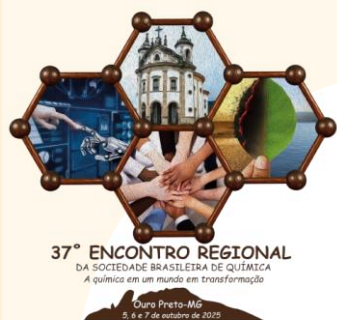




Novo complexo de rutênio(II) contendo 5-sulfona-8-hidroxiquinolina: Obtenção, caracterização e estudos preliminares contra *Leishmania infantum*

Maria Cecilia V.T. Albuquerque(G)^{1*}; Samira M. S. Nunes (PG)²; Ana Clara A. Barcelos (PG)²; Elves M. Manhique (PG)²; Bruno M. Roatt (PQ)²; Paula M. A. Vieira (PQ)²; Rodrigo S. Corrêa (PQ)¹

¹ Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. ² Departamento de Ciências Biológicas, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. * Maria.tiengo@aluno.ufop.edu.br

RESUMO

Compostos de rutênio vêm sendo bastante estudados quanto às suas propriedades biológica contra diversas enfermidades. No presente trabalho, um foco especial é direcionado para a leishmaniose visceral (LV), causada por *Leishmania infantum*. Esta é uma doença infecciosa grave e negligenciada, cuja abordagem terapêutica eficaz permanece um desafio. As opções farmacológicas atualmente disponíveis apresentam limitações significativas, como baixa seletividade, efeitos colaterais tóxicos e risco de resistência parasitária. Nesse contexto, a busca por novos candidatos a fármacos com propriedades químicas inovadoras é imperativa. Assim, complexos metálicos, especialmente aqueles baseados em rutênio, têm se destacado devido à sua versatilidade estrutural, estabilidade em meio biológico e potencial ação seletiva contra parasitas. Neste sentido, obteve-se um novo complexo de rutênio que foi caracterizado por diversas técnicas, identificando o composto formado como $[Ru(5SO_3-8HQ)(bipy)(PPh_3)_2]$ (Complexo 1), onde $5SO_3-8HQ$ é 5-sulfona-8-hidroxiquinolina, bipy é 2,2'-bipiridina e PPh_3 refere-se ao ligante trifenilfosfina. O complexo foi avaliado contra macrófagos da linhagem RAW 264.7 e promastigotas de *L. infantum*. A análise visou avaliar sua eficácia antiparasitária e seletividade, reforçando o potencial do composto como agente terapêutico promissor no combate à LV.

Palavras-chave: Bioinorgânica, Rutênio(II), derivado de 8-hidroxiquinolina, leishmaniose visceral.

Introdução

Nos últimos anos a busca por novas alternativas terapêuticas frente às limitações dos tratamentos convencionais tem impulsionado o interesse por compostos metálicos com propriedades bioativas (1-3). Dentre os metais de transição, o rutênio (Ru) tem se destacado por sua versatilidade química, estabilidade em meios biológicos e capacidade de formar complexos coordenados com diferentes ligantes, incluindo fosfinas, que modulam sua reatividade e seletividade. Estudos recentes vêm explorando o potencial de complexos de rutênio, especialmente os contendo ligantes fosfínicos, como agentes antitumorais, devido à sua capacidade de interagir com biomoléculas essenciais, induzir estresse oxidativo e modular vias celulares críticas no crescimento de células cancerígenas (2-4).

Embora os principais estudos e avanços tenham ocorrido no campo da oncologia, a aplicação desses complexos também tem despertado interesse em doenças parasitárias negligenciadas, como a leishmaniose visceral (LV) (6,7). Causada pelo protozoário *Leishmania infantum*, a LV é uma enfermidade grave, potencialmente fatal, e que afeta milhares de pessoas, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais. As terapias atualmente utilizadas são limitadas por sua toxicidade, custos elevados e eficácia reduzida em algumas populações.

Nesse contexto, o complexo de rutênio contendo ligantes como 8-hidroxiquinolina sulfonada ($5SO_3-8HQ$), 2,2'-bipiridina (bipy) e trifenilfosfina (PPh_3), surgem como promissora alternativa terapêutica. Assim, o presente dedica-se à síntese, caracterização e ensaios preliminares frente a macrófagos RAW 264.7 e promastigotas de *L. infantum* do complexo $[Ru(5SO_3-8HQ)(bipy)(PPh_3)_2]$, visando avaliar seu potencial antiparasitário com ênfase na seletividade celular e aplicabilidade farmacológica. Vale destacar que a leishmaniose visceral (LV), causada por *Leishmania infantum*, é uma enfermidade grave e negligenciada, por isso sendo foco do presente trabalho.

Experimental

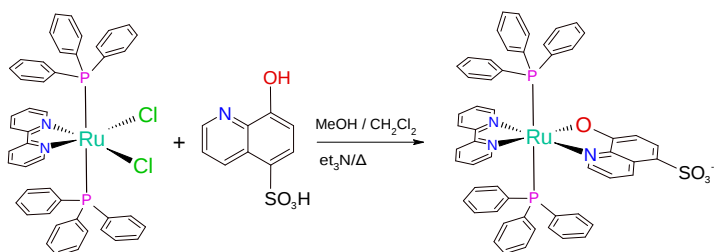
Os reagentes e solventes utilizados incluíram metanol, diclorometano e éter etílico. A síntese do complexo foi conduzida sob atmosfera inerte de argônio. Em um Schlenk contendo 10,0 mL de metanol e 20,0 mL de diclorometano, foram solubilizados 50,3 (0,059 mmol) mg do complexo precursor $cis-[RuCl_2(bipy)(PPh_3)_2]$. Em seguida, 21,15 mg (0,087 mmol) do ligante ácido 5-sulfona-8-hidroxiquinolina monoidratado e 25 μ L de Et_3N (0,188 mmol.) foram adicionados ao sistema reacional.



A reação foi mantida sob refluxo e agitação constante por 48 horas. Após esse período, o volume da reação foi reduzida a aproximadamente 2 mL e a precipitação do produto foi realizada com a adição de água destilada. O complexo obtido foi caracterizado por diversas técnicas, incluindo espectroscopia na região do UV-Vis, infravermelho, RMN (^1H e $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$), espectrometria de massas, e voltametria cíclica, e difração de raios X por monocristal. Com relação aos estudos biológicos, o composto foi testado em diferentes concentrações: 50 μM , 25 μM , 12,5 μM , 6,25 μM , 3,125 μM , 1,5625 μM e 0,78125 μM e em três tempos de exposição (24, 48 e 72 h). A citotoxicidade e a atividade leishmanicida foram avaliadas por meio do ensaio Sulforodamina B (SRB) e MTT, respectivamente, utilizando macrófagos RAW 264.7 e promastigotas de *L. infantum*.

Resultados e Discussão

O complexo **1** foi obtido com rendimento satisfatório (80%), apresentando coloração alaranjada característica. Demonstrou boa solubilidade em solventes orgânicos polares e apolares moderados, como metanol, etanol, acetonitrila, dimetilsulfóxido (DMSO), clorofórmio e diclorometano, por exemplo. Por outro lado, é praticamente insolúvel em água, hexano, éter etílico e tolueno. No Esquema 1, representa-se a rota de síntese utilizada para a obtenção do complexo estudado aqui. Observa-se que há a substituição de dois ligantes cloridos por um ligante derivado de 8-hidroxiquinolina.



Esquema 1. Rota de síntese utilizada para a obtenção do complexo **1**, $[\text{Ru}(5\text{SO}_3\text{8HQ})(\text{bipy})(\text{PPh}_3)_2]$.

O ligante empregado neste estudo foi o ácido 5-sulfona-8-hidroxiquinolina, que apresenta um grupo sulfona ($-\text{SO}_3$) nessa na posição 5 que é desprotonado durante a síntese junto com o hidrogênio da hidroxila da posição 8. Assim, no complexo, o ligante apresenta um caráter dianiônico, contribuindo para a formação de um complexo final neutro, confirmado por meio de sua condutividade molar, em metanol ($14,1 \mu\text{S cm}^{-1}$). Do ponto de vista estrutural, o complexo apresenta como estereoquímica, uma disposição *trans* dos ligantes trifenilfosfina (PPh_3), enquanto o ligante derivado de 8HQ está posicionado *trans* ao ligante N-heterocíclico, a 2,2'-bipiridina (bipy) que foi confirmada por meio de difração de raios X por monocristal, que está em fase final de refinamento estrutural. A obtenção do complexo foi confirmada por meio de espectrometria de massas de alta resolução, com a presença da massa para $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 1006,1573 Da, compatível com o calculado 1006,1571 Da.

O composto foi estudado por meio de eletroquímica. O voltamograma cíclico do complexo apresenta um potencial de de oxidação em +0,562 V e outro de redução em +0,444 V, resultando em uma separação de potencial (ΔE_p) de 118 mV, indicando um processo eletroquímico quasi-reversível. A presença dos ligantes fosfínico, bipyridínico e derivado de hidroxiquinolina contribui para a estabilização do estado oxidado do complexo.

Por fim, estudos biológicos foram realizados. O complexo apresentou baixa toxicidade em células RAW 264.7 nos tempos de 24h e 48h na maior concentração testada (50 μM), com porcentagem de viabilidade celular de 80,47% e 81,17%, respectivamente. No tempo de 72h de, observou-se maior redução na viabilidade celular em menores concentrações do composto, sugerindo um possível efeito cumulativo ou alterações na resposta celular ao longo do tempo. Além disso, o composto não demonstrou impacto significativo na viabilidade de promastigotas de *L. infantum*.

Os resultados obtidos indicam que, nas concentrações testadas, o composto não apresentou efeito citotóxico significativo. Dessa forma, sua utilização não representa um fator limitante para a avaliação de concentrações maiores, bem como para a realização de outros ensaios in vitro, incluindo a análise da atividade leishmanicida em amastigotas, visando a investigação do potencial do composto para o controle da infecção.

Conclusões

O complexo $[\text{Ru}(5\text{SO}_3\text{8HQ})(\text{bipy})(\text{PPh}_3)_2]$ foi sintetizado e caracterizado. A toxicidade avaliada em macrófagos e promastigotas de *Leishmania infantum* sugerem é um promissor candidato para desenvolvimento de agentes antiparasitários, ampliando as possibilidades terapêuticas contra a leishmaniose visceral.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPEMIG, CNPq, CAPES e UFOP pelo apoio.

Referências

1. C.S. Allardyce; P.J. Dyson, *Platinum Met. Rev.* **2006**, 50, 120.
2. C. Sánchez-Cano; A. Romero-Canelón; P.J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 2046–2060.
3. S.M. Meier-Menches; S. Gerner; N. Casini; M.A. Jakupiec; B.K. Keppler, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 909–928.
4. A. Ponte-Sucre; M. Gamarro; O. Dujardin; M.P. Barrett; R. López-Vélez; C. García-Hernández; L. Pountain; S.M. Mwenechanya; S. Papadopolou, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, 11, e0006052.
5. J. Shankar; P. Das; N. Pal; S. Chakrabarti; S. Basu, *Bioorg. Chem.* **2021**, 116, 105294.
6. V. M. Miranda; M. S. Costa; S. Guilardi; A. E. H. Machado; J. A. Ellena; K. A. G. Tudini; G. Von Poelhsitz, *Biometals* **2018**, 31, 1003–1017.
7. M.S. Costa; Y.G. Gonçalves; D.C.O. Nunes; D.R. Napolitano; P.I.S. Maia; R.S. Rodrigues; V.M. Rodrigues; G. Von Poelhsitz; K.A.G. Yoneyama, *J. Inorg. Biochem.* **2017**, 175, 225–231.