

Síntese de Novas Clorinas Hidrofílicas com Potencial Aplicação em Terapia Fotodinâmica

Kleber T. de Oliveira (PQ),^{1,2*} Francisco F. de Assis (IC),² Cláudio R. Neri (PQ),² Vinícius S. Garcia (PG),² Osvaldo A. Serra (PQ),² Yassuko Iamamoto (PQ),² Artur M. S. Silva (PQ),¹ Maria G. P. M. S. Neves(PQ),¹ Augusto C. Tomé (PQ),¹ José A. S. Cavaleiro (PQ)^{1*} jcavaleiro@ua.pt/ktoquimico@usp.br

1. Departamento de Química da Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

2. Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Brasil

Palavras Chave: Síntese, Diels-Alder, Porfirinas, Clorinas, Terapia Fotodinâmica.

Introdução

A Terapia Fotodinâmica (TFD), na sua essência, resume-se a uma técnica médico-terapêutica que faz uso de um fotossensibilizador e luz de baixa energia (UV/Vis de 600–750 nm) para o tratamento de diversas doenças, dentre elas, várias doenças neoplásicas.¹ As substâncias fotossensíveis, quando ativadas, fornecem energia para o oxigênio molecular gerando espécies reativas de oxigênio (O_2 , dentre outras) promovendo morte celular.¹ Do ponto de vista sintético, a reação de Diels–Alder representa uma das mais interessantes alternativas na produção de clorinas, que são compostos derivados diretamente das porfirinas, possuindo uma das ligações duplas do macrociclo reduzidas ou migradas; suas propriedades fotofísicas são bastante adequadas para as aplicações em TFD (forte absorção entre 650 e 670 nm) permitindo o uso de *lasers* de alto poder de penetração. Apesar das características fotofísicas adequadas destes compostos, algumas adaptações estruturais são necessárias para que possam ser utilizados como fotossensibilizadores tais como boa solubilidade em meios biológicos e boa afinidade celular. Neste sentido, transformações realizadas nos grupos vinilo do éster dimetilico da protoporfirina IX (**2**) têm produzido resultados extremamente valiosos² uma vez que esta porfirina pode ser produzida a partir da hematoporfirina (**1**), e, portanto, bem tolerada por organismos vivos.

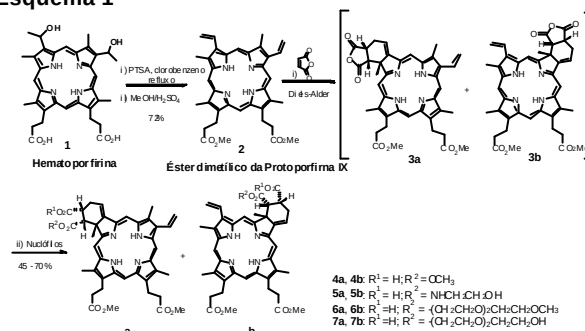
Este trabalho contém assim a preparação de algumas novas clorinas devidamente planejadas para avaliação posterior.

Resultados e Discussão

Em estudos anteriores³ apresentamos a preparação de duas novas clorinas obtidas através de uma reação de Diels-Alder (realizada em tolueno seco e refluxo/18 h), entre a porfirina **2** e anidrido maleico com posterior adição de MeOH. Os produtos **4a** e **4b** (esquema 1) foram devidamente caracterizados por RMN de 1H e ^{13}C (1D e 2D), ESI-MS, UV/Vis e microanálise, o que viabilizou a preparação de compostos mais adequados às aplicações desejadas. A adição de cada um dos outros

nucleófilos hidrofílicos (esquema 1) foi feita após o término das reações de Diels-Alder, utilizando base (Et_3N) quando necessário. Os compostos **5-7** foram obtidos após 1-2 h de reação com seus respectivos nucleófilos e as separações dos regioisômeros foram realizadas por cromatografia em sílica; todas as clorinas **5-7** foram devidamente caracterizadas por RMN, espectrometria de massa e UV-Vis.

Esquema 1



Como pôde ser observado, tanto na adição de MeOH quanto dos derivados de etilenoglicol e etanolamina obteve-se uma grande seletividade durante a adição ao grupo anidrido dos adutos **3a** e **3b**. Tal seletividade terá resultado possivelmente da adição dos nucleófilos assistida por ligações de hidrogênio entre suas bases conjugadas e os hidrogênios internos (NH) dos macrociclos; tais ligações devem direcionar a adição para apenas um dos grupos carbonílicos de **3a** e **3b**.

Conclusões

Estes resultados demonstram uma alta eficiência e versatilidade na produção de novos compostos potencialmente aplicáveis em TFD, utilizando uma metodologia simples e viável. Estudos de aplicações biológicas destes compostos estão presentemente sendo viabilizados.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade de Aveiro, Fundação para a Ciência e a Tecnologia, CNPq e FAPESP pelo apoio financeiro.

¹ a) Calzavara-Pinton, P. G.; et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **2007**, 21, 293. b) Calzavara-Pinton, P. G.; et al. *J. Eur.*

Acad. Dermatol. Venerol. **2007**, 21, 439. c) Detty, M. R.; *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3897.

² Boch, R.; *et al. Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 219.

³ de Oliveira, K. T. *et al. XII Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Tihany - Hungary. Book of Abstracts, **2007**.