

# Síntese, Caracterização, Estudos Teóricos e Ensaios Biológicos de um Novo Complexo de Prata(I) com o Anti-Inflamatório Nimesulida

Raphael E. F. de Paiva,<sup>a\*</sup> Wilton R. Lustrí<sup>b</sup> e Pedro Paulo Corbi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Departamento de Química Inorgânica, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

<sup>b</sup> Departamento de Biologia e Ciências da Saúde, Centro Univeristário de Araraquara – UNIARA

✉ raphael.enoque@gmail.com

**Palavras-chave**  
Complexos Metálicos  
Metais em Medicina  
Antimicrobianos



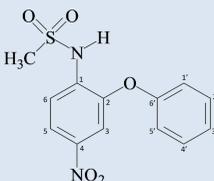
International Year of  
**CHEMISTRY**  
2011



## Introdução

A atividade biológica e farmacológica de compostos de prata(I) tem sido explorada há muito tempo. Registros do século XVIII relatam o emprego de nitrato de prata no tratamento de úlceras.<sup>[1]</sup> Em 1968 o complexo prata(I)-sulfadiazina foi introduzido clinicamente para o tratamento de queimaduras e feridas de pele, e é utilizada Atualmente, muitos compostos de prata estão disponíveis comercialmente, na forma de curativos, como Acticoat® (Smith e Nephew) e Actisorb® (Johnson and Johnson).<sup>[2]</sup>

A nimesulida (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S) é um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal, sendo usada no tratamento de processos inflamatórios agudos ou crônicos do trato respiratório, tendinite e artrite reumatóide.<sup>[3]</sup> Por conta da presença do grupo sulfonamida, a nimesulida é um ligante versátil em química de coordenação, podendo se coordenar a ácidos de Pearson duros e moles. O presente trabalho descreve a síntese, caracterização espectroscópica, estudos por modelagem molecular (DFT) e ensaios biológicos de um novo complexo de prata(I) com nimesulida.



## Síntese do complexo

Solução 1  
Nimesulida + KOH

+

Solução 2  
AgNO<sub>3</sub>

- Solução 2 adicionada à solução 1
- 2 horas de agitação
- O sólido amarelo obtido foi lavado com água destilada
- Secagem em dessecador com P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>
- Rendimento de 89,1% (AgC<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

Análise Elementar

Elemento	Esperado / %	Obtido / %
C	37,6	37,8
H	2,7	2,4
N	6,7	6,7

## Conclusões

O complexo Ag-NMS foi sintetizado e analisado por um amplo conjunto de análises químicas, espectroscópicas e biológicas. Os resultados experimentais de espectroscopia no IV e de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>15</sup>N permitiram propor uma estrutura de coordenação bidentada, com a NMS ligada à Ag(I) por dois sítios de coordenação: o átomo de nitrogênio e um dos átomos de oxigênio do grupo sulfonamida.

A modelagem molecular se mostrou uma técnica extremamente poderosa para a resolução da estrutura do complexo Ag-NMS. Foi possível obter a estrutura otimizada do complexo e os espectros vibracionais teóricos, que suportam a estrutura proposta com base nos resultados experimentais.

Os estudos biológicos demonstram que as bactérias Gram-positivas (*S. aureus*) e Gram-negativas (*P. aeruginosa* e *E. coli*) foram sensíveis a este complexo nas concentrações testadas, mostrando a potencial aplicação do complexo em formulações tópicas para o tratamento de queimaduras e outras lesões de pele.

## Referências e Agradecimentos

- [1] H.J. Klason, Burns 26 (2000) 117-130.  
[2] R.G. Sibbald et al., Ostomy Wound Manage. 49 (2003) 23-51.  
[3] B.J.R. Whittle, Fundam. Clin. Pharmacol. 17 (2003) 275-392.

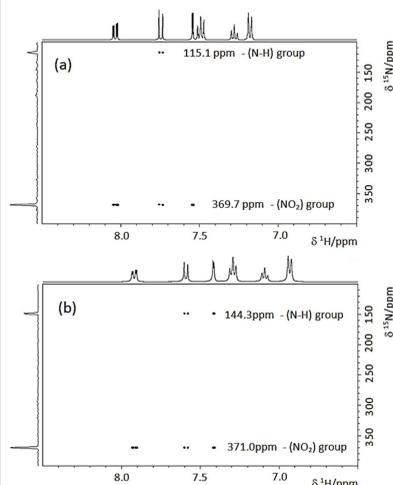


Os autores agradecem a Alexandre F. Gomes e Prof. Fábio C. Gozzo pela análise de ESI-QTOF-MS

## Resultados e Discussão

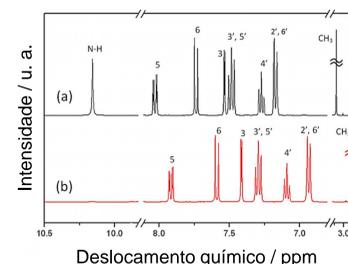
### Caracterização Espectroscópica

#### ❖ HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N



➔ No espectro de <sup>15</sup>N do ligante NMS (a), o nitrogênio do grupo sulfonamida é observado em 115,1 ppm, enquanto no espectro do complexo Ag-NMS (b), este sinal é observado em 144,3 ppm. O Δδ (δ<sub>complexo</sub> - δ<sub>ligante</sub>) de 29,2 ppm indica a coordenação da NMS à Ag(I) pelo átomo de nitrogênio do grupo sulfonamida.

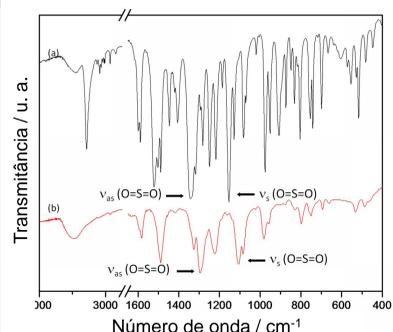
#### ❖ RMN de <sup>1</sup>H



Atribuição	NMS δ / ppm	Ag-NMS δ / ppm	Δδ / ppm	Multiplicidade
CH <sub>3</sub>	3,20	2,78	-0,42	s
2',6'	7,16-7,18	6,93-6,95	-0,23	d
4'	7,25-7,29	7,07-7,11	-0,18	t
3',5'	7,47-7,51	7,27-7,31	-0,20	t
3	7,53-7,54	7,41-7,42	-0,12	d
6	7,73-7,75	7,58-7,60	-0,15	d
5	8,01-8,04	7,90-7,93	-0,11	dd
NH	10,2	-	-	s

➔ É possível observar que o singlete que aparece em 10,2 ppm no espectro da NMS (a) deixa de ser observado no espectro do complexo (b). Esta é mais uma evidência da participação do nitrogênio do grupo (O<sub>2</sub>SNH) na coordenação à Ag(I). Todos os demais nitrogênios são deslocados para campo alto com a coordenação. O deslocamento mais pronunciado (-0,42 ppm) ocorre para os hidrogênios do grupo metil que aparece ligado ao enxofre do grupo sulfonamida

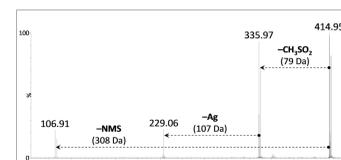
#### ❖ Infravermelho



➔ No espectro do ligante da NMS (a), observa-se a banda ν(N-H) em 3284 cm<sup>-1</sup>, que desaparece no espectro do complexo (b), concordando com os resultados de RMN. Além disso, observa-se que os ν<sub>as</sub>(O=S=O) e o ν<sub>s</sub>(O=S=O) são deslocados em 48 cm<sup>-1</sup> para menores energias. Este enfraquecimento da ligação S=O sugere a participação do grupo sulfonil na coordenação, através do átomo de oxigênio.

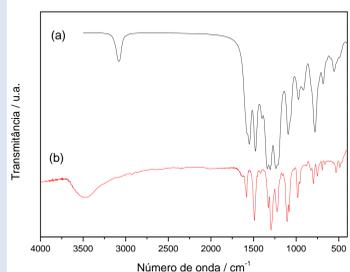
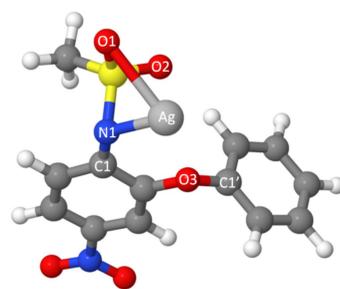
#### ❖ ESI-QTOF-MS

➔ O ESI-QTOF-MS mostra a presença da estrutura monomérica proposta, na forma do íon monoprotonado [AgNMS+H]<sup>+</sup>. O erro de massa obtido foi de -0,5 ppm para a espécie mencionada (m/z calc. 414.9518, m/z exp. 414.9516).



Foi obtido também o espectro de fragmenta iônica da espécie [AgNMS+H]<sup>+</sup>, mostrando a perda de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> (79 Da) seguida pela perda de Ag (107 Da), assim como a perda direta do ligante NMS (308 Da).

## Estudos Teóricos por DFT



➔ Espectro vibracional teórico obtido com o software GAMESS, empregando-se o potencial efetivo de carço LANL2DZ para o átomo de prata e o conjunto de bases 6-31G (d,p) para os demais átomos. Os cálculos de DFT foram efetuados empregando-se o gradiente B3LYP para resolver as equações de Kohn-Sham. O espectro foi gerado pela soma das funções Lorentzianas com o software MOLDEN 4.7.

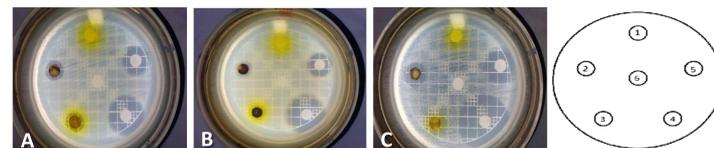
➔ Os cálculos teóricos confirmaram a estrutura bidentada proposta como um mínimo de energia potencial, com o átomo de prata se coordenando ao nitrogênio e um dos oxigênios do grupo sulfonamida. As distâncias Ag-N1 e Ag-O1 calculadas são, respectivamente, 1,952 Å e 2,572 Å.

➔ O espectro vibracional teórico do complexo Ag-NMS (a) está em concordância com o obtido experimentalmente (b). Além disso, comparando-se os espectros vibracionais teóricos da NMS e Ag-NMS, observa-se um deslocamento de 87 cm<sup>-1</sup> do ν<sub>as</sub>(O=S=O) para menores energias com a coordenação, sendo esta uma evidência teórica que reforça a proposta de coordenação da NMS à Ag(I) também pelo grupo (S=O), através do átomo de oxigênio.

## Ensaios Biológicos

Composto	Diâmetro da zona de inibição / mm		
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
NMS (1)	0,0	0,0	0,0
AgNO <sub>3</sub> (2)	20,0 (±0,1)	25,0 (±0,1)	12,0 (±0,1)
Ag-NMS (3)	12,0 (±0,1)	18,0 (±0,1)	18,0 (±0,1)
Ceftriaxona (4)	34,0 (±0,1)	>42,0 (±0,1)	30,0 (±0,1)
Gentamicina (5)	24,0 (±0,1)	24,0 (±0,1)	20,0 (±0,1)

➔ Os discos de papel impregnados com Ag-NMS exibiram zonas de inibição para *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *E. coli*, de 12,0 ± 0,1 mm, 18,0 ± 0,1 mm e 18,0 ± 0,1 mm respectivamente. Estes resultados confirmam a sensibilidade das bactérias testadas frente ao complexo Ag-NMS. Os resultados observados para o complexo são similares aos obtidos para o nitrato de prata e para o antibiótico comercial gentamicina, testados com as mesmas cepas. O ligante NMS livre não exibe atividade inibitória contras as cepas testadas, nas mesmas condições experimentais. O complexo Ag-NMS apresenta potencial aplicação em formulações tópicas para o tratamento de feridas e queimaduras.



Sensibilidade das cepas bacterianas (A) *E. coli*, (B) *P. aeruginosa* e (C) *S. aureus*, em relação ao complexo Ag-NMS