de Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ).	67
Figura 33: Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 e Lucena-1 ao complexo de Ni_Salan(MeO).	68
Figura 34: Avaliação dos efeitos da exposição de células HePG2 a Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan.	69
Figura 35: Dose-efeito de Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan sobre células HePG2.	70
Figura 36: Avaliação dos efeitos da exposição de células HTC a Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan.	71
Figura 37: Dose-efeito de Ni_Salan, NiCl <sub>2</sub> e Salan sobre células HTC.	72
Figura 38: Espectros de infravermelho referente ao composto 6-(4-metoxifenil)-6-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona catalisado por (a) Ni_Salan, (b) Ni_Salan(NO <sub>2</sub> ) e (c) Ni_Salan(MeO).	74

## RESUMO

As bases de Schiff são também conhecidas como iminas, compostos que pertencem a uma enorme classe, possuem em sua estrutura molecular um grupo funcional que contém uma dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio (C=N) e são provenientes da condensação de aldeídos com aminas primárias. Estas bases têm sido extensivamente empregadas na preparação de uma grande variedade de ligantes. O interesse no desenvolvimento e caracterização de complexos contendo como ligantes bases de Schiff assimétricas com íons de metais de transição é justificado pelo fato de que, em sistemas naturais, são encontrados ligantes assimétricos coordenados a pelo menos um íon metálico central. As possíveis aplicações destes complexos são reações catalíticas e ensaios biológicos. Sabe-se que a existência de íons metálicos ligados a compostos biologicamente ativos podem aumentar suas atividades. A variedade de possíveis complexos metálicos com bases de Schiff com grande variedade de ligantes de coordenação oportuniza o desenvolvimento desta pesquisa, além disso, várias são as possibilidades de aplicação destes materiais. O Níquel possui configuração eletrônica  $4s^2 3d^8$  e forma muitos complexos, que geralmente são quadrado-planares ou octaédricos. Este trabalho objetiva a síntese, caracterização e possíveis aplicações de complexos imínicos de Níquel (II). Nos resultados obtidos os espectros de massa confirmaram os pesos moleculares dos ligantes. Os espectros de UV-Vis apresentaram as bandas atribuídas as transições  $\pi-\pi^*$  e  $n-\pi^*$  dos ligantes que deslocaram nos complexos. Os espectros de FTIR e perfis de difração de raio-X forneceram indícios da complexação do ligante com o íon níquel. O complexo Ni\_Salan induziu a morte celular em culturas de células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana e de células de tumor hepático humano e de rato. Os complexos Ni\_Salan, Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO) catalisaram a reação aza-Diels Alder.

**Palavras chaves:** Bases de Schiff, Anilina, Níquel, Leucemia Mielóide

## ABSTRACT

Schiff bases are also known as imines and belong to a class of organic compounds having in their molecular structure a functional group which contains a double bond between carbon and nitrogen (C=N), and are obtained by the condensation of an aldehyde with primary amine. The Schiff bases are widely employed as ligands. The interest in developing and characterization of the complexes containing asymmetric Schiff bases ligands with transition metal ions is justified by the presence of these structures in natural systems. There are some applications of these complexes like in catalytic reactions and biological assays. It was seen that the biological active compounds may increase their activities upon chelation with metal ions. The range of possible metal complexes with Schiff bases with large variety of ligands coordinating favors the development of this research, moreover, there are a lot of applications of these materials. The electronic configuration of nickel is  $4s^2 3d^8$  and which form many complexes that usually are square-planar or octahedral. This paper aims the synthesis, characterization and potential applications of nickel iminic complex. The results showed that mass spectra confirmed the molecular weights of the ligands. The UV-Vis spectra showed bands assigned to the transitions  $\pi-\pi^*$  and  $n-\pi^*$  in the ligands that shifted in the complexes. FTIR spectra and patterns of X-ray diffraction provided evidence of complexation of the ligand with nickel ion. The complex Ni\_Salan induced cell death in cultures of cells of human chronic myeloid leukemia (CML) and human and rat tumor cell hepatic. The complexes Ni\_Salan, Ni\_Salan (NO<sub>2</sub>) and Ni\_Salan (MeO) catalysed reaction aza-Diels Alder reaction.

**Key words:** Schiff base, Aniline, Nickel, Myeloid Leukemia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. BASES DE SCHIFF.....	12
1.1.1. Complexos metálicos de bases de Schiff .....	15
1.2. METAIS DE TRANSIÇÃO.....	18
1.2.1. Níquel.....	19
1.3. ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPLEXOS METÁLICOS.....	19
1.4. REAÇÃO AZA-DIELS ALDER.....	20
2. OBJETIVOS.....	23
3. EXPERIMENTAL.....	24
3.1. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESES.....	24
3.1.1. Síntese dos ligantes .....	24
3.1.2. Síntese dos complexos .....	24
3.2. PROCEDIMENTOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	25
3.2.1. Cor, rendimento e ponto de fusão .....	25
3.2.2. Análises cromatográfica, espectroscópicas e difratométrica.....	25
3.3. APLICAÇÕES.....	26
3.3.1. Atividade Antitumoral .....	26
3.3.2. Síntese dos adutos aza-Diels Alder .....	27
4. RESULTADOS.....	29
4.1. CARACTERIZAÇÕES.....	29
4.1.1. Cor, rendimento e ponto de fusão .....	29
4.1.2. Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS).....	30
4.1.3. Espectrofotometria de absorção molecular (UV-Vis).....	37
4.1.4. Espectroscopia de Infravermelho (FTIR).....	47
4.1.5. Difratometria de Raio-X .....	58
4.2. APLICAÇÕES.....	62

4.2.1. Atividade Antineoplásica.....	62
4.2.2. Atividade Catalítica.....	73
5. CONCLUSÕES.....	76
6. REFERÊNCIAS.....	78

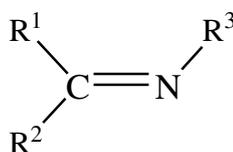
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. BASES DE SCHIFF

Bases de Schiff foram sintetizadas primeiramente pelo químico alemão Hugo Schiff (1834-1915), justificando assim a origem do nome e, em 1864 Hugo Schiff publicou um trabalho sobre estes compostos, desde então, estas bases vêm desempenhando um papel fundamental e importante na área química.<sup>[1-3]</sup>

As bases de Schiff, também conhecidas como iminas ou azometinas, pertencem a uma enorme classe de compostos orgânicos que possuem em sua estrutura molecular um grupo funcional que contém uma dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio (C=N).<sup>[4,5]</sup>

As bases de Schiff possuem fórmula geral  $R_1R_2C = NR_3$  (Figura 1),<sup>[6]</sup> onde  $R_1$  é um grupo aril,  $R_2$  é um átomo de hidrogênio e  $R_3$  é um grupo alquil ou aril que faz da base de Schiff uma imina estável. No entanto, geralmente compostos onde  $R_2$  é um grupo alquil ou aromático também são considerados bases de Schiff.<sup>[7,8]</sup>



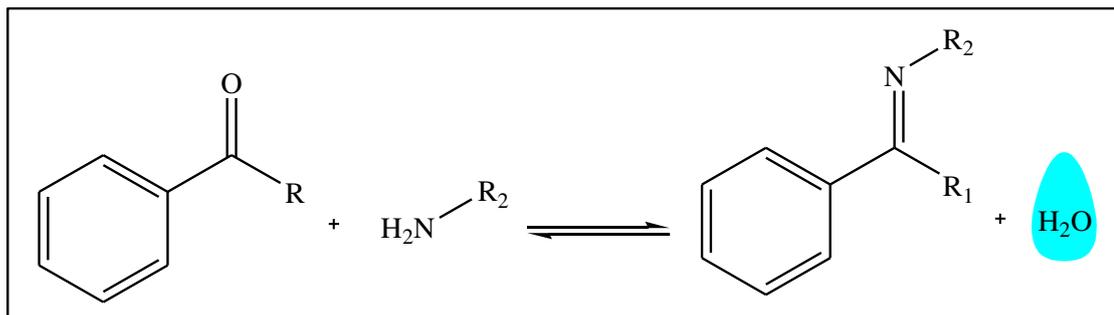
$R^1, R^2$  e/ou  $R^3$  = alquil ou aril

**Figura 1:** Estrutura geral das bases de Schiff.<sup>[6]</sup>

**Fonte:** Silva et al., 2006

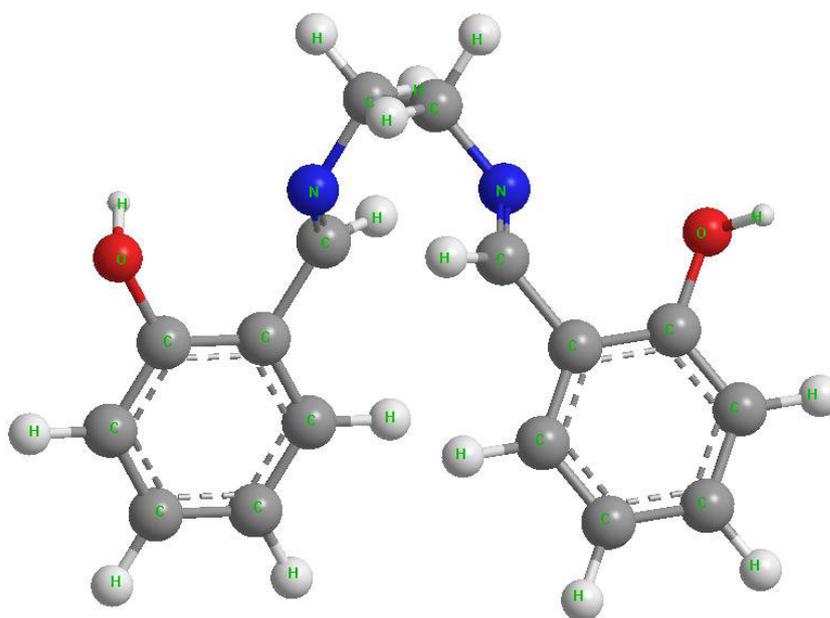
As bases de Schiff derivadas de aldeídos alifáticos são relativamente instáveis e são facilmente polimerizáveis, enquanto aquelas derivadas de aldeídos aromáticos, que possuem um sistema de conjugação eficaz, são mais estáveis.<sup>[9,10]</sup>

Sob condições específicas os grupos amina podem reagir com os grupos aldeídos para formar bases de Schiff.<sup>[11]</sup> A reação da síntese da imina é reversível, envolvendo um intermediário carbinolamina, e a eliminação de moléculas de água, como representado no Esquema 1.<sup>[9]</sup>



**Esquema 1:** Exemplo da formação da base de Schiff ou imina.<sup>[9,11]</sup>  
**Fonte:** Ragaini; Cenini, 1999

Dentre as bases de Schiff já estudadas, a mais conhecida é a N,N(bis-salicilideno) etilenodiamina, também conhecida pela abreviação Salen, sua estrutura está representada na Figura 2.<sup>[2]</sup> O salen é obtido da reação de condensação entre o salicilaldeído e a etilenodiamina. A etilenodiamina é um ligante bidentado básico que possui dois grupos amino.



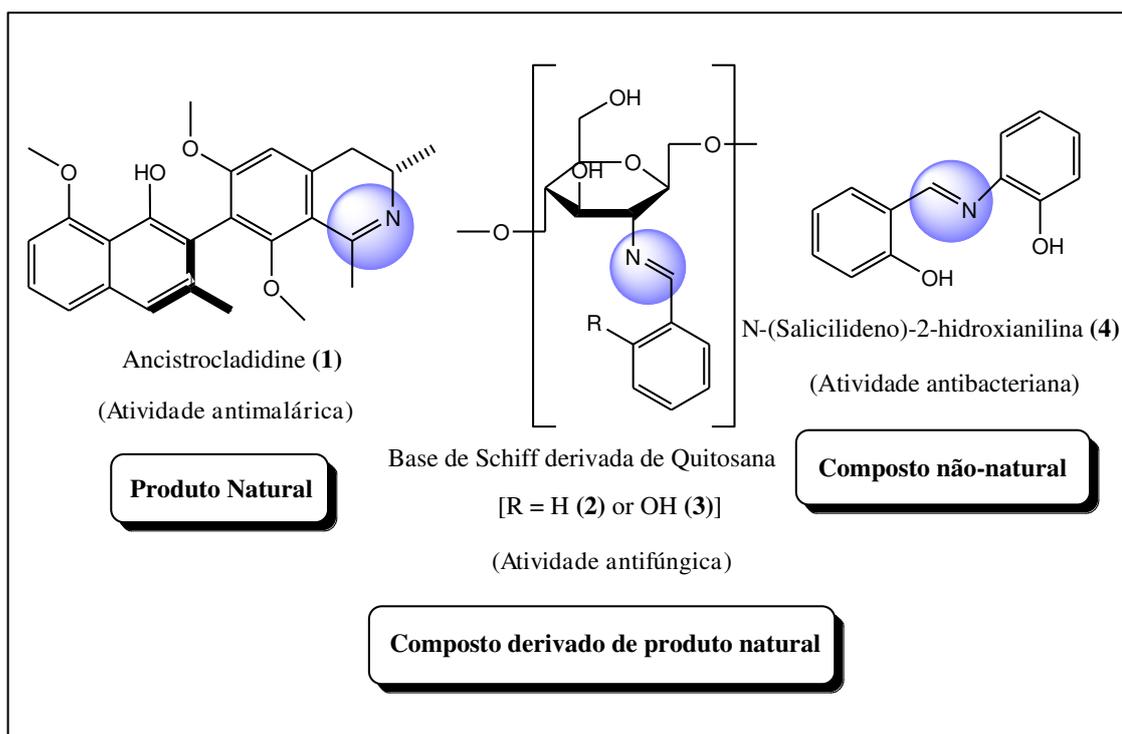
**Figura 2:** Representação da estrutura do Salen.<sup>[2]</sup>  
**Fonte:** Collinson; Fenton, 1996

Muitas pesquisas com bases de Schiff têm sido realizadas,<sup>[12-14]</sup> e os métodos de síntese, as propriedades químicas e físicas têm sido descritas por vários pesquisadores.<sup>[15-17]</sup>

As bases de Schiff também oferecem condições para a indução do substrato quiral e aumentam a estabilidade dos catalisadores, homogêneos ou heterogêneos.<sup>[18]</sup>

Estas bases também apresentam propriedades interessantes como, por exemplo, a capacidade em ligar-se reversivelmente ao oxigênio, atividade catalítica na hidrogenação de olefinas e a capacidade de formar complexos com metais tóxicos.<sup>[19]</sup>

Um levantamento bibliográfico<sup>[20-22]</sup> demonstrou que bases de Schiff e seus compostos de coordenação têm sido tema de grande interesse em campos inorgânicos, orgânicos e biológicos, uma vez que suas propriedades estruturais são semelhantes a alguns dos sistemas biológicos.<sup>[23]</sup> Grupos imina ou azometina estão presentes em vários compostos naturais, derivados naturais, e não-naturais, sendo que a Figura 3 ilustra alguns exemplos.<sup>[6]</sup>



**Figura 3:** Exemplos de bases de Schiff bioativas. O grupo imina ou azometina presente em cada estrutura molecular encontra-se em destaque.<sup>[6]</sup>

**Fonte:** Silva et al., 2006

Ancistrocladidine (1) (Figura 3) é um metabolito secundário produzido por plantas das famílias Ancistrocladaceae e Dioncophyllaceae que apresentam um grupo imina em seu arcabouço molecular.<sup>[24]</sup>

Os compostos **(2)** e **(3)** (Figura 3) são exemplos de bases de Schiff derivadas de quitosana com atividade antifúngica.<sup>[25]</sup> Quitina e quitosana são copolímeros constituídos por unidades N-acetil-D-glicosamina e D-glicosamina em proporções variáveis, sendo que o primeiro tipo dessas unidades predomina no caso de quitina, enquanto quitosana é composta predominantemente, por unidades D-glicosamina. A quitina é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza depois da celulose, sendo o principal componente do exoesqueleto de crustáceos e insetos; sua presença ocorre também em nematóides e parede celular de fungos e leveduras.<sup>[26]</sup> A quitosana pode ser obtida a partir da quitina por meio da desacetilação com álcalis, podendo também estar naturalmente presente em alguns fungos, como aqueles pertencentes aos gêneros *Mucor* e *Zygomycetes*.<sup>[27]</sup>

Bases de Schiff têm sido apontadas como promissores agentes antibacterianos. Por exemplo, N-(salicilideno)-2-hidroxianilina **(4)** (Figura 3) é eficaz contra *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[28]</sup>

Diversos trabalhos<sup>[29-31]</sup> relatam que as bases de Schiff e seus derivados são bastante estáveis, possuem grande flexibilidade e devido a diversos aspectos estruturais, uma vasta gama destes compostos têm sido sintetizados. Muitas bases de Schiff são conhecidas por serem medicinalmente importantes e são utilizadas para originar compostos medicinais.<sup>[31-33]</sup>

Em derivados de azometina, a ligação de C=N é essencial para a atividade biológica. As importantes propriedades físicas e biológicas das bases de Schiff estão diretamente relacionadas às ligações de hidrogênio intermoleculares e equilíbrios de transferência de prótons.<sup>[18]</sup>

Compostos constituídos de bases de Schiff provenientes de anilinas p-substituídas tornaram-se foco de muitas pesquisas sobre o comportamento de formação dos complexos, capacidades quelantes e diagnósticos de aplicações, como por exemplo, aplicações biológicas.<sup>[34]</sup>

### 1.1.1. Complexos metálicos de bases de Schiff

Bases de Schiff também são utilizadas como ligantes para a formação de complexos com íons metálicos.<sup>[35]</sup> Tais bases são ligantes geralmente bidentados, tridentados, tetradentados ou polidentados.<sup>[10]</sup>

A doação moderada de elétrons do átomo N, os efeitos estéricos e eletrônicos facilmente ajustáveis tornam as bases de Schiff ligantes versáteis<sup>[36]</sup> capazes de formar complexos muito estáveis com diferentes metais de transição e de estabilizá-los em diferentes estados de oxidação.<sup>[37]</sup>

As bases de Schiff contêm átomos doadores por isso podem atuar como bons agentes quelantes de íons metálicos<sup>[38]</sup> devido à sua estabilidade sob uma variedade de condições redox e porque ligantes imínicos são bases de Lewis.<sup>[18]</sup>

É bem conhecido que os átomos de N, O e S desempenham um papel chave na coordenação com metais.<sup>[38]</sup>

Nas bases de Schiff, o grupo C=N apresenta propriedades básicas e uma forte tendência a formar complexos com metais. Porém, a presença do grupo C=N é insuficiente para, sozinho, formar complexos estáveis com um íon metálico através do par de elétrons livres. Assim, para estas bases atuarem como ligantes e formar compostos de coordenação estáveis, é necessário que este composto possua outro grupo funcional, preferencialmente uma hidroxila (OH), suficientemente próxima ao sítio de complexação (C=N), de tal maneira que um anel de cinco ou seis membros possa ser formado quando reage com um íon metálico.<sup>[39]</sup>

Bases de Schiff têm desempenhado um papel importante no desenvolvimento da química de coordenação.<sup>[20,40]</sup> Os compostos de coordenação exibem diferentes propriedades, e características que dependem do íon metálico sobre a qual eles estão ligados, a natureza do metal, bem como o tipo de ligante.<sup>[41,42]</sup>

Complexos de metais de transição derivados de bases de Schiff são conhecidos, no entanto, não houve nenhum estudo sistemático e compreensivo até o trabalho de Pfeiffer et al. (1931)<sup>[43]</sup> que descreve uma série de complexos de bases de Schiff derivados de salicilaldeído.<sup>[44]</sup>

O interesse no desenvolvimento e caracterização de complexos contendo como ligantes bases de Schiff assimétricos com íons de metais de transição, é justificado pelo fato de que, em sistemas naturais, são encontrados ligantes assimétricos coordenados a um íon metálico central.<sup>[45]</sup>

A variedade de possíveis complexos metálicos com bases de Schiff com grande variedade de ligantes de coordenação, oportuniza o desenvolvimento desta pesquisa, além disso, várias são as possibilidades de aplicação destes materiais.<sup>[46]</sup>

Estes complexos metálicos possuem inúmeras aplicações em diversos campos de interesse humano tais como medicina, agricultura, cosméticos,<sup>[41]</sup> indústria alimentar, indústria de corantes,<sup>[47]</sup> clínica, farmacológica, síntese orgânica, química analítica e industrial.<sup>[4,48,49]</sup> Além disso, podem ser empregados como catalisadores, estabilizadores poliméricos<sup>[6]</sup> e como inibidores de corrosão em superfícies metálicas.<sup>[36,50]</sup>

Os complexos formados apresentam diferentes geometrias e são biologicamente ativos,<sup>[51]</sup> possuindo notáveis propriedades herbicidas, pesticidas,<sup>[52,53]</sup> antifúngicas, antibacterianas, antimaláricas, antiproliferativa, anti-inflamatória, antiviral e antitérmica.<sup>[6,47]</sup>

Na área da Química Bioinorgânica, o interesse em complexos de bases de Schiff tem-se focado no papel de tais complexos em fornecer modelos sintéticos para os locais contendo metais em metaloproteínas e metaloenzimas.<sup>[15,18]</sup>

Características que envolvem o centro metálico como a geometria de coordenação, número de ligantes coordenados e seus grupos doadores são fatores chave para metaloproteínas realizarem determinadas funções fisiológicas.<sup>[54]</sup>

A preparação de novos complexos metálicos têm despertado interesse no estudo da interação destes complexos metálicos com o DNA para possíveis aplicações como novos agentes terapêuticos<sup>[48]</sup> nas áreas de biotecnologia e medicina.<sup>[55]</sup> A clivagem do DNA mediada pelo complexo metálico é um assunto de interesse contínuo, particularmente, para o desenvolvimento de novas metalofarmacêuticas.<sup>[56]</sup>

O desenvolvimento de novos compostos derivados de bases de Schiff quimioterápicos estão atraindo a atenção da química medicinal.<sup>[52]</sup> Pesquisas relatam<sup>[41,54,57]</sup> que os compostos orgânicos que são biologicamente ativos tornam-se mais eficazes quando administrados na forma de complexos metálicos, em vez de somente compostos orgânicos livres.

A coordenação do composto orgânico com o metal, isto é, a quelação acarreta uma mudança drástica na propriedade biológica tanto do ligante quanto na do metal,<sup>[56]</sup> pois quelatos metálicos desempenham um papel essencial na química da matéria viva.<sup>[38]</sup> Tem-se relatado que a quelação possa ser a cura de muitas doenças, incluindo o câncer.<sup>[56]</sup>

## 1.2. METAIS DE TRANSIÇÃO

Três séries de elementos são formados pelo preenchimento dos níveis eletrônicos 3d, 4d e 5d. Em conjunto eles constituem os elementos do bloco d e são comumente chamados de “elementos de transição” ou “metais de transição”, pois estão entre os elementos do bloco s e do bloco p. Suas propriedades são intermediárias, constituindo uma transição entre os elementos metálicos altamente reativos do bloco s, que geralmente formam compostos iônicos, e os elementos do bloco p, que geralmente formam compostos covalentes. Constituem três séries completas de dez elementos e uma quarta série incompleta.<sup>[58]</sup>

Os elementos de transição exibem uma tendência inigualada de formar compostos de coordenação com bases de Lewis, isto é, com grupos capazes de doar um par de elétrons, que são denominados de ligantes.<sup>[58]</sup>

Muitos pesquisadores têm focado seus interesses em complexos de metais de transição devido às inúmeras aplicações em grandes áreas. É bem conhecido que os íons metálicos presentes em complexos podem acelerar a ação de fármacos e a eficácia dos agentes orgânicos terapêuticos. A eficiência farmacológica de complexos metálicos e o metabolismo em sistemas vivos estão relacionados à natureza dos íons metálicos e aos ligantes.<sup>[59,60]</sup>

Os metais de transição estão envolvidos em muitos processos biológicos, por exemplo, com aminoácidos, peptídeos e ácidos nucleicos, que são essenciais a vida. A maioria dos metais que estão presentes em sistemas biológicos envolvem complexos, como por exemplo, hemoglobina, vitamina B12 entre outros.<sup>[18,61]</sup>

Os metais podem coordenar-se com O ou N terminais de proteínas em uma variedade de modelos, e desempenham um papel crucial na conformação e função de macromoléculas biológicas.<sup>[18]</sup>

Para a síntese dos complexos foi utilizado um elemento da primeira série de transição, o Níquel (II), pois este elemento têm sido entre os sistemas um dos mais fortemente investigados.<sup>[62]</sup>

### 1.2.1. Níquel

O Níquel é o vigésimo-segundo elemento mais abundante em peso na crosta terrestre, é utilizado para a preparação de várias ligas, tanto ferrosas como não-ferrosas.<sup>[58]</sup>

A ocorrência de sistemas biológicos dependentes de níquel é muito inferior a outros metais, tais como ferro, cobre e zinco. No entanto, o pequeno número de biomoléculas contendo níquel encontrado nos sistemas vivos é compensado pela variedade de funções que estas moléculas desempenham, tornando o estudo bioquímico e bioinorgânico do níquel relevante e interessante.<sup>[63]</sup>

O níquel desempenha várias funções na biologia, como por exemplo, a urease, que é uma metaloenzima (uma enzima que auxilia na hidrólise de ureia) contém níquel.<sup>[38]</sup>

O elemento níquel pertence ao grupo 10 da tabela periódica e possui configuração eletrônica  $3d^8 4s^2$ . O elemento Ni pode ser encontrado nos estados de oxidação de (-I) a (+IV), mas sua química é dominada pelo Ni(II). Os íons  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  são verdes e estáveis em solução e em muitos compostos simples, e nestes casos o estado iônico divalente é predominante.<sup>[58]</sup>

O Ni (II) também forma muitos complexos, que geralmente são quadrado-planares ou octaédricos.<sup>[58]</sup>

Devido às propriedades físicas e químicas únicas, o níquel metálico e seus compostos são amplamente utilizados na indústria moderna, empregado na preparação de várias ligas, tanto ferrosas como não-ferrosas. O níquel melhora a resistência mecânica e química do aço.<sup>[58,64]</sup>

### 1.3. ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPLEXOS METÁLICOS

A química inorgânica medicinal é um campo em expansão, baseada em compostos metálicos e que oferece possibilidades para o desenvolvimento de agentes terapêuticos.<sup>[65]</sup>

O interesse em fármacos anticancerígenos à base de metais teve grande impulso com a descoberta da atividade biológica da cis-platina [Cis-diamino-dicloro-platina (II)] para o tratamento de tumores sólidos.<sup>[66]</sup>

Estes fármacos são, basicamente, complexos metálicos que possuem a capacidade de se ligarem às nucleobases do DNA e clivarem a molécula de DNA hidroliticamente ou oxidativamente. A célula afetada, em seguida, sofre apoptose se o dano ao DNA for irreparável ou se os fatores de transcrição do ciclo celular forem bloqueados. A cis-platina forma um aduto Platina-DNA na posição N7 da guanina, originando ligações cruzadas intracadeias 1,2-d(GpG) e 1,2-d(ApG), e também ligações intercadeias, assim ativa proteínas em resposta ao dano. Estas proteínas, por sua vez inibem a quinase dependente de ciclina (CDK) e, finalmente, as células sofrem apoptose via p53.<sup>[67]</sup>

Apesar do sucesso da cis-platina, existem sérias preocupações com o uso deste fármaco devido sua toxicidade, resistência intrínseca, estreito espectro de ação para certos fenótipos de câncer e adesão do paciente ao tratamento. Assim, estudos relativos aos elementos metálicos essenciais têm recebido muita atenção em contraste a Pt, uma vez que os medicamentos desenvolvidos e sintetizados a partir de íons metálicos endógenos podem ser menos prejudiciais e mais propensos a atividade antiproliferativa contra tumores.<sup>[68]</sup>

Nos últimos anos, a síntese e caracterização de novos compostos antitumorais têm representado uma área de pesquisa que tem despertado expectativas para terapias mais específicas e menos tóxicas.<sup>[69]</sup>

Complexos metálicos, constituídos de bases de Schiff têm apresentado significativa atividade antineoplásica, pois podem causar danos ao DNA das células cancerosas.<sup>[70]</sup>

Assim, investigações sobre a interação entre complexos metálicos e o DNA têm atraído grande interesse devido a sua importância na terapia do câncer e biologia molecular.<sup>[71]</sup>

#### **1.4. REAÇÃO AZA-DIELS ALDER**

Recentemente, grandes esforços na pesquisa de catálise estão voltados à introdução e aplicação de catalisadores heterogêneos eficazes e seguros.<sup>[72]</sup>

Complexos derivados de bases de Schiff e íons de metais de transição são catalisadores eficientes tanto em reações homogêneas quanto heterogêneas e a atividade destes complexos varia com o tipo de ligante.<sup>[73]</sup>

Estudos indicam que os complexos de bases de Schiff são catalisadores potenciais que influenciam o rendimento e a seletividade de transformações químicas.<sup>[73]</sup>

Em 1990 Zhang et al.<sup>[74]</sup> e Irie et al.<sup>[75]</sup> descobriram a epoxidação enantioseletiva de olefinas, utilizando complexos de Mn(Salen) como catalisadores.<sup>[76]</sup> Desde então, uma grande quantidade de reações catalisadas por complexos metálicos derivados de bases de Schiff estão sendo estudadas, dentre as quais está a reação Diels Alder.<sup>[77-79]</sup>

A reação de Diels Alder é uma das reações mais estudadas em química orgânica sintética devido à facilidade com que ligações C-C e anéis de seis membros podem ser formados.<sup>[80]</sup>

A reação de Diels Alder é uma reação pericíclica de cicloadição [4+2] entre um dieno conjugado com quatro elétrons  $\pi$  e um segundo componente alceno com dois elétrons  $\pi$ , chamado de dienófilo, em uma reação concertada, mas provavelmente assincrônica, e em uma relação suprafacial-suprafacial. Resumindo, a cicloadição se procede em uma única etapa, sem intermediários, por um único estado de transição, mas neste estado de transição pode haver a formação das duas ligações químicas covalentes  $\sigma$  com uma diferença temporal entre as duas. Este tipo de reação inclui ainda reações de cicloadição de Diels Alder em que o dieno e o dienófilo são fortemente polarizados e o mecanismo pode ser iônico e não pericíclico.<sup>[81]</sup>

Muitas substâncias biologicamente ativas e heterociclos de origem natural possuem átomos de nitrogênio em suas estruturas, sendo empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como fármacos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial.<sup>[82]</sup>

A importância de compostos nitrogenados em síntese<sup>[82]</sup> vem motivando o desenvolvimento de novas estratégias<sup>[83]</sup> para a introdução seletiva de grupos aza-funcionalizados, a partir de metodologias simples<sup>[84]</sup> envolvendo condições reacionais brandas, alta economia atômica, reagentes e produtos atóxicos, geração mínima de resíduos e reduzido impacto ambiental.<sup>[85]</sup>

Como exemplo pode-se citar a reação aza-Diels Alder, que visa à construção de moléculas com essas características. Esta reação, apesar de apresentar a mesma nomenclatura difere da reação clássica de Diels Alder por não ser uma reação envolvendo um dieno e um dienófilo.

A reação aza-Diels Alder é uma reação constituída por um enol ou variáveis compatíveis com esta classe de composto (iminium, por exemplo) e uma imina produzindo, assim, uma reação de Mannich que posteriormente se converte em um composto cíclico equivalente a um aduto de Diels-Alder, porém, proveniente de uma adição de aza-Michael. Todavia, o mecanismo para esta reação aza-Diels Alder é alvo constante de estudos nos quais buscam melhores esclarecimentos sobre o processo reacional aliando-se, muitas vezes, cálculos computacionais aos resultados experimentais.

Para que haja a formação do produto aza-Diels Alder a literatura<sup>[86]</sup> relata a necessidade da utilização de alguns fatores como pressão e temperatura. Porém o fator mais utilizado para aumento de velocidade reacional é o uso de catalisadores. Por isso, muitas vezes são empregados catalisadores inorgânicos doadores de prótons  $H^{+}$ <sup>[87]</sup> ou alguns ácidos de Lewis.<sup>[88-90]</sup>

É cada vez maior o número de trabalhos que relatam a aplicação de catalisadores nas reações de cicloadição.<sup>[91-93]</sup> Desta forma, nesta dissertação estão apresentados os resultados de estudos de reações de cicloadição (reação aza-Diels Alder) catalisadas por complexos de níquel derivados de bases de Schiff.

## 2. OBJETIVOS

Com o intuito de otimizar uma rota de síntese para as bases de Schiff e complexos de Níquel, assim como obter mais informações a respeito da química de complexos imínicos, tem-se por objetivo:

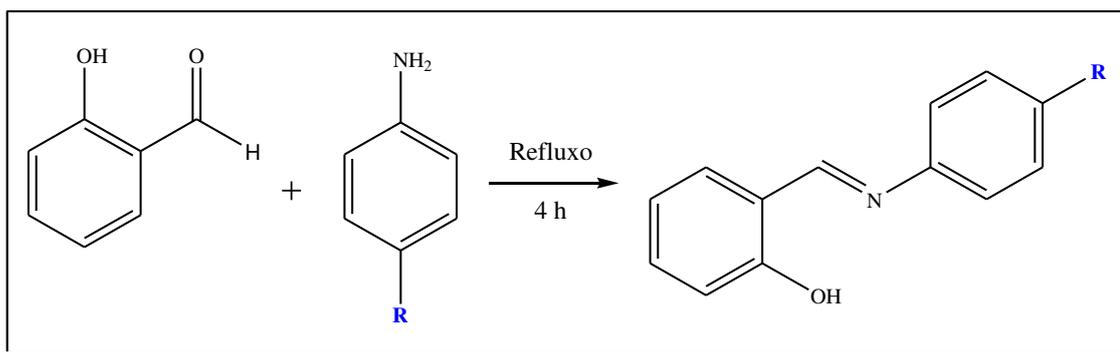
- Sintetizar as bases de Schiff utilizando diferentes substituintes;
- Utilizar as bases de Schiff como compostos de partida para as sínteses dos complexos de Ni;
- Caracterizar os compostos utilizando métodos cromatográfico, espectroscópicos e difratométrico;
- Estudar os efeitos dos diferentes substituintes na complexação;
- Realizar testes de citotoxicidade em culturas de células para avaliar a inibição pelos complexos sintetizados que indiquem possíveis atividades;
- Testar a atividade catalítica dos complexos de Níquel sintetizados na reação aza-Diels Alder.

### 3. EXPERIMENTAL

#### 3.1. PROCEDIMENTOS DE SÍNTESES

##### 3.1.1. Síntese dos ligantes

Todos os reagentes utilizados nas sínteses foram comprados. A anilina foi utilizada após prévia purificação (bidestilada), e os demais reagentes foram utilizados sem prévia purificação. Os ligantes foram preparados pela reação de salicilaldeído com diferentes anilinas p-substituídas (razão molar 1:1) em etanol, sendo que na síntese com anilina não foi utilizado nenhum solvente, esta mistura foi mantida sob refluxo por um período de quatro horas. O precipitado obtido foi posteriormente filtrado a vácuo e recristalizado com etanol a quente, originando assim as bases de Schiff. As sínteses foram realizadas conforme reportadas na literatura<sup>[34,94,95]</sup>, sendo representadas no Esquema 2, onde R = H, NO<sub>2</sub> e MeO (OCH<sub>3</sub>).

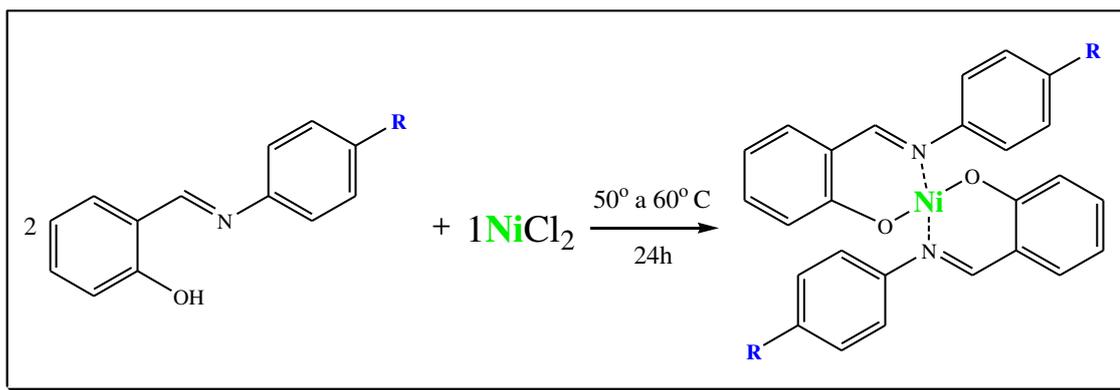


Esquema 2: Síntese dos ligantes.

##### 3.1.2. Síntese dos complexos

Todos os reagentes utilizados foram comerciais. As bases de Schiff foram utilizadas como compostos de partida para as sínteses dos complexos. Utilizou-se 2,06 mols da base de Schiff correspondente que foi solubilizada em 12 mL de metanol. A esta mistura foi adicionada 2,06 mols de trietilamina para desprotonar a hidroxila dos ligantes. Posteriormente adicionou-se à solução 1,0 mol de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O solubilizado em 12 mL de metanol. Esta mistura [proporção molar utilizada 2:1, L:M] foi agitada magneticamente e submetida a uma temperatura que variou de 50 a 60° C durante 24h. Este composto foi resfriado a temperatura ambiente, o que originou precipitados verdes,

os quais foram filtrados a vácuo e lavados com água destilada. Os complexos foram recristalizados com etanol-benzeno, adicionando-se etanol quente até a completa solubilização dos complexos e depois gotejou-se benzeno a temperatura ambiente até os complexos começarem a precipitar. Após completa precipitação os complexos foram filtrados a vácuo. A síntese foi realizada conforme reportada na literatura<sup>[96]</sup> e está representada no Esquema 3, onde R = H, NO<sub>2</sub> e MeO (OCH<sub>3</sub>).



Esquema 3: Síntese dos complexos.

## 3.2. PROCEDIMENTOS DE CARACTERIZAÇÃO

### 3.2.1. Cor, rendimento e ponto de fusão

Os ligantes e complexos obtidos foram analisados inicialmente através das respectivas colorações, rendimentos percentuais e, além disso, submetidos à medida de ponto de fusão em um Aparelho (Instrutherm) pelo método capilar com intuito de determinar a pureza dos mesmos. O procedimento foi realizado inserindo o capilar contendo a respectiva amostra no aparelho que foi aquecido até a fusão da amostra e então, verificou-se da temperatura de fusão, através do termômetro (Incoterm) com escala interna de -10 a +310°C. Cada amostra foi analisada em triplicata.

### 3.2.2. Análises cromatográfica, espectroscópicas e difratométrica

#### 3.2.2.1. Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS)

As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas com injeção automática no cromatógrafo a gás da marca Varian, modelo 431, equipado com coluna capilar marca

Varian, modelo CP8944, acoplado ao detector de massas marca Varian, modelo 210, utilizando He como gás de arraste.

### **3.2.2.2. Espectroscopia de absorção na região do UV-Visível**

As medidas de absorção molecular dos ligantes bases de Schiff e dos complexos de níquel foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro de varredura Varian, modelo Cary 50 acoplado a um microcomputador e as medidas foram realizadas na região de 200 a 800 nm. As medidas foram realizadas em meio de etanol, sendo que os ligantes foram analisados na concentração  $4 \times 10^{-7}$  M e os complexos na concentração  $6 \times 10^{-7}$  M.

### **3.2.2.3. Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)**

Os espectros vibracionais no Infravermelho foram registrados em espectrofotômetro de Infravermelho Jasco modelo 4000 com transformada de Fourier, as medidas foram realizadas na faixa de 4000 a  $400 \text{ cm}^{-1}$ , na janela de erro de  $4 \text{ cm}^{-1}$  e as amostras foram dispersas em KBr grau espectroscópico.

### **3.2.2.4. Difratomia de Raio-X**

Os perfis de difração de Raio-X foram obtidos em um Difrátometro de Raio-X Shimadzu modelo XRD 6000, equipado com um tubo de cobre ( $\text{CuK}\alpha = 1.55418$  Angstroms) operado com voltagem de 40 kV e corrente de 40 mA e um monocromador de carbono, na faixa de 10 a  $80^\circ$  (valores de 2 $\theta$ ). Foram realizadas medidas de difração de Raio-X em pó (XRD) dos três ligantes, seus correspondentes complexos de níquel e do cloreto de níquel.

## **3.3. APLICAÇÕES**

### **3.3.1. Atividade Antitumoral**

Os testes empregando cultura de células foram realizados com as linhagens celulares K-562, Lucena-1, HePG2 e HTC, que foram cultivadas em meio RPMI com SBF a 10% e adicionados 100 U/mL de penicilina e 100 mg/mL de sulfato de estreptomicina, mantidas em atmosfera de 5% de  $\text{CO}_2$  a  $37^\circ \text{ C}$ . As células foram

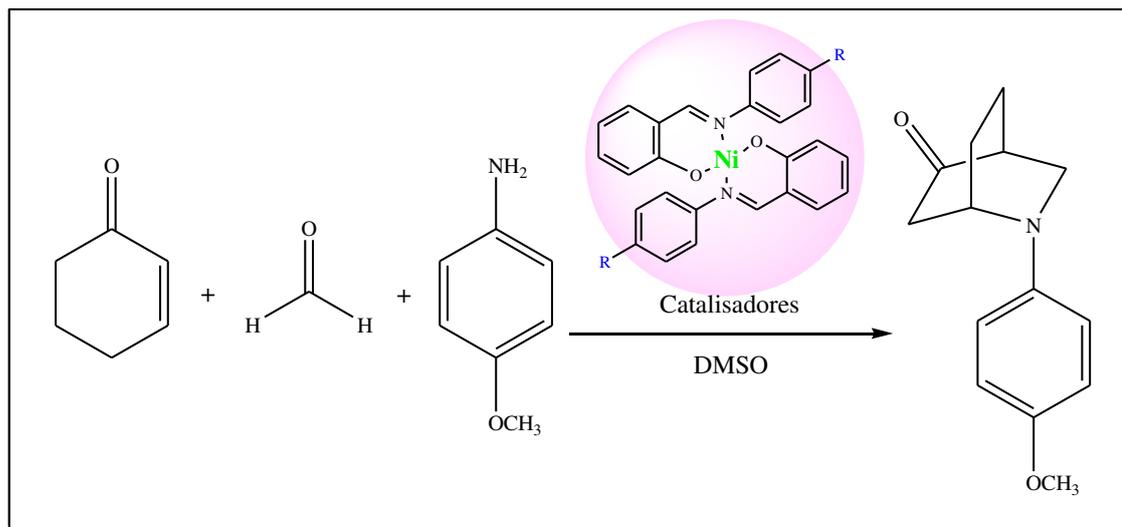
subcultivadas duas vezes por semana, e observados diariamente em microscópio óptico, para evitar a contaminação.

A viabilidade celular das linhagens K-562 e Lucena-1 foram avaliadas após serem tratadas com os compostos: Ni\_Salan, Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>), Ni\_Salan(MeO), NiCl<sub>2</sub> e Salan nas concentrações de 2,5 µM a 100 µM via redução de MTT. A viabilidade celular das linhagens HePG2 e HTC foram avaliadas após serem tratadas com os compostos: Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan nas concentrações de 2,5 µM a 100 µM via redução MTT. As células tratadas com água foram utilizadas como controle.

Utilizou-se a concentração final por poço de 0,3 mg/mL de MTT e 100.000 cel./mL. Os testes foram realizados em placas de 96 poços: cada poço continha 100 µL de suspensão celular a 100.000 por mL e 50 µL do tratamento por 24 h e 48 h e por fim foram adicionados 50 µL de MTT por duas horas em estufa umidificada a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub>. Posteriormente a placa foi centrifugada por 10 minutos a 1500 rpm e o sobrenadante foi removido. Para solubilizar o formazan (produto da redução do MTT) adicionou-se 200 µL de DMSO e agitados em um shaker por 10 minutos, e então foram realizadas as leituras em um leitor de ELISA em comprimento de onda de 570 nm. No gráfico foi usado desvio padrão na estatística.

### 3.3.2. Síntese dos adutos aza-Diels Alder

Todos os reagentes utilizados nas sínteses foram comerciais. Após as sínteses serem executadas e os compostos caracterizados, os complexos foram testados como catalisadores na reação aza-Diels Alder. Nesta síntese foi utilizado como grupo cetônico a 2-ciclohexen-1-ona (0,5 mmol), o aldeído formaldeído 36% (0,1 mmol), a amina p-anisidina (0,2 mmol) e como catalisadores os complexos: Ni\_Salan, Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO), em meio de DMSO, utilizando como base a metodologia descrita na literatura<sup>[97]</sup> e representada no Esquema 4, onde R = H, NO<sub>2</sub> e MeO (OCH<sub>3</sub>).



**Esquema 4:** Reação aza-Diels Alder.

As reações foram executadas em temperatura ambiente, utilizando o ultrassom durante um período de 6 h. Tais reações foram monitoradas via cromatografia em camada delgada (CCD) e logo após a formação do composto o mesmo foi extraído com acetato de etila, cloreto de amônio e água destilada, secando-o com sulfato de sódio (Proquímios) e rota evaporou-se a fase orgânica final. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel 70-230 Mesh utilizando hexano e acetato de etila na proporção 8:2. Os compostos formados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERIZAÇÕES

#### 4.1.1. Cor, rendimento e ponto de fusão

O ponto de fusão em conjunto com a mudança de coloração fornecem os primeiros indícios da formação do complexo. De acordo com os dados apresentados na Tabela 1, os ligantes apresentaram colorações distintas.

Bhat et al. (2003)<sup>[95]</sup> sintetizou o ligante N-salicilidenoanilina que apresentou cor amarela clara e ponto de fusão em 50° C, resultados semelhantes aos obtidos neste trabalho em que o ligante Salan apresentou cor amarela e apresentou ponto de fusão em 47° C. O resultado de índice de cor do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) está de acordo com o resultado obtido por Imran et al. (2008)<sup>[34]</sup> em que o ligante p-nitrosalicilidenoanilina sintetizado apresentou coloração vermelho alaranjado. A cor do ligante Salan(MeO) também está de acordo com a literatura<sup>[94]</sup> em que foi obtida a cor amarela para o ligante Salicilideno-p-anisidina. Todos os complexos apresentaram colorações verdes, sendo que Dubey et al. (1979)<sup>[94]</sup> sintetizou o complexo Níquel com salicilaldeído e p-anisidina que apresentou a mesma coloração verde e o mesmo rendimento de 80%.

O ligante Salan(NO<sub>2</sub>) teve seu ponto de fusão final em 170° C e o ligante Salan(MeO) apresentou ponto de fusão final em 78° C, enquanto o complexo Ni\_Salan fundiu-se totalmente em 289° C, o complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) não fundiu nem decompôs até 310° C e o complexo Ni\_Salan(MeO) fundiu-se totalmente em 271° C.

O ligante Salan(MeO) e seu complexo Ni\_Salan(MeO) apresentou resultados semelhantes aos encontrados por Aliyu & Bilyamin (2011)<sup>[44]</sup> que realizaram a síntese da base de Schiff a partir da reação de p-anisidina com acetilacetona e posteriormente a síntese do complexo de níquel (II) derivado deste ligante. A base de Schiff preparada fundiu a 86° C. O complexo preparado apresentou uma temperatura de decomposição de 270° C.

**Tabela 1:** Colorações, rendimentos e pontos de fusões apresentados pelos ligantes e complexos sintetizados.

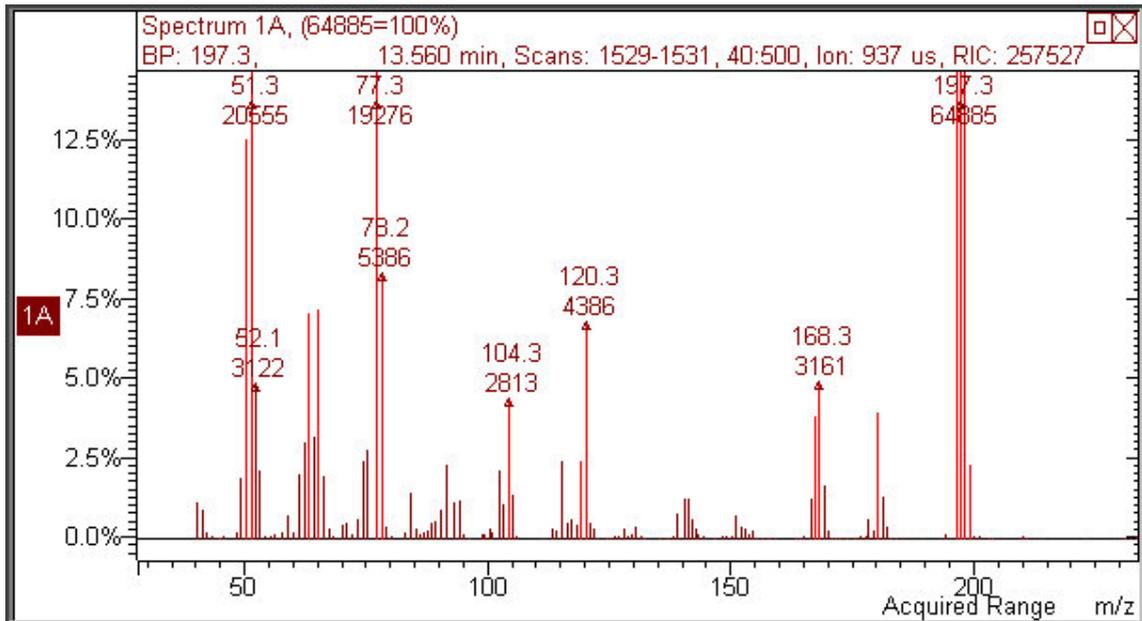
Composto	Cor	Rendimento	Ponto de fusão
<b>Salan</b>	Amarelo	81%	45° a 47° C
<b>Ni_Salan</b>	Verde escuro	60%	288° a 289° C
<b>Salan(NO<sub>2</sub>)</b>	Vermelho Alaranjado	86%	168° a 170° C
<b>Ni_Salan(NO<sub>2</sub>)</b>	Verde musgo	81%	Não funde
<b>Salan(MeO)</b>	Amarelo brilhante	70%	85° a 88° C
<b>Ni_Salan(MeO)</b>	Verde claro	80%	270° a 271° C

A mudança de coloração dos complexos em relação aos ligantes em conjunto com o aumento no ponto de fusão indica a existência de diferenças características entre os ligantes e os complexos de níquel. Isso indica que a energia térmica acumulada no complexo muda suas características físicas, ou seja, o ponto de fusão.<sup>[98]</sup>

#### 4.1.2. Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS)

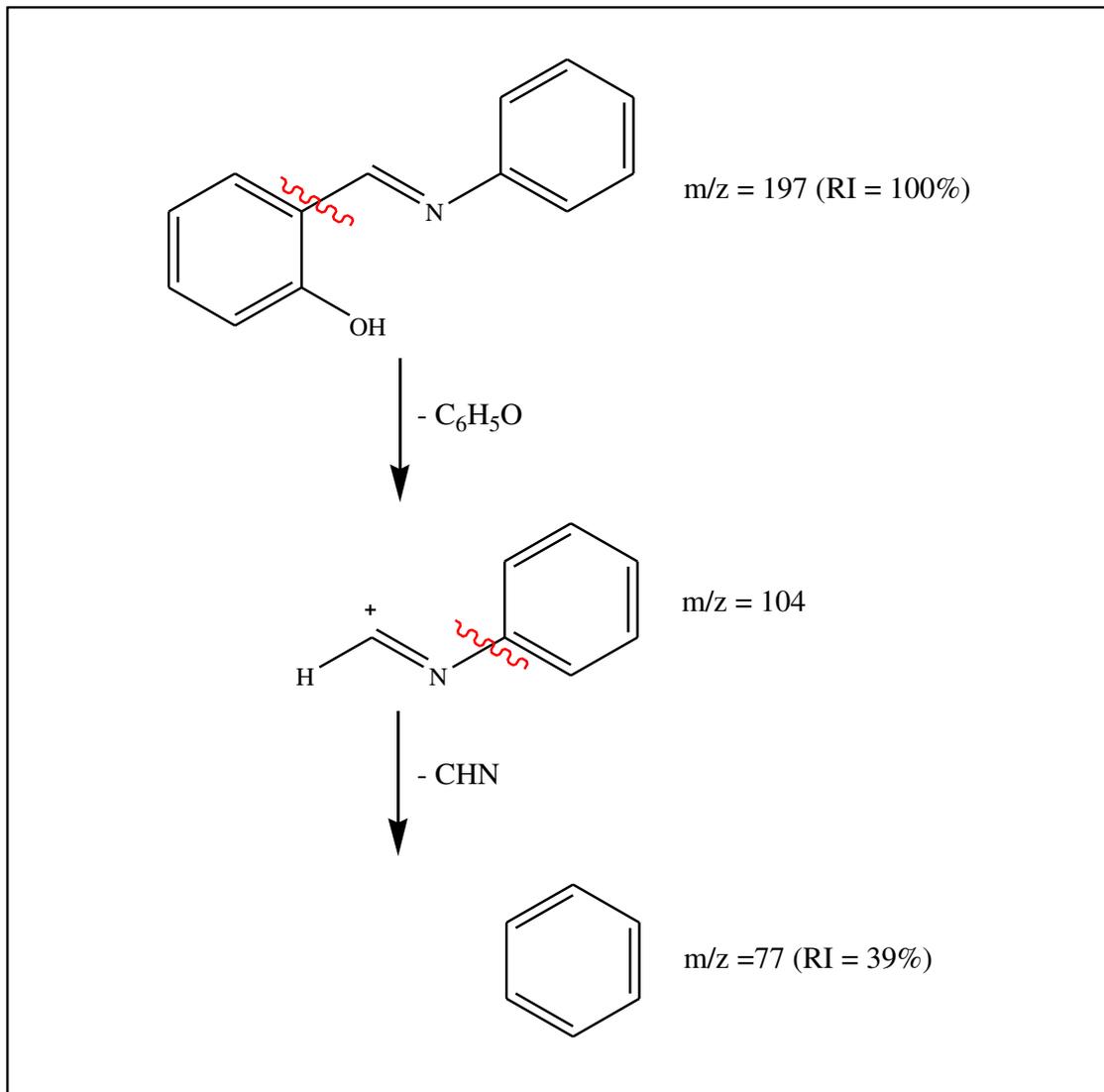
Os espectros de massa fornecem indícios fundamentais para a elucidação da estrutura de compostos. A espectrometria de massa foi realizada sobre os ligantes para confirmar as respectivas massas molares.

O espectro de massas do ligante é apresentado na Figura 4, e confirma a estrutura do ligante Salan, através da detecção dos picos. O espectro apresentou o pico do íon molecular  $m/z$  198  $[M+H^+]$ , proveniente da ionização da sua massa 197 com o hidrogênio ionizável. A partir dos dados obtidos sugere-se que a massa molar foi compatível com a do ligante Salan.



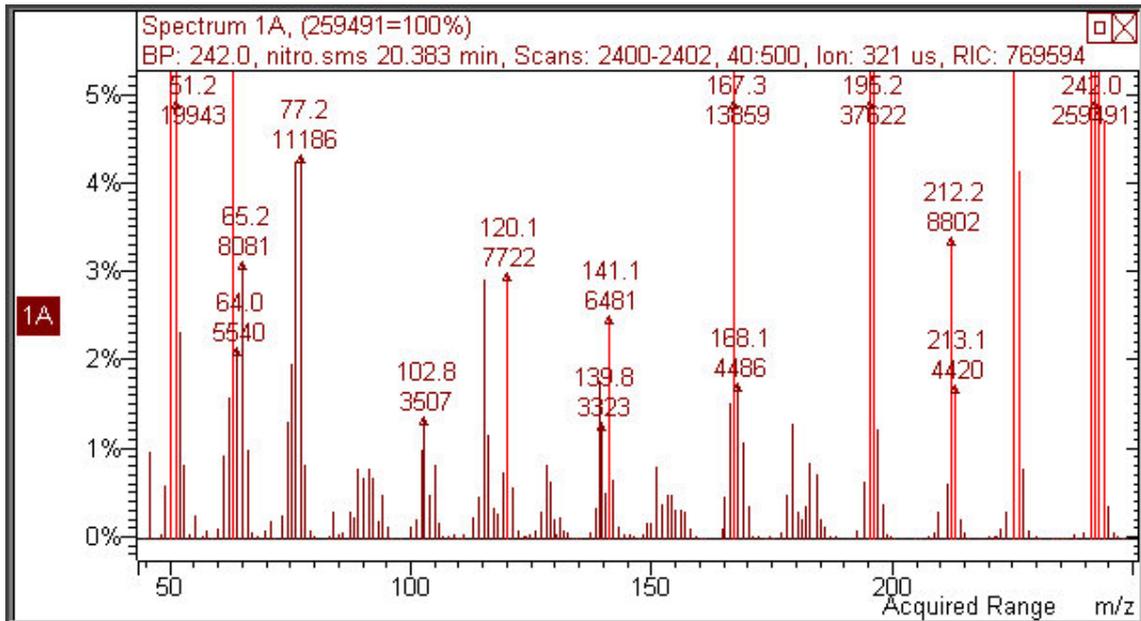
**Figura 4:** Espectro de massa do ligante Salan.

A Figura 5 apresenta as fragmentações representativas das etapas de decomposição do ligante Salan. Picos de intensidades significativas foram observados em  $m/z$  correspondentes aos valores 104 e 77, o que sugere a eliminação do anel aromático do salicilaldeído junto ao grupo OH e da imina, respectivamente, restando apenas o anel aromático da anilina.



**Figura 5:** Fragmentações representativas do ligante Salan.

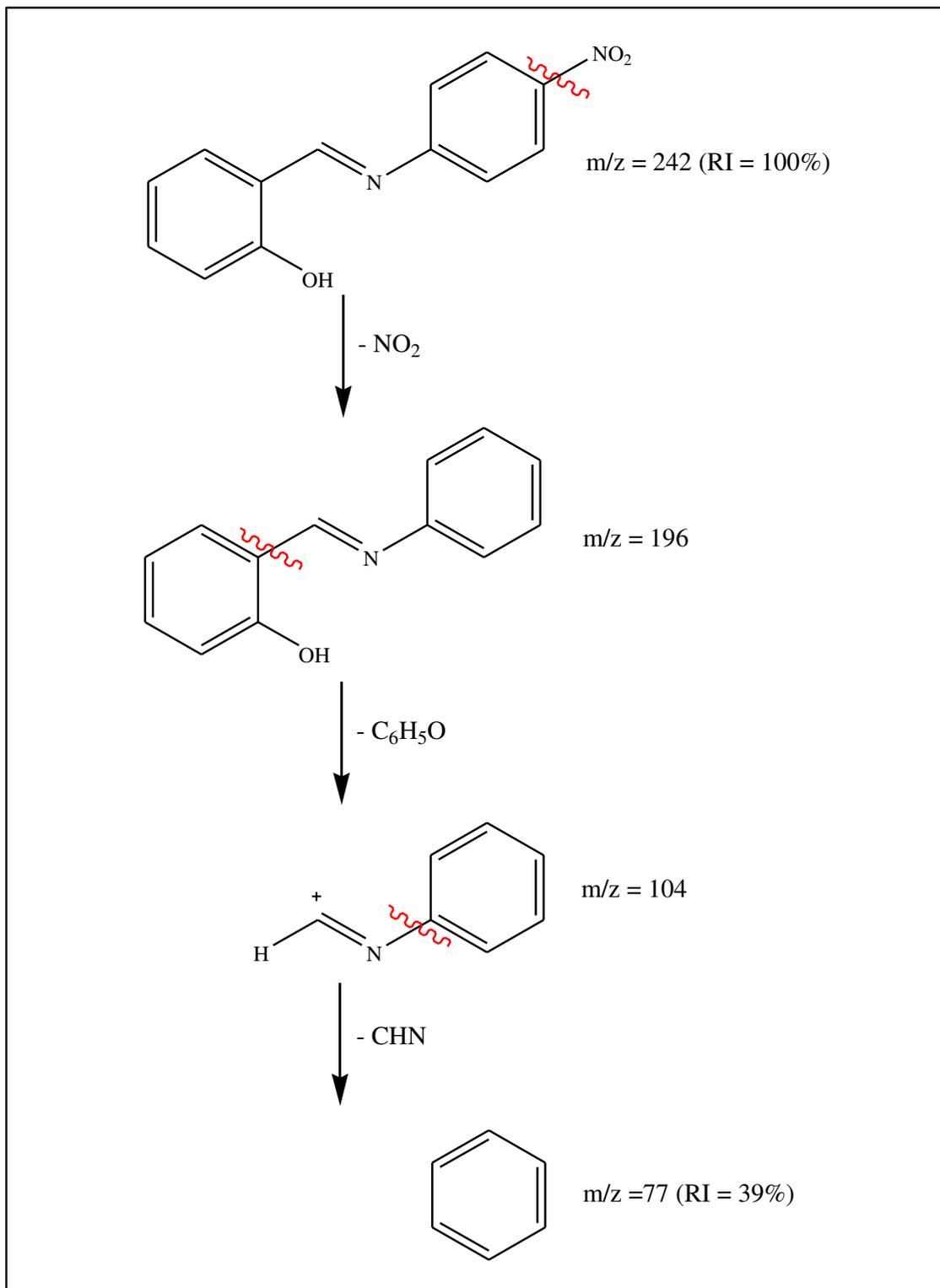
Através do espectro de massa pode-se observar o pico do íon molecular  $m/z$  241  $[M-H^+]$ , proveniente da ionização da sua massa 242 com o hidrogênio ionizável. A partir dos dados obtidos concluiu-se que a massa molar foi compatível com a do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) que está ilustrada na Figura 6.



**Figura 6:** Espectro de massa do ligante Salan(NO<sub>2</sub>).

O pico do íon molecular dos compostos nitro-aromáticos é intenso.<sup>[99]</sup> O pico em  $m/z = 196$  resulta da eliminação do radical NO<sub>2</sub> ( $M - 46$ , o pico base do nitro-benzeno) e de uma molécula neutra de NO com rearranjo para formar um cátion fenoxila  $M - 30$ . Estes picos podem representar evidências da presença de compostos nitro-aromáticos.<sup>[99]</sup> A eliminação do anel aromático do salicilaldeído juntamente com a hidroxila resulta em um pico em  $m/z = 104$ . O pico em  $m/z = 77$  é resultado da eliminação da imina, restando apenas o anel aromático da 4-nitroanilina.

A proposta das fragmentações do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) está representada na Figura 7.



**Figura 7:** Fragmentações representativas do ligante Salan(NO<sub>2</sub>).

Através do espectro de massa que está representado na Figura 8 pode-se observar o pico do íon molecular m/z 226 [M-H<sup>+</sup>], proveniente da ionização da sua

massa 227 com o hidrogênio ionizável. A partir dos dados obtidos concluiu-se que a massa molar foi compatível com a do ligante Salan(MeO).

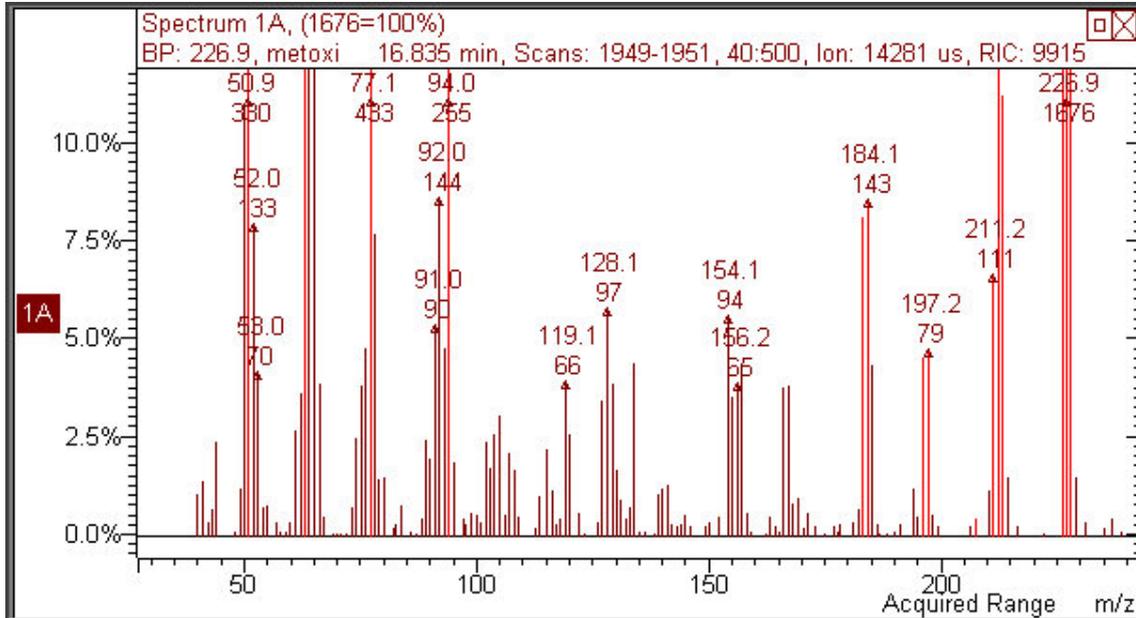
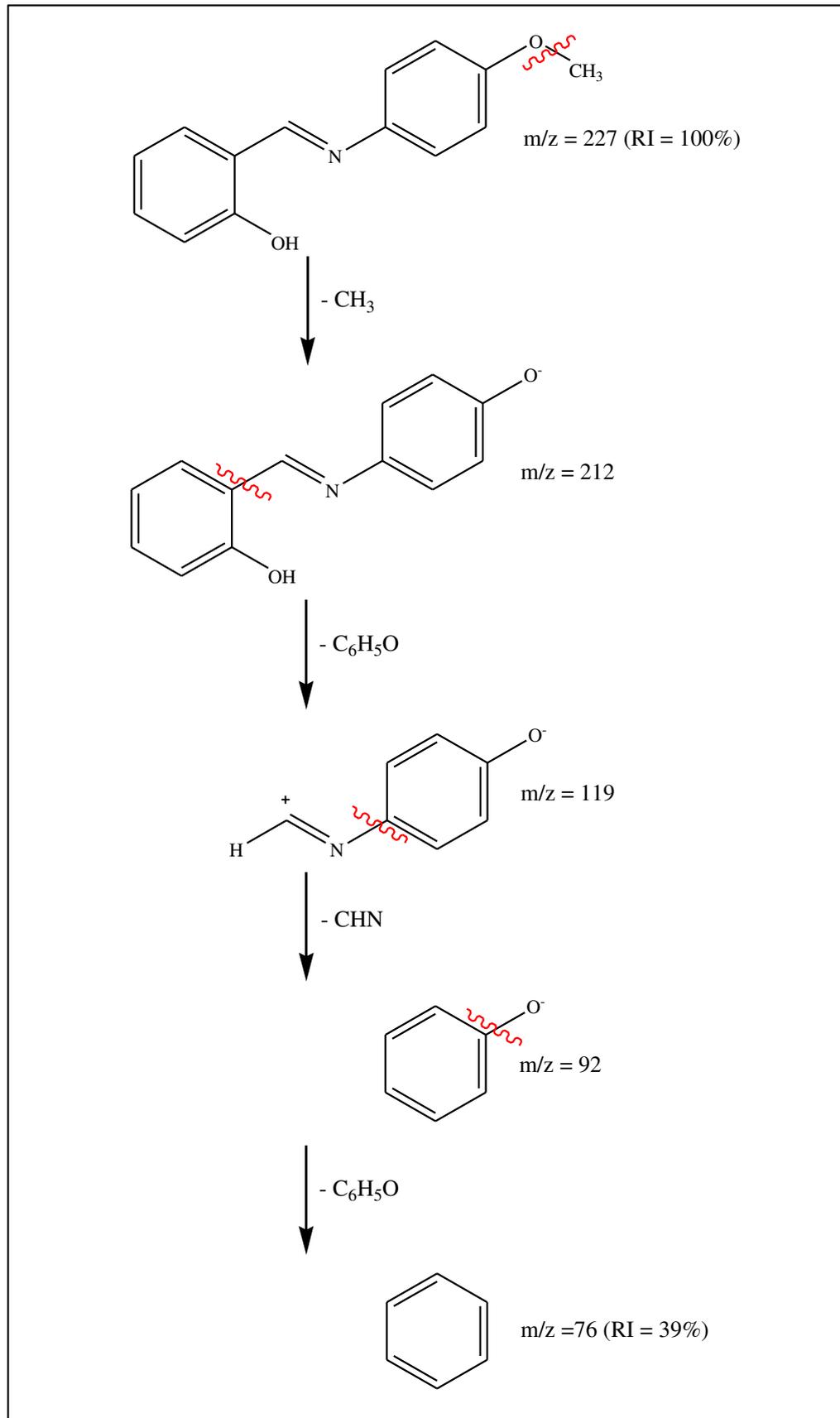


Figura 8: Espectro de massa do ligante Salan(MeO).

A proposta da trajetória de fragmentação do ligante Salan(MeO) está representada na Figura 9, onde observa-se o pico em  $m/z = 212$  que corresponde a perda do grupo metila.<sup>[100]</sup> Os picos observados em  $m/z = 119$ ,  $92$  e  $76$ , indicam as fragmentações do anel aromático do salicilaldeído junto com o grupo OH, do oxigênio restante do grupo metoxi e da imina, respectivamente, restando somente o anel aromático da p-anisidina.



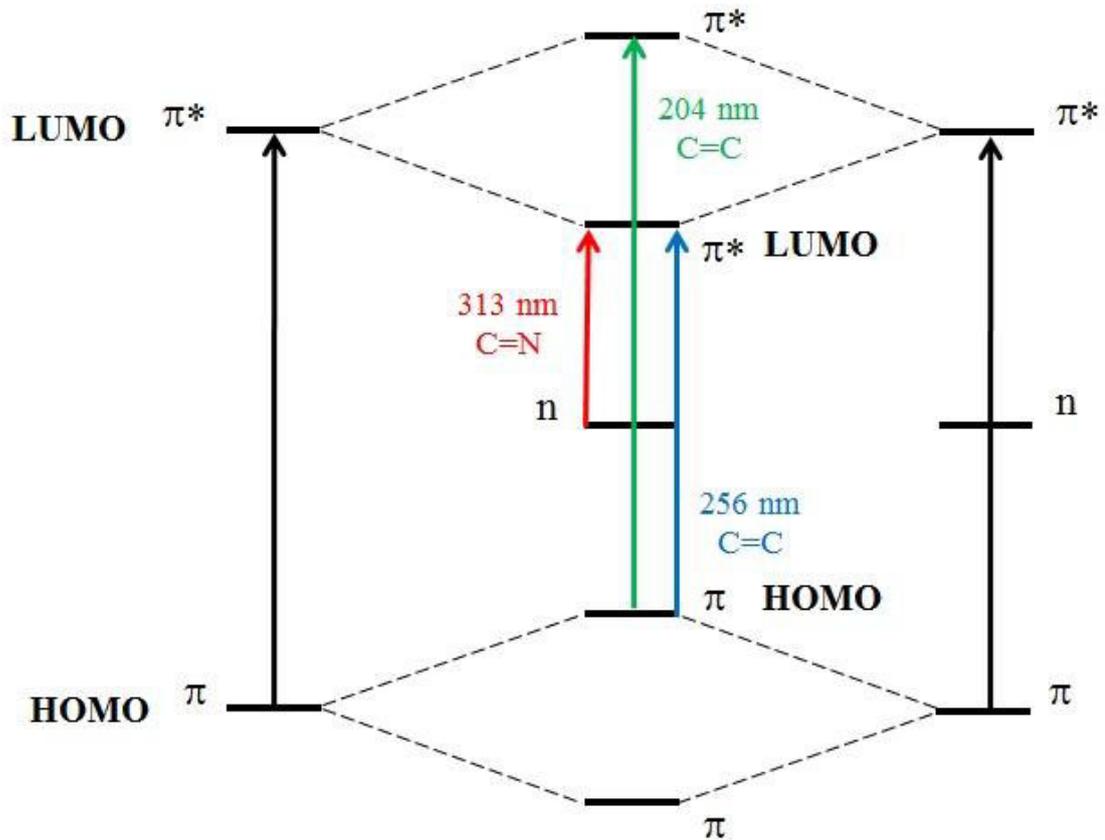
**Figura 9:** Fragmentações representativas do ligante Salan(MeO).

#### 4.1.3. Espectrofotometria de absorção molecular (UV-Vis)

A literatura<sup>[101]</sup> relata que os ligantes pertencentes à classe de compostos orgânicos bases de Schiff apresentam transições que são atribuídas aos cromóforos C=N e C=C, podendo ser observadas nas regiões entre 196-313 nm, com coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), característico para cada complexo, maior que  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , sendo atribuídas as transições eletrônicas totalmente permitidas pelas regras de seleção (Laporte e Spin).

Nas bases de Schiff podem ser encontradas dois tipos básicos de transições eletrônicas, indicando as passagens de elétrons do orbital  $\pi$  para o orbital  $\pi^*$  assim como do orbital n para o orbital  $\pi^*$ . Nos complexos, estas bandas normalmente sofrem deslocamentos devido à coordenação do ligante ao íon metálico.

Nos espectros de UV-Vis de complexos metálicos, as principais bandas de absorção registradas são atribuídas principalmente a três tipos de transições eletrônicas.<sup>[102]</sup> As absorções na região do ultravioleta, de alta energia, estão relacionadas com as transições internas dos ligantes, ( $n \rightarrow \pi$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ ), onde n é o orbital não ligante,  $\pi$  é o orbital ligante e  $\pi^*$  é o orbital antiligante. A transição eletrônica mais fácil de ocorrer é a entre os orbitais n e  $\pi^*$  pois necessita de uma menor energia. A Figura 10 representa os tipos de transições eletrônicas que podem ocorrer nas bases de Schiff e seus complexos metálicos, os valores apresentados são citados na literatura.<sup>[99,100]</sup>



**Figura 10:** Diagrama de energia com os tipos de transições eletrônicas dos ligantes bases de Schiff e correspondentes complexos metálicos.

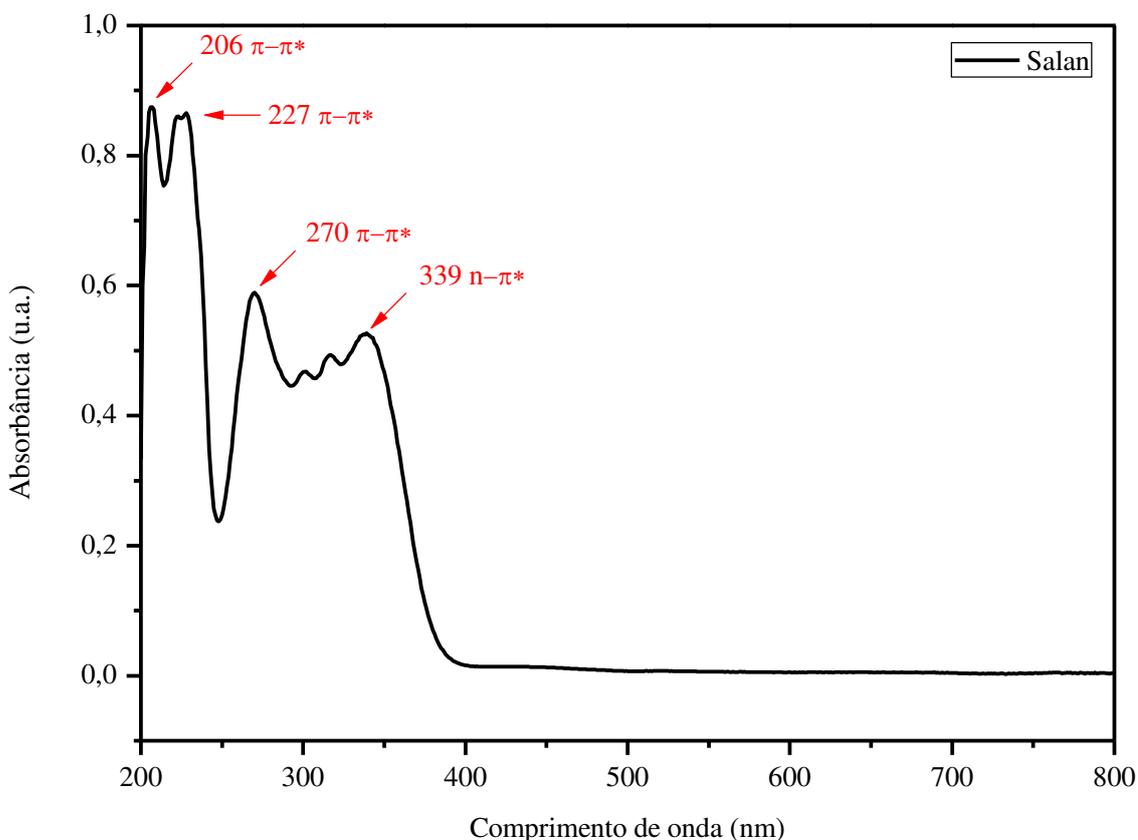
As bandas que aparecem na região do ultravioleta próximo/visível estão relacionadas às transições de transferência de carga do ligante para o metal, TCLM ( $\pi$ - $d\pi$ ),<sup>[103]</sup> e as de menor intensidade, na região do visível, são atribuídas às transições d-d.<sup>[102]</sup>

As bandas referentes às transições TCLM ( $\pi$ - $d\pi$ ) aparecem na região de 320-450 nm, com  $\epsilon$  característicos em torno de  $10^3 \text{ M}^{-1}$  e são comumente encontradas na maioria dos metais com alto estado de oxidação. Estas bandas também são permitidas pelas regras de seleção (Laporte e Spin), e se caracterizam por intensas absorções na região espectral de visível e UV próximo.<sup>[102]</sup>

Pelo espectro de absorção do ligante Salan, representado na Figura 11, nota-se a presença de quatro bandas principais, sendo duas bandas em maiores níveis de energia e menores comprimentos de onda em ca. 206 e 227 nm atribuídas a transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ , uma banda aparece em ca. 270 nm que pode ser atribuída às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cromóforo C=C do anel aromático. Observa-se também a existência de outra banda em menor

energia e maior comprimento de onda, considerada a mais importante, em ca. 339 nm correspondente à excitação  $n \rightarrow \pi^*$  do par de elétrons não compartilhados do nitrogênio para o orbital  $\pi^*$  do grupamento C=N.

Estes valores estão próximos aos valores relatados por Kaya et al. (2001)<sup>[104]</sup> em que as bandas B (transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do benzeno)<sup>[99]</sup> e R (transição  $n \rightarrow \pi^*$ )<sup>[99]</sup> dos grupos CH=N foram observados em 269 e 339 nm, respectivamente, no espectro da base de Schiff com salicilaldeído e anilina.



**Figura 11:** Espectro de UV-Vis do ligante Salan.

O espectro de UV-Vis do ligante Salan foi comparado ao seu correspondente complexo metálico de níquel onde é possível observar que as bandas correspondentes à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  sofrem efeito batocrômico deslocando de ca. 206 e 227 nm no ligante Salan para ca. 206 e 230 nm no complexo de níquel Ni\_Salan. A segunda banda também correspondente à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel é observada tanto no ligante quanto no complexo em ca. 270 nm.

A banda que segundo Imran et al. (2007)<sup>[105]</sup> pode ser atribuída à transição  $n \rightarrow \pi^*$  associada à ligação azometina sofreu um deslocamento batocrômico, enquanto observada no ligante em ca. 339 nm, no complexo foi observada em ca. 342 nm. Este deslocamento segundo Abd-Elzaher (2001)<sup>[106]</sup> correspondente à transição  $n \rightarrow \pi^*$  no complexo e ocorre como consequência da coordenação do ligante ao metal, pode ser atribuído a uma transferência de carga intramolecular, ou seja, ocorre pela doação do par de elétrons não compartilhados do átomo de nitrogênio para o íon níquel.

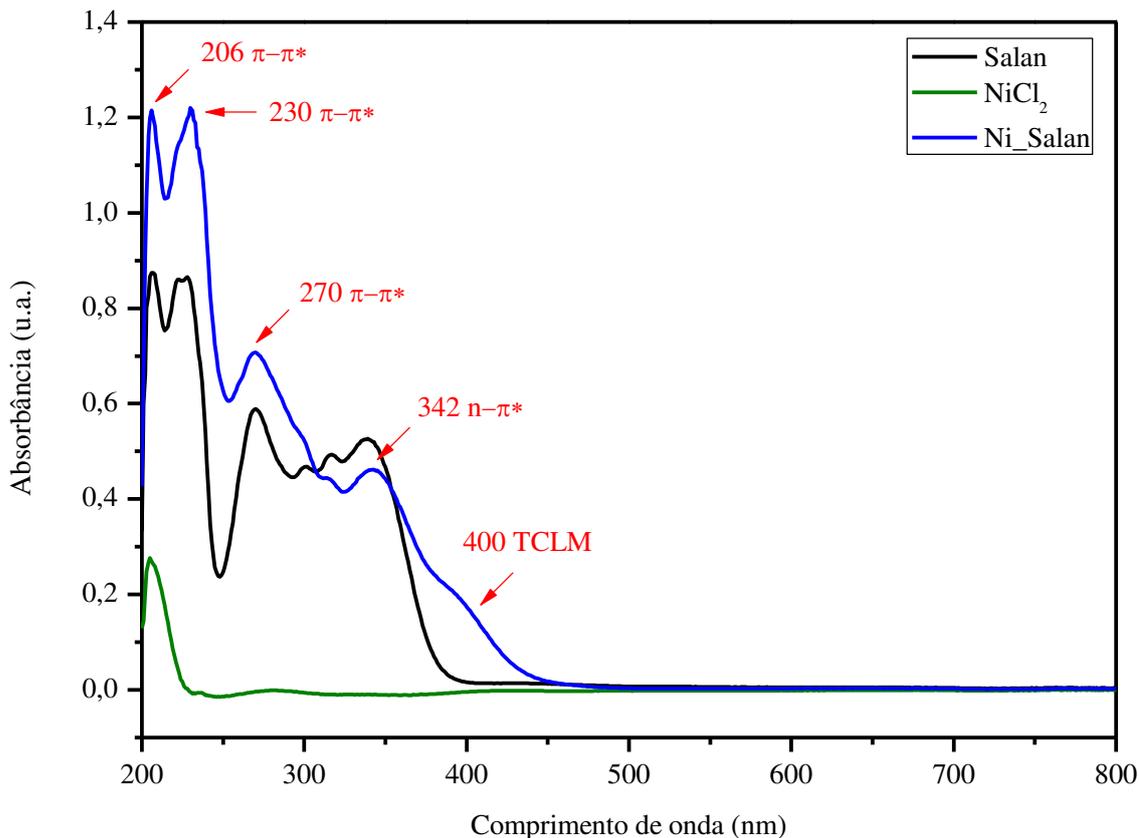
No espectro do complexo, as bandas de absorção na região do visível são deslocadas para maiores comprimentos de onda em relação ao ligante livre de metal. Esta forte banda de absorção no espectro do complexo próxima à região do ultravioleta pode ser definida como transição de transferência de carga ligante-metal (TCLM).<sup>[107]</sup>

O complexo Ni\_Salan exibiu uma banda em ca. 400 nm, fato que pode ser atribuído à coordenação dos pares de elétrons não-ligantes do nitrogênio da imina ao átomo metálico central correspondente a transição de TCLM (Ni←N).

As transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  no complexo são observadas na faixa de 200 nm com intensidades superiores quando comparadas aos seus ligantes livres, o que segundo Tait et al. (1976)<sup>[108]</sup> pode ser devido à presença do grupo funcional imina.

Os valores das bandas de absorção do complexo Ni\_Salan são semelhantes aos encontrados por Husseiny et al. (2008)<sup>[109]</sup> que realizou a síntese do complexo de Ni (II) com o ligante orgânico 4-metil-7-(salicilidinea-amino)-cumarina HLI e o caracterizou por uma variedade de técnicas físico-químicas. Uma estrutura quadrado planar foi proposta para o complexo de Ni (II). O espectro de UV-Vis do complexo de Ni (II) obtido no solvente metanol exibiu bandas de absorção em 204 nm, 224 nm, 270 nm, 300 nm e 350 nm atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

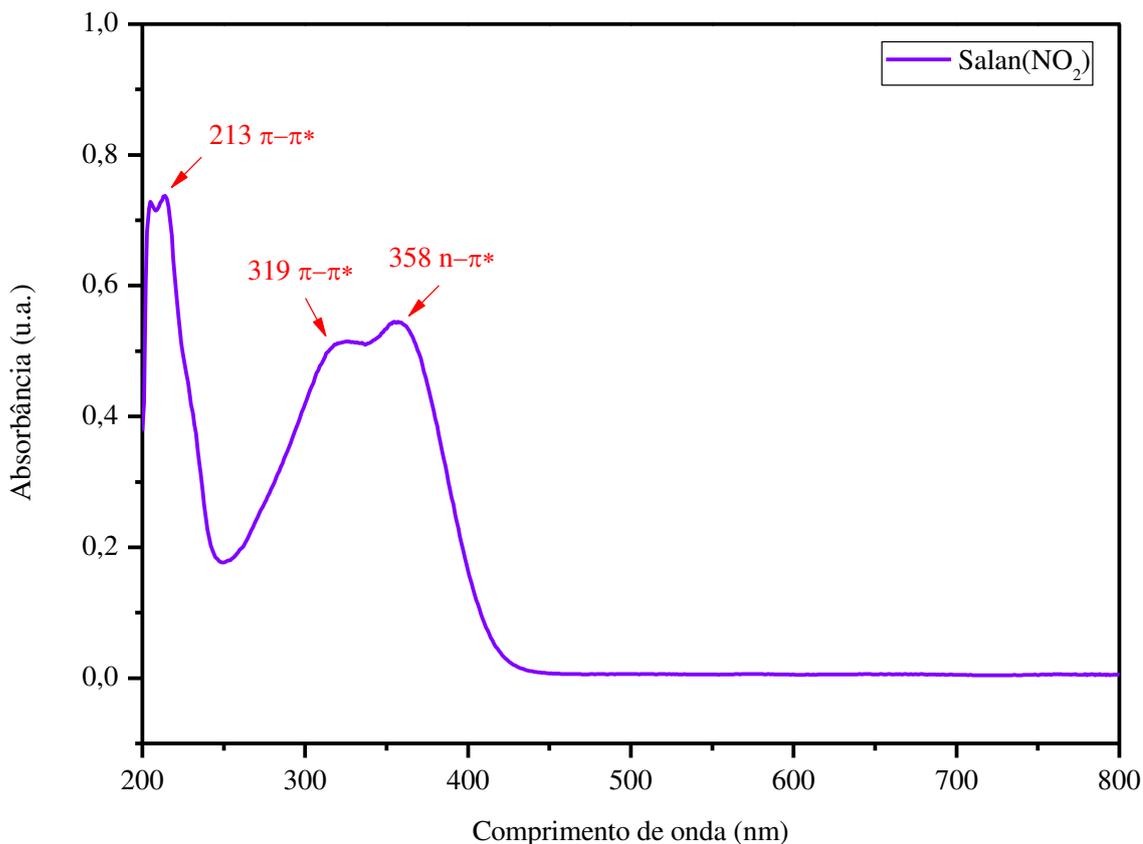
A sobreposição dos espectros de UV-Vis do ligante Salan, do cloreto de níquel e do complexo Ni\_Salan está representada na Figura 12.



**Figura 12:** Espectro de UV-Vis do ligante Salan, do cloreto de níquel e do complexo Ni\_Salan.

O espectro eletrônico do ligante Salan( $\text{NO}_2$ ) está representado na Figura 13 e exibe três bandas características que podem ser atribuídas as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ , as quais envolvem os orbitais moleculares essencialmente localizadas no grupo  $\text{C}=\text{N}$  e no anel benzênico. A primeira e a segunda bandas nos níveis de energia mais altos, em ca. 213 e 319 nm são devidas à excitação dos elétrons  $\pi$ , ou seja, transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cromóforo  $\text{C}=\text{C}$  do anel aromático. A terceira banda aparece em ca. 358 nm e pode ser atribuída a transição  $n \rightarrow \pi^*$  que por sua vez ocorre dentro do grupo  $\text{C}=\text{N}$ , região próxima da transição eletrônica  $n \rightarrow \pi^*$  da base de Schiff sintetizada por Shaker et al. (2009).<sup>[51]</sup>

Estes valores estão próximos aos reportados na literatura por Liu et al. (2006)<sup>[110]</sup> em que 4-(Azobenzeno) salicilaldeído foi sintetizado com a anilina, nitrito de sódio e salicilaldeído. O ligante base de Schiff foi formado pela condensação molar 2:1 de 4-(azobenzeno)salicilaldeído com etilenodiamina. O espectro de UV-Vis obtido em DMF da base de Schiff exibiu duas bandas principais: em 273,5 e 364,5 nm. A primeira banda foi atribuída à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do benzeno. A segunda banda no espectro da base de Schiff em aproximadamente 364,5 nm foi atribuída transição  $n \rightarrow \pi^*$ .



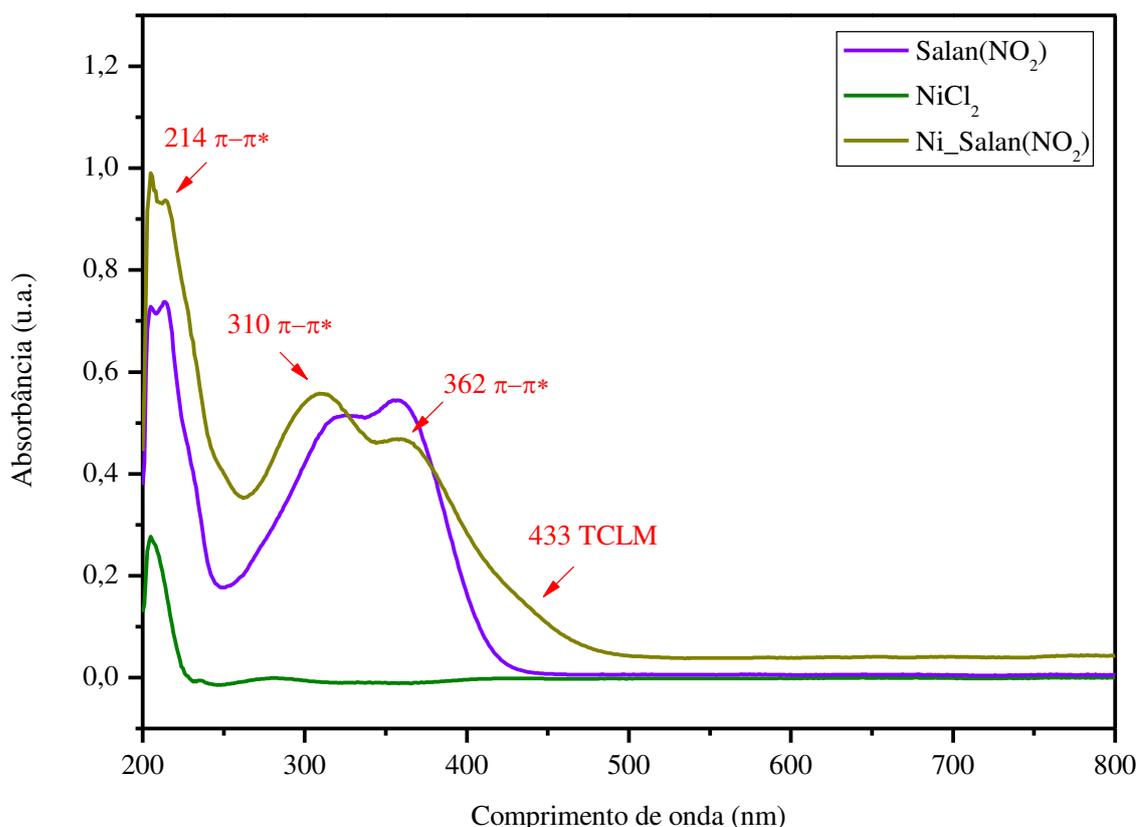
**Figura 13:** Espectro de UV-Vis do ligante Salan(NO<sub>2</sub>).

A Figura 14 ilustra a comparação entre os espectros eletrônicos do ligante Salan(NO<sub>2</sub>), do cloreto de níquel e do complexo Ni-Salan(NO<sub>2</sub>). Pode-se atribuir a primeira banda à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  ao cromóforo C=C presente no anel aromático do ligante, que não foi significativamente afetada pela complexação, inicialmente observada em ca. 213 nm no ligante, aparece em ca. 214 nm no espectro do complexo. Outro comportamento observado entre os espectros pode ser relacionado ao sinal característico da transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cromóforo C=C do anel aromático, que inicialmente encontrava-se centrada em ca. 319 nm sofre um deslocamento hipsocrômico de ca. 9 nm, ou seja, passa a ser observado em ca. 310 nm, quando o ligante encontra-se complexado com íon níquel (II). Acredita-se que este deslocamento possa ser atribuído a ao efeito de ressonância do substituinte NO<sub>2</sub> no anel.

A terceira banda que pode ser observada no espectro do ligante é centrada em ca. 358 nm, e no espectro do complexo ocorre juntamente com o aumento de sua intensidade um deslocamento batocrômico, desta forma o sinal, é observado no complexo em ca. 362 nm. De acordo com Tao et al. (2012)<sup>[1]</sup> a transição  $n-\pi^*$

apresentou um deslocamento batocrômico no complexo em relação ao ligante devido ao efeito de atração de elétrons para o grupo substituinte  $\text{NO}_2$ .

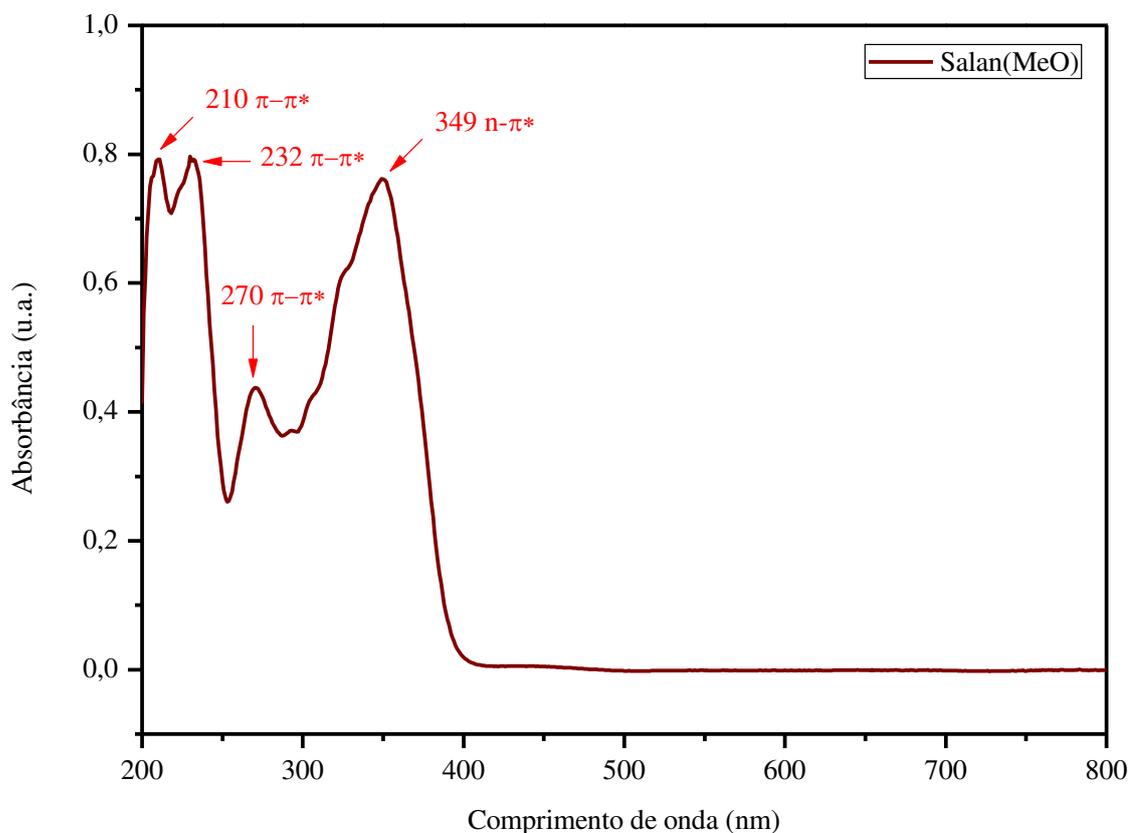
O complexo exibiu o deslocamento das bandas que são resultantes das transições ligantes ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ), que têm a mesma origem que as duas bandas principais do espectro do ligante. Além disso, o complexo também apresentou uma banda larga de baixa intensidade centrada em 433 nm atribuída à transição de transferência de carga ligante-metal (TCLM), proveniente da transição ( $\text{Ni} \leftarrow \text{N}$ ), que de acordo com Bhattacharjee et al. (2012)<sup>[111]</sup> pode ter sobreposto a banda d-d.



**Figura 14:** Espectro de UV-Vis do ligante  $\text{Salan}(\text{NO}_2)$ , do cloreto de níquel e do complexo  $\text{Ni}_2\text{Salan}(\text{NO}_2)$ .

A Figura 15 apresenta o espectro de UV-Vis do ligante  $\text{Salan}(\text{MeO})$  que possui quatro bandas principais: em aproximadamente 210, 232, 270 e 349 nm. As primeiras bandas aparecem em ca. 210 e 232 nm podem ser atribuídas à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Uma banda menos intensa em ca. 270 nm pode ser atribuída a transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do benzeno e a terceira banda em ca. 349 nm pode ser atribuída a transição  $n \rightarrow \pi^*$  relacionada ao grupo imina.

Estes valores são semelhantes aos valores observados por Issa et al. (2008)<sup>[112]</sup> em que realizou a síntese por condensação de cinco bases de Schiff, dentre elas derivadas de: 2-aminobenzotiazol com 4-metoxibenzaldeído, de 2-amino-3-hidroxipiridina com o 2-hidroxi-1-naftaldeído e 2-hidroxibenzaldeído. Os espectros de absorção eletrônicos das bases de Schiff apresentaram essencialmente quatro bandas. As duas bandas no maior nível de energia, na faixa de 210-231 e 252-270 nm, são devido à excitação dos elétrons  $\pi$  (transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ ) do cromóforo C=C do anel aromático.

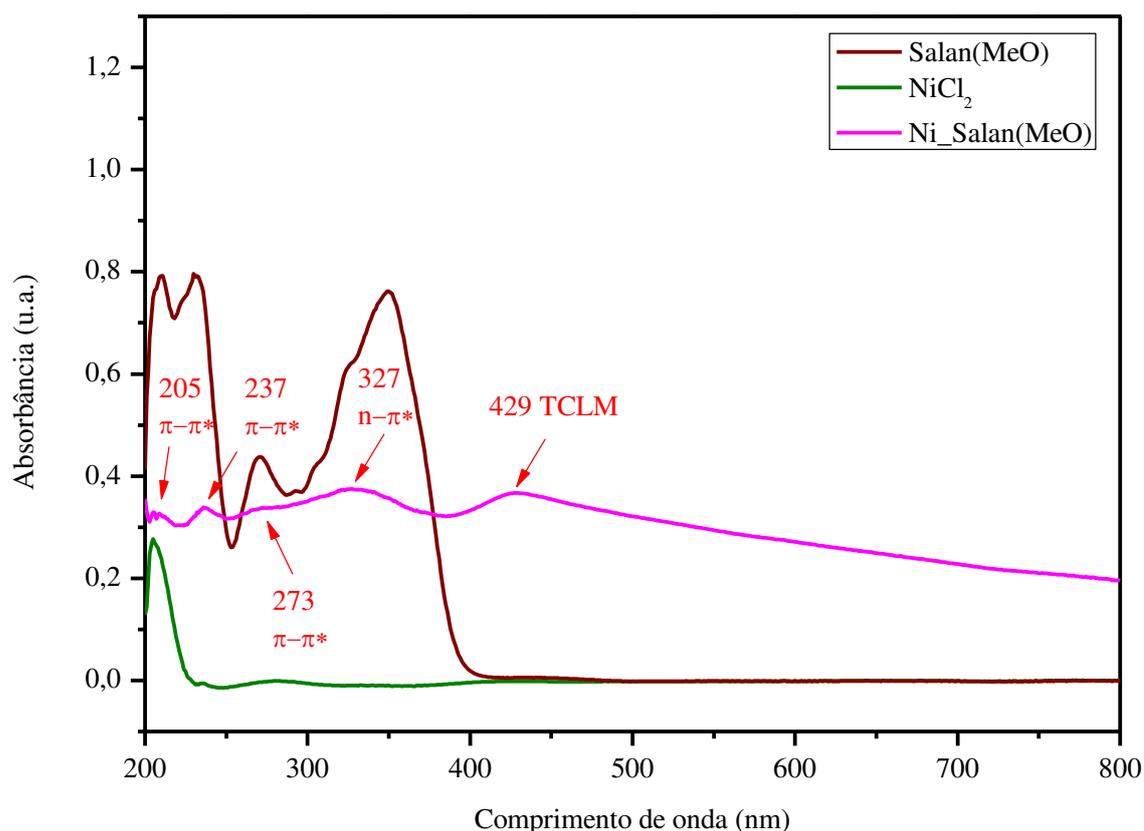


**Figura 15:** Espectro de UV-Vis do ligante Salan(MeO).

O espectro de UV-Vis do ligante Salan(MeO) foi comparado ao seu correspondente complexo de níquel e estão representados na Figura 16. As bandas que podem ser observadas no espectro do ligante apareceram em ca. 210, 232, 270 e 349 nm e são atribuídas as transições  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$  do cromóforo C=C do anel benzênico e  $n \rightarrow \pi^*$  da imina, respectivamente. Contudo, no espectro do complexo ocorre um deslocamento de sinal e as referidas bandas podem ser observadas em ca. 205, 237, 273 e 327 nm.

No espectro do complexo, a banda de absorção da transição  $n \rightarrow \pi^*$  do cromóforo  $C=N$  sofreu um deslocamento hipsocrômico em relação ao ligante, e este deslocamento é devido à polarização dentro do cromóforo  $C=N$  causada pela interação eletrônica metal-ligante durante a quelação,<sup>[113]</sup> indicando que o nitrogênio da imina participa da coordenação com o íon metálico.<sup>[114]</sup> O complexo também exibiu uma banda larga em ca. 427 nm, o que é atribuída à carga de transição de transferência de ligante-metal ( $Ni \leftarrow N$ ).

A literatura relata<sup>[115]</sup> que espectros de UV-Vis de hidrocarbonetos aromáticos são caracterizados por três conjuntos de bandas de absorção que se originam de transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e geralmente essas bandas são estreitas devido a superposição de transições vibracionais. A presença de grupos substituintes no anel aromático (hidroxilas) provoca o deslocamento batocrômico dessas bandas.



**Figura 16:** Espectro de UV-Vis do ligante Salan(MeO), do cloreto de níquel e do complexo Ni\_Salan(MeO).

Em todos os complexos as bandas de transições apareceram na região do UV entre 200 e 400 nm. As transições TCLM dos compostos cujos ligantes contém grupos

aromáticos e imínicos foram bem evidentes, e caracterizadas por intensas absorções das transições e TCLM entre os compostos desta classe.

Comparando os valores do máximo de absorção chamado de  $\lambda_{\max}$  (lâmbda máximo) da banda correspondente a transição eletrônica  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos três ligantes observa-se que enquanto os ligantes Salan e Salan(MeO) apresentam a banda em aproximadamente 227 nm e 232 nm, respectivamente, no ligante Salan(NO<sub>2</sub>) este valor é menor, ou seja, a banda é observada em ca. 214 nm. Além disso, observa-se que a largura desta banda é mais estreita, quando comparada às bandas observadas para os outros ligantes, e este fato pode ser atribuído à presença do cromóforo NO<sub>2</sub> no ligante.<sup>[111]</sup>

Como pôde-se observar nas Figuras 11 e 15, nos espectros de UV-Vis dos ligantes Salan e Salan(MeO) observa-se que as bandas atribuídas a transição eletrônica  $\pi \rightarrow \pi^*$  estão divididas em duas, sendo estas em ca. 207 e 227 nm, 210 e 232 nm, respectivamente. Estes valores estão de acordo com Kaya et al. (2001)<sup>[104]</sup> que realizou um estudo sobre os produtos e as condições reacionais oxidativas de policondensação de salicilaldeído com as aminas primárias: anilina, p-toluidina, e p-nitroanilina, o oxigênio do ar e hipoclorito de sódio (NaOCl). No referido trabalho foram observadas diferenças fundamentais no espectro de UV-Vis das bases de Schiff formadas. A banda K (transição  $\pi-\pi^*$ )<sup>[99]</sup> dos oligômeros bases de Schiff derivadas de anilina e p-toluidina foi dividida em dois picos (208 e 222 nm). Isso ocorre devido a conjugação entre o anel benzênico e os elétrons não-ligantes do nitrogênio do grupo imina.

Nos espectros apresentados dos complexos pode-se observar que as bandas quando comparadas as bandas dos correspondentes ligantes livres encontram-se todas deslocadas. Mudanças nas densidades eletrônicas parciais dos átomos, devido à complexação, contribuem para estes deslocamentos. A complexação também provocou uma mudança nos valores de absorvidade molar.

É digno de nota que nas leituras espectroscópicas dos complexos de níquel não foram observadas transições do tipo d-d e bandas de transferência de carga do centro metálico para o ligante. Este fato pode ser explicado pela escolha do solvente etanol que de acordo com Husseiny et al. (2008)<sup>[109]</sup> possui solubilidade parcial neste tipo de solvente, desta forma, as medidas foram realizadas em baixas concentrações, observando-se apenas a existência de bandas que podem ser atribuídas as transições

internas dos ligantes, contudo, não foi possível observar as bandas d-d, esperadas nestes complexos na faixa de 500 nm.

Os dados dos espectros eletrônicos dos ligantes Salan, Salan(NO<sub>2</sub>), Salan(MeO) e seus correspondentes complexos de níquel estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2:** Dados espectrais eletrônicos de UV-Vis dos ligantes e complexos de Ni em etanol, monitorados em nm

Composto	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	TCLM
Salan	206	270	339	-
	227			
Ni_Salan	206	270	342	400
	230			
Salan(NO <sub>2</sub> )	213	319	358	-
Ni_Salan(NO <sub>2</sub> )	214	310	362	433
Salan(MeO)	210	270	349	-
	232			
Ni_Salan(MeO)	205	273	327	429
	237			

As análises dos espectros eletrônicos dos compostos sintetizados que apresentam apenas pequenas diferenças em suas estruturas moleculares evidenciam que a presença do grupo imina, grupos cromóforos e também de substituintes na posição para provoca mudanças significativas como efeitos batocrômicos (desloca para uma diminuição de energia ou comprimento de onda maior) e hipsocrômicos (desloca para um aumento de energia ou comprimento de onda menor).

O deslocamento destas bandas no complexo metálico em relação ao ligante oferecem indícios da formação dos complexos.

#### 4.1.4. Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

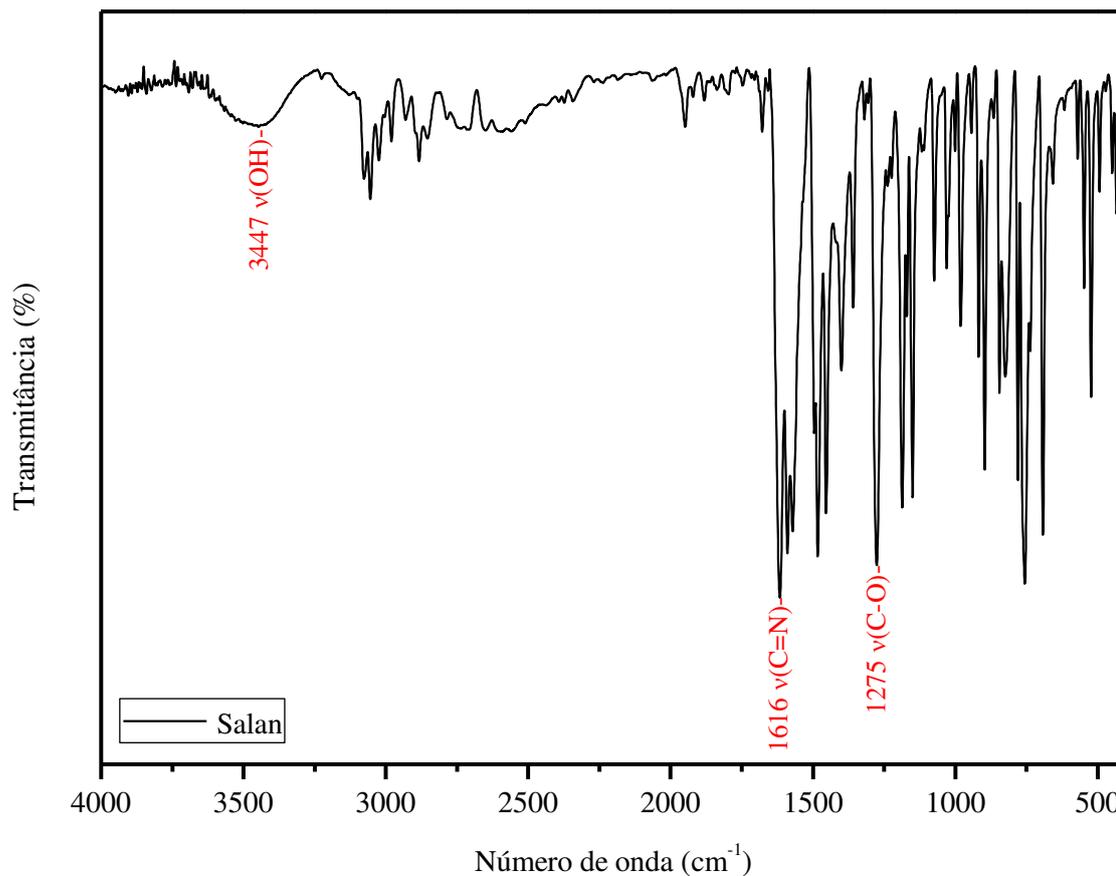
Os ligantes pertencentes à classe de compostos orgânicos bases de Schiff apresentam bandas características, dessa forma, apresentam bandas muito semelhantes de absorção no infravermelho. A banda larga que aparece na região de 3400-3300 cm<sup>-1</sup> pode ser atribuída ao estiramento da ligação OH. Absorções na região de 1300-1000 cm<sup>-1</sup> correspondem à ligação C-O. Na região de 1600 cm<sup>-1</sup> é possível observar a banda atribuída ao grupo funcional C=N.

Nos espectros dos complexos esta banda de absorção do grupo imina sofre deslocamentos para menores frequências ao serem comparados com os espectros dos ligantes livres o que indica a existência da coordenação do nitrogênio ao íon metálico.

Neste trabalho foram sintetizadas bases de Schiff derivadas de anilinas p-substituídas (aminas) sendo que nos espectros destes ligantes (Figuras 17, 19 e 21) as bandas características dos reagentes como o estiramento  $\nu(\text{C}=\text{O})$  do reagente salicilaldeído e do estiramento  $\nu(\text{NH}_2)$  das anilinas não são observadas, fato este que está de acordo com dados da literatura, pois segundo, Imran et al. (2008)<sup>[34]</sup> e Iqbal et al. (2006)<sup>[98]</sup> estas bandas inicialmente observadas em aproximadamente  $1735\text{ cm}^{-1}$  e  $3315\text{ cm}^{-1}$  nos ligantes, devem perder intensidade e não devem ser observadas no produtos. Pois, a ausência destas bandas indica a ausência dos grupos aldeído e amina dos reagentes no produto final, o que corrobora para confirmar a efetiva formação dos ligantes.

Através do espectro de FTIR do ligante Salan apresentado na Figura 17 é possível observar a presença da banda característica em ca.  $1616\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , valor muito próximo ao do espectro do ligante derivado de salicilaldeído e anilina sintetizado por Bhat et al. (2003)<sup>[95]</sup> onde foi relatado o surgimento deste sinal em aproximadamente  $1614\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro do ligante Salan também foi possível observar a banda  $\nu(\text{O-H})$  em ca.  $3447\text{ cm}^{-1}$  e a banda em ca.  $1275\text{ cm}^{-1}$  atribuída a  $\nu(\text{C-O})$ . No trabalho de Mapari et al. (2011)<sup>[116]</sup> foi observado um valor semelhante da banda  $\nu(\text{C-O})$  fenólico em ca.  $1279\text{ cm}^{-1}$  no espectro do ligante base de Schiff sintetizada.



**Figura 17:** Espectro de FTIR do ligante Salan.

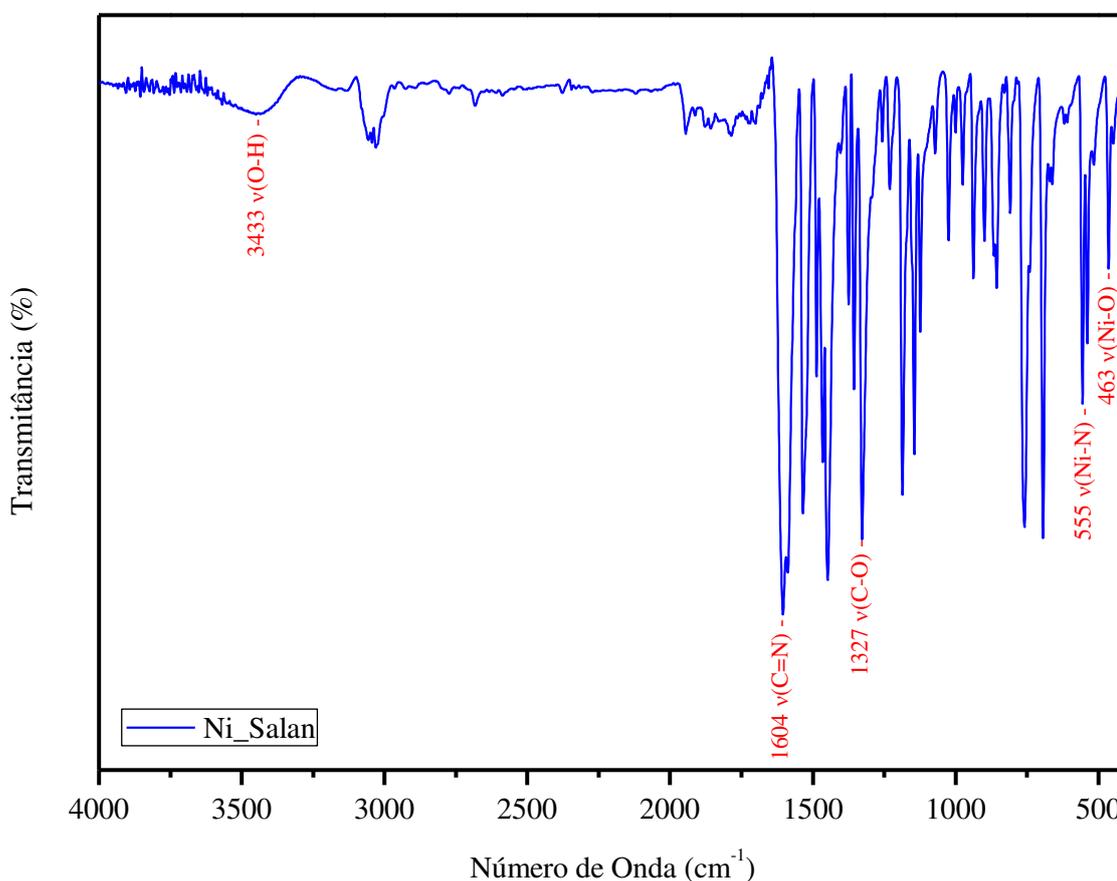
Com o objetivo de verificar a efetiva complexação entre os ligantes e o íon metálico, realizaram-se medidas de FTIR dos ligantes isolados e dos complexos, sendo que os mesmos foram comparados. Através dos deslocamentos das bandas no espectro do complexo em relação ao seu correspondente ligante foi possível confirmar a efetividade da reação de complexação.

A Figura 18 ilustra o espectro do complexo de Ni\_Salan, onde verificou-se o deslocamento da banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  de ca.  $1616 \text{ cm}^{-1}$  para ca.  $1604 \text{ cm}^{-1}$ . O deslocamento deste sinal sugere a coordenação do átomo de nitrogênio com o íon metálico. É digno de nota que esta banda encontra-se na mesma região em que foi observada por Gudasi et al. (2006)<sup>[117]</sup> para o complexo de níquel derivado de base de Schiff por ele sintetizado.

O estiramento da  $\nu(\text{C}-\text{O})$  fenólico do ligante foi observado na região de  $1275 \text{ cm}^{-1}$ , enquanto nos complexos este estiramento encontra-se deslocado para regiões de maiores frequências aparecendo em aproximadamente  $1327 \text{ cm}^{-1}$  indicando a coordenação através do átomo de oxigênio fenólico ao níquel, ou seja, a formação da ligação Ni-O. Outro fator que corrobora para reforçar a hipótese da efetiva complexação

é o fato de surgir de novas bandas no espectro do complexo metálico em ca.  $555\text{ cm}^{-1}$ , que segundo Budzisz et al. (2009)<sup>[118]</sup> este sinal pode ser atribuído a banda  $\nu(\text{Ni-N})$ , e o sinal em ca.  $463\text{ cm}^{-1}$  que pode ser atribuído a banda  $\nu(\text{Ni-O})$ , segundo Sönmez et al. (2010)<sup>[119]</sup>, cumpre salientar que estas bandas não são observadas nos espectros dos ligantes.

No espectro de FTIR do ligante Salan foi possível observar o surgimento de uma banda em ca.  $3447\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída a vibração  $\nu(\text{OH})$ . Porém, esta banda não é observada no espectro do complexo de níquel, evidenciando assim a desprotonação da hidroxila e a coordenação do oxigênio ao níquel.



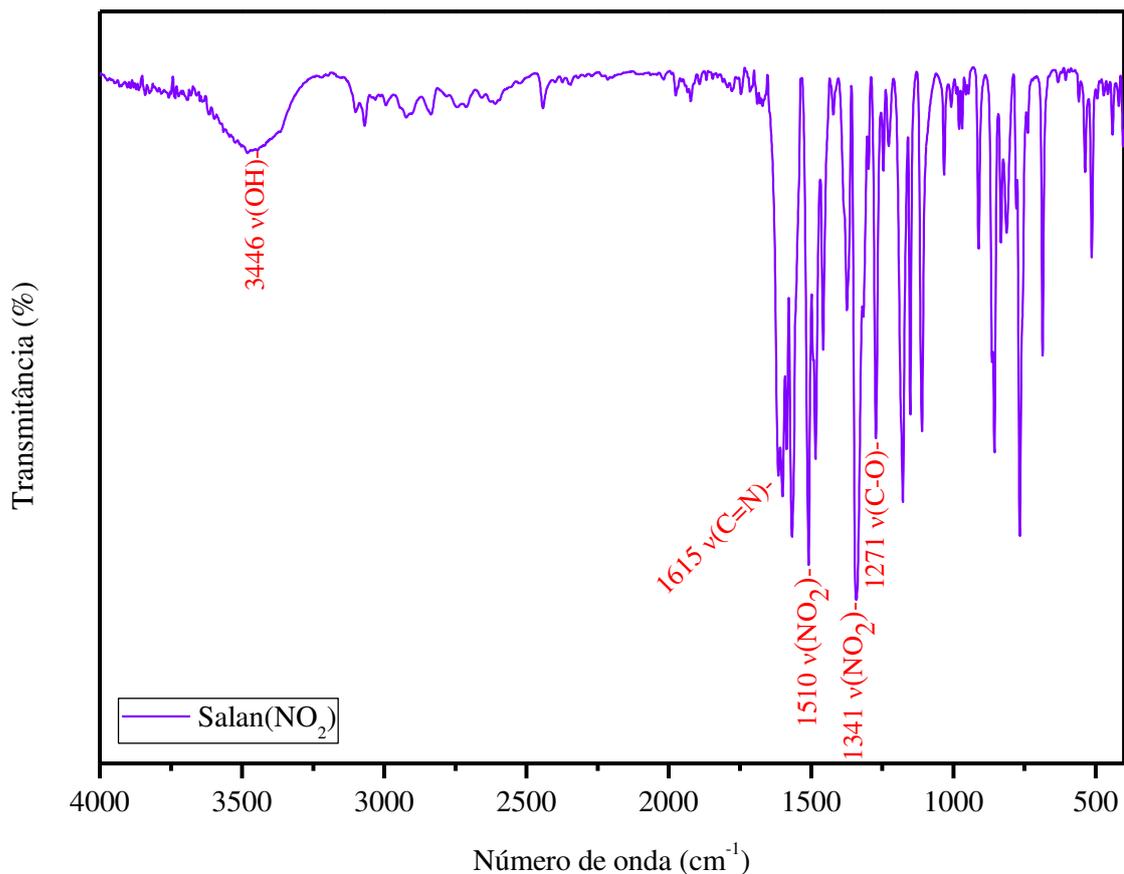
**Figura 18:** Espectro de FTIR do complexo Ni\_Salan.

A Figura 19 apresenta o espectro de FTIR do ligante Salan(NO<sub>2</sub>). Neste espectro pode-se observar a existência da banda característica do grupamento imínico  $\nu(\text{C=N})$  em ca.  $1615\text{ cm}^{-1}$ . Pandya et al. (2011)<sup>[120]</sup> sintetizou o ligante base de Schiff derivado de 4,6-bis(1-(4-bromofenilimino)-etil)-benzeno-1,3-diol

e o espectro de FTIR apresentou um banda intensa em aproximadamente  $1616\text{ cm}^{-1}$  que pode ser atribuída a frequência de estiramento C=N, região muito próxima a do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) sintetizado no presente trabalho.

No espectro do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) foi observada a presença da banda em ca.  $1271\text{ cm}^{-1}$  que, de acordo com Gudasi et al. (2006)<sup>[117]</sup> é atribuída a  $\nu(\text{C-O})$  fenólico. Observa-se também o surgimento da banda em ca.  $3446\text{ cm}^{-1}$  atribuída a  $\nu(\text{OH})$  fenólico.

Pavia et al. (2010)<sup>[100]</sup> relata que os Nitrocompostos aromáticos (conjugados) apresentam duas absorções fortes, o estiramento assimétrico ocorre em  $1550\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$  e o estiramento simétrico em  $1355\text{-}1315\text{ cm}^{-1}$ . No espectro do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) foram observados o estiramento assimétrico (forte) em aproximadamente  $1510\text{ cm}^{-1}$  e o estiramento simétrico (forte) em aproximadamente  $1341\text{ cm}^{-1}$ .

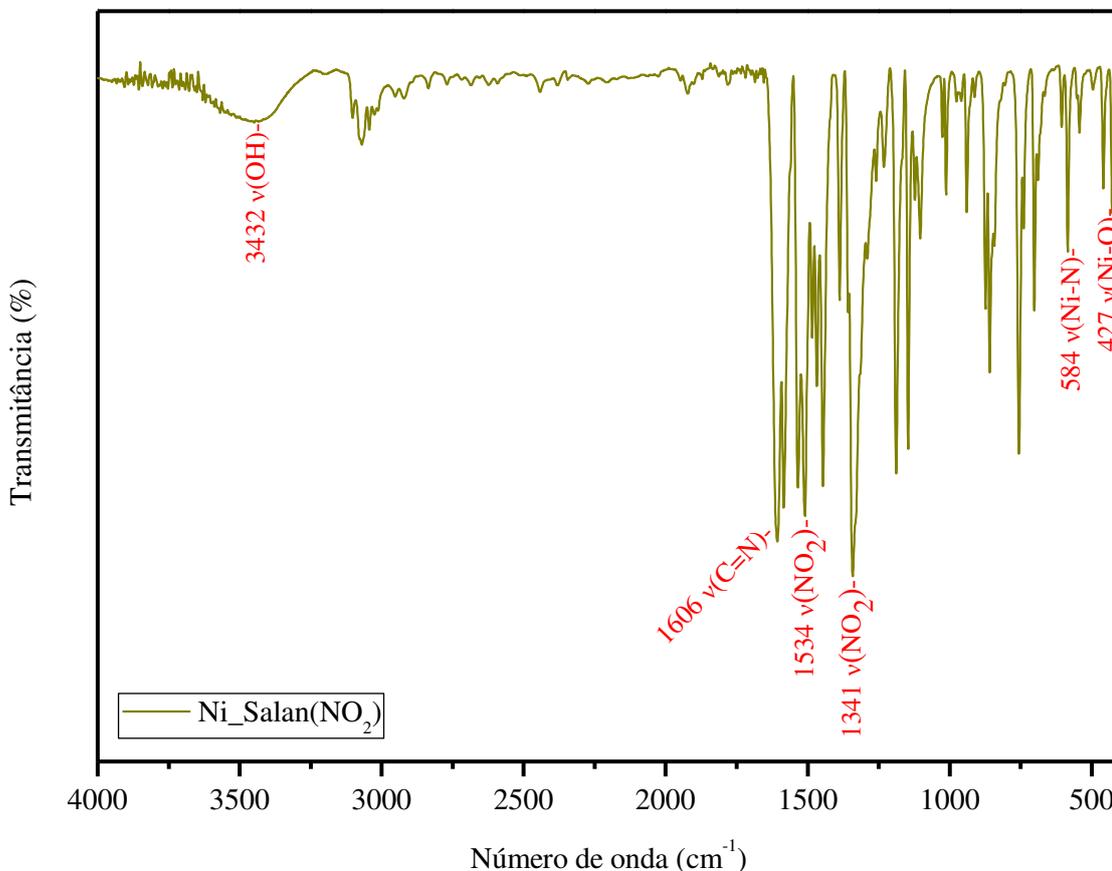


**Figura 19:** Espectro de FTIR do ligante Salan(NO<sub>2</sub>).

Ao comparar o espectro do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) com o espectro do complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) (Figura 20) nota-se que a frequência de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{N})$  observada no espectro do ligante Salan(NO<sub>2</sub>) em ca. 1615 cm<sup>-1</sup> sofre deslocamento para um menor número de onda no complexo, e o sinal passa a ser observado em ca. 1606 cm<sup>-1</sup>, indicando que o nitrogênio da imina foi coordenado ao íon níquel.

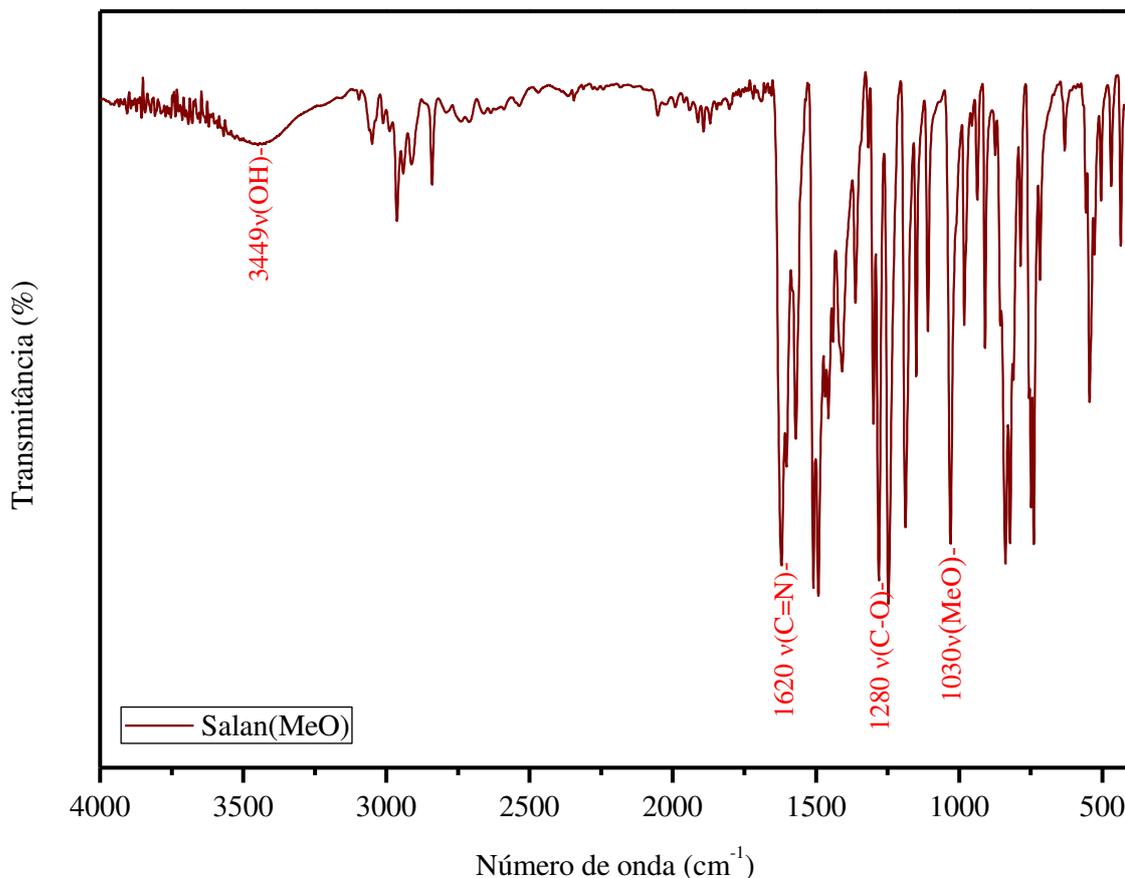
No espectro do complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) a primeira banda de absorção do grupo NO<sub>2</sub> é observada em ca. 1534 cm<sup>-1</sup> menor número de onda quando comparado ao espectro do ligante Salan(NO<sub>2</sub>), fato esperado, pois a ocorrência de conjugação normalmente acarreta uma redução no número de onda dos sinais. A segunda banda do grupo NO<sub>2</sub> não foi significativamente afetada pela complexação sendo observada em ca. 1341 cm<sup>-1</sup> no espectro do complexo o que pode ter sobreposto à banda C-O que possivelmente seria observada nesta região.

Com a coordenação do íon metálico aos átomos de nitrogênio e oxigênio, surgem duas novas bandas nos espectros dos complexos nas regiões de baixa frequência, sendo uma em ca. 584 cm<sup>-1</sup> atribuída a banda  $\nu(\text{Ni}-\text{N})$  valor próximo correspondente a mesma banda do complexo de níquel derivado de base de Schiff sintetizado por Pandya et al. (2011)<sup>[120]</sup> em que foi observada em ca. 590 cm<sup>-1</sup>. A outra banda surgiu em ca. 427 cm<sup>-1</sup> atribuída por Shaker et al. (2009)<sup>[51]</sup> a banda  $\nu(\text{Ni}-\text{O})$ .



**Figura 20:** Espectro de FTIR do complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>).

Através do espectro de FTIR do ligante Salan(MeO) ilustrado na Figura 21, foi possível observar a presença da banda característica atribuída ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{N})$  presente neste ligante em ca.  $1620\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, no mesmo espectro verifica-se o surgimento de uma banda em ca.  $1280\text{ cm}^{-1}$  atribuída a  $\nu(\text{C}-\text{O})$  fenólico. No trabalho de Dubey et al. (1979)<sup>[94]</sup> foram obtidos os mesmos valores para as bandas observadas no espectro de infravermelho do ligante derivado de salicilaldeído e p-anisidina. A banda observada em aproximadamente  $1030\text{ cm}^{-1}$  é atribuída ao substituinte MeO, sinal observado na mesma região do ligante pirazole 5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1-(2-piridil)-1H-pirazol-4-fosfônico éster dimetil ácido, que foi sintetizado por Budzisz et al. (2009).<sup>[118]</sup> Neste espectro nota-se também a presença da banda em ca.  $3349\text{ cm}^{-1}$  correspondente a hidroxila  $\nu(\text{OH})$  do anel fenólico.

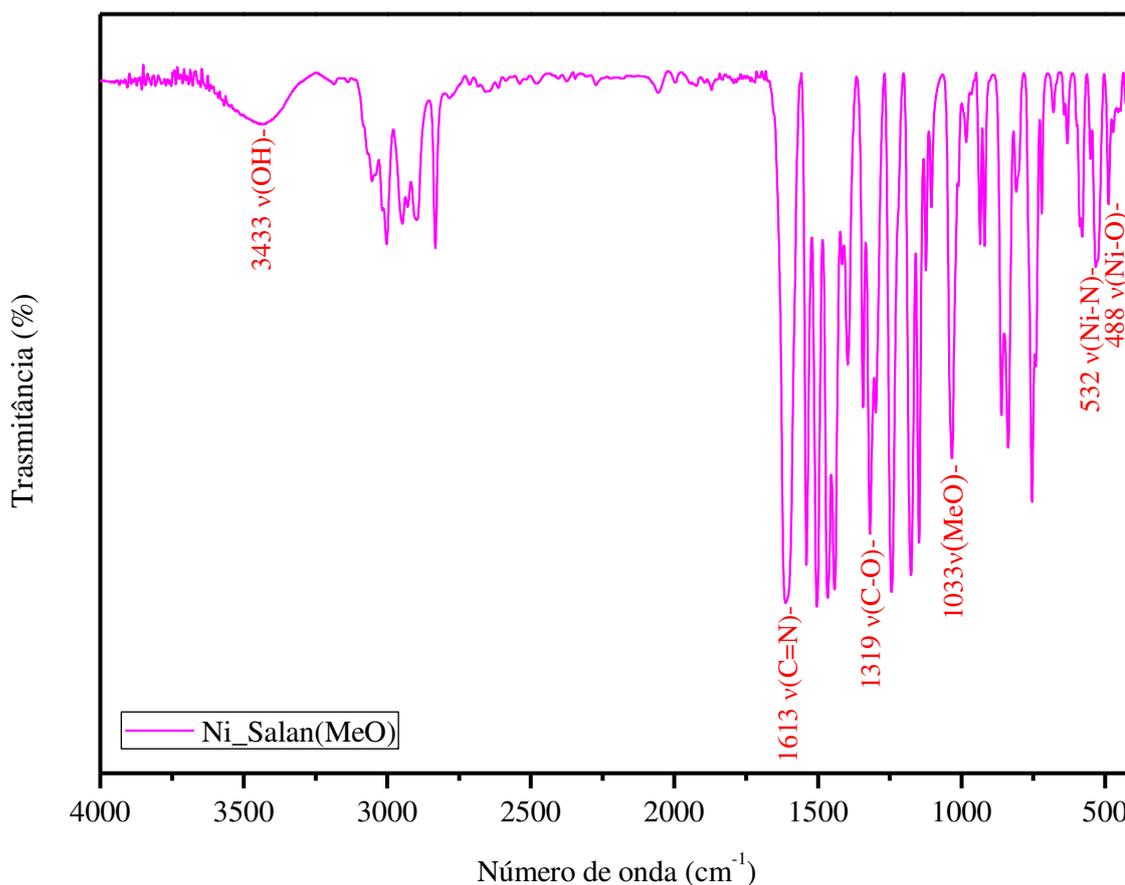


**Figura 21:** Espectro de FTIR do ligante Salan(MeO).

Comparando-se o espectro de FTIR do ligante Salan(MeO) ao espectro do seu correspondente complexo de níquel que encontra-se ilustrado na Figura 22, verifica-se a presença de uma banda característica em ca.  $1620\text{ cm}^{-1}$  que correspondente a frequência de estiramento C=N existente no espectro do ligante Salan(MeO), desloca-se para uma região de menor frequência, ou seja, passa a ser observada em ca.  $1613\text{ cm}^{-1}$ . Fato este, que esta de acordo com os dados reportados por Pandya et al. (2011)<sup>[120]</sup>, que observou sinais nas mesmas regiões para complexos de níquel empregando o mesmo ligante. A diminuição desta frequência de estiramento indica a coordenação dos átomos de nitrogênio ao íon metálico, ou seja, a formação da ligação Ni-N e este deslocamento ocorre devido ao alongamento da dupla ligação do grupo C=N.

O estiramento da  $\nu(\text{C-O})$  fenólico do ligante foi observado na região de  $1280\text{ cm}^{-1}$ , enquanto no complexo este estiramento foi observado deslocado para uma região de maior frequência em aproximadamente  $1319\text{ cm}^{-1}$ , através deste deslocamento pode-se sugerir a coordenação do ligante ao níquel através do átomo de oxigênio fenólico no complexo, ou seja, a formação da ligação Ni-O.

Ainda no espectro do complexo, ilustrado na Figura 22, pode-se observar o surgimento de bandas não observadas no espectro do ligante Salan(MeO) (Figura 21) nas regiões em ca.  $532\text{ cm}^{-1}$  e em ca.  $488\text{ cm}^{-1}$  e que são atribuídas por Dubey et al. (1979)<sup>[94]</sup> as vibrações  $\nu(\text{Ni-N})$  e  $\nu(\text{Ni-O})$ , respectivamente.



**Figura 22:** Espectro de FTIR do complexo Ni\_Salan(MeO).

Nos espectros dos complexos de Ni\_Salan (Figura 18), Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) (Figura 20) e Ni\_Salan(MeO) (Figura 22) foram observadas a presença de bandas largas em ca.  $3433\text{ cm}^{-1}$ ,  $3432\text{ cm}^{-1}$  e  $3433\text{ cm}^{-1}$  que sugerem a presença de água de coordenação no material.

As bandas em ca.  $1580$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas à ligação C=C aromática.<sup>[100]</sup> A banda C=C no anel aromático dos ligantes Salan, Salan(NO<sub>2</sub>) e Salan(MeO) observadas inicialmente nas regiões em ca.  $1590$ ,  $1600$  e  $1602\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente deslocam para regiões de menores frequências, nos complexos Ni\_Salan e Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>), passando a serem observadas em ca.  $1588$  e  $1584\text{ cm}^{-1}$ , este fato é

devido a existência de conjugação, que movimenta este estiramento para frequências mais baixas.<sup>[100]</sup> No complexo Ni\_Salan(MeO) esta banda foi encoberta.

A Tabela 3 apresenta os valores das frequências de vibrações de  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ,  $\nu(\text{C}-\text{O})$ ,  $\nu(\text{Ni}-\text{N})$  e  $\nu(\text{Ni}-\text{O})$ , através destas frequências de vibrações pode-se sugerir que os ligantes são coordenados aos íons metálicos através de dois átomos distintos, através dos átomos de N e O e, desta forma, os deslocamentos observados nestes sinais revela a natureza bidentada dos ligantes.

**Tabela 3:** Dados espectrais de FTIR dos ligantes e dos respectivos complexos.

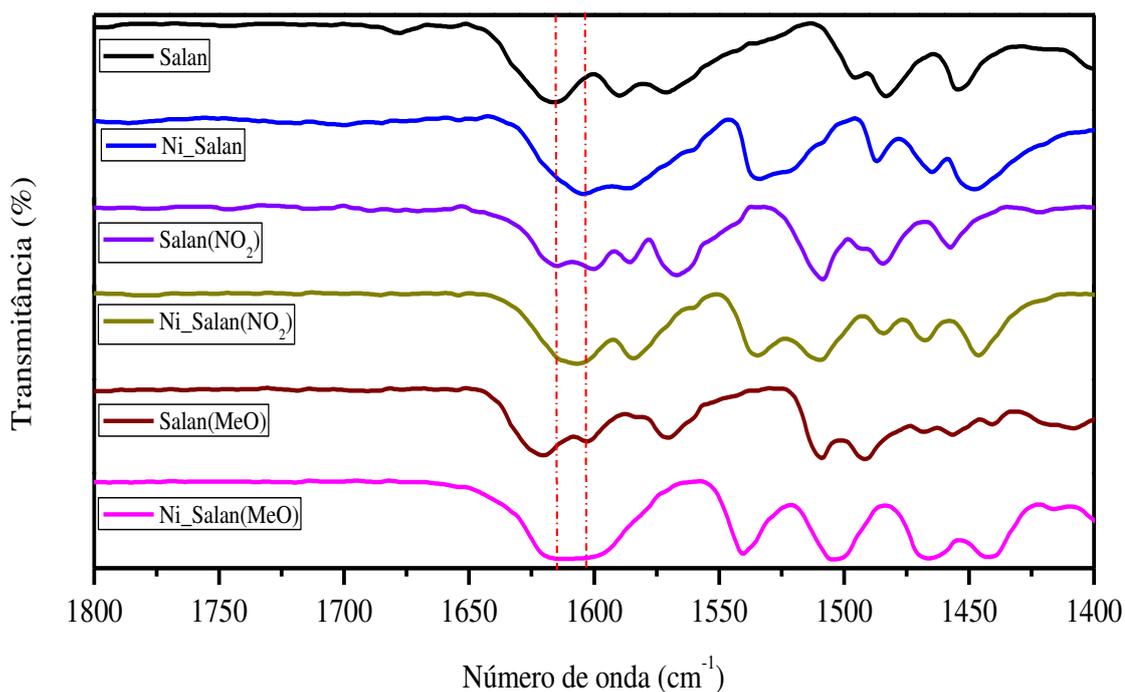
Composto	$\nu(\text{O}-\text{H})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{Ni}-\text{N})$	$\nu(\text{Ni}-\text{O})$
<b>Salan</b>	3447	1616	1590	1275	-	-
<b>Ni_Salan</b>	3433*	1604	1587	1327	555	463
<b>Salan(NO<sub>2</sub>)</b>	3446	1615	1600	1271	-	-
<b>Ni_Salan(NO<sub>2</sub>)</b>	3432*	1606	1584	-	584	427
<b>Salan(MeO)</b>	3449	1620	1602	1280	-	-
<b>Ni_Salan(MeO)</b>	3433*	1613	-	1319	532	488

\* Água de coordenação.

Fazendo uma comparação entre os espectros de FTIR dos ligantes livres aos seus correspondentes complexos de níquel, verifica-se a existência de variações significativas nos respectivos valores de bandas, que comprovam a eficiência das metodologias empregadas nos processos de sínteses dos compostos.

O surgimento da banda atribuída ao grupo  $\text{C}=\text{N}$  tanto nos espectros dos ligantes quanto nos espectros dos complexos, além de confirmar a formação dos ligantes pertencentes à classe bases de Schiff, fornece um forte indício da ocorrência da complexação dessas bases com o íon Ni (II) através dos deslocamentos desta banda nos espectros dos complexos.

Com o objetivo de observar os deslocamentos da banda atribuída a  $\nu(\text{C}=\text{N})$  nos espectros de FTIR dos complexos em relação aos seus correspondentes ligantes estes espectros foram sobrepostos e os mesmos estão ilustrados na Figura 23, onde o ligante e o complexo com substituinte H foram utilizados como padrão.



**Figura 23:** Sobreposição dos espectros de FTIR dos ligantes e dos complexos ilustrando as bandas C=N.

Os valores das bandas atribuídas à ligação C=N nos ligantes e complexos correspondentes estão descritos na Tabela 4, sendo possível observar a existência de deslocamentos para menores números de onda ao comparar-se os ligantes livres com os complexos de níquel sintetizados indicando a existência da coordenação dos átomos de nitrogênio dos ligantes ao níquel, especialmente no complexo com substituinte H no qual a diferença é de  $12\text{ cm}^{-1}$ , entretanto nos complexos com substituintes  $\text{NO}_2$  e MeO estas bandas aparecem levemente deslocadas, apenas  $9\text{ cm}^{-1}$  e  $7\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Os deslocamentos ocorridos por todos os ligantes e complexos estudados no presente trabalho também estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4:** Valores de vibrações das ligações de  $\nu(\text{C}=\text{N})$  obtidos a partir dos espectros de FTIR dos ligantes e as respectivas variações de deslocamento quando complexados.

Composto	$\nu(\text{C}=\text{N}) \text{ cm}^{-1}$	$\Delta\nu(\text{C}=\text{N}) \text{ cm}^{-1}$
Salan	1616	-
Ni_Salan	1604	12
Salan(NO <sub>2</sub> )	1615	-
Ni_Salan(NO <sub>2</sub> )	1606	9
Salan(MeO)	1620	-
Ni_Salan(MeO)	1613	7

De acordo com os dados expostos na Tabela 4, observa-se que no complexo Ni\_Salan ocorre um maior deslocamento da banda referente a interação C=N em relação aos complexos Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO). Este fato indica que o ligante Salan complexa melhor com íon metálico Ni (II) comparado ao ligante Salan(NO<sub>2</sub>) que complexam mais fracamente.

Acredita-se que este comportamento possa ser explicado pelo efeito do substituinte NO<sub>2</sub> do ligante Salan(NO<sub>2</sub>).

O NO<sub>2</sub> é um grupo que apresenta característica de retirar de elétrons. Desse modo, o NO<sub>2</sub> retira elétrons do anel por efeito de ressonância, o anel, por sua vez, retira elétrons do nitrogênio, o que aumenta a densidade de carga positiva na imina desestabilizando este grupo, desta maneira a densidade de elétrons disponível para ser doada ao níquel é menor.

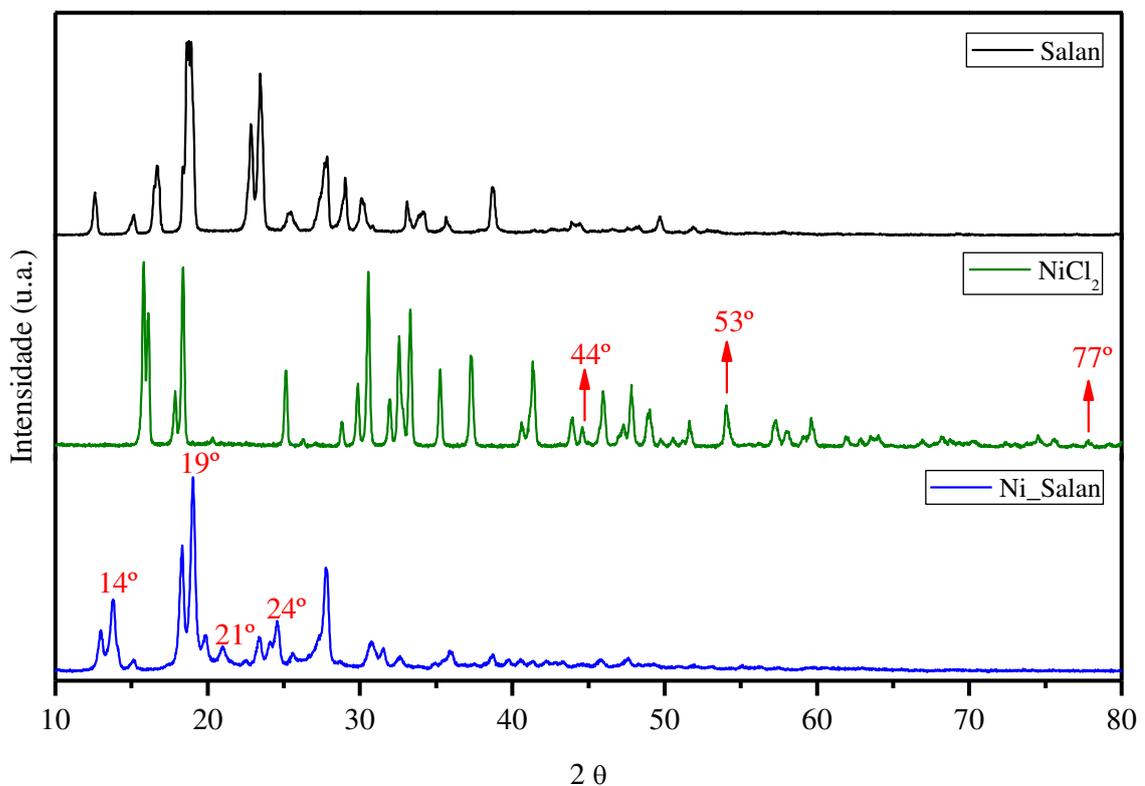
Já o substituinte MeO é um grupo doador de elétrons sendo assim, o grupo MeO doa elétrons para anel, o anel, por sua vez, doa elétrons ao nitrogênio, aumentando a quantidade de elétrons disponíveis na imina, com isso têm-se mais elétrons disponíveis para serem doados ao níquel, por isso ocorre um menor deslocamento da banda C=N.

#### 4.1.5. Difratomia de Raio-X

Apesar da investigação cristalográfica de Raio-X de monocristais ser a fonte mais precisa de informações relativas à estrutura de um complexo, a dificuldade de obtenção de complexos cristalinos torna este método inadequado para este estudo. No entanto, uma variedade de outras técnicas espectroscópicas podem ser usadas com bons

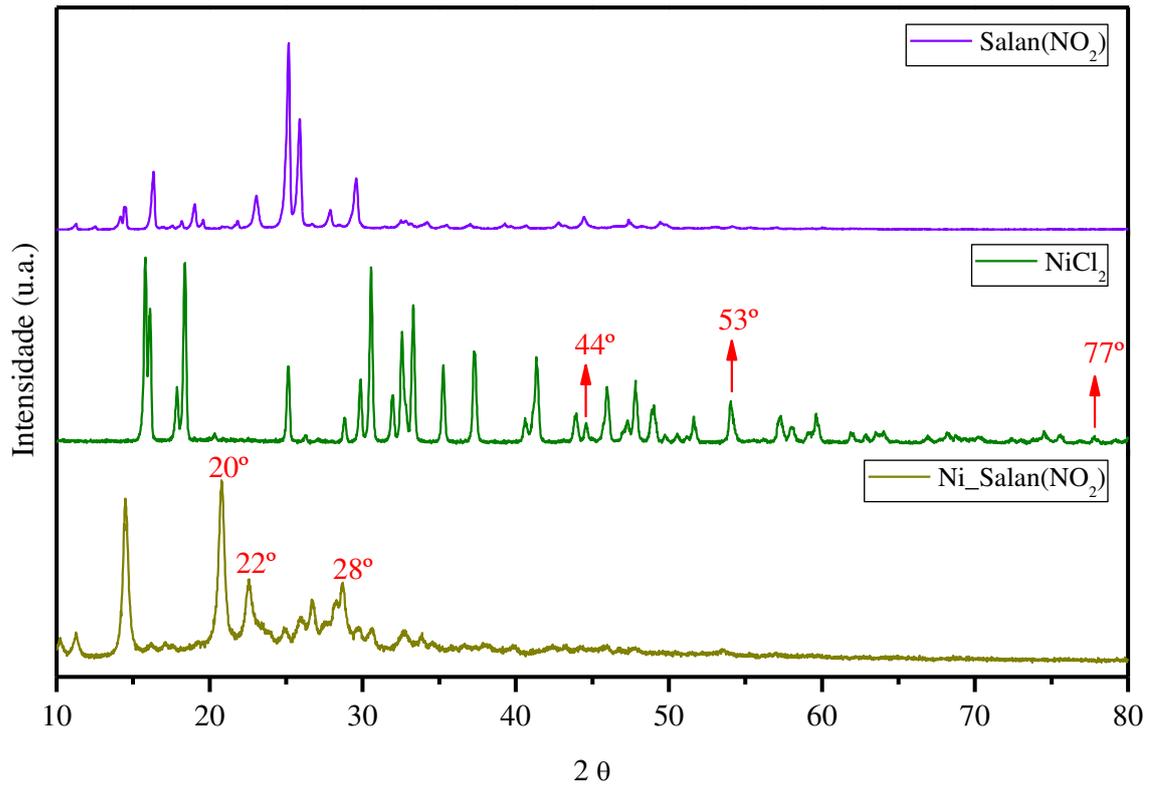
resultados para a caracterização de complexos metálicos não cristalinos, como difração de Raio-X em pó.<sup>[121]</sup>

A Figura 24 apresenta uma comparação dos perfis de difração do ligante Salan, do sal do metal cloreto de níquel e do complexo sintetizado Ni\_Salan. Pode-se observar no difratograma de Raio-X do complexo o surgimento de sinais que podem ser atribuídos a complexação do ligante Salan com o íon níquel (II), estes sinais são evidentes em  $2\theta = 14^\circ$ ,  $19^\circ$ ,  $21^\circ$  e  $24^\circ$ .



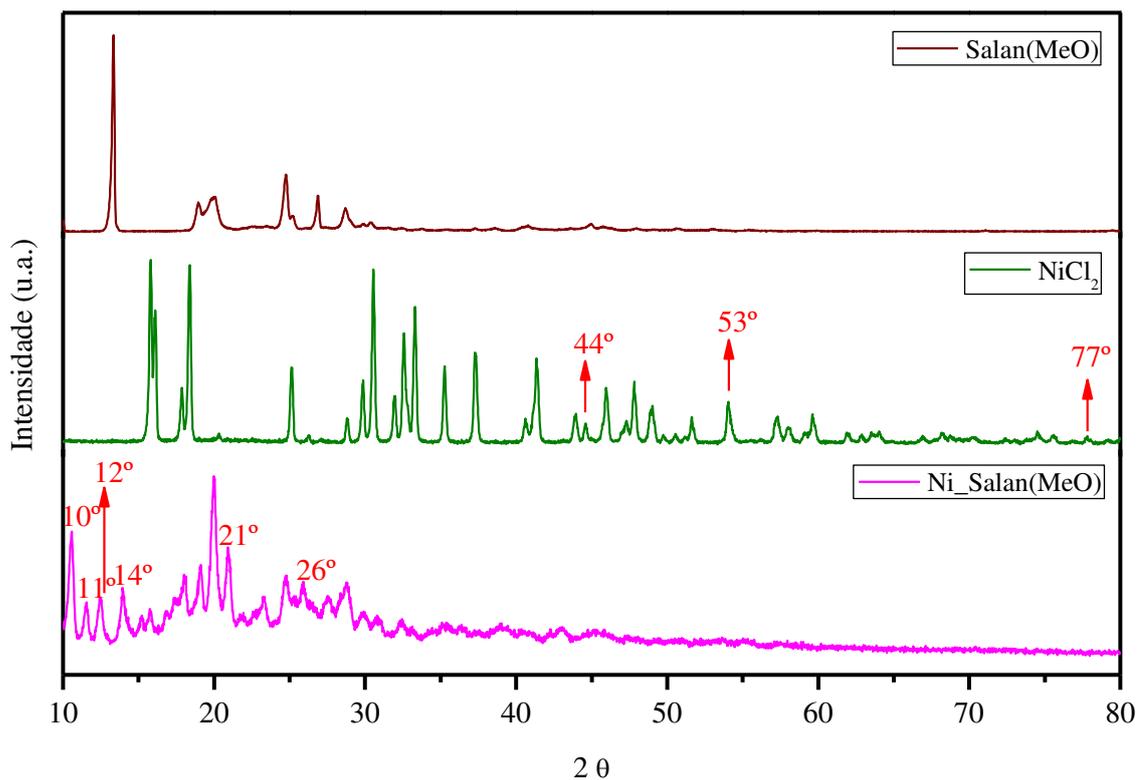
**Figura 24:** Perfis de difração do ligante Salan, do Cloreto de Níquel e do complexo Ni\_Salan.

Os perfis de difração do ligante Salan( $\text{NO}_2$ ), do cloreto de níquel e do complexo Ni\_Salan( $\text{NO}_2$ ) foram comparados e estão representados na Figura 25 e revelam, em geral o surgimento de sinais que podem ser atribuídos a complexação do ligante Salan( $\text{NO}_2$ ) com o íon níquel (II), sinais que foram observados em  $2\theta = 20^\circ$ ,  $22^\circ$  e  $28^\circ$  no complexo e que não foram observados no difratograma do ligante livre. Cumpre salientar que o sinal na região de  $2\theta = 20^\circ$  é um forte indício do efeito da formação do complexo, pois o referido sinal não é observado nos difratogramas do íon metálico ou ligante livre.



**Figura 25:** Perfis de difração do ligante Salan(NO<sub>2</sub>), do Cloreto de Níquel e do complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>).

A Figura 26 apresenta uma comparação dos perfis de difração do ligante Salan(MeO), do Cloreto de Níquel e do complexo Ni\_Salan(MeO). Pode-se observar no difratograma de Raio-X do complexo o surgimento de sinais que podem ser atribuídos a formação do complexo Ni\_Salan(MeO), estes sinais são evidentes em  $2\theta = 10^\circ, 11^\circ, 12^\circ, 14^\circ, 21^\circ$  e  $26^\circ$ .



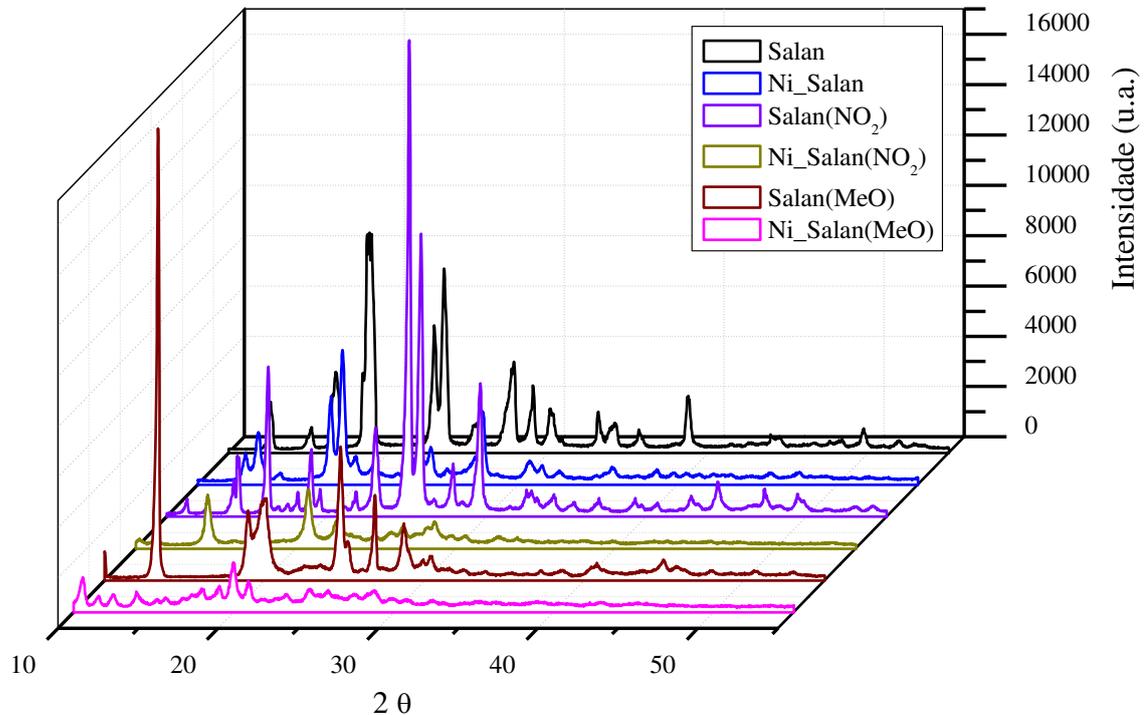
**Figura 26:** Perfis de difração do ligante Salan(MeO), do Cloreto de Níquel e do complexo Ni\_Salan(MeO).

Os perfis de difração de Raio-X em pó em ângulos  $2\theta$  na faixa de  $10^\circ$  a  $80^\circ$  dos compostos foram obtidos com a finalidade de se verificar a formação dos compostos sintetizados. As comparações dos perfis de Raio-X apresentados nas Figuras 24, 25 e 26 suportam o fato de que cada perfil representa um composto sólido definido com uma provável ocorrência de formação de complexo, pois foi possível observar o surgimento de sinais definidos em regiões específicas do difratograma.

Os perfis de difração dos complexos metálicos de níquel sintetizados foram comparados ao perfil do cloreto de níquel. De acordo com os dados reportados na literatura<sup>[122]</sup> pode-se sugerir que os difratogramas obtidos dos complexos não apresentam traços do  $\text{NiCl}_2$  em  $2\theta = 44^\circ$ ,  $53^\circ$  e  $77^\circ$  nos perfis, o que corrobora para sustentar a hipótese de que todo o Ni (II) tenha sido inserido no meio reacional foi complexado pelos ligantes mudando assim o estado de oxidação deste metal, por isso não foram observados sinais do íon níquel (II) nos complexos sintetizados.

Os perfis de difração de Raio-X dos complexos Ni\_Salan, Ni\_Salan( $\text{NO}_2$ ) e Ni\_Salan(MeO) foram comparados aos seus correspondentes ligantes com o objetivo de se observar a diferença de intensidade quando ocorre a formação do complexo e estão

representados na Figura 27, onde é possível notar que as intensidades são diferentes, nos perfis dos complexos observa-se diminuições de intensidade, o que pode ser atribuído à formação de complexos.



**Figura 27:** Intensidades dos perfis de difração de Salan, Ni\_Salan, Salan(NO<sub>2</sub>), Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>), Salan (MeO) e Ni\_Salan(MeO).

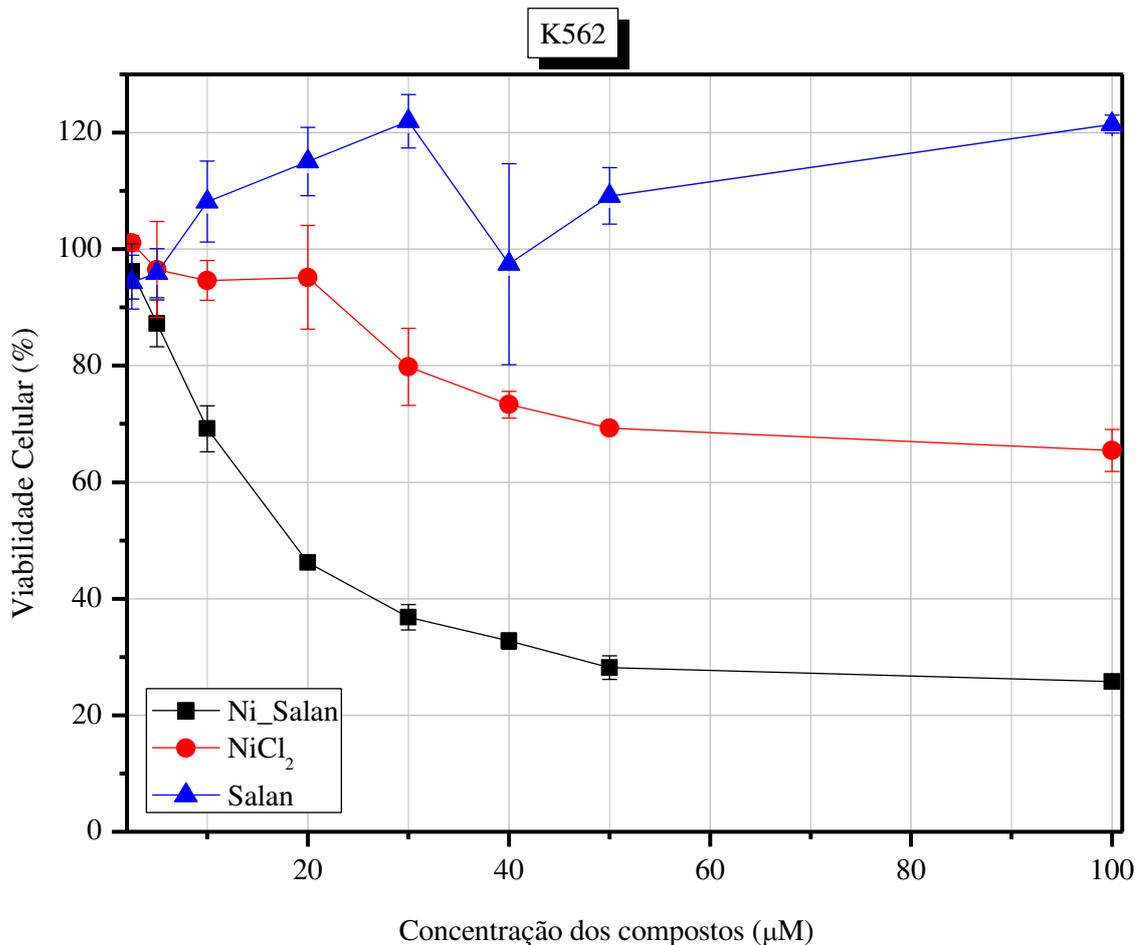
## 4.2. APLICAÇÕES

### 4.2.1. Atividade Antineoplásica

#### 4.2.1.1. Efeitos do complexo Ni\_Salan em células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana

Os efeitos da exposição de células K562 ao complexo Ni\_Salan, cloreto de níquel ou ligante Salan por 24 horas foram avaliados através do teste de redução do MTT. Os resultados dos testes de viabilidade celular são apresentados na Figura 28, observa-se a curva de viabilidade celular em função da concentração dos compostos, Os resultados indicam que o complexo Ni\_Salan apresenta significativo efeito citotóxico dose-dependente sobre células K562 sendo capaz de reduzir em 50% a viabilidade das mesmas quando utilizado na concentração de 20  $\mu\text{M}$  ( $\text{IC}_{50} = 20\mu\text{M}$ ). Importante observar que apenas o sal metálico  $\text{NiCl}_2$  não apresentou efeito citotóxico até a

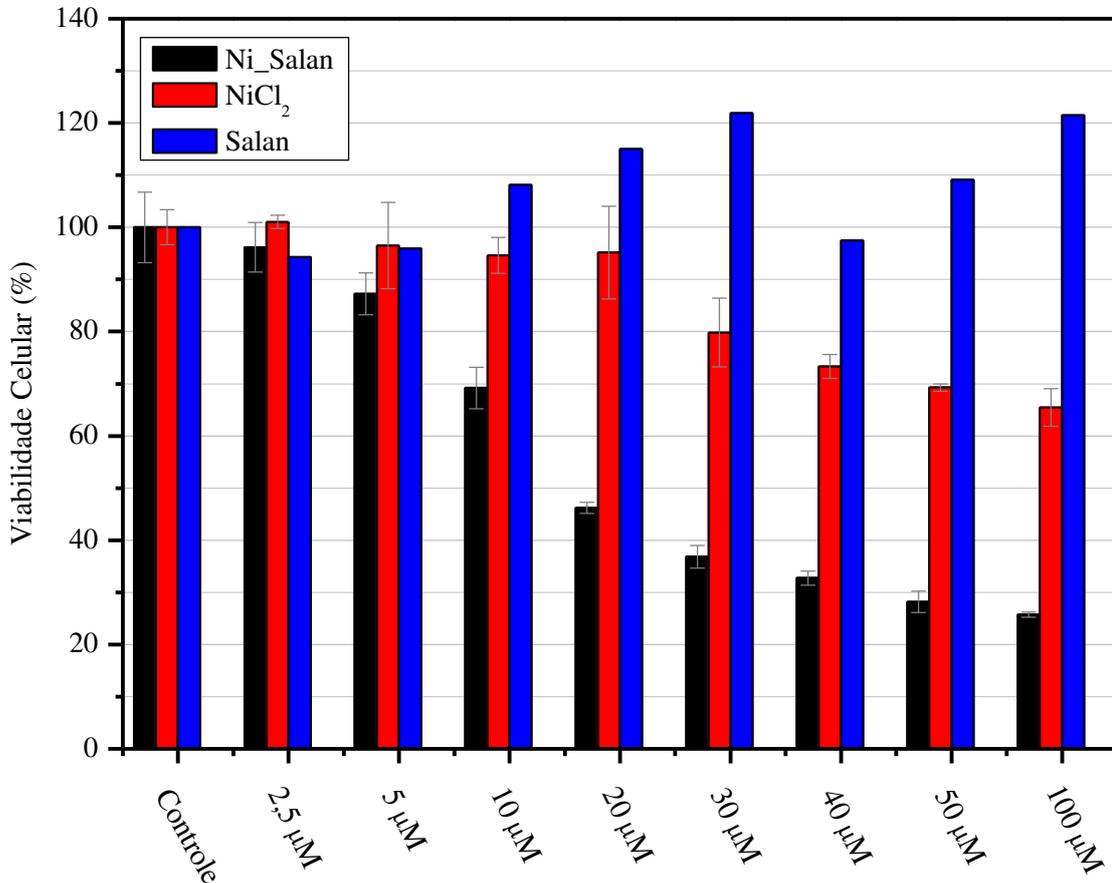
concentração limite de 40 $\mu$ M. Adicionalmente, não foi detectado efeito tóxico do ligante Salan sobre as células K562 mesmo nas condições onde as mesmas foram expostas a 100 $\mu$ M do composto, indicando que a atividade citotóxica se encontra no complexo Ni\_Salan.



**Figura 28:** Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 a Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan.

O complexo Ni\_Salan induz a morte de células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana de uma maneira dependente da concentração. Ni\_Salan foi capaz de induzir a morte de células K562 com potência superior ao cloreto de níquel. A morte de células tratadas com Ni\_Salan ocorreu significativamente de uma maneira dependente da concentração: Ni\_Salan a 25, 30, 40, 50 e 100  $\mu$ M causou 54%, 63%, 67%, 72% e 74% de morte celular, respectivamente (Figura 29). Em contraste, o cloreto de níquel causou apenas 35% de morte celular na mais alta concentração (100  $\mu$ M) e o ligante

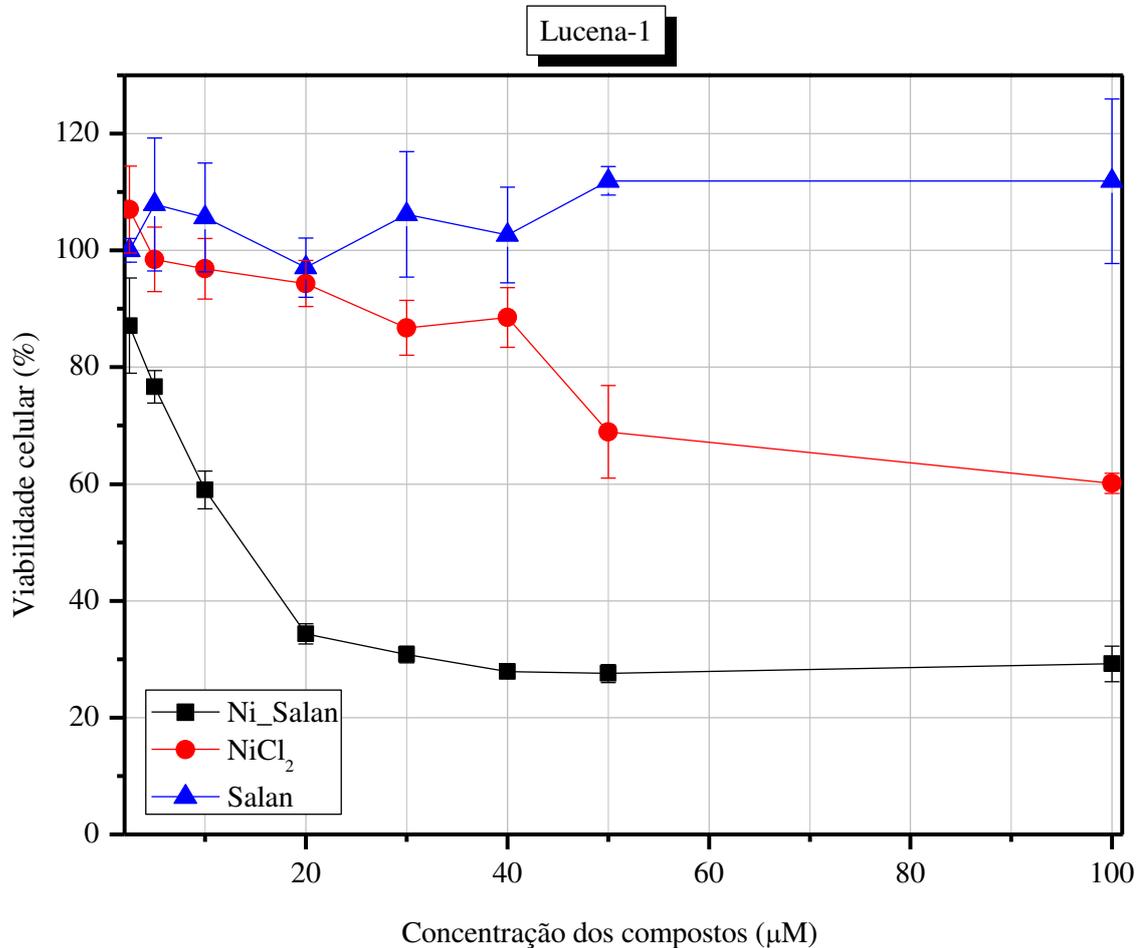
Salan não causou nenhuma morte a 100  $\mu\text{M}$ , fato este que corrobora para sustentar a hipótese da potencialidade do complexo Ni\_Salan.



**Figura 29:** Dose-efeito de Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan sobre células K562.

O potencial antitumoral do complexo Ni\_Salan também foi analisado pela exposição da versão resistente a múltiplas drogas (MDR – Multidrug Resistance) de K562 que é a linhagem de células Lucena-1 e os resultados estão representados na Figura 30. O IC<sub>50</sub> do composto para o tratamento as células Lucena-1 foi o mesmo que o da linhagem K562, demonstrando que o composto é igualmente eficaz na eliminação de células tumorais sensíveis a quimioterápicos, e daquelas caracterizadas pelo fenótipo MDR. Os tratamentos de Lucena-1 com cloreto de níquel ou ligante Salan apresentaram resultados semelhantes aos obtidos nos tratamentos de K562 com esses compostos, baixos efeitos citotóxicos no caso dos tratamentos com cloreto de níquel e ausência de citotoxicidade nos tratamentos utilizando o ligante Salan de maneira isolada, este fato comprova que o efeito tóxico não está no sal metálico ou no ligante isolado, o que de fato apresenta efeito é o complexo.

Os resultados obtidos revelam que o complexo Ni\_Salan também foi eficiente na eliminação das células Lucena-1 quanto K562. Desta forma, o complexo Ni\_Salan foi utilizado em testes posteriores.



**Figura 30:** Avaliação dos efeitos da exposição de células Lucena-1 a Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan.

A Figura 31 ilustra a viabilidade celular em função da concentração dos compostos, onde é possível observar uma dependência inicial da viabilidade em função da concentração do complexo Ni\_Salan, até 20 µM do complexo, após esta concentração não há variação significativa no efeito citotóxico contra a linhagem de células Lucena-1. O tratamento com 50 µM de Ni\_Salan induziu aproximadamente 71% de morte celular, enquanto que no tratamento com cloreto de níquel sozinho na mesma concentração houve apenas 31% de morte celular e no tratamento somente com o ligante Salan também na mesma concentração não teve nenhum efeito.

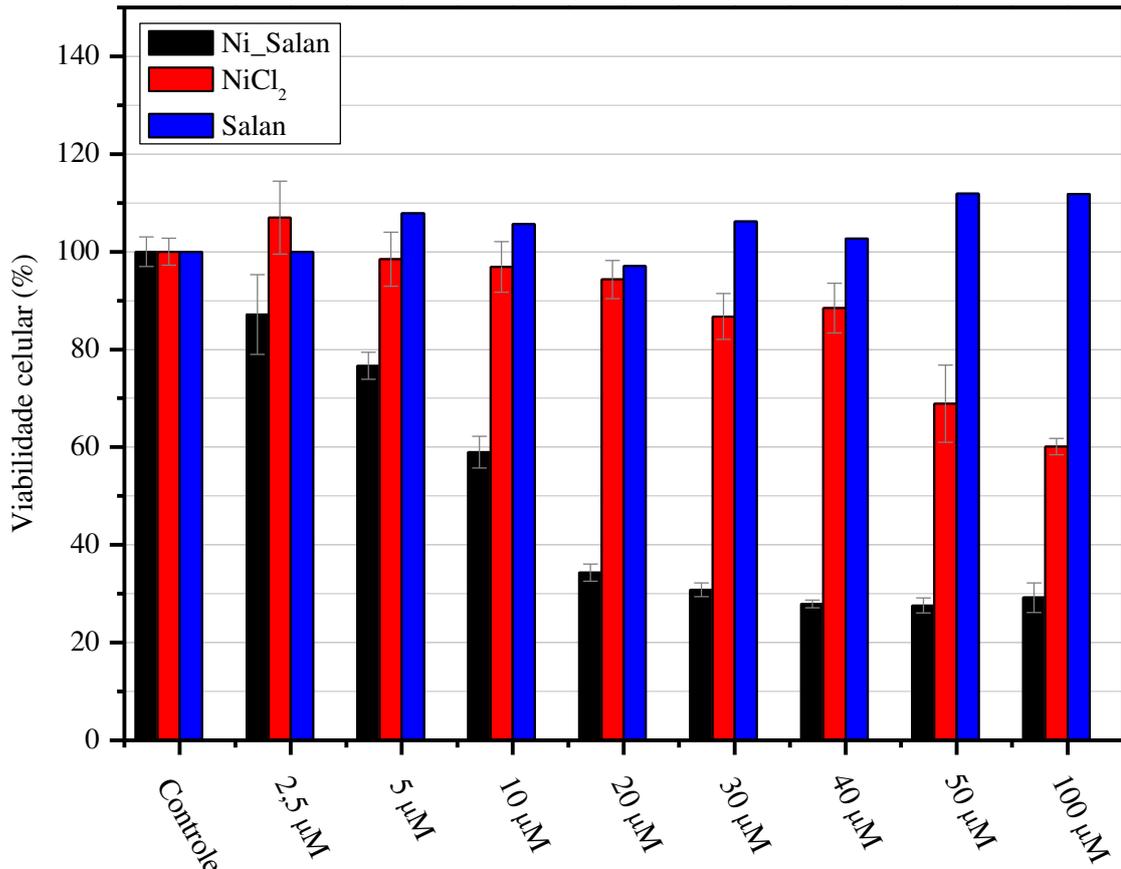
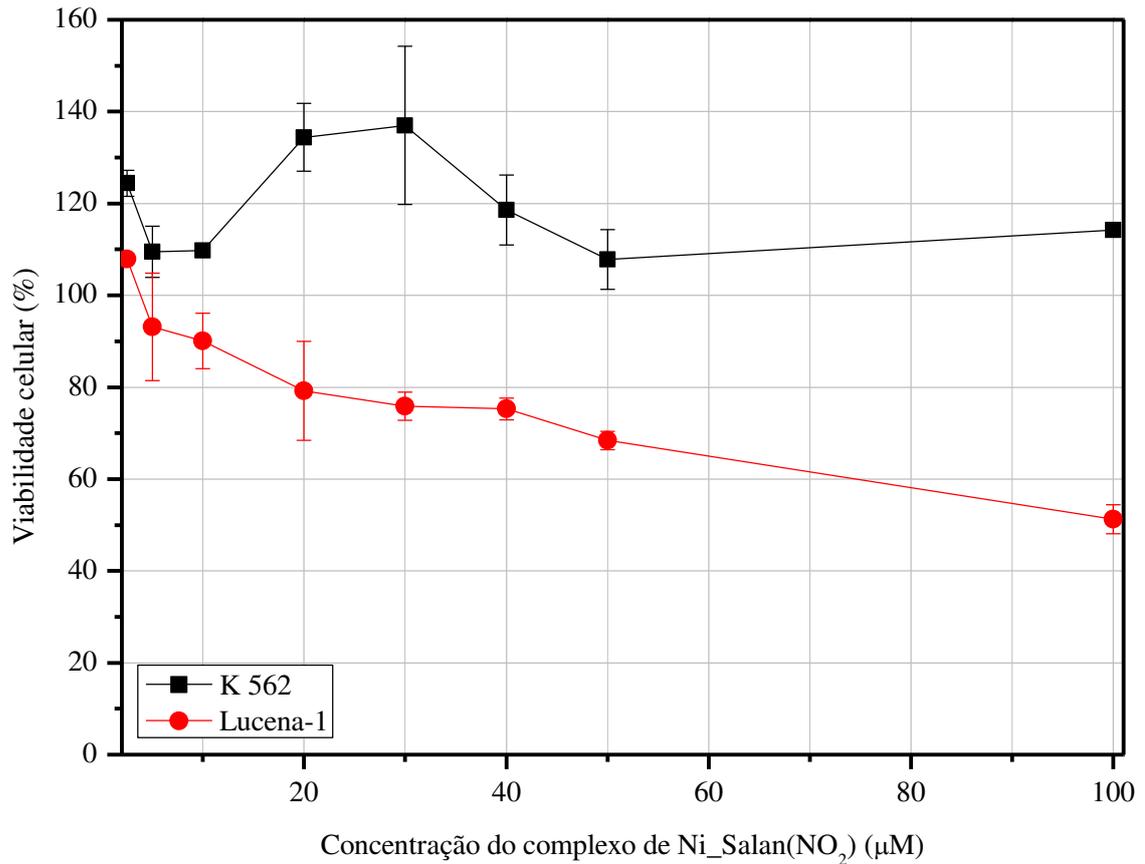


Figura 31: Dose-efeito de Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan sobre células Lucena-1.

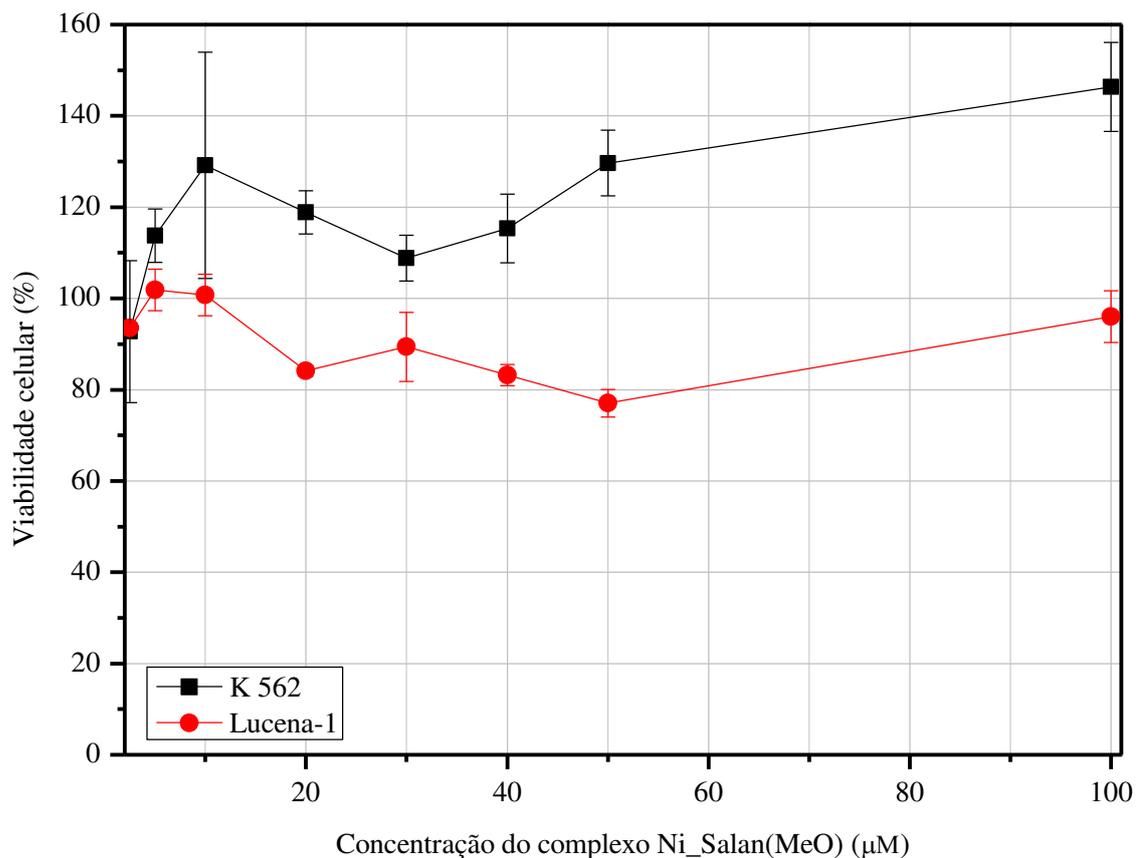
Os efeitos da exposição de células K562 e da versão resistente a múltiplas drogas (MDR – Multidrug Resistance) de K562 que é a linhagem Lucena-1 também foram avaliadas em relação aos complexos Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO) por 24 horas através do teste de redução do MTT.

Como pode-se observar na Figura 32 o complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) exibiu apenas um pequeno efeito citotóxico sobre as células Lucena-1, causando 49% de morte celular na mais alta concentração testada, que foi de 100 µM e nenhum efeito sobre as células K562.



**Figura 32:** Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 e Lucena-1 ao complexo de Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>).

Na Figura 33 estão representados os efeitos do complexo Ni\_Salan(MeO) sobre células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana, onde é possível observar que este complexo não possui efeito sobre as linhagens de células Lucena-1 e K562.



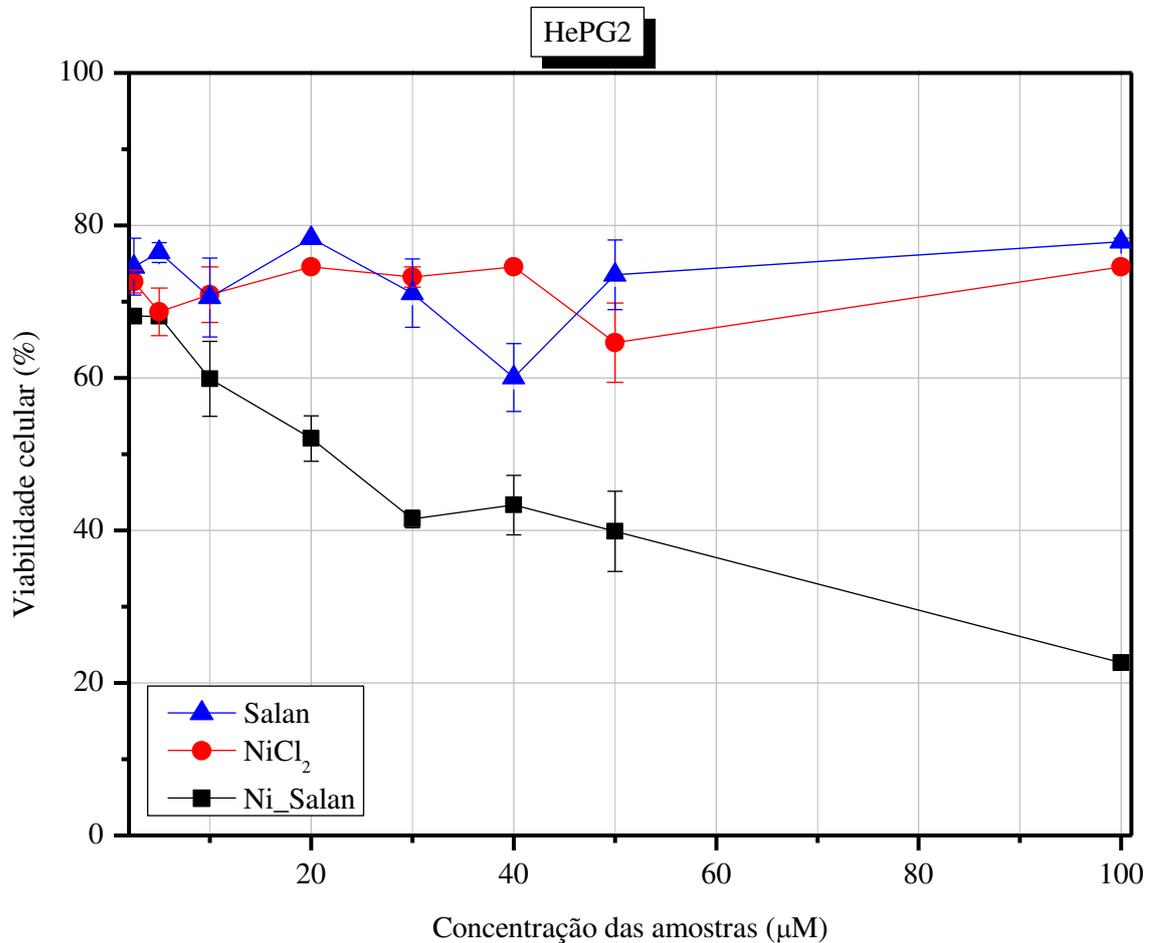
**Figura 33:** Avaliação dos efeitos da exposição de células K562 e Lucena-1 ao complexo de Ni\_Salan(MeO).

Os resultados sobre os efeitos dos complexos Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO) sobre células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana K562 e Lucena-1 não foram satisfatórios, pois estes complexos nas concentrações mais altas (50 µM e 100 µM) testadas apresentaram pouco ou nenhum efeito. Por isso, estes complexos não foram utilizados em testes posteriores.

#### 4.2.1.2. Efeito do complexo de Níquel (II) em células de tumor hepático

Para testar se o complexo Ni\_Salan também é capaz de induzir a morte celular em outras em outras linhagens de células de câncer o potencial antitumoral do complexo Ni\_Salan foi avaliado utilizando-se as linhagens de tumor hepático humano HePG2 e de rato HTC. Células HePG2 e HTC (1 x 10<sup>4</sup> cel/poço) foram tratadas com complexo Ni\_Salan, cloreto de níquel ou ligante Salan por 24 horas e os efeitos sobre a viabilidade celular determinados por MTT. Os resultados obtidos (Figura 34) demonstram que a exposição das células ao complexo Ni\_Salan foi acompanhada por expressivo efeito citotóxico. De fato, o uso do complexo numa concentração entre 30-

100µM foi capaz de reduzir em mais 50% a viabilidade destas células. Interessante notar que nem o cloreto de níquel ou o ligante Salan apresentaram atividade citotóxica quando utilizados de maneira isolada.



**Figura 34:** Avaliação dos efeitos da exposição de células HePG2 a Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan.

O complexo Ni\_Salan induziu a morte em células de tumor hepático humano HePG2. Ni\_Salan foi capaz de causar a inibição de aproximadamente 75% do crescimento celular a 100 µM (Figura 35). Em contraste, o cloreto de níquel a 100 µM causou apenas aproximadamente 26% de inibição e o ligante Salan a 100 µM exibiu baixo efeito inibitório de aproximadamente 22% sobre células HePG2.

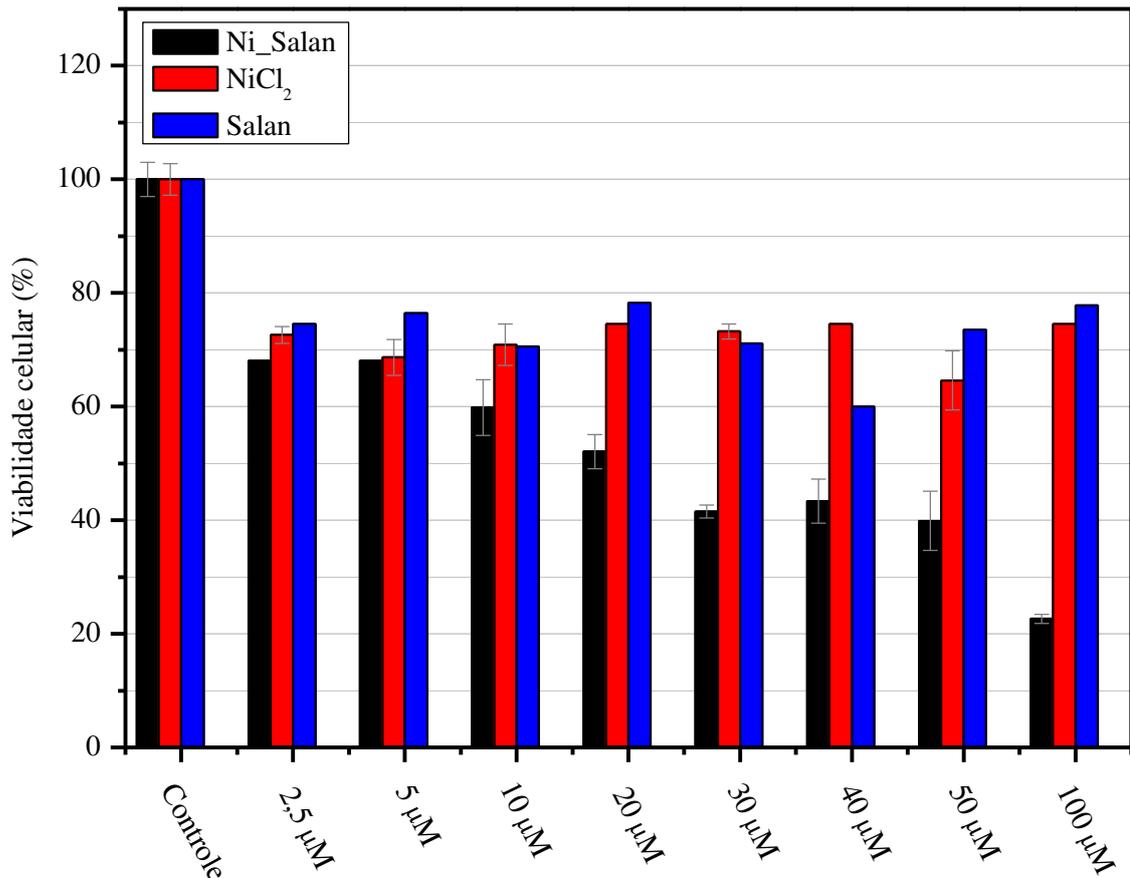
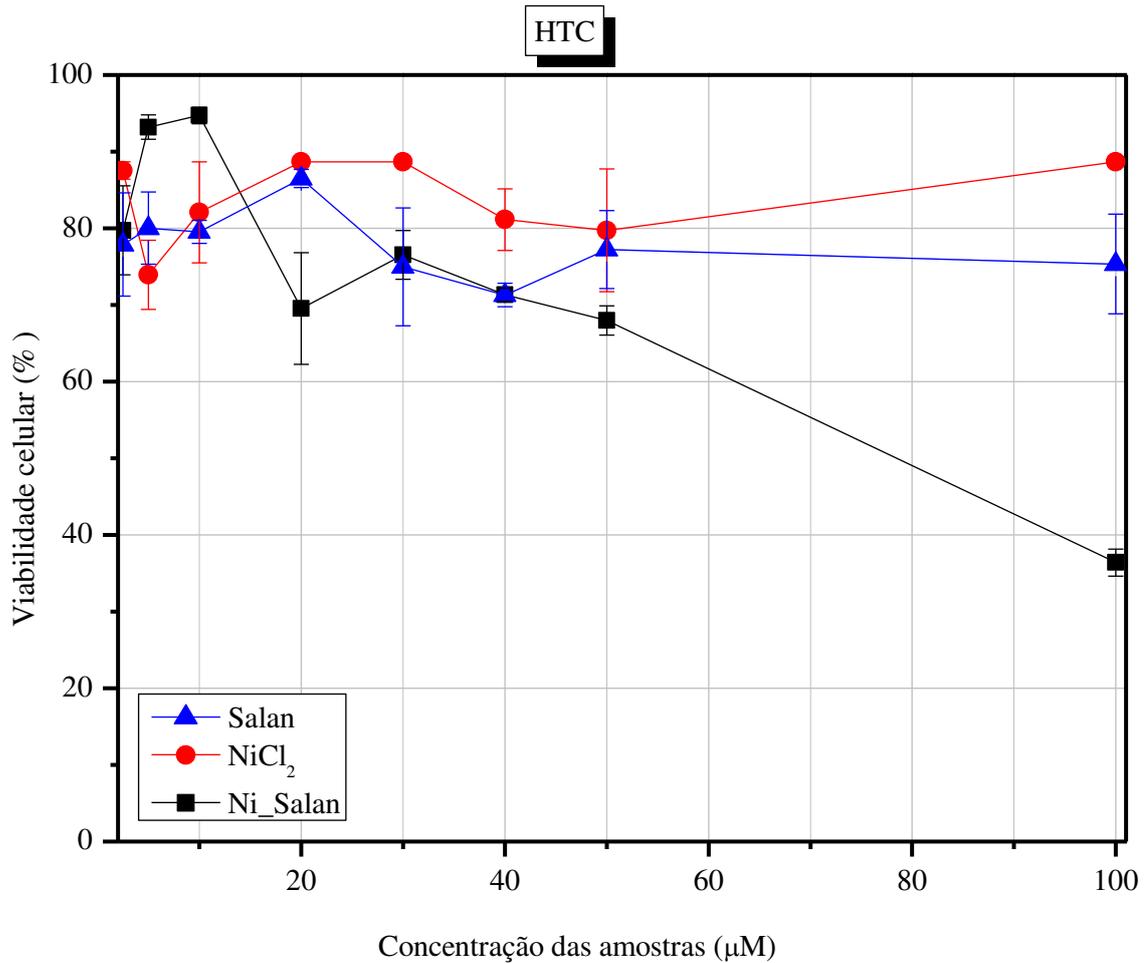


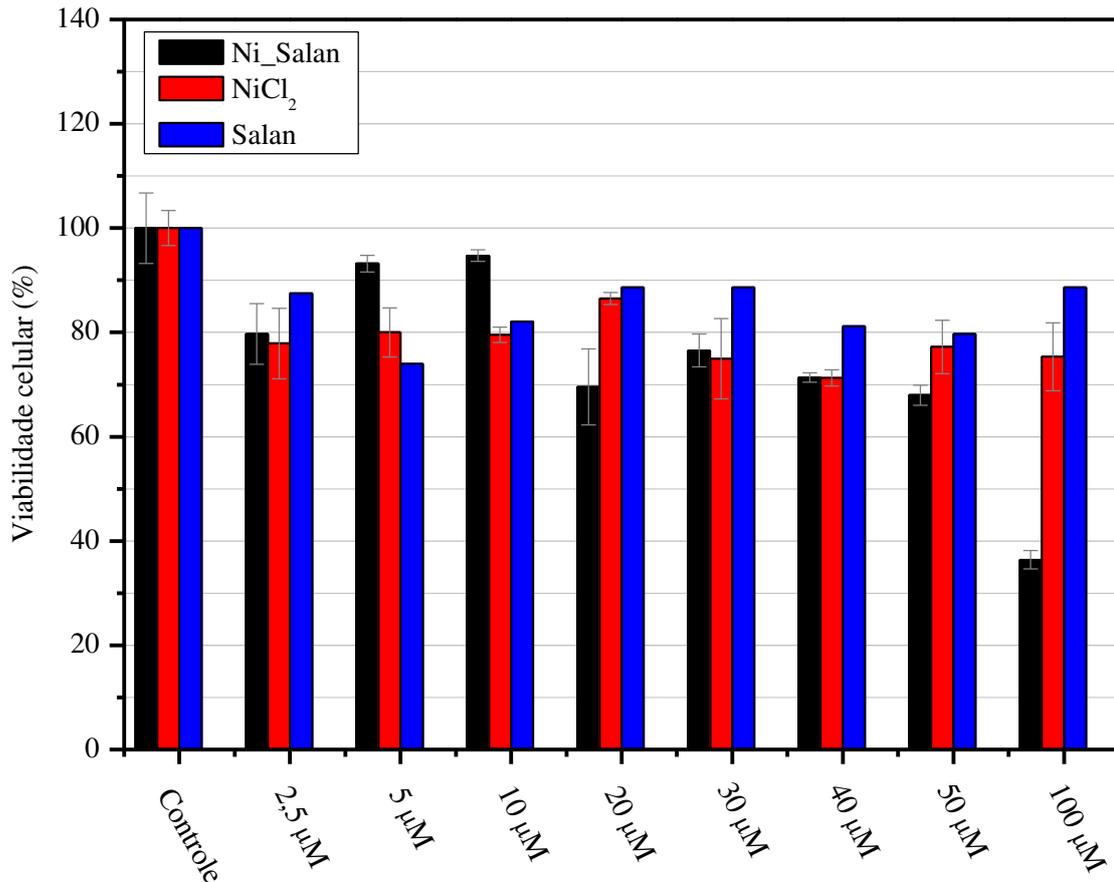
Figura 35: Dose-efeito de Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan sobre células HePG2.

Para explorar se o complexo Ni\_Salan possui atividade antiproliferativa contra tumor hepático de rato HTC, foram testados o complexo Ni\_Salan, o cloreto de níquel e o ligante Salan nas concentrações de 2,5 a 100 µM. Foram observadas inibições significativas nas células tratadas com o complexo nas concentrações de 50 e 100 µM, e nenhuma inibição significativa nas células tratadas com o cloreto de níquel ou o ligante sozinhos mesmo nas mais altas doses (Figura 36).



**Figura 36:** Avaliação dos efeitos da exposição de células HTC a Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan.

Na Figura 37 estão representados os resultados dose-efeito do complexo Ni\_Salan, do cloreto de níquel e do ligante Salan sobre células da linhagem HTC, onde observa-se que o complexo inibiu potentemente a proliferação de células de tumor hepático de rato HTC. O complexo a 100 µM inibiu aproximadamente 74% proliferação de células HTC, que foi mais potente do que o cloreto de níquel sozinho que causou aproximadamente 25% de inibição celular na mesma concentração, enquanto o ligante livre também a 100 µM inibiu apenas 11% de proliferação destas células.



**Figura 37:** Dose-efeito de Ni\_Salan, NiCl<sub>2</sub> e Salan sobre células HTC.

De acordo com os resultados obtidos dos testes antitumorais observou-se que o complexo Ni\_Salan apresentou atividade mais potente do que o cloreto de níquel sozinho, que por sua vez apresentou atividade mais potente que o ligante Salan livre, tanto contra células de leucemia mielóide crônica (LMC) humana das linhagens K562 e Lucena-1 quanto contra células de tumor hepático humano da linhagem HePG2 e de tumor hepático de rato HTC, sugerindo que o centro metálico seja o local biologicamente ativo e que a presença de um íon metálico em um composto orgânico biologicamente ativo acentua sua atividade.

Esta atividade pode ser devida ao fato do complexo Ni\_Salan apresentar um ligante não abandonador, derivado de uma amina (anilina), que acompanha o complexo até o interior da célula onde o mesmo interage com o DNA.<sup>[123]</sup>

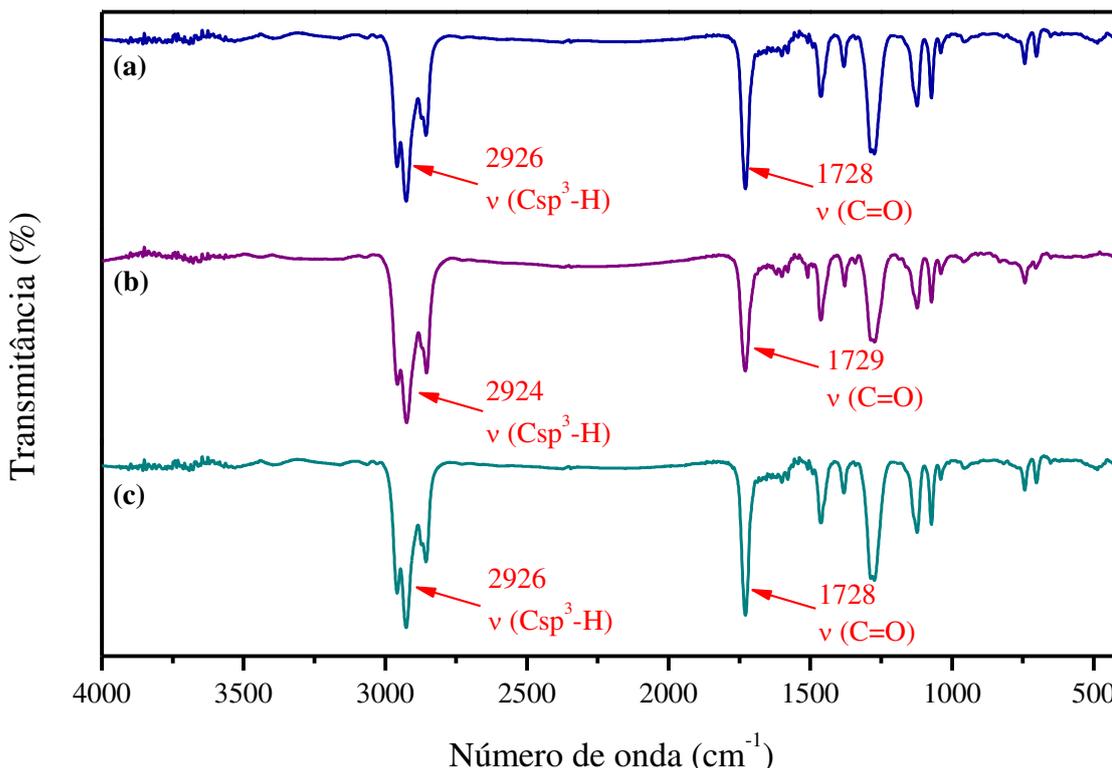
A literatura relata<sup>[124]</sup> que a toxicidade de uma grande variedade de compostos contra células tumorais baseia-se em seu efeito genotóxico, a integridade do DNA é afetada pelo centro metálico dos complexos. Complexos com geometria quadrado-planar podem formar adutos com o DNA alvo, atuando como pró-fármacos.

Estes resultados sugerem que o complexo de níquel têm grande potencial para ser desenvolvido como uma nova droga anticâncer, porém é necessário a realização de testes de toxicidade do complexo Ni\_Salan em células normais e testes in vivo.

#### 4.2.2. Atividade Catalítica

Os complexos sintetizados foram testados quanto suas atividades catalíticas, uma continuidade de um dos projetos de pesquisa do Laboratório de Materiais Híbridos em que a síntese da reação aza-Diels Alder já havia sido otimizada e a metodologia adotada foi a qual obteve-se o maior rendimento e o menor tempo reacional.

Os resultados destes testes foram satisfatórios. A Figura 38 apresenta os espectros de FTIR dos adutos aza-Diels Alder (6-(4-metoxifenil)-6-aza-biciclo[2,2,2]octan-3-ona) obtidos através de reações catalisadas pelos complexos Ni\_Salan (Figura 38(a)), Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) (Figura 38 (b)) e Ni\_Salan(MeO) (Figura 38 (c)). A partir dos espectros pode-se observar que houve a formação do produto desejado, pois observar-se o aparecimento das bandas em aproximadamente 2924 cm<sup>-1</sup> e 2926 cm<sup>-1</sup> que podem ser atribuídas ao  $\nu(\text{Csp}^3\text{-H})$  e em aproximadamente e 1729 cm<sup>-1</sup> e 1728 cm<sup>-1</sup> atribuídas a  $\nu(\text{C=O})$ . Importante notar nestes espectros a ausência da banda atribuída ao estiramento  $\nu(\text{NH}_2)$  da p-anisidina que, segundo Imran et al. (2008)<sup>[34]</sup> e Iqbal et al. (2006)<sup>[98]</sup> apareceriam em aproximadamente 3315 cm<sup>-1</sup>.



**Figura 38:** Espectros de infravermelho referente ao composto 6-(4-metoxifenil)-6-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona catalisado por (a) Ni\_Salan, (b) Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e (c) Ni\_Salan(MeO).

A Tabela 5 apresenta os resultados de rendimento das reações aza-Diels Alder empregando como catalisadores os complexos metálicos sintetizados.

**Tabela 5:** Rendimentos dos adutos aza-Diels Alder.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	Ni_Salan	30
2	Ni_Salan(NO <sub>2</sub> )	50
3	Ni_Salan(MeO)	30

De acordo com os dados apresentados na Tabela 5 a Entrada 2 foi a que apresentou o maior rendimento de 50%, enquanto as Entradas 1 e 3 apresentaram o mesmo rendimento de 30%. O rendimento da Entrada 2 pode ser explicado pelo efeito do substituinte do catalisador, pois o grupo nitro do complexo Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) é um grupo fortemente retirador de elétrons, com isso esse grupo, retira elétrons por efeito mesomérico do anel, assim aumenta a energia de ionização do nitrogênio. Com isso, a

interação entre o nitrogênio e o metal se torna menos eficiente aumentando assim, com relação aos outros substituintes a densidade de carga positiva no átomo de Níquel, portanto o catalisador com o substituinte  $\text{NO}_2$  detém o átomo metálico mais ácido facilitando assim a formação o primeiro intermediário da reação aza-Diels Alder que é o enol.

## 5. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados das caracterizações realizadas até o presente momento, conclui-se que as sínteses dos ligantes e dos complexos foram eficientes.

Os espectros de massa dos ligantes apresentaram pesos moleculares compatíveis com os ligantes Salan, Salan(NO<sub>2</sub>) e Salan(MeO), confirmando a efetividade do processo de síntese dos ligantes.

Os espectros eletrônicos dos ligantes apresentaram bandas características das transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  e  $n \rightarrow \pi^*$ , sendo que houve deslocamento destas bandas quando comparados aos espectros eletrônicos de seus correspondentes complexos, fornecendo indícios da coordenação com íon de níquel pela doação do par de elétrons livres do nitrogênio.

Pelos espectros de FTIR dos compostos sintetizados foi possível observar a presença da banda C=N nos espectros dos ligantes e complexos, sendo que nos espectros dos complexos estas bandas sofrem deslocamentos para menores frequências em relação a seus correspondentes ligantes indicando a coordenação dos átomos de nitrogênio dos ligantes ao níquel.

Através dos resultados obtidos pode-se concluir que o ligante contendo o substituinte H complexa mais fortemente com o Ni(II) do que o ligante com substituinte NO<sub>2</sub> e que no complexo com substituinte MeO o grupo C=N não é tão afetado pela complexação.

Nos difratogramas de Raio-X dos complexos o surgimento de sinais podem ser atribuídos a complexação dos ligantes com o íon níquel (II), porém nenhuma estrutura definitiva foi proposta até o presente momento.

O complexo Ni\_Salan induziu a morte celular expressiva em culturas de células de leucemia mielóide crônica humana (LMC) das linhagens K562 e Lucena-1 de maneira dependente da concentração. O complexo Ni\_Salan também apresentou significativa atividade antiproliferativa em células de tumor hepático humano da linhagem HePG2 e de tumor hepático de rato HTC.

Foi identificado o complexo Ni\_Salan como causa de morte celular das linhagens de leucemia mielóide crônica e tumor hepático. Isso indica que a atividade biológica do níquel modifica-se com a formação do complexo. Esta descoberta é

particularmente importante com implicações para possível desenvolvimento do complexo Ni\_Salan como uma nova droga anticâncer.

Os complexos Ni\_Salan, Ni\_Salan(NO<sub>2</sub>) e Ni\_Salan(MeO) catalisaram a reação aza-Diels Alder, sendo que a reação catalisada pelo complexo com substituinte NO<sub>2</sub> apresentou maior rendimento.

Em conclusão, verificou-se que os procedimentos de sínteses utilizados para os ligantes foram satisfatórios, onde foram obtidos os produtos desejados com bons rendimentos. A partir do emprego dos ligantes como compostos partida foi possível desenvolver complexos de níquel e caracterizar estes complexos. Além disso, o presente trabalho apresentou os resultados de novas aplicações dos complexos, ainda não reportados na literatura, onde os resultados obtidos foram positivos, pois, tanto no emprego como agentes antitumorais quanto no emprego como catalisadores os resultados apresentam boas perspectivas de aplicações.

## 6. REFERÊNCIAS

- 
- [1] TAO, T.; XU, F.; CHEN, X. C.; LIU, Q. Q.; HUANG, W.; YOU, X. Z. *Dyes and Pigments*, 92: 916-922, 2012.
- [2] COLLINSON, S. R.; FENTON, D. E. *Coordination Chemistry Reviews*, 148: 19-40, 1996.
- [3] COZZI, P. G. *Chemical Society Reviews*, 33: 410-421, 2004.
- [4] WANG, Z.; GAO, J.; WANG, J.; JIN, X.; ZOU, M.; LI, K.; KANG, P. *Spectrochimica Acta Part A*, 83: 511-517, 2011.
- [5] ZHANG, X.; BI, C.; FAN, Y.; CUI, Q.; CHEN, D.; XIAO, Y.; DOU, Q. P. *International Journal of Molecular Medicine*, 22: 677-682, 2008.
- [6] SILVA, C. M.; SILVA, D. L.; MODOLO, L. V.; ALVES, R. B.; RESENDE, M. A.; MARTINS, C. V. B.; FÁTIMA, A. *Journal of Advanced Research*, 2: 1-8, 2011.
- [7] HOLLA, B. S.; POOJARY, K. A.; KALLURAYA, B.; GOWDA, P. V. *Farmaco*, 51: 793-799, 1996.
- [8] PANDEYA, S. N.; SRIRAM, D.; NATH, G.; DE CLERCQ, E. *Arzneimittel Forschung - Drug Research*, 50: 55-59, 2000.
- [9] MOHAMMED, M. Q. *Journal of Basrah Researches Sciences*, 37: 116-130, 2011.
- [10] ARULMURUGAN, S.; KAVITHA, H. P.; VENKATRAMAN, B. R. *Rasayan Journal of Chemistry*, 3: 385-410, 2010.
- [11] RAGAINI, F.; CENINI, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 144: 405-410, 1999.
- [12] BALUJA, S.; SOLANKI, A.; KACHHADIA, N. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 3: 312-317, 2006.
- [13] IL'INA, I. V.; KONEVA, E. A.; KORCHAGINA, D. V.; SAL'NIKOV, G. E.; GENAEV, A. M.; VOLCHO, K. P.; SALAKHUTDINOV, N. F. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48: 214-220, 2012.
- [14] PATHAN, A. H.; NAIK, G. N.; BAKALE, R. P.; MACHAKANUR, S. S.; GUDASI, K. B. *Applied Organometallic Chemistry*, 26: 148-155, 2012.
- [15] ANUPAMA, B.; PADMAJA, M.; KUMARI C. G. *E-Journal of Chemistry*, 9: 389-400, 2012.
- [16] BISWASA, C.; CHATTOPADHYAYA, S.; DREWB, M. G. B.; GHOSH, A. *Polyhedron*, 26: 4411-4418, 2007.

- 
- [17] MUKHERJEE, P.; DREW, M. G. B.; GÓMEZ-GARCÍA, C. J.; GHOSH, A. *Inorganic Chemistry*, 48: 5848–5860, 2009.
- [18] JOSEYPHUS, R. S.; NAIR, M. S. *Arabian Journal of Chemistry*, 3: 195-204, 2010.
- [19] DEDE, B.; KARIPCIN, F.; CENGIZ, M. *Journal of Hazardous Materials*, 163: 1148-1156, 2009.
- [20] AIAD, I. A.; NEGM, N. A. *Journal of Surfactants and Detergents*, 12: 313-319, 2009.
- [21] SRIDHAR, S. K.; RAMESH, A. *Journal of the Indian Chemical Society*, 41: 668-672, 2002.
- [22] ABD-ELZAHER, M. M.; MOUSTAFA, S. A.; MOUSA, H. A.; LABIB, A. A. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 143: 909-915, 2012.
- [23] BUDIGE, G.; PUCHAKAYALA, M. R.; KONGARA, S. R.; HU, A.; VADDE, R. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 59: 166-171, 2011.
- [24] BRINGMANN, G.; DREYER, M.; FABER, J. H.; DALSGAARD, P. W.; STAERK, D.; JAROSZEWSKI, J. W.; NDANGALASI, H.; MBAGO, F.; BRUN, R.; CHRISTENSEN, S. B. *Journal of Natural Products*, 67: 743-748, 2004.
- [25] GUO, Z.; XING, R.; LIU, S.; ZHONG, Z.; JI, X.; WANG, L.; LI, P. *Carbohydrate Research*, 342: 1329–1332, 2007.
- [26] KUBOTA, N.; TASTUMOTO, N.; SANO, T.; TOYA, K. *Carbohydrate Research*, 324: 268-274, 2000.
- [27] KAFETZOULOS, D.; MARTINOV, A.; BOURIOTIS, V. In: *Chitin Enzymology* (R. A. A. Muzzarelli, editor) European Chitin Society: Ancona, 130-147, 1993.
- [28] SOUZA, A. O.; GALETTI, F. C. S.; SILVA, C. L.; BICALHO, B.; PARMA, M. M.; FONSECA, S. MARSAIOLI, F. A. J.; TRINDADE, A. C. L. B.; GIL, R. P. F.; BEZERRA, F. S.; NETO, M. A.; OLIVEIRA, M. C. F. *Química Nova*, 30: 1563-1566, 2007.
- [29] CHEN, Z.; MORIMOTO, H.; MATSUNAGA, S.; SHIBASAKI, M. *Journal of the American Chemical Society*, 130: 2170–2171, 2008.
- [30] VERMA, M.; PANDEYA, S. N.; SINGH, K. N.; STABLES, J. P. *Acta Pharmaceutica*, 54: 49–56, 2004.

- 
- [31] PAREKH, J.; INAMDHAR, P.; NAIR, R.; BALUJA, S.; CHANDA, S. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 70: 1155-1161, 2005.
- [32] CHOHANA, Z. H.; SUMRRA, S. H.; YOUSOUFI, M. H.; HADDA, T. B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 2739-2747, 2010.
- [33] SINHA, D.; TIWARI, A. K.; SINGH, S.; SHUKLA, G.; MISHRA, P.; CHANDRA, H.; MISHRA, A. K. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 160-165, 2008.
- [34] IMRAN, M.; IQBAL, J.; LATIF, S. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 30: 594-598, 2008.
- [35] HAMIL, A. M.; ABDELKAREM, M.; HEMMET, M.; EL-AJAILY, M. M. *International Journal of ChemTech Research*, 4: 682-685, 2012.
- [36] ARISH, D.; NAIR, M. S. *Spectrochimica Acta Part A*, 82: 191-199, 2011.
- [37] ANNAPOORANI, S.; KRISHNAN, C. N. *International Journal of ChemTech Research*, 3: 1962-1968, 2011.
- [38] NARTOP, D.; SARI, N.; ALTUNDAS, A.; OGUTCU, H. *Journal of Applied Polymer Science*, 125: 1796-1803, 2012.
- [39] COTTON, F. A.; WILKINSON, G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5<sup>a</sup> ed., New York: John Wiley and Sons, 386 p., 1988.
- [40] AL-RADADI, N. S.; AL-ASHQAR, S. M.; MOSTAFA, M. M. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 69: 157-165, 2011.
- [41] ABDEL-SALAM, F. T. *Journal of Surfactants and Detergents*, 13: 423-431, 2010.
- [42] SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. *Química Inorgânica*, 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- [43] PFEIFFER, P.; BUCHHOLZ, E.; BAUER, O. *Journal für Praktische Chemie*, 129: 163-177, 1931.
- [44] ALIYU, H. N.; BILYAMIN, U. L. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 4: 32-35, 2011.
- [45] DANESHVAR, N.; ENTEZAMIB, A. A.; KHANDARA, A. A.; SAGHATFOROUSH, L. A. *Polyhedron*, 22: 1437-1445, 2003.
- [46] MAJUMDER, A.; ROSAIR, G. M.; MALLICK, A.; CHATTOPADHYAY, N.; MITRA, S. *Polyhedron*, 25: 1753-1762, 2006.

- 
- [47] PRAKASH, A.; ADHIKARI, D. *International Journal of ChemTech Research*, 3: 1891-1896, 2011.
- [48] NAIR, M. S.; ARISH, D.; JOSEYPHUS, R. S. *Journal of Saudi Chemical Society*, 16: 83-88, 2012.
- [49] GUOLIANG, Z.; YUNLONG, F.; YIHANG, W. *Journal of Rare Earths*, 24: 268-275, 2006.
- [50] ZHAO, F.; LIU, Z. Q. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22: 791-798, 2009.
- [51] SHAKER, S. A.; FARINA, Y.; SALLEH, A. A. *European Journal of Scientific Research*, 33: 702-709, 2009.
- [52] CEYHAN, G.; ÇELIKB, C.; URUS, S.; DEMIRTAS, I.; ELMASTAS, M.; TÜMERA, M. *Spectrochimica Acta Part A*, 81: 184-198, 2011.
- [53] HAMIL, A. M.; ABDELKAREM, M.; HEMMET, M.; EL-AJAILY, M. M. *International Journal of ChemTech Research*, 4: 682-685, 2012.
- [54] GOLCU, A.; TUMER, M.; DEMIRELLI, H.; WHEATLEY, R. A. *Inorganic Chimica Acta*, 358: 1785-1797, 2005.
- [55] JAYASEELAN, P.; PRASAD, S.; VEDANAYAKI, S.; RAJAVEL, R. *Arabian Journal of Chemistry*, Article In press, 2011.
- [56] JOSEPH, J.; NAGASHRI, K.; RANI, G. A. B. *Journal of Saudi Chemical Society*, Article In press, 2011.
- [57] RAMAN, N.; RAJA, Y. P.; KULANDAISAMY, A. *Proceedings of the Indian National Science Academy - Part A: Physical Sciences*, 113: 183-189, 2001.
- [58] LEE, J. D. *Química Inorgânica não tão concisa*, 5<sup>a</sup> ed., São Paulo: Edgard Blücher, 544 p., 1999.
- [59] COLAK, A.; TERZI, U.; COL, M.; KARAOGLU, S. A.; KARABOCEK, S.; KÜÇÜKDÜMLU, A.; AYAZ, F. A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 5159-5175, 2010.
- [60] KUFELNICKI, A.; TOMYN, S. V.; NEDELKOV, R. V.; HAUKKA, M.; ROSINSKA, J. J.; PAJAK, M.; JASZCZAK, J.; SWIATEK, M.; FRITSKY, I. O. *Inorganica Chimica Acta*, 363: 2996-3003, 2010.
- [61] CHOHAN, Z. H.; RAUF, A.; SUPURAN, C. T.; *Metal Based Drugs*, 8: 287-291, 2002.

- 
- [62] DESBOUIS, D.; TROITSKY, I. P.; BELOUSOFFA, M. J.; SPICCIA, L.; GRAHAM, B. *Coordination Chemistry Reviews*, 256: 897–937, 2012.
- [63] NAKAGAKI, S.; FRIEDERMANN, G. R.; CAIUT, J. M. A.; *Química Nova*, 29: 1003-1008, 2006.
- [64] DENKHAUS, E.; SALNIKOW, K. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42: 35-56, 2002.
- [65] BRUIJNINCX, P. C. A.; SADLER, P. J. *Current Opinion in Chemical Biology*, 12: 197-206, 2008.
- [66] ZHANG, N.; FAN, Y.; ZHANG, Z.; ZUO, J.; ZHANG, P.; WANG, Q.; LIU, S.; BI, C. *Inorganic Chemistry Communications*, 22: 68-72, 2012.
- [67] CHAKRABORTY, A.; KUMAR, P.; GHOSH, K.; ROY, P. *European Journal of Pharmacology*, 647: 1-12, 2010.
- [68] TABASSUM, S.; AFZAL, M.; ARJMAND, F. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 115: 63-72, 2012.
- [69] FILOMENI, G.; CERCHIARO, G.; FERREIRA, A. M. C.; MARTINO, A.; PEDERSEN, J. Z.; ROTILIO, G.; CIRIOLO, M. R. *Journal of Biological Chemistry*, 282: 12010-12021, 2007.
- [70] HELAL, M.; AL-DOUH, M.; HAMID, S.; OSMAN, H.; SALHIMI, S.; MAJID, A. M. S. A. *WebmedCentral*, 1: 1-13, 2010
- [71] YANG, X. B.; HUANG, Y.; ZHANG, J. S.; YUAN, S. K.; ZENG, R. Q. *Inorganic Chemistry Communications*, 13: 1421-1424, 2010.
- [72] HE, Y.; CAI, C. *Catalysis Communications*, 12: 678-683, 2011.
- [73] GUPTA, K. C.; SUTAR, A. K. *Coordination Chemistry Reviews*, 252: 1420-1450, 2008.
- [74] ZHANG, W.; LOEBACH, J. L.; WILSON, S. R.; JACOBSEN, E. N. *Journal of the American Chemical Society*, 112: 2801-2803, 1990.
- [75] IRIE, R.; NODA, K.; ITO, Y.; MATSUMOTO, N.; KATSUKI, T. *Tetrahedron Letters*, 31: 7345-7348, 1990.
- [76] BRYLIAKOVA, K. P.; BABUSHKIN, D. E.; TALSII, E. P. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 158: 19-35, 2000.
- [77] JOLY, G. D.; JACOBSEN, E. N. *Organic Letters*, 4: 1795-1798, 2002.

- 
- [78] SCHAUS, S. E.; BRANALT, J.; JACOBSEN, E. N. J. *Organic Letters*, 63: 403-405, 1998.
- [79] AIKAWA, K.; IRIE, R.; KATSUKI, T. *Tetrahedron*, 57: 845–851, 2001.
- [80] CAMILO, F. F.; GRUBER, J. *Química Nova*, 22: 382-395, 1999.
- [81] DOMINGO, L. R.; AURELL, M. J.; PÉREZ, P.; CONTRERAS, R. *Journal of Organic Chemistry*, 68: 3884-3890, 2003.
- [82] ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 2596-2599, 2002.
- [83] HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. *Journal of the American Chemical Society*, 127: 210-216, 2005.
- [84] SARTORI, G.; BALLINI, R.; BIGI, F.; BOSICA, G.; MAGGI, R.; RIGHI, P. *Chemical Reviews*, 104: 199-250, 2004.
- [85] ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. *Accounts of Chemical Research*, 35: 686-694, 2002.
- [86] MESQUITA G. M. seminário: reações de Diels-Alder, Universidade Federal de Goiás – cac, Departamento de Química, Química Orgânica. s.d., Disponível em: <[http://www.catalao.ufg.br/siscomp/sis\\_prof/admin/files/petacci\\_f/diels-alder.pdf](http://www.catalao.ufg.br/siscomp/sis_prof/admin/files/petacci_f/diels-alder.pdf)>. Acesso em 30/12/2012.
- [87] URAGUCHI, D.; TERADA, M. *Journal of the American Chemical Society*, 126: 5356-5357, 2004.
- [88] YADAV, J. S.; NANDA, S.; REDDY, P. T.; RAO, A. B. *The Journal of Organic Chemistry*, 67: 3900-3903, 2002.
- [89] KAMAL, A.; PRASAD, B. R.; RAMANA, A. V.; BABU, A. H.; REDDY, K. S. *Tetrahedron Letters*, 45: 3507-3509, 2004.
- [90] YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; SADASIV, K.; REDDY, P. S. R. *Tetrahedron Letters*, 43: 3853-3856, 2002.
- [91] ZHU, S. L.; JI, S. J.; ZHAO, K.; LIU, Y. *Tetrahedron Letters*, 49: 2578-2582, 2008.
- [92] VERESHCHAGIN, A. N.; ELINSON, M. N.; FEDUCOVICH, S. K.; ZAIMOVSKAYA, T. A.; STARIKOVA, Z. A.; BELYAKOV, P. A.; NIKISHIN, G. I. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 57: 585-590, 2008.

- 
- [93] LI, M.; QIU, Z. X.; WEN, L. R.; ZHOU, Z. M. *Tetrahedron*, 67: 3638-3648, 2011.
- [94] DUBEY, K. P.; KACHRU, C. N.; WAZIR, B. L. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 26: 37-41, 1979.
- [95] BHAT, K.; GEBRE, T.; BATRA, A. K.; AGGARWAL, M. D.; EDWARDS, M. E.; CURLEY, M.; SARKISOV, S.; LAL, R. B. *Proceedings of SPIE*, 5212: 30-42, 2003.
- [96] KERR, J. M.; SUCKLING, C. J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, Article In press, 1990.
- [97] ZHENG, X.; QIAN, Y.; WANG, Y. *Catalysis Communications*, 11: 567-570, 2010.
- [98] IQBAL, J.; TIRMIZI, S. A.; WATTOO, F. H.; IMRAN, M.; WATTOO, M. H. S.; SHARFUDDIN, S.; LATIF, S. *Turkish Journal of Biology*, 30: 1-4, 2006.
- [99] SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, 6<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Nova Guanabara, 460 p., 2000.
- [100] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia*, 4<sup>a</sup> ed., São Paulo: Cengage, 716 p., 2010.
- [101] TÜMER, M.; KÖKSAL, H.; SERIN, S. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 27: 775-786, 1997.
- [102] SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W.; LANGFORD, C. H. *Inorganic Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed., Oxford: Oxford University Press, 336 p., 1994.
- [103] TABBÌ, G.; DRIESSEN, W. L.; REEDIJK, J.; BONOMO, R. P.; VELDMAN, N.; SPEK, A. L. *Inorganic Chemistry*, 36: 1168-1175, 1997.
- [104] KAYAA, I.; VILAYETOGLUB, A. R.; MART, H. *Polymer*, 42: 4859-4865, 2001.
- [105] IMRAN, M.; IQBAL, J.; IQBAL, S.; IJAZ, N. *Turkish Journal of Biology*, 31: 67-72, 2007.
- [106] ABD-ELZAHER, M. M. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 48: 153-158, 2001.
- [107] ERDEM, E.; SARI, E. Y.; KILINÇARSLAN, R.; KABAY, N. *Transition Metal Chemistry*, 34: 167-174, 2009.
- [108] TAIT, A. M.; BUSCH, D. H. *Inorganic Chemistry*, 15: 197-203, 1976.

- 
- [109] HUSSEINY, A. F. E.; AAZAM, E. S.; SHEHARY, J. A. *Inorganic Chemistry: An Indian Journal*, 3: 64-68, 2008.
- [110] LIU, J.; WU, B.; ZHANG, B.; LIU, Y. *Turkish Journal of Chemistry*, 30: 41-48, 2006.
- [111] BHATTACHARJEE, C. R.; DATTA, C.; DAS, G.; CHAKRABARTY, R.; MONDAL, P. *Polyhedron*, 33: 417-424, 2012.
- [112] ISSA, R. M.; KHEDR, A. M.; RIZK, H. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 55: 875-884, 2008.
- [113] MASIH, I.; FAHMI, N. *Spectrochimica Acta Part A*, 79: 940-947, 2011.
- [114] JAYARAJAN, R.; VASUKI, G.; RAO, P. S. *Organic Chemistry International*, 2010: 1-7, 2010.
- [115] ABBOTT, E. H.; MARTELL, A. E. J. *Journal of the American Chemical Society*, 92: 5845-5851, 1970.
- [116] MAPARI, A. K.; MANGAONKAR, K. V. *International Journal of ChemTech Research*, 3: 477-482, 2011.
- [117] GUDASI, K. B.; PATIL, M. S.; VADAVI, R. S.; SHENOY, R. V.; PATIL, S. A. *Transition Metal Chemistry*, 31: 986-991, 2006.
- [118] BUDZISZ, E.; MIERNICKA, M.; LORENZ, I. P.; MAYER, P.; KRAJEWSKA, U.; ROZALSKI, M. *Polyhedron*, 28: 637-645, 2009.
- [119] SÖNMEZ, M.; ÇELEBI, M.; YARDIM, Y.; SENTÜRK, Z. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 4215-4220, 2010.
- [120] PANDYA, J. H.; JADEJA, R. N.; GANATRA, K. J. *Journal of Saudi Chemical Society*, Article In press, 2011.
- [121] FAHEM, A. A. *Spectrochimica Acta Part A*, 88: 10-22, 2012.
- [122] LIU, S.; FAN, X.; YAN, X.; DU, X.; CHEN, L. *Applied Catalysis A: General*, 400: 99-103, 2011.
- [123] GUERRA, W.; SILVA, H.; ALMEIDA, M. V.; FONTES, A. P. S. *Química Nova*, 30: 56-58, 2007.
- [124] MIKLÁŠOVÁ, N.; FISCHER-FODOR, E.; LÖNNECKE, P.; TOMULEASA, C. I.; VIRAG, P.; SCHREPLER, M. P.; MIKLÁŠ, R.; DUMITRESCU, L. S.; HEY-HAWKINS, E. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49: 41-47, 2012.