

Síntese, caracterização e avaliação antibacteriana de derivados da fenantrenoquinona.

Sirlene Oliveira Francisco de Azeredo (PG), Sascha Habu (PQ) e José Daniel Figueroa Villar (PQ)*.

Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia-IME, (*figueroa@ime.ime.br).

Palavras Chave: fenantrenoquinona, oximas, guanil hidrazonas, antibióticos.

Introdução

Guanil hidrazonas são uma classe de substâncias com uma ampla variedade de atividades biológicas, tais como: anti-hipertensivos, depressores do sistema nervoso central, inibidores da agregação de plaquetas, antitumorais, inclusive como antileucêmicos, e ainda como antivirais, antibacteriais, antimalaricais e tripanocidas.^{1,2,3,4} Em paralelo, as oximas têm apresentado uma variedade de atividades biológicas, sendo as mais comuns como antifilários e agentes para defesa contra guerra química.⁵

Como na atualidade existem poucos derivados do fenantreno como fármacos, sendo que sua estrutura possui uma série de características importantes para a interação com alvos biológicos, o objetivo deste trabalho foi sintetizar, caracterizar e avaliar biologicamente uma guanil hidrazona e uma oxima derivadas da fenantrenoquinona.

Resultados e Discussão

A fenantrenoquinona (1) foi convertida na respectiva guanil hidrazona (2) por reação com cloridrato de aminoguanidina em etanol com refluxo por 3 h e na oxima (3) através da reação de condensação com cloridrato de hidroxilamina em NaOH 10% (Figura 1).

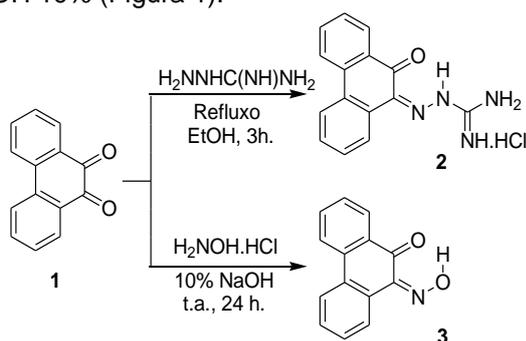


Figura 1. Esquema geral da síntese da 9,10-fenantrenoquinona guanil hidrazona (2) e 9,10-fenantrenoquinona mono-oxima (3).

Os compostos foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e ¹³C, mostrando forte ligação de hidrogênio intra-molecular, levando o composto 3 a forma z.

A guanil hidrazona e a oxima foram testadas contra cepas de bactérias multi-resistentes fornecidas pelo Hospital das Clínicas (UFPR), usando cloranfenicol e penicilina como controles

positivos. O método de crescimento bacteriano das cepas seguiram os padrões especificados pelo (CLSI)/NCCLS. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Teste da guanil hidrazona (2) e da oxima (3) em termos de porcentagem de morte das bactérias usando como padrão o cloranfenicol.

Bactérias	Compostos		Controles	
	2	3	Cloranfenicol	Penicilina
<i>E. coli</i> IB – ATCC 35218	100	30	100	65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	18	100	90
<i>Staphylococcus aureus</i> MRS	53	0	100	100

Conclusões

Dos compostos sintetizados, o que apresentou maior potencial antibacteriano foi a guanil hidrazona da 9,10-fenantrenoquinona (2), que mostrou a mesma capacidade de ação contra a cepa resistente da *E. coli* que o cloranfenicol, e maior eficiência que a penicilina. Este composto ainda mostrou aproximadamente 50% da eficiência do cloranfenicol contra *K. pneumoniae* e *S. aureus*. Atualmente, a estrutura do composto 2 está sendo modificada para aumentar seu potencial como antibiótico para bactérias resistentes.

Agradecimentos

À CAPES, INBEB e ao Ministério da Defesa, pelo financiamento.

¹ Mamolo, M.G.; Vio, L.; Fabris, B.; Fischetti, F.; Carrette, R.; Giraldo, T. *Farmaco Sci.* **1986**, *41*, 11, 873-880.

² Andreani, A.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Recanatini, M.; Garaliene, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2359-2366.

³ Desideri, N.; Sestilli, I.; Piccardoni, P. *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 12, 773-777.

⁴ Werbel, L.M.; Hung, J.; Mcnamara, D.; Ortwin, D.F. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, *20*, 363-370.

⁵ Tsukamoto, Y.; Sato, K.; Mio, S.; Suga, S.; Yanai, T.; Kitano, N.; Murunatsu, S.; Nakada, Y e Ide, I. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 2615-2621.