

# Modulação das propriedades redox de novos complexos de Co<sup>III</sup> com cumarinas: uma estratégia na obtenção de pró-fármacos biorredutíveis

Esther Saraiva Areas<sup>1</sup>; Thiago Pereira<sup>1</sup>; Antônio Gerson Bernardo da Cruz<sup>2</sup> & Amanda Porto Neves<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno de Iniciação Científica, Discente do Curso de Licenciatura Plena em Química, DEQUIMICE/UFRRJ; <sup>2</sup> Professor do DEQUIM/ICE/UFRRJ.

Palavras-chave: cumarinas, complexos de cobalto, pró-fármacos, voltametria cíclica, fluorescência

## INTRODUÇÃO

O número global de mortes por câncer subiu para 8,2 milhões em 2012, estando previsto um “aumento substancial” de casos dessa doença para 19,3 milhões em 2025 (INCA, 2013).

O estudo de pró-fármacos como agentes antitumorais tem despertado interesse para o tratamento alternativo do câncer. A coordenação de fármacos a centros metálicos modifica suas propriedades fazendo com que o fármaco possa ser liberado controladamente e em regiões específicas (BUSTAMANTE, F. L., et al, 2009).

Complexos de Co<sup>III</sup> são de grande interesse para o desenvolvimento de agentes antitumorais. A propriedade redox desse metal tem sido estudada para síntese de pró-drogas ativas por hipóxia, uma condição celular que torna o meio não-oxidante pela baixa concentração de oxigênio permitindo a redução do cobalto ao seu estado mais lábil e ocasionando a liberação do fármaco.

Compostos derivados de cumarinas têm propriedades aplicáveis à medicina, como tratamentos de linfodemas, câncer e doenças reumáticas (DOS SANTOS, W. H., et al, 2013). Esses compostos são usados na coordenação de metais. Além disso, a liberação da cumarina pode ser monitorada por análises de fluorescência, já que esta propriedade é perdida quando coordenadas ao metal.

Sendo assim, este trabalho propõe a síntese de complexos de Co<sup>III</sup> com cumarinas fluorescentes, do tipo [Co(L1-4)(dien)]ClO<sub>4</sub> **1-4** e a avaliação dos seus potenciais como modelos de pró-fármacos biorredutíveis por estudos de voltametria cíclica (VC) e fluorescência.

## METODOLOGIA

As sínteses foram realizadas a partir de uma suspensão em metanol contendo o ligante H<sub>2</sub>L1-4, dietilenotriamina (dien) e trietilamina em proporção 1:1:1, com uma solução de Co(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O em metanol na mesma razão estequiométrica (Fig. 1), a 65 °C por 3 horas.

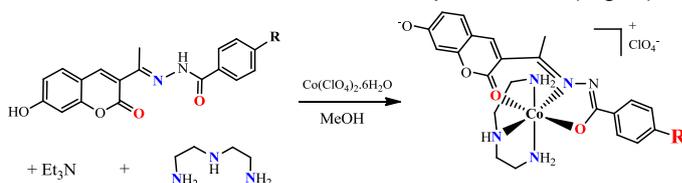


Figura 1: Esquema de síntese dos complexos. (1) R = H; (2) R = OCH<sub>3</sub>; (3) R = Cl; (4) R = NO<sub>2</sub>

A caracterização dos complexos foi feita através das análises de RMN de <sup>1</sup>H, UV-vis, espectroscopia de infravermelho e difração de Raio-X (para os complexos **1** e **2**).

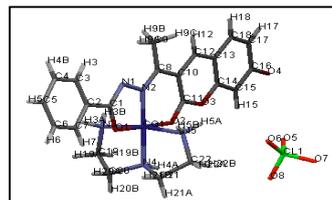
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos de difração de Raio-X confirmam a estrutura dos complexos **1** (Fig. 1) e **2**. Não foram obtidos monocristais para **3** e **4**, mas as análises de RMN de <sup>1</sup>H sugerem a mesma estrutura cristalina de **1** e **2**. Os ligantes H<sub>2</sub>L1-4 estão coordenados ao Co<sup>III</sup> na forma desprotonada, L(1-4)<sup>2-</sup>, na posição meridional. A amina dien completa os sítios de coordenação do metal, que exibe geometria octaédrica, e o ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> é o contra-íon.

Através da VC em DMF utilizando o eletrodo de Ag/Ag<sup>+</sup> como referência, obteve-se os potenciais de redução de cada complexo podendo ser comparados e relacionados com o efeito do grupo R da cumarina (tabela 1).

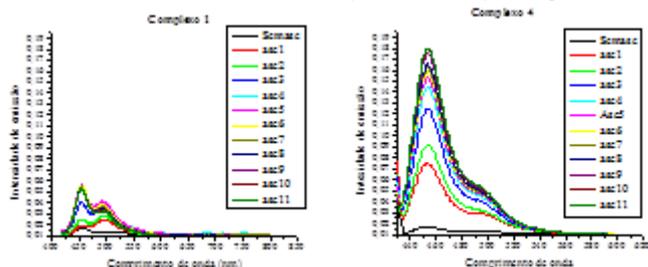
**Tabela 1:** Potenciais de redução dos complexos 1-4.

COMPLEXO	PROCESSO Co <sup>III</sup> / Co <sup>II</sup> (Volt)
1 (R = H)	-1,092
2 (R = OCH <sub>3</sub> )	-1,095
3 (R = Cl)	-1,058
4 (R = NO <sub>2</sub> )	-0,976



**Figura 1:** Estrutura de 2

Os resultados mostram que o grupo R no ligante influencia significativamente no valor de potencial de redução. O processo Co<sup>III</sup>/ Co<sup>II</sup> é menos negativo quando o grupo é retirador de densidade eletrônica (R = Cl e R = NO<sub>2</sub>) e mais negativo quando é doador (R = OCH<sub>3</sub>), sendo o maior valor observado no complexo 4, o que significa maior facilidade de redução do metal.



**Figura 3:** Fluorescência dos complexos (a) 1 e (b) 4 (1 x 10<sup>-6</sup>) em metanol.

A emissão de fluorescência, que ocorre através da liberação da cumarina em um meio redutor, foi avaliada nos complexos 1 e 4 afim de verificar a relação da intensidade de emissão com o potencial. O monitoramento foi feito em solução metanólica (1 x 10<sup>-6</sup> mol/L) dos complexos a cada 30 minutos, contendo ascorbato de sódio como agente redutor, em

comprimento de onda de 420 nm (Figs. 3a e 3b). A primeira linha dos espectros se refere à solução do complexo sem agente redutor (**Semasc**).

A emissão de fluorescência do complexo sem ascorbato é baixa. A adição deste agente ao composto aumenta a emissão continuamente até atingir um máximo após 5 horas. A fluorescência é cerca de 3 vezes maior em 1 e 10 vezes maior em 4 comparando a solução do complexo sem ascorbato com o máximo de emissão, fato que pode estar relacionado ao maior valor do potencial de redução do complexo 4. Os resultados sugerem que a redução do complexo 4 é mais favorável, e com isto a liberação da cumarina no meio redutor é facilitada.

## CONCLUSÃO

A mudança do grupo R da cumarina permitiu a variação do potencial de redução do Co<sup>III</sup>, aumentando o valor através da incorporação de grupos retiradores. Da mesma forma, estudos da emissão de fluorescência mostraram que a liberação da cumarina no meio foi mais efetiva no complexo 4, quando o processo Co<sup>III</sup>/ Co<sup>II</sup> é menos negativo. Estes resultados indicam que as variações estruturais na cumarina podem eficientemente modular as propriedades redox e fluorescentes dos complexos de Co<sup>III</sup>. Os complexos 1-4 podem ser uma boa proposta como modelo de pró-fármacos ativados por hipóxia. Testes de citotoxicidade estão em andamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/>>. Acesso em: 20 junho 2015.
- BUSTAMANTE, F. L., *et al*, (2009). Complexos ativados por hipóxia: uma estratégia para o combate ao câncer. *Revista Virtual de Química*, 138-148.
- DOS SANTOS, W. H., *et al*. Síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidro-cumarínicos catalisada por NbCl<sub>5</sub>. *Quím. Nova*, São Paulo, vol.36, no.9. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 29 jan. 2015.