

1. Introdução

As fluorquinolonas são uma classe de antibióticos sintéticos produzidos a partir do ácido nalidíxico (Figura 1.1). Elas pertencem à terceira geração das quinolonas e possuem um átomo de flúor na posição C-6 do anel quinolônico (Drakopoulos e Ioannou, 1997), apresentam forte atividade antibacteriana gram-negativa e são utilizadas no tratamento de muitas infecções em humanos (Bilski et al., 1996). Essa atividade antibacteriana é o resultado da combinação da penetração na bactéria e da inibição da atividade da enzima DNA girase, e esses efeitos são potencializados pela presença do átomo de flúor na posição C-6 do anel quinolônico (Chu e Fernandes, 1989). Atualmente, estas moléculas são bastante estudadas, pois novas aplicações estão sendo propostas, estudos físico-químicos estão elucidando suas interações com complexos metálicos e DNA (Song et al., 2005 e Cao et al., 2007), abrindo a possibilidade de novos usos em farmacologia, como agente antitumoral, antiviral, e até com ação sobre *Trypanosoma cruzi* (Nenortas et al., 1999). Estes estudos abrem, também, possibilidades para desenvolvimento de novas sondas fluorescentes (Yegorova et al., 2007).

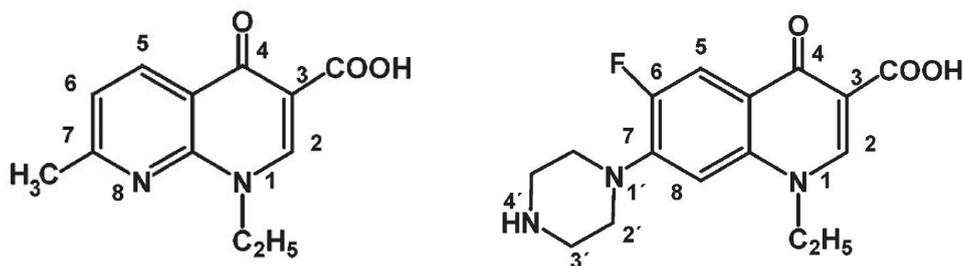


Figura 1.1. Estruturas moleculares do ácido nalidíxico (esquerda) e da norfloxacina (direita).

NOR apresenta o anel piperazina na posição C-7 do anel quinolônico, resultando em maior atividade antibacteriana sobre bactérias gram-negativas e cocos gram-positivos. Tem excelentes resultados terapêuticos nas infecções

respiratórias, biliares e urinárias e tem seus efeitos reduzidos se ingerida com antiácidos, indicando que sua atividade é influenciada pelo pH (Córdoba-Borrego et al., 1996). NOR possui dois grupos funcionais que influenciam a carga elétrica do íon molecular: o grupo carboxílico no anel quinolônico e o grupo amina no anel piperazina, cujo estado de protonação influencia tanto as propriedades espectroscópicas quanto a atividade farmacológica dessa droga. A molécula de NOR apresenta-se positivamente carregada em meio ácido, neutra ou zwitteriônica em meio neutro, e negativamente carregada em meio básico.

Por causa da forte sensibilidade a vizinhanças e solubilidade em vários solventes, muitas fluorquinolonas, e particularmente NOR, podem servir como excelentes sondas fluorescentes para sistemas biológicos.

Em nosso trabalho, utilizou-se a norfloxacin (Figura 1.1) para investigar efeitos de solventes e de protonação dos diferentes grupos nas propriedades de fluorescência da molécula. Utilizamos as seguintes técnicas espectroscópicas: espectroscopia de absorção ótica UV-visível e fluorescência, estacionária e resolvida no tempo. Estudamos o comportamento de NOR em 16 solventes diferentes, com o objetivo de caracterizar as propriedades fotofísicas: coeficiente de absorção molar, deslocamento de Stokes, rendimento quântico, tempo de vida de fluorescência, etc. Através das variações desses parâmetros e dos métodos de análise encontrados na literatura (equação de Lippert-Mataga, teoria de Weller para transferências de cargas fotoinduzidas e escalas de parâmetros empíricos de solventes) buscamos identificar os efeitos de solvente, gerais e/ou específicos, que ocorrem nos diferentes ambientes das soluções de NOR. Estudamos também as propriedades espectroscópicas da NOR em misturas binárias de solventes: etanol-tampão e DMSO-tampão, em várias proporções e em pH 4.2 e 7.5. Por último, propomos possíveis explicações para os efeitos observados: as interações que ocorrem entre as moléculas de NOR e as moléculas dos solventes e quais efeitos de solventes são mais importantes. Para tal, agrupamos os solventes em próticos e apróticos, mas levando em consideração outras classificações que possam contribuir para a explicação dos comportamentos observados.

1.1. Objetivos

Este trabalho tem os seguintes objetivos:

- I. Caracterizar as propriedades fotofísicas da fluorquinolona norfloxacin em diversos solventes através do uso de espectroscopia de absorção ótica e de fluorescência, tanto estacionária quanto resolvida no tempo.
- II. Estudar as variações nas propriedades fotofísicas da norfloxacin nos diversos solventes utilizados buscando relacioná-las aos efeitos gerais e específicos de solventes através da metodologia existente na literatura.
- III. Encontrar as alterações nos grupos químicos existentes na molécula de norfloxacin que expliquem os efeitos gerais e específicos observados.

1.2. Estrutura dos capítulos

No capítulo 2 apresentamos uma descrição sobre os antibióticos sintéticos compreendidos na classe das fluorquinolonas, em especial a norfloxacin, sua estrutura molecular, interações e equilíbrios de ionização.

No capítulo 3 fazemos uma breve descrição dos fundamentos teóricos e experimentais das técnicas de espectroscopia de absorção e de fluorescência estacionária e resolvida no tempo.

No capítulo 4 apresentamos uma introdução sobre a teoria geral dos solventes, suas diversas classificações e seus efeitos sobre propriedades fotofísicas de cromóforos e fluoróforos, bem como os métodos teóricos utilizados na literatura relacionados ao assunto.

No capítulo 5 descrevemos os materiais e métodos que empregamos na obtenção das medidas espectroscópicas e na análise dos espectros.

Nossos resultados experimentais e suas discussões encontram-se no capítulo 6, seguidos por nossas conclusões no capítulo 7.