

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE Co^{III} CONTENDO DERIVADOS DE CUMARINAS FLUORESCENTES COMO MODELOS DE PRÓ-FÁRMACOS BIORREDUTÍVEIS

Jéssica Lohanne Assunção Paiva¹; Felipe Vitório Ribeiro²; Amanda Porto Neves³ & Arthur Eugen Kümmerle⁴

1. IC voluntária, Discente do curso de Engenharia Química, IT/UFRRJ; 2. Bolsista do CAPES, Doutorando em Química ICE/UFRRJ; 3. Docente do DEQUIM/ICE/UFRRJ; 4. Docente do DEQUIM/ICE/UFRRJ.

Palavras-chave: Complexos de Co^{III}; cumarina; hipóxia; pró-fármacos biorredutíveis.

Introdução

Os pró-fármacos biorredutíveis são uma classe de compostos desenvolvidos para serem ativados no organismo ao atingirem os ambientes celulares com características redutoras. Baixos níveis de oxigênio nas regiões em hipóxia que se apresentam no centro dos tumores, tornam estas, meios redutores, possibilitando a ativação dos pró-fármacos biorredutíveis. Os complexos de Co^{III} que constituem o pró-fármaco, quando reduzidos pelo meio, liberam a molécula ativa, que normalmente é um composto orgânico, no caso deste trabalho, um ligante derivado de cumarina. (BUSTAMANTE, F. L. S. et al., 2009)

As cumarinas fazem parte do grupo das fitoalexinas e se destacam devido às suas propriedades farmacológicas relevantes. Além da sua fluorescência, que facilita o acompanhamento da sua atuação no organismo, as cumarinas possuem atividades anti-inflamatórias, antivirais, citotóxicas e antitumorais. (MONTAGNER, C. 2005)

Atualmente, os dois principais tratamentos contra o câncer são a quimioterapia e a radioterapia, métodos que não tem se mostrado totalmente eficientes nas regiões em hipóxia, o que justifica a busca por pró-fármacos biorredutíveis. Este trabalho tem como objetivo a obtenção de um complexo de Co^{III} do tipo [Co^{III}(TPA)BCE2](ClO₄)₂ contendo o ligante BCE2 derivado de cumarina coordenado de forma bidentada, e a amina auxiliar tetradentada tris-(2-piridilmetil)amina (TPA). Espera-se que o complexo possa atuar como pró-fármaco biorredutível em regiões de hipóxia.

Metodologia

O esquema de síntese do complexo [Co^{III}(TPA)BCE2]ClO₄, JL021, encontra-se ilustrado na Figura 1.

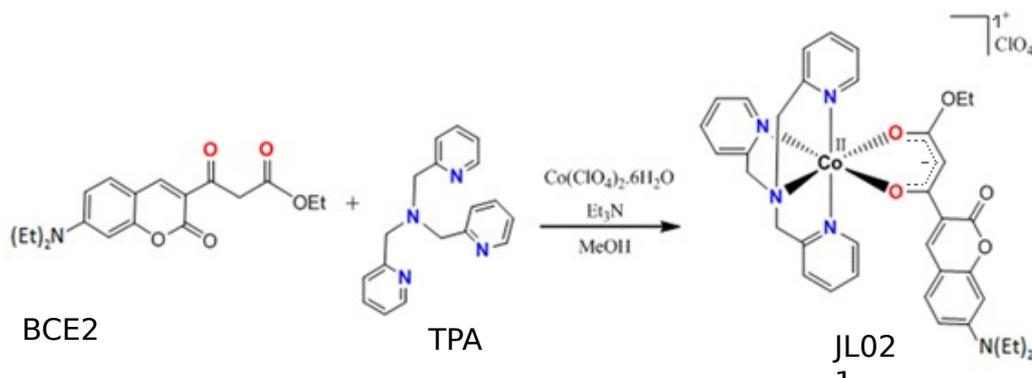


Figura 1: Síntese do complexo JL021.

Uma solução contendo Co(ClO₄)₂·6H₂O (108,8 mg, 0,2973 mmol) e TPA (86,6 mg, 0,2986 mmol) em 10 mL de metanol, e uma suspensão contendo o ligante BCE2 (97,6 mg, 0,2948 mmol) e trietilamina (41 mL, 0,2948 mmol), também em metanol (15 mL), são preparadas de forma isolada. Em seguida as soluções são misturadas em exposição ao ar. A solução do Co(ClO₄)₂·6H₂O com TPA apresenta coloração avermelhada, enquanto a suspensão do ligante é amarela fluorescente. Após a mistura, obtêm-se uma solução vermelho forte, como uma fina camada de fluorescência por cima. Depois de 30 minutos sob agitação há a formação de precipitado e a coloração muda para laranja. A suspensão permanece em agitação por mais 2,5h e nenhuma outra mudança é observada.

A suspensão é filtrada, o sólido laranja formado é separado e a solução restante, de coloração vermelha é mantida na geladeira para a evaporação lenta do solvente, onde há formação de cristais. Após sete dias, os cristais cúbicos e vermelhos formados são isolados da solução e lavados com metanol gelado (massa obtida: 15,7 mg, rendimento: 8,75%).

Resultados e Discussão

O complexo obtido se apresenta em forma de cristal e sua estrutura pôde ser determinada por difração de raio-X por monocristal. O cobalto coordenou com o TPA e com o ligante de cumarina como era desejado. No entanto a exposição ao ar não foi suficiente para a oxidação do Co^{II} a Co^{III} , havendo assim a formação de um complexo de Co^{II} com a presença de apenas um ClO_4^- , como foi observado na estrutura (Figura 2).

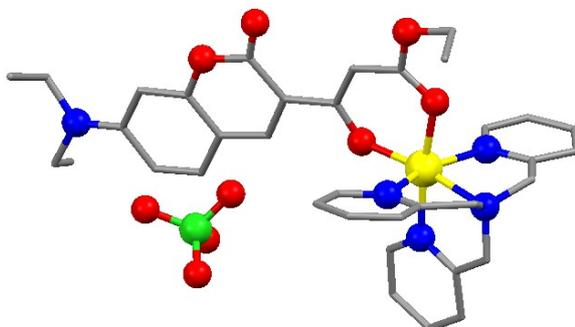
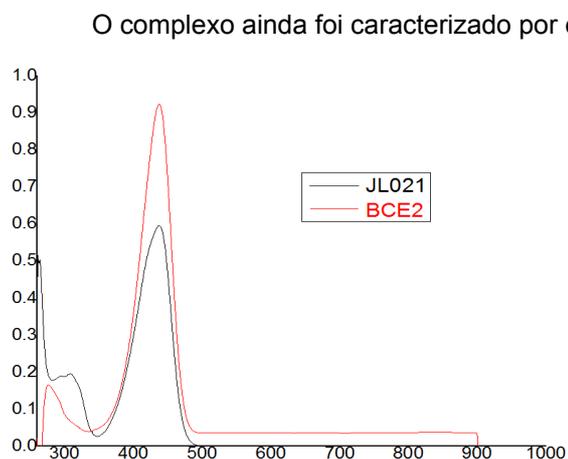


Figura 2: Estrutura do complexo JL021, obtida por difração de raio-X de monocristal.



O complexo ainda foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho (IV) e ultravioleta (UV). Os espectros de U.V. foram medidos em metanol espectrocópico nas concentrações $4,53 \times 10^{-5}$ e $2,46 \times 10^{-5}$ mol/L de ligante e complexo, respectivamente. Ambos os espectros mostram uma banda em 437 nm, provavelmente devido a uma transição característica da cumarina. Houve o deslocamento da banda em 301 nm no ligante para 262 nm no complexo, evidenciando a reação. A análise do ponto de fusão também foi realizada, onde observou-se o ponto de fusão do ligante em 111 °C e do complexo em 205 °C.

A análise dos espectros de IV do ligante e do complexo estão em andamento.

Figura 3: Sobreposição dos espectros de U.V. do ligante BCE2 e do complexo JL021.

Conclusão

A metodologia utilizada originou um complexo de Co^{II} onde o ligante se coordenou de forma bidentada, além da presença do TPA de modo tetradentado, como o esperado. A exposição ao ar não foi capaz de oxidar o Co^{II} a Co^{III} . Modificações na metodologia devem ser realizadas para formar o complexo de interesse, no entanto, o complexo de Co^{II} pode apresentar atividade farmacológica, mesmo não atuando como pró-fármaco.

Referências Bibliográficas

- MONTAGNER, Cristina; *Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação e Biotecnologia*, 2005.
UFSCOLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J.; *Quim. Nova*, Vol. 25, No. 6, 976-984, 2002.
BUSTAMANTE, F. L. S.; SOUZA, E. T.; LANZMASTER, M.; SCARPELLINI, M; *Complexos ativados por hipóxia: uma estratégia para o combate ao câncer*, Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (2), 138-148.