

Novas Ftalocianinas Conjugadas a Ácido Fólico: Síntese de Fotossensibilizadores com Potencial Aplicação em PDT

Francisco F. de Assis (IC),^{1*} Nicholas R. S. Gobo (IC),¹ Kleber T. de Oliveira (PQ),^{1,2} Anderson O. Ribeiro (PQ),^{1,2} Cláudio R. Neri (PQ),¹ Yassuko Iamamoto (PQ),¹ Osvaldo A. Serra (PQ)¹

favarofrancisco@aluno.ffclrp.usp.br

1. Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes 3900, Monte Alegre, 14040901, Ribeirão Preto/SP, Brasil

2. Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Rua Santa Adélia 166, Bangu, 09210-170, Santo André/SP, Brasil

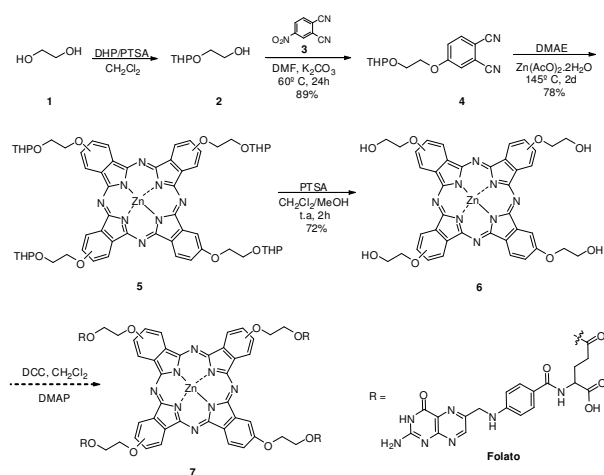
Palavras Chave: Síntese, Funcionalizações, Ftalocianinas, Terapia Fotodinâmica.

Introdução

A Terapia Fotodinâmica (PDT) tem ocupado um lugar de destaque dentre as terapias não invasivas desenvolvidas e aperfeiçoadas nos últimos anos. Baseada na combinação entre um fotossensibilizador, oxigênio e luz, a PDT tem sido aplicada no tratamento de tumores, doenças dermatológicas em geral, combate de fungos, bactérias e diversos tipos de vírus.¹

Do ponto de vista sintético, há muitos desafios a serem superados, e neste sentido, o “design” e a síntese de compostos cada vez mais adequados tem sido estudados.² Neste trabalho, é proposta a síntese de uma nova ftalocianina ligada a grupos folato, um importante grupo farmacofórico cujo emprego na elaboração de novas drogas tem sido recentemente realizado.³ Dentro desta proposta, espera-se obter uma ftalocianina com características químicas e fotofísicas adequadas ao emprego em PDT, ou seja, com relativa solubilidade em meios fisiológicos e boa afinidade celular (proporcionada pelos grupos folato), baixa agregação e que atue como um bom gerador de espécies reativas de oxigênio, como ¹O₂ e radicais peróxido.

¹³C{H}, ESI-MS, e UV-Vis quando adequado. Posteriormente a ftalocianina **6** será funcionalizada com o ácido fólico, o que deverá fornecer o produto desejado **7**, sendo os estudos fotofísicos e fotobiológicos viabilizados.



Esquema 1. Síntese e funcionalização de novas ftalocianinas.

Conclusões

A ftalocianina **6** foi sintetizada de forma eficiente. A preparação deste modelo bastante funcionalizável deverá possibilitar a preparação do derivado **7**, bem como de vários outros compostos (anfífilos ou hidrofílicos) para emprego na PDT.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, CNPq e CAPES

Resultados e Discussão

Inicialmente foi realizada a monoproteção do etilenoglicol (**1**) utilizando di-hidropirano (DHP) e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) em CH₂Cl₂, o que levou ao produto **2** (42%) (Esquema 1). Em seguida, o nitroftalonitrilo (**3**) foi convertido no derivado **4** pela reação de substituição nucleofílica aromática com o produto **2** nas condições apropriadas (89%). A ciclotetramerização de **4** na presença de DMAE (N,N-dimetiletanolamina)/ Zn(AcO)₂.2H₂O, sob refluxo (tubo selado), forneceu a ftalocianina substituída **5** em bom rendimento (78%). Na etapa seguinte foi realizada a remoção do grupo THP nas condições apropriadas, levando ao composto **6** (72%). Os compostos obtidos até o momento foram devidamente purificados em coluna contendo sílica-gel e suas estruturas analisadas por RMN de ¹H e

¹ a) Morton, C.A.; et al. *Br. J. Dermatol.* **2008**, 159, 1245. b) Calzavara-Pinton, P. G.; et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **2007**, 21, 293. c) Calzavara-Pinton, P. G.; et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **2007**, 21, 439. d) Detty, M. R.; et al. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3897.

² a) de Oliveira, K. T.; et al. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8709. b) Silva, A. M. G.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 704. c) Ribeiro, A. O.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9177.

³ Stefflova, K.; et al. *Bioconjugate Chem.*, **2007**, 18, 379.