

Síntese e caracterização do complexo [Ru(bpy)(terpy)(val)]PF₆ (val = agente anti-hipertensivo valsartana).

Roger S. de Oliveira(IC)*¹, Elisangela F. Boffo(PQ)², Zênis N. da Rocha(PQ)¹, Fábio G. Doro(PQ)^{1,3}

¹Grupo de Pesquisa em Química de Coordenação, Depto. de Química Geral e Inorgânica, IQ-UFBA, Salvador, BA.

²LABAREM-Depto de Química Orgânica, IQ-UFBA, Salvador, BA. ³Depto de Química, FFCLRP-USP, Ribeirão Preto, SP. *(sccp_roger@hotmail.com)

Palavras Chave: rutênio, valsartana, anti-hipertensivo.

Introdução

A coordenação de espécies químicas com atividade biológica ao centro de Ru tem se revelado uma estratégia adequada para a obtenção de metalofármacos com funções anti-hipertensiva, antiparasitária e antiproliferativa.[1] Considerando esta premissa visualizamos a ligação do fármaco valsartana (N-valeril-N[[2-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]valina) (**val**) (Figura 1), um agente anti-hipertensivo, [2] à um complexo de rutênio como estratégia para obtenção de um novo metalofármaco.

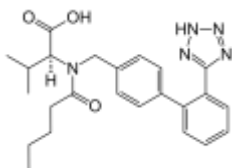


Figura 1: Estrutura do fármaco valsartana.

Este trabalho relata a síntese do complexo [Ru(bpy)(terpy)(val)]PF₆ (**Ruval**) e sua caracterização por técnicas como microanálise (C,H,N), espectrometria de massas (ESI-MS), FTIR, UV-vis, RMN ¹H e ¹³C e Voltametria Cíclica.

Resultados e Discussão

A síntese do complexo **Ruval** foi realizada em duas etapas a partir do precursor [RuCl(bpy)(terpy)]Cl (**RuCl**). Na etapa um, 1,43x10⁻⁴ mol de **RuCl** foi mantido em refluxo de etanol por 4 horas na presença de CF₃COOAg seguida de filtração em celite. Na etapa dois, à solução resultante, foi adicionado 0,02 mL Et₃N e 1,57x10⁻⁴ mol de **val**. Após refluxo por uma noite, a solução foi concentrada e pela adição de metanol e solução aquosa de NH₄PF₆ um sólido foi formado, o qual foi purificado por cromatografia em coluna de sílica.

O espectro de ESI-MS apresentou um cluster centrado em m/z 924,8 consistente com o mono-íon de composição RuC₄₉H₄₇N₁₀O₃. Esses dados concordam com os resultados de microanálise para [Ru(bpy)(terpy)(val)]PF₆.4H₂O (RuC₄₉H₅₅N₁₀O₇PF₆, 1142,06 g mol⁻¹) % C,H,N exp.(calc.) 49,29 (51,49), 4,69 (4,90), 12,28 (12,25).

Nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram observados os sinais referentes ao fármaco valsartana com deslocamentos químicos semelhantes aqueles do fármaco livre. O espectro de FTIR mostrou que a banda referente ao estiramento ν(C=O) do ácido carboxílico (1726 cm⁻¹) não foi deslocada após a coordenação do fármaco enquanto os estiramentos referentes ao grupo tetrazol, na região 1280-1000 cm⁻¹, apresentaram deslocamentos consistentes com a formação do ânion tetrazolato e sua coordenação ao centro metálico.

O espectro de UV-vis em metanol apresentou bandas de absorção em λ nm/(log ε) 250 (4,52), 275(4,46), 290(4,52), 312(4,45), 480(3,94). A banda em 250 nm também é observada no espectro do fármaco livre. A banda na região do visível do **Ruval** possui energia e intensidade muito próximas àquelas observadas para outros complexos de Ru(II) com ligantes tetrazólicos.

O voltamograma cíclico do **Ruval** apresentou um par de picos referente ao processo Ru^{3+/2+} (E_{1/2} = 1,04 V vs Ag/AgCl) deslocado de 0,18 V para potenciais mais positivos com relação ao **RuCl** e um segundo par de picos (E_{1/2} = 0,75 V vs Ag/AgCl) que pode ser atribuído à um processo redox centrado no fármaco, além dos processos referentes aos ligantes bpy e terpy.

Conclusões

O novo complexo de Ru(II) com o agente anti-hipertensivo valsartana foi sintetizado e os resultados obtidos sustentam a formulação proposta. Os dados de FTIR indicam que a coordenação ao centro metálico se dá através do anel tetrazol presente no fármaco. A rota sintética desenvolvida abre caminho para utilização de outras drogas com este grupo para a síntese de novos metalofármacos de rutênio.

Agradecimentos

CNPq, FAPESB e UFBA

[1]. Silva, J.J.N.; Pavanelli, W.R.; Gutierrez, F.R.S.; Lima, F.C.A.; Silva, A.B.F.; Silva, J.S.; Franco D.W.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4104.

[2]. Bhuiyan, M. A. ; Ishiguro, M. ; Hossain, M. ; Nakamura, T. ; Ozaki, M. ; Miura, S. ; Nagatomo, T. *Life Sciences.* **2009**, *85*, 136.