

## Reação de Buchwald-Hartwig na obtenção de conjugados quinolona-porfirina com potenciais aplicações em PDT.

Pedro N. Batalha (PG),<sup>1,2</sup> Ana T.P.C. Gomes (PQ),<sup>2</sup> Luana S.M. Forezi (PG),<sup>1</sup> Fernanda C.S. Boechat (PQ),<sup>1</sup> Maria Cecília B.V. de Souza (PQ),<sup>1</sup> Vítor F. Ferreira (PQ),<sup>1</sup> Maria G.P.M.S. Neves (PQ),<sup>2</sup> José A.S. Cavaleiro (PQ).<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Outeiro de São João Baptista, s/n, Centro, Niterói, RJ, Brasil CEP: 24010-141.

<sup>2</sup>Universidade de Aveiro and QOPNA, Campus de Santiago, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

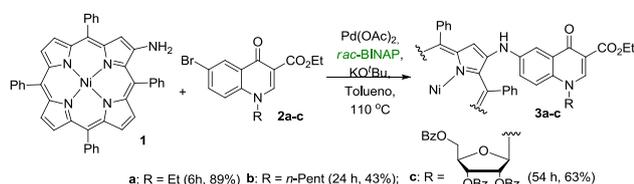
**Palavras Chave:** porfirinas, quinolonas, Buchwald-Hartwig, terapia fotodinâmica, nucleosídeo.

### Introdução

Derivados porfíricos tem sido o foco de diversos estudos envolvendo diferentes áreas da Química; no entanto é na Medicina que estes compostos se destacam. A geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) quando o fotossensibilizador porfírico é irradiado na presença de oxigênio molecular, faz com que tais substâncias tenham um grande potencial de aplicação na terapia fotodinâmica (PDT). Uma das estratégias para obtenção de novos fotossensibilizadores para PDT consiste em conjugar porfirinas com outras moléculas farmacofóricas<sup>1</sup>. Por exemplo, substâncias contendo o núcleo quinolônico têm sido associadas a uma diversidade de atividades biológicas, dentre elas a antitumoral, a antiviral e a antibacteriana.<sup>2</sup> Neste trabalho pretende-se preparar novos derivados quinolona-porfirina, com potencial aplicação em PDT, através da reação de Buchwald-Hartwig (B-H)<sup>3</sup>.

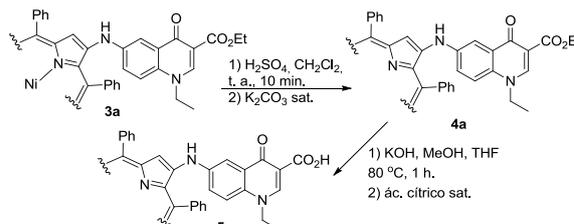
### Resultados e Discussão

O acoplamento de B-H entre 2-amino-5,10,15,20-tetrafenilporfirinatóniquel(II) **1** e as 6-bromoquinolonas **2a-c** ocorreu na presença do sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/rac-BINAP, tendo sido possível isolar os novos conjugados pretendidos **3a-c** em bons rendimentos (Esquema 1).



**Esquema 1.** Reação de acoplamento de B-H entre a porfirina **1** e as quinolonas **2a-c**.

Tendo em conta a futura aplicabilidade destes conjugados em PDT, fez-se a descomplexação de **3a**, obtendo-se assim o derivado **4a**. Em seguida, procedeu-se à hidrólise do grupo éster tendo sido isolado o composto **5a**, de acordo com o Esquema 2.



**Esquema 2.** Descomplexação e hidrólise do grupo éster do conjugado quinolona-porfirina **3a**.

As estruturas de todas as substâncias sintetizadas foram confirmadas através das técnicas espectroscópicas adequadas.

Os estudos de geração de oxigênio singlete (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) mostraram que as porfirinas base-livres **4a** e **5a** são capazes de gerar <sup>1</sup>O<sub>2</sub>.

### Conclusões

Novos conjugados quinolona-porfirina foram sintetizados com sucesso através da reação de B-H. Os estudos de geração de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> mostraram que os derivados **4a** e **5a** são capazes de gerar esta espécie citotóxica e, por conseguinte, podem ser considerados potenciais fotossensibilizadores em PDT.

### Agradecimentos

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal), União Europeia, QREN, FEDER e COMPETE por financiar a unidade de investigação QOPNA (projeto PEstC/QUI/UI0062/2011), à rede nacional de RMN e ao convênio FCT-CAPES (projeto BEX 7131/12-5). P. N. Batalha agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutoramento concedida e A. T. P. Gomes agradece à FCT pela sua bolsa de pós-doutoramento (SFRH/BPD/79521/2011).

<sup>1</sup> Gomes, A. T. P. C.; Cunha, A. C.; Domingues, M. R. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Santos, F. C.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7336.

<sup>2</sup> Ahmed, A.; Daneshlatab, M. J. *Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **2012**, *15*(1), 52.

<sup>3</sup> Menezes, J. C. J. M. D. S.; Pereira, A. M. V. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Santos, S. M.; Martinez, S. T.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8330.