

# Estudo da reatividade de um complexo de Co(III) como protótipo de Pró-Droga Ativada por Hipóxia

Aline Farias M. da Silva (PG)<sup>1\*</sup>, Mauricio Lanznaster (PQ)<sup>1</sup> \*alines@id.uff.br

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, CEP: 24.020-150, Centro, Niterói, RJ

Palavras Chave: complexos de cobalto, naftoquinona, câncer, PDAHs

## Introdução

Em tumores sólidos, o crescimento desordenado das células neoplásicas produz regiões de vascularização e oxigenação deficientes (condição de hipóxia), o que diminui a eficiência da quimioterapia e da radioterapia.<sup>1</sup> A região em hipóxia, contudo, pode ser considerada como alvo para o desenvolvimento de novas estratégias de combate ao câncer, devido a sua alta capacidade redutora. Uma das propostas consiste no uso de um composto estável que percorra o organismo, sendo seletivamente ativado nas regiões hipóxicas do tumor.<sup>1</sup> Compostos como quinonas, que possuem atividade antitumoral reconhecida, e complexos de cobalto, cujo centro metálico possui um estado de oxidação inerte e outro lábil, têm sido bastante pesquisados no intuito de se obter potenciais pró-drogas ativadas por hipóxia (PDAHs).<sup>2</sup> Neste trabalho são apresentados estudos preliminares de reatividade de um complexo de Co(III) com a 3-cloro-2-hidróxi-1,4-naftoquinona (Lau-Cl) e o tris(piridin-2-ilmetil)amina (TPA).

## Resultados e Discussão

A síntese do complexo [Co(TPA)(CH<sub>3</sub>O-Lau-Cl)]BF<sub>4</sub>.CH<sub>3</sub>OH (**1**) foi realizada de acordo com o procedimento previamente descrito.<sup>3</sup> Anal. Cald. para **1**, C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BClCoF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 50,98; H, 4,14; N, 7,93 %. Encontrado: C, 49,86; H, 3,95; N, 8,05 %.

Bandas características dos ligantes foram observadas no espectro IV de **1**, bem como a presença do contra-íon BF<sub>4</sub><sup>-</sup> em 1043 cm<sup>-1</sup>. A análise voltamétrica de **1** mostra três processos em E<sub>1/2</sub> = -0,08V, -1,00 V e -1,51 V vs Fc/Fc<sup>+</sup>. O primeiro é atribuído ao par redox Co<sup>II</sup>/Co<sup>III</sup>. Os outros são atribuídos à redução do ligante Lau-Cl.<sup>4</sup> O espectro de massas indica que o composto formado tem um grupamento metóxi incorporado ao ligante Lau-Cl coordenado, devido à presença do pico do íon molecular em m/z<sup>+</sup> = 587,09. Esse dado é condizente com a estrutura cristalográfica de **1**.<sup>3</sup>

Estudos de reatividade acompanhados por espectroscopia UV-Vis mostram que **1** é reduzido na presença de ácido ascórbico, o que leva à dissociação do complexo conforme ilustrado na Fig. 1. A liberação do ligante Lau-Cl<sup>-</sup> é evidenciada pelo surgimento de uma banda em 472 nm, que se sobrepõe com a banda observada para o ligante livre (Fig. 2). Não foram observadas alterações significativas no espectro de **1** quando em solução

(tampão fosfato / dmsO 9:1 pH 7,0) na ausência de redutor por um período de 24 h.

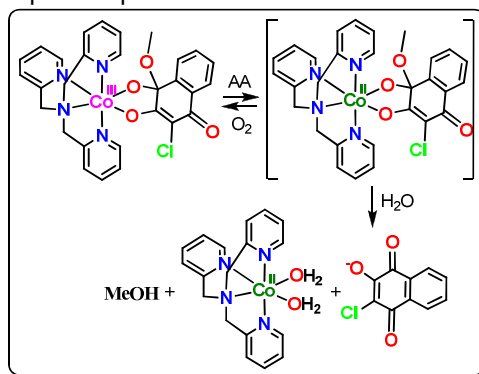


Figura 1: Esquema da dissociação de **1**.

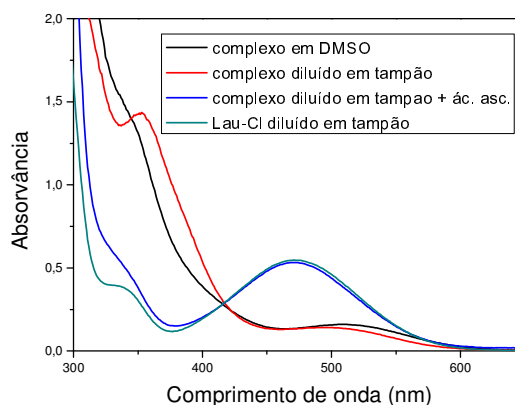


Figura 2: Espectros UV-Vis de **1**, Lau-Cl e **1** + ácido ascórbico, medidos a partir de soluções 2 x 10<sup>-4</sup> M em 0,05 mol.L<sup>-1</sup> tampão fosfato / dmsO em pH 7,0.

## Conclusões

Um complexo de cobalto foi sintetizado e caracterizado por voltametria cíclica, ESI-MS e espectroscopias no IV e UV-Vis. Estudos iniciais de reatividade indicaram que **1** apresenta inércia suficiente para que ocorra a liberação seletiva do ligante Lau-Cl<sup>-</sup> em ambiente redutor.

## Agradecimentos

Ao CNPq, FAPERJ e CAPES pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Wilson, W.R.; Hay, M.P. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 393-410.

<sup>2</sup> Alves, R.J; Oliveira, R. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 976-984.

<sup>3</sup> Chen, Y; Hu, L. *Med. Res. Rev* **2008**, *29*, 29-64.

<sup>4</sup> Vital, R. U. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012.

<sup>5</sup> Valle-Bourrouet, G. et al. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 9042.