



## Síntese, caracterização e ensaios de atividade antibacteriana de um complexo inédito de cobre(II) com sulfametizol.

Lais Megumi Yamamoto\*, Julia H. Bormio Nunes, Marcos A. Ribeiro, Wilton R. Lustrri, Pedro P. Corbi

### Resumo

Um complexo inédito de Cu(II) com os ligantes fenantrolina e sulfametizol foi obtido e caracterizado por um conjunto de análises químicas e espectroscópicas. A estrutura do complexo foi resolvida por difratometria de raios X de monocristal, sendo que o sulfametizol se coordena ao cobre pelo átomo de nitrogênio do anel heterocíclico. Ensaios de concentração inibitória mínima (CIM) frente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas mostraram a atividade do complexo contra a cepa bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa*, com um valor de CIM de 1,60 mmol/L.

### Palavras-chave:

Cobre(II), sulfametizol, agente antibacteriano.

### Introdução

Complexos de cobre têm sido amplamente investigados por suas atividades farmacológicas como agentes antibacterianos, antifúngicos, anti-inflamatórios, anticancerígenos e antivirais.<sup>1</sup> A atividade antimicrobiana do íon cobre data de 2400 a.C, quando egípcios utilizaram sulfato de cobre para esterilizar água.<sup>2</sup>

As sulfonamidas, ou sulfas, são moléculas que apresentam o grupo SO<sub>2</sub>-NH e foram os primeiros agentes quimioterápicos efetivos contra infecções bacterianas. Como exemplo temos o sulfametizol (SMZ), um agente antibacteriano usado no tratamento de infecções urinárias.<sup>3</sup> Ele atua como inibidor competitivo do ácido p-aminobenzoico, interferindo na síntese de ácido fólico pelas bactérias para produção de DNA e RNA.<sup>4</sup> Assim, ele interfere na replicação bacteriana. Desta forma, esse trabalho teve como objetivos a obtenção de um novo complexo de cobre com sulfametizol e fenantrolina (fen), [Cu(SMZ)<sub>2</sub>(fen)], a caracterização e a avaliação de sua atividade antibacteriana, visando uma combinação das atividades do SMZ e do cobre para sua possível aplicação como um novo agente antibacteriano para uso tópico.

### Resultados e Discussão

A síntese foi realizada adicionando-se uma solução metanólica contendo 0,25 mmol de SMZ, contendo ligeiro excesso de NH<sub>4</sub>OH, sobre uma solução metanólica contendo de 0,125 mmol de fen e 0,125 mmol de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O. Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, um sólido verde foi obtido e separado por filtração. Para obtenção de cristais, o sólido foi dissolvido em DMF e o solvente foi evaporado lentamente. Os resultados de análise elementar dos cristais sugerem a composição 1:2:1 cobre/SMZ/fen, além da presença de uma molécula de DMF e quatro moléculas de água. Valores calculados para a composição CuC<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>·C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO·4(H<sub>2</sub>O): C, 42,8; H, 4,35; N, 16,6. Valores experimentais (%): C, 42,9; H, 3,90; N, 16,3. A fen se coordena pelos dois nitrogênios (N1 e N2) e os SMZ se coordenam através do nitrogênio do anel heterocíclico (N5 e N9), conforme indicado pela análise por espectroscopia no infravermelho.

O estudo por DRX de monocristais permitiu resolver a estrutura do complexo, conforme apresentado na Figura 1. O complexo apresenta geometria de pirâmide de base quadrada SMZ. Pela análise por

espectrometria de massas é possível observar o íon molecular [<sup>63</sup>Cu(SMZ)<sub>2</sub>(fen)+H]<sup>+</sup> em m/z 782,0297.

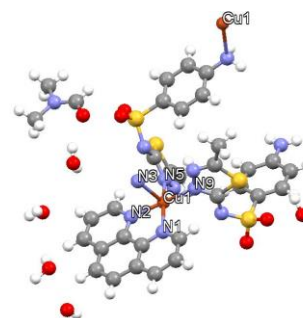


Figura 1. Estrutura cristalina do [Cu(SMZ)<sub>2</sub>(fen)].

O ensaio de determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foi realizado utilizando-se a cepa Gram-positiva *Staphylococcus aureus* e as cepas Gram-negativas *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. O complexo apresentou melhor resultado sobre a cepa de *P. aeruginosa*, sendo o valor de CIM de 1,60 mmol/L, enquanto que o controle positivo, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, apresentou CIM de 3,33 mmol/L. O SMZ apresentou valor de CIM de 9,25 mmol/L nas mesmas condições testadas.

### Conclusões

Foi obtido um complexo inédito de Cu(II) com sulfametizol e fenantrolina, o qual teve sua estrutura resolvida por difração de raios X de monocristais. O complexo mostrou atividade antibacteriana contra a cepa bacteriana *P. aeruginosa*, enquanto que o ligante livre apresentou atividade menor nas concentrações testadas. Estes resultados indicam o potencial de aplicação deste complexo no tratamento tópico de infecções bacterianas.

### Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP pela bolsa de iniciação científica (2016/01579-0) e pelo projeto de auxílio à pesquisa (2015/25114-4), ao CNPq, CAPES e IQ/UNICAMP pela infraestrutura disponibilizada.

<sup>1</sup>Chandraleka, S. et al.; J. Saudi Chem. Soc. **2014**, 18, 953.

<sup>2</sup>Kornblatt, A. P. et al.; J. Inorg. Biochem. **2016**, 161, 1.

<sup>3</sup>Borrás, E. et al.; Polyhedron **2000**, 19, 1859.

<sup>4</sup>Achari, A. et al.; Nat. Struct. Biol. **1997**, 6, 490.