SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS PORFIRÍNICOS HIDROFÍLICOS *MESO*-SUBSTITUÍDOS

Lauanny Raira Bençal (PIBIC/UEPG), Anderson Gomes (PG), Jacqueline Aparecida Marques (Orientadora), e-mail: jmarques@uepg.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química/SEXATAS

Química; Química Orgânica

Palavras-chave: Síntese orgânica, porfirinas hidrofílicas, TFD, vanilina.

Resumo

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica utilizada para o tratamento de patologias como o câncer e é a que causa menos efeitos colaterais do que outras técnicas. Nessa terapia faz-se necessário o uso de um fotossensibilizador (FS) e luz visível que ativa o FS e esse gera as espécies reativas de oxigênio levando a morte celular por necrose e/ou apoptose. As porfirinas e seus derivados apresentam grande potencial para aplicação em TFD por apresentarem diversas características físicas, químicas e propriedades biológicas favoráveis, e assim, os estudos sobre a síntese e aplicação das porfirinas têm crescido muito nos últimos anos. Portanto, dentro desse contexto, os objetivos desse trabalho foram a otimização de etapas reacionais, a síntese e a caracterização de um derivado porfirínico *meso*-substituído com características hidrofílicas para potencial aplicação em TFD.

Introdução

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica promissora utilizada no tratamento de inúmeras doenças, dentre elas o câncer, apresentando para este uma menor desvantagem aos pacientes e uma maior eficiência se comparada com outras técnicas já conhecidas como a quimioterapia.[1-2]

Esta técnica utiliza um composto fotossensível (FS) e luz visível, onde a luz ativa o FS que gera espécies reativas de oxigênio levando a morte celular por necrose e/ou apoptose.[3] Diversos compostos vêm sendo estudados como possíveis FS para a TFD, dentre estes destacam-se as porfirinas e seus derivados, devido possuírem algumas características favoráveis, como a baixa toxidade na ausência de luz, alta foto-estabilidade, propriedade de localização de tecidos doentes.[3-4]

As porfirinas são compostos intensamente coloridos presentes em quase todos os organismos vivos e de origem natural ou sintética[1], onde sua estrutura conta com quatro unidades de pirrol, ligados por pontes de CH e encontram-se associadas à diversas proteínas, atuando como cofatores em sistemas biológicos.

Pode-se obter uma porfirina de duas maneiras: (1) por modificação de uma porfirina natural; ou (2) através de síntese total. Na segunda abordagem, comumente utiliza-se métodos como: (1) o método de Adler-Longo[5] e o (2) método de Lindsey[6] e o (3) método de Gonsalves.[7] Neste trabalho, foi utilizado o método de Adler-Longo[5] e o método otimizado pelo grupo[8-9] (Grupo de Síntese e Caracterização Espectroscópica de Compostos Orgânicos e Materiais - GSCECOM).

Materiais e Métodos

Os reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico e as reações acompanhadas por CCD, utilizando-se placas cromatográficas comerciais de alumínio impregnadas de sílica gel adsorvida da Merck (Sílica gel 60 F_{254} 0,2 mm). Na purificação por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (70-230 mesh). A absorção óptica no UV-Vis foi obtida em um espectrofotômetro Cary 100 da Varian utilizando-se cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm e 2 faces polidas.

Inicialmente efetuou-se a reação de alquilação do grupo fenólico[8-9] da vanilina utilizando-se o bromobutirato de etila em meio básico fornecendo o aldeído 4-(4-formil-2-metóxifenóxi)butanoato de etila. Para tanto, adicionou-se em um balão a vanilina, o K_2CO_3 anidro e *N,N*-dimetilformamida e manteve-se a mistura reacional sob refluxo e agitação magnética constante. Adicionou-se então o alquilante bromobutirato de etila e manteve-se sob agitação magnética e aquecimento. Resfriou-se a mistura reacional, filtrou-se e lavou-se a fase orgânica com água destilada, a qual foi separada e secada com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. Efetuou-se uma análise por CCD do produto bruto utilizando-se como eluente uma mistura álcool etílico:clorofórmio (1:9) e não observou-se a presença de vanilina. Obteve-se um rendimento de 94%.

A partir do aldeído 4-(4-formil-2-metóxifenóxi)butanoato de etila, deu-se inicio a síntese da porfirina TCEMPP pelo método de Adler-Longo[5]. Misturou-se o aldeído e o ácido propiônico e aqueceu-se a mistura até o refluxo sob agitação magnética e adicionou-se pirrol. Removeu-se o solvente por destilação à pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna, onde utilizou-se como eluente uma mistura de EtOH:CH_2Cl_2. Removeu-se o solvente rotoevaporando-o e obteve-se um rendimento de 13,60% da porfirina

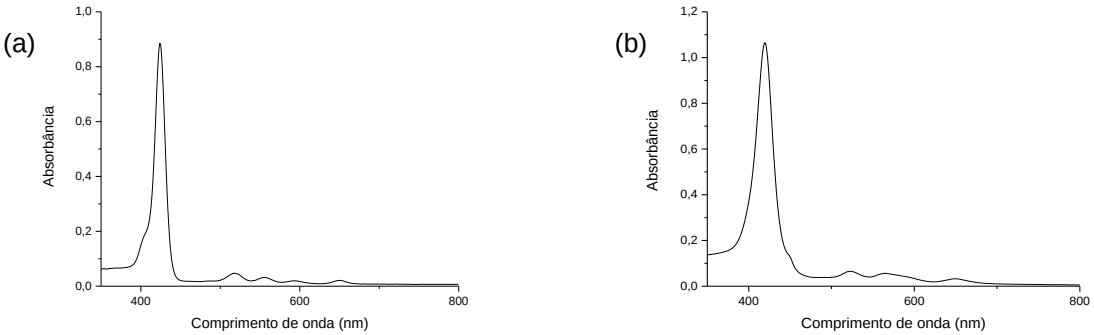
A TCEMPP foi metalada de acordo com o método descrito por Prakash[10] et al. (2015) com adaptações, onde misturou-se clorofórmio, álcool metílico, a porfirina TCEMPP e $(AcO)_2Zn.2H_2O$. Manteve-se esta mistura sob agitação magnética e refluxo. Efetuou-se uma CCD utilizando-se como eluente uma mistura de EtOH:CH_2Cl_2 e não observou-se mais a presença de TCEMPP. Rotoevaporou-se o solvente e dissolveu-se o sólido resultante em diclorometano. Transferiu-se para um funil de separação, e lavou-se a fase orgânica com água destilada, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e o solvente foi removido em rotoevaporador. Analisou-se o produto por CCD utilizando-se como eluente uma mistura de EtOH:CH_2Cl_2. Obteve-se a ZnTCEMPP em um rendimento de 100%.

Para a saponificação[9-10], pesou-se uma quantidade de ZnTCEMPP e dissolveu-se em THF. Adicionou-se KOH e manteve-se sob agitação constante. Efetuou-se uma análise por CCD utilizando-se como eluente uma mistura de EtOH:CH_2Cl_2 e observou-se a ocorrência total da reação. Adicionou-se HCl concentrado e rotoevaporou-se o solvente. Adicionou-se diclorometano, lavou-se com água, secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. Obteve-se a ZnTCPP em um rendimento de 89%. Para fins de comparação obteve-se a TCPP, efetuando-se a saponificação da TCEMPP nas mesmas condições.

Resultados e Discussão

A TCEMPP e TCPP foram caracterizadas por espectroscopia de UV-Vis, estando representadas nas Figura 1(a) e 1(b), respectivamente.

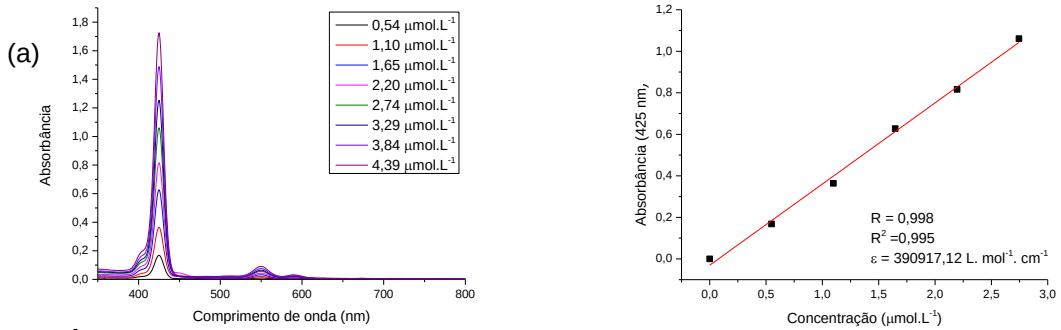
FIGURA 1: (a) Espectro de absorção UV-Vis da porfirina TCEMPP; (b) Espectro de absorção UV-Vis da porfirina TCPP em tampão $NaHCO_3$/NaOH.



Fonte: A Autora

Observou-se em ambos um espectro característico de porfirina base livre, apresentando uma banda *Soret* em torno de 424 nm e quatro bandas Q de menor intensidade na região de 500-700 nm. A porfirina metalada ZnTCEMPP também foi caracterizada por espectroscopia de UV-Vis. Na figura 2(a) estão os espectros de variação da concentração da metaloporfirina e, à partir destes, obteve-se os dados da figura 2(b), com os quais determinou-se a absortividade molar (ε) das bandas.

FIGURA 2: (a) Espectro de absorção UV-Vis porfirina ZnTCEMPP em CH_2Cl_2 em diferentes concentrações. (b) Gráfico absorbância em 425 nm *versus* concentração.



Fonte: A autora.

Conforme esperado, a metalação resultou na diminuição do número de bandas Q, de quatro para duas. Já a banda de *Soret* sofreu um pequeno deslocamento batocrômico. A porfirina metalada, ZnTCEMPP, foi saponificada obtendo-se a porfirina denominada de ZnTCPP. Realizou-se a caracterização por espectroscopia semelhante a porfirina ZnTCEMPP. Os valores de ε para a banda Soret e bandas Qs estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1: Valores de absortividade molar para as porfirinas ZnTCEMPP e ZnTCPP em diclorometano.

Porfirinas	**Soret ε/10^5 L.com^{-1}. mol^{-1}**	**Q1 ε/10^4 L.com^{-1}. mol^{-1}**	**Q2 ε/10^3 L.com^{-1}. mol^{-1}**
ZnTCEMPP	2,02	2,02	6,9
ZnTCPP	2,50	1,3	4,2

Fonte: A autora.

Conclusões

Sintetizou-se as porfirinas a partir de matéria-prima considerada de baixo custo e de métodos simples e reagentes acessíveis. Caracterizou-se os produtos satisfatóriamente através de espectrometrias de UV-Vis. Os métodos utilizados foram adaptados e otimizados, e obteve-se um ótimo rendimento para todas as etapas, tornando viável a obtenção dos derivados porfirínicos em grande escala (scale-up), para uso posterior em pesquisa continuada.

Agradecimentos

A UEPG; ao Grupo de Síntese e Caracterização Espectroscópica de Compostos Orgânicos e Materiais (GSCECOM); e aos órgãos de fomento: SETIFUNDO PARANÁ e Capes/PROAP pelo apoio financeiro.

Referências

1. SPYRATOU, E. et al. Biophotonic tecniques for manipulation and characterization of drug delivery nanosystems in câncer therapy. **Cancer Letters**, 327, 111-122, 2012.
2. LIM, C. et al. Nanophotosensitizers toward advanced photodynamic therapy of Cancer. **Cancer Letters**, 334, 176-187, 2013.
3. ASSIS, F. F. et al. Synthesis and photophysical studies of a chlorin sterically designed to prevent self-aggregation. **Dyes and Pygments**, 98, 153-159, 2013.
4. ORMOND, B. A.; Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy. **Materials**, 6, 817-827, 2013.
5. ADLER, A. D. et al. A Simplified Synthesis for meso-Tetraphenylporphin. **Journal of Organic Chemistry**, 32, 476-477, 1967.
6. LINDSEY, J. S. et al. Rothemund and Adler-Longo Reactions Revised: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions. **Journal of Organic Chemistry**, 52, 827-838, 1987.
7. GONSALVES, A. M. d'A. R.; PEREIRA, M. M. A New Look into the Rothemund meso-Tetraalkyl and Tetraarylporphyrin Synthesis. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 22, 931-933, 1985.
8. BEGA, P. C.; MARQUES, J. A. Síntese e caracterização de uma nova meso-porfirina e derivados metalados. **Semina**. **Ciências Exatas e Tecnológicas**, 34, 171-184, 2013.
9. NASCIMENTO, E. M. S. do; BORGES, C. P. F.; MARQUES, J. A. Estudos visando à síntese de porfirinas aquossolúveis. **Publicatio UEPG**. **Ciências Exatas e da Terra, Ciências Agrárias e Engenharias**, 18, 29-37, 2012.
10. PRAKASH, K.; KUMAR, R.; MUNIAPPAN, S. Mono- and tri-β-substituted unsymmetrical metalloporphyrins: synthesis, structural, spectral and electrochemical properties. **RSC Advances**, 5, 66824-66832, 2015.