

Síntese e caracterização de novos fotossensibilizadores clorínicos isentos de auto-agregação

Adjaci Uchoa^{*1} (PQ), Kleber T. de oliveira² (PQ), Maurício da S. Baptista³ (PQ), Adailton J. Bortoluzzi⁴ (PQ), Y. Iamamoto¹ (PQ) e Osvaldo A. Serra¹ (PQ). adjaci@usp.br

¹DQ- FFCLRP-USP, CCNH-UFABC ²IQ – USP³, DQ –UFSC⁴

Palavras Chave: PDT, Novo Fotossensibilizador, Clorina, agregação

Introdução

O uso da terapia fotodinâmica (PDT) consolida-se no tratamento de câncer e outras doenças relacionadas. Muito tem sido investido no desenvolvimento de novos fotossensibilizadores para PDT, no entanto, um fator limitante consta ser a formação de estados agregados, que parece ser uma propriedade inerente destes aromáticos. A auto-agregação reduz a fluorescência e geração de oxigênio singlete reduzindo a atividade fotossensibilizante. Muitos trabalhos foram realizados com o propósito de reduzir a agregação por inserção de grupos polares ou voluminosos.^{1,2} Neste trabalho desenvolvemos uma nova rota sintética para a obtenção de novas clorinas, assimétricas, monofuncionalizadas e com grupos voluminosos em posição axial, a partir de protoporfirina IX e maleimidas.

Resultados e Discussão

As novas clorinas foram obtidas através da reação de Diels–Alder como ilustra o esquema 1.

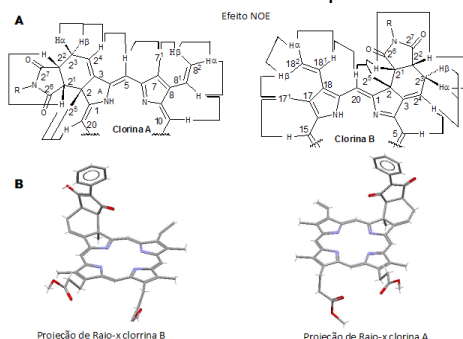


Fig. 1: A) efeito NOE para as clorinas de Anel A e B. B. Projeção de raio-X para as clorinas A e B.

As clorinas A e B foram obtidas pelo processo ilustrado no esquema 1, com 72% de rendimento, quando R= fenil e 58% para R=Octil. Foram caracterizado por RMN 1D (¹H, ¹³C e DPET 135) e 2D (COSY, NOESY, HMBC e HSQC) e massa de alta resolução. A conformação axial foi confirmada por cristalografia de raio-X. A análise de RMN confirma a adição cis-ENDO, na reação de D-A. A cristalografia de raio-X, mostra a posição axial do dienófilo, ambos apresentados na figura 1. A Figura 2 apresenta a caracterização fotoquímica e os rendimentos quânticos de fluorescência(Φ_f) e oxigênio singlete (Φ_Δ). Quando somados $\Phi_f + \Phi_\Delta$ observamos pequenas perdas por outros mecanismos.

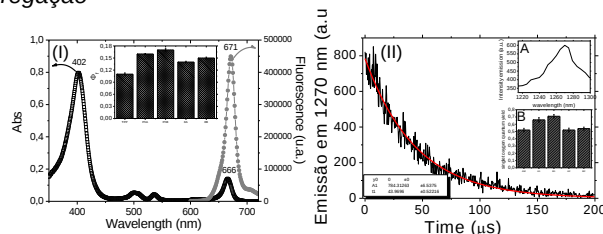


Fig. 2: (I) Espectro Uv-vis, esquerda, e fluorescência direita, inserido, rendimentos quânticos de fluorescência. (II) Trásiente de emissão de oxigênio singlete em CH₃CN/H₂O 9:1. Inseridos A: espectro de emissão B: Rendimentos quântico de oxigênio singlete.

A formação de estado agregado foi estudada, por variação de temperatura, solvente e concentração; através de Uv-vis, espalhamento de luz ressonante e RMN ¹H (500 MHz). A Figura 3A, mostra o espalhamento (agregado) apenas para a Pp IX. A Figura 3B, mostram a $\Sigma\Delta\delta$ com a concentração de 1.7 ppm para o hidrogênios mesos de Pp IX dimetil ester e dietil ester. Enquanto as clorinas não apresenta $\Delta\delta$ com a concentração, mostrando que estas clorinas estão isentas da formação de estado agregado.

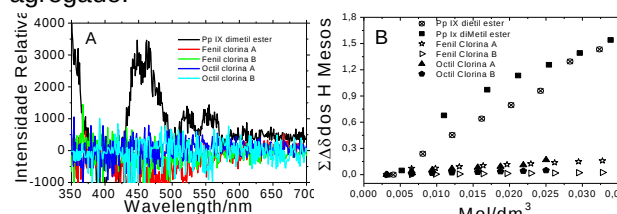


Fig. 3: A) espalhamento de luz ressonante em MeOH/CH₃Cl 9:1 B) Deslocamento do H-mesos no espectro de RMN ¹H em CDCl₃ a 500 MHz em função da concentração.

Conclusões

Os resultados mostram que a nova rota para a obtenção de clorinas, adiciona um novo anel em posição axial impedindo a interação π - π e a formação de agregados. O que favorece a formação de oxigênio singlete e potencializa estes fotossensibilizadores para a aplicação em PDT.

Agradecimentos: FAPESP, CNPq e CAPES

¹ Uchoa A F. et al. Structure-activity relationship and photodynamic action of a Protoporphyrin derivative. Submetido a J.Photochem.Photobio.

² De Oliveira KT.et al J. Org. Chem. 2009, 74, 7962–7965