

Síntese e caracterização de um complexo dinuclear de Ag(I) com L-butionina-sulfoximina

Fernando R. G. Bergamini^{1*} (PG), Alexandre F. Gomes¹ (PG), Fábio C. Gozzo¹ (PQ), André L. B. Formiga¹ (PQ), Danilo A. Alves² (PG), Marcelo Lancellotti² (PQ), Pedro P. Corbi¹ (PQ)

¹Instituto de Química - UNICAMP. Cidade Universitária Zeferino Vaz, CP 6154, CEP 13083-970, Campinas-SP, Brasil.

²Instituto de Biologia – UNICAMP. Cidade Universitária Zeferino Vaz, CP 6109, CEP 13083-970, Campinas-SP, Brasil

E-mail: bergamini.frg@gmail.com, ppcorbi@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: prata, L-butionina-sulfoximina, dinuclear, infravermelho, agente antibacteriano.

Introdução

Complexos metálicos têm sido utilizados em medicina no tratamento de várias enfermidades. Embora eficientes, os complexos metálicos apresentam-se tóxicos ao organismo, com destaque para os casos de toxicidade hematológica e a renal. A descoberta da atividade antineoplásica da cisplatina, ou cis-diaminodicloroplatina(II)¹ e sua introdução na clínica médica nos anos 1970, assim como a síntese e aplicação da sulfadiazina de prata em 1968 para o tratamento de infecções bacterianas, levou ao ressurgimento do estudo e aplicação de metais e seus compostos no tratamento de doenças como o câncer, bem como no tratamento de infecções bacterianas. Mais recentemente, complexos de Ag(I) têm sido reportados apresentando elevada atividade antitumoral em estudos *in vitro* sobre uma variedade de linhagens tumorais², e ainda continuam sendo extensivamente estudados no que se relaciona às suas atividades antibacterianas.

A L-butionina-sulfoximina (C₈H₁₈N₂O₃S, BSO) é um aminoácido inibidor seletivo de γ -glutamylcisteína sintetase, e tem sido utilizada como agente de depleção de níveis de glutathione em células tumorais. Como é sabido, a glutathione está relacionada com a resistência dos tumores à ação de medicamentos como a cisplatina. Este trabalho trata da síntese, caracterização e ensaios biológicos de um novo complexo de Ag(I) com BSO.

Resultados e Discussão

O complexo Ag(I)-BSO foi preparado de acordo com a seguinte metodologia: dissolveu-se $4,7 \times 10^{-4}$ mol de BSO em 10,0 mL de água. Em seguida adicionou-se, sob agitação constante, 2,0 mL de uma solução aquosa contendo $4,5 \times 10^{-4}$ mol de AgNO₃. Após 15 min de agitação, adicionou-se 2,0 mL de uma solução aquosa contendo $9,7 \times 10^{-4}$ mol de KOH. Formou-se um sólido branco que foi separado por filtração, lavado e seco em dessecador sob P₄O₁₀. Os resultados de análise elementar do complexo indicam a seguinte composição: [Ag₂(BSO)]. Valores calculados para

Ag₂C₈H₁₆N₂O₃S (%): C 22,0; H 3,70; N 6,42. Valores experimentais: C 22,9; H 3,34; N 6,60. Estudos por espectroscopia no infravermelho evidenciaram a presença de bandas de estiramento ν (N-H) em 3234 cm⁻¹ e ν (N-H) em 3142 cm⁻¹, referentes, respectivamente à amina e à sulfoximina no ligante livre, as quais não foram observadas na mesma região no espectro do complexo. Este resultado sugere a coordenação do ligante ao Ag(I) através de ambos os nitrogênios. Devido à sua baixa solubilidade em água e em solventes orgânicos, o complexo foi caracterizado através da técnica de ressonância magnética nuclear de ¹³C no estado sólido (SSNMR). A análise comparativa dos espectros ¹³C SSNMR da BSO e do complexo Ag-BSO, reforçam a proposição da coordenação do ligante à prata através do átomo de nitrogênio do grupo amina e do nitrogênio do grupo sulfoximina. O espectro de massas (ESI-QTOF-MS) do composto mostrou a presença do íon Ag₂[BSO-H]⁺ (*m/z* 436,91) em solução, confirmando a proporção 2:1 metal/ligante. Estudos iniciais sobre a atividade antibacteriana do complexo foram realizados em cepas de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negativas), e de *Staphylococcus aureus*. O complexo apresentou atividade sobre as três cepas bacterianas testadas.

Conclusões

Os resultados de análise elementar, espectroscopia IV, ¹³C SSNMR e ESI-QTOF-MS permitiram caracterizar química e estruturalmente o complexo Ag-BSO, evidenciando a coordenação do ligante aos íons Ag(I) através dos átomos de nitrogênio do grupo NH₂ e do grupo sulfoximina.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

¹ Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature*. **1965**, 205, 698.

² Patil, S.; Deally, A.; Hackenberg, F.; Kaps, L.; Müller-Bunz, H.; Schobert, R.; Tacke, M. *Helv. Chim. Acta*, **2011**, 94, 1551.