

TWO HETEROLEPTIC COMPLEXES OF Ru(II) AS PHOTOCYTOTOXIC AGENTS

Ariane C.C. Melo¹ (PG), Jaime M.S.V.P. Santana¹ (IC), Kelen J.R.C. Nunes¹ (PG), Bernardo L. Rodrigues¹(PQ), Elene C. Pereira-Maia^{1*}(PQ)

* elene@qui.ufmg.br

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas, Av. Antônio Carlos 6627, 31270-901 Belo Horizonte, Brasil
Palavras Chave: complexos de rutênio, sulfa, α - α -diimina e atividade antitumoral.

Abstract

Two new complexes of Ru(II) with mixed ligands were prepared: [Ru(byp)₂smp](PF₆) (**1**) and [Ru(byp)₂smz](PF₆) (**2**), in which smp = sulfamethoxypyridazine, smz = sulfamethizole (smz) and byp = 2,2'-bipyridine. The complexes were characterized by elemental and conductivity analyses, electrospray ionization mass spectrometry, infrared and NMR spectroscopies. Single-crystal X-ray analysis of **1** reveals a distorted octahedral geometry around Ru(II), which is bound to two bpy via two heterocyclic nitrogens and to two nitrogen atoms from sulfamethoxypyridazine: one of the methoxypyridine ring and the sulfonamidic nitrogen, which is deprotonated. Both complexes inhibit cancer cell growth in a concentration-dependent manner. UV-light exposure for 5 min increases the cytotoxic activities, which places these complexes as good candidates for photodynamic therapy.

Introdução

O interesse em complexos de rutênio tem crescido muito devido ao fato de os complexos trans-[Ru(dmsol)(Im)[ImH] (Im= imidazol, dmsol= dimetilsulfoxido) e trans-[Ru(Ind)₂(Cl)₄[InH] (Ind= indazol) terem entrado em estudos clínicos visando ao tratamento de certos tipos de câncer¹. Este trabalho visa o planejamento de novos complexos de rutênio(II) com ligantes mistos, que apresentem potencial atividade antitumoral.

Resultados e Discussão

Os complexos [Ru(byp)₂smp](PF₆) (**1**) e [Ru(byp)₂smz](PF₆) (**2**) foram preparados pela reação do precursor [Ru(bpy)₂Cl₂] com a sulfametoxipiridazina (smp) ou o sulfametizol (smz). Os resultados das análises elementares e condutimétricas estão de acordo com as formulações propostas. A completa atribuição dos espectros de RMN de ¹H é extremamente complexa devido à sobreposição de sinais de prótons pertencentes aos sistemas aromáticos. No entanto, as modificações observadas com relação aos espectros dos ligantes livres, tanto na região do infravermelho quanto nos espectros de RMN de ¹H, indicam a desprotonação do nitrogênio sulfonamídico. A presença dos complexos em solução foi confirmada por estudos de ESI-MS, no modo positivo. Para o complexo **1**, o pico principal em m/z 693,09 foi atribuído à espécie

[Ru(byp)₂smp-H]⁺ e, para o complexo **2**, o pico em m/z 683,11 atribuído à espécie [Ru(byp)₂smz-H]⁺. Nos dois casos, houve boa concordância entre a distribuição isotópica experimental e a calculada. A análise por difração de raios-X de monocristal de **1** revelou que o composto cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial P 21/c. A geometria de coordenação em torno do Ru(II) é um octaedro ligeiramente distorcido. O íon metálico está coordenado a quatro átomos de nitrogênio de duas moléculas de byp (N1, N2, N3 e N4) e a dois átomos de nitrogênio da molécula de sulfa (um do anel de metoxipiridina (N6) e outro do grupo sulfonamídico (N5), que está desprotonado (Fig. 1). Os ângulos das ligações N(6)-Ru(1)-N(5), N(3)-Ru(1)-N(4), N(1)-Ru(1)-N(2) são 62.3414(8)°, 79.22(8)° e 79.21(8)°.

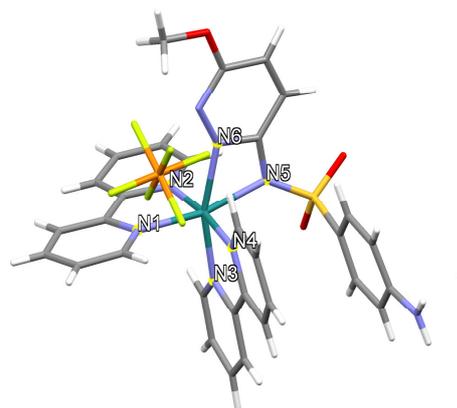


Figura 1- Representação do complexo 1

Ambos os compostos foram capazes de inibir o crescimento de células de leucemia mielóide crônica, linhagem K562. A exposição à luz UV-A aumenta em cerca de 24 vezes atividade citotóxica do complexo **1** e em 3 vezes a atividade do complexo **2**.

Conclusões

O íon Ru(II) forma complexos heterolépticos de fórmula [Ru(byp)₂smp](PF₆) e [Ru(byp)₂smz](PF₆), que possuem atividade fotocitotóxica em células tumorais de origem humana, o que os coloca como agentes de interesse para a terapia fotodinâmica.

Agradecimentos

À CAPES, FAPEMIG, CNPq e UFMG

¹EMMANUEL, S. A, ASHKAN, E. *Cancer Chemother Pharmacol* 66, 2010, 1-9