

5 Estudos de complexos de Mn(II) e Co(II) de Norfloxacin e Esfarfloxacin: testes de atividade antimicrobiana

A reação de cloreto de manganês(II) e cloreto de cobalto(II) com as fluorquinolonas norfloxacin (NOR) e esarfloxacin (ESPAR) levou à obtenção de quatro complexos inéditos. Os produtos obtidos foram caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade, espectroscopias na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE), no caso dos complexos de manganês, e análise termogravimétrica. Foram feitos ainda estudos das propriedades luminescentes de ligantes e complexos. A atividade antibacteriana dos complexos foi testada em cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à norfloxacin e a esarfloxacin.

5.1. Dados de microanálises e condutividade

A Tabela 15 apresenta cor, análise elementar e condutividade para os complexos de Mn(II) e Co(II). Os dados sugerem a formação de complexos neutros do tipo $[MCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ e $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$, onde M = Mn(II) ou Co(II). NOR e ESPAR representam os ligantes norfloxacin e esarfloxacin coordenados aos íons metálicos de forma neutra.

Tabela 15. Cor, análise elementar (valores calculados entre parênteses) e condutividade (Λ , $\mu S\ cm^{-1}$) para os complexos (7)-(10)

Complexos	Cor	%C	%H	%N	Λ^*
$[MnCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ (7)	Amarela	38,7 (39,9)	4,6 (4,6)	8,4 (8,7)	62,3
$[CoCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ (8)	Verde	39,8 (39,6)	4,7 (4,6)	8,8 (8,7)	39,5
$[MnCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ (9)	Laranja	40,0 (41,2)	4,6 (4,7)	9,6 (10,1)	48,3
$[CoCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ (10)	Azul	40,4 (40,9)	4,7 (4,7)	9,9 (10,0)	41,4

*Condutividade: 1×10^{-3} mol L⁻¹ em DMF

Os valores relativamente elevados para a condutividade dos complexos em DMF indicam que o solvente está deslocando parte dos cloretos presentes na estrutura dos complexos. A presença das moléculas de água nos complexos foi confirmada pelos espectros de infravermelho e pelas curvas TG/DTG (vide infra).

5.2. Espectroscopia na região do infravermelho

As bandas dos espectros do infravermelho mais úteis na determinação do modo de coordenação das fluorquinolonas ao centro metálico são mostradas na Tabela 16 para os ligantes livres e os complexos de Mn(II) e Co(II).

Tabela 16. Principais Números de ondas (cm^{-1}) e atribuições de bandas na região do infravermelho dos complexos de Mn(II) e Co(II) da norfloxacin e da esparfloxacin

	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{COOH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
Norfloxacin (NOR)	-	1732 m	1619 F	-	-
$[\text{MnCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (7)	3390 F	-	1566 F	1630 F	1393 m
$[\text{CoCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (8)	3396 F	-	1573 F	1630 F	1393 m
Esparfloxacin (ESPAR)	-	1716 m	1638 F	-	-
$[\text{MnCl}_2(\text{ESPAR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (9)	3415 F	-	1560 F	1630 F	1381 m
$[\text{CoCl}_2(\text{ESPAR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (10)	3419 F	-	1568 F	1633 F	1386 m

Os espectros na região do infravermelho dos complexos (7)-(10) são bastante semelhantes e, em todos os casos, observa-se uma banda alargada em torno de 3420 cm^{-1} indicando a presença de moléculas de água⁹². Os espectros da norfloxacin e da esparfloxacin livres mostram absorções em 1730 e 1716 cm^{-1} , respectivamente, atribuídas à vibração de estiramento do grupo carboxílico, $\nu(\text{COOH})$ ^{93, 94}. Essas bandas estão ausentes nos espectros dos complexos indicando o envolvimento do grupo carboxílico na interação com os íons metálicos (Figura 38, Figura 39).

A banda atribuída ao estiramento $\nu(\text{C=O})$ de cetona aparece em 1621 e 1638 cm^{-1} nos espectros da norfloxacin e da esparfloxacin, respectivamente^{93, 94}. Nos espectros dos complexos, essa banda desloca-se para a região entre 1560 - 1573 cm^{-1} , indicando a coordenação da carbonila cetônica aos íons metálicos.

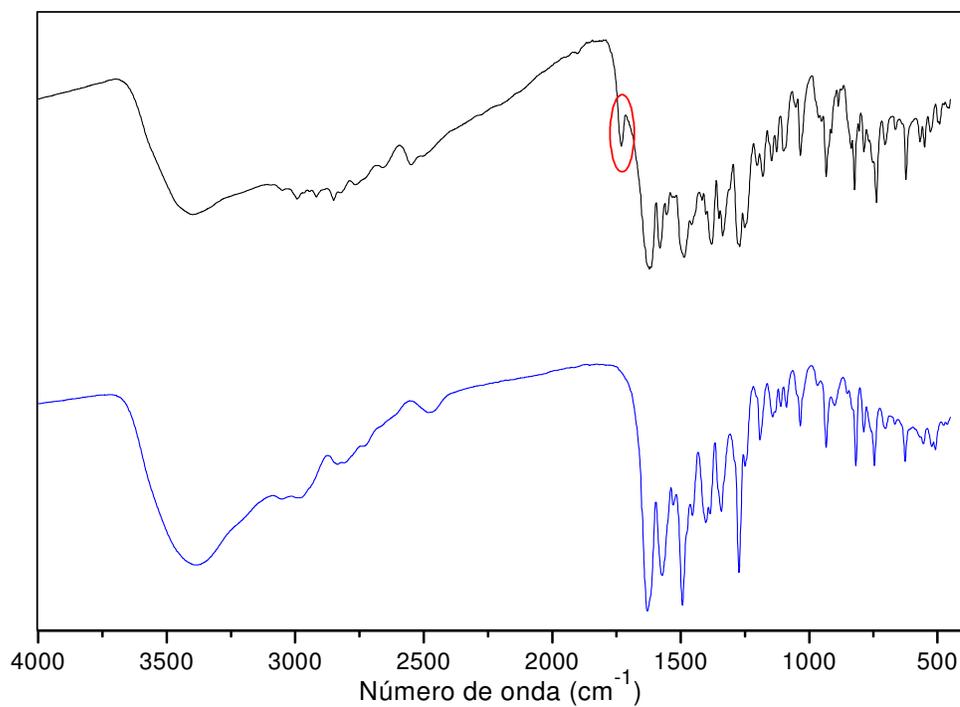


Figura 38. Espectros de IV da norfloxacin (—) e do complexo [MnCl₂(NOR)(H₂O)₂] (7) (—). O círculo vermelho destaca o estiramento ν(COOH) em 1732 cm⁻¹.

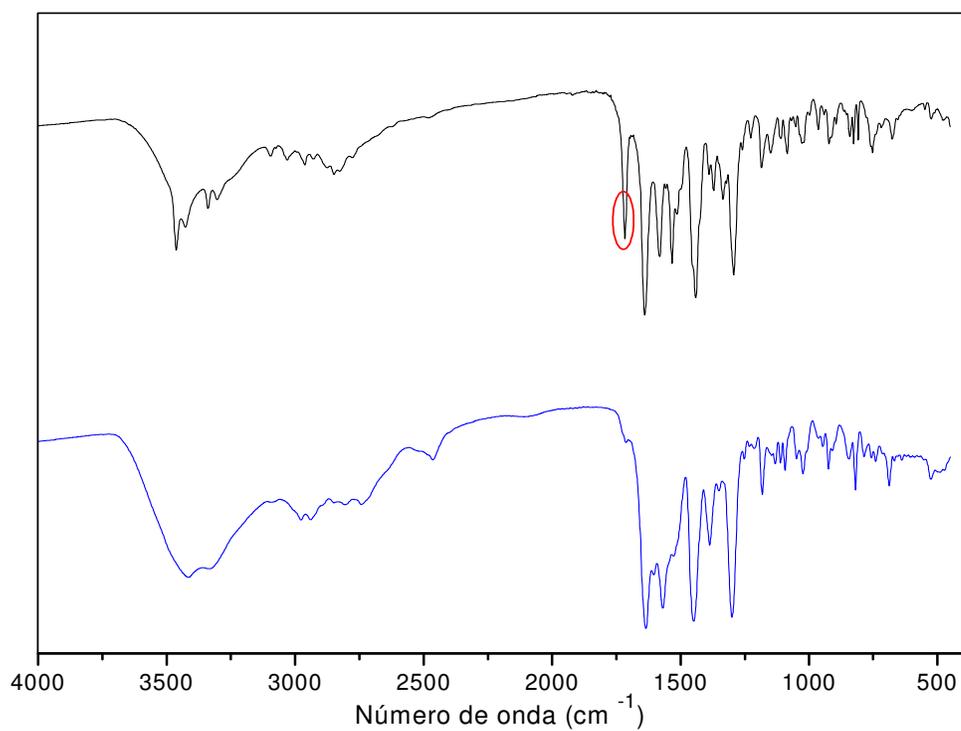


Figura 39. Espectros de IV da esparfloxacin (—) e do complexo [CoCl₂(ESPAR)(H₂O)₂] (10) (—). O círculo vermelho destaca o estiramento ν(COOH) em 1716 cm⁻¹.

As bandas em torno de 1630 cm^{-1} , nos espectros dos complexos, podem ser atribuídas ao estiramento assimétrico do grupo carboxilato coordenado ao metal $\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$ e, as bandas em torno de 1390 cm^{-1} , ao estiramento simétrico do grupo carboxilato $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ^{93, 94}. Essas bandas não são observadas nos espectros das fluorquinolonas livres.

O grupo carboxilato pode coordenar-se aos íons metálicos de modo monodentado, bidentado ou em ponte. A frequência de separação entre os modos vibracionais simétrico e assimétrico desse grupo [$\Delta\nu = \nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$] pode ser usada para distinguir entre os diferentes modos de coordenação^{93, 95}. Deacon e Phillips⁹⁶ investigaram as frequências de estiramento simétrico e assimétrico de um grande número de complexos carboxilatos, cujas estruturas cristalográficas são conhecidas, e concluíram que o modo de coordenação desse grupo pode ser distinguido da seguinte forma:

- (i) $\Delta\nu < 100\text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado de modo bidentado;
- (ii) $\Delta\nu \sim 150\text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado em ponte;
- (iii) $\Delta\nu > 200\text{ cm}^{-1}$, o grupo carboxilato está coordenado de modo monodentado.

Os valores de $\Delta\nu$ observados nesse trabalho para os complexos (7)-(10) são $237, 237, 249$ e 247 cm^{-1} , respectivamente, o que sugere a coordenação do grupo carboxilato de forma monodentada.

Portanto, os dados dos espectros de infravermelho indicam que a norfloxacina e a esparfloxacina estão coordenadas aos íons Mn(II) e Co(II) de modo bidentado através do grupo carboxilato e da carbonila cetônica. No entanto, a coordenação pode ocorrer de duas maneiras: com as fluorquinolonas na forma neutra ou na forma zwitterionica (Figura 40).

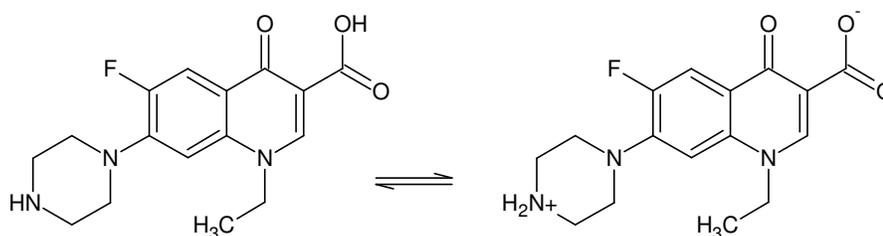


Figura 40. Estruturas da norfloxacina na forma neutra e na forma zwitterionica.

Portanto, há igualmente duas possíveis estruturas para os complexos estudados no presente trabalho. As estruturas são mostradas nas Figura 41 e Figura 42.

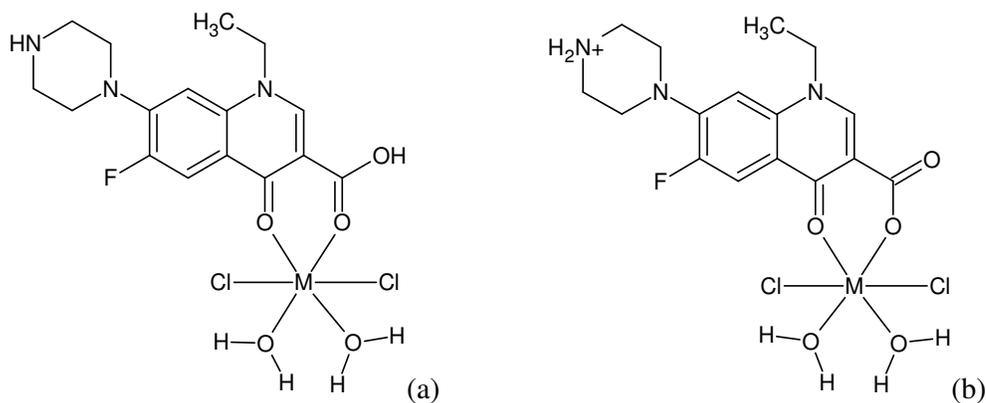


Figura 41. Estruturas prováveis para os complexos da norfloxacina (M = Mn ou Co).

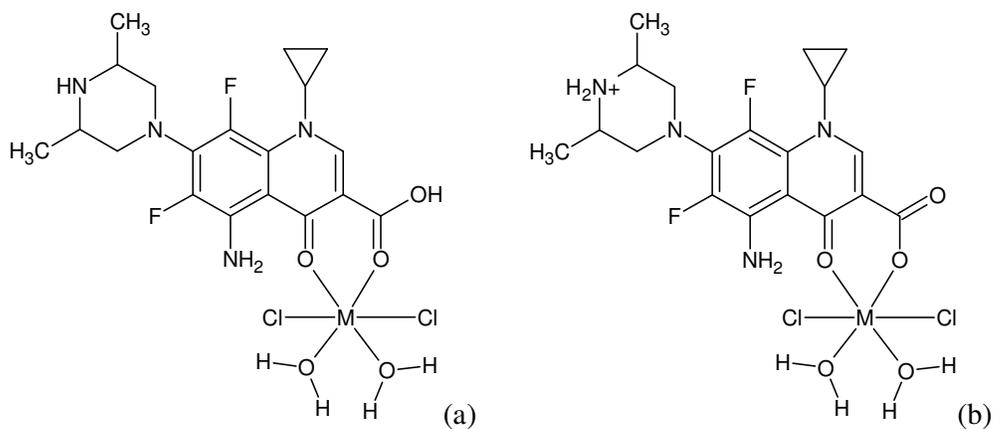


Figura 42. Estruturas prováveis para os complexos da esparfloxacina (M = Mn ou Co).

5.3. Análise térmica

Curvas TG/DTG foram obtidas, para a norfloxacin, a esparfloxacin e os complexos (7)–(10), entre 30 e 900 °C, em atmosfera de nitrogênio, com taxa de aquecimento de 20° C/mim.

Para a norfloxacin, o primeiro estágio da decomposição ocorre com um máximo em 80 °C e é acompanhada por uma perda de massa de 6,4 %, correspondente a saída de uma molécula de água (H₂O). O segundo estágio ocorre com um máximo em aproximadamente 370 °C e é acompanhado por uma perda de massa de 46,7%, correspondente a saída de C₂H₅ + COOH + C₄H₉N₂. A soma da porcentagem de perda de massa nesses dois estágios é 55,1 % (calculado 53,1 %). O terceiro estágio de decomposição ocorre com um máximo em aproximadamente 420 °C e é acompanhado por uma perda de massa de 24,1 %. O resíduo corresponde a 22,8 %. A porcentagem de perda de massa do terceiro estágio mais o resíduo corresponde a 47,1 % (calculado 46,9 %). O mecanismo proposto para a decomposição térmica da norfloxacin (2º estágio) pode ser resumido como mostrado na Figura 43.

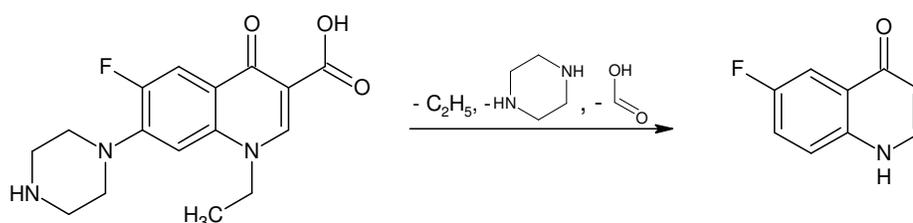


Figura 43. Mecanismo proposto para a decomposição térmica da norfloxacin (2º estágio).

A decomposição térmica da esparfloxacin ocorre em um único estágio com dois máximos de temperatura (340 e 380 °C) e é acompanhada por uma perda de massa de 81,0 %, correspondente à saída de C₁₃H₉F₂N₂O₃ + 2CH₃ (calculado 78,8 %). O mecanismo proposto para a decomposição térmica da esparfloxacin pode ser resumido como mostrado na Figura 44.

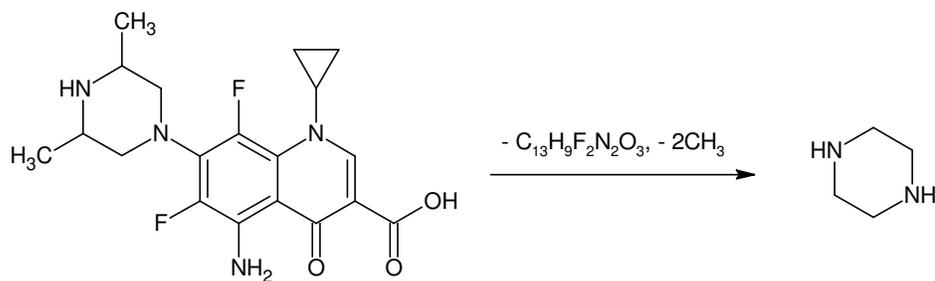


Figura 44. Mecanismo proposto para a decomposição térmica da esparfloxacin.

As Figura 45 e Figura 46 mostram as curvas TG/DTG da norfloxacin e da esparfloxacin.

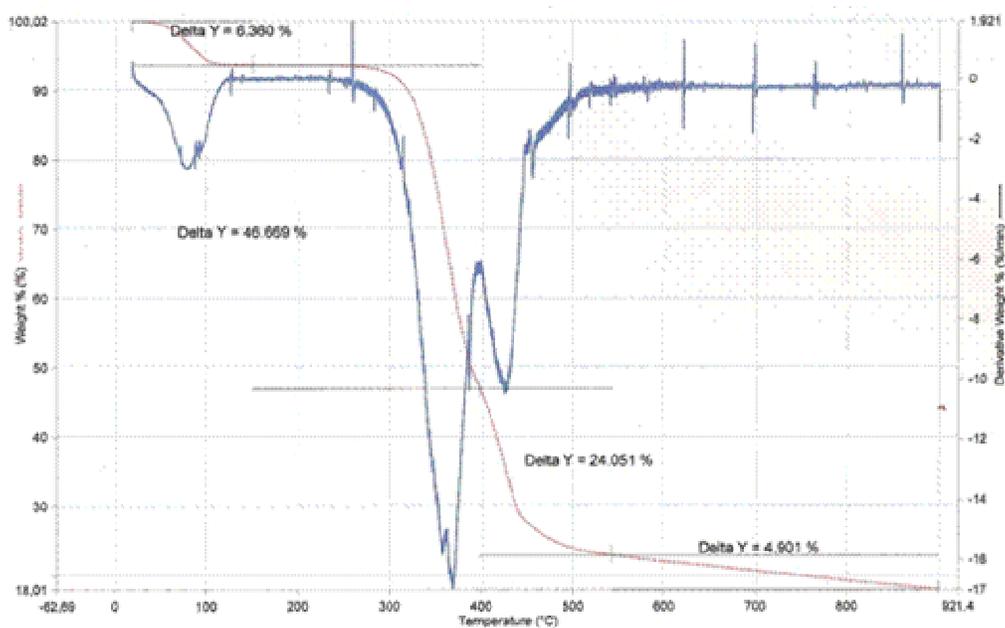


Figura 45. Curvas TG/DTG para a norfloxacin.

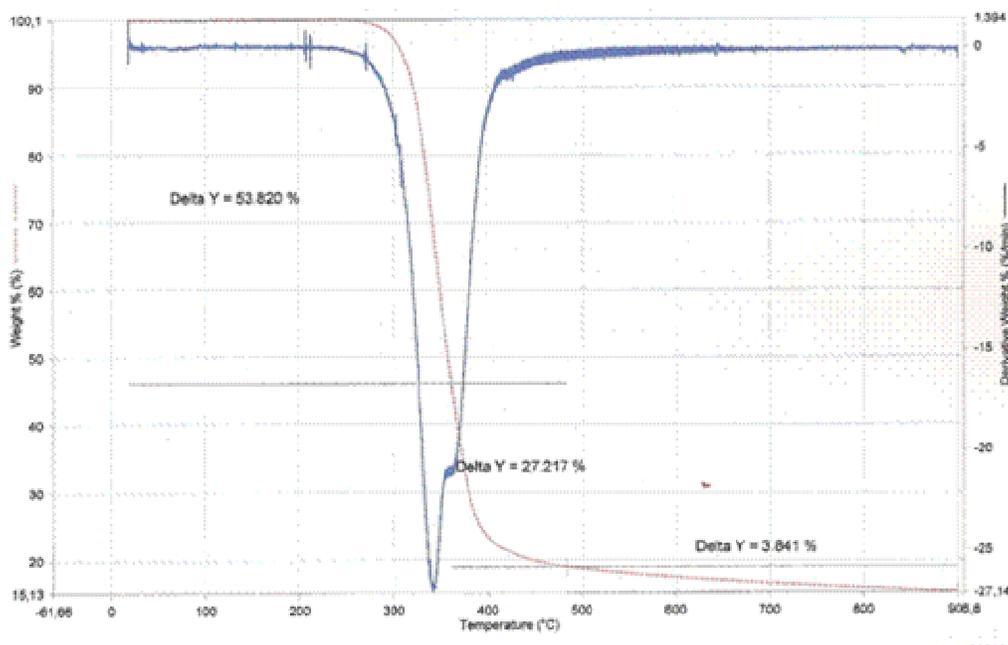


Figura 46. Curvas TG/DTG para a esparfloxacina.

As curvas TG/DTG obtidas para os complexos (7) – (10) são bastante complexas. Portanto, nesses casos não foi possível atribuir todas as perdas de massa. Em todos os casos, observa-se um estágio de decomposição com um máximo em torno de 100 °C, acompanhado de uma perda de massa de 9,6; 11,5; 10,5 e 8,6 % para (7) a (10), respectivamente, confirmando assim a presença de moléculas de água nos complexos.

5.4. Ressonância Paramagnética Eletrônica para os complexos de Mn(II)

Novamente, não pudemos obter espectros satisfatórios para os complexos de Co(II) à temperatura ambiente e utilizando nitrogênio líquido. As análises serão repetidas, futuramente, em hélio líquido.

Foram obtidos espectros de RPE para os complexos de Mn(II) (7 e 9) no estado sólido à temperatura ambiente. Os espectros dos complexos em solução aquosa foram obtidos à temperatura ambiente e a 77 K.

Tanto no estado sólido quanto em solução congelada a 77 K (Figura 47), os espectros RPE de (7) e (9) apresentaram-se muito alargados (35 a 60 mT) mas

não tão isotrópicos como no caso das tiossemicarbazonas (Figura 30). Ainda assim, os espectros sugerem Mn(II) baixo spin, já que os valores de g não se desviam muito de 2. A interação hiperfina com o núcleo de ^{55}Mn , como discutido na Seção 4.3, também não aparece resolvida.

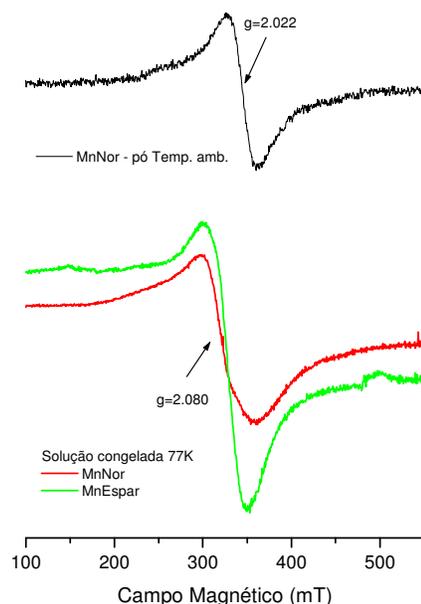


Figura 47. Espectros de RPE para o complexo (7), no estado sólido à temperatura ambiente e para os complexos (7) e (9) em solução aquosa congelada a 77K.

Já em solução aquosa à temperatura ambiente (Figura 48), as seis linhas hiperfinas características da interação com o núcleo de ^{55}Mn aparecem bem resolvidas⁹⁷. A largura das linhas é bem menor do que nas amostras em pó ou solução congelada (2,3 mT). Isso indica que o manganês tem um movimento rápido de rotação, que provoca estreitamento das linhas pelo movimento (motional narrowing)⁹⁷. O fator g isotrópico é muito próximo ao do elétron livre, $g=2,0022$, e a constante de interação hiperfina é $A=9,3$ mT.

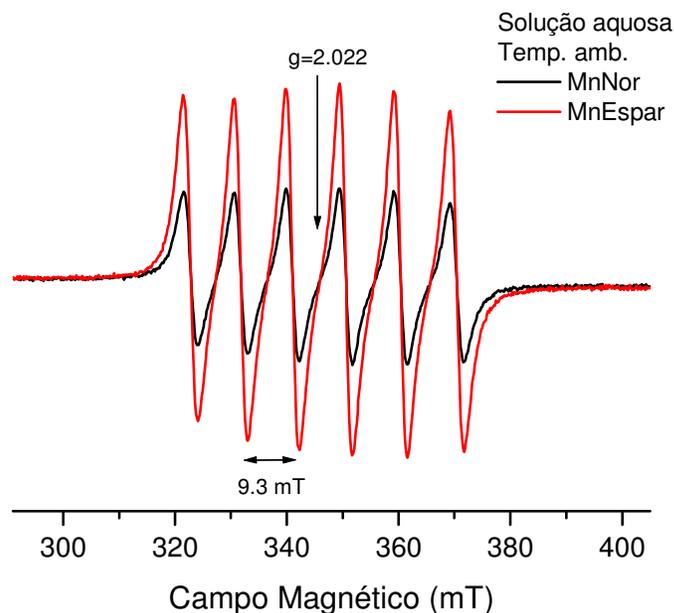


Figura 48. Espectros de RPE para os complexos (7) e (9), em solução aquosa à temperatura ambiente.

5.5. Estudos de Luminescência

Foram realizados estudos de fluorescência no estado sólido e em solução para a norfloxacin, a esparfloxacin e seus complexos de Mn(II) e Co(II).

No estado sólido, o espectro de fluorescência da norfloxacin mostra uma banda de excitação em 371 nm e a respectiva banda de emissão em 436 nm. Já o espectro de fluorescência da esparfloxacin mostra uma banda de excitação em 430 nm e a respectiva banda de emissão em 476 nm. A intensidade do sinal fluorescente é aproximadamente a mesma para a norfloxacin e a esparfloxacin. Em ambos os casos, observa-se a eliminação do sinal fluorescente após a complexação das fluorquinolonas aos íons Co(II) e Mn(II) (Tabela 17). Esse fenômeno poderia ser explicado devido ao efeito interno do átomo pesado, onde o metal presente na estrutura do complexo força a mudança da natureza do estado excitado singlete para tripleto causando, como consequência, supressão do sinal fluorescente. Em condições experimentais mais favoráveis (em atmosfera inerte, por exemplo) possivelmente poderia ser observada fosforescência desses complexos.

Tabela 17. Comprimentos de onda de excitação e emissão e intensidade (sinal líquido) das bandas de fluorescência para a norfloxacin, a esparfloxacin e os complexos (7)-(10), no estado sólido

Composto	$\lambda_{\text{excitação}}$ (nm)	$\lambda_{\text{emissão}}$ (nm)	Intensidade
Norfloxacin	371	436	788
[MnCl ₂ (NOR)(H ₂ O) ₂] (7)	355	420	43
[CoCl ₂ (NOR)(H ₂ O) ₂] (8)	372	422	67
Esparfloxacin	430	476	723
[MnCl ₂ (ESPAR)(H ₂ O) ₂] (9)	425	476	9
[CoCl ₂ (ESPAR)(H ₂ O) ₂] (10)	430	476	56

As Figura 49 e Figura 50 mostram os espectros de fluorescência no estado sólido da norfloxacin, da esparfloxacin e de seus complexos de Mn(II) e Co(II).

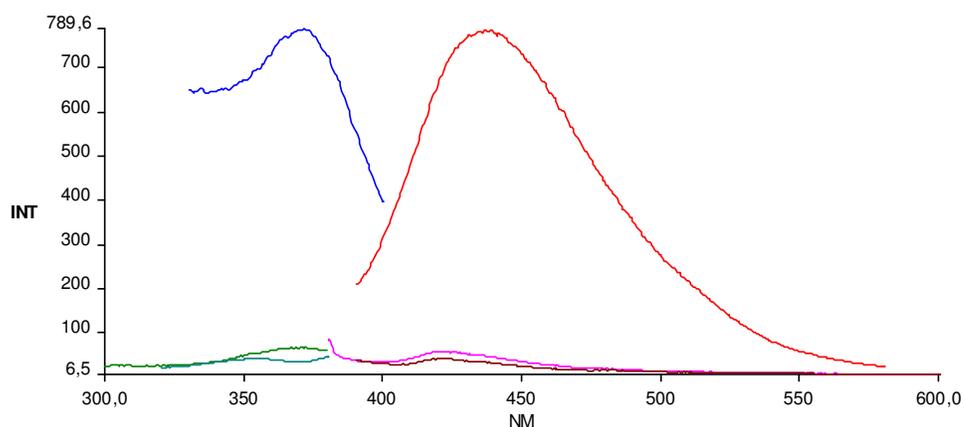


Figura 49. Espectros de emissão (em) e excitação (ex) obtidos no estado sólido para a norfloxacin (■ ex, ■ em) e os complexos (7) e (8).

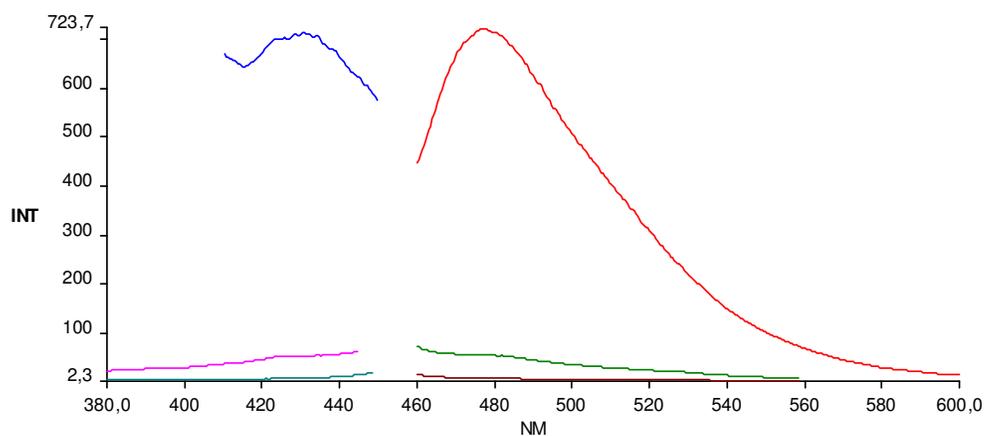


Figura 50. Espectros de emissão (em) e excitação (ex) obtidos no estado sólido para a esparfloxacin (■ ex, ■ em) e os complexos (9) e (10).

Em solução aquosa, os valores de $\lambda_{\text{excitação}}$ para a norfloxacin e a esparfloxacin foram observados em 260 e 302 nm, respectivamente. Esses valores estão bem abaixo daqueles observados para esses compostos no estado sólido. Como as propriedades luminescentes de uma substância são muito dependentes do meio onde a mesma se encontra, a diferença na energia relativa do estado excitado em relação ao estado fundamental pode ser explicada por algum efeito de solvatação das espécies em solução.

Na Tabela 18 são resumidos os dados espectrais para a norfloxacin, a esparfloxacin e seus complexos de Mn(II) e Co(II).

Tabela 18. Comprimentos de onda de excitação e emissão e intensidade das bandas de fluorescência para a norfloxacin, a esparfloxacin e os complexos (7)-(10), em solução aquosa

Composto	$\lambda_{\text{excitação}}$ (nm)	$\lambda_{\text{emissão}}$ (nm)	Intensidade
Norfloxacin	260	444	654
[MnCl ₂ (NOR)(H ₂ O) ₂] (7)	259	426	312
[CoCl ₂ (NOR)(H ₂ O) ₂] (8)	261	442	495
Esparfloxacin	302	520	47*
[MnCl ₂ (ESPAR)(H ₂ O) ₂] (9)	342	520	98*
[CoCl ₂ (ESPAR)(H ₂ O) ₂] (10)	344	523	31*

*Valores obtidos após descontar a intensidade do branco (34 nm). Nos demais casos o sinal do branco aparece em diferentes comprimentos de onda

Nos espectros dos complexos (7) e (8) observa-se as bandas características da norfloxacin livre. A coordenação aos metais não levou a grandes mudanças espectrais (Figura 51). Não foram observadas diferenças significativas nos comprimentos de onda máximos de excitação dos complexos em relação aos da norfloxacin livre. No entanto, o comprimento de onda máximo de emissão do complexo [MnCl₂(NOR)(H₂O)₂] (7) sofreu um deslocamento hipsocrômico de 16 nm em relação ao sinal da norfloxacin livre.

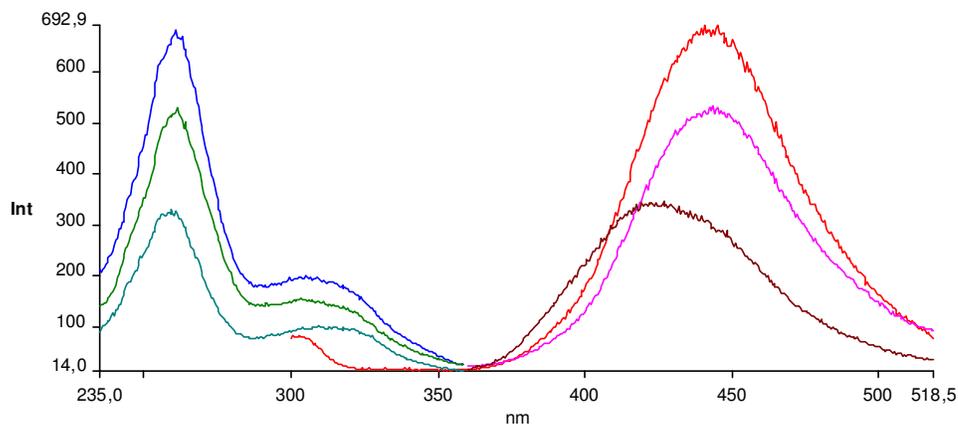


Figura 51. Espectros de emissão (em) e excitação (ex) obtidos em solução aquosa para a norfloxacina (■ ex, ■ em), $[\text{MnCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (7) (■ ex, ■ em) e $[\text{CoCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (8) (■ ex, ■ em).

Os espectros dos complexos (9) e (10) são igualmente semelhantes ao espectro da esparfloxacina livre (Figura 52). No entanto, nesse caso, foram observadas pequenas diferenças no formato das bandas de excitação dos complexos em relação ao da esparfloxacina livre. Já os comprimentos de onda máximos de emissão não sofreram mudanças significativas. É interessante verificar um aumento de sinal do complexo com Mn(II) em relação ao do ligante livre. Esse fenômeno poderia ser explicado pela presença do Mn(II) na estrutura do complexo (o que seria discordante com o observado nos estudos em estado sólido) ou na mudança do pH da solução aquosa após a formação do complexo. O sinal luminescente das fluorquinolonas é muito sensível às alterações de pH, que afetam, principalmente, os grupos carboxílicos da molécula, que por sua vez influenciam a densidade eletrônica do grupo cromóforo. Como não foi avaliada a variação do pH da solução do complexo em relação à solução do ligante, essa afirmativa fica apenas no campo da especulação. Porém, o importante é que sinais fluorescentes dos complexos podem ser identificados em solução, propiciando seu monitoramento, por exemplo, nos casos de controle de dose, estudos farmacocinéticos e outros.

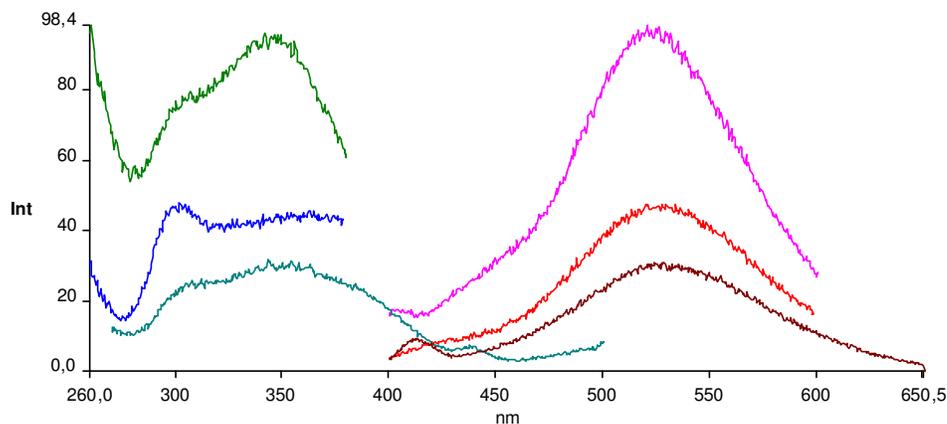


Figura 52. Espectros de emissão (em) e excitação (ex) obtidos em solução aquosa para a esparfloxacina (■ ex, ■ em), [MnCl₂(ESPAR)(H₂O)₂] (9) (■ ex, ■ em) e [CoCl₂(ESPAR)(H₂O)₂] (10) (■ ex, ■ em).

5.6. Atividade Antibacteriana dos complexos de Mn(II) e Co(II) de norfloxacina e esparfloxacina

A atividade antibacteriana, *in vitro*, dos complexos de Mn(II) e Co(II) de norfloxacina e esparfloxacina foi testada utilizando-se cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à norfloxacina e à esparfloxacina. A atividade dos compostos foi medida de acordo à resposta dos halos de inibição nos antibiogramas, em termos da resposta da cultura com relação ao branco e comparado a norfloxacina e esparfloxacina livres⁹⁸.

Com relação a uma determinada droga, em uma determinada dose, o microorganismo pode ser classificado em três categorias: sensível (S), intermediário (I) ou resistente (R)⁹⁸.

A categoria sensível (S) significa que uma infecção por uma determinada cepa pode ser tratada adequadamente com a dose de agente antimicrobiano recomendada para esse tipo de infecção e espécie infectante, exceto quando contra-indicado.

A categoria intermediária (I) implica eficácia clínica nos sítios corpóreos de concentração fisiológica das drogas ou quando é possível usar uma dose da droga maior que a normal. Essa categoria também inclui uma zona tampão, o que deverá impedir que pequenos fatores técnicos não sujeitos a controle causem discrepâncias importantes na interpretação, especialmente no caso de drogas com margens estreitas de farmacotoxicidade.

As estirpes resistentes (R) não são inibidas pelas concentrações sistêmicas dos agentes antimicrobianos geralmente atingíveis nos regimes terapêuticos normais e/ou se inserem na faixa de maior probabilidade de ocorrência de mecanismos específicos de resistência microbiana, além da eficácia clínica não ter sido confiável nos estudos terapêuticos.

A relação entre o tamanho do halo de inibição e a sensibilidade do microorganismo à droga é mostrada na Tabela 19.

Tabela 19. Relação entre o halo de inibição e a sensibilidade do *Staphylococcus aureus*

Antibiótico	Resistente (R)	Intermediário (I)	Sensível (S)
Esparfloxacina	≤ 15 mm	15-18 mm	≥ 19 mm
Norfloxacina	≤ 12 mm	13-16 mm	≥ 17 mm

No presente trabalho, as drogas livres e os complexos foram testados na dose de 1,0 mg mL⁻¹. A estirpe MB338 (ATCC 25923) foi utilizada como controle conforme recomendação do manual NCCLS 2005⁹⁸. A estirpe MB353, bem como todas as outras, são oriundas de um trabalho anterior, no qual foram isoladas e caracterizadas estirpes de origem clínica⁹⁹. A Tabela 20 mostra os resultados preliminares dos halos de inibição (HI).

Tabela 20. Atividade antibacteriana *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* para a norfloxacin, a esparfloxacin e os complexos $[\text{MnCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (7), $[\text{CoCl}_2(\text{NOR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (8), $[\text{MnCl}_2(\text{ESPAR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (9) e $[\text{CoCl}_2(\text{ESPAR})(\text{H}_2\text{O})_2]$ (10) ($1,0 \text{ mg mL}^{-1}$)

Estirpe	Halos de inibição (HI) (mm)					
	Norfloxacin	(7)	(8)	Esparfloxacin	(9)	(10)
369	17 (S)	16 (I)	17 (S)	18 (I)	22 (S)	22 (S)
384	20 (S)	20 (S)	20 (S)	20 (S)	25 (S)	22 (S)
456	17 (S)	16 (I)	16 (I)	19 (S)	21 (S)	21 (S)
458	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	13 (R)	12 (R)
460	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	8 (R)	8 (R)
461	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	12 (R)	12 (R)
462	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	11 (R)	11 (R)
463	12 (R)	11 (R)	10 (R)	22 (S)	27 (S)	25 (S)
465	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	10 (R)	10 (R)
466	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	9 (R)	9 (R)
468	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	8 (R)	8 (R)
Sa7	14 (I)	13 (I)	12 (R)	25 (S)	28 (S)	28 (S)
Sa8	15 (I)	14 (I)	13 (I)	21 (S)	25 (S)	26 (S)
Sa10	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	10 (R)	10 (R)
Sa12	13 (I)	13 (I)	13 (I)	24 (S)	27 (S)	26 (S)
Sa13	11 (R)	12 (R)	12 (R)	25 (R)	28 (R)	28 (R)
Sa14	16 (I)	15 (I)	16 (I)	22 (R)	27 (R)	26 (R)
Sa128	0 (R)	0 (R)	0 (R)	0 (R)	10 (R)	10 (R)
Sa132	14 (I)	13 (I)	11 (R)	24 (R)	27 (R)	28 (R)
Sa141	24 (S)	24 (S)	23 (S)	23 (S)	25 (S)	26 (S)
MB338*	17 (S)	18 (S)	18 (S)	20 (S)	21 (S)	21 (S)
MB353	18 (S)	18 (S)	18 (S)	18 (I)	20 (S)	20 (S)

S = sensível; R = resistente; I = intermediário.

Os resultados obtidos para a norfloxacin e seus complexos de Mn(II) e Co(II) são bastante semelhantes. No caso da esparfloxacin, observa-se um aumento da atividade antibacteriana pela complexação (Figura 53). No entanto, essa melhora na atividade não foi suficiente para que estirpes resistentes passassem a ser sensíveis às drogas na dose testada (ver valores destacados na Tabela 5.6).

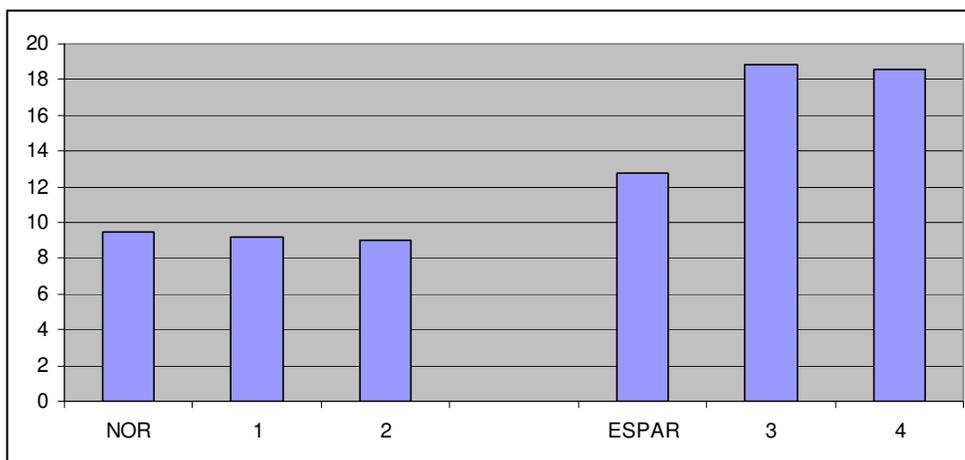


Figura 53. Comparação, através dos halos de inibição, da atividade antibacteriana da norfloxacina e seus complexos (7) e (8) e da esparfloxacina e seus complexos (9) e (10).

Novos testes utilizando *Staphylococcus coagulase* gran negativos estão em andamento.

Portanto, norfloxacina e esparfloxacina reagem com os íons Mn(II) e Co(II) formando complexos do tipo $[MCl_2(NOR)(H_2O)_2]$ e $[MCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$, onde M = Mn(II) ou Co(II). Em todos os casos, as fluorquinolonas coordenam-se de modo bidentado através do oxigênio do grupo carboxílico e do oxigênio cetônico. A fluorescência natural observada para a norfloxacina, a esparfloxacina e seus complexos pode vir a servir para identificar e monitorar a presença dessas espécies no meio biológico. Os complexos $[MnCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ e $[CoCl_2(ESPAR)(H_2O)_2]$ são os mais promissores como agentes antibacterianos.

A literatura relata o estudo de complexos de Mn(II) e Co(II) de norfloxacina. No entanto, os complexos descritos na literatura são do tipo ML_2 : $[Mn(NOR)_2](CH_3COO).8H_2O$ e $[Co(NOR)_2]SO_4.8H_2O$ [2]. É de nosso interesse, no futuro, preparar esses complexos e comparar suas atividades antibacterianas àquelas dos complexos obtidos no presente trabalho.

Parte dos resultados deste trabalho foi submetida para apresentação na 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, que acontecerá em Fortaleza em Maio de 2009 (ver resumo em ANEXO).