

Síntese e caracterização de um complexo de dirutênio com o fármaco cetoprofeno e estudos preliminares de interação com albumina humana

Rodrigo Luis Silva Ribeiro Santos* (PG), Renata R. P. Santos (PG), Denise de Oliveira Silva⁺ (PQ)

Universidade de São Paulo – Instituto de Química - Av. Lineu Prestes, 748 – São Paulo (SP) – CEP 05513-970

*rluis@iq.usp.br, ⁺deosilva@iq.usp.br.

Palavras Chave: metalofármacos ,dirutênio(II,III), cetoprofeno, albumina humana.

Introdução

Compostos metálicos têm apresentado importante destaque na medicina atual desde o advento do antitumoral *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]. Apesar de seus efeitos colaterais, a *cisplatina* é, ainda hoje, o agente quimioterápico metalado mais utilizado para tratar alguns tipos de câncer [1]. Uma alternativa promissora para a terapia de tumores e a redução de efeitos colaterais é a classe dos compostos de rutênio. Muitos estudos têm sido desenvolvidos e alguns destes complexos já estão em fase clínica de testes [2]. Neste contexto, nosso grupo têm investigado complexos de dirutênio(II,III) com fármacos antiinflamatórios não-esteróides (FAINES) que também apresentam propriedades antitumorais [3]. No presente trabalho, apresentamos a síntese e a caracterização de um novo complexo de Ru₂(II,III) contendo o fármaco cetoprofeno (Hceto = ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiónico), um FAINE de grande aplicação comercial. Dados preliminares do estudo sobre a interação deste novo complexo com albumina humana (HSA) também são incluídos.

Resultados e Discussão

A síntese do complexo de rutênio foi realizada a partir de reação do precursor [Ru₂(O₂CCH₃)₄Cl] com o cetoprofeno em água-etanol, com rendimento de ~ 65%. Dados de análise elementar são coerentes com a fórmula molecular [Ru₂(ceto)₄Cl]·2H₂O. O complexo em solução apresenta uma banda em 436 nm e uma absorção fraca na faixa de 850-1100 nm. Estas podem ser atribuídas, respectivamente, às transições eletrônicas $\pi(\text{Ru-O}) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$, que são típicas de carboxilatos de dirutênio [4]. O valor do momento magnético efetivo (4,3 M.B.) confirma a existência do núcleo [Ru₂]⁵⁺ e é consistente com a presença de três elétrons desemparelhados e com a configuração eletrônica do estado fundamental $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \pi^{*2} \delta^{*1}$ [4,5]. No espectro vibracional FTIR, são observadas bandas dos modos vibracionais $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, respectivamente, em 1471 cm⁻¹ e 1408 cm⁻¹. A diferença entre estas frequências ($\nu = 63 \text{ cm}^{-1}$) indica a coordenação do carboxilato em modo de

ponte ao núcleo de [Ru₂]⁵⁺ [4]. O baixo valor de condutância molar (2,2 S cm² mol⁻¹) sugere um comportamento de não-eletrólito para o complexo em acetonitrila. A curva termogravimétrica (TGA) sob atmosfera de ar sintético indica que a decomposição térmica do complexo ocorre basicamente em três etapas, na faixa de temperatura de 125 °C a ~ 600 °C. A perda de massa total experimental foi de 80% que coincide com o valor calculado (79%) para a formação de RuO₂ como produto final.

O estudo da interação do Hceto e do complexo metálico com a HSA foi realizado, variando-se as concentrações das soluções, após 30 min de incubação à temperatura ambiente (pH = 7,4). A estrutura da albumina humana apresenta contribuição de ~ 60% a-hélice, 7% β -folha e 34% de parte randômica (rd.). Duas bandas negativas na região UV (~ 210 e 220 nm) do espectro CD são características da HSA, sendo a mais energética relacionada à a-hélice [6].

Os espectros CD dos sistemas HSA-Hceto e HSA-Ru₂-ceto mostram alteração nesta região indicando mudança na conformação da estrutura da proteína em presença dos compostos investigados.

Conclusões

O novo complexo [Ru₂(ceto)₄Cl]·2H₂O apresenta estrutura do tipo “gaiola” com núcleo de [Ru₂]⁵⁺ coordenado equatorialmente a quatro ligantes cetoprofenatos e axialmente a um ligante cloreto. Ensaio *in vitro* com albumina humana evidenciam a interação do complexo com a proteína causando modificação em sua estrutura secundária.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq/IM²C. Profa. Sofia Dra. Nikolaou (FCFRP) pela doação do cetoprofeno.

- [1] Ronconi, L.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1633.
- [2] Kostova, I. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1085.
- [3] Ribeiro, G., Benadiba, M., Colquhoun, A., de Oliveira Silva, D., *Polyhedron.* **2008**, DOI: 10.1016/j.poly.2007.12.011.
- [4] Aquino, M. A. S. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *170*, 141.

[5] Norman, J. G., Renzoni, G. E., Case, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5256.

[6] Carteter, D.C., Ho, J.X. *Adv. Protein. Chem.* **1994**, *45*, 153.