

Palavras-chave: Base de Schiff - Sulfadiazina - Bioinorgânica

INTRODUÇÃO

O uso de metais para fins terapêuticos está associado à descoberta de complexos metálicos com propriedades farmacológicas. No caso da prata, o primeiro complexo deste metal utilizado como fármaco foi a sulfadiazina de prata (**Figura 1**), utilizada no tratamento de queimaduras de pele [1].

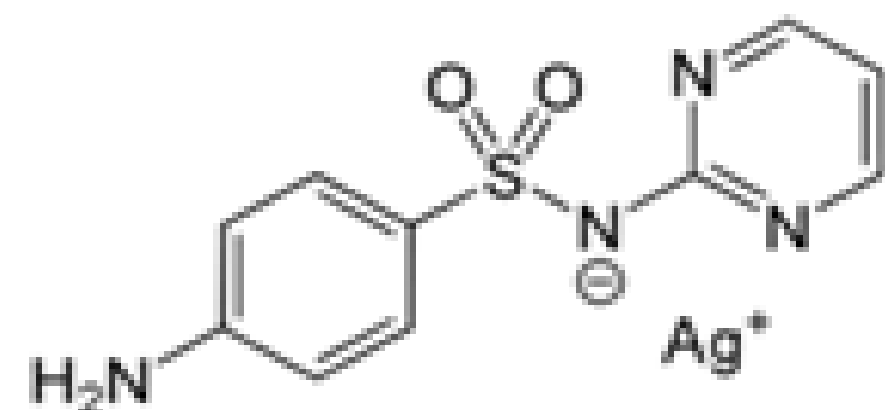


Figura 1: Estrutura da sulfadiazina de prata.

A busca por complexos metálicos com atividade biológica é de interesse da Química Bioinorgânica, que busca combinar metais com ligantes que apresentam alguma atividade biológica [2]. A própria sulfadiazina possui atividade biológica, pois pertence à classe das sulfonamidas. As sulfonamidas representam uma função orgânica análoga às amidas, porém com um grupo sulfonil como retirador de densidade eletrônica, e são muito utilizadas na composição de antibióticos sintéticos. O grupo sulfonamida atua como inibidor competitivo de enzimas específicas de bactérias, sendo ele o responsável pela atividade biológica dos compostos dos quais fazem parte [3].

Outra função orgânica de interesse para a Bioinorgânica são as iminas, ou as bases de Schiff. Elas são compostos orgânicos que apresentam uma ligação $R_2C=N-$ ($R = H$ ou aril) e são obtidas por meio da condensação de uma amina primária e um aldeído ou uma cetona (**Figura 2**) [4]. As bases de Schiff são moléculas biologicamente ativas, que atuam, por exemplo, no mecanismo catalítico da fosforilase glicogênica [5].

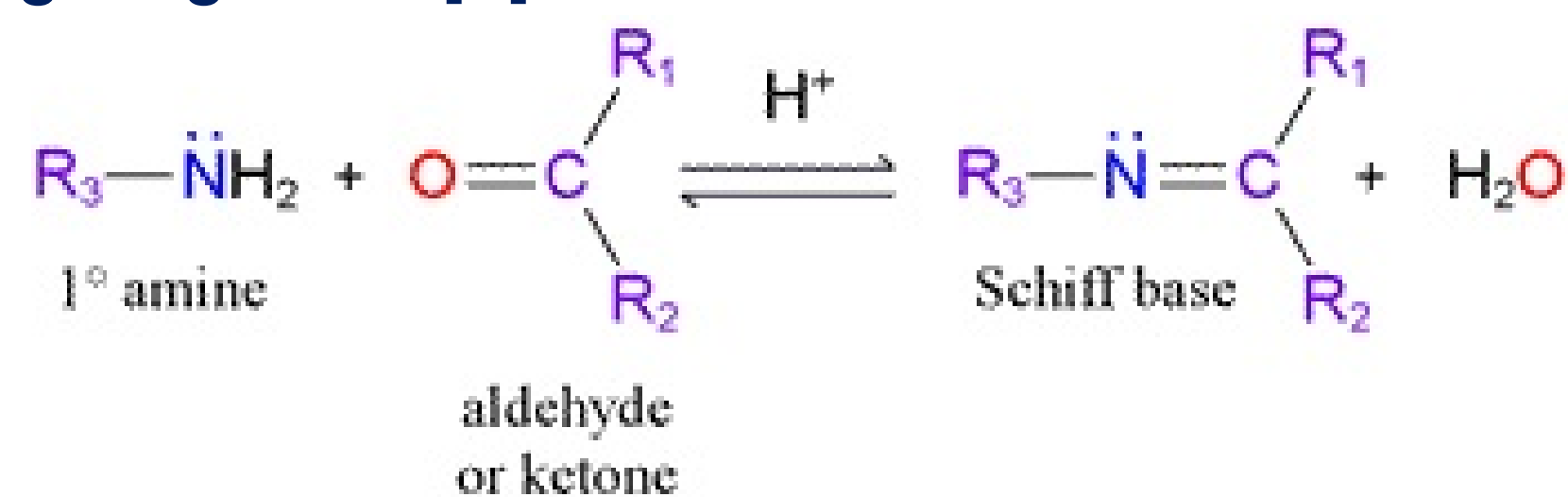


Figura 2: Reação de condensação de imina.

Considerando que muitas sulfonamidas também apresentam pelo menos um grupo amino, e que muitas delas também apresentam alguma atividade biológica, o uso de sulfonamidas como precursores para condensação de bases de Schiff é interessante não só do ponto de vista da química bioinorgânica e medicinal como da síntese de moléculas inéditas. Para o projeto foi proposta a síntese de uma base de Schiff derivada da sulfadiazina, molécula amplamente conhecida e utilizada na composição da sulfadiazina de prata, e do pirrol-2-carboxaldeído. Essa nova imina será depois utilizada para a síntese de complexos de Ag(I).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após algumas tentativas de síntese diferentes para a base de Schiff, a que resultou em uma maior conversão de reagentes em produtos foi a que utilizou tolueno como solvente, com remoção azeotrópica de água (tubo Dean-Stark) e agente secante no meio reacional. A condensação de iminas é uma reação que ocorre em equilíbrio utilizando catálise ácida para facilitar a eliminação de água. Desta maneira, a hidrólise é uma reação competitiva à condensação e, portanto, a presença de água na mistura reacional se torna um limitante para a condensação. Inicialmente as reações eram feitas utilizando etanol como solvente (1), porém a formação de água pela condensação dificultava a conversão dos reagentes em produtos. O tolueno, por ser imiscível com a água, é um solvente mais interessante para essa síntese. Foram feitas tentativas de síntese utilizando agente secante (2) e remoção azeotrópica de água (4), ambas em tolueno, e concluiu-se que a combinação desses dois métodos para a remoção de água seria eficiente (4). A caracterização por espectroscopia de RMN de 1H mostra a conversão dos reagentes em produto (**Figura 3** e **Tabela 1**).

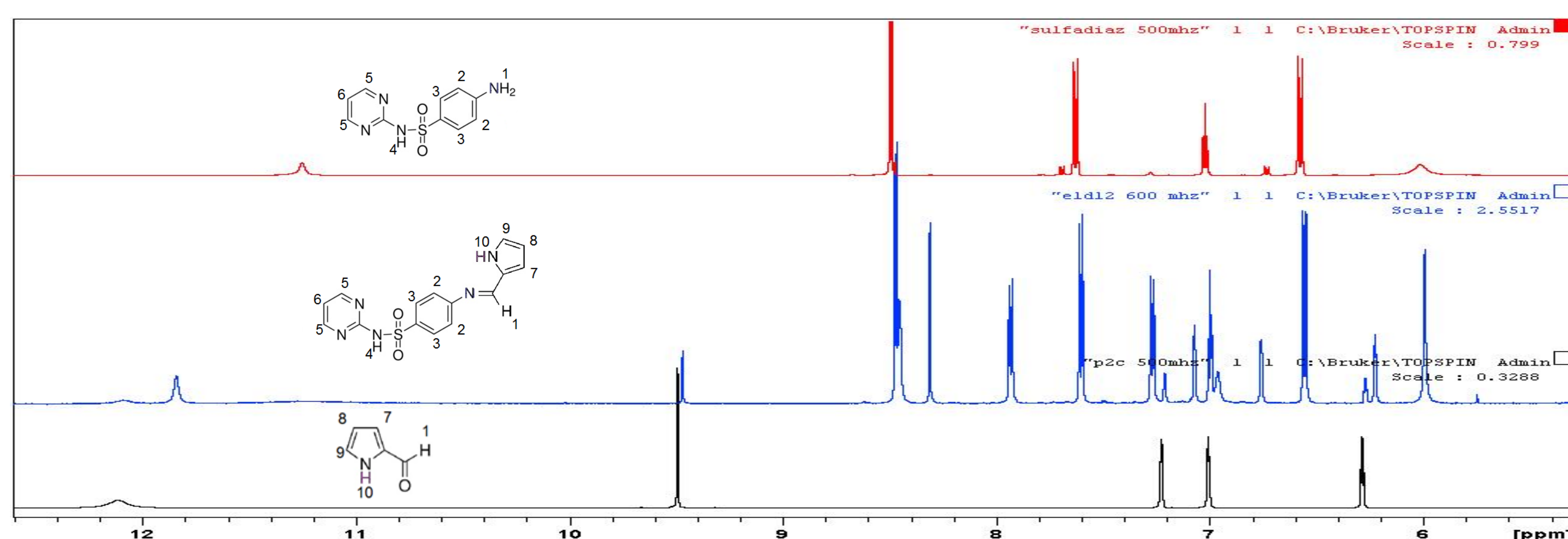
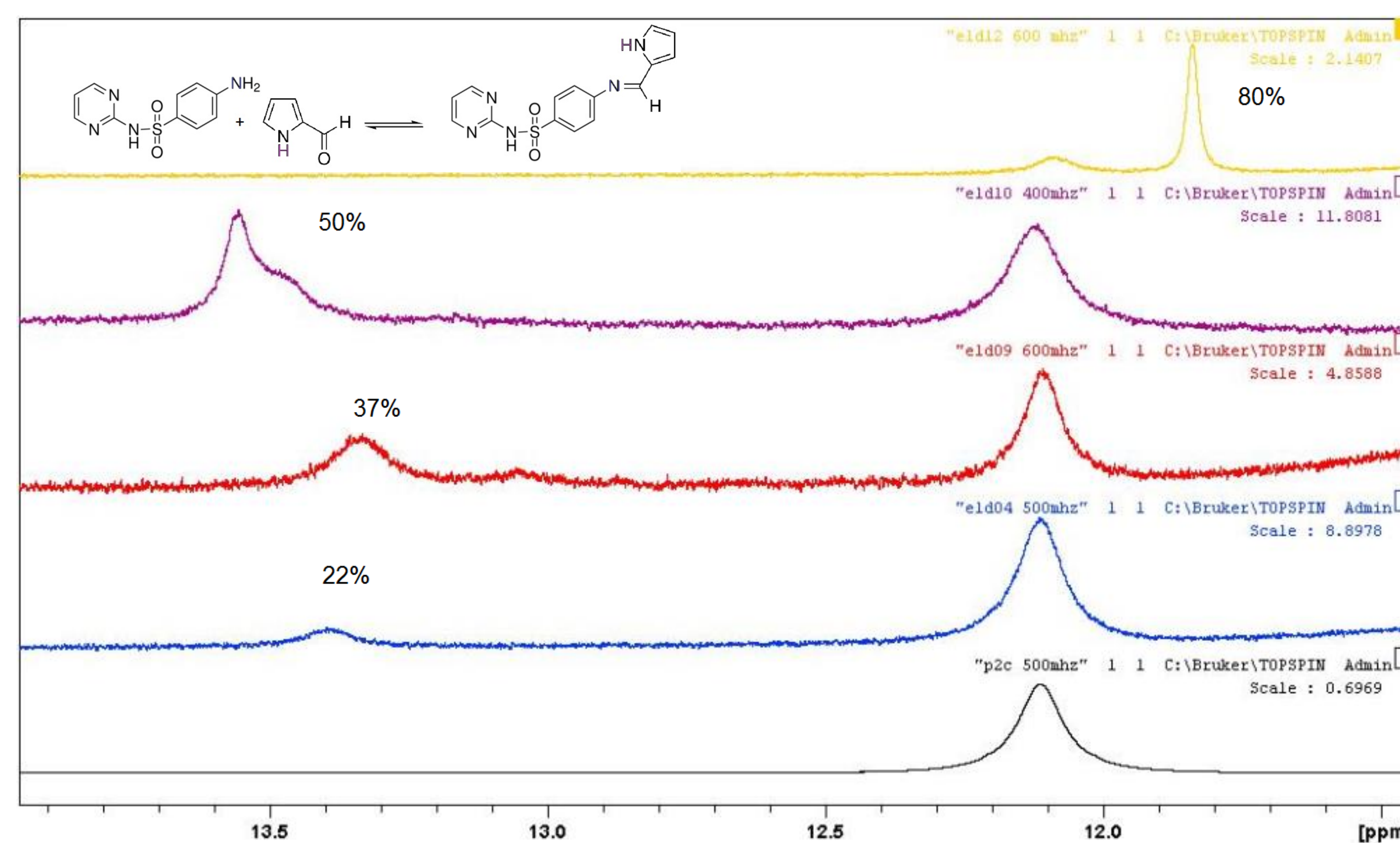


Figura 3: Espectro de RMN de 1H da sulfadiazina (em vermelho), da base de Schiff (em azul) e do pirrol-2-carboxaldeído (em preto).

Tabela 1: Atribuição do espectro de RMN de 1H .

Atribuições	Amina δ / ppm	Aldeído δ / ppm	Imina δ / ppm	$\Delta\delta$ / ppm
1	NH ₂ – 5,99	COH – 9,50	8,31	-
2	6,55	-	7,07	-0,52
3	7,62	-	7,92	-0,30
4	11,29	-	11,23	0,06
5	8,48	-	8,47	0,01
6	7,02	-	7,27	-0,25
7	-	7,24	6,76	0,48
8	-	7,01	6,22	0,79
9	-	6,29	5,99	0,30
10	-	12,13	11,84	0,29

A conversão de reagentes em produtos foi calculada a partir dos espectros de RMN de 1H dos quatro procedimentos citados, comparando a integral do pico do hidrogênio do grupo NH do pirrol-2-carboxaldeído com a integral do hidrogênio do pirrol da base de Schiff formada (**Esquema 1**).



Esquema 1: Espectro de RMN de 1H da região do hidrogênio do pirrol para o pirrol-2-carboxaldeído (em preto) e para as sínteses de procedimentos 1 (em azul), 2 (em vermelho), 3 (em roxo) e 4 (em amarelo).

Além disso, é possível confirmar a formação da base de Schiff pelo deslocamento do ^{15}N da amina da sulfadiazina que se condensou ao aldeído, de 70,3 ppm (amina) para 296,3 ppm (base de Schiff) (**Figura 3**).

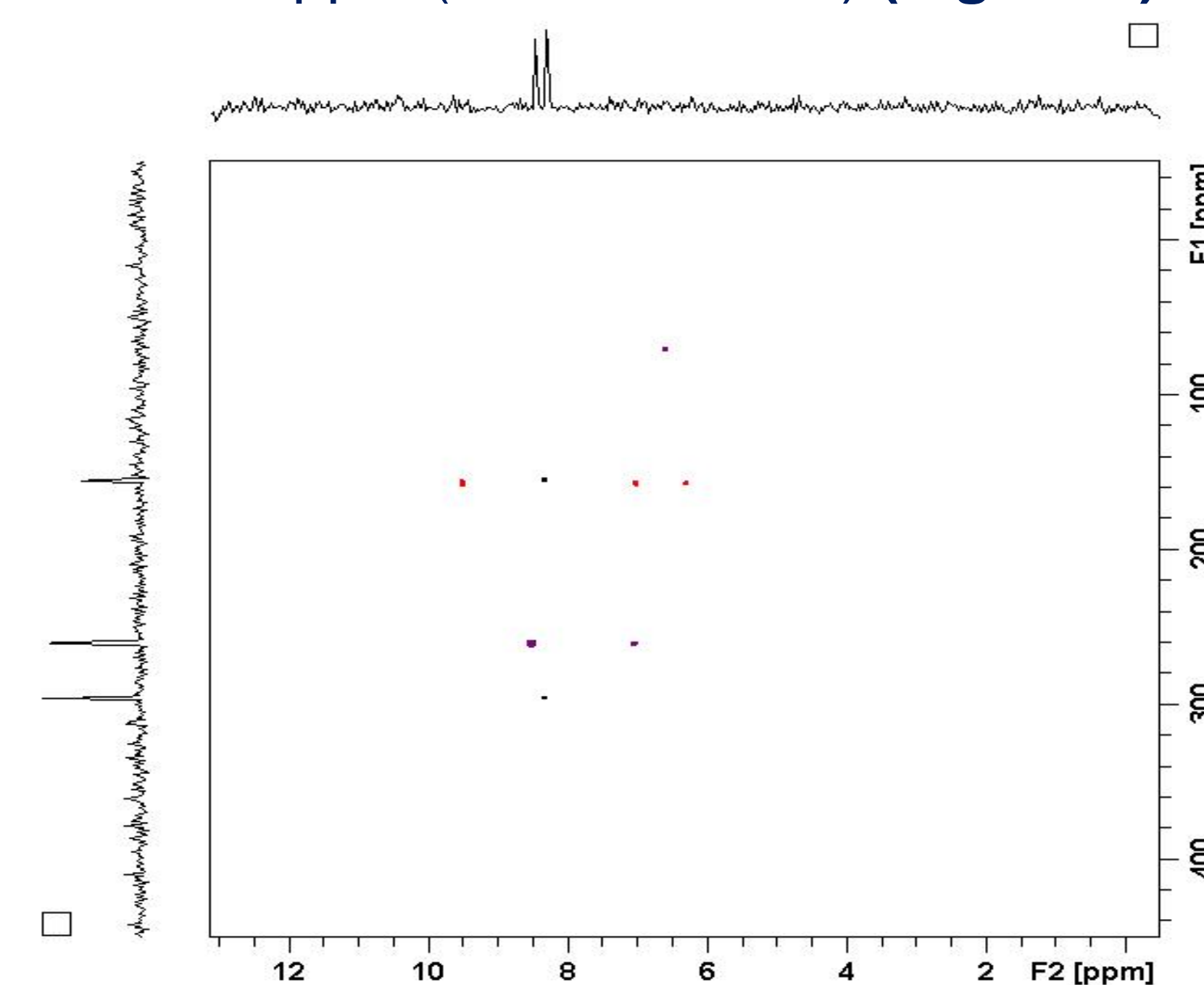


Figura 4: Espectro de RMN [1H - ^{15}N] (HMBC) da base de Schiff

CONCLUSÃO

Foi possível sintetizar a base de Schiff derivada da sulfadiazina e do pirrol-2-carboxaldeído obtendo uma conversão de reagentes em produtos de 80%. A síntese de melhor rendimento foi aquela realizada em tolueno com remoção azeotrópica de água e uso de agente secante. Os espectros de RMN confirmaram a condensação, principalmente o espectro de ^{15}N . A base de Schiff obtida possui grande potencial na síntese de complexos de Ag(I), conforme a literatura [6].

REFERÊNCIAS

- [1] C. L. Fox Jr ; **American Medical Association** 96 (1968) 184.
- [2] D. P. Rocha ; G. F. Pinto ; R. Ruggiero ; C. A. de Oliveira, W. Guerra ; A. P. S. Fontes ; T. T. Tavares ; I. M. Marzano ; E. C. Pereira-Maia ; **Química Nova** 34 (1) (2011) 111.
- [3] G Huschek ; D. Hollmann ; N. Kurowski ; M. Kaupenjoann ; H. Vereecken ; **Chemosphere** 72 (2008) 1448.
- [4] J. Clayden ; N. Greeves ; S. Warren ; P. Wothers ; **Organic Chemistry** ; Oxford University Press, 2001, 347.
- [5] J. M. Berg ; J. L. Tymoczko ; L. Stryer ; **Biochemistry**, Fifth Edition ; W. H. Freeman and Company, New York, 2001, 583.
- [6] I. L. Paiva ; G. S. G. de Carvalho ; A. D. da Silva ; P. P. Corbi ; F. R. G. Bergamini ; A. L. B. Formiga ; R. Diniz ; W. R. do Carmo ; C. Q. F. Leite ; F. R. Pavan ; A. Cuin ; **Polyhedron** 62 (7) (2013) 104.