

COMPLEXOS DE MN(II) E CO(II) DE NORFLOXACINA E ESPARFLOXACINA: SÍNTESE, ESTUDOS ESPECTROSCÓPICOS E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

Aluna: Daniela R. Lachter

Orientador: Ricardo Q. Aucelio e Letícia R. Teixeira,

Introdução

Fluorquinolonas (FQs) constituem uma importante classe de drogas sintéticas que vêm sendo estudadas devido à sua capacidade quelante e suas aplicações como agentes antimicrobianos, antituberculose e antitumorais [1]. Essa eficácia está diretamente ligada ao seu mecanismo de ação, baseado no bloqueio da função da DNA-girase bacteriana, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano.

A complexação com metais pode levar a redução da resistência celular e ao aumento da atividade das FQs. Desse modo, complexos de FQs com diversos íons metálicos são relatados na literatura [2]. Usualmente, as FQs coordenam-se de modo bidentado através do oxigênio cetônico e do oxigênio carboxílico.

Objetivo

Obter e caracterizar complexos de Mn(II) e Co(II) com norfloxacinina e esparfloxacinina, e comparar a atividade dos complexos à das drogas livres em estirpes de *Staphylococcus aureus*. Estudar as propriedades luminescentes de ligantes e complexos.

Metodologia

Os complexos foram obtidos através da mistura do respectivo ligante e $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ou $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, na proporção metal:ligante 1:1. A mistura permaneceu sob agitação e refluxo por, aproximadamente, 24 horas. Os precipitados formados foram filtrados a vácuo, lavados com éter etílico e secos. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, condutividade, espectroscopia na região do infravermelho (IV), análise térmica e ressonância paramagnética eletrônica (RPE), no caso dos complexos de Mn(II).

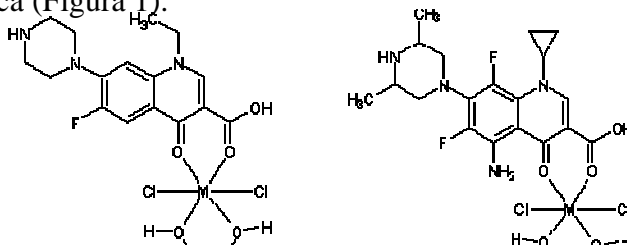
A luminescência dos complexos foi estudada em solução aquosa, utilizando-se o espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS 55.

Os testes microbiológicos foram realizados no Departamento de Microbiologia Geral do Instituto de Microbiologia da UFRJ, em colaboração com a Profa. Maria do Carmo de Freire Bastos. Os testes foram feitos de acordo com as normas do Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS [3].

Resultados e Discussão

As medidas de condutividade e os dados de C,H,N sugerem a formação de $[MCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ e $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$, onde M = Mn(II) ou Co(II).

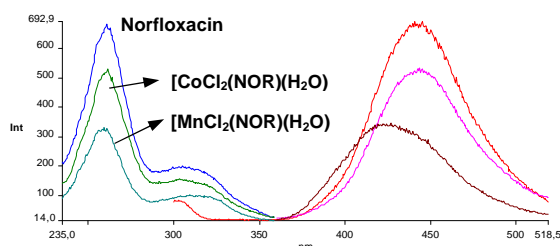
Nos espectros de IV das fluorquinolonas livres a absorção em torno de 1720 cm^{-1} é atribuída ao estiramento $\nu(\text{COOH})$. A ausência dessa banda nos espectros dos complexos indica a coordenação do grupo carboxílico. A banda atribuída ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{O})$ aparece em torno de 1630 cm^{-1} nos espectros das fluorquinolonas e desloca-se para a região entre $1560 - 1573\text{ cm}^{-1}$ no espectros dos complexos, indicando a coordenação das carbonilas cetônica e carboxílica (Figura 1).



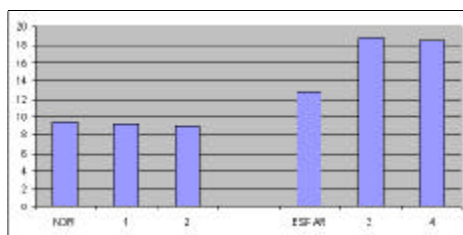
(a) (b)

Figura 1: Estruturas propostas para $[MCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ (a) e $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ (b), M = Mn(II) ou Co(II)

Os espectros de fluorescência dos complexos de Mn(II) e Co(II), em solução aquosa, apresentam as bandas típicas da norfloxacina (260/444 nm) e da esparfloxacina (302/520 nm) livres, com exceção de $[MnCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ que sofreu um deslocamento hipsocrômico de 16 nm (Figura 2). Observa-se uma diminuição do sinal fluorescente pela complexação, provavelmente devido ao efeito interno do átomo pesado.

**Figura 2:** Espectros de emissão e excitação para a norfloxacina e seus complexos de Mn(II) e Co(II)

A atividade antibacteriana, *in vitro*, dos complexos de Mn(II) e Co(II) foi testada utilizando-se estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes a norfloxacina e a esparfloxacina livres. Os resultados obtidos mostram que os complexos $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$, M = Mn(II) e Co(II), são mais ativos que a respectiva droga livre (Figura 3).

**Figura 3:** Atividade antibacteriana da norfloxacina e seus complexos de Mn(II) (1) e Co(II) (2) e da esparfloxacina e seus complexos de Mn(II) (3) e Co(II) (4) ($1,0 \text{ mg mL}^{-1}$)

Conclusão

Os complexos $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ e $[MCl_2(NOR)(H_2O)_2]$, M = Mn(II) e Co(II) foram obtidos e caracterizados. Em todos os casos, os ligantes coordenam-se de forma neutra e bidentada, através das carbonilas cetônica e carboxílica.

A fluorescência natural observada para a norfloxacina, a esparfloxacina e seus complexos pode vir a servir para identificar e monitorar a presença dessas espécies no meio biológico. Os complexos $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$, M = Mn(II) e Co(II) são os mais promissores como agentes antibacterianos.

Referências

- 1- Souza, M.V.N.; Almeida, M.V.; Silva, A.D.; Couri, M.R.C.; *Rev. Bras. Farm.* **2004**, 85, 13.
- 2 - F. Gao, P. Yang, J. Xie, H. Wang, J. Inorg. Biochem. 60 (1995) 61.
- 3- Clinical and Laboratory Standards Institute - NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS document M100-S15 [ISBN 1-56238-556-9].