

## Síntese, caracterização e avaliação da atividade farmacológica de Bases de Mannich e dos seus complexos de Cu (II).

Cláudia C. Barbosa (IC)<sup>\*</sup>, Amanda P. Neves (PG)<sup>1</sup>, Maria D. Vargas (PQ)<sup>1</sup>, Jussara P. Barbosa<sup>2</sup> (PQ), Carlos B. Pinheiro (PQ)<sup>3</sup>, Lorenzo C. Visentin (PQ)<sup>4</sup> claudia\_barbos@hotmail.com

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Niterói, RJ. <sup>2</sup>Laboratório de Taxonomia Bioquímica e Bioprospecção de Fungos, IOC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ. <sup>3</sup>Departamento de Física, ICEx, UFMG, Belo Horizonte, MG. <sup>4</sup>IQ-UFRJ, 22640-000, Rio de Janeiro, RJ

Palavras Chave: aminonaftoquinonas e complexos de Cu (II).

### Introdução

A reação de Mannich da lausona envolve a condensação com um aldeído não enolizável e uma amina primária ou secundária, e fornece produtos aminoalquilados, bases de Mannich (BMs), que exibem atividade anticâncer,<sup>1</sup> moluscicida,<sup>2</sup> anti-malarial<sup>3</sup> e tripanossomicida<sup>4</sup> reconhecidas. A incorporação de metais de transição (MT) à estrutura de uma droga pode acentuar sua atividade, entretanto, a complexação de íons de MT por estas bases ainda não foi descrita na literatura. Descrevem-se a seguir a síntese de uma série novas de BMs (Fig. 1) e de seus complexos de Cu(II), e a avaliação do seu potencial antimicrobial.

### Resultados e Discussão

As BMs 1-7 foram sintetizadas através das reações da lausona com as aminas <sup>n</sup>BuNH<sub>2</sub>, benzilamina ou furfúrilamina e 2-piridina-carboxialdeído, benzaldeído ou benzaldeídos X substituídos (X = 2OH; 2-OH,5-Me; 4NO<sub>2</sub>) em EtOH, à T.A. Foram recristalizadas em EtOH (65-85%) e caracterizadas (pf, AE, EMAR, IV, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e UV-Vis).

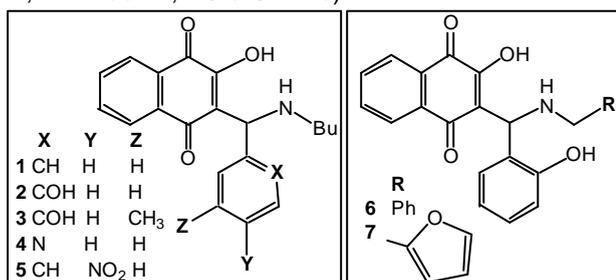


Figura 1. Estruturas das BMs sintetizadas.

As reações das BMs 1-7 com CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O na presença de NEt<sub>3</sub> (2:1:2), em MeOH resultaram nos complexos [Cu(L)<sub>2</sub>] 1a-7a (75-85%), caracterizados por AE, IV, uv-vis e EPR. As estruturas dos complexos 1a, 2a, 5a e 7a foram determinadas por estudos de difração de raios X. 7a é hexacoordenado (D<sub>4h</sub>): as duas BMs desprotonadas coordenam-se através do N1 [Cu-N1 2,020(3) Å] e do O1 fenolato (Cu-O1 1,929(3) Å), sendo a esfera de coordenação completada pelo O4 do grupo fenol [Cu-O4 2,654(4)

Å]. Os complexos 1a, 2a e 5a têm geometria QP, mesmo 2a (Fig. 2B) [Cu-O3 1,942(3) e Cu-N1 2,000(3) Å], em que a interação  $\phi$  OH do fenol é impedida pelas ligações de H com a molécula de água.

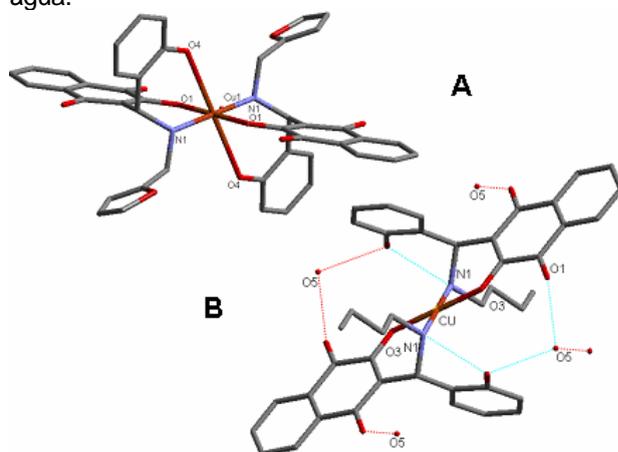


Figura 2. Estruturas moleculares dos complexos [Cu(7)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O 7a [Cu(2)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O 2a.

Todos os compostos exibiram atividade anti-microbial quando testados em culturas de *Klebsiella pneumoniae* (a) *Staphylococcus aureus* (b) *Escherichia coli* (c) *Bacillus subtilis* (d) *Bacillus cereus* (e) *Enterococcus faecalis* (f). A BM mais ativa foi 2 (a: 31,2 e b-f: 125-250 µg/mL). A complexação não levou a aumento substancial da atividade, exceto no caso de 2a (4 x mais ativa que 2 contra f), sendo 2a também o complexo mais ativo.

### Conclusões

Este trabalho confirma o potencial de novas BMs derivadas da lausona como agentes antimicrobiais, mostra que a complexação por íons Cu(II) resulta também em compostos ativos e indica que o grupo 2-hidroxifenil aumenta a atividade. Além disto, mostra o potencial das BMs como agentes complexantes.

### Agradecimentos

FAPERJ-Pronex, Capes e CNPq e Propp-UFF.

<sup>1</sup> Silva, E. T. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3207.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

- <sup>2</sup> Silva, T. M. S. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 193. Barbosa, T. P. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6464.
- <sup>3</sup> Gokhale, N. G. et al, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 95, 249.
- <sup>4</sup> Goulart, M. O. F. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2043.