

INTRODUÇÃO

A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina^[1], hoje utilizada principalmente para o tratamento de câncer de testículo^[2], é considerada um dos marcos na utilização de metalo-fármacos no tratamento de doenças. A síntese da sulfadiazina de prata em 1968^[3], por sua vez impulsionou a busca por novos complexos contendo prata com atividade antibacteriana sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Ainda, o desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos^[4] tem levado à busca por estratégias capazes de reverter esse cenário e tornar tais antibióticos aptos a aplicações clínicas, dentre as quais se encontra a coordenação de antibióticos a íons metálicos. Grupos de pesquisa voltados para a área relatam a obtenção de complexos metálicos com maior atividade antibacteriana e melhores propriedades terapêuticas quando comparados aos antibióticos livres.^[5]

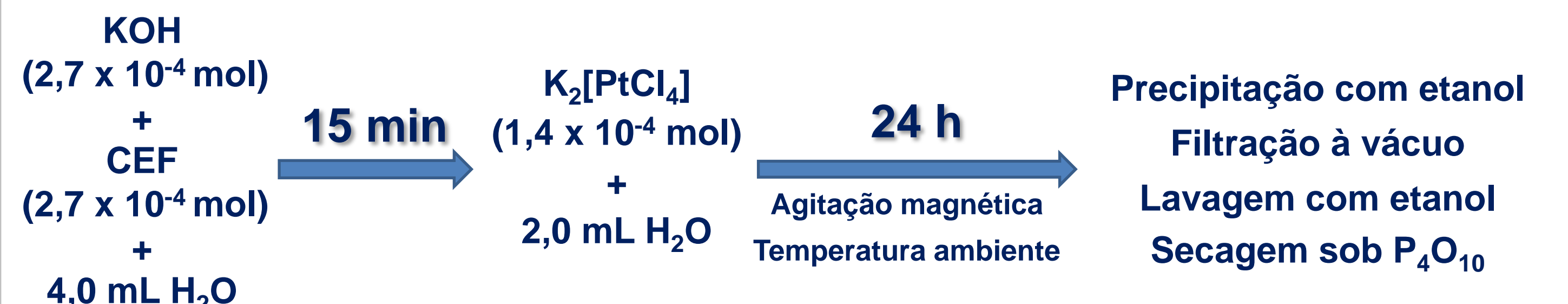
Assim, este trabalho tem por objetivos a síntese e caracterização de novos complexos metálicos de Ag(I) e de Pt(II) com cefaclor (C₁₅H₁₄ClN₃O₄S, CEF), um antibiótico da classe dos beta-lactâmicos.

CONCLUSÕES

Um novo complexo de Pt(II) com cefaclor foi obtido, apresentando proporção 1:1 metal/ligante. Os resultados da análise elementar e da análise térmica sugerem a composição PtC₁₅H₁₂ClN₃O₄S·2H₂O. As análises espectroscópicas indicam a coordenação do ligante ao centro metálico através dos átomos de nitrogênio dos grupos amina e amida. A coordenação quadrado planar da platina é completada por duas moléculas de água.

Um novo complexo de Ag(I) com cefaclor foi obtido. Dados espectroscópicos, em especial a espectroscopia de absorção na região do infravermelho, sugerem a coordenação; entretanto o complexo formado se mostrou instável frente às condições experimentais utilizadas. A instabilidade do composto formado impossibilitou sua completa caracterização.

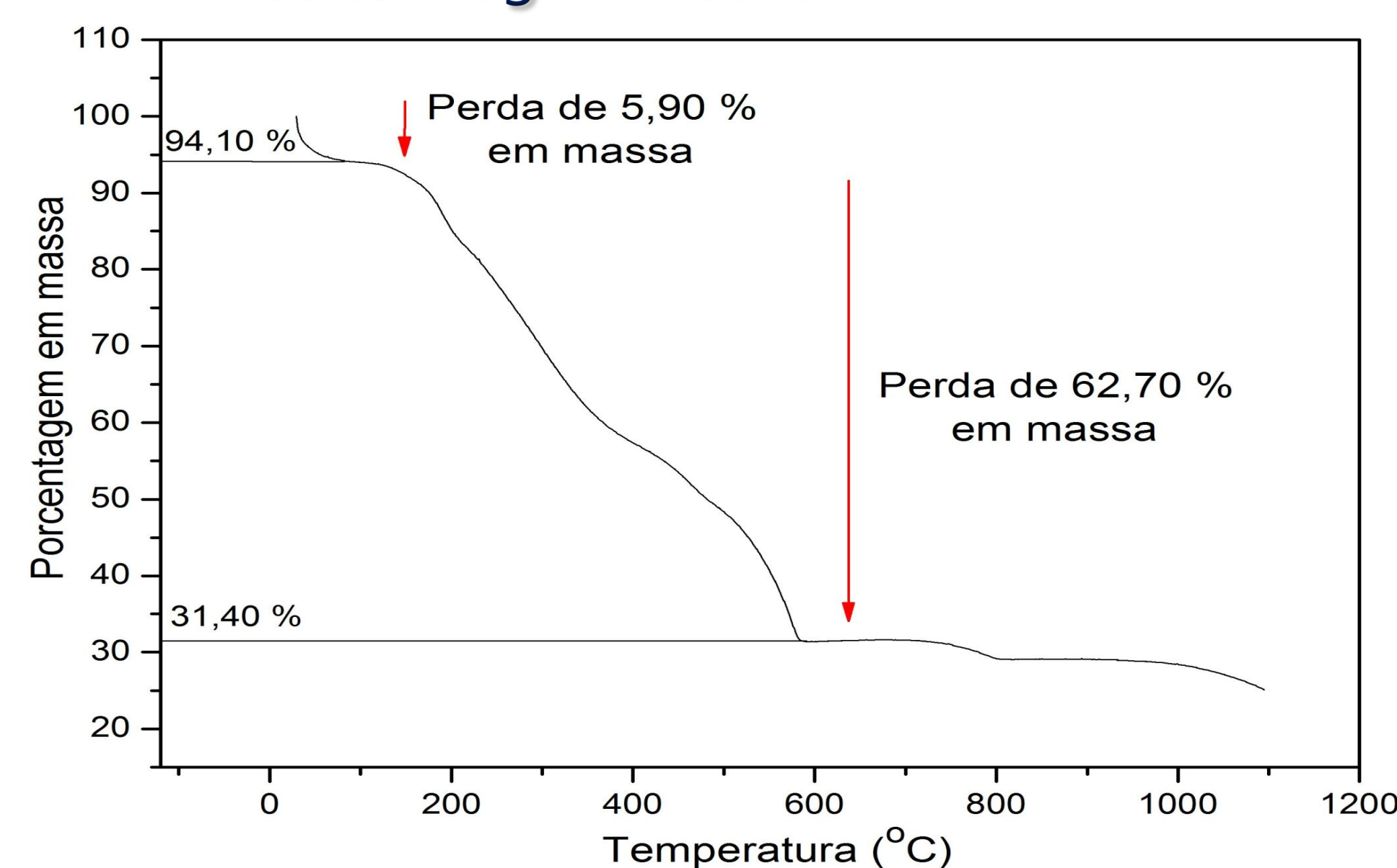
SÍNTESE DO Pt(II)-CEF



Calc. para PtC₁₅H₁₂ClN₃O₄S·2H₂O (%): C, 30,2; H, 2,70; N, 7,04. Exp. (%): C, 29,8; H, 2,76; N, 6,80

RESULTADOS E DISCUSSÃO Pt-CEF

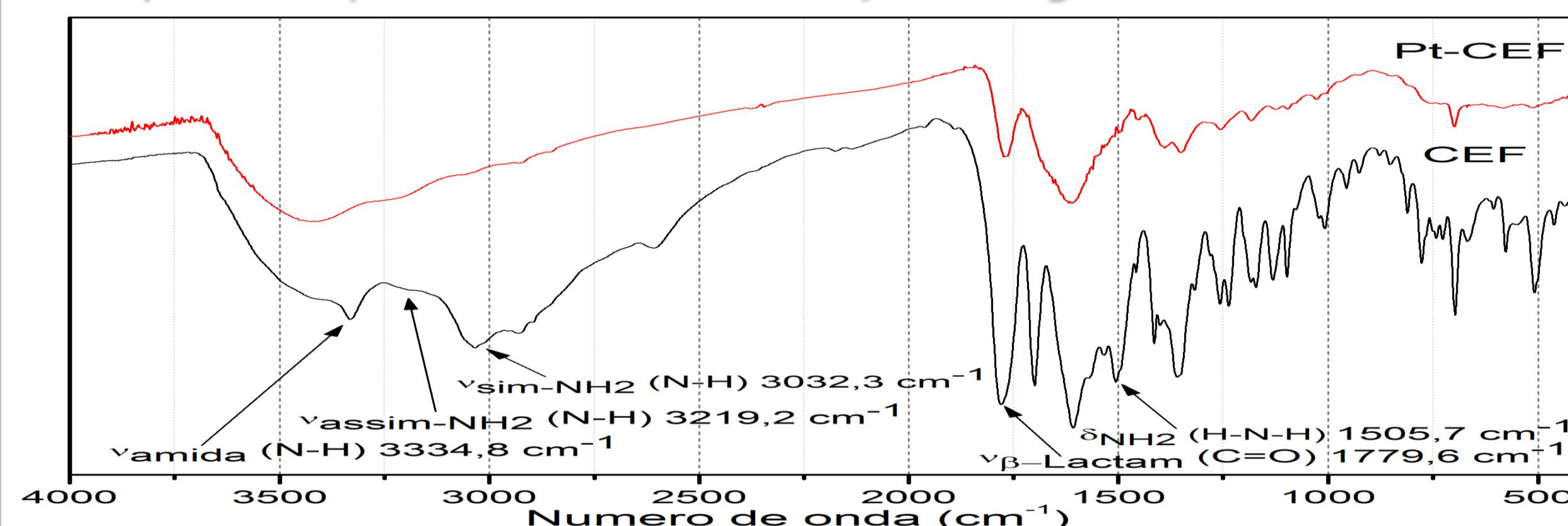
✓ Análise termogravimétrica



Termogravimetria do complexo Pt-CEF

A perda experimental de 5,90% em massa é referente à água de hidratação do complexo e a perda experimental de 62,70% é atribuída ao material orgânico. O resíduo final formado de 31,40% é devido à formação de Pt⁰. Os valores calculados experimentalmente para a composição proposta de PtC₁₅H₁₂ClN₃O₄S·2H₂O, são respectivamente 6,03 %, 61,28 % e 32,68 %.

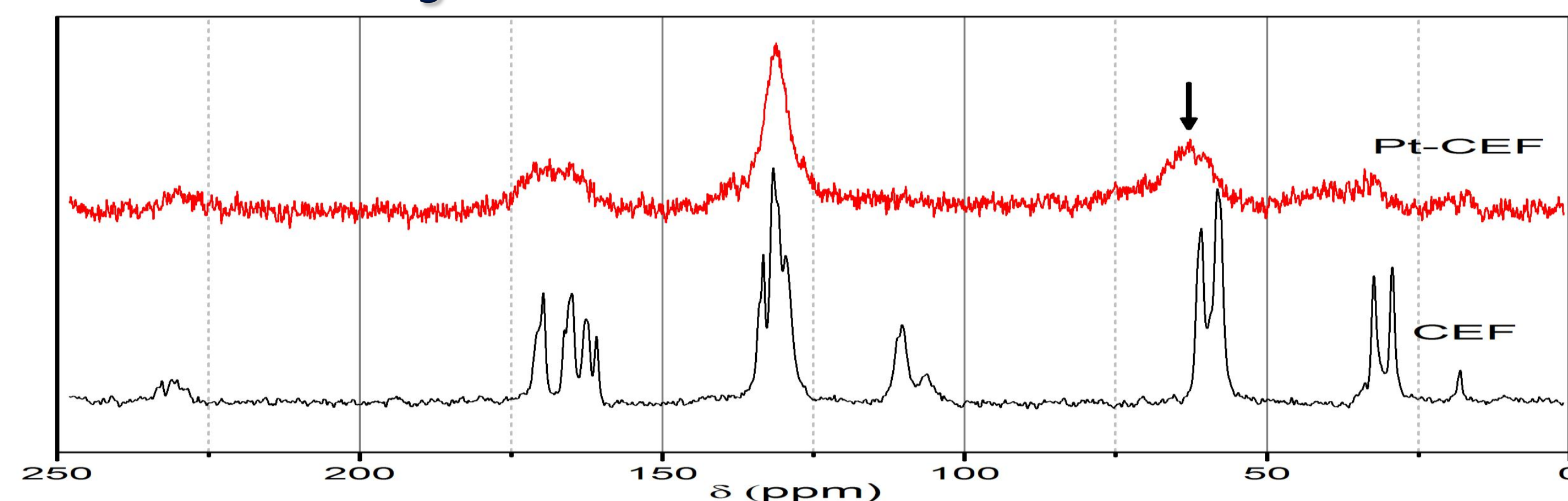
✓ Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho



Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho do CEF e do complexo Pt-CEF

Ao se comparar os espectros do complexo de platina(II) com os do ligante livre, percebe-se a ausência dos sinais em 3335 cm⁻¹ e 3032 cm⁻¹ no espectro do complexo metálico, os quais correspondem, respectivamente, ao estiramento da ligação N-H da amida secundária $\nu_{\text{amida}}(\text{N-H})$ e ao estiramento simétrico das ligações N-H da amina primária $\nu_{\text{sim-NH}_2}(\text{N-H})$ no espectro do ligante livre. A ausência desses sinais é indicio de coordenação do ligante ao metal via os nitrogênios dos grupos amina e amida. Outro indicio que condiz com a proposição de coordenação pelos nitrogênios é a ausência do sinal em 1506 cm⁻¹ no espectro do complexo, o qual está presente no espectro do ligante e representa a deformação angular H-N-H da amina primária $\delta(\text{H-N-H})$. Percebe-se que o sinal que aparece como um ombro em 3219 cm⁻¹ presente no espectro do ligante, referente ao estiramento assimétrico da ligação N-H da amina primária $\nu_{\text{NH}_2, \text{assim}}(\text{N-H})$, permanece no espectro do complexo de platina(II). O sinal em 1778 cm⁻¹ apresentado pelo ligante e atribuído ao estiramento da carbonila de lactama conjugada ao anel heterocíclico, $\nu_{\beta\text{-Lactam}}(\text{C=O})$, sofre um deslocamento em relação à sua posição original para 1768 cm⁻¹ no complexo de platina(II). Esse deslocamento indica que o anel β -lactâmico pode estar interagindo com o íon metálico. Ainda, o sinal referente ao estiramento da carbonila proveniente da amida, presente no ligante em 1699 cm⁻¹ sofre deslocamento para 1675 cm⁻¹ no espectro do complexo formado. Esse deslocamento reforça a proposição de coordenação do cefaclor à platina(II) via nitrogênio da amida.

✓ Ressonância magnética nuclear no estado sólido ¹³C



Espectro de ressonância magnética nuclear no estado sólido de ¹³C (CPMAS) de CEF e Pt-CEF

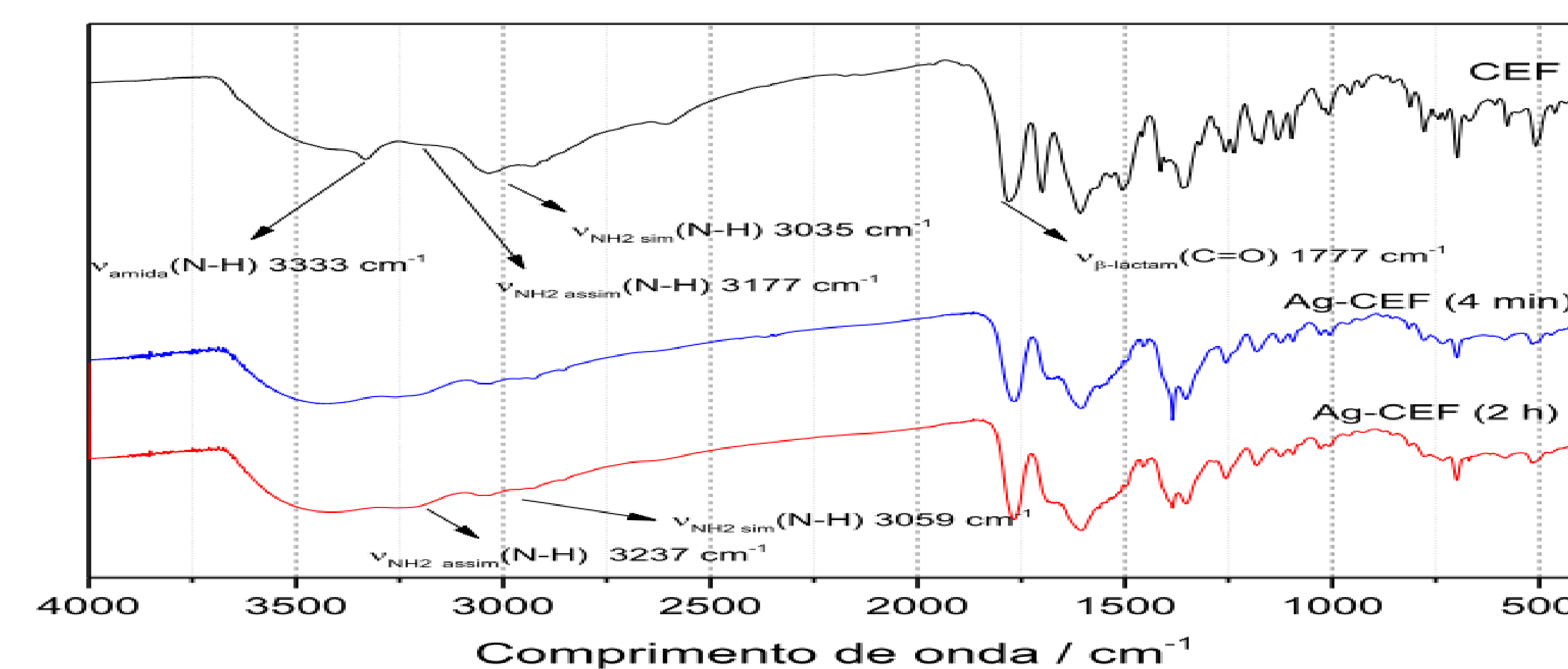
Os sinais em 60,8 ppm, 57,9 ppm, 32,5 ppm, 29,5 ppm e 18,2 ppm referentes aos carbonos C-2, C-3, C-6 e C-8 se apresentam no espectro de Pt-CEF na mesma região em que se apresentavam no espectro do ligante. Entretanto, é possível observar uma alteração na forma do sinal na região de 60 ppm. Sugere-se que essa alteração seja devido ao deslocamento do sinal em 110,4 ppm, referente ao carbono C-11, para a região do sinal do carbono C-3, gerando um alargamento desses sinais ainda maior do que o observado apenas devido à baixa resolução do espectro do complexo. O carbono C-11 é aquele que está ligado diretamente à amina primária, seu deslocamento reforça a sugestão de que a coordenação do cefaclor à platina(II) tenha ocorrido via o nitrogênio da amina.

SÍNTESE DO Ag(I)-CEF



RESULTADOS E DISCUSSÃO Ag-CEF

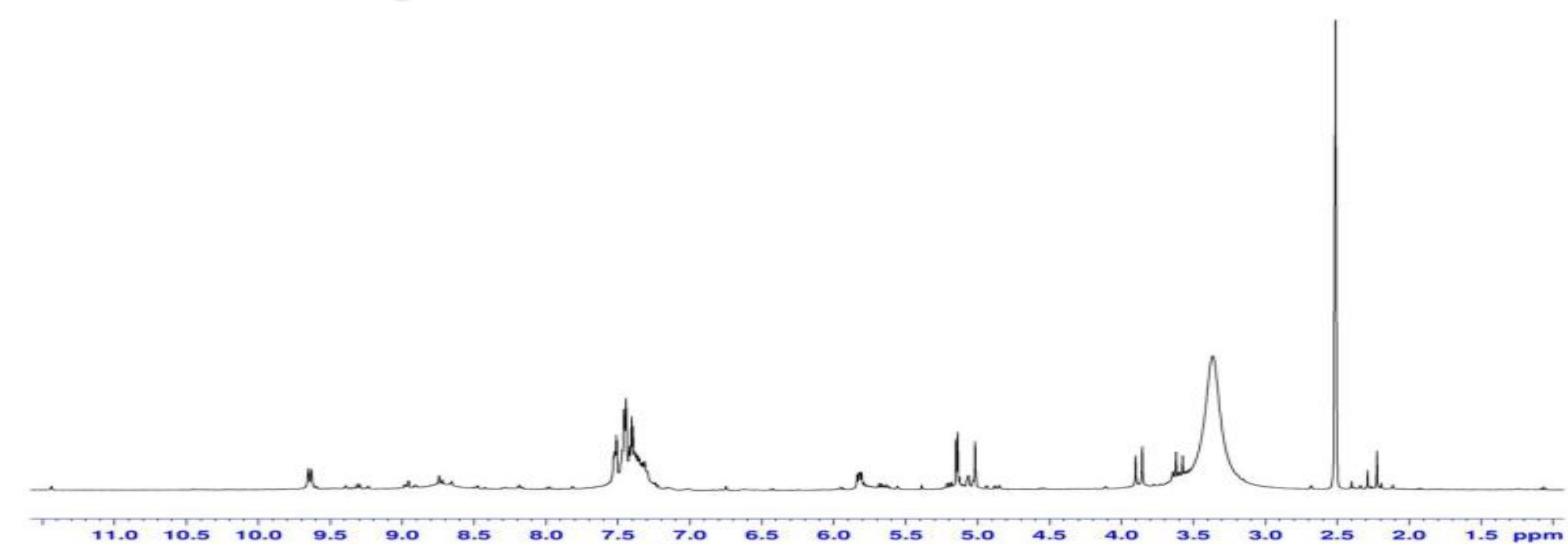
✓ Espectroscopia absorção na região do infravermelho



Espectroscopia vibracional na região do infravermelho do CEF e dos complexos Ag-CEF

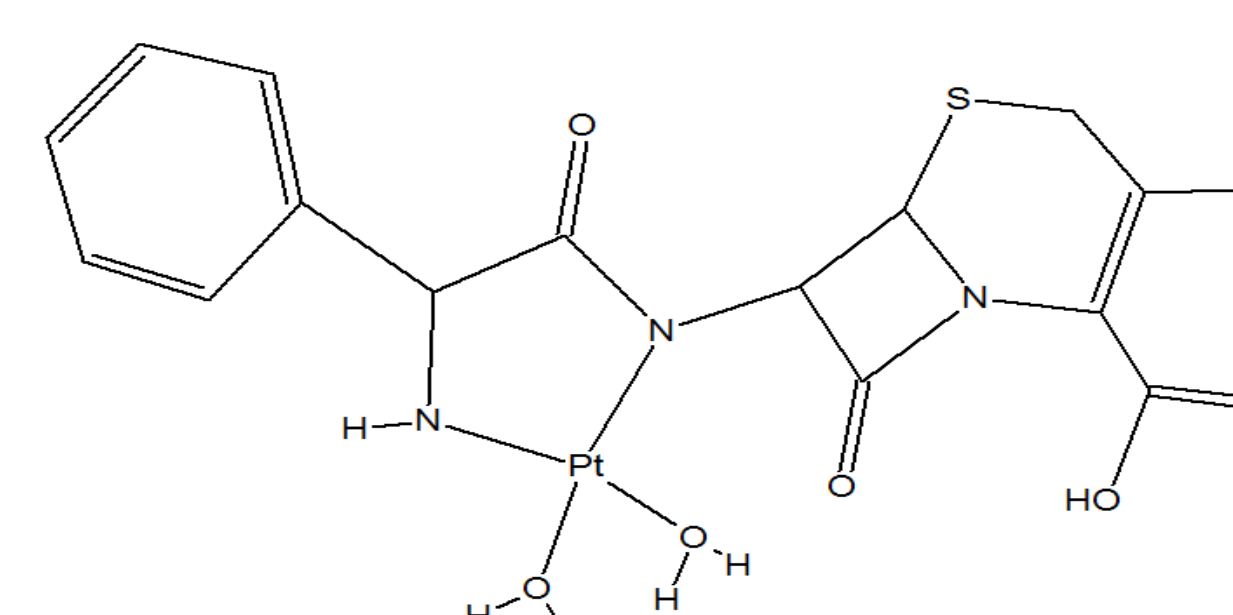
Os espectros dos produtos formados com diferentes tempos de reação são muito similares, o que evidencia que o produto formado por ambos é o mesmo. A banda de estiramento simétrico da ligação N-H do grupamento amina em $\nu_{\text{NH}_2}(\text{N-H})$ 3035 cm⁻¹ se deslocou, no composto Ag-CEF, para $\nu_{\text{NH}_2, \text{sim}}(\text{N-H})$ 3059 cm⁻¹. Ainda, o ombro referente ao estiramento assimétrico da ligação N-H do grupamento amina, em $\nu_{\text{NH}_2, \text{assim}}(\text{N-H})$ na região de 3177 cm⁻¹ no ligante, foi deslocado para a região de 3237 cm⁻¹, o que sugere a interação entre o íon prata e o nitrogênio da amina. A banda de estiramento da ligação N-H referente à amida, $\nu_{\text{amida}}(\text{N-H})$ 3333 cm⁻¹, não está presente no complexo Ag(I)-CEF. A ausência desta banda de estiramento sugere a coordenação do cefaclor à Ag(I) através do nitrogênio da amida. Outro fator que corrobora a sugestão de coordenação via nitrogênio do grupo amida é o deslocamento da banda de carbonila em Ag(I)-CEF a comprimentos de onda mais altos, na região próxima à banda de deformação simétrica do carboxilato.

✓ Ressonância magnética nuclear no estado sólido ¹³C

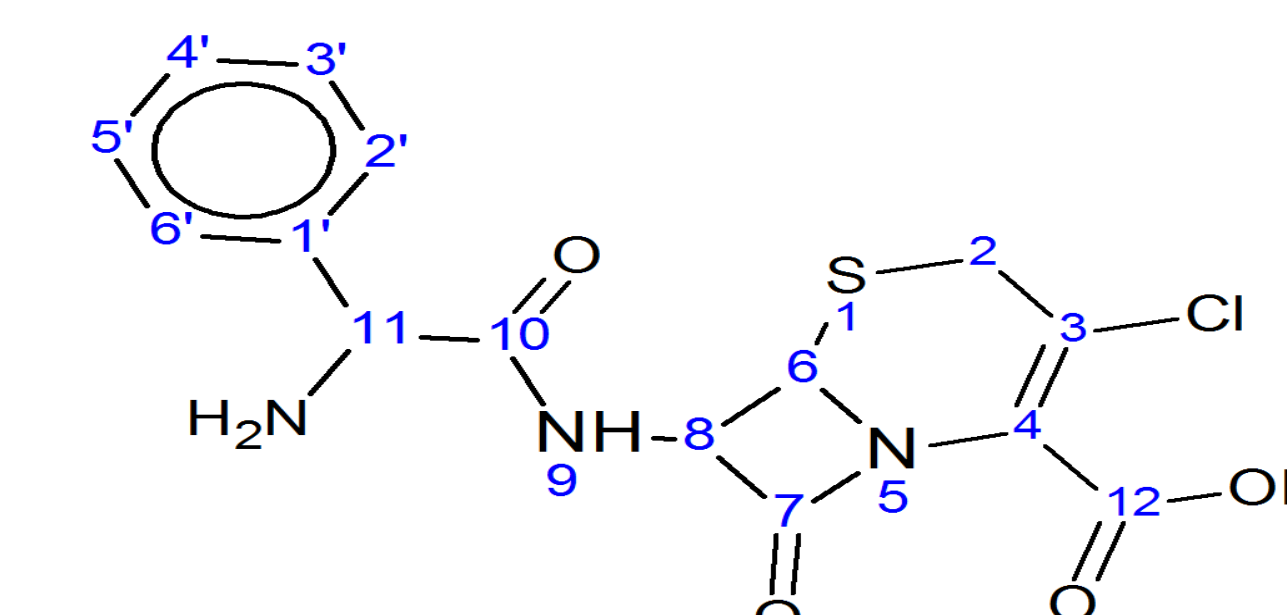


Ressonância magnética nuclear de ¹H de Ag-CEF

Observa-se no espectro que os sinais de deslocamento típicos do cefaclor ainda estão presentes. Entretanto, junto aos sinais padrões do ligante, há uma série de novos sinais secundários, de elevadas intensidades relativas, cuja presença condiz com a proposição de que o complexo formado é instável nas condições reacionais utilizadas e produtos de sua decomposição são formados.



Estrutura de coordenação proposta para o complexo Pt-CEF



Estrutura do cefaclor com carbonos numerados

REFERÊNCIAS

- [1] B. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas. Nature. **205**, 698 (1965)
- [2] E. Gao, C. Liu, M. Zhu, H. Lin, Q. Wu, L. Liu. Anti-Cancer Agent. Me., **9**, 356 (2009)
- [3] C.L. Fox, S.M. Modak. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **5**, 582 (1974).
- [4] P.R. Murray, K.S. Rosenthal e M.A. Pfaller. "Microbiologia médica", 6ª ed., Editora Elsevier, Rio de Janeiro (2009)
- [5] Diego, P.R. I.; Gabriel, F.P. I.; Reinaldo, R. I.; Carlos, A.O. I.; Wendell, G. I.; Ana P.S.F. II; Tatiane, T.T. II; Ivana, M.M. III; Elene, C.P.M.; Quím. Nova, **34**, nº1 (2011)