

Zanvettor, N.T.¹ (IC), Abbehausen, C.¹ (PG), Lancellotti, M.² (PQ), Corbi, P.P.¹ (PQ)

Palavras Chave

Prata

Sulfadoxina

Bioinorgânica

Atividade Antibacteriana

1 – Laboratório de Química Bioinorgânica e Medicinal-LQBM, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP. Campinas, São Paulo, Brasil.

2 – Laboratório de Biotecnologia, Instituto de Biologia, Universidade de Campinas Estadual de Campinas-UNICAMP. Campinas, São Paulo, Brasil.

Introdução

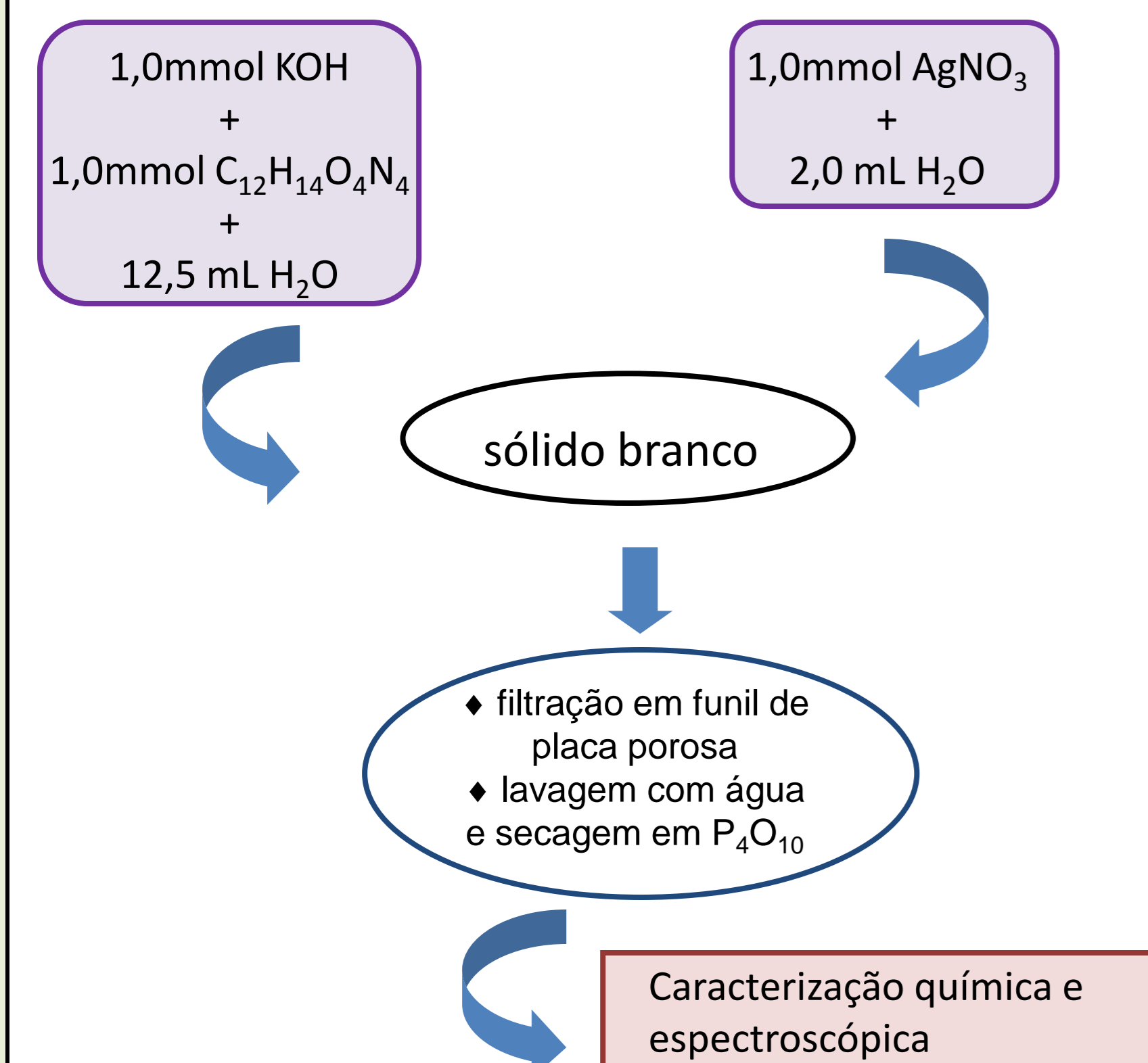
Complexos metálicos têm sido utilizados em farmacologia e na clínica médica tanto no diagnóstico como no tratamento de diversas enfermidades. Atualmente, são utilizados complexos de Pt(II) no tratamento contra câncer, bem como complexos de Ag(I) e Au(I) no tratamento de infecções bacterianas e artrite, respectivamente¹. Apesar da diversidade de complexos metálicos sintetizados a partir de antibióticos contendo sulfonamidas, não existem estudos de síntese, caracterização e ação antimicrobiana de complexos metálicos de sulfadoxina (SFX), um fármaco amplamente utilizado em conjunto com a pirimetamina contra o *Plasmodium falciparum*, o parasita mais comum causador da malária humana². Neste trabalho é descrita a síntese e a caracterização espectroscópica e biológica de um complexo inédito de prata com a sulfadoxina. Os resultados de análise elementar e análise térmica sugerem a composição Ag-SFX. Os estudos por ressonância magnética nuclear de ¹³C e por espectroscopia no infravermelho indicam que a coordenação do ligante ao metal é monodentada através do átomo de nitrogênio do grupo sulfonamida. Estudos preliminares indicam que o composto é ativo contra microrganismos patogênicos Gram-positivos e -negativos.

Metodologia

Reagentes

- Sulfadoxina (SIGMA)
- Nitrato de prata (SIGMA)
- Hidróxido de potássio (Fluka)

→ Síntese do complexo:



→ Técnicas de análise e caracterização

- A análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) foi feita utilizando um analisador Perkin-Elmer Modelo 2400 CHNS/O
- A análise térmica (TG/DTA) foi feita em um analisador Simultâneo TGA/DTA SEIKO EXSTAR 6000 Thermoanalyzer, nas seguintes condições: ar sintético, taxa de fluxo de 50 cm³ min⁻¹ e taxa de aquecimento de 10°C min⁻¹, de 25 a 1000 °C.
- Os espectros de RMN de ¹³C NMR no estado sólido foram obtidos em um espectrômetro Bruker 400 MHz.
- Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bomem MB-Series Model B100 FT-IR na faixa de 4000-400 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr.
- Os estudos por modelagem molecular foram feitos utilizando-se o software Gamess.
- Os ensaios preliminares das atividades antibacterianas da sulfadoxina livre e do complexo Ag-SFX foram realizados no Instituto de Biologia da UNICAMP. O método utilizado foi o de difusão em discos (antibiograma). Cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negativas) e de *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) foram utilizadas nestes ensaios.

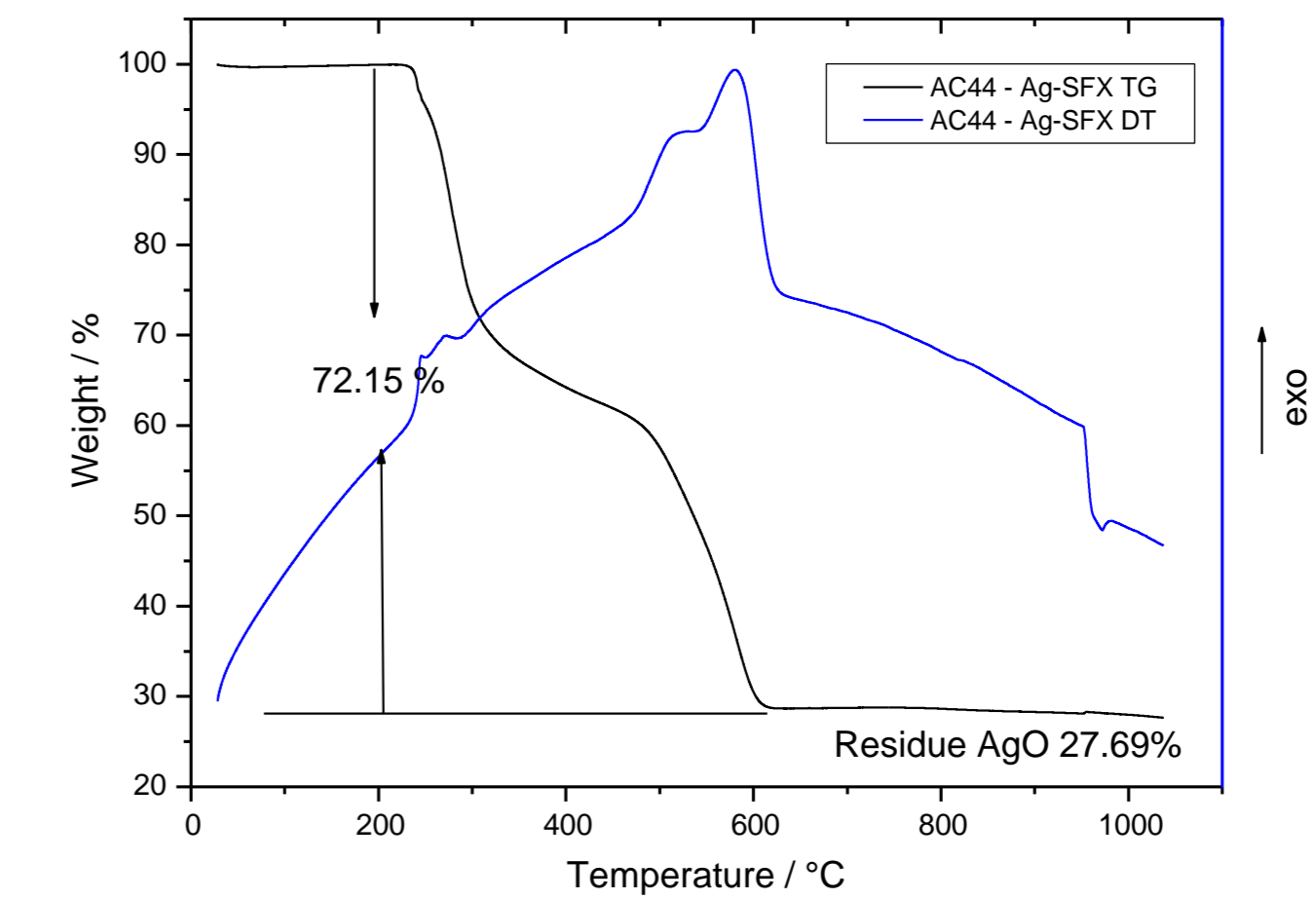
Resultados e Discussão

Análise Elementar (CHN)

→ A análise elementar foi utilizada como uma técnica preliminar para avaliar a composição do complexo sintetizado. Ela indica a fórmula molecular AgC₁₂H₁₃O₄N₄, tendo, portanto, a razão molar SFX:Ag igual a 1:1.

%	Experimental	Calculado
C	34,3	34,5
H	2,52	2,64
N	13,0	13,4

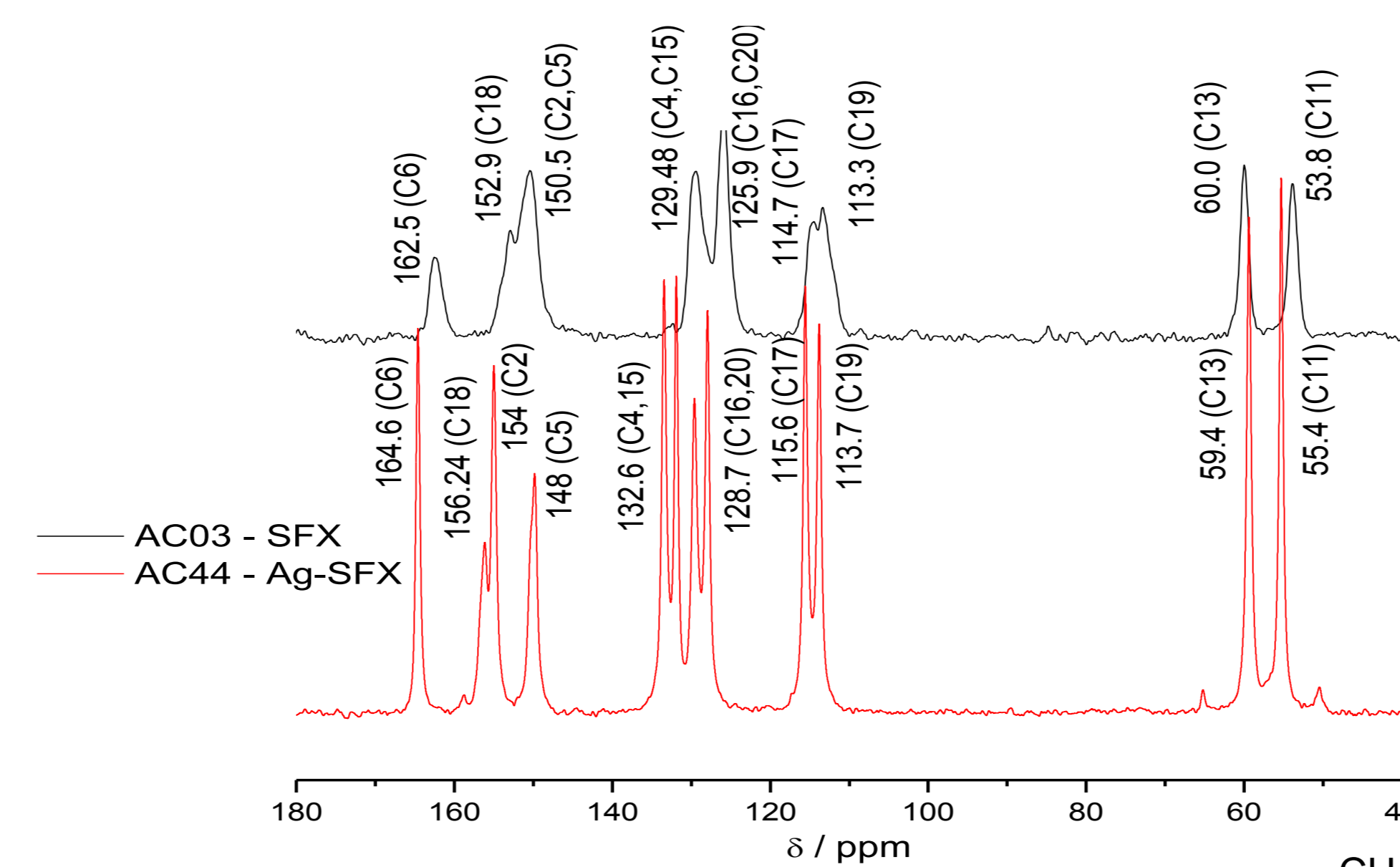
TG/DTA



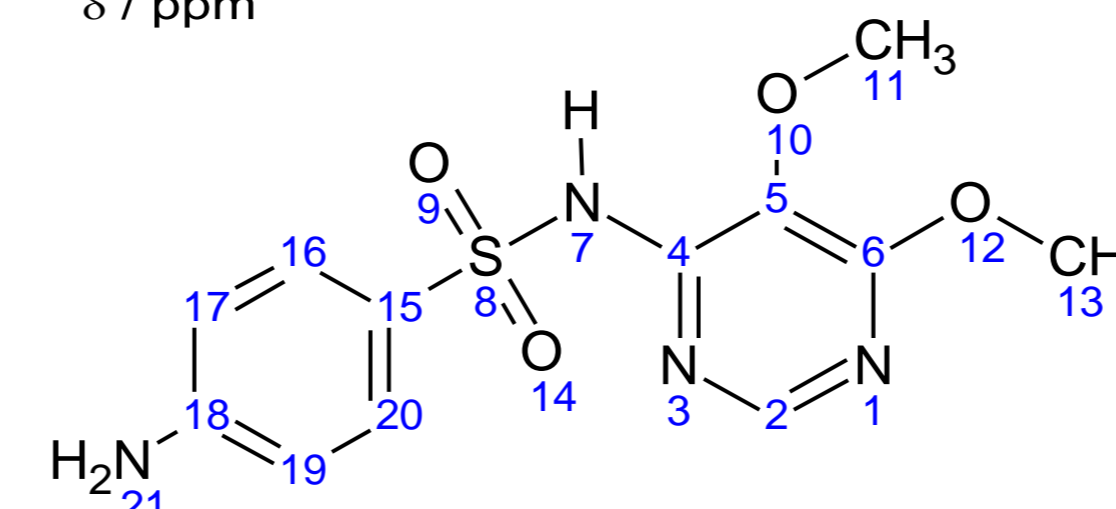
→ Os dados termogravimétricos confirmam a composição molar 1:1 SFX/Ag.

%	Experimental	Calculado
Perda de Massa Orgânica	72,2	74,1

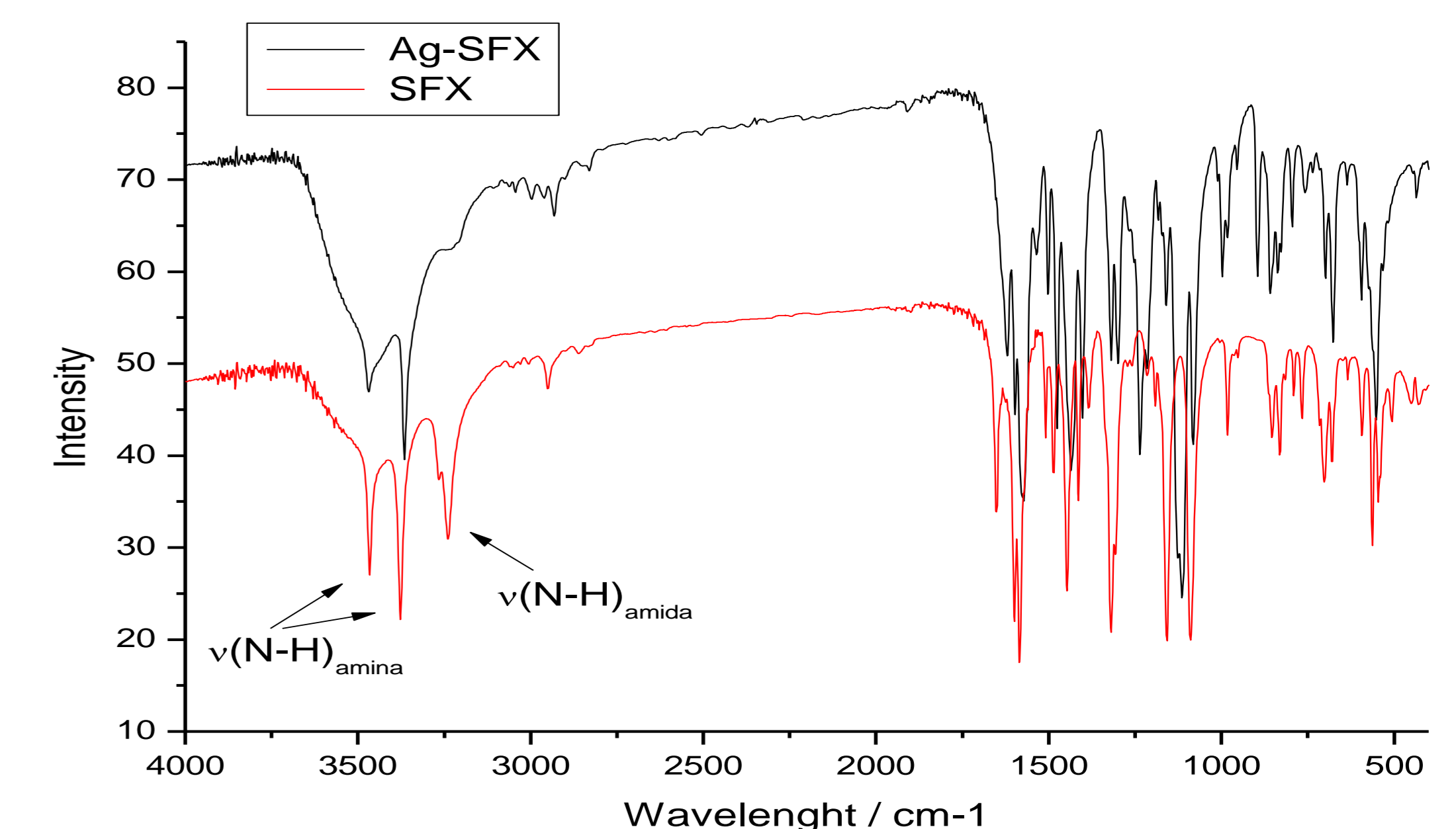
Espectroscopia de RMN de ¹³C



→ Os dados de ¹³C RMN sugerem a coordenação da sulfadoxina ao íon Ag(I) através do átomo de nitrogênio (N7) do grupo sulfonamida.



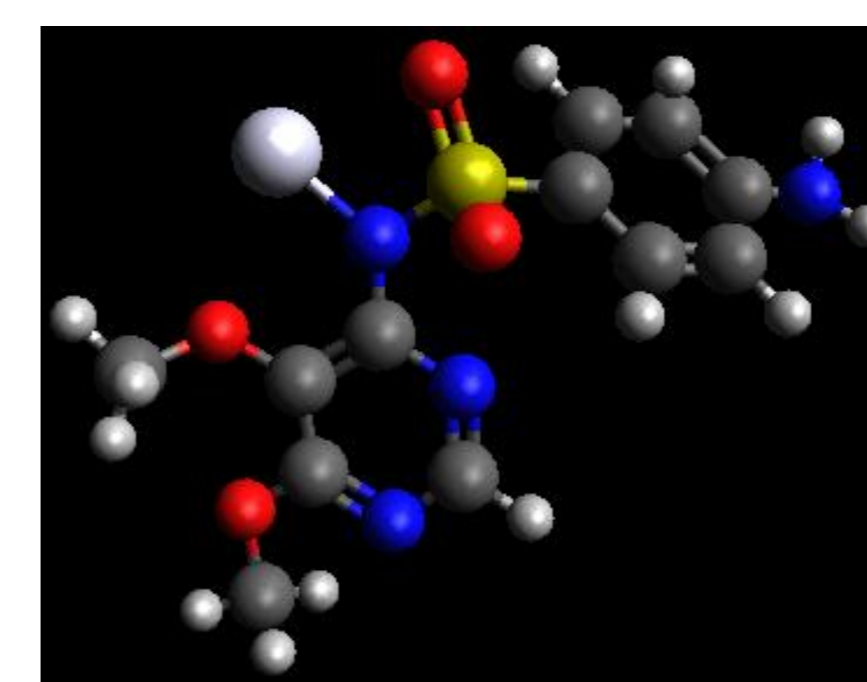
Espectroscopia no Infravermelho



→ Um estudo comparativo entre os espectros no infravermelho do ligante e do complexo de Ag(I) mostra que houve um desaparecimento da banda de estiramento N-H da amida, o que reforça a coordenação da sulfadoxina ao íon Ag(I) pelo nitrogênio da sulfonamida.

Modelagem molecular

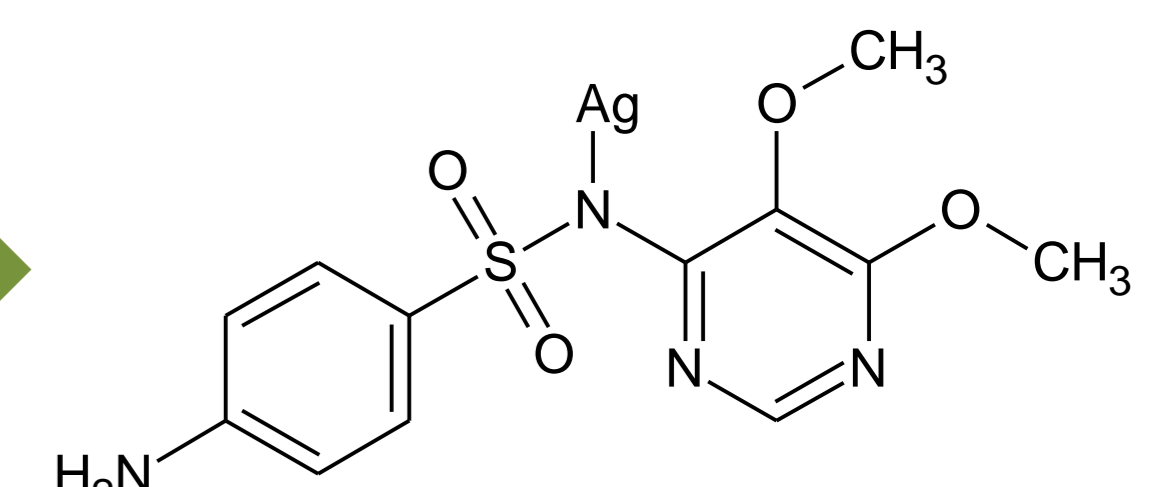
→ A partir dos estudos por modelagem molecular, foi possível atribuir e confirmar as principais bandas do espectro no infravermelho do complexo, confirmando a coordenação do ligante ao íon Ag(I) através do átomo de nitrogênio (N7) como a estrutura mais estável.



Frequências (cm ⁻¹)	SFX	Ag-SFX
$\nu_{\text{sim}}(\text{NH}_2)$	3465,8	3469,6
$\nu(\text{NH})$	3240,1	-
$\nu_{\text{assim}}(\text{NH}_2)$	3377,1	3365,5
$\delta(\text{NH}_2)$	1650,9	1620,0
$\nu_{\text{assim}}(\text{S=O})$	1319,2	1319,2
$\delta(\text{NH})$	1157,2	-
$\nu_{\text{sim}}(\text{S=O})$	1089,7	1081,9

Conclusões

→ Os resultados de análise elementar e de análise térmica permitiram determinar a relação molar do complexo de prata(I) com sulfadoxina igual a 1:1 (Ag:SFX). Medidas espectroscópicas no infravermelho e de ¹³C RMN indicam a coordenação do ligante ao metal pelo átomo de nitrogênio do grupo sulfonamida. Baseando-se nos resultados químicos, espectroscópicos e de modelagem molecular, a seguinte estrutura é proposta para o complexo Ag-SFX. → Os resultados preliminares das atividades antibacterianas mostram que o complexo Ag-SFX é ativo frente as cepas bacterianas de *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Estudos para determinação da CIM do complexo estão em andamento. A sulfadoxina livre mostrou-se inativa frente aos mesmos microrganismos considerados.



Bibliografia

- [1] R. Bakhtiar; Ei-I. Ochiai. *General Pharmacology*, 32, (1999), 525-540.
 [2] J. D. Chulay; W. M. Watkins; D. G. Sixsmith. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 33(3), (1984), 325-330.

Agradecimentos