



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIVIRAIS DE NOVOS COMPLEXOS DE Cu(II) e Zn(II) COM AMANTADINA

Palavras-Chave: AMINOADAMANTANOS, COBRE(II), ZINCO(II), COMPLEXOS METÁLICOS

Autores/as:

LETÍCIA CARRARO ZUCATO [IQ - UNICAMP]

DIEGO DE ALMEIDA PRADO ZANNIN [IQ - UNICAMP]

Prof. Dr. PEDRO PAULO CORBI (orientador) [IQ - UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

Os aminoadamantanos, que são hidrocarbonetos isolados do petróleo (adamantanos) funcionalizados com grupo $-NH_2$ (aminas), possuem diversas aplicações medicinais [1]. Dentre entre, pode-se destacar a amantadina (atd), representada na figura 1 abaixo, que se trata de um fármaco com propriedades antivirais sobre o vírus *Influenza*.

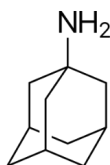


Figura 1: Fórmula estrutural da amantadina

Recentemente, nosso grupo de pesquisas relatou que a coordenação de tal fármaco a metais como Ag(I) e Pt(II) levou à obtenção de novas moléculas com atividades antibacterianas promissoras [1,2]. Além disso, na literatura, foram descritos alguns estudos utilizando os aminoadamantanos, em especial a amantadina, na síntese de bases de Schiff, bem como a preparação de seus complexos de Cu(II). Estudos envolvendo a rimantadina, outro aminoadamantano, e seus complexos de Zn(II) e Co(II) com suas bases de Schiff derivada também foram reportados recentemente [3,4].

Tendo em vista essa possibilidade de coordenação de compostos bioativos a metais, a fim de aprimorar suas propriedades farmacológicas, foi proposta a síntese de complexos de cobre(II) e zinco(II) com uma base de Schiff sintetizada pela reação da amantadina e salicilaldeído. O uso desses metais para fins medicinais foi motivado, inicialmente, devido a estudos anteriores que apresentaram complexos de cobre e de zinco com atividades antivirais e antibacterianas, em especial quando coordenados às bases de Schiff [5,6].

METODOLOGIA:

Para a síntese da base de Schiff da amantadina com salicilaldeído, foi utilizado um método obtido a partir da literatura [3,7]. Inicialmente foi isolada a amantadina livre a partir de seu cloridrato, pela reação, sob agitação, da atd-HCl e o KOH, na proporção de 1:1. Após a filtração à vácuo do precipitado e sua secagem em dessecador sob pentóxido de fósforo (P_2O_5), reagiu-se a amantadina livre com salicilaldeído, também na proporção de 1:1, ambos em solução metanólica. Esta solução foi colocada em refluxo por 2 horas e, em seguida, removeu-se o solvente em rota-evaporador até a secura da amostra. O sólido formado, um pó fino amarelo, foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada e seco em dessecador sob P_2O_5 por 48 horas.

Após a síntese da base de Schiff da amantadina com salicilaldeído (atdSali), foi possível realizar a síntese dos complexos de Zn(II) e de Cu(II). Ambas foram feitas em solução etanólica, na proporção ligante-metal de 2:1. Os precipitados obtidos em cada síntese foram filtrados a vácuo e secos em dessecador sob P₂O₅. Em seguida, foram enviados para análises químicas, espectroscópicas e espectrométricas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

1. Caracterização da base de Schiff da amantadina com salicilaldeído

1.1. Análise por espectroscopia no infravermelho

A análise por espectroscopia no infravermelho permitiu a identificação das bandas referentes aos grupos químicos presentes na molécula. A partir da comparação dos espectros do cloridrato de amantadina e da base de Schiff com amantadina, apresentados a seguir, foi possível confirmar a formação da base de Schiff.

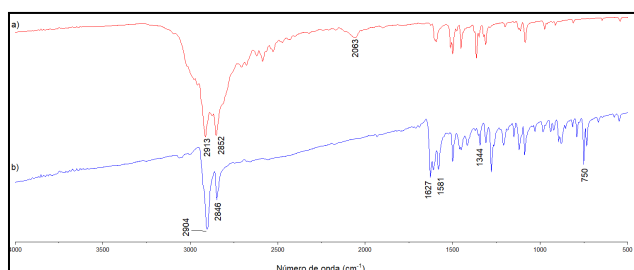


Figura 2: Espectros no infravermelho de a) atd-HCl e b) base de Schiff da amantadina com salicilaldeído

Na figura 2a, as bandas entre 1650 e 750 cm⁻¹ são referentes ao salicilaldeído, enquanto as bandas em 2904 e 2846 podem ser atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{CH})$ e $\nu(\text{CH}_2)$ da amantadina. Além disso, nessa mesma figura, a banda referente à ligação $-\text{C}=\text{N}$ foi observada em 1627 cm⁻¹. Por fim, a ausência da banda em 2063 cm⁻¹, referente à deformação assimétrica e a oscilação torcional do grupo NH_3^+ , inicialmente presente na molécula de cloridrato de amantadina, é também uma confirmação adicional da formação da base de Schiff.

1.2. Análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C

A análise por ressonância magnética permitiu propor a estrutura da base de Schiff da amantadina com salicilaldeído. Os espectros de ¹H e ¹³C RMN são apresentados a seguir com as respectivas atribuições.

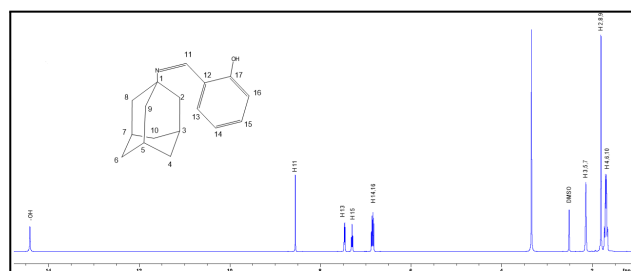


Figura 3: Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H para a base de Schiff da amantadina com salicilaldeído

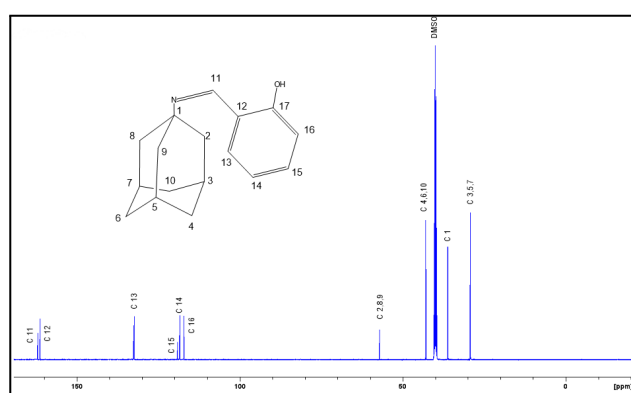


Figura 4: Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C para a base de Schiff da amantadina com salicilaldeído

1.3. Análise por espectrometria de massas

A análise por espectrometria de massas permitiu identificar o íon molecular e alguns fragmentos referentes à base de Schiff com a composição proposta de C₁₇H₂₁ONH⁺ (m/z 256,16929). O espectro é apresentado a seguir.

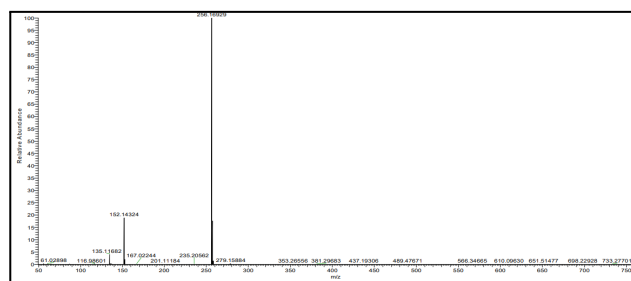


Figura 5: Espectro de massas na região de 50 a 750 m/z da base de Schiff

1.4. Análise elementar

Os resultados da análise elementar para a base de Schiff são consistentes com a

composição proposta inicialmente: $C_{17}H_{21}ON$. A comparação entre os valores teóricos e os resultados obtidos para a base de Schiff podem ser observados abaixo:

Tabela 1: Valores teóricos e experimentais das porcentagens em massa de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) para a base de Schiff da amantadina com salicilaldeído

Composição da BS da amantadina com salicilaldeído			
	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
Teórico	79,95%	8,23%	5,49%
Experimental	79,55 ± 0,05	7,79 ± 0,05%	5,52 ± 0,02%

2. Caracterização do complexo de Zn(II) com base de Schiff

2.1. Análise por espectrometria de massas

A análise por espectrometria de massas indica formação de um complexo de zinco com a base de Schiff na proporção de 1 Zn : 2 ligantes pela identificação do íon molecular e alguns fragmentos referentes ao complexo com a composição proposta de $C_{34}H_{38}O_2N_2H_2ZnH^+$ (m/z 573,2455). O espectro é apresentado a seguir, sendo possível observar outros sinais, que podem ser produtos de recombinação entre o ligante, o metal e o solvente utilizado.

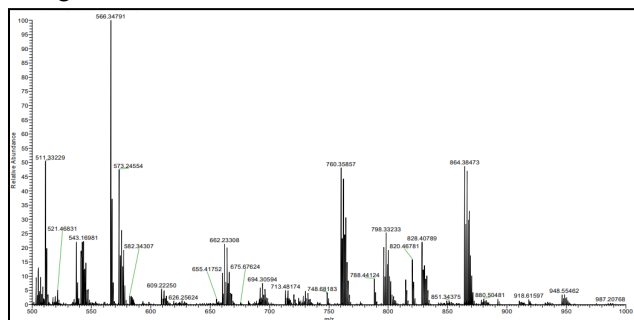


Figura 6: Espectro de massas na região 500 a 1000 m/z do complexo de Zn(II) com base de Schiff

2.2. Análise elementar

Os resultados da análise elementar para o complexo de zinco com a base de Schiff permitiu propor a seguinte composição: $ZnC_{34}H_{42}Cl_2N_2O_2$.

Tabela 2: Valores teóricos e experimentais das porcentagens em massa de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) para o complexo de Zn(II) com a base de Schiff

Composição do complexo de Zn(II) com BS			
	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
Teórico	58,52%	6,88%	4,01%
Experimental	58,57 ± 0,08	6,95 ± 0,07%	5,22 ± 0,01

Teórico	63,33%	6,77%	4,12%
Experimental	62,29 ± 0,1%	6,11 ± 0,06%	4,26 ± 0,04%

3. Caracterização do complexo de Cu(II) com base de Schiff

3.1. Análise por espectroscopia no infravermelho

A análise por espectroscopia no infravermelho permitiu a identificação das bandas referentes aos grupos químicos presentes na molécula, além de algumas alterações nas bandas, na região entre 3247 e 3133 cm^{-1} , que permitiram a conclusão de que houve a formação de um complexo de Cu(II). Os espectros da base de Schiff com amantadina e do complexo de Cu(II) com a base de Schiff são apresentados na figura a seguir.

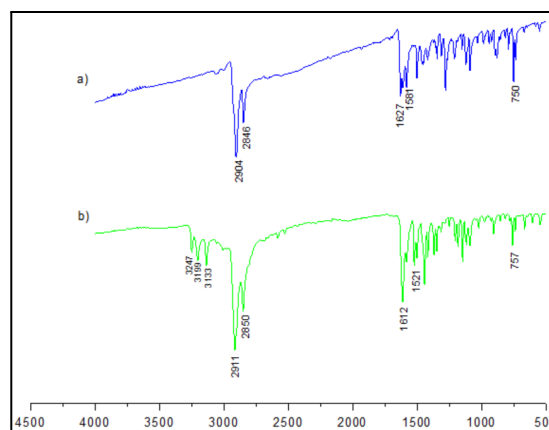


Figura 7: Espectros no infravermelho de a) base de Schiff da amantadina com salicilaldeído e b) complexo de Cu(II) com base de Schiff

3.2. Análise elementar

O resultado da análise elementar para o complexo de cobre com a base de Schiff permitiu propor a seguinte composição: $C_{34}H_{48}Cl_2CuN_2O_5$.

Tabela 3: Valores teóricos e experimentais das porcentagens em massa de carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) para o complexo de Cu(II) com a base de Schiff

Composição do complexo de Cu(II) com BS			
	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
Teórico	58,52%	6,88%	4,01%
Experimental	58,57 ± 0,08	6,95 ± 0,07%	5,22 ± 0,01

CONCLUSÕES:

A modificação do ligante original (cloridrato de amantadina) para sua base de Schiff com salicilaldeído apresentou bons resultados na busca de aumentar os possíveis sítios de coordenação, visto que, pelas análises realizadas, podemos concluir que houve a formação de complexos de Zn(II) e de Cu(II), ambos na proporção de 2 ligantes : 1 metal.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq-PIBIC pela bolsa concedida, e à FAPESP pelo auxílio financeiro (Proc. 2021/08717-8).

BIBLIOGRAFIA

[1] Pereira, A. K., Manzano, C. M., Nakahata, D., Tenorio Clavijo, J. C., Pereira, D. H., Lustri, W., & Corbi, P. P. (2020). **Synthesis, crystal structures, DFT studies, antibacterial assays and interaction assessments with biomolecules of new platinum(II) complexes with adamantane derivatives.** *New Journal of Chemistry*. doi:10.1039/d0nj02009e

[2] Pereira, A.K.S., Nakahata, D.H., Manzano, C.M., Simoni, D.A., Pereira, D.H., Lustri, W.R., Formiga, A.L.B., Corbi, P.P. (2019). **Synthesis, crystallographic studies, molecular modeling and in vitro biological studies of silver(I) complexes with aminoadamantane ligands.** *Polyhedron*, 114116. doi:10.1016/j.poly.2019.114116

[3] Jin, X.D., Wang, W.C., Feng, X.X. et al. **Synthesis, characterization, crystal structure, and electrochemical property of copper(II) complexes with Schiff bases derived from 5-halogenated salicylaldehyde and amantadine.** *Russ J Coord Chem* 43, 787–794 (2017). <https://doi.org/10.1134/S1070328417110033>

[4] Banti, C. N., Kourkoumelis, N., Hatzidimitriou, A. G., Antoniadou, I., Dimou, A., Rallis, M., Hoffmann, A., Schmidtke, M., McGuire, K., Busath, D., Kolocouris, A., Hadjikakou, S. K. (2020). **Amantadine copper(II) chloride conjugate with possible**

implementation in influenza virus inhibition. *Polyhedron*, 114590. doi:10.1016/j.poly.2020.114590

[5] Xu-Dong Jin, Han Wang, Xiao-Kang Xie, Jia-Yue Sun & He-Ming Liang (2019) **Synthesis, characterization, crystal structure, and electrochemical properties of three copper(II) complexes with 3,5-dihalosalicylaldehyde Schiff bases derived from amantadine,** *Journal of Coordination Chemistry*, 72:14, 2295-2309, DOI: 10.1080/00958972.2019.1655643

[6] Singh, A. K., Pandey, O. P., & Sengupta, S. K. (2011). **Synthesis, spectral characterization and biological activity of zinc(II) complexes with 3-substituted phenyl-4-amino-5-hydrazino-1, 2, 4-triazole Schiff bases.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. doi:10.1016/j.saa.2011.08.019

[7] Mainsah, Evans N.; Ntum, Sally-Judith E.; Conde, Mariam Asseng; *et al.* **Synthesis, Characterization and Crystal Structure of Cobalt(II) Complex of a Schiff Base Derived from Isoniazid and Pyridine-4-Carboxaldehyde.** *Crystal Structure Theory and Applications*, v. 08, n. 04, p. 45–56, 2019. Disponível em: <https://www.scirp.org/pdf/csta_2019121316040415.pdf>.