

Desenvolvimento de rota sintética para obtenção do metalo-fármaco em potencial $[\text{Ru}(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3)_3]$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3$, norfloxacin)

Joana S. V. Coelho* (IC), Sofia Nikolaou (PQ). Departamento de Física e Química da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

*joana.coelho@usp.br

Palavras Chave: metalo-drogas, norfloxacin, rutênio.

Introdução

Metalos de transição cujo centro metálico é o rutênio, possuem boa aplicação clínica, principalmente devido à sua baixa toxicidade sistêmica. Uma vez que as quinolonas apresentam estrutura favorável para interagir com íons metálicos, há um crescente interesse em estudar complexos de rutênio e explorar sua atividade química e biológica.¹ Neste contexto, este trabalho pretende desenvolver a rota sintética do complexo $[\text{Ru}(\text{nor})_3]$, onde nor = norfloxacin ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3$), analisando aspectos como tempo de aquecimento e temperatura durante as sínteses. O estudo do complexo obtido foi feito por espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e por fim, estudou-se o comportamento do complexo em solução aquosa através da determinação dos valores de pKa, avaliação da estabilidade e solubilidade em pH fisiológico.

Resultados e Discussão

De uma maneira geral, as 3 rotas sintéticas investigadas seguiram um mesmo padrão.² No entanto, na síntese 1 fez-se necessária a purificação do produto por cromatografia de exclusão usando Sephadex G-10 (cujo limite de exclusão é de 700 PM = 700). Portanto, optou-se por buscar adaptações na rota sintética que resultassem em um produto puro sem a necessidade de realizar a cromatografia. Na síntese 2, dentre os aspectos adaptados, aumentou-se o tempo de refluxo (em água) de 2 horas para 3 horas e aumentou-se o tempo de repouso da solução mãe após a adição de acetona, visando uma maior precipitação de produto. A síntese 3 foi realizada a fim de se isolar uma quantidade maior de produto.

Levando-se em conta que a norfloxacin apresenta três sítios de protonação (ácido carboxílico e duas aminas), para verificar se as frações isoladas das diferentes sínteses poderiam ser reunidas, foi feito um teste de protonação em pH ácido, fisiológico e básico, seguido da análise do espectro de infravermelho de cada sólido isolado a partir das soluções obtidas nos diferentes pHs. Os estiramentos característicos do produto de cada síntese seguem na Tabela 1. Observa-se que antes da purificação, o produto da síntese 1 ainda apresentou o estiramento do ácido carboxílico, mostrando a contaminação por norfloxacin livre. A comparação entre os espectros de IR nos diferentes pHs permitiu reunir os produtos das sínteses 2 e 3.

Tabela 1. Estiramentos característicos dos produtos em pH fisiológico.

Síntese	(HOOC) ν	$\nu(\text{O}=\text{C})$	$\nu\text{s}(\text{O}-\text{C}-\text{O})$	$\nu\text{a}(\text{O}-\text{C}-\text{O})$
1	1707 cm^{-1}	1628 cm^{-1}	1383 cm^{-1}	1610 cm^{-1}
2	-	1628 cm^{-1}	1383 cm^{-1}	1580 cm^{-1}
3	-	1630 cm^{-1}	1383 cm^{-1}	1584 cm^{-1}

A análise por espectrometria de massas (ionização por electrospray) foi realizada em modo positivo; observou-se o pico molecular em m/z 1057.3, atribuído ao complexo protonado $\{[\text{Ru}(\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_3)_3\text{H}^+]\}^+$.

Para determinar os valores de pKa, soluções aquosas de mesma concentração foram preparadas, e o volume foi completado com solução de HCl ou NaOH para alcançar o pH desejado. A alteração da absorvância com o pH foi lida no comprimento de onda fixo, e os valores foram plotados em função do pH. A curva foi ajustada utilizando Origin 6.0, pelo método de ajuste sigmoidal, seguido pela primeira derivada. Os pKa's foram determinados como 10,05 (amina periférica) e 2,94 (anel piperazínico). Não foi observado o equilíbrio de protonação do ácido carboxílico pois este encontra-se coordenado ao centro metálico. A estabilidade do complexo em solução aquosa, em pH fisiológico, foi observada através da manutenção de seu espectro eletrônico, com monitoramento durante 48 horas.

Conclusões

A padronização da rota sintética para obtenção do complexo foi bem sucedida, assim como a confirmação de sua estrutura por espectrometria de massas. A estabilidade do composto em pH fisiológico foi verificada. A continuação do trabalho consiste no estudo de seu metabolismo *in vitro* através de análise dos metabólitos por HPLC.

Agradecimentos

FAPESP E CNPq

¹ TUREL, I. The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. *Coord. Chem. Rev.*, v. 232, p. 27-47, 2002.
² CHATTAH, A. K.; LINCK, Y. G.; MONTI, G. A.; LEVSTEIN, P. R.; BREDI, S. A.; MANZO, R. H.; OLIVEIRA, M. E. NMR and IR characterization of the aluminium complexes of norfloxacin and ciprofloxacin fluoroquinolones. *Magn. Reson. Chem.*, v. 45, p. 850-859, 2007.