

ESTUDO SINTÉTICO DE UMA FTALOCIANINA HIDROSSOLÚVEL

Natália Mazini Ribeiro¹, Luiz Eduardo Cardoso², Milton Beltrame Júnior³

¹⁻³ Universidade do Vale do Paraíba / Lab. Síntese Orgânica - IP&D – Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova, CEP: 12.244-000, SJC, SP.

¹natmazini@hotmail.com ; ²cardoso@univap.br ; ³beltrame@univap.br

Resumo - A Terapia Fotodinâmica (TFD) consiste na administração de um fotossensibilizador que é ativado por luz nos comprimentos de onda adequados, produzindo espécies moleculares citotóxicas. Na TFD o dano é seletivo, aumentando a eficiência do tratamento. Ftalocianinas têm demonstrado potencial como agente fotossensibilizador na erradicação de processos neoplásicos. Nas ftalocianinas de silício há possibilidade de inserção de ligantes axiais, o que confere maior solubilidade e permite uma manipulação mais ampla das propriedades espectroscópicas e eletroquímicas. Uma piranose foi escolhida como ligante axial a ser inserido numa ftalocianina de silício com o objetivo de tornar o fotossensibilizador hidrossolúvel, o que facilitaria sua formulação como fármaco. Preparou-se o ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício por meio de quatro reações químicas. A quarta reação, de desproteção de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício, para a obtenção de ftalocianinato-bis(6-O-D-glucopiranoose) de silício está ainda em estudo.

Palavras-chave: Ftalocianinas, Fotossensibilizadores, Terapia Fotodinâmica

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas

Introdução

A Terapia Fotodinâmica (TFD) consiste na administração de um fotossensibilizador, que é ativado por luz nos comprimentos de onda adequados, produzindo espécies moleculares citotóxicas e, conseqüentemente, a necrose tumoral (EDREI; KIMEL, 1999; REITER; SCHWAMBERGER; KRAMMER, 1999). Devido à sua propriedade de se acumular nas células tumorais, os fotossensibilizadores causam dano seletivo, aumentando a eficiência do tratamento. (SUTEDJA; POSTMUS, 1996).

Ftalocianinas são moléculas tetraazoindólicas, cujas estruturas moleculares podem ser modificadas inserindo-se ligantes periféricos e axiais, bem como metais e ametais entre os quatro nitrogênios centrais, permitindo que sejam sintetizadas com as disposições desejadas (COOK, 1994; JORI, 1996).

As ftalocianinas com ligantes periféricos, sintetizadas nas últimas décadas, não apresentaram fotoatividade em soluções. Destacaram-se, portanto, os compostos axialmente substituídos, que permitem uma manipulação mais ampla de suas propriedades espectroscópicas e eletroquímicas. (MAREE; NYOKONG, 2001; WHEELER *et al.*, 1984).

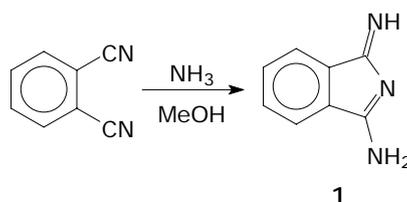
Nas ftalocianinas de silício há possibilidade de inserção de ligantes nas posições axiais (WHEELER *et al.*, 1984). Uma piranose foi escolhida como ligante axial a ser inserido numa ftalocianina de silício, com o objetivo de conferir ao fotossensibilizador a propriedade do

monossacarídeo de ser hidrossolúvel, o que facilitaria sua formulação como fármaco (AKISKAL, 1899).

Materiais e Métodos

Preparou-se o ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício (3) por meio de uma seqüência de quatro reações químicas.

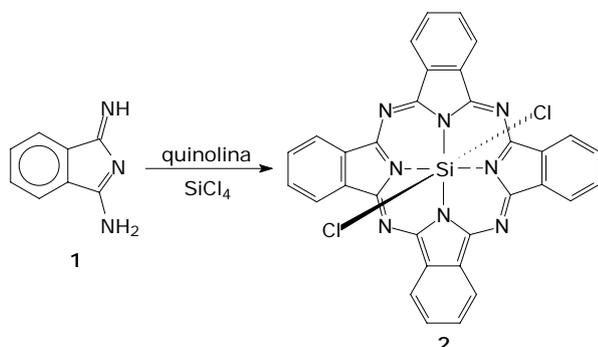
Na primeira reação borbulhou-se amônia anidra numa mistura de metanol seco (70 mL) e sódio metálico (55,3 mg; 2,4 mmol) para formação de metóxido de sódio, e 1,2-dicianobenzeno (7,5 g; 58,5 mmol), sob agitação, durante 1 hora. Em seguida, refluxou-se a mistura, ainda com a adição de amônia, por 6 horas, obtendo-se a 1,3-diiminoisindolina (1) (MAREE; NYOKONG, 2001). Após resfriar à temperatura ambiente, purificou-se o produto por recristalização em metanol (ARMAREGO; PERRIN, 2000).



Esquema 1 – Primeira reação - preparação de 1,3-diiminoisindolina (1)

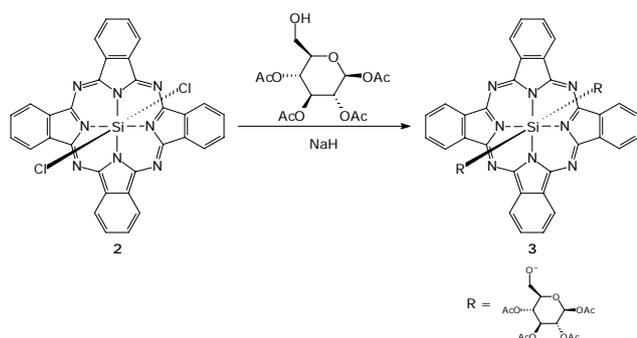
Na segunda reação adicionou-se, à temperatura ambiente e sob agitação, 1,3-diiminoisindolina (1) (1,7 g; 11,7 mmol),

tetracloroeto de silício (0,86 mL) e quinolina (15 mL). Manteve-se a mistura sob agitação à temperatura de 150 °C, durante 3 horas (MAREE; NYOKONG, 2001). Após resfriamento, verteu-se a mistura em metanol (3 vezes com 20 mL), com vigorosa agitação. Filtrou-se a mistura e lavou-se o resíduo verde obtido com metanol, resultando no ftalocianinato (dicloro) de silício (2).



Esquema 2 – Segunda reação - preparação de ftalocianinato (dicloro) de silício (2)

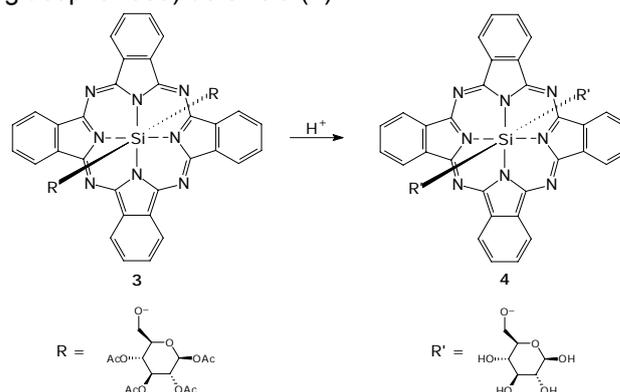
Na terceira reação, a uma solução de 1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil (210 mg; 10,6 mmol) em dimetilformamida (DMF) seco e destilado (10 mL) adicionou-se hidreto de sódio (NaH) (181,3 mg; 7,55 mmol), sob agitação, por 40 minutos. Em seguida adicionou-se, gota a gota, uma solução de ftalocianinato (dicloro) de silício (2) (152 mg; 0,25 mmol) em DMF seco e destilado (1 mL), e manteve-se a mistura em refluxo por mais 1 hora, obtendo-se o ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3), o qual purificou-se por extração em funil de separação com água, éter de petróleo, acetato de etila e cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada (BARGE, *et al.*, 2004).



Esquema 3 – Terceira reação - preparação de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3)

Na quarta reação estuda-se a desproteção dos grupos acetais do ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3),

para a obtenção de ftalocianinato-bis(6-O-D-glucopiranosil) de silício (4).



Esquema 4 – Quarta reação - preparação de ftalocianinato-bis(6-O-D-glucopiranosil) de silício (4)

Realizou-se quatro tentativas de desproteção. Na primeira agitou-se durante 10 horas: 10 mg de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3), 10 mL ácido clorídrico (2M) e 1 mL de tetraidrofurano (THF).

Na segunda tentativa agitou-se durante 10 horas: 10 mg de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3), 1 mL de água, 1 mL de metanol e 86 mg de K₂CO₃.

Na terceira, agitou-se durante 10 horas: 10 mg de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3), 1 mL de água, 1 mL de metanol e 56 mg de hidróxido de potássio (KOH).

Por último, tentou-se a desproteção de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3) agitando-se durante 10 horas: 10 mg de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3), 1 mL de água, 1 mL de ácido acético e 1 mL de tetraidrofurano (THF).

Resultados

Na primeira reação obteve-se 7,16 g / 49,3 mmol de 1,3-diiminoisoindolina (1).

Na segunda reação obteve-se 1,80 g / 2,95 mmol de ftalocianinato (dicloro) de silício (2).

Na terceira reação obteve-se 64,2 mg / 0,052 mmol de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3).

A quarta reação está em estudo. Nas tentativas de desproteção de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil) de silício (3) com HCl, K₂CO₃, KOH e ácido acético não obteve-se êxito.

Discussão

Realizou-se a análise de 1,3-diiminoisindolina (1) comparando-se a faixa de fusão do produto comercial e do obtido na reação. Comercial: 178,6 °C a 182 °C. Produto obtido na reação: 177,5 °C a 194,5 °C.

Comparou-se também ftalocianinato (dicloro) de silício (2) ao produto comercial, através de cromatografia em camada delgada.

Após a terceira reação, comparou-se ftalocianinato (dicloro) de silício (2) e ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício (3) por cromatografia em camada delgada, podendo-se observar com clareza a diferença entre ambos pelos diferentes deslocamentos.

Através de cromatografia em camada delgada pôde-se observar que a reação de desproteção de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício (3) não ocorreu nas tentativas com HCl, K₂CO₃, KOH e ácido acético.

Conclusão

As três primeiras reações para a síntese de ftalocianinato-bis(6-O-D-glucopiranoose) de silício ocorreram, obtendo-se o produto desejado. A quarta reação, de desproteção de ftalocianinato-bis(1,2:3,4-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranoose) de silício, para a obtenção de ftalocianinato-bis(6-O-D-glucopiranoose) de silício está ainda em estudo.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP pelo apoio financeiro concedido.

Referências

- AKISKAL, H. S. *et al.* **Manual Merck de Saúde para a Família**, 1899. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?url=/artigos/%3Fid%3D32%26cn%3D2118%26ss%3D> Acesso em: 26 jul 2006
- ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000. 529p.
- BARGE, J. *et al.* Killing efficacy of a new silicon phthalocyanine in human melanoma cells treated with photodynamic therapy by early activation of mitochondrion-mediated apoptosis. **Experimental Dermatology**, v. 13, p. 33-44, 2004
- COOK, M. J. *et al.* Highly substituted phthalocyanine derivatives as potential photosensitizers for photodynamic therapy of tumors. **Photodynamic Therapy of Cancer**. 2078. p.539-546, 1994
- EDREI, R.; KIMEL, S. Oxygen depletion during in vitro photodynamic therapy: structure-activity relationships of sulphonated aluminum phthalocyanines. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 50, p. 197- 203, 1999.
- JORI, G. Tumour photosensitizers approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 36, p. 87-93, 1996
- KRAMMER, B.; HEIDEGGER, W. Investigation of the combined effect of photodynamic cell treatment and hyperthermia by transmembrane resting potential measurement of human skin fibroblasts. **Bioelectrochemistry and Bioenergetics**. 39, p.109 – 113, 1996
- MAREE, M. D.; NYOKONG, T. Synthesis, spectroscopy and electrochemistry of octaphenoxypthalocyaninato silicon complexes. **Journal of Porphyrins and Phthalocyanines**. v.5, n. 7 p.555 – 563, 2001
- PARKER, J. G. The importance of singlet delta oxygen in cancer photoradiation therapy. **Johns Hopkins APL Technical Digest**. p. 48-50, 1984
- REITER, I.; SCHWAMBERGER, G.; KRAMMER, B. Activation of macrophage tumoricidal activity by photodynamic treatment in vitro- indirect activation of macrophages by photodynamically killed tumor cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 50. p99-107, 1999
- SUTEDJA, T.G.; POSTMUS, P.E. Photodynamic therapy in lung cancer. A review. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. 36. p199-204, 1996
- WHEELER, B. L. *et al.* A Silicon Phthalocyanine and a Silicon Naphthalocyanine: Synthesis, Electrochemistry, and Electrogenerated Chemiluminescence. **Journal of the American Chemical Society**. 106, 7404-7410, 1984