

Bases de Schiff derivadas de hidrazonas para formação de complexos com potencial biológico

DOI: 10.5281/zenodo.17014578

Linara Tarusa Damascena Correa^{a*}

This work consists of a scientific review of the study by Santiago et al. that describes the synthesis and characterization of six copper(II) and zinc(II) complexes with the hydrazone ligand 2-acetylpyridinonicotinylhydrazone (HL). The compounds were characterized by spectroscopic techniques and tested biologically. In general, the coordination of the HL ligand to the metals improved the biological activity, with emphasis on the complexes containing halides, which presented better performance. Thus, the work highlights the potential of hydrazone metal complexes in the development of new biological agents, highlighting their structural versatility and ability to interact with targets of interest.

Esse trabalho consiste em uma resenha científica acerca do estudo de Santiago e colaboradores que descreve a síntese e caracterização de seis complexos de cobre(II) e zinco(II) com o ligante hidrazona 2-acetilpiridinonicotinilhidrazona (HL). Os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e testados biologicamente. Em geral, a coordenação do ligante HL aos metais melhorou a atividade biológica, com destaque para os complexos contendo

haletos, que apresentaram melhor desempenho. Assim, o trabalho evidencia o potencial dos complexos metálicos de hidrazona no desenvolvimento de novos agentes biológicos, destacando sua versatilidade estrutural e capacidade de interação com alvos de interesse.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: linara.tarusa@gmail.com

Palavras-chave: Bases de Schiff; hidrazonas; complexos metálicos; potencial biológico.

Recebido em 04 julho de 2025,

Aprovado em 15 de agosto de 2025,

Publicado em 31 de agosto de 2025.

Introdução

Os agentes antitumorais são substâncias ou medicamentos que tem a finalidade de impedir o crescimento, desenvolvimento ou disseminação de tumores, especialmente malignos. A depender do material que forem sintetizados, podem apresentar diferentes formas de atuação, como por exemplo matando células tumorais, bloqueando sua multiplicação ou cortando o suprimento de sangue ao tumor.^{1,2}

Nesse contexto, os agentes desenvolvidos à base de cisplatina representam um marco revolucionário quimioterápicos metálicos, devido à sua comprovada eficácia contra diversos tipos de câncer sólidos. Essa descoberta rompeu o paradigma de que apenas compostos orgânicos poderiam ser usados como medicamentos eficazes, pois a cisplatina liga-se ao DNA das células tumorais, inibindo a replicação celular. No entanto, seu uso clínico é limitado por efeitos colaterais severos, principalmente relacionados à toxicidade da platina.^{1,2}

Em vista dessas limitações e com o conhecimento de que quimioterápicos metálicos podem ser utilizados no tratamento de câncer, tem-se crescido o interesse pelo desenvolvimento de novos compostos com finalidade antitumoral, que diferentemente de cisplatina, apresentem mais segurança à saúde. Assim, dentre os vários compostos metálicos, foca-se naqueles que apresentam em sua estrutura

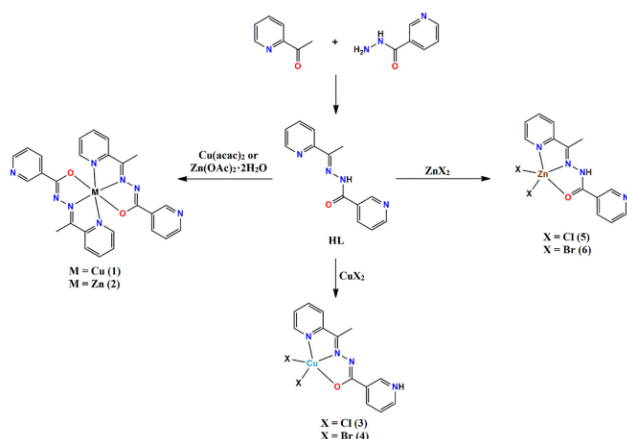
bases de Schiff. A preferência por bases de Schiff está relacionado a versatilidade desse grupo de se de ligar com vários tipos de íons metálicos, aumentando as propriedades farmacológicas, favorecendo assim o desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos, com potencial para superar as limitações associadas aos tratamentos convencionais.³

Com relação às bases de Schiff, elas podem ser obtidas por meio da reação de condensação, ou seja, quando a liberação de água, entre uma amina primária e um aldeído ou uma cetona. Além da água, outro produto da reação é um ligante inorgânico que pode atuar de forma bidentada, tridentada, tetradentada ou até polidentada, a depender da síntese, com sais de metal.⁴ Assim, dentre as várias bases de Schiff existentes, as hidrozonas destacam-se devido a sua versatilidade como ligantes de coordenação, visto esse grupo contém átomos doadores do tipo NNO que tendem a formar complexos estáveis com a maioria dos cátions de metais de transição.^{5,6} Além disso, as hidrazonas apresentam na sua estrutura as ligações $-NH-N=CH$ que possuem atividades biológicas, por isso esses compostos têm sido amplamente utilizados como ligantes na química de coordenação e no desenvolvimento de fármacos.^{5,4}

Assim, no artigo em referência⁵ dessa resenha científica, Santiago e colaboradores, em 2020, apresentaram em suas pesquisas a síntese de seis complexos de cobre(II) e zinco(II) obtidos a partir da reação com a hidrazona 2-acetilpiridina-nicotinoidrazida (HL) visando estudos de novos

fármacos com potencial biológico em alternativa a complexos de cis-platina, conforme apresentando na Figura 1. Assim, em todos os complexos foram realizadas diversas caracterizações estruturais, sendo aparentadas nesse QuiArtigo aquelas feita através das técnicas de infravermelho próximo (FT-IR), espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H).

Figura 1. Estrutura do ligante HL e dos complexos de Cu(II) e Zn(II), extraído da referência 5.



Metodologia

O artigo em referência⁵ utilizou reagentes e solventes comerciais sem purificação. As análises de infravermelho próximo foram obtidas usando células de KBr no equipamento Varian 640 espectros com range de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$. A análise de espectroscopia de massas foi performada no equipamento AB Sciex Triple TOF 5600, em temperatura de $200\text{ }^\circ\text{C}$. A análise de ressonância magnética nuclear de ^1H foi feita utilizando o equipamento Varian Mercury plus (300 MHz), com TMS como referência interna e DMSO- d_6 como solvente.

O ligante hidrazona HL foi sintetizado utilizando como reagente 1 mmol de 2-acetilpiridina e 2 mmol de hidrazida nicotínica em 10 mL etanol, em refluxo por 3 horas e após alguns dias cristais esbranquiçados foram obtidos. Já para a síntese de complexo (1) $[\text{Cu}(\text{L})_2]$ foi utilizado 13,1 mg de $\text{Cu}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$ e 24,0 mg do ligante HL misturado com 10 mL de solvente metanol. A mistura foi agitada sob refluxo por 1 hora, com resultado de cristais verde-escuros.

A síntese do complexo (2) $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ foi similar a complexo (1), agora utilizando 11,0 mg de $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, como obtenção de cristais amarelos. Já a síntese dos complexos (3) $[\text{CuCl}_2(\text{HL})]$ e (4) $[\text{CuBr}_2(\text{HL})]$ foi utilizando 24,0 mg de HL 13,4 mg de CuCl_2 para o complexo (3), ou 22,4 mg de

CuBr_2 para o complexo (4), preparados em 10 mL de metanol e agitada sob refluxo por 1 hora. Cristais verde-escuros foram obtidos.

Os complexos (5) e (6) foram sintetizados por um procedimento semelhante ao descrito para os complexos (3) e (4), mas o CuCl_2 e o CuBr_2 foram substituídos, respectivamente, por 13,6 mg de ZnCl_2 e 22,5 mg de ZnBr_2 tendo como resultado um sólido branco. Por fim, esse QuiArtigo foi escrito, com as contribuições por parte da autora, feitas com base em pesquisas em plataformas científicas a fim de apontar outras discussões sob o artigo em referência.

Resultados e discussão

O primeiro observado no trabalho de Santiago e colaboradores é que o ligante HL sintetizado apresenta três átomos doadores, sendo eles dois nitrogênicos, referentes aos grupos azometina e outro da piridina respectivamente, e um oxigênio originado da carbonila da hidrazida.

Já com relação aos espectros de FT-IR dos complexos, foi observado que o espectro do HL apresenta bandas características em 3196 , 1661 , 1619 , 1583 e 1151 e 712 cm^{-1} , atribuídas respectivamente às vibrações $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{C=N de anel piridínico})$, $\nu(\text{N-N})$ e à deformação no plano do anel piridínico $\rho(\text{py})$. Em geral, as análises de infravermelho para ligante, além de utilizada como caracterização, é muito importante para a predição de possível coordenação com o metal, quando é feito a comparação entre os dois espectros.

Dessa forma, nos complexos, os autores observaram o deslocamento das bandas $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=Npy})$ para as regiões de $1598\text{--}1577\text{ cm}^{-1}$ e $1570\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$, respectivamente, demonstrando a possibilidade de coordenação da hidrazona aos íons Cu(II) e Zn(II) por meio do grupo azometina e do nitrogênio do anel 2-piridílico.⁵ Isso também foi observado em trabalho de outros autores, com o deslocamento da banda do grupo azometina para menores frequências.

Esse observável pode ser atribuído a ligação ligante-metal, visto que o par de elétrons do ligante, nesse caso o nitrogênio da imina passa a ser compartilhado com o centro metálico, enfraquecendo a ligação C=N , sendo a consequência direta uma diminuição nas frequências de vibração.^{7,8}

Pode-se apontar também no trabalho dos autores variações importantes nas bandas vibracionais associadas a hidrazona, sendo elas o desaparecimento das bandas N-H e C=O , juntamente com o surgimento de uma nova banda entre

1371–1365 cm^{-1} correspondendo ao estiramento C–O, indicando que a hidrazona se coordenou aos íons metálicos.⁵ Novamente, esse observado é comum na literatura, pois a hidrazona sofre desprotonação durante a complexação, sugerindo que o nitrogênio agora participa da coordenação com o metal. Paralelamente, a ausência da banda típica da carbonila, também indica que o oxigênio da hidrozona atua como sítio de coordenação.^{9,10}

A análise por espectrometria de massas é empregada com o objetivo de verificar a existência dos complexos metálicos em solução, corroborando os dados obtidos no estado sólido. Assim, nos espectros dos complexos (1) e (2), foram identificados picos com razões massa/carga (m/z) de 542,1232 e 543,1215, respectivamente atribuídos às espécies mononucleares $[\text{Cu}(\text{L})(\text{HL})]^+$ e $[\text{Zn}(\text{L})(\text{HL})]^+$, formadas pela coordenação de um íon metálico (Cu^{2+} ou Zn^{2+}) a dois ligantes hidrazona. Por sua vez, os espectros dos complexos (3) a (6) revelaram sinais com m/z de 338,0003; 381,9496; 338,9990 e 382,9476, atribuídos às espécies do tipo $[\text{MX}(\text{HL})]^+$. Nesses casos, os íons metálicos encontram-se coordenados a um único ligante hidrazona neutro e a um haleto.⁵

Com relação ao RMN tem-se que os autores informaram que não foi possível obter o espectro do complexo (2) devido à sua baixa solubilidade no solvente deuterado. Esse observado é comum em trabalho de sínteses sendo realmente impossível obter um RMN caso a amostra não esteja completamente solubilizada. Isso ocorre porque em solução, os núcleos atômicos, como os de hidrogênio ou carbono-13, conseguem girar livremente e responder ao campo magnético aplicado, gerando sinais nítidos e bem definidos. Quando a substância não se dissolve adequadamente, os núcleos ficam em um ambiente rígido e restrito, o que resulta em sinais alargados, fracos ou até ausentes. Os demais espectros foram colocados em anexo ao trabalho.

Por fim, o espectro de HL apresenta um sinal singlete em 2,4 ppm e outro em 11,0 ppm, correspondentes, respectivamente, aos hidrogênios do grupo metila e ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Os sinais entre 7,3 e 9,1 ppm correspondem aos hidrogênios dos dois anéis piridínicos da hidrazona. O observado é padrão em tabelas de deslocamento de RMN, visto que para grupos metila em ambientes eletronegativos, deslocamento costumam aparecer entre 2,0 e 2,6 ppm. Já o sinal N–H (11 ppm) geralmente aparece em região mais desprotegida por conta de efeitos de *deshielding*. Esse valor atribuído pelos autores é extremamente compatível com prótons amidrazônicos ou de sistemas hidrazônicos conjugados, podendo variar entre 9 a 12

ppm, dependendo do solvente e da interação intermolecular. Por fim, foi observado os mesmos sinais do ligante nos complexos, com pequenos deslocamentos atribuído ao fato da alteração na densidade eletrônica do ligante hidrazona após a coordenação com os sais de metal.

O ligante hidrazona HL foi obtido com rendimento de 83,3%, apresentando ponto de fusão em 170–172 °C. A síntese do complexo $[\text{Cu}(\text{L})_2]$ (1) forneceu cristais verde-escuros com 84,5% de rendimento, sendo o íon cobre(II) hexacoordenado em uma geometria octaédrica distorcida. Já o complexo $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ (2) apresentou cristais amarelos com 68,4% de rendimento, também com o metal Zn(II) hexacoordenado em geometria octaédrica distorcida.

Na preparação dos complexos $[\text{CuCl}_2(\text{HL})]$ (3) e $[\text{CuBr}_2(\text{HL})]$ (4) foram obtidos cristais verde-escuros. O rendimento foi de 31,2% para o derivado clorado e 50,4% para o bromado. Ambos os complexos apresentam o cobre(II) pentacoordenado, inserido em uma geometria piramidal quadrada distorcida.

Os análogos de zinco, $[\text{ZnCl}_2(\text{HL})]$ (5) e $[\text{ZnBr}_2(\text{HL})]$ (6), forneceram sólidos brancos com rendimentos de 63,9% e 66,6%, respectivamente. Nesses casos, o ligante permanece na forma neutra e a coordenação do Zn(II) ocorre por meio do sistema NNO, mas a geometria não foi resolvida por difração de raios-X (inferida por espectroscopias e análises como sendo também derivada do modo tridentado do ligante).

Em todos os casos, a expressão “geometria distorcida” significa que, embora o arranjo dos ligantes ao redor do íon metálico siga um padrão esperado (octaédrico ou piramidal quadrado), os ângulos de ligação e comprimentos das ligações não correspondem exatamente aos valores ideais (90° para o octaédrico perfeito ou 90°/180° para o quadrado piramidal). Essas distorções ocorrem devido a efeitos eletrônicos, como o efeito Jahn–Teller em complexos de Cu(II), e também a fatores estéricos do ligante e do ambiente cristalino, que levam a ajustes na estrutura real.

Conclusões

Observa-se que pelo trabalho de Santiago e colaboradores, as bases de Schiff derivadas de hidrazonas apresentam grande potencial como uma alternativa aos fármacos provenientes de compostos com cis-platina. As bases de Schiff por si só apresentam grande potencial biológico, e em complexação essas características podem ser ampliadas.

Além disso, existe grande possibilidade como de complexação com diversos metais e sais de metais. Os autores apresentaram 6 possibilidades com zinco e cobre, contudo com bases nas demais referências citadas, observa-se um emprego com mais metais reforçando a essa gama formas de complexação.

Portando o trabalho dos autores em referência cumpre com seu objetivo, apresentando grande riqueza de detalhes não somente na metodologia, mas também nas caracterizações realizadas, comprovando a síntese do que foi proposto e o produto da sua eficácia.

Contribuições por Autor

A resenha sobre o artigo em referência e a inclusão de detalhes obtidos por artigos auxiliares são de Linara Tarusa Damascena Correa.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Ao grupo PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 Z. Drulis-kawa, Antitumor Activity of Pt(II), Ru(III) and Cu(II) Complexes 1, *Molecules*, 2020, **25**, 1–14.
- 2 M. Chen, X. Chen, G. Huang, Y. Jiang, Y. Gou and J. Deng, Synthesis, anti-tumour activity, and mechanism of benzoyl hydrazine Schiff base-copper complexes, *J. Mol. Struct.*, 2022, **1268**, 133730.
- 3 N. Noorussabah, M. Choudhary, N. Das, B. Mohan, K. Singh, R. K. Singh, K. Ahmad, S. Muhammad and S. Kumar, Copper(II) and Nickel(II) Complexes of Tridentate Hydrazide and Schiff Base Ligands Containing Phenyl and Naphthalyl Groups: Synthesis, Structural, Molecular Docking and Density Functional Study, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2020, **30**, 4426–4440.
- 4 J. Liu, B. Wu, B. Zhang and Y. Liu, Synthesis and Characterization of [Benzyl (2-hydroxy-1-naphthylidene) hydrazine carbodithioate] and Its Metal Complexes With [Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), and Cd(II)] Ions, *Ibn Al-Haitham Jour. Pure Appl. Sci*, 2016, **29**, 209–225.
- 5 P. H. O. Santiago, M. B. Santiago, C. H. G. Martins and C. C. Gatto, Copper (II) and zinc (II) complexes with Hydrazone : Synthesis , crystal structure , Hirshfeld surface and antibacterial activity, *Inorganica Chim. Acta*.
- 6 P. H. O. Santiago, F. S. Tiago, M. S. Castro, P. E. N. Souza, J. B. L. Martins and C. C. Gatto, DFT analysis, spectroscopic study and biological activity of a newly synthesized benzoylhydrazone binuclear Cu(II) complex, *J. Inorg. Biochem.*
- 7 R. Fouad, I. A. Shaaban, T. E. Ali, M. A. Assiri and S. S. Shenouda, Co(ii), Ni(ii), Cu(ii) and Cd(ii)-thiocarbonohydrazone complexes: Spectroscopic, DFT, thermal, and electrical conductivity studies, *RSC Adv.*, 2021, **11**, 37726–37743.
- 8 C. Anitha, C. D. Sheela, P. Tharmaraj and R. Shanmugakala, Studies on Synthesis and Spectral Characterization of Some Transition Metal Complexes of Azo-Azomethine Derivative of Diaminomaleonitrile, *Int. J. Inorg. Chem.*, 2013, **2013**, 1–10.
- 9 M. Gui, W. Wu, Y. Liu, Y. Wu, S. Singh, A. Kumar, M. Afzal, A. Alarifi and C. Shi, Sensing and photocatalytic properties of a new 1D Zn(II)-based coordination polymer derived from the 3,5-dibromosalicylaldehyde nicotinoylhydrazone ligand, *Polyhedron*.
- 10 F. S. Tiago, P. H. O. Santiago, M. M. P. Amaral, J. B. L. Martins and C. C. Gatto, New Cu(II) complex with acetylpyridine benzoyl hydrazone: Experimental and theoretical analysis, *J. Coord. Chem.*, 2016, **69**, 330–342.