

Sobre a influência do grupo carboxílico na interação de um potencial metalofármaco de rutênio, com o DNA.

João Honorato de A. Neto^{1*}(PG), Rodrigo S. Correa(PG)¹, Javier Ellena(PQ)², Alzir A. Batista¹(PQ).
*j_h_neto@hotmail.com

¹Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos - São Carlos, SP. ²Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo - São Carlos, SP.

Palavras Chave: Complexo de Rutênio, ácido 2,3-dicarboxipiridínico, DNA.

Introdução

A síntese de complexos metálicos contendo ligantes que já possuem atividade biológica tem atraído a atenção de pesquisadores, uma vez que com a coordenação destes ligantes tem-se a possibilidade de aumentar a atividade biológica dos complexos¹. O ácido 2,3-dicarboxipiridínico faz parte da via dos kynurênicos, via metabólica que regula o metabolismo do triptofano, gerando compostos neuroativos, influenciando na comunicação entre o sistema nervoso e o imunológico, e também exercendo papéis importantes na regulação da proliferação celular. Conseqüentemente, as substâncias derivadas desta via apresentam uma relevante potencialidade para a descoberta de novas drogas².

O objetivo deste trabalho é sintetizar um novo complexo de rutênio contendo o ácido 2,3-dicarboxipiridínico como ligante, visando obter um novo potencial metalofármaco, como agente antitumoral e estudar a eventual influência do grupo carboxílico, não coordenado, do ligante, na atividade biológica do complexo.

Resultados e Discussão

Realizou-se a síntese do complexo [Ru(N-O)₂(dppb)] (N-O = ácido 2,3-dicarboxipiridínico, dppb = 1,4-bis(difenilfosfina)butano), sob atmosfera inerte de argônio em uma mistura de diclorometano/metanol(1:1) e trietilamina. A proporção utilizada de ácido 2,3-dicarboxipiridínico e do precursor [RuCl₂(dppb)(PPh₃)], foi de 2:1.

O complexo obtido foi caracterizado por condutividade molar, RMN ³¹P{¹H}, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, análise elementar e difração de raios X. Medidas de condutividade molar indicam um complexo neutro (0,622 μS/cm, em CH₂Cl₂). Dados de microanálise sugerem um complexo do tipo [Ru(N-O)₂(dppb)]. O espectro de RMN de ³¹P{¹H} apresentou 1 singlete em 43,17 ppm. A estrutura do complexo foi determinada por difração de raios X (Figura 1).

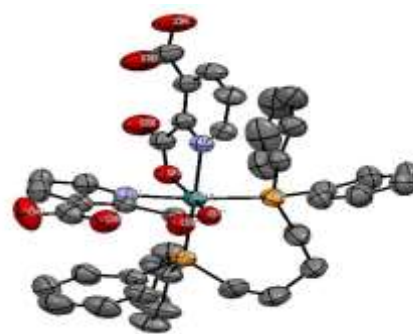


Figura 1. Estrutura do complexo [Ru(N-O)₂(dppb)]

O voltamograma cíclico do complexo apresentou um potencial de oxidação (E_{ox}) em 1140 mV e um potencial de redução (E_{red}) em 1010 mV, com um potencial de meia onda (E_{1/2}) para o par redox (Ru^{III}/Ru^{II}) de 1075 mV e I_{pa}/I_{pc} = 1,1, indicando um processo quasi-reversível.

Os dados obtidos no experimento de titulação espectrofotométrica com DNA foram tratados e utilizando a equação de *Neighbor Exclusion* obteve-se uma constante de interação (K_b) na ordem de 10². Observou-se também uma pequena porcentagem de hipocromismo (10%) a medida que se adicionava o DNA, o que conforme a literatura, indica a intercalação do complexo ao DNA³. Em estudos futuros buscaremos realizar outros testes que colaborem com o resultado obtido de interação com DNA, além de realizar estudos de interação com albumina bovina e ensaios de citotoxicidade em células tumorais.

Conclusões

Um novo complexo de rutênio contendo um ligante bifosfínico e dois ligantes dicarboxipiridínicos foi sintetizado. O complexo obtido interage fracamente com o DNA, por intercalação. Provavelmente o fato dos íons carboxilatos encontram-se protonados não permite forte interação entre o complexo e o DNA.

Agradecimentos

CNPQ, CAPES e FAPESP.

¹Frausin, F.; Cocchietto, M.; Bergamo, A.; Scarcia, V.; Furlani, A.; Sava, G. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2002**, *50*, 405

²Stone, T. W., Darlington, T. G., *Nature Rev. Drug Disc.*, **2002**, *1*, 609.

³Katmatchi, T. S., Chitrapriya, N., Kim, S., K., Fronczek, F. R., Natarajan, K., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *59*, 253.