

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

Bruna J. Bronsato¹ (IC)*, Thiago M. Pereira¹ (IC), Guilherme P. Guedes¹ (PQ), Antônio Gerson B. da Cruz¹ (PQ), Arthur E. Kummerle¹ (PQ), Amanda P. Neves¹ (PQ). *e-mail: brunabronsato@gmail.com

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

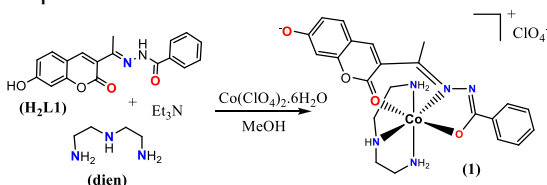
Palavras Chave: complexo de Co(III), cumarinas, pró-drogas.

Introdução

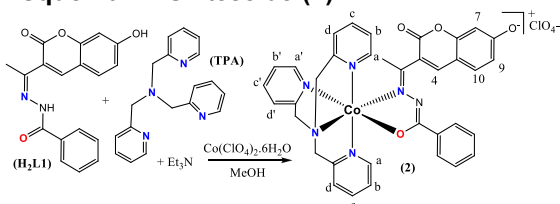
Os complexos de Co(III) constituem uma classe de compostos que desperta grande interesse no desenvolvimento de novos agentes antitumorais.¹ A química redox do Co tem sido explorada para a obtenção de pró-drogas ativadas por hipóxia, uma condição que ocorre em tumores sólidos, cujo meio redutor contribui 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.¹ Assim, este trabalho propõe a síntese de complexos do tipo [Co(L1)(dien)]ClO₄ (**1**) e [Co(L1)(TPA)]ClO₄ (**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 ¹H (DMSO-d₆): 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, CH₂N), 5.20 (d, 2H, CH₂N), 4.45 (s, 2H, CH₂N), 3.45 (s, 3H, CH₃).

(**1**) e (**2**) foram caracterizados por RMN de ¹H e voltametria cíclica (VC). Monocristais de (**1**) em MeOH/THF possibilitaram o estudo de difração de R-X que mostram H₂L1 na forma desprotonada

(L1²⁻) e coordenado de modo tridentado (Fig. 1). Completando a esfera de coordenação, a amina dien e como contra-íon, um ClO₄⁻. Irradiação com luz UV-365 nm mostra a perda de fluorescência de H₂L1 quando complexado (Fig. 1).

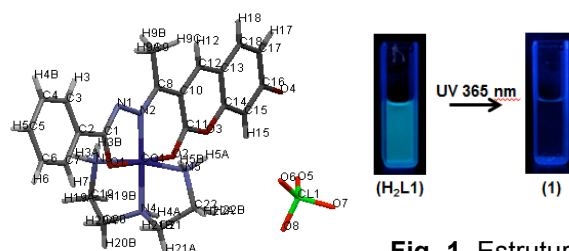


Fig. 1. Estrutura de

(**1**), obtida por difração de R-X.

No complexo (**2**), o RMN de ¹H mostrou H₂L1 na forma L1²⁻, devido à ausência do NH e do OH. A presença do TPA indica que L1²⁻ 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).

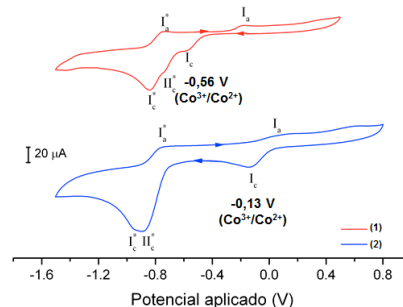


Fig. 2. VC de (**1**) e (**2**) em DMF. Ep vs Ag/Ag⁺.

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.

¹ Yamamoto, N. et. al. J. Med. Chem. 2012, 55, 11013-11021.