

SÍNTESE DE FTALOCIANINAS COM POTENCIAL UTILIZAÇÃO NA TERAPIA FOTODINÂMICA**Rui José de Sousa Garcia da Silva¹, Emanuel Pedro de Oliveira Silva¹, Pâmela Rita Pereira Meibach Rosa¹, Milton Beltrame Júnior¹.**

¹ 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; pamelaritapmr@hotmail.com; beltrame@univap.br

Resumo- A terapia fotodinâmica (TFD), agora amplamente reconhecida como uma modalidade no tratamento de destruição de tecidos tumorais é baseada na aplicação de um agente fotossensibilizante seguida pela exposição da região tumoral a uma dose de luz apropriada, usualmente o laser. O(s) mecanismo(s) de morte celular promovido pela TFD têm sido foco de muitas pesquisas. O estresse oxidativo resultante da ativação luminosa do fotossensibilizador ocorre devido à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que reagem próximas ao local de sua geração. O objetivo do trabalho desenvolvido foi a síntese e a caracterização da 3-metilcarboxitribenzonaphtoporphirazinato de zinco (NhPcZn) e da cloro-tribenzonaphtoporphirazinato de silício (NhPcSi) para estudo de suas propriedades e aplicabilidade no tratamento fotodinâmico de tumores.

Palavras-chave: Ftalocianinas mistas, terapia fotodinâmica
Área do Conhecimento: Engenharias

Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD), agora amplamente reconhecida como uma modalidade no tratamento de destruição de tecidos tumorais, é baseada na aplicação de um agente fotossensibilizante seguida pela exposição da região tumoral a uma dose de luz apropriada, usualmente o laser (GOTTFRIED et al. 1995). O(s) mecanismo(s) de morte celular promovido pela TFD têm sido foco de muitas pesquisas. O estresse oxidativo resultante da ativação luminosa do fotossensibilizador ocorre devido à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que reagem próximas ao local de sua geração (BALL ea AL. 1998).

Como um dos principais fotossensibilizantes pode-se citar as ftalocianinas. As ftalocianinas são moléculas análogas às porfirinas, classificadas como fotossensibilizadores de segunda geração, com forte absorção na faixa de espectro luminoso vermelho (670-780nm) (Hopper, 2000; Margarone et al., 1996), o que confere a estas elevada ação fototerapêutica, promovendo a utilização de doses menores quando administrada, além de demonstrar ser um potencial agente fotossensível no tratamento de processos carcinogênicos (Machado, 2000).

Os fármacos fotossensibilizadores devem apresentar determinadas características, como: seletividade ao tecido alvo, baixa toxicidade, eficiência na geração de estados tripletes

excitados de longos tempos de vida 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).

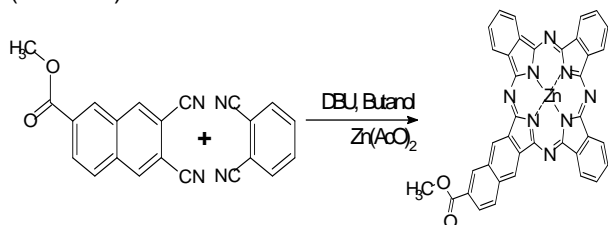
Este trabalho teve como objetivo a síntese da NhPcSi e da NhPcZn, a fim de analisar sua aplicabilidade no tratamento de tumores por meio da terapia fotodinâmica.

Metodologia

A mistura butanol (50 ml); 6-carboximetil-2,3-dicianophtaleno (0,5063 g; 2,12 mmol); 1,2-dicianobenzeno (2,7209 g; 21,84 mmol); DBU (2,65 ml) foi refluxada sob atmosfera de argônio por cerca de uma hora. Em seguida acetato de zinco (0,9741 g; 5,26 mmol) foi adicionado e o refluxo continuou por cerca de vinte horas.

Após o resfriamento, foi adicionado sobre a mistura de 100mL de metanol e 50mL de água, assim formando um precipitado. O mesmo precipitado foi filtrado a vácuo em um funil de placa sinterizada e lavado com água obtendo-se uma massa azul escura. O produto bruto foi submetido à extração Soxhlet para retirada das impurezas, sendo feita primeiramente uma extração com metanol por cerca de setenta e duas horas e depois com THF por mais quarenta e oito

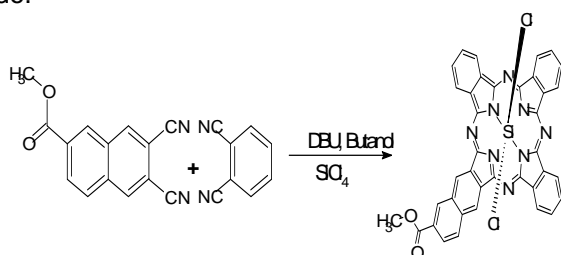
horas. A solução oriunda da extração *Soxhlet* com THF foi concentrada utilizando BÜCHI ROTAVAPOR R-114 e o produto 3-metilcarboxitribenzonaphtoporpirazinato de zinco (NhPcZn) obtido.



Esquema 1- Preparação da NhPcZn

Na síntese da NhPcSi a mistura butanol (25 ml); 6-carboximetil-2,3-dicianophtaleno (0,2504 g; 1,05 mmol) ; 1,2-dicianobenzeno (1,3684 g; 10,98 mmol); DBU (1,33 ml) foi refluxada sob atmosfera de argônio por cerca de uma hora. Em seguida o cloreto de silício (0, 5 ml) foi adicionado e o refluxo continuou por cerca de vinte horas.

Após o resfriamento, foi adicionado sobre a mistura de 50mL de metanol e 25mL de água, assim formando um precipitado. O mesmo precipitado foi filtrado a vácuo em um funil de placa sinterizada e lavado com água obtendo-se uma massa azul escura. O produto bruto foi submetido à extração *Soxhlet* para retirada das impurezas, sendo feita primeiramente uma extração com metanol por cerca de setenta e duas horas e depois com THF por mais quarenta e oito horas. A solução oriunda da extração *Soxhlet* com THF foi concentrada utilizando BÜCHI ROTAVAPOR R-114 e o produto cloro-tribenzonaphtoporpirazinato de silício (NhPcSi) obtido.



Esquema 2- Preparação da NhPcSi

Para caracterização de ambas as ftalocianinas, foi feita a dissolução das mesmas em Dimetilsulfóxido (DMSO) e posteriormente a análise em espectrofotômetro ultravioleta VARIAN CARY 50 BIO.

Resultados

As preparações dos compostos foram obtidas em rendimento bruto de 82% da reação que

originou como produto a NhPcZn e de 89% na reação que originou a NhPcSi.

Na caracterização da NhPcZn foi feita uma análise no espectrofotômetro UV-visível. Nesta caracterização foi usada a ftalocianina de zinco comercial (PcZn) como comparação, e uma análise da NhPcZn obtendo os espectros da Figura 1 e Figura 2, respectivamente para a PcZn e NhPcZn

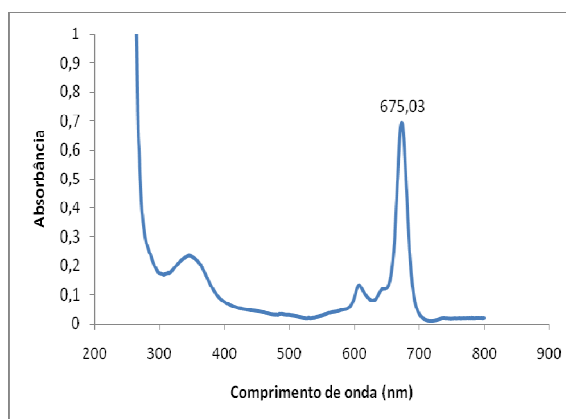


Figura 1- Espectro UV da PcZn comercial

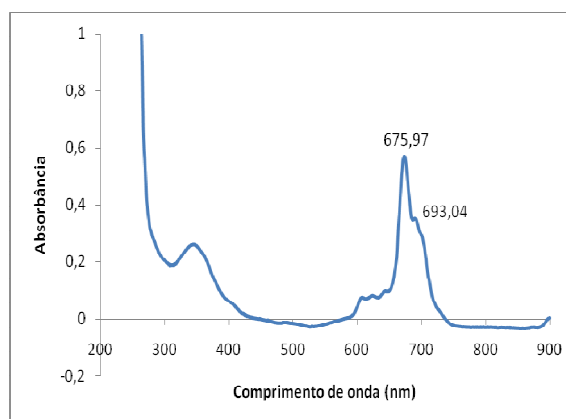


Figura 2- Espectro UV da NhPcZn (sintetizada)

Para caracterizar a NhPcSi realizou-se também uma análise no espectrofotômetro UV-visível. Na caracterização foi usada a dicloro ftalocianina de silício comercial (PcSiCl₂) como comparação, e uma análise da NhPcSi, obtendo assim os espectros representados na Figura 3 e Figura 4, respectivamente para a PcSiCl₂ e a NhPcSi.

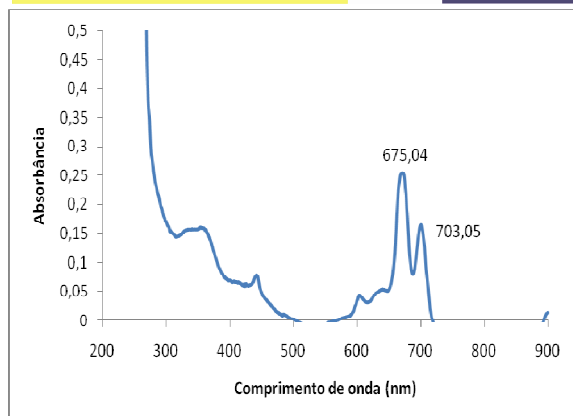


Figura 3- Espectro UV da PcSiCl₂ comercial

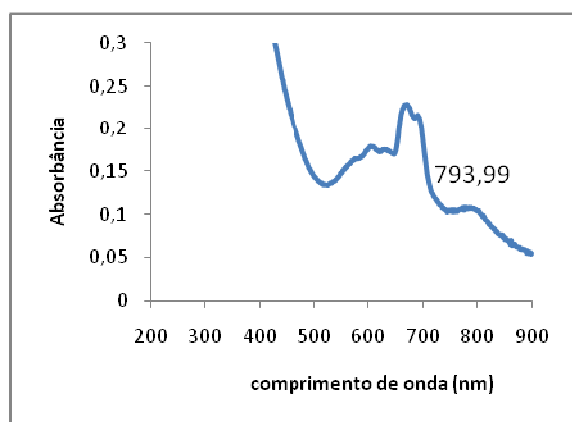


Figura 4- Espectro UV da NhPcSi (sintetizada)

Discussão

A partir dos espectros da Figura 1 e Figura 2, que se referem respectivamente a PcZn comercial e a NhPcZn sintetizada neste trabalho, pode-se perceber um sinal no comprimento de onda em torno de 693nm no espectro da NhPcZn, pico este que não se pode perceber no espectro da PcZn comercial.

Como a síntese inicial, referente ao esquema 1, só poderia resultar na PcZn ou na NhPcZn, pode-se então afirmar, tendo em vista que os espectros são diferentes, que a NhPcZn foi sintetizada, necessitando agora da eliminação das impurezas, o que fará com que o rendimento da mesma diminua.

Observando-se os espectros da Figura 3 e Figura 4, referentes a PcSiCl₂ comercial e a NhPcSi sintetizada neste trabalho, percebe-se um sinal com comprimento de onda em torno de 794 nm no espectro da NhPcSi, já no espectro da PcSiCl₂ não se observa tal pico.

Como esta síntese, referente ao esquema 2, só poderia resultar na PcSiCl₂ ou na NhPcSi, é

possível concluir, baseando-se na diferença dos espectros, que a NhPcSi foi obtida com sucesso, sendo necessário agora a retirada de possíveis impurezas.

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 NhPcZn e da NhPcSi, credencia-se assim estas novas ftalocianinas para futuros estudos que comprovem seus prováveis potenciais para serem usadas como agentes fotossensíveis na terapia fotodinâmica.

Agradecimentos

A FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro.

Referências

- GOTTFRIED, V.; Davidi, R.; Averby, C.; Kimel, S.J. Photochemical & Photobiology B: Biol. 1995, p.115-121.
- BALL, D. J.; Luo, Y.; Kessel, D.; Griffiths, J.; Brown, S. B.; Vernon, D. I. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 1998, p.42,159.
- HOPPER C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. **Lancet Oncol** nº1, p 212–219, 2000.
- MACHADO, Antonio Eduardo da Hora. Terapia fotodinâmica: Potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**, [s.i.], v. 2, n. 23, p.237-243, 2000.
- MARGARONE P, Gregoire M-J, Scasna´rt V, Ali H, van Lier JE. Structure-photodynamic relationships of a series of 4-substituted zinc phthalocyanines. *Photochem Photobiol*, nº 63, p.217–223, 1996.
- 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
- 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.

XVINIC

Encontro Latino Americano
de Iniciação Científica

XI EPG

Encontro Latino Americano
de Pós Graduação

VINIC Jr

Encontro Latino Americano
de Iniciação Científica Júnior