Estudo de um Dímero de Ru₂(II,III)-Diclofenaco e sua Interação com Albumina Humana

Renata Rolim Prudente dos Santos* (PG), Denise de Oliveira Silva* (PQ)

Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Av. Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000, São Paulo, SP.

E-mail: *rrpsantos@iq.usp.br, *deosilva@iq.usp.br

Palavras Chave: Dirutênio, Rutênio, Diclofenaco, Albumina Humana.

Introdução

O estudo do comportamento bioquímico dos compostos de rutênio, com finalidade terapêutica, inclui suas interações com proteínas, que são moléculas alvo em potencial quando o novo composto é administrado ao paciente¹. Uma proteína importante para compreender o mecanismo de ação de novas drogas é a albumina. Albumina humana (HSA) é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo; suas funções no organismo são: o controle da pressão osmótica e, principalmente, o transporte de substâncias através do sangue². Nosso objetivo neste trabalho é o estudo da interação entre um complexo de Ru₂(II,III) e diclofenaco, um fármaco antiinflamatório não-esteróide, e a albumina humana.

Resultados e Discussão

O complexo de Ru₂(II,III) com diclofenaco foi preparado a partir da reação do precursor [Ru₂(O₂CCH₃)₄Cl] (ou Ru-Ac) com diclofenaco de sódio, em água. As análises elementares para o produto obtido, Ru-Diclofen, são consistentes com a fórmula [Ru₂(C₁₄H₁₆FO₃S)₄Cl]·2H₂O, indicando que os quatro ligantes acetato foram substituídos por ânions diclofenaco e o cloreto manteve-se na posição axial em uma estrutura do tipo gaiola. Estudos de análise térmica deste composto indicam 80% de perda de massa total, que coincide com a perda de duas moléculas de água e de todos os ligantes equatoriais e axiais, gerando RuO₂ como produto da decomposição. O valor do momento magnético efetivo ($\mu_{\text{ef}} = 4,0$ M.B.) corresponde à configuração eletrônica do estado fundamental $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \pi^{*2} \delta^*$, que indica a presença de três elétrons desemparelhados, característica da unidade dimetálica [Ru₂]⁵⁺. No espectro de absorção eletrônica do composto observam-se uma banda em 277 nm, típica do ligante orgânico, e uma banda em 421 nm, que pode ser atribuída à transição $\pi(\text{Ru},\text{O}) \rightarrow \pi^*(\text{Ru},\text{Ru})$ que envolve a unidade dimetálica. No espectro FTIR, as bandas características dos modos vibracionais $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, em 1448 cm⁻¹, e $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, em 1412 cm⁻¹, comprovam que o ligante coordena-se aos íons metálicos através da carboxila.

O precursor (RuAc), o novo composto (Ru-Diclofen) e o ligante livre não apresentaram sinal no espectro de

dicroísmo circular (CD), o que indica que nenhum deles exibe atividade óptica. O estudo da interação dos compostos com a albumina humana foi realizado empregando-se soluções com diferentes razões molares composto:HSA. Os espectros foram registrados para as soluções após 30 min dos respectivos preparos. A estrutura da albumina é predominantemente do tipo a-hélice (~ 67%) e seu espectro CD apresenta duas bandas negativas (em torno de 210-220 nm) na região do ultravioleta, que é característica desta estrutura³. Os sistemas HSA/Ru-Ac, HSA/Diclofenaco e HSA/Ru-Diclofen, apresentaram, na região UV, espectros CD similares ao da HAS, porém com diminuição na intensidade das bandas. Esse resultado dá indícios da ocorrência de interação, entre os compostos e a proteína, que pode estar promovendo uma perda parcial da estrutura a-hélice.

Conclusões

O novo complexo de dirutênio(II,III) com o fármaco antiinflamatório diclofenaco apresenta fórmula [Ru₂(C₁₄H₁₆FO₃S)₄Cl]·2H₂O. Sua estrutura é do tipo gaiola, na qual um centro dimetálico de Ru₂, de ordem de ligação 2,5, é estabilizado por quatro ânions diclofenaco coordenados equatorialmente *via* COO⁻ aos íons metálicos. Uma das posições axiais é ocupada por um íon cloreto. No estado sólido, ocorre provavelmente a formação de um polímero, com interações fracas, na segunda posição axial, entre o cloreto de uma unidade e um dos íons rutênio da unidade vizinha.

Os estudos de dicroísmo circular mostram que o novo complexo interage com HSA afetando a estrutura a-hélice da proteína.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, IM²C.

¹ Drysdale, K.D. *et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 256, 243.

² Trynda-Lemiesz, L.; Keppler, B. K.; Koztowski, J. *Inorg. Biochem.*, **1999**, 73, 123.

³ Carteter, D.C., Ho, J.X. *Adv. Protein. Chem.* **1994**, 45, 153