

Síntese e avaliação farmacológica de novos complexos de Cu(II) de aminonaftoquinonas com potencial atividade tumoricida.

Kelly C. B. Maia (IC)*, Amanda P. Neves (PG), Maria D. Vargas (PQ)[‡], Lorenzo do C. Visentin (PQ)[§],
Andressa E. Souza (PQ)[§] e Cerli R. Gattass(PQ)[§]

[‡]IQ-UFF, Campus do Valonguinho, 24020-005, Niterói, RJ; [§]IQ-UFRJ, 22640-000, Rio de Janeiro, RJ, IBiof-CCS,
UFRJ, 21949-900, Rio de Janeiro, RJ
kellycbm_uff@yahoo.com.br

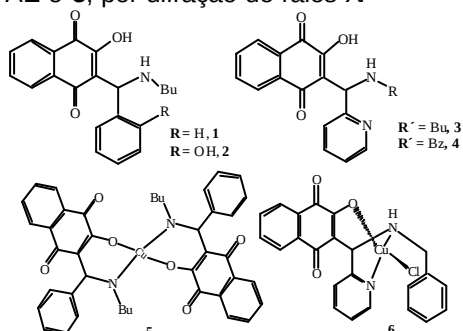
Palavras Chave: Bases de Mannich, complexos de cobre.

Introdução

2-hidróxi-3-alkilamino-1,4-naftoquinonas, bases de Mannich (BMs) derivadas da lausona, exibem atividade anti-câncer¹ e antimalarial.² Embora vários complexos metálicos de naftoquinonas sejam mais ativos que as respectivas naftoquinonas,³ a complexação de íons metálicos por estas bases não foi descrita na literatura. Descrevem-se a seguir novas BMs polidentadas e seus complexos com Cu(II), e a avaliação do potencial tumoricida desses compostos em células GLC-4 (carcinoma de pulmão de células pequenas).

Resultados e Discussão

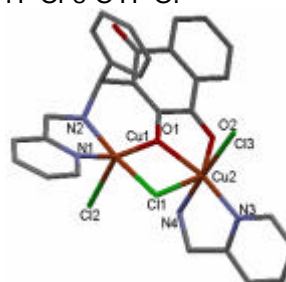
Os compostos **1-4** foram obtidos das reações de Mannich da lausona² com: i) butilamina **1** e benzilamina e ii) piridinacarboxialdeído, benzaldeído, ou 2-hidroxibenzaldeído (65-80%). A reação de **1** com CuCl₂·2H₂O e Et₃N (2:1:2) resultou em [Cu(**1'**)₂] **5** (95%), e a de **4** (1:1:1), em [CuCl(**4'**)] **6** (70%). Ambos foram caracterizados por espectroscopia IV, uv-vis, EPR e AE e **5**, por difração de raios X.



A avaliação da atividade citotóxica dos compostos **1-6** evidenciou que a única BM ativa é a que contém o grupo 2-hidroxifenil, **2**; o complexo **6**, derivado de **4** (inativa), apresentou alta atividade, e **5** não foi ativo. Obteve-se, pois, a BM **7** (lausona + aminometilpiridina (amp) + benzaldeído) isômero de **4**, a qual foi obtida na forma do aduto **7.amp** (50%), com o intuito de sintetizar o complexo de Cu(II) análogo a **6**. O complexo **8** foi obtido da reação de **7.amp** com CuCl₂·2H₂O e Et₃N (1:1:1). Foi caracterizado por AE, espectroscopia no IV (deslocamento da banda ν_{CO} de 1682 de **7** para 1630

cm⁻¹), UV-vis [λnm (ε/M⁻¹cm⁻¹): 278 (21461), 341 (3627), 427 (3161), π-π* e 655 (239), d-d].

Cristais de **8** (70%) foram obtidos em MeOH. O estudo de difração de raios X revelou que a molécula exibe 2 átomos de cobre, Cu1..Cu2 3,349(2) Å mantidos unidos por uma ponte fenolato [Cu1-O1, 2,027(2), Cu2-O1, 2,064(2) Å] e um cloreto [Cu1-Cl1 2,283(2) e Cu2-Cl1 2,729(2) Å]; o Cu1 é exibido geometria PBQ distorcida, com índice de trigonalidade τ = 0,20 e interage com os átomos N1 e N2 da BM, enquanto que Cu2 é octaédrico distorcido e se encontra ligado aos átomos N3 e N4 de uma amp. O complexo **8** exibe arranjo supramolecular resultante de interações O-H...Cl, N-H...O, N-H...Cl, C-H...Cl e C-H...O.



Monoclínico, P2₁/c.

T = 295(2)K;

a = 13.224 (3)Å;

b = 10.805(2)Å;

c = 21.614(4)Å;

β = 94.37 (3)°;

Z = 4; R₁ = 0.0446;

wR₂ = 0.0866.

Figura 1. Projeção de **8** e dados da coleta e do refinamento. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza.

A atividade citotóxica de **7** e **8** encontra-se sob investigação.

Conclusões

As duas BMs derivadas da lausona contendo o grupo piridil interagem de forma diferente com Cu(II), depende da posição deste grupo. A BM derivada da **amp** é capaz de formar dímeros e suas reações com outros íons metálicos estão em andamento. O estudo da atividade antitumoral das novas BMs e seus complexos de Cu(II) mostrou que a complexação pode levar ao aumento da atividade citotóxica.

Agradecimentos

FAPERJ-Pronex, Capes e CNPq, Propp-UFF, Laboratório de EM-IQ-UFRJ, .

¹ Vaughan, W. R.; Habib, M. S.; McElhinney, R. S.; Takahashi, N.; Waters, J. A. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2392. ² Dalglish, C.; E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1697.

³ Gokhale, N. G. et al, *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 95, 249. ⁴ Dalglish, C.; E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1697.