

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM TIOSSEMICARBAZIDAS PARA FINALIDADES FARMACOLÓGICAS

Paula B. Bertola¹, Alice P. Borges², Pedro Ivo da S. Maia² e Ana P. S. Gaspari^{4,*}

¹Aluna de iniciação científica do curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal do Paraná - Campus Paranavaí, Paranavaí/PR. paulabertola93@gmail.com

²Aluna de Doutorado do Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais - Núcleo de Desenvolvimento de Compostos Bioativos (NDCBio), Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG. Bolsista CAPES. aliceborges98@hotmail.com.

³Docente, Doutor em Química, Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais - Núcleo de Desenvolvimento de Compostos Bioativos (NDCBio), Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/MG. pedovivo@yahoo.com.br

⁴Orientadora, Docente, Doutora em Química, Instituto Federal do Paraná - Campus Paranavaí, Paranavaí/PR. ana.gaspari@ifpr.edu.br

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é estudar, sintetizar, caracterizar e realizar ensaios biológicos de compostos rutênio-tiossemicarbazidas. Os compostos de rutênio têm sido amplamente desenvolvidos em virtude de suas aplicações frente a testes *in vitro* e *in vivo* contra câncer e parasitas, como por exemplo, *Trypanosoma cruzi*. Haja vista que as tiossemicarbazidas (TCBZ) apresentam sítios de coordenação favoráveis à formação de complexos de rutênio, foram escolhidas para este estudo como ligantes. Foi utilizado como precursor, o complexo $[RuCl_2(dms)_4]$, o qual reagiu com o ligante (H_2L1 ou H_2L2) na proporção 1:1 em solução etanólica sob refluxo por 24 horas. Obteve-se sólido marrom ao fim da reação, o qual precipitou pela adição de éter etílico. A caracterização dos compostos foi realizada por meio dos estudos de condutividade, espectros de absorção na região do infravermelho e do ultravioleta-visível, espectros de ressonância magnética nuclear de 1H e espectrometria de massas. Os resultados obtidos demonstraram a coordenação do ligante a três sítios de coordenação do rutênio (ligante polidentado), o que é consistente com a análise de espectrometria de massas e condutância, que corroboraram com a formação de complexos neutros do tipo $[RuCl(L)(S-dms)(O-dms)]$. Para melhor compreender sobre a estrutura destes complexos, assim como eles poderão atuar em meio biológico, análises de voltametria cíclica e cálculos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) estão sendo conduzidos. Ademais, ensaios *in vitro* serão realizados para determinar as potenciais aplicações dos complexos obtidos como agentes quimioterápicos.

PALAVRAS-CHAVE: metalofármacos; compostos bioativos; desenvolvimento de fármacos; câncer; *T. cruzi*.

1 INTRODUÇÃO

A busca por compostos capazes de tratar doenças com mais eficiência e menos efeitos colaterais é, sem dúvida, um dos principais objetivos da área farmacológica, a qual depende de estudos multidisciplinares, como os desenvolvidos pela Química Inorgânica Medicinal. Neste contexto, é importante ressaltar que o desenvolvimento de fármacos destinados ao tratamento de diversas doenças é resultado, em grande parte, de uma série de estudos referentes a síntese racional de compostos de coordenação (LAZAREVIĆ & BUGARČIĆ, 2017). Uma das principais estratégias é a combinação de metais à estrutura de um fármaco por meio da ligação entre o metal e uma molécula com atividade biológica (ALLARDYCE & DYSON, 2001).

Um metal com características favoráveis ao projeto molecular é o rutênio, razão pela qual este elemento é um dos mais estudados para compor metalofármacos. Isto se deve à possibilidade na obtenção de seus compostos com estruturas previsíveis; à sua capacidade de sofrer reações de substituição de ligantes; às reações de transferência de elétrons e à relativa simplicidade para obter compostos com número de oxidação II e III (ALLARDYCE; DYSON, 2001; GAMBINO; OTERO, 2012; LIN *et al.*, 2018).

Na literatura, as aplicações descritas para os compostos de rutênio estendem-se desde o tratamento até o diagnóstico de doenças (LIN *et al.*, 2018). Muitos estudos reportam a ação antitumoral de complexos de rutênio, sendo NAMI-A e KP1019 os principais exemplos (RIDDELL *et al.*, 2018). Além da possibilidade de aplicação frente a células tumorais, os compostos de rutênio também podem atuar como agentes anti-*Trypanosoma cruzi* (CORRÊA *et al.*, 2016; FERNÁNDEZ *et al.*, 2015, BASTOS *et al.*, 2014,

SESTI-COSTA *et al.*, 2014), o que direcionou investigações quanto ao potencial destas substâncias para o tratamento da doença de Chagas e outras doenças negligenciadas.

Dentro da classe de compostos com atividades biológicas, as tiossemicarbazidas e seus derivados representam uma promissora classe de moléculas para o desenho racional de novos metalofármacos, pois a estrutura destas substâncias é favorável à coordenação com metais e, ainda mais importante, têm amplo espectro de efeitos biológicos, como ação anti-inflamatória, anti-oxidante, analgésica, antimicrobiana, antitumoral, anticancerígena, anticonvulsivante, neuroprotetora e antiparasitária (SCARIM *et al.*, 2018).

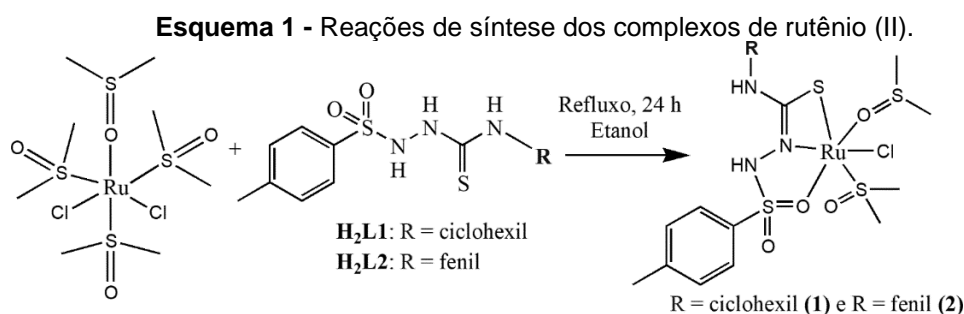
Portanto, visando o estudo de compostos de rutênio contendo ligantes biocompatíveis, o objetivo deste projeto foi sintetizar e caracterizar complexos de rutênio contendo em sua estrutura ligantes tiossemicarbazidas. Os compostos foram caracterizados por diferentes técnicas analíticas e físico-químicas, tais como: espectroscopia de absorção no infravermelho e ultravioleta-visível, ressonância magnética nuclear de ^1H e espectrometria de massas. A análise da citotoxicidade dos compostos frente a células cancerosas e ensaios *in vitro* contra a cepa LacZ de *T. cruzi* poderão ser essenciais ao entendimento de suas estruturas-atividades. Neste sentido, o projeto aqui proposto visa contribuir para o desenvolvimento de novos compostos os quais possam atuar frente a células cancerosas, assim como contra o parasito *T. cruzi*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ foi utilizado como material de partida, o qual foi preparado de acordo com o método descrito por Evans e colaboradores (1973). Os ligantes tiossemicarbazidas foram sintetizados conforme Borges e colaboradores (2018). Em cada uma das duas sínteses, o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ e o respectivo ligante na proporção 1:1 foram deixados sob refluxo em etanol durante 24 horas. O precipitado marrom foi lavado com etanol à temperatura ambiente, filtrado e seco sob vácuo em dessecador. A caracterização dos compostos foi realizada por meio dos estudos de condutividade, espectros de absorção na região do infravermelho e do ultravioleta-visível, espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e espectrometria de massas. As condutividades dos complexos de rutênio foram medidas no solvente metanol com um condutímetro CG1800-GEHAKA em concentrações da ordem de 10^{-3} M. Os espectros de infravermelho foram medidos em ATR entre 400 e 4000 cm^{-1} em um espectrofotômetro do tipo PerkinElmer. Os espectros eletrônicos foram medidos em um espectrofotômetro UV-2501 Shimadzu em solução metanólica. Os espectros de RMN de ^1H dos complexos foram obtidos utilizando um espectrômetro Ascend 400, Avance III HD de 9,4 T (Bruker). Os espectros foram operados à 400 MHz e utilizado solvente dimetilsulfóxido deuterado. Por fim, o complexo obtido a partir da síntese com L1Ch, foi caracterizado por EM-TOF em alta resolução.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os complexos $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{L1})(\text{dmsO})_2]$ (**1**) e $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{L2})(\text{dmsO})_2]$ (**2**) (Esquema 1) foram obtidos a partir de reações dos ligantes com o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$.



Os sólidos mostraram-se solúveis em metanol, etanol e dmsu, e pouco solúveis em clorofórmio e diclorometano. Os valores de condutividade molar de 27,6 e 12,33 $\mu\text{S cm}^{-1} \text{mol}^{-1}$ para os complexos **(1)** e **(2)** na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$, respectivamente, sugerem a formação de compostos neutros.

Os espectros de infravermelho dos complexos **(1)** e **(2)** apresentaram mudanças em relação à dos ligantes livres **H₂L1** e **H₂L2**. Foram observadas duas bandas referentes ao estiramento $\nu(\text{N-H})$ em 3334 e 3200 cm^{-1} para o complexo **(1)**, enquanto para o complexo **(2)** foram encontradas em 3330 e 3204 cm^{-1} . Foi observado um deslocamento da banda referente ao estiramento $\nu(\text{C=N})$ para ambos os complexos em relação aos ligantes livres, visto que a coordenação ao metal ocorreu via ligação Ru-NC. Em relação às absorções do grupo SO_2 do ligante tiossemicarbazida, as bandas referentes ao estiramento assimétrico $\nu(\text{S=O})$ foram observadas em regiões de maior frequência 1420 cm^{-1} para **(1)** e 1446 cm^{-1} para **(2)** e as bandas referentes ao estiramento simétrico $\nu(\text{S=O})$ foram observadas em regiões de menor frequência (1152 cm^{-1} para **1** e 1144 cm^{-1} para **2**). A presença do ligante DMSO foi confirmada pela observação das bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\underline{\text{S}}=\text{O})$ em 1115/1003 cm^{-1} para **(1)** e 1083/1025 cm^{-1} para **(2)**, bem como de bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\text{S}=\underline{\text{O}})$ na faixa de 940-945 cm^{-1} para ambos os complexos. O estiramento $\nu(\text{CS})$ foi observado em 679 cm^{-1} para **(1)** e 644 cm^{-1} para **(2)**. Essas absorções indicam a presença dos dois ligantes DMSO. As bandas de estiramento $\nu(\text{Ru-O})$ foram observadas em 493 e 490 cm^{-1} para **(1)** e **(2)**, respectivamente. A banda de estiramento $\nu(\text{Ru-S})$ foi encontrada na faixa de 420-430 cm^{-1} para ambos os complexos. A banda atribuída ao estiramento $\nu(\text{Ru-N})$ foi observada em 328 cm^{-1} para **1** e 352 cm^{-1} para **2**. Por fim, a banda de estiramento $\nu(\text{Ru-Cl})$ foi observada na região entre 283 e 273 cm^{-1} para os dois complexos. Tais comportamentos indicam a formação de um complexo hexacoordenado onde o ligante tiossemicarbazida encontra-se coordenado de forma aniônica ao centro metálico através dos átomos de enxofre, nitrogênio e um dos átomos de oxigênio do grupo SO_2 e os ligantes DMSO encontram-se coordenados um através do átomo de enxofre e o outro pelo átomo de oxigênio, bem como a presença de um ligante cloro.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio dos complexos foram analisados em comparação com seus ligantes livres. Os dois complexos apresentaram sinais similares. Dois dupletos referentes aos hidrogênios do grupo *p*-tolueno foram observados em regiões de aromáticos nos deslocamentos químicos de 7,47 e 7,11 ppm para ambos os complexos. Os sinais singletos referentes ao grupo NH são encontrados em 1,24, 1,41 e 2,67 ppm para o complexo **(1)** e 2,09, 2,34 e 2,68 ppm para o complexo **(2)**. Os sinais singletos dos hidrogênios metílicos dos ligantes DMSO também foram encontrados em 2,05 e 2,29 ppm para **(1)** e 1,24 e 2,05 ppm para **(2)**, indicando que um ligante DMSO está coordenado ao centro metálico via átomo de enxofre e o outro coordenado pelo átomo de oxigênio. O sinal singletto referente aos hidrogênios do CH_3 (*p*-tolueno) foi observado em 2,54 ppm para o complexo **(1)** e 2,29 ppm para o complexo **(2)**. Os sinais multipletos referentes ao grupo ciclohexil do complexo **(1)** foram encontrados nas faixas entre 2,53-2,30 e 2,28-2,06 ppm. Enquanto os sinais multipletos referentes ao grupo fenil do complexo **(2)** não foram observados.

Os espectros de UV-Vis dos complexos **(1)** e **(2)** foram obtidos em solução de metanol. Para o complexo **(1)** foram observados máximos de absorção em 228 e 240 nm, com absorvidades molares de 22290 e 20096 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, enquanto que para o complexo **(2)** foram observados máximos de absorção em 235 e 310 nm, com absorvidades molares de 36480 e 15963 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, respectivamente. As bandas observadas são atribuídas às transições intraligantes e transições de transferência de carga, as quais serão melhor estudadas por cálculos da Teoria do Funcional da Densidade.

O complexo **(1)** foi também caracterizado por espectrometria MALDI-TOF/TOF em alta resolução. O espectro do complexo apresentou um pico do íon molecular contendo o

padrão isotópico do rutênio de $[M+H]$ em m/z : 622,934, condizente com a predição do valor calculado de m/z : 620,26, apresentando um erro de 0,42%, demonstrando que a estrutura proposta foi formada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dois complexos de rutênio(II) contendo ligantes tiossemicarbazidas foram obtidos e estudados por diferentes técnicas. Os espectros de infravermelho indicaram a coordenação do ligante a três sítios de coordenação do rutênio (ligante polidentado), o que é consistente com a análise de espectrometria de massas e condutância que corroboraram com a formação de complexos neutros do tipo $[RuCl(L)(S-dmsO)(O-dmsO)]$. Análises de voltametria cíclica assim como cálculos da Teoria do Funcional da Densidade estão sendo desenvolvidos para melhor compreender as estruturas obtidas. Além disso, estudos de atividade biológica estão sendo realizados para determinar as potenciais aplicações dos complexos obtidos como agentes quimioterápicos.

REFERÊNCIAS

ALLARDYCE, Claire S.; DYSON, Paul J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Review*, v. 45, n. 2, p. 62-69, 2001.

ALESSIO, Enzo. Thirty years of the drug candidate NAMI-A and the myths in the field of ruthenium anticancer compounds: a personal perspective. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v. 2017, n. 12, p. 1549-1560, 2017.

CORRÊA, Rodrigo S. *et al.* Ruthenium (II) complexes of 1, 3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-*Trypanosoma cruzi* activity enhanced upon combination with benznidazole. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 156, p. 153-163, 2016.

GAMBINO, Dinorah; OTERO, Lucía. Perspectives on what ruthenium-based compounds could offer in the development of potential antiparasitic drugs. *Inorganica Chimica Acta*, v. 393, p. 103-114, 2012.

FERNÁNDEZ, Mariana *et al.* Novel ruthenium (II) cyclopentadienyl thiosemicarbazone compounds with antiproliferative activity on pathogenic trypanosomatid parasites. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 153, p. 306-314, 2015.

LAZAREVIĆ, Tatjana; RILAK, Ana; BUGARČIĆ, Živadin D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 142, p. 8-31, 2017.

LIN, Ke *et al.* Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 1323, 2018.

RIDDELL, Imogen *et al.* Metallo-drugs: development and action of anticancer agents. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2018.

SCARIM, Caue B. *et al.* Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis (HAT), leishmaniasis, and malaria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018.