

COMPOSTOS RUTENIO-NITROSILOS CONTENDO LIGANTES DERIVADOS DE AMINOÁCIDO PARA APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Josefa Sarah M.J Marques¹, Alana Dias de Jesus², Paula Bonomo Bertola³, Ana P.S Gaspari⁴

¹ Acadêmica do curso de Licenciatura em química, Instituto Federal do Paraná - IFPR, Campus Paranavaí. Bolsista PIBIC/IFPR. sarahmariana663@gmail.com

² Acadêmica do curso de Licenciatura em química, Instituto Federal do Paraná - IFPR, Campus Paranavaí. Bolsista PIBIC/IFPR. dias.alanaa@gmail.com

³ Acadêmica de mestrado em química, Universidade Estadual de Maringá – UEM, Campus Maringá. paulabertola93@gmail.com

⁴ Orientadora, Doutora, Professora de química no curso de Licenciatura em Química, Instituto Federal do Paraná – IFPR, Campus Paranavaí. ana.gaspari@ifpr.edu.br

RESUMO

A procura por compostos de coordenação que possuam aplicações farmacológicas tem crescido bastante nos últimos anos. Neste âmbito, os compostos rutênio-nitrosilos apresentam-se como excelentes candidatos, pois a toxicidade deste íon metálico frente a células de mamíferos é baixa. Assim, este trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar complexos de rutênio contendo em sua estrutura moléculas biocompatíveis, tais como aminoácidos, tendo em vista contribuir para o desenvolvimento de novos composto capazes de atuar frente a células cancerosas. Para tanto, foi sintetizado o ligante inédito ácido 2-(aminometil-4-piridinil(-3-(1H-indol-3-il)propanoico (pyTrp), obtido através da condensação entre 4-piridinacarboxaldeído e L-triptofano. Para a síntese do complexo [RuCl₃(pyTrp)(NO)] foi utilizado como precursor Na₂[RuCl₅NO], o qual reagiu com o ligante pyTrp na proporção de 1:1. As purificações dos ligantes e do complexo foram realizadas por meio da Cromatografia em Camada Delgada. A caracterização dos compostos foi realizada por Espectroscopia na região do infra vermelho (FTIR) e na região do Ultravioleta-visível (Uv-vis). O complexo apresentou banda na região de 1906 cm⁻¹ no espectro de FTIR que é atribuída ao estiramento ν(N-O), característica de uma ligação do tipo Ru^{II}-NO⁺. O espectro Uv-vis do complexo apresentou bandas em 200 (IL) e 260 (IL) nm e ombro em 290 nm (Ru4d→π*NO⁺). Tal comportamento aponta a provável formação de um complexo hexacoordenado em que o ligante se encontra coordenado ao centro metálico. Em trabalhos futuros serão realizadas análises da citotoxicidade dos compostos sintetizados frente a células cancerosas que poderão ser essenciais para o entendimento de suas estruturas-atividades.

PALAVRAS-CHAVE: Base de Schiff; Monóxido de nitrogênio; Rutênio-aminoácidos.

1 INTRODUÇÃO

A doença de chagas (DC) (ou Tripanossomíase americana) é uma infecção causada pelo agente etiológico *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), protozoário hemoflagelado da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae (PETHERICK, 2010). Em decorrência da globalização, esta doença que era comum apenas na América Latina se espalhou pelo mundo tornando-se um problema de saúde pública mundial (RASSI JR *et al.*, 2010). Segundo a *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DDNi) existe aproximadamente 6 milhões de pessoas infectadas com a DC em 21 países da América Latina, e mais de 14.000 pessoas morrem anualmente em decorrência da DC (DDNi, 2020). Embora esses números sejam alarmantes, apenas dois fármacos sintetizados nos anos 60-70 são utilizados para o tratamento desta doença: o benzonidazol (BZN) e o nifurtimox (NFX) (DIAS *et al.*, 2016). Entretanto, ambos apresentam inúmeros efeitos colaterais. Portanto, se faz necessária a busca por novos fármacos que possam ser utilizados no tratamento da DC.

Nesse âmbito, os complexos de metais de transição podem contribuir satisfatoriamente na busca por fármacos que atuem como agentes terapêuticos e/ou diagnósticos, dentre eles destacam-se os compostos de rutênio que possuem propriedades farmacológicas promissoras (TFOUNI *et al.*, 2012).

O rutênio apresenta vantagens que favorecem sua aplicação como fármaco, pois ele possui baixa toxicidade frente a células de mamíferos, isso ocorre devido a sua semelhança com o ferro qual se encontra na mesma família da Tabela Periódica (ALLARDYCE;

DYSON, 2001). Atualmente, complexos rutênio-nitrosilos são fontes de pesquisas para o tratamento da DC. Compostos de fórmula geral $trans-[Ru(NO)(NH_3)_4L]^{3+}$ (L=N-imidazol, isonicotinamida e piridina) apresentam melhor eficácia em relação ao benzonidazol, onde apresentou atividade 100 vezes maior, redução da carga parasitária e da inflamação cardíaca, e a sobrevivência de 100% dos camundongos tratados (fase aguda) (SILVA, 2009).

Dessa forma, compostos capazes de liberar NO em meio biológico são alvos de interesse para a terapia da DC. Em vista disso, este trabalho visou sintetizar, purificar e caracterizar complexos rutênio-nitrosilos inéditos visando contribuir para os estudos de um novo tratamento para doenças negligenciadas.

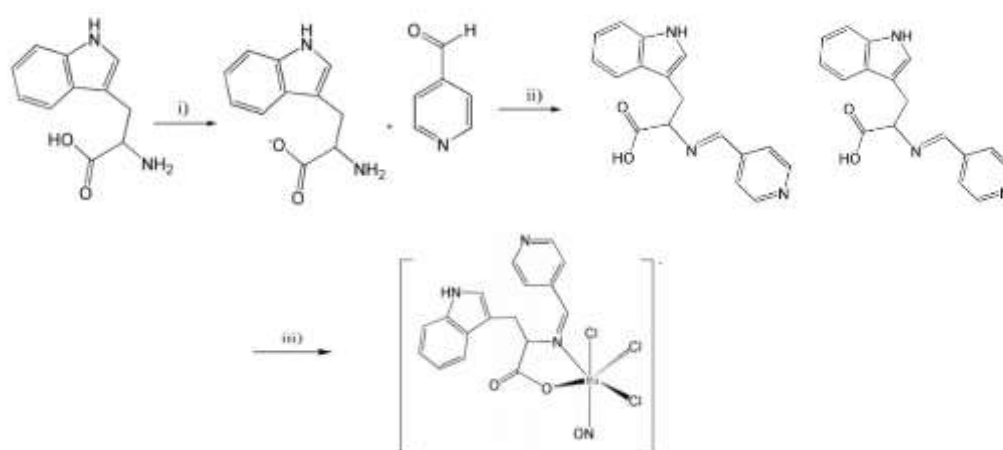
2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. SÍNTESE DO LIGANTE pyTrp

A síntese do ligante pyTrp se processou a partir da reação entre 4-piridinacarboxaldeído e L-triptofano em solução metanólica, na proporção de 1:1, sob refluxo por 8 horas. Para tanto, pesou-se 0,499g (24,2 mmol) de L-triptofano e mediu-se 217 μ L de 4-piridinacarboxaldeído (24,4 mmol), os quais foram transferidos para um balão de fundo redondo e em seguida foi adicionado 1,00g de sulfato de magnésio anidro. Após o período de reação, foi realizada filtração simples e obteve-se um sólido de cor amarela. Em seguida foi realizado o teste de solubilidade e o ligante foi purificado por meio da Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

2.2 SÍNTESE DO COMPLEXO $Na[Ru(pyTrp)Cl_3NO]$

Reagiu-se 0,3990g (14,3 mmol) do ligante pyTrp e 0,4695g, (14,2 mmol) do complexo $Na_2[RuCl_5NO]$ na proporção de 1:1, respectivamente. Foi utilizada como solvente uma mistura de 5 mL de butanol e 5 mL de propanol. A solução de cor marrom escura foi deixada em refluxo durante 8 horas, e em seguida realizou-se a filtração a vácuo, purificação por Cromatografia em Camada Delgada, e teste de solubilidade. Um resumo da rota de obtenção deste composto está apresentado no Esquema 1.



Esquema 1: Rota sintética do ligante derivado do L-triptofano e do complexo de Ru^{2+} . i) metanol, KOH, 20 min; ii) $MgSO_4$, refluxo, 8 h, filtração; iii) $Na_2[RuCl_5NO]$, etanol, refluxo, 8 h, filtração e purificação

Fonte: Presente trabalho

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No espectro FTIR para o ligante pyTrp é possível observar bandas em (δ/cm^{-1}): 3260 $\nu(\text{N-H})$, 1600 $\nu(\text{C=N})$, 1546 $\nu(\text{C=C, aromáticos})$, 1427 $\nu(-\text{CH}_2)$, 1355 $\nu(\text{C-N})$, 1087 $\nu(-\text{COO-})$, 821 $\nu(-\text{CH, aromático})$ e 747 $\nu(-\text{CH=CH-})$. A banda em 3260 cm^{-1} é referente ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ do anel pirrol, presente na estrutura do ligante, e banda em 1617 cm^{-1} é atribuída à ligação imínica formada.

O espectro na região do infravermelho para o complexo $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{pyTrp})]$ (Figura 1) apresentou bandas na região de 1906 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento $\nu(\text{N-O})$, característica de uma ligação do tipo $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{NO}^+$ (BOTTOMLEY, 1978). As bandas observadas na região de 1606 e 1460 cm^{-1} são referentes ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(-\text{CH}(\text{CH}_2))$ respectivamente.

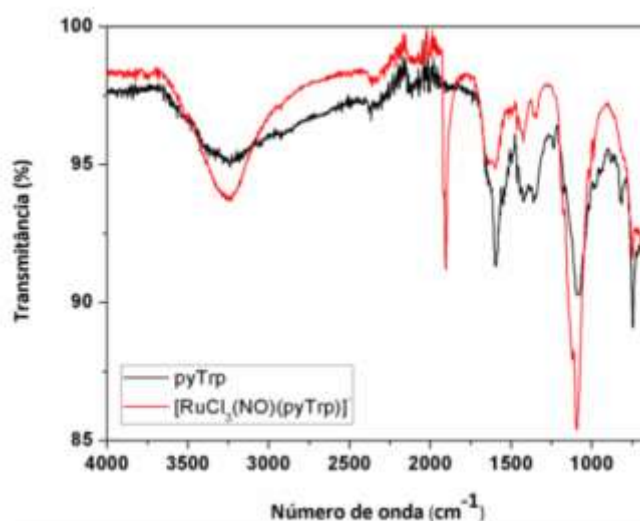


Figura 1: Espectro na região do infravermelho obtido para o ligante pyTrp (linha preta) e para o complexo (linha vermelha)

Fonte: Presente trabalho

Com isso é possível inferir que houve uma similaridade nas bandas do complexo e do ligante, o que corrobora com a formação de um complexo hexacoordenado em que o ligante pyTrp está coordenado de modo aniônico ao centro metálico por meio do átomo de nitrogênio da imina, como confirmado por FTIR.

O espectro de Uv-vis realizado em solução etanoica para o ligante pyTrp apresentou bandas em 280, 350 e um ombro em 410 nm, enquanto o espectro Uv-vis do complexo em solução HCl 1,0 M (Figura 2) apresentou bandas em 200 (IL) e 260 (IL) nm e ombro em 290 nm ($\text{Ru } 4d \rightarrow \pi^* \text{NO}^+$), e em NaOH 1,0 M apresentou bandas em 210 (IL), 270 (IL) e 340 nm ($\text{Ru } 4d_{\pi} \rightarrow \pi^*(\text{pyTrp, NO}_2)$), o que é coerente com a presença do ligante coordenado.

Outras caracterizações têm sido realizadas para melhor entendimento da estrutura deste complexo, tais como: voltametria cíclica, espectrometria de massas e análise elementar.



Figura 10: Espectro na região do Uv-visível obtido para o complexo em HCl 1,0 M (hachurado em azul) e em NaOH 1,0 M (hachurado em cinza).

Fonte: Presente trabalho.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Complexos de rutênio(II) contendo ligantes derivados do aminoácido L-triptofano foram obtidos e estudados por diferentes técnicas analíticas, tais como espectroscopia na região do infravermelho e Uv-visível. A interpretação dos resultados para o composto $[\text{RuCl}_3(\text{NO})(\text{pyTrp})]$ aponta a formação de um complexo hexacoordenado em que o ligante pyTrp está coordenado de modo aniônico ao centro metálico por meio do átomo de nitrogênio da imina, como confirmado por FTIR. Assim, tais estudos permitem inferir que o ligante inédito sintetizado foi coordenado ao íon metálico de rutênio (II). Outras análises como espectrometria de massas e cálculos DFT estão em fase de estudo para a obtenção de novos compostos de rutênio-nitrosilos com ligantes derivados de aminoácidos, pois existe uma diversidade de estruturas possíveis destes compostos e de suas aplicações farmacológicas.

REFERÊNCIAS

ALLARDYCE, C. S., DYSON, P.J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Rev** 2001; 45: 62-69.

DIAS *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25. Brasília: jun., 2016.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. DDNiAmerica Latina. O que é a doença de chagas. Acesso em: 14 ago. 2020. Disponível em: <https://www.dndial.org/>.

PETHERICK, A. Chagas disease in the Chaco. *Nature*, v. 465, n. n7301_suppl, p. S18 – S20, jun. 2010.

SILVA, Suellen Leila Rocha *et al.* Estudo das vias de sinalização envolvidas na apoptose induzida pelo complexo de rutênio com timina em células de carcinoma de cólon humano HCT116. 2019. Tese de Doutorado. Instituto Gonçalo Moniz.

TFOUNI, E. *et al.* Tailoring NO Donors Metallo pharmaceuticals: Ruthenium Nitrosyl Amines and Aliphatic Tetraazamacrocycles. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 31, p. 3643- 3657, 2010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>