

# Síntese e caracterização de novas aminonaftoquinonas e seus complexos metálicos com potencial atividade antitumoral.

Amanda P. Neves<sup>1\*</sup> (PG), Maria D. Vargas<sup>1</sup> (PQ), Sandro J. Greco<sup>1</sup> (PQ)

e-mail: amandanevess@gmail.com

<sup>1</sup>Instituto de Química – UFF;

Palavras Chave: aminonaftoquinonas, complexos metálicos, cobre, zinco.

## Introdução

Naftoquinonas naturais e seus derivados têm sido estudados devido ao amplo espectro de atividades biológicas.<sup>1</sup> 2-amino,1,4-naftoquinonas<sup>2</sup> e suas atividades anti-câncer,<sup>3</sup> moluscicida<sup>4</sup> e anti-malarial<sup>5</sup> foram descritas. A incorporação de metais de transição (MT) leva a mudanças na atividade biológica de drogas; por exemplo, complexos de MT daparvarquona exibiram atividade antimalarial mais pronunciada que o pré-ligante.<sup>5</sup> Como as 2-amino,1,4-naftoquinonas não formam complexos estáveis, devido à deslocalização eletrônica do par de elétrons do N para a posição 4, obtiveram-se novas aminonaftoquinonas contendo um espaçador CHR (Fig 1), cuja síntese e a de alguns de seus complexos de Cu(II) e Zn(II) descrevem-se a seguir.

## Resultados e Discussão

As aminonaftoquinonas **1-8** foram obtidas via reação de Mannich da lausona<sup>6</sup> com os aldeídos e aminas descritos na Fig. 1. Por serem solúveis no meio reacional, os produtos das reações de **f** com **b** e com **d** sofreram decomposição. Embora os produtos das reações com **a** e **f**, e com **e** e **h** tenham sido isolados, decompõem-se durante a recristalização.

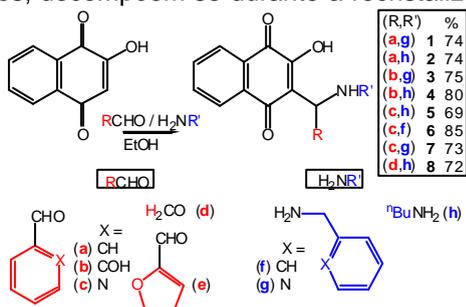


Figura 1. Obtenção das aminonaftoquinonas **1-8**.

Os produtos **1-8** de cor laranja foram recristalizados (EtOH ou MeOH) e caracterizadas por técnicas analíticas (p.f. espectrometria de massas) e espectroscópicas (IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, uv-vis). São insolúveis em H<sub>2</sub>O, mas solúveis em HCl 0,1 mol/L, dando soluções amarelas dos sais de alquilamônio, e na presença de NaOAc, fornecendo soluções purpúreas dos enolatos. São parcialmente solúveis em CHCl<sub>3</sub>, AcOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e solúveis em DMSO.

Os compostos **1-8** reagiram com sais de Cu(II) e Zn(II) (1:1 ou 2:1), em MeOH, em presença ou ausência de base, fornecendo complexos, cuja

natureza dependeu da hapticidade do ligante, do íon metálico e da basicidade do meio. Foram caracterizados por métodos analíticos e espectroscópicos. Encontram-se descritas a seguir algumas dos complexos de **7** e **8**. **7** reagiu com Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (1:1) em MeOH, resultando no mesmo produto verde [Cu(L7)(MeOH)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, obtido da reação com Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, após adição de NaClO<sub>4</sub>; com CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1:1) formou-se [CuCl(L7)(MeOH)]Cl. Em contraste a reação de **7** com Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, seguida da adição de NaBPh<sub>4</sub> levou à formação de [Zn(L7)]BPh<sub>4</sub>. Portanto L7 atuou como ligante tridentado neutro (Fig 2A) e tetradentado aniônico (Fig. 2B), respectivamente. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo de Zn(II) mostrou os deslocamentos esperados. O composto **8** reagiu com CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1:1 e 2:1) na presença de Et<sub>3</sub>N. Na reação 1:2 formou-se um sólido microcristalino marrom de composição [Cu(L7)<sub>2</sub>].MeOH, cujo espectro IV indicou coordenação a O e NH, enquanto que da reação 1:1 formou-se uma mistura de produtos contendo um e dois L7. Os ensaios de inibição da topoisomerase II-α e atividade em tumores de Ehrlich de **1-8** e de todos os complexos encontram-se em andamento.

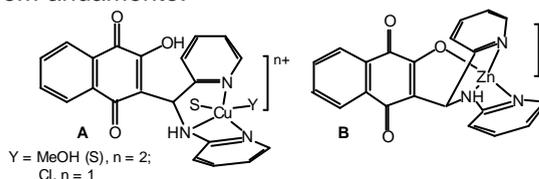


Figura 2. Complexos de **7** e **8**.

## Conclusões

Novas 2-hidroxi-aminonaftoquinonas bi-, tri- e tetradentadas foram obtidas; suas reações com sais de Cu(II) e Zn(II) fornecem uma variedade de complexos, cuja atividade antitumoral encontra-se sob investigação.

## Agradecimentos

FAPERJ-Pronex, Capes e CNPq.

1. Da Silva, M. N. et al, *Quim. Nova* **2003**, 26, 407. 2. Camara, C. A. et al, *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9569. 3. Silva, E. T. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3207. 4. Silva, T. M. S. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 193. Barbosa, T. P. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6464. 5. Gokhale, N. G. et al, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 95, 249. 6. Baramée, A. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1294.