

Síntese, Caracterização e Estudos Biológicos de Complexo de Co(III) como Possível Metalofármaco Antitumoral

Pedro Henrique O. Borges^{1*} (IC), Paulo J. de Sousa Maia¹ (PG), Tassiele A. Henrich² (PG), Roberto S. Silva² (PQ), Marciela Scarpellini¹ (PQ)

¹ Laboratório de Desenvolvimento de Compostos Bioinorgânicos, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 21945-970, RJ, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 14040-0903, SP, Brasil.

e-mail: borges.pedro@globocom

Palavras Chave: Hipóxia, Antitumorais, cobalto(III)

Introdução

Células em hipóxia têm sido responsáveis pelas desvantagens apresentadas nos tratamentos terapêuticos em combate ao câncer, uma vez que a radioterapia e alguns agentes quimioterápicos precisam de oxigênio molecular para apresentar atividade citotóxica. Por isso são estudadas novas substâncias para atuarem como pró-drogas ativadas por hipóxia (PDHAs)^{1,2}. Complexos de Co(III) são estudados como possíveis PDHAs devido à alta energia de estabilização do campo ligante do Co(III) (configuração d^6 , baixo spin) o que lhe confere a estabilidade cinética desejada para atingir o ambiente redutor intacto e liberar o fármaco somente após sofrer redução, devido ao seu estado Co(II) ser lábil.³ Alguns complexos de Co(III) têm mostrado seletividade citotóxica em células em hipóxia.⁴ Neste trabalho são apresentados os resultados de um novo complexo com o ligante HBEP-NO₂ (figura 1).

Resultados e Discussão

Após a síntese e caracterização do ligante, o complexo foi obtido (fig. 1) pela adição do sal Co(ClO₄).6H₂O na proporção 2:1 a uma solução metanólica do ligante, formando o complexo [Co(BEPA-NO₂)]•1/2 CH₃OH, complexo 1.

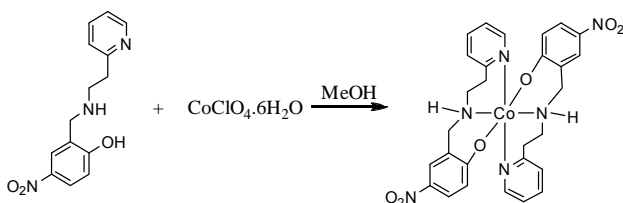


Fig. 1. Rota sintética para obtenção do complexo 1.

O espectro no IV do complexo apresenta bandas em: ν_{NH} amina (3199 cm^{-1}), $\nu_{\text{C-H}_{\text{ar}}}$ e $\nu_{\text{C-H}_{\text{alif}}}$ (3103-2975 cm^{-1}), $\nu_{\text{C=N}}$ e $\nu_{\text{C=C}}$ (1601 cm^{-1}), $\nu_{\text{C-O}}$ anel fenólico (1304 cm^{-1}), ν_{ClO_4} (1090 cm^{-1}). A análise elementar de CHN do complexo concorda com a fórmula proposta C₂₈H₂₈CoN₆ClO₁₀•1/2CH₃OH. O coeficiente de absorvidade molar do complexo 1 foi obtido através de espectroscopia eletrônica usando-se metanol. O espectro apresenta uma banda em $\lambda_1 = 595 \text{ nm}$ / $\epsilon_1 = 650 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ sugerindo que a

banda correspondente é de transição de transferência de carga do tipo TCLM dos grupos fenolato para o centro de Co(III). O voltamograma cíclico do complexo 1 em metanol mostrou um processo de redução em -1090 mV vs NHE correspondente à redução de Co(III) → Co(II).

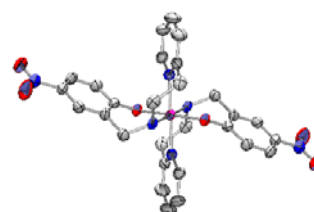


Fig.2. ORTEP do complexo 1.

A atividade biológica do complexo foi investigada em células de melanoma murino (B16-F10), usando o método MTT. Foram avaliadas três concentrações do complexo (0,125; 0,25 e 0,5 mM) sobre a viabilidade celular na linhagem B16-F10 e os resultados são apresentados na fig.3.

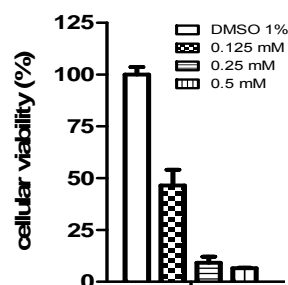


Figura 3. Viabilidade celular do complexo 1.

Conclusões

A presença do grupo -NO₂ desloca catodicamente o potencial de redução do Co(III) de -1130 para -1090 mV vs NHE quando comparado ao análogo com o substituinte -H. Observa-se também que a viabilidade decresce de 60% para 5% (a 5mM) para os grupos -H e -NO₂, respectivamente.

Agradecimentos

CNPq, Faperj, PGQU, CAPES

¹Nordsmark, M. *et. al. Radiother. Oncol.* **1996**, *41*, 31

²Brizel, D. M. *et. al. Radiother. Oncol.* **1999**, *51*, 215-218.

³Maki, N. *et. al. Cobalt. Encyclopedia of electrochemistry of the Elements*; Bard, A. J., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1975; pp 43-210.

⁴ Souza, E. T. *et. al. J. Inorg. Biochem.* **2009**, *13*, 1355.