

## Atividade antiparasitária de complexos de rutênio(II) contendo derivados de ácido benzóico

**Yasmim G. Gonçalves<sup>1</sup> (IC)\*, Mônica S. Costa<sup>2</sup> (PG), Kelly A.G.Y. Tudini<sup>2</sup> (PQ), Pedro I.S. Maia<sup>3</sup> (PQ) e Gustavo Von Poelhsitz<sup>1</sup> (PQ)**

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Bloco 1D, Uberlândia-MG, CEP:38400-902, <sup>2</sup>Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, CEP: 38400-902 – Uberlândia-MG, <sup>3</sup>Instituto de Ciências Naturais, Exatas e Educação, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, CEP:38064-200, Uberaba-MG., yasmimgarcia25@gmail.com

Palavras Chave: complexos de rutênio(II), leishmaniose, citotoxicidade.

### Abstract

Antiparasitic activity of ruthenium(II) complexes containing derivatives of benzoic acid. This work describes the synthesis, characterization and leishmanicidal activity of three new ruthenium(II) complexes.

### Introdução

Os tratamentos disponíveis contra a leishmaniose são antigos e de eficiência limitada, devido à indução de efeitos colaterais, dificuldades na administração e mecanismos multifatoriais de resistência parasitária causados pelos fármacos utilizados.<sup>1</sup> Em virtude das propriedades biológicas e químicas do rutênio, muitos complexos desse metal estão sendo estudados como potenciais agentes quimioterápicos e têm apresentado resultados relevantes em testes de citotoxicidade contra doenças de origem bacteriana e parasitária.<sup>1,2</sup> Neste trabalho, foram sintetizados e caracterizados três novos complexos de rutênio(II) de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(dppm)<sub>2</sub>], sendo dppm = *bis*(difenilfosfina)metano e O-O = 4-butilbenzoato(1), 4-(metiltio)benzoato(2) e 3-hidroxi-4-metoxibenzoato(3). Todos os complexos foram submetidos a ensaios biológicos *in vitro* contra as formas promastigota das espécies *Leishmania* (*L.*) *amazonensis*, *Leishmania* (*V.*) *braziliensis* e *Leishmania* (*L.*) *infantum*.

### Resultados e Discussão

Os complexos foram sintetizados a partir do complexo precursor, *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], e caracterizados pelas espectroscopias de IV, RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} e RMN <sup>1</sup>H e análise elementar (CHNS). Os principais dados estão apresentados a seguir:

(1): IV (cm<sup>-1</sup>/atribuição<sup>4</sup>): 1516(ν<sub>a</sub>COO<sup>-</sup>), 1432(ν<sub>s</sub>COO<sup>-</sup>) e 839(νPF<sub>6</sub><sup>-</sup>). C<sub>61</sub>H<sub>57</sub>F<sub>6</sub>P<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Ru (%Exp/%Calc): C- 61,46 (61,41); H- 4,89 (4,82). RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,75(t) e -12,22(t). RMN <sup>1</sup>H δ ppm (mult./int.): 7,76(dd, 4H); 7,66(dd, 4H); 7,61(d, 2H); 7,45(m, 4H); 7,38(t, 2H); 7,32(dd, 8H); 7,23(dd, 4H); 7,07(dd, 4H); 6,99(t, 8H); 6,15(dd, 4H); 4,60(m, 2H); 3,90(m, 2H); 2,70(t, 2H); 1,65(m, 2H); 1,39(m, 2H); 0,96(t, 3H).

(2): IV (cm<sup>-1</sup>/atribuição<sup>4</sup>): 1504 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>a</sub>COO<sup>-</sup>), 1435 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>s</sub>COO<sup>-</sup>) e 839 cm<sup>-1</sup> (νPF<sub>6</sub><sup>-</sup>). C<sub>58</sub>H<sub>51</sub>F<sub>6</sub>P<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>Ru (%Exp/%Calc): C- 58,93 (58,88); H- 4,35 (4,35). RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,78(t) e

-12,14(t). RMN <sup>1</sup>H δ ppm (mult./int.): 7,75(dd, 4H); 7,64 (dd, 4H); 7,60(d, 2H); 7,43(tt, 6H); 7,32(m, 2H); 7,25(d, 2H); 7,23(d, 2H); 7,06(dd, 4H); 6,99(dd, 8H); 6,16(dd, 4H); 4,61(m, 2H); 3,91(m, 2H); 2,55(s, 3H). (3): IV (cm<sup>-1</sup>/atribuição<sup>4</sup>): 1497(ν<sub>a</sub>COO<sup>-</sup>), 1415(ν<sub>s</sub>COO<sup>-</sup>) e 834(νPF<sub>6</sub><sup>-</sup>). C<sub>58</sub>H<sub>51</sub>F<sub>6</sub>P<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Ru (%Exp/%Calc): C- 58,94 (58,89); H- 4,35 (4,35). RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161,98 MHz, 298 K): δ(ppm) 8,74(t) e -1,36(t). RMN <sup>1</sup>H δ ppm (mult./int.): 7,75(dd, 4H); 7,64(dd, 4H); 7,45(m, 4H); 7,37(t, 2H); 7,32(dd, 10H); 7,24 (t, 2H); 7,07(dd, 4H); 6,99(dd, 8H); 6,87(d, 1H); 6,14(dd, 4H); 4,58(m, 2H); 3,98(s, 3H); 3,88(m, 2H).

Os resultados dos ensaios *in vitro* estão representados pela Tabela 1. Ao comparar os valores de IC<sub>50</sub> apresentados pelos complexos (1)-(3) com o da droga de primeira escolha Pentamidina, os complexos (2) e (3) foram mais ativos para todas as espécies de *Leishmania* testadas.

Tabela 1. Resultados dos ensaios biológicos.

Complexos	L.(L.) <i>amazonensis</i>	L.(V.) <i>braziliensis</i>	L.(L.) <i>infantum</i>	Macrofágo s (raw)
	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )			
(1)	7,52	9,09	12,59	8,73
(2)	0,70	3,28	3,17	1,85
(3)	0,52	0,86	1,75	2,14
Pentamidina <sup>3</sup>	3,38	13,0	8,20	-

### Conclusões

As geometrias *cis* e o modo de coordenação bidentado de todos os complexos foram evidenciados pelas técnicas espectroscópicas de IV e RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. A análise elementar e os espectros de RMN <sup>1</sup>H foram consistentes com as formulações propostas. Além disso, os complexos mostraram-se ativos nos ensaios *in vitro* antileishmania, em especial os complexos (2) e (3), que apresentaram maior seletividade do que o complexo (1). Estudos mais detalhados a respeito do possível mecanismo de ação destes complexos vão ser realizados.

### Agradecimentos

FAPEMIG, UFU, CNPq, Rede Mineira de Química

<sup>1</sup>Gambino, D.; Otero, L. *Inorganic Chimica Acta*, 2012, 393, 103-114.

<sup>2</sup>Pavan, F. R.; *et al.* (2013). *PLoS ONE* 8(5): e64242. doi:10.1371/journal.pone.0064242.

<sup>3</sup>Faria, J. V.; *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, n. 23, p. 6310-6312, 2013.

<sup>4</sup>Nakamoto, K. 5th ed.; Wiley-Interscience: New York, 1997.