

Síntese e Investigação Estrutural de um Complexo do íon Ru (II) com o Cyclam: um potencial metalofármaco

Milton Silva Lima Neto^{1*}, Kleber Queiroz Ferreira^{1*}, Fabiana Roberta Gonçalves e Silva Hussein^{1*}, Denilson Santos Costa^{1*}, José Roque Mota Carvalho e Juliana Guerreiro Cezar^{1*}

¹Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia. julianacezar@ufba.br.¹

RESUMO - O presente trabalho busca sintetizar e caracterizar novos complexos de coordenação utilizando rutênio como centro metálico, cyclam como ligante macrocíclico, e óxido nítrico como co-ligante, visando a obtenção de complexo com potencial aplicação como metalofármaco. A metodologia de síntese de produção de NO *in situ* adotada para o complexo de formulação proposta $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$, onde L é Cl^- ou H_2O , e sua posterior caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), bem como por espectroscopia eletrônica indicam a formação de um isômero estrutural *cis*, raramente observado em sistemas análogos com ligante cyclam. A presença do NO coordenado na forma de NO^+ foi confirmada por espectroscopia vibracional. Esses resultados contribuem para o avanço da química de coordenação aplicada à pesquisa de compostos com ênfase na catálise homogênea e biocatálise.

Palavras-chave: Rutênio, Nitrosilo complexos, Cyclam, Metalofármacos.

ABSTRACT - This work seeks to synthesize and characterize new coordination complexes using ruthenium as the metal center, cyclam as the macrocyclic ligand, and nitric oxide as the co-ligand, with a view to obtaining a complex with potential application as a metallopharmaceutical. The synthesis methodology adopted for the complex with the proposed formulation $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$, where L is Cl^- or H_2O , and its subsequent characterization by Nuclear Magnetic Resonance (^1H and ^{13}C NMR), as well as by electronic spectroscopy, indicate the formation of a *cis* structural isomer, which is rarely observed in analogous systems with the cyclam ligand. The presence of coordinated NO in the form of NO^+ was confirmed by vibrational spectroscopy. These results contribute to the advancement of coordination chemistry applied to the research of compounds with an emphasis on homogeneous catalysis and biocatalysis.

Keywords: Ruthenium, Nitrosyl complexes, Cyclam, Metallopharmacs.

Introdução

A química de coordenação tem se consolidado como uma ferramenta versátil no desenvolvimento de compostos bioativos com aplicações terapêuticas [1]. Entre os metais de transição explorados, o rutênio (Ru) destaca-se por apresentar baixa citotoxicidade, variabilidade nos estados de oxidação e estabilidade em meio biológico, o que o torna um candidato promissor na formulação de metalofármacos [2].

Ligantes macrocíclicos como o cyclam (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) têm sido amplamente empregados por promoverem maior estabilidade termodinâmica e cinética aos complexos metálicos, devido ao chamado efeito macrocíclico [3]. Quando associados ao monóxido de nitrogênio (NO), um mensageiro celular de relevância fisiológica e farmacológica, os complexos de rutênio passam a apresentar funcionalidades adicionais, como a capacidade de liberação controlada de NO por estímulos eletroquímicos ou fotoquímicos, com potencial aplicação em terapias antimicrobianas, anti-inflamatórias e antitumorais [1].

Assim, este trabalho buscou sintetizar e caracterizar complexo de Ru^{2+} com ligante Cyclam e NO como co-ligante, a partir do diclorido complexo corresponde, o qual é estabilizado na geometria *cis*. Após completa caracterização, o complexo sintetizado será imobilizado em matriz adequada, de modo a garantir a sua solubilidade em meio aquoso. Estudos comparativos de reatividade química e eletroquímica serão realizados para os materiais.

Experimental

Síntese

A síntese do complexo $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$ (L: Cl^- ou H_2O) seguiu método descrito na literatura (4), com algumas modificações, a partir da dissolução do precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{Cyclam})]\text{Cl}$ em água (solução alaranjada), seguida de aquecimento da solução a 100 °C, sob agitação magnética constante. O gás NO borbulhado ao sistema por 3 horas foi gerado, *in situ*, por meio da reação entre cobre metálico e ácido nítrico a 30%. Ao final, a solução avermelhada foi resfriada em banho de gelo para precipitação do complexo,

¹ Instituto de Química-Universidade Federal da Bahia.

o que não ocorreu, sendo necessário rotoevaporar a solução, obtendo sólido castanho-avermelhado, bastante higroscópico. Isso dificultou o cálculo do rendimento e a realização de algumas análises. O complexo obtido foi caracterizado através de IV, UV-vis e RMN de ^1H e ^{13}C .

Resultados e Discussão

IV e UV-vis

O espectro de infravermelho do composto sintetizado apresentou banda larga característica de $\nu(\text{O-H})$, indicando a presença de água (coordenada ou água de hidratação). Também foram verificados sinais característicos de amins cíclicas, em 2900 cm^{-1} , atribuído à ligação N-H, e entre 1400 e 800 cm^{-1} atribuídos à $\delta\text{C-H}$ e $\delta\text{C-C}$. Além disso, banda intensa em 1894 cm^{-1} característica de $\nu(\text{N-O})$ na forma de NO^+ (5). O espectro eletrônico qualitativo do complexo foi registrado em $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ $0,1\text{ mol L}^{-1}$ e exibe uma banda na região do visível (500nm), característica de TCML ($\pi^*(\text{NO}^+) \leftarrow \text{dxy, yz}(\text{Ru}^{\text{II}})$ em complexos de isomeria *cis*).

RMN de ^1H e ^{13}C unidimensionais

No espectro de RMN de ^1H do nitrosilo complexo (figura 1), foi identificado sinal, em $\delta \sim 2,7\text{ ppm}$, totalmente sobreposto, atribuído aos hidrogênios $-\text{CH}_2$ no ligante cyclam, cuja integração é coerente com a existência de 20 núcleos de hidrogênios na região de deslocamento químico correspondente a amins cíclicas (5), atribuídos ao isômero syn-syn. Também se verificou sinais de menor intensidade em $\delta \sim 3,0\text{ ppm}$, os quais integram para 11 hidrogênios, e podem ser atribuídos ao isômero syn-anti (1). A diferença na integração dos sinais pode ser justificada pela diferença na proporção entre os isômeros, sendo o syn-syn 72,5% e o syn-anti 27,5%. Dados do RMN de ^{13}C (figura 2) colaboram com essa proposta, uma vez que apresenta dois sinais, que integram para 10 e 7 carbonos, em região de deslocamento químico correspondente a amins cíclicas (5), indicando a presença de dois isômeros em proporção distinta. Isso ratifica a presença do cyclam coordenado, e a isomeria *cis* para o nitrosilo complexo, raramente observada (6) (figura 3). Isso também está de acordo com o dado obtido através do espectro eletrônico registrado para o referido complexo. As integrações dos sinais indicam a mistura de dois isômeros (syn-syn e syn-anti) em diferentes proporções (1).

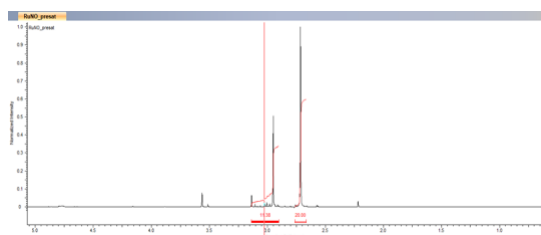


Figura 1. Espectro de RMN ^1H do $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$ (L: Cl^- ou H_2O) em D_2O .

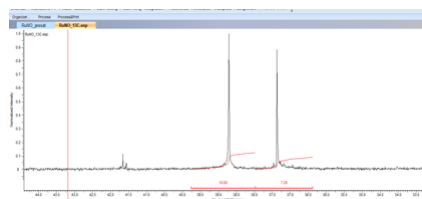


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C do $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$ (L: Cl^- ou H_2O) em D_2O .

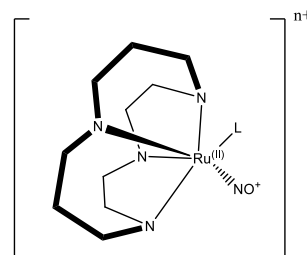


Figura 3. Estrutura proposta para *cis*- $[\text{RuL}(\text{NO})(\text{Cyclam})]\text{Cl}_x$ (L: Cl^- ou H_2O).

Conclusões

As técnicas utilizadas evidenciam a coordenação dos ligantes cyclam e NO^+ ao Ru^{2+} , com presença de água ou cloreto (figura 2). A tentativa de troca de contra íon Cl^- está em andamento, a fim de obter amostra isenta de umidade e crescer monocristais para análise da estrutura cristalina por DRX. Entretanto, a interpretação dos dados de espectroscopia eletrônica e de RMN de ^1H e ^{13}C , são consistentes com a proposta de formação do isômero *cis*. Técnicas como análise elementar, medidas de condutividade e voltametria serão empregadas para melhor caracterização. Além disso, os complexos deverão ser imobilizados em matriz adequada, e os materiais obtidos terão suas reatividades em meio aquoso investigadas.

Agradecimentos

Ao CNPq e ao LABAREM-IQ-UFBA, pelo apoio à pesquisa.

Referências

1. J. G. Cezar; T. M. M. Milhazes; K. Q. Ferreira, *Transition Metal Chemistry*, **2024**, *49*, 215-227.
2. P.-K. Chan; C.-K. Poon, *IEEE Transactions on Power Systems* 2014, *29*, 456-463
3. F. G. Doro et al., *Coordination Chemistry Reviews*, **2015**, *296*, 63–91.
4. M. I. F. Barbosa, Tese de doutorado, Universidade Federal de São Carlos, 2012.
5. D. L. Pavia; G. M. Lampman; G. S. Kriz; Vyvyan, J. R., *Introdução à espectroscopia*, Cengage Learning, São Paulo, 2010.
6. FERREIRA, K. Q. et al. *Inorganic Chemistry Communication*, v. 44, 5544-5546, 2005.