

## Modelos de pró-drogas de Co(III) contendo derivados de cumarina: estudo redox e propriedades fluorescentes.

Bruna J. Bronsato<sup>1</sup> (IC)\*, Thiago M. Pereira<sup>1</sup> (IC), Guilherme P. Guedes<sup>1</sup> (PQ), Antônio Gerson B. da Cruz<sup>1</sup> (PQ), Arthur E. Kummerle<sup>1</sup> (PQ), Amanda P. Neves<sup>1</sup> (PQ). \*e-mail: brunabronsato@gmail.com

<sup>1</sup>BR-465, Km 7, Seropédica, Rio de Janeiro. CEP: 23890-000. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ

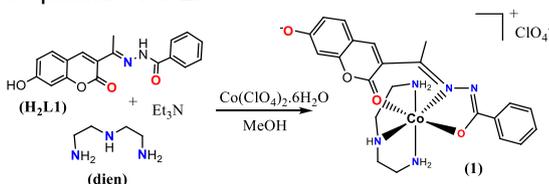
Palavras Chave: complexo de Co(III), cumarinas, pró-drogas.

### Introdução

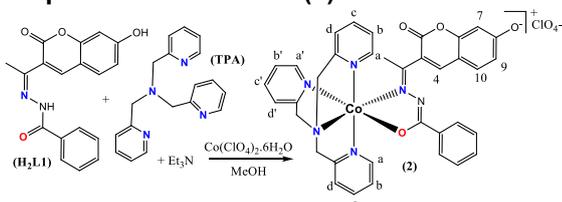
Os complexos de Co(III) constituem uma classe de compostos que desperta grande interesse no desenvolvimento de novos agentes antitumorais.<sup>1</sup> A química redox do Co tem sido explorada para a obtenção de pró-drogas ativadas por hipóxia, uma condição que ocorre em tumores sólidos, cujo meio redutor contribui para a redução a Co(II), podendo ocasionar a liberação do ligante. O uso de ligantes fluorescentes possibilita o monitoramento de sua liberação, já que quando coordenados, estes normalmente perdem a fluorescência.<sup>1</sup> Assim, este trabalho propõe a síntese de complexos do tipo [Co(L1)(dien)]ClO<sub>4</sub> (**1**) e [Co(L1)(TPA)]ClO<sub>4</sub> (**2**), sendo L1 um derivado de cumarina fluorescente. As aminas auxiliares, dien e TPA foram variadas para a modificação das propriedades redox do complexo.

### Resultados e Discussão

Os complexos (**1**) e (**2**) foram obtidos conforme os esquemas 1 e 2.



Esquema 1. Síntese de (**1**).



Esquema 2. Síntese de (**2**). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (d, J = 4.24 Hz, 1H, Ha'), 8.55 (s, 1H, H4), 8.19 (ddd, J = 7.73, 7.73, 0.82 Hz, 2H, 2Hc), 8.06-7.97 (m, 5H, ph), 7.93 (d, J = 7.73 Hz, 2H, 2Hd), 7.66-7.61 (m, 4H, Hb', Hd', 2Ha), 7.49 (t, J = 7.49, 7.49 Hz, 1H, Hc'), 7.43 (d, J = 9.31 Hz, 1H, H10), 7.38 (t, J = 7.69; 7.69 Hz, 2H, 2Hb), 6.27 (d, J = 9.23 Hz, 1H, H9), 5.81 (s, 1H, H7), 5.32 (d, 2H, CH<sub>2</sub>N), 5.20 (d, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

(**1**) e (**2**) foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e voltametria cíclica (VC). Monocristais de (**1**) em MeOH/THF possibilitaram o estudo de difração de R-X que mostram H<sub>2</sub>L1 na forma desprotonada

(L1<sup>2-</sup>) e coordenado de modo tridentado (Fig. 1). Completando a esfera de coordenação, a amina dien e como contra-íon, um ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Irradiação com luz UV-365 nm mostra a perda de fluorescência de H<sub>2</sub>L1 quando complexado (Fig. 1).

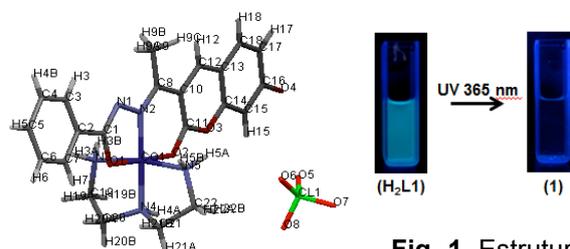


Fig. 1. Estrutura de

(**1**), obtida por difração de R-X.

No complexo (**2**), o RMN de <sup>1</sup>H mostrou H<sub>2</sub>L1 na forma L1<sup>2-</sup>, devido à ausência do NH e do OH. A presença do TPA indica que L1<sup>2-</sup> encontra-se coordenado de modo bidentado. Assim como (**1**), (**2**) não apresenta fluorescência. A VC mostrou que em (**2**) o Co(III) se reduz mais facilmente que em (**1**), consequência da variação da amina auxiliar e do modo de coordenação da cumarina (Fig. 2).

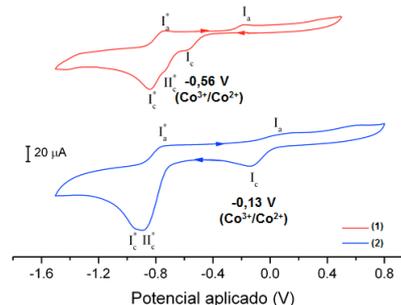


Fig. 2. VC de (**1**) e (**2**) em DMF. Ep vs Ag/Ag<sup>+</sup>.

### Conclusões

Dois novos complexos de Co(III) contendo um derivado de cumarina foram obtidos. Os estudos mostraram que estes compostos são potenciais modelos de pró-drogas ativadas por hipóxia.

### Agradecimentos

FAPERJ, PPGQ-UFRRJ, LDRX-UFF.

<sup>1</sup> Yamamoto, N. et. al. J. Med. Chem. 2012, 55, 11013-11021.