

## Atividade tuberculostática de compostos de coordenação de Cu(II) contendo ácido isonicotínico e haletos

Patricia B. da Silva<sup>1</sup> (PG)\*, Regina C. G. Frem<sup>1</sup> (PQ), Adelino V. G. Netto<sup>1</sup> (PQ), Antonio E. Mauro<sup>1</sup> (PQ), Fernando R. Pavan<sup>2</sup> (PG), Marcelo Miyata<sup>2</sup> (PQ), Clarice Q. F. Leite<sup>2</sup> (PQ)

patrbent@iq.unesp.br

<sup>1</sup> Depto de Química Geral e Inorgânica, IQ – Unesp, CEP 14081-970, Araraquara-SP, Brasil

<sup>2</sup> Depto de Ciências Biológicas, FCF – Unesp, CEP 14801-902, Araraquara-SP, Brasil

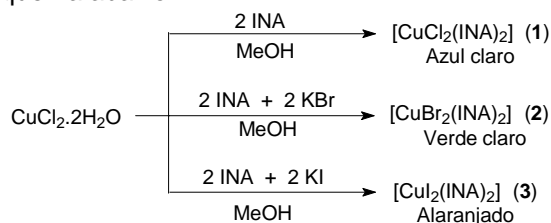
Palavras Chave: Complexos de Cu(II), ácido isonicotínico, tuberculose.

### Introdução

O ácido isonicotínico, (4-piridinocarboxílico), é um composto de grande interesse biológico. Um dos seus derivados, a isoniazida (INH), possui propriedade tuberculostática e é utilizada no tratamento de pacientes com tuberculose. Alguns complexos metálicos contendo o ligante ácido isonicotínico têm sido sintetizados e investigados biologicamente [1]. Dentro deste contexto, este trabalho apresenta a síntese, caracterização espectroscópica e investigação da atividade biológica frente o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dos complexos  $[\text{CuCl}_2(\text{INA})_2]$  (**1**),  $[\text{CuBr}_2(\text{INA})_2]$  (**2**) e  $[\text{CuI}_2(\text{INA})_2]$  (**3**) (INA = ácido isonicotínico).

### Resultados e Discussão

Os compostos foram preparados conforme esquema abaixo:



Os dados de análise elementar concordam com a estequiometria proposta:  $\text{CuC}_{12}\text{N}_2\text{H}_8\text{O}_4\text{Cl}_2$  (**1**) obt. (calc.) %C = 37,7 (38,1); %N = 7,35 (7,40); %H = 2,54 (2,13),  $\text{CuC}_{12}\text{N}_2\text{H}_8\text{O}_4\text{Br}_2$  (**2**) obt. (calc.) %C = 36,7 (31,1); %N = 7,13 (6,00); %H = 3,07 (1,72) e  $\text{CuC}_{12}\text{N}_2\text{H}_8\text{O}_4\text{I}_2$  (**3**) obt. (calc.) = 26,2 (25,7); %N = 5,11 (4,99); %H = 2,21 (1,44). Nos espectros vibracionais no IV, observa-se um deslocamento para frequências mais baixas da banda  $\nu\text{OH}$  (3124-2840  $\text{cm}^{-1}$ ), quando comparada a do ligante livre (3442, 3422  $\text{cm}^{-1}$ ), além de um alargamento nessa região, sugerindo a formação de ligações de hidrogênio nesses compostos. A análise da região  $\nu\text{C}=\text{O}$  mostra um deslocamento pouco significativo para frequências mais baixas após a coordenação. Por outro lado, as duas bandas  $\nu\text{Py}$  apresentam deslocamentos de 1616 e 1563  $\text{cm}^{-1}$  (ligante livre) para 1610 e 1560  $\text{cm}^{-1}$  (**1**), 1597 e 1556  $\text{cm}^{-1}$  (**2**) e 1600 e 1554  $\text{cm}^{-1}$  (**3**), típicos da coordenação do metal através do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico. Propõe-se, então, que o íon Cu(II) esteja coordenado a um par de halogênios e a dois

34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

ligantes INA via átomos de nitrogênio piridínico. Esses monômeros, por sua vez, interagem entre si através de ligações de hidrogênio entre grupos carboxilatos adjacentes, formando um composto supramolecular unidimensional. Os complexos foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento do MTB, linhagem H37Rv ATCC – 27194 e frente a isolados clínicos de MTB multi droga resistentes (MDR). Os valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) obtidos no estudo estão apresentados na Tabela 01.

**Tabela 01.** CIM dos compostos de Cu(II) frente ao MTB H37Rv ATCC – 27194 e a isolados clínicos MTB MDR pela técnica do MABA (Microplate Alamar Blue Assay), em DMSO.

	Compostos			
	1	2	3	INH
MM ( $\text{g mol}^{-1}$ )	378,7	423,2	561,6	137,1
CIM H37Rv ATCC-2794	66,0	59,0	44,5	0,22
CIM isolado clínico 1	> 66,0	> 59,0	> 44,5	R*
CIM isolado clínico 2	> 66,0	> 59,0	> 44,5	R*

\*R = resistente

Valores de CIM, que representam a menor concentração da amostra capaz de eliminar 90% ou mais das micobactérias, entre 66 - 44  $\mu\text{mol L}^{-1}$  foram obtidos para os compostos de cobre, enquanto que para a INH livre o valor é de 0,22  $\mu\text{mol L}^{-1}$  [2]. Os valores de CIM obtidos frente a isolados clínicos de MTB MDR foram ainda maiores, sugerindo que os compostos sintetizados possuem provavelmente o mesmo mecanismo de ação e/ou alvo da INH.

### Conclusões

Nesse trabalho relatou-se a síntese, caracterização espectroscópica e investigação da atividade tuberculostática de complexos de cobre contendo ácido isonicotínico frente à cepa padrão e a dois isolados clínicos resistentes (MDR).

### Agradecimentos

À Capes, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Ataç, A.; Bardak, F. *Turk J. Chem.* **2006**, *30*, 609; <sup>2</sup> Collins, L. A.; Franzblau, S. G. *Antimicrob Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1004.