

Efeito dos Ligantes Auxiliares sobre o Potencial Redox de Complexos de Cobalto(III) no Desenvolvimento de Pró-Drogas Biorredutíveis

Aline F. M. da Silva (PQ)^{1*}, Marcos V. P. Mello (PG)¹, Javier A. G. Gómez (PQ)¹, Jackson A. L. C. Resende (PQ)² e Mauricio Lanznaster (PQ)¹

alines@id.uff.br

¹Instituto de Química, UFF, CEP: 24020-150, Centro, Niterói, RJ, Brasil.

²Instituto de Ciências Exatas e da Terra, UFMT, CEP: 24020-150, Barra do Garças, MT, Brasil.

Palavras Chave: Complexos de Cobalto(III), Ligantes Auxiliares, Pró-Drogas Biorredutíveis, Eletroquímica

Introdução

As principais terapias contra o câncer – quimio e radioterapia – apresentam resistência no tratamento de tumores sólidos devido à existência de uma região pouco oxigenada (condição de hipóxia) que limita a eficácia desses tratamentos.¹ No entanto, este ambiente redutor pode ser considerado estratégico para o desenvolvimento de pró-drogas biorredutíveis. Nesse sentido, um composto poderia circular pelo organismo de maneira intacta, sendo ativado seletivamente no ambiente redutor do tumor, com liberação subsequente de um ligante citotóxico. Compostos como complexos de cobalto, cujo centro metálico possui um estado de oxidação +3 (inerte) e +2 (lábil) vêm sendo investigados para o desenvolvimento de tais sistemas.^{1,2} Para modular algumas propriedades relevantes como potencial redox, solubilidade e lipofilicidade, o uso de ligantes auxiliares pode se fazer necessário.² Neste trabalho são apresentados síntese, caracterização e estudos eletroquímicos de uma série de complexos de cobalto(III), $[\text{Co}(\text{L})(\text{NO}_2)_2]\text{ClO}_4$ ou $[\text{Co}(\text{L})_2(\text{NO}_2)_2]\text{ClO}_4$, onde L representa os ligantes TPA, py₂en, py₂dap, bipy e phen (Figura 1), com o objetivo de avaliar suas influências no potencial redox desses complexos.

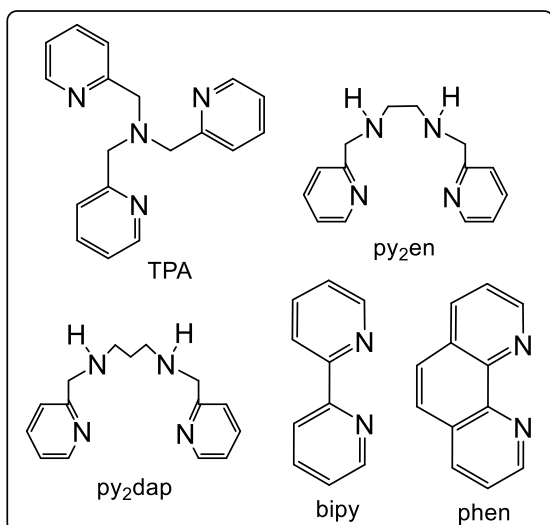


Figura 1. Ligantes L: TPA, py₂en, py₂dap, bipy and phen.

Resultados e Discussão

Os complexos nitro foram sintetizados e amplamente caracterizados por difração de raios-X de monocristal, espectroscopias no IV e UV-Vis, além de espectrometria de massas e análise elementar de CHN. A análise eletroquímica por voltametria cíclica indicou para o par $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}$ um potencial de redução mais negativo para o complexo contendo o ligante py₂en (-0,362V vs EPH), enquanto um potencial mais positivo foi observado para o complexo contendo o ligante phen (-0,074V vs EPH). Para os complexos $[\text{Co}(\text{L})_2(\text{NO}_2)_2]\text{ClO}_4$, o valor mais positivo é consistente com o forte caráter acceptor π dos dois ligantes phen, devido à conjugação dos três anéis em cada ligante. Em relação aos complexos com os ligantes py₂en e py₂dap, o potencial de redução mais positivo para o complexo com o ligante py₂dap (-0,296V vs EPH) pode ser atribuído ao maior número de carbonos da cadeia alifática que resulta em um aumento nas distâncias de ligação Co-N e reflete no enfraquecimento do campo ligante, favorecendo a redução do centro metálico.³ Para ambos os complexos, observou-se potenciais de redução acessíveis aos agentes redutores biológicos.⁴

Conclusões

Cinco complexos nitro foram obtidos e amplamente caracterizados. Seus comportamentos eletroquímicos foram avaliados e os resultados obtidos estão de acordo com o esperado pelos efeitos eletrônicos dos ligantes auxiliares. Tal estudo é de grande relevância para o desenvolvimento de pró-drogas biorredutíveis, onde uma faixa ideal de potencial é desejável. Estudos de reatividade poderão ser realizados para validar a relevância desses sistemas no desenvolvimento de novas classes de agentes anticâncer.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ, PPGQ-UFF

¹ Hambley, T. W. et al. *Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 396.

² Renfrew, A. K. et al. *Metallomics.* **2007**, *9*, 699.

³ Blackman, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *17*, 2633-2647.

⁴ Denny, W. et al. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 879.