

## Complexos de Ru(II) como potenciais agentes citotóxicos na linhagem celular tumoral MDA-MB-231

Gustavo J. de Souza (IC)<sup>1\*</sup>, Gustavo Von Poelhsitz (PQ)<sup>1</sup>, Heloisa S. Selistre-de-Araujo (PQ)<sup>2</sup>, Alzir A. Batista (PQ)<sup>1</sup>.

\*gustavo.jambersi@terra.com.br

<sup>1</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos - UFSCar - São Paulo

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de São Carlos - UFSCar - São Paulo

Palavras Chave: rutênio, fosfinas, agentes citotóxicos

### Introdução

Complexos de rutênio têm sido extensivamente avaliados como potenciais agentes antitumorais por apresentarem uma baixa toxicidade e acumularem especificamente nas células de câncer, destacando-se as espécies,  $[ImH][trans-RuCl_4(Im)_2]$  e  $(Na[trans-RuCl_4(Im)(Me_2SO)]^{1-3}$ . Nosso trabalho vem ao encontro desta nova perspectiva de obter complexos com atividade antitumoral utilizando-se outros metais de transição que não seja a platina. Considerando que o ácido picolínico apresenta funções biológicas importantes, incluindo atividade antitumoral<sup>4</sup>, foram sintetizados novos complexos contendo o mesmo em sua esfera de coordenação. Assim, complexos de fórmula geral  $[Ru(pic)(dppb)(N-N)]PF_6$  onde N-N = X bipy (X = -H (**1**), -Me (**2**), -Cl (**3**)), pic = íon picolinato e dppb = 1,4-bis(difenilfosfina)butano foram obtidos, caracterizados por análise elementar, voltametria cíclica e espectroscopias de RMN  $^{31}P\{^1H\}$ , I.V. e U.V.-vis, além de terem sido avaliados como agente antitumorais na linhagem MDA-MB-231.

### Resultados e Discussão

Os complexos **1-3** foram obtidos a partir dos precursores do tipo *cis*- $[RuCl_2(dppb)(N-N)]^{5}$ . Os espectros de RMN  $^{31}P\{^1H\}$  dos novos complexos são caracterizados por dois dubletos, em torno de 37 e 39 ppm, sendo os deslocamentos químicos praticamente insensíveis à variação do ligante N-N. Já no voltamograma cíclico observa-se um típico par redox  $Ru^{III}/Ru^{II}$  variando entre 1,14 e 1,27 V em função do pKa do ligante N-N.

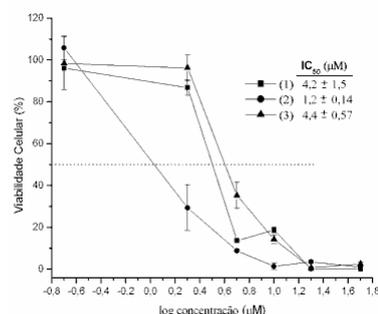
**Tabela 1.** Principais resultados de caracterização para os complexos **1-3**.

Complexo	$\delta$ - $^{31}P\{^1H\}$	$E_{1/2}$ (V)	$\nu_{as}C-O/\nu_sC-O$ (cm <sup>-1</sup> )
(1)	39,5; 37,8	1,21	1671; 1333
(2)	39,1; 37,2	1,14	1658; 1334
(3)	38,5; 36,8	1,27	1663; 1335

A coordenação do ligante 2picolinato ao centro de rutênio é evidenciada pelas bandas de  $\nu_{as}C-O$  e  $\nu_sC-O$  do grupo carboxilato deslocadas em relação ao ligante livre. Os principais resultados são mostrados

30<sup>o</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

na tabela 1. Os espectros eletrônicos mostram quatro ombros em torno de 260, 350, 420 e 490 nm e duas bandas em 290 e 420 nm. Àquelas em maior energia são as transições intra-ligantes do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ , enquanto as bandas acima de 350 nm são transições de transferência de carga metal ligante. Os resultados de análise elementar junto com as outras técnicas de caracterização utilizadas indicaram a pureza dos complexos sintetizados permitindo realizar os ensaios de citotoxicidade em linhagem celular derivada de tumor humano. Os valores de  $IC_{50}$  foram determinados a partir dos gráficos mostrados na figura 1.



**Figura 1.** Ensaio de MTT para os complexos **1-3**

### Conclusões

A nova série de complexos obtida e caracterizada contendo o ligante 2-picolinato na esfera de coordenação apresentou boa atividade antitumoral na linhagem celular MDA-MB-231 sendo os valores de  $IC_{50}$  menores que a cisplatina (metalodroga de referência), o ligante 2-Hpic livre, bem como dos precursores *cis*- $[RuCl_2(dppb)(N-N)]$ .

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

<sup>1</sup> Clarke, M. J. *Coord. Chem. Rev.*, v.232, p69-93, 2002.

<sup>2</sup> Keppler, B. K. *Metal complexes in cancer chemotherapy*, VCH, Weinheim, Germany, 1993.

<sup>3</sup> Sava, G.; Bergamo, A. *Int. J. Oncol.*, v. 17, p. 353- 365, 2000

<sup>4</sup> Shanshan, C.; Sato, K.; Shimizu, T.; Yamabe, S.; Hiraki, M.; Sano, C.; Tomioka, H. *J. Antimicrob. Chemot.*, v.57, p85-93, 2006.

<sup>5</sup> Queiroz, S.L.; Batista, A.A.; Oliva, G.; Gambardella M.T.P.; Santos, R.H.A.; MacFarlane, K.S.; Retting, S.J.; James, B.R. *Inorg. Chim. Acta*, v.267, p. 209-221, 1998.

