

Planejamento e síntese de novos candidatos a protótipos de fármacos antitumorais complexados com rutênio

Rayssa Dianne Pedrosa Moura¹, Flávio Silva de Carvalho², Aparecido Ribeiro de Souza², Linneker Fernandes de Noronha², Felipe Terra Martins², Cameron Capeletti da Silva², Luciano Moraes Lião², Ricardo Menegatti³.

1. Estudante de IC da Fac. de Farmácia – UFG, Goiânia/GO; *rayssapedrosa9@gmail.com
2. Pesquisador do Instituto de Química – UFG, Goiânia/GO.
3. Pesquisador da Faculdade de farmácia - UFG, Goiânia/GO.

Palavras Chave: *fármaco, rutênio, câncer.*

Introdução

Atualmente, câncer é a segunda maior causa de óbitos no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. Os complexos de rutênio, *i.e.* NAMI-A (1) e DW1/2 (2) tem se mostrado particularmente efetivos em cânceres metastáticos, os quais se caracterizam pela agressividade e prognósticos desfavorável aos pacientes. Da mesma forma, o composto LQFM030 (3) foi um promissor composto antitumoral em cultura de células K562 e tumor ascítico de Ehrlich, identificado em nosso grupo, o qual aumenta a expressão de p53.

No âmbito de uma linha de pesquisa que visa o planejamento e síntese de novos candidatos a protótipos de fármacos antitumorais, o objetivo deste trabalho é o planejamento e síntese de novos compostos heterocíclicos complexados com Ru (4-7), originalmente desenhados através da estratégia de hibridação molecular a partir dos protótipos NAMI-A (1), DW1/2 (2) e LQFM030 (3), para exibirem mais de um mecanismo de ação antitumoral, como ilustrado na Figura 1.

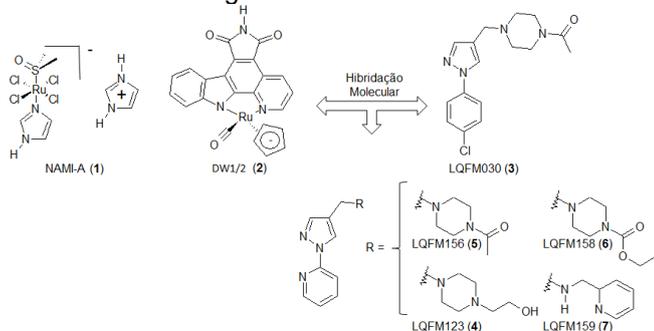


Figura 1. Planejamento dos compostos (4-7).

Resultados e Discussão

Resumidamente, como ilustrado na Figura 2, a rota sintética empregada para a obtenção dos compostos (4-7) se deu em três etapas, envolvendo as reações de condensação, formilação e aminação reductiva, levando à formação dos intermediários (9) e (10) e produtos finais (4-7) em rendimentos satisfatórios. Todos os compostos foram caracterizados através de infravermelho e ressonância magnética nuclear ¹H e ¹³C.

O complexo (16) foi preparado a partir da reação entre o intermediário (15) e do ligante (9), em acetona, à temperatura de refluxo por 6 h, levando à formação de (16) em 50% de rendimento, como ilustrado na Figura 3.

Após cristalização em acetona, um espécime cristalino de (16) foi selecionado e sua estrutura foi determinada pela técnica de difração de raios X em monocristal, como ilustrado na Figura 4.

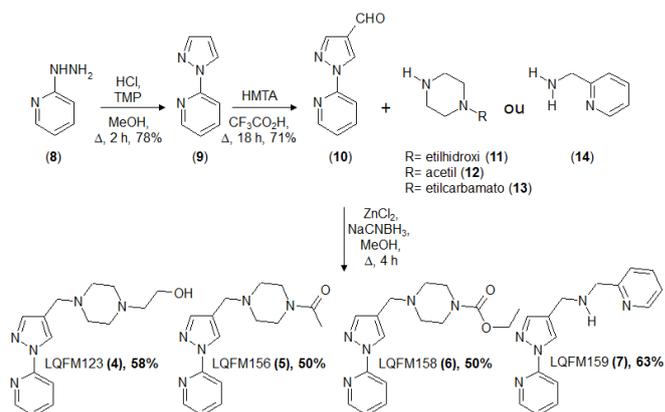


Figura 2. Rota sintética dos compostos (4-7).

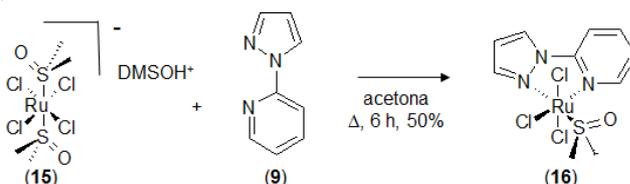


Figura 3. Síntese do complexo de Ru (16).

Foi observada uma geometria octaédrica de coordenação ao íon de Ru (III), com três ânions cloreto, uma molécula de DMSO e uma molécula de (9), na forma bidentada. O plano basal de coordenação é formado pelo átomo de enxofre do DMSO, um ânion cloreto e dois nitrogênios do ligante bidentado.

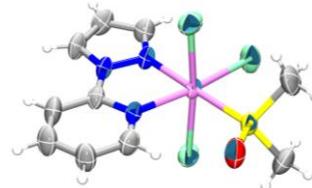


Figura 4. Representação ORTEP (elipsóides a 50% de probabilidade) do complexo (16) na sua estrutura cristalina.

Conclusões

As rotas sintéticas eleitas para a produção dos compostos (4-7) e (16) se mostram adequadas. A estrutura do complexo (16) foi determinada através de difração de raios x, validando, assim, a estratégia de planejamento empregada.

Agradecimento

A agência de fomento CNPq no período de 2014 a 2015.

ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: Are they ready for prime time? *Cancer Chemoth. Pharmacol.* v. 66, n. 1, p. 1-9. 2010.