

SÍNTESE DE UMA FTALOCIANINA AXIALMENTE SUBSTITUÍDA COM 4-BROMO-BUTAN-1-OL

Natália Mazini Ribeiro¹, Emanuel Pedro Oliveira da Silva¹, Ane Carolina Basso Cabral¹, Milton Beltrame Júnior¹

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

natmazini@hotmail.com ; epos_sjc@hotmail.com; anne.carolina@gmail.com; beltrame@univap.br

Resumo - A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento de câncer baseada na administração de um fotossensibilizador que é retido preferencialmente pelos tecidos neoplásicos. Por ser um tratamento seletivo, a TFD apresenta efeitos colaterais mínimos. As ftalocianinas são fotossensibilizadores utilizados na TFD, sua eficiência é ainda limitada devido a insolubilidade, entretanto estas moléculas podem se tornar mais solúveis com a inserção de ligantes axiais e periféricos. Este trabalho consiste na síntese de uma ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol. O procedimento para a síntese compreendeu três etapas. Através de cromatografia em camada delgada do produto extraído foi possível verificar que o produto será obtido com satisfatório grau de pureza, após a cromatografia de coluna.

Palavras-chave: Ftalocianinas, Terapia Fotodinâmica (TFD)

Área do Conhecimento: Ciências Biológicas

Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento de câncer baseada na administração de um fotossensibilizador que é retido preferencialmente pelos tecidos neoplásicos. Quando a concentração do fotossensibilizador presente nos tecidos afetados atinge seu nível ótimo, a área é exposta a luz no comprimento de onda de absorção do fotossensibilizador, ocasionando a morte do tecido tumoral (BERNS, *et al.*, 1999). Por ser um tratamento seletivo, a TFD apresenta efeitos colaterais mínimos (KRAMMER, HEIDEGGER, 1996).

As ftalocianinas são fotossensibilizadores utilizados na TFD. Estes compostos apresentam satisfatória resposta terapêutica já que possuem elevada capacidade de absorver luz na região do espectro eletromagnético correspondente ao vermelho que é onde ocorre maior espalhamento de luz nos tecidos saudáveis, em que não há acúmulo do fármaco (SIBATA, *et al.*, 2000).

A eficiência das ftalocianinas é ainda limitada devido a sua insolubilidade, entretanto estas moléculas podem se tornar mais solúveis com a inserção de ligantes axiais e periféricos (MAREE, NYOKONG, 2001).

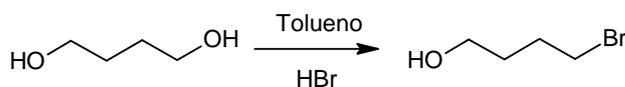
Este trabalho consiste na síntese de uma ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol.

Materiais e Métodos

O substituinte 4-bromo-butan-1-ol foi obtido a partir do butan-1,4-diol segundo o procedimento de Nanda, Yadav (2003) e Neokosmidi, *et al.* (2004).

Num balão de duas bocas de 1000 mL munido de um separador de água reacional do tipo “dean-stark” e um condensador de refluxo, foram adicionados: butan-1,4-diol (20,21 g / 2,25 mmol), ácido bromídrico em solução a 48% (50,8 mL) e tolueno (400 mL). A mistura foi mantida em refluxo por 1h 45 min.

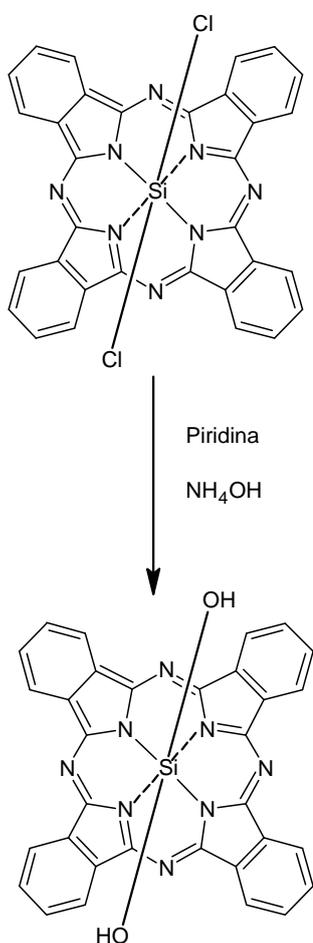
Após o término da reação adicionou-se hidróxido de sódio (solução aquosa a 1M) até a mistura reacional atingir pH neutro. O produto foi lavado em funil de separação com ácido clorídrico (solução aquosa a 10% - 2 x 100 mL), água destilada (4 x 100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Em seguida, o produto foi seco com sulfato de magnésio, filtrado, concentrado a pressão reduzida e purificado através de cromatografia de coluna com 75% de hexano e 25% de acetato de etila.



Esquema 1 – Síntese do 4-bromo-butan-1-ol

Ftalocianinato (dicloro) de silício foi o material de partida para a síntese de ftalocianinato (dihidroxi) de silício, posteriormente utilizado na síntese da ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol, segundo o procedimento de Maree e Nyokong (2001).

Num balão de duas bocas de 500 mL munido de um condensador de refluxo, foram adicionados: ftalocianinato (dicloro) de silício (737,4 mg / 1,20 mmol), solução aquosa a 25% de hidróxido de amônio (160 mL) e piridina (160 mL). A mistura foi mantida em refluxo durante toda a noite e em seguida foi filtrada em funil de placa sinterizada. O resíduo sólido, correspondente ao produto desejado, foi seco na estufa (120° C) e retirado do funil com uma espátula.



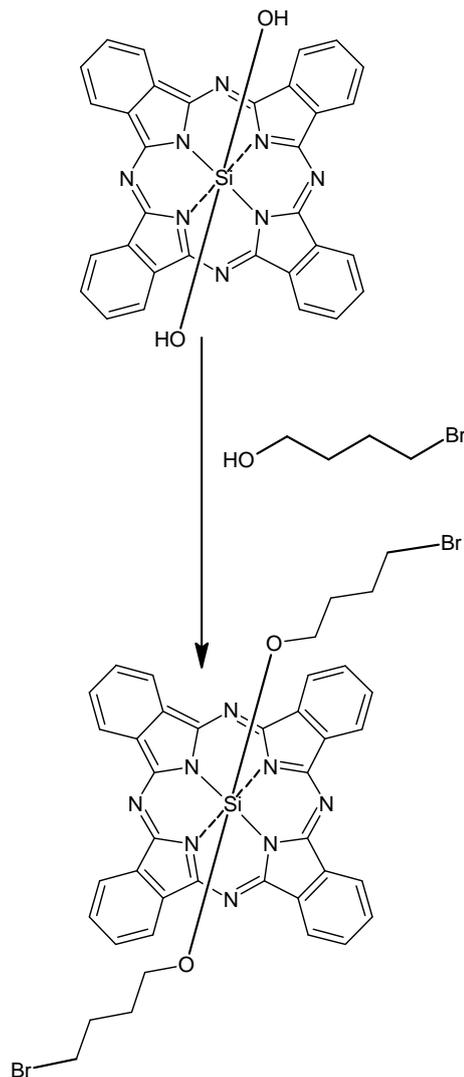
Esquema 2 – Síntese de ftalocianinato (dihidroxi) de silício

O procedimento para a síntese da ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol foi baseado no trabalho de Maree e Nyokong (2001).

Num balão de duas bocas de 10 mL munido de um condensador de refluxo, o 4-bromo-butan-1-ol (0,9331 g / 6,10 mmol) foi agitado e aquecido.

Atingida a temperatura de 160° C, o material entrou em refluxo e foi adicionado ftalocianinato (dihidroxi) de silício (20,0 mg / 0,0348 mmol). A mistura foi mantida sob agitação constante e refluxo por 3h.

O produto, após esfriar, foi filtrado em funil de placa sinterizada com hexano e acetato de etila para retirar o excesso de 4-bromo-butan-1-ol. Em seguida, ainda no funil, o produto foi extraído com clorofórmio, concentrado a pressão reduzida e será purificado através de cromatografia de coluna com 70% de hexano e 30% de acetona.



Esquema 3 – Síntese de uma ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol

Resultados

Após a extração do produto da reação do butan-1,4-diol com ácido bromídrico, foi possível observar duas manchas na cromatografia em camada delgada. A purificação do 4-bromo-butan-1-ol por cromatografia de coluna foi eficiente,

separando completamente as manchas, anteriormente observadas. As manchas correspondem ao 4-bromo-butan-1-ol e ao 1,4-dibromo-butano.

A filtração da mistura reacional foi suficiente para a purificação de ftalocianinato (dihidroxi) de silício, tornado o produto, após secar na estufa, pronto para a próxima etapa da síntese.

Através de cromatografia em camada delgada do produto extraído com clorofórmio, após a reação de ftalocianinato (dihidroxi) de silício com 4-bromo-butan-1-ol, foi possível verificar que o produto será obtido com satisfatório grau de pureza após a cromatografia de coluna.

Discussão

As reações de butan-1,4-diol com ácido bromídrico e de ftalocianinato (dicloro) de silício com hidróxido de amônio foram realizadas como o descrito pelos autores citados, sem a substituição de nenhum dos reagentes. Sendo reações já conhecidas, não apresentaram dificuldades de execução e purificação.

A reação de síntese de uma ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol, apesar de não ter sido feita com o mesmo substituinte descrito por Maree e Nyokong (2001), apresentou resultado satisfatório, ocorrendo de forma semelhante a descrita pelas autores.

Conclusão

Os métodos utilizados para a obtenção de uma ftalocianina axialmente substituída com 4-bromo-butan-1-ol mostraram-se fáceis e eficientes.

Mesmo antes da purificação por cromatografia de coluna, já foi possível observar que houve melhora na solubilidade em relação ao material de partida.

Para que se possa analisar a o desempenho da molécula como fotossensibilizador serão realizados testes em cultura de células.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro concedido.

Referências

BERNS, M. W., *et al.* Photodynamic parameters in the chick chorioallantoic membrane (CAM) bioassay for topically applied photosensitizers. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. v. 53, p. 44-52, 1999.

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**. v. 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

NANDA, S.; YADAV, J. S. Asymmetric synthesis of unnatural (*Z,Z,E*)-octadecatrienoid and eicosatrienoid by lipoxygenase-catalyzed oxygenation. **Tetrahedron: Asymmetry**. v. 14, p. 1799–1806, (2003).

NEOKOSMIDI, *et al.* Synthesis of Haptens and Development of an Immunoassay for the Olive Fruit Fly Pheromone. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 52, p. 4368-4374, 2004.

SIBATA H. *et al.* Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 33, p. 869-880, 2000.