Síntese e avaliação das propriedades anticâncer e *anti-Mycobacterium tuberculosis de* complexos de rutênio(II)/diiminas

Rafael G. Silveira*(PG)[1,2], Beatriz N. Cunha(PG)[1,2], Rodrigo S. Correa(PG)[1], Javier Ellena(PQ)[3], Alzir A. Batista[2].

[1]IF Goiano – Campus – Ceres,GO. [2]Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos - São Carlos, SP. [3]Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo - São Carlos,SP.

rafaelceres@gmail.com

Palavras Chave: *Rutênio,N-heterocíclicos,câncer, Mycobacterium tuberculosis*

Abstract

Synthesis and Evaluation of anticancer property and anti-tuberculosis complex of ruthenium (II), linkers containing N-heterocyclic type.
Two complexes were synthesized and characterized by several techniques and evaluated their cytotoxic activity.

Introdução

A relevante importância no desenvolvimento de novos possíveis fármacos com atividade antitumoral tem atraído o interesse de grupos de pesquisa no mundo todo[1]. Nesse contexto, complexos de rutênio têm alcançado destaque no cenário internacional com dois complexos (NAMI-A e KP1019) em fases de teste clínicos[2].
Neste trabalho foram sintetizados dois novos complexos com formula $[Ru(dppb)(bipy)_2](ClO_4)_2$ (CBB) e $[Ru(dppb)(bipy)(fen)](ClO_4)_2$ (CBF) (bipy=2,2´-bipiridina, fen=1,10-fenantrolina e dppb= 1,4-bis(difenilfosfina)butano.

Resultados e Discussão

O precursor $[Ru(dppb)(bipy)Cl_2]$ utilizado foi sintetizado de acordo com a literatura[3]. Para obtenção de CBB e CBF suspendeu-se o precursor em acetona e atmosfera inerte adicionando-se $AgClO_4$, a proporção do precursor, ligantes e $AgClO_4$ foram 1:1:2. A estrutura dos compostos obtidos é mostrada na Figura 1.

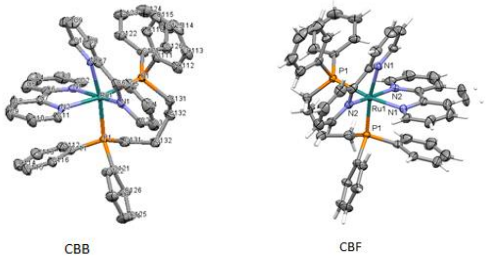

Figura 1. Estrutura de raios-X dos compostos CBB e CBF

Os complexos obtidos foram caracterizados por condutividade molar, RMN $^{31}P\{^1H\}$, voltametria cíclica, análise elementar e difração de raios X. Medidas de condutividade molar indicam os compostos com carga 2^+. Dados de microanálise estão de acordo com as estruturas propostas. O espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ apresentou um singleto em 27,1 ppm para CBB e dois dubletos em 26,43 e 27,72 ppm para CBF.O voltamograma cíclico do complexo CBB apresentou um potencial de oxidação (E_{ox}) em 1663mV e um potencial de redução (E_{red}) em 1597mV, já o complexo CBF apresentou um potencial de oxidação (E_{ox}) em 1808 mV e um potencial de redução (E_{red}) em 1622mV, atribuído ao par redox (Ru^{III}/Ru^{II}).

O estudo de citotoxicidade dos compostos foi feito frente a linhagem celular de câncer de pulmão (A549) sendo quantificada a proliferação celular através do método colorimétrico por redução do tetrazólio MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-brometo de difeniltetrazólio. Também foi realizado os testes de inibição do *M. tuberculosis* H37Rv.

Tabela 1. Valores de IC_{50} e para linhagem celular A549 e MIC para *M. tuberculosis* H37Rv.

Composto	IC_{50} (μM)	MIC (μg/mL)
CBB	65,22 ± 5,600	12 a 17
CBF	**>100**	**>25**

*Referência câncer - Cisplatina (11,08 μM)
*Referencia tuberculose Rifampicin (0,015 μg/mL)

Conclusões

O composto CBB demonstrou ser mais ativo que o CBF, tanto para teste com células tumorais, quanto *M. tuberculosis* H37Rv. Apesar de menos ativos que os fármacos de referência o estudo de novos compostos são extremamente importantes tornando-se uma possibilidade para tratamentos alternativos quando os fármacos convencionais tornam-se ineficazes.

Agradecimentos

CNPq, Capes, FAPESP, IF Goiano – Campus Ceres.

[1]LIMA, L. M. Química Med. Moderna: Desafios e contribuição brasileira. *Quim. Nova*, **2007,** Vol. 30, No. 6, 1456-1468,.
[2]BERGAMO, A.; GAIDDON, C.; SCHELLENS, J. H. M.; BEIJNEN, J. H.; SAVA, G. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. J. Inorg. Biochem. **2012**, v.106, p. 90-99,.
[3]Frazão, B. M. I. *et. al. Polyhedron*. **2010**, 29, 2297-2303.