

Complexos de rutênio(II): Síntese, caracterização e citotoxicidade *in vitro* contra espécies de *Leishmania*

Yasmim G. Gonçalves^{1*}, Mônica S. Costa², Kelly A.G.Y. Tudini³, Pedro I.S. Maia⁴ e Gustavo Von Poelhsitz⁵

1. Estudante de IC da Universidade Federal de Uberlândia, UFU, Uberlândia/MG; *yasmimgarcia25@gmail.com
2. Aluna de Pós-Graduação do Instituto de Genética e Bioquímica, UFU, Uberlândia/MG
3. Pesquisadora do Instituto de Genética e Bioquímica, UFU, Uberlândia/MG
4. Pesquisador do Instituto de Ciências Naturais, Exatas e Educação, UFTM, Uberaba/MG
5. Pesquisador do Instituto de Química, UFU, Uberlândia/MG

Palavras Chave: complexos de rutênio(II), leishmaniose, citotoxicidade.

Introdução

Por ser classificada como uma doença tropical negligenciada, sendo muitas vezes associada a poucas perspectivas de gerar lucro financeiro, a leishmaniose recebe baixos investimentos pela indústria farmacêutica¹, no entanto, segundo a OMS, é a segunda doença parasitária com maior índice de mortalidade mundial. Os tratamentos disponíveis são antigos e de eficiência limitada, devido à indução de efeitos colaterais, dificuldades na administração e mecanismos multifatoriais de resistência parasitária causados pelos fármacos utilizados.¹ Em virtude das propriedades biológicas e químicas do rutênio, muitos complexos desse metal estão sendo estudados como potenciais agentes quimioterápicos e têm apresentado resultados relevantes em testes de citotoxicidade contra doenças de origem bacteriana e parasitária.^{1,2} Neste trabalho, foram sintetizados e caracterizados três novos complexos de rutênio(II) de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(dppm)₂], sendo dppm = bis(difenilfosfina)metano e O-O = 4-butilbenzoato(1), 4-(metiltio)benzoato(2) e 3-hidroxi-4-metoxibenzoato(3). Todos os complexos foram submetidos a ensaios biológicos *in vitro* contra as formas promastigotas das espécies *Leishmania (L.) amazonensis*, *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) infantum*.

Resultados e Discussão

Os complexos foram obtidos a partir da síntese do complexo precursor, *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], e caracterizados pelas espectroscopias de IV, RMN ³¹P{¹H} e RMN ¹H e análise elementar (CHNS). Os principais dados estão apresentados a seguir:

(1): IV (cm⁻¹/atribuição⁴): 1516(ν_aCOO⁻), 1432(ν_sCOO⁻) e 839(νPF₆⁻). C₆₁H₅₇F₆P₅O₂Ru (%Exp/%Calc): C- 61,46 (61,41); H- 4,89 (4,82). RMN ³¹P{¹H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,75(t) e -12,22(t). RMN ¹H δ ppm (mult./int.): 7,76(dd, 4H); 7,66(dd, 4H); 7,61(d, 2H); 7,45(m, 4H); 7,38(t, 2H); 7,32(dd, 8H); 7,23(dd, 4H); 7,07(dd, 4H); 6,99(t, 8H); 6,15(dd, 4H); 4,60(m, 2H); 3,90(m, 2H); 2,70(t, 2H); 1,65(m, 2H); 1,39(m, 2H); 0,96(t, 3H).

(2): IV (cm⁻¹/atribuição⁴): 1504 cm⁻¹ (ν_aCOO⁻), 1435 cm⁻¹ (ν_sCOO⁻) e 839 cm⁻¹ (νPF₆⁻). C₅₈H₅₁F₆P₅SO₂Ru (%Exp/%Calc): C- 58,93 (58,88); H- 4,35 (4,35). RMN ³¹P{¹H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,78(t) e -12,14(t). RMN ¹H δ ppm (mult./int.): 7,75(dd, 4H); 7,64 (dd, 4H); 7,60(d, 2H); 7,43(tt, 6H); 7,32(m, 2H); 7,25(d, 2H); 7,23(d, 2H); 7,06(dd, 4H); 6,99(dd, 8H); 6,16(dd, 4H); 4,61(m, 2H); 3,91(m, 2H); 2,55(s, 3H).

(3): IV (cm⁻¹/atribuição⁴): 1497(ν_aCOO⁻), 1415(ν_sCOO⁻) e 834(νPF₆⁻). C₅₈H₅₁F₆P₅O₄Ru (%Exp/%Calc): C- 58,94 (58,89); H- 4,35 (4,35). RMN ³¹P{¹H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,74(t) e -1,36(t). RMN ¹H δ ppm (mult./int.): 7,75(dd, 4H); 7,64(dd, 4H); 7,45(m, 4H); 7,37(t, 2H); 7,32(dd, 10H); 7,24 (t, 2H); 7,07(dd, 4H); 6,99(dd, 8H);

6,87(d, 1H); 6,14(dd, 4H); 4,58(m, 2H); 3,98(s, 3H); 3,88(m, 2H).

Por meio da técnica de DRX-monocristal foi possível elucidar a estrutura dos complexos (2) e (3) e confirmar a coordenação bidentada do carboxilato com um ângulo O-Ru-O de 60°, as estruturas estão representadas pela Figura 1.

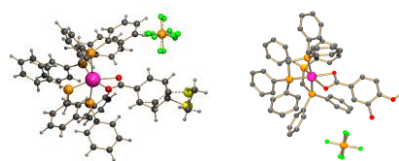


Figura 1. Estrutura cristalina dos complexos (2) e (3), respectivamente.

Os resultados dos ensaios *in vitro* estão representados pela Tabela 1. Ao comparar os valores de IC₅₀ apresentados pelos complexos com o da droga de primeira escolha, a Pentamidina, os complexos (2) e (3) foram mais ativos para todas as espécies de *Leishmania* testadas.

Tabela 1. Resultados dos ensaios biológicos.

Complexos	L.(L.)	L.(V.)	L.(L.)	Macrofágos (raw)
	<i>amazonensis</i>	<i>braziliensis</i>	<i>infantum</i>	
IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)				
(1)	7,52	9,09	12,59	8,73
(2)	0,70	3,28	3,17	1,85
(3)	0,52	0,86	1,75	2,14
Pentamidina ³	3,38	13,0	8,20	-

Conclusões

As geometrias *cis* e o modo de coordenação bidentado de todos os complexos foram evidenciados pelas técnicas espectroscópicas de IV e RMN ³¹P{¹H}. A fórmula empírica foi comprovada pela análise elementar e pelos espectros de RMN ¹H. A caracterização por DRX-monocristal, para os complexos (2) e (3), confirmou as propostas estruturais dos complexos, já evidenciadas pela análise das demais técnicas de caracterização. Além disso, os complexos mostraram-se ativos nos ensaios *in vitro* antileishmania, em especial os complexos (2) e (3), que apresentaram maior seletividade em relação ao complexo (1). Estudos mais detalhados a respeito do possível mecanismo de ação destes complexos estão em andamento.

Agradecimentos

FAPEMIG, UFU, CNPq, Rede Mineira de Química

¹ Gambino, D.; Otero, L. *Inorganic Chimica Acta*, 2012, 393, 103-114.

² Pavan, F. R.; *et al.* (2013). *PLoS ONE* 8(5): e64242. doi:10.1371/journal.pone.0064242.

³ Faria, J. V.; *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, n. 23, p. 6310-6312, 2013.

⁴ Nakamoto, K. 5th ed.; Wiley-Interscience: New York, 1997.