



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Síntese e caracterização de complexos de paládio(II), platina(II), zinco(II) e cobre(II) com ligantes do grupo das fluorquinolonas”

Lígia Maria Mendonça Vieira

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes

Co-orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química da
Universidade Federal de Juiz de Fora
como parte dos requisitos necessários
para a obtenção do título de Mestre em
Química

“Espera no Senhor e sê forte!
Fortifique-se o teu coração e espera no
Senhor!”

Salmo 26

Dedico este trabalho aos meus pais Hélio e
Maria Estela que tanto me apoiam.

“Feliz daquele que transfere o que sabe
e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

Ao meu filho Arthur, razão do meu viver!

Agradecimentos

À Deus sobre todas as coisas! Agradeço a Ti Senhor pela minha vida, pela minha saúde e pelo meu esforço. Obrigada por estar sempre presente nos momentos mais difíceis.

À minha mãe, que abriu mão de muitos dos seus sonhos para dedicar-se à minha criação e formação e de meus irmãos.

Ao meu pai, exemplo de humildade e perseverança! Trabalhador honesto e dedicado, sempre disposto a ajudar os mais necessitados! Sou muito orgulhosa de ser sua filha!

Aos meus irmãos Mateus, Marcelo, Jane e Sílvia, muito especiais na minha vida!

Aos meus sobrinhos Bruno e Gabriel!

À Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes pela oportunidade concedida, pela atenção e paciência com o meu trabalho. A minha admiração à grande pesquisadora, competente e dedicada.

Ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida, sempre disposto a discutir, a sugerir. Exemplo de competência, dedicação e humildade.

Aos demais Professores do Programa de Pós-Graduação em Química, pela contribuição em minha formação científica.

Ao Prof. Dr. Elói Teixeira César pelos momentos de discussão e atenção ao meu trabalho.

Ao Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza pelo fornecimento dos ligantes (fluorquinolonas) utilizados neste trabalho.

À Prof. Dra. Renata Diniz pela grande colaboração com a análise de raios X e por toda a atenção com o meu trabalho. Obrigada pelo carinho e amizade!

Ao Prof. Dr. Adilson David da Silva, pela ajuda e colaboração com os espectros de RMN e de Massa.

À Prof. Dra. Elene Cristina Pereira Maia (UFMG) que gentilmente emprestou o equipamento para as análises de condutimetria.

À Profa. Dra. Maria Irene Yoshida (UFMG) pelas análises de termogravimetria.

À Heveline, grande amiga, pela força, incentivo e companheirismo! Obrigada por estar sempre disposta a me ajudar. Obrigada por tudo o que me ensinou, pela paciência quando entrei no nupeq! Você merece tudo de bom! Que Deus ilumine sempre os seus caminhos!

Ao Maurício pela ajuda com os espectros de RMN.

À Tati pela ajuda com o trabalho e amizade!

Ao Wendell Guerra, pela colaboração e imensa boa vontade nas análises de termogravimetria, raios X de pó e condutimetria. Também pela ajuda com o sal de paládio e outros. Muito obrigada pela atenção!

Aos amigos do Lab 2: Carol, Felliipe, Marinês, Juliana e Héber.

Aos amigos da Pós: Vandinha, Marcos, Cristiane, Charlane, Aline, Roberta, Cadu, Gustavo, Simone, Sílvia, Isabela, Adriana, Dani, Vanessa. Foi muito bom ter conhecido e convivido com todos vocês! Sempre que precisei encontrei algum de vocês dispostos a me ajudar! Vou sentir muitas saudades das conversas, das risadas, das idas à cantina, dos almoços no RU, das festas, das saídas, enfim, desta boa convivência!

À secretária da pós-graduação Simone.

À Alice e aos demais funcionários do departamento de química.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

À CAPES pela bolsa concedida.

Muito Obrigada!

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas e símbolos	iii
Lista de figuras	iv
Lista de tabelas	vi
Resumos referentes a este trabalho publicados em anais de congressos	vii
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1 - As fluorquinolonas.....	2
1.1.1 - Histórico.....	2
1.1.2 - Tuberculose e fluorquinolonas.....	4
1.1.3 - Classificação das fluorquinolonas.....	6
1.1.4 - Relação estrutura-atividade biológica das fluorquinolonas.....	7
1.1.5 - Mecanismo de ação.....	9
1.1.6 - Mecanismo de resistência.....	12
1.2 - Os complexos de platina.....	13
1.2.1 - Histórico.....	13
1.2.2 - O câncer e os complexos de platina.....	14
1.2.3 - Mecanismo de ação antitumoral.....	17
1.2.4 - Relação estrutura-atividade biológica.....	20
1.2.5 - Complexos de platina(IV) e complexos di e trinucleares de platina(II).....	21
1.3 - Os complexos de paládio.....	25
1.4 - Complexos de platina(II) e paládio(II) com antibióticos.....	27
1.5 - Complexos de íons metálicos com as fluorquinolonas.....	28

1.6 - Referências Bibliográficas.....	31
Capítulo 2 - Resultados e Discussão.....	38
2.1 - Aspectos gerais sobre as fluorquinolonas e modos de coordenação com íons metálicos.....	39
2.2 - Síntese e caracterização dos complexos de paládio(II) com fluorquinolonas.....	41
2.3 - Síntese e caracterização dos complexos de platina(II) com fluorquinolonas.....	53
2.4 - Síntese e caracterização dos complexos de zinco(II) derivados da ciprofloxacina.HCl e da ofloxacina.....	65
2.5 - Síntese e caracterização do complexo de cobre(II) derivado da ciprofloxacina.HCl.....	70
2.6 - Medidas de condutimetria.....	72
2.7 - Referências Bibliográficas.....	73
Capítulo 3 - Parte Experimental.....	75
3.1 - Métodos instrumentais de análise utilizados.....	76
3.1.1 - Espectros de absorção na região do infravermelho.....	76
3.1.2 - Análise elementar.....	76
3.1.3 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt	76
3.1.4 - Análise Térmica.....	76
3.1.5 - Condutimetria.....	77
3.1.6 - Pontos de Fusão.....	77
3.1.7 - Difração de raios X	77
3.1.8 - Raio X de pó.....	77
3.1.9 - Espectrometria de massa.....	78

3.2 - Reagentes e solventes.....	78
3.3 - Sínteses dos complexos.....	79
3.3.1 - Preparação dos complexos de paládio(II) com ligantes fluorquinolônicos a partir de $K_2[PdCl_4]$	79
3.3.2 - Preparação dos complexos de platina(II) com ligantes fluorquinolônicos a partir de $K_2[PtCl_4]$	85
3.3.3 - Preparação do composto de zinco(II) derivado da ciprofloxacina.HCl.....	91
3.3.4 - Preparação do complexo de zinco(II) derivado da ofloxacina.....	92
3.3.5 - Preparação do complexo de cobre(II) com o ligante ciprofloxacina.HCl.....	94
3.4 - Referências Bibliográficas.....	95
Capítulo 4 - Conclusão.....	96
4.1 - Conclusão.....	97

Resumo

As fluorquinolonas constituem uma importante classe de agentes antimicrobianos sintéticos utilizados clinicamente por mais de 30 anos.

Além da atividade antibacteriana, algumas fluorquinolonas vêm sendo utilizadas no desenvolvimento de drogas anticâncer, tendo também apresentado boa atividade anti-HIV.

Visando obter novos compostos de platina(II) e outros íons metálicos que apresentem atividade biológica, este trabalho promove a síntese de complexos utilizando ligantes do grupo das fluorquinolonas. As interações das fluorquinolonas com íons metálicos têm sido muito estudadas devido ao interesse em suas propriedades biológicas e químicas, além do estudo da atividade biológica destes complexos metálicos. Tais estudos têm sido direcionados principalmente para a identificação de grupos diretamente ligados ao metal e no estabelecimento da estrutura formada por estes compostos de coordenação.

Nesse contexto, o presente trabalho descreve a síntese de complexos de paládio(II), platina(II), zinco(II) e cobre(II) com ligantes do grupo das fluorquinolonas. Para a caracterização dos compostos foram utilizadas técnicas de análise como: espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , RMN de ^{195}Pt , termogravimetria, espectrometria de massa, difração de raios X de monocristal, difração de raios X em estado sólido, condutimetria e análise elementar.

Abstract

Fluoroquinolones are part of an important family of synthetic anti-microbial agents being clinically used over the past thirty years.

In addition, some fluoroquinolones have been used in the development of anticancer drugs, and others have demonstrated anti-HIV activity.

Aiming to obtain novel platinum(II) and other metal ion complexes that exhibit biological activity, we have synthesized complexes using fluoroquinolones as ligands. The interactions between fluorquinolones and metal ions have been investigated due to the interest in their biological and chemical properties. Investigations have conducted to identify the groups directly bound to the metal and in the structure of the coordination compounds formed.

In this context, this work describes the synthesis of palladium(II), platinum(II), zinc(II), and copper(II) complexes with fluorquinolones. The compounds were characterized using IR spectroscopy, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{195}Pt NMR, mass spectroscopy, x-ray crystallography, conductimetric, thermogravimetric and elemental analysis.

Lista de abreviaturas e símbolos:

DMSO- d_6 = dimetilssulfóxido deuterado

DMF- d_7 = dimetilformamida deuterado

DNA = ácido desoxirribonucleico

RNA = ácido ribonucleico

I.V. = infravermelho

RMN de ^1H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C = ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^{195}Pt = ressonância magnética nuclear de platina 195

m = multipletto

t = tripleto

ν = frequência

δ = deslocamento químico

mV = milivolt

mM = milimolar

M = molar

Λ_M = condutividade molar

mmol = milimol

Hz = Hertz

TG = termogravimetria

Fq = fluorquinolona

Lista de figuras

Figura 1.1 - Compostos pioneiros da classe das quinolonas que apresentam atividade antibacteriana.....	2
Figura 1.2 - Algumas fluorquinolonas.....	3
Figura 1.3 - Compostos K-37 e trovafloxacina.....	4
Figura 1.4 - Relação Estrutura-Atividade biológica entre as quinolonas.....	7
Figura 1.5 - Outras fluorquinolonas.....	9
Figura 1.6 - Ilustração do modo de ligação da FQ à DNA-girase.....	11
Figura 1.7 - Cisplatina.....	13
Figura 1.8 - Análogos comercializados da cisplatina.....	15
Figura 1.9 - Estrutura da Picoplatina.....	16
Figura 1.10 - Hidrólise da cisplatina.....	17
Figura 1.11 - Estrutura das bases nitrogenadas.....	18
Figura 1.12 - Estrutura da dupla hélice do DNA.....	19
Figura 1.13 - Complexos de platina(IV).....	22
Figura 1.14 - Primeiro complexo dinuclear de platina(II).....	23
Figura 1.15 - BBR3464.....	23
Figura 1.16 - Modo de coordenação dos íons metálicos com fluorquinolonas.....	30
Figura 2.1 - Espectros de I.V. da ciprofloxacina e do complexo 1	43
Figura 2.2 - Espectro de I.V. do complexo 2	44
Figura 2.3 - Espectro de I.V. do complexo 3	44
Figura 2.4 - Espectro de I.V. do complexo 4	45
Figura 2.5 - Espectro de I.V. do complexo 5	45

Figura 2.6 - Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do complexo <u>2</u>	47
Figura 2.7 – Estrutura proposta para o complexo <u>1</u>	48
Figura 2.8- Curva TG do complexo <u>1</u>	49
Figura 2.9 - Curva TG do complexo <u>2</u>	49
Figura 2.10 - Curva TG do complexo <u>3</u>	50
Figura 2.11 - Curva TG do complexo <u>5</u>	51
Figura 2.12 - Espectro de I.V. do complexo <u>6</u>	54
Figura 2.13 - Espectro de I.V. do complexo <u>7</u>	55
Figura 2.14 - Espectro de I.V. do complexo <u>8</u>	55
Figura 2.15 - Espectro de I.V. do complexo <u>9</u>	56
Figura 2.16 - Espectro de I.V. do complexo <u>10</u>	56
Figura 2.17 - Espectro de RMN de ^1H do complexo <u>10</u>	59
Figura 2.18 - Espectro de RMN de ^{13}C do complexo <u>10</u>	60
Figura 2.19 - Espectros de RMN de ^{195}Pt para os complexos <u>6</u> e <u>10</u>	61
Figura 2.20 - Espectro ESI-MS para o complexo <u>6</u>	62
Figura 2.21 – Estrutura proposta para o complexo <u>6</u>	64
Figura 2.22 - Espectros de I.V. dos complexos <u>11</u> e <u>12</u>	66
Figura 2.23 - Curva TG do complexo <u>12</u>	67
Figura 2.24 - Estrutura cristalina do composto <u>11</u>	69
Figura 2.25 - Espectro de I.V. do complexo <u>13</u>	71

Lista de tabelas

Tabela 1.1 - Principais fluorquinolonas de cada geração e indicações clínicas.....	6
Tabela 2.1 - Principais absorções na região do I.V. dos ligantes em cm^{-1}	42
Tabela 2.2 - Principais absorções na região do I.V. dos complexos de paládio(II) em cm^{-1}	43
Tabela 2.3 - Resultados da Análise Elementar dos complexos 1 , 2 , 3 , 4 e 5	52
Tabela 2.4 - Principais absorções na região do I.V. dos complexos de platina(II) em cm^{-1}	54
Tabela 2.5 - Deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do ligante gatifloxacina e do seu complexo de platina(II) (10) em $\text{DMSO}-d_6$	58
Tabela 2.6 - Deslocamentos químicos em RMN de ^{195}Pt dos complexos de platina (II).....	60
Tabela 2.7 - Resultados da Análise Elementar para os complexos de platina(II).....	63
Tabela 2.8 - Principais absorções na região do I.V. dos complexos de zinco(II) em cm^{-1}	66
Tabela 2.9 - Dados cristalográficos do composto 11	68
Tabela 2.10 - Resultados da análise elementar para os compostos 11 e 12	69
Tabela 2.11 - Principais absorções na região do I.V. do complexo de cobre(II) em cm^{-1}	70
Tabela 2.12 - Resultado da Análise Elementar do complexo 13	71
Tabela 2.13 - Valores de condutividade molar de ligantes e complexos.....	72

Resumos referentes a este trabalho publicados em anais de congressos

1 - "Síntese e caracterização de novos complexos de platina(II) com os ligantes ciprofloxacina e gatifloxacina", Vieira, L. M. M.; Almeida, M. V. de; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 19 a 22 de maio de 2006, Águas de Lindóia - SP.

2 - "Synthesis and characterization of platinum(II) and palladium(II) complexes with ciprofloxacina", Vieira, L. M. M.; Almeida, M. V. de; César, E. T.; Fontes, A. P. S.; 13th Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 3 - 6th September, 2006, Fortaleza - CE.

Capítulo 1

Introdução

1.1- As Fluorquinolonas

1.1.1- Histórico

As fluorquinolonas (ou ácidos piridinocarboxílicos - PCA) constituem uma importante classe de agentes antimicrobianos sintéticos que têm sido objeto de intensos estudos^{1,2}. A história das fluorquinolonas está diretamente relacionada ao ácido nalidíxico (ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico), a primeira quinolona a apresentar atividade antibacteriana que foi sintetizada e patenteada em 1962 por Lescher e colaboradores³ (figura 1.1). A descoberta do ácido nalidíxico apresentou importantes indicações de que esta classe de compostos poderia ser empregada no combate a infecções bacterianas, o que foi confirmado no final da década de 1970 quando se identificou que a introdução de um átomo de flúor na posição C-6 e um grupo piperazila em posição C-7 conferiam um amplo e potente espectro de atividade antibacteriana (ver figura 1.4). Destaca-se a norfloxacin (figura 1.1), que foi patenteada em 1978, sendo a primeira fluorquinolona a apresentar potente atividade antibacteriana^{1,2}.

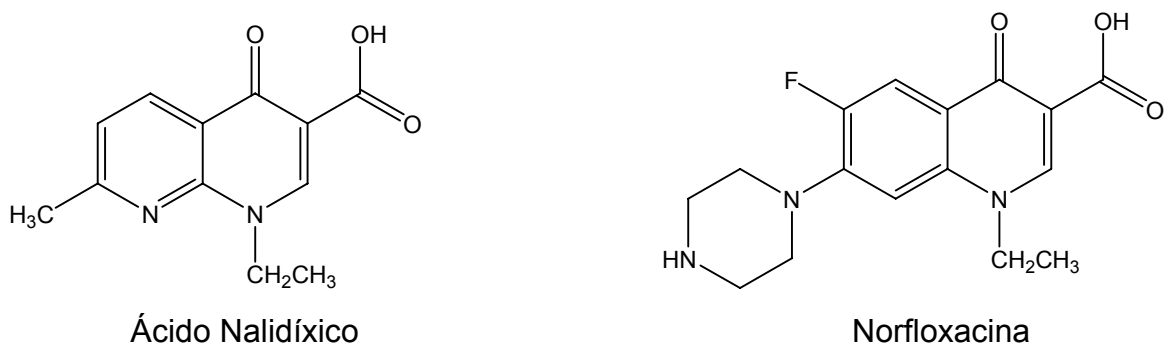
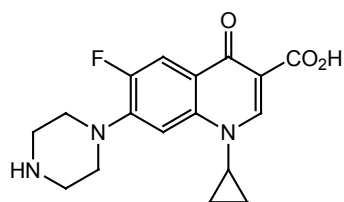


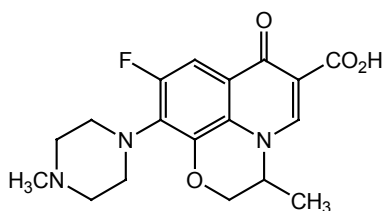
Figura 1.1: Compostos pioneiros da classe das quinolonas que apresentam atividade antibacteriana.

Após a importante descoberta da norfloxacin, inúmeras fluorquinolonas foram sintetizadas e avaliadas¹ merecendo destaque a ciprofloxacina, a ofloxacina, a levofloxacina, a sparfloxacina e a gatifloxacina (figura 1.2), as quais possuem um

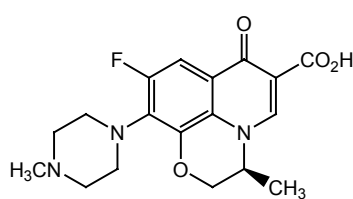
amplo espectro de atividade contra vários microorganismos patogênicos, em seres humanos e animais, resistentes aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e outros antibióticos.



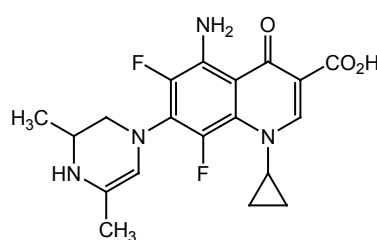
Ciprofloxacin



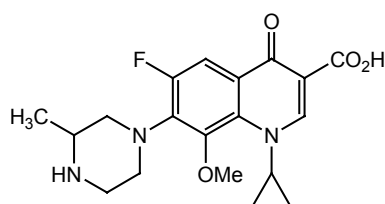
Ofloxacin



Levofloxacin



Sparfloxacin



Gatifloxacin

Figura 1.2: Algumas fluorquinolonas.

As fluorquinolonas são usadas no tratamento de bronquite crônica, pneumonia, tuberculose, infecções no trato urinário, diarreia bacteriana, inflamação nos rins, infecção e inflamação na próstata, na pele e em tecidos. Também são agentes alternativos para o tratamento de muitas doenças sexualmente transmissíveis, assim como osteomielite e infecções oculares.

Além da atividade antibacteriana, recentemente estudos têm identificado que algumas fluorquinolonas inibem a enzima mammalia topoisomerase-II, sendo utilizadas no desenvolvimento de drogas anticâncer, tendo também apresentado boa atividade anti-HIV. O composto K-37 [7-(3,4-dehidro-4-fenil-1-piperidinil)-1,4-dihidro-6-fluor-1-metil-8-trifluor-metil-4-oxoquinolona-3-ácido carboxílico] é um bom exemplo,

população esteja infectada. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma imensa tragédia poderá ocorrer nas próximas duas décadas com quase 1 bilhão de pessoas infectadas e mais de 35 milhões de mortes⁸⁻¹⁰.

O Brasil ocupa o 13º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo. Devido ao fato de serem os países pobres e em desenvolvimento as maiores vítimas, pouco se tem investido no combate a esta doença.

O primeiro antibiótico que o homem teve acesso, a penicilina em 1941, mostrou-se extremamente eficaz contra diversas doenças e a primeira defesa real contra infecções causadas por bactérias, porém mostrou-se curiosamente ineficaz contra a TB.

Já a estreptomicina (SM) foi capaz de atuar de maneira eficaz no combate à TB, tendo sido descoberta 15 anos após a penicilina¹¹.

Os fármacos tidos como uma primeira opção no tratamento da TB, comumente chamados de primeira escolha, são empregados com sucesso na grande maioria dos pacientes e incluem a isoniazida (INH-1952), a rifampicina (RMP-1965), o etambutol (EMB-1968) e a pirazinamida (PZA-1970)¹². Os fármacos conhecidos como de segunda escolha são normalmente utilizados em caso de falência aos fármacos de primeira escolha ou devido à resistência do bacilo. São eles a tioacetazona, etionamida, terizidona dentre outros¹².

Um grande problema na utilização desses fármacos é a duração do tratamento, de seis a doze meses, o número de doses e os efeitos colaterais. Outro grave problema são os pacientes portadores de bacilos multiresistentes, cada vez mais frequentes, consequência de poucos e antigos medicamentos disponíveis no mercado e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono ou erros na administração dos medicamentos.

Devido a estes e outros problemas, é necessário buscar novos fármacos mais eficazes e que apresentem menos efeitos colaterais.

Tendo em vista apresentarem um amplo espectro de atividade antimicrobiana, as fluorquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no combate à tuberculose, nos casos em que há resistência dos fármacos INH, RMP, PZA e EMB, estando sob investigação como fármacos de primeira escolha².

1.1.3- Classificação das fluorquinolonas

Um grande número de fluorquinolonas já foram sintetizadas, sendo essas classificadas em grupos ou gerações seguindo, normalmente, a ordem cronológica das sínteses, pois o grau de eficácia e o espectro de atividade foi sendo aprimorado e ampliado com o passar dos anos.

A classificação apresenta algumas variações entre autores sendo apresentada na tabela 1.1 as principais fluorquinolonas de cada geração e as respectivas indicações clínicas¹³.

Tabela 1.1: Principais fluorquinolonas de cada geração e indicações clínicas

Geração	Fluorquinolona	Indicações clínicas
Primeira	Ácido Nalidíxico Cinoxacina	Infecções no trato urinário
Segunda	Norfloxacin Ciprofloxacina Ofloxacina Levofloxacina Pefloxacina	Infecções no trato urinário, infecções respiratórias, infecções gastro-intestinais, inflamação nos rins, infecções ginecológicas, doenças sexualmente transmissíveis, prostatites, infecções oculares, na pele e em tecidos
Terceira	Sparfloxacina Gatifloxacina	Pneumonia e bronquite crônica
Quarta	Moxifloxacina Trovafloracina	Todas as indicações anteriores

1.1.4- Relação estrutura-atividade biológica das fluorquinolonas

Nos últimos 36 anos, após a descoberta da atividade antibacteriana da norfloxacina, inúmeros análogos foram sintetizados¹⁴⁻¹⁷, identificando-se assim posições e grupos farmacofóricos (figura 1.4). Várias substituições têm sido realizadas em diferentes posições do anel quinolônico.

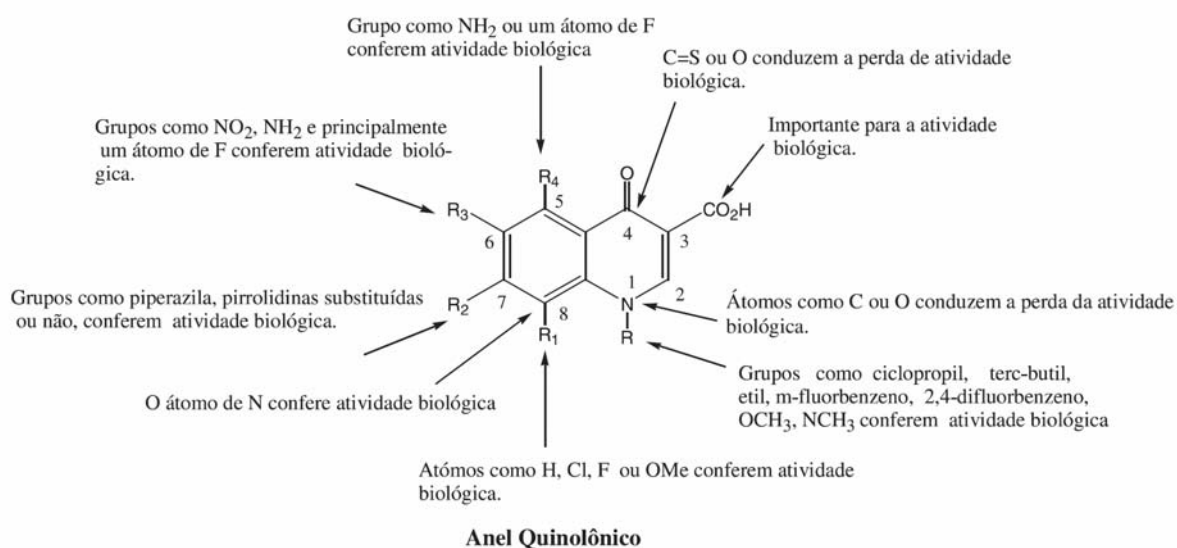


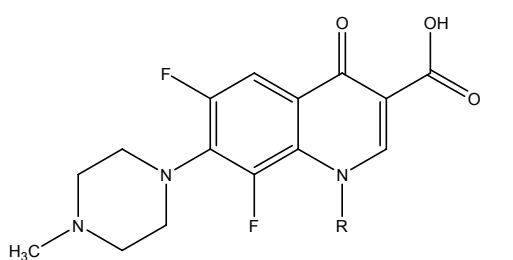
Figura 1.4: Relação Estrutura-Atividade biológica entre as quinolonas.

No entanto, as relações estrutura-atividade das quinolonas têm sido focadas principalmente em substituintes nas posições C-6, C-7 e N-1, onde as modificações que mostraram maior potência e espectro antibacteriano ocorreram com um átomo de flúor na posição C-6 com a concomitante presença de uma base heterocíclica (piperazina ou pirrolidina) em posição C-7. Os substituintes que mostraram melhores atividades biológicas em posição N-1 foram grupos etila (perfloxacina)¹⁸, metilamino (amifloxacina)¹⁹, grupo metoxila (miloxacina)²⁰, grupo ciclopropila^{21,22}, ter-butila (BMY40062)²³ e arilas fluorados (difloxacina, temafloxacina e tosufloxacina)²⁴⁻²⁶ (figura 1.5).

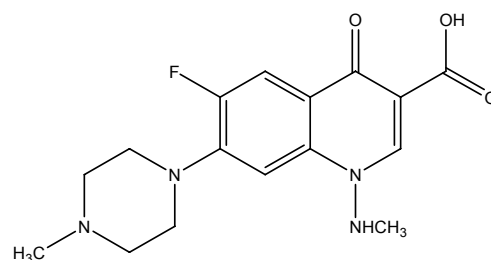
Alguns substituintes em posições C-5 e C-8 também conferem potente atividade antibacteriana, como no caso de derivados aminados (sparfloxacina)²⁷

(figura 1.2) resultando em produtos significativamente mais potentes do que análogos não aminados²⁸.

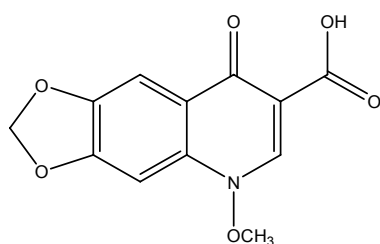
Substituição com átomo de flúor em posição C-8 também apresentou melhor atividade como no caso da lomefloxacin²⁹, fleroxacin¹⁹, CI-934³⁰ e PD-117596³¹ (figura 1.5).



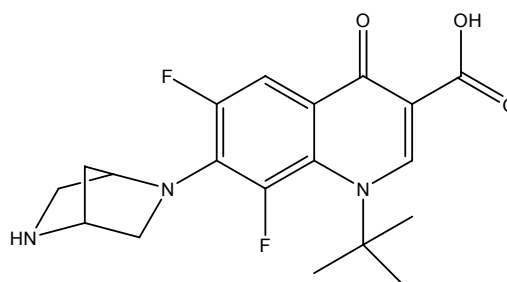
R = CH₂CH₂F Perfloxacina
CH₂CH₃ Fleroxaxina



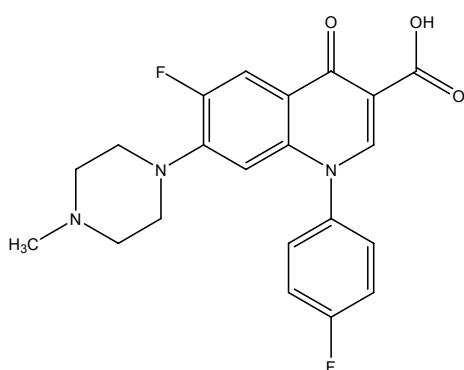
Amifloxacin



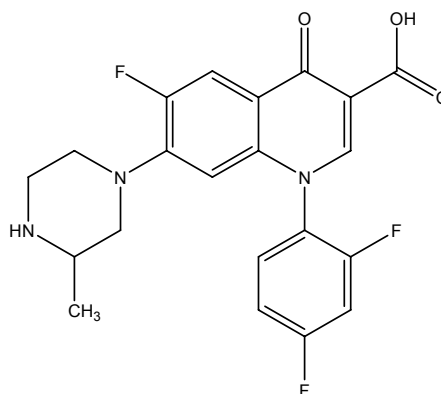
Miloxacin



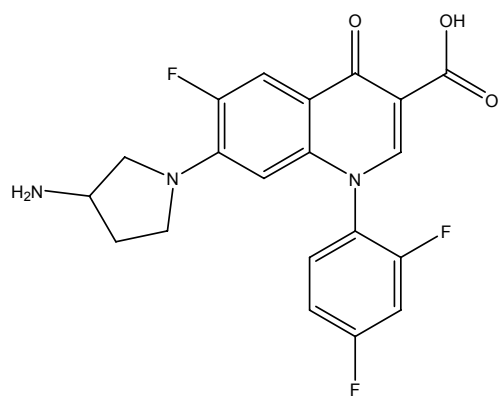
BMY-40062



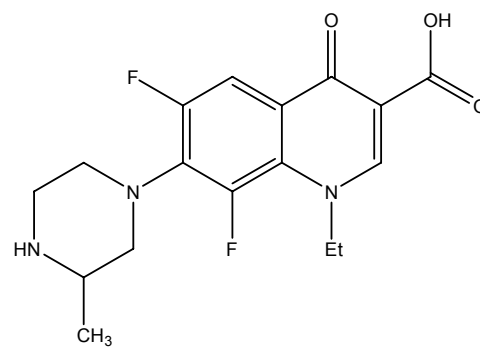
Difloxacin



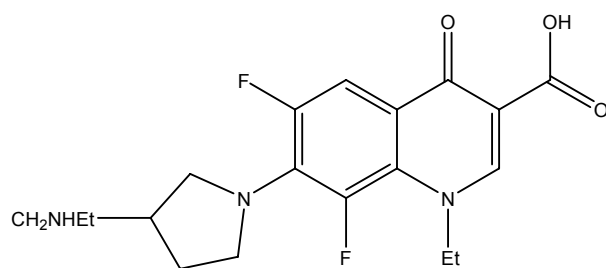
Temafloxacin



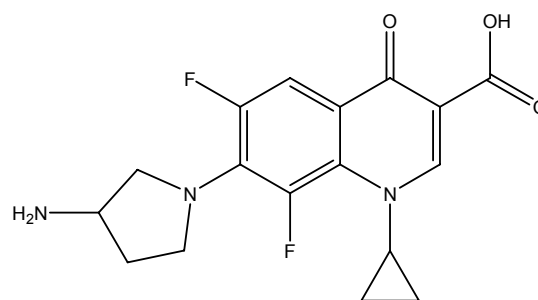
Tosufloxacin



Lomefloxacin



CI - 934



PD - 117596

Figura 1.5: Outras fluorquinolonas.

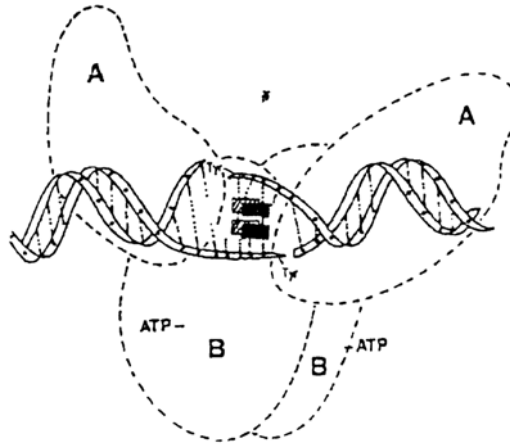
1.1.5- Mecanismo de ação

As fluorquinolonas podem combater as infecções bacterianas, já que são capazes de inibir a DNA-girase, uma enzima essencial que está envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano^{3,32}.

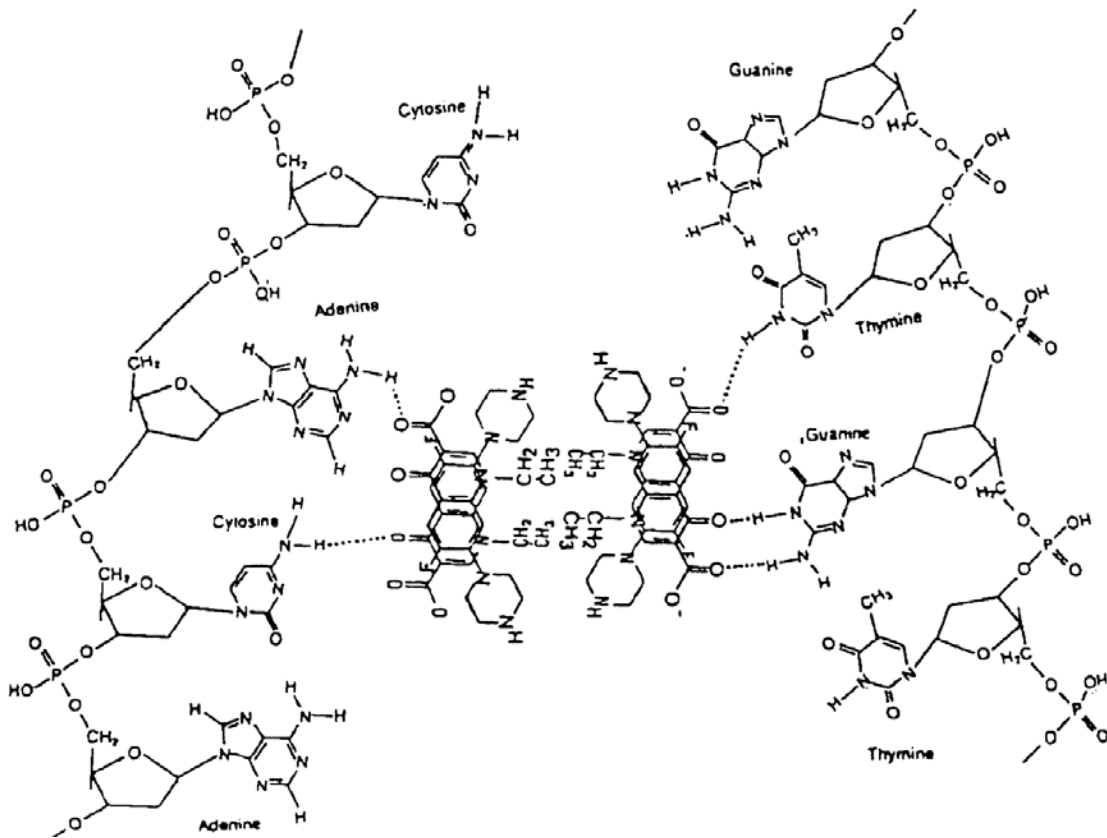
Nas bactérias, uma enzima usada para manipular o DNA é a topoisomerase do tipo II (DNA-girase), que converte a hélice numa forma super-helicoidal negativa para preparar a separação de filamentos. A forma primária desta enzima existe como um tetrâmero que consiste em duas subunidades A e duas subunidades B, codificadas como *gyrA* e *gyrB*, respectivamente³². Ambas as subunidades contêm uma região específica que liga a enzima ao DNA. Os antibióticos fluorquinolônicos ligam-se especificamente com as subunidades A. A habilidade de penetração em

diferentes espécies bacterianas, assim como a de se ligar à DNA girase, é um fator importante no espectro de atividade de agentes antimicrobianos.

As fluorquinolonas capturam a enzima DNA-girase do cromossomo bacteriano, criando um complexo medicamento-enzima-DNA (figura 1.6) com rupturas num único filamento que impede a passagem contínua do DNA pelo mecanismo da replicação. Neste estágio, a ação do fármaco é reversível. Entretanto, na presença de concentrações medicamentosas mais altas, aparecem rupturas nos dois filamentos e a bactéria morre.



(a)



(b)

Figura 1.6: Ilustração do modo de ligação da FQ à DNA-girase. (a) Representação de quatro moléculas de FQs (retângulos) a uma cavidade do DNA anexado à DNA-girase. (b) Representação da ligação de quatro moléculas de FQs através de ligações de hidrogênio à parte interna do DNA. (Ilustração adaptada da referência 13).

1.1.6- Mecanismo de resistência

A bactéria pode resistir à ação das quinolonas de diversas maneiras, dependendo do medicamento e do organismo. No caso dos agentes mais recentes, parece necessário mais de um mecanismo para o desenvolvimento de resistência clinicamente significativa.

Um mecanismo comum de resistência ao fármaco é a modificação do alvo do medicamento. A mutação do gene *gyr A* pode tornar a subunidade A da DNA girase imprópria para ligação ao fármaco³³. A presença de um grupo metoxila na posição 8, como na gatifloxacina, reduz a capacidade das mutações³⁴. As mutações do gene *gyr B* também podem reduzir a sensibilidade ao medicamento, ainda que de forma geralmente modesta^{35,36}. O desenvolvimento de resistência a muitas das quinolonas mais recentes requer igualmente a mutação da topoisomerase IV.

Alterações ou características naturais da superfície celular bacteriana que reduzam a penetração ou que causem o efluxo rápido do fármaco constituem outro mecanismo importante de resistência^{36,37}.

Após o uso do ácido nalidíxico em 1962, houve um rápido desenvolvimento de resistência deste composto pelas bactérias. Os fatores que predisporam tal resistência incluem a terapia com concentrações subinibitórias da droga e terapia prolongada³⁸.

1.2- Os complexos de platina

1.2.1- Histórico

Os compostos de platina possuem uma importante participação no desenvolvimento da química inorgânica medicinal. Até meados da década de 60, no século XX, o envolvimento de compostos inorgânicos na medicina foi muito limitado, sendo que os compostos contendo metais eram estudados principalmente a fim de reconhecer o potencial carcinogênico dos mesmos e não seu potencial anticancerígeno³⁹.

Em 1965, Rosemberg e colaboradores⁴⁰ investigaram a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas por complexos de platina.

A presença destes complexos inibia a divisão celular e, como consequência, as bactérias somente cresciam, produzindo enormes filamentos. Com os resultados das observações, Rosemberg imaginou que tais complexos poderiam agir de maneira semelhante para inibir a divisão celular em células tumorais.

Após vários testes clínicos e ensaios de atividade citotóxica, verificou-se que o composto *cis*-diaminodicloroplatina(II) (figura 1.7), mais conhecido como cisplatina (*cis*-DDP), possuía grande potencial de atividade antitumoral sendo este o primeiro composto inorgânico com notável sucesso como agente antineoplásico.

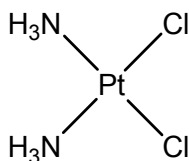


Figura 1.7: Cisplatina

O lançamento comercial da cisplatina ocorreu inicialmente nos Estados Unidos, em 1978, após aprovação pela FDA (Food and Drug Administration). No ano seguinte a droga foi liberada no Reino Unido e no Canadá e em seguida no mundo todo, sendo inicialmente empregada no tratamento de tumores nos testículos e no

ovário. Atualmente, a cisplatina é amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer como o de pulmão, cabeça, esôfago, estômago, próstata, bexiga, mama, cérvix, linfomas, melanomas e osteossarcomas⁴¹.

Apesar de seu grande sucesso no uso clínico, a cisplatina apresenta alguns inconvenientes como o surgimento de resistência celular, baixa solubilidade em água e graves efeitos colaterais como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade gastrointestinal, elevação da pressão sanguínea dentre outros^{42,43}. Estes efeitos adversos surgem principalmente devido à complexação da cisplatina com proteínas e peptídeos, como a glutatona, levando ao seu acúmulo no organismo gerando toxicidade^{44,45}.

As pesquisas nesta área foram sendo direcionadas para o desenvolvimento de complexos mais eficazes, menos tóxicos ao organismo proporcionando menos efeitos colaterais e com maior espectro de atividade, principalmente no que diz respeito às células resistentes à cisplatina.

1.2.2- O câncer e os complexos de platina

Câncer é o nome dado a um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que sofreram transformação neoplásica, proliferando excessivamente podendo espalhar-se para outras regiões do corpo⁴⁶. Desta forma, o tipo de câncer se refere ao órgão ou tecido no qual o tumor está situado.

A palavra câncer vem do latim, com o significado de caranguejo, analogia feita entre as pernas deste crustáceo e os vasos do tumor que se infiltram nos tecidos do corpo⁴⁷. As causas do câncer são diversas, podendo ser externas ou internas ao organismo. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural do indivíduo. As causas internas são, na maioria das vezes, hereditárias e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas ou ao acúmulo de mutações no material genético das células⁴⁶.

Os principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia (tratamento por meio da aplicação de radiação diretamente sobre o tumor), a cirurgia (remoção do

tumor ou parte do órgão afetado) e a quimioterapia (tratamento por meio de agentes químicos).

Atualmente, a quimioterapia do câncer baseia-se tanto no uso de compostos orgânicos quanto de compostos inorgânicos que podem ser administrados sozinhos ou em associação com outras drogas⁴⁸.

A síntese de moléculas análogas à cisplatina tornou-se tema de inúmeros trabalhos devido principalmente à toxicidade da droga e ao desenvolvimento de mecanismos de resistência ao medicamento, apresentada em algumas células cancerígenas. Assim, as chamadas drogas de segunda e terceira gerações foram sintetizadas e submetidas a testes biológicos, porém somente alguns poucos análogos têm chegado até os testes clínicos. Além da cisplatina, apenas alguns compostos têm sua comercialização autorizada como a carboplatina, a oxaloplatina, a nedaplatina e a lobaplatina (figura 1.8).

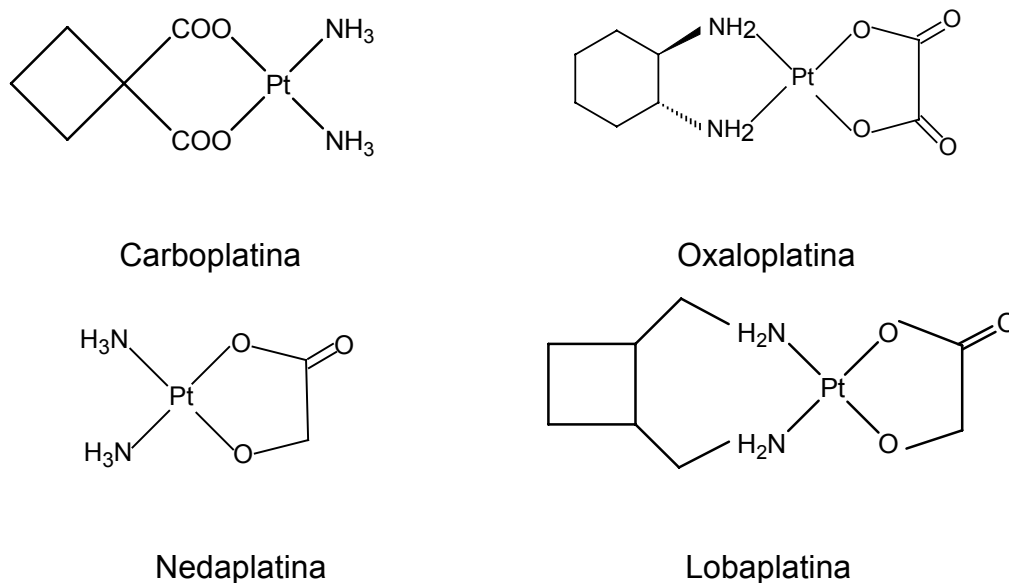


Figura 1.8: Análogos comercializados da cisplatina

A carboplatina, [diamin(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platina(II)], é a droga mais utilizada da segunda geração de compostos anticancerígenos de platina apresentando menor nefrotoxicidade quando comparada à cisplatina⁴⁹. Em testes clínicos esta droga mostrou citotoxicidade comparável ou até mesmo superior à cisplatina⁵⁰. Em combinação com outras drogas, os resultados são ainda mais promissores.

Já a oxaloplatina, *trans*-[1,2-diaminocicloexanoxalatoplatina(II)], demonstra atividade antitumoral contra células resistentes à cisplatina⁵¹ sendo essencialmente indicada para o tratamento do câncer de cólon e reto avançado.

A nedaplatina, *cis*-[diaminoglicolatoplatina(II)], apresenta menor toxicidade em comparação com a cisplatina, mas não obtém um espectro de atividade melhor. No Japão ela é usada para o tratamento em câncer de cabeça, pescoço, testículo e cervix⁵⁰. Apresenta resultados promissores quando administrada juntamente com gemcitabina ou paclitaxel^{49,52}.

A lobaplatina, [1,2-diaminometilciclobutanolactatoplatina(II)], foi aprovada para uso clínico na China em alguns casos de câncer de ovário, cabeça, pescoço e pulmão^{53,54} atuando também em células resistentes à cisplatina. Um ponto negativo na sua utilização é que causa trombocitopenia⁵⁵ (redução do número de plaquetas no sangue).

Além destes, um outro complexo de platina que se mostra promissor no tratamento do câncer é a picoplatina (antigo AMD0473) (figura 1.9), que está na fase II de testes clínicos desde junho de 2005⁵⁶ e apresenta atividade *in vitro* intermediária à da cisplatina e carboplatina⁵⁷. Pode ser administrada em combinação com outras drogas antitumorais exibindo excelentes resultados⁴⁹. Nenhum dos efeitos colaterais comuns às outras drogas de platina foram observados, tornando o AMD0473 bastante promissor^{58,59}.

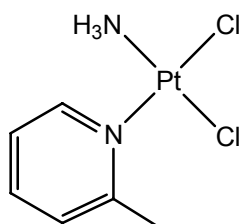


Figura 1.9: Estrutura da Picoplatina

1.2.3- Mecanismo de ação antitumoral

A atuação biológica dos complexos de platina no nível celular, se inicia com a substituição dos ligantes abandonadores por moléculas de água⁵⁰.

No caso da cisplatina, após a entrada na célula por difusão passiva ou transporte ativo⁶⁰, os ligantes cloretos são substituídos por moléculas de água originando espécies carregadas positivamente, *cis*-diaminoaquacloroplatina(II) e *cis*-diaminodiaquacloroplatina(II) (figura 1.10), espécies monoaquo e diaquo, respectivamente^{61,62}.

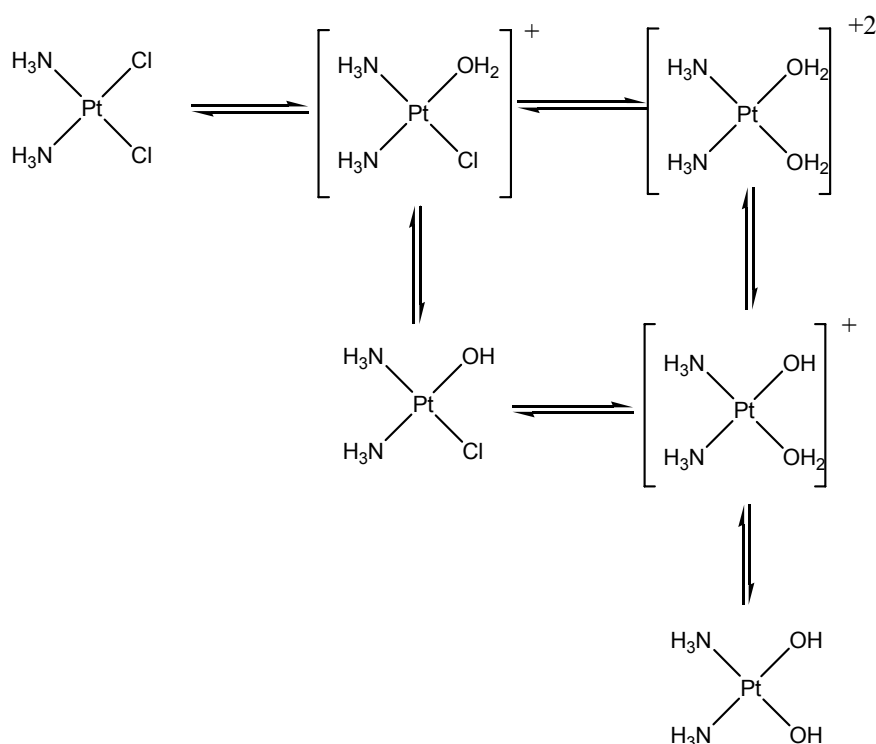


Figura 1.10: Reação de substituição da cisplatina

Este mecanismo de hidrólise é um passo fundamental para a atuação biológica da droga, uma vez que são as espécies mono e diaquo que efetivamente irão interagir com a molécula de DNA, principal alvo de ação.

A velocidade desta reação de substituição varia em função do ligante abandonador presente no complexo sendo maior para compostos contendo cloreto⁵⁰, já que este é um bom grupo abandonador.

A substituição dos ligantes é favorecida pela diminuição da concentração de íons cloreto (de 103 mM no plasma sanguíneo para apenas 4 mM no citoplasma)⁶³ e da alta concentração de moléculas de água.

As espécies hidrolisadas, além de interagirem com o DNA nuclear, irão atingir outros alvos celulares como proteínas e enzimas, mitocôndrias e também o RNA⁶⁴.

A ligação destas moléculas à glutathione, por exemplo, que existe em altas concentrações na célula, pode estar associada à resistência adquirida da droga⁶⁵.

O entendimento da ação citotóxica dos compostos de platina envolve a interação destes com a molécula de DNA no núcleo da célula formando um aduto Pt-DNA. Tal interação é capaz de inibir a transcrição e replicação do DNA causando a morte da célula.

O DNA é constituído por duas fitas compostas por uma sequência de nucleotídeos. Os nucleotídeos são constituídos por três tipos de moléculas: uma de açúcar (2-desoxi-D-ribose), um grupo fosfato e uma base nitrogenada, que pode ser púrica [guanina (G) e adenina (A)] ou pirimídica [citosina (C) e timina (T)] (figura 1.11).

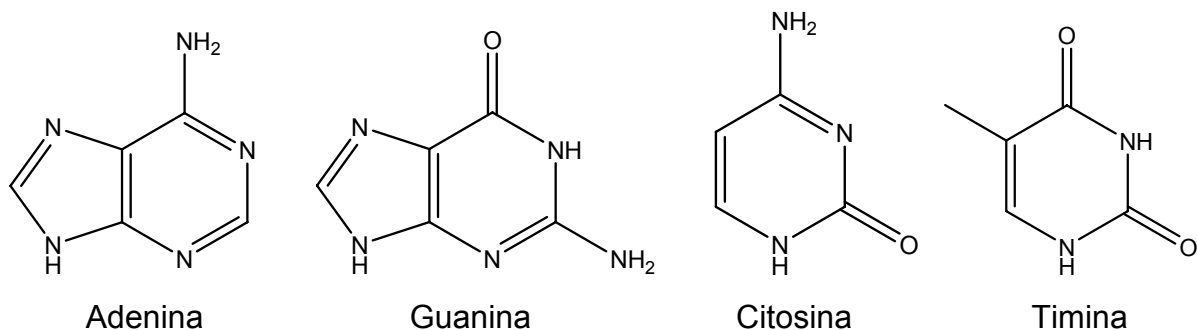


Figura 1.11: Estrutura das bases nitrogenadas.

Estes nucleotídeos são unidos por ligações glicosídicas e as bases nitrogenadas são unidas através de ligações de hidrogênio contribuindo para a manutenção e estabilidade das fitas do DNA. Devido aos ângulos dessas ligações, as fitas do DNA se organizam de forma espiralar formando uma dupla hélice (figura 1.12).

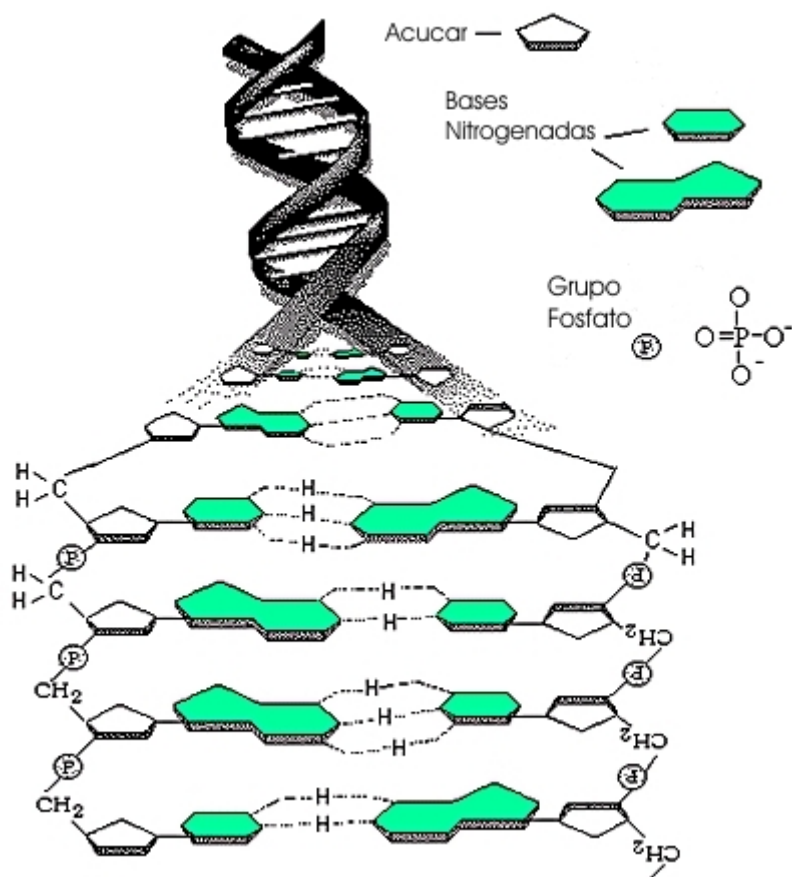


Figura 1.12: Estrutura da dupla hélice do DNA.

Os adutos Pt-DNA formados envolvem, principalmente, os átomos de nitrogênio (N7) das bases nitrogenadas purinas (guanina e adenina), pois estes estão mais disponíveis para coordenação⁶⁶⁻⁶⁸. Os outros átomos de nitrogênio estão envolvidos em ligações de hidrogênio inter e intramoleculares e são responsáveis pela manutenção da estrutura do DNA⁶³. A estabilidade da ligação da platina ao nitrogênio 7 é favorecida não só pelo impedimento estérico⁶³ dos outros átomos de nitrogênio como também pela alta basicidade do N7 com relação aos outros átomos⁶⁷.

Vários tipos de adutos podem ser formados envolvendo coordenação interfitas (envolvendo ambas as fitas do DNA) e intrafita (envolvendo apenas uma fita de DNA), com ligações definidas em bases nitrogenadas adjacentes ou não. Alguns estudos definem que para a cisplatina, o aduto mais importante é formado em coordenação intrafita envolvendo bases púricas adjacentes, principalmente as guaninas, originando adutos 1,2-intrafita^{69,70}.

1.2.4- Relação estrutura-atividade biológica

A síntese de moléculas análogas à cisplatina é baseada em análises preliminares da relação estrutura-atividade biológica como, por exemplo, alguns estudos iniciais mostraram que os isômeros *cis* eram ativos enquanto que as respectivas espécies de geometria *trans* não apresentavam atividade^{71,72}.

Estas relações são de natureza puramente empírica, e foram elaboradas numa tentativa de se obter compostos biologicamente ativos⁴⁸ porém, várias exceções são conhecidas⁷³.

Algumas generalizações feitas foram: (i) a configuração *cis* deve garantir a atividade biológica. Uma razão para isto pode estar no fato de os complexos *trans* serem mais reativos e por isso reagirem rapidamente com outras biomoléculas antes mesmo de atingirem o alvo farmacológico⁷³; (ii) os compostos devem ser eletricamente neutros. Presume-se que eles atravessem a membrana celular mais facilmente do que os que possuem carga⁴³ e por serem menos solúveis em água, tem aumentada a sua possibilidade de alcançar as células tumorais já que permanecem mais tempo no organismo⁷⁴. Contudo, a forma ativa pode ser carregada após a hidrólise no meio citoplasmático; (iii) os grupos abandonadores devem possuir labilidade moderada podendo ser mono ou bidentados. Ligantes fortemente coordenados como NO_2^- ou SCN^- são inativos⁷⁵ e ligantes muito lábeis como NO_3^- são muito reativos gerando alta toxicidade e nenhuma atividade antitumoral⁷⁵; e (iv) os ligantes que se mantém coordenados à platina são normalmente aminas relativamente inertes, preferencialmente primárias e com o átomo de nitrogênio diretamente ligado ao metal. Também é comum o uso de ligantes não-abandonadores que possuam por si algum tipo de atividade biológica.

1.2.5- Complexos de platina(IV) e complexos di e trinucleares de platina(II)

Além dos complexos de platina(II) já apresentados, outros compostos de platina têm se mostrado bastante promissores no que tange a compostos com atividade antineoplásica, dentre eles, os complexos de platina(IV) e os complexos di e trinucleares de platina(II).

A atividade anticancerígena dos complexos de platina(IV) como cis-[PtCl₄(NH₃)₂] é conhecida desde a descoberta da cisplatina por Rosenberg^{40,76}, porém, poucos deles têm sido estudados.

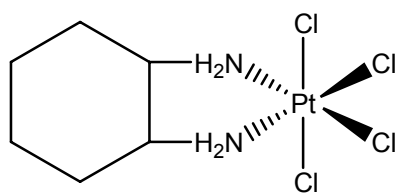
Os principais complexos de platina(IV) que se mostraram promissores para a triagem clínica foram:

- Tetraplatina: mostrou-se altamente promissor em estudos pré-clínicos, porém apresentou graves efeitos colaterais como alta neurotoxicidade e por esse motivo seus testes foram abandonados em fase I⁷⁷.

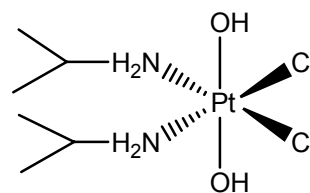
- Iproplatina: foi selecionada para testes clínicos em decorrência da sua alta solubilidade aquosa que possibilitaria sua administração oral⁷². Entrou em fase II e III de testes clínicos em 1985, porém não foi aprovada para uso clínico por se mostrar menos ativa que a cisplatina⁷⁸.

- JM216: foi desenvolvido como parte de um programa que visa a busca por complexos de platina que possuam bioavaliabilidade oral suficiente para serem administrado aos pacientes como cápsulas ou comprimidos⁵⁸, tendo entrado em testes clínicos no ano de 1992⁷⁹. Foi recentemente descartado devido aos diferentes modos de mecanismo de ação⁷⁹ e a problemas de captura da droga pelas células⁸⁰.

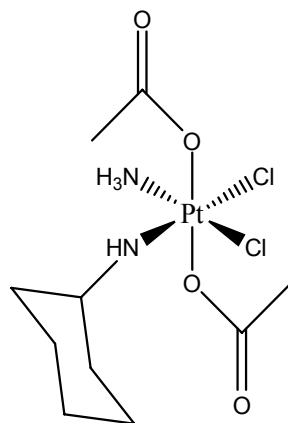
A figura 1.13 a seguir mostra a estrutura química destes complexos de platina(IV).



Tetraplatina



Iproplatina



JM216

Figura 1.13: Complexos de platina(IV)

Uma grande vantagem dos compostos de platina(IV) é a sua menor reatividade que pode diminuir a perda da droga ativa e a incidência de reações paralelas indesejadas que geram efeitos colaterais tóxicos⁸⁰. Além disso, esses complexos são bastante estáveis em meio ácido fazendo com que eles resistem às condições ácidas do ambiente gastrointestinal, o que poderia viabilizar a sua administração oral.

Os complexos de platina(IV) realizam reações de substituição dos ligantes mais lentamente que seus análogos de platina(II), logo, acredita-se que sua atividade antitumoral se manifeste após sua redução, *in vivo*, ao análogo de platina(II) com a remoção dos ligantes axiais^{81,82}.

Nenhuma das triagens clínicas *in vivo* dos compostos de platina(IV) têm revelado maior atividade anticancerígena em humanos do que a cisplatina sendo, portanto, decepcionante, pois análogos ao JM216 se mostraram 840 vezes mais ativos que a cisplatina nos ensaios *in vitro*⁸³.

Além dos complexos monometálicos, uma outra classe de compostos de platina bastante estudada e promissora é a de complexos que apresentam duas unidades de platina ligadas por uma diamina de comprimento de cadeia carbônica variável. Os primeiros complexos descritos desse tipo (com $n=4$ a 6, figura 1.14)^{57,84} apresentaram o mesmo efeito citotóxico da cisplatina em células sensíveis e um efeito significativamente maior em células resistentes.

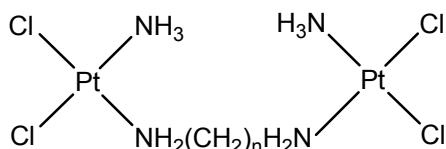


Figura 1.14: Primeiro complexo dinuclear de platina(II).

Vários outros complexos dinucleares tem sido sintetizados^{57,84}. Tem sido mostrado que os adutos formados entre estes complexos e o DNA são distintos daqueles formados pela cisplatina e seus análogos⁵⁷. Os adutos interfitas são os mais comuns e, acredita-se, os maiores responsáveis pela elevada citotoxicidade exibida por esses complexos⁵⁷.

Um complexo contendo três unidades de platina, o BBR3464 (figura 1.15), foi sintetizado por Farrell e colaboradores⁸⁵ e entrou em testes clínicos no ano de 2000⁵⁷. Este complexo foi 100 vezes mais ativo do que a cisplatina e seus análogos em todas as linhas de células testadas e também em tumores não tratáveis com a cisplatina como o câncer de pâncreas⁸⁶.

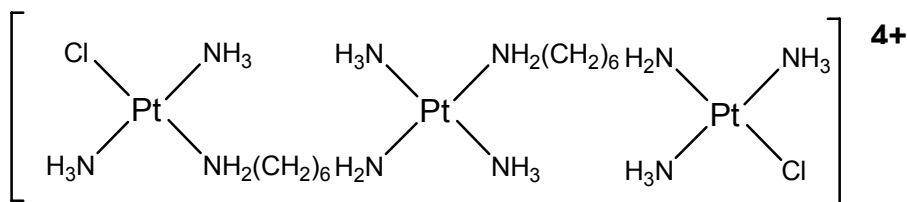


Figura 1.15: BBR3464

O BBR3464 é extremamente solúvel em água, facilitando a sua administração, porém é muito mais tóxico do que a cisplatina e carboplatina, portanto sua dose máxima tolerável é bem menor⁸⁴.

1.3- Os complexos de paládio

Alguns complexos de paládio com ligantes orgânicos, como tiossemicarbazonas, têm se mostrado ativos em células tumorais resistentes à cisplatina. Investigações a respeito do mecanismo de ação sugerem que esses compostos se ligam ao DNA através de coordenação interfitas, ao contrário da cisplatina, que se liga predominantemente à duas guaninas na mesma fita, ou seja, através de coordenação intrafita. Acredita-se que seria esta a razão pela qual os complexos de tiossemicarbazonas se mostram ativos nas células resistentes³⁹.

A. I. Matesanz e colaboradores⁸⁷ apresentaram estudos sobre um complexo de paládio(II) derivado da benzil bis(tiossemicarbazona) que poderia ter propriedades antitumorais importantes, já que apresenta valores de dose inibitória IC₅₀ similares ao da cisplatina e mostra citotoxicidade significativa contra células resistentes à cisplatina. O complexo provoca mudanças conformacionais na estrutura do DNA diferentes daquelas induzidas pela cisplatina.

Um outro estudo⁸⁸ relata que complexos de paládio(II) e platina(II) derivados de tiossemicarbazonas se mostraram ativos em células tumorais resistentes à cisplatina, como os complexos de fenilacetaldéido tiossemicarbazona do tipo [M(HL)Cl₂], M = Pd(II), Pt(II), os quais são citotóxicos frente a uma variedade de linhagens tumorais, com um bom índice terapêutico e valores de concentrações inibitórias (IC₅₀) muito menores para células resistentes à cisplatina do que para células normais. O complexo de Pd(II) exibe maior atividade citotóxica sobre as células resistentes e forma mais ligações interfitas do que o análogo de Pt(II), provavelmente em razão da maior reatividade do primeiro. Os mesmos autores mostraram que complexos binucleares de Pd(II) e Pt(II) de *p*-isopropilbenzaléido tiossemicarbazona apresentam igualmente atividade citotóxica contra diferentes linhagens de células tumorais e são ativos em células resistentes à cisplatina, com bom índice terapêutico⁸⁹. Novamente os complexos fazem ligações interfitas.

Um complexo de paládio derivado da fenanterenoquinona tiossemicarbazona (PQTSC) exibiu notável atividade antitumoral em células mamárias cancerosas sendo relativamente não tóxico para estas mesmas células normais⁹⁰. O complexo de paládio foi mais ativo do que complexos análogos de outros metais estudados

anteriormente (Cu, Ni e Co), especialmente contra células MCF-7/DOX (células mamárias cancerosas) que exibem um alto nível de resistência contra agentes quimioterápicos convencionais⁹¹.

Estudos biológicos antitumorais revelaram que vários compostos de Pd(II) com ligantes 2-acetilpiridino N(4)-propil, N(4)-dipropil e 3-hexametilenoiminotiossemicarbazona foram ativos em células leucêmicas P388 e L1210⁹².

G. Zhao e colaboradores⁹³ relataram cinco complexos de Pd(II) derivados da N,N-dialquil-1,10-fenantrolina-2,9-dimatonamina que apresentaram atividade antitumoral *in vitro* contra células leucêmicas L1210 de ratos e células cancerosas de fígado de rato Bel7402. Três destes complexos de paládio mostraram menores valores de IC₅₀ contra dois tipos de células tumorais do que a cisplatina.

Outros complexos de paládio(II) com ligantes bis(tiossemicarbazonas) mostraram importantes propriedades antitumorais contra células cancerosas de humanos, macacos e camundongos, tendo também mostrado atividade contra células resistentes à cisplatina⁸⁷.

Vários outros complexos de paládio(II) derivados de tiossemicarbazonas com potente atividade antitumoral foram relatados^{88,89,94-97}. Estes complexos apresentam, em geral, menor nefrotoxicidade em comparação à cisplatina e seus análogos⁹⁸.

1.4- Complexos de platina(II) e paládio(II) com antibióticos

Além da atividade antitumoral já discutida, alguns complexos de platina e de paládio têm também exibido atividade antimicrobiana.

Estudos recentes^{99,100} relataram a atividade antibacteriana de compostos de platina(II) e paládio(II) com tetraciclinas. A tetraciclina é um importante agente microbiano com um amplo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, além de organismos anaeróbicos.

Estes compostos com tetraciclinas são ativos contra bactérias resistentes, onde o complexo de platina(II) é tão eficiente quanto a tetraciclina na inibição do crescimento de duas estirpes de bactérias *Escherichia coli* (*E. Coli*) e seis vezes mais potente contra a estirpe de bactérias *E. Coli* HB101/pBR322, resistentes à tetraciclina¹⁰⁰.

O complexo de paládio(II) é praticamente tão eficiente quanto a tetraciclina na inibição do crescimento de duas estirpes de bactérias *E. coli* (*E. coli* HB101 e ATCC25922) e dezesseis vezes mais potente contra a estirpe de bactérias resistentes HB101/pBR322⁹⁹.

O efeito antibacteriano e antifúngico de complexos de platina(II) e paládio(II) com tiossemicarbazonas foram estudados *in vitro*¹⁰¹. Os complexos mostraram um completo efeito letal em bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* e também mostraram uma efetiva atividade antifúngica em *Candida albicans*.

1.5- Complexos de íons metálicos com as fluorquinolonas

Muitos estudos indicam um papel importante de diversos íons metálicos no mecanismo de ação das fluorquinolonas no organismo. Essas interações das quinolonas com íons metálicos têm sido estudadas devido ao interesse biológico e químico em suas propriedades.

Vários estudos sobre a interação entre várias quinolonas com cátions metálicos têm sido relatadas na literatura¹⁰²⁻¹⁰⁶. Estes estudos têm sido direcionados principalmente para a identificação de grupos diretamente ligados ao metal e no estabelecimento da estrutura formada por estes compostos de coordenação. No entanto, há uma divergência com relação aos efeitos biológicos ocasionados por essas interações: de um lado há relatos de efeitos prejudiciais na absorção destas drogas causados por certos íons metálicos; a redução da biodisponibilidade destes compostos poderia ser uma consequência da formação de complexos no sistema gástrico¹⁰⁷. Por outro lado, a vantagem de formação de complexos de íons metálicos com essas drogas tem sido discutida por um grande número de trabalhos como por exemplo:

- o efeito do íon metálico sobre a atividade antibacteriana da norfloxacin foi relatado através da síntese de alguns novos complexos da norfloxacin com os íons metálicos Co(II), Fe(III) e Zn(II) onde mostrou-se que a solubilidade destes complexos é melhor do que a da norfloxacin pura, tanto em água quanto em etanol¹⁰⁸. Este aumento de solubilidade pode melhorar a habilidade das moléculas da droga em atravessar a membrana da célula e aumentar a proporção de utilização biológica e atividade da droga.

- estudos antibacterianos da sparfloxacin e de seu complexo com o íon Co(II) foram desenvolvidos contra várias bactérias patogênicas e os resultados revelaram que o complexo é mais potente do que a droga pura¹⁰⁹;

- a complexação da ciprofloxacina com Cu(II) aumentou a sua lipossolubilidade facilitando o transporte para dentro da célula bacteriana, enquanto a fácil redução do metal a Cu(I) leva a um acúmulo de Cu(I) no meio intracelular resultando na oxidação do oxigênio que é letal para a bactéria. Desta forma, há uma melhoria da atividade antituberculose destes compostos¹¹⁰.

- foi proposto que íons metálicos (especialmente Mg(II)) estão envolvidos no mecanismo de ação destas drogas em específicas interações destas moléculas com proteínas, ácidos nucleicos e outras biomoléculas¹¹¹.

- foi relatado um complexo de prata com a norfloxacin capaz de prevenir infecções bacterianas em humanos durante tratamento de queimadura¹¹².

- o combate ao microorganismo *Escherichia coli* com o uso da ciprofloxacina foi aumentado na presença do íon Al(III)¹¹³.

A partir de investigações da estrutura e atividade de certas quinolonas, foi sugerido que a intercalação no DNA da quinolona complexada com um metal é um importante passo nesse processo¹¹⁴.

Estudos de espectroscopia na região do infravermelho e de espectroscopia de ressonância paramagnética no estado sólido de complexos metálicos derivados destes compostos sugerem que eles são formados pela interação através do grupo carboxilato¹¹⁵. A estrutura cristalina de vários complexos como, por exemplo, $[\text{Co}(\text{Cx})_3]\text{Na} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ¹¹⁶ (Cx) = cinoxacina, além de complexos com Ni(II), Zn(II) e Cd(II), comprovam que os íons cinoxacinato atuam, em todos eles, como ligantes bidentados através do átomo de oxigênio do carboxilato e do átomo de oxigênio carbonílico. O íon metálico forma, portanto, um anel quelato estável de seis membros com a geometria de um octaedro ligeiramente distorcido¹¹⁷.

Acredita-se que a formação do quelato e a ligação resultante destes complexos com o DNA possa ser um pré-requisito essencial para a atividade antibacteriana destes compostos¹¹⁸.

Complexos de diversos íons metálicos como Zn(II), Co(II), Cu(II), Ni(II), Fe(II), Mn(II), dentre outros, com fluorquinolonas foram sintetizados e isolados tendo suas estruturas propostas na literatura^{111,117,119-120}. Os complexos de cobre com fluorquinolonas são os mais frequentes^{104,121,122} além de complexos com ligantes mistos¹²³⁻¹²⁶. Na maioria dos complexos de cobre relatados, o íon Cu(II) está ligado à duas moléculas da fluorquinolona de forma bidentada através de um oxigênio carboxílico e o oxigênio cetônico. Assim, o modo de coordenação dos íons metálicos com as fluorquinolonas, apresentado na figura 1.16, parece ocorrer com bastante frequência.

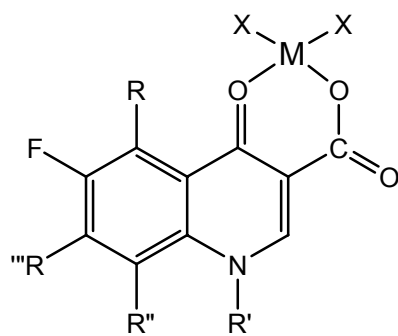


Figura 1.16: Modo de coordenação usual dos íons metálicos com fluorquinolonas.

1.6 - Referências Bibliográficas

- 1 - Appelbaum, P. C.; Hunter, P. A.; *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2000**, 16, 5.
- 2 - De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; Da Silva, A. D.; Couri, M. R. C.; *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 21.
- 3 - Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.; *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, **1962**, 5, 1063.
- 4 - a) De Clereq, E.; *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1587, 258. b) Ohmine, T.; Katsube, T.; Tsuzaki, Y.; Kazui, N. K.; Komai, T.; Hagihara, M.; Nishigaki, T.; Iwamoto, A.; Kimura, T.; Kashiwase, H.; Yamashita, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 739.
- 5 - Hamzah, J.; Skinner-Adams, T.; Davis, T. M. E.; *Acta Trop.*, **2000**, 74, 39.
- 6 - <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm>, acessado em novembro de 2006.
- 7 - <http://www.nib.unicamp.br/svol/artigo14.htm>, acessado em novembro de 2006.
- 8 - Coker, R. J.; *Public Health*, **2003**, 117, 281.
- 9 - <http://www.saude.sp.gov.br/html/turbec.htm>, acessado em novembro de 2006.
- 10-http://www.linex.com.br/linex/orientacao/doencas/aspectos_tuberculose.html, acessado em novembro de 2006.
- 11-<http://www.iqsc.usp.br/iqsc/ensino/pet/docs/monoTATI.PDF>, acessado em dezembro de 2006.
- 12 - Frieden, T. R.; Driver, C. R.; *Tuberculosis*, **2003**, 83, 82.
- 13 - Mitscher, L. A.; *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 559.
- 14 - Albrecht, R.; *Prog. Drug. Res.*, **1977**, 21, 9.
- 15 - Chu, D. T.; Fernandes, P. B.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1989**, 33, 131.
- 16 - Ohta, M.; Koga, H.; *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 131.
- 17 - Jung, J. C.; Baek, S.; Park, O. S.; *Il Farmaco*, **2001**, 56, 665.
- 18 - Chin, N. X.; Britain, D. C.; Neu, H. C.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1986**, 29, 675.
- 19 - Wentland, M. P.; Bailey, D. M.; Cornett, J. B.; Dobson, R. A.; Powles, R. G.; Wagner, R. B.; *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 1103.
- 20 - Agui, H.; Mitani, T.; Izawa, A.; Komatsu, T.; Nakagome, T.; *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 791.

- 21 - Kalkot, U. R.; Sathe, V. T.; Khrarul, R. K.; Chavan, S. P.; Ravindranathan, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6785.
- 22 - Anderson, V. E.; Osheroff, N.; *Curr. Pharm. Design.*, **2001**, *7*, 337.
- 23 - Bouzard, D.; Cesare, P. D.; Essiz, M.; Paquet, J. P.; Remuzon, P.; Weber, A.; Oki, T.; Masuyoshi, J.; *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 537.
- 24 - Fernandes, P. B.; Shipkowitz, N.; Bower, R. R.; Jarvis, K. P.; Weisz, J.; Chu, D. T. W.; *J. Antimicrob. Chemother.*, **1986**, *18*, 693.
- 25 - Hardy, D. J.; Swanson, R. N.; Hensey, D. N.; Ramer, N. R.; Bower, R. R.; Hanson, C. W.; Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1987**, *31*, 1768.
- 26 - Fernandes, P. B.; Chu, D. T. W.; Swanson, R. N.; Ramer, C. W.; Bower, R. R.; Stamm, J. M.; Hardy, D. J.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, *30*, 27.
- 27 - a) Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Irose, T.; Nakano, M.; *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1645. b) Schentag, J. J.; *Clin. Ther.*, **2000**, *22*, 372.
- 28 - a) Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Hutt, M. P.; Sanchez, J. P.; Sesnie, J.; Trehan, A. K.; *Drugs Exptl. Clin. Res.*, **1988**, *14*, 435. b) Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Mich, T. F.; Sanchez, J. P.; Trehan, A. T.; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 503. c) Domagala, J. M.; Bridges, A. J.; Culbertson, T. P.; Gambino, L.; Hagen, S. E.; Karrick, G.; Porter, K.; Sanchez, J. P.; Sesnie, J. A.; Spens, F. G.; Szotek, D.; Wemple, J.; *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1142.
- 29 - Hokuriku Pharmac. Co. Ltda., *Drugs Future*, **1986**, *11*, 578.
- 30 - Domagala, J. M.; Heifetz, C. L.; Mich, T. F.; Nichols, J. B.; *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 445.
- 31 - Sanchez, J. P.; Domagala, J. M.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Nichols, J. B.; Trehan, A. K.; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 983.
- 32 - Barrett, J. F.; Sutcliffe, J. A.; Gootz, T. D.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990**, *34*, 1.; Christian, J. S.; *Infec. Dis. Update*, **1996**, *3*, 87.
- 33 - Drlica, K.; *ASM News*, **1999**, *65*, 410.
- 34 - Lu, T.; Zhao, X.; Drlica, K.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, (in press).
- 35 - Bryskier, A.; *Int. J. Antimicrob. Agents*, **1993**, *2/3*, 151.
- 36 - Takenouchi, T.; Tabata, F.; Iwata, Y.; Hanzawa, H.; Sugawara, M.; Ohya, S.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996**, *40*, 1835.
- 37 - Gootz, T. D.; Brighty, K. E.; *Med. Res. Rev.*, **1996**, *16*, 433.

- 38 - Hooper, D. C.; *Drug Resist. Update*, **1999**, 2, 38.
- 39 - Fontes, A. P. S.; César, E. T.; Beraldo, H.; *Química Nova na Escola (cadernos temáticos)*, **2005**, 6, 13.
- 40 - Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Kriga, T.; *Nature*, **1965**, 205, 698.
- 41 - Bristol Myers Squibb & Johnson Matthey; *Drugs of the Future*, **1990**, 15, 739.
- 42 - Barnard, C. F. J.; Cleare, M. J.; Hydes, P. C.; *Chem. In. Britain*, **1986**, 22, 1001.
- 43 - Pasini, A.; Zunino, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 615.
- 44 - Appleton, T. G.; Connor, J. W.; Hall, J. R.; Prenzler, P. D.; *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 2030.
- 45 - Van der Veer, J. L.; Reedijk, J.; *Chem. In Britain*, **1988**, 24, 775.
- 46 - <http://www.inca.org.br>, acessado em dezembro de 2006.
- 47 - <http://institutocancer.hpg.ig.com.br>, acessado em dezembro de 2006.
- 48 - César, E. T.; *Síntese e Caracterização de Complexos de Platina(II) com Ligantes Diaminados, Potenciais Agentes Antineoplásicos*, Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2001**.
- 49 - Bolelikas, T.; Vougiouka, M.; *Oncology Reports*, **2003**, 10, 1663.
- 50 - Desoize, B.; Madoulet, C.; *Crit. Rev. in Onc./Hemat.*, **2002**, 42, 317.
- 51 - Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Pérez, J. M., *Chem Rev.*, **2003**, 103, 645.
- 52 - Hirose, T.; Horichi, N.; Ohmori, T.; Shirai, T.; Sohma, S.; Yamaoka, T.; Ohnishi, T.; Adachi, M.; *Lung cancer*, **2003**, 39, 91.
- 53 - Gietema, J. A.; Veldhuis, G. J.; Guchelaar, H. J.; Willemse, P. H. B.; Uges, D. R. A.; Cats, A.; Boosstra, H.; Van der Graaf, W. T. A.; Sleijfer, D. T.; Devuies, E. G. E.; Mulder, N. H.; *Br. J. Cancer*, **1995**, 71, 1302.
- 54 - Fiebig, H. H.; Heuss, H.; Vonpawel, L.; Gatzemeier, U.; Manegold, C.; Edler, L.; Berdel, W.; *Onkologie*, **1996**, 19, 328.
- 55 - Barefoot, R. R.; *J. Chromatogr. B*, **2001**, 751, 205.
- 56 - <http://clinicaltrial.gov>, acessado em dezembro de 2006.
- 57 - Wheate, N. J.; Collins, J. G.; *Coord. Chem. Rew.*, **2003**, 241, 133.
- 58 - Kelland, L. R.; Sharp, S. Y.; O'Neil, C. F.; Raynaud, F. I.; Beale, P. J.; Judson, I.R.; *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 77, 111.
- 59 - Perez, J. M.; Kelland, L. R.; Montero, E. I.; Boxall, F. E.; Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Ranninger, C. N.; *Mol. Pharmacol.*, **2003**, 63, 933.
- 60 - Maia, E. P.; Suillerot, A. G.; *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2003**, 8, 626.

- 61 - Howe-Grant, M. E.; Lippard, S. J.; *Metal Ions en Biological Systems*, Rigel, H., Ed.; Marcel Dekker, New Cork, **1980**, 11, 63.
- 62 - Green, M.; Garner, M.; Orton, D. M.; *Transition Met. Chem.*, **1992**, 17, 164.
- 63 - Fontes, A. P. S.; De Almeida, S. G.; Nader, L. A.; *Química Nova*, **1997**, 20, 398.
- 64 - Jamieson, E. R.; Lippard, S. J.; *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2467.
- 65 - Woźniak, K.; Błasiak, J.; *Acta. Bioc. Pol.*, **2002**, 49(3), 583.
- 66-<http://www.ime.usp.br/~cesar/projects/lowtech/setemaiiores/DNA.htm>, acessado em dezembro de 2006.
- 67 - Martin, R. B.; Mariam, Y. H.; *Metal Ions in Biol. Syst.*, **1979**, 18, 32.
- 68 - Marzilli, L. G.; *Adv. Inorg. Biochem.*, **1981**, 3, 47.
- 69 - Liang, X.; Shen, D.; Gottesman, M. M.; *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1599.
- 70 - Takahara, P. M.; Rosenweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J.; *Nature*, **1995**, 649, 377.
- 71 - Connors, T. A.; Jones, M.; Ross, W. C. J.; Braddock, P. D.; Khokhar, A. R.; Tobe, M. L.; *Chem-Biol. Interact.*, **1972**, 5, 415.
- 72 - Braddock, P. D.; Connors, T. A.; Jones, M.; Khokhar, A. R.; Melzack, D. H.; Tobe, M. L.; *Chem. Biol. Interact.*, **1975**, 11, 145.
- 73 - Coluccia, M.; Natile, G.; *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 216, 383.
- 74 - Cleare, M. J.; *Coord. Chem. Rev.*, **1974**, 12, 349.
- 75 - Bloemink, M. J.; Reedijk, J.; *Metal Ions in Biological Systems*, Sigel, H., Ed.; Marcel Dekker, New Cork, **1996**, 32, 64.
- 76 - Rosemberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, H. V.; *Nature*, **1969**, 222, 385.
- 77 - Christian, M. C.; *Abstracts, Seventh Internacional Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, **1995**, S128.
- 78 - Gordon, M.; Hollander, S.; *J. Med.*, **1993**, 24, 209.
- 79 - McKeage, M. J.; Raynaud, F.; Ward, J.; Berry, C.; Odell, D.; Kelland, L. R.; Murrer, B.; Santabarbara, P.; Harrap, K. R.; Judson, I. R.; *J. Clin. Oncol.*, **1997**, 15, 2691.
- 80 - Hall, M. D.; Hambley, T. W.; *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 49.
- 81 - Lippert, B.; *G. Chim. It.*, **1988**, 118, 153.

- 82 - Dijt, F. J.; Canters, G. W.; den Hartog, J. H. J.; Marcelis, A. T. M.; Reedijk, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3644.
- 83 - Kelland, L. R.; Murrer, B. A.; Abel, G.; Giandomenico, C. M.; Mistry, P.; Harrap, K. R.; *Cancer Res.*, **1992**, *52*, 822.
- 84 - Roberts, J. D.; Peroutka, J.; Farrell, N.; *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *77*, 51.
- 85 - Rauter, H.; DiDomenico, R.; Menta, E.; Oliva, A.; Qu, Y.; Farrell, N.; *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 3919.
- 86 - Roberts, J. D.; Peroutka, J.; Beggiolin, G.; Manzotti, C.; Piazzoni, L.; Farrell, N.; *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *77*, 47.
- 87 - Matesanz, A. I.; Pérea, J. M.; Navarro, P.; Moreno, J. M.; Colacio, E.; Souza, P.; *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *76*, 29.
- 88 - Quiroga, A. G.; Perez, J. M.; Montero, E. I.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Navarro-Ranninguer, C.; *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *70*, 117.
- 89 - Quiroga, A. G.; Pérez, J. M.; López-Solera, I.; Montero, E. I.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C.; *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *69*, 275.
- 90 - Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Padhye, S.; Dutta, S.; Padhye, S.; Newton, C.; Anson, C. E.; Powell, A. K.; *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, *95*, 306.
- 91 - Padhye, S.; Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Fok, J.; Mehta, K.; Rath, N.; *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 1154.
- 92 - Kovala-Demertzi, D.; Domopoulou, A.; Demertzis, M. A.; Papageorgiou, A.; West, D. X.; *Polyhedron*, **1997**, *16*, 3625.
- 93 - Zhao, G.; Sun, H.; Lin, H.; Zhu, S.; Su, X.; Chen, Y.; *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *72*, 173.
- 94 - Quiroga, A. G.; Pérez, J. M.; Montero, E. I.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C.; *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *75*, 293.
- 95 - Navarro-Ranninger, C.; López-Solera, I.; González, V.; Pérez, J. M.; Alvarez-Valdés, A.; Martín, A.; Raithby, P. R.; Masager, J. R.; Alonso, C.; *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 5181.
- 96 - Quiroga, A. G.; Pérez, J. M.; López-Solera, I.; Masager, J. R.; Luque, A.; Román, P.; Edwards, A.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1399.
- 97 - Beraldo, H.; *Química Nova*, **2004**, *27*, 461.
- 98 - Borch, R. F.; Pleasants, M. E.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, *76*, 6611.

- 99 - Guerra, W.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A. P. S.; Le Moyec, L.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, *99*, 2348.
- 100 - Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. A.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, *99*, 1001.
- 101 - Kovala-Demertzi, D.; Demertzi, M. A.; Miller, J. R.; Papadopoulou, C.; Dodorou, C.; Filousis, G.; *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *86*, 555.
- 102 - Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perelló, L.; *Inorg. Chem. Acta*, **1993**, *211*, 133.
- 103 - Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perelló, L.; García-Granda, S.; Díaz, M. R.; *Inorg. Chim. Acta*, **1994**, *217*, 149.
- 104 - Ruiz, M.; Perelló, L.; Ortiz, R.; Castiñeiras, A.; Maichle-Mossmer, C.; Cantón, E.; *J. Inorg. Biochem.*, **1995**, *59*, 801.
- 105 - Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perelló, L.; Server-Carrió, J.; *J. Inorg. Biochem.*, **1997**, *65*, 87.
- 106 - Ruiz, M.; Perelló, L.; Server-Carrió, J.; Ortiz, R.; García-Granda, S.; Diaz, M. R.; Cantón, E.; *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *69*, 231.
- 107 - Lomaestro, B. M.; Bailie, G. R.; *DICP Ann. Pharmacother.*, **1991**, *25*, 1249.
- 108 - Gao, F.; Yang, P.; Xie, J.; Wang, H.; *J. Inorg. Biochem.*, **1995**, *60*, 61.
- 109 - Jain, S.; Jain, N. K.; Pitre, K. S.; *J. Pharm. Biom. Analysis*, **2002**, *29*, 795.
- 110 - Saha, D. K.; Padhye, S.; Anson, C. E.; Powell, A. K.; *Inorg. Chem. Comm.*, **2002**, *5*, 1022.
- 111 - Turel, I.; *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *232*, 27.
- 112 - Li, Y. X.; Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Xue, Z.; Ju, H. X.; You, X. Z.; *Inorg. Chem. Comm.*, **2003**, *6*, 819.
- 113 - Ma, H. H. M.; Chiu, F. C. K.; Li, R. C.; *Pharm. Res.*, **1997**, *14*, 366.
- 114 - Robles, J.; Martín Polo, J.; Valtierra, L. A.; Hinojosa, L.; Mendoza-Díaz, G.; *Metal Based Drugs*, **2000**, *7*, 301.
- 115 - Behrens, N. B.; Diaz, G. M.; Goodgame, D.; *Inorg. Chim. Acta*, **1986**, *125*, 21.
- 116 - Chulvi, C.; Muñoz, M. C.; Perelló, L.; Ortiz, R.; Arriortua, M. I.; Via, J.; Urtiaga, K.; Amigó, J. M.; Ochando, L. E.; *J. Inorg. Biochem.*, **1991**, *42*, 133.
- 117 - Anaconda, J. R.; Toledo, C.; *Transition Met. Chem.*, **2001**, *26*, 228.
- 118 - Shen, L. L.; Pernet, A. G.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1985**, *82*, 307.
- 119 - Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2005**, *20*, 303.

- 120 - Turel, I.; Bukovec, N.; *Polyedron*, **1996**, 15, 269.
- 121 - Turel, I.; Leban, I.; Bukovec, N.; *J. Inorg. Biochem.*, **1994**, 56, 273.
- 122 - Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perelló, L.; Server-Carrió, J.; *J. Inorg. Biochem.*, **1997**, 65, 87.
- 123 - Mendoza-Diaz, G.; Perez-Alonso, R.; Moreno-Esparza, R.; *J. Inorg. Biochem.*, **1996**, 64, 207.
- 124 - Mendoza-Diaz, G.; Martinez-Aquilera, L. M. R.; Alfonso, R. P.; *Inorg. Chim. Acta*, **1987**, 138, 41.
- 125 - Mendoza-Diaz, G.; Martinez-Aquilera, L. M. R.; Moreno-Esparza, R.; Pannell, K. H.; Cervantes-Lee, F.; *J. Inorg. Biochem.*, **1993**, 50, 65.
- 126 - Wallis, S. C.; Gahan, L. R.; Charles, B. G.; Hambley, T. W.; Duckworth, P. A.; *J. Inorg. Biochem.*, **1996**, 62, 1.

Capítulo 2

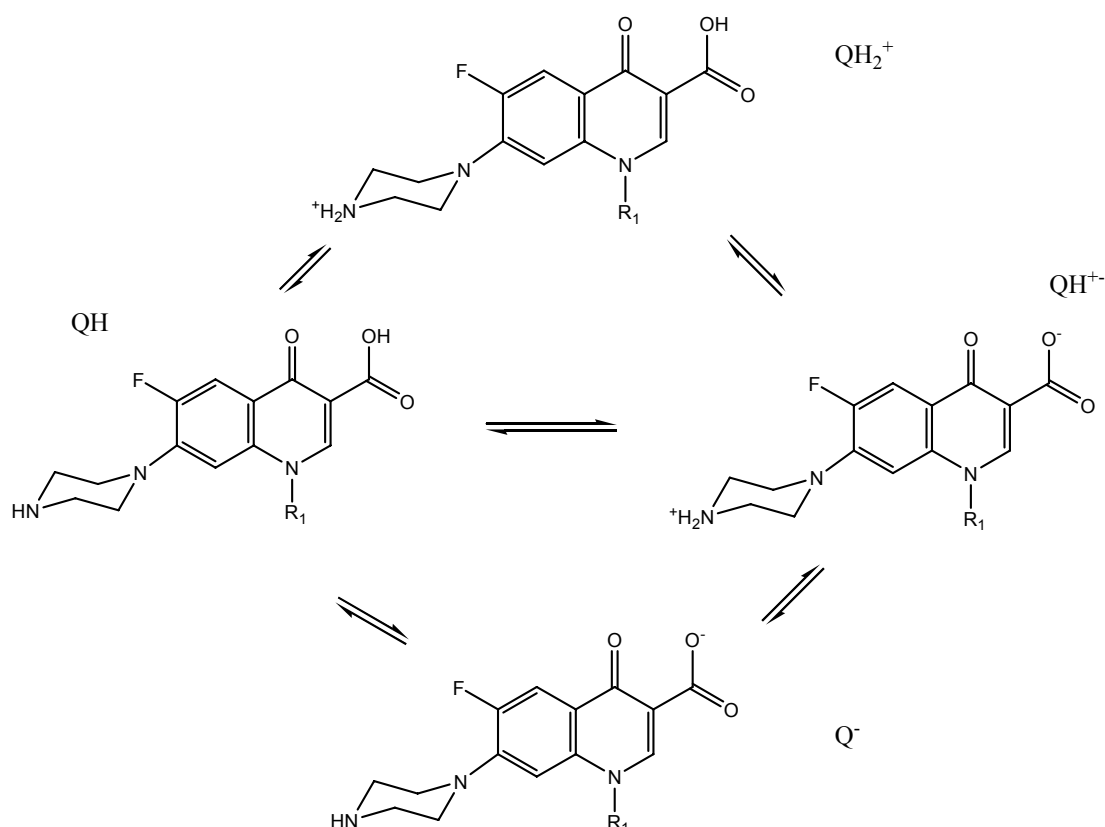
Resultados e Discussão

2.1 - Aspectos gerais sobre as fluorquinolonas e modos de coordenação com íons metálicos

Os estudos sobre a interação entre fluorquinolonas com cátions metálicos são direcionados principalmente para a identificação de grupos diretamente ligados ao metal e no estabelecimento da estrutura formada por estes compostos.

No que tange aos ligantes livres, é importante ressaltar que na maioria dos casos o grupo carboxílico está protonado e o átomo de hidrogênio deste grupo faz ligação de hidrogênio com o átomo adjacente 4-oxo. Em poucos exemplos¹⁻⁴ o grupo carboxílico está ionizado e então a molécula existindo na forma zwitteriônica com o átomo de nitrogênio terminal da piperazina protonado no estado sólido⁵.

De forma geral, considera-se a presença dos equilíbrios protolíticos existentes nas moléculas das fluorquinolonas (esquema 1.1)⁵, onde estão presentes dois grupos funcionais ionizáveis.



Esquema 1.1: Equilíbrios protolíticos em solução aquosa das fluorquinolonas (Ex:R₁ = ciclopropano, ciprofloxacina).

Essas moléculas podem existir em quatro possíveis formas: um cátion ácido QH_2^+ , espécies neutras QH , um intermediário zwitteriônico QH^+ e um ânion básico Q^- , dependendo do pH.

Na maioria dos complexos metálicos com fluorquinolonas relatados na literatura, os ligantes atuam de forma bidentada através do átomo de oxigênio carboxílico e do átomo de oxigênio carbonílico, onde, o íon metálico forma um anel quelato estável de seis membros (ver figura 1.16).

A coordenação das fluorquinolonas com os íons metálicos através dos átomos de nitrogênio da piperazina é bem mais rara. A literatura mostra poucos exemplos como o complexo de zinco cuja estrutura foi revelada por difração de raios X onde duas moléculas do ligante norfloxacinina coordenam-se através dos átomos de oxigênio cetônico e carboxílico e duas outras moléculas coordenam-se pelo nitrogênio terminal da piperazina⁶.

2.2 - Síntese e caracterização dos complexos de paládio(II) com fluorquinolonas.

Comparando-se complexos de paládio(II) e de platina(II) estruturalmente análogos, contendo somente ligantes amônia e cloretos, os complexos de paládio são mais lábeis, reagindo aproximadamente 10^5 vezes mais rápido⁷.

Durante o desenvolvimento do presente trabalho, foi observado nas sínteses que os complexos de paládio(II) são formados em poucos minutos de reação enquanto que os complexos de platina(II) formam-se após um a dois dias sob agitação. Os rendimentos das reações em geral também foram maiores para os primeiros.

Para os complexos de paládio(II) foram feitas reações entre o sal $K_2[PdCl_4]$, tetracloropaladato(II) de potássio, e os ligantes ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, sparfloxacina e gatifloxacina (figura 1.2), em meio aquoso obtendo-se respectivamente os complexos **1**, **2**, **3**, **4** e **5**. A proporção estequiométrica utilizada foi de 0,3 mmol do sal de paládio para 0,3 mmol do respectivo ligante.

Todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente e os complexos obtidos são sólidos, tendo sido possível a separação por simples filtração.

Os complexos foram caracterizados por espectroscopia na região do I.V., análise elementar, termogravimetria, RMN de H^1 , RMN de C^{13} e difração de raios X em estado sólido.

Os espectros na região do I.V. das fluorquinolonas são muito complexos devido à presença de numerosos grupos funcionais na molécula. A análise dos espectros na região do I.V. dos ligantes revela o aparecimento de bandas de absorção características em torno de 3526 - 3416, 1700 e 1600 cm^{-1} as quais são atribuídas às frequências de estiramento ν_{OH} , $\nu_{CO_{carboxílico}}$ e $\nu_{CO_{cetônico}}$, respectivamente. As principais absorções nos espectros de I.V. dos ligantes encontram-se descritas na tabela 2.1. A banda na região de 1700 cm^{-1} referente à

frequência de estiramento $\nu_{\text{CO}_{\text{carboxílico}}}$ da gatifloxacina não é observada, pois esta se encontra na forma zwitteriônica em estado sólido.

Tabela 2.1: Principais absorções na região do I.V. dos ligantes em cm^{-1} .

Ligante	$\nu_{\text{O-H}}$	ν_{COOH}	$\nu_{\text{C=O}}$
Ciprofloxacina	3526	1707	1625
Levofloxacina	3422	1711	1623
Ofloxacina	3423	1714	1624
Sparfloxacina	3463	1716	1639
Gatifloxacina	3416	-	1633

Nos espectros na região do I.V. dos complexos de paládio(II) (**1** a **5**) observou-se o desaparecimento da banda na região de 1700 cm^{-1} referente ao ácido carboxílico livre indicando a formação do grupo carboxilato responsável pela ligação ao íon metálico resultando em um quelato através de um anel de seis membros⁸. Observou-se o aparecimento de duas bandas características na faixa de $1650 - 1510 \text{ cm}^{-1}$ e $1400 - 1280 \text{ cm}^{-1}$ que podem ser atribuídas como vibrações de estiramento $\nu(\text{O-C-O})$ antissimétrico e simétrico, respectivamente⁸⁻⁹. No entanto, as atribuições dessas vibrações espectrais são muito difíceis de se fazer inequivocadamente devido às numerosas bandas presentes nesta região.

O grupo carboxilato pode atuar como monodentado, bidentado ou em ponte e a frequência de separação [$\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$] entre os estiramentos assimétrico e simétrico deste grupo pode ser medida para a distinção entre estes modos de ligação¹⁰⁻¹¹. Deacon e Phillips¹¹ investigaram as vibrações de estiramento assimétricas e simétricas de um grande número de complexos com carboxilatos com estruturas cristalinas conhecidas e encontraram que esses complexos ligados de forma monodentada exibiram valores de $\Delta\nu$ maiores que 200 cm^{-1} . Para todos os complexos de paládio sintetizados neste trabalho, foram observados valores de $\Delta\nu$ maiores que 200 cm^{-1} indicando uma coordenação de forma monodentada do grupo carboxilato.

A banda na região de 1600 cm^{-1} nos espectros dos ligantes referente ao grupo cetônico, é deslocada para a região de $1580 - 1570 \text{ cm}^{-1}$ nos espectros dos complexos evidenciando a participação deste grupo na ligação com o metal,

ocasionando um importante deslocamento para a região de menor número de onda com relação ao ligante livre^{8,12-13}.

É observada nos espectros dos complexos uma banda na região de 316 - 354 cm^{-1} referente à frequência de estiramento da ligação Pd-Cl.

As principais absorções nos espectros de I.V. dos complexos obtidos encontram-se descritas na tabela 2.2 confirmando os dados da literatura. Os espectros estão representados nas figuras 2.1 a 2.5.

Tabela 2.2: Principais absorções na região do I.V. dos complexos de paládio(II) em cm^{-1} .

Complexo	ν_{COOH}	$\nu_{\text{C-Oass}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-Osim}}$	$\nu_{\text{Pd-Cl}}$
<u>1</u>	-	1628	1581	1384	316
<u>2</u>	-	1624	1579	1397	328
<u>3</u>	-	1624	1586	1401	325
<u>4</u>	-	1635	1578	1372	354
<u>5</u>	-	1629	1574	1322	327

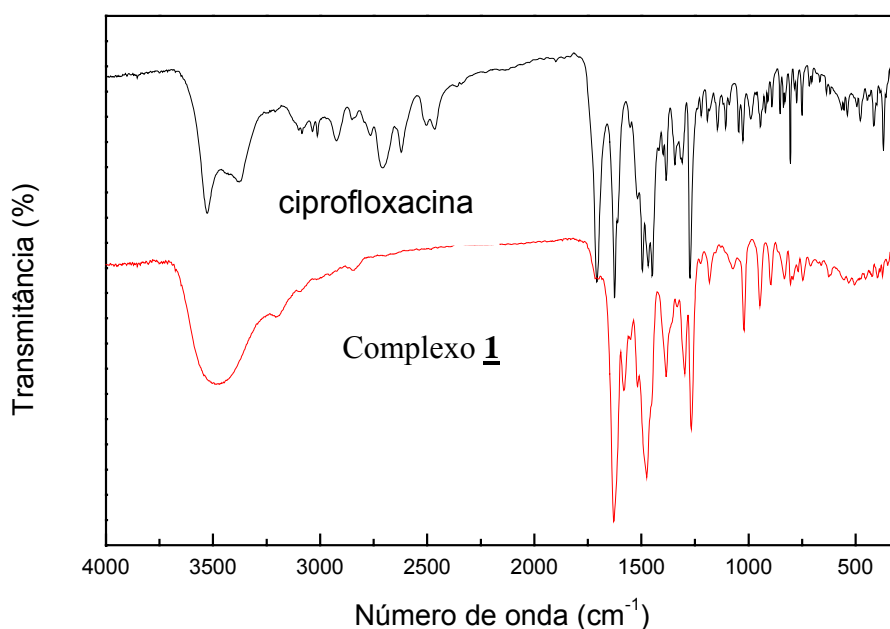


Figura 2.1: Espectros de I.V. da ciprofloxacina e do complexo **1**.

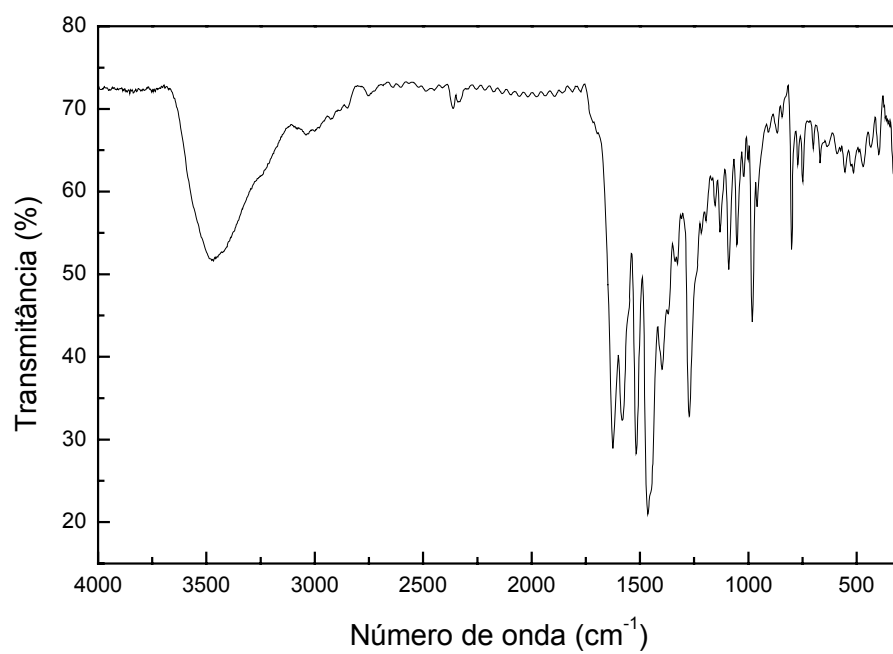


Figura 2.2: Espectro de I.V. do complexo 2.

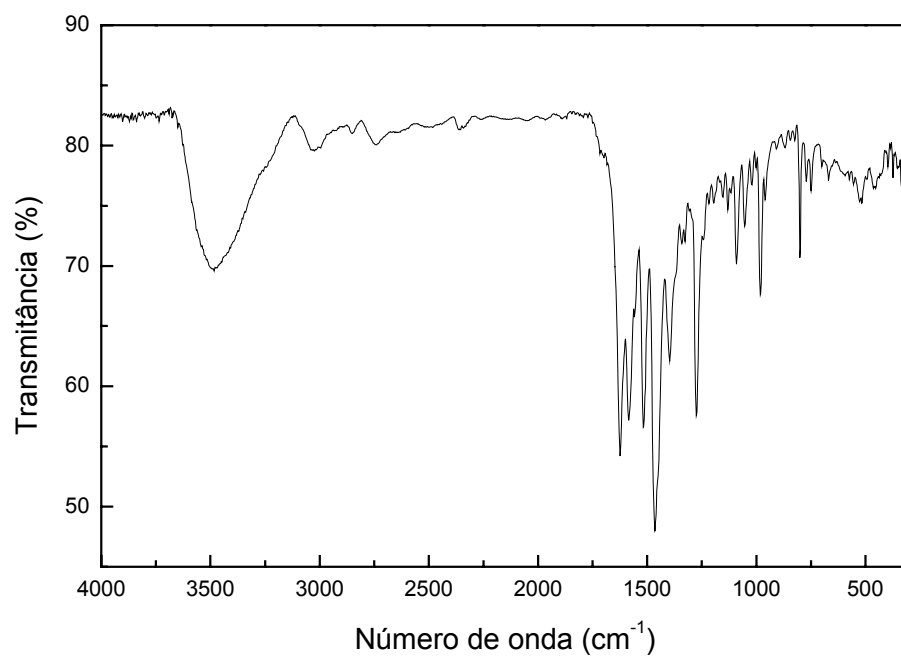


Figura 2.3: Espectro de I.V. do complexo 3.

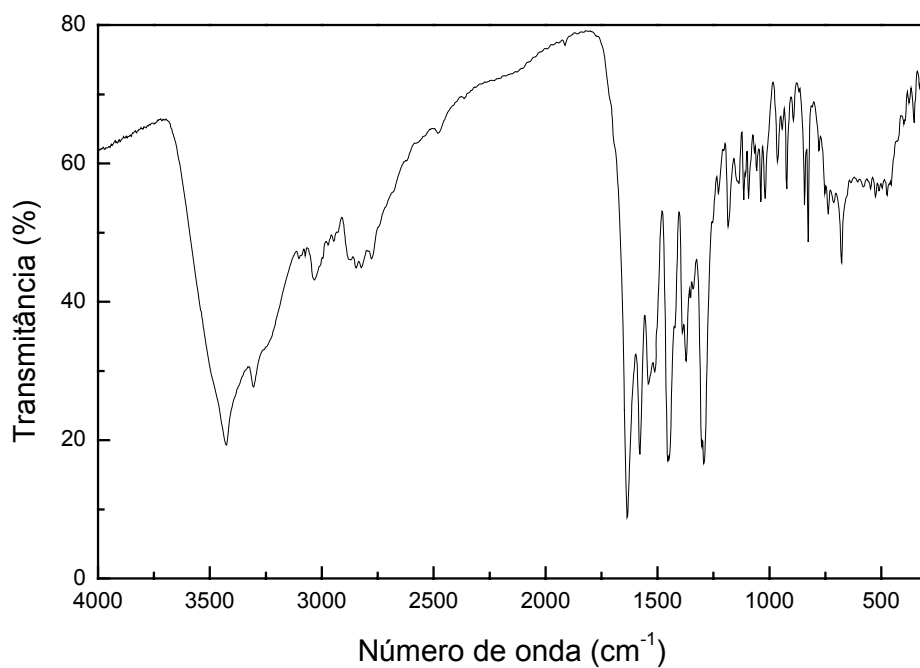


Figura 2.4: Espectro de I.V. do complexo **4**.

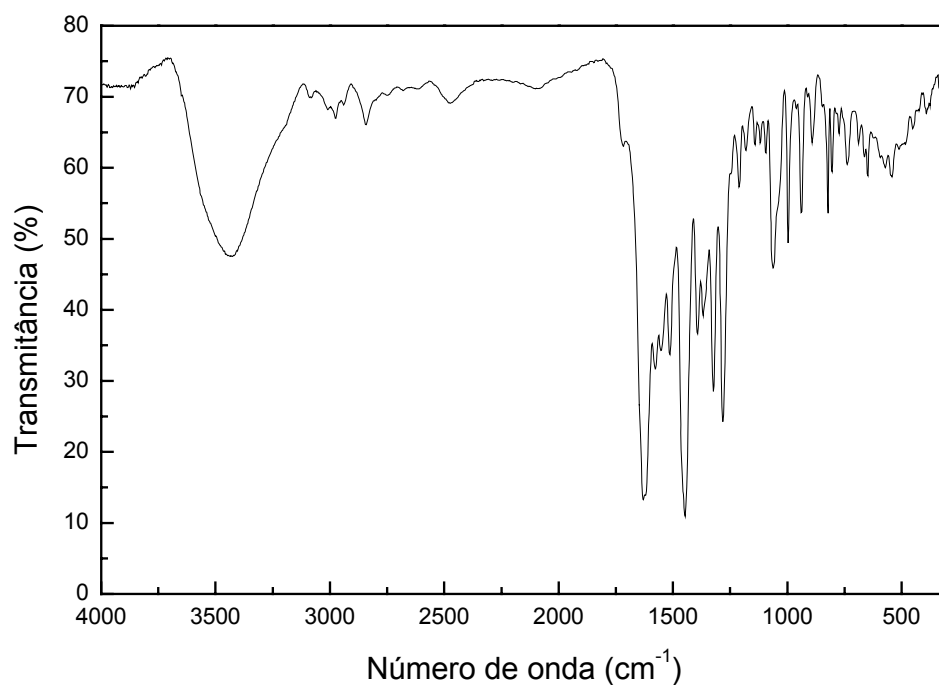


Figura 2.5: Espectro de I.V. do complexo **5**.

A banda larga na região de 3400 cm^{-1} nos espectros dos complexos pode ser atribuída à frequência de estiramento da ligação O-H das moléculas de água. A frequência de estiramento da ligação N-H nos complexos **1**, **4** e **5** também caem na região de 3400 cm^{-1} .

As bandas devido às vibrações de ligações não envolvidas na ligação com o metal (ex: C-F, grupo éter) são pouco afetadas pela formação do complexo⁸.

Foram realizadas análises de RMN de ^1H e de ^{13}C para os complexos **2** e **3** já que somente estes foram solúveis. As análises foram realizadas com solvente deuterado DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos foram praticamente os mesmos encontrados nos espectros dos ligantes, com mínimas alterações para ambos os complexos, não contribuindo, em geral, para a caracterização estrutural dos mesmos. Maiores detalhes sobre RMN de ^1H serão discutidos no item 2.3.

A figura 2.6 mostra os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o complexo **2**.

Os espectros de RMN de ^1H apresentam um sinal em torno de δ 8,9 na forma de simpleto referente ao hidrogênio do carbono-2 e um duplete em torno de δ 7,5 referente ao hidrogênio vizinho ao flúor ($J_{\text{H-F}} = 12\text{ Hz}$). É observado um simpleto na região de δ 2,5 atribuído aos hidrogênios do grupo CH_3 ligado ao nitrogênio. Em δ 1,4 nos espectros encontra-se um duplete referente aos 3 hidrogênios do grupo CH_3 ligado ao grupo CH.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos complexos apresentam sinais em δ 176 e δ 166, aproximadamente, referentes aos carbonos cetônico e carboxílico, respectivamente. Os carbonos da piperazina são observados na região de δ 40 a 60. Entre δ 100 e 160 observam-se os sinais dos carbonos restantes.

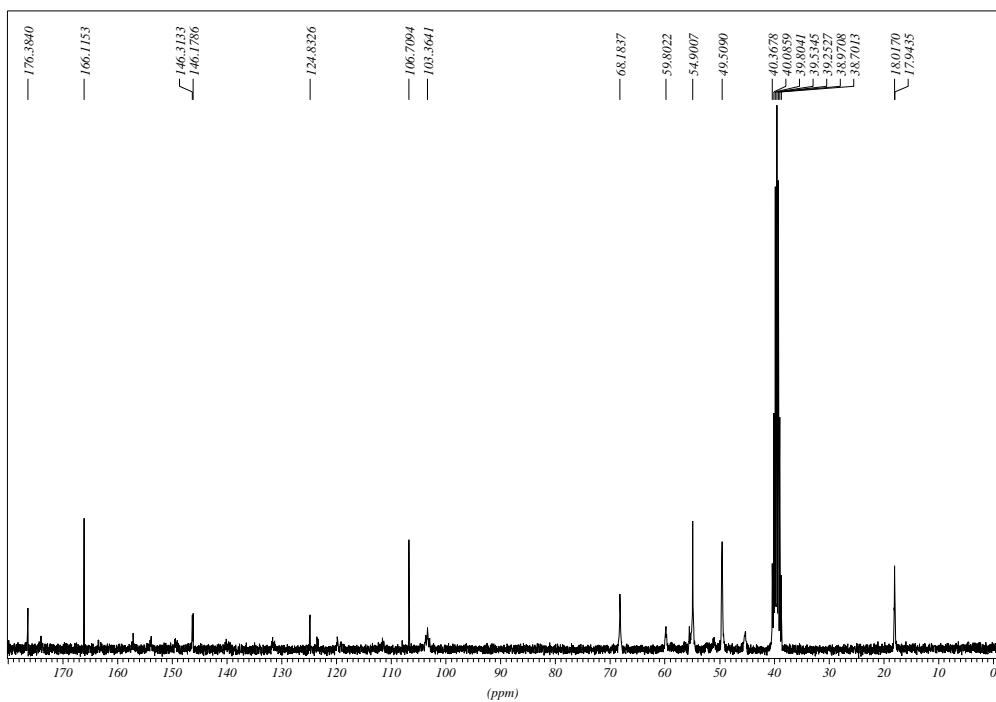
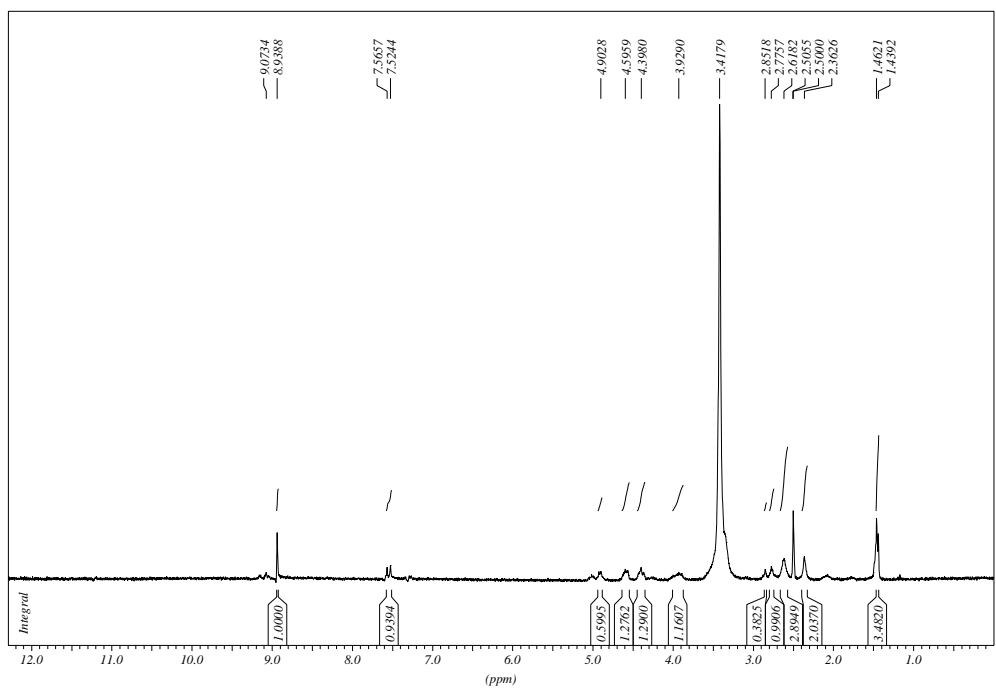


Figura 2.6: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do complexo 2.

Considerando as análises apresentadas, acreditamos que nos complexos **1** a **5** o paládio tenha se coordenado às fluorquinolonas através dos átomos de oxigênio cetônico e carboxílico. A figura 2.7 mostra a estrutura proposta para o complexo **1**. As estruturas para os outros complexos podem ser encontradas na parte experimental.

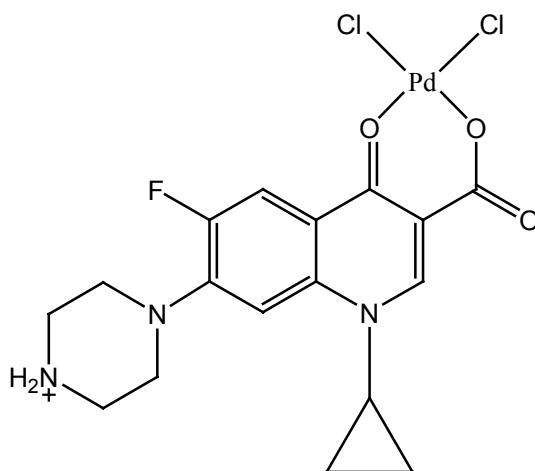


Figura 2.7: Estrutura proposta para o complexo **1**.

A curva termogravimétrica do complexo **1**, apresentada na figura 2.8, mostra três eventos principais correspondentes à perda de massa. O primeiro evento ocorre na faixa entre 40 - 100 °C correspondente à perda de duas moléculas de água (observado 6,66%, calculado 6,63%). O segundo e terceiro eventos próximos a 350 e 470 °C podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo. A massa do resíduo indica a presença de 1 mol de PdO₂ (observado 26,62%, calculado 28,34%).

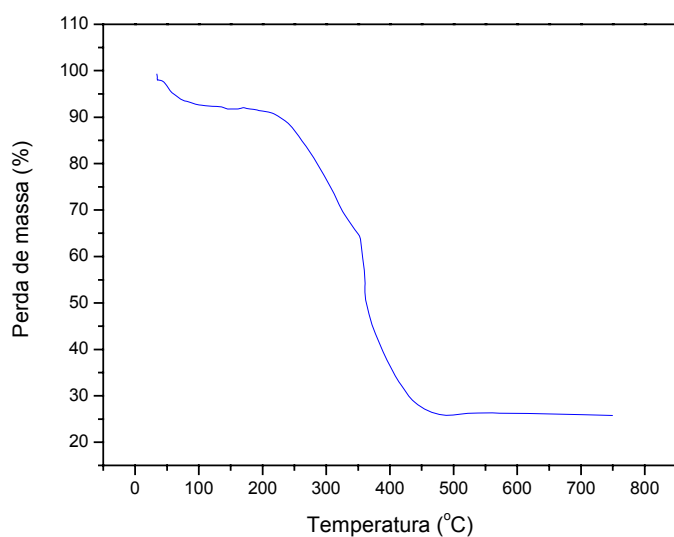


Figura 2.8: Curva TG do complexo 1.

A análise termogravimétrica do complexo 2 (figura 2.9) evidencia a presença de duas moléculas de água correspondente a um evento de perda entre 40 - 140 °C (observado 6,75%, calculado 6,28%). Um evento de perda de massa em aproximadamente 400 °C e outro em aproximadamente 480 °C podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo fornecendo ao final um resíduo contendo 1 mol de PdO (observado 21,89%, calculado 21,29%).

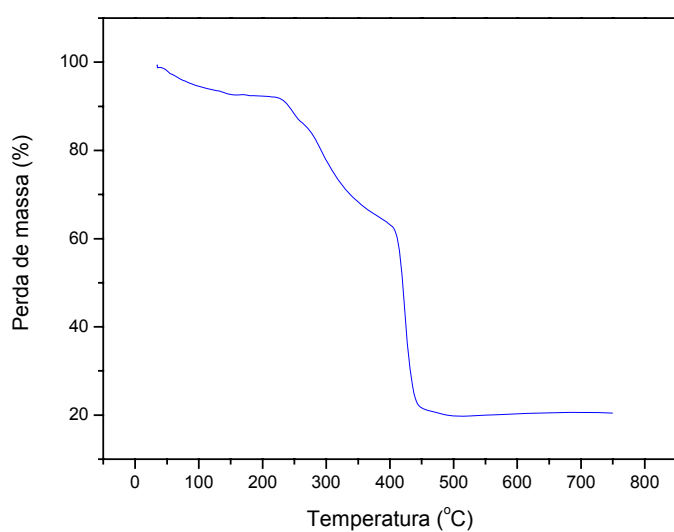


Figura 2.9: Curva TG do complexo 2.

A curva termogravimétrica do complexo **3** apresentada na figura 2.10, mostra três eventos principais correspondentes à perda de massa. O primeiro evento ocorre na faixa entre 40 - 150 °C correspondente à perda de uma molécula de água (observado 3,52%, calculado 3,25%). Entre aproximadamente 200 - 450 °C ocorrem duas perdas que podem ser atribuídas à decomposição térmica do complexo. A massa do resíduo indica a presença de 1 mol de PdO (observado 20,82%, calculado 21,98%).

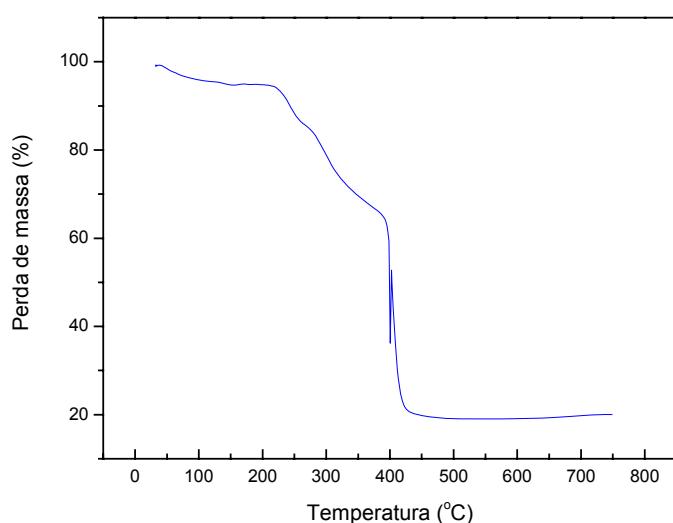


Figura 2.10: Curva TG do complexo **3**.

A curva termogravimétrica do complexo **5** (figura 2.11) mostra um primeiro evento de perda de massa entre 40 - 120 °C que pode ser atribuído à perda de uma molécula de água (observado 3,41%, calculado 3,17%). O segundo e terceiro eventos de perda de massa podem ser atribuídos à decomposição térmica do composto, obtendo-se um resíduo final equivalente à 1 mol de PdO₂ (observado 23,41%, calculado 24,32%).

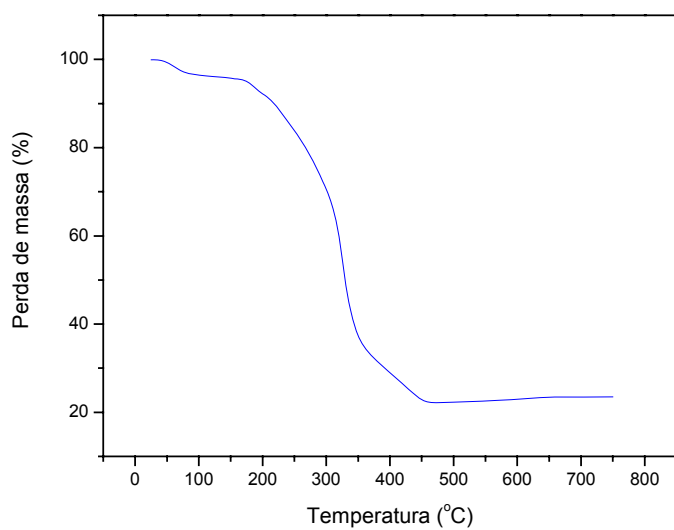


Figura 2.11: Curva TG do complexo **5**.

Para o complexo **2** foi realizada análise de difração de raios X no estado sólido, onde à temperatura de 750 °C foi identificado um resíduo como sendo PdO (óxido de paládio) de acordo com o banco de dados ICDD (International Center for Diffraction Data) número (41-1107).

Os resultados da análise elementar para os complexos obtidos são mostrados na tabela a seguir e estão condizentes com as formulações propostas.

Tabela 2.3: Resultados da Análise Elementar dos complexos **1**, **2**, **3**, **4** e **5**.

Complexo	Fórmula Molecular	C (%)	H (%)	N (%)
<u>1</u>	$C_{17}H_{17}N_3Cl_2FO_3Pd \cdot 2H_2O$	37,05 (37,50)	3,48 (3,12)	7,21 (7,73)
<u>2</u>	$C_{18}H_{19}N_3Cl_2FO_4Pd \cdot 2H_2O$	38,28 (37,70)	4,09 (3,35)	6,96 (7,33)
<u>3</u>	$C_{18}H_{19}N_3Cl_2FO_4Pd \cdot H_2O$	39,68 (38,90)	4,29 (3,78)	7,34 (7,56)
<u>4</u>	$C_{19}H_{19}N_4Cl_2F_2O_3Pd \cdot H_2O$	39,02 (40,25)	3,28 (3,35)	9,58 (9,88)
<u>5</u>	$C_{19}H_{21}N_3Cl_2FO_4Pd \cdot H_2O$	39,15 (40,07)	4,53 (4,04)	7,15 (7,38)

Os resultados teóricos encontra-se entre parênteses.

2.3 - Síntese e caracterização dos complexos de platina(II) com fluorquinolonas

Inicialmente foram realizadas reações entre o sal de platina $K_2[PtCl_4]$, tetracloroplatinato(II) de potássio, e os ligantes do grupo das fluorquinolonas em meio aquoso sem adição de base num pH próximo de 5.

Os complexos **6**, **7**, **8**, **9** e **10** foram sintetizados com os ligantes ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, sparfloxacina e gatifloxacina, respectivamente (figura 1.2), e a relação estequiométrica utilizada na síntese foi de 0,5 mmol do sal de platina para 0,5 mmol do ligante.

Foi verificado que os resultados da análise elementar para os complexos **6** e **7** não foram satisfatórios. Assim, para obter os complexos desejados, foram realizadas reações análogas às anteriores, porém com adição de base a um pH entre 7 e 8, já que estes ligantes estão sob a forma de cloridrato.

Todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente. Todos os complexos obtidos são sólidos, tendo sido possível a separação por simples filtração, sendo solúveis em DMSO e/ou DMF.

A caracterização dos complexos de platina(II) preparados neste trabalho foi feita por espectroscopia na região do I.V., análise elementar, RMN de H^1 , RMN de C^{13} , RMN de ^{195}Pt e espectrometria de massa.

Nos espectros na região do I.V. dos complexos de platina(II) com relação aos espectros dos ligantes (ver tabela 2.1), não houve o desaparecimento da banda na região de 1700 cm^{-1} referente ao ácido carboxílico livre, podendo ser uma indicação de que não houve coordenação do metal através do átomo de oxigênio carboxílico.

As principais absorções nos espectros de I.V. dos complexos obtidos encontram-se resumidas na tabela 2.4 e os espectros estão representados nas figuras 2.12 a 2.16.

Tabela 2.4: Principais absorções na região do I.V. dos complexos de platina(II) em cm^{-1} .

Complexo	$\nu_{\text{O-H}}$	ν_{COOH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{Pt-Cl}}$
<u>6</u>	3489	1718	1628	315
<u>7</u>	3462	1707	1621	326
<u>8</u>	3449	1704	1621	316
<u>9</u>	3448	1707	1628	322
<u>10</u>	3499	1729	1619	317

Outras absorções referentes ao ligante orgânico permanecem sem alterações significativas.

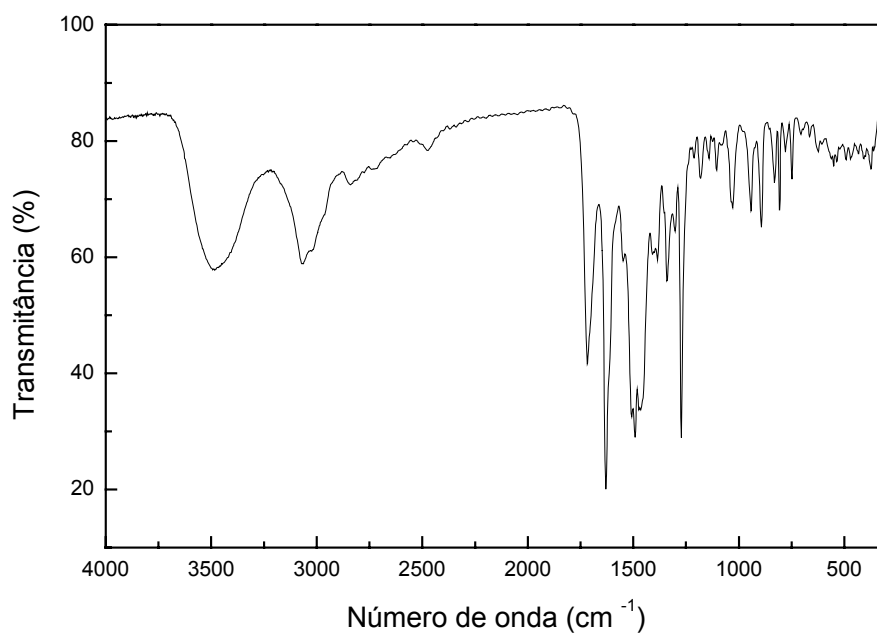


Figura 2.12: Espectro de I.V. do complexo 6.

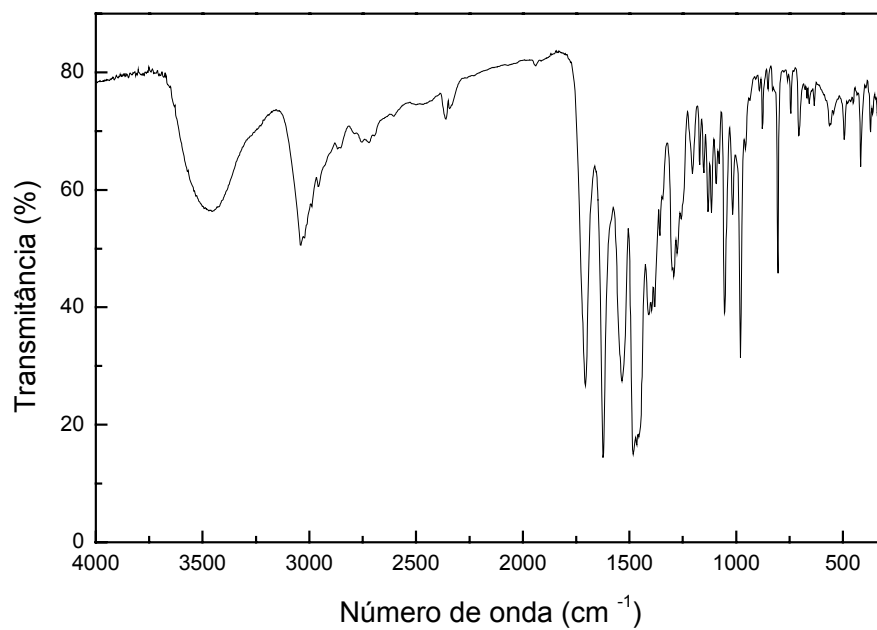


Figura 2.13: Espectro de I.V. do complexo 7.

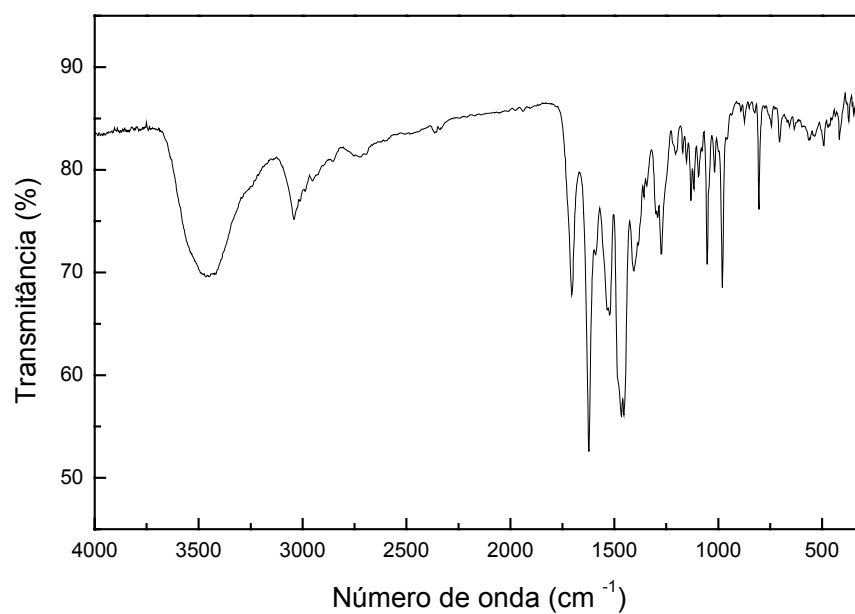


Figura 2.14: Espectro de I.V. do complexo 8.

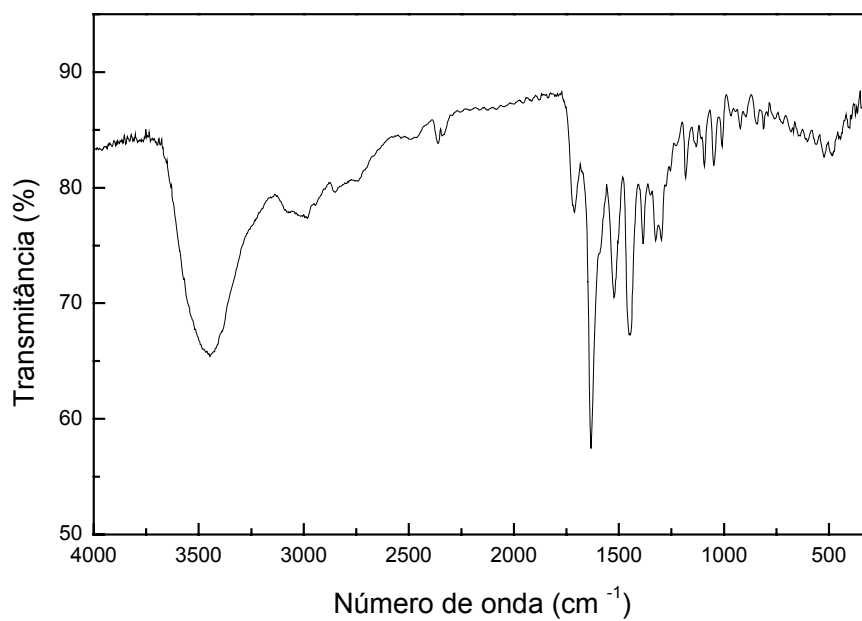


Figura 2.15: Espectro de I.V. do complexo **9**.

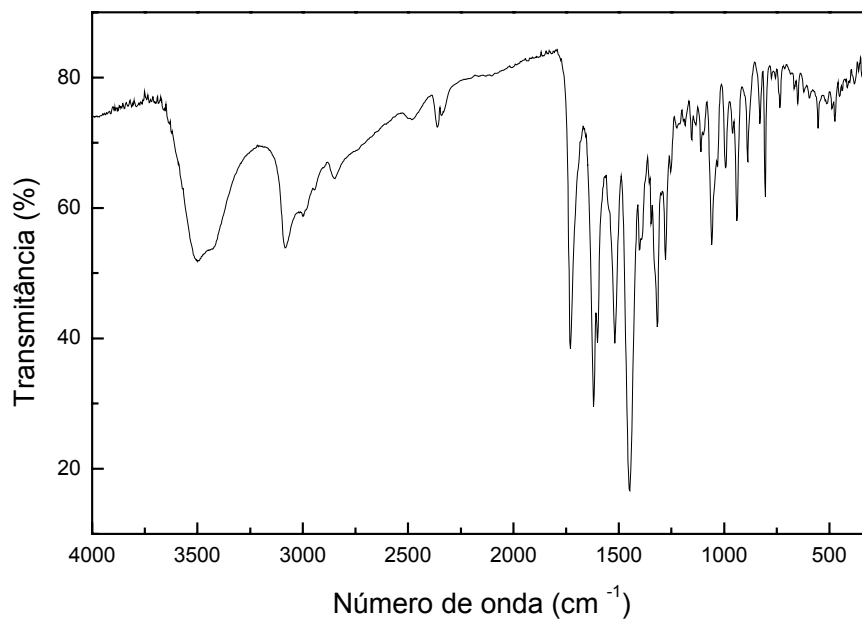


Figura 2.16: Espectro de I.V. do complexo **10**.

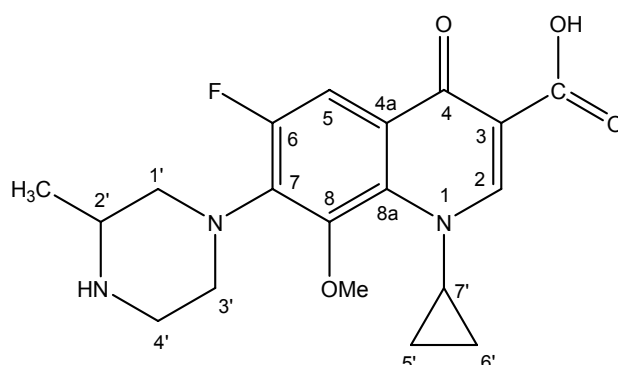
Foram realizados espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para todos os complexos de platina sintetizados.

Benigno Macias e colaboradores¹⁴ reportaram que somente pequenos deslocamentos foram encontrados nos espectros de RMN de ^1H de complexos metálicos com Al(III), Mg(II), Ca(II) e Fe(II) e fluorquinolonas (ciprofloxacina e ofloxacina). Estes pequenos deslocamentos poderiam ser devido à mudança no contra-íon ou a uma associação diferente das moléculas das fluorquinolonas em solução. Neste caso, nenhum grupo funcional parece ser perdido ou modificado nos complexos¹⁴.

No estudo de Gao Fei e colaboradores¹⁵ sobre a síntese e caracterização de complexos de Fe(III), Co(II) e Zn(II) com a norfloxacina, foi relatado que em todos os espectros de RMN de ^1H dos complexos, os valores dos deslocamentos químicos das absorções de ressonância mudaram muito pouco, dentro de 0,2 ppm.

Os dados e atribuições dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do ligante gatifloxacina e do complexo **10** estão descritos na tabela 2.5. Ambos os espectros são muito similares sendo possível observar apenas deslocamentos dos hidrogênios e dos carbonos do anel da piperazina. A figura 2.17 mostra o espectro de RMN de ^1H do complexo **10**.

Tabela 2.5: Deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do ligante gatifloxacina e do seu complexo de platina(II) (**10**) em $\text{DMSO-}d_6$.



	Gatifloxacina		Complexo 10	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
COOH	-	166,1	-	165,7
CH ₃	1,01	19,5	1,03	19,1
CH ₃ - O	3,74	63,1	3,80	62,9
2	8,68	157,6	8,69	156,9
5	7,70	106,9	7,72	106,6
2'	4,17	46,3	4,17	48,5
1'	3,31	51,1	3,54	54,6
3'	3,31	51,1	3,54	54,6
4'	2,85	58,2	3,38	50,9
5'	1,03	9,3	1,14	9,0
6'	1,12	9,3	1,20	9,0
7'	3,17	41,2	3,74	40,8
NH	-	-	-	-
3	-	120,8	-	121,0
4	-	176,7	-	176,3
4a	-	134,5	-	134,1
6	-	150,8	-	150,6
7	-	146,1	-	145,9
8	-	154,3	-	153,7
8a	-	139,9	-	138,6

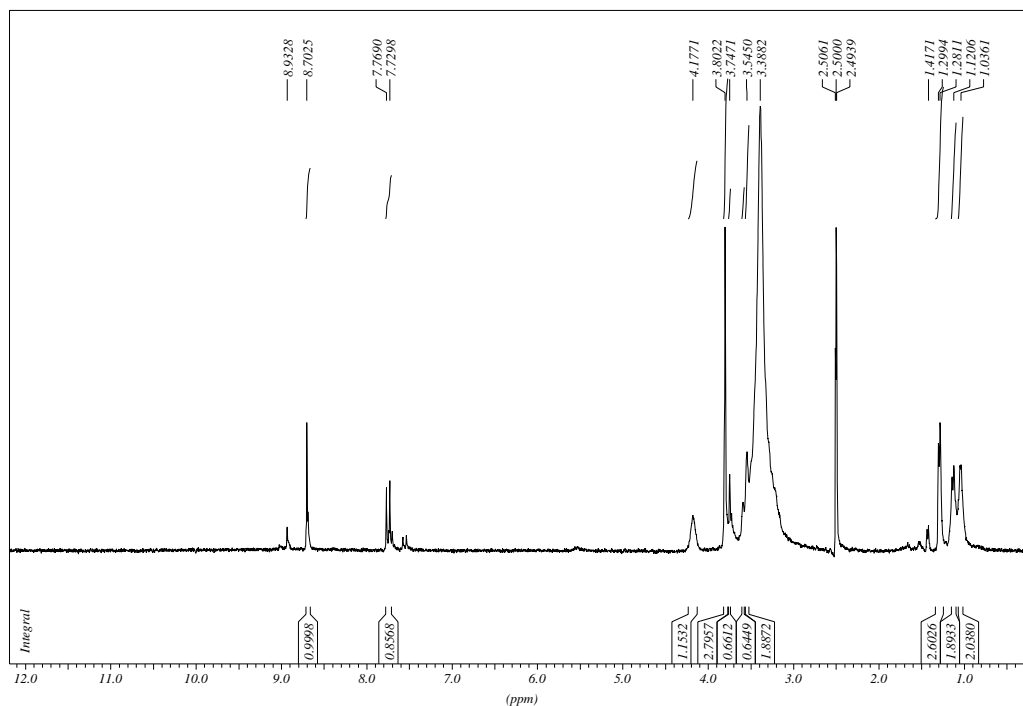


Figura 2.17: Espectro de RMN de ^1H do complexo **10**.

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em solvente deuterado DMSO- d_6 ou DMF- d_7 . Não foi observado nenhum sinal referente ao hidrogênio carboxílico nos espectros dos complexos e nos espectros dos ligantes (região de δ 10,0).

Os espectros de RMN de ^1H dos outros complexos também não apresentaram mudanças significativas com relação aos espectros dos ligantes.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos complexos apresentam sinais em δ 176 e δ 166 aproximadamente referentes aos carbonos cetônico e carboxílico, respectivamente. Entre δ 100 a 160 observam-se os sinais de carbono do anel aromático e carbonos 2 e 3. Os carbonos da piperazina são observados na região de δ 40 a 60.

A figura 2.18 mostra o espectro de RMN de ^{13}C do complexo **10**.

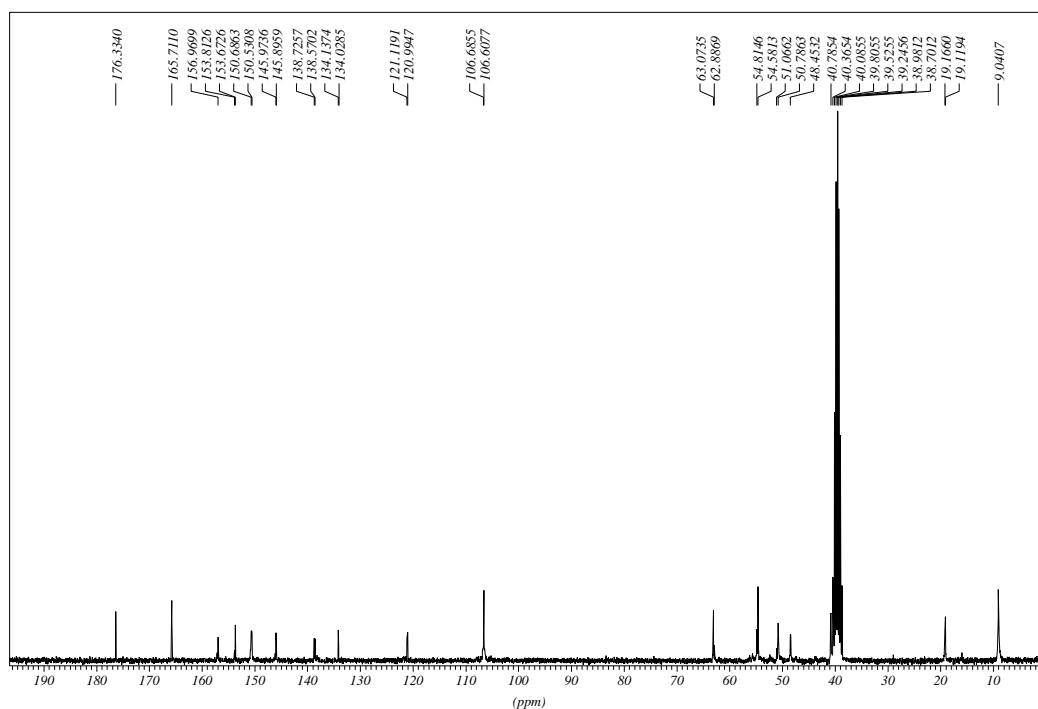


Figura 2.18: Espectro de RMN de ^{13}C do complexo **10**.

O valor de deslocamento químico observado em RMN de ^{195}Pt depende de vários fatores como a geometria do complexo, esfera de coordenação, fatores eletrônicos e a natureza do ligante e do solvente¹⁶⁻²⁰.

Apesar da pouca solubilidade dos complexos de platina em DMF, todos os espectros de RMN de ^{195}Pt realizados mostraram um sinal em aproximadamente δ - 2209 conforme apresentados na tabela 2.6.

Tabela 2.6: Deslocamentos químicos em RMN de ^{195}Pt dos complexos de platina(II) em DMF.

Complexo	δ , RMN de ^{195}Pt
6	- 2209
7	- 2208
8	- 2208
9	- 2209
10	- 2209

Estes valores de deslocamento químico encontrados são coerentes com a esfera de coordenação PtCl_2N_2 ²¹. A figura 2.19 mostra os espectros de RMN de ^{195}Pt para os complexos **6** e **10**.

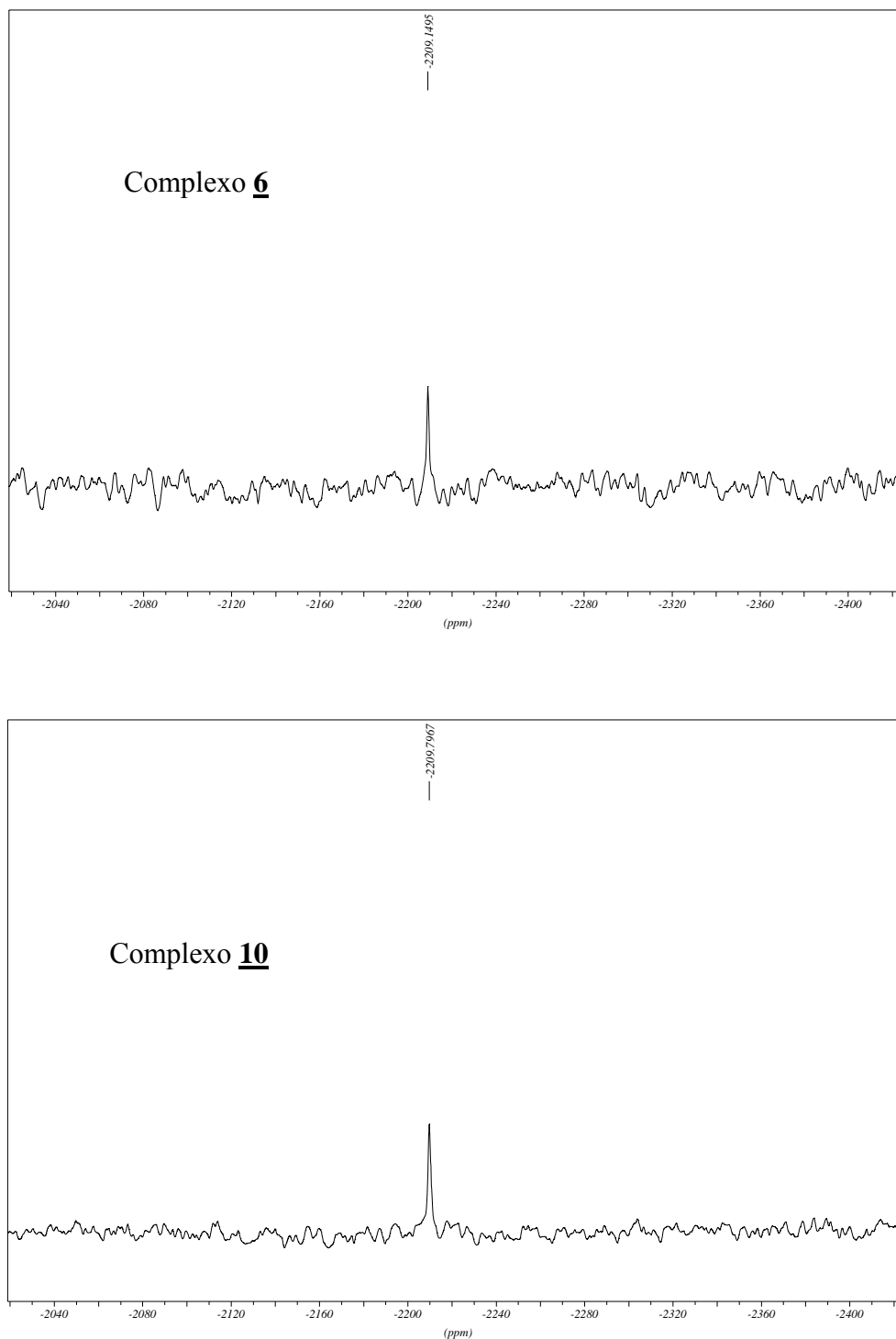


Figura 2.19: Espectros de RMN de ^{195}Pt para os complexos **6** e **10**.

Os espectros de RMN de ^{195}Pt mostraram ainda que todos os complexos sofrem rápida solvólise em DMSO e inclusive em DMF.

Nos espectros realizados em $\text{DMSO-}d_6$ não foi possível sequer observar o sinal em δ -2209. Entretanto, foram observados sinais em δ -3400 e δ -2900, o que indicam a substituição de moléculas do solvente^{16,18}.

Nos espectros realizados em DMF também foi possível observar sinais referentes às espécies bis-DMF e mono-DMF em δ -1847 e δ -1509, respectivamente. Estas atribuições foram feitas tendo por base o trabalho de Hollis e colaboradores²².

Foram obtidos espectros de massa por ionização eletrospray (ESI-MS) para os complexos **6** e **7**.

No espectro do complexo **6** foram observados picos referentes ao íon molecular $[\text{M} + 1]^+$ em m/z 596,9 assim como picos $[\text{M} + 2]$, $[\text{M} - 1]$ e $[\text{M} - 2]$ em m/z 597,9; 594,9 e 593,9 respectivamente, além do pico referente à massa molecular do composto em m/z 595,9 evidenciando assim a formação do complexo como mostra a região ampliada do espectro total (figura 2.20).

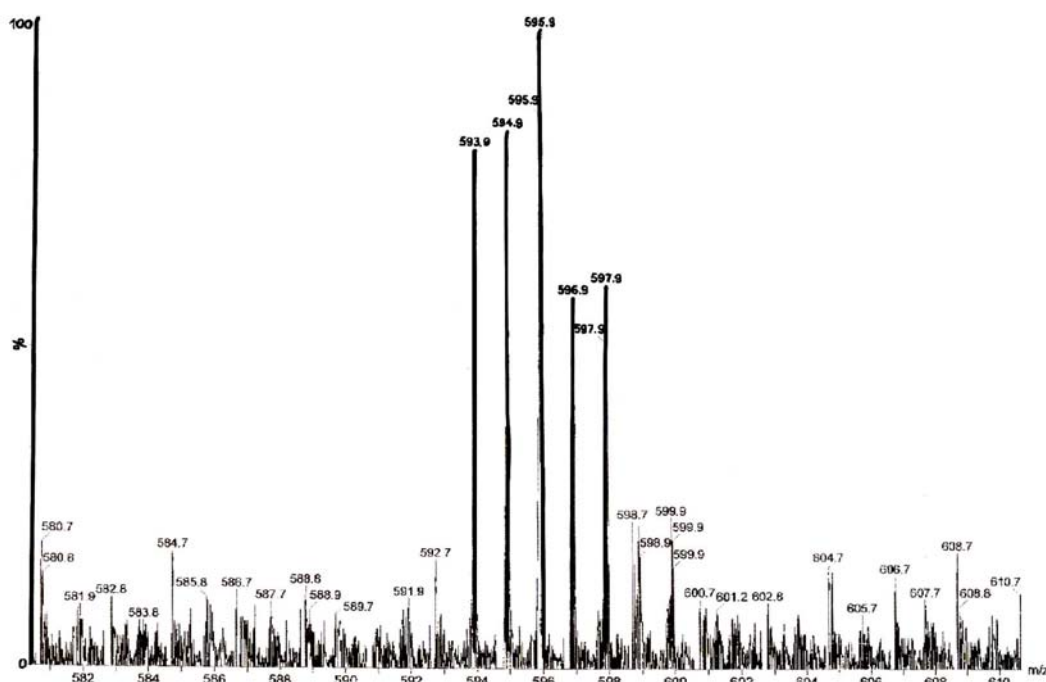


Figura 2.20: Espectro ESI-MS para o complexo **6**.

Além destes, também foram observados picos relativos às fragmentações do ligante ciprofloxacina [L - 1] em m/z 330 e de perda de água do ligante a partir do grupo carboxílico [L - H₂O] em m/z 313 como descrito por Ballesteros e colaboradores²³.

No espectro do complexo **7** foram observados picos referentes à fragmentação do ligante levofloxacina [L - 1] em m/z 358,9; um pico relativo à massa molecular do complexo em m/z 625,9 e um pico correspondente à 100% relativo à fragmentação de [L -CO₂ - CH₃] em m/z 300,8.

Em ambos os espectros foram observados picos referentes à fragmentação de PtCl₂ em m/z 265,9.

Os resultados da análise elementar para os complexos de **6** a **10** foram satisfatórios, considerando-se que foram obtidos complexos com estequiometria 1:1 e estão apresentados na tabela 2.7 no qual os valores teóricos estão entre parênteses.

Tabela 2.7: Resultados da Análise Elementar para os complexos de platina(II):

Complexo	Fórmula Molecular	C (%)	H (%)	N (%)
6	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₃ Cl ₂ FPt	36,56 (34,17)	3,81 (3,01)	7,15 (7,03)
7	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₃ Cl ₂ FPt	35,95 (34,45)	3,36 (3,19)	6,67 (6,70)
8	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₃ Cl ₂ FPt.H ₂ O	33,66 (33,48)	3,37 (3,41)	6,16 (6,51)
9	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ N ₄ Cl ₂ F ₂ Pt.H ₂ O	32,48 (31,23)	3,65 (3,26)	7,35 (7,67)
10	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₃ Cl ₂ FPt.H ₂ O	36,17 (34,60)	3,96 (3,64)	6,29 (6,37)

Considerando as análises apresentadas, acreditamos que nos complexos de platina(II) com as fluorquinolonas a coordenação do ligante ao metal ocorre via átomos de nitrogênio do anel da piperazina. Este modo de coordenação da platina

aos átomos de nitrogênio do anel da piperazina de forma bidentada é muito raro como relatado na literatura²⁴. Quando ocorre este tipo de coordenação, a conformação mais estável do anel é na forma de barco²⁴. Além disso, na maioria dos complexos metálicos com as fluorquinolonas já reportados na literatura, a coordenação do metal se dá através dos átomos de oxigênios cetônico e carboxílico, como dito anteriormente. A figura 2.21 mostra a estrutura proposta para o complexo **6**. As estruturas para os outros complexos podem ser encontradas na parte experimental.

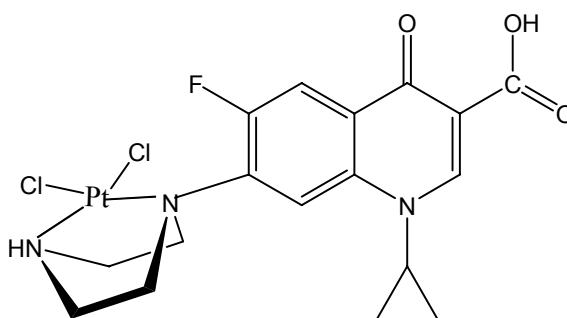


Figura 2.21: Estrutura proposta para o complexo **6**.

Com relação aos espectros de I.V. destes complexos (figuras 2.11 a 2.15), acreditamos que a permanência da banda na região de 1700 cm^{-1} confirme as indicações de que a coordenação do metal ao ligante não ocorre através do átomo de oxigênio carboxílico que permanece protonado.

2.4 - Síntese e caracterização dos complexos de zinco(II) derivados da ciprofloxacina.HCl e da ofloxacina.

Foram feitas reações entre o sal $ZnCl_2$ e os ligantes ciprofloxacina e ofloxacina obtendo-se os compostos **11** e **12**, respectivamente. As reações foram feitas em meio aquoso.

O composto **11** foi sintetizado seguindo-se o método descrito por Iztok Turel e colaboradores²⁵.

A síntese do complexo **12** é descrita por Benigno Macias e colaboradores⁸.

Os compostos foram separados por simples filtração. As condições das reações são descritas na parte experimental.

Estes complexos foram caracterizados por espectroscopia na região do I.V., análise elementar, termogravimetria e também por difração de raios X de monocristal para o composto **11**.

No espectro de I.V. do composto **11** foi verificado a presença da banda em 1714 cm^{-1} relativa ao ácido carboxílico livre e a banda em 1621 cm^{-1} relativa ao grupo cetônico. A banda na região de 1700 cm^{-1} não aparece no espectro do complexo **12** sendo deslocada para a região de 1612 e 1402 cm^{-1} relativas às frequências assimétrica e simétrica do grupo carboxilato, indicando então, a formação do grupo carboxilato responsável pela ligação ao íon metálico. Como já dito anteriormente, de acordo com vários relatos na literatura^{9,26}, uma evidência boa de formação do complexo metálico com fluorquinolonas se deve à ausência da banda na região de 1700 cm^{-1} . Já a banda em 1624 cm^{-1} no espectro do ligante é deslocada para a região de 1570 cm^{-1} no espectro do complexo **12** indicando a participação deste grupo na ligação com o metal.

Pode-se observar o surgimento da banda devido ao estiramento da ligação Zn-O em 503 cm^{-1} no espectro do complexo **12**.

As principais absorções nos espectros de I.V. dos compostos **11** e **12** encontram-se resumidas na tabela 2.8 e os espectros estão dispostos na figura 2.22.

Tabela 2.8: Principais absorções na região do I.V. dos complexos de zinco(II) em cm^{-1} .

Complexo	ν_{COOH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-Oass}}$	$\nu_{\text{C-Osim}}$	$\nu_{\text{Zn-O}}$
11	1714	1621	-	-	-
12	-	1570	1612	1402	503

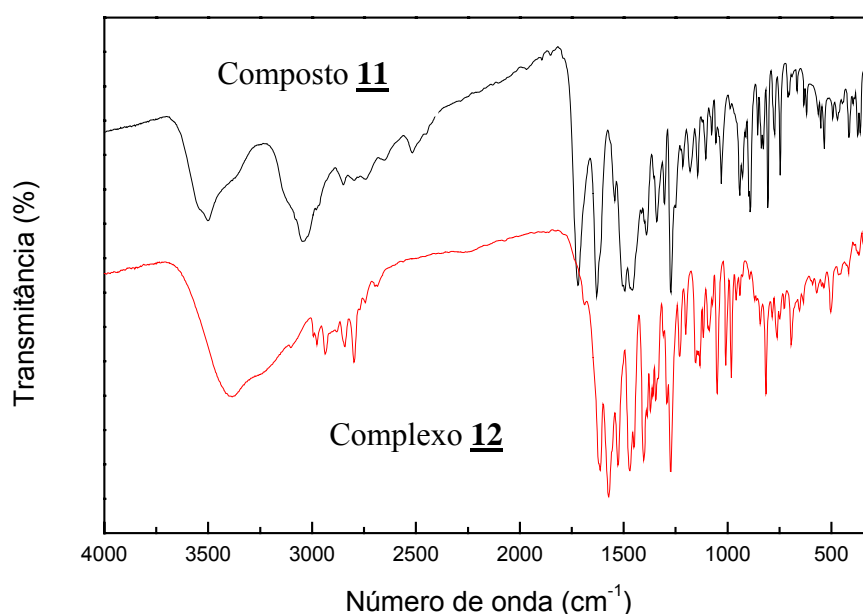


Figura 2.22: Espectros de I.V. dos complexos **11** e **12**.

A curva termogravimétrica para o complexo **12** (figura 2.23) mostra três eventos correspondentes à perda de massa. O primeiro evento ocorre próximo a 100 °C correspondendo à perda de quatro moléculas de água (observado 9,2%, calculado 8,4%). O segundo e o terceiro eventos ocorrem próximos a 530 e 550 °C, podendo ser atribuídos à decomposição térmica do complexo. A massa do resíduo final indica a presença de 1 mol de ZnO (observado 9,22%, calculado 9,48%).

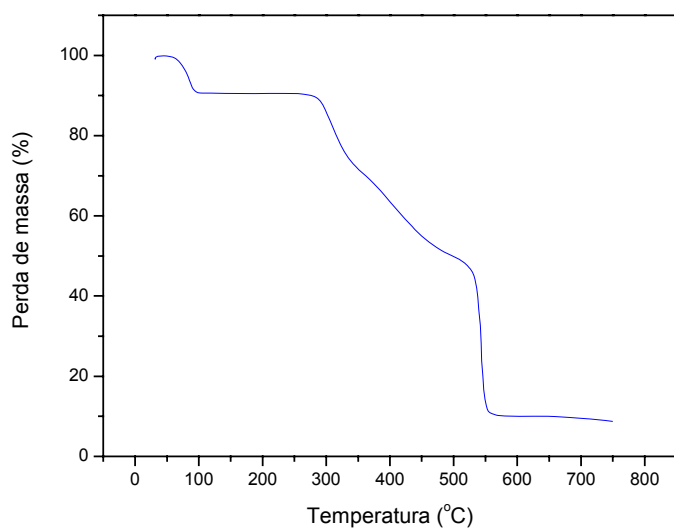


Figura 2.23: Curva TG do complexo **12**.

Na síntese do composto **11** foram obtidos monocristais que foram analisados por difração de raios X. Os dados cristalográficos estão apresentados na tabela 2.9 e a figura 2.24 ilustra a unidade assimétrica do composto obtido. A estrutura cristalina deste composto foi descrita previamente por Zupancic e colaboradores²⁷.

Como pode ser observado na figura 2.22, o metal não coordenou ao ligante como o esperado, confirmando as indicações do seu espectro de I.V. com a presença da banda referente ao estiramento $\nu(\text{COOH})$ em 1714 cm^{-1} e também pela ausência da banda de estiramento característica $\nu(\text{Zn-O})$ na região de aproximadamente 509 cm^{-1} .

Tabela 2.9: Dados cristalográficos do composto **11**.

Fórmula Molecular	$C_{34}H_{38}N_6Cl_4F_2O_8Zn$
Massa molecular / $g \cdot mol^{-1}$	905,97
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a / Å	9,8749(7)
b / Å	13,8647(8)
c / Å	16,5893(13)
$\alpha / ^\circ$	70,419(4)
$\beta / ^\circ$	76,761(4)
$\gamma / ^\circ$	69,462(4)
V / Å ³	1987,87(9)
Z	2
Refl. Coletadas / Independentes	29422 / 8270
Refl. Observadas [$I_o^2 > 2\delta(I_o^2)$]	2591
Número de parâmetros refinados	509
R	0,0619
wR	0,1069
S	1,135

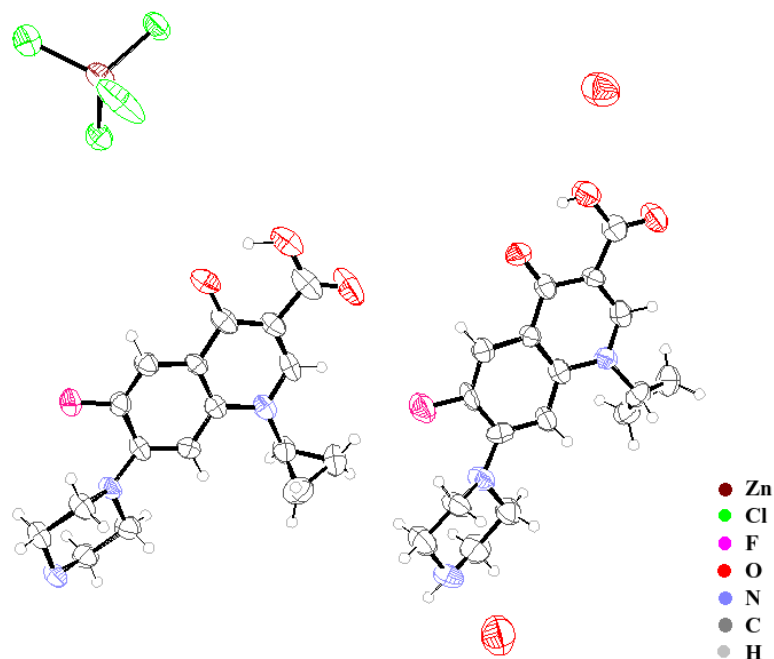


Figura 2.24: Estrutura cristalina do composto **11**. Os elipsóides térmicos estão com 50% de probabilidade.

Os resultados da análise elementar para os compostos **11** e **12** estão apresentados na tabela a seguir e estão condizentes com as formulações propostas.

Tabela 2.10: Resultados da análise elementar para os compostos **11** e **12**.

Complexo	Fórmula Molecular	C (%)	H (%)	N (%)
11	$C_{34}H_{36}O_6N_6Cl_4F_2Zn \cdot 2H_2O$	44,71 (45,06)	4,48 (4,41)	8,73 (9,27)
12	$C_{36}H_{38}O_8N_6F_2Zn \cdot 4H_2O$	49,84 (50,38)	5,31 (5,36)	9,47 (9,79)

Os valores teóricos encontram-se entre parênteses.

2.5 - Síntese e caracterização do complexo de cobre(II) derivado da ciprofloxacina.HCl

Foi feita uma reação entre o sal $\text{Cu}(\text{SO}_4) \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e o ligante ciprofloxacina em meio aquoso obtendo-se o complexo **13**. A síntese deste complexo foi orientada pela descrição de Iztok Turel e colaboradores²⁵.

Os cristais formados foram separados por simples filtração. As condições da reação são descritas na parte experimental.

O complexo **13** foi caracterizado por espectroscopia na região do I.V., análise elementar e termogravimetria.

No espectro de I.V. deste complexo observou-se o desaparecimento da banda em torno de 1700 cm^{-1} e que ocorre no espectro ligante livre, indicando a complexação do metal através do oxigênio do grupo carboxilato do ligante. As frequências assimétrica e simétrica do grupo carboxilato assim como a banda referente ao grupo cetônico são observadas em 1621, 1383 e 1590 cm^{-1} , respectivamente.

Na tabela 2.11 estão listadas as principais absorções no espectro de I.V. do complexo de cobre(II) e a figura 2.25 mostra seu espectro.

Tabela 2.11: Principais absorções na região do I.V. do complexo de cobre(II) em cm^{-1} .

Complexo	ν_{COOH}	$\nu_{\text{C-Oass}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-Osim}}$	$\nu_{\text{Cu-O}}$
13	-	1621	1590	1383	615

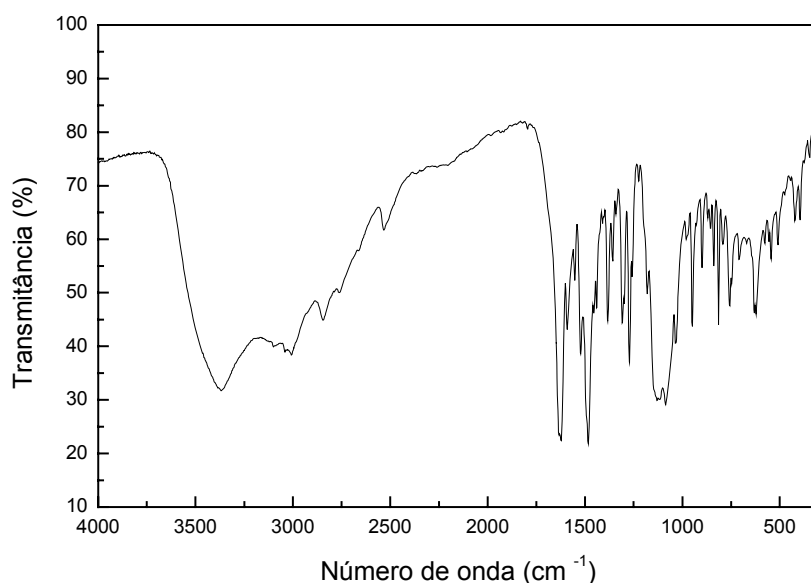


Figura 2.25: Espectro de I.V. do complexo **13**.

A curva termogravimétrica do complexo **13** mostra uma perda de massa entre 30 - 140 °C condizente com a saída de cinco moléculas de água (observado 14,3%, calculado 15,5%). Outros dois eventos de perda de massa ocorrem em aproximadamente 300 e 400 °C que podem ser atribuídos à decomposição térmica do complexo, fornecendo ao final um resíduo contendo 1 mol de CuO (observado 15,08%, calculado 13,7%).

O complexo (**13**) possui fórmula geral $[\text{Cu}(\text{cf})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$.

O resultado da análise elementar é mostrado na tabela a seguir e está condizente com a formulação proposta.

Tabela 2.12: Resultado da Análise Elementar do complexo **13**.

Complexo	Fórmula Molecular	C (%)	H (%)	N (%)
13	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_3\text{SFCu}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	35,47	4,63	6,99
		(35,14)	(4,82)	(7,23)

Os resultados teóricos encontram-se entre parênteses.

2.6 - Medidas de condutimetria

Os valores de condutividade molar de soluções 10^{-3} mol/L em DMF a 25° C para os ligantes e complexos estão descritos na tabela 2.13 abaixo:

Tabela 2.13: Valores de condutividade molar de ligantes e complexos:

Ligante	Λ_M ($\mu\text{s}/\text{cm}^{-1}$)	Complexo	Λ_M ($\mu\text{s}/\text{cm}^{-1}$)
ciprofloxacina	100,43	1	1,49
ciprofloxacina	100,43	6	35,63
levofloxacina	108,50	7	30,52
ofloxacina	1,23	8	20,62
sparfloxacina	3,98	9	11,11
gatifloxacina	3,57	10	19,07

Os valores de condutividade molar encontrados para os complexos estão bem abaixo do eletrólito padrão ($85,15 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$) indicando que os complexos são neutros. Os valores na literatura²⁸ para um eletrólito 1:1 em DMF estão na faixa de $65 - 90 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$

2.7 - Referências Bibliográficas

- 1 - Golic, L.; Sustar, B.; Barbo, M.; *Joint Slovenian-Croatian Crystallographic Meeting, Otocec, 1992*, Book of Abstracts, p. 25.
- 2 - Florence, A. J.; Kennedy, A. R.; Shankland, N.; Wright, E.; Al-Rubayi, A.; *Acta Crystallogr., Sect. C, 2000, 56*, 1372.
- 3 - Turel, I.; Bukovec, P.; Quirós, M.; *Int. J. Pharm., 1997, 152*, 59.
- 4 - Sivalakshmidivi, A.; Vyas, K.; Om Reddy, G.; *Acta Crystallogr., Sect. C, 2000, 56*, e115.
- 5 - Turel, I.; *Coord. Chem. Rev., 2002, 232*, 27.
- 6 - Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Zhang, J.; Chen, X. T.; Xue, Z. L.; You, X. Z.; *Inorg. Chem., 2001, 40*, 4075.
- 7 - Farrell, N. P.; *Transition Metal Complexes as Drug and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1989**.
- 8 - Macias, B.; Villa, M. V.; Sastre, M.; Castiñeiras, A.; Borrás, J.; *J. Pharm. Sci., 2002, 91*, 2416.
- 9 - Sadeek, A. S.; *J. Mol. Struct., 2005, 753*, 1.
- 10 - Nakamoto, K.; *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th ed., Wiley, New York, **1986**, p. 230.
- 11 - Deacon, G. B.; Phillips, R. J.; *Coord. Chem. Rev., 1980, 33*, 227.
- 12 - Nakamoto K.; *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Part B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry*, Wiley, 5th ed., New York, **1997**.
- 13 - Bellamy, L. J.; *The infrared spectra of complex molecules*, Chapman and Hall, 3rd ed., London, **1975**.
- 14 - Macias, B. S.; Martinez, M. C.; Sanchez, A. N.; Dominguez-Gil, A. H.; *Int. J. Pharm., 1994, 106*, 229.
- 15 - Gao, F.; Yang, P.; Xie, J.; Wang, H.; *J. Inorg. Biochem., 1995, 60*, 61.
- 16 - van Bevsichem, M.; Farrell, N.; *Inorg. Chem., 1992, 31*, 634.
- 17 - Kukushkin, V. Y.; Belsky, V. K.; Konovalov, V. E.; Kirakosyan, G. A.; Konovalov, L. V.; Moiseev, A. I.; Tkachuk, V. M.; *Inorg. Chim. Acta, 1991, 185*, 143.
- 18 - Marzilli, L. G.; Hayden, Y.; Reily, M. D.; *Inorg. Chem., 1986, 25*, 974.
- 19 - Rochon, F. D.; Gruia, L. M.; *Inorg. Chim. Acta, 2000, 306*, 193.

- 20 - Tessier, C.; Rochon, F. D.; *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 295, 25.
- 21 - De Almeida, M. V.; Cesar, E. T.; Felício, E. C. A.; Fontes, A. P. S.; Robert, M.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2000**, 2, 154.
- 22 - Hollis, L. S.; Amundsen, A. R.; Stern, E. W.; *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 128.
- 23 - Ballesteros, O.; Toro, I.; Sanz-Nebot, V.; Navalón, A.; Vílchez, J. L.; Barbosa, J.; *J. Chromatogr. B*, **2003**, 798, 137.
- 24 - Ciccicarese, A.; Clemente, D. A.; Fanizzi, F. P.; Marzotto, A.; Valle, G.; *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 275-276, 410.
- 25 - Turel, I.; Golic, L.; Ramirez, O. L. R.; *Acta Chim. Slov.*, **1999**, 46, 203.
- 26 - Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2005**, 20, 303.
- 27 - Zupancic, M.; Turel, I.; Bukovec, P.; White, A. P. J.; Williams, D. J.; *Croat. Chem. Acta*, **2001**, 74, 61.
- 28 - Geary, W. J.; *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 - Métodos instrumentais de análise utilizados

3.1.1 - Espectros de absorção na região do infravermelho:

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Bomem FT IR MB – 102, na região de 4000 a 300 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr previamente dessecada em mufla a 500°C, no departamento de química/UFJF.

3.1.2 - Análise elementar:

As análises elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos obtidos foram realizadas na central analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo -USP.

3.1.3 - Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{195}Pt :

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os complexos em DMSO- d_6 e DMF utilizando espectrofotômetro Bruker de 300 MHz para os espectros RMN de ^1H , 75 MHz para os espectros de RMN de ^{13}C e 64 MHz para os espectros de RMN de ^{195}Pt no departamento de química/UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm) a partir do padrão interno TMS (RMN de ^1H) e de uma solução de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ em D_2O (RMN de ^{195}Pt).

3.1.4 - Análise Térmica:

As análises termogravimétricas foram feitas no departamento de química/UFMG num analisador termogravimétrico Shimadzu TGA-50 sob atmosfera de ar. A faixa de temperatura variou entre 25 e 750 °C.

3.1.5 - Condutimetria:

Os estudos de condutimetria foram feitos num medidor de condutividade Digimed DM 31 usando uma célula de constante $1,086 \text{ cm}^{-1}$, dimetilformamida (Merk) ($\Lambda_M = 0,80 \text{ }\mu\text{s/cm}^{-1}$) e brometo de tetraetilamônio ($\Lambda_M = 79,56 \text{ }\mu\text{s/cm}^{-1}$) como padrão, sendo realizados no departamento de química/UFMG.

3.1.6 - Pontos de Fusão:

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital MQAPF - Microquímica, no departamento de química/UFJF.

3.1.7 - Difração de raios X :

A medida de difração de raio X de monocristal foi realizada em um difratômetro Nonius Kappa CCD utilizando radiação $K\alpha$ Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) em temperatura ambiente. A coleta dos dados, redução e os programas de refinamento das células unitárias foram realizados utilizando os programas DENZO e SCALEPACK. As estruturas foram resolvidas e refinadas usando o pacote de programas SHELX - 97. Foi refinado o parâmetro empírico X de correção de extinção isotrópico, de acordo com o método descrito por Larson. O aparelho foi gentilmente cedido pelos professores Eduardo Castellano e Javier Hellena do Instituto de Física da USP de São Carlos, em colaboração com o Doutor Bernardo Lajes Rodrigues.

3.1.8 - Raio X de pó:

Os resíduos foram analisados no departamento de química/UFMG em um difratômetro de raio X Siemens D5000 usando um tubo de cobre e radiação $\text{CuK}\alpha = 1.54178 \text{ \AA}$, com ângulo 2θ variando de 0 a 90° .

3.1.9 - Espectrometria de massa:

Os espectros de massa foram registrados no espectrofotômetro AEI MS9 - Ionização Química, no Institut de chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette/França.

3.2 - Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho não passaram por qualquer tratamento e purificação prévia.

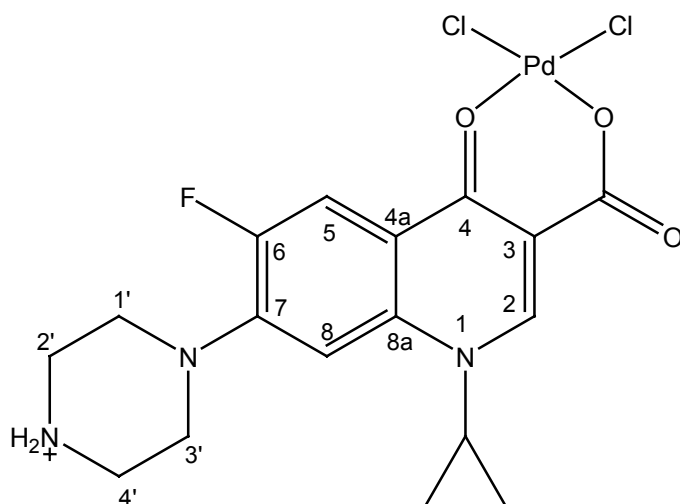
3.3 - Sínteses dos complexos

3.3.1 - Preparação dos complexos de paládio(II) com ligantes fluorquinolônicos a partir de $K_2[PdCl_4]$ (complexos 1, 2, 3, 4 e 5):

Em um balão de 50 mL, foram colocados 0,097 g (0,3 mmol) de $K_2[PdCl_4]$ em 5 mL de água. Em seguida adicionou-se 0,3 mmol do respectivo ligante em 5 mL de água. Após alguns minutos sob agitação formou-se um precipitado amarelo. Adicionou-se trietilamina 1 mol/L gota a gota até pH 7, com exceção do complexo 3. As reações foram realizadas em temperatura ambiente. Os sólidos obtidos foram filtrados e secos no dessecador.

Os complexos 1, 2, 3, 4 e 5 foram obtidos utilizando os ligantes ciprofloxacina.HCl, levofloxacina.HCl, ofloxacina, sparfloxacina e gatifloxacina, respectivamente.

Complexo 1



Fórmula molecular: C₁₇H₁₇N₃Cl₂FO₃Pd.2H₂O

Massa molar: 543,7 g/mol

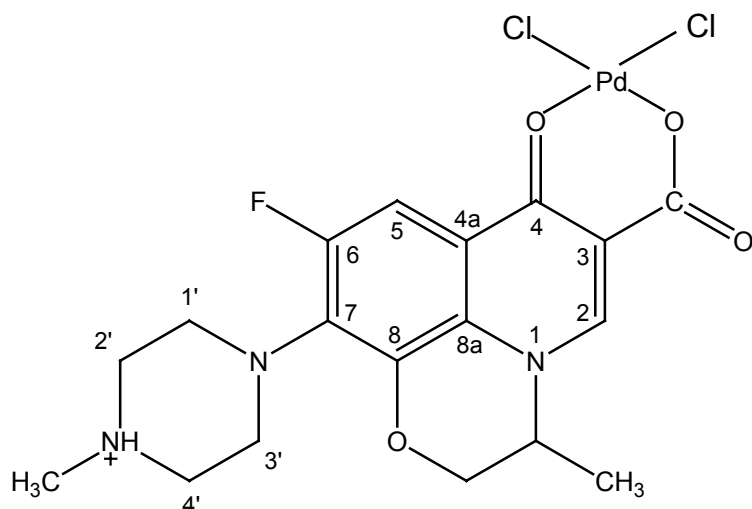
Características físicas: sólido amarelo

Rendimento: 85,5% (0,140 g)

Faixa de decomposição: 263,7 - >300 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3473, 3418, 1628, 1581, 1473, 1384, 1266, 1019, 947, 316, 302.

Complexo 2



Fórmula molecular: $C_{18}H_{19}N_3Cl_2FO_4Pd \cdot 2H_2O$

Massa molar: 537,8 g/mol

Características físicas: sólido amarelo-amarronzado

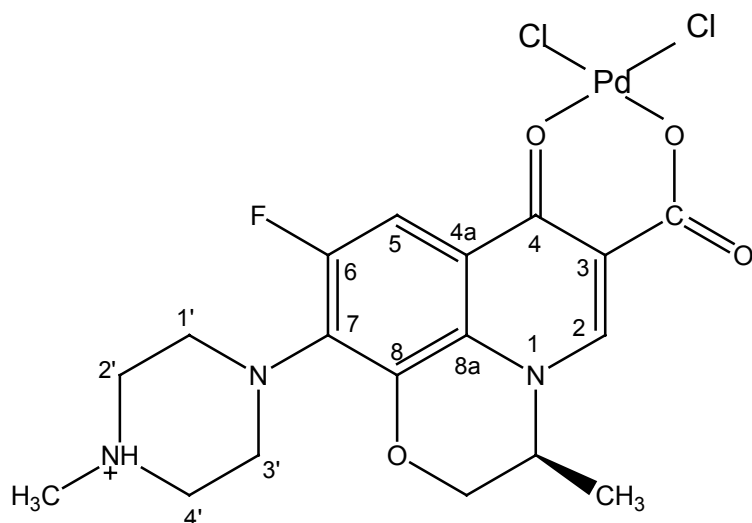
Rendimento: 91,0% (0,146 g)

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3466, 1624, 1579, 1515, 1462, 1397, 1271, 1089, 981, 800, 748, 328.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H, H-2); 7,54 (d, 1H, H-5); 4,90 (m, 1H, NH^+); 4,59 (m, 1H, CH_2-O); 4,39 (m, 1H, CH_2-O); 3,92 (m, 1H, CH); 3,41 (s, 4H, CH_2-1' ; CH_2-3'); 2,85 (m, 1H, CH_2-4'); 2,77 (m, 1H, CH_2-4'); 2,61 (s, 3H, CH_3-N); 2,36 (s, 2H, CH_2-2'); 1,44 (d, 3H, CH_3-CH).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,3 (C4); 166,1 (COOH); 157,2 (C2); 153,8 (C6); 146,2 (C8); 124,8 (C7); 120,0 (C8a); 106,7 (C4a); 103,3 (C3 e C5); 68,2 (CH_2 ligado ao oxigênio); 59,8 (CH); 54,9 (C2' e C4'); 49,5 (C1' e C3'); 44,6 (CH_3 ligado ao nitrogênio); 17,9 (CH_3).

Complexo 3



Fórmula molecular: $C_{18}H_{19}N_3Cl_2FO_4Pd \cdot H_2O$

Massa molar: 555,7 g/mol

Características físicas: sólido amarelo

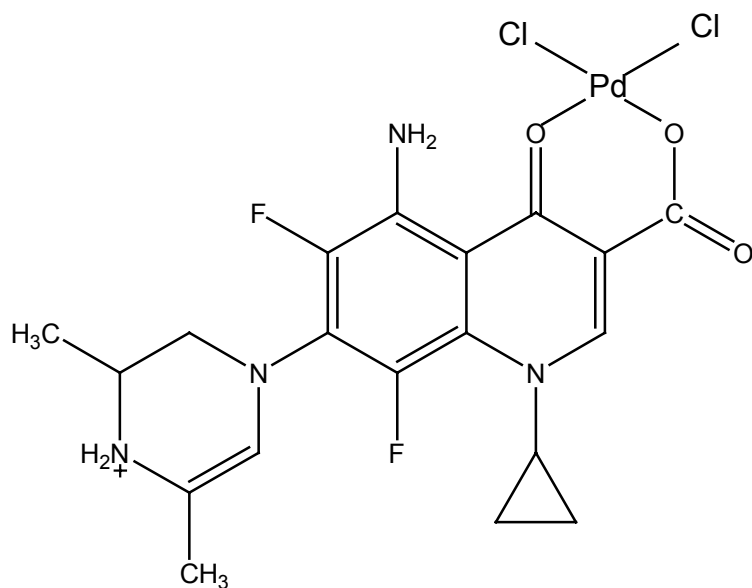
Rendimento: 77,4% (0,213 g)

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3474, 3031, 2851, 2751, 1624, 1586, 1515, 1465, 1401, 1275, 1091, 980, 799, 325.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H, H-2); 7,53 (d, 1H, H-5); 4,90(m, 1H, NH^+); 4,56 (m, 1H, CH_2-O); 4,39 (m, 1H, CH_2-O); 4,15 (m, 1H, CH); 3,42 (m, 4H, CH_2-1' ; CH_2-3'); 2,77 (m, 4H, CH_2-2' ; CH_2-4'); 2,47 (s, 3H, CH_3-N); 1,46 (d, 3H, CH_3-CH).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,3 (C4); 166,1 (COOH); 157,1 (C2); 153,8 (C6); 146,1 (C8); 124,7 (C7); 120,0 (C8a); 106,7 (C4a); 103,2 (C3 e C5); 68,2 (CH_2 ligado ao oxigênio); 54,8 (C2' e C4'); 54,5 (CH); 48,8 (C1' e C3'); 44,6 (CH_3 ligado ao nitrogênio); 17,9 (CH_3).

Complexo 4



Fórmula molecular: C₁₉H₁₉N₄Cl₂F₂O₃Pd.H₂O

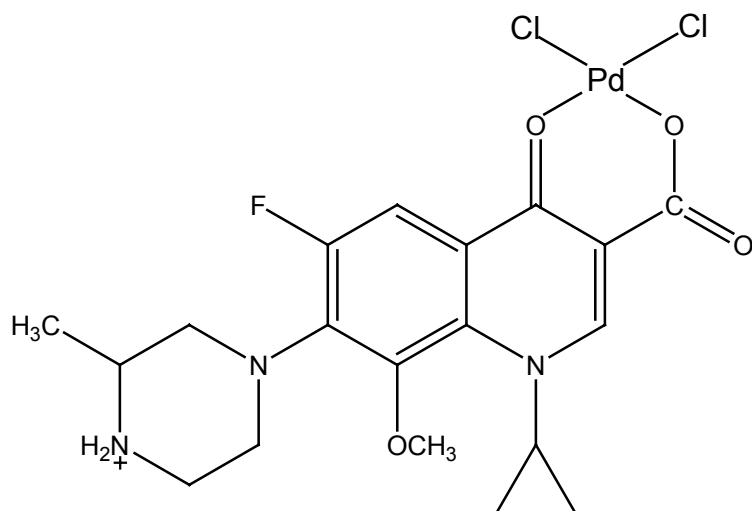
Massa molar: 584,7 g/mol

Características físicas: sólido avermelhado (cor terra)

Rendimento: 79,0% (0,043 g)

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3425, 3035, 2047, 1635, 1578, 1539, 1452, 1372, 1291, 826, 677, 354.

Complexo 5



Fórmula molecular: C₁₉H₂₁N₃Cl₂FO₄Pd.H₂O

Massa molar: 569,4 g/mol

Características físicas: sólido marrom

Rendimento: 79,0% (0,09 g)

Faixa de decomposição: 191,9 - 194,7 °C

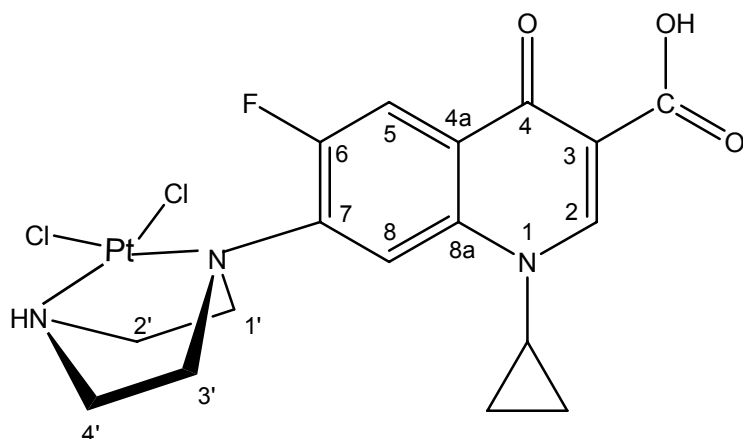
I.V. v KBr (cm⁻¹): 3419, 2974, 2041, 1629, 1574, 1512, 1445, 1322, 1281, 1062, 997, 938, 821, 541, 391, 327.

3.3.2 - Preparação dos complexos de platina(II) com ligantes fluorquinolônicos a partir de $K_2[PtCl_4]$ (complexos 6, 7, 8, 9 e 10):

Em um balão de 50 mL, foram colocados 0,207 g (0,5 mmol) de $K_2[PtCl_4]$ em 5 mL de água. Em seguida adicionou-se 0,5 mmol do respectivo ligante em 5 mL de água. Os ligantes sob a forma de cloridrato (ciprofloxacina e levofloxacina) foram totalmente solúveis em água, enquanto que os outros ligantes (ofloxacina, sparfloxacina e gatifloxacina) formaram uma suspensão aquosa. Imediatamente após a adição do ligante, formou-se um precipitado. Para os complexos 6 e 7 adicionou-se trietilamina 1 mol/L gota a gota, mantendo-se o pH entre 7,5 e 8. A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. O sólido obtido foi filtrado à vácuo, lavado com água e metanol e seco à vácuo no dessecador.

Os complexos 6, 7, 8, 9 e 10 foram obtidos utilizando os ligantes ciprofloxacina.HCl, levofloxacina.HCl, ofloxacina, sparfloxacina e gatifloxacina, respectivamente.

Complexo 6



Fórmula molecular: $C_{17}H_{18}N_3Cl_2FO_3Pt$

Massa molar: 597,4 g/mol

Características físicas: sólido bege escuro

Rendimento: 69,5% (0,166 g)

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3489, 3064, 2839, 1718, 1628, 1489, 1340, 1272, 1027, 942, 892, 807, 315.

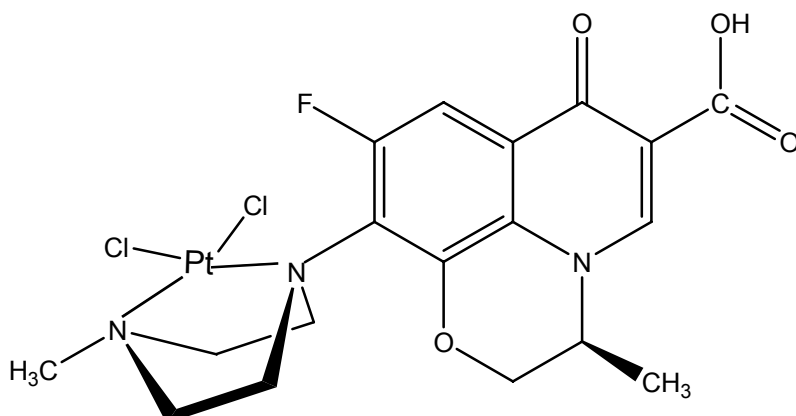
RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 15,19 (m, 1H, COOH); 8,66 (s, 1H, H-2); 7,92 (d, 1H, H-5); 7,52 (d, 1H, H-8); 3,82 (m, 1H, CH ciclopropano); 3,62 (4H, CH_2 -3'; CH_2 -4'); 3,58 (d, 2H, CH_2 -1'); 3,12 (d, 2H, CH_2 -2'); 1,31 (d, 2H, CH_2 ciclopropano); 1,18 (d, 2H, CH_2 ciclopropano).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,3 (C4); 165,9 (COOH); 154,6 (C6); 148,1 (C2); 144,1 (C7); 139,1 (C8a); 119,0 (C4a); 111,0 (C5); 106,7 (C3); 106,2 (C8); 49,3 (C1'); 46,4 (C3'); 42,6 (C2' e C4'); 36,0 (CH, ciclopropano); 7,6 (2C, CH_2 ciclopropano).

RMN de ^{195}Pt (DMF- d_7) δ - 2209,1

EM m/z: 596,9 $[M]^+$

Complexo 7



Fórmula molecular: $C_{18}H_{20}N_3Cl_2FO_4Pt$

Massa molar: 627,4 g/mol

Características físicas: sólido marrom

Rendimento: 72,5% (0,182 g)

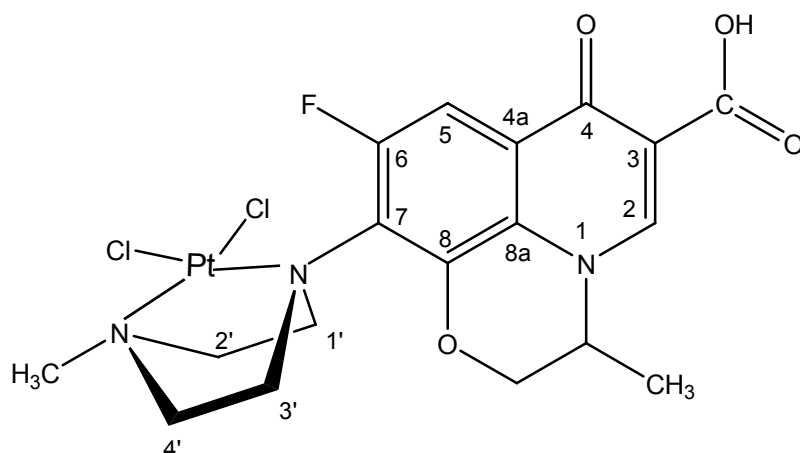
Faixa de decomposição: 270 - >300 °C

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3462, 3038, 1707, 1621, 1529, 1476, 1409, 1290, 1111, 1052, 973, 800, 493, 416, 326.

RMN de ^{195}Pt (DMF- d_7) δ - 2208,8

EM m/z: 625,9 [M]

Complexo **8**



Fórmula molecular: $C_{18}H_{20}N_3Cl_2FO_4Pt \cdot H_2O$

Massa molar: 645,42 g/mol

Características físicas: sólido esverdeado

Rendimento: 71,9% (0,232 g)

Faixa de decomposição: >300 °C

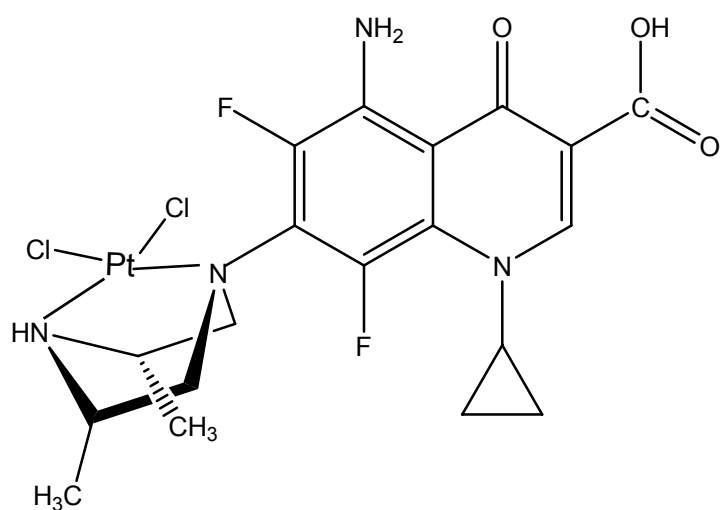
I.V. ν KBr (cm^{-1}): 3449, 3040, 1704, 1621, 1522, 1465, 1405, 1274, 1035, 979, 804, 316.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H, H-2); 7,55 (d, 1H, H-5); 4,91 (m, 1H, NH^+); 4,57 (d, 1H, CH_2-O); 4,39 (d, 1H, CH_2-O); 3,44 (s, 4H, CH_2-1' ; CH_2-3'); 3,44 (m, 1H, CH); 2,90 (s, 4H, CH_2-2' ; CH_2-4'); 2,56 (s, 3H, CH_3-N); 1,46 (d, 3H, CH_3-CH).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,4 (C4); 166,1 (COOH); 157,1 (C2); 153,8 (C6); 146,3 (C8); 124,8 (C7); 120,0 (C8a); 106,7 (C4a); 103,4 (C3); 103,1 (C5); 68,2 (CH_2 ligado ao oxigênio); 54,9 (C2' e C4'); 54,5 (CH ligado ao nitrogênio); 48,9 (C1' e C3'); 44,8 (CH_3 ligado ao nitrogênio); 17,9 (CH_3 ligado ao CH).

RMN de ^{195}Pt (DMF- d_7) δ - 2208,8

Complexo 9



Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄Cl₂F₂O₃Pt.H₂O

Massa molar: 674,4 g/mol

Características físicas: sólido vermelho

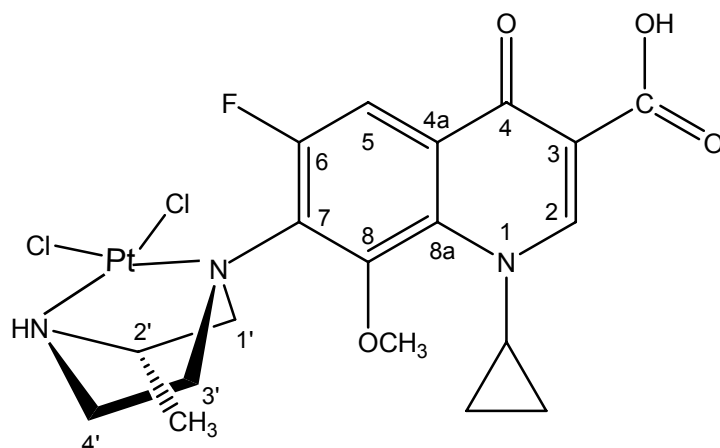
Rendimento: 90% (0,273 g)

Faixa de decomposição: 261,6 - 266,5 °C

I.V. v KBr (cm⁻¹): 3448, 2952, 1707, 1628, 1522, 1443, 1383, 1297, 1178, 322.

RMN de ¹⁹⁵Pt (DMF-*d*₇) δ - 2209,0

Complexo 10



Fórmula molecular: $C_{19}H_{22}N_3Cl_2FO_4Pt \cdot H_2O$

Massa molar: 659,4 g/mol

Características físicas: sólido esverdeado

Rendimento: 57% (0,188 g)

Faixa de decomposição: 220,5 - 225,7 °C

I.V. v KBr (cm^{-1}): 3499, 3083, 1729, 1619, 1519, 1448, 1317, 1278, 1058, 938, 804, 317.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H, H-2); 7,72 (d, 1H, H-5, J_{H-F} = 12 Hz); 4,17 (m, 1H, H-2'); 3,80 (s, 3H, OMe); 3,54 (s, 4H, 2H-H1'; 2H-H3'); 3,74 (m, 1H, CH ciclopropil); 3,38 (m, 2H, H-4'); 1,2 (m, 2H, CH₂ ciclopropil); 1,14 (m, 2H, CH₂ ciclopropil); 1,03 (m, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 176,3 (C4); 165,7 (COOH); 156,9 (C2); 153,7 (C8); 150,6(C6); 145,9 (C7); 138,6 (C8a); 134,1 (C4a); 121,0 (C3); 106,6 (C5); 62,9 (CH₃, OMe); 54,6 (C1' e C3'); 50,9 (C4'); 48,5 (C2'); 40,8 (CH ciclopropil); 19,1 (CH₃); 9,0 (2CH₂ ciclopropil).

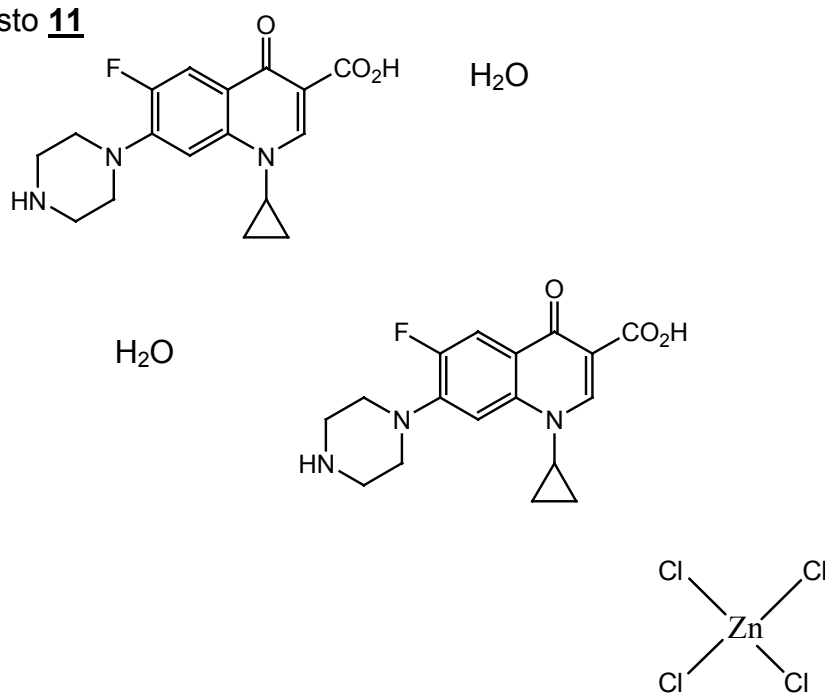
RMN de ^{195}Pt (DMF- d_7) δ - 2209,8

3.3.3 - Preparação do composto de zinco(II) derivado da ciprofloxacina.HCl (complexo 11):

A preparação do complexo zinco(II) derivado da ciprofloxacina foi orientada pela descrição de Iztok Turel e colaboradores¹.

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 0,043 g (0,316 mmol) de ZnCl₂ dissolvidos em 5 mL de água. Adicionou-se em seguida 0,1 g (0,27 mmol) de cloridrato de ciprofloxacina previamente dissolvidos em 5 mL de água. Adicionou-se etanol à solução (10 mL) e levou-se ao rotavapor à 80 °C. Em poucos minutos houve a formação de finíssimos cristais brancos brilhantes que foram filtrados e secos ao ar.

Composto 11



Fórmula molecular: C₃₄H₃₆N₆Cl₄F₂O₆Zn.2H₂O

Massa molar: 906,0 g/mol

Características físicas: cristais finos brancos

Rendimento: 42,5% (0,104 g)

Faixa de decomposição: 288,3 - 292,6 °C

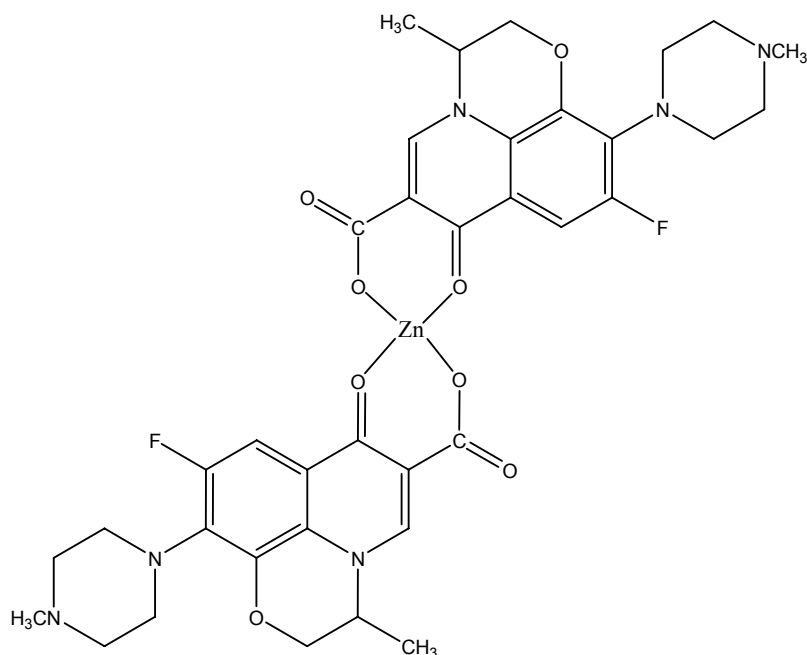
I.V. v KBr (cm⁻¹): 3502, 3045, 2515, 1714, 1621, 1489, 1456, 1337, 1264, 1019, 933, 887, 800, 741, 529, 416, 376, 297.

3.3.4 - Preparação do complexo de zinco(II) derivado da ofloxacina (complexo 12):

A preparação do complexo de zinco (II) derivado da ofloxacina é descrito por Benigno Macias e colaboradores².

Num balão de 50 mL, foram colocados 0,33 g (0,92 mmol) de ofloxacina em 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 mol/L e em seguida adicionou-se 0,062 g (0,46 mmol) de cloreto de zinco dissolvidos em 5 mL de água. A ofloxacina inicialmente insolúvel em NaOH, solubilizou-se imediatamente após a adição da solução do sal de zinco. Não houve formação de precipitado após 1 h de reação sob agitação. O volume foi reduzido em rotavapor e acrescentou-se acetona. Após 2 dias na geladeira formou-se um precipitado branco no fundo do balão que foi filtrado e deixado no dessecador.

Complexo 12



Fórmula molecular: C₃₆H₃₈N₆F₂O₈Zn.4H₂O

Massa molar: 858,3 g/mol

Características físicas: sólido branco

Rendimento: 10 % (0,04 g)

Faixa de decomposição: 285,2 - >300 °C

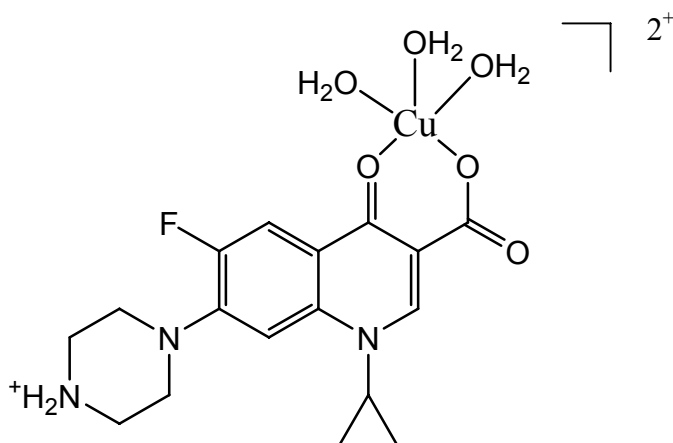
I.V. v KBr (cm⁻¹): 3385, 2936, 2790, 1612, 1570, 1526, 1470, 1402, 1273, 1049, 1007, 981, 815, 761, 693, 503.

3.3.5 - Preparação do complexo de cobre(II) com o ligante ciprofloxacina.HCl (complexo 13):

A preparação do complexo de cobre(II) derivado da ciprofloxacina.HCl foi orientada pela descrição de Iztok Turel e colaboradores¹.

Num balão de 50 mL, foram colocados 0,079 g (0,316 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ em 10 mL de água destilada. Em seguida adicionou-se 0,1 g (0,27 mmol) de cloridrato de ciprofloxacina dissolvidos em 5 mL de água. A solução do sal de cobre inicialmente azul mudou para verde imediatamente após adição do ligante. Foi adicionado então 10 mL de etanol e em seguida esta foi levada ao rotavapor a 70°C. Em poucos minutos houve a formação de cristais verdes que foram então filtrados, deixados ao ar para secarem e depois levados ao dessecador.

Complexo 13



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{CuFO}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Massa molar: 580,1 g/mol

Características físicas: cristais verdes

Rendimento: 38,3% (0,06 g)

I.V. ν KBr (cm^{-1}): 3362, 3012, 1621, 1590, 1521, 1482, 1383, 1304, 1271, 1125, 1085, 946, 814, 747, 615, 540, 414, 381, 295.

3.4 - Referências Bibliográficas

1 - Turel, I.; Golic, L.; Ramirez, O. L. R.; *Acta Chim. Slov.*, **1999**, *46*, 203.

2 - Macias, B.; Villa, M. V.; Sastre, M.; Castiñeiras, A.; Borrás, J.; *J. Pharm. Sci.*, **2002**, *91*, 2416.

Capítulo 4

Conclusão

Conclusão

Este trabalho descreveu a síntese de treze complexos monometálicos derivados das fluorquinolonas sendo cinco complexos de platina(II), cinco de paládio(II), dois de zinco(II) e um de cobre(II). As fluorquinolonas são agentes sintéticos que apresentam atividade antibacteriana comprovada sendo utilizadas neste trabalho a ciprofloxacina, a levofloxacina, a ofloxacina, a sparfloxacina e a gatifloxacina.

Os complexos de platina(II) e paládio(II) sintetizados são inéditos e os complexos de zinco(II) e cobre(II) são descritos na literatura.

Os complexos de platina mostraram a coordenação bidentada das fluorquinolonas através dos átomos de nitrogênio do anel da piperazina, tipo de coordenação bastante rara. Nos complexos dos outros íons metálicos, as fluorquinolonas coordenaram-se da maneira mais usual, ou seja, através dos átomos de oxigênio cetônico e carboxílico.

Numa tentativa de se obter um complexo de zinco(II) derivado da ciprofloxacina, obtivemos um composto onde o metal não se encontra coordenado ao ligante sendo sua estrutura comprovada por análise de difração de raios X.

Os complexos obtidos foram devidamente caracterizados utilizando-se técnicas de análise tais como: espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , RMN de ^{195}Pt , termogravimetria, espectrometria de massa, difração de raios X de monocristal, difração de raios X em estado sólido, condutimetria e análise elementar.

Muitos complexos derivados das fluorquinolonas utilizando diversos íons metálicos são descritos na literatura, assim como estudos de atividade biológica dos mesmos. É possível que os compostos sintetizados neste trabalho também possuam considerável atividade biológica.

Acreditamos que o objetivo deste trabalho tenha sido alcançado no que tange à contribuição para a síntese inorgânica de compostos metálicos com possível atividade biológica e a caracterização destes.