



DESENVOLVIMENTO DE POTENCIAIS FÁRMACOS INORGÂNICOS: INTERAÇÃO DE NITROSILO COMPLEXOS DE RUTÊNIO FRENTE METIONINA E DNA

Juliana G. Cezar¹, Kleber Q. Ferreira¹, José R. M. Carvalho¹, Alana S. do Rosário¹; Milton S. L. Neto¹.

[1] Instituto de Química, UFBA, Salvador-BA

Palavras-Chave: Nitrosilo complexo, biomoléculas, reatividade.

Introdução

A química de coordenação tem sido cada vez mais explorada, o que é evidenciado pela versatilidade de aplicações dos compostos de coordenação, os quais apresentam metais de transição coordenados a dados ligantes na sua constituição. Dentre as aplicações mencionadas, destaca-se a atuação de complexos como fármacos, o que é atribuído à sua participação em diversos processos biológicos, cujo principal mecanismo de ação é através da interação com biomoléculas indispensáveis à vida (POTERFIELD, 1993).

Pesquisadores têm explorado a associação de complexos metálicos com óxido nítrico (NO) como ligante. O interesse no NO deve ao fato do mesmo desempenhar papéis-chave em vários processos biológicos que dependem da sua concentração local. Assim, o desenvolvimento de metalo-drogas, que atuem como precursores reativos e sejam capazes de liberar NO em condições controladas tem sido objeto de esforços (TFOUNI, E. et al, 2012). Além disso, ligantes tetraazamacrocíclicos, quando coordenados a centros metálicos, conferem à espécie formada características específicas, distintas dos sistemas análogos de cadeia aberta (TFOUNI, E. et al, 2005), destacando-se a elevada estabilidade termodinâmica e cinética, promovendo inércia na substituição dos ligantes. Neste trabalho foi empregado o macrociclo cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano), o qual tem sido extensivamente estudado como carregador de íons metálicos em aplicações biológicas (TFOUNI, E. et al, 2005). Outro campo promissor é a síntese e estudo de complexos metálicos contendo aminoácidos como ligantes. O estudo desses sistemas ajuda na compreensão do modo de coordenação de ligantes, como bases nitrogenadas e DNA, ao centro metálico, sendo um indicativo de que tais complexos apresentam potencial aplicação biológica.

Neste contexto, o trabalho desenvolvido pelos integrantes do grupo de pesquisa Laboratório de Síntese Bioinorgânica (Lasbin), foca na investigação da reatividade de complexos de rutênio com biomoléculas, especificamente com a base conjugada do aminoácido metionina e o DNA. Além disso, a pesquisa inclui a síntese de nitrosilo complexos de rutênio inéditos, com o objetivo de desenvolver espécies que possam atuar como doadoras ou capturadoras de NO em condições fisiológicas simuladas. Essa abordagem visa expandir o conhecimento sobre a reatividade de complexos em condições biológicas, contribuindo para o desenvolvimento de metalofármacos.

Material e Métodos

As sínteses foram realizadas seguindo métodos padrão descritos na literatura com algumas modificações (EVANS, I.P. et al, 1973).

Síntese do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄]: Obtido pela reação de RuCl₃.nH₂O com DMSO em refluxo a 160°C. O sólido amarelo obtido foi filtrado e purificado com acetona e etanol (rendimento de 89%).

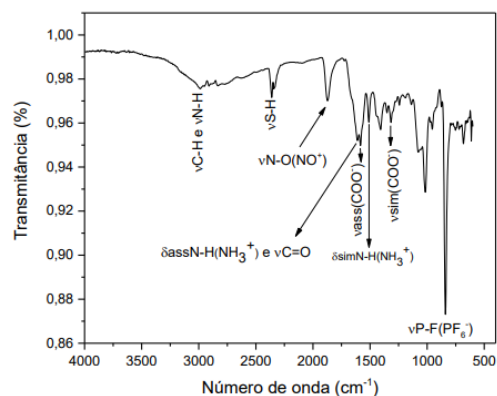
Síntese do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl: Preparado a partir de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] e cyclen em etanol. Após refluxo e adição de HCl, obteve-se um sólido amarelo-alaranjado com rendimento de 46%.

Síntese do *cis*-[Ru(NO)(met)(cyclen)]²⁺ (met: metionina): Sintetizado pela reação de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] com cyclen e nitrito de sódio, seguido de metionina e HPF₆. O rendimento final foi de 42%.

Resultados e Discussão

1. Espectroscopia vibracional

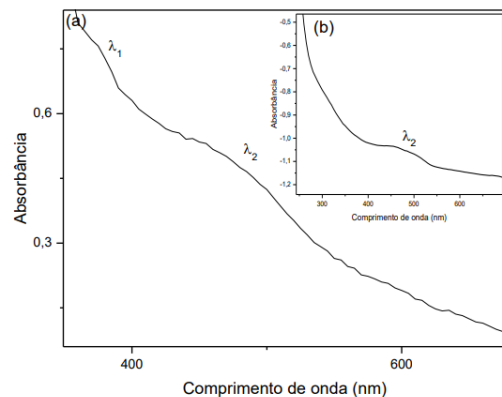
Figura 1 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]²⁺ em pastilha de KBr.



A partir dos dados do espectro vibracional, foi possível confirmar que os ligantes metionina e cyclen compõem a esfera de coordenação do complexo, através da identificação de bandas características. O espectro indica coordenação monodentada da metionina ao rutênio, através do grupo carboxilato, via o átomo de oxigênio carboxílico. Isso é evidenciado pelos valores de $\Delta\nu(\text{COO}^-)$, os quais foram superiores ao do ligante livre e superiores a 100, o que caracteriza o referido modo de coordenação. O sinal em aproximadamente 1800 cm^{-1} , é característico de NO na forma de íon nitrosônio (NO^+).

2. Espectroscopia eletrônica

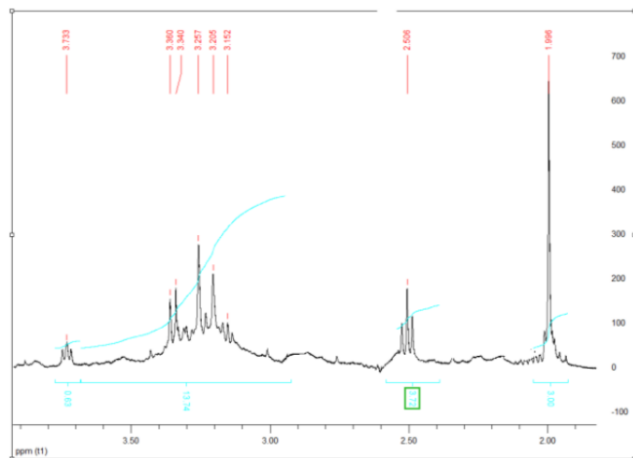
Figura 2 - (a) Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)]²⁺ em HCl 1,0 mol L⁻¹ (C=2,3 x10⁻⁴ mol L⁻¹) e (b) diluído (C=6,9 x10⁻⁵ mol L⁻¹).



Os dados do espectro eletrônico indicam a substituição de ligantes cloro/água por metionina, através do deslocamento hipsocrômico das bandas d-d, como consequência da substituição por um ligante de campo mais forte. Também foram identificadas bandas características de TCLM (dos orbitais dos ligantes (Met/NO) para os orbitais de mesma simetria do íon metálico.

3. Ressonância magnética nuclear (RMN)

Figura 3 - Espectro RMN de ^1H do *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂ em D₂O.

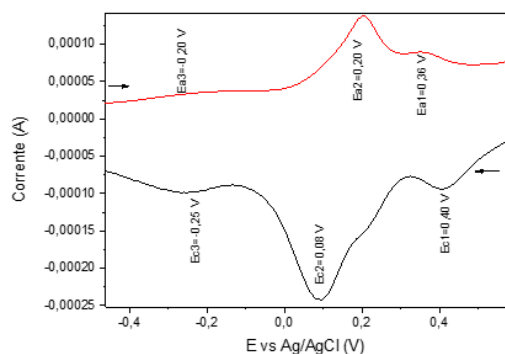


No espectro de RMN de ^1H do complexo (figura 3), foram observados sinais na região de deslocamento químico característica de grupos CH₃, CH₂, CH e NH₂ (referente a metionina) e de amins cíclicas (referente ao cyclen) (PAVIA et al., 2010). O sinal da água (HOD), solvente em que foi realizado o experimento, aparece em 4,4 ppm, usado como referência, foi cortado na figura devido à alta intensidade. Como o complexo pertence a um grupo de baixa simetria (grupo C₁) e também devido a muitos acoplamentos entre os hidrogênios presentes no macrociclo, não foi possível fazer atribuições detalhadas de todos os sinais, já que aparece como um multipletto largo. Experimentos de RMN bidimensionais são necessários para uma atribuição mais detalhada.

4. Voltametria

O voltamograma foi obtido em solução de acetonitrila, utilizando PTBA (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte e velocidade de varredura igual a 100 mVs⁻¹.

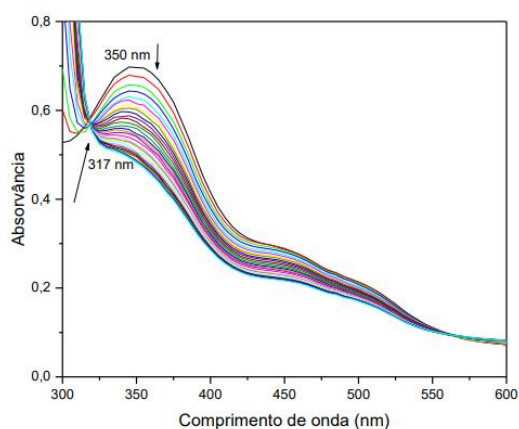
Figura 4 – Voltamograma de pulso diferencial (VPD) do *cis*-[Ru(NO)(Met)(cyclen)](PF₆)₂ em D₂O.



O VPD apresenta um par de picos em região de potencial menos positivo (Ea3 e Ec3), atribuído ao processo redox centrado no NO (NO^+/NO^0). Também foram identificados dois pares de picos em região de potencial mais positivo que podem ser atribuídos ao processo de oxidação do Ru(II)/Ru(III). Entretanto, este sinal é esperado em regiões de potencial mais positivo para nitrosilo complexos. Assim, as propostas para justificar a identificação dos picos Ea1 e Ec1, Ea2 e Ec2 são: Paralelo à redução do NO, ocorre reação química acoplada com liberação do mesmo e coordenação de acetonitrila. Ou a amostra apresenta uma mistura de complexos, contendo como ligantes as possibilidades: NO/NO₂; bis-met, met(bidentado).

6. Teste de interação com DNA

Figura 5 – Espectro eletrônico do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ na ausência ($C=2,3 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹) e na presença de quantidades equivalentes DNA ($C=1,9 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹), em tampão tris-HCl/NaCl (pH=7,37). Adições sucessivas de 0,08mL (28 adições).



O complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ apresenta banda em 350 nm (figura 5), sendo observado decréscimo do valor da absorbância com a adição sucessiva de DNA à solução do complexo. Além disso, foi observado deslocamento do comprimento de onda máximo de 350 nm para 355 nm. O isosbético em 317 nm indica presença de duas espécies químicas em equilíbrio, o diclorido complexo e o aduto formado entre o complexo e o DNA. As alterações observadas nos espectros são indício da interação do complexo com o DNA.

Conclusões

As análises espectroscópicas e eletroanalíticas, em conjunto com os estudos de reatividade, permitiram propor formulações para o complexo inédito sintetizado, bem como ter indícios da interação do mesmo com metionina e DNA. Como perspectivas futuras pretende-se realizar a síntese em etapas, isolando cada intermediário, de modo a ter maiores indícios sobre a pureza do composto. Experimentos complementares que foquem na avaliação da citotoxicidade do composto e na investigação da sua interação com biomoléculas como bases nitrogenadas, DNA e HSA também serão realizados.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UFBA, onde foram realizadas sínteses e análises, e ao CNPq pelo apoio financeiro.



Referências

EVANS, I.P. et al. Dichlorotetrakis(Dimethyl Sulphoxide)Ruthenium (II) and Its Use as a Source Material for Some New Ruthenium (II) Complexes. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, v. 2, 204-209, 1973.

PAVIA, D. L. et al. *Introdução à espectroscopia*. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

POTERFIELD, W. W. *Inorganic Chemistry*. 2nd. ed., Academic Press, California, 1993.

TFOUNI, E. et al. Biological Activity of Ruthenium Nitrosyl Complexes. *Nitric Oxide Biology and Chemistry*, v. 26, n. 01, 2012.

TFOUNI, E. et al. Ru(II) and Ru(III) complexes with cyclam and related species. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 249, n. 3-4, p. 405-418, 2005.