

## SÍNTESE DE FTALOCIANINA COM POTENCIAL ATIVIDADE NA TERAPIA FOTODINÂMICA.

**Rui José de Sousa Garcia da Silva<sup>1</sup>, Emanuel Pedro de Oliveira Silva<sup>1</sup>, Milton Beltrame Júnior<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Universidade do Vale do Paraíba / Lab. Síntese Orgânica - IP&D –Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova, CEP: 12.244-000, SJC, SP.  
ruigarcia\_@hotmail.com; erapos@gmail.com; beltrame@univap.br

**Resumo-** Devido a graves efeitos colaterais e da eficiência limitada dos tratamentos tradicionais (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) outras modalidades de tratamentos passaram a ser estudadas e consequentemente propostas à sociedade na área oncológica. Dentre as novas alternativas destaca-se a terapia fotodinâmica (TFD). A TFD consiste em uma modalidade onde o fármaco fotossensibilizante possui uma interação com a luz na presença do oxigênio molecular fazendo com que o processo de tratamento aconteça. A terapia consiste de uma série de processos fotoquímicos e fotobiológicos que levam a morte das células. O tratamento inicia-se com a administração do fármaco fotossensibilizante e, após a sua administração, um laser é aplicado no local desejado com um comprimento de onda adequado, desencadeando processos fotoquímicos somente nas células onde houve a penetração do fotossensibilizante. Este processo leva a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são os responsáveis pela morte celular. No presente trabalho busca-se sintetizar um novo agente fotossensibilizador, derivado da di-hidroxi-ftalocianinato de silício, com o objetivo de melhorar a eficiência da TFD.

**Palavras-chave:** Fotossensibilizador, Ftalocianinas, Terapia Fotodinâmica

**Área do Conhecimento:** Engenharias

### Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) trata-se de uma técnica que vem sendo utilizada no tratamento de tumores malignos. Na TFD é necessário que ocorra a interação de um fármaco fotossensibilizante com a luz na presença do oxigênio molecular para que o processo de tratamento aconteça. (HENDERSON, *et al.*, 1985). A terapia consiste em uma modalidade terapêutica que envolve uma série de processos fotoquímicos e fotobiológicos que levam a morte celular (BELMONT *et al.*, 1999; BALL, 1998). Tal terapia inicia-se com a administração do fármaco fotossensibilizante e, após à sua administração, um laser é aplicado no local desejado com um comprimento de onda adequado, desencadeando processos fotoquímicos somente nas células onde houve a penetração do fotossensibilizante. A absorção da luz pelo fármaco leva a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são responsáveis pela morte celular.

Os fármacos fotossensibilizadores devem apresentar determinadas características, como: seletividade ao tecido alvo, baixa toxicidade e possuir uma banda de absorção de luz na janela fototerapêutica. Esta janela trata-se de uma faixa

do espectro eletromagnético onde a radiação possui uma maior penetração nos tecidos biológicos, com consequente excitação dos estados moleculares da droga, capaz de promover a transferência de energia (PIETTE *et al.* 2003).

O primeiro fotossensibilizante aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento de câncer utilizando-se da TFD foi um derivado de hematoporfirina (Photofrin<sup>®</sup>) produzido pela QLT Inc. Atualmente há outras variantes comerciais dessa droga entre elas: Photosan<sup>®</sup>, Photogem<sup>®</sup> e Photocarcinorin<sup>®</sup> (RIBEIRO *et al.* 2007).

Entre os fotossensibilizantes são conhecidas outras classes, além das porfirinas, como as ftalocianinas. As ftalocianinas são compostos semelhantes às porfirinas, classificadas como fotossensibilizadores de segunda geração, cuja lipossolubilidade contribui para sua absorção pelas membranas plasmáticas, nos microssomos e nas mitocôndrias e, consequentemente, para a ação fotodinâmica (TOMAZINI, 2007).

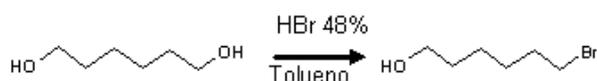
Este trabalho tem como objetivo a síntese de um novo agente fotossensibilizador da classe das ftalocianinas. A sua síntese partiu da matéria-prima, a di-hidroxi-ftalocianinato de silício, e

o produto foi obtido depois de 2 (duas) etapas reacionais.

### Metodologia

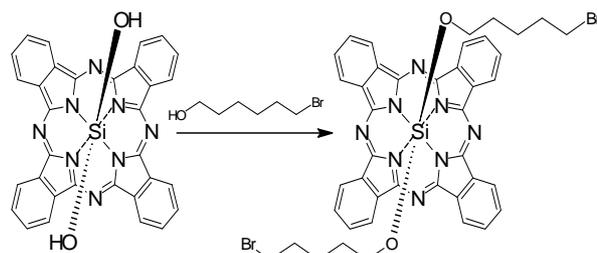
O processo de destilação foi feito no destilador horizontal BÜCHI GLASS OVER B-580. Nas análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub>, com 0,25 mm de espessura, sobre suporte de vidro e reveladas no SPECTROLINE® (MODEL CM-10). Os produtos foram concentrados em BÜCHI ROTAVAPOR R-114 e analisados no espectrofotômetro ultravioleta (PERKINELMER, LAMBDA 25).

*6-bromo-hexan-1-ol*. Esta substância foi preparada segundo o procedimento de Chong, *et al.* (2000). Num balão de 2 bocas de 250 mL, munido de um equipamento do tipo Dean-Stark e um condensador de refluxo, foram adicionados hexan-1,6-diol (5g, 0,0424 mol), tolueno (100 mL) e HBr 48% (5,5 mL, 0,049 mol). A mistura foi refluxada por 14 horas. Ao término da reação adicionou-se NaOH (Solução 1 mol . L<sup>-1</sup>) até atingir pH neutro. Em seguida o produto foi extraído em funil de separação com solução de HCl 2% (2x100 mL), Água destilada (4x100 mL) e solução saturada de NaCl (1x100 mL). Depois o produto foi seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e destilado horizontalmente à pressão reduzida para um rendimento do composto 2 (4,45 g, 58%). O produto foi caracterizado por cromatografia em camada delgada (comparação com composto padrão) com fase móvel de 7,5:2,5 hexano e acetato de etila respectivamente.



Esquema 1: Preparação do 6-bromo-hexan-1-ol

*di(6-bromohexanil)-fitalocianato de silício*. A di(6-bromohexanil)-fitalocianato de Silício foi sintetizada segundo adaptações do método descrito por Maree & Nyokong 2001. Em um balão de 25 mL de capacidade foi adicionado o 6-bromo-hexan-1-ol (1,384g, 7,643mmol), então aqueceu-se até 140°C e adicionado a di-hidroxfitalocianinato de silício (21,73 mg, 0,038 mmol). Após 1 hora em refluxo sob atmosfera de nitrogênio a solução foi extraída e seca com MgSO<sub>4</sub>.anidro Após a secagem o produto foi rotoevaporado obtendo-se o composto 3.



Esquema 2: Preparação da di(6-bromohexanil)-fitalocianato de silício

### Resultados

Por meio da cromatografia em camada delgada, percebeu-se que o 6-bromo-hexan-1-ol foi o único composto a ser arrastado em eluente 8,5:1,5 hexano :acetato de etila, não sendo necessária assim sua purificação, apenas a retirada do solvente da reação por destilação horizontal em sistema de pressão reduzida, para a retirada do Tolueno a 40°C. O produto foi caracterizado por cromatografia em camada delgada, comparando o produto com o obtido comercialmente, onde a primeira marcação (esquerda) corresponde ao produto da reação e a segunda (direita) corresponde ao produto comercial.



Figura 1: Cromatografia em camada delgada do 6-bromo-hexan-1-ol.

O 6-bromo-hexan-1-ol foi caracterizado por infravermelho, como mostra a Figura 2.

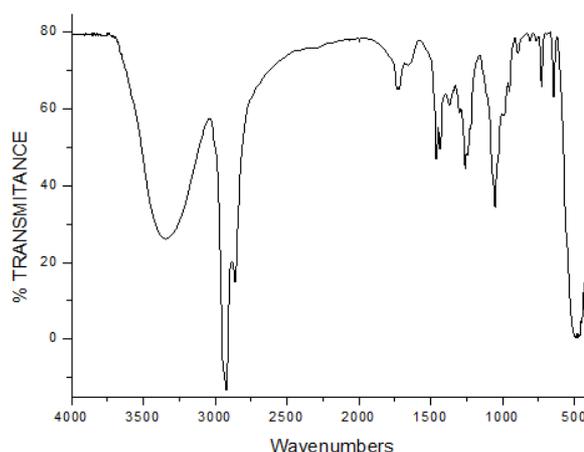


Figura 2: Espectro de infravermelho do 6-bromo-hexan-1-ol

O espectro de absorção no ultravioleta apresentado na figura 3 reforça a obtenção do produto 3 pelo método descrito.

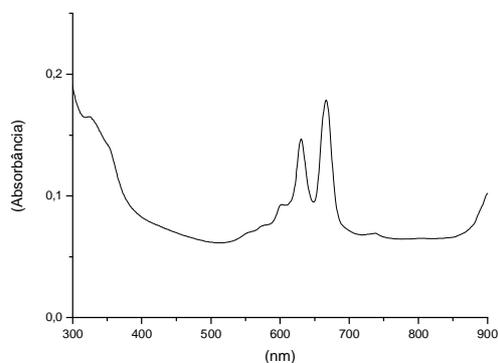


Figura 3: Espectro UV da di(6-bromo-hexanil)-ftalocianato de silício

### Discussão

Na cromatografia em camada delgada do 6-bromo-hexan-1-ol foi feita a comparação com o produto comercial da ACROS ORGANIC, onde apresentaram o mesmo RF, ou seja, as manchas percorreram a mesma distância na placa cromatográfica provando que eram a mesma substância.

O espectro infravermelho do 6-bromo-hexan-1-ol apresentou bandas características de: estiramento OH ( $3345\text{cm}^{-1}$ ), apresentando uma banda larga e intensa, e bandas características de grupamentos alquílicos ( $2920$ ,  $1452\text{cm}^{-1}$ ), e ausência de bandas características de outros grupos funcionais.

A avaliação do potencial na terapia fotodinâmica da nova ftalocianina foi feito um espectro de absorbância no UV, que demonstrou uma forte absorção em 670 nm, o que é característico das ftalocianinas (ROSENTHAL, 1991; SPIKES, 1986).

### Conclusão

A busca por novas ftalocianinas, com melhores características a fim de aumentar sua seletividade pelo tecido alvo, solubilidade, velocidade de eliminação, eficiência na geração de oxigênio singlete, tende a contribuir cada vez mais para a descoberta da cura de tumores através da terapia fotodinâmica. A partir da síntese e caracterização da di-(6-bromohexanil)-ftalocianato de silício, credencia-se assim esta nova ftalocianina para futuros estudos que comprovem seu provável potencial para ser usada

como um agente fotossensível na terapia fotodinâmica.

### Agradecimentos

A FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro.

### Referências

BALL, D. J. *et al.* The characterization of three substituted zinc phthalocyanines of differing charge for use in photodynamic therapy: A comparative study of their aggregation and photosensitizing ability in relation to mTHPC and polyhaematoporphyrin. **Journal of Photochemistry and Photobiology**. V. 45, p. 28-35, 1998.

BELMONT, M. J. *et al.* Effect of photodynamic therapy on the critical primary ischemia time of fasciocutaneous flaps. **Laryngoscope**. v. 109, p. 886-890, 1999

CHONG, J. M. *et al.* Solvent Effects on the Monobromination of  $\alpha$ - $\omega$ Diols: A Convenient Preparation of  $\omega$ -Bromoalkanols. **J. Org. Chem.**, nº 65, p. 5837-5838, 2000.

HENDERSON, B. W. *et al.* Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumor following photodynamic therapy. **Cancer Res.**, v. 45, p. 572-576, 1985.

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

NOLAND, W. E; HARTMAN, P. J. The nitroethylation of iodole: A new synthesis of Tryptamine. **J. Am. Chem. Soc.** V. 70, p. 3227-3228. 1954.

PIETTE, J. *et al.* Cell death and growth arrest in response to photodynamic therapy with membrane – bound photosensitizers. **Biochemical Pharmacology**. V. 66, p.,1651-1659, 2003

RIBEIRO, J. N. *et al.* Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica através da fotoxidação de triptofano. **Eclat. Quím.**, São Paulo, v. 32, n. 1, 2007 .

ROSENTHAL, I. *Phthalocyanines as photodynamic sensitizer*. [Photochem Photobiol.](#); n° 56, p.859-870,1991

SPIKES, J. D. Phthalocyanines as photosensitizers in biological systems and for the photodynamic therapy of tumors. **Photochem Photobiol.** n° 43, p.691-699, 1986;

TOMAZINI, Marília Vannuchi et al . *Terapia fotodinâmica com ftalocianina de zinco tópica: avaliação da intensidade de fluorescência, absorção cutânea, alterações histológicas e imuno-histoquímicas na pele do modelo animal*. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 6, Dec. 2007 .