

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Síntese de Clorinas Anfifílicas com Potenciais Aplicações
em Terapia Fotodinâmica**

Fabiane Aparecida Batalha dos Santos

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do título
de MESTRE EM QUÍMICA, área de
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Bolsista CNPQ

São Carlos - SP
2012

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

S237sc

Santos, Fabiane Aparecida Batalha dos.

Síntese de clorinas anfílicas com potenciais aplicações em terapia fotodinâmica / Fabiane Aparecida Batalha dos Santos. -- São Carlos : UFSCar, 2013.

185 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Química orgânica. 2. Diels-Alder. 3. Síntese orgânica. 4. Terapia fotodinâmica. 5. Anfílico. 6. Protoporfirina. I. Título.

CDD: 547 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado Acadêmico

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico da candidata Fabiane Aparecida Batalha dos Santos, realizada em 26 de outubro de 2012:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha

Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha

Timothy John Brocksom

Prof. Dr. Timothy John Brocksom

**Dedico ao meu companheiro e parceiro de todas as horas,
pelo amor, apoio, incentivo, e paciência
e ao meu irmão ausente, amor eterno...**

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância” (John F. Kennedy)

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, por me dar saúde e força para executar este trabalho e por ter me guiado por este caminho.

Ao Professor Dr. Kleber T. de Oliveira, pela oportunidade que me foi dada de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação, dedicação, paciência e principalmente por tudo que aprendi ao seu lado.

Ao Professor Dr. Timothy J. Brocksom, pela colaboração neste trabalho .

À minha família pelo amor e carinho.

Às grandes e verdadeiras amizades aqui construídas, aos amigos e colegas de laboratório, pela ajuda que me ofereceram no desenvolvimento deste trabalho.

As amigas Luna, Patrícia, Carla, Olívia que muito me ajudaram na conclusão deste de trabalho.

Ao Grupo de RMN da UFscar , em especial a Luciana Vizotto pelas análises de RMN.

Ao Grupo Bioquímica Micromolecular de Microorganismos (LaBioMMi) em especial a aluna Marilia, por todas as análises de massa realizadas.

Ao meu marido, companheiro e parceiro de todas as horas, que esteve ao meu lado durante todo o tempo, me apoiando e incentivando em todas as minhas escolhas.

A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, participaram da minha vida durante a concretização deste trabalho e que, de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

À Universidade Federal de São Carlos pela oportunidade de desenvolver o mestrado.

Ao CNPQ pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

Abreviações

- ALA - ácido 5-aminolevulínico
BHT - 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol
DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT - 135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer – angle 135°
DPIBF - 1,3-difenilisobenzofurano
DMAD - acetilenodicarboxilato
DMF - Dimetilformamida
DMSO - Dimetilsulfóxido
EROs - espécies reativas de oxigênio
gCOSY - Correlation Spectroscopy
gHMBC - Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
gHMQC - Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
IBX - Ácido *o*-iodoxibenzoico
LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MALDI - ionização por desorção por laser assistida por matriz
[M+H]⁺ - íon molecular protonado
NBO - Natural Bond Orbital
NBS - *N*-bromosuccinimida
NOE - Nuclear Overhauser Effect
¹O₂ - Oxigênio no estado singlete
³O₂ - Oxigênio no estado triplete
PDT - Terapia Fotodinâmica
PpIX - Protoporfirina IX
¹PS - Fotossensibilizador no estado singlete
³PS - Fotossensibilizador no estado triplete
RMN - Ressonância Magnética nuclear
RMN de ¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H - ressonância magnética nuclear de próton
TBHP - *tert*-butil hidroperóxido
TCNE - Tetracianoetileno
THF - Tetra-hidrofurano
TLC - Cromatografia em camada delgada

TPP - Tetrafenilporfirina

TMS - Tetrametilsilano

UV-Vis - Ultravioleta-Visível

Lista de Figuras

Figura 1. Estruturas tetrapirrólicas naturais: a) Heme - Hemoglobina humana (Banco de dados: Protein Data Bank-1HHO). b) Clorofilas a e b - Fotosistema I de planta (Banco de dados: Protein Data Bank - 2WSF). c) Vitamina B ₁₂ - Vitamina B12 ligada a proteína de transporte btuF (Banco de dados: Protein Data Bank - IN2Z).....	4
Figura 2. Exemplos de alguns núcleos estruturais básicos de derivados tetrapirrólicos	6
Figura 3. Nomenclatura de compostos tetrapirrólicos por Hans-Fischer e IUPAC	7
Figura 4. Nomenclatura IUPAC para derivados porfirinóides.	7
Figura 5. Espectros de UV-vis típicos de heterocíclis:.....	9
Figura 6. Perfil das bandas Q de uma porfirina não complexada.	10
Figura 7. Espectro de RMN de ¹ H de um derivado tetrapirrólico	11
Figura 8. a) Estrutura de um heterociclo do tipo clorina. b) Espectros de UV/Vis do éster dimetílico da protoporfirina IX e de uma clorina derivada da mesma – em vermelho.....	18
Figura 9. Estrutura da Protoporfirina IX (PpIX).	27
Figura 10. Exemplo de uma estrutura sintetizada recentemente (raio-X). ⁴⁵	35
Figura 11. Esquema simplificado do processo de PDT.	36
Figura 12. Profundidade de penetração relativa luz de vários comprimentos de onda.	38
Figura 13. Estruturas dos fotossensibilizadores Acridina e Eosina.....	39
Figura 14. Hematoporfirina e Photofrin®.	39
Figura 15. Alguns fotossensibilizadores comerciais ou em fase de estudos	41
Figura 16. Diagrama de Jablonski simplificado.....	42
Figura 17. Espectro de absorção na região do UV–Vis em diclorometano da mistura reacional da reação de Diels–Alder entre os compostos 2 e 9	63
Figura 18. Espectro de absorção na região do UV–Vis em diclorometano da mistura reacional da reação de Diels–Alder entre os compostos 2 e 10	66
Figura 19. Metodologias testadas nas tentativas de desproteção das clorinas 3a e 3b	69
Figura 20. Derivados carboxílicos e sua tendência a sofrer hidrólise.	71
Figura 21. Porcentagem de absorbância de DPiBF (410 nm) a 50 µM na presença de diferentes PS.	74

Figura 22. Interações π -stacking responsáveis pela agregação de porfirinas.	75
Figura 23. Estudos de agregação do éster dimetílico da Protoporfirina IX (2).....	76
Figura 24. Estrutura os compostos 3a e 3b sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com <i>N</i> -fenilmaleimida.	77
Figura 25. Estudos de agregação composto 3a	77
Figura 26. Estudos de agregação composto 3b	77
Figura 27. Estrutura os compostos 4a e 4b sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com <i>N</i> -fenilmaleimida.	78
Figura 28. Estudos de agregação composto 4a	78
Figura 29. Estudos de agregação composto 4b	78
Figura 30. a) Correlações de efeito NOE em 3a b) Correlações de efeito NOE em 3b	79
Figura 31. a) Correlações de efeito NOE em 4a b) Correlações de efeito NOE em 4b	80
Figura 32. Monitoramento em tempo real do mecanismo de hidrólise de acetal por ultra RMN 2D.....	83
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2	110
Figura 34. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11	111
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 11	112
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT–135) – do Composto 11	113
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12	114
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7	115
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 7	116
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT–135) – do Composto 7	117
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8	118
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 8	119
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT–135) – do Composto 8	120
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 72	121
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) – do Composto 72	122
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT–135) – do Composto 72	123
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 9	124
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 9	125
Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT–135) – do Composto 9	126
Figura 50. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 10	127

Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 10	128
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 10	129
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3a	130
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 3a	131
Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 3a	132
Figura 56. Espectro de RMN de gNOESY – do Composto 3a	133
Figura 57. Espectro de RMN de gCOSY – do Composto 3a	134
Figura 58. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 3a	135
Figura 59. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 3a	136
Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b	141
Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 3b	142
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 3b	143
Figura 63. Espectro de RMN de gNOESY– do Composto 3b	144
Figura 64. Espectro de RMN de gCOSY– do Composto 3b	145
Figura 65. Espectro de RMN de gHSQC– do Composto 3b	146
Figura 66. Espectro de RMN de gHMBC– do Composto 3b	147
Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4a	152
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 4a	153
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 4a	154
Figura 70. Espectro de RMN de gNOESY– do Composto 4a	155
Figura 71. Espectro de RMN de gCOSY– do Composto 4a	156
Figura 72. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 4a	157
Figura 73. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 4a	158
Figura 74. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4b	163
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 4b	164
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 4b	165
Figura 77. Espectro de RMN de gNOESY– do Composto 4b	166
Figura 78. Espectro de RMN de gCOSY– do Composto 4b	167
Figura 79. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 4b	168
Figura 80. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 4b	169
Figura 81. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5a	174
Figura 82. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5b	175

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese de novas clorinas. i) C ₆ H ₅ Cl/PTSA, reflux, 2h e então ii) MeOH/H ₂ SO ₄ 5%, ta, 12h, 72% rendimento (2 etapas); iii) solvente/condições (Tabela 1) e maleimida 9 ; iv) solvente/condições (Tabela 2) e maleimida 10 ; v) NH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH, THF, PTSA, t.a.....	16
Esquema 2. Síntese das maleimidadas.....	17
Scheme 3. Synthesis of new chlorins. i) C ₆ H ₅ Cl/PTSA, reflux, 2h and then ii) MeOH/H ₂ SO ₄ 5%, rt, overnight, 72% yield (2 steps); iii) solvent/conditions (Tabela 1) and maleiimide 9 ; iv) solvent/conditions (Tabela 2) and maleiimide 10 ; v) NH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH, THF, reflux.	18
Scheme 4. Synthesis of maleimides.	19
Esquema 5. Espécies aniônicas e catiônicas de porfirinas.....	12
Esquema 6. Método utilizado para a obtenção de metaloporfirinas a partir de metais divalentes.	13
Esquema 7. Síntese da Tetrafenilporfirina (TPP) pelo Método de Adler e Longo....	15
Esquema 8. Mecanismo de Síntese de TPP pelo método de Adler e Longo.....	15
Esquema 9. Esquema da síntese da TPP pelo método de Lindsey.	16
Esquema 10. Porfirina como dienófilo em reações Diels-Alder.	17
Esquema 11. Porfirina como dipolarófilo em reações 1,3-dipolar.....	17
Esquema 12. Síntese total da Clorofila <i>a</i>	21
Esquema 13. Síntese do fotossensibilizador <i>m</i> -THPC, Foscan®.....	22
Esquema 14. Síntese de clorinas <i>via</i> oxidação por OsO ₄	22
Esquema 15. Síntese de vários derivados de clorina a partir da reação do éster dimetílico da protoporfirina-IX com TCNE e DMAD.....	23
Esquema 16. Síntese de Clorinas através de reações de cicloadição.	24
Esquema 17. Síntese de clorinas assistida por microondas.....	25
Esquema 18. Síntese de novas clorinas anfifílicas.....	26
Esquema 19. Biossíntese do grupo Heme.....	29
Esquema 20. Reações de redução da Protoporfirina IX dimetil ester	30
Esquema 21. Reações de Oxidação com a Protoporfirina IX.....	31
Esquema 22. Síntese do Visudyne®.....	32
Esquema 23. Reações do éster dimetílico da protoporfirina IX (2) com o ¹ O ₂	33
Esquema 24. Mecanismo de fotooxidação da Protoporfirina IX.	34

Esquema 25. Síntese de novas clorinas de baixa agregação.	34
Esquema 26. Algumas reações de moléculas biológicas na presença de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).	44
Esquema 27. Síntese das novas clorinas anfifílicas i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}/\text{PTSA}$, refluxo ii) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 5%, ta, (2 etapas); iii) Diels-Alder, maleimida 13 iv) Diels-Alder, maleimida 10 v) $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	48
Esquema 28. Síntese dos dienófilos.....	49
Esquema 29. Síntese do éster dimetílico da protoporfirina IX (2).....	52
Esquema 30. Síntese do composto 11	53
Esquema 31. Mecanismo de proteção de acetais.	54
Esquema 32. Síntese do composto 12	54
Esquema 33. Tentativa de síntese do composto 71	55
Esquema 34. Nova proposta para a síntese de 10	56
Esquema 35. Síntese do composto 7	57
Esquema 36. Síntese do composto 8	57
Esquema 37. Síntese do composto 72	58
Esquema 38. Síntese do composto 9	59
Esquema 39. Mecanismo de ciclização do composto 72	60
Esquema 40. Síntese do composto 10	60
Esquema 41. Mecanismo reacional de desproteção do composto 9	61
Esquema 42. Síntese das novas clorinas 3a e 3b	62
Esquema 43. Síntese das novas clorinas 4a e 4b	65
Esquema 44. Tentativas de desproteção das clorinas 3a e 3b	68
Esquema 45. Funcionalização para obtenção de clorinas anfifílicas.....	72
Esquema 46. Reação do DPiBF com o $^1\text{O}_2$	73
Esquema 47. Reação de hidrólise do ácido 2 - (4-nitrofenil) -1,3-dioxolano-acetal .	82
Esquema 48. Síntese do composto 77	87

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições reacionais e rendimentos das clorinas obtidas pela reação de Diels–Alder entre os compostos 2 e 9	65
Tabela 2. Condições reacionais e rendimentos das clorinas obtidas pela reação de Diels–Alder entre os compostos 2 e 10	67
Tabela 3. Valores dos coeficientes de extinção molar obtidos para as clorinas 3a e 3b em CH ₂ Cl ₂	72
Tabela 4. Valores dos coeficientes de extinção molar obtidos para as clorinas 4a e 4b em CH ₂ Cl ₂	73
Tabela 5. Dados Espectroscópicos do Composto 3a	137
Tabela 6. Dados Espectroscópicos do Composto 3b	148
Tabela 7. Dados Espectroscópicos do Composto 4a	159
Tabela 8. Dados Espectroscópicos do Composto 4b	170

Sumário

RESUMO	XVI
ABSTRACT	XVIII
1. Introdução.....	2
1.1. Compostos tetrapirrólicos	2
1.1.1. Considerações gerais	2
1.1.2. Porfirinas e seus derivados	5
1.1.3. Nomenclatura dos compostos tetrapirrólicos.....	6
1.1.4. Espectros de UV-vis.....	8
1.1.5. Ressonância Magnética Nuclear.....	10
1.1.6. Reatividade dos Compostos Tetrapirrólicos	12
1.1.7. Sínteses e Funcionalização de Porfirinas.....	14
1.2. Clorinas	18
1.3. A Protoporfirina IX	27
1.4. Terapia Fotodinâmica	35
1.4.1. A Terapia Fotodinâmica – Mecanismos de Ação.	42
2. Objetivos.....	46
3. Plano de Pesquisa.....	48
4. Resultados e Discussão	51
4.1. Abordagem sintética para a preparação dos materiais de partida (Dieno e Dienófilo). 51	
4.2. Abordagem sintética para a preparação de novas clorinas anfifílicas.....	62
4.3. Caracterizações fotofísicas	72
4.3.1. Coeficientes de extinção molar (ϵ)	72
4.3.2. Geração relativa de $^1\text{O}_2$	73
4.4. Estudos de agregação	75
4.5. Elucidação estrutural das clorinas.....	79
4.6. Estudos sobre a reação de desproteção do composto 11.	82
5. Conclusões e Perspectivas Futuras.....	86

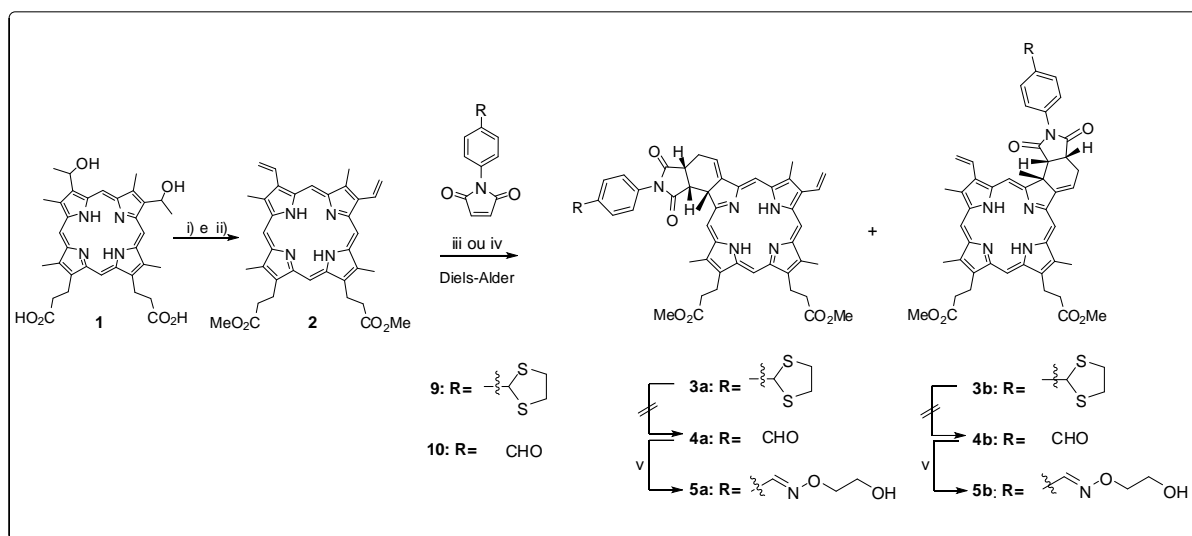
6.	Parte Experimental	89
6.1.	Generalidades	89
6.2.	Índice de Reações	91
6.3.	Procedimento Experimental	94
6.3.1.	Síntese do Éster dimetílico da protoporfirina IX (2):	94
6.3.2.	Síntese de 2-(4-nitrofenil)-1.3-dioxolano (11)	95
6.3.3.	Síntese de 4-(1.3-dioxolanil-2) anilina (12)	96
6.3.4.	Síntese de 2-(4-Nitrofenil)-1.3-ditolano (7)	97
6.3.5.	Síntese de 4-(1,3-ditolanil-2)anilina (8)	98
6.3.6.	Síntese de (2Z)-4-[[4-(1,3-ditolanil-2)fenil]amino}-4-oxobut-2-ácido enóico (72)	99
6.3.7.	Síntese de 1-(4-(1,3-ditolanil-2)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona (9)	100
6.3.8.	Síntese de N-(4-formil-fenil)maleimida (10)	101
6.3.9.	Síntese dos Compostos 3a e 3b	102
6.3.10.	Síntese dos Compostos 4a e 4b	104
6.3.11.	Síntese do composto 5a	106
6.3.12.	Síntese do composto 5b	107
7.	Espectros de RMN	109
8.	Referências Bibliográficas	177

RESUMO

SÍNTESE DE CLORINAS ANFIFÍLICAS COM POTENCIAIS APLICAÇÕES EM TERAPIA FOTODINÂMICA

Neste trabalho empreendemos esforços para produzir clorinas anfifílicas e de baixa agregação em meios fisiológicos. Além da síntese e caracterização estrutural dos novos compostos, foram realizados estudos fotofísicos preliminares, com o objetivo de apontar os melhores candidatos para estudos fotoquímicos e biológicos posteriores (estudos em PDT).

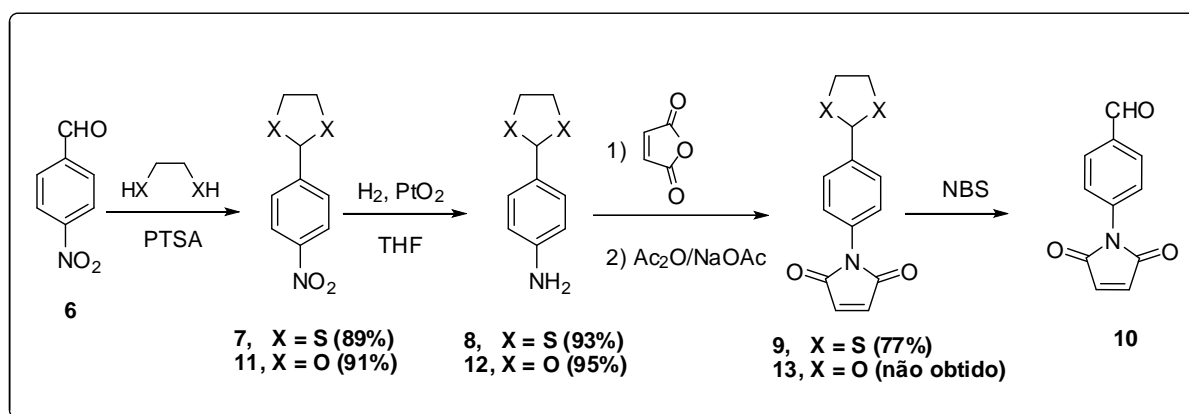
Para a síntese dos novos fotossensibilizadores, foi realizada inicialmente a preparação da porfirina de partida **2**, pelo uso de reagentes acessíveis e metodologias simples, conforme descrito no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese de novas clorinas. i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}/\text{PTSA}$, reflux, 2h e então ii) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 5%, t.a., 12h, 72% rendimento (2 etapas); iii) solvente/condições (Tabela 1) e maleimida **9**; iv) solvente/condições (Tabela 2) e maleimida **10**; v) $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, THF, PTSA, t.a.

Para a realização das reações de Diels–Alder propostas no Esquema 1, utilizaram-se dois dienófilos (**9** e **10**) sintetizados de acordo com o Esquema 2. A abordagem envolvendo a proteção com etileno glicol não forneceu os resultados

esperados, entretanto, a abordagem utilizando etilenoditiol como grupo protetor permitiu a síntese das maleimidadas **9** e **10** de forma eficiente.



Esquema 2. Síntese das maleimidadas.

Em seguida, foram realizados estudos sistemáticos das reações de Diels-Alder entre **2** e as maleimidadas **9** e **10** com o objetivo de comparar as reatividades relativas dos dienófilos, bem como estabelecer as melhores condições reacionais para a obtenção das clorinas **3a/3b** a **4a/4b**. Os melhores resultados obtidos nas sínteses das clorinas **3a** e **3b** foram 37% de rendimento para ambas, e, para as clorinas **4a** e **4b**, 36% e 35% de rendimento, respectivamente. Por fim, visando testar a versatilidade das clorinas **4a** e **4b** enquanto fotossensibilizadores multi-funcionalizáveis, realizou-se a síntese dos derivados anfifílicos do tipo oxima **5a** e **5b** pelo uso de 2-aminoxietanol com rendimentos de 70% e 74%, respectivamente. Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados utilizando-se técnicas de espectroscopia de RMN 1D e 2D, espectroscopia na região do UV-Vis, espectroscopia na região do Infra-vermelho e espectrometria de massas de baixa e alta resolução, atribuindo as estruturas de forma inequívoca.

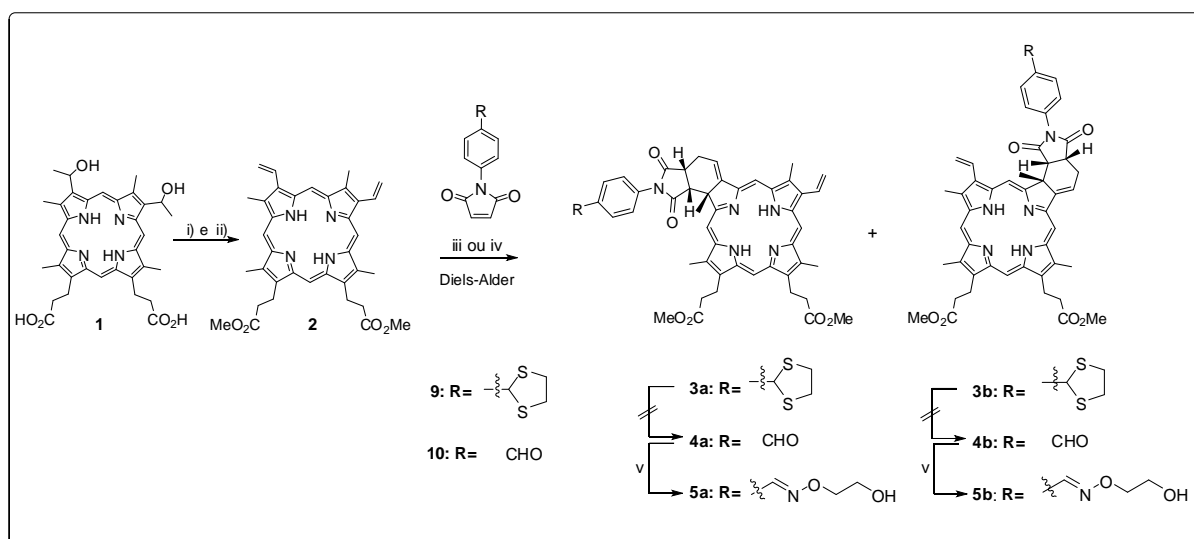
Ao longo das abordagens sintéticas foram realizados alguns estudos fotofísicos preliminares (medidas de produção de oxigênio singleto) de modo a qualificar as clorinas **3a/3b** e **4a/4b** enquanto precursoras ou potenciais fotossensibilizadores. Também foram realizados estudos de agregação por RMN de ^1H demonstrando-se que as estas estruturas são isentas de agregação em solução.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF AMPHIPHILIC CHLORINS WITH POTENTIAL APPLICATIONS IN PHOTODYNAMIC THERAPY.

The main objective of this work was to construct amphiphilic chlorins with low aggregation in a physiological environment. The synthesis and structural characterization of the target compounds were carried out, and preliminary photophysical studies have been performed to point out the best candidates for further photochemical and biological studies (PDT studies)

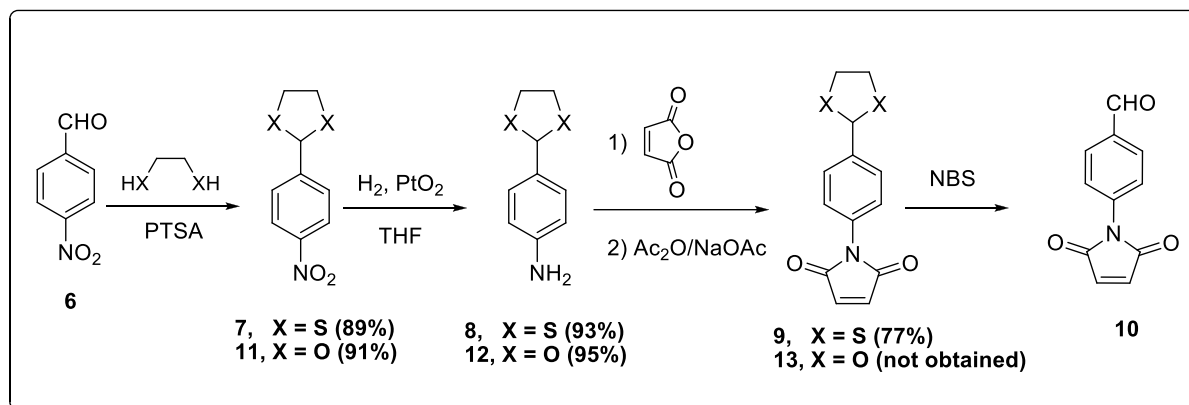
Initially, the porphyrin precursor **2** was synthesized using accessible reagents and a simple methodology, as described in Scheme 3.



Scheme 3. Synthesis of new chlorins. i) C₆H₅Cl/PTSA, reflux, 2h and then ii) MeOH/H₂SO₄ 5%, rt, overnight, 72% yield (2 steps); iii) solvent/conditions (Tabela 1) and maleimide **9**; iv) solvent/conditions (Tabela 2) and maleimide **10**; v) NH₂OCH₂CH₂OH, THF, reflux.

The second part of the work involved the Diels–Alder reactions between the dienophiles (**9** and **10**) and porphyrin **2**, as shown in Scheme 3. The synthesis of the dienophiles involved initial protection with ethylene glycol (to **7**) or ethylenedithiol (to **11**). The ethylene glycol protected compound **7** did not provide the expected

results yielding only by-products. On the other hand, the approach using ethylenedithiol as protecting group allowed the effective synthesis of maleimides **9** and **10** (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of maleimides.

We decided to study the relative reactivity of maleimides **9** and **10** under the Diels-Alder reactions conditions with porphyrin **2**, as well as establish the ideal conditions to obtain chlorins **3a/3b** and **4a/4b**. Our best results were obtained for chlorins **3a** and **3b** with 37% and 37% yield for both; for chlorins **4a** and **4b** the yields were 36% and 35%, respectively. Finally, the versatility of chlorins **4a** and **4b**, as multi-functionalizable photosensitizers, was evaluated. These compounds reacted with 2-aminoxyethanol and the oxime-type amphiphilic derivatives **5a/5b** were obtained in 67% and 74% yield, respectively.

The reported compounds in this dissertation were characterized by 1D and 2D NMR spectroscopy, UV-Vis spectroscopy, infrared spectroscopy and low or high resolution mass spectrometry. The structures were assigned unambiguously.

Through the synthetic studies, some photophysical tests, such as singlet oxygen production measurements, were conducted in order to evaluate the potential of chlorins **3a/3b** and **4a/4b** for PDT studies. ^1H NMR aggregation studies were also performed to demonstrate the absence of aggregation in solution at the studied concentrations (high concentrations).

Introdução

1. Introdução

As porfirinas e seus derivados demonstraram suas potencialidades em vários campos científicos, com principal destaque para aplicações em Terapia Fotodinâmica (PDT)¹, já que estes compostos apresentam altas absorvidades na região da janela terapêutica (600–750 nm) e excelentes rendimentos quânticos na produção de oxigênio singlete. Deste modo, nos últimos anos, muitos esforços têm sido empregados no desenvolvimento de novos métodos para converter porfirinas em derivados que apresentam as características fotofísicas adequadas para a sua potencial aplicação em PDT.¹ Esta técnica tem se destacado como uma das mais importantes técnicas médico–terapêuticas utilizadas no combate de doenças neoplásicas, degeneração macular da retina, psoríase, arteriosclerose, doenças virais (herpes), doenças bacterianas, micoses, alguns tratamentos dermatológicos (estéticos e infecciosos), procedimentos odontológicos, processos como descontaminação química e biológica de águas residuais. Além disso, estes compostos são utilizados na confecção de células solares, como marcadores fluorescentes de biodiesel, sensores, materiais eletrônicos, catalisadores e até como corantes alimentares, dentre outras aplicações.¹

1.1. Compostos tetrapirrólicos

1.1.1. Considerações gerais

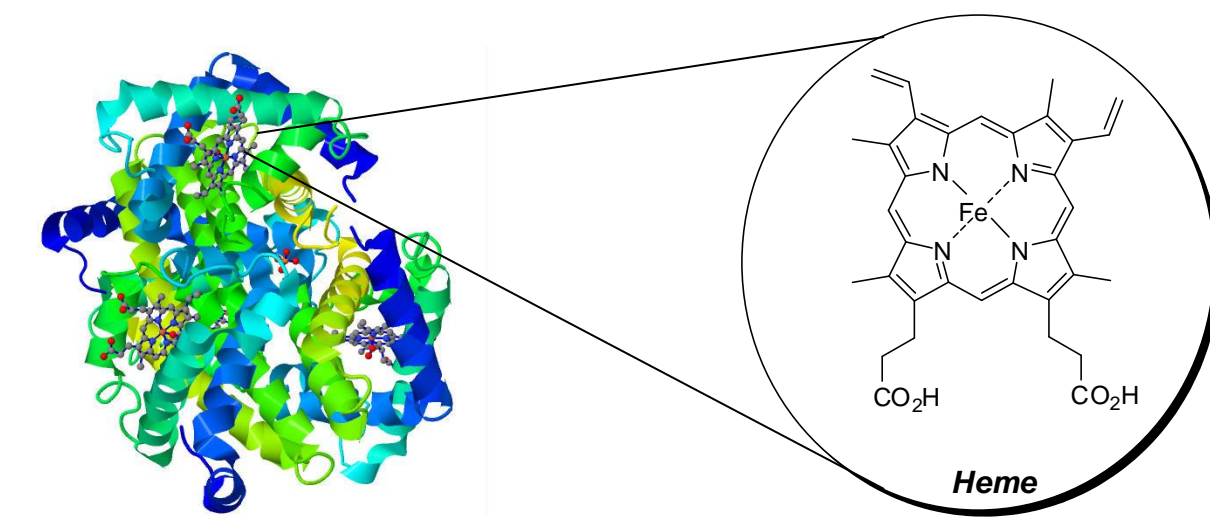
Os compostos tetrapirrólicos, estão presentes numa grande variedade de sistemas biológicos de importância vital para os organismos que os possuem. Derivados do tipo porfirinas estão envolvidos em processos energéticos como a fotossíntese e respiração celular, sendo indiretamente responsáveis pela existência de vida na Terra. Estes heterocíclios encontram-se na natureza coordenados com íons metálicos, os quais são de extrema relevância para a catálise e fotocatálise de variados processos bioquímicos.²

Ao longo da evolução da vida na terra, muitos animais tiveram que aperfeiçoar seus organismos produzindo macromoléculas específicas (proteínas e complexos proteicos) capazes de transportar e armazenar oxigênio. Os organismos multicelulares selecionaram as propriedades de alguns metais, como o ferro, para o transporte de oxigênio. Neste cenário a hemoglobina assumiu uma importância vital

na transferência do oxigênio do sangue arterial para as células, devido a sua forte afinidade pelo oxigênio molecular. A hemoglobina (Figura 1a) é constituída por uma parte protéica, a globina, e um grupo prostético, o grupo heme, que é formado pelo complexo da protoporfirina IX e o átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}). O átomo de ferro (II) permite seis ligações de coordenação, quatro com os átomos de nitrogênio que são parte do sistema do anel da porfirina e dois perpendiculares à porfirina. O átomo de nitrogênio coordenante ajuda a prevenir a conversão do Fe^{2+} do grupo heme ao estado férrico (Fe^{3+}).³

Na fotossíntese, todas as moléculas de um fotossistema podem absorver fótons, mas apenas as moléculas de clorofila *a* e *b* (Figura 1b), são especializadas na transformação de luz em energia química. Estas estruturas apresentam no seu esqueleto carbônico o núcleo porfirínico o qual se encontra coordenado ao íon magnésio; além disso, uma das unidades pirrólicas encontra-se reduzida, sendo as clorofilas *a* e *b* um derivado do tipo clorina. Outro exemplo de composto tetrapirrólico de origem natural é a vitamina B12 (Figura 1c), cujo núcleo orgânico se encontra complexado com átomo de cobalto, vital para reduzir espécies orgânicas, pela transferência de átomos de hidrogênio.²

a)



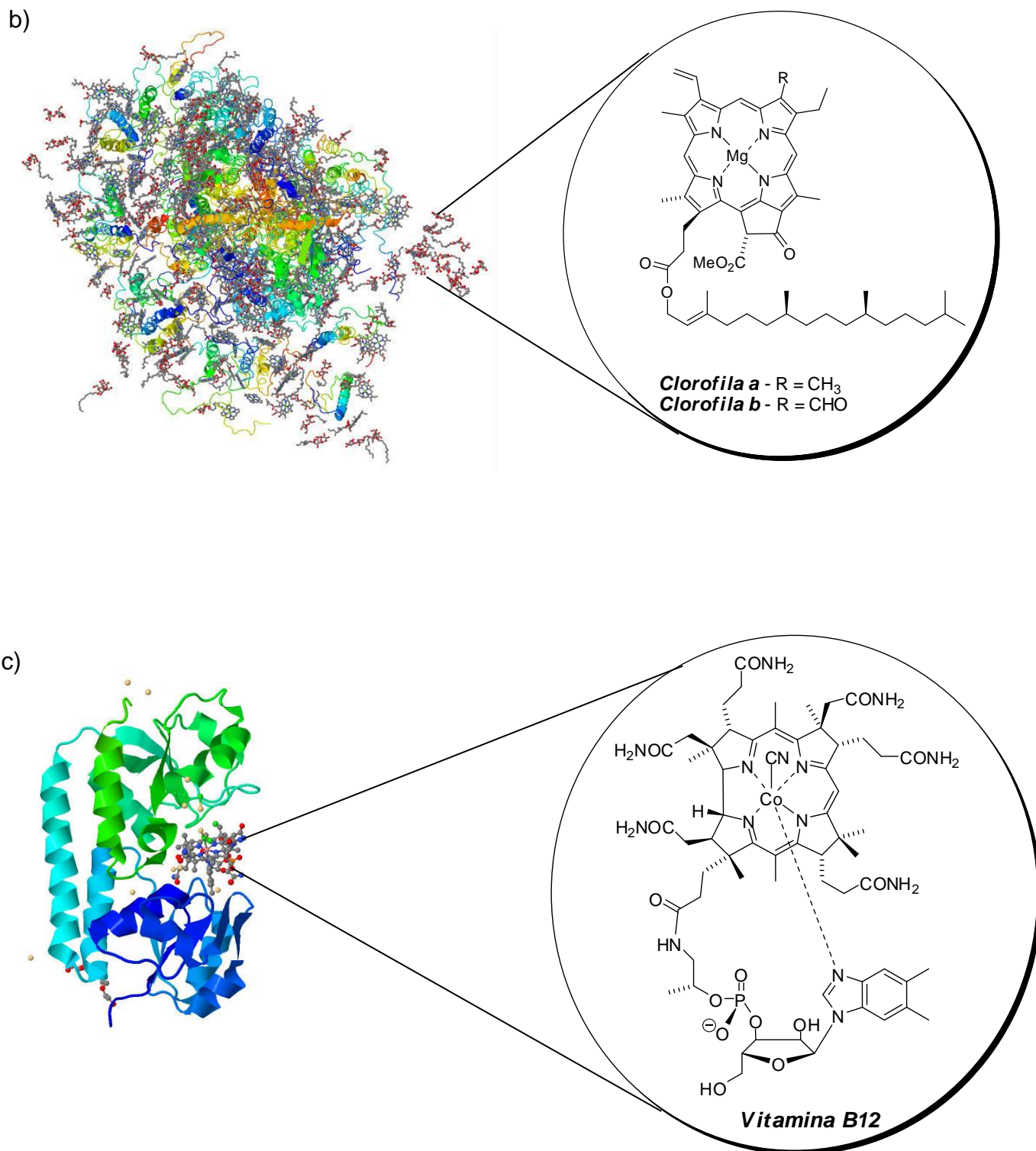


Figura 1. Estruturas tetrapirrólicas naturais: a) Heme - Hemoglobina humana (Banco de dados: Protein Dada Bank-1HHO).⁴ b) Clorofilas **a** e **b** - Fotosistema I de planta (Banco de dados: Protein Dada Bank - 2WSF).⁵ c) Vitamina B₁₂ - Vitamina B12 ligada a proteína de transporte btuF (Banco de dados: Protein Dada Bank - IN2Z).⁶

A importância destes compostos heterocíclicos para a vida tem conduzido e estimulado a investigação de sistemas tetrapirrólicos sintéticos, tomando-os como modelo ou mimetizando os seus correspondentes biológicos.

1.1.2. Porfirinas e seus derivados

Os compostos tetrapirrólicos que apresentam um núcleo base constituído por quatro anéis pirrólicos, unidos entre si por pontes metínicas são designados porfirinas. A denominação das estruturas como porfirinas, clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas encontra-se relacionada com o grau de insaturação dos anéis pirrólicos, assim como com a posição relativa de insaturações, caso existam (Figura 2). No caso específico em que os anéis pirrólicos se apresentam totalmente insaturados, o composto tetrapirrólico é denominado de porfirina. As clorinas são caracterizadas por apresentarem uma unidade pirrólica reduzida e as bacterioclorinas assim como as isobacterioclorinas são definidas estruturalmente pela presença de dois anéis pirrólicos reduzidos. Nas bacterioclorinas estes centros apresentam-se em posições diagonalmente opostas; já nas isobacterioclorinas, estes encontram-se em posições adjacentes (Figura 2).⁷ Em relação a aromaticidade destes compostos tetrapirrólicos, apesar do diferente número de elétrons π presentes, todos eles apresentam carácter aromático. As porfirinas têm na sua estrutura vinte e dois elétrons π . No entanto, apenas dezoito destes participam diretamente da estabilização aromática do sistema.⁷ Desta forma, também as clorinas, isobacterioclorinas e bacterioclorinas apresentam carácter aromático, de acordo com a regra de Hückel para a aromaticidade contendo $(4n+2)$ elétrons π , sendo n é um número inteiro. Além disso, as análises por Raios-X de porfirinas e seus derivados sugerem que o esqueleto destes compostos é planar, o que também indica o carácter aromático.⁸

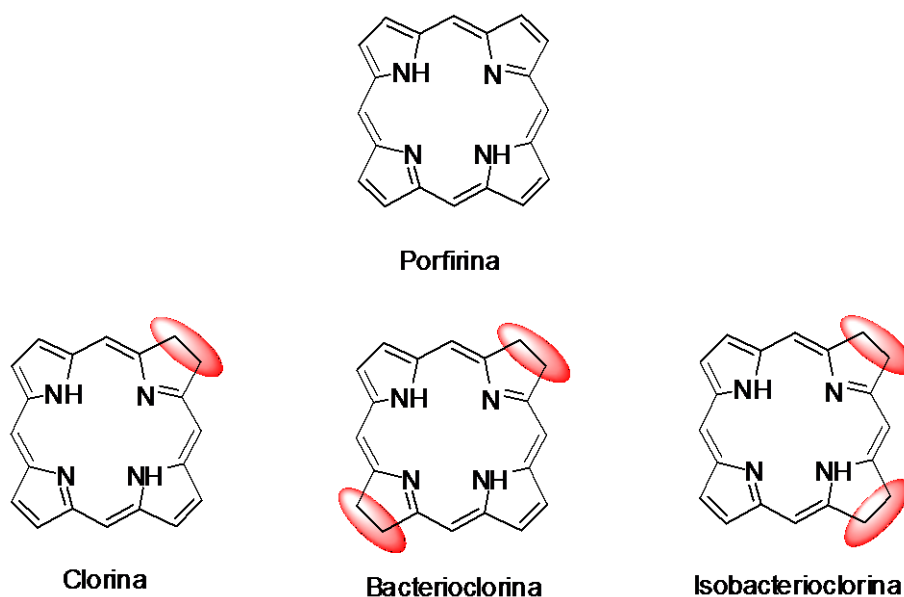


Figura 2. Exemplos de alguns núcleos estruturais básicos de derivados tetrapirrólicos

Devido a variedade estrutural apresentada pelos diversos compostos tetrapirrólicos naturais, e todo o investimento empregado por anos na síntese deste tipo de derivados, surgiu a necessidade de se estabelecer um sistema de numeração que permitisse uma nomenclatura inconfundível deste tipo de compostos.⁹

1.1.3. Nomenclatura dos compostos tetrapirrólicos

Existem dois sistemas de nomenclatura para estes heterocíclis, um proposto por Hans Fischer e o outro, proposto pela IUPAC (Figura 3). Na nomenclatura proposta por Fischer, os carbonos externos dos anéis pirrólicos são numerados de 1 a 8 – estas posições são designadas por β -pirrólicas (Figura 3). As pontes metínicas são designadas pelas letras gregas α , β , γ , δ e são também denominadas por posições *meso*. As posições 1, 4, 6, 9, 11, 14, 16 e 19 do sistema IUPAC, que não apresentam numeração na nomenclatura de Fischer, são referentes às posições α . Com o sistema proposto pela IUPAC, foram introduzidas regras mais claras que consideravam todos os átomos do anel do heterocíclis. Assim, os vinte e quatro átomos foram numerados de 1 a 24. Os hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio encontram-se no N-21 e N-23, por convenção. No entanto, as denominações *meso* e β -pirrólicas continuam a ser amplamente utilizadas.⁹

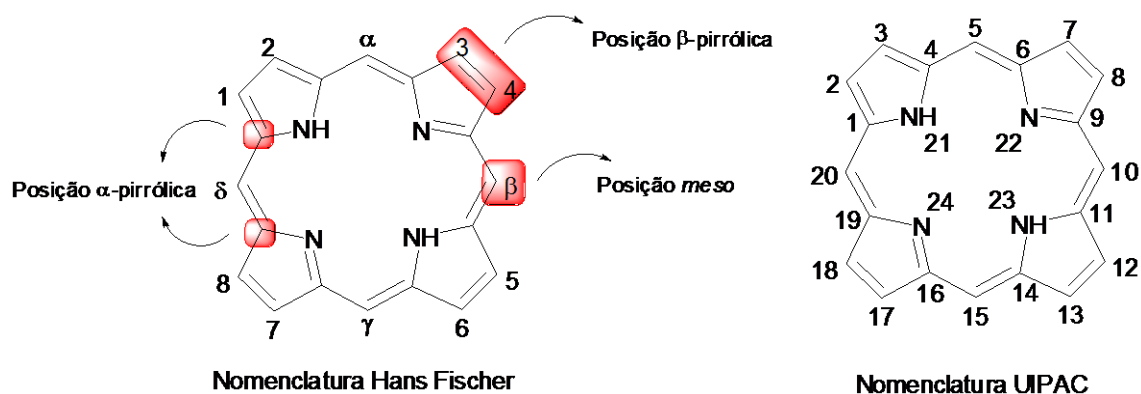


Figura 3. Nomenclatura de compostos tetrapirrólicos por Hans-Fischer e IUPAC

Para os derivados porfirínicos reduzidos (Figura 4), de acordo com as regras de numeração da IUPAC os hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio internos também encontram-se no N-21 e N-23, por convenção. Entretanto, nas clorinas, devido aos átomos de carbono saturados do pirrol (numerados como 2 e 3), este composto é denominado 2,3-di-hidroporfirina. A regra também se aplica para as bacterioclorinas, onde os átomos de carbono saturados encontram-se em dois pirróis diagonalmente opostos (numerados como 7, 8, 17, 18), e estes compostos são chamados de 7,8,17,18-tetra-hidroporfirina, já para as isobacterioclorinas os carbonos saturados se encontram em pirróis adjacentes (numerados como 2, 3, 7, 8), e são denominados de 2,3,7,8-tetra-hidroporfirina.⁹

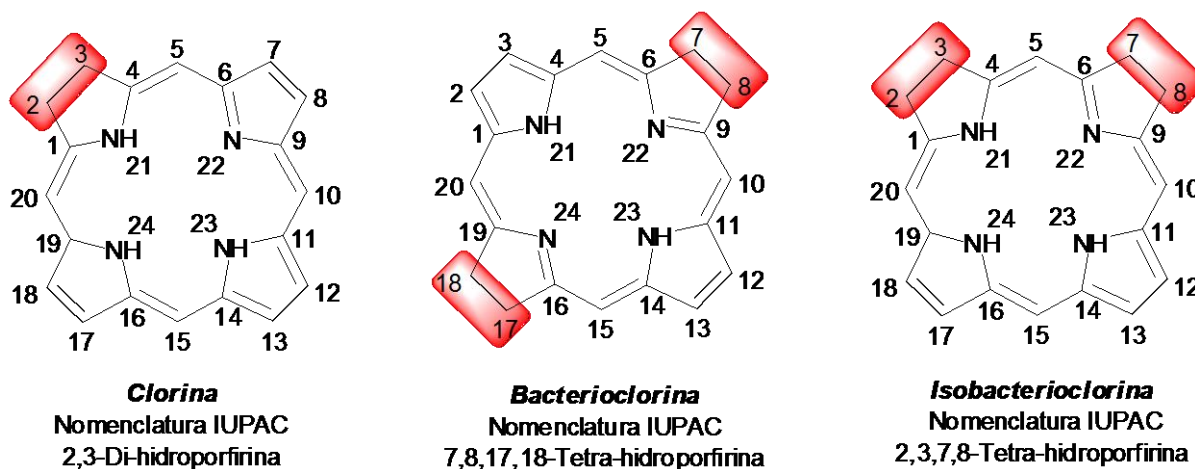


Figura 4. Nomenclatura IUPAC para derivados porfirínicos.

1.1.4. Espectros de UV-vis

O elevado número de ligações duplas conjugadas presentes nas porfirinas e seus derivados permite a absorção de radiação na região do visível do espectro eletromagnético. Esta absorção é evidenciada visualmente pela presença de cor, característica deste tipo de compostos tetrapirrólicos.¹⁰ O espectro de visível típico destas estruturas é caracterizado pela presença de uma banda de absorção em torno de 400 nm, denominada banda Soret, e ainda por outras quatro bandas, de menor intensidade em comprimentos de onda maiores, denominadas bandas Q (entre 480 e 700 nm) (Figura 5).¹¹

A banda Soret reflete a presença dos dezoito elétrons π deslocalizados, responsáveis pelo caráter aromático destes compostos. O número e intensidade relativa das bandas Q podem estar relacionados, no caso de heterocíclios não complexados, com os substituintes presentes nas posições *meso* e β -pirrólicas, ou, no caso de complexos metálicos, com a característica eletrônica do íon metálico central.¹⁰ A intensidade e as posições exatas das bandas são dependentes também do solvente e da concentração.¹² Os espectros de UV-vis dos derivados porfirínicos reduzidos (clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas) apresentam diferenças significativas, principalmente em relação as bandas Q, presente em todos os heterocíclios que possuam núcleo completamente conjugado. Desta forma, esta técnica é frequentemente utilizada na identificação destes compostos, permitindo distinguir diferentes derivados tetrapirrólicos (Figura 5).¹¹

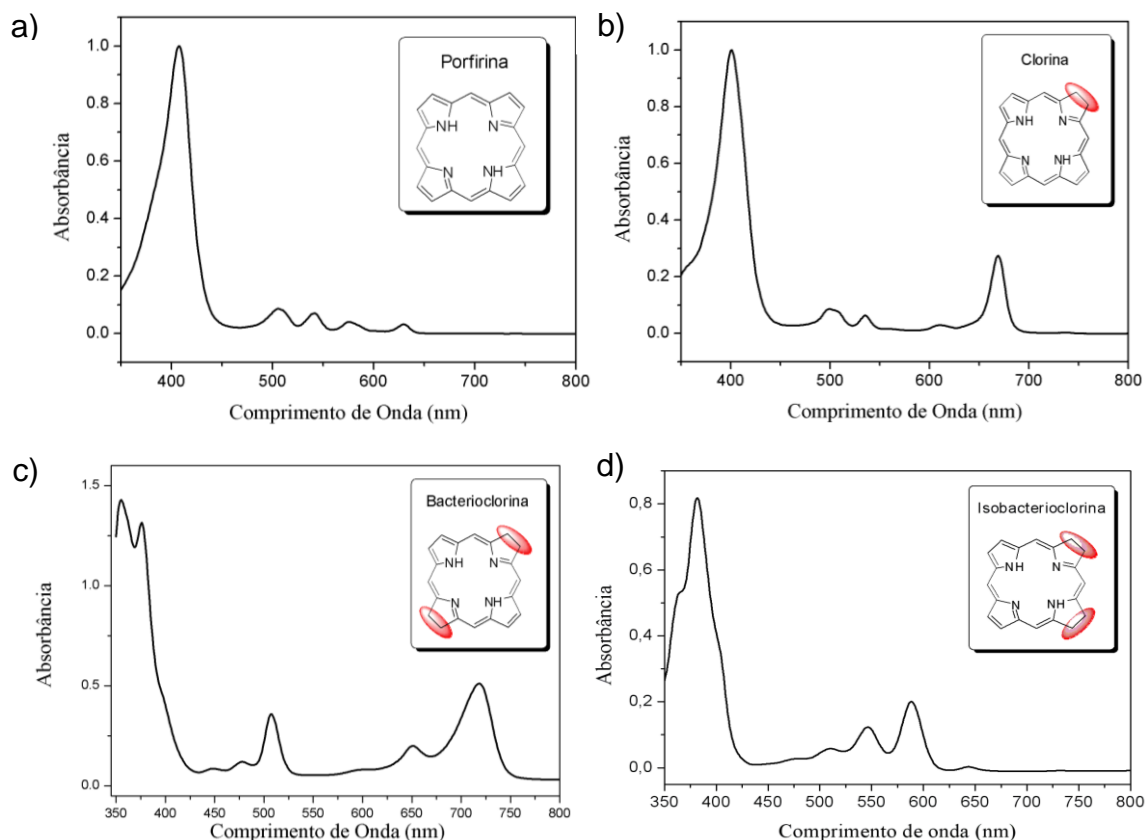


Figura 5. Espectros de UV-vis típicos de heterocíclis:

a) porfirinas b) clorinas c) bacterioclorinas d) isobacterioclorinas

Analisando os espectros de UV-Vis das clorinas com relação ao das porfirinas (Figura 5), a última banda Q (aproximadamente 650 nm) das clorinas está deslocada 20-30nm para a região do vermelho nos espectro de visível e tem uma intensidade 10 vezes maior em relação à banda correspondente nas porfirinas. A intensidade, posição e número destas bandas são influenciados tanto pelos substituintes do anel como pela eventual complexação com metais. No caso das bacterioclorinas esta banda apresenta uma intensidade muito superior à das porfirinas, e mesmo das clorinas, surgindo deslocada para a região do infravermelho próximo (750 nm). No que diz respeito ao espectro típico das isobacterioclorinas, surgem três bandas Q de intensidade crescente na região dos 500-600 nm, seguidas de uma banda, de intensidade reduzida, a comprimentos de onda superiores.¹³

Existem quatro tipos básicos de espectros, que podem ser identificados com base nas intensidades relativas das quatro bandas Q de uma porfirina não

complexada com metal, as quais são numeradas I a IV, começando pela banda de menor energia: *ethio*, *rhodo*, *phyllo* e *oxorhodo* (Figura 6). As porfirinas de origem natural apresentam normalmente espectros do tipo “ethio” (IV>III>II>I). No entanto, espectros do tipo “rhodo” (III>IV>II>I) “oxorhodo” (III>II>IV>I) e “phyllo” (IV>II>III>I), são também característicos deste tipo de compostos.¹⁰

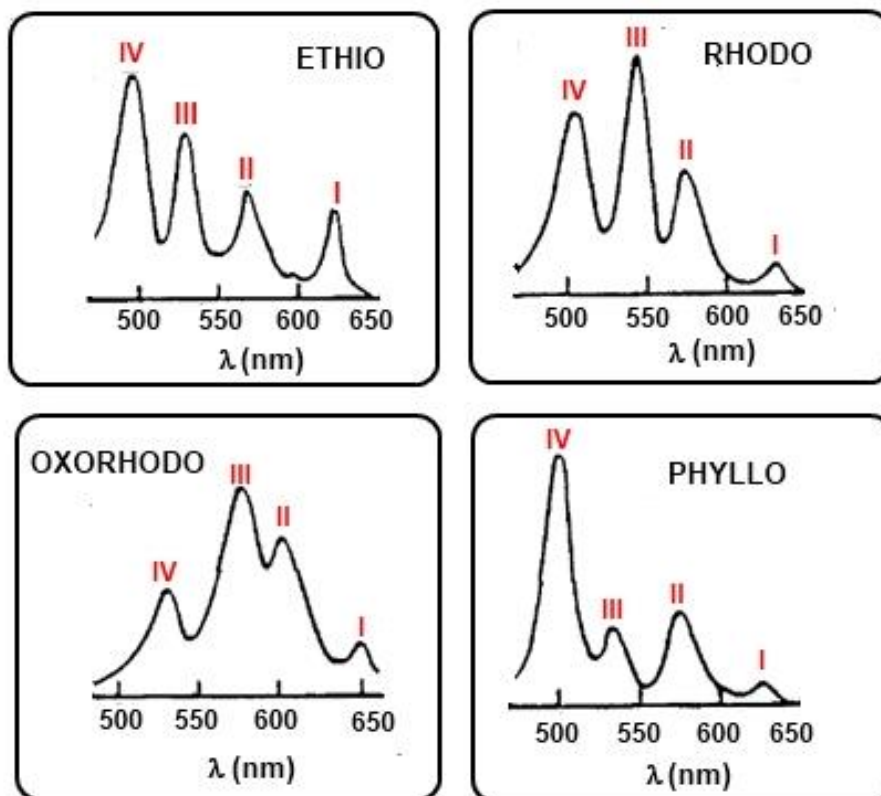


Figura 6. Perfil das bandas Q de uma porfirina não complexada.

1.1.5. Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica valiosa que fornece informações estruturais importantes sobre este tipo de compostos, já que os espectros de RMN são uma das maiores evidências da natureza aromática dos compostos porfirínicos.¹⁴

Os espectros destes heterocíclios indicam que o efeito anisotrópico referente à corrente eletrônica do anel, desprotege os prótons *meso* e os prótons β -pirrólicos. Devido a esta característica destes compostos, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons β -pirrólicos surgem entre δ 7 e 9 ppm, e entre δ 10-11

ppm para os prótons *meso*, já que estes prótons estão ligados a carbonos mais deficientes em elétrons, e assim apresentam sinais mais desprotegidos que os prótons β -pirrólicos. Entretanto, os sinais gerados pela ressonância dos prótons centrais N-H são diferenciados por surgir na região de -2 a -3 ppm, em relação ao TMS (zero arbitrário para medidas de RMN em soluções não aquosas), devido à forte blindagem que estes prótons sofrem por parte da corrente eletrônica que existe em torno do heterociclo (Figura 7).¹⁴

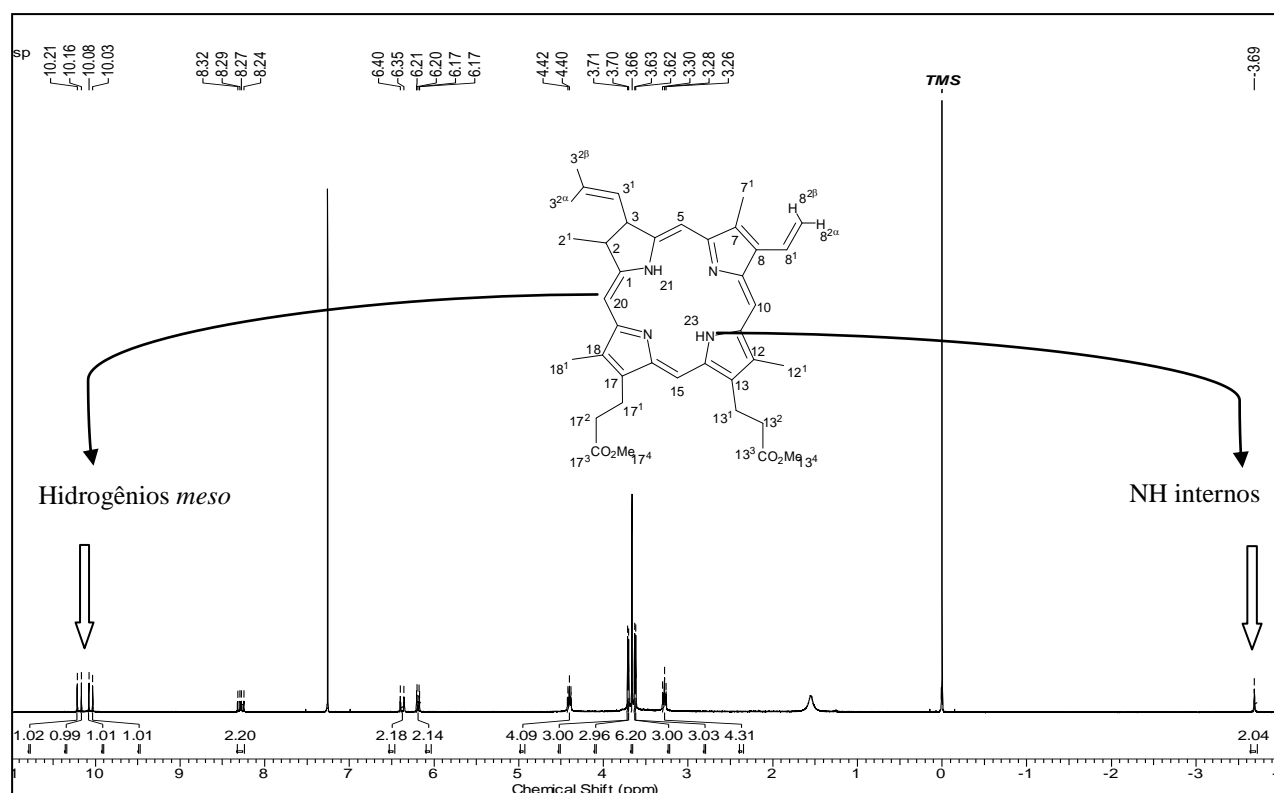


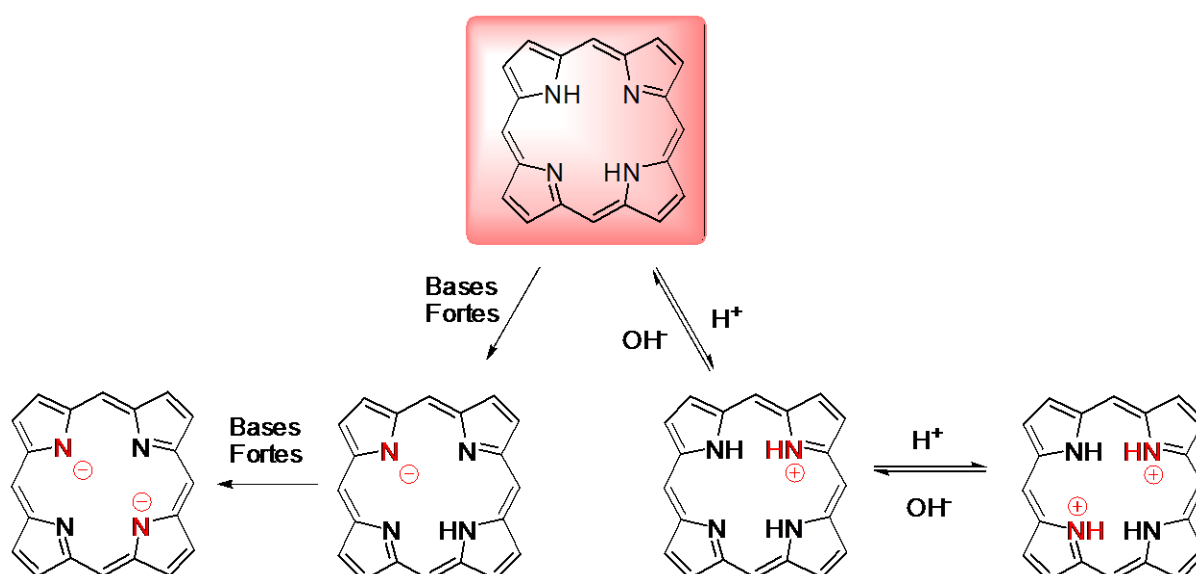
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H de um derivado tetrapirrólico

Ainda, considerando a RMN de ^1H se observam alterações significativas para os derivados reduzidos (clorinas, bacterioclorinas, isobacterioclorinas), já que a ausência de ligações duplas relativas ao heterociclo conduz a uma diminuição do fluxo da corrente eletrônica, o que provoca um aumento do deslocamento químico para o sinal gerado pela ressonância dos hidrogênios internos NH e numa diminuição do deslocamento químico para os sinais gerados pela ressonância dos hidrogênios *meso* e β -pirrólicos.¹⁴

1.1.6. Reatividade dos Compostos Tetrapirrólicos

Os derivados porfirínicos possuem algumas características estruturais únicas que os destacam dos demais compostos. A seguir, serão descritas algumas dessas propriedades demonstrando a sua influência na reatividade dos variados tipos de derivados tetrapirrólicos, que podem sofrer transformações no interior do heterociclo ou nas posições periféricas.

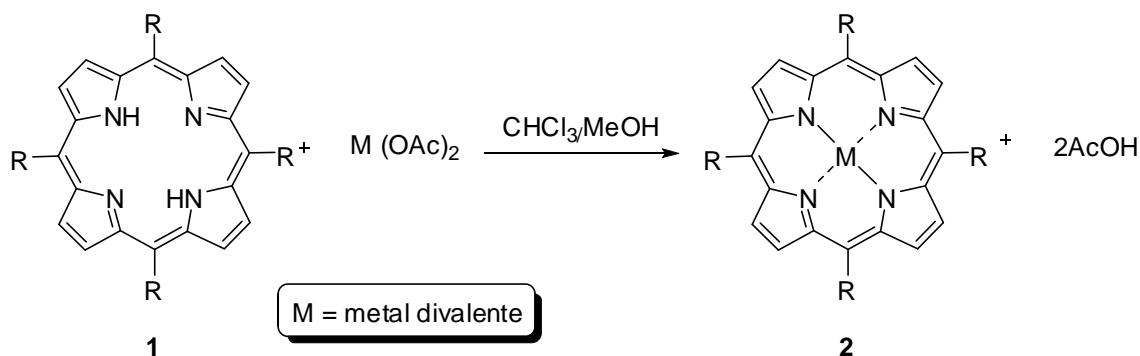
As reações que ocorrem no interior do anel podem envolver reações ácido-base ou reações de complexação com íons metálicos. Nas reações tipo ácido-base, observa-se nas porfirinas livres a presença do grupo NH, que possui um caráter ligeiramente ácido, e, desta forma, na presença de bases fortes estes grupos são desprotonados originando espécies aniônicas. Já os átomos de N que estão envolvidos no processo de deslocalização de elétrons, apresentam caráter básico, e na presença de ácidos, estes grupos são protonados formando espécies catiônicas (Esquema 5).^{15,16}



Esquema 5. Espécies aniônicas e catiônicas de porfirinas.

Nas reações de complexação com íons metálicos, os átomos de nitrogênio no interior dos compostos tetrapirrólicos podem também coordenar facilmente com uma grande variedade de metais. A formação de complexos metálicos é extremamente importante, porque permite a proteção dos átomos de nitrogênio internos do ataque de espécies eletrofílicas, do mesmo modo protege contra a protonação ou desprotonação na presença de ácidos ou bases fortes. Além

disso, pode afetar a reatividade dos compostos tetrapirrólicos no que diz respeito à regioselectividade das reações com eletrófilos.¹⁷ No Esquema 6 apresenta-se um dos métodos utilizados para a obtenção de metaloporfirinas a partir de metais divalentes.¹⁸



Esquema 6. Método utilizado para a obtenção de metaloporfirinas a partir de metais divalentes.

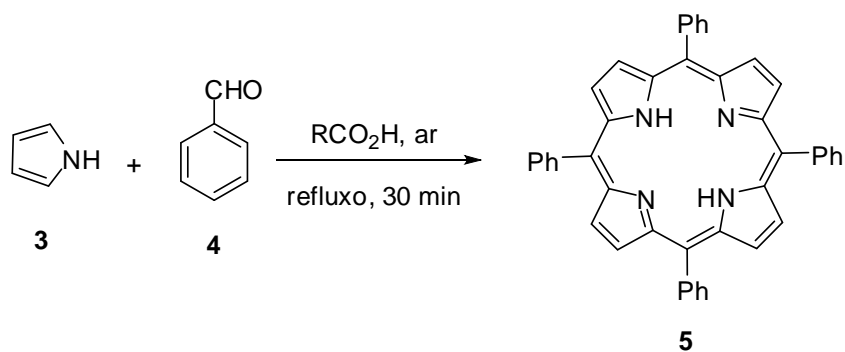
Sistemas complexados com íons de baixa eletronegatividade, aumentam a densidade eletrônica na periferia do anel, e tornam o composto rico em elétrons induzindo uma carga negativa mais elevada na periferia do anel, o que demonstra um aumento de reatividade em reações de substituição eletrofílica aromática. Os íons metálicos divalentes Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} e Pd^{2+} , que apresentam uma eletronegatividade crescente, induzem um decréscimo progressivo na densidade eletrônica na periferia do anel.¹⁷ Contudo, a escolha do metal adequado neste tipo de reação não deve levar em conta apenas os aspectos mencionados anteriormente. Por exemplo, os complexos utilizando Mg^{2+} , são bastante lábeis e a descomplexação ocorre facilmente em condições ácidas relativamente suaves. Então, em reações como a formilação¹⁹ ou a nitração²⁰, que exigem condições ácidas, deve-se optar pela escolha de complexos estáveis de Ni(II) ou de Cu(II), pois assim evita-se a protonação dos átomos de nitrogênio da cavidade da porfirina e consequente desativação do anel para atuar enquanto espécie nucleofílica. Por outro lado, sistemas complexados com íons de alta eletronegatividade, diminuem a densidade de elétrons na periferia do heterociclo, o que se traduz em um aumento de reatividade em reações de substituição nucleofílica aromática. Os íons metálicos como o Sn(IV) são os mais adequados para este tipo de transformações.¹⁷

A escolha do complexo metálico em reações de oxidação ou de redução é também feita de acordo com a eletronegatividade do metal central. Em reações de oxidação é mais apropriado o uso de complexos de metais de baixa eletronegatividade, em oposição às reações de redução, onde a utilização de complexos de metais de elevada eletronegatividade é mais adequada.¹⁷ A seleção do metal poderá ter também implicações na posição da porfirina onde a reação ocorre (principais posições são as *meso* e as β -pirrólicas), pois metais de baixa eletronegatividade vão ativar as posições *meso* para a substituição eletrofílica aromática, assim como metais de elevada eletronegatividade tendem a ativar as posições β -pirrólicas.²¹

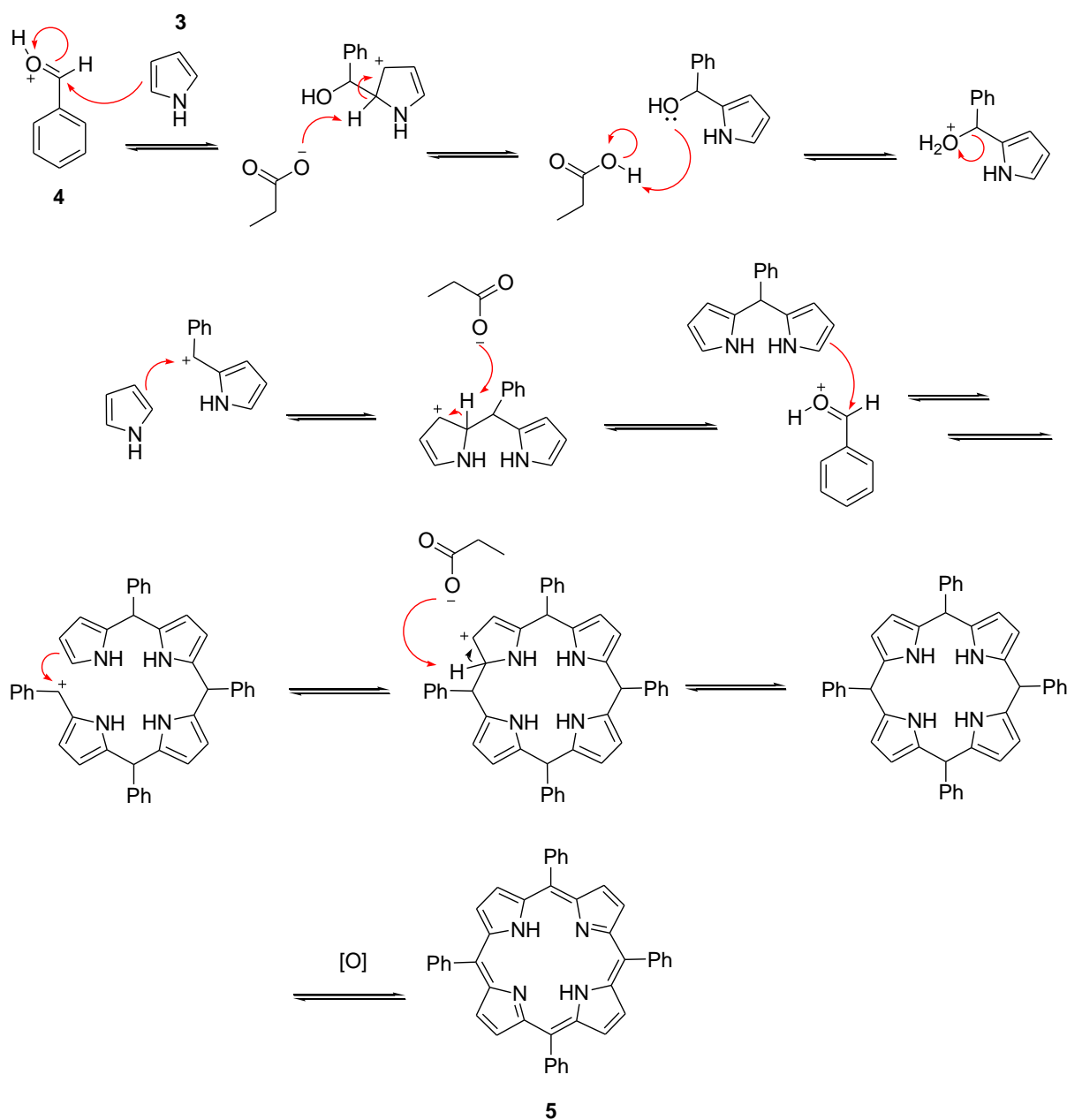
Em relação às reações que ocorrem na periferia do anel, pode ocorrer uma variedade de transformações, como substituição eletrofílica, típica de compostos aromáticos. Estes compostos são comumente utilizados em reações como nitração, halogenação, sulfonação, formilação e acilação. Outros tipos de reações como oxidação, redução, substituição nucleofílicas ou cicloadição ocorrem também na periferia do heterociclo. De um modo geral, os núcleos porfirínicos na forma livre são eletronicamente mais reativos nas posições *meso*, e existem vários estudos sobre o efeito de substituintes sobre a reatividade destas posições.²²

1.1.7. Sínteses e Funcionalização de Porfirinas

O método pioneiro de síntese de porfirinas foi desenvolvido por Rothmund em 1935,²³ no qual pirrol (**3**) e benzaldeído (**4**) reagem em meio de piridina ou ácido acético dentro de um sistema fechado a 220°C, por 48 h, rendendo a tetrafenilporfirina (**5**) em rendimentos menores que 10%. Posteriormente foram desenvolvidos outros métodos, como o de Lindsey e Gonsalves,²⁴ com o objetivo de melhorar os rendimentos e as condições de purificação. Contudo, o método descrito por Adler e colaboradores (Esquema 7 e Esquema 8)²⁵ foi que propiciou um grande avanço na síntese destes compostos onde foram utilizados pirrol (**3**), benzaldeído (**4**) em meio de ácido propiônico ou ácido acético sob condições aeróbicas/refluxo. Eles mostraram que os rendimentos na síntese de tetrafenilporfirinas poderiam ser aumentados (~30%).

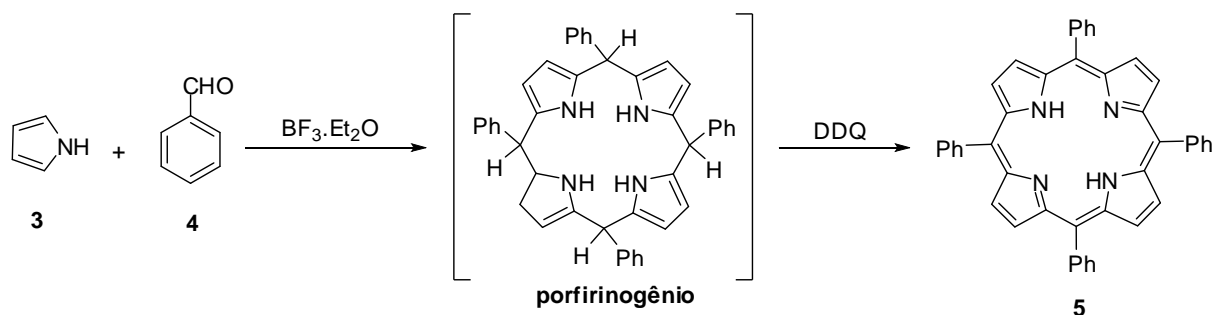


Esquema 7. Síntese da Tetrafenilporfirina (TPP) pelo Método de Adler e Longo.



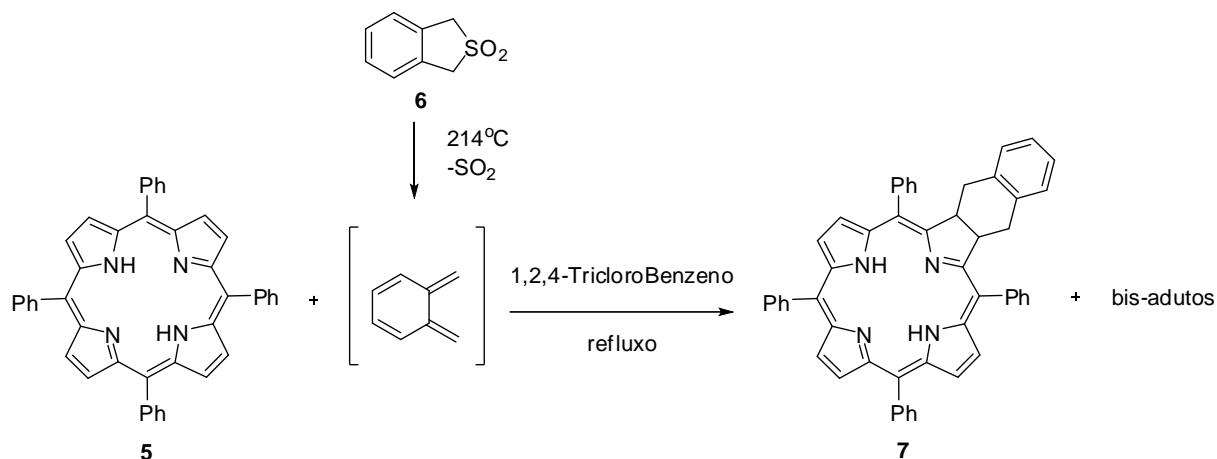
Esquema 8. Mecanismo de Síntese de TPP pelo método de Adler e Longo.

Outro método proposto por Lindsey e colaboradores (Esquema 9)²⁴ faz com que uma porfirina seja sintetizada em condições mais brandas via intermediário do tipo porfirinogênio, que após oxidação fornece porfirinas com rendimentos de até 50%, bastante elevado para a química destes compostos.

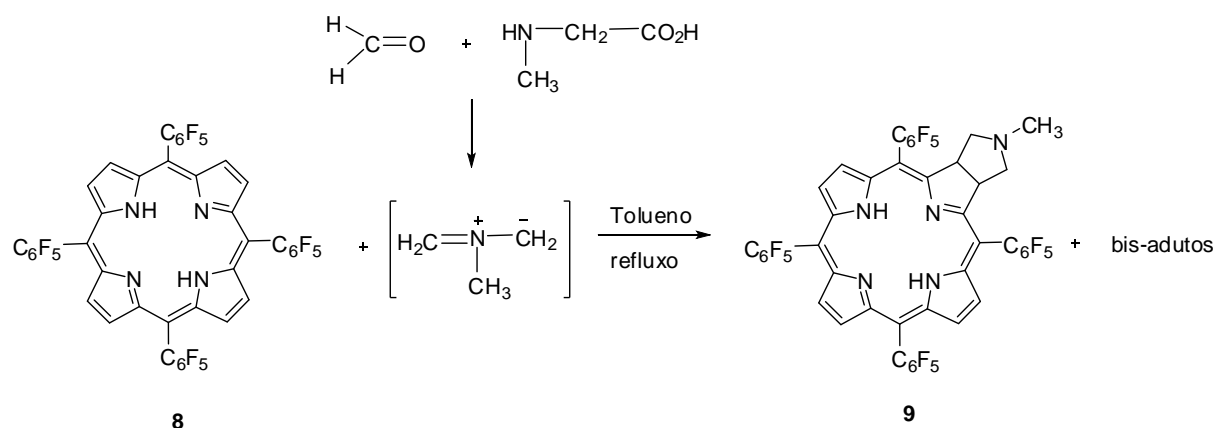


Esquema 9. Esquema da síntese da TPP pelo método de Lindsey.

Nos últimos anos, reações do tipo cicloadição ganharam também particular interesse na funcionalização de novos compostos porfirínicos e seus derivados. Porfirinas que possuem grupos substituintes adequados podem participar de reações pericíclicas como dienos, dienófilos, dipolarófilos e ainda como 1,3-dipolos.²⁶ Adicionalmente, também podem participar de eletrociclações e reações queletrópicas com carbenos.²⁶ Os primeiros estudos envolvendo porfirinas consideravam estes compostos como dienos e 1,3-dipolos,²⁷ entretanto, sabe-se que duas ligações duplas periféricas da porfirina (sistema contendo um total de 22 elétrons π) possuem reatividade similar aos alcenos uma vez que não são necessárias para manter a aromaticidade dos derivados porfirínicos (18 elétrons π). Devido a estas observações, na década de 90, foi investigado pela primeira vez que compostos do tipo porfirina podem participar como dienófilos em reações de Diels-Alder (Esquema 10)²⁷, ou como dipolarófilos em reações de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 11)²⁸.



Esquema 10. Porfirina como dienófilo em reações Diels-Alder.



Esquema 11. Porfirina como dipolarófilo em reações 1,3-dipolar.

Neste cenário a síntese de novas clorinas, tem sido de grande interesse, embora as porfirinas e clorinas apresentem muitas semelhanças, a redução de um anel pirrol provoca uma alteração na simetria da molécula, assim como na sua conjugação, dando origem a alterações de grande importância para as aplicações destas substâncias em terapia fotodinâmica. Esta dissertação tem como principal enfoque transformações nas posições β -pirrólicas de compostos porfirínicos, através de reações de cicloadição de tipo $[4\pi+2\pi]$ para a síntese e funcionalização de novas clorinas anfífilas. A totalidade destes temas será abordada com mais detalhes ao longo deste trabalho.

1.2. Clorinas

As clorinas são derivados tetrapirrólicos naturais ou sintéticos contendo um dos anéis pirrol reduzido na posição β (Figura 8a).²⁹ Em especial, esses compostos apresentam propriedades fotofísicas de relevante interesse para aplicações em medicina e em ciência de materiais³⁰ visto que as clorinas substituídas nas posições β -pirrólicas são estáveis, o que é essencial para aplicação em PDT. Também, apresentam bandas Q de absorção localizadas entre 600–750 nm (região do vermelho – Figura 8b) com boas intensidades relativas. Este fato permite a utilização dos comprimentos de onda na faixa da janela terapêutica (“lasers” de boa penetração) os quais são importantes para PDT.³¹

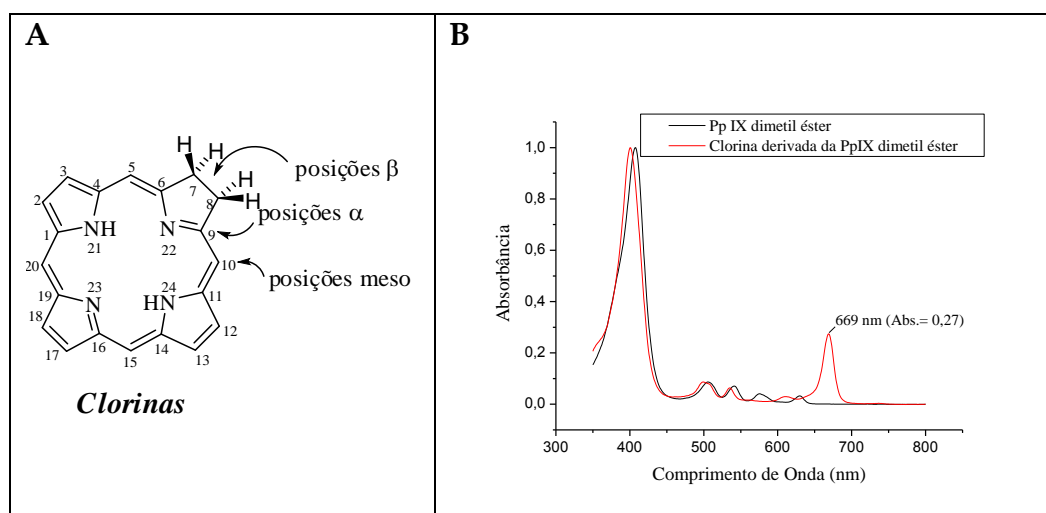


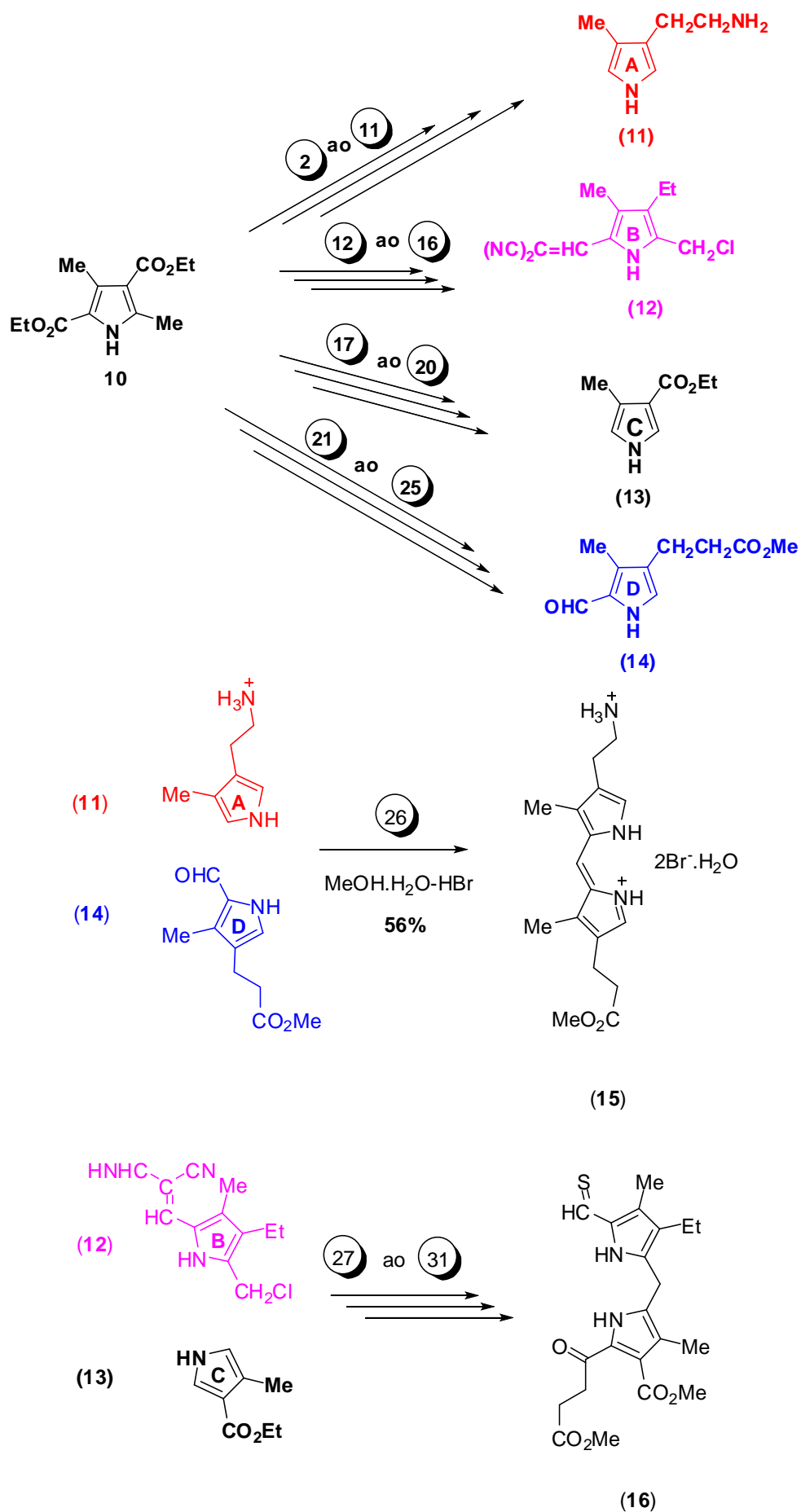
Figura 8. a) Estrutura de um heterociclo do tipo clorina. b) Espectros de UV/Vis do éster dimetilíco da protoporfirina IX e de uma clorina derivada da mesma – em vermelho

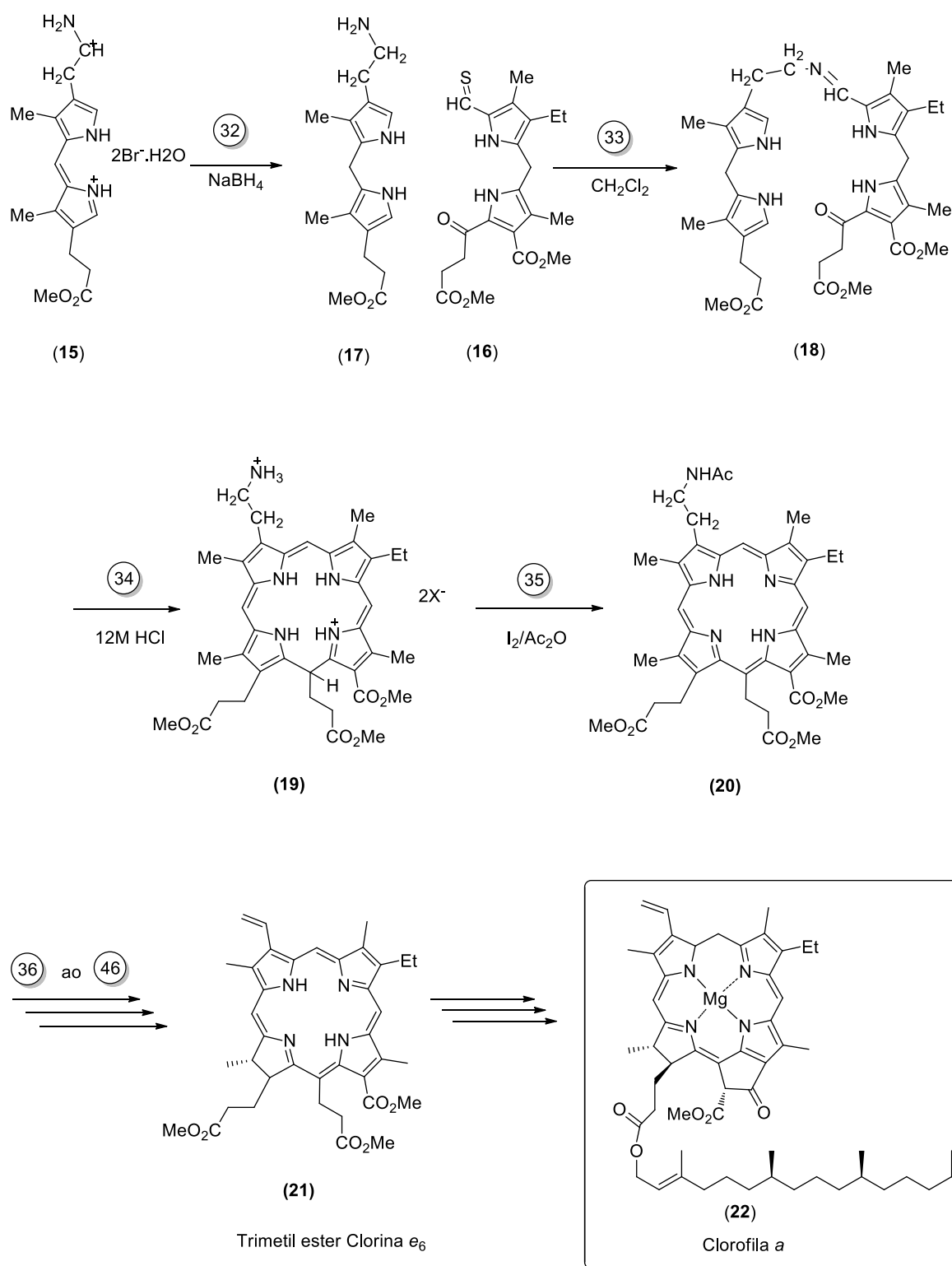
Quando comparadas com as propriedades espectroscópicas das porfirinas, as clorinas possuem um deslocamento para a região do vermelho no espectro de UV-vis da última banda Q, assim como, um aumento do coeficiente de extinção molar desta banda.³² Esta característica faz com que as clorinas absorvam fortemente na região do azul e do vermelho do espectro de UV-Vis, enquanto que as porfirinas absorvem fortemente na zona do azul, fazendo com que a cor das porfirinas seja vermelha e a das clorinas verde.³³

Como fotossensibilizadores que absorvem luz em comprimentos de onda muito longos, as clorinas podem eventualmente ser muito empregadas no tratamento de tumores altamente pigmentados, já que a melanina apresenta uma absorvência relativamente baixa.³⁴ Devido ao fato de serem formas reduzidas das porfirinas, existe a possibilidade das clorinas se oxidarem no processo, razão pela qual normalmente apresentam substituintes volumosos ou anéis exocíclicos junto ao anel reduzido, de forma a evitar este processo oxidativo.^{32,35}

A síntese de clorinas é tipicamente baseada em algumas estratégias como: sínteses totais, modificações estruturais em derivados de origem natural ou funcionalizações de porfirinas.³⁶

Um exemplo de síntese total foi a estrutura da clorofila *a*, que foi completamente elucidada em 1960, quando Woodward confirmou a estrutura proposta para este composto através da sua síntese total.³⁷ Pouco tempo depois Fleming³⁸ determinou a configuração absoluta da clorofila *a* não deixando dúvidas quanto a quaisquer aspectos estereoquímicos e, ao mesmo tempo, contribuindo para uma série de estudos no que diz respeito a este tipo de corante. A síntese total da clorofila *a* se dá a partir do pirrol **10**, na qual estão envolvidos quarenta e seis estágios para alcançar a molécula alvo da trimetil éster clorina e6 (**21**), que é o precursor para a preparação da clorofila *a* (**22**) (Esquema 12).³⁹

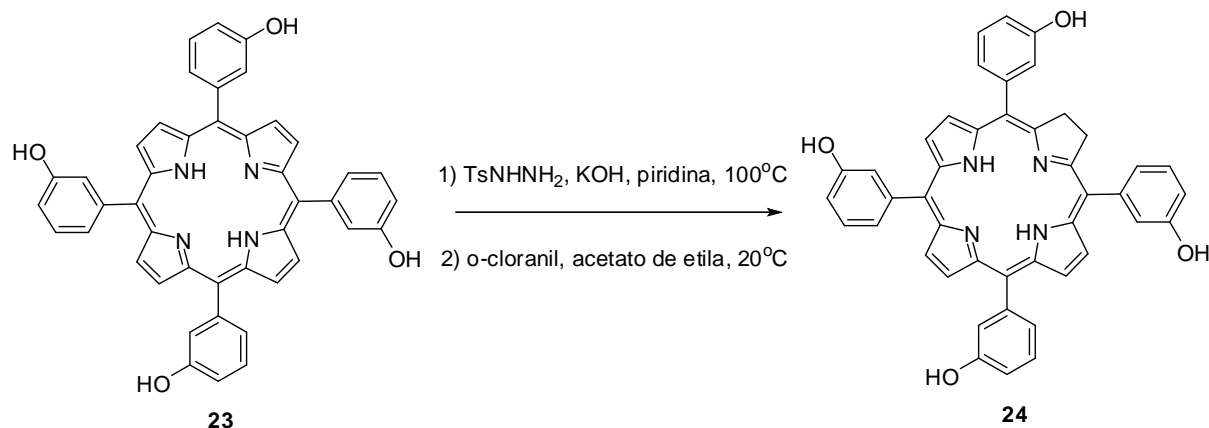




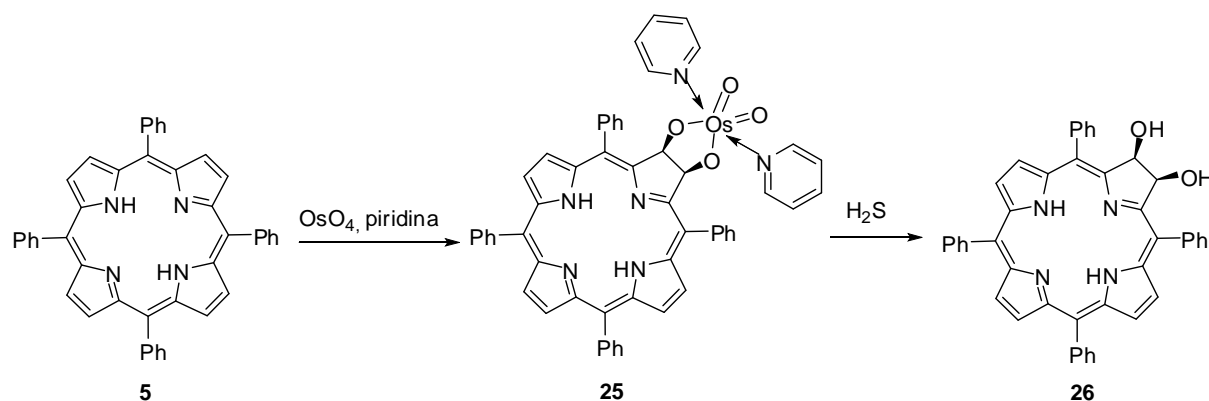
Esquema 12. Síntese total da Clorofila a

A redução de uma dupla ligação de porfirinas é um dos métodos mais antigos disponíveis para a obtenção de clorinas.³² Para a síntese de tais compostos,

algumas abordagens envolvendo a redução das posições β -pirrólicas já foram realizadas, tais como metodologias que utilizam *p*-toluenosulfonil hidrazida (Esquema 13)⁴⁰ ou com OsO₄ para a preparação de dióis (Esquema 14).⁴¹

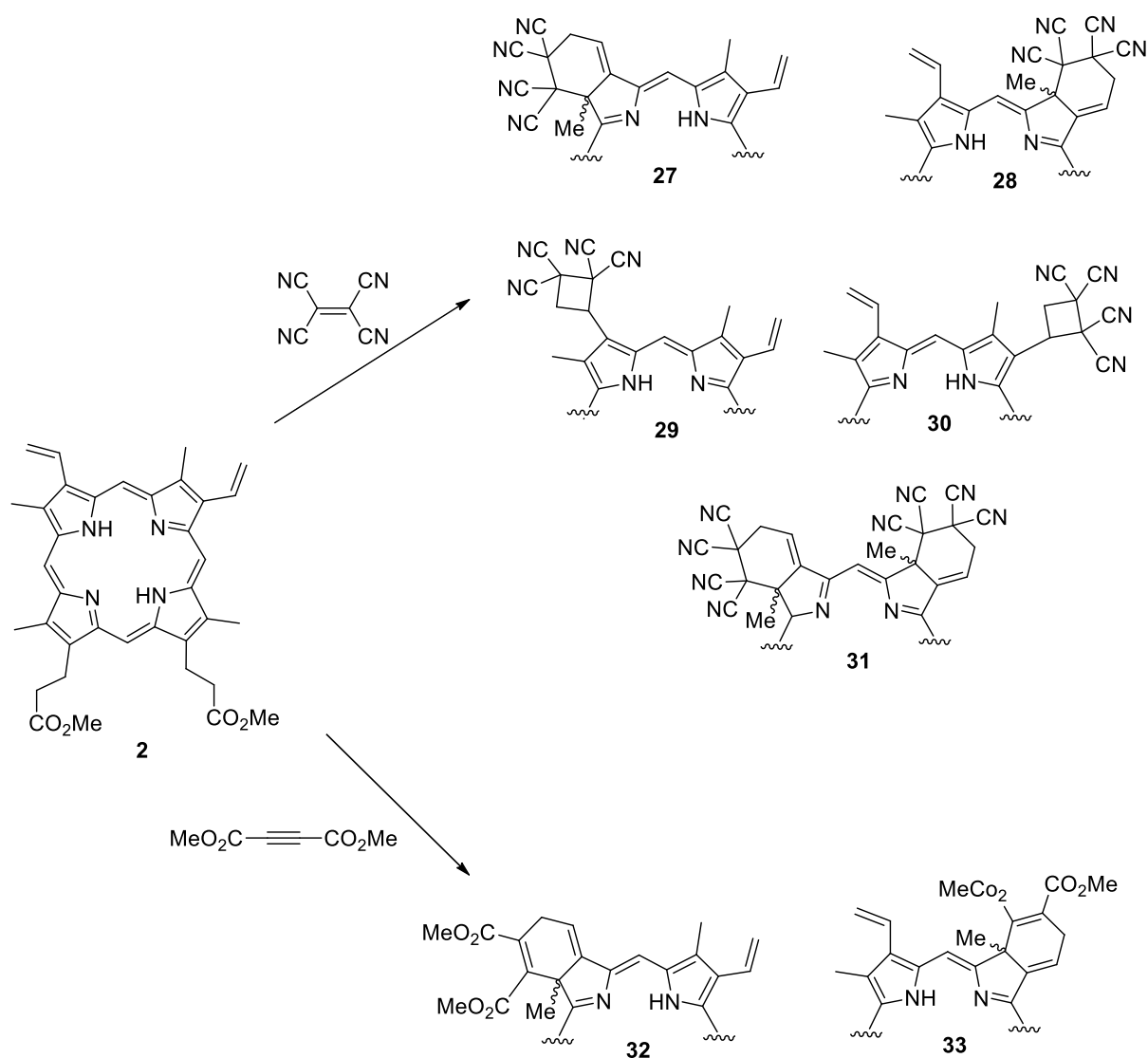


Esquema 13. Síntese do fotossensibilizador *m*-THPC, Foscan®



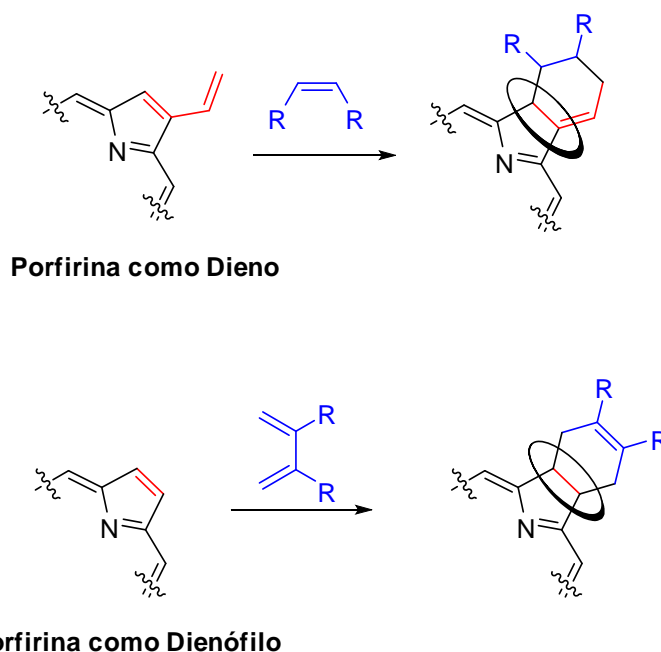
Esquema 14. Síntese de clorinas através de uma bis-hidroxilação utilizando OsO₄.

Reações de cicloadição de porfirinas já foram bastante estudadas, havendo na literatura muitos trabalhos sobre este tema, um exemplo são as porfirinas substituídas com grupos vinil nas posições β -pirrólicas que podem atuar como dienos em reações de Diels-Alder. Os primeiros trabalhos publicados usando uma vinil-porfirina aconteceram nos anos 80, quando o éster dimetílico da protoporfirina-IX foi usado como dieno em reações de Diels-Alder com tetracianoetileno (TCNE) ou com acetilenodicarboxilato (DMAD), originando vários produtos de cicloadição $[2\pi+2\pi]$ e $[4\pi+2\pi]$. Este foi o primeiro exemplo de transformação de porfirinas em clorinas através de reações de cicloadição (Esquema 15).⁴²



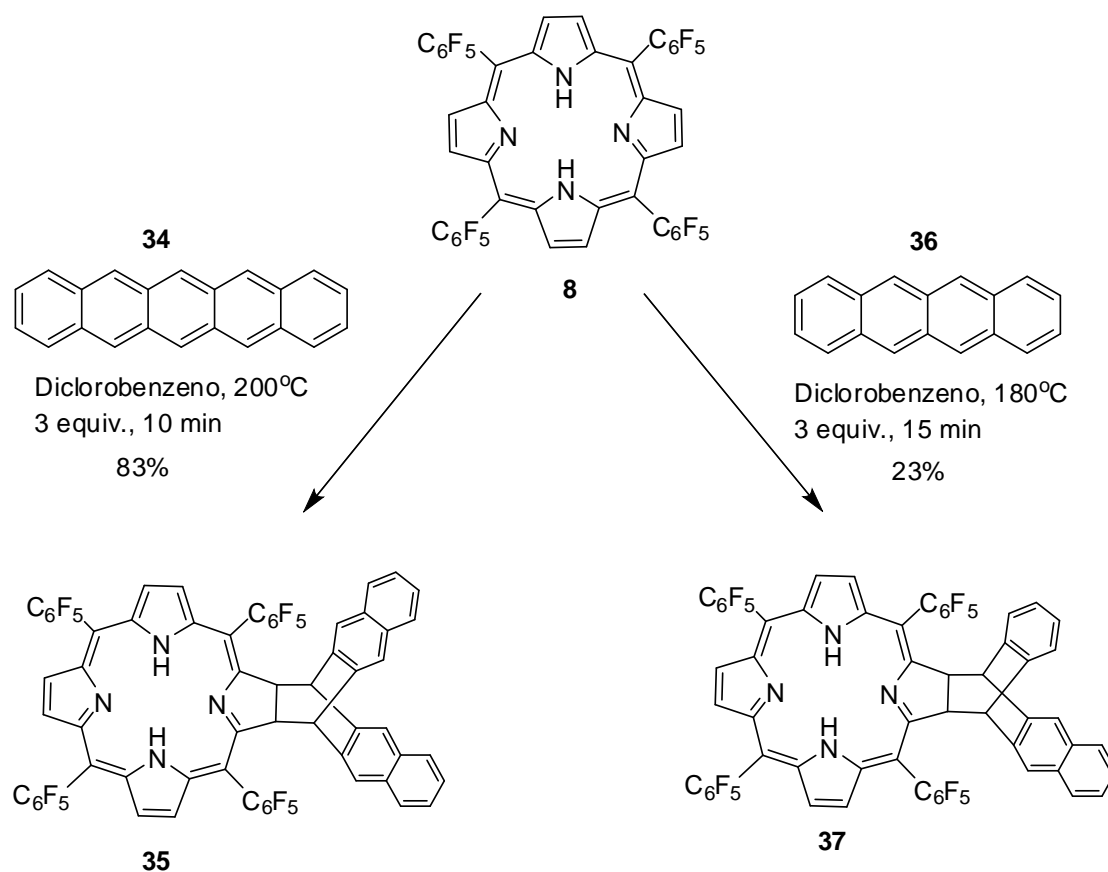
Esquema 15. Síntese de vários derivados de clorina a partir da reação do éster dimetílico da protoporfirina-IX com TCNE e DMAD

Sabe-se que porfirinas reagem com dienos ou dienófilos sob condições térmicas, resultando principalmente, em mono-adutos do tipo clorinas (Esquema 16).²⁶ Na prática, reações de cicloadição em porfirinas correspondem à uma redução, uma vez que via de regra deslocam ligações β -pirrólicas do sistema poli-conjugado.



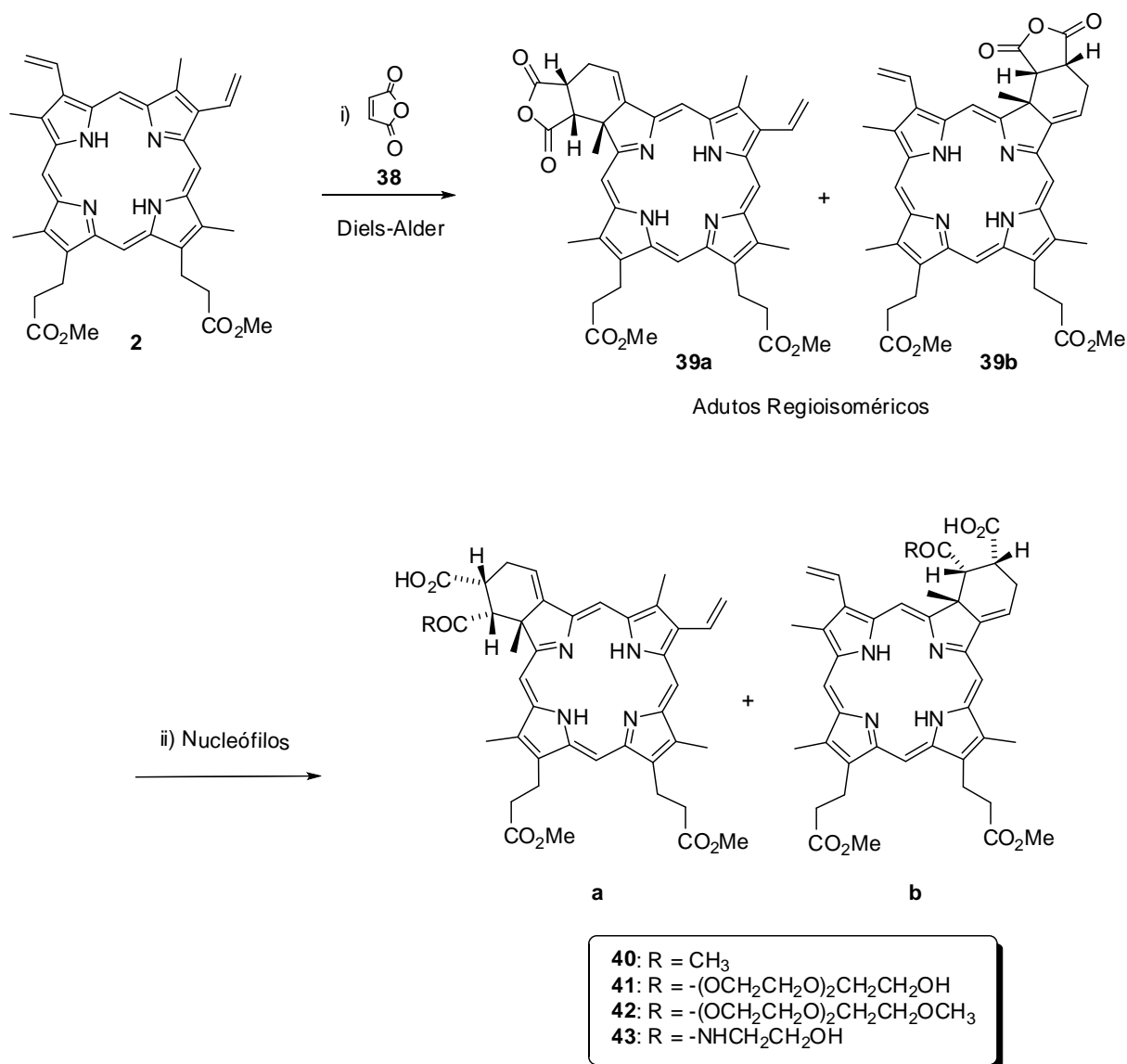
Esquema 16. Síntese de Clorinas através de reações de cicloadição.

Em alguns casos são verificadas baixas reatividades de porfirinas enquanto dienos ou dienófilos. Então, uma estratégia desenvolvida para a síntese de clorinas foi realizar as reações assistidas por microondas, obtendo-se sucesso nos rendimentos isolados. Foi postulado que curtos tempos reacionais associados com a ativação de microondas, evita-se a decomposição dos reagentes (dieno/dienófilo) e dos produtos.⁴³ Por exemplo, a reação de Diels-Alder entre composto **8** e o pentaceno (**34**) ou naftaceno (**36**) (Esquema 17) ocorre sob irradiação com microondas com excelentes resultados. Ambas ocorrem em tempos curtos obtendo-se os correspondentes mono-adutos. Quando comparado com os rendimentos obtidos sob aquecimento clássico, observa-se melhoria significativa dessas reações sendo que no caso da reação envolvendo naftaceno (**36**), a cicloadição ocorre apenas sob micro-ondas. Bis-adutos (bacterioclorinas e isobacterioclorinas) são também obtidos na reação com pentaceno (**34**), estes compostos não são formados sob aquecimento clássico.⁴³



Esquema 17. Síntese de clorinas assistida por microondas.

Recentemente,⁴⁴ foi publicado uma metodologia envolvendo uma reação de Diels–Alder entre o éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) e o anidrido maleico, (Esquema 18) o que rendeu adutos regioisoméricos; estes adutos foram convertidos (“one pot”) pela abertura da função anidrido com nucleófilos, em clorinas anfifílicas pela adição de derivados de etileno glicol na função anidrido. As novas clorinas foram isoladas em rendimentos relativamente elevados para a química de heterocíclios tetrapirrólicos.



Esquema 18. Síntese de novas clorinas anfífilas.

Em geral, o uso de dienófilos do tipo anidrido, imida e outros alcenos dicarbonilados em geral parece bastante adequado, pois não somente reagem com porfirinas diênicas, transformando-as em suas respectivas clorinas, mas também tem sido uma abordagem versátil para a preparação de clorinas anfífilas, impedidas de agregação.⁴⁵

1.3. A Protoporfirina IX

Historicamente, a protoporfirina IX é um composto estratégico e particularmente interessante dentro da química de fotossensibilizadores (**PpIX** – Figura 9), ocupando também um lugar especial dentro da química de compostos tetrapirrólicos.⁴⁶ Além de desempenhar funções vitais nos organismos aeróbicos a **PpIX** possui vias metabólicas específicas para sua produção e degradação nos organismos superiores;⁴⁶ sinteticamente acessível e devidamente funcionalizada para várias modificações, este composto reúne uma excepcional combinação de características fotofísicas, baixa toxicidade sistêmica e grande afinidade aos tecidos hiperproliferativos. Não seria exagero dizer que boa parte do desenvolvimento da PDT no século XX ocorreu em torno da química da **PpIX**, que ainda hoje constitui e desperta muitos trabalhos.

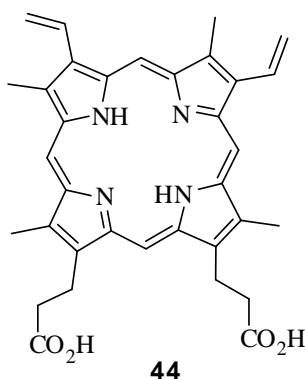
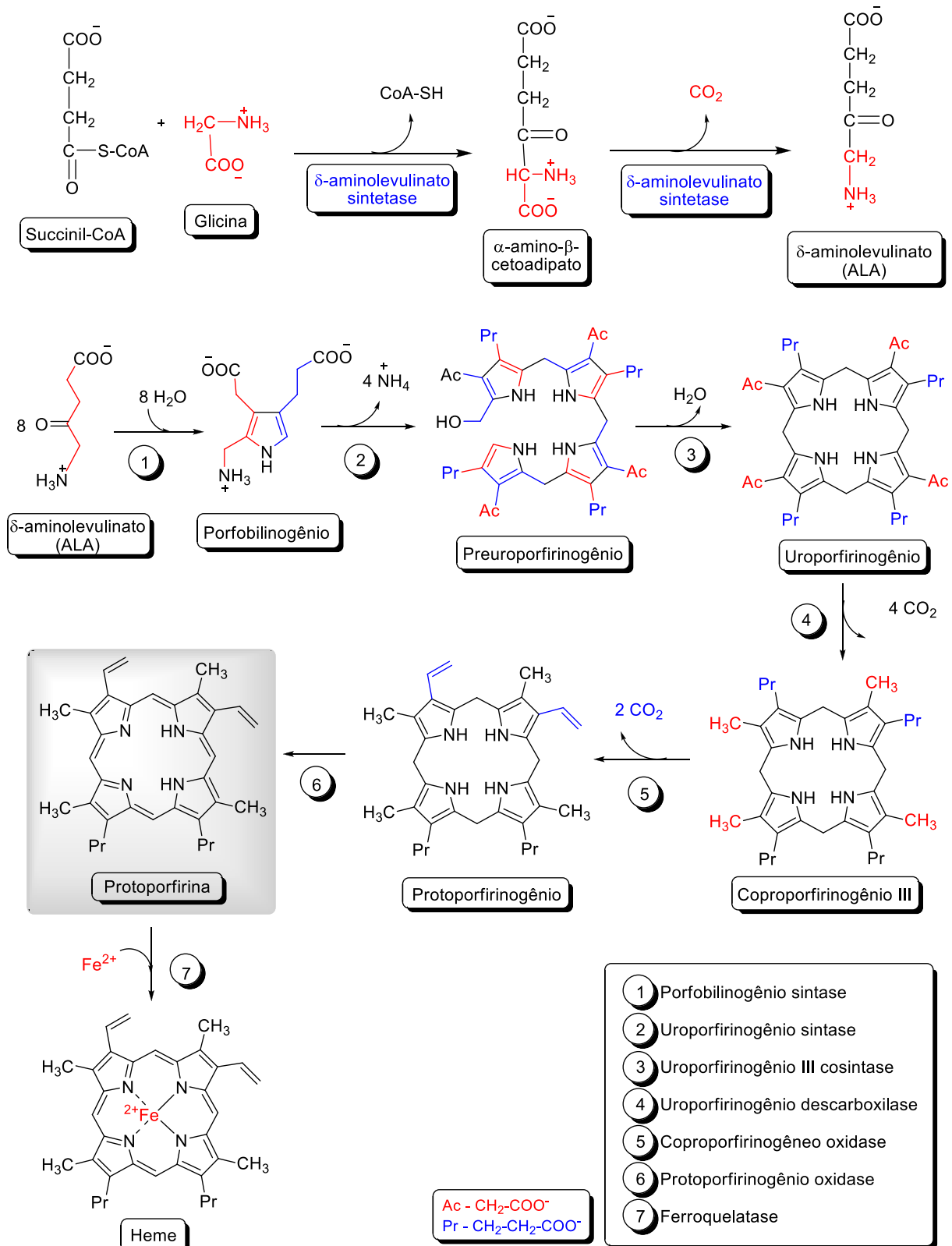


Figura 9. Estrutura da Protoporfirina IX (**PpIX**).

A produção intracelular desta porfirina pode ser estimulada pela presença de **ALA** (ácido 5-aminolevulínico) e seus derivados (Esquema 19). Neste caso, o **ALA** atua como um precursor da **PpIX**, levando ao acúmulo da mesma em tecidos superficiais como a epiderme, mucosas conjuntiva, oral, respiratória, vaginal, dentre outras regiões.^{47,48} A biossíntese da **PpIX** ocorre nos organismos superiores sendo controlada por um mecanismo de *feedback* no qual a concentração do grupo Heme é a responsável pelo controle da produção de **ALA**. No entanto, a introdução artificial do **ALA** ativa as enzimas responsáveis pelos sucessivos estágios da síntese do grupo Heme e a protoporfirina IX é então gerada em excesso.⁴⁹

Na biossíntese da Protoporfirina IX, a glicina é um principal precursor (Esquema 19). Esta porfirina é biossintetizada a partir de quatro moléculas de

porfobilinogênio, o qual é derivado de duas moléculas de **ALA** (ácido 5-aminolevulínico). A principal via para a produção de ALA é a partir da molécula de glicina que reage com succinil-CoA na primeira etapa para gerar a α -amino- β -cetoadipato, sendo então descarboxilado para originar o ALA. A seguir duas moléculas **ALA** condensam-se para produzir porfobilinogênio e, através de uma série de reações enzimáticas complexas, quatro moléculas de porfobilinogênio se unem para formar protoporfirina. O átomo de ferro é incorporado após a formação da protoporfirina, por uma etapa catalisada por ferroquelatase.³

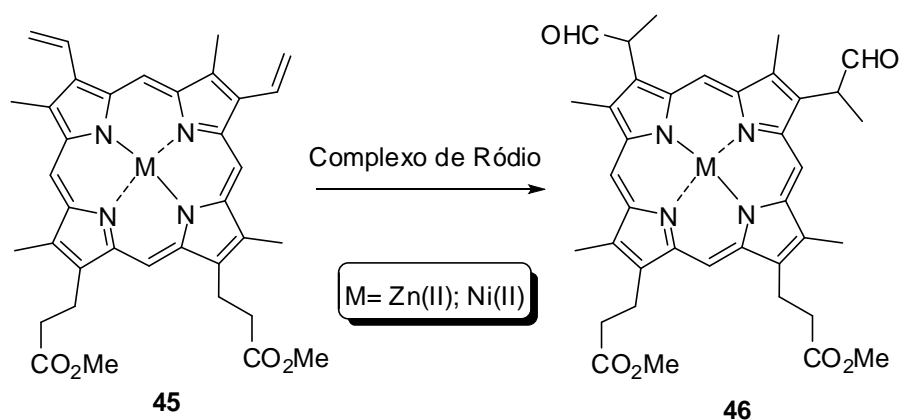


Esquema 19. Biossíntese do grupo Heme

A química da protoporfirina IX começou a se desenvolver extensivamente em meados do século XX, devido aos estudos H. Fischer, desde 1934 até 1940, que publicou uma coleção de trabalhos baseado na síntese e transformações químicas de compostos tetrapirrólicos. Logo existe uma variedade de dados sobre a química da protoporfirina IX e derivados que se encontram abrangidos em livros e várias revisões.⁴⁶

A análise da estrutura de protoporfirina IX demonstra que os substituintes periféricos são capazes de estar envolvidos em várias transformações químicas, proporcionando várias possibilidades de modificações sintéticas. A combinação da boa reatividade dos grupos vinil em derivados da protoporfirina IX e a considerável estabilidade do anel da porfirina, são responsáveis por várias transformações, como redução, oxidação, adição, substituição, eliminação, reações eletrocíclicas e reações de metátese.⁴⁶

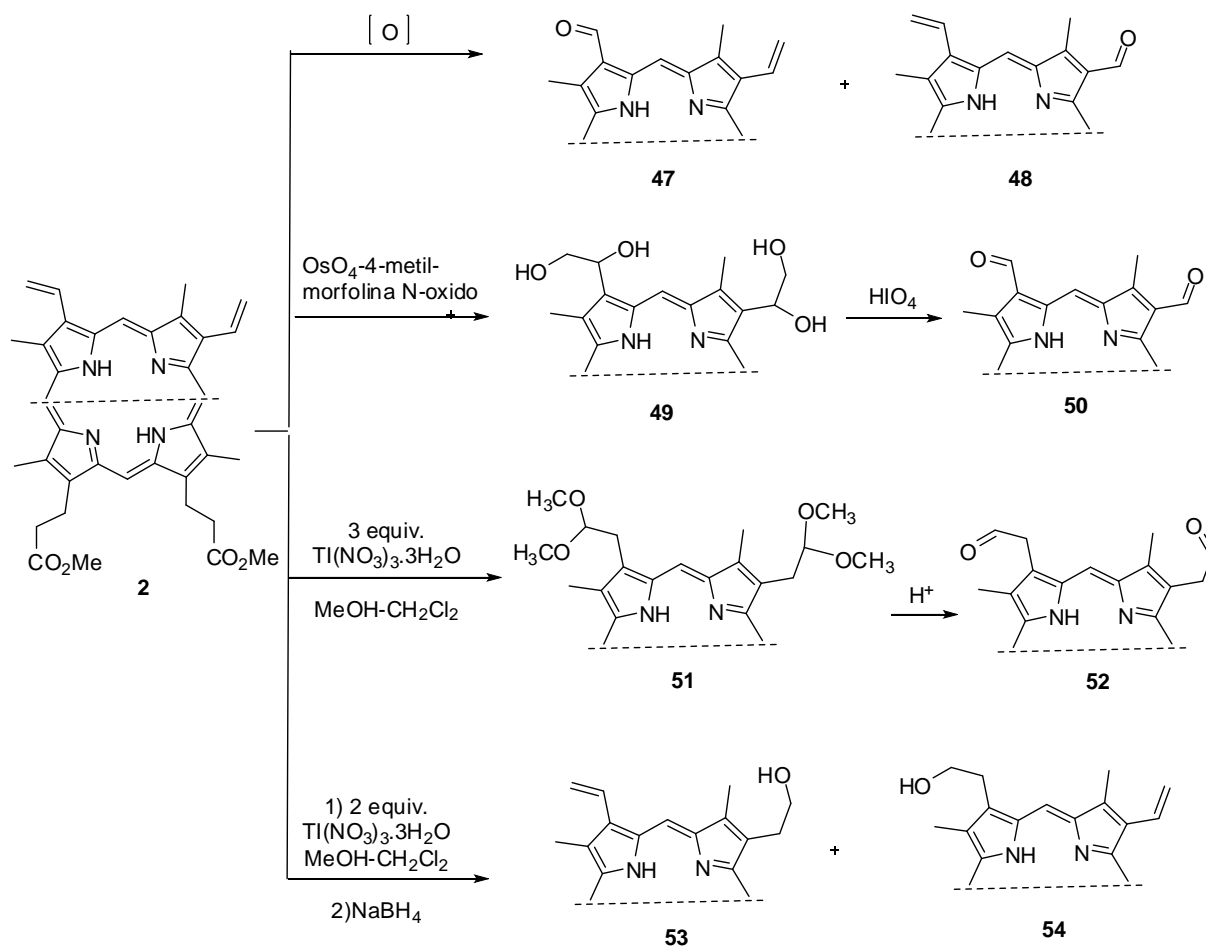
Em reações de redução da **PpIX**, a transformação dos grupos vinil em etil, são consideradas clássicas, e metodologias de hidrogenação dos grupos vinil em grande escala, geraram até pedidos de patente.⁵⁰ Na porfirina (**45**) os grupos vinil podem ser convertidos em substituintes ramificados (**46**) por hidroformilação catalisadas por complexos de ródio com ligantes de organofósforo (Esquema 20). A regioseletividade do processo depende fortemente do íon metálico central, por exemplo, a molécula complexada com Zn apresenta 100% de rendimento, enquanto que complexada com Ni o rendimento já é 75%.⁴⁶



Esquema 20. Reações de redução da Protoporfirina IX dimetil ester

Entretanto, a oxidação dos grupos vinil pode gerar vários produtos de interesse para reações posteriores. Estes grupos podem ser oxidados para

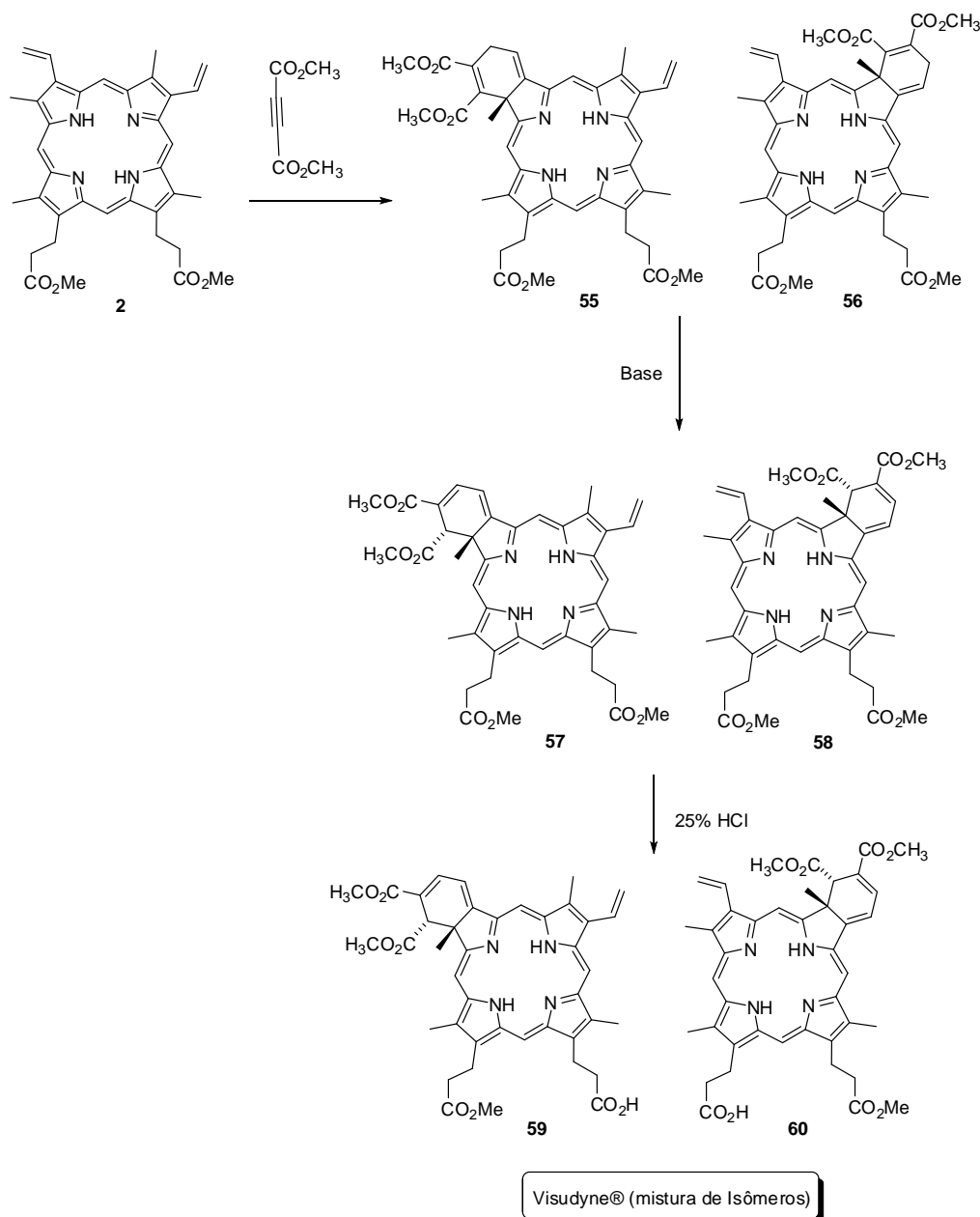
substituintes mono-formilados (**47** e **48**), com a desvantagem que os métodos diretos de oxidação levam à formação de misturas de derivados mono formilados, que são de difícil separação (Esquema 21). Outra possibilidade de oxidação é o uso de OsO₄-4-metil-morfolina *N*-óxido que garante a oxidação completa de ambos os grupos vinil, formando o *bis*-diol **49**, com rendimentos quantitativos, cujo produto é um intermediário na rota sintética do BOPP, que é um agente eficiente utilizado no tratamento de câncer em terapia fotodinâmica.⁴⁶ O composto **2** também pode ser oxidado ao *bis*-acetal **51**, que após hidrólise ácida obtêm-se **52**. Já o tratamento com 2 equivalentes de. TI(NO₃)₃.3H₂O resulta na oxidação de apenas um grupo vinil, o qual pode sofrer hidrólise e posterior redução, rendendo os produtos **53** e **54**.



Esquema 21. Reações de Oxidação com a Protoporfirina IX.

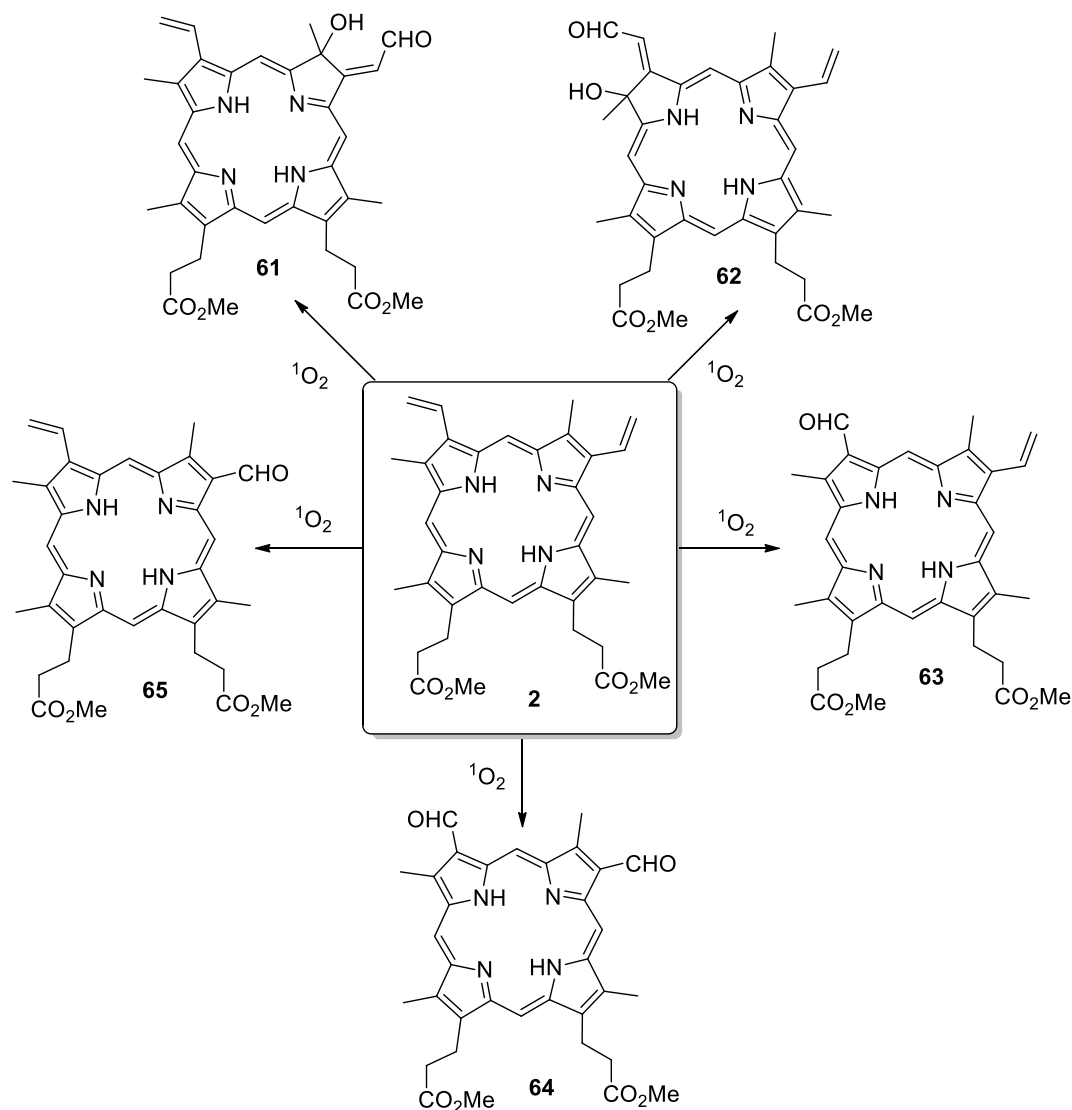
Atualmente, o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de clorinas tem representado um grande desafio, e, neste cenário, a

Protoporfirina IX tem um importante papel.⁴⁶ Os grupos vinil associados às posições β -pirrólicas do heterociclo permitem que esta molécula atue como dieno em reações Diels–Alder, sendo esta uma das maneiras mais eficientes para a síntese de clorinas desenvolvidas nos últimos anos. Um exemplo prático e útil da aplicação desta reação é encontrado na síntese do fármaco Visudyne[®], um fotossensibilizador bastante eficiente para uso em PDT. O fármaco Visudyne[®] é constituído de uma mistura de clorinas preparada através da reação de Diels–Alder entre o éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) e dimetilacetilenodicarboxilato seguindo por purificações e hidrólise de alguns grupos (Esquema 22).¹³

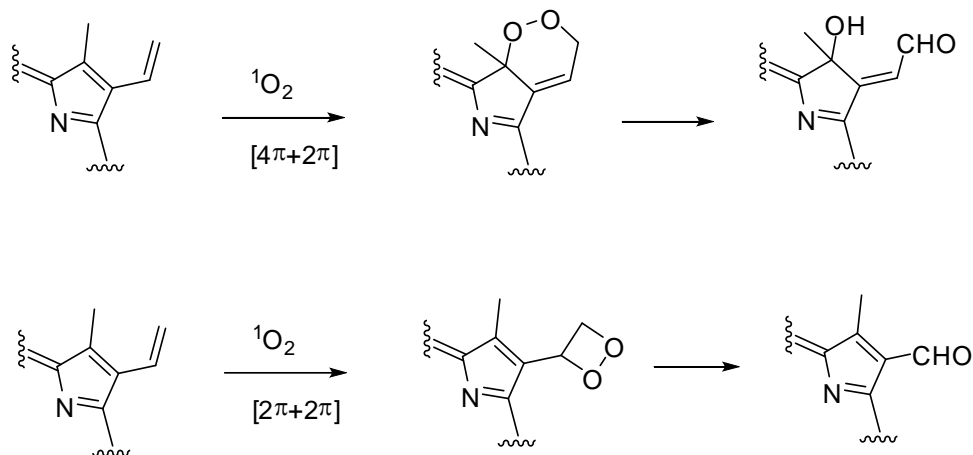


Esquema 22. Síntese do Visudyne[®]

Assim, a **PpIX** pode participar de muitas reações eletrocíclicas envolvendo os grupos vinil, por este motivo esta molécula foi alvo de alguns estudos observando a obtenção de novos derivados através da reação com o $^1\text{O}_2$. Cox e colaboradores⁵¹ reportaram durante o início da década de 80 alguns trabalhos demonstrando a obtenção de produtos derivados da protoporfirina IX por reação desta com o $^1\text{O}_2$. No Esquema 23 são apresentados os compostos sintetizados, que assumiram particular importância devido à obtenção de produtos oxidados mais estáveis que os seus precursores e com propriedades fotofísicas que lhes permitiam por si só serem usados em aplicações clínicas.⁵² Os autores sugeriram um mecanismo de reação do tipo cicloadição $[4\pi+2\pi]$ para a obtenção dos hidroxi-aldeídos e um mecanismo de reação do tipo cicloadição $[2\pi+2\pi]$ para a obtenção dos aldeídos (Esquema 24).⁵¹

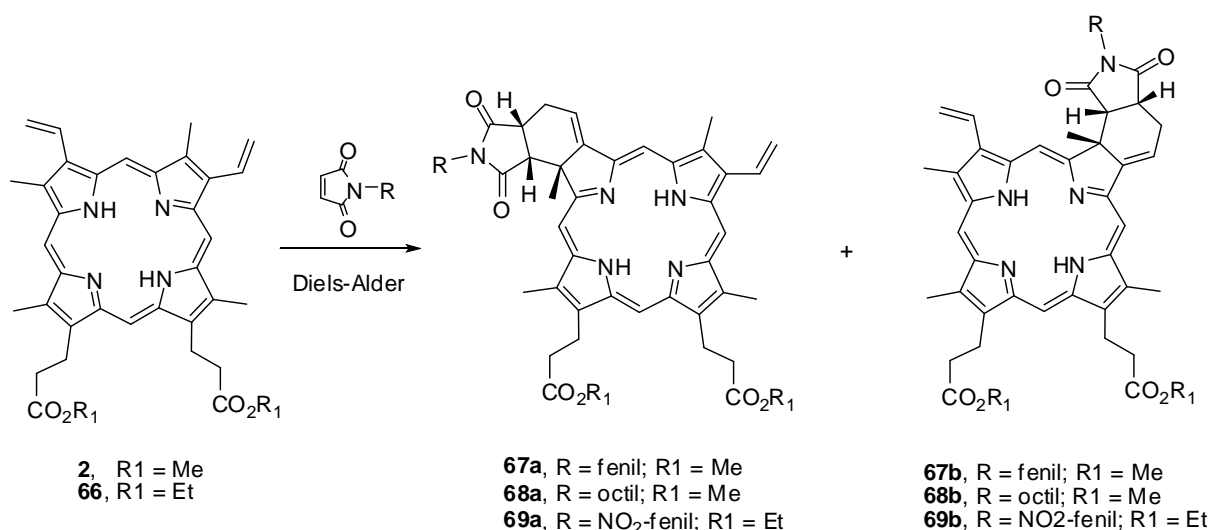


Esquema 23. Reações do éster dimetílico da protoporfirina IX (2) com o $^1\text{O}_2$



Esquema 24. Mecanismo de fotooxidação da Protoporfirina IX.

Desta forma, as reações pericíclicas,⁵³ em especial a reação de Diels–Alder com vinil–porfirinas,⁴⁴ devem ser destacadas com importantes metodologias de funcionalização e de preparação de clorinas dentro da química sintética. Resultados recentes de pesquisas envolvendo a colaboração de nosso grupo mostram que clorinas sintetizadas a partir do éster dimetilico da protoporfirina IX(2) e maleimidas possuem excelente atividade fotodinâmica e são livres de agregação em solução (Esquema 25).⁴⁵



Esquema 25. Síntese de novas clorinas de baixa agregação.

Neste caso, o anel formado durante a cicloadição deixa o grupo funcional (do tipo maleimida) inserido em uma posição axial em relação ao plano do heterociclo tetrapirrólico (Figura 10) impedindo a agregação destes compostos em solução.

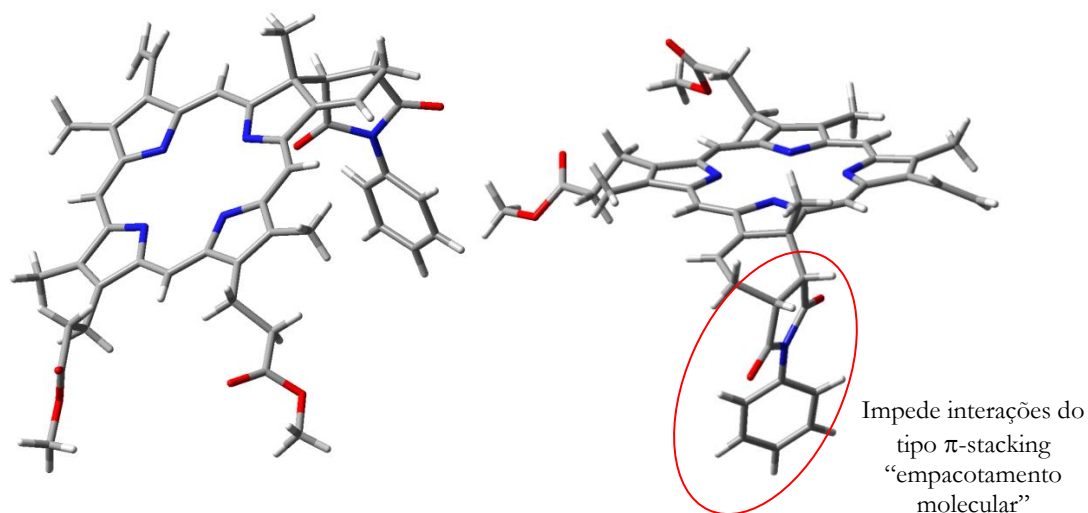


Figura 10. Exemplo de uma estrutura sintetizada recentemente (raio-X).⁴⁵

Devido aos bons resultados encontrados até o presente momento, foi proposto neste trabalho avançar ainda mais com um estudo metodológico envolvendo reações de cicloadição de tipo $[4\pi+2\pi]$ entre a Protoporfirina IX e N-fenilmaleimidas *p*-substituídas, de modo a produzir derivados ainda mais eficientes para estudos de PDT.

1.4. Terapia Fotodinâmica

Nos dias atuais tem sido bastante frequente a busca por técnicas e tecnologias mais eficientes no que diz respeito ao tratamento de doenças as quais perturbam a humanidade.¹ Em especial, no último século foram descobertas diversas potencialidades sobre a interação da luz com a matéria e, desde então, várias investigações têm sido exploradas, demonstrando avanços significativos para as diversas áreas da ciência. Diante deste cenário, nossa avaliação incidirá sobre as novas clorinas sintetizadas como potenciais fotossensibilizadores utilizados na

terapia fotodinâmica empregada como técnica curativa ou paliativa no tratamento de doenças malignas e não-malignas.⁵⁴

O emprego deste processo fotodinâmico em meios vivos deu-se o nome de Terapia Fotodinâmica (PDT) e, desde então, a PDT tem se destacado como uma das mais importantes técnicas médico-terapêuticas utilizadas no combate de doenças neoplásicas, degeneração macular da retina, psoríase, arteriosclerose, doenças virais (herpes), doenças bacterianas, micoses, alguns tratamentos dermatológicos (acne), dentre outras.¹ Baseada na combinação de um fotossensibilizador e luz, a PDT (Figura 11) constitui uma terapia quase inócua às células saudáveis e faz uso de drogas adequadas para produzir espécies químicas extremamente reativas utilizando radiações de baixa energia na região do visível e infra-vermelho próximo (600–750 nm “janela terapêutica”).⁵⁵ Fundamentalmente, as substâncias fotossensíveis, quando ativadas, fornecem energia para o oxigênio molecular (O_2) gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) que promovem a oxidação de lipídios, aminoácidos, proteínas e ácidos nucleicos induzindo a necrose/apoptose celular.⁷ Além disso, as espécies reativas de oxigênio indiretamente estimulam a liberação de alguns mediadores inflamatórios contribuindo para o processo de morte celular.⁷

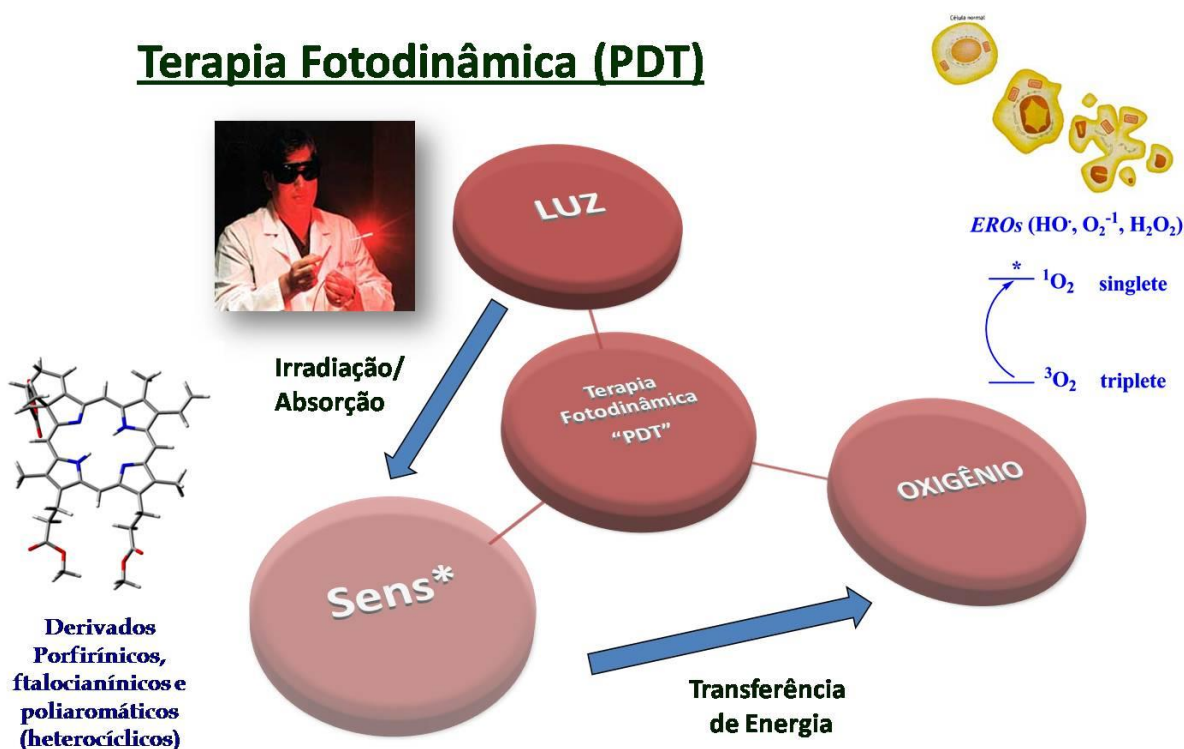


Figura 11. Esquema simplificado do processo de PDT.

A PDT possui muitas vantagens para o paciente com relação às terapias tradicionais existentes como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estes tratamentos tradicionais possuem características invasivas, tempos de recuperação prolongados, e são responsáveis por muitos efeitos colaterais que surgem no organismo do paciente (depressão do sistema imunológico, infertilidade, danos à superfície epitelial, náusea, vômito) e, principalmente o transtorno social em função da desfiguração exibida frequentemente nas regiões das lesões.¹⁶ A PDT ainda não pode ser utilizada em substituição a todos os procedimentos e tratamentos tradicionais, no entanto, possui diversas vantagens de uso, dentre os quais podemos destacar:⁵⁶

- Pode ser aplicada onde a cirurgia não pode ser realizada;
- Pessoas idosas e aquelas que são vulneráveis a cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem ser submetidas a este tratamento;
- Os fotossensibilizadores utilizados sozinhos, sem a combinação adequada com a luz, não fazem mal ao organismo, podendo ficar dias ou meses nos rins ou fígado sem causar efeitos colaterais a estes órgãos;
- As substâncias ativas ou pró-ativas tendem a se acumular mais rapidamente nas células doentes e no endotélio de vasos sanguíneos mais jovens, uma vez que a divisão das células tumorais é bem mais acelerada que a das células saudáveis. Com isso, a razão entre a concentração do fotossensibilizador nas células tumorais em relação às células normais, passa a ser substancialmente maior, possibilitando, no caso da PDT, irradiar pontualmente as lesões e produzir o menor dano possível para os tecidos saudáveis.

A utilização de radiações na região da janela terapêutica (região do vermelho e infra-vermelho próximo) é de fato estratégica pois, além de inofensiva aos tecidos vivos, estas radiações propiciam um efeito terapêutico adequado devido a maior penetração (em torno de 5-20 mm) para atingir o interior de tumores que incorporaram o fotossensibilizador (Figura 12).¹¹

Radiações Ideais – UV/Vis (especialmente na região do Vermelho)

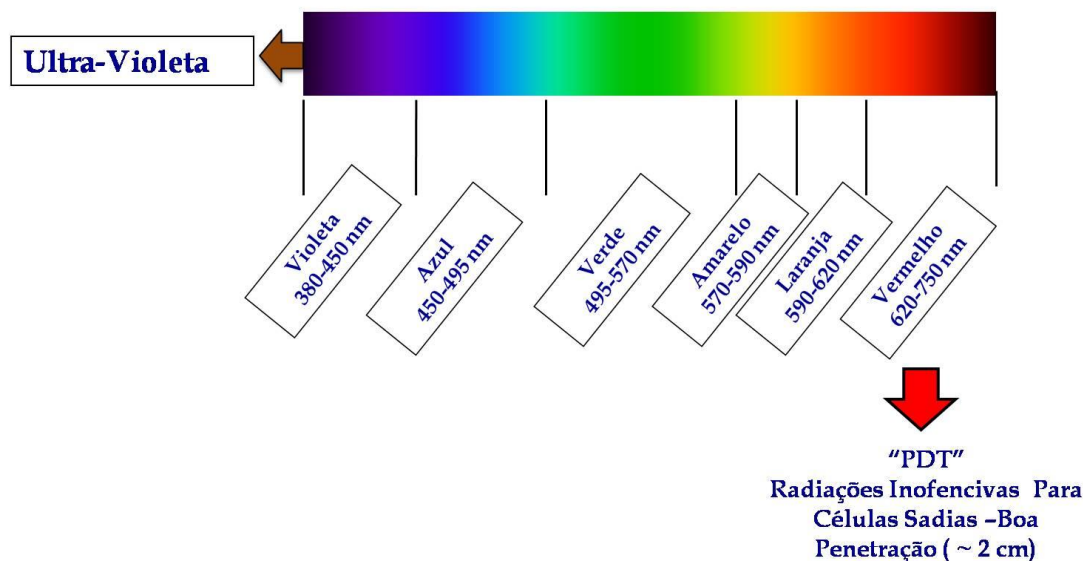


Figura 12. Profundidade de penetração relativa luz de vários comprimentos de onda.

A utilização da luz como agente modulador da resposta biológica dos organismos vivos é conhecida há muito tempo. Seu uso como agente terapêutico data de 3000 a.C., quando os egípcios usaram-na para tratar vitiligo através de uma combinação de plantas ingeridas pelo paciente e sua exposição à luz solar. O sucesso do tratamento baseava-se no desenvolvimento, no organismo, de uma reação fotoquímica mediada por psoralenos presentes nas plantas.⁵⁷

Historicamente, o primeiro trabalho científico utilizando a PDT foi apresentado por Raab em 1900,⁵⁸ relatando a morte de alguns microrganismos unicelulares pela ação de acridina em presença de luz (Figura 13). Pouco tempo depois, Tappeiner⁵⁹ demonstrou a importância do oxigênio neste processo utilizando a aplicação tópica de eosina (Figura 13) e luz no tratamento de câncer em células basais. Ainda no início do século XX⁶⁰ foram relatadas as primeiras utilizações de sistemas porfirínicos neste tipo de terapia e, desde então, o uso destas estruturas é cada vez mais crescente.

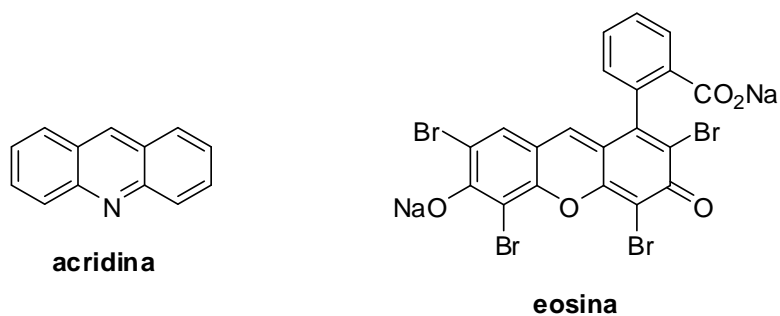


Figura 13. Estruturas dos fotossensibilizadores Acridina e Eosina.

Vários fármacos fotossensibilizadores têm sido desenvolvidos para aplicações em PDT nas últimas décadas. A respeito das aplicações de porfirinas e seus derivados, destaca-se uma das drogas mais utilizadas desde a consolidação deste tipo de terapia, o Photofrin[®]. Este composto é preparado a partir da hematoporfirina sendo uma droga constituída de oligômeros desta porfirina (Figura 14). Apesar das porfirinas não possuírem absorções relativamente intensas na região entre 650-700 nm (regiões mais adequadas devido à maior penetração da luz) alguns deles têm demonstrado elevada eficiência enquanto fotossensibilizador em PDT.⁶¹

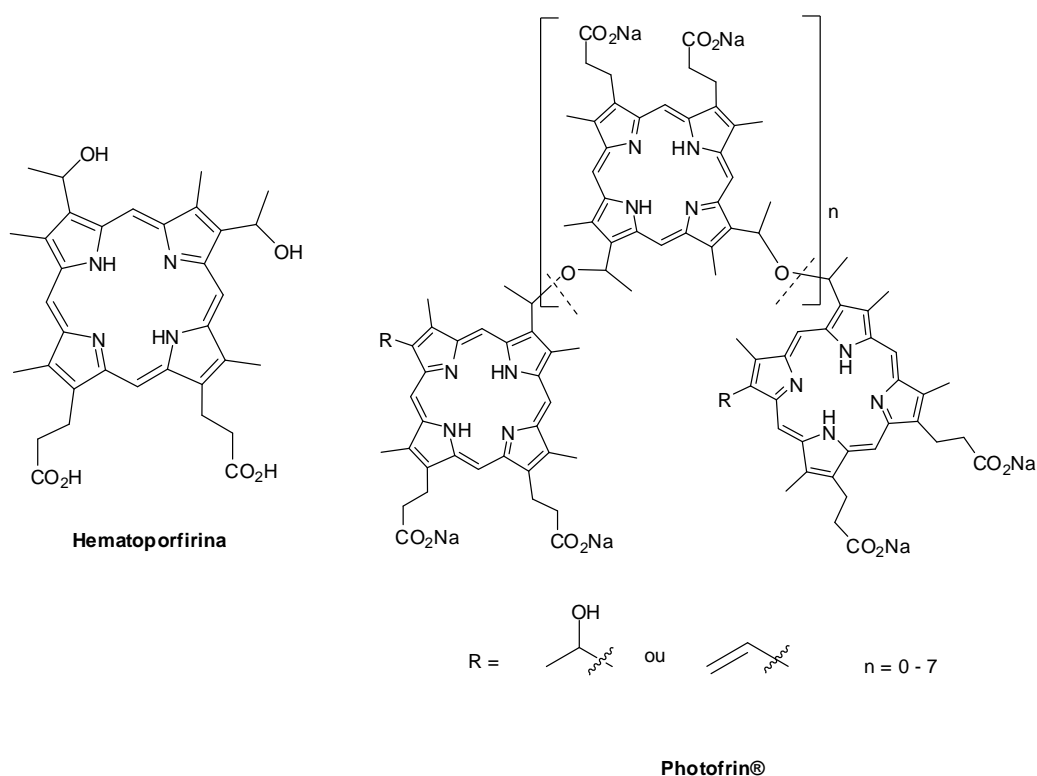


Figura 14. Hematoporfirina e Photofrin[®].

O Photofrin (Figura 14) foi um dos primeiros fotossensibilizadores a ser sistematicamente estudado em PDT⁶¹, seu espectro de absorção é semelhante ao da protoporfirina IX (Figura 9) com uma pequena banda de absorção entre 625-630 nm, comprimento de onda que permite uma penetração limitada da luz, em torno de 5-10 mm, além disso, este composto possui uma limitação em seu perfil farmacocinético, pois sua acumulação na pele pode durar até seis semanas⁶²

Estas foram algumas características que marcaram a primeira geração de fotossensibilizadores, que apesar de serem amplamente usados no tratamento de vários tipos de cânceres ou condições pré-cancerígenas, apresentaram algumas desvantagens.⁶¹ Destas, destacam-se a fotossensibilidade cutânea prolongada e a baixa seletividade pelos tecidos tumorais. Outro ponto negativo é que a banda de absorção onde o fotossensibilizador é fotoativado (região do vermelho) é fraca, e, desta forma, os tumores mais profundos são difíceis de tratar. Além disso, grande parte destes fotossensibilizadores são misturas de composição variável, não tendo sido possível isolar nem caracterizar a principal substância ativa.⁶²

Na tentativa de corrigir as falhas dos fotossensibilizadores de 1ª geração, foram desenvolvidos novos derivados com ação mais seletiva e atividade fotodinâmica mais pronunciada que aqueles já disponíveis no mercado. Estas novas substâncias foram chamadas de fotossensibilizadores de 2ª e 3ª geração.⁶² Estes novos fotossensibilizadores apresentam algumas diferenças quando comparadas com as primeiras, tanto nos intervalos entre a administração do fotossensibilizador e a irradiação do tecido neoplásico, quanto no que se refere à dose de fotossensibilizador administrada e de luz requerida para provocar necrose. A síntese destes fotossensibilizadores permitiu estabelecer algumas das características ideais para que um composto possa ser usado em PDT.⁶²

Várias modificações químicas nos anéis tetrapirrólicos de porfirinas caracterizaram diferentes grupos de fotossensibilizadores de segunda geração, os quais possuem altos coeficientes de absorção e rendimentos quânticos, bem como farmacocinética favorável e fotossensibilidade não prolongada.⁶³ Alguns fotossensibilizadores do tipo clorina já foram aprovados para uso clínico (Foscan[®], Visudyne[®]) enquanto outros se encontram em fase de estudos (Figura 15). Existem estudos que comprovam a superioridade, em tratamentos *in vitro* e *in vivo*, das clorinas MACE e DACE (Figura 14) comparado com o Photofrin[®] (constituído por

uma mistura de dímeros e oligômeros da hematoporfirina (**Hp**) e com outros fotossensibilizadores comerciais.⁶³

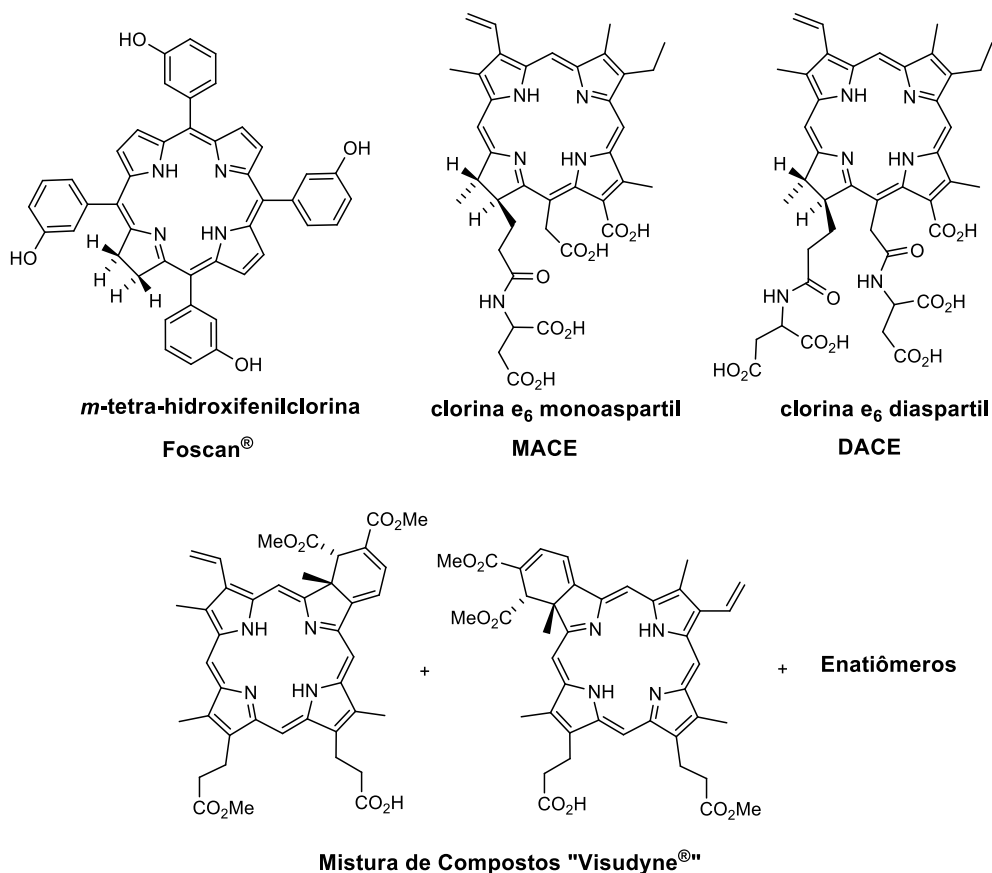


Figura 15. Alguns fotossensibilizadores comerciais ou em fase de estudos

Entretanto, a produção de um fotossensibilizador ideal ainda é um grande desafio. Dentre as características esperadas para fármaco fotossensibilizador que seja ideal, destacam-se:^{63,64}

- Características fotofísicas favoráveis
- Absorção na região do vermelho (“janela terapêutica”), permitindo deste modo maior penetração da luz para atingir tumores mais profundos;
- Baixa toxicidade no escuro;
- Não possuir efeito citotóxico prolongado, ou seja, rápida eliminação do corpo (farmacocinética favorável);
- Fotossensibilidade não prolongada;
- Alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável (seletividade)
- Ser solúvel em água, bem como em outros solventes injetáveis;

- Quimicamente puro e possuir uma rota sintética curta e de alto rendimento.
- Facilidade de obtenção em escala industrial a custos reduzidos,
- Formulação simples do fármaco, e que permita atribuir ao medicamento formulado um longo prazo de validade.

1.4.1. A Terapia Fotodinâmica – Mecanismos de Ação.

O processo de fotossensibilização é iniciado com a absorção de um fóton de luz pelo fotossensibilizador e assim a ação fotodinâmica pode ocorrer por dois mecanismos, denominados Tipo I e Tipo II. O processo envolvido em ambos os mecanismos está representado no diagrama de Jablonski modificado (Figura 16).⁶³

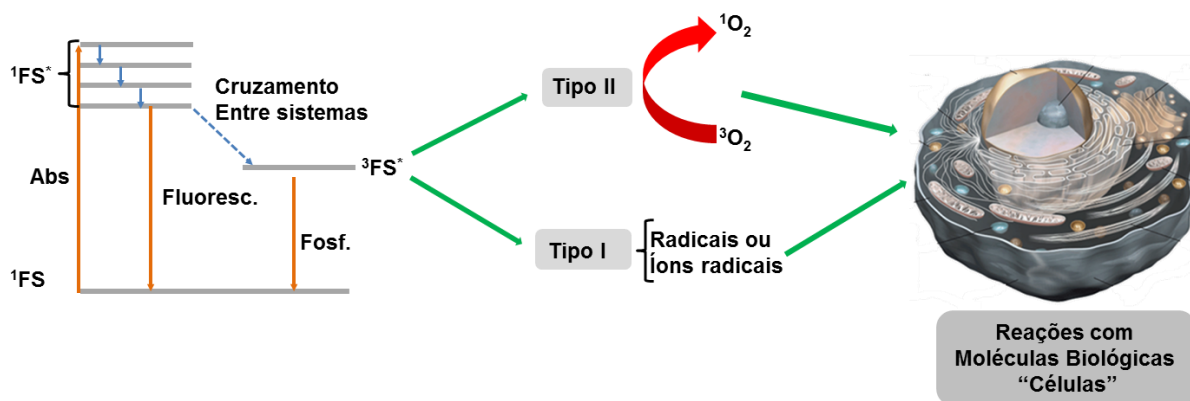


Figura 16. Diagrama de Jablonski simplificado.

No mecanismo do tipo I o fotossensibilizador no seu estado triplete reage com a biomolécula resultando na transferência de elétrons e produzindo espécies radicalares. No mecanismo do tipo II o fotossensibilizador também no estado excitado triplete transfere energia para o oxigênio triplete gerando o oxigênio singlete, que é a principal espécie reativa^{65, 66, 67, 68, 69}

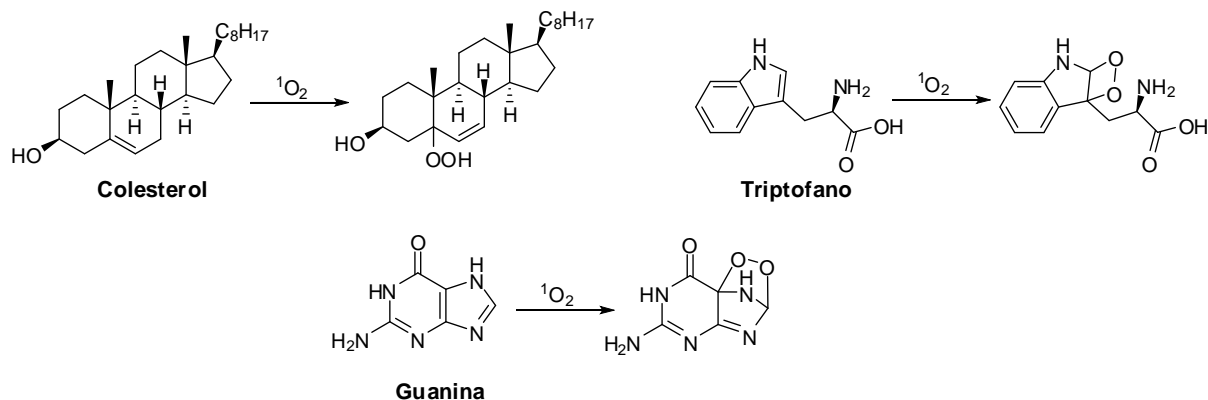
O processo pelo qual a ação fotodinâmica ocorre depende de vários fatores, como: o fotossensibilizador, o meio, tempo de vida do $^1\text{O}_2$ e da estabilidade dos radicais gerados no processo.⁶⁵ Ácidos nucleicos, enzimas, membranas celulares, mitocôndrias, lisossomos e núcleos são os principais alvos dos radicais e do oxigênio singlete produzido. Logo após irradiação do tumor ocorre uma cascata de respostas biológicas, tais como a acumulação de macrófagos, plaquetas,

liberação de citocinas e prostaglandinas, as quais são responsáveis por dar início ao processo de necrose das células tumorais.^{7, 65}

O mecanismo de PDT é um processo complexo, mas realizaremos uma descrição mais detalhada do processo de fotossensibilização. Neste processo, após absorver luz, um fotossensibilizador que se encontra em seu estado fundamental, sofre uma transição eletrônica para um estado singlete excitado (Figura 16). Então, o fotossensibilizador após alguns nanossegundos volta ao estado fundamental, e este retorno ao estado fundamental pode ocorrer por três maneiras distintas:^{7, 70}

- *Decaimento não radiativo*, onde a energia absorvida é dissipada na forma de energia térmica (vibracional, translacional ou rotacional).
- *Decaimento radiativo por emissão de luz* (fluorescência), e assim retorna ao estado fundamental com λ superior à luz absorvida;
- *Cruzamento intersistemas* (ISC), que ocorre através de uma inversão de spin com a molécula assumindo um estado triplete excitado de nível de energia inferior ao estado singlete excitado. Após, realizado o cruzamento intersistemas o fotossensibilizador pode sofrer um decaimento para o estado singlete não excitado por via radioativa e com emissão por fosforescência. Este último processo implicará uma nova inversão de spin. O decaimento do fotossensibilizador para o estado singlete não excitado pode ocorrer também por via não radioativa onde a energia liberada poderá causar modificações químicas em moléculas (no caso oxigênio) ou mesmo substratos biológicos.

O oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), é um intermediário chave em muitos processos oxidativos fotoinduzidos em sistemas químicos ou biológicos, sendo considerado a principal espécie reativa gerada no processo de transferência de energia fotossensibilizador/oxigênio molecular. O $^1\text{O}_2$ reage com uma variedade de constituintes essenciais de várias membranas biológicas (Esquema 26), entretanto, outras espécies como radicais hidroxil, ânion superóxido e peróxido de hidrogênio também são produzidas e promovem em conjunto o efeito citotóxico.^{7,11}



Esquema 26. Algumas reações de moléculas biológicas na presença de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).

A incorporação do fotossensibilizador pelas células está intimamente relacionada às propriedades do mesmo, principalmente com o caráter da polaridade, uma vez que tem sido observado uma maior incorporação para moléculas com maior caráter anfifílico.^{71,72} Entretanto, além da incorporação, um outro ponto para o qual deve-se atentar é o transporte da droga pelo organismo. Compostos anfifílicos são mais facilmente administrados, uma vez que é possível preparar soluções dos mesmos em solventes polares compatíveis com meios biológicos como a água. Compostos hidrofóbicos, por sua vez, podem ser administrados por meio de lipossomas fosfolipídicas, cujo transporte é feito com a ajuda de lipoproteínas do plasma, ou em emulsão de base de óleo.⁶¹

Quando são introduzidas em um meio incompatível com seu caráter hidrofílico/hidrofóbico, as moléculas do fotossensibilizador tendem a se unir umas as outras, formando estruturas de empacotamento denominadas de agregados. Isto ocorre para maximizar as interações favoráveis entre as moléculas e minimizar as interações com o meio externo. A formação de agregados diminui a eficiência fotodinâmica do sensibilizador, uma vez que parte de suas propriedades fotofísicas são modificadas. A redução do tempo de meia vida do estado triplete e do rendimento quântico de oxigênio singlete são os principais efeitos causados pela agregação.^{63,73}

Objetivos

2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho estão centrados na síntese de novos derivados do tipo clorinas as quais estejam adequadamente funcionalizadas para suas conversões posteriores em diversos compostos anfifílicos. Ainda são desejados estudos de caracterizações estruturais, de modo a estabelecer estruturas inequívocas dos potenciais fotossensibilizadores, e análises fotofísicas preliminares, visando apontar alguma viabilidade quanto ao emprego em estudos de Terapia Fotodinâmica (PDT).

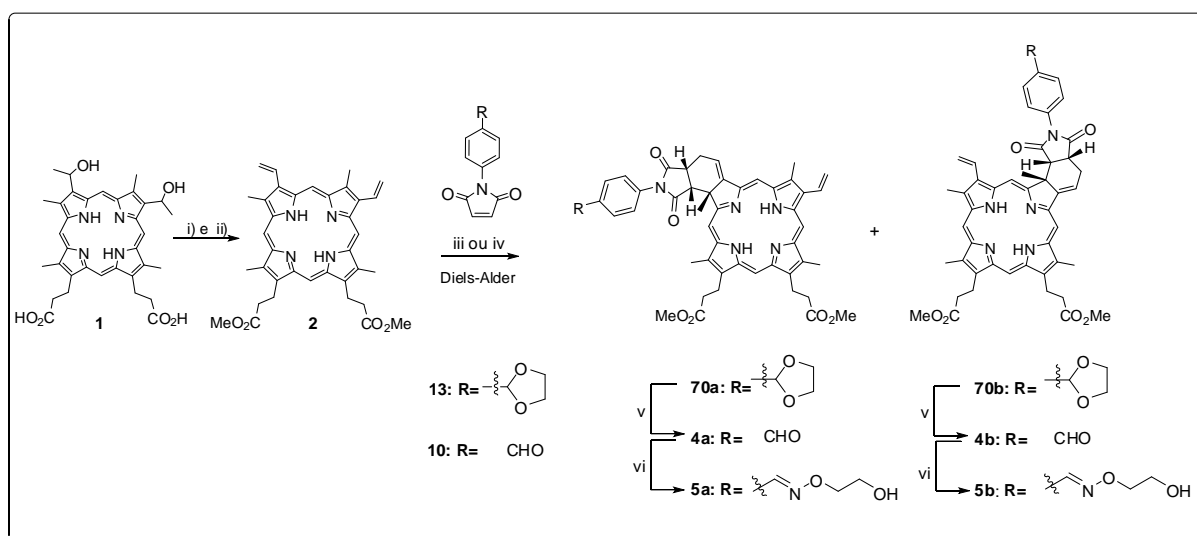
Plano de Pesquisa

3. Plano de Pesquisa

Do ponto de vista sintético, derivados porfirinóides do tipo clorinas que apresentem anfifilicidade e baixa agregação em meios fisiológicos, são excelentes candidatos para estudos fotoquímicos e biológicos visando aplicações em PDT.

Para o desenvolvimento de tais estruturas, a proposta deste trabalho foi realizar a síntese de novas clorinas que apresentassem algumas características de um fotossensibilizador ideal. Um dos aspectos mais marcantes observados em clorinas produzidas pela reação de Diels-Alder entre o éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) e maleimididas foi que as estruturas produzidas não apresentavam agregação em solução.⁴⁵ Foi baseando-se nestes resultados positivos, que foram planejadas algumas abordagens sintéticas de modo a evoluir com a produção de estruturas anfifílicas e de baixa agregação.

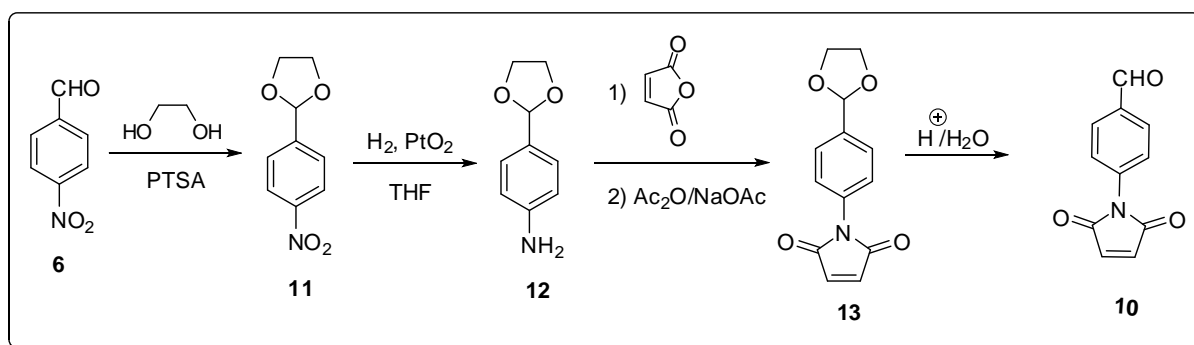
As sínteses propostas basearam-se no uso da porfirina **1** (Esquema 27) como material de partida, sendo necessárias algumas modificações estruturais para que a mesma pudesse ser utilizada como dieno.



Esquema 27. Síntese das novas clorinas anfifílicas i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}/\text{PTSA}$, refluxo ii) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 5%, ta, (2 etapas); iii) Diels-Alder, maleimida **13** iv) Diels-Alder, maleimida **10** v) $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Para as sínteses das clorinas através das reações de Diels–Alder (Esquema 27), foram sugeridos dois dienófilos estrategicamente funcionalizados para

transformações posteriores (**10** e **13**), cuja abordagem sintética encontra-se descrita no Esquema 28.



Esquema 28. Síntese dos dienófilos.

Além de obter afetivamente as clorinas de interesse, este trabalho teve como proposta estudar de forma sistemática as melhores condições reacionais para a reação de Diels-Alder entre a porfirina **2** e *N*-fenilmaleimidas do tipo **13** e **10**, comparando as reatividades relativas dos dienófilos.

Na prática, os compostos **4a** e **4b** foram sugeridos como dois modelos multifuncionalizáveis para a preparação de várias clorinas realizando a reação da função aldeído e variados grupos hidrofílicos. Neste sentido, para demonstrar o potencial dos compostos **4a** e **4b** para funcionalizações, propôs-se a reação com 2-aminoxietanol, já que aldeídos rendem produtos relativamente estáveis pela reação com derivados do tipo alquil-aminoxi (-CH₂-O-NH₂).

Estas foram as propostas sintéticas iniciais deste trabalho. Evidentemente que com a execução das reações, muitos problemas foram surgindo e algumas modificações foram inevitáveis. Deve-se destacar que no projeto de pesquisa original foram sugeridos alguns estudos fotofísicos e de agregação.

Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

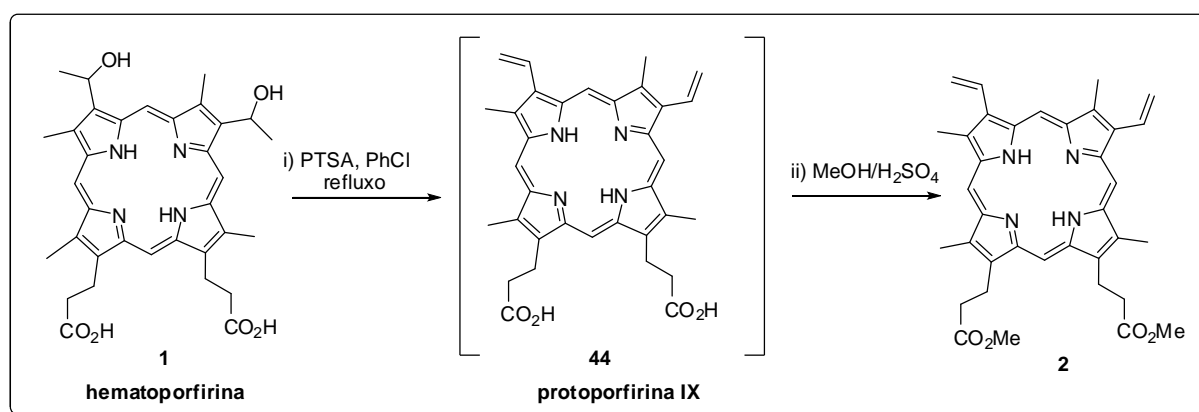
4.1. Abordagem sintética para a preparação dos materiais de partida (Dieno e Dienófilo).

Este trabalho envolveu como principal estratégia o uso de modificações estruturais no éster dimetílico da protoporfirina IX (dieno), um composto de partida estratégico e de particular interesse dentro da química de compostos tetrapirrólicos.⁴⁶ Desde que um dos grandes problemas de alguns fotossensibilizadores está na dificuldade de eliminação deste do organismo, o uso de derivados de hematoporfirina pode ser estratégico no que diz respeito ao quesito baixa toxicidade no escuro.

Desta forma, inicialmente foram investidos alguns esforços na preparação do éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) a partir da hematoporfirina comercial (**1**), cujas transformações estavam descritas na literatura,⁷⁴ contudo, algumas dificuldades experimentais sobre estas transformações já vinham sendo observadas no grupo. O processo descrito na literatura⁷⁴ consiste de duas reações relativamente simples sendo duas eliminações de água sob catálise de PTSA em PhCl à refluxo e uma dupla esterificação com MeOH em meio ácido (Esquema 29). Na primeira etapa descrita na literatura, ao final da reação, realiza-se uma extração/purificação do produto de eliminação através da adição de NH₄OH 2%, a fim de neutralizar o PTSA remanescente. Em condições ácidas (PTSA) é possível que parte dos nitrogênios pirrólicos estejam protonados. Com a adição de NH₄OH, estes nitrogênios protonados são neutralizados, bem como pode ocorrer a reação ácido/base total ou parcial nos dois grupos carboxílicos de **44**, o que a deixa completamente solúvel em água. Assim, adiciona-se ácido acético ao meio reacional o qual deixa o meio com pH ligeiramente ácido (~5) fazendo com que boa parte das carboxilas sejam reprotonadas mas que não haja força ácida suficiente para reprotonar os nitrogênios pirrólicos. De uma maneira geral, esta parece ser uma estratégia bem adequada para o isolamento da protoporfirina IX(**44**) de interesse.

Entretanto, quando tentou-se reproduzir esta literatura⁷⁴ foram encontradas várias dificuldades que refletiam em rendimentos muito baixos (20-30%). Além de evidentes polimerizações do material porfirínico, foram encontradas dificuldades no processo de extração obtendo-se emulsões estáveis e de difícil

separação. As dificuldades de extração decorreram-se provavelmente devido ao fato da mistura de ácido acético/água é fortemente polar/orgânica dificultando separações de solventes como diclorometano ou clorofórmio. Diante destas dificuldades, foi proposta uma melhoria na metodologia. Primeiro foram intensificados alguns cuidados já na etapa de eliminação com PTSA/PhCl, isolando-se o meio reacional de contato direto com o ar e luz visível. Também, resolveu-se não mais realizar o isolamento da protoporfirina IX (**44**) sintetizada na primeira etapa e sim remover o clorobenzeno por evaporação sob pressão reduzida e submeter imediatamente a mistura reacional à condições de esterificação na presença de metanol e H₂SO₄ catalítico. Após o término desta etapa, boa parte do metanol (solvente/reagente) foi evaporado e realizou-se a neutralização do meio reacional utilizando-se solução concentrada de NH₄OH e resfriamento por adição de gelo à mistura. Após isto, o meio foi extraído com diclorometano sem nenhuma dificuldade rendendo o ester dimetílico da protoporfirina IX (**2**). Após uma simples cristalização o composto **2** foi isolado com 72% de rendimento (ligeiramente superior ao da literatura⁷⁴ – 62%). A porfirina de partida **2** foi caracterizada por RMN de ¹H e UV-Vis confirmando-se sua identidade e excelente pureza.

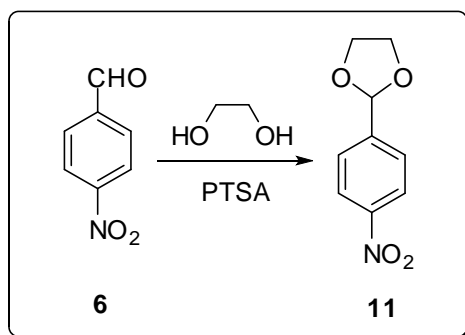


Esquema 29. Síntese do éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**)

No espectro de RMN de ¹H do composto **2** observa-se um duplo dubleto em δ 8,27 ppm ($J = 17,7$ Hz, $J = 11,6$ Hz) com uma integração para dois hidrogênios, sinais característicos da dupla exocíclica do anel porfirínico. Outros sinais característicos desta dupla ligação são os dois dubletos que surgem em δ 6,17 ppm ($J=11,6$ Hz) e δ 6,37 ppm ($J = 17,7$ Hz) referentes aos hidrogênios α e β ; o surgimento destes sinais confirmam o produto da reação de eliminação. Observa-se

também os sinais relativos a duas metoxilas com deslocamento químico em δ 3,70 ppm (s, 3H) e δ 3,71 ppm (s, 3H), que correspondem ao total de seis hidrogênios, confirmando o produto de esterificação. Os demais sinais referentes às metilas ligadas ao heterociclo encontram-se entre δ 3,26-370 ppm, bem como aos hidrogênios *meso*, encontram-se devidamente assinalados na região de δ 10,03-10,21ppm.

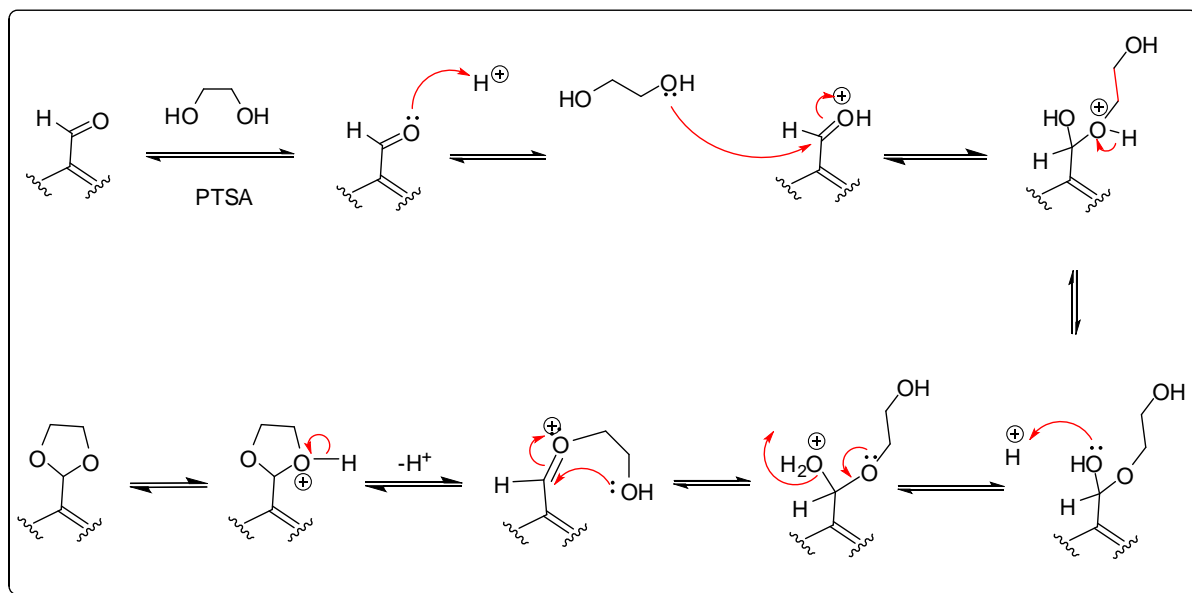
Devido ao êxito obtido na preparação do dieno com bons rendimentos e pureza desejada, iniciamos a preparação dos dienófilos propostos (Esquema 28). A primeira etapa realizada foi a proteção do *p*-nitrobenzaldeído (**6**) na presença de etilenoglicol e PTSA (Esquema 30).⁷⁵ Sugere-se para esta etapa reacional um mecanismo clássico de proteção de acetais (Esquema 31). O produto **9** foi obtido com 91% de rendimento após purificação por extração simples com acetato de etila/água.



Esquema 30. Síntese do composto **11**

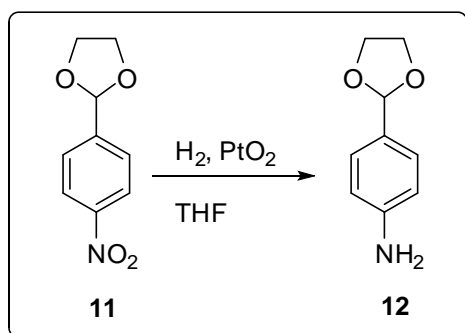
O espectro de RMN de ¹H do composto **11** apresentou sinais característicos da proteção devido a presença de um multiplete em δ 4,05-4,14 ppm (m, 4H) e a ausência do sinal característico da função aldeído com deslocamento químico entre de δ 8-10,5 ppm.⁷⁶ Ainda, apresentou um singlete característico ao hidrogênio do cetel em δ 5,90 ppm. Após a análise dos espectros de RMN ¹H, ¹³C, IR e CG-MS, ponto de fusão (Seção experimental), pôde-se comprovar a identidade de **11** bem como sua pureza.

O mecanismo da reação de formação do acetal é demonstrado a seguir, Esquema 31:



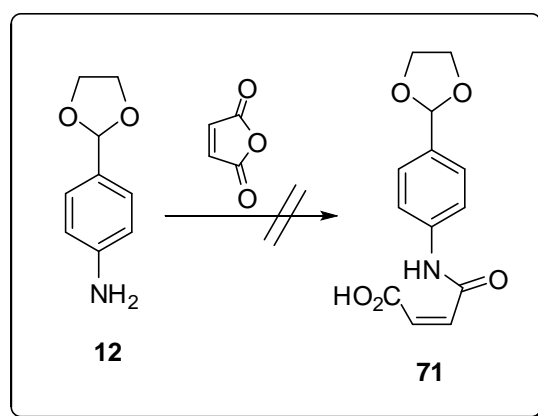
Esquema 31. Mecanismo de proteção de acetais.

Na sequência, para a obtenção do composto **12**, foi realizada a segunda etapa sintética (Esquema 32), na qual efetuou-se a redução do grupo nitro na presença de H_2 e PtO_2 .⁷⁷ O produto **12** foi obtido com 95% de rendimento e sua estrutura caracterizada por RMN de 1H , CG-MS, IV. Apenas com o espectro de RMN de 1H pôde-se identificar a obtenção de **12** pela observação de um singlete em δ 3,72 ppm, região característica de aminas aromáticas, e um singlete característico do hidrogênio do cetal em δ 5,69 ppm, além dos demais sinais de hidrogênio esperados para esta estrutura.



Esquema 32. Síntese do composto **12**

Então, partiu-se para a tentativa de síntese do composto **71** (Esquema 33) adicionando-se a amina **12** a uma solução de anidrido maleico em CH_2Cl_2 em baixa temperatura (0°C).⁴⁵ Em poucos minutos observou-se a precipitação de um sólido e o completo consumo dos materiais de partida (TLC). O produto formado foi filtrado, lavado com CH_2Cl_2 e seco. Em seguida, solubilizou-se uma pequena quantidade deste produto e analisou-se por TLC identificando-se um único produto reacional, entretanto, uma análise de RMN de ^1H (em DMSO-d_6) apontou para a obtenção de uma mistura relativamente complexa de produtos cujo composto majoritário não continha a proteção. Estas conclusões foram tiradas após uma análise cuidadosa do espectro de RMN de ^1H onde foram observados sinais característicos da função aldeído na região de δ 8-10,5 ppm, além de diferentes sistemas AB (hidrogênios aromáticos), reforçando a ideia de que o produto obtido continha no mínimo 2-3 compostos de polaridades muito similares. De uma maneira geral, o composto esperado não foi obtido e sim uma mistura de difícil separação. Esta reação foi ainda repetida algumas vezes buscando um melhor controle na adição da amina **12**, da temperatura e das concentrações/diluições dos reagentes sem alcançar nenhum sucesso. Ficou evidente que em todas as tentativas eram obtidas misturas de compostos em partes livres da proteção e etilenoglicol, o que inviabilizou prosseguir com esta abordagem.



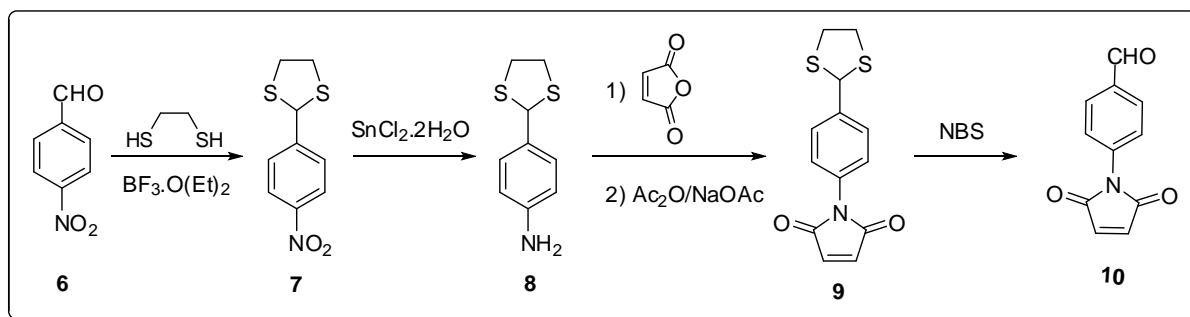
Esquema 33. Tentativa de síntese do composto **71**.

Diante destas dificuldades, concluímos que trabalhar com estas reações de síntese de maleimidas na presença de uma proteção tão lábil não seria adequado. A propósito, foram realizados alguns estudos em colaboração com o

Grupo de RMN da UFSCar abordando a fácil desproteção deste acetal pelo uso da técnica de RMN *Ultrafast*, resultados que apresentamos numa seção ao final destas atividades.

Destacamos que toda a proposta envolvendo o uso de proteções de etilenoglicol estava fundamentada em reações com sistemas similares na literatura,⁷⁵ no entanto, para o nosso caso, este grupo protetor não foi bem sucedido.

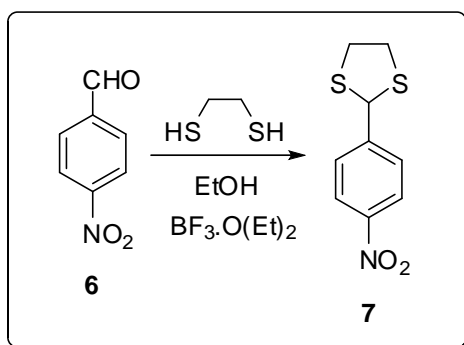
Assim, optou-se por realizar uma proteção com 1,2-etanoditiol⁷⁸ a fim de prosseguirmos com uma abordagem similar conforme descrito no Esquema 34. Como é conhecido, proteções desta natureza são bem mais resistentes quanto a sua remoção.



Esquema 34. Nova proposta para a síntese de **10**.

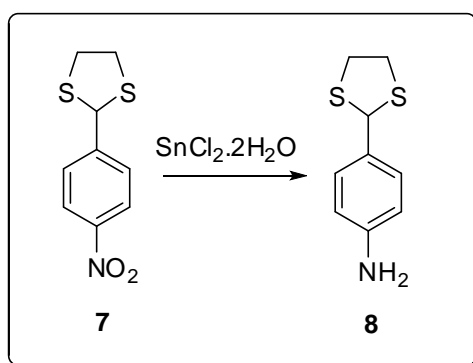
A primeira etapa realizada foi a proteção do *p*-nitrobenzaldeído (**6**) na presença de 1,2-etanoditiol/ CH_2Cl_2 e $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ recém destilado em quantidades catalíticas (Esquema 35)⁷⁸. O produto **7** foi obtido com 89% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica e sua estrutura devidamente caracterizada por RMN de ^1H , ^{13}C , IV e ponto de fusão

A análise do espectro de RMN de ^1H deste composto (**7**), revelou sinais característicos da proteção devido a presença de um multipeto com deslocamento químico em δ 4,05-4,14 ppm (m, 4H) e a ausência do sinal da função aldeído com deslocamento químico entre de δ 8-10,5 ppm. Os demais sinais esperados foram todos observados e atribuídos conforme apresentado na seção experimental, bem como as análises de ^{13}C , IR e massas, ponto de fusão.



Esquema 35. Síntese do composto 7.

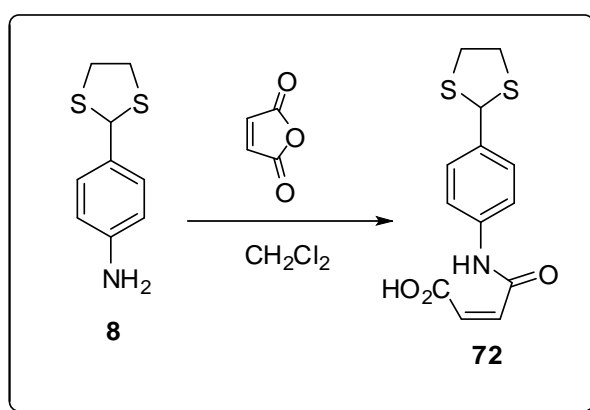
Em seguida, realizou-se a redução do grupo nitro do composto 7 na presença de SnCl₂·2H₂O/EtOH (Esquema 36).⁷⁸ O produto 8 foi obtido com 93% de rendimento após purificação em coluna e sua estrutura devidamente caracterizada conforme as análises apresentadas na seção experimental. O espectro de RMN de ¹H apresentou um singlete com deslocamento químico em δ 3,72 ppm, sinal diagnóstico de aminas aromáticas, e o mesmo apresenta integração para dois hidrogênios, confirmando a reação de redução do grupo nitro; também houve variação dos deslocamentos químicos dos hidrogênio do anel aromático (sistemas AB). Estas observações do espectro de hidrogênio associadas às outras análises apresentadas, reforçam a obtenção do composto 8 com pureza desejada.



Esquema 36. Síntese do composto 8.

A etapa seguinte consistia na preparação do composto 72 (Esquema 37)⁴⁵. Para tal finalidade, a uma solução do composto 8 em CH₂Cl₂, adicionou-se uma solução de anidrido maleico em CH₂Cl₂ à 0°C, após alguns minutos ocorreu a formação de um precipitado, que primeiramente foi analisado por TLC, indicando a formação de um único produto com polaridade superior ao material de partida. O

produto formado foi isolado pela simples filtração e lavagem com CH_2Cl_2 . A confirmação estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C revelou excelente pureza, e o rendimento obtido foi de 84%. Neste ponto, consideramos que grande parte dos problemas encontrados anteriormente haviam sido contornados, visto que o composto **72** foi obtido sem sofrer as desproteções anteriores.

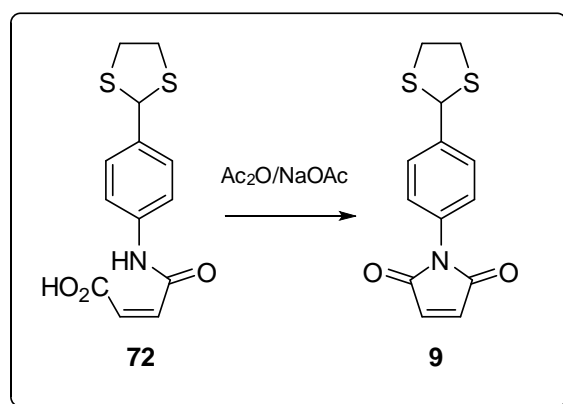


Esquema 37. Síntese do composto **72**.

A análise do espectro de hidrogênio e de carbono forneceu informações fundamentais na caracterização desta estrutura (**72**). No RMN de ^1H , foi observado um singlete largo com deslocamento químico em δ 12,97 ppm (s,1H) característico de ácidos carboxílicos, e o singlete com deslocamento químico em δ 10,4 ppm, também diagnóstico da função amida presente. Observou-se também no espectro de RMN de ^{13}C sinais muito desprotegidos, referentes às carboxilas em δ 163,2 ppm (1C) e δ 166,9 ppm (1C), que conforme esperado não apareceram no espectro de DEPT-135, comprovando as atribuições para estes carbonos.

Na sequência, foram iniciados os testes de ciclização do composto **72** objetivando sintetizar a estrutura **9**. A primeira metodologia sintética utilizada na tentativa de síntese do composto **9**, foi na presença de anidrido acético seguida da adição de acetato de sódio (Esquema 38), e posteriormente submeteu-se a mistura reacional a uma temperatura de 90°C .⁷⁹ A análise realizada por TLC revelou a presença de dois produtos majoritários, que foram separados por cromatografia em coluna para posterior caracterização. Analisando-se o espectro de hidrogênio do produto de menor R_f (majoritário) observou-se um sinal com deslocamento químico característico de aldeído, levando-nos a crer que este produto havia sofrido desproteção. O RMN de ^1H do produto de maior R_f apresentava sinais

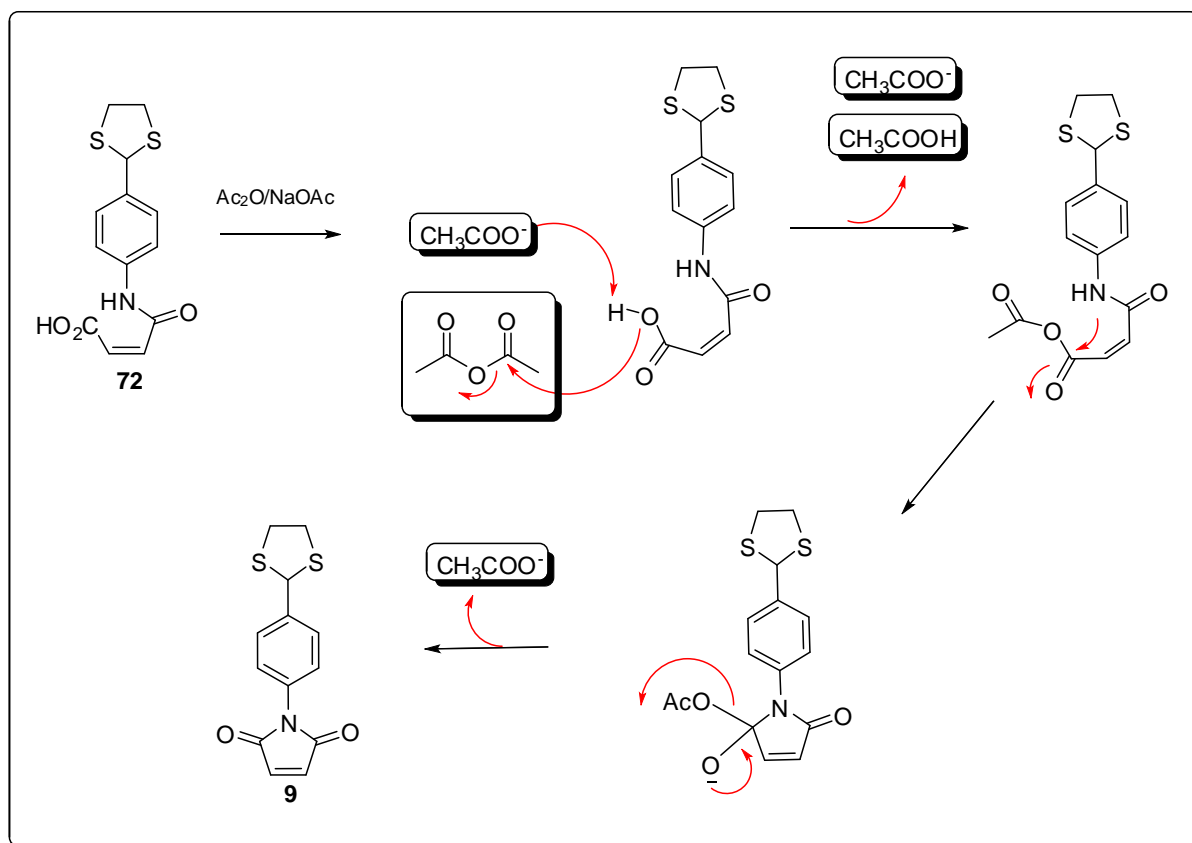
característicos da proteção com etanoditiol e evidências fortes do composto **9**, mas também indicava a presença de outros produtos indesejados (mistura complexa).



Esquema 38. Síntese do composto **9**

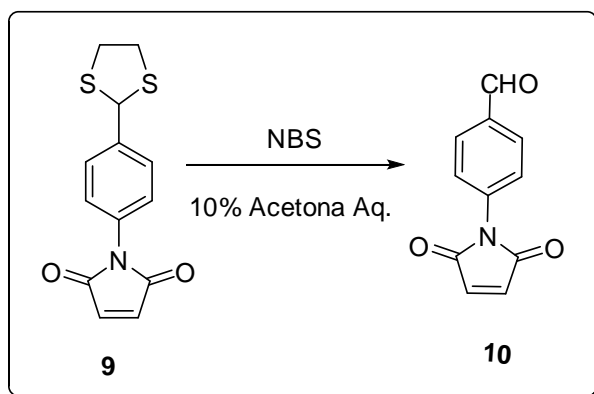
Em virtude dos indícios de formação do composto **9**, resolvemos continuar investindo esforços na metodologia anterior (Esquema 38), visto que esta é uma metodologia clássica para preparação de maleimidas. Para tentar solucionar o problema, propusemos uma mudança na ordem de adição dos reagentes. A tentativa de ciclização foi agora realizada adicionando-se primeiramente o acetato de sódio anidro ao composto **72** e, depois, o anidrido acético recentemente destilado, tudo à temperatura ambiente. A reação foi então mantida sob agitação e, após 1 h, foi aquecida a 90°C por mais 1 h. Com a mudança proposta, a análise por TLC, revelou a presença de apenas um composto (maleimida **9**), sendo a estrutura foi caracterizada por RMN ^1H e ^{13}C , IR, ponto de fusão. O produto **9** foi obtido com boa pureza e rendimento de 92%.

Concluimos que com essa mudança na metodologia, a adição prévia do acetato de sódio provavelmente previne a desproteção da função aldeído. É possível que o ácido acético residual de alguma maneira deixe o anidrido acético mais ativo e que reações com a proteção de enxofre ocorram nestas condições; a presença de acetato de sódio desde o início da reação deve deixar a acidez do meio melhor controlada evitando reações laterais. Note-se que o mecanismo da reação de formação da imida **9** (Esquema 39) envolve a formação de um anidrido misto seguido de ciclização.



Esquema 39. Mecanismo de ciclização do composto **72**.

Na sequência, continuou-se com a etapas sintéticas propostas para a obtenção da imida **10** (Esquema 10), efetuando-se a desproteção da função aldeído por uma metodologia simples e suave, na presença de NBS e acetona aquosa 10%, a 0°C.⁸⁰ O resíduo reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”, obtendo-se o produto **2** com 87% de rendimento.

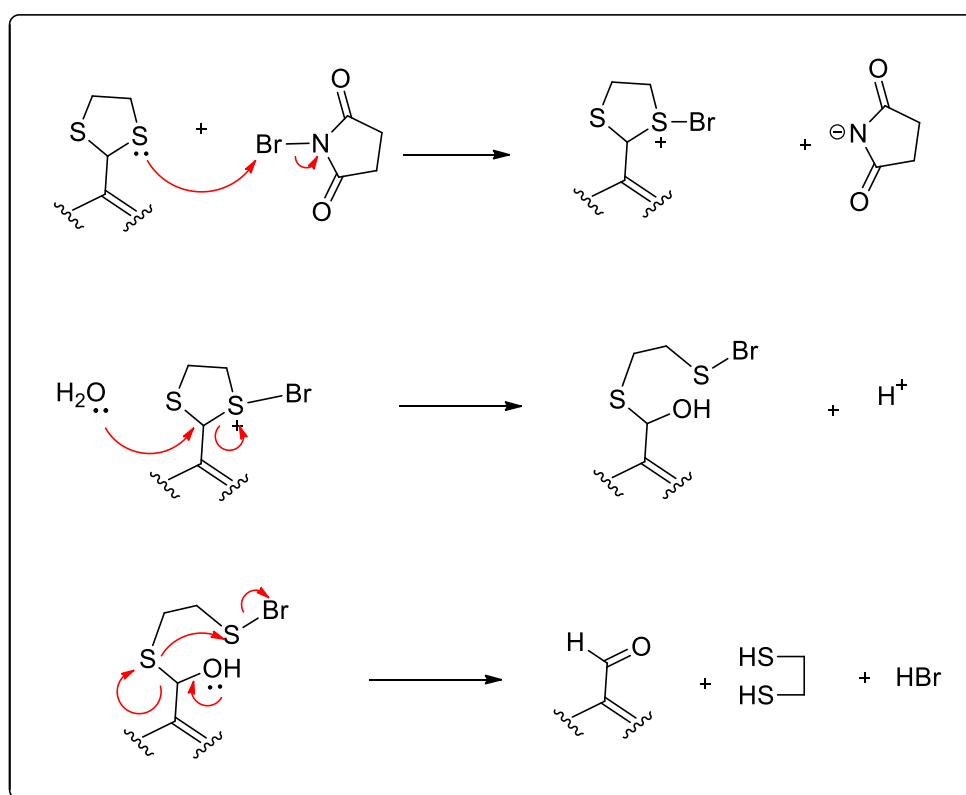


Esquema 40. Síntese do composto **10**.

A estrutura do composto **10** foi devidamente caracterizada por RMN de ¹H e ¹³C, IR e ponto de fusão. No espectro de RMN de ¹H observou-se um singletto

com deslocamento químico em δ 10,04 ppm (s, 1H), o qual apresentou uma integração relativa a um hidrogênio, deixando clara a presença da função aldeído. Observou-se também a presença de dois dubletos em δ 7,63 ppm (2H, $J = 8,6$ Hz) e δ 7,99 ppm (2H, $J = 8,6$ Hz) característico da região de aromáticos, além de um singlete (2H) em δ 6,91 ppm referente aos hidrogênios olefínicos da imida. Pelo espectro de carbono pôde-se observar também o carbono da função aldeído em δ 191,1 ppm, dentre outros sinais conclusivos sobre a estrutura **10**. Relacionando as análises de RMN ^1H , ^{13}C , IR e ponto de fusão (Seção experimental), conclui-se que o produto desejado foi obtido com excelente pureza.

O mecanismo desta reação de desproteção é mostrado no Esquema 41 conforme relatado na literatura.⁸¹ Inicialmente ocorre o ataque do par de elétrons do átomo de enxofre ao bromo. Como a reação é realizada em meio aquoso, a molécula de água deve atacar o carbono liberando o primeiro átomo de enxofre da proteção de etanoditiol. A seguir ocorre a regeneração da carbonila e a saída do segundo átomo de enxofre, ocorrendo assim a desproteção desejada.⁸¹

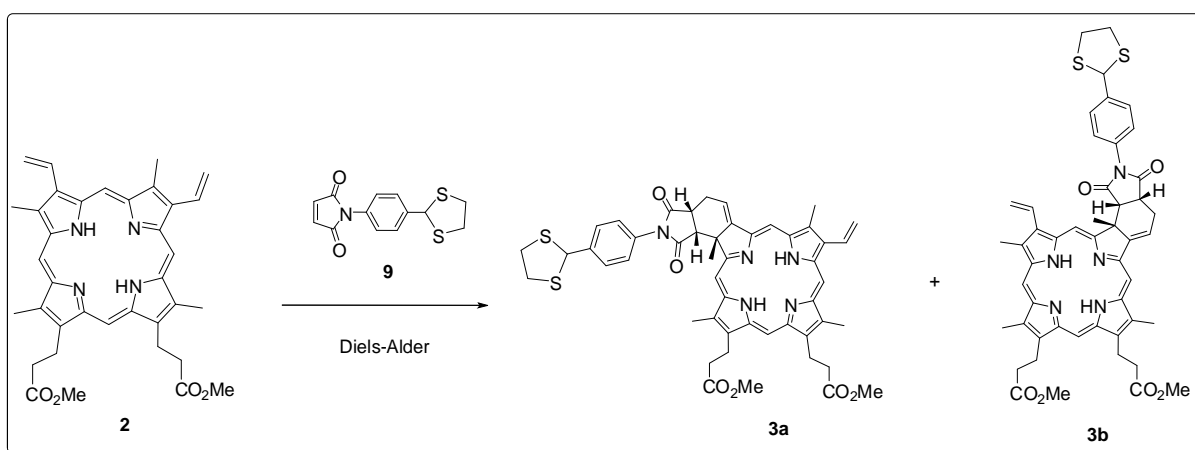


Esquema 41. Mecanismo reacional de desproteção do composto **9**.

4.2. Abordagem sintética para a preparação de novas clorinas anfifílicas

Após a obtenção dos materiais de partida para a síntese das clorinas desejadas (compostos **3a/b** e **4a/b**), foram iniciados os testes reacionais sistemáticos visando estudar as melhores condições reacionais para as cicloadição de tipo $[4\pi+2\pi]$ entre o éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) e as *N*-fenilmaleimidias *p*-substituídas **9** e **10** (Esquema 42 e Esquema 43).⁴⁵

Os testes reacionais foram iniciados utilizando-se a maleimida **9** (Esquema 42). Note-se que ambas maleimidias **9** e **10** poderiam fornecer as clorinas finais desejadas (com grupo aldeído), entretanto, tínhamos como objetivo avaliar a reatividade de ambas, bem como testar a melhor viabilidade sintética para a produção das clorinas **4a/4b**. Como mencionado, o acesso à **4a/4b** poderia se dar partindo da reação direta de **2** com a maleimida **10** ou pela desproteção posterior nas clorinas **3a/3b**, sendo aparentemente uma questão de ordem nas desproteções. Contudo, foi importante avaliar ambas as possibilidades, pois não se sabia muito sobre as reatividades relativas das maleimidias **9** e **10**, principalmente, se **10** (um aldeído) resistiria as condições reacionais da reação de Diels-Alder (alta temperatura).



Esquema 42. Síntese das novas clorinas **3a** e **3b**

Foi realizado um teste exploratório fazendo-se reagir o composto **2** e a maleimida **9** (4 equivalentes), empregando-se tolueno anidro/desoxigenado como solvente e sob refluxo. Para o teste inicial foi utilizado 0,1 mmol da porfirina **2** e 0,4

mmol do composto **9**, os quais foram dissolvidos em 5,0 mL de tolueno anidro/desoxigenado. Todo o procedimento foi realizado em tubo de vidro selado com tampa de teflon (sistema “Sealed tube Aldrich®), purgado com argônio e sob a proteção da luz. O monitoramento da reação foi realizado por TLC e UV–Vis em períodos regulares (retiradas de pequenas alíquotas via tubo capilar).

Iniciou-se a reação com 110°C, e após 1h de reação (refluxo), não foi possível observar sinais da formação de clorinas (tanto por TLC quanto por UV–Vis). Quando a temperatura foi elevada até 140°C (sistema fechado) e a mistura reacional foi mantida e monitorada nestas condições por 40h. Nestas condições foram obtidos dois produtos (detectados por TLC), cuja mistura apresentou um espectro na região do UV-Vis típico de clorinas (Figura 17).

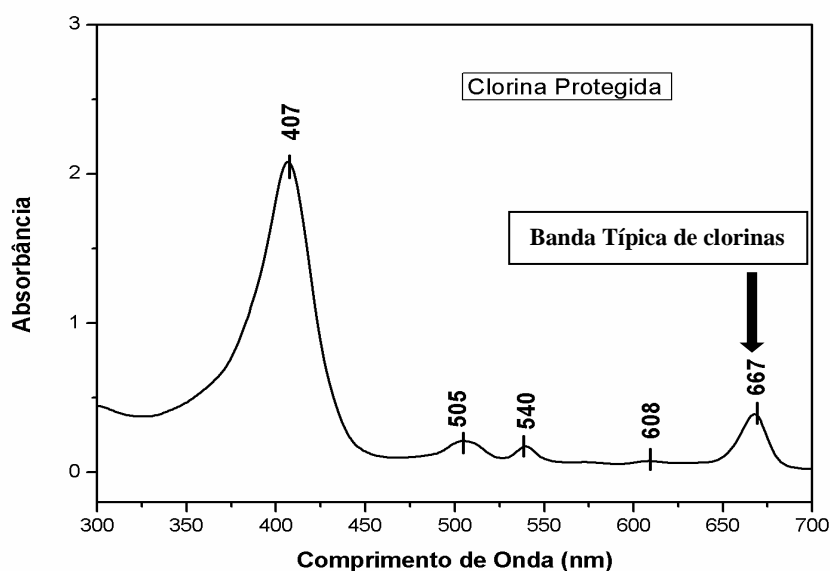


Figura 17. Espectro de absorção na região do UV–Vis em diclorometano da mistura reacional da reação de Diels–Alder entre os compostos **2** e **9**.

Entretanto, observou-se que a reação se processava lentamente com essa relação de equivalentes de maleimida **9**, bem como apresentava material de partida **2** remanescente. Após este primeiro teste optou-se por isolar os dois produtos formados por cromatografia em coluna, constatando-se por RMN de ^1H ser as duas clorinas desejadas **3a** e **3b** com rendimento global 28% (proporções 1:1 dos regioisômeros). Evidentemente que as atribuições inequívocas dos sinais de RMN (^1H e ^{13}C), bem como outras caracterizações e elucidação dos vários aspectos estereoquímicos destes compostos ainda seriam necessárias. Contudo, devido ao

nosso conhecimento prévio das estruturas das clorinas do éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**), concluiu-se que os produtos obtidos eram aqueles esperados e optou-se por estudar algumas condições reacionais, buscando otimizar a obtenção das clorinas **3a** e **3b** em melhores rendimentos.

A experiência prévia do grupo mostrava que temperaturas muito acima de 120°C eram inadequadas para reações envolvendo o composto **2**, visto que a temperaturas muito elevadas poderia ocorrer competição para ocorrer retro Diels-Alder. Desta forma, resolveu-se investigar a reação fixando esta temperatura em torno de 125°C.

Para esta segunda condição experimental, além da temperatura controlada a 120°C, utilizou-se 0,1 mmol da porfirina **2** e 1,0 mmol do composto **9** (10 equivalentes), os quais foram dissolvidos em 5,0 mL de tolueno anidro/desoxigenado, em tubo de vidro selado, com atmosfera inerte de argônio e sob a proteção da luz. O monitoramento da reação também foi realizado por TLC e UV-Vis em períodos regulares, deixando-se reagir por 66h, até que a relação entre a absorvância da banda Q (667 nm)/banda Soret (407 nm) atingisse uma relação de 0.20. Nesta situação, praticamente todo o composto **2** foi consumido. Então, isolou-se os dois produtos formados por cromatografia em coluna, contudo, o rendimento global foi de 28%.

Para a condição seguinte, optou-se por um pequeno aumento na temperatura, para 125°C, e foram utilizados 20 equivalentes da maleimida **9** com a relação à porfirina **2**. Com essas mudanças observou-se uma diminuição no tempo reacional para 24h e uma grande melhora nos rendimentos globais (59%), sempre mantendo as proporções dos regioisômeros iguais a 1:1.

Foram feitos outros testes à 125°C, sempre empregando as proporções de reagentes já mencionadas, variando o solvente em um caso ou adicionando inibidor de radicais (BHT), conforme pode ser observado pela tabela 1.

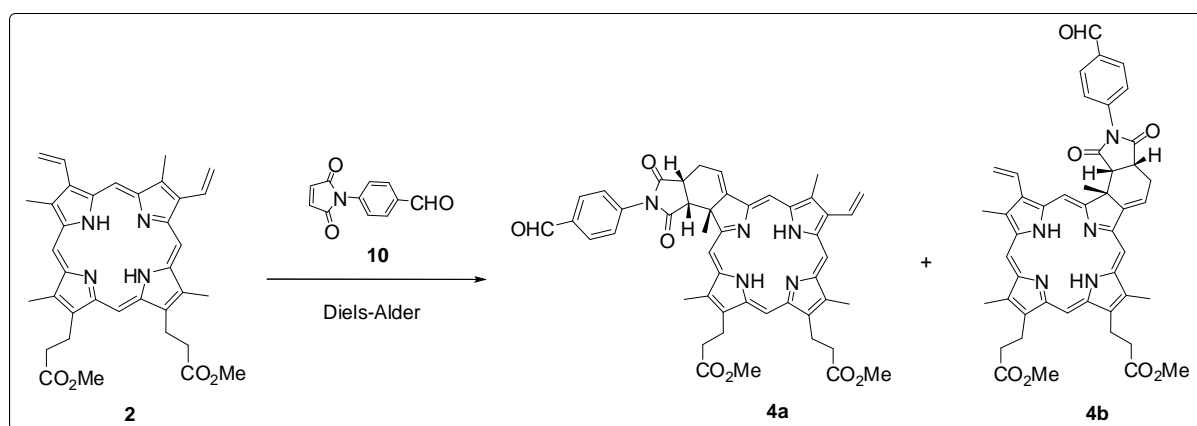
Tabela 1. Condições reacionais e rendimentos das clorinas obtidas pela reação de Diels–Alder entre os compostos **2** e **9**

Temperatura (°C)	Equivalentes de Maleimida 9	Tempo Reacional (horas)	Solvente	BHT (5 mg)	Rend. (%) 3a	Rend. (%) 3b	Rend. Global (%) Total 3a + 3b
110-140	4	40	Tolueno	não	14	14	28
120	10	66	Tolueno	não	14	14	28
125	20	24	Tolueno	não	30	29	59
125	20	24	Clorobenzeno	sim	24	28	52
125	20	24	Tolueno	sim	37	37	74

Como podemos observar na Tabela 1, o melhor resultado obtido foi quando se utilizou 0,1 mmol da porfirina **2** e 2,0 mmol do composto **9** e BHT catalítico, tudo dissolvido em 5,0 mL de tolueno anidro/desoxigenado, a 125°C, por 24h, obtendo-se um rendimento global de 74% (proporção 1:1 dos regioisômeros).

Após o término dos estudos sistemáticos para definir as melhores condições reacionais envolvendo a preparação dos compostos **3a** e **3b**, prosseguiu-se para a próxima etapa proposta para a obtenção das estruturas **4a** e **4b**.

Os estudos sistemáticos da reação de Diels-Alder entre **2** e **10** foram iniciados utilizando-se 4 equivalentes da maleimida **10** (Esquema 43 e Tabela 2).⁴⁵



Esquema 43. Síntese das novas clorinas **4a** e **4b**

Neste ponto esperava-se que a maleimida **10** seria mais reativa do que **9**, isto porque, o grupo retirador de elétrons (CHO) deve exercer um efeito de abaixamento da energia de LUMO de **10**.

A reação foi iniciada tomando-se os mesmos cuidados e mantendo-se as mesmas condições reacionais estudadas anteriormente. Contudo, como não se sabia exatamente qual seria a reatividade relativa de **10**, então, resolveu-se iniciar a reação a 80°C. Após 1h de acompanhamento não foi verificada qualquer mudança e havia apenas materiais de partida. Quando a temperatura foi elevada até 120°C (sistema fechado) e a mistura reacional foi mantida e monitorada nestas condições por 24h., quase todo o material de partida foi consumido observando-se a presença de dois produtos reacionais cuja mistura apresentou um espectro na região do UV-Vis típico de clorinas (Figura 18).

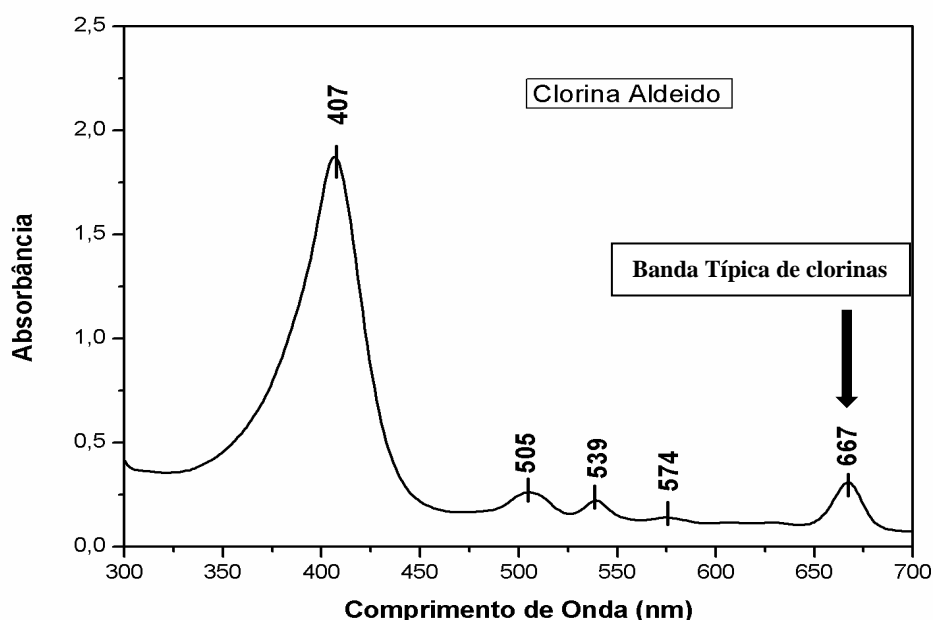


Figura 18. Espectro de absorção na região do UV-Vis em diclorometano da mistura reacional da reação de Diels-Alder entre os compostos **2** e **10**.

Assim, os estudos foram continuados mantendo-se a temperatura ótima de 125°C (verificada na sistemática anterior), e variando-se as quantidades equivalentes da maleimida **10** e testando-se a influência do inibidor de radicais BHT (Tabela 2).

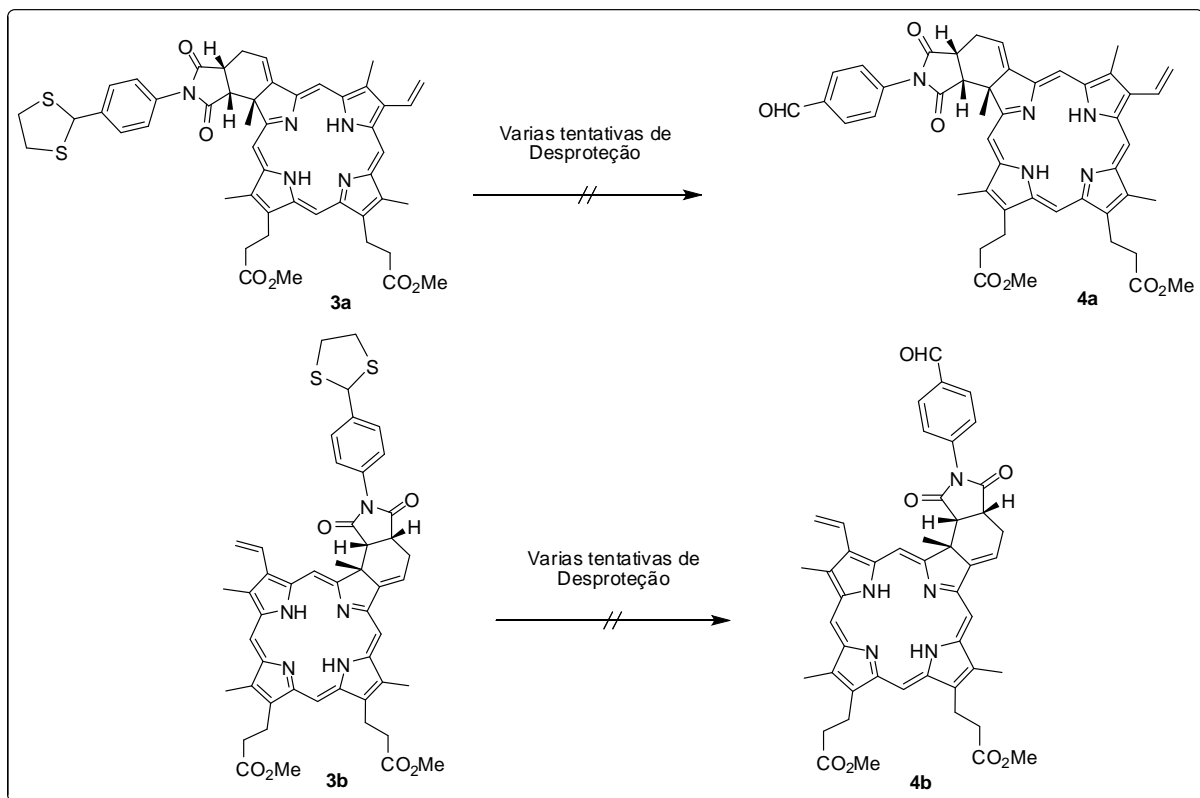
Como pode ser verificado (Tabela 2), os resultados tiveram rendimentos relativamente crescentes em função do aumento das quantidades equivalentes da maleimida **10** sendo o melhor deles alcançado quando da utilização

de apenas **8** equivalentes e em um tempo de 14h. De forma similar, o uso de BHT não interfere muito nos rendimentos e, visivelmente, a maleimida **10** mostrou-se mais reativa e resistente às condições reacionais da reação de Diels-Alder (altas temperaturas que poderiam favorecer a oxidação da função aldeído).

Tabela 2. Condições reacionais e rendimentos das clorinas obtidas pela reação de Diels–Alder entre os compostos **2** e **10**

Temp. (°C)	Equiv. de 10	Tempo Reacional (horas)	Solvente	BHT (5mg)	Rend. (%) 4a	Rend. (%) 4b	Rend. (%) Total 4a+4b
80-120	4	24	Tolueno	não	Reação Exploratória	Reação Exploratória	Reação Exploratória
125	6	19	Tolueno	não	21	21	42
125	8	14	Tolueno	não	36	35	71
125	10	10	Tolueno	não	35	34	69
125	10	10	Tolueno	sim	34	35	69

Após obtidas as clorinas **4a/4b**, iniciaram-se testes reacionais de desproteção das clorinas **3a/3b** na tentativa de conseguir uma rota alternativa para a sínteses das estruturas **4a/4b**, ou seja, obter **4a** e **4b** por duas vias ligeiramente diferentes. Para esta finalidade foram iniciadas as tentativas usando algumas metodologias, para desproteção dos compostos **3a/3b** (Esquema 44 e Figura 19).



Esquema 44. Tentativas de desproteção das clorinas 3a e 3b

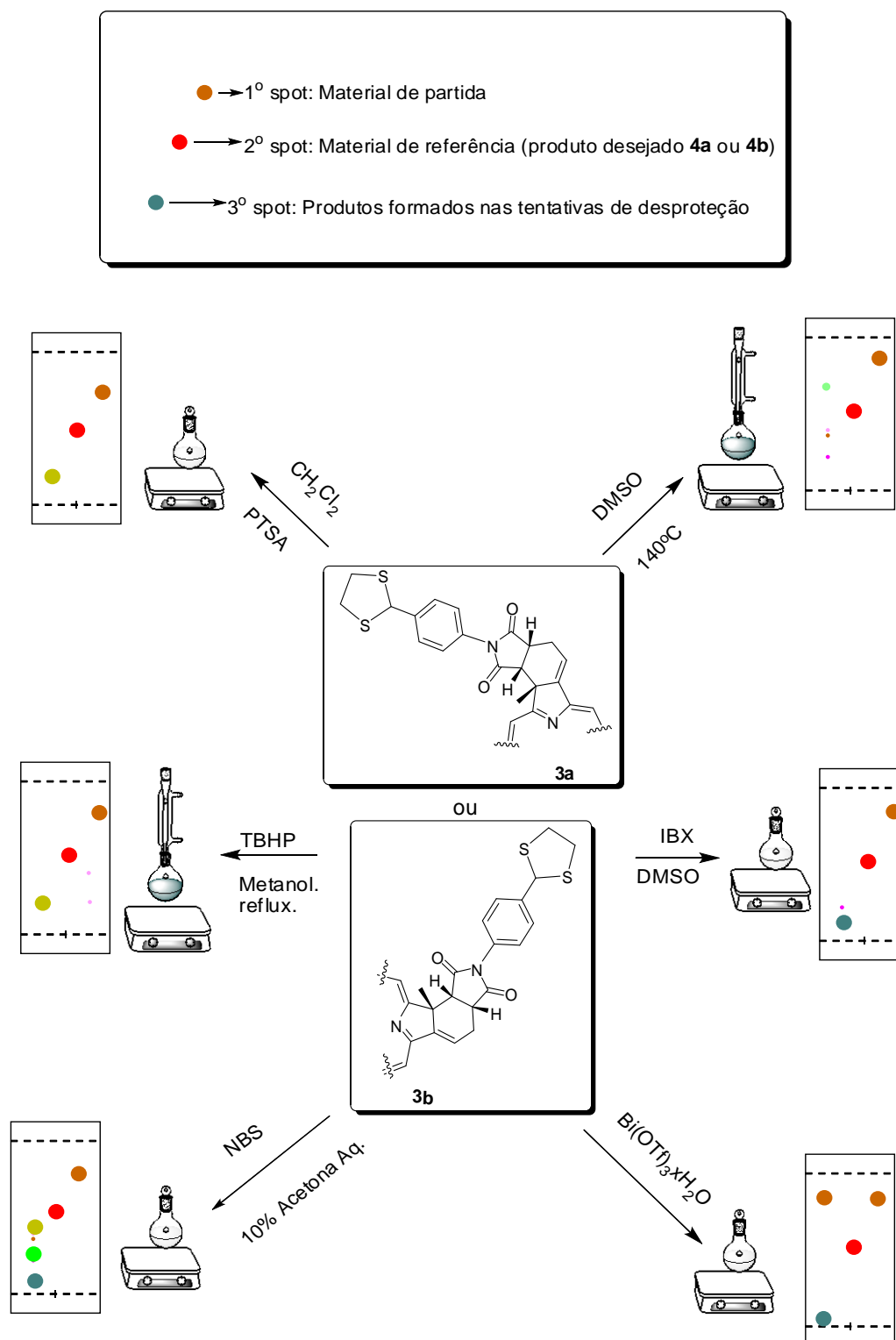


Figura 19. Metodologias testadas nas tentativas de desproteção das clorinas **3a** e **3b**.

A primeira metodologia testada, foi mesma que resultou na desproteção da imida **9**, utilizando-se NBS e acetona aquosa 10% a 0°C.⁸⁰ Entretanto, partindo-se de **3a** ou **3b** nestas condições de desproteção foram observados produtos reacionais não condizentes com os esperados (aldeídos **4a** ou **4b**) cuja referência já havia sido preparada (**4a** ou **4b**). Além dos dois produtos indesejados (Figura 19), havia na TLC outros compostos minoritários de difícil separação. Devido à mistura complexa formada e por questões de conveniência, resolveu-se não investigar a natureza destes produtos já que o objetivo já estava bem definido, ou seja, remover os grupos etanoditiol.

Uma nova tentativa de desproteção dos compostos **3a** e **3b**, foi realizada tratando-se os substratos em CH₂Cl₂/H₂O, na presença de quantidades catalíticas de Bi(OTf)₃.H₂O (0,1 mol%), à temperatura ambiente,⁸² entretanto, nestas condições, verificou-se uma aparente degradação das clorinas **3a** ou **3b**.

Na sequência, uma nova tentativa de desproteção das clorinas **3a** e **3b** foi testada colocando-se os materiais de partida na presença de DMSO sob aquecimento à 140°C, por 5 h,⁸³ sendo que, nestas condições observou-se apenas a formação de uma mistura complexa sem evidências dos produtos esperados (clorinas **4a** ou **4b**). Foi testada também uma metodologia empregando-se IBX em solução de DMSO aquoso a temperatura ambiente,⁸⁴ e da mesma forma, não se obteve nenhum dos compostos esperados; apenas um produto fortemente polar pôde ser detectado por TLC. Tentou-se realizar também a desproteção das clorinas **3a** e **3b** em meio ácido (PTSA),⁸⁵ mas pela avaliação dos R_f em TLC, também não obteve-se o produto esperado. Uma última abordagem sintética empregada com a finalidade de desproteger as clorinas **3a** e **3b**, foi pelo uso de TBHP em metanol sob refluxo.⁸⁶ O produto obtido apresentou um R_f menor que o produto de referência (**4a** e **4b**), indicando que este produto formando também não era o de interesse.

Como as metodologias testadas resultaram em misturas reacionais complexas as quais avaliadas por TLC não indicavam formação de **4a** ou **4b**, optou-se por não mais investir esforços na desproteção destas clorinas polifuncionalizadas, pois já havíamos conseguido sintetizar essas estruturas pelo uso da imida desprotegida **10**.

Tendo cumprido o objetivo de sintetizar clorinas de baixa agregação e com possibilidades de várias funcionalizações (compostos **4a** e **4b**) resolveu-se testar a viabilidade sintética de preparação de derivados anfifílicos fazendo reagir **4a**

e **4b** com o 2-aminoxietanol. Evidentemente que a função aldeído permite uma variedade de transformações.

Uma busca na literatura revelou que derivados do tipo alquil-oximas são muito mais estáveis do que iminas ou hidrazonas no que diz respeito às reações de hidrólise (Figura 20) e são de fácil preparação.⁸⁷

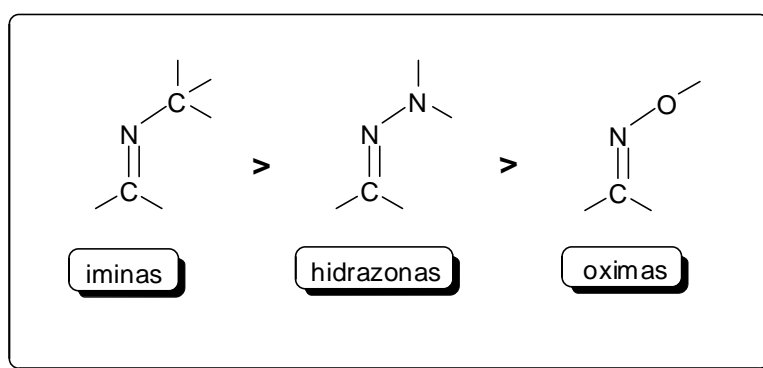
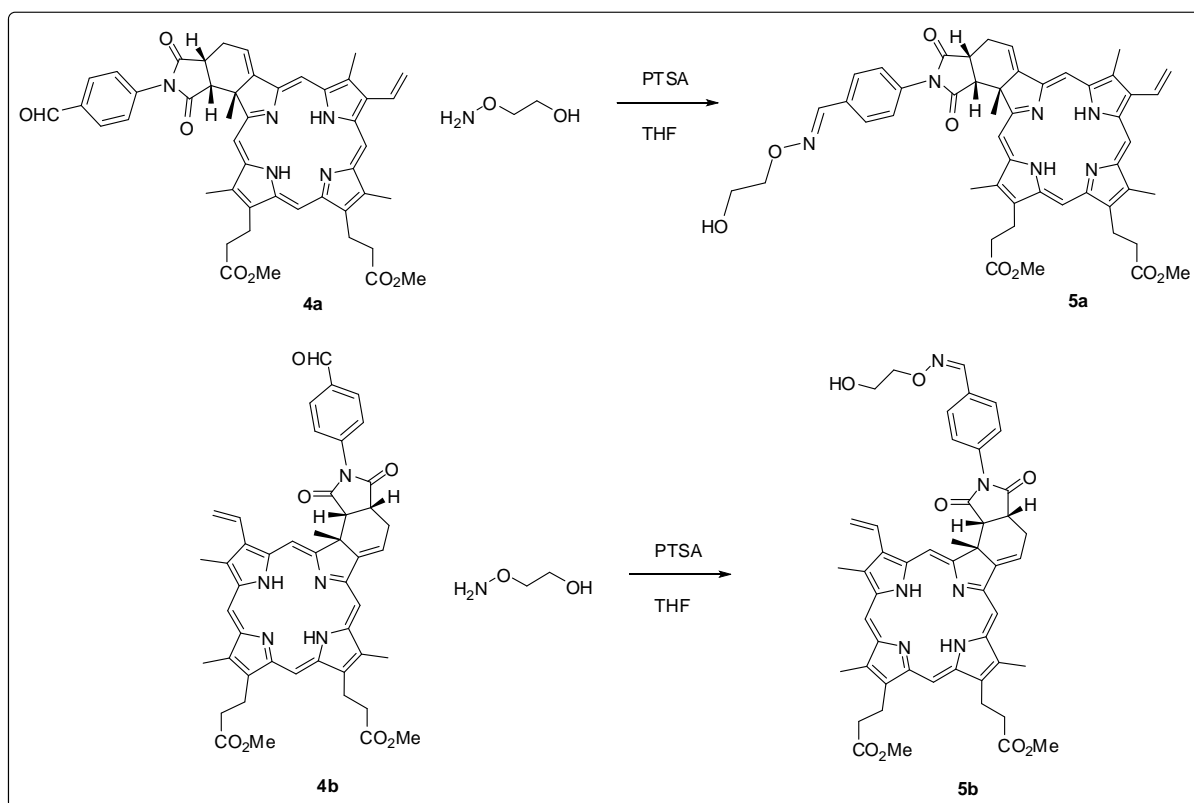


Figura 20. Derivados carboxílicos e sua tendência a sofrer hidrólise.

Assim, o 2-aminoxietanol foi preparado de acordo com a literatura⁸⁸ e a reação entre **4a** e **4b** foi testada na presença de PTSA/THF à temperatura ambiente (Esquema 45).⁸⁹ Os produtos **5a** e **5b** foram obtidos após 2h de reação e purificados por cromatografia e posterior cristalização, obtendo-se um rendimento de 67% e 74% respectivamente, com boa pureza. Evidentemente que esta reação ainda deverá ser repetida e melhorada, contudo, temos aqui uma boa demonstração da versatilidade dos compostos **4a** e **4b** enquanto modelos funcionalizáveis para empregos específicos em estudos de PDT. Por exemplo, deveremos explorar algumas outras funcionalizações envolvendo carboidratos, conforme apresentado na sessão de perspectivas futuras.



Esquema 45. Funcionalização para obtenção de clorinas anfifílicas

4.3. Caracterizações fotofísicas

4.3.1. Coeficientes de extinção molar (ϵ)

As primeiras caracterizações fotofísicas realizadas foram a partir dos espectros de UV-Vis (em concentrações variadas), obtendo-se os valores dos coeficientes de extinção molar para as clorinas **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, levando em consideração a banda Soret e 4 bandas Q evidentes. Para cada valor de ϵ , um mínimo de 4 valores de absorvância em diferentes concentrações foram aferidos. Os valores obtidos foram estão listados na Tabela 3 e Tabela 4.

	$\text{Log}_{(\epsilon 407)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 505)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 540)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 610)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 667)}$
Clorina 3a	5,26	4,08	4,10	3,59	4,58
Clorina 3b	5,25	4,11	4,11	3,65	4,65

Tabela 3. Valores dos coeficientes de extinção molar obtidos para as clorinas **3a** e **3b** em CH_2Cl_2 .

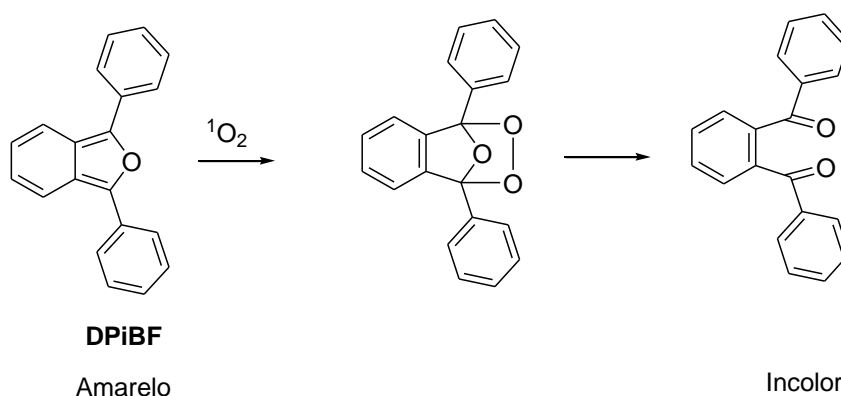
	$\text{Log}_{(\epsilon 407)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 505)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 539)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 574)}$	$\text{Log}_{(\epsilon 667)}$
Clorina 4a	5,22	4,07	4,10	3,63	4,64
Clorina 4b	5,25	4,09	4,10	3,62	4,65

Tabela 4. Valores dos coeficientes de extinção molar obtidos para as clorinas **4a** e **4b** em CH_2Cl_2 .

4.3.2. Geração relativa de $^1\text{O}_2$

Na terapia fotodinâmica o oxigênio singlete, é a principal espécie reativa. Logo a geração de $^1\text{O}_2$ adquire importância fundamental na existência de atividade biológica, então, foi realizada uma análise preliminar da produção relativa de $^1\text{O}_2$. Para tal finalidade, empregou-se a reação desta espécie de oxigênio com o 1,3-difenil-isobenzofurano (**DPiBF**) (Esquema 46).

Os furanos são compostos sensíveis à presença de $^1\text{O}_2$, uma vez que sofrem facilmente reações do tipo cicloadição $[4\pi+2\pi]$ com esta espécie. O **DPiBF**, é um composto que absorve radiação visível e apresenta um máximo de absorção a 410 nm, sendo convertido em *o*-dibenzoilbenzeno pelo $^1\text{O}_2$ (Esquema 46). Esta reação pode servir de base para a realização de um teste de determinação qualitativa ou quantitativa de $^1\text{O}_2$. A dicetona formada pela oxidação de **DPiBF** por $^1\text{O}_2$ não absorve na região visível e, portanto, a medida do decréscimo da absorbância numa solução de **DPiBF** permite avaliar a quantidade de $^1\text{O}_2$ produzida pelo fotosensibilizador presente.



Esquema 46. Reação do **DPiBF** com o $^1\text{O}_2$.

Tendo por base os princípios do método do **DPiBF**, mediu-se o decréscimo de absorbância a 410 nm. O solvente utilizado foi tolueno e as medidas de absorbância do **DPiBF** foram realizadas a uma concentração de 50 μM na presença de PS (banda Soret abs = 0,20 nm), com irradiação laser em 661 nm e com uma potência de 50 mW (pulsos de 3 segundos).

Os resultados obtidos foram organizados na forma de gráfico onde a absorbância de **DPiBF** a 410 nm foi apresentada em função do tempo de irradiação (Figura 21). Para tornar possível a comparação de todos os dados coletados, a análise dos resultados obtidos relacionou-se os valores em termos de porcentagem de absorbância de **DPiBF** durante 60 segundos de irradiação, com medições a cada 3 segundos, sendo o declive da reta obtida, para cada PS, o indicador da quantidade relativa de geração de $^1\text{O}_2$.

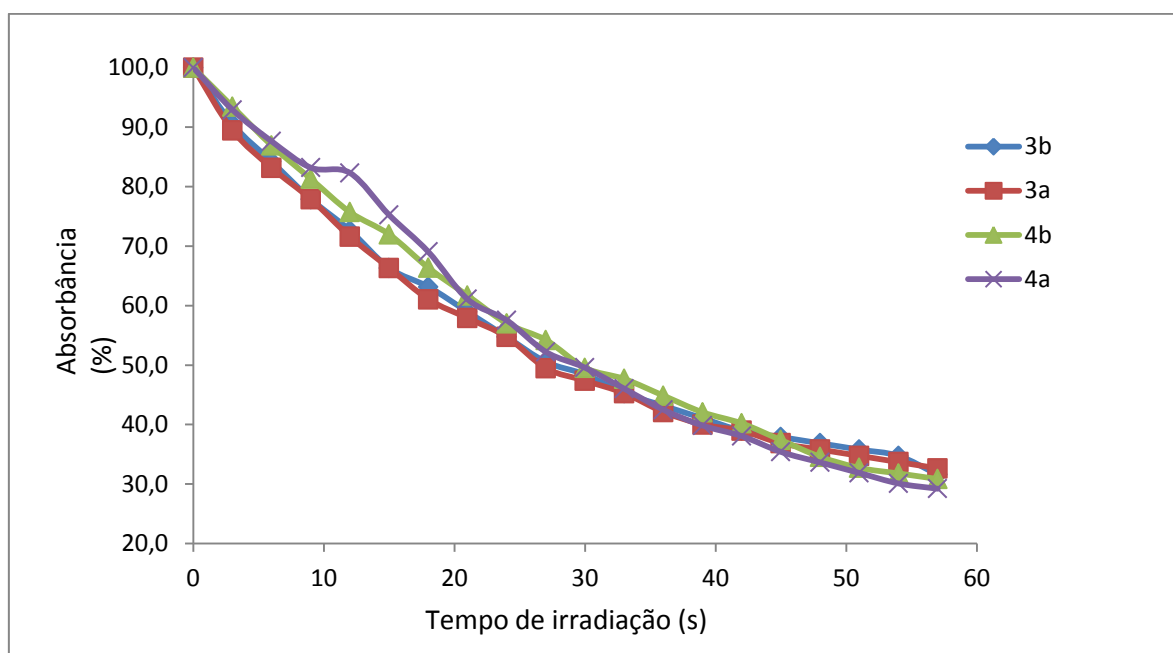


Figura 21. Porcentagem de absorbância de DPiBF (410 nm) a 50 μM na presença de diferentes PS.

Brevemente realizaremos a comparação dos decaimentos de absorbância de DPiBF utilizando padrão adequado, afim de determinar os rendimentos quânticos de $^1\text{O}_2$. Pela análise preliminar podemos observar que os PS são bons geradores de $^1\text{O}_2$ (Figura 21).

4.4. Estudos de agregação

A agregação é um fenômeno muito indesejável por diminuir a eficiência de produção de oxigênio singlete dos fotossensibilizadores em solução. Este fenômeno também é responsável pela sua baixa solubilidade de porfirinas e derivados, quando não substituídas. A geometria destas moléculas, favorece as interações entre o sistema aromático π , ocorrendo um empacotamento molecular favorecido por interações do tipo π -stacking (Figura 22).⁹⁰

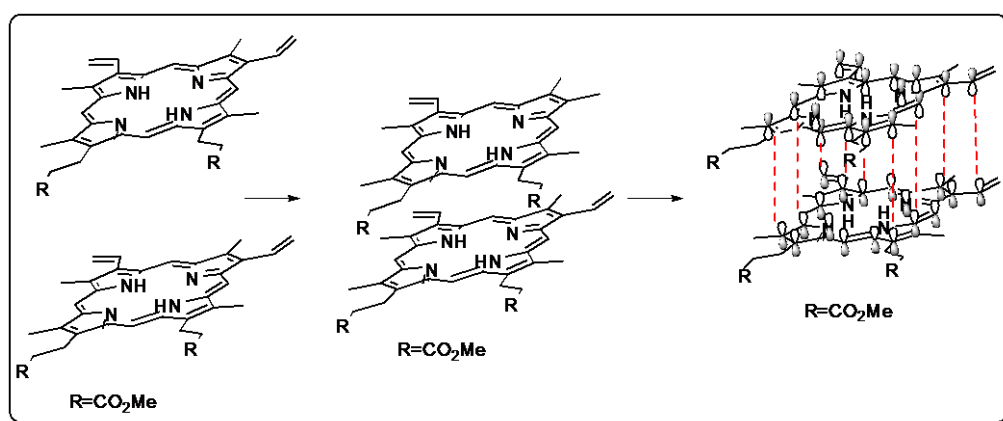


Figura 22. Interações π -stacking responsáveis pela agregação de porfirinas.

A fim de avaliar o comportamento de compostos, em solução, decidimos realizar os estudos de agregação, que foram iniciados com o éster dimetílico da protoporfirina IX (**2**) como referência, pois este foi o precursor na síntese das novas clorinas. Para determinar a formação de agregados em altas concentrações é empregada a técnica de RMN de 1H , pois sabe-se que a formação de agregados afeta as anisotropias diamagnéticas do sistemas do tipo porfirinas, clorinas e derivados, variando os deslocamentos químicos especialmente dos hidrogênios aromáticos.⁹¹ Abaixo são analisados os espectros de RMN de 1H em diferentes concentrações ($0,2 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ a $2,1 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$). Pôde-se observar claras mudanças nos deslocamentos químicos dos H-meso em função da concentração, demonstrando que agregação é bem pronunciada para a porfirina de partida **2** (Figura 23).

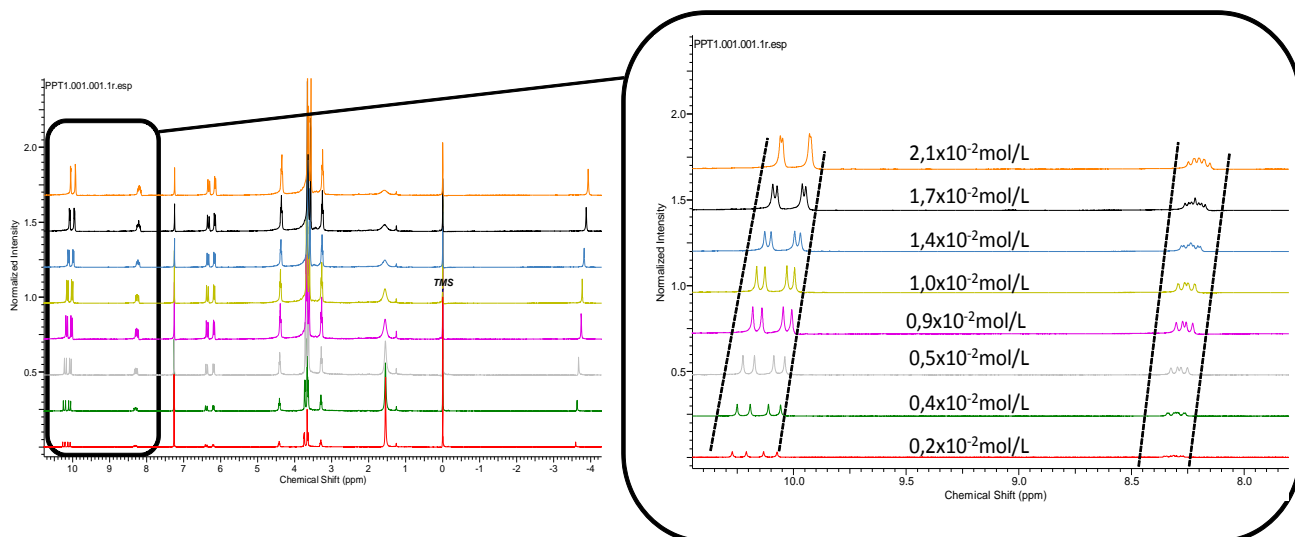


Figura 23. Estudos de agregação do éster dimetílico Protoporfirina IX (2).

Como já foi observado na literatura,⁹² uma estratégia para evitar a auto-agregação é a introdução de grupos periféricos volumosos ou a introdução de grupos que formam ligações de hidrogênio e assim evitam a planaridade dos anéis. Nas clorinas sintetizadas (**3a**, **3b**, **4a**, **4b**) uma importante estratégia para evitar agregação foi a arquitetura molecular destes novos compostos (estruturas em L), que conferiu boa solubilidade em meios orgânicos e baixa agregação, conforme evidenciado pelos estudos de RMN de ^1H . Este efeito pode ser creditado ao fato de que os novos compostos são impedidos de interações do tipo π -stacking, mesmo em concentrações elevadas da ordem de 10^{-2}mol.L^{-1} .

Nos espectros de RMN de ^1H analisados abaixo (Figura 25, Figura 26, Figura 28, Figura 29), em diferentes concentrações ($0,2 \times 10^{-2}\text{mol.L}^{-1}$ a $2,1 \times 10^{-2}\text{mol.L}^{-1}$), pode-se observar que não ocorrem mudanças nos deslocamentos químicos dos H-*meso* em função da concentração, demonstrando que os grupos axiais (estrutura do tipo “L”) presentes nas novas clorinas evitam a agregação. Este fenômeno já foi reportado na literatura,⁴⁵ entretanto, os compostos aqui apresentados representam evoluções das estruturas reportadas com possibilidade de funcionalizações que permitirão anfifilicidade aos novos candidatos à fotossensibilizadores. Pretendemos ainda avaliar a agregação dos derivados anfifílicos, entretanto, para o momento foi possível realizar apenas os estudos aqui apresentados.

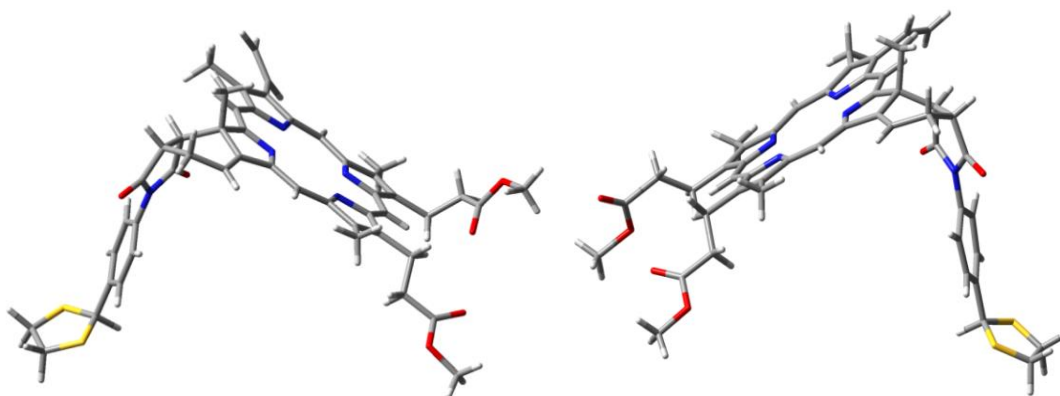


Figura 24. Estrutura os compostos **3a** e **3b** sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com *N*-fenilmaleimida.

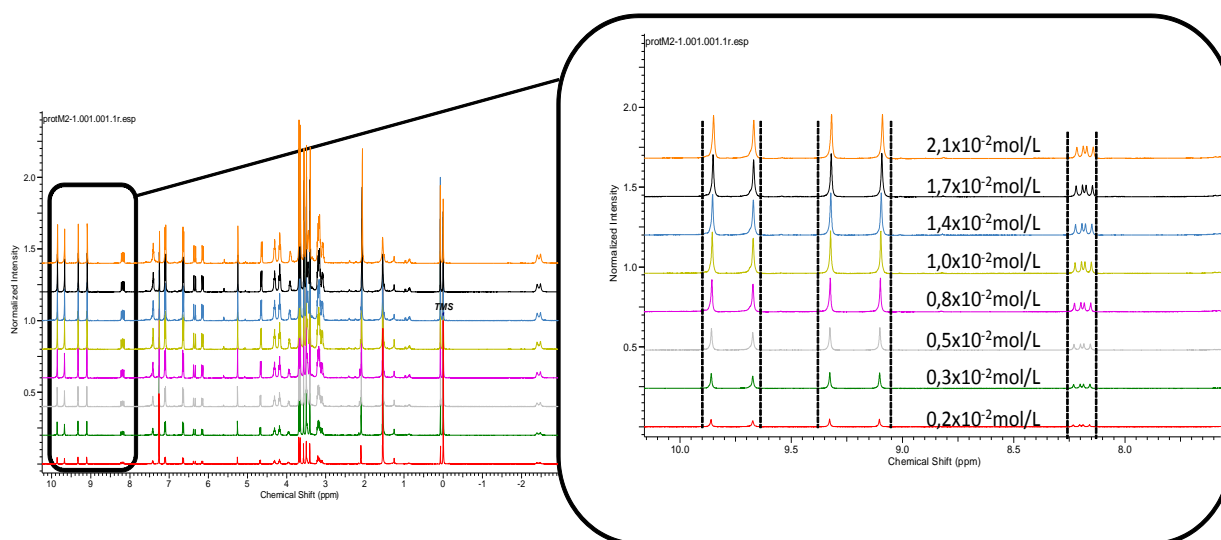


Figura 25. Estudos de agregação composto **3a**.

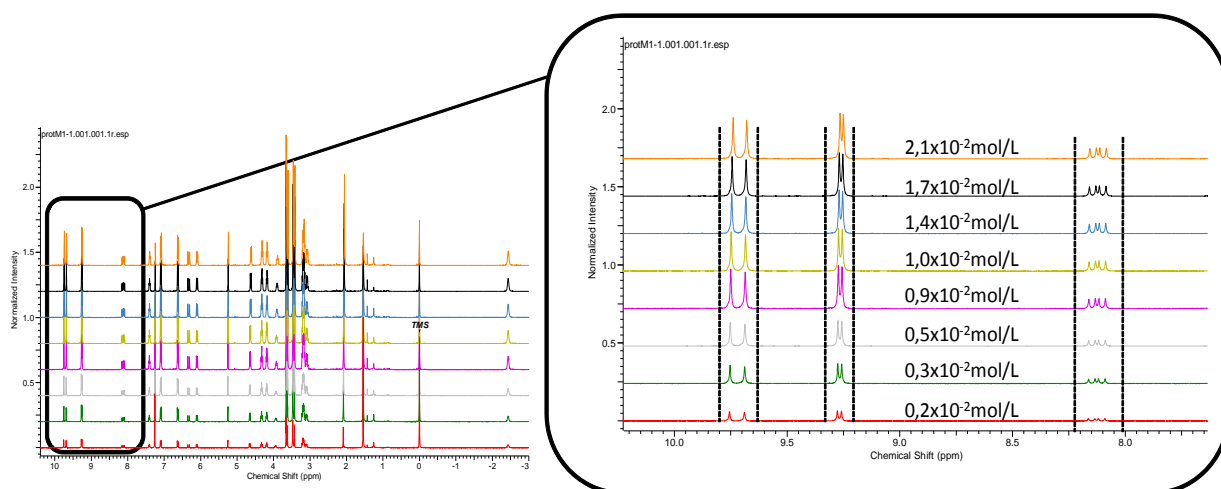


Figura 26. Estudos de agregação composto **3b**.

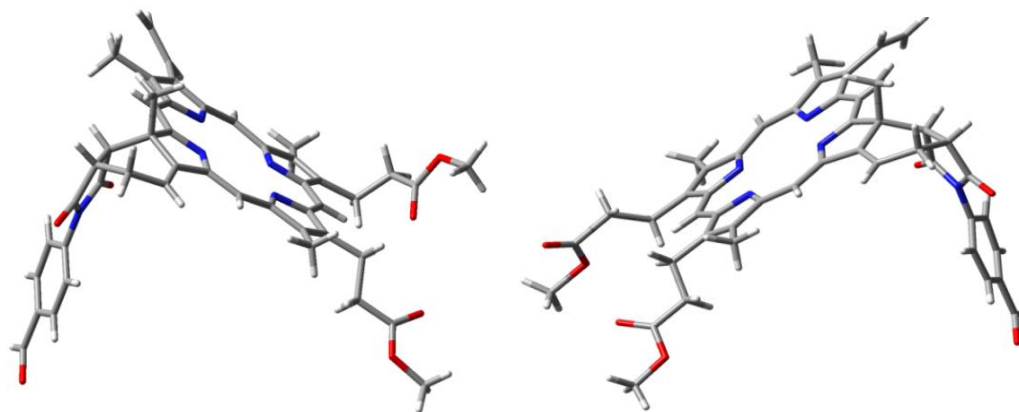


Figura 27. Estrutura os compostos **4a** e **4b** sem otimização - projeções geradas a partir das estruturas de Raios-X dos adutos com *N*-fenilmaleimida.

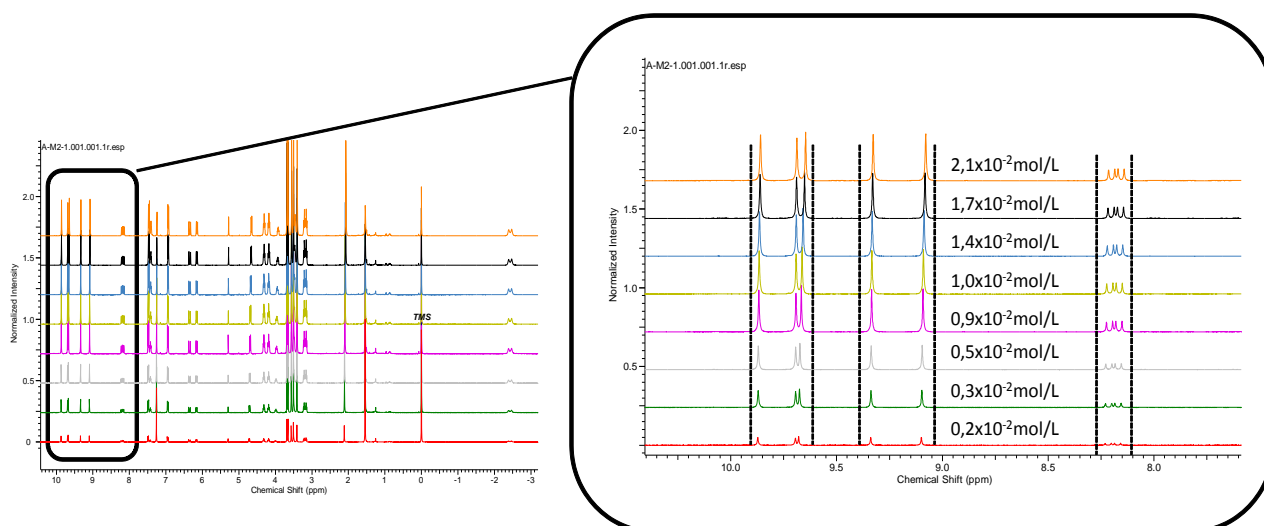


Figura 28. Estudos de agregação composto **4a**.

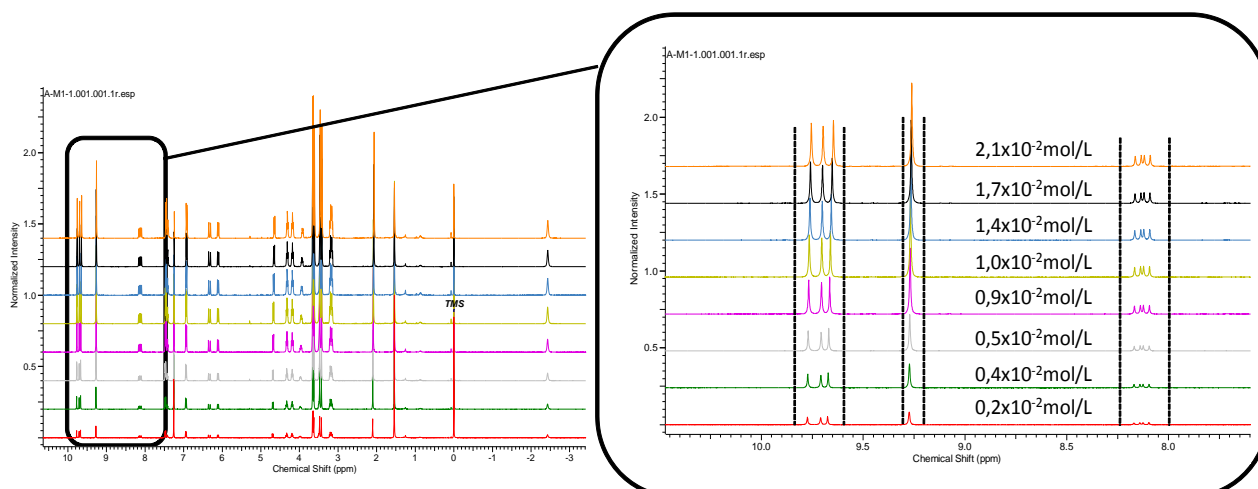


Figura 29. Estudos de agregação composto **4b**.

4.5. Elucidação estrutural das clorinas

As novas clorinas sintetizadas (**3a**, **3b**, **4a**, **4b**) foram completamente caracterizadas por técnicas unidimensionais (^1H , ^{13}C e DEPT-135) e bidimensionais (gCOSY, gHSQC, gHMBC e NOESY). A observação do efeito Overhauser (NOE) nuclear foi imprescindível para que se fizesse a elucidação estrutural de cada um dos compostos obtidos.

O primeiro aspecto importante diz respeito à atribuição da regioquímica (reação em anel A ou anel B da porfirina **2**) correta a cada um deles, enquanto que o segundo trata da estereoquímica (*cis-endo*) relativa entre o grupo metil C-2⁵ e os hidrogênios H-2¹ e H-2².

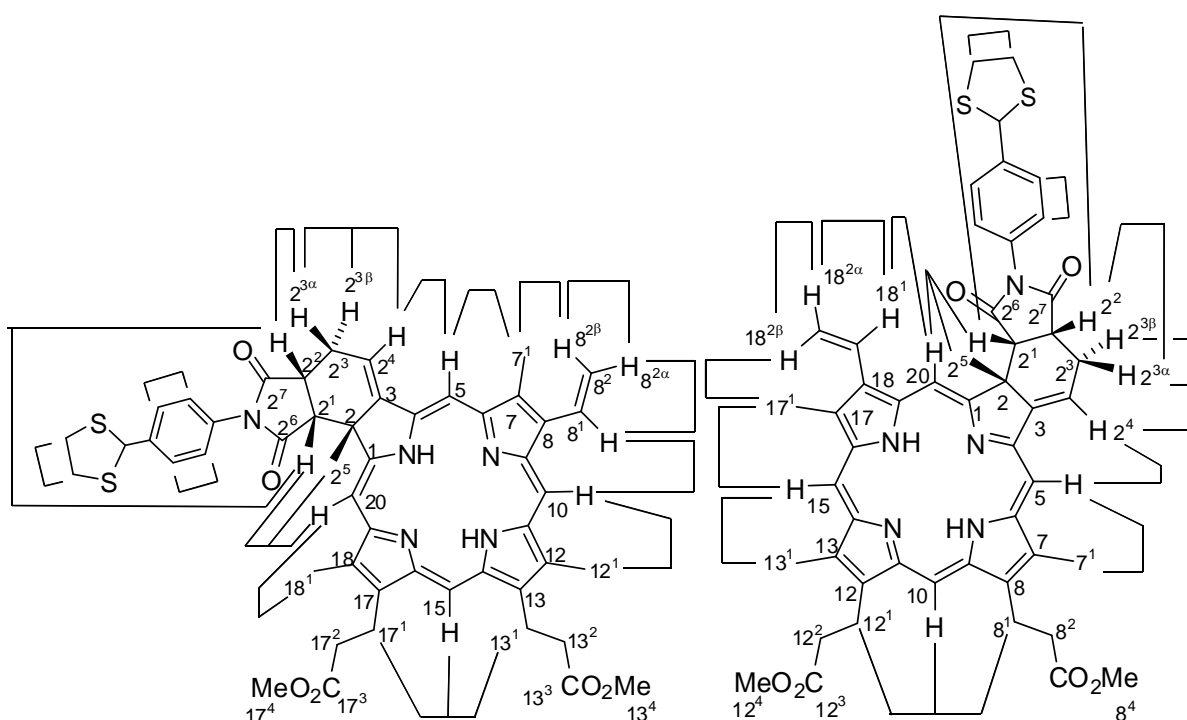


Figura 30. a) Correlações de efeito NOE em **3a** b) Correlações de efeito NOE em **3b**

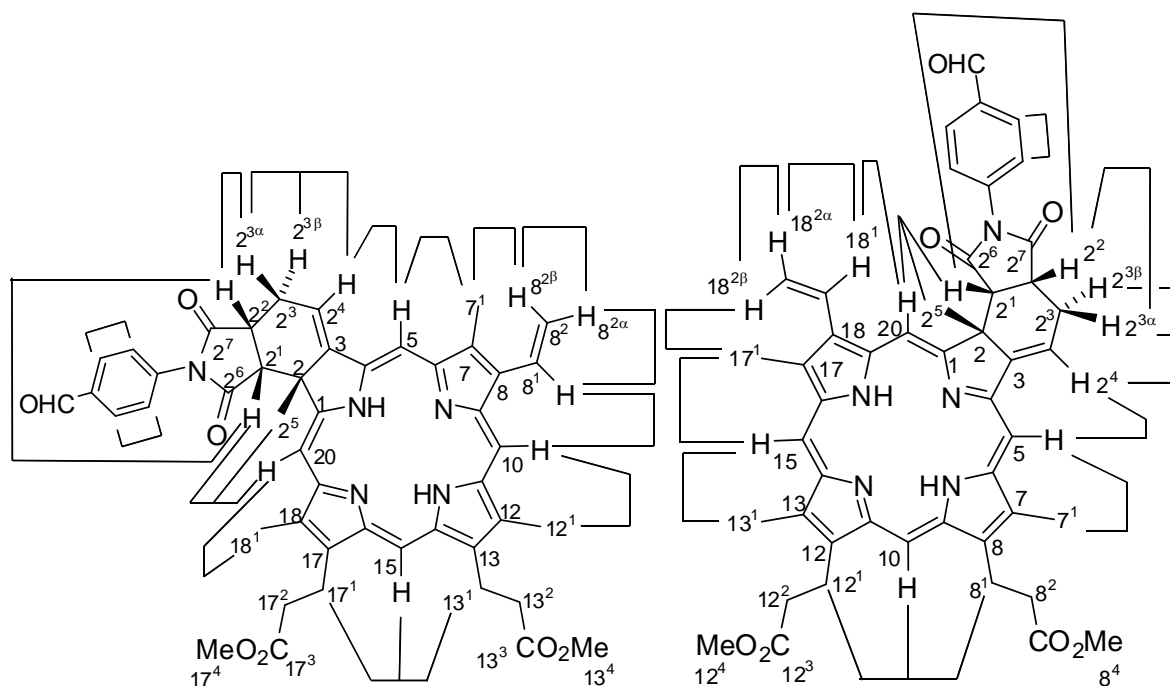


Figura 31. a) Correlações de efeito NOE em **4a** b) Correlações de efeito NOE em **4b**

Por exemplo, na Figura 31, estão representadas as principais correlações de NOE para os compostos **4a** e **4b** para exemplificar as caracterizações. Ambas as estruturas **4a** e **4b** apresentam um sinal inconfundível no espectro de RMN de ^1H a δ 4,65 ppm (dubleto), correspondendo a H-2¹ em todas as estruturas (Figura 31). Além disso, todos os produtos apresentaram um efeito Overhauser nuclear (NOE) entre H-2¹ e um hidrogênio meso referente à H-20. No caso do produto **4b**, os hidrogênios meso H-20 apresentaram um efeito NOE com um hidrogênio vinílico H-18¹ (duplo dubleto, em δ 8,12 ppm; $J = 17,8$ Hz e 11,5 Hz), proporcionando a primeira evidência de que estes é o isômero **4b** (Figura 31). Concluiu-se que a única possibilidade de um efeito NOE entre um hidrogênio meso H-20 e um hidrogênio vinílico (duplo dupleto, em δ 8,12 ppm; $J = 17,8$ Hz e 11,5 Hz) ocorre no composto **4b**. Observa-se que o único hidrogênio com este deslocamento químico e com estas constantes de acoplamento, é referente ao H-18¹. Outras correlações observadas utilizando-se o efeito NOE foram também decisivas para a determinação sobre a regioquímica e a estereoquímica dos compostos **4a** e **4b**. Por exemplo, o NOE entre H-2¹ e a inconfundível metila H-2⁵ (em 2,06 ppm) foi decisivo para atribuir a estrutura *cis-endo* das clorinas **4b**. O NOE entre H-2¹ e H-2² também foi utilizado para confirmar que a estrutura *cis* de **4b**, estava de acordo com o a seletividade *endo* do mecanismo de reação de Diels-Alder.

Vários aspectos da estrutura do composto de menor R_f , supostamente **4a**, também foram deduzidos do espectro de NOESY. Para o produto **4a**, foi observado um efeito NOE entre H-2¹ e H-20 e entre H-2¹ e H-2⁵. No entanto, uma correlação de NOE também foi observada entre o hidrogênio vinílico exocíclico H-2⁴ (triplete em δ 7,41 ppm, $J = 5,4$ Hz) e outro hidrogênio meso, supostamente H-5. Este hidrogênio, supostamente H-5 apresentou um NOE com a metila H-7¹, e o hidrogênio H-7¹ apresentou um NOE com o hidrogênio vinílico que possui uma multiplicidade inconfundível (dd, δ 6,34 ppm; $J = 1,5$ Hz, $J = 17,8$ Hz) que é atribuído ao H-8^{2 β} , então, a atribuição deste hidrogênio associado a todas as correlações anteriores deu-nos uma confirmação sobre a regioquímica do isômero mais polar **4a**. A estrutura *cis-endo* de **4a** também foi confirmada por um NOE entre H-2¹ e H-2⁵ e um efeito NOE entre H-2¹ e H-2² (Figura 31). Outros sinais NOE foram úteis para concluir a atribuição das estruturas **4a**. O mesmo raciocínio foi estendido para as determinações estruturais dos compostos **3a** e **3b** (Figura 30) esclarecendo a correta regioquímica e estereoquímica destes produtos.

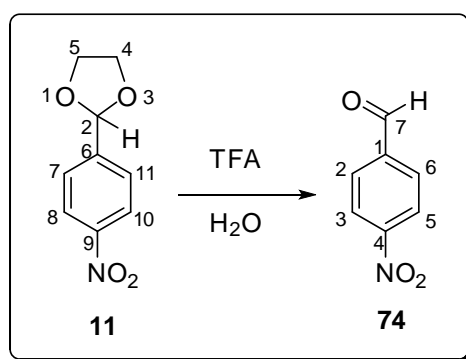
Os espectros de HMBC mostram várias correlações CH ($^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) as quais foram determinantes para a atribuição de cada um dos carbonos nas estruturas **3a**, **3b**, **4a** e **4b**. Os hidrogênios foram determinados inequivocamente por gCOSY e gNOESY. Em resumo, as análises bidimensionais (gCOSY, gHMQC, gHMBC e gNOESY) foram fundamentais para as atribuições de todos os hidrogênios e carbonos das novas clorinas sintetizadas, todas as correlações e atribuições são apresentadas na seção de espectros, na forma de tabelas.

Com todas as atribuições realizadas, concluímos, que os produtos de maior R_f (menor polaridade) são correspondentes aos compostos **3b** e **4b**, e os de menor R_f (maior polaridade) são correspondentes ao **3a** e **4a**.

4.6. Estudos sobre a reação de desproteção do composto 11.

Foram realizados alguns estudos sobre a hidrólise do acetal **11** em colaboração com o grupo de pesquisas em RMN da UFSCar. Neste trabalho, avaliou-se alguns pontos importantes como: a detecção fácil de um intermediário do tipo hemiacetal em tempo real, a comprovação experimental do mecanismo seguido, dentre outras informações oferecidas pela técnicas de RMN *Ultrafast*.⁹³ Basicamente, conseguiu-se avaliar uma reação de desproteção de **11** obtendo-se espectros de UF-HSQC com tempos de análise de 45 ms e um único scan. Nesta situação foi possível colecionar um número elevado de análises (em tempo real) e detectar desde os primeiros instantes a presença do intermediário hemiacetal. Estudos de modelagem molecular comprovaram ainda que os sinais de RMN observados correspondiam ao intermediário hemiacetal e cálculos de NBO (*Natural Bonding Orbital*) sustentaram ainda mais o trabalho.

A reação estudada (Esquema 47) consistiu na hidrólise do acetal (2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano) na presença de ácido trifluoroacético (TFA) e água residual. Esta reação foi realizada em CDCl_3 num tubo de RMN de 5 milímetros colocada em um espectrômetro de RMN operando a 400 MHz para hidrogênio.



Esquema 47. Reação de hidrólise do ácido 2 - (4-nitrofenil) -1,3-dioxolano-acetal .

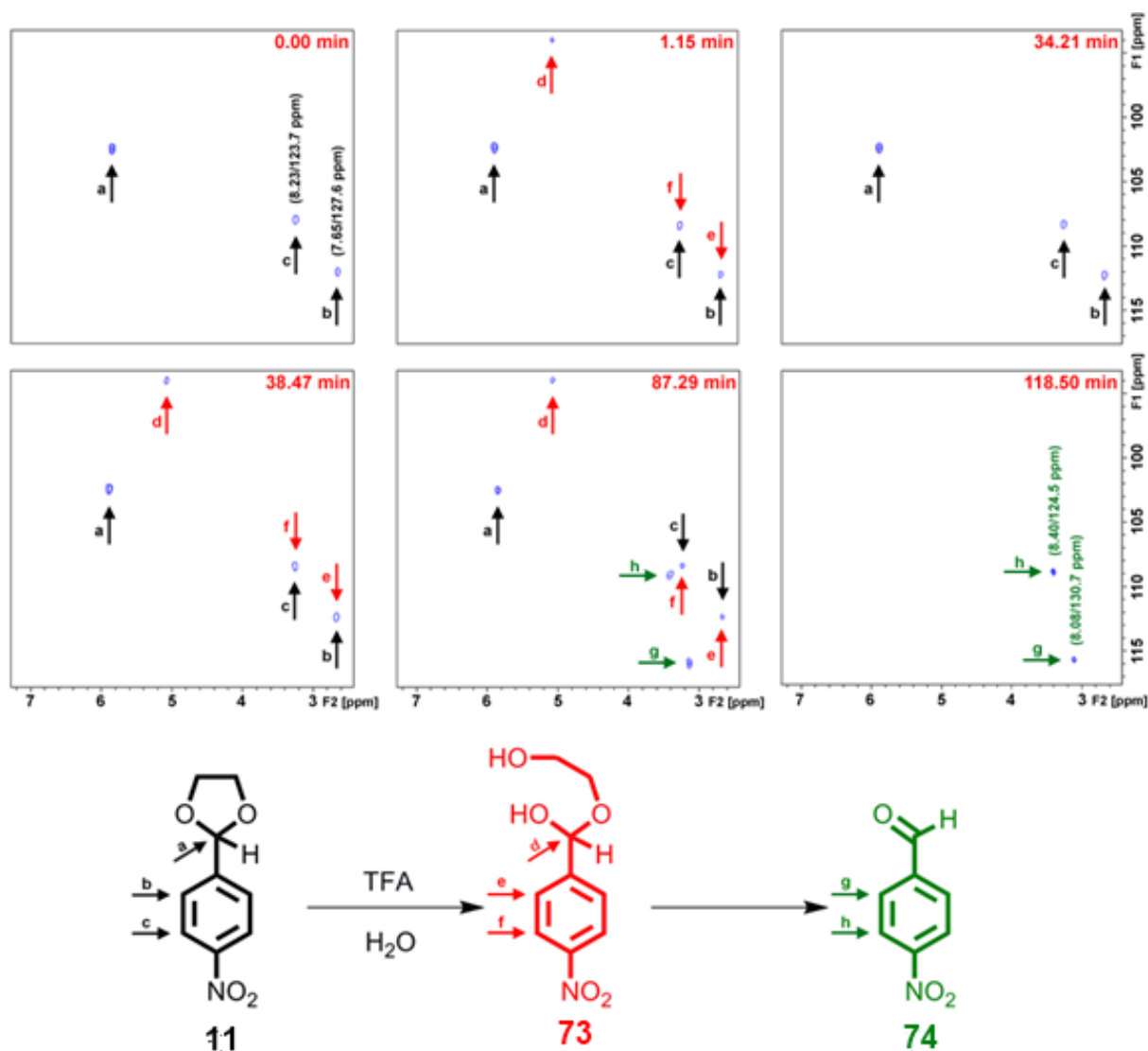


Figura 32. Monitoramento em tempo real do mecanismo de hidrólise de acetal por ultra RMN 2D.

Alguns dos espectros de UF-HSQC adquiridos no decorrer da reação de hidrólise são apresentados na Figura 32. O espectro adquirido em 0,00 min mostra a correlação entre o carbono acetal protegido (C-2), enquanto os dois outros sinais, correspondem aos CHs aromáticos (C-7, 11 e C-8, 10). Depois de 1,15 min, é possível observar uma nova correlação destacada por uma seta vermelha, que perde intensidade ao longo do tempo até ao completo desaparecimento 36,42 min. Em 38,47 min, esta correlação reaparece e continua a subir e descer durante a reação. Esta correlação foi atribuída ao carbono protegido do intermediário hemiacetal **73**. As correlações atribuídas aos hidrogênios aromáticos decorrentes do intermediário **73** aparecem na mesma posição que os do hemiacetal **11**. A formação majoritária do produto **74** pode ser observada a partir do instante em 87,29 min, com

o surgimento de duas correlações aromáticas destacadas em verde. O espectro registrado no instante 87,29 min fornece informações importantes, já que inclui as correlações entre reagente, intermediários e produto no mesmo espectro. O final da reação ocorreu a 118,50 min, conforme verificado no espectro correspondente do produto em que apenas três correlações foram observadas. Após estes espectros, outros foram registrados e todos eles mostraram as mesmas correlações como os observados no 118,50 min.

Os resultados apresentados na Figura 32 destacam a capacidade da técnica UF-NMR para acompanhar reações químicas em tempo real. Particularmente interessante é a observação de sinais referentes ao intermediário, nem sempre detectável na RMN de ^1H convencional, já que intermediários reacionais possuem tempos de vida bem menores que o tempo de ocorrência da RMN de ^1H convencional.

Conclusões e Perspectivas Futuras

5. Conclusões e Perspectivas Futuras

Na primeira parte do trabalho foram estudadas algumas metodologias de preparação dos compostos do tipo *N*-fenilmaleimidas aril-substituídas. Conforme pôde ser visto, foram enfrentadas algumas dificuldades para síntese de tais estruturas quando da utilização de proteção de etilenoglicol (muito lábil), mas, contornando essas dificuldades, novos dienófilos puderam ser preparados e empregados nas reações de Diels-Alder com a porfirina **2**; destaca-se ainda uma sensível melhoria na metodologia de preparação da porfirina **2**.

Sob certos aspectos, neste trabalho evoluímos com um estudo mais detalhado de condições ideais das reações de Diels-Alder entre a porfirina **2** e *N*-fenilmaleimidas; pudemos avaliar o efeito e o limite de temperatura para uma melhor relação custo/benefício considerando a questão tempo reacional/rendimento das clorinas, a influência da concentração do dienófilo, do tempo reacional, além de estabelecer diversos cuidados experimentais necessários para esta química.

A metodologia sintética de preparação de clorinas através da reação de Diels-Alder não é nova, contudo, pudemos avaliar aspectos de reatividade focados na reação e não apenas na obtenção de produtos.

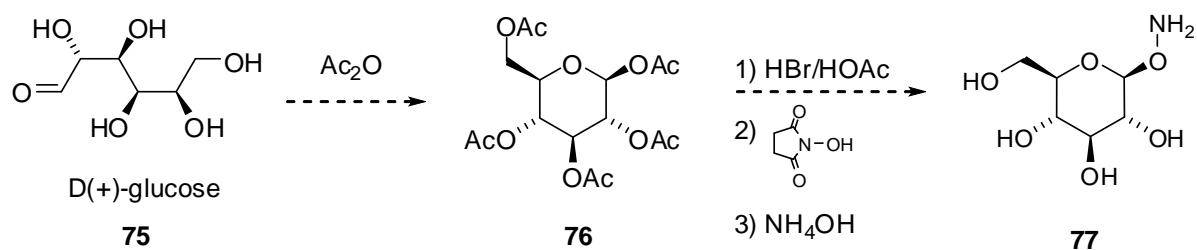
Outra constatação deste trabalho foi a viabilidade de funcionalização das novas clorinas sintetizadas visando torná-las mais anfifílicas, o que determina o sucesso diante dos esforços empreendidos.

Os estudos de agregação realizados por RMN de ^1H das estruturas **3a/b** e **4a/b** evidenciaram que a arquitetura molecular destes novos compostos do tipo clorina permite boa solubilidade em meios orgânicos e baixa agregação.

As clorinas foram totalmente caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C (1D e 2D), UV-Vis e MALDI-TOF.

Em termos de perspectivas futuras, a principal meta é concluir este trabalho finalizando algumas análises pendentes e, principalmente lapidar as etapas finais da reação com 2-aminoxietanol no sentido de caracterizar de forma adequada os produtos e equacionar melhor os rendimentos isolados. Posteriormente, após a publicação dos resultados sintéticos e fotofísicos preliminares, pretende-se realizar estudos de PDT de modo a avaliar a viabilidade de uso destes compostos como potenciais fotossensibilizadores *in vitro* ou *in vivo*.

Podemos investir ainda na síntese de derivados glicosilados do tipo aminoxi (**77**) para então reagir com as clorinas 4a e 4b e produzir novos derivados anfifílicos (Esquema 48).



Esquema 48. Síntese do composto 77.

Parte Experimental

6. Parte Experimental

6.1. Generalidades

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados num espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, quint = quintupeto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, d.d.d.d = duplo duplo duplo dubleto, d.d.d.d.d = duplo duplo duplo duplo dubleto, d.d.t.d = duplo duplo triplo dubleto, d.t = duplo tripleto, d.d.t = duplo duplo tripleto, d.d.d.t = duplo duplo duplo tripleto, d.t.t = duplo triplo tripleto, d.q = duplo quadrupeto, d.d.q = duplo duplo quadrupeto, t.t = triplo tripleto, t.d.d = triplo duplo dubleto, dqint = duplo quintupeto, q.q = quadruplo quadrupeto, m = multipeto.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

As análises de espectroscopia de correlação ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) (RMN-2D) foram realizadas no espectrômetro tipo Bruker Avance 400, de acordo com a necessidade durante a atribuição dos compostos. Foram utilizadas técnicas como $^1\text{H}-^1\text{H}$ gCOSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ gNOESY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMBC.

Os espectros de massas de baixa resolução e os cromatogramas foram realizados em um equipamento GCMS QP5000 Shimadzu[®]. Coluna capilar: GC OPTIMA[®] 5 (5% fenil, 95% dimetilpolisiloxano), diâmetro interno 0,25 mm, espessura do filme 0,25 μm , comprimento de 30 metros – MACHEREY-NAGEL[®]. Espectrômetro de Massas: ionização por impacto.

As cromatografias em sílica flash foram realizadas utilizando sílica gel Merck (230–400 mesh) e as cromatografias preparativas em camada fina foram realizadas em placas 20 \times 20 cm impregnadas com sílica gel Merck 60 (1 mm).

Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas Aldrich[®].

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM Hartmann & Braun MB Series, em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

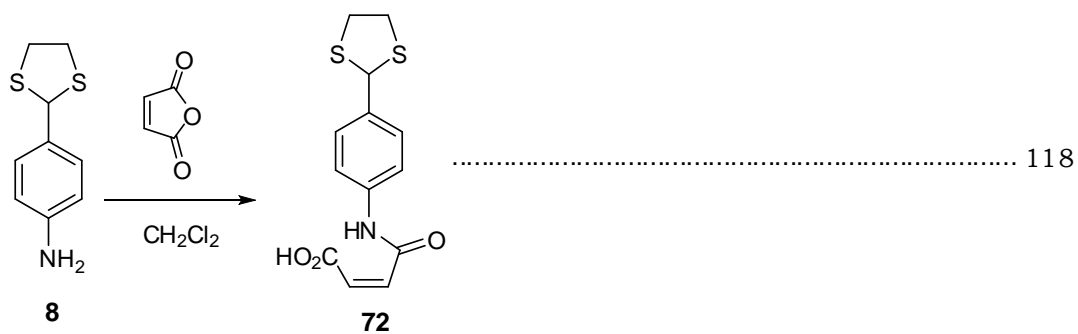
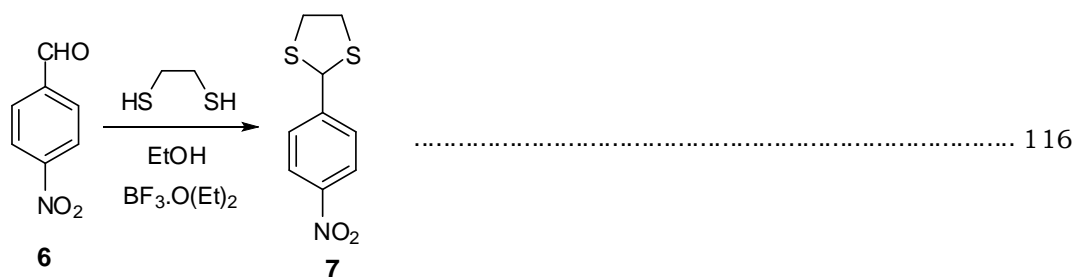
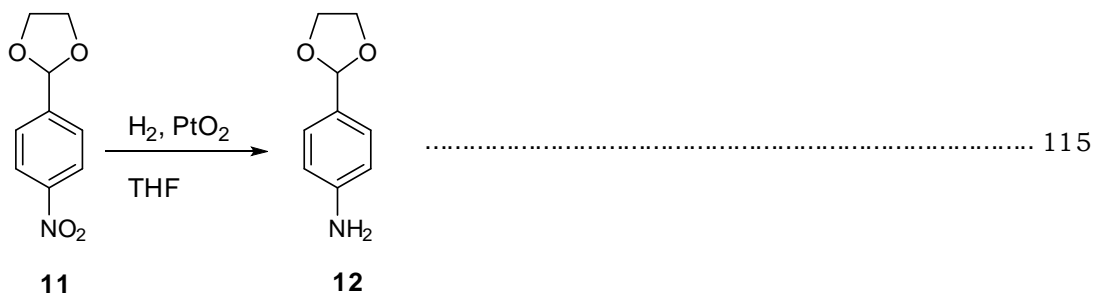
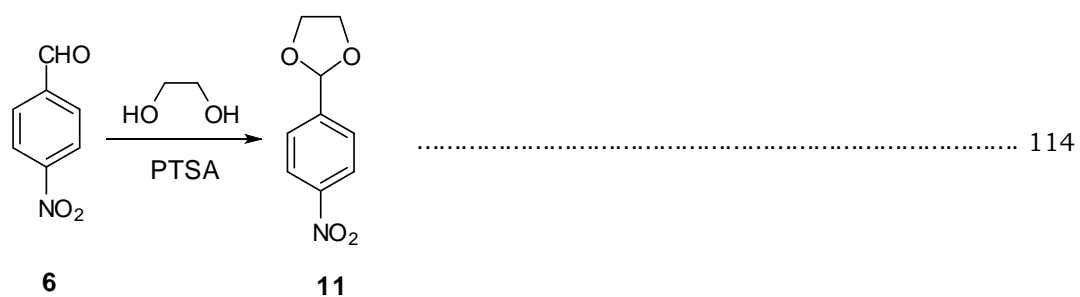
Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Klofer com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

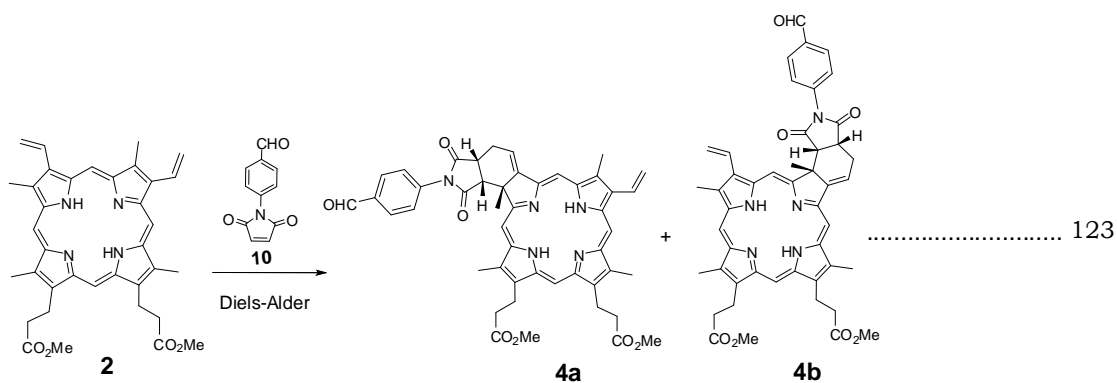
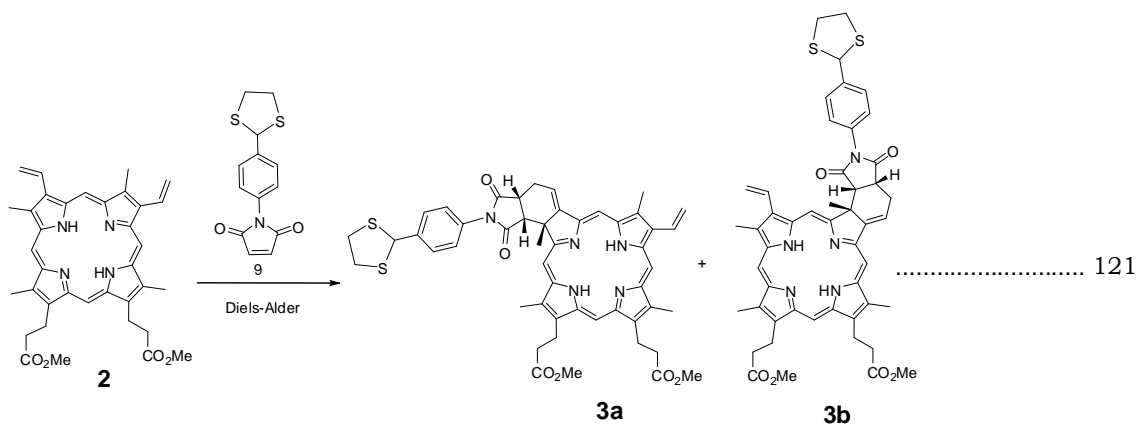
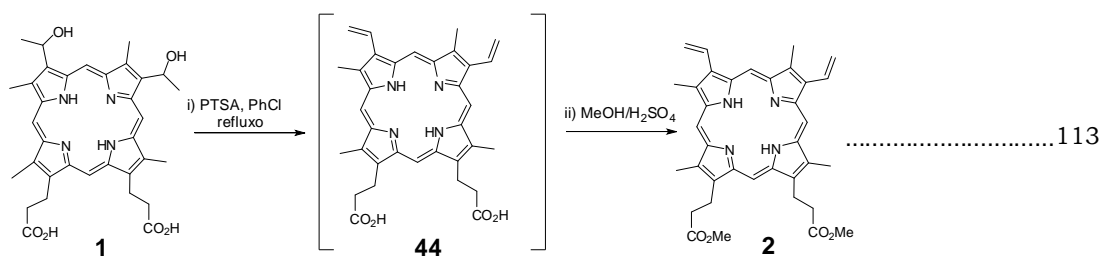
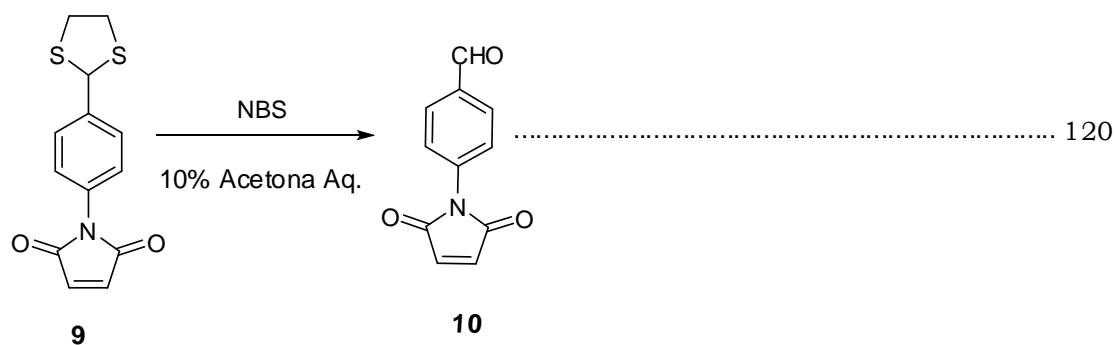
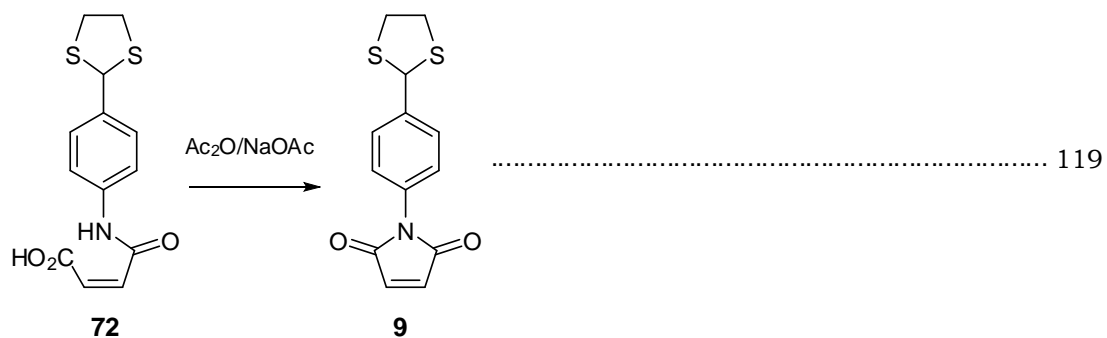
Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Büchi.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais²⁶.

Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

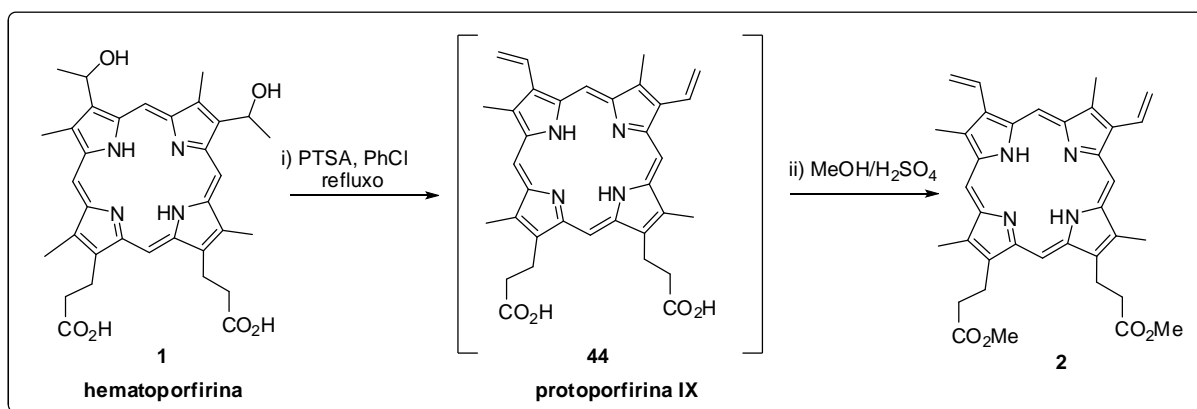
6.2. Índice de Reações





6.3. Procedimento Experimental

6.3.1. Síntese do Éster dimetílico da protoporfirina IX (2):

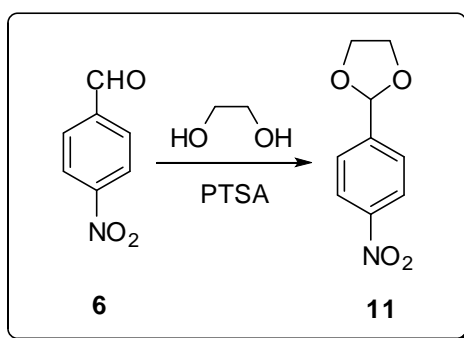


Procedimento: Uma solução de 2,00 g de hematoporfirina (3,34 mmol) em clorobenzeno (1000 mL) foi tratada com PTSA (5,0 g, 30mmol), sob atmosfera de N₂ e aquecimento à 140°C por 3 horas. Em seguida, evaporou-se o clorobenzeno sob pressão reduzida e adicionou-se 670 mL de solução de H₂SO₄ 5 % (v/v) em metanol deixando-se agitar por 12 h, ao abrigo da luz. A mistura reacional foi então vertida em 800 mL de água gelada, e neutralizada com solução aquosa de hidróxido de amônio até o pH tornar-se básico (~ 9,0). Após isto a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi purificado por cristalização dissolvendo-se inicialmente em CHCl₃ (1 parte de solvente) e adicionando-se metanol (3 partes de solvente).

Rendimento: 1,40 g (2,40 mmol) - 72%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ ppm: -3,69 (s, 2H); 3,28 (t, 4H, J=7,5 Hz); 3,62(s, 3H); 3,63 (s, 3H);3,66 (s, 6H); 3,70 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,40 (t, 4H, J = 7,5 Hz); 6,17 (d, 2H, J=11,6 Hz); 6,37 (d, 2H, J= 17,7 Hz), 8,27 (dd, 2H, J=17,7 Hz, J =11,6 Hz); 10,03 (s, 3H); 10,08 (s, 1H); 10,16 (s, 3H); 10,21 (s, 3H).

6.3.2. Síntese de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (11)



Procedimento: Para uma solução contendo 4-nitrobenzaldeído (**6**) (13,2 g, 87,34 mmol) em 300 mL de tolueno e etilenoglicol anidro (10 mL), adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (306 mg, 1,61 mmol) levando a mistura reacional ao refluxo por 3h. Depois colocou-se um Dean-Stark para remoção de água. Em seguida, resfriou-se à temperatura ambiente e então adicionou-se 200 mL de acetato de etila. Após isto, extraiu-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) e depois solução saturada de NaCl (100 mL). A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anidro, e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 15,6 g (79,8 mmol) - 91%.

Ponto de fusão: 93°C

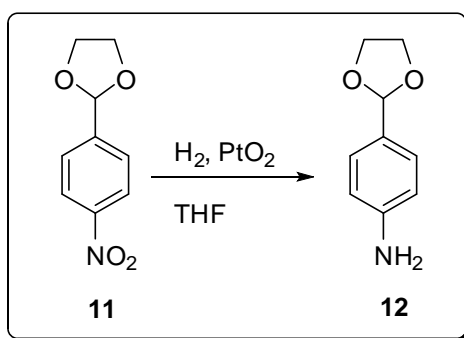
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 4,05-4,14 (m, 4H); 5,90 (s,1H); 7,66 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 8,24 (d, 2H, *J*=8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 148,4 (1C) ; 145,0 (1C); 127,4 (2CH); 123,6 (2CH); 102,3 (1CH); 65,5 (2CH₂).

I.R (ν_{max.}, KBr, cm⁻¹): 3117, 3086, 2893, 1612, 1524, 1432, 1356, 1293, 1218, 1079, 978, 847, 761, 698.

MS m/z (intensidade relativa): 194 (75%), 148 (40%), 107(45%), 77 (67,5%), 73 (100%).

6.3.3. Síntese de 4-(1.3-dioxolanil-2) anilina (12)



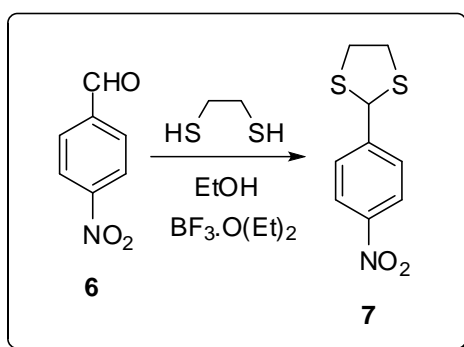
Procedimento: Para uma solução contendo 4,88 g 2-(4-nitrofenil)-1.3-dioxolano (**11**) (25 mmol) em 65 mL de THF tratado, adicionou-se 7,40 g de CH(OCH₃)₃e 0,50 g de PtO₂ (0,2 mmol). Em seguida a mistura reacional foi colocada em um reator com H₂ a uma pressão de 7 atm (100 psi), por 4 horas. Após isso a solução é seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada para remoção do catalisador e agente secante, e o solvente removido sob pressão reduzida. Foi obtido um líquido viscoso amarelo.

Rendimento: 4,04 g (24,5 mmol) - 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 3,72 (s,2H); 3,97-4,14 (m,4H); 5,69 (s,1H); 6,66 (d, 2H, *J*=8,4 Hz); 7,26 (d, 2H, *J*=8,4 Hz).

MS m/z (intensidade relativa): 164 (92,5%), 120 (100%), 106 (90%), 93 (83%), 73 (65%).

6.3.4. Síntese de 2-(4-Nitrofenil)-1,3-ditiolano (7)



Procedimento: A uma solução de 5,14 g de 4-nitrobenzaldeído (6) (0,034mol) em 150mL de CH₂Cl₂, acrescenta-se 1,2-etanoditiol (14,85 mL) e BF₃·O(Et)₂ (0,8 mL), e coloca-se sob agitação a temperatura ambiente por 6 horas. Em seguida a mistura reacional é lavada com NaOH 5%, água, solução de NaCl saturada, seca com Na₂SO₄ anidro, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi purificado em coluna de sílica “flash”, eluente Hexano/Acetato de etila (8:2). Foi obtido um sólido amarelo claro.

Rendimento: 6,91g (0,030 mol) - 89%

Ponto de fusão: 76-78°C

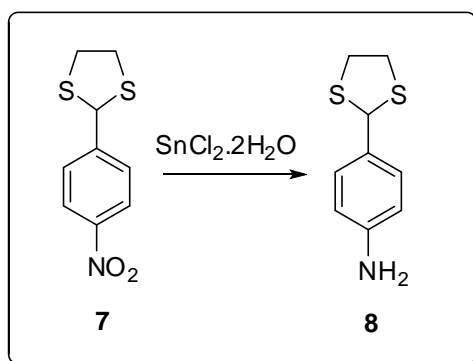
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 3,36-3,56 (m, 4H); 5,65 (s, 1H); 7,67 (d, 2H, *J*=8,6Hz); 8,16 (d, 2H, *J*=8,6Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 148,6(1C) ; 147,4 (1C);128,8 (2CH); 123,7 (2CH); 54,9 (1CH); 40,5 (2CH₂).

I.R (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 3115, 3099, 3078, 2920, 2853,1108, 1605, 1593, 1517, 1349, 866, 727 , 715

MS m/z (intensidade relativa): 227, 199, 182, 166, 152, 121, 77.

6.3.5. Síntese de 4-(1,3-ditiolanil-2)anilina (8)



Procedimento: A uma solução de 5,08 g 2-(4-Nitrofenil)-1.3-ditiolano (**7**) (0,022 mol) em 60 mL de etanol acrescenta-se 25,33 g de SnCl₂·2H₂O, aquecendo a 70°C por 3 horas. A mistura reacional foi então vertida em gelo, e neutralizada com solução de NaHCO₃ 5% até o pH atingir a faixa (~ 7-8). Em seguida 600 mL de acetato de etila é adicionado a mistura reacional, e a fase orgânica é lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro, e o solvente removido sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido amarelo.

Rendimento: 4,30 g (21,7 mmol) - 93%

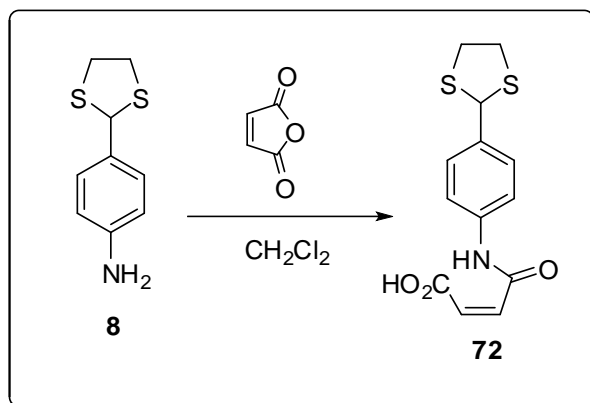
Ponto de fusão: 56-58 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 3,28-3,36 (m, 2H); 3,45-3,52 (m, 2H); 3,69 (sl, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,61 (d, 2H, J=8,4 Hz); 7,31 (d, 2H, J=8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 146,3 (1C) ; 129,1 (1C); 129,0 (2CH); 114,9 (2CH); 56,4(1CH); 40,1 (2CH₂).

I.R (ν_{max}., KBr, cm⁻¹): 3423, 3383, 3308, 3032, 3007, 2916, 1624, 1607, 1513, 1279, 1174, 750, 685, 525.

6.3.6. Síntese de (2Z)-4-[[4-(1,3-ditiolanil-2)fenil]amino}-4-oxobut-2-ácido enóico (72)



Procedimento: Dissolveu-se 3,73 g de 4-(1,3-ditiolan-2-il)aniline (**8**) (18,89 mmol) em 20 mL de CH₂Cl₂ e separadamente dissolve-se 1,85 g de anidrido maléico (18,9 mmol) em CH₂Cl₂. Em seguida, aos poucos adiciona-se a solução de anidrido maléico sobre a solução com o material de partida a 0°C, deixar reagir 1 h. O sólido formado foi filtrado em funil de porcelana, recolhido e secado a vácuo.

Rendimento: 4,98 g (16,9 mmol) - 84%.

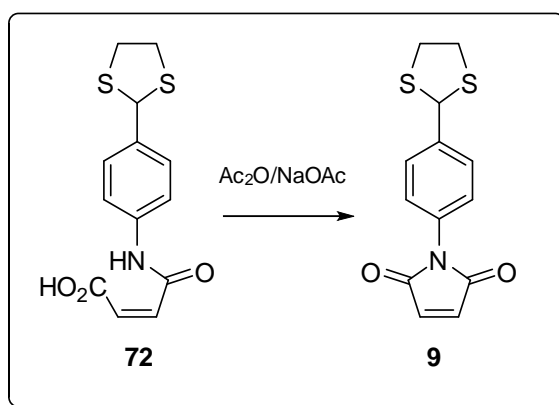
Ponto de fusão: 181-183 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm): 3,30-3,55 (m, 4H); 5,72 (s, 1H); 6,31 (d, 1H, J=12,1Hz); 6,47 (d,1H, J=12,1 Hz); 7,46-7,48 (m, 2H); 7,56-7,58 (m, 2H); 10,43 (s,1H); 12,97 (s,1H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100MHz) δ (ppm): 39,7 (2CH₂); 54,7 (1CH); 119,4 (1CH); 128,4 (1CH); 130,5 (2CH); 131,5 (2CH); 136,0 (1C); 138,1 (1C); 163,2 (1C); 166,9 (1C).

I.R (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 3092, 1920, 1857, 1794, 1698, 1524, 1504, 1323, 852, 841,604.

6.3.7. Síntese de 1-(4-(1,3-ditiolanil-2)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona (9)



Procedimento: Foram misturados 2,5 g (8,46 mmol) do composto **72**, com 1,20 g de acetato de sódio anidro e 100 ml de anidrido acético recentemente destilado, à temperatura ambiente. Após 1 hora, a reação foi aquecida a 90°C e assim mantida por mais 1 hora, sob refluxo e atmosfera de N₂. Após esse tempo adicionou-se água gelada à mistura reacional, deixando agitar até chegar a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Em seguida extraiu-se com acetato de etila (2 porções de 100 ml). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃ e depois secadas com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido amarelo.

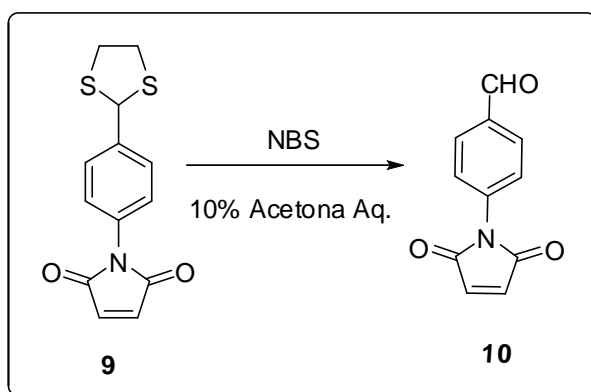
Rendimento: 2,14 g (7,75 mmol) - 92%

Ponto de fusão: 168-170 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 3,34-3,40 (m, 2H); 3,47-3,54 (m, 2H); 5,65 (s, 1H); 6,85 (s, 2H); 7,31 (d, 2H, *J*=8,5 Hz); 7,63 (d, 2H, *J*=8,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 169,4 (2C); 140,3 (1C); 134,2 (2CH); 130,7 (1C); 128,8 (2CH); 125,9 (2CH); 55,6 (1CH); 40,2 (2CH₂).

I.R (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 3097, 2920, 1513, 1400, 1711, 1151, 832, 710, 685, 584

6.3.8. Síntese de *N*-(4-formil-fenil)maleimida (10)

Procedimento: A uma solução de 2,00 g (7,21 mmol) do composto **9** em 80 mL de acetona, mantida a 0°C, adicionou-se lentamente um solução de NBS 5,13 g em 83 mL de acetona aquosa 10%, deixando reagir por 1 hora. A mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂ (3 porções de 100 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e secadas com NaSO₄ anidro, e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de Tolueno/Acetato de etila (9:1).

Rendimento: 1,26 g (6,26 mmol) - 87%

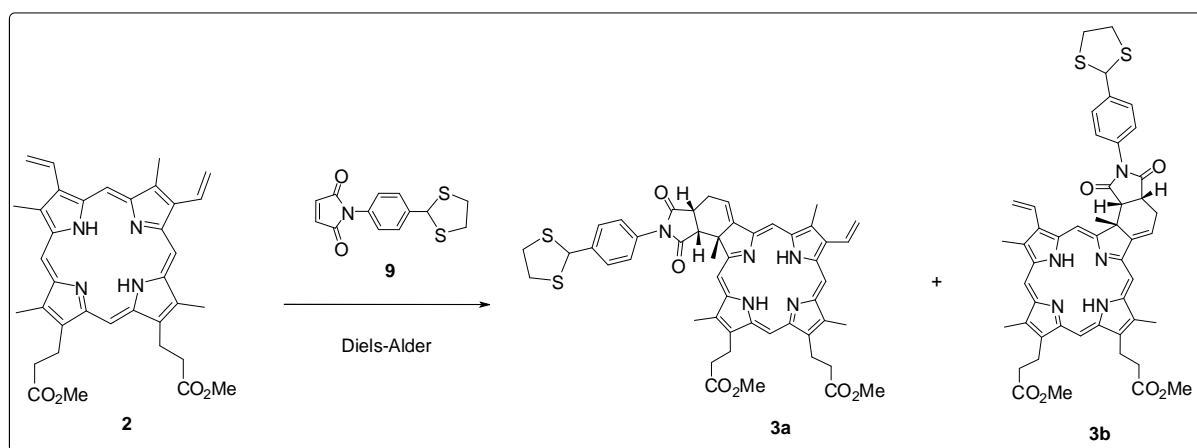
Ponto de fusão: 129-131 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 10,04 (s, 1H); 6,91 (s, 2H); 7,63 (d, 2H, *J*=8,6 Hz); 7,99 (d, 2H, *J*=8,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 125,7 (2CH); 130,4 (2CH); 134,5 (2CH); 135,0 (C); 136,6 (C); 168,8 (2C); 191,1 (1CH)

I.R (ν_{max}, KBr, cm⁻¹): 2854, 1776, 1718, 1701, 1603, 1395, 837, 827, 719, 710, 687.

6.3.9. Síntese dos Compostos 3a e 3b



Procedimento: Foram misturados 60,0 mg (0,1 mmol) do composto **2**, em 5,0 mL de tolueno anidro/desoxigenado e 553 mg (2,0 mmol) do composto **9**, e em seguida adiciona-se 5 mg de BHT . A mistura reacional foi purgada com argônio e aquecida a 125° C sob agitação em tubo selado (sistema Sealed tube Aldrich®) durante 24h. Após este período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de Tolueno/Acetato de etila (8,5 : 1,5).Foram obtidos os dois produtos **3a** e **3b** os quais foram cristalizados com CH₂CL₂/hexano.

Rendimento global: 64,1 mg (0,074 mmol) - 74%

Rendimento 3a: 31,9 mg (0.037 mmol) - 37%

Rendimento 3b: 32,2 mg (0,037 mmol) - 37%

Composto 3a - RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 2.40 e -2.48 (sl, 2H, H-22 e H-24); 2.08 (s, 3H, CH₃-H²⁵); 3,05–3,11 e 3,14–3,22 (2m, 6H e 2H, H-13², H-17², H²¹⁵, H²¹⁶); 3.40 (s, 3H,CH₃-H¹²¹); 3.45_3.47 (m, 2H, H-2^{3α} e 2^{3β}); 3.49 (s, 3H, CH₃-H¹⁸¹); 3.56 (s, 3H, CH₃-H⁷¹); 3.65 e 3.68 (2s, 3H e 3H; OCH₃-H¹³⁴e OCH₃-H¹⁷⁴); 3,90–3,94 (m, 1H, H-2²); 4.18 (t, 2H, J =7.8 Hz, H-13¹); 4.31 (t,2H, J=6.6 Hz, H-17¹), 4.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-2¹); 6.15 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 11.6 Hz, H-8^{2α}); 6.35 (dd, H, J = 1.1 Hz, J = 17.8 Hz, H-8^{2β}); 6.64 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H-2⁹ e 2¹³); 7.10 (d, 2H, J = 8,6 Hz, H-2¹⁰ e H-2¹²); 7.41 (t, 1H, J = 5.3 Hz, H-2⁴); 8.19 (dd, 1H, J = 17.8 e11.5 Hz, H-8¹); 9.09 (s, 1H, H-20); 9.32 (s, 1H, H-5); 9.67 (s, 1H, H-15), 9.85 (s, 1H, H-10).

Composto 3a - RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 11.4 (C-18¹); 11.6 (C-12¹); 12.3 (C-7¹); 21.5 (C-17¹); 21.9 (C-13¹); 25.6 (C-2³); 26.5 (C-2⁵); 36.6 (C-17²); 37.0 (C-13²); 38.5 (C-2²); 39,85 e 39,88 (C2¹⁵ e C2¹⁶); 50.1 (C-2¹); 51.7 (C-13⁴); 51.8 (C-17⁴); 52.3 (C-2); 55.3 (C2¹⁴); 90.4 (C-5); 93.4 (C-20); 97.9(C-15); 99.8 (C-10); 115.6 (C-2⁴); 121.4 (C-8²); 125.9 (C-2⁹ e C-2¹³); 128.2 (C-2¹⁰ e C-2¹²); 129.2 (C-7); 129.8 (C-8¹); 130,8 (C-2⁸); 130.9 (C-18); 132.6 (C-9); 133,7 (C-8); 133.9 (C-16); 136.2 (C-17); 136.5 (C-6);138.3 (C-12 e C-19);139.6 (C-13); 140.5 (C-2¹¹); 149,5 (C-3);151.0 (C-14);151.3 (C-11); 152.2 (C-4); 165.9 (C-1); 173,4 (C-17³); 173.8 (C-13³);174.8 (C-2⁶); 178.5 (C-2⁷).

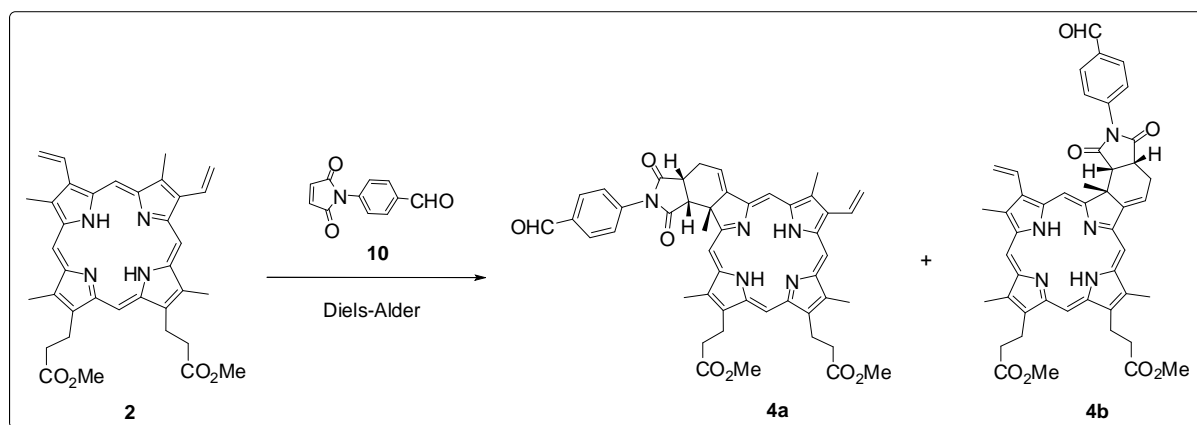
Composto 3a HRMS (MALDI): $m/z = 868,3207$ (calcd.[M+H]⁺ 868,3197).

Composto 3b - RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm):-2.44 (sl, 2H, H-21 e H-23); 2.06 (s, 3H, H2⁵); 3,15–3,22 e 3,05–3,12 (2m, 6H e 2H, H-12², H-8²,H2¹⁵, H2¹⁶); 3.42 (s, 3H,CH3-H-13¹); 3.44_3.45 (m, 2H, H-2^{3 α} e 2^{3 β}); 3.47 (s, 3H, CH3-7¹); 3.61 (s, 3H, CH3-17¹); 3.65e 3.66 (2s, 3H e 3H; OCH3-12⁴e OCH3-8⁴); 3,89–3,93 (m, 1H, H-2²); 4.18 (t, 2H, J =7.7 Hz, H-12¹); 4.32 (t,2H, J=7.7 Hz, H-8¹), 4.63 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-2¹); 6.11 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 11.5 Hz, H-18^{2 α}); 6.33 (dd, H, J = 1.3 Hz, J = 17,9 Hz, H-18^{2 β}); 6,62–6,64(m, 2H, H-2⁹e 2¹³);7,08–7,10(m, 2H, H-2¹⁰ e H-2¹²); 7.41 (t, 1H, J = 5.3 Hz, H-2⁴); 8.13 (dd, 1H, J = 6.2 e 17.8 Hz, H-18¹); 9.25 (s, 1H, H-5);9.27 (s, 1H, H-20), 9.68 (s, 1H, H-10), 9.75 (s, 1H, H-15).

Composto 3b - RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm):11.2 (C-7¹); 11.7 (C-13¹); 12.4 (C-17¹); 21.6 (C-8¹); 21.9 (C-12¹); 25.6 (C-2³); 26.6 (C-2⁵); 36.7 (C-8²); 37.1 (C-12²); 38.6 (C-2²); 39,84 e 39,88 (C2¹⁵ e C2¹⁶); 50.1 (C-2¹); 51.7 (C-12⁴); 51.8 (C-8⁴); 52.2 (C-2); 55.3 (C2¹⁴); 89,9 (C-5); 94.1 (C-20); 98.4(C-10); 99.4 (C-15); 116.0 (C-2⁴); 120.9 (C-18²); 125.8 (C-2⁹ e C-2¹³); 128.2 (C-2¹⁰ e C-2¹²); 129.9 (C-18¹); 130,4 (C-7);130,8(C-2⁸); 131.2 (C-18); 133.3 (C-9 e C-17); 133,8 (C-16); 135.9 (C-8); 136.8 (C-6); 137.3 (C-19);138.0 (C-13);139.7 (C-12); 140.4 (C-2¹¹); 149,6 (C-3);150.6 (C-11);151.4 (C-14); 152.8(C-4); 165.6 (C-1); 173,4 (C-8³); 173.8 (C-12³);174.7 (C-2⁶); 178.5 (C-2⁷).

Comspoto 3b - HRMS (MALDI): $m/z = 868,3192$ (calcd.[M+H]⁺ 868,3197).

6.3.10. Síntese dos Compostos 4a e 4b



Procedimento: Foram misturados 60,0 mg (0,1 mmol) do composto **2**, em 5,0 mL de tolueno anidro/desoxigenado e 160 mg (0,8 mmol) do composto **10**. A mistura reacional foi purgada com argônio e aquecida a 125° C sob agitação em tubo selado (sistema Sealed tube Aldrich®) durante 14h. Após este período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”, utilizando-se como eluente uma mistura de Tolueno/Acetato de etila (8,5 : 1,5). Foram obtidos os dois produtos **4a** e **4b** os quais foram cristalizados com CH₂Cl₂/hexano.

Rendimento global: 56,8 mg (0,071 mmol) - 71%

Rendimento 4a: 28,8 mg (0,036 mmol) - 36%

Rendimento 4b: 28,0 mg (0,035 mmol) - 35%

Composto 4a - RMN¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 2.47 e 2.39 (sl, 2H, H-22 e H-24); 2.07 (s, 3H, CH₃-2⁵); 3.15 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-13²); 3.20 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-17²); 3.40 (s, 3H, CH₃-12¹); 3.44_3.47 (m, 2H, H-2^{3α} e 2^{3β}); 3.50 (s, 3H, CH₃-18¹); 3.55 (s, 3H, CH₃-7¹); 3.65 e 3.68 (2s, 3H e 3H; OCH₃-13⁴ e OCH₃-17⁴); 3.89_3.93 (m, 1H, H-2²); 4.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-13¹); 4.31 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-17¹); 4.64 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-2¹); 6.15 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 11.5 Hz, H-8^{2α}); 6.34 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 17.8 Hz, H-8^{2β}); 6.91_6.94 (m, 2H, H-2⁹ e 2¹³); 7.44_7.47 (m, 2H, H-2¹¹ e H-2¹²); 7.41 (t, 1H, J = 5.4 Hz, H-2⁴); 8.17 (dd, 1H, J = 17.8 e 11.5 Hz, H-8¹); 9.07 (s, 1H, H-20); 9.33 (s, 1H, H-5); 9.69 (s, 1H, H-15), 9.86 (s, 1H, H-10); 9.64 (s, 1H, H-2¹⁴).

Composto 4a - RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 11.4 (C-18¹); 11.6 (C-12¹); 12.3 (C-7¹); 21.5 (C-17¹); 21.9 (C-13¹); 25.6 (C-2³); 26.4 (C-2⁵); 36.6 (C-17²); 37.0 (C-13²); 38.5 (C-2²); 50.2 (C-2¹); 51.7 (C-13⁴); 51.8 (C-17⁴); 52.3 (C-2); 90.4 (C-5); 93.2 (C-20); 98.1(C-15); 99.9 (C-10); 115.6 (C-2⁴); 121.4 (C-8²); 126.3 (C-2⁹e C-2¹³); 129.7 (C-2¹⁰e C-2¹²); 129.2 (C-7); 129.8 (C-8¹); 130.9 (C-18); 132.6 (C-9); 133,8 (C-8); 133.9 (C-16); 135,2 (C-2¹¹); 136.3 (C-17); 136.5 (C-6 e C-2⁸); 138.3 (C-19); 138.4 (C-12); 139.7 (C-13); 149,6 (C-3); 151.1 (C-14); 151.5 (C-11); 152.0(C-4); 165.7 (C-1); 173,4 (C-17³); 173.8 (C-13³); 174.3 (C-2⁶); 178.1 (C-2⁷); 190.8 (C-2¹⁴).

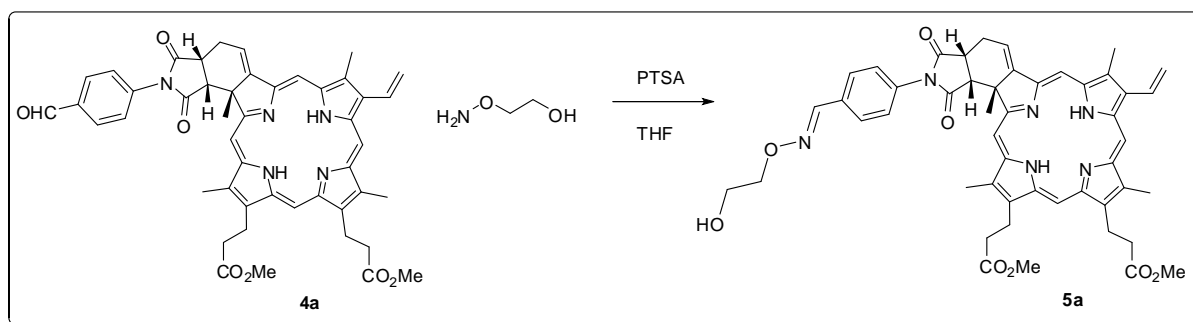
Composto 4a - HRMS (MALDI): $m/z = 792,3420$ (calcd.[M+H]⁺ 792,3392).

Composto 4b - RMN¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): -2.43 (sl, 2H, H-21 e H-23); 2.07 (s, 3H, CH₃-2⁵); 3,14–3,17(m, 2H, H-12²); 3,18–3,21 (m, 2H, H-8²); 3.41 (s, 3H, CH₃-13¹); 3.44_3.45 (m, 2H, H-2^{3α}e 2^{3β}); 3.46 (s, 3H, CH₃-7¹); 3.61 (s, 3H, CH₃-17¹); 3.64e 3.66 (2s, 3H e 3H; OCH₃-12⁴e OCH₃-8⁴); 3,89–3,93 (m, 1H, H-2²); 4.18 (t, 2H, J = 7.8 Hz, H-12¹); 4.31 (t, 2H, J = 7.7 Hz, H-8¹), 4.64 (d, 1H, J = 11,8 Hz, H-2¹); 6.11 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 10.0 Hz, H-18^{2α}); 6.33 (dd, H, J = 1.6 Hz, J = 16.1 Hz, H-18^{2β}); 6,91–6,93(m, 2H, H-2⁹e 2¹³); 7,44–7,46 (m, 2H, H-2¹⁰e H-2¹²); 7.40 (t, 1H, J = 5.4 Hz, H-2⁴); 8.11 (dd, 1H, J = 6.2 e 11.5 Hz, H-18¹); 9.26 (s, 2H, H-5 e H-20), 9.70 (s, 1H, H-10), 9.75 (s, 1H, H-15); 9.64 (s, 1H, H-2¹⁴).

Composto 4b - RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 11.2 (C-7¹); 11.7 (C-13¹); 12.4 (C-17¹); 21.5 (C-8¹); 21.9 (C-12¹); 25.6 (C-2³); 26.5 (C-2⁵); 36.7 (C-8²); 37.0 (C-12²); 38.6 (C-2²); 50.1 (C-2¹); 51.7 (C-12⁴); 51.8 (C-8⁴); 52.2 (C-2); 89,9 (C-5); 93.9 (C-20); 98.5(C-10); 99.5 (C-15); 115.8 (C-2⁴); 120.9 (C-18²); 126.3 (C-2⁹e C-2¹³); 129.7 (C-2¹⁰e C-2¹²); 129.9 (C-18¹); 130,4 (C-7); 131.2 (C-18); 133.37 (C-9); 133.44 (C-17); 133,8 (C-16); 135.2 (C-2¹¹); 136.0 (C-8); 136.5 (C-2⁸); 136,8 (C-19); 137.3 (C-6); 138.1 (C-13); 139.8 (C-12); 149,7 (C-3); 150.7 (C-11); 151.5 (C-14); 152.7(C-4); 165.4 (C-1); 173.3 (C-8³); 173.8 (C-12³); 174.2 (C-2⁶); 178.1 (C-2⁷); 190.8 (C-2¹⁴).

Composto 4b - HRMS (MALDI): $m/z = 792,3356$ (calcd.[M+H]⁺ 792,3392).

6.3.11. Síntese do composto 5a

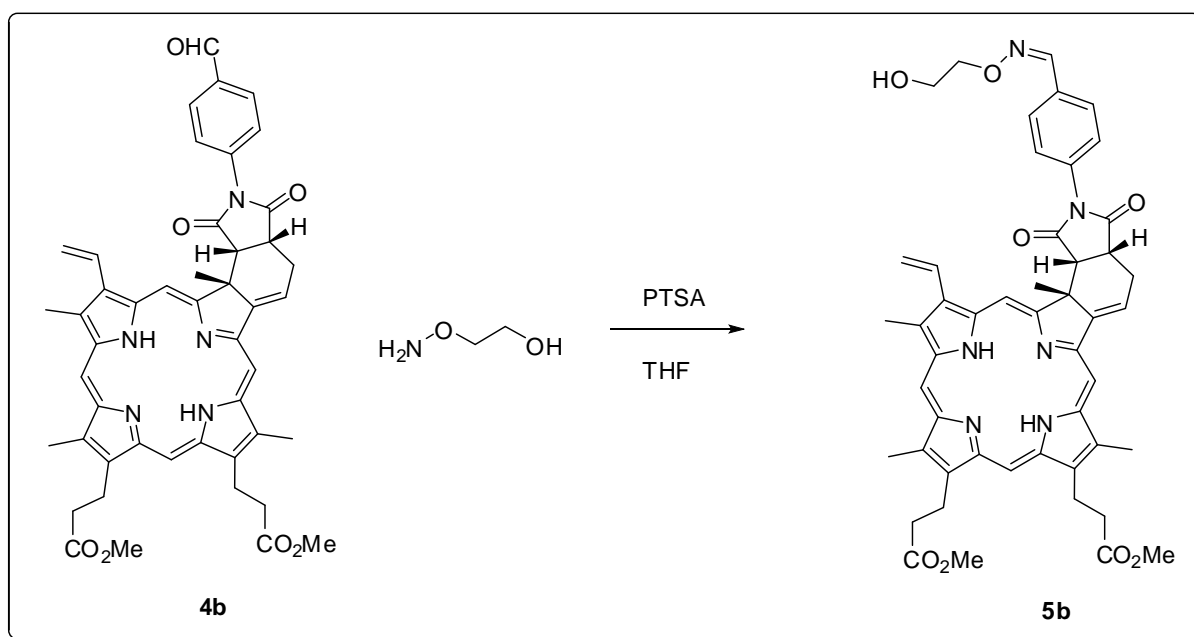


Procedimento: A uma solução de 10 mg (0,012 mmol) do composto **4a** em THF anidro/desoxigenado, foram adicionados 1,5 mg (0,02 mmol) 2-aminoetanol e PTSA em quantidades catalíticas. A mistura reacional foi purgada com argônio e deixada a temperatura ambiente, em tubo selado (sistema Sealed tube Aldrich®) durante 4h. Após este período o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia de sílica em camada delgada, utilizando-se como eluente uma mistura de CH₂CL₂/Metanol (99:1). Foi obtido o produtos **5a** o qual foi cristalizado com CH₂CL₂/hexano.

Rendimento: 7,2 mg (0,008 mmol) -67%

RMN¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 2.47 e 2.39 (sl, 2H); 2.09 (s, 3H); 3.16 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 3.21 (t, 2H, J = 8.1 Hz); 3.41 (s, 3H); 3.46_3.48 (m, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.56 (s, 3H); 3.65 e 3.68 (2s, 3H e 3H); 3,73(t, 2H, J=4,4Hz) 3.93_3.97 (m, 1H); 4.09-4.07 (m, 2H); 4.18 (t, 2H, J =7.8 Hz); 4.31 (t,2H, J=7.5 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4,72(sl, 1H); 6.15 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 11.4 Hz, H-8^{2α}); 6.35 (dd, H, J = 1.2 Hz, J = 17.9 Hz); 6.77_6.74 (m, 2H); 7.17-7.15 (m, 2H); 7.42 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 7,76 (s, 1H); 8.19 (dd, 1H, J = 17.9 e 11.6 Hz); 9.09 (s, 1H, H-20); 9.33 (s, 1H, H-5); 9.68 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

6.3.12. Síntese do composto 5b



Procedimento: A uma solução de 10 mg (0,012 mmol) do composto **4b** em THF anidro/desoxigenado, foram adicionados 1,5 mg (0,02 mmol) 2-aminooxietanol e PTSA em quantidades catalíticas. A mistura reacional foi purgada com argônio e deixada a temperatura ambiente, em tubo selado (sistema Sealed tube Aldrich®) durante 4h. Após este período o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por cromatografia de sílica em camada delgada, utilizando-se como eluente uma mistura de CH₂CL₂/Metanol (99:1). Foi obtido o produtos **5b** o qual foi cristalizado com CH₂CL₂/hexano.

Rendimento: 8,0 mg (0,009 mmol) -74%

RMN¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): -2.43 (sl, 2H); 2.07 (s, 3H); 3,15–3,18(m, 2H); 3,18–3,22 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.45_3.46 (m, 2H); 3.47 (s, 3H, CH₃-7¹); 3.62 (s, 3H); 3.854e 3.86 (2s, 3H e 3H); 3.72-374(m, 2H); 3,92–3,96 (m, 1H);4.07-4.09(m, 2H) 4.19 (t, 2H, J =7.8 Hz); 4.32 (t,2H, J=7.8 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6.11 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 11.6 Hz); 6.33 (dd, H, J = 1.1 Hz, J = 17.9 Hz); 6,74 (d, 2H, J = 8.7Hz);7.15 (d, 2H, J = 8.7Hz); 7.42 (t, 1H, J = 5.3 Hz);7,76(s, 1H); 8.13 (dd, 1H, J = 11.62 e 17.9 Hz); 9.27 (s, 2H), 9.69 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

7. Espectros de RMN

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos pelas técnicas de correlação gCOSY, gNOESY, gHSQC, gHMBC .

Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	FBS pg 04	Date	04 Oct 2010 16:37:36
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Owner	RMN	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30
SW(cyclical) (Hz)	10000.00	Solvent	CHLOROFORM-d	Frequency (MHz)	400.15
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	9999.85	Original Points Count	32768
		Temperature (degree C)	25.000	Receiver Gain	144.00
				Spectrum Offset (Hz)	2460.0984

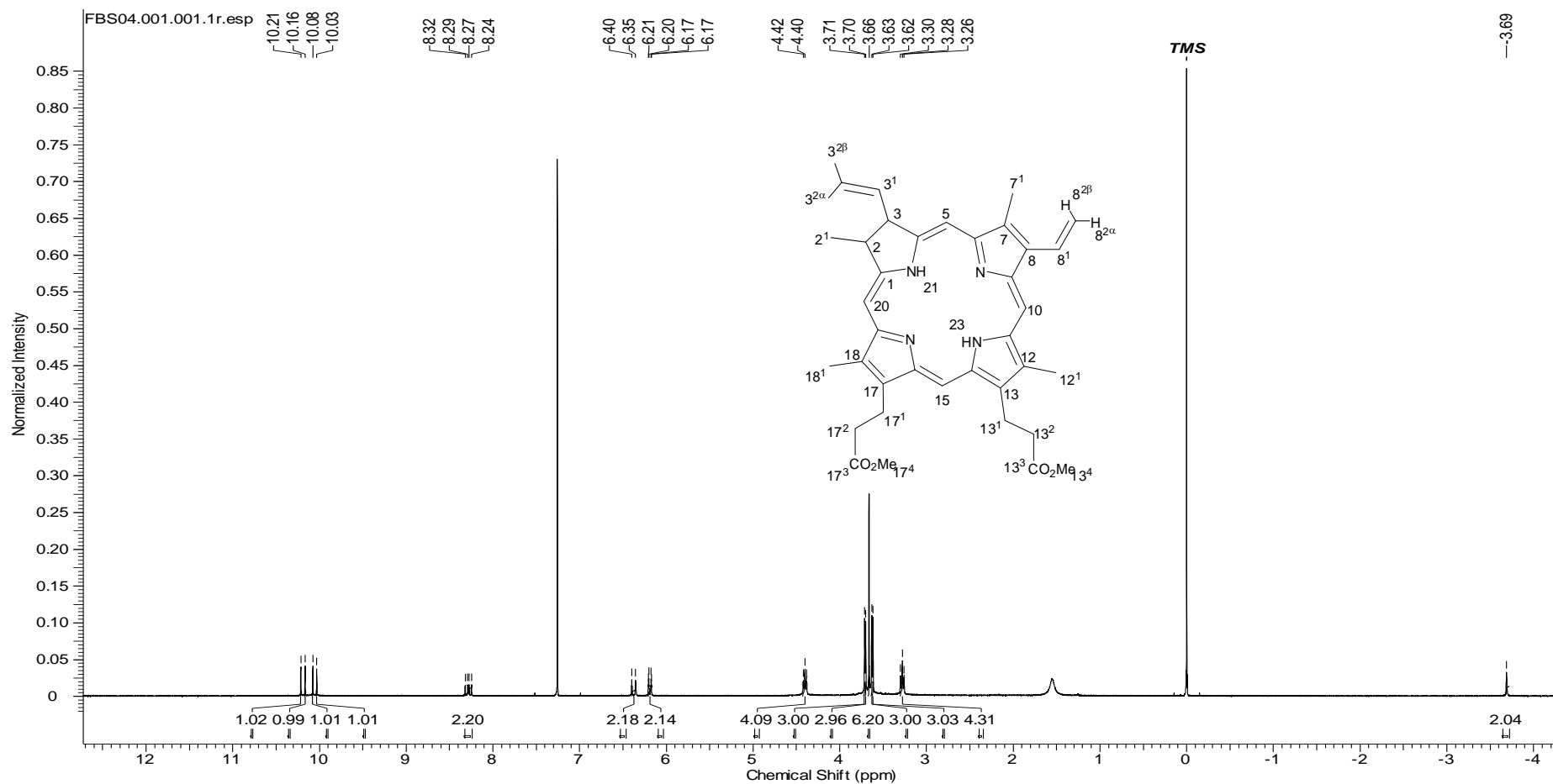


Figura 33. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 2

Acquisition Time (sec)	4.8060	Date	12 Sep 2011 17:05:20	Date Stamp	12 Sep 2011 17:05:20
Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmr-su
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2994.0344
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	26.700

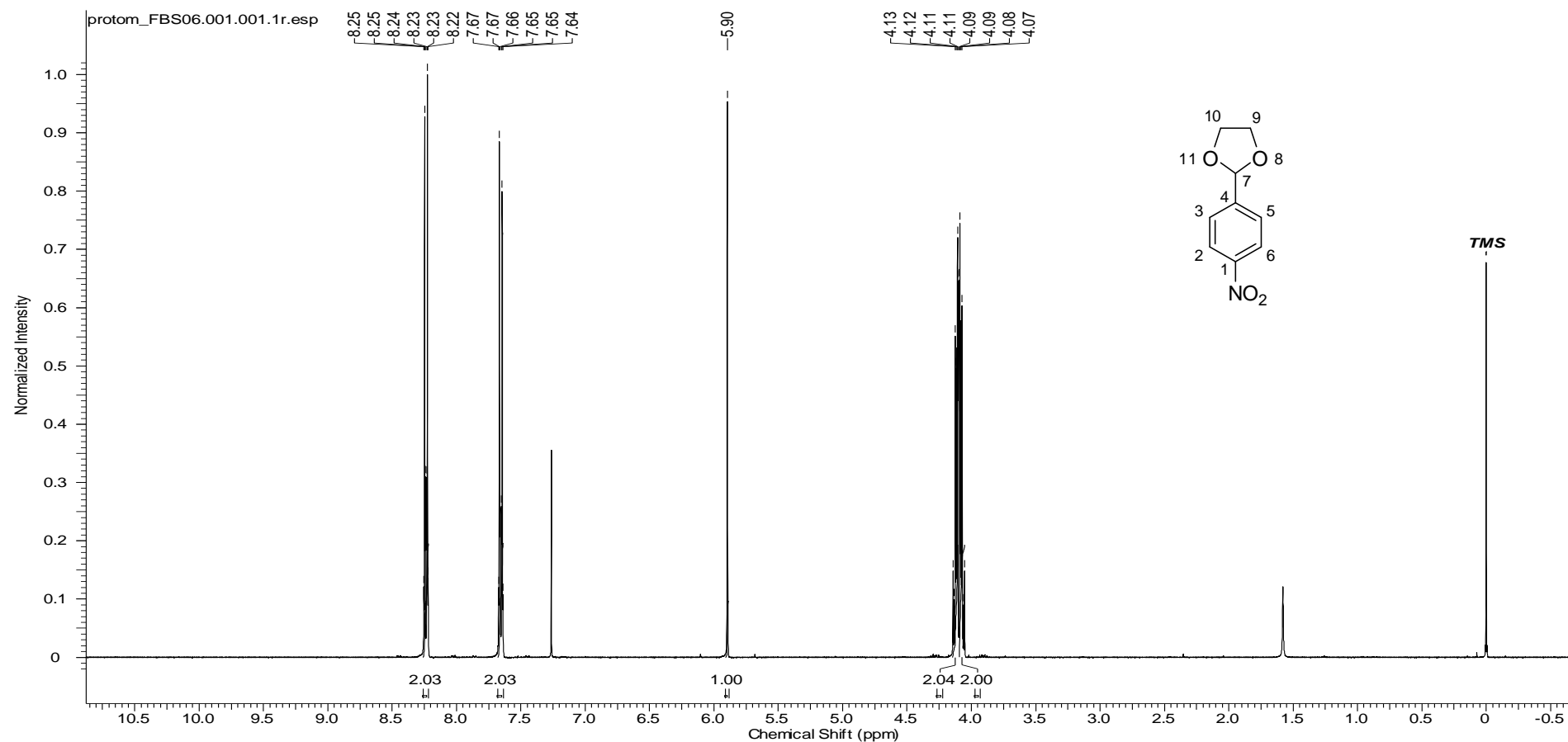


Figura 34. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 11

Date	12 Sep 2011 17:35:12	Date Stamp	12 Sep 2011 17:35:12	Acquisition Time (sec)	0.6641
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2048
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10059.3525
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	26.800

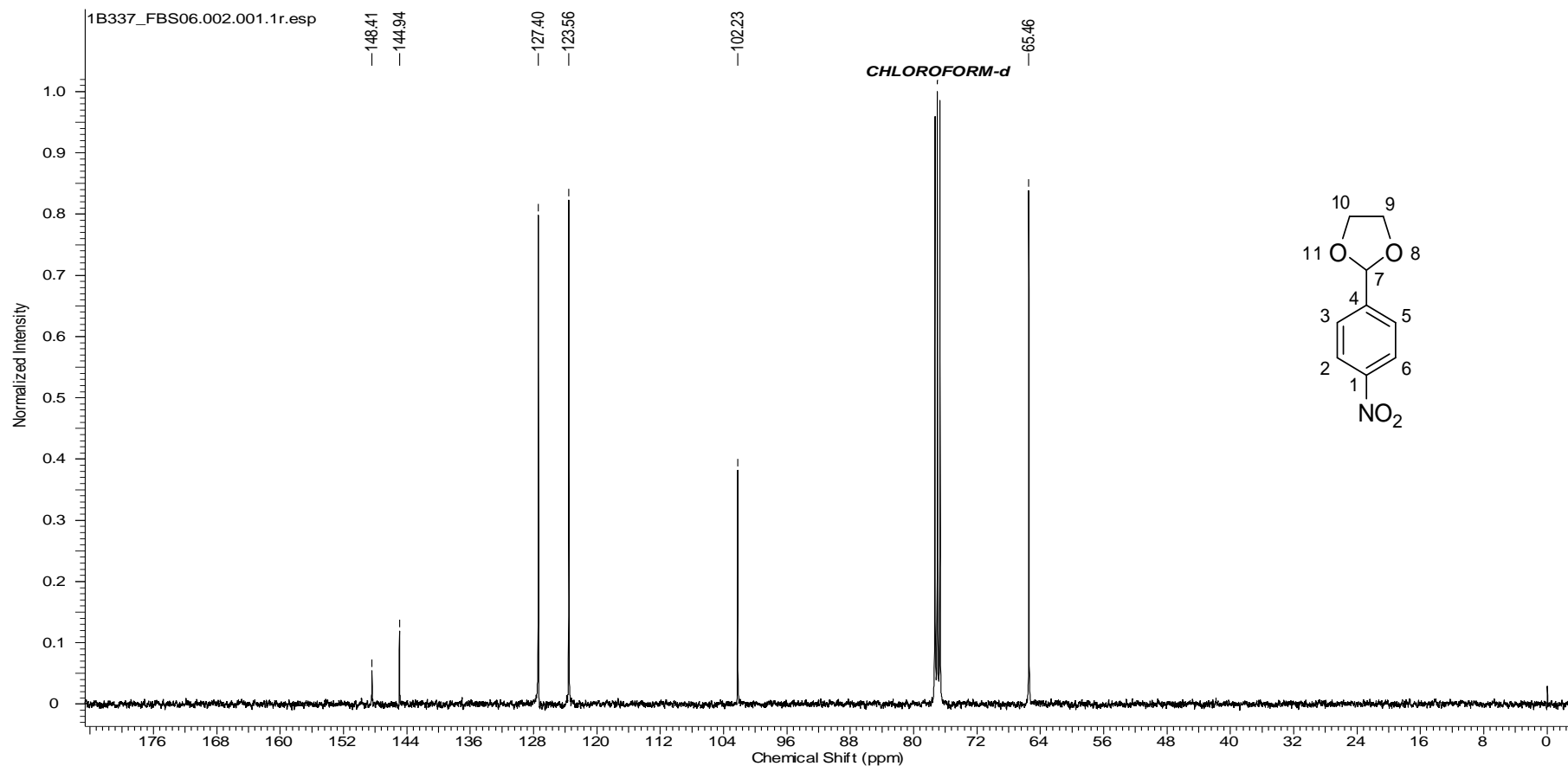


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 11

Date	12 Sep 2011 17:58:40	Date Stamp	12 Sep 2011 17:58:40
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	depts135
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68
		Number of Transients	1024
		Owner	nmr-su
		Receiver Gain	2050.00
		Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
		Temperature (degree C)	26.800

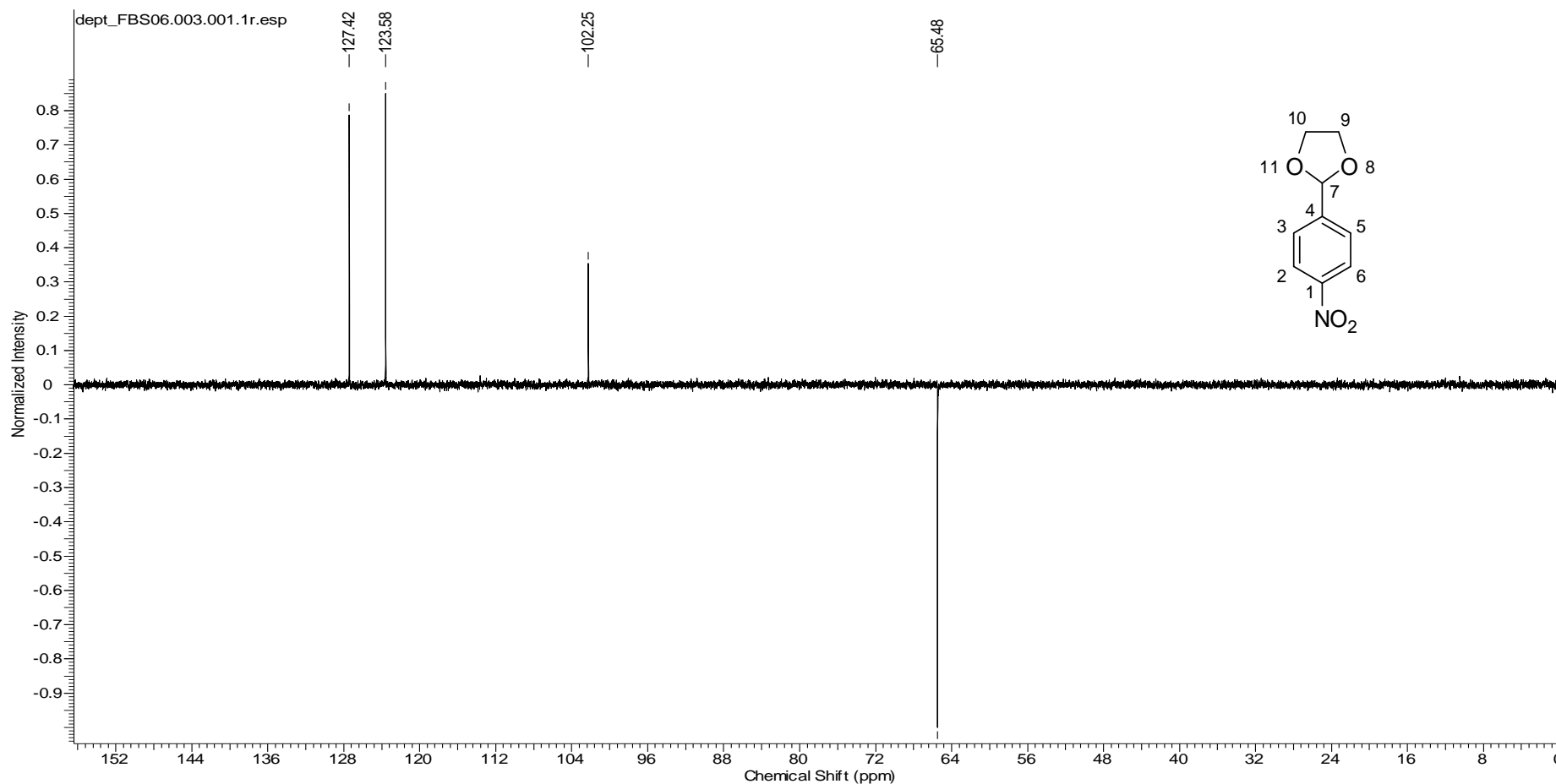


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 11

Date	28 Oct 2010 11:07:12	Date Stamp	28 Oct 2010 11:07:12	Acquisition Time (sec)	3.9846	File Name	C:FBS11_
Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16		
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu		
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	101.00		
SW(cyclical) (Hz)	8223.68	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2460.7937		
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8223.56	Temperature (degree C)	24.800		

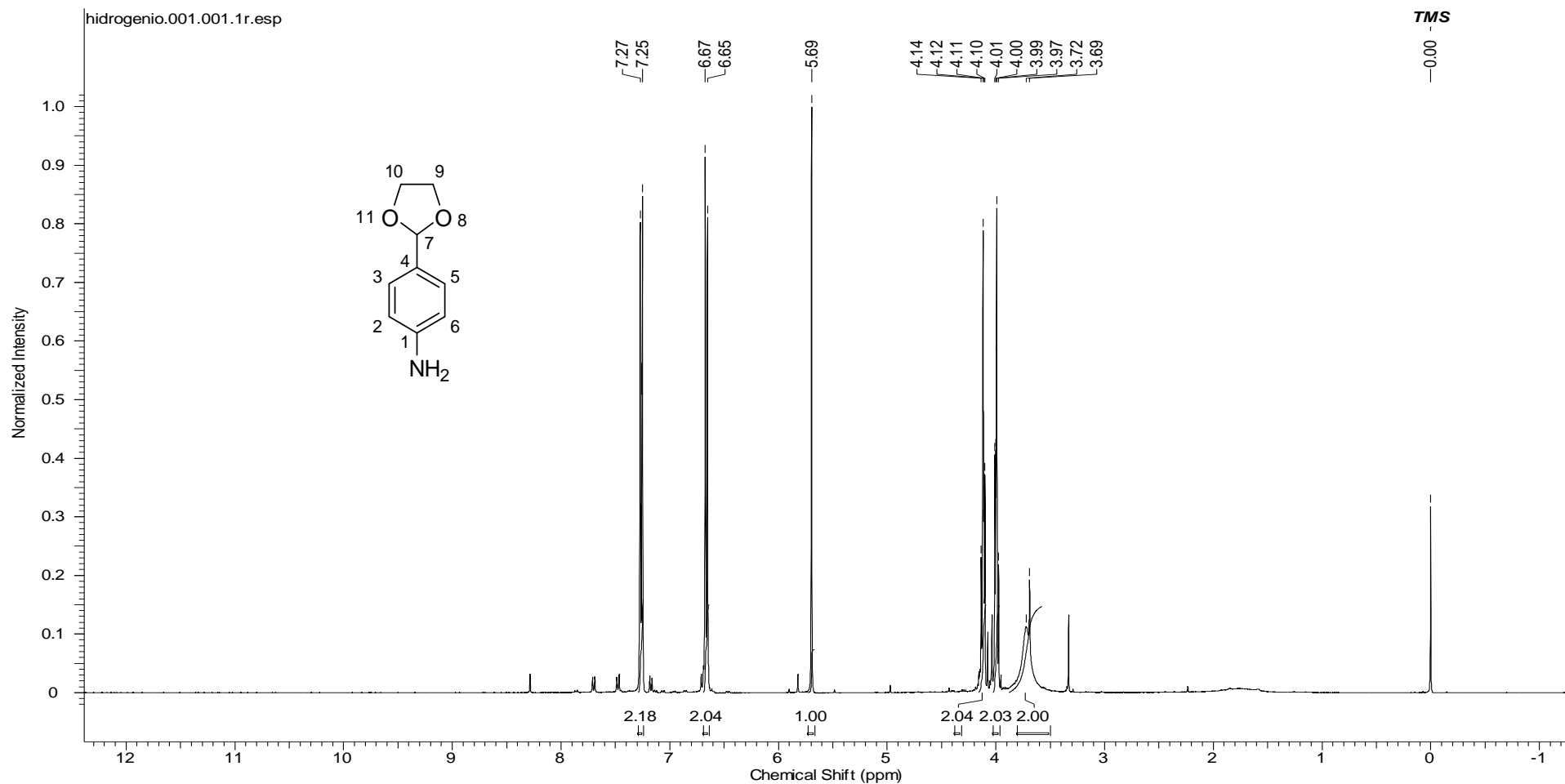


Figura 37. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 12.

Acquisition Time (sec)	4.8060	File Name	FBS71	Date	14 Sep 2011 14:57:20	Date Stamp	14 Sep 2011 14:57:20
Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H	Number of Transients	128		
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu		
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00		
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2993.4102		
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	26.800		

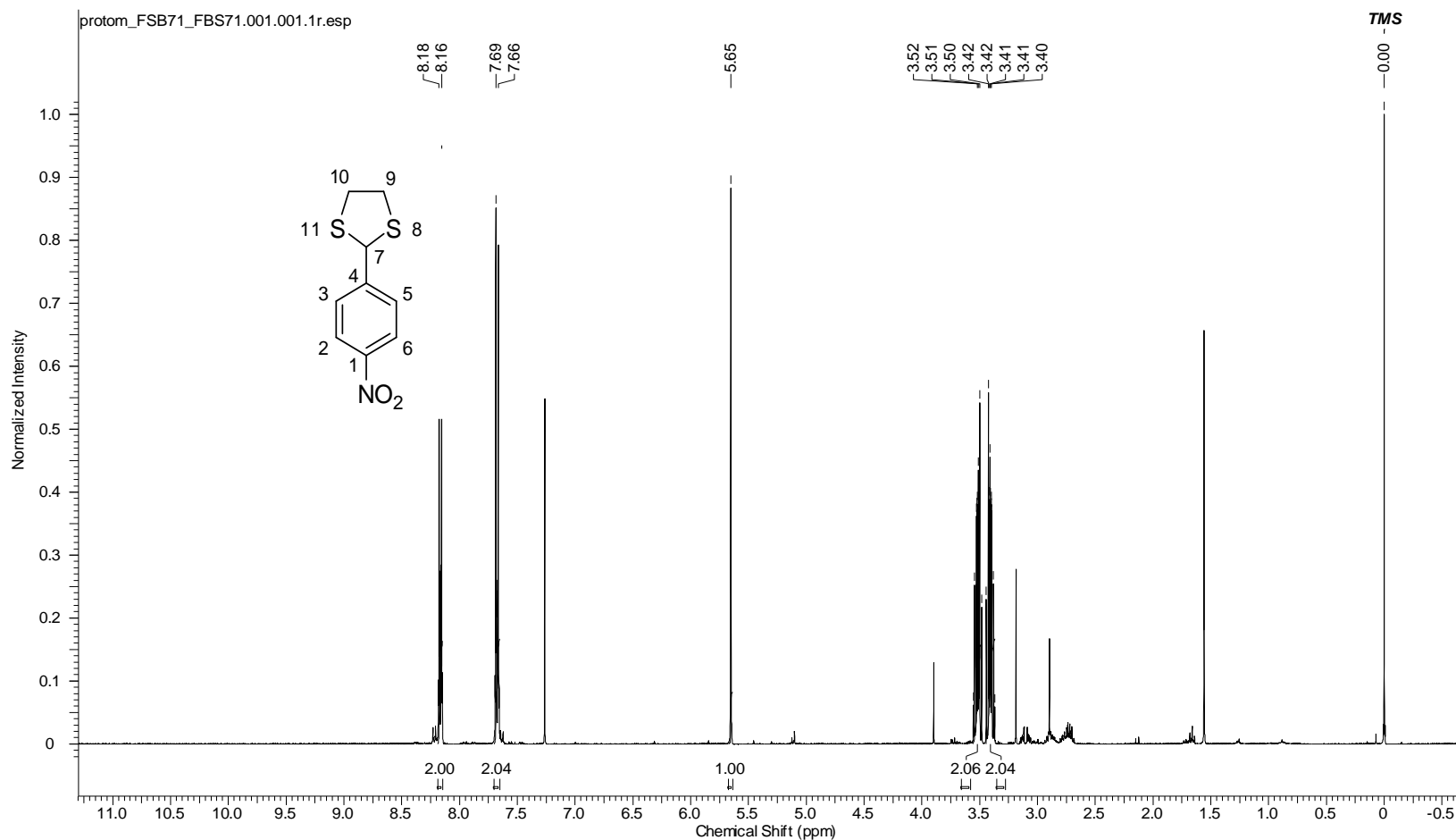
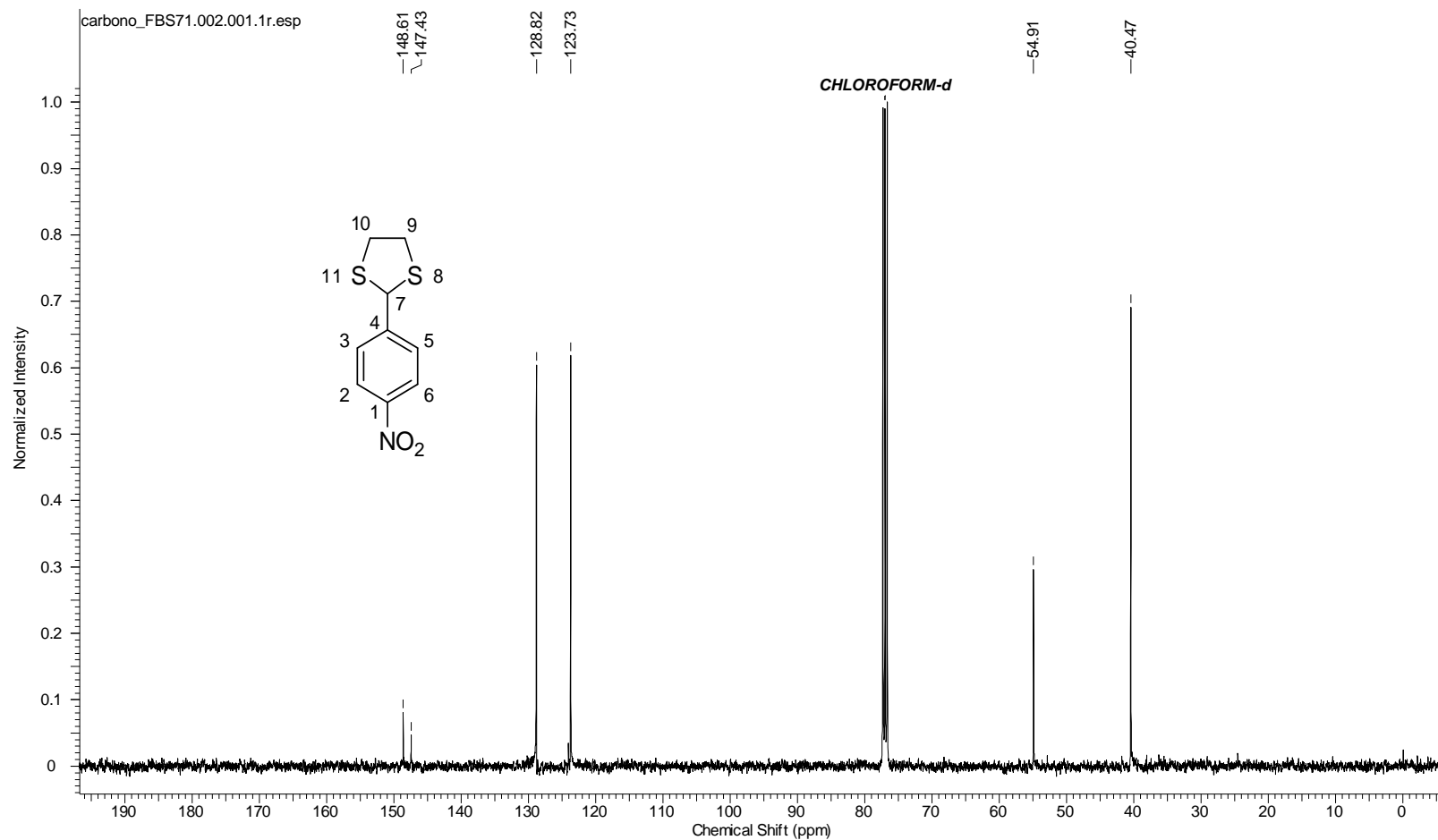
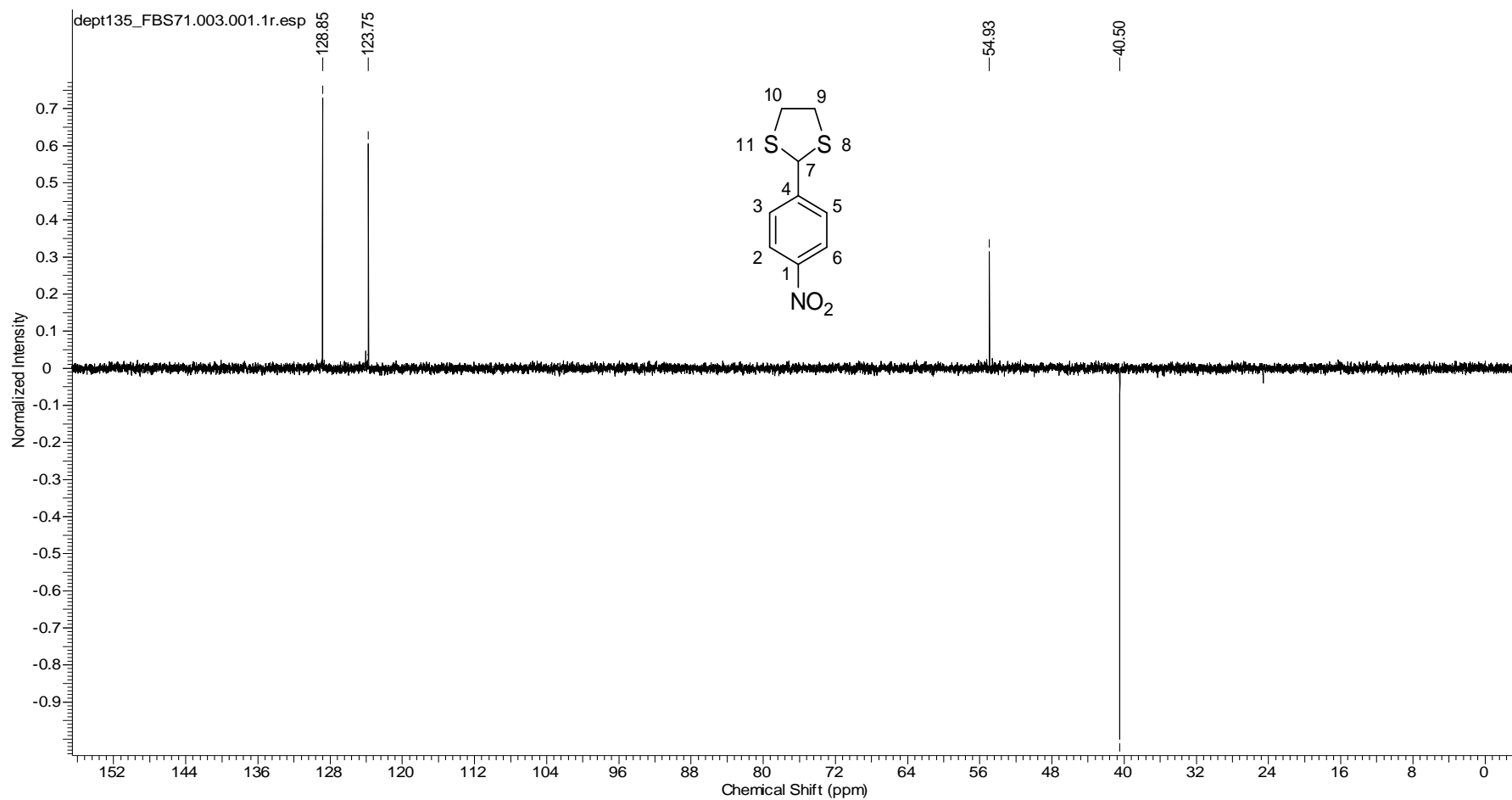


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7.

Acquisition Time (sec)	0.6641	Date	14 Sep 2011 15:14:24	File Name	_FBS71
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10058.5996
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	26.800

Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 7.

Acquisition Time (sec)	0.8126	Date	14 Sep 2011 15:37:52	File Name	FBS71
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	26.800

Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 7.

Acquisition Time (sec)	4.8060	File Name	FBS26	Date	07 Feb 2011 11:07:12
Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2991.2253
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	24.800

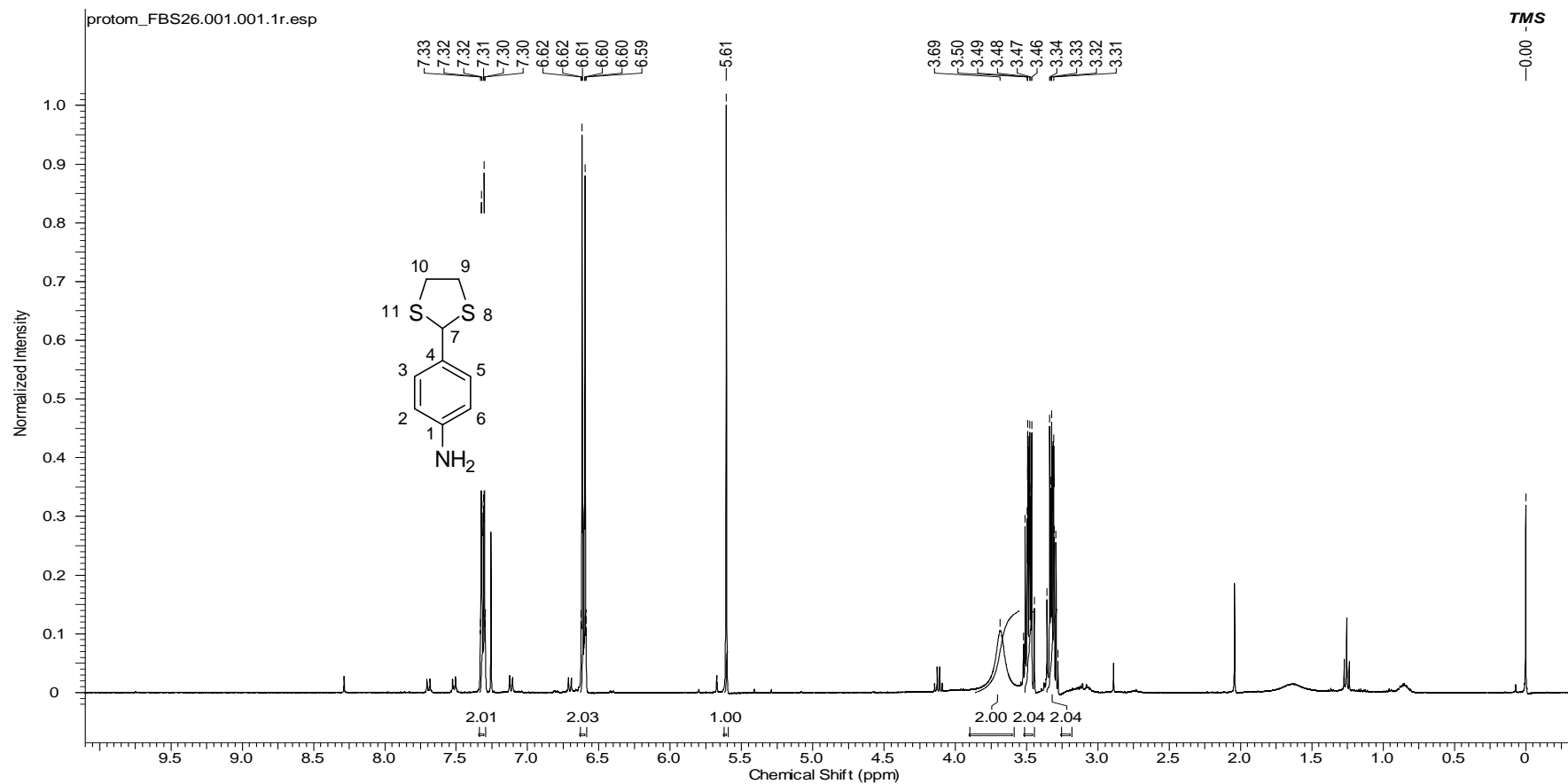


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 8.

Acquisition Time (sec)	0.6641	File Name	FBS72_	Date	07 Feb 2011 11:22:08
Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10054.8350
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	24.800

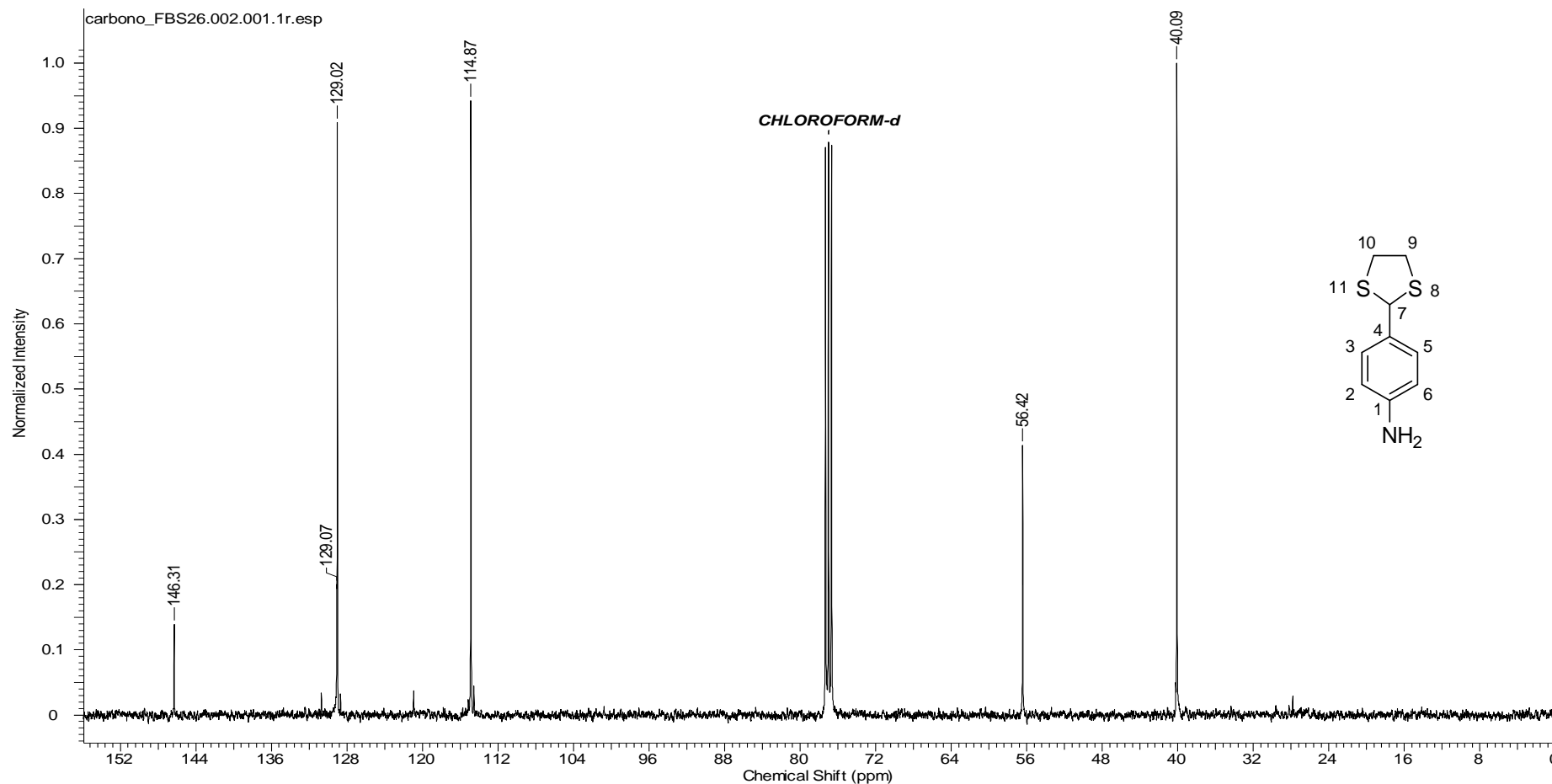


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – do Composto 8.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
File Name	FBS72	Original Points Count	16384	Date	07 Feb 2011 18:39:28
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	24.800

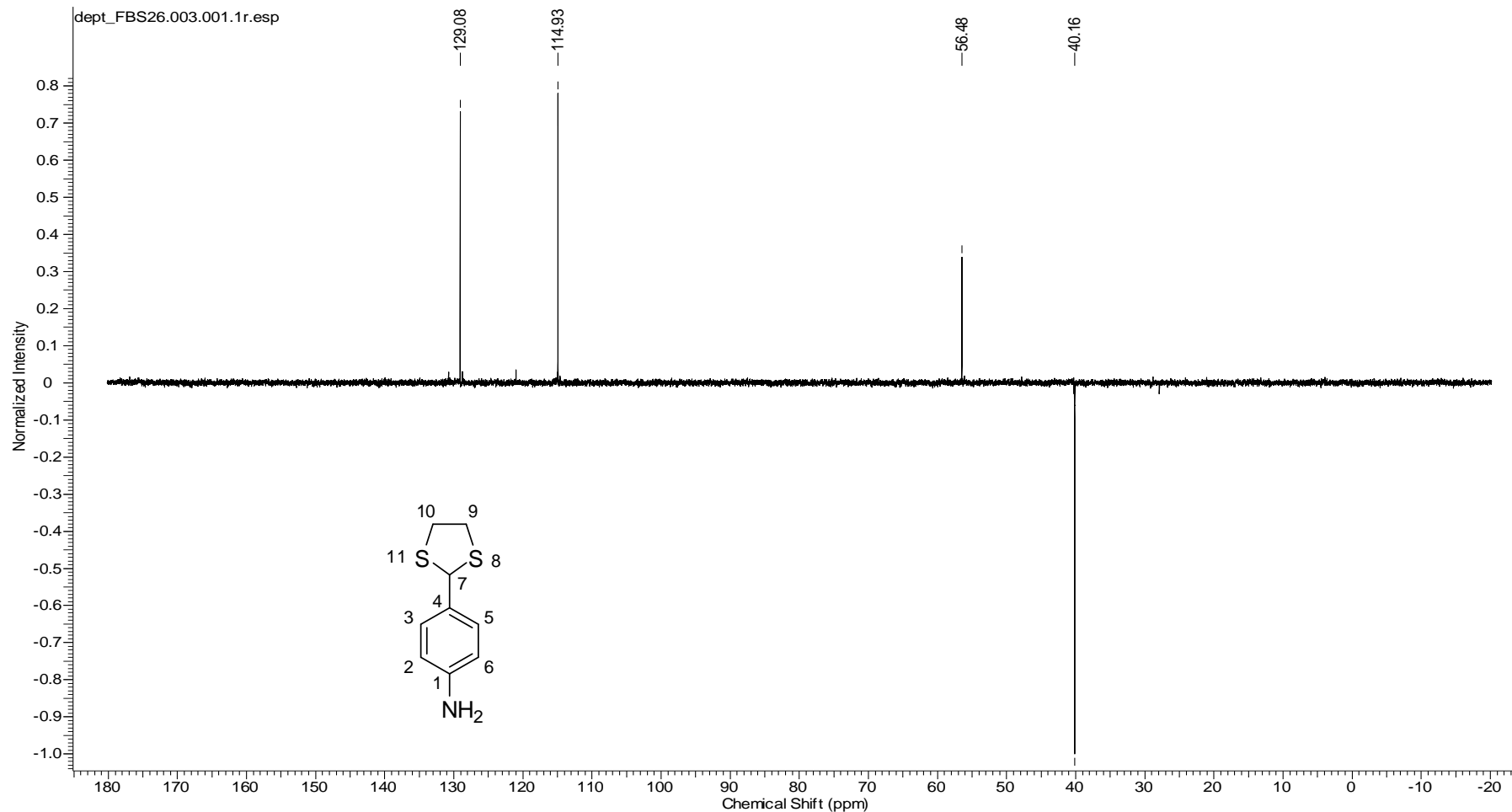


Figura 43. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto 8.

Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16
File Name	FBS27	Original Points Count	32768	Date	14 Feb 2011 15:18:56
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	3001.1238
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	23.800

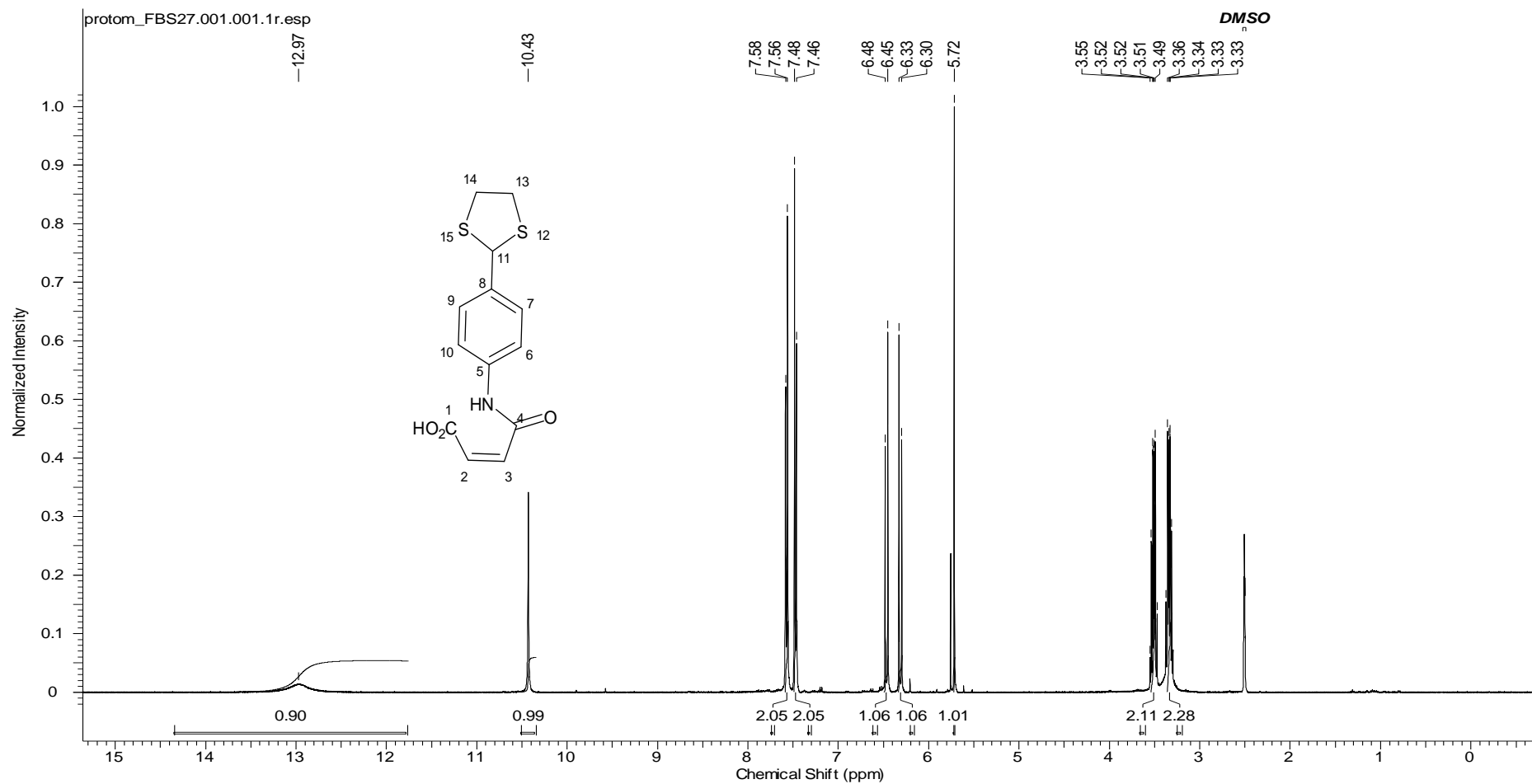


Figura 44. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) do composto 72.

File Name	_FBS73_Prot_S_Acido	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	2048	Temperature (degree C)	23.600	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10014.8047	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

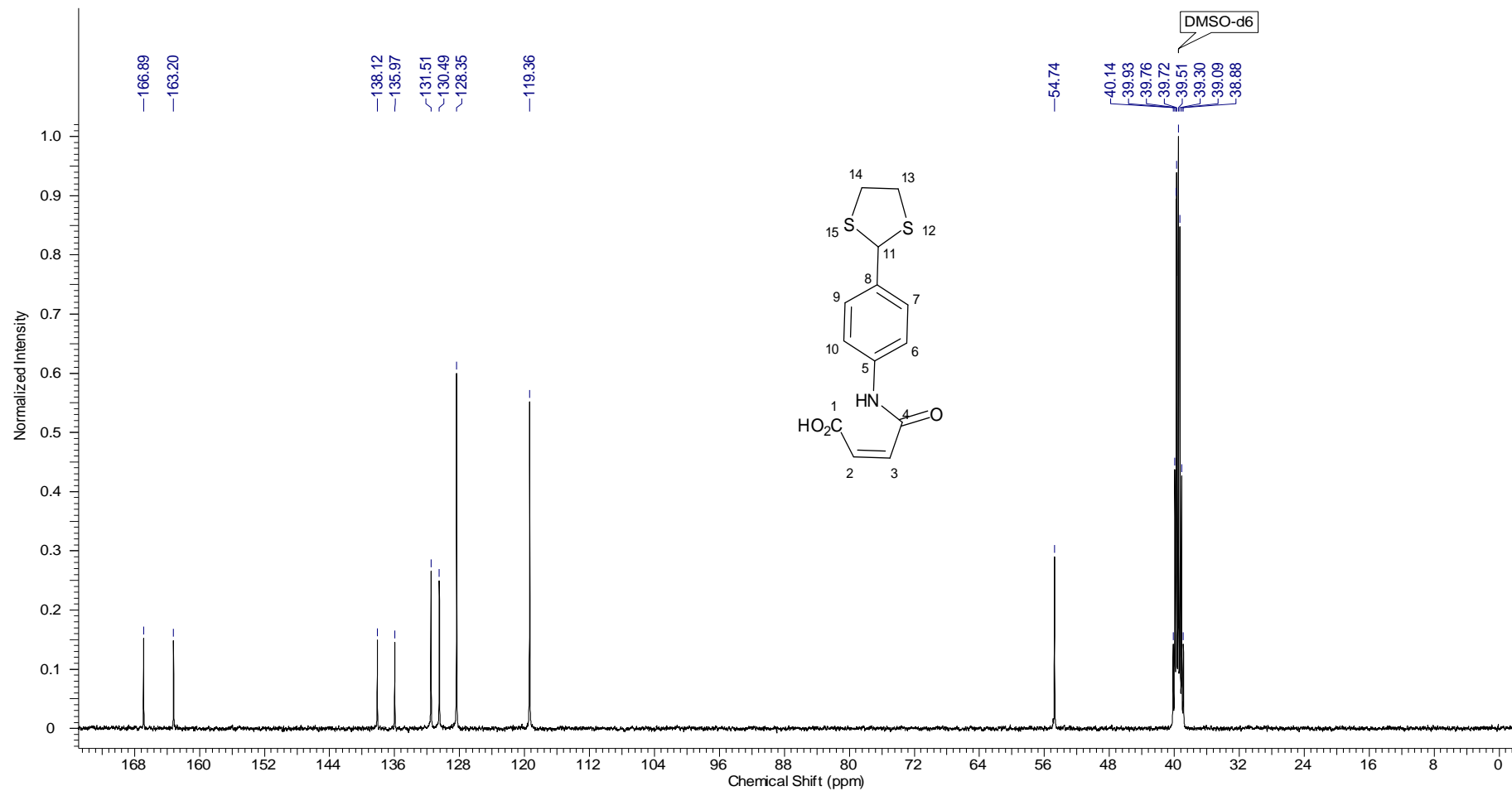


Figura 45. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d6) – do Composto 72.

Temperature (degree C)	23.200	Date Stamp	22 Jul 2012 23:22:56				
File Name	_FBS73_Prot_S_Acido_	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C		
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Date	22 Jul 2012 23:22:56
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	20161.29
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	7998.1680	Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68

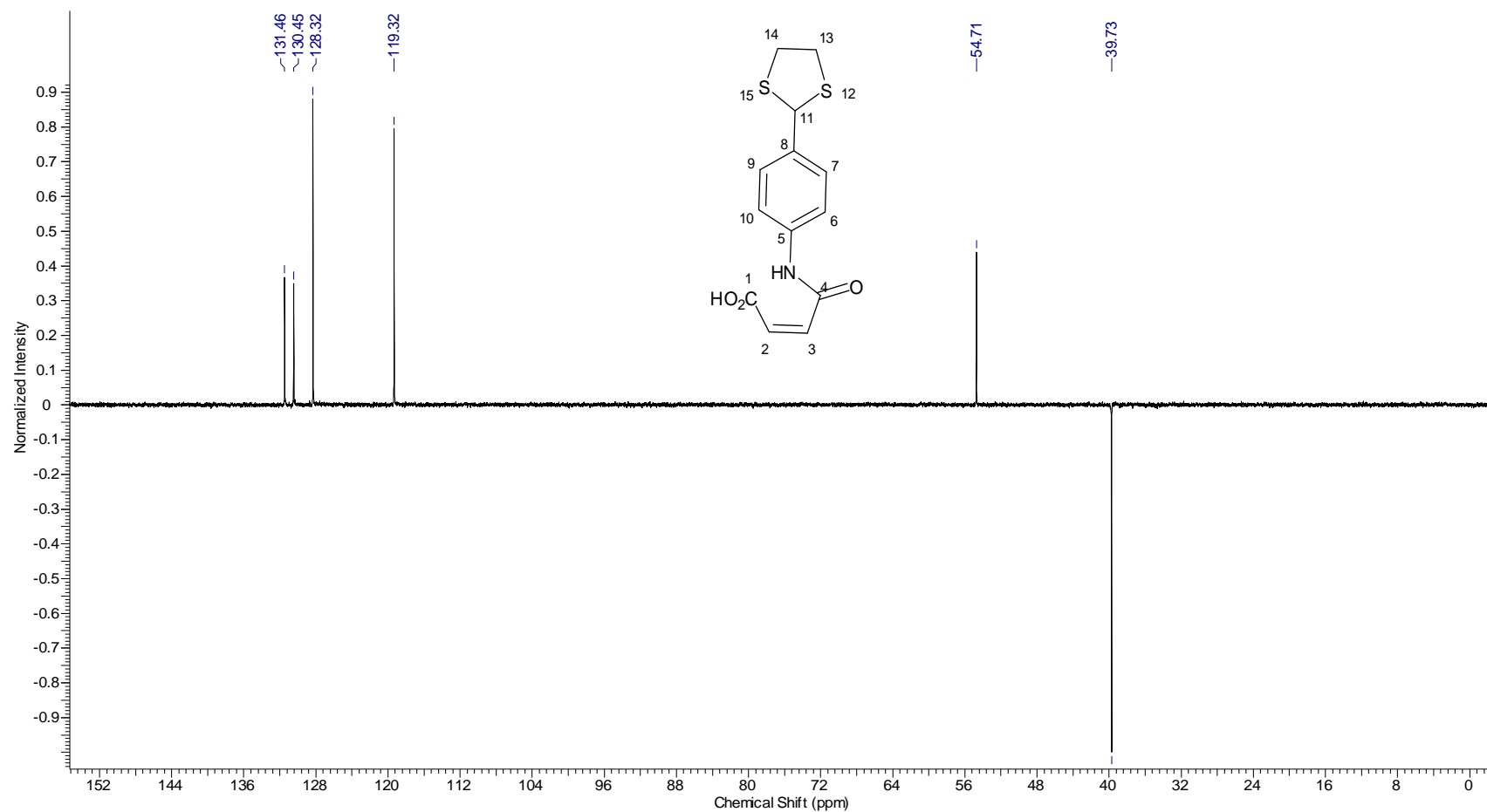


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto 72.

Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16
File Name	FBS37	Original Points Count	32768	Date	11 Apr 2011 17:39:28
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2993.6184
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	24.800

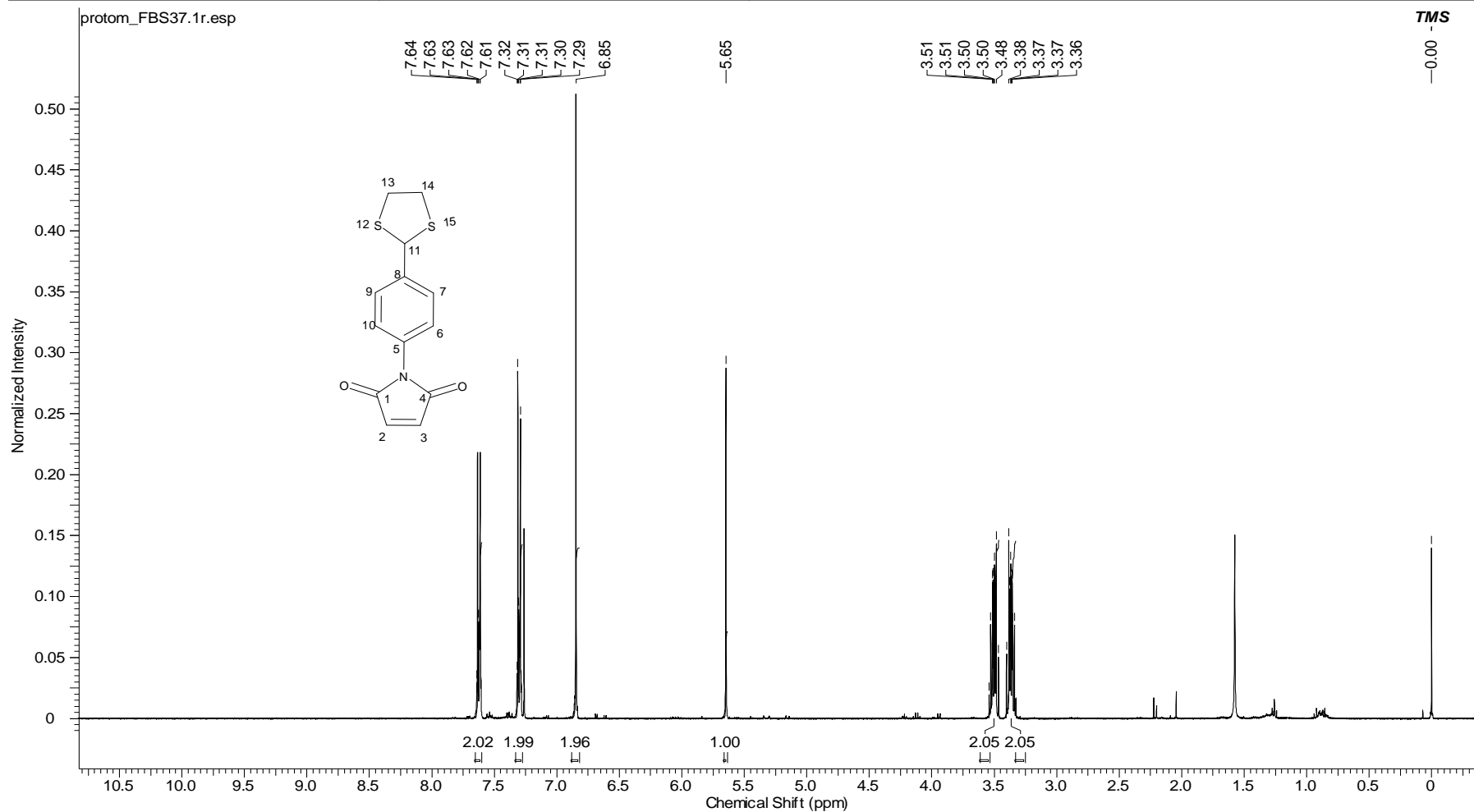


Figura 47. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 9.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024
File Name	FBS42	Original Points Count	16384	Date	21 Apr 2011 15:14:24
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10058.5996
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	24.900

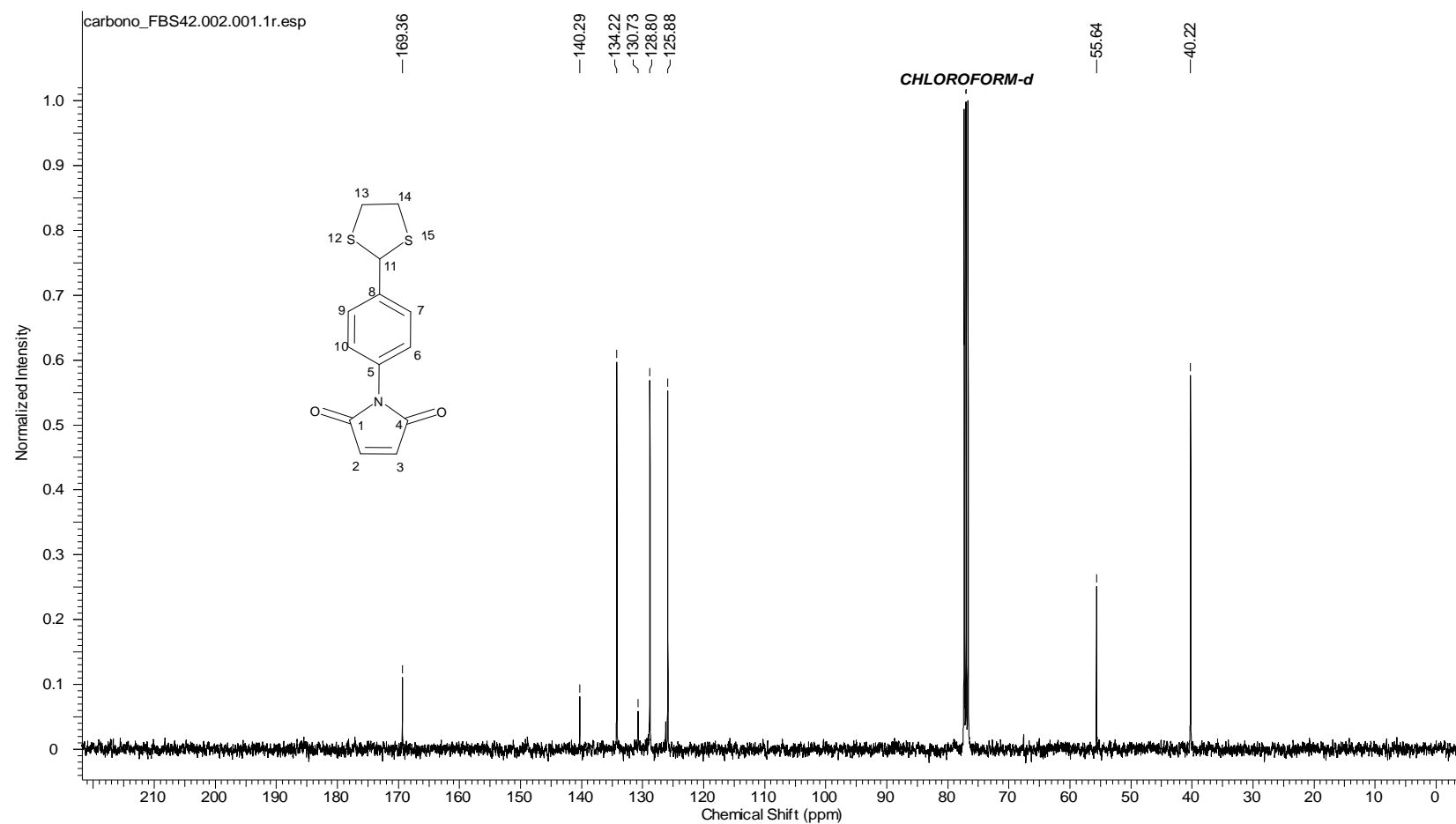


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 9.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024
File Name	FBS37	Original Points Count	16384	Date	11 Apr 2011 18:02:56
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	24.800

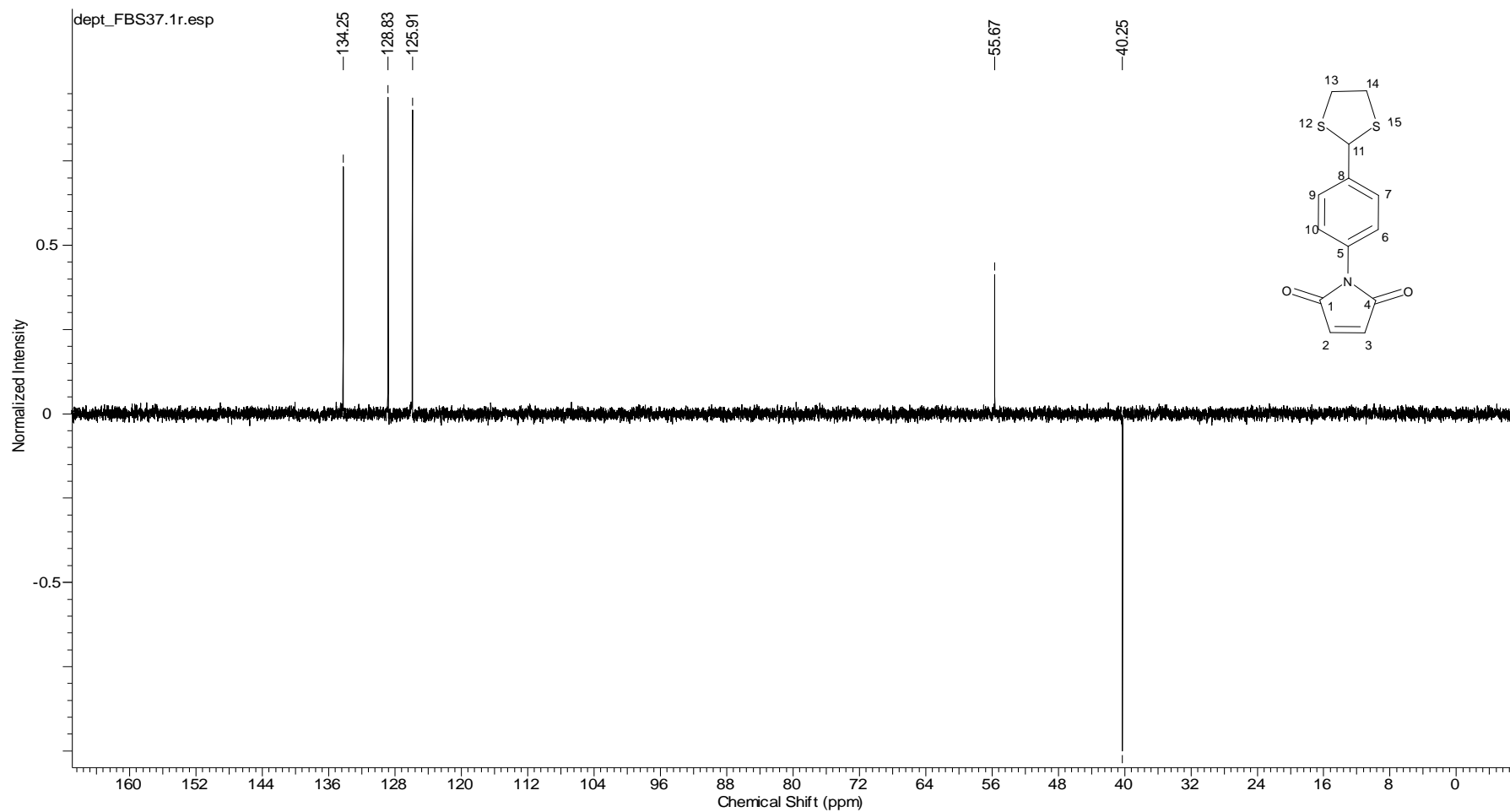


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 9.

File Name	E:\1B329_FBS60-imida_aldeido\1\data\1\1r	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2994.0344	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Temperature (degree C)	26.800			Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	6818.08

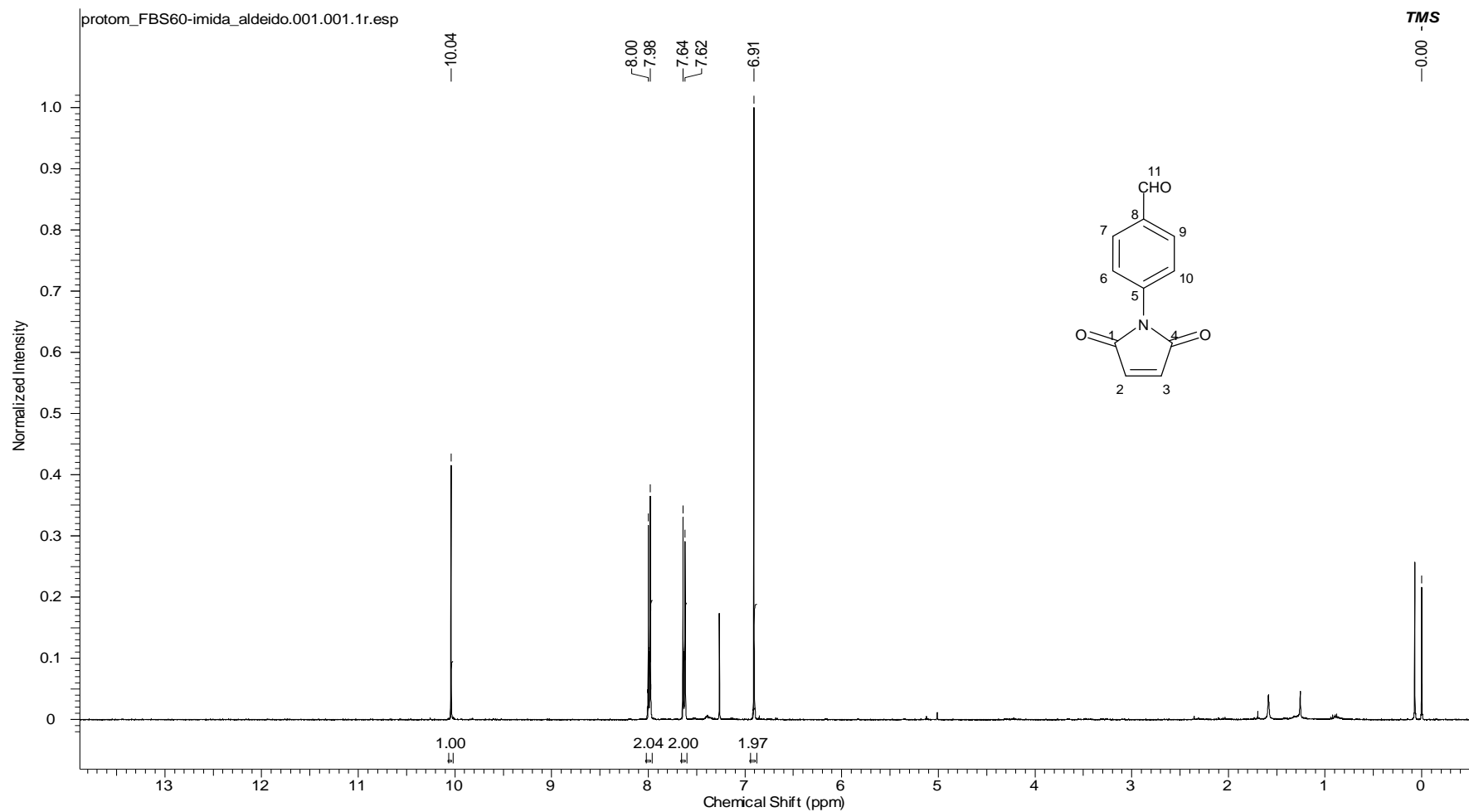


Figura 50. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 10.

File Name	FBS81_Meleimida_Aldeido			Frequency (MHz)	100.62
Nucleus	13C	Number of Transients	2048	Date	23 Jul 2012 00:48:16
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10057.0938
Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	23.600	Receiver Gain	2050.00
				Spectrum Type	STANDARD

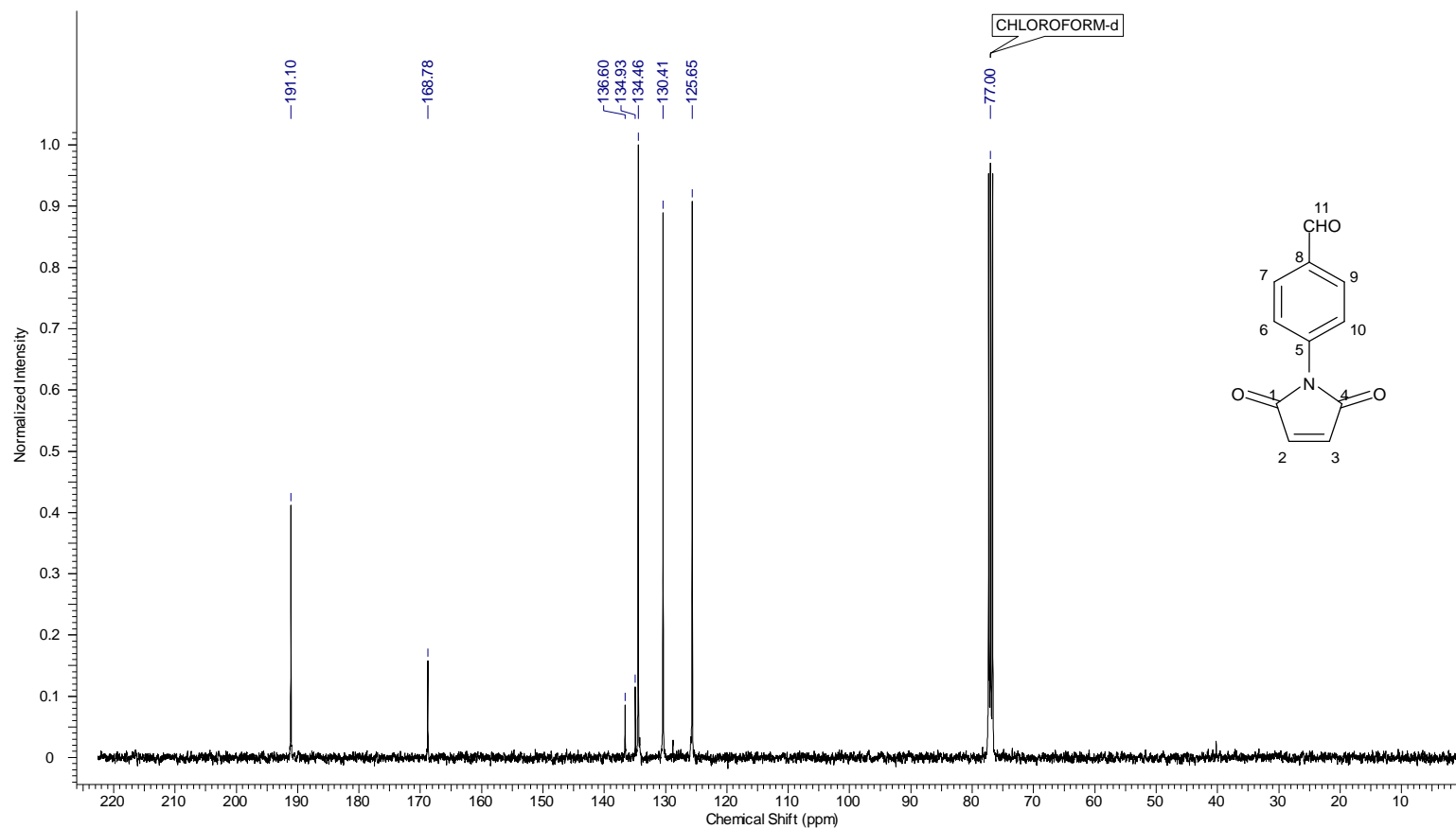


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 10.

File Name	FBS81_Meleimida_Aldeido_	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Date	23 Jul 2012 00:20:32
Points Count	32768	Pulse Sequence	depts135	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780	SW(cyclical) (Hz)	20161.29
Temperature (degree C)	23.300	Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68

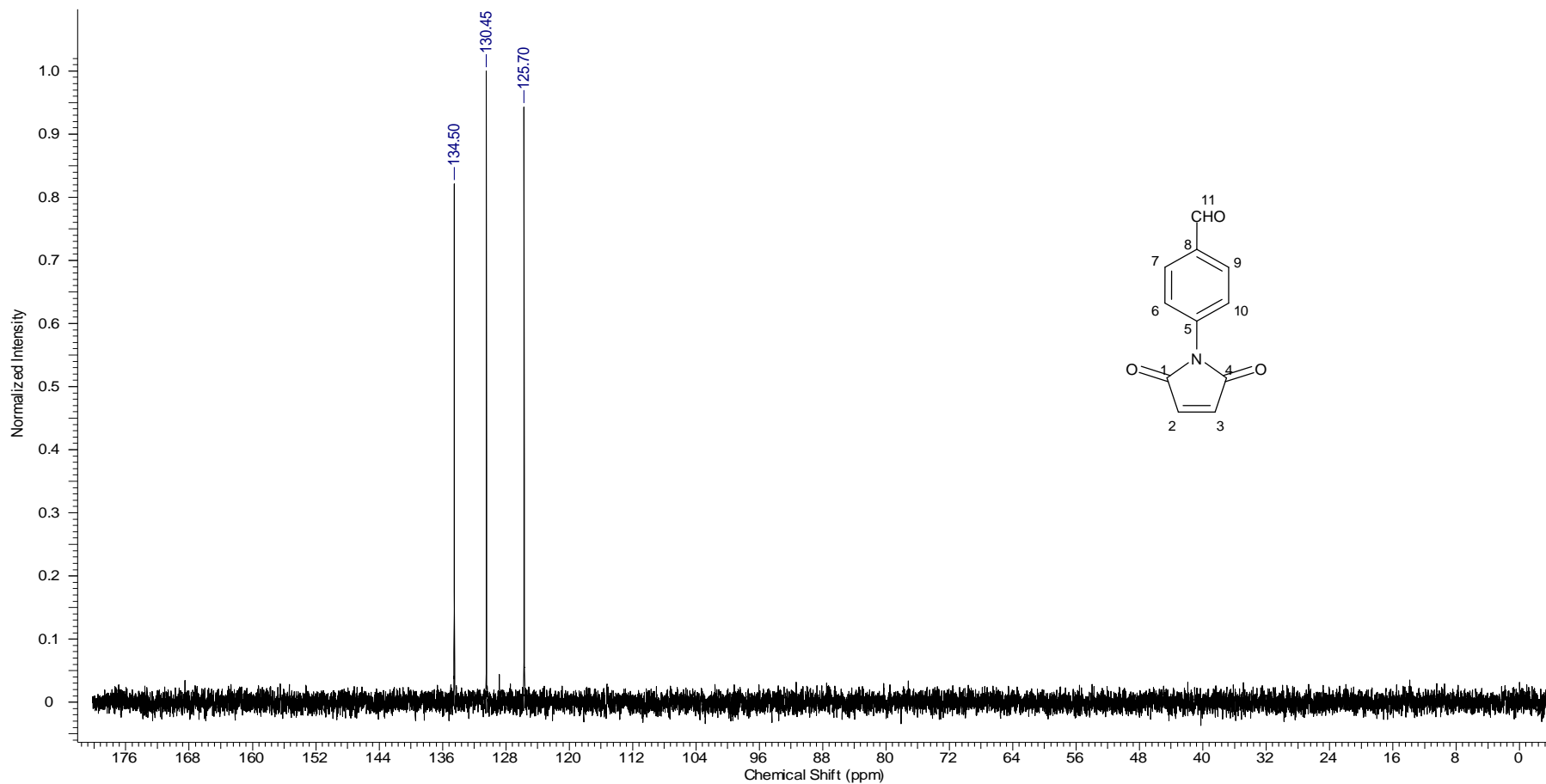


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto 10.

Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	File Name	C. Protegida M2
Original Points Count	32768	Date	31 Jan 2012 19:27:12	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	8370.54	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1931.2543
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8370.41	Temperature (degree C)	24.993		

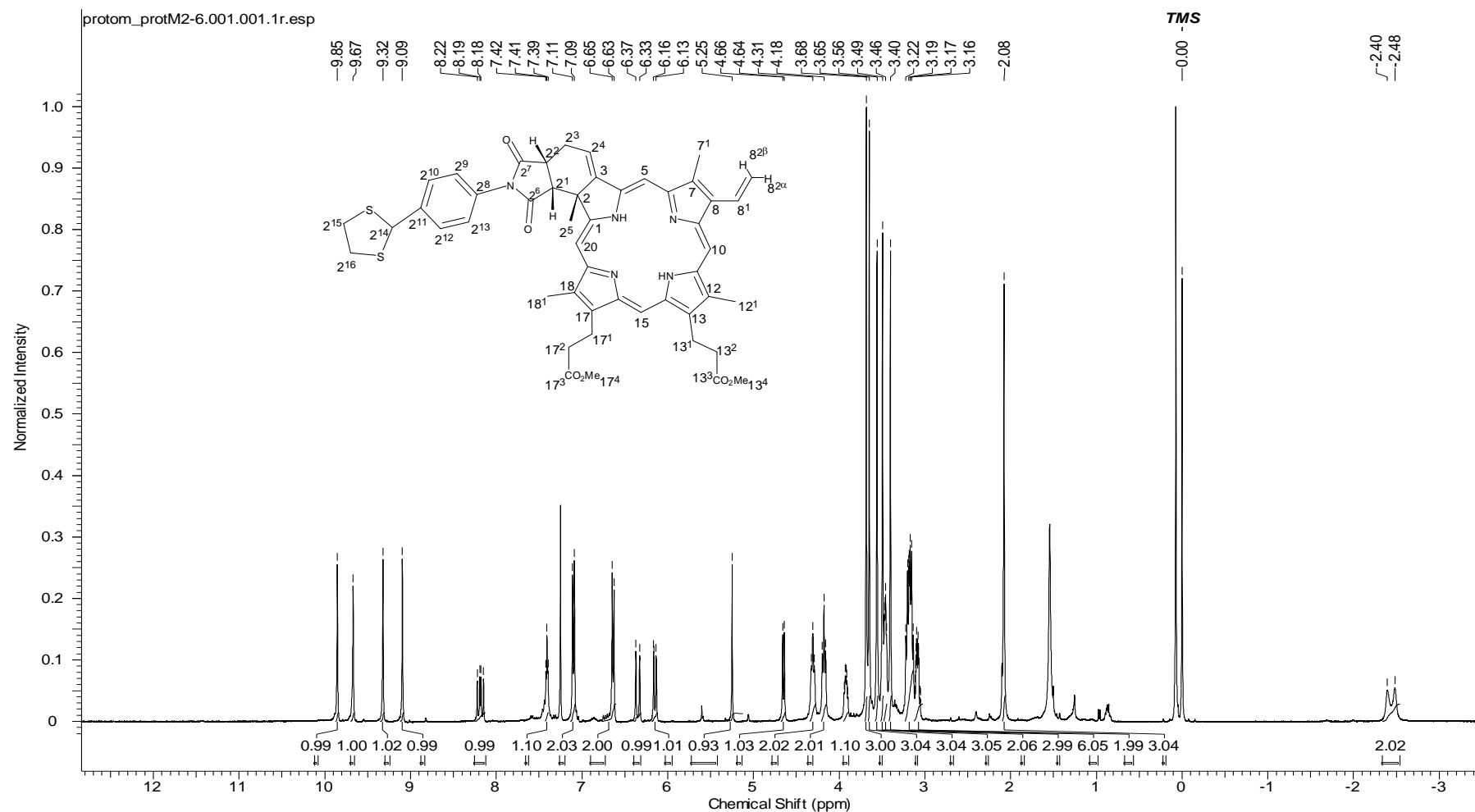


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3a.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4096
Date	23 Jun 2012 11:00:32	Original Points Count	16384	File Name	C.Protegida M2
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10057.8467
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	24.400

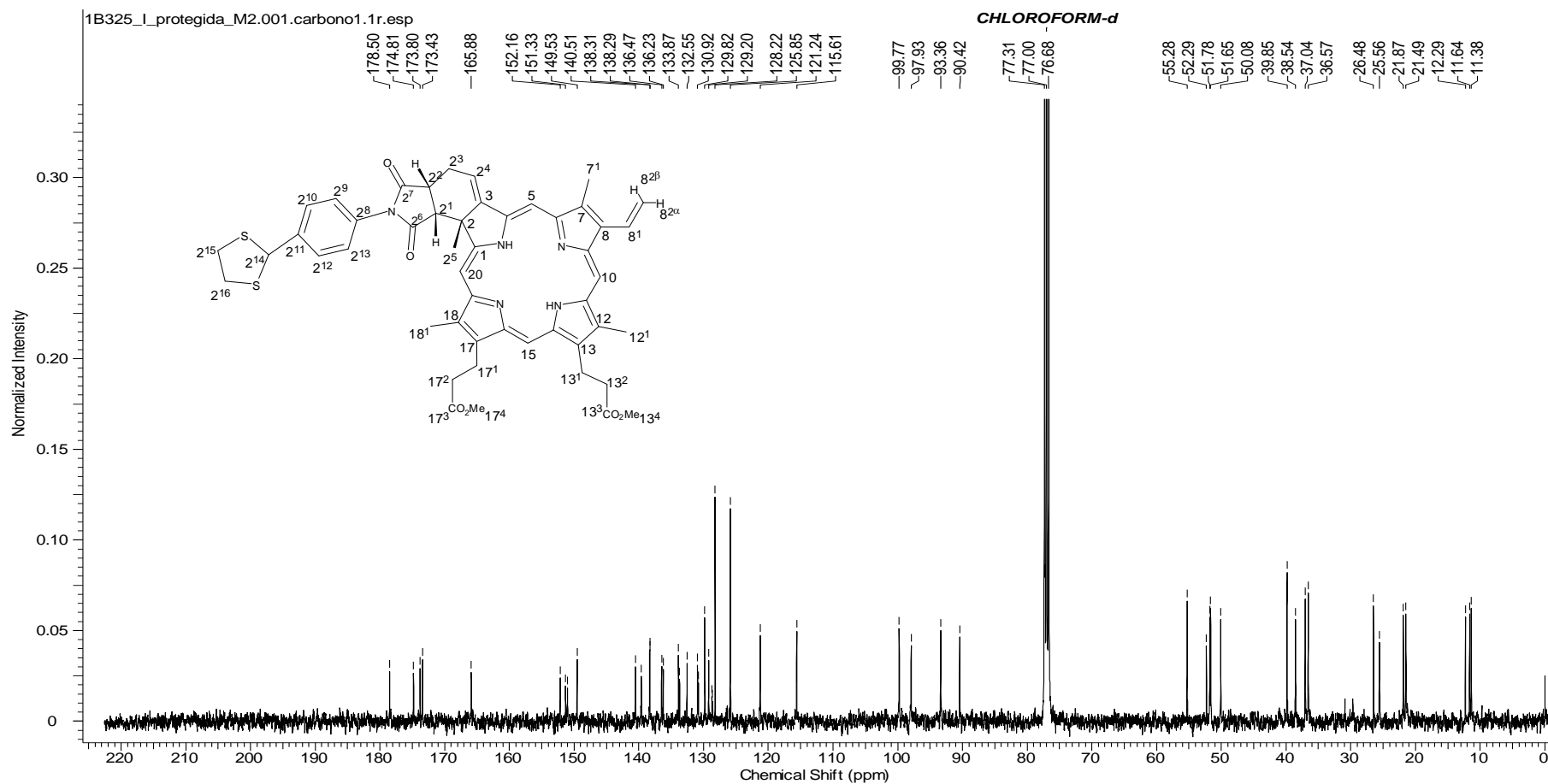
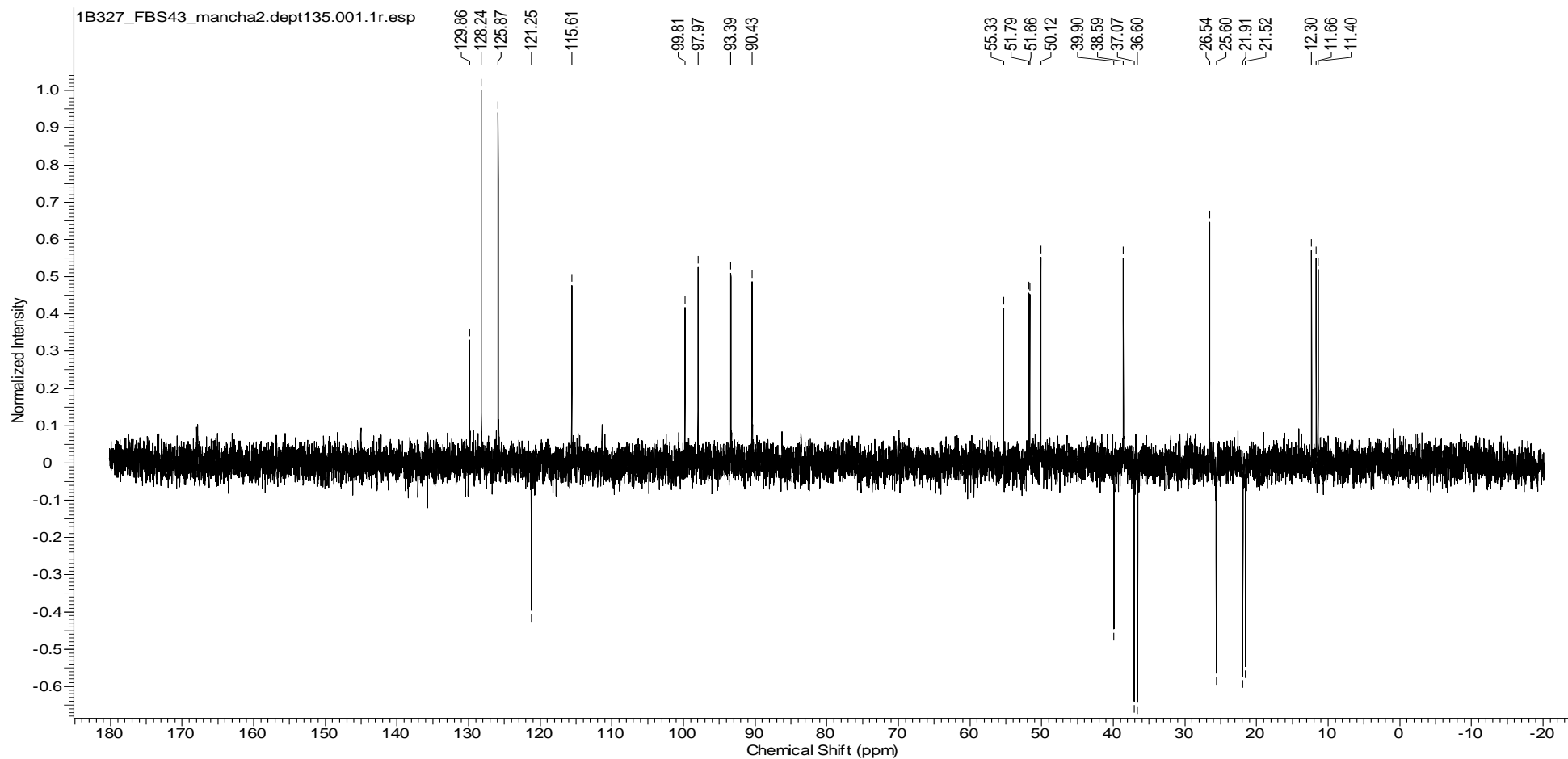


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – do Composto 3a.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2048
Date	04 Jul 2011 16:05:36	Original Points Count	16384	File Name	
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135	Receiver Gain	724.00
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	26.800

Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) – do Composto 3a.

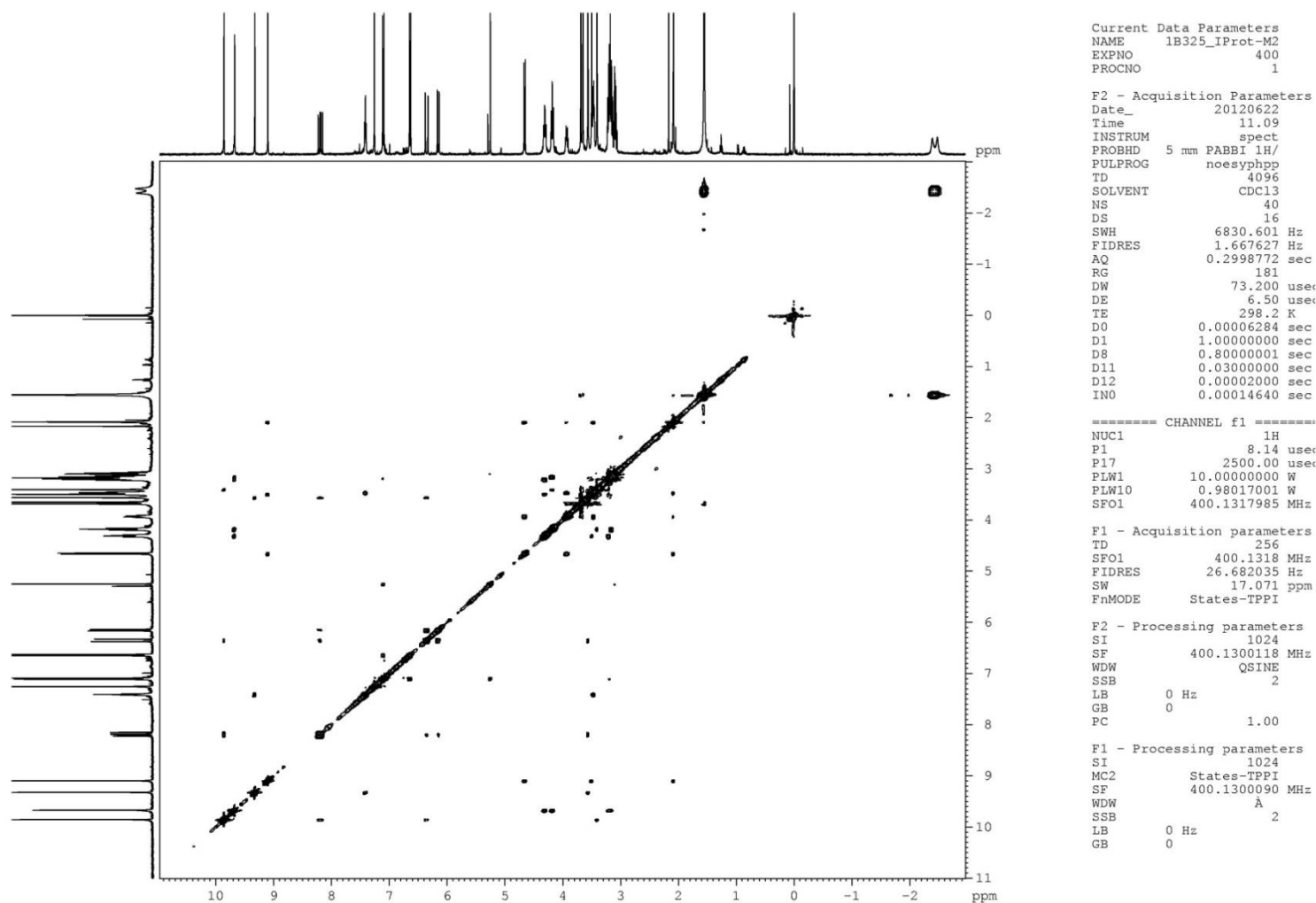


Figura 56. Espectro de RMN de gNOESY – do Composto 3a.

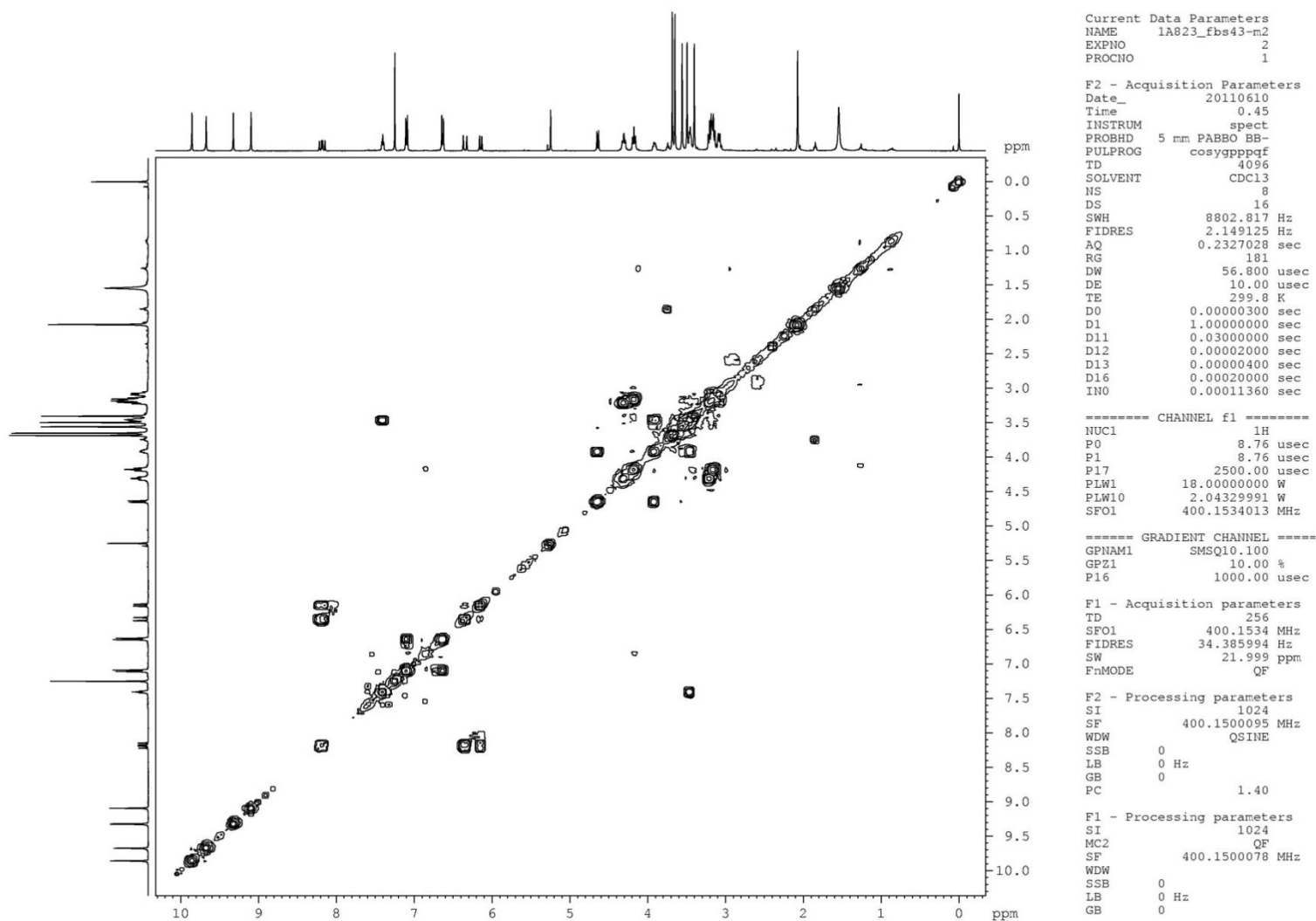


Figura 57. Espectro de RMN de gCOSY – do Composto 3a.

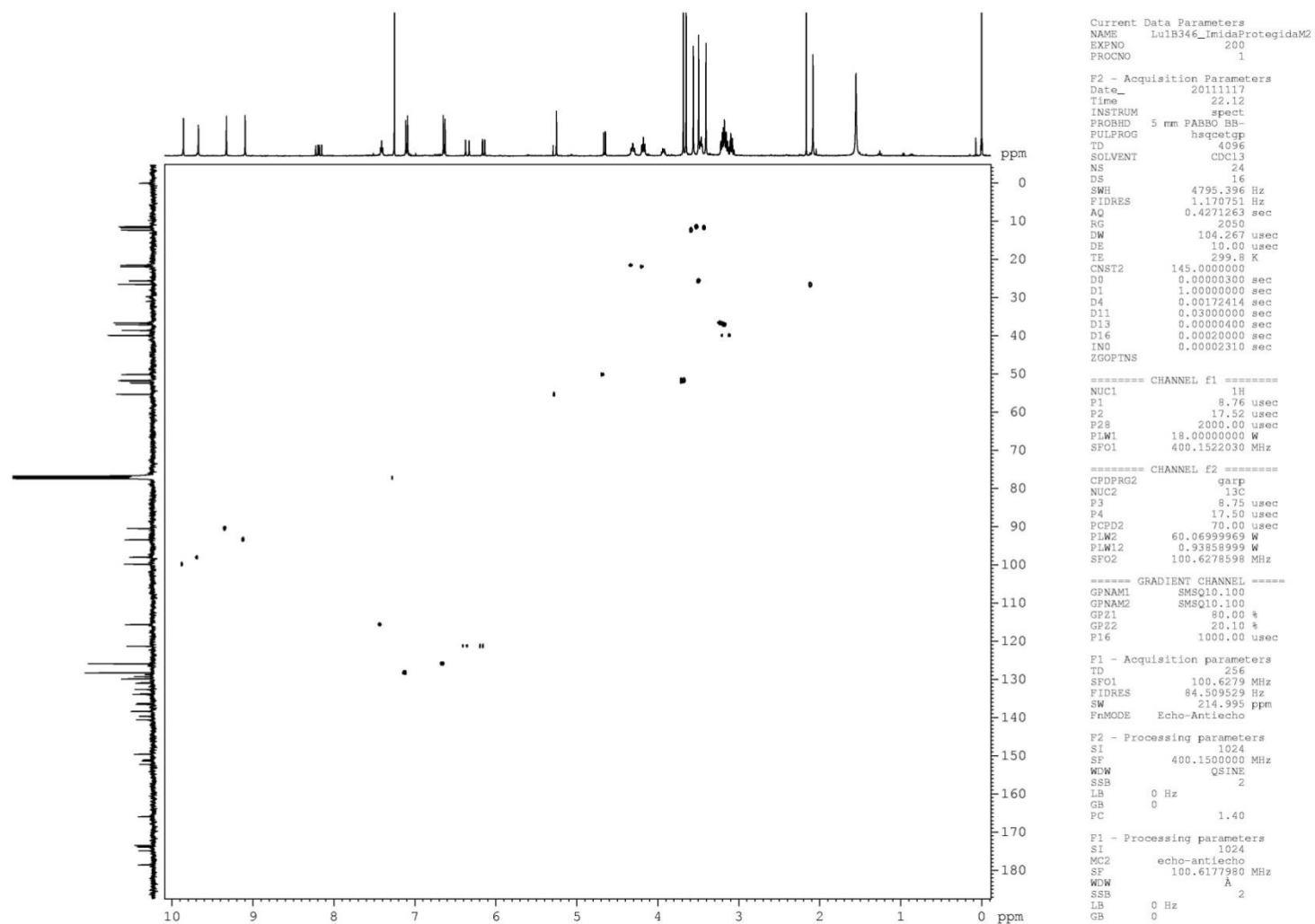


Figura 58. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 3a.

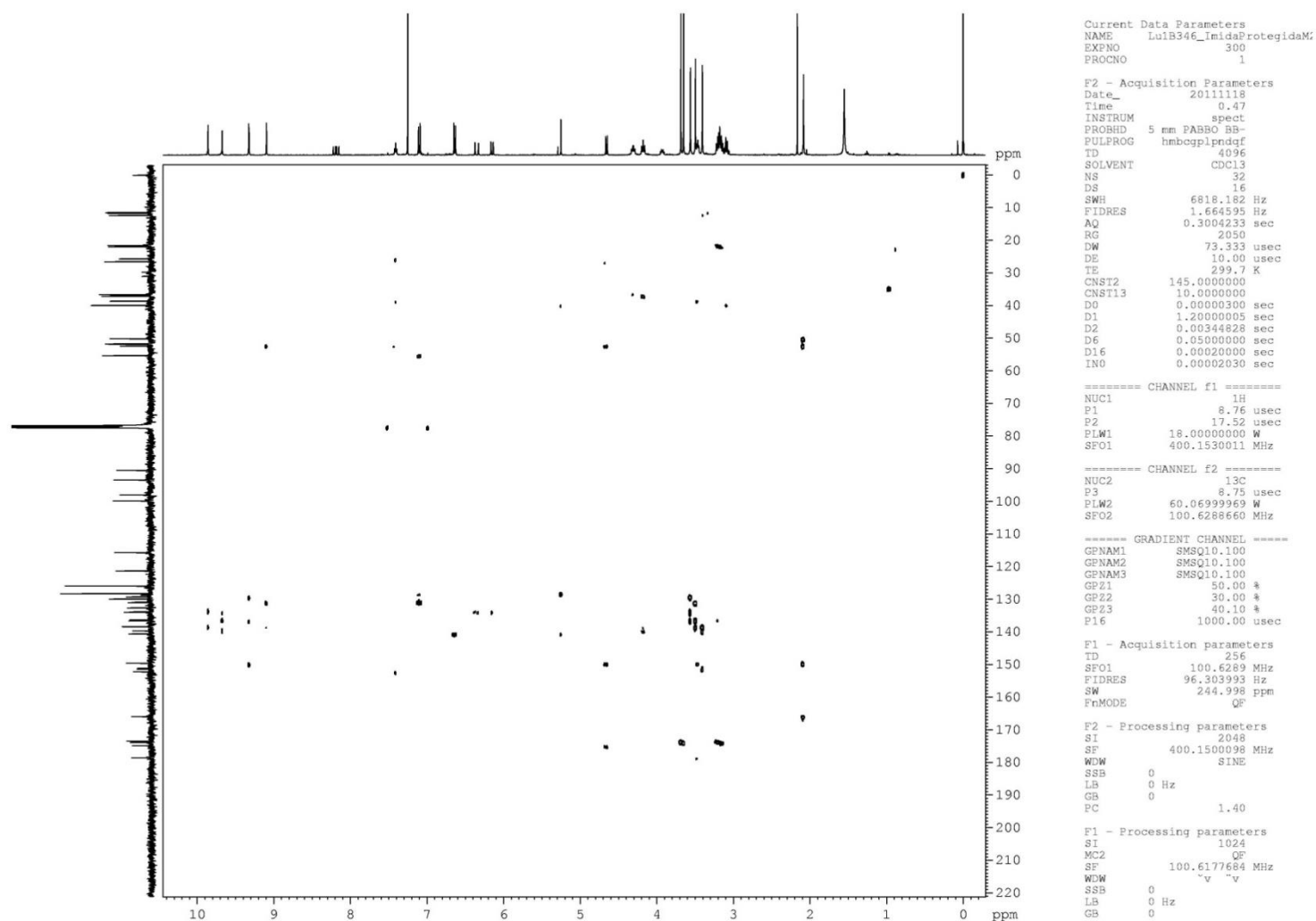


Figura 59. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 3a.

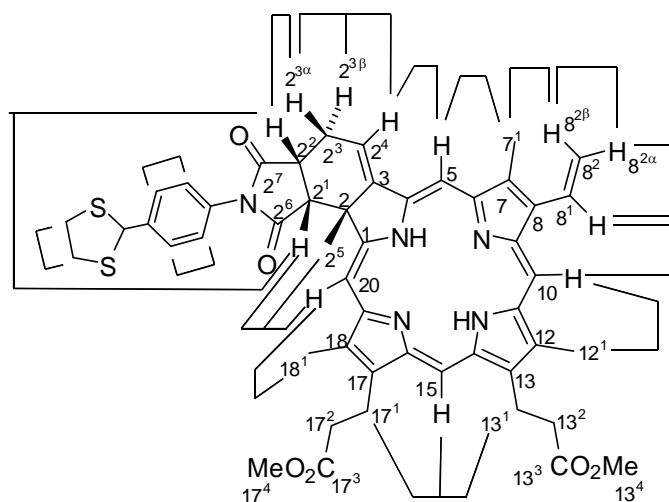
Tabela 5. Dados Espectroscópicos do Composto 3a.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHSQC
1	165,9	–	–	–	–	–	H_2^5	–
2	52,3	–	–	–	–	–	$H_2^4, H_{20}, H_2^1, H_2^5$	–
2 ¹	50,1	4,65	1H	d	$J_{2^1,2^2} = 8,6$	H_2^2	H_2^3, H_2^5	H_2^1
2 ²	38,5	3,90–3,94	1H	m	–	H_2^1, H_2^3	H_2^1, H_2^3, H_2^4	H_2^2
2 ³	25,6	3,45–3,47	2H	m	–	H_2^2, H_2^4	–	H_2^3
2 ⁴	115,6	7,41	1H	t	$J_{2^3,2^4} = 5,3$	H_2^3	H_2^3	H_2^4
2 ⁵	26,5	2,08	3H	s	–	–	–	H_2^5
2 ⁶	174,8	–	–	–	–	–	H_2^1, H_2^2	–
2 ⁷	178,5	–	–	–	–	–	H_2^1, H_2^3	–
2 ⁸	130,8	–	–	–	–	–	$H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	–
2 ⁹	125,9	6,64	2H	d	$J_{2^9,2^{10}} = 8,6$	H_2^{10}	$H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^9
2 ¹⁰	128,2	7,10	2H	d	$J_{2^9,2^{10}} = 8,7$	H_2^9	$H_2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}$	H_2^{10}
2 ¹¹	140,5	–	–	–	–	–	$H_2^{14}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	–
2 ¹²	128,2	7,10	2H	d	$J_{2^{12},2^{13}} = 8,7$	H_2^{13}	$H_2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}$	H_2^{12}
2 ¹³	125,9	6,64	2H	d	$J_{2^{12},2^{13}} = 8,6$	H_2^{12}	$H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^{13}
2 ¹⁴	55,3	5,25	1H	s	–	–	$H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^{15}, H_2^{16}$	–
2 ¹⁵	39,85 ou 39,88	3,11–3,05 e 3,14–3,22	2H de 8H	2m	–	H_2^{16}	H_2^{16}, H_2^{14}	H_2^{15}
2 ¹⁶	39,85 ou 39,88	3,11–3,05 e 3,14–3,22	2H de 8H	2m	–	H_2^{15}	H_2^{15}, H_2^{14}	H_2^{16}
3	149,5	–	–	–	–	–	H_2^5, H_2^3, H_2^1, H_5	–
4	152,2	–	–	–	–	–	H_2^4	–
5	90,4	9,32	1H	s	–	–	–	H_5

6	136,5	–	–	–	–	–	H_7^1, H_5	–
7	129,2	–	–	–	–	–	H_8^1, H_5	–
7 ¹	12,3	3,56	3H	s	–	–	–	H_7^1
8	133,7	–	–	–	–	–	$H_{10}, H_{18}^{2\alpha}, H_8^{2\beta}, H_7^1$	–
8 ¹	129,8	8,19	1H	dd	$J_{8,8}^{2\alpha,1} = 11,5;$ $J_{8,8}^{2\beta,1} = 17,8$	$H_8^{2\alpha}, H_8^{2\beta}$	–	H_8^1
8 ^{2α}	121,2	6,15	1H	dd	$J_{8,8}^{2\alpha,2\beta} = 1,3;$ $J_{8,8}^{2\alpha,1} = 11,6$	H_8^1	–	$H_8^{2\alpha}$
8 ^{2β}	121,2	6,35	1H	dd	$J_{8,18}^{2\alpha,2\beta} = 1,1;$ $J_{8,8}^{2\beta,1} = 17,8$	H_8^1	–	$H_8^{2\beta}$
9	132,6	–	–	–	–	–	H_8^1	–
10	99,8	9,85	1H	s	–	–	–	H_{10}
11	151,3	–	–	–	–	–	H_{13}^1, H_{12}^1	–
12	138,3	–	–	–	–	–	H_{12}^1, H_{10}	–
12 ¹	11,6	3,40	3H	s	–	–	–	H_{12}^1
13	139,6	–	–	–	–	–	$H_{15}, H_{13}^1, H_{13}^2, H_{12}^1$	–
13 ¹	21,9	4,18	2H	t	$J_{13^1,13^2} = 7,8$	H_{13}^2	H_{13}^2	H_{13}^1
13 ²	37,0	3,14–3,22	2H de 6H	m	–	H_{13}^1	H_{13}^1	H_{13}^2
13 ³	173,8	–	–	–	–	–	$H_{13}^2, H_{13}^4, H_{13}^1$	–
13 ⁴	51,7	3,65	3H	s	–	–	–	H_{13}^4
14	151,0	–	–	–	–	–	H_{13}^1	–
15	97,9	9,67	1H	s	–	–	–	H_{15}
16	133,9	–	–	–	–	–	H_{15}, H_{17}^1	–
17	136,2	–	–	–	–	–	$H_{17}^1, H_{17}^2, H_{18}^1, H_{15}$	–
17 ¹	21,5	4,31	2H	t	$J_{17^1,17^2} = 6,6$	H_{17}^2	H_{17}^2	H_{17}^1
17 ²	36,6	3,14–3,22	2H de 6H	m	–	H_{17}^1	H_{17}^1	H_{17}^2

17 ³	173,4	–	–	–	–	–	H ₁₇ ² , H ₁₇ ⁴ , H ₁₇ ¹	–
17 ⁴	51,8	3,68	3H	s	–	–	–	H ₁₇ ⁴
18	130,9	–	–	–	–	–	H ₁₈ ¹ , H ₁₇ ¹ , H ₂₀	–
18 ¹	11,4	3,49	3H	s	–	–	–	H ₁₈ ¹
19	138,3	–	–	–	–	–	H ₁₈ ¹ , H ₂₀	–
20	93,4	9,09	1H	s	–	–	–	H ₂₀
N22	–	–2,40	2H	sl	–	–	–	–
N24	–	–2,48	2H	sl	–	–	–	–

Hidrogênios com correlações de efeito NOE



Hidrogênios de Referência	Hidrogênios com correlações de efeito NOE
H ₂ ¹	H ₂ ⁵ , H ₂ ² , H ₂₀
H ₂ ²	H ₂ ⁵ , H ₂ ³ , H ₂ ¹
H ₂ ³	H ₂ ² , H ₂ ⁴ , H ₂ ⁵
H ₂ ⁴	H ₅ , H ₂ ³
H ₂ ⁵	H ₂₀ , H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ³
H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²
H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²	H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³ , H ₂ ¹⁴
H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²
H ₂ ¹⁵	H ₂ ¹⁶
H ₂ ¹⁶	H ₂ ¹⁵
H ₅	H ₂ ⁴ , H ₇ ¹
H ₇ ¹	H ₅ , H ₈ ¹ , H ₈ ^{2β}
H ₈ ¹	H ₇ ¹ , H ₈ ^{2α} , H ₈ ^{2β} , H ₁₀
H ₈ ^{2α}	H ₈ ^{2β} , H ₈ ¹
H ₈ ^{2β}	H ₈ ^{2α} , H ₈ ¹ , H ₇ ¹ , H ₁₀
H ₁₀	H ₁₂ ¹ , H ₈ ¹ , H ₈ ^{2β}
H ₁₂ ¹	H ₁₀ , H ₁₃ ¹
H ₁₃ ¹	H ₁₅ , H ₁₃ ² , H ₁₂ ¹
H ₁₃ ²	H ₁₅ , H ₁₃ ¹
H ₁₅	H ₁₃ ¹ , H ₁₃ ² , H ₁₇ ¹ , H ₁₇ ²
H ₁₇ ¹	H ₁₅ , H ₁₇ ² , H ₁₈ ¹
H ₁₇ ²	H ₁₅ , H ₁₇ ¹
H ₁₈ ¹	H ₂₀ , H ₁₇ ¹
H ₂₀	H ₁₈ ¹ , H ₂ ⁵ , H ₂ ¹

Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	128
File Name	C.Protegida_M1	Original Points Count	32768	Date	14 Oct 2011 12:51:28
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	181.00
SW(cyclical) (Hz)	10000.00	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2985.9163
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	9999.85	Temperature (degree C)	23.200

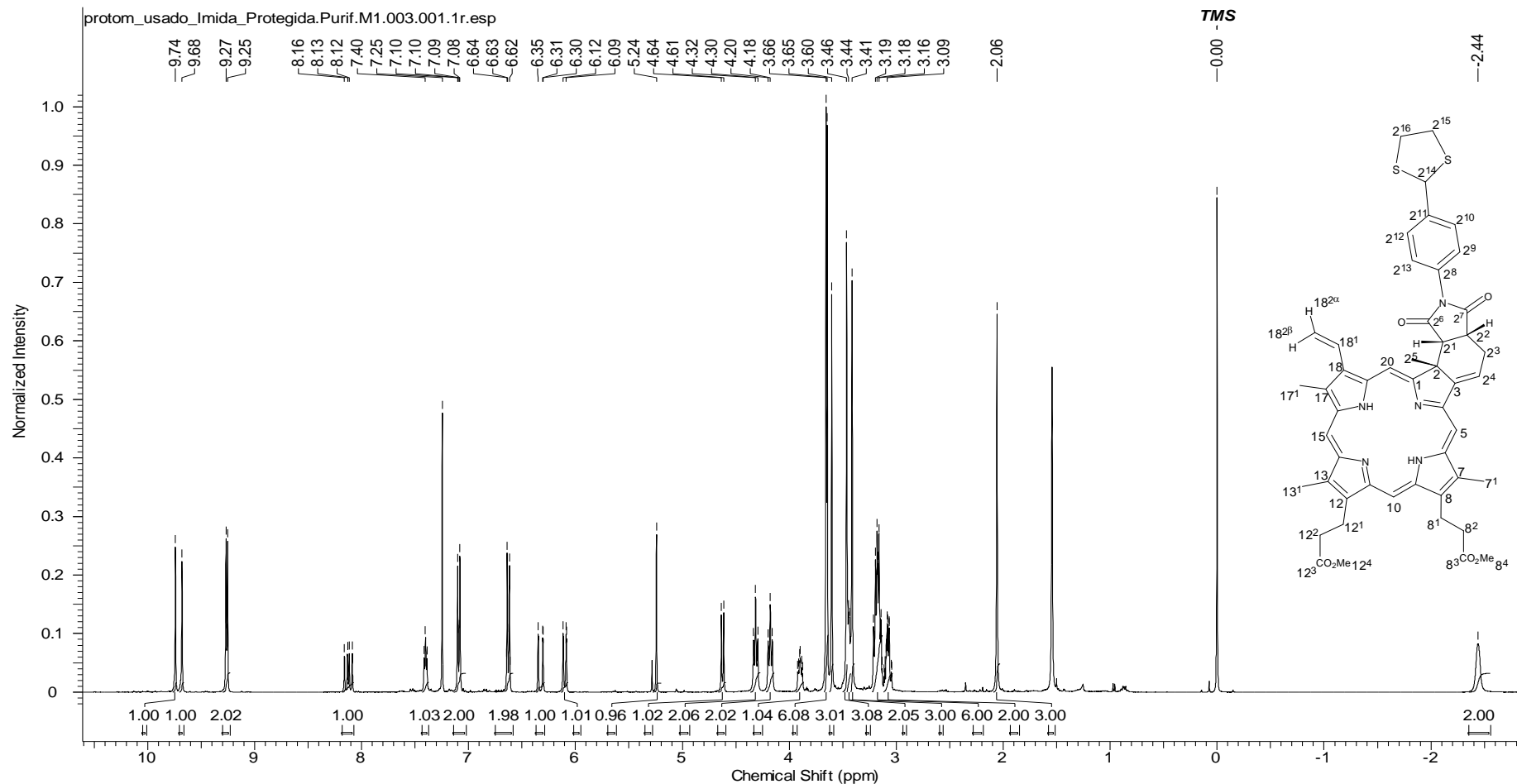


Figura 60. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4096
File Name	C.Protégida_M1	Original Points Count	16384	Date	17 Oct 2011 14:53:20
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10057.8467
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	24.200

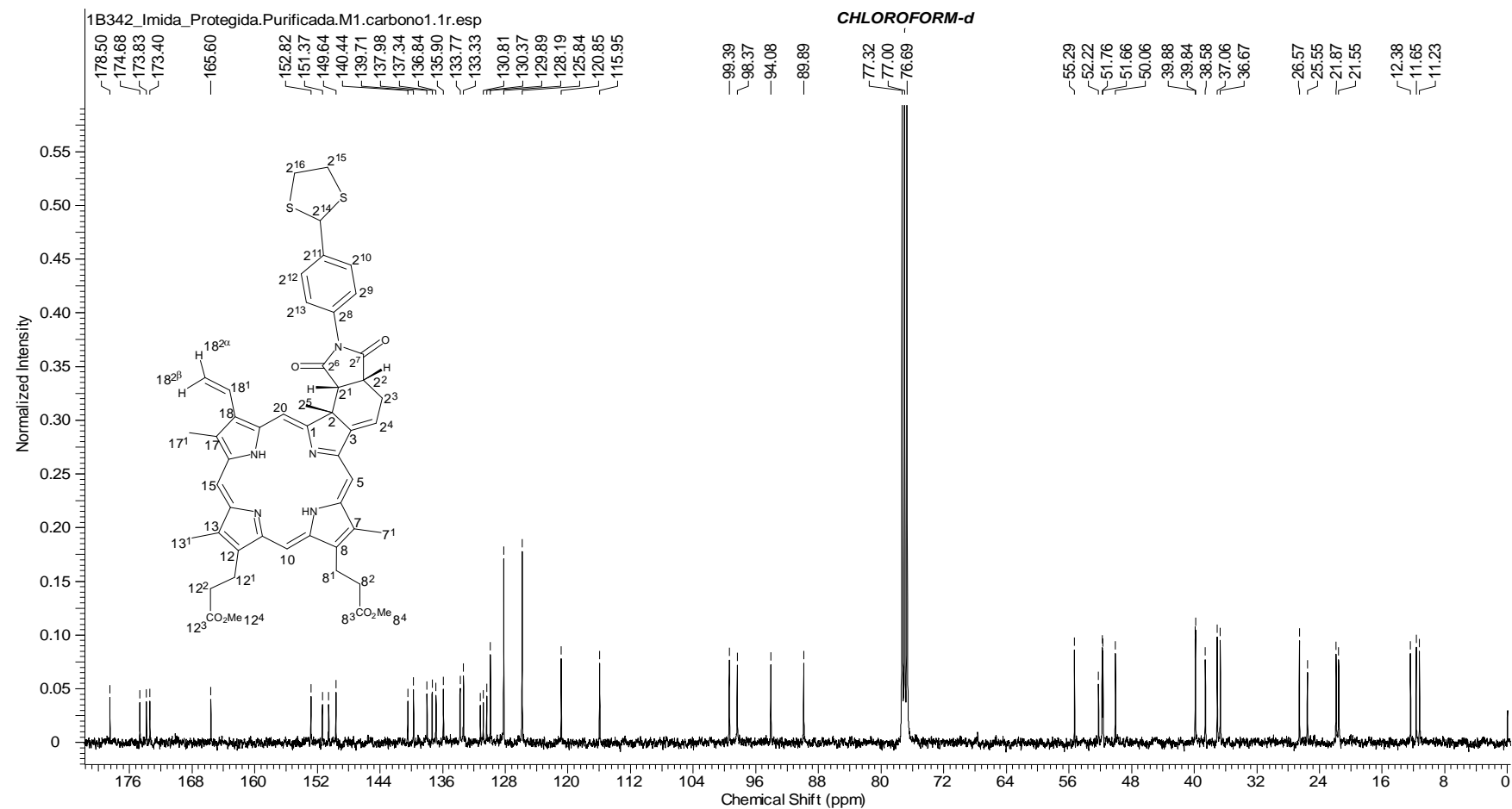


Figura 61. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – do Composto 3b.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2048
File Name	C.Protégida_M1	Original Points Count	16384	Date	29 Apr 2011 05:21:20
Points Count	32768	Pulse Sequence	depts135	Receiver Gain	2050.00
SW(cyclical) (Hz)	20161.29	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8048.4780
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	26.800

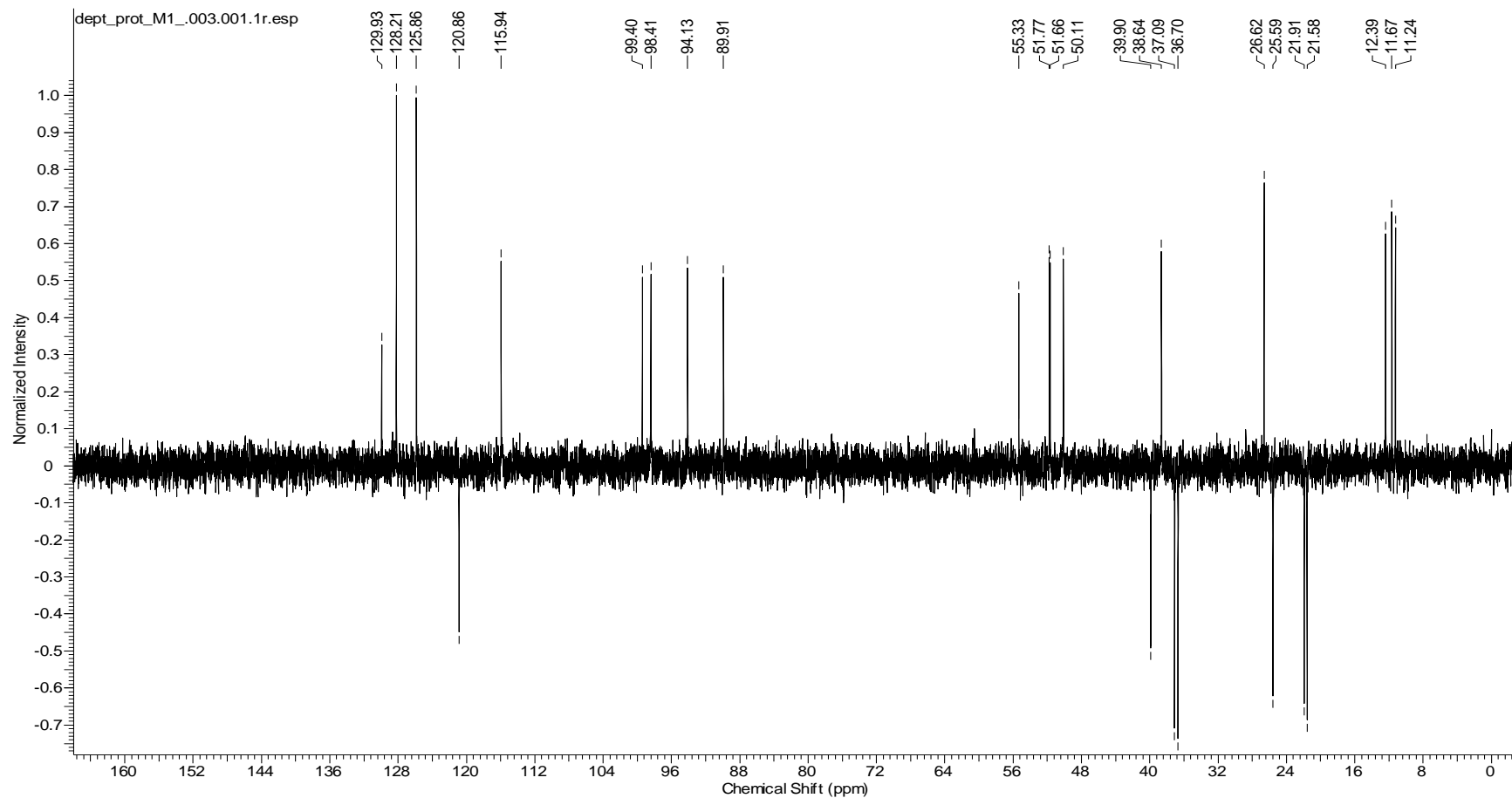


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto **3b**.

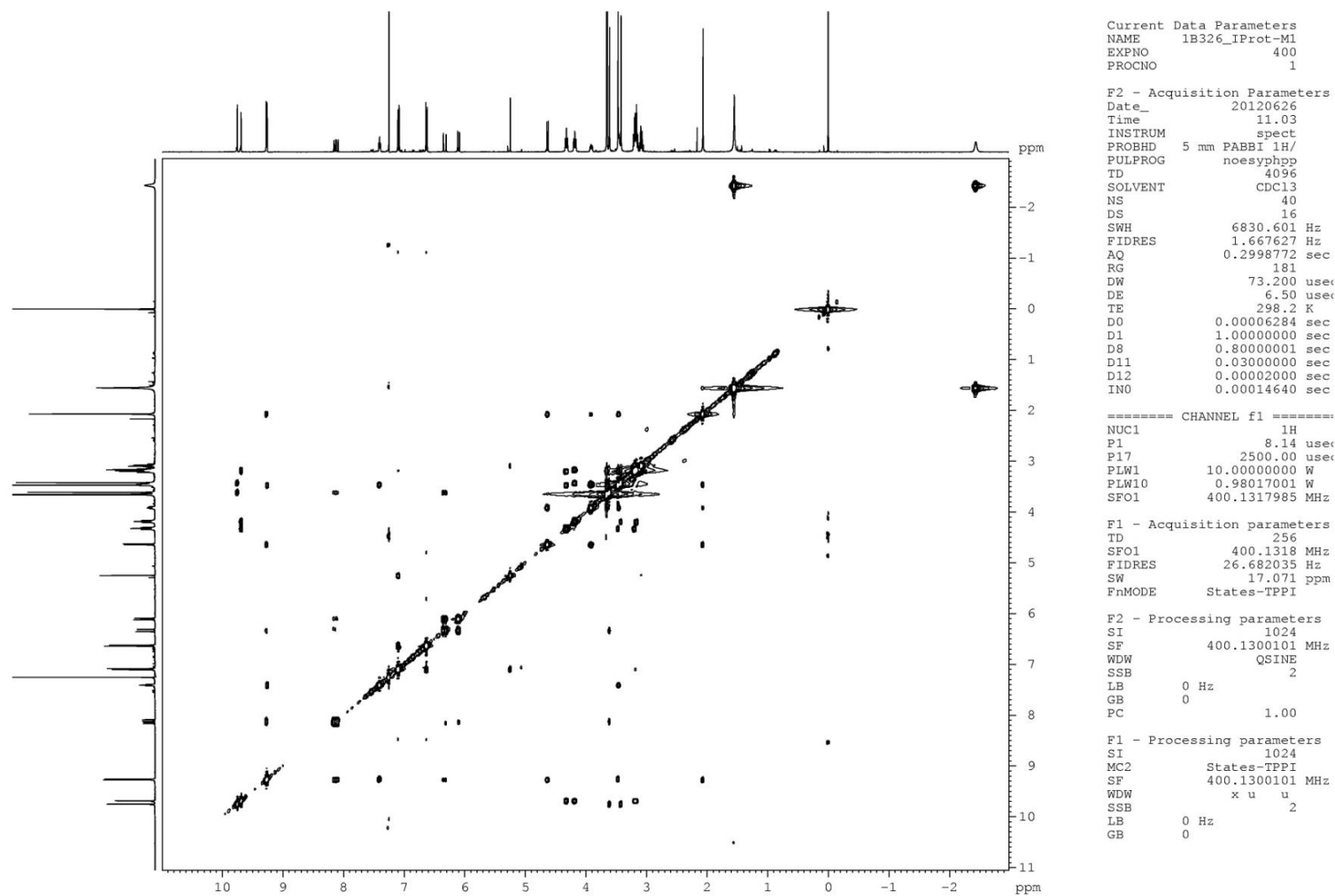


Figura 63. Espectro de RMN de gNOESY- do Composto 3b.

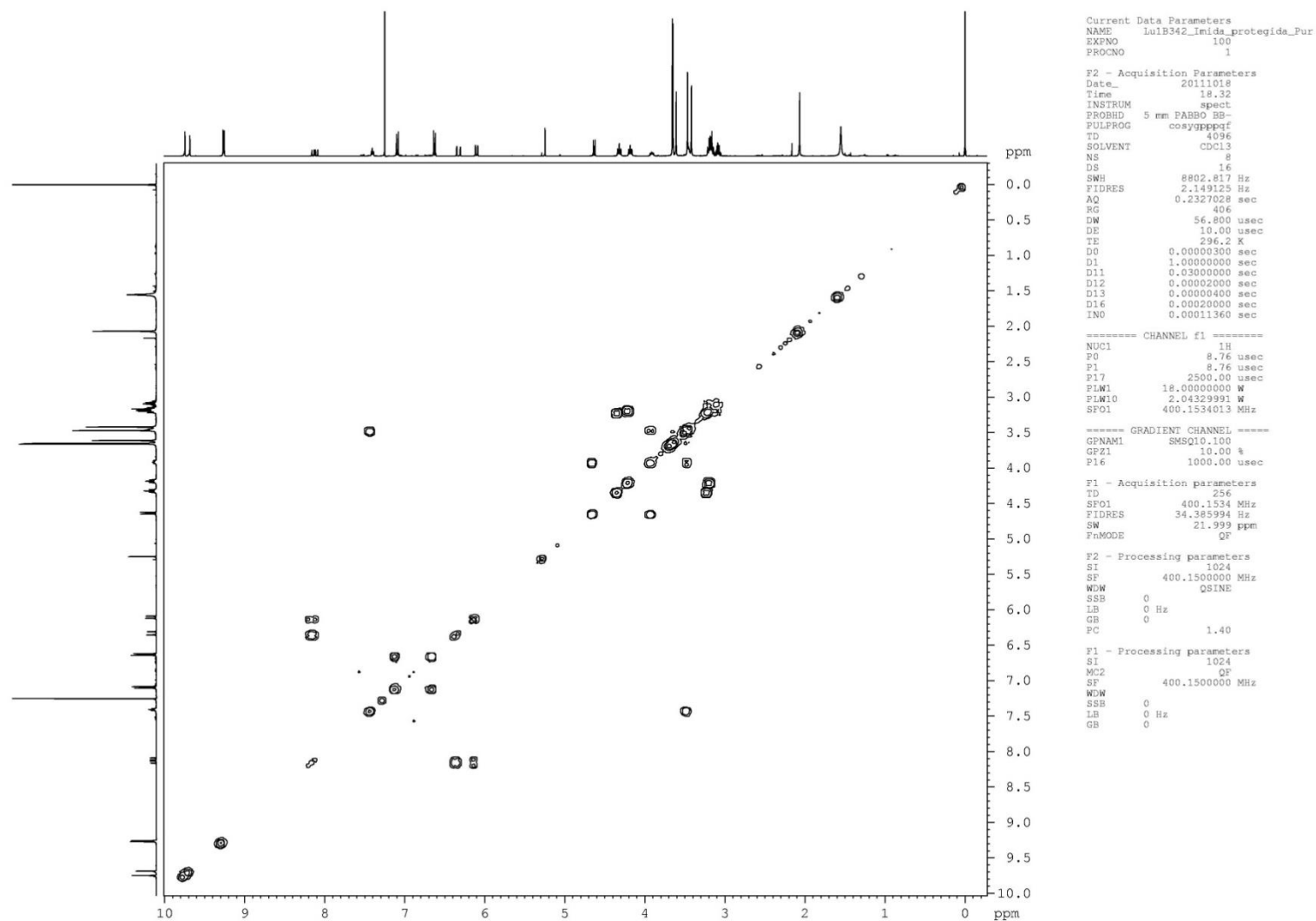


Figura 64. Espectro de RMN de gCOSY- do Composto 3b.

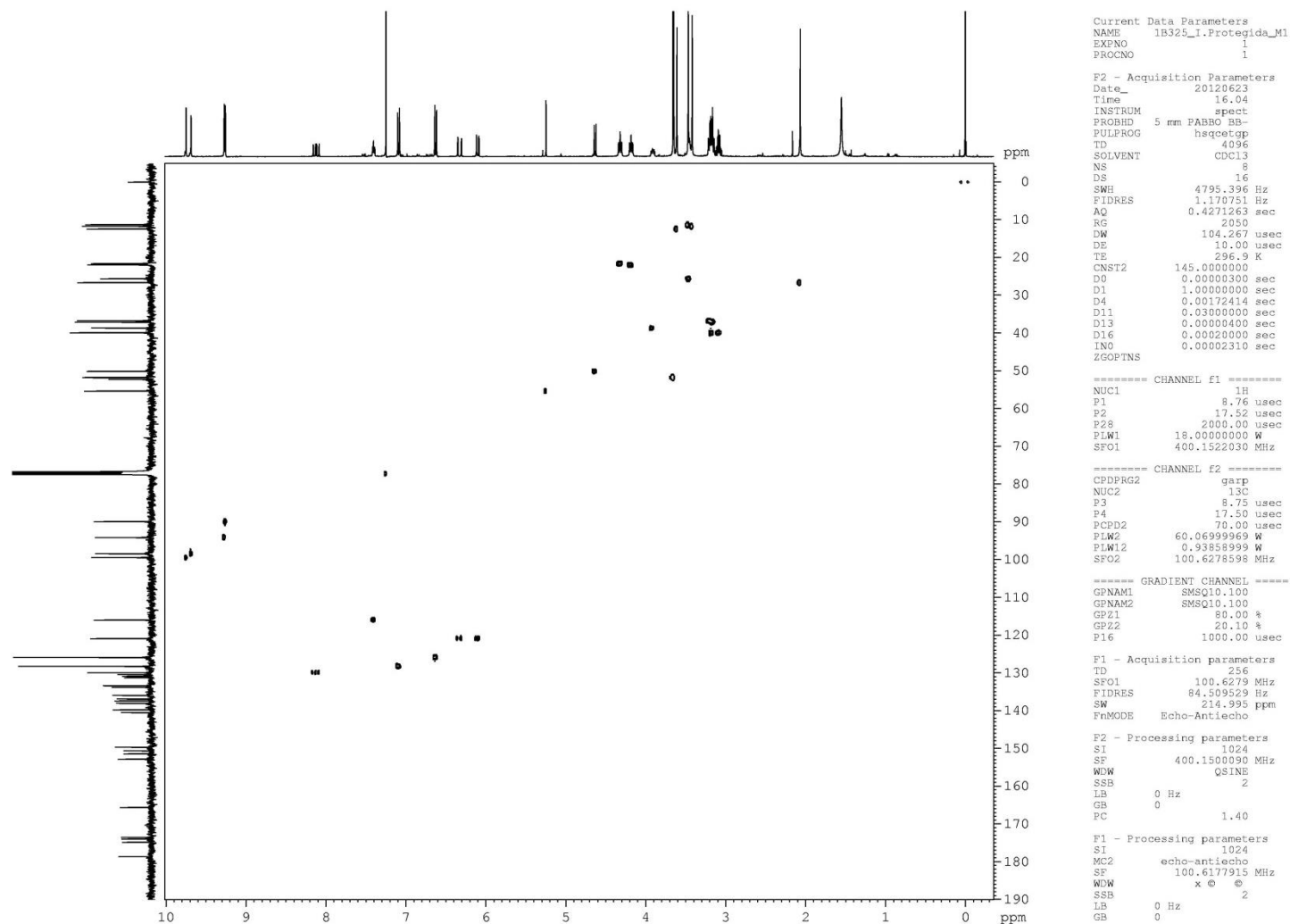


Figura 65. Espectro de RMN de gHSQC– do Composto 3b.

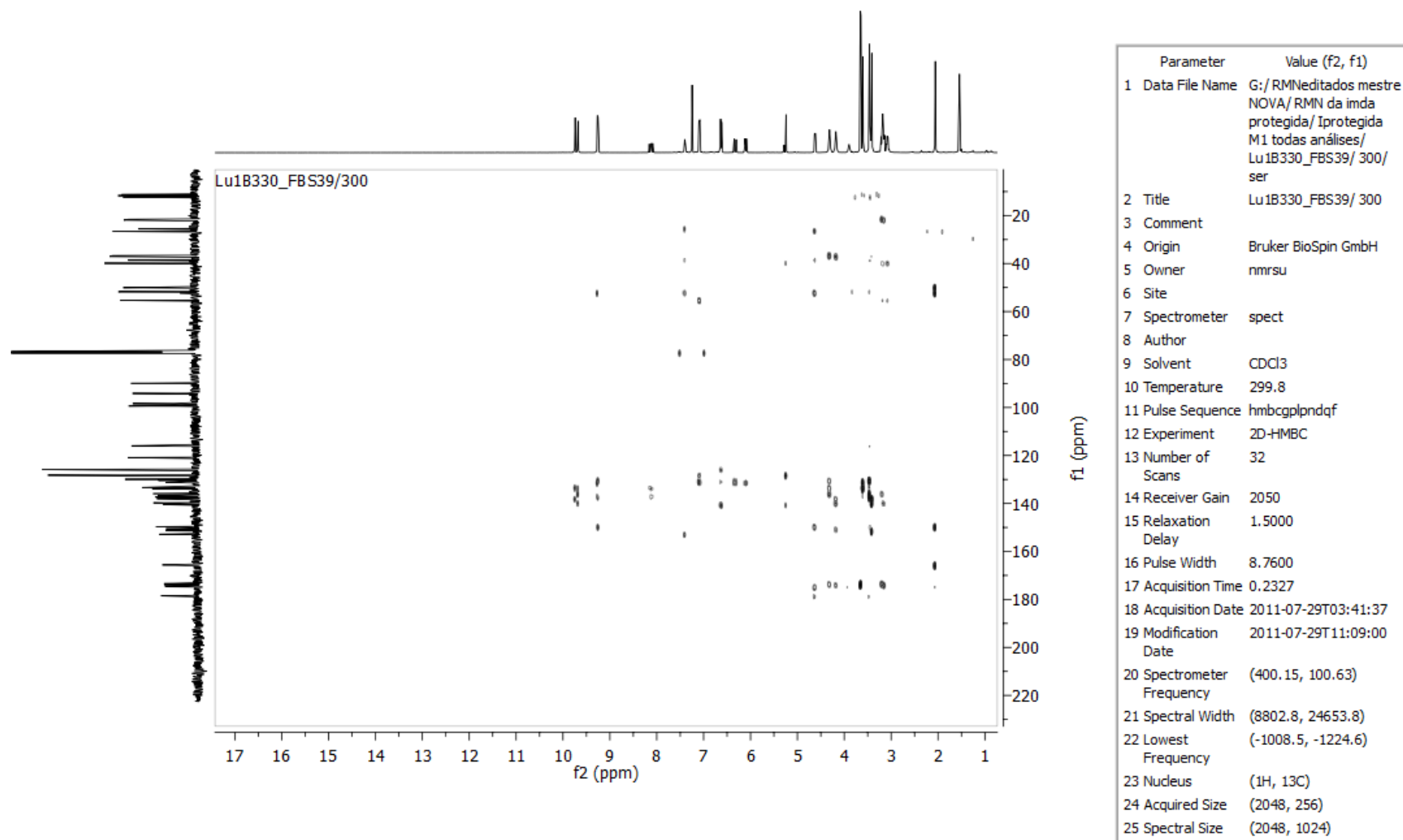


Figura 66. Espectro de RMN de gHMBC– do Composto **3b**.

Tabela 6. Dados Espectroscópicos do Composto 3b.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHSQC
1	165,6	–	–	–	–	–	H ₂ ⁵	–
2	52,2	–	–	–	–	–	H ₂ ⁴ , H ₂₀ , H ₂ ⁵ , H ₂ ¹	–
2 ¹	50,1	4,63	1H	d	J _{2¹,2²} = 8,6	H ₂ ²	H ₂ ⁵	H ₂ ¹
2 ²	38,6	3,89–3,93	1H	m	–	H ₂ ¹ , H ₂ ³	H ₂ ¹ , H ₂ ³	H ₂ ²
2 ³	25,6	3,44–3,45	2H	m	–	H ₂ ² , H ₂ ⁴	H ₂ ⁴	H ₂ ³
2 ⁴	116,0	7,41	1H	t	J _{2³,2⁴} = 5,3	H ₂ ³	H ₂ ³	H ₂ ⁴
2 ⁵	26,6	2,07	3H	s	–	–	H ₂ ¹	H ₂ ⁵
2 ⁶	174,7	–	–	–	–	–	H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ⁵	–
2 ⁷	178,5	–	–	–	–	–	H ₂ ² , H ₂ ³	–
2 ⁸	130,8	–	–	–	–	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹² , H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	–
2 ⁹	125,8	6,62–6,64	2H	m	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	H ₂ ¹³	H ₂ ⁹
2 ¹⁰	128,2	7,08–7,10	2H	m	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁴ , H ₂ ¹²	H ₂ ¹⁰
2 ¹¹	140,4	–	–	–	–	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³ , H ₂ ¹⁴	–
2 ¹²	128,2	7,08–7,10	2H	m	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁴ , H ₂ ¹⁰	H ₂ ¹²
2 ¹³	125,8	6,62–6,64	2H	m	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	H ₂ ⁹	H ₂ ¹³
2 ¹⁴	55,3	5,25	1H	s	–	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹² , H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁴
2 ¹⁵	39,8 ou 39,9	3,15–3,22 e 3,05–3,12	2H de 8H	2m	–	H ₂ ¹⁶	H ₂ ¹⁶ , H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁵
2 ¹⁶	39,8 ou 39,9	3,15–3,22 e 3,05–3,12	2H de 8H	2m	–	H ₂ ¹⁵	H ₂ ¹⁵ , H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁶
3	149,6	–	–	–	–	–	H ₂ ¹ , H ₅ , H ₂ ⁵ , H ₂ ³	–
4	152,8	–	–	–	–	–	H ₂ ⁴	–
5	89,9	9,25	1H	s	–	–	–	H ₅
6	136,8	–	–	–	–	–	H ₅ , H ₇ ¹	–

7	130,4	–	–	–	–	–	H ₅ , H ₇ ¹ , H ₈ ¹	–
7 ¹	11,2	3,47	3H	s	–	–	–	H ₇ ¹
8	135,9	–	–	–	–	–	H ₁₀ , H ₈ ¹ , H ₈ ²	–
8 ¹	21,6	4,32	2H	t	J _{8¹, 8²} = 7,7	H ₈ ²	H ₈ ²	H ₈ ¹
8 ²	36,7	3,15–3,22	2H de 6H	m	–	H ₈ ¹	H ₈ ¹	H ₈ ²
8 ³	173,4	–	–	–	–	–	H ₈ ¹ , H ₈ ²	–
8 ⁴	51,8	3,66	3H	s	–	–	–	H ₈ ⁴
9	133,3	–	–	–	–	–	H ₈ ¹ , H ₁₀	–
10	98,4	9,68	1H	s	–	–	–	H ₁₀
11	150,6	–	–	–	–	–	H ₁₂ ¹	–
12	139,7	–	–	–	–	–	H ₁₀ , H ₁₂ ¹ , H ₁₂ ² , H ₁₃ ¹	–
12 ¹	21,9	4,18	2H	t	J _{12¹, 12²} = 7,7	H ₁₂ ²	H ₁₂ ²	H ₁₂ ¹
12 ²	37,1	3,15–3,22	2H de 6H	m	–	H ₁₂ ¹	H ₁₂ ¹	H ₁₂ ²
12 ³	173,8	–	–	–	–	–	H ₁₂ ¹ , H ₁₂ ² , H ₁₂ ⁴	–
12 ⁴	51,7	3,65	3H	s	–	–	–	H ₁₂ ⁴
13	138,0	–	–	–	–	–	H ₁₅ , H ₁₂ ¹ , H ₁₃ ¹	–
13 ¹	11,7	3,42	3H	s	–	–	–	H ₁₃ ¹
14	151,4	–	–	–	–	–	H ₁₃ ¹	–
15	99,4	9,75	1H	s	–	–	–	H ₁₅
16	133,8	–	–	–	–	–	H ₁₇ ¹	–
17	133,3	–	–	–	–	–	H ₁₅ , H ₁₈ ¹	–
17 ¹	12,4	3,61	3H	s	–	–	–	H ₁₇ ¹
18	131,2	–	–	–	–	–	H ₂₀ , H ₁₇ ¹ , H ₁₈ ¹ , H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ^{2β}	–
18 ¹	129,9	8,13	1H	dd	J _{18^{2α}, 18¹} = 6,2; J _{18^{2β}, 18¹} = 17,8	H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ^{2β}	–	H ₁₈ ¹

Hidrogênios de Referência	Hidrogênios com correlações de efeito NOE
H ₂ ¹	H ₂ ⁵ , H ₂ ² , H ₂₀
H ₂ ²	H ₂ ⁵ , H ₂ ³ , H ₂ ¹
H ₂ ³	H ₂ ² , H ₂ ⁴ , H ₂ ⁵
H ₂ ⁴	H ₅ , H ₂ ³
H ₂ ⁵	H ₂₀ , H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ³
H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²
H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²	H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³ , H ₂ ¹⁴
H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹² , H ₂ ¹⁵ e H ₂ ¹⁶
H ₂ ¹⁵	H ₂ ¹⁶ , H ₂ ¹⁴
H ₂ ¹⁶	H ₂ ¹⁵ , H ₂ ¹⁴
H ₅	H ₂ ⁴ , H ₇ ¹
H ₇ ¹	H ₅ , H ₈ ¹ , H ₈ ²
H ₁₈ ¹	H ₁₇ ¹ , H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ^{2β} , H ₂₀
H ₁₈ ^{2α}	H ₁₈ ^{2β} , H ₈ ¹
H ₁₈ ^{2β}	H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ¹ , H ₁₇ ¹ , H ₂₀
H ₈ ¹	H ₇ ¹ , H ₈ ² , H ₁₀
H ₈ ²	H ₈ ¹ , H ₁₀ , H ₇ ¹
H ₁₀	H ₁₂ ¹ , H ₈ ¹ , H ₁₂ ² , H ₈ ²
H ₁₂ ¹	H ₁₃ ¹ , H ₁₂ ² , H ₁₀
H ₁₂ ²	H ₁₂ ¹ , H ₁₀ , H ₁₃ ¹
H ₁₃ ¹	H ₁₅ , H ₁₂ ² , H ₁₂ ¹
H ₁₅	H ₁₃ ¹ , H ₁₇ ¹
H ₁₇ ¹	H ₁₈ ¹ , H ₁₈ ^{2β} , H ₁₅
H ₂₀	H ₁₈ ^{2β} , H ₁₈ ¹ , H ₂ ⁵ , H ₂ ¹

Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	File Name	C.Aldeido_M2
Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	71.80	SW(cyclical) (Hz)	6578.95	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1622.5515
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6578.75	Temperature (degree C)	24.988		

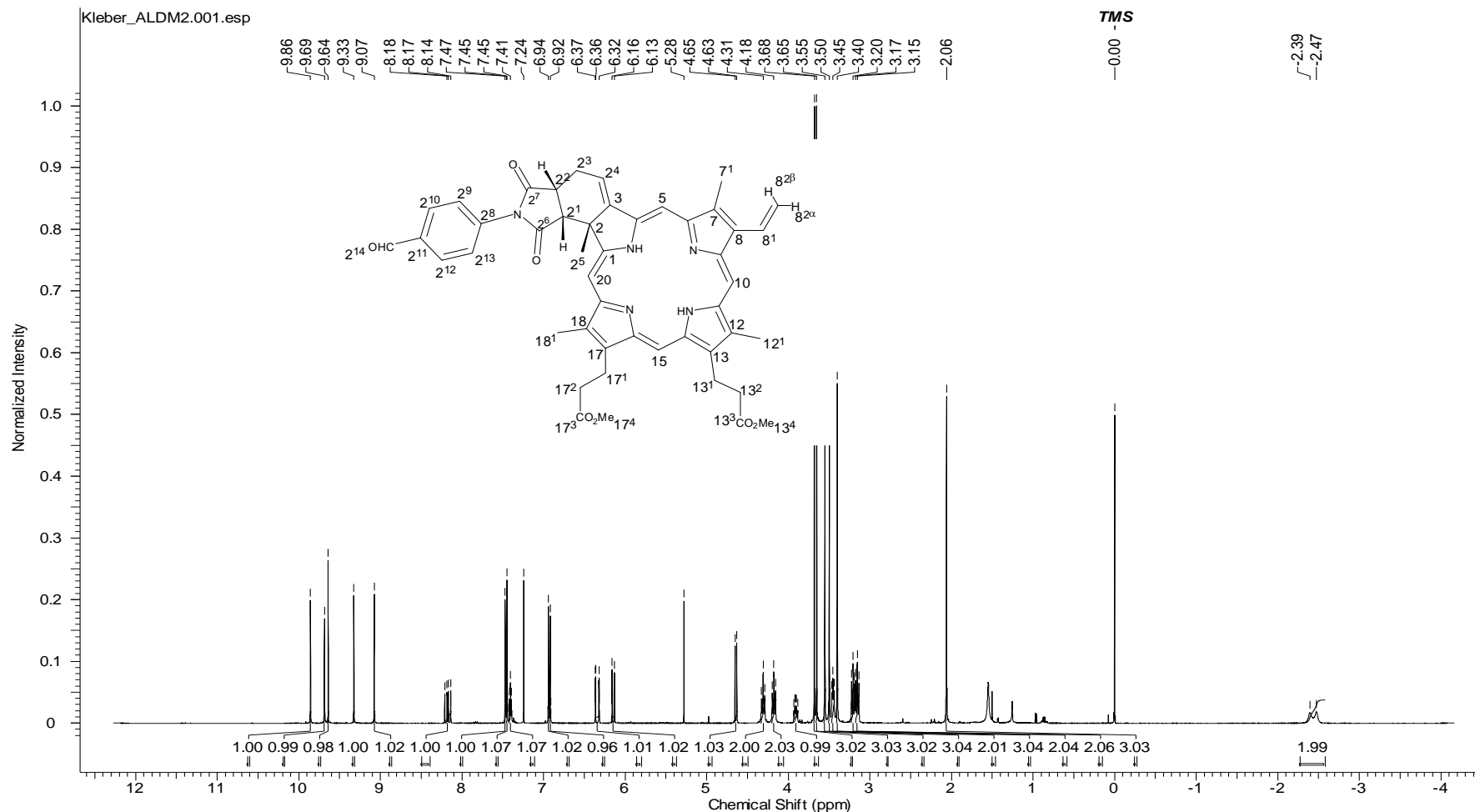


Figura 67. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4a.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	7168	File Name	C.Aldeido_M2
Original Points Count	16384	Owner	root	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	912.00	SW(cyclical) (Hz)	24038.46	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10056.5830
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24036.99	Temperature (degree C)	24.998		

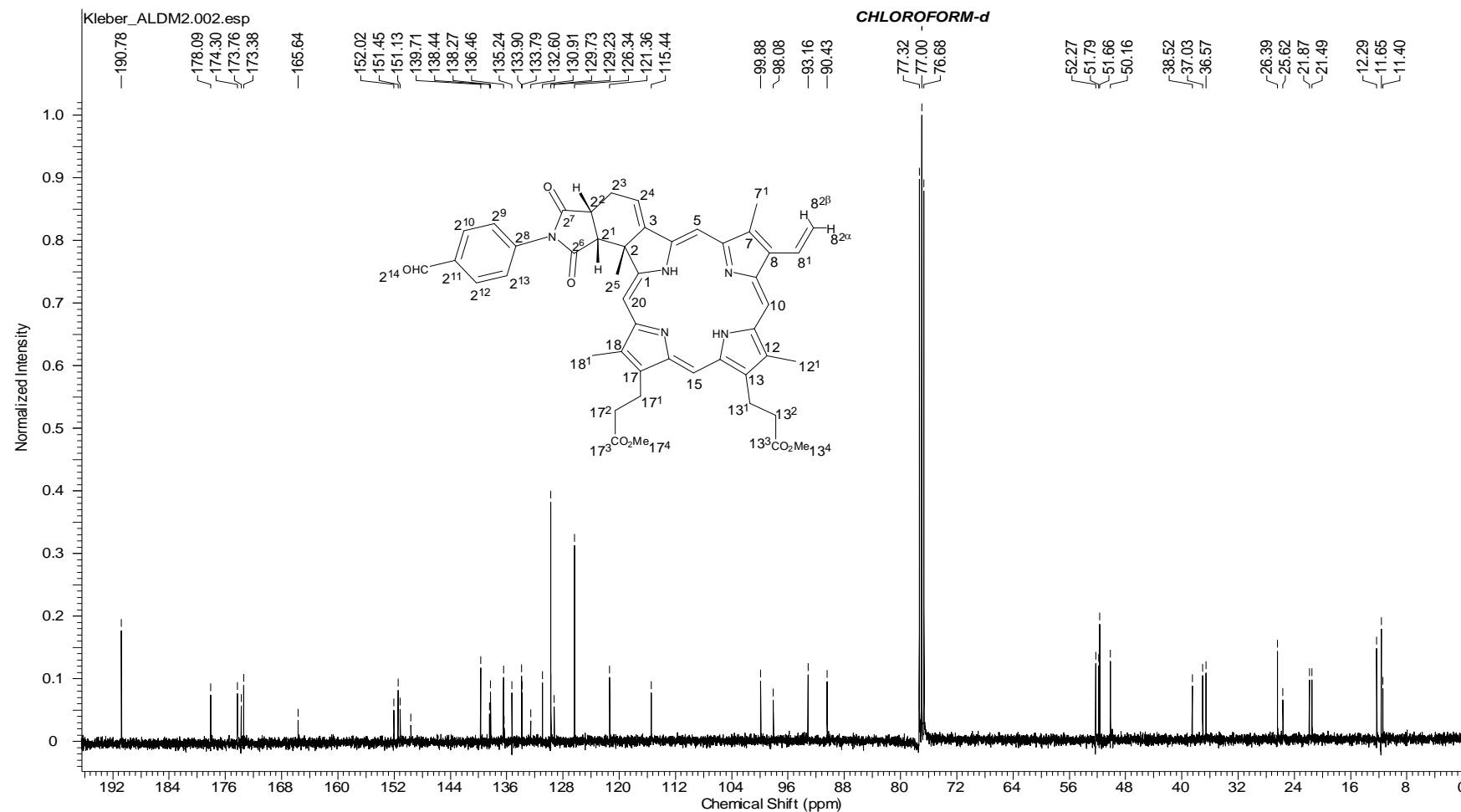


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – do Composto 4a.

Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2048	File Name	C.Aldeido_M2
Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135
Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	23437.50	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10403.8057
Spectrum Type	DEPT135	Sweep Width (Hz)	23436.79	Temperature (degree C)	24.995		

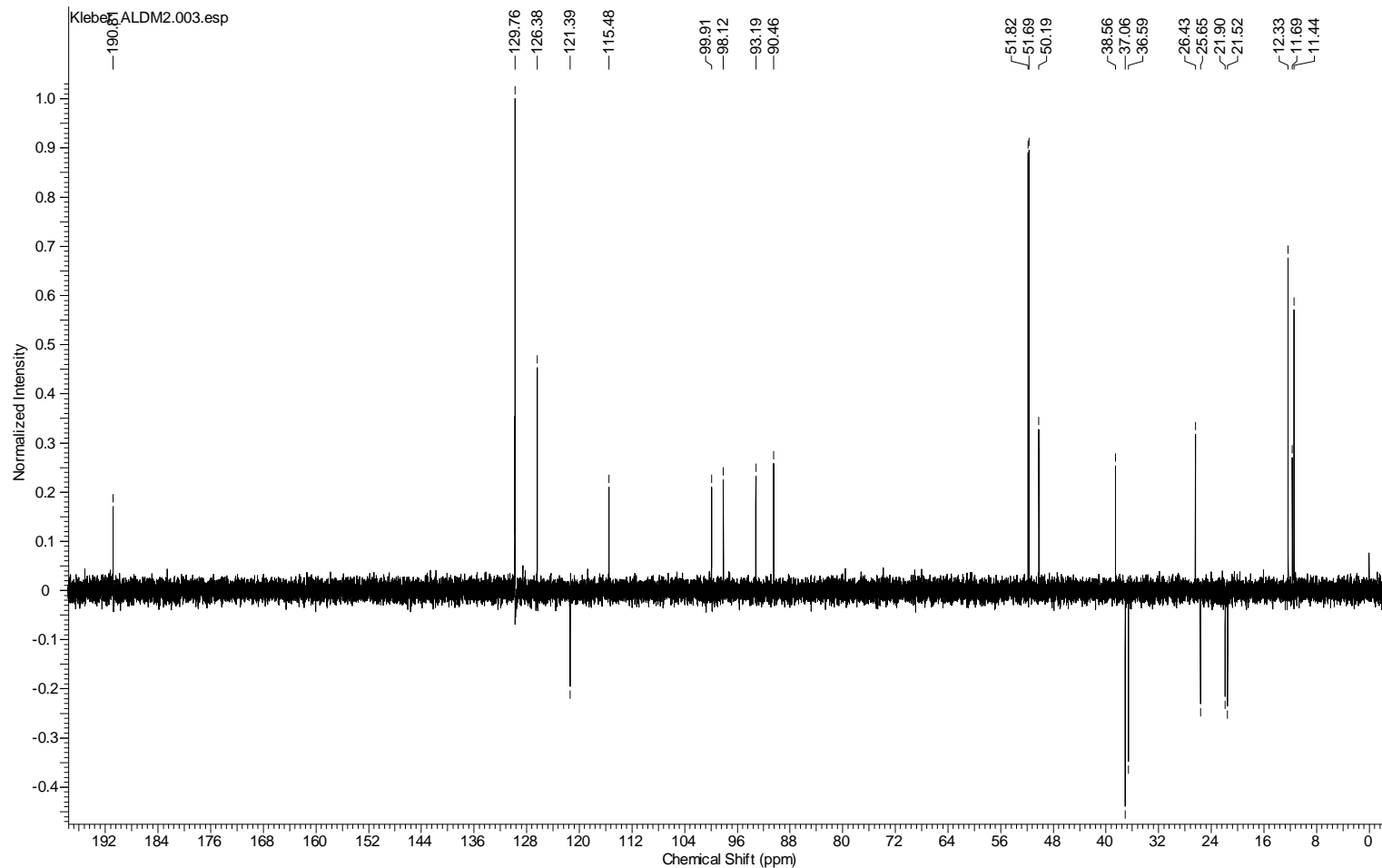


Figura 69. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto 4a.

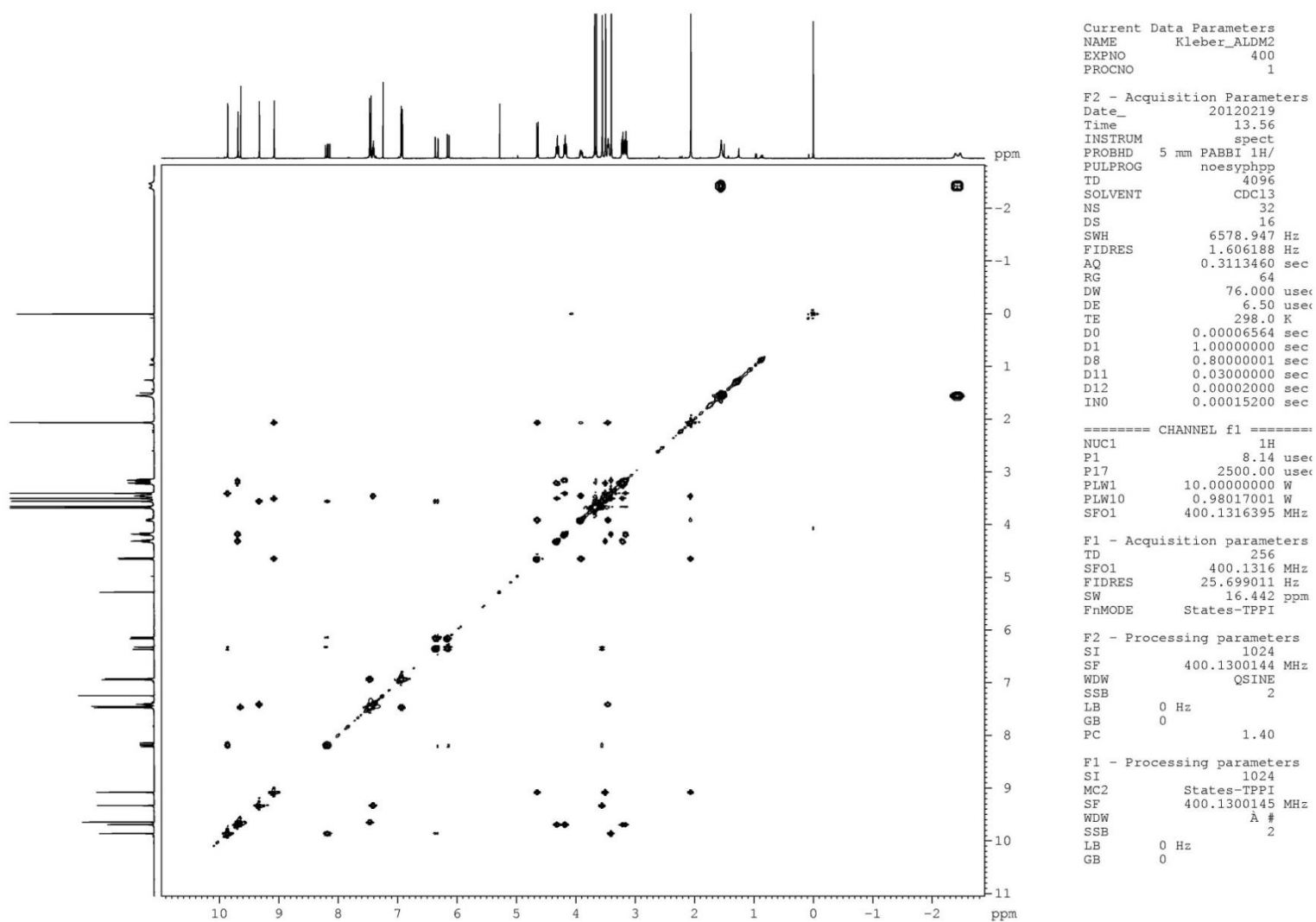


Figura 70. Espectro de RMN de gNOESY- do Composto 4a.

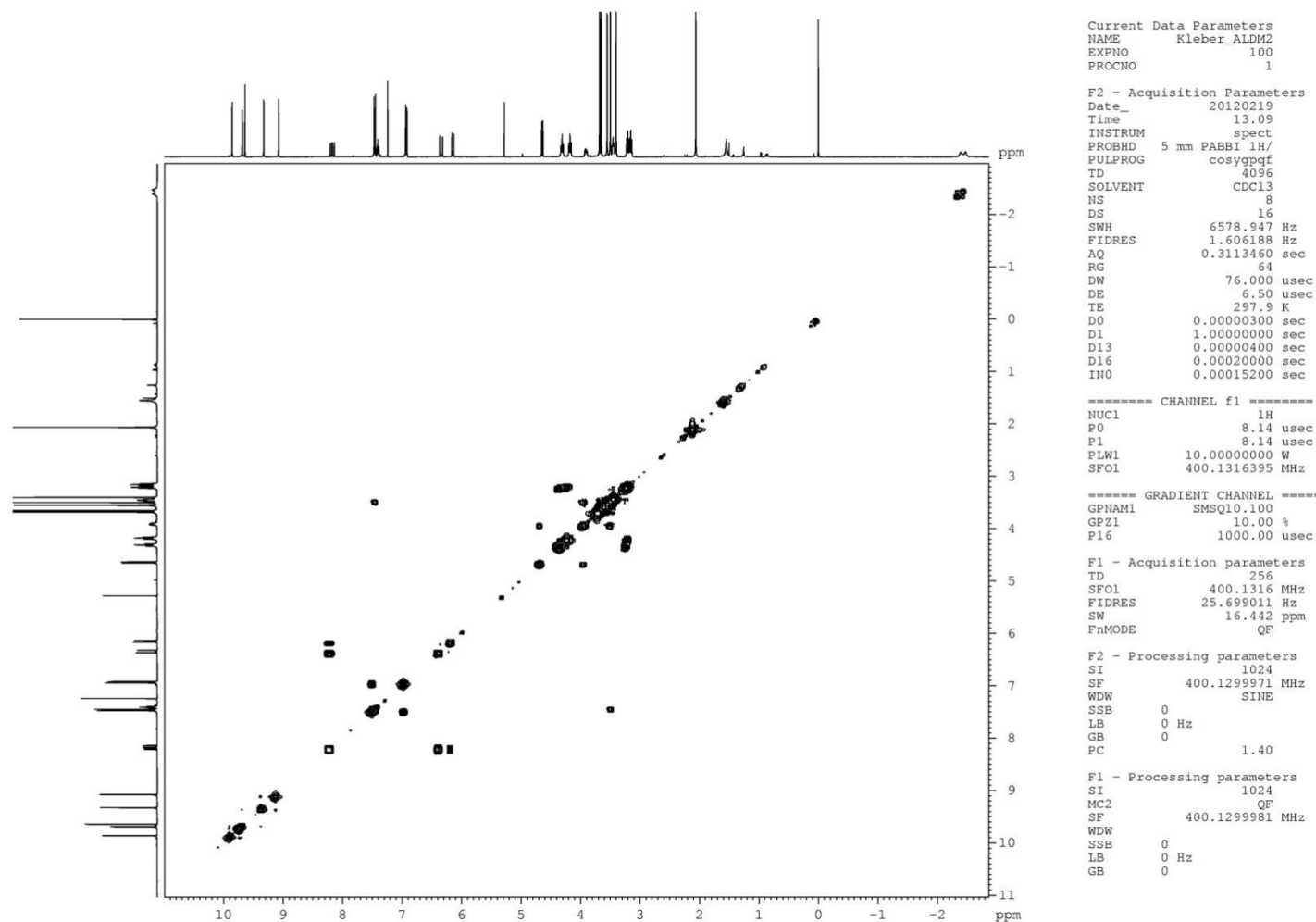


Figura 71. Espectro de RMN de gCOSY- do Composto 4a.

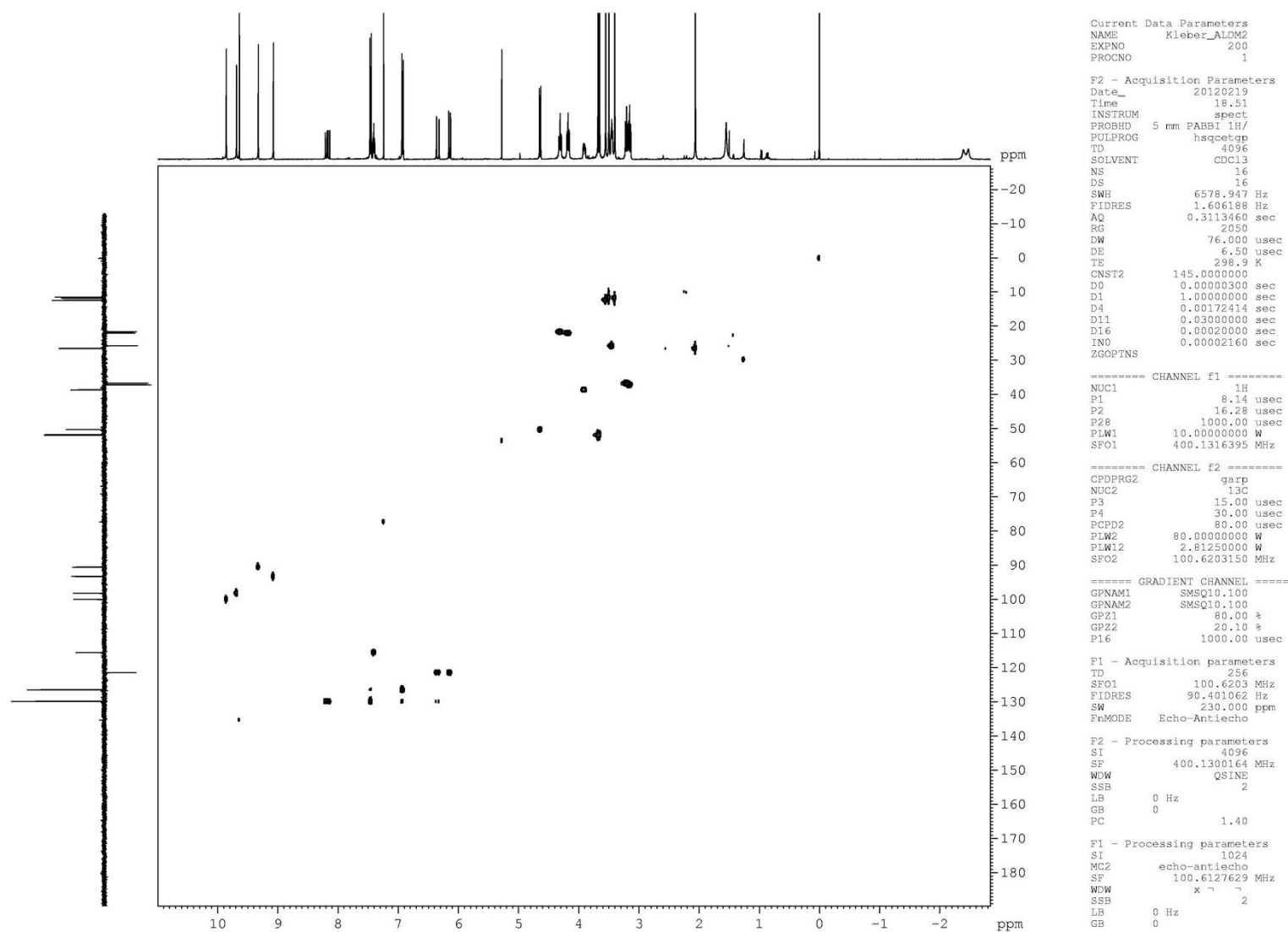


Figura 72. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 4a.

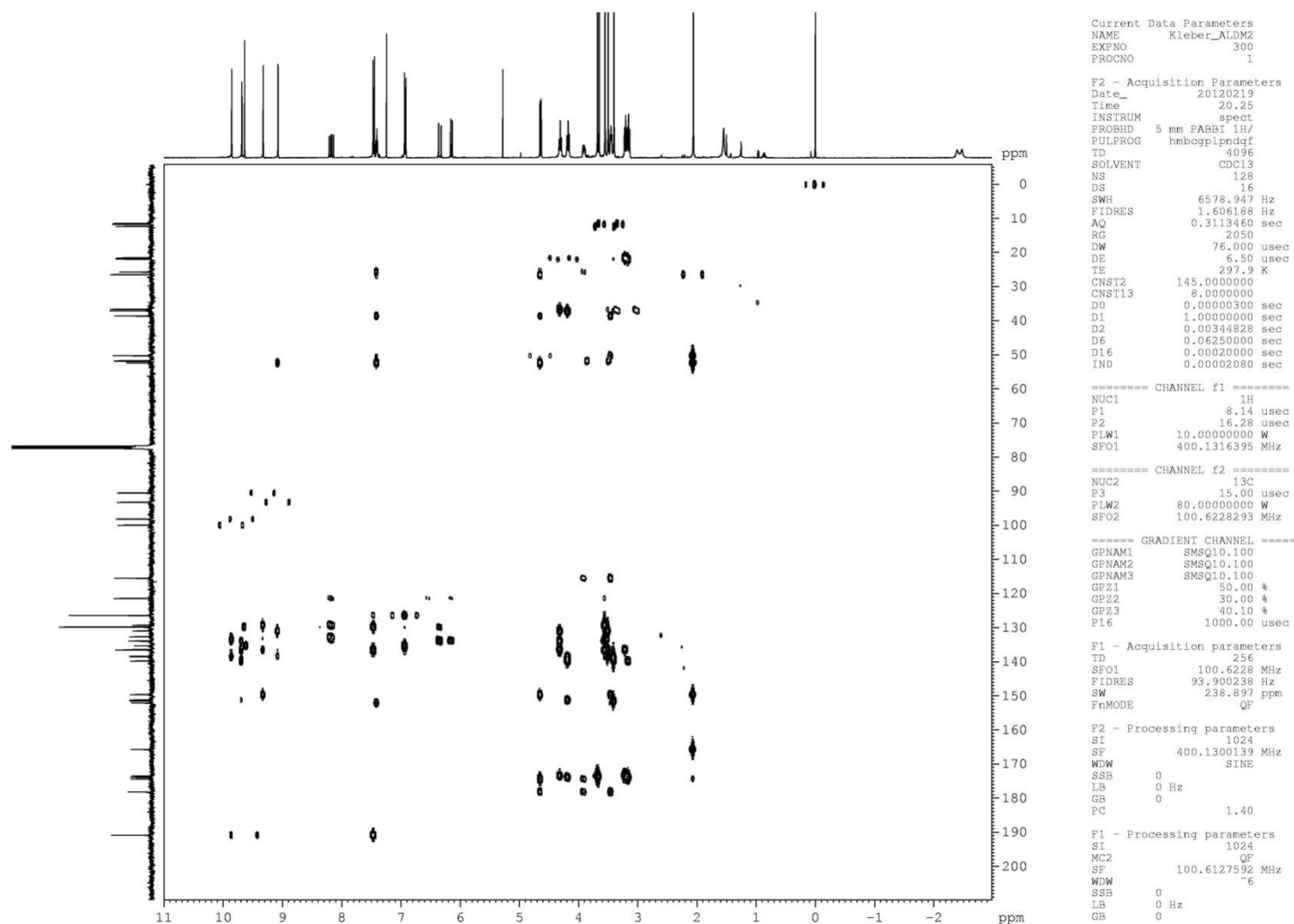


Figura 73. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 4a.

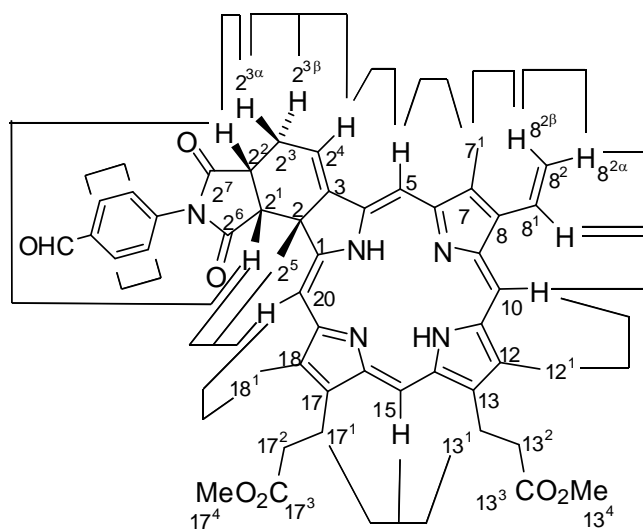
Tabela 7. Dados Espectroscópicos do Composto 4a.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHSQC
1	165,6	–	–	–	–	–	H_2^5	–
2	52,3	–	–	–	–	–	$H_2^4, H_{20}, H_2^1, H_2^5$	–
2 ¹	50,2	4,64	1H	d	$J_{2^1,2^2} = 8,6$	H_2^2	$H_2^2, H_2^3, H_2^4, H_2^5$	H_2^1
2 ²	38,5	3,89–3,93	1H	m	–	H_2^1, H_2^3	H_2^1, H_2^3, H_2^4	H_2^2
2 ³	25,6	3,44–3,47	2H	m	–	H_2^2, H_2^4	H_2^1, H_2^2, H_2^4	H_2^3
2 ⁴	115,4	7,41	1H	t	$J_{2^3,2^4} = 5,4$	H_2^3	H_2^2, H_2^3	H_2^4
2 ⁵	26,4	2,07	3H	s	–	–	H_2^3, H_2^1	H_2^5
2 ⁶	174,3	–	–	–	–	–	H_2^1, H_2^2, H_2^5	–
2 ⁷	178,1	–	–	–	–	–	H_2^1, H_2^2, H_2^3	–
2 ⁸	136,5	–	–	–	–	–	$H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}$	–
2 ⁹	126,3	6,91–6,94	2H	m	–	H_2^{10}, H_2^{12}	$2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^9
2 ¹⁰	129,7	7,44–7,47	2H	m	–	H_2^9, H_2^{13}	$2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^{10}
2 ¹¹	135,2	–	–	–	–	–	$H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	–
2 ¹²	129,7	7,44–7,47	2H	m	–	H_2^9, H_2^{13}	$2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^{12}
2 ¹³	126,3	6,91–6,94	2H	m	–	H_2^{10}, H_2^{12}	$2^{14}, H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}, H_2^9 \text{ e } H_2^{13}$	H_2^{13}
2 ¹⁴	190,8	9,64	1H	s	–	–	$H_2^{10} \text{ e } H_2^{12}$	–
3	149,6	–	–	–	–	–	H_2^5, H_2^3, H_2^1, H_5	–
4	152,0	–	–	–	–	–	H_2^4	–
5	90,4	9,33	1H	s	–	–	–	H_5
6	136,5	–	–	–	–	–	H_7^1, H_5	–
7	129,2	–	–	–	–	–	H_7^1, H_8^1, H_5	–
7 ¹	12,3	3,55	3H	s	–	–	–	H_7^1

8	133,8	–	–	–	–	–	$H_{10}, H_8^1, H_8^{2\alpha}, H_8^{2\beta}, H_7^1$	–
8^1	129,8	8,17	1H	dd	$J_{8^1,8^1}^{2\alpha} = 11,5;$ $J_{8^1,8^1}^{2\beta} = 17,8$	$H_8^{2\alpha}, H_8^{2\beta}$	$H_8^{2\alpha}, H_8^{2\beta}$	H_8^1
$8^{2\alpha}$	121,4	6,15	1H	dd	$J_{8^{2\alpha},8^{2\alpha}}^{2\alpha} = 1,5;$ $J_{8^{2\alpha},8^{2\alpha}}^{2\beta} = 11,5$	H_8^1	H_8^1	$H_8^{2\alpha}$
$8^{2\beta}$	121,4	6,34	1H	dd	$J_{8^{2\beta},8^{2\beta}}^{2\alpha} = 1,5;$ $J_{8^{2\beta},8^{2\beta}}^{2\beta} = 17,8$	H_8^1	H_8^1	$H_8^{2\beta}$
9	132,6	–	–	–	–	–	H_8^1, H_{10}	–
10	99,9	9,86	1H	s	–	–	–	H_{10}
11	151,5	–	–	–	–	–	H_{10}, H_{12}^1	–
12	138,4	–	–	–	–	–	$H_{12}^1, H_{13}^1, H_{10}$	–
12^1	11,6	3,40	3H	s	–	–	–	H_{12}^1
13	139,7	–	–	–	–	–	$H_{15}, H_{13}^1, H_{13}^2$	–
13^1	21,9	4,18	2H	t	$J_{13^1,13^2} = 7,8$	H_{13}^2	H_{13}^2	H_{13}^1
13^2	37,0	3,15	2H	t	$J_{13^1,13^2} = 7,8$	H_{13}^1	H_{13}^1	H_{13}^2
13^3	173,8	–	–	–	–	–	$H_{13}^2, H_{13}^4, H_{13}^1$	–
13^4	51,7	3,65	3H	s	–	–	–	H_{13}^4
14	151,1	–	–	–	–	–	H_{15}, H_{13}^1	–
15	98,1	9,69	1H	s	–	–	–	H_{15}
16	133,9	–	–	–	–	–	H_{15}, H_{17}^1	–
17	136,3	–	–	–	–	–	H_{17}^1, H_{17}^2	–
17^1	21,5	4,31	2H	t	$J_{17^1,17^2} = 7,6$	H_{17}^2	H_{17}^2	H_{17}^1
17^2	36,6	3,20	2H	t	$J_{17^1,17^2} = 7,8$	H_{17}^1	H_{17}^1	H_{17}^2
17^3	173,4	–	–	–	–	–	$H_{17}^2, H_{17}^4, H_{17}^1$	–
17^4	51,8	3,68	3H	s	–	–	–	H_{17}^4
18	130,9	–	–	–	–	–	$H_{18}^1, H_{17}^1, H_{20}$	–
18^1	11,4	3,50	3H	s	–	–	–	H_{18}^1

19	138,3	–	–	–	–	–	H ₁₈ ¹ , H ₂₀	–
20	93,2	9,07	1H	s	–	–	–	H ₂₀
N22	–	–2,39	2H	sl	–	–	–	–
N24	–	–2,47	2H	sl	–	–	–	–

Hidrogênios com correlações de efeito NOE



Hidrogênios de Referência	Hidrogênios com correlações de efeito NOE
H ₂ ¹	H ₂ ⁵ , H ₂ ² , H ₂₀
H ₂ ²	H ₂ ⁵ , H ₂ ³ , H ₂ ¹
H ₂ ³	H ₂ ² , H ₂ ⁴
H ₂ ⁴	H ₅ , H ₂ ³
H ₂ ⁵	H ₂₀ , H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ³
H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²
H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²	H ₂ ⁹ e H ₂ ¹³ , H ₂ ¹⁴
H ₂ ¹⁴	H ₂ ¹⁰ e H ₂ ¹²
H ₅	H ₂ ⁴ , H ₇ ¹
H ₇ ¹	H ₅ , H ₈ ¹ , 8 ^{2β}
H ₈ ¹	H ₇ ¹ , H ₈ ^{2α} , H ₈ ^{2β} , H ₁₀
H ₈ ^{2α}	H ₈ ^{2β} , H ₈ ¹
H ₈ ^{2β}	H ₈ ^{2α} , H ₈ ¹ , H ₇ ¹
H ₁₀	H ₁₂ ¹ , H ₈ ¹ , H ₈ ^{2β}
H ₁₂ ¹	H ₁₀
H ₁₃ ¹	H ₁₅ , H ₁₃ ² , H ₁₂ ¹
H ₁₅	H ₁₃ ¹ , H ₁₇ ¹
H ₁₇ ¹	H ₁₅ , H ₁₇ ² , H ₁₈ ¹
H ₁₈ ¹	H ₂₀
H ₂₀	H ₁₈ ¹ , H ₂ ⁵ , H ₂ ¹

File Name	ALDM1	Frequency (MHz)	400.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Owner	root	Points Count	32768
SW(cyclical) (Hz)	6578.95	Origin	spect
Spectrum Type	STANDARD	Pulse Sequence	zg
		Receiver Gain	71.80
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Spectrum Offset (Hz)	1622.5515
		Sweep Width (Hz)	6578.75
		Temperature (degree C)	24.992

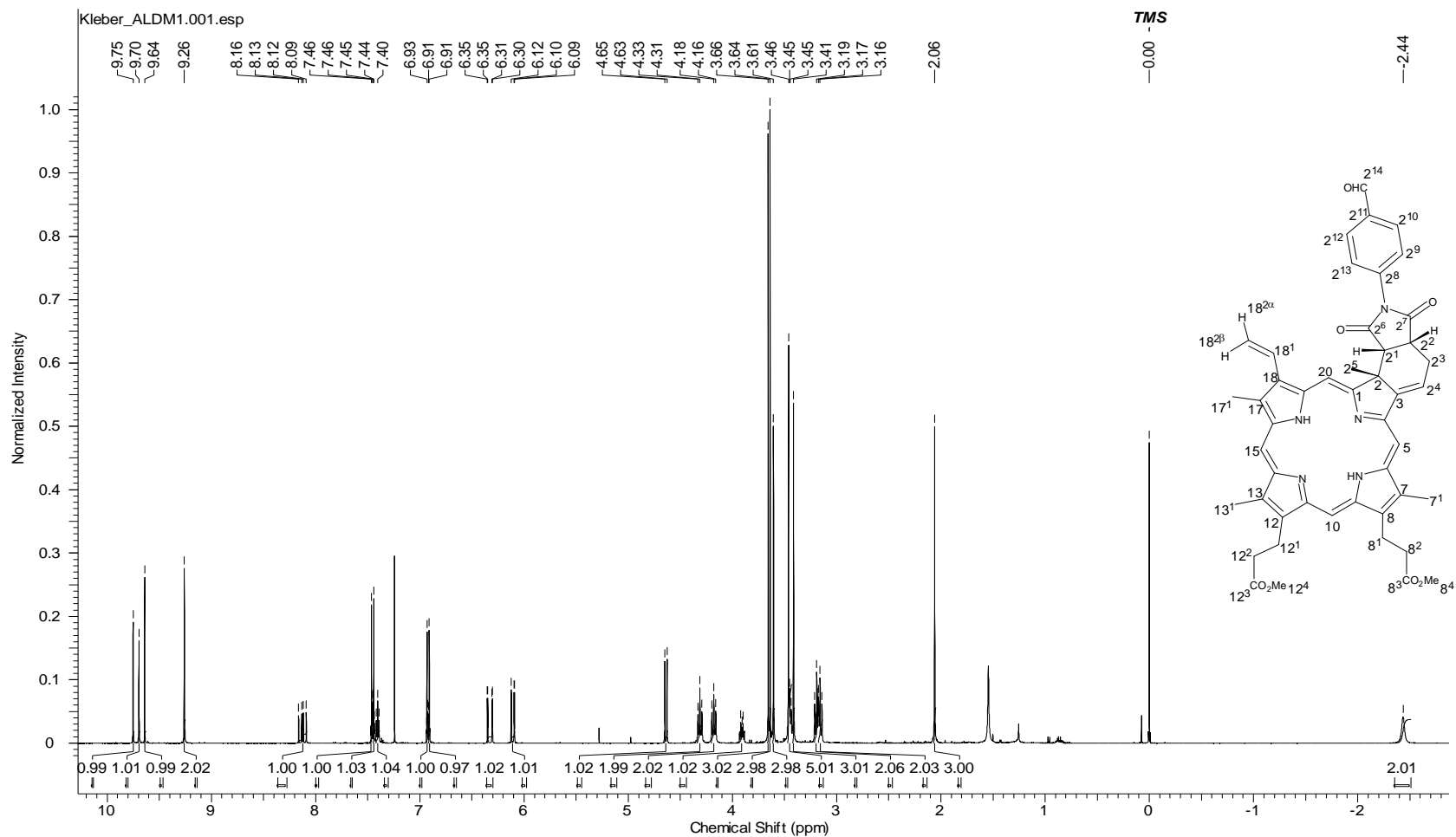


Figura 74. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4b.

File Name	ALDM1			Frequency (MHz)	100.62
Nucleus	13C	Number of Transients	8192	Origin	spect
Owner	root	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
SW(cyclical) (Hz)	24038.46	Solvent	CHLOROFORM-d	Receiver Gain	912.00
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24036.99	Temperature (degree C)	25.017

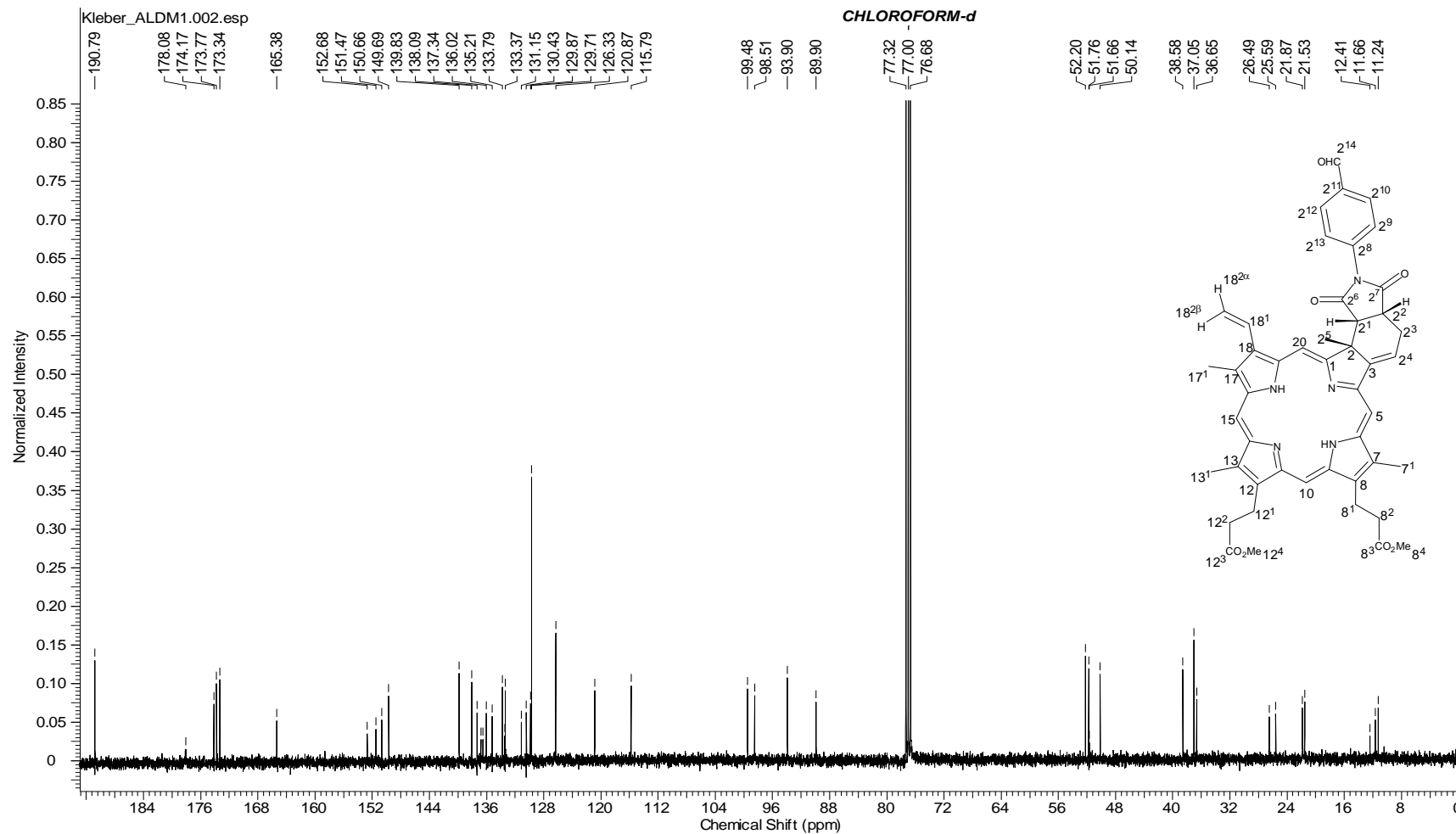


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) – do Composto 4b.

File Name	ALDM1	Frequency (MHz)	100.62
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2048
Owner	root	Origin	spect
SW(cyclical) (Hz)	23437.50	Points Count	32768
Spectrum Type	DEPT135	Pulse Sequence	deptsp135
		Receiver Gain	2050.00
		Solvent	CHLOROFORM-d
		Spectrum Offset (Hz)	10403.8057
		Sweep Width (Hz)	23436.79
		Temperature (degree C)	24.994

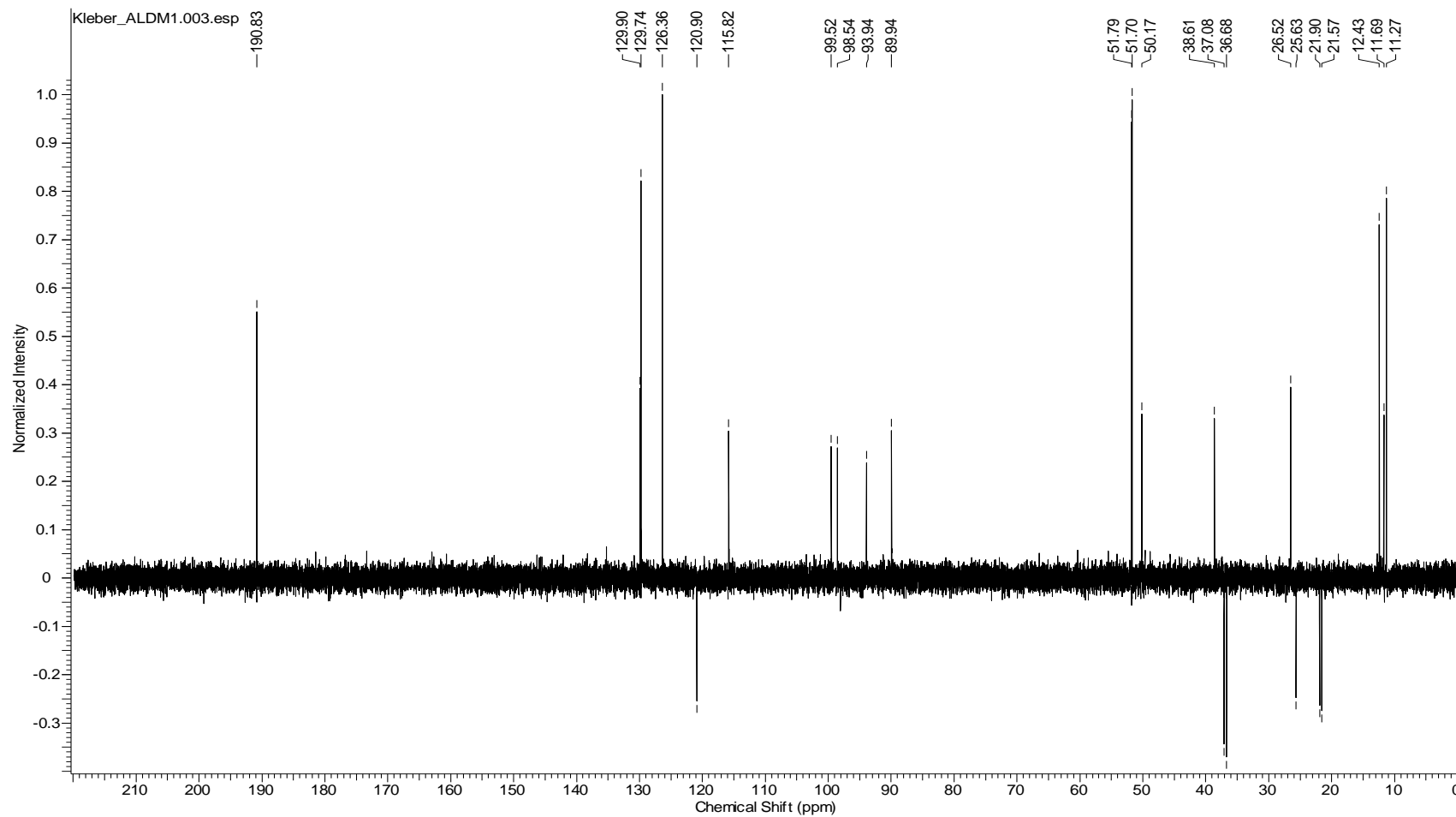


Figura 76. Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) – do Composto 4b.

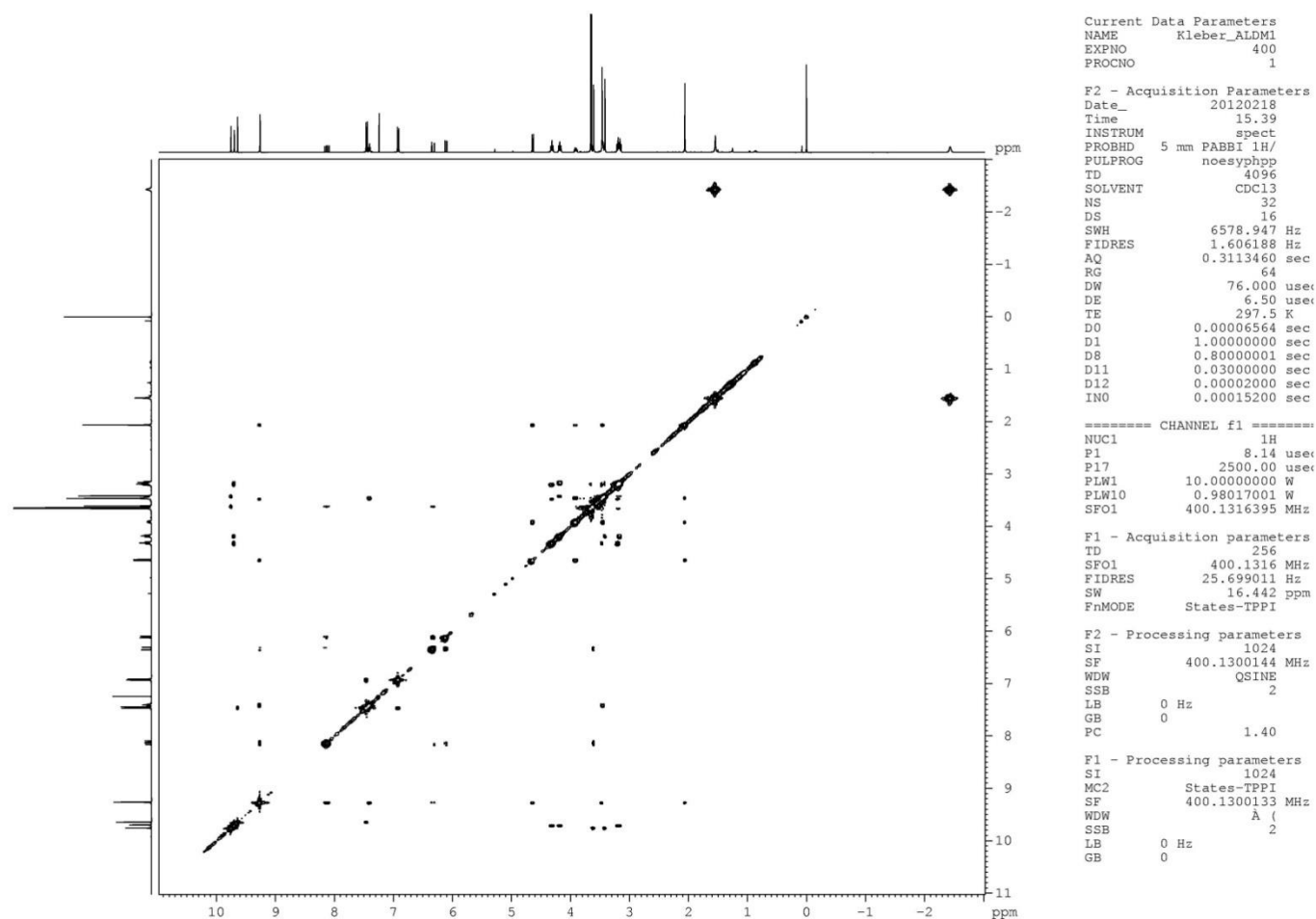


Figura 77. Espectro de RMN de gNOESY- do Composto 4b.

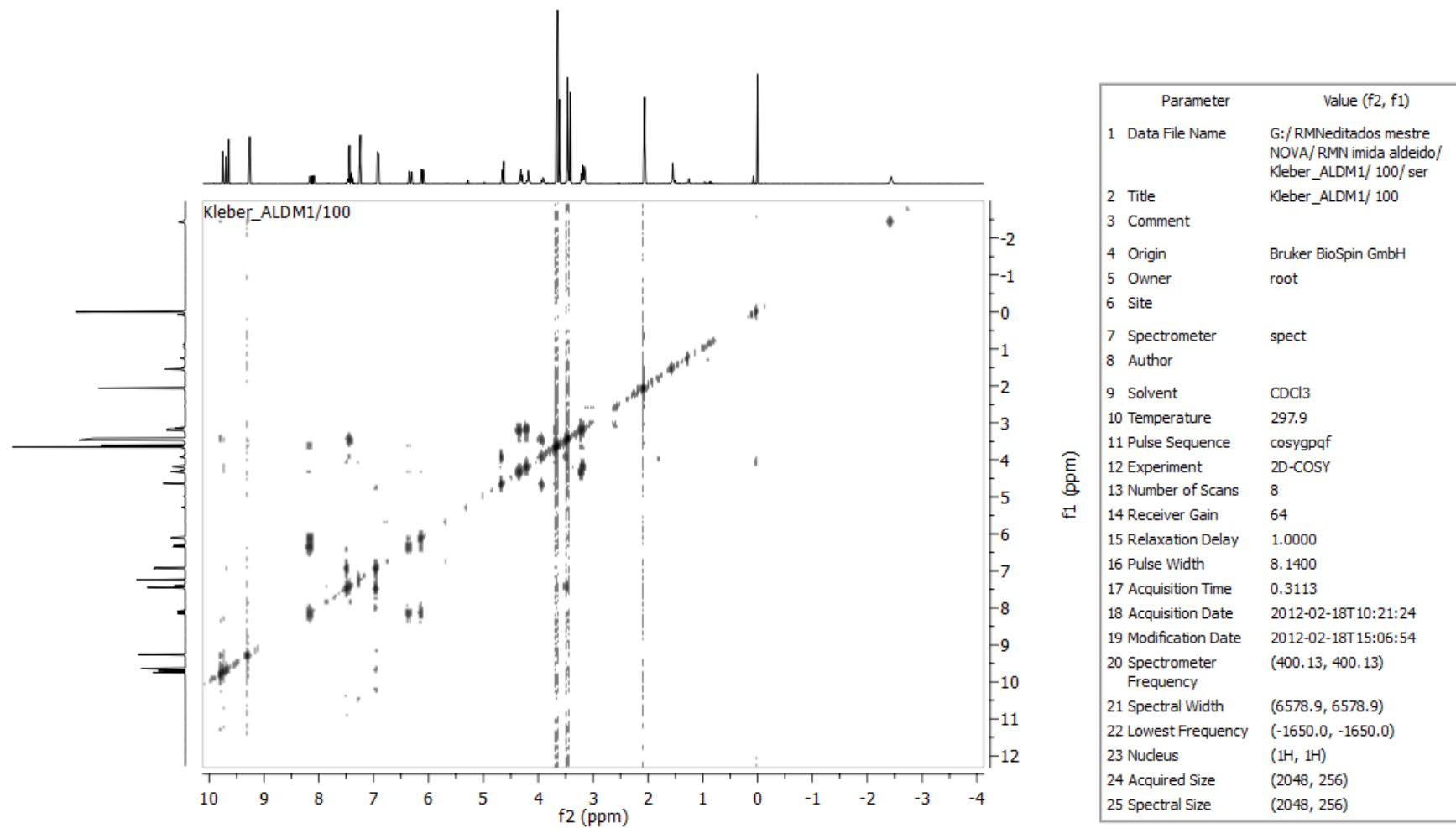


Figura 78. Espectro de RMN de gCOSY– do Composto 4b.

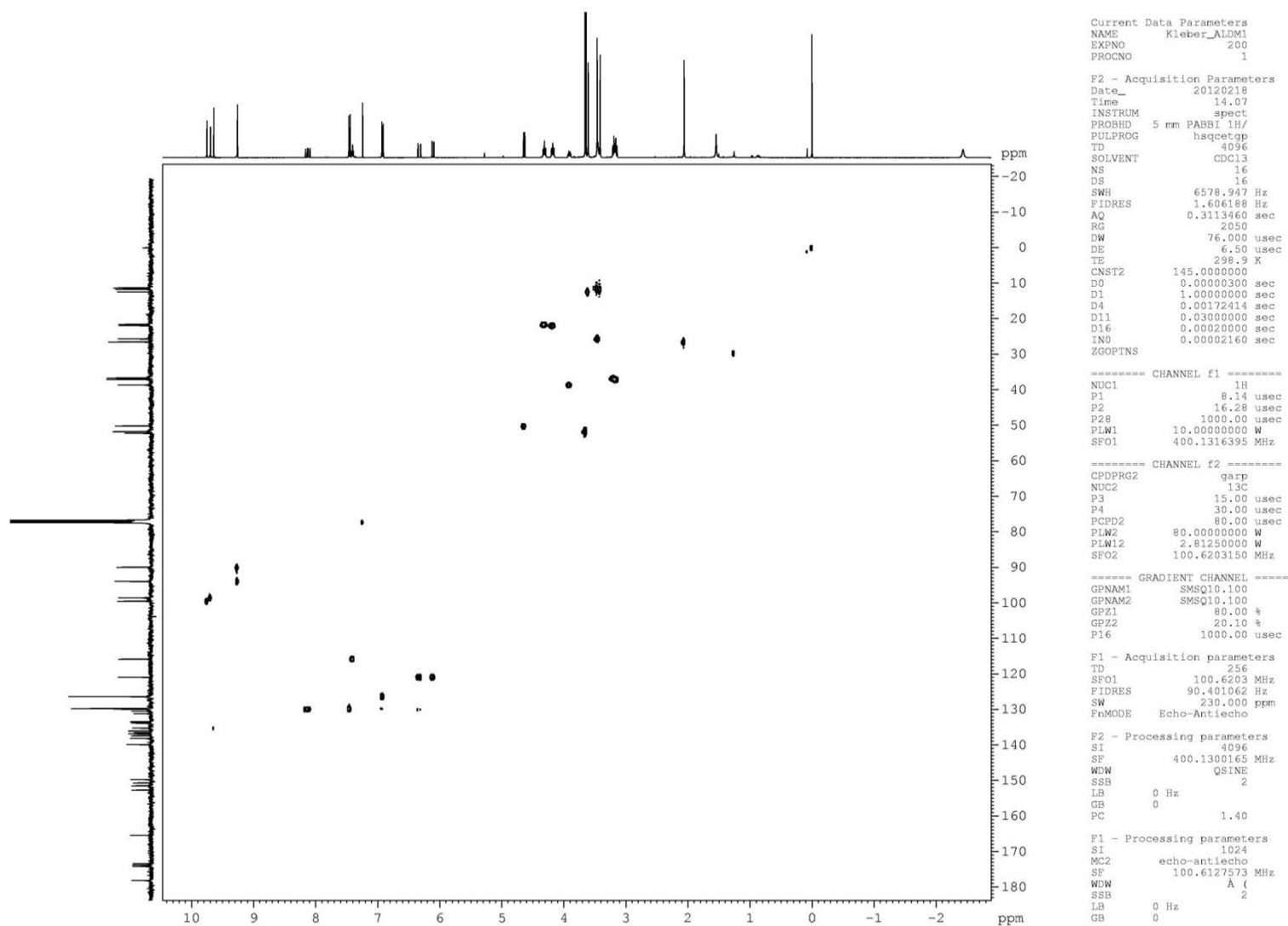


Figura 79. Espectro de RMN de gHSQC – do Composto 4b.

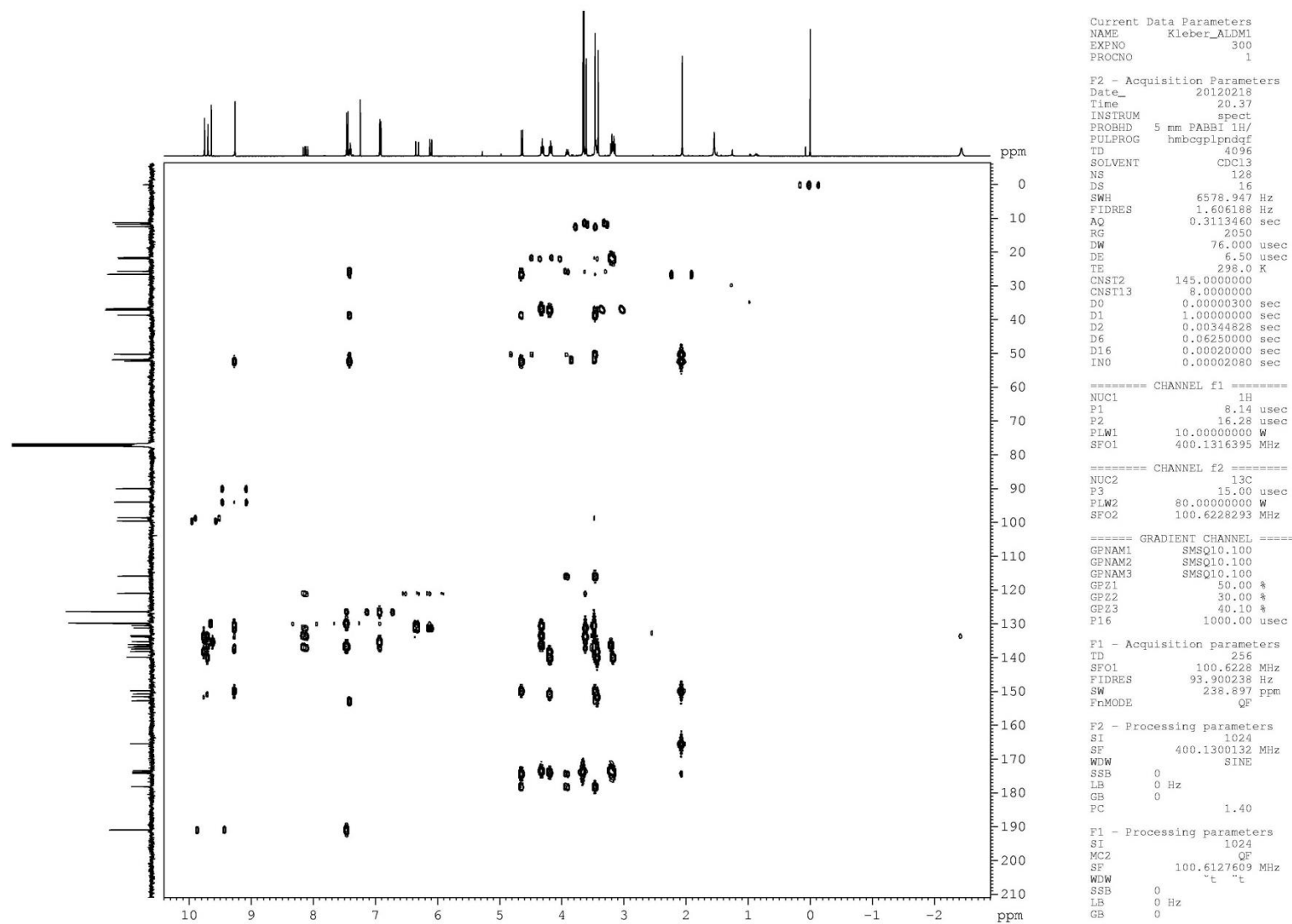


Figura 80. Espectro de RMN de gHMBC – do Composto 4b.

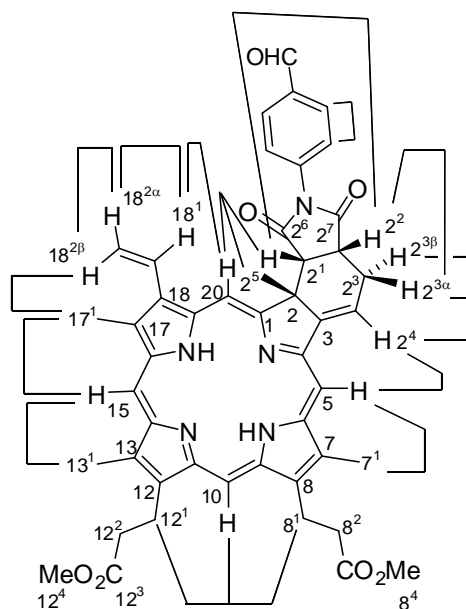
Tabela 8. Dados Espectroscópicos do Composto 4b.

C	$\delta C(\text{ppm})$	$\delta H(\text{ppm})$	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHSQC
1	165,4	–	–	–	–	–	H ₂ ⁵	–
2	52,2	–	–	–	–	–	H ₂ ⁴ , H ₂₀ , H ₂ ⁵ , H ₂ ²	–
2 ¹	50,1	4,64	1H	d	J _{2¹,2²} = 11,8	H ₂ ²	H ₂ ² H ₂ ³ , H ₂ ⁵	H ₂ ¹
2 ²	38,6	3,89–3,93	1H	m	–	H ₂ ¹ , H ₂ ³	H ₂ ¹ , H ₂ ³ , H ₂ ⁴	H ₂ ²
2 ³	25,6	3,44–3,45	2H	m	–	H ₂ ² , H ₂ ⁴	H ₂ ⁴	H ₂ ³
2 ⁴	115,8	7,40	1H	t	J _{2³,2⁴} = 5,4	H ₂ ³	H ₂ ² , H ₂ ³	H ₂ ⁴
2 ⁵	26,5	2,06	3H	s	–	–	H ₂ ¹	H ₂ ⁵
2 ⁶	174,2	–	–	–	–	–	H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ⁵	–
2 ⁷	178,1	–	–	–	–	–	H ₂ ¹ , H ₂ ² , H ₂ ³	–
2 ⁸	136,5	–	–	–	–	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	–
2 ⁹	126,3	6,91–6,93	2H	m	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹³	H ₂ ⁹
2 ¹⁰	129,7	7,44–7,46	2H	m	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁴ , H ₂ ⁹ , H ₂ ¹²	H ₂ ¹⁰
2 ¹¹	135,2	–	–	–	–	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	–
2 ¹²	129,7	7,44–7,46	2H	m	–	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹³	H ₂ ¹⁴ , H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹³	H ₂ ¹²
2 ¹³	126,3	6,93– 6,91	2H	m	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	H ₂ ⁹ , H ₂ ¹²	H ₂ ¹³
2 ¹⁴	190,8	9,64	1H	s	–	–	H ₂ ¹⁰ , H ₂ ¹²	–
3	149,7	–	–	–	–	–	H ₂ ¹ , H ₅ , H ₂ ⁵ , H ₂ ³	–
4	152,7	–	–	–	–	–	H ₂ ⁴	–
5	89,9	9,26	2H	s	–	–	H ₅	H ₅
6	137,3	–	–	–	–	–	H ₅ , H ₇ ¹	–
7	130,4	–	–	–	–	–	H ₅ , H ₇ ¹ , H ₈ ¹	–
7 ¹	11,2	3,46	3H	s	–	–	–	H ₇ ¹
8	136,02	–	–	–	–	–	H ₁₀ , H ₈ ¹ , H ₈ ²	–

8 ¹	21,5	4,31	2H	t	$J_{8^1, 8^2} = 7,7$	H ₈ ²	H ₈ ² , H ₇ ¹	H ₈ ¹
8 ²	36,7	3,18–3,21	2H	m	–	H ₈ ¹	H ₈ ¹ , H ₈ ⁴	H ₈ ²
8 ³	173,3	–	–	–	–	–	H ₈ ¹ , H ₈ ² , H ₈ ⁴	–
8 ⁴	51,8	3,66	3H	s	–	–	–	H ₈ ⁴
9	133,37	–	–	–	–	–	H ₈ ¹	–
10	98,5	9,70	1H	s	–	–	–	H ₁₀
11	150,7	–	–	–	–	–	H ₁₂ ¹ , H ₁₀	–
12	139,8	–	–	–	–	–	H ₁₀ , H ₁₂ ¹ , H ₁₂ ² , H ₁₃ ¹	–
12 ¹	21,9	4,18	2H	t	$J_{12^1, 12^2} = 7,8$	H ₁₂ ²	H ₁₂ ² , H ₁₃ ¹	H ₁₂ ¹
12 ²	37,0	3,14–3,17	2H	m	–	H ₁₂ ¹	H ₁₂ ¹ , H ₁₂ ⁴	H ₁₂ ²
12 ³	173,8	–	–	–	–	–	H ₁₂ ¹ , H ₁₂ ² , H ₁₂ ⁴	–
12 ⁴	51,7	3,66	3H	s	–	–	–	H ₁₂ ⁴
13	138,09	–	–	–	–	–	H ₁₅ , H ₁₂ ¹ , H ₁₃ ¹	–
13 ¹	11,7	3,41	3H	s	–	–	–	H ₁₃ ¹
14	151,5	–	–	–	–	–	H ₁₅ , H ₁₃ ¹	–
15	99,5	9,75	1H	s	–	–	–	H ₁₅
16	133,8	–	–	–	–	–	H ₁₇ ¹	–
17	133,44	–	–	–	–	–	H ₁₅ , H ₁₇ ¹ , H ₁₈ ¹	–
17 ¹	12,4	3,61	3H	s	–	–	–	H ₁₇ ¹
18	131,2	–	–	–	–	–	H ₂₀ , H ₁₇ ¹ , H ₁₈ ¹ , H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ^{2β}	–
18 ¹	129,9	8,11	1H	dd	$J_{18^{2α}, 18^1} = 6,2;$ $J_{18^{2β}, 18^1} = 11,5$	H ₁₈ ^{2α} , H ₁₈ ^{2β}	–	H ₁₈ ¹
18 ^{2α}	120,9	6,11	1H	dd	$J_{18^{2α}, 18^{2β}} = 1,6;$ $J_{18^{2α}, 18^1} = 10,0$	H ₁₈ ¹	–	H ₁₈ ^{2α}
18 ^{2β}	120,9	6,33	1H	dd	$J_{18^{2α}, 18^{2β}} = 1,6;$ $J_{18^{2β}, 18^1} = 16,1$	H ₁₈ ¹	–	H ₁₈ ^{2β}
19	136,8	–	–	–	–	–	H ₁₈ ¹	–

20	93,9	9,26	2H	s	–	–	H ₂₀	H ₂₀
N21	–	–2,44	2H	sl	–	–	–	–
N23	–	–2,44	2H	sl	–	–	–	–

Hidrogênios com correlações de efeito NOE



Hidrogênios de Referência	Hidrogênios com correlações de efeito NOE
H_2^1	H_2^5, H_2^2, H_{20}
H_2^2	H_2^5, H_2^3, H_2^1
H_2^3	H_2^2, H_2^4
H_2^4	H_5, H_2^3
H_2^5	$H_{20}, H_2^1, H_2^2, H_2^3$
H_2^9 e H_2^{13}	H_2^{10} e H_2^{12}
H_2^{10} e H_2^{12}	H_2^9 e H_2^{13}, H_2^{14}
H_2^{14}	H_2^{10} e H_2^{12}
H_7^1	H_5, H_8^1, H_8^2
H_{18}^1	$H_{17}^1, H_{18}^{2\alpha}, H_{18}^{2\beta}, H_{20}$
$H_{18}^{2\alpha}$	$H_{18}^{2\beta}, H_8^1$
$H_{18}^{2\beta}$	$H_{18}^{2\alpha}, H_{18}^1, H_{17}^1$
H_8^1	H_7^1, H_8^2, H_{10}
H_8^2	H_8^1, H_{10}
H_{10}	$H_{12}^1, H_8^1, H_{12}^2, H_8^2$
H_{12}^1	$H_{13}^1, H_{12}^2, H_{10}$
H_{12}^2	H_{12}^1, H_{10}
H_{13}^1	$H_{15}, H_{12}^2, H_{12}^1$
H_{15}	H_{13}^1, H_{17}^1
H_{17}^1	$H_{18}^1, H_{18}^{2\beta}, H_{15}$
H_{20} e H_5	$H_{18}^1, H_2^5, H_2^1, H_2^4, H_7^1$

Date	21 Sep 2012 08:01:20	Date Stamp	21 Sep 2012 08:01:20		
File Name	F:\1B338_Clorina_desp_M2_OHCONH2\1\data\1\1r	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H
Number of Transients	128	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	181.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2990.4939	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	10000.00
				Sweep Width (Hz)	9999.85

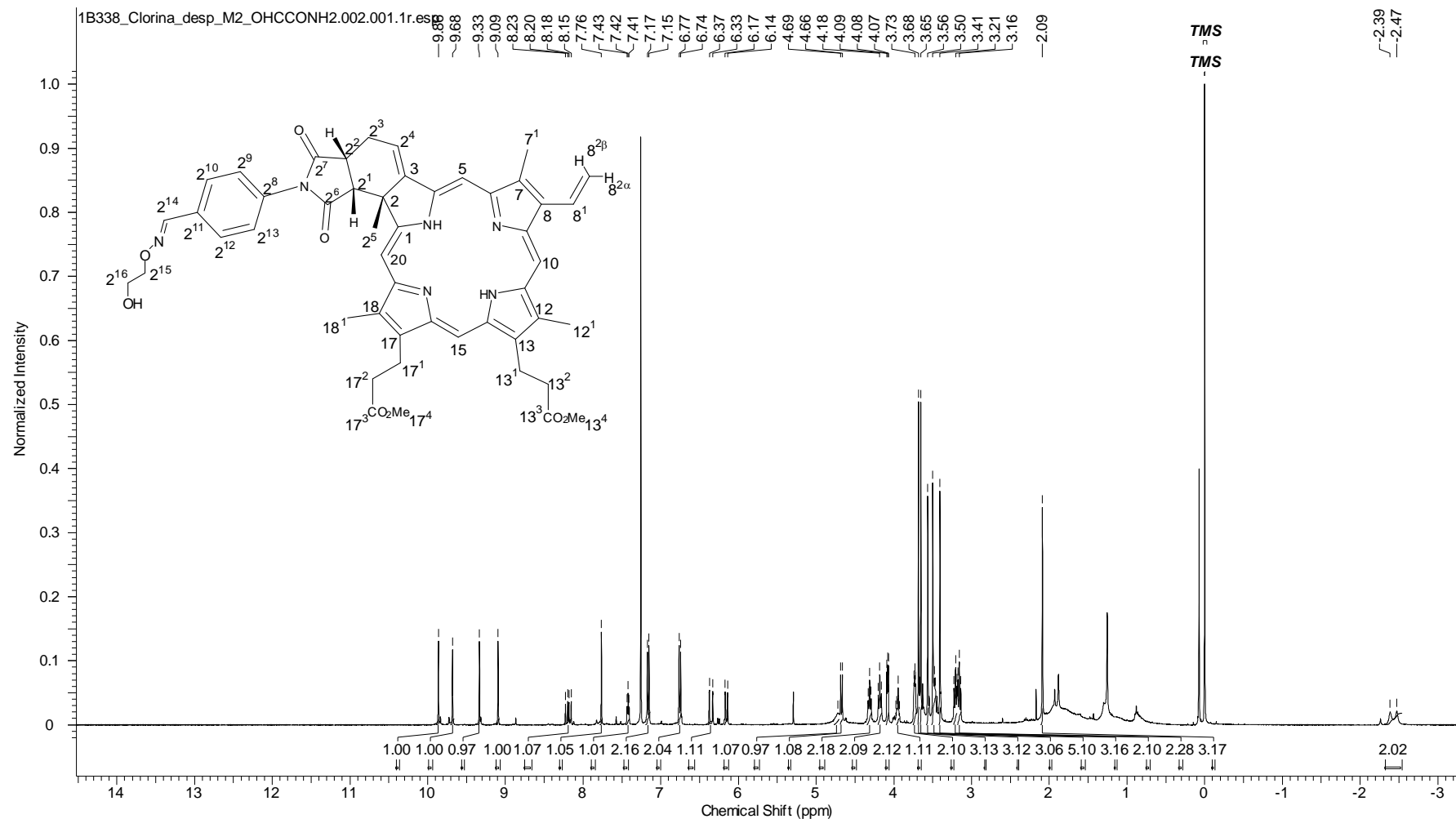


Figura 81. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5a

Date	26 Sep 2012 07:52:48	Date Stamp	26 Sep 2012 07:52:48		
File Name	F:\1B339_Clorina_despM1_OHCCONH2\1\pdata\1\1r	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H
Number of Transients	128	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	181.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2989.8835	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	10000.00
				Sweep Width (Hz)	9999.85

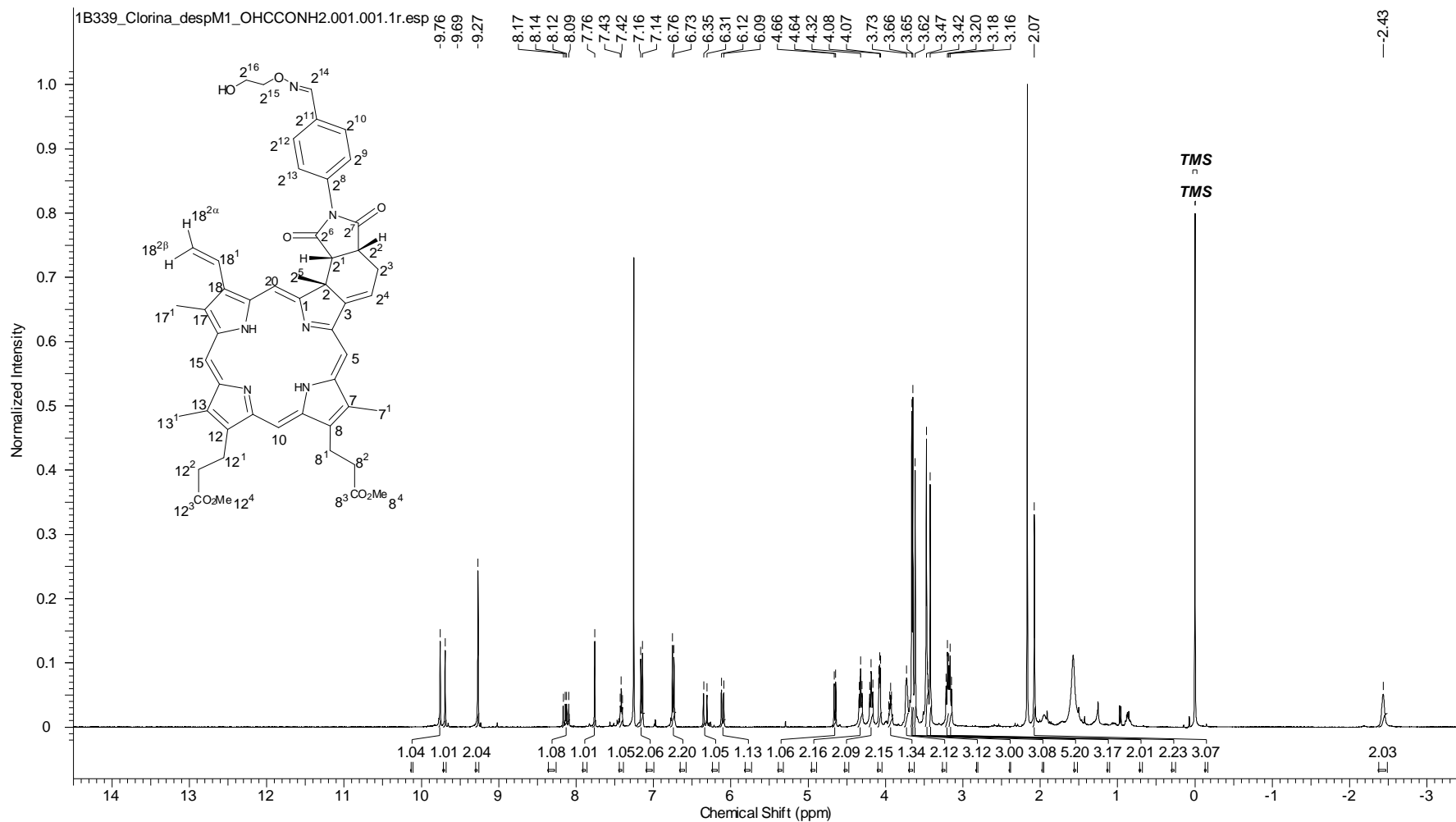


Figura 82. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5b

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

1. a) SIMPLICIO, F. I.; MAIONCHI, F.; HIOKA, N.; “Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos”. *Quim. Nova*, **25**, 5, 801-807, 2002. b) DE OLIVEIRA, K. T.; DE ASSIS, F. F.; RIBEIRO, A. O.; NERI, C. R.; FERNANDES, A. U.; BAPTISTA, M. S.; LOPES, N. P.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y.; “Synthesis of Phthalocyanines-ALA Conjugates: Water-Soluble Compounds with Low Aggregation”. *J. Org. Chem.*, **74**, 7962-7965, 2009. c) CALVETE, M. J. F.; GOMES, A. T. P. C.; MOURA, N.M. M.; “Clorinas em terapia fotodinâmica – Síntese e aplicações”. *Rev. Virtual Quim.*, **1**, (2), 92-103, 2009. d) ALLISON, R. R., SIBATA, C. H.; “Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review”. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **7**, 61-75, 2010. e) WALTER, M. G.; RUDINE, A. B.; WAMSER, C. C.; “Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells”. *J. Porphyrins Phthalocyanines.*, **14**, 759–792, 2010. f) CARVALHO, C. M. B.; ALVES, E.; COSTA, L.; TOMÉ, J. P. C.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; CUNHA, A.; ALMEIDA, A.; LIN, Z.; ROCHA, J.; “Functional Cationic Nanomagnet - Porphyrin Hybrids for the Photoinactivation of Microorganisms”. *ACS Nano*, **12**, 7133-7140, 2010. g) FIGUEIRA, A. C. B.; DE OLIVEIRA, K. T.; SERRA, O. A.; “New porphyrins tailored as biodiesel fluorescent markers”. *Dyes and Pigments*, **91**, 383-388, 2011. h) BERNALA, C.; RODRIGUES, J. A. O.; GUIMARÃES, A. P. P.; RIBEIRO, A. O.; DE OLIVEIRA, K. T.; IMASATO, H.; PERUSSIA, J. R.; “Selective Photoinactivation of *C. albicans* and *C. dubliniensis* with Hypericin”. *Laser Physics*, **21**, 1, 245-249, 2011. i) NAGATA MD, J.Y.; HIOKA, N.; KIMURA, E.; BATISTELA, V.R.; TERADA, R. S. S.; GRACIANO, A. X.; BAESSO, M. L. ; HAYACIBARA, M. F.; “Antibacterial photodynamic therapy for dental caries: Evaluation of the photosensitizers used and light source properties”. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **9**, 122-131, 2012. j) TUMOLO, T.; LANFER-MARQUEZ, M. U.; “Copper chlorophyllin: A food colorant with bioactive properties?”. *Food Research International*, **46**, 451–459, 2012. l) CALZAVARA-PINTON, P.; ROSSI, M. T.; SALA, R.; VENTURINI, M.; “Photodynamic Antifungal Chemotherapy”. *Photochemistry and Photobiology*, **88**, 512–522, 2012. m) MIKATA, Y.; SHIBATA, M.; BABA, Y.; KAKUCHI, T.; NAKAI, M.; YANO, S.; “Synthesis and photodynamic properties of maltohexaose-conjugated porphyrins”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **16**, 1–9, 2012. n) KING, A.; “Making light work”. *Chemistryworld* , **09**, n. 04, 52-55, 2012.
2. BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L.; *Biochemistry*, Fifth Edition.
3. NELSON, D. L.; COX, M. M.; *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fourth Edition.
4. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1hho&bionumber=1> acessado em agosto de 2012.
5. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=2WSF&opt=3> acessado em agosto de 2012.
6. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1N2Z&bionumber=1> acessado em agosto de 2012.
7. STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D.; “Porphyrin-based Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy”. *Tetrahedron* , **54**, 4151-4202, 1998.

8. CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J.; *Advanced Organic Chemistry*, Parte A, 5ª ed., Springer, **2007**.
9. MOSS, G.P.; "Nomenclature Of Tetrapyrroles". *Pure & Appl. Chem.*, **59**, 6, 779-832, 1987.
10. GOUTERMAN, M. *The Porphyrins*, **1978**, eds. Dolphin, D.; Academic Press, New York, USA.
11. DOLPHIN, D.; "1993 Syntex Award Lecture. Photomedicine and photodynamic therapy". *Can. J. Chem.*, **72**, 1005, 1994.
12. KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R.; *In The Porphyrin Handbook-Physicochemical Characterization*, Eds. Academic Press; Vol. **7**, 2000.
13. BONNETT, R.; "Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy". *Chem. Soc. Rev.*, **24**, 19-33, 1995.
14. MILGROM, L.R. *The colours of life*, **1997**; Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
15. M. G. VICENTE, "Reactivity and Funcionalization of β -Substituted Porphyrins and Chlorins" em "The Porphyrin Handbook - Synthesis and Organic Chemistry", editado por K. M. Kadish, K. M. Smith e R. Guillard, Academic Press, San Diego, **1**, 2000.
16. JOSEFSEN, L. B.; BOYLE, R. W.; "Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers". *Metal-Based Drugs*, **ID 276109**, 1-24 , 2008.
17. SCHEER, H.; KATZ, J.J.; "Porphyrins and Metalloporphyrins", editado por K. M. Smith, Elsevier, Amsterdam, **1975**.
18. MILANESIO, E. M.; GERALDO, M.; OTERO, L. A.; SERENO, L.; SILBER, J. J.; DURANTINI, E. N.; "Synthesis and photophysical properties of ZN(II) porphyrin-C₆₀ dyad with potential use in solar cells". *J. Phys. Org. Chem.*; **15**, 844–851, 2002.
19. METH-COHN, O., ASHTON, M.; "Regioselective electrophilic formylation: 3-substituted thiophenes as a case study". *Tetrahedron Letters*, **41**, 2749–2752, 2000.
20. PRASATH, R.; BUTCHER, R. J.; BHAVANA, P.; "Nitrothienylporphyrins: Synthesis, crystal structure and, the effect of position and number of nitro groups on the spectral and electrochemical properties". *Spectrochimica Acta Part A*, **87**, 258-264, 2012,.
21. CHUMAKOV, D. E.; KHOROSHUTIN, A. V.; ANISIMOV, A. V.; KOBRAKOV, K. I.; "Bromination of porphyrins". *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**, 3, 259-283, 2009.
22. ZHU, Y.; SILVERMAN, R. B.; "Electronic Effects of Peripheral Substituents at Porphyrin Meso Positions". *J. Org. Chem.*, **72**, 233-239, 2007.

23. ROTHEMUND, P.; "A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin". *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 625-627, 1936.
24. a) LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P.C.; MARGUERETTZ, A. M.; "Rothemund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions". *J. Org. Chem.*; **52**, 827-836, 1987. b) GONSALVES, A. M. R.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PERENA, M. M.; "Some New Aspects Related to the Synthesis of *meso*-Substituted Porphyrins". *J. Heterocyclic Chem*, **28**, 635-640, 1991.
25. ADLER, A. D.; LONGO, F. R.; FINARELLI, J.D.; "A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine". *J. Org. Chem.*, **32**, 476-476, 1967.
26. CAVALEIRO, J. A. S.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C.; "Cycloaddition reactions of porphyrins". *Arkivoc*, **14**, 107-130, 2003.
27. TOMÉ, A. C.; LACERDA, P. S. S.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; "Meso-Arylporphyrins as dienophiles in Diels–Alder reactions: a novel approach to the synthesis of chlorins, bacteriochlorins and naphthoporphyrins". *Chem. Commun.*; 1199-1200, 1997.
28. SILVA, A. M. G.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J.A. S.; "Meso-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition Reactions". *Chem. Commun.*, 1767–1768, 1999.
29. PANDEY, R. K., ZHENG, G. *The porphyrin Handbook – Applications: Past, Present and Future*, Ed. Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Academic Press, **6**, 2000.
30. SERRA, A. C.; GONSALVES, A. M. d'A. R.; "Controlled porphyrinogen oxidation for the selective synthesis of meso-tetraarylchlorins" *Tetrahedron Letters*, **51**, 4192–4194, 2010.
31. JUZENIENE, A. ; MOAN, J.; "The history of PDT in Norway Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT". *Photodiag. Photodyn. Ther.*; **4**, 3-11, 2007.
32. GALEZOWSKI, M.; GRYKO, D. T.; "Recent Advances in the Synthesis of Hydroporphyrins". *Curr. Org. Chem.*; **11**, (15), 1310-1338, 2007.
33. STRACHAN, J-P.; O'SHEA, D. F.; BALASUBRAMANIAN, T.; LINDSEY, J. S.; "Rational Synthesis of Meso-Substituted Chlorin Building Blocks" *J. Org. Chem.*; **65**, 3160-3172, 2000.
34. a) MACHADO, A. E. DA H.; "Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas". *Química nova*, **23**, (2), 237-243, 2000. b) BILOLO, R.; JORI, G.; SONCIN, M.; PRATESI, R.; VANNI, U.; RIHTER, B.; KENNEY, M. E.; RODGERS, M. A. J.; "Photodynamic therapy of B16 pigmented melanoma with

- liposome-delivered Si(IV)-naphthalocyanine". *Photochemistry and Photobiology*; **59**, (3), 362-365, 1994.
35. STOCKERT, J.C.; CAÑETE, M.; JUARRANZ, A.; VILLANUEVA, A.; HOROBIN, R.W.; BORRELL, J.I.; TEIXIDÓ, J.; NONELL, S.; "Porphycenes: Facts and Prospects in Photodynamic Therapy of Cancer". *Curr. Med. Chem.*; **14**, (9), 997-1026, 2007.
36. SERGEEVA, N.; SHAKER, Y. M.; FINNIGAN, E. M.; MCCABE, T.; SENGE, M. O.; "Synthesis of hydroporphyrins based on comparative studies of palladium-catalyzed and non-catalyzed approaches". *Tetrahedron*; **63**, 12454-12464, 2007.
37. WOODWARD, R. B.; AYER, W. A.; BEATON, J. M.; BICKELHAUPT, F.; BONNETT, R.; BUCHSCHACHER, P.; CLOSS, G. L.; DUTLER, H.; HANNAH, J.; HAUCK, F. P.; ITÔ, S.; LANGEMANN, A.; LE GOFF, E.; LEIMGRUBER, W.; LWOWSKI, W.; SAUER, J.; VALENTA, Z.; VOLZ H.; "The total synthesis of chlorophyll". *J. Am. Chem. Soc.*; **82**, 3800-3802, 1960.
38. FLEMING, I.; "Absolute Configuration and the Structure of Chlorophyll". *Nature*; **216**, 151-152, 1967.
39. WOODWARD, R. B.; AYER, W. A.; BEATON, J. M.; BICKELHAUPT F.; BONNETT, R.; BUCHSCHACHER, P.; CLOSS, G. L.; DUTLER, H.; HANNAH, J.; HAUCK, F. P.; ITÔ, S.; LANGEMANN, A.; LE GOFF, E.; LEIMGRUBER, W.; LWOWSKI, W.; SAUER, J.; VALENTA, Z.; VOLZ, H.; "The total synthesis of chlorophyll a". *Tetrahedron*, **46**, 7599-7659, 1990.
40. WHITLOCK JR., H. W.; HANAUER, R.; OESTER, M. Y.; BOWER, B. K.; "Diimide Reduction of Porphyrins". *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7485-4789, 1969.
41. BRUCKNER, C.; DOLPHIN, D.; "2,3-*vic*-Dihydroxy-*meso*-tetraphenylchlorins from the Osmium Tetroxide Oxidation of *meso*-Tetraphenylporphyrin". *Tetrahedron Letters*, **36**, 3295-3298, 1995.
42. CAVALEIRO, J. A. S.; NEVES, M. G. P. M.; TOMÉ, A. C.; SILVA, A. M. S.; FAUSTINO, M. A. F.; LACERDA, P. S.; SILVA, A. M. G.; "Porphyrin Derivatives: Synthesis and Potential Applications". *J. Heterocycl. Chem.*; **37**, 527-534, 2000.
43. SILVA, A. M. G.; TOME, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; KAPPE, C. O.; "Porphyrins in Diels–Alder reactions. Improvements on the synthesis of barrelene-fused chlorins using microwave irradiation". *Tetrahedron Letters*, **46**, 4723–4726, 2005.
44. DE OLIVEIRA, K. T.; SILVA, A. M. S.; TOMÉ, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S.; NÉRI, C. R.; GARCIA, V. S.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y.; CAVALEIRO, J. A. S.; "Synthesis of new amphiphilic chlorin derivatives from protoporphyrin-IX dimethyl ester". *Tetrahedron*; **64**, 8709-8715, 2008.
45. UCHOA, A. F.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAPTISTA, M. S.; BORTOLUZZI, A. J.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A.; "Chlorin Photosensitizers Sterically Designed To Prevent Self-Aggregation". *J. Org. Chem.*; **76**, 8824–8832, 2011.

46. PAVLOV, V. Y.; "Modern Aspects of the Chemistry of Protoporphyrin IX". *Russ. J. Org. Chem.*, **43**, (1), 9-36, 2007.
47. KRAMMER, B.; ÜBERRIEGLER, K.; "In-vitro investigation of ALA-induced protoporphyrin IX". *J. Photochemistry and Photobiology B: Biology*; **36**, 121-126, 1996.
48. FUCHS, J.; WEBER, S.; KAUFMANN, R.; "Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5- minolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy". *Free Radical Biology and Medicine*; **28**, 537-548, 2000..
49. CASAS, A.; BATLLE A.; "Photodynamic therapy in Argentina". *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **3**, 205-213, 2006.
50. VUKOVICH, R.; LEVINSON, B.; DRUMMOND, G.S.; CAROSELLI, R.; ANTCZAK, K.G.; BOUCHER, C.; MORTIMER, R.; LEVIN, D.; COOKE, K.A.; US Patent Appl. Publ. no. 20040210048, 2004.
51. COX, G. S.; WHITTEN, D. G.; "Mechanisms for the Photooxidation of Protoporphyrin IX in Solution". *J. Am. Chem. Soc.*; **104**, 516-521, 1982.
52. COX, G. S.; BOBILLIER, C.; WHITTEN, D. G.; "Photooxidation and singlet oxygen sensitization by protoporphyrin ix and its photooxidation products". *Photochemistry and Photobiology*; **36**, (4), 401-407, 1982.
53. SILVA, A. M. G.; DE OLIVEIRA, K. T.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; TOMÉ, A. C. SILVA, A. M. S. CAVALEIRO, J. A. S.; BRANDÃO, P.; FELIX, V.; "Chemical Transformations of Mono- and Bis(buta-1,3-dien-1-yl)porphyrins: A New Synthetic Approach to Mono- and Dibenzoporphyrins". *Eur. J. Org. Chem.*; v. **2008**, 704-712, 2008.
54. HUANG, Z.; "A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy". *Technol Cancer Res Treat*; **4**, (3), 283-293, 2005.
55. NYMAN, E. S.; HYNINEN, P. H. ; "Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy". *Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **73**, 1-28, 2004.
56. CALZAVARA-PINTON, P. G.; VENTURINI, M.; SALA, R.; "Photodynamic therapy: update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology". *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*; **21**, 293-302, 2007.
57. SPIKES, J. D.; BOMMER, J. C.; "Photosensitizing properties of mono-L-aspartyl chlorine e6: a candidate sensitizer for Photodynamic therapy of tumors". *Photochemistry and Photobiology B: Biology*; **2**, 135-143, 1993.
58. RAAB, O.; "Über die Wirkung, fluorescirender Stoffe auf infusorien". *Z. Biol.*; **39**, 524-546, 1900.

59. JESIONEK, A.; TAPPEINER, V.; "Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen". *Ark. Klin. Med.*; **82**, 223-226, 1905.
60. a) POLICART, A.; "Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examines a la lumiere de Wood". *Hebd C. R. Soc. Biol.*; **91**, 1422-1424, 1924. b) LAURENS, H. *The Physiological Effects of Radiation Energy* Tudor Press, New York, **1933**.
61. PASZKO, E.; EHRHARDT, C.; SENGE, M. O.; KELLEHER, D. P.; REYNOLDS, J. V.; "Nanodrug applications in photodynamic therapy". *Photodiagn. Photodyn. Ther.*; **8**, 14-29, 2011.
62. BONNET, R.; MARTINEZ, G. ; "Photobleaching of sensitizer used in photodynamic therapy". *Tetrahedron Letters*, **57**, 9513-9547, 2001.
63. ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P.; PANDEY, R. K.; "The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy". *Chem. Soc. Rev.*; **40**, 340-362, 2011.
64. DETTY, M. R.; GIBSON, S. L.; WAGNER, S. J.; "Current Clinical and Preclinical Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy". *J. Med. Chem.*; **47**, 3897-3915, 2004.
65. ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, H.; "Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **96**, 1-8, 2009.
66. CHATTERJEE, D. K.; FONG, L. S.; ZHANG, Y.; "Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm". *Advanced Drug Delivery Reviews*; **60**, 1627-1637, 2008.
67. SONGCA S. P.; MBATHA B.; "Solubilization of meso-Tetraphenylporphyrin Photosensitizers by Substitution with Fluorine and with 2,3-Dihydroxy-1-propyloxy Groups". *J. Pharm Pharmacol.*; **52**, 1361-1367, 2000.
68. GROSSWEINER, L. I.; PATEL, A. S.; GROSSWEINER, J. B.; "Type I And Type II Mechanisms in the Photosensitized Lysis of Phosphatidylcholine Liposomes By Hematoporphyrin". *Photochem. Photobio.*; **36**, 159-167, 1982.
69. PELEGRINO, A. C.; SIMIONI, A. R.; ASSIS, M. D.; TEDESCO, A. C.; "Photophysical properties of crowned porphyrins". *Photochemistry and Photobiology*; **81**, 771-776, 2005.
70. DE ROSA, M. C.; CRUTCHLEY, R. J.; "Photosensitized singlet oxygen and its applications". *Coordination Chemistry Reviews*, v. **233-234**, 351-371, 2002.
71. BOYLE, R. W.; DOLPHIN, D.; "Structure and Biodistribution Relationships of Photodynamic Sensitizers". *Photochem. Photobiol.*; **64**, 469-485, 1996.

72. GUY, J.; CARON, K.; DUFRESNE, S.; MICHNICK, S. W.; SKENE, W. G.; KEILLOR, J. W.; "Convergent Preparation and Photophysical Characterization of Dimaleimide Dansyl Fluorogens: Elucidation of the Maleimide Fluorescence Quenching Mechanism". *J. Am. Chem.Soc.*; **129**, 11969-1977, 2007.
73. KOMAGOE, K.; TAMAGAKE, K.; KATSU, T.; "The Influence of Aggregation of Porphyrins on the Efficiency of Photogeneration of Hydrogen Peroxide in Aqueous Solution". *Chem. Pharm. Bull.*; **54**, (7), 1004—1009, 2006.
74. JACKSON, A. H.; RAO, K. R. N.; WILKINS, M.; "Synthetic and biosynthetic studies of porphyrins. Part 11. The synthesis of meso oxygenated protoporphyrins" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 307-312, 1987 .
75. BRIGGS, R. J.; KLOSIN, J.; WHITEKER, G.T.; "Synthesis of Biologically Active Amines via Rhodium–Bisphosphite-Catalyzed Hydroaminomethylation"; *Org. Lett.*, **7**, (22), 4795-4798, 2005.
76. CONSTANTINO, M. G., *Química Orgânica; Curso Básico Universitário*, vol. 3, LTC Editora, **2005**.
77. ALLEVI, M.; BONIZZONI, M.; FABBRIZZI, L.; "Homo- and Hetero-Dinuclear Anion Complexes". *Chem eur J.*; **13**, 3787-3795, 2007.
78. LINDSEY, J.; PRATHAPAN, S.; JOHNSON, T. E.; WAGNER, R. W.; "Porphyrin Building Blocks for Modular Construction of Bioorganic Model Systems" *Tetrahedron*; **50**, (30), 8941-8968, 1994.
- 79 a)XU G.Z.; DONG J.H AND QIU K.Y.; "Photopolymerization of N-Substituted Phenyl MaleimideInitiated with N,N-dimethyl-4-toluidine" *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **35**, 643–650, 1997. b) MANECKE, V. G.; KLAWITTER, J.; "Zur ynthese von Makromolekullen aus Nitronen durch 1,3-dipolare cycloaddition". *Die Makromolekulare chemie*, **142**, 253-257, 1971.
80. a) WALLACE, D.M. ; LEUNG, S. H.; SENGE, M. O.; SMITH, K. M.; "Rational tetraarylporphyrin syntheses: tetraarylporphyrins from the MacDonald Route". *J. Org. Chem.*; **58**, 1245-1251, 1993. b) KARINI, B.; SERADJ, H.; TABAEI, M. H.; "N-Bromosuccinimide(NBS), an efficient reagent for the conversion of 1,3-oxathiolanes to carbonyl compounds". *Synlett*, **12**, 1798-1800, 2000.
81. a) IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; SHATERIAN, H. R.; "Catalytic and chemoselective deprotection of S,S- andS,O-acetals and ketals in the presence of their O,O-analogs with electrophilic halogens under neutral conditions". *Tetrahedron Letters*; **44** , 4769–4773, 2003. b) SHATERIAN, H. R.; HADADZADEH, H. "Efficient Chemoselective Mild Deprotection of S,Sand S,O-Acetals and Ketals with Electrophilic Halogens". *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**,1059–1071, 2006.
82. KAMAL, A.; REDDY, P. S. M. M.; REDDY, D. R.; "An efficient catalytic deprotection of thioacetals employing bismuth triflate: synthesis of pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepines". *Tetrahedron Letters*; **44**; 2857-2860, 2003.

83. RAO, C. S.; CHANDRASEKHARAM, M.; ILA, H.; JUNJAPPA, H.; "Deprotection of Thioacetals and 1,3-Dithianes with Dimethylsulphoxide". *Tetrahedron Letters*, **33**, (52), 8163-8164, 1992.
84. WU, Y.; SHEN, X.; HUANG, J.; TANG, C.; LIU, H.; HU, Q.; "Preferential hydrolysis of benzylic/allylic dithianes and dithiolanes using *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) in DMSO containing traces of water". *Tetrahedron Letters*; **43**, 6443-6445, 2002.
85. GUPTA, N.; KAD, G. L.; SINGH, J.; "Acidic ionic liquid [bmim]HSO₄: An efficient catalyst for acetalization and thioacetalization of carbonyl compounds and their subsequent deprotection". *Catalysis Communications*; **8**, 1323-1328, 2007.
86. BARHATE, N. B.; SHINDE, P. D.; MAHAJAN, V. A.; WAKHARKAR, R. D.; "A convenient oxidative demasking of 1,3-dithiolanes and dithianes to carbonyl compounds with TBHP". *Tetrahedron Letters*; **42**, 6031-6033, 2002.
87. BRUNNER, H.; SCHONHERR, M.; ZABEL, M.; "Enantioselective catalysis. Part 142: Carbohydrate-derived oxime ethers from functionalised aldehydes and *O*- α -D-glucopyranosylhydroxylamine-new C=N ligands stable towards hydrolysis". *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2671-2675, 2001.
88. a) INOMATA, T.; EGUCHI, H.; FUNAHASHI, Y.; OZAWA, T.; MASUDA, H.; "Adsorption Behavior of Microbes on a QCM Chip Modified with an Artificial Siderophore-Fe³⁺ Complex". *Langmuir*, **28**, 1611-1617, 2012. b) WEY, S.; AUGUSTYNIAK, M. E.; COCHRAN, E. D.; ELLIS, J. L.; FANG, X.; GARVEY, D. S.; JANERO, D. R.; LETTS, L. G.; MARTINO, A. M.; MELIM, T. L.; MURTY, M. G.; RICHARDSON, S. K.; SCHROEDER, J. D.; SELIG, W. M.; TROCHA, A. M.; WEXLER, R. S.; YOUNG, D. V.; ZEMTSEVA, I. S.; ZIFCAK, B. M.; "Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indomethacin Derivatives as Cyclooxygenase-2 Inhibiting Nitric Oxide Donors". *J. Med. Chem.*; **50**, 6367-6382, 2007. c) DHANAK, D.; REESE, C. B.; ROMANA, S.; ZAPPIA, G.; "A Synthesis of Pyrrole Derivatives from *O*-(2-Hydroxyethyl)-ketoximes" *J. Chem. Soc., chem. Commun.*; 903-904, 1986
89. BRUNNER, H.; SCHÖNHERR, M.; ZABEL, M.; "Enantioselective catalysis. Part 148: Carbohydrate-derived oxime ethers stable towards hydrolysis-syntheses of ligands and complexes and a study of their catalytic properties". *Tetrahedron: Asymmetry*; **14**, 1115-1122, 2003.
90. MACK, J.; KOBAYASHI, N.; "Low Symmetry Phthalocyanines and Their Analogues" *Chem. Rev.* **111**, 281-321, 2011.
91. a) KANO, K.; K., F.; WAKAMI, H.; NISHIYABU, R.; PASTERNAK, R. F.; "Factors Influencing Self-Aggregation Tendencies of Cationic Porphyrins in Aqueous Solution" *J. Am. Chem. Soc.*; **122**, 7494-7503, 2000. b) FONG, F. K.; KOESTER, V. J.; "Bonding interactions in anhydrous and hydrated chlorophyll a" *J. Am. Chem. Soc.*; **97**, 6888-6890, 1975.

92. a) ROSSI, L. M.; SILVA, P. R.; VONO, L. L.; FERNANDES, A. U.; TADA, D. B.; BAPTISTA, M. S.; "Protoporphyrin IX Nanoparticle Carrier: Preparation, Optical Properties, and Singlet Oxygen Generation". *Langmuir*, **24**, 12534-12538, 2008. b) BARKIGIA, K. M.; RENNER, M. W.; SENGE, M. O.; FAJER, J.; "Interplay of Axial Ligation, Hydrogen Bonding, Self-Assembly, and Conformational Landscapes in High-Spin Ni(II) Porphyrins". *J. Phys.Chem. B*; **108**, 2173-2180, 2004 . c) SHI, X. X.; BARKIGIA, K. M.; FAJER, J.; DRAIN, C. M.; "Design and Synthesis of Porphyrins Bearing Rigid Hydrogen Bonding Motifs: Highly Versatile Building Blocks for Self-Assembly of Polymers and Discrete Arrays". *J. Org. Chem.*; **66**, 6513-6522, 2001.
93. QUEIROZ JÚNIOR, L. H. K.; GIRAUDEAU, P ; SANTOS, F. A. B.; DE OLIVEIRA, K. T.; FERREIRA, A. G.; "Real-time mechanistic monitoring of an acetal hydrolysis using ultrafast 2D NMR". *Magnetic Resonance in Chemistry*; **50**, 496-501, 2012.