Citotoxidade de compostos de fórmula geral [Ru(AA)(dppb)(bipy)]PF_6 (AA=aminoácidos; dppb=1,4-*bis*(difenilfosfina) butano; bipy=2,2`-bipiridina)

Marcio A. P. Almeida[a] (PG)*, Alzir A. Batista[a] (PQ), Angélica E. Graminha(PG), Javier Ellena[b] (PQ), e Eduardo E. Castellano[b] (PQ)

[a]*Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, CEP. 676, 13.565-905 São Carlos-SP, Brasil*

[b]*Instituto de Física de São Carlos, USP-SP, CEP. 369, 13.560-970 São Carlos-SP, Brasil *marcioaurelio14@gmail.com*

Palavras Chave: *aminoácidos, rutênio, complexos, antitumorais..*

Introdução

Na literatura são descritos vários complexos com atividades antitumorais, sendo o cisplatina um dos principais fármacos usado no tratamento do câncer[1]. Compostos de rutênio vem chamando atenção, pois alguns de seus complexos tem mostrado promissoras atividades, tanto antitumorais, como antibactericidas[2]. Complexos do tipo [Ru(AA)(dppb)(bipy)]PF_6, onde, AA=Gly(**1**), L-Tyr(**2**), L-Met(**3**) e L-Leu(**4**), L-Val(**5**), L-Ser(**6**), L-Trp(**7**), L-Ala(**8**), L-Lys(**9**) foram sintetizados e caracterizados neste trabalho, usando como precursor o *cis*-[$RuCl_2$(dppb)(bipy)], sendo estes caracterizados por RMN $^{31}P\{^1H\}$, voltametria cíclica(VC), voltametria de pulso diferencial(VPD), análise elementar, espectroscopia de absorção na região do IV/UV/Vis e difração de raios X.

Resultados e Discussão

Os espectros de RMN $^{31}P\{^1H\}$ dos complexos obtidos apresentam quatro dubletos, com exceção do composto com glicina(Fig 1;Tab.1), o que pode ser explicado pela formação de dois diastereoisômeros dos compostos. Na voltametria cíclica os compostos apresentam processo de oxidação quasi-reversível rutênio(III)/rutênio(II), em torno de 1100 mV. Testes de citotoxidade do compostos, usando células MDA-MB-231(câncer de mama) e o brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium(MTT) foram realizados.Todos os compostos mostaram-se ativos, com valores de IC_{50} bastante promissores.

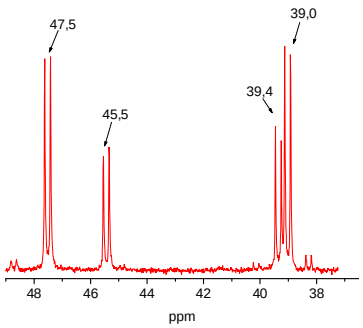

Figura 1. Espectro de RMN $^{31}P\{^1H\}$ do [Ru(L-Ala)(dppb)(bipy)]PF_6 em CH_2Cl_2/D_2O.

Tabela 1. Deslocamento químico, voltametria cíclica e IC_{50} para [Ru(AA)(dppb)(bipy)]PF_6.

Comp.	Desl. químico de RMN $^{31}P\{^1H\}$, ppm			
		$^2J_{p\text{-}p}$		$^2J_{p\text{-}p}$
1	45,7, 38,5	32,3	--------	--------
2	46,4, 38,6	34,4	41,8, 37,8	32,7
3	47,8, 38,6	32,6	43,6, 38,8	32,0
4	46,4, 38,8	32,4	43,9, 39,2	34,4
5	46,2, 37,6	34,2	41,5, 37,9	32,2
6	48,1, 40,6	36,0	45,7, 40,8	37,0
7	46,2, 38,4	32,3	42,5, 38,6	32,2
8	47,5, 39,0	33,2	45,4, 39,3	32,8
9	46,4, 38,8	32,4	44,0, 39,0	32,3
	Voltametria cíclica, mV			IC_{50} µ.mol^{-1}
	Catódico	*Anódico*		
	E_{pa}(mV)	E_{pc}(mV)	$E_{1/2}$	
1	1088	1010	1049	14,5
2	1122	998	1060	21,3
3	1045	1030	1037	5
4	1077	927	1002	7,1
5	1077	957	1017	--------
6	1148	976	1062	24,1
7	1102	--------	Irrev.	--------
8	1114	995	1055	28,3
9	1130	1061	1096	--------

IC_{50} da cisplatina = 129 **µ.mol^{-1}**

Conclusões

Os compostos sintetizados apresentaram mistura de diastereoisômeros, exceto o composto com glicina. Por HPLC foi possível separar os diastereoisômeros para o complexo com a serina. O processos de oxi-redução Ru(III)/Ru(II) dos compostos indicam que os potenciais redox dos diastereoisômeros são iguais, ou muitos próximo e não distinguíveis por VC ou VPD. Medidas de citotoxidade na linhagem celular MDA-MB-231 mostraram resultados promissores.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES, CNPq e FAPEMA.

[1] 1-Viktor Brabec, Olga Novakov. *Drug Res. Updates* **2006**, 9, 111

[2] Fábio B. do Nascimento, Gustavo Von Poelhsitz, Alzir A. Batista, *et. al*. *J. Inorg. Biochem*. **2008**, *102, 1783.*