

Um novo metalo-fármaco baseado na combinação de rutênio com a ciprofloxacina

Márcia Kiyoko Tanimoto* (PG)¹, Ana Paula Landi Librandi (TC)¹, Sérgio Dovidauskas (PQ)², Sofia Nikolaou (PG)¹, mktanimoto@yahoo.com.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, Departamento de Física e Química; ²Instituto Adolfo Lutz – Laboratório I de Ribeirão Preto(SP)

Palavras Chave: metalo-fármaco, ciprofloxacina, quinolona, rutênio, síntese e caracterização

Introdução

Há muito tempo é conhecido o importante papel dos metais em estruturas e processos biológicos¹, sendo que antibióticos da família das quinolonas são agentes complexantes de vários íons metálicos.² Sabendo-se que os íons metálicos podem ter efeitos diretos ou indiretos no metabolismo de fármacos, podendo ativar ou biotransformar alguns compostos orgânicos, acredita-se que a coordenação do fármaco ciprofloxacina a um metal de transição pode promover uma atividade biológica melhorada no metalo-fármaco obtido. Sendo assim esse trabalho apresentará a caracterização do complexo $[\text{Ru}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] \cdot \text{Cl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (Figura 1.).

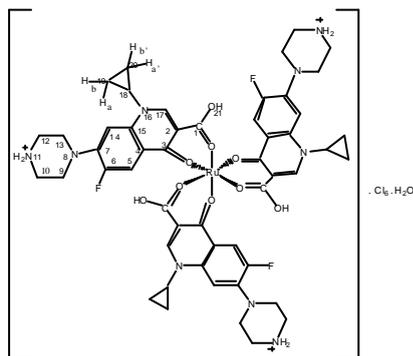


Figura 1. Estrutura do Complexo $[\text{Ru}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] \cdot \text{Cl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Resultados e Discussão

A síntese foi feita em mistura EtOH : H₂O (pH=2), sob refluxo, na proporção molar de 1 Ru : 3 ciprofloxacina. O espectro eletrônico do complexo em dimetilsulfóxido (DMSO) apresenta bandas em 283nm ($\epsilon=144978 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$), 319nm ($\epsilon=39393 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$) e 332nm ($\epsilon=37433 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$), que foram atribuídas às transições $\pi-\pi^*$ do ligante. As bandas observadas na região do visível em 421nm ($\epsilon=3377 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$) e em 496nm ($\epsilon=472 \text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$), foram atribuídas tentativamente como uma transição de transferência de carga ligante metal (TCLM) e como uma transição d-d, respectivamente. No espectro vibracional do complexo (pastilhas de KBr) o pico $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1720\text{cm}^{-1}$ apresenta-se mais intenso que no ligante livre e os picos $\nu_a(\text{COO}^-) = 1629\text{cm}^{-1}$ e $\nu_s(\text{COO}^-) = 1396\text{cm}^{-1}$ apresentam-se deslocados para

região de maior energia, o que indica a possível coordenação da ciprofloxacina ao Ru pelo grupamento C=O da cetona e do ácido carboxílico. O pico $\nu(\text{N-H})=3060 \text{ cm}^{-1}$ apresentou-se mais largo e deslocado para a maior frequência, o que sugere a protonação da amina (síntese realizada em meio ácido). No espectro de massa ESI MS+ (a partir de mistura $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$) observou-se um pico em $m/z = 1325,7$ que corresponde ao fragmento $\{[\text{Ru}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] \cdot \text{Cl}_5 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}\}^+$. A voltametria cíclica do complexo $[\text{Ru}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] \cdot \text{Cl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DMSO, TBAPF₆, 0,1 mol dm⁻³) apresentou um par de ondas quase reversíveis que foi atribuído ao par redox Ru^{III} / Ru^{II} ($E^0 \cong -011 \text{ V vs EPH}$, $\Delta E_p = 70 \text{ mV}$) e dois processos irreversíveis com $E_{pc} = -0,92\text{V}$ e $-1,56\text{V}$, que foram atribuídos aos resíduos de piperazina e piridona da ciprofloxacina respectivamente. O espectro ¹H RMN do complexo $[\text{Ru}(\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3)_3] \cdot \text{Cl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ apresentou sinais equivalentes ao do ligante, para os quais foram feitas a seguinte atribuições: $\delta 9.4(\text{H}21)$; $\delta 8.7(\text{H}17)$; $\delta 7.9(\text{H}14)$; $\delta 7.6(\text{H}5)$; $\delta 3.9(\text{H}18)$; $\delta 3.6 (\text{H}10 \text{ e } \text{H}12)$; $\delta 3.405(\text{H}11)$; $\delta 3.3(\text{H}9 \text{ e } \text{H}13)$; $\delta 1.3(\text{H}19\text{b} \text{ e } \text{H}20\text{b}')$; $\delta 1.2(\text{H}19\text{a} \text{ e } \text{H}20\text{a}')$. O espectro de COSY mostra três manchas de correlação as quais foram atribuídas aos acoplamentos H21 com H11, H18 com H19a e H20a' e H18 com H19b e H20b'. Na análise elementar foram encontrados %N=8,77; %C=44,2; %H=5,23 como valores experimentais e %N=9,49; %C=46,1; %H=4,48 como valores teóricos, acredita-se que essa diferença deve-se a umidade presente no composto.

Conclusões

Os dados de caracterização mostram que o composto obtido tem estrutura compatível com aquela proposta na Figura 1. Na próxima etapa deste trabalho pretende-se estudar a atividade biológica do metalo-fármaco obtido.

Agradecimentos

Prof. Norberto Peporine Lopes, Maria Perpétua Freire de Moraes Del Lama, FAPESP E CNPq.

¹ Toma, H.E.; in "O mundo nanométrico: Adimensão do novo século", Cap.2:As nanomáquinas biológicas, Oficina de Textos, São Paulo, 2004

² Pansuriya, P. B., Dhandhukia, P., Thakkar, V. e Patel, M. N.
Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, **2007**, 22,
477.