

## Complexo de Rutênio Doador de NO coordenado ao fármaco cloridrato de verapamil: perspectivas para diferentes vias de ação vasodilatadora.

Olivia de Azevedo Nascimento (IC)<sup>1</sup>, Renata Galvão de Lima (PQ)<sup>1\*</sup>. E-mail: renatagalvao@ufba.br.

1-Instituto de Química da UFBA, Departamento de Química Geral e Inorgânica. Rua. Barão de Geremoabo 147 Ondina Salvador, BA. CEP: 40170-115

Palavras Chave: complexo de rutênio, cloridrato de verapamil, óxido nítrico, vasodilatador, bloqueador de íons cálcio.

### Introdução

O óxido nítrico (NO) e a concentração de íons cálcio no citosol ( $[Ca^{2+}]_c$ ) são importantes reguladores do relaxamento do músculo liso vascular (MLV). O NO produzido endogenamente pode se difundir das células endoteliais para as células do MLV ativando a enzima guanilato-ciclase solúvel e produzindo GMPc que leva ao relaxamento vascular devido a diminuição do influxo de íons  $Ca^{2+}$ . Dentre as vias de ação de compostos de rutênio doadores de NO, destaca-se o efeito do relaxamento causado pela diminuição do  $[Ca^{2+}]_c$ <sup>[1]</sup>. Alguns fármacos, como o cloridrato de verapamil (vera) atuam no processo de vasodilatação inibindo o transporte transmembrana do íon cálcio através dos canais de cálcio, e assim, diminuindo o cálcio intracelular. Na perspectiva de se estudar a ação vasodilatadora e o efeito sinérgico de fármacos por diferentes vias para o relaxamento do MLV, propusemos a síntese do complexo  $[Ru^{II}(H_2O)(tpy)(vera)NO]^{3+}$  (I), onde o ligante tpy=terpiridina. Neste trabalho relatamos a síntese e a caracterização físico-química do complexo (I) bem como a extração do vera a partir do comprimido genérico da Sandoz.

### Resultados e Discussão

O fármaco cloridrato de verapamil (vera) foi extraído em solvente (clorofórmio- $CHCl_3$ ) após o comprimido ser macerado. O princípio ativo, o vera, foi isolado da suspensão de excipientes após centrifugação e filtração a vácuo. O óleo amarelo pálido isolado foi caracterizado por técnicas espectroscópicas na região do UV-visível, IR e Raio-X conforme relatos da literatura<sup>[2]</sup>. O fármaco vera apresenta isomeria óptica, o que afeta seu efeito farmacológico. A espécie (2S)-verapamil é mais ativa que a mistura racêmica. Através da técnica de Raio-X e IR concluímos que o extrato obtido a partir do comprimido da Sandoz trata-se de uma mistura racêmica. O complexo  $[Ru^{II}(tpy)(vera)L_2]^{n+}$  foi obtido pela mistura do complexo  $[Ru^{III}(tpy)Cl_3]$  previamente reduzido, pelo reagente trietilamina, e vera em  $CHCl_3$  sob refluxo por 2 horas em atmosfera de argônio. A solução violeta foi rotoevaporada e em seguida adicionado 30 mL de água e  $KNO_2$  por mais 3 horas de refluxo. Ao final desse tempo foi adicionado 1 mL de  $HPF_6$ . O sólido isolado de coloração marrom escuro foi isolado e seco à vácuo e caracterizado por UV-vis., IR, e análise elementar.

Os resultados de análise elementar indicaram que a estrutura do composto isolado é  $[Ru^{II}(H_2O)(tpy)(vera)NO](PF_6) \cdot 3H_2O \cdot RuC_{42}N_6O_8H_{57}P_3F_{18}$  %Teórica: %C= 38,47; %N= 6,41; %H= 4,35 e %Experimental: %C= 37,62; %N= 6,85; %H= 4,10. O espectro de IR confirma a estrutura proposta através dos estiramentos do ligante nitrila ( $\nu_{CN}$ ) e do ligante nitrosilo ( $\nu_{NO+}$ ) coordenados, em 2238 e 1919  $cm^{-1}$ , respectivamente. O ligante vera coordenado ao complexo  $[Ru^{II}(tpy)Cl_3]$  mostra um deslocamento hipsocrômico na banda de transferência de carga metal-ligante (TCML)  $d\pi(Ru^{II}) \rightarrow \pi^*(tpy)$  de 550 nm para 500 nm (Fig.1A). O complexo (I) (Fig. 1B) apresenta bandas na região do UV caracterizada como transições intraligantes (IL) do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  (tpy, vera). A banda na região de 360 nm pode ser caracterizada como uma banda TCML devido a transição  $d\pi(Ru^{II}) \rightarrow \pi^*(NO^+)$ <sup>[3]</sup>. O perfil espectral do complexo (I) em meio básico mostra o desaparecimento da banda em 360 nm e o surgimento de uma banda em 480 nm característico de TCML  $d\pi(Ru^{II}) \rightarrow \pi^*(tpy, NO_2^-)$ <sup>[3]</sup>.

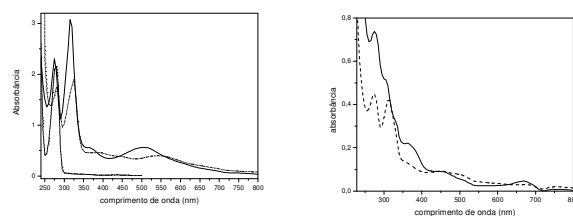


Figura 1. Espectros qualitativos na região do UV-vis. para o vera (linha-ponto),  $[Ru^{II}tpyCl_3]$  (ponto) e  $[Ru^{II}(tpy)veraL_2]^{n+}$  (linha) (A) e complexo (I) em HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> (linha) e NaOH 0,1 mol L<sup>-1</sup> (ponto) (B)

### Conclusões

A metodologia de síntese e a caracterização físico-química indicam que o complexo (I) é um candidato aos estudos farmacológicos contribuindo para o desenvolvimento de complexos metálicos doadores de NO.

### Agradecimentos

PIBIC/CNPq e a Prof<sup>a</sup>. Zênis N. da Rocha da UFBA. <sup>1</sup> Lunardi, C.N.; da Silva, R.S.; Bendhack, L.M. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2009**, *42*, 87. <sup>2</sup> Rustichelli, C.; Gamberini, M.C.; Ferioli, V. e Gamberini, G. *Inter. J. Pharmac.* **1999**, *178*, 111. <sup>3</sup> de Lima, R.G.; Saaia, M.G.; Bonaventura, D.; Tedesco, A.C.; Bendhack, L.M.; da Silva, R.S. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2543.