



Título do trabalho

Síntese, caracterização e estudos de atividades antibacterianas de complexos de Au(III), Ag(I) e Cu(II) com L-carnosina

Autores:

Leonardo Felipe dos Santos (bolsista PIBIC)

Pedro Gonçalves Esquezero

Orientador: Prof. Dr. Pedro Paulo Corbi

RESUMO

1. Introdução

Desde a antiguidade os metais vêm sendo usados como tratamento de diversas doenças. Inicialmente esse uso se deu de forma empírica, porém no início do século XX com os avanços da área química o uso de metais passou a ser feito de forma mais racional. Um marco desse avanço foi o uso do dicianidoaurato(I) de potássio no tratamento da tuberculose que foi desenvolvido pelos estudos de Robert Koch que acabaram por impulsionar a pesquisa e desenvolvimento de fármacos com uso de metais, mais especificamente dos complexos metálicos com ouro¹.

Com o avanço das tecnologias muitos fármacos a base de complexos metálicos foram sendo descobertos e ficaram conhecidos como metalofármacos, como exemplo é possível citar a auranofina (Figura 1a) que é um complexo de ouro(I) utilizado no tratamento da artrite reumatoide² e a sulfadiazina de prata (Figura 1b) que é uma substância capaz de exercer ação antimicrobiana sobre diferentes patógenos, sendo usada no tratamento de infecções e lesões de pele provenientes de queimaduras de 2° e 3° graus³.

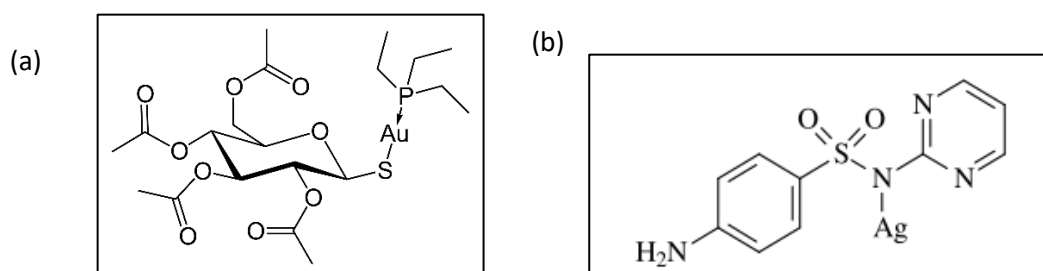


Figura 1: Estruturas dos metalofármacos auranofina (a) e sulfadiazina de prata (b)

Para a construção de um metalofármaco, além do metal é necessário também se analisar também o ligante, uma vez que este não pode ser tóxico para o organismo humano. Dessa forma, são utilizados muitas vezes dipeptídeos naturais como é o caso da β -alanil-L-histidina ($C_9H_{14}N_4O_3$, Figura 2), chamada comumente de L-carnosina, que é constituída por dois aminoácidos (β -alanina e L-histidina). Essa molécula já tem muitos benefícios descritos na literatura, como atividade antioxidante⁴, neuroprotetora⁵, anti-inflamatória⁶ entre outros. Do ponto de vista de química de coordenação, a presença de grupos COOH, NH e NH₂ tornam a carnosina um ligante versátil na síntese de complexos metálicos.

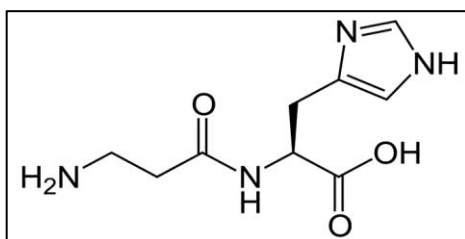


Figura 2: Fórmula estrutural da carnosina

2. Objetivos

O objetivo geral desta pesquisa foi sintetizar e caracterizar os complexos de Cu(II), Ag(I) e Au(III) com a carnosina e avaliar as atividades antibacterianas destes complexos.

3. Resultados

3.1. Complexos de Ag(I) com carnosina

Para os complexos de carnosina com Ag(I) foram realizadas sínteses por dois métodos diferentes, sendo que no primeiro deles a proporção metal:ligante foi 1:1 e no segundo a proporção foi de 1:2. As amostras de prata identificadas como **ALS 03** e **ALS 06** se referem ao método no qual a proporção ligante:metal utilizada no processo de preparação foi de 1:1. Tais amostras apresentaram resultados promissores. Foram comparados os espectros de RMN do ligante puro (Figura 3) e da amostra **ALS 03** (Figura 4).

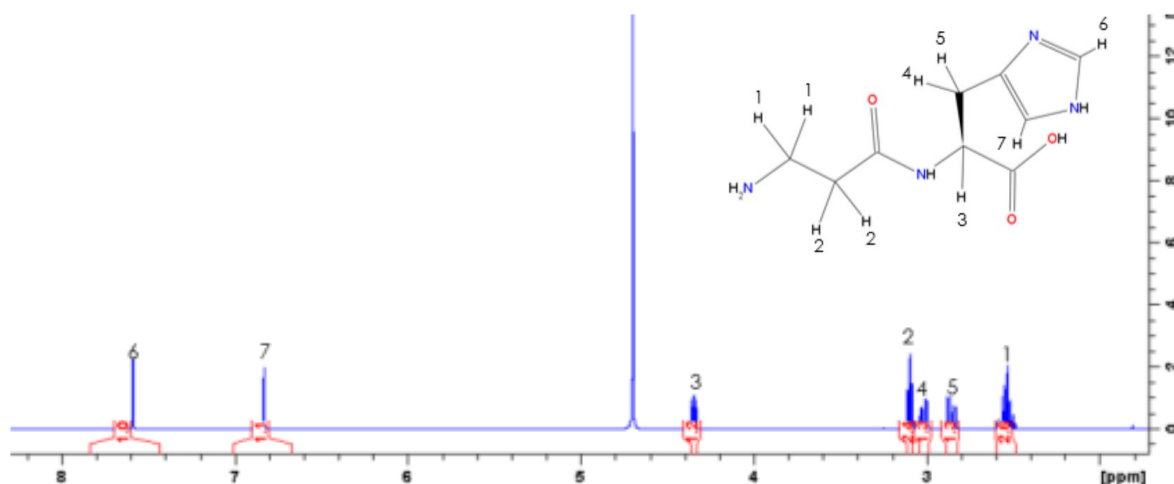


Figura 3: Espectro de RMN de ¹H para o ligante puro.

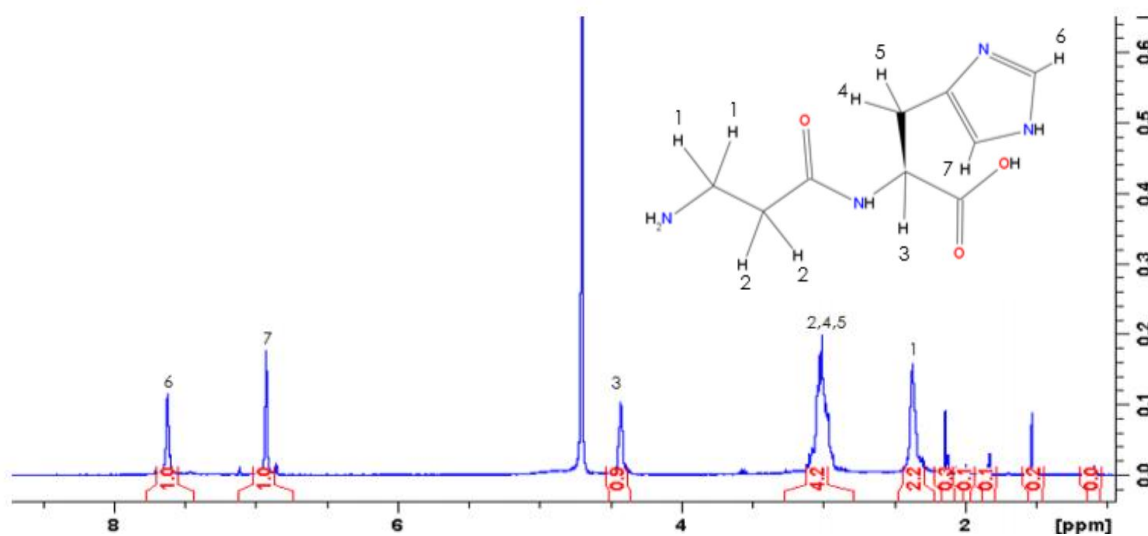


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H para a amostra **ALS 03** (carnosina + Ag).

Nos primeiros estudos realizados com a amostra **ALS 03** por espectrometria de massas (Figura 5), não foi observada a espécie esperada com padrão isotópico da prata. Portanto, tal medida deverá ser repetida variando-se as condições de análise por esta técnica.

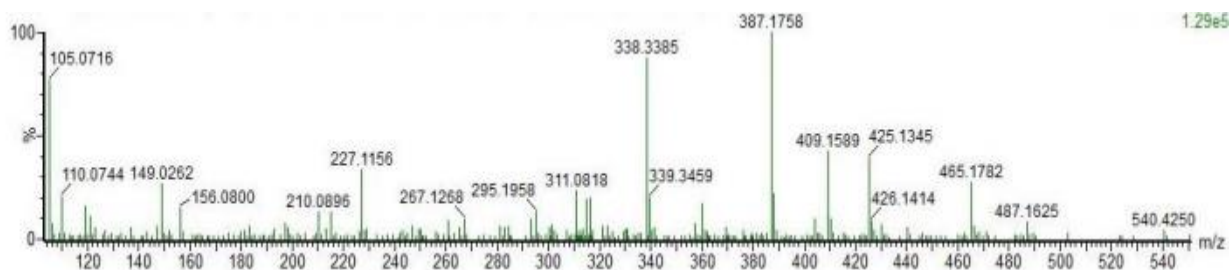


Figura 5: Espectro de massas da amostra **ALS 03** (carnosina + Ag).

Já para as amostras **ALS 05** e **ALS 09**, que foram obtidas pela segunda metodologia (proporção ligante:metal de 1:2), pela comparação dos espectros de ^{13}C RMN no estado sólido dos compostos com o ligante puro é possível ver que eles são exatamente iguais o que indica a não formação de um complexo. A comprovação da não obtenção de um complexo de prata por meio desta metodologia foi obtida pela análise termogravimétrica (Figura 6), na qual se observa um resíduo de 82,5% de prata metálica.

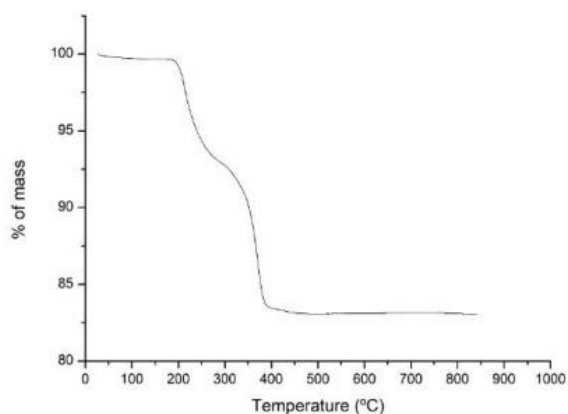


Figura 6: Análise termogravimétrica da amostra **ALS 05**

3.2. Complexo de Au(III) com carnosina

Para o complexo de Au(III) com carnosina foi utilizado o método de síntese desenvolvido anteriormente no grupo e descrito na literatura⁷. A análise termogravimétrica (Figura 7) permitiu propor a composição e avaliar a estabilidade térmica do complexo de Au(III) com carnosina. Com base na curva termogravimétrica a seguinte composição foi proposta: $\text{AuC}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. A primeira perda de massa, de 25°C até 106°C, corresponde à saída de água de hidratação. A decomposição do ligante se inicia em 140°C e prossegue até 610°C. Por fim, ocorre a perda de dois cloretos até 821°C, com a formação do resíduo de ouro metálico.

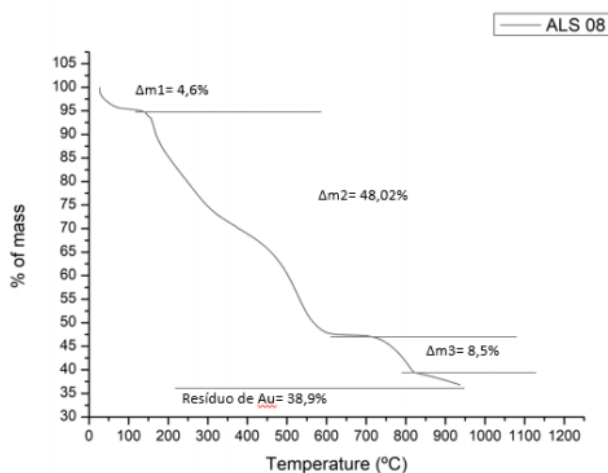


Figura 7: Análise termogravimétrica da amostra **ALS 08** (carnosina + Au).

O complexo de ouro com carnosina foi caracterizado parcialmente por espectroscopia de RMN no estado sólido (Figura 8). O espectro de ^{13}C RMN do complexo permitiu comprovar o êxito da síntese, estando em ótima concordância com os dados da literatura⁷.

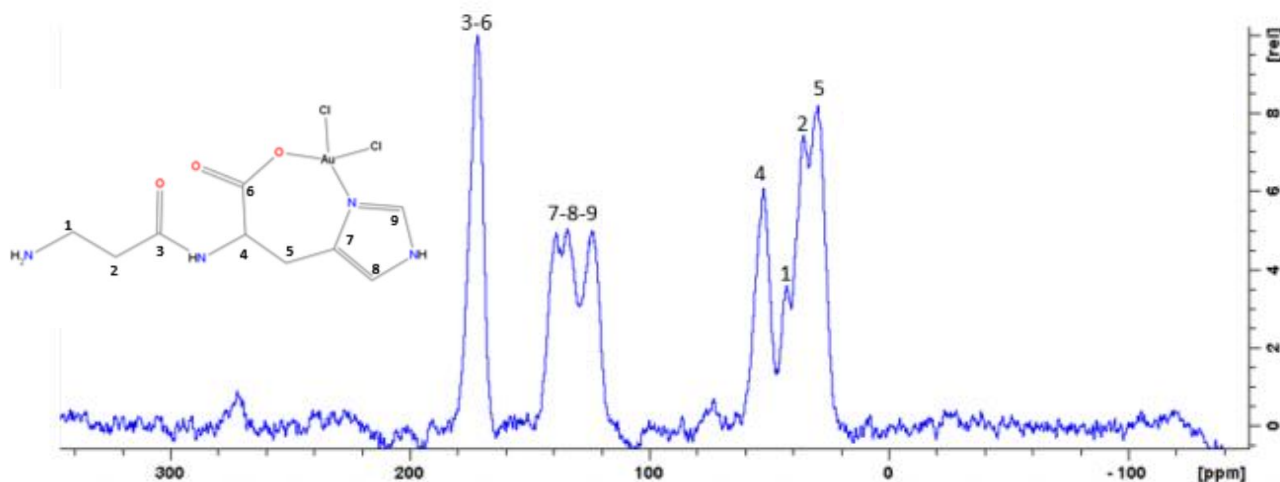


Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C de amostra sólida da amostra **ALS 08** (carnosina + Au).

4. Conclusões

Em relação aos compostos de prata, o primeiro método de síntese apresentou os resultados mais promissores, mas novas análises deverão ser efetuadas para se

comprovar a formação do complexo e sua proporção metal:ligante igual a 1:1. Análises elementares e novos estudos por espectrometria de massas seriam fundamentais para confirmar a formação do complexo e a determinação de sua composição. O segundo método de síntese por sua vez não apresentou resultados que indicassem a formação de um complexo e não será, portanto, considerado futuramente. O complexo de ouro foi preparado conforme a literatura e os resultados espectroscópicos iniciais confirmam a sua obtenção. Estudos posteriores por análises químicas e espectroscópicas permitirão a completa caracterização do complexo.

Após a conclusão das etapas de caracterização, e com a retomada das atividades de laboratório, os complexos de Ag(I) e Au(III) serão avaliados quanto às suas atividades biológicas conforme inicialmente proposto neste trabalho.

5. Bibliografia

- ¹ Koch, R. **An Address on Bacteriological Research.** *The British Medical Journal* (1890), 2, 380–383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2208055/pdf/brmedj04635-0010.pdf>
- ² Kean, W.F.; Hart, L. & Buchanan, W.W. **Auranofin.** *Rheumatology* (1997), 36, 560-572. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.5.560>
- ³ Fox, C.L.; & Modak, S.M. **Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1974), 5, 582–588. <https://doi.org/10.1128/AAC.5.6.582>
- ⁴ Babizhayev, M.A.; Seguin, M.C.; Gueyne, J.; Evstigneeva, R.P.; Ageyeva, E.A.; & Zheltukhina, G.A. **L-carnosine (beta-alanyl-L-histidine) and carbinine (betaalanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities.** *Biochemical Journal* (1994), 304(Pt 2), 509–516. <https://doi.org/10.1042/bj3040509>
- ⁵ Hipkiss, A.R.; Preston, J.E.; Himsworth, D.T.M.; Worthington, V.C.; & Abbot, N.J. **Protective effects of carnosine against malondialdehyde-induced toxicity towards cultured rat brain endothelial cells.** *Neuroscience Letters* (1997), 238, 135-138. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00873-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00873-2)
- ⁶ Quinn, P.J.; Boldyrev, A.A.; & Formazuyk, V.E. **Carnosine: Its properties, functions and potential therapeutic applications.** *Mol Aspects Med.* (1992), 13, 379-444. [https://doi.org/10.1016/0098-2997\(92\)90006-L](https://doi.org/10.1016/0098-2997(92)90006-L)
- ⁷ Carvalho, M.A. **Síntese e caracterização estrutural de complexos metálicos com ligantes bioativos, NO-doadores e estudo de suas atividades biológicas in vitro.** (2015), 118p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP. <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/249130>