



OBTENÇÃO, ASPECTOS QUÍMICOS, ESTRUTURAIS E BIOLÓGICOS DE COMPLEXOS DE RU(II) COM β -DICETONAS

Fabiano M. Niquini (PG)^{1,3*}, Marcos V. Palmeira-Mello(PQ)¹, Jocely L. Dutra(PQ)¹, Javier A. Ellena(PQ)², Alzir A. Batista (PQ)¹, Rodrigo S. Corrêa (PQ)³

fabianoniquini@hotmail.com

¹Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP - Brasil; ²Universidade de São Paulo, São Carlos - SP, Brasil; ³Universidade federal de Ouro Preto, Ouro Preto - MG, Brasil.

RESUMO

Sete novos complexos de rutênio foram sintetizados utilizando diferentes ligantes β -dicetonas. Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas, em especial: voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do UV/Vis, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectrometria de massas, espectrometria de ressonância magnética nuclear e difração de raios X por monocristal. A voltametria cíclica mostrou que todos os complexos foram mais estáveis que o complexo precursor, com potencial de pico anódico em 700 mV. O RMN-³¹P{¹H} apresentou um simpleto em 25 ppm, indicando a equivalência dos átomos de fósforo. O RMN-¹H e a difração de raios X dos sete complexos confirmaram a estrutura proposta. O estudo da atividade citotóxica dos complexos contra a linhagem tumoral de pulmão mostrou que todos os complexos foram mais ativos que o fármaco de referência, cisplatina. Em especial, os complexos Ru4 e Ru5 apresentaram IC₅₀ de 0,64 μ M, o que é 15 vezes mais ativo que a cisplatina (11,54 μ M).

Palavras-chave: Complexo, Bioinorgânica, Rutênio, Câncer, Citotoxicidade.

Introdução

O metal rutênio apresenta propriedades químicas muito relevantes, como estados de oxidação estáveis em meio biológico (Ru(II) e Ru(III)) (1), e geometria octaédrica, que permite uma maior diversidade do ponto de vista da química de coordenação (2, 3).

Complexos de rutênio podem ser encontrados coordenados com uma grande variedade de ligantes, sendo promissores no desenvolvimento de antibióticos contra bactérias multirresistentes, antiparasitas — com destaque para malária e doença de Chagas — e potenciais fármacos anticâncer (4).

Já os ligantes β -dicetonas (β D) são muito utilizados na área de complexos luminescentes devido às diversas propriedades que esses ligantes podem atribuir ao metal. São ligantes rígidos que, quando coordenados, permitem uma melhor resistência térmica e melhoram as propriedades luminescentes dos complexos formados (5).

Experimental

Reagentes

Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente das seguintes marcas: Tricloreto de rutênio hidratado (RuCl₃.xH₂O), ligantes L1-L7, trietilamina (Et₃N) e hexafluorofosfato de potássio (KPF₆), foram adquiridos da Sigma-Aldrich. A trifenilfosfina (PPh₃) e a 1,10-fenantroline (Phen) foram obtidos da Synth.

Os ligantes utilizados foram os seguintes:

Ligantes	R1	R2
L1		
L2		
L3		
L4		
L5		
L6		
L7		

Sínteses dos complexos

As sínteses dos complexos seguiram a seguinte metodologia:

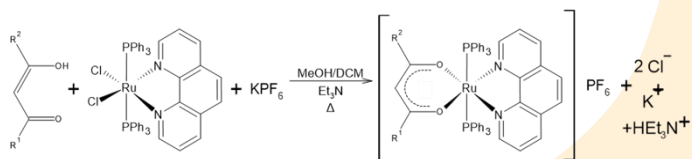


Figura 1. Reação simplificada de obtenção dos complexos de fórmula geral [Ru(Lx)(phen)(PPh₃)₂]PF₆.



Resultados e Discussão

Os complexos sintetizados (Ru1–Ru7) foram caracterizados por diversas técnicas, as quais confirmaram a estrutura proposta, em especial as seguintes técnicas:

A espectrometria de ressonância magnética nuclear de fósforo (^{31}P -RMN) mostrou, em cada complexo, um sinal simpleto relativo às duas trifenilfosfinas (PPh_3) em ambiente magnético equivalente.

A voltametria cíclica mostrou um deslocamento para uma região mais energética dos complexos finais em relação ao complexo precursor, significando uma maior estabilidade do complexo formado.

A espectrometria de massas mostrou o pico do íon molecular relativo aos complexos formados; também foi observada a fragmentação do complexo com a liberação de um grupo PPh_3 .

A espectrometria de absorção no infravermelho mostrou um deslocamento da carbonila para uma região menos energética, devido à coordenação ao centro metálico. Outros modos vibracionais relativos às ligações C-H, C=N, C=C, C-P e P-F também foram observados e atribuídos.

Cristais dos sete complexos sintetizados foram obtidos, e suas estruturas cristalinas foram coletadas. A estrutura dos complexos Ru2 e Ru6 é mostrada na Figura 2, onde é possível observar uma estrutura pseudo-octaédrica e a coordenação dos ligantes de interesse.

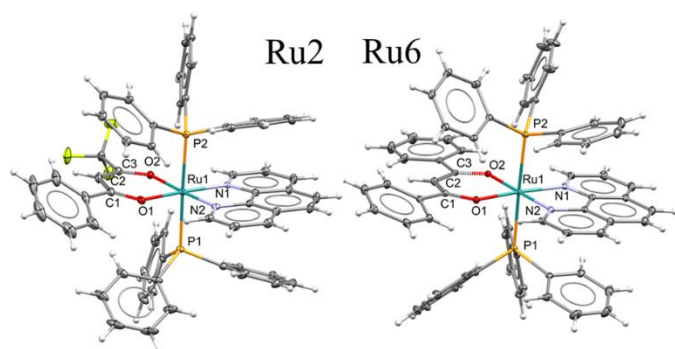


Figura 2. Estruturas dos complexos Ru2 e Ru6 com os rótulos dos principais átomos. Elipsóides com 30% de probabilidade.

Estudos das atividades citotóxicas dos complexos sintetizados mostraram uma maior atividade dos complexos contra a linhagem tumoral de pulmão em relação à linhagem tumoral de mama. Todos os complexos mostraram-se mais ativos contra a linhagem tumoral de pulmão do que o fármaco de referência, cisplatina. Em especial, os complexos Ru4 e Ru5, que apresentaram IC_{50} próximo de 0,64 μM , cerca de 15 vezes mais ativos que a cisplatina (11,54 μM).

Em relação à linhagem saudável de pulmão, os complexos Ru4 e Ru5 também se mostraram mais seletivos que a cisplatina, atacando menos as células saudáveis do que a cisplatina. Comparando as seletividades dos complexos entre as células saudáveis e tumorais, os complexos Ru4 e Ru5 apresentaram também os melhores valores, com seletividade de 11 vezes mais citotóxicos às linhagens tumorais do que às linhagens saudáveis de pulmão.

Conclusões

Sete novos complexos de rutênio foram sintetizados, e esses complexos foram caracterizados por condutância molar; análise elementar; espectrometria de massas; espectroscopia de absorção na região do infravermelho; espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível; espectrometria de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P ; e difração de raios X por monocristal. Estudos de citotoxicidade mostraram que todos os complexos sintetizados foram mais ativos que o complexo de referência, cisplatina, na linhagem de câncer de pulmão avaliada.

Agradecimentos

O autor gostaria de agradecer à FAPEMIG pela bolsa de mestrado concedida durante a execução deste trabalho (5.43/2021) e ao CNPq pela bolsa de doutorado atual (141475/2023-4). Os autores gostariam de agradecer aos órgãos de fomento FAPEMIG, CNPq, CAPES e FAPESP, que contribuíram direta e indiretamente para a execução deste trabalho. Gostaríamos de agradecer também às universidades envolvidas por todo o suporte durante a execução deste trabalho.

Referências

- 1 – H. Wee; D. Paul J. European Journal of Inorganic Chemistry. **2006**, 2006, n. 20, 4003-4018.
- 2 – E. Shadia et al. Journal of Inorganic Biochemistry. **2021**, 223, 111549.
- 3 – M. Kazi Mustafa et al. Pharmaceutics. **2021**, 13, n. 8, 1295.
- 4 – M. Alexandra-Cristina; U. Valentina. Pharmaceutics. **2021**, 13, n. 6, 874.
- 5 – H. Anjli et al. Journal of Molecular Structure. 2022, 1260, 132848.